



ՀԱՍՏԱՏՈՒՄ ԵՄ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆԻ
ԳԻՏԱԿԱՆ ՀԱՐՑԵՐԻ ԳԾՈՎ ՊՐՈՌԵԿՏՈՐ
Ռ. Հ. ԲԱՐԵՈՒԴԱՐՅԱՆ

” 10 “ նոյեմբերի 2023 թ.

ԱՌԱՋԱՏԱՐ ԿԱԶՄԱԿԵՐՊՈՒԹՅԱՆ ԿԱՐԾԻՔ

Անի Տիգրանի Մակիչյանի “Կանաչ ֆլուորեսցենտոդ սպիտակուցի քրոմոֆորի
ածանցյալների սինթեզը, *in vitro* և *in silico* հակախոլինէրազային
հատկությունների ուսումնասիրումը” թեմայով ատենախոսական աշխատանքի
վերաբերյալ ներկայացված Բ.00.03 - “Օրգանական քիմիա” մասնագիտությամբ
քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման համար

Ալցհայմերի հիվանդությունը ծերունական մտավոր խանգարումներից մեկն է,
որը, ցավոք, լայնորեն տարածված է Երկրագնդի տարեց (և ոչ միայն) բնակչության
շրջանում, և տարեց տարի այդ հիվանդների թիվը անշեղորեն աճում է: Նշված
հիվանդության ի հայտ գալու և զարգանալու վերաբերյալ գոյություն ունի երկու
հիմնական վարկած, որոնցից մեկը խոլիներգիկ հիպոթեզն է, իսկ երկրորդը՝ օքսիդիչ
սթրեսն է, որը նույնպես որոշիչ դեր է կատարում նեյրոդեգեներատիվ հիվա-
նդությունների (ինչպիսին է նաև Ալցհայմերի հիվանդությունը) զարգացման գործում:
Ըստ առաջին վարկածի Ալցհայմերի հիվանդության բուժման ընթացքում կարևոր
թիրախ են հանդիսանում խոլինէրազները, որոնց ինհիբիտորների դիզայնի և
սինթեզի նոր եղանակների մշակմամբ այժմ զբաղված են մի շարք գիտական խմբեր:
Ինչ վերաբերում է երկրորդ վարկածին, ապա ենթադրվում է, որ տարեց մարդկանց
մոտ հակաօքսիդանտային պաշտպանությունը թուլացած է և չի կարող չեղոքացնել
առողջության համար վնասակար թթվածնի ռադիկալները: Դրա հետ կապված
խորհուրդ է տրվում Ալցհայմերի հիվանդության բուժման համար օգտագործել
դեղամիջոցներ, որոնք ունակ են կլանելու առողջության համար վնասակար
թթվածնային ռադիկալները, այսինքն հակառադիկալային նյութեր:

Ելնելով ասվածից կարելի է վստահ ասել, որ կանաչ ֆլուորեսցենտող սպիտակուցի քրոմոֆորի ածանցյալների սինթեզի նոր եղանակների մշակումը, նրանց *in vitro* և *in silico* հակախոլինէրազային և հակառադիկալային հատկությունների ուսումնասիրումը, սինթեզված լիգանդների ացետիլխոլինէրազային և բութիրիլխոլինէրազային հետ փոխազդեցության եղանակների և օրինաչափությունների *in silico* հայտնաբերումը արդիական խնդիր է և հանդիսանում է ներկայացված ատենախոսական աշխատանքի նպատակը:

ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոնի թիվ 4 լաբորատորիայում համակարգված հետազոտություններ են կատարվում հակախոլինէրազային և հակառադիկալային հատկություններով օժտված նոր միացությունների սինթեզի բնագավառում և այդ հետազոտական աշխատանքների տրամաբանական շարունակությունն է հանդիսանում ներկայացված ատենախոսական աշխատանքը:

Աշխատանքի գրական ակնարկում ներկայացված և քննարկված են կանաչ ֆլուորեսցենտող սպիտակուցի քրոմոֆորի նմանակների սինթեզը և հատկությունները (ազլակտոնային սինթեզը, [3+2] ցիկլոմիացման ռեակցիաները, սինթեզը 2-ազիդոքացախաթթուներից և ազիդոդարչնաթթուներից, նաև սինթեզներ ամիդինների մասնակցությամբ), ինչպես նաև 4-իմիդազոլոնների ֆունկցիոնալիզացման և վերափոխման ռեակցիաները, կանաչ ֆլուորեսցենտող սպիտակուցի քրոմոֆորի բորացված նմանակը ֆիքսված երկրաչափությամբ և զանազան պաշտպանիչ խմբերի կիրառումը: Գրական ակնարկում քննարկված տվյալները շարադրված են համակարգված և հակիրճ: Այստեղ ատենախոսը ցուցաբերել է ուսումնասիրվող թեմայի վերաբերյալ եղած տվյալների իմացությունը և դրանց նկատմամբ իր վերլուծական մոտեցումը:

Աշխատանքի նորույթը:

Մշակվել է չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզի եղանակ, օգտագործելով Boc_2O /պիրիդին համակարգը:

Ցույց է տրվել օ-բենզոիլպաշտպանիչ խմբի կիրառելիությունը N-տեղակալված α,β -դեհիդրոթիրոզին պարունակող ամիդների և պեպտիդների, ինչպես նաև համապատասխան 4 (H)-իմիդազոլ-4-ոնների ածանցյալների սինթեզի համար:

Պարզվել է, որ N,O-դիբենզոիլ- α,β -դեհիդրոթիոզինի բենզիլամիդի փոխադրեցությունը 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլդիսիլազանի հետ դիմեթիլֆորամիդում եռացնելիս հանգեցնում է 5-(4-բենզոիլօքսիբենզիլիդեն)-2-ֆենիլ-4-իմիդազոլոնի և 5-(4-հիդրօքսիբենզիլիդեն)-2-ֆենիլ-4-իմիդազոլոնի խառնուրդի գոյացմանը:

Մշակվել է ամինաթթուների և դրանց N-տեղակալված ածանցյալների էսթերացման եղանակ՝ հիմնված դիքլորդիմեթիլսիլանի օգտագործման վրա:

Մշակվել է ազատ հիդրօքսիլ խմբով պեպտիդների միառեակտոր սինթեզի եղանակ, որում երկու փուլերը՝ կոնդենսումը և պաշտպանիչ խմբի հեռացումը իրականացվում են նույն անոթում:

Հետազոտվել են սինթեզված N-տեղակալված α,β -դեհիդրոթիոզինի ամիդների ու պեպտիդների, ինչպես նաև դրանցից ստացված ԿՖՍ ածանցյալների՝ 1,2-երկ- և 1,2,3-եռտեղակալված (4H)-իմիդազոլ-4-ոնների հակախոլինէսթերազային և հակառադիկալային հատկությունները: Արդյունքում պարզվել է, որ դրանց մեծամասնությունը հանդիսանում են ինչպես ագեստիլխոլինէսթերազայի, այնպես էլ բուրիրիլ-խոլինէսթերազայի արգելակիչներ:

Ստացված տվյալների հիման վրա 5-(4-հիդրօքսիբենզիլիդեն)-2-ֆենիլ-4(H)-իմիդազոլ-4-ոնը առաջարկվել է հետագա կենսաբանական հետազոտությունների համար:

Դոկինգ հետազոտությունների հիման վրա պարզաբանվել է սինթեզված միացությունների և խոլինէսթերազների փոխազդման եղանակը: Պարզվել է, որ փորձարկվող միացությունները ԱՄԵ-ի դեպքում փոխազդում են էնզիմի ակտիվ կենտրոնի մուտքի մոտ գտնվող կատիոնային հատվածի հետ, մինչդեռ ԲուՄԵ-ի դեպքում դրանք կոմպլեքս են առաջացնում ինչպես այդ, այնպես էլ ակտիվ կենտրոնի գրպանիկի ներսում գտնվող ԿՀ-ի հետ:

Աշխատանքի գործնական նշանակությունը: Մշակված են կանաչ ֆլուորեսցենտող սպիտակուցի քրոմոֆորի սինթեզի մեթոդներ: Առաջարկված է α,β -դեհիդրոթիոզինապարունակող պեպտիդների մեկ անոթում իրականացվող սինթեզի եղանակ: Մշակվել է ամինաթթուների էսթերիֆիկացման եղանակ՝ դիքլորդիմեթիլսիլանի մասնակցությամբ: Հաստատված են սինթեզված միացությունների հակառադիկալային և հակախոլինէսթերազային հատկությունները: Հայտնաբերված

են ացետիլխոլինէսթերազայի և բուֆիրիլխոլինէսթերազայի հետ α, β -դեհիդրոթիրոզինպարունակող ամիդների և պեպտիդների, ինչպես նաև համապատասխան 4-իմիդազոլոնների լիզանդ-ֆերմենտ փոխազդեցության օրինաչափությունները:

Ատենախոսական աշխատանքը շարադրված է համակարգչային շարվածքի 138 էջերի վրա, այն կազմված է ներածությունից, գրական ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից (205 հղում), պարունակում է 20 աղյուսակ և 20 գծանկար:

Ստացված միացությունների կառուցվածքը հաստատվել է ԻԿ, ՄՄՌ ^1H և ^{13}C , ՈԻՄ սպեկտրալ եղանակների օգնությամբ: Ստացված միացությունների մաքրությունը որոշվել է նրբաշերտ քրոմատագրության և տարրական անալիզի եղանակներով: Ստացված արդյունքների հավաստիությունը և հիմնավորվածությունը կասկածի տեղիք չեն տալիս: Եզրակացությունները տրամաբանորեն բխում են աշխատանքում ստացված տվյալներից: Ատենախոսության նյութն ամփոփված է 7 գիտական հոդվածներում և միջազգային գիտաժողովների 7 թեզիսներում:

Աշխատանքի վերաբերյալ կան հետևյալ դիտողությունները.

1. Ատենախոսական աշխատանքի 2.1 ենթաբաժնում՝ "Օ-պաշտպանված 5-(հիդրօքսիբենզիլիդեն)-2-ֆենիլ-5(4H)-օքսազոլոնների սինթեզը" (էջ 44) նկարագրված է 6-9 միացությունների սինթեզը և ասված է, որ ռեակցիոն խառնուրդը եռացվել է 20-40 րոպե, իսկ էլքերը տատանվել են 58-72 %-ի սահմաններում: Ինչ[՞] եղանակով է հսկվել եռացնելու ժամանակահատվածը այս և այլ դեպքերում:
2. Աղյուսակ 2-ում (էջ 45) "Հիպուրաթթվի, Boc_2O և պիրիդինի մոլյար հարաբերությունների, ինչպես նաև ռեակցիայի անցկացման պայմանների ազդեցությունը 6-8 և 18-22 օքսազոլոնների էլքերի վրա" բերված են համապատասխան տվյալները և նշված է, որ վերջին դեպքում, երբ եռացման ժամանակը մեծացվել է մինչև 1 ժամ, օքսազոլոնի էլքը աճել է մինչև 46 %: Ընդունելով, որ դա այդքան էլ բարձր էլք չէ, ինչու փորձ չի արվել էլ ավելի մեծացնել եռացնելու ժամանակահատվածը:
3. "Բենզոիլային Օ-պաշտպանական խմբի օգտագործումը α, β -դեհիդրոթիրոզին պարունակող ամիդների և իմիդազոլոնների սինթեզի ժամանակ" ենթա-

բաժնում (էջ 46) ասված է, որ բենզիլամինի քանակի ավելացումը մինչև 3 համարժեք 3 ժ ընթացքում բերում է 23 ամիդինին 81 % ելքով, սակայն բացատրված չէ, թե ինչու՞ է դա տեղի ունենում:

4. Հասկանալի չէ, թե ինչպե՞ս է առնչվում ատենախոսության թեմայի հետ 52 էջում բերված "Ամինաթթուների ակիլ էսթերների սինթեզի պարզ և բարձր արդյունավետ եղանակ" 2.4. ենթաբաժինը:

5. 60-63 էջերում բերված են սինթեզված որոշ միացությունների ՄՄՌ՝ ¹H սպեկտրները, իսկ 65-67 էջերում ՈՒՄ սպեկտրները: Արդյո՞ք անհրաժեշտ էր այդ սպեկտրների պատկերները ներկայացնելը, թե կարելի էր բավարարվել դրանց տեքստային քննարկմամբ:

6. Ատենախոսության փորձնական մասում (էջ 92) բերված է "Օ-բենզոիլլիմիդազոլոն-4-բենզիլների սինթեզի ընդհանուր եղանակ" ենթավերնագիրը, սակայն յուրաքանչյուր միացության (23, 24, 25) համար բերված է փորձի առանձին նկարագրություն:

7. Ատենախոսության շարադրանքից պարզ չէ, թե սինթեզված միացությունների համար իրականացված հակախոլինէսթերազային, հակառադիկալային հատկությունների ուսումնասիրումը, թերմոգրավիմետրիկ չափումները, մոլեկուլային դոկինգի ուսումնասիրումը, մոլեկուլների կորֆորմացիոն անալիզը և հնարավոր տոքսիկության որոշումը արդյո՞ք իրականացվել է ատենախոսի կողմից, թե համապատասխան գիտական խմբերի, որոնց՝ հետ նա համագործակցել է: Ցանկալի կլիներ, որ դա ավելի հստակ ներկայացվեր ատենախոսության մեջ:

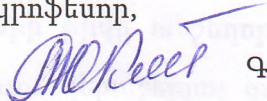
Հարկ է նշել, որ ատենախոսական աշխատանքը ձևակերպված է խնամքով, տրամաբանական շարադրանքով, սակայն նրանում, այնուամենայնիվ, տեղ են գտել մի շարք վրիպակներ և վրիպումներ, որոնք, ինչպես ցույց է տալիս փորձը, ցավոք, անխուսափելի են:

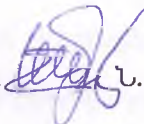
Կատարված դիտողությունները չեն ազդում ատենախոսական աշխատանքի նկատմամբ ձևավորված բարձր գնահատականի վրա: Ատենախոսը կատարել է ծավալուն և արժեքավոր հետազոտություն, որը հիմնավորված է հստակ և փնակերպված է գրագետ: Այն ավարտուն աշխատանք է, արդիական իր գիտական

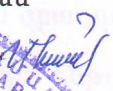
նշանակությամբ ու նորույթով, ունի տեսական և գործնական մեծ արժեք, ծավալով և բովանդակությամբ բավարարում է ՀՀ ԲՈԿ-ի կողմից թեկնածուական ատենախոսության վերաբերյալ առաջարկված պահանջներին, իսկ ատենախոս Անի Տիգրանի Մակիչյանը արժանի է Բ.00.03 - "Օրգանական քիմիա" մասնագիտության գծով քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի շնորհման:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված հոդվածները արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

Ատենախոսությունը և նրա վերաբերյալ կարծիքը քննարկվել են ԵՊՀ-ի օրգանական քիմիայի ամբիոնի նիստում՝ կայացած 13 նոյեմբերի 2023 թ. (արձանագրություն թիվ 2): Քննարկմանը մասնակցել են ք.գ.դ., պրոֆեսորներ՝ Ն.Ա.Դուրգարյանը, Գ.Գ.Թորմազյանը, ք.գ.թ., դոցենտներ՝ Ի.Լ.Ալեքսանյանը, Լ.Խ.Գալստյանը, Լ.Վ.Կարապետյանը, Մ.Ա.Սամվելյանը, Ա.Ս.Գալստյանը, ասիստենտ ք.գ.թ., Հ.Գ.Ալվանջյանը, ավ.գիտ.աշխատող, ք.գ.թ. Կ.Ս.Ավետիսյանը, ասպիրանտ Տ.Ն.Եզանյանը:

ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի պրոֆեսոր,
քիմիական գիտությունների դոկտոր  Գ.Գ.Թորմազյան

ԵՊՀ օրգանական քիմիայի ամբիոնի վարիչ,
քիմիական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր  Ն.Ա.Դուրգարյան

Գ.Գ.Թորմազյանի և Ն.Ա.Դուրգարյանի
ստորագրությունները հաստատում են
ԵՊՀ-ի գիտ.քարտուղար  Մ.Վ.Հովհաննիսյան

