

ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ

ՀՀ ԳԱԱ Օրբելու անվ.

Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի

տնօրենի ժ/պ. կ.գ.դ.

Ն. Մ. Արվազյան

«10» նոյեմբեր, 2022թ.



ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Գ.00.02 – Կենսաֆիզիկա, կենսահինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված Նարա Հրաչիկի Պետրոսյանի՝ “ԴՆԹ-հատկորոշիչ լիզանդներ Մեթիլենային կապույտի և Hoechst 33258-ի միացումը շիճուկային ալբումինի հետ” թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ

Թեմայի արդիականությունը

Նարա Պետրոսյանի ատենախոսական աշխատանքը նվիրված է շիճուկային սպիտակուց ալբումինի հետ ԴՆԹ-հատկորոշիչ լիզանդներ Մեթիլենային կապույտի և Hoechst 33258-ի փոխազդեցությանը: Վերը նշված լիզանդները ներկայումս ավելի մեծ կիրառություն են գտնում բժշկության մեջ, ինչը այսպիսի հետազոտությունները դարձնում է ավելի արդիական: Ինչպես հայտնի է, թիագինային ներկանյութ ՄԿ-ը և բիս-բենզիմիդազոլային միացություն H33258-ը հանդիսանում են ԴՆԹ-ի հետ անմիջականորեն փոխազդող հատկորոշիչ լիզանդներ: Մեծ թվով հետազոտություններ վկայում են այն մասին, որ, ՄԿ-ը ԴՆԹ-ի հետ կապվում է մի քանի եղանակներով՝ ինտերկալյացիոն, կիսահնտերկալյացիոն, էլեկտրաստատիկ: Մի քանի եղանակներով է ԴՆԹ-ի հետ կապվում նաև H33258-ը, որը որոշակի պայմաններում ցուցաբերում է վառ արտահայտված սպեցիֆիկություն ԴՆԹ-ի

ԱԹ հաջորդականությունների նկատմամբ: Այս տեսակետից, ներկայացված աշխատանքում ցույց է տրվել, որ այս լիզանդները կապվում են նաև շիճուկային ալբումինի հետ: Ստացված տվյալները կարևոր են այն տեսանկյունից, որ կարող են հիմք հանդիսանալ նոր դեղաբանական միացությունների դիզայնի և սկրինինգի, ինչպես նաև ալբումինի հետ դրանց կապման թեստավորման համար, տվյալ սպիտակուցի կողմից դրանց դեպոնացման և *in vivo* համակարգերում դրանց արդյունավետության փոփոխման դեպքում:

Ատենախոսության առաջին գլուխը նվիրված է գրական ակնարկին: Մանրամասն նկարագրված են ալբումինի կառուցվածքը, կոնֆորմացիաները, կառուցվածքային փոխարկման առանձնահատկությունները, դրանք հրահրող գործոնները, ինչպես նաև ալբումինի հետ ցածրամոլեկուլային միացությունների փոխազդեցության եղանակները:

Ատենախոսության գիտամեթոդական մակարդակը

Ատենախոսության երկրորդ գլուխը նվիրված է աշխատանքում կիրառված նյութերին ու մեթոդներին: Մանրամասն նկարագրված են օգտագործված նյութերն ու սարքավորումները: Կիրառվել են կլանման և ֆլուորեսցենսային սպեկտրասկոպիայի մեթոդները, ՈՒՄ-դենատուրացման մեթոդը, որոնք առաջադրված հիմնախնդիրների լուծման համար հանդիսանում են բավականաին ճշգրիտ: Դա թույլ է տվել ատենախոսին ստանալու հավաստի և արժեքավոր տվյալներ:

Ստացված փաստերի և եզրահանգումների գնահատականը

Ատենախոսության երրորդ գլուխը նվիրված է բուն հետազոտության արդյունքներին: Ընդ որում, ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ այս լիզանդները հրահրում են տարբեր ուղղվածություն ունեցող կոնֆորմացիոն փոփոխություններ սպիտակուցի մոլեկուլում, ինչն արտահայտվում է մակրոմոլեկուլի կառուցվածքային կայունության վրա.

H33258-ի դեպքում ի հայտ է գալիս փաթեթավորվածության որոշակի նվազում (կոմպլեքսների T_m-ը նվազում է), մինչդեռ ՄԿ-ի դեպքում, ընդհակառակը, տեղի ունի սպիտակուցի տարածական կառուցվածքի փաթեթավորվածության աստիճանի աճ (կոմպլեքսների T_m-ը աճում է):

Սակայն, հեղինակի կողմից ստացված տվյալները վկայում են, որ ի տարբերություն ԴԼԹ-ի, սպիտակուցի հետ փոխազդեցության դեպքում սպեցիֆիկություն չի դրսևորվում դրա որոշակի տեղամասերի նկատմամբ: Մյուս կողմից, ըստ հետազոտությունների տվյալների, սպիտակուցի հետ այս լիզանդները կապվում են հիդրոֆոբ և էլեկտրաստատիկ փոխազդեցությունների կամ ջրածնական կապերի հաշվին, որոնք ընկած են ԴԼԹ-ի հետ դրանց սպեցիֆիկ կապման հիմքում: Այդ կապերը միասին հանգեցնում են սպիտակուցի ֆոլդինգի աճին և ջերմաստիճանի՝ որպես դենատուրացնող գործոնի, նկատմամբ դրա մոլեկուլի կայունության մեծացմանը:

Տարբեր մեթոդներով ստացված տվյալների համադրումը բացահայտում է, որ տեղի է ունենում ալբումինի α -պարուրվածության կորուստ՝ H33258-ի հետ փոխազդեցության դեպքում, մինչդեռ ՄԿ-ի դեպքում սպիտակուցը ընդհակառակը, ձեռք է բերում ավելի կոմպակտ տարածական կառուցվածք: Աշխատանքի կարևոր կողմերից է նաև այն, որ հայտնաբերվել է, որ և H33258-ի, և ՄԿ-ի կապումը ալբումինի հետ պայմանավորված է էնթալպիական-էնթրոպիական փոխհատուցող մեխանիզմով, ինչի մասին վկայում է Գիբբսի ազատ էներգիայի փոփոխության բացասական արժեքը:

Ընդհանուր եզրահանգումը աշխատանքից այն է, որ ստացված արդյունքները կարող են լուսաբանել տարբեր դեղաբանական, ինչպես նաև կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների տեղափոխման հնարավոր մեխանիզմները մինչև իրենց թիրախներ:

Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողություններ և առաջարկներ

Նարա Պետրոսյանի ատենախոսությունը ձևակերպված է պատշաճ մակարդակով, լուսաբանված է նկարներով, գրաֆիկներով և աղյուսակներով: Ատենախոսության վերաբերյալ դիտողությունները հիմնականում տեխնիկական բնույթի թերությունների հետ են կապված, ինչը սակայն էականորեն չի աղճատում աշխատանքը: Աշխատանքի վերաբերյալ առկա են նաև որոշակի հարցեր, մասնավորապես.

1. Ինչով է պայմանավորված ուսումնասիրված լիզանդների ընտրությունը: Այդ լիզանդները հայտնի^o են որպես ալբումինի հետ կապվող միացություններ:
2. Ինչ^o էք նկատի ունեցել, ասելով էնթալպիայի-էնթրոպիայի փոփոխության փոխհատուցող մեխանիզմ, ալբումինի հետ նշված լիզանդների թերմոդինամիկ հետազոտությունների արդյունքները վերլուծելիս:

Եզրակացություն

Այնուամենայնիվ այս բացթողումները չեն նսեմացնում աշխատանքի արժեքը: Նարա Պետրոսյանի ատենախոսական աշխատանքն իրականացված է գիտական բարձր մակարդակով, աշխատանքում ներկայացված արդյունքները նորույթ են և, անկասկած, հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ միայն մակրոմոլեկուլների հետ լիզանդների կապման մեխանիզմների, կապմամբ հրահրված մակրոմոլեկուլների կոնֆորմացիոն փոխարկումների, լիզանդների տեղափոխության կամ դեպոնավորման հետազոտությունների տեսանկյունից:

Ատենախոսության հիմնական արդյունքները հրատարակվել են հեղինակավոր գրախոսվող ամսագրերում և զեկուցվել միջազգային գիտաժողովում:

Ատենախոսության թեմայով հեղինակի կողմից հրատարակված աշխատանքները լիովին արտացոլում են աշխատանքի բովանդակությունը:

Սեղմագիրն ամբողջությամբ արտացոլում է ատենախոսության բովանդակությունը:

Ատենախոսությունը մանրամասն քննարկվել և հաստատվել է ՀՀ ԳԱԱ Օրբելու անվան ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի գիտխորհրդի ընդլայնված նիստում 2022 թ-ի նոյեմբերի 10-ին (թիվ 9 արձանագրություն): Նիստին ներկա էին գիտխորհրդի նախագահ կ.գ.դ. Ն.Ս. Այվազյանը, ինչպես նաև խորհրդի անդամները՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ Լ.Ռ. Մանվելյանը, կ.գ.դ. Ք.Վ. Ղազարյանը, կ.գ.դ. Վ.Ա. Չավուշյան-Պապյանը, կ.գ.դ. Ռ.Շ. Սարգսյանը, կ.գ.դ. Վ.Հ. Սարգսյանը, կ.գ.թ. Ա.Վ. Ոսկանյանը, կ.գ.թ. Ջ.Բ. Ղարաբեկյանը, կ.գ.թ. Գ.Կիրակոսյանը, կ.գ.թ. Ն.Ա. Զաքարյանը, կ.գ.թ. Հ. Թադևոսյանը:

Կարելի է պնդել, որ Նարա Պետրոսյանի՝ “ԴՆԹ-հատկորոշիչ լիզանդներ Մեթիլենային կապույտի և Hoechst 33258-ի միացումը շիճուկային ալբումինի հետ” թեմայով թեկնածուական ատենախոսությունն իրենից ներկայացնում է ժամանակակից ուսումնասիրություն, որն իրականացվել է գիտական բարձր մակարդակով: Այն բավարարում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին: Գտնում ենք, որ հեղինակն արժանի է Գ.00.02 – Կենսաֆիզիկա և կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի աստիճանի շնորհմանը:

ՀՀ ԳԱԱ Օրբելու անվ. Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
Թունաբանության և մոլեկուլային դասակարգման
լաբորատորիայի վարիչ, կենս. գիտ. դոկտոր

Ն.Ս. Այվազյան

Ն. Ս. Այվազյանի ստորագրությունը հաստատում էմ
ՀՀ ԳԱԱ Օրբելու անվ. Ֆիզիոլոգիայի ինստիտուտի
Գիտքարտուղար՝

Ք.Ա. Ներզովա