

Отзыв на диссертацию Рузина Игоря Мартыновича
«Математические методы популяционной генетики и их
применение в вирусологии» представленную на соискание
ученой степени доктора физико-математических наук по научной
специальности 1.5.8 «Математическая биология,
биоинформатика», в ученый совет Д 24.1.101.01, созданного на
базе Института проблем передачи информации им. А. А.
Харкевича Российской академии наук

В диссертации рассмотрен важный практический вопрос о причинах резистентности вируса ВИЧ к лекарственным средствам. Автор предложил модель, которая объясняет механизм эволюции вируса ВИЧ и оценил базовые эволюционные параметры, которые необходимы для эффективной разработки лекарственных средств. В работе показано, что множественные устойчивые мутации всегда присутствуют до начала терапии, что и объясняет последующую быструю эволюцию резистентных штаммов ВИЧ.

Рассмотрено аналитическое решение модели многолокусной без половой эволюции, учитывающее эффекты «генетического сцепления» между локусами. Так как эволюция разных локусов переплетена из-за общей родословной, то это приводит к необходимости рассматривать экспоненциально большое число взаимно зависимых уравнений. В диссертации разработан новый способ описания, в котором геномы классифицируются по их приспособленности. Наиболее приспособленные геномы описываются стохастическим уравнением Колмогорова, а остальные детерминистической моделью. Полученные результаты были подтверждены группами исследователей, которые применяли альтернативные методы.

Исследован эффект воздействия генетического сцепления на адаптацию популяции. С помощью введения понятия генетической рекомбинации в многолокусную модель доказано, что генетическая

рекомбинация частично компенсирует эффекты генетического сцепления и ускоряет адаптацию. Для решения этой задачи одновременно вычислялись статистические свойства филогенетического дерева. В присутствии естественного отбора и рекомбинации изучение этих свойств произведено впервые.

Следует отметить важность исследования по предсказанию скорости эволюции респираторных вирусов, вызванной коллективным иммунитетом населения. Сложность поставленной задачи обуславливается ее связями с различными областями теории эволюции, вирусологии, иммунологии, и эпидемиологии. Поставленная задача была исследована с помощью предложенной автором модели многолокусной эволюции.

К области вычислительной биологии относятся результаты диссертации по определению адаптивного ландшафта (коэффициентов отбора и эпистатических взаимодействий) из геномных данных.

Отдельное исследование диссертации посвящено эволюционному значению латентности вируса ВИЧ, которая представляет фактор, препятствующий излечению пациентов. Показано, что «польза» латентности заключается в усилении передачи вируса в системе «хозяин-паразит». В диссертации предложено многоуровневое моделирование (клетка, хозяин, население). Эти результаты представляют интерес с точки зрения изучения эволюционного конфликта между разными био-уровнями.

Подводя общий итог диссертации, можно заключить, что работа представляет яркое содержательное научное исследование в области популяционной генетики и вирусологии, полученное с помощью методов статистической физики. Автор разработал общий аналитический подход к многолокусной эволюции, как в половых, так и бесполой популяциях; построил компьютерные и аналитические модели, проливающие свет на главные свойства ВИЧ инфекции (быстрая эволюция без лекарств и устойчивость к лекарствам, роль латентности, прогрессирование к СПИД,

оценка базовых параметров эволюции); разработал математическую теорию эволюцию вирусов в присутствии иммунного ответа, а также метод инференции адаптивного ландшафта. Полученные результаты опубликованы в ведущих научных журналах и были подтверждены другими группами исследователей.

Считаю, что диссертация Рузина Игоря Мартыновича «Математические методы популяционной генетики и их применение в вирусологии» несомненно удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.8. «Математическая биология, биоинформатика» и её автор заслуживает присуждения ему этой степени.

Доктор физико-математических наук, профессор кафедры «Цифровые технологии управления транспортными процессами» ИУЦТ РУТ(МИИТ)

А.С. Братусь
01 июля 2024 г.

ПОДПИСЬ
ЗАВЕРЯЮ
НАЧАЛЬНИК ОБЛАСТНОЙ
И.В. ФЕДЯКИН



01.07.2024