

Warszawa, dn. 28.08.2018

Dr hab. Bogdan Andrzej Kaźmierczak, prof. IPPT,
ur. 22.08.1957 w Łodzi,
Instytut Podstawowych Problemów Techniki PAN,
Zakład Biosystemów i Miękkiej Materii,
Pracownia Modelowania w Biologii i Medycynie

Autoreferat

W autoreferacie omówię chronologicznie swoje osiągnięcia głównie poprzez odniesienie do publikacji powstałych z moim istotnym udziałem. Dla wygody P.T. recenzentów spis publikacji zamieszczony jest poniżej.

PRZEBIEG PRACY NAUKOWEJ

a) Osiągnięcia naukowe

Studia magisterskie

Studia magisterskie odbyłem w latach 1976-1981 na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Łódzkiego na kierunku Fizyka. Studia ukończyłem z wynikiem bardzo dobrym. Moja praca magisterska *Warstwa przejściowa w permalloyu* (promotor dr hab. Jan Misiak) dotyczyła oszacowań energetycznych związanych z obszarami przejściowymi typu Blocha i Neela pomiędzy dwoma ustalonymi kierunkami magnetyzacji w cienkich warstwach permalloyu. W zależności od parametrów charakteryzujących układ pole magnetyczne- płytką, wskazałem w niej preferencje do tworzenia jednego lub drugiego typu ściany międzydomenowej. Praca ta została oceniona bardzo pozytywnie. Jednym z recenzentów był prof. Romulad Wadas, autor książki *Biomagnetyzm*, PWN, Warszawa, 1978.

Po ukończeniu studiów, przez dwa lata pracowałem jako nauczyciel fizyki, zaliczając jednocześnie dwa lata matematyki na Uniwersytecie Łódzkim.

Studia doktoranckie

W 1983 rozpocząłem studia doktoranckie w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN w Zakładzie Teorii Fal Elektromagnetycznych pod kierunkiem doc. Stanisława Przeździeckiego. Z uwagi na przedłużający się pobyt doc. Przeździeckiego za granicą, wspólnie z kierownikiem Studium Doktoranckiego IPPT, podjąłem decyzję o zmianie opiekuna naukowego, i kontynuowaniu studiów doktoranckich w Zakładzie Mechaniki Cieczy i Gazów pod kierunkiem prof. dra hab. Zbigniewa Peradzyńskiego. Studia te ukształtowały ostatecznie tematykę mojej przyszłej działalności naukowej, skierowując ją na zastosowania równań reakcji-dyfuzji do opisu zjawisk przyrodniczych. W lutym 1990 decyzją Rady Naukowej Instytutu Podstawowych Problemów Techniki uzyskałem tytuł doktora nauk technicznych w dziedzinie mechaniki za pracę *Warstwa przejściowa i asymptotyka rozwiązań nieliniowych cząstkowych równań różniczkowych typu reakcji-dyfuzji. Zastosowanie w fizyce plazmy*. W pracy tej zastosowane zostały metody perturbacyjne (głównie twierdzenie o funkcji uwikłanej) do dowodów istnienia rozwiązań w postaci

warstwy przejściowej dla układów równań typu reakcji-dyfuzji zarówno w przypadku stacjonarnym, jak i niestacjonarnym. Tematem moich rozważań były również problemy istnienia i własności rozwiązań układów równań reakcji-dyfuzji w postaci fal biegnących. W szczególności, przeanalizowałem wpływ efektu termodyfuzji na strukturę frontu temperaturowego w plazmie dwuskładnikowej, złożonej np. z helu i argonu. W czasie studiów doktoranckich opublikowałem też pracę [66] dotyczącą stabilności strukturalnej fal biegnących dla bistabilnych układów typu reakcji-dyfuzji

Lata 1988-1996

W styczniu 1988 roku rozpocząłem pracę jako asystent w Pracowni Gazów Zjonizowanych Zakładu Mechaniki Cieczi i Gazów Instytutu Podstawowych Problemów Techniki. Przez okres kilku następnych lat, tematyka moich prac naukowych obejmowała zagadnienia mniej lub bardziej bezpośrednio związane z plazmą laserową, zarówno w kontekście fizycznym, jak i matematycznym. Stosunkowo ogólnym rozważaniem dotyczącym istnienia i własności rozwiązań równań cząstkowych poświęcone zostały prace [65], [64], [63], [61] oraz [59]. W pracy [61] podaję np. proste kryterium rozstrzygające problem istnienia heteroklinicznych fal biegnących, łączących dwa nienastępujące po sobie stabilne stany stacjonarne bez odwoływania się do nierówności pomiędzy nieznanymi w ogólności prędkościami fal składowych. Bardziej specyficzne rozważania poświęcone własnościom fal biegnących w plazmie podtrzymywanej promieniowaniem laserowym, w szczególności różnicy temperatur elektronów oraz jonów (i atomów) na froncie propagującej się fali zostały zawarte w pracach [62] i [60]. W pracach tych wykorzystujemy fakt silnego sprzężenia temperaturowego pomiędzy elektronami a cząstkami ciężkimi (jonami i atomami) wynikający z szybkiego przekazu energii pomiędzy tymi grupami molekuł wskutek bardzo częstych zderzeń.

W pracy [56] znalazłem jawne rozwiązanie jednowymiarowego przestrzennie równania reakcji-dyfuzji opisującego jednotemperaturową plazmę laserową przy uwzględnieniu krzywizny granicy obszaru plazmowego. Krzywizna granicy plazmowej wpływa zarówno na prędkość przesuwania się frontu plazmowego, jak i na jego profil wzdłuż osi symetrii obszaru zjonizowanego. Pośrednio związane z dynamiką plazmy są również prace [57] i [55], w których przedstawiamy analityczny opis przepływu gazu wokół obszaru sferycznego (bądź cylindrycznego) o bardzo małym stosunku gęstości do gęstości otaczającej przestrzeni. Obszar taki a posteriori może być traktowany jako gorący podobszar, w którym zaszła już reakcja spalania lub nastąpił proces jonizacji na skutek oddziaływania z promieniowaniem laserowym.

Lata 1997-2004

W książce A.,V.,V. Volpert, *Traveling waves for parabolic systems*, 1994, znajdują się twierdzenia dotyczące istnienia fal biegnących dla układów równań typu reakcji-dyfuzji spełniających tzw. warunki monotoniczności. Jednak twierdzenia te nie obejmują bardziej ogólnych przypadków, gdy współczynniki dyfuzji zależą od stężeń rozpatrywanych składników oraz gdy do równań wchodzi człon konwekcyjny. Sytuacja taka ma miejsce w szczególności dla równań opisujących plazmę podtrzymywaną promieniowaniem laserowym. Dlatego też, aby w ogólności móc udowodnić istnienie fal biegnących dla plazmy *cod* (continuous optical discharge), należy zastosować dodatkowo swojego rodzaju kontynuację rozwiązań, pamiętając jednocześnie, że parametr prędkości fali zależy od postaci funkcji występujących w układzie. Jedną z technik, która zdobywała

w tym czasie popularność, jako metoda dowodów istnienia rozwiązań układów równań różniczkowych była teoria indeksu Conleya (Conley connection index theory). Teoria ta ma immanentnie wbudowaną metodę homotopii układów. Jej efektywne zastosowanie opiera się na znalezieniu odpowiedniego otoczenia izolującego i wykazanie, że w trakcie homotopii zbiór pozytywnie niezmienniczy ze względu na rozpatrywany układ równań nie dotyka granicy tego otoczenia. Teoria indeksu Conleya została zastosowana do dowodów istnienia fal biegnących dla układów opisujących w szczególności plazmę laserową w pracach [53], [52], jak również dla układów opisujących przemiany fazowe (typu para-ciecz i ciecz-para) w ośrodkach typu van der Waalsa ([47], [41]). W tym ostatnim przypadku technika indeksu Conleya jest szczególnie wygodna, gdyż stany asymptotyczne układu zależą od prędkości propagacji fali. W pewnym sensie, podsumowaniem mojej działalności naukowej związanej z teorią indeksu Conleya jest praca [45], w której formułuję ogólne twierdzenia dotyczące istnienia fal biegnących dla równań reakcji-dyfuzji-konwekcji, nawet dla układów, dla których stany asymptotyczne nie muszą być hiperboliczne, jak w przypadku układów opisujących gatunki symbiotyczne w ekologii. Rezultaty te są uogólnieniami znanych do tej pory twierdzeń odnoszących się do układów spełniających lokalne warunki monotoniczności.

Metody oparte na pojęciu indeksu Conleya są bardzo ogólne, jednak do pełnej charakteryzacji otrzymanych z ich pomocą rozwiązań wymagają niejednokrotnie subtelnych rozważań z zakresu zaawansowanej topologii algebraicznej. W szeregu przypadków można również stosować metody bardziej bezpośrednio. W pracy [38] udowadniamy, że dla układów bistabilnych spełniających warunki monotoniczności analogiczne rezultaty mogą być otrzymane metodą kontynuacji poprzez sukcesywne zastosowanie twierdzenia o funkcji uwikłanej w odpowiednich przestrzeniach Banacha. Sytuacja ulega dodatkowemu uproszczeniu, kiedy w rozpatrywanym układzie daje się znaleźć mały parametr, dzięki któremu dowody istnienia fal biegnących można oprzeć na analizie bazującej na rachunku perturbacyjnym. Tego typu parametry zostały wyodrębnione np. w pracach [49] oraz [48], ułatwiając w istotny sposób rozważania matematyczne. W przypadku pracy [48] małym parametrem jest efektywny współczynnik pochłaniania promieniowania laserowego przez zjonizowany gaz. W przypadku przejść fazowych rozpatrywanych w pracy [49] w oparciu o czteroprędkościowy model kinetyczny K. Piechóra, mały parameter może być utożsamiany z liczbą Knudsen (stosunek średniej drogi swobodnej cząsteczek do najmniejszej skali liniowej charakteryzującej układ). Analizę istnienia i własności frontów przemian fazowych w czteroprędkościowej teorii K. Piechóra cieczy van der Waalsa zawarliśmy również w pracy [51]. Czasopismo, w którym została ona wydrukowana nie znajduje się na liście JCR, ale elektroniczne wersje prac publikowanych w tym czasopiśmie można znaleźć na stronach wydawnictwa Springer.

Prace [42] oraz [46] związane są z analizą wielowymiarowych rozwiązań równań opisujących plazmę laserową. W pracy [46], udowadniam istnienie rozwiązań dla układu równań eliptycznych zawierających człony nielokalne. Uzyskany rezultat został zastosowany do układu równań różniczkowych opisujących stacjonarny obszar plazmy ciągłego wyładowania optycznego. W pracy [42], rozważa się natomiast warunki rozwiązalności równań eliptycznych w całej przestrzeni. Motywacją do podjęcia tej tematyki był problem stabilności strukturalnej rozwiązań odpowiadających obszarowi plazmy zawartemu wewnątrz kąta dwuściennego.

Na początku lat 2000-nych rozpoczęły się moje zainteresowania zagadnieniami biologicznymi. Jednym z pierwszych zagadnień, którymi zajęliśmy się z prof. Piechórem, były procesy zachodzą-

ce w trakcie gojenia się ran i morfogenezy skóry. Procesy te polegają w przybliżeniu na tworzeniu się warstwy naskórka i podążającej za nim warstwy skóry właściwej. Warstwy te oddziałują ze sobą poprzez wydzielane morfogeny, które mogą wywoływać naprężenia trakcyjne. W pracy [39] udowadniamy istnienie fal biegnących dla układu równań opisujących powyższy proces przy założeniu dostatecznie małych oddziaływań mechano-chemicznych (sił tracji). Z kolei, w pewnym sensie komplementarny przypadek silnego zamocowania naskórka na błonie podstawowej rozpatrzony jest w późniejszej pracy [17]. Następnym procesem, który przeanalizowaliśmy wspólnie z Tomaszem Lipniackim w kontekście możliwości charakteryzacji za pomocą (homoklinicznych) fal biegnących był proces transkrypcji DNA. W czasie trwania tego procesu łańcuch DNA musi ulec lokalnemu rozkręceniu. W pracy [43] udowadniamy, że fale takie mogą istnieć, nawet przy uwzględnieniu dyssypacji energii, spowodowanej nieelastycznością DNA pod warunkiem, że położenie polimerazy RNA względem łańcucha DNA zmienia się odpowiednio w czasie. Wymienione powyżej prace dotyczące fal biegnących zostały omówione w przystępny sposób w artykule przeglądowym [36].

Prace [61], [49], [48], [45], [43], [41], [39] stanowiły przedmiot mojej rozprawy habilitacyjnej. Stopień doktora habilitowanego otrzymałem decyzją Rady Naukowej IPPT PAN dnia 08.04.2005.

Prace opublikowane po habilitacji

Istotnym wydarzeniem w mojej działalności naukowej był pobyt w Notre Dame University (Indiana, USA) i udział w pracach badawczych Interdisciplinary Center for the Study of Bio-complexity pod kierownictwem prof. Marka Albera w czasie od 15.01.2003 do 14.01.2004. W tym czasie prace grupy prof. Albera koncentrowały się wokół zjawisk formowania się wzorców kostnych w rozwoju embrionalnym kręgowców. Efektem rocznego pobytu w Notre Dame University oraz nawiązanych tam kontaktów było moje współautorstwo w pracach [34], [33], [32], [30]. [29]. W pracy [34] podejmujemy problem warunków stabilności wielowymiarowych wzorców przestrzennych dla układów równań reakcji-dyfuzji typu uogólnione 'stripes' lub 'dots' ('paski' lub 'kropki'). To jakie wzorce są stabilne (i w jakich zbiorach parametrów definiujących układ równań różniczkowych) jest bardzo istotne, gdyż struktury te są dominującymi strukturami kostnymi kończyny. Pomysł i matematyczna analiza zawarta w pracy [34] należy w przeważającej części do B. Kaźmierczaka i T. Glimma. W pracy [33], analizujemy istnienie i własności rozwiązań jednego z najnowszych w owym czasie modeli formowania się wzorców kostnych zaproponowanego w pracy:

Hentschel H G E, Glimm T, Newman S A and Glazier J A, *Dynamical mechanisms for skeletal pattern formation in the vertebrate limb*, Proc. R. Soc. B 271 (2004), 1713–1722.

W pracy [33] znalezione zostały warunki istnienia globalnych w czasie, klasycznych rozwiązań układu równań zaproponowanego w powyższej pracy. Warunki te dotyczą przede wszystkim relacji między współczynnikami funkcji definiującej chemotaksję a współczynnikami dyfuzji oraz proliferacji i śmiertelności komórek. Chciałbym podkreślić, że matematyczna analiza zawarta w pracy została oparta prawie w całości na moim wkładzie. Własności rozwiązań układu równań wspomnianego powyżej modelu zostały rozpatrzone powtórnie w późniejszej pracy [25].

Zauważmy, że w modelu zaproponowanym w pracy Hentschel et al 2004, będącym przedmiotem analizy prac [33] i [25], zarówno dynamika morfogenów, jak i procesy dyfuzji oraz proliferacji

i dyferencjacji komórek opisane zostały poprzez cząstkowe równania różniczkowe typu reakcji-dyfuzji. W bardziej realistycznym modelu, czaso-przestrzenna dynamika komórek powinna być raczej modelowana w sposób dyskretny. W pracy [32] rozważa się numeryczny model hybrydowy zjawiska formowania się kończyny kregowców (np. skrzydła kurczaka, lub łapki myszy), tzn. wzrostu pączka kończynowego (limb bud) oraz wytworzenia w nim odpowiedniej sekwencji struktur kostnych. W podejściu tym dynamika morfogenów jest szybka i podlega układowi równań różniczkowych cząstkowych generując wzorec wstępny (tzw. prepatter), który zmienia się w sposób prawie skokowy (w wyniku bifurkacji Turinga) po osiągnięciu przez rosnący pączek kończynowy odpowiednich rozmiarów. Czasoprzestrzenna dynamika subpopulacji komórek jest natomiast rządzona przez stochastyczny (komórkowy) model Potts'a. W modelu tym na każdym kroku czasowym komórki rosną, dzielą się, umierają lub ulegają dyferencjacji z pewnym prawdopodobieństwem, które w ogólności zależy od lokalnego stężenia morfogenów. Z miana położenia komórek na dyskretnej sieci przestrzennej odbywa się zgodnie z procedurą typu Metropolis'a, tzn. nowe położenie komórek jest akceptowane lub odrzucane (z pewnym prawdopodobieństwem) w zależności od tego, czy odpowiednio zapostulowany funkcjonal energii przyjmuje w nowej konfiguracji wartość mniejszą lub większą od dotychczasowej. Schemat symulacji procesu chondrogeny opiera się zatem na założeniu rozdzielania skal czasowych tworzenia się wzorca przestrzennego morfogenów (aktywatora $TGF\beta$ i hipotytecznego inhibitora) oraz dostosowanych do niego procesów zmiany rozmiarów pączka, namnażania się i śmierci komórek oraz ich dyferencjacji (różnicowania). Po dyferencjacji odpowiednie komórki są źródłem morfogenów, co powoduje wytworzenie się wstępnego wzorca w nowo powstałych obszarach rosnącego pączka. Dodatkowo, wydzielana przez komórki fibronektyna zmniejsza dyfuzję komórek, co prowadzi do wytworzenia obszarów o dużej gęstości komórek chrzęstnych, które w dalszej kolejności przechodzą w trwałe struktury chrzęstne i kostne. Równania opisujące dynamikę morfogenów wynikają z uproszczonej wersji modelu zaproponowanego w pracy Hentschel et al 2004. Oczywiście, przedstawiony tutaj mechanizm jest w dużej mierze heurystyczny, dlatego uzyskane wyniki symulacji numerycznych mają pierwszorzędne znaczenie. Bardziej formalne od strony matematycznej uzasadnienie zastosowanej procedury numerycznej zostało podane w pracy [29], w której znalezione są m.in. zbiory parametrów modelu zapewniające powstawanie nietrywialnych struktur przestrzennych w wyniku bifurkacji Turinga (układu równań na ewolucję morfogenów). Systematyczna analiza możliwych podejść w modelowaniu procesów formowania się kości u kregowców, w szczególności problemów związanych z doбором odpowiednich skal czasowych oraz numerycznymi schematami stochastycznej dynamiki komórek i wzrostu kończyny przedstawiona została w pracy [30].

Innym efektem mojej współpracy z grupą prof. Marka Albera były dwie prace dotyczące formowania się struktur przestrzennych zainicjowane w czasie mojego drugiego (miesięcznego) pobytu w Notre Dame University. Odnosiły się one do modelu chemotaktycznej dynamiki mikroorganizmów z dyfuzją rosnącą gwałtownie wraz z gęstością komórek, zaproponowanego w pracy

P. M. Lushnikov, N. Chen, M. Alber, *Macroscopic dynamics of biological cells interacting via chemotaxis and direct contact*, Phys. Rev. E, 78, 2008, 061904.

W pracy [22] podaliśmy dowód istnienia globalnych w czasie rozwiązań dla układu równań różniczkowych wyprowadzonych w powyższej referencji. W pracy [13] używając sformułowania Hamiltonowskiego, skonstruowaliśmy i zbadaliśmy stabilność rozwiązań w postaci struktur schod-

kowych. Model z publikacji Lushnikova został ponownie przeanalizowany w pracy [7]. W pracy tej stosując metodę rozwinięcia na funkcje własne operatora Laplace'a (ze współczynnikami zależnymi od czasu) dla skończonych, lecz dostatecznie długich czasów, odtworzyliśmy (używając programu Mathematica) struktury uzyskane w wyniku symulacji numerycznych modelu zamieszczonych w cytowanej publikacji. W drugiej części, w ramach wybranego modelu rozważyliśmy również 'przejęciowe' struktury typu Turinga na sferze. Podobne struktury mogą pojawiać się np. w procesach angiogenezy zbiorowisk komórek rakowych.

Pierwszą pracą będącą wyrazem mojego zainteresowania zagadnieniami związanymi z sygnalizacją wapniową w komórkach i tkankach była praca [35]. Jak w przypadku publikacji związanych z falami biegnącymi w naskórku ([39], [17]), skoncentrowaliśmy się na wpływie sprzężenia mechano-chemicznego na prędkość i inne własności fal biegnących stężenia wapnia w długich komórkach (np. komórkach mięśniowych) czy też tkankach (np. warstwach epitelialnych). Sprzężenie to jest ważne, gdyż może powodować naprężenia mechaniczne wewnątrz komórki (tkanki) na froncie fali wapniowej. W pracy [35] rozważyliśmy możliwie najprostszy przypadek równania skalarnego na stężenie wapnia cytozolicznego uzupełnione o równanie 'mechaniczne' uwzględniające efekty lepkościowe i umocowanie komórek na podłożu lub macierzy międzykomórkowej. Rozpatrywany przez nas model zakłada, że ośrodek można uważać za klasyczne kontinuum lepko-sprężyste scharakteryzowane współczynnikami lepkości, modułem Younga oraz współczynnikiem Poissona. W pewnym sensie kontynuacją pracy [35] jest praca [19], w której, zakładając szczególną postać funkcji źródłowej oraz członu trakcji, znajdujemy jawnie szczególne rozwiązania rozważanego modelu zarówno dla fal w całej przestrzeni, jak i dla geometrii płaskich i cylindrycznych. Rozszerzeniem powyższych rozważań na układy uwzględniające obecność cząsteczek buforujących wapń były prace [18] oraz [9]. W pracy [18], używając twierdzenia o funkcji uwikłanej, udowadniamy poprawność formalnej asymptotyki układu równań opisujących ewolucję stężeń jonów wapniowych w cytozolu oraz stężeń $N \geq 1$ różnych rodzajów molekuł buforujących w tzw. granicy nieskończenie szybkich buforów (tzn. gdy czasy przyłączania i odłączania przez nie jonów wapnia stają się zaniedbywalnie małe). Mimo, że takie asymptotyczne podejście jest bardzo wygodne i często stosowane, gdyż sprowadza $N + 1$ równań do jednego (choć bardziej skomplikowanego) na stężenie wapnia w cytozolu, formalny dowód jego poprawności w kontekście strukturalnej stabilności fal biegnących nie był jeszcze przeprowadzony. Dla czytelności w pracy [18] ograniczyliśmy do rozpatrzenia jednego reprezentatywnego rodzaju buforów, tzn. położyliśmy $N = 1$. (Uwzględniliśmy jednak, efekty mechaniczne wynikające z istnienia sił trakcji i lepkościowych własności ośrodka.) Pokazaliśmy, że jeśli szybkość przyłączania/odłączania jonów wapniowych do molekuł buforujących dąży do nieskończoności, to zarówno profile rozwiązań w postaci fal biegnących, jak i prędkość propagacji dążą w normie $C^2(\mathbb{R})$ do odpowiadających im wielkości układu asymptotycznego. W pracy [9], udowodniliśmy strukturalną stabilność mechanochemicznych fal biegnących ze względu na włączenie do rozważań dostatecznie małych członów mechanicznych, przy czym zakładamy, że w komórkach istnieje dowolna liczba rodzajów molekuł buforujących ($N < \infty$). Matematyczna część pracy poprzedzona jest sprawdzeniem adekwatności równania mechanicznego w stosowanej postaci (tzn. bez członów bezwładnościowych), jak i analizą stosunku sił lepkościowych do sił sprężystości dla reprezentatywnych układów biologicznych. W obydwu pracach ([18] oraz [9]) twierdzenia o istnieniu uzupełnione są lematami o dodatniości profili otrzymanych rozwiązań.

Innym zagadnieniem związanym z sygnalizacją wapniową, które podjąłem w kilku następnych pracach był problem istnienia fal biegnących stężenia wapnia cytozolicznego w układach z dowolną ilością różnych rodzajów molekuł buforujących o zerowych współczynnikach dyfuzji ($D_i = 0$). Problem ten był tematem prac [28], [27], [26], [24]. Idea dowodu polega na rozpatrzeniu układów z niezerowymi współczynnikami dyfuzji, otrzymaniu odpowiednich oszacowań a priori na pochodne rozwiązań oraz wartość parametru prędkości, a następnie na wybraniu podciągów zbieżnych na podzbiorach postaci $[-n, n]$, $n \rightarrow \infty$. Z biologicznego punktu widzenia tego rodzaju podejście jest istotne, gdyż pozwala rozpatrywać przypadek nieruchomych cząsteczek buforujących jako granicę układów z $D_i > 0$, które wydają się bliższe rzeczywistości. W pracy [26], rozpatrujemy również ogólniejszą sytuację, w której tylko niektóre ze współczynników D_i przyjmują zerowe wartości. W pracy [24] do rozważań włączamy również efekty mechaniczne.

Jeszcze innym interesującym problemem związanym z matematycznym opisem dynamiki wapnia komórkowego, była analiza wpływu obszarów bliskiego kontaktu pomiędzy retikulum endoplazmatycznym (ER), a mitochondriami na międzykompartментowe oscylacje stężenia wapnia w komórce eukariotycznej. Obszary te, odkryte zostały już w latach 70-tych, jednak dopiero niedawno zaczęły być intensywnie badane. Określa się je jako „mitochondria-associated ER membrane complexes”, stąd ich skrótowa nazwa MAMs. Odległość między błonami odgraniczającymi w powyższym kompleksie waha się od 10 do 25 nm. Tworzą one fizyczne połączenia przypominające synapsy, umożliwiające szybsze przekazywanie jonów wapnia z ER do mitochondriów i odwrotnie. Ułatwiony przepływ wapnia pomiędzy powyższymi kompartmentami komórkowymi może wpływać istotnie np. na oscylacje koncentracji wolnych jonów wapnia w poszczególnych częściach (organellach) komórki. Oscylacje takie są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórki. Badanie wpływu kompleksów MAM na dynamikę wapnia w komórce należałoby przeprowadzić na gruncie modelu przestrzennego opisywanego układem równań różniczkowych cząstkowych przy uwzględnieniu informacji dotyczących rozmieszczenia i rozmiarów zbiorników retikularnych i mitochondrialnych w komórce. Zadanie takie jest jednak bardzo skomplikowane, zarówno z teoretycznego, jak i numerycznego punktu widzenia. W pierwszym przybliżeniu można zatem próbować uwzględnić wpływ obszarów typu MAM na oscylacje wapniowe w ramach tzw. modeli cało-komórkowych (‘cało-kompartментowych’), które abstrahują od przestrzennego rozkładu retikulum i mitochondriów wewnątrz komórki i analizują jedynie zależność od czasu stężeń wolnego wapnia uśrednionych przestrzennie po odpowiedniej składowej kompartmentalnej (cytozolicznej, retikularnej i mitochondrialnej) przy założeniu dostatecznie szybkiej dyfuzji wapnia. W tym podejściu opis zmienności czasowej wapnia dany jest układem nieliniowych równań różniczkowych zwyczajnych, w którym wprowadzony jest dodatkowy parametr k_{MAM} określający wielkość bezpośredniego przepływu wapnia pomiędzy retikulum a mitochondriami. (W modelach całokomórkowych nie biorących pod uwagę istnienia obszarów MAM, przepływ pomiędzy tymi kompartmentami „odbywa się” pośrednio przez cytozol.). Punktem wyjścia do budowy „nowego” modelu był model zaproponowany przez Marhla i współpracowników z roku 2001. W „nowym” opisie uwzględniono również właściwości białka transportującego wapń do wnętrza mitochondrium – uniportera mitochondrialnego (MICU), który w warunkach ekscyzji na submilimolowe stężenie wapnia aktywuje tzw. szybki mechanizm pobierania jonów wapniowych RaM (ang. *rapid uptake mode*). Opracowanie takiego modelu, jego teoretyczna i numeryczna analiza oraz biologiczna interpretacja były jednym z tematów dysertacji doktor-

skiej mojego doktoranta mgra Michała Dyzmy. Wyniki zostały opublikowane w pracach [12] oraz [11], które powstały we współpracy z doktorem Piotrem Szopą. Podkreślmy, że modele analizowane w każdej z tych prac różnią się istotnie między sobą. W pracy [11]: 1. Uwzględniliśmy wspomniany powyżej mechanizm RAM, 2. Zmodyfikowany został człon opisujący przepływ cytozol-mitochondrium, tj. prąd J_{out} . W szczególności zmiana 2. miała istotne znaczenie dla zachowania się rozwiązań układu, gdyż wykluczyła istnienie trajektorii chaotycznych obserwowanych w wersji modelu analizowanej w pracy [12]. Na gruncie obydwu wersji modelu okazało się, że wprowadzenie dodatkowego przepływu w kompleksach MAM (regulowanego poprzez parametr k_{MAM}) sprawia, iż system zachowuje się jak układ bistabilny, w którym współwystępują dwa atraktory: stabilny cykl graniczny oraz stabilny punkt stacjonarny. Dla dostatecznie dużych wartości k_{MAM} , większość trajektorii układu znajduje się w basenie przyciągania wspomnianego stabilnego punktu stacjonarnego. Punkt ten charakteryzuje się wysokim poziomem wapnia w mitochondriach. Efekt ten może mieć głęboką interpretację biologiczną. Jeśli bowiem, trajektoria układu znalazła się w basenie przyciągania tego punktu, może to oznaczać, że komórka weszła na ścieżkę apoptotyczną. Akumulacja wapnia w mitochondriach i pęcznienie mitochondriów występuje bowiem w początkowej fazie apoptozy.

Opisy procesów biologicznych dostarczają wielu przykładów ciekawych warunków brzegowych odzwierciedlających skomplikowane oddziaływania pomiędzy wnętrzem struktury biologicznej a jej granicą. Najczęściej są to nieliniowe warunki brzegowe typu Robina, ale mogą to być także dynamiczne (zależne od pochodnych czasowych), lub też całkowite warunki brzegowe. Prace [21] oraz [14] poświęcone są zjawiskom arteriosklerotycznym. Arterioskleroza jest schorzeniem wnętrza ściany tętnicy wywołanym jej stanem zapalnym. Decydującą rolę w podtrzymywaniu tego stanu spełnia układ immunologiczny. W pracy [21] został zaproponowany dwuwymiarowy przestrzennie model arteriosklerozy. Model ten ma postać układu dwóch równań na gęstości komórek odpornościowych M (monocytów i makrofagów) oraz cytokin prozapalnych A . Wnętrze ściany tętnicy jest w nim reprezentowane przez zbiór $\Omega = \{(x, y) : x \in (-\infty, \infty), y \in (0, h)\}$. Warunki brzegowe na granicy ściany tętnicy od strony krwi ($y = h$) opisujące przenikanie komórek odpornościowych z krwi (wspomagane m.in. dużym poziomem ox-LDL) wskutek działania cytokin mają wtedy postać $D_M \nabla M \cdot \vec{n}(x) = g_M(A) \geq 0$, gdzie D_M oznacza współczynnik dyfuzji monocytów oraz $\nabla M \cdot \vec{n}(x) = 0$ od strony przeciwnej ($y = 0$). W bardziej szczegółowym modelu należałoby również uwzględnić procesy zachodzące na granicy ściany tętnicy polegające na przemianie gromadzących się wskutek działania czynników prozapalnych (np. TNF- α lub interleukiny IL-1) monocytów w makrofagi, jak też procesy związane z tworzeniem się w miejscu występowania złożu osłonki włóknistej, która przeciwdziała przenikaniu monocytów do wnętrza ściany tętnicy. W pracy [21] dokonujemy biologicznej interpretacji stanów asymptotycznych układu, tzn. rozwiązań układu niezależnych od zmiennej x oraz formułujemy twierdzenia odnośnie istnienia fal biegnących w przybliżeniu $h \rightarrow 0$. (Po odpowiednim przeskalowaniu otrzymujemy wtedy problem jednowymiarowy przestrzennie.) W pracy [14], zakładając, że poziom ox-LDL (odpowiadający parametrowi α_1 układu) jest dostatecznie duży oraz istnieje stabilna funkcja własna $(M_s(y), A_s(y))$ układu obciążonego do przekroju poprzecznego zbioru Ω , udowadniamy istnienie monostabilnych fal biegnących o monotonicznych profilach poruszających się z prędkościami większymi od pewnej prędkości minimalnej. Fale te łączą stan niestabilny o zerowej gęstości monocytów i małej gęstości cytokin ze stabilnym stanem 'zapalnym' o dużych

wartościach gęstości tych molekuł. Idea dowodu przedstawionego w pracy [14] polega na znalezieniu oszacowań a priori dla rozwiązań na odpowiednio dobranych zbiorach ograniczonych ze zmodyfikowanymi warunkami brzegowymi a następnie na przejściu do granicy z parametrem definiującym długość obszaru w zmiennej x .

Innym zagadnieniem, w którym interakcja między wnętrzem obszaru a jego granicą generuje w ogólności nieliniowe warunki brzegowe typu Robina opisywanym przez układy równań reakcji, jest oddziaływanie pomiędzy białkami cytozolicznymi komórki a jej receptorami membranowymi. Tego typu model został zaproponowany przez Tomasza Lipniackiego w pracy [23] jako uproszczony opis przesyłania sygnałów z zewnątrz komórki do jądra i innych organelli komórkowych. Z punktu widzenia fizjologii komórki scenariusz procesu przekazywania sygnałów do wnętrza komórki ma zasadnicze znaczenie, a jeśli dotyczy on komórek immunologicznych może decydować nawet o przetrwaniu całego organizmu. Zaaktywowane (np. po przyłączeniu odpowiedniego ligandu) receptory poprzez zmianę konformacji pod powierzchnią membrany zaczynają oddziaływać z odpowiednimi kinazami cytozolicznymi zmieniając ich stan na aktywny np. inicjując proces ich fosforylacji. Z drugiej strony, w modelu zakłada się, że aktywne (ufosforylowane) kinazy i receptory podlegają procesowi deaktywacji wskutek działania fosfataz. Przyjmujemy również, że receptory są nieruchome. Założenie to ma swoje uzasadnienie w fakcie, że białka receptorowe są najczęściej dobrze zakotwiczone w membranie komórkowej i prawie nie poruszają się. Przyjmując dla prostoty, że komórka jest kulą (co ma uzasadnienie np. przy rozpatrywaniu komórek immunologicznych typu B), możemy uzyskać jawne wzory na sferycznie symetryczne stacjonarne rozwiązania układu rozpatrywanych równań. Uzyskane wyrażenia pozwoliły nam na przeanalizowanie efektywności przekazywania sygnału w zależności od współczynnika dyfuzji kinaz. Dość paradoksalnie dla rozwiązań sferycznie symetrycznych modelu, całkowita frakcja zaaktywowanych kinaz maleje z ich dyfuzyjnością. Matematycznym aspektem pracy [23] jest dowód stabilności wspomnianego sferycznie symetrycznego rozwiązania stacjonarnego układu ze względu na zaburzenia warunków początkowych. W pracy [20] badamy przekaz sygnału zewnętrznego do wnętrza komórki w zależności od współczynnika dyfuzji kinaz, szybkości działania fosfataz receptorowych oraz stopnia polaryzacji receptorów na membranie w kontekście istnienia nietrywialnych rozwiązań stacjonarnych układu. Nierównomierność (polaryzacja) rozkładu receptorów ma swoje uzasadnienie biologiczne dla komórek immunologicznych: grupy receptorów mogą bowiem agregować się w miejscu kontaktu z patogenem. Okazuje się, że krytyczna wartość szybkości defosforylacji receptorów, powyżej której nie istnieją nietrywialne rozwiązania stacjonarne układu jest proporcjonalna do *odwrotności* współczynnika dyfuzji kinaz oraz stopnia polaryzacji rozkładu receptorów. W rozdziale 7 pracy [20] (Appendix) zamieszczamy również bezpośredni dowód monotoniczności pierwszej funkcji własnej zagadnienia typu Stieklowa (Lemma 1) oraz dowód monotonicznej zależności pierwszej wartości własnej μ od funkcji ρ (Theorem 2; UWAGA: w sformułowaniu tego twierdzenia, po słowie 'measure' brakuje '. Then'.) W pracy [16], rozważamy zmodyfikowany układ, w którym defosforylacja aktywnych receptorów na membranie opisywana jest przez kinetykę Michaelisa-Menten. W pracy tej znajdujemy rodzinę rozwiązań stacjonarnych dla układu zlinearyzowanego wokół rozwiązania zerowego $(K, R) = (0, 0)$ odpowiadających różnym modom agregacji receptorów M we wzorze:

$$P(\theta, M) = \frac{M+1}{2^M} (1 + \cos\theta)^M, \quad \theta \in [0, \pi], M = 0, 1, 2, \dots \quad (1)$$

dla takiej wartości parametru defosforylacji b ($b = b_{crit}$), dla której rozwiązanie zerowe traci stabilność. Uzyskane rezultaty oparte są m.in. na teorii wartości własnych typu Stieglowa. Tak więc zapostulowując rozwinięcie rozwiązania w szereg iloczynów wielomianów Legendra (zależnych od kąta zenitalnego θ) i zmodyfikowanych funkcji Bessela pierwszego rodzaju (zależnych od wartości promienia r) możemy numerycznie obliczyć kolejne wartości własne Stieglowa i funkcje własne im odpowiadające K_i , $i = 1, 2, \dots$ (Funkcje te stanowią bazę w przestrzeni $H^1(B(0, 1))$.) Stosując teorię bifurkacji, możemy następnie otrzymać przybliżenia rozwiązania układu nieliniowego dla $b < b_{crit}$. Uzasadnienie matematyczne tego rodzaju podejścia podane jest w rozdziałach Appendix A-D pracy [16].

W pracy [15], częściowo zmodyfikowany układ posłużył nam jako model do numerycznej symulacji zjawiska aktywacji komórek immunologicznych typu B poprzez polaryzację rozkładu receptorów w okolicach ustalonego punktu na membranie komórkowej. Modyfikacja modelu polega na dodaniu w równaniu na ewolucję receptorów członu opisującego niewielką spontaniczną aktywację receptorów, na założeniu, że do aktywacji receptorów potrzebne są dwie reszty fosforanowe (bifosforylacja) oraz, że ilość fosfataz deaktywujących kinazy jest ograniczona, w związku z czym ich działanie jest opisywane kinetyką Michaelisa-Menten. Obecność członu spontanicznej aktywacji sprawia, że układ, w reżimie bistabilnym, można zaaktywować, nawet startując od zerowych warunków początkowych, poprzez lokalną agregację receptorów. Taka możliwość pobudzenia układu jest zgodna z zachowaniem się limfocytów B, dla których nawet niewielkie klastry receptorów (powstałe np. wskutek działania patogenu, np. wirusa) mogą zainicjować ich aktywację. Relatywna łatwość aktywacji prawie kulistych komórek odpornościowych typu B jest po części implikowana faktem, że posiadają one bardzo duże jądro, którego promień wynosi około 0.9 promienia całej komórki. W pracy dokonujemy numerycznej analizy aktywacji w zależności od stopnia polaryzacji rozkładu receptorów względem kąta zenitalnego θ zadanego wzorem

$$P(\theta, M, F) = 1 - F + F \cdot \frac{M+1}{2^M} (1 + \cos\theta)^M, \quad F \in (0, 1), M = 0, 1, 2, \dots$$

od promienia jądra komórkowego oraz dyfuzyjności kinaz. Komórkę uważamy za zaaktywowaną, jeśli $(K(t, r, \theta), R(t, r, \theta))$ dąży z czasem do stacjonarnego osiowo symetrycznego stanu stabilnego o dodatnich składowych. Zgodnie z wynikami obliczeń numerycznych pobudzenie komórki zachodzi tym efektywniej, im mniejsza jest dyfuzyjność kinaz, im mniejsza grubość warstwy sferycznej (odpowiadającej warstwie cytozolowej limfocytu B) oraz im większy jest stopień agregacji receptorów M . Jakkolwiek, przy ustalonych innych parametrach układu, agregacja (zadana parametrem M) prowadzi do aktywacji tylko, jeśli powierzchnia klastra receptorowego (określona przez parametr F) nie jest zbyt mała. Przechodząc z grubością warstwy sferycznej do zera otrzymujemy po odpowiednim przeskalowaniu model membranowy, w którym kinazy stają się obiektami poruszającymi się po powierzchni sfery. Dla powyższego modelu można numerycznie wykazać istnienie rozwiązań mających cechy fal biegnących aktywacji, dla których warunki generacji (zależność między parametrami F i M) są podobne do tych, które zostały otrzymane dla powłoki sferycznej o niezerowej grubości.

Przedstawione powyżej wyniki stały się inspiracją do czterech następnych prac [10],[8], [4] oraz [1]. W pierwszej z nich [10], udowadniamy istnienie stacjonarnych sferycznie symetrycznych rozwiązań modelu dla kinetyki defosforylacji kinaz i receptorów zadanych funkcjami typu Michaelisa-Menten. Dokonujemy również klasyfikacji znalezionych rozwiązań w kontekście ich stabilności. W rozdziale Appendix A udowadniamy globalne w czasie istnienie klasycznych rozwiązań dla problemu początkowo-brzegowego (na dowolnym zbiorze przestrzennym Ω o dostatecznie gładkiej granicy) dla ogólnych układów równań opisujących oddziaływania między n_K rodzajami 'kinaz' a n_R rodzajami 'receptorów', a w rozdziale Appendix B pokazujemy, że, przy spełnieniu pewnych dodatkowych warunków, dla rozpatrywanego układu zachodzi własność sub- i super-rozwiązań.

W pracy [8], konstruujemy stacjonarne osiowo symetryczne rozwiązania heterokliniczne na sferze jednostkowej dla równania

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla_S^2 u + F(u, \sigma), \quad (2)$$

gdzie ∇_S^2 jest operatorem Laplace'a-Beltrami, $F(u) = -Bu + B * H(u - \sigma)$ a B i σ są stałymi dodatnimi. Skonstruowane rozwiązania wyrażają się poprzez odpowiednią kombinację funkcji hipergeometrycznych. W pracy tej udowadniamy m.in., że skonstruowane fronty falowe są niestabilne, oraz że mają własności separatrys: oddzielają dane początkowe generujące rozwiązania równania (2) zbiegające z czasem do stanu $u \equiv 1$ od danych początkowych ewoluujących do stanu $u \equiv 0$.

Znalezione w pracy [8] stacjonarne fronty falowe oraz oszacowania a priori zawarte w pracy [4] zostały częściowo wykorzystane w pracy [1]. Konstruujemy w niej rozwiązania niestacjonarne, których ewolucja przypomina propagację fal biegnących na sferze. Dokładniej, dla dowolnych monotonicznych danych początkowych udowadniamy istnienie rozwiązań o monotonicznych profilach ograniczonych parą odpowiednio dobranych niestacjonarnych sub- i superrozwiązań.

Analiza propagacji fal na zbiorach o dowolnej (tzn. w ogólności niecyldrycznej) geometrii została przedstawiona w pracy [2]. Pokazany w niej został efekt zatrzymywania się rozwiązań w postaci fal biegnących na wklęsłych fragmentach granicy obszaru. Mechanizm taki może generować stabilne niejednorodne przestrzennie rozwiązania stacjonarne dla skalarnego równania typu reakcji-dyfuzji nawet dla zerowych warunków brzegowych typu Neumanna. (Przypomnijmy, że zgodnie ze znanym rezultatem Castena i Hollanda (1978), rozwiązania takie nie istnieją dla zbiorów wypukłych.) W przeciwieństwie do schematu opartego na bifurkacji Turinga, taki mechanizm polaryzacji obszarów funkcjonuje już dla skalarnych równań typu reakcji-dyfuzji,

Inne prace

Praca [6] dotyczy hematopoezy, tzn. zjawisk wytwarzania się elementów składowych krwi zachodzących poprzez proliferację, dojrzewanie czy też różnicowanie się komórek macierzystych. Zaburzenia hematopoezy mogą prowadzić do szeregu śmiertelnych chorób, np. białaczki. Komórki macierzyste krwi można podzielić na dwie grupy: proliferujące i uśpione (ang. quiescent). Przed osiągnięciem swojej ostatecznej formy i wejściem do układu krwionośnego, powyższe populacje komórek dyfundują przez obszary szpiku kostnego podlegając złożonym procesom. Oprócz

procesów apoptotycznych komórki te mogą z pewnym prawdopodobieństwem przechodzić z grupy do grupy, bądź to bezpośrednio (w przypadku komórek wyciszonych), bądź w trakcie podziału komórkowego (w przypadku komórek proliferujących). Fakt, iż podział komórek może mieć miejsce dopiero po osiągnięciu przez nie odpowiedniego wieku, prowadzi do konieczności opisu powyższych zjawisk poprzez układ niestandardowych równań typu reakcji dyfuzji z opóźnieniem. Poprzez odpowiednią transformację zmiennych udaje się sprowadzić rozpatrywany układ do jednego równania reakcji dyfuzji ze stowarzyszonym równaniem różnicowym. Dla układu takiego udowodniono istnienie rozwiązań w postaci fal biegnących opisujących czasoprzestrzenną strukturę populacyjną krwinek do chwili przedostania się do układu krwionośnego.

W pracy [5] rozpatruje się wieloskładnikowe układy biologiczne, złożone z podobszarów mogących kontaktować się ze sobą wskutek dyfuzyjnych przepływów poprzez oddzielające je błony półprzepuszczalne. Z matematycznego punktu widzenia przepływy takie regulowane są poprzez (w ogólności nieliniowe) warunki brzegowe typu Robina. Jednym z przykładów może być tutaj dynamika wapnia w komórkach eukariotycznych, dokładniej przepływy wapnia pomiędzy wewnątrz-komórkowymi magazynami wapniowymi (reticulum endoplazmatyczne i mitochondria) a cytozolem. Stosując podejście oparte na teorii półgrup w odpowiednich przestrzeniach Banacha można udowodnić, że w przypadku, gdy współczynniki dyfuzji przepływających substancji są dostatecznie duże, opis ewolucji rozpatrywanych układów można uprościć do układu zwyczajnych równań różniczkowych z odpowiednio zdefiniowanymi funkcjami oddziaływań uwzględniającymi parametry geometryczne podobszarów. Rezultat powyższy uzasadnia matematycznie opis skomplikowanych procesów wewnątrzkomórkowych poprzez modele kompartmentowe, jeśli tylko procesy dyfuzyjne są relatywnie szybkie.

Praca [3] dotyczy procesów transmisji informacji na poszczególnych etapach ścieżki sygnałowej NF- κ B. W swojej części teoretycznej praca analizuje stosowalność teorii Kołmogorowa-Smirnowa oraz teorii informacji wzajemnej do charakteryzacji procesów odpowiedzi populacyjnej komórek na stymulacje np. czynnikiem TNF- α .

Praca [31] mimo, że nie została opublikowana w czasopiśmie z listy filadelfijskiej ma 12 cytowań.

Publikacje

- [1] Bogdan Kaźmierczak, Je-Chiang Tsai, Sławomir Bialecki, The Propagation Phenomenon of Solutions of a Parabolic Problem on the Sphere, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, doi: 10.1142/S021820251850048.
- [2] Bialecki S., Kaźmierczak B., Lipniacki T., Polarization of concave domains by traveling wave pinning, *PLOS ONE*, **12** (2017), No.12, pp.e0190372-1-10.
- [3] Tudelska K, Markiewicz J, Kochańczyk M, Czerkies M, Prus W, Korwek Z, Abdi A, Błonski S, Kaźmierczak B, Lipniacki T, Information processing in the NF- κ B pathway, *Sci Rep.* 2017 Nov 21; 7 (1):15926.
- [4] Bialecki S, Kaźmierczak B., Nowicka D., Tsai J-C., Regularity of solutions to a reaction-diffusion equation on the sphere: the Legendre series approach, *Math. Meth. Appl. Sci.* **40** (2017), 5349–5369.

- [5] Bobrowski A., Kaźmierczak B., Kunze M., An averaging principle for fast diffusions in domains separated by semi-permeable membranes, *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **27**, No. 4 (2017), pp. 663–706.
- [6] Adimy M., Chekroun A., Kaźmierczak B., Traveling waves in a coupled reaction–diffusion and difference model of hematopoiesis, *Journal of Differential Equations*, **262** (2017), pp. 4085-4128.
- [7] Chatterjee P., Kaźmierczak B., Eigenfunction approach to transient patterns in a model of chemotaxis, *Math. Model. Nat. Phenom.*, **7** (2016), 32–49.
- [8] Sławomir Białecki, Bogdan Kaźmierczak, Je-Chiang Tsai, Stationary waves on the sphere, *SIAM Journal on Applied Mathematics*, **75** (2015) , 1761-1788.
- [9] B. Kaźmierczak, Z. Peradzynski, Calcium waves with mechano-chemical couplings, *Mathematical Biosciences and Engineering*, **10** (2013), pp. 743–759.
- [10] Elaine Crooks, Bogdan Kaźmierczak, Tomasz Lipniacki, A spatially-extended model of kinase-receptor interaction, *SIAM J. Appl. Math.* **73** (2013), pp. 374–400.
- [11] Piotr Szopa, Michal Dyzma and Bogdan Kaźmierczak, Membrane associated complexes in calcium dynamics modelling, *Phys. Biol.* **10** (2013) 10 (3), 035004 (13pp)
- [12] Dyzma M, Szopa P, Kaźmierczak B. Membrane associated complexes: new approach to calcium dynamics modeling, *Math. Model. Nat. Phenom.* 7(6):167-186 (2012).
- [13] Gejji R, Kaźmierczak B, Alber M. Classification and stability of global inhomogeneous solutions of a macroscopic model of cell motion, *Math Biosci* 238(1):21-31 (2012)
- [14] El Khatib N, Genieys S, Kaźmierczak B, Volpert V. Reaction-diffusion model of atherosclerosis development, *J Math Biol* 65(2) 2012), 349-374.
- [15] Hat B., Kaźmierczak B., Lipniacki T., B cell activation triggered by the formation of the small receptor cluster: a computational study, *PLoS Comp. Biol.* 7 (10) (2011): e1002197.
- [16] Szopa P., Lipniacki T., Kaźmierczak B., Exact solutions to a spatially extended model of kinase-receptor interaction, *Physical Biology*, **8** (2011) 055005 (16pp).
- [17] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Traveling wave solutions of a model of skin pattern formation in a singular case, *Math. Meth. Appl. Sci.*, **34** (2011), 325-337.
- [18] B. Kaźmierczak, Z. Peradzynski, Calcium waves with fast buffers and mechanical effects, *Journal of Mathematical Biology*, 62 (2011), 1-38.
- [19] B. Kaźmierczak, M. Dyzma, Mechanical effects coupled with calcium waves, *Archives of Mechanics* **62** (2010), 121-133.
- [20] B. Kaźmierczak, T. Lipniacki, Spatial gradients in kinase cascade regulation *IET Syst. Biol.* **4** (2010), 348-355.
- [21] El. Khatib N., Genieys S., Kaźmierczak B., Volpert V., Mathematical modelling of atherosclerosis as an inflammatory disease, *Philosophical Transactions of the Royal Society A-Mathematical Physical and Engineering Sciences*, **18** (2009), 345-352.
- [22] Mark Alber, Richard Gejji, Bogdan Kaźmierczak, Existence of global solutions of a macroscopic model of cellular motion in a chemotactic field, *Applied Mathematics Letters*, **22** (2009), 1645-1648.

- [23] B. Kaźmierczak, T. Lipniacki, Regulation of kinase activity by diffusion and feedback, *J. Theor. Biol.* **259** (2009), pp. 291-296.
- [24] B. Kaźmierczak, V. Volpert, Mechano-chemical calcium waves in systems with immobile buffers, *Archives of Mechanics* **60** (2008), 3-22.
- [25] B. Kaźmierczak, Existence of global solutions to a model of chondrogenesis, *Math. Meth. Appl. Sci.*, **32** (2008), 264-283.
- [26] B. Kaźmierczak, V. Volpert, Calcium waves in systems with immobile buffers as a limit of waves for systems with non zero diffusion, *Nonlinearity* **21** (2008), 71-96.
- [27] B. Kaźmierczak, V. Volpert, Travelling calcium waves in systems with non diffusing buffers, *Math. Mod. Meth. Appl. Sci.*, **18** (2008), 883-912.
- [28] B. Kaźmierczak and V. Volpert, Travelling waves in partially degenerated reaction-diffusion systems, *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 2 (2007), 106–125.
- [29] Alber M, Glimm T, Hentschel HG, Kaźmierczak B, Zhang YT, Zhu J, Newman SA, The Morphostatic Limit for a Model of Skeletal Pattern Formation in the Vertebrate Limb, *Bull Math Biol.*, **70** (2008), 460-483.
- [30] Newman SA, Christley S, Glimm T, Hentschel HG, Kaźmierczak B, Zhang YT, Zhu J, Alber M., Multiscale models for vertebrate limb development, *Curr. Top. Dev. Biol.*, **81** (2008), 311-340.
- [31] M. Belk, B. Kaźmierczak, V. Volpert Existence of reaction-diffusion-convection waves in unbounded cylinders, *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, 2 (2005).
- [32] M. Alber, R. Chaturvedi, C. Huang, T. Schneider, J. Izaguirre, T. Glimm, G. Hentschel, J. Glazier, B. Kaźmierczak, S. Newman, On Multiscale Approaches to 3-Dimensional Modeling of Morphogenesis, *J. R. Soc. Interface* **2**(2005), 237-253.
- [33] M. Alber, H.G.E. Hentschel, B. Kaźmierczak, S.A. Newman, Existence of Solutions to a New Model of Biological Pattern Formation, *Journal of Mathematical Analysis and Applications*, **308** (2005), 175-194.
- [34] Alber, M., Glimm, T., Hentschel, H.G.E., Kaźmierczak, B., Newman, S., Stability of n-Dimensional Patterns in a Generalized Turing system: Implications for a Biological Patterns Formation, *Nonlinearity* **18** (2005), 125-138.
- [35] B. Kaźmierczak, Z. Peradzynski, On mechano-chemical Calcium waves, *Archive of Applied Mechanics*, **74** (2005), 827-833.
- [36] B. Kaźmierczak, Fale biegnące w ośrodkach z dyfuzją, *Matematyka stosowana, Matematyka dla Społeczeństwa*, **47** (2005), 29–47.
- [37] B. Kaźmierczak, S. Vakulenko, S. Genieys, Pattern formation capacity of spatially extended systems, *Phys. Rev. E* 69 (2004), 016215.
- [38] B. Kaźmierczak, V. Volpert, Existence of Heteroclinic Orbits for Systems Satisfying Monotonicity Conditions, *Nonlinear Analysis TM&A* **55** (2003), 467-491.
- [39] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Some Heteroclinic Solutions of a Model of Skin Pattern Formation, *Math.Meth.Appl.Sci.* **27** (2004), 1317 - 1345.

- [40] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Heteroclinic Solutions of a Model of Skin Morphogenesis, *Mathematical Modelling & Computing in Biology and Medicine: 5th ESMTB Conference 2002*, V. Capasso (Ed), Società Editrice Esculapio, 2003.
- [41] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Phase Boundary Solutions to Model Kinetic Equations via the Conley Index Theory. Part II, *Mathematical and Computer Modelling* **36** (2002), 1393-1408.
- [42] B. Kaźmierczak, V. Volpert, M. Massot, Z. Peradzyński, Solvability conditions for elliptic problems with nonfredholm operators, *Applicationes Mathematicae* **29** (2002) 219-238.
- [43] B. Kaźmierczak, T. Lipniacki, Homoclinic solutions in mechanical systems with small dissipation. Application to DNA dynamics, *Journal of Mathematical Biology* **44** (2002), 309-329.
- [44] B. Kaźmierczak, Existence of heteroclinic orbits for systems satisfying monotonicity conditions, *Lecture Notes in Nonlinear Analysis*, **3** (2002), 93-107.
- [45] B. Kaźmierczak, Existence of Travelling Wave Solutions for Reaction-Diffusion Convection Systems via the Conley Index Theory, *Top. Meth. in Nonl. Anal.* **17** (2001), 359-403.
- [46] B. Kaźmierczak, Some existence theorems for nonlocal elliptic systems. Applications to laser plasma, *Applicationes Mathematicae* **28**, 311-327 (2001).
- [47] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Phase Boundary Solutions to Model Kinetic Equations via the Conley Index Theory. Part I, *Mathematical and Computer Modelling*, **31**, 2000.
- [48] B. Kaźmierczak, Travelling Waves in a System Modelling Laser Sustained Plasma, *ZAMP* **51** (2000), 304-314.
- [49] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Parametric dependence of phase boundary solution to model kinetic equations on parameters, *ZAMP* **53** (2002) 539-568.
- [50] B. Kaźmierczak, Quasi-homoclinic solutions to a system of ODEs, *Arch.Mech.* **51** (1999), 105-120.
- [51] B. Kaźmierczak, K. Piechór, Shock waves by a kinetic model of van der Waals Fluids, *An International Journal for Physical and Engineering Sciences (ARI)* **51** (1999), 203-215. (<https://doi.org/10.1007/s007770050055>)
- [52] B. Kaźmierczak, Heteroclinic Connections in a Realistic Model of Laser Sustained Plasma, *Nonlinear Analysis TM&A* **29** (1997), 247-264.
- [53] B. Kaźmierczak, Travelling Waves in Plasma Sustained by a Laser Beam, *Math. Meth. Appl. Scien.* **20** (1997), 1089-1109.
- [54] B. Kaźmierczak, Travelling Waves in Laser Sustained Plasma. Constant Coefficient Case, *Arch.Mech.*, **48** (1996), 869-892.
- [55] B. Kaźmierczak, Z. Płochocki, The Stationary Transverse Euler and Stokes Gas Flows Through a Cylindrical Region, *Arch.Mech.* **48** (1996), 933-946.
- [56] B. Kaźmierczak, Some Explicit Formulae for Solutions to Scalar Second Order Ordinary Differential Equations, *Arch. Mech.* **48** (1996), 211-215.
- [57] B. Kaźmierczak, Z. Płochocki, Z. Peradzynski, The Stationary Stokes Flows Through a Spherical Region with Large Variations of Density and Viscosity Coefficient, *Arch.Mech.* **48** (1996), 765-778.

- [58] B. Kaźmierczak, K. Piechór, The Speed of the boundary by model kinetic and Hydrodynamic equations of van der Waals Fluids, Proc. of the Symposium on Adv. in Comp. Heat Transfer, Cesme, Turkey, 1997.
- [59] B. Kaźmierczak, Existence Theorems for Elliptic P.D.E. of Reaction-Diffusion Type, Arch. Mech. **47** (1995), 117-124.
- [60] B. Kaźmierczak, Z. Peradzynski, Heteroclinic Solutions for a System of Strongly Coupled ODE's, Math. Meth. in Appl. Scien., **19** (1996).
- [61] B. Kaźmierczak, Approximating Sequences for Heteroclinic Orbits, Math. Meth. in Appl. Scien. **17** (1994), 71-76.
- [62] B. Kaźmierczak, Z. Peradzynski, Travelling Waves in a Two Temperature Model of Laser Sustained Plasma, Arch.Mech. **46** (1994), 757-773.
- [63] Asymptotic Behaviour of Derivatives for Systems of Second Order Ordinary Differential equations, Arch.Mech. **45** (1993), 767-772.
- [64] B. Kaźmierczak, Singular Solutions to a Hamilton-Jacobi Equation, Arch. Mech. **45** (1993), 527-535.
- [65] B. Kaźmierczak, Nonlinear Functionals in Existence Theorems for Reaction-Diffusion Systems, Arch.Mech. **44** (1992), 557-562.
- [66] B. Kaźmierczak, On the existence of transition layer solution for second order differential equations, Bull. Polish Acad. Sc. **34** (1986), No 9-10.

b) Osiągnięcia w zakresie opieki naukowej i kształcenia młodej kadry, w tym informacje o zakończonych nadaniem stopnia przewodach doktorskich, w których osoba ta uczestniczyła w charakterze promotora lub promotora pomocniczego, otwartych przewodach doktorskich, w których uczestniczy w charakterze promotora, oraz sporządzonych recenzjach w przewodach doktorskich, przewodach habilitacyjnych lub postępowaniach habilitacyjnych

1. W latach 1996-1998 (3 lata) prowadziłem ćwiczenia do wykładu prof. Zbigniewa Peradzyńskiego „Równania różniczkowe w naukach przyrodniczych” w Wyższej Szkole Nauk Ścisłych. W roku akademickim 2013/2014 prowadziłem wykład ‘Równania różniczkowe w naukach przyrodniczych’ dla doktorantów w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN.

2. Byłem współpromotorem pracy magisterskiej Dominiki Nowickiej, studentki matematyki Uniwersytetu *Wybrane modele matematyczne ewolucji sekwencji aminokwasowych w identyfikacji homologów białkowych*. Obrona pracy miała miejsce 30 września 2013. Współpromotorem pracy był prof. dr hab. Jacek Mięksisz z Uniwersytetu Warszawskiego.

3. Byłem opiekunem naukowym dra Piotra Szopy w czasie jego stażu podoktorskiego w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki w ramach projektu TEAM „Mechanistic aspects and spatial organization of cell signalling” (2009-2013) finansowanym przez FUNDACJĘ na Rzecz NAUKI POLSKIEJ (kierownik projektu – prof. dr hab. Tomasz Lipniacki)

4. Współpraca ze studentami w czasie pobytu na University of Notre Dame w roku 2003 (15.01.2003-14.01.2004) oraz w latach 2008 (15.09–15.10.2008) i 2013 (12–31.08.2013). W szczególności współpraca z MSc Richardem Gejji. Współpraca ze studentami w czasie mojego pobytu naukowego na Tajwanie (01.04-31.08.2017). W szczególności współpraca z Wei-Chieh Chenem z National Tsing Hua University (Hsinchu).

4. Byłem promotorem (jednej) obronionej pracy doktorskiej mgr Michała Dyzmy, *Modelowanie oscylacji stężeń jonów wapniowych w komórkach eukariotycznych z uwzględnieniem obszarów bezpośredniego kontaktu pomiędzy mitochondriami a retikulum endoplazmatycznym*. Data nadania stopnia doktora przez radę naukową Instytutu Biocybernetyki i Inżynierii Biologicznej - 2016-03-08.

5. W chwili obecnej jestem promotorem pracy doktorskiej mgr Sławomira Białeckiego, *Analiza zjawisk propagacji fal w systemach biologicznych*. Data otwarcia przewodu: 28.06.2018.

6. Jestem również opiekunem naukowym MSc Paramity Chatterjee, która w roku 2018 zamierza otworzyć przewód doktorski w Instytucie Podstawowych Problemów Techniki PAN. Wstępny tytuł jej dysertacji doktorskiej to *Mathematical analysis of a new model of bone pattern formation*. Celem rozprawy jest analiza układu równań modelu opisującego morfogenezę kończyn kręgowców zaproponowanego w pracy

Glimm, T., Bhat, R. Newman, S.A., *Modeling the morphodynamic galectin patterning network of the developing avian limb skeleton*. Journal of theoretical biology, 346, 2014, 86-108.

7. Byłem recenzentem dwóch prac doktorskich

7.1 mgr Beata Hat: *Wpływ ilości kopii genu na dynamikę sieci regulatorowych w komórce*, promotor prof. dr habilitowany Tomasz Lipniacki. Obrona - grudzień 2009.

7.2 MSc Michel. Belk: *Structural stability of translationally invariant solutions. Application to problems of reaction-diffusion with convection*, Obrona, 2004.

8. 1. Byłem członkiem komisji habilitacyjnej dra Wasyla Kowalczyka (praca *Modele afiniczne w opisie dyskretnych i ciągłych ośrodków z mikrostrukturą w mechanice analitycznej*). Habilitacja została zatwierdzona uchwałą Rady Naukowej IPPT 25.06.2015.

8.2. Byłem członkiem komisji habilitacyjnej dra Jacka Hoffmana (praca *Badania eksperymentalne ablacji grafitu wywołanej nanosekundowym impulsem lasera*). Habilitacja została zatwierdzona uchwałą Rady Naukowej IPPT 27.10.2016.

8.2. Byłem członkiem komisji habilitacyjnej dra Sławomira Jakieli (praca *Mechanika przepływów dwufazowych w zaawansowanych laboratoriach biologiczno-chemicznych w mikroskali*). Habilitacja została zatwierdzona uchwałą Rady Naukowej IPPT 24.09.2017.

c) działalność popularyzująca naukę

Jestem autorem popularnonaukowej publikacji

B. Kaźmierczak, *Fale biegnące w ośrodkach z dyfuzją*, Matematyka stosowana, Matematyka dla Społeczeństwa, **47** (2005), 29–47.

