

BAZI RETİNOİDAL BİLEŞİKLERİN RXR α PROTEİNİNE DOKİNG ÇALIŞMALARI

DOCKING STUDIES OF SOME RETINOİDAL COMPOUNDS TO RXR α PROTEIN

A. Selen GURKAN-ALP Erdem BUYUKBİNGOL

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan, Ankara - TÜRKİYE

ÖZET

*Retinoid türevleri ve RXR-alfa (RXR α) reseptör proteini arasındaki etkileşimleri incelemek için AutoDock Tools - 1.5.4 kullanılarak, önceki çalışmada sentezi gerçekleştirilen retinoid analoglarının doking çalışmaları yapılmıştır. RXR α reseptör proteini, Protein Veri Bankasından *.pdb formatında (3FUG) alınmıştır. Bileşiklerin farklı konformasyonlardaki etkileşiminin bağlanma enerjileri elde edilmiş ve her bir bileşiği temsilen en iyi uyumu veren konformasyon seçilmiştir. Bileşik 17, RXR α proteinine en güçlü bağlanan bileşik ($\Delta G = -10.90$ kcal/mol) olarak ortaya çıkmaktadır.*

Anahtar kelimeler: AutoDock Tools, Doking, Retinoid, RXR- α .

ABSTRACT

*Docking studies of the previously synthesized retinoid analogues were performed using the AutoDock Tools - 1.5.4 in order to study the interactions between the retinoid compounds and RXR-alpha (RXR α) receptor protein. The RXR α receptor protein was taken from the Protein Databank in *.pdb format (3FUG). The binding energies of the interaction in different conformations were obtained and the best conformation fit was chosen for the representation of the each compound. Compound 17 appears as the most strongly linked molecule ($\Delta G = -10.90$ kcal/mol) to the RXR α receptor protein.*

Key words: AutoDock Tools, Docking, Retinoid, RXR- α .

GİRİŞ

İlaç tasarımı, tasarlanan moleküllerin bilgisayar ortamında üç-boyutlu (3B) davranışlarını incelemek rasyonel bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Bu yaklaşımda, tasarlanan kimyasal bileşiklerin 3B moleküler yapısı belli olan reseptör ile etkileşimleri gözönüne alınmaktadır. Reseptör yapısı belli olması nedeniyle tasarlanan moleküllerin reseptördeki kavitelere uyumu ve amino asit kalıntılarıyla etkileşimleri, çeşitli açılardan irdelenebilmektedir. Bilgisayar ortamında 3B olarak ligand-reseptör etkileşmesi olarak ele alınan ve bu nedenle “yapısal-tabanlı ilaç tasarımı” olarak bilinen doking çalışmaları da bu sistem içinde yer almaktadır. Doking, kararlı bir kompleks oluşturmak üzere birbirine bağlanan iki molekülden birinin tercih edilen yönlendirilmesini bilgisayar ortamında tahmin edebilen bir yöntem olup, hem ilaçların rasyonel tasarımı, hem de biyolojik sürecin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir (1). Moleküler doking teknikleri, bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarımı ilaç ya da ilaç adayları ile enzim, nükleik asit, reseptör proteinlerinin birbirine nasıl uyum gösterdiklerini araştırmak, küçük moleküllu ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı afinitesini, bu proteinlere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için sıklıkla kullanılmaktadır (2, 3, 4, 5). Doking çalışmalarında, 3B yapısı belli olan reseptöre bağlanma enerjileri belirlenebilmekte ve reseptörün bağlanma bölgesinde ligandın pozisyonu canlandırılabilir. Bu durum, bağlanma tipinin anlaşılması ve proteinleri hedefleyen küçük moleküllu, daha uyumlu ligandların tasarlanması için faydalı olabilmektedir (6). Bir molekül için tahmin edilen iyi bir bağlanma afinitesi, o molekülün potansiyel olarak iyi bir bağlanıcı olduğunu göstermektedir (7).

A Vitamininin (retinol) yapısal ve fonksiyonel analogları olan retinoid bileşikleri, biyolojik etkilerinin birçoğunu steroid / tiroid / vitamin D nükleer reseptör ailesinin önemli üyeleri olan iki tip reseptörle etkileşerek etkisini gösterir. Bunlar, alt tipleri α , β , γ olan retinoik asit reseptörleri (RAR) ve retinoid X reseptörleridir (RXR) (8, 9). RXR reseptörleri, RAR için yardımcı reseptör görevinde olup, RAR ile heterodimer oluşturarak DNA'ya bağlanmasını ve transkripsiyonel aktivitesini artırır (10, 11). Retinoidal aktivitelerin birçoğu, RXR-RAR heterodimerlerinin RAR bölgesine retinoidlerin bağlanması ile gerçekleşmektedir. Retinoidler, heterodimerik reseptörlere bağlanıp aktive ederek, belirli genlerin transkripsiyonel düzenlenmelerini, yani genin kodladığı protein sentezini doğrudan etkileyebilirler (12). Hem RAR, hem de RXR nükleer reseptörleri için biyolojik aktif ligandlar mevcut olmakla birlikte (11, 13), tamamen reseptör-spesifik olan, RXR'a bağlanıp aktive eden, fakat RAR ile etkileşim göstermeyen doğal ve sentetik RXR ligandları bulunmaktadır (13, 14, 15). Retinoid X reseptörlerinin yapısında, ligandların yüksek ve spesifik bir affinite ile bağlanabileceği küçük bir cep bulunmaktadır. Bu reseptörleri diğer nükleer

reseptörlerden ayıran özelliği, transkripsiyon, gen ifadenmesi ve glukoz, yağ asidi ve kolesterol metabolizması gibi metabolik sinyal yollarını düzenleyici etkileridir. Bu nedenle, bu reseptörler tip-2 diyabet, hiperlipidemi ve ateroskleroz gibi metabolik bozukluklarda önemli rol oynamaktadır (16). Retinoidal bileşikler üzerinde yapılan araştırmalar ile, tedavi profilini geliştirmek ve/veya kısıtlamak üzere reseptör-selektif retinoidlerin gelişimi hedeflenmektedir (17).

Nükleer reseptör-ligand bağlanma bölgeleri üzerindeki kristalografik çalışmalarda ilerleme, ligand-reseptör etkileşimlerinin moleküler düzeyde anlaşılmasını ve dolayısıyla ligandın reseptörün hangi alt tipi ile etkileştiğinin belirlenmesini sağlamıştır (18). Nükleer retinoik asit reseptörlerinin insanlarda keşfedilmesi ve bu reseptörlerin genler üzerindeki etkisinin gösterilmesi, retinoidlerin tümörü baskılaması ve farklılaşmaya neden olma aktivitesinin, nükleer retinoik asit reseptörlerinin aktive edilmesi ile orantılı olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hücreler ve farklı dokular arasında bu reseptör tiplerinin farklı tanımlanması önemli bir bulgudur. Standart biyolojik yöntemler kullanılarak, retinoidlerin aktivitesi ile retinoidlerin nükleer retinoid reseptörlerini aktive etmeleri ya da onlara bağlanmaları arasında iyi bir korelasyon olduğu görülmüştür (19, 20).

Önceki çalışmamızda, retinoidal etkili birçok sentetik bileşiğin yapısında bulunan tetrahidronaftalen halkasının 2. ve/veya 3. konumlarından, aralarında güçlü antioksidan özellikleri bilinen yapıların da bulunduğu çeşitli gruplarla süstitüe edilen toplam 27 adet orijinal amid türevi bileşik (Tablo 1 ve Tablo 2) sentezlenmiş ve *in vitro* olarak nitrik oksit radikalini inhibisyon aktiviteleri ve hücre canlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır (21). Literatürde, çeşitli retinoidal bileşiklerin retinoidal reseptörlere doking programları kullanılarak yapılmış olan bağlanma çalışmaları bulunmaktadır (22). Bu çalışmada, önceki çalışmada sentezlenen bileşiklerin RXR α reseptörü ile uyumunu ve serbest bağlanma enerji düzeyini (ΔG) belirlemenin gelecekte yapılacak benzeri çalışmalara ışık tutacağı düşüncesiyle, sentezlenen bileşiklerin AutoDock 4.0 programı kullanılarak ligand-protein etkileşimleri elde edilmiştir.

Protein ve ligand arasındaki etkileşimleri incelemek ve etkileşme sürecinde hareket eden esnek bölgelerin ve ligandın pozisyonunu hesaplamak için kullanılan AutoDock Tools (ADT), küçük molekülü ligandların makromolekül hedeflerine (genellikle protein, bazen DNA) yanaştırılmasında en çok adı geçen program paketidir (23, 24, 25). ADT, iki ana program içermektedir: Bunlardan birincisi, üç boyutlu grid yapısının ön hesaplamalarının yapılması için kullanılan AutoGrid programı, diğeri ise ligandın hedef proteine doking işlemlerini sağlayan AutoDock programıdır. AutoDock programının, kristalografik ligand-protein kompleksinin görüntülenmesinde DOCK, FlexX, GOLD ve Arguslab gibi diğeri doking programlarına göre

üstünlüklerinin bulunduğu gösterilmiştir (26, 5). AutoDock, protein ile oluşturduğu komplekste ligandın en uygun konformasyonunun belirlenmesini sağlar (27).

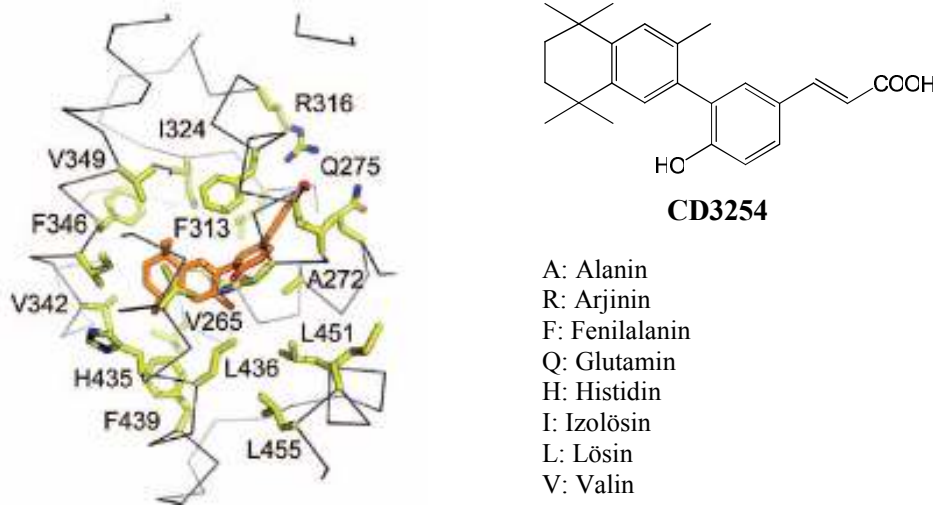
MATERYAL ve YÖNTEM

Sentezlenen retinoid analogu bileşiklerin doking çalışmaları, <http://mgltools.scripps.edu> internet sitesinden ücretsiz olarak temin edilen AutoDock Tools (ADT) 1.5.4 program paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin 3B yapılarının elde edilmesi ve minimizasyonunun sağlanması için HyperChem 5.1 programı kullanılmıştır. Bileşiklerin doking işleminin gerçekleştirileceği hedef reseptör olarak seçilen RXR α , RXR α agonisti CD3254 (Şekil 1) molekülü (28) ile kristali oluşturulmuş halde (22) 3FUG kodu ile Protein Veri Bankası (PDB) web sitesinden [<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>] *.pdb formatında temin edilmiştir. RXR α proteini ile RXR α agonist ligand AutoDock 4.0 programı kullanılarak birbirinden ayrılmış ve önceki çalışmada sentezlenmiş olan yeni retinoidal bileşiklerin, proteinin ligand bağlanma yöresine doking işlemi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin reseptörle farklı konformasyonlardaki etkileşiminin serbest bağlanma enerjileri karşılaştırılmış ve RXR α agonist ligand ile en iyi uyum gösteren konformasyon belirlenmiştir. Proteinin ligand bağlanma yöresinde, bileşikler ile RXR α agonist ligandın üstüste çakıştırıldığı 3B protein-ligand kompleksinin görüntülerini elde etmek için, [<http://www.cgl.ucsf.edu/chimera>] internet sitesinden ücretsiz olarak temin edilen UCSF Chimera moleküler modelleme programı chimera-1.3-win32 (29) kullanılmıştır.

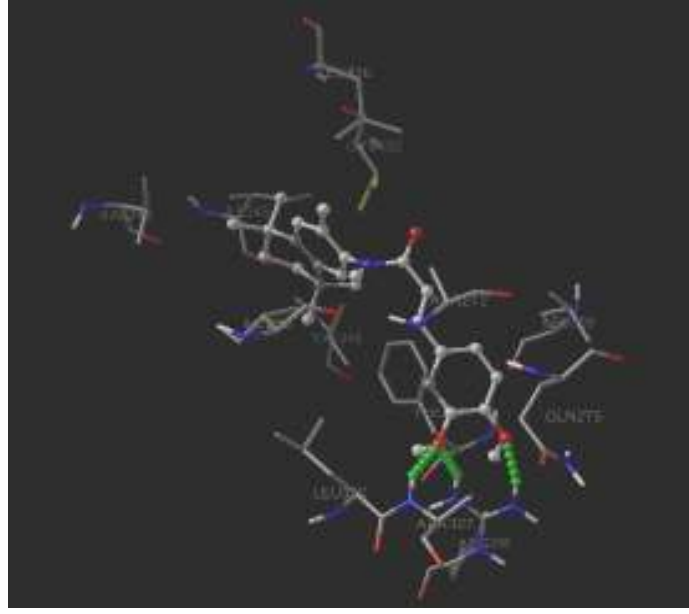
SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Bu çalışmada, önceki çalışmamızda hazırlanmış olan retinoidal bileşiklerin RXR α proteinine (3FUG) bağlanma özelliklerini araştırmak için, AutoDock Tools (ADT) - 1.5.4 programı kullanılarak moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Bu program ile elde edilen ve bileşiklerin reseptörle uyumunu en iyi şekilde temsil eden görüntülerde, ligand-protein etkileşiminde rol oynayan bağlardan hidrojen bağları belirlenebilmektedir. Yapılan doking çalışmaları sonucunda, tetrahidronaftalen halkasına bağlı yan zincirde ve terminalde heteroatom taşıyan bileşiklerin büyük bir çoğunluğunun seçilen konformasyonlarının, proteinin ligand bağlanma yöresindeki belirli aminoasitlerle (ARG316, ALA327, ILE268, ASN306) hidrojen bağı yaparak RXR α proteinine bağlandığı görülmüştür. Bileşik **6**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14**, **25**, **27** ve **31**'in yapısındaki terminal heteroatomların serbest elektronları ile ARG316'nın yan zincirinin terminalindeki -NH arasında; bileşik **8**, **10** ve **20**'deki terminal aromatik halkalara bağlı

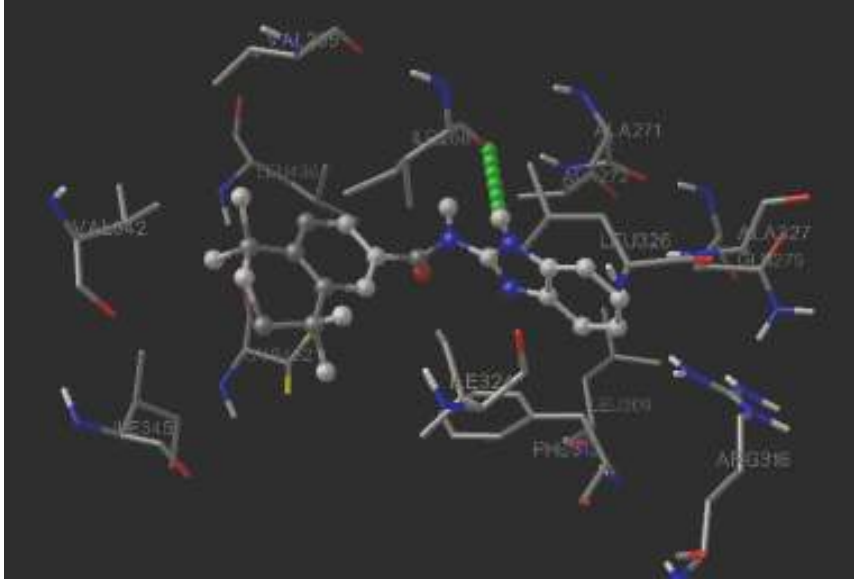
heteroatomlarının serbest elektronları ile ALA327'nin $-NH_2$ grubu arasında; bileşik **17**'nin yapısındaki benzimidazol $-NH$ (Şekil 3) ve bileşik **28**'deki amid $-NH$ ile ILE268 arasında; bileşik **32**'deki amid $-NH$ ile ASN306 arasında hidrojen bağı oluşmaktadır. Bu bileşiklerden bazılarının farklı aminoasitlerle ya da aynı aminoasitin farklı heteroatoma bağlı hidrojenleri ile bağ yaptığı görülmektedir. Bileşik **10**, terminaldeki aromatik halkada bulunan hidroksil gruplarının oksijen atomu üzerindeki serbest elektronlar sayesinde ARG316 ile iki, ALA327 ile bir hidrojen bağı yapmaktadır (Şekil 2). Bileşik **12**, terminaldeki aromatik halkada bulunan metoksi gruplarının oksijen atomları üzerindeki serbest elektronlarla; bileşik **14**, yapısındaki asetil troloks aracılığı ile; bileşik **25**, terminaldeki etoksi grubunun oksijen atomu üzerindeki serbest elektronlarla ARG316'nın yan zincirindeki $-NH_2$ gruplarına iki hidrojen bağı ile bağlanmaktadır.



Şekil 1. CD3254 Bileşiğinin RXR α proteinine bağlanması (22) (Reprinted and modified with permission from Perez-Santín, E.P., et al. "Modulating retinoid X receptor with a series of (*E*)-3-[4-hydroxy-3-(3-alkoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)phenyl] acrylic acids and their 4-alkoxy isomers" *J. Med. Chem.*, 52, 3150-3158 (2009). Copyright 2009, American Chemical Society.)



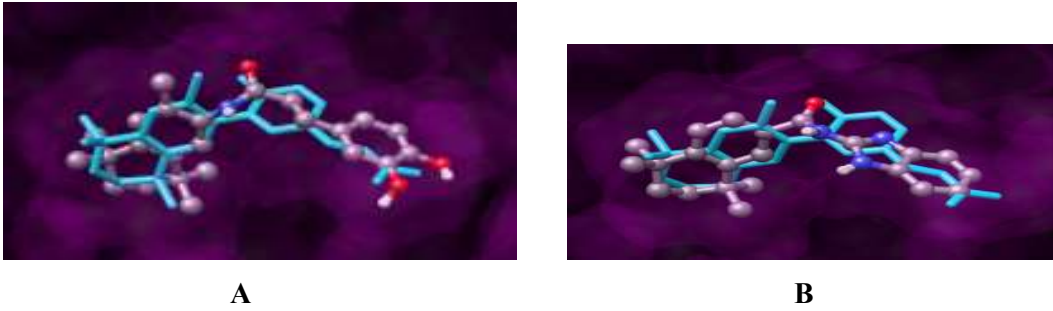
Şekil 2. Bileşik 10'un RXR α proteinine doking işlemi sonucunda elde edilen görüntü ve ALA327 ile 1 tane, ARG316 ile 2 tane H-bağı (yeşil) oluşumu.



Şekil 3. Bileşik 17'nin RXR α proteinine doking işlemi sonucunda elde edilen görüntü ve ILE268 ile H-bağı (yeşil) oluşumu.

Referans bileşik CD3254'ün RXR α proteinine bağlanma yöresi ile sentezlenen bileşiklerin ligand-protein etkileşimi paralel bir uyum göstermektedir. CD3254 bileşiğinin RXR α proteinine bağlanma yöresinde (Şekil 1) (22) yer alan F439, L436, A272, F313, R316, F346, V349, Q275 aminoasit kalıntıları, sentezlenen bileşiklerin RXR α proteinine doking çalışması ile elde edilen ve

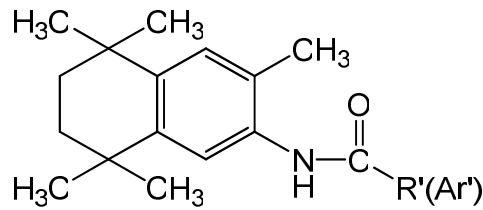
reseptöre bağlanma cebinde bulunan aminoasitler ile aynıdır. Dolayısıyla, sentezlenen bileşiklerin RXR α proteinine bağlanması bu proteinin ligand bağlanma yöresi aracılığı ile olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, RXR α proteininin ligand bağlanma yöresinde, bileşik **10** ve bileşik **17**'nin RXR α agonist ligand CD3254 (mavi) ile üstüste çakıştırıldığı protein - ligand kompleksi görüntülerinde (Şekil 4) de açıkça görülmektedir. Bu veriler, gelecekteki çalışmalarımızda serbest bağlanma enerjisi daha güçlü olabilecek yeni retinoidal bileşiklerin tasarlanması/sentezlenmesine yönlendirmesi bakımından oldukça önemli bir altyapı oluşturmaktadır.



Şekil 4. RXR α proteininin ligand bağlanma yöresinde, bileşik **10** (A) ve bileşik **17**'nin (B) RXR α agonist ligand CD3254 (mavi) ile üstüste çakıştırıldığı protein - ligand kompleksi.

Bileşiklerin RXR α proteinine bağlanma enerjileri (ΔG) Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Sentezlenen **7**, **9**, **10**, **15**, **16** ve **17** numaralı bileşiklerin RXR α proteinine bağlanma enerjileri referans bileşik CD3254'ün bağlanma enerjisine (-13.78 kcal/mol) en yakın olup, bileşik **17** ($\Delta G = -10.90$ kcal/mol) ve bileşik **10** ($\Delta G = -10.59$ kcal/mol) RXR α proteinine en güçlü bağlanan bileşikler olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, bileşik **17**'nin önceki çalışmada ele alınan biyolojik aktivite ve hücre canlılığı üzerindeki etkilerine bakıldığında, doza bağımlı olarak makrofajlardaki nitrit düzeyini anlamlı olarak düşürürken, hücreler üzerinde toksik etki göstermediği görülmüştür (21). Bu sonuçlar, bileşik **17**'nin yüksek nitrik oksit düzeyleri ile karakterize olan enflamatuvar hastalıklar, RXR proteininin rol oynadığı metabolik bozukluklar ve kanser tedavisinde ümit verici olduğunu düşündürmektedir.

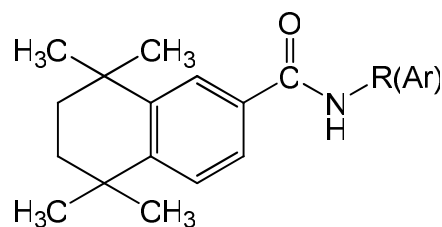
Bu çalışma, önceki çalışmamızda hazırlanan bileşikler kullanılarak yapılan moleküler modelleme ile ortaya konulan ligand-reseptör etkileşiminin olası sonuçlarını önemle yansıtmaktadır. Bununla birlikte, doking çalışması ile elde edilen sonuçların deneysel olarak da sağlanıp sağlanamayacağı araştırılmalıdır.



6 - 15

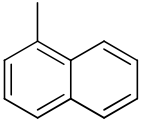
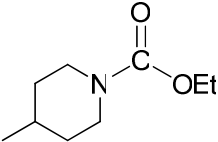
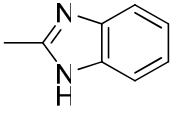
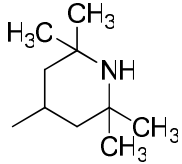
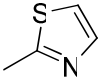
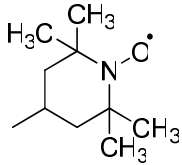
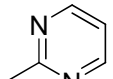
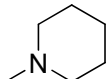
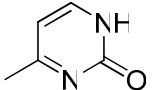
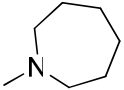
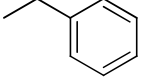
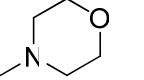
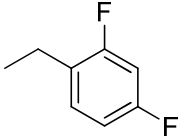
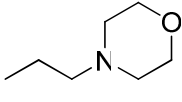
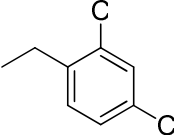

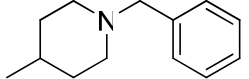
Tablo 1. *N*-(3,5,5,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-karboksamid türevi bileşiklerin (6-15) RXR α proteinine ADT 4.0 kullanılarak yapılan doking çalışmaları sonucunda elde edilen serbest bağlanma enerjileri (ΔG).

Bileşik	R' (-Ar')	ΔG (kcal/mol)	Bileşik	R' (-Ar')	ΔG (kcal/mol)
6		-3.50	11		-7.39
7		-10.08	12		-8.72
8		-4.99	13		-8.88
9		-10.44	14		-2.48
10		-10.59	15		-10.44



16 - 32s

Tablo 2. RXR Agonisti CD3254 ve 5,5,8,8-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-karboksamid türevi bileşiklerin (16-32) RXR α proteinine ADT 4.0 kullanılarak yapılan doking çalışmaları sonucunda elde edilen serbest bağlanma enerjileri (ΔG).

Bileşik	R (-Ar)	ΔG (kcal/mol)	Bileşik	R (-Ar)	ΔG (kcal/mol)
16		-10.50	25		-8.43
17		-10.90	26		-5.44
18		-8.67	27		-7.78
19		-8.98	28		-9.47
20		-9.38	29		-9.24
21		-9.55	30		-8.56
22		-9.40	31		-8.90
23		-8.74	32		-8.39
24		-8.59		CD3254	-13.78

KAYNAKLAR

1. **Lengauer, T., Rarey, M.** “Computational methods for biomolecular docking” *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **6**, 402-406 (1996).
2. **Kitchen, D.B., Decornez, H., Furr, J.R., Bajorath, J.** “Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications” *Nature reviews drug discovery*, **3**, 935-949 (2004).
3. **Jain, A.N.** “Surflex-Dock 2.1: robust performance from ligand energetic modeling, ring flexibility, and knowledge-based search” *J. Comput.- Aided Mol. Des.*, **21**, 281-306 (2007).
4. **Spitzer, G.M., Wellenzohn, B., Laggner, C., Langer, T., Liedl, K.R.** “DNA minor groove pharmacophores describing sequence specific properties” *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 1580-1589 (2007).
5. **Chikhi, A., Bensegueni, A.** “Comparative Study of the Efficiency of Three Protein-Ligand Docking Programs” *J. Proteomics Bioinform.*, **1**, 161-165 (2008).
6. **Holt, P.A., Chaires, J.B., Trent, J.O.** “Molecular Docking of Intercalators and Groove-Binders to Nucleic Acids Using Autodock and Surflex” *J. Chem. Inf. Model.*, **48**, 1602-1615 (2008).
7. **Kroemer, R.T.** “Structure-Based Drug Design: Docking and Scoring” *Current Protein and Peptide Science*, **8**, 312-328 (2007).
8. **Brand, N., Petkovich, M., Krust, A., Chambon, P., De The, H., Marchio, A., Tiollais, P., Dejean, A.** “Identification of a second human retinoic acid receptor” *Nature*, **332**, 850-853 (1988).
9. **Mangelsdorf, D.J., Ong, E.S., Dyck, J.A., Evans, R.M.** “Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway” *Nature*, **345**, 224-229 (1990).
10. **Blumberg, B., Evans, R.M.** “Orphan nuclear receptors-new ligands and new possibilities” *Genes Dev.*, **12**, 3149-3155 (1998).
11. **Lotan, R.** “Receptor-independent induction of apoptosis by synthetic retinoids” *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, **17**, 13-28 (2003).
12. **Mehta, K.** “Retinoids as regulators of gene transcription” *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, **17**, 1-12 (2003).

13. **Zusi, F.C., Lorenzi, M.V., Vivat-Hannah, V.** “Selective retinoids and rexinoids in cancer therapy and chemoprevention” *Drug Discov. Today*, **7**, 1165-1174 (2002).
14. **Crowe, D.L., Chandraratna, R.A.S.** “A retinoid X receptor (RXR)-selective retinoid reveals that RXR- α is potentially a therapeutic target in breast cancer cell lines, and that it potentiates antiproliferative and apoptotic responses to peroxisome proliferator-activated receptor ligands” *Breast Cancer Res.*, **6**, R546-R555 (2004).
15. **Takamatsu, K., Takano, A., Yakushiji, N., Morohashi, K., Morishita, K., Matsuura, N., Makishima, M., Tai, A., Sasaki, K., Kakuta, H.** “The first potent subtype-selective retinoid X receptor (RXR) agonist possessing a 3-isopropoxy-4-isopropylphenylamino moiety, NEt-3IP (RXR α /beta-dual agonist)” *ChemMedChem*, **3**, 780-787 (2008).
16. **Ahuja, H.S., Szanto, A., Nagy, L., Davies, P.J.A.** “The retinoid X receptor and its ligands: versatile regulators of metabolic function, cell differentiation and cell death” *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, **17**, 29-45 (2003).
17. **Orfanos, C.E., Zouboulis, C.C., Almond-Roesler, B., Geilen, C.C.** “Current use and future potential role of retinoids in dermatology” *Drugs*, **53**, 358-388 (1997).
18. **Bourguet, W., Germain, P., Gronemeyer, H.** “Nuclear receptor ligand-binding domains: three-dimensional structures, molecular interactions and pharmacological implications” *Trends Pharmacol. Sci.*, **21**, 381-388 (2000).
19. **Apfel, C., Crettaz, M., Siegenthaler, G., Hunziker, W.,** “In Retinoids: 10 Years On Retinoid Symposium”, Geneva, 1990, Saurat, J.H. (Eds.), Karger, Basel, 110-120 (1991).
20. **Gale, J.B.** “Recent advances in the chemistry and biology of retinoids” *Progress in Medicinal Chemistry*, **30**, 1-55 (1993).
21. **Gurkan, A.S., Karabay, A.Z., Buyukbingol, Z., Buyukbingol, E.** “Synthesis and effects of some novel tetrahydronaphthalene derivatives on proliferation and nitric oxide production in lipopolysaccharide activated Raw264.7 macrophages” *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 468-479 (2011).
22. **Perez-Santin, E.P., Germain, P., Quillard, F., Khanwalkar, H., Rodriguez - Barrios, F., Gronemeyer, H., De Lera, A.R., Bourguet, W.** “Modulating retinoid X receptor with a series of (*E*)-3-[4-hydroxy-3-(3-alkoxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)phenyl] acrylic acids and their 4-alkoxy isomers” *J. Med. Chem.*, **52**, 3150-3158 (2009).

23. **Sousa, S.F., Fernandes, P.A., Ramos, M.J.** “Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges” *Proteins*, **65**, 15-26 (2006).
24. **Yang, S.T., Wang, H., Guo, L., Gao, Y., Liu, Y., Cao, A.** “Interaction of fullereneol with lysozyme investigated by experimental and computational approaches” *Nanotechnology*, **19**, 395101 (2008).
25. **Morris, G.M.** Molecular Docking Web. Homepage (2009). Erişim: <http://mgl.scripps.edu/people/gmm/index.html>
26. **Park, H., Lee, J., Lee, S.** “Critical assessment of the automated AutoDock as a new docking tool for virtual screening” *Proteins*, **65**, 549-554 (2006).
27. **Pospisil, P., Folkers, G.** “Making the Best Account of Molecular Docking in Drug Design” *FABAD J. Pharm. Sci.*, **29**, 81-92. (2004).
28. **Bernardon, J.-M.** “Preparation of bicyclic aromatic compounds and their use in cosmetic or dermatological compositions” Patent EP 947496 A1 19991006 (1997).
29. **Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C., Ferrin, T.E.** “UCSF Chimera - A Visualization System for Exploratory Research and Analysis” *J. Comput. Chem.*, **25**, 1605-1612 (2004).

Received = 07.12.2011

Accepted = 06.03.2012