



Brandenburgische Technische Universität Cottbus
Fakultät für Mathematik und Informatik
Institut für Informatik
Lehrstuhl Grafische Systeme
Seminar Artificial Life und Multiagentensysteme
Prof. Dr. Winfried Kurth
Cottbus 10. 06. 2003

Exploration und Visualisierung biochemischer Reaktionspfade

**Seminararbeit
von
Dexu Zhao**

In dieser Seminararbeit werden die Begriffe "biochemischer Reaktionspfad" (*biochemical pathway*) und "metabolisches Netzwerk" erklärt, Prinzipien der Visualisierung für biochemische Reaktionspfade vorgestellt und Algorithmen der Visualisierung biochemischer Reaktionspfade sowie die Struktur eines Implementierungssystems untersucht. Als wesentliche Grundlagen dienen die Aufsätze „BioPath – Exploration and Visualization of Biochemical Pathways“ von Franz J. Brandenburg und „High Quality Visualization of Biochemical Pathways in BioPath“ von Falk Schreiber.

Cottbus 2003

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung
2. Dynamisches Biochemisches Netzwerksystem (DBNS)
 - 2.1 Der Modul „Datenübertragung“
 - 2.1.1 Client/Server–Modul
 - 2.2 Datenanalyse
 - 2.3 Layouterstellung
 - 2.4 Diagrammexport
3. Algorithmen für Layouts
 - 3.1 Die Anforderungen an die Visualisierung
 - 3.2 Die Algorithmen zum Graphen-Zeichnen
4. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Verzeichnis verwendeter Web-URLs

1. Einführung

Während der vergangenen Jahrzehnte wurden in den Biowissenschaften entscheidende Fortschritte erzielt: Z.B. die Sequenzierung des Genoms. Dabei kam bisher vor allem der reduktionistische Analyseansatz zur Anwendung: Das biologische Gesamtsystem wird in feinere Teilsysteme zerlegt, deren einzelne Bestandteile möglichst genau beschrieben werden. (Abbildung 1).

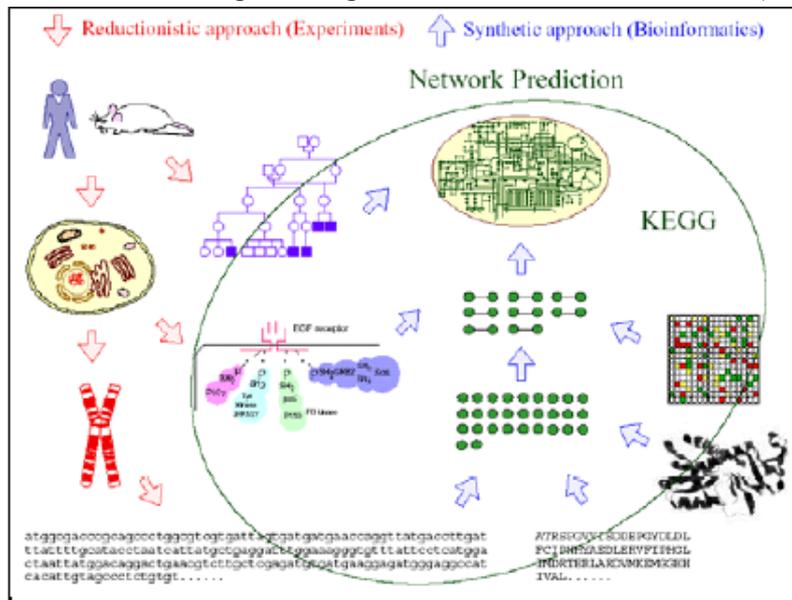


Abb. 1: Reduktionistische Analyse [KAN01]

reduktionistischen Analyseprozess weiß man, dass biochemische Reaktionen sehr komplexe Netzwerke bilden (Abbildung 2). Biochemische Reaktionen finden in den Zellen statt, wo sie die Bausteine der Zellen, also chemische Elemente und Verbindungen, umbauen. Eine biochemische Reaktion beschreibt die Umwandlung eines oder mehrerer Stoffe (Edukte oder

Reaktanden) unter Veränderung der chemischen Bindungen zwischen Atomen zu einem oder mehreren anderen Stoffen, den Reaktionsprodukten. Die Erzeugung von Energie, die Synthese von Substanzen, Wachstum, Vermehrung und Reaktion auf Umwelteinflüsse sind an biochemische Reaktionen gebunden. Systeme interagierender Proteine bilden hierbei die Grundlage für nahezu jeden Prozess in Lebewesen.

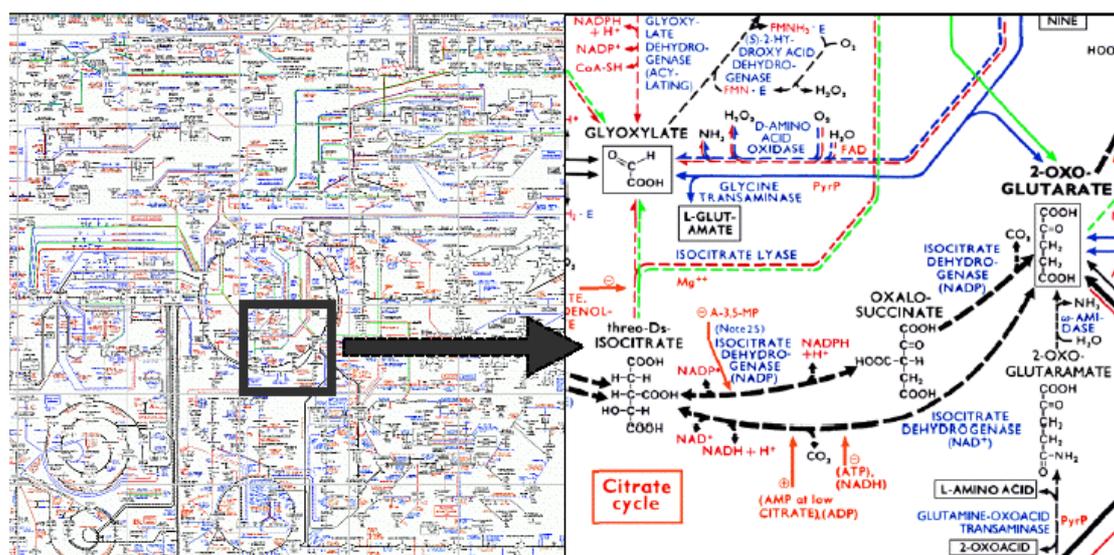


Abb. 2: Ausschnitte aus dem 'Biochemical Pathways'-Poster der Firma Boehringer Mannheim ([BMBPC]), dessen digitalisierte Version unter [ExpASY-Pathways] bereits eine einfache Reaktionspfad-Datenbank darstellt.

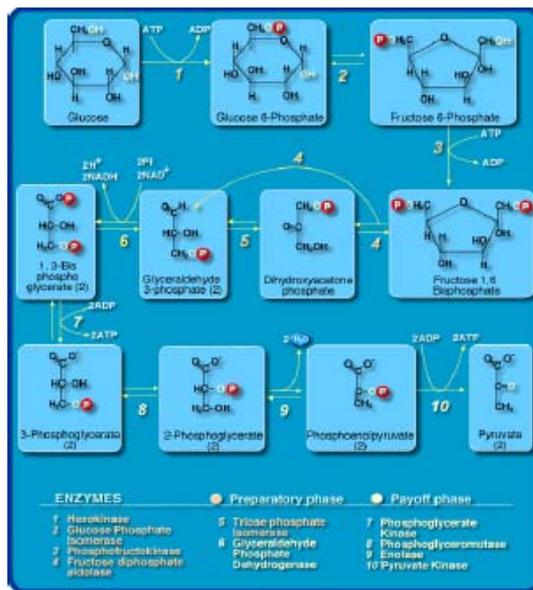
Als Reaktionspfad (*pathway*) bezeichnet man in diesem biologischen Kontext eine Menge von zusammenhängenden biochemischen Reaktionen, wie sie in einer Zelle oder einem Organismus stattfinden. "Zusammenhängend" bedeutet dies: Das Reaktionsprodukt der einen Reaktion ist Reaktionspartner einer Folgereaktion oder aber ein Enzym, das eine weitere Reaktion katalysiert. Biochemische Reaktionsnetze als nächsthöhere Stufe der Betrachtung sind beliebige Ausschnitte aus der Gesamtheit aller Reaktionswege. Hinsichtlich des Typs von Interaktionen lassen sich Reaktionspfade in zwei grundsätzliche Gruppen unterteilen:

- Stoffwechselwege oder metabolische Pfade (*metabolic pathways*): Sie spiegeln die Abläufe des Zellstoffwechsels wieder, die insbesondere durch enzymgesteuerte Reaktionen gekennzeichnet sind (Abbildung 3).
- Regulatorische Pfade (*regulatory pathways*): Sie beschreiben vor allem die Mechanismen der Genexpression und ihrer Regulation sowie Signalwege, Transportsysteme und andere zelluläre Prozesse.

Damit die gewonnenen Daten für systembiologische Forschung genutzt werden können, ist die Verwaltung und Bereitstellung der Daten in geeigneten Datenbanken unabdingbar. Deswegen werden viele Datenbanken für biochemische Reaktionswege, sogenannte Pathway-Datenbanken, aufgebaut (z.B. [KEGG], [WIT], [ExPASy-Pathways]). Einen Überblick über die zur Zeit in der Forschung relevanten und bekanntesten Pathway-Datenbanken wird in dem Aufsatz [Bax03] gegeben. Siehe [Tabelle 1].

Datenbanken	www - Adresse	Beschreibung
EcoCyc	http://ecocyc.org/	<i>Escherichia coli</i> K-12 genome, metabolic pathways, transporters and gene regulation
ENZYME	http://www.expasy.ch/enzyme/	Enzyme nomenclature
EpoDB	http://www.cbil.upenn.edu/EpoDB	Genes expressed during human erythropoiesis
Klotho	http://www.ibr.wustl.edu/klotho/	Collection and categorization of biological compounds
KEGG	http://www.genome.ad.jp/kegg	Metabolic and regulatory pathways
LIGAND	http://www.genome.ad.jp/ligand/	Chemical compounds and reactions in biological pathways
MetaCyc	http://ecocyc.org/	Metabolic pathways and enzymes from various organisms
PathDB	http://www.ncgr.org/pathdb	Biochemical pathways, compounds and metabolism
PRODORIC	http://prodoric.tu-bs.de	Prokaryotic database of gene regulation and regulatory networks
UM-BBD	http://umbbd.ahc.umn.edu/	Microbial biocatalytic reactions and biodegradation pathways
WIT2	http://wit.mcs.anl.gov/WIT2/	Integrated system for metabolic models
RegulonDB	http://www.cifn.unam.mx/Computational_Genomics/regulondb/	<i>Escherichia coli</i> transcriptional regulation and operon organization

Tabelle 1: Aktuelle Datenbanken zu Pathway-Informationen, [Bax03].



Während biochemische Reaktionsnetze auf Stoffwechselebene schon seit langem untersucht werden, beschäftigt man sich mit den regulatorischen Netzen noch nicht so lange. Das ist ein Grund dafür, weshalb die meisten vorhandenen biochemischen Reaktionspfade aus den Pathway-Datenbanken Stoffwechselfade sind. Die Visualisierung dieser Netzwerke kann helfen, damit man die Beziehungen zwischen den chemischen Bausteinen gut verstehen und lesen kann, und man neue Reaktionswege finden kann [HWG02]. Das Reaktionspfad-Diagramm ist eine visuelle Darstellung des Reaktionsnetzwerkes (Abbildung 3).

Abb.3 .Glycolyse als grundlegender Stoffwechselweg beim Menschen [BioCarta].

Reaktionspfad-Diagramme wurden im Boehringer-Poster, in Lehrbüchern der Biochemie [Str95] und in den bisherigen Informationssystemen (z.B. [WIT] KEGG, [ExpASY]) mit der Hand gezeichnet. Diese Diagramme repräsentieren ihre Erzeugung. Sie werden im Lehrbuch und im Informationssystem nur einmal erstellt und dann sehr häufig benutzt, meistens als Hardcopy. Diesen Typ des Diagramms nennt man statische Visualisierung [BGH98]. Obwohl statische Visualisierung häufig für biochemische Netzwerke benutzt wird, hat diese Methode auch viele Nachteile:

- Die Bearbeitung und Aktualisierung dieser Diagramme ist ziemlich schwer und teuer. Z.B. berichtet Michal [Mic93], dass seine Gruppe ein Jahr für die dritte Version der "Biochemical Pathways" gearbeitet hat. Da immer neue biochemische Reaktionen gefunden werden, muss man die biochemischen Reaktionspfade immer wieder neu erstellen [BFR01].
- Da die Reaktionspfad-Diagramme sehr viele Informationen zeigen müssen, sind diese aufgrund ihrer Überfrachtung schwer zu lesen. Deshalb werden die statischen Diagramme mit verschiedenen Farben und Stilen gezeichnet. Auf der anderen Seite sind die gegebenen Informationen oft nicht ausreichend; vgl. z.B. Abbildung 2 [BFR01].
- Die Darstellung spezifischer Details ist nicht möglich. Z.B. kann man in statischen Diagrammen nicht zwischen Enzymname und Enzymklassifikationsname [IUB92] auswählen [BFR01].
- Die Zusammenarbeit mit Pathway-Datenbanken ist schwierig, weil die Pathway-Datenbanken viele Informationen beinhalten, die diese statische Methode aber nicht einfach schnell und effektiv anwenden kann.

Deshalb ist ein neues Modell der Darstellung der Reaktionspfade unentbehrlich. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit diesem neuen Modell. Das folgende Kapitel wird die Hierarchie des Modells und die ersten Schichten beschreiben. In Kapitel 3 wird der Kern des Modells, d.h. der Algorithmus des Layouts zur Visualisierung und Repräsentation biochemischer Netzwerke vorgestellt.

2. Dynamisches Biochemisches Netzwerksystem (DBNS)

In der Einführung wurde die Methode der „Statischen Visualisierung“ erklärt. Dieses neue Modell basiert auf einer neuen Methode, die „dynamische Visualisierung“ genannt wird. Die dynamische Visualisierung [Bfr01] ist eine Methode, die Reaktionspfad-Diagramme nach Bedarf erstellen kann. Die „Dynamische Visualisierung“ wird auch als „automatische Visualisierung“ [Kpa94] bezeichnet. In dieser Arbeit wird der Begriff DBNS (Dynamisches Biochemisches Netzwerksystem) definiert. Das DBNS besteht aus vier Modulen: Datenübertragung, Datenanalyse, Layouterstellung und Diagrammexport. Der eigentliche Kern des DBNS (Abbildung 4) ist die „Layouterstellung“. Das Modul „Datenübertragung“ beschäftigt sich mit dem Suchen und der Übertragung der Quelldaten von Pathway-Datenbanken bzw. von einer lokalen Datei zum lokalen Computer. Nachdem die Quelldaten eingelesen wurden, werden sie durch das Modul 2 analysiert. Das Modul „Layouterstellung“ erstellt auf der Basis der analysierten Daten sowie der Bearbeitungsdaten das Diagramm. In diesem Modul kann das erstellte Diagramm auch bearbeitet werden. Dieses Diagramm kann durch das Modul „Diagrammexport“ in verschiedene Datenformate gespeichert werden.

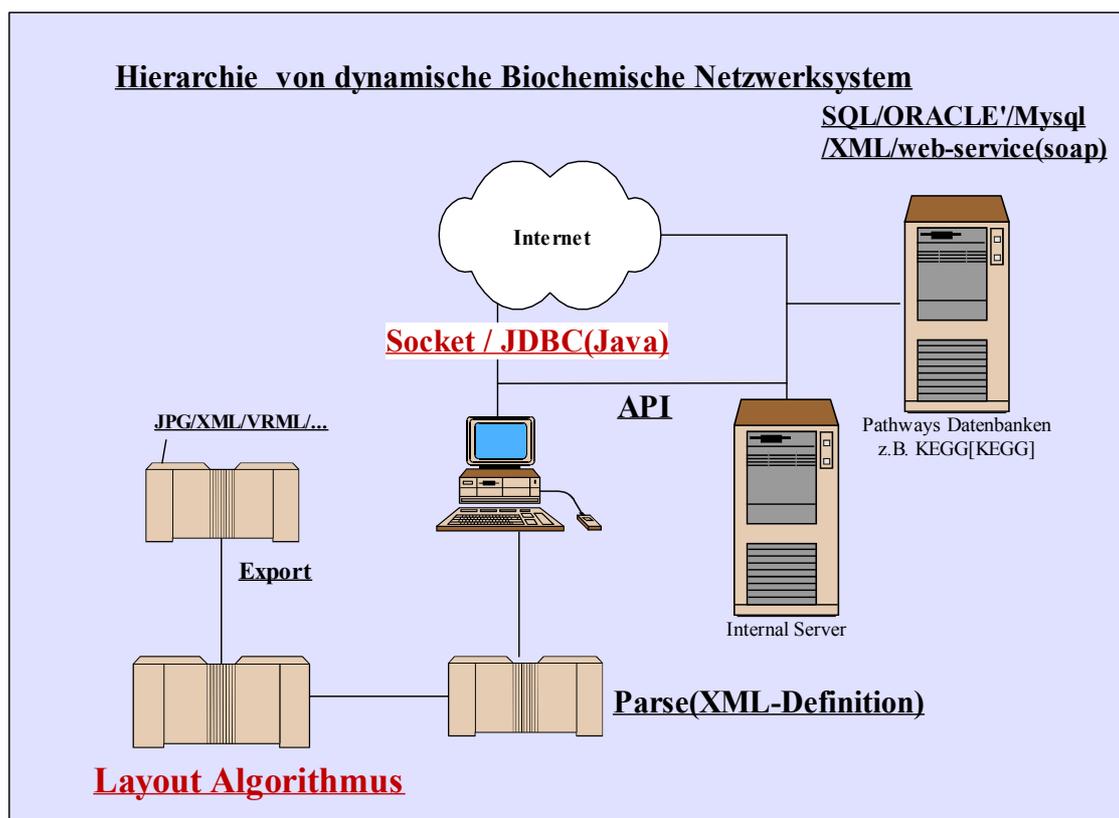


Abb 4: Hierarchie des Dynamischen Biochemischen Netzwerksystems.

2.1 Das Modul „Datenübertragung“

Im DBNS gibt es zwei Arbeitsweisen, um die Quelldaten zu gewinnen. Die erste Arbeitsweise benutzt das Lokalmodul, welches die Quelldaten, die in einer Format-

datei gespeichert sind, aus einer Festplatte, einer Diskette oder einem anderen lokalen Speichergerät einliest. Als Implementierung dieser Arbeitsweise kann man die IO-Pakete, die in jeder Programmiersprache angeboten werden, benutzen, z.B. in Java `java.io.*`. Eine andere Arbeitsweise ermöglicht das Client/Server-Modul. In dieses CS-Modul werden die Quelldaten von Pathway-Datenbanken eingelesen.

2.1.1 Client/Server-Modul

Die Pathway-Datenbanken werden mit verschiedenen Datenbanktechniken aufgebaut, z.B. SQL, ORACLE, Web Service [Web]. Normalweise bieten die Pathway-Datenbanken ein API (Application Programming Interface) an. In Java kann man APIs mit JDBC zusammen verwenden. In dieser Arbeit wird KEGG ([KEGG],[KGG03]) als ein Vertreter beschrieben. Die 'Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes' ist eine sehr umfangreiche, öffentlich zugängliche Datenbank-sammlung über Reaktionspfad-relevante Informationen. Seit Januar 2003 sind die metabolischen Pfade auch im XML-Format verfügbar. Die Daten sind gemäß KGML (KEGG Markup Language) strukturiert, die durch eine DTD-Spezifikation beschrieben ist. Seit April 2003 bietet das System auch einen API-Web-Service, SOAP (Simple Object Access Protocol) [SOAP], WSDL (Web Service Definition Language) [WSDL] an.

Die Anwendung des Web-Services wird das Besuchen der Pathway-Datenbanken vereinfachen. Die innere Struktur und Implementierungstechnik der Pathway-Datenbanken ist für Anwender nicht wichtig. Mit SOAP werden alle Sub-Datenbanken verkapselt. Es wurden zwar bei Sub-Datenbanken verschiedene Datenbanktechniken verwendet, die aber alle den Gesamtport Port:80 anbieten. Nach der Beschreibung der WSDL kann man die Quelldaten aus Pathway-Datenbanken suchen und gewinnen. Für die Suche kann man aus zwei Möglichkeiten auswählen; erste Möglichkeit: wenn eine Substanz eingegeben wird, werden die Daten des Zusammenhangs zwischen Substanz und Reaktionsnetzwerk ausgegeben. Zweite Möglichkeit: Wenn Reaktand und Produkt eingegeben werden, werden die Daten der Reaktion über die beiden Substanzen ausgegeben. Dabei kann man auch eine Bedingung für das Reaktionsnetz eingeben. Z.B. sucht man ein Reaktionsnetz von dem Reaktanden Maltose nach D-Gluconat in zehn Reaktionsschritten. In Java kann man mit JDBC und mit Hilfe von Jbuilder 8.0 die Quelldaten aus Pathway-Datenbanken durch einen Web-Service verarbeiten.

2.2. Datenanalyse

In diesem Modul werden die gewonnenen Daten analysiert und bearbeitet. Die Quelldaten aus Pathway-Datenbanken haben verschiedene Datenformate, z.B. XML oder PDB. Man muss die Beschreibung des Datenformats aus den Datenbanken gewinnen. Nach dieser Beschreibung des Datenformats kann man einen Parser erstellen.

Eine biochemische Reaktion besteht grundsätzlich aus 5 Elementen: Reaktand, Produkt, Enzym, Co-Produkt und Co-Reaktand. In diesem Modul werden die gewonnenen Daten den 5 Elementen zugeordnet.

2.3. Layouterstellung

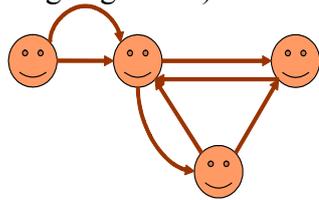
In diesem Modul werden aus den analysierten Daten mittels eines Algorithmus das Layout und mit einem graphischen Paket das Diagramm erstellt. In Kapitel 3 werden die Algorithmen für das Layout genauer vorgestellt.

2.4. Diagrammexport

In diesem Modul wird das erstellte Diagramm in verschiedenen Dateiformaten gespeichert, z.B. in XML, VRML, PS, JPG. Das Outputformat muss man vorher definieren, z.B. XML.

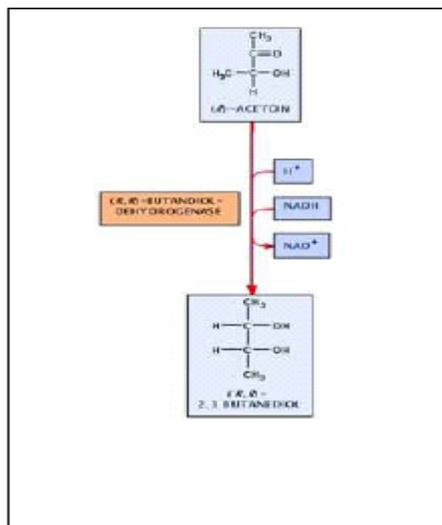
3. Algorithmen für Layouts

Wie kann man ein Pathway-Diagramm darstellen? Was sind die Anforderungen an einen guten Visualisierungsalgorithmus? Welche Kriterien muss dieser beinhalten? In diesem Kapitel werden diese Fragen ansatzweise beantwortet. Ein Pathway-Diagramm ist ein gerichteter Hypergraph (V, E) , wobei V eine Menge von Knoten (oft auch Ecken genannt) und $E \subseteq \wp(V) \times \wp(V)$ eine Menge von Kanten (manchmal auch Bögen genannt) bezeichnet (Abbildung 5).



Die Knoten repräsentieren die Reaktanden, die Produkte, die Co-Reaktanden, die Co-Produkte und die Enzyme. Die Kanten repräsentieren die Reaktionen zwischen Reaktand und Produkt (Abb 6). Häufig verwendet man für die Darstellung der biochemischen Reaktionen Petri-Netze [HKV01], [KSH99].

Abb. 5: Gerichteter Hypergraph



3.1 Die Anforderungen an die Visualisierung

Chemische Verbindung: Die chemische Verbindung ist der generische Term für alle Elemente der Reaktion: Substanz, Co-Substanz und Enzym. Nach der existierenden Methode wird die Substanz durch ihren Namen oder durch ihre chemische Struktur oder durch beides im Reaktionspfad-Diagramm angegeben und die Co-Substanz wird mit ihrem Namen oder durch ihre chemischen Abkürzung angegeben. Das Enzym wird durch seinen Name oder durch seine Klassifikationsnummer angegeben.

Abb 6 . Pathway-Diagramm [BFR01]

In Modul 1 werden die Quelldaten der chemischen Verbindung gewonnen. In Modul 2 wird die chemische Verbindung zugeordnet. (Abb 6).

Reaktionen: Die Visualisierung der Reaktionen wird durch einen Richtungspfeil vom Reaktand zum Produkt im Reaktionspfad-Diagramm verwirklicht. Das Enzym wird auf der linken Seite des Richtungspfeils plaziert. Der Co-Reaktand und das Co-Produkt werden auf der rechten Seite plaziert. Für die Co-Substanzen ist die Reihenfolge sehr wichtig. In der Überblicks-Darstellung des Reaktionspfad-Diagramms kann man die Co-Substanz und das Enzym weglassen.

Reaktionsnetzwerk: Für die Visualisierung des Reaktionsnetzwerkes ist die temporäre Ordnung von Sub-Reaktionen und des Layouts von Reaktionsnetzwerken wichtig. Die Ordnung von Sub-Reaktionen ist die Grundlage für eine gültige Darstellung der biochemischen Reaktionen. Als Layout der Reaktionsnetzwerke gibt es die Möglichkeiten *top-down*, *bottom-up*, *left-right* und *right-left*. Man kann selbst den Layouttyp auswählen. In einigen Reaktionsnetzwerken gibt es auch eine Kreisstruktur. Bei der Kreisstruktur gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten. Die erste: die sogenannte „offene Kreisstruktur“. Sie liegt vor, wenn der Reaktand und das Produkt der Reaktionssequenz in der Schleife identisch sind (Abb 9). Die zweite: die sogenannte „geschlossene Kreisstruktur“. Sie liegt vor, wenn die Änderung des Reaktanden in der Reaktionssequenz von dem Produkt abhängig ist (Abb 10). Die Kreisstruktur muss man im Reaktionspfad-Diagramm deutlich darstellen.

Sequenzen des Reaktionsnetzwerkes: Eine Sequenz des Reaktionsnetzwerkes wird in zwei Phasen erstellt. Die erste Phase dient dazu, vom Überblicksdiagramm die spezifischen Details zu erkennen. In der anderen Phase werden neuen Reaktionen in das existierende Reaktionsnetzwerk eingefügt.

Deswegen müssen die Positionen der Reaktionen aus dem Reaktionspfad-Diagramm im Programm gespeichert werden. Manchmal werden zusammenhängende Positionen gemeinsam abgespeichert, um Speicherplatz zu sparen. Diese Technik wird „preserving the mental map“ (Erhaltung des gedachten Überblicks) [MFL95] genannt.

3.2 Die Algorithmen zum Graphen-Zeichnen

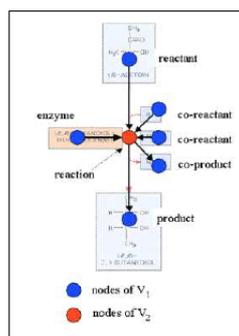


Abb 6: Repräsentation der Reaktionen als bipartiter Graph [BFR01].

Ein Reaktionspfad-Diagramm ist ein gerichteter bipartiter Graph (V, E) , wobei V die Substanz, die Co-Substanz, das Enzym und die Reaktion repräsentiert, und deren Verbindung wird als gerichtete Kante gezeichnet. Die Knoten des bipartiten Graphen werden durch den Namen der chemischen Verbindung, durch dessen Rolle in der Reaktion (Enzym, Substanz oder Co-Substanz), durch seine Wirkung in der offenen oder geschlossenen Kreisstruktur und seine Reihenfolge gelabelt. Der Zusammenhang zwischen den Kennzeichen wird im Diagramm

durch den Text, die Farbe und die Layouteinschränkung transformiert. Die Layouteinschränkung beinhaltet die Möglichkeiten: *left-to-right* oder *top-to-bottom*. Die Algorithmen der Visualisierung basieren auf dem Sugizyma-Graphenalgorithmus [STT81].

Zusammenfassung von Clustern: Subgraphen werden zu einem neuen Knoten gruppiert. Jeder gruppierende Knoten kann mit seinem eigenen Algorithmus erstellt

werden. Die Größen der neuen Knoten sind abhängig vom Subgraphen. Die Verbindung zwischen dem inneren Subgraphen und dem äußeren Subgraphen ist ein schwieriges Problem.

Layouteinschränkungen (*Layout constraints*): Eine Layouteinschränkung ist eine zusätzliche Bedingung für die Unterbringung der Objekte. Die Algorithmen des Layouts beinhalten folgende Typen der Layouteinschränkungen: top-bottom, left-right Layouteinschränkung, horizontal und vertikal (Abb 7(a) (b)).

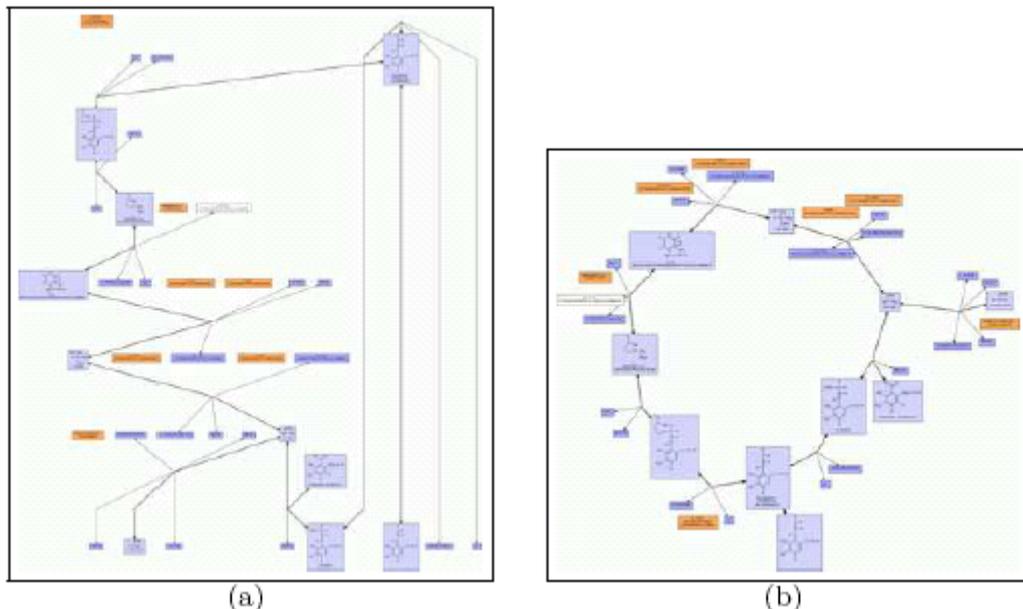


Abb. 7: Gleiche biochemische Reaktionspfade werden mit zwei verschiedenen Layouteinschränkungen dargestellt: (a) Schicht-Layout (*layered layout*), (b) kräftegesteuertes Layout (*force directed layout*) [BFR01].

Layoutalgorithmus:

Eingabe: ein gerichteter Graph (ein Reaktionsnetzwerk repräsentierend) mit der Größe der Knoten, Typ der Knoten (Substanz, Co-Substanz, Enzym, Reaktion) und Hinweise auf offene oder geschlossene Kreisstruktur.

Ausgabe: Pathway-Diagramm.

Errechnung des Lokallayouts für die Co-Substanz und das Enzym jeder Reaktion und das Gruppieren dieser Knoten nach der Größe (Abbildung 8). Die Knoten der offenen Struktur und der geschlossenen Struktur werden vorübergehend gespeichert und in eine neue Struktur konvertiert (Abb. 9). Nach der Tiefe der Knoten in dem gerichteten Graphen werden die y -Koordinaten der Knoten berechnet. Nach der Top-Bottom Layouteinschränkung werden die Knoten plazierte (Abbildung 11). Berechnung der richtigen Positionen für die eingefügten Zwischenknoten, die durch lange Kanten und auch durch lange Knoten induziert werden (Abb.12).

Die Umsetzung der Knoten erfolgt nach Left-to-right in gleiche Layer. Danach werden die Positionen der Knoten in x -Koordinaten berechnet und die Gruppen-Knoten getrennt. Im nächsten Schritt wird der Pfad zwischen beiden Knoten berechnet. Die Position (x,y -Koordinaten) wird in PMM (preserving the mental map) gespeichert. Als nächstes wird die Layouteinschränkung umgesetzt.

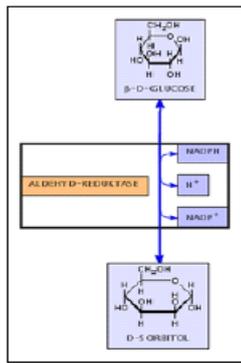


Abb. 8 :Gruppieren der Knoten [SCH02].

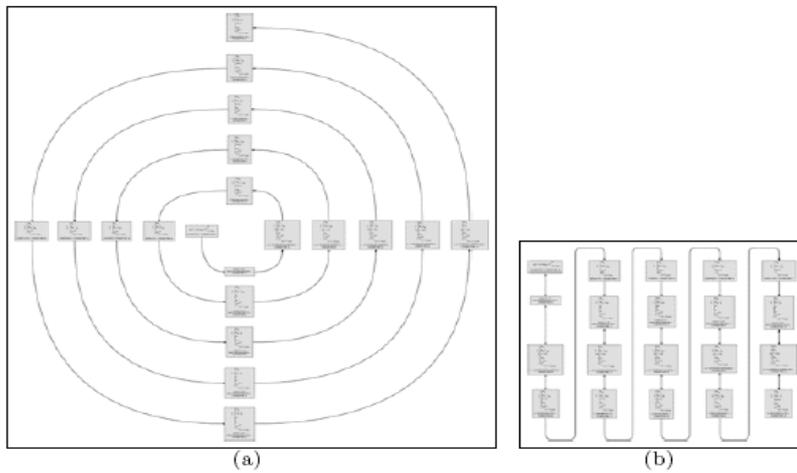


Abb. 9: (a) offene Kreisstruktur, (b) die Darstellung von (a) mit neuem Algorithmus [BFR01].

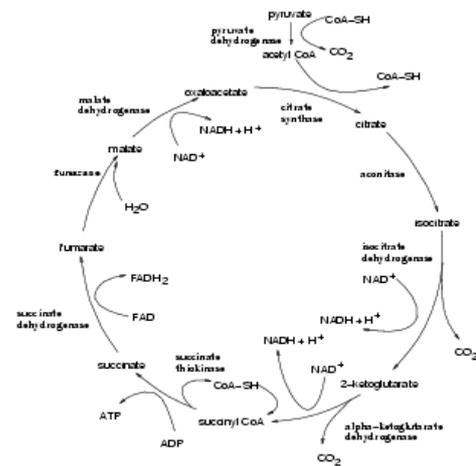


Abb. 10: (a) Zitronensäurezyklus, geschlossene Kreisstruktur [KM94].

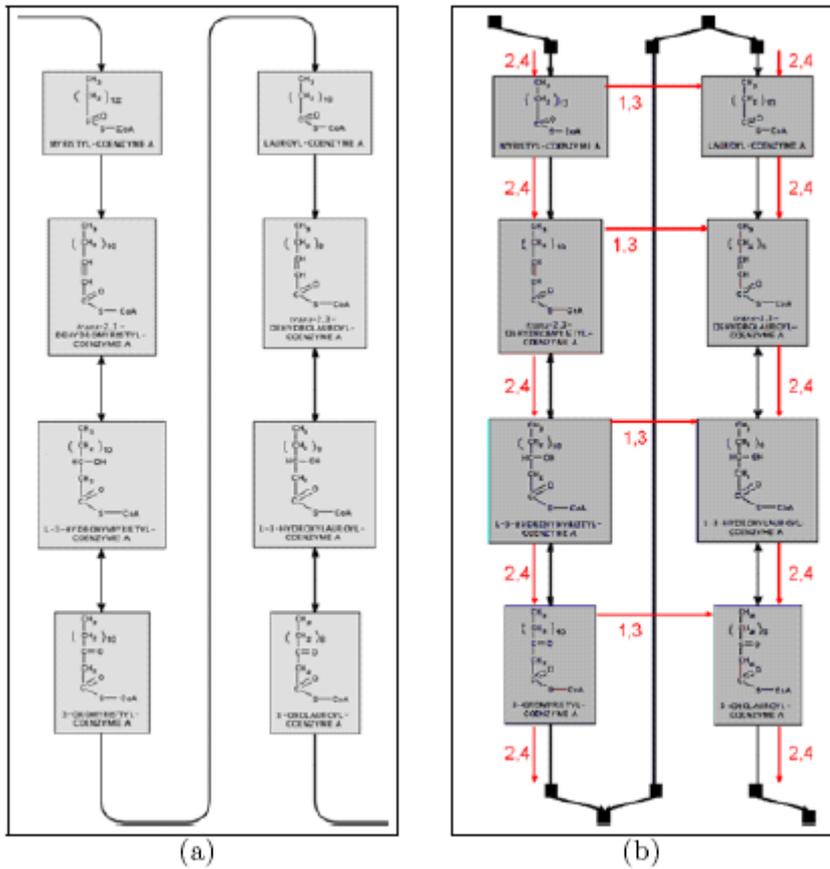


Abb. 11: (a) Die Visualisierung eines Teils der offenen Kreisstruktur. (b) Berechnung der Position mit 1- horizontaler Layouteinschränkung, 2- top-bottom Layouteinschränkung, 3- left-right Layouteinschränkung , 4- vertikaler Layouteinschränkung [SCH02].

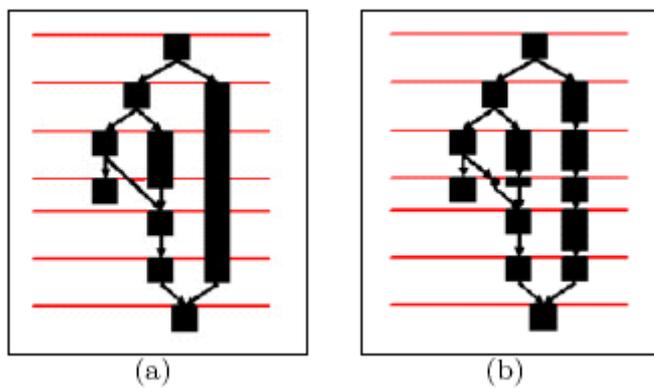


Abb. 12: (a) Biochemische Reaktionspfade horizontal angeordnet. (b) Die langen Kanten und Knoten werden in eine Kette von Zwischenknoten zerlegt [SCH02].

4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird das Dynamische Biochemische Netzwerkssystem (DBNS) vorgestellt. Aber dieses Modell ist nur eine Möglichkeit für die Visualisierung biochemischer Reaktionspfade. Andere Modelle sind ziemlich komplex ([BFR01] [KGK02]). Diese wurden in dieser Arbeit nicht diskutiert. In der Einführung werden nur einige Grundkenntnisse über biochemische Reaktionen vorgestellt, damit der Leser dieses Thema gut verstehen kann. Wenn Sie schon weitergehende Kenntnisse über chemische Verbindungen haben, ist diese Einführung nicht notwendig. Der Layoutalgorithmus als der Kern des DBNS ist sehr schwieriges Thema. In dieser Arbeit wurde der Layoutalgorithmus aus ([BFT01], [SCH02]) übernommen. Dieser Layoutalgorithmus ist eine Vereinfachung des Sugizyma-Graphalgorithmus, bei dem viele Details fehlen. Der Layoutalgorithmus arbeitet nur im 2D-Raum, er ist nicht für 3D-Visualisierung geeignet. Über einen 3D-Layoutalgorithmus können Sie im Aufsatz [LS02] mehr erfahren.

Literaturverzeichnis

- [BAX03] Baxevanis, A.D (2003) : The Molecular Biology Database Collection: update, *Nucleic Acids Research*, 31(1): 1-12, <http://nar.oupjournals.org>
- [BFR01] Brandenburg, F.J., Forster, M., Pick, A., Raitner, M. and Schreiber, F. (2001): BioPath - Visualization of Biochemical Pathways. Proceedings of the German Conference on Bioinformatics (GCB'01).
- [BGH98] Brandenburg, F. J., Gruber, B., Himsolt, M., and Schreiber, F. (1998): Automatische Visualisierung biochemischer Netzwerke. Gesellschaft für Informatik, GI-Jahrstagung, S. 24-38, Shaker Verlag, 1998.
- [BR01] Becker, M. Y., Rojas, I. (2001): A graph layout algorithm for drawing metabolic pathways. Oxford University Press 2001.
- [HKV01] Heiner, M., Koch, I., Voss, K. (2001): Analysis and Simulation of Steady States in Metabolic Pathways with Petri Nets. In: Kurt Jensen (Ed.): *3rd Workshop and Tutorial on Practical Use of Coloured Petri Nets and the CPN Tools (CPN'01)*, pages 15-34. DAIMI PB-554, Aarhus University, August 2001.
- [HWG02] van Helden, J., Wernisch, L., Gilbert, D., Wodak, S. J. (2002): Graph-Based Analysis of Metabolic Networks. *Bioinformatics and Genome Analysis*, Springer, 245-274.
- [IUB92] International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Nomenclature Committee (1992): *Enzyme Nomenclature*. Academic Press.
- [KAN01] Kanehisa, M. (2001): Knowledge-based Prediction of Cellular Functions from Genome Information. Frank and Bobbie Fenner Conference, Canberra, September 2001.
- [KKG02] Kanehisa, M., Goto, S., Kawashima, S., Nakaya, A. (2002): The KEGG databases at GenomeNet. *Nucleic Acids Research*, 30: 42-46, 2002.
- [KPA94] Karp, P., and Paley, S. (1994): Automated Drawing of Metabolic Pathways. In: Proceedings of the 3rd International Conference on Bioinformatics and Genome Research, 225-228.
- [KSH99] Koch, I., Heiner, M. (1999): Simulation and analysis of metabolic networks by timedependent Petri nets. *Computer Science and*

Biology – Proceedings of the German Conference on Bioinformatics, ISBN 3-00-005121-X, pp. 208-210.

- [KM94] Karp, P. D., Marrovouniotis, M. L. (1994): Representations of Metabolic Knowledge Pathways. Proceedings of the Second International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology, pages 203-211, Menlo Park, CA, AAAI Press.
- [LS02] Lewerentz, Claus; Simon, Frank (2002): Metrics-based 3D Visualization of Large Object-Oriented Programs. In: [Proceedings of the First IEEE International Workshop on Visualizing Software for Understanding and Analysis \(VISSOFT 2002\)](#), 26th June 2002, Paris, France. IEEE Computer Society, pages 70-77, ISBN 0-7695-1662-9.
- [MFL95] Misue, K., Eades, P., Lai, W., and Sugiyama, K. (1995): Layout Adjustment and the Mental Map. *J. of Visual Languages and Computing*, 6:183-210.
- [MIC93] Michal, G. (1993): Biochemical Pathways (Poster). Third edition, Boehringer Mannheim GmbH Biochemica. ISBN 3860252399, Spektrum Akademischer Verlag.
- [SCH02] Schreiber, Falk (2002): High Quality Visualization of Biochemical Pathways in BioPath. IOS Press and Bioinformation Systems.
- [STR95] Stryer, L. (1995): Biochemistry. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- [STT81] Sugiyama, K., Tagawa, S., and Toda, M. (1981): Methods for Visual Understanding of Hierarchical System Structures. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, SMC 11(2): 109-125.

Verzeichnis verwendeter Web-URLs

- [BMBPC] Boehringer Mannheim Biochemical Pathways Chart
<http://biochem.boehringer-mannheim.com/publications/metamap.htm>
- [BRENDA] BRENDA - The Comprehensive Enzyme Information System
<http://www.brenda.uni-koeln.de/>
- [BioCarta] BioCarta - Charting Pathways of Life,
<http://www.biocarta.com/genes/>
- [KEGG] KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes
<http://www.genome.ad.jp/kegg/>
- [WIT] WIT, <http://wit.mcs.anl.gov/WIT2/>

- [ExPASy]** <http://www.expasy.org/cgi-bin/search-biochem-index>
- [Web]** <http://www.oreillynet.com/lpt/a/webservices/2002/02/12/webservicefaqs.html>
- [SOAP]** <http://www.soaprpc.com/faqs/SoapFAQ.html>
- [WSDL]** <http://www.w3.org/TR/wsdl>
- [GenomeNet]** GenomeNet-Service, <http://www.genome.ad.jp>