

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Գ.00.02 — «Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար ներկայացված, Սուրեն Սամվելի Դավիթավյանի՝ «Կրծքագեղձի քաղցկեղի և գլիոմայի մոլեկուլային բազմազանության բնութագրումը տրանսկրիպտոմային, գենոմային և Էպիգենետիկական տվյալների հիման վրա» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ

Ատենախոսության թեմայի արդիականությունը: Քաղցկեղային հիվանդությունները ամբողջ աշխարհում հանդիսանում են մահացության և հաշմանդամության հիմնական պատճառներից մեկը: Մոլեկուլային հետազոտությունների զարգացումը և դրանց արդյունքների կիրառումը բժշկության մեջ հանգեցրել է բուժման նոր մոտեցումների մշակմանը, ինչը մեծացնում է հիվանդների ապրելիությունը և նվազագույնի հասցնում քաղցկեղի բարդացումները: Այնուամենայնիվ, քաղցկեղներին բնորոշ բարդ ու բազմազան կենսաբանական մեխանիզմների առկայությունը և փոփոխությունները գենոմային, Էպիգենետիկական և տրանսկրիպտոմային մակարդակներում դժվարացնում են քաղցկեղային հիվանդության արդյունավետ բուժման անհատական մոտեցումների մշակումը: Այդպիսի բարդ հետերոգենությամբ բնութագրվում են կրծքագեղձի քաղցկեղը և գլիոմաները:

Մոլեկուլային կենսաբանության ժամանակակից մոտեցումները թույլ են տալիս կուտակել մեծ քանակությամբ բազմաբնույթ կենսաբանական տվյալներ: Գենոմային, տրանսկրիպտոմային և Էպիգենետիկական տվյալների համապարփակ վերլուծությունը կարող է բացահայտել գեների, քաղցկեղների կլինիկական բաղադրիչների և կարևոր մոլեկուլային մարկերների միջև կապերը: Սակայն տվյալների մեծ զանգվածներ հետազոտելու համար անհրաժեշտ են կենսաինֆորմատիկական նորարարական մեթոդներ:

Չնայած կենսաինֆորմատիկայի բազմաթիվ գործիքների առկայությանը, դրանցից շատերը նախատեսված չեն քաղցկեղների տարբեր ենթատեսակների մոլեկուլային բնութագրերի առանձնահատկությունների բացահայտման համար: Այս խնդիրը պահանջում է տվյալների վերլուծության նոր մեթոդների մշակում, ինչը նույնպես կարևորում և ընդգծում է ատենախոսության շրջանակներում դրված նպատակների ու խնդիրների արդիականությունը:

Ատենախոսության նպատակն է բազմաոմային տվյալների վրա հիմնված մեքենայական ուսուցման ալգորիթմների մշակումը և կիրառումը՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի և գլիոմայի մոլեկուլային բազմազանությունը նկարագրելու համար:

Ատենախոսական աշխատանքի գիտական նորույթը և գործնական նշանակությունը: Ատենախոսությունը համապատասխանում է կենսաինֆորմատիկական դասական մոտեցումներին: Աշխատանքի շրջանակներում առաջարկվում է նորարար

մեքենայական ուսուցման մեթոդ, որն օգտագործվում է տվյալների համապարփակ վերլուծության հիման վրա նոր կենսաբանական գիտելիքներ ձեռք բերելու համար:

Սուրեն Դավիթավյանը մշակել է ինքնակազմակերպվող քարտեզների հիման վրա ալգորիթմ (ml-SOM), որը հաջողությամբ իրականացնում է բազմաոմային կենսաբանական տվյալների ինտեգրում և հնարավոր է դարձնում վերլուծել դրանք ինքնակազմակերպվող քարտեզների (SOM) ուսուցման դասական մեթոդով: Տվյալների յուրաքանչյուր մակարդակին հավասար կշիռներ վերագրելու շնորհիվ այս մոտեցումը թույլ է տալիս ուսումնասիրել գենային կլաստերի գենոմային, տրանսկրիպտոմային և էպիգենետիկական առանձնահատկությունների համակցված ազդեցությունը: Մինևույն ժամանակ, ml-SOM-ում տվյալների մակարդակներից որևէ մեկի կշիռ մեծացումը թույլ է տալիս ուսումնասիրել այլ կենսաբանական փոփոխությունների ազդեցությունը այդ մակարդակում դիտվող փոփոխությունների վրա: Մեկ այլ նշանակալի ձեռքբերում է վերահսկվող SOM-ի մշակումը (supSOM), որն օգտագործում է մեքենայական ուսուցման գծային ռեգրեսիոն մեթոդ՝ հիմնվելով օժանդակ վեկտորների մոտեցման վրա (SVMR), ինչը թույլ է տալիս նոր նմուշներ ներառել արդեն ուսումնառված SOM տիրույթում՝ խուսափելով վերջինիս ժամանակատար կրկնակի ուսումնառումից: Թվարկված մեթոդների համադրությունը նոր հնարավորություններ է բացում գենոմի տարբեր ֆունկցիոնալ և կարգավորող հատկությունների միջև փոխազդեցությունները խորապես վերլուծելու, համեմատելու, մեկնաբանելու և դասակարգելու համար:

Ատենախոսությունում մշակված մեթոդները կիրառվել են կրծքագեղձի քաղցկեղի և գլիոմաների տվյալների վրա, ինչը թույլ է տվել բացահայտել այդ քաղցկեղների ենթատեսակներին բնորոշ մոլեկուլային առանձնահատկություններ, բարելավել ենթատեսակների դասակարգումը և կանխատեսումների ճշգրտությունը: Կրծքագեղձի քաղցկեղի ուսումնասիրության դեպքում առանձնացվել են 18 գենային մոդուլներ, որոնք արտահայտված են տարբեր ֆունկցիոնալ հատկանիշներով: Գլիոմաների նմանատիպ վերլուծությունը որոշել է 11 գենային կլաստեր, ինչը հիմք է հանդիսացել ավելի լավ տարանջատել ենթատեսակները, քան ԱՅԿ-ի (WHO) ներկայիս դասակարգումը:

Ատենախոսական աշխատանքի գիտական արդյունքների հիմնավորվածությունը: Աշխատությունում օգտագործվել են հանրահայտ The Cancer Genome Atlas (TCGA) և Gene Expression Omnibus (GEO) տվյալների շտեմարաններ, և այդ տվյալները անցել են նախնական մշակման դասական փուլերը: oposSOM ծրագրաշարը, որն ընկած է հեղինակի կողմից մշակված ml-SOM և supSOM ծրագրաշարերի հիմքում, անցել է երկարատև վալիդացիա՝ կիրառվելով այլ լաբորատորիաներում կենսաբանական տվյալների վերլուծության համար: Արդյունքների հավաստիությունը և նշանակալիությունը գնահատվել է ճիշտ ընտրված վիճակագրական մեթոդների տարատեսակ գործիքակազմով: Կենսաբանական հետազոտությունների արդյունքները համահունչ են առկա գիտելիքներին, ինչը հաստատում է եզրակացությունների հուսալիությունը:

Ատենախոսական աշխատանքի կառուցվածքը և ամբողջականությունը: Աշխատանքի նյութերն ու արդյունքները ներկայացվում են հետևողականորեն և փաստարկված: Ատենախոսության հիմնական գլուխներն են՝ ներածություն, Գրականության ակնարկ, Նյութեր և մեթոդներ, Արդյունքներ և քննարկում, Ամփոփում, Եզրակացություններ,

Գրականության ցանկ, Հավելված: Ատենախոսությունը շարադրված է անգլերեն լեզվով՝ 100 էջի վրա, պարունակում է 29 նկար և 2 աղյուսակ, ինչպես նաև հավելված՝ բաղկացած 47 էջից: Գրականության ցանկը ներառում է անգլերեն լեզվով 266 աղբյուր: Ատենախոսությունը կազմված է համապատասխան սահմանված պահանջներին:

Գրականության ակնարկը նկարագրում է չարորակ քաղցկեղների երկու տեսակների՝ կրծքագեղձի քաղցկեղի և գլիոմաների, մոլեկուլային մեխանիզմների բազմազանությունը: Ներկայացվում է քաղցկեղային հետազոտություններում բազմառոմային տվյալների օգտագործման ժամանակակից մոտեցումների ակնարկ, նկարագրվում է մեքենայական ուսուցման մեթոդների հիմնական տեսակները և բերվում է ինքնակազմակերպվող քարտեզի (SOM) մեթոդի նկարագիրը և կենսաբանական տվյալների վերլուծության համար դրա կիրառման մանրամասները:

Երկրորդ գլխում նկարագրված են ուսումնասիրության համար փորձարարական տվյալների աղբյուրները, դրանց նախնական մշակման ընթացակարգերը և SOM ալգորիթմի վերամշակումն ու կատարելագործումը՝ բազմառոմային տվյալներ հետազոտելու համար: Մանրամասն ներկայացվում են կենսաբանական մեծ տվյալների վիճակագրական վերլուծության, ֆենոտիպերի նկարագրության մեթոդները և նոր տվյալների ներառումը SOM-ի ուսումնառված տիրույթ: Գլուխը ներառում է գծային ռեգրեսիոն մեթոդի վրա հիմնված նորույթ հանդիսացող supSOM ալգորիթմի մշակումը, որը թույլ է տալիս կանխագուշակել նոր նմուշների առանձնահատկություններ՝ հիմնվելով ml-SOM ալգորիթմի արդյունքների վրա:

Երրորդ գլխում մանրամասն նկարագրվում են կիրառված մեթոդների խողովակաշարերը, որոնք մշակվել են քաղցկեղի տարբեր տեսակների բազմառոմային տվյալների վերլուծության համար: Ներկայացվում են կրծքագեղձի քաղցկեղի և գլիոմաների վերլուծության արդյունքները, մանրամասն ուսումնասիրվում են հայտնաբերված գենային մոդուլների բնութագրերը: Քննարկվում են մոդուլներում կլաստերավորված գեների կապերը երկու քաղցկեղային հիվանդությունների հայտնի մոլեկուլային առանձնահատկությունների հետ:

Վերջում ամփոփվում են աշխատանքի արդյունքները, գնահատվում են նորամշակ մեթոդների առավելություններն ու թերությունները, մեծ տվյալների տարաբնույթ վերլուծության կիրառման ներուժը:

Ատենախոսության եզրակացությունները լիովին համապատասխանում են առաջադրված հետազոտական նպատակներին: Այսպիսով, նպատակներն ու խնդիրներն ամբողջությամբ լուծվել են, ինչը խոսում է աշխատանքի ամբողջականության մասին:

Ատենախոսության թեմային առնչվող հրապարակումները: Ատենախոսության հիման վրա հրատարակվել է հինգ գիտական աշխատանք, որոնցից երեքը տպագրվել են գրախոսվող ամսագրերում՝ մեկը «Вестник РАУ» և երկուսը՝ Scopus շտեմարանում ինդեքսավորված միջազգային ամսագրերում (MDPI «Cancers», MDPI «BioMedinformatics»): Հրապարակումներում արտացոլվում են ատենախոսական աշխատանքի հիմնական դրույթները: Ս. Դավիթաձյանն իր ատենախոսության

հիմնական եզրակացություններն ու արդյունքները ներկայացրել է մի շարք միջազգային և տեղական գիտաժողովներում:

Կատարված աշխատանքի վերաբերյալ ցանկանում եմ նշել հետևյալ նկատառումները և դիտողությունները:

1. Կարծում եմ՝ գլխումների դեպքում գենետիկական բաղադրիչի կշռի մեծացումը ml-SOM ալգորիթմով վերլուծելիս կավելացնի աշխատության գիտական արժեքը, քանի որ ներկայումս օգտագործվում են հիմնականում մուտացիաների վրա հիմնված դասակարգումներ, որոնց հիման վրա իրականացվում է բուժման մոտեցումների ընտրությունը:
2. ml-SOM մեթոդի միջոցով կարելի է առանձնացնել թվային արժեքներ գենետիկական, էպիգենետիկական և տրանսկրիպտոմային մակարդակներում, որոնք կարող են ուղղակիորեն կիրառվել որպես հիվանդության մարկերներ:
3. Մեթոդի կիրառմամբ բացահայտված՝ ենթատեսակներին բնորոշ փոփոխությունները կարիք ունեն համեմատության ներկայումս որոշված մարկերների հետ, ինչը թույլ կտա բարելավել աշխատության կիրառական ներուժը:
4. Աշխատանքը կարիք ունի որոշ մտքերի շարահյուսական ձևափոխման, նաև զուրկ չէ տեխնիկական վրիպակներից:
5. Ատենախոսության որոշ նկարներ ունեն ցածր որակ, ընտրվել է փոքր տառատեսակ, ինչը պատկերներից որոշները դարձնում է դժվար ընթեռնելի:

Ուսումնասիրելով ատենախոսությունն ու սեղմագիրը, գտնում եմ, որ ատենախոսության թեման արդիական է և աշխատանքը կատարված է բարձր գիտական մակարդակով: Այն ամբողջությամբ համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսություններին առաջադրվող պահանջներին և Գ.00.02 «Կենսաաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությանը: Աշխատանքի հեղինակն արժանի է Գ.00.02 - «Կենսաաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս՝
ՀՀ ԳԱԱ ԻԱՊԻ Կենսաինֆորմատիկայի
լաբ. վարիչ, ֆիզ.մաթ.գիտ. դոկտոր

Ա.Յ. Պողոսյան

Ա.Յ. Պողոսյանի ստորագրությունը
հաստատում եմ,
ՀՀ ԳԱԱ ԻԱՊԻ գիտ. քննիչ



Յ. Սահակյան

13.06.2024թ.