

Отзыв Саакяна Давида Багратовича на диссертацию Рузина Игоря Мартыновича "Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии" представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по научной специальности 1.5.8 «Математическая биология, биоинформатика» в ученый совет Д24.1.101.01, созданный на базе Института проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук

Диссертация состоит из 7 глав.

В первой главе дается обзор литературы, достаточно полное описание современной математической теории эволюции, ее развитие за последние десятилетия, и место работ диссертанта среди других работ в данной области.

Критика 1: От чтения главы может сложиться впечатление, что до 1995 года не было теории эволюции вирусов с множеством генов, тогда как уже была достаточно активная деятельность вокруг модели квазиспеций, с использованием в вирусологии.

Во главе II, используя простые модели эволюции, оцениваются значения параметров вирусных популяций: коэффициент отбора, эффективный размер популяции, вероятность рекомбинации. С помощью метода Монте-Карло получена оценка эффективного размера популяции ВИЧ в среднем пациенте 1000 000, что имеет серьезное практическое значение. В § 2.3, с помощью численного моделирования в модели Райта-Фишера, получается оценка вероятности рекомбинации 1%, и показано, что она ускоряет адаптацию в несколько раз.

Критика 2: Уравнения 1 и 2 в автореферате являются линейными, поэтому их решения стремятся в бесконечность или в нуль на бесконечном времени. Обычно, в уравнениях эволюции есть нелинейные члены, чтобы получать конечные значения для относительных вероятностей разных генетических вариантов.

Критика 3: В § 2.2, стр. 8, содержится опечатка в слове "предсказывать".

Критика 4: Хорошо бы объяснить такое сильное ускорение адаптации рекомбинацией интуитивно (качественно), чтобы оно не оказалось артефактом конкретных предположений использованной модели.

В главе III, рассматриваются мультилокусные модели бесполок популяций, таких как вирусы в отсутствие рекомбинации. Одна такая модель разработана и решена аналитически. Показано, что она имеет решение бегущей волны, следуя работе Рузина в PNAS 2003 и другим его работам. Среди прочего, Рузиным было впервые выведено уравнение Гамильтона Якоби в теории эволюции.

Это — наиболее серьезный результат диссертации. Игоря Рузина в научном мире знают, в основном, по этой работе. Она инициировала целое направление в математической теории эволюции. Дэниел Фишер, Майкл Десаи, Клаус Вильке и другие знаменитые эксперты математической теории эволюции использовали результаты Рузина. Это одно из направлений современной науки, в котором Россия, благодаря работам Игоря Рузина, является мировой научной державой.

Критика 5: Часто делаются ненужные, на мой взгляд, приближения, когда можно решить проблему математически точно. Например, в уравнении 4, частоты мутации должны зависеть от числа невыгодных аллелей в геноме  $i$ , а в диссертации они приближены константами.

В § 3.2 рассматривается феноменологическая модель бесполой эволюции со случайным распределением коэффициентов отбора между локусами. Постулируется интегро-дифференциальное уравнение для вероятности фиксации.

Критика 6: Какими упрощениями это простое уравнение получено из первых принципов модели Райта-Фишера?

В главе IV рассматривается многолокусная эволюция с рекомбинацией. Получены серия аналитических результатов и проведены численные исследования.

Критика 7: Основные результаты в § 4.1 получены при пренебрежении межгеномных корреляций, поэтому надо всегда следить, что это условие соблюдался.

В главе V предложен метод определения адаптивного ландшафта из экспериментальных данных секвенирования ДНК или РНК. Адаптивный ландшафт — это частный случай отображения генотипа на фенотип. Цель этой главы — описать новые методы оценки ландшафта приспособленности из большого набора геномных последовательностей устойчивые к эффектам генетического сцепления. Рассматривается парное взаимодействие между разными локусами, что часто делается в биофизических работах, например, Т. Моры и В. Биалека.

Критика 8: Может ли диссертант как-то поддержать это основное допущение о парной взаимодействии локусов на основе экспериментальных данных?

В главе VI, § 6.1, СПИД объясняется, как следствие адаптации ВИЧ к хозяину. Существование идеального стационарного состояния давно предсказывалось простыми математическими моделями типа «охотник-жертва». Однако причина медленного снижения количества CD4 клеток на долгих временных масштабах, приводящему к СПИД, оставалось неясным. В данной главе, используя методы автора из предыдущих глав диссертации, этот эффект объяснен. Получены оценки скорости адаптации вируса к организму.

В § 6.2 исследуется эволюционная роль латентного состояния ВИЧ. Большинство ВИЧ-инфицированных клеток продуцируют большое количество вируса и погибают примерно через день после заражения. Однако вирус, интегрированный в ДНК человека, также может находиться в состоянии покоя, называемом «латентным», когда он не экспрессирует белки. Размер латентной клеточной популяции в хронических пациентах относительно невелик, около одной клетки на миллион CD4 Т-клеток. Тем не менее, латентный резервуар важен, потому что он заставляет вирус сохраняться во время длительной антиретровирусной терапии и является основным препятствием для лечения ВИЧ. Однако его эволюционная польза в течение миллионов лет естественной эволюции лентивирусов в отсутствие терапии была неясна. Это — одна из серьезных проблем современной эволюционной биологии. В этой главе дается возможный ответ.

В главе VII проводится компьютерное моделирование эволюционного поведения патогена, ускользающего либо от адаптирующейся иммунной системы, либо от своего вторичного

паразита. Рассмотрены несколько биологических уровней: клетка, хозяин, и популяция хозяев, что очень важно, так как все биологические системы имеют иерархическую структуру.

В рамках диссертационной работы Рузин опубликовал 36 статей, в большинстве которых он главный автор (первый, последний или автор-корреспондент). Среди них 5 статей в журнале PNAS, что очень сильный результат. Рузин выступал с докладами на десятках престижных международных конференций, в том числе этим летом, на организованной мной конференции по теории эволюции.

Перечисленные выше критические замечания никак не умаляют несомненные достоинства данной диссертационной работы.

По всем формальным критериям диссертация Игоря Мартыновича Рузина "Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии" является законченной научно квалификационной работой и отвечает п. 9 «Положения...». Она удовлетворяет требованиям ВАК по специальности 1.5.8. Автореферат правильно отражает текст диссертации.

Я считаю что Игорь Мартынович Рузин безусловно заслуживает ученой степени доктора физико-математических наук.

Д.Б. Саакян

2.09.2024

доктор физико-математических наук

ведущий научный сотрудник

Национальная научная лаборатория (Ереванский физический институт)

имени А. Алиханяна

Подпись Давида Саакяна подтверждаю,

Артур Ашотович Акопян

Зам. Директора Национальной научной лаборатории

имени А. Алиханяна (Ереванский физический институт)

