

**INSTYTUT PODSTAWOWYCH PROBLEMÓW TECHNIKI  
POLSKA AKADEMIA NAUK**



**Dr MICHAŁ KOMOROWSKI**

**Załącznik 2**

**do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego**

**AUTOREFERAT  
(w języku polskim)**

**ROZWÓJ METOD ANALIZY STOCHASTYCZNYCH MODELI REAKCJI  
BIOCHEMICZNYCH**

## 1. Imię i Nazwisko:

Michał Komorowski

## 2. Posiadane dyplomy i stopnie naukowe

- **Doktorat w dziedzinie statystyki,** (2006 - 2009)  
**Wydział Statystyki, Uniwersytet w Warwick, Wielka Brytania**

Temat pracy doktorskiej: Statistical methods for estimation of biochemical kinetic parameters

Promotorzy: Dr Bärbel Finkenstädt, Prof. David Rand

- **Magisterium w dziedzinie matematyki,** (2001 - 2006)  
**Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski, Polska**

Temat pracy magisterskiej: Attenuation of noise in a two-gene regulatory network

Promotor: Prof. Jacek Miękisz

- **Magisterium w dziedzinie nauk ekonomicznych,** (1999 - 2005)  
**Szkoła Główna Handlowa w Warszawie, Polska**

Temat pracy magisterskiej: Sieci neuronowe w symulacji dynamiki duopolu

Promotor: Prof. Sławomir Dorosiewicz

## 3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

**Adiunkt,** (2011 - obecnie)  
**Instytut Podstawowych Problemów Techniki Polskiej Akademii Nauk**

**Research Associate,** (2010 - 2011)  
**Division of Molecular Biosciences Imperial College London, Wielka Brytania**

Szef zespołu: Prof. Michael Stumpf

**Research Associate,** (2009)  
**Systems Biology Centre, University of Warwick, Wielka Brytania**

Szef zespołu: Prof. David Rand

**4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):**

a) tytuł osiągnięcia naukowego

**Rozwój metod analizy stochastycznych modeli reakcji biochemicznych**

b) Lista publikacji naukowych, stanowiących podstawę do wniosku

**[A-1]** Karol Nieniałowski, Michał Włodarczyk, Tomasz Lipniacki, and **Michał Komorowski**, Clustering reveals limits of parameter identifiability in multi-parameter models of biochemical dynamics, 2015, BMC Systems Biology, 9(65):1-9.

**[A-2]** Tomasz Jetka, Agata Charzyńska, Anna Gambin, Michael P.H. Stumpf, and **Michał Komorowski**, StochDecomp—Matlab package for noise decomposition in stochastic biochemical systems, 2014, Bioinformatics, 30(1):137-138.

**[A-3]** **Michał Komorowski**, Jacek Miękiś, and Michael P.H. Stumpf, Decomposing noise in biochemical signaling systems highlights the role of protein degradation, 2013, Biophysical Journal, 104(8):1783-1793.

**[A-4]** Juliane Liepe, Sarah Filippi, **Michał Komorowski**, and Michael P.H. Stumpf, Maximizing the information content of experiments in systems biology, 2013, PLOS Computational Biology, 9(1):e1002888.

**[A-5]** **Michał Komorowski**, Justina Žurauskienė, and Michael P.H. Stumpf, StochSens—matlab package for sensitivity analysis of stochastic chemical systems, 2012, Bioinformatics, 28(5):731-733.



c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

## Cel naukowy

Reakcje biochemiczne są podstawowym elementem umożliwiającym funkcjonowanie żywych komórek. Matematyczny opis ich dynamiki, rozumianej jako zmiana ilości substratów i produktów reakcji, jest natomiast istotnym elementem głębszego zrozumienia wielu różnych aspektów funkcjonowania żywych organizmów. Istotnie, dzięki matematycznemu opisowi udało się wyjaśnić między innymi mechanizmy zapewniające efektywny transport tlenu przez hemoglobinę, mechanizmy kinetycznego sprawdzania zapewniające niską liczbę błędów przy kopiowaniu nici DNA lub RNA czy też mechanizmy chemorepcji. Metodologia matematycznego opisu dynamiki reakcji biochemicznych została oparta o metody wcześniej rozwinięte w termodynamice gazów i kinetyce chemicznej, w szczególności o chemiczną zasadę działania mas, która określa, że szybkość reakcji chemicznej jest proporcjonalna do efektywnego stężenia wszystkich uczestniczących w niej reagentów. Zasada działania mas pozwala między innymi przewidzieć przyszły stan układu przy użyciu równań różniczkowych zwyczajnych. Modele oparte o równania różniczkowe zwyczajne są z sukcesem stosowane do opisu wielu procesów biochemicznych. Wraz z rozwojem technik pomiarowych umożliwiających łatwy pomiar substratów reakcji biochemicznych w pojedynczych komórkach pojawiły się pytania, dla których metodologia równań różniczkowych zwyczajnych jest jednak nieodpowiednia. Na poziomie pojedynczych komórek ilość substratów biorących udział w reakcji jest na tyle mała, że losowość związana z zachodzeniem poszczególnych reakcji przestaje być zaniedbywalna i matematyczny aparat opisujący te procesy musi uwzględniać efekty stochastyczne (losowe). Metody matematyczne do opisu tych efektów zostały rozwinięte w oparciu o teorię procesów Markowa i teorię kinetyczną gazów. **Równaniem, które opisuje dynamikę reakcji biochemicznych z uwzględnieniem efektów stochastycznych jest tzw. równanie mistrzów. Opisuje ono czasową ewolucję rozkładu prawdopodobieństwa, określającego ilości substratów i produktów zachodzących reakcji. Ze względu na trudności techniczne związane z rozwiązywaniem i badaniem własności równania mistrzów, rozwinięto kilka jego aproksymacji, w tym tzw. liniową aproksymację szumu, w języku angielskim linear noise approximation (LNA).** Przy użyciu LNA stan układu opisywany jest przez dwa równania. Jednym równaniem jest tzw. macroscopic rate equation (MRE), będące równaniem różniczkowym zwyczajnym, drugie równanie jest stochastycznym równaniem różniczkowym, które opisuje odchylenie stanu układu od stanu określonego przez MRE. Ponadto, w LNA stan układu jest Gaussowski ze średnią, wariancją i kowariancjami opisywanymi przez równania różniczkowe zwyczajne. Możliwość łatwego wyznaczenia przybliżonego rozkładu prawdopodobieństwa określającego stan układu reakcji biochemicznych przy pomocy LNA, stwarza możliwość rozwiązania problemów, których rozwiązania przy pomocy równania mistrzów lub innych aproksymacji są w ogólności niedostępne. **Opisywane osiągnięcie polega na zastosowaniu modelowania stochastycznego, w szczególności LNA, do rozwiązania dwóch klas problemów:**

(i) obliczania informacji Fishera dla układów reakcji biochemicznych;

(ii) dekompozycji wariancji zmiennych układów biochemicznych ze względu na źródła losowości;

a także na

(iii) wykorzystaniu uzyskanych rozwiązań do projektowania optymalnych eksperymentów i analizy propagacji szumu. W szczególności, rozwinięte metody pozwalają odpowiedzieć na następujące pytania:

- (1) Które parametry modelu mają największy wpływ na zaobserwowane zachowanie?
- (2) Które parametry modelu można wyestymować z dostępnych pomiarów?
- (3) Jak warunki eksperymentu wpływają na precyzję uzyskiwanych estymatorów?
- (4) Jak różne źródła losowości wpływają na zmienność obserwowanych pomiarów?

Dla ilustracji przytoczonych pojęć i uniknięcia konieczności wprowadzania złożonych oznaczeń rozważmy prosty model, w którym ekspresja pewnego genu jest efektem jedynie czterech reakcji biochemicznych: (i) transkrypcji zachodzącej w tempie  $k_R$  cząsteczek na jednostkę czasu; (ii) translacji zachodzącej w tempie  $k_P$  cząsteczek na jednostkę czasu na cząsteczkę mRNA; (iii) degradacji mRNA zachodzącej w tempie  $\gamma_R$  cząsteczek na jednostkę czasu na cząsteczkę mRNA; (iv) degradacji białka zachodzącej w tempie  $\gamma_P$  cząsteczek na jednostkę czasu na cząsteczkę białka. Przy użyciu równania mistrzów można wyznaczyć prawdopodobieństwo  $P(r, p; t)$ , że w czasie  $t$  będzie  $r$  cząsteczek mRNA i  $p$  cząsteczek białka

$$\frac{\partial P(r, p; t)}{\partial t} = k_R P(r-1, p) + \gamma_R (r+1) P(r+1, p; t) + k_P r P(r, p-1; t) + \gamma_P (p+1) P(r, p+1; t) - (k_R + \gamma_R r + k_P r + \gamma_P p) P(r, p; t). \quad (1)$$

Przy użyciu LNA natomiast stan układu dany jest przez rozkład normalny,  $(r, p) \sim N(\mu(t), \Sigma(t))$ , gdzie średnia,  $\mu(t)$ , oraz wariancja,  $\Sigma(t)$ , są opisane następującymi równaniami

$$\begin{aligned} \frac{d\mu}{dt} &= A\mu + b, \\ \frac{d\Sigma}{dt} &= A\Sigma + A^T\Sigma + D, \end{aligned} \quad (2)$$

gdzie

$$A = \begin{bmatrix} -\gamma_R & 0 \\ 0 & -\gamma_P \end{bmatrix}, \quad b = \begin{bmatrix} k_R \\ 0 \end{bmatrix}, \quad D = \begin{bmatrix} k_R + \gamma_R \mu_R(t) & 0 \\ 0 & k_P \mu_R(t) + \gamma_P \mu_P(t) \end{bmatrix}.$$

Mimo tego, że przytoczony model jest nadmiernym uproszczeniem rzeczywistego procesu może on być użyteczny do ilustracji pewnych pytań pojawiających się wraz z dostępnością danych pomiarowych pochodzących z pojedynczych komórek. Załóżmy, że możemy mierzyć poziom białka,  $p$ , opisywanego przez model (1) w czasach  $t_1, \dots, t_n$  oraz, że interesują nas odpowiedzi na następujące pytania:



- (1) Które parametry modelu mają największy wpływ na zaobserwowaną dynamikę zmiennej  $p$ ?
- (2a) Ile spośród parametrów modelu,  $\theta = (k_R, k_P, \gamma_R, \gamma_P)$ , można wyestymować z dostępnych pomiarów?
- (2b) Które parametry modelu można wyestymować z dostępnych pomiarów?
- (3a) Czy odpowiedź na pytania (2a-2b) zależy od tego czy pomiary w czasach  $t_1, \dots, t_n$  pochodzą z tej samej komórki, czy też z różnych komórek?
- (3b) Jakie czasy  $t_1, \dots, t_n$  dają najbardziej precyzyjne estymatory parametrów modelu?
- (4) Które reakcje mają największy wkład w generowanie zmienności poziomu białka,  $p$ ?

Powyższe pytania stanowią typowe zagadnienia pojawiające się w procesie budowania matematycznego modelu sieci reakcji biochemicznych. Pytanie (3a) ma ponadto szczególne znaczenie, ze względu na dostępność różnych technik pomiarowych. W przypadku badań przyżyciowych, np. przy użyciu mikroskopu fluorescencyjnego, istnieje możliwość pomiaru tej samej wielkości, np. poziomu ustalonego białka, w pojedynczej komórce w różnych momentach czasu. Jest to jednak kosztowne, np. wymaga wyprowadzenia linii komórkowej, w której endogenne białko będzie wyposażone w znacznik fluorescencyjny. Alternatywnie można wybarwić białko przy pomocy metod immunocytochemii, wymaga to jednak zabicia komórki, wskutek czego pomiary w różnych punktach czasowych odnoszą się do innych komórek. Metody teoretyczne odpowiadające na te i pokrewne pytania mogą się zatem przyczynić nie tylko do lepszego poznania badanych zjawisk ale także pomóc w lepszym wykorzystaniu zasobów badawczych.

**Metodologia wnioskowania statystycznego dysponuje narzędziami aby odpowiedzieć na pytania (1-4).**

**Narzędziami służącymi do odpowiedzi na pytania (1-3) są przede wszystkim informacja Fishera oraz informacja Shannona.** Dla rozkładu prawdopodobieństwa  $P(X|\theta)$ , zmiennej  $X$ , zależnego od wektora parametrów  $\theta$ , informacja Fishera (FI) jest zdefiniowana jako macierz o elementach  $FI_{ij}(\theta)$  danych jako

$$FI_{ij}(\theta) = \int \left( \frac{\partial \log(P(X|\theta))}{\partial \theta_i} \frac{\partial \log(P(X|\theta))}{\partial \theta_j} \right) P(X|\theta) dX. \quad (3)$$

Pozwala ona stwierdzić, z jaką precyzją wektor parametrów,  $\theta$ , może być wyestymowany na podstawie obserwacji zmiennej  $X$ . W szczególności, dla dowolnego nieobciążonego estymatora  $\bar{\theta}$  zachodzi nierówność Cramer'a- Rao

$$Var(\bar{\theta}) \geq FI(\theta)^{-1}. \quad (4)$$

Informacja Shannona natomiast pozwala określić redukcję entropii wektora parametrów,  $\theta$ , dzięki obserwacji zmiennej  $X$ . Precyzyjnie, informacja Shannona pomiędzy zmienną  $X$  a wektorem parametrów  $\theta$  jest określona jako

$$I(X, \theta) = H(\theta) - H(\theta|X), \quad (5)$$

gdzie  $H(\theta)$  jest entropią rozkładu a priori,  $P(\theta)$ , natomiast  $H(\theta|X)$  to średnia entropia rozkładu a posteriori,  $P(\theta|X)$ . Wzajemna informacja mierzy zatem średnią redukcję niepewności co do wartości parametru. **Główną trudnością w wykorzystaniu informacji Fishera i Shannona w celu odpowiedzi na pytania (1-4) jest ich obliczenie dla stochastycznych modeli reakcji biochemicznych.**

**Odpowiedź na pytanie (4) może być uzyskana przez klasyczny wzór na wariancję całkowitą, który dla dwóch zmiennych losowych X i Y przyjmuje postać**

$$Var(X) = Var(E(X|Y)) + E(Var(X|Y)), \quad (6)$$

gdzie  $E()$  oznacza wartość oczekiwaną. Jednakże, w ogólnym przypadku dokonanie dekompozycji dla modelu (1), ze względu na losowość poszczególnych typów reakcji, jest niedostępne przy pomocy metod analitycznych. Okazuje się natomiast, że **przy użyciu LNA możliwa jest addytywna dekompozycja całkowitej wariancji,  $\Sigma$ , na człony generowane przez każdy typ reakcji,  $\Sigma^{(i)}$ ,**

$$\Sigma = \Sigma^{(1)} + \Sigma^{(2)} + \dots + \Sigma^{(k)}, \quad (7)$$

gdzie  $k$  określa całkowitą liczbę typów reakcji.

Poniżej przedstawiam bardziej szczegółowo jak wkład metodologiczny prac [A-1] - [A-5] pomaga w odpowiedzi na pytania 1-4.

## Rozwinięta metodologia

### Metoda obliczania informacji Fishera dla modeli reakcji biochemicznych ([A-5])

Metoda przedstawiona w pracy [A-5] (a także [P-9]) pozwoliła po raz pierwszy na efektywne numeryczne obliczenie informacji Fishera dla szerokiej klasy modeli reakcji biochemicznych. Problem obliczania informacji Fishera został tu zredukowany do problemu rozwiązywania równań różniczkowy zwyczajnych. LNA zostało użyte jako aproksymacja modelu dokładnego zadanego przez równanie mistrzów. Możliwość efektywnego obliczania informacji Fishera pozwala na odpowiedzi na zagadnienia związane z wrażliwością parametrów, i tym samym z projektowaniem eksperymentów mających na celu statystyczną estymację parametrów modeli.

Praca [P-9] ściśle związana z pracą [A-5] nie znalazła się w cyklu prac wymienionych w punkcie 4b ze względu na odmowę przyjęcia przez Centralną Komisję oświadczeń współautorów zamieszczonych w samej pracy. Dodatkowo, uzyskanie nowych oświadczeń na potrzeby procesu habilitacyjnego nie powiodło się.

### Wyznaczanie parametrów identyfikowalnych ([A-1])

Charakterystyczną cechą modeli reakcji biochemicznych jest ich zależność od dużej liczby parametrów. Informacja Fishera pozwala odpowiedzieć na pytanie, ile parametrów modelu może być wyestymowane w danym eksperymencie. Nie odpowiada natomiast na pytanie, które



parametry mogą być wyznaczone. Parametry, co do których dane zawierają wystarczającą informację, aby ich wartość była wyznaczona z odpowiednią precyzją, są w statystyce nazywane parametrami identyfikowalnymi. W pracy [A-1] przedstawiliśmy metodę, która na podstawie informacji Fishera wyznacza zbiór parametrów identyfikowalnych. Wcześniejsze prace dotyczące modeli z dużą ilością parametrów odpowiadały jedynie na pytanie, ile parametrów jest identyfikowalnych. Pytanie, które parametry są identyfikowalne jest istotne, gdyż w typowej sytuacji tylko niewielka część parametrów modelu (mniej niż 50%) jest identyfikowalna. Stwarza to konieczność wyboru odpowiedniej parametryzacji modelu przy dopasowywaniu modelu do danych.

#### **Użycie informacji Shannona do konstruowania optymalnych eksperymentów ([A-4])**

Informacja Shannona tak samo jak informacja Fishera również służy do konstruowania optymalnych eksperymentów i odpowiedzi na pytania typu (1-3). Ma ona istotną dodatkową zaletę w stosunku do informacji Fishera. Informacja Fishera dostarcza odpowiedzi na stawiane pytania dla a priori ustalonych wartości parametrów. Uzyskane wyniki mogą się różnić, jeżeli faktyczne parametry będą istotnie różne od zakładanych. Informacja Shannona natomiast zakłada pewien rozkład prawdopodobieństwa na przestrzeni parametrów i tym samym uzyskiwane wyniki nie są zależne od konkretnych wartości, a zatem mniej wrażliwe, na przyjęte założenia. W pracy [A-4] przedstawiliśmy, w jaki sposób informacja Shannona może zostać użyta do projektowania eksperymentów mających na celu estymację wartości parametrów.

#### **Kwantyfikacja źródeł szumu w układach reakcji biochemicznych ([A-2], [A-3])**

Rozważmy ponownie model (1). Fluktuacje w poziomie białka,  $p$ , są w zakładanym modelu wynikiem losowości czterech reakcji biochemicznych: transkrypcji, translacji oraz degradacji mRNA i białka. Aby zrozumieć jak losowość poszczególnych reakcji przekłada się na fluktuację białka należy dokonać dekompozycji wariancji białka na komponenty pochodzące z poszczególnych reakcji. W przypadku modelu tak prostego jak model (1) wyniki można przewidzieć intuicyjnie. W przypadku bardziej złożonych modeli zrozumienie jak szum propaguje się w sieci reakcji wymaga formalnej metody dekompozycji wariancji. W pracach [A-2] i [A-3] przedstawiliśmy metodę, która dekomponuje wariancję na składowe odpowiadające poszczególnym reakcjom. Dodatkowo formalna dekompozycja pokazała, że ważną rolę w generowaniu szumu mają reakcje degradacji. W szczególności udało nam się pokazać, że w układach gdzie występują tylko reakcje pierwszego rzędu (powstawanie substancji, jej degradacja i konwersja) degradacja substancji, której zmienność mierzymy, generuje dokładnie połowę wariancji, niezależnie od struktury układu i jego parametrów kinetycznych.

## **Zastosowania**

**Możliwość matematycznego modelowania przyniosła wiele rewolucyjnych zmian w fizyce, chemii i naukach inżynierskich.** Zmiany, które obserwujemy obecnie w naukach biologicznych dają podstawy przypuszczać, że metody ilościowe odegrają istotną rolę także w biologii. Aby metody ilościowe rzeczywiście były pomocne w opisie zjawisk biologicznych, potrzebny jest rozwój metod adekwatnych do ich specyfiki. **Rozwinięte przeze mnie narzędzia stanowią wkład w rozwój metodologii potrzebnej do szerszego i łatwiejszego stosowania metod matematycznych w obszarach opisanych poniżej.**



*Optymalne projektowanie eksperymentów ([A-5], [A-4], [A-1])*

**Jedną z kilku istotnych zalet posiadania modelu badanego zjawiska jest możliwość jego użycia do znalezienia parametrów rządzących badanym zjawiskiem.** Aby te parametry wyznaczyć w sposób możliwie precyzyjny dane eksperymentalne muszą zawierać możliwie dużo informacji o danym parametrze. Ilość informacji jest zależna od wielu czynników, w tym od czasów pomiarów, mierzonych zmiennych, rodzaju perturbacji zastosowanej do układu przed pomiarami. Ustalenie warunków eksperymentu ma istotne znaczenie dla jakości uzyskanych danych. Biorąc pod uwagę koszty związane z biologicznymi eksperymentami, metody matematyczne pozwalające na selekcję najbardziej informatywnych eksperymentów mogą istotnie przyczynić się do bardziej efektywnego wykorzystania dostępnych zasobów. **Metody opisane w pracach [A-5], [A-4], [A-1] pokazują jak wybrać z dostępnych wariantów danego eksperymentu ten najbardziej informatywny z punktu widzenia precyzji uzyskiwanych estymatorów.**

*Projektowanie syntetycznych układów biologicznych ([A-3], [A-2])*

**Celem biologii syntetycznej jest tworzenie sztucznych systemów biologicznych mających pełnić określone funkcje,** np. wykrywać obecność określonych związków chemicznych lub syntetyzować pożądane substancje. Przewidywanie zachowania układów syntetycznych i ich optymalizacja wymaga stosowania szeregu narzędzi matematycznych. Jedną z pożądanych cech układów syntetycznych jest odporność na zakłócenia związane z losowością reakcji biochemicznych. Projektowanie tych układów musi zatem brać pod uwagę propagację szumu. Metody zaprezentowane w pracach [A-3] i [A-2] służą do przewidywania jak szum propaguje się w układzie o zadanej konfiguracji. **Rozwinięte narzędzia mogą być także wykorzystane do przewidywania jak szum pochodzący z różnych źródeł będzie propagował się w danym układzie syntetycznym.**

*Analiza układów sygnałowania biochemicznego ([A-5])*

**Istotną klasą układów biochemicznych, które są przedmiotem modelowania matematycznego są ścieżki sygnałowe.** W podejściu modelowym, biochemiczna ścieżka sygnałowa to układ wejście-wyjście, który mierzy stężenie pewnego stymulanta,  $\theta$ , i inicjuje odpowiedź  $X$ . Wewnętrzna stochastyczność układów biologicznych implikuje, że zależność  $\theta \rightarrow X$  powinna być reprezentowana przez rozkład prawdopodobieństwa wyjścia pod warunkiem ustalonego poziomu wejścia,  $P(X|\theta)$ . Ze względu na stochastyczność informacja o stężeniu stymulanta,  $\theta$ , może być przekazana do wyjścia ścieżki tylko z ograniczoną precyzją. Zatem dla zrozumienia, do jakiego stopnia odpowiedź pojedynczej komórki jest zależna od stężenia stymulanta należy zbadać, ile różnych stężeń stymulanta dana ścieżka sygnałowa jest w stanie efektywnie rozróżnić. Metody przedstawione w pracach [A-5] i [P-9] zostały zaprojektowane, aby skwantyfikować wrażliwość zachowania zmiennej modelu,  $X$ , na parameter  $\theta$  lub równoznacznie jak precyzyjnie  $\theta$  może być wyestymowane na podstawie danych,  $X$ . Jest to analogiczny problem do tego jak precyzyjnie stężenie stymulanta może być wyestymowany na podstawie wyjścia sieci. **Metody przedstawione w pracach [A-5] i [P-9] mogą zatem posłużyć do badania precyzji sygnałowania w biochemicznych ścieżkach sygnałowych.**

## 5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

### a) Prace opublikowane przed obroną doktoratu

[P-1] **Michał Komorowski**, Bärbel Finkenstädt, Claire V. Harper, and David A. Rand, Bayesian estimation of biochemical kinetics parameters using the linear noise approximation, 2009, BMC Bioinformatics, 10(343):1-10.

[P-2] **Michał Komorowski**, Jacek Miękiś, and Andrzej M. Kierzek, Translational repression contributes greater noise to gene expression than transcriptional repression, 2009, Biophysical Journal, 96(2):372-384.

[P-3] Bärbel Finkenstädt, Elizabeth A. Heron, **Michał Komorowski**, Kieron Edwards, Sanyi Tang, Claire V. Harper, Julian R.E. Davis, Michael R.H. White, Andrew J. Millar, and David A. Rand, Reconstruction of transcriptional dynamics from gene reporter data the using differential equations, 2008, Bioinformatics, 24(24):2901-2907.

### b) Prace opublikowane po obronie doktoratu nie wymienione w punkcie 4b

[P-4] Antons Martincuks, Katarzyna Andryka, Andrea Küster, Hildegard Schmitz-Van de Leur, **Michał Komorowski**, and Gerhard Müller-Newen, Nuclear translocation of STAT3 and NF- $\kappa$ B are independent of each other but NF- $\kappa$ B supports expression and activation of STAT3, 2017, Cellular Signalling, 32:36-47.

[P-5] Jörg Schumacher, Volker Behrends, Zhensheng Pan, Dan R. Brown, Franziska Heydenreich, Matthew R. Lewis, Mark H. Bennett, Banafsheh Razzaghi, **Michał Komorowski**, Mauricio Barahona, Michael P.H. Stumpf, Sivaramesh Wigneshweraraj, Jacob G. Bundy, Martin Buck, Nitrogen and carbon status are integrated at the transcriptional level by the nitrogen regulator NtrC in vivo, 2013, mBio, 4(6):e00881-1-13.

[P-6] Bärbel Finkenstädt, Dan J. Woodcock, **Michał Komorowski**, Claire V. Harper, Julian R.E. Davis, Mike R.H. White, and David A. Rand, Quantifying intrinsic and extrinsic noise in gene transcription using the linear noise approximation: an application to single cell data, 2013, Annals of Applied Statistics, 7(4):1960-1982.

[P-7] Dan J. Woodcock, Keith W. Vance, **Michał Komorowski**, Georgy Koentges, Bärbel Finkenstädt, and David A. Rand, A hierarchical model of transcriptional dynamics allows robust estimation of transcription rates in populations of single cells with variable gene copy number, 2013, Bioinformatics, 29(12):1519-1525.

[P-8] Heather A. Harrington, **Michał Komorowski**, Mariano Beguerisse-Diaz, Gian M. Ratto, and Michael P.H Stumpf, Mathematical modeling reveals the functional implications of the different nuclear shuttling rates of Erk1 and Erk2, 2012, Physical Biology, 9(3):036001-1-12.



[P-9] **Michał Komorowski**, Maria J. Costa, David A. Rand, and Michael P.H. Stumpf, Sensitivity, robustness, and identifiability in stochastic chemical kinetics models, 2011, Proceedings of the National Academy of Sciences, 108(21):8645-8650.

[P-10] **Michał Komorowski**, Bärbel Finkenstädt, and David A. Rand, Using a Single Fluorescent Reporter Gene to Infer Half-Life of Extrinsic Noise and Other Parameters of Gene Expression, 2010, Biophysical Journal, 98(12):2759-2769.

c) Rozdziały w monografiach

[P-11] Karol Nieniałowski, Tomasz Jetka, and **Michał Komorowski**, Sensitivity Analysis in Quantitative Biology Models, to appear in Quantitative Biology: Theory, Computational Methods and Examples of Models, MIT press, 2018 (in press).

[P-12] Tomasz Jetka, Karol Nieniałowski, and **Michał Komorowski**, Experimental Design for Quantitative Biology Models, to appear in Quantitative Biology: Theory, Computational Methods and Examples of Models, MIT press, 2018 (in press).

d) Promowanie prac magisterskich

- Agnieszka Gromadka, *Platforma integracyjna dla oprogramowania do ciągłego przetwarzania i analizy obrazów z mikroskopii fluorescencyjnej*, 2016.
- Tomasz Jetka, *Nitrogen assimilation in Escherichia Coli: how do cells process information*, 2013.
- Michał Włodarczyk, *Efektywny algorytm próbkowania rozwiązań równań różniczkowych*, 2013.

e) Kierowanie projektami naukowymi

- NCN Opus, *Dynamika fosforylacji białek STAT1, STAT3 i STAT5 w liniach komórkowych nowotworu piersi - systematyczna analiza teoretyczna i eksperymentalna*, nr umowy: UMO-2015/17/B/NZ2/03692, 2016 - 2019.
- European Commission Marie Curie Grands, *Innate immune signalling: optimal microfluidics protocols, prediction and control*, nr umowy: PCIG12-GA-2012-334298, 2013 - 2017.
- MNiSW, luventus Plus, *Estymacja parametrów kinetycznych układu sygnałowego*, nr umowy: IP2012016572, 2013 - 2015.
- FNP, Homing Plus, *Multiparameter and information theoretic models of biochemical signal transduction - modelling and inference*, nr umowy: Homing Plus/2011-3/4, 2011 - 2013.

f) Zdobyte nagrody

- Stypendium dla wybitnych młodych naukowców przyznane przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego, 2013 - 2016.
- Installation Grant przyznany przez Europejską Organizację Biologii Molekularnej, 2012 - 2017.
- Stypendium doktorskie przyznane przez Wydział Statystyki Uniwersytetu w Warwick, 2006 - 2009.

g) Stworzenie grupy badawczej i obecna działalność

Dzięki finansowaniu uzyskanemu z Europejskiej Organizacji Biologii Molekularnej (EMBO) oraz Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a także ostatnio również z Narodowego Centrum Nauki, udało mi się rozpocząć prace nad projektami eksperymentalnymi dotyczącymi biochemicznych szlaków sygnałowych, w szczególności ścieżki sygnałowej JAK-STAT uczestniczącej w sygnalizacji interferonami. Moja grupa badawcza składa się w chwili obecnej z jednej osoby z doktoratem z doświadczeniem eksperymentalnym, dwóch doktorantów eksperymentalnych oraz trzech doktorantów teoretycznych. Do tej pory udało nam się uzyskać kilka interesujących wyników, które wkrótce zostaną wysłane do publikacji.

h) Zaproszone referaty na konferencjach

- Modeling and targeting cancer - workshop, *Using mathematical modeling to better understand cellular signalling*, Kraków, Polska, październik 2016.
- Computational Challenges in Biochemical Networks, *Computational methods to understand information flow in biochemical networks*, University of Manchester, Wielka Brytania, sierpień 2016.
- Workshop on Stochasticity in Biochemical Reaction Networks, *From sensitivity analysis to information processing in noisy biomolecular systems*, Banff Research Station, Kanada, wrzesień 2013.
- Probabilistic structures in evolution, *How cells do statistics? Inference, experimental design, signal transduction and evolution*, Berlin, Niemcy, wrzesień 2012.
- The Third Biennial Newcastle Workshop on Statistical Bioinformatics and Stochastic Systems Biology, *An Integrated Framework for the Statistical Analysis of Stochastic Dynamical Models of Chemical Reactions*, Newcastle, Wielka Brytania, czerwiec 2011.

Stomoracki