

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱՆՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

Վիկտոր Սամվելի Ղամարյանի կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար Գ.00.02 - «Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա» մասնագիտությամբ ներկայացված «Երկտեղակալված պիպերազինների և դրանց ածանցյալների փոխազդեցության ուսումնասիրությունը Ալցհեյմերի հիվանդության պաթոգենեզում ներգրավված որոշ թիրախների հետ» թեմայով ատենախոսության վերաբերյալ:

Վիկտոր Սամվելի Ղամարյանի ատենախոսությունը նվիրված է ժամանակակից կենսաբժշկական հետազոտությունների առավել արդիական ուղղություններից մեկին՝ Ալցհեյմերի հիվանդության պաթոգենեզում ներգրավված մոլեկուլային թիրախների համար նոր, ցածրամոլեկուլային և պոտենցիալ բազմաթիրախային միացությունների որոնմանը: Թեմայի ընտրությունը լիովին հիմնավորված է, քանի որ Ալցհեյմերի հիվանդությունը բնութագրվում է բարդ, բազմազործոնային ընթացքով, իսկ դրա կանխարգելման և բուժման արդյունավետ մոտեցումների մշակումը շարունակում է մնալ նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների ուսումնասիրության կարևորագույն խնդիրներից: Աշխատության ուշադրության կենտրոնում գտնվող N,N-երկտեղակալված պիպերազինները հետաքրքրություն են ներկայացնում ոչ միայն իրենց կառուցվածքային բազմազանությամբ, այլև տարբեր կենսաբանական թիրախների հետ ընտրողական փոխազդեցություններ ստեղծելու հնարավորությամբ: Այդ պատճառով հաշվարկային մեթոդների հիման վրա նման միացությունների նպատակային ընտրությունը գիտականորեն արդիական և գործնական տեսանկյունից հեռանկարային խնդիր է:

Ատենախոսության արդիականությունն առավել ընդգծվում է այն հանգամանքով, որ հեղինակն Ալցհեյմերի հիվանդության շրջանակում դիտարկում է փոխկապակցված թիրախների համակարգ՝ TRPC3, TRPC6 և TRPC7 կալցիումական անցուղիներ, ինչպես նաև ացետիլխոլինէսթերազ և բուտիրիլխոլինէսթերազ ֆերմենտները: Նման մոտեցումը թույլ է տալիս խնդիրը դիտարկել ոչ թե մեկուսացված մեխանիզմի, այլ պաթոգենեզի տարբեր օղակների համադրական կարգավորման տեսանկյունից: Մի կողմից, աշխատանքում շոշափվում են կալցիումական հոմեոստազի և սինապտիկ ֆունկցիայի հետ կապված հարցեր, մյուս կողմից՝ խոլիներգիկ համակարգի պահպանման հեռանկարները: Հետևաբար, հեղինակի կողմից ընտրված հետազոտական ռազմավարությունը համահունչ է այն գիտական

մոտեցմանը, ըստ որի ներդրողներատիվ վիճակների դեպքում բազմաթիրախային միացությունների որոնումը կարող է ունենալ էական նշանակություն:

Աշխատությունը կազմված է ներածությունից, գրականության ակնարկից, կիրառված մեթոդաբանության նկարագրությունից, սեփական հետազոտությունների արդյունքների և դրանց քննարկման բաժնից, եզրակացություններից ու գրականության ցանկից: Ներկայացված են 10 նկար, 16 աղյուսակ և 6 գրաֆիկ, իսկ գրական ցանկն ընդգրկում է 116 աղբյուր: Նման կառուցվածքը տրամաբանական է և հնարավորություն է տալիս հետևել հետազոտության ամբողջ ընթացքին՝ խնդրի ձևակերպումից մինչև ստացված տվյալների մեկնաբանումը: Ներածական բաժնում սահմանված են աշխատանքի նպատակը և դրանից բխող խնդիրները, որոնք ներառում են պիպերազինային միացությունների վիրատուալ սկրինինգը, դեղանմանության և ADMET բնութագրերի գնահատումը, QSAR/QSPR վերլուծությունը, մոլեկուլային դոկինգը, մոլեկուլային դինամիկայի հաշվարկները և ֆարմակոֆորային մոդելավորումը:

Գրականության ակնարկում ներկայացված են Ալցհեյմերի հիվանդության ժամանակակից պատկերացումները, ներառյալ ամիլոիդային, խոլիներգիկ և կալցիումային հայեցակարգերը: Կարևոր է, որ գրական տվյալների շարադրումը չի սահմանափակվում հիվանդության ընդհանուր նկարագրությամբ, այլ ուղղված է ընտրված թիրախների կենսաբանական դերի բացահայտմանը: Հեղինակը դիտարկում է TRPC ընտանիքի առանձին ներկայացուցիչների հնարավոր մասնակցությունը ներդոնային ազդանշանմանը և կալցիումական կարգավորմանը, ինչպես նաև խոլինէսթերազների դերը խոլիներգիկ հաղորդման խանգարումների համատեքստում: Նման ակնարկը գիտական հիմք է ստեղծում հետագա հաշվարկային հետազոտությունների համար և հիմնավորում է, թե ինչու են հենց նշված թիրախներն ընտրվել պիպերազինային ածանցյալների հետ փոխազդեցությունը գնահատելու նպատակով:

Մեթոդաբանական բաժնի ուժեղ կողմերից է կիրառված գործիքակազմի փոխլրացնող բնույթը: Սկզբնական փուլում օգտագործվել են ZINC և ChEMBL տվյալների շտեմարանները, ինչը հնարավորություն է տվել ընտրել հետագա վերլուծության համար նպատակահարմար կառուցվածքային խմբեր: Դեղանմանության և ADMET պարամետրերի նախնական գնահատումը կարևոր քայլ է, քանի որ այն նվազեցնում է ակնհայտորեն ոչ հեռանկարային միացությունների ընդգրկման հավանականությունը: QSAR և QSPR մոտեցումների կիրառումը նպաստում է կառուցվածք-հատկություն և կառուցվածք-ակտիվություն կապերի հաշվարկային գնահատմանը: Այս հաջորդականությունը ցույց է տալիս, որ աշխատանքում

վիրտուալ սկրինինգը չի դիտարկվում որպես ինքնանպատակ, այլ ներառված է բազմափուլ ընտրության համակարգում:

Հետազոտության հաջորդ կարևոր փուլը մոլեկուլային դոկինգն է՝ իրականացված AutoDock Vina ծրագրային փաթեթով: Դոկինգային վերլուծությունը կիրառվել է TRPC3, TRPC6, TRPC7, AChE և BuChE թիրախների նկատմամբ միացությունների կապման հավանական դիրքերը և փոխազդեցության բնույթը գնահատելու համար: Առանձնահատուկ ուշադրության է արժանի TRPC6-ի պերիֆերիկ կապման կայանի բացահայտումը, քանի որ այն ընդլայնում է տվյալ թիրախի համար պոտենցիալ կարգավորիչ միացությունների որոնման տեսական հիմքը: Բացի այդ, TRPC7-ի եռաչափ մոդելի կառուցումը AlphaFold3-ի կիրառմամբ նշանակալի մեթոդական քայլ է՝ հատկապես այն պայմաններում, երբ հետազոտական խնդրի լուծման համար անհրաժեշտ է կառուցվածքային մոդել: Ներկայացված տվյալները վկայում են, որ հեղինակն օգտագործել է ժամանակակից և կառուցվածքափոխ դեղագիտական նախագծման միջոցներ:

Աշխատանքի արդյունքներով առանձնացվել են 14 լիդեր-միացություններ, որոնցից առավել հետաքրքրական է «միացություն 2»-ը: Ըստ ատենախոսությունում ներկայացված հաշվարկային տվյալների՝ այն ցուցաբերում է TRPC6-ի նկատմամբ բարձր ընտրողականություն և կայուն փոխազդեցության նախադրյալներ: Միաժամանակ, աշխատանքում քննարկվում է այդ միացության բազմաթիրախային ներուժը՝ սինապտոպրոտեկտոր և խոլինոմիմետիկ ուղղվածությունների համադրության տեսանկյունից: AChE և BuChE ֆերմենտների հետ փոխազդեցությունների ուսումնասիրությունը հնարավորություն է տվել տարբերակել ընտրողական և բազմաթիրախային ինհիբիտորների թեկնածուներ, մասնավորապես առանձնացնելով 3 և 5 միացությունները: Այս արդյունքները կարևոր են, քանի որ ցույց են տալիս պիպերազինային շարքի կառուցվածքներում կենսաակտիվության տարբեր պրոֆիլների առաջացման հնարավորությունը:

Մոլեկուլային դինամիկայի հաշվարկների իրականացումը GROMACS-ի միջոցով CHARMM36 ուժային դաշտի կիրառմամբ, էապես բարձրացնում է ստացված դոկինգային արդյունքների հիմնավորվածությունը: Դոկինգի դեպքում ստացվող կապման դիրքերը սկզբնական հիպոթեզներ են, մինչդեռ մոլեկուլային դինամիկական հնարավորություն է տալիս գնահատել համալիրների կայունության վարքագիծը ժամանակի ընթացքում: Հետևաբար, հեղինակի կողմից այս երկու մեթոդների համադրումը մեթոդապես ճիշտ է և նպաստում է կառուցվածքային եզրակացությունների ավելի հավաստի մեկնաբանությանը: Աշխատանքում

դիտարկված մոտեցումը նաև ցույց է տալիս, որ հեղինակն անդրադարձել է ոչ միայն հնարավոր կապման փաստին, այլև այդ կապման կայունության գնահատման խնդրին:

Ատենախոսության գիտական նորույթը պայմանավորված է N,N-երկտեղակալված պիպերազինների նպատակային ուսումնասիրմամբ TRPC անցուղիների նկատմամբ, TRPC6-ի պերիֆերիկ կայանի բացահայտմամբ և TRPC7-ի ամբողջական եռաչափ մոդելի կառուցմամբ: Գիտական հետաքրքրություն է ներկայացնում նաև այն, որ աշխատանքում առաջարկվում է միացությունների ընտրության ինտեգրացված սխեմա՝ տվյալների շտեմարանների վերլուծությունից մինչև մոլեկուլային դինամիկայի սիմուլյացիա և ֆարմակոֆորային հատկանիշների ձևավորում: Այսպիսի սխեման կարող է օգտակար լինել հետագա հետազոտություններում՝ նոր պիպերազինային ածանցյալների նախագծման, դրանց կառուցվածքային օպտիմալացման և փորձարարական ստուգման առաջնահերթությունների որոշման համար:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը կապված է այն բանի հետ, որ առանձնացված լիդեր-միացությունները կարող են ծառայել որպես հետագա դեղագիտական զարգացման մեկնակետեր: Հատկապես «միացություն 2»-ի վերաբերյալ ներկայացված տվյալները հիմք են տալիս այն դիտարկելու որպես երկակի գործողությամբ պոտենցիալ միացություն: Ատենախոսության արդյունքների կիրառական ուղղվածությունն ընդգծվում է նաև պիպերազինի ածանցյալի՝ Ալցիեյմերի տիպի դեմենցիայի բուժման նպատակով կիրառմանը վերաբերող համատեղ արտոնագրի առկայությամբ: Միաժամանակ հարկ է նշել, որ աշխատանքը արժեքավոր է նաև որպես մեթոդական հիմք, այն համադրում է քննդինֆորմատիկ, կենսաինֆորմատիկ և մոլեկուլային մոդելավորման և մոլեկուլային դինամիկայի ընթացակարգեր, որոնք կարող են կիրառվել այլ նեյրոդեգեներատիվ թիրախների համար:

Ատենախոսության հիմնական դրույթները բավարար չափով արտացոլված են հեղինակի գիտական հրապարակումներում. թեմայի վերաբերյալ հրատարակվել է 7 գիտական աշխատանք: Ներկայացված նյութերի համաձայն՝ աշխատանքի արդյունքները զեկուցվել են նաև միջազգային գիտաժողովներում: Սա վկայում է, որ հետազոտության հիմնական ուղղությունները քննարկվել են մասնագիտական լսարանի շրջանակում: Աշխատանքի շարադրանքը հիմնականում հետևողական է, օգտագործված տերմինաբանությունը համապատասխանում է թեմատիկային, իսկ աղյուսակներն ու պատկերները նպաստում են արդյունքների ընկալմանը: Մեղմագիրն ընդհանուր առմամբ արտացոլում է ատենախոսության բովանդակությունը, նպատակը, մեթոդական մոտեցումները, հիմնական արդյունքները և եզրակացությունները:

Աշխատության վերաբերյալ կարելի է նշել հետևյալ դիտողությունները.

- Հաշվի առնելով, որ TRPC3, TRPC6 և TRPC7 սպիտակուցները տրանսմեմբրանային իոնային անցուղիներ են, իսկ ուսումնասիրված կենտրոնական և ծայրամասային կապման տեղամասերը գտնվում են տրանսմեմբրանային տիրույթում, նպատակահարմար կլիներ առավել մանրամասն ներկայացնել մոլեկուլային դինամիկայի ընթացքում լիպիդային թաղանթի միջավայրի հաշվառումը կամ քննարկել դրա բացակայությամբ պայմանավորված սահմանափակումները: Նման պարզաբանումը կարևոր է ստացված կառուցվածքադինամիկական արդյունքների ֆիզիոլոգիական մեկնաբանման համար:
- Մոլեկուլային դինամիկայի արդյունքների վիճակագրական հիմնավորվածությունը հնարավոր կլիներ լրացուցիչ ուժեղացնել հիմնական ուսումնասիրված համակարգերի համար մի քանի անկախ սիմուլյացիաների իրականացմամբ և դրանց միջև արդյունքների վերարտադրելիության գնահատմամբ: Սա հատկապես կարևոր է TRPC3, TRPC6 և TRPC7 անցուղիների նկատմամբ միացություն 2-ի ընտրողականության համեմատական գնահատման համար:
- AChE և BuChE ֆերմենտների համար ստացված մոլեկուլային դոքինգի և դինամիկայի տվյալները հիմնավորում են ուսումնասիրված միացությունների կապման հնարավորությունը և դրանց տարբեր ընտրողականությունը: Այնուամենայնիվ, միացությունների՝ որպես ընտրողական կամ երկթիրախային ինհիբիտորների վերջնական ֆունկցիոնալ բնութագրումը ցանկալի կլիներ լրացուցիչ հաստատել համապատասխան փորձարարական ֆերմենտային ակտիվության չափումներով:
- TRPC7-ի կառուցվածքային մոդելի կիրառման դեպքում օգտակար կլիներ առանձին ներկայացնել մոդելի որակի վերահսկման և սահմանափակումների ավելի ընդարձակ քննարկում:

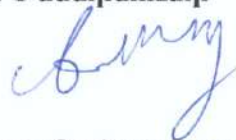
- Ատենախոսությունում հաշվարկային ընտրության տրամաբանությունը ներկայացված է բավարար հստակությամբ, սակայն հետագա հրապարակումներում նպատակահարմար կլինի ավելի մանրամասն համադրել ընտրված լիդեր-միացությունների կանխատեսված ADMET ցուցանիշները մեկ միասնական համեմատական աղյուսակում՝ ընդգծելով դրանց ընտրության չափանիշները:

Նշված դիտողությունները հիմնականում ունեն մեթոդաբանական և խորհրդատվական բնույթ և չեն նվազեցնում ատենախոսության գիտական արժեքը կամ ստացված արդյունքների կարևորությունը և կարող են հաշվի առնվել հետագա հետազոտությունների ընթացքում:

Ամփոփելով՝ Վիկտոր Սամվելի Ղամարյանի ատենախոսությունն իրենից ներկայացնում է ավարտուն գիտահետազոտական աշխատանք, որն ունի արդիական թեմա, հստակ նպատակ և փոխկապակցված խնդիրներ, հիմնավորված մեթոդաբանական մոտեցում, գիտական նորույթ և գործնական հեռանկար: Աշխատանքում ստացված արդյունքները նպաստում են Ալցհեյմերի հիվանդության պաթոգենեզում ներգրավված թիրախների նկատմամբ պիպերազինային միացությունների հաշվարկային նախագծման մասին պատկերացումների ընդլայնմանը: Ատենախոսությունն իր ծավալով և բովանդակությամբ, համապատասխանում է թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող հիմնական պահանջներին, իսկ հեղինակը՝ Վիկտոր Սամվելի Ղամարյանը, արժանի է Գ.00.02 – Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Պաշտոնական ընդդիմախոս,

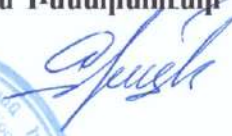
ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային Կենսաբանության Ինստիտուտի
ավագ գիտաշխատող, կ.գ.թ



Գ.Գ. Առաքելով

Գ.Գ. Առաքելովի ստորագրության իսկությունը հաստատում եմ.

ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային Կենսաբանության Ինստիտուտի
գիտքարտուղար, կ.գ.թ.



Զ.Ա. Խաչատրյան

24.08.2026

