

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки
ИНСТИТУТА БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ИБХ РАН)
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 3 июня 2020г. № 15

О присуждении **Минервиной Анастасии Алексеевны**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Мониторинг адаптивного иммунного ответа человека при вакцинации против желтой лихорадки» по специальности 03.01.03 – молекулярная биология принята к защите 25 марта 2020 года, протокол № 9, диссертационным советом Д 002.019.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (117997, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, дом 16/10), действующим на основании Приказа Минобрнауки России № 75/нк от 15 февраля 2013 года.

Соискатель Минервина Анастасия Алексеевна, 1992 года рождения, в 2014 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова по специальности «биохимия». С 2014 года по 2018 обучалась в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Диссертация выполнена в лаборатории сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и

Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Научный руководитель – **Мамедов Ильгар Зияддинович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

Купраш Дмитрий Владимирович, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник Лаборатории передачи внутриклеточных сигналов в норме и патологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук,

Ефимов Григорий Александрович, кандидат биологических наук, заведующий Лабораторией трансплантационной иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения Национального медицинского исследовательского центра гематологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва - в своем положительном заключении, подписанным доктором медицинских наук, профессором Р.И. Аттаулахановым, руководителем отдела иммунной биотехнологии, заведующим лабораторией активации иммунитета, и утвержденным директором ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктором медицинских наук, профессором, член-корреспондентом РАН М.Р. Хаитовым, отметила, что результаты диссертационной работы внесут вклад в понимание развития антиген-специфичного адаптивного иммунного ответа и формирования иммунной памяти после инфекции, и указала, что диссертационная работа Минервиной А.М. полностью соответствует критериям, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 с

изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016г. №335; 02.08.2016г. №748; 29.05.2-17г. №650), а сам диссертант несомненно заслуживает присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 5 работ общим объемом 17,4 печ. л., опубликованных в рецензируемых научных изданиях, входящих в базы данных Web of Science и/или Scopus. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Научные работы по теме диссертации, в которые А.А. Минервина внесла основной или существенный вклад, включают:

1. Pogorelyy M.V., Minervina A.A., Chudakov D.M., Mamedov I.Z., Lebedev Y.B., Mora T., Walczak A.M. Method for identification of condition-associated public antigen receptor sequences. // *elife*. 2018. Т. 7. С. 1–12.
2. Pogorelyy M.V., Minervina A.A., Touzel M.P., Sycheva A.L., Komech E.A., Kovalenko E.I., Karganova G.G., Egorov E.S., Komkov A.Y., Chudakov D.M., Mamedov I.Z., Mora T., Walczak A.M., Lebedev Y.B. Precise tracking of vaccine-responding T cell clones reveals convergent and personalized response in identical twins // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018. Т. 115. № 50. С. 12704–12709.
3. Pogorelyy M.V.*, Minervina A.A.*, Shugay M., Chudakov D.M., Lebedev Y.B., Mora T., Walczak A.M. Detecting T cell receptors involved in immune responses from single repertoire snapshots // *PLoS Biol*. 2019. Т. 17. № 6. С. e3000314., * - равный вклад
4. Minervina A.A., Pogorelyy M.V., Mamedov I.Z. T-cell receptor and B-cell receptor repertoire profiling in adaptive immunity // *Transpl Int*. 2019. Т. 32. № 11. С. 1111–1123.
5. Minervina A.A., Pogorelyy M.V., Komech E.A., Karnaukhov V.K., Bacher P., Rosati E., Franke A., Chudakov D.M., Mamedov I.Z., Lebedev Y.B., Mora T., Walczak A.M. Primary and secondary anti-viral response captured by the dynamics and phenotype of individual T cell clones // *eLife*. 2020. Т. 9. С. e53704

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента д.б.н., проф., чл.-корр. РАН Купраша Дмитрия Владимировича. Отзыв положительный, содержит следующее замечание:

Серьезных критических замечаний работа не вызывает, можно лишь отметить некоторое количество грамматических и стилистических ошибок, отражающих недостаточно внимательное редактирование текста.

2. Отзыв официального оппонента к.б.н. Ефимова Григория Александровича. Отзыв положительный, содержит следующие критические замечания и рекомендации:

1) Чрезмерно смелое обобщение о сравнительной силе CD4 и CD8 Т-клеточного ответа и возможная интерпретация полученных данных. Следует с большой осторожностью относиться к этим данным, так как они получены всего на одном доноре, получившим первичную иммунизацию.

2) Надежность метода спаривания альфа и бета цепей Т-клеточного рецептора через схожесть траектории изменения концентрации клонов следовало бы оценивать не через долю верно спаренных рецепторов из прочитанных методом секвенирования одиночных клеток, а наоборот, через долю верных предсказаний, верифицированных независимым методом.

3. Отзыв ведущей организации. Отзыв полностью положительный.

Выбор официальных оппонентов и представителей ведущей организации обосновывается их научными достижениями, которые подтверждены сериями их публикаций в ведущих российских и международных журналах, в областях исследования молекулярных и клеточных механизмов функционирования иммунной системы человека. Высокая квалификация, большой опыт исследовательской и экспертной работы оппонентов и представителей ведущей организации позволяет им объективно оценить степень научной новизны результатов диссертационной работы, ее теоретическую и практическую значимость.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований репертуара периферических Т-лимфоцитов доноров до и после иммунизации живой вакциной против вируса желтой лихорадки выявлены особенности первичного и вторичного адаптивного иммунного ответа: впервые на клональном уровне проанализирована динамика Т-клеточного ответа, показано формирование и реактивация иммунной памяти после вакцинации. Разработаны оригинальные биоинформатические алгоритмы для поиска клонов Т-клеток, реагирующих на мощный антигенный стимул.

Теоретическая значимость исследования состоит в том, что впервые с помощью секвенирования репертуаров Т-клеточных рецепторов изучена динамика и клональное разнообразие противовирусного иммунного ответа человека *in vivo*. Разнообразие вовлеченных в первичный иммунный ответ последовательностей Т-

клеточных рецепторов, а также сохранение большей части клонального разнообразия в составе различных долгоживущих субпопуляций памяти обеспечивает надежное распознавание эпитопов вируса при заражении и объясняет наблюдаемую эффективность вакцинации от желтой лихорадки. В ходе исследования впервые проанализированы характеристические мотивы в последовательностях Т-клеточных рецепторов, узнающих иммунодоминантный эпитоп вируса желтой лихорадки, что позволило выдвинуть гипотезу о связи явления иммунодоминантности с частотой сборки распознающих мотивов в рецепторах Т-клеток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные в ходе работы методические и биоинформатические подходы к анализу репертуаров Т-лимфоцитов могут быть использованы для разработки эффективных вакцин и исследования иммунного ответа на новые инфекции.

Оценка достоверности результатов исследования показала, что экспериментальная часть работы проведена с использованием сертифицированного оборудования, материалов и наиболее современных методик. Полученные в исследовании результаты подтверждены с помощью независимых экспериментов и с помощью статистических моделей, описывающих особенности сборки рецепторов Т-клеток.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и постановке экспериментов и биоинформатическом анализе результатов массивного секвенирования. Минервина А.А. выполняла все этапы подготовки образцов для высокопроизводительного секвенирования, включая выделение фракции периферических мононуклеаров из периферической крови, получение субпопуляций лимфоцитов, выделение РНК и получение кДНК библиотек Т-клеточных рецепторов. Подготовка образцов для секвенирования транскриптомов отдельных клеток было выполнено соискателем совместно с коллегами из Института Клинической Молекулярной Биологии в городе Киль, Германия. Соискатель самостоятельно проводил биоинформатическую обработку данных массивного секвенирования, в том числе написание алгоритмов для HLA-

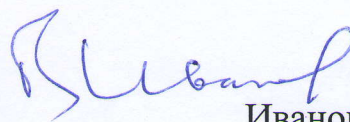
типирования доноров и визуализацию всех полученных результатов. Соискатель лично представлял результаты проведенного исследования на международных конференциях в форме устных и стендовых докладов, самым активным образом участвовал в написании основных публикаций по выполненной диссертационной работе.

На основании вышеизложенного диссертационный совет заключает, что диссертация Минервиной А.А. является грамотно спланированным, целостным научным исследованием, результаты которого имеют значение для понимания механизмов противовирусного иммунного ответа. Таким образом, диссертационная работа Минервиной Анастасии Алексеевны «Мониторинг адаптивного иммунного ответа человека при вакцинации против желтой лихорадки», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 - молекулярная биология, соответствует всем требованиям (в том числе п.9), предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о присуждении ученых степеней» (утверждено положением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями Постановлений Правительства РФ от: 21.04.2016 г. № 335; 02.08.2016 г. № 748; от 29.05.2017 г. № 650).

На заседании 3 июня 2020г. диссертационный совет принял решение присудить Минервиной Анастасии Алексеевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 7 докторов наук по специальности 03.01.03 (молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 23, против - 0, воздержались - 0.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., академик РАН



Иванов В.Т.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.ф.-м.н.



Олейников В.А.

«3» июня 2020 г.