

prof. dr hab. Zbigniew Palmowski
Wydział Matematyki
Politechnika Wrocławska
ul. Hoene-Wrońskiego 13
50-376 Wrocław

RECENZJA ROZPAWY DOKTORSKIEJ
AGNIESZKI KOZDĘBY
”ZASTOWANIE KAWAŁAMI DETERMINISTYCZNYCH
PROCESÓW MARKOWA W MODELACH
STOCHASTYCZNEJ EKSPRESJI GENÓW”

Rozprawa doktorska Pani Agnieszki Kozdęby została napisana pod opieką prof. dra hab. Ryszarda Rudnickiego i dotyczy procesów kawałkami deterministycznych (PDMP) i ich zastosowaniom w modelach stochastycznej ekspresji genów. Najważniejsze wyniki z tej rozprawy zostały opublikowane w pracy

A. Kozdęba and A. Tomski. Application of the Goodwin model to autoregulatory feedback for stochastic gene expression. *Mathematical Biosciences*, 327:108413, 2020,

czyli w dobrym czasopiśmie zajmującym się zastosowaniami matematycznymi w biologii.

Opis i ocena rozprawy.

Rozprawa licząca 63 strony jest napisana z dużą dbałością o czytelnika. Przedstawia ona cele, rezultaty i dowody w sposób bardzo zrozumiały i bardzo dobrze zorganizowany. Bardzo wysoką ocenę strony edycyjnej podnoszą rysunki i obliczenia numeryczne. Widać bardzo duży wysiłek doktorantki, który musi być doceniony.

Tematyka rozprawy matematycznie opiera się na pewnym nieliniowym układzie równań różniczkowych, w którym pojawia się nieliniowa funkcja regulująca opisująca poziom cząsteczek białka a losowość pojawia się w opisie stanu genu przy przejściu ze stanu nieaktywnego na aktywny i na odwrót z intensywnościami zależnymi od stanu systemu. Układ równań opisuje stan procesu kawałkami deterministycznego a zatem i jego półgrupe przejścia. Dla malejącej regulującej funkcji Hilla udowodniono, że powyższa półgrupa Markowa będzie asymptotycznie stabilna, to znaczy gęstości prawdopodobieństw przejścia zbiegają do gęstości niezmienniczej jak czas zbiega do nieskończo-

ności. W przypadku z kolei rosnącej regulującej funkcji Hilla pokazano, że półgrupa Markowa generowana przez proces stochastyczny dla tego modelu będzie wymiatająca z rodziny wszystkich zwartych podzbiorów. Opisano także tzw. sieć regulatorową, w której dochodzi do interakcji między dwoma genami. Tutaj jednak mamy wyłącznie analizę numeryczną.

W moim odczuciu otrzymane rezultaty są interesujące i ważne dla zastosowań biologicznych. Zawartość matematyczna, choć używa znanych technik w kontekście procesów kawałkami deterministycznych, jest zaawansowana oraz wymagała dużej znajomości teorii równań różniczkowych oraz teorii procesów stochastycznych zwłaszcza widzianej z perspektywy półgrup przejścia. Nie znalazłem żadnego błędu merytorycznego. Przedstawiona rozprawa doktorska, może być dawana jako przykład solidnego doktoratu z zastosowań matematyki. Autorka tej rozprawy nie idzie na skróty poprzez wklejanie dużej ilości rysunków z częścią teoretyczną pozbawioną głębszej matematycznej refleksji. Wręcz przeciwnie, umiejętnie łączy zaawansowane techniki matematyczne z dobrze przeprowadzoną analizą numeryczną. Oczywiście nie twierdzę, że mamy tutaj do czynienia z bardzo złożonymi i długimi argumentami matematycznymi, ale i tak czytało mi się tę rozprawę z ogromną przyjemnością.

Podając więcej szczegółów, w **rozdziale pierwszym** opisana jest teoria procesów Markowa, procesów kawałkami deterministycznych oraz półgrup Markowa na L^1 . Ten fragment tekstu można by było rozwinąć podając związki z innymi znanymi kryteriami na ergodyczność procesu stochastycznego, jak np. warunek Fostera-Lyapunova. Dobrze by było też podać referencję na alternatywę Foguela podaną w Twierdzeniu 1.2. Są też w tej części drobne nieporadności, jak np. pod koniec Rozdziału 1.3 użyto q_{iv} , które jeszcze nie zostało wprowadzone. W tym samym miejscu mówi się połączeniu stanu (y_0, j) z (x_0, i) za pomocą złożonego układu dynamicznego choć samo połączenie jako takie nie zostało zdefiniowane. Oczywiście wynika to nie wprost z Definicji 1.9 wprowadzającej pojęcie układu dynamicznego. Niezależnie od tego, bardzo cieszy w ogóle wprowadzenie uporządkowanej teorii i przedstawienie najważniejszych faktów użytych w dalszej części rozprawy doktorskiej. A jeszcze bardziej cieszy Rozdział 1.4, w którym podano dwa przykłady prostszych procesów PDMP wziętych z książki Rudnicki i Tyran-Kamińska (2017) oraz prac Lipniacki et al. (2006) i Bobrowski et al. (2007). Zamieszczone uproszczone schematy ekspresji genów bardzo ułatwiają zrozumienie modelu.

Rozdział drugi zawiera główne rezultaty pracy. Rozważa się malejącą funkcję Hilla

$$f^-(y) = \frac{\theta^n}{y^n + \theta^n}$$

gdzie $x \geq 0$, $n, \theta > 0$. W tym modelu gen może przejść z aktywnego (stan 1) na nieaktywny (stan 0) z intensywnością $q_1(x, y)$ zależną od x opisującego poziom cząsteczek mRNA oraz od y opisującego poziom cząsteczek białka. Podobnie, przejście ze stanu nieaktywnego do aktywnego jest zadane poprzez intensywność $q_0(x, y)$. Jest to losowa część modelu. Deterministyczny ruch

pomiędzy zmianami jest opisany poprzez system równań:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = k_1 f^-(y) \gamma(t) - d_1 x \\ \frac{dy}{dt} = k_2 x - d_2 y, \end{cases}$$

gdzie $\gamma(t)$ jest funkcją zależną od stanu genu a zatem o wartościach w zbiorze $\{0, 1\}$. Z tak opisanym procesem łączymy jego półgrupę przejścia $P(t)$. W Twierdzeniu 2.1 pokazano, że jest ona asymptotycznie stabilna, to znaczy, że $P(t)f$ zbiega w L^1 do niezmienniczej gęstości f_* jak $t \rightarrow +\infty$ dla funkcji f ze zbioru $D = \{f \in L^1 : f(x) > 0, \|f\| = 1\}$. Co więcej, zidentyfikowano nośnik gęstości niezmienniczej f_* podany w (2.10) rozprawy doktorskiej. W dowodzie wykorzystuje się warunki dostateczne na stabilność półgrupy Markowskiej podane w Pichór i Rudnicki (2108), a w szczególności sprawdza się warunek Hörmandera (dający tzw. warunek (K)) oraz warunek słabej nieredukowalności (WI). Rozdział 2.3 zajmuje się granicą deterministyczną (czy też adiabaticzną) kiedy $N \rightarrow +\infty$ gdzie N opisuje liczbę genów lub prędkość przełączających się układów. Wtedy losowa $\gamma(t)$ jest zastąpiona jej wartością oczekiwaną

$$\mathbb{E}\gamma(t) = \frac{q_0(y)}{q_0(y) + q_1(y)}$$

dla intensywności przejścia q_0 i q_1 . Korzystając tym razem z twierdzenia Dulaca-Bendixona wykluczono istnienie cyklu granicznego. To bardzo elegancka matematycznie część rozprawy. W Rozdziale 2.4 zostały zaprezentowane symulacje stochastyczne obrazujące ekspresję genów z ujemnym sprzężeniem zwrotnym. W tym celu zostało opracowane (a precyzyjnie mówiąc rozwinięte) narzędzie obliczeniowe bioPDMP. Można je wykorzystywać do symulacji innych modeli opartych o procesy PDMP. Wykorzystany kod został zamieszczony w repozytorium GitHub. To ważna część pracy matematyków zajmujących zastosowaniami i bardzo doceniam uwzględnienie zarówno pracy teoretycznej jak i tej związanej analizą numeryczną.

Rozdział trzeci zajmuje się rosnącą wersją funkcji Hilla

$$f^+(y) = \frac{x^n}{y^n + \theta^n}$$

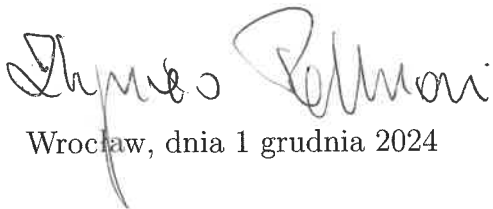
W Twierdzeniu 3.1 pokazano, że wtedy półgrupa Markowa jest wymiatająca z rodziny wszystkich zwartych podzbiorów B zbioru $\mathbb{R}^2 \setminus \{(0, 0)\} \times \{0, 1\}$, to znaczy, że całka z $P(t)f$ w B w granicy równa się 0 jak $t \rightarrow +\infty$. Innymi słowy prawdopodobieństwo pozostania w zbiorze B trajektorii procesu PDMP będzie dążyć do zera. Zwykle ten termin zatem jest identyfikowany z transytywnością procesu Markowa. Dowód tego twierdzenia jest oparty o konstrukcję rodziny dostatecznie małych otoczeń punktu $(0, 0)$, które będą zbiorami niezmienniczymi dla obu semipotoków związanymi ze stanem 0 i 1. Są one zbiorami niezmienniczymi dla rozważanego procesu PDMP. Dowód, choć krótki, jest pomysłowy i klarowny. Tu też w Rozdziale 3.3 są zaprezentowane wyniki symulacji.

Ostatni rozdział zajmuje się tzw. sieciami regulatorowymi, gdzie wprowadza się interakcje między genami. Ze względu na złożoność sieci regulatorowych i ich wzajemne powiązania, zbudowanie dokładnego matematycznego

opisu wszystkich połączeń i uwzględnienie wszystkich istotnych czynników jest niemożliwe. Analizuje się zwykle dość specyficzne przypadki. Tutaj zdecydowano się na opis matematyczny oraz analizę numeryczną interakcji między dwoma genami z pominięciem (Rozdział 4.1) i uwzględnieniem (Rozdział 4.2) transkrypcji. Badania symulacyjne są szczegółowe.

Konkluzja.

Wobec powyższych uwag, uważam, że rozprawa doktorska magister Agnieszki Kozdęby spełnia wymagania ustawowe i zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim. Wnoszę o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora nauk w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie matematyka.



Wrocław, dnia 1 grudnia 2024