



Polska Akademia Nauk

Instytut Podstawowych Problemów Techniki

02-106 Warszawa, ul. Pawińskiego 5b, FAX (+48) 22 8269815, Telefon centr. (+48) 22 8261281, Dyrektor (+48) 22 8268911

<http://www.ippt.pan.pl/>

Warszawa, 6 czerwca 2025 r.

Prof. Janusz Szczepański
Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN
Zakład Informatyki i Nauk Obliczeniowych

**RECENZJA PONOWNA Rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Urban pt.
„Analiza danych i modelowanie struktury i plastyczności synaps w
kontekście uczenia i pamięci”**

Autorka: mgr Paulina Urban

Promotorzy: dr hab. Jan Karbowski, prof. ucz. oraz prof. dr hab. Dariusz
Plewczyński

Niniejsza Recenzja została przygotowana w odpowiedzi na pismo z dnia 25
kwietnia 2025 r. **Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Nauki
Fizyczne Uniwersytetu Warszawskiego Dr hab. Jacka Szczytko, prof. ucz.**

Wprowadzenie i kontekst naukowy

Rozprawa mgr Pauliny Urban wpisuje się w dynamicznie rozwijający się obszar badań nad plastycznością synaptyczną, łącząc nowoczesne metody modelowania probabilistycznego, statystyki informacji oraz analiz morfometrycznych z danymi eksperymentalnymi dotyczącymi kolców dendrytycznych. Tego rodzaju podejście wymaga nie tylko szerokiej wiedzy interdyscyplinarnej z zakresu neurobiologii, informatyki, matematyki stosowanej i biofizyki, ale także umiejętności łączenia różnych poziomów opisu: od struktury molekularnej po emergentne właściwości sieci neuronowych. **Autorka w swojej pracy łączy zaawansowaną analizę danych eksperymentalnych z neurobiologii z aparatem formalnym termodynamiki, teorii informacji oraz modelowania probabilistycznego.**

Praca ta ma charakter cyklu publikacji naukowych (cztery artykuły) uzupełnionego autorskim opisem scalającym i wprowadzającym. Już w pierwszej wersji recenzji zwróciłem uwagę na wartość poznawczą tych badań oraz dobrą jakość publikacji. W dwóch artykułach mgr P. Urban występuje jako pierwszy autor. Analizując opisane w pracy zagadnienia, klasyfikację morfologiczną, ujęcie informacyjne oraz modelowanie kosztów energetycznych synaptycznej aktywności, widać, że praca ta stanowi oryginalny wkład w rozwój neuronauki teoretycznej, a z punktu widzenia fizyki daje ciekawe spojrzenie na termodynamikę.

Już w pierwszej wersji recenzji pozytywnie oceniłem merytoryczny poziom pracy oraz samodzielność i aktywność badawczą Doktorantki. Zgłoszone wcześniej pytania i uwagi miały charakter doprecyzowujący i nie wpływały negatywnie na ocenę całości.

W obecnej wersji recenzji chciałbym podkreślić, że zapoznanie się z rozprawą oraz odpowiedziami mgr Pauliny Urban na szczegółowe zastrzeżenia prof. J. Włodarczyka oraz prof. W. Ducha pozwala potwierdzić pewną dojrzałość naukową i wiedzę Doktorantki. Wprowadzone poprawki i uzupełnienia w mojej opinii tylko podniosły wartość Rozprawy.

W odpowiedziach na krytyczne uwagi dotyczące języka i formy prezentacji oraz nieprecyzyjnych sformułowań i zbyt skrótowego opisu danych eksperymentalnych i metod, doktorantka wykazała się pewną dokładnością.

Doktorantka poprawiła:

- opis danych i źródeł ich pochodzenia,
- nieścisłości merytoryczne we wstępie i w rozdziałach dotyczących budowy kolców,

- język całej pracy, eliminując sformułowania potoczne, nieprecyzyjne czy błędne terminologicznie,
- błędy w opisie modeli statystycznych i formuł matematycznych,
- opisy i podpisy do rycin oraz diagramów (zostały uzupełnione, poprawione i przetłumaczone na język polski).

Szczególną uwagę zwraca fakt, że Doktorantka nie tylko odniosła się do wszystkich uwag, ale również uwzględniła ich istotę, w kilku miejscach przeformułowała tekst, a nie tylko naniosła kosmetyczne poprawki.

Najobszerniejsze poprawki dotyczyły rozdziału wprowadzającego, w którym doktorantka usunęła błędne sformułowania, uproszczone opisy biologiczne, nieprecyzyjne pojęcia (np. „input synaptyczny”, „energia w cudzysłowie”) i wprowadziła uściślenia biologiczne i terminologiczne. Uzupełniono cytowania oryginalnych prac dotyczących klasyfikacji neuronów, rozkładów statystycznych oraz danych eksperymentalnych. Istotne było też doprecyzowanie pojęcia „chmury punktów” oraz szczegółowe opisy metod identyfikacji wartości odstających (outliers).

Zwracam szczególną uwagę na sposób, w jaki doktorantka wyjaśniła trudniejsze aspekty związane z teorią informacji, entropią i korelacjami w danych poprawiono zarówno zapisy wzorów, jak i opisy pojęć, takich jak pamięć w ujęciu biofizycznym czy klasyfikacja probabilistyczna.

Doktorantka poprawiła również aspekty redakcyjne i metodologiczne. Rysunki zostały przetłumaczone na język polski, opisy figur uzupełnione, poprawiono także nieścisłości w prezentacji danych i ich źródła. Doprecyzowano definicje stanów „nieistniejących”, źródła danych mikroskopowych, sposoby segmentacji i klasyfikacji kolców oraz dobór liczby binów w histogramach. Poprawiono również fragmenty dotyczące entropii, pamięci i strukturalnych modeli kolców.

Cele Rozprawy i ich realizacja

Doktorantka sformułowała cztery główne cele rozprawy:

1. **C1:** Wyodrębnienie istotnych parametrów morfologicznych kolców dendrytycznych użytecznych w klasyfikacji taksonomicznej.
2. **C2:** Zastosowanie i rozwój metod analizy danych umożliwiających porównywanie populacji kolców aktywowanych w różnych warunkach.
3. **C3:** Oszacowanie zawartości informacyjnej w rozmiarach kolców i ocena jej optymalizacji.
4. **C4:** Zbadanie związku między „energią” i „informacją” w kontekście korelacji pomiędzy kolcami dendrytycznymi podczas procesu LTP.

Każdy z tych celów został szczegółowo opracowany w jednej lub kilku publikacjach, a następnie omówiony w scalającym opisie. Realizacja celów została przeprowadzona w sposób przemyślany, przy czym na szczególną uwagę zasługuje zastosowanie rozbudowanego aparatu statystycznego, takiego jak ukryte łańcuchy Markowa, analiza PCA, klasteryzacja oraz formalizm entropii Shannona.

Osiągnięcia i oryginalność

Do najważniejszych osiągnięć naukowych rozprawy należą:

- Wykazanie, że klasy kolców dendrytycznych można traktować jako stany układu probabilistycznego, między którymi zachodzą przejścia (co odzwierciedla biologiczną zmienność i plastyczność).
- Obliczenie i analiza entropii w populacjach kolców w różnych strukturach mózgowych, wykazujące zbliżenie do wartości maksymalnych, co może sugerować optymalizację informacji przez ewolucję.
- Wprowadzenie modelu termodynamicznego LTP, uwzględniającego energetyczny koszt zapisu informacji, wraz z analizą jego zależności od korelacji przestrzennych między kolcami.

Obszerne opisy tych osiągnięć w kontekście cyklu stanowiącego rozprawę i ich ocena znajdują się w mojej pierwszej recenzji:

Najważniejsze **WYNIKI** Doktorantki to:

Część I. (typowanie istotnych parametrów dendrytycznych, klasyfikacja kolców – wyniki uzyskane w artykułach opublikowanych w *Journal of Computational Biology*)

- Stwierdzenie, że kolce można poklasyfikować ze względu na kształt i rozmiar na 3 lub 4 klasy (w oparciu o dane empiryczne). W przypadku 3 klas są to: stubby, mushroom i long (krępy, grzybowy i długi). Natomiast w przypadku 4 klas są to: stubby, mushroom, filopodia i thin.
- Wykazanie, że klasy mają charakter probabilistyczny, tzn. klasy odpowiadają stanom stochastycznym, między którymi możliwe są przejścia.
- Wyznaczenie prawdopodobieństw (zilustrowane m. in. na Rysunku 3.1, Opis - str. 31) przejścia między stanami kolców. Wyniki te wykorzystane są w późniejszym modelowaniu w Części III.

Część II. (pojemność informacyjna kolców dendrytycznych, magazynowanie i optymalizacja informacji – wyniki znajdują się w artykule opublikowanym w *Scientific Reports*)

- W oparciu o dane eksperymentalne obliczenie ile informacji można zakodować w rozmiarach populacji kolców oraz

- Wykazanie, że w wielu (fizjologicznych) sytuacjach ilość informacji jest bliska maksymalnej możliwej entropii dla danej średniej objętości lub powierzchni kolców.

Dla Części III (Zbadanie relacji pomiędzy “informacją” a “energiją” w kontekście korelacji kolców dendrytycznych – wyniki te znajdują się w artykule opublikowanym w *Neural Computation*) uzyskano następujące rezultaty:

- **Opracowano model termodynamiczny** oddziaływujących kolców podczas wczesnej fazy długotrwałego pobudzenia (LTP) wykorzystując dane dla stanów kolców i prawdopodobieństw przejść.

- Przeprowadzono symulacje modelu. Okazało się, że zapisanie (uzyskanie) 1 bitu **informacji kosztuje bardzo dużo (?) energii**, rzędu 4×10^5 kT (k stała Boltzmanna, T temperatura).

- Pokazano, że dodatnie korelacje między kolcami zwiększają znacząco długość trwania śladu pamięciowego, ale jednocześnie zwiększa się też ilość użytkowanej energii.

- W oparciu o uzyskane rezultaty wykazano, że **efektywność kodowanej informacji wzrasta** znacząco dla tzw. „sparse coding”, czyli gdy tylko mały procent kolców jest pobudzony.

Również w mojej pierwszej recenzji omówiono uzyskane wyniki w kontekście publikacji stanowiących cykl będący rozprawą.

OMÓWIENIE CYKLU ARTYKUŁÓW

w kontekście uzyskanych i wymienionych powyżej wyników.

W pracy [JCB2019] zaproponowano **klasyfikację strukturalną opartą na dwóch różnych podejściach matematycznych**: nienadzorowanej konstrukcji taksonomii kształtu kolców w oparciu o dowolne cechy (SpineTool) i nadzorowanej klasyfikacji wykorzystującej teorię splotu jąder (2dSpAn). Porównano dwie populacje kolców w formie statycznych i dynamicznych zestawów danych zebranych w trzech chwilach czasowych. Dane dynamiczne zawierały dwa zestawy kolców: zestaw aktywny i zestaw kontrolny (dane pochodzące z Instytutu Nenckiego). Pierwsza populacja została pobudzona za pomocą LTP, a druga populacja w stanie spoczynku została użyta jako populacja kontrolna. **Opracowano równanie opisujące rozkład zmiennych, które najlepiej pasuje do wszystkich parametrów kolców dendrytycznych.** Model ten odzwierciedla stan konkretnego neuronu w odniesieniu do stanu kolców oraz stan tego samego neuronu po podaniu leku w celu stymulacji, na przykład, wzrostu liczby kolców. Podobnie jak w pracy Bokota i in. (2016) pokazano, że **informacja biologiczna nie jest przechowywana w kształtach lub rozmiarach kolców w zależności od ich klas, ale jest raczej powiązana z dynamicznymi zmianami na poziomie populacji kolców.**

Klasyfikacja kolców dendrytycznych opiera się na ich kształtach. W pracy [JCB2020] analizowano problem jak kształty kolców dendrytycznych zmieniają się w czasie, jak zmienia się moc aktywności synaptycznej i czy istnieje korelacja między kształtami a siłą synaptyczną? Ponieważ zmiany klas przez kolce dendrytyczne podczas aktywacji zależą od czasu, do modelowania tych zmian zastosowano skierowany do przodu autoregresyjny ukryty model Markowa (ARHMM) oraz skierowany do tyłu w czasie model ARHMM. Taka mieszanica modeli (MARHMM) została zastosowana do modelowania danych zależnych od czasu związanych z kolcami dendrytycznymi. W artykule analizowano jak wybrać **początkowy wektor prawdopodobieństwa oraz macierze przejścia** i zależności w modelach ARHMM i MARHMM do modelowania zmian kolców dendrytycznych oraz jak oszacować te macierze. Dostępnych jest wiele deskryptorów do klasyfikowania kolców dendrytycznych w dwóch wymiarach lub/i trzech wymiarach (3D). **Wyniki analizy wrażliwości pokazały, że klasyfikacja pochodząca z deskryptorów 3D jest bliższa prawdy niż 2D**, a szacowane macierze prawdopodobieństwa przejścia i zależności są powiązane z molekularnym mechanizmem aktywacji kolców dendrytycznych.

W artykule [SR2023] zbadano, ile informacji można przechowywać w populacji rozmiarów kolców dendrytycznych i czy jest to optymalne w jakimkolwiek sensie. Wykazano, wykorzystując dane empiryczne, dla kilku mózgów ssaków w różnych regionach i warunkach fizjologicznych, **że kolce dendrytyczne niemal maksymalizują entropię zawartą w ich objętościach i powierzchniach dla danej średniej wielkości w regionach korowych i hipokampowych**. Chociaż zarówno rozkłady dopasowania krótko-, jak i grubo-ogonowego zbliżają się do maksymalnej entropii w większości przypadków, najlepszą maksymalizację uzyskuje się **przede wszystkim dla rozkładu gamma krótko-ogonowego**. Zauważono, że większość empirycznych stosunków odchylenia standardowego do średniej dla objętości i powierzchni kolców jest bliska 1,0, co jest bliskie teoretycznym optymalnym stosunkom wynikającym z maksymalizacji entropii dla rozkładów gamma i logarytmiczno-normalnych. **Pokazano, że średnio najwyższa entropia jest zawarta w długości kolca, a najniższa w objętości i powierzchni kolca, chociaż te dwa ostatnie są bliskie optymalności**. Pokazano także, że gęstość entropii (entropia na rozmiar kolca) jest zawsze suboptymalna. Wyniki te sugerują, że rozmiary kolców są niemal tak losowe, jak to tylko możliwe, biorąc pod uwagę ograniczenie ich rozmiaru, a ponadto ogólna zasada maksymalizacji entropii jest stosowalna i potencjalnie przydatna do przechowywania informacji i pamięci w populacji pobudzających synaps korowych i hipokampowych oraz do przewidywania ich właściwości morfologicznych.

W artykule [NC, 2024] zbadany został wzajemny związek między informacją i energią podczas wczesnej fazy indukcji i utrzymania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) w dużym systemie wzajemnie sprzężonych kolców dendrytycznych, z dyskretnymi stanami wewnętrznymi i dynamiką probabilistyczną, w ramach nierównowagowej termodynamiki stochastycznej. Aby przeanalizować ten obliczeniowo trudny stochastyczny wielowymiarowy system, wprowadzono przybliżenia parami, które pozwoliło zredukować dynamikę kolców do mniej wymiarowego łatwiejszego do analizy zamkniętego układu równań. Pokazano, że wskaźniki zawartości informacji i energia osiągają swoje maksymalne wartości podczas początkowego okresu LTP (tj. podczas stymulacji), a następnie powracają do swoich niskich wartości wyjściowych, w przeciwieństwie do śladu pamięci, który trwa znacznie dłużej. Sugeruje to, że faza uczenia się jest znacznie bardziej wymagająca energetycznie niż faza pamięci. Wykazano, że dodatnie korelacje między sąsiednimi kolcami zwiększają zarówno czas trwania śladu pamięci, jak i koszt energii podczas LTP, ale czas pamięci w odniesieniu do włożonej energii bardzo mocno wzrasta w przypadku bardzo silnej dodatniej współpracy synaptycznej, co sugeruje korzystną rolę klastrowania synaptycznego w czasie trwania pamięci. Z kolei zawartość informacji po LTP jest największa w przypadku korelacji ujemnych, a efektywność energetyczna tej informacji ogólnie spada wraz ze wzrostem kooperatywności synaptycznej. Stwierdzono również, że kolce dendrytyczne mogą wykorzystywać rozproszone reprezentacje do kodowania informacji długoterminowej, ponieważ zarówno efektywność energetyczna, jak i strukturalna zatrzymanej informacji oraz jej czas życia wykazują maksima dla niskich frakcji stymulowanych synaps podczas LTP. Ponadto, pokazano, że taka efektywność znacząco spada wraz ze wzrostem liczby kolców.

Podsumowując, warto podkreślić, że w tej pracy stanowiącej bardzo istotny składnik cyklu odniesiono się do problematyki **bardzo ważnej z punktu widzenia FIZYKI**, która wskazuje (jest szereg publikacji na ten temat w **prestżowych czasopismach fizycznych**, m.in. przytoczone poniżej), że istnieje ścisły związek między informacją a termodynamiką, a im mniejszy układ, tym silniejsze jest wzajemne powiązanie, ponieważ małe rozmiary zwiększają fluktuacje, a tym samym nieprzewidywalność układu:

Bennett CH (1982) The thermodynamics of computation - a review. *Int. J. Theor. Physics* 21: 905-940.

HS, Rex AF (1990) *Maxwell's Demon: Entropy, Information, Computing*. Princeton Univ. Press: Princeton, NJ.

Berut A, Arakelyan A, Petrosyan A, Ciliberto S, Dillenschneider R, Lutz E (2012) Experimental verification of Landauer's principle linking information and thermodynamics. *Nature* 483: 187-190.

Parrondo JMR, Horowitz JM, Sagawa T (2015) Thermodynamics of information. *Nature Physics* 11:131-139.

Schnakenberg J (1976) Network theory of microscopic and macroscopic behavior of master equation systems. *Reviews of Modern Physics* 48: 571-585.
Nadal, J. P., Toulouse, G., Changeux, J. P. & Dehaene, S. Networks of formal neurons and memory palimpsests. *EPL Europhys. Lett.* 1, 535 (1986).

Podsumowując, zaproponowane w pracy podejście do **termodynamiki stochastycznej** zapewnia ujednolicone ramy do badania, od podstaw, kodowania informacji i jego kosztu energetycznego podczas uczenia się i zapamiętywania w stochastycznych systemach oddziałujących na siebie synaps.

Pozostają aktualne: UWAGI I PYTANIA DISKUSYJNE

1. Doktorantka wykazała, że **efektywność kodowanej informacji wzrasta** znacząco dla tzw. „sparse coding”, czyli gdy tylko mały procent kolców jest pobudzony. Jak głębiej zrozumieć ten wynik, jakie są jego przyczyny na gruncie fizjologicznym, fizycznym, innym? Rozproszenie informacji w kolcach wydaje się sprzyjać jej trwałości?

2. Omawiając wyniki analizy wrażliwości dotyczące klasyfikacji pochodzących z deskryptorów 3D oraz 2D, Doktorantka stwierdziła, że szacowane macierze prawdopodobieństwa przejścia i zależności są powiązane z molekularnym mechanizmem aktywacji kolców dendrytycznych. Czy Doktorantka mogłaby bliżej wyjaśnić to powiązanie?

3. Jak otrzymana formuła na entropię z korelacjami (wzór 7.11, str. 101) dla rozkładu lognormalnego zależy od przyjętej rozdzielczości przestrzennej Δx ? Co się dzieje gdy na przykład ta rozdzielczość maleje, czy wręcz zbiega do zera?

W Rozprawie pokazano, że „dodatnie korelacje między kolcami zwiększają znacząco długość trwania śladu pamięciowego, ale jednocześnie zwiększa się też ilość użytkowanej energii.” Czy może ten rezultat można wytłumaczyć głębiej od strony fizycznej?

4. Formuły na entropię w 4.4.2.1. (entropia Shannona) dla poszczególnych rozkładów zależą od Δx . Analogiczne pytanie jak powyżej: co się dzieje gdy na przykład ta rozdzielczość zbiega do zera? Czy istnieje generyczne Δx ?

5. Dla rozkładów ciągłych przy ustalonej skończonej wariancji maksymalna entropia jest osiągana (bez dyskretyzacji) dla rozkładu normalnego. Jak się mają wyniki uzyskane w paragrafie 4.4.3. na optymalizację entropii do tego faktu?

6. Jako parametr wstępny tzw. "probability threshold" użyto wartości 0.25 - każda klasa ma równą szansę powstać. Czy eksperymentowano zmieniając to założenie, które wydaje się być nienaturalne ?

7. Szacując prawdopodobieństwa przejścia ze stanu do stanu, czy Doktorantka zastanawiała się nad błędem związanym z tym szacowaniem?

8. Jakie są mechanizmy broniące przed utratą informacji w przypadku uszkodzeń neuronów w kontekście uzyskanych wyników?

Wspomniane powyżej uwagi mają charakter bardziej dyskusyjny, nie wpływają na fakt, że Rozprawa zawiera wartościowe wyniki i jest przeze mnie bardzo pozytywnie odbierana.

Uważam, że zaproponowane ujęcie tematu integrujące analizę danych biologicznych, modele stochastyczne i teorię informacji ma wysoki potencjał poznawczy. Praca ta w oryginalny sposób rozwija wątek zależności między energią a informacją w kontekście mikroskopowej plastyczności synaptycznej, co czyni ją interesującą również dla środowisk badających obliczeniową stronę neurofizjologii jak i termodynamiki.

Ocena końcowa

W świetle powyższych uwag stwierdzam, że uzupełniona rozprawa doktorska Pani mgr Pauliny Urban:

- prezentuje dobry poziom merytoryczny i metodologiczny,
- zawiera nowatorskie ujęcie zagadnienia kodowania informacji w strukturach neuronalnych,
- została poprawiona od strony analitycznej i redakcyjnej,
- wyjaśnienia doktorantki świadczą o jej pewnej dojrzałości naukowej.

Stwierdzam, że Rozprawa spełnia wymagania stawiane przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późniejszymi zmianami), oraz wewnętrzne regulacje Uniwersytetu Warszawskiego.

Wnoszę o dopuszczenie mgr Pauliny Urban do publicznej obrony rozprawy doktorskiej.

Janusz Szczępański

6 czerwca 2025 r.