

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.101.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ ИНСТИТУТЕ ПРОБЛЕМ ПЕРЕДАЧИ
ИНФОРМАЦИИ ИМ. А.А. ХАРКЕВИЧА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ
НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело _____

Решение диссертационного совета

от 7 октября 2024 года, протокол №7

О присуждении Рузину Игорю Мартыновичу
гражданину Российской Федерации
степени доктора физико-математических наук

Диссертация «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии» по специальности 1.5.8. — «Математическая биология, биоинформатика» принята к защите 27.06.2024 (протокол заседания N 2) диссертационным советом диссертационного совета 24.1.101.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук (127051, г. Москва, Большой Каретный переулок, д.19, стр. 1, приказ о создании N 978/нк от 16 декабря 2013 года).

Соискатель Рузин Игорь Мартынович, 1962 года рождения, в 1985 году с отличием окончил факультет электронной техники Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ». Диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по теме «Влияние флуктуации концентрации

примесей на контактные явления в полупроводниках» защитил по специальности 01.04.10 — физика полупроводников и диэлектриков, на основании решения специализированного совета К003.23.1 при Физико-Техническом Институте им. А.Ф. Иоффе АН СССР от 24 марта 1988 года, протокол N 6, диплом кандидата наук ФМ N 032353, научный руководитель – д.ф.-м.н., проф. Борис Ионович Шкловский. С 1985 по 1990 год работал в ФТИ им. Иоффе, затем переехал в США, где работал в Университете Миннесоты (1990-1993), Университете Калифорнии в Лос Анжелесе (1993-1995), Университете Тафтс в Бостоне (1996-2011), Институте вирусологии и иммунологии Гладстоун и Университете Калифорнии в Сан Франциско (2012-2017) и Университете Пьера и Мари Кюри (Сорбонна) в Париже, Франция (2017-2021). В настоящее время он работает ведущим научным сотрудником в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия.

Официальные оппоненты:

- 1. Братусь Александр Сергеевич**, доктор физико-математических наук, профессор, зав. кафедрой прикладной математики, Российский университет транспорта (МИИТ), Москва
- 2. Саакян Давид Багратович**, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Ереванский физический институт, Ереван, Армения
- 3. Розанова Ольга Сергеевна**, доктор физико-математических наук, доцент, профессор, Московский государственный университет имени

М.В. Ломоносова, механико-математический факультет, кафедра дифференциальных уравнений

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный уни-верситет имени М.В. Ломоносова» (МГУ), биологический факультет, кафедра биофизики

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается опубликованными ими работами по вопросам математического моделирования популяционной генетики, эволюции вирусов, и математического аппарата, использованного в диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ) в своем положительном заключении, подписанном профессором кафедры биофизики биологического факультета д.ф.-м.н Галиной Юрьевной Ризниченко и утвержденном проректором МГУ Федяниным Андреем Анатольевичем указала, что «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.»

Несмотря на высокую оценку диссертации И.М. Рузина, в ней возник ряд следующих замечаний редакционного характера:

«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. ... В этой связи, хотелось бы также знать, как продвигается работа по оценке ландшафта приспособленности SARS-CoV-2....»

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?»

В заключении указано что «Указанные замечания не снижают высокую оценку работы, а имеющиеся опечатки не носят принципиального характера. 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. Диссертация отвечает всем требованиям удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения научным и научно-педагогическим работникам ученых степеней и присвоении научным работникам ученых званий», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 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 обсуждён и одобрен на расширенном научном семинаре сектора информатики и биофизики сложных систем кафедры биофизики МГУ 16 мая 2024г., протокол №_18-а_.»

В отзыве оппонента Братуся А.С. сказано: «Следует отметить важность исследований по предсказанию скорости эволюции респираторных вирусов, вызванных коллективным иммунитетом населения. ... 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 бесполовых популяциях; построил аналитические и компьютерные модели проливающие свет на главные свойства ВИЧ инфекции.... Считаю что диссертация Рузина Игоря Мартыновича «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии» несомненно удовлетворяет всем требованиям предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.8 - Математическая биология, биоинформатика, и ее автор заслуживает присуждения ему этой степени.

В отзыве оппонента Саакяна Д.Б. отмечено: «Работа в Главе 3 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.» К работе выдвигается ряд замечаний и пожеланий, в основном, в сторону требования более детальных пояснений:

«От чтения первой (вводной) 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...

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.

Хорошо бы объяснить такое сильное ускорение адаптации рекомбинацией интуитивно, чтоб оно не оказалось артефактом конкретных предположений использованной модели. ...

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. ...

Какими упрощениями простое уравнение в §3.2 получено из первых принципов модели Райта-Фишера? ...

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

Может ли диссертант как-то поддержать основное допущение о парной взаимодействии локусов на основе экспериментальных данных?»

В конце Отзыва, однако, указывается что «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...»»

В отзыве оппонента Розановой О.С. отмечено: «Хочу отметить работы, касающиеся характеристики популяции вируса ВИЧ, оценок скорости эволюции антигенных участков гриппа, вопросов устойчивости вирусов к антивирусной терапии дефектными интерферирующими частицами. К несомненным достоинствам работы следует отнести то, что автор применяет в вирусологии математической аппарат, традиционно относящийся к популяционной генетике, и добивается результатов, которые могут быть сравнены с экспериментальными данными и позволяют тестирование моделей. Актуальность темы диссертации не вызывает никаких сомнений, поскольку с помощью предлагаемых моделей можно изучать эволюцию вирусов, оценивать эффективность вакцин и противовирусных препаратов.»

По тексту диссертации сделаны следующие замечания:

«Вывод уравнений и последующий анализ решения проводится на физическом уровне строгости, до есть основан на допущениях, для математика недостаточных. Однако, рассматриваемые модели достаточно сложны и строгий их анализ возможен очень редко. ...

На стр. 40, система дифференциальных уравнений сводится к одному уравнению путем отбрасывания некоторых членов, что может быть справедливо только для некоторой асимптотики. ...

Имеются ошибки в математической терминологии. Обыкновенные дифференциальные уравнения называются «обычными дифференциальными»...».

Однако тут же отмечается: «Приведенные замечания носят технический и редакционный характер и не оказывают существенного влияния на общую высокую оценку работы. Все результаты диссертации являются новыми. Достоверность теоретических выводов вытекает из теоретического анализа, основанного как на стандартном математическом аппарате, так и на авторских методах, а также на использовании экспериментальных данных.» В Заключении сказано: «Диссертация Игоря Мартыновича Рузина “Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии” является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая удовлетворяет критериям, предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени доктора физико-математических наук (пп. 9-14 «Положения ВАК»).

На автореферат поступили отзыв д.ф-м.н. Кавокина К.В., в.н.с лаборатории Оптики спина им. И.Н.Уральцева, Санкт-Петербургского государственного университета. Отзыв положительный, Высказанные замечания:

В водной части автореферата в качестве объекта исследования упоминается почти исключительно ВИЧ, что создает ложное

впечатление об ограниченности работы именно этим вирусом – в то время как в диссертации получены важные результаты и по динамике других актуальных вирусов.

Приведенная на рис. 31 аналитическая зависимость доли выздоровевших от антигенной координаты монотонно спадает за фронтом бегущей волны, в то время как аналогичная кривая, полученная численным моделированием, демонстрирует, кроме спада, еще и затухающие осцилляции. Какова природа этих осцилляций?

Соискатель имеет 74 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 36 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 34 статей индексируемых в Scopus или Web of Science, из них 25 в журналах квартили Q1. Две монографии опубликованы издательством De Gruyter.

Наиболее важными являются работы:

1. Rouzine I. M., Rozhnova G. Evolutionary implications of SARS-CoV-2 vaccination for the future design of vaccination strategies // *Commun Med (Lond)*. – 2023. – V. 3, № 1. – P. 86.
2. Rouzine I. M., Coffin J. M. Linkage disequilibrium test implies a large effective population number for HIV in vivo // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1999. – V. 96, № 19. – P. 10758-63.
3. Rouzine I. M., Wakeley J., Coffin J. M. The solitary wave of asexual evolution // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2003. – V. 100, № 2. – P. 587-92.
4. Rouzine I. M., Coffin J. M. Evolution of human immunodeficiency virus under selection and weak recombination // *Genetics*. – 2005. – V. 170, № 1. – P. 7-18.

5. Rouzine I. M., Brunet E., Wilke C. O. The traveling-wave approach to asexual evolution: Muller's ratchet and speed of adaptation // *Theor Popul Biol.* – 2008. – V. 73, № 1. – P. 24-46.
6. Batorsky R., Kearney M. F., Palmer S. E., Maldarelli F., Rouzine I. M., Coffin J. M. Estimate of effective recombination rate and average selection coefficient for HIV in chronic infection // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2011. – V. 108, № 14. – P. 5661-6.
7. Good B. H., Rouzine I. M., Balick D. J., Hallatschek O., Desai M. M. Distribution of fixed beneficial mutations and the rate of adaptation in asexual populations // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2012. – V. 109, № 13. – P. 4950-5.
8. Rouzine I. M., Weinberger L. S. Design requirements for interfering particles to maintain co-adaptive stability with HIV-1. // *Journal of Virology.* – 2013. – V. 87, № 4. – P. 2081-2093.
9. Batorsky R., Sergeev R. A., Rouzine I. M. The route of HIV escape from immune response targeting multiple sites is determined by the cost-benefit tradeoff of escape mutations // *PLoS Comput Biol.* – 2014. – V. 10, № 10. – P. e1003878.
10. Rouzine I. M., Weinberger A. D., Weinberger L. S. An evolutionary role for HIV latency in enhancing viral transmission // *Cell.* – 2015. – V. 160, № 5. – P. 1002-12.
11. Xiao Y., Rouzine I. M., Bianco S., Acevedo A., Goldstein E. F., Farkov M., Brodsky L., Andino R. RNA recombination enhances adaptability and is required for virus spread and virulence // *Cell Host Microbe.* – 2016. – V. 19, № 4. – P. 493-503.
12. Pedruzzi G., Barlukova A., Rouzine I. M. Evolutionary footprint of epistasis // *PLoS Comput Biol.* – 2018. – V. 14, № 9. – P. e1006426.
13. Rouzine I. M., Rozhnova G. Antigenic evolution of viruses in host populations // *PLoS Pathog.* – 2018. – V. 14, № 9. – P. e1007291.

14. Rouzine I. M. An Evolutionary model of progression to AIDS // *Microorganisms*. – 2020. – V. 8, № 11. – P. 1714.
15. Pedruzzi G., Rouzine I. M. An evolution-based high-fidelity method of epistasis measurement: Theory and application to influenza // *PLoS Pathog.* – 2021. – V. 17, № 6. – P. e1009669.
16. Barlukova A., Rouzine I. M. The evolutionary origin of the universal distribution of mutation fitness effect // *PLoS Comput Biol.* – 2021. – V. 17, № 3. – P. e1008822.
17. Rouzine I. M. Long-range linkage effects in adapting sexual populations // *Sci Rep.* – 2023. – V. 13, № 1. – P. 12492.
18. Rouzine I. M., Rodrigo A., Coffin J. M. Transition between stochastic evolution and deterministic evolution in the presence of selection: general theory and application to virology // *Microbiol Mol Biol Rev.* – 2001. – V. 65, № 1. – P. 151-85.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые в вирусологии были применены стохастические модели популяционной генетики с учетом естественного отбора. Средний коэффициент отбора, эффективная численность популяции и вероятность рекомбинации при типичной ВИЧ-инфекции были впервые оценены из геномных данных.

Впервые биологически реалистичная модель многолокусной бесполовой эволюции, учитывающая эффекты генетического сцепления, была разработана, решена аналитически и тестирована с помощью компьютерной модели. Для описания многолокусной эволюции, разработан новый метод бегущей полудетерминистической волны со стохастическим фронтом.

Впервые, в рамках многолокусной модели, показано, что включение даже редкой генетической рекомбинации в многолокусную модель частично компенсирует эффекты генетического сцепления, ускоряя адаптацию во много раз. Эволюция вируса гриппа, вызванная иммунным ответом населения, была впервые сведена аналитически к модели многолокусной эволюции, и ее скорость выражена, в общем виде, через иммунологические, вирусологические и эпидемиологические параметры.

Разработан первый высокоточный метод определения адаптивного ландшафта из геномных данных, на фоне сильного шума из-за эффектов генетического сцепления.

Предложено первое эволюционное преимущество латентности ВИЧ, подкрепленное моделью и данными. Предложена первая замкнутая модель прогрессирования ВИЧ инфекции к СПИД.

Теоретическая значимость исследования в том, что создано новое направление: мульти-локусная популяционная генетика. Методы и модели популяционной генетики и статистической физики введены в вирусологию. Многоуровневое моделирование биологических систем получило мощный толчок. Разработан надежный метод оценки адаптивного ландшафта на фоне шума, создаваемого стохастическим генетическим сцеплением, применимый к любой адаптирующейся популяции, а не только к вирусам.

Практическая значимость исследования. Полученные оценки базовых эволюционных параметров ВИЧ, такие как размер популяции вируса, оказались полезными при разработке коктейлей вирусных ингибиторов. А именно, быстрая эволюция штаммов ВИЧ устойчивых к лекарствам была объяснена из наличия этих мутаций еще до начала терапии. Создание тройных коктейлей решило эту проблему. Разработан

надежный метод оценки адаптивного ландшафта, применимый к любой адаптирующейся популяции, а не только к вирусам. Разработан метод прогноза эволюции респираторных вирусов, необходимый для разработки и обновления вакцин. Стало понятным, почему ВИЧ-инфекция в людях прогрессирует к СПИД, а в естественных хозяевах вируса, обезьянах — нет. Получены обнадеживающие результаты для лечения вирусов дефектными интерферирующими частицами.

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных аналитических и компьютерных методов и сравнением с обширной экспериментальной литературой и базами данных, а также подтверждается публикацией в ведущих рецензируемых журналах. Сравнение с литературными источниками подтверждает, что результаты соискателя находятся в соответствии с результатами, полученными позднее другими авторами.

Личный вклад соискателя. И.М. Рузин был единственным, первым, последним автором или автором-корреспондентом в 30 из 36 опубликованных работ по теме диссертации. В работах, где он был последним автором или автором-корреспондентом, он отвечал за постановку задачи, разработку моделей и методов, аналитические выводы, и редактирование рукописи. В работах, где он был первым автором, он также производил компьютерное моделирование, сравнение с данными, визуализацию результатов, и основную работу с рукописью. В немногих работах, где он был вторым автором, он выполнял аналитическое или компьютерное моделирование.

Диссертационный совет 24.1.101.01 считает, что диссертация **Рузина Игоря Мартыновича** «Математические методы популяционной генетики и их применение к вирусологии», представленной на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.5.8. —

Математическая биология, биоинформатика, удовлетворяет всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения научным и научно-педагогическим работникам ученых степеней и присвоении научным работникам ученых званий», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (с изменениями в редакции постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, № 478 от 02.08.2016), предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 7 октября 2024 года диссертационный совет принял решение присудить **Рузину Игорю Мартыновичу** ученую степень доктора физико-математических наук по специальности «1.5.8 – математическая биология, биоинформатика».

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **11** человек, из них **4** доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **15** человек, входящих в состав совета, проголосовали за – «**11**», против – «**0**», недействительных бюллетеней – «**0**».

Председатель
диссертационного совета 24.1.101.01
д.б.н., профессор

 Гельфанд М.С.

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.1.101.01
д.б.н.

 Казенников О.В.

07 октября 2024 г.

