

Prof. dr hab. inż. Franciszek Seredyński  
Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w  
Warszawie  
Wydział Matematyczno-Przyrodniczy. SNŚ  
Instytut Informatyki  
f.seredynski@uksw.edu.pl

Warszawa, 14.09.2023

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

*mgr inż. Jarosław Synak*

### **zatytułowanej:**

*Modelowanie i symulowanie systemów wieloagentowych opisujących procesy w hipotezie Świata RNA*

## **1. Problem badawczy i jego znaczenie**

Początki życia na Ziemi to jedno z podstawowych zagadnień, które próbuje wyjaśnić współczesna nauka poszukując wiarygodnego scenariusza powstawania życia. Zaproponowano szereg konkurujących ze sobą hipotez, które próbują stworzyć przekonujący model tego procesu. Do najbardziej uznawanych hipotez jest hipoteza Świata RNA, która zakłada, że to samoreplikujące się cząsteczki RNA, a nie białka były prekursorem życia na Ziemi. Hipoteza ta jest aktualnie przedmiotem badań prowadzonych w wielu ośrodkach naukowych, które coraz częściej wskazują na możliwość potwierdzenia tej hipotezy. Takie badania prowadzone są również w macierzystym ośrodku naukowym doktoranta, który postawił sobie za cel jej weryfikację z użyciem metod bioinformatycznych.

Ten wybór metodologii jest trafny. Bioinformatyka – nowa dziedzina wiedzy łącząca w swoisty sposób biologię, matematykę i informatykę jest świetnym narzędziem do rozwiązywania podobnych zagadnień. Postępy badań w zakresie biologii otwierały nowe problemy teoretyczne, w tym problemy o dużej złożoności obliczeniowej. Matematyka dawała możliwości tworzenia i badania prostych i eleganckich modeli zjawisk biologicznych. Informatyka oferowała moce obliczeniowe i metodologię badań symulacyjnych tam, gdzie dokładność modeli matematycznych nie była zadowalająca. To dlatego właśnie doktorant postanowił na gruncie bioinformatyki dokonać weryfikacji istniejących modeli i dowodów na poparcie hipotezy Świata RNA, jak też skonfrontować je z własnymi propozycjami.

Mimo istnienia wielu badań mających charakter cząstkowych dowodów na poprawność tej hipotezy można stwierdzić, że droga do jej pełnego udowodnienia nie jest prosta. Dzieje się tak dlatego, że problem badawczy związany z hipotezą Świata RNA ma złożony wielowymiarowy charakter. Istnieje ogromna przestrzeń kombinacji parametrów mogących mieć wpływ na proces powstawania życia, a tworzone przez badaczy modele są w stanie, ze względu na stosowane dostępne metodologie, uwzględnić tylko niektóre aspekty problemu. Tworzenie w ramach modeli odpowiednich powiązań między elementami ma charakter roboczych hipotez, które w ramach prowadzonych badań są pomyślnie bądź negatywnie weryfikowane.

Doktorant przystępując do badań bardzo dobrze rozpoznał istniejący stan wiedzy w zakresie proponowanych modeli rozwiązań badanego problemu, ich zalet jak też wad. W ramach swojej pracy zaproponował oryginalną bioinformatyczną metodologię badań i uzyskał wyniki, które w znaczący sposób wzbogacają wiedzę o mechanizmach powstania życia na Ziemi w ramach hipotezy Świata RNA.

## 2. Wkład autora

Doktorant w swojej rozprawie dotyczącej potwierdzenia hipotezy Świata RNA uzyskał szereg nowych, oryginalnych i znaczących dla współczesnej nauki wyników potwierdzających słuszość hipotezy. Ze względu na złożoność problemu i brak możliwości posługiwania się jednym modelem, zaproponował podejście opisujące proces powstawania życia na Ziemi w formie kilku modeli różniących się szczegółowością ograniczoną ramkami narzędzia, w ramach którego model jest tworzony. Głównym narzędziami tworzenia hipotez badawczych oraz modeli była z jednej strony metodologia systemów wieloagentowych, a z drugiej strony formalne narzędzie jakim są równania różniczkowe. Zaproponowana przez doktoranta metodologia pozwoliła na stworzenie pięciu modeli, w ramach których badano hipotezy powstawania życia na Ziemi i uzyskano bardzo interesujące wyniki przedstawione w Rozdziałach 5 - 9.

Celem pierwszego modelu wieloagentowego przedstawionego w Rozdziale 5 było rozszerzenie modelu Takeuchiego i Hogewego wykorzystującego automaty komórkowe, w których modelowany czas i przestrzeń były dyskretne. Wprowadzona w modelu główna modyfikacja to ciągła przestrzeń. Uzyskane wyniki symulacji pokazały, że podobnie jak w modelu Takeuchiego i Hogewego system dążył do osiągnięcia pewnej równowagi między pasożytami i replikazami RNA tworzącymi populację. W badanym modelu wprowadzono następnie pewną modyfikację w stosunku do modelu Takeuchiego i Hogewego polegającą na mutacji również replikaz. Zaobserwowano, że uzyskane wyniki dla tego modelu były identyczne jak w modelu poprzednim, ale ewolucja populacji następowała szybciej i charakteryzowała się większą aktywnością replikaz. Zauważono również, że początkowe ustawienie agentów miało wpływ na przeżywalność: losowe rozmieszczenie pasożytów i replikaz dawało mniejsze szanse na przetrwanie systemu niż rozmieszczenie bazujące na separacji obu typów agentów. Symulacje przeprowadzone z zaimplementowanym modelem potwierdziły, przede wszystkim, jego wiarygodność jak również pokazały, że uzyskiwane wyniki są podobne jak w użyciu modelu Takeuchiego i Hogewego, ale dzięki wprowadzeniu do modelu przestrzeni ciągłej uzyskiwane wyniki były bardziej dokładne, w tym np. obserwowano zjawisko formowania się fal o kształcie różniącym się od fal w uproszczonym modelu Takeuchiego i Hogewego.

Badania kontynuowano w kolejnym Rozdziale 6. W rozpatrywanym modelu wieloagentowym wniesiono szereg istotnych modyfikacji mających na celu przejście na niższy poziom modelowania Świata RNA. Pierwsza z nich polegała na urealnieniu modelu cząsteczki-agenta, która teraz w modelu była reprezentowana przez sekwencję RNA, która miała wpływ na zdolności katalityczne. Druga modyfikacja wprowadzała zależność między szansą na replikację a enzymem, a ostatnia modyfikacja stworzyła wymóg, aby replikaza była zwinięta jeśli ma działać jako enzym. Głównym wynikiem uzyskanym w trakcie badań symulacyjnych z użyciem tego modelu było pokazanie, że system osiągał w trakcie ewolucji stan równowagi, w którym oba rodzaje RNA – replikazy i pasożyty redukowały swoją liczebność, umożliwiając koegzystencję. Pokazano również, że szybkość dyfuzji obu typów cząsteczek ma istotny wpływ na podatność wymierania populacji.

W kolejnym rozdziale, Rozdziale 7 doktorant podjął próbę opisanie populacji cząsteczek RNA za pomocą równań różniczkowych cząstkowych, a więc z użyciem metodologii modelowania całkowicie odmiennej niż systemy wieloagentowe. Celem tych badań było uzyskanie analitycznych prawidłowości rządzących ewolucją systemu i analiza jego stabilności ewolucyjnej. Doktorant stworzył model matematyczny systemu z biologicznymi właściwościami podobnymi do tych rozpatrywanych w poprzednim rozdziale. Modelowano matematycznie procesy replikacji, rozpadu oraz dyfuzji, jak też opisano przebieg poszczególnych reakcji równaniami różniczkowymi cząstkowymi. Było to prawdopodobnie pierwsze zastosowanie tego rodzaju równań w kontekście analizy stabilności systemu. Jednym z głównych wyników tego nurtu badań było odnalezienie nierówności decydującej o rozrastaniu się bądź ginięciu populacji w wyniku dominacji pasożytów

oraz sformułowanie teorii interpretującej zjawisko tworzenia się fal w terminach związanych z tą nierównością. Uzyskane wyniki teoretyczne zostały pozytywnie zweryfikowane również symulacjami z użyciem systemów wieloagentowych.

W Rozdziale 8 doktorant przedstawił i zbadał drogą symulacji hipotezę o możliwym wpływie na ewolucję populacji cząsteczek możliwego zjawiska nabywania przez pasożyty użytecznych dla populacji funkcji. Wprowadził w tym celu dodatkowy typ enzymu. W modelu tym rywalizacja o przetrwanie odbywała się nie na poziomie cząsteczek, ale między populacjami. Wyniki badań eksperymentalnych pokazały, że w rozpatrywanym środowisku ewolucyjnie korzystne jest rozwinięcie przez pasożyty dodatkowych funkcji. Ewolucyjnie silniejsze okazywały się populacje, w których istniały cząsteczki potrafiące pełnić więcej niż jedną funkcję.

W Rozdziale 9 doktorant rozpatrywał możliwość wpływu na ewolucję populacji specyficznych cząsteczek, tzw. inhibitorów które miałyby zdolność blokowania niektórych cząsteczek populacji. Analiza równań różniczkowych oraz symulacja wieloagentowa wykazały, że inhibitory mają istotne znaczenie dla utrzymania stabilności populacji, a ich brak skutkował wymieraniem populacji.

Uzyskane przez doktoranta wyniki oceniam jako bardzo interesujące i mające charakter znaczących kroków na drodze potwierdzenia hipotezy Świata RNA. Ich rangę potwierdza fakt opublikowania części tych wyników w renomowanych czasopismach *PLoS ONE* ( $IF = 3.7$ ) oraz *Entropy* ( $IF = 2.738$ ).

### 3. Poprawność

Badania symulacyjne, które są bardzo ważnym elementem rozprawy i dzięki którym uzyskano większość wyników mogą być potencjalnie poddane krytyce w związku z np. błędną implementacją lub mało realistycznymi warunkami symulowanego zjawiska. Zdecydowanie można powiedzieć, że tak nie jest w przypadku recenzowanej rozprawy i to z kilku powodów.

Zrealizowany przez doktoranta symulator wieloagentowy był poddany weryfikacji w pierwszej fazie jego użytkowania. Polegała ona na porównaniu uzyskiwanych wyników z wynikami znanymi z literatury, w szczególności uzyskanymi przez Takeuchiego i Hogewego. Porównanie wyników pokazało, że dla podobnych założeń testowych dotyczących badanych modeli oba symulatory dają podobne wyniki, a symulator opracowany przez doktoranta dzięki zastosowanym rozszerzeniom daje wyniki bardziej precyzyjne.

Stosowane przez doktoranta metody analityczne związane z wykorzystaniem równań różniczkowych do modelowania problemów związanych z początkami życia na Ziemi w kontekście hipotezy Świata RNA również nie budzą wątpliwości. Co więcej, wyniki uzyskane metodami analitycznymi były pozytywnie zweryfikowane z wykorzystaniem metody symulacyjnej wykorzystującej system wieloagentowy.

Przyglądając się opisom badań symulacyjnych zwróciły moją uwagę kilka kwestii, które z mojej perspektywy warte byłyby dodatkowego komentarza doktoranta:

- W zaimplementowanym systemie wieloagentowym modelowano przestrzeń ciągłą, co było znaczącym urealnieniem założeń stosowanych w modelu Takeuchiego i Hogewego. Z pseudokodów algorytmów symulacji nie jest jasne w jaki sposób był modelowany czas. Prawdopodobnie to czas dyskretny i deterministyczny, być może dyskretno-ciągły? Co stało na przeszkodzie, aby również czas w modelu miał charakter ciągły i probabilistyczny, a sam symulator mógłby działać jako symulator sterowany zdarzeniami. Można bowiem oczekiwać, że niektóre zjawiska w ramach hipotezy Świata RNA mogą charakteryzować się koincydencją czasowo-przestrzenną, zgodnie ze znanym powiedzeniem, że nie wystarczy być w danym miejscu, ale trzeba również być we właściwym czasie.

- Jak rozumiem, mechanizmy ewolucji systemu w modelach wieloagentowych miały charakter ewolucji darwinowskiej, bazującej na mechanizmach mutacji i pewnego rodzaju selekcji deterministycznej, która powodowała przetrwanie bądź śmierć cząsteczki. Czy stosowano jeden wspólny mechanizm selekcji czy kilka różnych mechanizmów ?
- W jaki sposób można wyjaśnić wyniki obserwowane w eksperymentach symulacyjnych (Rozdział 5) z użyciem systemów wieloagentowych dotyczących wpływu zjawiska dyfuzji na ewolucję systemu ? W szczególności spostrzeżenie, że ustawienia początkowe pasożytów i replikaz w postaci koła (półkoła), które odpowiada prawdopodobnie dużej początkowej gęstości przestrzennej obu typu agentów, dają większe szanse na przeżycie systemu niż ustawienie losowe, a więc o dużo mniejszej gęstości. Czy to obserwowane zjawisko i jednocześnie wymóg istnienia bardzo dużej gęstości osobników jednej klasy nie jest podobne w jakimś stopniu do zjawiska „Wielkiego Wybuchu” dotyczącego hipotezy powstania Wszechświata ?

#### **4. Wiedza kandydata**

Cytowana w rozprawie literatura obejmująca 134 pozycji bibliograficznych jest obszerna i wyczerpująca. Przeprowadzone analizy literaturowe potwierdzają dogłębną wiedzę doktoranta w zakresie bioinformatyki, informatyki oraz matematyki.

We Wstępie rozprawy doktorant umieszcza interesujący przegląd literaturowy dotyczący historii rozwoju badań nad hipotezą Świata RNA, który kończy prezentacją własnych argumentów przemawiających za istnieniem Świata RNA. W Rozdziale 2 znajdują się odniesienia literaturowe do bardziej szczegółowych zagadnień bioinformatycznych, informatycznych i matematycznych.

Rozdział 3 prezentuje podstawy biologiczne i chemiczne związane ze Światem RNA, natomiast Rozdział 4 opisuje metody analityczne stosowane w badaniach nad Światem RNA. W pozostałych rozdziałach znajdują się również odnośniki i dyskusje literaturowe związane z bieżącymi aspektami badawczymi.

#### **5. Inne uwagi<sup>1</sup>**

Rozprawa posiada przemyślaną logiczną strukturę rozdziałów oraz sekcji, a struktury językowe są precyzyjne i nie budzą zastrzeżeń. Wyniki badań przedstawiane są w formie wykresów, tabel oraz zrzutów ekranowych. Tworzy to razem estetyczną formę i dzięki temu czyta się ją z przyjemnością i zrozumieniem, mimo tego, że dotyka ona szerokiego spektrum wiedzy obejmującej biologię, matematykę i informatykę.

Kilka uwag redakcyjnych:

- Zwyczajowo podpisy pod rysunkami podaje się poniżej rysunków i tak jest w rozprawie. Natomiast opis tablic podaje się nad tablicami, natomiast doktorant podaje je pod tablicami,
- Str. 15: po wzorach/równaniach (patrz, np. (2.1), po których następuje ‘gdzie’ daje się przecinek,
- Str. 23, 35: ‘bilogicznych’ → ‘biologicznych’,
- Str. 40: ‘kompleksy poruszają się z dwukrotnie niższym prawdopodobieństwem’ – niezręczność językowa,
- Str. 77: ‘Rekeje’ → ‘Reakcje’,
- Str. 92: ‘Sturktura’ → ‘Struktura’.

---

<sup>1</sup> Opcjonalnie

## 6. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę opinie zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane przez art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami)<sup>2</sup> moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego? (wybierz jedną opcję stawiając znak **X**)

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdecydowanie TAK	Raczej TAK	Trudno powiedzieć	Raczej NIE	Zdecydowanie NIE

B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja ?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdecydowanie TAK	Raczej TAK	Trudno powiedzieć	Raczej NIE	Zdecydowanie NIE

C. Czy kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej?

<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zdecydowanie TAK	Raczej TAK	Trudno powiedzieć	Raczej NIE	Zdecydowanie NIE

Ponadto, biorąc pod uwagę takie czynniki jak ważność i oryginalność tematyki badawczej rozprawy, duża inwencja doktoranta i wielostronne podejście do rozwiązania postawionego problemu, oryginalność uzyskanych wyników potwierdzonych publikacjami w renomowanych czasopismach z dużym *impact factor* rekomenduję wyróżnienie rozprawy doktorskiej<sup>3</sup>.



\_\_\_\_\_  
Podpis

<sup>2</sup> [http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2013\\_05/b26ba540a5785d48bee41aec63403b2c.pdf](http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2013_05/b26ba540a5785d48bee41aec63403b2c.pdf)

<sup>3</sup> Oczywiście to zdanie jest opcjonalne.