

Poznań, 31 lipca 2017

Recenzja pracy doktorskiej mgra Bartosza Lisowskiego pt. *Motoring alone and gating together – theoretical models of biological transport*

W moim odczuciu czytelnikowi-fizykowi tej recenzji należy się na samym początku wyjaśnienie, którego nie zrobił sam autor, znaczenia dwóch słów angielskiego żargonu oczywistego tylko dla stosunkowo wąskiej grupy fizyków. Proponuję *motoring* rozumieć jako *wykonanie*, natomiast *gating* jako *kontrolę* (*sterowanie*).

Na tezę doktorską pana Bartosza Lisowskiego składają się cztery publikacje: dwie w *Physical Review E*, jedna w *Journal of Theoretical Biology* i jedna w *Acta Physica Polonica B*, oraz ich obszernie omówienie. Wszystkie cztery publikacje są współautorskie, ale zadawałają mnie oficjalne oświadczenia wszystkich współautorów, wskazujące na pana Lisowskiego jako głównego pomysłodawcę i wykonawcę projektów.

Chociaż wszystkie cztery prace łączy wspólna cecha zawarta w tytule rozprawy, można je podzielić na dwie grupy. Pierwszą, obszerniejszą, stanowią trzy prace numerowane jako A1, A2, A3. Drugi temat to praca A4.

Problem pierwszy: Mechanizm działania krocącego motoru biologicznego kinezyiny 1. Każda praca omawia różny aspekt zagadnienia.

- **Praca A1 – efekty białego szumu Levy'ego.**

Do dyskusji przyjęto prosty model dimeru kinezynowego Dana i in. z roku 2003: dwie głowy kinezynowe ze sprężystym łącznikiem poruszające się ruchem przetłumionym w periodycznym potencjale „zębatkowym” przełączanym alternatywnie z jednej na drugą co pół okresu. Proces przełączania symuluje zewnętrzne źródło energii swobodnej łamiące warunek równowagi szczegółowej, natomiast sam jednokierunkowy ruch motoru wymuszany jest przez zewnętrzny szum. Od kilku lat zbiera się coraz więcej przekonujących dowodów na to, że ruch biologicznych motorów molekularnych nie jest prostą dyfuzją wywołaną białym szumem gaussowskim lecz subdyfuzją w zatłoczonym otoczeniu, modelowaną albo przez ciągłą zmianę czasu przeskoku albo efekty pamięci. Praca [A1] zakłada, że ruch ma charakter superdyfuzji wywołanej przez stochastyczne „uderzenia”, modelowane przez biały szum Levy'ego. Wstęp do publikacji dość przekonująco tłumaczy, że nie jest to problem czysto akademicki, a uzyskane wyniki świadczą, że warto było ten problem podjąć.

Dla mnie najciekawszy jest wniosek, że szum Levy'ego może być dodatkowym źródłem energii swobodnej. Byłby to kolejny argument za tym, że miękką materię biologiczną należy traktować jako ośrodek aktywny, i warto

podejmować doświadczalne badania, także makroskopowe, w tym kierunku. W przyjętym modelu autorzy nie uwzględniają obciążenia motoru, ale byłoby dla mnie interesujące podyskutować z doktorantem, jak możnaby według niego to zrobić.

- **Praca A2 – Inne efekty**

Ocenienie tej pracy sprawiło mi największą trudność, gdyż napisana jest dość chaotycznie i traktuje trzy całkiem różne problemy. Pierwszy, to **własności sprężyste łącznika**, który, jak to wynika zarówno z poprzedniej jak i następnej pracy, odgrywa bardzo ważną rolę w przenoszeniu energii i informacji w motorze kinezynowym. Własności te są natury entropowej i z dyskusji symulacji dynamiki molekularnej wykonanych przez kolegę doktoranta wynika, że z pewnością nie powinny być opisywane tylko przez efektywny współczynnik sprężystości zależny od temperatury i długości persystencji. Drugi problem, to **wpływ ruchu wstecznego**, który pan Lisowski dyskutuje symulując stochastyczną dynamikę prostego 6- stanowego modelu kinetycznego postawionego przez Lipelta i Lipowskyego w roku 2007. Trzeci problem to obliczenie sprawności motoru kinezynowego w oparciu o uproszczoną wersję modelu sformułowanego w roku 2010 przez Żabińskiego, Ebelinga i Gudowską-Nowak. Pan Lisowski podkreśla bardzo ciekawe aspekty wyjściowej postaci tego modelu, ale ostatecznie (jak mi się wydaje) nie one są uwzględniane w obliczaniu sprawności.

Najciekawszym wynikiem jest bardzo niska sprawność motoru rzędu 3%, co dla mnie nie jest niespodzianką, ale co przeczy powszechnej opinii wśród nie tylko biologów molekularnych ale i zawodowych biofizyków. Pan Lisowski oszacował również sprawności definiowane nie jako stosunek mocy wyjściowej do wejściowej ale w inny sposób i okazało się, że te sprawności są jeszcze niższe.

- **Praca A3 – Model cumowania ładunku**

Ta praca okazała się dla mnie najciekawsza i bardzo dokładnie ją przeanalizowałem. Według autorów, jedynym zadaniem motoru jest cumowanie ładunku w odpowiednim momencie i miejscu toru mikrotubulinowego. Ruch ładunku odbywa się tylko pod wpływem szumu termicznego, ale w zakresie narzuconych przez cumowanie więzów, więc realizowana jest w nim czysta idea maszyny typu *ratchet and pawl*. Za bardzo wartościową uważam zależność (12) wyprowadzoną ściśle analitycznie. Niestety, zależność (15), uwzględniająca możliwość cofania się motoru, nie ma już tej cechy, gdyż trochę na siłę dodaje prawdopodobieństwo cofania (17) wprowadzone empirycznie przez Cartera i Crossa w roku 2005. Siłą wyprowadzonych zależności jest możliwość ich bezpośredniej konfrontacji z doświadczeniami wykonawanymi na pojedynczych motorach a nie ich zespołach statystycznych.

Kilka uwag technicznych dla pana Bartosza Lisowskiego. Wyprowadzone przez niego formuły stałyby się jeszcze bardziej przejrzyste i fizycznie łatwiej interpretowalne, gdyby zamiast współczynnika lepkości η i promienia ładunku R używał tylko jednego parametru, współczynnika tarcia $\gamma = 6\pi\eta R$, a zmienną zL wyraził przez stosunek pracy mechanicznej do energii termicznej, $zL = FL/kT$. Czy potrafiłby wyrazić parametr t_r (średni czas trwania reakcji hydrolizy ATP w nieobecności obciążenia) przez siłę chemiczną – różnicę nierównowagowych stężeń ATP i ADP lub odpowiednich potencjałów chemicznych?

Problem drugi: Synchronizacja oscylacji biologicznych – praca A4

Rozważany jest abstrakcyjny czterostanowy układ otwarty ze sprzężeniem zwrotnym polegającym na tym, że prawdopodobieństwa obsadzeń poszczególnych stanów wpływają na prawdopodobieństwa cyklicznych przejść pomiędzy tymi stanami. Razem, zachowanie czasowe prawdopodobieństw spełnia trzy nieliniowe równania różniczkowe zwyczajne, w których zachodzi przejście fazowe do struktury dyssypatywnej Prigogine'a. W fazie uporządkowanej układ obiega synchroniczny impuls o amplitudzie zależnej od parametru sprzężenia. Bartosz Lisowski porównał rozwiązania numeryczne układu trzech równań z wynikami symulacji statystycznych prawdopodobieństw, do opracowania których zastosował metodologię zapożyczoną z teorii modelu Kuramoto. Interpretacja statystyczna pozwoliła na porównanie entropii fazy uporządkowanej i nieuporządkowanej.

Bardzo fizyczna jest dyskusja mechanizmu przejścia jako wyniku współzawodnictwa pomiędzy dyfuzją a synchronizacją. Mechanizm staje się jeszcze wyrazistszy w granicy przejścia do modelu ciągłego z nieskończoną ilością stanów. Najważniejszym wynikiem pracy jest wyprowadzenie równania na ewolucję ciągłego rozkładu prawdopodobieństwa, które okazuje się być identyczne z równaniem fali uderzeniowej Burgersa. W przeciwieństwie do analogicznej procedury zastosowanej w szeroko diskutowanym modelu Kuramoto, synchronizacja jest tutaj zlokalizowana, więc przejście fazowe w tej granicy musi zniknąć, co wydaje się bardzo fizyczne, gdyż model jest w rzeczy samej jednowymiarowy. Autorzy wspominają o zastosowaniu modelu w opisie działania pewnych kanałów jonowych, ale bardzo interesująca wydaje mi się uwaga pana Lisowskiego w jego omówieniu, że nosi się z myślą o przyszłym zastosowaniu w opisie ruchu motorów molekularnych.

W omówieniu, poza streszczeniem czterech prac składających się na rozprawę, przedstawiona jest ogólna metodologia zagadnienia, w szczególności przegląd faktów i teorii dotyczących biologicznych motorów molekularnych. Poza umiejscowieniem fizycznym swoich wyników, autor przedstawił je również w kontekście dotychczasowych badań. Omówienie napisane jest jasno, niezłą angielszczyzną, i ma obszerny przegląd literatury, wskazujący na dużą erudycję doktoranta w dziedzinie teoretycznej biofizyki molekularnej.

Moje pytania i uwagi nie umniejszają wartości przedstawionej pracy. Wprost przeciwnie, wskazują że ten kierunek badań jest aktualny i ma dużą przyszłość. W podsumowaniu uważam, że teza mgra Bartosza Lisowskiego spełnia wszelkie warunki stawiane rozprawom doktorskim przez prawo, wnoszę więc o jej przyjęcie i dopuszczenie Autora do publicznej obrony. Najciekawsze wyniki przedstawiłem w omówieniu poszczególnych prac. Uważam, że są na tyle warte, by wyróżnić rozprawę odpowiednią nagrodą.


Michał Kurzyński
Profesor zwyczajny, Wydział Fizyki UAM