

Dr hab. inż. Przemysław Borys, prof. PŚ  
Politechnika Śląska w Gliwicach  
Wydział Chemiczny  
Katedra Chemii Fizycznej i Technologii Polimerów  
ul. Strzody 9  
44-100 Gliwice  
Przemyslaw.Borys@polsl.pl

Gliwice, 14 kwietnia 2023

## RECENZJA

**rozprawy doktorskiej mgr Moniki Richter-Laskowskiej na temat:**  
*"Application of machine learning algorithms to statistical physics and biophysics"*

### 1. Opinia ogólna

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani Moniki Richter-Laskowskiej "Application of machine learning algorithms to statistical physics and biophysics" stanowi ciekawy wkład w zastosowanie technik sztucznej inteligencji do badania przejść fazowych w układach spinowych oraz do analizy kinetyki przełączania kanałów jonowych. Praca podparta jest czterema publikacjami (jedna w druku), z ogólnych 15, w których doktorantka jest współautorem. Jest to znaczny dorobek na potrzeby doktoratu. Ogólna ocena pracy jest pozytywna, choć da się wskazać kilka niedociągnięć w przygotowaniu literaturowym materiału, literówki, a także wnioski, z którymi można podjąć dyskusję.

### 2. Ocena merytoryczna

#### 2.1. Znaczenie podjętej w rozprawie problematyki

W zakresie numerycznego badania przemian fazowych znany jest problem klasyfikowania rodzaju przejścia fazowego czy jego temperatury. Są to kwestie, na które nie zaproponowano dotąd jednoznacznego, zawsze działającego algorytmu. Z tej przyczyny doktorantka podjęła zagadnienie wykorzystania w tym celu metod sztucznej inteligencji.

W zakresie badania aktywności kanałów jonowych od dawna znany jest problem trudnej analizy kinetyki ich przełączania. Najpopularniejsza jest technika oparta o modelowanie kanałów poprzez grafy Markowa, jednakże w przypadkach takich, jak omawiany w pracy kanał BK - wymaga on dopasowywania tak dużej liczby współczynników, że staje się niemal bezużyteczny. Stąd wielkie znaczenie w poszukiwaniu nowych metod charakteryzowania dynamiki konformacyjnej kanałów jonowych, co z kolei ma decydujące znaczenie dla projektowania nowych leków.

#### 2.2. Metodyka badawcza

Do osiągnięcia wybranych celów w zakresie badania przemian fazowych, doktorantka wybrała układy spinowe, które są zbadane teoretycznie i stanowią dobry model do weryfikowania technik opartych na metodach sztucznej inteligencji. Są to m.in. modele Falicov-Kimballa (FK), Blume-Capela (BC), Potts, model XY (również kwantowy).

Powyższe układy były badane metodami takimi, jak LBC (Learning by Confusion) czy PCA (Principal Component Analysis) w połączeniu z zastosowaniem miar takich jak kumulanta Bindera.

W zakresie badania kanałów jonowych, doktorantka wykorzystwała dane patch clamp prądów zmierzonych w mitochondrialnym kanale BK pochodzącym z trzech różnych linii komórkowych. Przebiegi te następnie były przekształcane w niżej-wymiarową reprezentację (np. metodami transformacji przebiegu prądowego w przebieg czasów otwarcia/zamknięcia kanału) i analizowane z użyciem technik "kształtek" (shapelets) i metod grupowania K-Means, KNN.

#### 2.3. Struktura rozprawy i wykorzystana literatura

Rozprawa ma klasyczny układ: wstęp, wprowadzenie teoretyczne, część badawcza, podsumowanie. Całość mieści się na 136 stronach, w tym dodatki i spis literatury, obejmujący znaczną liczbę 193 pozycji, w tym 85 wydanych po roku 2015, a więc relacjonujących najnowszy stan nauki.

## 2.5. Szczegółowa ocena merytoryczna rozprawy

- w równaniu 2.10 zdefiniowano wykładnik krytyczny - warto było wskazać, że parametrem sterującym przejście fazowe nie musi być temperatura
- w równaniu 2.20 można by dodać (w nawiązaniu do pierwszego zdania paragrafu), że przyjęcie tylko dwóch dopuszczalnych wartości kąta redukuje model do modelu Isinga
- W dyskusji modelu kwantowego XY, gdzie wspomniana jest relacja tego modelu do złącza Josephsona, i gdzie hamiltonian sformułowano w odniesieniu do tej analogii - warto by nakreślić więcej tła od strony teorii nadprzewodnictwa, w tym relacji między fazą i liczbą cząstek, aby czytelnik miał wyobrażenie (nie tylko symboliczne, ale możliwe do przełożenia na obliczenia numeryczne) jakimi obiektami tutaj operuje.
- W opisie modelu FK, będącego dla rozprawy jednym z ważniejszych - przydałoby się podać interpretację fizyczną członu przeskoku (jako miary energii kinetycznej, energii cząstki w pudle, itd).
- W paragrafie 3.2. o regresji liniowej coś się nie zgadza w równaniu 3.2 - wygląda to na regresję względem N-wymiarowego  $x=[x_1, x_2, \dots, x_n]$  (suma we wzorze na  $y_i$ ) - z drugiej strony w (3.1) N pełni rolę zwykłej liczby próbek.
- W dyskusji metody SLMC oprócz efektywnego Hamiltonianu 3.3 przydałoby się zacząć dyskusję od tego, że w ogólności hamiltonian może być bardzo złożony (tu jakiś przykład), a ten Isingo-podobny (którego współczynniki zależą również od warunków, w których dokonuje się rozwinięcia) chcemy wprowadzić dlatego, że można go obsłużyć metodą Wolffa, itp.
- W równaniu (3.8) mamy chyba znowu kolizję indeksu "i" z indeksami na rysunku 3.5. Prawdopodobnie w (3.8) powinny pojawić się wektorowe wielkości  $w, x$ .
- W rozdziale 3.6 opisywane są techniki uczenia sieci neuronowej (metoda propagacji wstecznej) - ale przydałoby się wspomnieć o najprostszej - i znajdującej odniesienie w biologii - regule - regule Hebba.
- str. 30 "they are frequently supplemented with pooling operations that reduce the dimension of the output layer" -> "convolution layer"?
- Zabrakło chociaż wspomnienia klasy modeli rekurencyjnych sieci neuronowych (z pamięcią, ze sprzężeniem zwrotnym)
- W rozdziale 3.9.1. proponowana jest technika dostosowywania danych do uczenia maszynowego PAA - niestety taki "downsampling" ogranicza informację w danych wejściowych (szybkozmiennie składowe częstotliwościowe) - trzeba skomentować jak sobie z tym poradzić.
- W paragrafie 4.1. wprowadzane jest przejście fazowe BKT - ponieważ jest to jeden z centralnych tematów pracy, przydałby się szerszy kontekst. Można bardzo ładnie i krótko uzasadnić to przejście fazowe, rozpatrując ułożenie spinów dla najbliższych sąsiadów i możliwości wyboru punktu środkowego wiru.
- We wzorze (4.1) wprowadzany jest moduł skręcenia (sztywność spinowa, helicity modulus) - zabrakło mi jakiejś interpretacji fizycznej, chociażby współczynnika analogicznego do elastyczności w klasycznej sile Hooke'a - który można też traktować jak drugą pochodną energii.
- Poniżej równania (4.2) wspomniana jest ekstrapolacja wyników dla coraz większych rozmiarów siatki, a ostatecznie dla "granicy termodynamicznej" - warto byłoby uszczegółwić, że chodzi tu o granicę  $L \rightarrow \infty$ .

\* Tutaj doceniam ładny wynik badań, polegający na znalezieniu temperatury przejścia fazowego, przez odszukanie minimum błędu ekstrapolacji dla zmieniających się wielkości siatki L.

- Na stronie 45 wspomniane jest twierdzenie Mermin-Wagnera - nie zaszkodziłoby jedno zdanie dotyczące jego treści i tego, czego w związku z tym trzeba unikać.
- W transformacji kątów spinowych na str 45 brakuje jakiegoś uzasadnienia, dlaczego miałyby to pomóc w zabezpieczeniu przed uczeniem się sieci neuronowej wzorca magnetyzacji.
- Na str. 46 napisano, że oszacowanie temperatury krytycznej mocno zależy od temperatur zimnej / gorącej zbioru uczącego. Czy to nie wskazuje, że sieć neuronowa nie identyfikuje poprawnie czynnika wyróżniającego fazę niskotemperaturową (lub jej fragmenty) od fazy czysto wysokotemperaturowej? Wydawałoby się, że sieć neuronowa powinna ignorować elementy wysokotemperaturowe, niezależnie od ich natężenia, o ile obecne są elementy niskotemperaturowe. Tego rodzaju progowanie może jednak być trudne w implementacji w technice, która z natury "wazy" poziom aktywacji poszczególnych neuronów... Ciekawe czy autorka ma tu jakieś swoje przemyślenia?
- Parametr tau (4.5) nie jest do końca zrozumiały. Z jego analizy na str. 47 wydawałoby się, że autorka głównie manipuluje mianownikiem tej wielkości (np. tau=0 to przypadek  $T_0'$  w pełni uporządkowanego), następnie zmniejszanie różnicy  $T_1 - T_0$  odpowiada wzrostowi tau. Dlaczego taka postać parametru tau do oceny wpływu wielkości temperatur zbiorów uczących? Czy w ogóle istnieje jakiś wpływ różnic  $T_1 > T_{BKT}$  (np. dla przejść drugiego rodzaju, gdzie występuje pamięć o stanie podstawowym jak na s. 59)?
- wydaje się, że parametr "m", o którym mowa już na str. 46 jest zdefiniowany dopiero na rysunku 4.3 (str. 48).
- Na str. 50 autorka właściwie przyznaje, że dla modelu PF przewidywanie  $T_{BKT}$  wymaga wcześniejszej jej znajomości - aby zawęzić przedział temperatur uczenia. Chyba, że można zaproponować np. iteracyjny sposób przewidywania  $T_{BKT}$ ? Zaczynając od jakiejś niskiej wartości  $T_0$  estymujemy  $T_{BKT}$ , na bazie  $T_{BKT}$  estymujemy drugą wartość  $T_0$ , co daje kolejne oszacowanie  $T_{BKT}$ . Czy taka procedura mogłaby zbiegać do właściwej wartości?
- Podczas wykrywania parametru porządku, nie jest określone co stanowi dane wejściowe do analizy PCA. Położenie spinu na siatce i jego orientacja?
- Do wykrywania parametru porządku stosowana jest technika k-means w przestrzeni komponentów PCA. Wydaje się, że to ograniczenia tej techniki skutkują podwyższeniem ogona na rys. 4.14 dla modelu 10-stanowego Potts'a. Jednorodna masa punktów nigdy nie będzie podzielona tak, żeby centroidy wypadły jeden na drugim, raczej wytworzy się jakiś sztuczny przypadkowy podział (np. zaczynając od centroidów rozsuniętych lewo-prawo o  $\delta > 0$ , jedna grupa zbierze punkty na prawo od pierwotnego położenia, druga na lewo, a centroidy pojawią się w środkach tych klas). Ten przypadkowy podział widać na wykresie i bardziej obrazuje wielkość klastra niż występowanie różnych klas w jego obrębie.
- W odniesieniu do modelu FK, autorka postuluje, że słaba rekonstrukcja parametru porządku wynika z ograniczeń wielkości siatki. W takiej sytuacji narzucające się jest wykonanie badań dla dwóch różnych rozmiarów siatki i sprawdzenie czy rzeczywiście wpływa to na jakość odtworzenia krzywej G.
- Na str. 62 autorka pisze "we analyzed" - praca jest jednak sygnowana jednym nazwiskiem, chyba jednak wskazane byłoby prowadzenie narracji w pierwszej osobie.

\* ciekawa idea rozróżnienia rodzaju przejścia fazowego na podstawie "pamięci" o stanach podstawowych po przejściu temperatury krytycznej.

- Str. 64, (4.12) brakuje kwadratów w liczniku eksponenty.
- S. 65, kumulanta Bindera - przydałoby się podanie jakiejś intuicji, jak to się ma do rozkładu z pojedynczym lub dwoma pikami. Np. że  $\langle E^4 \rangle$  z większymi wagami bierze duże wartości E niż  $\langle E^2 \rangle^2$  i jest większe. W miarę zbliżania się pików do siebie, maleje rozrzut wartości i obie średnie zbliżają się do siebie. Właściwie stąd wprost dostajemy wynik  $V_L = 2/3$ . Z kolei istnienie minimum dla przejść 1szego rodzaju można uzasadnić tym, że dopóki dwie krzywe Gaussa zbliżają

się do siebie - kumulanta maleje. Po zlaniu się w jedną krzywą - z temperaturą rosną fluktuacje i szerokość wypadkowego Gaussa, a stąd znów  $\langle E^4 \rangle$  rośnie szybciej niż  $\langle E^2 \rangle^2$ .

- Str. 68 - dyskusja tego, czemu kumulanta Bindera nie radzi sobie z modelem FK - powinno być trochę czytelniej napisane, że rozrzut energii części niezależnej od konfiguracji jonowej jest tak duży, że przesłania efekty związane z przejściem fazowym.

- W związku z modelowaniem współlistnienia faz, nasunęło mi się też ciekawe pytanie czy dałoby się estymować zbliżanie się do siebie pików gaussowskich i po określeniu trendu tego procesu - oszacować temperaturę, w której się nałożą na siebie?

- W modelu LBC (s. 69) - przydałoby się w opisie metody dodać, że testowanie odbywa się również dla danych wygenerowanych z progim TC' (nie wynika to wprost z tekstu).

\* ładny model teoretyczny krzywych LBC dla modelu ciągłego i nieciągłego przejścia fazowego.

- Paragraf 4.3.2. - do poprzednio wprowadzonych kształtów teoretycznych  $P(T'C)$  odnoszone są dane numeryczne AUC-ROC. Czy jednak można bezpośrednio porównywać  $P(T'C)$  i AUC-ROC? Jak wykazać ich proporcjonalność do siebie?

\* dobra analiza zachowania krzywej AUC-ROC dla modelu FK

\* akceptowalne kryterium rozróżniania przejść 1 i 2 rodzaju na podstawie AUC-ROC

- Na str. 82 konkluzja, w zgodzie z rys. 4.41, gdzie różnice maksimum AUC-ROC są na poziomie 1% - że analiza teoretyczna się nie sprawdziła (parabola 4.32 jest niższa o ok 30% od piły) - ale być może to kwestia użycia nieadekwatnej do problemu metryki (AUC-ROC).

- Str. 84: gramatyka pierwszego zdania 4.4.1 wymaga poprawy.

- Str. 84: "It can stimulated" -> "It can be..."

- Str. 87: autorka stwierdza, że downsampling "nie zmienia trendu sygnału i zachowuje informację o aktywności konformacyjnej kanału jonowego" - niestety nie jest to prawda. Szybkie zmiany konformacyjne zostają tutaj odfiltrowane.

- Str. 91: Po zgrupowaniu sygnałów z kanałów jonowych, aktywowanych różnymi aktywatorami do zbliżonych prawdopodobieństw otwarcia, autorka nie była w stanie zbudować klasyfikatora, rozróżniającego te stany w sygnale patch-clamp. Prawdopodobnie wynika to z tego, że różne aktywowane stany otwarcia odpowiadają różnicom konformacyjnym w przejściach stan zamknięty- stan otwarty. W ten sposób cechy charakterystyczne typowych konformacji dla ustalonych warunków doświadczalnych mogły ulec zamazaniu. Wyjaśnienie ze strony 92 nie oddaje pełni problemu.

- Str. 92: "fluktuacje nie wpływają na ogólny trend sygnałów, lecz mogą utrudniać klasyfikację metodami ML" - fluktuacje nie wpływają na ogólny trend, ale są sygnaturą otoczenia fluktuującego kanału. A to otoczenie różni się w zależności od stanu konformacyjnego kanału. Dlatego redukcji częstotliwości w tego typu technikach należy używać tylko w ostateczności.

- Str. 93: normalizacja czasu trwania otwarcia lub zamknięcia maksymalnie do jedynki znacząco redukuje zawartość informacji przebiegu czasowego. W stanach otwarcia nie tylko włączanie staje się częstsze, ale również zachodzi na dłużej. Odwrotnie w stanach zamknięcia. Taka normalizacja zakładałaby właściwie samopodobieństwo skal czasowych procesu (co kiedyś było proponowane przez Larrego Liebovitcha).

- Str. 95: Różnicowanie aktywacji naringeniną i potencjałem: "duża zmienność wewnętrzna" dla [Nar] i kształty opisujące "gwałtowne przełączanie do długotrwałych stanów" [U] - jest zbyt ogólnikowe. Na 4.51 można zauważyć, że dwa bloki wysokie bloki dwell time u dołu przy redukcji potencjału zostają przedzielone krótkim dwell time. Prawdopodobnie, dwa długie zdarzenia zamknięcia, przedzielone długim zdarzeniem otwarcia - są teraz przedzielone krótkim zdarzeniem otwarcia. W przypadku aktywacji naringeniną, widzimy z kolei zwięźlenie dwóch szerokich pików: prawdopodobnie redukcja czasów zamknięcia.

## 2.6. Język i strona formalna rozprawy

Język rozprawy jest bardzo dobry, nie ma zbyt wielu literówek, składnia w języku angielskim również nie budzi wątpliwości. W kilku miejscach niestety zdarzyły się błędy redakcyjne w związku z formułami, przytaczanymi w tekście, np. brak kwadratów w równaniu (4.12) czy niewłaściwe odwołanie do formuły (C3) jako funkcji podziału.

## 3. Wnioski końcowe

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej pozytywnej opinii o pracy. Przedłożona mi do recenzji dysertacja doktorska spełnia ustawowe kryteria (art. 13, ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. z 2003 r., nr 65, poz. 595 z późn. zm.) tj.:

- stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, jakim jest zastosowanie metod sztucznej inteligencji w badaniu przejść fazowych i aktywności kanałów jonowych
- wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną doktorantki w dyscyplinie fizyka
- potwierdza umiejętność doktorantki w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej



.....