

dr hab. Katarzyna Pachulska-Wieczorek,  
prof. ICHB PAN  
Instytut Chemii Bioorganicznej PAN  
[kasiapw@ibch.poznan.pl](mailto:kasiapw@ibch.poznan.pl)

Poznań, 31.08.2023

## **Recenzja rozprawy doktorskiej**

*mgr inż. Jarosława Synaka*

### **zatytułowanej:**

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

### **Problem badawczy i jego znaczenie**

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Jarosława Synaka została wykonana na Wydziale Informatyki i Telekomunikacji Politechniki Poznańskiej, pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Jacka Błazewicza. Tematyka pracy jest związana z jednym z podstawowych pytań nurtujących ludzkość od wieków, mianowicie jak doszło do powstania i ewolucji życia na Ziemi. Brak możliwości eksperymentalnego odtworzenia tego procesu powodował pojawianie się różnorodnych hipotez, z których ostatecznie największą akceptację w środowisku naukowym uzyskała hipoteza Świata RNA. Jej ogólne założenia zaproponowano już w 1962 r. i od tego czasu pozostaje ona obiektem intensywnych badań zarówno laboratoryjnych, jak i teoretycznych. Jednak wciąż bardzo wiele pytań, dotyczących powstania życia z populacji cząsteczek RNA, pozostaje bez odpowiedzi. Jednocześnie badania RNA dostarczają nowych, fascynujących informacji, które nie tylko wspierają hipotezę Świata RNA, ale jednocześnie potwierdzają istotne znaczenie biologiczne i potencjał terapeutyczny tych makromolekuł. Dziś RNA nie jest już postrzegany tylko jako nośnik informacji genetycznej między DNA a białkiem, ale jako fascynująca biocząsteczka, która wspomaga, katalizuje i reguluje liczne procesy w komórce. Powoduje to ogromny wzrost zainteresowania cząsteczkami RNA, który wykracza daleko poza środowisko naukowe. Jednak nie można zapominać, że fundamentem wszelkich możliwych zastosowań praktycznych są wieloletnie badania podstawowe, które dostarczają niezbędnych informacji na temat właściwości biologicznych i fizyko-chemicznych RNA, mechanizmów procesów zależnych od RNA, czy reguł ewolucji na poziomie molekularnym.

Rozprawa doktorska mgr inż. Jarosława Synaka wpisuje się w nurt badań podstawowych dotyczących ewolucji na poziomie molekularnym. Głównym celem naukowym rozprawy jest wykorzystanie podejść informatycznych oraz matematycznych do modelowania oraz zbadania założeń, ograniczeń i zakresu stosowalności hipotezy Świata RNA. Wykorzystując złożone metody symulacji i testując różne scenariusze zdarzeń autor poszukuje ogólnych praw rządzących populacją cząsteczek RNA oraz podejmuje się udowodnienia, że ich przetrwanie i ewolucja są możliwe.

### **1. Wkład autora**

Opis przeprowadzonych przez kandydata badań i ich wyników został przedstawiony w pięciu rozdziałach (rozdziały 5 do 9). Część wyników (z rozdziałów 5, 6 i 7) została już opublikowana w czasopiśmie z listy JCR – dwie publikacje w *Plos One* (IF 3,75) i jedna w *Entropy* (IF 2,74). W dwóch pracach Pan Jarosław Synak jest pierwszym autorem, w jednej drugim.

W rozdziale 5 autor analizuje hipotezę Świata RNA stosując symulację wieloagentową populacji cząsteczek RNA, złożonej z pasożytów i replikaz. Była ona inspirowana, przeprowadzoną

przez innych autorów i bazującą na analogicznym modelu populacji RNA, symulacją na automatach komórkowych. Zmiana metody symulacji pozwoliła zbadać, jak ewoluuje populacja złożona z pasożytów i replikaz RNA w warunkach zdecydowanie bliższych rzeczywistości. Autor zaobserwował dwa przeciwstawne procesy, pozwalające na przeżycie analizowanej populacji - pasożyty zwiększały swoje powinowactwo w stosunku do replikaz, ale jednocześnie więcej czasu spędzały w stanie uniemożliwiającym ich replikację. Podobny trend zaobserwowano wcześniej stosując automat komórkowy, zatem wybór metody nie miał w tym przypadku wpływu na ostateczny wynik symulacji. Dodatkowo autor zastosował wersję modelu pasożyt – replikaza, w której nie tylko pasożyty, ale również replikazy podlegały mutacji, co znosiło stałe powinowactwo replikaza-replikaza podczas całej symulacji. Poza zwiększeniem tempa ewolucji w kierunku większej aktywności replikaz, zmiana ta nie miała wpływu na zachowanie się populacji RNA.

W kolejnym rozdziale (rozdział 6) autor skupił się na badaniu procesów przekazywania i ewolucji informacji genetycznej w modelu Świata RNA. Prezentowane wyniki zostały uzyskane z zastosowaniem zmodyfikowanej wersji symulacji wieloagentowej, uwzględniającej sekwencję nukleotydową agentów. Prawdopodobieństwo przebywania agenta w stanie aktywnym, tzn., zwiniętym, określał na podstawie struktury drugorzędowej, którą wyznaczał stosując program IPknot. Autor testował różnorodne scenariusze, w tym te uwzględniające dane eksperymentalne - stałe hydrolizy wiązań fosfodiesterowych i dane dotyczące rybozomu tC19, który zastosowano jako wzorzec dla replikaz. Wykazał, że niezależnie od tego czy początkową populację cząsteczek RNA stanowi zbiór sekwencji stanowiących idealne replikazy czy też zbiór sekwencji całkowicie losowych, w toku symulowanej ewolucji liczebność replikaz i pasożytów stabilizuje się na określonym poziomie i dzięki temu system potrafi przetrwać. Przy czym średnia wartość parametru informującego o skłonności RNA do zwijania się była zawsze wyższa dla populacji replikaz. Wykorzystanie danych dotyczących stabilności wiązań fosfodiesterowych, pozwoliło na wprowadzenie w kolejnym testowanym scenariuszu dodatkowego parametru, jakim była szacowana trwałość cząsteczek RNA. Co ciekawe, przeprowadzone symulacje nie wykazały zmian w zachowaniu populacji RNA. W ostatnim scenariuszu autor analizował wpływ dyfuzji i czasu życia cząsteczek RNA na przeżywalność modelowej populacji RNA. Według autora głównym wnioskiem jest w tym przypadku, wykazanie, że wzrost szybkości dyfuzji w systemie, czyni go bardziej podatnym na wymieranie. Wniosek ten potwierdził w kolejnym rozdziale (rozdział 7), stosując odmienne podejście modelowania populacji cząsteczek RNA.

Zgadzam się ze stwierdzeniem autora, że obserwacja samoczynnego wyłonienia się populacji replikaz ze zbioru losowych sekwencji RNA ma istotną wagę dla wyjaśnienia powstania Świata RNA. Jednocześnie chciałabym poprosić autora aby podczas publicznej obrony podjął próbę bardziej dogłębnego wyjaśnienia i skomentowania kilku kwestii.

- *Intrygująca jest obserwacja gwałtownego i silnego spadku liczebności replikaz po początkowym wzroście w scenariuszu 1, gdzie symulacja rozpoczyna się od populacji idealnych replikaz. Tym bardziej, że jednocześnie mogą się one również wylaniać ze zbioru nowopowstałych pasożytów (Rozdział 6.5.1., Rys. 6.3). Taka sama sytuacja ma miejsce w scenariuszu 3.*

- *Autor twierdzi, że w przypadku replikaz wzrost skłonności do zwijania się powoduje zwiększenie aktywności enzymatycznej, któremu jednocześnie towarzyszy spadek wydajności ich replikacji. Taka zależność jest faktycznie wyraźnie widoczna dla scenariuszy 1 i 3. Jednak w przypadku scenariusza 2, zależność ta nie jest już tak oczywista (Rys. 6.7 i 6.8). Dlaczego?*

- *Czy brak wpływu ustalonych eksperymentalnie stałych hydrolizy wiązań fosfodiesterowych na wynik symulacji był dla autora spodziewanym wynikiem czy zaskoczeniem?*

W rozdziale 7 autor podejmuje próbę zbadania populacji RNA stosując model oparty na równaniach różniczkowych cząstkowych. Otrzymane wyniki dodatkowo zweryfikował za pomocą modelu wieloagentowego, udowadniając, że są one są uniwersalne i nie zależą od wyboru metody

symulacji populacji RNA. Autor testuje kilkanaście scenariuszy z odmiennymi parametrami i finalnie formułuje ważną według niego hipotezę - populacje cząsteczek RNA mogą ochronić się przed zagrożeniem ze strony pasożytów, przechodząc naprzemiennie przez fazy wzrostu i wymierania. Zbyt aktywne pasożyty giną w drugiej z nich, pozostawiając tylko RNA, które nie zagrażają replikazom. Tym samym, spełnienie warunku nierówności w rozwoju populacji warunkuje jej dalsze rozrastanie. W świetle zaprezentowanych danych trudno się z tą hipotezą nie zgodzić.

W następnym rozdziale (rozdział 8) autor skupia się na odmiennym aspekcie rozwoju populacji RNA, jakim jest nabywanie dodatkowych funkcji przez pasożyty. Jako wartość zbadania wybiera zdolność pasożytów do syntezy nukleotydów. W odróżnieniu od poprzednich modeli, system został zasymulowany za pomocą stworzonego specjalnie do tego celu programu w języku C++ i zakłada on obecność błon lipidowych oddzielających poszczególne populacje RNA. Przeprowadzone symulacje pokazały, że cząsteczki RNA mogą nabywać wielofunkcyjność i wygrywały populacje z dwoma rodzajami cząsteczek, z których jedna potrafiła pełnić więcej niż jedną funkcję. Według autora, wielofunkcyjność cząsteczek RNA pomaga zminimalizować całkowitą ilość informacji genetycznej w populacji i ułatwia jej przetrwanie mimo wysokiej częstotliwości mutacji. Przyznam, że wynik przeprowadzonych symulacji jest dla mnie nieco zaskakujący. Zresztą sam autor stwierdza w dyskusji niniejszego rozdziału, że jest on „na pozór sprzeczny” z wynikiem uzyskanym przy zastosowaniu modelu MCRS.

*- Prosiłabym autora o szersze przedyskutowanie tego zagadnienia wielofunkcyjność vs specjalizacja RNA, w tym bardziej precyzyjne wyjaśnienie, co rozumie pod sformulowaniem „na pozór sprzeczny”.*

W ostatnim rozdziale części wynikowej rozprawy (rozdział 9) autor tworzy i analizuje model Świata RNA z inhibitorami. Jako takie wybiera krótkie sekwencje RNA zdolne do selektywnego blokowania niektórych cząsteczek w populacji poprzez wiązanie się z nimi na zasadzie komplementarności. Na podstawie symulacji wieloagentowych i poprzedzających je analiz równań matematycznych, autor wnioskuje, że obecność i aktywność inhibitorów jest ważna dla utrzymywania stabilności populacji cząsteczek RNA i chroni ją przed wymarciem.

*- W odróżnieniu od wyników opisanych we wcześniejszych rozdziałach te przedstawione w rozdziałach 8 i 9 nie zostały jeszcze opublikowane. Rodzi się zatem pytanie, czy autor uważa przeprowadzone analizy za kompletne, a jeśli tak kiedy możemy się spodziewać opisujących je publikacji?*

*- Chciałabym również trochę prowokacyjnie zapytać autora o aspekt praktyczny jego badań. Nie ukrywam, że do zadania tego pytania zainspirował mnie przesłany przez Politechnikę Poznańską formularz recenzji, a nie modne ostatnio przekonanie, że wszystkie badania naukowe powinny mieć cel praktyczny, z którym sama się osobiście nie zgadzam.*

## **2. Poprawność**

Omawiana rozprawa została przygotowana w sposób bardzo staranny i przejrzysty zarówno pod względem merytorycznym, jaki i edytorskim. Jest to praca interdyscyplinarna i bardzo doceniam ogrom pracy, którą autor włożył, aby była ona ciekawa i zrozumiała dla badaczy uprawiających różne dyscypliny nauki. Każdy z rozdziałów wynikowych został podzielony na analogiczne podrozdziały, co bardzo ułatwia poruszanie się po różnorodnych modelach opisanych w pracy. Pierwsze dwa podrozdziały w bardzo ciekawy i przystępny sposób opisują wykorzystany model pod kątem biologicznym i matematycznym. Następnie autor opisuje zastosowany algorytm i osobno jego implementację. Tu jednak nie czuję się kompetentna do ich oceny. Następnie autor przechodzi do sprawnego i przejrzystego opisu uzyskanych wyników i wniosków. Tu analizuje różnorodne modele i podejścia do symulacji Świata RNA oraz testuje odmienne scenariusze z różnym zestawem parametrów. W mojej ocenie czyni to przedstawione stwierdzenia wiarygodnymi i potwierdza wysoką umiejętność

prowadzenia badań naukowych przez autora rozprawy. W ostatnim podrozdziale autor dyskutuje swoje wyniki z tymi uzyskanymi przez innych autorów. Jasno wskazuje, które z jego wyników mają charakter nowatorski, a które potwierdzają wcześniejsze obserwacje innych badaczy, wykorzystujących odmienne modele i metody symulacji. Obszerność dyskusji poszczególnych rozdziałów wynikowych jest dość zróżnicowana i w pewnych przypadkach, jako recenzent czułam pewien niedosyt. Co zresztą są potwierdzają pytania, które zadałam autorowi powyżej.

Z obowiązku recenzenckiego muszę przyznać, że zauważałam w pracy pewną ilość tzw. literówek. Nie chciałabym jednak się na tym skupiać i tworzyć listy korektorskiej, gdyż w żaden sposób nie umniejsza to mojej oceny niniejszej rozprawy. Z całą pewnością autor sam je zauważy, gdy już opadną emocje i znajdzie czas na spokojne przeczytanie swojej dysertacji.

### **3. Wiedza kandydata**

Ogólny stan wiedzy kandydata został przedstawiony w rozdziałach 2, 3 i 4. Jak wspomniałam powyżej oceniana praca ma charakter interdyscyplinarny i kandydat zaprezentował tu wiedzę z dziedziny matematyki, informatyki, biologii i chemii. Rozdział 2 stanowi bardzo cenne wprowadzenie do metod matematycznych i informatycznych stosowanych w badaniach autora. Rozdział 3 opisuje podstawowe pojęcia z chemii i biologii oraz równania wykorzystywane w przeprowadzonych analizach. W rozdziale 4 przedstawione są różnorodne modele teoretyczne Świata RNA, w tym automat komórkowy Takeuchiego i Hogeweg, będący szczególną inspiracją dla badań własnych autora rozprawy. Bez wątpienia, rozdziały 2 i 3 świadczą o wysokim ogólnym stanie wiedzy kandydata w zakresie informatyki. Ponadto, zarówno wiedzę kandydata, jaki i jego praktyczne kompetencje w zakresie tej dyscypliny potwierdzają kolejne rozdziały pracy, w których umiejętnie opisuje zastosowane narzędzia i analizy informatyczne. Warto również pokreślić posiadaną przez kandydata cenną umiejętność wykorzystania swojej wiedzy informatycznej do rozwiązania problemów z zupełnie innych dziedzin nauki.

Bibliografia, jest stosunkowo obszerna i obejmuje 134 pozycje z zakresu matematyki, informatyki, biologii i chemii. Moja opinia na jej temat jest najbardziej pozytywna. Znajdują się tu zarówno starsze pozycje, często stanowiące tzw. kamienie milowe w badaniach danego zagadnienia, jak i duża ilość prac z ostatnich kilku lat, co potwierdza aktualną wiedzę kandydata w interesującym go obszarze badań.

### **4. Inne uwagi**

Przyznam szczerze, że załącznikiem lub rozdziałem, którego szczególnie zabrakło mi w ocenianej rozprawie jest rozdział prezentujący życiorys naukowy kandydata. Być może wynika to z modelu pracy doktorskiej przyjętego w jednostce naukowej kandydata. Jednak uważam, że informacje na temat pozostałych prac naukowych kandydata, aktywności konferencyjnej, kierowania bądź udziału w projektach naukowych etc., byłyby bardzo cenne dla recenzenta. Liczę, że kandydat przedstawi te informacje choć skrótowo podczas publicznej obrony.

### **5. 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>1</sup> moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

---

<sup>1</sup> <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190000276>

**A.** Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego?

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



\_\_\_\_\_  
Podpis