



UNIVERSITY OF WARSAW

Institute of Informatics
ul. Banacha 2
02-097 Warsaw
POLAND

prof. dr hab. Anna Gambin
Phone: +(48 22) 5544 566
Fax: +(48 22) 5544 400
e-mail: aniag@mimuw.edu.pl
[www: mimuw.edu.pl/~aniag](http://www.mimuw.edu.pl/~aniag)

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ DLA RADY NAUKOWEJ IBIB PAN

Tytuł rozprawy: „Modelowanie oscylacji stężeń jonów wapniowych w komórkach eukariotycznych z uwzględnieniem obszarów bezpośredniego kontaktu pomiędzy mitochondriami a retikulum endoplazmatycznym”.

Autor rozprawy: mgr Michał Dyzma

Promotor rozprawy: dr hab. Bogdan Kaźmierczak

1. Jakie zagadnienie naukowe jest rozpatrywane w pracy (teza rozprawy) i czy zostało ono wystarczająco jasno sformułowane przez autora? Jaki charakter ma rozprawa (teoretyczny, doświadczalny, inny)?

Rozprawa ma charakter teoretyczny i proponuje uproszczony matematyczny model gospodarki wapniowej w komórkach eukariotycznych. Zaproponowany model jest stosunkowo niewielką modyfikacją modelu opracowanego 15 lat temu w grupie ś.p. prof. Heinricha z Uniwersytetu Humboldta w Berlinie (praca [183], w której pierwszym autorem jest Marko Marhl). Modyfikacja polega na dodaniu jednego parametru (J_{MAM}) do układu trzech równań różniczkowych zwyczajnych, który ma modelować bezpośredni przepływ jonów wapnia z retikulum endoplazmatycznego do mitochondrium.

Według Autora rozprawy celem pracy jest zbadanie wpływu kompleksów MAM (*ang. mitochondria associated membranes*) na gospodarkę wapniową w komórkach eukariotycznych. Cel ten miał zostać osiągnięty poprzez realizację dwóch celów szczegółowych:

- (i) opracowanie modelu matematycznego oraz
- (ii) analizę modelu koncentrującą się na wpływie dodanego parametru na zachowanie modelu.

Poniżej postaram się wykazać, że, o ile rozpatrywane w pracy zagadnienie naukowe zostało wystarczająco jasno sformułowane, to realizacja wymienionych celów szczegółowych wzbudza pewne wątpliwości.

2. Czy w rozprawie przeprowadzono w sposób właściwy analizę źródeł (w tym literatury światowej, stanu wiedzy i zastosowań w przemyśle) świadczącej o dostatecznej wiedzy autora. Czy wnioski z przeglądu źródeł sformułowano w sposób jasny i przekonujący?

Mocną stroną rozprawy jest rozbudowane wprowadzenie w tematykę od strony biologicznej. Pierwszy i najdłuższy rozdział (liczący 64 strony) przedstawia mechanizmy molekularne kontrolujące poziom jonów wapniowych w komórce. Opisano tam również bardzo wyczerpująco budowę kompleksów MAM.

Znajdujący się w rozdziale 2 przegląd modeli matematycznych dla dynamiki przepływów jonów wapnia jest dużo bardziej lakoniczny i w wielu przypadkach ogranicza się do ich wymienienia w Tabeli 2.1 (dodatkowo trzeba wspomnieć, że wiele ważnych prac zostało pominiętych).

Do przeglądu literatury zaliczam także większą część wyników zaprezentowanych w rozdziale 3, gdzie przedstawiono pewne aspekty modelowania przestrzennego (niestety brak tutaj odnośników do literatury, ale analogiczne rozważania można znaleźć w klasycznych pracach J. Sneyda). Omówione są też wyniki powstałe w zespole przy udziale Autora, jednak są one dość luźno powiązane z resztą rozprawy.

Bibliografia rozprawy liczy 310 pozycji, jednak niektóre z nich są niepotrzebnie wielokrotnie wymienione ([20] i [22-24] oraz [100] i [101]).

W rozprawie nie znalazłam jasno sformułowanych wniosków z przeglądu źródeł. W moim mniemaniu wnioski te powinny uzasadniać wybór metody umożliwiającej osiągnięcie celu pracy jakim jest zbadanie wpływu kompleksów MAM na gospodarkę wapniową. W szczególności niezbędne wydaje się wytłumaczenie dlaczego zrezygnowano z modelowania przestrzennego i stochastycznego.

3. Czy autor rozwiązał postawione zagadnienia, czy użył właściwej metody i czy przyjęte założenia są uzasadnione?

Uważam, że cele szczegółowe sformułowane w rozprawie zostały zrealizowane w ograniczony sposób. Zatem zagadnienie naukowe rozpatrywane w pracy zostało jedynie częściowo rozwiązane.

- (i) Model zaproponowany w rozprawie jest bardzo zbliżony do modelu Marhla z pracy [183] i nieadekwatne wydaje się tutaj sformułowanie „opracowanie modelu” — można raczej określić ten cel szczegółowy, jako rozszerzenie istniejącego modelu uwzględniające wpływ kompleksów MAM. Przedstawiony model zakłada wiele uproszczeń takich jak, jednorodność przestrzenną oraz brak efektów stochastycznych, a adekwatność ich wyboru nie została uzasadniona.
- (ii) Nie została przeprowadzona analiza wrażliwości i identyfikowalności parametrów modelu, która pozwoliłaby wyłonić kluczowe/identyfikowalne parametry. Nie zostało wykazane, że zakresy wartości parametrów modelu mają uzasadnienie w danych eksperymentalnych. Z wymienionych względów nie mogę uznać, że analiza modelu pozwala na wyciągnięcie biologicznie istotnych wniosków dotyczących wpływu kompleksów MAM na gospodarkę wapniową komórki.

4. Na czym polega oryginalność rozprawy, co stanowi samodzielny i oryginalny dorobek autora, jaka jest pozycja rozprawy w stosunku do stanu wiedzy czy poziomu techniki reprezentowanych przez literaturę światową?

Z przykrością muszę stwierdzić, że zaprezentowane w rozprawie wyniki stanowią idealną ilustrację zjawiska nazywanego w języku angielskim *salami publication*, polegającą na publikowaniu artykułów zawierających niewielkie rozszerzenia istniejących już wyników. Pomijając fakt, że zaproponowany w rozprawie model jest bardzo zbliżony do już opublikowanego przez inną grupę badawczą, bardzo negatywne wrażenie zrobiły na mnie dwa załączone do rozprawy artykuły:

- [A] Dyzma M, Szopa P, Kaźmierczak B. Membrane associated complexes: new approach to calcium dynamics modeling, *Mathematical Modelling of Natural Phe-*

nomena 7(2):32-50, Cambridge University Press (2012)

[B] Szopa P, Dyzma M, Kaźmierczak B. Membrane associated complexes in calcium dynamics modelling, *Physical Biology* 10(3):035004, **IOPscience** (2013)

Obydwa artykuły zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach o niezerowym współczynniku wpływu (*ang. impact factor*) w odstępie półrocznym. Treść nowszego artykułu [B], który *nota bene nie cytuje artykułu [A]*, jest w około 75% identyczna z treścią starszego artykułu. Rozbieżności pomiędzy dwoma artykułami wynikają jedynie z kolejnej modyfikacji oryginalnego modelu Marhla, polegającej na rozbiciu współczynnika J_{MAM} na dwie składowe. Kolejność Autorów pracy została nieznacznie zmieniona, podobnie jak tytuł, natomiast podziękowania dla projektów finansujących badania są prawie identyczne. Zgodnie z zasadami Międzynarodowego Komitetu Etyki Publikacyjnej (*ang. Committee on Publication Ethics*: <http://publicationethics.org/>) analiza wymienionych artykułów pozwala sklasyfikować je jako tak zwane prace redundantne (*ang. redundant papers*).

5. Czy autor wykazał umiejętność poprawnego i przekonywującego przedstawienia uzyskanych przez siebie wyników (zwięzłość, jasność)?

Oceniając poprawność i jasność prezentacji należy podkreślić, że fragmenty rozprawy traktujące o treściach biologicznych są dużo lepszej jakości niż część rozprawy dotycząca modelu matematycznego. Zwięzłość nie jest mocną stroną rozprawy – w kolejnych rozdziałach zatytułowanych „Streszczenie”, „Podsumowanie”, „Cele pracy” i „Realizacja celów pracy” Autor wielokrotnie powiela te same treści.

6. Jakie są słabe strony rozprawy i ewentualnie jej główne wady?

Główne wady rozprawy, to:

- część przeglądowa (rozdziały 1-3) dominująca rozmiarowo nad częścią autorską;
- niedostatecznie uzasadniony wybór modelu, którego rozszerzenia badane są w rozdziałach 4-5;
- nieznaczna modyfikacja istniejącego modelu i nieprzekonująca argumentacja, że wnosi ona nową jakość;
- brak formalnego porównania dwóch zaproponowanych modeli;

- ocierający się o autoplagiat wysoki stopień podobieństwa dwóch publikacji zawierających główne wyniki rozprawy.

7. Co wniosła rozprawa do nauki i/lub techniki ?

Niestety w świetle powyższych uwag wydaje się, że wkład rozprawy w naukę jest znikomy. Warto zauważyć, że artykuł [B] opublikowany w czasopiśmie *Physical Biology* (przedstawiający model Marhla z dwiema modyfikacjami) został kilkakrotnie cytowany, co prawdopodobnie zapewniła popularność tematyki kompleksów MAM i ich roli w komórce (synteza lipidów, fosfolipidów, patogeneza chorób neurodegeneracyjnych) oraz dostępność on-line artykułów opublikowanych w formule *open access*. Jednak cytujący Autorzy często wskazują na nieadekwatne założenia omawianego w rozprawie modelu.

8. Szczegółowe uwagi merytoryczne i redakcyjne.

Redakcyjna strona opisowej części rozprawy (rozdziały 1-2) jest bez zarzutu. Jako niezręczność językową traktuję używanie spolszczonych angielskich terminów, jak np słowo "pik" jako tłumaczenie angielskiego *peak*.

W rozdziale 3.1 brakuje odwołań do literatury, w szczególności artykułów dra Kazimierza Piechóra. Inne prezentowane w tym rozdziale wyniki są mieszaniną wyników opisanych w artykułach autorstwa dra Kaźmierczaka oraz wyników własnych mgra Dyzmy (przedstawionych w pracy, w której był on (drugim) autorem). Brakuje tutaj wyraźnego odróżnienia wyników własnych i cytowanych z literatury.

W rozdziałach 4 i 5 przedstawiono zaproponowane rozszerzenia modelu Marhla i analizę ich zachowań. Podobnie jak w oryginalnym modelu uzyskano zachowania chaotyczne, gwałtowne wybuchy i oscylacje, jednak zmiany wartości wprowadzonego współczynnika J_{MAM} pozwalają uzyskać jakościowo inne zachowania. Jako ważną zaletę modelu zaprezentowany jest „scenariusz apoptozy”, czyli układ wartości współczynników, dla których symulacje numeryczne określone są jako matematyczny model tego biologicznego zjawiska. Niestety nie znalazłam dyskusji w jakim stopniu wyznaczone z modelu wartości współczynników odpowiadają danym eksperymentalnym.

9. Do której z następujących kategorii recenzent zalicza rozprawę:

- a) wybitna, zasługująca na wyróżnienie
- b) spełniająca wymagania z wyraźnym nadmiarem
- √c) spełniająca wymagania
- d) wymagająca wprowadzenia poprawek i ponownego recenzowania
- e) nie spełniająca wymagań stawianych rozprawom doktorskim przez obowiązujące przepisy

Podsumowując, pragnę zaznaczyć, że gdyby rozprawa doktorska nie stanowiła oddzielnego utworu, tylko składała się ze zbioru artykułów, powyższe uwagi krytyczne byłyby dyskwalifikujące. W takiej sytuacji niemożliwe, z punktu widzenia recenzenta, byłoby dopuszczenie do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jednak, ponieważ ocenie podlega sama rozprawa, w której wspomniana redundancja nie jest widoczna, stwierdzam, że minimalnie spełnia ona wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez obowiązujące przepisy i wnoszę o dopuszczenie magistra Michała Dyzmy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Handwritten signature in black ink, appearing to read "A. Jamb". Below the signature is a horizontal line of small dots.