



RECENZJA
rozprawy doktorskiej mgr. Sebastiana Sakowskiego pt.
„Rozszerzenie biomolekularnego automatu Shapiro”

Promotor: dr hab. Tadeusz Krasieński

I. Problematyka naukowa oraz przedmiot rozprawy

Jedną z najbardziej dynamicznie rozwijających się w ostatnich latach gałęzi nauki jest biologia obliczeniowa. Jej dynamiczny rozwój spowodowany został przede wszystkim przez dostrzeżenie konieczności stosowania metod matematycznych i informatycznych do rozwiązywania problemów pojawiających się na gruncie nauk biologicznych, a przede wszystkim biologii molekularnej. Dostrzeżenie tej konieczności z kolei spowodowane było szybkim rozwojem technik stosowanych w badaniach biologicznych umożliwiających gromadzenie coraz większych ilości coraz bardziej precyzyjnych danych biologicznych. W pewnym momencie stało się jasne, że bez zastosowania metod matematycznych i informatycznych dalsze postępy w wielu gałęziach nauk biologicznych będą co najmniej trudne. Kilkanaście lat temu nie było to wcale oczywiste, dzisiaj nikogo spośród osób zajmujących się m. in. biologią molekularną nie powinno to dziwić, tym bardziej, że osiągnięcie wielu spośród spektakularnych sukcesów nauk biologicznych w ciągu ostatnich lat możliwe było właśnie dzięki rozwojowi biologii obliczeniowej, na której gruncie formułowane i rozwiązywane są problemy dotyczące tworzenia modeli matematycznych oraz opracowywane są na ich podstawie algorytmy wspomagające analizę zjawisk biologicznych.

Większość problemów biologii obliczeniowej dotyczy problemów biologicznych, do których rozwiązania należy zastosować odpowiednie metody matematyczne i/lub algorytmiczne (które często należy najpierw opracować, ze względu na specyfikę rozważanego problemu biologicznego). Badania tego rodzaju prowadzą nie tylko do rozwiązywania istotnych problemów biologii i nauk pokrewnych, ale nierzadko również dają początek rozwojowi interesujących teorii matematycznych. Tym niemniej, czyniąc pewne uproszczenia można powiedzieć, że to matematyka i informatyka służą w tym przypadku do rozwiązywania problemów biologicznych. Ale nie zawsze tak jest. Okazuje się bowiem, że natura podstawowego nośnika informacji genetycznej, czyli DNA, pozwala na wykorzystanie go do przeprowadzania obliczeń. Zapoczątkowane przełomową pracą Adlemana z 1994 roku badania możliwości wykorzystania biomolekuł (głównie DNA) do przeprowadzania obliczeń rozwijają się dzisiaj bardzo dynamicznie i w wielu kierunkach.

Obecnie trudno byłoby stwierdzić, czy badania te doprowadzą kiedyś do stworzenia uniwersalnego biomolekularnego komputera konkurencyjnego w stosunku do klasycznych komputerów półprzewodnikowych. Jednak nawet jeśli tak się nie stanie, badania nad układami przetwarzającymi informacje zbudowanymi z cząsteczek DNA mogą doprowadzić

(i już prowadzą) do wielu bardzo interesujących odkryć i wniosków. Wspomnieć tu można m. in. o poszukiwaniu nowych metod kodowania informacji, niezbędnych przy opracowywaniu efektywnych układów liczących zbudowanych z DNA. Z kolei badania w dziedzinie układów samoskładających się zbudowanych z DNA już doprowadziły do określenia pewnych klas tego rodzaju układów, których możliwości obliczeniowe są analogiczne do wielu modeli obliczeń znanych z klasycznej informatyki teoretycznej. Co być może jeszcze ciekawsze, badania te zaczynają też wskazywać na pewne ścisłe, fundamentalne związki, istniejące prawdopodobnie między obliczaniem a podstawowymi własnościami, które muszą posiadać obiekty ożywione. Dostyc nieoczekiwanie, tak wydawałoby się abstrakcyjna i w pewnym sensie "sztuczna" dziedzina, jaką jest badanie możliwości obliczeniowych układów zbudowanych z DNA, spotyka się z podstawami świata ożywionego.

Wreszcie należy wspomnieć o próbach tworzenia automatów zbudowanych z cząsteczek DNA. Ten nurt badań bardzo się ożywił po opublikowaniu w pierwszej połowie obecnej dekady serii prac przez grupę Shapiro, w których zaprezentowano nie tylko możliwość zbudowania tego rodzaju układów oraz ich teoretyczne własności, ale także ich praktyczną realizację i zastosowanie. Dziedzina ta jest niezwykle interesująca zarówno z teoretycznego, jak i praktycznego punktu widzenia, gdyż tkwią w niej realne możliwości tworzenia programowalnych urządzeń zbudowanych z kwasów nukleinowych, które potencjalnie mogłyby być wykorzystane np. do usuwania błędów i usterek pojawiających się na poziomie molekularnym w organizmie ludzkim (czyli, innymi słowy, do usuwania przyczyn wielu chorób). Zanim to jednak będzie rzeczywiście możliwe rozwiązanych musi zostać wiele problemów, zarówno teoretycznych, jak i praktycznych.

Próbę rozwiązania części z tych problemów podjął w swojej rozprawie doktorskiej mgr Sebastian Sakowski pokazując w jaki sposób można istotnie rozszerzyć możliwości automatu opracowanego przez zespół Shapiro. Warto zwrócić uwagę na fakt, że rozprawa ta oprócz rozważań teoretycznych zawiera również opis i wyniki eksperymentu biochemicznego, w którym opracowana przez Doktoranta koncepcja została pozytywnie zweryfikowana metodami laboratoryjnymi. Rozprawa ta stanowi interesujący wkład w nurt intensywnie rozwijających się badań dotyczących obliczeń wykonywanych za pomocą biomolekuł, a uzyskane w niej wyniki, w szczególności zaproponowany sposób rozszerzenia możliwości obliczeniowych automatów zbudowanych z DNA poprzez zastosowanie dwóch enzymów restrykcyjnych, stanowią istotne rozszerzenie wiedzy w tej dziedzinie.

II. Analiza treści rozprawy oraz uzyskanych wyników

1. Treść rozprawy

W swojej rozprawie doktorskiej mgr Sebastian Sakowski zajął się problemem rozszerzenia automatu opartego na DNA zaproponowanego przez grupę Shapiro. Cechą charakterystyczną tego automatu jest wykorzystanie w nim enzymu restrykcyjnego tnącego cząsteczki DNA, z których zbudowany jest automat w sposób prowadzący do powstania fragmentu tego kwasu nukleinowego, którego pojawienie się oznacza rozwiązanie postawionego problemu obliczeniowego. Działanie oryginalnego automatu Shapiro oparte jest na zastosowaniu jednego takiego enzymu, co prowadzi do istotnego ograniczenia jego możliwości. Automat ten może przyjmować tylko dwa stany i przetwarza słowa wejściowe zbudowane nad alfabetem dwuliterowym. Doktorant stawia tezę, że liczbę stanów przyjmowanych przez automat tego rodzaju można zwiększyć przez zastosowanie większej liczby enzymów restrykcyjnych. Tezę tę udowadnia on w rozprawie składającej się ze wstępu, sześciu

rozdziałów, spisu literatury, czterech dodatków oraz wykazu zastosowanych symboli i skrótów.

Wstęp zawiera krótkie wprowadzenie do tematyki rozprawy oraz zwięzłe omówienie zawartości poszczególnych rozdziałów.

W rozdziale pierwszym przedstawione zostały podstawowe modele obliczeń. Omówiono w nim krótko deterministyczne i niedeterministyczne automaty skończone, automaty ze stosem oraz przedstawiono klasyfikację języków i gramatyk zaproponowaną przez Chomsky'ego. Rozdział ten stanowi teoretyczną podstawę rozważań prowadzonych w dalszych rozdziałach (choć tylko niewielka część informacji tu przedstawionych jest bezpośrednio potrzebna do zrozumienia dalszej części rozprawy).

W rozdziale drugim zawarto omówienie podstawowych zjawisk i reguł biochemicznych, na których oparte jest działanie układów obliczających zbudowanych z DNA. Przedstawiono w nim strukturę DNA oraz omówiono komplementarność nukleotydów, będącą fundamentalną własnością, na której oparte jest przeprowadzanie obliczeń za pomocą cząsteczek DNA. Omówiono również podstawowe operacje często wykorzystywane w komputerach biomolekularnych, możliwe do wykonania na cząsteczkach DNA za pomocą prostych technik laboratoryjnych. Dalej, bardzo zwięzłe przedstawiono wybrane realizacje obliczeń opartych na DNA. Rozdział ten stanowi niezbędne biologiczne wprowadzenie do zasadniczej części rozprawy.

W rozdziale trzecim omówiono automat zaprojektowany i wykonany przez grupę Shapiro (jak już wcześniej wspomniano, jest to automat dwustanowy). Przedstawiona tu została szczegółowo zasada działania tego automatu, zilustrowana za pomocą konkretnej jego realizacji i działania na wybranym słowie wejściowym. W drugiej części rozdziału omówione zostały znane rozszerzenia automatu Shapiro. Przedstawiono tu m. in. wersję tego automatu działającą na słowie zbudowanym nad alfabetem trójliterowym i przyjmującą trzy stany.

Rozdział czwarty należy uznać za zasadniczą część rozprawy doktorskiej mgr. Sebastiana Sakowskiego. Autor przedstawił w nim swoją koncepcję rozszerzenia możliwości automatu Shapiro poprzez zastosowanie większej liczby enzymów restrykcyjnych. W pierwszej części rozdziału szczegółowo omówiony został sposób konstrukcji automatu sześciostanowego działającego na słowie zbudowanym nad alfabetem dwuliterowym, którego funkcjonowanie oparte jest na zastosowaniu dwóch enzymów restrykcyjnych. Doktorant przedstawił tu konkretną realizację takiego automatu opisując kodowanie stanów i symboli oraz przejść za pomocą odpowiednio dobranych fragmentów DNA. Działanie tego automatu zilustrowane zostało za pomocą przykładu, którego prześledzenie pozwala dokładnie zrozumieć opisywaną ideę. Druga część rozdziału ma charakter bardziej abstrakcyjny, bowiem Autor omawia w niej możliwości dalszego rozszerzenia automatu Shapiro. Rozszerzenie to oparte jest jednak na założeniu, że ciągi, z których konstruowany jest automat (w tym przypadku nie można już mówić o cząsteczkach DNA) zbudowane są nad alfabetem o dowolnej liczbie liter. Oczywiście, założenie takie wyklucza realizację takiego automatu za pomocą cząsteczek DNA, które można reprezentować jako ciągi zbudowane nad alfabetem czteroliterowym. Rozważania prowadzone przez Autora w tej części rozdziału prowadzą do sformułowania pewnych podstawowych warunków, które muszą być spełnione, by możliwe było zaprojektowanie rozszerzonego automatu Shapiro przyjmującego zadaną liczbę stanów i działającego na słowie wejściowym zbudowanym nad alfabetem o zadanej liczbie symboli.

W rozdziale piątym opisany został eksperyment biochemiczny, za pomocą którego praktycznie zweryfikowana została zaproponowana przez Doktoranta w pierwszej części poprzedniego rozdziału idea zastosowania dwóch enzymów restrykcyjnych w celu rozszerzenia możliwości automatu Shapiro. W opisanym eksperymencie zrealizowany został automat trójstanowy działający na dwuliterowym słowie wejściowym zbudowanym nad alfabetem dwuliterowym. Choć automat ten nie jest automatem sześciostanowym, o którym

mowa była w rozdziale czwartym, w eksperymencie tym przetestowana została podstawowa idea wykorzystania do jego konstrukcji, czyli zastosowanie dwóch enzymów restrykcyjnych. W rozdziale tym Autor bardzo szczegółowo omówił podstawowe etapy doświadczenia, przedstawił sekwencje DNA, z których zbudowany został automat oraz inne składniki niezbędne do przeprowadzenia eksperymentu.

Rozdział szósty stanowi podsumowanie rozprawy i zawiera zwięzłe omówienie uzyskanych w niej wyników. Znalazła się tu również wzmianka o planowanych badaniach laboratoryjnych oraz ogólne rozważania na temat ograniczeń i możliwości automatów Shapiro.

Rozprawę zamyka bibliografia, cztery dodatki oraz spis skrótów i symboli.

2. Najważniejsze wyniki przedstawione w rozprawie

Za najważniejsze wyniki przedstawione w rozprawie uznać można:

1. Opracowanie wersji automatu Shapiro działającej na słowie wejściowym zbudowanym nad alfabetem dwuliterowym i przyjmującej sześć stanów. Automat ten zbudowany jest w oparciu o ideę zastosowania dwóch enzymów restrykcyjnych, która pozwala zwiększyć liczbę stanów. Konstrukcja takiego automatu jest istotnym osiągnięciem w dziedzinie obliczeń wykonywanych za pomocą cząsteczek DNA, a wspomniane zastosowanie dwóch enzymów restrykcyjnych stanowi ważne rozszerzenie oryginalnego automatu Shapiro.

2. Przeprowadzenie eksperymentu biochemicznego, w którym pozytywnie zweryfikowana została koncepcja zastosowania dwóch enzymów restrykcyjnych do budowy automatu opartego na DNA. Eksperyment ten jest wartościowy tym bardziej, że w dziedzinie obliczeń prowadzonych za pomocą cząsteczek DNA rozważania teoretyczne nie zawsze idą w parze z ich laboratoryjną implementacją, która często może być wyzwaniem równie jak one trudnym. Prowadzi to czasami do sytuacji, w której niektóre wyniki teoretyczne pojawiające się w literaturze mogą być bardzo trudne do praktycznej realizacji przy obecnym stanie rozwoju technik biologii molekularnej i biochemii. Autor rozprawy pokazał, że w przypadku jego podstawowej idei tak nie jest, tj. że automat, którego działanie oparte jest na dwóch enzymach restrykcyjnych można rzeczywiście zbudować.

3. Uwagi merytoryczne

W trakcie czytania rozprawy nasuwają się pewne uwagi dotyczące jej zawartości:

1. Podane w podrozdziale 4.2 warunki rozszerzenia automatu Shapiro do dowolnej liczby stanów oraz dowolnej liczebności alfabetu, nad którym zbudowane jest słowo wejściowe, dotyczą prostych zależności między liczbą stanów, liczebnością alfabetu wejściowego, długością ciągów kodujących symbole słowa wejściowego, liczebnością alfabetu, nad którym zbudowane są te ciągi oraz długością lepkich końców i stanowią raczej nikłą wskazówkę odnośnie konstrukcji konkretnego automatu. Ponadto, rozważania te są oderwane od rzeczywistości biologicznej, gdyż Autor nie wspomina o żadnej, nawet potencjalnej możliwości praktycznego zrealizowania takiego automatu. Trudno sobie zresztą taką możliwość wyobrazić, gdyż założenie o dowolnej liczebności alfabetu, z którego zbudowane są ciągi, z których składa się automat, wyklucza zastosowanie do jego budowy cząsteczek DNA. Obecny stan wiedzy w dziedzinie nauk biologicznych raczej nie daje też nadziei na

wykorzystanie w tym celu cząsteczek innego rodzaju. Trudno więc w zasadzie mówić w tym przypadku o rozszerzeniu automatu Shapiro, gdyż Autor odszedł od podstawowej cechy tego automatu, jaką jest oparcie jego budowy na DNA, nie dając w zamian żadnych wskazówek, które umożliwiłyby jego fizyczną realizację. Zatem rozważania te, w odróżnieniu od wyników przedstawionych w pierwszej części rozdziału czwartego oraz innych rozszerzeń automatu Shapiro znanych z literatury, nie umożliwiają fizycznej konstrukcji automatu biomolekularnego o założonych własnościach.

2. Wspomniany powyżej podrozdział 4.2 stanowi najbardziej matematyczną część rozprawy (choć przedstawione w nim rozważania mają raczej podstawowy charakter), ale jednocześnie budzi on też najwięcej zastrzeżeń dotyczących poprawności użytych sformułowań i ścisłości prowadzonego wywodu. Oto niektóre z nich:

2.1. Autor w wielu miejscach używa sformułowań rodzaju "podciągi k wyrazowe" w sytuacji, gdy mowa jest o podciągach i ciągach, z których zbudowany jest hipotetyczny rozszerzony automat Shapiro. Sformułowanie takie jest niepoprawne i mylące - należałoby mówić o podciągach i ciągach zbudowanych z odpowiedniej liczby symboli lub liter (a nie wyrazów) i nie zmienia tego fakt, że w rozważaniach tych występują ciągi zbudowane nad alfabetem A , które kodują symbole z alfabetu Σ .

2.2. Nie jest jasne znaczenie rysunku zamieszczonego na stronie 50 (rysunek bez numeru). Ma z niego wynikać zależność między długością lepkich końców k , a długością n sekwencji kodującej symbole z alfabetu Σ oraz liczbą stanów p . Ponieważ zależność ta jest podstawą dalszego wywodu prowadzonego w tym podrozdziale, powinna ona zostać jasno uzasadniona (bez dodatkowego wyjaśnienia można dojść do wniosku, że powinien być spełniony raczej warunek $q^k \geq rp$).

2.3. Zdanie zamieszczone na stronie 50 "Istnieje układ r ciągów n wyrazowych utworzonych z q symboli kodujących o tej własności, że wszystkie lepkie końce k wyrazowe tych ciągów są różne" jest niejasne.

2.4. Na stronie 51 znalazło się stwierdzenie, że "dokładne wyznaczenie $l(r,n,q,k)$ jest problemem trudnym". Może być ono nieco mylące, gdyż nie jest jasne, czy chodzi o trudność w sensie złożoności obliczeniowej, czy też o to, że wyznaczenie tej wartości wymaga przeprowadzenia skomplikowanych obliczeń (można się domyślać, że chodzi o tę drugą możliwość).

2.5. Zdanie zamieszczone na stronie 51 "Obliczmy (dokładniej tylko oszacujmy) ilość ciągów rn wyrazowych utworzonych z q symboli dla których wszystkie k wyrazowe kolejne podciągi (możliwe lepkie końce) są różne" jest niejasne. O jakie k literowe podciągi chodzi? Czy mogą się one na siebie nakładać, tzn. czy sufiks jednego może być prefiksem innego z tych podciągów? Nie wyjaśnia tego zamieszczony bezpośrednio pod tym zdaniem rysunek.

2.6. Na tej samej stronie znalazło się zdanie "Z tego zbioru musimy usunąć ciągi, w których przynajmniej 2 podciągi kolejnych k wyrazów są identyczne", które również jest niejasne. Co oznacza zwrot "2 podciągi kolejnych k wyrazów"? O jakie podciągi chodzi? Podobnie jest ze zwrotem "jeżeli 2 podciągi w ustalonych miejscach kolejnych k wyrazów..." zamieszczonym na tejże samej oraz na następnej stronie.

3. Autor wspomniał w swojej rozprawie o pracy Rothemunda z 1995 roku, w której opisana została idea konstrukcji maszyny Turinga opartej na cząsteczkach DNA i enzymach restrykcyjnych. Interesujące byłoby porównanie takiej maszyny z automatem Shapiro, tym bardziej, że w obu przypadkach zastosowana została podobna idea wykorzystania enzymów restrykcyjnych do wykonywania elementarnych operacji obliczeniowych. Jedną z różnic między maszyną Rothemunda i automatem Shapiro polega na tym, że ta pierwsza, w

odróżnieniu od drugiej, nie została fizycznie zrealizowana w laboratorium. Dobrze byłoby jednak dokonać pewnego, chociażby krótkiego, ale dalej idącego porównania obu koncepcji.

4. W pozostałych częściach pracy również znalazły się pewne sformułowania mogące budzić wątpliwości lub zastrzeżenia, choć na ogół są one mniej istotne niż te dotąd wymienione. Oto niektóre z nich:

4.1. Na stronie 19 Autor pisze "zespół genów nazywamy genomem" - jest to bardzo nieprecyzyjne i w zasadzie niepoprawne stwierdzenie.

4.2. Na stronie 22 znalazło się następujące zdanie dotyczące eksperymentu Adlemana: "Do wykrycia właściwego wyniku Adleman wykorzystał następujące metody biotechnologiczne: PCR (reakcja łańcuchowa polimeryzacji), elektroforezę (rozdzielanie na żelu) oraz amplifikację (rozdzielanie oparte na powinowactwie)". Amplifikacja nie oznacza jednak rozdzielania opartego na powinowactwie, lecz namnożenie DNA, które w praktyce wykonywane jest za pomocą PCR.

4.3. Na tej samej stronie znalazło się następujące zdanie dotyczące eksperymentu Ogihary i in.: "... każdej krawędzi przypisany jest też jednoniciowy łańcuch DNA długości $2N$, którego pierwsza część jest komplementarna do drugiej części łańcucha odpowiadającego początkowi krawędzi, a druga część jest komplementarna do pierwszej części łańcucha odpowiadającego końcowi wierzchołka krawędzi". Jak należy rozumieć "koniec wierzchołka krawędzi"?

4.4. Na stronie 23 jest stwierdzenie: "W 1999 roku D. Faulhammer i inni [11] zaimplementowali za pomocą DNA i RNA znany NP-problem zupełny SAT na przykładzie »problemu skoczka szachowego« ...". Należy się domyślać, że Autor miał na myśli zaimplementowanie metody rozwiązującej problem, a nie zaimplementowanie problemu, gdyż nie wiadomo, co miałyby to oznaczać. Ponadto, należy mówić o problemie NP-pełnym, a nie o "NP-problemie zupełnym". Wreszcie, stwierdzenie, że problem SAT został zaimplementowany na przykładzie problemu skoczka szachowego jest nieco niejasne.

4.5. Na tej samej stronie znalazło się następujące zdanie: "Ogólnie metoda polega na zaznaczeniu »złych« łańcuchów RNA (odpowiadających złym ustawieniom skoczków) poprzez dodanie do roztworu odpowiednich komplementarnych łańcuchów DNA oraz na niszczeniu za pomocą RNazy H (rybonukleaza H niszczy wiązania fosfodiesterowe RNA połączonych z DNA)". Brakuje tu wskazania, co jest przez ten enzym niszczone, tj. jaką rolę odgrywa on w tej metodzie.

4.6. W tabeli przedstawionej na rysunku 19 Autor pisze, że wynikiem działania algorytmu gry w kółko i krzyżyk jest ssRNA, ale we wcześniejszym opisie tej metody pisze on, iż jest ona oparta na DNA nie wspominając nic nt. wykorzystania w niej RNA(?).

4.7.. Na stronie 28 Autor pisze, że enzym jest odpowiednikiem teoretycznym głowicy, ale należałoby w tym przypadku mówić o odpowiedniku fizycznym (lub praktycznym), gdyż został on fizycznie zrealizowany i nie jest tylko częścią modelu teoretycznego, lecz opiera się na nim działanie fizycznie istniejącego automatu.

4.8. Szkoda, że Autor opisując na stronie 31 kodowanie informacji przedstawione w pracach Shapiro nie wyjaśnił dlaczego zastosowanie podsekwencji GCC oddzielającej podsekwencje kodujące poszczególne litery słowa wejściowego spowodowało zwiększenie wydajności odpowiedniego procesu zachodzącego bez użycia ligazy.

4.9. Autor opisując na stronach 29-34 działanie automatu Shapiro pisze, że akceptacja słowa wejściowego następuje przez wykrycie w roztworze łańcucha DNA o określonej długości. Warto byłoby zatem wyjaśnić, czy, a jeśli tak, to jakie znaczenie ma konkretny ciąg znaków stanowiący sekwencję terminalną (skoro dla akceptacji istotna jest tylko długość ciągu). Nie jest też jasne, co właściwie tnie enzym w sekwencji 3'→5' w kroku przedstawionym na rysunku 36, gdyż zgodnie z tym rysunkiem miejsce cięcia występuje za końcem cząsteczki DNA, tj. za ostatnim nukleotydem (można się domyślać, że znajduje się tam dalsza część cząsteczki DNA, która nie koduje żadnej informacji wykorzystywanej przez automat).

4.10. Autor opisując na stronie 42 kodowanie przejść zaprojektowanego przez siebie automatu sześciostanowego pisze, że "Zostały one tak zakodowane łańcuchami DNA, aby nie wchodziły ze sobą w konflikty". Dobrze byłoby wyjaśnić, co to oznacza.

4.11. W rozdziale szóstym, podobnie jak w podrozdziale 4.2, zamiast o symbolach lub literach Autor pisze o wyrazach.

4. Uwagi redakcyjne

Podczas czytania rozprawy nasuwają się również pewne uwagi redakcyjne:

1. W całej rozprawie znajduje się wiele rysunków, do których nie ma odwołań w tekście, m. in. rys. 1, 3, 5, 6, 9, ..., 78, 79, 80, 81, 82, 83.
2. Niektóre rysunki, z niewiadomych powodów, nie są oznaczone jako rysunki, tj. nie są opatrzone numerem i podpisem. Jest tak w przypadku rysunków zamieszczonych na stronach 7, 12, 14, 49, 50, 51, 52, 53 i 76.
3. Część rysunków to w rzeczywistości tabele i raczej jako takie, a nie jako rysunki, powinny być opisane. Jest tak w przypadku rys. 11, 19, 25, 40, 46, 51, 57.
4. Numeracja podrozdziałów rozdziału piątego jest niespójna z numeracją zastosowaną w pozostałych częściach rozprawy. Ponadto, bezpośrednio po podrozdziale 5.4 pojawia się podrozdział 5.7, a po podrozdziale 5.7.2 pojawia się podrozdział 5.6.
5. Na str. 1 w linii 25 jest: "1996", a powinno być: "1994".
6. Na str. 16 w linii 3 jest: "Zbiór wszystkich języki rekursywnie przeliczalne", a powinno być: "Zbiór wszystkich języków rekursywnie przeliczalnych".
7. Na str. 26 w liniach 6, 11 i 17 jest: "[44]", a powinno być: "[34]".
8. Na str. 29 w linii 5 jest: "na rysunku 36", a powinno być: "na rysunku 23".
9. Na str. 46 w linii 11 jest: "3'→5'", a powinno być: "5'→3'".
10. Na str. 48 w linii 3 jest "3'→5'", a powinno być: "5'→3'".
11. Na str. 52 w linii 10 jest: "dowolnych elementów", a powinno być: "dowolnych liter".
12. Na str. 52 w linii 15 jest: "możliwych rozmieszczeń", a powinno być: "liczba możliwych rozmieszczeń".
13. Na str. 56 w liniach 6 i 15 jest: "lepkie końce k_1, \dots, k_j ", a powinno być: "lepkie końce o długościach k_1, \dots, k_j ".

5. Podsumowanie

Wymienione powyżej uwagi merytoryczne, a tym bardziej redakcyjne, nie mają istotnego wpływu na wagę i jakość przedstawionych w rozprawie wyników i nie wpływają też w znaczący sposób na ogólną wysoką jej ocenę. Uważam, że mgr Sebastian Sakowski przedstawił w swojej rozprawie doktorskiej interesujące wyniki naukowe uzasadniając tym samym postawioną przez siebie tezę. Zaproponowane i zrealizowane w laboratorium przez Doktoranta rozszerzenie koncepcji automatu Shapiro poprzez wykorzystanie dwóch enzymów restrykcyjnych należy uznać za istotny wkład w dziedzinę obliczeń wykonywanych za pomocą DNA. Doktorant zastosował właściwe dla poruszanej problematyki metody badawcze, a dobór cytowanej literatury nie budzi zastrzeżeń i świadczy o głębokiej wiedzy w zakresie poruszanej przez niego tematyki.

III. Konkluzja

Rozprawa doktorska mgr. Sebastiana Sakowskiego zawiera oryginalne i interesujące wyniki naukowe dotyczące możliwości wykonywania obliczeń za pomocą cząsteczek DNA. Uważam, że wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki zostały spełnione. Wnoszę zatem o dopuszczenie wspomnianej rozprawy do publicznej obrony.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "P. Tomaszewicz". The signature is stylized with a large, sweeping flourish at the end.