

Կարծիք

Վահրամ Առաքելով Գալուստի Գ.00.02 « Կենսաֆիզիկա և Կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված «Խոզերի Աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսի արգելակման մոլեկուլային մեխանիզմների հետազոտություն» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ՆԿԱՐԱԳՐՈՒԹՅՈՒՆ

Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսը (ԽԱԺՎ) համարվում է ընտանի և վայրի խոզերի հեմորագիկ տենդի հարուցիչը: Սուր վարակի դեպքում խոզերի անկումը հասնում է 100%-ի: Առաջին ԽԱԺՎ-ի բռնկումը Հայաստանում գրանցվել է 2007թ., ինչը հանգեցրել է խոզերի թվի նվազեցմանը 56%-ով: Պատվաստանյութերի բացակայության պատճառով այս վիրուսը համարվում է խոզաբուծության զարգացման հիմնական խոչընդոտներից մեկը: Ներկայումս չկան նաև հիվանդության կանխարգելման կամ բուժման համար հակավիրուսային դեղեր: ԽԱԺՎ-ի վերահսկումը հենվում է լաբորատորիայի արագ ախտորոշման և խիստ սանիտարական միջոցառումների իրականացման վրա: Վիրուսների արգելակման մոլեկուլային մեխանիզմները հայտնաբերելու և ուսումնասիրելու համար կարևոր նշանակություն ունի հավանական վիրուսային թիրախների երրորդային կառուցվածքների հետազոտությունները, որոնք կարելի է իրականացնել կենսաինֆորմատիկայի մեթոդների օգնությամբ: Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը պայամանավորված է ԽԱԺ հակավիրուսային սկրինինգի համար վիրուսի կենսացիկլում կարևոր դեր խաղացող սպիտակուցների թիրախավորման անհրաժեշտությամբ: Այդ սկզբունքով՝ ատենախոսը թիրախ է ընտրել ԽԱԺՎ-ի O174L և P1192R գեներով կոդավորվող երկու կարևորագույն կոնսերվատիվ սպիտակուցները՝ ԴՆԹ պոլիմերազ-X և տոպոիզոմերազ-2: Վերոնշյալ ֆերմենտները մեծ դեր են խաղում վիրուսի ռեպարացիայի և ռեպլիկացայի մեջ: Որպես թիրախ է ընտրվել նաև բջջի տուբուլին սպիտակուցը, վերջինս հանդիսանում է

միկրոխողովակների հիմնական կառուցվածքային բաղադրիչ: Բջջում վիրուսը օգտագործում է միկրոխողովակով «բեռի» փոխադրման մեխանիզմը՝ իր տեղափոխման համար դեպի համապատասխան մասնագիտացված կառուցվածքների տեղամաս՝ վիրուսային գործարաններ, որտեղ տեղի է ունենում վիրուսի ռեպլիկացիան և հավաքագրումը, ինչպես նաև միկրոխողովակ կախյալ փոխադրումով անջատվում է բջջից: Միկրոխողովակները նաև մասնակցում են վիրուսային գործարանների կայունացման և զարգացման մեջ: Գրականության մեջ առկա են տվյալներ, որ բուսական ծագման ֆլավոնոիդները կենսաբանական ակտիվ պոլիֆենոլային միացություններ են, որոնցից շատերը ունեն հակավիրուսային ակտիվություն: Հայտնի է, որ ֆլավոնոիդ ապիգենինը փոխազդում է տուբուլին սպիտակուցի նույն հատվածում, ինչպես կոլխիցին դեդոբայքը՝ արգելակելով տուբուլինի բևեռացումը: Վերոնշյալ ուսումնասիրությունների արդյունքում ատենախոսը աշխատանքի նպատակ է սահմանել ուսումնասիրել պոլիֆենոլային միացությունների ազդեցությունը ԽԱԺՎ, ԴՆԹ պոլիմերագ-X և տոպոիզոմերագ-2 սպիտակուցների երրորդային կառուցվածքների վրա՝ պարզելու նրանց հակավիրուսային ակտիվությունը: Այդ նպատակով առաջադրվել են հստակ խնդիրներ, որոնց լուծման համար կիրառվել են այժմեական In Silico մեթոդներ, մասնավորապես՝ մոլեկուլային դոկինգ, լիգանդների վիրտուալ սկրինինգ, մոլեկուլային փոխազդեցության դինամիկայի մոդելավորում: Հետազոտությունների արդյունքների վերլուծությունները հնարավորություն են տվել հեղինակին առաջին անգամ ցույց տալ ԽԱԺՎ տոպոիզոմերագա-2 երրորդային կառուցվածքի մոդելավորումը, տոպոիզոմերագա-2 դիմերային մոդելը, որի հիման վրա հնարավոր է եղել կատարել տոպոիզոմերագա-2 և գենիստեինի մոլեկուլյար դոկինգը: Ցույց տալ, որ գենիստեինը փոխազդում է վիրուսային տոպոիզոմերագա-2 ֆերմենտի ԱԵՖ-ազային դոմենի հետ՝ արգելափակելով ԱԵՖ-ի կապնվելը ֆերմենտին, որի արդյունքում խափանվում է տոպոիզոմերագա-2 գործունեությունը: Ֆլավոնոիդների, նրանց ածանցյալների և ԽԱԺՎ 4D դոկինգի և վիրտուալ սկրինինգի իրականացման արդյունքում բացահայտվել են 330 պոլիֆենոլային միացություններ, որոնք իրենց ԽԱԺ հակավիրուսային ակտիվությունը կարող են դրսևորել ԽԱԺՎ-Տոպոիզոմերագա-2-ԱԵՖ համալիրագոյացման արգելակմամբ: ԽԱԺՎ և պոլիֆենոլային միացությունների փոխազդեցության թիրախ

հատված է նաև հանդիսանում վիրուսի ԴՆԹ պոլիմերագ-Մ-ի դԳԵՖ-ազային դոմենի (Thumb) 5'-Ֆ կապման կենտրոնը: Նույն մեթոդներով բացահայտվել են 18 պոլիֆենոլային միացություններ, որոնք տեսականորեն կարող են կանխել վարակը՝ ԽԱԺՎ-ԴՆԹ պոլիմերագ-Մ-դԳԵՖ համալիրգոյացման խափանման մեխանիզմով: Լավագույն հակավիրուսային ակտիվության նախադրյալներով 10 պոլիֆենոլային միացությունները ուսումնասիրվել են *in vitro* հետազոտություններում: Արդյունքները ցույց են տվել երկու պոլիֆենոլային միացություններ IX_3240 և IX_2802 (ըստ ֆլավոնոիդների գրադարանի) կարելի է օգտագործել որպես արգելակիչներ և թերապևտիկ միջոց ԽԱԺՎ-ի դեմ: Քանի որ տոպոիզոմերագ-2 ԱԵՖ-ազային և ԴՆԹ պոլիմերագ-Մ դԳԵՖ-ազային դոմենները կոնսերվատիվ են ԽԱԺՎ տարբեր շտամերի մոտ, նրանք կարող են համարվել լավ թիրախներ նոր հակավիրուսային նյութերի հայտնաբերման համար:

ԴԻՏՈՂՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Փորձարարական բոլոր հետազոտությունները արվել են ԽԱԺՎ BA71V շտամի հիման վրա: «Նյութեր և մեթոդներ» բաժնում նշված չէ ԽԱԺՎ BA71V շտամի մասին:
2. ԽԱԺՎ BA71V շտամը կիրառվում է որպես փորձարարական մոդել ԽԱԺՎ ուսումնասիրությունների համար *in vitro* հետազոտություններում: Այն տարբերվում է վայրի շտամերից (օրինակ՝ Georgia 2007/1, Kenya1950 և Malawi Lil/20/1), որոնցով փաստացի վարակվում են խոզերը: Պետք է գրականության մեջ հղումով հստակեցվեր, որ ԴՆԹ պոլիմերագ-Մ-ը կոնսերվատիվ սպիտակուց է շատ ԽԱԺՎ շտամերի մոտ, քանի որ հետևություններում նշվել է, որ ստացված արդյունքները կարելի է կիրառել որպես թերապևտիկ միջոց ԽԱԺՎ-ի դեմ:
3. Դիտողություններ կապված շարադրանքի հետ: Որոշ մտքեր բարդ են ձևակերպված, առկա են ուղղագրական սխալներ:

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆ

Վերոնշյալ նկատառումները բնավ չեն ցածրացնում բարձր մակարդակով կատարված գիտական հետազոտությունները: Ատենախոսական աշխատանքում հիմնավորված է հետազոտության արդիականությունը, ձևակերպված է հիմնախնդիրը, սահմանված են հետազոտության նպատակը և խնդիրները: Կատարված է թեմային առնչվող անհրաժեշտ գրականության վերլուծություն: Ատենախոսի կողմից ստացված արդյունքները հիմնավորված են և պարունակում են գիտական, մեթոդական և գործնական նորույթ: Կատարված է արդյունքների ամբողջական վերլուծություն և արված են համապատասխան եզրակացություններ: Սույնով հաստատահիմն է, որ Վահրամ Առաքելով Գալուստի «Խոզերի Աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսի արգելակման մոլեկուլային մեխանիզմների հետազոտություն» թեմայով ատենախոսական աշխատանքը համարվում է ընդգրկուն գիտական որակավորում ունեցող աշխատանք: Թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված սույն ատենախոսությունը համապատասխանում է ՀՀ ԲՈՂ-ի կողմից առաջադրված գիտական աստիճանաշնորհման պայմաններին, և հեղինակը արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը՝ Գ.00.02 «Կենսաֆիզիկա և Կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությամբ:

Կենս.գիտ.թեկնածու

Հ. Ռ. Ավագյան

Հ. Ռ. Ավագյանի

ստորագրությունը հաստատում եմ

ՀՀ ԳԱԱ ՄԿԻ գիտքարտուղար,

Կենս.գիտ.թեկնածու



Օ.Ա. Խաչատրյան

06.07.2020թ.