

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук
д-р хим. наук, профессор РАН



/ Е. В. Вербицкий

«21» марта 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук на диссертационную работу Сачковой Анастасии Александровны на тему: «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия (химические науки).

Актуальность темы выполненной работы

Современная медицинская химия сталкивается с проблемой особых мишеней – белков, которые не имеют активных центров для связывания классических малых молекул ингибиторов или активаторов. В связи с этим разработка технологий направленной деградации белков (Targeted Protein Degradation) является одной из наиболее перспективных стратегий в дизайне лекарственных средств.

В 1980 году вышли фундаментальные статьи, в которых описывается механизм убиквитин-опосредованной деградации белков-мишеней. За открытие убиквитин-опосредованного расщепления белков была присуждена Нобелевская премия по химии 2004 года. В 2001 году создана первая молекула концепции PROTAC (Proteolysis-Targeting Chimeras), в 2010 году – первая молекула SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein Erasers), а в 2019 году начались клинические испытания PROTAC в качестве препаратов для терапии опухолевых заболеваний. Сачкова Анастасия Александровна выбрала для своей работы новую и крайне актуальную тему.

Поиск новых деградеров на основе PROTAC и SNIPER обеспечивают решение следующих актуальных задач органической и медицинской химии:

1. Преодоление резистентности. В отличие от традиционных ингибиторов и активаторов, конъюгаты PROTAC и SNIPER действуют каталитически. Это позволяет эффективно снижать концентрацию патогенного белка даже при низких дозировках препарата, минимизируя риск развития лекарственной устойчивости и риск проявления нежелательных лекарственных реакций.
2. Расширение спектра мишеней. Использование систем на основе убиквитин-лигаз позволяет избирательно метить для протеасомной деградации белки, которые ранее считались недостижимыми для терапии (например, транскрипционные факторы, каркасные белки или белки, не имеющие фармакофорного сайта связывания).
3. Синтетическая новизна. Создание таких молекул требует решения сложных задач тонкого органического синтеза: оптимизации структуры лигандов, связывающих мишени; оптимизации структуры линкера, влияющего на формирование тройного

комплекса.

4. Мультитаргетность. Разработка новых конъюгатов SNIPER представляет особый интерес, так как они способны одновременно вызывать деградацию целевого белка и индуцировать апоптоз в опухолевых клетках, что создает синергетический противоопухолевый эффект.

Рассматриваемая работа отвечает этим задачам, что делает ее актуальной.

Структура

Диссертационная работа построена по классической схеме, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 225 страницах, включает 44 рисунка, 39 схем, 19 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 403 работы.

Во введении автор убедительно аргументирует актуальность выбранной тематики исследования, определяет цели и задачи работы, а также новизну и значимость полученных результатов.

В литературном обзоре подробно рассмотрены биологические процессы, лежащие в основе действия деградеров, разобраны синтетические подходы к созданию PROTAC и SNIPER, дана оценка текущей разработанности темы, оценены перспективы развития. Обзор изложен логично и доступно с использованием 311 литературных источников.

Вторая глава диссертации посвящена обсуждению полученных диссертантом результатов. Подробно описывается синтез конъюгатов PROTAC и SNIPER, синтез потенциальных ингибиторов белка ALK5, описываются результаты тестирований биологической активности полученных молекул.

В третьей главе (экспериментальной части) перечислены используемые методы и оборудование, представлены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, протоколы биологических испытаний.

Далее сформулированы выводы, приведен список использованной литературы и приложение к диссертации.

Автореферат представляет сжатое изложение результатов диссертации и в полной мере отражает ее содержание. Содержание диссертации соответствует сформулированной цели работы. Выводы по работе отражают полученные результаты.

Научная новизна

Научная новизна работы заключается в использовании регио- и стереоселективных методов синтеза новых конъюгатов PROTAC и SNIPER, новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 и изучении их эффективности методами *in vitro* и *in silico*.

1. Разработаны оригинальные подходы к синтезу новых соединений класса PROTAC, специфичных к тирозинкиназе c-Met. Впервые синтезирована серия конъюгатов на основе кабозантиниба, содержащие в своей структуре разные линкеры, отличающиеся по длине, гибкости, водорастворимости с целью подбора оптимальных свойств.
2. Впервые предложена и реализована стратегия создания конъюгатов типа SNIPER для направленной деградации белка c-Met. Изучены модификации известного лиганда белков-ингибиторов апоптоза (IAP), задействованы новые группы для присоединения линкера.
3. Спроектирован и синтезирован ряд новых производных 2-аминопиримидина как потенциальных ингибиторов киназы ALK5. На основании методов молекулярного моделирования определены структурные мотивы, обеспечивающие высокую аффинность данных соединений к связывающему карману ALK5, что позволяет рассматривать их как перспективные блоки для создания деградеров.

4. Установлены зависимости «структура – биологическая активность» для новых конъюгатов. Показано влияние синтезированных молекул на уровне фосфорилирования целевых белков и кинетику клеточного цикла.

Практическая значимость

Практическая значимость заключается в разработке методов синтеза новых конъюгатов PROTAC и SNIPER, новых потенциальных ингибиторов белка ALK5, а также в получении новых соединений – потенциальных средств терапии опухолей.

Достоверность представленных результатов

Большой объем экспериментального материала, использование адекватных поставленным задачам методик исследования и приемов статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о несомненной достоверности проведенного автором исследования. Достоверность полученных результатов обеспечивается и подтверждается квалифицированным использованием современных физико-химических методов анализа: спектроскопия ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F), масс-спектрометрия (MALDI, HRMS-ESI), ИК спектроскопия, ВЭЖХ. Биологическая активность оценивалась при помощи стандартного МТТ-теста, вестерн-блоттинга, для анализа клеточного цикла был использован метод проточной цитометрии.

Апробация работы и публикации

Основное содержание диссертации опубликовано в 2 статьях в журналах *Pharmaceutics* (Q1) и *Russ. J. Org. Chem.* (Q4), 6 тезисах на конференциях различного уровня, а также получен 1 патент. Публикации полностью отражают научные результаты, выносимые на защиту. Объем и уровень публикаций соответствует требованиям пунктов 11 и 13 Положения о присуждении ученых степеней.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в настоящей работе результаты могут найти применение в лабораториях, занимающихся органическим синтезом и исследованием физиологически активных соединений. С результатами работы следует ознакомить научные центры, занимающиеся вопросами органического синтеза: химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва), Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета (Санкт-Петербург), Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера УрО РАН (Екатеринбург), Институт физиологически активных соединений РАН (Черноголовка), Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского ИЦ РАН (Казань) и другие организации.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

При ознакомлении с работой возникли следующие замечания:

1. Имеются ошибки нумерации соединений: стр. 30, строка 8 «биринапант **58**», надо **33**; после рис. 11 (APG-1387, **59**), надо **34**; в подписи к рисунку 12 «метилбестатина (**60**) и толинапанта (**61**), надо **35** и **36**, соответственно; на стр. 39 ошибка в названии схемы 4 «Получение деградера белка BRD4 (**82**)», надо номер **51**; на стр. 40 соединения **54** и **55** указаны как изображенные на схеме 7, но они изображены на рис. 29; на стр. 48 в подписи к схеме 9; «..на примере соединения **49**», надо **41**; на стр. 67 в 1 абзаце, 3 строке: «ARV-110 (**20**)», надо **54**; на стр. 75 в подписи к схеме 17 приведены лишние условия *e* и *f*, которых нет на схеме; на стр. 76, 2 строка: «приводит к целевому продукту **15a**», надо **103a**; на стр. 77 2 абзац 2 строка «пропаргилбромид (**108**)» надо **107**, а в 3 строке «11-йодоундецин-1 (**110**)»

надо «11-бромоундецин; на стр. 170 ошибка в названии соединения **160**. На схеме 4 автореферата и схеме 21 диссертации отсутствует защитная группа *Boc* после условий *h*.

2. В таблицах 2, 3 автореферата и в таблицах 12, 18 диссертации соответственно отсутствует часть данных, в особенности для нормальных клеточных культур. В результате сложно сравнивать результаты между собой и делать уверенные выводы.

3. Положение пика G2 в канале FL2-H не равно двойному значению G1, что говорит о недостатках калибровки.

4. На страницах 158-177 экспериментальной части диастереомеры ошибочно названы ротамерами (смесью ротамеров).

5. Для ряда индивидуальных диастереомеров (**162**, **153a**, молекул PROTAC **123a-d** и др.) не приведены значения удельного угла оптического вращения $[\alpha]_D$, а также условия проведения ВЭЖХ.

Вопросы:

1. На странице 87 диссертации автор пишет «Выходы целевых продуктов (каждого диастереомера в отдельности) при этом могут варьироваться от 15 до 53%». Однако в экспериментальной части методики разделения не приводятся. Какие методы разделения стереоизомеров были использованы?

2. Соединения **112a-d** диссертации получены методом «клик-химии». Были ли трудности с очисткой указанных соединений, в том числе от ионов меди? Контролировали ли наличие ионов меди в целевых продуктах?

3. Соединения **173-175** (схема 28) диссертации, соединения **58-60** (схема 7) автореферата получены реакцией алкилирования фенольного гидроксила. Наблюдали ли образование продукта конкурирующей реакции по NH-Me группе аланина?

4. На схеме 3 автореферата и схеме 20 диссертации представлены 2 ряда соединений, отличающихся линкерным фрагментом. Известно, что с уменьшением длины линкера, увеличивается эффективность убиквитинирования, но увеличивается риск возникновения стерических препятствий к формированию рабочего тройного комплекса. И наоборот, с увеличением длины линкера, уменьшается риск стерических препятствий, но снижается эффективность убиквитинирования. В настоящей работе использованы линкеры примерно одинаковой длины, с чем связан такой выбор?

5. Почему в таблице 2 автореферата и таблице 12 диссертации приведены данные антипролиферативной активности для одних клеточных культур, а уровень экспрессии белка c-Met изучался для других культурах (рисунок 4 автореферата и рисунок 40 диссертации)? Было бы интересно сравнить концентрацию, снижающую количество c-Met и концентрацию IC₅₀. Почему для вестерн-блоттинга использовали концентрацию 1 мкМ, а не диапазон концентраций?

Указанные замечания не носят принципиальный характер, не вступают в противоречие с основными положениями диссертации и не ставят под сомнение достоверность полученных в этой объемной, интересной и ценной в отношении практического применения работе экспериментальных данных и сделанных выводов.

Несомненной заслугой автора диссертации является большой объем выполненных ею исследований по синтезу сложных органических соединений.

Заключение

Диссертационная работа Сачковой Анастасии Александровны на тему: «Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является цельной и завершенной научно-квалификационной работой,

имеет существенное теоретическое практическое значение.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Представленная работа соответствует требованиям пунктам 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 № 842 в текущей редакции, а ее автор – Сачкова Анастасия Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. – Органическая химия.

Настоящий отзыв рассмотрен и утвержден на заседании совместного научного семинара лаборатории асимметрического синтеза и лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН) «20» марта 2026 г. (протокол № 2 от «20» марта 2026 г, присутствовали 12 человек категории научный персонал).

Краснов Виктор Павлович,

д-р хим. наук (1.4.3. – Органическая химия), проф. (1.4.3. – Органическая химия), член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией асимметрического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук.

E-mail: ca@ios.uran.ru; тел.: +73433693186.

Я, Краснов Виктор Павлович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.428.01, и их дальнейшую обработку.

«21» марта 2026 г. 

Вахрушев Александр Викторович

канд. хим. наук (1.4.3. – Органическая химия), научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук.

E-mail: avv@ios.uran.ru; тел.: +73433743574.

Я, Вахрушев Александр Викторович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.428.01, и их дальнейшую обработку.

«21» марта 2026 г. 

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Адрес: Российская Федерация, 620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

E-mail: verbitsky@ios.uran.ru; тел.: +73433693058; сайт: <https://www.ios.uran.ru/>

Подписи Краснова В.П. и Вахрушева А.В. заверяю:

учёный секретарь ИОС УрО РАН

канд. техн. наук

«21» марта 2026 г.





/ **Ольга Васильевна Красникова**