

Gliwice, dn. 19 czerwca 2020r.

Prof. Krzysztof Fujarewicz  
Katedra Inżynierii i Biologii Systemów  
Politechnika Śląska  
ul. Akademicka 16, 44-100 Gliwice

### Recenzja rozprawy doktorskiej

Tytuł: **„Quantitative methods to describe information flow in biochemical signalling pathways”**

Autor: **mgr Tomasz Jetka**

Promotorzy:

- **prof. dr hab. Janusz Szczepański**
- **dr hab. Michał Komorowski**

Niniejsza opinia została przygotowana w odpowiedzi na pismo SRN/003/69/2020 Zastępcy Dyrektora Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biomedycznej Polskiej Akademii Nauk prof. dr hab. inż. Doroty Pijanowskiej.

Biologia systemów jest stosunkowo nową dziedziną, której gwałtowny rozwój obserwujemy w ostatnich latach. Dzieje się tak za sprawą nowych odkryć w biologii, w tym przede wszystkim w biologii komórki, powstawaniem coraz doskonalszych technik pomiarowych oraz za sprawą dostępu do coraz większych mocy obliczeniowych współczesnych komputerów. W porównaniu z systemami technicznymi skala problemów związanych z opisem i analizą systemów biologicznych jest nieporównanie większa. Wszystko to powoduje, że w chwili obecnej istnieje realna potrzeba opracowywania nowych metod analizy dostosowanych do specyfiki systemów biologicznych.

Potrzebie tej wychodzi naprzeciw praca doktorska „Quantitative methods to describe information flow in biochemical signalling pathways” autorstwa mgr. Tomasz Jetki.

Recenzowana rozprawa przedstawia niestandardowe podejście do analizy ilościowej danych pochodzących z eksperymentów biologicznych przeprowadzonych na komórkach żywych. Eksperymenty te dotyczą aktywacji wybranych szlaków sygnałowych i obserwacji odpowiedzi na zadane pobudzenie. Standardowe i najczęstsze

podejście do modelowania szlaków sygnałowych polega na wykorzystaniu odpowiedniego układu równań różniczkowych zwyczajnych. Autor rozprawy proponuje odmienne podejście polegające na wykorzystaniu teorii informacji i potraktowaniu wybranego szlaku sygnałowego w sposób analogiczny do kanału komunikacyjnego, dla którego obliczana jest informacja wzajemna dla zmiennych wejściowych i wyjściowych, a w dalszej kolejności przepustowość kanału.

### Zawartość rozprawy

Rozprawa doktorska liczy 83 strony (razem ze spisem treści i literatury) i napisana jest w języku angielskim. Zawiera również dwa dodatki. Pierwszy z nich zawiera deklaracje współautorskie 4 artykułów zawartych w dodatku drugim.

Podstawowym problemem przed jakim stanąłem przy lekturze i recenzji było to, jak przedstawione dzieło potraktować. Czy jako **samodzielną rozprawę**, której jedynie uzupełnieniem są wydruki czterech artykułów. Czy jako **zbiór czterech publikacji**, których uzupełnieniem jest pierwsza opisowa część pełniąca rolę „przewodnika” po tych publikacjach. Prawdę powiedziawszy nadal mam co do tego wątpliwości. Jeśli założyć, że jest to samodzielna rozprawa, to jest ona w wielu miejscach zdecydowanie lakoniczna i pobieżna. Z drugiej strony, jeśli założyć, że pierwsza część dzieła jest przewodnikiem po załączonych artykułach, to przewodnik ten jest mocno oderwany od zaprezentowanych czterech artykułów, bo jedynie kilkanaście stron odwołuje się bezpośrednio do przedstawionych artykułów, a i to w sposób bardzo wybiórczy, odnosząc się jedynie do wybranych fragmentów artykułów. Podsumowując, nie wiemy czy mamy do czynienia z pisaną naprędce, mocno niekompletną rozprawą czy ze zbiorem publikacji opatrzonej słabym przewodnikiem.

Mimo powyższych uwag krytycznych warto podkreślić, że owe cztery artykuły są pracami opublikowanymi w bardzo dobrych (a nawet topowych jak na doktoranta) czasopismach. Pierwszy artykuł został opublikowany w Nature Communications (IF=11.880), drugi w PLOS Computational Biology (IF=4.428), trzeci w Communications Biology (nowym czasopiśmie należącym do grupy Nature, z przewidywanym wysokim IF) i czwarty w Bioinformatics (IF=4.531). Doktorant w trzech z tych artykułów (1,2,4) jest pierwszym autorem, w związku z czym nie mam wątpliwości, że jego udział w powstaniu prac był dominujący.

Na początku rozprawy mgr Tomasz Jetka umieszcza również spis oprogramowania, którego jest autorem i które było wykorzystywane do uzyskania wyników prezentowanych w pracach, lub nawet było przedmiotem tych prac, tak jak w przypadku publikacji nr 4 (Bioinformatics – Application Notes).

Po streszczeniach w języku angielskim i polskim następuje długi 25 stronicowy rozdział Introduction podzielony na cztery podrozdziały. Niestety, tytuły podrozdziałów umieszczone w tekście nie zgadzają się z tytułami ze spisu treści. Przykładowo podrozdział 1.1 opatrzonej w tekście tytułem „Stochasticity as an inherent characteristic of biochemical signaling pathways” w spisie treści figuruje jako “Biochemical signalling pathways”. W rozdziale tym autor omawia ogólnie czym są komórkowe szlaki sygnałowe a następnie w

kolejnych sekcjach skupia się na złożoności procesów zachodzących w nich, źródłach losowości oraz omawia metody stosowane obecnie do ich analizy.

W kolejnym podrozdziale Autor przedstawia skrótowo matematyczną teorię informacji rozważając osobno przypadki, gdy rozważane zmienne losowe są dyskretne i ciągłe.

Kolejny podrozdział, również inaczej zatytułowany w tekście oraz w spisie treści, traktuje o zastosowaniu matematycznej teorii informacji w biologii molekularnej. Mgr Jętko omawia potencjalne zastosowania teorii informacji w biologii molekularnej biorąc pod uwagę jej specyfikę. Następnie, w kolejnej sekcji, omawia możliwości opisu relacji wejściowo-wyjściowych na gruncie teorii informacji oraz podaje przykłady literaturowe zastosowania teorii informacji w biologii molekularnej.

Ostatni podrozdział rozdziału „Introduction” opisuje znane z literatury metody estymacji informacji wzajemnej i przepustowości kanału, czy czym rozważane są cztery sytuacje, gdy zmienne wejściowe/wyjściowe są zmiennymi losowymi ciągłymi/dyskretnymi.

Rozdział 2 przedstawia główny cel doktoratu oraz trzy cele szczegółowe A-C. Autor jednocześnie informuje czytelnika, że kolejne cele zostały osiągnięte/zrealizowane w czterech wymienionych artykułach i dokonuje przyporządkowania cele - artykuł(y).

Dosyć dziwnym rozdziałem jest 3 rozdział nazwany „Methods”. Tytuł rozdziału sugeruje, że opisane będą tutaj wszystkie metody używane przez Autora w rozprawie i/lub w załączonych artykułach. Tymczasem rozdział ten jest króciutki i opisuje kolejno bardzo skrótowo sposoby modelowania dynamiki szlaków sygnałowych, klasyfikatory w uczeniu statystycznym oraz przetwarzanie wstępne danych eksperymentalnych. Szczególnie cel drugiego podrozdziału, traktującego o klasyfikatorach, w tym o regresji logistycznej, może wydawać się czytelnikowi enigmatyczny, aż do momentu lektury artykułu 2, z którego dowiaduje się, że regresja logistyczna ma tam zastosowanie. Skoro tak, to w rozdziale tym powinny również znaleźć się informacje dotyczące sposobów wyznaczania macierzy informacyjnej Fishera, bo ta z kolei ma zastosowanie w artykule 1.

Rozdział 4, zatytułowany „Overview of results”, odnosi się kolejno do postawionych w poprzednim rozdziale celów pracy doktorskiej. Cel pierwszy, polegający na opracowaniu metodologii pozwalającej na oszacowaniu przepustowości kanału informacyjnego (szlaku sygnałowego w tym przypadku) dla kanału z ciągłymi wejściami oraz wyjściami, zrealizowany został według doktoranta w Artykule 1. Cel drugi, polegający na rzeczy analogicznej, ale dla kanału z dyskretnym wejściem i ciągłym wyjściem, osiągnięty został w Artykule 2. Natomiast cel trzeci, polegający na badaniu losowości w szlakach sygnałowych na gruncie teorii informacji, zrealizowany został według Autora we wszystkich spośród czterech załączonych artykułów. Rozdział ten jest, mówiąc ogólnie, bardzo lakoniczny. Odnosi się tylko do wybranych aspektów poruszonych w kolejnych rozdziałach i na pewno nie może być potraktowany jako przewodnik po tych artykułach (jeśli chcielibyśmy traktować dzieło doktoranta jak zbiór publikacji z dołączonym przewodnikiem). Faktem jest, że doktorant

skupia się na najważniejszych elementach, stanowiących o oryginalności prezentowanych podejść – wykorzystaniu macierzy informacyjnej Fishera w przypadku realizacji Celu 1 i regresji logistycznej w przypadku realizacji Celu 2.

### Uwagi krytyczne

1. Brak jasno sformułowanej tezy. Dobrze byłoby, gdyby doktorant podczas prezentacji przedstawianej podczas obrony doktoratu taką tezę (tezy) wyartykułował i spróbował wykazać jej prawdziwość.
2. Różnie nazwane rozdziały w tekście rozprawy i w spisie treści, co świadczy o pośpiechu/niestaranności podczas przygotowywania rozprawy doktorskiej.
3. Strona 15, akapit trzeci traktujący o źródłach losowości (szumu) w zachowaniu pojedynczych komórek. Autor jako źródło szumu „wewnętrzny” (ang. intrinsic noise) podaje jedynie małą liczbę biomolekuł reagujących ze sobą. A co z, przykładowo, cyklem komórkowym lub z nierównym podziałem?
4. W wielu miejscach Autor rozprawy stosuje skróty, które nie są wcześniej w tekście wyjaśnione. Przykładowo, na stronie 39 pojawiają się skróty CME oraz LNA, które warto byłoby czytelnikowi wcześniej wytłumaczyć.

Mimo przedstawionych w mojej recenzji uwag krytycznych uważam, że osiągnięcie naukowe doktoranta polegające na zastosowaniu metod teorii informacji do analizy zachowania szlaków sygnałowych występujących w komórkach organizmów żywych jest istotne i ważne naukowo. Potwierdzeniem tego jest między innymi fakt opublikowania wyników prezentowanych w rozprawie w bardzo dobrych czasopismach. Pomimo, że opublikowane prace są wieloautorskie, nie budzi moich wątpliwości dominujący udział doktoranta w ich powstaniu. Świadczą o tym oświadczenia współautorów oraz fakt, że w trzech spośród czterech zaprezentowanych artykułów mgr Jetka jest pierwszym autorem.

### Wnioski końcowe

Mgr Tomasz Jetka wykazał się odpowiednią wiedzą z zakresu biologii komórek organizmów żywych oraz umiejętnością twórczego zastosowania teorii informacji do analizy danych pochodzących z eksperymentów biologicznych, których celem było badanie odpowiednio stymulowanych komórkowych szlaków sygnałowych.

Przedstawione w niniejszej recenzji uwagi krytyczne, często mające charakter marginalny lub polemiczny, w niewielkim stopniu obniżają ogólną pozytywną ocenę przedstawionej rozprawy.

Stwierdzam, że praca p.t. „Quantitative methods to describe information flow in biochemical signalling pathways models” autorstwa mgr. Tomasza Jetki spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym obowiązującą aktualnie w Polsce. Jednocześnie stawiam wniosek o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

Jednocześnie, z uwagi na fakt, że przedstawione dzieło spełnia warunki określone przez Radę Naukową Instytutu Biocybernetyki i inżynierii Biomedycznej. wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr. Tomasz Jetki.

Fyrow