

# 生物モデルにおける同じ動態を再現可能なパラメタセットの グローバルなパラメタ変動解析

井上 健太郎<sup>1,a)</sup>

**概要:** 生体分子ネットワークに基づく生物モデルは、分子間の制御メカニズムの理解や分子の数、濃度、活性の動態の予測に活用されている。モデル内にある反応速度パラメタなどは実験的に計測が困難なことからほとんど測定されていない。そのため、未知のパラメタ値は実験で測定された分子の動態をもとにパラメタが推定されている。パラメタ推定によって実験を再現可能なパラメタセットは複数の候補があげられるが、一般的に、モデル解析では1つのパラメタセットで解析が進められる。私たちは以前にローカル感度解析において、同じ動態を再現可能な複数のパラメタセット間の共通の性質を調べた。その結果では、異なるパラメタセット間で感度の大きさは異なっていたが、モデル内の特定の反応間でどちらの感度が相対的に大きいかは一致する性質があることがわかった。ローカル感度解析は特定の動態に対してパラメタの微小変化に関する動態の変化のみを調べるため、パラメタの大きな変化に関しての性質が明らかではなかった。そこで本研究では、同じ動態を再現可能なパラメタセットについて広くパラメタ値を変えることで、パラメタ値の変化と感度や動態の変化にパラメタセット間の共通の性質があるかを調べた。

## 1. はじめに

生体分子ネットワークに基づく生物の数理モデルは代謝系、遺伝子発現系、シグナル伝達系で、その分子制御メカニズムを理解するためによく研究されている [1], [2], [3], [4]。シグナル伝達系の数理モデルでは、増殖因子やサイトカインのようなリガンドが細胞表面の受容体と結合した（細胞が刺激を受けた）後、その結合したという情報が核内の転写因子に伝わるまでの間の情報の流れについて主にモデル化されている。この情報の流れは、情報を次の分子へ伝える状態（一般に活性状態と呼ばれている）の量が実験により測定される。この状態は例えば、リン酸化やユビキチン化などで修飾されたタンパク質、結合タンパク質、細胞質や核に局在化したタンパク質である。しかし、これらのタンパク質の変化がどれくらいの反応速度で起きているかは、シグナル伝達系であまり測定されていない。

そこでシグナル伝達系の数理モデルでは、測定された実験情報をもとに反応速度パラメタを推定する [3], [4]。一般的に実験で測定された値とシミュレーションで計算された値の誤差が最小になるように、反応速度パラメタを決める。しかし、シグナル伝達系に関する定量実験データは、

分子の数や濃度のような絶対量ではなく、コントロールの実験値に対する相対量として測定されるため、値というよりむしろ刺激後の分子の数の増減のような動態が重要である。実験の動態に着目して再現するためには、パラメタ推定の目的関数を実験値とシミュレーション値のコサイン類似度が高いパラメタセットを推定することで得ることができる。類似度の高いシミュレーションでは動態が実験値と一致しているが、シミュレーションの絶対量は多様な値が得られる [5]。

このように、パラメタ推定によって得られたパラメタセットは実験を再現できるシミュレーションであるが、それらのパラメタセット間はどこまでモデルとしての性質が一致しているのかは不明であった。私たちは以前に、特定の動態を再現可能な多様なパラメタセット間で、モデルとしての共通性がないかを調べるために、ローカル感度解析を行った [5]。その結果、異なるパラメタセットに対して反応ごとの感度の大きさは異なっていたが、モデル内の特定の反応間で相対的にどちらの感度が大きいかは一致した。つまり、同じ動態を再現可能なパラメタセット間で、特定の反応間の感受性の高さは同定できることが示唆された。また、これは複数のパラメタセットが推定されたとしても、ローカル感度解析においては1つのパラメタセットを解析するだけで反応間の相対的な感受性の高さを予測するのに十分であるとも考えられた。

<sup>1</sup> 宮崎大学工学教育研究部  
Faculty of Engineering, University of Miyazaki, Miyazaki  
889-2192, Japan

a) inoue@cs.miyazaki-u.ac.jp

しかし、ローカル感度解析は再現された動態について、微小のパラメータ変動のみで感受性を解析しているため、パラメータが大きく変化した場合の動態に関する共通の性質はわかっていない。そこで、本研究では同じ動態を再現可能なパラメータセットに関して、広いパラメータ空間で感受性や動態に関する共通性を調べた。

## 2. 方法

### 2.1 モデルと再現可能なパラメータセット

#### 2.1.1 Negative feedback loop モデル

本研究では、論文 [5], [6] で利用された Negative feedback loop モデルを用いた。Negative feedback loop モデルは 2 つの分子 X と Y で構成される (図 1A)。X と Y の分子は活性化し、活性状態を X\* と Y\* とする。反応は、上流のシグナル s による X の活性化 (A)、X の不活性化 (D)、Y\* による X の不活性化 (DS)、X\* による Y の活性化 (FBA)、Y の不活性化 (FBR) の 5 つある。これは、

$$\frac{dX^*}{dt} = A - D - DS \quad (1)$$

$$\frac{dY^*}{dt} = FBA - FBR \quad (2)$$

と表せる。また、これらの反応は、質量作用の法則やミカエリスメンテン則に従うと、

$$A = \frac{k1 \cdot s \cdot X}{km1 + X}, D = k2a \cdot X^*, DS = \frac{k2b \cdot Y^* \cdot X^*}{km2 + X^*},$$

$$FBA = \frac{k3 \cdot X^* \cdot Y}{km3 + Y}, FBR = \frac{k4 \cdot Y^*}{km4 + Y^*}$$

と表せる。一般的にシグナル伝達系では、タンパク質の総量の変化は活性状態の変化に対して遅い反応であると考えられるため、タンパク質の総量は変化しないと仮定する。そのため、X と Y の総量を 1 と仮定して、非活性状態の X と非活性状態の Y を

$$X = 1 - X^*, Y = 1 - Y^* \quad (3)$$

とする。本研究では、上流のシグナル s の動態は図 1B のパターンとする (論文 [5], [6] の S3)。

シグナル s は図 1B に示す時間 0 までが、外部刺激がない定常状態を示しており、小さなシグナル値を持っている。つまり、反応速度パラメータが変われば、その定常値も変わる。シミュレーションの時間は上流のシグナル s が刺激によって変化する 0~300 分の範囲とした。

#### 2.1.2 再現可能なパラメータセット

本研究では、論文 [5] で得られた同じ動態を再現可能なパラメータセットを使った。ここでは、再現可能なパラメータセットがどのようにして得られたかの概要を示す。

論文 [5] では、生物実験データは用いず、特定の動態を示すパラメータセットを以下の条件で取得した。

- あるパラメータセット  $\mathbf{p}_c$  に対して、確率的シミュ

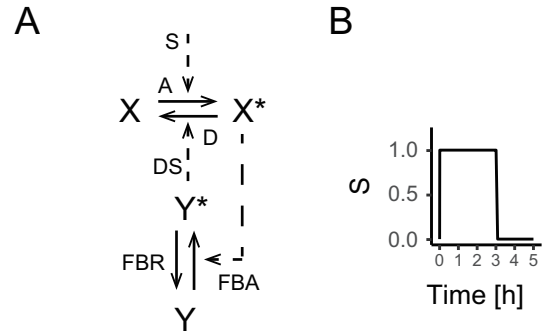


図 1 Negative feedback loop モデル  
(A) ダイアグラム (B) 上流のシグナル s のパターン

表 1 パラメータの変化の範囲

反応名	パラメータ名	パラメータ値の下限	パラメータ値の上限
A	k1	$R0 \times 10^{-6}$	$R0 \times 10^5$
D	k2a	$R0 \times 10^{-4}$	$R0 \times 10^4$
DS	k2b	$R0 \times 10^{-4}$	$R0 \times 10^4$
FBA	k3	$R0 \times 10^{-4}$	$R0 \times 10^8$
FBR	k4	$R0 \times 10^{-6}$	$R0 \times 10^4$

\*R0 は 2.1.2 で得られたパラメータ値。

レーションによりデータを 30 分ごとで 300 分まで取得する。

- 上記の 1 回の確率的シミュレーションに対して、そのデータに対する 1 回のパラメータ推定を行う。
- パラメータ推定は進化的アルゴリズム [7] を利用した。目的関数はコサイン類似度とし、パラメータの探索範囲は  $\exp(-15)$  から  $\exp(5)$  とした。
- 上記を 1000 回繰り返す。
- 1000 回繰り返した確率的シミュレーションの各 30 分ごとの分布で、各時間点の平均から標準偏差内に推定されたシミュレーションがすべて入るものを再現可能なパラメータセットとした。

これらの条件で、112 個の同じ動態を再現可能なパラメータセットが得られた。これらのパラメータセットはパラメータ値が異なり、かつシミュレーションの値は異なるが同じ動態を示していることは論文 [5] で示されている。

## 2.2 グローバル感度解析

グローバル感度解析は広いパラメータ空間に対して、そのモデルに関する出力の感受性を解析する方法である [8]。本研究では、2.1.2 で得られた同じ動態を再現可能なパラメータセットのパラメータ値 (R0) を基準にして、表 1 の範囲で速度パラメータ値をそれぞれ変化させた。このとき、R0 から変化させたパラメータ値に対して感度を次のように計算した。

$$s_i = \frac{\partial \ln q(\mathbf{p})}{\partial \ln p_i} = \frac{\partial q(\mathbf{p})}{\partial p_i} \frac{p_i}{q(\mathbf{p})} \quad (4)$$

$s_i$  はパラメータ  $i$  に対する感度、 $p_i$  はパラメータ  $i$  のパラメータ値、 $q(\mathbf{p})$  は感度の標的となる値である。本研究では、 $q(\mathbf{p})$  は X\* の時間変化における積分値を用いた。また、パラメ

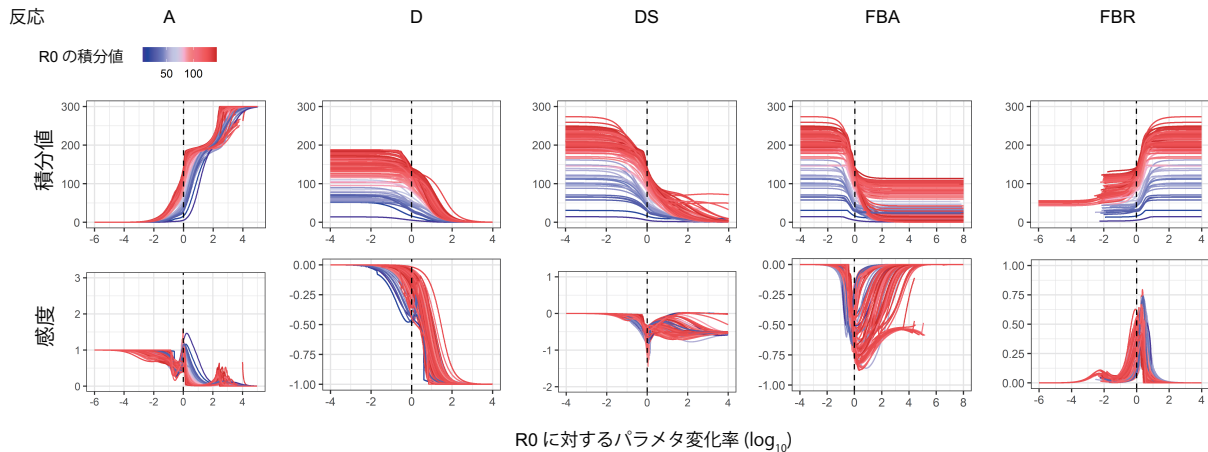


図 2 X\*の時間積分値を対象としたグローバル感度解析結果

は 0.1%変化させて感度を数値的に計算した。

論文 [5] では、ローカル感度解析において、特定の反応間の感度の大きさがパラメータセットに関わらず決まっているという性質があった。本研究では広いパラメータ空間でも特定の反応間の感度の大きさが決まっているかを調べるために、 $R0 \times 10^{-1.5} \sim R0 \times 10^{1.5}$  の範囲で感度の大きさの積分値を計算したものをグローバル感度として、反応間で比較した。

### 2.3 パラメータ変化後の動態の類似度

2.1.2 で得られたパラメータ値 (R0) ではシミュレーション値は異なるが、基準となったパラメータセット  $\mathbf{p}_c$  の決定的シミュレーションと同じ動態を示す。その R0 や  $\mathbf{p}_c$  のシミュレーション値は時系列をベクトルとしたとき、ベクトル間でのコサイン類似度 (CS) が高い。このとき、そのベクトルの大きさの比 (scaling factor(SF)) を R0 のシミュレーションに乗じることで、R0 のシミュレーション値は  $\mathbf{p}_c$  のシミュレーションと動態だけでなく同じ値として scaling できる [5]。

$$CS = \frac{\vec{x}_i \cdot \vec{x}_j}{|\vec{x}_i| |\vec{x}_j|}, (0 \leq CS \leq 1) \quad (5)$$

$$SF = \frac{|\vec{x}_i|}{|\vec{x}_j|} \quad (6)$$

$\vec{x}_i$  はパラメータセット  $\mathbf{p}_c$  の X\* の時系列のベクトル、 $\vec{x}_j$  は推定されたパラメータセット  $j$  の X\* の時系列のベクトルである。CS が 1 に近いほど、 $\vec{x}_i$  と  $\vec{x}_j$  の動態が類似していることを示す。また、 $SF \times \vec{x}_j$  で  $\vec{x}_i$  と同じ値に scaling できる。

パラメータセット  $i$  とパラメータセット  $j$  でパラメータ変化後の動態を比較する場合、R0 で得られた scaling factor で scaling すれば、同じ値の動態となりパラメータ変化後の動態の類似性を調べることが出来る。このとき、scaling 後の値は動態の変化の大きさが考慮されているため、パラメータ変化後の動態 ( $\vec{x}_i, \vec{x}_j$ ) の類似性は各時点の二乗誤差の総和

(SSE) で比較することができる。

$$SSE = |\vec{x}_i - SF_j \cdot \vec{x}_j|^2 \quad (7)$$

### 2.4 シミュレーションの実装

シミュレーションは微分方程式を解くために CVODE ソルバーを利用した [9]。パラメータ値の組み合わせによっては非常に stiff な微分方程式となるため、シミュレーションできないものがある。結果のグラフで不連続な線や空白がある場合は、CVODE ソルバーで解けなかったものである。

## 3. 結果・考察

### 3.1 グローバル感度解析

#### 3.1.1 シミュレーションの積分値と感度値

表 1 で示した範囲でパラメータ値を変化させ、感度の対象となる X\* の時間積分値と感度の値をモデル内のそれぞれの反応に対して求めた (図 2)。図 2 の横軸は 2.1.2 で得られたパラメータ値 (R0) からのパラメータ変化率に  $\log_{10}$  したもので、色は R0 のときの積分値の大きさを示している。

それぞれの反応のパラメータ値の変化に対して、積分値の大きさと感度の大きさはパラメータセット間で似た変化の傾向を示した。元のパラメータ値 R0 (図 2 の点線) は、同じ動態が再現できるパラメータ値であり、その積分値は異なる。R0 からパラメータ値を変えると積分値は異なっているが、感度は似た傾向を示していた。しかし、各反応における感度の高さはパラメータセットによってばらつきも見られる。これはローカル感度解析の結果と同様である [5]。そこで、反応間のグローバル感度の比較を行った。

#### 3.1.2 反応間のグローバル感度の比較

ここでは、図 2 の FBR に見られるように、パラメータを変化させたとき、シミュレーションできないものを含まないようにするため、各反応のパラメータ変化が  $R0 \times 10^{-1.5} \sim R0 \times 10^{1.5}$  で、感度の絶対値に対する積分値を求めて、その大きさを比較した。

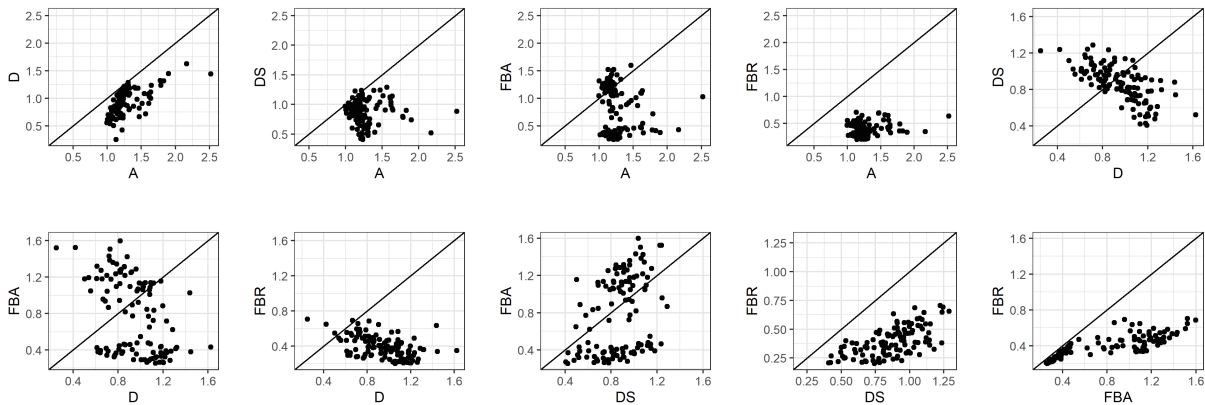


図 3 反応間のグローバル感度の比較

反応間のグローバル感度は、反応 A は反応 D と FBR、反応 DS は反応 FBR、反応 FBA は反応 FBR より感度の積分値がどのパラメータセットでも高かった (図 3)。これらの感度の関係は、グローバルなパラメータ変化に対して  $X^*$  の動態に与える影響の大きさが反応間で決まっていることを意味する。この結果はローカル感度解析の結果と一部異なっていたが [5]、ローカル感度解析と同様に、グローバル感度においても特定の反応間で感度の大小がパラメータセット間で共通していることを示している。

### 3.2 反応 A のパラメータ変化に関する $X^*$ の動態

図 2 の反応 A の感度の値を見ると、 $R_0$  より低いパラメータ値では、ほとんど同じ感度を示すのに対して、 $R_0$  より高いパラメータ値では感度にばらつきが見られた。また、それは  $R_0$  の積分値の高さの違いで出ているように考えられた。そこで、反応 A のパラメータ値で  $R_0$  に対するパラメータ変化率が  $(10^{-2}, 10^{-1}, 10^0, 10^1, 10^2, 10^3)$  について、 $X^*$  の動態を調べた (図 4)。

図 2 の積分値や感度の結果と同様に、 $R_0$  よりパラメータ値が低いときは同じ動態を示していた。一方、パラメータ変化率が  $10^2$  や  $10^3$  の高いときでは、 $R_0$  の積分値が低いときと高いときで、200 分後の動態は異なっていた。これは図 2 の反応 A の感度の値を見ると、積分値の高いパラメータセットはパラメータ変化率が  $10^3$  で感度が上昇していることと一致する。次に、パラメータ変化率が  $10^1$  の場合と  $10^2$  の場合を見ると、 $R_0$  の積分値が高いときのパラメータ変化率  $10^1$  と  $R_0$  の積分値が低いときのパラメータ変化率  $10^2$  でほぼ同じ動態を示している。これらの結果は、同じ動態を再現可能なパラメータセットをグローバルにパラメータ変化させたとき、異なるパラメータ変化率で同じ動態が再現されることを示唆している。

ここまでの解析では、パラメータ変化に対するシミュレーション値を見てきた。そのため、 $R_0$  の積分値が高いときのパラメータ変化率  $10^1$  と  $R_0$  の積分値が低いときのパラメータ変化率  $10^2$  でほぼ同じ動態を示している、 $R_0$  のとき

の動態を基準としたパラメータ変化後の動態の変化の大きさまでは一致していない。しかし、図 2 はシミュレーションの積分値における感度の変化の傾向がほぼ同じであることを示していた。従って、 $R_0$  のときの動態を基準としたパラメータ変化後の動態の変化についてはパラメータセット間で一致はしていないが、パラメータ変化における  $X^*$  の積分値の増加率や減少率にはパラメータセット間で関係があると考えられる。

### 3.3 パラメータ変化後の動態の類似性

次に、パラメータ変化後の動態がどの程度パラメータセット間で一致しているかを調べるために、シミュレーション値を scaling させてパラメータ変化後の動態に関する類似性を調べた。まずは、代表的なパラメータセットとして、 $R_0$  の積分値が低いパラメータセット (P\_low) と高いパラメータセット (P\_high) で動態の変化の関係性を調べた (図 5)。

図 5 は横軸に P\_low のパラメータ変化率、縦軸に P\_high の変化率、上部に P\_low のパラメータ変化後の動態に対して P\_high のパラメータ変化後の動態と最も SSE が低い値を取った折れ線グラフ、右部は P\_high のパラメータ変化の動態に対して P\_low のパラメータ変化後の動態と最も SSE が低い値を取った折れ線グラフである。黄色は  $SSE < 1$  の範囲を示しており、P\_high と P\_low のパラメータが増加または減少で同じときだけを対象にして調べた。また、赤や青は P\_low と P\_high で SSE が最小となるパラメータ変化率の値を示している。対角の黒い点線が P\_high と P\_low で同じパラメータ変化率を示している。

反応 A を見ると、P\_high と P\_low のパラメータ値が減少する部分では、動態の類似性が高かった。一方、パラメータ値が増加する部分では、P\_high と P\_low のどちらの動態から見ても類似性が低かった。これは P\_high では、 $X$  の総量が 1 であることから、シミュレーションの値が飽和しており、パラメータを変化しても  $X^*$  が増加していない一方で、P\_low はパラメータ増加とともに  $X^*$  が増加するためである (図 4)。同様に、ほかの反応でも、 $X^*$  が減少するパラメータ

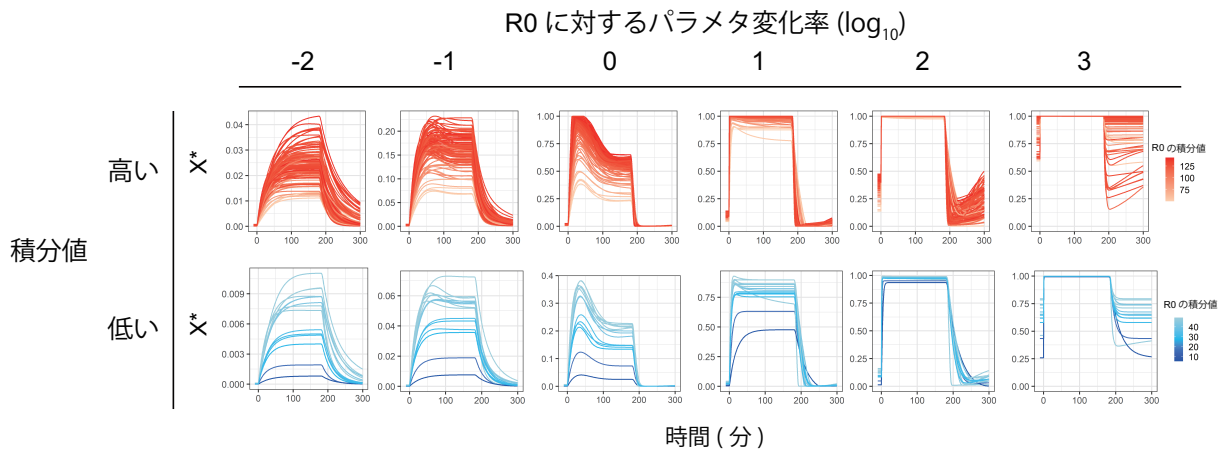


図 4 反応 A のパラメタ変化に関する  $X^*$  の動態

変化で類似性が高かった。

$P_{high}$  と  $P_{low}$  のパラメタ変化に対する類似性の高いパラメタ変化率を見ると、必ずしも同じパラメタ変化率で最も類似しているとは限らなかった。また、 $P_{high}$  の SSE の折れ線グラフ (図 5 右) と  $P_{low}$  の SSE の折れ線グラフ (図 5 上) を見ると、 $P_{high}$  のほうが低い値を示していることから、 $P_{low}$  が  $P_{high}$  を包含してパラメタ変化後の動態を予測できることが示唆された。

そこで、 $P_{low}$  のパラメタ変化の動態に対して、すべてのパラメタセットと比較して、どの程度の範囲でパラメタ変化後の動態を再現できるかを調べた。

### 3.4 パラメタ変化後の動態の各時間点の共通性

$P_{low}$  のパラメタを変化させた後の動態について、その動態に最も近い動態を異なるパラメタセットのパラメタ変化後の動態の中から探索した。これによって、 $P_{low}$  のパラメタ変化後の動態がどのくらいの範囲で異なるパラメタセットと一致するかを調べた (図 6)。図 6 は、縦軸に  $P_{low}$  の  $R_0$  に対するパラメタ変化率、横軸は時間、色はパラメタ変化後の動態に最も類似している動態を異なるパラメタセットから求めて、各時間点においてその動態の最大と最小となる誤差の大きさを示したものである。色が黄色に近いほど、各時間点で誤差が小さく、赤や白は誤差が大きいかを示す。例えば、反応 DS のパラメタ変化率が  $10^1$  のときの動態を図 7 で示している。図 7 の点線が  $R_0$  のときの動態、実線はパラメタ変化率が  $10^1$  のときの  $P_{low}$  の動態、灰色の範囲が  $P_{low}$  の動態に対して異なるパラメタセットで最も類似していたときの動態の誤差範囲である。各時間点で、この灰色の範囲の大きさが図 6 の色に対応する。

図 6 の色が黄色に近いほど、どのパラメタセットでも同じ値を示していることになる。反応 A や D では図 5 と同様に  $X^*$  が減少するパラメタ変化で、すべての時間点で近い値を示しており、同じ動態を再現できている。また、反応

DS も同様に似た動態を再現できている。一方、反応 FBA、FBR では  $X^*$  が減少するパラメタ変化に対しては 200 分以降では似た動態を再現できるが、シグナルが高い 0~200 分では広いパラメタ変化に対しては動態にばらつきがある。これらの反応は再現できる動態のパラメタ変化の範囲は反応 A、D、DS に比べて狭い。これらをまとめると、パラメタ変化後の動態を異なるパラメタセット間で共通性を調べたとき、パラメタ変化後の動態の再現できる範囲は反応ごとに異なる。

## 4. おわりに

生物の数理モデルの多くは、ネットワーク構造や数式は実験や先行研究による根拠や予測から一意に決められている。一方、パラメタ値は自由度が高く、実験を再現可能なパラメタセットの共通の性質がよくわかっていない。本研究では、同じ動態を再現可能なパラメタセットに関して、広いパラメタ値の変化に対する共通の性質を調べた。

図 2 で示したように、パラメタ変化に対してシミュレーションの値で積分値と感度を見ると、パラメタセット間でほぼ同じ変化の傾向が見られた。このグローバル感度を反応間で比較すると、ローカル感度と同様に特定の反応間の相対的な感度の大きさはパラメタセット間で共通していた (図 3)。パラメタ変化後の動態を見ると、異なるパラメタ変化率で同じ動態が再現できるものもあった (図 4)。しかし、これは  $R_0$  の動態に対して、どれくらい値が変化するかを考慮しているわけでない。この性質は、 $R_0$  で同じ動態を再現できるパラメタセット間のシミュレーション値の動態に関する数理モデルの性質であることが考えられる。パラメタ変化後の動態の類似性は、 $X^*$  が減少する変化に対して類似性が見られた (図 5、図 6)。ただし、パラメタ変化後の動態を再現できるパラメタの広さは反応間で異なっていた。

一般的に、生物の数理モデルの解析は実験データを再現できる 1 つのパラメタセットで進める。それは、実験で得

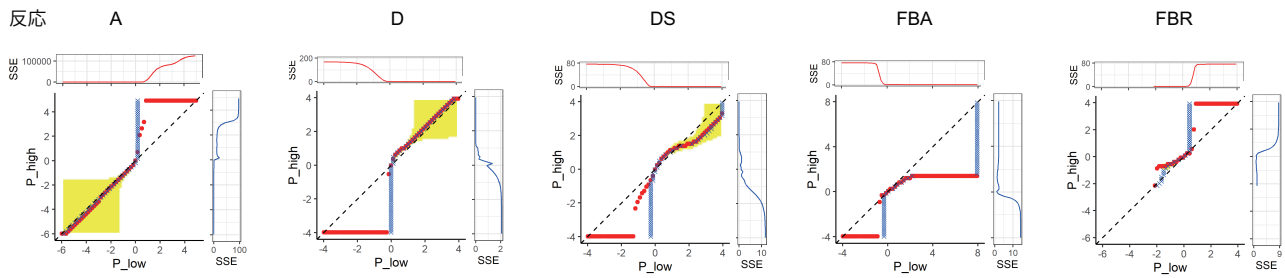


図 5 パラメタ変化に対する動態の類似性

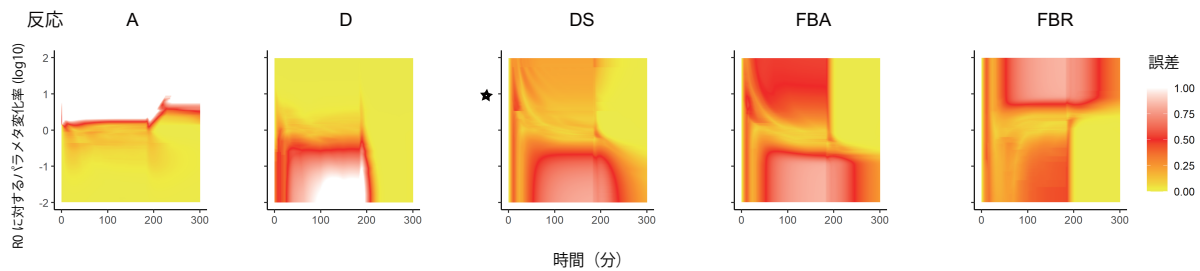


図 6 パラメタ変化後の動態における類似する動態からの各時間点の誤差

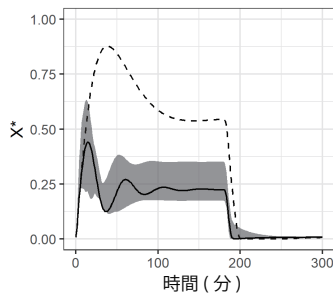


図 7 反応 DS のパラメタ変化率  $10^1$  (図 6 の  $\star$ ) における動態の誤差範囲

られていない現象を予測するための 1 つの候補になる。しかし、広いパラメタ空間に対しては 1 つのパラメタセットからダイナミクスを予測することは慎重に行うべきかもしれない [10]。再現性のある予測をするためには、モデルとして考えられるパラメタ値の範囲や分子の数などの制約条件を適切に加えてパラメタ推定することが必要だろう [2], [11]。本研究では、目的関数を 30 分おきのデータにして、パラメタ推定でパラメタ値を得た。しかし、再現するデータの時間点は数理モデルとしてばらつきが大きくなる時間点で取ることで、予測するダイナミクスのばらつきを抑えることが出来かもしれない。ばらつきの大きい時間点で実験データを取ることで、ばらつきの大きな時間点を通るダイナミクスが決定され、ばらつきを抑えたパラメタセットになることが予想される。これにより、予測するダイナミクスもパラメタセット間でよりばらつきの小さいものが得られるかもしれない。

謝辞 本研究は、東京大学ヒトゲノム解析センター・スーパーコンピュータを利用した。

#### 参考文献

- [1] Malik-Sheriff RS, Glont M, Nguyen TVN, et al.; BioModels—15 years of sharing computational models in life science. *Nucleic Acids Res.* 48(D1):D407 - D415 2020.
- [2] Maeda K, Westerhoff HV, Kurata H, et al.; Ranking network mechanisms by how they fit diverse experiments and deciding on E. coli's ammonium transport and assimilation network. *npj Syst Biol Appl* 5, 14 2019.
- [3] Inoue K, Shinohara H, Behar M, et al.; Oscillation dynamics underlie functional switching of NF- $\kappa$ B for B-cell activation. *npj Syst Biol Appl* 2, 16024, 2016.
- [4] Shinohara H, Behar M, Inoue K, et al.; Positive Feedback Within a Kinase Signaling Complex Functions as a Switch Mechanism for NF- $\kappa$ B Activation. *Science* 344(6185): 760-764, 2014.
- [5] Inoue K; Sensitivity analysis for reproducible candidate values of model parameters in signaling hub model. *PLoS ONE* 14(2): e0211654, 2019.
- [6] Behar M, Barken D, Werner S, Hoffmann A.; The Dynamics of Signaling as a Pharmacological Target. *Cell* 155, 448-461, 2013.
- [7] Kimura S, Nakakuki T, Kirita S, Okada M.; AGLSDC: A Genetic Local Search Suitable for Parallel Computation. *SICE Journal of Control, Measurement, and System Integration* 4(2):10513, 2011.
- [8] Kent E, Neumann S, Kummer U, Mendes P.; What Can We Learn from Global Sensitivity Analysis of Biochemical Systems? *PLoS ONE* 8(11): e79244, 2013.
- [9] <http://computation.llnl.gov/casc/sundials/main.html>
- [10] Gutenkunst RN, Waterfall JJ, Casey FP, et al.; Universally Sloppy Parameter Sensitivities in Systems Biology Models. *PLoS Comput Biol* 3(10): e189, 2007.
- [11] Bandara S, Schlder JP, Eils R, et al.; Optimal Experimental Design for Parameter Estimation of a Cell Signaling Model. *PLoS Comput Biol* 5(11): e1000558, 2009.