

## システム生物学のための統合解析シミュレータ WinBEST-KIT の開発†

関口達也\*

## WinBEST-KIT: Integrated simulation environment for systems biology†

Tatsuya Sekiguchi\*

Previously, I developed the biochemical reaction simulator called WinBEST-KIT (Biochemical Engineering System analyzing Tool-KIT, which runs under Microsoft Windows) for analyzing complicated biochemical reaction systems such as metabolic pathways. WinBEST-KIT provides an integrated simulation environment for experimental researchers in the field of systems biology. One of the most notable features of WinBEST-KIT is that users can very easily customize user-defined reaction step symbols in the graphical user interface. It realizes that users can use their original mathematical kinetic equations for representing unknown kinetic mechanisms as reaction steps in addition to the prepared standard (pre-installed) mathematical kinetic equations such as Michaelis-Menten equation. The problem we must be considered is, however, that the mathematical modeling for the dynamics of the large-scale biochemical reaction systems needs stochastic fluctuation for the several reaction steps. In this study, I developed a new version of WinBEST-KIT that enables users to include the stochastic fluctuation into the customized user-defined reaction step symbols. Therefore, it is possible to include simultaneously both the reaction step symbols in which involve with the stochastic fluctuation and the reaction step symbols in which involve the conventional deterministic reactions, at constructing the model of the biochemical reaction systems to be analyzed with WinBEST-KIT.

**Key words** : Systems biology, Metabolic pathways, Biochemical reaction simulator, Mathematical model, Stochastic fluctuation, Euler-Maruyama method

## 1 はじめに

分子生物学の発展により、生体内の多くの生化学反応が分子レベルで解明されている。近年は、個々の生化学反応から細胞内代謝系の解析へ進展し、大規模な代謝システム（細胞内タンパク質ネットワーク）としての機能解析も行なわれようとしている。これらの動向は、個々の生化学反応の解析を進めても、必ずしもシステムとしての機能が予測できるとは限らないのではないかという考えにもとづいており、今後、生命現象の解明にはシステム論的解析（システム生物学）が重要な位置を占めると思われる。

このような生命現象のシステム論的解析を行う上で強力なツールとなるのが数理モデルである。数理モデルには、常微分方程式モデル、確率微分方程式モデル、偏微分方程式モデル、これらのハイブリッドモデルがあり、数値計算によって解くことが可能である<sup>1)</sup>。近年のコン

ピュータの性能の飛躍的向上により、従来では不可能であった大規模な数理モデルを解くことが可能となった。しかし、実験を主とする研究者にとって、プログラミング言語を用いて数理モデルを記述する作業は非常に困難であり、有用なモデルが発表されても積極的に利用されているとは言い難い状況である。そのため、COPASI<sup>2)</sup>、CellDesigner<sup>3)</sup>、DBSolve<sup>4)</sup>、CellIllustrator<sup>5)</sup>に代表される数理モデルを意識すること無く利用できるアプリケーションソフトウェア（シミュレータ）の開発が盛んに行われている。このように、生化学反応系解析シミュレータの開発は、システム生物学における重要な研究課題となっている。筆者らも WinBEST-KIT (Biochemical Engineering System analyzing Tool-KIT for Windows) と名付けた生化学反応系解析シミュレータを開発した<sup>6-8)</sup>。筆者の研究グループは、WinBEST-KIT を用いて、複雑なことでよく知られているクロストリジューム属菌

† 原稿受理 平成30年2月28日 Received February 28, 2018

\* 生命情報学科 (Department of Life Science and Informatics)

*Clostridium saccharoperbutylacetonicum* N1-4 ATCC13564 の大規模生化学反応系であるアセトン・ブタノール・エタノール発酵の代謝モデルを構築し、そのシステム論的解析を行っている<sup>9-12)</sup>。

WinBEST-KIT を含む多くの生化学反応系解析シミュレータは、常微分方程式モデルを構築することができる。しかし、物質の細胞内濃度が極端に低い場合、その挙動は確率的となり、確率微分方程式モデルによる記述が必要となる。そのため、大規模な生化学反応系のモデルを構築する場合、常微分方程式モデルと確率微分方程式モデルを混在させたモデルの構築が可能な生化学反応系解析シミュレータが必要となる。本研究では、これまでに開発してきた WinBEST-KIT に、確率微分方程式モデルを利用できる機能を実装することを目的とする。

## 2 WinBEST-KIT の概要

### 2・1 WinBEST-KIT の特徴

Fig. 1 に WinBEST-KIT の実行画面の例を示す。WinBEST-KIT では円形のシンボルを線で結ぶことによって生化学反応系を表現する。WinBEST-KIT ではこれを「反応スキーム」と呼ぶ。ユーザーが行う作業は反応スキームの作成のみである。物質収支式（多元非線形連立微分方程式）の導出、シミュレーションの実行、シミュレーション結果の可視化は自動的に行われる。WinBEST-KIT の特徴を次に示す。

① お絵かきツールのような操作で反応スキームの作成  
物質を示す物質シンボルと反応ステップを示す反応ステップシンボルを線で結ぶことによって、生化学

反応を表現する反応スキームの作成を行うことができる。コピー、ペースト、アンドゥ、などの豊富な編集機能も用意している。

② 代謝経路図と同じレイアウトで反応スキームの作成  
複数の編集画面を利用して、反応スキームを機能ごとに分割して編集することや、同一名称の物質シンボルを複数個配置することもできるので（ショートカットシンボル）、書籍に掲載されている代謝経路図と同じレイアウトで反応スキームの作成を行うことができる。

③ 質量作用則、定常状態近似式が混在する反応スキームの作成が可能

質量作用則にもとづく詳細なモデルと Michaelis-Menten の式などの酵素反応速度論にもとづく定常状態近似式を利用した近似モデルを混在させた反応スキームの作成を行うことができる。代表的な定常状態近似式は、標準反応ステップシンボルとして用意されている。

④ 反応ステップとして独自の数式を利用可能  
未知の反応ステップを独自の数式として定義して（独自の反応ステップシンボルを登録する）、それらを含む反応スキームの作成を行うことができる。定義した独自の数式は、ユーザー定義シンボルとしていつでも利用することができる。

⑤ 物質収支式の自動導出と自動シミュレーション  
生化学反応系の数理モデルは、物質の初期濃度、物質収支式、キネティックパラメータの値で構成される。WinBEST-KIT では、作成した反応スキームから

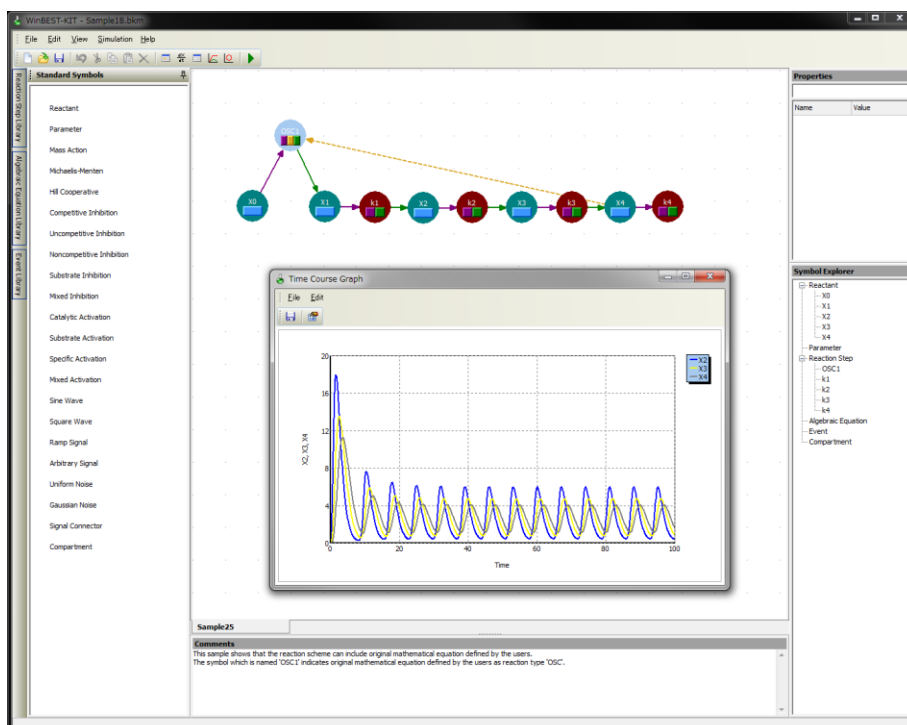


Fig. 1 Snapshot of WinBEST-KIT

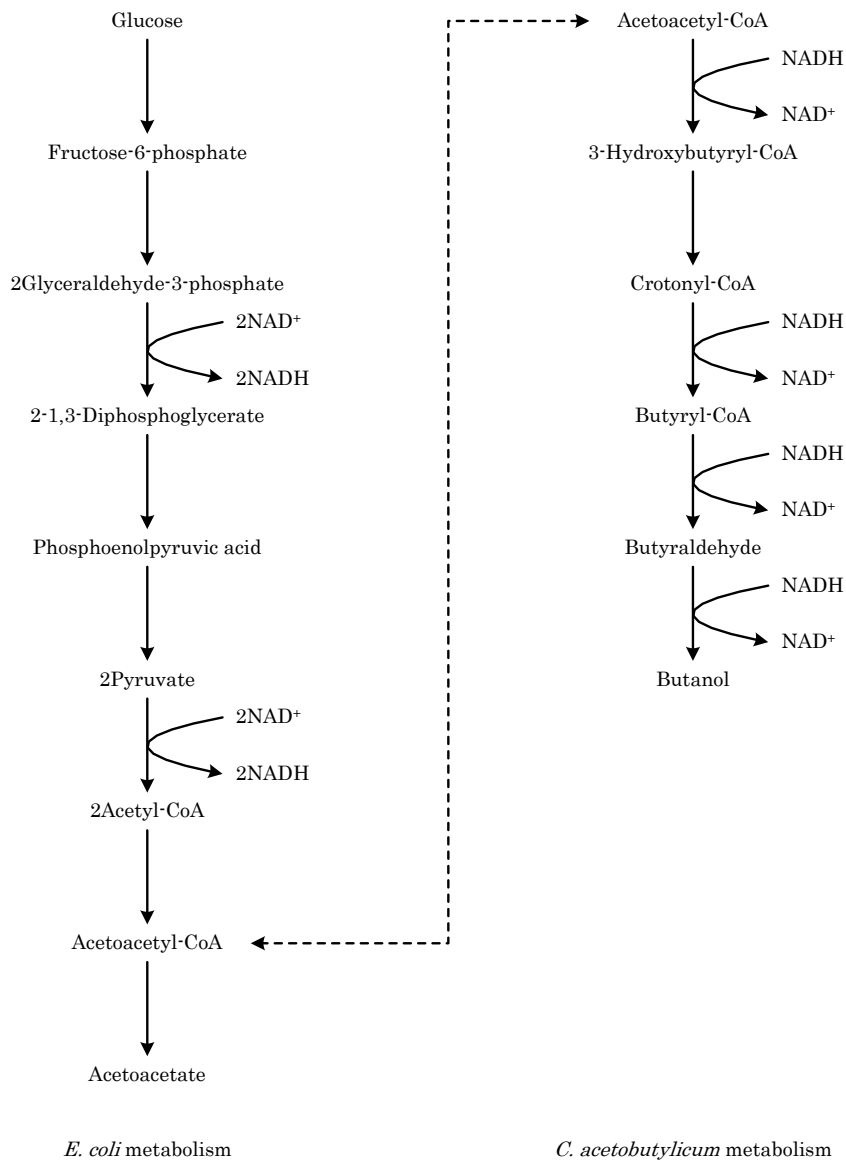
の物質収支式の導出は自動的に行われ、ユーザーは難解な微分方程式を意識する必要はない。シミュレーションに必要な数値計算も自動的に行われるので、数値計算手法やプログラミング言語を意識する必要もない。

- ⑥ コンパイラを利用した高速なシミュレーション  
シミュレーションを行うにあたり、外部コンパイラを利用して数値計算を行うことができる。コンパイルに関する複雑な作業はすべて自動で行われる。**WinBEST-KIT**を試しに利用してみたいという場合は、組込みインタプリタで数値計算を行うこともできる。
- ⑦ 豊富な解析機能  
通常のタイムコースシミュレーションの他に、パラ

メータ値の推定、パラメータスキニング、バーチャルラボ（実時間シミュレーション）、といった豊富な解析機能を用意している。解析結果は、タイムコースグラフ、位相平面図、数値データ、導出された物質収支式を表示することができる。

## 2・2 生化学反応系モデルの構築例

**WinBEST-KIT**での複雑な生化学反応系モデルの構築例を紹介する。**Fig. 2**に合成生物学による合成ブタノール生成の代謝経路図を示す<sup>13)</sup>。合成ブタノールを製造するためのこの複雑な代謝経路を、**WinBEST-KIT**は**Fig. 2**と同じ形式のレイアウトで反応スキームを構築することができることを示す。合成ブタノール生成は、2つの異なる代謝経路からなる。左側が *E. coli* 代謝であり、右側が *C. acetobutylicum* 代謝である。Acetoacetyl-CoA



**Fig. 2** Metabolic pathway map of synthetic butanol production by using the technology of synthetic biology. Acetoacetyl-CoA in both *E. coli* and *C. acetobutylicum* metabolisms connecting with bi-directional broken line is the same metabolite.

は、*E. coli* 代謝および *C. acetobutylicum* 代謝の両方に含まれる代謝産物である。したがって、これらの2つの異なる代謝は、Acetoacetyl-CoA を媒介することによって接続され、その相互作用によってブタノールが産生される。さらに、これらの2つの異なる代謝には、補酵素である NAD<sup>+</sup> および NADH が含まれている。NAD<sup>+</sup> および NADH の化学量論係数は、各代謝において異なる値を有しており、それらの化学量論係数のバランスは、2つの代謝によって保存されている。4分子の NADH は *E. coli* 代謝で産生され、*C. acetobutylicum* 代謝で利用される。4分子の NAD<sup>+</sup> は *C. acetobutylicum* 代謝で産生され、*E. coli* 代謝で利用される。Fig. 3に Fig. 2の WinBEST-KIT で構築した反応スキームのスクリーンショットを示す。2つの異なる代謝経路は異なる編集画面

(レイヤーと呼ぶ) で構築され、*E. coli* 代謝中の Acetoacetyl-CoA の物質シンボルと *C. acetobutylicum* 代謝中の Acetoacetyl-CoA のショートカットシンボルで接続されている。また、物質シンボルおよびショートカットシンボルは、物質濃度を共有しながら各シンボルで独立した化学量論係数を設定することができる。したがって、ショートカットシンボルを使用することによって Fig. 2 の代謝経路図と同じレイアウトでの反応スキーム構築を可能としている。例をあげると、*E. coli* 代謝における2分子の Glyceraldehyde-3-phosphate から2分子の 1,3-Diphosphoglycerate が産生される反応ステップで2分子の NADH が産生され、*C. acetobutylicum* 代謝における Acetoacetyl-CoA から 3-Hydroxybutyryl-CoA が産生される反応ステップにおいて1分子の NADH が

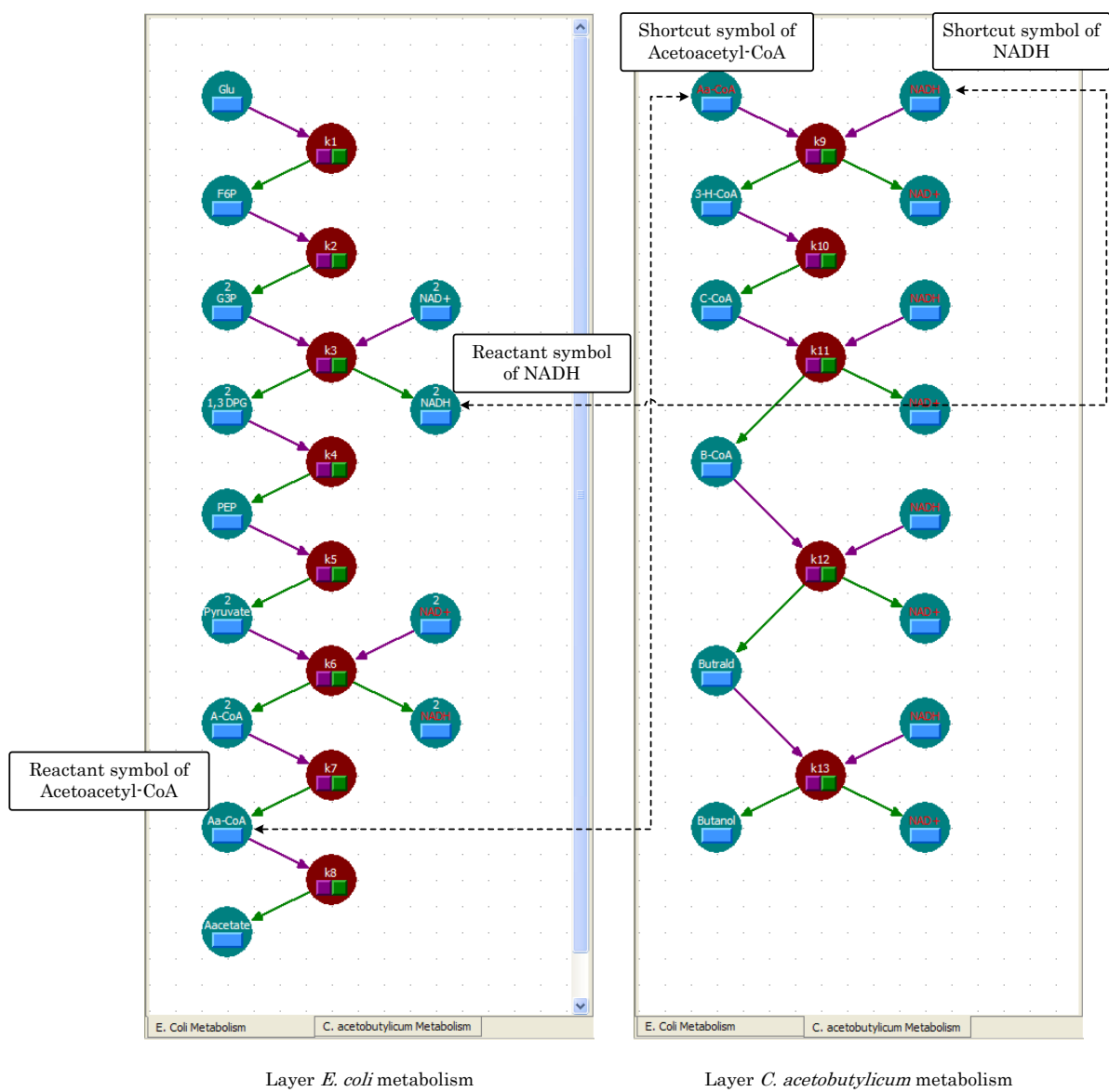


Fig. 3 Construction of the reaction scheme of the metabolism producing synthetic butanol by using the technology of synthetic biology in WinBEST-KIT. The symbols connecting with bi-directional broken line indicate the reactant symbol and its shortcut symbol, respectively.

利用される。これらの2つの反応ステップの構築にあたり、NADHの物質シンボルとそのショートカットシンボルの化学量論係数をそれぞれ2と1に設定する。Fig. 4に上記の反応ステップにおけるNADHの物質シンボル(左側)およびNADHのショートカットシンボル(右側)を示す。シンボル名の上の数字は物質の化学量論係数である。化学量論係数が1のときは、この数字は表示されない。



Fig. 4 Illustrations of the reactant symbol of NADH and its shortcut symbol from Fig. 3.

### 2・3 独自の反応ステップシンボルの定義

WinBEST-KITの最大の特徴は、ユーザーが未知の反応ステップを独自の数式として定義して、それらを含む反応スキームの作成を行うことができることである。Fig. 5はGoodwinタイプオシレーターと知られているフィードバック阻害現象の生化学反応系である。 $X_0$ が基質であり、 $X_4$ が生成物である。生化学反応系全体の活性は、 $X_4$ からのネガティブフィードバックで制御されている。加え合わせ点OSCの反応ステップは次の式で与えられる<sup>14,16</sup>。

$$OSC = \frac{V_{max} [X_0]}{1 + k_0 [X_4]^n} \quad (1)$$

$V_{max}$ はフィードバック阻害を受けないときの最大反応速度、 $k_0$ は反応速度定数、 $n$ はHill定数(エフェクターの数)である。 $n$ が5以上であることがこの生化学反応系が振動する条件であることが知られている。Fig. 6に示すように、WinBEST-KITは式(1)を定義してシンボル選択エリアに登録することができる。定義する式の記述方法は式(1)をそのまま入力するだけでよい。なお、定義する数式において、基質として接続される物質は「SA」

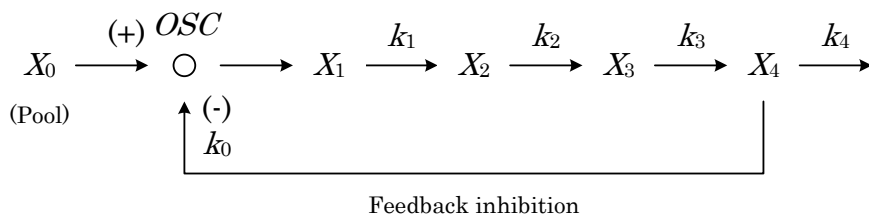


Fig. 5 The oscillatory biochemical reaction system with negative feedback loop of Goodwin type.

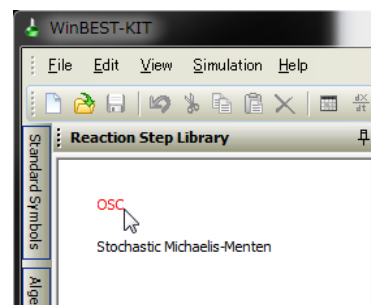
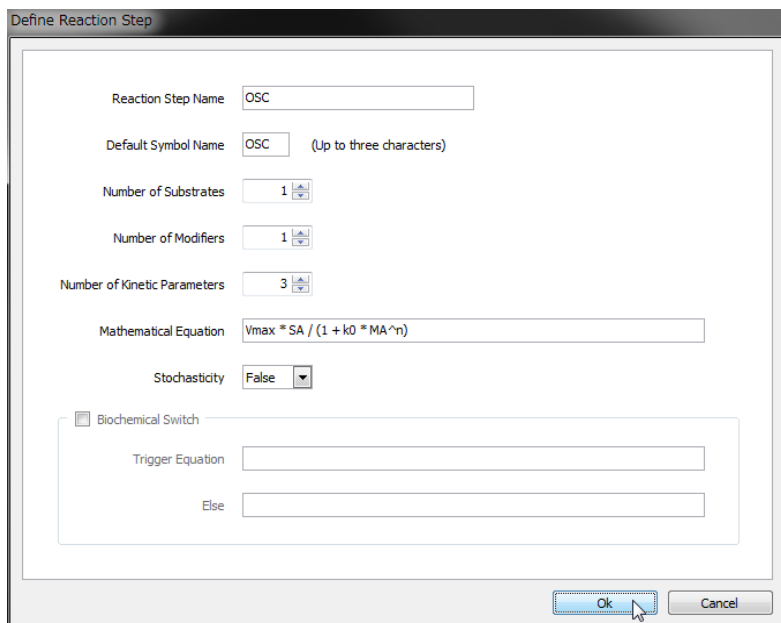


Fig. 6 Define the original mathematical equation and customize this equation as the user-defined reaction step symbol (called OSC in this case). The customized reaction step symbol appears in the Symbol Selection area.

～「SZ」、修飾因子として接続される物質は「MA」～「MZ」とする必要がある。その他の文字列は、自動的にキネティックパラメータとして認識される。式(1)の場合、定義する式は「 $V_{max} * SA / (1 + k_0 * MA^n)$ 」となる。登録されたシンボル（独自の数式）は、ユーザー定義シンボルとしてシンボル選択エリアをクリックするだけでいつでも自由に利用することができる。Fig. 1は登録したシンボル「OSC」を利用して作成したFig. 5の反応スキームとシミュレーション結果である。振動現象のシミュレーションができていることを確認することができる。

### 3 確率的変動を伴うモデルへの対応

#### 3.1 Euler-Maruyama 法

常微分方程式モデルは、物質の初期濃度が決まれば決定論的常微分的方程式として数値解を求めることができる。しかし、細胞内物質濃度が低い場合、その分子の存在が確率的変動を起こすと考えられている。分子の存在確率が変わると反応速度も確率的変動を起こすため、その反応ステップを表現する Michaelis-Menten の式は次のようになる。

$$v = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} + \alpha \quad (2)$$

$V_{max}$  は最大反応速度、 $K_m$  はミカエリス定数、 $S$  は基質濃度である。確率的変動項を  $\alpha$  で表している。式(2)を含む反応スキームのシミュレーションを行うためには、確率微分方程式として数値解を求める必要がある。確率微分方程式の数値解法の 1 つに Euler-Maruyama 法が知られている<sup>17)</sup>。Euler-Maruyama 法の計算手順は次の式で与えられる。

$$S(t+h) = S(t) + vh + S(t)\alpha \quad (3)$$

$$\alpha = \delta\sqrt{h}$$

確率的変動項  $\alpha$  は、平均 0 分散 1 の正規分布乱数  $\delta$  と刻み幅  $h$  の平方根の積で求めることができる。

#### 3.2 確率的変動を伴う反応ステップシンボルの定義

確率的変動を伴う反応ステップシンボルを実現するために、2.3 で説明した独自の反応ステップシンボルの定義機能の拡張を行った。Fig. 7 に式(2)に示した確率的変動を伴う Michaelis-Menten の式を「Stochastic Michaelis-Menten」として定義して登録する様子を示す。数式の定義に関する仕様はこれまでと同じだが、設定項目「Stochasticity」を「True」に設定すると、自動的に Euler-Maruyama 法でシミュレーションを行う。

Fig. 8 に常微分方程式モデルの Michaelis-Menten シンボルを利用して構築した反応スキームのシミュレーション結果（上側）と、Fig. 7 で登録した確率微分方程式モデルの Stochastic Michaelis-Menten シンボルを利用して構築した反応スキームのシミュレーション結果（下側）を示す。Stochastic Michaelis-Menten シンボルを利用したシミュレーションでは、反応速度が逐次確率的に変動するため、物質濃度が揺らいでいることがわかる。また、Fig. 9 に決定論的 Michaelis-Menten の式と確率的変動を伴う Michaelis-Menten の式を混在させた生化学反応系（上側）とシミュレーション結果のタイムコースグラフを示す（下側）。基質  $S$  の濃度は常微分方程式モデルとして計算されているが、中間生成物  $P_1$  と最終生成物  $P_2$  の濃度は確率的変動の影響を受けていることがわかる。常微分方程式モデルと確率微分方程式モデルを混在させた反応スキームの構築が実現できたと言える。

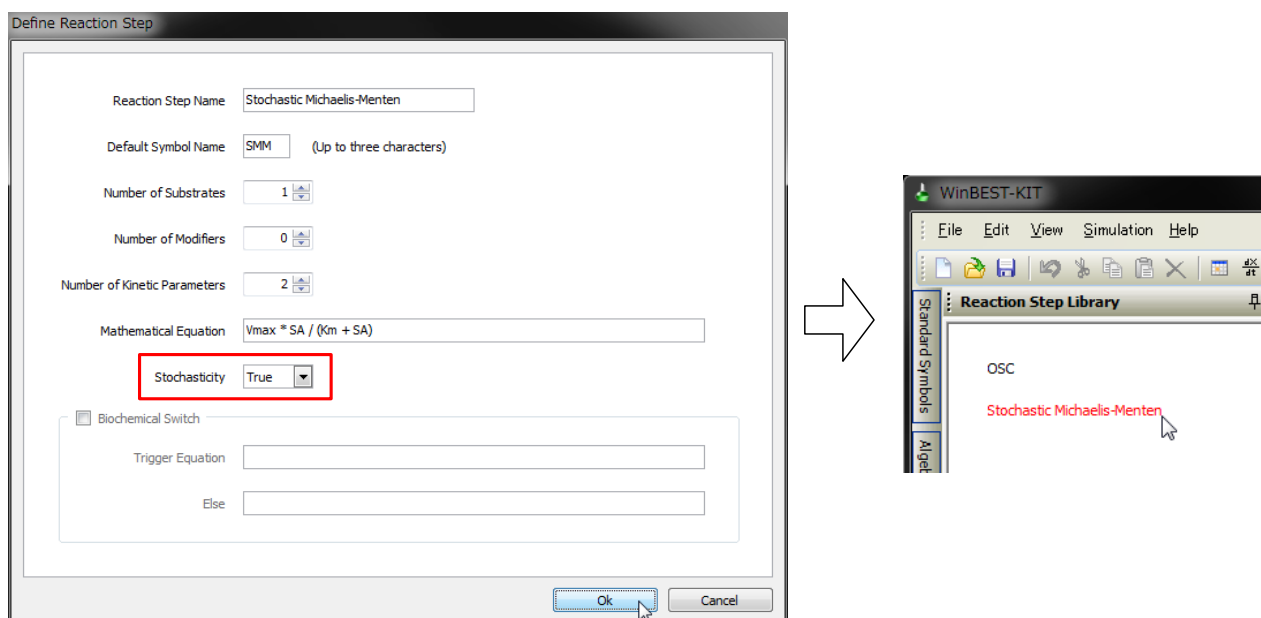


Fig. 7 Define the Michaelis-Menten equation which involves with the stochastic fluctuation and customize this equation as the user-defined reaction step symbol (called Stochastic Michaelis-Menten in this case). The customized reaction step symbol appears in the Symbol Selection area.

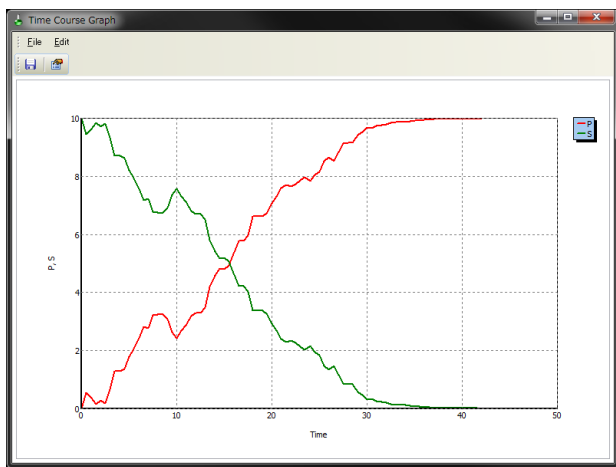
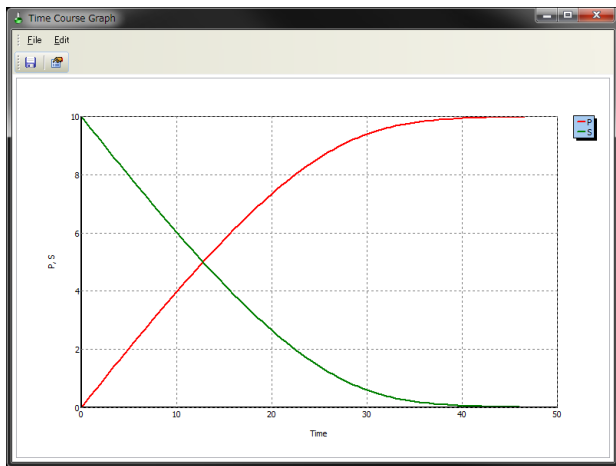


Fig. 8 Time-course graph of the deterministic Michaelis-Menten equation and the stochastic Michaelis-Menten equation.

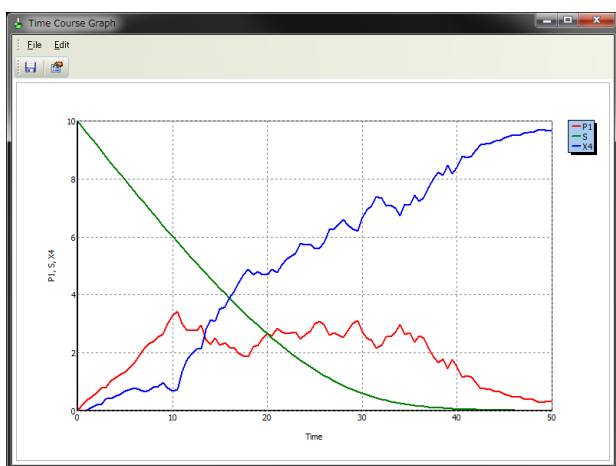
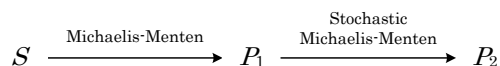


Fig. 9 Biochemical reaction system that involves with the deterministic Michaelis-Menten equation and the stochastic Michaelis-Menten equation; and its time-course graph.

#### 4 まとめと今後の課題

システム生物学のための統合解析シミュレータ WinBEST-KIT の開発により、プログラミング言語などの情報科学的知識を必要とせずで大規模な生化学反応系のシステム論的解析ができるようになった。本研究により、細胞内物質濃度が低く、反応速度が確率的変動を起こす反応ステップを混在させることが可能となった。その結果、従来の常微分方程式モデルでは表現できない、常微分方程式モデルと確率微分方程式モデルを混在させた生化学反応系モデルのシステム論的解析が可能となった。現在、確率微分方程式モデルをサポートした生化学反応系解析シミュレータの数は少なく、WinBEST-KIT のように、常微分方程式モデルと確率微分方程式モデルを混在させることができ、グラフィカルユーザーインターフェースを使ってモデル構築が行える生化学反応系解析シミュレータは他に存在しない。

本研究で採用した Euler-Maruyama 法は、シミュレーションプログラムへの実装が容易であるという利点がある。しかし、物質の初期濃度は決定論的設定を行う必要があり、設定した値によっては計算開始直後の物質濃度が一時的に負値になってしまうケースが見られた。今後は、Gillespie が開発したモンテカルロ法を用いたアルゴリズムを実装し<sup>18)</sup>、Euler-Maruyama 法との比較を行いたいと考えている。また、確率的変動を伴うモデルの場合、シミュレーションを行うごとに異なった値が求まる。そのため、複数回のシミュレーションを自動的にを行い、そのシミュレーション結果から各物質濃度の変動係数を求めて、生化学反応系に大きく影響を与えている物質の特定をできるようにしたいと考えている。複数回のシミュレーションには多くの時間を必要とする。そこで、近年着目されている GPGPU を用いた並列シミュレーションを導入することによって、シミュレーションに要する時間の短縮を図りたいと考えている。

WinBEST-KIT 以外にも数多くの生化学反応系解析シミュレータが開発され、それぞれが有用な機能を実装している。WinBEST-KIT で構築した反応スキームを、WinBEST-KIT が有さない解析機能が実装されている他の生化学反応系解析シミュレータで利用する、逆に他の生化学反応系解析シミュレータで構築されたモデルを WinBEST-KIT で利用できるようになると、より充実した解析が行える。Hucka らによって SBML (Systems Biology Markup Language) と呼ばれる生化学反応系を記述する標準ファイルフォーマットが策定された<sup>19-20)</sup>。現在 300 近い生化学反応系解析シミュレータが SBML 形式ファイルへの対応を表明しており、SBML ファイル形式で記述されたモデルのデータベースもインターネットで公開されている<sup>21-22)</sup>。SBML は生化学反応系の標準ファイルフォーマットとして本格的な普及期に入っている。今後は、WinBEST-KIT に SBML 形式ファイルのインポート機能およびエクスポート機能を実装し、他の生化学反応系解析シミュレータとの連携を可能にして生命現象のシステム論的解析に貢献したいと考えている。

## 謝辞

本研究は、平成 29 年度前橋工科大学重点研究費（科学研究費採択支援研究費）による助成を受けて行ったものである。

## 参考文献

- 1) 舟橋啓, 広井賀子, "システムバイオロジーにおけるシミュレーション技術と実装", 日薬理誌, **147**, p.101-106 (2016).
- 2) Stefan Hoops, Sven Sahle, Ralph Gauges, Christine Lee, Jurgen Pahle, Natalia Simus, Mudita Singhal, Liang Xu, Pedro Mendes, Ursula Kummer, "COPASI - a COmplex PATHway Simulator", Bioinformatics, **22**, p.3067-3074 (2006).
- 3) Akira Funahashi, Naoki Tanimura, Mineo Morohashi, Hiroaki Kitano, "CellDesigner: a process diagram editor for gene-regulatory and biochemical networks", BIOSILICO, **1**, p.159-162 (2003).
- 4) Igor Goryanin, Hodgman T. Charles, Evgeni Selkov, "Mathematical simulation and analysis of cellular metabolism and regulation", Bioinformatics, **15**, p.749-758 (1999).
- 5) Masao Nagasaki, Ayumu Saito, Euna Jeong, Chen Li, Kaname Kojima, Emi Ikeda, Satoru Miyano, "Cell Illustrator 4.0: A computational platform for systems biology", In Silico Biology, **10(1-2)**, p.5-26 (2010).
- 6) Tatsuya Sekiguchi, Hideaki Shinto, Yukihiro Tashiro, Genta Kobayashi, Taizo Hanai, Kenji Sonomoto, Masahiro Okamoto, "WinBEST-KIT (Windows-based Biochemical Reaction Simulator for Analyzing Metabolic Pathways): Application to the System Analysis of Acetone-Butanol-Ethanol Fermentation in *Clostridium saccharoperbutylacetonicum*", Proceedings of Asia-Pacific Biochemical Engineering Conference 2005 (APBioChEC' 05), SYS1-07 (2005).
- 7) Hideaki Shinto, Yukihiro Tashiro, Mayu Yamashita, Genta Kobayashi, Tatsuya Sekiguchi, Taizo Hanai, Masahiro Okamoto, Kenji Sonomoto, "Kinetic Modeling and Sensitivity Analysis of Acetone-Butanol-Ethanol Production", Journal of Biotechnology, **131(1)**, p.45-56 (2007).
- 8) Hideaki Shinto, Yukihiro Tashiro, Genta Kobayashi, Tatsuya Sekiguchi, Taizo Hanai, Yuki Kuriya, Masahiro Okamoto, Kenji Sonomoto, "Kinetic Study of Substrate Dependency for Higher Butanol Production in Acetone-Butanol-Ethanol Fermentation", Process Biochemistry, **43(12)**, p.1452-1461 (2008).
- 9) Tatsuya Sekiguchi, Masahiro Okamoto, "WinBEST-KIT: Windows-based Biochemical Reaction Simulator for Metabolic Pathways", Journal of Bioinformatics and Computational Biology, **4(3)**, p.621-638 (2006).
- 10) Tatsuya Sekiguchi, Masahiro Okamoto, "System Analysis Using WinBEST-KIT", ソフトウェアバイオロジー, **5**, p.48-60 (2006).
- 11) Tatsuya Sekiguchi, Masahiro Okamoto, "WinBEST-KIT for analyzing multilayer and multicellular systems", Proceedings of the 5th IEEE International Conference on Systems Biology (ISB 2011), p.161-166 (2011).
- 12) Tatsuya Sekiguchi, Masahiro Okamoto, "WinBEST-KIT for analyzing multilayered biological systems", Proceedings of the 14th Symposium of Biochemical Systems Theory (BST2015), p.66-67 (2015).
- 13) Shota Atsumi, Anthony F. Cann, Michael R. Connor, Claire R. Shen, Kevin M. Smith, Mark P. Brynildsen, Katherine J. Y. Chou, Taizo Hanai, James C. Liao, "Metabolic engineering of *Escherichia coli* for 1-butanol production", Metabolic Engineering, **10**, p.305-311 (2008).
- 14) Brian C. Goodwin, "Oscillatory behavior in enzymatic control processes", Advances in Enzyme Regulation, **3**, p.425-438 (1965).
- 15) Lee A. Segel, "Mathematical Models in Molecular and Cellular Biology", Cambridge University Press, p.200 (1981).
- 16) Naoto Sakamoto, Katsuya Hayashi, "Dynamic Analysis of Enzyme Systems: An Introduction", Springer-Verlag, p.255 (1986).
- 17) Desmond J. Higham, "An Algorithmic Introduction to Numerical Simulation of Stochastic Differential Equations" SIAM REVIEW, **43(2)**, p.525-546 (2001).
- 18) Daniel T. Gillespie, "Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions", The Journal of Physical Chemistry, **81(25)**, p.2340-2461 (1977).
- 19) Michael Hucka, Andrew Finney, Herbert M Sauro, Hamid Bolouri, John C. Doyle, Hiroaki Kitano, "The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models", Bioinformatics, **19(4)**, p.524-531 (2003).
- 20) 浅井義之, 安部武志, 松岡由希子, Ghosh Samik, 北野宏明, "システムバイオロジー研究のためのソフトウェア・プラットフォームの動向, Drug Delivery System, **29(5)**, p.386-396 (2014).
- 21) Chen Li, Marco Donizelli, Nicolas Rodriguez, Harish Dharuri, Lukas Endler, Vijayalakshmi Chelliah, Lu Li, Enuo He, Arnaud Henry, Melanie I. Stefan, Jacky L. Snoep, Michael Hucka, Nicolas Le Novère, Camille Laibe, "BioModels Database: An enhanced, curated and annotated resource for published quantitative kinetic models", BMC Systems Biology, **4(92)**, p.1-14 (2010).
- 22) Vijayalakshmi Chelliah, Camille Laibe, Nicolas Le Novère, "BioModels Database: A Repository of Mathematical Models of Biological Processes", In Silico Systems Biology, Springer-Verlag, p.189-199 (2013).