

ՊԱՇՏՈՆԱԿԱՆ ԸՆԴԴԻՄԱԽՈՍԻ ԿԱՐԾԻՔ

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

Ներկայացված ատենախոսության թեման վերաբերում է Ալցհեյմերի հիվանդության համար թերապևտիկ նշանակություն ունեցող մոլեկուլային թիրախների ուղղությամբ նոր պիպերազինային ածանցյալների հաշվարկային որոնմանը: Ալցհեյմերի հիվանդության բազմագործոն բնույթը պահանջում է նոր մոտեցումներ, որոնցում հնարավոր է միաժամանակ հաշվի առնել հիվանդության տարբեր պաթոգենետիկ օղակներ: Այդ համատեքստում Վ. Ս. Ղամարյանի կողմից ընտրված N,N-երկտեղակալված պիպերազինների դասը և TRPC անցուղիների ու խոլինէրգերազների համատեղ դիտարկումը գիտականորեն տրամաբանական են: Աշխատությունը գտնվում է կենսաֆիզիկայի, կենսաինֆորմատիկայի և համակարգչային դեղագիտական նախագծման սահմանագծում, ինչը դրան հաղորդում է միջգիտակարգային բնույթ և մեծացնում ստացված արդյունքների նշանակությունը:

Թեկնածուի առաջադրած նպատակը նոր ցածրամոլեկուլային, բազմաթիրախային հատկություններ դրսևորող գործակալների որոնումն ու վավերացումն է՝ Ալցհեյմերի հիվանդության պաթոլոգիական ուղիների վրա ազդելու հեռանկարով: Այդ նպատակին համապատասխան լուծվել են մի շարք հաջորդական խնդիրներ՝ ZINC և ChEMBL ռեսուրսներից կառուցվածքային թեկնածուների ընտրություն, դեղանմանության և ADMET բնութագրերի գնահատում, QSAR/QSPR վերլուծություն, մոլեկուլային դոկինգ, մոլեկուլային դինամիկա և ֆարմակոֆորային մոդելավորում: Խնդիրների այս համակարգը վկայում է հետազոտության լավ մշակված տրամաբանության մասին. յուրաքանչյուր հաջորդ փուլ հենվում է նախորդի արդյունքների վրա և նեղացնում է հետագա ուսումնասիրման ենթակա միացությունների շրջանակը:

Ատենախոսության ընդհանուր ծավալը 116 էջ է: Այն ներառում է ներածություն, գրականության ակնարկ, նյութեր և մեթոդներ, արդյունքներ ու դրանց քննարկում, եզրակացություններ և 116 անուն գրականության ցանկ: Աշխատությունը ձևավորված է 10

գծագրով, 16 աղյուսակով և 6 գրաֆիկով: Այս նյութերը նպաստում են կատարված հաշվարկների և դրանց մեկնաբանությունների տեսանելի ներկայացմանը: Կառուցվածքային առումով ատենախոսությունը հաջորդական է. նախ ձևակերպվում է խնդրի կենսաբժշկական հիմքը, ապա ներկայացվում է մեթոդաբանական հենքը, իսկ վերջում՝ այդ մեթոդներով ստացված արդյունքների համադրական վերլուծությունը: Այս շարադրման ձևը ընթերցողին հնարավորություն է տալիս գնահատել ինչպես աշխատանքի գաղափարական հիմքը, այնպես էլ կատարման տեխնիկական կողմերը:

Գրականության ակնարկի արժեքը կայանում է այն բանում, որ հեղինակն Ալցհեյմերի հիվանդությունը դիտարկում է մի քանի լրացնող հայեցակարգերի շրջանակում: Անդրադարձ է կատարվում ամիլոիդային, խոլիներգիկ և կալցիումային ուղղություններին, որոնք անհրաժեշտ են ընտրված թիրախների արդիականությունը հասկանալու համար: TRPC անցուղիների նկատմամբ ուշադրությունը պայմանավորված է դրանց հնարավոր մասնակցությամբ նյարդաբջջային կալցիումական ազդանշանման գործընթացներին, իսկ AChE և BuChE ֆերմենտների դիտարկումը համապատասխանում է խոլիներգիկ դիսֆունկցիայի խնդիրներին: Հեղինակն այսպիսով հիմնավորում է, որ մեկ կառուցվածքային շարքի միացությունները կարելի է ուսումնասիրել տարբեր, բայց փոխլրացնող թիրախների նկատմամբ՝ նպատակ ունենալով առանձնացնել առավել խոստումնալից պրոֆիլ ունեցող թեկնածուները:

Մեթոդների ընտրությունը համապատասխանում է առաջադրված հարցերին: Վիրտուալ սկրինինգը տվյալների խոշոր շտեմարաններից թույլ է տալիս արդյունավետորեն առանձնացնել հետաքրքրություն ներկայացնող քիմիական տարածքը: Այնուհետև ADMET և դեղանմանության ցուցանիշների հաշվարկային գնահատումը կարևոր ֆիլտր է՝ հետագա փուլերում կենսաբանական ակտիվության տեսանկյունից առավել հեռանկարային կառուցվածքները պահելու համար: QSAR և QSPR ալգորիթմների կիրառումը լրացնում է այս ընտրությունը՝ հնարավորություն տալով դիտարկել մոլեկուլների ֆիզիկաքիմիական հատկանիշների ու ակնկալվող ակտիվության միջև կապերը: Այս մեթոդաբանական համադրությունը, ըստ էության, նվազեցնում է պատահական ընտրության դերը և համակարգում է լիդեր-միացությունների որոնման ընթացքը:

Հատուկ գնահատման է արժանի մոլեկուլային դոկինգի կիրառումը AutoDock Vina-ի միջոցով: Դոկինգի արդյունքներով թեկնածու միացությունների համար ուսումնասիրվել են կապման հավանական դիրքերն ու փոխազդեցությունները TRPC3, TRPC6, TRPC7, AChE և BuChE սպիտակուցների հետ: Ատենախոսության առավել նշանակալի արդյունքներից մեկն է TRPC6-ի պերիֆերիկ կապման կայանի հայտնաբերումը: Այս դիտարկումը կարող է կարևոր

լինել ոչ միայն արդեն ուսումնասիրված կառուցվածքների մեկնաբանման, այլև նոր մոդուլատորների ռացիոնալ նախագծման համար: TRPC7-ի դեպքում AlphaFold3 գործիքով կառուցված եռաչափ մոդելի օգտագործումը հնարավորություն է տվել այդ թիրախը ներառել միացությունների համեմատական գնահատման սխեմայում:

Աշխատության հաշվարկային վերլուծությունների արդյունքում հայտնաբերվել են 14 լիդեր-միացություններ: Նրանցից «միացություն 2»-ը առանձնացվել է TRPC6-ի նկատմամբ ընտրողականության և կայունության ցուցանիշներով: Հեղինակը այն դիտարկում է որպես բազմաթիրախային ներուժ ունեցող միացություն, որը կարող է միավորել սինապտոպրոտեկտոր և խոլինոմիմետիկ ուղղվածությունները: AChE և BuChE թիրախների մասով կատարված ուսումնասիրությունները նույնպես բովանդակալից են, քանի որ հնարավորություն են տալիս տարբերել նպատակային ընտրողականությամբ միացությունները բազմաթիրախային թեկնածուներից. այդ առումով առանձնացվում են 3 և 5 միացությունները: Ստացված արդյունքների նման դասակարգումը կարևոր է հետագա փորձարարական ստուգումների համար առաջնահերթությունների ձևավորման տեսանկյունից:

Դոկինգային եզրակացությունների ստուգման և համալիրների կայունության գնահատման համար իրականացվել են մոլեկուլային դինամիկայի հաշվարկներ GROMACS համակարգում՝ CHARMM36m ուժային դաշտի օգտագործմամբ: Այս փուլը աշխատանքի կարևոր առավելություններից է, քանի որ մոլեկուլային դինամիկան հնարավորություն է տալիս կապման հիպոթեզները դիտարկել շարժուն միջավայրում և գնահատել պրոտեին-լիգանդ համալիրների վարքագիծը: Հեղինակի մոտեցման գիտական արժեքը հատկապես այն է, որ աշխատանքը չի սահմանափակվում կապման էներգիաների համեմատմամբ, այլ փորձում է հիմնավորել ընտրված կառուցվածքների կայուն փոխազդեցությունը: Կիրառված հաշվարկային շղթան՝ սկրինինգից մինչև դինամիկական մոդելավորում, ընդհանուր առմամբ համապատասխանում է ժամանակակից structure-based drug design մոտեցումների տրամաբանությանը:

Գիտական նորույթի տեսանկյունից ատենախոսությունում առաջին անգամ նպատակային կերպով ուսումնասիրվել է N,N-երկտեղակալված պիպերազինների փոխազդեցությունը TRPC անցուղիների հետ: Աշխատանքում բացահայտված TRPC6-ի պերիֆերիկ կայանը, AlphaFold3-ի օգնությամբ կառուցված TRPC7 մոդելը և առաջարկված ֆարմակոֆորային հատկանիշները լրացնում են այդ նորույթը: Արդյունքներն ունեն նաև մեթոդական նշանակություն. հեղինակն առաջարկում է տարբեր հաշվարկային մեթոդներ համադրող աշխատանքային հոսք, որի կիրառությունը կարող է նպաստել այլ քիմիական

շարքերի կամ այլ նյարդադեգեներատիվ թիրախների հետազոտությանը: Այս առումով ատենախոսությունը ոչ միայն կոնկրետ միացությունների մասին տվյալներ է ներկայացնում, այլև ցուցադրում է դրանց բացահայտման համակարգված սկզբունք:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը պայմանավորված է ընտրված լիդերների հնարավոր կիրառմամբ հետագա նախակլինիկական և փորձարարական փուլերի համար: Հաշվարկային տվյալների հիման վրա առաջարկվող պոտենցիալ բինարային գործողությամբ միացությունը կարող է հիմք դառնալ հետագա կառուցվածքային օպտիմալացման համար: Ներկայացված նյութերում նշվում է նաև պիպերազինի ածանցյալի կիրառությանը վերաբերող համատեղ արտոնագիր՝ Ալցհեյմերի տիպի դեմենցիայի բուժման ուղղությամբ, ինչը ցույց է տալիս հետազոտության կիրառական ուղղվածությունը: Ատենախոսության արդյունքները կարող են օգտագործվել բժշկական կենսաֆիզիկայում, կենսաինֆորմատիկայում և դեղագործական քիմիայում՝ որպես պոտենցիալ կենսասակտիվ միացությունների նպատակային ընտրության հիմք:

Ատենախոսության դրույթների հավաստիության օգտին է խոսում այն, որ հետազոտության թեմայով հրապարակվել է 7 գիտական աշխատանք, իսկ արդյունքները ներկայացվել են գիտաժողովներում: Տեքստում ներկայացված աղյուսակներն ու գրաֆիկական նյութերը հիմնականում նպաստում են հաշվարկային տվյալների ընկալմանը: Մեղմագիրը արտացոլում է աշխատանքի էությունը, առաջադրված խնդիրը, մեթոդական գինանոցը և ստացված կարևոր եզրահանգումները: Հեղինակի կողմից ընտրված տերմինաբանությունը համապատասխանում է աշխատանքի մասնագիտությանը, իսկ մեթոդների նկարագրությունը բավարար է ընդհանուր հետազոտական սխեման հասկանալու համար: Աշխատանքը գնահատելի է նաև այն առումով, որ բարդ կենսաբժշկական խնդրի համար առաջարկում է քանակական և կառուցվածքային տվյալների վրա հիմնված լուծման ուղի:

Ատենախոսության վերաբերյալ ունեմ հետևյալ դիտողությունները.

- Աշխատանքում TRPC6 սպիտակուցի կառուցվածքային մոդելավորման և մոլեկուլային դինամիկայի ընթացքում ցանկալի կլիներ հաշվի առնել թաղանթային միջավայրի (լիպիդային երկշերտի) հնարավոր ազդեցությունը թիրախի կոնֆորմացիոն կայունության և լիզանդի կապման կենտրոնի վրա, քանի որ TRPC6-ը հանդիսանում է տրանսթաղանթային իոնային անցուղի:

- Ֆարմակոֆորային մոդելավորման արդյունքների ներկայացման ժամանակ օգտակար կլինեն առանձին նշել, թե որ հատկանիշներն են առաջարկվում որպես պարտադիր և որոնք՝ փոփոխելի նոր ածանցյալների նախագծման ընթացքում:

Դիտողությունները վերաբերում են արդյունքների ներկայացման և հետագա զարգացման հնարավորություններին, ունեն կառուցողական բնույթ և չեն ազդում աշխատանքի ընդհանուր դրական գնահատականի վրա.

Եզրակացության կարգով նշեմ, որ Դամարյան Վիկտոր Սամվելի ատենախոսությունը արդիական, ինքնուրույն և ավարտուն գիտական աշխատանք է: Դրանում լուծված են առաջադրված խնդիրները, կիրառված են ժամանակակից քեմոինֆորմատիկ և կենսաինֆորմատիկ մեթոդներ, ստացվել են գիտական նորոյթ պարունակող արդյունքներ և հիմնավորվել են դրանց գործնական զարգացման հեռանկարները: Աշխատանքը համապատասխանում է Գ.00.02 – Կենսաֆիզիկա, կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ նրա հեղինակը՝ Դամարյան Վիկտոր Սամվելին, լիովին արժանի է կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ՀՀ ԳԱԱ ԻԱՊԻ Կենսաինֆորմատիկայի
լաբորատորիայի ղեկավար,
Ֆիզ.-մաթ գիտ. դոկտոր, դոցենտ



Ա. Հ. Պողոսյան

Ֆիզ.-մաթ գիտ. դոկտոր, դոցենտ

Ա. Հ. Պողոսյանի ստորագրությունը հաստատում եմ՝

ԻԱՊԻ գիտական քարտուղար՝



Հ. Սահակյան

20 օգոստոսի 2026թ