

*Павлович В. Г., Цвирко В. В.*

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СВЯЗЫВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
(СОРАФЕНИБА, СУНИТИНИБА И ВАНДЕТАНИБА) С СИНЕРГИСТАМИ  
ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ VEGF-A – ANG-1  
И YAP-1**

*Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Краецкая О. Ф.*

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее распространённых онкоурологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируется около 210.000 новых случаев ПКР. «Золотым стандартом» лечения локализованного ПКР начальных стадий является хирургическое вмешательство, позволяющее излечить большинство больных. Однако впоследствии у 20-40% из них выявляют прогрессирование опухолевого процесса и появление метастазов. В настоящее время наиболее эффективным методом медикаментозного лечения мПКР является таргетная терапия, пришедшая на смену иммунотерапии. В арсенале онкологов и урологов есть следующие таргетные препараты: сорафениб, сунитиниб, вандетаниб. Они обладают способностью ингибировать фактор роста эндотелия кровеносных сосудов VEGF-A, вырабатываемый раковой опухолью для формирования кровеносной сети, питающей ее. Помимо VEGF-A известны и другие достаточно мощные онкогены – белки ANG-1 и YAP-1, действующие синергически с VEGF-A при развитии мПКР.

**Цель:** определить возможность связывания 3 таргетных препаратов (сорафениба, сунитиниба, вандетаниба) с известными на сегодняшний день изоформами белков ANG-1 и YAP-1.

**Материалы и методы.** Дизайн производных структур выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков NCBI. Молекулярный докинг осуществлен с помощью программы DockingServer.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведения молекулярного докинга и анализа полученных данных было определено, что лучшие показатели свободной энергии связывания ( $G_i$ ), константы ингибирования ( $K_i$ ) и площади связывания (S) с ANG-1 обнаружены у следующих образцов:

для сорафениба:  $G_i = -3,49$  Kcal/mol;  $K_i = 3,75$   $\mu$ M; S = 687,214

для сунитиниба:  $G_i = -3,95$  Kcal/mol;  $K_i = 1,34$   $\mu$ M; S = 647,44

для вандетаниба:  $G_i = -3,48$  Kcal/mol;  $K_i = 2,82$   $\mu$ M; S = 622,053

Показатели связывания с YAP-1:

для сорафениба:  $G_i = -6,67$  Kcal/mol;  $K_i = 13$   $\mu$ M; S = 1091

для сунитиниба:  $G_i = -6,17$  Kcal/mol;  $K_i = 30,22$   $\mu$ M; S = 821,981

для вандетаниба:  $G_i = -7,65$  Kcal/mol;  $K_i = 2,27$   $\mu$ M; S = 891,081

**Выводы.** Три таргетных препарата (сорафениб, сунитиниб, вандетаниб) по-разному связываются с синергистами VEGF-A – ANG-1 и YAP-1, при этом более выраженное ингибирующее действие они оказывают на изоформы белка YAP-1, имеющего свой, независимый от VEGF-A механизм ангиостимулирующего действия при развитии как ПКР, так и мПКР.