

## Կ Ա Ր Ծ Ի Ք

պաշտոնական ընդդիմախոսի Գ.Վ. Չիլինգարյանի “Ցածրամուլեկուլային որոշ միացությունների փոխազդեցությունը թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ” թեմայով – Գ.00.02 Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության վերաբերյալ

Ժամանակակից կենսաբժշկության մեջ կարևոր խնդիրներից մեկը օնկոլոգիական հիվանդությունների բուժումն է, որի հիմքում ընկած կլինի թույլ չտալ ուռուցքային բջիջներին անվերահսկելիորեն բազմանալ: Այս առումով արդյունավետ տարբերակներից մեկը բջիջներում թելոմերազ ֆերմենտի համար պատասխանատու գենի ինակտիվացումն է կամ քրոմոսոմների թելոմերներում (TTAAGGG հաջորդականությունների կրկնությունը 5-10 հազար անգամ) կայուն կառուցվածքների առաջացումը, որը թույլ չի տա բջջի բաժանում, ինչի հետևանքով ի վերջո տվյալ բջիջը կոչնչանա: Նման կայուն կառուցվածքների ստեղծումը հնարավոր է, եթե քրոմոսոմների թելոմերները փոխազդեն որոշակի ցածրամուլեկուլային միացությունների՝ լիզանդների հետ, որոնք կայուն կոմպլեքսներ կառաջացնեն այդ հատվածների հետ: Մյուս կողմից, թելոմերի միաշղթա 3՝-հատվածներում առաջանում են G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքներ, որոնք կանխում են ԴՆԹ-ի մի շղթայից թելոմերագի ի-ՌՆԹ-ի սինթեզը: Եթե այսպիսի կառուցվածքները փոխազդեն լիզանդների հետ և առաջացնեն կոմպլեքսներ, դա ևս կհանգեցնի բջջի աճի ու անվերահսկելի բաժանման ճնշմանը, քանի որ կխախտվի ամբողջական քրոմոսոմի բնականոն գործառնությունը, ինչն իր հերթին կհանգեցնի հակապրոլիֆերատիվ էֆեկտի: Այս տեսանկյունից խիստ արդիական և կարևոր են համարվում այն հետազոտությունները, որոնք ուղղված են նման միացությունների հայտնաբերմանը: Մյուս կողմից, հարկ է նշել, որ տվյալ

իրադրության մեջ առաջանում է մի ուրիշ խնդիր՝ այն է, այս լիզանդները հնարավորինս պետք է նվազագույն չափով վնասեն առողջ բջիջներին և չխափանեն նրանց բնականոն կերպով բաժանումը: Ահա այստեղ է, որ գործ ունենք շատ դժվարին խնդրի հետ, քանի որ նման միացություններ, որոնք վերոհիշյալ ճանապարհով կկանխեն ուռուցքային բջիջների բաժանումը հայտնի են, օրինակ, թելոմետատինը և BRACO-19-ը: Սակայն երկուսն էլ բավականին ցիտոտքսիկ են առողջ բջիջների վրա ազդեցության տեսանկյունից, ուստի անհրաժեշտ է փնտրել այլ միացություններ, որոնք կհամապատասխանեն դրված խնդրին:

Գ.Վ. Չիլինգարյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է տարբեր լիզանդների փոխազդեցության ուսումնասիրությանը թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ, ինչպես նաև այդ ԴՆԹ-ի հետ ընտրողական կապվող լիզանդների հայտնաբերմանը: Սակայն հարկ է նշել, որ հայտնաբերման մեթոդները ևս պետք է ընտրվեն զգուշությամբ, քանի որ G-ԴՆԹ-ին բնորոշ է բարձր աստիճանի պոլիմորֆիզմը: Այս տեսակետից ատենախոսին հաջողվել է ընտրել այնպիսի մեթոդներ, որոնք հնարավորինս առավելագույն ինֆորմացիա կտրամադրեն G-ԴՆԹ-լիզանդ կոմպլեքսի կառուցվածքային առանձնահատկությունների վերաբերյալ: Աշխատանքում ընտրվել են մոլեկուլային դինամիկայի, դոկլինգի և մոդելավորման մեթոդներ:

Գ.Վ. Չիլինգարյանի աշխատանքը կազմված է ներածությունից, երեք գլուխներից, եզրակացությունից, եզրահանգումներից, գրականության ցանկից, որտեղ ներառված են 246 անուն հղում: Աշխատանքը շարադրված է 124 տպագիր էջերի վրա, պարունակում է 26 նկար և 3 աղյուսակ:

Ներածության մեջ հիմնավորված է թեմայի արդիականությունը, ձևակերպված են ատենախոսական աշխատանքի նպատակներն ու առաջադրանքները, բերված են աշխատանքի գործնական և գիտական արժեքը և պաշտպանության առաջադրված հիմնադրույթները:

Առաջին գլուխը նվիրված է գրական ակնարկին: Այս գլխում կատարվել է անդրադարձ G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքների մասին ժամանակակից գրականության մեջ եղած հիմնական պատկերացումներին: Նկարագրվել են թելոմերային G-քվադրուպլեքսները, դրանց պոլիմորֆիզմը, ինչպես նաև գործառական դերը թելոմերային ԴՆԹ-ում: Քննարկվել է նաև G-քվադրուպլեքսների դերը որպես մոլեկուլային թիրախներ ուռուցքային հիվանդությունների դեպքում: Բերվել են տեղեկություններ G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքների հետ փոխազդող ցածրամոլեկուլային միացությունների՝ լիզանոլների կոմպլեքսագոյացման առանձնահատկությունների վերաբերյալ:

Երկրորդ գլուխը նվիրված է օգտագործված նյութերին և հետազոտման մեթոդներին: Ատենախոսը կիրառել է մոլեկուլային դոկինգի և դինամիկայի մեթոդներ, ինչպես նաև մոդելավորել է G-քվադրուպլեքսային կառուցվածքների հետ քվերցետինի և դիհիդրոքվերցետինի փոխազդեցությունը: In vitro ոսումնասիրվել է նաև գենոմային ԴՆԹ-ի հետ արտեմիզինինի և դիհիդրոարտեմիզինինի փոխազդեցությունը:

Երրորդ գլուխը նվիրված է ստացված արդյունքների քննարկմանը: Աշխատանքում ստացված արդյունքներից բացահայտվել է, որ քվերցետինը փոխազդում է թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի կառուցվածքային հոմոլոգ “հիբրիդ-1”-ի հետ, իսկ նրա դիհիդրո ածանցյալը՝ ԴՆԹ-ի հանգուցային հատվածի հետ, որը կազմված է ադենինի տրիպլետից, ինչն էլ, ըստ էության, ավելի քիչ գենոտոքսիկության պատճառ է հանդիսանում: Ցույց է տրվել նաև, որ արտեմիզինինը և նրա դիմերը փոխազդում են “հիբրիդ-2” տիպի թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ, ընդ որում արտեմիզինինը չի փոխազդում է ԴՆԹ-ի B-ձևի հետ: Աշխատանքում ստացված տվյալները բացահայտում են նաև, որ թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հանգուցային հատվածների հետ փոխազդելիս լիզանոլները ցուցաբերում են ավելի բարձր ընտրողականություն և ցածր գենոտոքսիկություն, ինչը, ամենայն

հավանականությամբ, կապված է ինտերկայացիայի անհնարինության հետ: Աշխատանքի արժեքավոր կողմերից մեկն էլ այն է, որ որոշվել են ակրիդինի, ֆլուորենի և անտրացենի ածանցյալների նոր խմբեր, որոնք ունեն բարձր խնամակցություն թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի նկատմամբ և հանդիսանում են պոտենցիալ հակաուռուցքային պրեպարատներ:

Գ. Չիլինգարյանի ատենախոսությունը հստակ ձևակերպված և լուսաբանված է գրաֆիկներով, սակայն այն զերծ չէ որոշ տեխնիկական վրիպակներից: Հարկ եմ համարում նշել հետևյալը.

1. աշխատանքում իրականացվել են վիրտուալ մեթոդներ թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների ուսումնասիրության վերաբերյալ: Ցանկալի կլիներ կիրառել նաև որևէ զգայուն սպեկտրոֆոտոմետրիկ մեթոդ փոխազդեցության քանակական կողմը ավելի լավ պարզաբանելու նպատակով:
2. աշխատանքում իրականացվել է գենոմային ԴՆԹ-ի հետ արտեմիզինինի փոխազդեցության առանձնահատկությունների ուսումնասիրություն էլեկտրաֆորետիկ եղանակով: Ինչո՞ւ նույն մեթոդով չեք ուսումնասիրել թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի հետ այդ փոխազդեցությունը:

Չնայած վերը նշվածին, Գ. Չիլինգարյանի ատենախոսական աշխատանքը լուրջ գիտական հետազոտություն է: Այն ամբողջանում է ընտրված թեմայի արդիականությամբ, համապատասխան մեթոդների օգտագործմամբ և ստացված տվյալներով:

Ընդհանրացնելով վերը նշվածը, կարելի է փաստել, որ ատենախոսական աշխատանքը իրենում կրում է սկզբունքորեն արժեքավոր գիտական ինֆորմացիա թելոմերային G-քվադրուպլեքսային ԴՆԹ-ի և լիզանդների փոխազդեցության վերաբերյալ, ինչն ունի կարևոր գործնական նշանակություն քաղցկեղային հիվանդությունների կանխման ոլորտում: Հեղինակի ուսումնասիրությունների արդյունքները հրատարակված են 9 գիտական աշխատանքներում, որոնք լիովին արտացոլում են ատենախոսության

բովանդակությունը և ընդգրկված են աշխատանքում: Սեղմագիրը լիովին համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը, եզրահանգումները բխում են ատենախոսության արդյունքներից:

Այսպիսով, հաշվի առնելով, որ Գ.Վ. Չիլինգարյանի «Ցածրամուլեկուլային որոշ միացությունների փոխազդեցությունը թելումերային G-բվադրուպլեքսային ԴԼԹ-ի հետ» թեմայով ատենախոսությունը լուրջ ակադեմիական ուսումնասիրություն է, գտնում եմ, որ այն բավարարում է ՀՀ ԲՈՂ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ Գ.Վ. Չիլինգարյանը արժանի է Գ.00.02 Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ԵՊՀ «Կենսաբանություն» ԳՀԻ գիտաշխատող,  
կենս. գիտ. թեկնածու՝

Մ.Ա. Շահինյան

Մ.Ա. Շահինյանի

ստորագրությունը հաստատում եմ

ԵՊՀ գիտքարտուղար,

պատմ. գիտ. թեկնածու՝

24.11.2021թ.



Լ.Ս. Հովսեփյան