



Հաստատում եմ»  
 Ռուս-Հայկական համալսարանի գիտության գծով  
 պրոռեկտոր պ.գ.դ. Ղ.Ս. Ավետիսյան  
 «12» սեպտեմբերի 2022 թ.

**ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ**

Ստեփան Աշոտի Ներսիսյանի «ՄիկրոՌՆԹ-ների և դրանց իզոմերի ֆունկցիոնալ ակտիվության դերը մարդու չարորակ ուռուցքների պաթոգենեզում» թեմայով թեկնածուական ատենախոսության վերաբերյալ՝ ներկայացված Գ.00.03. - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար:

Աշխատանքը ներկայացվել և քննարկվել է Ռուս-Հայկական համալսարանի կենսաբժշկության ինստիտուտի կենսաինժեներիայի, կենսաինֆորմատիկայի և մոլեկուլային կենսաբանության ամբիոնի 12 սեպտեմբերի 2022 թ. թիվ 1 նիստում, որի արդյունքում կազմվել է հետևյալ կարծիքը:

Նիստին մասնակցել են՝ կ.գ.թ. Ռ. Զախարյան, կ.գ.դ., պրոֆ. Լ. Եպիսկոպոսյան, կ.գ.դ. Գ. Հովհաննիսյան, կ.գ.թ. Ն. Բաբայան, կ.գ.թ. Գ. Մանուկյան, կ.գ.թ. Գ. Ցականովա, կ.գ.թ. Ս. Տիրացույան, կ.գ.թ. Լ. Հունանյան, կ.գ.թ. Վ. Հարությունյան, ամբիոնի ասիստենտ Վ. Գալստյան-Բեսկորովայնայա, լաբորանտ Լ. Կարապետյան:

Թեմայի արդիականությունը: ՄիկրոՌՆԹ-ները հանդիսանում են առողջ վիճակում և հիվանդությունների ժամանակ գեների էքսպրեսիայի կարգավորման կարևորագույն մակարդակ, հետևաբար և բազմաթիվ հետազոտությունների թիրախ: Սակայն ուսումնասիրությունները հիմնականում կենտրոնացած են միկրոՌՆԹ-ների «կանոնիկ» ձևերի վրա: Մինչդեռ արդեն իսկ առկա են տեղեկություններ, որ այս մոլեկուլների պրոցեսինգին մասնակցող Droscha և Dicer ֆերմենտները ունեն որոշակի սխալանքի տոկոս, ինչը հանգեցնում է միկրոՌՆԹ-ների իզոմերի առաջացմանը: Սակայն այս ֆերմենտների աշխատանքի «սխալների» պատճառները դեռևս պարզաբանված չեն: Ավելին, հասկանալի չէ նաև բազմաթիվ միկրոՌՆԹ-ների իզոմերի թիրախների բազմությունները, դրանց ընդհանրություններն ու տարբերությունները, ինչպես նաև միկրոՌՆԹ-ների իզոմերի դերը քաղցկեղների

դեպքում: Լայնորեն հայտնի են քաղցկեղի տարբեր տեսակների առաջացման և զարգացման մեխանիզմներում միկրոՌՆԹ-ների մասնակցության օրինակներ: Սակայն միկրոՌՆԹ-ների և դրանց իզոնների դերը այս հիվանդությունների պաթոգենեզում բացահայտված չէ: Մինչդեռ քաղցկեղների ոլորտում կուտակված մեծածավալ տվյալները արդեն իսկ թույլ են տալիս այդ ուղղությամբ համապարփակ հետազոտություններ իրականացնել կենսաինֆորմատիկայի մեթոդներով:

Թեմայի նպատակը և խնդիրները: Ատենախոսական հետազոտության հիմնական նպատակն է որոշել միկրոՌՆԹ-ների և դրանց իզոնների դերը մարդու չարորակ ուռուցքների պաթոգենեզում՝ կենսաինֆորմատիկական վերլուծության մեթոդների միջոցով:

Նպատակին հասնելու համար ատենախոսի կողմից առաջ են քաշվել հետևյալ խնդիրները.

- Գնահատել Droscha և Dicer ֆերմենտներով պրի- և պրե-միկրոՌՆԹ-ների մոլեկուլների կտրատման ճշտությունը տարբեր քաղցկեղների ժամանակ:
- Որոշել քաղցկեղների տարբեր տեսակներում էքսպրեսված միկրոՌՆԹ-ների իզոնների բազմությունը, կանխագուշակել դրանց թիրախ գեները և պարզաբանել մոլեկուլի 5՝ ծայրային նուկլեոտիդի փոփոխականության ազդեցությունը թիրախների բազմության վրա:
- Ստեղծել տարբեր քաղցկեղների ժամանակ միկրոՌՆԹ-ների իզոնների ակտիվության և էքսպրեսիայի տվյալներ պարունակող վեբ պորտալ:
- Մշակել միկրոՌՆԹ-ների իզոնների, թիրախ գեների և տրանսկրիպցիայի գործոնների փոխազդեցության ցանցերի կառուցման ալգորիթմ և համակարգչային ծրագիր:
- Բացահայտել միկրոՌՆԹ-ների իզոնների և դրանց թիրախների փոխազդեցությունները, որոնք կարևոր դեր են խաղում կրծքագեղձի և աղիների քաղցկեղների պաթոգենեզում, դրանց հիման վրա գտնել կանխագուշակիչ մարկերներ:

Ստացված փաստերի և եզրակացությունների գնահատականը: Ներկայացված աշխատանքում առաջին անգամ հաշվարկվել է Droscha և Dicer ֆերմենտների աշխատանքի ճշտությունը միկրոՌՆԹ-ների 5՝ ծայրերում, ցույց է տրվել, որ ստացված ցուցանիշները գրեթե նույնն են քաղցկեղի տարբեր տեսակների դեպքում:

Ցույց է տրվել, որ 5՝-ծայրում մեկ նուկլեոտիդով տարբերվող միկրոՌՆԹ-ների իզոնների ընդհանուր թիրախների միջին թիվն ընդամենը 6% է, ինչը հաստատում է որպես առանձին ֆունկցիոնալ միավորներ դրանք դիտարկելու կարևորությունը:

Աշխատանքի շրջանակներում ստեղծվել է «isomiRTar» վեբ պորտալը, որը տեղեկատվություն է պարունակում մարդու քաղցկեղի 31 տեսակներում միկրոՌՆԹ-ների իզոնների գործունեության մասին: Բացի այդ, կրծքագեղձի քաղցկեղի տրանսկրիպտոմային տվյալների հիման վրա մշակվել և փորձարկվել է «miRGTF-net»

ավգործիքներ, որը թույլ է տալիս կառուցել միկրոՌՆԹ-ների, դրանց թիրախ գեների և տրանսկրիպցիոն գործոնների փոխազդեցությունների կարգավորիչ ցանցեր:

Առաջին անգամ հետազոտվել և ցույց է տրվել miR-203a և miR-192 միկրոՌՆԹ-ների ոչ կանոնական իզոմերների ակտիվությունը և հնարավոր հակաուռուցքային դերը կոլոռեկտալ քաղցկեղի ժամանակ:

**Ատենախոսության եզրահանգումները** տրամաբանորեն բխում են հետազոտությունների արդյունքներից և հիմնավորված են:

**Ատենախոսության գիտա-մեթոդական մակարդակը:** Աշխատանքում կիրառվել են մի շարք կենսաինֆորմատիկական, մեքենայական ուսուցման և կենսավիճակագրության մեթոդներ, որոնք ապահովել են ստացված արդյունքների հուսալիությունը: Օգտագործվել են քաղցկեղի 31 տեսակների (The Cancer Genome Atlas՝ TCGA, նախագծի տվյալների հավաքածու) պատկանող առաջնային ուռուցքների ավելի քան 11,000 նմուշների ՌՆԹ սեքվենավորման տվյալներ և միկրոՌՆԹ-ների հաջորդականությունների և թիրախ-գեների վերաբերյալ տեղեկություններ պարունակող տվյալների շտեմարաններ: Կարևոր է նշել, որ բոլոր մշակված մեթոդները վալիդացվել են անկախ տվյալների հավաքածուների միջոցով:

**Ատենախոսության տեսական և գործնական նշանակությունը:** Ս. Ներսիսյանի աշխատանքը, անկասկած, ունի ինչպես հիմնարար, այնպես էլ գործնական նշանակություն: Տեսական գիտելիքի առումով իրականացվել է ծանրակշիռ հետազոտություն, որի արդյունքները պարզաբանում են միկրոՌՆԹ-ների իզոմերների առաջացման հիմքում ընկած մեխանիզմները, ստացվել են հուսալի ապացույցներ Droscha և Dicer ֆերմենտների աշխատանքի ճշտության վերաբերյալ: Բացի այդ, հետազոտությունը լուրջ ներդրում է քաղցկեղների զարգացման և մետաստազների առաջացման մոլեկուլային մեխանիզմների պարզաբանման գործում, ինչպես նաև կարող են հիմք հանդիսանալ քաղցկեղների ընթացքի և ապրելիության կանխորոշման համար օբյեկտիվ մոլեկուլային մարկերներ առաջարկելու համար:

Կիրառական տեսանկյունից, մշակված կենսաինֆորմատիկական ծրագրային փաթեթները և վեբ պլատֆորմը թույլ կտա բազմաթիվ հետազոտողների ուսումնասիրել տարբեր հիվանդությունների և օրգանիզմի զարգացման ժամանակ միկրոՌՆԹ-ների իզոմերների և թիրախ գեների փոխազդեցությունները և դրանց հիման վրա կառուցել կարգավորիչ ցանցեր: Հարկ է նշել, որ մշակված կենսաինֆորմատիկական գործիքներն արդեն իսկ օգտագործվում են գիտական հանրության կողմից, ինչի մասին վկայում են Ս. Ներսիսյանի տպագրությունների ցիտումները:

Ատենախոսության հիմնական դրույթներն արտացոլված են 7 գիտական հոդվածներում: Մեղմագիրը համապատասխանում է ատենախոսության բովանդակությանը:

Միաժամանակ, առաջացել են պարզաբանման կարիք ունեցող որոշ հարցեր և նկատառումներ.

1. ՄիկրոՌՆԹ-ների իզոմերի համեմատությունը քաղցկեղների և հարակից առողջ հյուսվածքների համար իրականացվել է Drosba և Dicer ֆերմենտների ճշտության համատեքստում: Սակայն հետաքրքիր կլիներ նմանատիպ համեմատություն անել նաև իզոմերի դիֆերենցիալ էքսպրեսիայի վերլուծությունների և կարգավորիչ ցանցերի կառուցման ժամանակ:
2. Աշխատանքում չի քննարկվում 3՝ միկրոՌՆԹ-ների իզոմերի դերը քաղցկեղների դեպքում:
3. Ատենախոսությունում Նկար 7-ի համար նշված չի, թե ինչ պարամետրեր են օգտագործվել կլաստերավորման ծառի կառուցման համար:
4. Օժանդակ վեկտորների մեթոդով դասակարգչի համար բերված չեն գործակիցները:

Սակայն նշված դիտողություններն ու նկատառումները չեն նսեմացնում ատենախոսության արժեքավորությունը:

**Եզրակացություն.** Ելնելով վերը շարադրվածից՝ կարելի է եզրակացնել, որ Ստեփան Աշոտի Ներսիսյանի «ՄիկրոՌՆԹ-ների և դրանց իզոմերի ֆունկցիոնալ ակտիվության դերը մարդու չարորակ ուռուցքների պաթոգենեզում» թեմայով ատենախոսական աշխատանքը, իր ծավալով և բովանդակությամբ, լիովին համապատասխանում է ՀՀ-ում գիտական աստիճանաշնորհման կանոնակարգի 7-րդ կետով թեկնածուական ատենախոսություններին ներկայացվող պահանջներին, իսկ հեղինակն արժանի է Գ.00.03 - «Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն» մասնագիտությամբ կենսաբանական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

ՌՀՀ կենսաբժշկության և դեղագործության ինստիտուտի  
կենսաինժեներիայի, կենսաինֆորմատիկայի և  
մոլեկուլային կենսաբանության ամբիոնի վարիչի պաշտոնակար,  
Կ.Գ.Թ. Ռ. Զախարյան

Ռ. Զախարյանի ստորագրության իսկությունը հաստատում էս  
ՌՀՀ գիտական քարտուղար, Բ.Գ.Թ. Ռ. Երևասարբովա

