



**POLITECHNIKA POZNAŃSKA**

**WYDZIAŁ INFORMATYKI I TELEKOMUNIKACJI**  
**Instytut Informatyki**

ul. Piotrowo 2, 60-965 Poznań, tel. +48 61 665 2997, fax +48 61 877 1525  
e-mail: office\_cs@put.poznan.pl, www.put.poznan.pl



**INSTYTUT**  
**INFORMATYKI**

**Poznań, 2023-11-3**

**dr hab. inż. Agnieszka Rybarczyk**  
**Instytut Informatyki**  
**Politechnika Poznańska**

## **RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ**

**mgr inż. Darii Kałużyńskiej**

### **„Modelowanie i analiza wybranych mechanizmów regulacji procesów wewnątrzkomórkowych”**

**Promotor: prof. dr hab. inż. Jarosław Śmieja**

**Promotor pomocniczy: dr inż. Anna Lalik**

**Dyscyplina: nauki inżynieryjno-techniczne**

**Dyscyplina: Inżynieria biomedyczna**

#### **1. Problematyka naukowa oraz przedmiot rozprawy**

Translacja jest jednym z najważniejszych procesów biologicznych zachodzących w każdej żywej komórce. Powstające w jej efekcie białka tworzą proteom komórki decydujący o jej charakterystycznych cechach fenotypowych. Kontrola tego procesu, odbywająca się głównie na etapie inicjacji translacji, stanowi jeden z końcowych mechanizmów regulacji ekspresji genów. Pozwala komórkom szybko reagować na zmieniające się warunki środowiskowe, dostosowywać się do różnych endo- i egzogennych



sygnałów, a także utrzymywać homeostazę wewnętrzną. Z uwagi na to, że zaburzenia na tym poziomie mogą skutkować nowotworzeniem, elementy maszynierii translacyjnej budzą rosnące zainteresowanie środowiska naukowego, jako, że mogą oferować nowe perspektywy terapeutyczne w leczeniu chorób nowotworowych.

W recenzowanej pracy podjęto z sukcesem próbę zamodelowania procesu biosyntezy białek z uwzględnieniem profilu polisomalnego wraz z wybranymi mechanizmami jego regulacji. Przeprowadzono również symulacje w oparciu o wyniki autorskich eksperymentów biologicznych uzyskując rezultaty prowadzące do znaczących z biologicznego punktu widzenia wniosków. Ponadto organizacja i przeprowadzenie eksperymentów tego typu stanowią duże wyzwanie badawcze, ponieważ wymagają szerokiej wiedzy z kilku dziedzin. Z tych też powodów uważam, że tematyka rozprawy została trafnie wybrana i że jest ona ważna naukowo i istotna poznawczo.

Rozprawa mgr inż. Darii Kałużyńskiej wpisuje się w nurt badań podstawowych dotyczących procesów biochemicznych oraz mechanizmów ich regulacji. Ma ona charakter interdyscyplinarny, gdyż łączy w sobie pojęcia oraz metody pochodzące z matematyki, informatyki, biologii i chemii. Doktorantka opracowała model matematyczny badanego procesu, dokonała jego symulacji, a także przeprowadziła samodzielnie eksperymenty biologiczne celem jego weryfikacji.

## **2. Analiza treści rozprawy oraz uzyskanych wyników**

### **2.1. Treść rozprawy**

Rozprawa składa się z 8 rozdziałów, polskiego i angielskiego streszczenia, suplementu, spisu rysunków, tabel, skrótów i symboli, a także charakterystyki dorobku naukowego Autorki. Całość wraz ze stroną tytułową liczy 141 stron. Bibliografia rozprawy jest obszerna i obejmuje 197 pozycji.

Praca posiada zwartą konstrukcję i dobrze oddaje kolejne etapy realizacji przyjętego w pracy celu. Można ją podzielić na dwie części, wstępną i merytoryczną o następującej zawartości.

Część wstępna rozprawy obejmuje rozdziały 1-3, wprowadzając niezbędny aparat pojęciowy stosowany w części merytorycznej. W rozdziale 1 Autorka określa kontekst tematyki rozprawy, jej cel i zakres, a także formułuje tezy, które zostały przebadane w pracy. W kolejnym, 2 rozdziale



Autorka przedstawia biologiczne tło rozprawy, przybliżając kluczowe pojęcia i procesy z zakresu biologii molekularnej. Wśród nich omawia proces translacji wraz z mechanizmami jego kontroli, rybosomy jako centralne jednostki funkcjonalne zaangażowane w ten proces, a także struktury nazywane polisomami wraz z technikami ich badania. Charakteryzuje również promieniowanie jonizujące i jego wpływ na proces translacji. W rozdziale 3 Autorka zawarła opis istniejących modeli matematycznych translacji szczegółowo skupiając się na tych, które uwzględniają polisomy.

Część merytoryczna rozprawy, zawierająca główne, oryginalne osiągnięcia Autorki, obejmuje rozdziały 4-8. W rozdziałach tych znajduje się opis schematu procedury przeprowadzonego przez Autorkę eksperymentu, opis zaproponowanego matematycznego modelu translacji, a także wyniki biologiczne i komputerowych symulacji. I tak: w rozdziale 4 przedstawiono szczegółowy opis etapów realizowanego eksperymentu wraz z protokołami dostosowanymi przez Autorkę do specyfiki przeprowadzonych badań. Rozdział 5 poświęcony jest modelowi biosyntezy białka opisanemu za pomocą maszyn stanowych, w ramach którego uwzględniono cztery wybrane mechanizmy regulacji z wykorzystaniem mikroRNA. W rozdziale 6 Autorka prezentuje wyniki otrzymane z przeprowadzonych eksperymentów oraz symulacji. Rozdział 7 zawiera dyskusję wyników przedstawionych w rozdziale 6, również w szerszym kontekście, obejmującym aktualne doniesienia literaturowe. Rozdział 8 stanowi podsumowanie rozprawy.

## 2.2. Najważniejsze wyniki przedstawione w rozprawie

Za najważniejsze wyniki przedstawione w rozprawie uznać można:

1. Opracowanie i przeprowadzenie badań eksperymentalnych, które pozwoliły na wyznaczenie profili polisomalnych analizowanych mRNA (p53 i PTEN) oraz mikroRNA (miR-29a i miR-638), a także na określenie całkowitych poziomów ekspresji badanych białek, mRNA oraz mikroRNA.
2. Zaproponowanie i opracowanie modelu translacji pojedynczego mRNA w oparciu o profil polisomalny, a następnie rozszerzenie modelu o elementy regulacji zależne od mikroRNA



oraz promieniowania jonizującego (czynnik stresogenny). Przeprowadzenie symulacji z wykorzystaniem danych eksperymentalnych oraz weryfikacja przyjętego modelu.

3. Uzyskanie interesujących wyników biologicznych oraz:

- Pokazanie, że modele hybrydowe oparte o maszyny stanowe są skutecznym narzędziem pozwalającym na wstępną weryfikację hipotez dotyczących biochemicznych mechanizmów regulacyjnych.
- Potwierdzenie, że regulacja biosyntezy białek, zależna od mikroRNA wykorzystuje równolegle wiele mechanizmów.
- Wykazanie, że mechanizm regulacji translacji z udziałem mikroRNA zależy od konkretnego mRNA i mikroRNA.

### 2.3. Uwagi dyskusyjne

Praca jest poprawnie napisana i zasługuje na wysoką ocenę merytoryczną. Poniższe uwagi mają głównie charakter dyskusyjny. Oto niektóre z nich:

- W rozprawie mowa jest o „algorytmie” (np. str. 45), „implementacji”, „symulacji”, przy czym techniczne ich aspekty nie zostały nigdzie opisane. Czy mogłaby Pani rozwinąć te kwestie?
- W niektórych miejscach pojawiają się sformułowania, które nie zostały opatrzone odpowiednim odnośnikiem do literatury np. str. 43 (...) Większość badań eksperymentalnych skupia się często na efekcie regulacji ekspresji (np. poziomy białek, poziomy transkryptu).
- W Rozdziale 6 zostały umieszczone zarówno wyniki będące efektem przeprowadzonych przez Doktorantkę eksperymentów jak i symulacji. Przy czym tak jak wykresy i tabele obrazujące wyniki eksperymentów są opatrzone komentarzem, tak wyniki symulacji wstawione są w postaci tabel i wykresów, bez interpretacji uzyskanych wyników i komentarza do nich. Dodatkowy opis dołączony do każdego wykresu i tabeli bardzo ułatwiłby ich analizę.



- Podrozdział 6.2.3 zatytułowany „Wyniki symulacji dla białka i transkryptu PTEN z regulacją przez miR-638” zawiera wyniki symulacji zarówno dla regulacji przez miR-638 jak i miR-29a. W takim przypadku albo nazwa podrozdziału powinna zostać zmodyfikowana, albo powinien on zostać podzielony na 2 podrozdziały.

## 2.4. Uwagi redakcyjne

Praca jest napisana precyzyjnym językiem i zredagowana bardzo starannie – poszczególne jej fragmenty (rozdziały) czyta się z przyjemnością, mimo że Autorka nie ustrzegła się drobnych błędów, takich jak np.:

- Tzw. drobne literówki np.  
str. 29 (...) z uwzględnienie, [powinno być: z uwzględnieniem],  
str 43 (...) prze [powinno być: przez]
- str. 84 (...) nieprawidłowe odniesienie do tabeli, dwukrotnie pojawia się 6.9
- str. 82 (...) [25, 60, ?, 95] - brak pozycji literaturowej

## 3. Podsumowanie i konkluzja oceny

Praca pokazuje szerokie spektrum zainteresowań autorki oraz szeroką wiedzę przedmiotu. Wymienione wcześniej uwagi dyskusyjne i drobne zastrzeżenia nie umniejszają osiągnięć Doktorantki i nie mają istotnego wpływu na wagę oraz jakość przedstawionych w pracy wyników. Reasumując można stwierdzić, że główne wyniki potwierdzają osiągnięcie z powodzeniem założonego w pracy celu.

Zastosowane przez autorkę metody badawcze są właściwe dla podjętej przez nią problematyki, a dobór cytowanej literatury nie budzi zastrzeżeń. Podsumowując, należy także stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa zawiera oryginalne i wartościowe wyniki naukowe, które stanowią istotny wkład w dziedzinę nauki jaką jest bioinformatyka.

Biorąc pod uwagę opinie wyrażone w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Prawo o szkolnictwie wyższym, Dz. U. 2018, poz. 1668, z późniejszymi zmianami) moja ocena rozprawy pod kątem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:



A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego?

*Zdecydowanie tak*

*Raczej tak*

*Raczej tak*

*Raczej tak*

*Zdecydowanie nie*

B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie ?

*Zdecydowanie tak*

*Raczej tak*

*Trudno powiedzieć*

*Raczej nie*

*Zdecydowanie nie*

C. Czy kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej?

*Zdecydowanie tak*

*Raczej tak*

*Trudno powiedzieć*

*Raczej nie*

*Zdecydowanie nie*

W związku z powyższym, stwierdzam, że praca pt. „Modelowanie i analiza wybranych mechanizmów regulacji procesów wewnątrzkomórkowych” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym, i w konsekwencji może stać się przedmiotem publicznej obrony. Wnoszę zatem o dopuszczenie mgr inż. Darii Kałużyńskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora. Ponadto, biorąc pod uwagę wysoki poziom rozprawy, rekomenduję jej wyróżnienie.

  
Dr hab. inż. Agnieszka Rybarczyk