

Recenzja pracy doktorskiej mgra Sevastianosa Korsaka

dr hab. Witold Rudnicki, prof. UwB
Wydział Informatyki, Uniwersytet w Białymstoku,
ul. Konstantego Ciołkowskiego 1M, 15-245 Białystok,
tel. +48 85 738 8276
e-mail: W.Rudnicki@uwb.edu.pl

Ocena pracy doktorskiej pt. „*Multi-scale Computational Modeling of Chromatin*” przygotowanej przez mgra Sevastianosa Korsaka, pod opieką prof. dr hab. Dariusza Plewczyńskiego, w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, w dyscyplinie informatyka techniczna i telekomunikacja.

I Omówienie rozprawy

Rozprawa doktorska została napisana w języku angielskim. Została przygotowana na podstawie materiału zawartego w następujących artykułach (punktacja MNiSW w nawiasach):

1. Agarwal, A., Korsak, S., Choudhury, A., & Plewczynski, D. (2023). The dynamic role of cohesin in maintaining human genome architecture. *BioEssays*, 45(10), 2200240. (100)
2. Korsak, S., & Plewczynski, D. (2024). LoopSage: An energy-based Monte Carlo approach for the loop extrusion modeling of chromatin. *Methods*, 223, 106-117. (100)
3. Korsak, S., Banecki, K. H., Buka, K., Górski, P. J., & Plewczynski, D. (2025). Chromatin as a Coevolutionary Graph: Modeling the Interplay of Replication with Chromatin Dynamics. *bioRxiv*, 2025-03. (preprint)
4. Korsak, S., Banecki, K., & Plewczynski, D. (2024). Multiscale molecular modeling of chromatin with MultiMM: from nucleosomes to the whole genome. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 23, 3537-3548. (100)
5. Kubica, J., Korsak, S., Banecki, K. H., Schirman, D., Yadavalli, A. D., Brenner Clerkin, A., ... & Plewczynski, D. (2025). The challenge of chromatin model comparison and validation: A project from the first international 4D Nucleome Hackathon. *PLOS Computational Biology*, 21(8), e1013358. (140)

Rozprawa składa się z podziękowań, streszczeń w języku angielskim i polskim, spisu treści, trzech rozdziałów merytorycznych, spisu osiągnięć autora, spisu literatury oraz dodatku, w którym zamieszczone są reprinty wymienionych wyżej artykułów. Rozprawa stanowi szerokie omówienie badań opisanych w tych artykułach, scalające je we wspólnych ramach biologicznych, fizycznych i algorytmicznych: przywołuje podstawy biologiczne, fizyczne i algorytmiczne, pokazuje kontekst poszczególnych publikacji, a także dyskutuje wyniki i perspektywy dalszych badań nad tym problemem.

Rozdział pierwszy to wstęp, wprowadzający przedmiot badań, fundamentalne pojęcia niezbędne do zrozumienia rozprawy, a także podstawy metodologii badawczej. Podzielony jest na osiem sekcji.

Sekcja 1.1 wprowadza matematyczny opis dynamiki chromatyny w formalizmie równań Newtona.

W sekcji 1.2 doktorant omawia kilka zagadnień związanych z modelowaniem chromatyny: konieczność opisu wieloskalowego, adekwatność opisu chromatyny jako fraktala, kwestię porządku i losowości w opisie, wreszcie bardzo ważny problem: w jaki sposób wybór warunków początkowych może wpłynąć na przebieg symulacji i jej wyniki. Sekcję zamyka krótki opis przejść fazowych i separacji faz. Oba typy przejść są istotne w kontekście chromatyny: z jednej strony zmiana uporządkowania - przejścia między chromatyną skondensowaną i zdecondensowaną na różnych etapach cyklu komórkowego, z drugiej separacja przestrzenna zdecondensowanej chromatyny należącej do różnych chromosomów w stanie interfazy.

Sekcja 1.3 poświęcona jest wprowadzeniu algorytmów stosowanych w modelowaniu chromatyny. Doktorant przedstawia w niej podstawy mechaniki i dynamiki molekularnej, łącznie z opisem podstawowych typów oddziaływań i stosowanych algorytmów całkowania równań ruchu. Duży fragment sekcji poświęcony jest metodom Monte Carlo, w szczególności Markov Chain Monte Carlo i najbardziej znanemu algorytmowi z tej klasy, czyli algorytmowi Metropolis.

Sekcja 1.4 poświęcona jest omówieniu metod eksperymentalnych, które rzucają światło na strukturę przestrzenną chromatyny. W pierwszej kolejności doktorant omawia metody służące do analizy jednowymiarowej: Chip-Seq dostarczająca informację o rozmieszczeniu białek wzdłuż sekwencji DNA oraz metoda ATAC-Seq dostarczająca informacji o lokalizacji otwartych regionów chromatyny. Następnie doktorant omawia podstawowe metody dostarczające wskazówek co do trójwymiarowej struktury chromatyny, czyli metody 3C (Chromatin Conformation Capture). Należą do nich Hi-C (High-throughput chromosome conformation capture), ChIA-PET (Chromatin Interaction Analysis by Paired-End Tag sequencing), ChIA-Drop (Chromatin Interaction Analysis via Droplet-based and Barcode-linked sequencing) i Hi-Chip (High-throughput chromosome conformation capture combined with chromatin immunoprecipitation). Doktorant omawia pokrótce na czym one polegają, jakiego typu informację można z nich uzyskać i jakie są ich ograniczenia.

Sekcja 1.5 poświęcona jest wyzwaniom związanym z modelowaniem chromatyny. Doktorant przedstawia trzy klasy wyzwań. Pierwsza to wyzwania związane z analizą i przetwarzaniem danych eksperymentalnych ze względu na ich objętość, złożoność i zaszumienie. Druga grupa obejmuje wyzwania związane z samym procesem modelowania. Należą do nich złożoność obliczeniowa oraz konieczność stosowania modeli gruboziarnistych w różnych skalach. Obejmują one również problemy techniczne związane z integracją modeli wieloskalowych. Wreszcie doktorant wskazuje na wyzwania teoretyczne wynikające z faktu, że klasyczne narzędzia modelowania w skalach mikroskopowych, wykorzystujące dobrze znane metody fizyki obliczeniowej, nie dają wglądu w to, co w modelach chromatyny jest najbardziej interesujące, czyli w powiązania dynamiki z realnymi procesami biologicznymi. Dodatkowym wyzwaniem wskazanym w tej sekcji jest konieczność komunikacji wiedzy między badaczami wywodzącymi się z różnych dyscyplin,

operującymi w różnych paradygmatach i używającymi odmiennych pojęć oraz schematów poznawczych. Trzeci rodzaj wyzwań to powiązanie wyników modelowania i wyników eksperymentalnych i walidacja modeli. Największy problem polega na tym, że nie istnieją techniki eksperymentalne pozwalające na bezpośrednie porównanie wyników symulacji z eksperymentem. Pozostają metody pośrednie, ale w tym wypadku weryfikacja jest trudna, bo konieczne jest stosowanie różnych typów danych dla różnych klas modeli. Co więcej dane eksperymentalne są na tyle niedoskonałe, że trzeba używać różnych wstępnych metod ich obróbki tak, aby wyniki były porównywalne. Mimo wszystko weryfikacja eksperymentalna jest możliwa do przeprowadzenia i autor przedstawia klarownie w jaki sposób należy ją przeprowadzać.

W sekcji 1.6 doktorant przedstawia krótki przegląd metod używanych w modelowaniu chromatyny. Sekcja jest krótka ale pokazuje bardzo dobrą znajomość metod używanych w tej dziedzinie badawczej. Autor wymienia różne klasy metod i podaje dobrze dobrane odnośniki do prac oryginalnych.

W sekcji 1.7 doktorant przedstawia motywację do prowadzenia badań na temat organizacji przestrzennej i dynamiki chromatyny i dlaczego modelowanie jest właściwym sposobem prowadzenia badań.

W sekcji 1.8 doktorant przedstawia cel badań opisanych w dysertacji, czyli opracowanie metodologii wielkoskalowego modelowania chromatyny, a następnie przedstawia podstawowe osiągnięcia opisane w pracy:

- opracowanie metodologii modelowania chromatyny w wielu skalach zaimplementowanej w zbudowanej przez autora bibliotece MultiMM,
- opracowanie metodologii modelowania tworzenia pętli w chromatynie zaimplementowanej w bibliotece LoopSage,
- opracowanie metodologii modelowania chromatyny w trakcie cyklu komórkowego, a w szczególności podczas replikacji, zaimplementowanej w bibliotece RepliSage.

Rozdział drugi stanowi omówienie badań opisanych w pięciu artykułach stanowiących podstawę rozprawy, poświęconych modelowaniu formowania pętli w chromatynie, modelowaniu replikacji chromatyny oraz budowie wieloskalowego modelu chromatyny.

Rozdział należy traktować jako rozszerzone omówienie publikacji, nadające im wspólne ramy i porządkujące ich miejsce w logice całej rozprawy. Zawiera on wspólne tło i dodatkowe wyjaśnienia, na które nie ma miejsca w oryginalnych artykułach.

Sekcja 2.1 poświęcona jest omówieniu modelowania pętli w programie LoopSage. Sekcja oparta jest o artykuły [1] (Agarwal, Korsak i inni; 2023) i [2] (Korsak i Plewczyński; 2024). W sekcji doktorant przedstawia najpierw biologiczne mechanizmy tworzenia pętli, następnie omawia dane wejściowe i stochastyczny algorytm symulacji. Artykuł [1] ma charakter przeglądowy i porządkuje wiedzę o roli kohezyny w organizacji architektury genomu, ze szczególnym uwzględnieniem pętli chromatynowych, domen topologicznych chromatyny (TADs) i modeli opisujących mechanizm formowania i powiększania pętli chromatynowych (loop extrusion). Artykuł jest syntetyczną analizą literatury eksperymentalnej i obliczeniowej; obejmuje również omówienie metod 3C oraz pipeline'ów bioinformatycznych służących do analizy danych eksperymentalnych o interakcjach

chromatynowych. Artykuł pozwala na zbudowanie spójnej ramy pojęciowej dla późniejszych prac doktoranta: uzasadnia, dlaczego modelowanie architektury chromatyny musi łączyć dane kontaktowe, mechanikę polimerów i modele stochastyczne, oraz pokazuje, że kohezyna jest naturalnym punktem wyjścia dla obliczeniowych modeli ekstruzji pętli. Artykuł [2] prezentuje LoopSage: obliczeniowy model ewolucji pętli chromatyny, służący do generowania zespołów struktur 3D dla domen topologicznych chromatyny. Wyniki modelu są następnie porównywane z danymi kontaktowymi 3C.

Model składa się z dwóch modułów - jeden to liniowy model Monte Carlo opisujący topologię pętli z funkcją energii opisującą wielkoskalową organizację pętli chromatynowych, drugi to mezoskalowy model dynamiki molekularnej opisujący dynamikę chromatyny jako polimeru, który jest używany do generowania równowagowych zespołów konformacji. Topologia DNA jest modelowana przy użyciu algorytmu Metropolis w stałej temperaturze lub w schemacie symulowanego wygrzewania. Funkcja pseudoenergii opisuje zachowanie chromatyny w następujący sposób: naturalną tendencją do tworzenia pętli zapewnia człon pseudoenergii, którego wartość maleje logarytmicznie wraz ze wzrostem długości pętli, człon dodatni energii to kara za krzyżowanie się pętli. W module mezoskopowym chromatyna jest opisywana jako losowy polimer z wyłączoną objętością plus więzy harmoniczne nałożone na odległości między lokalizacjami początku i końca pętli. Lokalizacje początków i końców pętli zmieniają się w czasie, więc efektywnie potencjał jest zmienny w czasie. Połączenie stochastycznego modelu topologii z dynamicznym modelem mezoskopowym daje w efekcie dynamiczny model przestrzenny chromatyny. Na podstawie takiego modelu można wygenerować rozkłady prawdopodobieństwa połączeń przestrzennych między różnymi fragmentami chromatyny i porównać je z doświadczalnymi danymi typu 3C. Model LoopSage potrafi odtwarzać jakościowo różne stany upakowania chromatyny, w tym przejście między stanem rzadszym i bardziej skondensowanym, i generuje dane zgodne z eksperymentem.

W sekcji 2.2 doktorant przedstawia algorytm RepliSage, służący do modelowania chromatyny w czasie replikacji. Sekcja oparta jest o artykuł [3] (Korsak i in.; 2025). Algorytm jest oparty na wcześniej opisanym algorytmie LoopSage. Algorytm uwzględnia różnice w zachowaniu chromatyny w różnych fazach cyklu komórkowego. W szczególności podstawowy algorytm LoopSage opisuje zachowanie chromatyny w fazie G1. Proces replikacji jest opisywany przez wprowadzenie do opisu procesu inicjacji widełek replikacyjnych i ich propagacji. Oba procesy są opisane jako procesy stochastyczne, z rozkładami prawdopodobieństwa inicjacji i szybkości propagacji zgodnymi z danymi eksperymentalnymi. Zachowanie łańcuchów chromatyny w trakcie replikacji jest opisywane przez algorytm LoopSage w którym uwzględniono interakcje między domenami topologicznymi i procesem replikacji. O ile w fazie G1 interesujące są rozkłady równowagowe i do opisu chromatyny w tej fazie można używać algorytmu symulowanego wygrzewania, to w fazie S proces jest daleki od równowagi i w związku z tym stosowanych jest zwykły algorytm Metropolis. W fazie G2 wprowadzana jest większa aktywność tworzenia pętli przez dodanie drugiej rodziny białek tworzących pętle (kondensyn), o większej szybkości generowania pętli. Faza M jest reprezentowana przez dodanie siły działającej globalnie na dwie nici, każda z nich jest odciągana w przeciwną stronę.

Sekcja 2.3 jest poświęcona omówieniu narzędzia MultiMM opisanego w artykule [4] (Korsak i in.; 2024). Algorytm pozwala na symulację chromatyny w różnych skalach - od

pojedynczych nukleosomów do całych chromosomów, a nawet oddziaływać chromosomów z blaszką jądrową. Dla każdej skali oddziaływań zaproponowana jest inna postać energii oddziaływań, adekwatna dla danej skali i zgodna z wiedzą biologiczną. Model został zaimplementowany z wykorzystaniem powszechnie stosowanej biblioteki symulacyjnej OpenMM. Dzięki temu dostępny jest bogaty wybór metod symulacyjnych zaimplementowanych w OpenMM, a także optymalizacje pozwalające na wykorzystanie akceleratorów CUDA i prowadzenie obliczeń równoległych.

Sekcja 2.4 jest poświęcona krótkiej dyskusji algorytmów i narzędzi opisanych w poprzednich sekcjach - porównanie obszarów zastosowań i omówienie ograniczeń.

W Rozdziale trzecim doktorant przedstawia szerszą syntetyczną dyskusję na temat modelowania chromatyny przy użyciu opracowanych przez siebie narzędzi, ich ograniczeń i dalszego ich rozwoju. Doktorant przedstawia również swoją opinię na temat dalszego kierunku badań w tej dziedzinie, ze szczególnym naciskiem na możliwość zastosowania metod sztucznej inteligencji.

W sekcji 3.1 doktorant w szczególności dyskutuje zastosowanie modularnego formalizmu opartego o funkcję pseudoenergii, wskazuje na adaptowalność opracowanych przez siebie narzędzi do różnych skal symulacji i do różnych kontekstów biologicznych, dyskutuje również zastosowanie metod stochastycznych, a także dynamiki zależnej od czasu.

W sekcji 3.2 doktorant wskazuje na interpretację wyników symulacji i wpływ przeprowadzonych badań na dziedzinę:

- wskazuje na to, że jego praca wprowadza możliwość symulacji różnych procesów zachodzących w chromatynie,
- wskazuje na możliwość zastosowania tych narzędzi do badania realnych procesów biologicznych,
- uzyskanie wyników symulacyjnych zgodnych z danymi doświadczalnymi,
- doktorant podkreśla reprodukowalność wyników i dostępność narzędzi dla innych badaczy.

W tej sekcji doktorant dyskutuje również ograniczenia:

- brak głębszego modelu teoretycznego; modele opracowane przez doktoranta mają charakter modeli ad hoc - stosowalnych do konkretnych zastosowań,
- problem wyboru parametrów modeli,
- wymaganie dużych zasobów obliczeniowych,
- wyzwania dotyczące walidacji wyników.

Sekcja 3.3 to omówienie otwartych problemów, a w szczególności najważniejszego wyzwania, czyli opracowania modelu 3D chromatyny wyłącznie na podstawie sekwencji.

Sekcja 3.4 poświęcona jest dyskusji nad dalszymi kierunkami rozwoju modeli. Obejmuje ona zarówno rozszerzanie istniejących modeli, jak i sposoby łączenia ich z metodami uczenia maszynowego. Doktorant wskazuje tu przykładowo na możliwość wykorzystania metod uczenia maszynowego do doboru parametrów modeli, przewidywania elementów strukturalnych na podstawie sekwencji oraz konstruowania funkcji pseudoenergii z użyciem sieci neuronowych.

Sekcja 3.5, ostatnia, to krótkie podsumowanie wyników uzyskanych w rozprawie.

Oddzielny rozdział rozprawy poświęcony jest przedstawieniu osiągnięć naukowych doktoranta:

- wszystkich publikacji, których był współautorem, za szczególnym uwzględnieniem publikacji włączonych do rozprawy,
- aktywnego udziału w konferencjach i warsztatach naukowych,
- opracowanych przez siebie algorytmów i narzędzi do modelowania chromatyny,
- innych aktywności w trakcie doktoratu.

Zasadniczą część rozprawy kończy bogaty spis literatury cytowanej w głównym tekście rozprawy (artykuły oryginalne mają własne spisy literatury).

Rozprawę zamyka dodatek zawierający reprodukcje wymienionych wcześniej artykułów stanowiących podstawę pracy.

II Ogólna ocena rozprawy

Przedstawiona przez pana Sevastianosa Korsaka rozprawa doktorska dotyczy problematyki fundamentalnej dla zrozumienia podstawowych mechanizmów funkcjonowania komórki eukariotycznej. Tematyka rozprawy leży na przecięciu trzech dyscyplin nauki - biologii, informatyki, a także fizyki.

W rozprawie doktorant przedstawił opracowane przez siebie trzy narzędzia służące do budowy przestrzennych modeli chromatyny w różnych skalach i w różnych procesach. Wyniki przeprowadzonych symulacji wykazują dużą zgodność z danymi eksperymentalnymi. Praca wykonana przez doktoranta jest nowatorska i wartościowa, stanowi istotny wkład w zrozumienie dynamiki struktury przestrzennej chromatyny. Cztery z włączonych do rozprawy artykułów zostały opublikowane w bardzo dobrych międzynarodowych czasopismach, jeden pozostaje na etapie preprintu, jednak jego poziom wskazuje na realną perspektywę publikacji w dobrym czasopiśmie międzynarodowym.

Jednym z ważnych osiągnięć doktoranta jest opracowanie takich reprezentacji obliczeniowych procesów zachodzących w chromatynie, które pozwalają na ich modelowanie, symulację i porównywanie z danymi eksperymentalnymi. Dotyczy to zarówno doboru poziomu opisu, jak i sposobu powiązania modelu z obserwacjami eksperymentalnymi. Na szczególne podkreślenie zasługuje operowanie kilkoma komplementarnymi reprezentacjami tego samego układu: liniową, przestrzenną, dynamiczną, a w części badań również grafową. Szczególnie interesujące jest tu dynamiczne ujęcie grafowe, w którym relacje między elementami układu są traktowane jako obiekt ewoluujący w czasie. Istotnym walorem pracy jest także integracja tych poziomów opisu w ramach spójnych procedur obliczeniowych oraz implementacja własnych bibliotek służących do wieloskalowego modelowania chromatyny.

Opracowane przez doktoranta algorytmy i narzędzia są oparte na metodologii mocno osadzonej w aparacie fizyki klasycznej i statystycznej. Taki wybór metodologii symulacji procesów biologicznych pozwala na bardzo skuteczne uproszczenie problemu i wykorzystanie uniwersalnego aparatu algorytmicznego. Metodologia zastosowana przez

doktoranta wymaga opisanie problemu w języku energii lub pseudoenergii oddziaływań między komponentami. Należy podkreślić, że zarówno energia, jak i używana w modelach ewolucji statystycznej temperatura w większości wypadków nie są prawdziwą energią oddziaływania ani rzeczywistą temperaturą symulowanego układu. Są to formalne konstrukty pozwalające zmapować problem do odpowiedniego formalizmu, w którym znane są efektywne algorytmy, dobrze ugruntowane procedury symulacyjne oraz bogaty repertuar narzędzi opracowanych do modelowania układów fizycznych. Na przykład do optymalizacji można użyć metod opartych na mechanice molekularnej lub na algorytmach Monte Carlo, do symulacji procesów dynamicznych można użyć algorytmów opracowanych na potrzeby dynamiki molekularnej lub implementacji symulacji łańcuchów Markowa. Są to metody doskonale ugruntowane teoretycznie i obliczeniowo, których właściwości są dobrze poznane, co zapewnia wysoką jakość technicznej strony modelowania.

Doktorant nie poprzestaje przy tym na użyciu gotowych algorytmów, lecz buduje z nich spójne procedury obliczeniowe łączące reprezentację problemu, dobór parametrów, symulację i walidację wyników. W tym sensie rozprawa wnosi nie tylko modele biologiczne, ale również dobrze zaprojektowane instrumentarium obliczeniowe.

Ważnym efektem takiego podejścia jest możliwość budowy modeli modułarnych, dających się adaptować do różnych skal opisu i różnych kontekstów biologicznych, a zarazem zachowujących spójność obliczeniową. To właśnie ta umiejętność łączenia wieloskalowego opisu, integracji danych, dynamicznej reprezentacji grafowej oraz własnej implementacji bibliotek obliczeniowych stanowi jeden z najmocniejszych elementów dorobku doktoranta.

III Poprawność

Rozprawa ma interesującą kompozycję. Część podstawowa to trzy rozdziały poświęcone odpowiednio

- przedstawieniu podstaw biologicznych i metodologicznych modelowania chromatyny,
- omówieniu treści prac oryginalnych z naciskiem na zrozumienie założeń i podstaw metodologicznych konkretnego modelu
- dyskusji różnic między algorytmami i ich obszarów zastosowań, a także dyskusję na temat dalszego rozwoju modeli i ewentualnego powiązania metod opartych na formalizmie fizyki z metodami opartymi o sztuczną inteligencję.

Rozprawa jest dobrze napisana, zawiera bardzo bogaty przegląd literatury, w przystępny sposób przedstawia podstawy zastosowanych w pracach metod. Bardzo cennym elementem pracy jest przedstawienie szerszej perspektywy zarówno rozwoju narzędzi opisanych w rozprawie jak i możliwości i sposobów wykorzystania w modelowaniu metod sztucznej inteligencji.

Od strony merytorycznej nie mam poważnych zastrzeżeń, opisy modeli i algorytmów są poprawne i wyczerpujące, wyniki są dobrze opisane.

Uchybienia

Doktorant włączył do rozprawy w dodatku pięć publikacji. Jednak szczegółowego omówienia doczekały się tylko cztery z nich. Piąta, która jest wieloautorską pracą omawiającą wyniki Hackathonu poświęconego symulacjom chromatyny, została potraktowana szczątkowo. Jest wspomniana w rozprawie w trzech miejscach w kontekście walidacji symulacji za pomocą danych eksperymentalnych (strona 64), a następnie na stronach 83 i 107 odpowiednio w kontekście problemów z walidacją modelu LoopSage oraz braku i/lub niewystarczającej jakości danych eksperymentalnych dla modeli „bottom-up”. Odnośniki są oczywiście adekwatne, ale w tekście rozprawy zabrakło opisu metodologii przyjętej w tej pracy i opisu wyników dotyczących modeli opracowanych przez doktoranta. Nie jest to zarzut dyskwalifikujący: tematyka poruszana w pracy [5] jest omawiana w rozprawie, a włączenie jej do dodatku pozwala na zapoznanie się z nią w całości. Jednak zabrakło mi szerszego i bardziej wyczerpującego omówienia tej pracy w głównym tekście rozprawy.

Drobniejsze uchybienia.

W rozdziale poświęconym prezentacji swoich osiągnięć doktorant przyjął dziwną konwencję pisania o swojej pracy. O ile cała rozprawa jest napisana w pierwszej osobie, to w tym rozdziale przeszedł do opisu w trzeciej osobie. Jest to dziwny wtręt do spójnego stylu rozprawy i wygląda jak opinia promotora wklejona do tekstu rozprawy. To zupełnie niepotrzebny zgrzyt, nie pasujący do stylu całej rozprawy napisanej w pierwszej osobie.

Opis członu energii oddziaływań kompartmentowych jest mało przejrzysty. Zastosowana notacja typu $\delta(s\pm 1)$ interpretowana jako delta Kroneckera jest niestandardowa i utrudnia odczytanie sensu modelu. Znacznie czytelniejsze byłoby sformułowanie go przy użyciu standardowej delty Kroneckera: δ_{ij} dla stanów $i, j \in \{A, 0, B\}$ z jawnym podaniem jedynie niezerowych elementów diagonalnych, np. E_{AA} , E_{BB} oraz $E_{00}=0$.

Dodatkowo w samym tekście warto byłoby wyraźnie zaznaczyć, że znak parametrów E_{AA} i E_{BB} jest ujemny, ponieważ bez tej informacji nie jest od razu jasne, że rozważany człon odpowiada oddziaływaniu przyciągającemu. Dopiero odwołanie się do publikacji oryginalnej pozwala zrozumieć działanie zaproponowanego modelu. Uwaga ta dotyczy przejrzystości zapisu, a nie wartości merytorycznej samego modelu.

Przyjęta przez doktoranta forma rozprawy tłumaczy brak szczegółowego omówienia wyników prac oryginalnych, a częściowo także brak zwyczajowych spisów tabel i ilustracji. Ponieważ jednak w treści rozprawy zamieszczono 25 ilustracji, spis ilustracji powinien się w niej znaleźć.

Poza spisem ilustracji, brakowało mi w rozprawie słownika pojęć i skrótów. Poruszona w treści rozprawy tematyka jest obszerna i interdyscyplinarna. Z tego względu używany jest w niej bardzo bogaty aparat pojęciowy z dziedziny fizyki, biologii i informatyki. Słownik pojęć i skrótów znacząco ułatwiłby lekturę.

Najpoważniejsza z powyższych uwag dotyczy kompozycji rozprawy, a dokładniej niewystarczającego omówienia jednej z prac w tekście głównym. Nie jest to jednak zarzut odnoszący się do jakości samych badań, ich oryginalności ani wartości uzyskanych wyników. Z tego względu wskazane uchybienia nie zmieniają mojej bardzo wysokiej oceny całości rozprawy i przedstawionego w niej dorobku.

III Wiedza doktoranta

Doktorant wykazał w pracy wiedzę zarówno szeroką, jak i głęboką. Jak wspomniałem wcześniej, rozprawa leży na przecięciu trzech dyscyplin naukowych; doktorant wykazał się głęboką wiedzą w każdej z nich: wiedzą na temat badanych procesów biologicznych, doskonałą znajomością podstaw teoretycznych zastosowanych algorytmów, a także umiejętnością doboru algorytmów i budowania na ich bazie narzędzi do analiz bioinformatycznych chromatyny. Cytowane przez doktoranta pozycje z literatury przedmiotu są dobrze dobrane i wyczerpujące.

IV Podsumowanie

Po przeczytaniu i przeanalizowaniu przedstawionej rozprawy oceniam, że:

1. Rozprawa przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego (zdecydowanie TAK);
2. Kandydat posiada ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie informatyka techniczna i telekomunikacja (zdecydowanie TAK);
3. Kandydat posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej (zdecydowanie TAK).

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pana magistra Sevastianosa Korsaka spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, tekst jednolity: Dz.U. z 2021 r. poz. 478. W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie pana Sevastianosa Korsaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki poziom naukowy rozprawy, oryginalność uzyskanych wyników oraz wartość przedstawionego dorobku, a także zważywszy, że wskazane wcześniej uchybienia mają charakter kompozycyjny i nie podważają jakości samych badań, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

dr hab. Witold Rudnicki, prof. UwB

Białystok, 20.04.2026