

## ОТЗЫВ

**Яровой Ольги Ивановны** на автореферат диссертационной работы Сачкова Анастасия Александровна «**Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5A**» представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Сачковой А.А. посвящена решению одной из наиболее острых проблем современной медицинской химии и онкофармакологии – созданию эффективных агентов для направленной деградации онкогенных белков. Понимание ограничений классических ингибиторов (побочные эффекты, лекарственная устойчивость) диктует необходимость перехода к стратегии таргетного расщепления белков с использованием молекул PROTAC и SNIPER. В этом контексте представленная работа, направленная на дизайн и синтез конъюгатов на основе мультикиназного ингибитора кабозантиниба (мишень c-Met) и новых низкомолекулярных лигандов к ALK5, является, безусловно, актуальной и отвечает мировым трендам медицинской химии.

Автореферат А.А. Сачковой описывает разработку химерных молекул, сочетающих фрагменты для связывания с киназами c-Met или ALK5 и с E3-убиквитинлигазами (CRBN, VHL, IAP). Работа фокусируется на соединениях, содержащих линкеры различной природы, и демонстрирует их антипролиферативную активность, влияние на фосфорилирование целевых белков и способность индуцировать апоптоз. Работа Сачковой А.А. находится на переднем крае современной органической и медицинской химии, сочетая глубокие фундаментальные исследования с четкой ориентацией на практический выход. Автореферат дает исчерпывающее представление об объеме выполненного исследования.

Научная новизна и практическая значимость работы не вызывают сомнений. Автором разработана обширная библиотека новых соединений: 31 производное кабозантиниба, 10 PROTAC-конъюгатов, 6 SNIPER-конъюгатов, 6 новых лигандов для IAP-белков, а также 19 потенциальных ингибиторов ALK5 на основе 2-аминопиримидинов. Ключевым достижением является впервые реализованный подход к получению SNIPER-конъюгатов, нацеленных на c-Met, с использованием пептидомиметиков, содержащих свободную гидроксильную группу в качестве центра конъюгирования.

Особого внимания заслуживают следующие результаты:

- Показано, что классические PROTAC-конъюгаты (с лигандами на VHL и CRBN), несмотря на эффективное ингибирование фосфорилирования c-Met в наномолярных концентрациях (10–300 нМ), не вызывают расщепления белка-мишени, что подчеркивает критическую роль выбора как линкера, так и E3-лигазы для успешной деградации.
- Разработка SNIPER-конъюгатов – впервые получены конъюгаты, сочетающие кабозантиниб и лиганды к IAP-белкам. Установлено, что соединение-лидер (59b) расщепляет c-Met при концентрации 1 мкМ в клетках A549 и HeLa, что подтверждено вестерн-блоттингом.
- Описан новый класс ингибиторов ALK5 – предложен эффективный синтетический подход к 4,5,6-тризамещенным 2-аминопиримидинам (модифицированная реакция Бигинелли, кросс-сочетание Сузуки). Получены соединения с антипролиферативной активностью до 6 мкМ (на клетках K562), а с помощью молекулярного докинга выявлены перспективные структуры для дальнейшей оптимизации.

Автором грамотно использован современный арсенал методов органического синтеза и физико-химического анализа. Достоверность результатов подтверждена комплексными биологическими исследованиями, включая МТТ-тест, вестерн-блоттинг, проточную цитометрию, а также валидирована методами молекулярного докинга.

В качестве формальных замечаний можно отметить следующие моменты. По тексту автореферата везде используются англоязычные сокращения, которые не всегда оправданы. В частности, названия растворителей и реагентов следовало написать на русском.

В таблице 3 указано, что стандартное отклонение не превышает 10%, в то время как для таблиц 1 и 2 это не отмечено.

На схеме 8 отмечено, что синтез проводился по модифицированной методике, однако не отмечено в чем именно заключалась модификация.

Указанные замечания не снижают высокой важности и актуальности работы.

Диссертационная работа Сачковой Анастасии Александровны является завершенным научным исследованием, содержащим решение важной задачи органической и медицинской химии – создание новых типов химерных молекул (PROTAC и SNIPER) для направленной деградации онкогенных киназ c-Met и ALK5. По объему выполненных исследований, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор, Сачкова Анастасия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН

Яровая Ольга Ивановна

Контактная информация:

630090 г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Телефон:(383)330-88-50, +7913 9094763

Факс:(383)330-97-52

e-mail: ooo@nioch.nsc.ru (Яровая О.И.)

Подпись Яровой О.И. заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН



К.х.н. Бредихин Р.А.

«10» апреля

2026 г.