

Recenzja pracy doktorskiej mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek
pt. *Space, noise, and information transmission in mathematical
modelling of signalling pathways*

Praca doktorska mgr Pauliny Szymańskiej-Rożek jest dość obszernym (87 stron) opracowaniem dotyczącym ścieżek sygnałowych w modelach aktywacji i dezaktywacji genów. Praca została napisana w oparciu o cztery publikacje:

w J. Chem. Phys. (4 współautorów),

w Phys. Biol. (4 współautorów),

w Phys. Rev. E (3 współautorów),

jeszcze nie opublikowana (2 współautorów).

Należy tu wyraźnie podkreślić, że wymienione czasopisma są dość odległe od matematyki (a nawet modelowania matematycznego) i programowo dłuższe rozumowania matematyczne są w nich niechętnie akceptowane i ewentualnie umieszczane w appendiksach. Doktorantka zadbała o to aby fragmenty doktoratu nie były dosłownymi kopia-
mi wspomnianych prac poprzez dodanie własnych akapitów, modyfikację zdań i zmianę ich kolejności. Niestety nie wykorzystała szansy jaką dało ponowne redagowanie tekstu wzbogacając go o dodatkowe fragmenty matematyczne, tak aby czytelnik nie miał wątpliwości, że jest to dysertacja doktorska z matematyki. Również w wielu miejscach brakuje niezbędnych wyjaśnień, po co pewne pojęcia się wprowadza lub pewne stałe wyznacza. Za to, szczególnie we wstępie, sporo jest zupełnie niepotrzebnych rozważań „o naturze rzeczy”. Te fragmenty nic nie wnoszą do zrozumienia rozważanych modeli, a momentami mogą irytować matematyków przyzwyczajonych do konkretnych rozumowań i ascetycznego stylu pisania prac. Dlatego też przy omawianiu pracy zwrócę uwagę na to o czym, według mnie, autorka mogła lub nawet powinna napisać.

W pierwszym rozdziale, w którym badany jest wpływ struktury przestrzennej na cykle fosforylacji i defosforylacji, głównym zadaniem jest wyznaczenie pewnych stałych c_{eff}^0 i d_{eff}^0 występujących w reakcji. Stałe te są współczynnikami w układzie równań różniczkowych (1.4) opisującym zmienność gęstości pewnych biomolekuł. Bezpośrednio po układzie (1.4) pojawiają się wzory na jego rozwiązania stacjonarne i brak jakiegokolwiek komentarza, a przecież to jest kluczowy fakt w dalszych rozważaniach. Po pierwsze autorka powinna zwrócić uwagę na to, że rozwiązania stacjonarne są globalnie

asymptotycznie stabilne, co jest istotne przy korzystaniu ze wzorów na te rozwiązania w celu wyznaczenia szukanych stałych. Byłby to doskonały pretekst do wprowadzenia pojęcia stabilności, wyjaśnienia jego znaczenia w rozpatrywanym zagadnieniu i przedstawienia matematycznego rozumowania uzasadniającego własność stabilności w tym przypadku. Za to samo wyprowadzenie wzorów (1.11) na stałe c_{eff}^0 i d_{eff}^0 , przy założeniu, że układ jest w stanie stacjonarnym, jest już porządnie zrobione. Ciekawy wydaje się model z „zatłoczeniem molekularnym”, w którym uwzględnia się dodatkowe niereagujące cząsteczki. Niestety wzór na współczynnik dyfuzji zaczerpnięty z literatury jest zupełnie niezrozumiały i jakieś wyjaśnienie np. w przypadku $\gamma = 1$ byłoby pomocne. W pewnych granicznych przypadkach udaje się wyznaczyć analityczne wzory c_{eff}^0 i d_{eff}^0 . Wyprowadzenia głównie oparte są na przekształceniach algebraicznych, ale również korzysta się z bardziej zaawansowanego wzoru (1.44) związanego z błędzeniem po kracie z pułapkami. Całość rozważań jest bogato ilustrowana symulacjami numerycznymi.

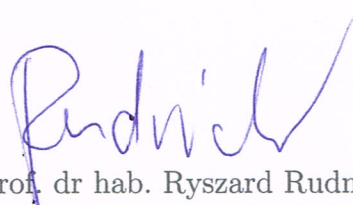
Drugi rozdział poświęcony jest modelom losowym, w których równania opisujące produkcję białek podlegają losowym zmianom, co ma odzwierciedlać zmiany fenotypowe komórek pod wpływem czynników zewnętrznych. O ile samo zagadnienie jest ciekawe i na pewno powinno być intensywnie badane, to zarówno model jak i jego prezentacja budzi zastrzeżenia. Nawet model deterministyczny (2.2) dotyczący pojedynczej komórki jest dyskusyjny. Przyjmując, że stała k_1 jest dodatnia, to tempo produkcji białek rośnie wraz z ich liczbą i jedynie proces degradacji zapobiega nieograniczonemu wzrostowi ich liczby. Takie modele mają sens w populacjach komórkowych, gdzie wzrost liczby komórek zależy od ich podziału, ale dlaczego gen miałby zwiększać swoją aktywność wraz ze wzrostem liczby wyprodukowanych białek? Znacznie sensowniejszy jest model (2.4)-(2.5), gdzie ekspresja genu maleje wraz ze wzrostem liczby białek. Po drugie, model rozpatrywany w punkcie 2.2 jest modelem ciągłym, a model stochastyczny z punktu 2.3 jest modelem dyskretnym, więc nie jest jasne dlaczego model (2.3) miałby być wersją dyskretną poprzedniego. Jest znany dylemat z modelowania wielkości populacji dotyczący ciągłego i dyskretnego modelu logistycznego. Również wzory na średni czas oczekiwania (linie 7 i 8 na stronie 45) wyrażają tylko pewną intuicję związaną z modelem, a nie są dobrze określone. Za to równanie (2.3) jest już poprawnie wypisane. Otrzymujemy łańcuch Markowa z czasem ciągłym na przestrzeni \mathbb{N}^N i w zasadzie na tym matematyka się kończy. I tu znowu doktorantka nie wykorzystwała szansy na zrobienie czegoś innego niż w opublikowanych pracach, na przykład czy łańcuch ten jest nieprzywiedlny czy nawet ergodyczny? Są to ważne i ciekawe własności zarówno z matematycznego jak i aplikacyjnego punktu widzenia.

Trzeci rozdział poświęcony jest zagadnieniom przepływu informacji w układach biologicznych. Rozpatrywany jest stosunkowo prosty łańcuch Markowa (x_t, z_t) na przestrzeni $\{-, +\}^2$ o zadanych współczynnikach przejścia między stanami, a główne zadanie to znalezienie parametrów maksymalizujących informację wzajemną między zmiennymi losowymi x_0 i z_t . Jest to najlepiej opracowany matematycznie rozdział rozprawy

(wraz z appendiksem). Wyniki autorki zawarte są w części trzeciej tego rozdziału, a zebrane pod koniec paragrafu 3.4.2 i w Tabeli 3.1. Autorka nie wyjaśnia czy te wyniki można uzyskać analitycznie, czy to tylko hipotezy potwierdzone symulacjami numerycznymi, a czytając tekst rozprawy nie sposób odpowiedzieć na to pytanie.

Podsumowując uważam, że praca doktorska Pauliny Szymańskiej-Rożek dotyczy ciekawej tematyki, a spora jej część jest dość zaawansowana. Praca bazuje na czterech artykułach naukowych opublikowanych w czasopismach biofizycznych, a autorka skupiła się głównie na połączeniu ich w jednolitą całość. Matematyka w pracy ogranicza się głównie do zaprezentowania modeli i przygotowania ich do badania za pomocą symulacji numerycznych. Doktorantka wykazała się umiejętnością posługiwania się różnorodnym aparatem matematycznym z zakresu teorii równań różniczkowych i teorii łańcuchów Markowa oraz technikami związanymi z symulacjami komputerowymi. Nie znalazłem poważniejszych błędów merytorycznych i redakcyjnych. Mam nadzieję, że doktorantka będzie w stanie ustosunkować się do moich uwag w czasie obrony.

Konkluzja. Uważam, że rozprawa doktorska Pauliny Szymańskiej-Rożek, mimo pewnych uwag krytycznych, spełnia wymagania ustawowe. Wnoszę o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. Ryszard Rudnicki