**Биоинженерия и биоинформатика**

1. Основные направления включают молекулярно-генетический анализ вариантов Sars-CoV-2, распространённых в Армении, исследование динамики транскриптома при комплексных заболеваниях, создание клеточных моделей заболеваний с использованием геномики и протеомики, а также изучение эффективности лекарственных препаратов на основе генетического анализа ферментов метаболизма.

*Наиболее значимые результаты:*

* Разработка клеточной модели семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) методами генной инженерии и функциональной геномики
* Изучение штаммов коронавируса, циркулирующих в Армении
* С применением подходов генной инженерии разработана клеточная платформа для изучения неинфекционных заболеваний человека. Впервые получены плюрипотентные клеточные линии здорового человека армянской национальности, которые зарегистрированы в европейском реестре стволовых клеток. Разработан и оптимизирован протокол нанопорового секвенирования гена MEFV для больных семейной средиземноморской лихорадки.
* С целью выявления распространенных в Армении штамов Sars-CoV-2 был применен подход секвенирования третьего поколения с помощью прибора MinIon (Oxford Nanopore), доступное в центре превосходства по «Редактированию генома и секвенированию третьего поколения». Периодических мониторинг ковид-положительных пациентов позволил выявить распространенные в различные промежутки времени штамы Sars-CoV-2 путем сравнения полученных для вируса последовательностей с информацией, доступной в NextClade, GISAID и схожих базах данных. Параллельно с получением геномных последовательностей коронавируса была также проведена оптимизация реакции обнаружения ковид-положительных образцов. Совместно с центром по контролю и профилактике заболеваний РА проведено также сенгеровское секвенирование ковид-положительных образцов и идентификация изученных штамом и подтипов. Полученные данные периодически были переданы представителям Министерства здравоохранения РА и опубликованы.
1. Использование современных вычислительных ресурсов (ВР) для решения задач в биологических науках сегодня является очень актуальным. Использование разных программных пакетов для симуляции процессов взаимодействия лиганд-мишень широко используется в разных областях биомедицины, таких как молекулярная биология, биофизика, фармацевтика и др. Определение механизмов и типов взаимодействия тех или иных медико-биологических молекулярных систем с использованием ВР выявляет особенности возможных комплексов системы лиганд-мишень, что в лабораторных условиях является трудоемким, связанным с большими финансовыми затратами и временем.

Известно, что некоторые представители пиперазинного ряда проявляют синаптопротекторные свойства. Были проведены серии экспериментов для выявления возможного взаимодействия ключевых мишеней семейства TRPC и Холинэстераз (АХЭ и БуХЭ) вовлечённые в патогенез болезни Альцгеймера с выявленными на основе виртуального скрининга соединениями пиперазинного ряда. Путем направленного скрининга, на основе фармакофора дизамещенных пиперазинов, были определены топ 15 соединений соответствующие критериям «подобия лекарства». Первичное химическое пространство составило 15Х107 с использованием разных баз данных. Были рассчитаны значения ADMET параметров с последующей классификацией внутри выборки. Классификацию и анализ данных проводился с использованием программных пакетов включающие инструменты искусственного интеллекта на платформе Python с последующей визуализацией данных.

В результате исследований были получены качественно-количественные значения комплексов в разных средах (близкие к реальным условиям) с использованием методов молекулярного моделирования и компьютерного анализа.

Полученные результаты свидетельствуют, что некоторые представители производных пиперазинов проявляют разные модулирующие свойства при взаимодействии с вышеперечисленными мишенями. В частности, для TRPC 6 исследованные агенты являются активаторами, что обосновывается полученными конформационными картами комплексообразования.

Вместе с этим те же агенты являются ингибиторами для АХЭ и БуХЭ, которые связываются с активным центром мишеней проявляя разные типы взаимодействий. В основном взаимодействие несет электростатический и гидрофобный характер с вовлечением ключевых аминокислотных остатков (для АХЭ Trp-86, Tyr133, Tyr337, Phe338, для БуХЭ Trp82, Ala328). В комплексах наблюдаются и единичные водородные связи, дистанции которых не превышают 3 Å, как для АХЭ, так и для БуХЭ. Полученные нами пространственно-энергетические характеристики комплексообразовния свидетельствуют, что аффинность при взаимодействии с БуХЭ выше, чем с АХЭ. Этот факт подтверждают и рассчитанные нами биофизические показатели взаимодействия.

**Медицинская биохимия**

Научные направления включают анализ фитокомпонентов этнорастений армянской флоры, исследование цитотоксических, антиоксидантных, антиинфекционных и антиопухолевых свойств растений, а также выявление их активных компонентов и биохимических механизмов действия. Проводятся исследования по биогенному синтезу нетоксичных наночастиц с терапевтическими активностями и микроклональному размножению растений. Отметим, что данное направления сфомировалась в течение двух десятилетий, а направление медицинской биохимии имеет статус научной школы.

**В** настоящее время человечество сталкивается со множеством проблем здравоохранения, решение которых требует применение новых стратегий, основанных на методологических и научных исследованиях профилактики и терапии заболеваний. Эти исследования направлены на развитие персонализированной медицины, сочетающей возможности молекулярной диагностики, визуализации, терапии и профилактики.

Нанотехнологии за последние несколько лет, используя огромный потенциал наночастиц (НЧ), добились больших успехов в диагностике, терапии и профилактике болезней. Применение же методик биогенного синтеза привело к понижению токсичности НЧ и лавинообразному развитию данной отрасли исследования.

Разработка и получение многофункциональных наномикроразмерных носителей может объединить процессы диагностики, визуализации и терапии - тераностики, позволяющей понизить токсичность, степень проявляемых побочных эффектов и повысить эффективность проводимой терапии.

Спроектированные и синтезированные учеными РАУ биогенные наночастицы композитов оксидов железа с никелем, медью и Ag типа «ядро-обалочка» являются биосовместимыми для организма человека, не обладают цито-, гено-, гепато- и гематотоксичностями. Контролируемые внешним магнитным полем, они могут использоваться в гипертермии, химиотерапии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве носителей системы доставки лекарств - тераностатических инструментов с высокой биодоступностью. НЧ оксидов железа способны проявить профилактический эффект в процессе развития цирроза печени.

Синзтезированные нами биогенные НЧ серебра и оксидов железа не только сами обладают антибактериальной активностью, но также в комплексе с антибиотиками способны более чем в 10 раз понизить дозу препарата и подавить рост бактерий со множественной антибиотикорезистентностью.

In silico методами произведен отбор и идентификация соединений с потенциальными биологическими свойствами (против деменции, противомалярийными, противоопухолевыми и т.д.).

Многоцелевые исследования in silico новых средств против устойчивых к антибиотикам патогенных бактерий. Сегодня многоцелевые стратегии предлагают инновационный подход к борьбе с инфекционными заболеваниями и проблемами, связанными с лекарственной устойчивостью. Ингибирование нескольких мишеней одного и того же метаболического пути является эффективной стратегией благодаря синергизму, улучшающему клинический потенциал и повышающему терапевтическую эффективность.

Новые стратегии и мишени для открытия антибактериальных средств, направленных на биофильмы и кворум-сенсинг. В настоящее время резистентность к антибиотикам является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Срочно требуется разработка новых стратегических подходов, основанных на поиске соединений, не убивающих патогенные бактерии, а ингибирующих их факторы патогенности и вирулентности т.е. « разоружить» патоген.

Был продемонстрирован профилактический эффект АРТ на модели болезни Альцгеймера. При предварительном введении АРТ наблюдается явное и значимое снижение эксайтотоксичности, предшествующее и депрессорному, и возбуждающему постстимульному эффекту, приближающееся к норме, что свидетельствует о ее мощном защитном действии. Гистоморфологический анализ также показал, что предварительное введение АРТ действует как нейропротектор.

in silico показано прямое взаимодействие АРТ с амилоидогенными пептидами , что коррелирует с исследованиями in vivo.

Было показано, что флавоноид таксифолин имеет два режима связывания с LasR. Одним является взаимодействие с лиганд-связывающим доменом. Вторым — взаимодействие с «мостом», представляющим собой загадочный сайт. Биохимические исследования показывают, что ОН группа кольца А флавоноидов необходима для ингибирования. В разработанной нами модели она обеспечивает образование водородных связей при втором способе связывания. Это исследование может дать представление о том, как таксифолин ингибирует LasR и кворум-сенсинг.