

Profesor  
Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN  
Szymon Kaczanowski

Warszawa 10.06.2022

Recenzja rozprawy doktorskiej  
magister Katarzyny Toch

pt. „*Dynamics of epistatic interactions under various environmental conditions in Caenorhabditis elegans*”

Magister Katarzyna Toch przygotowała rozprawę doktorską pod tytułem „*Dynamics of epistatic interactions under various environmental conditions in Caenorhabditis elegans*” pod kierunkiem doktor habilitowanej Dominiki Włoch-Salomon.

Celem przedstawionej rozprawy jest próba zrozumienia w jaki sposób środowisko i tło genetyczne wpływa na efekty działania mutacji. **Jest to więc fundamentalny problem dla genetyki.**

Jako model badawczy doktorantka użyła organizmu modelowego nicienia *Caenorhabditis elegans*. Zaletą wybranego modelu badawczego jest szybki czas generacji badanych zwierząt, oraz to, że opracowano wiele użytecznych technik i narzędzi badawczych. Istnieją całe biblioteki mutantów. Dzięki takim bibliotekom, badacze mogą używać gotowe zmodyfikowane zmutowane organizmy. Inną użyteczną metodą jest wyciszanie aktywności genów przy pomocy RNAi, które w tym organizmie modelowym jest wyjątkowo łatwe.

Modelem mutacji użytym w badaniach jest utrata funkcji genu.

Doktorantka badała różnice w dostosowaniu zmutowanych nicieni w zależności od tła genetycznego i stresowych warunków środowiskowych.

Warto zwrócić uwagę, że inaktywacja genu i poddanie organizmów warunkom stresowym są bardzo podobnymi działaniami, gdyż powodują zaburzenia całego systemu. Co więcej często inaktywacja genu ma bardzo podobne skutki do działania czynnika stresowego, na przykład delecja białek szoku cieplnego ma skutek podobny do szoku cieplnego.

W swoich badaniach doktorantka wykonała dwa rodzaje eksperymentów, których wyniki się uzupełniają. Muszę tu zaznaczyć, że jestem pod dużym wrażeniem ilości eksperymentów, które wykonała doktorantka

W pierwszym typie eksperymentów doktorantka zbadała wpływ stresu środowiskowego i podłoża genetycznego na dostosowanie mutantów. W doświadczeniu zastosowano trzy różne warunki hodowli: bez czynnika stresowego, z mutagenem i wodą utlenioną.

W drugim rodzaju eksperymentów doktorantka sprawdzała jaki jest wpływ podłoża genetycznego i wymienionych powyżej stresów środowiskowych oraz szoku cieplnego na występowanie interakcji genetycznych (epistatycznych) między mutacjami powodującymi utratę funkcji genów.

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów doktorantka uzyskała bardzo ciekawe wyniki. Uważam, że trzy wnioski wynikające z wykonanych badań są najważniejsze:

1. tło genetyczne przeważnie ma większy wpływ na dostosowanie niż występowanie czynników stresowych.
2. w warunkach stresowych jest więcej interakcji genetycznych niż w warunkach bez czynnika stresującego
3. interakcje genetyczne są różne w różnych warunkach środowiskowych

Warto tu zwrócić uwagę, na istnienie pozornej sprzeczności między uzyskanymi obserwacjami. Doktorantka stwierdziła, że podłoże genetyczne, ma w większości przypadków większy wpływ na dostosowanie, niż czynniki środowiskowe. Jednocześnie doktorantka stwierdziła, że interakcje między różnymi mutacjami są bardzo „niestabilne” i zupełnie inne w różnych środowiskach. A przecież interakcje genetyczne są sposobem mierzenia wpływu fenotypu jednej mutacji, na drugą mutację, czyli mierzenia wpływu tła genetycznego na fenotyp spowodowany przez mutację.

Przypuszczam, że różnica ta jest jednak pozorna i wynika z zastosowania innego sposobu wyliczania istnienia interakcji genetycznej i interakcji między mutacją, a podłożem genetycznym. Dlatego chcę zadać doktorantce pytanie, w jaki sposób matematyczne kryteria analizy interakcji genetycznych wpłynęły na uzyskane wyniki.

Bardzo też podoba też sposób w jaki doktorantka przedstawiła swoje wyniki w rozprawie doktorskiej. Jest ona wykonana w języku angielskim, ale zawiera załączone streszczenie w języku polskim. Doktorantka w swojej rozprawie nie ogranicza się tylko do przedstawienia do „suchego „ przedstawienia wyników, bo rozprawa zawiera też obszerny wstęp i ciekawą dyskusję. Dzięki temu, czytelnik uzyskuje szeroką perspektywę. We wstępie autorka omawia klasyczne badania dotyczące epistazy (interakcji epistatycznych) zainicjowane w 1908 roku przez Wiliama Batesona, a także wyjaśnia na czym polega metoda wyciszania genów przy pomocy interferencji RNA. W dyskusji zaś autorka omawia znaczenie zjawiska epistazy dla procesu ewolucji. Rozprawa zawiera starannie dobraną literaturę.

Subiektywnie natomiast odnoszę wrażenie, że można było prościej opisać eksperyment w którym doktorantka sprawdzała wpływ podłoża genetycznego na fenotyp różnych mutacji w mniejszym stopniu używając sformułowania „epistaza”.

Podsumowując opisane w rozprawie badania są niezwykle ciekawe, dotyczą bardzo istotnego zjawiska z punktu widzenia rozwoju nauki. Doktorantka włożyła olbrzymią ilość pracy w wykonanie badań. Rozprawa jest napisana w sposób bardzo dojrzale.

Z recenzenckiego obowiązku muszę nadmienić też, że cennym uzupełnieniem uzyskanych wyników może być podjęcie próby wyjaśnienia mechanizmów molekularnych uzyskanych obserwacji. Wydaje mi się, że w niektórych przypadkach jest ona możliwa. Często można

zasugerować dlaczego wyciszenie danego genu jest szczególnie szkodliwe w konkretnych warunkach. Wydaje mi się, że podanie kilku przykładów podniosłoby jakość rozprawy doktorskiej.

Oceniana rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania zwyczajowe oraz stawiane przez ustawodawcę. Wnoszę o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów obrony doktoratu. Ponadto proponuje rozważenie nagrodzenia wykonanej rozprawy według zwyczajów panujących na Uniwersytecie Jagiellońskim.

Sejmon  
Kaczmarski