

Gliwice, 1.08.2018 r.

Prof. dr hab. inż. Andrzej Świerniak
Zakład Inżynierii Systemów
Instytut Automatyki Politechniki Śląskiej
ul Akademicka 16, 44-100 Gliwice

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr. Marka Kochańczyka

nt: *Kinetics of biochemical systems analyzed by numerical simulations*

Niniejsza recenzja została przygotowana na zamówienie Dyrektora Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN, Prof. dr hab. inż. Tadeusza Burczyńskiego zgodnie z umową 77/D/1900/2018 z dnia 11.06.2018.

1. Ocena zawartości i stopnia oryginalności pracy:

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa mgr. Marka Kochańczyka poświęcona jest wykorzystaniu metod modelowania matematycznego i symulacji komputerowej w pewnych zagadnieniach biologii systemów. Na rozprawę składa się zbiór 7 publikacji w artykułach posiadających współczynnik wpływu (IF) większy od 2, poprzedzony obszernym wstępem w języku angielskim oraz streszczeniami w języku angielskim i polskim. W artykułach tych doktorant jest autorem (1 publikacja) lub współautorem (przy czym w 3 pierwszym, a w 2 jednym z dwóch równorzędnych pierwszych). Dodatkowo do rozprawy dołączony jest opis udziału autorów wszystkich tych publikacji z podpisami wszystkich współautorów.

W szczególności rola mgr. Kochańczyka polegała na współudziale w budowie modeli matematycznych wybranych procesów zachodzących w sygnałowych sieciach genowo-komórkowych oraz badaniu ich własności za pomocą symulacji numerycznych z wykorzystaniem oprogramowania przez niego skonstruowanego. Zagadnienia będące przedmiotem badań można podzielić na dwie grupy: pierwsza dotyczy mono- i bi-stabilnych systemów reakcji na błonie komórkowej z uwzględnieniem losowości i zależności przestrzennych, druga zaś złożonej dynamiki nieliniowych modułów regulacyjnych w sieciach sygnałowych.

Pierwszej grupy zagadnień dotyczą prace A, B, C, a badania symulacyjne opracowanych w tym zakresie modeli były prowadzone z wykorzystaniem zbudowanego przez doktoranta symulatora SPATKIN opisanego szczegółowo w artykule D. Oprogramowanie to umożliwia symulację układów reakcji-dyfuzji z jednocząsteczkową rozdzielczością i posiada dwie charakterystyczne cechy: po pierwsze modele są budowane w oparciu o system reguł dla interakcji biomolekularnych, po drugie algorytm symulacji wykorzystuje dwuwymiarowe kraty heksagonalne. Ponieważ reguły działają jak przełączniki zdarzeń, więc możliwe jest prowadzenie symulacji bez znajomości sieci reakcji a priori. Chociaż istnieją symulatory

podobnego typu, tzn. oparte na regułach i umożliwiające modelowanie efektów przestrzennych, to w mojej opinii stworzony przez doktoranta symulator jest oryginalnym bardzo wartościowym narzędziem, a wyniki uzyskane z jego wykorzystaniem w pracach A. B. i C są unikalne i w sposób jednoznaczny dowodzą użyteczności zbudowanego oprogramowania. W szczególności badania symulacyjne pozwoliły wykazać, jak istotny wpływ na kinetykę systemów reakcji na błonie posiada współzależność zjawisk losowych i przestrzennych i w jakim stopniu pominięcie czynnika losowego lub przestrzennego może prowadzić do rezultatów stanowiących pewne graniczne rozwiązania problemu ogólnego. Chociaż w stosowanych modelach obliczeniowych uwzględnione zostały wyłącznie kinazy, fosforazy oraz ich substraty uzyskane w tym zakresie wyniki mają charakter ogólny, a dołączenie do modelu innych molekuł nie stanowi istotnego problemu.

Jeśli chodzi o drugą grupę zagadnień, to wyniki badań p. Kochańczyka zostały przedstawione w pracach E, F i G. W tym przypadku narzędziem badań symulacyjnych było oprogramowanie wykorzystujące pakiety systemu MATLAB-SIMULINK oraz BIONETGEN. Rolą doktoranta, jak wynika z zadeklarowanych udziałów w publikacjach, była przede wszystkim numeryczna analiza bifurkacyjna, a także budowa modeli obliczeniowych w systemie BIONETGEN i prowadzenie oraz analiza wyników symulacji. Chociaż w tym przypadku nie trzeba było tworzyć nowego oprogramowania, to, podobnie jak poprzednio, oryginalność prowadzonych badań programistycznych, obliczeniowych i symulacyjnych nie ulega wątpliwości. W szczególności należy podkreślić, że nieliniowość rozważanych elementów regulacyjnych w modelowanych układach i uwzględnienie czynników losowych uniemożliwia analityczne badanie tworzonych modeli. Prowadząc symulacje stochastyczne z wykorzystaniem algorytmu Gillespiego oraz wykorzystując narzędzia numerycznej analizy bifurkacyjnej dla przybliżeń deterministycznych uzyskano szereg rezultatów będących potwierdzeniem hipotez dotyczących roli ujemnych i dodatnich sprzężeń zwrotnych w powstawaniu i charakterze zachowań oscylacyjnych w modułach regulacyjnych NFkB i p53 i wyjaśniono pewne obserwacje eksperymentalne, zwłaszcza w przypadku mało dotychczas „eksploatowanego” w literaturze modułu MAPK/ERK. Podobnie jak w pierwszej grupie zagadnień, doktorant wskazuje na istotność uwzględniania łącznego czynników losowych i przestrzennych dla uzyskanych rezultatów.

Reasumując stwierdzam, że zawartość rozprawy odpowiada jej tytułowi, a uzyskane wyniki stanowią oryginalny wkład doktoranta w naukę, zwłaszcza z punktu widzenia biologii systemów i biologii obliczeniowej.

2. Uwagi dyskusyjne i krytyczne.

Jak wspomniałem, w skład rozprawy wchodzi 7 artykułów, w większości współautorskich, poprzedzonych wstępem opisującym motywacje i cele prowadzonych badań oraz uzyskane wyniki ze szczególnym uwzględnieniem tych zagadnień, w których znaczącą rolę odgrywały prace obliczeniowe, eksperymenty symulacyjne i analiza systemowa. Wszystkie publikacje ukazały się w czasopiśmie o znaczącym współczynniku wpływu (jak na biologię systemów, bioinformatykę czy biologię obliczeniową) a niektóre z nich mają już dwucyfrową liczbę cytowań (wg WoS). Tak więc, z jednej strony, recenzent ma komfortową sytuację, bo przedstawiona rozprawa została już w zasadzie oceniona przez obiektywnych recenzentów i zyskała aprobatę społeczności naukowej. Z drugiej jednak strony, mam problemy z oceną rzeczywistego wkładu doktoranta i oryginalności jego dokonań, mimo załączonego opisu udziału poszczególnych autorów publikacji. Zdaję sobie sprawę, że trudno w przypadku pracy zespołów badawczych dokładnie określić, co kto naprawdę zrobił, bo oprócz formalnie przydzielonych zadań do wykonania, istotną, a może najważniejszą rolę odgrywa dyskusja prowadzona w ramach zespołu. Niemniej jednak nie przemawia do mnie fakt, iż niektórzy współautorzy mają jako swój udział poprawę manuskryptu, choć jest to

bardzo ważne zadanie. Prace dotyczą dwóch grup zagadnień, o czym pisałem w poprzednim rozdziale, i to zarówno z punktu widzenia rozpatrywanych problemów biologicznych, jak i filozofii stosowanego oprogramowania, prowadzenia obliczeń i eksperymentów symulacyjnych. Nie ulega wątpliwości, że zarówno zbudowany przez doktoranta pakiet symulacyjny SPATKIN, jak i tworzone na bazie MATLAB-a i BIONETGEN-u programy stanowią istotny i oryginalny dorobek p. Kochańczyka. Rozumiem również, że to właśnie p. Kochańczyk był głównym autorem analiz bifurkacyjnych i innych analiz jakościowych, brakuje mi jednak w przedstawionej rozprawie postawienia tezy, z którą musiałby się zmierzyć i której prawdziwości starałby się dowieść (na bazie przedstawionych publikacji). Za takową, wiążącą niejako różne prace i różne podejścia, można uznać wielokrotnie powtarzane stwierdzenie dotyczące roli łącznego uwzględnienia efektów stochastycznych i strukturalnych (przestrzennych, silnie nieliniowych z uwzględnieniem sprzężeń zwrotnych) w wyjaśnianiu obserwowanych zjawisk biologicznych. W pewnym sensie doktorant pokazuje, że tak sformułowana teza jest prawdziwa, a pominięcie któregoś z wymienionych czynników prowadzi do wyników odmiennych jakościowo lub stanowiących pewne rozwiązania graniczne. Nie mniej jednak pozostaje co najmniej sprawą dyskusyjną, kiedy stochastyczne podejście do prowadzonych badań symulacyjnych jest wynikiem losowości zachodzących procesów biologicznych, a kiedy wyłącznie narzędziem „przykrywającym” ograniczoną wiedzę o zachodzących procesach. Takiej dyskusji doktorant nie podejmuje, a pewnie w dołączonym wstępie powinna się znaleźć. Inny problem niezauważany przez doktoranta (nie tylko zresztą przez niego) to typ sprzężeń zwrotnych występujących w modelach. Bardzo istotną cechą tych sprzężeń jest ich multiplikatywność, co różni je zasadniczo od sprzężeń zwrotnych występujących w technicznych układach regulacji. Powoduje to pewnego rodzaju nieporozumienia dotyczące oceny efektów tzw. dodatnich (często podwójnie ujemnych) i ujemnych sprzężeń zwrotnych. Ponieważ wzmocnienia w pętlach sprzężeń zwrotnych są w tym przypadku funkcjami zmiennych regulowanych, właściwości tychże sprzężeń zależą nie tyle od znaku sprzężenia, ile znaku pochodnych tychże funkcji. Tego typu problemów dyskusyjnych jest więcej i wydaje się, że poprzedzający publikację wstęp powinien służyć wyartykułowaniu przez doktoranta własnego poglądu na takie problemy. Jeszcze gorzej wygląda sprawa, jeśli chodzi o streszczenia w języku polskim i angielskim, których rolą powinno być wyraźne wskazanie czego dokonał doktorant. W polskim streszczeniu znalazłem kilka, w mojej opinii, kuriozalnych sformułowań jak np. „metoda kinetycznego Monte Carlo na sieci” (tłumaczenie „kinetic Monte Carlo simulations on lattice”).

Inną moją wątpliwością jest sprawa określenia dyscypliny, w której nadany zostanie stopień doktora. Ten wybór wynika z wymogów formalnych, które, nawiasem mówiąc, uważam za co najmniej kontrowersyjne. Ponieważ w otrzymanym przeze mnie piśmie wybraną dyscypliną jest Informatyka, skupiłem się w recenzji na tych aspektach przedstawionej rozprawy, które, w mojej opinii, mogą być traktowane jako dokonania z zakresu tej dyscypliny i jej zastosowań. Natomiast, jak kilkakrotnie podkreślałem wcześniej, znaczna część rezultatów prac, w tym także uzyskanych przez doktoranta, stanowi raczej istotne osiągnięcia w zakresie biologii systemów czy biologii obliczeniowej lub też matematyki stosowanej. Nie ulega kwestii, że doktorant wykorzystuje narzędzia informatyki, ale dzisiaj trudno znaleźć badania, w których ich się nie wykorzystuje. Ale pewnie równie trudno byłoby przypisać tę rozprawę do jakiejś innej dyscypliny w zakresie nauk technicznych. Jest to zatem bardziej uwaga krytyczna do formalnych zapisów dotyczących nadawania stopnia doktora w dyscyplinie niż do doktoranta czy też rady naukowej prowadzącej postępowanie. Zresztą na marginesie można tylko wspomnieć, że w proponowanej nowej ustawie i zaproponowanym wykazie dyscyplin problem będzie jeszcze większy.

3. Podsumowanie.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa, w mojej opinii, spełnia wymagania obowiązującej Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki, ze zmianami z r. 2017. Wszystkie moje zastrzeżenia i uwagi krytyczne mają charakter dyskusyjny i nie wpływają na ogólną wysoką ocenę dokonań doktoranta. Rozprawa zawiera wiele oryginalnych rezultatów opublikowanych w artykułach autora lub współautorskich. Praca jest poprawna pod względem merytorycznym i starannie przygotowana. Doktorant ma bardzo dobry dorobek publikacyjny, w bazie WoS indeks Hirscha wynosi 8. **Wnioskuje o dopuszczenie rozprawy do publicznej obrony.** Znaczny dorobek publikacyjny doktoranta ściśle związany z tematyką rozprawy upoważnia mnie dodatkowo do postawienia wniosku o wyróżnienie, nie mniej jednak wniosek takowy uzależniam od przebiegu obrony i wyników dyskusji związanej z problemami, o których wspomniałem w recenzji.

