

## ԿԱՐԾԻՔ

Հեղինակ Բվանի Հակոբյանի «Կողմնային շղթայում չհագեցած և հետերոցիկլիկ խմբեր պարունակող էնանտիոմերապես հարստացված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ու պեպտիդների սինթեզ և հետազոտում» թեմայով թեկնածուական ատենախոսության վերաբերյալ՝ Բ.00.10 «Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Հ.Ի. Հակոբյանի ատենախոսական աշխատանքի հիմնական նպատակն է եղել, որպես պիրիդոքսալ ֆոսֆատ-կախյալ ֆերմենտների մոդելային համակարգեր Ni հարթ քառակուսային կոմպլեքսների կիրառմամբ կարևորագույն քիրալային կենսամոլեկուլների, այն է՝ նոր օպտիկապես ակտիվ  $\alpha$ - և  $\beta$ - տեղակալված (S)- և (R)- $\alpha$ - ամինաթթուների և դրանց հենքի վրա դիպեպտիդների սինթեզը, ինչպես նաև դրանց հակամանրեային, հակասնկային հատկությունների և ֆերմենտային ակտիվության վրա ազդեցության ուսումնասիրությունը:

Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և դրանց հենքի վրա կառուցված պեպտիդները, շնորհիվ ֆերմենտների և բջջային այլ մակրոմոլեկուլների հետ փոխազդելու պոտենցիալ ունակության և ցածր թունայնության, ունեն կիրառության լայն շրջանակներ՝ բժշկություն, դեղագործություն և այլն: Կարևոր է տարբեր դեղաբանական հատկություններով օժտված ռադիկալների ներմուծումը ամինաթթվի, այնուհետև պեպտիդի կազմի մեջ:  $\alpha$ -Ամինաթթուներն առավել կիրառելի են օպտիկապես մաքուր էնանտիոմերի տեսքով, քանի որ ինչպես ցուց են տվել նախկինում արված հետազոտությունները էնանտիոմերներից միայն մեկն ունի դեղաբանական ակտիվություն: Դրա հետ պայմանավորված՝ կարևոր է ամինաթթուների սինթեզի արդյունավետ եղանակների մշակումը և այնուհետև այդ եղանակներով վերջիններիս սինթեզի իրականացումը: Կան ամինաթթուների սինթեզի տարբեր եղանակներ, սակայն ավանդական մանրեաբանական կամ էնզիմատիկ եղանակները ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների արտադրական պրակտիկայում կիրառելի չեն՝ նրանց ոչ բնական կառուցվածքի պատճառով: Վերջին տասնամյակներում ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների ստացման գործընթացում կիրառելի են ասիմետրիկ սինթեզի

եղանակները, մասնավորապես լայն կիրառություն ունեն (S)- և (R)-N-(N'-բենզիլպրոլիլ)-ամինոբենզոֆենոն քիրալային օժանդակ ռեագենտի և ամինաթթուների (կամ դեհիդրոամինաթթուների) Շիֆի հիմքերի հետ Ni<sup>II</sup> իոնի առաջացրած հարթ քառակուսային կոմպլեքսների կիրառումը:

Կարևոր է նաև սինթեզված նոր միացությունների առաջնային կենսաբանական պոտենցիալի գնահատումը, որպեսզի սինթեզը լինի առավել նպատակային և սինթեզված նոր միացությունների ուսումնասիրությունը չավարտվի զուտ գիտական ամսագրերում տպագրմամբ, այլ վերջիններս ունենան պոտենցիալ՝ որպես կենսաբանորեն և դեղաբանորեն ակտիվ միացություններ, այսինքն սինթեզված միացությունների կիրառությունը տեսական ոլորտից հնարավոր լինի տեղափոխել կիրառական ոլորտ:

Ելնելով վերոնշյալ խնդիրներից՝ Հ.Բ. Հակոբյանի ատենախոսության թեման բավական արդիական է և նպատակային: Հեղինակի կողմից կատարվել է ծավալուն և հետաքրքիր հետազոտական և փորձարարական աշխատանք: Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է 141 էջի վրա և ունի անհրաժեշտ կառուցվածք՝ կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, սինթեզի և կենսաբանական հետազոտությունների փորձարկումների արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացությունից, գրականության ցանկից: Գրական ակնարկում մանրամասն նկարագրված են ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների կիրառման ասպեկտները, սինթեզի եղանակները, վերջիններիս առավելությունները և թերությունները: Արդյունքների քննարկման մեջ հստակ շարադրված է հետազոտության առարկան, մանրամասն նկարագրված են հետազոտական աշխատանքները, առաջացած խնդիրները, նրանց լուծման տարբերակները և արձանագրված արդյունքները:

Այսպիսով, ծանոթանալով Հ.Բ. Հակոբյանի կատարած հետազոտական աշխատանքին՝ պարզ դարձավ, որ հեղինակը հիմք ընդունելով առկա խնդիրները իրականացրել է նպատակային հետազոտական աշխատանք, այն է՝ հետազոտվել է գլիցինի և (S)-BPB քիրալային օժանդակ ռեագենտի Շիֆի հիմքի նիկելային կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի էլեկտրաֆիլ C<sub>α</sub>-ալկիլման ռեկացիան, կիրառվել են տարբեր հետերոցիկլիկ տեղակալված ալկիլիալոգենիդներ և որպես վերջնարդյունք ստացվել են

նոր  $\beta$ -հետերոցիկլիկ տեղակալված  $\alpha$ -ամինաթթուներ՝ բարձր քիմիական էլքով և էնանտիոմերային մաքրությամբ: Սոնոգաշիրայի քրոս-համակցման ռեակցիայի միջոցով իրականացվել է (S)- $\alpha$ -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբի փոխազդեցություն բենզոլային օդակում տարբեր տեղակալիչներ պարունակող բրոմբենզոլների հետ, ուսումնասիրվել է նաև (S)- $\alpha$ -պրոպարգիլալանինի կոմպլեքսի ամինաթթվային մնացորդի ծայրային ալկինային խմբի և տարբեր տեղակալիչներ պարունակող բենզիլազիդների միջև քլիք-համակցման ռեակցիան: Վերոնշյալ ուսումնասիրությունների արդյունքում սինթեզվել են կողմնային ռադիկալում ացետիլենային կամրջակով կապակցված տարաբնույթ տեղակալիչներով արմատիկ օդակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր  $\alpha$ -տեղակալված (S)- $\alpha$ -ալանինի նոր նմանակներ: Սինթեզվել են նաև կողմնային ռադիկալում տարաբեր տեղակալիչներ պարունակող 1,2,3-տրիազոլային օդակ պարունակող էնանտիոմերապես մաքուր  $\alpha$ -տեղակալված (S)- $\alpha$ -ալանինի նմանակներ: Քանի որ գրական տվյալների վերլուծությունը ցույց էր տվել, որ կենսաբանորեն ակտիվ են ոչ միայն ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները այլ նաև պեպտիդերը, ուստի աշխատանքի հաջորդ փուլում փորձ է արվել սինթեզված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների հենքի վրա ստանալ դիպեպտիդներ՝ դասական պեպտիդային սինթեզի եղանակով: Մինչ սինթեզը նախ AutoDock Vina համակարգչային ծրագրի օգնությամբ իրականացվել է եռակի կապ պարունակող ամինաթթուների և նրանց հենքի վրա կառուցված Boc- և Fmoc-պաշտպանված դիպեպտիդների ֆերմենտների հետ փոխազդեցության գնահատում: Ընտրվել են պոտենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունները, հաջորդիվ հիմք ընդունելով համակարգչային ծրագրի արդյունքները՝ իրականացվել է վերջիններիս սինթեզը: Դասական պեպտիդային սինթեզի եղանակով Boc- և Fmoc-պաշտպանված դիպեպտիդների սինթեզի ժամանակ պարզվել է, որ երբ  $\alpha,\alpha$ -երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթուն ազատ վիճակում է տրվում ռեակցիոն միջավայր կոնդենսում չի ընթանում: Այդ իսկ պատճառով, մշակվել է  $\alpha,\alpha$ -երկտեղակալված ոչ սպիտակուցային ամինաթթվի  $\text{NH}_2$  խմբի պաշտպանման արդյունավետ մեթոդ, ստացվել է N-պաշտպանված  $\alpha,\alpha$ -երկտեղակալված ամինաթթուն, այնուհետև վերջինս կիրառվել

դիպեպտիդի սինթեզում: Այսպիսով, աշխատանքի շրջանակներում սինթեզվել են օպտիկապես ակտիվ 19 ոչ սպիտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթու և 8 N-պաշտպանված դիպեպտիդ, նշված բոլոր միացությունները սինթեզվել են առաջին անգամ: Սինթեզված բոլոր միացությունների, այդ թվում նաև միջանկյալ կոմպլեքսների կառուցվածքը և ֆիզիկաքիմիական հատկությունները ուսումնասիրվել և հաստատվել են ժամանակակից ֆիզիկաքիմիական անալիզի մեթոդների կիրառմամբ ( ՄՄՌ, ԲԱՀՔ,  $[\alpha]_D^{20}$ , և այլն): Գնահատվել է սինթեզված միացությունների առաջնային կենսաբանական պոտենցիալը: Որպես կենսաբանական օբյեկտներ ընտրվել են այնպիսի ֆերմենտներ՝ կոլագենազ, տրիպսին, որոնք ունեն որոշիչ դեր կարևոր ֆիզիոլոգիական պրոցեսների զարգացման մեջ, բացի այդ ուսումնասիրվել է սինթեզված նոր միացությունների ազդեցությունը պայմանական պաթոգեն մանրէների և սնկերի վրա, կարևոր է նաև նոր սինթեզված միացությունների ազդեցության ուսումնասիրությունը մարդու միկրոֆլորայի մաս կազմող կաթնաթթվային բակտերիաների վրա:

Հեղինակի կողմից ցույց է տրվել որ եռակի կապ՝ ացետիլենային կամրջակ, պարունակող որոշ ամինաթթուներ և պեպտիդներ հանդիսանում են կոլագենազի արգելակիչներ, իսկ տետրահիդրոբենզոթիոֆենային օղակ պարունակող ոչ սպիտակուցային ամինաթթուները և նրանց հենքի վրա կառուցված Boc- և Fmoc- պաշտպանված դիպեպտիդները ցուցաբերում են ընդհանուր կամ ընտրողական հակամանրեային ազդեցություն, այն դեպքում երբ կաթնաթթվային բակտերաների վրա չեն թողնում ազդեցություն, ինչն ունի կարևոր նշանակություն: Սինթեզված տրիագոլային և թիագոլային օղակ պարունակող ամինաթթուները և պեպտիդները ցուցաբերում են հակասնկային ակտիվություն, ընդ որում պեպտիդերի դեպքում այդ հատկությունն առավել նկատելի է:

Այսպիսով ատենախոսի կողմից կատարվել է հետաքրքիր ու նպատակային աշխատանք, աշխատանքը բացատրված և շարադրված է հստակ և զրազետ, սակայն կան որոշ թերություններ, այսպես օրինակ՝

1. Գրական ակնարկում կիրառվում են օտարալեզու տերմիններ, օրինակ՝ ռադիոտրեյսեր, ազենտ, սելեկտիվություն, ինֆեկցիա, վիրտուալ և այլն:

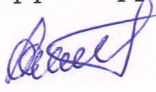
2. Ատենախոսական աշխատանքում (էջ 60) նշված է, որ օգտագործվել է պալադիումի տարբեր կատալիզատորներ, սակայն աղյուսակում առավել մանրամասն նկարագրված է  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  կատալիզատորի կիրառումը տարբեր պայմաններում, իսկ  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  կատալիզատորի կիրառման միայն մեկ օրինակ է նկարագրված, ինչու՞. լավ արդյունքներ չեն գրանցվել և չի շարունակվել այդ ուղությամբ աշխատանքները, թե ուղակի ատենախոսական աշխատանքի ծավալի մեծացման համար ընդգրկված չեն արդյունքները:
3. Ատենախոսական աշխատանքում (էջ 68-ում) նշված է չհազեցած կապ պարունակող օպտիկապես ակտիվ ոչ սպիրտակուցային  $\alpha$ -ամինաթթուների և պեպտիդների ուսումնասիրությունը՝ որպես ֆերմենտային արգելակիչներ, ցանկալի կլիներ շեշտել եռակի կապ պարունակող ամինաթթուների և պեպտիդների ուսումնասիրություն:
4. Աղյուսակներում ռեակցիաների ժամանակ կիրառվող լուծիչների մի մասը նշված է հայերեն մյուսները՝ անգլերեն, օրինակ մի աղյուսակում դիմեթիլֆորմամիդը նշված է ՌՄՖԱ մյուսում DMF:
5. Ատենախոսական աշխատանքում (էջ 72-ում) նշված է որ պեպտիդային սինթեզում փորձարկվել են մի շարք  $\alpha, \alpha$ -երկտեղակալված ամինաթթուներ, սակայն նշված չէ որոնք են դրանք:
6. Ատենախոսական աշխատանքում (էջ 85-ում) վերնագրում նշված է հետազոտվել են գրամ + բակտերիաները և կաթնաթթվային բակտերիաները, այն դեպքում երբ կաթնաթթվային բակտերիաները ևս գրամ+ բակտերիաներին են պատկանում:

Այնուամենայնիվ, արված դիտողությունները ամենևին չեն ազդում ատենախոսական աշխատանքի բարձր և արժանի գնահատականի վրա: Աշխատանքն ավարտուն է և արդիական, ունի գործնական և տեսական մեծ նշանակություն, բովանդակությամբ և ծավալով համապատասխանում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսության վերաբերյալ առաջադրված պահանջներին: Ատենախոս Հեղինե Իվանի Հակոբյանն

արժանի է Բ.00.10-«Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտությամբ քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհմանը:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրապարակված հոդվածները ամբողջովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

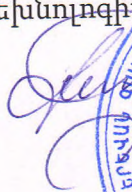
ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի

«Ասիմետրիկ կատալիզի, ամինաթթուների և պեպտիդների սինթեզի» լաբորատորիայի  
ավագ գիտաշխատող  ք.գ.թ. Լ.Ա. Ստեփանյան

Հաստատում եմ

Պաշտոնական ընդդիմախոս ք.գ.թ. Լ.Ա. Ստեփանյանի ստորագրությունը

ՀՀ ԳԱԱ ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ ՊՈԱԿ-ի

գիտական քարտուղար 



ք.գ.թ. Հ. Օ. Զոլոյան