

ISBN-978-89-6211-695-3

# 가상 세포 소프트웨어 저장소 구축 보고서

2010.11.10

이준학

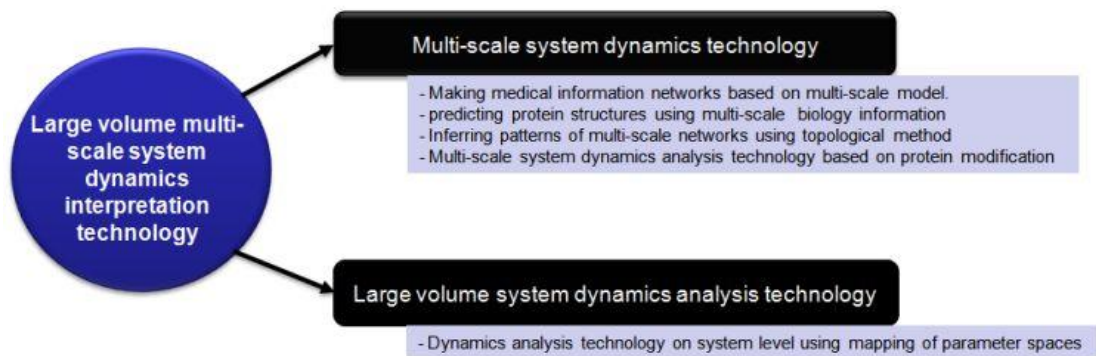
한국과학기술정보연구원

## 목차

서론 .....	3
가상 세포 소프트웨어 저장소 구성 .....	5
가상 세포 분석 소프트웨어 .....	8
Parameter Space Explorer(PSExplorer).....	8
MOdularized NETwork learning(MONET).....	11
RBSDesigner.....	14
Switching Boolean Network Simulator(SBNsimulator) .....	18
Multi-level Knowledge Emergence Model(MKEM).....	20
결론 .....	23
참고 자료 .....	24

# 서론

다양한 스케일의 시스템 다이내믹스를 대규모로 분석할 수 있는 기술을 개발하는 것은 가상 세포 분석을 위한 응용 시스템을 만들기 위해서 매우 중요한 기초적인 일 중에 하나이다. 또한 이러한 분야는 post-genome의 시대로 접어드는 현재 시대에서 국가 경쟁력을 갖추기 위한 핵심이 되는 연구 분야 중에 하나이다. 특히 나노 레벨부터 임상 레벨까지의 생명 현상을 멀티 스케일로 분석하는 것은 새로운 분석 기법중 하나이다. 현재 KISTI가 보유하고 있는 슈퍼컴퓨팅 자원들과 고도의 information technology를 기반으로 대용량 멀티 스케일 시스템 다이내믹스 분석 기술에 대한 연구에 힘을 쏟는다면 유리한 연구 분야에서 선도적인 위치를 선점할 수 있을 것으로 기대된다.



가상 세포 응용 시스템의 목적은 다양한 레벨에서의 생명 회로를 분석하고 이러한 분석 기법을 슈퍼컴퓨팅 기술을 기반으로 관련 연구자들에게 제공하는데에 있다. 가상 세포 응용 시스템의 성공을 위해 대용량 멀티 스케일 다이내믹스 분석 기술이 핵심 기술이 될 수 있다. 이러한 대용량 멀티 스케일 다이내믹스 분석 기술의 핵심적인 목표는 다음과 같다.

- Developing analysis and modeling technology of multi-scale convergence information from nano level to physiological level

- Developing protein structure modeling algorithm using multi-scale bio information
- Developing quality and quantity character analysis technology of multi-scale networks
- Developing protein modification search algorithm
- Developing large volume multi-scale systems dynamics interpretation technology interpreting possible circumstances in complex parameter spaces

현재 KISTI 슈퍼컴퓨팅센터의 차세대연구환경개발실에서는 KAIST와 공동연구를 진행하며 이러한 대용량 멀티 스케일 다이나믹스 분석 기술을 개발 중이고 공동연구의 결과로 대용량 멀티 스케일 다이나믹스의 분석을 위한 다양한 소프트웨어들이 개발되었으며 Virtual Cell Software Respository라는 가상 세포 소프트웨어 저장소를 구축하여 관련 연구를 하는 연구자들에게 배포하고 본 기관의 컴퓨팅 장비를 활용하여 서비스하고 있다. 본 보고서에서는 현재 구축된 가상 세포 소프트웨어 저장소의 역할과 기능에 대해 알아보고 가상 세포 소프트웨어 저장소에서 제공되고 있는 소프트웨어 및 서비스에 대해 분석하였다.

## 가상 세포 소프트웨어 저장소 구성

현재 5 종의 가상 세포 분석을 위한 소프트웨어가 개발되어 서비스 되고 있다. 이중 1종은 웹 서비스 형태로 제공되고 있으며 KISTI의 컴퓨팅 자원에서 실행되고 있다. 사용자는 특정 클라이언트를 사용하거나 KISTI에서 제공하는 웹포탈에 접속하여 직접 서비스를 이용할 수 있다. 또한 나머지 4종의 소프트웨어는 사용자가 다운로드하여 사용할 수 있는 방식으로 제공하고 있으며 사용자는 가상 세포 소프트웨어 저장소에 접속하여 각 소프트웨어에 관련된 정보에 접근 할 수 있다.

현재 가상 세포 소프트웨어 저장소에서 제공하고 있는 소프트웨어는 아래와 같다.

### 소프트웨어 목록

Application	Type	OS	Prerequisites	Service Plan
<b>SBN simulator</b>	Stand-alone	Linux	Python 2.6	Download
<b>RBSDesigner</b>	Stand-alone, Web service	Windows 2003	Python 2.5, CherryPy, MySQL, UNAFold, Perl	Download
<b>PSExplorer</b>	Stand-alone	Windows XP	MS Visual C++ 2008 Redistributable Package	Download
<b>MONET</b>	Web service	Linux	MySQL, JAVA	Web service
<b>MKEM</b>	Stand-alone	Linux		Download

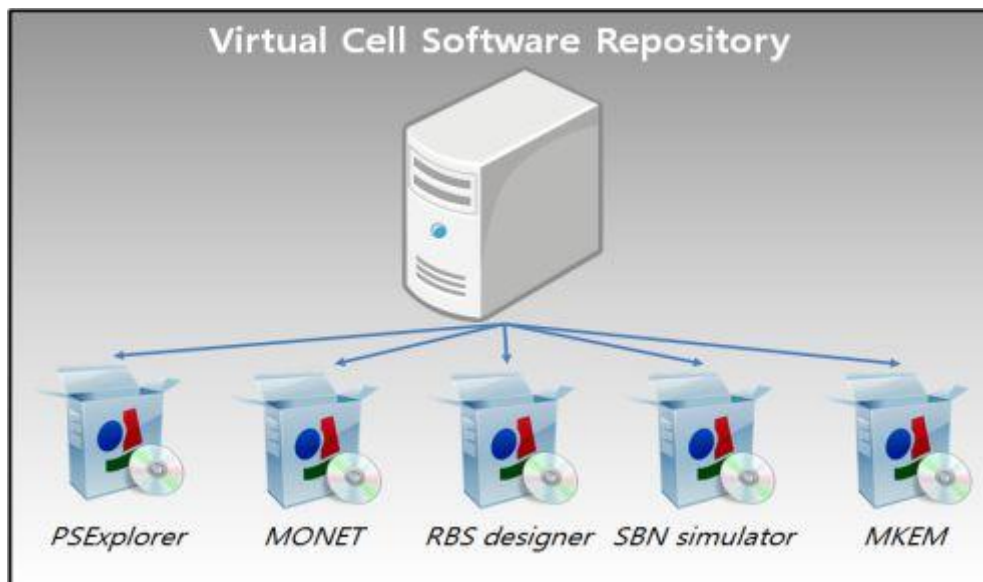
### Virtual Cell Software Repository

현재 <http://biosoft.kisti.re.kr>로 접근하여 사용할 수 있으며 아무 제한 없이 누구나 접근하여 제공되는 분석 소프트웨어를 다운로드하고 이용할 수 있다. Virtual Cell Software Repository의 제작에는 CMS(Content Management System)중 하나인

줌라(Joomla, <http://www.joomla.org/>)를 이용하였다. 이 소프트웨어는 홈페이지를 편리하고 현명하게 관리해주는 웹 빌더 소프트웨어로서 관리를 위한 전문적인 기술이나 지식이 필요하지 않다. 또한 꾸준한 업데이트를 제공하여 보안적인 측면이나 홈페이지관리에 필요한 기술 등을 개인 혹은 회사에게 무료로 제공하고 있다. Contents management system을 기반하여 가상 세포 소프트웨어 저장소를 구축하여 손쉽게 추후 소프트웨어 추가나 변경이 용이한 장점을 가지고 있다.



전체적인 웹사이트의 구조는 아래 그림과 같다.



## **Web site logging**

Google에서 제공하는 서비스인 Google Analytics와 가상 세포 소프트웨어 저장소를 연동하여 다양한 통계 자료를 제공 할 수 있다. 특히 다음과 같은 정보를 얻을 수 있다.

- 주기별 접속 인원
- 각 콘텐츠 별 접속 인원
- 각 소프트웨어 별 다운로드 건 수
- 각 지역별 접속 분포 등등

# 가상 세포 분석 소프트웨어

## Parameter Space Explorer

생물학시스템의 수학적 모델은 많은 파라미터(parameter)를 가지고 있다. 이 파라미터 조합에 대한 변화로 점성적인 반응을 초래 할 수 있다. 단순하지 않은 생물학적 패스웨이(pathway)에 대한 모든 가능한 파라미터 조합을 조사하는 것은 어렵기 때문에, 주어진 패스웨이에서 자세한 동적 반응을 조사하기 위해서는 전산학적 방법을 이용하여 파라미터 공간을 조사할 수 있는 시스템적 접근 방법이 요구된다. PSExplorer는 모델의 고차원 파라미터 공간을 조사하여 점성적인 반응과 중요 파라미터를 확인 할 수 있는 프로그램이다. 이 프로그램은 SBML포맷 입력을 지원하고 친숙한 그래픽 사용자 환경으로 사용자가 편리하게 모델의 파라미터를 수정 할 수 있으며 시간축의 시뮬레이션이 기능을 제공한다. 출력된 다양한 그래픽으로 사용자가 편리하게 모델을 분석하는 것을 도와준다. 이 프로그램의 결과 값은 트리 구조로 파라미터 공간을 분할한 결과로 요약하여 중요한 파라미터와 반응을 포함하는 하위 공간을 보기 쉽게 제공하게 된다. PSExplorer의 특징은 다음과 같이 요약해 볼 수 있다.

- Support SBML format PSExplorer supports SML format up to version 2 level 4.  
If a model is given in a previous SBML format, the software will try to convert it to version 2 level 4 format. If a failure occurred during this conversion procedure the model is not loaded thus no analysis can be performed.
- Support events In order to understand complex molecular systems, experiments involving events such as stimulating the system as specific conditions are broadly used. By supporting simulations with SBML events, the software allows



users to design various scenarios to analyze the qualitative behaviors of models

- Convenient graphical user interface for parameter variations Users can easily choose parameters and their range for varying through a editable dialog based user interface.
- Time course simulation Multiple parameters, including initial variable values and kinetic parameters , can be varied as the same time. Simulation is performed for each parameter combination and time course data is accumulated for plotting and dynamics analysis.
- Identification of qualitative behaviors PSExplorer uses clustering technique to group time profiles of the simulation outputs into clusters that is in turn defining qualitative behaviors. Multitude features for clustering are supported so that users can choose set of features that suits to their analysis purposes.
- Identification of key parameters Parameters are ranked in terms of their contribution in defining the parameter space partitioning. Key parameters therefore are readily identified.
- Locating robust regions. The partitioned parameter space is visualized in a tree structure form. From this result tree, not only important parameters are identified but also regions which show robust behavior can be found.

PSExplorer의 일반적인 사용방법은 아래와 같다

시뮬레이션 동작을 위해 사용자가 모델을 불러들여서 파라미터를 수정하고 시뮬레이션을 시작하면 원하는 결과 값을 시간 순으로 얻을 수 있다.

Number of steps	150	Absolute tolerance	1e-005
Simulation duration	20000	Relative tolerance	0.001
Solver	BOF		
Max order	5	Max internal steps	5000

fillex clustering settings

Variable name	Feature type	Timepoint
x22	Amplitude at timepoint	50 150

Number of clusters: \_\_\_\_\_

Adding clustering features

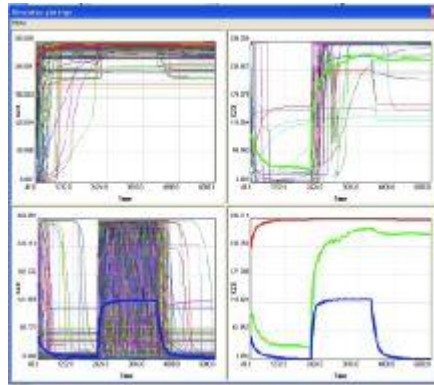
Target variable: x14

Feature type: Signal duration

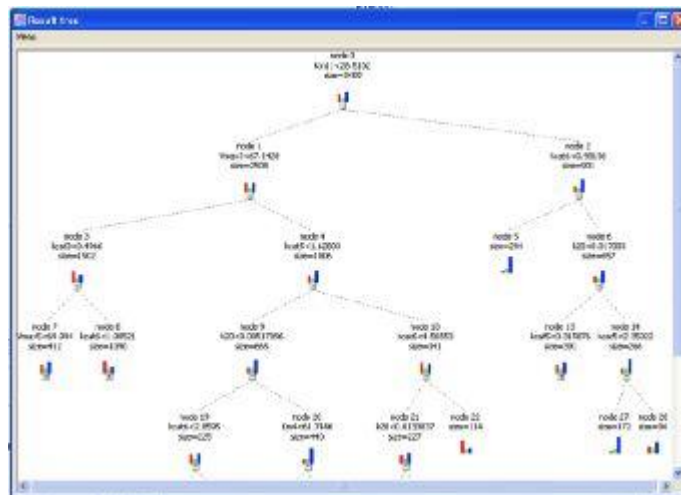
Timepoints: 1-150

Filter window size: 7

Buttons: Delete, Modify, Add, Clustering, Cancel, OK, Cancel



그리고 사용자가 클러스터링 특징을 선택하고 실행하면 점성적인 모델을 확인 할 수 있는 클러스터링이 수행된다.



마지막으로 사용자가 다이얼로그에서 환경을 선택하면 파라미터공간을 반응공간으로 매핑하기 위한 트리구조를 생성하게 된다.

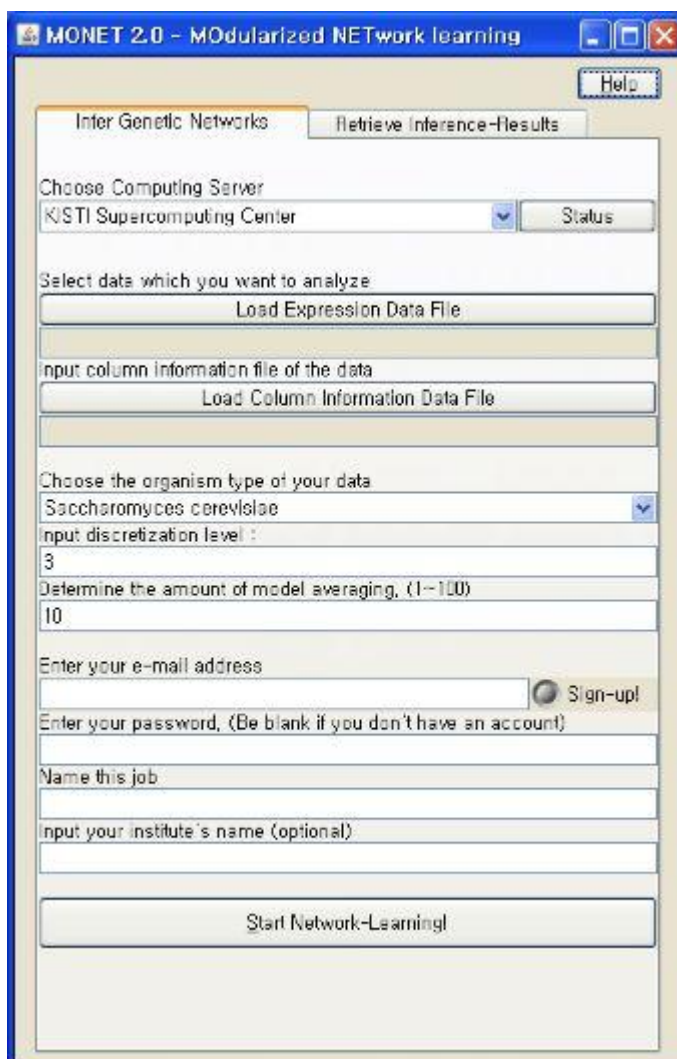
PSExplorer는 Microsoft Visual C++를 기반으로 개발되었기 때문에 Windows Operating System이 필수적으로 필요하며 Microsoft Visual C++ 2008 Redistributable Package가 설치되어있어야 한다. 실행 조건을 갖추었다면 PSExplorer를 가상 세포 소프트웨어 저장소에서 다운로드받아 실행할 수 있다.

## MOdularized NETwork learning

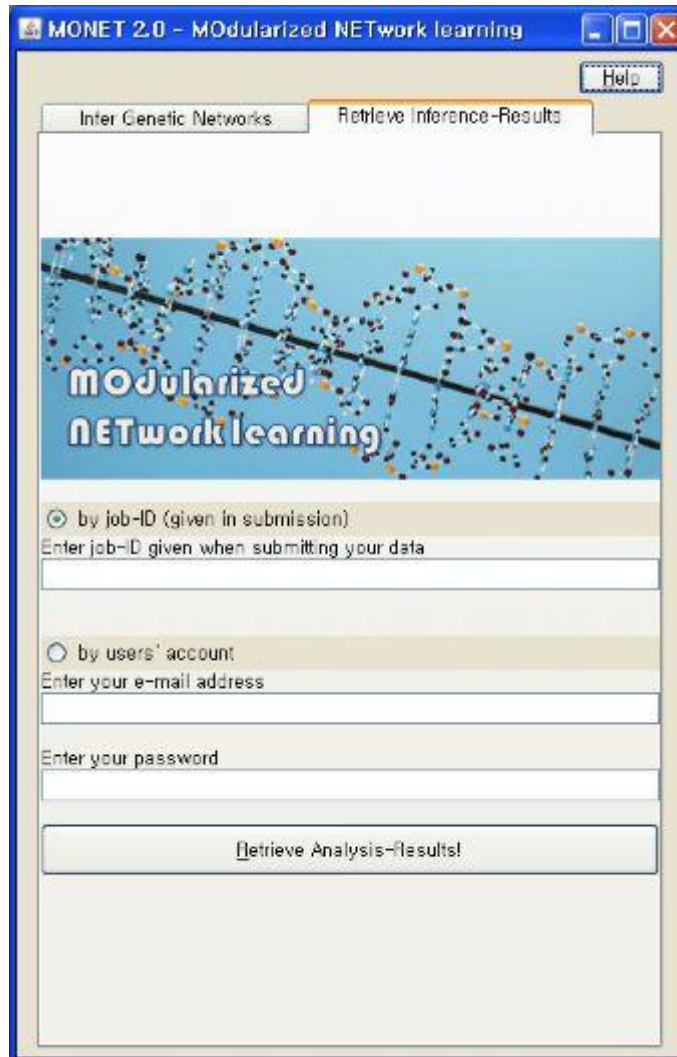
MONET 소프트웨어는 베이지안 네트워크 기술을 기반으로 하는 유전자간 상호작용 네트워크 추론 도구이다. 각 종의 유전자의 양이 매우 방대하기 때문에, 현재까지 각 종의 모든 유전자에 대한 유전자간 상호작용 네트워크를 추론할 수 있는 분석 도구는 공개된 것이 없었다. MONET 소프트웨어는 지놈 스케일(Genome-Scale)의 유전자간 상호작용 네트워크를 추론할 수 있는 분석 도구로서, MOdularized NETwork learning을 의미한다. 대규모의 유전자 추론을 위해서는 한꺼번에 모든 유전자를 다 처리하여 네트워크 추론을 하는 것은 매우 계산량이 많아 거의 불가능하다. 이를 해결하기 위해 MONET는 먼저 mRNA 발현 데이터 정보와 생물학적 주석 데이터(Gene Ontology) 정보를 바탕으로 같은 생물학적 연관성을 가지는 기능적 모듈로 유전자 군집을 형성하고 이를 베이지안 네트워크를 사용하여 추론한다. 또한, 슈퍼컴퓨팅과 병렬 처리 기술을 적극 활용하여 대규모의 계산을 일정시간 내에 수행할 수 있도록 한다. 이 소프트웨어는 Web서비스와 함께 Cytoscape의 Plugin형태로 제공되어, 추론된 네트워크 결과를 바로 시각화하고 이후 검증작업을 쉽게 진행할 수 있다.

소프트웨어 실행 방법을 소개하면 아래 그림은 Cytoscape의 Plugin버전의 MONET 메인 화면이다. 사용할 슈퍼컴퓨터를 결정하고, 현재 가용한 자원이 있는지를

'Status'버튼을 통해 확인한다. 가용자원 존재 시, 추론할 mRNA데이터와 이에 대한 컬럼정보 파일을 입력한다. 추론할 '종'의 종류를 선택하고 이산화 레벨을 선택한다. (3 권장됨) 그리고 추론을 반복할 횟수를 결정한다. (클수록 신뢰도가 높아지며, 100이하 설정 가능함) 결과를 받은 이메일 주소와 작업 이름을 넣고 'Start'버튼을 누르면 작업이 시작된다.

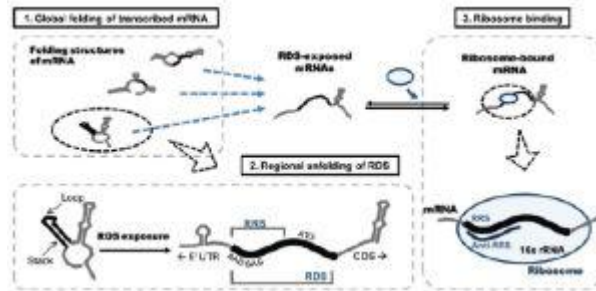


추론을 마친 작업의 확인은 사용자 계정이 없을 시, 부여받은 작업 ID를 입력한다. 계정이 있다면, 계정의 아이디와 비밀번호를 입력한다. 계정이 있을 때는 이전에 작업했었던 기록도 함께 확인해 볼 수 있다.

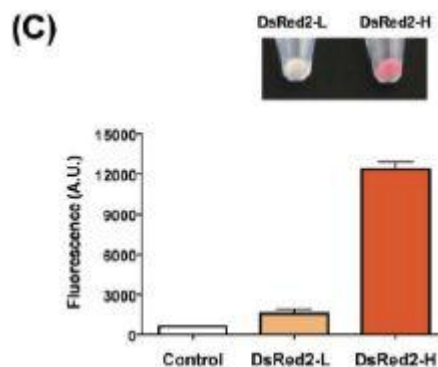


MONET은 이렇게 특화된 인터페이스를 사용할 수도 있으며 Cytoscape(<http://www.cytoscape.org/>)의 플러그인 형태로 설치하여 실행할 수도 있으며 KISTI의 가상 세포 소프트웨어 저장소에서 제공하고 있는 웹 서비스를 이용하여 실행 할 수 있다.

## RBSDesigner

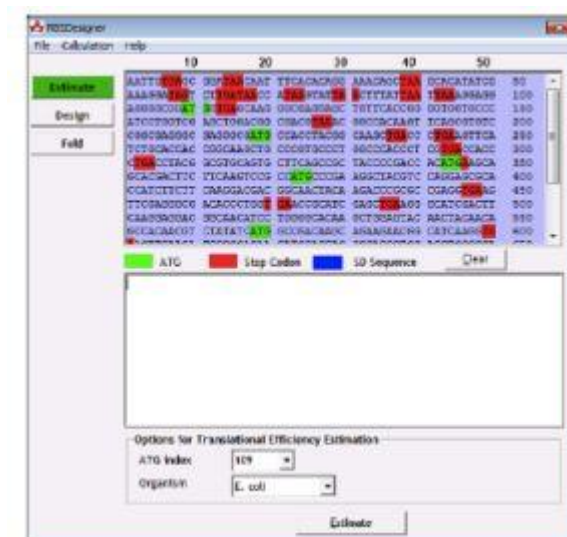


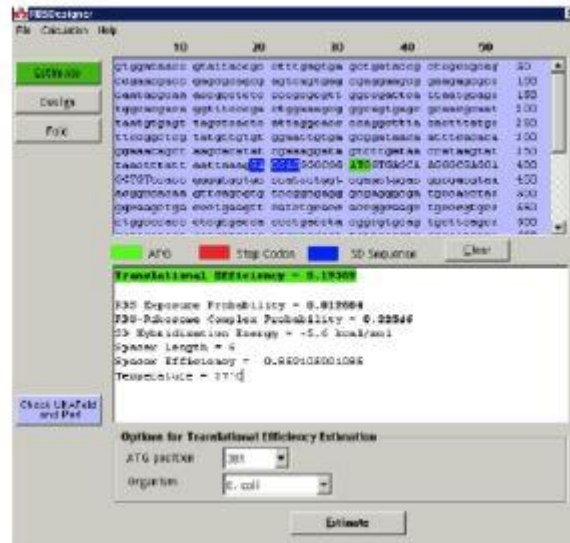
Gene expression을 control하는 system으로 그 동안 초점 맞춰졌던 것은 transcriptional regulatory network이었다. Transcription factor와 promoter와의 상관관계를 이용하여 원하는 expression 정도에 따라서 transcription factor와 promoter를 design하여 실험설계를 하였다. 하지만 expression을 관여하는 또 다른 process인 translation에 대한 고려는 기존에 존재하지 않았다. mRNA는 single-strand 특징으로 인해 약간의 sequence 조성 변화에도 secondary structure에 큰 변화가 일어나는 문제를 가지고 있으며 이로 인해 translation단계에서 efficiency가 달라진다는 사실이 밝혀져 있다. 따라서 translation에 대한 정량적인 모델이 없이는 secondary structure로 인한 expression control에 문제가 발생할 수 있으며, 실제로도 synthetic biology분야의 다수의 실험자들이 이로 인한 문제를 겪고 있었다. 이를 해결하기 위해, translation에 대한 정량적인 수학적 모델을 완성하였고, literature상의 data를 이용해 검증하고, 실제로 발현이 잘되지 않는 DsRed2의 발현을 control하는데 성공하였다.



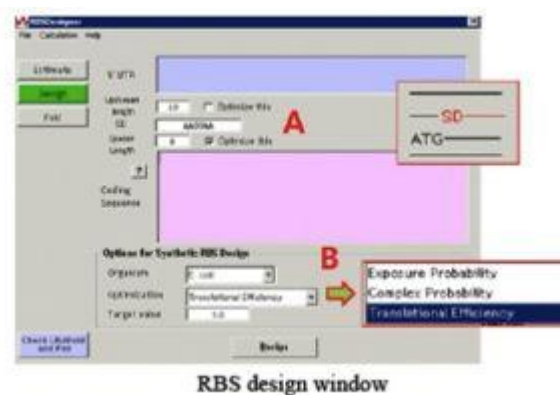
translation에 대한 mathematical model을 통해서, transcript sequence에 따른 protein expression의 정도가 예측가능해지며, 이를 역으로 이용하게 되면, protein expression control을 위해 알맞은 transcript sequence를 design할 수 있다. 이를 위해 secondary structure prediction program이 unfold와 연동하여 sequence에 따른 translational efficiency 예측 및 sequence design을 가능케 하는 software를 개발하였다. translational efficiency를 예측하는 모드, translational efficiency에 맞춰 sequence를 design하는 모드, secondary structure를 보여주는 fold 모드를 가지고 있다. 위의 software를 통해서 translation 관련 연구 및 vector 설계 시에 효과적인 도움을 줘 synthetic biologist, systems biologist들에게 큰 영감과 도움을 줄 것으로 예상된다.

소프트웨어 실행 방법을 소개하면 estimate mode에서 Translational efficiency를 예측할 sequence를 예측하며 start codon의 위치를 지정해준다. Organism에 따라 ribosome sequence가 달라지므로, 이 역시 지정해준다. (현재는 default로 e.coli로 지정되어져 있다.) estimate버튼을 누르게 되면, 모델에서 추론된 각각의 확률값 및 최종적인 translational efficiency가 추론된다.

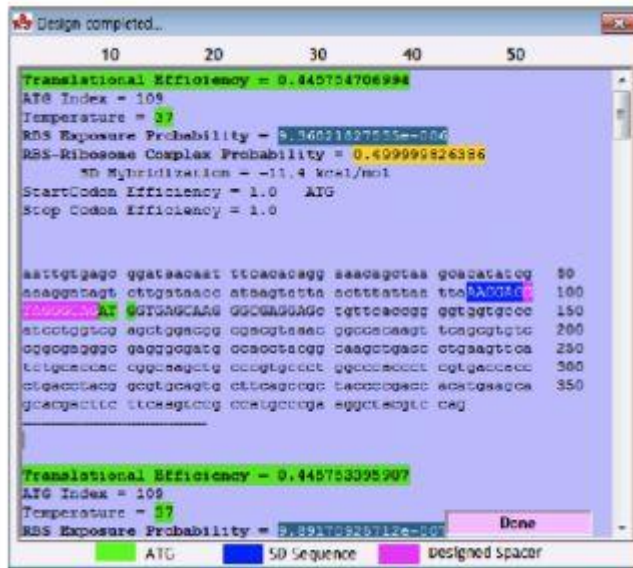




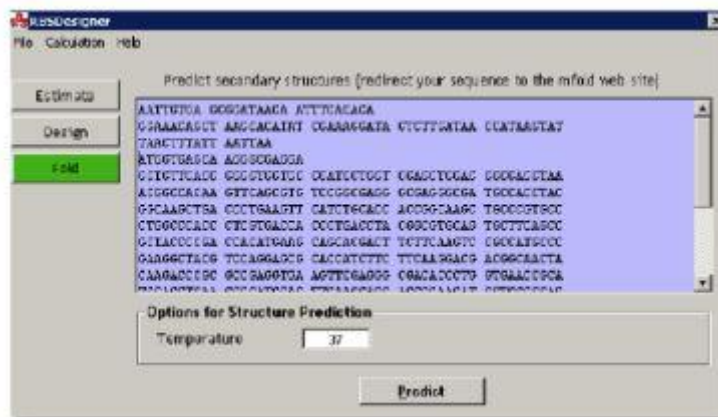
Design mode에서는 design하기에 앞서 필요한 sequence정보들을 넣어준다. Design할 유전자의 sequence와 design될 부분의 5'쪽 sequence정보와 ribosome이 binding할 SD sequence의 정보도 입력하여 준다. 현재는 default로 SD sequence가 설정되어 있다. 그 다음 사용자가 원하는 translational efficiency값을 조정하여 그에 맞는 sequence를 design 되도록 한다. Translational efficiency외에도 translational model상에서 계산되던 확률값은 exposure probability, complex probability값을 조정하여서도 transcript sequence를 design할 수 있다. design버튼을 누르게 되면, 사용자가 설정한 값에 가장 가까운 sequence가 genetic algorithm 을 통해서 탐색되어 출력되게 된다.



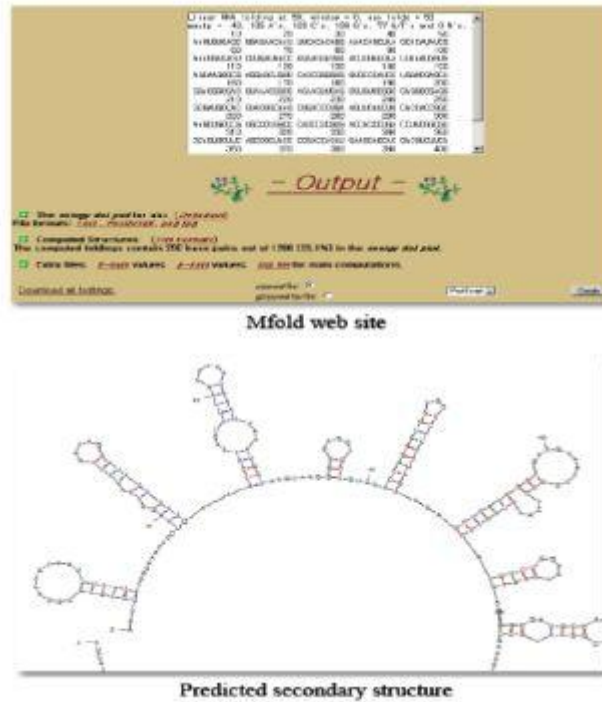




fold mode에서 마지막으로 실험자들 중에서 design된 sequence 또는 실험코자 하는 sequence의 secondary structure를 보고 싶은 경우를 위해서 secondary structure를 보여주는 서비스를 제공한다.

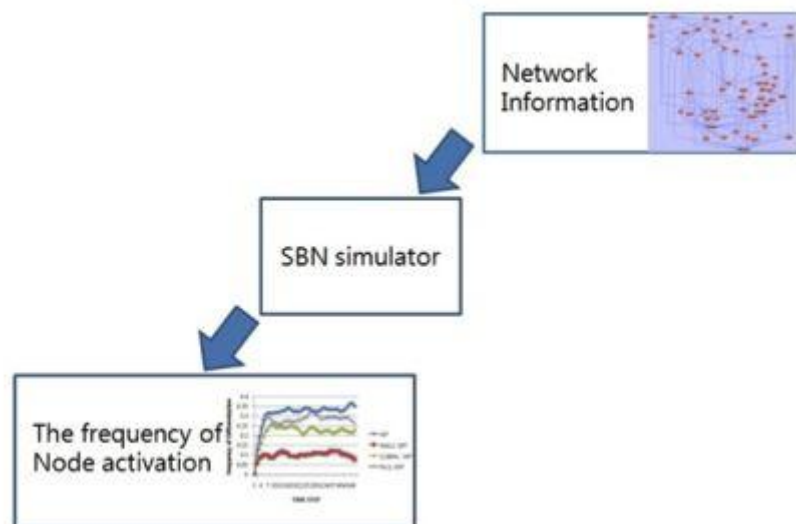


다음과 같이 transcript sequence를 입력하고 해당 organism의 배양 온도를 설정해주면 아래의 그림과 같이 secondary structure에 대한 정보가 unfold 사이트를 통해 redirection되어 제공되어진다.



RBSDesigner는 Windows Operating System을 지원하며 RBSDesigner를 실행하기 위해서는 Python 2.X가 설치되어있어야하며 UNAFold, Perl이 설치되어있어야 한다.

## Switching Boolean Network simulator



생물데이터의 양이 방대해지면서 기존에 세포내의 부분 부분에 대하여 모델링 하던 것을 genome-scale의 모델링을 하려던 시도가 많이 이루어졌다. 하지만

genome-scale 모델링을 위하여서는 아직도 데이터의 양이 부족하여 정량적 모델링기법을 사용하기에는 어려움이 많았다. 그리하여 정성적 모델링기법을 사용하여 genome-scale 모델링을 하려는 시도가 많이 이루어졌다. 대표적인 정성적 모델링기법으로 Boolean Networks가 있는데 이 기법의 문제점은 모든 input에 대한 output이 정해져 있어야 한다. 그 문제점을 보완하기 위한 것으로 threshold Boolean Networks가 있다. 기존의 threshold Boolean Networks를 사용한 연구에서는 Synchronous한 방법을 사용하여 생물시스템을 모델링 하였다. 하지만 생물시스템은 시스템을 이루는 노드들 간의 전달속도가 synchronous 하게 동일하게 적용되는 것이 아니다. SBN simulator는 바로 이런 synchronous threshold Boolean Networks의 문제점을 보완하였고 또 생물데이터의 부족으로 현재 우리가 사용하는 신호전달회로는 완성된 모델이 아니다. SBN simulator 이런 완성되지 않은 신호전달회로로 인해 생기는 이례적인 부분들, 예를 들어 activator가 없는 노드나 inhibitor가 없는 노드들로 인해 생기는 문제점을 해결하였다.

SBN simulator는 입력으로 network information 즉, 생물시스템의 신호전달회로 정보를 받는다. 그리고 회로의 각 노드들을 turn on/off 하여 output노드의 activation frequency 정보를 결과값으로 받는다. Activation frequency정보를 wild type의 결과와 비교하여 신호전달회로 내에서 중요한 노드들 다시 말하여 output노드의 activation에 큰 영향을 주는 노드들을 찾는다. 개략적인 알고리즘은 아래 그림과 같다.

```

Algorithm: Switching Boolean Networks
Input : Network
Output: The frequency of node activation

$$F_i(t) = \frac{\sum_{n=1}^N S_i^n(t)}{N}$$

 $S_i(0) = \text{random}(0,1)$  for  $i = \text{node in Network}$ 
For  $n = 1$  to  $N = \text{number of simulations (200)}$ {
  For  $t = 1$  to  $T = \text{number of time steps (50)}$ {
    For  $p = 1$  to  $P = \text{number of nodes}$ {
       $i = \text{randomly selected node}$ 
       $\Omega_i = \text{an index set of input nodes of } i$ 

$$S_i(t) = \begin{cases} 0, & \sum_{j \in \Omega_i} a_{ij} S_j(t) < \theta_i \\ 1, & \sum_{j \in \Omega_i} a_{ij} S_j(t) > \theta_i \\ S_i(t), & \sum_{j \in \Omega_i} a_{ij} S_j(t) = \theta_i \end{cases}$$

    }
  }
}

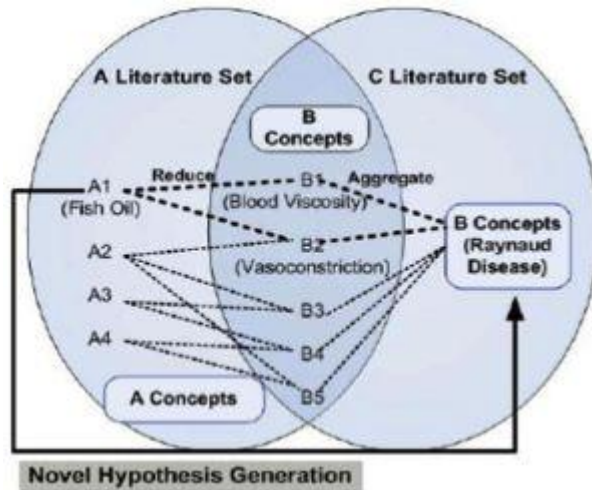
```

SBNsimulator는 Python2.6을 설치 한 후에 다운받은 폴더에서 SBNsimulator를 실행하여야한다.( Python 3.x 에서는 프로그램이 정상적으로 동작하지 않는다.)

## Multi-level Knowledge Emergence Model

자연어 처리 기술들과 각종 온톨로지들을 사용하여 바이오메디컬정보들을 다루기 위한 Multi-level Knowledge Emergence Model(MKEM)을 제안하여 이를 통하여 Undiscovered Public Knowledge (UPK)를 찾아낸다.

이전에 Swanson이 주장했던 Undiscovered Public Knowledge (UPK) 모델은 서로 관련이 없던 2가지 concept들 중간에 공통으로 관련이 있는 concept들을 통해 연결해 줌으로써 기존에 알고 있는 지식들로부터 새로운 지식을 찾아내는 데 목적이 있다. 이와 관련하여 많은 연구들이 있었는데, 수동적인 조정이 필요하다는 점, 질병과 효능에만 초점을 맞춰 지식을 생성하여 적용범위가 적다는 점 등의 단점을 가지고 있다.



유전자, 단백질과 같은 분자 수준부터 질병, 치료와 같은 현상 수준까지 다양한 수준의 지식을 담을 수 있는 SEPDB(Substance, Effects, Processes, Disease, BodyPart) 정보 모델을 제안한다. 이는 "Effect" 노드를 중심으로 각 concept들 간의 relation이 저장되게 되는데, 특정 substance가 symptom/process나 disease에 어떠한 effect를 가지고 있는지와 해당 Symptom/process나 disease가 어떠한 Body Part에서 일어나는지를 저장할 수 있다. "Effect"는 아래 그림과 같은 목록으로 이루어져 있다. 이전 연구에서는 적은 종류의 level만을 포함하였기 때문에, 제한된 지식들만을 저장할 수 있었으나, 이 SEPDB Model을 통해 다양한 지식을 활용할 수 있게 한다. 이 프로그램은 유전자와 단백질 같은 분자 레벨과 질병과 치료제와 같은 표현체 레벨 사이와 같은 다른 레벨의 사이의 함축적인 관계를 유통성 있는 지식통합 모델을 제시한다. 그리고 생물학적 개념을 표시하기 위해서 MetaMap프로그램을 사용하였다.



MKEM은 아래와 같은 요구사항을 지원하는 환경에서 실행이 가능하다.

- GNU/Linux Ubuntu [www.ubuntu.com](http://www.ubuntu.com)
- Sun Java SE Development Kit (JDK) 6 <http://java.sun.com/javase/6/>

- Abi Link Grammar <http://www.abisource.com/projects/link-grammar/>
- LingPipe Java Library <http://alias-i.com/lingpipe/>
- JGraph Java Library <http://www.jgraph.com/>
- MMTx <http://mmtx.nlm.nih.gov/>

## 결론

가상 세포 소프트웨어 저장소(Virtual Cell Software Repository)는 시스템 바이오 정보 분석 기술을 이용하여 가상세포 응용 시스템분야에서 선도적인 위치를 점할 수 있는 교두보 역할을 할 수 있다. 이에 따라 가상 세포 소프트웨어 저장소를 지속적으로 유지 및 관리함으로써 가상세포 응용 시스템분야의 초기 시장 선점을 놓치지 않고 후발 주자로부터 기득권을 철저히 지킬 수 있을 것이다. 새롭게 개발되는 가상세포 응용 시스템 소프트웨어도 역시 가상 세포 소프트웨어 저장소에서 관리 및 배포함으로써 사용자들에게 보다 편리한 서비스를 제공할 수 있게 될 것이다. 현재 가상세포 응용 시스템 소프트웨어의 관리 및 배포에 중점을 두고 있지만 앞으로 나아가 가상세포 응용 시스템을 연구하는 연구자들의 소통을 위한 커뮤니티를 제공함으로써 이 분야의 소프트웨어 자원과 커뮤니티에서 발생하는 지적 자원을 모두 보유하게 되는 가상세포 응용 시스템의 큰 인프라를 구축 할 수 있게 될 것으로 기대된다.

## References

A. Ijaz, M. Song, and D. Lee, "MKEM: a Multi-level Knowledge Emergence Model for mining undiscovered public knowledge," *BMC Bioinformatics*, vol. 11, no. Suppl 2, pp. S3+, 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-11-S2-S3>

Na and Lee. RBSDesigner: software for designing synthetic ribosome binding sites that yield a desired level of protein expression. *Bioinformatics* (2010) pp.[Link]

Phil Hyoun Lee, Doheon Lee (2005) Modularized learning of genetic interaction networks from biological annotations and mRNA expression data. *Bioinformatics*. 21, 2739-2747.

T. Q. Tung and D. Lee, "PSExplorer: whole parameter space exploration for molecular signaling pathway dynamics," *Bioinformatics*, vol. 26, no. 19, pp. 2477-2479, October 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btq440>