

Warszawa, 08/07/2018

dr hab. Maciej Długosz
Zakład Biofizyki
Instytut Fizyki Doświadczalnej
Wydział Fizyki
Uniwersytet Warszawski
Pasteura 5
02 – 093 Warszawa

Ponowna recenzja rozprawy doktorskiej pani mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek
nt.: *Space, noise and information transmission in mathematical modeling of signalling*
pathways.

Promotorzy pracy: prof. dr hab. Jacek Miękiś, prof. dr hab. Tomasz Lipniacki

W dniu 8 czerwca 2018 roku otrzymałem pismo od prof. dr. hab. Pawła Strzeleckiego, Dziekana Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego, w którym powierzono mi obowiązek ponownej recenzji rozprawy doktorskiej pani mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek. Wraz z pismem i poprawioną rozprawą otrzymałem dokument zawierający odpowiedzi Doktorantki na pytania i uwagi recenzentów, oświadczenia autorów trzech opublikowanych artykułów naukowych, których zawartość wykorzystana została w rozprawie, oraz opinię o rozprawie, datowaną na dzień 16 września 2017 roku, jednego z jej promotorów, prof. dr. hab. Jacka Miękiś. Poniżej odnoszę się do tych dokumentów.

A. Oświadczenia autorów

W piśmie z dnia 17 lipca 2017 roku, adresowanym do prof. dr. hab. Pawła Strzeleckiego, który pełni funkcję Dziekana Wydziału Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego, jak i w pierwszej recenzji rozprawy doktorskiej pani mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek, datowanej na dzień 9 sierpnia 2017 roku, zwróciłem uwagę na fakt wykorzystania w

rozprawie wyników przedstawionych wcześniej w opublikowanych wieloautorskich artykułach naukowych (trzy artykuły, odpowiednio 4, 5 i 5 autorów) oraz wyników, które miały być częścią wieloautorskiego (3 autorów) artykułu będącego w przygotowaniu. Jak wynika z przepisów (artykuł 13.4 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki), „rozprawę doktorską może stanowić samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej, jeżeli wykazuje ona indywidualny wkład kandydata przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy”. Poprosiłem o uzupełnienia dokumentacji przewodu o stosowne oświadczenia autorów artykułów, które pozwoliłyby mi stwierdzić, jaki jest indywidualny wkład Doktorantki w powstanie materiału przedstawionego w rozprawie i jaki jest charakter tego wkładu. Moja prośba o oświadczenia autorów wiązała się także z zapisem, wg którego rozprawa doktorska powinna „wykazywać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej lub artystycznej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej” (artykuł 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki). Oświadczenia, do których odnoszę się poniżej, otrzymałem już po złożeniu pierwszej recenzji, wraz z poprawioną rozprawą doktorską.

1. **Pierwszy (z trzech) rozdział rozprawy** zawiera wyniki opublikowane w pracach: (A) P. Szymańska, M. Kochańczyk, J. Miękiś, T. Lipniacki *Effective rates in diffusion-limited phosphorylation-dephosphorylation cycles* Physical Review E **91**, 022702 (2015) oraz (B) P. Nałęcz-Jawecki, P. Szymańska, M. Kochańczyk, J. Miękiś, T. Lipniacki *Effective reaction rates for diffusion-limited reaction cycles* Journal of Chemical Physics **143**, 215102 (2015). Z oświadczeń autorów wynika, że Doktorantka samodzielnie wyprowadziła analityczne wyrażenia na frakcje ufosforylowanych substratów w stanie ustalonym („*derived analytical expressions for the steady-state fraction of the phosphorylated substrates in the zero-motility limit and in the well-mixed limit*”) (artykuł A) oraz wspólnie z jednym ze współautorów (P. Nałęcz-Jawecki) wyprowadziła analityczne wyrażenia na efektywne makroskopowe szybkości reakcji i ich związki z czasem pierwszego przejścia („*derived analytical formulas for effective macroscopic reaction rates and their relations to the mean first-passage-time*”) (artykuł B), przedstawione w tym rozdziale. Doktorantka wykonywała także symulacje numeryczne w pracy A („*managed massively parallel simulations of*

spatial stochastic dynamics”, „performed stochastic simulations in the well-mixed limit in BioNetGen”) oraz w pracy B („managed massively parallel simulations of spatial stochastic chemical kinetics”). Doktorantka wspólnie ze współautorami napisała manuskrypt publikacji A i B. Oświadczenia autorów prac A i B pozwalają stwierdzić, że Doktorantka miała niewątpliwie ważny wkład w badania, których wynikiem są artykuły opublikowane w Physical Review E (A) i Journal of Chemical Physics (B) i które zostały opisane w pierwszym rozdziale rozprawy. Pewne wątpliwości może jednak budzić kwestia współpracy z P. Nałęczem-Jaweckim zadeklarowana w oświadczeniach autorów pracy B – jak sama Doktorantka pisze w rozprawie („The following paragraphs reproduce the reasoning presented in our paper [50] and conducted mostly by Paweł Nałęcz-Jawecki” – strona 38 rozprawy; „As I already mentioned before, as far as analytical results are concerned, they were produced in cooperation with my colleague Paweł Nałęcz-Jawecki” – strona 40 rozprawy).

2. **Drugi rozdział** rozprawy zawiera wyniki opublikowane w pracy (C) P. Szymańska, N. Gritti, J. M. Keegstra, M. Soltani, B. Munsky *Using noise to control heterogeneity of isogenic populations in homogenous environments Physical Biology* **12**, 045003 (2015). Praca ta w rozprawie doktorskiej wykorzystana została praktycznie w całości, nie ma tu zatem mowy o samodzielnej, wyodrębnionej części pracy zbiorowej. Zgodnie z oświadczeniami autorów pracy z Physical Biology, Doktorantka wspólnie z M. Soltanem (który jest również autorem strategii kontroli opisanej w artykule i w rozprawie, „build a preliminary control strategy”) przygotowała teoretyczną część modelowania („prepared the theoretical part of the modeling”) i wspólnie z N. Gritti, J. M. Keegstrą interpretowała wyniki stochastycznych symulacji („interpreted the results of stochastic simulations”); symulacje te prowadzone były przez N. Gritti i J. M. Keegstrę („performed stochastic simulations in Matlab”). Doktorantka deklaruje, że napisała manuskrypt artykułu z Physical Biology (wszystkie rysunki przygotował M. Keegstra). Autorem koncepcji badań („conceived the study”) opisanych w artykule jest B. Munsky, który nadzorował prace nad manuskrytem („supervised and submitted the paper”) i dokonał jego rewizji („revised the manuscript”). Przedstawione oświadczenia autorów tej pracy (oraz deklaracje równego wkładu w jej powstanie złożone przez czterech z pięciu autorów, które znajdują się w opublikowanym artykule) nie pozwalają w mojej opinii stwierdzić, jaki jest indywidualny wkład Doktorantki

w opisane w artykule (i w drugim rozdziale rozprawy doktorskiej) badania i jaka jest jego waga. Analiza tych oświadczeń prowadzi natomiast do wniosku, że wyniki przedstawione w drugim rozdziale rozprawy są owocem wspólnej pracy kilku autorów.

3. Zgodnie z oświadczeniem Doktorantki, zawartość **trzeciego rozdziału** rozprawy zawiera wyniki (nieopublikowane) badań prowadzonych przez nią pod opieką prof. Aleksandry Walczak w École Normale Supérieure (Paryż). Wkład Doktorantki w opisane w rozdziale trzecim badania jest niekwestionowany.

B. Poprawiona rozprawa doktorska. Kopiowanie w rozprawie fragmentów tekstu i rysunków opublikowanych wcześniej w artykułach naukowych

W piśmie z dnia 17 lipca 2017 roku, o którym wspomniałem powyżej, jak i w pierwszej recenzji rozprawy, zwróciłem uwagę na to, że pierwszy i drugi rozdział przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej (w zwartej, książkowej formie) złożone są w większości z fragmentów tekstu skopiowanych (bez wyraźnego stwierdzenia tego faktu) z opublikowanych artykułów A, B, C (oznaczenia jak w poprzedniej sekcji). Dodatkowo, wszystkie rysunki zamieszczone w tych dwóch rozdziałach to rysunki opublikowane wcześniej w artykułach A, B i C. W konkluzji pierwotnej recenzji napisałem, że według mnie kopiowanie w rozprawie doktorskiej fragmentów tekstu i rysunków z opublikowanych prac jest, w takiej formie w jakiej zrobiła to Doktorantka, niedopuszczalne. W piśmie z dnia 17 lipca 2017 roku, i w pierwszej recenzji rozprawy przedstawiłem argumentację przeciwko takiemu postępowaniu, wskazując m.in. na kwestię warunków precyzujących możliwość i sposób wykorzystania opublikowanych materiałów zapisanych w tzw. *Copyright transfer agreement* (pojawia się zatem pytanie jakie warunki reprodukcji opublikowanego materiału określają wydawcy artykułów wykorzystanych w rozprawie: American Institute of Physics – Physical Review E, American Physical Society – Journal of Chemical Physics, i Institute of Physics – Physical Biology i czy rozprawa spełnia te warunki – Doktorantka w żaden sposób nie odnosi się do tej kwestii ani w swojej odpowiedzi na moje uwagi, ani w poprawionej rozprawie), oraz na to, że tekst publikacji kształtują (bezpośrednio i pośrednio) wszyscy jej autorzy, czy to poprzez prowadzenie dyskusji, czy też proponowanie korekt, zarówno merytorycznych jak i językowych. Pisałem także o właściwym (według mnie) oznaczeniu w rozprawie materiału (tekstu i rysunków), który został wcześniej opublikowany, bez względu na to, czyjego jest autorstwa. Ponadto zwarta, książkowa forma

pracy doktorskiej wybrana przez Doktorantkę sprawia, że czytelnik spodziewa się, że rozprawa zawiera pewną wartość dodaną w stosunku do publikacji naukowych (np. w postaci nowego spojrzenia na pewne kwestie, być może podsumowania przeprowadzonych badań, szerszego zaprezentowania pola badań i ich metodologii, krytycznej analizy wykorzystanych modeli), a nie jest jedynie *recyclingiem* opublikowanego wcześniej w artykułach materiału. W konkluzji recenzji pierwszej wersji rozprawy stwierdziłem m.in., że zachowując klasyczną formę samodzielnej rozprawy należałoby pracę doktorską napisać od nowa. Jednak mimo długiego czasu, jaki upłynął od złożenia pierwszej recenzji, Doktorantka nie zdecydowała się na taki krok, a pierwszy i drugi rozdział rozprawy w dalszym ciągu zawierają znaczną ilość fragmentów tekstu (bez odpowiedniego zaznaczenia kopiowanego tekstu) i rysunków z opublikowanych artykułów. Autorka rozprawy odpowiada na uwagi dotyczące kopiowania zawarte w pierwszej recenzji stwierdzając, że rozdział pierwszy rozprawy zawiera te fragmenty prac A i B, które są jej autorstwa, że jest wyłącznym autorem tekstu publikacji C, i że autorzy rysunków wyrazili zgodę na ich zamieszczenie w pracy. W mojej opinii taka odpowiedź niczego jednak nie rozwiązuje. Bardzo dobrze, że poprawiona praca doktorska została uzupełniona o informację o tym, kto jest autorem rysunków (zwraca tutaj uwagę, że na 17 rysunków, które pojawiają się w dwóch pierwszych rozdziałach rozprawy, tylko 5 jest autorstwa Doktorantki). W przypadku 9 rysunków z rozdziału drugiego pojawia się (we *Wstępie* poprawionej rozprawy) informacja o ich wcześniejszej publikacji w czasopiśmie *Physical Biology*. Nie znalazłem w poprawionej rozprawie takiej informacji w odniesieniu do 8 rysunków z rozdziału pierwszego rozprawy, według mnie opublikowanych (czemu Doktorantka nie zaprzecza, odpowiadając na moje uwagi) w artykułach z *Physical Review E* i *Journal of Chemical Physics*.

C. Odpowiedzi Doktorantki na uwagi i pytania recenzenta

Zanim odniosę się do odpowiedzi pani mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek na pytania i uwagi recenzentów, chciałbym zwrócić uwagę na formę w jakiej tych odpowiedzi udzielono. Sądzę, że dobrym zwyczajem w prowadzeniu dyskursu naukowego, a tym jest w jakimś sensie proces wymiany uwag z recenzentami, jest przytaczanie w całości wypowiedzi recenzentów, bez ich skracania, i wplatania w treść odpowiedzi ich pozbawionych kontekstu fragmentów, czego Doktorantka się nie ustrzegła.

W odpowiedzi na pytania i uwagi sformułowane w pierwszej recenzji (recenzjach), Doktorantka wprowadziła do rozprawy pewne modyfikacje. Objętość pracy z pierwotnych 87 stron (z bibliografią, licząc od strony tytułowej) wzrosła do stron 97 (z bibliografią, licząc od strony tytułowej). Liczba pozycji w bibliografii wzrosła z 56 do 60. W pracy pojawiły się dwa nowe dodatki: w rozdziale drugim dodany został jednostronicowy dodatek poświęcony funkcji Hilla, rozprawę kończy dwustronicowy dodatek poświęcony łańcuchom Markowa. Liczba głównych części rozprawy nie uległa zmianie – Wstęp (*Introduction*), Rozdział 1 - *Space*, Rozdział 2 - *Noise*, Rozdział 3 - *Information* i Podsumowanie (*Summary*).

Oprócz uwagi dotyczącej kopiowania w rozprawie tekstu i rysunków z opublikowanych artykułów o czym pisałem wcześniej, także część uwag dotyczących prezentacji naukowej i kwestii merytorycznych sformułowanych w pierwszej recenzji nie została przez Doktorantkę w poprawionej rozprawie uwzględniona, w szczególności:

1. Bardzo dobrze, że w rozprawie pojawiła się sekcja tekstu dotycząca łańcuchów Markowa, zgodnie z tym, że jak Doktorantka pisze w *Streszczeniu* i *Wstępie* łańcuch Markowa z czasem ciągłym stanowi wspólny rdzeń trzech części rozprawy – w pierwotnej wersji rozprawy pojęcie łańcucha Markowa nie zostało ani wprowadzone, ani wyjaśnione. Jednak dwustronicowy tekst dotyczący łańcuchów Markowa umieszczony został dopiero jako *Appendix* na końcu pracy. Według mnie lepiej byłoby zacząć rozprawę od wprowadzenia tego pojęcia – ale już we *Wstępie* rozprawy czytelnik, który chce się dowiedzieć czym jest łańcuch Markowa, zostaje odesłany do kończącego rozprawę *Appendixu*.
2. Właściwie jedyne wprowadzenie/wyjaśnienie tytułowego pojęcia *signalling pathway* jakie znalazłem w rozprawie zaprezentowane jest w jej *Wstępie*, w którym Doktorantka pisze: „*Signalling pathways are networks of interacting molecules governing probably all activities of a cell. A signalling pathway can be of any degree of complexity, and indeed, those found in nature are usually multi-component networks enabling feedback, signal amplification, cascades of signals, etc.*” (strona 11 rozprawy). Uważam, że w pracy, która poświęcona jest badaniu właściwości szlaków sygnałowych (Doktorantka pisze przecież w *Streszczeniu* rozprawy: „*The three parts [of the thesis] focus on a different feature of the*

signalling pathways [...]” i powtarza w *Podsumowaniu pracy* “*In the presented three-part dissertation I investigated three “features” of signaling pathways.*”) takie ogólne przedstawienie obiektu badań jest niewystarczające.

3. Tak jak pisałem w pierwszej recenzji, poprawne przygotowanie materiału wprowadzającego czytelnika w przedmiot (chodzi tu zarówno o stronę matematyczną jak i prezentację badanych układów biologicznych i zachodzących w nich procesów) i metodologię rozprawy, świadczyłoby o dojrzałości naukowej, wiedzy i warsztacie naukowym Autorki; takiego materiału wciąż w rozprawie brakuje. Bardzo dobrze jednak, że Autorka zdecydowała się rozszerzyć zawartość pierwszego i drugiego rozdziału rozprawy o opis wykorzystanych algorytmów SSA i FSP oraz powiązać zawartość każdego z rozdziałów rozprawy z pojęciem łańcucha Markowa.

4. W odpowiedzi na pytanie o definicje, opisy pojęć i procesów biologicznych, których nie ma w rozprawie, Doktorantka wyjaśnia, że zdecydowała się „*zredukować w dużej mierze tło biologiczne*” i pominąć w poprawionej rozprawie „*szczegóły biologiczne*”. Doktorantka odpowiada także, że „*zrezygnowała z „wstawek” i terminologii biologicznych, które z matematycznego punktu widzenia niewiele wnoszą*”. W mojej ocenie, nie ma właściwie w rozprawie postawionego określonego problemu matematycznego, wkład Doktorantki nie polega też na rozwijaniu aparatu matematycznego na potrzeby innych nauk, a raczej na stosowaniu tego aparatu, aby uzyskać odpowiedzi na pytania związane z istotnymi aspektami funkcjonowania układów biologicznych. Dobrze byłoby zatem w rozprawie te układy, pytania i aparat matematyczny w odpowiedni sposób przedstawić. Aplikacja modeli matematycznych do opisu układów biologicznych wymaga przecież zrozumienia, czym te układy są, jaka jest ich budowa i funkcja, jakie są ich najważniejsze właściwości, i co muszą uwzględniać stosowane modele matematyczne. Zatem wyjaśnienie wspomnianych „*szczegółów biologicznych*” i przedstawienie biologicznego tła, świadczyłoby w mojej opinii o tym, że Autorka rozumie pojęcia, którymi się posługuje, oraz poznała w jakimś stopniu obiekty i procesy, które przy pomocy aparatu matematycznego opisuje. Uzmysłowiłoby także czytelnikowi duże znaczenie poruszanych w rozprawie zagadnień. I sądzę, że nie są to, jak pisze Doktorantka, „*niepotrzebne rozważania o naturze rzeczy, które momentami mogą irytować matematyków przyzwyczajonych do konkretnych*

rozumowań i ascetycznego stylu pisania prac". To, że rozprawa ma dwóch promotorów, oparta jest m. in. o publikacje w czasopismach Physical Biology, Physical Review E, Journal of Chemical Physics, zaś wyniki i konkluzje przedstawione w rozprawie dotyczą w większości natury, konkretnych właściwości fizycznych i zachowania układów biologicznych, wskazuje wyraźnie na interdyscyplinarny (matematyka, biologia, ale także fizyka, biofizyka i chemia fizyczna) charakter rozprawy. Autorka pisze przecież we *Wstępie* rozprawy: „*This thesis enjoys such interdisciplinarity, as all three families of the models are drawn from theoretical biology, physical chemistry, and biophysics.*” (strona 11). Zwraca też uwagę klasyfikacja AMS, użyta przez Autorkę do opisu zawartości rozprawy (strona 4): 60J – procesy Markowa, 82D – mechanika statystyczna i struktura materii, 92C – tematy fizjologiczne, komórkowe i medyczne, 92C05 – biofizyka, 92C40 – biochemia, biologia molekularna. Sądzę, że nawet bardzo zwięzłe zarysowanie przez Autorkę biologicznego tła byłoby dla rozprawy bardzo korzystne.

5. Na uwagę: „*Autorka nie zaprezentowała swoich badań na tle podejść i wyników uzyskanych przez inne grupy badawcze. Materiał pierwszego rozdziału pracy został przedstawiony w niemal całkowitym oderwaniu od istniejącego obszaru badań dyfuzji i reakcji w układach biologicznych. Co nowego wnoszą do dziedziny opisane w rozdziale pierwszym rozprawy badania? [...]*” Doktorantka odpowiada stwierdzeniem, że te informacje są dobrze opisane w opublikowanym artykule (A) i dlatego nie umieszcza ich w doktoracie. Biorąc pod uwagę książkową formę rozprawy, jakiegoś, choćby bardzo skrótowe wprowadzenie kontekstu i pola badań jest moim zdaniem wymagane.
6. W odpowiedzi na pytanie o struktury błon biologicznych Doktorantka odpowiada, że „*opis składu i struktury błon biologicznych wydaje się dla rozprawy złożonej na Wydziale Matematyki, Informatyki i Mechaniki, niepotrzebny*”. Jednak to pytanie (podobnie jak i inne pytania o naturę modelowanych układów rozważanych w rozprawie, i o przykłady konkretnych układów biologicznych, do których „pasują” przedstawione w rozprawie modele, sformułowane w pierwszej recenzji, które Doktorantka w swojej odpowiedzi pomija) było uzasadnione, ponieważ dotyczyło poprawności modeli matematycznych i fizycznych wykorzystanych w pracy, określenia jak modele te odnoszą się do rzeczywistości, i jakie zawierają uproszczenia.

7. Błona komórkowa nie jest strukturą periodyczną, a sformułowanie: „*The biological inspiration was drawn from studying plasma membranes, where signaling pathways enable communication between the cell and the outer world. Space thus refers to a 2-D plane with periodic boundary conditions so it mimics the spherical character of the cell membrane*” (rozdział pierwszy, sekcja 1.1 *Motivation*, strona 15) wymaga moim zdaniem rozwinięcia.
8. Sądzę, że celem zmiany rozmiaru siatki w numerycznych symulacjach opisanych w rozdziale pierwszym rozprawy (rozdział pierwszy, sekcja *Lattice size*, strona 27 rozprawy) jest pokazanie, że dla dostatecznie dużych rozmiarów siatki wyznaczone na podstawie numerycznych symulacji efektywne stałe szybkości reakcji nie zależą od tego rozmiaru. Innymi słowami chodzi o zbadanie zależności dokładności oszacowania makroskopowych wielkości wyznaczanych z symulacji od rozmiaru siatki. Rozumiem, że ewentualna czułość wyznaczanych wielkości na rozmiar siatki jest artefaktem metody. Doktorantka pisze jednak w rozprawie (rozdział pierwszy, sekcja 1.1 *Motivation*, strona 16 rozprawy): „*Therefore the overall aim of this part is to establish the dependencies between the densities of substrates in a given state (phosphorylated/dephosphorylated) and the densities of the two enzymes (kinases and phosphatases) and diffusion. However, we also discuss other possible effects that might play a role there, for example the mentioned molecular crowding or the size of the membrane.*” Z kolei w *Podsumowaniu* rozprawy (strona 87) pojawia się zdanie: “*In this part not only did I take into account spatiality by modeling the biological membrane to be a (triangular) lattice, but I also investigated phenomena directly related to spatiality – the importance of the lattice size and the molecular crowding*”. Przy czym zgodnie z *Abstraktem* pracy *spatiality* jest właściwością ścieżek sygnałowych. Molekularne zatłoczenie (*crowding*) jest właściwością środowiska biologicznego, która wpływa na dyfuzję i reakcje molekuł w tym środowisku. Rozmiar siatki nie jest cechą środowiska biologicznego i nie ma nic wspólnego z rozmiarem membrany (ta jest przecież modelowana z wykorzystaniem periodycznych warunków brzegowych, które sprawiają, że dyfundujące w błonie molekuly nie odczuwają wpływu granic układu). Rozmiar siatki to właściwość metody a nie modelowanego układu biologicznego i nie ma on nic wspólnego z „przestrzennością” szlaków sygnałowych. Łączenie wpływu rozmiaru

siatki wykorzystywanej w symulacjach z efektami zatłoczenia molekularnego w kontekście przestrzeni/przestrzenności jako właściwości szlaku sygnałowego jest błędem i wprowadza niepotrzebne zamieszanie.

9. W pierwszej recenzji odnosząc się do motywacji badań opisanych w rozdziale trzecim rozprawy pytałem czy układy biologiczne maksymalizują transmisję informacji. Nie znalazłem odpowiedzi na to pytanie w poprawionej rozprawie.
10. Jeżeli nie liczyć dwustronicowej sekcji *Podsumowanie (Summary)*, w której powtórzone zostały kolejno informacje zawarte w sekcjach konkludujących każdy z osobnych rozdziałów, rozprawa praktycznie nie zawiera zakończenia.
11. W dalszym ciągu w rozprawie pojawiają się pojęcia, które moim zdaniem powinny zostać wyjaśnione, jak np. *SOS pathway*, reakcje fosforylacji/defosforylacji, lub wymagają poparcia przy pomocy referencji literaturowych. Praktycznie pozbawione odnośników literaturowych są sekcje 1.1 *Motivation* w rozdziale pierwszym i 3.1 *Motivation* w rozdziale trzecim rozprawy. Dlaczego, jak pisze Autorka na stronie 28 rozprawy, w kontekście badania dyfuzji i reakcji w błonach, jest naturalne pytanie „*about the effect of the presence of additional molecules, so-called crowding agents*”? Jak pisałem wcześniej, Doktorantka nie określa w pracy czym fizycznie jest błona. Nie podaje również żadnych odnośników do literatury, w której taką informację można znaleźć. Ponadto, odnośniki, podane w tekście rozprawy przy pojęciu *crowdingu* (pozycje 15,18,24 bibliografii) nie dotyczą efektów *crowdingu* w błonach biologicznych. W pracy pojawiają się bardzo ogólnikowe sformułowania, które wymagają rozwinięcia i/lub podania odnośników literaturowych: „*In particular, it focuses on the rates of coupled biochemical reactions, and as these take place mainly on the membrane [...]*”, „*The biological inspiration was drawn from studying plasma membranes, where signalling pathways enable communication between the cell and the outer world*”, „*One would naturally think to do it through partial differential equations, precisely reaction-diffusion equations.*”, „*Irreversible reactions (for example biochemical cascades), come at a cost, energetic cost. When one hears “energy” in this context, one thinks about energy needed for protein production.*”

12. Wielkości c i d w równaniach 1.1a i 1.1b na stronie 16 rozprawy to mikroskopowe stałe szybkości reakcji, czy jak pisze Doktorantka mikroskopowe szybkości reakcji? Czy równania 1.6a i 1.6b na stronie 17 definiują stałe szybkości reakcji czy, jak pisze Doktorantka szybkości reakcji? W tekście rozdziału pierwszego wielkości c i d niekiedy określone są mianem stałych szybkości reakcji, a niekiedy jako szybkości reakcji, przy czym mowa jest o tych samych c i d . Na przykład w sekcji 1.2 *Mathematical description* w rozdziale pierwszym rozprawy (strona 16), w odniesieniu do łańcucha Markowa, Doktorantka pisze *“Transitions are defined by microscopic reaction rates c and d [...]”* zaś w sekcji 1.4 *Numerical methods* tego rozdziału (strona 18), w odniesieniu do algorytmu SSA *“The rates of transitions are defined by microscopic rate constants, c and d ”*. Jaka jest różnica między szybkością reakcji i stałą szybkości reakcji? W zdaniu *“The dynamics of such networks is governed by reaction rates, which are strongly influenced by diffusivity of reactants [12], their subcellular localization, and molecular crowding [15,18,24]”* (strona 16 rozprawy) lepiej byłoby posłużyć się pojęciem *reaction rate constant*.

13. Przeredagowania wymagają niektóre zdania/fragmenty *Wstępu* rozprawy (szczególnie jego pierwszej części), ich konstrukcja zarówno pod względem logicznym jak i językowym pozostawia wiele do życzenia, np. *“And it is obviously not whichever modelling that enables precise reasoning and concluding – indeed, the Queen of Sciences provides the best tools for translating the reality into a robust enough, yet accurate mathematical model.”*; *“Since mathematical modelling has become almost a separate branch of Mathematics, and it widens its scope all the time, this thesis comprises three, out of numerous aspects of this modeling – space, noise and information transmission. All three are analyzed on the canvas of a different model, yet they all belong to a wide domain of “signaling pathways” models.”*; *“Maybe not surprisingly my supervisors were interested in taming space in modelling of even simple, but stochastic phenomena encountered in biology.”*

Konkluzja

1. Zastrzeżenia budzi, według mnie niewłaściwy, sposób wykorzystania w rozprawie opublikowanego materiału.
2. Nie jest dla mnie jasna kwestia wkładu Doktorantki w część badań opisanych w rozdziale pierwszym oraz w badania opisane w rozdziale drugim rozprawy. Oświadczenia autorów opublikowanych prac, na których oparto te dwa rozdziały, oraz forma i zawartość rozprawy, nie pozwalają mi jednoznacznie stwierdzić, że materiał przedstawiony w dwóch pierwszych rozdziałach pracy spełnia warunek sformułowany w art. 13.4 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki: *„rozprawę doktorską może stanowić samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej, jeżeli wykazuje ona indywidualny wkład kandydata przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy”*. Nie mam zastrzeżeń do materiału opisanego w trzecim rozdziale rozprawy.
3. W mojej opinii, przedstawiona interdyscyplinarna rozprawa nie spełnia warunku sformułowanego w art. 13.1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, wg którego powinna *„wykazywać ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w danej dyscyplinie naukowej lub artystycznej, a także umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej”*.

W związku z powyższym, nie mogę wnosić o dopuszczenie pani mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Maciej Długosz

