

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ w *dyscyplinie Matematyka i Informatyka*

Pewne aspekty mechanizmów molekularnych cyklu komórkowego i wzrost diaukstyczny w ujęciu matematycznym

wykonanej przez **mgr Mateusza Dębowskiego** pod kierunkiem prof. dr hab. Mirosława Lachowicza, prof. dr hab. Jacka Kubiaka (promotorzy) i dr Zuzanny Szymańskiej (promotor pomocniczy).

Charakterystyka pracy

Praca doktorska mgr. Mateusza Dębowskiego zawiera (1) matematyczną i numeryczną analizę układów równań różniczkowych zwyczajnych zaproponowanych do opisu dynamiki białek odpowiedzialnych za przejście komórki w fazę mitozy, (2) matematyczną analizę układów równań, oraz procesów stochastycznych prowadzących do dynamiki diaukstycznej, tj. dynamiki charakteryzującej się monotonicznym wzrostem o niemonotonicznej pierwszej pochodnej.

Od strony formalnej praca, napisana po polsku, liczy 120 stron i składa się ze streszczenia, wprowadzenia oraz, czterech rozdziałów merytorycznych i podsumowania. Dodatkowo Autor przygotował w języku polskim i angielskim 10 stronicowy przewodnik po rozprawie, który stanowi dobre podsumowanie głównych wyników. Większość materiału rozprawy zawarta jest w czterech publikacjach (ref. 1-4) w których mgr Dębowski jest albo pierwszym autorem, albo samodzielnym autorem (ref. 1). Prace opublikowane zostały w latach 2016-2020 w międzynarodowych czasopismach indeksowanych w bazach WoS i Scopus: *International J. Developmental Biology*, IF=0.7; *Cells*, IF=6.0; *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, IF=3.5; *Entropy*, IF=2.7. Według bazy Scopus prace te były cytowane łącznie 7 razy, ale tylko jedno cytowanie jest z poza grupy autorów prac, co sugeruje stosunkowo niewielki wpływ tych prac na badania innych autorów. Oprócz tego mgr Dębowski jest pierwszym autorem pracy na temat denaturacji DNA opublikowanej w *Applied Mathematics and Computations* (IF=2.6) niezwiązanej z tematem doktoratu.

Opinia o pracy

Głównym wynikami pracy są:

(1) Analiza matematyczna i numeryczna układów równań opisujących dynamikę białek regulujących cykl komórkowy, a w szczególności wykazanie, że jeden z tych układów pociąga za sobą wzrost diaukstyczny kompleksu CDK1/CYCB_A. Autor przeprowadza analizę numeryczną pełnego układu pięciu równań pokazując wzrost diaukstyczny, a następnie (w szczególnym przypadku układu zredukowanego do trzech równań) szacuje analitycznie błędy numeryczne algorytmu Rungego-Kutty aby udowodnić poprawność wniosków.

(2) Analiza równań różniczkowych opisujących dynamikę liczebności populacji wybierającej daną strategię w grach populacyjnych pod kątem występowania dynamiki diaukstycznej. Rozważane gry prowadzą do równań typu

$$\frac{dx}{dt} = x(1-x)W(x)$$

gdzie $W(x)$ jest wielomianem. Punkty 0 i 1 są punktami stałymi, a jeśli $W(x) > 0$ na przedziale (0,1), trajektorie łączą niestabilny punkt 0 ze stabilnym punktem 1 i w zależności od stopnia i współczynników $W(x)$ mogą wykazywać dynamikę diaukstyczną od zadanej liczbie punktów przegięcia. Charakterystyka tych trajektorii jest stosunkowo prosta, ale powiązanie ich z gramami ewolucyjnymi wydaje mi się ciekawe. Pewnym rozwinięciem jest analiza układu dwóch równań, w którym jedno charakteryzuje się szybszą dynamiką i pokazanie, że przy dostatecznie małym stosunku skal czasowych (parametryzowanym przez parametr ϵ mnożący pochodną szybkiej zmiennej) diaukstyczność trajektorii wolnej zmiennej określona jest przez równanie zdegenerowane powstające przez zastąpienie równania opisującego szybko zmienną, stanem stacjonarnym (wniosek 4.15). Wynik wydaje się oczywisty, ale jego formalne wykazanie dowodzi pewnej biegłości w analizie matematycznej.

(3) Konstrukcja modelu mikroskopowego również związanego z gramami ewolucyjnymi dla którego dystrybuanta rozkładu prawdopodobieństwa wykazuje wzrost diaukstyczny.

Od strony matematycznej i numerycznej praca doktorska wydaje mi się poprawna (z dokładnością do pewnej liczby niepoprawnych/nieprecyzyjnych sformułowań - choć nie podjąłem się prześledzenia wszystkich przekształceń, częściowo przeprowadzonych w programie „Mathematica”). Poniżej zamieszczam swoje uwagi krytyczne w dużej mierze dotyczące modelowania czyli styku biologii z matematyką.

Uwagi krytyczne

1. Dla $\alpha > 0$, $\beta > 0$, $a_r > 0$ i $A > 0$ (założenia przyjęte przez Autora) układ równań 2.1 nie jest dodatnio określony, co więcej rozwiązania dążą do stanu stacjonarnego dla którego $y_1 y_2 < 0$ (co wprost widać z drugiego równania dla $\beta > 0$, i $A > 0$). Powodowane jest to tym, że człony opisujące działanie inhibitorów są niepoprawnie wprowadzone. Autor (Autorzy – bo w oryginalnej publikacji są te same równania, ref. 1), przyjmuje, że tempo degradacji/dezaktywacji substratu jest proporcjonalne do stężenia inhibitora, tj. nawet (sprowadzając do absurdu) gdy substrat jest nieobecny jego stężenie maleje. Poprawne uwzględnienie inhibitora powinno prowadzić do członu typu $-ax$ (gdzie a jest stężeniem inhibitora a x jest stężeniem substratu) lub $-ax/(x_0 + x)$ jeśli można spodziewać się że proces limitowany jest stężeniem inhibitora, i dla $x \gg x_0$ osiąga asymptotyczne tempo a . Fakt, że Autor rozpatruje rozwiązania dla krótkich czasów dla których $y_1 > 0$ i $y_2 > 0$ nie jest tu wystarczającym usprawiedliwieniem. Równania opisują ekstrakt cytoplazmatyczny a zatem punkt czasowy występowania mitozy po którym kończy się symulacja jest czysto teoretyczny.
2. Ten sam problem występuje dla rozwiniętego modelu opisywanego układem trzech równań, (2.3).
3. W modelu regulatorowym przedstawionym na schemacie 3.1 (życie recenzenta byłoby łatwiejsze gdyby kompleksy na rysunku były podpisane również symbolami zmiennych w równaniach) Autor/Autorzy zakładają (hipoteza), że tempo tworzenia kompleksów CDK1/CYCB_N i CDC6 zależy nieliniowo od stężenia kompleksów CDK1/CYCB_A. Nieliniowa dynamika tworzenia kompleksów nie jest dziwna (choć współczynnik Hilla = 20, Rys. 3.2, 3.3, 3.4 jest problematyczny), ale niezrozumiałe jest (dla mnie) katalizowane tej reakcji przez CDK1/CYCB_A. W pracy brakuje choćby sugestii mechanizmu molekularnego który za tym stoi. Hipoteza ta prowadzi do diaukstycznego wzrostu CDK1/CYCB_A, sugerowanego przez eksperyment.

4. Autor definiuje wzrost diaukstyczny dla funkcji $x: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^+$ (funkcja ma być nie malejąca i posiadać przynajmniej dwa punkty przegięcia). Wymóg by funkcja była określona na całym \mathbb{R} jest trochę niepraktyczny w kontekście eksperymentów biologicznych które zaczynają się w t_1 i kończą w t_2 . W całej pracy Autor bada rozwiązania zaczynające się w $t=0$. Niekonsekwencje najbardziej widać w sekcji 4.2 gdzie autor „zlicza” punkty przegięcia rozwiązania zagadnienia Cauchy’ego $dx/dt = f(x)$, $x(0)=x_0$ dla $t>0$. Akurat w tym przypadku można rozpatrywać rozwiązania dla dowolnego $t \in \mathbb{R}$, tak by fakt istnienia dynamiki diaukstycznej nie był zależny od warunku początkowego.
5. Aby oszacować błędy rozwiązań numerycznych układu pięciu równań (3.20) i w szczególności stwierdzić czy układ ten wykazuje dynamikę diaukstyczną dla zmiennej x_a tj. CDK1/CYCB_A. Autor redukuje ten układ do podukładu trzech równań (3.114) podstawiając $x=0$ i $c=1$ i uzasadniając to faktem że ewolucja tych zmiennych nie zależy od pozostałych trzech zmiennych (prawda) oraz że zgodnie ze wzorem (3.42) $x(t) \rightarrow 0$ i $c(t) \rightarrow 1$ przy $t \rightarrow \infty$ (też prawda). Nie jest jednak prawdą, że dynamika układu 3.20 jest tożsama z dynamiką układu 3.114 gdyż zmienna x wpływa na zmienne zredukowanego układu. W szczególności, Autor stwierdza, że (ze względu na biologiczne warunki) rozważone będą dane początkowe dla których $c=0$, a x jest bliskie 1 (po zamianie zmiennych – r-nia 3.15). Dla tak postawionego warunku początkowego założenie że $x=0$ i $c=1$ nie ma sensu (chyba że dynamika x i c jest bardzo szybka, ale w takim przypadku lepiej od razu zacząć od trzech równań). Wykres drugiej pochodnej x_a na Rys. 3.5 nie odpowiada żadnemu z wykresów x_a z Rys. 3.2, 3.3, 3.4, dla których punkty przegięcia występują dla większego t .

Z drugiej strony jeśli Autor decyduje się na ograniczenie do trzech równań (a tym bardziej do dwóch jak w rozdziale 4.3) wydaje się, że istnienia punktów zerowania się drugiej pochodnej x_a (tj. CDK1/CYCB_A) można próbować dowieść bez posiłkowania się analizą numeryczną. Można zróżniczkować r-nie na dx_a/dt po dt i podstawić dy_0/dt i dz/dt do otrzymanego równania. Kładąc $d^2x_a/dt^2=0$ otrzymamy równanie powierzchni w 3 wymiarowej przestrzeni. Jeśli pokażemy, że powierzchnia ta (powierzchnie te) jest przebijana przez trajektorie łączące niestabilny i stabilny punkt stały dowiedzimy istnienia punktu (punktów) przegięcia na trajektorii $x_a(t)$. Nie sprawdziłem (i chętnie dowiedziałby się od Autora), może metoda ta prowadzi to do trudnych rachunków, ale raczej na pewno powinna działać w dwóch wymiarach.

6. W sekcji 5.3 Autor analizuje diaukstyczność trajektorii dystrybuanty rozkładu. Wprowadzając model mikroskopowy Autor zakłada że stan układu $u \in \mathbb{R}^d$ gdzie $d \in \{1, 2, \dots\}$, jednak licząc dystrybuantę (5.17) zdaje się zakładać że $u \in \mathbb{R}$ (i nie ma żadnego komentarza na ten temat). Nie rozumiem dlaczego robiąc przejście od układu mikroskopowego na rozkład do makroskopowego Autor wybiera dystrybuantę (ograniczoną do rozkładów jednowymiarowych) a nie średnią. Wyobrażając sobie na przykład trójwymiarowy rozkład bakterii w pożywce naturalnym pytaniem jest jak zmienia się w czasie rozkład bakterii oraz w pierwszym przybliżeniu jak zmienia się położenie środka ich masy.

Reasumując, przedstawiona rozprawa doktorska, poparta publikacjami Autora świadczy o Jego biegłości w dziedzinie matematyki stosowanej. Mimo pewnych obiekcji dotyczących konstrukcji i analizy modeli układów biologicznych wnoszę o dopuszczenie rozprawy doktorskiej do publicznej obrony i liczę na ustosunkowanie się Autora do powyższych uwag krytycznych.

J. Lipniacki