

ISSN 1598-9798



# 데이터베이스연구

제28권 제2호 2012년 8월

## 생물학적 반응 네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템

A Modeling and Simulation System for Biological Reaction Networks

박준호, 임종태, 김동주, 이윤정, 안민제, 류은경, 차재홍, 유석중, 유재수  
Junho Park, Jongtae Lim, Dongjoo Kim, Yunjeong Lee, Minje Ahn, Eunkyung Ryu, Jaehong Cha,  
Seokjong Yu, Jaesoo Yoo

데이터베이스 소사이어티  
Database Society

사단법인 한국정보과학회  
The Korean Institute of Information Scientists and Engineers





# 생물학적 반응 네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템

## A Modeling and Simulation System for Biological Reaction Networks

박준호(Junho Park)<sup>1</sup>, 임종태(Jongtae Lim)<sup>2</sup>, 김동주(Dongjoo Kim)<sup>3</sup>, 이윤정(Yunjeong Lee)<sup>4</sup>, 안민제(Minje Ahn)<sup>5</sup>, 류은경(Eunkyung Ryu)<sup>6</sup>, 차재홍(Jaehong Cha)<sup>7</sup>, 유석종(Seokjong Yu)<sup>8</sup>, 유재수(Jaesoo Yoo)<sup>9</sup>

### 요 약

생명 현상을 지속하기 위해 생체는 유전자 발현 조절에서부터 신호전달 작용까지 복잡한 조절기작으로 구성된다. 이와 같은 생명현상을 이해하기 위해서는 생명현상을 측정하기 위한 새로운 실험 방법과 정밀한 분석법이 필요할 뿐만 아니라 조절기작에 대한 반응 모델링 기법과 전산모사에 대한 통합적인 분석도구의 요구도 증가하고 있다. 본 논문에서는 유전체에서부터 유전자 발현 및 신호전달과정에 이르는 다양한 세포내의 반응을 통합적으로 모델링하고, 상미분방정식 기반의 전산모사를 동시에 수행할 수 있는 시스템을 설계하고 구현한다. 또한 향후 다양한 기능 확장을 보장하기 위해서 플러그인 기반의 설계를 적용하여 각각의 모듈을 추가할 수 있도록 설계한다. 제안하는 시스템은 세포 내의 모든 객체에 대한 모델링을 비롯한 선진 소프트웨어에서 제공하는 대부분의 모델링을 지원하며, 이에 따른 시뮬레이션 및 결과 가시화가 가능하다. 특히, 기존의 선진 시스템에서 제공하지 않은 유전체 정보 가시화 기능과 화합물 정보를 활용 기능을 제공함으로써 개발 초기의 시스템으로서의 기존 선진 시스템과 비교하여 수준 높은 기능을 제공한다. 이를 통해 연구자는 유전체 정보로부터 신호전달 네트워크까지 세포 내 조절기작을 통합적으로 모델링하고 정보를 관리할 수 있다. 또한 전산모사를 통해 조절기작의 이해는 물론 향후 상호작용을 분석할 수 있는 도구로 활용될 수 있다.

주제어: 시스템생물학, 전산모사, 생물학적 네트워크, 신호전달분석

1 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 박사과정

2 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 박사과정

3 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 석사과정

4 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 석사과정

5 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 석사과정

6 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 석사과정

7 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부, 석사과정

8 KISTI 슈퍼컴퓨팅본부, 선임연구원

9 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부 및 충북BIT연구중심대학육성사업단, 교수, 교신저자

† 본 연구는 KISTI의 지원(K-12-L06-C02-S03)으로 수행되었음.

+ 논문접수: 2012년 07월 02일, 심사완료: 2012년 08월 10일

## Abstract

A living body is composed of complicated regulation mechanisms ranging from gene regulations to signal transduction to sustain its life. For understanding such life phenomena, an integrated analysis tool that performs techniques and computer simulations on the regulation mechanisms of biological reactions as well as new experimental methods for measuring biological phenomena and high-precision analysis methods is absolutely required the increase. In this paper, we design and implement a modeling and simulation system for biological reaction networks. The system simultaneously perform an integrated modeling of various responses occurring inside cells, ranging from genomes to gene expressions and signaling processes and computer simulations based on ordinary differential equations. In addition, its plug-in-based modular design framework allows various functional expansions. A researcher may perform the integrated modeling and information management of the regulation mechanisms from genome information to signaling networks through the software. Moreover, it can be utilized as a tool capable of analyzing the interactions between regulation mechanisms as well as the understanding of the regulation mechanisms using computer simulations in the future.

Keywords: Systems Biology, Simulation, Biological Network, Signal Transduction Analysis

## 1. 서론

유전자 및 단백질의 기능과 기작(Mechanism)을 밝혀내는 것은 생명과학분야에서 가장 핵심적인 연구이다. 특히, 인간 유전체 해독으로 인해 유전자 정보가 밝혀지면서 단백질 간의 상호작용이 어떠한 네트워크를 구성하며, 이러한 과정이 생명 현상에 어떤 역할을 수행하는지에 대해 시스템 생물학(Systems Biology) 관점에서 연구가 활발하게 진행되고 있다. 시스템 생물학은 세포 내의 생명 현상을 조각난 부분의 신호전달 네트워크 분석에서 세포 전체의 생물학적 조절기작의 수준으로 확대하여 생명 현상을 이해하고자 하는 것으로 다-인자 질병과 같이 복잡한 조절기작을 이해할 수 있도록 도와줄 수 있는 학문 분야로서 많은 주목을 받고 있다[1,2,3].

유전체, 단백질, 대사체에 대한 연구는 물론 이들 간의 전체적인 조절기작을 이해하기 위한 세포 내의 다양한 단백질-단백질, 단백질-유전자간의 네트워크를 구성하고 이를 분석할 수 있는 여건이 마련되고 있다. 이제 단순한 세포내의 단일 물질에 대한 연구가 아니라 단백질 네트워크의 모듈 기능을 연구하는 시대가 되었으며, 기존의 실험을 중심으로 진행되었던 생명현상의 연구가 대상이 되는 생명현상의 모델링과 이를 검증하는 실험을 연계하여, 보다 효율적이고 축적 가능한 지식으로 활용하는 새로운 연구 패러다임이 도래하게 된 것이다 [4]. 이러한 관점에서 세포 내 유전자와 단백질의 네트워크 모델링과, 이를 기반으로 한 전산모사분야는 향후 생물학분야 연구의 핵심적인 요소이고, 이에 따라 세포 내 생명현상을 이해하기 위해 단백질 및 유전자 네트워크 분석용 프레임워크 개발에 대한 요구도 점차 증가하고 있다.

본 논문에서는 단백질 및 유전자 네트워크를 분석하기 위한 새로운 프레임워크로서 생물학적 반응 네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템을 설계하고 구현한다. Eclipse RCP 기반의 소프트웨어를 설계하고, 생물학적 반응에 대한 시뮬레이션의 수행 및 분석을 위해 필요한 동적인 모델링 기능 및 전산 모사 결과 가시화 기능뿐만 아니라 미생물 대상 유전체 지도 가시화 기능을 제공한다. 이를 통해 제안하는 생물학적 반응네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템은 직관적인 인터페이스를 제공함으로써 사용자의 편의성과 효율성을 극대화하였다. 뿐만 아니라 향후 다양한 기능 확장을 보장하기 위해서 플러그인 기반의 설계를 적용하여 확장 기능 모듈을 추가 할 수 있도록 설계하였다.

본 논문의 구성은 다음과 같다. 제2장에서는 기존에 제안된 기준에 제안된 세포 내의 물질 반응에 대한 모델링 및 전산모사도구에 대해 분석한다. 제3장에서는 제안하는 생물학적 반응 네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 소프트웨어의 구조를 기술한다. 제4장에서는 제안하는 소프트웨어의 구현 환경에 대한 설명과 구현 결과 및 시스템 동작 실험 결과를 보이고, 마지막으로 제5장에서는 결론과 향후 연구를 기술한다.

## 2. 관련 연구

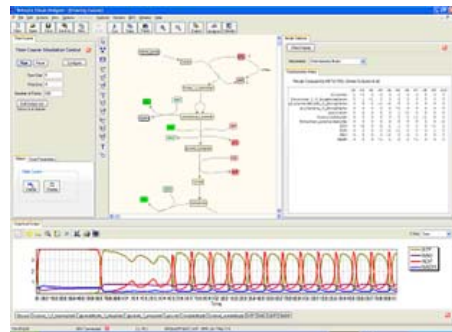
현재 생물정보학 분야의 수요 증가가 현실화되고 있으며[5], IT 기술의 발전과 더불어 생물정보 분석과 관련한 다양한 프로그램들이 기하급수적으로 증가하는 추세에 있다. 이러한 생물정보학 분야의 기술 발전에도 불구하고 이를 실제 연구에 활용하는 데에는 많은 문제점이 있다. 예를 들어, 기존에 제안

된 많은 생물정보 분석 시스템 및 프로그램은 분석 수행을 위해, 분석 명령어 입력이나 프로그램 코드 작성을 요구한다. 이러한 프로그램들은 IT 기반 지식이 부족한 생물학 연구자의 활발한 연구 수행을 저해한다. 이러한 문제점을 고려하여, IT 기반 지식이 부족한 생물학 연구자들이 직관적인 세포 모델링을 지원하고, 이를 기반으로 시뮬레이션 수행하는 편의성을 고려한 전사 모사 도구가 연구 및 개발되고 있다.

일본의 대표적인 연구로서, E-cell[6]은 서열 분석이 완료된 유전체 정보를 바탕으로 세포 내의 모든 대사를 통합하여 하나의 전체 세포 모델을 구축할 목적으로 연구되었다. 초기에는 유전체 분석이 완료된 *Mycoplasma genitalium*의 세포를 대상으로 하였으며, 현재는 고등 생물의 다양한 세포를 모델링 하기 위한 연구가 진행 중이다. E-cell은 객체 지향적 시스템으로써 시뮬레이션 모델은 물질, 반응, 시스템의 3가지 기본적인 객체 클래스로 구축이 이루어진다. 물질은 상태 변수들을 의미하고, 반응은 상태 변수들 사이의 작용을 나타내며, 시스템은 다른 객체들을 포함하고 있는 논리적 또는 물리적 구획을 의미한다. 기존에는 다른 시간 척도와 다른 추상화 레벨을 갖고 있는 다양한 세포 모델들이 각각의 알고리즘을 가지고 알고리즘에 따라 시뮬레이션이 되었으나, 최근에는 좀 더 실제와 가까운 시뮬레이션을 위해 하나의 시뮬레이션 안에서 다양한 알고리즘을 실행하는 다중-알고리즘 시뮬레이션을 지원한다.

미국의 대표적인 연구로서, JDesigner[7]는 시스템 생물학 분야에서 활발하게 사용되고 있는 도구으로써 GUI 기반의 모델링 도구를 제공함으로써 생화학 네트워크를 모델링 및 모델링 된 그래프를 SBML 형태로 변환하여 저장하는 기능을 제공한다. 뿐만

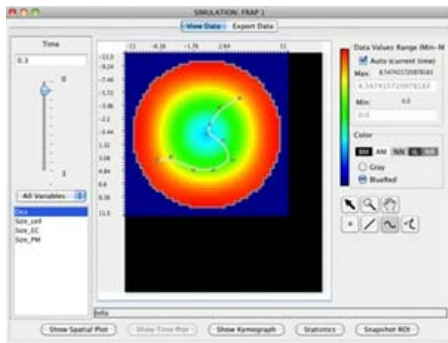
아니라, Systems biology workbench(SBW) 규약을 따르는 타 모듈(Python 등)에서 활용되는 것이 가능하다. JDesigner는 모델링된 생화학 네트워크의 시뮬레이션을 위해, 외부 시뮬레이션 서버(Jarnac)과의 연동을 지원한다.



[그림 1] JDesigner의 실행 화면

Virtual Cell[8]은 사용자가 세포 구조, 분자, 반응 변수 등에 대한 정보를 입력하면, Modeling Language를 사용하여 생화학 반응을 상미분방정식 또는 편미분방정식의 수학적 시스템으로 자동적으로 변환해준다. 다양한 외부 데이터베이스에 있는 생물학 모델 및 데이터도 Virtual Cell을 이용한 분석이 가능하다. 생리학적 모델 구성을 위한 입력 데이터로는 분자(유전자, 단백질, 화학물질, ATP 등), 반응(효소 동역학, 수용체 결합, 세포막 유동 등), 구조(소포체, 세포기질 등)에 대한 정보와 관련된 데이터들이 이용된다. Virtual Cell을 통해 시간, 민감도, 정상 상태에 대한 정보를 얻을 수 있으며, 신경세포의 기하학 이미지와 함께 분자의 발현 농도 차이를 색의 변화로 관찰할 수 있다. 시뮬레이션 결과, 시간과 위치에 따른 농도 변화를 표나 이미지로 얻을 수 있는데, 실험 데이터의 포맷과 같기 때문에 직접적인 비교 분석이 가능하다.

Virtual Cell[8]은 사용자가 세포 구조, 분자, 반응 변수 등에 대한 정보를 입력하면, Modeling Language를 사용하여 생화학 반응을 상미분방정식 또는 편미분방정식의 수학적 시스템으로 자동적으로 변환해준다. 다양한 외부 데이터베이스에 있는 생화학 모델 및 데이터도 Virtual Cell을 이용한 분석이 가능하다. 생리학적 모델 구성을 위한 입력 데이터로는 분자(유전자, 단백질, 화학물질, ATP 등), 반응(효소 동역학, 수용체 결합, 세포막 유동 등), 구조(소포체, 세포기질 등)에 대한 정보와 관련된 데이터들이 이용된다. Virtual Cell을 통해 시간, 민감도, 정상 상태에 대한 정보를 얻을 수 있으며, 신경세포의 기하학 이미지와 함께 분자의 발현 농도 차이를 색의 변화로 관찰할 수 있다. 시뮬레이션 결과, 시간과 위치에 따른 농도 변화를 표나 이미지로 얻을 수 있는데, 실험 데이터의 포맷과 같기 때문에 직접적인 비교 분석이 가능하다.



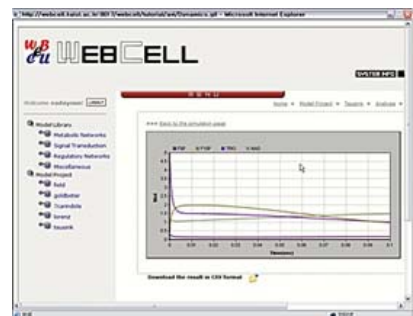
[그림 2] Virtual Cell의 실행 화면

국내의 대표적인 연구로는 MetaFluxNet[9]과 WebCell[10]이 있다. MetaFluxNet은 복잡한 생물학적 기능을 이해하는 데 기본이 되는 대사 네트워크의 분석에 이용하기 위한 소프트웨어로써, 유기체의 생화학정보를 기반으로 하여 가상세포 시스템을

을 구성할 수 있으며, 세포 내에서의 대사 흐름을 분석할 수 있다. 기존에 대사 흐름을 분석하기 위한 프로그램이 존재하였지만 제한적인 측면이 많고, 대사 흐름을 시각화할 수 없다는 단점으로 인해 이를 보완할 수 있는 연구를 진행하였다. MetaFluxNet은 Metabolic Flux 분석 및 비교, 반응 경로와 Flux Distribution의 시각화로 컴퓨터상에서의 시뮬레이션도 가능하다. 또한, 최적의 대사흐름분포에서 다양한 배양 상태에 따른 유전자의 추가 및 결실의 영향 시뮬레이션을 지원한다. WebCell은 Web에 기반한 세포 네트워크의 동적 모델링 및 시뮬레이션이 가능하도록 하는 프로그램으로 정량적 및 정성적 분석을 위한 통합적인 기능을 제공한다. 이 소프트웨어는 인터넷을 통해서 이용할 수 있으며, 다른 연구자들과 정보 공유 및 교환이 가능하다.

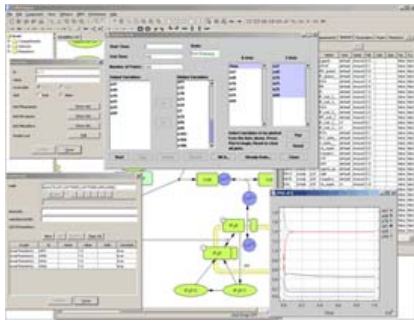


[그림 3] MetaFluxNet의 실행 화면



[그림 4] WebCell의 실행 화면

CellDesigner[11]는 모델링에 많이 사용되고 있는 도구로써 다양한 세포내의 물질반응을 모델링 할 수 있다. 특히 단백질의 특징을 분류하여 모델링 할 수 있어서 신호 전달 과정 등의 조절 기작에 대한 모델링에 적합하다. 또한, 세포 내의 물질반응을 SBML형태로 기술하고 이를 분석할 수 있는 다양한 도구들을 통합해 놓은 Systems biology workbench(SBW)등이 개발되어 사용되고 있으며, 향후 이와 관련된 도구의 개발이 증가할 것으로 보인다.



[그림 5] CellDesigner의 실행 화면

이러한 다양한 연구들이 존재하지만, 실제로 많은 활용 빈도를 보이지 못하고 있다. 이는 IT 도구 활용에 익숙하지 않은 연구자를 위한 도구 개발 및 제공에 있어서 사용법이 불편하고, 모델 구현과 기존 모델 도입의 어려운 도구는 만드는 것은 자연히 사람들의 관심에서 멀어지기 때문이다. 실제로 미국에서 개발된 Virtual Cell이 일본에서 만든 E-cell보다 나중에 만들어 졌지만 더 높은 활용 빈도를 보이는 이유도 편리한 사용자 환경과 모델 구성 및 확장의 용이하기 때문이다. 또한, KAIST의 모델표현 언어(MFAML)과 같이 독자적인 표현 언어로 인해 다른 도구와의 연계 및 통용이 불가능하고 연구 시너

지를 감소시키는 문제점도 있다. 그러므로 이를 고려하여 편리한 사용자 환경과 모델 구성 및 확장의 용이성을 가진 세포내의 물질반응에 대한 모델링과 시뮬레이션 시스템의 연구 및 개발이 필요하다.

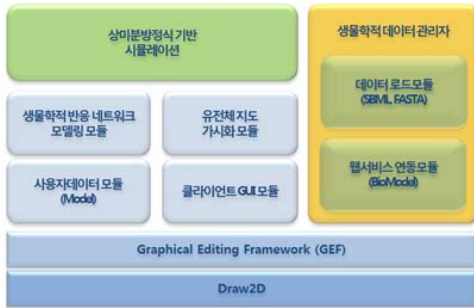
### 3. 제안하는 생물학적 반응 네트워크 모델링 및 시뮬레이션 시스템

본 논문에서는 앞서 설명한 기존 연구들의 문제점을 해결하는 새로운 생물학적 반응 네트워크 모델링 및 시뮬레이션 시스템을 설계하고 구현한다. 제안하는 시스템은 기존 연구에서 지니는 한계와 달리 연구자의 편의성 등의 요구 사항을 충족시킬 수 있는 인프라를 제공한다. 본 시스템은 OSGi 규약의 확장형 플러그인 시스템을 기반으로 하여 향후 다양한 가시화 기능과 데이터 모델링 및 시뮬레이션 기능의 추가 확장을 고려하여 설계하였다.

#### 3.1 제안하는 시스템 구성도

본 논문에서 제안하는 생물학적 반응 네트워크 모델링 및 시뮬레이션 시스템은 유전체에서 유전자 발현 및 신호 전달과정에 이르는 다양한 세포 내의 반응을 통합적으로 모델링하고 상미분방정식의 도출 및 이를 기반으로 하는 시뮬레이션을 기능을 동시에 제공한다. 그림 6는 제안하는 생물학적 반응 네트워크 모델링 및 시뮬레이션 시스템 구성도를 나타낸다. 제안하는 소프트웨어의 가장 큰 특징은 세포 내의 다양한 반응의 모델링 기능 및 시뮬레이션 기능을 동시에 제공할 뿐만 아니라, 컴퓨터의 활용과 프로그래밍에 능숙하지 못한 생물학 연구자들의 활용성을 고려한 설계이다.





[그림 6] CellDesigner의 실행 화면

제안하는 시스템은 크게 생물학적 반응 네트워크 구성을 위해 필수적인 그래픽 유저 인터페이스 기반의 직관적인 모델링을 지원하기 위한 그래픽 프레임워크, 이를 기반으로 구성되는 모델링/가시화 모듈 및 사용자 데이터 관리 모듈과 세포 내의 반응 모델링을 상미분방정식으로 변환하여 결과를 도출하기 위한 시뮬레이션 모듈로 구성된다. 뿐만 아니라, 외부 데이터를 모델링 및 시뮬레이션에 활용하기 위한 생물학적 데이터 관리자가 존재한다.

그래픽 프레임워크는 직관적인 모델링을 지원하기 위해 필수 요소인 그래픽 처리 엔진을 구현하기 위해 Draw2D 와 Eclipse의 프로젝트 중 하나인 Graphical Editing Framework(GEF)를 활용하였다. 그래픽 프레임워크는 클라이언트 GUI 모듈을 통해, 데이터 입력 및 모델링 생성 인터페이스와 사용자 위저드 윈도우를 제공할 뿐만 아니라, 세포 내의 다양한 물질들의 가시화한다. 더불어, 유전체 지도 가시화 모듈을 통해 미생물 대상 유전체 지도 가시화 기능을 제공한다. 사용자 데이터 관리 모듈은 연구자들이 프로젝트와 관련된 모든 생물 정보를 스스로 정의하여 계층적으로 관리할 수 있도록 폴더 단위의 자료를 관리하며, 생물 정보에 관련된 다양한 모델을 설계 및 제공한다. 뿐만 아니라, 외부 데이터를

활용할 수 있도록 생물학적 데이터 관리자를 제공하여 SBML(Systems Biology Markup Language) 등과 같은 다양한 형태의 외부 생물학적 데이터를 탑재하여 모델링 및 시뮬레이션의 기반 정보로 활용한다. 본 연구에서는 컴퓨터의 사용 및 프로그래밍에 능숙하지 못한 생명 과학 연구자들을 지원하기 위해, 데이터 모듈 및 그래픽 프레임워크를 바탕으로 하는 GUI기반의 생물학적 반응 네트워크 모델링 모듈을 구현하여, 다양한 형태의 유전체 정보를 가시화하고 연구자의 반응 네트워크를 손쉽게 설계할 수 있도록 한다. 또한, 본 연구에서는 모델링 된 생물학적 반응 네트워크를 분석하기 위해 상미분방정식 기반 시뮬레이션 모듈을 중점적으로 설계하여 기존의 반응 네트워크에 대한 자동화된 처리를 통해 수학 모델을 생성하고 시뮬레이션을 수행할 수 있도록 하였다. 이를 통해, 연구자가 자신이 필요한 세포 내의 조절기작에 대한 직관적인 모델링 및 시뮬레이션이 가능하다.

### 3.2 제안하는 시스템의 주요 모듈 구성 및 기능

#### (1) 생물학적 반응 네트워크 모델링 모듈

제안하는 시스템은 세포 내에서 발생하는 다양한 생물학적 반응을 모델링 할 수 있도록 설계하였다. 특히, 사용자가 직접 입력한 유전자, 단백질, 화합물, 복합체 정보를 사용자 데이터 모듈에서 직접 드래그 앤 드롭(Drag and Drop) 방식으로 모델링 캔버스에 삽입하여 모델링 하는 것이 가능하며, 입력된 노드의 정보는 손쉽게 편집할 수 있을 뿐만 아니라 향후 시뮬레이션 시에 필요한 물질의 초기 농도(량)값을 입력 할 수 있도록 하였다. 또한, 연구자가 모델링 하는 물질 반응이 일련의 반응 과정을 거치는 경우를 대비하여 여러 노드를 연결할 수 있도록 하였다.

노드의 연결은 생물학적 화학 반응의 반응속도 정보를 입력할 수 있으며 언제든지 재정의 가능하고, 연결 대상을 간단한 마우스 동작으로 변경할 수 있도록 하였다. 이렇게 생성된 생물학적 반응 네트워크 모델링 내용은 프로젝트내의 모델링 정보로 저장되며, 향후, 다양한 시뮬레이션에 활용되는 것이 가능하다.

(2) 데이터 로드 및 외부 웹서비스 연동 모듈

연구자가 보유하고 있는 유전자 정보뿐만 아니라, 현재 보고되고 있는 다양한 유전체, 단백질 정보의 활용하기 위해, 본 시스템에서는 외부 데이터베이스의 정보를 활용할 수 있도록 하였다. 연구자는 NCBI 등의 연구기관에서 배포하는 유전체, 단백질 정보를 불러오기 기능을 활용하여 프로젝트 뷰에서 이용할 수 있으며, 모델링 시 활용하는 것이 가능하다. 표 1은 제안하는 소프트웨어에서 연동 가능한 외부 데이터베이스를 나타낸다. 특히, 최근에 많이 보고되는 세포 내의 생물학적 신호 전달 경로 정보를 데이터베이스화 한 BioModel 데이터베이스의 정보를 웹서비스로 연동하여 수집할 수 있도록 하였다. 이를 통해, 연구자가 관심 있는 신호 전달 경로의 모델링과 시뮬레이션을 손쉽게 수행할 수 있다.

표 1. 외부 연동 데이터베이스

제공기관	수집 가능 데이터
<b>EBI</b>	<b>BioModels</b>
<b>NCBI</b>	<b>Gene</b>
<b>NCBI</b>	<b>Protein</b>
<b>NCBI</b>	<b>Chemical</b>

(3) 사용자 데이터 관리 모듈

제안하는 소프트웨어는 계층적인 자료 관리 기능을 제공하며, 폴더 형태로 다양한 형태의 정보를 모

아서 관리하는 것이 가능하다. 예를 들어, 특정 생명체의 유전체 정보를 기반으로 모델링을 수행할 경우, 유전체에 대한 폴더를 생성하고 여기에 각 유전자 정보를 저장하는 것이 가능하다. 외부 웹서비스 연동 모듈을 통해 수집된 유전체 정보도 이 폴더에 저장되어 관리된다. 또한, 사용자가 생성한 세포 반응 모델링 객체 안에 해당 모델의 각종 시뮬레이션 결과를 저장할 수 있다. 이를 통해, 연구자는 직관적으로 해당 시뮬레이션 결과가 어떠한 네트워크 모델링을 기반으로 수행되었는지 파악하는 것이 가능하며, 각 반응 속도 변수를 변화시키며 시뮬레이션을 수행하고 관리할 수 있다.

(3) 사용자 데이터 관리 모듈

제안하는 소프트웨어는 계층적인 자료 관리 기능을 제공하며, 폴더 형태로 다양한 형태의 정보를 모아서 관리하는 것이 가능하다. 예를 들어, 특정 생명체의 유전체 정보를 기반으로 모델링을 수행할 경우, 유전체에 대한 폴더를 생성하고 여기에 각 유전자 정보를 저장하는 것이 가능하다. 외부 웹서비스 연동 모듈을 통해 수집된 유전체 정보도 이 폴더에 저장되어 관리된다. 또한, 사용자가 생성한 세포 반응 모델링 객체 안에 해당 모델의 각종 시뮬레이션 결과를 저장할 수 있다. 이를 통해, 연구자는 직관적으로 해당 시뮬레이션 결과가 어떠한 네트워크 모델링을 기반으로 수행되었는지 파악하는 것이 가능하며, 각 반응 속도 변수를 변화시키며 시뮬레이션을 수행하고 관리할 수 있다.

(4) 상미분방정식 기반 시뮬레이션 모듈

연구자가 생물학적 반응 네트워크 모델링 모듈을 기반으로 생성한 세포반응 모델링 내용을 활용하여 상미분방정식(ODE)기반의 시뮬레이션을 수행하는

것이 가능하다. 제안하는 소프트웨어는 시뮬레이션을 손쉽게 수행할 수 있도록 위저드(Wizard) 다이얼로그 방식으로 해당 전산모사의 조건을 입력할 수 있다. 연구자가 특정 세포반응 모델링 객체를 선택하고 시뮬레이션을 수행하면, 설정한 조건에 의해 반응 네트워크 시뮬레이션이 수행되며, 그 결과는 그래프 형태의 시계열 데이터로 제공된다. 이를 통해, 연구자는 해당 생물학적 반응 네트워크가 어떻게 조절되는지 직관적으로 확인하는 것이 가능하다.

#### 4. 제안하는 시스템의 구현

본 장에서는 제안하는 시스템의 구현 환경과 구현 결과 및 예제를 기술한다.

##### 4.1 구현 및 동작 환경

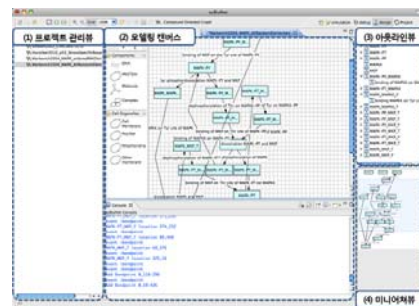
제안하는 생물학적 반응네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템은 Eclipse RCP[12]를 기반으로 구현하였다. 또한, 드래그-드롭(Drag and Drop) 방식의 편의성을 갖춘 네트워크 모델링 기능을 제공하기 위해, GEF(Graphical Editing Framework)[13]를 이용하여 개발하였고, 프로젝트의 효율적인 관리를 위해 Edgewall Trac 0.12[14] 기반의 프로젝트 페이지를 구축하여 소프트웨어를 개발하였다. 제안하는 소프트웨어는 Windows 7 플랫폼 환경에서 구동 테스트를 진행하였다.

##### 4.2 구현 결과 및 예제

그림 7은 제안하는 생물학적 반응네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템의 화면 구성도를

보여준다. 연구자의 편의성과 효율성을 최대화하기 위해서 드래그-드롭 방식의 간편한 생물학적 반응 네트워크 모델링 기능, 위저드(Wizard) 다이얼로그를 활용한 데이터 입력력 기능, 시뮬레이션 결과의 가시화 기능을 제공한다. 이를 통해, 직관적인 인터페이스를 제공함으로써 편리함을 극대화하였다.

그림 7의 (1)은 프로젝트 관리 뷰로 생성된 프로젝트 리스트와 등록된 유전자, 화합물, 모델링 및 시뮬레이션 내용을 관리하는 것이 가능하다. (2)는 생물학적 반응 네트워크에 대한 실제 모델링이 수행되는 캔버스이다. 사용자는 세포 내의 물질을 좌측의 구성 요소 뷰로부터 Drag-Drop 방식을 이용하여 캔버스 내에 위치시키고, 각 요소를 가역 혹은 비가역 반응 도구로 연결을 형성하여 네트워크를 구축을 완료한다. 연구자는 모델링을 통해 직관적으로 모델링된 생물학적 반응 네트워크의 조절기작을 이해하는 것이 가능하다. 또한, 사용자가 생성한 모델링 정보를 활용하여 다양한 조건에서 반복적인 분석 및 저장 기능을 제공한다. (3)의 모델링 아웃 라인 뷰는 생물학적 반응 네트워크의 모델링 객체들의 정보를 보여주는 기능을 제공하며, (4)는 전체적인 모델링 화면을 축약하여 요약 정보를 제공함으로써 대규모의 모델링에 대한 요약 정보를 제공한다. 이러한 도구들을 기반으로 하여 직관적인 모델링이 가능하게 함으로서, 모델링 과정의 편리성을 높였다.

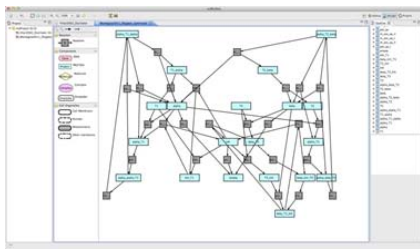


[그림 7] 제안하는 시스템 화면 구성도

그림 8은 데이터로드 및 웹서비스 연동 모듈을 통해 SBML 형태로 저장되어 있는 BioModel DB로부터 데이터 로드를 수행하는 과정을 나타낸다. 그림 8-(a)와 같이 사용자가 데이터 불러오기를 요청할 경우, 데이터 연동 위저드가 수행된다. 데이터 연동 위저드는 EBI, NCBI 등의 연구 기관과의 웹서비스 연동을 수행하고, 연동이 수행될 경우 참조 가능한 데이터 목록을 출력한다. 연구자는 데이터 연동 위저드에서 원하는 데이터를 선택할 경우, 그림 8-(b)와 같이 사용자 데이터 모듈에 탑재되는 한편, 이를 향후 모델링에 활용하는 것이 가능하다.



(a) 데이터 연동 위저드



(b) 데이터 연동 결과

그림 8. 데이터로드 및 웹서비스 연동 모듈

그림 9는 시뮬레이션 뷰로서 앞서 구성된 생물학적 반응 네트워크 모델과 입력된 반응속도 데이터를 바탕으로 하여 시뮬레이션을 수행 후의 결과물인 시

계열 분석 그래프를 제공한다. 제안하는 시스템은 생물학적 반응 네트워크 모델링 모듈을 기반으로 생성한 세포반응 모델링 내용을 활용하여 상미분방정식(ODE)기반의 시뮬레이션을 수행한다. 연구자는 그래프를 통해 직관적으로 모델링 된 생물학적 반응 네트워크의 조절기작을 이해하는 것이 가능하다. 또한, 사용자가 생성한 모델링 정보를 활용하여 다양한 조건에서의 반복적 분석 및 저장 기능을 제공한다.

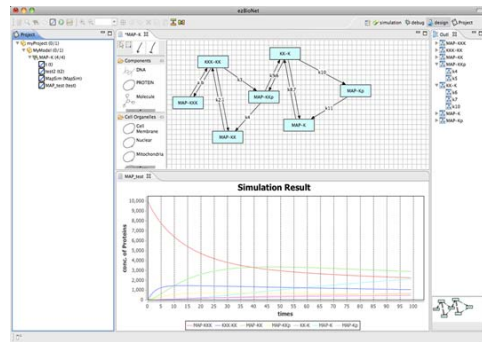


그림 9. 시뮬레이션 결과 그래프

### 4.3 기존 시스템과의 기능 비교 평가

본 절에서는 제안하는 생물학적 반응네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템과 기존 시스템과의 기능 비교 평가를 통해 제안하는 시스템의 우수성을 기술한다. 표 2는 제안하는 시스템과 기존에 개발된 시스템에서 제공하는 기능의 유/무를 보여준다. 제안하는 시스템은 세포 내의 모든 객체에 대한 모델링을 비롯한 선진 소프트웨어에서 제공하는 대부분의 모델링을 지원하며, 이에 따른 시뮬레이션 및 결과 가시화가 가능하다. 특히, 기존의 선진 시스템에서 제공하지 않은 유전체 정보 가시화 기능과 화합물 정보를 활용 기능을 제공함으로써 개발 초기

의 시스템으로서는 기존 선진 시스템과 비교하여 수준 높은 기능을 제공한다고 할 수 있다. 향후 외부 데이터베이스를 활용한 자료 저장과 Stochastic 분석 등의 기능을 구현할 예정이며, 대규모의 시뮬레이션을 원하는 연구자를 위해 개인 단위에서 수행되던 시뮬레이션 및 분석 기능을 대규모의 서버 및 클러스터에서 수행할 수 있도록 기능을 확장할 예정이다.

[표 1] 기존 소프트웨어와의 기능 비교

개발 내용	기능	선진 시스템과 비교		
		JDesigner	CellDesigner	제안하는 소프트웨어
세포내 객체 모델링	단순 객체 모델링	○	○	○
	단백질 객체 모델링	○	○	○
	유전자 객체 모델링	×	○	○
	분자 객체 모델링	×	○	○
반응 모델링	비가역 반응모델링	○	○	○
	가역 반응모델링	○	○	○
	Uni-Uni반응 모델링	○	○	×
	Hill equation 모델링	○	○	×
전산모사 기능개발	세포소기관 모델링	○	○	○
	ODE 분석기능	○	○	○
가시화 기능	Stochastic 분석기능	○	○	×
	반응 모델링 가시화	○	○	○
	전산모사 분석 가시화	○	○	○
기타	유전체 정보 가시화	×	×	○
	프로젝트 관리	○	○	○
	자료 교환(import/export)	○	○	○
	화합물정보 활용	×	×	○

#### 4.4 제안하는 시스템의 확장성

제안하는 시스템은 Eclipse RCP기반의 생물학적 반응에 대한 분석 시스템을 설계 및 구현하였다. 특히, OSGi 규약의 확장형 플러그인 시스템을 이용하여 향후 추가되는 다양한 가시화 기능과 데이터 모델링 및 시뮬레이션 기능의 추가 확장을 보장하도록 설계되었다. 즉, 향후 생물학적 반응 네트워크의 생성의 추가 구현뿐만 아니라, 생성된 반응네트워크 모델을 다양한 시뮬레이션 기법으로 분석할 수 있도

록 하였다. 이러한 점은 플러그인 개발 시, 제안하는 시스템의 데이터 모델을 공유함으로써 가능하며 사용자 GUI 환경에서도 추가 기능에 대한 사용이 용이하도록 하였다.

### 5. 결론 및 향후 연구

본 논문에서는 기존 세포내의 물질반응에 대한 분석을 위해 생물학적 반응네트워크에 대한 모델링 및 시뮬레이션 시스템을 설계하고 구현하였다. Eclipse RCP를 기반으로 하여 생물학적 반응 네트워크 모델링, 물질 반응 네트워크 가시화, 생물학적 반응 전산 모사 기술로 구성하였다. 생물학적 반응 네트워크 모델링은 그래프 기반의 반응 네트워크를 구성하고, 이를 바탕으로 유전체 지도 가시화와 전산 모사 결과의 가시화 및 다양한 수치해석 모델에 의한 분석 및 저장 기능을 제공한다. 제안하는 시스템은 세포내의 조절기작에 대한 모델링 및 전산모사를 직관적으로 수행할 수 있는 시뮬레이션 기능을 제공함으로써, 생물학 분야의 연구를 더욱 가속화할 수 있을 것으로 기대한다. 향후 연구 및 구현으로는 데이터 저장을 위한 내장 데이터베이스 시스템 및 서버 연동과 추가적인 시뮬레이션 기법 및 대규모의 서버 및 클러스터 시뮬레이션을 연계하는 것이다.

### 6. 참고문헌

[1] L. H. Hartwell, J. J. Hopfield, S. Leibler, and A. W. Murray, "From Molecular to Modular Cell Biology," *Nature*, vol.402, pp.C47-C52, 1999.

[2] M. Kanehisa, and P. Bork, "Bioinformatics

- in the Post-Sequence Era,” *Nature Genetics*, vol.33, no.Suppl., pp.305-310, 2003.
- [3] S. D. Kahn, “On the Future of Genomic Data,” *Science*, vol.331, pp.728-729, 2011.
- [4] H. Kitano, “Computational Systems Biology,” *Nature*, vol.420, pp.206-210, 2002.
- [5] M. Deng, S. Mehta, F. Sun, and T. Chen, “Inferring Domain-Domain Interactions from Protein-Protein Interactions,” *Genome Res.* vol.12, no.10, pp.1540-1548, 2002.
- [6] M. Tomita, K. Hashimoto, K. Takahashi, T.S. Shimizu, Y. Matsuzaki, F. Miyoshi, K. Saito, S. Tanida, K. Yugi, J. C. Venter, and C. A. Hutchison, “E-CELL: Software Environment for Whole-Cell Simulation,” *Bioinformatics*, vol.15, pp.72-84, 1999.
- [7] JDesigner, <http://public.kgi.edu/~hsauro/sysbio/>
- [8] L. M. Loew, and J. C. Schaff, “The Virtual Cell: a software environment for computational cell biology,” *Trends in Biotechnology*, vol.19, pp.401-406, 2001.
- [9] D. Lee, H. Yun, S. Park, and S. Lee, “MetaFluxNet: The Management of Metabolic Reaction Information and Quantitative Metabolic Flux Analysis,” *Bioinformatics*, vol.19, no.16, pp.2144-2146, 2003.
- [10] WebCell, “<http://www.webcell.org/>”.
- [11] A. Funahashi, Y. Matsuoka, A. Jouraku, M. Morohashi, N. Kikuchi, and H. Kitano, “CellDesigner 3.5: A Versatile Modeling Tool for Biochemical Networks” *Proc. of the IEEE*, vol.96, pp.1254-1265, 2008.
- [12] Rich Client Platform - Eclipse, “<http://www.eclipse.org/home/categories/rpc.php>”.
- [13] Graphical Editing Framework (GEF), “<http://www.eclipse.org/gef/>”.
- [14] The Trac Project - Edgewall Software, “<http://trac.edgewall.org/>”.



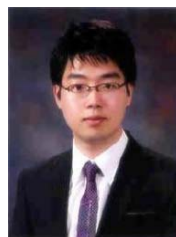
#### 박 준 호

2008년 충북대학교 정보통신공학과 (공학사)

2010년 충북대학교 정보통신공학과 (공학석사)

2010년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 박사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, RFID, 차세대 웹, LMS/LCMS, 바이오인포매틱스 등



#### 임 중 태

2009년 충북대학교 정보통신공학과 (공학사)

2011년 충북대학교 정보통신공학과 (공학석사)

2011년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 박사과정

관심분야 : 임베디드 데이터베이스, 플래시메모리용





김 동 주

2011년 충북대학교 정보통신공학과 (공학사)

2011년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 석사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, 클라우드 컴퓨팅 등

템, 무선 센서 네트워크, 클라우드 컴퓨팅 등



차 재 홍

2012년 충북대학교 정보통신공학부 (공학사)

2012년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 석사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, RFID 등

템, 무선 센서 네트워크, RFID 등



이 윤 정

2011년 충북대학교 정보통신공학과 (공학사)

2011년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 석사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, 바이오인포매틱스 등

템, 무선 센서 네트워크, 바이오인포매틱스 등



유 석 중

1995년 충북대학교 생화학과 (이학사)

1997년 충북대학교 생화학과 (이학석사)

2009년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 박사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 바이오인포매틱스, 시스템 생물학 등



안 민 제

2012년 충북대학교 정보통신공학부 (공학사)

2012년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 석사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, 차세대 웹, 바이오인포매틱스 등

템, 무선 센서 네트워크, 차세대 웹, 바이오인포매틱스 등



유 재 수(교신저자)

1989년 전북대학교 컴퓨터공학과 (공학사)

2007년 한국과학기술원 전산학과 (공학석사)

2011년 한국과학기술원 전산학과 (공학박사)

(공학박사)

1995년 - 1996년 목포대학교 전산통계학과 (전임강사)

1996년 - 현재 충북대학교 전자정보대학 정보통신공학부 및 충북BIT연구중심대학육성사업단 교수.

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 정보검색, 센서 네트워크 및 RFID, 멀티미디어 데이터베이스, 분산 객체 컴퓨팅, 바이오인포매틱스 등

E-mail : yjs@chungbuk.ac.kr



류 은 경

2012년 충북대학교 정보통신공학부 (공학사)

2012년 - 현재 충북대학교 정보통신공학부 석사과정

관심분야 : 데이터베이스 시스템, 무선 센서 네트워크, 바이오인포매틱스 등

템, 무선 센서 네트워크, 바이오인포매틱스 등