

Opinia o rozprawie doktorskiej magistra Andrzeja Tomskiego

1 Ogólna charakterystyka wyników

Rozprawa doktorska pana magistra Andrzeja Tomskiego nosi tytuł „Kawałkami deterministyczne procesy Markowa w wybranych modelach biologicznych” i została napisana pod kierunkiem prof. dr. hab. Ryszarda Rudnickiego. Autor poświęcił ją dwóm matematycznym modelom procesów biologicznych, w których ważną rolę odgrywa losowość: inhibicji enzymów i ekspresji genów, a głównym wynikiem jest asymptotyczna stabilność półgrup operatorów Markowa opisujących dynamikę rozkładów procesów stochastycznych występujących w tych modelach. Innymi słowy, Autor dowodzi, że dla każdego z tych modeli istnieje niezmiennicza gęstość rozkładu procesu i że wraz z rosnącym czasem przybliżają się do niej rozkłady przejściowe (w sensie zbieżności w przestrzeni funkcji całkowalnych), niezależnie od tego, jaki był rozkład początkowy, o ile tylko był on absolutnie ciągły względem miary Lebesgue’a na pewnym podziorze przestrzeni euklidesowej.

Inicjatorem badań nad asymptotyczną stabilnością półgrup operatorów w wyżej opisanym sensie i autorem pierwszych głębokich twierdzeń był nieodżałowany Profesor Andrzej Lasota, a prof. Rudnicki jest jednym z najważniejszych kontynuatorów tej tematyki. Jego ostatnie wyniki dotyczące tak zwanych półgrup częściowo jądrowych (albo „częściowo całkowych”) pozwalają, przy pewnych dodatkowych założeniach, uzyskać asymptotyczną stabilność, o ile tylko wykluczy się, leżące w pewnym sensie na drugim końcu spektrum, zjawisko wymiatania. (Z powodów historycznych dychotomię „albo wymiatanie, albo asymptotyczna stabilność” zwykło się nazywać Alternatywą Foguela). W ciągu

ostatnich kilku lat prof. Rudnicki rozwinął też dość szczególne techniki pozwalające stosować wspomniane wyżej abstrakcyjne twierdzenia do półgrup opisujących tak zwane kawałkami deterministyczne procesy Markowa – dość obszerną klasę procesów stochastycznych, nad którymi, jak się wydaje, pochylił się jako pierwszy w systematyczny sposób M. H. A. Davis w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, a w które zaskakująco obfitują modele matematyki stosowanej. W szczególności prof. Rudnicki zastąpił, dość trudne do sprawdzenia w praktyce założenie ograniczenia gęstości przejściowych od dołu, naturalnym warunkiem typu Hörmandera, wyrażającym się w języku nawiasów Liego pól wektorowych, charakteryzujących deterministyczną część procesu, co znakomicie uprościło dowody asymptotycznej stabilności.

Tak przygotowane, stosunkowo nowe i dość wyrafinowane narzędzia badawcze opanował p. mgr Tomski, który po prof. prof. Lasocie i Rudnickim odziedziczył zarówno zamiłowanie do teorii półgrup operatorów jak i do modelowania procesów biologicznych. Pierwszym osiągnięciem jego rozprawy jest stworzenie i analiza stochastycznego modelu inhibicji enzymów, w którym główną rolę odgrywa oczywiście pewien kawałkami deterministyczny proces Markowa. Autor pokazuje, że rozwinięta przez prof. Rudnickiego teoria pozwala dość łatwo na wnioski dotyczące asymptotycznej stabilności związanej z tym procesem półgrupy. Pewien pozornie drobny szczegół struktury modelu nie pozwala przy tym na rachunki zupełnie bezrefleksyjne – jeśli jeden z parametrów modelu przekracza wartość graniczną, to pole wektorowe charakteryzujące deterministyczną część procesu przestaje być gładkie i warunek Hörmandera traci sens. Na szczęście, jak pokazuje Autor, trudność tę da się ominąć dzięki temu, że przynajmniej jedno z pól wektorowych wyprowadza trajektorie zaczynające się w newralgicznych, osobiwych obszarach w rejony, gdzie prawdziwości oszacowań od dołu dowodzi się sprawdzonymi wcześniej metodami.

Druga część rozprawy poświęcona jest modelowi ekspresji genów. Warto tu podkreślić, że jego pierwotną wersję stworzyli prof. dr hab. Tomasz Lipniacki i jego współpracownicy i że występujący w niej proces był pierwszym przykładem procesu kawałkami deterministycznego, którym zainteresował się prof. Rudnicki. W tym sensie jest więc ona archetypem tego typu procesów dla całej istniejącej dziś teorii. Techniki rozwinięte przez promotora od czasu pierwszej publikacji na jej temat pozwalają dziś na znacznie sprawniejsze sprawdzenie warunków gwarantujących asymptotyczną stabilność odpowiednich półgrup. Dzięki temu możliwe jest też badanie opisanego w pracy modelu zmodyfikowanego, rozszerzonego, w którym pojawia się dodatkowe medium pośredniczące w przepływie informacji – tzw. pre-mRNA (w oryginale jego rolę zaniedbano i ograniczono się do badania oddziaływania pary mRNA-białko) i dowód asymptotycznej stabilności także w tym przypadku.

Wprowadzenie dodatkowego elementu oczywiście utrudniło analizę; w szczególności kluczowego dla analizy zbioru (stochastycznego atraktora procesu) szukać trzeba było wśród zbiorów trój- a nie dwuwymiarowych; decydującym krokiem był – po trosze narzucający się – proces diagonalizacji układu. W tym kontekście dość zaskakujące jest to, że zbiór ten dało się opisać w jawny, analityczny sposób – to też niewątpliwie jedno z osiągnięć rozprawy. I trudno powiedzieć,

czy jego zgrabna, symetryczna postać to skutek inherentnej symetrii procesów biologicznych, czy też tylko symetrii narzuconej przez model. Może natomiast trochę szkoda, że Autor nie poświęcił więcej czasu, poza kilkoma symulacjami, których wyniki zilustrowano rysunkami, innym efektom, które wywołało wprowadzenie nowego elementu do modelu – takim jak możliwość pojawienia się stabilnych rozkładów bimodalnych. Być może jednak narzędzia badawcze, którymi dysponował, nie pozwalają na zdobywanie tego typu informacji (zob. niżej).

Na zakończenie stwierdzić należy, że charakterystyka wyników rozprawy nie byłaby pełna bez informacji o jej biologicznych inspiracjach. Otóż oba modele w niej rozważane pochodzą z niezwykle burzliwie rozwijającej się w ostatnich latach teorii ścieżek sygnałowych, którą można by – zamykając oczy na jej multidyscyplinarny charakter – uznać za część nowoczesnej biologii molekularnej. Ta tworzona na naszych oczach piękna dziedzina wiedzy stawia przed parającymi się nią naukowcami: biologami, fizykami, chemikami, statystykami, informatykami i po trosze matematykami, wyzwania, którym – w moim przekonaniu – tradycyjna matematyka jest w stanie stawić czoła w stopniu niewielkim. Tak niewielkim, że matematyczne wyniki rzadko znajdują oddźwięk w kołach biologicznych. Choć bardzo często wyzwania te, odarte z szat biologicznych, okazują się mieć czysto matematyczny charakter. Dobrze więc, że są też i prace, takie jak rozprawa mgra Tomskiego, w których matematyk potrafi analitycznie potwierdzić choć część hipotez i intuicji rozwijanych w innych dziedzinach nauki. Innymi słowy, oprócz czysto matematycznych aspektów pracy warto rozważyć też materię, z którą miał do czynienia Autor – materię ważką i trudną, z którą parają się także nie-matematycy, i docenić rolę, choćby indywidualnie niewielką, jaką tego typu wyniki mają w zasypywaniu przepaści oddzielającej matematykę, nawet stosowaną, od współczesnej biologii.

2 Uwagi krytyczne

Po konsultacji z prof. dr hab. Tomaszem Lipniackim, uznawanym na świecie specjalistą w dziedzinie ścieżek sygnałowych, zauważam, że czynnik

$$a_1 x_2$$

występujący w drugiej linijce kluczowego dla modelu inhibicji wzoru (20) jest nieuzasadniony, niezgodny z intuicją. Nie ma mianowicie powodu, by przypuszczać, że gdy ilość molekuł enzymu (x_1) jest mała, a inhibitora (x_2) duża, ta pierwsza będzie maleć z intensywnością wprost proporcjonalną do x_2 . Znacznie bardziej uzasadniona byłaby na przykład postać

$$\min(a_0 x_1, a_1 x_2).$$

Tak zmodyfikowany model byłby bardziej interesujący dla biologa, a prowadziłby do podobnych problemów technicznych i równie ciekawej matematyki, gdyż tu także pole wektorowe charakteryzujące dynamikę procesu między losowymi momentami skoków nie byłoby gładkie.

Szkoda też, że Autor nie podał kształtu równania wyjściowego dla modelu inhibicji, przed zmianą zmiennych, w którym stałe A_1 , A_2 , d_1 i d_2 mają jasną interpretację, oraz związków między nimi a stałymi a_1 i a_2 . To pozwoliłoby przetłumaczyć wyniki matematyczne na język biologii.

Chciałbym też skonstatować, że kandydat do stopnia doktora – choć zdaje się rozumieć matematyczną strukturę modelu – raczej słabo posługuje się biologiczną terminologią fachową. Na przykład wbrew temu, co pisze na stronie 15, aktywacja, transkrypcja i translacja nie są etapami dojrzewania genu, lecz jego ekspresji. Sformułowanie zaś „inhibitor przełącza się między stanami aktywności” (str. 21) trzeba uznać za wyjątkowo niefortunny skrót myślowy: to nie inhibitor, lecz odpowiedzialny za jego produkcję gen może być aktywny lub nieaktywny. Nie można też pisać „both the inhibitor and the enzyme underlie (sic!) self-apoptosis” (str. 300 w artykule [72], który stanowi podstawę rozprawy), gdyż apoptoza to termin opisujący śmierć całej komórki.

Słabo wypadają także niektóre rozważania matematyczne. Autor korzysta z zaawansowanej teorii, więc – zupełnie słusznie – przedstawia jej podstawy dość skrótowo, omawia także po krótku niektóre ważne rozumowania, w tym konstrukcję półgrupy opisującej dynamikę rozkładów interesującego go procesu. Robi to jednak tak nieumiejętnie, że czytelnikowi trudno jest zrozumieć czemu służą kolejne kroki; dopiero lektura oryginalnego artykułu (w tym wypadku mojego własnego) wyjaśnia wątpliwości. Pozostaje więc ogólne wrażenie, że Autor niezbyt wprawnie porusza się w meandrach teorii, którą stosuje.

Sytuację pogarsza jeszcze ogólny bałagan notacyjny oraz brak dbałości o język i sposób prezentacji głównych wyników. Muszę przyznać, że sam interesujący zamysł pracy i jej klarowny plan sprawiły, iż siadałem do lektury z dużymi oczekiwaniami. I bardzo szybko się zawiodłem.

- To chyba, niestety, szerszy trend: doktorant ma wyraźne kłopoty z umiejętnym posługiwaniem się językiem polskim. Świadczy o tym chociażby fakt, że pisze on konsekwentnie o półgrupach „częściowo-całkowitych” zamiast „częściowo całkowitych”, tak jakby pojęcie to miało być analogiczne do „różowo-niebieskiej” koszulki. Co gorsza, rozprawa pełna jest niezgrabności stylistycznych, a zdania formułowane są tak niefortunnie i słabo połączone ze sobą, że myśl Autora trzeba raczej odgadywać niż ją odczytać. A już wyrażenie myśli dłuższej, bardziej skomplikowanej jest dla Autora zadaniem ponad siły. Widać to we wszystkich fragmentach tekstu, które gramatycznie są złożone bardziej niż zdanie „Jeśli ..., to ...”; apogeum nieporadności stylistycznej to chyba strona 21. Myśli, że tekst rozdziału trzeciego nie został napisany po polsku lecz, jak dowodzi lektura [72], w dużej mierze przetłumaczony z ww. artykułu kandydata, z zachowaniem angielskiej, zupełnie obcej naszemu językowi interpunkcji, nie będę rozwijał.

Pozwalam sobie na tę, przyznając nieco zbyt emocjonalną uwagę, nie dlatego, by kandydata pognać, lecz by w pewnym stopniu wyżalić się, że z powodu kolejnych skutecznych reform naszej edukacji, coraz rzadziej

zdarza mi się czytać ciekawe rozprawy matematyczne napisane sensownie po polsku. Ale to już na pewno nie jest wina p. mgr. Tomskiego.

- Zdecydowanie można jednak zarzucić Autorowi kompletny bałagan notacyjny i pojęciowy oraz sporą liczbę drobnych błędów, które trzeba było poprawić przy korekcie. Na przykład, na stronie 8 pisze on, że x , który ma $d + 1$ współrzędnych jest elementem \mathbb{R}^d i używa jednej i tej samej litery, to znaczy X , na oznaczenie zarówno przestrzeni topologicznej jak i procesu stochastycznego. Natomiast T jest tu – zupełnie w pracy niepotrzebnym – zbiorem abstrakcyjnym, który za chwilę zmienia się w pólś dodatnią, a następnie przeistacza w liczbę $T > 0$. By było zabawniej, T_i będą za chwilę zmiennymi losowymi. I to wszystko oczywiście z pełnego zaskoczenia. Podobną rozrywkę Autor funduje czytelnikowi na stronie 28, gdzie najpierw dowodzi istnienia pewnego deterministycznego czasu t^* , w którym wszystkie trajektorie procesu zaczynające się w pewnym obszarze docierają do stochastycznego atraktora, a następnie używa tego faktu, by pokazać, że proces jest dobrze zdefiniowany na całej osi rzeczywistej (innymi słowy, że nie występuje zjawisko tak zwanej „eksplozji”). Konia z rzędem jednak temu, który szybko domyśli się, że występująca w gąszczu różnych obiektów nasza stara dobra znajoma, litera T oznacza wcześniej zdefiniowane t^* . Z kolei na stronie 10 Autor przyjmuje, że $I = \{1, \dots, k\}$, a zaraz potem pisze, iż w szczególnym przypadku $I = \{0, 1\}$. Na stronie 14 znajdujemy też definicję nawiasu Liego, w której czytamy o gładkich polach wektorowych „na rozmaiłości M na \mathbb{R}^d ” – pal licha, że ta rozmaiłość jest tu potrzebna jak piąte koło u wozu, ale cóż to takiego „rozmaiłość na \mathbb{R}^d ”?

Listy wszystkich tego typu kwiatków nie ma chyba sensu przedstawiać, ale może warto wspomnieć, że π^i raz oznaczają półpotoki, a raz odpowiadające im pola wektorowe, które z kolei w innych miejscach oznaczane są F_i , a w jeszcze innych a lub b . No i na koniec: omawiając proces inhibicji, Autor pisze „cały ten schemat został zilustrowany na rysunku (5)” (nie wiadomo, dlaczego w całej pracy numery rysunków i twierdzeń pisane są w takich właśnie nawiasach). Wszystko się zgadza, tylko na rysunku tym występują zupełnie inne stałe niż w tekście. I bądź tu człowieku mądry.

- Nie widzę wreszcie żadnego usprawiedliwienia dla faktu, że w pracy cały szereg linii nie został wyrównany do prawej strony, że – innymi słowy – niektóre wyrazy wychodzą na margines. O tego typu błędach informuje przecież używany do składu pracy LaTeX. Komputer ponadto musiał sygnalizować Autorowi liczne literówki. Skutkiem zaniedbania Autora praca, choć drukowana była jednostronnie, numerowana jest też na przemian po stronie lewej i prawej.

3 Konkluzja

Niezależnie od uchybień, o których piszę wyżej, jestem w pełni przekonany, że p. mgr Tomski spełnił wszystkie warunki określone w artykule 13 ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym i zasługuje na stopień doktora. Myślę, że biorąc pod uwagę wszystkie za i przeciw omówione wyżej, z czystym sercem mogę postawić rozprawie umowną, ale mocną czwórkę, bo wiem, że nie jest to czwórka z polskiego.



Adam Bobrowski