

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.019.01,**  
созданного 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 10 октября 2018 г. № 15

О присуждении **Погорелому Михаилу Валерьевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Анализ вклада генетических факторов и факторов окружающей среды в формирование репертуара Т-клеточных рецепторов монозиготных близнецов» по специальности 03.01.03 – молекулярная биология принята к защите 20 июня 2018 года, протокол № 13, диссертационным советом Д 002.019.01, созданным 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 Погорелый Михаил Валерьевич, 1991 года рождения. В 2013 году соискатель окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова по специальности «биохимия». С 2013 года по 2017 обучался 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 – доктор биологических наук, профессор **Лебедев Юрий Борисович**, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией сравнительной и функциональной геномики Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина 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;

**Базыкин Георгий Александрович**, кандидат биологических наук, заведующий сектором молекулярной эволюции Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии»), г. Москва - в своем положительном заключении, подписанном к.б.н. Григорием Александровичем Ефимовым, заведующим лабораторией трансплантационной иммунологии, и утвержденном Генеральным директором ФГБУ «НМИЦ гематологии» д.м.н., академиком РАН Савченко Валерием Григорьевичем, отметила, что результаты диссертационной работы внесут вклад в понимание устройства адаптивной иммунной системы, закономерностей формирования репертуара Т-лимфоцитов и развития антиген-специфичного иммунного ответа, и указала, что диссертационная работа Погорелого М.В. 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; 29.05.2017г. №650), а сам диссертант несомненно заслуживает

присвоения искомой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.03 – молекулярная биология.

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 8 работ общим объемом 12,4 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 М. В. Погорелый внес 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. 1–13 (e33050).
2. Pogorelyy M.V., Elhanati Y., Marcou Q., Sycheva A.L., Komech E.A., Nazarov V.I., Britanova O.V., Chudakov D.M., Mamedov I.Z., Lebedev Y.B., Mora T., Walczak A.M. Persisting fetal clonotypes influence the structure and overlap of adult human T cell receptor repertoires. // *PLoS Computational Biology*. 2017. Т. 13. № 7. С. 1-18 (e1005572).
3. Nazarov V.I., Pogorelyy M.V., Komech E.A., Zvyagin I.V., Bolotin D.A., Shugay M., Chudakov D.M., Lebedev Y.B., Mamedov I.Z. tcR: an R package for T cell receptor repertoire advanced data analysis // *BMC Bioinformatics*. 2015. Т. 16. № 1. С. 175.
4. Zvyagin I.V., Pogorelyy M.V., Ivanova M.E., Komech E.A., Shugay M., Bolotin D.A., Shelenkov A.A., Kurnosov A.A., Staroverov D.B., Chudakov D.M., Lebedev Y.B., Mamedov I.Z., Distinctive properties of identical twins' TCR repertoires revealed by high-throughput sequencing // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014. Т. 111. № 16. С. 5980–5985.
5. Израельсон М., Касацкая С., Погорелый М., Киргизова В., Путинцева Е., Егоров Е.С., Британова О.В., Чудаков Д.М. Анализ индивидуальных репертуаров Т-клеточных рецепторов // *Иммунология* 2016 Т.37 №.6 С. 347-352.
6. Shugay M., Bolotin D.A., Putintseva E.V., Pogorelyy M.V., Mamedov I.Z., Chudakov D.M. Huge overlap of individual TCR beta repertoires // *Frontiers in Immunology*. 2013. Т. 4. № December. С. 466.
7. Putintseva E.V., Britanova O.V., Staroverov D.B., Merzlyak E.M., Turchaninova M.A., Shugay M., Bolotin D.A., Pogorelyy M.V., Mamedov I.Z., Bobrynina V., Maschan M., Lebedev Y.B., Chudakov D.M. Mother and child T cell receptor repertoires: deep profiling study // *Frontiers in Immunology*. 2013. Т. 4. № December. С. 463.
8. Nazarov V.I., Minervina A.A., Komkov A.Y., Pogorelyy M.V., Maschan M.A., Olshanskaya Y.V., Zvyagin I.V., Chudakov D.M., Lebedev Y.B., Mamedov I.Z., Reliability of immune receptor rearrangements as genetic markers for minimal residual disease monitoring. // *Bone Marrow Transplantation*. 2016. Т. 51. № 10. С. 1408–1410.

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: имеются лишь замечания по орфографии (написание союза "также" отдельно) и пунктуации (регулярное отсутствие запятых, отделяющих части сложных предложений).

## **2. Отзыв официального оппонента к.б.н. Базыкина Георгия Александровича.**

Отзыв положительный, содержит следующие критические замечания и рекомендации:

1). Ограничение метода выявления пренатального обмена Т-клеточными клонами, предложенного автором, в том, что лежащая в его основе модель предполагает мультипликативность, т.е. частичную независимость между событиями при сборке.

2). Модель предполагает, например, что вероятность делеции данной длины при сборке зависит только от выбора смежного с ней, а распределение длин инсерций вовсе не зависит от выбора сегментов (ур-я 3 и 4). Если эти предположения неверны, то вероятности сборки клонотипов, полученные с использованием этой модели, могут отклоняться от реальных.

3). Если отклонения от независимости (между отдельными событиями при сборке генов Т-клеточного рецептора) определяются генетически, например – вероятность выбора длины инсерции при выборе данного смежного сегмента более сходна у близнецов, чем у неродственных доноров, то это может приводить к завышению оцененной корреляции в составе репертуаров между близнецами.

4). При наличии достаточного объема данных интересно было бы напрямую проверить предположение о независимости этапов сборки нефункциональных клонотипов друг от друга. Также интересно было бы проверить напрямую другие предположения модели.

5). Альтернативный подход, который позволил бы подтвердить гипотезу о пренатальном обмене (Т-клеточными клонами) – сравнение репертуаров дихоральных однояйцевых близнецов, для которых постулируемый механизм обмена невозможен.

**3. Отзыв ведущей организации.** Отзыв положительный, критика ограничена следующим заявлением: к незначительным замечаниям можно отнести только пропущенные запятые в нескольких местах (текста диссертации).

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 и биоинформатического анализа эволюционно-генетических процессов в живых системах. 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 комплексных междисциплинарных исследований репертуара периферических Т-лимфоцитов у пар монозиготных близнецов раскрыты новые закономерности формирования клональной структуры и функционирования системы адаптивного иммунитета: впервые получены подтверждения гипотезы пренатального обмена лимфоцитарными клонами, идентифицированы и частично охарактеризованы субпопуляции долгоживущих клонов Т-клеток, проведена оценка вклада генетических факторов в развитие противовирусного иммунного ответа.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что усовершенствована оригинальная стратегия реконструкции полных репертуаров Т-лимфоцитов человека, базирующаяся на крупномасштабном секвенировании кДНК из множественных лейкоцитарных фракций. Для углубленного изучения функционального разнообразия и клональной динамики Т-клеточных репертуаров результативно использованы модифицированные экспериментальные методики конструирования специализированных библиотек кДНК и комплекс современных методов компьютерного моделирования, включая базовые и оригинальные системы обработки результатов высокопроизводительного секвенирования.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в том, что разработанные экспериментальные и биоинформатические подходы к анализу индивидуальных и групповых репертуаров Т-лимфоцитов уже используются рядом отечественных и зарубежных исследовательских групп, цитирующих основные работы соискателя в своих публикациях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что экспериментальная часть работы проведена с использованием сертифицированного

оборудования, материалов и наиболее современных методик; теоретические положения, включая предсказания компьютерного моделирования, и основные выводы диссертации подтверждены согласующимися массивами экспериментальных данных, полученных альтернативными методами или в ходе независимых экспериментов.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, постановке, анализе проведенных экспериментов и биоинформатической обработке результатов массированного секвенирования. Автор лично представлял отдельные результаты проведенного исследования на международных конференциях и симпозиумах, самым активным образом участвовал в подготовке и продвижении основных публикаций по выполненной диссертационной работе.

На заседании 10 октября 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Погорелому Михаилу Валерьевичу ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации (03.01.03 - молекулярная биология), участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 22, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

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



Иванов Вадим Тихонович

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

  


Олейников Владимир Александрович