



[Handwritten signature]

«Հաստատում եմ»

Երևանի Պետական Համալսարանի
բնական և ճշգրիտ
մասնագիտությունների զծով
պրոռեկտոր
պարոն Ռ.Բարխուդարյան
« 06 » հուլիսի 2021թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Հարություն Կարապետի Սահակյանի «Տուրուլինի հետ կոլլաբորացիոնի և դրա անալոզների փոխազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները» թեմայով թեկնածուական ատենախոսության մասին, ներկայացված Գ.00.03. - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

Աշխատանքը ներկայացվել և քննարկվել է ԵՊՀ-ի Կենսաբանության ֆակուլտետի Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի 6 հուլիսի 2021թ. թիվ 11 նիստում, ինչի արդյունքում կազմվել է հետևյալ կարծիքը:

Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի նիստին մասնակցել են՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, կ.գ.դ., պրոֆ. Ռ.Ս.Հարությունյանը, կ.գ.դ., պրոֆ. Գ.Գ.Հովհաննիսյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Գ.Գ.Զալինյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Ա.Լ.Գևորգյանը, կ.գ.թ. դոցենտ Ն.Հ.Ազարյանը, դոցենտ Տ.Ա.Հարությունյանը, կ.գ.թ. ասիստենտ Ն.Ս.Բաբայանը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Ա.Լ.Աթոյանցը, կ.գ.թ. ավագ գիտաշխատող Է.Ա.Աղաջանյանը:

Թեմայի արդիականությունը: Միկրոխողովակները բջջային կմախքի կարևոր մաս են և ներգրավված են բազմաթիվ բջջային պրոցեսներում, այդ թվում՝ քրոմոսոմների տարանջատում, բջիջների կառուցվածքի ձևավորում, ներբջջային տրանսպորտ և այլ: Տուբուլինը, որը կազմված է α և β -ենթամիավորներից պոլիմերիզացվում է և ձևավորում միկրոխողովակները: Պոլիմերիզացման պրոցեսում կարևոր դեր են կատարում ԳԵՖ-ը, մագնեզիումի իոնները ինչպես նաև ջերմաստիճանը:

Բացի այդ, տուբուլինի պոլիմերիզացման գործընթացը կարող է կարգավորվել տարբեր ցածրամոլեկուլային օրգանական միացություններով: Օրինակ՝ կոլխիցինը և դրա անալոգները կապվելով տուբուլինի β -ենթամիավորի հետ արգելակում են տուբուլինի պոլիմերիզումը: Այդ հատկությունը օգտագործվում է քաղծկեղային բջիջների աճը արգելակելու համար, ինչպես նաև բորբոքային պրոցեսները նվազացնելու նպատակով: Վերոհիշյալ նյութերի ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները մինչ այսօր մինչև վերջ ուսումնասիրված չեն, չնայած որ կոլխիցինը օգտագործվում է ընտանեկան Միջերկրածովյան տենդի սիմպտոմները մեղմացնելու համար, իսկ կոլխիցինի որոշ անալոգները, օրինակ՝ կոմբրետաստատինը, օգտագործվում է հակաքաղծկեղային թերապիայի մեջ:

Խաթարելով միկրոխողովակների դինամիկան՝ որը կարևորագույն դեր է կատարում ներբջջային գործընթացներում, կոլխիցինը ինչպես նաև դրա անալոգները ունեն որոշ բացասական կողմնակի ազդեցություններ: Այսպիսով, ակնհայտ է, որ տուբուլինի պոլիմերիզացման արգելակման մոլեկուլային մեխանիզմները ուսումնասիրելը կարևոր և հիմնարար գիտելիք կարող է տրամադրել նոր, ավելի էֆեկտիվ ցիտոստատիկների մշակման համար:

Թեմայի նպատակը և խնդիրները: Աշխատանքի հիմնական նպատակն է հանդիսացել բացահայտել տուբուլինի հետերոդիմերի հետ կոլխիցինի և դրա որոշ անալոգների փոխազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմները: Եվ օգտագործել այդ ձեռքբերված տեղեկությունները նոր ցիտոստատիկների որոնման մեթոդները

օպտիմիզացնելու համար: Նպատակի իրականացման համար առաջ են քաշվել մի շարք խնդիրներ, որոնք են.

- Ուսումնասիրել կոլիսիցինի և դրա անալոգների ազդեցությունը տուբուլինի ենթամիավորների կապման ազատ էներգիայի վրա:
- Վերլուծել տուբուլինի կառուցվածքում մի շարք ամինաթթուների փոխարինման հետևանքները կոլիսիցինի կապման էներգիայի վրա:
- Մշակել ալգորիթմ՝ բարդ բազմակոմպոնենտ համակարգերում դոքինգի և վիրտուալ սքրինինգի ճշգրտությունը բարելավելու համար:

Ստացված փաստերի և եզրակացությունների գնահատականը: Ներկայացված աշխատանքում ուսումնասիրվել է տուբուլին-կոլիսիցին կոմպլեքսը օգտագործելով մոլեկուլային դինամիկայի և ազատ կապման էներգիայի հաշվարկման մեթոդները: Բացի այդ ուսումնասիրվել են կոլիսիցինի մի քանի այլ անալոգներ և ցույց տրվել, որ դրանք գործում են որպես սպիտակուց-սպիտակուցային փոխազդեցության արգելակիչ և խաթարում են տուբուլինի α և β -ենթամիավորների միջև փոխազդեցությունը: Նաև բացահայտվել է կոլիսիցինի և դրա անալոգների այդպիսի ազդեցության մեխանիզմը, որը կապված է որոշ կոնֆորմացիոն փոփոխությունների հետ, որոնք ազդում են β -ենթամիավորի էլեկտրաստատիկ մակերեսին՝ դարձնելով այն ավելի էլեկտրաբացասական: Հենց այդ փոփոխություններն են նվազեցնում տուբուլինի ենթամիավորների միջև կապման ազատ էներգիան: Այդպիսով ցույց է տրվել որ կոլիսիցինը և դրա անալոգները ունեն ընդհանուր ազդեցության մոլեկուլային մեխանիզմ և խաթարում են տուբուլինի ենթամիավորների միջև փոխազդեցության ազատ էներգիան:

Բացի այդ ներկայացված աշխատանքում ուսումնասիրվել է տուբուլինի գենի նուկլեոտիդների պոլիմորֆիզմներով պայմանավորված 7 ամինաթթվային փոփոխությունների ազդեցությունը կոլիսիցինի կապման էներգիայի վրա: Աշխատանքում ցույց է տրվել որ A248T և M257V դեպքում կոլիսիցինի խնամակցությունը տուբուլինի նկատմամբ նվազում է մոտ երկու անգամ, համեմատած նատիվ տուբուլինի հետ: Հաշվի առնելով այն հանգամանքը, որ որոշ

ամինաթթուների փոխարինումները բերում են կապման էներգիայի նվազեցման, աշխատանքում եզրակացություն է արվում, որ տուբուլինի կառուցվածքային պոլիմորֆիզմները կարող են կոլխիցինի ռեզիստենտության պատճառ հանդիսանալ:

Ատենախոսության աշխատանքի մի մասը նվիրված է նոր ալգորիթմի մշակմանը, որը ունի մի քանի առավելություն դասական դոքինգի մեթոդի համեմատ, որը լայնորեն կիրառվում է սպիտակուց-լիզանդ փոխազդեցությունը գնահատելու համար: Ալգորիթմը հիմնված է հայտնի MM/GBSA և MM/PBSA մեթոդների վրա, որոնք առհասարակ օգտագործվում են մոլեկուլային դինամիկայի հետազոծերը վերլուծելու համար: Սակայն այս ալգորիթմում վերը նշված մեթոդները օգտագործվում են դոքինգի միջոցով ստացված կոնֆորմացիաները վերլուծելու համար, ինչը հնարավորություն է տալիս աշխատել բազմաթիվ լիզանդների հետ: Աշխատանքում ալգորիթմը օպտիմիզացվում է տուբուլինի վրա և վալիդացվում է մի քանի այլ թիրախների վրա և ցույց է տրվում, որ այդ մեթոդով հնարավոր է բարելավել վիրտուալ սքրինինգի տվյալները, ինչպես նաև աշխատել բազմակոմպոնենտ համակարգերի հետ և որոշել ազատ կապման էներգիան սպիտակուց-սպիտակուցային փոխազդեցության դեպքում՝ ինչը հնարավոր չէ անել դոքինգի միջոցով:

Ատենախոսության գիտա-մեթոդական մակարդակը: Աշխատանքի զգալի մասը կատարվել է օգտագործելով մոլեկուլային դինամիկայի մեթոդը: Սկզբնական կոորդինատները վերցվել են տուբուլինի կրիստալոգրաֆիկ կառուցվածքներից: Այդ մոտեցումով ուսումնասիրվել են 4 տարբեր լիզանդներ (կոլխիցին, պոդոֆիլոտոքսին, կոմբրետաստատին և նոկոդագոլ) որոնք կապված են եղել տուբուլինի հետ և ունեցել են կրիստալոգրաֆիկ մեթոդով որոշված կառուցվածքներ: Մոլեկուլային դինամիկայի հետազոծերը հետազայում օգտագործվել են կապման ազատ էներգիան հաշվարկելու համար: Բացի այդ այս աշխատանքում մշակված ալգորիթմը կարելի է համարել կարևոր մեթոդաբանական աշխատանք, որը այս ատենախոսության սահմաններից դուրս նույնպես կարող է լայնորեն կիրառվել:

Օգտագործված մեթոդների համապատասխանությունը դրված խնդիրների լուծմանը կասկած չի հարուցում: Ատենախոսության եզրակացությունները բխում են հետազոտություններից ստացված տվյալներից, դրանք հավաստի են և հիմնավորված:

Ատենախոսության արդյունքներն արտացոլված են 5 գիտական աշխատություններում, այդ թվում 4-ը՝ գիտական հոդվածներում և 1-ը՝ գիտաժողովների նյութերում տպագրությունների տեսքով:

Ատենախոսական աշխատանքը գերծ չէ որոշ թերություններից, որպես դիտողություն ուզում ենք նշել, որ.


- «Ուսումնասիրության մեթոդներ» գլխում բավականին քիչ տեղեկատվություն կա կիրառված կենսաինֆորմատիկայի գործիքների վերաբերյալ;
- հետաքրքիր կլիներ ցույց տալ մշակված ալգորիթմի հնարավորությունները որևէ պրակտիկ օրինակի վրա;
- քանի որ մշակված ալգորիթմը բաց է և դա կարելի է ազատ օգտագործել, ցանկալի կլիներ հակիրճ նկարագրել նրա օգտագործման ձևը;
- օգտագործված գրականության ցանկը բավականին ծավալուն է՝ կարելի էր այն կրճատել:

Ատենախոսության տեսական և գործնական նշանակությունը: Հիմնարար գիտելիքների տեսակետից տվյալ ատենախոսական աշխատանքի արդյունքները զգալի հարստացնում և լրացնում են տուրուլինի պոլիմերիզացման արգելակման մոլեկուլային մեխանիզմի պատկերացումները: Ուսումնասիրված մոլեկուլային մեխանիզմները, ինչպես նաև մշակված ալգորիթմը կարող են լայն գործնական կիրառություն ունենալ և հիմք հանդիսանալ տուրուլինի պոլիմերիզացման նոր առավել արդյունավետ արգելակիչների մշակման համար:

Ելնելով վերոնշյալից կարելի է եզրակացնել, որ ատենախոսությունն արդիական է, ձևակերպված է գրագետ և հստակ: Այն իր ծավալով և բովանդակությամբ լիովին

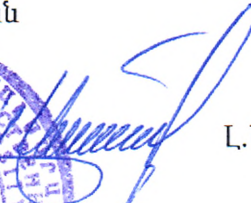
համապատասխանում է «ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի» թեկնածուական գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված ատենախոսությունների 7-րդ և 10-րդ կետերի պահանջներին, իսկ ասպիրանտ Հարություն Կարապետի Սահակյանը արժանի է Գ.00.03 - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ԵՊՀ-ի Կենսաբանության ֆակուլտետի
Գենետիկայի և բջջաբանության ամբիոնի վարիչ,
ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ, կ.գ.դ., պրոֆեսոր՝

 Ռ.Մ.Հարությունյան

Պրոֆ. Ռ.Մ. Հարությունյանի ստորագրության
խսկությունը հաստատում եմ՝
ԵՊՀ-ի գիտական քարտուղար,
պատմ.գիտ.թեկ., դոցենտ՝





Լ.Ս.Հովսեփյան