

Gliwice, 30 września 2017

dr hab. inż. Krzysztof Fujarewicz  
prof. nzw. Pol. Śl.  
Instytut Automatyki  
Politechnika Śląska  
[krzysztof.fujarewicz@polsl.pl](mailto:krzysztof.fujarewicz@polsl.pl)

## **Recenzja Rozprawy Doktorskiej**

Tytuł: **SENSITIVITY ANALYSIS IN BIOCHEMICAL MODELS**

Autor: **mgr Agata Charzyńska**

Promotor: **Prof. dr hab. Anna Gambin**

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 „Sensitivity analysis in biochemical models” autorstwa mgr Agaty Charzyńskiej. Recenzowana rozprawa dotyczy metod analizy wrażliwościowej modeli matematycznych opisujących zjawiska i procesy występujące w organizmach żywych, przede wszystkim na poziomie molekularnym/komórkowym. Analiza wrażliwości umiejętnie zastosowana do tego typu modeli może odkryć dodatkowe informacje i własności modelu, może wskazać istotne jego elementy, które z kolei mogą posłużyć do zmiany/uproszczenia jego struktury, może też być użyta do dopasowania powstałego modelu do danych eksperymentalnych poprzez wykorzystanie jej wyników podczas estymacji parametrów.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 74 strony, nie licząc stron zawierających streszczenie oraz spis treści. Napisana została w języku angielskim i wydana przez Instytut Podstaw Informatyki Polskiej Akademii Nauk. Praca została napisana w sposób przejrzysty, a jej układ nie budzi większych zastrzeżeń.

### **Zakres rozprawy**

Rozprawa swoim zakresem obejmuje zarówno tak zwaną lokalną analizę wrażliwości, w której bada się wrażliwość rozwiązania modelu dla pewnych nominalnych wartości parametrów i warunków początkowych, oraz analizę globalną, w której bada się wpływ dowolne dużych zmian parametrów lub innych wielkości mających wpływ na rozwiązanie modelu. Warto zaznaczyć, że w przypadku analizy lokalnej doktorantka skupia się raczej na metodach już istniejących. Natomiast jeśli chodzi o analizę globalną mgr Agata Charzyńska podejmuje próbę implementacji bądź opracowania nowych metod analizy. Na szczególną uwagę zasługuje przy tym fakt opracowania nowej globalnej metody analizy wrażliwości opartej na teorii informacji i odpowiednio zdefiniowanej oraz estymowanej funkcji entropii. Działanie różnych metod analizy wrażliwościowej zostało zilustrowane przy użyciu modeli matematycznych kilku procesów biologii komórkowej. W większości modele te zostały zaczerpnięte z literatury, natomiast jeden model, dla metabolizmu sfingolipidów, jest modelem oryginalnym.

Pewien niedosyt stanowi fakt, że *autorka nie formułuje jednej jasno sprecyzowanej tezy pracy*, do czego jesteśmy przyzwyczajeni w tego typu dysertacjach.

### **Zawartość Rozprawy**

Recenzowana rozprawa składa się z 5 rozdziałów obejmujących 3 zasadnicze rozdziały zawierające opis metod analizy wrażliwościowej i wyniki tej analizy oraz rozdziały wstępu i zakończenia.

Mgr Agata Charzyńska jest współautorem kilku artykułów w czasopismach, z których trzy są na liście JCR: (Charzyńska, Gambin 2016), Entropy, IF=1,82; (Wronowska et al. 2015), BMC Systems Biology, IF=2,30; (Jętko et al. 2014), Bioinformatics, IF=7,31. Zawartość rozprawy, oprócz rozdziału wstępu i zakończenia, stanowi odpowiednio dobrany wybór fragmentów tych artykułów, przy czym aby zachować porządek i stworzyć spójną całość autorka nie dokonała prostego przyporządkowania 1 artykuł = 1 rozdział ale umiejętnie rozdzieliła metody analizy wrażliwościowej (Rozdziały I i II) od modeli matematycznych i przykładów zastosowania analizy wrażliwościowej (Rozdział IV).



Rozdział I – „Introduction” – stanowi wprowadzenie do całej pracy. Po krótkim wstępie Autorka omawia w bardzo skrótowy podstawowe zagadnienia analizy wrażliwości uwypuklając dwie nowe metody: Stochastic Noise Decomposition i Sensitivity Analysis Based on Mutual Information. Następnie doktorantka zamieszcza przegląd modeli matematycznych, dla których zastosowana zostanie analiza wrażliwościowa w kolejnych rozdziałach pracy. Rozdział kończy przegląd zawartości pozostałych rozdziałów w kolejności ich występowania.

Rozdział II dotyczy modelowania matematycznego reakcji biochemicznych i komórkowych szlaków sygnałowych, oraz omawia podstawowe, znane z literatury metody analizy wrażliwości lokalnej i globalnej. Rozdział ten odpowiada pierwszej części opublikowanego wcześniej artykułu (Charzyńska et al. 2012) w czasopiśmie BioTechnologia. Autorka opisuje kolejno: lokalną analizę wrażliwości, metody globalne, w których wyróżnia metodę Sobola, metody oparte na analizie Fourierowskiej, metodę Morrisa oraz metody dedykowane dla modeli stochastycznych, w tym zaimplementowaną przez autorkę metodę Stochastic Noise Decomposition. Zwraca stosunkowo pobieżne potraktowanie tych metod. Przykładowo przy opisie lokalnej analizy wrażliwości nie wprowadzono istotnego z praktycznego punktu widzenia podziału metod na metody dokładne (forward sensitivity analysis i adjoint sensitivity analysis) i metody przybliżone (metoda różnic skończonych).

Rozdział III poświęcony jest szczególnej, opracowanej przez doktorantkę, metodzie globalnej analizy wrażliwości opartej o informację wzajemną. Rozdział ten napisany jest w oparciu o wcześniej opublikowaną pracę (Charzyńska, Gambin 2016) w czasopiśmie Entropy. Podejście do analizy wrażliwościowej wykorzystujące informację wzajemną znaną z teorii informacji nie jest nowe – zostało wcześniej zaproponowane w (Ludtke et al. 2008). Jednak doktorantce udało się wprowadzić do istniejącej metody pewne istotne usprawnienia. Po pierwsze, zamiast operować na zmiennych dyskretnych i odpowiednio dyskretnej definicji entropii, mgr Charzyńska wykorzystuje ciągłą definicję entropii dla zmiennych ciągłych, która nie wymaga dyskretyzacji ciągłych z natury wielkości. Po drugie, do estymatora k-NN ciągłej entropii prowadzi odpowiednią poprawkę i demonstrowuje jej pozytywny efekt na wybranych rozkładach teoretycznych.

W rozdziale IV rozprawy przedstawiono modele matematyczne wybranych reakcji biochemicznych/szlaków sygnałowych i zastosowano różne metody analizy wrażliwości w celu ich analizy. Jako pierwszy przedstawiono model aktywacji receptorów błony

komórkowej. Przedstawiono model deterministyczny, znany z literatury, i na jego podstawie utworzono jego stochastyczny ekwiwalent. Dla obu modeli, deterministycznego i stochastycznego przeprowadzono rutynową (znaną z literatury) analizę wrażliwości, zarówno lokalną jak i globalną. Model ten jak i przeprowadzona stanowią fragment opublikowanego wcześniej artykułu (Charzyńska et al. 2012). Drugim analizowanym modelem jest moduł regulatorowy białek p53-Mdm2, również zaczerpnięty z istniejącej literatury (Geva-Zatorsky et al. 2006). Model ten posłużył do ilustracji działania zaproponowanej przez doktorantkę metody globalnej analizy wrażliwości opartej na informacji wzajemnej. Przedstawiono jej wyniki i porównano je z wynikami otrzymanymi za pomocą lokalnej analizy wrażliwości. Model ten i jego analiza stanowią wybrany fragment artykułu (Charzyńska, Gambin 2016). Ostatnim, trzecim modelem, jest oryginalny model metabolizmu sfingolipidów opublikowany w pracy (Wronowska et al. 2015). W odniesieniu do tego modelu przeprowadzono zarówno lokalną jak i globalną polegającą na dekompozycji wariancji.

Rozprawę kończy rozdział V podsumowujący całą pracę i wytyczający kierunki przyszłych prac.

### **Istotne elementy rozprawy**

Do istotnych i oryginalnych elementów rozprawy zaliczam:

1. Opracowanie metody globalnej analizy wrażliwości opartej o informację wzajemną w której dokonuje się oszacowania ciągłej entropii za pomocą skorygowanego estymatora k-NN,
2. Zastosowanie wymienionej powyżej metody do analizy wrażliwościowej modelu matematycznego modułu regulatorowego p53-Mdm2,
3. Analiza wrażliwościowa lokalna i globalna modelu aktywacji receptorów błony komórkowej w wersji deterministycznej i stochastycznej.

Spośród wymienionych wyżej za najistotniejszy uważam pkt. 1. Doktorantka ma w swoim dorobku również inne osiągnięcia ale stanowią one przedmiot publikacji współautorskich, których mgr Agata Charzyńska nie jest pierwszym autorem. Jako recenzent nie otrzymałem oświadczeń współautorskich i nie jest dla mnie do końca jasne jaki był udział doktorantki w ich powstawaniu.



## **Uwagi krytyczne**

Poniżej wymieniłem główne uwagi krytyczne, które nasunęły mi się podczas lektury rozprawy.

1. Brak jasno i wyraźnie sformułowanej tezy rozprawy.
2. Pomimo tego, że pomysł nowej, ulepszonej metody analizy wrażliwościowej opartej na informacji wzajemnej wydaje się ciekawy, autorka w mojej ocenie w niewystarczającym stopniu nową metodę przetestowała. Pokazano wyższość poprawionego estymatora entropii na rozkładach teoretycznych i na jednym modelu szlaku sygnałowego. Ponadto porównano wyniki działania nowej metody globalnej analizy wrażliwości jedynie z wynikami analizy lokalnej, przy czym, jak wynika z rozprawy, współczynników analizy wrażliwości otrzymanych metodą lokalną nie znormalizowano. Lepszym pomysłem byłoby odniesienie wyników nowej metody do wyników istniejących, klasycznych metod analizy globalnej.
3. Autorka wymienia we wprowadzeniu pięć modeli matematycznych, którymi zamierza się zajmować w rozprawie. W istocie w dalszej części doktoratu zajmuje się jedynie trzema modelami. Model JAK-STAT opisany jest skrótowo jedynie we wprowadzeniu rozprawy, a we wcześniejszym przeglądowym artykule, którego jest współautorką (Gambin et al. 2013) o analizie wrażliwości dla modeli JAK-STAT jedynie się wspomina. Kolejny model, dla odpowiedzi na szok cieplny (Heat shock response model), jest jedynie zasygnalizowany we wprowadzeniu, a potem nigdzie nie wykorzystany. Byłoby to jeszcze zrozumiałe gdyby Autorka była współautorką wcześniejszej pracy, na którą się powołuje (Rybiński et al. 2013) ale tak nie jest.

Przedstawione powyżej uwagi krytyczne mają w dużej mierze charakter polemiczny i w niewielkim stopniu zakłócają ogólną, dobrą ocenę Rozprawy.

## **Uwagi redakcyjne**

Widać, że praca była w pośpiechu i przed jej oddaniem do druku nie sprawdzono jej należycie pod względem edycyjnym.

1. W wielu miejscach zamiast odnośnika do Rysunku widnieje symbol „??”.  
Przykładowo str. 5 linia 7.
2. Praca zawiera sporo błędów językowych i literówek. Warto było dokonać uważnej korekty językowej.

3. Streszczenia polskie i angielskie są różne, nie tylko pod względem języka ale również treści.
4. Drobne błędy w cytowanej literaturze.

### **Wnioski końcowe**

Mgr Agata Charzyńska wykazała się odpowiednią wiedzą z zakresu biologii komórek organizmów żywych, umiejętnością modelowania matematycznego procesów tam zachodzących, znajomością metod analizy wrażliwościowej, umiejętnością krytycznego spojrzenia na istniejące metody analizy i zdolnością tworzenia nowych.

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. *Sensitivity analysis in biochemical models* autorstwa mgr Agaty Charzyńskiej 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.**

