

# Istraživanje strukturnih značajki, bioloških meta i ADMET svojstava retinoida

---

**Delač, Melita**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:090306>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Melita Delač**

**Istraživanje strukturnih značajki, bioloških meta i  
ADMET svojstava retinoida**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Medicinal Chemistry Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Milene Jadrijević-Mladar Takač.

Zahvalu upućujem izv. prof. dr. sc. Mileni Jadrijević-Mladar Takač na nesebičnom i strpljivom stručnom vodstvu prilikom izrade ovog diplomskog rada te pruženoj moralnoj potpori u trenucima malodušnosti.

Hvala prijateljima, kolegama te nastavnicima na potpori pruženoj tijekom studiranja. Posebno hvala magistrama Vesni Grgošić i Borki Obućina bez čije bezrezervne potpore, ljubavi i razumijevanja tijekom studija ništa ne bi bilo moguće.

Najveću ljubav i zahvalnost dugujem roditeljima i sestri jer kao i djed nikada nisu prestali vjerovati.

## KRATICE

ADH	alkohol dehidrogenaza
CHO	stanice jajnika kineskog hrčka (engl. <i>Chinese hamster ovary</i> )
CRABP	stanični vezujući protein (engl. <i>cellular retinoic acid binding protein</i> )
LRAT	lecitin retinol acil transferaza (engl. <i>lecithin retinol acyl transferase</i> )
MAO	monoamino oksidaza
PPAR	(engl. <i>peroxisome proliferator-activated receptor</i> )
RAGE	receptor glikacijskih produkata (engl. <i>receptor for advanced glycation endproducts</i> )
RAR	receptor retinoične kiseline (engl. <i>retinoic acid receptor</i> )
RALDH	retinaldehid dehidrogenaza
RalRD	retinaldehid reduktaza
RARE	element odgovora na retinoičnu kiselinu (engl. <i>retinoid acid response element</i> )
RBP	protein koji veže retinol (engl. <i>retinol-binding protein</i> )
RDH	retinol dehidrogenaza
RXR	receptor X retinoične kiseline (engl. <i>retinoic acid X receptor</i> )
SAR	povezanost kemijske strukture i djelovanja lijeka ( <i>Structure-activity relationship</i> )
SOD	superoksid dismutaza
STRA6	protein stimuliran retinoičnom kiselinom (engl. <i>the stimulated by retinoic-acid 6</i> )
TIG3	tazarotenom inducirani gen 3 (engl. <i>tazarotene-induced gene 3</i> )

## SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Strukturne značajke retinoida	1
1.2. Podjela retinoida	1
1.3. Biološka pretvorba retinola u retinoičnu kiselinu	8
1.4. Retinoidni receptori kao transkripcijski faktori	9
1.4.1. Genomski i ne-genomski učinci retinoida	10
1.5. Retinoidi u primjeni	11
1.6. Toksičnost retinoida	11
1.6.1. Ostali neželjeni učinci retinoida	14
1.6.2. Toksičnost sistemskih retinoida	14
1.6.3. Neurotoksičnost – eksperimentalni modeli	14
1.6.4. Povezanost strukture i aktivnosti retinoida ( <i>Structure-activity relationship</i> , SAR) u indukciji teratogenosti	15
2. OBRAZLOŽENJE TEME	16
3. MATERIJALI I METODE	17
4. REZULTATI I RASPRAVA	19
4.1. Istraživanje strukturnih značajki retinoida	19
4.1.1. Molekulski deskriptori (MD)	19
4.1.2. Ispitivanje topologije molekula retinoida – topologijski indeksi (TI)	22
4.1.3. Istraživanje odnosa molekulskih deskriptora (MD) i topologijskih indeksa (TI)	25
4.2. Predviđanje bioaktivnosti na temelju strukturne sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina ( <i>bioactivity score</i> , <i>drug-likeness score</i> , dls)	28
4.2.1. Istraživanje odnosa sličnosti s lijekovima poznatog farmakološkog učinka (dls) s molekulskim deskriptorima (MD) i topologijskim indeksima (TI)	30
4.3. Predviđanje bioloških meta pomoću računalnog programa <i>Swiss Target Prediction</i>	31
4.3.1. Analiza vjerojatnosti bioloških meta ispitivanih retinoida ( <b>1 – 18</b> ) u skupini transkripcijskih faktora (TF)	32
4.3.2. Analiza vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini membranskih receptora (MR) za ispitivane retinoide ( <b>1 - 18</b> )	34
4.3.3. Analiza predviđenih vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini različitih enzima (E) za ispitivane retinoide ( <b>1 - 18</b> )	37

4.3.4.	Analiza predviđenih vjerojatnosti bioloških meta (%) u skupini enzima specifičnih kinaza (STK, TK, STTK) za ispitivane retinoide (1 - 18)	40
4.3.5.	Analiza predviđenih vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini tirozinski fosfataza (TP), serin-treonin-tirozinskih fosfataza (STTP), serinskih proteaza (SP) te metaloproteinaza (MP) za ispitivane retinoide (1 - 18)	40
4.3.6.	Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini staničnih vezujućih proteina (CRABP), MBNL proteina i kalijevih kanala (KCNH) ispitivanih retinoida (1 – 18)	40
4.4.	Predviđanje toksičnosti retinoida primjenom računalnog programa ADMET Predictor™ 8.0 ( <i>Simulations Plus Inc.</i> , SAD)	44
4.5.	Predviđene reakcije biotransformacije katalizirane CYP enzimima	50
5.	ZAKLJUČCI	60
6.	LITERATURA	62
7.	SAŽETAK/SUMMARY	68
8.	PRILOZI	70
9.	TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku kemiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Istraživanje strukturnih značajki, bioloških meta i ADMET svojstava retinoida

Melita Delač

#### SAŽETAK

Istraživane su strukturne značajke retinoida primjenom različitih računalnih programa i njihova poveznica s biološkim meta i ADMET svojstvima. Većina ispitivanih retinoida odstupa od Lipinski 'pravila 5' zbog lipofilnosti ovih molekula što se odražava u smanjenoj oralnoj apsorpciji i bioraspoloživosti. Mehanizam djelovanja retinoida podrazumijeva vezanje na nuklearne receptore koji djeluju kao transkripcijski faktori što je i predviđeno analizom sličnosti s farmakološki poznatim lijekovima iz skupine liganda nuklearnih receptora (NRL dls) i inhibitora enzima (EI dls) predviđenih računalnim programom *Molinspiration* (osim za seletinoid G). Računalnim programom *SwissTarget Prediction* kao biološke mete ispitivanih retinoida predviđeni su receptori retinoične kiseline (RAR i RXR), mitogenom-aktivirana protein kinaza 1, stanični vezujući protein retinoične kiseline 1 i 2 (CRABP), te ornitin dekarboksilaza za retinoide 1. generacije s vjerojatnošću meta 100% osim za retinol (oko 55%) za kojeg je s 100%-tnom vjerojatnošću predviđen retinol-vezujući plazma protein 1-176 (RBP4), te mitogenom aktivirane kinaze 8-11 i 14 (50%). Izotretinoin se izdvaja u 1. generaciji s vjerojatnošću interakcija s RXR receptorima (0%), dok su njegove najvjerojatnije mete mitogenom aktivirane kinaze 1, 8 i 14 (100%). Prema predviđenim vjerojatnostima interakcija s meta, retinoidima 1. generacije najbliži su slijedom fenretinid > beksaroten > adapalena > adapalena > adapalena > adapalena. Mete predviđene za retinoide 1. generacije nisu predviđene za nekoliko retinoida 2. do 4. generacije (etretinat, motretinid, tamibaroten, mofaroten i seletinoid G). Ispitivanje rizika toksičnosti pomoću programa ADMET Predictor™ 8.0 predviđeni su sljedeći parametri toksičnosti: ADMET rizik 1 (seletinoid G) do 9 (etretinat), CYP rizik od 0 (seletinoid G) do 3 (retinol), TOX rizik od 0 (tamibaroten i temaroten) do 3 (palovaroten) dok je rizik od mutagenog učinka (TOX MUT Risk 1) predviđen samo za adapalena, tazaroten i seletinoid G. QSAR studije pokazale su kolinearnost s visokim koeficijentom korelacije ( $R^2 = 0,8067 - 0,9917$ ) za neke molekulske deskriptore ( $n_{\text{atoma}}$  i  $M_r$ ) s topologijskim indeksima (TI), a koja nije pronađena s predviđenim sličnostima s lijekom (dls) osim manje značajnih korelacija za  $n_{\text{ON}}$  s ICM dls i NRL dls ( $R^2 = 0,6989$  i  $0,6983$ ) kao niti s parametrima toksičnosti što upućuje na raznolikost struktura i na moguće druge mehanizme djelovanja i nuzdjelovanja unutar skupine ispitivanih retinoida, što se prvenstveno odnosi na seletinoid G.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 87 stranica, 25 grafičkih prikaza, 22 tablice i 59 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: retinoidi, QSAR, molekulske deskriptori, topologijski indeksi, sličnost s lijekom, biološke mete, ADMET svojstva

Mentor: **Dr. sc. Milena Jadrijević-Mladar Takač** izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Milena Jadrijević-Mladar Takač**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Monika Barbarić**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Irena Žuntar**, redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2016.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Medicinal Chemistry  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Study of structural features, biological targets and ADMET properties of retinoids

Melita Delač

#### SUMMARY

The structural features of retinoids and their relationship with biological targets and ADMET properties were explored using various computer programs. Due to their lipophilicity most investigated retinoids violate Lipinski 'Rule 5' which reflects in reduced oral absorption and bioavailability. The mechanism of retinoids action involves binding to nuclear receptors that act as transcription factors which was also confirmed by drug-likeness with nuclear receptor ligand (NRL dls). In addition to NRL dls, the enzyme inhibitor drug-likeness (EI dls) has been also computed by Molinspiration software (except for seletinoid G). For 1st generation of retinoids the following biological targets with high probability (100%) were predicted by Swiss Target Prediction software, *i.e.*, retinoic acid receptors (RAR and RXR), mitogen-activated protein kinase 1, cellular retinoic acid binding proteins (CRABP) 1 and 2 and ornithine decarboxylase. However, these targets were predicted with lower probability (55%) for retinol in addition to retinol-binding plasma protein 1-176 (RBP4) (100%) and mitogen-activated kinase 8-11 and 14 (50%). Isotretinoine differs from other retinoids in 1st generation since zero probability was predicted for its interaction with RXR receptors, whereas its most likely targets are mitogen-activated kinase 1, 8 and 14 (100%). According to predicted target probabilities the most similar retinoids from 2nd to 4th generation to those in 1st generation are in the following order fenretinide > bexarotene > adapalene > adapalene > adapalene > adapalene, while for etretinate, tretinoin, tamibarotene, mofarotene and seletinoid G were predicted zero probabilities for typical targets of 1st generation retinoids. Using ADMET Predictor™ 8.0 the following toxicity risks were predicted: ADMET risk from 1 (seletinoid G) to 9 (etretinate), CYP risk from 0 (seletinoid G) to 3 (retinol), TOX risk from 0 (tamibarotene and adapalene) to 3 (palovarotene) while the risk of mutagenic effect (TOX MUT risk 1) was predicted only for adapalene, tazarotene and seletinoid G. QSAR studies revealed significant correlations ( $R^2 = 0.8067 - 0.9917$ ) between several molecular descriptors ( $n_{atoms}$  and  $M_r$ ) and topological indices (TI). Insignificant correlations were found with predicted drug-likeness scores (dls) except for less significant  $n_{ON}$  with ICM dls and NRL dls ( $R^2 = 0.6989$  and  $0.6983$ ) and also with ADMET toxicity parameters. These results refer to the significant differences in retinoid structures and possibly other mechanisms of action and side effects in the group of investigated retinoids, especially for seletinoid G.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 87 pages, 25 figures, 22 tables and 59 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Retinoids, QSAR, molecular descriptors, topological indices, drug-likeness, biological targets, ADMET properties

Mentor: **Milena Jadrijević-Mladar Takač, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Milena Jadrijević-Mladar Takač, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Monika Barbarić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Irena Žuntar, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September, 2016.



## 1. UVOD

### 1.1. Strukturne značajke retinoida

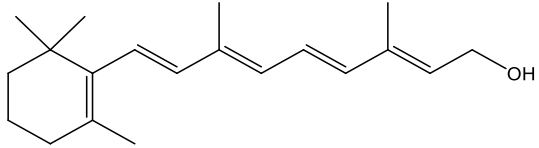
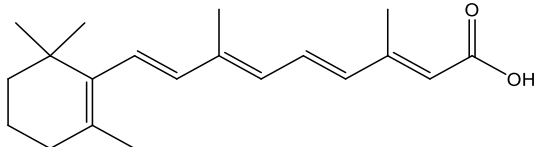
Retinoidi su spojevi koji strukturno i/ili funkcionalno dijele sličnost s retinolom tj. vitaminom A. Obuhvaćaju vitamin A, prirodne derivate vitamina A te sintetske analoge vitamina A. Osnovna struktura molekule retinoida sastoji se od triju dijelova: trimetiliranog cikloheksenskog prstena, postraničnog konjugiranog tetraenskog lanca koji čini strukturnu poveznicu molekule te ugljik-kisik polarnu funkcionalnu skupinu, najčešće karboksilnu skupinu. Konjugirane ugljik-ugljik dvostruke veze čine retinoide nestabilnim spojevima zbog čega su podložni oksidaciji i/ili izomerizaciji u prisustvu oksidansa, svjetlosti ili topline. Retinoidi koji sadrže karboksilnu i alkoholnu funkcionalnu skupinu su topljivi u metanolu i etanolu. Ukoliko su retinoidi esterificirani, slabije su topljivi u alkoholu, a dobro topljivi u heksanu (Das i sur., 2014). Iz strukture proizlazi da su retinoidi lipofilne molekule koje lako difuzijom prelaze kroz stanične membrane. U odnosu na druge signalne molekule, retinoidi imaju manju molekularnu masu od oko 300 Da. (Kam i sur., 2012).

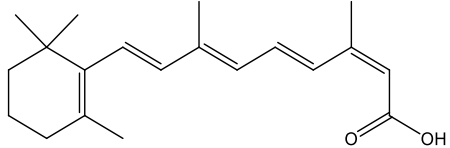
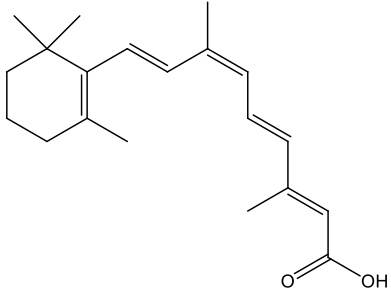
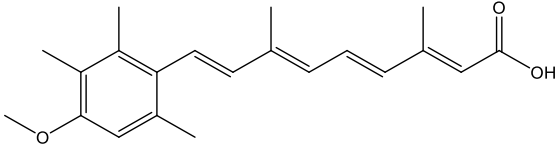
### 1.2. Podjela retinoida

Prvoj generaciji retinoida pripadaju nearomatski spojevi: retinol, tretinoin, izotretinoin te alitretinoin. Etretinat i acitretin su monoaromatski spojevi pripadnici druge generacije retinoida. U treću generaciju spadaju poliaromatski retinoidi kao što su adapalen, beksaroten i tazaroten. Predstavnik četvrte generacije retinoida je piranon seletinoid G (Mukherjee i sur., 2006).

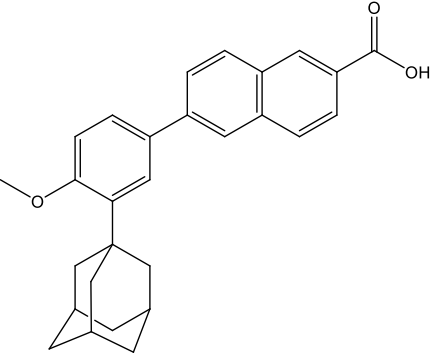
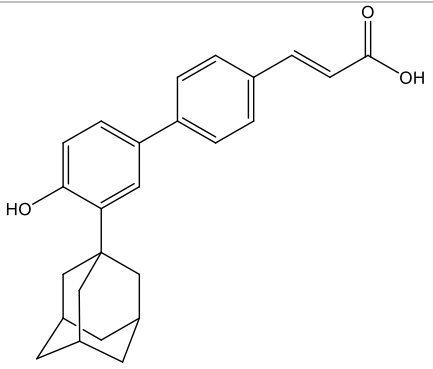
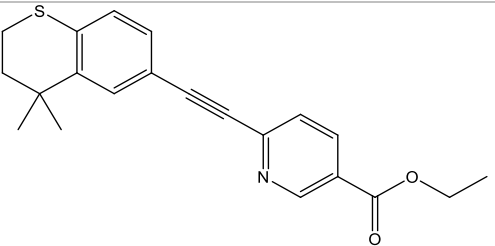
Podjela retinoida pregledno je prikazana u Tablici 1.

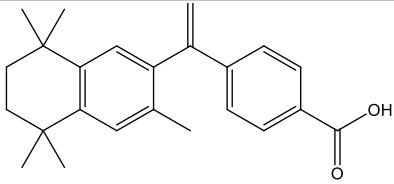
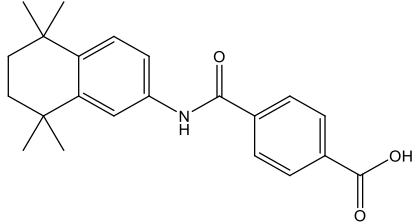
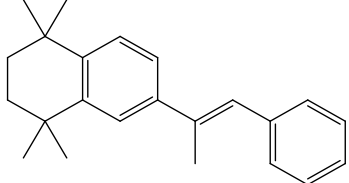
Tablica 1. Pregled istraživanih retinoida, naziv, kemijska struktura i SMILES (Pojednostavljeni sustav molekularnog linijskog zapisa za opis strukture molekule ([https://en.wikipedia.org/wiki/Simplified\\_molecular-input\\_line-entry\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Simplified_molecular-input_line-entry_system)))

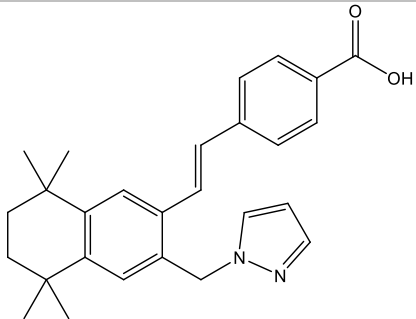
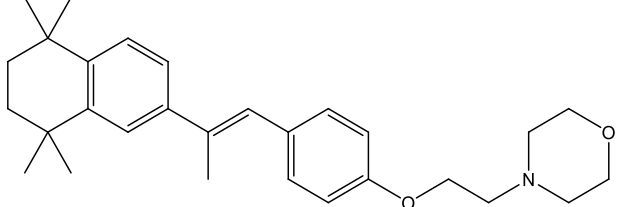
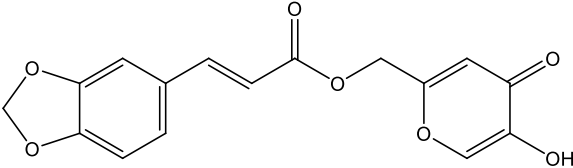
Retinoid	Kemijska struktura, SMILES	Biološka aktivnost
<b>1. generacija retinoida – nearomatski retinoidi</b>		
Retinol	 <chem>OC/C=C/C=C/C=C/C=C/C1=C(C)CCCC1(C)C</chem>	Vitamin A ili retinol i njegovi derivati imaju važnu ulogu u mnogim fiziološkim procesima. Neophodni su za ispravnu funkciju mrežnice, rast kostiju, rast i diferencijaciju epitelnih i drugih ciljnih tkiva, reprodukciju te za imunološki sustav. Prehrambeni izvori vitamina A su karotenoidi iz biljaka, a bogat izvor su mliječni proizvodi, jetra i žumanjak jajeta. Vitamin A je topljiv u mastima. Veže se i aktivira RAR tj. receptore retinoične kiseline (engl. <i>retinoic acid receptor</i> ) i inducira diferencijaciju i apoptozu stanica raka onemogućujući karcinogenezu ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ).
Tretinoin	 <chem>O=C(O)C=C(C=C(C=C(C=C(C1=C(C)CCCC1(C)C)C)C)C)C</chem>	Prirodni derivat retinola je retinoična kiselina - tretinoin. Vežanjem na nuklearni receptor RAR inducira promjene u ekspresiji gena što rezultira diferencijacijom stanica i smanjenom proliferacijom stanica te tako inhibira tumorigenezu. Uzrokuje skraćivanje telomera inhibirajući telomerazu što dovodi do apoptoze stanice. Primjenjen peroralno djeluje teratogeno i embriotoksično ( <a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ).

Izotretinoin	 <chem>O=C(O)\C=C(/C=C/C=C(/C=C/C1=CC(C)C(C)C1)C)C</chem>	<p>Retinoična kiselina se u prirodi pojavljuje kao 13-<i>cis</i> izomer tj. izotretinoin. Kao i retinoična kiselina, izotretinoin svoje učinke ostvaruje aktivacijom retinoidnih receptora (RAR). Primjenjuje za liječenje akni i nekoliko drugih kožnih oboljenja, a aplicira se kao topikalni pripravak. Djeluje protuupalno i imunomodulirajuće s potencijalnim antineoplastičnim učinkom, a inhibicijom ornitin dekarboksilaze uzrokuje smanjenu sintezu poliamina čime smanjuje keratinizaciju kože. Izotretinoin je teratogen i ima mnoga neželjena djelovanja (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
Alitretinoin	 <chem>O=C(O)\C=C(\C=C\C=C(/C=C/C1=CC(C)C(C)C1)C)C</chem>	<p>Alitretinoin je prirodni derivat retinoične kiseline koji se veže na RAR i RXR receptor X retinoične kiseline (engl. <i>retinoid X receptor</i>) nuklearne receptore, aktivirajući ih. Aktivirani retinoidni receptori reguliraju ekspresiju gena jer djeluju kao transkripcijski faktori. To je mehanizam koji dovodi do inhibicije proliferacije stanica, indukcije stanične diferencijacije i apoptoze normalnih, ali i tumorskih stanica. Djeluje antineoplastično, ali je i teratogen s embriotoksičnim učincima. U primjeni je kao oralni i topički pripravak (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
<b>2. generacija retinoida – monoaromatski retinoidi</b>		
Acitretin	 <chem>O=C(O)\C=C(\C=C\C=C(\C=C/c1c(cc(OC)c(c1C)C)C)C</chem>	<p>Acitretin se primjenjuje peroralno za liječenje psorijaze. Glavni je metabolit etretinata s kraćim vremenom polueliminacije u usporedbi s etretinatom. Aktivira nuklearni RAR receptor, uzrokujući staničnu diferencijaciju, inhibiciju proliferacije stanica i onemogućuje infiltraciju upalnih stanica u tkiva. Inhibira angiogenezu tumorskih stanica. No, uz pozitivne učinke ima i negativni embriotoksični učinak (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>



Adapalen	 <chem>O=C(O)c2ccc1cc(ccc1c2)c3cc(c(OC)cc3)C46CC5CC(CC(C4)C5)C6</chem>	<p>Adapalen je derivat naftalena koji se veže na retinoidne receptore. Time djeluje na diferencijaciju stanica, stimulira rast kožnih stanica, smanjuje keratinizaciju kožnog epitela. Može djelovati fotosenzibilizirajuće kod izlaganja kože UV-zračenju (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
Adaroten	 <chem>C1C2CC3CC1CC(C2)(C3)C4=C(C=CC(=C4)C5=CC=C(C=C5)C=CC(=O)O)O</chem>	<p>Adaroten je sintetski poliaromatski hidroksilirani retinoid. Atipične je strukture pa je njegovom proapoptotičko djelovanje neovisno o vezanju na nuklearne retinoidne receptore (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
Tazaroten	 <chem>O=C(OCC)c1ccc(nc1)C#Cc3ccc2SCCC(c2c3)(C)C</chem>	<p>Tazaroten inducira tumor-supresorski gen TIG3 ( tazarotene-induced gene 3). Sintetski je retinoid koji se primjenjuje na kožu gdje smanjuje hiperproliferaciju i abnormalnu keratinizaciju kožnih epitelnih stanica (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>

Beksaroten	 <chem>CC1=CC2=C(C=C1C(=C)C3=CC=C(C=C3)C(=O)O)C(CCC2(C)C)(C)C</chem>	<p>Beksaroten je sintetski retinoid koji se selektivno veže na RXR nuklearne receptore, inducira promjene ekspresije gena što uzrokuje apoptozu nekih vrsta tumorskih stanica. Djeluje embriotoksično i teratogeno (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
Tamibaroten	 <chem>O=C(O)c1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccc3c(c2)C(CCC3(C)C)(C)C</chem>	<p>Tamibaroten je sintetski sistemski retinoid razvijen kako bi se prevladala rezistencija na <i>all-trans</i> retinoičnu kiselinu. Ima potencijal antineoplastičnog djelovanja. Specifičan je agonist alfa i beta retinoidnog nuklearnog receptora RAR s oko deset puta snažnijim djelovanjem u odnosu na <i>all-trans</i> retinoičnu kiselinu. Inducira diferencijaciju i apoptozu stanica HL-60 (engl. <i>human promyelocytic leukemia</i>), stoga, se provode klinička ispitivanja za primjenu tamibarotena u terapiji akutne promijelocitične leukemije. U Japanu je odobren za primjenu kod povratnog tipa ove leukemije. U usporedbi s retinoičnom kiselinom ima niži afinitet vezanja za stanični vezujući protein CRABP (engl. <i>cellular retinoic acid binding protein</i>) pa je u plazmi njegova koncentracija niža. Također ima niži afinitet vezanja na retinoidni nuklearni receptor RAR<math>\gamma</math>, najvažniji retinoidni receptor u kožnom epitelu. Niži afiniteti vezanja za CRABP i RAR<math>\gamma</math> receptor pridonose smanjenju toksičnog djelovanja tamibarotena (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
Temaroten	 <chem>C\C(=C/C1=CC=CC=C1)C1=CC2=C(C=C1)C(C)(C)CCC2(C)C</chem>	<p>Temaroten je sintetski retinoid s potencijalnim antitumorskim djelovanjem. Djeluje kao i ostali retinoidi, mijenjajući gensku ekspresiju putem vezanja na retinoidne RAR receptore što utječe na diferencijaciju i proliferaciju stanica (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>

<p>Palovaroten</p>	 <chem>CC1(CCC(C2=C1C=C(C(=C2)/C=C/C3=CC=C(C(=C3)C(=O)O)CN4C=CC=N4)(C)C)C</chem>	<p>Palovaroten je selektivni agonist RAR<math>\gamma</math> receptora. Trenutno je u 2. fazi kliničkog ispitivanja kao tzv. <i>orphan drug</i>, lijek-'siročće' namijenjen za terapiju rijetke bolesti <i>fibrodysplasia ossificans progressiva</i> (FOP), bolesti okoštavanja mišića (<a href="https://www.clinicaltrials.gov/">https://www.clinicaltrials.gov/</a>)</p>
<p>Mofaroten</p>	 <chem>CC(=CC1=CC=C(C(=C1)OCCN2CCOCC2)C3=CC4=C(C=C3)C(CCC4(C)C)(C)C</chem>	<p>Mofaroten je derivat arotinoične kiseline sa morfolinskim prstenom u strukturi. Veže se na RAR nuklearne receptore te tako ostvaruje učinke na stanicu slične ostalim retinoidima. Njegova je osobitost što djeluje inhibitorno na motilitet stanica melanoma (<a href="https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a>).</p>
<p><b>4. generacija retinoida – piranoni</b></p>		
<p>Seletinoid G</p>	 <chem>O=C(OCC1=CC(C(O)=CO1)=O)/C=C/C2=CC=C(OCO3)C3=C2</chem>	<p>Seletinoid G je selektivni agonist RAR<math>\gamma</math> receptora dominantnih u kožnom epitelu. <i>In vitro</i> ispitivanja su pokazala da seletinoid G može popraviti promijenjeno vezivno tkivo, a <i>in vivo</i> istraživanja na humanim kožnim stanicama potvrdila su da seletinoid G inhibira UV-zrakama induciranu deficijenciju sinteze kolagena (Słoczyńska i sur., 2015; Kim i sur., 2005).</p>

### 1.3. Biološka pretvorba retinola u retinoičnu kiselinu

Retinol ili vitamin A je esencijalan za sisavce što znači da je njegov jedini izvor prehrana, odnosno, sisavci ne mogu *de novo* sintetizirati ovaj vitamin. Iz biljnih namirnica u organizam ulazi kao beta-karoten, a iz životinjskih u obliku retinilnih estera, a potom slijede nužne, različitim enzimima posredovane pretvorbe u vitamin A te njegove aktivne oblike (Comptour i sur., 2016). (Slika 1).

Retinol je hidrofobna molekula zbog čega je za njegovu distribuciju, prepoznavanje putem receptora te općenito topljivost i stabilizaciju retinoida u vodenoj okolini stanice nužno djelovanje posebnih proteina tzv. proteina koji vežu retinol (Bushue i Wan, 2010). Prvi od proteina koji vežu retinol je RBP 4 tj. protein 4 koji veže retinol (engl. *retinol-binding protein 4*). Izlučuje se iz jetre i služi kao proteinski nosač retinola (Comptour i sur., 2016). Na površini stanice nalazi se specifični receptor, transmembranski protein STRA6 (engl. *the stimulated by retinoic-acid 6*) koji specifično veže RBP, preuzima retinol te omogućuje ulaz retinola u stanicu.

U citoplazmi stanice, stanični protein tip 1 koji veže retinol, CRABP1 (*cellular retinol-binding protein type 1*) preuzima retinol sa STRA6 te ga prenosi u membranu stanice. CRABP također pripada skupini proteina koji vežu retinol. Smješteni su u stanici te postoje u nekoliko izoformi koje su tkivno specifične. CRABP2 se nalazi u enterocitima dok su CRABP1 i 3 eksprimirani u embrionalnom tkivu, ali i u tkivima odraslih (Bushue i Wan, 2010).

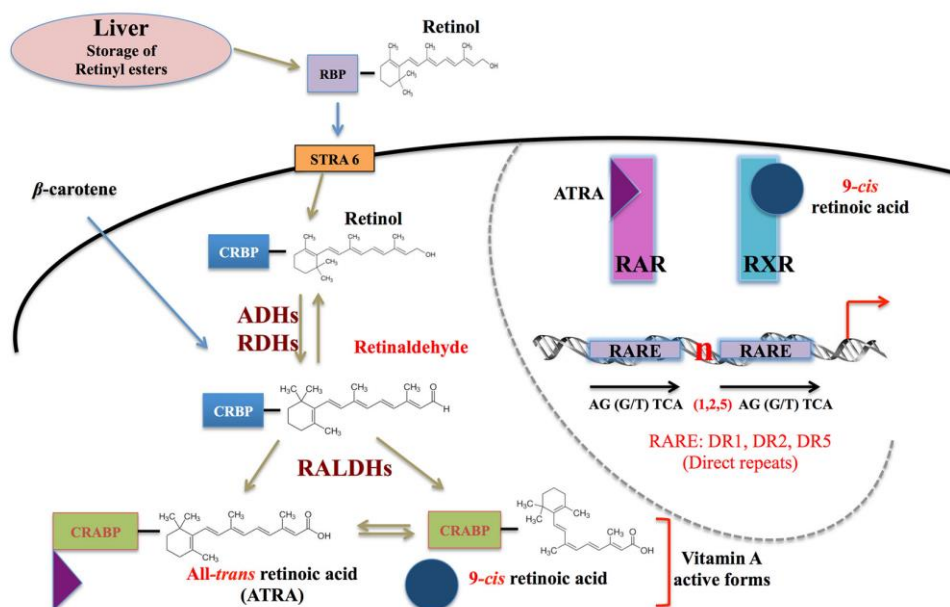
Retinol se u stanici oksidira u retinaldehid, a zatim se retinaldehid dalje oksidira u retinoičnu kiselinu. Alternativno, retinol može biti esterificiran djelovanjem enzima LRAT (eng. *lecithin retinol acyl transferase*) u retinilne estere. (Kedishvili, 2013). Retinol se pohranjuje u jetri u esterificiranom obliku (Bushue i Wan, 2010). Nekoliko enzima katalizira oksidaciju retinola u retinaldehid: citosolne alkohol dehidrogenaze (ADH) te mikrosomalne retinol dehidrogenaze (RDH). Prema genetičkim studijama riječ je o tri alkohol dehidrogenaze: ADH1, ADH3, ADH4 te dvije retinol dehidrogenaze RDH1 i RDH10. U oksidaciju retinaldehida u retinoičnu kiselinu uključena su tri enzima, retinaldehid dehidrogenaze: RALDH1, RALDH2 i RALDH3. (Duester, 2008). Retinaldehid se može reducirati povratnom reakcijom u retinol uz enzim retinaldehid reduktazu (RalRD) dok je oksidacija retinaldehida u retinoičnu kiselinu ireverzibilna. Retinoična kiselina potom vezana na CRABP 1 ili 2 (*cellular retinoic acid-binding protein type 1, 2*) ulazi u jezgru stanice ili pomoću CRABP 1 dopijeva do enzima citokroma P450 radi razgradnje. (Kedishvili, 2013).



#### 1.4. Retinoidni receptori kao transkripcijski faktori

Retinoična kiselina vezana na CRAPB 2 (engl. *cellular retinoic acid-binding protein type 2*) ulazi u jezgru te se veže na nuklearne receptore koji vežu DNA. Na taj način izravno reguliraju transkripciju gena. To su nuklearni receptori RAR (engl. *retinoic acid receptor*): RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$  i RXR (engl. *retinoid X receptor*): RXR $\alpha$ , RXR $\beta$ , and RXR $\gamma$  (Duester, 2008). RAR i RXR su visokokonzervirani receptori kod sisavaca, a njihova je ekspresija tijekom embrionalnog razvoja vrlo specifična što upućuje na njihovu važnost za razvoj organizma. RAR $\alpha$ , RXR $\alpha$  i RXR $\beta$  nalaze se i u embrionalnom i u tkivu odraslih za razliku od RAR $\beta$ , RAR $\gamma$  i RXR $\gamma$  koji su tkivno specifični.

Nadalje, sve izoforme RAR i RXR mogu vezati 9-*cis*-retinoičnu kiselinu dok je all-*trans* retinoična kiselina ligand samo za RAR nuklearni receptor. RAR receptori specifični su za signalni put retinoične kiseline za razliku od RXR receptora koji to nisu. Heterodimer RAR-RXR se veže na specifičnu promotorsku sekvencu nazvanu RARE (engl. *retinoid acid response element*) na koji se način postiže regulacija transkripcije gena. RARE se sastoji od dva ponavljajuća heksamerna motiva (Comptour i sur., 2016). Utvrđeno je postojanje velikog broja koregulacijskih proteina koji su sastavni dio regulacije transkripcije gena putem nuklearnih receptora (DiGiovanna i sur., 2013).



Slika 1. Pojednostavljeni prikaz puta retinoida (Comptour i sur., 2016)

#### 1.4.1. Genomski i ne-genomski učinci retinoida

Biokemijske pretvorbe retinoida imaju presudnu ulogu tijekom mnogih fizioloških procesa rasta, diferencijacije, proliferacije stanica te njihove apoptoze. Ti se pleiotropni učinci vitamina A ostvaruju pretežno djelovanjem glavnog aktivnog metabolita – *all-trans*-retinoične kiseline koja regulira ekspresiju niza gena interakcijom s nekoliko porodica nuklearnih receptora RAR, RXR te PPARB/ $\delta$ . (Al Tanoury i sur., 2013). Osim navedenih genomskih učinaka vitamina A i derivata, retinoidi imaju i ne-genomske učinke. To su posttranslacijske modifikacije proteina koje uključuju: aciliranje retinoične kiseline, (Das i sur., 2014), potom aktivaciju kaskade kinaza koje ulaze u jezgru stanice fosforilacijom spojeva koji su dio signalnog puta retinoične kiseline (Al Tanoury i sur., 2013). Tijekom embriogeneze *all-trans* retinoična kiselina regulira nastajanje zametnih listića tijekom gastrulacije, neurogenezu, razvoj srca, gušterače, pluća, bubrega te oka. Retinoična kiselina je esencijalni element za razvoj funkcionalnog oka (Kam i sur., 2012). Regulacija embriogeneze i organogeneze ostvaruje se na način da retinoična kiselina inducira ekspresiju nekih gena dok na neke gene djeluje suprotno (Tablica 2) (Duester, 2008).

Tablica 2. Djelovanje retinoične kiseline na regulaciju gena tijekom organogeneze

Razvojni proces	Ciljni geni	Djelovanje retinoične kiseline
Razvoj stražnjeg mozga	<i>Hoxa1, Hoxb1, Hoxa3, Hoxd4, vHnf1</i>	inducira ekspresiju gena
Diferencijacija motoričkih neurona leđne moždine	<i>Pax6, Olig2</i>	inducira ekspresiju gena
Razvoj srca	<i>Fgf8</i>	potiskuje ekspresiju gena
Razvoj gušterače	<i>Pdx1</i>	inducira ekspresiju gena
Razvoj pluća	<i>Hoxa 5</i>	inducira ekspresiju gena
	<i>TGF-<math>\beta</math>1</i>	potiskuje ekspresiju gena
Formiranje prednjeg oka	<i>Pitx2</i>	inducira ekspresiju gena
Razvoj bubrega	<i>Ret</i>	inducira ekspresiju gena
Indukcija mejeze	<i>Stra8</i>	inducira ekspresiju gena

### 1.5. Retinoidi u primjeni

U većem broju država članica Europske Unije za primjenu su odobreni: acitretin, adapalen, alitretinoin, izotretinoin, tazaroten i tretinoin. Centraliziranim putem odobreno je liječenje kožnih lezija oboljelih od Kaposijevog sarkoma alitretinoinom te uporaba beksarotena u liječenju kožnih promjena osoba s uznapredovalim stadijem kožnog limfoma T-stanica. ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

U Republici Hrvatskoj je odobrena primjena slijedećih retinoida: izotretinoin (kapsule) i adapalen (krema, gel) za liječenje akni te acitretin (kapsule) u liječenju psorijaze ([www.hzzo.hr](http://www.hzzo.hr)).

### 1.6. Toksičnost retinoida

Koncentracije vitamina A i retinoične kiseline moraju biti unutar uskih vrijednosti kako bi se izbjegla toksičnost, ali i manjak ovog vitamina. To je jedinstveno svojstvo vitamina A. Prekomjerna koncentracija vitamina A tijekom razvoja embrija rezultirat će značajnim promjenama tijekom organogeneze te potaknuti teratogene učinke (Duester, 2008). Istraživanjem djelovanja vitamina A te njegovih derivata na različitim animalnim modelima kao što su zečevi, zamorci, hrčci, miševi, štakori, svinje, pilići, primati dokazana je njihova teratogenost (Collins i Mao, 1999). Abnormalni morfološki razvoj tkiva uzrokovan prekomjernim unosom vitamina A i derivata kao i promjene nastale zbog hipovitaminoze prezentiraju se na sličan način (Marx, Naudé i Pretorius, 2006).

Teratologija retinoida može se pobliže proučiti temeljem slijedećih šest načela:

1. Podložnost teratogenosti ovisi o genotipu organizma te međudjelovanju genotipa i okolišnih faktora što procjenu teratogenog djelovanja retinoida temeljem studija provedenih na eksperimentalnim životinjama čini vrlo složenom jer se farmakokinetika retinoida razlikuje između vrsta i snažno ovisi o tipu implantacije među vrstama. Treba naglasiti da nema animalnog modela koji bi poslužio kao pouzdani organizam za predviđanje potencijalne teratogenosti kod ljudi (Comptour i sur., 2016). Istraživanja provedena među različitim životinjskim vrstama pokazala su različitu osjetljivost na teratogeno djelovanje retinoida, konkretno 13-*cis* retinoične kiseline, međutim, utvrđeno je i kako ni jedna nije potpuno rezistentna (Collins i Mao, 1999).
2. Teratogeni učinak ovisi o razvojnoj fazi embrija ili fetusa za vrijeme primjene retinoida: tijekom prva dva tjedna embrionalnog razvoja, embrij je relativno

neosjetljiv na teratogene (Collins i Mao, 1999), tijekom prvog trimestra vrlo je podložan teratogenom učinku, a u daljnjem tijeku trudnoće teratogenost snažno ovisi o kemijskoj strukturi primijenjenog retinoida. Ove razlike proizlaze iz različitog afiniteta pojedinog retinoida za vezanje na CRABP te nuklearne receptore. (Comptour i sur., 2016).

3. Mehanizam djelovanja retinoida kao teratogena nije poznat (Collins i Mao, 1999), no, utvrđeno je postojanje dva puta transporta retinoida kroz utero-placentarnu barijeru te kako se oni odražavaju na razvoj ploda: putem kompleksa RBP-retinol koji u stanicu ulazi putem STRA6 i obliku retinilnih estera vezanih na lipoproteine posredovano djelovanjem lipoprotein lipaza. Reduciran placentarni transport retinola doprinosi smanjenju rasta i razvoja *in utero*, a abnormalnosti u razvoju pluća (kongenitalna dijafragmalna hernija) pripisuju se poremećaju u mobilizaciji retinola iz placente u fetalnu cirkulaciju (Comptour i sur., 2016).

Primjerice, smatra se kako izotretinoin inducira hipervitaminozu A te na taj način inducira teratogenezu. Retinoidi su dio signalnog puta HOX gena koji su važni za razvoj ždrijelnih lukova. Stoga su strukture koja razvojno potječu iz ovog tkiva podložna malformacijama uzrokovanim hipervitaminozom (Brown i sur., 2014).

4. Manifestacije toksičnosti retinoida tijekom embrio-fetalnog razvoja su slijedeće: smrtni ishod, malformacije, inhibicija rasta, smetnje funkcionalnosti (Dencker and Eriksson, 1998). Defekti zapaženi na životinjskim modelima mogu se očekivati i kod ljudi. Promjene zahvaćaju središnji živčani sustav, pluća, srce, bubrege te udove. Najvažnije manifestacije koje se pojavljuju u navedenim organima i organskim sustavima pregledno su prikazani (Tablica 3) (Marx, Naudé i Pretorius, 2006).
5. Farmakokinetika retinoida kod majke i ploda bitno utječe na teratogeni ishod pri čemu je bitno odrediti utječe li retinoid izravno na plod ili je utjecaj neizravan tj. ostvaren toksičnim djelovanjem na majku. To su opći farmakokinetički parametri koji određuju opseg i brzinu transplacentarnog prijenosa retinoida kao što su: molekularna masa retinoida, lipofilnost, interakcije s proteinima, transport posredovan nosačima ili aktivni transport, protok krvi kroz posteljicu (Collins i Mao, 1999).

Transplacentarni prijenos 13-*cis* retinoične kiseline manje je učinkovit jer se ovaj retinoid ne veže na CRABP dok retinoična kiselina brzo prolazi posteljicu te uzrokuje

teratogeni učinak i manjoj dozi. Ove farmakokinetičke razlike između retinoida objašnjavaju razlike u toksičnom djelovanju retinoida. Međutim, 13-*cis* retinoična kiselina spontano izomerizacijom prelazi u all-*trans*-retinoičnu kiselinu koja prolazi posteljicu što 13-*cis* retinoičnu kiselinu čini snažnim teratogenom. Nadalje, *cis*-izoforme drugih retinoida mogu navedenom izomerizacijom prelaziti u teratogene izoforme (Comptour i sur., 2016).

Tablica 3. Učinak suviška i manjka vitamina A na različite organske sustave

<b>Djelovanje na organski sustav</b>	<b>Suvišak vitamina A</b>	<b>Manjak vitamina A</b>
Kraniofacijalne strukture	Anomalije oka Rascjep nepca Hipoplazija donje čeljusti defekti vanjskog uha	Defekti oka Nerazvijeno nepce Hipoplazija donje čeljusti
Pluća		Skvamozna metaplazija epitela dušnika i bronhija
Srce	Srčane malformacije	Nedostatak morfogeneze srčanih komora Abnormalni razvoj sinus- atrijskog srčanog zalistka
Udovi	Defekti udova	Skraćenje trupa Nedostatak prstiju Smanjena duljina udova
Središnji živčani sustav	Defekti neuralne cijevi Hidrocefalus Mikrocefalija	Nepotpuno zatvaranje neuralne cijevi Abnormalni razvoj stražnjeg mozga Hidrocefalus
Dijafragma		Hernijacija
Bubrezi	Zastoj razvoja bubrega	Redukcija broja nefrona

- Postoji povezanost doze retinoida s njegovim učinkom te načinom primjene retinoida. Mnogi retinoidi primijenjeni oralno su snažnog teratogenog djelovanja dok aplicirani na kožu ne ispoljavaju teratogeni učinak. Postavlja se pitanje postoji li granična doza

koja podrazumijeva da se njenim prekoračenjem teratogeni učinak pouzdano pojavljuje. Odgovor na to je kompleksan, budući da je vitamin A esencijalan nutrijent, no općenito je prihvaćeno da postoji granična doza koja uzrokuje embrionalnu hipervitaminozu A s teratogenim učinkom (Collins i Mao, 1999).

#### 1.6.1. Ostali neželjeni učinci retinoida

Topički primjenjeni retinoidi uzrokuju tzv. retinoidnu reakciju koja se očituje pečenjem, svrbežom, ljuštenjem i crvenilom kože na mjestu primjene. Češće se javlja kod primjene tretinoina i tazarotena. Retinoidnu reakciju uzrokuje slobodna karboksilna skupina na polarnom dijelu molekule što je dokazanom istraživanjem CHO stanica tj. stanica jajnika kineskog hrčka (eng. *Chinese hamster ovary*). Reakciju uzrokuju proupalni citokini kao što su TNF $\alpha$ , IL-6 i IL8. Retinoidi imaju fotosenzibilizirajući učinak pa se preporuča zaštita od sunca (Mukherjee i sur., 2006).

#### 1.6.2. Toksičnost sistemskih retinoida

Primjena sistemskih retinoida uzrokuje neželjene reakcije odnosno akutnu toksičnost koja se očituje na sluzokoži i manifestira se kao heilitis (upala usana), kseroza (suhoca kože), suhoca nosa i iritacija oka. Nešto je rjeđa pojava ispadanja kose koja se javlja češće kod primjene acitretina, te ireverzibilna promjena teksture vlasi (DiGiovanna i sur., 2013).

Sistemski retinoidi pokazuju i kroničnu toksičnost koja se uglavnom odražava na koštanom sustavu kao hiperostoza tj. nastajanje koštanih izraštaja duž kralježnice te kalcifikacija tetiva i ligamenata (DiGiovanna i sur., 2013).

#### 1.6.3. Neurotoksičnost – eksperimentalni modeli

Svakodnevna suplementacija vitamina A na eksperimentalnim modelima dovodi do povećanog broja tzv. RAGE receptora (engl. *receptor for advanced glycation endproducts*) što rezultira povećanim oksidativnom stresom i neuroupalnim procesom. RAGE receptor je transmembranski receptor iz porodice imunoglobulina.

Vitamin A je neophodan za razvitak nigrostrijatalne osi (*substantia nigra* i *striatum*) u mozgu čija je funkcija regulacija izlučivanja dopamina. Prekomjerna dnevna doza vitamina A dovodi do reakcije homolitičke fisije tj. nastajanja reaktivnih dušikovih spojeva kao što su peroksinitrit ONOO<sup>-</sup>, koji daje nitrilni kation NO<sub>2</sub><sup>+</sup>, radikal dušikovog dioksida •NO<sub>2</sub> te hidroksilni radikal •OH u ovim područjima mozga zbog povećane ekspresije neuralne dušik

oksid sintaze (nNOS). Reaktivni dušikovi spojevi povećavaju koncentraciju 3-nitrotirozina dovodeći do agregacije  $\alpha$ -sinukleina i opće stanične disfunkcije.

Osim nastajanja reaktivnih dušikovih spojeva vitamin A može dovesti do oksidativnog stresa popraćenog povećanom karbonilacijom proteina, peroksidacijom lipida, oksidacijom tiolnih skupina te nakupljanja  $\alpha$ -sinukleina i opće stanične disfunkcije nigrostrijalne osi.

Dokazan je toksičan učinak *in vitro* i *in vivo* na razini mitohondrija čija je posljedica njihova disfunkcija. Nastaju superoksidni radikali  $\bullet\text{O}_2^-$ , koji modificiraju aktivnost različitih enzima: Mn-SOD koji je mitohondrijska izoforma superoksid dismutaze, MAO tj. monoamino oksidaze. Zbog promijenjene funkcije enzima povećava se koncentracija vodikovog peroksida koji difuzijom prelazi u okolne stanice. Lipofilnost vitamina A omogućuje interakciju sa staničnom membranom pritom remeteći protok elektrona u lancu transporta elektrona u mitohondriju. Ovaj slijed procesa završava staničnom smrću (Oliveira, 2015)

#### 1.6.4. Povezanost strukture i aktivnosti retinoida (*Structure-activity relationship, SAR*) u indukciji teratogenosti

Teratogeni retinoidi imaju polarnu funkcionalnu skupinu s kiselim pKa ili funkcionalnu skupinu koja se može biotransformirati u takvu na dijelu molekule suprotno od cikloheksenskog prstena. Međutim, analiza dvaju sulfo-derivata retinoida nije potvrdila ovu tvrdnju, a 4-okso retinol je pokazao teratogenost kod vrste *Xenopus* (vrsta žabe) koja se pripisuje činjenici da se 4-okso retinol veže i aktivira RAR nuklearni receptor.

Lipofilni polienski bočni lanac mora imati barem pet ugljikovih atoma te održavati delokaliziranost pi elektrona u cijeloj molekuli. *Cis*-izomerizacija pobočnog lanca smanjuje djelotvornost retinoida.

Teratogenost retinoida se smanjuje ukoliko postoji mogućnost rotacije molekule u području oko cikloheksenskog prstena.

Povećanje teratogenosti nastaje umetanjem dimetilnih supstituenata na položaje C1 i C4 *all-trans* retinoične kiseline (Collins i Mao, 1999).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Retinoidi predstavljaju veliku, strukturno raznoliku skupinu lijekova. Strukturna različitost odražava se u kompleksnoj isprepletenosti fiziološkog i farmakološkog djelovanja kao i nizu toksičnih učinaka te teratogenosti retinoida. Proučavanje strukturnih osobitosti doprinosi boljem razumijevanju farmakinetičkih i farmakodinamičkih učinaka ovih lijekova. QSAR analizom (engl. *Quantitative structure–activity relationship*) niza retinoida korištenjem računalnih programa cilj je pokazati povezanost kemijske strukture i toksičnosti retinoida. Također, primjenom računalnih programa moguće je odrediti vjerojatnost bioloških meta djelovanja retinoida što može pružiti nove ideje za ciljanje sekundarnih meta (anti-mete, engl. *anti-targets, off-targets*) i pomoći u rasvjetljavanju neželjenih reakcije retinoida. Računalni programi omogućuju i predviđanje mogućih biotransformacijskih puteva molekula pa je moguće usporediti podatke dobivene studijama s predviđenim podacima i/ili otkriti nove moguće putove biotransformacije. Istraživanje biotransformacijskih putova, između ostalog, važno je za utvrđivanje nastajanja potencijalnih toksičnih/teratogenih metabolita i njihovih štetnih učinaka.

U konačnici, otkriće novih interakcija retinoida s biološkim metama može dovesti do promjene i/ili dodatne indikacije retinoidne molekule u terapiji koja je rezultat njene interakcije s *anti*-metom uključenom u patološki proces, te do dodatnog uvida u mehanizam djelovanja i/ili nuspojave retinoida.



### 3. MATERIJALI I METODE

U svrhu istraživanja u ovom radu korišteno je 18 retinoida čije su strukturne formule nacrtane u programu ACD/ChemSketch v12.01 (Advanced Chemistry Development, Inc.), te klasificirane prema strukturnim obilježjima i posložene u tablici 1.

Za istraživanje odnosa strukturnih značajki, ADMET svojstava i sličnosti retinoida s lijekovima poznatog farmakološkog učinka korišteni su molekularni deskriptori (MD), topologijski indeksi (TI), izračunate sličnosti s lijekovima („*drug-likeness scores*“ - dls) te predviđeni ADMET parametri toksičnosti.

Parametri su dobiveni pomoću računalnih programa: *Molinspiration property engine v2014.11* (www.molinspiration.com), *ChemAxon* (www.chemicalize.org), *MedChem StudioTM 4.0* i *ADMET PredictorTM 8.0* (Simulations Plus Inc., SAD) i *Molinspiration bioactivity score v2014.03* (www.molinspiration.com), te *Swiss Target Prediction* (www.swisstargetprediction.ch).

Od molekularnih deskriptora ispitivani su: lipofilnost (miLogP i MlogP), topologijska polarna površina (TPSA), broj atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ), relativna molekularna masa ( $M_r$ ), broj akceptora vodikove veze (broj kisikovih i dušikovih atoma,  $n_{\text{ON}}$ ), broj donora vodikove veze ( $n_{\text{OHNH}}$ ), broj veza koje slobodno rotiraju ( $n_{\text{rotb}}$ ), volumen molekule ( $V$ ), molarni volumen ( $V_m$ ), te topologijski indeksi: Plattov indeks (F), Randićev indeks povezanosti ( $\chi$ ), Balabanov indeks (J), Hararyev indeks (H), Wienerov indeks (W), hiper Wienerov indeks (WW), Wienerova polarnost (Wp) i Szegedov indeks (Sz).

Od ADMET parametara predviđeni su i u ispitivanjima korišteni: opći ADMET rizik (ADMET Risk), rizik snižene apsorpcije (S+Absn Risk), rizik metabolizma (CYP Risk), rizik mutagenosti (TOX MUT Risk), rizik ukupne toksičnosti (TOX Risk), koncentracija potrebna za izazivanje akutne toksičnosti na ribi *Pimephales promelas* (TOX FHM), potrebna koncentracija za izazivanje 50%-tne inhibicije rasta protozoe *Tetrahymena pyriformis* (TOX ATTP), koncentracija koja je letalna za 50% buha *Dafnia magna* (TOX DM), nakupljanje tvari u organizmu (ribi) iz vode (TOX BCF), inhibicija hERG kalijevih kanala izražena kao pIC50 (TOX hERG), količina tvari koja izaziva akutnu letalnu toksičnost u 50% štakora (TOX RAT), doza koja izazove nastajanje tumora u 50% štakora (TOX BRM Rat) i miševa (TOX BRM Mouse) tijekom životnog ciklusa.

Ispitivana je sličnost s lijekovima poznatog farmakološkog učinka: sličnost s ligandom G protein spregnutog receptora (GPCR 1 dls), modulatorima ionskih kanala (ICM dls),

inhibitorima kinaze (KI dls), ligandima nuklearnih receptora (NRL dls), inhibitorima proteaze (PI dls) te inhibitorima enzima (EI dls).

Također su ispitane biološke mete retinoida uporabom 2D i 3D parametara usporedbom sličnosti s bazom podataka koja se sastoji od 280 000 aktivnih spojeva s preko 2000 meta za 5 različitih organizama pomoću računalnog programa Swiss Target Prediction (Gfeller i sur., 2014; Gfeller, Michielin i Zoete, 2013).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Istraživanje strukturnih značajki retinoida

#### 4.1.1. Molekulski deskriptori (MD)

Primjenom računalnog programa Molinspiration dobivene su vrijednosti za fizičko-kemijska svojstva ispitivanih molekula retinoida; lipofilnost (miLogP), topologijska polarna površina (TPSA), broj atoma ( $n_{\text{atom}}$ ), relativna molekulska masa ( $M_r$ ), broj akceptora vodikove veze (broj kisikovih i dušikovih atoma,  $n_{\text{ON}}$ ), broj donora vodikove veze ( $n_{\text{OHNH}}$ ), broj veza koje slobodno rotiraju ( $n_{\text{rotb}}$ ), volumen molekule ( $V$ ) (Tablica 4). Lipofilnost je izražena kao koeficijent raspodjele oktanol/voda. Lipofilnost molekule utječe na apsorpciju, metabolizam, bioraspoloživost, interakciju lijeka s receptorima i njegovu toksičnost (Lipinski i sur., 1997). Topologijska polarna površina je površina koju zauzimaju polarni atomi u molekuli i dobro korelira s pasivnim transportom molekula kroz membrane te prema tome omogućuje predviđanje transportnih svojstava molekula. Ukazuje na apsorpciju, bioraspoloživost, Caco-2 permeabilnost te mogućnost prolaska krvno-moždane barijere (Ertl, Rohde i Selzer, 2000). Prevelik broj akceptora ( $n_{\text{ON}}$ ) i donora ( $n_{\text{OHNH}}$ ) vodikove veze smanjuje, odnosno ometa permeabilnost lijeka kroz membranu stanica. Veća molekulska masa lijeka povezuje se sa smanjenom intestinalnom permeabilnošću lijeka kao i smanjenom penetracijom kroz krvno-moždanu barijeru. Za apsorpciju lijeka u crijevima, te prolaz kroz krvno-moždanu barijeru važan je i volumen molekule. Lipinski pravilo ili 'pravilo 5' sumira parametre koji predviđaju lošu permeabilnost lijekova te smanjenu apsorpciju oralno danog lijeka ako ima više od 5 donora vodikove veze ( $n_{\text{OHNH}}$ ), molekulsku masu veća od 500, Mlog veći od 5, te ako akceptora vodikove veze ima više od 10 ( $n_{\text{ON}}$ ) (Lipinski i sur., 1997). Smanjena fleksibilnost molekule tj. manji broj veza koje slobodno rotiraju ( $n_{\text{rotb}}$ ), manja vrijednost topologijske polarne površine te zbroj akceptora i donora vodikovih veza prediktori su dobre oralne bioraspoloživosti lijeka neovisne o njegovoj molekulskoj masi (Veber i sur., 2002).

Tablica 4. Molekulski deskriptori (MD) izračunati pomoću računalnog programa Molinspiration

Br.	Retinoid	miLogP	TPSA	$n_{\text{atoma}}$	$M_r$	$n_{\text{ON}}$	$n_{\text{OHNH}}$	$n_{\text{odst.}}$	$n_{\text{rotb}}$	V
1	retinol	5,92	20,23	21	286,46	1	1	1	5	313,41
2	tretinoin	5,80	37,30	22	300,44	2	1	1	5	315,59
3	izotretionin	5,80	37,30	22	300,44	2	1	1	5	315,59
4	alitretonin	5,80	37,30	22	300,44	2	1	1	5	315,59
5	acitretin	5,57	46,53	24	326,44	3	1	1	6	329,06
6	etretinat	6,56	35,54	26	354,49	3	0	1	8	363,39
7	fenretinid	6,88	49,33	29	391,56	3	2	1	6	399,40
8	pelretin	7,23	37,30	25	336,48	2	1	1	5	343,02
9	motretinid	5,80	38,33	26	353,51	3	1	1	7	366,81
10	adapalen	7,69	46,53	31	412,53	3	1	1	4	387,26
11	adaroten	6,53	57,53	28	374,48	3	2	1	4	353,16
12	tazaroten	4,05	39,20	25	351,47	3	0	0	3	325,29
13	beksaroten	6,81	37,30	26	348,49	2	1	1	3	348,76
14	tamibaroten	5,37	66,40	26	351,45	4	2	1	3	335,85
15	temaroten	7,01	0,00	23	304,48	0	0	1	2	321,44
16	palovaroten	6,83	55,12	31	414,55	4	1	1	5	401,30
17	mofaroten	6,94	21,71	32	433,64	3	0	1	6	442,17
18	seletinoid G	1,85	95,21	23	316,26	7	1	0	5	260,14

miLogP – parametar lipofilnosti, TPSA – topologijska polarna površina molekule,  $n_{\text{atom}}$  – ukupan broj atoma u molekuli,  $M_r$  – relativna molekulska masa,  $n_{\text{ON}}$  – broj akceptora H-veze,  $n_{\text{OHNH}}$  – broj donora H-veze,  $n_{\text{odst.}}$  – broj odstupanja od Lipinsky „Pravila pet“ („Rule of Five“),  $n_{\text{rotb}}$  – broj veza koje slobodno rotiraju, V- volumen

Retinoidne molekule odstupaju od Lipinski 'pravila pet' uglavnom zbog lipofilnosti, osim seletinoida G (miLogP = 1,85) i tazarotena (miLogP = 4,05), što upućuje uglavnom na razlog za topičku primjenu retinoida zbog problema u oralnoj apsorpciji i bioraspoloživosti ovih molekula. Ukupna lipofilnost ispitivanih retinoida nalazi se u području miLogP od 1,85 (seletinoid G) do 7,69 (adapalen). Ostali parametri zadovoljavaju Lipinski 'pravilo pet'. Molekula s najvećom ukupnom polarnom površinom je seletinoid G (TPSA = 95,21), a s najmanjom je temaroten (TPSA = 0,00). Broj atoma u molekulama ( $n_{\text{atoma}}$ ) se kreće od 21 (retinol) do 32 (mofaroten), dok se relativna molekulska masa retinoida ( $M_r$ ) nalazi u području 286,46 (retinol) do 433,64 (mofaroten) a volumeni molekula od  $V = 442,17$  (mofaroten) do  $V = 260,14$  (seletinoid G).

Molekula s najvećim brojem akceptora vodikove veze ( $n_{\text{ON}}$ ) je seletinoid G ( $n_{\text{ON}} = 7$ ), a s najvećim brojem donora H-veze su fenretinid i tamibaroten ( $n_{\text{OHNH}} = 2$ ). Retinoidi se klasificiraju u 4 generacije: 1. generacija – nearomatski spojevi (retinol, retinal, retinoična kiselina ili tretinoin i alitretonin), 2. generacija *mono*-aromatskih spojeva (etretinat, acitretin,

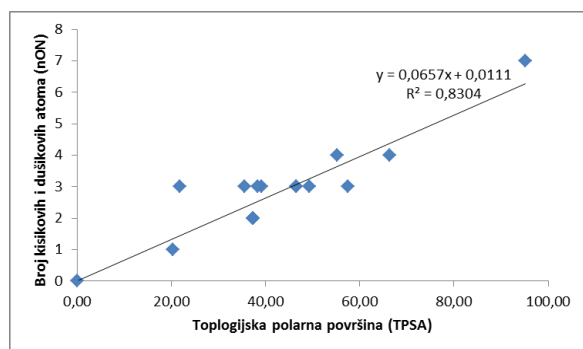
fenretinid, motretinid i pelretin), 3. generacija poliaromatskih spjeva (adapalen, tazaroten, adaroten, tamibaroten i beksaroten) te 4. generacija piranonskih spojeva (seletinoid G). S povećanjem aromatičnosti smanjuje se broj veza koje slobodno rotiraju tako da je  $n_{\text{rotb}}$  najveći za etretinat (8), a najmanji za temaroten (2) (Tablica 4).

### Ispitivanje odnosa između molekulskih deskriptora

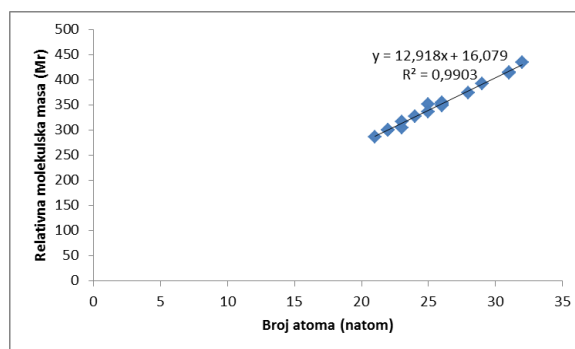
Ispitivanje odnosa između molekulskih deskriptora provedeno je korelacijskim studijama između svih izračunatih deskriptora (Tablica 5). Značajna ovisnost je pronađena između broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ) i relativne molekulske mase ( $M_r$ ) s koeficijentom korelacije  $R^2 = 0,9903$  (Slika 2) te između broja akceptora vodikove veze ( $n_{\text{ON}}$ ) i topologijskom polarnom površinom (TPSA) s  $R^2 = 0,8304$  (Slika 3). Manje značajne ovisnosti su nađene između broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ) i volumena molekule s koeficijentom korelacije  $R^2 = 0,7897$ , relativne molekulske mase ( $M_r$ ) i volumena molekule ( $V$ ) s  $R^2 = 0,7781$  te parametra lipofilnosti (miLogP) i broja odstupanja od Lipinsky „Pravila pet“ („Rule of Five“) ( $n_{\text{odst}}$ ) s koeficijentom korelacije  $R^2 = 0,6916$ .

Tablica 5. Međusobna ovisnost molekulskih deskriptora (MD) izražena koeficijentom korelacije ( $R^2$ )

	TPSA	$n_{\text{atoma}}$	$M_r$	$n_{\text{ON}}$	$n_{\text{OHNH}}$	$n_{\text{odst.}}$	$n_{\text{rotb}}$	$V$
miLogP	0,3480	0,2159	0,1653	0,3935	0,0003	<b>0,6916</b>	0,0009	0,4779
TPSA		0,0172	0,0234	<b>0,8304</b>	0,3014	0,2095	0,0054	0,0562
$n_{\text{atoma}}$			<b>0,9903</b>	0,0822	0,0053	0,0322	0,0134	<b>0,7897</b>
$M_r$				0,1061	0,0020	0,0131	0,0208	<b>0,7781</b>
$n_{\text{ON}}$					0,0585	0,3165	0,0514	0,0041
$n_{\text{OHNH}}$						0,0640	0,0051	0,0014
$n_{\text{odst.}}$							0,0406	0,2150
$n_{\text{rotb}}$								0,0821



Slika 2. Ovisnost broja kisikovih i dušikovih atoma ( $n_{\text{ON}}$ ) i topologijske polarne površine (TPSA) s koeficijentom korelacije  $R^2 = 0,8304$



Slika 3. Ovisnost relativne molekulske mase ( $M_r$ ) o broju atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ) s koeficijentom korelacije  $R^2 = 0,9903$

## 4.1.2. Ispitivanje topologije molekula retinoida – topologijski indeksi (TI)

Topologijski indeksi dobiveni pomoću računalnog programa ChemAxon [Plattov indeks ( $F$ ), Randićev indeks povezanosti ( $\chi$ ), Balabanov indeks ( $J$ ), Hararyev indeks ( $H$ ), Wienerov indeks ( $W$ ), Hiper Wienerov indeks ( $WW$ ), Wienerova polarnost ( $W_p$ ) i Szegedov indeks ( $Sz$ )] su izračunati u svrhu ispitivanja topologije molekula retinoida i njene povezanosti s ostalim parametrima ispitivanih retinoidnih molekula. Navedeni izračunati topologijski indeksi su navedeni u Tablici 6.

Tablica 6. Izračunati topologijski indeksi ispitivanih retinoidnih molekula

	Platov indeks, <b>F</b>	Randićev indeks, $\chi$	Balabanov indeks, <b>J</b>	Hararyev indeks, <b>H</b>	Wienerov indeks, <b>W</b>	Hiper Wienerov indeks, <b>WW</b>	Wienerova polarnost, <b>Wp</b>	Szegedov indeks, <b>Sz</b>
<b>1</b>	60	10,22	2,23	69,81	1278	5457	29	1492
<b>2</b>	56	9,86	2,13	65,33	1114	4575	28	1316
<b>3</b>	60	10,22	2,23	69,81	1278	5457	29	1492
<b>4</b>	60	10,22	2,23	69,81	1278	5457	29	1492
<b>5</b>	68	12,29	2,26	88,03	2087	10306	37	2460
<b>6</b>	64	11,26	2,29	79,30	1626	7387	34	1961
<b>7</b>	110	15,03	1,11	131,42	2664	11583	57	5310
<b>8</b>	88	12,03	1,69	100,23	1631	6246	48	2819
<b>9</b>	76	11,99	1,24	88,38	1736	7833	39	2798
<b>10</b>	82	13,67	1,57	103,05	2908	15950	40	3506
<b>11</b>	68	12,29	2,26	88,03	2087	10306	37	2460
<b>12</b>	86	12,10	1,55	97,34	1763	7368	45	2929
<b>13</b>	72	11,79	1,48	84,94	1854	8872	36	2446
<b>14</b>	68	11,11	1,25	76,46	1445	6418	31	2018
<b>15</b>	96	13,50	1,13	110,72	2122	9211	47	3930
<b>16</b>	102	14,65	1,25	126,46	2727	11777	51	4402
<b>17</b>	76	10,79	1,56	82,92	1186	4261	39	2034
<b>18</b>	102	15,24	1,18	125,97	3536	19566	52	5599

Plattov indeks ( $F$ ) nekog grafa jednak je zbroju valencija bridova  $d_g$ ,  $F = \sum_g d_g$  (Trinajstić i sur., 2010.).

Randićev indeks povezanosti ( $\chi$ ) nekog grafa  $G$  definiran je izrazom  $\chi(G) = \sum \frac{1}{\sqrt{\deg(v)\deg(v')}}$ , gdje se sumiraju svi bridovi  $vv'$  od  $G$ , a  $\deg(v)$  označava valenciju vrhova  $v$  u  $G$  (Maier, 1992.).

Balabanov indeks ( $J$ ) je definiran za graf s  $n$  vrhova i  $m$  bridova izrazom  $J = \frac{m}{y+1} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (D_i D_j)^{-1/2}$ ,

gdje je  $y = m - n + 1$  i označava ciklomatski broj grafa, a  $D_i$  zbroj udaljenosti u grafu od određenog vrha tj. elementi  $D_i$  jednaki su zbroju svih elemenata u pojedinom retku  $i$  matrice udaljenosti. Ciklomatski broj  $y$  zadane strukture uveden je u formulu jer prstenovi u strukturi znatno smanjuju vrijednost  $D_i$  (mathworld.wolfram.com).

Hararyev indeks ( $H$ ) grafa  $G$  s  $n$  vrhova je definiran kao:  $H(G) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n (RD)_{ij}$ , gdje

$(RD) = \begin{cases} D_{ij}^{-1} & \text{ako } j \neq i \\ 0 & \text{ako } j = i \end{cases}$  predstavlja recipročnu vrijednost grafove matrice udaljenosti  $D$ .

Wienerov indeks ( $W$ ) grafa  $G$  predstavlja zbroj polovice najmanjih udaljenosti između svakog para vrhova u strukturi  $G$  i dan je izrazom:  $W(G) = \frac{1}{2} \sum_{i < j} d(v_i, v_j)$ , gdje je  $d(v_i, v_j)$  element matrice udaljenosti koji predstavlja najkraću udaljenost između vrhova  $v_i$  i  $v_j$  (Wiener, 1947; Babujee i Ramakrishnan, 2012).

Hiper Wienerov indeks ( $WW$ ) je definiran izrazom  $WW(G) = \frac{1}{2} (\sum d(u, V)^2 + (\sum d(u, V)))$  gdje  $d(u, V)$  predstavlja zbroj najkraćih udaljenosti između vrhova  $u$  i  $V$  u grafu  $G$  kroz sve neuređene parove vrhova u grafu  $G$  (Cash i sur. 2002.).

Wienerova polarnost ( $W_p$ ) molekuskog grafa  $G$ , gdje je  $G = (V, E)$  definirana je izrazom  $W_p(G) = |\{\{u, v\} | d_G(u, v) = 3, u, v \in V\}|$  što predstavlja broj neuređenih parova vrhova  $\{u, v\}$  od  $G$  tako da je  $|d_G(u, v) = 3$  gdje  $d_G(u, v)$  predstavlja udaljenost između dva vrha  $u$  i  $v$  u grafu  $G$  (Deng i Xiao, 2010.).

Szegedov indeks ( $Sz$ ) grafa  $G$  je definiran izrazom  $Sz(G) = \sum_{e \in E(G)} n_1(e|G)n_2(e|G)$  gdje je  $e = uv$  brid grafa  $G$ ,  $N_1(e|G)$  su vrhovi grafa  $G$  koji su bliži  $u$  nego  $v$  i  $N_2(e|G)$  su vrhovi koji su bliži  $v$  nego  $u$ , pri čemu je  $n_1(e|G) = |N_1(e|G)|$  i  $n_2(e|G) = |N_2(e|G)|$  (Klavžar i sur., 1996).

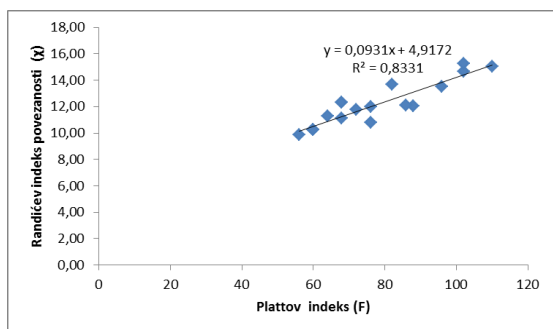
### Ispitivanje odnosa između topologijskih indeksa

Rezultati ispitivanja odnosa između topologijskih indeksa pokazali su linearnost s visokim koeficijentima korelacije  $R^2 = 0,8067 - 0,9904$  (Tablica 7, Slike 4 do 16) za sljedeće indekse:

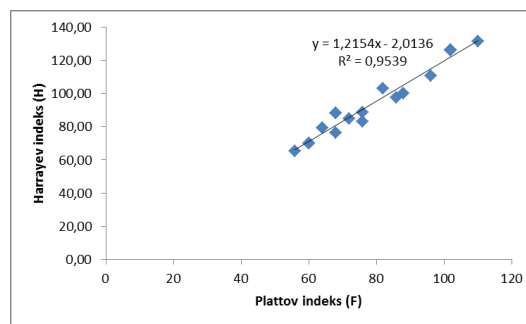
- Plattov indeks ( $F$ ) s Randićevim indeksom povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,8331$  (Slika 4), Harrayevim indeksom ( $H$ ),  $R^2 = 0,9539$  (Slika 5), indeksom Wienerove polarnosti ( $W_p$ ),  $R^2 = 0,9604$ , (Slika 6), Szegedovim indeksom ( $Sz$ ),  $R^2 = 0,9904$  (Slika 7),
- Randićev indeks povezanosti ( $\chi$ ) s Harrayevim indeksom ( $H$ ),  $R^2 = 0,9475$ , (Slika 8), Wienerovim indeksom ( $W$ ),  $R^2 = 0,8955$ , (Slika 9), indeksom Wienerove polarnosti ( $W_p$ ),  $R^2 = 0,8067$ , (Slika 10), Szegedovim indeksom ( $Sz$ ),  $R^2 = 0,9543$ , (Slika 11),
- Harrayev indeks ( $H$ ) s indeksom Wienerove polarnosti, ( $W_p$ ),  $R^2 = 0,9531$ , (Slika 12), Szegedovim indeksom ( $Sz$ ),  $R^2 = 0,9559$  (Slika 13),
- Wienerov indeks ( $W$ ) s hiper Wienerovim indeksom ( $WW$ ),  $R^2 = 0,955$ , (Slika 14) i Szegedovim indeksom ( $Sz$ ),  $R^2 = 0,8217$  (Slika 15) te
- Szegedov indeks ( $Sz$ ) s indeksom Wienerove polarnosti ( $W_p$ ),  $R^2 = 0,8573$  (Slika 16).

Tablica 7. Istraženi korelacijski odnosi ( $R^2$ ) između svih ispitivanih topologijskih indeksa

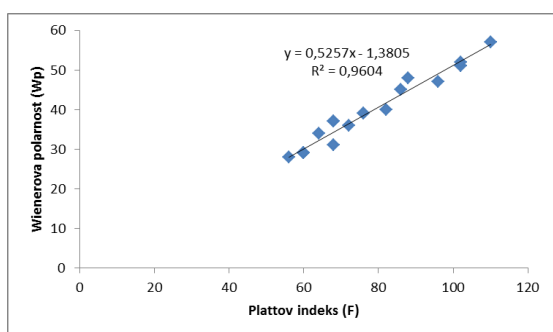
	$\chi$	J	H	W	WW	Wp	Sz
<b>F</b>	<b>0,8331</b>	0,6399	<b>0,9539</b>	0,5829	0,3947	<b>0,9064</b>	<b>0,9004</b>
$\chi$		0,4543	<b>0,9475</b>	<b>0,8955</b>	0,7421	<b>0,8067</b>	<b>0,9543</b>
<b>J</b>			0,5125	0,2744	0,1828	0,5075	0,5411
<b>H</b>				0,7506	0,5583	<b>0,9351</b>	<b>0,9559</b>
<b>W</b>					<b>0,9550</b>	0,5540	<b>0,8217</b>
<b>WW</b>						0,3699	0,6658
<b>Wp</b>							<b>0,8573</b>



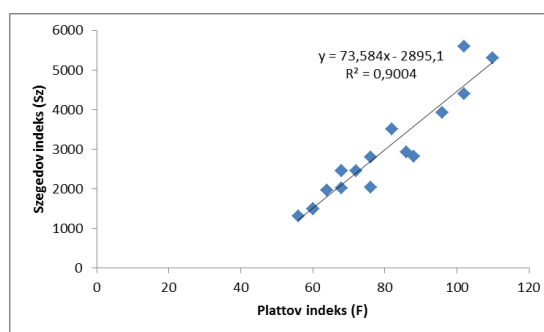
Slika 4. Odnos Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ) i Plattovog indeksa (F),  $R^2 = 0,8331$



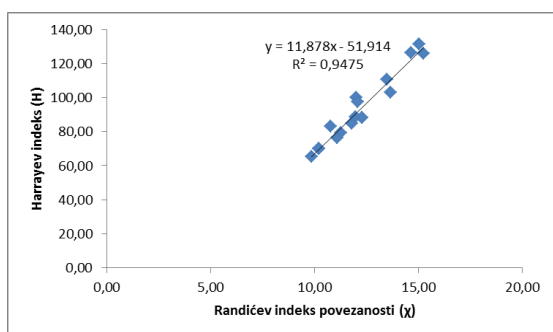
Slika 5. Odnos Harrayevog indeksa (H) i Plattovog indeksa (F),  $R^2 = 0,9539$



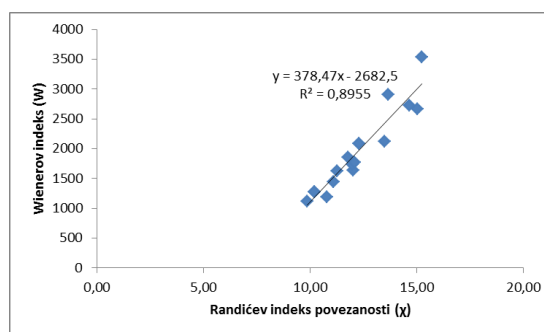
Slika 6. Odnos Wienerove polarlosti (Wp) Plattovog indeksa (F),  $R^2 = 0,9604$



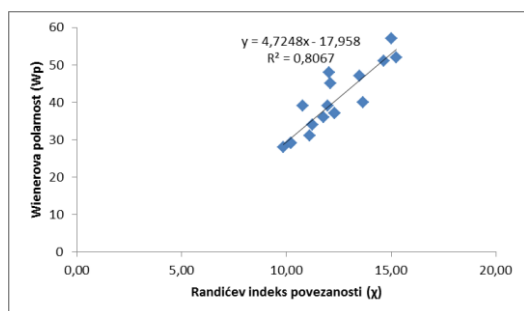
Slika 7. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) Plattovog indeksa (F),  $R^2 = 0,9004$



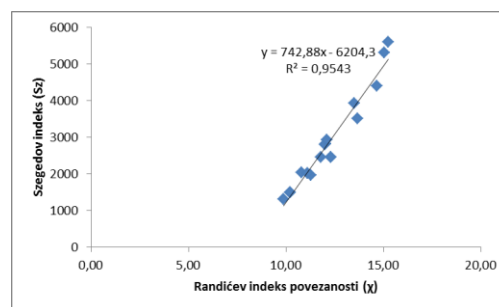
Slika 8. Odnos Harrayevog indeksa (H) i Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,9475$



Slika 9. Odnos Wienerovog indeksa (W) i Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,8955$

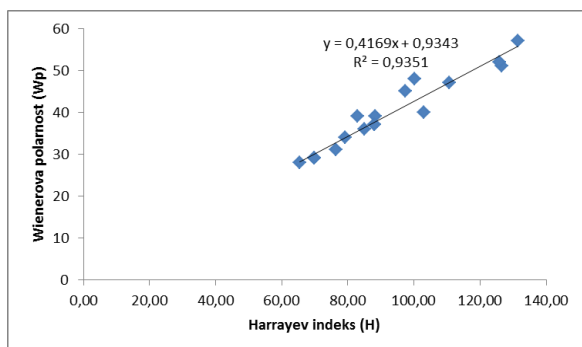


Slika 10. Odnos Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ) i Wienerove polarlosti (Wp),  $R^2 = 0,8067$

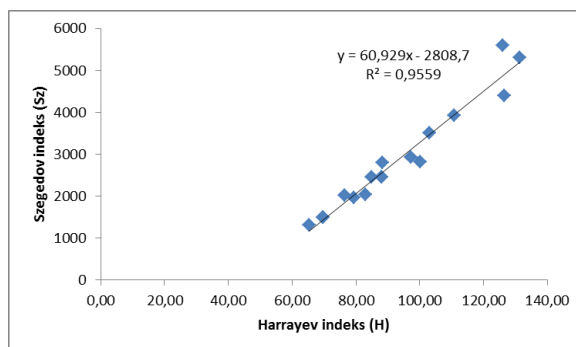


Slika 11. Odnos Szegedovog indeksa i Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,9543$

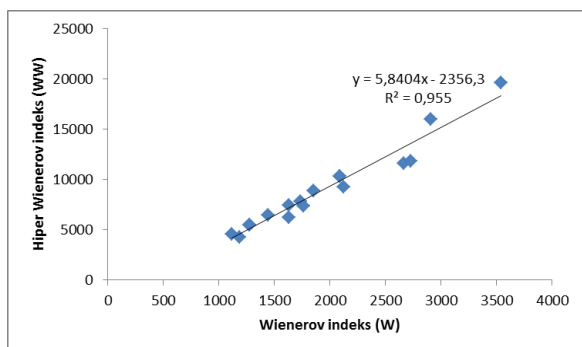




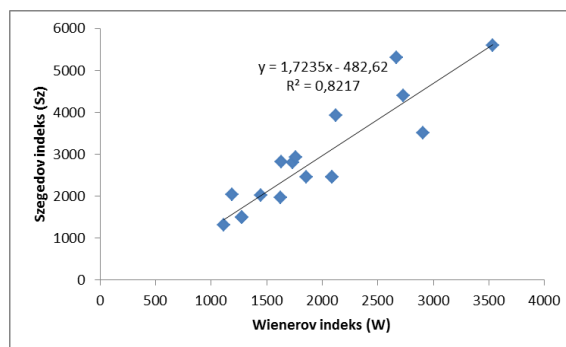
Slika 12. Odnos indeksa Wienerove polarnosti (Wp) i Hararyevog indeksa (H),  $R^2 = 0,9351$



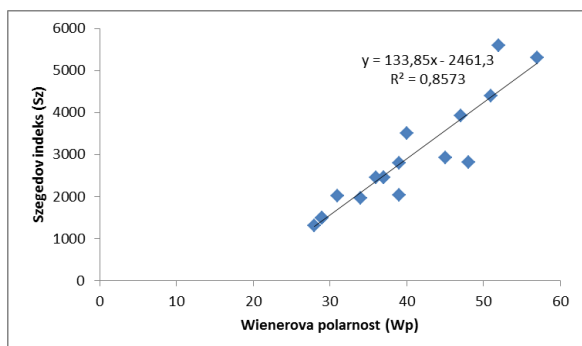
Slika 13. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) i Hararyevog indeksa (H),  $R^2 = 0,9559$



Slika 14. Odnos hiper-Wienerovog indeksa (WW) i Wienerovog indeksa (W),  $R^2 = 0,9550$



Slika 15. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) i Wienerovog indeksa (W),  $R^2 = 0,8217$



Slika 16. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) i indeksa Wienerove polarnosti (Wp),  $R^2 = 0,8573$

#### 4.1.3. Istraživanje odnosa molekulskih deskriptora (MD) i topolojskih indeksa (TI)

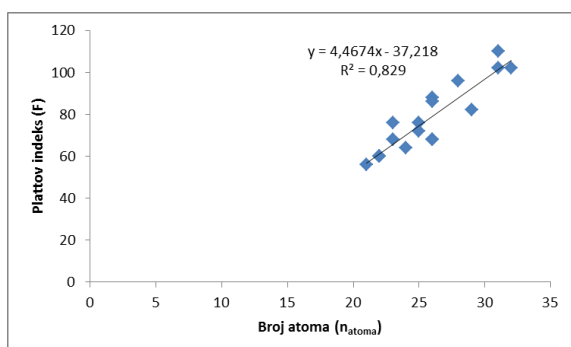
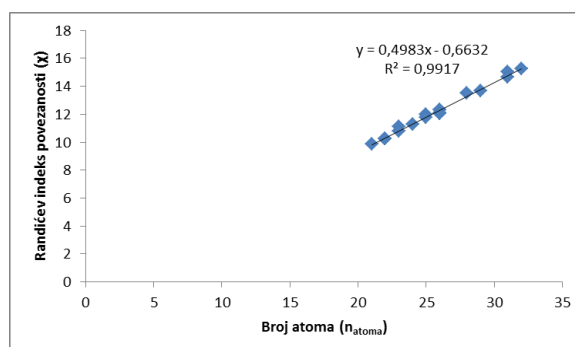
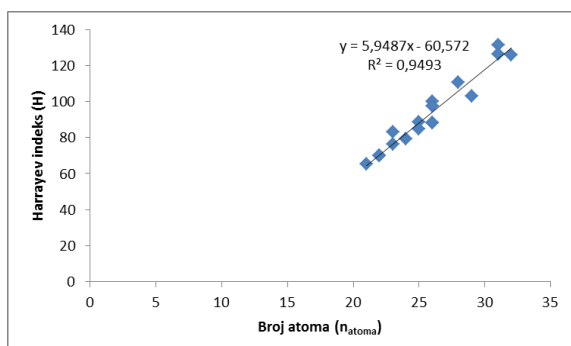
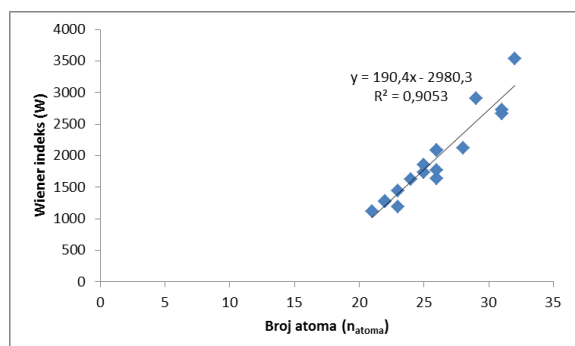
Istraženi su odnosi između molekulskih deskriptora (MD) i topolojskih indeksa (TI) (Tablica 8) te su nađene slijedeće značajne korelacije s  $R^2 = 0,8151$  do  $0,9917$  za:

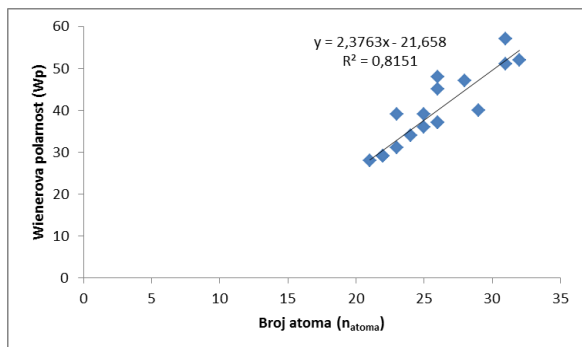
- a) broj atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ) s Plattovim indeksom (F),  $R^2 = 0,8290$  (Slika 17), Randićevim indeksom povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,9917$  (Slika 18), Hararyevim indeksom (H),  $R^2 = 0,9493$  (Slika 19), Wienerovim indeksom (W),  $R^2 = 0,9053$  (Slika 20), Wienerovom polarnosti (Wp),  $R^2 = 0,8151$  (Slika 21), Szegedovim indeksom (Sz)  $R^2 = 0,9395$ , (Slika 22),

- b) relativnu molekulsku masu ( $M_r$ ) s Randićevim indeksom povezanosti ( $\chi$ ),  $R^2 = 0,9862$ , (Slika 23), Harryevim indeksom (H),  $R^2 = 0,9186$ , (Slika 24), Wienerovim indeksom (W),  $R^2 = 0,9239$ , (Slika 25), Szegedovim indeksom (Sz)  $R^2 = 0,9291$  (Slika 27)
- c) volumen molekule (V) s Wienerovim indeksom,  $R^2 = 0,841$  (Slika 28).

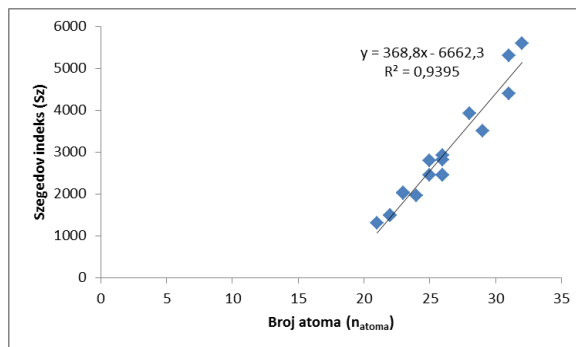
Tablica 8: Ovisnost molekulskih deskriptora (MD) i topolojskih indeksa (TI) izražena s  $R^2$ 

	MD	miLogP	TPSA	$n_{\text{atoma}}$	$M_r$	$n_{\text{ON}}$	$n_{\text{OHNH}}$	$n_{\text{odst.}}$	$n_{\text{rotb}}$	V
<b>TI</b>										
<b>F</b>		0,1871	0,0196	<b>0,8290</b>	0,7879	0,0492	0,0117	0,0143	0,0719	0,5025
<b><math>\chi</math></b>		0,1808	0,0248	<b>0,9917</b>	<b>0,9862</b>	0,1010	0,0035	0,0153	0,0126	0,7405
<b>J</b>		0,0005	0,0892	0,4095	0,4055	0,1363	0,0032	0,1282	0,2193	0,1039
<b>H</b>		0,2241	0,0158	<b>0,9493</b>	<b>0,9186</b>	0,0606	0,0064	0,0292	0,0052	0,6685
<b>W</b>		0,1735	0,0069	<b>0,9053</b>	<b>0,9239</b>	0,0842	0,0004	0,0289	0,1056	<b>0,8410</b>
<b>WW</b>		0,1309	0,0015	0,7525	0,7859	0,0721	0,0002	0,0222	0,1837	0,7841
<b>Wp</b>		0,2367	0,0034	<b>0,8151</b>	0,7741	0,0235	0,0020	0,0314	0,0606	0,5433
<b>Sz</b>		0,1820	0,0102	<b>0,9395</b>	<b>0,9291</b>	0,0672	0,0004	0,0125	0,0004	0,6822

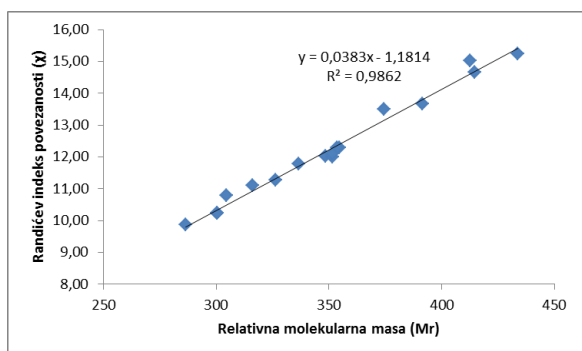
Slika 17. Odnos Plattovog indeksa (F) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,8290$ Slika 18. Odnos Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9917$ Slika 19. Odnos Harryevog indeksa (H) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9493$ Slika 20. Odnos Wienerovog indeksa (W) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9053$



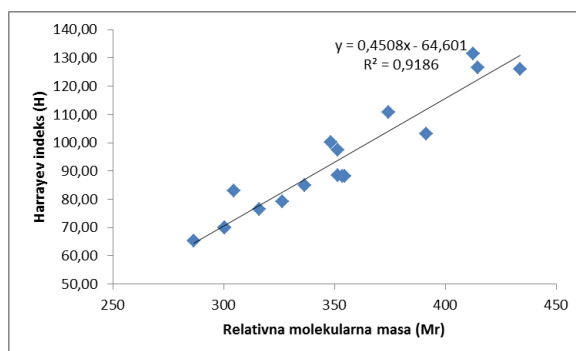
Slika 21. Odnos Wienerove polarnosti (Wp) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,8151$



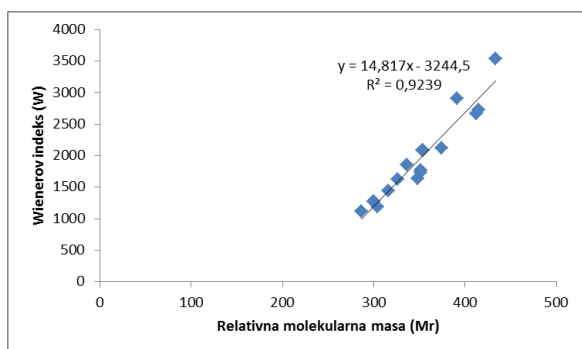
Slika 22. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9395$



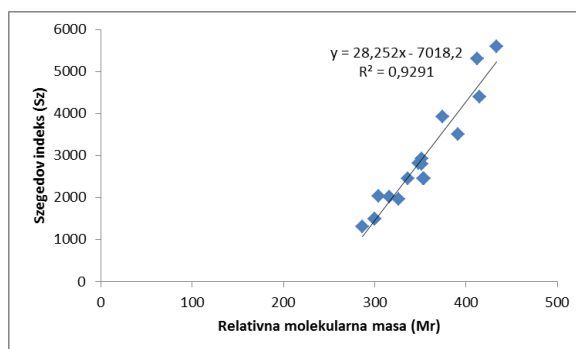
Slika 23. Odnos Randićevog indeksa povezanosti ( $\chi$ ) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9862$



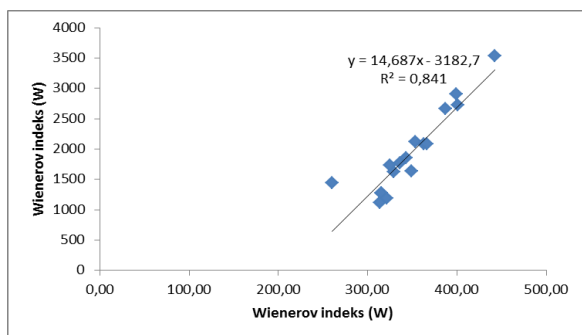
Slika 24. Odnos Hararyevog indeksa (H) i broja atoma ( $n_{\text{atoma}}$ ),  $R^2 = 0,9186$



Slika 25. Odnos Wienerovog indeksa (W) i relativne molekularne mase ( $M_r$ ),  $R^2 = 0,9239$



Slika 26. Odnos Szegedovog indeksa (Sz) i relativne molekularne mase ( $M_r$ ),  $R^2 = 0,9291$



Slika 28. Odnos Wienerovog indeksa (W) i volumena (V),  $R^2 = 0,8410$

#### 4.2. Predviđanje bioaktivnosti na temelju strukturne sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina (*bioactivity score*, *drug-likeness score*, dls)

Strukturna sličnost s farmakološki aktivnim tvarima poznatih farmakoloških skupina može se definirati kao složen skup strukturnih, fizikalno-kemijskih i drugih svojstava lijekova kao i prisustvo farmakofornih skupina koji određuju je li ispitivana molekula slična poznatim lijekovima određenih navedenih svojstava.

Ispitivana je sličnost retinoida sa sljedećim farmakološki aktivnim tvarima: s ligandom G protein spregnutog receptora (GPCR 1), modulatorom kanala iona (ICM), inhibitorom kinaze (KI), ligandom nuklearnih receptora (NRL), inhibitorom proteaze (PI) te inhibitorom enzima (EI).

Nađeno je da su retinoidi najbliži s ligandom nuklearnog receptora (NRL) i inhibitorom enzima (EI). Za pojedine generacije retinoida 1. do 4. dobivene su sljedeće vrijednosti za sličnost s ligandom nuklearnog receptora, NRL dls = 1.02-1.13 (1.), 0.56-0.61 (2.), 0.19-0.92 (3.) i -0.36 (4.) dok za sličnost s inhibitorom enzima EI-dls = 0.56–0.58 (1.), 0.15–0.45 (2.) 0.07–0.38 (3.) i 0.17 (4.),

Predviđena izrazita sličnost retinoida s ligandom nuklearnog receptora (NRL) je očekivana jer su retinoidi agonisti receptora retinoične kiseline koji su nuklearni receptori. Za seletinoid G dobivena je negativna vrijednost, NRL dls -0,36, iz čega se da zaključiti da nije sličan s NRL i da ne djeluje mehanizmom kao tipični retinoidi.

Za sličnost s inhibitorima enzima (EI dls) dobivene su znatno manje vrijednosti od NRL dls, a unutar ispitivanih retinoida najviše su za nearomatske retinoide, EI dls 0.56 do 0.58 (retinol, tretinoin, izotretinoin, alitretinoin). Vrijednosti EI dls 0,20 do 0,49 izračunate su za acitretin, fenretinid, pelretin, adaroten, tazaroten, beksaroten, temaroten, dok je za ostale retinoide predviđena neznatna sličnost s EI dls < 0,20 (etretinat, adapalen, motretinid, tamibaroten,

seletinoid G, palovaroten, mofaroten) (Tablica 9) što opet ukazuje na strukturnu razliku retinoida iz 2. do 4. generacije s nearomatskim retinoidima.

Tablica 9. Sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina (bioactivity score, drug-likeness score, dls) predviđene pomoću računalnog programa Molinspiration

Dls	Sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina (dls)					
Retinoid	GPCR 1 dls	ICM	KI	NRL	PI	EI
1	-0,01	<b>0,32</b>	-0,25	<b>1,02</b>	-0,16	<b>0,66</b>
2	-0,00	0,14	-0,18	<b>1,13</b>	-0,03	<b>0,58</b>
3	-0,00	0,14	-0,18	<b>1,13</b>	-0,03	<b>0,58</b>
4	-0,00	0,14	-0,18	<b>1,13</b>	-0,03	<b>0,58</b>
5	0,08	-0,13	-0,08	<b>0,86</b>	-0,19	<b>0,32</b>
6	-0,10	-0,22	-0,19	<b>0,62</b>	-0,27	0,15
7	-0,08	-0,02	-0,18	<b>0,67</b>	-0,18	<b>0,31</b>
8	-0,06	-0,03	-0,23	<b>0,81</b>	-0,13	<b>0,45</b>
9	0,06	-0,25	-0,21	<b>0,51</b>	-0,28	0,17
10	0,11	-0,03	-0,04	<b>0,39</b>	0,04	0,17
11	0,17	-0,00	-0,07	<b>0,57</b>	0,07	<b>0,23</b>
12	0,21	-0,07	0,02	<b>0,61</b>	0,06	<b>0,37</b>
13	<b>0,47</b>	0,14	0,01	<b>0,92</b>	0,02	<b>0,38</b>
14	0,11	-0,03	0,02	<b>0,31</b>	-0,09	0,07
15	<b>0,25</b>	0,17	0,06	<b>0,75</b>	-0,12	<b>0,28</b>
16	0,19	0,04	0,00	0,18	-0,17	0,11
17	<b>0,21</b>	0,07	0,10	<b>0,59</b>	-0,06	0,17
18	-0,50	-0,68	-0,44	-0,36	-0,14	0,13

Ispitivanjem međusobne ovisnosti dobivenih vrijednosti za sličnosti s lijekovima poznatog farmakološkog djelovanja nisu nađene značajnije korelacije (Tablica 10). Najveći koeficijenti korelacije  $R^2$  su dobiveni za odnose GPCR 1 dls s KI dls ( $R^2 = 0.7674$ ), NRL dls s EI dls ( $R^2 = 0.6793$ ) i NRL dls s ICM dls ( $R^2 = 0.5815$ ).

Tablica 10. Istražene korelacije između predviđenih parametara sličnosti (dls) s pripadajućim koeficijentima korelacije ( $R^2$ )

	dls	ICM dls	KI dls	NRL dls	PI dls	EI dls
dls						
GPCR 1 dls		0,3966	<b>0,7674</b>	0,1263	0,1668	0,0001
ICM dls			0,2282	<b>0,5815</b>	0,1151	0,3498
KI dls				0,0122	0,1496	0,0766
NRL dls					0,0331	<b>0,6793</b>
PI dls						0,0578

## 4.2.1. Istraživanje odnosa sličnosti s lijekovima poznatog farmakološkog učinka (dls) s molekulskim deskriptorima (MD) i topologijskim indeksima (TI)

Ispitivanjem odnosa molekulskih deskriptora (MD) i parametara sličnosti s lijekovima poznatog farmakološkog učinka (dls) [sličnost s ligandom G protein spregnutog receptora (GPCR 1 dls), modulatorom kanala iona (ICM dls), inhibitorom kinaze (KI dls), ligandom nuklearnog receptora (NRL dls), inhibitorom proteaze (PI dls) te inhibitorom enzima (EI dls)] (Tablica 10) nisu nađene značajne korelacije. Najviše vrijednosti koeficijenta korelacije nađene su između  $n_{\text{atoma}}$  i ICM dls ( $R^2 = 0,6989$ ) te NRL dls ( $R^2 = 0,6983$ ).

Ispitivanjem odnosa sličnosti s lijekom (dls) i topologijskih indeksa (TI) također nisu dobivene značajne korelacije (Tablica 12).

Tablica 11. Odnos molekulskih deskriptora (MD) i sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina (dls) s pripadajućim koeficijentima korelacije  $R^2$ 

MD \ dls	miLogP	TPSA	$n_{\text{atoma}}$	$M_r$	$n_{\text{ON}}$	$n_{\text{OHNH}}$	$n_{\text{odst.}}$	$n_{\text{rotb}}$	V
<b>GPCR 1 dls</b>	0,3238	0,2739	0,1061	0,091	0,2848	0,0204	0,1429	0,2216	0,1942
<b>ICM dls</b>	0,3953	0,5079	0,0074	0,0146	<b>0,6989</b>	-	0,3569	0,1098	0,045
<b>KI dls</b>	0,2409	0,1712	0,2538	0,2405	0,1096	0,0497	0,0673	0,2231	0,2962
<b>NRL dls</b>	0,1817	0,4763	0,1903	0,2008	<b>0,6983</b>	0,0078	0,2621	-	0,0035
<b>PI dls</b>	0,0007	0,0004	0,0047	0,0049	0,0148	0,0069	0,0341	0,4453	0,0063
<b>EI dls</b>	0,0011	0,1806	0,4574	0,4548	0,3679	0,0004	0,0172	0,0050	0,1734

Tablica 12. Odnos topologijskih indeksa (TI) i sličnosti s lijekovima poznatih farmakoloških skupina (dls) s pripadajućim koeficijentima korelacije  $R^2$ 

TI \ dls	GPCR 1 dls	ICM dls	KI dls	NRL dls	PI dls	EI dls
<b>F</b>	0,2152	0,0004	0,3937	0,2078	0,1219	0,4132
<b><math>\chi</math></b>	0,0811	0,0170	0,2229	0,2261	0,0075	0,4737
<b>J</b>	0,0239	0,0326	0,1348	0,3876	0,1961	0,2741
<b>H</b>	0,1756	0,0004	0,3401	0,2001	0,0428	0,4488
<b>W</b>	0,0289	0,0135	0,1394	0,1350	0,0042	0,3444
<b>WW</b>	0,0055	0,0185	0,0801	0,0897	0,0199	0,2574
<b>Wp</b>	0,3108	0,0018	0,4751	0,1609	0,0860	0,4368
<b>Sz</b>	0,1199	0,0013	0,3009	0,1876	0,0575	0,3939

#### 4.3. Predviđanje bioloških meta pomoću računalnog programa *Swiss Target Prediction*

Većina bioaktivnih molekule djeluje kroz interakciju s proteinima ili drugim makromolekulama. Za značajan dio bioaktivnih molekula primarna meta je nepoznata, dok većina bioaktivnih molekula ima više od jedne mete od kojih su mnoge slabo poznate. Računalna predviđanja meta bioaktivnih molekula na temelju sličnosti s poznatim liganadima može suziti broj potencijalnih meta i racionalizirati nuspojave poznatih molekula.

Upotrebom referentnog seta od 224412 molekule aktivne na 1700 humanih proteina, pokazano je da se precizno predviđanje može napraviti na temelju kombiniranja različitih mjera kemijske sličnosti koje se temelje na kemijskoj strukturi i molekulskom obliku (Gfeller i sur., 2013).

Ispitivanje bioloških meta ovim programom predviđene su brojne mete u različitim klasama bioloških meta kao što su:

- a) transkripcijski faktor (TF)
- b) membranski receptor (MR)
- c) transporter (T)
- d) enzim, ostali (E)
- e) neklasificirana meta (N)
- f) serin proteaza (SP)
- g) metaloproteaza (MP)
- h) tkivni antigen (TA)
- i) CYP 450
- j) serin-treonin kinaza (STK)
- k) citosolna, druga meta (CD)
- l) izlučiva meta (I)
- m) serin-treonin-tirozinska fosfataza (STTP)
- n) tirozin fosfataza (TP)
- o) serin-treonin-tirozinska kinaza (STTK)

Brojne mete su predviđene po homologiji, a takve mete su označene u tablicama sa zvjezdicom (\* biološka meta po homologiji). Predviđene biološke mete s navedenim vjerojatnostima interakcijama (%) za ispitivane retinoide navedene su po važnosti i grupirane u tablice 13 do 18.

#### 4.3.1. Analiza vjerojatnosti bioloških meta ispitivanih retinoida (**1 – 18**) u skupini transkripcijskih faktora (TF)

Analizom vjerojatnosti bioloških meta u skupini transkripcijskih faktora (TF) (Tablica 13) nađeno je da su tipične mete retinoida 1. generacije (retinol, tretionin, izotretinoin i alitretionin) receptor- $\alpha$  retinoične kiseline, receptor- $\beta$  retinoične kiseline, receptor- $\gamma$  retinoične kiseline, te receptor RXR- $\alpha$  retinoične kiseline, receptor RXR- $\beta$  retinoične kiseline i receptor RXR- $\gamma$  retinoične kiseline.

Za prvu generaciju retinoida evaluacijom bioloških meta nađeno je da gotovo svi retinoidi imaju predviđenu vrlo visoku vjerojatnost bioloških meta izraženu u postotcima (%) u skupini transkripcijskih faktora (TF) u rasponu od 91 do 100 za RAR- $\alpha$ , - $\beta$  i - $\gamma$  receptore. Dok za iste receptore nižu vrijednost predviđene vjerojatnosti bioloških meta u rasponu od 20 do 90% imaju retinol (55%), acitretin (59%), palovaroten (46%) i temaroten (20%). Predviđena vjerojatnost bioloških meta za RXR receptore izražena kao postotak (%) je 100 za tretinoin, alitretinoin, fenretinid i beksaroten dok ostali retinoidi imaju predviđenu vjerojatnost u rasponu od 6 do 76%.



Tablica 13. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini transkripcijskih faktora (TF) za ispitivane retinoide (1 - 18)

Biološka meta	Genetski kod	Retinol	Tretinoin	Izotretinoin	Alitretinoin	Acitretin	Etretinat	Fenretinid	Pelretin	Motretinid	Adapalen	Adaroten	Tazaroten	Bekсарoten	Tamibaroten	Temaroten	Palovaroten	Mofaroten	Seletinoid G
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Receptor $\alpha$ retinoične kiseline	RARA	55	100	100	100	59		100*	91		100	94	100	100		20	46		
Receptor $\beta$ retinoične kiseline	RARB	55	100	100	100	59		100*	91		100	94	100	100		20	46		
Receptor $\gamma$ retinoične kiseline	RARG	55	100	100	100	59		100	91		100	94	100	100		20	46		
Receptor RXR $\alpha$ retinoične kiseline	RXRA	55	100		100	63		100	58		56	76*	6*	100		20	46		
Receptor RXR- $\beta$ retinoične kiseline	RXRB	55	100		100	63		100	58*		56	76*	6*	100		20	46		
Receptor RXR- $\gamma$ retinoične kiseline	RXRG	55	100		100	63		100	58*		56	76*	6*	100		20	46		
Androgeni receptor	AR	29																	
Oksisterolni receptor LXR- $\beta$	NR1H2	29																	
Peroksisomalnim proliferatorom-aktivirani receptor $\gamma$	PPARG					45								25*					
Receptor $\delta$ aktiviran peroksisomalnim proliferatorom	PPARD													25*					
Peroxisome proliferator-activated receptor alfa	PPARA													25*					
Estrogeni receptor	ESR1							18											
Estrogeni receptor $\beta$	ESR2							18											
Nuklearni receptor podporodice 0, B2 član	NROB2											81							
Nuklearni receptor podporodice 0, B1 član (po analogiji)	NROB1											81							

#### 4.3.2. Analiza vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini membranskih receptora (MR) za ispitivane retinoide (**1 - 18**)

Analizom vjerojatnosti bioloških meta u skupini membranskih receptora (MR) (Tablica 14) utvrđeno je kako izotretinoin ima najveći broj predviđenih vjerojatnost bioloških meta od 100% i to za adenzinski receptor A3, 5-hidroksitriptaminski receptor 2B,  $\alpha$ -2A adrenergički receptor,  $\alpha$ -2B adrenergički receptor i  $\alpha$ -2C adrenergički receptor. Tretinoin ima predviđenu vjerojatnost bioloških meta od 100% za adenzinski receptor A3 te za 5-hidroksitriptaminski receptor 2B. Adenzinski receptor A3, 5-hidroksitriptaminski receptor 2B i  $\alpha$ -2B adrenergički receptor su predviđene biološke mete za alitretinoin. Za ostale analizirane membranske receptore predviđene vjerojatnosti bioloških meta izražene kao postotak (%) su od 6 do 50.

Tablica 14. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini membranskih receptora (MR) za ispitivane retinoide (1 - 18)

Biološka meta	Genetski kod	Vjerojatnost (%)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Adenozinski receptor A3	ADORA3		100	100	84								6						
5-hidroksitriptaminski receptor 2A	HTR2A															14			
5-hidroksitriptaminski receptor 2B	HTR2B		100	100	84														
5-hidroksitriptaminski receptor 2C	HTR2C															14			
$\alpha$ -2A adrenergički receptor	ADRA2A			100															
$\alpha$ -2B adrenergički receptor	ADRA2B			100	84														
$\alpha$ -2C adrenergički receptor	ADRA2C			100															
$\gamma$ -sekretaza, C-terminalni fragment 59	APP						23												
Prostaglandinski E2 receptor EP2 subtype	PTGER2										50								
Prostaciklinski receptor	PTGIR										50*								
Prostaglandinski D2 receptor	PTGDR										50								
Tromboksanski receptor A2	TBXA2R													17					
Metabotropni glutamatni receptor 5	GRM5												23						
Metabotropni glutamatni receptor 1	GRM1												8*						
Kanabinoidni receptor 1	CNR1							33					27				14		
Kanabinoidni receptor 2	CNR2							33					27				14		
Melatoninski receptor type 1A	MTNR1A									20						23			
Melatoninski receptor type 1B	MTNR1B									20						23			
Melatonin-vezani receptor	GPR50									20*						23*			
Receptor trombocitno aktivirajućeg faktora	PTAFR									20						23			
Prostaglandinski E2 receptor EP4 podtip	PTGER4												24					24	
Prostaglandinski E2 receptor EP2 podtip	PTGER2												24					24	
Prostaglandinski E2 receptor EP1 podtip	PTGER1																	14	



#### 4.3.3. Analiza predviđenih vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini različitih enzima (E) za ispitivane retinoide (**1 - 18**)

Provedena je analiza predviđenih vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini različitih enzima (E) za ispitivane retinoide (Tablica 15). Enzim ornitin dekarboksilaza predviđena je biološka meta za veći broj retinoida i to za sve retinoide prve generacije osim retinola: tretinoin, izotretinoin s predviđenom vjerojatnošću od 100% i alitretinoin (86%). Beksaroten ima predviđenu vjerojatnost od 66%, a palovaroten, temaroten i tazaroten imaju male predviđene vjerojatnosti (ispod 25%). Tirozil-DNA fosfodiesteraza 1 predviđena je biološka meta za fenretinid s predviđenom vjerojatnošću od 100%.

Tablica 15. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini različitih enzima (E) za ispitivane retinoide (1 - 18)

Biološka meta	Genetski kod	Vjerojatnost (%)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Ornitin dekarboksilaza	ODC1		100*	100*	86*								4*	66*		20*	24*		
Tirozil-DNA fosfodiesteraza 1	TDP1	34				33	33	100										40	
β sekretaza 1	BACE1						28												
β sekretaza 2	BACE2						28*												
Amino oksidaza [sadržan flavin] A	MAO A																		10
Amino oksidaza [sadrži flavin] B	MAO B						28												15
Prostaglandin G/H sintaze 1	PTGS1					42	28			20			3		23				
Prostaglandin G/H sintaze 2	PTGS2					42*	28			20			3		23				
NO sintaza u mozgu	NOS1						23*			15*					20				
Inducibilna NO sintaza	NOS2						23												
Endotelna NO sintaza (eNOS)	NOS3						23*			15*					20*				
Arahidonatna lipooksigenaza 5	ALOX5					33			9			54							
Arahidonatna lipooksigenaza 12, 12S tip	ALOX12								9			54*							
Arahidonatna lipooksigenaza 12, 12R tip	ALOX12B											54*							
Arahidonatna lipooksigenaza 15	ALOX15								9			54*							
Arahidonatna lipooksigenaza B 15	ALOX15B					33*						54*							
Epidermalni tip lipooksigenaze 3	ALOXE3											54*							
3-okso-5-α-steroid 4-dehidrogenaza 2	SRD5A2								14					43			17		
3-okso-5-α-steroid 4-	SRD5A1								14*					17			17		

dehidrogenaza 1																			
Sterol- O-aciltransferaza 1	SOAT1												3						
Sterol- O-aciltransferaza 2 )	SOAT2												3*						
Hidrolaza 1 amida masnih kiselina)	FAAH						18*												
Histonska deacetilaza 1	HDAC1								20						20				
Histonska deacetilaza 2	HDAC2								20						20				
Histonska deacetilaza 3	HDAC3								20*						20*				
Aldo-keto reduktaza porodice 1, član B10	AKR1B10																		15
Aldo-keto reduktaza porodice 1, član B15	AKR1B15																		15*
Aldozna reduktaza	AKR1B1																		15
cGMP-specifična 3',5'-ciklička fosfodiesteraza	PDE5A																		10
Dualna 3',5'-ciklička-AMP i -GMP fosfodiesteraza 11A	PDE11A																		10*

#### 4.3.4. Analiza predviđenih vjerojatnosti bioloških meta (%) u skupini enzima specifičnih kinaza (STK, TK, STTK) za ispitivane retinoide (**1 - 18**)

Predviđene biološke mete za retinoide prve generacije su pretežito mitogenom-aktivirane proteinske kinaze (Tablica 16). Mitogenom-aktivirane proteinske kinaze 1, 3, 4 i 7 su predviđene biološke mete za tretinoin. Predviđene mete za izotretinoin su mitogenom-aktivirane proteinske kinaze 1, 3, 8 i 14. Predviđena vjerojatnost ovih meta za navedene retinoide je 100%. Biološke mete za alitretinoin su mitogenom-aktivirane proteinske kinaze 1 i 3 (100%) te 8 (84%). Mete za retinol s predviđenom vjerojatnošću od 50% su drukčije u usporedbi s ostalim retinoidima iz prve generacije i to su mitogenom-aktivirane proteinske kinaze 8, 9, 10, 11 i 14.

#### 4.3.5. Analiza predviđenih vjerojatnosti bioloških meta (%) u skupini tirozinski fosfataza (TP), serin-treonin-tirozinskih fosfataza (STTP), serinskih proteaza (SP) te metaloproteinaza (MP) za ispitivane retinoide (**1 - 18**)

Pregledom predviđenih vjerojatnosti ovih bioloških meta (%) (Tablica 17) opaža se da osim predviđenih visokih vrijednosti za nerekceptorsku tirozin protein fosfatazu, tip 6 i tip 11 za adaroten (81%), ostale mete imaju niske predviđene vjerojatnosti bioloških meta i iznose <25%.

#### 4.3.6. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini staničnih vezujućih proteina (CRABP), MBNL proteina i kalijevih kanala (KCNH) ispitivanih retinoida **1 – 18**

Stanični vezujući protein 1 retinoične kiseline (CRABP1) i stanični vezujući protein 2 retinoične kiseline (CRABP2) imaju predviđenu vjerojatnost bioloških meta od 100% za retinoide prve generacije, osim za retinol. (Tablica 18). Retinol-vezujući plazma protein (1-176) (RBP4) također ima predviđenu vjerojatnost biološke mete od 100% za retinol i fenretinid. Protein  $\tau$  povezan s mikrotubulima je predviđena biološka meta za veći broj retinoida tj. njih 8, no s niskim predviđenim vjerojatnostima bioloških meta u rasponu od 6-45%, osim za fenretinid za koji je predviđena vjerojatnost biološke mete 100%.



Tablica 16. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini enzima specifičnih kinaza (STK, TK, STTK) za ispitivane retinoide (1 - 18)

Biološka meta	Genetski kod	Vjerojatnost (%)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 1	MAPK1		100	100	100														
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 3	MAPK3		100*	100*	100*														
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 4	MAPK4		100*																
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 7	MAPK7		100*																
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 8	MAPK8	50*		100*	84*														
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 9	MAPK9	50*																	
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 10	MAPK10	50*																	
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 11	MAPK11	50*																	
Mitogenom-aktivirana proteinska kinaza 14	MAPK14	50		100															
Dualno specifična tirozinskom fosforilacijom regulirana kinaza 1A	DYRK1A																		17*
Protein tirozin kinaza Lck	LCK																		30
Protein tirozin kinaza Lyn	LYN																		30*
Protein tirozin kinaza HCK	HCK																		30*
Protein tirozin kinaza Blk	BLK																		30*
Protein tirozin kinaza Fyn	FYN																		28
Protein tirozin kinaza Yes	YES1																		28*
Protein tirozin kinaza Fgr	FGR																		28*
Protoonkogeni protein tirozin kinaza, Src	SRC																		28

Tablica 17. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini tirozinski fosfataza (TP), serin-treonin-tirozinskih fosfataza (STTP), serinskih proteaza (SP) te metaloproteinaza (MP) za ispitivane retinoide (1 - 18)

Biološka meta	Genetski kod	Vjerojatnost (%)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Nereceptorska tirozin protein fosfataza, tip 6	PTPN6								21			81*							
Nereceptorska tirozin protein fosfataza, tip 11	PTPN11								21			81							
Nereceptorska tirozin protein fosfataza, tip 2	PTPN2								10										
Nereceptorska tirozin-protein fosfataza, tip 1	PTPN1								10										
Neutrofilna elastaza	ELANE																8		10
Azurocidin	AZU1																		10*
Mijeloblastin)	PRTN3																		10*
PEX, nekatalitički fragment matriks metaloproteinaze 2	MMP2							23*											
67 kDa matriks metaloproteinaza-9	MMP9							23											
Induktor M-faze fosfataze 1	CDC25A														15				

Tablica 18. Predviđena vjerojatnost bioloških meta (%) u skupini staničnih vezujućih proteina (CRABP), MBNL proteina i kalijevih kanala (KCNH) ispitivanih retinoida **1 – 18**

Biološka meta	Genski kod	Vjerojatnost (%)																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Stanični vezujući protein 1 retinoične kiseline	CRABP1		100*	100*	100*														
Stanični vezujući protein 2 retinoične kiseline	CRABP2		100*	100*	100*														
Retinol-vezujući plazma protein (1-176)	RBP4	100						100											
TLR9 ( <i>engl. Toll-like protein 9</i> )	TLR9						28												
Protein $\tau$ povezan s mikrotubulima	MAPT					45	33	100		28			6	28	28				21
Nekarakterizirani protein							28*												
MBNL protein 1 ( <i>engl. muscleblind-like</i> )	MBNL1									20					23				11
MBNL protein 2 ( <i>engl. muscleblind-like</i> )	MBNL2									20*					23*				11*
MBNL protein 3 ( <i>engl. muscleblind-like</i> )	MBNL3									20*					23*				11*
Receptor prijenosa potencijala kationskih kanala, podporodica V, član 1	TRPV1							20*											
Kalijev naponski reguliran kanal, član 2 podporodice H	KCNH2																		32
Kalijev naponski reguliran kanal, član 6 podporodice H	KCNH6																		32*
Kalijev naponski reguliran kanal, član 7 podporodice H	KCNH7																		32*

#### 4.4. Predviđanje toksičnosti retinoida primjenom računalnog programa ADMET Predictor<sup>TM</sup> 8.0 (*Simulations Plus Inc., SAD*)

Primjenom računalnog programa ADMET Predictor<sup>TM</sup> 8.0 (*Simulations Plus Inc., SAD*) istraživani su podaci o toksičnosti niza retinoida (1-18) (Tablica 19).

ADMET rizik je parametar koji obuhvaća S+Absn rizik, TOX rizik, i CYP rizik. Prema predviđenim vrijednostima ADMET rizika najveću vrijednost parametra ima tretinat dok najnižu vrijednost ima seletinoid G.

S+Absn rizik opisuje rizik loše apsorpcije lijeka nakon peroralne primjene. Na taj se način probiru molekule koje su prevelike, fleksibilne, vrlo lipofilne, s prevelikim brojem donora i akceptora vodikovih veza, velikog parcijalnog atomskog naboja te loše permeabilnosti i loše topljivosti. S+Absn rizik je najviši za seletinoid G, a najniži za tamibaroten.

CYP rizik je parametar koji ukazuje na rizik CYP inhibicije ili visokog klirensa lijeka. Najniže vrijednosti CYP rizika imaju pelretin i tamibaroten, a najveću vrijednost CYP rizika ima adaroten.

Rizik mutagenosti (TOX Mut Risk) je „virtualni“ Amesov test koji mutagenost predviđa temeljem podataka dobivenim na 5 vrsta *Salmonella typhimurium* svaki dobiven sa i bez mikrosomalne aktivacije. Dobivene vrijednosti pripisuju rizik mutagenosti adapalenu, tazarotenu i seletinoidu G, a ostalim retinoidima predviđeno je kako nemaju mutageni potencijal.

TOX rizik predstavlja ukupni predviđeni rizik koji je najviši za palovaroten, a najniži za mofaroten. TOX rizik sumira inhibiciju hERG kanala, akutnu toksičnost na miševima i štakorima, hepatotoksičnost i mutagenost.

Najveću koncentraciju potrebnu za izazivanje akutne toksičnosti na ribi *Pimephales promelas* (TOX FHM) imaju tretinoin, izotretinoin i alitreinoin, a najmanju mofaroten.

Potrebna koncentracija za izazivanje 50%-tne inhibicije rasta protozoe *Tetrahymena pyriformis* (TOX ATTP) najveća je za temaroten, najniža za seletinoid G.

Parametar predviđanja koncentracija koja je letalna za 50% buha *Dafnia magna* (TOX DM) je najveći za tretinoin, izotretinoin i alitreinoin, a najmanji za tazaroten.

Najveću predviđenu vrijednost za nakupljanje tvari u organizmu (ribi) iz vode (TOX BCF) ima temaroten, a najnižu palovaroten.

Inhibicija hERG kalijevih kanala izražena kao pIC<sub>50</sub> (TOX hERG) prediktor je kardiotoksičnosti, a najveći je za adaroten, a najmanji za seletinoid G.

Parametar za predviđanje količine tvari koja izaziva akutnu letalnu toksičnost u 50% štakora (TOX Rat), a najveću vrijednost ima temaroten, a najmanju adapalen.

Doza koja izazove nastajanje tumora u 50% štakora (TOX BRM Rat) je najveća za adaroten, a najmanja za motretinid.

Doza koja izazove nastajanje tumora u 50% miševa (TOX BRM Mouse) najveća je za fenretinid, a najmanja za palovaroten.

MlogP kao mjera lipofilnosti molekula najvišu vrijednost ima za temaroten, a najnižu za seletinoid G. Ispitivanjem ovisnosti molekulskih deskriptora i ADMET podataka utvrđeno je postojanje korelacije molekulskog deskriptora miLogP sa ADMET prediktorom MlogP  $R=0,8615$  što je razumljivo budući je riječ o ispitivanju istog parametra primjenom dvaju različitih računalnih programa.

Međusobna ovisnost ADMET podataka i sličnosti lijekova s poznatim farmakološkim skupinama ne pokazuje značajnu korelaciju (Tablica 20).

Ispitana je ovisnost ADMET podataka i molekulskih deskriptora (MD) (Tablica 21) no, nije utvrđeno postojanje linearne ovisnosti. ADMET podaci nemaju dobru korelaciju niti sa topologijskim indeksima (TI) (Tablica 22).

Tablica 19. Podaci za toksičnost retinoida dobiveni pomoću programa ADMET Predictor™ 8.0 (Simulations Plus Inc., SAD)

Br.	ADMET Risk	ADMET Code	S+Absn Risk	S+Abs Code	CYP Risk	CYP Code	TOX MUT Risk	TOX Risk	TOX Code	TOX FHM	TOX ATP	TOX DM	TOXBCF	TOX hERG	TOX Rat	TOX BRM Rat	TOX BRM Mouse	TOX ER	TOX AR	Rule of 5	MlogP
1	7,558	Ow, ow, fu, SG, Hp, 1A, C9, 19	2	ow, Sw	3	1A, C9, C9	0	2	SG, Hp	1,716	1,499	4,286	371,226	4,521	1188,394	184,716	520,838	73,743	-	1 (LP)	4,531
2	6,337	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9	1,462	ow, Sw	2	1A, C9	0	2	SG, Hp	2,021	1,869	4,463	20,985	4,79	1424,685	344,077	1282,041	1,917	0,388	0	3,974
3	6,337	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9	1,462	ow, Sw	2	1A, C9	0	2	SG, HP	2,021	1,869	4,463	20,985	4,79	1424,685	344,077	1282,041	1,917	0,388	0	3,974
4	6,337	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9	1,462	ow, Sw	2	1A, C9	0	2	SG, HP	2,021	1,869	4,463	20,985	4,79	1424,685	344,077	1282,041	1,917	0,388	0	3,974
5	6,74	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9	1,774	ow, Sw	2	1a, C9	0	2	SG, Hp	0,756	1,766	3,18	71,677	4,727	1474,848	58,052	479,236	0,126	-	0	3,864
6	9	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9, 19, 3A	2	ow, Sw	2	1A, C9, 19, 3A	0	2	SG, HP	0,054	2,529	0,817	189,646	4,811	2118,149	16,551	245,42	1,239	Netoks.	1 (LP)	4,297
7	6,036	Sz, ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A	2,107	ow, Sw	1	1A	0	2	Sg, Hp	0,279	2,932	0,526	37,234	5,431	762,535	109,657	1549,962	-	-	1 (LP)	4,721
8	6,006	ow, Pf, fu, SG, Hp, 1A, C9	1,006	ow, Pf	2	1A, C9	0	2	SG, HP	0,981	2,431	1,327	4,736	4,655	960,871	192,26	939,432	0,583	-	1 (LP)	4,741
9	8,736	ow, Sw, fu, SG, Hp, 1A, C9, 19, 3A	2	ow, Sw	4	1A, C9, C19, 3A	0	2	SG, Hp	0,34	2,393	1,108	41,711	4,611	1261,728	8,946	452,062	10,855	Netoks.	1 (LP)	4,297
10	6,167	Sz, ow, Sw, fu, ra, C9, 3A	2,167	ow, Sw	2	C9, 3A	1	1	ra	0,051	2,832	0,051	9,413	5,197	95,779	232,315	293,315	0,038	Netoks.	1 (LP)	5,12
11	5,632	ow, Pf, Sw, fu, ra, Hp, C9	1,786	ow, Pf, Sw	1	C9	0	1,845	ra, Hp	0,073	2,585	0,413	17,482	5,632	218,573	355,219	927,288	0,093	-	1 (LP)	4,324
12	4,367	ow, Sw, fu, Xm, 3A	2	ow, Sw	1	3A	1	0,503	Xm	0,045	2,456	0,011	52,676	4,798	816,812	9,217	27,461	0,008	Netoks.	0	3,472
13	3,616	ow, Sw, fu, ra	1,616	ow, Sw	0	Nema	0	1	ra	0,039	2,416	1,546	7,015	4,466	160,903	51,256	139,969	0,2019	-	1 (LP)	4,952
14	4	ow, Pf, fu, C9	2	ow, Pf	1	C9	0	0	Nema	1,836	1,56	0,957	3,067	4,235	936,011	54,711	627,951	-	-	0	3,825
15	3,803	ow, Sw, fu, 1A, C9	2	ow, Sw	1,049	1A, C9	0	0	Nema	0,005	3,211	1,634	2832,716	5,466	2287,628	34,489	62,198	2,988	-	1 (LP)	6,042
16	6,576	ow, fu, Xm, SG, Hp, C9, 3A, ti	1	ow	1,576	C9, 3A, ti	0	3	Xm, SG, Hp	0,022	2,702	0,702	1,329	4,704	570,547	60,098	16,502	2,70 E-04	-	1 (LP)	4,584
17	4,561	Sz, ow, Sw, fu, hE, 3A	2,573	Sz, ow, Sw	1	3A	0	0,009	hE	0,008	3,188	3,322	769,174	5,504	752,341	23,33	46,697	0,415	Netoksičan	1	4,795
18	1	Hp	0	Nema	0	Nema	1	1	Hp	1,105	0,759	1,468	10,735	3,936	1776,909	65,351	369,374	0,001	Netoks.	0	0,827

Tablica 20. Međuovisnost ADMET podataka i sličnosti lijekova s poznatim farmakološkim skupinama (dls) izražena kao  $R^2$ 

<b>dls</b> <b>Parametri</b>	<b>GPCR 1</b> <b>dls</b>	<b>ICM</b> <b>dls</b>	<b>KI</b> <b>dls</b>	<b>NRL</b> <b>dls</b>	<b>PI</b> <b>dls</b>	<b>EI</b> <b>dls</b>
ADMET Risk	0,0015	0,0705	0,0134	0,1983	0,1923	0,0436
S+Absn Risk	0,319	0,2327	0,3786	0,1383	0,0053	0,0024
CYP Risk	0,0091	0,0323	0,0666	0,1273	0,201	0,0774
TOX MUT Risk	0,0792	0,2634	0,019	0,2919	0,122	0,0538
TOX Risk	0,0682	0,0017	0,235	0,0512	0,1239	0,0962
TOX FHM	0,1682	0,0367	0,2147	0,1349	0,0013	0,3633
TOX ATTP	0,3545	0,1194	0,4251	0,0151	0,008	0,0648
TOX DM	0,0141	0,1901	0,0488	0,4037		0,5204
TOXBCF	0,0672	0,0711	0,1381	0,0069	0,0078	0,0029
TOX hERG	0,1511	0,1581	0,2375	0,0665	0,0662	0,0018
TOX Rat	0,2277	0,0499	0,1444	0,0074	0,2983	0,0169
TOX BRM Rat	0,0194	0,1474	0,0736	0,2257	0,2407	0,3637
TOX BRM Mouse	0,1329	0,0343	0,2044	0,204	0,0053	0,2813
TOX ER						
Rule of 5	0,0983	0,0403	0,0402	0,0041	0,0524	0,0664
MlogP	0,4975	0,5286	0,3763	0,2423	0,0019	0,0097

Tablica 21. Međuovisnost ADMET svojstava i molekulskih deskriptora (MD) s koeficijentima korelacije,  $R^2$ 

Parametri	MD	miLogP	TPSA	$n_{\text{atom}}$	$M_r$	$n_{\text{ON}}$	$n_{\text{OHNH}}$	$n_{\text{odst}}$	$n_{\text{rotb}}$	$V$
ADMET Risk		0,2255	0,1339	0,0006	0,0005	0,1421	0,0003	0,3272	0,4158	0,1052
S+Absn Risk		0,3017	0,3668	0,1129	0,1148	0,2609	0,0246	0,1866	0,0005	0,3323
CYP Risk		0,0568	0,1219	0,0369	0,0374	0,1195	0,0019	0,1665	0,2577	0,0058
TOX MUT Risk		0,2615	0,1763	0,0082	0,0170	0,2481	0,0400	0,6250	0,0649	0,0590
TOX Risk		0,0212	0,0169	0,0098	0,0114		0,0863	0,0875	0,3132	0,0002
TOX FHM		0,1089	0,0169	0,4795	0,4738	0,0040	0,0987	0,0055	0,3307	0,3484
TOX ATTP		0,5768	0,3116	0,4258	0,3960	0,1816	0,0847	0,1402	0,0026	0,6075
TOX DM		0,0053	0,1111	0,3381	0,3390	0,1329	0,0123	0,0709	0,0290	0,0981
TOXBCF		0,0495	0,3965	0,0138	0,0249	0,2535	0,2344	0,0138	0,1372	0,0003
TOX hERG		0,3945	0,2401	0,2095	0,1880	0,1960	0,0081	0,1424	0,0012	0,3369
TOX Rat		0,1182	0,0438	0,401	0,3939	0,0116	0,1889	0,0141	0,0664	0,2563
TOX BRM Rat		0,0213	0,0003	0,0849	0,1005	0,0652	0,1618	0,0781	0,0054	0,0610
TOX BRM Mouse		0,0021	0,0164	0,1048	0,1097	0,0189	0,3660	0,0784	0,0369	0,0370
TOX ER										
Rule of 5		0,4782	0,1435	0,2958	0,2489	0,0842	0,0051	0,1964	0,0204	0,4029
MlogP		<b>0,8615</b>	0,6060	0,098	0,0666	0,6305	0,0176	0,5372	0,0285	0,3300



Tablica 22. Međuovisnost ADMET parametara i topologijskih indeksa (TI) s koeficijentima korelacije  $R^2$ 

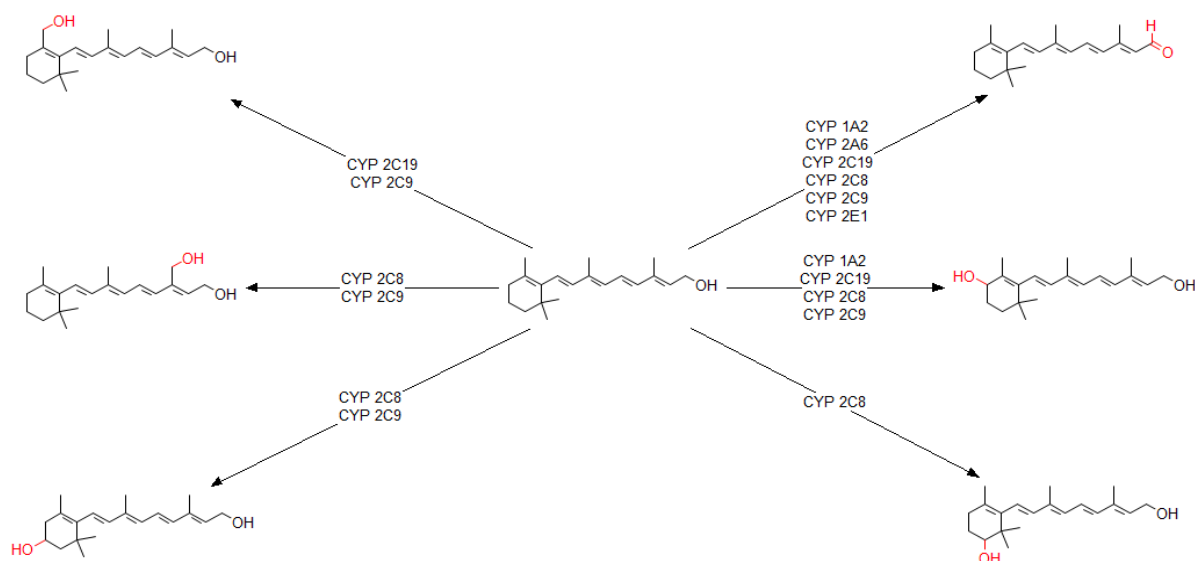
<b>Parametri</b>	<b>TI</b>	<b>F</b>	<b><math>\chi</math></b>	<b>J</b>	<b>H</b>	<b>W</b>	<b>WW</b>	<b>Wp</b>	<b>Sz</b>
ADMET Risk		0,0549		0,3573	0,0058	0,0106	0,016	0,0248	0,0089
S+Absn Risk		0,0687	0,1004	0,0045	0,0957	0,1359	0,153	0,1288	0,1248
CYP Risk		0,1508	0,0372	0,3652	0,0707	0,0106	0,0043	0,1051	0,0628
TOX MUT Risk		0,0402	0,0253	0,2474	0,022	0,0008	0,0004	0,0241	0,0419
TOX Risk		0,0872	0,012	0,1894	0,0311	0,0024	0,0028	0,1049	0,0572
TOX FHM		0,4218	0,5002	0,2806	0,4753	0,3728	0,294	0,4834	0,4279
TOX ATTP		0,3557	0,4051	0,1237	0,4073	0,3906	0,3446	0,3971	0,3929
TOX DM		0,3597	0,3669	0,3969	0,3554	0,1928	0,1155	0,3827	0,2753
TOXBCF		0,0003	0,0139	0,0086	0,0028	0,0191	0,0158	0,0011	0,0026
TOX hERG		0,1854	0,2144	0,0745	0,2004	0,2321	0,2345	0,1584	0,2459
TOX Rat		0,5027	0,3957	0,3003	0,4714	0,262	0,1624	0,4787	0,4422
TOX BRM Rat		0,0358	0,0787	0,0325	0,0577	0,0873	0,0918	0,0817	0,0443
TOX BRM Mouse		0,1661	0,1151	0,14	0,1555	0,0412	0,0135	0,2388	0,1342
TOX ER									
Rule of 5		0,2322	0,2898	0,0777	0,2848	0,2606	0,2178	0,2691	0,2466
MlogP		0,1126	0,0748		0,1202	0,0631	0,0418	0,1691	0,0876

#### 4.5. Predviđene reakcije biotransformacije katalizirane CYP enzimima

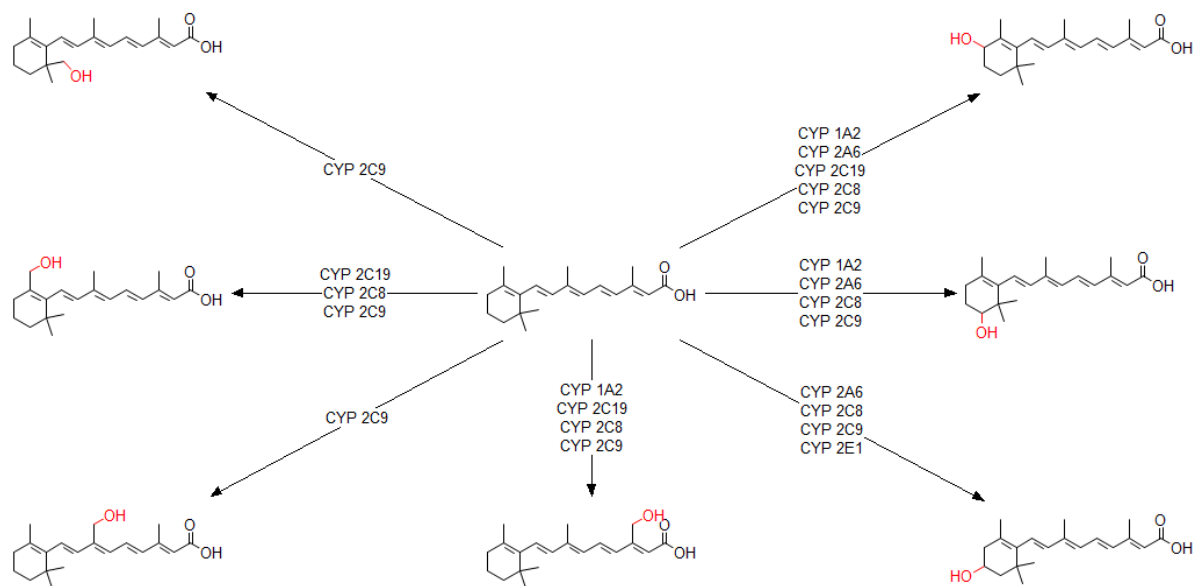
##### *Metabolizam retinola i retinoične kiseline*

Količina retinoične kiseline u tijelu je precizno uređena tako da je katabolizam all-*trans*-retinoične kiseline mehanizam koji omogućuje takvu kontrolu. CYP26A1 jedan od enzima koji metaboliziraju retinoičnu kiselinu u polarnije derivate koji uključuju: 4-okso retinoičnu kiselinu, 4-hidroksi retinoičnu kiselinu, 18-hidroksi retinoičnu kiselinu te epoksidne metabolite 5,6-epoksi retinoičnu kiselinu i 5,8-epoksi retinoičnu kiselinu (Blomhoff i Blomhoff, 2006). 4-hidroksi retinoična kiselina primarni je metabolit retinoične kiseline. Ta je hidroksilacija stereoselektivna jer djelovanjem CYP26A1 preferirano nastaje (4*S*)-OH retinoična kiselina. Hidroksilaciju na položaju 4 kataliziraju i drugi enzimi kao što su CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP2C8, ali ona nije stereoselektivna (Shimshoni i sur., 2012). Najveći dio CYP26A1 nalazi se u jetri, dvanaesniku, posteljici, debelom crijevu te u nekim dijelovima mozga. Još su dva enzima kataliziraju reakcije metabolizma retinoične kiseline, a to su CYP26B1 i CYP26C1. Njihova je katalitička aktivnost slična, ali su tkivno drukčije raspodijeljeni. CYP26C1 efikasnije metabolizira 9-*cis* retinoičnu kiselinu u odnosu na CYP26A1 i CYP26B1. Ekspresija metaboličkih enzima nije preklapajuća što upućuje na osobitu ulogu svakog od njih. Daljnja biotransformacija retinola i retinoične kiseline je glukuronidacija uz nastajanje produkata koji se izlučuju putem žuči i mokraće (Blomhoff i Blomhoff, 2006).

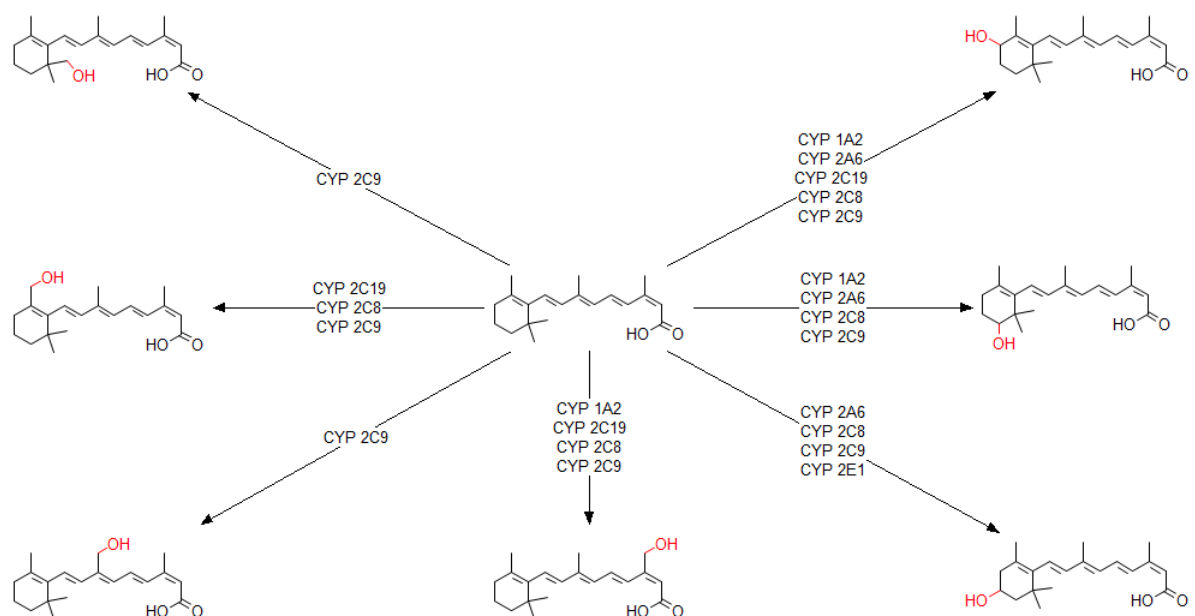
##### 1. Retinol



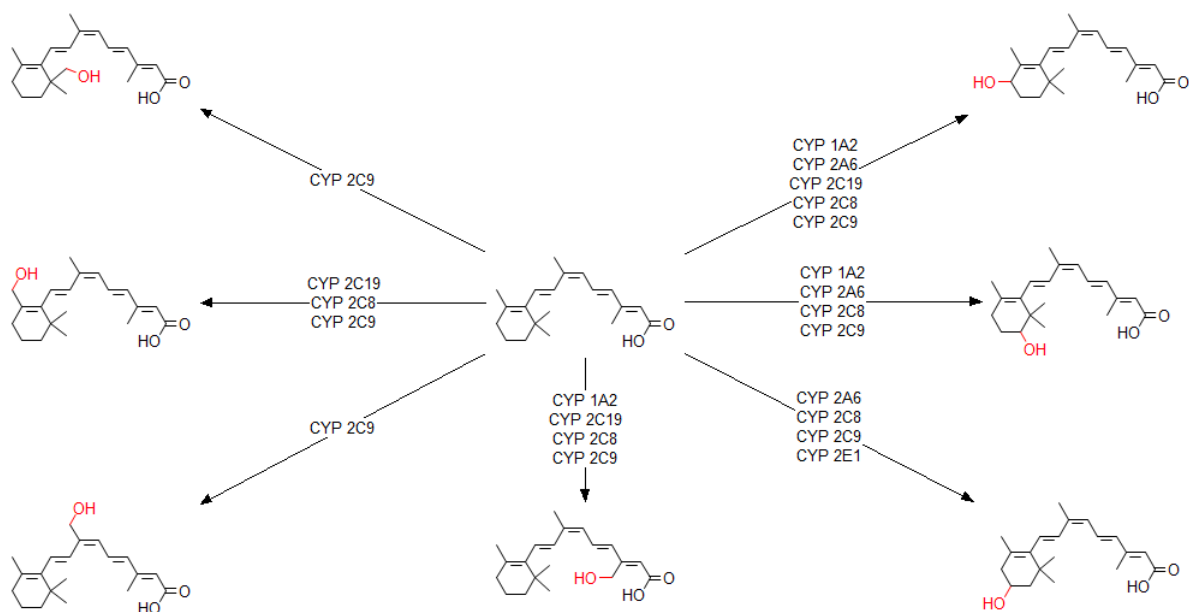
## 2. Tretinoin



## 3. Izotretinoin



#### 4. Alitretinoin

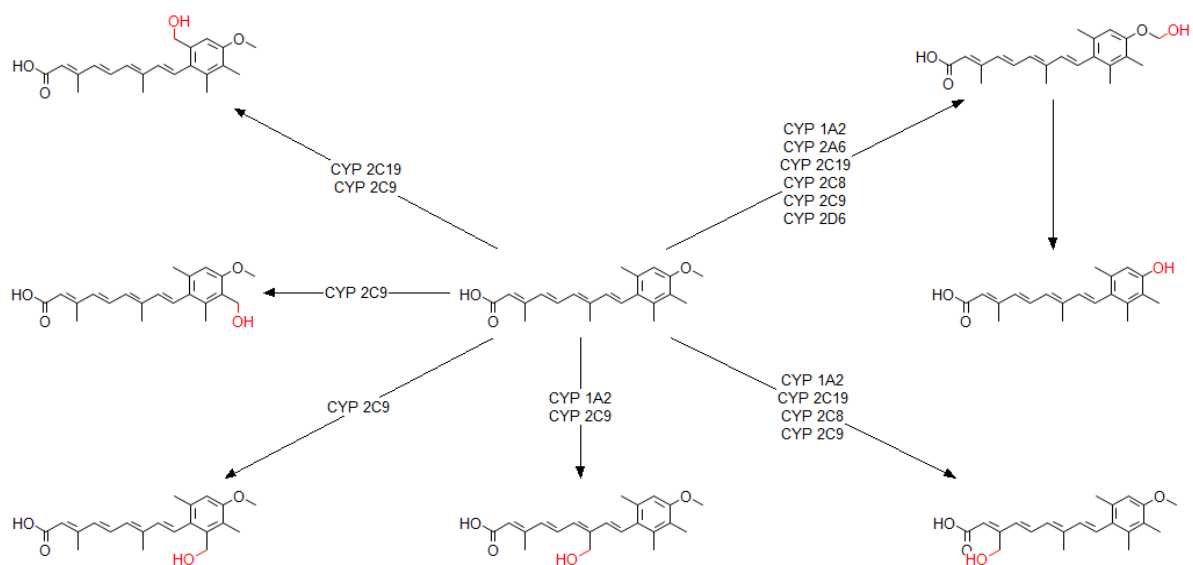


#### *Metabolizam acitretina i etretinata*

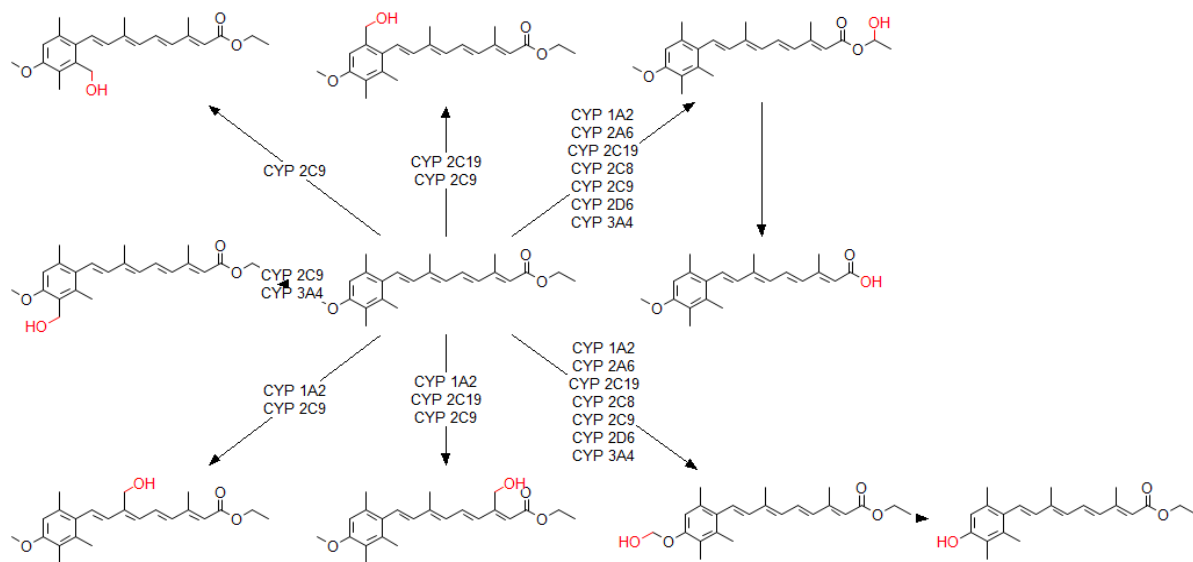
Etretinat je etilni ester acitretina pa je primarni aktivni metabolit etretinata upravo acitretin. Acitretin je u primjeni zamijenio etretinat zbog njegovih nepovoljnih farmakinetičkih svojstava, naime, etretinat je vrlo lipofilan i ima dugo vrijeme polueliminacije (Knights, Gasser i Klemisch, 2000). Izomerizacijom nastaje glavni metabolit acitretina: 13-*cis*-acitretin. Manja količina acitretina se biotransformira dajući etretinat koji je lipofilniji te se dulje zadržava u masnom tkivu (Nikam, Amladi i Wadhwa, 2006).

Acitretin se transesterifikacijskom reakcijom može konvertirati u etretinat za što je potreban koenzim A, ATP i etanol, a reakcijski međuprodukt je acitretinoil-CoA (Knights, Gasser i Klemisch, 2000). Tom reverznom metaboličkom reakcijom nastaje lipofilniji etretinat čije dulje vrijeme polueliminacije omogućuje dulje teratogeno djelovanje, koje je potencirano činjenicom da je i sam alkohol teratogena tvar (Green i sur., 2016). Stoga, je primjena acitretina i uživanje alkohola apsolutno kontraindicirana.

## 5. Acitretin



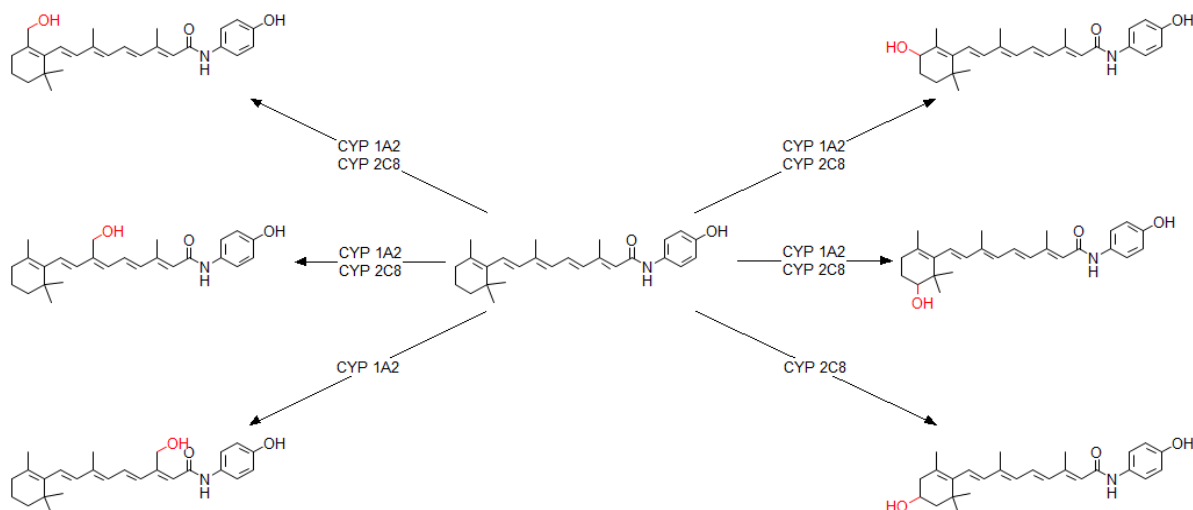
## 6. Etretinat



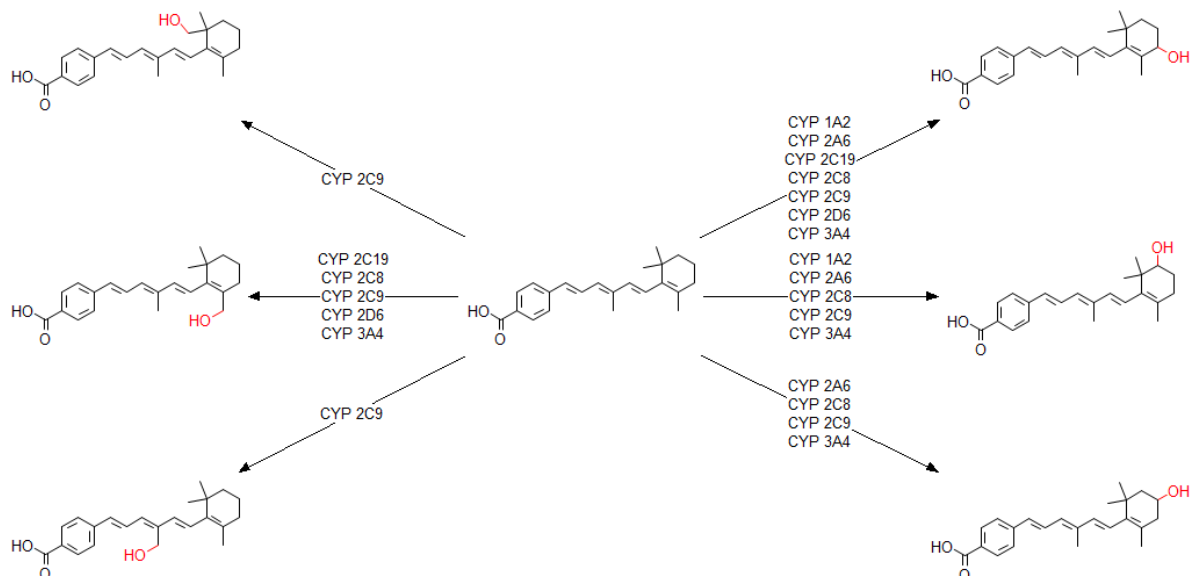
## Metabolizam fenretinida

Temeljem podataka dobivenih iz *in vitro* enzimskih kinetičkih studija te određivanja metabolita u plazmi detektirani su slijedeći metaboliti fenretinida ili N-(4-hidroksifenil) retinamida (4-HPR): oksidacijom kataliziranom CYP3A4 nastaje 4-okso-N-4-hidroksifenil retinamid i/ili 4-okso-N-4-hidroksifenilretinamid, N-(4-metoksifenil) retinamid te dehidrogenirani produkt fenretinida (Cooper i sur., 2011). Reakcijama 2. faze nastaju O-glukuronidi katalitičkim djelovanjem UDP-glukuronoziltransferaza: UGT1A1, UGT1A3 i UGT1A6 (Illingworth i sur., 2011).

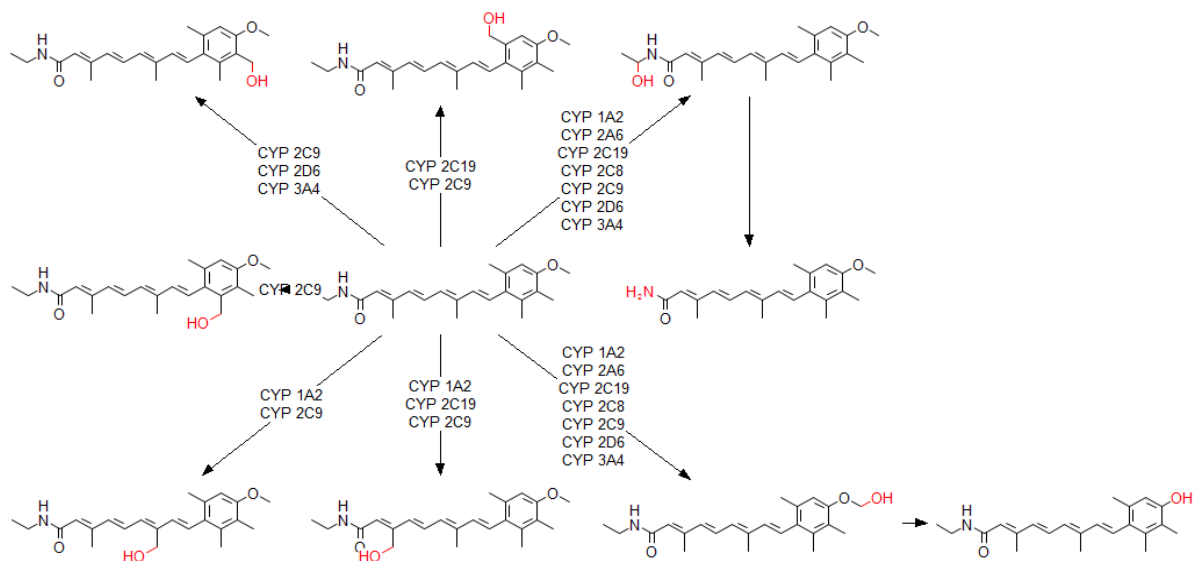
### 7. Fenretinid



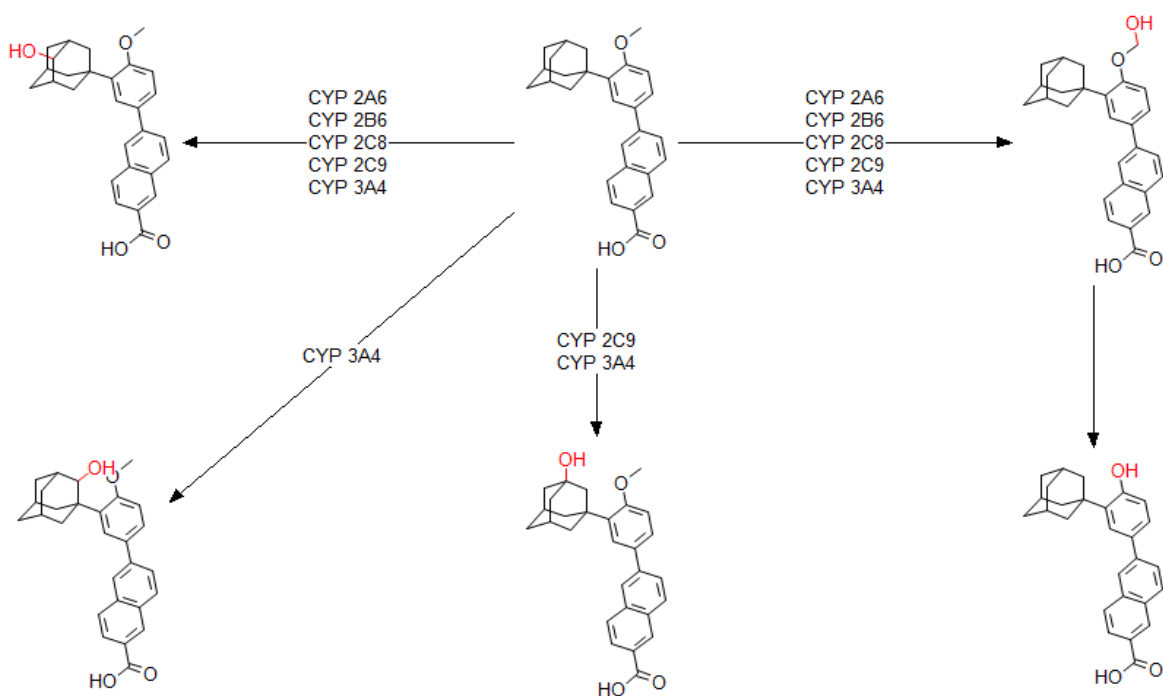
### 8. Pelretin



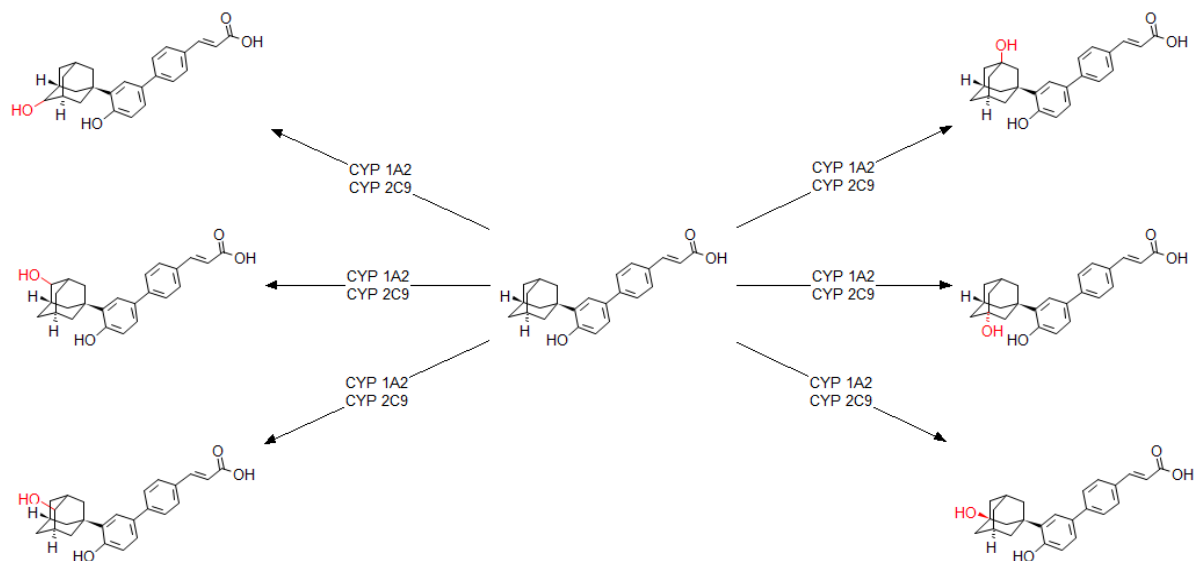
## 9. Motretinid



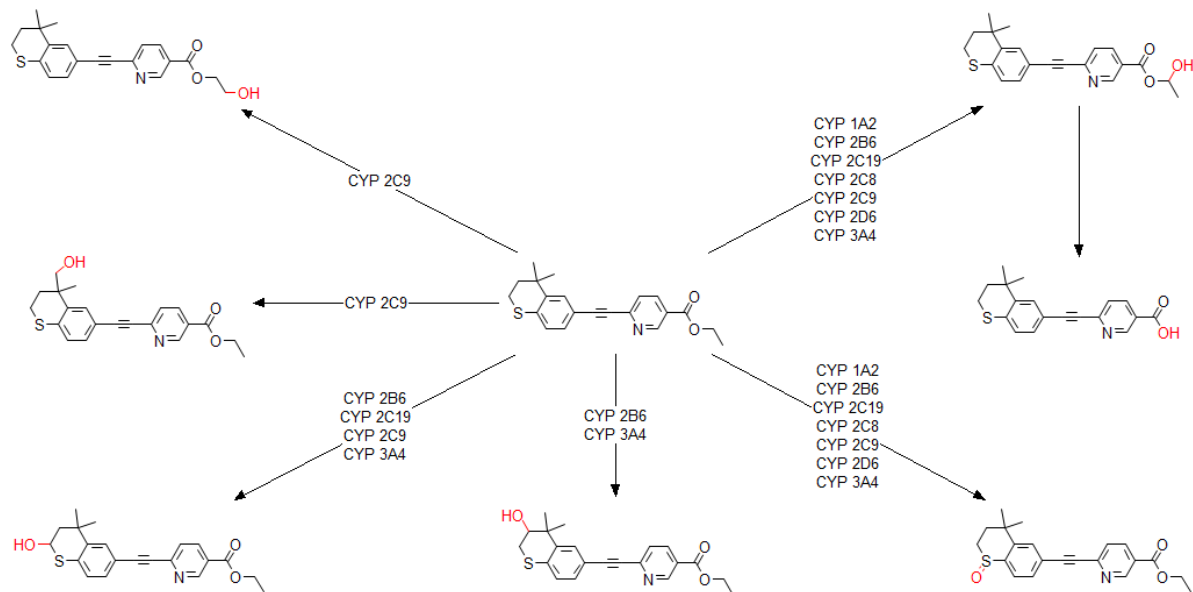
## 10. Adapalen



## 11. Adaroten

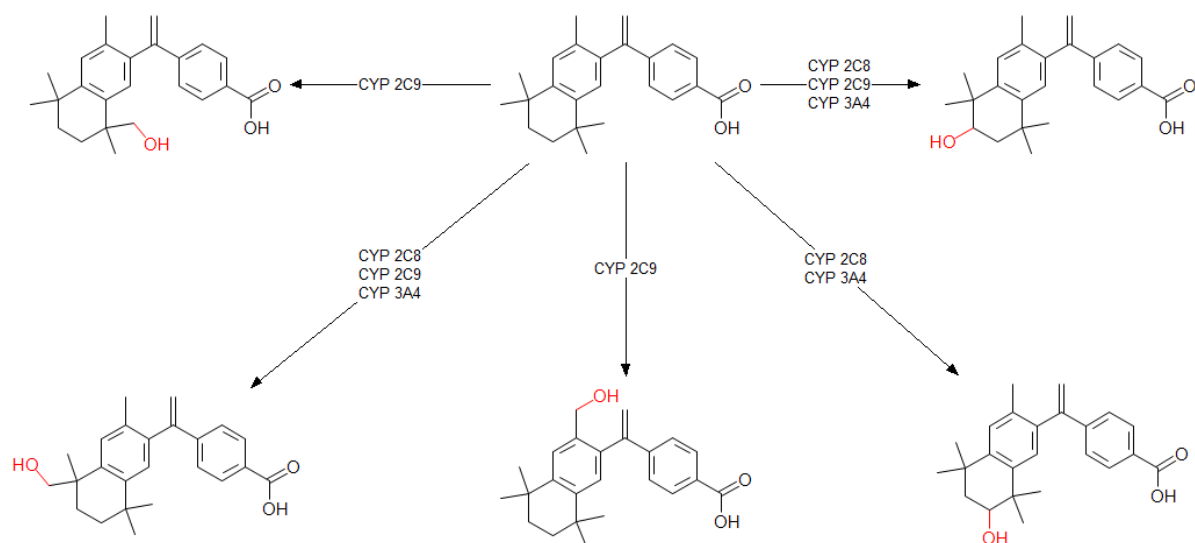


## 12. Tazaroten

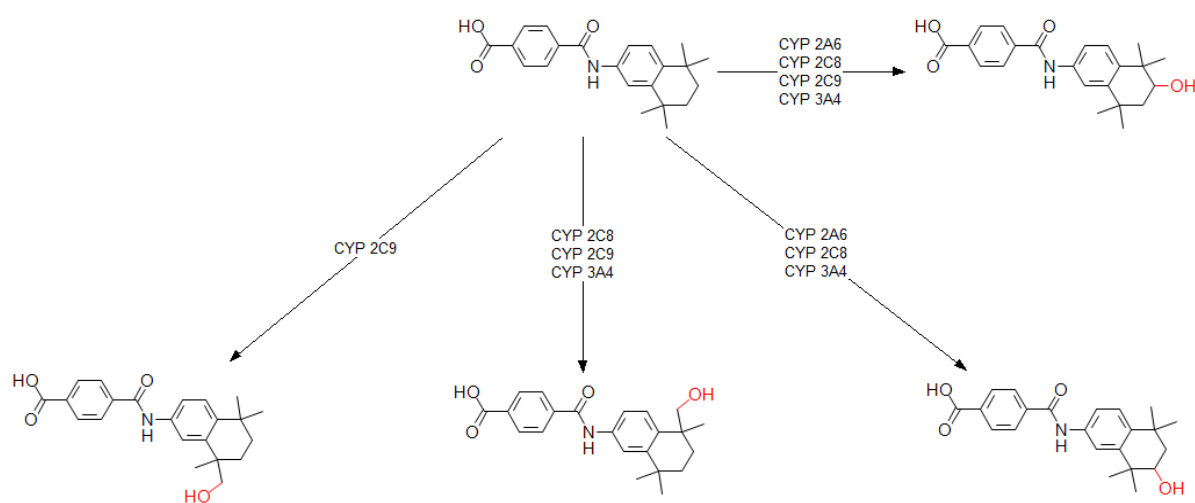




### 13. Bekсаротен

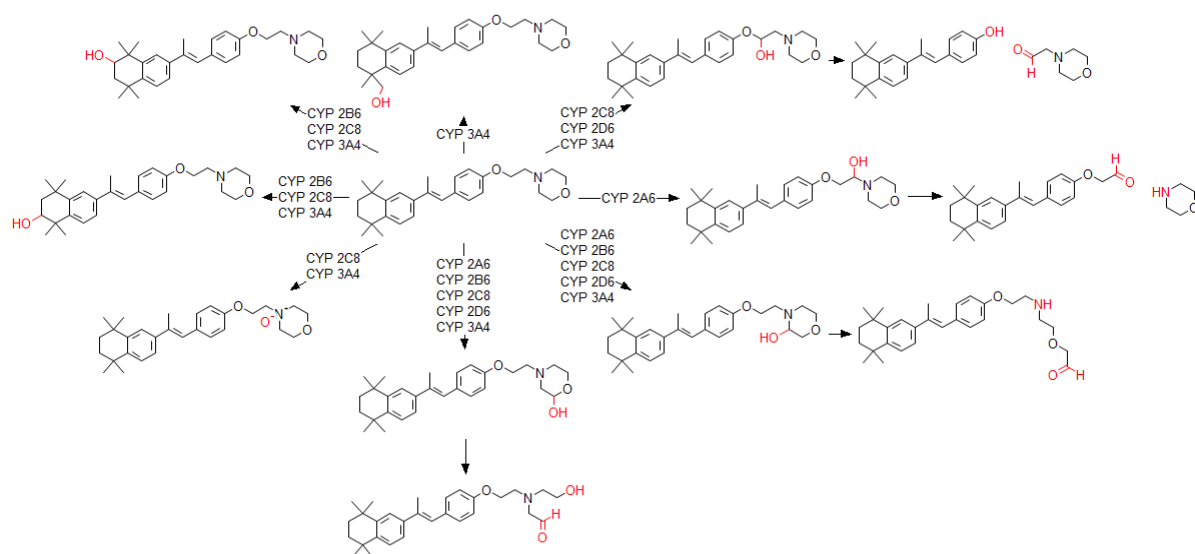


### 14. Tamibarотен





## 17. Mofaroten



## 18. Seletinoid G

Niti jedan atom nije predviđen kao mjesto metabolizma katalizirano CYP enzimima

## 5. ZAKLJUČCI

Istraživane su strukturne značajke retinoida primjenom različitih računalnih programa i njihova poveznica s biološkim metama i ADMET svojstvima.

Istraživanjem molekulskih deskriptora (MD) koji su izračunati pomoću računalnog programa Molinspiration utvrđeno je odstupanje većine retinoida od Lipinski 'pravila 5' pripisano njihovoj lipofilnosti, a što upućuje na nepovoljni farmakokinetički profil retinoida u smislu loše bioraspoloživosti i slabe apsorpcije kod peroralne primjene.

Sličnost s farmakološki aktivnom tvarima iz skupina s poznatim farmakološkim djelovanjem (*bioactivity score*, *drug-likeness score*, dls) predviđene pomoću računalnog programa *Molinspiration* predviđena je za ligande nuklearnog receptora što je u skladu s njihovim mehanizmom djelovanja vezanjem na nuklearne receptore.

Predviđene vjerojatnosti bioloških meta primjenom računalnog programa *SwissTarget Prediction* najveću vjerojatnost interakcija s izoformama receptora retinoične kiseline  $\alpha$ , B i  $\gamma$  u skupini transkripcijskih faktora nađene su za gotovo sve istraživane retinoide osim za etretinat, motretinid, tamibaroten, mofaroten i seletinoid G, a kao potencijalna meta za nešto manji broj retinoida je receptor RXR retinoične kiseline. Predviđene vjerojatnosti su u skladu s identificiranim metama djelovanja retinoida što daje pouzdanost ovom modelu predviđanja bioloških meta. Od enzima kao bioloških meta značajno je predviđanje ornitin dekarboksilaze kao mete djelovanja za tretinoin i izotretinoin jer izotretinoin inhibira ornitin dekarboksilazu time smanjujući keratinizaciju kože. Kao potencijalne mete potvrđeni su retinol-vezujući protein (RBP) te stanični vezujući proteini (CRABP) koji imaju ulogu u vezanju i transportu retinoida.

QSAR analizom pronađen je veći broj značajnih linearnih međuovisnosti s visokim koeficijentom korelacija između izračunatih topologijskih indeksa te molekulskih deskriptora i topologijskih indeksa. Molekulski deskriptori i topologijski indeksi omogućuju dobivanje relevantnih podataka vezano za ona strukturna svojstva molekula kojima je moguće predvidjeti farmakokinetičke parametre koji određuju bioraspoloživost, apsorpciju i permeabilnost lijekova kroz fiziološke barijere u organizmu.

QSAR analizom odnosa molekulskih deskriptora (MD) i topologijskih indeksa s parametrima sličnosti s lijekovima poznatog farmakološkog učinka (dls) utvrđeno je nepostojanje linearne korelacije za većinu ovih parametara osim za odnos  $n_{\text{ON}}$  s ICM dls i NRL dls ( $R^2 = 0,6989$  i  $0,6983$ ).

Ispitivanje rizika toksičnosti pomoću programa ADMET Predictor™ 8.0 predviđeni su sljedeći parametri toksičnosti: ADMET rizik 1 (seletinoid G) do 9 (etretinat), CYP rizik od 0 (seletinoid G) do 3 (retinol), TOX rizik od 0 (tamibaroten i temaroten) do 3 (palovaroten) dok je rizik od mutagenog učinka (TOX MUT Risk 1) predviđen samo za adapalen, tazaroten i seletinoid G.

QSAR analize molekulskih deskriptora (MD) i topologijskih indeksa (TI) s ADMET parametrima toksičnosti nisu dale značajne međuovisnosti između ispitivanih parametara. Ispitane su ovisnosti ADMET parametara sa molekulskim deskriptorima, topologijskim indeksima te sličnosti s lijekovima iz poznatih farmakoloških skupina te je nađeno kako nema značajnijih korelacija.

Predviđeni metabolički putevi retinoične kiseline i retinola u skladu su sa proučenim biotransformacijskim putevima iz studija.

Dobiveni rezultati upućuju na raznolikost strukturnih značajki unutar serije ispitivanih retinoida te na moguć i druge biološke mete uključene u mehanizme djelovanja i nuzdjelovanja ispitivanih retinoida, što se prvenstveno odnosi na seletinoid G.

## 6. LITERATURA

Al Tanoury Z, Piskunov A, Rochette-Egly C (2013) Vitamin A and retinoid signaling: genomic and nongenomic effects: Thematic Review Series: Fat-Soluble Vitamins: Vitamin A. *J Lipid Res* 54: 1761-1775.

An Open-Label Extension Study of Palovarotene to Treat Preosseous Flare-ups in FOP Subjects, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095?term=NCT02279095&rank=1>, pristupljeno 21.9.2016.

Babujee JB, Ramakrishnan S (2012) Topological indices and new graph structures. *Appl Math Sci* 6: 5383-5401.

Balaban index – from Wolfram MathWorld, 2014., <http://mathworld.wolfram.com/BalabanIndex.html>, pristupljeno 21.9. 2016.

Blomhoff R, Blomhoff H (2006) Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol*, 66: 606-630.

Browne H, Mason G, Tang T (2014) Retinoids and pregnancy: an update. *Obstet Gynaecol* 16:7-11.

Bushue N, Wan Y (2010) Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliver Rev* 62: 1285-1298.

Cash G, Klavžar S, Petkovšek M (2002) Three methods for calculation of the hyper-Wiener Index of molecular graphs. *J Chem Inf Comp Sci* 42: 571 – 576.

Clark RL, Carter KC, Mullen AB, Coxon GD, Owusu-Dapaah G, McFarlane E, Dao Duong Deng H, Xiao H (2010) The Wiener polarity index of molecular graphs of alkanes with a given number of methyl groups. *J Serb Chem Soc* 75: 1405 – 1412.

Collins M, Mao G (1999) Teratology of Retinoids. *Annu Rev Pharmacol* 39: 399-430.

Comptour A, Rouzaire M, Belville C, Bouvier D, Gallot D, Blanchon L, Sapin V (2016). Nuclear retinoid receptors and pregnancy: placental transfer, functions, and pharmacological aspects. *Cell Mol Life Sci* 73: 3823-3837.

Cooper J, Hwang K, Singh H, Wang D, Reynolds C, Curley Jr, R, Williams S, Maurer B, Kang, M (2011) Fenretinide metabolism in humans and mice: utilizing pharmacological modulation of its metabolic pathway to increase systemic exposure. *Brit J Pharmacol* 163: 1263-1275.

Das B, Thapa P, Karki R, Das S, Mahapatra S, Liu T, Torregroza I, Wallace D, Kambhampati S, Van Veldhuizen P, Verma A, Ray S, Evans T (2014) Retinoic acid signaling pathways in development and diseases. *Bioorg Med Chem* 22: 673-683.

Dencker L, Eriksson P (1998) Susceptibility in utero and upon neonatal exposure. *Food Addit Contam* 15: 37-43.

DiGiovanna J, Mauro T, Milstone L, Schmuth M, Toro J (2013) Systemic retinoids in the management of ichthyoses and related skin types. *Dermatol Ther* 26: 26-38.

Dopunska lista lijekova, 2016, <http://www.hzzo.hr>, pristupljeno 15.9.2016.

Duester G (2008) Retinoic Acid Synthesis and Signaling during Early Organogenesis. *Cell* 134: 921-931.

Ertl P, Rohde B, Selzer P (2000) Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J Med Chem* 43: 3714-3717.

Germain P, Chambon P, Eichele G, Evans R, Lazar M, Leid M, De Lera A, Lotan R, Mangelsdorf D, (2006) Gronemeyer H. International Union of Pharmacology. LX. Retinoic Acid Receptors. *Pharmacol Rev* 58: 712-725.

Green P, McKnight-Eily L, Tan C, Mejia R, Denny C (2016) Vital Signs: Alcohol-Exposed Pregnancies — United States, 2011–2013. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 65: 1-7.

Gfeller D, Michielin O, Zoete, V (2013) Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics* 29: 3073-3079.

Gfeller D, Grosdidier A, Wirth M, Daina A, Michielin O, Zoete V (2014) SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Res* 42: 32-38.

Harary index – from Wolfram MathWorld, <http://mathworld.wolfram.com/HararyIndex.html>, pristupljeno 11. 8. 2016.

Illingworth N, Boddy A, Daly A, Veal G (2011) Characterization of the metabolism of fenretinide by human liver microsomes, cytochrome P450 enzymes and UDP-glucuronosyltransferases. *Brit J Pharmacol* 162: 989-999.

Kam R, Deng Y, Chen Y, Zhao H (2012) Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci* 2: 11.

Kedishvili N (2013) Enzymology of retinoic acid biosynthesis and degradation: Thematic Review Series: Fat-Soluble Vitamins: Vitamin A. *J Lipid Res*, 54: 1744-1760.

Kim M, Lee S, Rho H, Kim D, Chang I, Chung J (2005) The effects of a novel synthetic retinoid, seletinoid G, on the expression of extracellular matrix proteins in aged human skin in vivo. *Clin Chim Acta* 362: 161-169.

Klavžar S, Rajapakse A, Gutman I (1996) The Szeged and the Wiener index of graphs. *Appl Math Lett* 9: 45-49.

Klein D J, Lukovits I, Gutman I (1995) On the definition of the hyper-Wiener index for cycle-containing structures. *J Chem Inf Comput Sci* 35: 50 – 52.

Knights K, Gasser R, Klemisch W (2000) In vitro metabolism of acitretin by human liver microsomes: evidence of an acitretinoyl-coenzyme A thioester conjugate in the transesterification to etretinate. *Biochem Pharmacol* 60: 507-516.



Lipinski C, Lombardo F, Dominy B, Feeney P (1997) Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Del Rev* 23: 3-25.

Marx J, Naudé H, Pretorius E (2006) The Effects of Hypo- and Hypervitaminosis a and Its Involvement in Foetal Nervous System Development and Post-Natal Sensorimotor Functioning – A Review. *Brit J Dev Disabil* 52: 47-64.

Maier BJ (1992) Wiener and Randić topological indices for graphs *J Chem Inf Comput Sci* 32: 87 – 90.

Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting H, Roeder A, Weindl G (2006) Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging* 1: 327-348.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, 2016., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445354>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, 2016., <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282379>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/449171>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284513>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282375>, pristupljeno 21.9. 2016.

Nikam B, Amladi S, Wadhwa S (2006) Acitretin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 72: 167.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288209>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6314185>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60164>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9864378>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5381>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/82146>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/108143>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6436116>, pristupljeno 21.9. 2016.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5467732>, pristupljeno 21.9. 2016.

Novosti i edukacije: Započela ocjena lijekova iz skupine retinoida, 2016., <http://www.halmed.hr>, pristupljeno 15. 9. 2016.

Oliveira M (2015) The neurotoxic effects of vitamin A and retinoids. *An Acad Bras Ciênc* 87: 1361-1373.

Osnovna lista lijekova, 2016, <http://www.hzzo.hr>, pristupljeno 15.9.2016.

Pelretin, 2016., <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pelretin&oldid=732538211>, pristupljeno 21.9.2016.

Rhinn M, Dolle P (2012) Retinoic acid signalling during development. *Development* 139: 843-858.

Shimshoni J, Roberts A, Scian M, Topletz A, Blankert S, Halpert J, Nelson W, Isoherranen, N (2012) Stereoselective Formation and Metabolism of 4-Hydroxy-Retinoic Acid Enantiomers by Cytochrome P450 Enzymes. *J Biol Chem* 287: 42223-42232.

Słoczyńska K, Gunia-Krzyżak A, Żelaszczyk D, Waszkielewicz A, Marona, H (2015) Skin metabolism established with the use of MetaSite for selected retinoids employed in topical and systemic treatment of various skin disorders and found in cosmeceuticals. *Acta Biochim Pol* 62: 201-206.

Veber D, Johnson S, Cheng H, Smith B, Ward K, Kopple K (2002) Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. *J Med Chem* 45: 2615-2623.

Wiener H (1947) Structural determination of the paraffin boiling points, *J Am Chem Soc* 69: 17 – 20.

## 7. SAŽETAK

Istraživane su strukturne značajke retinoida primjenom različitih računalnih programa i njihova poveznica s biološkim metama i ADMET svojstvima. Većine ispitivanih retinoida odstupa od Lipinski 'pravila 5' zbog lipofilnosti ovih molekula što se odražava u smanjenoj oralnoj apsorpciji i biorasploživosti. Mehanizam djelovanja retinoida podrazumijeva vezanje na nuklearne receptore koji djeluju kao transkripcijski faktori što je i predviđeno analizom sličnosti s farmakološki poznatim lijekovima iz skupine liganda nuklearnih receptora (NRL dls) i inhibitora enzima (EI dls) predviđenih računalnim programom *Molinspiration* (osim za seletinoida G). Računalnim programom *SwissTarget Prediction* kao biološke mete ispitivanih retinoida predviđeni su receptori retinoične kiseline (RAR i RXR), mitogenom-aktivirana protein kinaza 1, stanični vezujući protein retinoične kiseline 1 i 2 (CRABP), te ornitin dekarboksilaza za retinoide 1. generacije s vjerojatnošću meta 100% osim za retinol (oko 55%) za kojeg je s 100%-tnom vjerojatnošću predviđen retinol-vezujući plazma protein 1-176 (RBP4), te mitogenom aktivirane kinaze 8-11 i 14 (50%) . Izotretinoin se izdvaja u 1. generaciji s vjerojatnošću interakcija s RXR receptorima (0%), dok su njegove najvjerojatnije mete mitogenom aktivirane kinaze 1, 8 i 14 (100%). Prema predviđenim vjerojatnostima interakcija s metama, retinoidima 1. generacije najbliži su slijedom fenretinid > beksaroten > adaroten > pelretin. Mete predviđene za retionide 1. generacije nisu predviđene za nekoliko retionida 2. do 4. generacije (etretinat, motretinid, tamibaroten, mofaroten i seletinoid G). Ispitivanje rizika toksičnosti pomoću programa ADMET Predictor<sup>TM</sup> 8.0 predviđeni su sljedeći parametri toksičnosti: ADMET rizik 1 (seletinoid G) do 9 (etretinat), CYP rizik od 0 (seletinoid G) do 3 (retinol), TOX rizik od 0 (tamibaroten i temaroten) do 3 (palovaroten) dok je rizik od mutagenog učinka (TOX MUT Risk 1) predviđen samo za adapalen, tazaroten i seletinoid G. QSAR studije pokazale su kolinearnost s visokim koeficijentom korelacije ( $R^2 = 0,8067 - 0,9917$ ) za neke molekulske deskriptore ( $n_{\text{atoma}}$  i  $M_r$ ) s topologijskim indeksima (TI), a koja nije pronađena s predviđenim sličnostima s lijekom (dls) osim manje značajnih korelacija za  $n_{\text{ON}}$  s ICM dls i NRL dls ( $R^2 = 0,6989$  i  $0,6983$ ) kao niti s parametrima toksičnosti što upućuje na raznolikost strutura i na moguće druge mehanizme djelovanja i nuzdjelovanja unutar skupine ispitivanih retinoida, što se prvenstveno odnosi na seletinoid G.

## 7. SUMMARY

The structural features of retinoids and their relationship with biological targets and ADMET properties were explored using various computer programs. Due to their lipophilicity most investigated retinoids violate Lipinski 'Rule 5' which reflects in reduced oral absorption and bioavailability. The mechanism of retinoids action involves binding to nuclear receptors that act as transcription factors which was also confirmed by drug-likeness with nuclear receptor ligand (NRL dls). In addition to NRL dls, the enzyme inhibitor drug-likeness (EI dls) has been also computed by Molinspiration software (except for seletinoid G). For 1st generation of retinoids the following biological targets with high probability (100%) were predicted by Swiss Target Prediction software, *i.e.*, retinoic acid receptors (RAR and RXR), mitogen-activated protein kinase 1, cellular retinoic acid binding proteins (CRABP) 1 and 2 and ornithine decarboxylase. However, these targets were predicted with lower probability (55%) for retinol in addition to retinol-binding plasma protein 1-176 (RBP4) (100%) and mitogen-activated kinase 8-11 and 14 (50%). Isotretinoine differs from other retinoids in 1st generation since zero probability was predicted for its interaction with RXR receptors, whereas its most likely targets are mitogen-activated kinase 1, 8 and 14 (100%). According to predicted target probabilities the most similar retinoids from 2nd to 4th generation to those in 1st generation are in the following order fenretinide > bexarotene > adapalene > tretinoin, while for etretinate, tretinoin, tamibarotene, mofarotene and seletinoid G were predicted zero probabilities for typical targets of 1st generation retinoids.

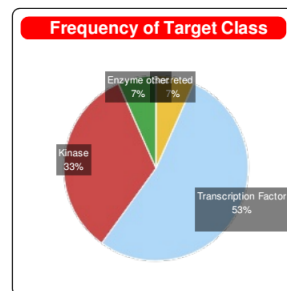
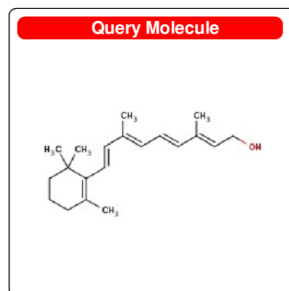
Using ADMET Predictor<sup>TM</sup> 8.0 the following toxicity risks were predicted: ADMET risk from 1 (seletinoid G) to 9 (etretinate), CYP risk from 0 (seletinoid G) to 3 (retinol), TOX risk from 0 (tamibarotene and temarotene) to 3 (palovarotene) while the risk of mutagenic effect (TOX MUT risk 1) was predicted only for adapalene, tazarotene and seletinoid G. QSAR studies revealed significant correlations ( $R^2 = 0.8067 - 0.9917$ ) between several molecular descriptors ( $n_{\text{atoms}}$  and  $M_r$ ) and topological indices (TI). Insignificant correlations were found with predicted drug-likeness scores (dls) except for less significant  $n_{\text{ON}}$  with ICM dls and NRL dls ( $R^2 = 0.6989$  and  $0.6983$ ) and also with ADMET toxicity parameters. These results refer to the significant differences in retinoid structures and possibly other mechanisms of action and side effects in the group of investigated retinoids, especially for seletinoid G.

## 8. PRILOZI

### 1. Retinol

#### SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

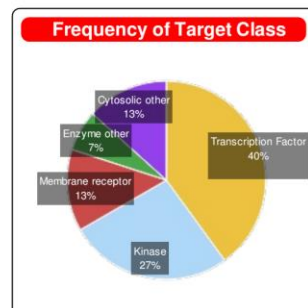
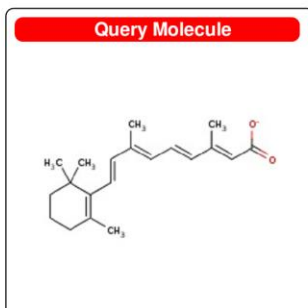


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Plasma retinol-binding protein(1-176)	P02753	RBP4	CHEMBL3100		1 / 2	Secreted
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		1 / 22	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		1 / 22	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		1 / 22	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		1 / 19	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		1 / 19	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		1 / 19	Transcription Factor
Mitogen-activated protein kinase 11 (by homology)	Q15759	MAPK11	CHEMBL3961		4 / 1	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 14	Q16539	MAPK14	CHEMBL260		4 / 1	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 8 (by homology)	P45983	MAPK8	CHEMBL2276		4 / 1	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 9 (by homology)	P45984	MAPK9	CHEMBL4179		4 / 1	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 10 (by homology)	P53779	MAPK10	CHEMBL2637		4 / 1	Ser_Thr Kinase
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	Q9NUW8	TDP1	CHEMBL1075138		2 / 7	Enzyme
Androgen receptor	P10275	AR	CHEMBL1871		2 / 55	Transcription Factor
Oxysterols receptor LXR-beta	P55055	NR1H2	CHEMBL4093		7 / 18	Transcription Factor

## 2. Tretinoin

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

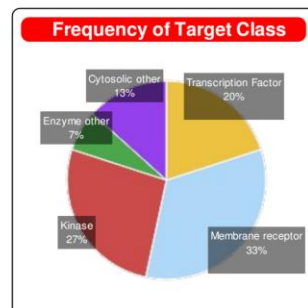
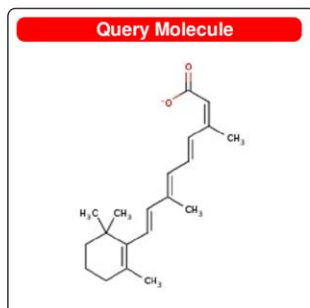


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		181 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		181 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		181 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		150 / 28	Transcription Factor
Mitogen-activated protein kinase 3 (by homology)	P27361	MAPK3	CHEMBL3385		3 / 3	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 1	P28482	MAPK1	CHEMBL4040		3 / 3	Ser_Thr Kinase
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		150 / 28	Transcription Factor
Adenosine receptor A3	P33765	ADORA3	CHEMBL256		2 / 3	Membrane receptor
5-hydroxytryptamine receptor 2B	P41595	HTR2B	CHEMBL1833		2 / 2	Membrane receptor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		150 / 28	Transcription Factor
Ornithine decarboxylase (by homology)	P11926	ODC1	CHEMBL1869		10 / 5	Enzyme
Cellular retinoic acid-binding protein 2 (by homology)	P29373	CRABP2	CHEMBL2692		10 / 14	Cytosolic other
Cellular retinoic acid-binding protein 1 (by homology)	P29762	CRABP1	CHEMBL2079		10 / 14	Cytosolic other
Mitogen-activated protein kinase 4 (by homology)	P31152	MAPK4	CHEMBL5759		3 / 3	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 7 (by homology)	Q13164	MAPK7	CHEMBL5332		3 / 3	Ser_Thr Kinase

## 3. Izotretinoin

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.



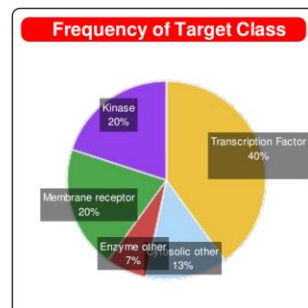
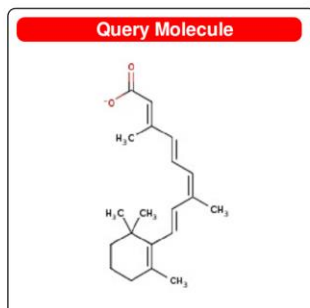
Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		202 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		202 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		202 / 32	Transcription Factor
Alpha-2B adrenergic receptor	P18089	ADRA2B	CHEMBL1942		1 / 1	Membrane receptor
Mitogen-activated protein kinase 3 (by homology)	P27361	MAPK3	CHEMBL3385		3 / 3	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 1	P28482	MAPK1	CHEMBL4040		3 / 3	Ser_Thr Kinase
Adenosine receptor A3	P33765	ADORA3	CHEMBL256		2 / 3	Membrane receptor
5-hydroxytryptamine receptor 2B	P41595	HTR2B	CHEMBL1833		2 / 2	Membrane receptor
Mitogen-activated protein kinase 8 (by homology)	P45983	MAPK8	CHEMBL2276		11 / 1	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 14	Q16539	MAPK14	CHEMBL260		11 / 1	Ser_Thr Kinase
Ornithine decarboxylase (by homology)	P11926	ODC1	CHEMBL1869		10 / 5	Enzyme
Cellular retinoic acid-binding protein 2 (by homology)	P29373	CRABP2	CHEMBL2692		12 / 14	Cytosolic other
Cellular retinoic acid-binding protein 1 (by homology)	P29762	CRABP1	CHEMBL2079		12 / 14	Cytosolic other
Alpha-2A adrenergic receptor (by homology)	P08913	ADRA2A	CHEMBL1867		1 / 1	Membrane receptor
Alpha-2C adrenergic receptor (by homology)	P18825	ADRA2C	CHEMBL1916		1 / 1	Membrane receptor



## 4. Alitretinoin

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

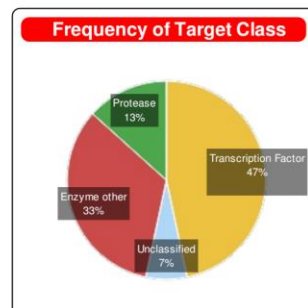
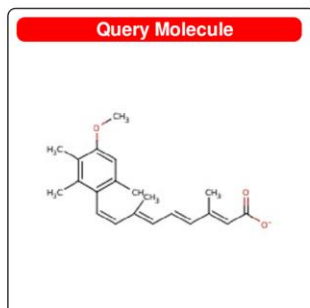


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		139 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		139 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		139 / 32	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		192 / 28	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		192 / 28	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		192 / 28	Transcription Factor
Cellular retinoic acid-binding protein 2 (by homology)	P29373	CRABP2	CHEMBL2692		13 / 14	Cytosolic other
Cellular retinoic acid-binding protein 1 (by homology)	P29762	CRABP1	CHEMBL2079		13 / 14	Cytosolic other
Ornithine decarboxylase (by homology)	P11926	ODC1	CHEMBL1869		4 / 5	Enzyme
Alpha-2B adrenergic receptor	P18089	ADRA2B	CHEMBL1942		1 / 1	Membrane receptor
Mitogen-activated protein kinase 3 (by homology)	P27361	MAPK3	CHEMBL3385		2 / 3	Ser_Thr Kinase
Mitogen-activated protein kinase 1	P28482	MAPK1	CHEMBL4040		2 / 3	Ser_Thr Kinase
Adenosine receptor A3	P33765	ADORA3	CHEMBL256		1 / 3	Membrane receptor
5-hydroxytryptamine receptor 2B	P41595	HTR2B	CHEMBL1833		1 / 2	Membrane receptor
Mitogen-activated protein kinase 8 (by homology)	P45983	MAPK8	CHEMBL2276		9 / 1	Ser_Thr Kinase

## 5. Acitretin

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

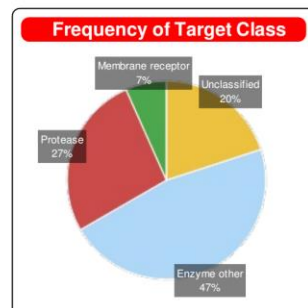
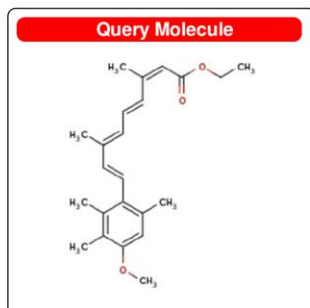


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	251 / 59	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta (by homology)	P28702	RXRB	CHEMBL1870	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	251 / 59	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma (by homology)	P48443	RXRG	CHEMBL2004	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	251 / 59	Transcription Factor
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	212 / 38	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	212 / 38	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	212 / 38	Transcription Factor
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	P37231	PPARG	CHEMBL235	<div style="width: 60%; background-color: green;"></div>	203 / 5	Transcription Factor
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224	<div style="width: 50%; background-color: green;"></div>	42 / 20	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	P23219	PTGS1	CHEMBL221	<div style="width: 40%; background-color: green;"></div>	89 / 5	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2 (by homology)	P35354	PTGS2	CHEMBL230	<div style="width: 40%; background-color: green;"></div>	89 / 5	Enzyme
PEX	P08253	MMP2	CHEMBL333	<div style="width: 30%; background-color: green;"></div>	57 / 1	Metallo Protease
67 kDa matrix metalloproteinase-9	P14780	MMP9	CHEMBL321	<div style="width: 30%; background-color: green;"></div>	57 / 1	Metallo Protease
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	Q9NUW8	TDP1	CHEMBL1075138	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	19 / 5	Enzyme
Arachidonate 5-lipoxygenase	P09917	ALOX5	CHEMBL215	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	55 / 13	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase B (by homology)	O15296	ALOX15B	CHEMBL2457	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	55 / 13	Enzyme

## 6. Etretinat

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michelin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

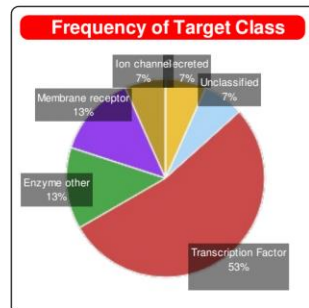
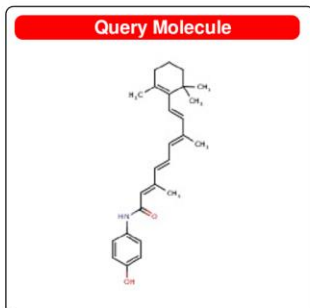


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		364 / 12	Unclassified
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	Q9NUW8	TDP1	CHEMBL1075138		45 / 5	Enzyme
Beta-secretase 1	P56817	BACE1	CHEMBL4822		27 / 1	Aspartic Protease
Beta-secretase 2 (by homology)	Q9Y520	BACE2	CHEMBL2525		27 / 1	Aspartic Protease
Toll-like receptor 9	Q9NR96	TLR9	CHEMBL5804		3 / 3	Unclassified
Uncharacterized protein (by homology)	H0Y858				3 / 3	Unclassified
Amine oxidase [flavin-containing] B	P27338	MAOB	CHEMBL2039		36 / 3	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 1	P23219	PTGS1	CHEMBL221		22 / 3	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2	CHEMBL230		22 / 3	Enzyme
PEX (by homology)	P08253	MMP2	CHEMBL333		5 / 1	Metallo Protease
67 kDa matrix metalloproteinase-9	P14780	MMP9	CHEMBL321		5 / 1	Metallo Protease
Gamma-secretase C-terminal fragment 59	P05067	APP	CHEMBL2487		7 / 12	Membrane receptor
Nitric oxide synthase, endothelial (by homology)	P29474	NOS3	CHEMBL4803		14 / 1	Enzyme
Nitric oxide synthase, brain (by homology)	P29475	NOS1	CHEMBL3568		14 / 1	Enzyme
Nitric oxide synthase, inducible	P35228	NOS2	CHEMBL4481		14 / 1	Enzyme

## 7. Fenretinid

## SwissTargetPrediction report:

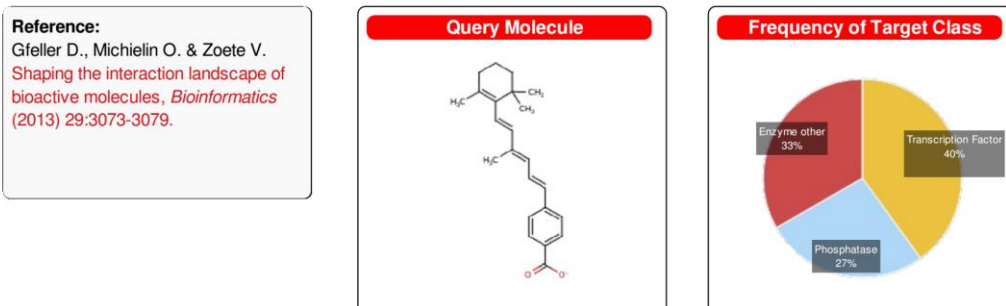
**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.



Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Plasma retinol-binding protein(1-176)	P02753	RBP4	CHEMBL3100		1 / 7	Secreted
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		12 / 2	Unclassified
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		1 / 2	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		1 / 9	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		1 / 9	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		1 / 9	Transcription Factor
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	Q9NUW8	TDP1	CHEMBL1075138		2 / 1	Enzyme
Retinoic acid receptor alpha (by homology)	P10276	RARA	CHEMBL2055		1 / 2	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta (by homology)	P10826	RARB	CHEMBL2008		1 / 2	Transcription Factor
Cannabinoid receptor 1	P21554	CNR1	CHEMBL218		18 / 10	Membrane receptor
Cannabinoid receptor 2	P34972	CNR2	CHEMBL253		11 / 9	Membrane receptor
Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (by homology)	Q8NER1	TRPV1	CHEMBL4794		14 / 1	Ion channel
Fatty-acid amide hydrolase 1 (by homology)	O00519	FAAH	CHEMBL2243		2 / 2	Enzyme
Estrogen receptor	P03372	ESR1	CHEMBL206		9 / 2	Transcription Factor
Estrogen receptor beta	Q92731	ESR2	CHEMBL242		9 / 2	Transcription Factor

## 8. Pelretin

## SwissTargetPrediction report:

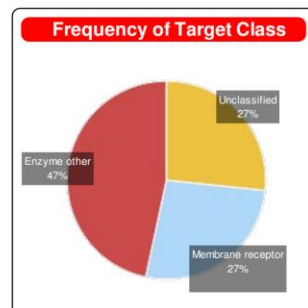
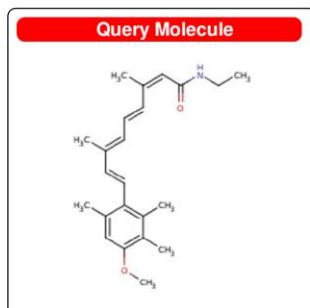


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	92 / 44	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	92 / 44	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	92 / 44	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	17 / 27	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta (by homology)	P28702	RXRB	CHEMBL1870	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	17 / 27	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma (by homology)	P48443	RXRG	CHEMBL2004	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	17 / 27	Transcription Factor
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6	P29350	PTPN6	CHEMBL3166	<div style="width: 25%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 1	Tyr Phosphatase
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	Q06124	PTPN11	CHEMBL3864	<div style="width: 25%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 1	Tyr Phosphatase
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 1 (by homology)	P18405	SRD5A1	CHEMBL1787	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	6 / 2	Enzyme
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 2	P31213	SRD5A2	CHEMBL1856	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	13 / 2	Enzyme
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2	P17706	PTPN2	CHEMBL3807	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	4 / 8	Tyr Phosphatase
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1	P18031	PTPN1	CHEMBL335	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	4 / 8	Tyr Phosphatase
Arachidonate 5-lipoxygenase	P09917	ALOX5	CHEMBL215	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 4	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase	P16050	ALOX15	CHEMBL2903	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 4	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type	P18054	ALOX12	CHEMBL3687	<div style="width: 10%; height: 10px; background-color: green;"></div>	3 / 4	Enzyme

## 9. Motretinid

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

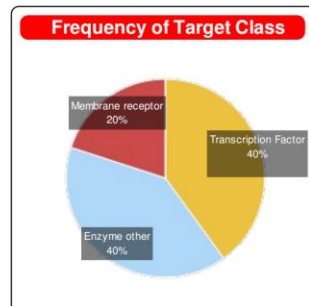
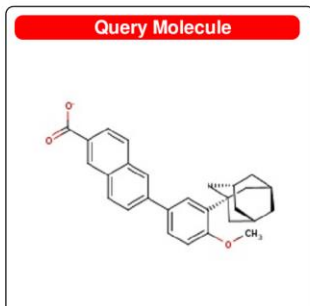


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		448 / 11	Unclassified
Melatonin receptor type 1A	P48039	MTNR1A	CHEMBL1945		43 / 1	Membrane receptor
Melatonin receptor type 1B	P49286	MTNR1B	CHEMBL1946		43 / 1	Membrane receptor
Melatonin-related receptor (by homology)	Q13585	GPR50			43 / 1	Membrane receptor
Muscleblind-like protein 1	Q9NR56	MBNL1	CHEMBL1293317		174 / 3	Unclassified
Muscleblind-like protein 2 (by homology)	Q5VZF2	MBNL2			174 / 3	Unclassified
Muscleblind-like protein 3 (by homology)	Q9NUK0	MBNL3			174 / 3	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	P23219	PTGS1	CHEMBL221		28 / 2	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2	CHEMBL230		28 / 2	Enzyme
Platelet-activating factor receptor	P25105	PTAFR	CHEMBL250		104 / 39	Membrane receptor
Histone deacetylase 3 (by homology)	O15379	HDAC3	CHEMBL1829		97 / 3	Enzyme
Histone deacetylase 1	Q13547	HDAC1	CHEMBL325		97 / 3	Enzyme
Histone deacetylase 2	Q92769	HDAC2	CHEMBL1937		97 / 3	Enzyme
Nitric oxide synthase, endothelial (by homology)	P29474	NOS3	CHEMBL4803		22 / 1	Enzyme
Nitric oxide synthase, brain (by homology)	P29475	NOS1	CHEMBL3568		22 / 1	Enzyme

## 10. Adapalen

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

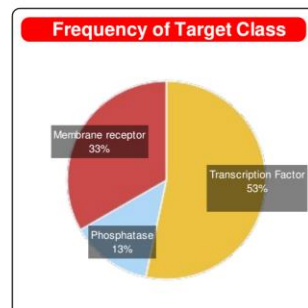
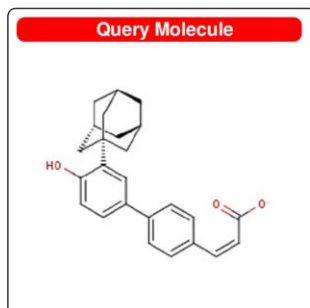


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	160 / 50	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	160 / 50	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003	<div style="width: 100%; height: 10px; background-color: green;"></div>	160 / 50	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	80 / 29	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta (by homology)	P28702	RXRB	CHEMBL1870	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	80 / 29	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma (by homology)	P48443	RXRG	CHEMBL2004	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	80 / 29	Transcription Factor
Arachidonate 5-lipoxygenase	P09917	ALOX5	CHEMBL215	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 55	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase (by homology)	P16050	ALOX15	CHEMBL2903	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 55	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12S-type (by homology)	P18054	ALOX12	CHEMBL3687	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 55	Enzyme
Arachidonate 15-lipoxygenase B (by homology)	O15296	ALOX15B	CHEMBL2457	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 55	Enzyme
Arachidonate 12-lipoxygenase, 12R-type (by homology)	O75342	ALOX12B		<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 49	Enzyme
Epidermis-type lipoxygenase 3 (by homology)	Q9BYJ1	ALOXE3		<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	9 / 55	Enzyme
Prostaglandin E2 receptor EP2 subtype	P43116	PTGER2	CHEMBL1881	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	79 / 23	Membrane receptor
Prostacyclin receptor (by homology)	P43119	PTGIR	CHEMBL1995	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	62 / 22	Membrane receptor
Prostaglandin D2 receptor	Q13258	PTGDR	CHEMBL4427	<div style="width: 75%; height: 10px; background-color: green;"></div>	43 / 19	Membrane receptor

## 11. Adaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.



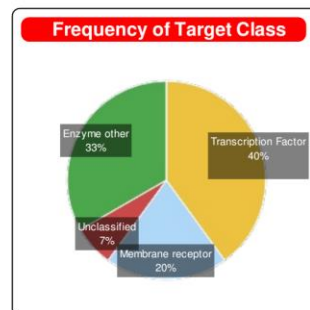
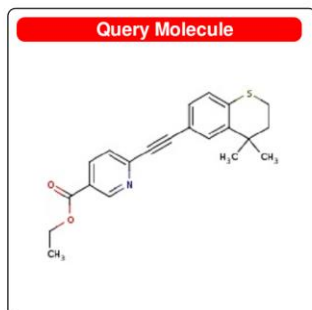
Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		73 / 53	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		73 / 53	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		73 / 53	Transcription Factor
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6 (by homology)	P29350	PTPN6	CHEMBL3166		12 / 11	Tyr Phosphatase
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11	Q06124	PTPN11	CHEMBL3864		12 / 11	Tyr Phosphatase
Nuclear receptor subfamily 0 group B member 2	Q15466	NR0B2	CHEMBL5603		3 / 4	Transcription Factor
Nuclear receptor subfamily 0 group B member 1 (by homology)	P51843	NR0B1	CHEMBL1795094		3 / 4	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha (by homology)	P19793	RXRA	CHEMBL2061		38 / 38	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta (by homology)	P28702	RXRB	CHEMBL1870		38 / 38	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma (by homology)	P48443	RXRG	CHEMBL2004		38 / 38	Transcription Factor
Cannabinoid receptor 1	P21554	CNR1	CHEMBL218		6 / 34	Membrane receptor
Cannabinoid receptor 2	P34972	CNR2	CHEMBL253		5 / 30	Membrane receptor
Prostaglandin E2 receptor EP4 subtype	P35408	PTGER4	CHEMBL1836		149 / 11	Membrane receptor
Prostaglandin E2 receptor EP2 subtype	P43116	PTGER2	CHEMBL1881		185 / 12	Membrane receptor
Prostacyclin receptor (by homology)	P43119	PTGIR	CHEMBL1995		114 / 10	Membrane receptor



## 12. Tazaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

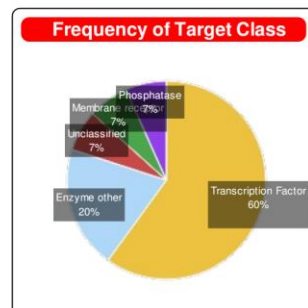
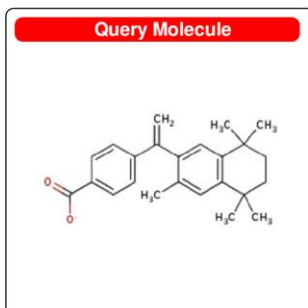


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		3 / 8	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		3 / 8	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		3 / 8	Transcription Factor
Metabotropic glutamate receptor 5	P41594	GRM5	CHEMBL3227		33 / 5	Membrane receptor
Metabotropic glutamate receptor 1 (by homology)	Q13255	GRM1	CHEMBL3772		28 / 1	Membrane receptor
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		162 / 2	Unclassified
Retinoic acid receptor RXR-alpha (by homology)	P19793	RXRA	CHEMBL2061		1 / 3	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta (by homology)	P28702	RXRB	CHEMBL1870		1 / 3	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma (by homology)	P48443	RXRG	CHEMBL2004		1 / 3	Transcription Factor
Adenosine receptor A3	P33765	ADORA3	CHEMBL256		5 / 2	Membrane receptor
Ornithine decarboxylase (by homology)	P11926	ODC1	CHEMBL1869		7 / 0	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 1	P23219	PTGS1	CHEMBL221		0 / 1	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2	CHEMBL230		0 / 1	Enzyme
Sterol O-acyltransferase 1	P35610	SOAT1	CHEMBL2782		44 / 0	Enzyme
Sterol O-acyltransferase 2 (by homology)	O75908	SOAT2	CHEMBL4465		44 / 0	Enzyme

## 13. Beksaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

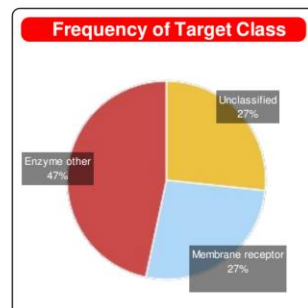
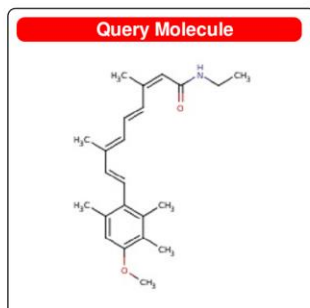


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		173 / 122	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		173 / 122	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		173 / 122	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		226 / 122	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		226 / 122	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		226 / 122	Transcription Factor
Ornithine decarboxylase ( <i>by homology</i> )	P11926	ODC1	CHEMBL1869		12 / 9	Enzyme
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 2	P31213	SRD5A2	CHEMBL1856		29 / 18	Enzyme
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		7 / 7	Unclassified
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ( <i>by homology</i> )	P37231	PPARG	CHEMBL235		38 / 1	Transcription Factor
Peroxisome proliferator-activated receptor delta ( <i>by homology</i> )	Q03181	PPARD	CHEMBL3979		35 / 1	Transcription Factor
Peroxisome proliferator-activated receptor alpha ( <i>by homology</i> )	Q07869	PPARA	CHEMBL239		35 / 1	Transcription Factor
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 1	P18405	SRD5A1	CHEMBL1787		12 / 5	Enzyme
Thromboxane A2 receptor	P21731	TBXA2R	CHEMBL2069		166 / 3	Membrane receptor
M-phase inducer phosphatase 1	P30304	CDC25A	CHEMBL3775		7 / 12	Ser_Thr_Tyr Phosphatase

## 14. Tamibaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

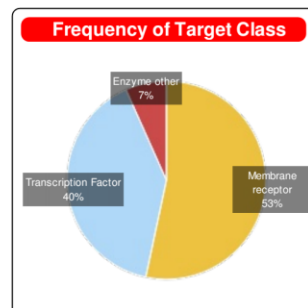
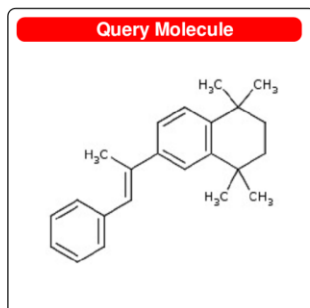


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		448 / 11	Unclassified
Melatonin receptor type 1A	P48039	MTNR1A	CHEMBL1945		43 / 1	Membrane receptor
Melatonin receptor type 1B	P49286	MTNR1B	CHEMBL1946		43 / 1	Membrane receptor
Melatonin-related receptor (by homology)	Q13585	GPR50			43 / 1	Membrane receptor
Muscleblind-like protein 1	Q9NR56	MBNL1	CHEMBL1293317		174 / 3	Unclassified
Muscleblind-like protein 2 (by homology)	Q5VZF2	MBNL2			174 / 3	Unclassified
Muscleblind-like protein 3 (by homology)	Q9NUK0	MBNL3			174 / 3	Unclassified
Prostaglandin G/H synthase 1	P23219	PTGS1	CHEMBL221		28 / 2	Enzyme
Prostaglandin G/H synthase 2	P35354	PTGS2	CHEMBL230		28 / 2	Enzyme
Platelet-activating factor receptor	P25105	PTAFR	CHEMBL250		104 / 39	Membrane receptor
Histone deacetylase 3 (by homology)	O15379	HDAC3	CHEMBL1829		97 / 3	Enzyme
Histone deacetylase 1	Q13547	HDAC1	CHEMBL325		97 / 3	Enzyme
Histone deacetylase 2	Q92769	HDAC2	CHEMBL1937		97 / 3	Enzyme
Nitric oxide synthase, endothelial (by homology)	P29474	NOS3	CHEMBL4803		22 / 1	Enzyme
Nitric oxide synthase, brain (by homology)	P29475	NOS1	CHEMBL3568		22 / 1	Enzyme

## 15. Temaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

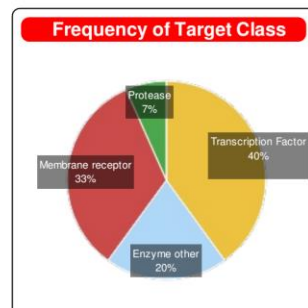
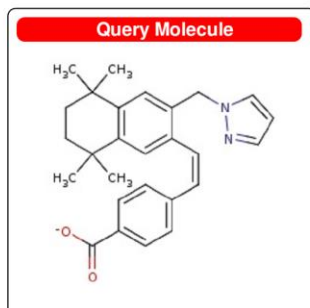


Target	Uniprot ID	Gene code	CHEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Melanocyte-stimulating hormone receptor ( <i>by homology</i> )	Q01726	MC1R	CHEMBL3795		2 / 6	Membrane receptor
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055		0 / 102	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008		0 / 102	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003		0 / 102	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061		0 / 107	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870		0 / 107	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004		0 / 107	Transcription Factor
Ornithine decarboxylase ( <i>by homology</i> )	P11926	ODC1	CHEMBL1869		0 / 9	Enzyme
Sigma non-opioid intracellular receptor 1	Q99720	SIGMAR1	CHEMBL287		71 / 16	Membrane receptor
D(2) dopamine receptor	P14416	DRD2	CHEMBL217		43 / 12	Membrane receptor
D(3) dopamine receptor ( <i>by homology</i> )	P35462	DRD3	CHEMBL234		30 / 11	Membrane receptor
Cannabinoid receptor 1	P21554	CNR1	CHEMBL218		18 / 24	Membrane receptor
Cannabinoid receptor 2	P34972	CNR2	CHEMBL253		15 / 24	Membrane receptor
5-hydroxytryptamine receptor 2A	P28223	HTR2A	CHEMBL224		15 / 14	Membrane receptor
5-hydroxytryptamine receptor 2C	P28335	HTR2C	CHEMBL225		9 / 12	Membrane receptor

## 16. Palovaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michelin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

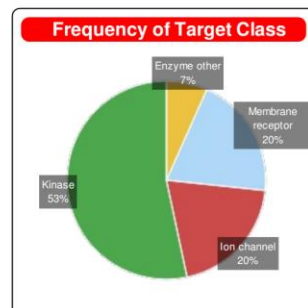
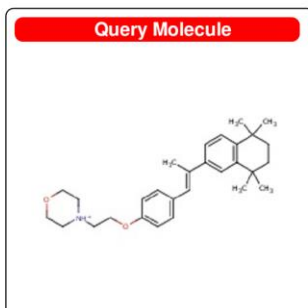


Target	Uniprot ID	Gene code	CHEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Retinoic acid receptor RXR-alpha	P19793	RXRA	CHEMBL2061	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	249 / 28	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-beta	P28702	RXRB	CHEMBL1870	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	249 / 28	Transcription Factor
Retinoic acid receptor RXR-gamma	P48443	RXRG	CHEMBL2004	<div style="width: 80%; background-color: green;"></div>	249 / 28	Transcription Factor
Retinoic acid receptor alpha	P10276	RARA	CHEMBL2055	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	182 / 33	Transcription Factor
Retinoic acid receptor beta	P10826	RARB	CHEMBL2008	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	182 / 33	Transcription Factor
Retinoic acid receptor gamma	P13631	RARG	CHEMBL2003	<div style="width: 70%; background-color: green;"></div>	182 / 33	Transcription Factor
Ornithine decarboxylase ( <i>by homology</i> )	P11926	ODC1	CHEMBL1869	<div style="width: 30%; background-color: green;"></div>	10 / 4	Enzyme
Prostaglandin E2 receptor EP4 subtype	P35408	PTGER4	CHEMBL1836	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	114 / 2	Membrane receptor
Prostaglandin E2 receptor EP2 subtype	P43116	PTGER2	CHEMBL1881	<div style="width: 20%; background-color: green;"></div>	277 / 2	Membrane receptor
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 2	P31213	SRD5A2	CHEMBL1856	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	50 / 5	Enzyme
3-oxo-5-alpha-steroid 4-dehydrogenase 1	P18405	SRD5A1	CHEMBL1787	<div style="width: 10%; background-color: green;"></div>	15 / 5	Enzyme
Prostaglandin E2 receptor EP1 subtype	P34995	PTGER1	CHEMBL1811	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	69 / 2	Membrane receptor
D(2) dopamine receptor	P14416	DRD2	CHEMBL217	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	1 / 1	Membrane receptor
D(3) dopamine receptor	P35462	DRD3	CHEMBL234	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	1 / 1	Membrane receptor
Neutrophil elastase	P08246	ELANE	CHEMBL248	<div style="width: 5%; background-color: green;"></div>	3 / 8	Serine Protease

## 17. Mofaroten

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.

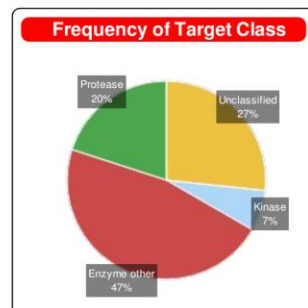
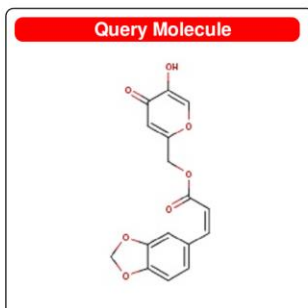


Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	Q9NUW8	TDP1	CHEMBL1075138		4 / 3	Enzyme
Substance-K receptor	P21452	TACR2	CHEMBL2327		45 / 4	Membrane receptor
Substance-P receptor	P25103	TACR1	CHEMBL249		45 / 4	Membrane receptor
Neuromedin-K receptor (by homology)	P29371	TACR3	CHEMBL4429		45 / 4	Membrane receptor
Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	Q12809	KCNH2	CHEMBL240		28 / 5	Ion channel
Potassium voltage-gated channel subfamily H member 6 (by homology)	Q9H252	KCNH6			28 / 5	Ion channel
Potassium voltage-gated channel subfamily H member 7 (by homology)	Q9NS40	KCNH7			28 / 5	Ion channel
Tyrosine-protein kinase Lck	P06239	LCK	CHEMBL258		13 / 1	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase Lyn (by homology)	P07948	LYN	CHEMBL3905		13 / 1	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase HCK (by homology)	P08631	HCK	CHEMBL3234		13 / 1	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase Blk (by homology)	P51451	BLK	CHEMBL2250		13 / 1	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase Fyn	P06241	FYN	CHEMBL1841		25 / 3	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase Yes (by homology)	P07947	YES1	CHEMBL2073		25 / 3	Tyr Kinase
Tyrosine-protein kinase Fgr (by homology)	P09769	FGR	CHEMBL4454		25 / 3	Tyr Kinase
Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	P12931	SRC	CHEMBL267		25 / 3	Tyr Kinase

## 18. Seletinoid G

## SwissTargetPrediction report:

**Reference:**  
Gfeller D., Michielin O. & Zoete V.  
Shaping the interaction landscape of bioactive molecules, *Bioinformatics* (2013) 29:3073-3079.



Target	Uniprot ID	Gene code	ChEMBL ID	Probability	# sim. cmpds (3D / 2D)	Target Class
Microtubule-associated protein tau	P10636	MAPT	CHEMBL1293224		340 / 3	Unclassified
Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (by homology)	Q13627	DYRK1A	CHEMBL2292		36 / 5	Ser_Thr_Tyr Kinase
Amine oxidase [flavin-containing] B	P27338	MAOB	CHEMBL2039		29 / 2	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B10	O60218	AKR1B10	CHEMBL5983		53 / 1	Enzyme
Aldose reductase	P15121	AKR1B1	CHEMBL1900		53 / 1	Enzyme
Aldo-keto reductase family 1 member B15 (by homology)	C9JRZ8	AKR1B15			53 / 1	Enzyme
Muscleblind-like protein 1	Q9NR56	MBNL1	CHEMBL1293317		147 / 1	Unclassified
Muscleblind-like protein 2 (by homology)	Q5VZF2	MBNL2			147 / 1	Unclassified
Muscleblind-like protein 3 (by homology)	Q9NUK0	MBNL3			147 / 1	Unclassified
Neutrophil elastase	P08246	ELANE	CHEMBL248		6 / 18	Serine Protease
Azurocidin (by homology)	P20160	AZU1			6 / 18	Serine Protease
Myeloblastin (by homology)	P24158	PRTN3	CHEMBL3900		6 / 18	Serine Protease
Amine oxidase [flavin-containing] A	P21397	MAOA	CHEMBL1951		29 / 1	Enzyme
cGMP-specific 3',5'-cyclic phosphodiesterase	O76074	PDE5A	CHEMBL1827		36 / 1	Enzyme
Dual 3',5'-cyclic-AMP and -GMP phosphodiesterase 11A (by homology)	Q9HCR9	PDE11A	CHEMBL2717		36 / 1	Enzyme