

УСТАНОВЛЕНИЕ *IN SILICO* НАЛИЧИЕ СРОДСТВА У МЕТФОРМИНА К ФАКТОРУ РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF-A И ЕГО РЕЦЕПТОРАМ

Краецкая О. Ф.

*Учреждение образования «Белорусский государственный университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Антиангиогенная терапия — это стратегия лечения, направленная на прекращение поступления питательных веществ и кислорода к клеткам, что приводит к уменьшению сосудистой сети и препятствует росту новых кровеносных сосудов. Действие большинства противораковых антиангиогенных средств направлено на ингибирование фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), поскольку передача сигналов VEGF считается основным промотором ангиогенеза. Изучена *in silico* активность гипогликемического средства метформина в отношении VEGF-A и его рецепторов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3). Не обнаружено сродства метформина как к VEGF-A, так и к его рецепторам, в то время как Сорафениб, Вандетаниб и Суинитиниб, которые широко используются в химиотерапии рака, показали высокое сродство к одному из упомянутых рецепторов

Ключевые слова: антиангиогенная терапия, аффинность, метформин, рецепторы VEGF-A, таргетные препараты, VEGF-A.

Введение. В 1971 г. Дж. Фолкман выдвинул гипотезу, что антиангиогенная терапия будет полезна для лечения рака, поскольку она может разрушить уже существующие кровеносные сосуды и предотвратить образование новых, уменьшая поступление кислорода и питательных веществ к раковым клеткам и, следовательно, замедляя рост опухоли [1].

Из целого ряда проангиогенных факторов наиболее значимым и хорошо изученным на сегодняшний день является белок семейства VEGF, называемый VEGF-A [2, 3]. В данное семейство также входят плацентарный фактор роста (PGF) и белки VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Все они были обнаружены позже, чем VEGF-A. Наряду с перечисленными были открыты белок VEGF-E, кодируемый вирусами, и белок VEGF-F [2]. VEGF-A, и VEGF-B и PlGF —

основные регуляторы роста кровеносных сосудов, VEGF-C и VEGF-D необходимы для формирования лимфатических сосудов [2]. На сегодняшний день изучено три вида тирозинкиназных рецепторов к VEGF-A — VEGFR-1, 2 и 3 [3]. VEGF-A активирует рецепторы VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B и PlGF (факторы роста плаценты) соединяются с VEGFR2. VEGF-C и VEGF-D взаимодействуют с рецептором VEGFR3 [3].

Спустя десятилетия после заявления Фолкман Дж. были разработаны и применяются препараты, направленные на ингибирование ангиогенеза, вызванного VEGF, приводящее к регрессии неопластических сосудов и ограничению роста злокачественных образований. По механизму действия такие препараты делятся на три основные группы: первые — связываются с молекулой VEGF, вторые — с его рецепторами и

третьи — блокируют внутриклеточные вторичные мессенджеры VEGF [4]. Многие из таких средств (бевацизумаб, рамуцирумаб, сорафениб, сунитиниб, акситиниб, вандетаниб) вошли в состав первой и второй линий лечения почечно-клеточного рака, рака молочной железы, рака печени и других локализаций, а также возрастных и сосудистых поражений сетчатки [3, 4].

В настоящее время большое внимание исследователей привлекает проблема поиска новых антиангиогенных препаратов, применяемых в лечении онкологических пациентов с сопутствующей патологией, например, такой как сахарный диабет второго типа (СД 2). В этой связи довольно перспективным кандидатом является лекарственный препарат пиоглитазон, а также его функциональные производные [5].

Пиоглитазон (систематическое название — ((RS)-5-(4-[2-(5-этилпиридин-2-ил)этокси]бензил)тиазолидин-2,4-дион)) является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое используется в качестве гипогликемического средства при СД 2-го типа. Само действие данного средства проявляется в его способности к уменьшению инсулинорезистентности. Однако в последнее время в литературе можно найти информацию о новых функциональных производных пиоглитазона, проявляющих широкий спектр противоопухолевой активности в различных молекулярных механизмах действия [5–8]. Кроме того, в одной из наших последних работ [8], посвященной антиангиогенным свойствам производных пиоглитазона, было показано, что предложенные новые структуры также проявляют *in silico* аффинность в отношении фактора роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A.

Нужно также отметить, что результаты многих исследований такого гипогликемического средства, как метформин (*N,N*-диметилмиддикарбоимид диамида), также подтверждают его защитное действие на развитие и прогрессирование рака [5, 9]. Однако в научной литературе, посвященной противоопухолевому эффекту метформина, отсутствуют сведения о попытках поиска у него возможного ангиогенного эффекта.

Цель работы — установить *in silico* наличие у метформина средства к фактору ро-

ста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A и его рецепторам.

Материалы и методы. Дизайн структур метформина и таргетных препаратов выполнен с помощью специализированных химических программ Chemoffice. Выбор списка таргетных препаратов был определен тем фактом, что все названные выше средства представляют собой низкомолекулярные вещества (как и метформин) и тем, что все они являются тирозинкиназными ингибиторами VEGFR1 и VEGFR2 [3]. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D-структур белков NCBI. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью электронного ресурса Dockingserver [10] с использованием полуэмпирического метода расчетов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 при значении pH 7,0, количество пробегов — 20.

Взаимодействие лиганда и белка (аффинность) оценивалось при помощи характеристик, полученных в результате докинга: энергии связывания и константы ингибирования. В настоящей работе энергией связывания считали наименьшее значение изменения свободной энергии Гиббса при переходе комплекса лиганд-протеин из несвязанного состояния в связанное.

Результаты и их обсуждение. Был проведен молекулярный докинг метформина и трех таргетных препаратов (сорафениба, сунитиниба и вандетаниба) с фактором роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A.

Более низкое значение свободной энергии связывания ($E_{св}$) для лиганда должно свидетельствовать о его более высокой аффинности к анализируемому белку. Однако в ходе проведенного исследования было установлено отсутствие аффинности у метформина к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A. Так, свободная энергия связывания с VEGF-A для него оказалась величиной положительной, что свидетельствует об отсутствии средства. В то же время для используемых в настоящее время [3, 4] антиангиогенных препаратов — сорафениба, сунитиниба и вандетаниба — расчеты показали отрицательную $E_{св}$ лигандов (таблица 1), что подтверждает не только наличие у них средства к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A, но и корректность выбранного метода исследования.

Таблица 1 — Свободная энергия связывания лиганда с фактором роста кровеносных сосудов VEGF-A

Лиганд	Формула	Свободная энергия связывания, Есв, ккал/моль
Метформин		+100,1
Сорафениб		-7,14
Сунитиниб		-8,07
Вандетаниб		-7,07

Для трех лигандов, проявляющих аффинность к VEGF-A, был проанализирован характер взаимодействия с аминокислотными остатками центра связывания белка. Отмече-

но, что основной вклад в энергию связывания вносят гидрофильные взаимодействия (рисунки 1–3).

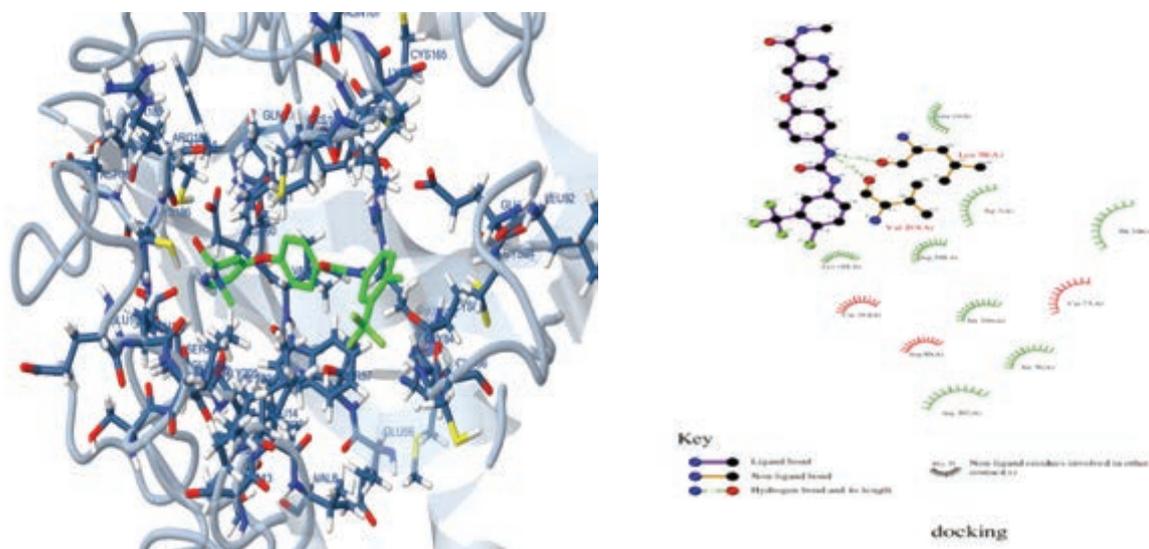


Рисунок 1 — Взаимодействие сорафениба с VEGF-A

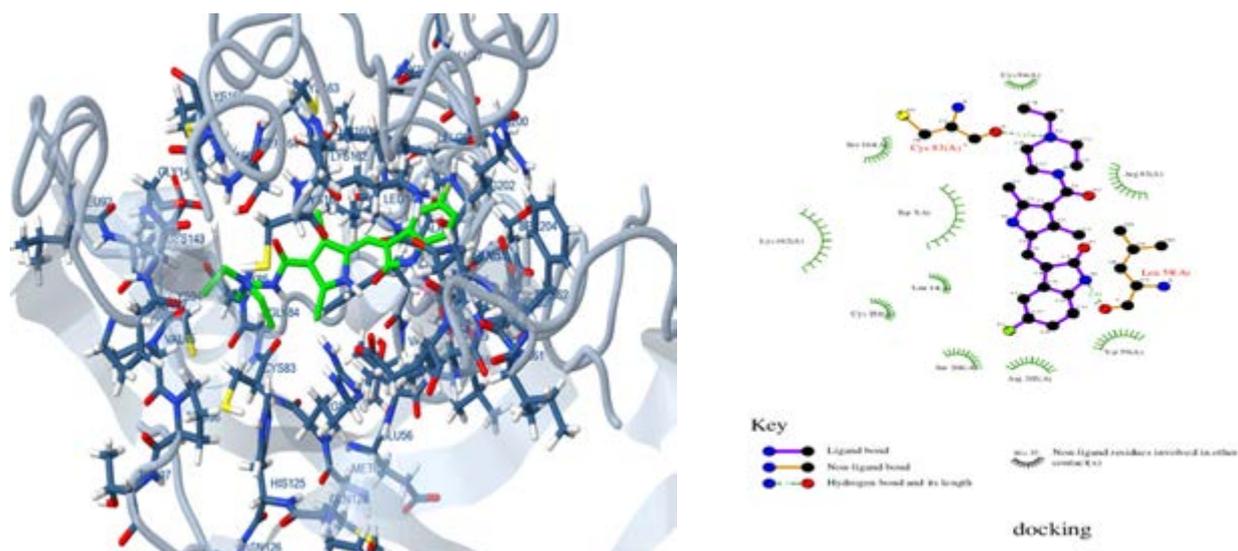


Рисунок 2 — Взаимодействие сунитиниба с VEGF-A

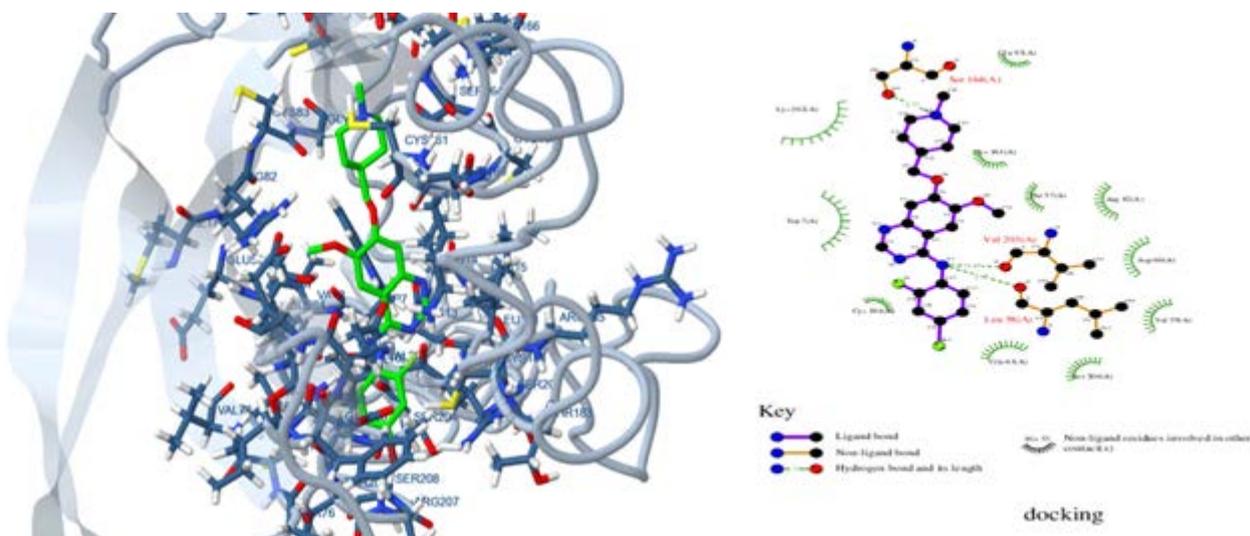


Рисунок 3 — Взаимодействие вандетаниба с VEGF-A

Также был проведен молекулярный докинг метформина и трех таргетных препара-

тов с рецепторами VEGF-A — VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 (таблица 2).

Таблица 2 — Свободная энергия связывания лиганда с фактором роста кровеносных сосудов с рецепторами VEGF-A

Вещество	Свободная энергия связывания, Есв., ккал/моль		
	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3
Метформин	+8,03	+33,17	+18,94
Сорафиниб	-3,86	-8,54	-1,29
Сунитиниб	-6,29	-2,18	-0,91
Вандетаниб	-1,47	-6,74	-2,11

Данные таблицы 2 свидетельствуют об отсутствии сродства у метформина и ко всем рецепторам VEGF-A: энергия связывания в

его присутствии была величиной положительной. В то же время таргетные препараты проявили неоднозначную аффинность к ре-

цепторам VEGF-A. Так, сорафениб и вандетаниб лучше связывались с рецептором VEGFR-2: энергия связывания в их присутствии составляла $-8,54$ и $-6,74$ ккал/моль соответственно. Сунитиниб же показал большую аффинность к VEGFR-1 ($E_{св} = -6,29$ ккал/моль). Полученные результаты также подтверждают имеющуюся в литературе информацию о механизме ангиогенного действия этих трех таргетных препаратов

как ингибиторов двух главных рецепторов VEGF-A — VEGFR-1 и VEGFR2 [3, 4].

Заключение. В ходе проведенного исследования *in silico* не выявлено наличие сродства у метформина к фактору роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A и его рецепторам. На основании этого можно предполагать, что механизм противоопухолевого эффекта метформина не включает такой механизм действия как антиангиогенность.

Список цитированных источников

1. Vasudev, N. S. Anti-Angiogenic Therapy for Cancer: Current Progress, Unresolved Questions and Future Directions / N. S. Vasudev, A. R Reynolds // *Angiogenesis*. — 2014. — № 17. — P. 471–494.
2. De Falco S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade / S. De Falco // *The 3. Korean J. of Internal Medicine*. — 2014. — № 29 (1). — P. 1–11
3. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга / А. А. Корчагина [и др.] // *Вестн. РАМН*. — 2013. — № 11. — С. 104–114.
4. Гарин, А. М. Антиангиогенные препараты в арсенале противоопухолевых средств // А. М. Гарин, И. С. Базин / *Эффективная фармакология*. — 2014. — № 47. — С. 10–16.
5. Elmaci, İ. A Metabolic Inhibitory Cocktail for Grave Cancers: Metformin, Pioglitazone and Lithium Combination in Treatment of Pancreatic Cancer and Glioblastoma Multiforme / I. Elmaci, M. A. Altinoz // *Biochem Genet*. — 2016. — № 2. — P. 573–618.
6. Filipova, Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis / E. Filipova, K. Uzunova, K. Kalinov, T. Vekov // *Diabetes Ther*. — 2017. — № 8. — P. 705–726.
7. Rahid, M. Synthesis and sar strategy of thiazolidinedione: a novel approach for cancer treatment / M. Rashid, N. Shrivastava, A. Husain // *J. Chil. Chem. Soc*. — 2020. — № 65 (2). — P. 4819–4832.
8. Краецкая, О. Ф. Моделирование новых производных пиоглитазона и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico* на основе рецептора VEGF : материалы Всеросс. науч.-практ. конф-ции: «Инновационные технологии в фармации» / О. Ф. Краецкая // *Иркутский гос. мед. ун-т*. — Иркутск : ИГМУ, 2022. — С. 54–60.
9. Djevovski, J. The current and potential therapeutic use of metformin is a good old medicine / J. Djevovski, M. Hanefeld // *Pharmaceuticals*. — 2021. — № 14. — P. 1–33.
10. DockingServer [Electronic resource] / DockingServer, 2006. — Mode of access: <https://www.dockingserver.com/web>. — Date of access: 01.03.2023.

***In silico* determination of the affinity of metformin to vascular endothelial growth factor vegf-a and its receptors**

Kraetskaya O. F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Antiangiogenic therapy is a treatment strategy aimed to eliminate the supply of nutrients and oxygen to cells leading to a reduced vascular network and hinders the growth of the new blood vessels. Most of cancer therapy antiangiogenic agents is aimed at inhibiting the vascular endothelial growth factor (VEGF), since VEGF signaling is considered the main promoter of angiogenesis. The activity of the hypoglycemic agent metformin to VEGF-A and its receptors (VEGFR-1, VEGFR-2 and VEGFR -3) has been studied *in silico*. It was found no affinity of metformin to both VEGF-A and its receptors while Sorafenib, Vandetanib and Sunitinib which are widely used for cancer therapy showed high affinity to one of the mentioned receptors.

Keywords: affinity, antiangiogenic therapy, metformin, targeted drugs, VEGF-A, VEGF-A receptors.

Поступила 22.06.2023