



Posudek na doktorskou práci

Mgr. Vojtěcha Bednáře: Computer Modeling of Tissue Development

Tématem práce je zformulovat a vybudovat obecný rámec pro popis různých biologických dějů na úrovni popisu odpovídající interakci buněk a užít ho na některé v literatuře studované děje. Rámec má několik základních modulů, které uživatel definuje a tím určí relevantní problém. V jednom modulu se určí uvažované substance, v dalším chemické reakce mezi nimi a nakonec tzv. zygotický graf určující pravidla pro chování buňky (jako například receptor-ligand interakce a jejich následky či pravidla určující apoptózu buňky). Dále uživatel dodává předpis pro tok tekutiny v okolí buněk, který je v modelu obecně uplatňován při pohybu buněk. Celkově rámec spadá do hybridních modelů, kde kromě výše zmiňovaných pravidel a diskretním modelu je též uvažována difuze v prostředí pomocí makroskopického Fickova zákona. Propojení je realizováno přirozeně pomocí diskretizace spojitého modelu.

Z úvodních částí práce, kde jsou popisovány potřebné fyzikální, chemické a biologické děje, jsem byl spíše rozpačitý kvůli nepřesnostem ve tvrzeních, definicích či absenci upřímné diskuze uvažovaných předpokladů (konkrétní případy uvádím níže). Avšak v algoritmické a implementační části práce je patrně vylepšení kvality práce. Kvůli cílené obecnosti vyvíjeného rámce považuji cíl disertační práce za nesnadný a student Vojtěch Bednář se ho velmi pravděpodobně zdárně zhostil. Bylo třeba sestavit vhodnou organizaci modulů, uživatelských parametrů a mít velmi dobrou představu o možných fyzikálních, chemických a biologických dějích, které by byly relevantní. V důsledku toho je v práci definováno spousty symbolů (osobně bych proto uvítal seznam značení), které mi poněkud ztěžovali čtení práce, avšak, jak jsem byl schopen posoudit, toto nebyl problém Mgr. Vojtěcha Bednáře. Usuzuji tedy, že Mgr. Vojtěch Bednář věnoval značné úsilí jak práci na tématu, tak i sepsování, ikdyž k prezentaci práce mám výhrady.

Předkládaná disertační práce nejprve poskytuje přehled současných přístupů v modelování podobných úloh. Následně buduje obecný rámec pro tvorbu modelů, kde jsou diskutovány uvažované fyzikální, chemické a biologické děje. Poté je obecný rámec použit a diskutován na příkladech vzniku dutin (lumen formation), růstu nádoru a buněčné migrace při zánětech. Nejprve je vždy krátce představeno biologické pozadí problému a diskuze konkrétních modelů z literatury na dané téma. Nakonec je prezentován nový model jako příklad budovaného obecného rámce a srovnán se současnými přístupy.

Posuzování disertační práce Mgr. Vojtěcha Bednáře by mi usnadnila skutečnost, když by z práce vznikly nějaké odborné publikace v recenzovaných periodikách. Z předloženého seznamu na začátku práce se zdá, že takovéto práce nevznikly (jsou zmiňovány jen čtyři práce z let 2009-10, kde je velké množství spoluautorů a jsou s malým rozsahem stran). Tuto skutečnost pocítuji zejména v situacích, kdy výše zmiňovaný popis relevantních dějů se mi subjektivně jeví jako nedostatečný či alespoň s nedostatečně okomentovanými předpoklady. Jelikož zdaleka nejsem odborníkem na všechny relevantní děje a příklady, tak bych ocenil



Břehová 7 115 19 Praha 1

ověření věcné správnosti skrze odborné recenze při publikaci článku. Navíc mám dojem, že by práci prospělo kritické posouzení před jejím odevzdáním.

Práce je psána v anglickém jazyce, kde bych sice měl pár výhrad, ale zejména práce na mě působí uspěchaným dojmem, jelikož je v práci množství překlepů a jiných snadno odstranitelných chyb. Není mi též zcela jasný záměr struktury textu, kdy text působí příliš kompaktně kvůli absenci volných stran v celé disertaci. Jedná se však o připomínky patrně subjektivní a formálního charakteru a tedy jim nepřikládám přílišný význam.

Práci hodnotím celkově kladně a doporučuji disertační práci k obhajobě. Níže připojuji své poznámky k práci.

V Praze 10.8.2016

Václav Klika
KM FJFI, ČVUT v Praze

Významnější poznámky/otázky:

1. Zmiňujete, že cell-based diskrétní modely s pravidly jsou lepší než fenomenologické spjité modely a jako příklad důvodu uvádíte vznik nových chování, které nebyly předepsané pravidly. Zde bych však oponoval, jelikož například celá nerovnovážná termodynamika a statistická fyzika toto tvrzení vyvrací či například Rayleigh-Benardův či Turingův model vzniku prostorového uspořádání.
2. Současný stav poznání z hlediska popisu buňky a jejího pohybu se mi jeví jako nekompletní (srov například s konferencemi z loňského roku). Modelovat chování a transport buněk by bylo jistě příliš složité, ale je dle mého názoru třeba formulovat všechna uvažovaná zjednodušení transparentně, aby se čtenář sám mohl rozhodnout či přesvědčit o jejich důveryhodnosti.
3. Uvažovaný Hamiltonián na str 11 by mohl být patrně nahrazen více realistickým a neodpovídá ani představě o vzniku tvaru membrán vycházející (při čistě mechanickém pohledu) z křivosti membrány. Jde podle mě o podobný problém jako v bodu 2. Přesto na str 12, 2. Odst, 3. ř pracujete s křivostí. Podobně mi není jasné, proč pohyb buněk by měl být dán pouze kontaktní energií a křivostí hranice (navíc uvažovaný Hamiltonián ani toto není schopen postihnout). Doporučuji opět více prostudovat fyziku membrán (Samuel Safran z Weizmann institutu) a fyziku i biologii pohybu buněk (Erik Sahai z Circ Institute, Ewa Paluch z UCL). Domnívám se též, že zmiňované pozorované oddělování fragmentů buněk (str 12, 4. odst) souvisí s absencí volné energie související s křivostí membrány.
4. Domnívám se, že reakce buněk na chemické gradienty a vnější prostředí je mnohem složitější (např Erik Sahai, Ewa Paluch).
5. Rovnice (2.1) naznačuje, že buňky neinteragují a neovlivňují chemické signály C_i . Toto však později v práci není pravdou. Dále buňky jsou uvažované jako nepropustné



Břehová 7 115 19 Praha 1

- pro chemické látky. Toto však není obecně pravda. Například důležitou signální molekulou je drobná NO, která samovolně proniká přes membránu buňky.
6. Definice $\lambda(L)$ je nesprávná vzhledem k následujícímu užití. Podobně T_A , T_V .
 7. Srovnání reakčních rychlostí na str 23 je nekorektní, jelikož srovnávané veličiny mají jiné jednotky. Je třeba užít jiné argumentace.
 8. Patrně mou vinou, ale nebyl jsem s to porozumět bodu 2,3 na straně 28. Prosím o vysvětlení.
 9. Jaký je vztah parametru γ (Fickův zákon str 46) a D difuzního koeficientu (představeného v (2.1))? Navíc čím si zdůvodňujete uvažovaný předpoklad stejného difuzního koeficientu D pro všechny uvažované substance?
 10. Fyzikální popis obtékání (str 42) je velmi hrubý až nedůvěryhodný (stacionární toky, hypotetické vs reálné prostředí, efekt hranic či ostatních buněk) obzvláště pak v uvažované třetí aplikaci při migraci buněk. A patrně jsem neporozuměl správně textu, kdy požadujete, aby tok $\mu(\sigma, s_m)$ byl kolmý na hranu σ . To zjevně není pravdou pro všechny hrany. Mohl byste mi to prosím vysvětlit?
 11. Určení koncentračního gradientu buňkou je z Vaší definice, pokud jsem správně pochopil, vždy kolmé na některou hranu mřížky. Přesto však ve výsledcích simulací vidím téměř libovolný sklon. Prosím o doplnění toho, co mi uniká.
 12. Vzhledem k velkému počtu parametrů bych očekával trochu větší analýzu citlivosti na ně. V jedné sekci (model rakoviny) máte diskuzi ohledně volby dvou parametrů z mnoha. Není mi však jasný důvod pro jejich konečnou volbu a ani vliv ostatních parametrů modelu.

Drobné poznámky:

1. Zkontrolovat anglický jazyk (cf vs see), provést spell check a celé přečíst.
2. Jak pravá strana rovnice na str 12 souvisí s levou stranou (jak na ní závisí)? Proč jsou uvažované vztahy rozumné a co znamená T „teplota“?
3. Část 2.1.2 obsahuje poměrně triviální pozorování a důkazy. V disertační práci z matematiky bych předpokládal stručnější diskuzi těchto výsledků.
4. Výpočet W_L po apoptóze je přibližný, ale nejsem si jistý o jeho správnosti. Protipříkladem by mohly být Na, K ionty, ale patrně i mnoho dalších bílkovin, jejichž počet si buňka uvnitř řídí.
5. Proč uvažujete (alespoň v oněch třech příkladech) $\text{division threshold} = \text{membrane capacity} - 1$?
6. Příklad s transportem buněk při zánětu mi přijde poněkud intuitivní, kdy vysoká koncentrace receptorů, kteří spotřebovávají signál, vede k pozorovaným jevům (a je zde určite příliš jednoduchý popis obtékání kvůli geometrii a hustotě buněk). Nejsem však expertem na toto téma a právě proto bych uvítal již vyšlou Vaší odbornou publikaci. Podobně tak z mého omezeného pochopení současného poznání pohybu buněk se mi jeví Vámi uvažovaný přístup jako příliš zjednodušující a jsem proto mírně skeptický ke zmiňovanému testování modelů na experimentech (str 103). Je však možné, že se podaří najít jisté typy buněk, pro který uvažovaný popis bude dostatečný.

