

Recenzja rozprawy doktorskiej

Bartłomieja Szawulaka

zatytułowanej:

*Metody porównywania modeli złożonych systemów biologicznych
wyrażonych za pomocą sieci Petriego*

1. Problem badawczy i jego znaczenie

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, dotyczy ciekawego problemu porównywania modeli systemów biologicznych wyrażonych za pomocą sieci Petriego. Fakt, że model dany jest za pomocą sieci Petriego powoduje, że porównywanie to ma istotnie inny charakter niż ten do którego jesteśmy przyzwyczajeni w biologii systemów.

W biologii systemów, w której tworzone są modele procesów biologicznych, ale również wszędzie tam, gdzie buduje się model matematyczny lub obliczeniowy w oparciu o dane pomiarowe, porównywanie modeli dokonywane jest w oparciu o wskaźnik wyrażający jakość dopasowania do danych eksperymentalnych/pomiarowych. W oparciu o wartość tego wskaźnika można wybrać model najlepszy, a więc dokonać selekcji modelu. W przedstawionej rozprawie doktorskiej porównywanie modeli ma zupełnie odmienny charakter i cel. Celem tym jest raczej udzielenie odpowiedzi na pytanie czym dwa modele różnią się od siebie a nie rozstrzygnięcie, który z nich jest lepszy.

To spostrzeżenie powoduje, że podczas „klasycznej” selekcji dosyć łatwo wysnuwać wnioski dotyczące natury opisywanych zjawisk. Mówiąc w skrócie, jeżeli lepszy model zawiera człony opisujące jakieś zjawisko, to najprawdopodobniej to zjawisko rzeczywiście ma miejsce.

W przypadku porównywania modeli wyrażonych za pomocą sieci Petriego i stosując metody przedstawione w rozprawie, zadanie to jest zdecydowanie trudniejsze, o ile w ogóle możliwe. Z tego powodu użyteczność proponowanych metod w wyjaśnianiu natury opisywanego zjawiska jest zdecydowanie ograniczona. Tym niemniej sam problem porównywania sieci Petriego ma niewątpliwie walor naukowy i docenić należy fakt, że doktorant zmierzył się z tym niełatwym i nieoczywistym zadaniem.

Lekturę rozprawy doktorskiej nie ułatwił fakt, że autor nie artykułuje wyraźnie, przynajmniej we wprowadzeniu, w jakim celu to porównywanie modeli jest dokonywane i jaki może być

wpływ wyniku tego porównania na zrozumienie opisywanych zjawisk biologicznych. Przykładowo, nie dowiadujemy się we wprowadzeniu do doktoratu czy doktorant będzie porównywał kilka różnych modeli tego samego systemu biologicznego, czy modele różnych systemów. Jako recenzent, a jednocześnie jako jeden z pierwszych czytelników rozprawy, odpowiedź na to pytanie znalazłem dopiero w kolejnych rozdziałach, w których przedstawiono przykłady zastosowania proponowanych metod.

2. Wkład autora

Recenzowana rozprawa doktorska liczy 160 stron i jej układ nie budzi zastrzeżeń.

Po krótkim wstępie zawierającym wprowadzenie i przedstawienie celu rozprawy w Rozdziale 2 autor przedstawia podstawowe informacje na temat grafów i sieci Petriego, niezbędne dla zrozumienia dalszych części rozprawy doktorskiej.

Kolejny Rozdział 3 opisuje metody dekompozycji sieci Petriego. Po wprowadzeniu i zdefiniowaniu odpowiednich pojęć teorii grafów i teorii sieci Petriego doktorant grupuje te metody na dekompozycje bazujące na fragmentach t-komponentów i dekompozycje bazujące na fragmentach p-niezmienników.

Rozdział 5 dotyczy tzw. wierzchołków rozgałęziających i stanowi bazę dla metod porównywania grafów opisanych w kolejnych rozdziałach rozprawy.

Kolejny 6 Rozdział poświęcony jest grafletom i ich zastosowaniu w porównywaniu sieci Petriego. Metody prezentowane w tym rozdziale jako jedyne zostały opublikowane wcześniej w artykule: Szawulak, Bartłomiej, and Piotr Formanowicz. "Graphlets in comparison of Petri net-based models of biological systems." *Scientific Reports* 12.1 (2022): 20942. Rozdział ten wraz z kolejnymi rozdziałami 7-9 stanowi zasadniczą część rozprawy doktorskiej, bo zawiera oryginalne propozycje metod porównywania sieci Petriego.

Rozdziały 7, 8 i 9 opisują kolejno metody porównywania sieci Petriego przy użyciu niezmienników, wierzchołków rozgałęziających oraz porównanie przez dekompozycje.

Rozprawę doktorską kończy Rozdział 10, w którym przedstawiono wyniki uzupełniających eksperymentów obliczeniowych oraz Podsumowanie.

W bazie Web of Science można znaleźć 4 artykuły doktoranta w recenzowanych czasopismach:

1. Radom, Marcin, et al. "Holmes: A graphical tool for development, simulation and analysis of Petri net based models of complex biological systems." *Bioinformatics* 33.23 (2017): 3822-3823. **20 cyt. (WoS)**
2. Formanowicz, Dorota, et al. "The crosstalk between SARS-CoV-2 infection and the RAA system in essential hypertension—analyses using systems approach." *International Journal of Molecular Sciences* 22.19 (2021): 10518. **3 cyt. (WoS)**

3. Szawulak, Bartłomiej, and Piotr Formanowicz. "Graphlets in comparison of Petri net-based models of biological systems." *Scientific Reports* 12.1 (2022): 20942. **0 cyt. (WoS)**
4. Szawulak, Bartłomiej, Marcin Radom, and Piotr Formanowicz. "Comparing Petri net-based models of biological systems using Holmes." *Bioinformatics* 38.19 (2022): 4652-4653. **0 cyt. (WoS)**

W spisie literatury rozprawy doktorskiej wymienione zostały jeszcze dwa kolejne artykuły, które są na etapie recenzji (rok 2024). Spośród czterech wymienionych dwa z nich pozostają w ścisłym związku z tematyką doktoratu: „pełny” artykuł [3], w którym, co warto podkreślić, doktorant jest pierwszym autorem oraz 2-stronicowy artykuł [4] opisujący funkcjonalność opracowanego i udostępnionego społeczności akademickiej oprogramowania. Biorąc to pod uwagę należy stwierdzić, że jak dotąd spośród metod porównywania sieci Petriego opublikowano jeden pełny artykuł w czasopiśmie [3], opisujący metodę wykorzystującą graflety, a tym samym przeszedł on z sukcesem proces recenzji wydawniczych w niezłym czasopiśmie. Szkoda, że jak dotąd publikacja ta nie doczekała się cytowań. Co ciekawe w spisie literatury doktorant nie umieścił jednej własnej publikacji [4] ściśle związanej z tematyką doktoratu.

Indeks Hirscha Bartłomieja Szawulaka w chwili obecnej wg WoS to 2.

Jako główne osiągnięcia doktoranta przedstawione w rozprawie należy wymienić:

- Zebrał i przeanalizował różne metody porównywania grafów pod względem ich adaptacji do porównania sieci biologicznych przedstawionych za pomocą sieci Petriego.
- Dostosował metody grafletowe do operowania na sieciach Petriego oraz opracował nowe struktury (pn-grafletów) i przedstawił testy metryk RGF i GDDA w celu określenia ich możliwości w porównywaniu modeli.
- Opracował nowe metody porównywania sieci Petriego. Jedna z nich bazuje na dekompozycji do podsieci, w których znajdowana jest wspólna podsieć o znaczeniu biologicznym. Druga jest metodą bazującą na znajdowaniu rozkładu wierzchołków rozgałęziających.
- Przeprowadził testy mające określić zalety i ograniczenia prezentowanych metod.
- Opracował wytyczne do zastosowania poszczególnych metod porównywania i interpretacji ich wyników.

3. Poprawność

Mimo właściwego układu rozprawy doktorant nie ustrzegł się pewnych błędów i niekonsekwencji, które sprawiły, że przy pierwszym czytaniu treść nie do końca jest zrozumiała. Na szczęście w większości przypadków nasuwające się podczas lektury wątpliwości i pytania znajdują odpowiedzi w dalszych rozdziałach.

Przykładem może być wspomniane wcześniej pytanie o to czy proponowane metody mają być stosowane do porównywania kilku różnych modeli tego samego systemu biologicznego, czy do porównywania modeli kilku różnych systemów. Dopiero z dalszej lektury rozprawy, w szczególności przykładów obliczeniowych, czytelnik dowiadyuje się, że możliwe są oba przypadki. Z punktu widzenia interpretacji biologicznej sytuacje te są kompletnie różne i warto byłoby wyraźniej rozróżnić te przypadki i odpowiednio je skomentować.

Przydałby się wykaz skrótów, ponieważ jest ich w pracy bardzo dużo i istnienie takiego wykazu ułatwiłoby lekturę.

Zabrakło mi wyraźnie sformułowanej tezy rozprawy doktorskiej.

Przykład 7.2.1 przedstawiony na stronie 80 jest dosyć specyficzny. Jedna sieć Petriego opisuje pacjenta z nadciśnieniem i chroniczną chorobą nerek i infekcją SARS-CoV-2, zaś druga pomija ostatni komponent. Właściwie w takiej sytuacji już na etapie wyboru porównywanych modeli zdecydowano czym te modele się różnią i w mojej ocenie jest to dosyć trywialny przykład obliczeniowy, pomijając oczywiście fakt, że każda z tych sieci jest bardzo skomplikowana. Rysunek 7.2, w tym samym przykładzie można było powiększyć i zaprezentować na całej stronie w układzie pionowym dla większej czytelności.

W przykładzie 7.2.3 na stronie 84 pojawiają się dwie sieci o tajemniczych nazwach GG-NER i TC-NER. Czytelnik kompletnie nie wie o co chodzi i skąd wzięły się te nazwy. Nie są one wytłumaczone. Brak również odwołania do odpowiedniej literatury. Tajemnica wyjaśnia się dopiero na stronie 115 gdzie użyto tych samych dwóch sieci dla zademonstrowania innej metody porównywania sieci Petriego.

Podobna sytuacja ma miejsce Przykładu 8.5.1 ze strony 95. Wykorzystywane są modele szlaków metabolicznych o nazwach SM I, SM II oraz SM III. Doktorant pisze, że zaczerpnął je z publikacji [51] i na tej wzmiance poprzestaje. Musiałem sam powodowany ciekawością przeczytać cytowany artykuł, żeby dowiedzieć się, że SM I to połączony model glikolizy i szlaku pentozaofosforanowego w erytrocytach, SM II to model apoptozy, a SM III to model hipoksji. Swoją drogą wszystkie te sieci Petriego są w ogólności modelami reakcji biochemicznych, ale tylko pierwsza opisuje szlak metaboliczny, podczas dwie kolejne należałoby nazwać szlakami sygnałowymi, bo uczestniczą w nich procesy transkrypcji i translacji.

Powyższe dwie uwagi sugerują, że autor nie do końca rozumie w jaki sposób powstały modele (sieci Petriego) wykorzystywane w rozprawie jako przykłady. Nie jest autorem żadnego z nich. Modele te są zaczerpnięte z literatury i mam obawy czy potrafiłby taki model sam zbudować. Z tego powodu mam wątpliwości czy rozumie opisywane procesy. A co za tym idzie, czy potrafiłby odnieść wyniki swoich analiz do procesów zachodzących w rzeczywistych systemach biologicznych. Z drugiej jednak strony trochę rozumiem doktoranta, który traktuje sieć Petriego jako pewien graf, nie wnikając przy tym za bardzo w to co reprezentują poszczególne jego wierzchołki i krawędzie. Matematyka na przykład interesuje stabilność punktów stacjonarnych układu równań różniczkowych, a nie stabilność

rzeczywistego systemu (na przykład układu regulacji), który jest tymi równaniami różniczkowymi opisany, co z kolei jest ważne dla inżyniera automatyka.

Punktem wyjścia to zastosowania proponowanych w rozprawie metod jest istniejący model w postaci sieci Petriego. Model taki, będący grafem, abstrahuje od opisywanych zjawisk fizycznych. Z tego powodu wydaje się, że metody proponowane w rozprawie mają charakter uniwersalny i z tego powodu z powodzeniem wyraz „biologicznych” można by usunąć z tytułu rozprawy. Do tego stwierdzenia skłania mnie również to, że wyniki analiz (porównania modeli) nie są odnoszone do rzeczywistego systemu biologicznego. Z tego też powodu powstaje zasadne pytanie. Czy przedstawione metody porównywania sieci Petriego mogą być zastosowane do innych systemów, na przykład procesów produkcyjnych lub finansowych? Czy chcąc użyć przedstawione metody należałoby „adaptować” aby uwzględnić specyfikę tych systemów?

4. Wiedza kandydata

Rozdziały 2-5 zawierają wyczerpujące informacje o istniejącym stanie wiedzy w zakresie teorii grafów i sieci Petriego. Same w sobie są niezłym kompendium, które może być traktowane jako materiał źródłowy. Biorąc to pod uwagę nie mam wątpliwości, że potwierdza to bardzo dobry ogólny stan wiedzy kandydata w zakresie Informatyki techniczna i telekomunikacja.

Podobnie oceniam zamieszczony spis literatury (w liczbie 144) jako odpowiedni i wyczerpujący.

Powyższe sprawia, że nie mam wątpliwości co do tego, że doktorant posiada ogólną wiedzę w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja.

5. Podsumowanie

Przedstawione w recenzji uwagi krytyczne w niewielkim stopniu wpływają na ogólną dobrą ocenę rozprawy. Niektóre z tych uwag mają charakter edycyjny, a niektóre polemiczny. Nie mam wątpliwości co do tego, że kandydat do stopnia naukowego doktora zajął się ważnym i istotnym problemem badawczym, a wyniki przez niego przedstawione są istotnym wkładem w dyscyplinę Informatyka techniczna i telekomunikacja.

Biorąc pod uwagę opinie zaprezentowane w poprzednich punktach i wymagania zdefiniowane przez art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami)¹ moja ocena rozprawy pod względem trzech podstawowych kryteriów jest następująca:

¹ <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190000276>

- A. Czy rozprawa zawiera oryginalne rozwiązanie problemu naukowego? (wybierz jedną opcję stawiając znak X)

☒

Zdecydowanie
TAK

☐

Raczej TAK

☐

Trudno
powiedzieć

☐

Raczej NIE

☐

Zdecydowanie
NIE

- B. Czy po przeczytaniu rozprawy zgadzasz się, że kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie Informatyka techniczna i telekomunikacja?

☒

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

Ejano

Podpis