

Recenzja rozprawy doktorskiej Beaty Hat-Plewińskiej  
"Wpływ ilości kopii genu na dynamikę sieci regulatorowych w komórce"

Obserwujemy ostatnio burzliwy rozwój metod ilościowych w naukach biologicznych. W szczególności niezwykle istotne stają się modele matematyczne pozwalające zrozumieć i przewidywać własności biochemicznych procesów na poziomie molekularnym. Jednym z podstawowych procesów zachodzących w komórce jest regulacja ekspresji genów. W klasycznej kinetyce chemicznej, ewolucja czasowa reagujących substancji modelowana jest za pomocą układu równań różniczkowych zwyczajnych opisujących zmiany stężenia substratów i produktów. Jednakże w odróżnieniu od procesów, którymi zajmuje się klasyczna kinetyka chemiczna, reakcje ekspresji genów mogą zachodzić w bardzo małych objętościach i uczestniczą w nich bardzo małe liczby cząsteczek. Konieczny staje się wtedy opis stochastyczny takich układów.

Rozprawa doktorska Beaty Hat-Plewińskiej poświęcona jest badaniom wpływu zmiany liczby kopii genów na jakościowe i ilościowe zachowanie różnych modeli sieci regulatorowych. W pierwszej części rozprawy rozpatrywany jest klasyczny stochastyczny model ekspresji genu z zewnętrzną regulacją i autoregulacją. Mamy tutaj do czynienia z procesem urodzin (transkrypcja i translacja) oraz śmierci (degradacja mRNA i białka) i przełączaniem genu między dwoma stanami: aktywnym i nieaktywnym.

W przypadku regulacji zewnętrznej można otrzymać analityczne wzory na wariancję białka w stanie stacjonarnym (Paszek 2007). Doktorantka wyprowadza te wzory w Dodatku A bez precyzyjnego powołania się na wcześniejszą pracę. Następnie zakłada, że ilości cząsteczek biorących udział w procesach są na tyle duże, że jedyne istotne fluktuacje stochastyczne są wynikiem przełączania genu (tak zwany model ciągły). Jest to podejście zaproponowane w (Lipniacki i inni 2006). Odpowiednie wzory dla wariancji białka zawarte są w pracy Paszka i w Dodatku A. Rozumiem, że wzory te nie stanowią oryginalnego wkładu rozprawy ale należałoby to jasno napisać. Istotnym, oryginalnym i niezwykle ciekawym wkładem doktorantki jest analiza wpływu liczby kopii genu na postać rozkładu stacjonarnego, a w szczególności na wariancję liczby cząsteczek białka. Doktorantka przeprowadza obliczenia analityczne i numeryczne dla modelu ciągłego z autoregulacją w przybliżeniu Keplera-Elstona (białko produkowane bezpośrednio z genu). Dla modelu z jedną kopią genu wyprowadza wzór na rozkład stacjonarny. Jest to możliwe dzięki istnieniu całki pierwszej układu dwóch liniowych równań różniczkowych zwyczajnych ze zmiennymi współczynnikami. Czuję tutaj pewien matematyczny niedosyt. Można by zadać pytanie dlaczego dla rozpatrywanych przez doktorantkę genów diploidalnych i tetraploidalnych nie można wyprowadzić w podobny sposób wzorów przynajmniej na wariancję. Należałoby się też w tym miejscu rozprawy odnieść do pracy (Self-regulating gene: An exact solution", Hornos i inni, Phys. Rev. E72, 051907, 2005). Wyprowadzona tam została funkcja rozkładu dla pełnego modelu stochastycznego dla pewnej klasy autoregulacji.

W rozprawie zaprezentowane zostały wyniki numeryczne dla genów haploidalnych, diploidalnych i tetraploidalnych (dla układów bez regulacji i dla genów haploidalnych z autoregulacją mamy wzory analityczne wyprowadzone zresztą przez doktorantkę więc wyniki numeryczne są chyba tylko testem metody i szkoda, że nie ma komentarza jak ten test wypadł). Jest to niezwykle interesująca i najlepiej napisana (dla matematyka) część rozprawy. Dla dodatniego sprzężenia zwrotnego pojawiają się trzy wzorce aktywacji (prosty, bimodalny i unimodalny). Dla równoczesnej aktywacji genu haplo-, diplo- i tetraploidalnego występuje dziewięć wzorców. Doktorantka przeprowadza szczegółową analizę wzorców i omawia konsekwencje braku jednej kopii genu lub duplikacji genu. Są to niezwykle ważne wyniki. Przykładowo, strata genu może zatrzymać ciągłą aktywację genu a duplikacja może zniszczyć przełącznikowe działanie genu co może prowadzić do różnych chorób. Doktorantka wykazuje również, że strata jednej kopii genu w



