



Prof. dr hab. Włodzisław Duch
Katedra Informatyki Stosowanej
i Laboratorium Neurokognitywne
Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń



Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pawła Nałęcz-Jaweckiego,
„Information transmission rate in biological signaling pathways”.

Recenzja opracowana została na prośbę Rady Naukowej Instytutu Podstawowych Problemów Techniki PAN.

Mgr Paweł Nałęcz-Jawecki napisał rozprawę doktorską pod kierunkiem prof. dr hab. Tomasa Lipniackiego oraz opiekuna pomocniczego, dr Marka Kochańczyka, z Instytutu Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk. Rozprawa napisana jest w języku angielskim i dotyczy ważnego tematu, jakim jest przepływ informacji w ścieżkach sygnałowych, od receptorów błonowych do jądra komórkowego (kaskada MAPK/ERK) jak i pomiędzy komórkami będącymi w bezpośrednim kontakcie (komunikacja jukstakrynowa). To szczególnie ważne procesy związane z samoorganizacją tkanek i formowaniem się złożonych struktur podczas embriogenezy, a także naprawy uszkodzeń tkanek. Takie procesy zachodzą w skali czasowej minut a nawet godzin, a więc bardzo wolno w porównaniu z komunikacją neuronalną. Wyjątkiem są procesy zachodzące w białkach koneksynowych, które nie tylko pozwalają na szybką synchronizację, ale być może definiują nawet całą architekturę sieci przepływu informacji w tkankach i również mają wpływ na szlaki wewnątrzkomórkowe MAPK/ERK. Szlaki sygnałowe odpowiadają za procesy podziału komórek, kształtu, wzrostu, organizację i regenerację tkanek, reakcje układu immunologicznego, oraz procesy neurogenezy i synaptogenezy. Szlak MAPK/ERK jest jednym z najważniejszych, białka ERK to kinazy sterujące ekspresją tysięcy genów i innych białek, przekazując sygnały z środowiska do wnętrza komórki. Szczegóły tych procesów nadal nie są w pełni poznane.

Celem pracy było oszacowanie maksymalnej szybkości przepływu informacji zachodzącej w biochemicznych ścieżkach sygnałowych. Pracę można więc zaliczyć do inżynierii biomedycznej. Modelowanie procesów transmisji sygnałów wymaga głębszego zrozumienia wielu procesów zachodzących w błonach komórkowych i wpływających na procesy genetyczne w jądrze komórki. Dzięki biosensorom fluorescencyjnym wiadomo, że aktywacja takich białek jak ERK zachodzi falami, serie impulsów o różnej częstotliwości tworzą też fale przestrzenne, przemieszczające się pomiędzy komórkami w skali minut. Obecnie w biologii systemowej

szlaki sygnałowe opisywane są nie jako liniowe kaskady reakcji, ale reakcyjno-dyfuzyjne fale. W podobny sposób działają układy dynamiczne, w których obserwujemy procesy transmisji informacji i synchronizacji sprzężonych oscylatorów. Szlaki sygnałowe mogą wykorzystywać impulsy aktywności do sterowania procesami regulowanymi przez ten szlak. Powstają fale aktywności przenoszące informacje na duże odległości w całej populacji komórek. Reakcje jąder komórkowych na dochodzące impulsy wymagają precyzji czasowej, co może zależeć od mutacji zawartego w nich DNA, w tym mutacje onkogenne.

W oparciu o takie hipotezy powstał cykl trzech publikacji składających się na rozprawę doktorską mgr Nałęcz-Jaweckiego. Wyniki opublikowano w dwóch publikacjach w PLOS Computational Biology i jednej w Scientific Reports. Są to prace zbiorowe, napisane przez 5 lub 6 autorów, ale mgr Nałęcz-Jawecki jest we wszystkich pierwszym autorem. Badania prowadzono we współpracy z grupą wykonującą eksperymenty metodami optogenetyki, pozwalającymi na konstrukcję sztucznego receptora **OptoFGFR** (optogenetic Fibroblast Growth Factor Receptor). Dzięki temu zamiast naturalnego ligandu FGF można za pomocą światła kontrolować aktywację szlaku FGFR i jego dalszych kaskad, w tym MAPK/ERK. Podejście zastosowane w opisanych badaniach nie jest ograniczone tylko do tego szlaku sygnałowego. Opracowany model pozwala oszacować tempo przekazu informacji na podstawie probabilistycznej rekonstrukcji wejściowej sekwencji krótkich pulsów na ciągłą trajektorię aktywności białek.

Oprócz załączonych trzech publikacji na 24 stronach mamy dobrze napisany wstęp, przedstawiający szersze tło prowadzonych badań. Na początku opisana została historia badań nad przekazywaniem informacji w biologicznych systemach, sięgająca pierwszej połowy XIX wieku. Prace Nyquista i następnie Shannona doprowadziły do rozwoju teorii sygnałów i teorii informacji. Modele teoretyczne i badania doświadczalne nad kodowaniem neuronalnym rozwinęły się bardzo pod koniec ubiegłego wieku. Jest wiele modeli, które się wzajemnie nie wykluczają, uwzględniające rolę częstości impulsów, kodowania czasowego, korelacji fazowych, czy kodowania populacyjnego.

Biochemiczne ścieżki sygnałowe badane są od ponad 100 lat. Skomplikowane kaskady procesów zmieniają sygnały docierające do błony komórkowej na niemal binarne aktywacje docierając do jądra komórki, jest to więc informacja na poziomie jednego bitu. Dopiero w ostatnich latach pokazano dzięki metodom optogenetycznym, że informacja wzajemna pomiędzy intensywnością stymulacji światłem a końcowym efektem pozwala na rozróżnienie około 4 poziomów stymulacji, a więc około dwóch bitów. Badania transferu informacji w ścieżkach biochemicznych sygnałów są więc bardzo aktualne.

W trzeciej części wstępu opisano matematyczne podstawy teorii informacji, podstawowe pojęcia pozwalające na ocenę pojemności kanałów informacyjnych, potrzebne do zrozumienia załączonych publikacji.

Załączone artykuły przeszły przez recenzje renomowanych czasopism, nie ma więc potrzeby je zbyt szczegółowo oceniać. Ograniczę się tylko do kilku pytań i wątpliwości, które być może od czasu publikacji zostały już częściowo rozstrzygnięte. Główna teza artykułu: "The MAPK/ERK channel capacity exceeds 6 bit/hour" z PLOS Computational Biology 2023 zawarta jest w tytule. Jest to piękny przykład współpracy nad złożonym problemem wymagającym zarówno przeprowadzenia eksperymentów jak i analiz danych. Przy metodzie bez próby rekonstrukcji przesyłanego sygnału oszacowanie jest nieco wyższe, ok. 8.5 bitów/godzinę. Są to dolne oszacowania pojemności kanału transmisji, które do pewnego stopnia zależą od rozdzielczości czasowej sygnału ocenianej na około 1 min. Metoda optoFGFR, w której krótkie impulsy światła zastępują trudne do kontrolowania bodźce ligandowe pozwoliła śledzić dynamikę ERK w czasie. Porównano kodowanie binarne, interwałowe i interwałowe z minimalną przerwą. Do jakiego stopnia taki układ eksperymentalny odtwarza proces naturalnej sygnalizacji czynników wzrostu, białek z rodzin FGF (Fibroblast Growth Factor) i EGF (Epidermal Growth Factor), które mają nieco inne działanie? Nie badano tu propagacji fal komórka–komórka, oświetlając wszystkie komórki jednocześnie i stosując trzy protokoły kodowania pulsacyjnego. Nie wiemy jednak jaki działa biologiczny dekodery, ani jakie cechy sygnału wykorzystuje. Wspomniano, że tempo transmisji wystarcza by ścieżka MAPK/ERK brała udziału w takich procesach jak migracja, sekrecja pęcherzyków wewnątrzkomórkowych czy inicjacja transkrypcji, ale nie wiadomo jaki jest mechanizm takiego sterowania. Ten temat wykracza jednak daleko poza cele doktoratu. Do jakiego stopnia można uogólniać te wyniki na neurony, komórki macierzyste, komórki odpornościowe czy tkanki in vivo?

Artykuł "Quantifying cancer- and drug-induced changes in Shannon information capacity of RTK signaling" z *Scientific Reports* 2025 analizuje wpływ fuzji onkogenów **EML4** i inhibitorów ALK na pojemność informacyjną sygnalizacji RTK/ERK i RTK/kalcyneuryna. Stan nowotworowy jest tu rozumiany jako **upośledzenie kanału informacyjnego**, a nie tylko jako nadmierną aktywację ERK. Nowotwór może nie tylko zmieniać amplitudę sygnału, ale degradować zdolność komórki do odczytu informacji środowiskowej. Jest to trudne do zbadania, wynik nie jest prostym pomiarem reakcji naturalnej tkanki in vivo. Trudno jest też uogólnić wynik z dwóch linii komórkowych (rakowej STE-1 i nierakowej BEAS-2B) na inne nowotwory, inne RTK i inne typy komórek, ale jest to istotny przyczynek do lepszego zrozumienia tych

procesów. Artykuł pozostawia wiele pytań. Dlaczego kryzotynib tylko w połowie przywraca transmisję; zaledwie 15% komórek bierze udziału w transmisji na poziomie mniejszym niż 2 bity/godzinę? Jak zmierzona pojemność informacyjna wiąże się z końcowym fenotypem, przekłada się na proliferację, migrację, przeżycie lub odpowiedź terapeutyczną *in vivo*? Różne linie i kanały mają różne czasy refrakcji. Użyta metoda daje dolne oszacowanie szybkości transmisji, ale nie wiemy w jaki sposób biologiczna komórka dekoduje te sygnały. Warto jednak docenić nowoczesne połączenie optogenetyki, obrazowania komórek i teorii informacji w zastosowaniu do tak skomplikowanych procesów.

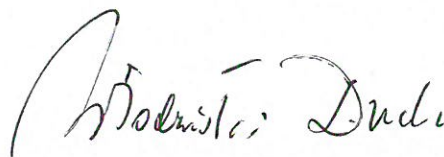
W trzecim artykule: **“Information transmission in a cell monolayer: A numerical study”**, *PLOS Computational Biology* z 2025 roku autorzy modelują fale aktywności MAPK/ERK w monowarstwie komórek traktując to jako kanał transmisji informacji. To praca oparta jest na modelu numerycznym. Oceniono w niej korzystając z modelu agentowego tempo przekazu informacji w większej populacji komórek. Model jest jednak silnie uproszczony: komórki są identyczne, nieruchome i ułożone na regularnej siatce trójkątnej, co odbiega od rzeczywistych tkanek, więc trudno jest ocenić na ile są to realistyczne symulacje. Heterogeniczność komórek potraktowano pośrednio: autorzy zakładają, że szum wewnętrzny i zewnętrzny ma podobne konsekwencje, ale nie modelują pełnej heterogeniczności populacyjnej. Geometria “kanału informacyjnego” jest idealizacją: wyniki są najbardziej przekonujące dla wąskich struktur, ale trudniej je bezpośrednio przenieść na nieregularne tkanki 2D/3D. Bitrate jest niski w porównaniu z wewnątrzkomórkową transmisją ERK z prac optogenetycznych. Artykuł dotyczy propagacji przez tkankę, nie samej pojemności kaskady MAPK/ERK. Kod binarny w slotach czasowych jest narzucony przez badacza; nie wiadomo, czy takie kodowanie rzeczywiście występuje w tkankach.

Dla parametrów charakterystycznych dla mechanochemicznych fal aktywności białka ERK fronty aktywności mogą propagować się na odległość kilkuset komórek, przekazując maksymalnie około 0,5 bitu/godzinę. Opisano stochastyczne efekty fluktuacji prędkości propagacji, zaniku frontów, oraz spontaniczne tworzenie się nowych frontów. Okazało się to czynnikiem ograniczającym przekaz informacji w populacjach szerszych niż szerokość optymalna (około 6 komórek). Zbyt wąski kanał sprzyja zanikowi frontu, a zbyt szeroki spontanicznemu powstawaniu nowych frontów; optimum wynika z kompromisu. Dla optymalnej szerokości transmisja jest rzędu 0.5 bita/godzinę dla 30 warstw komórek i około 0.2 bita/godzinę dla 1000 warstw. Wariancja czasu przejścia frontu pozwala odróżnić ograniczenia lokalne i dalekozasięgowe. Analiza parametrów daje testowalne przewidywania: skuteczna transmisja wymaga,

aby czas refrakcji był kilka razy dłuższy niż czas aktywacji sąsiada. Program użyty do symulacji został udostępniony publicznie, co wzmacnia replikowalność pracy. Podobnie jak w poprzednich pracach nie pokazano bezpośrednich konsekwencji fenotypowych. Model mówi o transmisji fal, ale nie symuluje szczegółowo migracji, proliferacji czy regeneracji. Warto zrobić walidację tych symulacji na danych z obrazowania komórek, np. porównując parametry do rzeczywistych fal ERK w monowarstwie. Do tego artykułu załączony został dodatek (supplementary information) z wyprowadzeniem wzoru na entropię z korelacjami, liczne rysunki i analizy statystyczne.

Podsumowując, opracowane metody kwantyfikacji przekazu informacji mają zastosowanie ogólne i pozwalają na dalsze badania różnych systemów biologicznych. Chociaż zastosowane metody matematyczne ograniczają się do zastosowań typowych modeli opartych na teorii informacji opisane wyniki poszerzają wiedzę o przepływie informacji w komórkach i stanowią krok w kierunku ilościowej analizy takich procesów na poziomie systemowym. To unikalne wyniki dotyczące niezwykle skomplikowanych procesów odpowiedzialnych między innymi za uczenie się i pamięć. Wprowadzenie, matematyczne sformułowania problemów, opis metod eksperymentalnych i podsumowanie rezultatów napisane zostało w jasny sposób i nie zauważyłem tu istotnych błędów. Wyniki zostały opublikowane w bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych. We wszystkich publikacjach mgr Nałęcz-Jawecki jest na pierwszym miejscu spośród 5 do 7 współautorów. Nie ma wątpliwości, że miał on wiodący udział w tych publikacjach, bo wszyscy współautorzy jego publikacji załączyli oświadczenia dotyczące swojego udziału. Oprócz trzech prac przedstawionych jako osiągnięcie naukowe mgr Nałęcz-Jawecki jest pierwszym autorem publikacji w *Journal of Chemical Physics* i *Physical Review Letters*, oraz współautorem 5 innych w dobrych czasopismach.

Nie mam więc żadnych wątpliwości, że osiągnięte wyniki naukowe przedstawione w rozprawie „Information transmission rate in biological signaling pathways” spełniają zarówno formalne wymagania ustawowe jak i wymagania zwyczajowe dotyczące prac doktorskich. Wnioskuje więc o dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. Włodzisław Duch, Toruń, 5/06/2026