

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TEJA MUSTAR

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TEJA MUSTAR

***IN SILICO* OCENA ANDROGENEGA IN GLUKOKORTIKOIDNEGA
DELOVANJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN V ZDRAVILIH, REGISTRIRANIH V
REPUBLIKI SLOVENIJI**

***IN SILICO* ASSESSMENT OF ANDROGEN AND GLUCOCORTICOID
ACTIVITY OF DRUGS IN MEDICINES REGISTERED IN REPUBLIC OF
SLOVENIA**

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mariji Sollner Dolenc, mag. farm. za strokovno pomoč, nasvete in spodbudo pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre tudi mojim najbližjim za razumevanje, podporo in spodbude tekom študija.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Marije Sollner Dolenc, mag. farm.

Teja Mustar

Predsednik magistrske komisije: izr. prof. dr. Rok Dreu

Član magistrske komisije: doc. dr. Tomaž Bratkovič

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
1.1	Endokrini sistem.....	1
1.2	Jedrni receptorji	2
1.2.1	Vezava hormonov oziroma agonistov na jedrne receptorje	3
1.2.2	Vezava antagonistov na jedrne receptorje	4
1.2.3	Delitev jedrnih receptorjev in mehanizem njihove aktivacije	4
1.2.4	Glukokortikoidni receptorji	5
1.2.5	Androgeni receptorji.....	7
1.2.6	Ostali jedrni receptorji prve skupine	9
1.3	Snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema	11
1.4	<i>In vitro</i> in <i>in vivo</i> določanje snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema	12
1.5	<i>In silico</i> metode za določanje snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema.....	12
1.6	Prednosti in slabosti <i>in silico</i> metod	14
2	NAMEN DELA	15
3	MATERIALI IN METODE	17
3.1	Materiali	17
3.1.1	Centralna baza zdravil (CBZ).....	17
3.2	Metode.....	18
3.2.1	Iskanje strukture zdravilnih učinkovin preko podatkovnih baz	18
3.2.2	Orodja za pridobivanje 3D struktur zdravilnih učinkovin.....	20
3.2.3	Virtual ToxLab™	21
3.2.4	Primerjava in razlaga rezultatov, pridobljenih s programom Virtual ToxLab™, s podatkovnimi bazami in literaturo	25
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	27
4.1	Zdravilne učinkovine, ki so registrirane v RS in so primerne za testiranje z Virtual ToxLab™	28

4.2	Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal visoko afiniteto vezave za androgene receptorje (podskupina A) in glukokortikoidne receptorje (podskupina B)	28
4.3	Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave na vsaj enega od receptorjev (androgene ali glukokortikoidne) ter jih lahko potrdimo s podatki iz literature	35
4.4	Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave za androgene in glukokortikoidne receptorje, v literaturi pa ni podatka o vezavi	44
5	SKLEP	49
6	LITERATURA	50
7	PRILOGE	62

KAZALO SLIK

Slika 1: Primer zdravilne učinkovine v 3D obliki (predstavljena z modelom kroglic in paličic) v programu Chem 3D (levo okno slike), ki smo jo pridobili preko vnesenega IUPAC imena ali SMILES v ChemDraw LiveLink (desno okno slike).	21
Slika 2: Primer zdravilne učinkovine v orodju VTL Builder, ki je del programa Virtual ToxLab™.	23
Slika 3: Podajanje rezultatov v programu Virtual ToxLab™.	24

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih receptorjev in smo jih testirali s programom VTL.	29
Preglednica II: Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje glukokortikoidnih receptorjev in smo jih testirali s programom VTL.	31
Preglednica III: Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje AR in GR, ter jih je program VTL uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave ali rdeč razred z visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za njih smo našli podatek o vezavi na AR ali GR v podatkovnih bazah.	37
Preglednica IV: Ostale zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, ter jih je program VTL uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto ali rdeč razred z visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za njih smo našli podatek o vezavi na AR ali GR v podatkovnih bazah.	43
Preglednica V: Seznam zdravilnih učinkovin, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na AR ali GR, za katere je program VTL napovedal srednje visoko (modro obarvan prostor) in visoko afiniteto vezave (rdeče obarvan prostor), in za katere nismo našli podatkov v podatkovnih bazah.	47

KAZALO PRILOG

Priloga 1: Splošna struktura steroidnih hormonov z oznakami (149).	62
Priloga 2: Kristalni strukturi androgenega in glukokortikoidnega receptorja z vezanimi ligandi (150, 151).	63
Priloga 3: Interakcije med ligandom in vezavnim mestom (150, 151).....	64
Priloga 4: Strukturne formule učinkovin, ki se vežejo na GR, AR, ER, MR in PR (42). ..	65
Priloga 5: Strukturne formule zdravilnih učinkovin, ki jih je program VTL uvrstil v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje, čeprav njihova primarna tarča nista preiskovana receptorja, in v podatkovnih bazah nismo našli podatka o vezavi (42).....	69
Priloga 6: Seznam vseh zdravilnih učinkovin v abecednem vrstnem redu, ki smo jih testirali v programu VTL. Zelena polje – nizka afiniteta vezave, modro polje – srednje visoka afiniteta vezave, rdeče polje – visoka afiniteta vezave, sivo polje – ni bilo testirano. AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da smo našli podatek v literaturi ali podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.	72

POVZETEK

Ljudje smo vsak dan izpostavljeni velikemu številu kemijskih spojin v okolju in med nami vse bolj raste zavest o že znanih in možnih motilcih endokrinega sistema. Tudi med zdravilnimi učinkovinami v zdravilih, ki imajo dovoljenje za promet v Republiki Sloveniji, imajo nekatere takšno neželjeno delovanje na endokrini sistem, kar je potrjeno s študijami. V Švici so znanstveniki razvili računalniški program Virtual ToxLab™ (VTL), ki omogoča testiranje zdravilnih učinkovin in drugih kemijskih spojin za moduliranje 10 jedrnih receptorjev. Poleg vezave v aktivno mesto jedrnih receptorjev omogoča testiranje vezave spojin v vezavno mesto encimov P450, arilnega ogljikovodikovega receptorja (AhR) in kalijevega ionskega kanalčka (hERG). Kot rezultat poda ocenjeno afiniteto vezave spojine na jedrne receptorje v modri barvni lestvici in toksični potencial spojine v rdeči barvni lestvici. Svetlo modra in svetlo rdeča barva pomenita nizko afiniteto vezave spojine na jedrni receptor in nizek toksični potencial. Vedno temnejši odtenki modre in rdeče barve pomenijo večjo afiniteto vezave spojine na jedrni receptor in večji toksični potencial. Program Virtual ToxLab™ temelji na metodi sidranja in podaja afiniteto vezave med preiskovano spojino in vezavnim mestom receptorja. Z računalniškim programom Virtual ToxLab™ smo pridobili podatke o jakosti vezave 487 zdravilnih učinkovin na androgene in glukokortikoidne receptorje. Rezultate smo razvrstili v 3 skupine. V prvo skupino sodijo zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih in glukokortikoidnih receptorjev. Med 487 zdravilnimi učinkovinami je 16 takih, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih ali glukokortikoidnih receptorjev. Program Virtual ToxLab™ je pravilno razvrstil 11 zdravilnih učinkovin v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto. 5 zdravilnih učinkovin pa je razvrstil v razred z nizko afiniteto, torej napačno. V drugo skupino sodijo zdravilne učinkovine, katerih prvotna tarča niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji, ampak jih je program VTL razvrstil v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave ter za njih obstaja podatek o vezavi iz podatkovnih baz ali literature. Takih zdravilnih učinkovin je 35. V tretjo skupino pa sodijo zdravilne učinkovine, ki terapevtsko niso uporabne za moduliranje androgenih ali glukokortikoidnih receptorjev, vendar jih je program Virtual ToxLab™ razvrstil v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave ter za njih ne obstaja podatek o vezavi iz podatkovnih baz ali literature. V to skupino sodi 70 zdravilnih učinkovin. Teh 70 zdravilnih učinkovin bi bilo smiselno še dodatno preizkusiti z *in vitro* testi, da bi pokazali, da so res sposobne delovati na testirane receptorje. 366 zdravilnih učinkovin pa je takih, ki

niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih ali glukokortikoidnih receptorjev in jih je program uvrstil v razred z nizko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje.

Ključne besede: Virtual ToxLab™, hormonski motilci, jedrni receptorji.

ABSTRACT

Every day people are exposed to a big number of chemical substances. Awareness of functioning of already known and potential endocrine disruptors is growing. Some of the active pharmaceutical ingredients in medicines, which have a marketing authorization for medicinal products in Republic of Slovenia, have undesirable impacts on endocrine system, which has been confirmed by several studies. In Switzerland scientists developed a computer program Virtual ToxLab™ (VTL) which is used for testing of active pharmaceutical ingredients for binding to 10 nuclear receptors. In addition to binding into the active site of nuclear receptors, compounds can also be tested for binding to the active site of enzymes P450, aryl hydrocarbon receptor (AhR) and potassium ion channel (hERG). As a result, the program provides a table with colour classes. Light blue indicates low probability of binding and light red indicates low toxic potential. Darker tones of blue and red indicate higher probability of binding and higher toxic potential. Program Virtual ToxLab™ is based on the method of docking and shows binding affinity between the wanted compound and the binding side of the receptor.

Computer program Virtual ToxLab™ enabled us to acquire information about binding affinities of androgen and glucocorticoid receptors for 487 active compounds. Results have been divided in 3 groups. The first group contains active pharmaceutical ingredients which are pharmacologically used for binding to androgen or glucocorticoid receptors. Among tested active compounds, 16 of them are used therapeutically for binding to androgen or glucocorticoid receptors. Program Virtual ToxLab™ sorted 11 of them correctly in the class with medium or high affinity to androgen and glucocorticoid receptors. 5 of them were sorted incorrectly in the class with low affinity to androgen and glucocorticoid receptors. The second group contains active compounds whose primary targets are not androgen or glucocorticoid receptors. However, Virtual ToxLab™ sorted them out in the class with medium and high affinity to androgen and glucocorticoid receptors. Binding affinity is known from the databases or literature. 35 of them were sorted in the second group. The third group contains active compounds which are pharmacologically not used for binding to androgen or glucocorticoid receptors. However, Virtual ToxLab™ sorted them out in the class with medium and high affinity to androgen and glucocorticoid receptors. Binding affinities for these active compounds are not known from the databases or literature. 70 of them were sorted in third group. These 70 compounds should be tested *in vitro* to confirm that they are capable of binding to active site of tested receptors.

Among the analysed compounds, 366 of them are pharmacologically not used for binding to androgen and glucocorticoid receptors and Virtual ToxLab™ sorted them out in the class with low binding affinity.

Key words: Virtual ToxLab™, endocrine disruptors, nuclear receptors.

SEZNAM OKRAJŠAV

ADMET	Absorpcija, distribucija, metabolizem, izločanje, toksičnost
AF1	Aktivacijska funkcija 1
AF2	Aktivacijska funkcija 2
AhR	Aريلni ogljikovodikov receptor
ATC	Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija zdravil
AR	Androgeni receptorji
CBZ	Centralna baza zdravil
CYP	Citokrom P450
DNA	Deoksiribonukleinska kislina
DBD	DNA-vezavna domena
DHT	Dihidrotestosteron
DDT	Dikloro difenil trikloroetan
EDC	Motilci endokrinega sistema
ER	Estrogenski receptorji
FDA	Agencija za zdravila in prehrano
FXR	Receptor za žolčne kisline
GR	Glukokortikoidni receptorji
HRE	Hormonsko odziven element
HSP	Proteini toplotnega šoka
hERG	Kalijev ionski kanalček
IUPAC	Mednarodna zveza za čisto in uporabno kemijo
JAZMP	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
LBD	Ligand-vezavna domena
MR	Mineralokortikoidni receptorji
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NCBI	Nacionalni center za biotehnoške informacije
NTD	N-končna domena
PPAR	S peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptor
PR	Progesteronski receptorji
PXR	Pregnanski X receptor
RAR	Receptor za retinojsko kislino
REACH	Uredba za registracijo, evalvacijo, avtorizacijo in omejevanje kemikalij
RXR	Retinoidni x receptor
SAR	Odnos med strukturo učinkovine in delovanjem
SARM	Selektivni modulatorji androgenih receptorjev
SMILES	Vrstični sistem znakov za kodiranje molekularnih struktur
TR	Receptor za ščitnične hormone
QSAR	Kvantitativen odnos med strukturo učinkovine in delovanjem
VDR	Receptor za vitamin D
VTL	Virtual ToxLab TM
ZU	Zdravilna učinkovina
ZZZS	Zavod za zdravstveno zavarovanje Republike Slovenije

1 UVOD

1.1 Endokrini sistem

Endokrini sistem predstavlja skupino žlez v telesu z notranjim izločanjem, kar pomeni, da se hormoni izločajo neposredno v krvni obtok. V telesu se nahaja več žlez z endokrinim izločanjem: hipotalamus, epifiza, hipofiza, trebušna slinavka, ščitnica, obščitnična žleza, nadledvična žleza, spolne žleze (jajčniki pri ženskah in moda pri moških) in priželjc (1, 2). Različni tipi kemijskih prenašalcev medsebojno sodelujejo in uravnavajo delovanje celic, tkiv in organov v telesu. Mednje sodijo:

- Nevrotransmiterji – so endogene molekule imenovane živčni prenašalci, ki prenašajo signale iz enega nevrona na drugega preko sinaptične reže. Delujejo lokalno.
- Endokrini hormoni – v krvni obtok jih sproščajo endokrine žleze ali specializirana tkiva. Preko krvnega obtoka se prenesejo na mesto delovanja.
- Nevroendokrini hormoni – v krvni obtok jih sproščajo nevroni. Preko krvnega obtoka se prenesejo na mesto delovanja.
- Parakrine spojine – so spojine, ki jih izločajo celice v zunajcelične tekočine in delujejo na drugačen tip celic v okolici.
- Avtokrine spojine – so spojine, ki jih izločajo celice v zunajcelične tekočine in delujejo na isti tip celic.
- Citokini – so proteini; izločajo jih celice v zunajcelične tekočine in lahko delujejo kot parakrine spojine, avtokrine spojine ali endokrini hormoni (1).

Hormone razdelimo v tri večje skupine: peptide in proteine (npr. inzulin), steroidne hormone (npr. derivati holesterola) in derivate aminokislin (npr. epinefrin je derivat aminokislina tirozin). Do tarčnih receptorjev se prenesejo preko krvnega obtoka, kjer se lahko nahajajo v prosti ali vezani obliki. Slabše topni v vodi so steroidni hormoni in derivati aminokislin. Ti so navadno v krvnem obtoku vezani na plazemske globuline in albumine. Peptidni hormoni so boljše topni v vodi in so v krvnem obtoku v prosti obliki (2).

Poznamo tri skupine receptorjev, na katere se vežejo hormoni: receptorji, sklopljeni z G proteinom, receptorji, povezani s kinazo, in jedrni receptorji. Prvi dve skupini receptorjev imata vezavna mesta za hormone na površini celične membrane in so namenjeni vezavi v

vodi topnih hormonov. Primer hormona, ki se veže na receptorje povezane s kinazo, je inzulin. Tretja skupina je skupina jedrnih receptorjev, ki se nahajajo v citosolu ali jedru celice in so namenjeni vezavi lipofilnih hormonov (npr. steroidni hormoni), ki so zmožni prehajati lipofilno celično membrano z difuzijo (2, 3).

Nepravilnosti v delovanju endokrinega sistema se odražajo v bolezenskih stanjih, kot so npr. akromegalija, Cushingov sindrom, sladkorna bolezen, debelost, osteoporoza, različne oblike raka (4).

V endokrinem sistemu hormoni (ligandi) prenašajo informacije preko jedrnih receptorjev. V nadaljevanju je bolj podrobno opisana skupina jedrnih receptorjev, v katero spadata receptorska sistema, ki smo ju preučevali v magistrski nalogi.

1.2 Jedrni receptorji

Poznamo osemindvajset jedrnih receptorjev, ki so z ligandom aktivirani transkripcijski faktorji. Vezava liganda povzroči konformacijsko spremembo receptorja, vezavo na DNA in posledično aktivacijo ali represijo transkripcijske funkcije tarčnih genov. Igrajo pomembno vlogo pri razvoju mnogih bolezni, kot so diabetes, kardiovaskularne bolezni, debelost, rakava obolenja (rak dojke in rak prostate) (5). Jedrni receptorji, za katere endogeni ligandi niso poznani ali pa ne obstajajo, se imenujejo pravi receptorji sirote. Posvojeni receptorji sirote pa so skupina jedrnih receptorjev, za katere so ligande odkrili šele pred kratkim (6).

Jedrni receptorji so v vodi topni proteini, ki se v veliki večini nahajajo v jedru celice. Nekateri jedrni receptorji (npr. receptorji za steroidne hormone) pa se nahajajo v citosolu in ob prisotnosti liganda postanejo mobilni in preidejo v jedro celice (3).

Jedrni receptorji so proteini, sestavljeni iz štirih glavnih domen: N-končne domene, DNA-vezavne domene (DBD), C-končne domene (ligand-vezavne domene, LBD) in gibljive domene, ki povezuje DBD in LBD. Vse štiri glavne domene so v nadaljevanju podrobno predstavljene.

- N-končna domena (NTD) jedrnih receptorjev je izjemno variabilna med posameznimi skupinami receptorjev, tako v zaporedju aminokislin, kot v sami dolžini (7). Ima aktivacijsko funkcijo (AF1). Njeno delovanje je neodvisno od liganda (3). Njena prostorska struktura še ni poznana. Kristalizacijo NTD lahko ovirajo posttranslacijske modifikacije, ki so značilne za to domeno (6).
- Osrednja domena jedrnih receptorjev, ki je odgovorna za prepoznavanje in vezavo DNA, se imenuje DNA-vezavna domena (DBD). Ta domena je izrazito ohranjena, kar pomeni, da je podobna pri vseh receptorjih, ni variabilna in vsebuje strukturo za prepoznavanje in vezavo DNA. Vsebuje dva cinkova prsta, strukturo, bogato s cisteinom ali cistinom/histidinom. Cinkovi ioni tej strukturi omogočajo, da ima obliko zanke. Glavna funkcija tega dela DBD je, da prepozna in se veže na hormonsko odzivne elemente (HRE), locirane na DNA, ki so regulirani s to družino receptorjev. Sodeluje pa tudi pri uravnavanju dimerizacije receptorja (3).
- Gibljiva domena je del jedrnih receptorjev, ki je slabo ohranjena med posameznimi skupinami receptorjev. Povezuje ligand-vezavno domeno in DNA-vezavno domeno, kar omogoča rotacijo DBD. Omogoča dimerizacijo (homo- ali hetero-) jedrnih receptorjev (3, 4).
- C-konec je odgovoren za vezavo liganda (ligand-vezavna domena) in je specifičen za vsako skupino receptorjev (LBD) (3). Večina posameznih skupin receptorjev ima aktivacijsko funkcijo (AF2), ki omogoča vezavo transkripcijskih aktivatorjev. Je od liganda odvisna domena (7). LBD je sestavljena iz štirih strukturno različnih površin, ki so funkcionalno povezane. Te površine in njihove funkcije so: dimerizacijska površina posreduje interakcijo med LBD-ji, ligand-vezavni žep se poveže z ligandom, koregulacijski del se veže na regulatorni proteinski kompleks, ki kontrolira vpliv aktivacije transkripcije, aktivacijska funkcijska vijačnica (imenovana AF2) pa posreduje aktivacijo transkripcije (odvisna od liganda) (6). LBD je vključena v nastanek proteinskega kompleksa, ki je sestavljen iz receptorja in šaperona (proteini toplotnega šoka), v času, ko ni na voljo liganda v celici (8).

1.2.1 Vezava hormonov oziroma agonistov na jedrne receptorje

LBD jedrnih receptorjev je v odsotnosti liganda povezana v proteinski kompleks s proteini toplotnega šoka (Hsp 90), ki preprečujejo aktivacijo receptorja brez vezanega liganda (8). Pri vezavi liganda LBD zaobjame ligand v svojo hidrofobno notranjost. Jedrni receptorji

lahko vežejo v svojo LBD veliko število različnih molekul, kot so steroidni hormoni, vitamini in ksenobiotiki. Hidrofobni žep, v katerega se veže ligand, ima spremenljiv volumen, in sicer od 0 do preko 1500 Å³. Vsebuje tudi majhno število za receptor selektivnih aminokislin, ki interagirajo z ligandom. LBD receptorja lahko veže tako agoniste kot antagoniste. Po vezavi agonista v LBD se orientacija vijačnice 12 močno spremeni, kar zapečati žep, kamor se veže ligand in s tem se tudi dokonča oblikovanje površine AF2. Tako je omogočena vezava koaktivatorjev, proteinov, ki vsebujejo zaporedje LxxLL (L predstavlja aminokislino levcin, x predstavlja katerokoli aminokislino) (9).

1.2.2 Vežava antagonistov na jedrne receptorje

Antagonisti so molekule, ki z naravnimi ligandi tekmujejo za vezavo v LBD in tako zavrejo delovanje receptorja. Antagonisti z vezavo v LBD povzročijo premik vijačnice 12 do te mere, da vijačnica 12 blokira površino AF2 in onemogoča vezavo koaktivacijskih proteinov. Taka sterična blokada lahko povzroči vezavo korepresorjev, proteinov, ki imajo z levcinom bogato zaporedje LxxxxLxxxI/L (L predstavlja aminokislino levcin, x predstavlja katerokoli aminokislino, I predstavlja aminokislino izolevcin) (9).

1.2.3 Delitev jedrnih receptorjev in mehanizem njihove aktivacije

Jedrne receptorje lahko razdelimo v tri večje skupine.

V prvi skupini se nahajajo receptorji, na katere se vežejo steroidni hormoni: mineralokortikoidni in glukokortikoidni ter estrogenski, progesteronski in androgeni receptorji. Kadar ni prisotnega liganda, se ti receptorji nahajajo v citosolu (3). Nanje se lahko vežejo šaperoni (npr. proteini toplotnega šoka, HSP) (10).

Ko preide ligand iz krvnega obtoka v celico (z difuzijo ali kakšnim drugim transportnim sistemom), se na receptor veže z visoko afiniteto. Receptor z vezanim ligandom se translocira v jedro celice, kjer tvori homodimer (3). V jedru se veže na DNA na promotorske elemente (10).

Receptorji prve skupine imajo med seboj 50–60 % podobno aminokislinsko zaporedje v ligand-vezavni domeni. Zaradi 40 % različnega aminokislinskega zaporedja je omogočena relativno specifična vezava na receptor. Primer je vezava kortizola, ki se veže tako na mineralokortikoidni in glukokortikoidni receptor, medtem ko se aldosteron veže samo na

mineralokortikoidni receptor. Zaradi podobnosti v aminokislinskem zaporedju LBD receptorjev so lahko molekule za določene receptorje agonisti in za določene receptorje antagonisti. Primer je spironolakton, ki je antagonist za mineralokortikoidni receptor in agonist za progesteronski receptor (9).

Receptorji druge skupine delujejo nekoliko drugače. Ligandi teh receptorjev so večinoma lipidi, ki se praviloma že nahajajo v celici. V to skupino spadajo: PPAR (s peroksisomskim proliferatorjem aktivirani receptorji), ki prepoznajo maščobne kisline, LXR (jetrni receptor), ki deluje kot senzor za holesterol, FXR (receptor za žolčne kisline), PXR (pregnanski X receptor), ki interagira z mnogimi ksenobiotiki. Receptorji druge skupine tvorijo heterodimer skupaj z retinoidnim X receptorjem (RXR). Poznamo dva tipa heterodimerov, in sicer heterodimer, ki ga lahko aktivira samo ligand retinoidnega X receptorja, in heterodimer, ki ga lahko aktivira tako ligand retinoidnega X receptorja kot partnerski ligand (3).

Tretja skupina receptorjev je podskupina druge skupine receptorjev. Tvorijo heterodimere z RXR. Odgovorni so za signaliziranje v endokrinem sistemu. V tretji skupini se nahajajo: TR (receptor ščitničnih hormonov), VDR (receptor vitamina D) in RAR (receptor za retinojsko ksilino) (3).

V naslednjem poglavju bomo podrobneje obravnavali funkcijo in posebnosti jedrnih receptorjev prve skupine. Poseben poudarek je na glukokortikoidnih in androgenih receptorjih, saj v magistrski nalogi obravnavamo možnost interakcije zdravilnih učinkovin s tema dvema skupinama receptorjev.

1.2.4 Glukokortikoidni receptorji

Glukokortikoidni receptor (GR) je transkripcijski faktor, aktiviran s steroidnim hormonom, ki (ne)posredno uravnava izražanje genov, ki sodelujejo pri homeostazi glukoze, vnetju, diferenciaciji celic, rasti in razvoju ter aktivaciji imunskega odziva. Mutacije v glukokortikoidnih receptorjih lahko privedejo do pojava različnih rakavih obolenj, avtoimunskih bolezni in Cushingovega sindroma (11). Nahajajo se v večini tkiv in organov (9).

Strukturni elementi, ki so odgovorni za vezavo steroidnih ligandov v LBD glukokortikoidnih receptorjev, so: polarne skupine na skrajnih koncih molekule (keto- in hidroksilne skupine) in nepolarno steroidno jedro, ki je sestavljeno iz štirih obročev A, B, C in D. Obroči A, B in C predstavljajo kemijsko strukturo fenantren, obroč D pa je kemijsko gledano ciklopentan (12, 13). Splošna struktura steroidnih molekul je prikazana v prilogi 1.

LBD glukokortikoidnih receptorjev je sestavljena iz štirih heliksov (heliks 5, 7, 11, 12), beta zavoja in dveh zank (L6-7 in L11-12). Žep LBD je sestavljen iz osemnajstih aminokislin. Od tega jih petnajst predstavlja hidrofobno območje (Met560, Leu563, Leu566, Gly567, Trp600, Met601, Met604, Ala605, Leu608, Phe623, Met646, Leu732, Tyr735, Thr739, Phe749). Ostale tri aminokisliline so odgovorne za vezavo polarnih skupin steroidnih molekul. Dve polarni aminokislilini (Gln570 in Arg611) se nahajata na enem skrajnem koncu žepa LBD, na drugem skrajnem koncu pa je samo ena tovrstna aminokislilina (Cys736) (14).

Tako polarne kot nepolarne aminokisliline igrajo pomembno vlogo pri vezavi liganda v LBD. Steroidni del molekule liganda se umešča v hidrofobni del žepa. Polarni ostanki žepa tvorijo vodikove vezi s ketonsko skupino (A obroč), s polarno hidroksilno skupino na C obroču in s polarnimi skupinami na D obroču. Prav tako so zelo pomembne vodikove vezi med ligandom in vezavnim mestom na LBD, saj omogočajo pravilno vezavo liganda v LBD (12).

Kristalna struktura glukokortikoidnih receptorjev je prikazana v prilogi 2. V prilogi 3 pa se nahaja shema, ki prikazuje interakcije med ligandom in vezavnim mestom glukokortikoidnih receptorjev.

Ligandi glukokortikoidnih receptorjev

Glukokortikoidi so esencialni hormoni za pravilno delovanje telesa. Njihova sinteza poteka v nadledvični žlezi. Njihovo izločanje nadzira zanka, sestavljena iz 3 žlez, in sicer hipotalamus, hipofiza in nadledvična žleza. Glukokortikoidi in njihovi steroidni analogi so eni izmed najbolj učinkovitih sredstev za zdravljenje vnetij in avtoimunskih bolezni, kot so astma, alergija in revmatoidni artritis. Uporabljeni so tudi za zdravljenje levkemije in

limfoma. Dolgotrajna uporaba glukokortikoidov pa lahko povzroči hude neželene učinke, kot je pojav sladkorne bolezni, kar tudi omejuje njihovo terapevtsko uporabo (9). V Republiki Sloveniji je registriranih kar nekaj zdravil, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, ki so ligandi glukokortikoidnih receptorjev. Primeri zdravilnih učinkovin so: ciklezonid, mometazon, budezonid, flutikazon, hidrokortizon, deksametazon, metilprednizolon, betametazon, triamcinolon, prednizon, prednizolon, loteprednol, mifepriston, metilprednizolonaceponat (15).

Deksametazon, prednizolon in druge kortikosteroidne analoge uporabljamo pri zdravljenju revmatoidnega artritisa, astme, levkemije (11). Delujejo kot agonisti glukokortikoidnih receptorjev (16). Antagonisti glukokortikoidnih receptorjev so mifepriston, ketokonazol in mitotan. Endogeni ligand, ki se veže na glukokortikoidne receptorje, je kortizol (10). Strukturne formule nekaterih omenjenih molekul so prikazane v prilogi 4.

1.2.5 Androgeni receptorji

Androgeni receptor (AR) je transkripcijski faktor, aktiviran s steroidnima hormonoma testosteronom oz. dihidrotestosteronom, ki (ne)posredno uravnava izražanje genov, ki so odgovorni za različnost moškega spola od ženskega, spremembe v puberteti pri moških, mišično moč in ostale anabole učinke (17).

Strukturni elementi, ki so odgovorni za vezavo androgenih molekul v LBD androgenih receptorjev, so: polarni skupini (keto- in hidroksi skupina) na skrajnih koncih steroidne molekule, ki sta odgovorni za tvorbo vodikovih vezi z receptorjem in nepolarno steroidno jedro, ki je odgovorno za hidrofobne in van der Waalsove vezi (18).

Odnos med strukturo in aktivnostjo (SAR) steroidnih androgenov je opisan v nadaljevanju. Ketonska skupina ali hidroksilna skupina na poziciji C3 okrepi vezavo steroidnega androgena na receptor, medtem ko je hidroksilna skupina na poziciji C17 esencialna za interakcijo med ligandom in receptorjem. Z odstranitvijo metilne skupine na poziciji C19 lahko delno ločimo androgeno aktivnost od anabole. Alkiliranje na poziciji C17 signifikantno upočasni jetrni metabolizem hidroksilne skupine, vezane na isti C17 atom, izboljša biološko uporabnost *per os* in podaljša razpolovno dobo teh ligandov. Zavedati se

moramo, da spremembe molekule lahko povzročajo dodatne neželene učinke, kot je npr. hepatotoksičnost (oksandrolon) (17).

Nesteroidni androgeni, kot so bikalutamid, flutamid in nilutamid, so bolj specifični za androgene receptorje, imajo boljšo biološko uporabnost *per os*, niso toksični za jetra in jih je lažje modificirati kot steroidne androgene (17).

Žep androgenih receptorjev, kamor se vežejo ligandi, je sestavljen iz nepolarne vdolbine oziroma strukture, podobne žepu, kjer se hidrofobni ostanki aminokislin povežejo s steroidnim jedrom preko van der Waalsovih vezi. Vezavno mesto vsebuje tudi nekaj polarnih aminokislinskih ostankov, ki se preko močnih vodikovih vezi povežejo s polarnimi skupinami (ketonska skupina in hidroksilna skupina), ki se nahajajo na obeh koncih steroidne molekule. Hidrofobni aminokislinski ostanki, ki se nahajajo v hidrofobnem žepu, reagirajo preko nespecifičnih, hidrofobnih povezav s hidrofobnim delom liganda, medtem ko so stranske verige teh istih ostankov precej mobilne in interagirajo z različnimi konformacijami/oblikami liganda. Na ta način lahko pojasnimo, zakaj jedrni receptorji lahko vežejo toliko strukturno različnih ligandov (18).

Kristalna struktura androgenih receptorjev je prikazana v prilogi 2. V prilogi 3 pa se nahaja shema, ki prikazuje interakcije med ligandom in vezavnim mestom androgenih receptorjev.

Ligandi, ki se vežejo na androgene receptorje

Androgeni so steroidni hormoni, ki se večinoma sintetizirajo v modih, manj pa tudi v nadledvični žlezi. So pomembni spolni hormoni pri moških in so odgovorni za razvoj moških spolnih znakov (9). Testosteron in dihidrotestosteron (DHT je reduciran testosteron) sta endogena androgena (19). V Republiki Sloveniji je registriranih kar nekaj zdravil, ki vsebujejo zdravilne učinkovine, ki so ligandi androgenih receptorjev. Primeri zdravilnih učinkovin so: testosteron, metiltestosteron, androstanolon, enzalutamid, bikalutamid (15).

Steroidni agonisti so npr. fluoksimesteron, oksandrolon, metil testosteron (20). Uporaba testosterona in steroidnih agonistov ima lahko močne, neželene učinke. Zato znanstveniki spodbujajo razvoj nesteroidnih agonistov (9).

Nesteroidni agonisti androgenih receptorjev so SARMs (selektivni modulatorji androgenih receptorjev) npr. propionamid, ki omogoča npr. zdravljenje hipogonadizma (19). Nesteroidni antagonisti androgenih receptorjev so bikalutamid, flutamid, ki se uporabljajo v terapiji raka prostate (21). Ketokonazol in abirateron sta zdravilni učinkovini, ki se uporabljata za zdravljenje določene oblike raka prostate in zavirata sintezo androgenih molekul v nadledvični žlezi (9). Strukturne formule nekaterih omenjenih molekul so prikazane v prilogi 4.

1.2.6 Ostali jedrni receptorji prve skupine

Poleg androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, ki so opisani zgoraj, v prvo skupino jedrnih receptorjev uvrščamo še mineralokortikoidne, estrogenske in progesteronske receptorje (3). Za potrebe izdelave magistrske naloge smo testirali napoved delovanja zdravilnih učinkovin, ki so registrirane v Republiki Sloveniji, na androgene in glukokortikoidne receptorje. Omenjena receptorja sta na tem področju manj preučevana kot pa na primer estrogenski receptor in zato smo se odločili za njih. V nadaljevanju so opisani še ostali jedrni receptorji prve skupine, saj imajo ligandi, ki se vežejo na receptorje prve skupine, zelo podobno kemijsko strukturo in lahko interagirajo, seveda z različno afiniteto, z več receptorji iz te skupine, kar je povezano s podobno topologijo vezavnih mest ligandov receptorjev prve skupine.

Estrogenski receptorji

Estrogenska receptorja ER α in ER β sta jedrna receptorja prve skupine. Sta transkripcijska faktorja, ki sta vpletena v regulacijo kompleksnih fizioloških procesov v reproduktivnih, skeletnih, kardiovaskularnih tkivih in centralnem živčnem sistemu. Estrogenski receptorji podtipa alfa se pri ženskem spolu v večini nahajajo v mlečnih žlezah, maternici in jajčnikih. Pri moškem spolu pa jih najdemo v testisih, obmodku in prostati. Estrogenski receptorji podtipa beta pa se v večini nahajajo v prostati, mehurju, kolonu in imunskem sistemu (22).

Estrogenski receptorji so prav tako kot ostali jedrni receptorji sestavljeni iz N- konca, C- konca (ligand-vezavna domena) in DNA-vezavne domene.

Ligand-vezavna domena jedrnega receptorja ER α ima obliko elipse in je sestavljena iz enajst alfa vijačnic. Alfa vijačnice 3, 5 in 11 so odgovorne za vezavo in orientacijo hormona oz. liganda, saj se z vodikovimi vezmi povežejo s hidroksilnimi skupinami hormona, ki se nahajajo na A in D obroču. Preostale vezi so hidrofobne. Snovi, ki se kot agonisti vežejo v ER α , so lahko nesteroidni ligandi (npr. dietilstilbestrol). Naravni hormon, ki se veže na ER α , pa je 17 β -estradiol (22).

Ligand-vezavna domena ER β se malenkost razlikuje od ligand-vezavne domene ER α . Razlika je v vrstah aminokislinskih ostankov v žepu, kamor se veže ligand. Snovi, ki se vežejo na ER β , so npr. genistein, estradiol in raloksifen (23). Strukturne formule nekaterih omenjenih molekul so prikazane v prilogi 4.

Mineralokortikoidni receptor

Mineralokortikoidni receptorji (MR) se nahajajo v več tkivih v telesu, kot so kolon, srce, ledvica in centralni živčni sistem. Vežejo steroidne hormone imenovane mineraloglukokortikoidi, ki se sintetizirajo in izločajo iz skorje nadledvične žleze. V to skupino hormonov spada tudi aldosteron. S podobno afiniteto vežejo tudi glukokortikoide (kortizol). V telesu uravnavajo ravnovesje elektrolitov in vode (24).

Osnovna struktura mineralokortikoidnega receptorja je enaka ostalim jedrnim receptorjem, in sicer vsebuje tri glavne domene: ligand-vezavno domeno, DNA-vezavno domeno in N-končno domeno. Humani mineralokortikoidni receptor je receptor z najdaljšim aminokislinskim zaporedjem med jedrnimi receptorji. Vsebuje kar 984 aminokislin, medtem ko jih glukokortikoidni receptor vsebuje le 777 (9). Strukturne formule nekaterih omenjenih ligandov so prikazane v prilogi 4.

Progesteronski receptor

Je jedrni receptor, ki spada v prvo skupino jedrnih receptorjev. Nanj se veže steroidni hormon progesteron, ki aktivira vezavo receptorja na DNA in posledično sproži transkripcijo določenih genov. Prav tako kot ostali jedrni receptorji je progesteronski receptor sestavljen iz N-končne domene, ligand-vezavne domene in DNA-vezavne domene. Izločanje progesterona poteka iz jajčnikov in placente. Izločanje progesterona uravnava menstrualni cikel, nosečnost in embriogenezo. Progesteron je ključni metabolni

intermediat pri sintezi endogenih steroidnih hormonov, kot so spolni hormoni in kortikosteroidi (25). Strukturne formule nekaterih omenjenih molekul so prikazane v prilogi 4.

1.3 Snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema

Motilci delovanja endokrinega sistema so kemijske spojine eksogenega izvora, ki motijo sintezo, izločanje, transport, metabolizem, vezavo ali eliminacijo hormonov, ki so odgovorni za homeostazo, reprodukcijo in razvoj posameznika (26).

Mehanizmi delovanja hormonskih motilcev so različni. Motnje v delovanju endokrinega sistema lahko povzročajo preko nejedrnih steroidnih receptorjev (primer membranskih estrogenskih receptorjev), jedrnih receptorjev, nesteroidnih receptorjev (npr. receptorji za neurotransmiterje, kot sta serotonin, dopamin), receptorjev sirot, encimskih poti, ki so del biosinteze ali metabolizma ligandov teh receptorjev in preko drugih mehanizmov, ki so nujni za pravilno delovanje endokrinega in reproduktivnega sistema (26). Spojine, uvrščene med motilce delovanja endokrinega sistema, lahko oponašajo endogene hormone (so agonisti) in s tem omogočijo delovanje receptorja, blokirajo receptorje (so antagonisti) in s tem onemogočajo vezavo in delovanje endogenih hormonov ali pa na kakršenkoli način vplivajo na sintezo, transport, metabolizem ali izločanje endogenih hormonov (27).

Spojine, ki delujejo kot motilci delovanja endokrinega sistema, so lahko naravnega ali sinteznega izvora. Med spojine sinteznega izvora prištevamo poliklorirane bifenile, ki se uporabljajo kot topila v industriji, bisfenol A, ki se nahaja v plastiki, dioksine, pesticide (DDT), fungicide (vinklozolin) in določena zdravila (dietilstilbestrol). Primer skupine spojin naravnega izvora, ki delujejo kot motilci delovanja endokrinega sistema, je skupina fitoestrogenov (26). Fitoestrogeni so spojine, ki so naravno prisotne v rastlinah. Sposobne so se vezati na estrogenske receptorje in sprožiti biološki odziv (28).

Že pred več kot petdesetimi leti so poročali o prisotnosti humanih, steroidnih hormonov v vodi, ki niso bili popolnoma odstranjeni tekom čiščenja vode. Podobne objave so sledile tudi kasneje, vendar pa so največ pozornosti dobile šele po objavi študije iz leta 1998, ki je pokazala toksičnost teh snovi pri ribah (29). Leta 2007 je Evropska agencija za kemikalije sprejela uredbo REACH, ki skrbi za registracijo, evalvacijo, avtorizacijo in omejevanje

kemikalij, ki so v uporabi tako v industrijskih postopkih kot v vsakdanjem življenju (npr. čistila, barve, oblačila, električni aparati). Z uredbo želijo izboljšati zaščito človekovega zdravja in okolja pred (potencialno) toksičnimi snovmi. Poleg tega pa spodbujajo uporabo alternativnih metod za določanje stopnje toksičnosti, da bi se izognili poskusom na živalih (30). Veliko pozornost namenjajo tudi odkrivanju novih hormonskih motilcev med že uporabljanimi kemikalijami in razvoju novih alternativnih metod za njihovo določanje, kot tudi njihovi oceni tveganja za zdravje.

1.4 *In vitro* in *in vivo* določanje snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema

Ameriška agencija za zdravila in prehrano (FDA) je oblikovala smernice za farmacevtsko industrijo, ki opisujejo študije za neklinično testiranje novih zdravilnih učinkovin za toksičnost na endokrini sistem.

Test vezave ZU na endokrine/jedrne receptorje je začetni test, ki nam pokaže zmožnost vezave ZU na endokrine receptorje. Pozorni moramo biti pri interpretaciji rezultatov testa, saj če se ZU ne veže na endokrine receptorje, še ne pomeni, da ni hormonski motilec, saj lahko vpliva na sintezo ali metabolizem ter transport hormona in s tem povzroči neželene učinke na endokrini sistem. Prav tako moramo biti pozorni v primeru, če se ZU veže na endokrini receptor, ker to še ne pomeni, da bo sama vezava pripeljala do biološkega učinka. V tem primeru so potrebni nadaljnji testi *in vitro* in ne klinični testi *in vivo* (27).

In vitro in ne klinični *in vivo* (testi na poskusnih živalih) testi so precej zahtevni testi, za katere se porabi veliko časa in denarja. Zato so raziskovalci na tem področju aplicirali *in silico* računalniške modele/programme, ki so že nekaj časa uporabljeni pri odkrivanju novih ZU, na področje napovedovanja delovanja kemijskih spojin (tudi ZU) na endokrine receptorje. Objavljenih je kar nekaj metod/programov, ki omogočajo napovedovanje vezave kemijskih spojin na endokrine receptorje. Problem, ki se pojavi, je ta, da programi niso validirani oz. niso dovolj podprti z eksperimentalnimi *in vitro* študijami (31).

1.5 *In silico* metode za določanje snovi, ki motijo delovanje endokrinega sistema

In silico metode se v farmakologiji hitro razvijajo. Razvoj metod vključuje razvoj programske opreme, računalniških modelov in simulacij, na podlagi katerih je omogočen razvoj na področju odkrivanja novih zdravilnih učinkovin, njihovega metabolizma in

morebitne toksičnosti oz. neželenih učinkov. Poznamo različne *in silico* metode, tudi za iskanje in določanje potencialnih hormonskih motilcev (32). Programov za preverjanje afinitete vezave spojin na receptorje je kar nekaj, dostopnih tudi na spletu.

Metoda sidranja (angl. docking) je teoretično zasnovana metoda, ki napoveduje orientacijo majhnih molekul v njim že poznanem vezavnem mestu na proteinu. Cilj te metode je preizkušanje najprej prileganja majhnih molekul v vezavno mesto in nato uspešne vezave v vezavno mesto. Metoda sidranja se uporablja pri napovedovanju vezave že znanih ligandov na receptor in pa tudi za odkrivanje novih zdravilnih učinkovin (31, 33). Na voljo je nekaj računalniških programov, ki omogočajo napovedovanje interakcij z jedrnimi receptorji, tudi hormonskimi, na podlagi metode sidranja. Računalniški program, ki deluje na principu sidranja, je npr. Endocrine Disruptome. Program omogoča preverjanje vezave molekul na 12 različnih receptorjev, med njimi sta tudi androgeni in glukokortikoidni receptor. Razvit je bil v Sloveniji in je prosto dostopen na spletni strani <http://endocrinedisruptome.ki.si/> (34).

Računalniški program, ki deluje na principu sidranja in QSAR (opisan v naslednjem odstavku), je Virtual ToxLabTM. Program omogoča napoved vezave spojin na 16 različnih receptorjev, med njimi tudi na glukokortikoidne in androgene receptorje. Razvit je bil v Švici. Na voljo je tako brezplačna (testna) in plačljiva verzija programa (35).

Na voljo je še kar nekaj programov, ki delujejo na principu sidranja in so tako brezplačni kot plačljivi. Program »1-Click Docking« se nahaja na spletni strani <https://mcule.com/apps/1-click-docking/>. Razvit je bil v Združenih državah Amerike z namenom odkrivanja novih zdravilnih učinkovin. Z omenjenim programom lahko testiramo spojine na približno 10.000 tarč. Če zelena tarča ni ena izmed 10.000, lahko naložimo svojo s spletne strani Protein Data Bank. Program je na voljo v brezplačni in plačljivi različici (36). Plačljiva programa pa sta Glide (37) in VoteDock (38).

QSAR (kvantitativno razmerje med strukturo učinkovine in delovanjem) model je matematični model, ki povezuje kemijsko strukturo in farmakološko aktivnost spojine. Spojine s podobnimi karakteristikami, kot so molekulska masa, število heteroatomov in polarna površina naj bi izzvale podobno biološko aktivnost. Če je v sklopu raziskave

ugotovljena korelacija med omenjenimi karakteristikami in biološko aktivnostjo pri eni spojini, je QSAR model lahko uporabljen za napoved biološke aktivnosti pri drugih spojinah v sklopu iste raziskave (30).

1.6 Prednosti in slabosti *in silico* metod

Ena izmed prednosti *in silico* metod je ta, da je metoda relativno poceni, saj za testiranje rabimo le računalnik in program, ki pa je seveda lahko plačljiv ali prosto dostopen. Vendar je v primerjavi z nakupom drage laboratorijske opreme ali uporabe živali to vseeno ceneje. Programi za napovedovanje toksičnosti se ves čas posodablajo in nadgrajujejo. Znanstveniki jih lahko hitro razvijajo. Druga izmed prednosti je ta, da bi se z uporabo programov za napovedovanje toksičnosti, zmanjšal obseg testiranj na živalih. Tretja pa je prihranek časa, saj je testiranje *in silico* hitrejšo kakor pa testiranje v laboratorijih in na živalih. Testira se lahko več spojin v krajšem času. Poleg tega se lahko testira tudi spojine, ki še niso sintetizirane, ampak poznamo samo njihovo strukturno formulo.

In silico metode imajo kar nekaj pomanjkljivosti, in sicer metode niso vedno validirane z *in vitro* študijami oz. so bile validirane na podlagi podatkov, katerih ne moremo preveriti. Njihovo delovanje temelji na zapletenih matematičnih modelih in enačbah, ki pa so vsakdanjemu uporabniku lahko težko razumljivi. Poleg tega pa z *in silico* programi težko napovemo toksičnost za spojine v obliki zmesi ali soli (39, 40).

Interpretacija rezultatov, pridobljenih s temi metodami, zahteva usposobljenega strokovnjaka, ki lahko na podlagi tudi svojih izkušenj oceni pomembnost napovedi interakcij snovi s predvideno tarčo.

2 NAMEN DELA

V vsakdanjem življenju poznamo mnogo dejavnikov, ki lahko pripeljejo do nepravilnega ravnovesja hormonov in s tem do motenj v endokrinem sistemu ter zaradi tega tudi do bolezenskih stanj. Poleg dejavnikov, kot so stres, hiter način življenja, nepravilno in nezdravo prehranjevanje, onesnaževanje okolja, poznamo tudi določene kemijske spojine, ki negativno vplivajo na delovanje endokrinega sistema. Kemijske spojine eksogenega izvora, ki lahko negativno vplivajo na delovanje endokrinega sistema, imenujemo hormonski motilci. Med njimi so znane tudi nekatere zdravilne učinkovine, ki so registrirane v Republiki Slovenije in imajo poleg terapevtskega učinka tudi potencialno možnost delovanja na jedrne receptorje. S programom Virtual ToxLab™ bomo testirali delovanje teh zdravilnih učinkovin na androgene in glukokortikoidne receptorje. Za preverjanje delovanja zdravilnih učinkovin na ti dve skupini jedrnih receptorjev smo se odločili zato, ker učinki na te receptorje še niso tako dobro poznani in opisani, kot je npr. proučevano delovanje zdravilnih učinkovin na estrogenske receptorje.

Na podlagi pridobljenih rezultatov s programom Virtual ToxLab™ in podatkov, pridobljenih iz literature, bomo poskušali potrditi oziroma zavrniti naslednje hipoteze:

1. Vse zdravilne učinkovine so primerne za preverjanje interakcij z androgenim in glukokortikoidnim receptorjem s programom Virtual ToxLab™.
2. Zdravilnim učinkovinam, registriranim v Republiki Slovenije, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje, bo tudi program Virtual ToxLab™ napovedal visoko afiniteto vezave na ta dva jedrna receptorja.
3. Med zdravilnimi učinkovinami, registriranimi v Republiki Sloveniji, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje, obstajajo tudi take, za katere bo program Virtual ToxLab™ napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave, ki jih lahko potrdimo s podatki iz literature.
4. Z uporabo programa Virtual ToxLab™ bomo med zdravilnimi učinkovinami, registriranimi v Republiki Sloveniji, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje, našli učinkovine, za katere v literaturi še ni poročil o njihovi interakciji z glukokortikoidnimi in androgenimi receptorji,

program Virtual ToxLab™ pa bo napovedal srednje visoko ali visoko afiniteto vezave nanje.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

Seznam zdravilnih učinkovin smo dobili na spletni strani Centralne baze zdravil: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (15). Vnaprej pripravljen seznam zdravil smo v obliki preglednice izvozili v orodje MS Excel. Nato smo v orodju MS Excel uporabili funkcijo Filter, s katero smo pridobili seznam vseh zdravilnih učinkovin, registriranih v Republiki Sloveniji.

3.1.1 Centralna baza zdravil (CBZ)

Centralna baza zdravil (CBZ) je aplikacija za iskanje zdravil, ki je prosto dostopna na internetni strani [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).

Predstavlja referenčno bazo podatkov o zdravilih in zdravilnih učinkovinah, ki so registrirane v Republiki Sloveniji. Zbirko zdravil na podlagi zakonsko in medinstitucionalno urejenih pristojnosti urejajo štiri organizacije, in sicer Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP), Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) in Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) (15).

Omogoča iskanje podatkov o zdravilih (ukinjenih in veljavnih) po različnih ključih oziroma šifrantih, npr. po nacionalnih šifrah zdravil, komercialnem poimenovanju zdravil, zdravilnih učinkovinah, pomožnih snoveh, farmacevtskih oblikah, ATC klasifikaciji, razvrstitvah na seznam A ali B, terapevtskih skupinah in podskupinah, imetniku dovoljenja za promet oziroma potrdila ali vrsti postopka registracije. Poleg šifrantov lahko izberemo dodatne specifikacije zdravil, kot so: previdnostni ukrepi, načini/režimi predpisovanja/izdaje ali razvrstitve na listo. Na spletni strani lahko izbiramo med že vnaprej pripravljenimi seznamami zdravil, katere izvozimo v orodje MS Excel, kjer jih naknadno smiselno obdelamo (npr. funkcija Filter) (15).

Namen magistrske naloge je bil raziskati androgeno in glukokortikoidno delovanje zdravilnih učinkovin, registriranih v Republiki Sloveniji, ki jih lahko poiščemo s pomočjo šifranta zdravilne učinkovine v Centralni bazi zdravil. Vnaprej pripravljen seznam je dne 18. 12. 2015 vseboval 1395 zdravilnih učinkovin. Na podlagi parametrov, ki omogočajo

testiranje zdravilnih učinkovin v programu Virtual ToxLab™ (glej poglavje 3.2.3), smo seznam skrčili na 487 zdravilnih učinkovin, ki so primerne za testiranje v programu Virtual ToxLab™. Rezultati vseh testiranih zdravilnih učinkovin v programu VTL so podani v prilogi 6.

3.2 Metode

Potreba po zanesljivih metodah, ki lahko napovedujejo (potencialno) endokrino delovanje spojin, je vse večja. Za napovedovanje motenj endokrinega sistema je bilo razvitih več različnih *in silico* metodologij. Večina jih temelji na kvantitativnem razmerju med strukturo in aktivnostjo (QSAR). Te metode se uporabljajo za napovedovanje delovanja strukturnih analogov. Manj so uspešne pri napovedovanju endokrinega delovanja novih, strukturno drugačnih spojin. Najbolj poznan mehanizem delovanja spojin, ki povzročajo motnje v endokrinem sistemu, je njihova neposredna vezava na jedrne receptorje, zato molekulske sidranje uporabljamo kot pomembno orodje za napovedovanje umeščanja v vezavno mesto endogenega (eksogenega pri receptorjih sirotah) liganda (41). Na principu molekulskega sidranja temelji tudi program Virtual ToxLab™, ki smo ga uporabili pri izdelavi magistrske naloge.

3.2.1 Iskanje strukture zdravilnih učinkovin preko podatkovnih baz

Za izdelavo magistrske naloge smo morali uporabiti različne baze podatkov, kot so PubChem, ChemSpider in DrugBank. Določene zdravilne učinkovine smo našli v eni bazi, medtem ko v drugih ne. Preko omenjenih baz podatkov smo poiskali IUPAC (angl. International Union of Pure and Applied Chemistry) ime ali SMILES (vrstični sistem znakov za kodiranje molekularnih struktur, angl. Simplified Molecular-Input Line-Entry System), za preiskovane zdravilne učinkovine. Na podlagi IUPAC imena ali zapisa SMILES smo pridobili 3D strukturo zdravilne učinkovine, ki je pogoj za testiranje zdravilnih učinkovin v programu Virtual ToxLab™.

Prav tako smo v podatkovnih bazah pridobili informacije o zdravilnih učinkovinah, kot so molekulska masa, število atomov, število atomov vezanih v obroč in prisotnost kvarternega dušikovega iona v molekuli. Naštete lastnosti so pomembne pri testiranju zdravilnih učinkovin v programu Virtual ToxLab™, saj ima program tudi nekaj pomanjkljivosti in ne more testirati določenih molekul, kar bomo opisali v poglavju 3.2.3.

S pomočjo podatkovnih baz smo poiskali podatke o že znanih učinkih na receptorje. Nato smo podatke uporabili za primerjavo s pridobljenimi rezultati programa Virtual ToxLabTM.

Baza podatkov PubChem

PubChem je prosto dostopna baza podatkov, ki nudi informacije o biološki aktivnosti majhnih molekul. Dostopna je na spletni strani <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> od leta 2004 (42). Sestavljena je iz 3 baz podatkov, PubChem Substance, PubChem Compound in PubChem BioAssay, ki so med seboj povezane v sistemu za pridobivanje podatkov oziroma informacij, NCBI Entrez (Nacionalni center za biotehnoške informacije). Preko podatkovne baze PubChem lahko pridobimo podatke o molekuli, kot so: kemijsko ime in njeni sinonimi, molekulska formulo, molekulska masa, 2D in 3D strukturo ter indikacije, za katere molekulo/zdravilno učinkovino uporabljamo, opis zdravilne učinkovine in na koncu še seznam literature ter njihova povezava do strokovnih člankov (43).

Baza podatkov ChemSpider

ChemSpider je prosto dostopna baza podatkov, ki nam omogoča dostop do velikega števila molekul, njihovih lastnosti ter informacij povezanih z njimi. Najdemo jo na spletni strani <http://www.chemspider.com/>. Je v lasti in upravljanju Kraljevega združenja kemije (angl. Royal Society of Chemistry). Njihov cilj je na enem mestu zbrati čim več verodostojnih podatkov iz različnih virov, do katerih lahko uporabnik tudi dostopa. Uporabnik lahko išče informacije o molekuli preko IUPAC ali kemijskega imena, sinonima, komercialnih imen, registracijske številke ali preko SMILES. Prav tako kot v podatkovni bazi PubChem lahko v bazi podatkov ChemSpider pridobimo podatke o molekuli, ki so fizikalno-kemijske narave, za katere vrste indikacij jo uporabljamo in povezave do strokovnih člankov (44).

Baza podatkov DrugBank

Baza podatkov DrugBank je prav tako prosto dostopna baza podatkov, ki omogoča iskanje informacij o zdravilih in zdravilnih učinkovinah. Nahaja se na spletni strani <http://www.drugbank.ca/>. Je bioinformacijski in kemijski vir informacij, ki zajema različne podatke o zdravilih, kot so: kemijski, farmakološki in farmacevtski podatki. Podatke o zdravilnih učinkovinah smo iskali preko imen zdravilnih učinkovin, pridobljenih iz vnaprej pripravljenega seznama zdravilnih učinkovin. Podatki, ki jih lahko pridobimo za zdravilno učinkovino, so: kratek opis in tip učinkovine, farmakokinetične lastnosti in njeno

delovanje, SMILES, IUPAC ime ter sinonime za to spojino. Lahko pridobimo različne farmakološke, toksikološke, ADMET in farmakoekonomske informacije ter fizikalno kemijske lastnosti učinkovine (npr. logP, pKa). Poleg tega lahko razberemo, ali so podani različni spektri, reference, interakcije ter tarče, na katere deluje učinkovina (encimi, transporterji) in ostale biointerakcije (45).

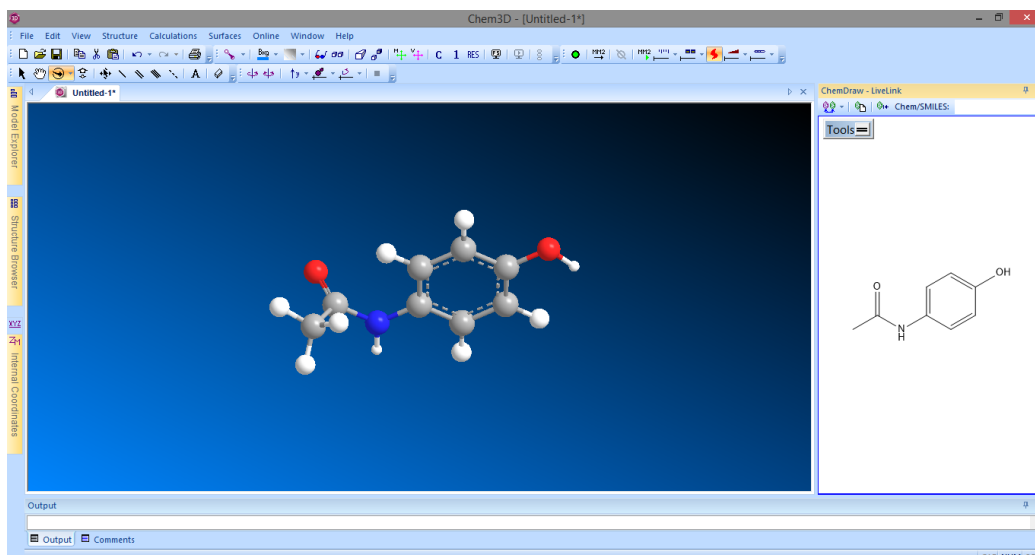
3.2.2 Orodja za pridobivanje 3D struktur zdravilnih učinkovin

Iz zgoraj opisanih baz podatkov smo pridobili IUPAC ime ali SMILES zdravilne učinkovine, ki smo ga s pomočjo orodja ChemDraw in Chem 3D pretvorili v 3D strukturo, ki je nujna za testiranje zdravilnih učinkovin v programu Virtual ToxLab™.

ChemDraw in Chem 3D

ChemOffice Professional (PerkinElmer) je zbirka računalniških orodij, ki so produkt podjetja PerkinElmer. ChemOffice Professional je sestavljen iz več aplikacij, ki uporabnikom omogočajo risanje kemijske strukture (ChemDraw), molekulsko modeliranje (Chem3D) in iskanje informacij (ChemFinder). Uporabniku omogoča hitro pridobivanje podatkov in informacij, njihovo shranjevanje in izmenjavo podatkov z drugimi. Zbirka orodij strokovnjakom pomaga pri razumevanju delovanja molekule, saj omogoča vpogled v 3D strukturo in v dele molekul, ki so odgovorne za delovanje (46).

Za potrebe magistrske naloge smo uporabili računalniško orodje Chem3D, ki nam je IUPAC ime ali SMILES zdravilnih učinkovin, primernih za testiranje v programu Virtual ToxLab™, pretvoril v 3D strukturo (slika 1). Pretvorba IUPAC imena/SMILES poteka preko ChemDraw (LiveLink). Uporaba programa je zelo enostavna. Za pridobivanje 3D strukture zdravilne učinkovine je potrebno v belem polju (desno na sliki 1) pritisniti desni klik miške, poiskati zavihek »Structure« in nato »Convert name to structure«. V prazno polje je potrebno napisati IUPAC ime zdravilne učinkovine. V desnem, belem polju se nato pojavi strukturna formula zdravilne učinkovine in v levem, modrem polju se pojavi 3D struktura zdravilne učinkovine. V primeru, ko so znani SMILES za zdravilne učinkovine, SMILES kopiramo v polje namenjeno za SMILES. Prav tako se nam izriše strukturna formula in 3D oblika zdravilne učinkovine. Nato smo 3D strukturo molekule primerjali s 3D molekulo v podatkovnih bazah in s tem potrdili ustreznost 3D molekule. Shranili smo jo s končnico .pdb, ki jo podpira tudi program Virtual toxLab™.



Slika 1: Primer zdravilne učinkovine v 3D obliki (predstavljena z modelom kroglic in paličic) v programu Chem 3D (levo okno slike), ki smo jo pridobili preko vnesenega IUPAC imena ali SMILES v ChemDraw LiveLink (desno okno slike).

3.2.3 Virtual ToxLab™

Virtual ToxLab™ je program, ki z *in silico* tehnologijo napoveduje/ocenjuje endokrini toksični potencial zdravilnih učinkovin, kemikalij in naravnih produktov. Tehnologija programa temelji na avtomatskem protokolu molekulskega sidranja, ki simulira in kvantitativno določa vezavo majhnih molekul v vezavna mesta proteinov. S programom pridobimo toksični potencial, ki je posledica posameznih vezav spojine na določen protein in je v razponu med 0,0 (brez toksičnega potenciala) in 1,0 (ekstremen toksičen potencial). S programom Virtual ToxLab™ lahko napovemo vezavo spojin za 16 proteinov:

- 10 jedrnih receptorjev (AR, ER α , ER β , GR, LXR, MR, PPAR γ , PR, TR α in TR β),
- 4 izooblik citokroma P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4),
- citosolni transkripcijski faktor oz. arilni ogljikovodikov receptor (AhR),
- kalijev ionski kanal (hERG).

S programom VTL poleg toksičnega potenciala in afinitete vezave na receptor ali encim lahko pridobimo 3D sliko, kako se testirana spojina prilega v vezavno mesto receptorja ali encima in kakšne vezi tvori. Možen pa je tudi 4D pogled ene spojine v več različnih konformacijah v vezavnem mestu encima ali receptorja (47).

Spojine, ki jih želimo testirati, je možno narisati ali naložiti preko vmesnika VTL Builder. Pridobljene rezultate potencialne toksičnosti lahko izvozimo na svoj računalnik (npr. v obliki Excel tabele) (47).

Program ni prosto dostopen na internetu. Uporabnik mora zaprositi za dovoljenje za uporabo programa in to mora biti uradna oseba ali institucija (v našem primeru Fakulteta za farmacijo). V imenu Fakultete za farmacijo smo pridobili dovoljenje za delo s programom, ki vključuje 1600 žetonov. To pomeni, da lahko opravimo 1600 individualnih napovedi potencialne toksičnosti (vezava ene spojine na en receptor je en žeton). Dovoljenje za delo s programom vključuje možnost vpogleda in prenosa 3D koordinat kompleksa ligand-receptor.

Izbor zdravilnih učinkovin, primernih za testiranje v programu Virtual ToxLab™

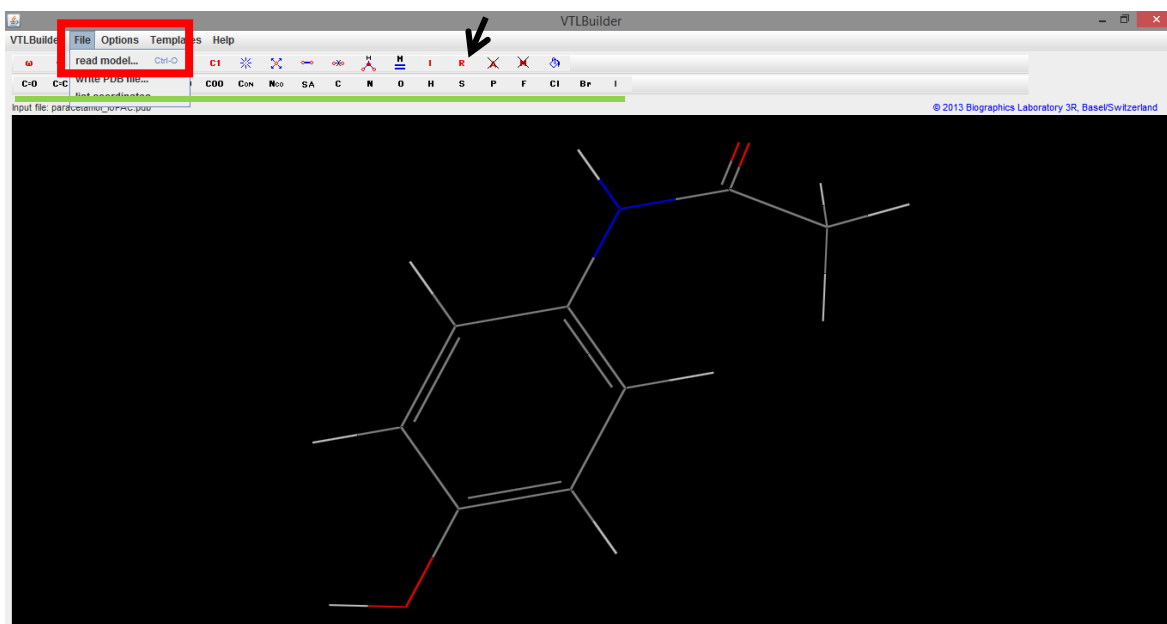
Določene spojine oziroma določeni tipi spojin niso primerni za testiranje v programu Virtual ToxLab™, saj ima program omejitve, ki so opisane spodaj. Program ne more testirati majhnih spojin, ki imajo molekulska masa manjšo od 60 g/mol ali pa imajo število atomov manjše od 10, ker za te spojine obstaja preveč možnosti vezave. Prevelike spojine, ki imajo molekulska masa večjo od 600 g/mol, niso primerne za testiranje, ker za njih program ne more simulirati in kvantitativno opredeliti prileganja. 2D strukture niso primerne za testiranje, ker ni mogoče vzpostaviti stereokemije in povezav med spojino in receptorjem. Spojine, ki jih testiramo, morajo biti popolno narisane, kar pomeni, da jim ne manjka noben npr. vodikov atom. Ne smejo vsebovati kvarternega dušikovega atoma, ker takšno stanje molekule ni možno preračunavati v programu. Program ne podpira in ne omogoča testiranja spojin, ki imajo v svoji strukturi obroč z več kot 8 atomi (35).

Za namen izdelave magistrske naloge smo v seznamu zdravilnih učinkovin, ki smo ga pridobili preko CBZ, izbrali samo tiste zdravilne učinkovine, ki imajo ustrezne lastnosti glede na zgoraj opisane zahteve. Ustreznih zdravilnih učinkovin za testiranje s programom VTL je 487. Podatke o spojinah smo iskali v podatkovnih bazah, opisanih na začetku magistrske naloge. Prav tako smo izbrane spojine primerno pripravili za testiranje v programu Virtual ToxLab™, kar pomeni, da smo jih pravilno narisali ali pridobili z vsemi pripadajočimi atomi v 3D obliki.

Uporaba programa Virtual ToxLab™

Potem ko smo izbrali primerne zdravilne učinkovine za testiranje v programu Virtual ToxLab™, jih pretvorili v 3D strukturo in shranili s končnico .pdb, so zdravilne učinkovine pripravljene za testiranje interakcij z androgenim in glukokortikoidnim receptorjem s programom Virtual ToxLab™. Zdravilne učinkovine smo s programom VTL testirali samo enkrat. Želeli smo dobiti samo informacijo o zmožnosti vezave preiskovanih zdravilnih učinkovin v vezavno mesto preiskovanih receptorjev. Bili smo žal tudi omejeni s številom žetonov, ki smo jih imeli na voljo. V primeru, da bi želeli tudi statistično ovrednotiti rezultate, pa bi morali vsako učinkovino testirati večkrat.

Prav tako je možno narisati spojine v VTL Builder-ju, ki je del programa Virtual ToxLab™. Tega nismo uporabljali, ker je bilo hitreje in enostavneje pridobiti 3D obliko spojine s pomočjo orodij ChemDraw in Chem3D (opisano zgoraj v poglavju 3.2.2). Pridobljene 3D spojine shranjene s končnico .pdb smo vnesli v VTL Builder tako, da smo odprli File, Read model in nato smo iz mape s shranjenimi spojinami izbrali željeno spojino (na sliki 2 označeno z rdečim pravokotnikom).

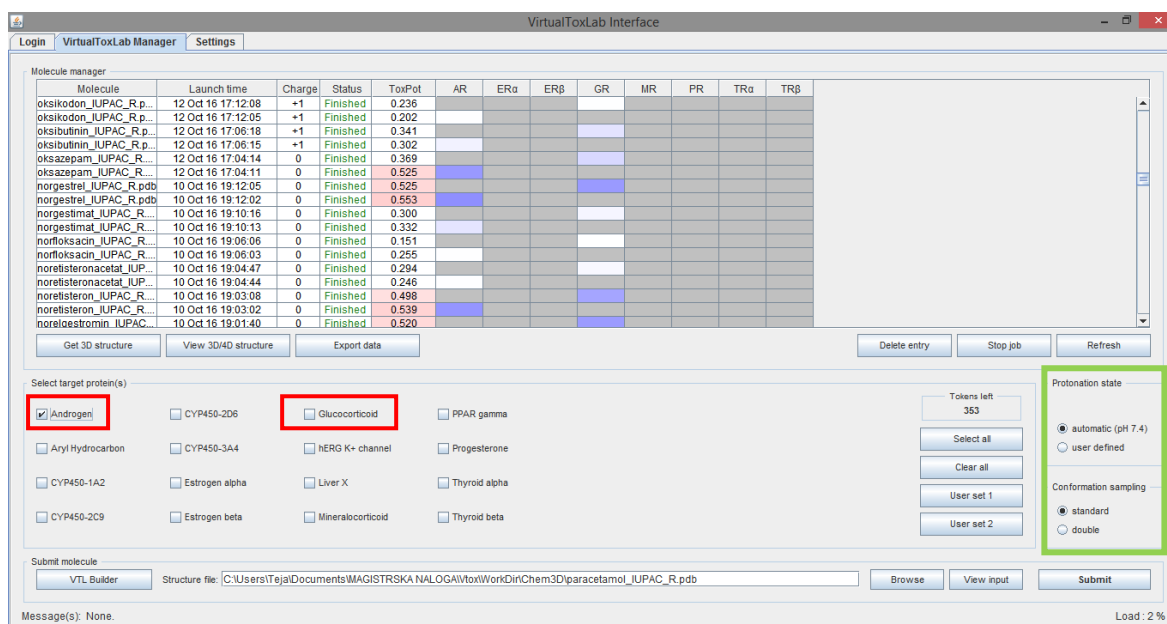


Slika 2: Primer zdravilne učinkovine v orodju VTL Builder, ki je del programa Virtual ToxLab™.

V programu VTL Builder smo preverili, ali je 3D struktura pravilno napisana in ali vsebuje vse vodikove atome. V primeru opaženih pomanjkljivosti, smo strukturo naknadno popravili kar v VTL Builder-ju s pomočjo funkcij, ki se nahajajo v spodnji opravilni vrstici (slika 2, podčrtane z zeleno barvo). Ko smo bili zadovoljni s strukturo spojine, smo

pritisnili gumb R (na sliki 2 označen s črno puščico), ki se nahaja v zgornji opravilni vrstici. Gumb R predstavlja proces minimizacije energije. S tem procesom se spojina preoblikuje tako, da dobi pravilno dolžino vezi, normalizirajo se koti med vezmi in torzijski koti. Preoblikovano spojino smo ponovno shranili s končnico .pdb in zaprli VTL Builder. Taka spojina je bila sedaj v energetsko stabilni konformaciji, ki je nared za testiranje na androgeno in glukokortikoidno delovanje s programom Virtual ToxLab™.

V programu Virtual ToxLab™ se nam je nato v polju Structure file odprla povezava do te novo shranjene molekule. V razdelku Select target protein(s) smo izbrali receptor. V našem primeru smo označili androgeni receptor (na sliki 3 označeno z rdečim pravokotnikom). V razdelku Protonete state smo izbrali prvo možnost, in sicer automatic (pH 7,4). V razdelku Conformation sampling pa smo izbrali možnost standard, kar pomeni, da nam program testira vezavo spojine na receptor in nam poda rezultat samo enkrat. Zahtevi sta na sliki 3 označeni z zelenim pravokotnikom. Nato smo za isto spojino izbrali še glukokortikoidni receptor z enakimi zahtevami za testiranje.



Slika 3: Podajanje rezultatov v programu Virtual ToxLab™.

Rezultati, pridobljeni s programom Virtual ToxLab™

Rezultati v programu Virtual ToxLab™ so podani v petem stolpcu v obliki toksičnega potenciala (TP). Toksični potencial je podan v numerični in barvni obliki, in sicer od 0 (nizek toksični potencial) do 1 (visok toksični potencial). Polja spojin z nizkim TP so obarvana z belo barvo, medtem ko so polja spojin z visokim toksičnim potencialom

obarvana z rdečo barvo. Z naraščanjem toksičnega potenciala narašča tudi temnost rdeče barve. Toksični potencial je razdeljen v tri skupine:

- $TP < 0,4$ nizek TP
- $0,4 \leq TP \leq 0,6$ srednje visok TP
- $TP > 0,6$ visok TP (35).

Naslednji stolpci v programu nam podajo rezultate o afiniteti vezave spojine na receptor. Rezultati so prikazani tako numerično kot barvno. Modra barvna lestvica in bela barva nam podajo rezultate afinitete vezave, in sicer bela barva pomeni, da spojina nima afinitete vezave na receptor (afiniteta vezave $> 100 \mu\text{M}$) medtem, ko temno modra barva pomeni, da ima spojina močno afiniteto vezave na receptor (afiniteta vezave $< 1,0 \text{ nM}$). Vmesni odtenki modre pa predstavljajo srednje afinitete vezave spojin na receptorje. Bolj temna kot je modra barva, večja je afiniteta vezave spojine na receptor (35).

Zavedati se moramo, da je toksični potencial samo začetna vrednost, po kateri se nato orientiramo za nadaljnjo interpretacijo rezultatov. Interpretacija rezultatov mora biti skrbno preiščena in ne smemo delati prehitrih zaključkov o toksičnosti določene spojine. Tudi če ima spojina visok toksični potencial in je obarvana z rdečo barvo, je ne smemo vedno obravnavati kot toksično. Potrebna je nadaljnja analiza tako spojine kot same vezave spojine na receptor. Če dobimo visok rezultat za TP, bi morali potem preveriti kinetično stabilnost interakcij med proteinom in ligandom z uporabo molekularno-dinamične simulacije. Enako velja tudi za tiste spojine, ki naj bi imele glede na izračune tega programa nizek toksični potencial. Tako nas avtorji opozorijo, da lahko pričakujemo lažno pozitivne rezultate (vezava temelji samo na termodinamiki, ne pa tudi na kinetiki, kjer je potrebno biti pozoren na spojine z nizko biološko uporabnostjo) ali lažno negativne (spojina se ne veže na nobenega od teh proteinov, metaboliti so tisti, ki izzovejo nadaljnje negativne učinke ali pa program ne more ustvariti pravilne lege za vezavo spojine na receptor) (47).

3.2.4 Primerjava in razlaga rezultatov, pridobljenih s programom Virtual ToxLabTM, s podatkovnimi bazami in literaturo

Rezultate, pridobljene z računalniškim programom Virtual ToxLabTM, smo primerjali z že znanimi podatki iz strokovne literature in podatkovnih baz, kot so: DrugBank, PubChem in ChEMBL. DrugBank in PubChem sta podatkovni bazi, ki sta že opisani v poglavju 3.2.1.

ChEMBL

ChEMBL je baza podatkov, ki je prosto dostopna na spletni strani <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> in vsebuje podatke o bioaktivnih snoveh, kot so vezava, funkcija in ADMET. Uporabniku omogoča iskanje spojin, tarč, testov, celičnih linij in strokovne literature. Spojine lahko išče ali po imenu ali po narisani strukturalni formuli. Poda nam podatke o spojini, kot so: IUPAC ime s sinonimi, SMILES, strukturalno in molekularno formulo, fizikalno kemijske lastnosti spojin, mehanizem delovanja, indikacije, klinične podatke, metabolite, podatke o bioaktivnosti in napoved za tarče, ki niso primarne za iskano spojino. Za namen izdelave magistrske naloge smo spojine iskali po generičnem imenu, ki smo ga pridobili iz seznama zdravilnih učinkovin CBZ. Podatkovno bazo ChEMBL smo uporabili za iskanje informacij o spojinah in njenih tarčah, ki so in niso primarne zanjo, da bi ugotovili, ali imajo poleg primarnega mehanizma delovanja tudi delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje. S pomočjo te baze smo tudi razložili rezultate, ki smo jih pridobili s programom Virtual ToxLabTM. Te podatke dobimo na spletni strani, ki se nam odpre po tem, ko vpišemo generično ime spojine. Poiščemo razdelek na spletni strani imenovan »target prediction«. Metoda je validirana glede na že znane tarčne cilje in model v povprečju pravilno napove rezultat v približno 89 % primerov (48).

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

Rezultate, pridobljene s programom Virtual ToxLab™, smo razdelili v tri skupine glede na postavljene hipoteze. V prvo skupino smo razvrstili zdravilne učinkovine, registrirane v RS, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene ali glukokortikoidne receptorje, in ki jim je program Virtual ToxLab™ napovedal visoko afiniteto vezave na androgene (podskupina A) in glukokortikoidne (podskupina B) receptorje. V drugo skupino smo razvrstili zdravilne učinkovine v zdravilih, registriranih v RS, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene ali glukokortikoidne receptorje, jim je pa program Virtual ToxLab™ vseeno napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za omenjene zdravilne učinkovine smo našli podatek o vezavi tudi v podatkovnih bazah ali v literaturi. V tretjo skupino pa smo razvrstili spojine v zdravilih, registriranih v RS, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene ali glukokortikoidne receptorje, za katere v literaturi nismo našli podatka za androgeno in glukokortikoidno delovanje, program Virtual ToxLab™ pa je za njih napovedal srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. S tem smo želeli najti zdravilne učinkovine, za katere do sedaj ni bilo še nikakršnih podatkov o interakcijah z obravnavanimi receptorji.

Rezultati afinitete vezave zdravilnih učinkovin na androgene in glukokortikoidne receptorje so podani tako v molarni koncentraciji kot tudi toksičnem potencialu. Molarne koncentracije so podane v mikromolarni (μM) ali nanomolarni skali (nM). Toksični potencial je podan od vrednosti 0 do 1. Toksični potenciali zdravilnih učinkovin, pridobljeni s programom Virtual ToxLab™, so v naših preglednicah obarvani glede na to, kako močna je bila afiniteta vezave, in sicer rdeče (visok TP), modro (srednje visok TP) in zeleno (nizek TP). Za zdravilne učinkovine, ki imajo za znano farmakološko delovanje vezavo in aktivacijo androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, pričakujemo, da jih bo program Virtual ToxLab™ razvrstil v skupino z visoko (rdeče) ali zmerno visoko (modro) afiniteto vezave na receptorje. Za zdravilne učinkovine, ki pa imajo za znano farmakološko delovanje kakšen drug mehanizem delovanja in ni povezan z vezavo in aktivacijo androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, pa pričakujemo, da jih bo program Virtual ToxLab™ razvrstil v skupino z nizko afiniteto vezave (zeleno) na preiskovane receptorje.

Podatke in vrednosti afinitet vezave za spojine na androgene in glukokortikoidne receptorje smo poiskali v dveh prosto dostopnih bazah na spletu: ChEMBL in PubChem ter v raziskovalnih člankih. Podroben opis baz je povzet v poglavju Metode.

4.1 Zdravilne učinkovine, ki so registrirane v RS in so primerne za testiranje z Virtual ToxLab™

Iz vnaprej pripravljenega seznama zdravilnih učinkovin CBZ ([http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)) je razvidno, da je v RS registriranih 1393 zdravilnih učinkovin. Ker ima program Virtual ToxLab™ določene omejitve, ki smo jih povzeli v poglavju Metode, smo jih lahko testirali samo 487. Ostalih 906 pa bodisi ni bilo primernih za testiranje v programu Virtual ToxLab™ zaradi omejitev programa ali zaradi tipa zdravilnih učinkovin (npr. zel kislice). Rezultati vseh zdravilnih učinkovin, ki smo jih testirali v programu VTL, skupaj s pripadajočimi podatki iz podatkovnih baz ali literature, so zbrani v prilogi 6.

Na podlagi pregleda strukturnih značilnosti zdravilnih učinkovin, ki so registrirane v RS, lahko potrdimo 1. hipotezo, ki smo si jo zastavili, saj obstajajo tudi take ZU, ki niso primerne za testiranje v programu VTL.

4.2 Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal visoko afiniteto vezave za androgene receptorje (podskupina A) in glukokortikoidne receptorje (podskupina B)

Za zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje, smo našli veliko podatkov v podatkovnih bazah o vezavi na proučevana receptorja. To dejstvo je v skladu z našimi pričakovanji, saj zdravilne učinkovine v ta namen tudi uporabljamo. Program VTL je razvrstil večino učinkovin v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave tako na androgene kot glukokortikoidne receptorje. Nobene učinkovine z delovanjem na androgene receptorje ni razvrstil v rdeč razred z visoko afiniteto vezave. Učinkovine, ki jih je razvrstil v razred z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, pa so hidrokortizon, betametazon, deksametazon in mometazon. Pričakovali bi, da bo program VTL razvrstil več učinkovin v razred z visoko afiniteto vezave na oba receptorja. Dve učinkovini, in sicer bikalutamid in enzalutamid, je

program VTL razvrstil v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje. V tem primeru je program VTL napačno napovedal afiniteto vezave na androgene receptorje.

Podskupina A

Zdravilne učinkovine, ki jih terapevtsko uporabljamo za delovanje na androgene receptorje in smo jih testirali v programu Virtual ToxLab™, so testosteron, tibolon, bikalutamid, enzalutamid.

Preglednica I: Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih receptorjev in smo jih testirali s programom VTL. Skrajno desno v preglednici se nahajajo podatki iz podatkovnih baz, ki nam povejo ali za omenjeni receptor obstaja že znana vezava ali ne.

AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da obstajajo podatki o vezavi v podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Testosteron		67.5 nM	0.483	ChEMBL+
Testosteron	36.6 nM		0.509	ChEMBL+
Tibolon		119 nM	0.456	PubChem+
Tibolon	58.4 nM		0.490	PubChem+
Bikalutamid		12.0 µM	0.273	ChEMBL -
Bikalutamid	1.63 µM		0.354	ChEMBL+
Enzalutamid		86.3 µM	0.192	ChEMBL -
Enzalutamid	40.0 µM		0.224	ChEMBL+

Testosteron je zdravilna učinkovina, ki je terapevtsko uporabna kot agonist androgenih receptorjev (49). Iz preglednice I je razvidno, da je program VTL učinkovino uvrstil v moder razred z srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. Prav tako je program VTL učinkovino uvrstil v moder razred z zmerno visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, z malo nižjim toksičnim potencialom, kakor je toksični potencial za androgene receptorje. Podatkovna baza ChEMBL napoveduje vezavo testosterona na androgene receptorje. Prav tako je iz baze razvidno, da se testosteron veže na glukokortikoidne receptorje (50). Vezava testosterona na glukokortikoidne receptorje je skladna z literaturo.

Tibolon je terapevtsko uporaben kot modulator estrogenskih, progesteronskih in androgenih receptorjev. Prav tako izkazuje afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje (51). Napoved programa VTL je bila v celoti pravilna, saj učinkovino uvrsti v razred s

srednje visoko afiniteto vezave (moder razred) na androgene in glukokortikoidne receptorje.

Bikalutamid in enzalutamid sta zdravilni učinkovini, ki sta terapevtsko uporabni kot antagonist androgenih receptorjev (52, 53). Obe učinkovini je program VTL razvrstil v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje (zelen razred). Ti rezultati niso v skladu z našimi pričakovanji. Če imata učinkovini ta receptor kot terapevtsko tarčo, bi pričakovali, da se bosta vezali na androgene receptorje z višjo afiniteto. Prav tako je razvidno iz podatkovne baze ChEMBL, da se vežeta na androgene receptorje (52, 53). Iz literature je razvidno, da program VTL upošteva vezavno mesto tako za agoniste kot antagonist. Za dosego agonističnega učinka mora zdravilna učinkovina vzpostaviti vez z aminokislino arginin Arg752 v vezavnem mestu androgenih receptorjev. V članku so pokazali, da je testirana spojina tvorila vez namesto z Arg752 z metioninom Met787, kar lahko izzove antagonistični učinek spojine (54). Zdravilni učinkovini enzalutamid in bikalutamid očitno nista vzpostavili vezi z Met787, saj rezultati programa VTL niso skladni s podatki iz podatkovne baze in s podatki iz literature.

Obe učinkovini je program VTL razvrstil v razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. V podatkovni bazi ChEMBL nismo našli podatka o vezavi na glukokortikoidne receptorje (52, 53), tako da s tem ne moremo potrditi, da je program VTL v tem primeru pravilno napovedal afiniteto vezave.

Podskupina B

Zdravilne učinkovine, ki se terapevtsko uporabljajo za delovanje na glukokortikoidne receptorje in smo jih testirali v programu Virtual ToxLabTM, so mifepriston, prednizon, metilprednizolon, metilprednizolonacetat, metilprednizolonaceponat, mometazon, triamcinolon, hidrokortizon, hidrokortizonbutirat, betametazon, deksametazon in loteprednoletabonat. Afinitete vezav učinkovin na glukokortikoidne receptorje in toksični potenciali so predstavljeni v preglednici II.

Preglednica II: Zdravilne učinkovine, ki so terapevtsko uporabne za moduliranje glukokortikoidnih receptorjev in smo jih testirali s programom VTL. Skrajno desno v preglednici se nahajajo podatki iz podatkovnih baz, ki nam povedo ali za omenjeni receptor obstaja že znana vezava ali ne.

AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da obstajajo podatki o vezavi v podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Triamcinolon		1.29 µM	0.359	ChEMBL+
Triamcinolon	3.97 µM		0.311	ChEMBL+
Hidrokortizon		2.65 nM	0.605	ChEMBL+
Hidrokortizon	104 nM		0.457	ChEMBL+
Hidrokortizonbutirat	9.82 µM		0.278	ChEMBL+
Hidrokortizonbutirat		9.72 nM	0.558	ChEMBL+
Betametazon		1.17 nM	0.640	ChEMBL+
Betametazon	8.69 nM		0.558	ChEMBL+
Mifepriston		9.15 nM	0.550	ChEMBL+
Mifepriston	102 nM		0.467	ChEMBL+
Metilprednizolon	919 nM		0.374	ChEMBL+
Metilprednizolon		5.36 nM	0.577	ChEMBL+
Metilprednizolonacetat		5.43 nM	0.579	PubChem+
Metilprednizolonacetat	ni vezave		0.172	PubChem+
Metilprednizolonaceponat		4.02 µM	0.313	ChEMBL+
Metilprednizolonaceponat	ni vezave		0.129	ChEMBL -
Mometazon	770 nM		0.379	ChEMBL+
Mometazon		0.758 nM	0.659	ChEMBL+
Prednizon		50 nM	0.489	ChEMBL+
Prednizon	960 nM		0.372	ChEMBL+
Loteprednoletabonat		992 nM	0.373	ChEMBL+
Loteprednoletabonat	ni vezave		0.146	ChEMBL+
Deksametazon		1.81 nM	0.622	ChEMBL+
Deksametazon	0.966 µM		0.370	ChEMBL+

Mifepriston je terapevtsko uporabna zdravilna učinkovina, ki na glukokortikoidne receptorje deluje kot antagonist. Podatkovna baza ChEMBL za omenjeno učinkovino napove vezavo na glukokortikoidne receptorje (55). Program VTL učinkovino mifepriston uvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave (moder razred). Iz baze ChEMBL je razvidno, da se mifepriston veže tudi na androgene receptorje (55). Program VTL ga razvrsti v razred srednje visoko afiniteto vezave (moder razred). Rezultati programa VTL so v obeh primerih skladni s podatki podatkovne baze.

Prednizon se terapevtsko uporablja kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za prednizon napove vezavo na glukokortikoidne receptorje in prav tako napove vezavo na androgene receptorje (56). Program VTL razvrsti prednizon v razred s srednjo visoko afiniteto vezave (moder razred) na glukokortikoidne receptorje in v razred z nizko afiniteto vezave (zelen razred) na androgene receptorje. Skladno s pridobljenimi podatki iz podatkovne baze program VTL pravilno napove vezavo na glukokortikoidne receptorje. Napoved programa pa ni skladna s podatki v primeru vezave na androgene receptorje.

Metilprednizolon je agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za učinkovino napove vezavo (57). Program VTL uvrsti učinkovino v razred s srednjo visoko afiniteto vezave. Toksični potencial znaša 0,577, kar je bližje vrednosti 0,600, ki pa je mejna vrednost razreda z visokim toksičnim potencialom. Rezultati programa VTL so skladni s podatki podatkovne baze. Podatkovna baza ChEMBL napove vezavo učinkovine tudi na androgene receptorje (57). Program VTL je izračunal toksični potencial, ki spada v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje.

Metilprednizolonacetat je terapevtsko uporaben kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza PubChem napove vezavo učinkovine tako na glukokortikoidne receptorje kot na androgene receptorje (58). Program VTL učinkovino razvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, kar je v skladu z našimi pričakovanji in podatki podatkovne baze. Za androgene receptorje pa ne napove vezave, kar ni v skladu s podatki iz podatkovne baze.

Triamcinolon je zdravilna učinkovina, terapevtsko uporabna kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL napove vezavo na glukokortikoidne receptorje in na androgene receptorje (59). Program VTL učinkovino razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne in androgene receptorje. V obeh primerih je program VTL napačno napovedal afiniteto vezave učinkovine triamcinolon.

Hidrokortizonbutirat je zdravilna učinkovina, terapevtsko uporabna kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za omenjeno učinkovino poda vezavo na glukokortikoidne in androgene receptorje (60). Program VTL za učinkovino

napove srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, s toksičnim potencialom 0,558. Rezultat programa VTL je v skladu s podatki iz baze ChEMBL. Program VTL učinkovino razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje. Rezultat ni v skladu z podatki iz baze ChEMBL.

Hidrokortizon je agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL napove vezavo na glukokortikoidne in androgene receptorje (61). Program VTL uvrsti hidrokortizon v razred z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial znaša 0,605. Program VTL je zdravilno učinkovino hidrokortizon uvrstil pravilno, kar je tudi v skladu z našimi pričakovanji, saj je hidrokortizon terapevtsko uporaben v ta namen. Program VTL je učinkovino razvrstil v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje, kar je skladno s podatkovno bazo ChEMBL (61).

Betametazon je zdravilna učinkovina, ki se terapevtsko uporablja kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za omenjeno učinkovino poda vezavo na glukokortikoidne in androgene receptorje (62). Program VTL betametazon uvrsti v rdeč razred z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial znaša 0,640. Program VTL je skladno s podatkovno bazo ChEMBL pravilno napovedal afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Betametazon program VTL uvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje, kar je skladno s podatki baze ChEMBL.

Mometazon je agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za učinkovino napove vezavo na glukokortikoidne receptorje. Ni pa podatka o vezavi na androgene receptorje na splošno, ampak je naveden podatek, da se učinkovina veže na androgene receptorje, ki se nahajajo v testisih (63). Program VTL razvrsti učinkovino v rdeč razred z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial znaša 0,659. Pravilna napoved programa VTL je v skladu z našimi pričakovanji, saj je mometazon terapevtsko uporaben v ta namen. Program VTL razvrsti učinkovino v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje. Toksični potencial je 0,379.

Deksamatezon je agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za učinkovino napove vezavo na glukokortikoidne receptorje. Prav tako napove vezavo

učinkovine na androgene receptorje (64). Program VTL deksametazon uvrsti v rdeč razred z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial omenjene vezave znaša 0,622. Rezultat programa VTL je skladen s podatki iz podatkovne baze. Program VTL uvrsti deksametazon v zelen razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje. Vezava učinkovine na receptor obstaja, vendar afiniteta ni visoka.

Loteprednoletabonat je učinkovina, terapevtsko uporabna kot agonist glukokortikoidnih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL napove vezavo na glukokortikoidne receptorje in na androgene receptorje, ki se nahajajo v testistih (65). Program VTL učinkovino razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave tako na glukokortikoidne kot na androgene receptorje, kar ni v skladu z literaturo in našimi pričakovanji.

Zdravilno učinkovino metilprednizolonaceponat cepijo encimi esteraze, ki se nahajajo v koži (dermalna uporaba zdravilne učinkovine), na presnovek 6 α -metilprednizolon-17-propionat, za katerega je znana visoka stopnja vezave na glukokortikoidne receptorje. Sama učinkovina metilprednizolonaceponat se tudi veže na glukokortikoidne receptorje, vendar slabše od presnovka (66). Program VTL je učinkovino metilprednizolonaceponat razvrstil v razred z nizko afiniteto vezave (zelen) na glukokortikoidne receptorje, kar kaže na to, da ima učinkovina metilprednizolonaceponat določeno stopnjo vezave na glukokortikoidne receptorje, ki ni visoka. Za bolj pravičen rezultat bi morali testirati še spojino, ki nastane po cepitvi estra, 6 α -metilprednizolon-17-propionat.

Na podlagi pridobljenih rezultatov s programom VTL in podatkov iz podatkovnih baz lahko potrdimo 2. hipotezo, saj zdravilnim učinkovinam v zdravilih, registriranih v RS, ki so terapevtsko uporabne za delovanje na androgene ali glukokortikoidne receptorje, tudi program VTL napove srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Z izjemo dveh zdravilnih učinkovin (bikalutamid in enzalutamid), ki jih program VTL razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje, in treh zdravilnih učinkovin (triamcinolon, loteprednoletabonat in metilprednizolonaceponat), ki jih program VTL razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje.

V primeru androgenih receptorjev program VTL pravilno napove vezavo dveh zdravilnih učinkovin od štirih. V primeru glukokortikoidnih receptorjev pa program pravilno napove vezavo devetih zdravilnih učinkovin od dvanajstih.

4.3 Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave na vsaj enega od receptorjev (androgene ali glukokortikoidne) ter jih lahko potrdimo s podatki iz literature

Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, a jih je program VTL razvrstil v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave ter je za njih znana vezava na androgene ali glukokortikoidne receptorje iz podatkovnih baz ali literature, so zbrane v preglednici III. Takih učinkovin je 35.

Zdravilne učinkovine dezagestrel, dienogest, etonogestrel, levonorgestrel, linestrenol, norelgestromin in noretisteron so terapevtsko uporabne kot agonisti progesteronskih receptorjev. Podatkovna baza ChEMBL za vse našteje zdravilne učinkovine napove vezavo na androgene in glukokortikoidne receptorje (67–74).

Dienogest se veže na androgene receptorje kot antagonist (75). Afiniteta vezave učinkovine dienogest na glukokortikoidne receptorje je zanemarljiva (76). Program VTL učinkovino dienogest uvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje in v zelen razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptoje. Oba rezultata sta skladna s podatki iz literature, kar pomeni, da je program VTL pravilno napovedal afiniteto vezave.

Linestrenol je predzdravilo, ki se po uporabi metabolizira v noretisteron. Noretisteron je derivat 19-nortestosterona in naj bi bil tako imenovana »čista« molekula, ki se specifično veže samo na progesteronske receptorje, ne veže pa se na androgene in glukokortikoidne receptorje (75). Podatki iz podatkovne baze ChEMBL so drugačni, saj le-ta za omenjeno ZU napove vezavo tako na AR kot GR (70). Program VTL učinkovino noretisteron razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave tako na androgene kot glukokortikoidne

receptorje. Prav tako uvrsti učinkovino linestrenol v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave tako na androgene kot glukokortikoidne receptorje.

Preglednica III: Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje AR in GR, ter jih je program VTL uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave ali rdeč razred z visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za njih smo našli podatek o vezavi na AR ali GR v podatkovnih bazah. AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da obstajajo podatki o vezavi v podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Dezogestrel	85.0 nM		0.472	ChEMBL +, LIT +
Dezogestrel		975 nM	0.374	ChEMBL +, LIT +
Dienogest	133 nM		0.453	ChEMBL +, LIT +
Dienogest		661 nM	0.388	ChEMBL +, LIT +
Estradiol		103 nM	0.462	ChEMBL +
Estradiol	9.08 nM		0.553	ChEMBL +
Estradiolvalerat		39.5 nM	0.490	PubChem +
Estradiolvalerat	13.5 µM		0.266	PubChem + ChEMBL+
Estriol		4.97 nM	0.577	PubChem + ChEMBL+
Estriol	31.2 nM		0.506	PubChem + ChEMBL+
Etinilestradiol		42.5 nM	0.499	ChEMBL +
Etinilestradiol	3.93 nM		0.591	ChEMBL +
Etonogestrel		70.9 nM	0.472	ChEMBL +
Etonogestrel	25.2 nM		0.522	ChEMBL +, LIT +
Flutrimazol		249 nM	0.431	ChEMBL+ PubChem-
Flutrimazol	3.92 µM		0.319	PubChem-
Gvaifenezin	325 nM		0.414	ChEMBL+
Gvaifenezin		4.85 µM	0.308	ChEMBL-PubChem-
Kalcipotriol		112 nM	0.432	ChEMBL- PubChem-
Kalcipotriol	1.58 nM		0.594	ChEMBL+ PubChem+
Kalcitriol		109 nM	0.454	ChEMBL- PubChem-
Kalcitriol	17.9 nM		0.524	ChEMBL+ PubChem+

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Ketokonazol	22.6 µM		0.248	PubChem+
Ketokonazol		282 nM	0.426	LIT+
Klomifen	489 nM		0.403	PubChem +
Klomifen		21.5 µM	0.248	PubChem +
Levonorgestrel		24.8 nM	0.523	ChEMBL +, LIT +
Levonorgestrel	11.3 nM		0.557	ChEMBL +, LIT +
Linestrenol		184 nM	0.443	ChEMBL +
Linestrenol	40.2 nM		0.504	ChEMBL +
Mikonazol		197 nM	0.440	LIT+
Mikonazol	48.5 nM		0.498	ChEMBL- PubChem-
Nebivolol		133 nM	0.446	ChEMBL+
Nebivolol	16.3 µM		0.255	ChEMBL-
Norelgestromin		25.6 nM	0.520	ChEMBL +, LIT -
Norelgestromin	8.93 nM		0.537	ChEMBL +
Noretisteron		48.3 nM	0.498	ChEMBL +, LIT -
Noretisteron	17.4 nM		0.539	ChEMBL +, LIT -
Tamoksifen		294 nM	0.419	PubChem +
Tamoksifen	360 nM		0.413	PubChem +
Ursodeoksiholna kislina		397 nM	0.398	PubChem+
Ursodeoksiholna kislina	12.1 nM		0.533	ChEMBL+
Parikalcitol		2.12 µM	0.336	PubChem+
Parikalcitol	76.7 nM		0.462	ChEMBL+ PubChem+

Za učinkovini levonorgestrel (stereoizomer norgestrela) in dezogestrel so po opravljenih testih na prostati podgan, ki predstavlja vir androgenih receptorjev, ugotovili afiniteto vezave na androgene receptorje. Vezava učinkovin na glukokortikoidne receptorje je nizka (75). Program VTL učinkovino dezogestrel razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje in v razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Rezultati za učinkovino dezogestrel so skladni z literaturo. Program VTL učinkovino levonogestrel razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave tako na androgene kot na glukokortikoidne receptorje.

Etonogestrel in norelgestromin sta aktivna metabolita dezogestrela. Etonogestrel izkazuje lastnosti androgenov, kar je razvidno iz *in vivo* biološkega testa, pri katerem je prišlo do povečanje mase ventralnega dela prostate nezrelih podgan moškega spola. Za delovanje obeh učinkovin na glukokortikoidne receptorje nismo našli podatka (75). Podatki iz podatkovne baze ChEMBL napovejo vezavo obeh učinkovin na oba receptorja (71, 73). Program VTL obe učinkovini razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na oba receptorja.

Zdravilne učinkovine estradiol, estradiolvalerat, estriol in etinilestradiol se terapevtsko uporabljajo za delovanje na estrogenske receptorje (77–79).

Etinilestradiol je zdravilna učinkovina, ki je terapevtsko uporabna kot agonist estrogenskih receptorjev podtipa alfa. Podatki iz baze ChEMBL, kažejo na to, da obstaja vezava učinkovine na androgene in glukokortikoidne receptorje (77). Iz literature je razvidno, da učinkovina na glukokortikoidne receptorje deluje antagonistično (80). Program VTL pravilno napove vezavo na androgene in glukokortikoidne receptorje, saj učinkovino razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na oba receptorja.

Estradiol je agonist obeh estrogenskih receptorjev (alfa in beta). Iz podatkovne baze ChEMBL je razvidno, da se učinkovina veže na androgene in glukokortikoidne receptorje (78). Program VTL pravilno napove vezavo estradiola tako na androgene kot na glukokortikoidne receptorje, saj ga razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na oba receptorja.

Estriol je agonist obeh estrogenskih receptorjev, alfa in beta. Iz podatkovne baze PubChem je razvidno, da se na androgene in glukokortikoidne receptorje veže kot antagonist (81). Iz podatkovne baze ChEMBL pa je razvidno, da se veže na androgene in glukokortikoidne receptorje (79). Rezultati programa VTL so skladni s podatki iz podatkovnih baz, saj program uvrsti učinkovino v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene in glukokortikoidne receptorje.

Estradiolvalerat je agonist estrogenskih receptorjev podtipa alfa. Iz baze ChEMBL je razvidno, da se veže na androgene receptorje (82). Iz podatkovne baze PubChem je razvidno, da se na androgene receptorje veže kot agonist ali antagonist. Na glukokortikoidne receptorje pa se veže kot antagonist (83). Program VTL pravilno napove vezavo samo na glukokortikoidne receptorje, saj učinkovino razvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Vezavo na androgene receptorje pa napove napačno, saj učinkovino razvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje.

Klomifen in tamoksifen sta prav tako zdravilni učinkovini, terapevtsko uporabni kot modulatorja estrogenskih receptorjev. V podatkovni bazi ChEMBL ni podatkov o vezavi na androgene ali glukokortikoidne receptorje (84–86).

Tamoksifen je agonist in antagonist estrogenskih receptorjev. Prav tako je iz podatkovne baze PubChem znano, da se veže na androgene in glukokortikoidne receptorje kot antagonist (87). Rezultati programa VTL so pravilni, saj učinkovino tamoksifen razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene in glukokortikoidne receptorje.

Klomifen je agonist in antagonist estrogenskih receptorjev. Podatki, pridobljeni iz podatkovne baze PubChem, kažejo na to, da se klomifen veže na androgene in glukokortikoidne receptorje kot agonist in kot antagonist (88). Program VTL pravilno napove vezavo na androgene receptorje, saj učinkovino uvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave. Na glukokortikoidne receptorje pa ne napove pravilne afinitete vezave, saj uvrsti učinkovino v zelen razred z nizko afiniteto.

Naslednje tri zdravilne učinkovine, kalcipotriol, kalcitriol in parikalciol, se terapevtsko uporabljajo kot agonisti receptorja za vitamin D. Podatkovna baza ChEMBL za vse tri učinkovine napove vezavo na androgene receptorje. Za vezavo na glukokortikoidne receptorje ni podatka (89–91).

V podatkovni bazi PubChem smo našli podatek o vezavi kalcitriola na androgene receptorje, in sicer deluje kot antagonist (92). V tem primeru VTL pravilno napove vezavo kalcitriola na androgene receptorje, saj ga razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. Program VTL pa napačno napove vezavo kalcitriola na glukokortikoidne receptorje, saj ga prav tako razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje.

VTL razvrsti zdravilno učinkovino kalcipotriol v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. Toksični potencial je 0,594, kar je zelo blizu rdečemu razredu z visoko afiniteto. Napoved programa je pravilna, saj je iz podatkovne baze PubChem razvidno, da deluje kalcipotriol kot antagonist na androgenih receptorjih (93). Program VTL uvrsti zdravilno učinkovino kalcipotriol v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial je 0,432, kar je bližje zelenemu razredu, vendar pa je napoved programa vseeno napačna.

Program VTL razvrsti zdravilno učinkovino parakalcitol v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. Napoved programa je pravilna, saj podatki baze PubChem kažejo na to, da parakalcitol deluje na androgene receptorje kot agonist in antagonist (94). Program VTL uvrsti učinkovino v zelen razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial znaša 0,336, kar je sicer bližje modremu razredu, napoved programa pa vseeno ni pravilna, saj podatki iz baze PubChem kažejo na to, da se lahko parakalcitol veže na glukokortikoidne receptorje kot agonist in antagonist.

Ursodeoksiholna kislina je agonist receptorjev za žolčne kisline (FXR). V podatkovni bazi ChEMBL smo našli podatek, da se učinkovina veže na androgene receptorje (95). Napoved programa VTL je pravilna, saj učinkovino razvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. V podatkovni bazi PubChem smo zasledili podatek, da učinkovina in njeni derivati lahko inducirajo translokacijo glukokortikoidnih

receptorjev v celični liniji rakastih celic požiralnika s tako učinkovitostjo kot učinkovina deksametazon (96). Program VTL je učinkovino uvrstil v zelen razred z nizko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Toksični potencial je 0,398, kar je bližje modremu razredu s srednje visoko afiniteto vezave. Napoved programa je v tem primeru vseeno napačna.

Nebivolol je antagonist beta 1 in beta 2 adrenergičnih receptorjev. Iz podatkovne baze ChEMBL je razvidno, da se veže na glukokortikoidne receptorje. Podatka za vezavo na androgene receptorje ni (97). Program VTL pravilno napove vezavo učinkovine na glukokortikoidne receptorje, saj jo uvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje. Prav tako pravilno napove vezavo učinkovine na androgene receptorje, saj jo uvrsti v zeleni razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje.

Zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo za zaviranje rasti in razmnoževanja gliv, so flutrimazol, ketokonazol in mikonazol (98–100).

V podatkovni bazi ni podatkov o vezavi in delovanju flutrimazola na androgene in glukokortikoidne receptorje (100). V podatkovni bazi ChEMBL smo zasledili podatek o vezavi učinkovine na glukokortikoidne receptorje (101). Napoved programa VTL je pravilna, saj uvrsti učinkovino v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje in v zelen razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje.

Ketokonazol je inhibitor citokroma P450 51. V podatkovni bazi ChEMBL nismo zasledili podatka o vezavi učinkovine na androgene ali glukokortikoidne receptorje (102). Iz podatkovne baze PubChem je razvidno, da je učinkovina katokonazol antagonist androgenih receptorjev (99). Program VTL učinkovino uvrsti v zelen razred z nizko afiniteto vezave na androgene receptorje, kar ni skladno s podatki iz baze. Iz literature je razvidno, da ima program VTL vezavno mesto tako za agoniste kot antagonist. Za dosego agonističnega učinka mora spojina vzpostaviti vez z aminokislino arginin Arg752 v vezavnem mestu androgenih receptorjev. V članku so pokazali, da je testirana spojina

tvorila vez namesto z Arg752 z Met787, kar lahko izzove antagonistični učinek spojine (54).

V literaturi smo našli študijo, s katero so pokazali, da je ketokonazol antagonist glukokortikoidnih receptorjev (103). Ta podatek je skladen z rezultati programa VTL, saj ga uvrsti v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje.

Mikonazol je prav tako inhibitor citokroma P450 51. V podatkovni bazi ChEMBL ni podatka o vezavi učinkovine na androgene ali glukokortikoidne receptorje (104). V podatkovni bazi PubChem prav tako ni podatka o vezavi učinkovine na androgene ali glukokortikoidne receptorje (98). V literaturi smo našli podatek, da je mikonazol antagonist glukokortikoidnih receptorjev (105). Program VTL je učinkovino uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene in glukokortikoidne receptorje. Napoved vezave je pravilna v primeru vezave na glukokortikoidne receptorje.

Gvaifenezin je zdravilna učinkovina, ki pri akutnem vnetju respiratornega trakta pomaga pri odstranjevanju sluzi iz dihalnih poti (106). V podatkovni bazi ChEMBL smo zasledili podatek o vezavi učinkovine na androgene receptorje. O vezavi na glukokortikoidne receptorje nismo našli podatka niti v bazi ChEMBL niti v PubChem (106, 107). Napoved programa VTL je pravilna za vezavo učinkovine na androgene receptorje, saj učinkovino razvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje. Prav tako je pravilna napoved programa VTL v primeru vezave učinkovine na glukokortikoidne receptorje, saj jo uvrsti v zelen razred z nizko afiniteto vezave.

Ostale zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, in jih je program uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto vezave na vsaj en receptor – ali androgeni ali glukokortikoidni – so zbrane v preglednici IV. Takih zdravilnih učinkovin je še 13. Podatke iz podatkovne baze PubChem o njih lahko najdemo v poglavju literatura pod zaporednimi številkami od 108–120.

Preglednica IV: Ostale zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih in glukokortikoidnih receptorjev, ter jih je program VTL uvrstil v moder razred s srednje visoko afiniteto ali rdeč razred z visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za njih smo našli podatek o vezavi na AR ali GR v podatkovnih bazah.

AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da obstajajo podatki o vezavi v podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Ezetimib		2.08 nM	0.620	PubChem -
Ezetimib	0.615 nM		0.655	PubChem +
Adapalen		149 nM	0.441	PubChem +
Adapalen	ni vezave		0.147	PubChem +
Bifonazol		75.3 nM	0.480	PubChem +
Bifonazol	42.8 nM		0.503	PubChem +
Celekoksib		92.2 nM	0.471	PubChem +
Celekoksib	2.09 µM		0.342	PubChem +
Deferasiroks		30.2 nM	0.497	PubChem +
Deferasiroks	269 nM		0.414	PubChem +
Fenofibrat	395 nM		0.412	PubChem +
Fenofibrat		1.05 µM	0.373	PubChem -
Haloperidol	319 nM		0.405	PubChem +
Haloperidol		147 nM	0.443	PubChem -
Klotrimazol		274 nM	0.427	PubChem +
Klotrimazol	5.17 µM		0.308	PubChem +
Klozapin		122 nM	0.451	PubChem +
Klozapin	95.6 µM		0.184	PubChem +
Moklobemid		307 nM	0.422	PubChem -
Moklobemid	277 nM		0.427	PubChem +
Nonivamid		437 nM	0.408	PubChem +
Nonivamid	211 nM		0.438	PubChem +
Oksazepam	22.3 nM		0.525	PubChem +
Oksazepam		1.04 µM	0.369	PubChem +
Tretinoin		231 nM	0.425	PubChem +
Tretinoin	44.8 µM		0.217	PubChem +

Na podlagi rezultatov, ki smo jih pridobili s programom VTL, in podatkov iz podatkovnih baz in literature lahko potrdimo 3. hipotezo, saj smo med zdravilnimi učinkovinami v zdravilih, ki so registrirana v RS, našli take, ki sicer terapevtsko niso uporabne za moduliranje androgenih ali glukokortikoidnih receptorjev, a jih je program VTL uvrstil v moder ali rdeč razred, ter smo za njih našli podatke v podatkovnih bazah ali literaturi, da imajo določeno afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje.

4.4 Zdravilne učinkovine, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na androgene in glukokortikoidne receptorje in za katere je program Virtual ToxLab™ napovedal srednje visoko in visoko afiniteto vezave za androgene in glukokortikoidne receptorje, v literaturi pa ni podatka o vezavi

Zdravilne učinkovine prikazane v preglednici V, so učinkovine, za katere je program VTL podal visoko ali srednje visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje. Za te zdravilne učinkovine nismo našli podatka o vezavi na androgene ali glukokortikoidne receptorje v nobeni od podatkovnih baz ChEMBL (121) ali PubChem (42). Takih učinkovin je 70.

Med 70 zdravilnimi učinkovinami je:

- 10 takih, katerih primarna tarča so adrenergični receptorji beta 1 ali beta 2,
- 5 takih, katerih primarna tarča je histaminski receptor H1,
- 8 takih, katerih primarna tarča so prostanoidni receptorji.

Te tri skupine so najbolj zastopane. Primarne tarče ostalih zdravilnih učinkovin pa so npr. kotransporterji za natrij in glukozo, acetilholinesteraza, citokrom P450 (121).

Zdravilna učinkovina, za katero je program VTL podal visoko afiniteto vezave na androgene receptorje (rdeč razred), je bimatoprost. Njegova primarna tarča so receptorji za prostanoide (122). Program VTL učinkovino bimatoprost razvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave (moder razred) na glukokortikoidne receptorje. Za omenjeno učinkovino nismo našli podatka o vezavi na androgene in glukokortikoidne receptorje niti v podatkovni bazi ChEMBL (122) niti v bazi PubChem (123).

Zdravilne učinkovine z visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje (rdeč razred), sodeč po rezultatih programa VTL, so dapagliflozin, fingolimod in kanagliflozin. Dapagliflozin in kanagliflozin imata enak mehanizem delovanja, in sicer sta inhibitorja kotransporterja za natrij in glukozo (124, 125). V podatkovnih bazah PubChem in ChEMBL nismo zasledili podatka o vezavi omenjenih ZU na nobenega od obeh receptorjev (126–127).

Med zdravilnimi učinkovinami, ki jih je program VTL razvrstil v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene receptorje in za njih ne obstajajo podatki o vezavi na preiskovan receptor v podatkovnih bazah ali literaturi, so štiri take, ki so agonisti ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta 1 ali beta 2. Te zdravilne učinkovine so betaksolol, dobutamin, metoprolol in vilanterol, ki imajo osrednji del molekule hidrofoben, na koncih molekule pa imajo vezane (rahlo) polarne skupine kot so etri, amini in hidroksilne skupine (128–131). Program VTL je razvrstil 6 zdravilnih učinkovin v razred s srednje visoko in visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, ki so prav tako agonisti ali antagonisti adrenergičnih receptorjev beta 1 ali beta 2. Te zdravilne učinkovine so propafenon, bioprolol, esmolol, indakaterol, propanolol in salmeterol. Njihove strukturne formule so podobne kot pri zgoraj opisanih 4 zdravilnih učinkovinah. Molekule vsebujejo osrednje jedro, ki je hidrofobne narave in na koncih molekule so vezane (rahlo) polarne skupine, kot so ketonske, etrske,aminske in hidroksilne skupine (132–137). Zaradi podobnih strukturnih lastnosti zdravilnih učinkovin, ki se vežejo na androgene in glukokortikoidne receptorje ter zdravilnih učinkovin, ki se vežejo na adrenergične receptorje beta 1 in beta 2, obstaja večja verjetnost, da se bodo te zdravilne učinkovine, katerih primarna tarča sicer niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji, vezale v preiskovane receptorje. Strukturne formule nekaterih zgoraj opisanih zdravilnih učinkovin se nahajajo v prilogi 5.

Zdravilne učinkovine, ki jih je program VTL razvrstil v razred s srednje visoko afiniteto vezave na glukokortikoidne receptorje, in za katere ne obstaja podatek o vezavi v podatkovnih bazah ali literaturi, so cinarizin, desloratadin, klemastin in levocetirizin. Primarna tarča zdravilnih učinkovin je histaminski receptor H1. Zdravilne učinkovine cinarizin, desloratadin in klemastin so sestavljene iz ogljikovodikovih obročev in verig, ki imajo hidrofobno naravo. Molekule imajo vezanih malo polarnih skupin (aminske in ketonske) (138–140). Zdravilna učinkovina levocetirizin pa vsebuje več polarnih skupin, kot so karboksilna skupina, etrska in aminska (141). Zaradi podobnih strukturnih lastnosti med steroidnimi molekulami in zdravilnimi učinkovinami, ki se vežejo na histaminski receptor H1, kot so hidrofobni del molekul z vezanimi polarnimi skupinami na koncih molekul, obstaja večja verjetnost, da se bodo te zdravilne učinkovine, katerih primarna tarča sicer niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji, vezale v preiskovane receptorje. Strukturne formule nekaterih zgoraj opisanih zdravilnih učinkovin se nahajajo v prilogi 5.

Naslednjih osem zdravilnih učinkovin: alprostadil, iloprost, latanoprost, mizoprostol, tafluprost, travoprost, treprostiniol, bimatoprost (opisan zgoraj) program VTL prav tako razvrsti v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje, čeprav primarna tarča teh zdravilnih učinkovin niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji. Njihova primarna tarča so receptorji za prostanoide. Prav tako imajo te zdravilne učinkovine osrednji, hidrofobni del molekule, ki je sestavljen iz ogljikovodikovih obročev in verig. Vmes in pa tudi na koncih hidrofobnega dela molekule pa so vezane polarne skupine: karboksilne in hidroksilne skupine (142–148). Možna razlaga vezave zdravilnih učinkovin na proučevana receptorja, katerih primarna tarča sicer niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji, je ta, da so omenjene zdravilne učinkovine strukturno podobne steroidnim molekulam, saj imajo hidrofobno jedro, na katerega so na koncih vezane polarne skupine. Strukturne formule nekaterih zgoraj opisanih zdravilnih učinkovin se nahajajo v prilogi 5.

Ostale zdravilne učinkovine, ki jih je program VTL razvrstil v razred s srednje visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje, imajo različne mehanizme delovanja in so zbrane v preglednici V.

Na podlagi pridobljenih rezultatov s programom VTL, lahko potrdimo 4. hipotezo, saj smo med zdravilnimi učinkovinami v zdravilih, ki so registrirana v RS, našli tudi take, ki jih program VTL razvrsti v razred s srednje visoko in visoko afiniteto na androgene in glukokortikoidne receptorje, pri čemer o njihovi vezavi na omenjena receptorja nismo našli podatkov.

Preglednica V: Seznam zdravilnih učinkovin, ki niso terapevtsko uporabne za delovanje na AR ali GR, za katere je program VTL napovedal srednje visoko (modro obarvan prostor) in visoko afiniteto vezave (rdeče obarvan prostor), in za katere nismo našli podatkov v podatkovnih bazah. AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, - pomeni, da podatka o vezavi ni, sivo obarvan prostor pomeni, da ni bilo narejenega testa za ta receptor.

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Bimatoprost	1.74 nM		0.616	PubChem - ChEMBL -
Dapagliflozin		0.743 nM	0.652	PubChem - ChEMBL -
Fingolimod		0.801 nM	0.648	PubChem - ChEMBL -
Kanagliflozin		0.935 nM	0.646	PubChem - ChEMBL -
Propafenon		1.93 nM	0.612	PubChem - ChEMBL -
Propafenon	0.771 nM		0.658	PubChem - ChEMBL -
Ambroksol		25.6 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
Ambroksol	39.2 nM		0.506	PubChem - ChEMBL -
Alprostadil		5.31 nM	0.566	PubChem - ChEMBL -
Atomoksetin		422 nM	0.407	PubChem - ChEMBL -
Betaksolol	151 nM		0.442	PubChem - ChEMBL -
Bimatoprost		79.2 nM	0.464	PubChem - ChEMBL -
Bisoprolol		102 nM	0.459	PubChem - ChEMBL -
Bisoprolol	36.8 nM		0.497	PubChem - ChEMBL -
Bromfenak		245 nM	0.426	PubChem - ChEMBL -
Cetirizin	80.8 nM		0.463	PubChem - ChEMBL -
Cinacalcet		386 nM	0.411	PubChem - ChEMBL -
Cinarizin		3.32 nM	0.585	PubChem - ChEMBL -
Dapagliflozin	87.9 nM		0.466	PubChem - ChEMBL -
Dapoksetin		170 nM	0.442	PubChem - ChEMBL -
Deksketoprofen	274 nM		0.420	PubChem - ChEMBL -
Desloratadin		261 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
Dobutamin	285 nM		0.410	PubChem - ChEMBL -
Dokozanol		42.6 nM	0.473	PubChem - ChEMBL -
Dokozanol	158 nM		0.445	PubChem - ChEMBL -
Donepezil		183 nM	0.443	PubChem - ChEMBL -
Ebastin		58.3 nM	0.487	PubChem - ChEMBL -
Empagliflozin		28.3 nM	0.510	PubChem - ChEMBL -
Empagliflozin	11.5 nM		0.541	PubChem - ChEMBL -
Esmolol		32.0 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Esmolol	67.9 nM		0.477	PubChem - ChEMBL -
Fingolimod	30.2 nM		0.498	PubChem - ChEMBL -
Fitomenadion		91.0 nM	0.472	PubChem - ChEMBL -
Fitomenadion	80.0 nM		0.477	PubChem - ChEMBL -
Flukonazol		360 nM	0.415	PubChem - ChEMBL -
Fluokortolon-21-pivalat		16.0 nM	0.539	PubChem - ChEMBL -
Heksaminolevulinat		268 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
Iloprost		40.1 nM	0.491	PubChem - ChEMBL -
Indakaterol		223 nM	0.422	PubChem - ChEMBL -
Indapamid		399 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
Izotretinoin		199 nM	0.430	PubChem - ChEMBL -
Kanagliflozin	14.8 nM		0.530	PubChem - ChEMBL -
Kapsaicin		464 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
Karvedilol	385 nM		0.410	PubChem - ChEMBL -
Ketoprofen		214 nM	0.433	PubChem - ChEMBL -
Klemastin		30.7 nM	0.506	PubChem - ChEMBL -
Klindamicin		37.9 nM	0.494	PubChem - ChEMBL -
Klindamicin	207 nM		0.429	PubChem - ChEMBL -
Klorambucil		74.7 nM	0.473	PubChem - ChEMBL -
Kloramfenikol		24.3 nM	0.526	PubChem - ChEMBL -
Kloramfenikol	64.5 nM		0.486	PubChem - ChEMBL -
Latanoprost		361 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
Levocetirizin		10.7 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
Linkomicin		193 nM	0.432	PubChem - ChEMBL -
Loksapin		47.8 nM	0.492	PubChem - ChEMBL -
Lorazepam		291 nM	0.421	PubChem - ChEMBL -
Lorazepam	50.9 nM		0.485	PubChem - ChEMBL -
Losartan		337 nM	0.419	PubChem - ChEMBL -
Melfalan		102 nM	0.461	PubChem - ChEMBL -
Metoprolol		424 nM	0.404	PubChem - ChEMBL -
Mizoprostol		65.2 nM	0.474	PubChem - ChEMBL -

Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze
Niftifin		379 nM	0.411	PubChem - ChEMBL -
Propranolol		254 nM	0.417	PubChem - ChEMBL -
Propranolol	126 nM		0.445	PubChem - ChEMBL -
Ramipril		393 nM	0.408	PubChem - ChEMBL -
Ranolazin		33.5 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -
Ranolazin	161 nM		0.449	PubChem - ChEMBL -
Retigabin		63.2 nM	0.480	PubChem - ChEMBL -
Retigabin	461 nM		0.406	PubChem - ChEMBL -
Rizatriptan		51.6 nM	0.494	PubChem - ChEMBL -
Salmeterol		21.1 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -
Stiripentol		104 nM	0.466	PubChem - ChEMBL -
Tafluprost		7.37 nM	0.570	PubChem - ChEMBL -
Tafluprost	43.7 nM		0.492	PubChem - ChEMBL -
Terbinafin		398 nM	0.410	PubChem - ChEMBL -
Tirofiban		18.0 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
Toremifen		117 nM	0.457	PubChem - ChEMBL -
Tramadol		388 nM	0.405	PubChem - ChEMBL -
Travoprost	38.4 nM		0.490	PubChem - ChEMBL -
Treprostinil		23.2 nM	0.510	PubChem - ChEMBL -
Tropikamid		226 nM	0.432	PubChem - ChEMBL -
Tropikamid	197 nM		0.439	PubChem - ChEMBL -
Valsartan		157 nM	0.439	PubChem - ChEMBL -
Valsartan	377 nM		0.408	PubChem - ChEMBL -
Vemurafenib		263 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
Venlafaksin		407 nM	0.402	PubChem - ChEMBL -
Vilanterol		171 nM	0.433	PubChem - ChEMBL -
Vorikonazol		96.0 nM	0.469	PubChem - ChEMBL -
Vorikonazol	345 nM		0.414	PubChem - ChEMBL -
Zuklopentiksol		193 nM	0.423	PubChem - ChEMBL -
Zuklopentiksolijev acetat		420 nM	0.407	PubChem - ChEMBL -

S pridobljenimi rezultati s programom VTL smo lahko potrdili 2. (z nekaj izjemami), 3. in 4. hipotezo. Pri interpretaciji rezultatov moramo biti pozorni na to, da ne delamo prehitrih zaključkov, saj če je preiskovana zdravilna učinkovina, katere primarna tarča niso androgeni ali glukokortikoidni receptorji, uvrščena v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje, še ne pomeni, da je hormonski motilec. Pregledati je potrebno dodatne zahteve, ki so opisane v poglavju 3.2.3. Poleg tega se moramo zavedati, da v programu nismo testirali metabolitov preiskovanih zdravilnih učinkovin, ki so lahko odgovorni za androgeni ali glukokortikoidni odziv (primer predzdravil). Prav tako se moramo zavedati, da s programom ne moremo testirati spojin, ki lahko na kakšen drug način ovirajo pravilno delovanje endokrinega sistema (npr. transport, metabolizem in sintezo androgenih ali glukokortikoidnih molekul). Za statistično ovrednotenje rezultatov bi morali vsako zdravilno učinkovino testirati večkrat. Rezultati programa VTL tako lahko predstavljajo »screening« spojin na določen učinek, potrditi pa jih moramo z raziskavo *in vitro*.

5 SKLEP

Namen izdelave magistrske naloge je bil raziskati, ali med zdravilnimi učinkovinami v zdravilih, ki so registrirana v RS, obstajajo take, ki imajo afiniteto vezave na androgene in glukokortikoidne receptorje. Afiniteto vezave na omenjena receptorja smo preverjali s programom Virtual ToxLab™.

Na podlagi pridobljenih podatkov iz literature in podatkovnih baz ter rezultatov programa VTL smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Vse ZU, registrirane v RS niso primerne za testiranje v programu VTL.
- S programom VTL smo testirali 487 zdravilnih učinkovin od 1395 zdravilnih učinkovin, pridobljenih iz centralne baze zdravil.
- 366 zdravilnih učinkovin je takšnih, ki jih program VTL uvrsti v razred z nizko afiniteto vezave na AR in GR ter jih terapevtsko ne uporabljamo za moduliranje AR in GR.
- S programom VTL smo potrdili delovanje ZU, ki so terapevtsko uporabne kot modulatorji androgenih in glukokortikoidnih receptorjev:
4 zdravilne učinkovine za moduliranje androgenih receptorjev in 12 zdravilnih učinkovin za moduliranje glukokortikoidnih receptorjev.
V primeru androgenih receptorjev je program VTL pravilno napovedal afiniteto vezave za 2 zdravilni učinkovini od 4.
V primeru glukokortikoidnih receptorjev je program VTL pravilno napovedal afiniteto vezave za 9 zdravilnih učinkovin od 12.
- S programom VTL smo identificirali 35 ZU, ki imajo srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na AR ali/in GR in niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih ali/in glukokortikoidnih receptorjev ter hkrati njihovo vezavo na omenjena receptorja lahko potrdimo s podatki iz podatkovnih baz ali literature.
- S programom VTL smo identificirali 70 ZU, ki imajo srednje visoko ali visoko afiniteto na AR in GR in niso terapevtsko uporabne za moduliranje androgenih ali glukokortikoidnih receptorjev ter hkrati njihove vezave na omenjena receptorja ne moremo potrditi s podatki iz literature. Teh 70 zdravilnih učinkovin bi bilo smiselno še dodatno preizkusiti z *in vitro* testi, da bi pokazali, da so res sposobne delovati na testirane receptorje.

6 LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology, 11 izdaja, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006: 905–959.
2. Nussey SS, Whitehead SA: Endocrinology: An Integrated Approach, CRC Press, UK. 2013: 376.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter M, Flower RJ, in Henderson G: Rang and Dale's Pharmacology, 7 izdaja, Elsevier, Philadelphia, 2012: 23–48.
4. Bolezni povezane z motnjami v endokrinem sistemu:
<http://www.endocrineweb.com/conditions> (Dostop 1. 11. 2016)
5. Delgado E, Boisen MM, Laskey R, Chen R, Song C, Sallit J, Yochum ZA, Andersen CL, Sikora MJ, Wagner J, Safe S, Elishaev E, Lee A, Edwards RP, Haluska P, Tseng G, Schurdak M, Oesterreich S: High expression of orphan nuclear receptor NR4A1 in a subset of ovarian tumors with worse outcome. *Gynecol. Oncol.* 2016; 141(2): 348–356.
6. Germain P, Staels B, Dacquet C, Spedding M, Laudet V: Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev.* 2006; 58(4): 685–704.
7. Huang P, Chandra V, Rastinejad F: Structural overview of the nuclear receptor superfamily: insights into physiology and therapeutics. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 247–272.
8. Africander D, Verhoog N, Hapgood JP: Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011; 76(7): 636–652.
9. McEwan IJ, Kumar R: Nuclear receptors: From structure to the clinic, Springer, New York, 2015: 1–229.
10. von Langen J, Fritzemeier KH, Diekmann S, Hillisch A: Molecular basis of the interaction specificity between the human glucocorticoid receptor and its endogenous steroid ligand cortisol. *ChemBioChem.* 2005; 6(6): 1110–1118.
11. Bledsoe RK, Montana VG, Stanley TB, Delves CJ, Apolito CJ, McKee DD, Consler TG, Parks DJ, Stewart EL, Willson TM, Lambert MH, Moore JT, Pearce KH, Xu HE: Crystal structure of the glucocorticoid receptor ligand binding domain reveals a novel mode of receptor dimerization and coactivator recognition. *Cell.* 2002; 110(1): 93–105.

12. Bledsoe RK, Stewart EL, Pearce KH: Structure and Function of the Glucocorticoid Receptor Ligand Binding Domain. *Vitam. Horm.* 2004; 68: 49–91.
13. Lemke TL, Williams DA: Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. izdaja, Wolters Kluwer, USA, str. 716, 2007.
14. Ray DW, Suen CS, Brass A, Soden J, White A: Structure/function of the human glucocorticoid receptor: tyrosine 735 is important for transactivation. *Mol. Endocrinol.* 1999;13(11): 1855–1863.
15. CBZ : [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (Dostop 18. 2. 2017)
16. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgereit F: Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2007; 275(1-2): 71–78.
17. Gao W, Bohl CE, Dalton JT: Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem. Rev.* 2005; 105(9): 3352–3370.
18. Pereira de Jésus-Tran K, Côté PL, Cantin L, Blanchet J, Labrie F, Breton R: Comparison of crystal structures of human androgen receptor ligand-binding domain complexed with various agonists reveals molecular determinants responsible for binding affinity. *Protein Sci.* 2006; 15(5): 987–999.
19. Mohler ML, Bohl CE, Jones A, Coss CC, Narayanan R, He Y, Hwang DJ, Dalton JT, Miller DD: Nonsteroidal Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs): Dissociating the anabolic and androgenic activities of the androgen receptor for therapeutic benefit. *J. Med. Chem.* 2009; 52(12): 3597–3617.
20. Drugs: <https://www.drugs.com/> (Dostop 5. 11. 2016)
21. Bennett NC, Gardiner RA, Hooper JD, Johnson DW, Gobe GC: Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42(6): 813–827.
22. Paternia I, Granchia C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F: Estrogen Receptors Alpha (ER α) and Beta (ER β): Subtype Selective Ligands and Clinical Potential. *J. Steroids.* 2014; 0: 13–29.
23. Kumar R, Zakharov MN, Khan SH, Miki R, Jang H, Toraldo G, Singh R, Bhasin S, Jasuja R: The Dynamic Structure of the Estrogen Receptor. *J. Amino Acids.* 2011; 1–7.
24. Kleine B, Rossmanith WG: Hormones and the Endocrine System: Textbook of

- Endocrinology, Springer, New York, 2016: 1–236.
25. Greenstein B, Wood D: The endocrine system at a Glance, 3 izdaja, Wiley-Blackwell, UK, 2011: 1–137.
 26. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, Zoeller RT, Gore AC: Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr. Rev.* 2009; 30(4): 293–342.
 27. Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity, Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services, 2015.
 28. Albini A, Rosano C, Angelini G, Amaro A, Esposito AI, Maramotti S, Noonan DM, Pfeffer U: Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. *Curr. Med. Chem.* 2014; 21(9): 1129–1145.
 29. Kim SD, Cho J, Kim IS, Vanderford BJ, Snyder SA: Occurrence and removal of pharmaceuticals and endocrine disruptors in South Korean surface, drinking, and waste waters. *Water Res.* 2007; 41(5): 1013–1021.
 30. REACH: <https://echa.europa.eu/regulations/reach/understanding-reach> (Dostop 10. 11. 2016)
 31. Vuorinen A, Odermatt A, Schuster D: *In silico* methods in the discovery of endocrine disrupting chemicals. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013; 137: 18–26.
 32. Ekins S, Mestres J, Testa B: *In silico* pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152(1): 9–20.
 33. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J: Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2004; 3(11): 935–949.
 34. Endocrine disruptome: <http://endocrinedisruptome.ki.si/> (Dostop 12. 11. 2016)
 35. Virtual ToxLabTM:
<http://www.biograf.ch/index.php?id=projects&subid=virtualtoxlab>
(Dostop 12. 11. 2016)
 36. Mcule: <https://mcule.com/apps/1-click-docking/> (Dostop: 13. 3. 2017)
 37. Glide: <https://www.schrodinger.com/Glide> (Dostop: 13. 3. 2017)
 38. Plewczynski D, Łażniewski M, von Grotthuss M, Rychlewski L, Ginalski K: VoteDock: consensus docking method for prediction of protein-ligand interactions. *J. Comput. Chem.* 2011; 32(4): 568–581.

39. Simon-Hettich B, Rothfuss A, Steger-Hartmann T: Use of computer-assisted prediction of toxic effects of chemical substances. *Toxicology*. 2006; 224:156–162.
40. Raies AB, Bajic VB: *In silico* toxicology: Computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2016; 6(2): 147–172.
41. Kolšek K, Mavri J, Sollner Dolenc M, Gobec S, Turk S: Endocrine disruptome - An open source prediction tool for assessing endocrine disruption potential through nuclear receptor binding. *J. Chem. Inf. Model.* 2014; 54(4): 1254–1267.
42. PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Dostop 15. 2. 2017)
43. PubChem about: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/about.html> (Dostop:10. 11. 2017)
44. Chemspider: <http://www.chemspider.com/> (Dostop 14. 11. 2016)
45. DrugBank: <http://www.drugbank.ca/> (Dostop: 28. 1. 2017)
46. ChemOffice (Perkin Elmer):
https://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemOffice/ChemOfficeProfessional/ (Dostop 14. 11. 2016)
47. Vedani A, Dobler M, Smieško M: VirtualToxLab - A platform for estimating the toxic potential of drugs, chemicals and natural products. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 261(2): 142–153.
48. ChEMBL: <http://chembl.blogspot.si/> (Dostop 5. 2. 2017)
49. PubChem, testosteron:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6013#section=Top> (Dostop 1. 2. 2017)
50. ChEMBL, testosteron:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL386630>
(Dostop 1. 2. 2017)
51. ChEMBL, tibolon:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tibolone#section=Top>
(Dostop 1. 2. 2017)
52. ChEMBL, enzalutamid: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/results>
(Dostop 2. 2. 2017)
53. ChEMBL, bikalutamide:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL409> (Dostop 2. 2. 2017)
54. Hu Z, Wahl J, Hamburger M, Vedani A: Molecular mechanisms of endocrine and

- metabolic disruption: An *in silico* study on antitrypanosomal natural products and some derivatives. *Toxicology Letters*. 2016; 252: 29–41.
55. ChEMBL, mifepriston:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1276308>
(Dostop 5. 2. 2017)
 56. ChEMBL, prednizon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL63> (Dostop 5. 2. 2017)
 57. ChEMBL, metilprednizolon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL650> (Dostop 5. 2. 2017)
 58. PubChem, dimetilprednizolonacetat:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Depo-medrol#section=Top>
(Dostop 5. 2. 2017)
 59. ChEMBL, triamcinolon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL1451>
(Dostop 5. 2. 2017)
 60. ChEMBL, hidrokortizonbutirat:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1683>
(Dostop 5. 2. 2017)
 61. ChEMBL, hidrokortizon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL389621>
(Dostop 5. 2. 2017)
 62. ChEMBL, betametazon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL632> (Dostop 5. 2. 2017)
 63. ChEMBL, mometazon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL1161>
(Dostop 5. 2. 2017)
 64. ChEMBL, deksametazon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL384467>
(Dostop 5. 2. 2017)
 65. ChEMBL, loteprednoletabonat:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1200865>
(Dostop 5. 2. 2017)
 66. Ruzicka T: Methylprednisolone aceponate in eczema and other inflammatory skin

- disorders – a clinical update. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(1): 85–92.
67. ChEMBL, linestrenol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL2107431>
(Dostop 8. 2. 2017)
 68. ChEMBL, dienogest:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1201864>
(Dostop 8. 2. 2017)
 69. ChEMBL, norgestrel:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL2107797>
(Dostop 8. 2. 2017)
 70. ChEMBL, noretisteron:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1162> (Dostop 8. 2. 2017)
 71. ChEMBL, norelgestromin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL120080>
(Dostop 8. 2. 2017)
 72. ChEMBL, levonogestrel:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1389> (Dostop 8. 2. 2017)
 73. ChEMBL, etonogestrel:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL1531>
(Dostop 8. 2. 2017)
 74. ChEMBL, dezogestrel:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL1533>
(Dostop 8. 2. 2017)
 75. Sitruk-Ware R: Pharmacological profile of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1–2): 151–157.
 76. Schindler A E: Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011; 3: 175–184.
 77. ChEMBL, etinilestradiol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL691>
(Dostop 10. 2. 2017)
 78. ChEMBL, estradiol:

- <https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/compound/inspect/CHEMBL135>
(Dostop 10. 2. 2017)
79. ChEMBL, estriol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL193482>
(Dostop 10. 2. 2017)
80. Henríquez-Hernández LA, Flores-Morales A, Santana-Farré R, Axelson M, Nilsson P, Norstedt G, Fernández-Pérez: Role of Pituitary Hormones on 17 α -Ethinylestradiol-Induced Cholestasis in Rat. JPET. 2007; 320(2): 695–705.
81. PubChem, estriol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/estriol#section=BioAssay-Results>
(Dostop 10. 2. 2017)
82. ChEMBL, estradiolvalerat:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1511>
(Dostop 10. 2. 2017)
83. PubChem, estradiolvalerat:
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/estradiol_valerate#section=BioAssay-Results (Dostop 10. 2. 2017)
84. ChEMBL, klomifen:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL2355051>
(Dostop 10. 2. 2017)
85. ChEMBL, tamoksifen:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL83>
(Dostop 10. 2. 2017)
86. ChEMBL, toremifen:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1655>
(Dostop 11. 2. 2017)
87. PubChem, tamoksifen:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tamoxifen#section=BioAssay-Results>
(Dostop 11.2.2017)
88. PubChem, klomifen:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2800#section=Biological-Test-Results>
(Dostop 11. 2. 2017)
89. ChEMBL, parikalcitol:

- <https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1200622>
(Dostop 11. 2. 2017)
90. ChEMBL, kalcipotriol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1234231>
(Dostop 11. 2. 2017)
91. ChEMBL, kalcitriol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL846> (Dostop 11. 2. 2017)
92. PubChem, kalcitriol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/calcitriol#section=BioAssay-Results>
(Dostop 11. 2. 2017)
93. PubChem, kalcipotriol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Calcipotriol#section=BioAssay-Results> (Dostop 11. 2. 2017)
94. PubChem, parikalciol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Paricalcitol#section=BioAssay-Results>
(Dostop 11. 2. 2017)
95. ChEMBL, ursodesoksiholna kislina:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1551>
(Dostop 11. 2. 2017)
96. PubChem, ursodesoksiholna kislina:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/554030#section=Top>
(Dostop 11. 2. 2017)
97. ChEMBL, nebivolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL434394>
(Dostop 12. 2. 2017)
98. PubChem, mikonazol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/miconazole#section=BioAssay-Results> (Dostop 12. 2. 2017)
99. PubChem, ketokonazol:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ketoconazole#section=BioAssay-Results> (Dostop 12. 2. 2017)
100. PubChem, flutrimazol:

- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/flutrimazole#section=Pharmacology-and-Biochemistry> (Dostop 12. 2. 2017)
101. ChEMBL, flutrimazol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL2107430>
(Dostop 12. 2. 2017)
 102. ChEMBL, ketokonazol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL295698>
(Dostop 12. 2. 2017)
 103. Novotna A, Korhonova M, Bartonkova, Soshilov A A, Denison M S, Bogdanova K, Kolar M, Bednar P, Dvorak Z: Enantiospecific Effects of Ketoconazole on Aryl Hydrocarbon Receptor. PLOS. 2014; 9(7): e10183.
 104. ChEMBL, mikonazol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL91> (Dostop 12. 2. 2017)
 105. Duret C, Daujat-Chavanieu M, Pichard-Garcia L, Balaguer P, Fabre JM, Vilarem MJ, Maurel P, Gerbal-Chaloin S: Ketoconazole and miconazole are antagonists of the human glucocorticoid receptor: consequences on the expression and function of the constitutive androstane receptor and the pregnane X receptor. Mol Pharmacol. 2014; 70(1): 329–339.
 106. PubChem, gvaifenezin:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/guaifenesin#section=Biological-Test-Results> (Dostop 14. 2. 2017)
 107. ChEMBL, gvaifenezin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL980>
(Dostop 14. 2. 2017)
 108. PubChem, ezetimib: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ezetimibe>
(Dostop 14. 2. 2017)
 109. PubChem, adapalen: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/adapalene>
(Dostop 14. 2. 2017)
 110. PubChem, bifonazol: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/bifonazole>
(Dostop 14. 2. 2017)
 111. PubChem, celekoksib: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/celecoxib>
(Dostop 14.2.2017)
 112. PubChem, deferasiroks: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Deferasirox>

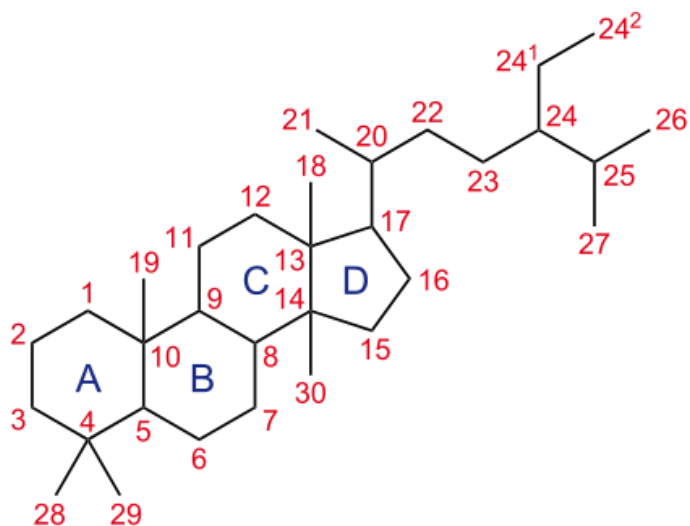
- (Dostop 14. 2. 2017)
113. PubChem, fenobirat: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/fenofibrate>
(Dostop 14. 2. 2017)
114. PubChem, haloperidol: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/haloperidol>
(Dostop 14. 2. 2017)
115. PubChem, klotrimazol: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clotrimazole>
(Dostop 14.2.2017)
116. PubChem, klozapin: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/clozapine>
(Dostop 14. 2. 2017)
117. PubChem, moklobemid: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/moclobemide>
(Dostop 14. 2. 2017)
118. PubChem, nonivamid: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/N-Vanillylnonanamide> (Dostop 14. 2. 2017)
119. PubChem, oksazepam: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oxazepam>
(Dostop 14. 2. 2017)
120. PubChem, tretinoin: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Retinoic_acid
(Dostop 14. 2. 2017)
121. ChEMBL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> (Dostop 15. 2. 2017)
122. ChEMBL, bimatoprost:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/compound/inspect/CHEMBL1200963>
(Dostop 15. 2. 2017)
123. PubChem, bimatoprost: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bimatoprost>
(Dostop 15. 2. 2017)
124. ChEMBL, dapagliflozin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL429910>
(Dostop 15. 2. 2017)
125. ChEMBL, kanagliflozin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/compound/inspect/CHEMBL2048484>
(Dostop 15. 2. 2017)
126. PubChem, kanagliflozin:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Canagliflozin> (Dostop 15. 2. 2017)
127. PubChem, dapagliflozin:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dapagliflozin> (Dostop 15. 2. 2017)

128. ChEMBL, vilanterol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1198857>
(Dostop: 3. 3. 2017)
129. ChEMBL, metoprolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL13>
(Dostop: 3. 3. 2017)
130. ChEMBL, dobutamin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL926>
(Dostop: 3. 3. 2017)
131. ChEMBL, betaksolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL423> (Dostop: 3. 3. 2017)
132. ChEMBL, salmeterol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1263> (Dostop: 3. 3. 2017)
133. ChEMBL, propranolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL27>
(Dostop: 3. 3. 2017)
134. ChEMBL, indakaterol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL1095777>
(Dostop: 3. 3. 2017)
135. ChEMBL, esmolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1201115>
(Dostop: 3. 3. 2017)
136. ChEMBL, bisoprolol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL645> (Dostop: 3. 3. 2017)
137. ChEMBL, propafenon:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/index.php/compound/inspect/CHEMBL631>
(Dostop: 3. 3. 2017)
138. ChEMBL, klemastin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1626> (Dostop: 3. 3. 2017)
139. ChEMBL, desloratadin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1172> (Dostop: 3. 3.

- 2017)
140. ChEMBL, cinarizin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL43064>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 141. ChEMBL, levocetirizin:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1201191>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 142. ChEMBL, aprostadil:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL495>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 143. ChEMBL, iloprost: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL494>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 144. ChEMBL, latanoprost:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1051>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 145. ChEMBL, mizoprostol:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL606> (Dostop: 3. 3. 2017)
 146. ChEMBL, tafluprost:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1963683>
(Dostop: 3. 3. 2017)
 147. ChEMBL, travoprost:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound/inspect/CHEMBL1200799>
(Dostop: 5. 3. 2017)
 148. ChEMBL, treprostinil:
<https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/index.php/compound/inspect/CHEMBL1237119>
(Dostop: 5. 3. 2017)
 149. <https://en.wikipedia.org/wiki/Steroid> (Dostop: 5. 3. 2017)
 150. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1t7t> (Dostop: 5. 3. 2017)
 151. <http://www.rcsb.org/pdb/explore.do?structureId=1m2z> (Dostop: 5. 3. 2017)

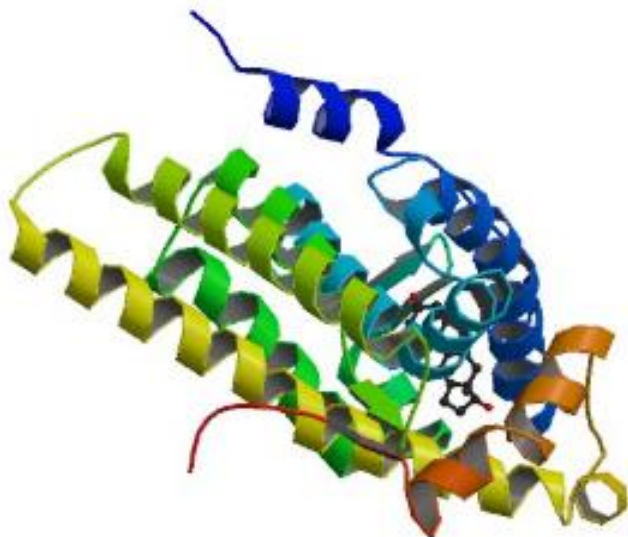
7 PRILOGE

Priloga 1: Splošna struktura steroidnih hormonov z oznakami (149).

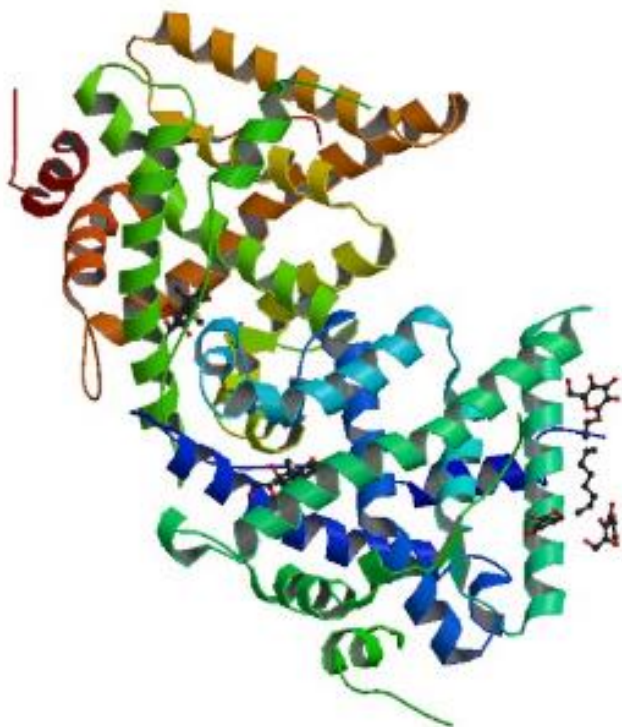


Priloga 2: Kristalni strukturi androgenega in glukokortikoidnega receptorja z vezanimi ligandi (150, 151).

Androgeni receptor z vezanim 5- α -dihidrotestosteronom:

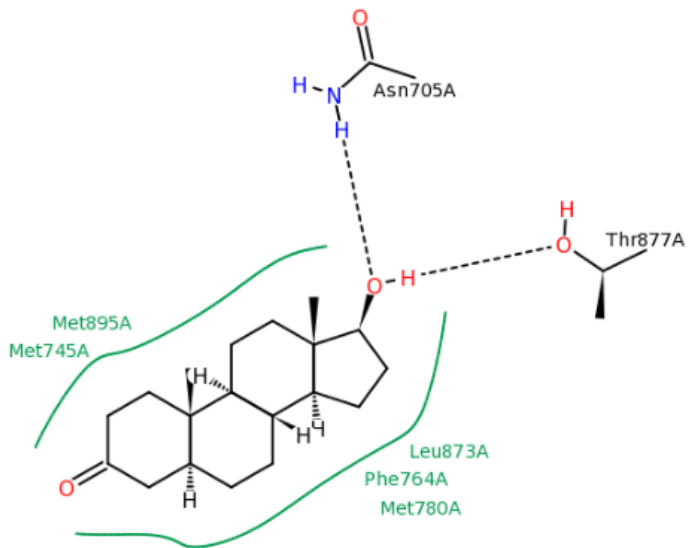


Glukokortikoidni receptor z vezanim deksametazonom in koaktivatorjem:

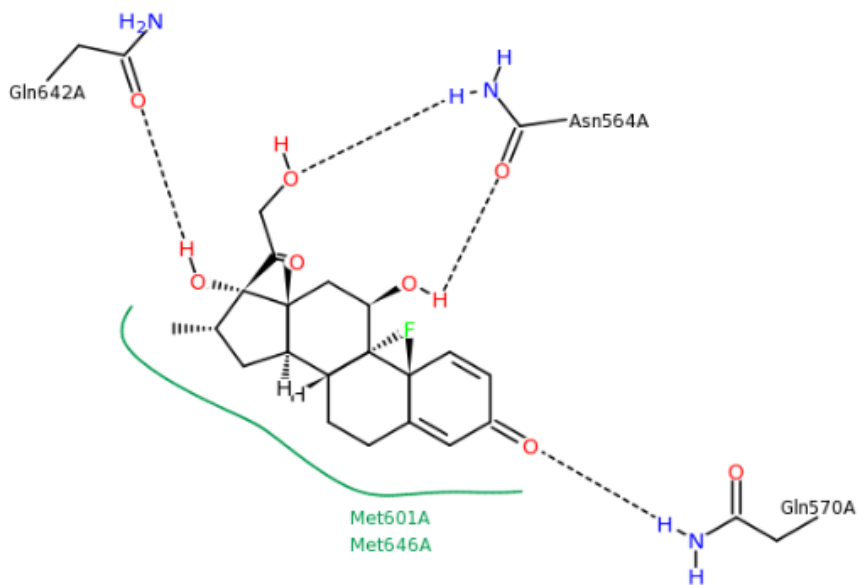


Priloga 3: Interakcije med ligandom in vezavnim mestom (150, 151).

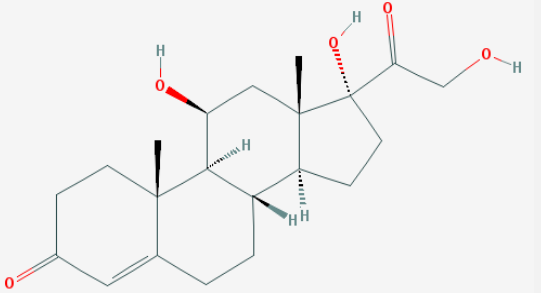
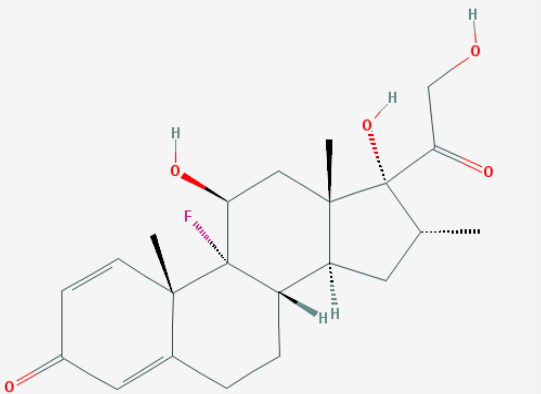
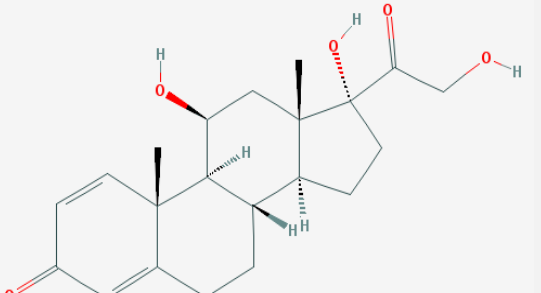
Interakcije med 5- α -dihidrotestosteronom in vezavnim mestom androgenih receptorjev:

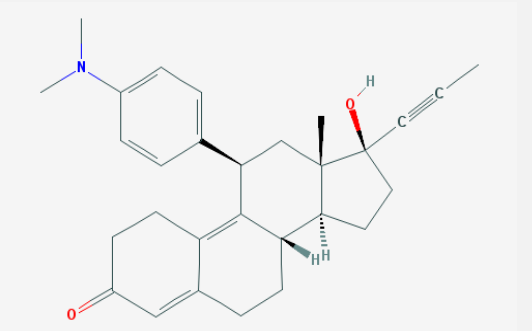
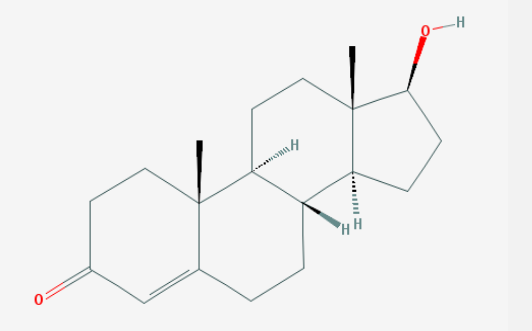
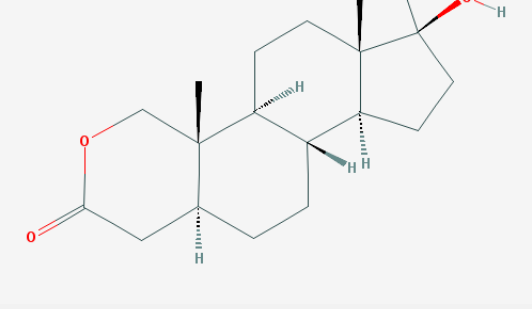
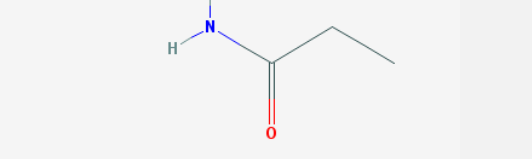


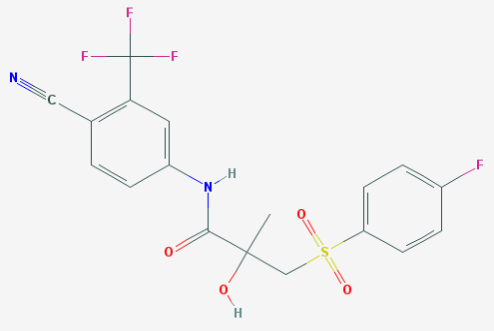
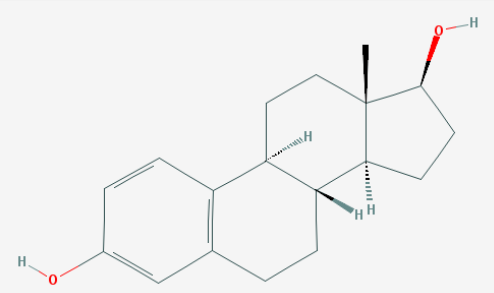
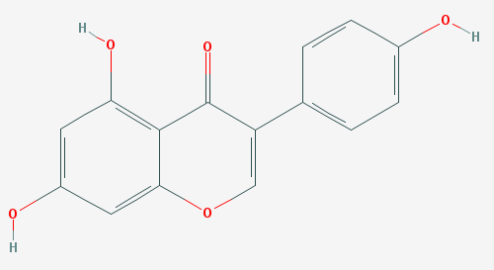
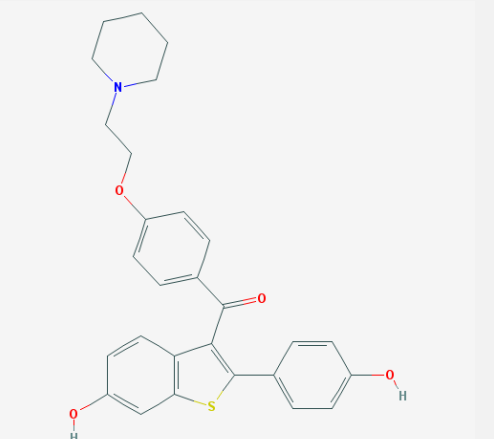
Interakcije med deksametazonom in vezavnim mestom glukokortikoidnih receptorjev:

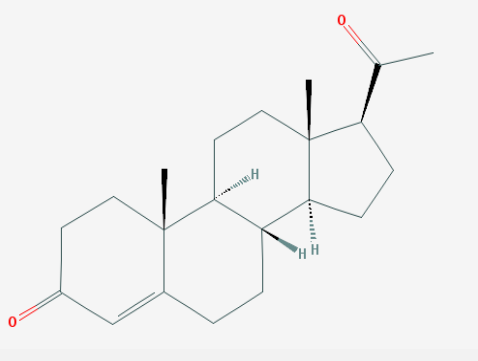
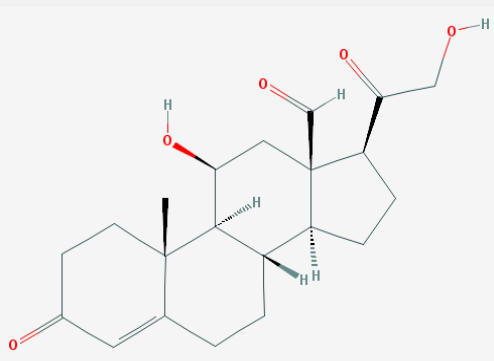


Priloga 4: Strukturne formule učinkovin, ki se vežejo na GR, AR, ER, MR in PR (42).

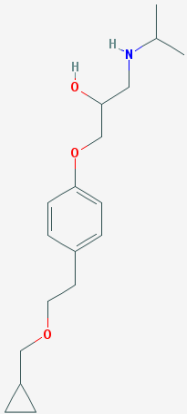
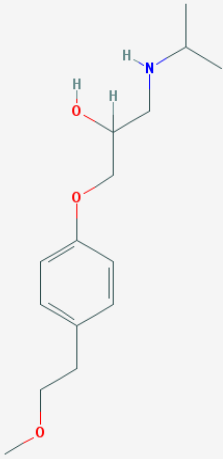
GR ligandi	
 <p>The chemical structure of cortisol is a steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, and a dihydroxyacetone side chain at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	Kortizol
 <p>The chemical structure of dexamethasone is a steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, a fluorine atom at C13, and a dihydroxyacetone side chain at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	Deksametazon
 <p>The chemical structure of prednisolone is a steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, a hydroxyl group at C11, and a dihydroxyacetone side chain at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>	Prednizolon

GR ligandi	
 <p>The image shows the chemical structure of Mifepriston, a selective progesterone receptor antagonist. It features a complex steroid-like core with a 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-ylmethyl group at the C14 position and a propynyl group at the C13 position. The oxygen atoms are highlighted in red.</p>	<p>Mifepriston</p>
AR ligandi	
 <p>The image shows the chemical structure of Testosterone, a natural androgenic steroid hormone. It consists of a four-ring steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond at C4, and a hydroxyl group at C17. The oxygen atoms are highlighted in red.</p>	<p>Testosteron</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Oxandrolone, a synthetic anabolic steroid. It has a steroid nucleus with a ketone at C3, a double bond at C4, a hydroxyl group at C17, and a methyl group at C13. The oxygen atoms are highlighted in red.</p>	<p>Oksandrolon</p>
 <p>The image shows the chemical structure of Propionamide, a simple amide. It consists of a propanoic acid derivative where the hydroxyl group is replaced by an amino group (-NH2). The nitrogen and oxygen atoms are highlighted in blue and red, respectively.</p>	<p>Propionamid</p>

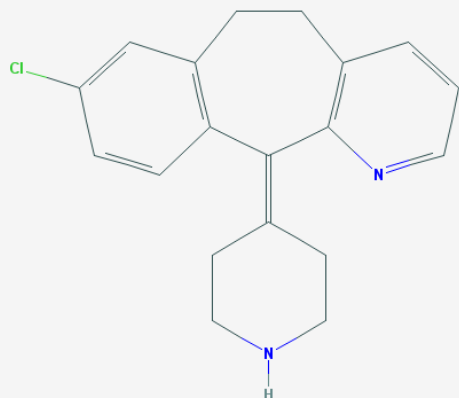
AR ligandi	
 <p>The chemical structure of Bicalutamid is shown. It features a central benzene ring with a cyano group (-C≡N) at the 1-position, a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 3-position, and a secondary amide group (-NH-) at the 4-position. The nitrogen of the amide is bonded to a quaternary carbon atom. This quaternary carbon is also bonded to a methyl group, a hydroxyl group (-OH), and a propyl chain. The propyl chain is terminated by a sulfonamide group (-SO₂-NH₂), which is further substituted with a para-fluorophenyl ring.</p>	<p>Bicalutamid</p>
ER ligandi	
 <p>The chemical structure of 17β-estradiol is shown. It consists of a steroid nucleus with a phenolic A ring (aromatized), a ketone group at C-3, and a hydroxyl group at C-17. The stereochemistry at C-13 and C-14 is indicated with dashed and wedged bonds, respectively.</p>	<p>17β- estradiol</p>
 <p>The chemical structure of Genistein is shown. It is a flavonoid consisting of a chromone core with a 7-hydroxy group and a 5-hydroxy group. A 4-hydroxyphenyl group is attached to the 2-position of the chromone ring.</p>	<p>Genistein</p>
 <p>The chemical structure of Raloksifen is shown. It features a central thiophene ring substituted with a 4-hydroxyphenyl group and a 2-pyridylmethyl group. The thiophene ring is also substituted with a 4-hydroxyphenyl group and a propyl chain. The propyl chain is terminated by a piperidine ring.</p>	<p>Raloksifen</p>

PR ligandi	
 <p>The image shows the chemical structure of Progesterone, a steroid hormone. It features a four-ring steroid nucleus with a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, and an acetyl group at C17. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at C13 and C14.</p>	Progesteron
MR ligandi	
 <p>The image shows the chemical structure of Aldosterone, a mineralocorticoid hormone. It has the same steroid nucleus as progesterone but with a hydroxyl group at C11, a ketone group at C3, a double bond between C4 and C5, and a side chain at C17 consisting of a ketone group, a hydroxyl group, and a terminal hydroxyl group. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at C13 and C14.</p>	Aldosteron

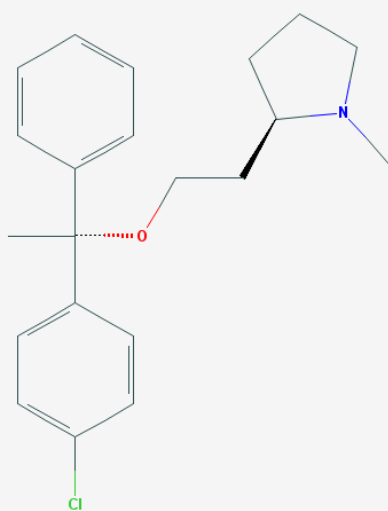
Priloga 5: Strukturne formule zdravilnih učinkovin, ki jih je program VTL uvrstil v razred s srednje visoko ali visoko afiniteto vezave na androgene ali glukokortikoidne receptorje, čeprav njihova primarna tarča nista preiskovana receptorja, in v podatkovnih bazah nismo našli podatka o vezavi (42).

Ligandi adrenergičnih receptorjev beta 1 ali beta 2	
 <p>The chemical structure of Betaxolol is shown. It features a central benzene ring with a propyl chain at the para position, which is connected via an ether linkage to a cyclopropylmethyl group. At the other para position of the benzene ring, there is a propyl chain ending in a secondary amine with an isopropyl group. A hydroxyl group is attached to the carbon atom adjacent to the amine group.</p>	Betaksolol
 <p>The chemical structure of Metoprolol is shown. It features a central benzene ring with a propyl chain at the para position, which is connected via an ether linkage to a methoxy group. At the other para position of the benzene ring, there is a propyl chain ending in a secondary amine with an isopropyl group. A hydroxyl group is attached to the carbon atom adjacent to the amine group.</p>	Metoprolol

Ligandi histaminskega receptorja H1

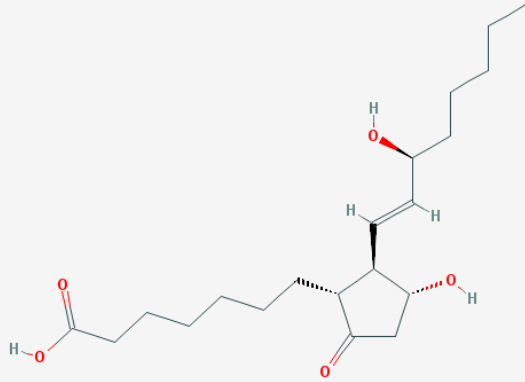


Desloratadin

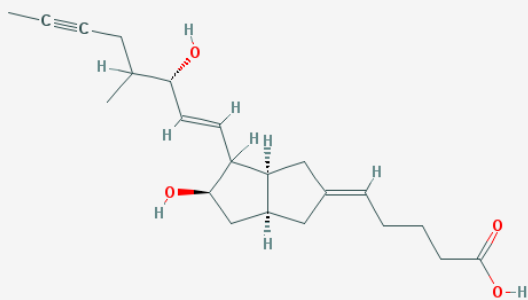


Klemastin

Ligandi receptorjev za prostanoide



Alprostadil



Ilprost

Priloga 6: Seznam vseh zdravilnih učinkovin v abecednem vrstnem redu, ki smo jih testirali v programu VTL. Zeleno polje – nizka afiniteta vezave, modro polje – srednje visoka afiniteta vezave, rdeče polje – visoka afiniteta vezave, sivo polje – ni bilo testirano. AR-afiniteta vezave na AR, GR-afiniteta vezave na GR, + pomeni, da smo našli podatek v literaturi ali podatkovni bazi, - pomeni, da podatka o vezavi ni.

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
1	Acetilsalicilna kislina		15.5 µM	0.252	
2	Acetilsalicilna kislina	ni vezave		0.053	
3	Aciklovir		ni vezave	0.041	
4	Aciklovir	ni vezave		0.036	
5	Adrenalin	22.0 µM		0.240	
6	Adrenalin		15.6 µM	0.253	
7	Agomelatin		9.24 µM	0.284	
8	Agomelatin	ni vezave		0.176	
9	Alogliptin		ni vezave	0.151	
10	Alogliptin	ni vezave		0.156	
11	Alopurinol		ni vezave	0.041	
12	Alopurinol	ni vezave		0.027	
13	Alprazolam		1.00 µM	0.374	
14	Alprazolam	23.2 µM		0.247	
15	Alprostadil		5.31 nM	0.566	PubChem - ChEMBL -
16	Ambroksol		25.6 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
17	Ambroksol	39.2 nM		0.506	PubChem - ChEMBL -
18	Amilmetakrezol		36.5 µM	0.223	
19	Amilmetakrezol	9.68 µM		0.278	
20	Amisulprid		ni vezave	0.076	
21	Amisulprid	ni vezave		0.096	
22	Amlodipin		67.4 µM	0.201	
23	Amlodipin	ni vezave		0.079	
24	Amoksicilin		ni vezave	0.042	
25	Amoksicilin	ni vezave		0.022	
26	Anagrelid		10.8 µM	0.278	
27	Anagrelid	ni vezave		0.078	
28	Anastrozol		29.0 µM	0.238	
29	Anastrozol	8.47 µM		0.288	
30	Anetol		ni vezave	0.154	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
31	Anetol	ni vezave		0.185	
32	Apiksaban		ni vezave	0.159	
33	Apiksaban	89.5 µM		0.191	
34	Apomorfin		13.9 µM	0.260	
35	Apomorfin	695 nM		0.377	
36	Apremilast		ni vezave	0.105	
37	Apremilast	ni vezave		0.067	
38	Aripiprazol		ni vezave	0.150	
39	Aripiprazol	ni vezave		0.104	
40	Asenapin		21.0 µM	0.247	
41	Asenapin	86.9 µM		0.191	
42	Atenolol		3.20 µM	0.320	
43	Atenolol	25.4 µM		0.237	
44	Atomoksetin		422 nM	0.407	PubChem - ChEMBL -
45	Atovakon		639 nM	0.393	
46	Atovakon	1.02 µM		0.365	
47	Azacididin		ni vezave	0.074	
48	Azacididin	ni vezave		0.074	
49	Azatioprin		ni vezave	0.155	
50	Azatioprin	ni vezave		0.161	
51	Azelastin		14.4 µM	0.261	
52	Azelastin	ni vezave		0.073	
53	Aztreonam		ni vezave	0.000	
54	Aztreonam	ni vezave		0.002	
55	Benserazid		43.0 µM	0.215	
56	Benserazid	21.4 µM		0.240	
57	Benzidamin		19.4 µM	0.251	
58	Benzidamin	47.5 µM		0.216	
59	Benzilbenzoat		2.13 µM	0.344	
60	Benzilbenzoat	1.57 µM		0.356	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
61	Benzoilperoksid		889 nM	0.379	
62	Benzoilperoksid	2.67 µM		0.335	
63	Benzokain		ni vezave	0.178	
64	Benzokain	ni vezave		0.134	
65	Betahistin		ni vezave	0.181	
66	Betahistin	ni vezave		0.132	
67	Betaksolol	151 nM		0.442	PubChem - ChEMBL -
68	Betametazon		1.17 nM	0.640	ChEMBL+
69	Betametazon	8.69 nM		0.558	ChEMBL+
70	Bikalutamid		12.0 µM	0.273	ChEMBL -
71	Bikalutamid	1.63 µM		0.354	ChEMBL+
72	Bilastin		ni vezave	0.082	
73	Bilastin	ni vezave		0.127	
74	Bimatoprost	1.74 nM		0.616	PubChem - ChEMBL -
75	Bimatoprost		79.2 nM	0.464	PubChem - ChEMBL -
76	Bisakodil		6.04 µM	0.298	
77	Bisakodil	61.3 µM		0.207	
78	Bisoprolol		102 nM	0.459	PubChem - ChEMBL -
79	Bisoprolol	36.8 nM		0.497	PubChem - ChEMBL -
80	Brimonidin		ni vezave	0.068	
81	Brimonidin	ni vezave		0.053	
82	Brinzolamid		ni vezave	0.021	
83	Brinzolamid	ni vezave		0.021	
84	Brivudin		ni vezave	0.075	
85	Brivudin	ni vezave		0.096	
86	Bromazepam		4.32 µM	0.314	
87	Bromazepam	1.88 µM		0.349	
88	Bromheksin		245 nM	0.426	PubChem - ChEMBL -
89	Bromheksin		16.2 µM	0.260	
90	Bromheksin	ni vezave		0.172	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
91	Bupropion		3.03 µM	0.326	
92	Bupropion	8.50 µM		0.286	
93	Busulfan		ni vezave	0.038	
94	Busulfan	ni vezave		0.057	
95	Butamirat		28.6 µM	0.235	
96	Butamirat	ni vezave		0.170	
97	Cefaklor		91.4 µM	0.190	
98	Cefaklor	10.4 µM		0.276	
99	Ceftibuten		ni vezave	0.026	
100	Ceftibuten	ni vezave		0.012	
101	Cetirizin	80.8 nM		0.463	PubChem - ChEMBL -
102	Cidofovir		ni vezave	0.020	
103	Cidofovir	ni vezave		0.000	
104	Ciklofosamid		ni vezave	0.154	
105	Ciklofosamid	ni vezave		0.072	
106	Ciklopiroks		66.6 µM	0.204	
107	Ciklopiroks	95.8 µM		0.188	
108	Cinakalcet		386 nM	0.411	PubChem - ChEMBL -
109	Cinarizin		3.32 nM	0.585	PubChem - ChEMBL -
110	Cineol		ni vezave	0.080	
111	Cineol	ni vezave		0.099	
112	Cinhokain		ni vezave	0.147	
113	Cinhokain	ni vezave		0.110	
114	Ciprofloksacin		559 nM	0.384	
115	Ciprofloksacin	ni vezave		0.113	
116	Citalopram		2.04 µM	0.343	
117	Citalopram	ni vezave		0.085	
118	Citarabin		ni vezave	0.051	
119	Citarabin	ni vezave		0.060	
120	Dapagliflozin		0.743 nM	0.652	PubChem - ChEMBL -

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
121	Dapagliflozin	87.9 nM		0.466	PubChem - ChEMBL -
122	Dapoksetin		170 nM	0.442	PubChem - ChEMBL -
123	Darifenacin		3.72 µM	0.310	
124	Darifenacin	4.72 µM		0.307	
125	Dasabuvir		ni vezave	0.064	
126	Dasabuvir	ni vezave		0.099	
127	Dasatinib		ni vezave	0.173	
128	Dasatinib	ni vezave		0.099	
129	Decitabin		ni vezave	0.016	
130	Decitabin	ni vezave		0.019	
131	Deferipron		ni vezave	0.127	
132	Deferipron	ni vezave		0.162	
133	Deksametazon		1.81 nM	0.622	ChEMBL+
134	Deksametazon	0.966 µM		0.370	ChEMBL+
135	Deksketoprofen	274 nM		0.420	PubChem - ChEMBL -
136	Dekslansoprazol		1.34 µM	0.360	
137	Dekslansoprazol	1.29 µM		0.364	
138	Deksmedetomidin		1.73 µM	0.347	
139	Deksmedetomidin	12.3 µM		0.269	
140	Dekspantenol		15.8 µM	0.258	
141	Dekspantenol	23.4 µM		0.241	
142	Deksrazoksan		ni vezave	0.086	
143	Deksrazoksan	ni vezave		0.049	
144	Desloratadin		261 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
145	Dezogestrel	85.0 nM		0.472	ChEMBL +, LIT +
146	Dezogestrel		975 nM	0.374	ChEMBL +, LIT +
147	Diazepam		51.3 µM	0.214	
148	Diazepam	6.58 µM		0.298	
149	Didanozin		ni vezave	0.171	
150	Didanozin	99.0 µM		0.185	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
151	Didrogesteron		5.17 µM	0.308	
152	Didrogesteron	797 nM		0.384	
153	Dienogest	133 nM		0.453	ChEMBL +, LIT +
154	Dienogest		661 nM	0.388	ChEMBL +, LIT +
155	Dimetilfumarat		ni vezave	0.108	
156	Dimetilfumarat	ni vezave		0.054	
157	Dobutamin	285 nM		0.410	PubChem - ChEMBL -
158	Dokozanol		42.6 nM	0.473	PubChem - ChEMBL -
159	Dokozanol	158 nM		0.445	PubChem - ChEMBL -
160	Doksazosin		67.0 µM	0.203	
161	Doksazosin	55.8 µM		0.209	
162	Doksiciklin		ni vezave	0.018	
163	Doksiciklin	ni vezave		0.032	
164	Doksilamin		31.7 µM	0.233	
165	Doksilamin	46.6 µM		0.216	
166	Dolutegravir		ni vezave	0.081	
167	Dolutegravir	ni vezave		0.077	
168	Domperidon		ni vezave	0.121	
169	Domperidon	ni vezave		0.073	
170	Donepezil		183 nM	0.443	PubChem - ChEMBL -
171	Dopamin		ni vezave	0.155	
172	Dopamin	65.9 µM		0.196	
173	Dorzolamid		ni vezave	0.116	
174	Dorzolamid	ni vezave		0.035	
175	Droperidol		19.2 µM	0.254	
176	Droperidol	84.9 µM		0.194	
177	Duloksetin		3.15 µM	0.328	
178	Duloksetin	4.63 µM		0.216	
179	Ebastin		58.3 nM	0.487	PubChem - ChEMBL -
180	Efavirenz		1.23 µM	0.363	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
181	Efavirenz	20.1 µM		0.250	
182	Efedrin		15.4 µM	0.258	
183	Efedrin	ni vezave		0.167	
184	Eksemestan		3.87 µM	0.319	
185	Eksemestan	1.91 µM		0.348	
186	Eletriptan		42.2 µM	0.215	
187	Eletriptan	64.8 µM		0.203	
188	Eliglustat		4.38 µM	0.309	
189	Eliglustat	31.5 µM		0.228	
190	Eltrombopag		ni vezave	0.091	
191	Eltrombopag	ni vezave		0.092	
192	Emedastin		4.06 µM	0.315	
193	Emedastin	ni vezave		0.175	
194	Empagliflozin		28.3 nM	0.510	PubChem - ChEMBL -
195	Empagliflozin	11.5 nM		0.541	PubChem - ChEMBL -
196	Emtricitabin		ni vezave	0.120	
197	Emtricitabin	ni vezave		0.122	
198	Enalapril		5.39 µM	0.304	
199	Enalapril	33.5 µM		0.232	
200	Enalaprilat		83.6 µM	0.192	
201	Enalaprilat	ni vezave		0.112	
202	Entakapon		ni vezave	0.171	
203	Entakapon	ni vezave		0.175	
204	Entekavir		ni vezave	0.051	
205	Entekavir	ni vezave		0.061	
206	Enzalutamid		86.3 µM	0.192	ChEMBL -
207	Enzalutamid	40.0 µM		0.224	ChEMBL+
208	Epoprostenol		2.09 µM	0.331	
209	Epoprostenol	6.16 µM		0.276	
210	Eprazinon		1.61 µM	0.351	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
211	Eprazinon	14.1 µM		0.267	
212	Erlotinib		99.4 µM	0.187	
213	Erlotinib	ni vezave		0.166	
214	Escitalopram		53.0 µM	0.212	
215	Escitalopram	ni vezave		0.166	
216	Esketamin		4.12 µM	0.314	
217	Esketamin	44.9 µM		0.218	
218	Esmolol		32.0 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -
219	Esmolol	67.9 nM		0.477	PubChem - ChEMBL -
220	Esomeprazol		15.1 µM	0.263	
221	Esomeprazol	21.6 µM		0.248	
222	Estradiol		103 nM	0.462	ChEMBL +
223	Estradiol	9.08 nM		0.553	ChEMBL +
224	Estradiolvalerat		39.5 nM	0.490	PubChem +
225	Estradiolvalerat	13.5 µM		0.266	PubChem + ChEMBL+
226	Estriol		4.97 nM	0.577	PubChem + ChEMBL+
227	Estriol	31.2 nM		0.506	PubChem + ChEMBL+
228	Etinilestradiol		42.5 nM	0.499	ChEMBL +
229	Etinilestradiol	3.93 nM		0.591	ChEMBL +
230	Etodolak		ni vezave	0.143	
231	Etodolak	ni vezave		0.171	
232	Etonogestrel		70.9 nM	0.472	ChEMBL +
233	Etonogestrel	25.2 nM		0.522	ChEMBL +, LIT +
234	Etorikoksib		8.47 µM	0.288	
235	Etorikoksib	29.7 µM		0.237	
236	Etravirin		ni vezave	0.088	
237	Etravirin	ni vezave		0.045	
238	Fampridin		ni vezave	0.060	
239	Fampridin	ni vezave		0.048	
240	Febuksostat		ni vezave	0.175	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
241	Febuksostat	ni vezave		0.096	
242	Feksofenadin		3.05 µM	0.316	
243	Feksofenadin	10.7 µM		0.266	
244	Fenhon		ni vezave	0.104	
245	Fenhon	ni vezave		0.129	
246	Fenilefrin		3.87 µM	0.307	
247	Fenilefrin	23.5 µM		0.235	
248	Fenoksimetilpenicilin		ni vezave	0.164	
249	Fenoksimetilpenicilin	40.9 µM		0.223	
250	Fentanil		668 nM	0.389	
251	Fentanil	5.02 µM		0.302	
252	Fingolimod		0.801 nM	0.648	PubChem - ChEMBL -
253	Fingolimod	30.2 nM		0.498	PubChem - ChEMBL -
254	Fitomenadion		91.0 nM	0.472	PubChem - ChEMBL -
255	Fitomenadion	80.0 nM		0.477	PubChem - ChEMBL -
256	Fludarabin		ni vezave	0.165	
257	Fludarabin	ni vezave		0.098	
258	Flukonazol		360 nM	0.415	PubChem - ChEMBL -
259	Flumazenil		30.6 µM	0.235	
260	Flumazenil	48.8 µM		0.216	
261	Fluokortolon-21-pivalat		16.0 nM	0.539	PubChem - ChEMBL -
262	Fluoksetin		777 nM	0.381	
263	Fluoksetin	9.11 µM		0.285	
264	Fluorodeoksiglukoza		3.43 µM	0.314	
265	Fluorodeoksiglukoza	2.85 µM		0.321	
266	Fluorouracil		ni vezave	0.077	
267	Fluorouracil	ni vezave		0.015	
268	Flurazepam		22.3 µM	0.246	
269	Flurazepam	11.5 µM		0.271	
270	Flurbiprofen		2.59 µM	0.333	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
271	Flurbiprofen	13.2 µM		0.265	
272	Flutrimazol		249 nM	0.431	ChEMBL+ PubChem-
273	Flutrimazol	3.92 µM		0.319	PubChem-
274	Fluvastatin		484 nM	0.385	
275	Fluvastatin	23.3 µM		0.238	
276	Frovatriptan		88.7 µM	0.190	
277	Frovatriptan	ni vezave		0.096	
278	Furosemid		ni vezave	0.095	
279	Furosemid	72.6 µM		0.191	
280	Gabapentin		ni vezave	0.116	
281	Gabapentin	ni vezave		0.129	
282	Gemcitabin		ni vezave	0.039	
283	Gemcitabin	ni vezave		0.033	
284	Gemfibrozil		2.46 µM	0.336	
285	Gemfibrozil	16.6 µM		0.257	
286	Gimeracil		ni vezave	0.091	
287	Gimeracil	ni vezave		0.030	
288	Glibenklamid		ni vezave	0.103	
289	Glibenklamid	ni vezave		0.059	
290	Gliceriltrinitrat		ni vezave	0.054	
291	Gliceriltrinitrat	ni vezave		0.011	
292	Gliklazid		ni vezave	0.074	
293	Gliklazid	ni vezave		0.079	
294	Glimepirid		ni vezave	0.048	
295	Glimepirid	ni vezave		0.167	
296	Glipizid		ni vezave	0.086	
297	Glipizid	ni vezave		0.043	
298	Glukozamin		ni vezave	0.088	
299	Glukozamin	ni vezave		0.085	
300	Glutation		ni vezave	0.153	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
301	Glutation	ni vezave		0.032	
302	Gvaifenezin	325 nM		0.414	ChEMBL+
303	Gvaifenezin		4.85 µM	0.308	ChEMBL-PubChem-
304	Heksaminolevulinat		268 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
305	Hidroklorotiazid		ni vezave	0.017	
306	Hidroklorotiazid	ni vezave		0.027	
307	Hidrokortizon		2.65 nM	0.605	ChEMBL+
308	Hidrokortizon	104 nM		0.457	ChEMBL+
309	Hidrokortizonbutirat	9.82 µM		0.278	ChEMBL+
310	Hidrokortizonbutirat		9.72 nM	0.558	ChEMBL+
311	Ibrutinib		12.9 µM	0.263	
312	Ibrutinib	5.04 µM		0.309	
313	Ibuprofen		1.99 µM	0.346	
314	Ibuprofen	21.6 µM		0.246	
315	Idelalizib		4.88 µM	0.308	
316	Idelalizib	69.3 µM		0.197	
317	Ifosfamid		ni vezave	0.095	
318	Ifosfamid	ni vezave		0.065	
319	Iloprost		40.1 nM	0.491	PubChem - ChEMBL -
320	Imatinib		ni vezave	0.079	
321	Imatinib	ni vezave		0.027	
322	Imikimod		30.1 µM	0.236	
323	Imikimod	ni vezave		0.070	
324	Imipenem		44.7 µM	0.214	
325	Imipenem	ni vezave		0.092	
326	Indakaterol		223 nM	0.422	PubChem - ChEMBL -
327	Indapamid		399 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
328	Indometacin		27.8 µM	0.235	
329	Indometacin	1.92 µM		0.346	
330	Irbesartan		584 nM	0.385	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
331	Irbesartan	493 nM		0.397	
332	Ivabradin		ni vezave	0.120	
333	Ivabradin	ni vezave		0.075	
334	Ivakaftor		ni vezave	0.104	
335	Ivakaftor	ni vezave		0.059	
336	Izofluran		ni vezave	0.073	
337	Izofluran	ni vezave		0.092	
338	Izoniazid		ni vezave	0.091	
339	Izoniazid	ni vezave		0.102	
340	Izotretinoin		199 nM	0.430	PubChem - ChEMBL -
341	Kalcipotriol		112 nM	0.432	ChEMBL- PubChem-
342	Kalcipotriol	1.58 nM		0.594	ChEMBL+ PubChem+
343	Kalcitriol		109 nM	0.454	ChEMBL- PubChem-
344	Kalcitriol	17.9 nM		0.524	ChEMBL+ PubChem+
345	Kamfen		ni vezave	0.062	
346	Kamfen	ni vezave		0.048	
347	Kanagliflozin		0.935 nM	0.646	PubChem - ChEMBL -
348	Kanagliflozin	14.8 nM		0.530	PubChem - ChEMBL -
349	Kapecitabin		17.4 µM	0.247	
350	Kapecitabin	ni vezave		0.145	
351	Kapsaicin		464 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
352	Kaptopril		70.1 µM	0.196	
353	Kaptopril	ni vezave		0.163	
354	Karbamazepin		9.16 µM	0.284	
355	Karbamazepin	30.1 µM		0.236	
356	Karbidopa		ni vezave	0.161	
357	Karbidopa	4.90 µM		0.299	
358	Kargluminska kislina		ni vezave	0.033	
359	Kargluminska kislina	ni vezave		0.000	
360	Karvedilol	385 nM		0.410	PubChem - ChEMBL -

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
361	Ketokonazol	22.6 µM		0.248	PubChem+
362	Ketokonazol		282 nM	0.426	LIT+
363	Ketoprofen		214 nM	0.433	PubChem - ChEMBL -
364	Ketotifen		9.41 µM	0.280	
365	Ketotifen	23.1 µM		0.245	
366	Kinapril		46.0 µM	0.218	
367	Kinapril	23.9 µM		0.243	
368	Kladribin		ni vezave	0.069	
369	Kladribin	ni vezave		0.072	
370	Klavulanska kislina		ni vezave	0.120	
371	Klavulanska kislina	ni vezave		0.052	
372	Klemastin		30.7 nM	0.506	PubChem - ChEMBL -
373	Klindamicin		37.9 nM	0.494	PubChem - ChEMBL -
374	Klindamicin	207 nM		0.429	PubChem - ChEMBL -
375	Klofarabin		86.7 µM	0.188	
376	Klofarabin	ni vezave		0.152	
377	Klometiazol		84.9 µM	0.194	
378	Klometiazol	ni vezave		0.179	
379	Klomifen	489 nM		0.403	PubChem +
380	Klomifen		21.5 µM	0.248	PubChem +
381	Klonazepam		1.03 µM	0.370	
382	Klonazepam	2.25 µM		0.337	
383	Klopamid		1.50 µM	0.357	
384	Klopamid	2.02 µM		0.343	
385	Klopidogrel		39.0 µM	0.225	
386	Klopidogrel	ni vezave		0.074	
387	Klorambucil		74.7 nM	0.473	PubChem - ChEMBL -
388	Kloramfenikol		24.3 nM	0.526	PubChem - ChEMBL -
389	Kloramfenikol	64.5 nM		0.486	PubChem - ChEMBL -
390	Klormadinonacetat		1.34 µM	0.363	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
391	Klormadinonacetat	5.27 µM		0.306	
392	Krizotinib		1.52 µM	0.357	
393	Krizotinib	ni vezave		0.168	
394	Krotamiton		40.8 µM	0.224	
395	Krotamiton	13.0 µM		0.270	
396	Ksilometazolin		1.11 µM	0.370	
397	Ksilometazolin	57.8 µM		0.206	
398	Kvetiapin		2.36 µM	0.339	
399	Kvetiapin	490 nM		0.398	
400	Lacidipin		ni vezave	0.081	
401	Lacidipin	ni vezave		0.043	
402	Lakozamid		86.1 µM	0.193	
403	Lakozamid	ni vezave		0.130	
404	Laktobionska kislina		7.82 µM	0.279	
405	Laktobionska kislina	33.0 µM		0.222	
406	Laktuloza		2.00 µM	0.336	
407	Laktuloza	1.49 µM		0.346	
408	Lamivudin		ni vezave	0.052	
409	Lamivudin	ni vezave		0.057	
410	Lamotrigin		ni vezave	0.158	
411	Lamotrigin	ni vezave		0.122	
412	Lansoprazol		1.30 µM	0.364	
413	Lansoprazol	21.4 µM		0.250	
414	Lapatinib		ni vezave	0.080	
415	Lapatinib	ni vezave		0.070	
416	Laropiprant		7.66 µM	0.286	
417	Laropiprant	ni vezave		0.123	
418	Latanoprost		361 nM	0.406	PubChem - ChEMBL -
419	Leflunomid		29.0 µM	0.237	
420	Leflunomid	38.3 µM		0.226	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
421	Lenalidomid		40.1 µM	0.224	
422	Lenalidomid	ni vezave		0.093	
423	Letrozol		3.32 µM	0.326	
424	Letrozol	58.5 µM		0.209	
425	Levetiracetam		36.9 µM	0.228	
426	Levetiracetam	ni vezave		0.184	
427	Levobupivakain		55.6 µM	0.211	
428	Levobupivakain	ni vezave		0.119	
429	Levocetirizin		10.7 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
430	Levodopa		ni vezave	0.158	
431	Levodopa	ni vezave		0.102	
432	Levofloksacin		ni vezave	0.131	
433	Levofloksacin	ni vezave		0.048	
434	Levomentol		23.2 µM	0.242	
435	Levomentol	19.0 µM		0.251	
436	Levomepromazin		17.4 µM	0.255	
437	Levomepromazin	65.9 µM		0.202	
438	Levonorgestrel		24.8 nM	0.523	ChEMBL +, LIT +
439	Levonorgestrel	11.3 nM		0.557	ChEMBL +, LIT +
440	Lidokain		6.64 µM	0.294	
441	Lidokain	ni vezave		0.107	
442	Linagliptin		ni vezave	0.072	
443	Linagliptin	ni vezave		0.063	
444	Linestrenol		184 nM	0.443	ChEMBL +
445	Linestrenol	40.2 nM		0.504	ChEMBL +
446	Linezolid		3.16 µM	0.328	
447	Linezolid	ni vezave		0.138	
448	Linkomicin		193 nM	0.432	PubChem - ChEMBL -
449	Lodoksamid		ni vezave	0.037	
450	Lodoksamid	ni vezave		0.052	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
451	Loksapin		47.8 nM	0.492	PubChem - ChEMBL -
452	Loratadin		ni vezave	0.183	
453	Loratadin	87.0 µM		0.189	
454	Lorazepam		291 nM	0.421	PubChem - ChEMBL -
455	Lorazepam	50.9 nM		0.485	PubChem - ChEMBL -
456	Lornoksikam		ni vezave	0.029	
457	Lornoksikam	ni vezave		0.054	
458	Losartan		337 nM	0.419	PubChem - ChEMBL -
459	Loteprednoletabonat		992 nM	0.373	ChEMBL+
460	Loteprednoletabonat	ni vezave		0.146	ChEMBL+
461	Lovastatin		ni vezave	0.164	
462	Lovastatin	61.2 µM		0.204	
463	Lumirakoksib		773 nM	0.381	
464	Lumirakoksib	3.14 µM		0.326	
465	Manitol		ni vezave	0.157	
466	Manitol	91.0 µM		0.184	
467	Medazepam		38.4 µM	0.226	
468	Medazepam	6.50 µM		0.298	
469	Medroksiprogesteronacetat		3.40 µM	0.325	
470	Medroksiprogesteronacetat	14.4 µM		0.266	
471	Megestrolacetat		3.24 µM	0.327	
472	Megestrolacetat	21.3 µM		0.250	
473	Melatonin		ni vezave	0.153	
474	Melatonin	ni vezave		0.073	
475	Melfalan		102 nM	0.461	PubChem - ChEMBL -
476	Meloksikam		ni vezave	0.074	
477	Meloksikam	ni vezave		0.064	
478	Memantin		ni vezave	0.071	
479	Memantin	ni vezave		0.088	
480	Merkaptamin		ni vezave	0.016	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
481	Merkaptopamin	ni vezave		0.014	
482	Merkaptopurin		ni vezave	0.106	
483	Merkaptopurin	ni vezave		0.041	
484	Meropenem		ni vezave	0.140	
485	Meropenem	ni vezave		0.110	
486	Mesalazin		ni vezave	0.068	
487	Mesalazin	ni vezave		0.053	
488	Metadon		1.95 µM	0.344	
489	Metadon	37.4 µM		0.224	
490	Metformin		ni vezave	0.000	
491	Metformin	ni vezave		0.000	
492	Metilfenidat		537 nM	0.396	
493	Metilfenidat	ni vezave		0.113	
494	Metilfenobarbital		90.8 µM	0.190	
495	Metilfenobarbital	ni vezave		0.127	
496	Metilprednizolon	919 nM		0.374	ChEMBL+
497	Metilprednizolon		5.36 nM	0.577	ChEMBL+
498	Metilprednizolonaceponat		4.02 µM	0.313	ChEMBL+
499	Metilprednizolonaceponat	ni vezave		0.129	ChEMBL -
500	Metilprednizolonacetat		5.43 nM	0.579	PubChem+
501	Metilprednizolonacetat	ni vezave		0.172	PubChem+
502	Metoprolol	424 nM		0.404	PubChem - ChEMBL -
503	Midazolam		4.88 µM	0.310	
504	Midazolam	21.8 µM		0.249	
505	Mifepriston		9.15 nM	0.550	ChEMBL+
506	Mifepriston	102 nM		0.467	ChEMBL+
507	Miglustat		4.12 µM	0.305	
508	Miglustat	3.11 µM		0.313	
509	Mikofenolna kislina		ni vezave	0.155	
510	Mikofenolna kislina	59.0 µM		0.205	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
511	Mikonazol		197 nM	0.440	LIT+
512	Mikonazol	48.5 nM		0.498	ChEMBL- PubChem-
513	Minoksidil		37.0 µM	0.227	
514	Minoksidil	ni vezave		0.101	
515	Mirabegron		ni vezave	0.111	
516	Mirabegron	20.7 µM		0.248	
517	Mirtazapin		1.12 µM	0.370	
518	Mirtazapin	ni vezave		0.163	
519	Mitoksantron		ni vezave	0.098	
520	Mitoksantron	ni vezave		0.012	
521	Mitotan		7.92 µM	0.289	
522	Mitotan	43.4 µM		0.220	
523	Mizoprostol	65.2 nM		0.474	PubChem - ChEMBL -
524	Modafinil		32.0 µM	0.231	
525	Modafinil	ni vezave		0.092	
526	Mofetilmikofenolat		33.1 µM	0.226	
527	Mofetilmikofenolat	24.3 µM		0.233	
528	Moksifloksacin		ni vezave	0.075	
529	Moksifloksacin	ni vezave		0.048	
530	Moksonidin		10.3 µM	0.279	
531	Moksonidin	ni vezave		0.126	
532	Mometazon	770 nM		0.379	ChEMBL+
533	Mometazon		0.758 nM	0.659	ChEMBL+
534	Mupirocin		2.29 µM	0.326	
535	Mupirocin	7.12 µM		0.279	
536	Nafazolin		1.37 µM	0.362	
537	Nafazolin	ni vezave		0.136	
538	Nalmefen		39.4 µM	0.217	
539	Nalmefen	2.05 µM		0.337	
540	Nalokson		70.9 µM	0.196	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
541	Nalokson	ni vezave		0.109	
542	Naltrekson		6.60 µM	0.291	
543	Naltrekson	22.2 µM		0.241	
544	Naproksen		31.9 µM	0.229	
545	Naproksen	28.1 µM		0.237	
546	Naratriptan		729 nM	0.371	
547	Naratriptan	12.2 µM		0.261	
548	Nateglinid		9.35 µM	0.284	
549	Nateglinid	1.29 µM		0.364	
550	Nebivolol		133 nM	0.446	ChEMBL+
551	Nebivolol	16.3 µM		0.255	ChEMBL-
552	Nelarabin		ni vezave	0.065	
553	Nelarabin	ni vezave		0.059	
554	Nepafenak		46.5 µM	0.218	
555	Nepafenak	26.8 µM		0.241	
556	Netupitant		86.9 µM	0.190	
557	Netupitant	ni vezave		0.090	
558	Nevirapin		ni vezave	0.072	
559	Nevirapin	ni vezave		0.069	
560	Nicergolin		ni vezave	0.165	
561	Nicergolin	18.5 µM		0.254	
562	Niftifin		379 nM	0.411	PubChem - ChEMBL -
563	Nikoboksil		ni vezave	0.175	
564	Nikoboksil	ni vezave		0.181	
565	Nomegestrolacetat		3.26 µM	0.315	
566	Nomegestrolacetat	14.5 µM		0.266	
567	Norelgestromin		25.6 nM	0.520	ChEMBL +, LIT -
568	Norelgestromin	8.93 nM		0.537	ChEMBL +
569	Noretisteron		48.3 nM	0.498	ChEMBL +, LIT -
570	Noretisteron	17.4 nM		0.539	ChEMBL +, LIT -

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
571	Noretisteronacetat		7.26 µM	0.294	
572	Noretisteronacetat	23.7 µM		0.246	
573	Norfloksacin		ni vezave	0.151	
574	Norfloksacin	15.5 µM		0.255	
575	Norgestimat		6.12 µM	0.300	
576	Norgestimat	2.21 µM		0.332	
577	Oksibutinin		2.04 µM	0.341	
578	Oksibutinin	5.02 µM		0.302	
579	Oksikodon		26.9 µM	0.236	
580	Oksikodon	63.6 µM		0.202	
581	Oksimetazolin		2.04 µM	0.337	
582	Oksimetazolin	11.8 µM		0.267	
583	Okskarbazepin		25.3 µM	0.242	
584	Okskarbazepin	ni vezave		0.165	
585	Olanzapin		ni vezave	0.078	
586	Olanzapin	ni vezave		0.150	
587	Olodaterol		ni vezave	0.146	
588	Olodaterol	ni vezave		0.156	
589	Olopatadin		ni vezave	0.094	
590	Olopatadin	5.50 µM		0.298	
591	Omeprazol		801 nM	0.380	
592	Omeprazol	43.6 µM		0.220	
593	Ondansetron		946 nM	0.377	
594	Ondansetron	18.2 µM		0.256	
595	Orlistat		ni vezave	0.178	
596	Orlistat	38.5 µM		0.226	
597	Oseltamivir		708 nM	0.386	
598	Oseltamivir	ni vezave		0.149	
599	Oteracil		ni vezave	0.050	
600	Oteracil		ni vezave	0.050	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
601	Palonosetron		ni vezave	0.052	
602	Palonosetron	ni vezave		0.027	
603	Panobinostat		1.48 µM	0.348	
604	Panobinostat	ni vezave		0.147	
605	Pantoprazol		ni vezave	0.134	
606	Pantoprazol	54.4 µM		0.212	
607	Paracetamol		80.5 µM	0.192	
608	Paracetamol	ni vezave		0.145	
609	Parekoksib		37.2 µM	0.227	
610	Parekoksib	3.35 µM		0.322	
611	Parikalcitol		2.12 µM	0.336	PubChem+
612	Parikalcitol	76.7 nM		0.462	ChEMBL+ PubChem+
613	Paroksetin		635 nM	0.389	
614	Paroksetin	570 nM		0.394	
615	Pazopanib		60.5 µM	0.201	
616	Pazopanib	ni vezave		0.066	
617	Pefloksacin		18.6 µM	0.244	
618	Pefloksacin	ni vezave		0.062	
619	Perindopril		19.6 µM	0.251	
620	Perindopril	4.83 µM		0.308	
621	Permetrin		8.49 µM	0.288	
622	Permetrin	865 nM		0.380	
623	Piksantron		ni vezave	0.052	
624	Piksantron	ni vezave		0.138	
625	Pindolol		18.4 µM	0.251	
626	Pindolol	2.41 µM		0.329	
627	Pinen		ni vezave	0.063	
628	Pinen	ni vezave		0.050	
629	Pioglitazon		76.8 µM	0.197	
630	Pioglitazon	55.2 µM		0.209	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
631	Pipemidna kislina		50.0 µM	0.206	
632	Pipemidna kislina	56.9 µM		0.202	
633	Piracetam		ni vezave	0.099	
634	Piracetam	ni vezave		0.082	
635	Pirazinamid		ni vezave	0.086	
636	Pirazinamid	ni vezave		0.055	
637	Pirfenidon		74.4 µM	0.199	
638	Pirfenidon	31.1 µM		0.235	
639	Pomalidomid		ni vezave	0.094	
640	Pomalidomid	ni vezave		0.058	
641	Pramipeksol		ni vezave	0.165	
642	Pramipeksol	ni vezave		0.066	
643	Prasteronenantat		12.4 µM	0.264	
644	Prasteronenantat	13.8 µM		0.268	
645	Prasugrel		19.1 µM	0.252	
646	Prasugrel	1.16 µM		0.363	
647	Pravastatin		ni vezave	0.127	
648	Pravastatin	472 nM		0.386	
649	Prednizon		50 nM	0.489	ChEMBL+
650	Prednizon	960 nM		0.372	ChEMBL+
651	Pregabalin		69.0 µM	0.194	
652	Pregabalin	ni vezave		0.170	
653	Progesteron		10.1 µM	0.280	
654	Progesteron	8.88 µM		0.286	
655	Promazin		1.13 µM	0.367	
656	Promazin	ni vezave		0.175	
657	Propafenon		1.93 nM	0.612	PubChem - ChEMBL -
658	Propafenon	0.771 nM		0.658	PubChem - ChEMBL -
659	Propifenazon		13.4 µM	0.269	
660	Propifenazon	10.1 µM		0.280	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
661	Propiverin		93.5 µM	0.182	
662	Propiverin	ni vezave		0.143	
663	Propofol		8.15 µM	0.288	
664	Propofol	5.06 µM		0.304	
665	Propranolol		254 nM	0.417	PubChem - ChEMBL -
666	Propranolol	126 nM		0.445	PubChem - ChEMBL -
667	Rabeprazol		21.3 µM	0.249	
668	Rabeprazol	ni vezave		0.127	
669	Racekadotril		2.34 µM	0.340	
670	Racekadotril	727 nM		0.387	
671	Raloksifen		7.67 µM	0.289	
672	Raloksifen	6.42 µM		0.292	
673	Raltegravir		5.58 µM	0.304	
674	Raltegravir	29.2 µM		0.235	
675	Ramipril		393 nM	0.408	PubChem - ChEMBL -
676	Ranolazin		33.5 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -
677	Ranolazin	161 nM		0.449	PubChem - ChEMBL -
678	Razagilin		67.6 µM	0.199	
679	Razagilin	ni vezave		0.162	
680	Reboksetin		2.50 µM	0.327	
681	Reboksetin	517 nM		0.389	
682	Regadenozon		ni vezave	0.085	
683	Regadenozon	ni vezave		0.052	
684	Regorafenib		ni vezave	0.141	
685	Regorafenib	ni vezave		0.011	
686	Remifentanil		64.3 µM	0.205	
687	Remifentanil	58.9 µM		0.209	
688	Repaglinid		ni vezave	0.158	
689	Repaglinid	ni vezave		0.132	
690	Retigabin		63.2 nM	0.480	PubChem - ChEMBL -

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
691	Retigabin	461 nM		0.406	PubChem - ChEMBL -
692	Ribavirin		ni vezave	0.183	
693	Ribavirin	ni vezave		0.110	
694	Rilpivirin		90.3 µM	0.184	
695	Rilpivirin	ni vezave		0.058	
696	Riluzol		33.5 µM	0.232	
697	Riluzol	ni vezave		0.177	
698	Riociguat		ni vezave	0.172	
699	Riociguat	ni vezave		0.169	
700	Risperidon		5.29 µM	0.300	
701	Risperidon	ni vezave		0.131	
702	Rivaroksaban		32.4 µM	0.233	
703	Rivaroksaban	ni vezave		0.076	
704	Rivastigmin		ni vezave	0.179	
705	Rivastigmin	ni vezave		0.179	
706	RizatRIPTAN		51.6 nM	0.494	PubChem - ChEMBL -
707	Roflumilast		ni vezave	0.180	
708	Roflumilast	43.5 µM		0.221	
709	Ropinirol		ni vezave	0.171	
710	Ropinirol	ni vezave		0.079	
711	Rosuvastatin		94.4 µM	0.181	
712	Rosuvastatin	95.4 µM		0.182	
713	Rotigotin		ni vezave	0.150	
714	Rotigotin	3.65 µM		0.310	
715	Rufinamid		14.8 µM	0.265	
716	Rufinamid	92.0 µM		0.191	
717	Ruksolitinib		ni vezave	0.133	
718	Ruksolitinib	ni vezave		0.091	
719	Saksagliptin		2.17 µM	0.337	
720	Saksagliptin	4.62 µM		0.305	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
721	Sakubitril		1.23 µM	0.363	
722	Sakubitril	38.2 µM		0.226	
723	Salbutamol		ni vezave	0.167	
724	Salbutamol	ni vezave		0.130	
725	Salicilna kislina		ni vezave	0.120	
726	Salicilna kislina	ni vezave		0.071	
727	Salmeterol		21.1 nM	0.507	PubChem - ChEMBL -
728	Sapropterin		ni vezave	0.169	
729	Sapropterin	ni vezave		0.068	
730	Sertralin		907 nM	0.379	
731	Sertralin	4.57 µM		0.310	
732	Sevofluran		ni vezave	0.071	
733	Sevofluran	ni vezave		0.087	
734	Sibutramin		7.55 µM	0.289	
735	Sibutramin	ni vezave		0.127	
736	Sildenafil		863 nM	0.377	
737	Sildenafil	3.49 µM		0.320	
738	Silodozin		50.6 µM	0.210	
739	Silodozin	28.8 µM		0.229	
740	Simvastatin		ni vezave	0.155	
741	Simvastatin	ni vezave		0.175	
742	Sitagliptin		707 nM	0.385	
743	Sitagliptin	10.8 µM		0.276	
744	Sofosbuvir		ni vezave	0.070	
745	Sofosbuvir	ni vezave		0.151	
746	Solifenacin		ni vezave	0.126	
747	Solifenacin	ni vezave		0.037	
748	Sorafenib		ni vezave	0.107	
749	Sorafenib	ni vezave		0.039	
750	Sotalol		ni vezave	0.123	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
751	Sotalol	ni vezave		0.159	
752	Spirolakton		32.2 µM	0.233	
753	Spirolakton	53.6 µM		0.207	
754	Stavudin		ni vezave	0.070	
755	Stavudin	ni vezave		0.124	
756	Stiripentol		104 nM	0.466	PubChem - ChEMBL -
757	Streptokinaza		54.2 µM	0.205	
758	Streptokinaza	74.2 µM		0.195	
759	Sufentanil		7.16 µM	0.292	
760	Sufentanil	87.0 µM		0.191	
761	Sulfametoksazol		ni vezave	0.062	
762	Sulfametoksazol	ni vezave		0.055	
763	Sulfasalazin		ni vezave	0.057	
764	Sulfasalazin	ni vezave		0.082	
765	Sulpirid		46.3 µM	0.209	
766	Sulpirid	ni vezave		0.161	
767	Sumatriptan		ni vezave	0.168	
768	Sumatriptan	ni vezave		0.135	
769	Sunitinib		42.3 µM	0.219	
770	Sunitinib	ni vezave		0.109	
771	Tadalafil		1.25 µM	0.365	
772	Tadalafil	5.43 µM		0.306	
773	Tafamidis		578 nM	0.397	
774	Tafamidis	7.67 µM		0.292	
775	Tafluprost		7.37 nM	0.570	PubChem - ChEMBL -
776	Tafluprost	43.7 nM		0.492	PubChem - ChEMBL -
777	Talidomid		52.2 µM	0.214	
778	Talidomid	ni vezave		0.118	
779	Tamoksifen		294 nM	0.419	PubChem +
780	Tamoksifen	360 nM		0.413	PubChem +

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
781	Tamsulozin		ni vezave	0.102	
782	Tamsulozin	72.3 µM		0.194	
783	Tapentadol		9.38 µM	0.276	
784	Tapentadol	15.7 µM		0.256	
785	Tavrin		ni vezave	0.006	
786	Tavrin	ni vezave		0.000	
787	Tazobaktam		ni vezave	0.078	
788	Tazobaktam	ni vezave		0.069	
789	Telbivudin		ni vezave	0.090	
790	Telbivudin	ni vezave		0.089	
791	Temozolomid		ni vezave	0.051	
792	Temozolomid	ni vezave		0.063	
793	Teofilin		ni vezave	0.094	
794	Teofilin	ni vezave		0.077	
795	Terazosin		6.10 µM	0.300	
796	Terazosin	ni vezave		0.122	
797	Terbinafin		398 nM	0.410	PubChem - ChEMBL -
798	Teriflunomid		ni vezave	0.084	
799	Teriflunomid	ni vezave		0.070	
800	Testosteron		67.5 nM	0.483	ChEMBL+
801	Testosteron	36.6 nM		0.509	ChEMBL+
802	Tetrabenazin		ni vezave	0.046	
803	Tetrabenazin	ni vezave		0.057	
804	Tetrizolin		1.57 µM	0.354	
805	Tetrizolin	ni vezave		0.171	
806	Tiamazol		ni vezave	0.089	
807	Tiamazol	ni vezave		0.067	
808	Tianeptin		53.7 µM	0.208	
809	Tianeptin	28.3 µM		0.231	
810	Tibolon		119 nM	0.456	PubChem+

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
811	Tibolon	58.4 nM		0.490	PubChem+
812	Tietilperazin		4.05 µM	0.306	
813	Tietilperazin	62.8 µM		0.201	
814	Timolol		1.72 µM	0.343	
815	Timolol	10.8 µM		0.269	
816	Tioktinska kislina		1.22 µM	0.353	
817	Tioktinska kislina	ni vezave		0.124	
818	Tirofiban		18.0 nM	0.524	PubChem - ChEMBL -
819	Tirotropin		11.5 µM	0.275	
820	Tirotropin	ni vezave		0.153	
821	Tizanidin		35.1 µM	0.227	
822	Tizanidin	ni vezave		0.144	
823	Tobramicin		ni vezave	0.000	
824	Tobramicin	ni vezave		0.000	
825	Tolterodin		934 nM	0.367	
826	Tolterodin	45.4 µM		0.213	
827	Topiramata		60.5 µM	0.204	
828	Topiramata	ni vezave		0.051	
829	Topotekan		1.90 µM	0.338	
830	Topotekan	83.0 µM		0.191	
831	Toremifen		117 nM	0.457	PubChem - ChEMBL -
832	Tramadola		388 nM	0.405	PubChem - ChEMBL -
833	Trandolapril		1.88 µM	0.345	
834	Trandolapril	1.79 µM		0.348	
835	Travoprost	38.4 nM		0.490	PubChem - ChEMBL -
836	Treprostiniil	23.2 nM		0.510	PubChem - ChEMBL -
837	Triamcinolona		1.29 µM	0.359	ChEMBL+
838	Triamcinolona	3.97 µM		0.311	ChEMBL+
839	Triamcinolonaacetoniid		1.29 µM	0.359	
840	Triamcinolonaacetoniid	3.97 µM		0.311	

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
841	Trimetazidin		1.00 µM	0.365	
842	Trimetazidin	6.05 µM		0.293	
843	Trimetoprim		ni vezave	0.077	
844	Trimetoprim	ni vezave		0.058	
845	Tropikamid		226 nM	0.432	PubChem - ChEMBL -
846	Tropikamid	197 nM		0.439	PubChem - ChEMBL -
847	Tropisetron		ni vezave	0.160	
848	Tropisetron	ni vezave		0.064	
849	Ulipristalacetat		1.19 µM	0.365	
850	Ulipristalacetat	6.45 µM		0.295	
851	Urapidil		ni vezave	0.133	
852	Urapidil	ni vezave		0.089	
853	Ursodeoksiholna kislina		397 nM	0.398	PubChem+
854	Ursodeoksiholna kislina	12.1 nM		0.533	ChEMBL+
855	Valaciklovir		ni vezave	0.044	
856	Valaciklovir	ni vezave		0.071	
857	Valganciklovir		47.7 µM	0.209	
858	Valganciklovir	24.4 µM		0.235	
859	Valprojska kislina		ni vezave	0.152	
860	Valprojska kislina	ni vezave		0.088	
861	Valsartan		157 nM	0.439	PubChem - ChEMBL -
862	Valsartan	377 nM		0.408	PubChem - ChEMBL -
863	Vandetamid		ni vezave	0.184	
864	Vandetamid	72.2 µM		0.194	
865	Vardenafil		40.7 µM	0.218	
866	Vardenafil	ni vezave		0.163	
867	Vareniklin		8.10 µM	0.280	
868	Vareniklin	12.6 µM		0.263	
869	Vemurafenib		263 nM	0.428	PubChem - ChEMBL -
870	Venlafaksin		407 nM	0.402	PubChem - ChEMBL -

Zap. št.	Zdravilna učinkovina	AR	GR	Toksični potencial	Podatki iz podatkovne baze ali literature
871	Vernakalant		5.97 µM	0.295	
872	Vernakalant	1.81 µM		0.346	
873	Vigabatrin		ni vezave	0.084	
874	Vigabatrin	ni vezave		0.046	
875	Vilanterol	171 nM		0.433	PubChem - ChEMBL -
876	Vildagliptin		1.29 µM	0.354	
877	Vildagliptin	1.33 µM		0.352	
878	Vismodegib		3.65 µM	0.317	
879	Vismodegib	ni vezave		0.177	
880	Vorikonazol		96.0 nM	0.469	PubChem - ChEMBL -
881	Vorikonazol	345 nM		0.414	PubChem - ChEMBL -
882	Vortiooksetin		562 nM	0.390	
883	Vortiooksetin	1.10 µM		0.369	
884	Zafirlukast		52.2 µM	0.211	
885	Zafirlukast	ni vezave		0.126	
886	Zanamivir		ni vezave	0.055	
887	Zanamivir	ni vezave		0.029	
888	Ziprasidon		67.5 µM	0.202	
889	Ziprasidon	51.0 µM		0.215	
890	Zofenopril		2.58 µM	0.336	
891	Zofenopril	3.91 µM		0.319	
892	Zolmitriptan		ni vezave	0.153	
893	Zolmitriptan	ni vezave		0.132	
894	Zolpidem		32.7 µM	0.233	
895	Zolpidem	67.1 µM		0.203	
896	Zonisamid		ni vezave	0.084	
897	Zonisamid	ni vezave		0.068	
898	Zuklopentiksol		193 nM	0.423	PubChem - ChEMBL -
899	Zuklopentiksolijev acetat		420 nM	0.407	PubChem - ChEMBL -