

УТВЕРЖДАЮ

Проректор Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Московский
государственный университет имени
М.В.Ломоносова», доктор физико-
математических наук, профессор

Федянин Андрей Анатольевич



29.08 2024 г.

ОТЗЫВ

Ведущей организации Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный
университет имени М.В.Ломоносова»

на диссертацию Рузина Игоря Мартыновича «Математические методы
популяционной генетики и их применение к вирусологии», представленную на
соискание ученой степени доктора физико-математических наук

по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика

Актуальность исследований. Актуальность работы И.М.Рузина не вызывает сомнений. Произошедшие в последние десятилетия эпидемии вирусных заболеваний, в первую очередь эпидемия ВИЧ (СПИД) в конце 20 века и эпидемия COVID-19 в 20-е годы 21 века, продемонстрировали опасность этих заболеваний для человечества, выявили ограниченность научных знаний об их природе и несовершенство математических моделей, предназначенных для выработки оптимальных стратегий медицинских и социальных мероприятий, направленных на уменьшение числа инфицированных и предотвращение пандемии. Несмотря на разные математические подходы и огромные массивы использованных в математических моделях данных, сделанные предсказания оказались весьма неточными. Неожиданные быстрые мутации вирусов и их быстрое распространение в человеческой популяции не позволяли сделать по моделям реальные прогнозы на основании положенных в основу существующих модельных представлений.

По-видимому, главной причиной неудач является тот факт, что эпидемия представляет собой событие, развивающееся одновременно на нескольких уровнях. Для каждого из этих уровней, в работе разработаны достаточно подробные специальные модели.

1. Модели взаимодействия популяции вируса с иммунной системой человека в рамках одного организма хозяина (модели иммунологии, описывающие взаимодействие популяций антигенов и антител). К этой группе можно также отнести динамические модели взаимодействия вируса и отдельных его фрагментов (например, РНК и белки ВИЧ) с клеткой хозяина.

2. Модели генетического изменения популяции вирусов, которые рассматривает популяцию вирусов одного вида с последовательностями РНК, которые отличаются между индивидуальными вирусами. Эти модели — модели стохастической эволюции, учитывающие естественный отбор. До 21 века, наиболее хорошо были развиты методы исследования для моделей геномов с одним и двумя локусами. Автор в своей работе ввел эти классические модели в вирусологию, а затем впервые исследовал аналитически модели с произвольно большим числом локусов.

В предложенных автором моделях учитывается сочетание генетических и популяционных свойств вирусных организмов. Предметом исследования автора является динамика изменения популяции вирусов во времени, то есть изменение набора геномов между последовательными поколениями, которое можно измерять экспериментально и предсказывать, в вероятностном смысле, с помощью математических моделей. В работах И.М. Рузина создан надежный метод оценки адаптивного ландшафта из геномных данных, применимый к любой адаптирующейся популяции. Получены оценки базовых эволюционных параметров, таких как размер популяции и скорость эволюции ВИЧ и респираторных вирусов, необходимых для разработки и обновления вакцин и коктейлей вирусных ингибиторов. Поставлен вопрос о функциональном излечении от ВИЧ и создан метод предсказания порядка мутаций иммунного ускользания, учет которых необходим для разработки консервативных эпитопов. Актуальность работы несомненна.

Цели и задачи диссертации. Разработка моделей эволюционной динамики вирусных популяций, позволяющих определить параметры генетической эволюции патогенных вирусов из геномных данных. Разработка и аналитическое решение модели эволюции многолокусных геномов, позволяющей предсказать влияние генетической рекомбинации на адаптацию многолокусных геномов. Создание метода определения адаптивного ландшафта из геномных данных. Разработка модели, объясняющей скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции к СПИДу, и предсказание скорости прогрессии, как функции параметров пациента. Оценка скорости эволюции антигенных участков вируса гриппа через иммунологические, эпидемиологические и вирусологические параметры

Структура диссертации. Диссертация состоит из Введения, Обзора литературы (Глава 1), Глав 2-7, содержащих результаты и их обсуждение, Заключение, Выводов, Индекса терминов и Списка литературы, включающего 472 различных источника. Работа изложена на 308 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 105 рисунками.

Обзор литературы разделен на подразделы в соответствии с Главами 2-7, в каждом из которых подразделов рассматриваются работы, и дается постановка задачи, решению которой посвящены Главы 2-7.

В Главе 2 рассматривается задача определения действующих факторов и оценка основных параметров эволюции из геномных данных, используя классические модели с одним и двумя локусами. Обсуждается многообразие факторов, определяющих эволюцию популяции вируса ВИЧ и предлагается стратегия разработки упрощенной модели, в которой учитываются только основные факторы. Разработчик выбирает несколько основных экспериментальных наблюдений, которые он собирается объяснять или подгонять и подбирает простейшую модель для их интерпретации. Данная стратегия использовалась для определения доминирующих эволюционных факторов, действующих на популяцию ВИЧ в не принимающих лекарств инфицированных людях и оценены основные эволюционные параметры вирусной популяции по доступным геномным данным: коэффициент отбора, эффективный размер популяции и вероятность рекомбинации генома. Генетически разнообразные (полиморфные) основания интерпретированы как локусы, подвергающиеся медленной адаптации в течение хронической инфекции.

В Главе 3 рассмотрены многолокусные модели бесполой популяций. Вначале изучается многолокусная эволюция с фиксированным коэффициентом отбора, а затем - с распределенным коэффициентом отбора. Показано, что скорость адаптации в многолокусной популяции гораздо меньше предсказания однолокусной модели и очень медленно растет с численностью популяции. Получено асимптотически точное выражение для средней скорости замен через параметры модели.

Глава 4 посвящена изучению многолокусной эволюции частично половой популяции, в которой, в отличие от бесполой популяций, могут иметь место рекомбинации. В первой модели, корреляция геномов не учитывается. В следующих работах автора показано, что филогенетическое родство приводит к корреляциям и снижению эффективности рекомбинации. Если начальная популяция имеет хотя бы небольшое количество полезных аллелей, адаптация, за счет редкой рекомбинации и естественного отбора, происходит гораздо быстрее, чем в отсутствие рекомбинации, за счет новых мутаций. Вывод из моделей, рассмотренных в главе 4, заключается в том, что конечная скорость адаптации - результат противоборства между рекомбинацией и генетическим сцеплением. При редкой рекомбинации, корреляции сильны и значительно замедляют адаптацию по сравнению с результатом одно-локусной модели,

и большинство локусов теряют все полезные аллели из-за клональной интерференции. В пределе частой рекомбинации или в очень большой популяции, она достигает предела, предсказанного моделью одного локуса. Однако в достаточно длинном геноме, даже очень частая рекомбинация не может устранить эффекты генетического сцепления между далекими локусами, и большинство локусов теряют все полезные аллели.

Глава 5. Адаптивный ландшафт — зависимость приспособленности, определяемой как среднее число потомков, от геномной последовательности — включает как эффекты отдельных мутаций, коэффициенты отбора, так и их взаимодействие, эпистаз. В случае большинства популяций приспособленность трудно измерить напрямую из геномных данных. Однако для популяций вирусов и бактерий это возможно с помощью локус-направленного мутагенеза. В Главе 5 описаны новые методы оценки ландшафта приспособленности из большого набора геномных последовательностей. В работе показано, что в многолокусной популяции, вне зависимости от наличия рекомбинации, наступает квазиравновесие между эпистазом и беспорядком. Распределение приспособленности при многолокусной адаптации представляет собой узкий пик, который медленно движется во времени (Главы 3 и 4). Гипотеза квазиравновесия, подтвержденная численно, состоит в том, что энтропия, т.е., логарифм числа конфигураций, вычисляемый по ансамблю возможных последовательностей, в каждый момент времени, близок к своему максимуму, при том ограничении, что приспособленность фиксирована. На этой основе, в работе разработан и протестирован метод обнаружения взаимодействующих пар локусов в геномных данных, на фоне сильного шума из-за генетического сцепления и непрямых взаимодействий. Этот метод использован для выявления первичных и вторичных мутаций, ответственных за пандемию «свиного гриппа» 2009 года.

В **Главе 6** рассмотрена эволюционная роль признаков, возникших из-за случайных мутаций, но в ходе дальнейшей эволюции проявивших свое эволюционное преимущество. Так, показано что отложенный переход ВИЧ инфекции в активную форму СПИД, вызван адаптацией ВИЧ к индивидуальному хозяину и увеличением его приспособленности. Исследована эволюционная роль латентного резервуара — который заставляет вирус сохраняться во время длительной антиретровирусной терапии и является основным препятствием для лечения ВИЧ — в естественном хозяине, то есть, нелеченных обезьянах. А именно, латентность обеспечивает преимущество в приспособленности на стадии передачи вируса на слизистую оболочку вагины. Латентно инфицированные клетки живут долго и могут активироваться, как только количество клеток CD4 заражаемых вирусом на слизистой увеличится, из-за иммунного ответа, до достаточного уровня, чтобы обеспечить базовое число репродукции больше 1 и системную экспансию вируса.

В **Главе 7** проведен анализ и компьютерное моделирование эволюционного поведения патогена, ускользающего либо от адаптирующейся иммунной системы, либо от своего вторичного паразита. В частности, рассмотрена модель эволюции вируса в

населении, предполагающая пренебрежимо малую стоимость мутаций и фиксированное расположение эпителиев в геноме. Эти предположения соответствуют некоторым респираторным вирусам, таким как вирус гриппа, обычная простуда, коронавирусы. Чтобы аналитически выразить скорость эволюции через параметры системы, автор объединил стандартный эпидемиологический подход «инфицированный-выздоровевший» с иммунобиологией и теорией стохастической многолокусной эволюции. На этой модели показано, что иммунная память популяции создает адаптивный ландшафт, который выражается через параметры перекрестного иммунитета и базовое число передачи вируса в наивном населении. В результате, получается бегущая волна в пространстве антигенных вариантов с двумя компонентами населения: выздоровевшие и инфицированные.

Выводы содержат в себе обсуждение полученных результатов.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы.

Научная новизна. Диссертантом получены новые научные результаты. Разработан ряд математических моделей, объединяющих представления вирусологии, теории эволюции и генетики популяций, основанных на математических методах статистической физики. Разработан общий аналитический подход к многолокусной эволюции, как в половых, так и бесполовых популяциях. Разработаны компьютерные и аналитические модели, проливающие свет на главные свойства ВИЧ инфекции. Создана математическая теория эволюции вирусов в присутствии иммунного ответа и интерферирующих частиц. Для вирусных популяций разработан метод определения адаптивного ландшафта из геномных данных, позволяющий делать прогнозы развития инфекции ВИЧ по индивидуальным геномным данным.

Практическая ценность работы. Разработанная автором теория эволюции иммунологически важных областей генома респираторных вирусов способствует созданию эффективных вакцин. Работа над ролью латентности ВИЧ окончательно показала, что искоренение вируса из организма не является достижимой целью, и вместо этого необходимо искать функциональную терапию. Так, внедрение тройных коктейлей ингибиторов решает проблему борьбы с вирусом ВИЧ, поскольку тройные мутации слишком редки, чтобы существовать в зараженном человеке.

Обоснованность и достоверность результатов работы. Достоверность результатов подтверждается использованием оценок, экспериментальных и клинических данных, полученных автором в совместных исследованиях и из литературных источников. Полученные результаты согласуются с наблюдаемыми данными. Положения и выводы, приведенные в диссертации, прошли апробацию на международных и российских конференциях и семинарах. Результаты диссертации опубликованы в 36 научных статьях в журналах, индексируемых в Scopus и WoS и включенных в перечень ВАК.

Замечания по содержанию диссертации.

1. Работа включает большое количество важных результатов, полученных и опубликованных автором в течение последних двух десятилетий, их совокупность представляет содержание диссертации. Имеются подводящие итог каждого раздела Заключение. В работе имеется также достаточно краткое общее Заключение. На наш взгляд, следовало бы включить в работу более пространный раздел Обсуждение, в котором бы суммировалась картина современного состояния области исследования. В том числе следовало бы обсудить модели эволюции SARS-CoV-2, созданные после начала эпидемии в 2020. Следовало бы написать, как учет изученных автором особенностей эволюции генома (многолокусность, эпистаз, рекомбинация, генетическое сцепление и т.п.) мог повлиять на предсказательную силу моделей. Впрочем, из текста следует, что работа с данными по SARS-CoV-2 входит в планы автора.
2. В этой связи, хотелось бы также знать, как продвигается работа по оценке ландшафта приспособленности SARS-CoV-2.
3. Автор говорит в последней главе, что вирус не может ускользнуть от своей дефективной частицы одной мутацией, так как ее коэффициент отбора всегда отрицательный, при любых значениях параметров. А как насчет двойных мутаций с компенсацией, исследованных в Главе 5? Этот метод терапии, по мнению автора, имеет будущее?
4. В работе имеются опечатки

Указанные замечания не снижают высокую оценку работы, а имеющиеся опечатки не носят принципиального характера.

Заключение. Диссертация Рузина Игоря Мартыновича «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии» представляет собой законченное фундаментальное научное исследование, имеющее значение для развития методов математического моделирования эпидемий. Результаты, полученные в диссертации, обоснованы, обладают научной новизной и имеют практическую значимость. Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации. Диссертационная работа Рузина И.М. отвечает всем требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Рузин Игорь Мартынович заслуживает присуждения ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.8. Математическая биология, биоинформатика.

Отзыв на диссертацию обесуждён и одобрен на расширенном научном семинаре сектора информатики и биофизики сложных систем кафедры биофизики МГУ 16 мая 2024г., протокол №_18-а_.

Председатель семинара,
доктор физико–математических наук,
профессор кафедры биофизики биологического ф-та МГУ

29.08.24



Ризниченко Галина Юрьевна

Зав. Кафедрой биофизики биологического факультета Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

Профессор, д.б.н.
Академик РАН

29.08.24



Рубин Андрей Борисович

Почтовый адрес: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 24

Телефон: +7 (495) 939-11-16

Адрес электронной почты: rznich@biophys.msu.ru

Организация – место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра биофизики

Должность: профессор

Web-сайт организации: www.msu.ru

