

Oponentský posudok na habilitačnú prácu

Pavol Bokes:

Modelling gene expression at low copy numbers

Habilitačná práca aplikuje diferenciálne rovnice, diferenčné rovnice a teóriu pravdepodobnosti na modelovanie génovej expresie, čo je vysoko aktuálna tematika.

1. O obsahu práce – študované modely

Formálne je práca súborom piatich v spoluautorstve napísaných článkov (publikovaných napr. v *J. Math. Biol.*) opatrených úvodným komentárom. Tomuto úvodu dal autor formu článku, v ktorom objasňuje biologický mechanizmus génovej expresie a podstatu modelujúcich prístupov ku génovej expresii. Zdanlivo záhadné slovné spojenie “at low copy numbers” z názvu práce je tu vysvetlené skutočnosťou, že typicky jeden daný gén vedie cez proces transkripcie k malému počtu molekúl mediátorovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) a následne cez proces translácie k malému počtu proteínových molekúl. V tomto zmysle uvedené procesy, ako aj úbytok, degradácia molekúl mRNA a proteínov, neprebiehajú spojite ale ako jednotlivé udalosti s istými pravdepodobnosťami. Ak nás zaujíma časový vývoj počtu $m = m(t)$ molekúl mRNA a počtu $n = n(t)$ bielkovinových molekúl získaných uvedenými procesmi z jedného daného génu, ide o pomerne malé čísla (jednotky resp. desiatky ako napr. na obr. 2 na str. 6).

Transkripcia, translácia ako aj degradácia molekúl mRNA a proteínov sú v práci modelované ako keby išlo o reakčný systém dvoch chemických látok (mRNA a proteíny). To je veľmi názorné a mohlo to byť použité snád' už v úvode. Diskutované modelujúce prístupy začínajú systémom lineárnych diferenciálnych rovníc (čo je súčasť prvého článku). Zdá sa, že za základný model možno považovať ten, v ktorom sa časový vývoj počtov $m(t)$ a $n(t)$ modeluje ako náhodná prechádzka na dvojrozmernej mriežke, kde mrežové body zodpovedajú dvojiciam (m, n) . Pravdepodobnosť $p_{m,n}(t)$ toho, že v čase t sme v stave (m, n) , tu opisuje tzv. van Kampenova “master equation” (ide o nekonečnorozmerný systém lineárnych ODR), pričom nás o.i. zaujíma čo sa deje pre $t \rightarrow \infty$. Tak možno nájsť stacionárne rozdelenie pravdepodobností. Jeho opis je aj predmetom skúmania prvého článku.

Aj keď model s dvojrozmernou náhodnou prechádzkou je v istom zmysle základný, neznamená to, že ho nemožno zrealizovať s cieľom získať lepší opis skutočnosti alebo naopak zjednodušiť s cieľom jeho ľahšieho riešenia. V druhom článku je do úvahy vzaté oneskorenie translácie, čo sa zdá byť biologickým faktom.

Ďalším možným modelom je tzv. “bursting” model, kedy sa molekuly mRNA objavujú len z času na čas (väčšinu času absentujú) a rýchlo po vzniku z nich transláciou vznikajú viacnásobné kópie molekúl proteínu (povedzme 10 kusov). Dĺžka života molekuly mRNA ako aj počet vzniknutých kópií molekuly proteínu sú tu náhodné premenné bez pamäte. Modelovanie počtu molekúl proteínu tu vedie k istému zjednodušeniu oproti všeobecnému modelu s dvojrozmernou náhodnou prechádzkou, totiž k modelu jednorozmernej náhodnej prechádzky pričom z počtu n molekúl tu sú prechody nielen do dvoch susedov ale aj do $n + j$ pre hocijaké $j = 1, 2, \dots$ (čo zodpovedá nárazovému vzniku molekúl proteínu v počte j kusov). Modely typu “bursting” sú skúmané v treťom článku.

Pre niektoré gény je v procese ich expresie nízky počet molekúl mRNA a vysoký (povedzme tisícnásobný) počet molekúl proteínu. To vedie k hybridnému modelu,

v ktorom sa počet molekúl mRNA modeluje ako diskretná veličina, počet molekúl proteínu ako spojité veličina. Hybridný model sa z diskretného odvádza v treťom článku a takéto modely sa študujú aj vo štvrtom článku. Vo štvrtom článku sa zohľadňuje aj experimentálny fakt, že mnohé gény sa môžu nachádzať v aktívnom alebo v neaktívnom stave. V neaktívnom stave sa nezúčastňujú transkripcie. Študuje sa tu prípad keď gén je väčšinu času v neaktívnom stave a po prechode do aktívneho stavu dochádza k rýchlej translácii, vytvoreniu mnohých kópií molekuly proteínu.

V piatom článku sa prechádza od prokaryotických k eukaryotickým bunkám. U nich sa molekula mRNA môže zúčastniť procesu translácie až po premiestnení z jadra do cytoplazmy. Preto sa tu rozlišuje, či je molekula mRNA v jadre ("pre-mRNA" molekula) alebo je už premiestnená do cytoplazmy.

2. Použité metódy

Habilitačná práca aplikuje diferenciálne rovnice, diferenčné rovnice a teóriu pravdepodobnosti na deterministické i stochastické modelovanie génovej expresie. Pestrosť použitých metód zodpovedá pestrosti skúmaných modelov. Sú tu konečnorozmerné aj nekonečnorozmerné systémy lineárnych obyčajných diferenciálnych rovníc, rôzne rozdelenia pravdepodobností, vytvárajúce funkcie, ich použitie na riešenie rekurentných vzťahov, diskretná Fourierova transformácia, sú tu parciálne diferenciálne rovnice, Laplaceova transformácia atď.

3. Komentár o kvalite habilitačnej práce

Habilitačná práca skúma aktuálnu tematiku, ktorá má vzhľadom na rozvoj biológie sľubnú budúcnosť. Články zaradené do práce boli publikované v kvalitných časopisoch ako J. Math. Biol. Vychádzam z predpokladu, že uchádzač má na nich primeraný podiel (ako je vyznačené vo výpise z univerzitnej knižnice). Ich spracovanie preukazuje, že uchádzač na vysokej úrovni ovládol ako teóriu biologického mechanizmu génovej expresie tak aj metódy, ktoré si matematický rozbor modelov vyžadoval, teda metódy diferenciálnych rovníc, diferenčných rovníc a teórie pravdepodobnosti. Je tiež evidentné, že uchádzač má veľmi dobrý prehľad o literatúre venujúcej sa modelom génovej expresie. Habilitačnú prácu považujem za kvalitnú.

Zdá sa, že v úvode je niekoľko chybných odkazov na vzťahy typu (1), (4) apod., to však iste nie je podstatné. Mám niekoľko drobných pripomienok:

- (1) V modeli "náhodná prechádzka na dvojrozmernej mriežke" (prvýkrát sa spomína už na str. 4 a 5) dá asi dôsledná interpretácia obr. 1 správnu odpoveď (a možno sa aj začítať do príslušného článku), predsa len však by tu podľa môjho názoru malo byť explicitne uvedené, či sa v situácii, keď sa z jednej molekuly mRNA transláciou získa jedna molekula proteínu, táto molekula mRNA zachová alebo zaniká. Ak sa zachová, zachová si v tomto modeli aj svoju funkciu v tom zmysle, že sa z nej transláciou dá získať ďalšia molekula proteínu?
- (2) V modeloch vystupujú koeficienty, o ktorých mi spočiatku občas nebolo jasné, či sú nezáporné, prípadne z intervalu $(0, 1)$. Možno ich "teoretické" rozsahy mohli byť uvedené, možno aj s "experimentálnymi" rozsahmi (údajmi od biológov).
- (3) V habilitačnej práci mi chýba časť, ktorú by bolo možné nazvať "Možnosti ďalšieho výskumu". Domnievam sa totiž, že v každej habilitačnej práci by mal uchádzač v nejakej prehľadnej forme, napr. v závere práce, preukázať

prehľad/fantáziu o tom, čo sú možné ďalšie smery výskumu v načatej problematike, čo sú dobré otázky apod. Na obhajobe by mal uchádzač o tomto pojednať.

4. Záver

Vezmúc do úvahy vysokú kvalitu predloženej habilitačnej práce ako aj pedagogickú a celkovú vedeckú činnosť uchádzača **odporúčam, aby mu po úspešnej obhajobe habilitačnej práce bola udelená vedecko-pedagogická hodnosť "docent"**.

Banská Bystrica, 3. 8. 2015

Prof. RNDr. Ľubomír Snoha, DrSc.
Katedra matematiky
Fakulta prírodných vied
Univerzita Mateja Bela
Tajovského 40
974 01 Banská Bystrica