

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Сачковой Анастасии Александровны на тему «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия

Гетеробифункциональные молекулы избирательного протеолиза белков (PROTAC) без преувеличения являются одним из наиболее перспективных направлений развития медицинской химии сегодня. В 2008 году Шнееклот и соавторы представили первый вариант PROTAC на основе малых молекул, и за прошедшие два десятилетия данная технология прошла путь от академических исследований до внедрения в промышленность и разработки клинических кандидатов. На сегодняшний день молекулы PROTAC рассматриваются как перспективные терапевтические агенты для лечения онкологических, аутоиммунных, воспалительных, инфекционных и других заболеваний. Данное направление, безусловно, является новым, многообещающим и активно развивающимся, в связи с чем актуальность работы Сачковой А.А., направленной на конструирование PROTAC для протеасомного расщепления онкоассоциированных киназ, не вызывает сомнений.

Несмотря на кажущуюся простоту, объединение двух достаточно крупных и полифункциональных молекул в одну структуру представляет собой нетривиальную и трудоёмкую задачу. Это обусловлено низкой удельной концентрацией функциональных групп, возможностью протекания побочных реакций, а также необходимостью трудоёмкой очистки целевых продуктов от побочных соединений и избытка реагентов. Тем не менее, Сачкова А.А. успешно справилась с поставленной задачей. Ею были получены три серии PROTAC-молекул на основе кабозантиниба – лиганда белка c-Met, а также лигандов белков VHL и CRBN, соединённых линкерами

различной химической природы, длины, конформационной подвижности, гидро- и липофильности.

В работе использовались как известные белоксвязывающие молекулы (кабозантиниб и др.), так и были получены новые потенциальные соединения для применения в составе PROTAC – лиганды белков-ингибиторов апоптоза (IAP) и киназы ALK5, являющейся важной мишенью в противоопухолевой терапии.

Замечания к проделанной работе практически отсутствуют, однако имеются отдельные терминологические неточности, носящие дискуссионный характер. В частности, результаты МТТ-теста интерпретируются как антипролиферативная активность, тогда как более корректно, по-видимому, говорить о цитотоксической активности. Если препарат убивает клетки – это цитотоксический эффект. Если препарат останавливает деление – это антипролиферативный или цитостатический эффект.

Наиболее интересной частью диссертационного исследования является изучение биологической активности соединения **19c**. Показано, что данное соединение практически не снижает уровень белка c-Met (как можно было ожидать), однако эффективно ингибирует его фосфорилирование, причём в концентрациях, на три порядка более низких по сравнению с цитотоксической дозой (10–20 нМ против 6,7 мкМ). Автор обсуждает возможные причины, из-за которых не наблюдалось расщепления белка, однако какие возможные механизмы лежат в основе наблюдаемого изменения уровня фосфорилирования.

Однако высказанные выше комментарии никоим образом не снижают научной ценности исследования, которое производит впечатление масштабной, тщательно выверенной и глубокой по содержанию работы. Автореферат написан грамотным научным языком, данные систематизированы, выводы логичны. Исследование представляет значительный интерес для медицинской химии и может послужить основой для дальнейших прикладных разработок. Исследование соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в

действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук. Автор работы, Сачкова Анастасия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Даю свое согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в объединённый диссертационный совет 99.0.041.02 на базе Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и Института металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН

Крылов Вадим Борисович, 13.04.2026

доктор химических наук (1.4.9. – Биоорганическая химия), ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией синтетических гликовакцин Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН). Адрес: 119991, г. Москва, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, 47, Тел. +7-499-135-64-33.

E-mail: v\_krylov@ioc.ac.ru.

Подпись д.х.н. Крылова В.Б.

«Удостоверяю»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Института органической химии им. Н.Д. Зелинского

Российской академии наук (ИОХ РАН),

кандидат химических наук



Коршевец Ирина Константиновна