Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Weroniki Biedrzyckiej „Istnienie gęstości niezmienniczych dla semiukładów dynamicznych ze skokami"

Rozprawa doktorska mgr Weroniki Biedrzyckiej poświęcona jest badaniu warunków wystarczających dla istnienia i jednoznaczności stanów stacjonarnych kawałkami deterministycznych procesów Markowa ze skokami. Doktorantka przedstawiła nowe kryteria istnienia jedynej ostro dodatniej niezmienniczej gęstości dla takich procesów (Twierdzenie 4.2). W odróżnieniu od dotychczasowych wyników, nie zakłada, że procesy są niewybuchowe, natomiast poszukiwane przez nią stany stacjonarne są absolutnie ciągłe. Dodatkowo doktorantka udowadnia asymptotyczną stabilność stanów stacjonarnych (Twierdzenie 4.6). W dowodach wykorzystywana (i rozbudowywana) jest teoria półgrup stochastycznych. Osiągnięte przez doktorantkę wyniki w zupełności wypełniają wymóg rozwiązania problemu naukowego stawiany rozprawom doktorskim.

Wyniki rozprawy zawarte są w dwóch opublikowanych artykułach, w pierwszym z nich doktorantka jest autorem korespondencyjnym. W porównaniu z artykułami rozprawa zasadniczo nie wnosi dodanej wartości, zawiera ich obszerne fragmenty przetłumaczone na język polski. Czy nie lepiej byłoby po prostu napisać rozprawę po angielsku albo jeszcze lepiej jako rozprawę załączyć opublikowane artykuły i napisać jako wprowadzenie porządną pracę dydaktyczno-przeglądową ?

We Wstępie na stronie 5 autorka zachęca czytelników do porównania jej wyników z tymi w [20] i [51]. Wydaje mi się, że właśnie takie porównanie powinno się znaleźć w rozprawie, pokazałoby to explicite nowatorskość badań doktorantki.

W początkowych częściach rozprawy doktorantka przytoczyła wiele definicji. Osoby niewprowadzone w techniczne tajniki półgrup stochastycznych i subtelności dowodowe nie mogą docenić istotności tych definicji. Szkoda, że doktorantka nie wykorzystała możliwości przedstawienia w rozprawie w sposób przystępny konieczności takich a nie innych założeń i metodologii uzyskania swoich wyników. Docenilibyśmy wtedy na przykład „preharrisowskość" operatora (strona 9), „średnią" czy „ściśle średnią ergodyczność" (strona 11), nawiasem pisząc nie mamy definicji operatora po prostu ergodycznego. Zwłaszcza tak popularne pojęcie ergodyczności powinno być dokładnie przedyskutowane.

Doktorantka bada jedyność stanu stacjonarnego. Twierdzenia o jednoznaczności to typowe zajęcie dla matematyków. Czy procesy stochastyczne z kilkoma stanami stacjonarnymi nie są ciekawe z matematycznego punktu widzenia? A co by to oznaczało, gdyby dany proces miał kilka stanów stacjonarnych? W wielu zastosowaniach biologicznych (nie wspominając fizyki) takie procesy są ważne.

Wyniki zamieszczone w rozdziałach 3 i 4 zastosowane zostały w rozdziale 5 do analizy modelu ekspresji genu z „burstingiem". Przedstawiony bardzo oszczędnie przez autorkę model jest modelem regulacji transkrypcji (produkcja cząsteczek MRNA) poprzez cząsteczki białka. Z mikroskopowego punktu widzenia cząsteczki białka wyprodukowane w procesie translacji (na podstawie informacji genetycznej zawartej w cząsteczkach mRNA) wędrują do jądra komórkowego, wiążą się z odpowiednim miejscem na genie, tak zwanym promotorem, wzmacniają lub osłabiają (w zależności od znaku kappa2-kappa1*kappa3) w ten sposób transkrypcję (w nieobecności białka, transkrypcja zachodzi niejako samoistnie, intensywnością takiego procesu jest kappa1 w oznaczeniach doktorantki). Jeżeli zaniedbamy aspekty przestrzenne (transport mRNA z jądra do cytoplazmy i transport białka z cytoplazmy do jadra), to możemy opisać powyższe procesy biochemiczne przy pomocy procesów typu urodzin i śmierci. W takim modelu, gen może znajdować się w dwóch stanach: aktywnym i nieaktywnym, z intensywnością przełączania do stanu aktywnego zależną od ilości cząsteczek białka w komórce. W stanie aktywnym cząsteczki mRNA produkowane są ze stałą intensywnością. Czy w takim modelu mają zastosowanie wyniki doktorantki? Gdyby autorka przedstawiła dokładnie powyższy klasyczny model i poniższe przybliżone modele, to mogłaby odpowiedzieć na takie (i analogiczne dla innych modeli) pytania.

Pewnego rodzaju przybliżeniem takiego modelu są kawałkami deterministyczne skokowe procesy Markowa. Przyjmuje się, że dla dużych koncentracji produkcję i degradację zarówno mRNA jak i białek można opisać równiami różniczkowymi, jedyna losowość jest związana z przełączaniem genu. Czy dla takiego modelu działają techniki autorki? Następnie w tak zwanym przybliżeniu adiabatycznym, czyli szybkiego przełączania, wyprowadzana jest funkcja Hilla opisująca prawdopodobieństwa przebywania genu w odpowiednich stanach. I znowu pojawia się moje pytanie. Następnie możemy wprowadzić do powyższych modeli opisany przez doktorantkę „bursting". Szkoda, że doktorantka nie przedstawiła powyższych modeli z odrobiną tła i motywacji biologicznych. Mamy tylko jeden paragraf suchego opisu na stronie 39, z dziwnym stwierdzeniem, że rozkład molekuł jest przerywany w losowych momentach czasu.

W połowie strony 40 (niestety wzory w tym rozdziale nie są numerowane) doktorantka wprowadza funkcję Hilla intensywności „burstingu" Dobrze byłoby ją zinterpretować czyli uzasadnić/wyprowadzić. Dlaczego musimy założyć, że tempo rozpadu mRNA jest większe niż tempo rozpadu białka, przecież przy dodatnich warunkach początkowych, trajektoria układu równań różniczkowych nie przejdzie do wartości ujemnych. Jeśli kappa3 jest równe zero, a N=2, to jaki powstaje problem? Zakończę ten akapit pytaniem ogólnym: dlaczego do wykazania istnienia i jedyności stanu stacjonarnego potrzebne są nowe wyniki doktorantki? Czy jeśli zastąpimy ograniczoną funkcję Hilla stałą intensywnością, to problemy znikną?

Rozdział 6 jest poświęcony procesom fragmentacji. Doktorantka podaje warunki wystarczające i konieczne do asymptotycznej stabilności samopodobnego stanu stacjonarnego. Aby zastosować swoje wcześniejsze wyniki doktorantka konstruuje odpowiedni kawałkami deterministyczny proces Markowa. W modelu tym deterministyczna ewolucja jest stała w czasie. Rozumiem więc, że klasyczny proces Poissona też można zaliczyć do kawałkami deterministycznych procesów Markowa.

W Podsumowaniu doktorantka pisze, że uzyskane przez nią wyniki można zastosować w bardziej zaawansowanych modelach. Jakie to modele i dlaczego w takim razie doktorantka tego nie zrobiła? Jedyne co mamy w rozprawie to powołała się na książkę promotorki. Jeszcze ciekawsze byłoby zebranie modeli, których analiza matematyczna wymagałaby modyfikacji technik doktorantki czy też zupełnie innego podejścia do problemu.

Podsumowując, uważam że doktorantka uzyskała ciekawe wyniki. Jak już napisałem wcześniej, wypełniają one wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Doktorantka wykazała w rozprawie wiedzę i biegłość w posługiwaniu się skomplikowanym aparatem matematycznym procesów stochastycznych. Wnioskuję o dopuszczenie mgr Weroniki Biedrzyckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Miękisz

prof. dr hab. Jacek Miękisz
Instytut Matematyczny PAN, Śniadeckich 8, Warszawa
Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki UW, Banacha 2, Warszawa

miekisz@mimuw.edu.pl
https://www.mimuw.edu.pl/~miekisz

Warszawa, 9 sierpnia 2018