

24 września 2023

prof. dr hab. Anna Gambin  
Instytut Informatyki  
Uniwersytetu Warszawskiego

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

*mgr Kai Gutowskiej*

zatytułowanej

*Podjęcia systemowe do modelowania i analizy wybranych  
procesów związanych z powstawaniem i rozwojem miażdżycy*

### 1. Problem badawczy i jego znaczenie

Rozprawa porusza szerokie spektrum zagadnień związanych z modelowaniem złożonych procesów biologicznych. Większość rozważanych modeli opiera się na formalizmie klasycznych sieci Petriego. Ciekawą propozycją jest porównanie modelu sieci Petriego z najczęściej stosowanym podejściem modelowania za pomocą Równań Różniczkowych Zwyczajnych (*ang. Ordinary Differential Equations – ODE*). Znaczenie rozprawy można rozważyć w dwóch obszarach: biomedycznym i informatycznym. Należy podkreślić, że zaproponowane modele dotyczą kluczowych zagadnień molekularnych leżących u podłoża powszechnych schorzeń takich jak miażdżycy, nadciśnienie, czy zakażenie wirusowe. Formalne opisanie interakcji biochemicznych oraz matematyczna i obliczeniowa analiza modelu pozwala na weryfikację ważnych hipotez i wyciąganie wniosków, które mogą mieć wartość diagnostyczną i prowadzić do opracowania nowych terapii. Interdyscyplinarna współpraca z klinicystami gwarantuje poprawność i adekwatność modelowanych procesów.

Wyniki przedstawione w rozprawie były uzyskane dzięki skrupulatnej analizie modeli, zarówno za pomocą klasycznych, znanych z literatury metod, jak też dzięki zaproponowaniu szeregu nowych podejść. Obejmują one analizę porównawczą modeli sieciowych i ODE, zaadoptowanie macierzowego modelu dynamiki populacji do kwantyfikacji składu blaszek miażdżycowych oraz sformułowanie nowych metod analizy strukturalnej dla sieci Petriego. Podsumowując rozprawa ma w większości charakter aplikacyjny a opracowane metody mogą znaleźć zastosowania w badaniu molekularnego podłoża ważnych procesów zachodzących w organizmie ludzkim. Ważnym rezultatem

w rozprawie jest zbadanie złożoności nowych metod analizy i opracowanie dla nich efektywnych algorytmów.

## 2. Wkład autora

Rozprawa prezentuje dziesięć skomplikowanych modeli procesów molekularnych — sześć z nich dotyczy rozwoju miażdżycy a pozostałe modele prezentują szerokie spektrum zagadnień takich jak: odpowiedź na uszkodzenia DNA w komórce, infekcja wirusem SARS-Cov-2 przy nadciśnieniu tętniczym, homeostaza żelaza przy niedoborze witaminy A oraz równowaga pomiędzy prooksydantami a antyoksydantami. Wkład Autorki rozprawy jest kluczowy, a przeprowadzone przez nią analizy pozwoliły na otrzymanie w każdym przypadku bardzo znaczących wniosków. W większości modeli mgr Gutowska jest ich główną twórczynią i pierwszą autorką artykułów prezentujących przeprowadzone badania.

Autorka zawarła w rozprawie wyczerpujący przegląd spotykanych w literaturze metod formalnego opisu i analizy sieci reakcji biochemicznych (Rozdział 2). Modele dotyczące rozwoju miażdżycy sformalizowane za pomocą klasycznych sieci Petriego i przebadane znanymi z literatury metodami (analiza zbiorów MCT, analiza t-niezmienników) zaprezentowane są w Rozdziale 3.

Kolejny Rozdział 4 prezentuje rozszerzone metody analizy na przykładzie czterech kolejnych modeli kontynuujących badania nad rozwojem miażdżycy (wpływ procesów zapalnych i korelację z rozwojem tętniaka aorty brzusznej) jak też modeli infekcji wirusowej i homeostazy żelaza.

Nowe oryginalne metody analizy strukturalnej modeli sieciowych (takie jak anty-występujący zbiór tranzycji, czyli zbiór niewystępujący w żadnym ze wsparć t-niezmienników) wraz z ich analizą złożoności (dowodami NP-zupełności) oraz propozycjami efektywnych heurystycznych i dokładnych (dla małych instancji) algorytmów można znaleźć w Rozdziale 5.

Używany w większości modeli formalizm sieci Petriego Autorka porównała z popularnym opisem za pomocą ODE i zaproponowała ciekawy sposób na analizę porównawczą obydwu metod, która pozwala zarówno na weryfikację poprawności modelu, jak też na użycie uzupełniających się technik analizy modelowanych procesów (Rozdział 6).

Wyniki przedstawione w rozprawie zostały opublikowane w serii prac naukowych. Mgr Gutowska jest pierwszym autorem w ośmiu artykułach przedstawiającej modele różnych aspektów rozwoju miażdżycy jak też prac prezentujących nowe metody analizy sieci Petriego (są wśród nich artykuły opu-

blikowane w bardzo dobrych czasopismach takich jak *Biosystems* i *Scientific Reports*). Orginalny model sieci Petriego dla infekcji SARS -Cov-2 w przypadku nadciśnienia oraz model roli procesu zapalnego w miążdżycy powstały w interdyscyplinarnym zespole, w którym Autorka rozprawy była odpowiedzialna za analizę bioinformatyczną. Podobna sytuacja dotyczy opracowań prezentujących porównanie modeli sieci Petriego i ODE oraz zastosowania macierzowych modeli populacyjnych w modelowaniu procesu wzrostu płytki miążdżycowej.

Podsumowując, pragnę podkreślić, że wkład Autorki w zaprezentowane w rozprawie wyniki jest znaczący, a nowe metody analizy zaproponowane przez nią wzbogaciły repertuar dostępnych metod i mogą być stosowane przy modelowaniu dowolnych procesów.

### 3. Poprawność

Poprawność zaprezentowanych w rozprawie wyników powinna być rozważana w dwóch obszarach: biomedycznym i informatycznym. Pierwszy dotyczy poprawności i adekwatności zaproponowanych modeli. W tym przypadku gwarantem sukcesu jest zarówno opanowanie przez Autorkę rozprawy matematycznych i obliczeniowych aspektów modelowania procesów molekularnych, jak też głęboka wiedza dziedzinowa i ścisła współpraca interdyscyplinarna z ekspertami z zakresu medycyny i biologii molekularnej.

W moim przekonaniu wszystkie zaproponowane modele w poprawny sposób integrują dostępną wiedzę, a przeprowadzone analizy pozwalają na ich weryfikację, gdyż uzyskane wnioski są zgodne z wiedzą dziedzinową. Z tego powodu możemy przyjmować, że hipotezy badawcze potwierdzone dzięki analizie modeli są znaczące i mogą mieć istotny wkład w badania biomedyczne.

W obszarze informatycznym interesuje nas poprawność zaproponowanych przez Autorkę nowych metod analizy modeli sieci Petriego. Nie mam zastrzeżeń do dowodów złożoności rozważanych problemów ani do poprawności zaprezentowanych rozwiązań algorytmicznych. Chciałabym podkreślić bardzo elegancką i ścisłą notację stosowaną przez Autorkę przy dowodzeniu złożoności problemów obliczeniowych. Moje uznanie wzbudziła również wyczerpująca analiza eksperymentalna przeprowadzona na wielu modelach (odrębnych od tych rozważanych w rozprawie) w celu walidacji zaproponowanych heurystyk oraz algorytmów dokładnych służących analizie własności sieci Petriego.

#### 4. Wiedza kandydata

Głównym wynikiem rozprawy jest moim zdaniem opracowanie modeli dla dziesięciu bardzo ważnych medycznie procesów molekularnych. Proces konstrukcji takich modeli wymaga głębokiej wiedzy dziedzinowej i ścisłej współpracy interdyscyplinarnej z ekspertami z zakresu medycyny i biologii molekularnej. Późniejsza analiza opiera się na biegłości w matematycznych metodach analizy modeli formalnych. Mgr Gutowska zaprezentowała swoją wiedzę z zakresu informatyki proponując nowe rozwiązania algorytmiczne dla zaproponowanych przez siebie i ściśle sformułowanych problemów obliczeniowych. Dodatkowo analiza złożoności tych problemów wymagała dowodzenia trudności poprzez redukcję ze znanych problemów NP trudnych. Autorka świetnie poradziła sobie z tym zadaniem, a użyta przez nią notacja i sposób opisu ułatwiają czytelnikowi zrozumienie rezultatów. Mgr Gutowska zaprezentowała swoją dojrzałość naukową poprzez świetnie skonstruowaną rozprawę, która prezentując szerokie spektrum rezultatów dla każdego modelu nakreśla tło biologiczne, konstruuje formalny model zjawiska, a następnie analizę z wykorzystaniem różnorodnych metod. Oryginalne zaproponowane przez Autorkę metody są ściśle zdefiniowane i szeroko przebadane.

#### 5. Inne uwagi

Zastosowane w rozprawie metody formalne służące do opisu procesów molekularnych zakładają deterministyczną semantykę dynamiki interakcji. To założenie jest kluczowe przy wykorzystaniu ODE i klasycznych sieci Petriego. Jednakże nie wszystkie procesy molekularne mają charakter deterministyczny i w niektórych przypadkach, gdy liczba zaangażowanych cząsteczek jest niewielka, proces jest z natury stochastyczny. Typowe przykłady procesów stochastycznych obejmują np. wiązanie czynników transkrypcyjnych z regionami promotorowymi. Implementacja losowości do badania dynamiki czasowej często odbywa się z wykorzystaniem algorytmu Gillespiego, który symuluje chemiczne równanie główne (chemiczne równanie główne (*ang. chemical master equation; CME*, będące alternatywą do równań Chapmana-Kołomogorowa). Moim zdaniem krótka dyskusja wyjaśniająca, dlaczego w rozważanych modelach ograniczono się do modelowania deterministycznego, korzystnie wpłynęłaby na kompletność rozprawy.

## 8. Podsumowanie

Biorąc pod uwagę opinie zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane przez artykuł 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym (z późniejszymi zmianami <sup>1</sup>) moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problem naukowego?

Zdecydowanie TAK

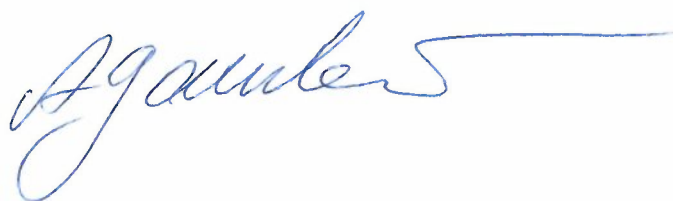
B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie Informatyka lub Automatyka i Robotyka?

Zdecydowanie TAK

C. Czy kandydat umiejętności samodzielne prowadzenia pracy naukowej?

Zdecydowanie TAK

Podsumowując stwierdzam, że recenzowana przeze mnie praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez obowiązujące przepisy i wnoszę o dopuszczenie magister Kai Gutowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto biorąc pod uwagę znaczenie, przydatność i mnogość uzyskanych rezultatów **rekomenduję wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**



---

<sup>1</sup><https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/home.xsp>