

Отзыв

научного руководителя на диссертационную работу А.А. Сачковой «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3.

Органическая химия (химические науки)

Сачкова Анастасия Александровна, 1997 г.р., в 2020 г. окончила магистратуру химического факультета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского по направлению подготовки 04.04.01 – Химия. С 2020 по 2024 год обучалась в очной аспирантуре на кафедре органической химии химического факультета по специальности 04.06.01. Органическая химия (диплом выдан 02.10.2024).

Диссертационная работа А.А. Сачковой посвящена созданию конъюгатов классов PROTAC и SNIPER, направленных на разложение онкогенных белков c-Met и ALK5. Деградеры класса PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras) представляют собой бифункциональные молекулы, где линкер соединяет два активных фрагмента: один связывается с целевым белком, а второй — с E3-лигазой. Их сближение запускает деградацию белка-мишени. В отличие от классических PROTAC, нацеленных на лигазы CRBN и VHL, соединения класса SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser) задействуют лиганды к белкам-ингибиторам апоптоза IAP. Это обеспечивает двойное действие: деградацию патогенного белка и ингибирование IAP, что приводит к гибели раковых клеток путем апоптоза.

Одной из перспективных мишеней для такой терапии является киназа c-Met, гиперэкспрессия которой стимулирует рост опухолей и метастазирование. Разработка PROTAC и SNIPER на основе одобренного FDA ингибитора c-Met кабозантиниба может повысить эффективность терапии и снизить побочные эффекты, характерные для исходного препарата.

Второй мишенью в работе выбрана киназа ALK5, нарушение функций которой позволяет опухоли «ускользнуть» от иммунного ответа. В настоящее время отсутствуют примеры деградеров белка ALK5 на основе малых молекул, а использование пептидов в составе подобных конъюгатов негативно влияет на их растворимость и способность проникать в клетки. Важной задачей является поиск потенциальных ингибиторов ALK5 на основе малых молекул, имеющих в структуре функциональные группы для конъюгирования с остальной частью деградера. Всё вышесказанное подтверждает актуальность научных исследований А.А. Сачковой.

В соответствии с поставленными задачами, А.А. Сачковой была получена серия

химерных молекул PROTAC на основе кабозантиниба для направленного расщепления белка c-Met. Впервые получены конъюгаты SNIPER, нацеленные на белок c-Met. При помощи вестерн-блоттинга была показана возможность расщепления целевого белка c-Met в присутствии соединения-лидера.

Получена серия новых лигандов для белков IAP. При изучении влияния полученных соединений на клеточный цикл отмечалось увеличение доли апоптотических клеток в присутствии одного из полученных пептидомиметиков, что косвенно свидетельствует о его способности выступать в качестве лиганда к белкам ингибиторам апоптоза (IAPs) и снижать резистентность раковых клеток к противоопухолевой терапии.

Осуществлен дизайн и синтез новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 на основе 2-аминопиримидинов с возможностью их дальнейшего использования в составе химерных молекул, направленных на расщепление ALK5.

При подготовке диссертации А.А. Сачковой был проведен тщательный анализ научной литературы, в том числе существующих концепций таргетного расщепления патогенных белков. А.А. Сачкова освоила основные методы работы в органической химии, включая физико-химические методы идентификации (ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия), очистки и выделения веществ (колоночная хроматография, ВЭЖХ). Полученные знания и умения позволили удачно осуществить сложные многостадийные синтезы молекул деградеров, представленных в работе.

По материалам диссертации опубликовано 2 статьи в международных журналах, входящих в перечень ВАК и индексируемых в международных информационно-аналитических системах научного цитирования WOS и Scopus, а также получен 1 патент РФ на изобретение.

По теме диссертационного исследования А.А. Сачковой опубликован ряд работ в виде тезисов докладов на конференциях различного уровня. Международная конференция: XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2021" (РФ, г. Санкт-Петербург, 2021 г.). Всероссийские конференции: Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021 (РФ, г. Новосибирск, 2021 г., приз за лучший доклад); I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (РФ, г. Казань, 2023 г., приз за лучший доклад); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (РФ, г. Иркутск, 2023 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (РФ, г. Санкт-Петербург, 2023 г.,

приз за лучший доклад), 6-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2024» (РФ, г. Нижний Новгород, 2024 г.).

Считаю, что диссертационная работа «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5» по объёму и содержанию отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатской диссертации, отличается актуальностью и новизной научных результатов, и ее автор Сачкова Анастасия Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н. (02.00.03 – органическая химия), заведующий кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», чл.-корр. РАН

6 февраля

2026

Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
Подпись удостоверяю
«6» февраля 2026 г.

Сотрудник УК



/Федоров А. Ю.

Контактная информация:

603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 2, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Федоров Алексей Юрьевич e-mail afedorovnn@yandex.ru, тел. +7(831)462-32-32