

**ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտի**

**2017 թվականի հաշվետվություն**

## 1. Կարևորագույն արդյունքներ

Հայաստանի և Արցախի տարածքներում հավաքված 206 ժամանակակից հայկական և 52 հնագույն ԴՆԹ-ի նմուշների գենոտիպավորման արդյունքում ստացված ամբողջական միտոքոնդրիումային գենոմի հաջորդականությունները գետեղվել են «GeneBank» շտեմարանում: Տարածաշրջանի ժամանակակից այլ պոպուլյացիաների հետ համեմատության արդյունքում բացահայտվել է, որ հնագույն նմուշների գենետիկական կազմն առավել նման է հայերի գենոֆոնդին, ինչը վկայում է Հայկական լեռնաշխարհի արևելյան մասի բնակչության գենետիկական շարունակականության մասին առնվազն նեոլիթյան ժամանակաշրջանից (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Լ.Եպիսկոպոսյան):

Լայնագենոմային գենոտիպավորման տվյալների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ հայկական պոպուլյացիային բնորոշ է հակափսիստիկ դեղամիջոցների ազդեցության արդյունավետությունը փոփոխող գենետիկական պոլիմորֆիզմների բարձր հաճախականություն հակափսիստիկների մուլեկուլային թիրախների (դոֆամինի և սերոտոնինի ռեցեպտորներ), դրանց մեթաբոլիկ ֆերմենտների (ցիտոքրոմ P450) և փոխադրիչների (COMT) գեներում: Ցույց է տրվել նաև, որ *DRD2* rs4436578 և *HTR2A* rs6314 պոլիմորֆիզմները, ինչպես նաև մեկ հապլոտիպ ասոցացված են շիզոֆրենիայի զարգացման ռիսկի հետ և կոռելացվում են հիվանդության առաջին դրսևորման տարիքի և տևողության հետ (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ա.Առաքելյան):

## 2. Բազային ֆինանսավորմամբ ստացված արդյունքներ

Իշեմիկ կաթվածի ժամանակ կոմպլեմենտի լեկտինային ուղու սերինային պրոտեազների ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ *MASP1* rs3203210 և *MASP2* rs147270785 եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմներն ասոցացված են հիվանդության զարգացման ռիսկի հետ, իսկ այդ գեներով կոդավորվող սպիտակուցների բարձր մակարդակը հիվանդների արյան մեջ պայմանավորված է ուղեղի հետիշեմիկ վնասվածքների հանգեցնող ախտաբանական գործընթացներով (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ա.Առաքելյան):

Ցույց է տրվել, որ հայկական տարածքային խմբերի մայրական գենային կազմում *H* խոշոր տոհմագիծը մոդալ է բոլոր խմբերի համար: Հայերի մոտ նաև գրեթե բացակայում են կենտրոնասիական ծագում ունեցող հապլոխմբերը: Սա վկայում է, որ Կենտրոնական Ասիայից պատմականորեն վավերագրված ներխուժումները, ըստ էության, չեն ազդել հայերի մայրագծային գենոֆոնդի վրա (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Լ.Եպիսկոպոսյան):

Գլաուկոմայով հիվանդների արյան էրիթրոցիտներում ազատ ռադիկալային գործընթացների և չեզոք սֆինգոլիպիդների փոխանակության ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ գլաուկոման ուղեկցվում է գլիկոսֆինգոլիպիդների քայքայման արգասիքների՝ սֆինգոզինի և ցերամիդների առաջացմամբ, որոնք հանդիսանում են սֆինգոմիելինազային ցիկլի բաղադրամասեր և կարևոր դեր են խաղում ապոպտոզի գործընթացներում (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Լ.Հովսեփյան):

Շաքարային դիաբետի II-րդ տիպի ժամանակ բացահայտվել է կասպազ 1-ի ակտիվությամբ պայմանավորված *sFasL*-ի հարբորբոքային բնույթի նոր ազդեցություն: Ցույց է տրվել, որ *sFasL*-ը խթանում է նեյտրոֆիլների բորբոքային ռեակցիան՝ առանց ապոպտոզի ինտենսիվության փոփոխության (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Գ.Մանուկյան):

Ցույց է տրվել շիզոֆրենիայով հիվանդների գլխուղեղի դորսալատերալ պրեֆրոնտալ կեղևի հատվածում կոմպլեմենտի կոմպոնենտներ կոդավորող *C1R*, *C1S*, *C4A* և *SERPING1* գեների էքսպրեսիայի աճ: Միաժամանակ հայտնաբերվել է, որ հակափսիստիկ դեղորայքի օգտագործումը զգալիորեն նվազեցնում է կոմպլեմենտի մի շարք այլ գեների

(*C3, CFP, ITGAM, ITGB2, ITGAX* և *C3ARI*) էքսպրեսիան: Այս տվյալները վկայում են, որ թե՛ հիվանդությունը և թե՛ հոգեմետ դեղորայքի օգտագործումը հիվանդների գլխուղեղում կարող են հանգեցնել կոմպլեմենտի կողմից միջնորդավորվող գործընթացների շեղումների (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Կ.Մայիլյան):

Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի (ԽԱԺ) սուր ձևի ախտածնության մեխանիզմների հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԽԱԺ-ին բնորոշ է որոշ այլ վիրուսային հիվանդություններին հատկանշական հեմոֆագոցիտար լիմֆոհիստիոցիտոզի համախտանիշ: Առաջին անգամ նկարագրվել են խոզերի մոտ հեմոֆագոցիտար լիմֆոհիստիոցիտոզի համախտանիշի չափանիշները (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Չ.Կարալյան):

Ուսումնասիրվել է ԽԱԺ-ի վիրուսի BA71V շտամի ԴՆԹ-ի մեթիլացման պատկերը վարակի տարբեր ժամանակահատվածներում: Ցույց է տրվել, որ վիրուսի 13 գեներ, որոնք հավասարապես սփռված են վիրուսի ամբողջ գենոմով, մինչև վարակի ավարտը մնում են չմեթիլացված (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Հ. Չաքարյան):

Հայաստանում շրջանառող սալմոնելոզի հարուցիչների ֆենոտիպային բազմազանության ուսումնասիրությունները վկայում են, որ վիրուլենտության *grvA* և *gogB* գեները հայտնաբերվում են միայն *Typhimurium* շճատեսակին պատկանող շտամներում: Բացի այդ, ցույց է տրվել, որ *GogB* սպիտակուցի դիսֆունկցիան սալմոնելոզի ժամանակ հանգեցնում է բորբոքային պատասխանի ակտիվացման, ինչը կարևոր նշանակություն ունի հիվանդության ընթացքի և ելքի համար (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ժ.Կծոյան):

Առնետների ապրելունակության մոդելի կիրառմամբ ուսումնասիրվել են *Ca-dsNfNL*-ի ճառագայթապաշտպանիչ հատկությունները 630Ռ սուբլետալ դոզայով ճառագայթման պայմաններում: Ցույց է տրվել իոնիզացնող ճառագայթման ժամանակ *Ca-dsNfNL*-ի ճառագայթապաշտպանիչ ազդեցությունը (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Ժ.Հակոբյան):

Ստացվել են *Kv2.2* լարում-կախյալ կալիումական անցուղիների 3 մուտանտներ, որոնցում խաթարված է  $Zn^{2+}$  իոնների կապումը համապատասխան դոմենին: Ցույց է տրվել, որ այդ մուտացիաները հանգեցնում են փակ վիճակում անցուղիների ինակտիվացման կտրուկ դանդաղեցման և այդ վիճակից վերականգնման արագացման: Բացի այդ, այս մուտանտների մոտ փոփոխվում է և էքսպրեսիան, և ֆունկցիոնալ հատկությունները, ինչն իր հերթին կարող է ազդել նեյրոնների գրգռողականության վրա (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Վ.Վարդանյան):

Կոլիսիցինի և դրա անալոզների՝ տուբուլինի հետ փոխազդեցությունների համակարգչային մոդելավորումը հնարավորություն է տվել շուրջ 25000 կոլիսիցինանման միացություններից ընտրել 9-ը, որոնք կարող են դիտարկվել որպես կոլիսիցինի հնարավոր փոխարինիչներ (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Կ.Նազարյան):

Խաղողի հայկական սորտերում *VvMybA1* գենի ալելային պոլիմորֆիզմի ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ գունավոր սորտերի մոտ առավել հաճախ հանդիպում է *VvmybA1a/VvmybA1c* հապլոտիպը: Ուսումնասիրված սորտերից առանձնացվել են անտոցիանով առավել հարուստները, որոնք կարելի է կիրառել գինեգործության մեջ (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ք.Մարգարյան):

### **3. Թեմատիկ ֆինանսավորմամբ ստացված արդյունքներ**

Մշակվել է բազմաշերտ ինքնակարգավորվող քարտեզների ալգորիթմ «-ոմիկայի» ինտեգրալ վերլուծությունների համար: Ալգորիթմի կիրառմամբ ցույց է տրվել, որ քաղցկեղների ժամանակ գեների էքսպրեսիայի կարգավորման խաթարումները բաժանվում են մի քանի հստակ կլաստերների, որոնցում գերակշռող դեր են խաղում ԴՆԹ-ի դիֆերենցիալ մեթիլացումը կամ գեների կրկնօրինակների քանակի փոփոխությունը,

մինչդեռ գենի կողավորող հատվածում մուտացիաների դերը նվազագույնն է (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ա.Առաքելյան):

Մշակվել է կենսունակ էրիթրոցիտներում օքսիդատիվ սթրեսի ուսումնասիրության երկֆոտոնային մանրադիտման մեթոդ, որը կարելի է կիրառել ինչպես կլինիկական, այնպես էլ հակաօքսիդանտային միացությունների կենսաբանական ակտիվության հետազոտություններում (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Գ.Յականովա):

Ցույց է տրվել, որ օքսիդատիվ սթրեսի ոչ լետալ մակարդակի դեպքում քաղցկեղային բջիջներում ԴՆԹ-ի վերականգնման մեխանիզմները թուլացած են՝ ի տարբերություն նորմալ բջիջների, ինչն ապահովում է դրանց գենոմի ոչ կայուն վիճակը: Սակայն օքսիդատիվ սթրեսի սուբլետալ և լետալ պայմաններում վերականգնողական մեխանիզմներն ակտիվանում և գործում են միանման թե՛ քաղցկեղային, և թե՛ նորմալ բջիջներում (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ն.Բաբայան):

Ուսումնասիրվել է սցաղետին, գենկվանին, ապիգենին-7-գլուկոզիդ, վիտեքսին, վիտեքսին-2-Օ-ռամնոզիդ, ապիգենին-7-Օ-նեոհեսպերիդոզ նյութերի ազդեցությունը ԽԱԺ-ի վիրուսի վրա: Ցույց է տրվել, որ նշված նյութերից միայն գենկվանինն ունի հակավիրուսային ակտիվություն, որը դրսևորվում է վարակի տարբեր ժամանակահատվածներում: Այն ճնշում է վիրուսի մուտքը բջիջ և, համաձայն նախնական տվյալների, ունի նաև վիրուսասպան ակտիվություն, ինչը կարող է բացատրել հակավիրուսային ակտիվությունը վարակի ողջ ընթացքում (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Հ.Չաքարյան):

Բացահայտվել են նուկլեոզիդային երկու միացություններ՝ aUY11 և cm1UY11, որոնք ճնշում են ԽԱԺ-ի վիրուսի վարակը Vero բջիջներում: Ամենաուժեղ հակավիրուսային ակտիվությունը դրսևորվում է, երբ միացությունները տրվում են վիրուսի՝ բջիջ ներթափանցման փուլում: Միացություններն ունեն նաև վիրուսասպան ակտիվություն: Բացի այդ, cm1UY11-ն ազդում է վիրուսի վաղ և ուշ փուլերի սպիտակուցների սինթեզի վրա (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ջ.Կարայան):

Ստեղծվել է 2016-2017թթ. սավոննելոզի դեպքերի տվյալներն ամփոփող շտեմարան, որն իր մեջ ներառում է տեղեկություններ գրանցված հիվանդության դեպքերի տարածաշրջանի, անամնեզի, օրգանիզմի բորբոքային ռեակցիաների, ինչպես նաև հարուցիչների շճատեսակների, դեղամիջոցների հանդեպ դրանց կայունության ֆենոտիպերի և վիրուլենտության գեների վերաբերյալ: Հավաքագրված տվյալների համալիր վերլուծության հիման վրա կատարվում է սավոննելոզով հիվանդացության մոլեկուլախամաճարակաբանական քարտեզի մշակում՝ սավոննելոզի հնարավոր օջախների և հարուցիչների տարածման ուղիների բացահայտման նպատակով (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ժ.Կծոյան):

#### **4. Կիրառական աշխատանքների արդյունքները**

Մշակվել է TMM ծրագրային փաթեթ, որը հնարավորություն է տալիս գնահատել թելոմերների երկարության պահպանման թելոմերազային և այլընտրանքային մեխանիզմների ակտիվությունը: TMM փաթեթի կիրառումը կնպաստի քաղցկեղների ժամանակ թելոմերների երկարացումը կանխող հակաքաղցկեղային դեղամիջոցների մշակմանը (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Ա.Առաքելյան):

Մշակվել է կենսունակ էրիթրոցիտներում օքսիդատիվ սթրեսի ուսումնասիրության երկֆոտոնային մանրադիտման մեթոդ, որը կարելի է կիրառել ինչպես կլինիկական, այնպես էլ հակաօքսիդանտային միացությունների կենսաբանական ակտիվության հետազոտություններում (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Գ.Յականովա):

Հայկական խաղողի սորտերում ուսումնասիրվել են *VvMybA1* գենի ալելային պոլիմորֆիզմները, որոնք պայմանավորում են խաղողի պտղում անտոցիանի քանակը, ինչը հանդիսանում է խաղողի որակական կարևոր հատկանիշ: Արդյունքում առանձնացվել են սորտեր, որոնք հոմոզիգոտ են ըստ ֆունկցիոնալ ալելների, պարունակում են անտոցիանի առավելագույն քանակ և կարող են ապահովել բարձրորակ գինու ստացում: Բացի այդ, Հայաստանի խաղողի ազգային հավաքածուի բոլոր սորտերի համար մշակվել են գենոտիպային անձնագրերի նախատիպերը (ղեկ.՝ կ.գ.թ. Բ.Մարգարյան):

Բացահայտվել են նուկլեոզիդային երկու միացություններ՝ aUY11 և cm1UY11, որոնք ճնշում են ԽԱԺ-ի վիրուսի վարակը Vero բջիջներում: Ամենաուժեղ հակավիրուսային ակտիվությունը դրսևորվում է, երբ միացությունները տրվում են վիրուսի՝ բջիջ ներթափանցման փուլում: Միացություններն ունեն նաև վիրուսասպան ակտիվություն: Բացի այդ, cm1UY11-ն ազդում է վիրուսի վաղ և ուշ փուլերի սպիտակուցների սինթեզի վրա: Նշված միացությունների հակավիրուսային ակտիվությունը հաստատվել է նաև վարակված ավելուլար մակրոֆագերի մոդելի վրա (ղեկ.՝ կ.գ.դ. Զ.Կարապյան):

## 5. 2017 թ. հրապարակումների ցանկը

### *Մենագրություններ, ժողովածուներ, գրքեր*

1. Աղաբաբյան Հ., Գևորգյան Գ., Մալաքյան Մ., Փանոսյան Հ., [3-(4-Տեղակալված ֆենիլ)-3-օքսոպրոպիլամինո] բենզոական, [4-[3-(4-տեղակալված ֆենիլ)-3-օքսոպրոպիլամինո] բենզոիլամինո] քացախաթթուների և համապատասխան ամինոսպիրտների սինթեզ, Գիտական հոդվածների ժողովածու, ՀՀ ԳԱԱ Գիտակրթական միջազգային կենտրոն, Ե., «Զանգակ» հրատ., 2016, 344 էջ:
2. Կարապետյան Ա.Թ., Բաջինյան Ս.Ա., Մալաքյան Մ.Հ., Շահինյան Մ.Ա., Վարդևանյան Պ.Հ., Ոչ իոնիզացնող էլեկտրամագնիսական ալիքների ազդեցությունը կենսահամակարգերի վրա, Ե., «ՌՀՀ» հրատ., 2017, 171 էջ:
3. Tatoyan M., Abroyan L., Karalova E., Peculiarity of embryonic erythropoiesis of pigs, “Lambert” Academic Publishing, 2017, 64 p.

### *Հոդվածներ, զեկուցումներ*

1. Հակոբյան Ժ.Ի., Ներսեսովա Լ.Ս., Պետրոսյան Մ.Ս., Գազարյանց Մ.Գ., Կամոնիֆիկացված երկպարույր ՌՆԹ-ն որպես ռադիոպաշտպանիչ միջոց, «ՀՀ ԳԱԱ Զեկույցներ», հ. 117, N3, 2017, էջ 252-256:
2. Захарян Р.В., Телумян Е.Г., Геворкян А.П., Аракелян А.А., Отсутствие ассоциации полиморфизма rs6339 гена нейротрофинового рецептора тирозинкиназы типа 1 с шизофренией у армянской популяции, “Медицинская генетика”, т.16, N4, 2017, с. 40-43.
3. Каралова Е.М., Татоян М.Р., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Аветисян А.С., Каралов З.А., Пролиферация и дифференцировка эритроидных клеток на разных стадиях первичного эритропоэза крыс, “Вопросы теоретической и клинической медицины”, т.20, N3(113), 2017, с. 9-13.
4. Маргарян С., Мартиросян А., Карабон Л., Виткович А., Манукян Г., Влияние sFasL на уровни окислительного стресса в клетках врожденного иммунитета больных сахарным диабетом второго типа, “Биологический журнал Армении”, т.69, сп. N1, 2017, с. 50-53.

5. Нерсесова Л.С., Мкртчян С.А., Этические и социальные аспекты использования населением мобильной связи, “Сах. чтения 2017 года. Экол. проблемы 21 века”, Минск, 19-20 мая, 2017, с. 296-298.
6. Овсепян Л.М., Аракелян А.А., Малакян М.Г., Казарян Г.С., Исследование свободнорадикальных процессов при микотоксикозе, вызванном введением охратоксина и при лечении, “Биологический журнал Армении”, т.69, N1, 2017, с. 80-83.
7. Овсепян Л.М., Казарян Г.С., Зангинян А.А., Акопджанян А. А., Петрек М., Изучение апоптоза иммунных клеток при сахарном диабете 1-типа, “Медицинская иммунология”, т.19, N5, 2017, с. 635-640.
8. Петросян М.С., Нерсесова Л.С., Газарянц М.Г., Акопян Ж.И., Радиопротекторные свойства Са-модифицированной дс-РНК при ионизирующем облучении, “Сах. чтения 2017 года. Экол. проблемы 21 века”, Минск, 19-20 мая, 2017, с. 100-102.
9. Татоян М.Р., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Аветисян А.Ц., Каралова Е.М., Развитие альвеолярных макрофагов в онтогенезе свиней, “Вопросы теоретической и клинической медицины”, т.20, N2(112), 2017, с. 12-14.
10. Татоян М.Р., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Аветисян А.С., Каралова Е.М., Морфология и развитие клеток нормобластического эритропоэза в постнатальном периоде свиньи, “Вопросы теоретической и клинической медицины”, т.20, N2(112), 2017, с. 32-36.
11. Татоян М.Р., Аброян Л.О., Акопян Л.А., Аветисян А.С., Каралова Е.М., Каралаян З.А., Морфогенез кровяных островков на раннем этапе эмбрионального развития свиней, “Вопросы теоретической и клинической медицины”, т.20, N4(114), 2017, с. 6-10.
12. Arakelyan A., Nersisyan L., Poghosyan D., Khondkaryan L., Hakobyan A., Löffler-Wirth H., Melanitou H., Binder H., Autoimmunity and autoinflammation: A systems view on signaling pathway dysregulation profiles, “PLoS One”, v.12, N11, 2017, e0187572.
13. Arleevskaya M., Manukyan G., Inoue R., Aminov R., Editorial: Microbial and Environmental Factors in Autoimmune and Inflammatory Diseases, “Front Immunol”, v.8, 2017, 8:243. doi: 10.3389/fimmu.2017.00243
14. Atshemyan S., Chavushyan A., Berberian N., Sahakyan A., Zakharyan R., Arakelyan A., Characterization of BRCA1/2 mutations in patients with family history of breast cancer in Armenia. “F1000Research”, v.6, 2017, 29. doi:10.12688/f1000research.10434.1.
15. Babayan N., Hovhannisyan G., Grigoryan B., Grigoryan R., Sarkisyan N., Tsakanova G., Haroutiunian S., Aroutiounian R., Dose-rate effect of ultrashort electron beam radiation on DNA damage and repair in vitro, “Journal of Radiation Research”, v.58, N6, 2017, p. 894-897.
16. Balanovsky O., Chukhryaeva M., Zaporozhchenko V., Urasin V., Zhabagin M., Hovhannisyan A., Agdzhoyan A., Dibirova K., Kuznetsova M., Koshel S., Pocheshkhova E., Alborova I., Skhalyakho R., Utevska O.: Genographic Consortium, Mustafin K., Yepiskoposyan L., Tyler-Smith C., Balanovska E., Genetic differentiation between upland and lowland populations shapes the Y-chromosomal landscape of West Asia, “Human Genetics”, v.136, N4, 2017, p. 437-450.
17. Behar D.M., Saag L., Karmin M., Gover M.G., Wexler J.D., Fernanda Sanchez L., Greenspan E., Kushniarevich A., Davydenko O., Sahakyan H., Yepiskoposyan L., Boattini A., Sarno S., Pagani L., Carmi Sh., Tzur Sh., Metspalu E., Bormans C., Skorecki K., Metspalu M., Rootsi S., Villems R., The genetic variation in the R1a clade among the Ashkenazi Levites’ Y chromosome, “Sci Rep”, v.7, 2017, 14969.
18. Binder H., Hopp L., Schweiger M.R., Hoffmann S., Jühling F., Kerick M., Timmermann B., Siebert S., Grimm C., Nersisyan L., Arakelyan A., Herberg M., Buske P., Loeffler-Wirth H.,

- Rosolowski M., Engel C., Przybilla J., Peifer M., Friedrichs N., Moeslein G., Odenthal M., Hussong M., Peters S., Holzapfel S., Nattermann J., Hueneburg R., Schmiegel W., Royer-Pokora B., Aretz S., Kloth M., Kloor M., Buettner R., Galle J., Loeffler M., Genomic and transcriptomic heterogeneity of colorectal tumours arising in Lynch syndrome, "J Pathol", v.243, N2, 2017, p. 242-254.
19. Blbulyan A., Martirosyan A., Petrek M., Navratilova Z., Manukyan G., Antiphospholipid syndrome and monocytes: new aspects, "Georgian Med News", 2017, N268-269, p. 12-17.
  20. Cakır M.V., Loffler-Wirth H., Arakelyan A., Binder H., Dysregulated signal propagation in a MYC-associated Boolean gene network in B-cell lymphoma, "Biol Eng Med", 2017, 2. DOI: 10.15761/BEM.1000115.
  21. Flouris A., Shidlovskii Y., Shaposhnikov A., Yepiskoposyan L., Nadolnik L., Karabon L., Kowalska A., Carrillo A., Metsios G., Sakellariou P., Role of UCP1 gene variants in interethnic differences in the development of cardio-metabolic diseases, "Frontiers in Genetics", v.7, 2017, 7. doi: 10.3389/fgene.2017.00007
  22. Ghazaryan G., Zanginyan H., Hovsepyan L., Grigoryan R., Sarkisyan N., Study of the Antioxidative Properties of Lithium Cysteine Salt, "J Tradi Med Clin Natur", v.6, N2, 2017, 213.
  23. Hakobyan A., Galindo I., Nañez A., Arabyan E., Karalyan Z., Chistov A., Streshnev P., Korshun V., Alonso C., Zakaryan H., Rigid amphipathic fusion inhibitors demonstrate antiviral activity against African swine fever virus, "J Gen Virol", doi: 10.1099/jgv.0.000991
  24. Hayrapetyan V., Karapetyan L., Wyman R., Zakharyan R., Arakelyan A., Cystatin 3 gene rs3827143 polymorphism as a protective factor for schizophrenia, "Proceedings of the 11<sup>th</sup> Student conference of RAU", 2017, p.159-165.
  25. Hovhannisyan L., Stepanyan A., Arakelyan A., Genetic variability of interleukin-1 beta as prospective factor from developing post-traumatic stress disorder, "Immunogenetics", 2017. doi: 10.1007/s00251-017-1016-4.
  26. Hovsepyan L., Ghazaryan G., Zanginyan H., The Oxidative Modification of Lipids and Proteins, and Neutral Lipids Contents at Experimentally Induced Parkinson's Disease, "Brain and Nerves", v.4, 2017, p. 1-4.
  27. Hovsepyan L., Ghazaryan G., Zanginyan H., The Study of the Content of N-Acetylneuraminic Acids in Membranes of Erythrocytes in Patients with Glaucoma, "Journal of Biomedical Sciences", v.6, N2, 2017, p. 1-5.
  28. Karalyan Z., Ter-Pogossyan Z., Karalyan N., Semerjyan Z., Tatoyan M., Karapetyan S., Karalova E., Hemophagocytic lymphohistiocytosis in acute African swine fever clinic, "Veterinary Immunology and Immunopathology", N187, 2017, p. 64-68. doi: 10.1016/j.vetimm.2017.03.008
  29. Khoyetsyan A., Kacimi R., Tsakanova G., Boyajyan A., Arakelyan A., Yenari M.A., Activated complement protein C5a does not affect brain-derived endothelial cell viability and zonula occludens-1 levels following oxygen-glucose deprivation, "Brain Circulation", v.3, N1, 2017, p. 14-20.
  30. Malakyan M., Ayvazyan V., Manukyan G., Hovsepyan L., Arakelova E., Avetyan D., Ghazaryan H., Melkonyan A., Zakharyan R., Arakelyan A., Effects of Schiff base aromatic amino acid derivatives on antioxidant and immune system disturbances in a rat model of aflatoxin B1 induced experimental mycotoxicosis, "F1000Research", v.6, 2017, 1413. doi: 10.12688/f1000research.11756.1

31. Manukyan G., Aminov R., Khachatryan Z., Yepiskoposyan L., Molecular Genetics of Familial Mediterranean Fever, “eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester”, 2017, <http://www.els.net>. doi: 10.1002/9780470015902.a0021442.pub2
32. Manukyan G., Papajik T., Gajdos P., Mikulkova Z., Urbanova R., Gabcova G., Kudelka M., Turcsányi P., Ryznerova P., Prochazka V., Kriegova E., Neutrophils in chronic lymphocytic leukemia are permanently activated and have functional defects, “Oncotarget”, v.8, N49, 2017, p. 84889-84901.
33. Margaryan A., Derenko M., Hovhannisyan H., Malyarchuk B., Heller R., Khachatryan Z., Avetisyan P., Badalyan R., Bobokhyan A., Melikyan V., Sargsyan G., Piliposyan A., Simonyan H., Mkrtchyan R., Denisova G., Yepiskoposyan L., Willerslev E., Allentoft M.E., Eight millennia of matrilineal genetic continuity in the South Caucasus, “Current Biology”, v.27, N13, 2017, p. 2023-2028.
34. Margaryan K., Melyan G., Vardanyan D., Devejyan H., Aroutiounian R., Phenolic content and antioxidant activity of Armenian cultivated and wild grapes, “BIO Web of Conferences 9”, 2017, #02029. DOI: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20170902029>
35. Margaryan S., Hyusyan A., Martirosyan A., Sargsian Sh., Manukyan G., Differential modulation of innate immune response by epinephrine and estradiol, “Horm Mol Biol Clin Investig”, v.30, N3, 2017, 30(3). doi: 10.1515/hmbci-2016-0046
36. Margaryan S., Witkowicz A., Partyka A., Yepiskoposyan L., Manukyan G., Karabon L. The mRNA expression levels of uncoupling proteins 1 and 2 in mononuclear cells from patients with metabolic disorders: obesity and type 2 diabetes mellitus, “Postepy Hig Med Dosw”, v.71, 2017, p. 895-900.
37. Martirosyan A., 17 $\beta$ -estradiol attenuates the LPS-induced inflammatory response in whole blood cells culture. “Biological Journal of Armenia”, v.69, sp.N1, 2017, p. 137-141.
38. Melyan G., Asatryan G., Sahakyan A., Devejyan H., Margaryan K., Nebish A., Optimization of explant surface sterilization conditions for ‘Red Scarlet’ potato variety, VI International conference on “Modern problems of plants soilless /hydroponic/ and in vitro cultures” dedicated to the 70<sup>th</sup> anniversary of the Institute, Yerevan, Armenia, 21-23 September, 2017, p. 143-145.
39. Melyan G., Barseghyan A., Sahakyan A., Hovhannisyan H., The study of various types and concentrations of plant growth regulators on callus induction and accumulation of inulin in callus cultures of Burdock (*Arctium lappa* L.), “Bulletin of National Agrarian University of Armenia”, v.2, 2017, p. 17-20.
40. Nebish A., Devejyan H., Melyan G., Aroutiounian R., Characterization of some Armenian grape cultivars on the basis of their cytoembryological and carpological profiles, VI International conference on “Modern problems of plants soilless /hydroponic/ and in vitro cultures” dedicated to the 70<sup>th</sup> anniversary of the Institute, Yerevan, Armenia, 21-23 September, 2017, p. 127-129.
41. Nebish A., Ochssner I., Maul E., Toepfer R., Hausmann L., Hovhannisyan A., Devejyan H., Melyan G., Aroutiounian R. Genetic identification and characterization of Armenian grapevine cultivars. “BIO Web of Conferences 9”, 2017, #01020. DOI:10.1051/bioconf/20170901020
42. Nersisyan L., Arakelyan A., A transcriptome and literature guided algorithm for reconstruction of pathways to assess activity of telomere maintenance mechanisms, “bioRxiv”, 2017, 200535. doi: <https://doi.org/10.1101/200535>



43. Sahakyan H., Hooshiar Kashani B., Tamang R., Kushniarevich A., Francis A., Costa M.D., Pathak A.K., Khachatryan Z., Sharma I., van Oven M., Parik J., Hovhannisyan H., Metspalu E., Pennarun E., Karmin M., Tamm E., Tambets K., Bahmanimehr A., Reisberg T., Reidla M., Achilli A., Olivieri A., Gandini F., Perego U.A., Al-Zahery N., Houshmand M., Sanati M.H., Soares P., Rai E., Šarac J., Šarić T., Sharma V., Pereira L., Fernandes V., Černý V., Farjadian S., Singh D.P., Azakli H., Üstek D., Ekomasova Trofimova N., Kutuev I., Litvinov S., Bermisheva M., Khusnutdinova E.K., Rai N., Singh M., Singh V.K., Reddy A.G., Tolk H.V., Cvjetan S., Lauc L.B., Rudan P., Michalodimitrakis E.N., Anagnou N.P., Pappa K.I., Golubenko M.V., Orekhov V., Borinskaya S.A., Kaldma K., Schauer M.A., Simionescu M., Gusar V., Grechanina E., Govindaraj P., Voevoda M., Damba L., Sharma S., Singh L., Semino O., Behar D.M., Yepiskoposyan L., Richards M.B., Metspalu M., Kivisild T., Thangaraj K., Endicott P., Chaubey G., Torroni A., VILLEMS R., Origin and spread of human mitochondrial DNA haplogroup U7, "Sci Rep", v.7, 2017, 46044.
44. Tatoyan M., Abroyan L., Avetisyan A., Semergyan Z., Hakobyan L., Karalova E., Karalyan Z., Comparative characteristics of the pigs' and rat's early erythropoiesis, "Porc Res", v.7, N1, p. 20-31.
45. Tatoyan M., Abroyan L., Hakobyan L., Avetisyan A., Karalyan Z., Vardanyan A., Karalova E., The alveoli development and their cellular content during the pigs' ontogenesis, "Porc Res", v.7, N1, p. 1-9.
46. Thooptianrat T., Chaveerach A., Sudmoon R., Tanee T., Liehr T., Babayan N., Screening of phytochemicals and toxicity of medicinal plants, *Dillenia* species, reveals potential natural product resources, "J Food Biochem", 2017, e12363.
47. Tsakanova G., Arakelova E., Ayyvazyan V., Ayyvazyan A., Tatikyan S., Aroutiounian R., Dalyan Y., Haroutiunian S., Tsakanov V., Arakelyan A., Two-photon microscopy imaging of oxidative stress in human living erythrocytes, "Biomedical Optics Express", v.8, N12, 2017, p. 5834-5846.
48. Tsakanova G., Stepanyan A., Nahapetyan K., Sim R.B., Arakelyan A., Boyajyan A., Serine proteases of the complement lectin pathway and their genetic variations in ischaemic stroke, "Journal of Clinical Pathology", 2017. doi:10.1136/jclinpath-2017-204403.
49. Yepiskoposyan L., Demographic Cognitive Patterns Revealed from Human Genome, "Computer Science and Information Technologies", Yerevan, Armenia, 25-29 September, 2017, p. 115-117.
50. Yepiskoposyan L., Hovhannisyan A., Khachatryan Z., Genetic structure of the Armenian population: a review, "Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis", v.64, Suppl.1, 2017, p. 113-116.
51. Zakaryan H., Arabyan E., Oo A., Zandi K., Flavonoids: promising natural compounds against viral infections, "Arch Virol", v.162, N9, 2017, pp. 2539-2551.
52. Zanginyan H., Ghazaryan G., Hovsepyan L., Lipid Spectrum of Membranes and Lipid Peroxidation and Proteins in the Liver Echinococcosis in Humans, "J of Research and Development", v.5, N1, 2017, 151. DOI: 10.4172/2311-3278.1000151
53. Zanginyan H., Hovsepyan L., Ghazaryan G., Investigation of Humoral and Cellular Immunity Hydatid in Pathology in People, "Journal of Translational Science", v.3, N2, 2017, p. 1-2.

**6. Տնօրենի, գիտական գծով փոխտնօրենի և գիտքարտուղարի գիտական աստիճանը, անունը, ազգանունը**

**Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ**  
Տնօրեն՝ կ.գ.թ. Արսեն Առաքելյան  
Փոխտնօրեն՝ կ.գ.թ. Գոհար Ցականովա  
Գիտքարտուղար՝ կ.գ.թ. Զարուհի Խաչատրյան  
Էլեկտրոնային փոստ՝ aarakelyan@sci.am, imb@sci.am  
Կայքէջ՝ <http://www.molbiol.sci.am>

**Մասնագիտական խորհուրդ 042՝ «Կենսաքիմիա»**  
Նախագահ՝ կ.գ.դ. Ս.Զախյան, գիտքարտուղար՝ կ.գ.թ. Գ.Մկրտչյան

**8. Տվյալներ կադրերի վերաբերյալ**

- ա) մինչև 35 տարեկան ղեկավար պաշտոններ են զբաղեցնում (այդ թվում կին)՝ 3/2
- բ) մինչև 35 տարեկան երիտասարդ մասնագետներ (այդ թվում կին) ընդունվել են՝ 9/6, ազատվել՝ 4/3
- գ) գիտաշխատողների թվաքանակը. մինչև 35 տարեկան՝ 38, 35-ից 60 տարեկան՝ 32, 60-ից բարձր՝ 18:

**9. Հաշվետու տարում պաշտպանված դոկտորական և թեկնածուական ատենախոսությունների քանակը**

Պաշտպանվել է 3 թեկնածուական ատենախոսություն:

**10. Տեղեկություններ հաշվետու տարում պատվավոր կոչումների և պարգևատրումների արժանացած գիտնականների մասին**

- Հ.Ղազարյանը և Ա.Հովհաննիսյանը ճանաչվել են «100 գաղափար Հայաստանի համար» հանրապետական երիտասարդական մրցույթի հաղթող:
- Ռ.Զախարյանը, Հ.Զաքարյանը և Լ.Ներսիսյանը ճանաչվել են «Արդյունավետ երիտասարդ գիտաշխատող 2017» մրցույթի հաղթողներ:

**11. Գիտության և կրթության ոլորտում համագործակցությունը ՀՀ բուհերի և այլ կազմակերպությունների հետ**

**Համատեղողների թվաքանակն ըստ կազմակերպությունների**

1. Հայաստանի Ամերիկյան համալսարան - 2 համատեղող
2. Հայ-Ռուսական համալսարան - 12 համատեղող
3. Երևանի պետական համալսարան - 7 համատեղող
4. Երևանի պետական բժշկական համալսարան - 2 համատեղող
5. «ՔԵՆԴԼ» սինքրոտոնային հետազոտությունների ինստիտուտ - 2 համատեղող
6. ՀՀ ԱՆ ճառագայթային բժշկության և այրվածքների գիտական կենտրոն - 1 համատեղող

7. ՀՀ ԳԱԱ Ինֆորմատիկայի և ավտոմատացման պրոբլեմների ինստիտուտ - 1 համատեղող

### **Այլ կազմակերպությունների հետ համատեղ հրապարակումները**

1. Երևանի պետական համալսարան, 5 համատեղ հոդված
2. Երևանի պետական բժշկական համալսարան, 8 համատեղ հոդված
3. Հայ-Ռուսական համալսարան, 2 համատեղ հոդված
4. ՀՀ Ազրոկենսատեխնոլոգիայի գիտական կենտրոն, 2 համատեղ հոդված
5. «ՔԵՆԴԼ» սինքրոտոնային հետազոտությունների ինստիտուտ, 2 համատեղ հոդված
6. ՀՀ ԳԱԱ Ինֆորմատիկայի և ավտոմատացման պրոբլեմների ինստիտուտ
7. ՀՀ ԱՆ Ճառագայթային բժշկության և այրվածքների գիտական կենտրոն, 1 համատեղ հոդված
8. ՀՀ ԱՆ Ուռուցքաբանության ազգային կենտրոն, 1 համատեղ հոդված
9. ՀՀ ԱՆ «Նորք» հոգեբուժական կենտրոն, 1 համատեղ հոդված
10. «Արթմեդ» բժշկական կենտրոն, 1 համատեղ հոդված
11. «Նորք» ինֆեկցիոն կլինիկական հիվանդանոց
12. Ռ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
13. «Ինստիգեյթ» ՄՊԸ
14. ՀՀ ԳԱԱ Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն, 1 համատեղ հոդված
15. ՀՀ ԳԱԱ հնագիտության և ազգագրության ինստիտուտ, 1 համատեղ հոդված
16. Ոսկրածուծի դոնորների հայկական ռեեստր, 1 համատեղ հոդված
17. «Արմենիա» հանրապետական բժշկական կենտրոն, 2 համատեղ հոդված
18. «Սուրբ Գրիգոր Լուսավորիչ» բժշկական կենտրոն

### **12. Տեղեկություն համատեղ միավորումների մասին**

- Տեղեկատվական կենսաբանության լաբորատորիա՝ ՀՀ ԳԱԱ Ինֆորմատիկայի և ավտոմատացման պրոբլեմների ինստիտուտի հետ համատեղ:
- Կենսաինֆորմատիկայի և կենսաինժեներիայի ամբիոն՝ Հայ-Ռուսական համալսարանի հետ համատեղ:

Տնօրեն՝ կ.գ.թ. Ա.Առաքելյան

Գիտքարտուղար՝ կ.գ.թ. Զ.Խաչատրյան

**Արտոնագրային ցուցանիշները**

№	Կազմակերպությունը	Արտոնագրերի հայտերի թիվը	Դրական որոշումների թիվը	Ստացված արտոնագրերի թիվը
1	2	3	4	5
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	1	1	1

**2017 թ. թեմատիկայի ամփոփ տվյալները**

№	Կազմակերպությունը	Թեմաների կամ պայմանագրերի թիվը (n) և ֆինանսավորման ծավալը (X հազ. դր.)			
		Նպատակային ֆինանսավորում	Բազային ֆինանսավորում	Թեմատիկ ֆինանսավորում	Տնտ. պայմանագր.
1	2	3	4	5	6
1	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	1 12000	1 158086.6	9 35695.7	3 1052.5

**Կազմակերպության անցկացրած հանրապետական և միջազգային գիտական միջոցառումները**

№	Միջոցառումները	Անցկացման վայրն ու ժամանակը, կազմակերպիչները	Մասնակիցների թիվը	
			ընդամենը	այդ թվում՝ արտ. երկրներից
1	2	3	4	5
1	Բաց դռների օր դպրոցականների համար	Երևան, մայիսի 03, ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	100	0
2	Երիտասարդ գիտնականների դպրոց՝ «Տեր-մանրէ փոխազդեցությունների մոլեկուլային և բջջային հիմունքներ - 2017»	Երևան, մայիսի 22-26, ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	25	4
3	Միջազգային գիտաժողով «Բոյաջանական ընթերցումներ»	Երևան, նոյեմբերի 05, ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	60	5
4	Միջազգային գիտաժողով «Ճառագայթման կենսամարկերները շրջակա միջավայրում. ռիսկի գնահատման արդյունավետ միջոցներ»	Երևան, նոյեմբերի 28-30, ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ, Սալֆորդի համալսարան (Մեծ Բրիտանիա)	37	26

**Աշխատակիցների արտասահման (այդ թվում ԱՊՀ երկրներ) կատարած գործուղումները**

№	Կազմակերպությունը	Երկիրը	Գործուղված գիտնականների թվաքանակը		
			Գիտաժողովներին մասնակցելու	Համատեղ գիտական աշխատանք կատարելու/ վերապատրաստվելու	Բանակցությունների և քննարկումների համար
1	2	3	4	5	6
ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ		ԱՄՆ			1
		Անգլիա	1	2	1
		Բելգիա			1
		Բուլղարիա	2		
		Գերմանիա	2	9	
		Դանիա	2		
		Իսպանիա		1	
		Իսրայել	1	1	
		Իտալիա	1	1	
		Լեհաստան		1	3
		Խորվաթիա	1		
		Հնդկաստան	1		
		Մալթա	1		
		Մոլդովա			1
		Ֆինլանդիա	1		
		Ֆրանսիա	3		
		Չեխիա		5	3
		ՌԴ	3		1
		Վրաստան	3	2	
	Ուկրաինա	3			

**Կազմակերպությունում արտասահմանյան գիտնականների ընդունելությունը**

№	Կազմակերպությունը	Երկիրը	Ընդունված գիտնականների թվաքանակը		
			Գիտաժողովներին մասնակցելու	Համատեղ գիտական աշխատանք կատարելու	Բանակցությունների և քննարկումների համար
1	2	3	4	5	6
ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	ԱՄՆ	12			
	Անգլիա	7			
	Գերմանիա	4			1
	Կանադա	3			
	Շվեդիա	2			
	Ավստրիա	2			
	Դանիա	1			
	Իտալիա	1			
	Ալբանիա	1			
	Շվեյցարիա	1			
	Բելառուս	1			
	Ուկրաինա	1			
	Տաջիկստան				2
	Թայլանդ			1	

**Կազմակերպության միջազգային դրամաշնորհները**

№	Կազմակերպությունը	Թեմայի անվանումը	Հիմնադրամի կամ կազմակերպության անվանումը	Դրամաշնորհի ժամկետը		Ֆինանսավորման ծավալը (\$, €, դր., քցճ.)		Թեմայի ղեկավարը
				սկիզբ	ավարտ	ընդհանուր	2017թ. համար	
1	2	3	4	5		6	7	8
1	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Կենսաբանական ուղիների պաթոլոգիական վիճակների քարտեզավորում	ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ-Գերմանիայի կրթության և հետազոտությունների դաշնային նախարարություն (BMBF)	2017	2019	6271920 դր.	3135960 դր.	Ա.Առաքելյան

2	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Պոլինա պարունակող նոր ճառագայթապաշտպանի չ միացությունները որպես հակաքաղցկեղային միջոց	ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ- Գերմանիայի կրթության և հետազոտությո ունների դաշնային նախարարությ ուն (BMBF)	2017	2019	6271920 դր.	3135960 դր.	Գ.Ցականով ա
3	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Հայաստանի խաղողի գենետիկական ելանյութի բազմակողմանի բնութագրումը սելեկցիոն ներուծի բացահայտման նպատակով	ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ- Գերմանիայի կրթության և հետազոտությ ունների դաշնային նախարարությ ուն (BMBF)	2017	2019	6271920 դր.	3135960 դր.	Ք.Մարգարյ ան
4	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսի ճնշումը հակավիրուսային ջրալույծ պերիլեն նուկլեոզիդային անալոգներով	ՀՀ ԿԳՆ ԳՊԿ- ՀՀՌՀ	2015	2017	9000000 դր.	2250000 դր.	Ջ.Կարալյա ն
5	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Բնածին իմունիտետի բջիջներում օքսիդացման գործընթացների գենետիկական և մոլեկուլաբջջային խանգարումները և դրանց դերը 2-րդ տիպի շաքարային դիաբետի պաթոգենեզում	ՌԴ ԿԳՆ-Հայ- Ռուսական համալսարան	2017	2017	5000000 դր.	5000000 դր.	Գ.Մանուկյ ան
6	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Kv2 և KCNQ1 լարում- կախյալ կալիումական անցուղիների ֆունկցիոնալ կարգավորումը ներբջջային երկվալենտ կատիոններով	Ֆոլքլադեն Շտիֆտունգի հիմնադրամ	2016	2019	€ 90000	€ 14300	Վ.Վարդանյ ան
7	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Ցիկլիկ ամինաթթուների ածանցյալ ՇիՖՖի հիմքերը՝ միկոտոքսինների վնասակար ազդեցության դեմ քիմիական պաշտպանության համար A-2116	ՄԳՏԿ	2014	2017	296558 \$	29210 \$	Մ.Մալաք- յան
8	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Բազմակայուն սալմոնելների թիրախային վերացումը բակտերիաֆագերի միջոցով	ՄԳՏԿ	2016	2018	212766 \$	73403 \$	Ա.Սեդրակ- յան

9	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	UCP1 գենետիկական տարբերակի տարածվածությունը և դրա կապը ճարպակալման և կարդիոմեթաբոլիկ հիվանդությունների հետ	Եվրոպական 7-րդ շրջանակային ծրագիր	2014	2017	64000 €	14000 €	Լ. Եպիսկոպոսյան
10	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Հայաստանում սուր լեյկեմիայի հիվանդացության համաճարակաբանական հետազոտությունը և ռիսկի գործոնները	Գերմանիայի կրթության և հետազոտությունների դաշնային նախարարություն (BMBF)	2017	2019	13251600 €	695 €	Ն. Բաբայան
11	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Ապոպտոզի մոլեկուլային մեխանիզմները հետտրավմատիկ սթրեսային խանգարման ժամանակ	ԱՆՍԵՖ, ԱՄՆ	2017	2017	5000 \$	5000 \$	Դ. Ավետյան
12	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	ԴՆԹ-ի վնասվածքների վերականգնման առանձնահատկությունները մարդու միելոիդ լեյկեմիայի ժամանակ	ԱՆՍԵՖ, ԱՄՆ	2017	2017	5000 \$	5000 \$	Ն. Բաբայան
13	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Հայկական պոպուլյացիայի գենետիկական կառուցվածքը մտԴՆԹ-ի և լայնազենոմային տվյալների հիման վրա	ԱՆՍԵՖ, ԱՄՆ	2017	2017	5000 \$	5000 \$	Ա. Հովհաննիսյան
14	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Խոզերի աֆրիկյան ժանտախտի վիրուսի Arm07 շտամի դեմ Ապիգենինի հակավիրուսային ակտիվությունը	ԱՆՍԵՖ, ԱՄՆ	2017	2017	5000 \$	5000 \$	Ա. Հակոբյան
15	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Նեյտրոֆիլների խթանող ներհոսքը խթանող միգրացիոն գործընթացներն ընտանեկան միջերկրածովյան տենդի ժամանակ	ԱՆՍԵՖ, ԱՄՆ	2017	2017	5000 \$	5000 \$	Գ. Մանուկյան
16	Միացյալ Թագավորության Սալֆորդի համալսարան և ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	Ճառագայթման կենսամարկերները շրջակա միջավայրում. ռիսկի գնահատման արդյունավետ միջոցներ	ՆԱՏՕ	2017	2017	9094 €	9094 €	Մ. Մալաքյան



**Կազմակերպության 2017թ. ֆինանսավորման ծավալները**

№	Կազմակերպությունը	Բյուջե	Արտաբյուջե	Դրամաշնորհներ		
				արտարժույթ (\$, €, руб.)	արժույթի կուրսը	հազ. դրամ
1	2	3	4	5	6	7
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	198791	1323	127613 \$ 38089 € 16657880 դր.	483.34 541.42	61680.5 20622.1 16657.9

**ԳԱԱ գիտաշխատողների 2017թ. հրապարակումների ընդհանուր քանակը**

№	Կազմակերպությունը	Մենագրություններ, ժողովածուներ, գրքեր		Ուսումնական ձեռնարկ, դասագրքեր		Հոդվածներ/զեկուցումներ		Թեզիսներ	
		Հանրապետ.	Արտասահմ.	Հանրապետ.	Արտասահմ.	Հանրապետ.	Արտասահմ.	Հանրապետ.	Արտասահմ.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	1	1	1	-	13	40	9	37

**Ասպիրանտների թվաքանակը**

№	Կազմակերպությունը	Ասպիրանտների քանակը (այդ թվում՝ կանայք) առ 01.01.2018թ.		Հաշվետու տարում ասպիրանտուրա են ընդունվել (այդ թվում՝ կանայք)	
		ա/կ.	ա/չկ.	ա/կ.	ա/չկ.
1	2	3	4	5	6
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	3/3	1/-	1/1	-/-

**Տվյալներ մասնագիտական խորհուրդների վերաբերյալ**

№	Կազմակերպությունը	Ատենախոսության խորհրդի ծածկագիրը	Մասնագիտության ծածկագիրը և անվանումը	Խորհրդի նախագահը, գիտքարտուղարը (գիտ. աստիճան, անուն, ազգանուն)	2017թ. կազմակերպության աշխատակիցների կողմից պաշտպանված ատենախոսությունների թիվը	
					դոկտորական	թեկնածուական
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	042	Գ.00.03 Մոլեկուլային և բջջային կենսաբանություն	Նախագահ՝ կ.գ.դ. Մամվել Չախյան, Գիտքարտուղար՝ կ.գ.թ. Գոհար Մկրտչյան	-	2
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	051	Գ.00.15 Գենետիկա	Նախագահ՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթ. անդամ Էմիլ Գևորգյան, Գիտքարտուղար՝ կ.գ.թ. Սարինե Փարսադանյան	-	1

**Աշխատողների թվաքանակի ամփոփ տվյալներն առ 01.01.2018թ.**

N	Կազմակերպությունը	Աշխատողների ընդհանուր թիվը	Գիտական աշխատողների ընդհանուր թիվը	ՀՀ ԳԱԱ ակադեմիկոսներ	ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամներ	Գիտության դոկտորներ	Գիտության թեկնածուներ
1	2	3	4	5	6	7	8
	ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության ինստիտուտ	127	88	-	3	8	54

**Институт молекулярной биологии РАН РА**

**Отчет за 2017 год**

### Важнейшие результаты

Данные о полных митогеномах 206 современных армян и 52 образцов древней ДНК, собранных на территории Армении и Арцаха были депонированы в GenBank. Показано, что по сравнению с другими популяциями по своей генетической структуре древние образцы наиболее близки к армянскому генофонду, что свидетельствует о генетической непрерывности обитателей восточных областей Армянского нагорья, по меньшей мере, с эпохи неолита (рук. д.б.н. Л.Епископосян).

Результаты широкогеномного исследования ассоциаций показали, что армянская популяция характеризуется высокой частотой полиморфизмов в генах молекулярных мишеней (дофаминовые и серотониновые рецепторы), метаболизирующих ферментов (цитохром P450) и транспортеров лекарств (COMT), ассоциированных с эффективностью воздействия антипсихотиков. Более того, показано, что два полиморфизма (rs4436578 в гене *DRD2* и rs6314 в гене *HTR2A*) и один гаплотип ассоциированы с риском развития шизофрении и коррелируют с возрастом первой манифестации и длительностью заболевания (рук. к.б.н. А.Аракелян).

### Исследования, проведенные по базовому финансированию, и полученные результаты

Исследования сериновых протеаз лектинового пути комплемента при ишемическом инсульте показали, что полиморфизмы rs3203210 и rs147270785 в генах *MASP1* и *MASP2* ассоциированы с риском развития данного заболевания, а уровни белков, кодируемых данными генами, повышены у больных ишемическим инсультом, что обусловлено патологическими процессами, приводящими к постишемическим повреждениям головного мозга (рук. к.б.н. А.Аракелян).

В матрилинейном генофонде армянских территориальных групп крупная родословная H является модальной в каждой выборке. У армян почти отсутствуют центрально- и восточноазиатские гаплогруппы, свидетельствуя о том, что, несмотря на исторически задокументированные многочисленные вторжения из Центральной Азии, армянский материнский генофонд практически не подвергся генетическому влиянию азиатского компонента (рук. д.б.н. Л.Епископосян).

Результаты исследования окислительных процессов и обмена нейтральных сфинголипидов в эритроцитах больных глаукомой показали, что имеет место распад гликофинголипидов с образованием церамидов и сфингозина, которые играют ключевую роль в процессах апоптоза в этом заболевании (рук. к.б.н. Л.Овсепян).

При сахарном диабете 2 типа показано новое провоспалительное действие sFasL, обусловленное активностью каспазы-1. sFasL усиливает воспалительную реакцию нейтрофилов у больных без увеличения интенсивности апоптоза (рук. к.б.н. Г.Манукян).

Было показано повышение экспрессии *C1R*, *C1S*, *C4A* и *SERPING1* генов системы комплемента в дорсолатеральной префронтальной коре мозга у больных шизофренией. Одновременно, выявлено, что лечение нейролептиками подавляет экспрессию ряда других генов комплемента (*C3*, *CFP*, *ITGAM*, *ITGB2*, *ITGAX* и *C3AR1*). Результаты свидетельствуют о том, что как заболевание, так и использование антипсихотических препаратов могут привести к нарушениям комплемент-опосредованных процессов в головном мозге больных шизофренией (рук. д.б.н. К.Маилян).

Исследования по выявлению механизмов патогенеза острой формы африканской чумы свиней (АЧС) показали, что при АЧС наблюдается синдром гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, характерного для некоторых вирусных заболеваний. Впервые описаны критерии синдрома гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у свиней (рук. д.б.н. З.Каралян).

Изучен статус метилирования ДНК вируса АЧС, штамма VA71V на различных этапах инфекции. Было показано, что 13 генов, которые равномерно распределяются в геноме вируса, остаются неметилированным до конца инфекции (рук. к.б.н. О.Закарян).

Исследования молекулярно-генетических факторов, определяющих фенотипическую гетерогенность возбудителей сальмонеллеза, циркулирующих в Армении, свидетельствуют, что гены вирулентности *grvA* и *gogB* обнаруживаются только в штаммах с серотипом Typhimurium.

Дефицит белка GogV приводит к повышенному провоспалительному ответу при сальмонеллезе, что имеет важное значение для течения и исхода заболевания (рук. к.б.н. Ж.Кцюян).

С использованием модели выживаемости крыс изучены радиопротекторные свойства Са-дсРНК при сублетальной дозе 630Р. Выявлен радиозащитный эффект Са-дсРНК при ионизирующем облучении (рук. д.б.н. Ж.Акопян).

Получены три мутации в области  $Zn^{2+}$  связывающего домена канала Kv2.2. Было показано, что у мутантов инактивация закрытого состояния заметно замедляется, однако восстановление каналов от инактивации ускоряется. Кроме того, показано что данные мутации существенно воздействуют на экспрессию и функциональные свойства Kv2.2 каналов, что, в свою очередь, может привести к изменению возбудимости нейронов (рук. к.б.н. В.Варданян).

Молекулярное моделирование взаимодействий колхицина и его аналогов с тубулином позволило выбрать 9 из более чем 25000 колхициноподобных соединений, которые могут рассматриваться как заменители колхицина (рук. д.б.н. К.Назарян).

При изучении функциональных и нефункциональных аллелей гена *VvMybA1* в армянских сортах винограда было показано, что в цветных сортах с наиболее высокой частотой встречается гаплотип *VvmybA1a/VvmybA1c*. Среди изученных сортов выявлены сорта с наибольшим содержанием антоцианина, которые можно использовать в виноделии (рук. к.б.н. К.Маргарян).

### **Исследования, проведенные по тематическому финансированию, и полученные результаты**

Разработан алгоритм многослойных самоорганизующихся карт для интегрального анализа данных “-омики”. С применением данного алгоритма было показано, что при раковых заболеваниях профили изменения экспрессии генов подразделяются на несколько кластеров, в зависимости от роли дифференциального метилирования ДНК или вариации количества копий генов в регуляции их экспрессии. При этом, роль мутаций в кодирующем участке гена минимальна в регуляции экспрессии (рук. к.б.н. А.Аракелян).

Разработан новый метод исследования окислительного стресса в человеческих живых эритроцитах, который можно успешно применять как в клинических исследованиях, так и в исследованиях биологической активности антиоксидантных веществ (рук. к.б.н. Г.Цаканова).

Было показано, что в отличие от нормальных клеток при нелетальных уровнях окислительного стресса механизмы репарации ДНК в опухолевых клетках ослаблены, что приводит к нестабильности генома. Однако, при суб-летальных и летальных воздействиях механизмы репарации ДНК в опухолевых и нормальных клетках функционируют одинаково (рук. к.б.н. Н.Бабаян).

Исследована активность ацетина, генкванина, апигенин-7-глюкозида, витексина, витексин-2-О-рамнозида, апигенин-7-О-неогесперидоза на вирус АЧС. Показано, что из перечисленных веществ только генкванин обладает антивирусной активностью, которая проявляется на различных этапах инфекции. Генкванин подавляет проникновение вируса в клетку и, согласно предварительным данным, имеет вируцидальный эффект, которым можно объяснить подавление инфекции на более поздних этапах (рук. к.б.н. О.Закарян).

Выявлены два нуклеозидных соединений - aUY11 и sm1UY11, которые проявляют сильное дозозависящее ингибирующее действие на вирус АЧС в клетках Vero. Наибольший антивирусный эффект наблюдается, когда aUY11 и sm1UY11 добавляют на ранних стадиях инфекции. Оба соединения обладают вирулицидной активностью. Помимо этого, sm1UY11 действует на синтез вирусных белков как ранних, так и поздних стадий. Было подтверждено ингибирующее действие вышеупомянутых соединений на инфекцию вируса АЧС в альвеолярных макрофагах свиней (рук. д.б.н. З.Каралян).

Собрана комплексная база данных по случаям заболевания сальмонеллезом в Армении за 2016-2017 гг., которая включает данные по географическому району зарегистрированного случая заболевания, анамнезу, воспалительным реакциям организма, а также по серотипам возбудителей, фенотипам их лекарственной устойчивости и репертуару генов вирулентности. На основе комплексного анализа собранных данных выполняются работы по составлению

молекулярно-эпидемиологической карты заболеваемости сальмонеллезом в Армении с целью выявления очагов заболеваемости сальмонеллезом, а также возможных путей распространения возбудителей (рук. к.б.н. Ж.Кцоян).

### **Результаты прикладных разработок**

Разработан программный пакет ТММ, который позволяет качественно и количественно оценить активность молекулярных механизмов теломеразной и альтернативной поддержки длины теломер. Данная программа предназначена для использования при разработке противоопухолевых препаратов, направленных на предотвращение удлинения теломер в раковых клетках (рук. к.б.н. А.Аракелян).

Разработан новый метод исследования окислительного стресса в человеческих живых эритроцитах, который можно успешно применять как в клинических исследованиях, так и в исследованиях биологической активности антиоксидантных веществ (рук. к.б.н. Г.Цаканова).

В армянских сортах винограда были исследованы аллельные полиморфизмы гена *VvMybA1*, которые обуславливают количество антоцианина, являющегося важным показателем качества винограда. В результате выявлены гомозиготные по функциональным аллелям и богатые антоцианинами сорта винограда, которые могут быть рекомендованы для производства высококачественных вин. Помимо этого, все сорта винограда национальной коллекции винограда Армении разработаны прототипы генетических паспортов (рук. к.б.н. К.Маргарян).

Выявлены два нуклеозидных соединений - aUY11 и sm1UY11, которые проявляют сильное дозозависящее ингибирующее действие на вирус АЧС в клетках Vero. Наибольший антивирусный эффект наблюдается, когда aUY11 и sm1UY11 добавляют на ранних стадиях инфекции. Оба соединения обладают вирулицидной активностью. Помимо этого, sm1UY11 действует на синтез вирусных белков как ранних, так и поздних стадий. Было подтверждено ингибирующее действие вышеупомянутых соединений на инфекцию вируса АЧС в альвеолярных макрофагах свиней (рук. д.б.н. З.Караян).

**Institute of Molecular Biology NAS RA**

**Annual Report 2017**

### Major achievements

Data on complete mitochondrial genomes of 206 modern Armenians and 52 ancient DNA samples from present-day Armenia and Artsakh have been deposited into GenBank. Compared with other populations of the region lowest genetic distance in this dataset is between modern Armenians and the ancient individuals was observed, which strongly favor a genetic continuity model of the inhabitants of the eastern areas of the Armenian Highland at least since the Neolithic (Sup.: DSc(biol.) L.Yepiskoposyan).

The genome wide association studies showed that Armenian population is characterized by the high frequency of the treatment efficacy modulation polymorphisms in the genes of the molecular targets (dopamine and serotonin receptors), metabolic enzymes (cytochrome P450) and transporters (COMT) of antipsychotics. Further studies showed that 2 polymorphisms (rs4436578 in *DRD2* gene and rs6314 in *HTR2A* gene) and one haplotype are associated with schizophrenia. Moreover, the correlation of the disease duration and the age of the first episode of schizophrenia with these genetic variants was demonstrated (Sup.: cand(biol.) A.Arakelyan).

### Results on Base Funding

The study of serine proteases of complement lectin pathway in ischemic stroke showed that rs3203210 and rs147270785 polymorphisms in *MASPI* and *MASP2* genes are associated with the risk of disease development, and the levels of the proteins encoded by these genes are elevated in the blood of ischemic stroke patients as a result of pathologic processes leading to post-ischemic brain damage (Sup.: cand(biol.) A.Arakelyan).

In the maternal gene pool of the Armenians, the major H lineage was the modal haplogroup for all territorial groups. Central or East Asian haplogroups were found in negligible amount in Armenians mtDNA gene pool, suggesting that despite the historically recorded numerous invasions in the region, the Armenian maternal genetic legacy was not affected by the Asian influences (Sup.: DSc(biol.) L.Yepiskoposyan).

Studies of the oxidative processes and exchange of neutral sphingolipids in erythrocytes of glaucoma patients showed the increased levels of ceramides and sphingosine that may be implicated in activation of apoptotic processes in this disease (Sup.: cand(biol.) L.Hovsepian).

A novel caspase-1 mediated proinflammatory role of sFasL in type 2 diabetes mellitus was identified. It was shown that sFasL enhances inflammatory response of neutrophils without increasing apoptosis rate (Sup.: cand(biol.) G.Manukyan).

Over-expression of complement system *C1R*, *C1S*, *C4A*, and *SERPING1* genes was observed in dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia affected individuals. Meanwhile neuroleptic treatment significantly down-regulates several complement genes (*C3*, *CFP*, *ITGAM*, *ITGB2*, *ITGAX* and *C3AR1*). The results suggest that both the disease development and neuroleptic treatment may cause disturbances of complement-mediated processes in the brain of schizophrenia affected individuals (Sup.: DSc(biol.) K.Mayilyan).

Studies on the pathogenesis of the acute form of African swine fever (ASF) revealed that ASF is characterized by the hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome that is characteristic for some viral diseases. For the first time, diagnostic criteria of the mentioned syndrome in pigs have been formulated (Sup.: DSc(biol.) Z.Karalyan).

The methylation status of DNA in ASF virus strain BA71V at various post infection time points was studied. Thirteen genes equally distributed over the entire viral genome were found to be unmethylated until the end of the infection (Sup.: cand(biol.) H.Zakaryan).

Studies on molecular genetic factors determining phenotypic heterogeneity of *Salmonella* pathogens circulating in Armenia indicated that the *grvA* and *gogB* genes of virulence present only in strains with Typhimurium serotype. GogB protein deficiency in *Salmonella* leads to increased activity of proinflammatory response in acute salmonellosis, which has an important role in the clinical course and outcome of the disease (Sup.: cand(biol.) Zh.Ktsoyan).

The radioprotective effect of Ca-dsRNA at a sublethal dose of 630R was demonstrated using rat survival model (Sup.: DSc(biol.) Zh.Hakobyan).



Three mutant Kv2.2 channels have been characterized carrying mutations in Zn<sup>2+</sup>-finger domain. It was shown that the close-state inactivation is markedly slowed in mutants, while recovery of channels from inactivation is accelerated. In addition, it was shown that mutations in Zn<sup>2+</sup>-finger domain also affect expression and function of Kv2.2, which can significantly influence the excitability of neurons (Sup.: cand(biol.) V.Vardanyan).

Molecular modeling of the colchicine and its analogs with tubulin interactions allowed to select 9 out of more than 25000 colchicine-like compounds, which could be considered as colchicine substitutes (Sup.: DSc(biol.) K.Nazaryan).

Functional and non-functional alleles of the *VvMybA1* gene have been studied in the Armenian grape cultivars. *VvmybA1a/VvmybA1c* haplotype was shown to have the highest frequency in colored grape cultivars. The varieties with highest content of anthocyanin in berries were determined and recommended for using in wine production (Sup.: cand(biol.) K.Margaryan).

### **Results of Thematic Funding**

An algorithm of multi-layer self-organizing maps was developed for the integrated “-omics” analyzes. Using this algorithm it was shown that the alterations in the regulation of gene expression in cancers are clustered into several distinct groups in which the DNA differential methylation or the copy number variations of genes play the most important role, whereas the mutations in the encoding part of the gene have the lowest contribution (Sup.: cand(biol.) A.Arakelyan).

A novel approach for the investigation of oxidative stress in human living RBCs was developed and could be efficiently applied in clinical research and testing of antioxidant compounds (Sup.: cand(biol.) G.Tsakanova).

It was found that at the non-lethal doses of exposure a component of DNA damage response in cancer cells is inactive, which can cause only genome instability with no impact on cell viability. This component is activated only at the sub-lethal or lethal conditions and act in the same manner as in normal cells to ensure cells viability. (Sup.: cand(biol.) N.Babayan).

The antiviral effect of acacetin, genkwanin, apigenin-7-glucoside, vitexin, vitexin-2-O-rhamnosid and apigenin 7-O-neohesperidoside on ASF virus infection was studied. Genkwanin was shown as the only compound among apigenin derivatives that possesses antiviral activity against ASF virus at different stages of the infection, including viral entry. The preliminary data also showed that genkwanin exerts virucidal activity. This may explain observed antiviral effect throughout all stages of ASF virus infection (Sup.: cand(biol.) H.Zakaryan).

Two nucleoside compounds (aUY11 and cm1UY11) showed to possess potent, dose-dependent inhibitory effect on ASFV infection in Vero cells. The strongest antiviral effect was observed when aUY11 and cm1UY11 were added at early stages of infection. Furthermore, cm1UY11 inhibited the synthesis of early and late viral proteins. The inhibitory effect of the compounds studied on ASFV infection in porcine alveolar macrophages was confirmed (Sup.: DSc(biol.) Z.Karalyan).

A database of cases of salmonellosis in Armenia for 2016-2017 was created, which includes data on the geographic region of the reported cases, anamnesis, inflammatory responses of the organism, as well as on the serotype of pathogens, their antimicrobial resistance phenotype and virulence genes repertoire. Populated database is used for creating the molecular epidemiological map of the incidence of salmonellosis in Armenia to identify possible sources and ways of transmission of the disease (Sup.: cand(biol.) Zh.Ktsoyan).

### **Outcomes of Applied Developments**

A TMM software package for transcriptome based assessment of the activities of telomere maintenance mechanisms was developed. This software in particular will facilitate development of new anticancer agents targeting telomeres in cancers (Sup.: cand(biol.) A.Arakelyan).

A novel approach for the investigation of oxidative stress in human living RBCs was developed and could be efficiently applied in clinical research and testing of antioxidant compounds (Sup.: cand(biol.) G.Tsakanova).

The *VvMybA1* gene allelic polymorphism was studied in the Armenian grape cultivars, which is important for the quantity of anthocyanin – crucial determinant of the grape quality. The wine grape

varieties, which are homozygous by functional alleles and accumulate high content of anthocyanin in berries have been determined and can be used for high quality wine production. The prototypes of genetic passports of the grapevine varieties of the Armenian National Grapevine Collection were developed (Sup.: cand(biol.) K.Margaryan).

Two nucleoside compounds (aUY11 and cm1UY11) showed to possess potent, dose-dependent inhibitory effect on ASFV infection in Vero cells. The strongest antiviral effect was observed when aUY11 and cm1UY11 were added at early stages of infection. Furthermore, cm1UY11 inhibited the synthesis of early and late viral proteins. The inhibitory effect of the compounds studied on ASFV infection in porcine alveolar macrophages was confirmed (Sup.: DSc(biol.) Z.Karalyan).