

## Streszczenie

Celem pracy jest rozwój metod analizy formalnych modeli procesów molekularnych. Rozważane modele obejmują zarówno deterministyczne układy równań różniczkowych zwyczajnych, jak też stochastyczne wersje oparte na stochastycznych równaniach różniczkowych. Kluczowe dla miarodajnego oddania modelowanego procesu są parametry modelu, które często są mierzone za pomocą skomplikowanych technik eksperymentalnych. Analiza wrażliwości bada jak jakość pomiaru parametrów wpływa na zachowanie modelu i pozwala zarówno zidentyfikować najważniejsze komponenty systemu, jak też zaprojektować adekwatne eksperymenty molekularne pozwalające ulepszyć istniejący model.

Najważniejszym wynikiem rozprawy jest opracowanie nowych oryginalnych współczynników wrażliwości modelu, opartych na estymacji wzajemnej informacji obliczonej przy użyciu estymatora entropii ciągłej. Efektywna metoda liczenia wspomnianych współczynników wymagała opracowania poprawionego estymatora entropii dla wielowymiarowych rozkładów. Wykazano przydatność zaproponowanej metody na przykładzie modeli szlaków sygnałowych i porównano ją z klasycznymi algorytmami analizy wrażliwości.

Rezultaty teoretyczne dotyczące efektywnej estymacji entropii są dodatkowo uzupełnione opracowaniem oryginalnego modelu metabolizmu sfingolipidów w komórce ludzkiej. Jest to pierwszy w literaturze model obejmujący całościowy metabolizm tych bardzo ważnych cząsteczek tłuszczowych. Sformułowano model deterministyczny oraz wersję z dodatkiem stochastycznego szumu, a przeprowadzone analizy wrażliwości pozwoliły zidentyfikować kluczowe elementy modelu.

# Abstract

The aim of this study is to introduce and describe methods to evaluate natural biological phenomena in quantitative manner by use of formal modeling. Mathematical models complement experimental technologies applied to identify the significant components of any biological system of interest. One of the method to collect data is to gather them as time series. Thus dynamical modeling of signal transduction pathways is an important topic in systems biology. In this work I illustrate different types of mathematical approaches that are used to model and asses signaling networks. The research includes both formal modeling of signaling and metabolic pathways as well as development of theoretical methods for model assessment.

There were several sensitivity analysis methods introduced and developed throughout the decades. I briefly review here the classical methods of sensitivity analysis and apply them to some biochemical models. The aim of the second part of this study is to present new method that provides a computational tool for efficient identification of components and groups of components crucial for a modeled system, providing additionally information about interactions within a group of components in accordance to the model output. The introduced method is based on the mutual information of measure between model output and parameters values, calculated with use of differential entropy for continuous random variables. The novelty of this study is the improvement of an  $k$ -nn estimator for differential entropy.