Laboratory of Bioinformatics and Computational Genomics LB!GO
Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warsaw, Poland

Laboratory of Functional and Structural Genomics LFSG
Centre of New Technologies, University of Warsaw
Banacha 2c Street, 02-097 Warsaw, Poland

mobile: +48504726203, e-mail: Dariusz.Plewczynski@pw.edu.pl, www: https://plewczynski-lab.org

Warszawa, 04.09.2026

Warszawa, 04/09/2026

Prof. dr hab. Dariusz Plewczyński
Laboratorium Bioinformatyki i Genomiki Obliczeniowej
Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych, Politechnika Warszawska
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej
Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski

RECENZJA osiągnięcia naukowego i OCENA dorobku naukowego
przedstawionego w postępowaniu habilitacyjnym
dr. Marcina Tabaki
w dziedzinie *nauk ścisłych i przyrodniczych*
w dyscyplinie *nauki biologiczne*

Podstawa opracowania i sylwetka naukowa Kandydata

Recenzję sporządziłem w związku z powołaniem mnie na recenzenta w postępowaniu o nadanie dr. Marcinowi Tabace stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne, na podstawie uchwały nr 25/RN/P3/2026 Rady Naukowej Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN z dnia 26 czerwca 2026 r. Postępowanie wszczęto na wniosek Kandydata z dnia 28 kwietnia 2026 r. Przedmiotem oceny jest przede wszystkim to, czy przedstawione osiągnięcie stanowi znaczny wkład w rozwój dyscypliny, zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt 2 oraz art. 221 ust. 8 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571, z późn. zm.).

Podstawę merytoryczną stanowią polsko- i anglojęzyczne wersje autoreferatu i wykazu osiągnięć, publikacje H1–H10, udostępnione materiały uzupełniające do H1 i H3 oraz oświadczenia współautorów. Uwzględniłem także dokument potwierdzający uzyskanie stopnia doktora i dokumenty dotyczące powołania komisji. W dalszym tekście oznaczenia H1–H10 odpowiadają numeracji Kandydata. Dane bibliometryczne przytaczam według dokumentacji, bez aktualizacji na dzień sporządzenia recenzji.

Dr Marcin Tabaka ukończył studia magisterskie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w 2004 r. Stopień doktora nauk chemicznych uzyskał 14 grudnia 2009 r. w Instytucie Chemii Fizycznej PAN na podstawie rozprawy „Regulation of trp operon in E. coli", przygotowanej pod kierunkiem prof. Roberta Hołysta. Datę tę potwierdza załączony dyplom, wystawiony 16 lutego 2010 r. W latach 2010–2014 kontynuował badania w IChF PAN, rozwijając modele kinetyczne i fizyczne regulacji genów. Następnie, w latach 2014–2019, odbył staż podoktorski w zespole Aviv Regev w Broad Institute of MIT and Harvard, zajmując się genomiką pojedynczych komórek. Od 2020 r. kieruje Grupą Genomiki Obliczeniowej w Międzynarodowym Centrum Badań Oka, działającym w IChF PAN.

Przebieg tej kariery oceniam jako konsekwentny rozwój od chemii fizycznej i modelowania procesów stochastycznych do biologii systemowej i genomiki obliczeniowej. Ważna jest wg. mnie nie sama zmiana narzędzi badawczych, lecz utrzymanie zasadniczego pytania: w jaki sposób regulacja ekspresji genów prowadzi do zróżnicowania stanów komórkowych? Wykształcenie fizykochemiczne stanowi w tym przypadku istotny atut, natomiast biologiczny charakter problemów, interpretacji i uzyskanych wyników uzasadnia ocenę osiągnięcia w dyscyplinie nauki biologiczne.

I. Recenzja zaprezentowanego osiągnięcia naukowego

1. Zakres i struktura osiągnięcia

Kandydat przedstawił cykl zatytułowany „Wieloskalowe modelowanie i analiza regulacji ekspresji genów na poziomie pojedynczych komórek", obejmujący dziesięć publikacji z lat 2010–2025. Dziewięć prac ma charakter oryginalny, natomiast H5 jest artykułem przeglądowym. Cykl obejmuje trzy wyraźne nurty: stochastyczne mechanizmy heterogeniczności ekspresji w prostych układach regulacyjnych (H1–H2), fizyczne uwarunkowania transportu i oddziaływań regulatorów (H3–H7) oraz rekonstrukcję stanów, trajektorii i komunikacji komórkowej z danych genomowych (H8–H10). Taki podział odpowiada organizacji autoreferatu i dobrze oddaje ewolucję programu badawczego.

Poniżej zamieszczam wykaz publikacji stanowiących osiągnięcie. Oznaczenia zachowuję zgodnie z dokumentacją; dane bibliograficzne odnoszą się do załączonych artykułów.

[H1] Ochab-Marcinek A., **Tabaka M**. *Bimodal gene expression in noncooperative regulatory systems*. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 107, 22096–22101 (2010). DOI: 10.1073/pnas.1008965107.

[H2] Ochab-Marcinek A., **Tabaka M**. *Transcriptional leakage versus noise: A simple mechanism of conversion between binary and graded response in autoregulated genes*. Physical Review E 91, 012704 (2015). DOI: 10.1103/PhysRevE.91.012704.

[H3] Tabaka M., Kalwarczyk T., Hołyst R. *Quantitative influence of macromolecular crowding on gene regulation kinetics*. Nucleic Acids Research 42, 727–738 (2014). DOI: 10.1093/nar/gkt907.

[H4] Tabaka M., Sun L., Kalwarczyk T., Hołyst R. *Implications of macromolecular crowding for protein–protein association kinetics in the cytoplasm of living cells.* Soft Matter 9, 4386–4389 (2013). DOI: 10.1039/c3sm00013c.

[H5] Tabaka M., Kalwarczyk T., Szymański J., Hou S., Hołyst R. *The effect of macromolecular crowding on mobility of biomolecules, association kinetics, and gene expression in living cells*. Frontiers in Physics 2, 54 (2014). DOI: 10.3389/fphy.2014.00054.

[H6] Tabaka M., Burdzy K., Hołyst R. *Method for the analysis of contribution of sliding and hopping to a facilitated diffusion of DNA-binding protein: Application to in vivo data*. Physical Review E 92, 022721 (2015). DOI: 10.1103/PhysRevE.92.022721.

[H7] Sun L., **Tabaka M**. wsp. *The Hinge Region Strengthens the Nonspecific Interaction between Lac-Repressor and DNA: A Computer Simulation Study*. PLoS ONE 11, e0152002 (2016). DOI: 10.1371/journal.pone.0152002.

[H8] Schiebinger G., Shu J., **Tabaka M**., Cleary B. wsp. *Optimal-Transport Analysis of Single-Cell Gene Expression Identifies Developmental Trajectories in Reprogramming*. Cell 176, 928–943.e22 (2019). DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.006.

[H9] Dixon K.O., **Tabaka M**. wsp. *TIM-3 restrains anti-tumour immunity by regulating inflammasome activation*. Nature 595, 101–106 (2021).DOI: 10.1038/s41586-021-03626-9.

[H10] Rutkowski P., **Tabaka M**. *Ocelli: an open-source tool for the analysis and visualization of developmental multimodal single-cell data*. NAR Genomics and Bioinformatics 7, lqaf040 (2025). DOI: 10.1093/nargab/lqaf040.

2. Stochastyczne mechanizmy regulacji ekspresji: H1–H2

W pracy H1 podważono uproszczone utożsamienie dwumodalnego rozkładu ekspresji z kooperatywnością wiązania regulatorów lub obecnością dodatniego sprzężenia zwrotnego. Autorzy pokazali, że w deterministycznie monostabilnej, dwustopniowej kaskadzie regulacyjnej nieliniowa funkcja odpowiedzi genu może przekształcić jednomodalny rozkład czynnika transkrypcyjnego w dwumodalny rozkład produktu genu docelowego. Uzyskano konstrukcję geometryczną pozwalającą przewidywać wystąpienie dwumodalności i skonfrontowano ją z symulacjami stochastycznymi. Jest to istotny wynik koncepcyjny: samo zaobserwowanie dwóch subpopulacji nie identyfikuje jednoznacznie mechanizmu regulacji ani nie dowodzi deterministycznej bistabilności.

Wkład dr. Tabaki obejmował rozwój modelu kinetycznego kaskady, analizę rozdzielenia skal czasowych, symulacje, badanie zakresu stosowalności przybliżeń i interpretację biologiczną. Oświadczenie Anny Ochab-Marcinek precyzuje komplementarność pracy obu autorów, w tym jej udział w opracowaniu konstrukcji geometrycznej. Oznaczenie równego wkładu jest zatem poparte opisem konkretnych zadań, a nie jedynie kolejnością nazwisk. H1 oceniam bardzo wysoko jako oryginalne wyjaśnienie mechanizmu heterogeniczności, przy czym jest to przede wszystkim wynik

teoretyczny, a odniesienie do opublikowanych doświadczeń nie zastępuje bezpośredniego testu wszystkich założeń modelu.

H2 rozwija tę problematykę w układzie autoregulacji. Najważniejszy rezultat stanowi wykazanie przeciwstawnego działania pulsacyjnej syntezy białka i nieszczelności transkrypcji: w przyjętym modelu dodatniej autoregulacji wzrost szumu sprzyja odpowiedzi binarnej, natomiast odpowiednio duża ekspresja podstawowa umożliwia odpowiedź stopniową. Wyznaczony warunek progowy zależy od kooperatywności i maksymalnej częstości pulsów, a nie od ich średniej wielkości. Praca dostarcza ilościowego uzasadnienia dla hipotezy, że przełączenie charakteru odpowiedzi nie musi wymagać zmiany znaku sprzężenia zwrotnego.

Rola Kandydata obejmowała współtworzenie koncepcji badawczej, numeryczną weryfikację przewidywań, opracowanie modelu i interpretacji oraz przygotowanie ilustracji i tekstu. Również tutaj analityczne wyprowadzenia i konstrukcja geometryczna powstały we współpracy z Anną Ochab-Marcinek. Łącznie H1–H2 tworzą wartościowy, spójny wkład w biologię ilościową: wyjaśniają, dlaczego średnia ekspresja nie wystarcza do opisu odpowiedzi komórki i dlaczego podobne rozkłady mogą mieć odmienne przyczyny mechanistyczne.

3. Fizyczne uwarunkowania regulacji genów: H3–H7

Praca H3 przenosi analizę ze schematów reakcji na fizyczne warunki ich zachodzenia. Autorzy połączyli opis lepkości zależnej od skali, organizacji nukleoidu oraz dyfuzji wspomaganej, aby oszacować transport i czasy poszukiwania miejsc docelowych przez 180 czynników transkrypcyjnych regulujących około 1300 operonów E. coli. Wyliczone czasy, od około 160 do 1550 sekund, są przewidywaniami modelu, nie pomiarami wykonanymi dla wszystkich regulatorów. Kalibrację oparto na dostępnych danych dla represora LacI. Ważne wyniki dotyczą znaczenia ślizgania wzdłuż DNA, optymalizacji niespecyficznej asocjacji oraz zależności strategii poszukiwania celu od liczebności i oligomeryzacji regulatora.

Znaczenie biologiczne H3 widzę w ilościowym połączeniu właściwości środowiska komórkowego z kinetyką regulacji, a nie tylko w stwierdzeniu, że zatłoczenie spowalnia dyfuzję. Kandydat sformułował problem zastosowania tych modeli do regulacji genów, wykonał wyprowadzenia i obliczenia, przygotował ilustracje oraz zasadniczą część manuskryptu. Oświadczenie Roberta Hołysta potwierdza jego wiodącą rolę, jednocześnie wskazując, że model lepkości zależnej od skali wywodził się z wcześniejszych prac zespołu. Tak określona granica pomiędzy wykorzystanym dorobkiem grupy a własnym rozwinięciem Kandydata jest przekonująca i nie podważa istotności własnych dokonań.

H4 przedstawia sposób przewidywania stałych szybkości asocjacji białek in vivo na podstawie danych z roztworu. Uwzględnienie odmiennych warunków dyfuzji translacyjnej i rotacyjnej oraz potencjału oddziaływań pozwoliło wyjaśnić niewielkie różnice między szybkościami wybranych reakcji w buforze i w komórkach HeLa. To

istotna korekta intuicji, że duże zatłoczenie musi zawsze prowadzić do proporcjonalnego zahamowania każdej reakcji. Dr Tabaka odpowiadał za koncepcję, modelowanie i zasadniczą analizę; obliczenia elektrostatyczne DelPhi wykonywano pod jego nadzorem. Nie należy jednak rozciągać zgodności uzyskanej dla badanych par białek na uniwersalną regułę dla całej cytoplazmy i wszystkich oddziaływań.

H5 ma charakter syntetycznego przeglądu. Porządkuje wyniki dotyczące ruchliwości makrocząsteczek, lepkości zależnej od skali, kinetyki asocjacji i ekspresji genów. Kandydat współtworzył strukturę pracy oraz opracował w szczególności części dotyczące kinetyki asocjacji, ekspresji genów i perspektyw badań. Publikacja dobrze integruje fizyczny nurt cyklu i dowodzi umiejętności krytycznej syntezy. Nie traktuję jej jednak jako niezależnego, dodatkowego potwierdzenia wyników oryginalnych przedstawionych w pozostałych artykułach.

H6 podejmuje istotny problem rozdzielenia udziałów ślizgania wzdłuż DNA i krótkich przemieszczeń trójwymiarowych z ponownym wiązaniem, określanych jako hopping. Autorzy opracowali metodę łączącą symulacje Monte Carlo na sieci z teorią wycieczek (ekskursji) Browna, uwzględniając orientacyjne ograniczenia narzucane przez helikalną strukturę DNA. Zastosowanie do opublikowanych danych in vivo dla LacI wskazuje na dominację ślizgania w skorelowanym poszukiwaniu celu oraz niewielki udział długozasięgowych przeskoków w rozpatrywanych warunkach. Nie jest to twierdzenie o nieistotności dyfuzji trójwymiarowej w całym procesie poszukiwania miejsca wiązania.

Za szczególnie wartościowe uważam wykorzystanie modelu do rozstrzygania, które mechanizmy są zgodne z ograniczoną rozdzielczością danych doświadczalnych. Kandydat odpowiadał za koncepcję problemu, algorytm, obliczenia i interpretację, a także ilustracje i tekst pracy. Jego wkład jest w tej publikacji wyraźnie wyodrębniony. Zastrzeżenie dotyczy przenoszenia ilościowych wniosków poza badany układ: wynik zależy od przyjętej geometrii, warunków wiązania i charakterystyki nukleoidu, co autorzy częściowo omawiają w dyskusji.

H7 uzupełnia ten nurt analizą strukturalną. Symulacje dynamiki molekularnej z jawnym rozpuszczalnikiem, próbkowanie parasolowe i obliczenia elektrostatyczne wskazują, że region zawiasowy LacI stabilizuje niespecyficzny kompleks z DNA. Z wyników i tabeli 2 wynika, że usunięcie regionu zawiasowego zwiększa mikroskopową stałą szybkości dysocjacji i skraca czas przebywania przy DNA. Wkład dr. Tabaki dotyczył współtworzenia koncepcji, interpretacji oraz obliczeń kinetycznych, a nie samodzielnego wykonania całego zestawu symulacji atomistycznych. Współautorski charakter tego rezultatu jest właściwie udokumentowany.

W H7 dostrzegam zarazem pewną niespójność wymagającą wyjaśnienia: abstrakt mówi o zmniejszeniu szybkości dysocjacji po usunięciu regionu zawiasowego, podczas gdy tekst wyników, tabela 2 i konkluzja wskazują zmianę przeciwną. Ocena mechanizmu w niniejszej recenzji opiera się na przedstawionych wynikach i tabeli, rozbieżność nie

przekreśla wartości pracy, lecz dotyczy centralnego wniosku kinetycznego i powinna zostać wyjaśniona przez Kandydata.

4. Genomika pojedynczych komórek i rekonstrukcja procesów biologicznych: H8–H10

H8 jest jednym z najważniejszych elementów osiągnięcia. W pracy wykorzystano około 315 tysięcy profili scRNA-seq z procesu przeprogramowania fibroblastów, a rekonstrukcję zmian stanów komórkowych oparto na transporcie optymalnym. Waddington-OT opisuje przejścia między rozkładami komórek w kolejnych punktach czasowych, uwzględniając ich namnażanie i obumieranie. Pozwala wyznaczać probabilistyczne relacje przodków i potomków, identyfikować rozchodzące się trajektorie (bifurkacje) oraz analizować programy regulacyjne i potencjalne oddziaływania międzykomórkowe. Wartość biologiczną wzmacnia doświadczalna weryfikacja wybranych przewidywań, w tym wpływu Obox6 i GDF9 na wydajność przeprogramowania.

Dr Tabaka jest jednym z czterech autorów o równym, pierwszoplanowym wkładzie. Jego rola obejmowała przygotowanie i przetwarzanie danych, adnotację stanów komórkowych, analizę sygnatur, opracowanie wizualizacji FLE łączącej mapy dyfuzji z ForceAtlas2, badanie komunikacji międzykomórkowej oraz współtworzenie środowiska Waddington-OT. Zakres ten potwierdza oświadczenie Jiana Shu. Jest to twórczy wkład metodologiczny i analityczny, wykraczający poza rutynową obsługę danych. Jednocześnie sekcja wkładów autorskich w artykule przypisuje sam pomysł zastosowania transportu optymalnego Geoffreyowi Schiebingerowi i Ericowi Landerowi. Zasadne jest zatem uznanie Kandydata za ważnego współtwórcę metody i jej biologicznego zastosowania, nie za wyłącznego autora całej koncepcji matematycznej.

Oceniam H8 bardzo wysoko zarówno z perspektywy metodologii, jak i uzyskanej wiedzy o przeprogramowaniu komórek. Należy jednak zachować rozróżnienie między odtworzeniem prawdopodobnych przejść na podstawie kolejnych próbek a bezpośrednim śledzeniem losów tej samej komórki. Założenie Markowa, wybór geometrii przestrzeni ekspresji oraz oszacowania wzrostu populacji wpływają na wynik. Autorzy przedstawili testy odporności i interpolacji, co wzmacnia ocenę pracy, ale nie znosi tych ograniczeń interpretacyjnych.

H9 pokazuje, że rozwijane kompetencje analityczne prowadzą do istotnych wniosków mechanistycznych w biologii choroby. Łącząc warunkowe usuwanie TIM-3 z analizą pojedynczych komórek, wykazano szczególne znaczenie ekspresji tego receptora w komórkach dendrytycznych dla odpowiedzi przeciwnowotworowej. W badanych modelach utrata TIM-3 w tych komórkach sprzyjała akumulacji reaktywnych form tlenu, aktywacji inflamasomu NLRP3 oraz odpowiedzi zależnej od IL-1β i IL-18. Hamowanie tego szlaku znosiło obserwowaną ochronę przeciwnowotworową. Wartość pracy polega na powiązaniu rozdzielczości komórkowej z interwencjami genetycznymi i funkcjonalnymi, a nie wyłącznie na katalogowaniu różnic ekspresji.

Kandydat, drugi autor publikacji, odpowiadał za całość analiz bioinformatycznych opisanych w Wykazie: przygotowanie danych, klastrowanie, adnotację, ekspresję różnicową, sygnatury i analizy komunikacji. Oświadczenie Vijaya Kumara Kuchroo potwierdza ich istotność dla interpretacji biologicznej. Ten wkład stanowi wyodrębnione zagadnienie naukowe w pracy zespołowej. Nie przypisuję natomiast Kandydatowi wykonania doświadczeń genetycznych i immunologicznych, których jego oświadczenie nie obejmuje. Wyniki mają znaczenie przedkliniczne i wskazują kierunek badań terapeutycznych; nie są dowodem skuteczności leczenia u ludzi.

H10 przedstawia Ocelli – pakiet do analizy i wizualizacji wielomodalnych danych pojedynczych komórek. Główne rozwiązanie stanowią wielomodalne mapy dyfuzji, łączące informację o cechach komórek, lokalnych wagach modalności oraz, gdy są dostępne, prawdopodobieństwach przejść. Metoda służy zachowaniu ciągłości i rozgałęzień procesów rozwojowych, identyfikowaniu rzadkich stanów, analizie podtrajektorii oraz imputacji brakujących pomiarów. Oceniono ją m.in. na danych z mieszka włosowego, układu krwiotwórczego, rozwoju komórek endokrynnych trzustki i przeprogramowania komórkowego. Implementacja wykorzystująca Ray oraz udostępnienie kodu i dokumentacji zwiększają użyteczność rozwiązania.

Za mocną stronę H10 uważam połączenie integracji danych z ich interpretowalną reprezentacją oraz porównania obejmujące czas obliczeń, spójność sygnatur i odwzorowanie trajektorii. Nie jest to jedynie kolejny sposób tworzenia atrakcyjnego wykresu dwuwymiarowego. Jednocześnie przewaga wykazana w zdefiniowanych testach nie oznacza lepszej dokładności we wszystkich zadaniach analizy wielomodalnej. Część miar odwołuje się do prędkości RNA i stanów końcowych wywnioskowanych innymi algorytmami, a więc do odniesienia, które również obarczone jest niepewnością.

Publikacja jest szczególnie ważna dla oceny samodzielności. Powstała w kierowanej przez Kandydata grupie, ma dwóch autorów, a dr Tabaka jest autorem korespondencyjnym i pomysłodawcą projektu. Piotr Rutkowski odpowiadał za implementację i dokumentację; obaj autorzy rozwijali metodę, analizowali dane i przygotowali tekst. Oświadczenie Rutkowskiego potwierdza koncepcyjny oraz kierowniczy wkład Kandydata. Właśnie połączenie H10 z wcześniejszymi H1–H9 pokazuje przejście od samodzielnych analiz w zespołach współpracujących do prowadzenia własnego programu metodologicznego.

5. Samodzielność, spójność i znaczenie dla dyscypliny

Oświadczenia Anny Ochab-Marcinek, Roberta Hołysta, Jiana Shu, Vijaya Kumara Kuchroo i Piotra Rutkowskiego obejmują wszystkie dziesięć prac cyklu. Nie są to oświadczenia każdego współautora, lecz dostarczają szczegółowych i zasadniczo zgodnych z artykułami opisów zadań dr. Tabaki. W H1–H2 potwierdzają równorzędną współpracę koncepcyjną; w H3–H6 – znaczną samodzielność modelowania; w H7 i H9 – wyodrębnione wkłady analityczne; w H8 – współtworzenie narzędzi i interpretacji; w H10

– inicjowanie oraz kierowanie badaniami. Nie ma podstaw, aby oceniać ten dorobek jako wyłącznie usługową bioinformatykę.

Powiązanie tematyczne cyklu uznaję za dostatecznie silne, choć nie należy go przedstawiać jako jednego formalnie sprzężonego modelu wieloskalowego. Parametry symulacji LacI nie są bezpośrednio przekazywane do modeli trajektorii komórkowych. Wspólna jest natomiast problematyka regulacji ekspresji i powstawania heterogeniczności oraz strategia łączenia modeli probabilistycznych z ilościową interpretacją danych. Sam autoreferat trafnie opisuje przejście od modeli mechanistycznych do analiz systemowych generujących hipotezy. Biologiczny wkład obejmuje zarówno nowe wyjaśnienia zjawisk, jak i metody umożliwiające badanie procesów wcześniej trudnych do uchwycenia.

6. Uwagi krytyczne i zagadnienia do dyskusji

Pierwsza uwaga dotyczy zakresu uogólnień. W H1–H2 znaczenie mają założenia o rozdzieleniu skal czasowych, charakterze pulsów i funkcjach odpowiedzi, a w H3–H7 – przyjęte opisy lepkości, geometrii i wiązania. Warto, aby Kandydat wskazał, które wnioski pozostają jakościowo trwałe po osłabieniu tych założeń, a które wymagają ponownej kalibracji. Szczególnie interesujące byłoby rozdzielenie biologicznych mechanizmów przewidywanych przez model od takich, które można jednoznacznie zidentyfikować na podstawie obecnie analizowanych danych. Nie traktuję prostoty modeli jako wady; oczekuję natomiast precyzyjnego określenia granic ich wnioskowania.

Druga uwaga dotyczy rozróżnienia rekonstrukcji, predykcji i przyczynowości. W H8 prawdopodobne przejście między stanami nie jest równoznaczne z obserwowaną genealogią komórek, a w H10 waga modalności lub ciągłość reprezentacji nie dowodzi, że dana warstwa regulacji jest przyczyną różnicowania. Imputacja dyfuzyjna może ponadto wygładzać rzadkie stany i zmieniać strukturę korelacji. Za wartościowe rozwinięcie programu uznaję porównania z niezależnym śledzeniem linii komórkowych i kontrolowanymi perturbacjami oraz ocenę stabilności wniosków wobec parametrów przetwarzania danych. Są to kierunki dalszej walidacji, nie jest to oczywiście zarzut, że autorzy nie weryfikowali metod.

Trzecia uwaga odnosi się do porównań w H10. W ocenie kolejnych zastosowań należałoby szczególnie wyraźnie oddzielić informację używaną do budowy reprezentacji od informacji stanowiącej niezależny test. Zgodność z prędkością RNA jest użyteczna, lecz sama nie rozstrzyga o prawdziwości trajektorii, zwłaszcza gdy stowarzyszona informacja może również zasilać model. Ważne są także sprawdziany zachowania rzadkich populacji, odporności na efekty techniczne i odtwarzalności wyników na nowych zbiorach. Ta uwaga nie podważa przedstawionych porównań, lecz określa granice interpretowania ich pozytywnych wyników jako dowodu biologicznego.

Dokumentacja wymaga również niewielkich ujednoliceń redakcyjnych. Poza opisaną wyżej niespójnością abstraktu H7, oświadczenie dotyczące H10 podaje rok 2015 zamiast

roku 2025 widniejącego w artykule. Wykaz osiągnięć i H10 wskazują też odmienne numery zgłoszenia patentowego dotyczącego Ocelli; ich relacji nie wyjaśniono w dostarczonym materiale. Nie rozstrzygam, czy są to kolejne zgłoszenia, czy nieścisłość zapisu. Różnice te należy uporządkować, jednak nie uniemożliwiają identyfikacji publikacji ani oceny indywidualnego wkładu Kandydata.

Powyższe uwagi mają charakter krytycznej oceny zakresu dowodów oraz propozycji dyskusji naukowej. Nie stwierdzam, aby podważały główne wyniki cyklu lub jego wartość jako znacznego wkładu w rozwój nauk biologicznych. Najwyżej oceniam wyjaśnienie mechanizmów heterogeniczności w H1–H2, ilościowy program fizycznej regulacji w H3–H6 oraz twórczy udział w H8 i samodzielny rozwój kierunku wielomodalnego w H10, uzupełnione istotnym zastosowaniem biologicznym w H9.

II. Ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

1. Dorobek poza cyklem i jego oddziaływanie

Pozostały dorobek nie stanowi przypadkowego zbioru współautorskich publikacji, lecz rozwija kilka tematów bliskich osiągnięciu habilitacyjnemu. Wykaz obejmuje badania atlasów komórkowych i hematopoezy, m.in. wątroby płodowej, szpiku i jego mikrośrodowiska (O10, O15–O16), organizacji dostępnej chromatyny w limfocytach T (O17), stanów komórek nowotworowych przeżywających leczenie (O9) oraz regulacji funkcji komórek dendrytycznych (O8). Tytuły i opisy tych prac dokumentują szerokość zastosowania genomiki obliczeniowej. Nie przypisuję jednak Kandydatowi pełnych odkryć zespołowych tam, gdzie dokumentacja nie rozdziela szczegółowo wkładów w poszczególne publikacje.

Drugi ważny obszar obejmuje badania siatkówki i mechanizmów jej degeneracji, rozwijane m.in. we współpracy z Krzysztofem Palczewskim. Prace O1–O4 oraz O6–O7 dotyczą modeli chorób, metabolizmu lipidów i ceramidów oraz interwencji farmakologicznych. Stanowią biologicznie uzasadnione rozwinięcie działalności w Międzynarodowym Centrum Badań Oka. Z kolei udział w spinDrop (O5) i Cumulus (O12) pokazuje zaangażowanie w rozwój infrastruktury eksperymentalnej i obliczeniowej genomiki pojedynczych komórek. Wcześniejsze Biologistics (O25) i badania wpływu lokalnej lepkości na kinezynę (O20) uzupełniają fizyczny fundament tego programu.

W dokumentacji wykazano 38 publikacji, w tym 35 zaliczonych przez Kandydata do dorobku po doktoracie, 3704 cytowania i 3661 cytowań bez autocytowań oraz indeks Hirscha 23 według Web of Knowledge i Scopus, a 24 według Google Scholar. Dla cyklu H1–H10 podano 1060 cytowań. Zestawienie opatrzono datą 18 listopada 2025 r. Są to dane świadczące o zauważalnym oddziaływaniu dorobku, przy czym jego recepcja jest nierównomierna: największą liczbę cytowań w cyklu mają H8 i H9. Brak cytowań H10 w tym historycznym zestawieniu nie stanowi miarodajnej negatywnej oceny świeżo opublikowanego narzędzia.

Podane sumy Impact Factor – 128,1 dla cyklu i 616,5 dla całego dorobku – odnoszą się do wskaźników czasopism za 2024 r., nie do wartości z lat publikacji poszczególnych prac. Traktuję je wyłącznie jako informację pomocniczą. O wysokiej ocenie przesądzają oryginalność rozwiązań, treść wyników, ich biologiczne znaczenie i wykazany udział Kandydata, a nie mechaniczne sumowanie parametrów czasopism.

2. Aktywność w różnych ośrodkach i samodzielność organizacyjna

Warunek istotnej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej instytucji znajduje mocne oparcie w przebiegu kariery. Wieloletnia praca w IChF PAN i staż w Broad Institute wiążą się z odrębnymi, udokumentowanymi etapami badań oraz rezultatami publikacyjnymi. Autoreferat podaje ponadto pobyt w grupie Erana Segala w Weizmann Institute of Science w okresie styczeń–kwiecień 2015 r. oraz pobyt w ReMedy, CeNT UW, od października 2019 do maja 2020 r. Nie jest to zatem wyłącznie lista zagranicznych współautorów lub krótkich wystąpień konferencyjnych. Na podstawie przedstawionych materiałów przesłankę art. 219 ust. 1 pkt 3 oceniam jako spełnioną.

Na szczególne uznanie zasługuje budowa własnej grupy po powrocie do Polski. Autoreferat opisuje utworzenie zaplecza genomiki eksperymentalnej, biologii molekularnej i hodowli komórkowych oraz pozyskanie zasobów CPU i GPU. Rozwijany program łączy nowe technologie profilowania z metodami integracji danych. Traktuję te informacje jako opis działalności i planów zespołu, nie jako dowód ukończenia wszystkich zapowiedzianych technologii. Opublikowane Ocelli stanowi natomiast konkretny rezultat potwierdzający zdolność do realizacji samodzielnego programu.

Kandydat wykazuje kierowanie projektami SONATA BIS 12 dotyczącym wielomodalnego profilowania chromatyny i ekspresji, Nauka dla Społeczeństwa II dotyczącym profilowania pojedynczych komórek w badaniach nowotworowych oraz OPUS 28 poświęconym profilowaniu mikroorganizmów. Kieruje także polską częścią projektu WEAVE-UNISONO realizowanego z partnerami z Bazylei; wcześniej prowadził projekt Iuventus Plus. Finansowanie grupy w ramach MAB i MAB II należy odróżnić od kierowania całym przedsięwzięciem ICTER, a rolę Co-PI w projektach OPUS 21 i OPUS 25 – od samodzielnego kierownictwa tych projektów. Nawet przy zachowaniu tych rozróżnień przedstawiony dorobek grantowy oceniam jako bardzo dobry.

Warto odnotować także granty zdobyte przez członków zespołu: PRELUDIUM Piotra Rutkowskiego, MINIATURA Stefanii Robakiewicz i SONATINA Natalii Ochockiej-Lewickiej. Nie są to granty własne Kandydata, ale stanowią pozytywny sygnał tworzenia środowiska sprzyjającego samodzielności młodszych badaczy. Rozpoznawalność naukową potwierdzają wystąpienia w ośrodkach zagranicznych i krajowych, m.in. w Oksfordzie i Helsinkach, na Bio-IT World oraz na konferencjach poświęconych biologii RNA i fizyce statystycznej.

3. Kształcenie kadr, działalność środowiskowa i zastosowania

Działalność dydaktyczna jest związana przede wszystkim z kształceniem badawczym. Kandydat wykazuje funkcję promotora pomocniczego pięciu doktorantów oraz dodatkową opiekę nad Konradem Łukaszykiem we współpracy z Krzysztofem Kobielakiem. Autoreferat określa również tę ostatnią rolę jako promotorstwo pomocnicze, podczas gdy Wykaz używa sformułowania „współpromotor"; nie utożsamiam tych określeń formalnie. Dokumentacja potwierdza zaangażowanie w opiekę, nie daje natomiast podstaw do stwierdzenia, że Kandydat wypromował już doktorów. Współpraca z Piotrem Rutkowskim zakończona publikacją H10 i pozyskaniem przez doktoranta grantu jest konkretnym, wartościowym rezultatem tego kształcenia.

Pozytywnie oceniam opiekę nad magistrantami i stażystami, udział w programie Erasmus oraz prowadzenie zajęć w ramach Summer School of Single Cell Uniwersytetu Karola w 2020 r. i Podyplomowej Szkoły Medycyny Molekularnej / Małopolskiego Centrum Biotechnologii w 2021 r. Uzupełniają je wykłady dla studenckich kół naukowych i udział w komitecie doradczym doktoranta w IIMCB. Recenzowanie prac dla PNAS, Bioinformatics i innych czasopism oraz udział w ocenie wniosku grantowego dla instytucji z Hongkongu świadczą o aktywności na rzecz środowiska. Zakres przedstawionych informacji pozwala dobrze ocenić dydaktykę badawczą; nie obejmuje natomiast pełnego zestawienia regularnych obciążeń dydaktycznych.

W zakresie praktycznego wykorzystania wyników Wykaz wymienia zgłoszenia dotyczące TIM-3, Ocelli i rekonstrukcji trajektorii przez transport optymalny oraz rozwiązanie dotyczące pomiaru współczynnika dyfuzji w buforze TRIS, dla którego odnotowano udzielenie patentu w 2014 r. Rozróżniam więc trzy zgłoszenia i jeden wskazany patent udzielony, a nie cztery przyznane patenty. Konsultacje dla Decibel Therapeutics w latach 2019–2021 potwierdzają doświadczenie współpracy z przemysłem, lecz dokumentacja nie uzasadnia twierdzeń o zakończonym wdrożeniu klinicznym lub skali przychodów z komercjalizacji.

Istotnym sposobem upowszechniania dorobku jest udostępnianie oprogramowania: Ocelli, Waddington-OT, scSVA i Mesokin. Dostępność kodu, opisów metod oraz danych w repozytoriach sprzyja ich weryfikacji i ponownemu wykorzystaniu, choć niniejsza recenzja nie obejmuje ponownego wykonania całych analiz obliczeniowych. Uzupełniająco odnotowuję nagrody IChF PAN z 2011 r., w tym wyróżnienie publikacji H1. Łącznie działalność naukową, szkoleniową i organizacyjną oceniam jako bardzo dobrą i adekwatną do etapu samodzielności, którego formalnym potwierdzeniem ma być habilitacja.

III. Wniosek końcowy

Przedstawiony cykl „Wieloskalowe modelowanie i analiza regulacji ekspresji genów na poziomie pojedynczych komórek" oceniam pozytywnie. Wyniki dotyczące

stochastycznych mechanizmów heterogeniczności, fizycznych ograniczeń regulacji oraz rekonstrukcji i integracji stanów komórkowych stanowią znaczny wkład w rozwój nauk biologicznych w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. Indywidualny wkład dr. Marcina Tabaki w prace zbiorowe został opisany w sposób umożliwiający jego wyodrębnienie i ocenę, zgodnie z art. 219 ust. 2. Moja ocena wynika z treści osiągnięć oraz zakresu odpowiedzialności naukowej Kandydata, a nie wyłącznie z rangi czasopism i parametrów bibliometrycznych.

Dr Marcin Tabaka posiada stopień doktora oraz wykazuje istotną aktywność badawczą w więcej niż jednej instytucji, w tym zagranicznej. Dorobek poza cyklem, rozwój własnej grupy, pozyskiwanie finansowania i kształcenie młodych badaczy dodatkowo potwierdzają jego dojrzałość naukową. Sformułowane uwagi krytyczne nie zmieniają pozytywnej konkluzji. Uznaję przedstawione osiągnięcie i udokumentowaną działalność za uzasadniające nadanie dr. Marcinowi Tabace stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki biologiczne.

Wnoszę zatem o dopuszczenie Kandydata do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Prof. dr hab. Dariusz Plewczyński, Principal Investigator
Laboratorium Bioinformatyki i Genomiki Obliczeniowej
Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych, Politechnika Warszawska
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warszawa, Polska
Laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej
Centrum Nowych Technologii, Uniwersytet Warszawski
ul. Banacha 2c, 02-097 Warszawa, Polska