



ՀՀ ԳԱԱ Գիտականության փոքրագույն կենտրոնի տնօրեն արն. Մարգարյան Ա.Ա. 26 նոյեմբեր, 2021թ.

### ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Գ.00.02 - Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված Գարրի Վաչագանի Զիլինգարյանի «ՑԱՕՐԱՍՈՂԵԿՈՒԼԱՅԻՆ ՈՐՈՇ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԹԵԼՈՄԵՐԱՅԻՆ Գ-ՔՎԱԴՐՈՒՊԼԵՔՍԱՅԻՆ ԴՆԹ-ի ՀԵՏ» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ

ԴՆԹ թելոմերային հատվածների կառուցվածքը և կայունությունը անմիջականորեն կապված է մարդու գենոմի կայունության, ինչպես նաև օնկոլոգիական հիվանդությունների հետ: Այս ուղղությամբ, ամենաարդիական խնդիրներից մեկը, թերևս, դա ցածրամոլեկուլային միացություն - թելոմերային Գ-քվադրուպլեքսային կառուցվածք ուսումնասիրություններն են:

Գ.Վ. Զիլինգարյանի «Ցածրամոլեկուլային որոշ միացությունների փոխազդեցությունը թելոմերային Գ-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ» ատենախոսական աշխատանքում փորձ է արվել է հայտնի մոդելավորման մեթոդների օգնությամբ մանրամասն ուսումնասիրել քվերցետին/Գ-ԴՆԹ և դիհիդրոքվերցետին/Գ-ԴՆԹ համակարգերը, որի նպատակն է ստանալ մանրամասն տեղեկատվություն կապման տեղերի, ֆիզիկա-քիմիական հատկությունների, ինչպես նաև այդ բարդ համակարգերի փոխազդեցության առանձնահատկությունների մասին: Այստեղ պետք է նաև նշել, որ հեղինակի կողմից որպես ուսումնասիրության գործիք ընտրվել են մոդելավորման մի քանի մեթոդներ, ինչպիսիք են մոլեկուլային դոկինգը, սքրինինգը և մոլեկուլային դինամիկայի (ՄԴ) մոդելավորման մեթոդները:

Ատենախոսությունը կազմված է ներածությունից, գրականության ակնարկից, 3 գլուխներից, եզրակացություններից և 246 անուն գրականության ցանկից: Աշխատանքի ընդհանուր ծավալը կազմում է 123 էջ՝ ներառյալ 26 նկար և 3 աղյուսակ:

Առաջին գլուխը նվիրված է գրական ակնարկին, որտեղ քննարկվում են աշխատանքներ՝ նվիրված G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքին, G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքի ֆունկցիոնալ նշանակությանը, ինչպես նաև քննարկվել ենք մի շարք հարցեր կապված հակաուռուցքային պրեպարատների մշակմանը, որոնք անմիջականորեն առնչվում են վերը նշված համակարգերին:

Երկրորդ գլուխը նվիրված է հետազոտությունների նյութերին և մեթոդներին: Մանրամասն նկարագրված են ատենախոսության մեջ առկա քիմիական միացությունները, ինչպես նաև նկարագրված է համակարգչային մոդելավորման մեթոդները - մոլեկուլային դինամիկա, սքրինինգ և դոկինգ: Հարկիրճ խոսվում է նաև օգտագործված ծրագրային փաթեթների մասին:

Երրորդ հիմնական գլուխը բաղկացած է 4 պարագրաֆից, որտեղ էլ քննարկվում են նշված ատենախոսության հիմնական արդյունքները: Սույն գլխի առաջին պարագրաֆում ներկայացված են քվերցետին, դիհիդրոքվերցետին/թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ համակարգերի դոկինգ և ՄԴ ուսումնասիրությունները: Ուսումնասիրություններից պարզվել է, որ քվերցետինի մոլեկուլը փոխազդելով թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ կապվում է 4 կապման տեղերով (կամ կայքերով), իսկ հետագա կլաստերիզացիան ցույց է տալիս, որ 55.44%-ի դեպքում քվերցետինի մոլեկուլը կապվում է լայն ակոսում (կապման էներգիան մոտ 31.8կՋ/մոլ): Դոկինգին հաջորդող ՄԴ ուսումնասիրություններից պարզ է դառնում որ քվերցետինը G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ լայն ակոսում բավականին կայուն է (RMSD և իներցիայի շառավղի հաշվարկներ):

Հաջորդ պարագրաֆում ներկայացված է մանրամասն համեմատական վերլուծություն՝ քվերցետին/թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ և դիհիդրոքվերցետին/թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ համակարգերի: Համեմատական վերլուծությունից պարզ է դառնում, որ ցածրամոլեկուլային միավորի չնչին քիմիական մոդիֆիկացիան կարող է բերել փոխազդեցության

դինամիկայի էական փոփոխության, ինչը այսպես կոչված drug-design-ի տեսանկյունից բավականին կարևոր է: Նշենք, որ արվել է բավականին ծավալուն ՄԴ հետազոտություն՝ ժամանակային երկար ինտերվալով:

Ատենախոսի կողմից մոդելավորվել է նաև արտեմիզին (և անալոգները) / G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ համակարգը: Դոկինգ ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ արտեմիզինի մոլեկուլը նույնպես կապնվում է թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ:

AutoDock Vina ծրագրային փաթեթի օգնությամբ, կատարվել են նաև մի շարք փորձեր, որտեղ ներկայացված են թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի մի քանի կառուցվածքային ձևեր՝ “hybrid-1”, “hybrid-2” և այսպես կոչված “propeller”, իսկ որպես լիզանդ ընտրվել են դիկառօքսիամիդի ածանցիալները: Փորձերը ապացուցում են ցածրամոլեկուլային միավորների ունակությունը կապնվել G-քվադրուպլեքսի երեք տարբեր ձևերի հետ:

Ատենախոսի կողմից տվյալների բազա ստեղծելու նպատակով, սքրինգի օգնությամբ կատարվել են մի շարք փորձեր, որից հետո նաև ՄԴ մոդելավորում: Նշենք նաև, որ միացությունները վերցվել են հայտնի NALDB և G4LDB բազաներից, ինչպես նաև ավելացվել են տարատեսակ միացություններ, ինչպիսիք են ֆլավոնոիդները, բերբերին, պորֆիրին, և այլն: ՄԴ մանրամասն հետազոտությունները ցույց են տվել, որ միացություններից երեքը (ակրիդինի, ֆլուորենի և անտրացինի անալոգները) կապվում են բարձր էներգիաներով, փոխազդելով G-քվադրուպլեքսների հանգույցների և քվադրուպլեքսային գուանինների հետ:

Չնայած աշխատանքում առկա են վրիպակներ և սխալներ (էներգիայի միավորների – էջ 68, PDB ID-ների սխալ անուններ – էջ 79,80, և այլն), ատենախոսությունը գրված է պարզ և հասկանալի լեզվով և թողնում է բավականին լավ տպավորություն:

Կարևոր դիտողություն ատենախոսության վերաբերալ.

- Ինչպես բազմիցս նշել ենք, սովորաբար, նմանատիպ աշխատանքներում, որտեղ հիմնականում օգտագործվում են համակարգչային մոդելավորման մեթոդները, հեղինակը պարտավոր է ատենախոսության վերջում

հավելվածի կամ ասենք ատենախոսության կից՝ որևէ կրիչի (խտասկավառակի) տեսքով, տալ մոդելավորման փորձերի բոլոր անհրաժեշտ կոնֆիգուրացիոն-պարամետրական, կոորդինատային և հետագծի ֆայլերը: Իհարկե, ցանկալի կլիներ նաև տեսնել ներկայացված համակարգչային ռեսուրսի առանձնահատկությունները (օրինակ, արագագործություն, բենչմարկային վերլուծություն, ծախսված CPU ժամանակ և այլն):

Աշխատանքում ստացված արդյունքերը կարող են օգտագործվել Երևանի պետական բժշկական համալսարանում, Երևանի պետական համալսարանում և ՀՀ ԳԱԱ Միջազգային գիտակրթական կենտրոնում: Սեղվագիրը համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությունը:

Ատենախոսություն մանրամասն քննարկվել է ՀՀ ԳԱԱ Միջազգային գիտակրթական կենտրոնի սեմինարում 2021 թ. նոյեմբերի 25-ին /թիվ 3 արձանագրություն/: Սեմինարին ներկա էին ֆիզ.-մաթ գիտ. դոկտոր, դոցենտ Ա.Հ. Պողոսյանը, ֆիզ.-մաթ գիտ. թեկնածու Լ. Հ. Արսենյանը, ֆիզ.-մաթ գիտ. թեկնածու Հ.Հ. Ղարաբեկյանը, ամբիոնի աշխատակից Ա.Մելտոնյանը և կենտրոնի այլ աշխատակիցներ:

Կարելի է պնդել, որ Գ.Վ. Չիլինգարյանի ատենախոսական աշխատանքը իրականացվել է բարձր գիտական մակարդակով և բավարարում է թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակը արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ՀՀ ԳԱԱ ԳԿՄԿ Կենսաինֆորմատիկայի

լաբորատորիայի ղեկավար,

ֆիզ.-մաթ գիտ. դոկտոր, դոցենտ



Ա.Հ. Պողոսյան

Ա.Հ. Պողոսյանի ստորագրությունը հաստատում էմ

ՀՀ ԳԱԱ ԳԿՄԿ գիտական քարտուղար

Մ.Ա. Սարգսյան