

ԿԱՐԾԻՔ

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱՒՈՍԻ

Նարեկ Նվերի Աբելյանի «*Pseudomonas aeruginosa* մանրէների քվորում-սենսիվի համակարգերի պոտենցիալ արգելակիչների որոնումը» թեմայով Գ.00.02-Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման ներկայացված ատենախոսության վերաբերյալ

Ներկայումս հակաբիոտիկների նկատմամբ մանրէների հարածուն կայունությունը համաշխարհային առողջապահության առջև ծառայած լրջագույն հիմնախնդիրներից է: Հակաբիոտիկների նկատմամբ մանրէների կայունության մեխանիզմները տարբեր են, սակայն այն ավելի ցցուն դրսևորում է ունենում հատկապես կենսաթաղանթներ առաջացնելու ունակ մանրէներում: Կենսաթաղանթների առաջացումը ախտածին մանրէներում կարևոր վիրուլենտային գործոն է: Ըստ ԱՀԿ-ի տվյալների այդ առումով հատկապես խնդրահարույց է օպորտունիստական ախտածին համարվող *Pseudomonas aeruginosa* մանրէն: Այդ մանրէներում շնորհիվ բջջային հադորդակցության ազդանշանային մոլեկուլների ձևավորվում է քվորում-սենսիվ, ինչը կարևոր նախադրյալ է ախտածնային բազմաթիվ, այդ թվում նաև հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության գեների մակաձման համար: Մշակման փուլում է վարակների կանխարգելման և բուժման նոր մարտավարություն, որի դեպքում թիրախավորվում են վիրուլենտության գործոն հանդիսացող քվորում-սենսիվի բաղադրիչները: Այդ հիմնախնդրի լուծմանն է միտված նաև պաշտպանության ներկայացված այս ատենախոսությունը:

Նարեկ Աբելյանի «*Pseudomonas aeruginosa* մանրէների քվորում-սենսիվի համակարգերի պոտենցիալ արգելակիչների որոնումը» թեմայով թեկնածուական ատենախոսությունը նվիրված է կառուցվածքային կենսաինֆորմատիկայի, համակարգչային մոդելավորման և հաշվողական կենսաբանության տարբեր մեթոդների համադրմամբ *P. aeruginosa* մանրէի քվորում-սենսիվի համակարգերի վրա արգելակիչ ազդեցություն ունեցող ցածրամոլեկուլային լիգանդների որոնմանը և ընտրությանը: Հայցորդը իր աշխատանքը իրականացրել է հետևյալ խնդիրների առաջադրմամբ. ստանալ թիրախային սպիտակուցների էրբորդային կառուցվածքների տարածական

մոդելներ և նույնականացնել ցածրամոլեկուլային լիզանդների հետ դրանց կապման կայքերը, ստեղծել *P. aeruginosa* մանրէի քվորում-սենսինգի համակարգի արգելակման ներուժ ունեցող միացությունների ֆլավոնների և դրանց ածանցյալների վիրտուալ գրադարան և դրանից իրականացնել *in silico* սկրինինգ, երեք տարբեր ծրագրային փաթեթների կիրառմամբ իրականացնել մոլեկուլային դոկինգ, MM-GBSA/PBSA մեթոդի կիրառմամբ բարելավել ստացված կոմպլեքսները և հաշվարկել փոխազդեցության ազատ էներգիան, մոլեկուլային-դինամիկ սիմուլյացիայի կիրառմամբ գնահատել ժամանակից կախված կոմպլեքսների կայունությունը, իրականացնել ընտրված միացությունների կառուցվածքային վերլուծություն, ADMET չափորոշիչներով գնահատել հեռանկարային միացությունների դեղաբանական առնձնահատկությունները և նմանությունը դեղամիջոցներին:

Հարկ է նշել, որ հեղինակը իր հետևողական աշխատանքի շնորհիվ և ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ հաջողությամբ է լուծել առաջադրված խնդիրները: Մասնավորապես, ցույց է տրվել, որ ֆլավոնների և դրանց ածանցյալների մեծամասնությունը փոխազդում են *P. aeruginosa* մանրէի քվորում-սենսինգի LasR համակարգի առանցքային LBD սպիտակուցի հետ ավելի մեծ խնամակցությամբ և ցուցաբերում են կապման էներգիայի ավելի ցածր արժեք, քան DBD սպիտակուցի հետ: Ընտրված միացությունները ունակ են կապելու LBD LasR այն նույն պահպանողական ամինաթթվային մնացորդները, որոնք առկա են OodDHL-ում, ինչը փաստում է դրանց հնարավոր մրցակցային փոխազդեցությունը: Ընտրված տասը միացություններում հայտնաբերվել են ամիդային կապեր, որոնք առկա են ինչպես նատիվ ինքնամակադիչում OodDHL-ում, այնպես էլ LasR-ի արդեն հայտնի արգելակիչներում: Դրանցում հայտնաբերվել են նաև արգելակիչ ազդեցություն ունեցող բենզամիդ, ինդոլ, կումարինային խումբ և բենզոյաթթու: Ցույց է տրվել, որ ընտրված միացությունները միաժամանակ կարող են արգելակել *P. aeruginosa* մանրէի քվորում-սենսինգի կարգավորման ցանցի առաջին և երրորդ համակարգերը: Դրանք ունեցել են նաև տեր օրգանիզմի իմունային համակարգի վրա խթանիչ ազդեցություն:

Աշխատանքի գիտական նորույթը կայանում է նրանում, որ առաջին անգամ դեղամիջոցների նախազծման նպատակով *in silico* նույնականացվել են *P. aeruginosa* մանրէի քվորում-սենսինգի համակարգի վրա արտահայտված արգելակիչ ազդեցություն

ունեցող միացություններ: Ընտրված միացությունները բավարարում են ADMET-ի կողմից դեղամիջոցներին առաջադրվող պահանջներին, ինչը փաստում է դրանց հակավարակային թերապիայում կիրառման ներուժը:

Հեղինակը, տեսական հարցերը կապելով գործնական խնդիրների հետ, աշխատանքին տվել է կիրառական ուղղվածություն, որով զգալիորեն բարձրացրել է կատարված ուսումնասիրությունների արժեքը:

Ն. Աբելյանի թեկնածուական ատենախոսությունը շարադրված է 102 էջերով, կազմված է հապավումների ցանկից, ներածությունից, գրականության ակնարկից, փորձարարական մասից, հետազոտության արդյունքներ և քննարկում զլուխներից, ամփոփումից, եզրակացություններից և օգտագործված գրականության ցանկից: Այն ներառում է նյութը պարզաբանող 5 աղյուսակներ և 34 նկարներ: Ներածություն բաժնում հայցորդը հիմնավորել է խնդրի արդիականությունը, աշխատանքի նպատակն ու խնդիրները, գիտական նորույթը և արդյունքների կիրառական նշանակությունը: Գրականության ակնարկ բաժնում հեղինակը կատարել է ուսումնասիրվող նյութի վերաբերյալ բացառապես օտարալեզու մեծածավալ գրականության մանրակրկիտ վերլուծություն: Փորձարարական մասում նկարագրված են հետազոտության օբյեկտները, թիրախ-սպիտակուցների կառուցվածքի ստացումը և կապման կայքերի նույնականացումը, քիմիական միացությունների գրադարանների ստեղծումը, մոլեկուլային դոկինգի մեթոդները, ստացված կոմպլեքսների բարելավման և փոխազդեցության ազատ էներգիայի հաշվարկման MM-GBSA/PBSA մեթոդը, մոլեկուլային-դինամիկ սիմուլյացիան և ADMET չափորոշիչներով հեռանկարային միացությունների դեղաբանական առնձնահատկությունների գնահատումը: Արդյունքները նկարագրված են 5 առանձին ենթագլուխներով, որոնցում բերված են հետազոտական և փորձարարական աշխատանքների հիման վրա ստացված տվյալները և դրանց քննարկումը: Ատենախոսության եզրակացությունները բխում են գիտափորձերի արդյունքներից և հիմնավորված են: Սեղմագիրը համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը: Ատենախոսության հիմնական արդյունքներն ընդգրկված են հրատարակված աշխատություններում՝ չորս գիտական հոդվածներում և յոթ թեզիսներում:

Ատենախոսությունը գերծ չէ նաև թերություններից, որոնց վերաբերյալ հարկ է նշել որոշ դիտողություններ և առաջարկություններ: Ատենախոսությունում տեղ են գտել որոշ տպագրական վրիպակներ, բացթողումներ, անճշտություններ, անավարտ և կրկնվող մտքեր, ամբողջական էջեր զբաղեցնող և ոչ հստակ պատկերված նկարներում օտարալեզու և անհասկանալի մեկնաբանություններ, որոշ մանրէաբանական թերմինների ոչ միանշանակ կիրառում, մանրէների անվանումների կանոնակարգված գրելաձևից շեղումներ և այլն: Ատենախոսությունում հանդիպում են բազմաթիվ օտարալեզու հապավումներ, որոնց բացատրությունը բացակայում է հապավումների ցանկում, իսկ որոշ դեպքերում հապավումների կիրառումը միատար չէ: Պաշտպանության առաջադրված հիմնական դրույթները կրկնում են եզրակացությունները: Գրականության ակնարկում հանգամանալից մեկնաբանված է մանրէային կենսաթաղանթների դերը որպես հակաբիոտիկների նկատմամբ կայունության ձևավորման մեխանիզմ, վիրուլենտության գործոն հանդիսացող քվորում-սենսինգի համակարգի կառուցվածքն ու գործառույթը, ինչպես նաև հիվանդանոցային օպորտունիստական ախտածինների, մասնավորապես *P. Aeruginosa*-ի դեմ պայքարի նոր հակաախտածնային մարտավարությունը: Մակայն բավարար մեկնաբանված չեն գիտության արդի ձեռքբերումները այդ նոր մարտավարության մշակման գործընթացում, քննարկված չեն կենսաինֆորմատիկական գործիքակազմերը ներկայումս հասանելի ալգորիթմները, որոնք հնարավորություն են տալիս այդ մարտավարությունը կյանքի կոչելու: Ցանկալի կլիներ ստացված արդյունքները համեմատվելին նմանատիպ հետազոտությունների արդյունքների հետ: Ընտրված միացությունների որպես դեղամիջոցների հեռանկարային կիրառությունը ճշգրտելու համար փորձարկումները պիտի իրականացվելին առնվազն *in vitro* պայմաններում, ինչը չի իրականացվել հեղինակի կողմից:

Ատենախոսության դրական արժանիքների ֆոնին վերոհիշյալ դիտողությունները ամեննին չեն նսեմացնում պաշտպանության ներկայացված, տեսական և կիրառական կարևոր նշանակություն ունեցող ատենախոսության արժեքը: Հայցորդի կատարած ուսումնասիրությունները, որոնք նրա խորը գիտելիքների և համառ աշխատանքի արդյունք են հանդիսանում, իրականացված են կենսաինֆորմատիկայի ժամանակակից մեթոդների կիրառմամբ և գիտական բարձր մակարդակով, տվյալ բնագավառում կարևոր

նշանակություն ունեցող խնդրի լուծում են առաջադրում և գիտականորեն հիմնավորված են:

Նարեկ Աբելյանի «*Pseudomonas aeruginosa* մանրէների քվորում-սենսինգի համակարգերի պոտենցիալ արգելակիչների որոնումը» թեմայով թեկնածուական ատենախոսությունը գիտական և կիրառական նշանակությամբ ավարտուն աշխատություն է, լիովին համապատասխանում է թեկնածուական աշխատություններին ՀՀ ԲՈԿ-ի ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է Գ.00.02 Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանաշնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս,
ԵՊՀ Կենսաքիմիայի, մանրէաբանության և
կենսատեխնոլոգիայի ամբիոնի դոցենտ, կ.գ.թ

Հ. Հ. Փանոսյան

Ստորագրությունը հաստատում եմ,
ԵՊՀ գիտական քարտուղար, ք.գ.թ., ասիստենտ

Մ. Վ. Հովհաննիսյան

08 հուլիսի 2022 թ.

