

**ОТЗЫВ**  
**официального оппонента**  
**о диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата химических наук Сачковой Анастасии Александровны на**  
**тему «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов**  
**PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5» по**  
**специальности 1.4.3. Органическая химия**

Диссертационная работа А.А. Сачковой «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5» относится к интенсивно развиваемому междисциплинарному направлению – поиску инновационных противоопухолевых средств. Существуют различные стратегии создания новых противоопухолевых средств, среди которых важное место занимает поиск структур деградеров, способных селективно расщеплять белки-мишени, которые вовлечены в онкогенез.

Данная работа посвящена молекулярному конструированию, синтезу и первичному скринингу новых конъюгатов типа PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimera), которые могут быть использованы для направленной протеасомальной деградации белков-мишеней - рецептора фактора роста гепатоцитов (c-Met) и активин-подобной рецепторной киназы 5 (ALK5), а также конъюгатов типа SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser), нацеленных на белки - ингибиторы апоптоза, что индуцирует апоптотический путь гибели клеток опухоли.

Основная идея представленной работы состоит в комбинировании в одной химерной молекуле деградера с использованием различных линкеров фрагмента лекарственного препарата кабозантиниб - ингибитора тирозинкиназ, который связывается с белком-мишенью, и с E3-лигазами, которые осуществляют деградацию мишени. Подобные гибридные системы можно рассматривать как перспективные кандидаты противоопухолевой терапии.

Таким образом, тематика диссертационной работы А.А. Сачковой, посвященной синтезу и скринингу новых химерных молекул PROTAC SNIPER и на основе клинически применяемого препарата кобазатиниб является, безусловно, **актуальной**.

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 403 наименования. Диссертация изложена на 225 страницах, содержит 19 таблиц, 39 схем и 44 рисунка.

Во Введении автор обосновывает актуальность выполненного исследования, указывает его цель и задачи, демонстрирует научную новизну и практическую значимость полученных результатов, их апробацию.

Литературный обзор посвящен систематизации имеющихся данных о способах конструирования химерных молекул PROTAC и SNIPER, их структуре и свойствах. Детально обсуждается механизм действия E3-лигаз для направленной деградации белков и механизмы расщепления белков с участием лизосом. Автор описывает типы химерных молекул как химиотерапевтических средств для борьбы со злокачественными новообразованиями. При этом обсуждаются как преимущества, так и недостатки предлагаемых средств, что обуславливает необходимость поиска новых лекарственных кандидатов.

С учетом литературных данных автором сформулирована цель работы, которая заключалась в дизайне, синтезе и изучении биологической активности новых химерных молекул PROTAC и SNIPER.

Центральная часть диссертационной работы – глава «Обсуждение результатов» изложена в трех разделах, в которых описаны новые синтетические подходы к получению на первом этапе производных клинически применяемого препарата кобазатиниб, синтез молекул PROTAC на основе кобантиниба и изучение их биологической активности. На втором этапе описаны дизайн и получение молекул SNIPER, нацеленных на

белки ингибиторы апоптоза и приведены данные об их антипролиферативной активности и способности индуцировать апоптоз. Третья часть работы посвящена синтезу и исследованию потенциальных ингибиторов белка активин-подобной рецепторной киназы 5 (ALK5).

Особое внимание уделено доказательству состава и строения новых соединений. С этой целью использован комплекс физико-химических методов (ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (MALDI, HRMS-ESI)) и данные элементного анализа.

Отдельная часть работы, выполненная совместно с профильными специалистами НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и ИБХ РАН, посвящена изучению противоопухолевой (антипролиферативной) активности с использованием МТТ-теста на различных клеточных линиях рака человека (рака молочной железы (T47D, MDA-MB-231, SKBR3, HCC1954, MCF7), рака кожи (A-431), рака легких (A549) и рака шейки матки (HeLa) с различной экспрессией рецептора c-Met и др.). Решена задача определения действия соединений-хитов на экспрессию и активацию рецептора c-Met с помощью вестерн-блоттинга, определен общий уровень белка и уровень его фосфорилирования по остаткам тирозина. Основным результатом является вывод о том, что соединения-хиты ингибируют фосфорилирование аминокислоты Tyr1003 в рецепторе c-Met при концентрациях 100–300 нМ. Протестировано влияние активного соединения из серии IAP-лигандов и соответствующего ему конъюгата SNIPER на возможность запуска апоптоза на клетках HaCaT и продемонстрировано, что пептидомиметик в концентрации 25 мкМ приводит к увеличению популяции апоптотических клеток (37%) по сравнению с контрольным образцом (7%).

Особо следует отметить включение в работу части по проведению молекулярного моделирования методом докинга с использованием программ AutoDock Tools и Vina для выявления наиболее активных по отношению к белку ALK5 соединений.

Полученные новые результаты определяют **научную новизну** выполненного диссертационного исследования.

Важными результатами с точки зрения **практической значимости** являются разработка новых синтетических подходов для получения химерных молекул (PROTAC и SNIPER) на основе лекарственного препарата кабозантиниба для потенциального применения в противоопухолевой терапии. С точки зрения развития синтетической органической химии разработан подход к синтезу 2-аминопиримидинов, которые могут быть использованы в качестве ингибиторов белка ALK5.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, используемых в работе инструментальных методов. Разработанные автором экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в необходимых количествах с высокой чистотой. Достоверность полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов анализа. Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены масс-спектрами.

Представленные результаты работы сомнений не вызывают. Все сделанные автором выводы обоснованы и корректно сформулированы.

Следует высказать ряд замечаний:

1. В таблицах 7 (стр. 81), 12 (стр. 99) и 18 (стр. 115) приведены значения  $IC_{50}$  без доверительных интервалов. Автор указывает, что «Представленные величины являются средними значениями 3 экспериментов. Стандартные отклонения не превышают 10% и не отображены для удобства восприятия». По-видимому, авторам следовало указать стандартные отклонения, поскольку без этих данных затруднительно сравнивать полученные для различных соединений величины  $IC_{50}$ .
2. В главе «Экспериментальная часть» для ряда соединений (№171, 172 и др.) не приведены данные элементного анализа.
3. В главе «Обсуждение результатов» следовало кратко описать данные о доказательстве состава и строения новых соединений, полученные с

использованием набора физико-химических методов, а не ограничиваться только приведением данных в главе «Экспериментальная часть».

4. Автор не приводит данных о важной характеристике полученных соединений – растворимости в различных растворителях или средах. Такие данные, несомненно, необходимы для проведения исследований биологической активности.

5. Хотелось бы отметить, что термин «соединения-лидеры» употребляется для выбранных субстанций, для которых уже доказана эффективность и безопасность. Автору следовало употреблять термин «соединения-хиты».

6. Встречаются термины, не соответствующие номенклатуре. Например, иод пишется без употребления «й».

Замечания не затрагивают сущности работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

Диссертация Сачковой А.А. является завершенной научно-квалификационной работой и **соответствует** пунктам: 1. «Выделение и очистка новых соединений», 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7. «Выявление закономерностей типа «структура–свойство» **паспорта специальности 1.4.3 – «Органическая химия».**

Автор выполнил большой объем экспериментальной работы высокого уровня.

Основное содержание диссертации отражено в 2 публикациях в журналах, рекомендуемых ВАК и входящих в международные базы данных Web of Science и Scopus, 1 патенте и в 6 тезисах докладов на всероссийских и международных конференциях.

Текст автореферата полностью отражает содержание диссертации.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что диссертационная работа А.А. Сачковой «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и

ALK5», по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями и дополнениями), а её автор – **Сачкова Анастасия Александровна** – заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Заведующая кафедрой медицинской химии  
и тонкого органического синтеза  
химического факультета

Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова,  
доктор химических наук по специальностям 02.00.03 - органическая химия и  
02.00.08 - химия элементоорганических соединений, профессор



Милаева Елена Рудольфовна

Подпись Милаевой Елены Рудольфовны заверяю  
И.о. декана химического факультета  
МГУ имени М.В. Ломоносова,  
профессор



Карлов Сергей Сергеевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959395249

Адрес электронной почты: [milaeva@med.chem.msu.ru](mailto:milaeva@med.chem.msu.ru)

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени  
М.В.Ломоносова», химический факультет

6 апреля 2026 г.