

Zusammenfassung zum Seminarvortrag:

**Using process diagrams for the graphical  
representation of biological networks**

*Hiroaki Kitano, Akira Funahashi, Yukiko  
Matsuoka & Kanae Oda*

Seminar Visualisierung in der Bioinformatik  
Lehrstuhl für Algorithm Engineering – LS 11  
Universität Dortmund

Mathias Schwarzhoff

SS 2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Biologische Grundlagen</b>	<b>2</b>
1.1	DNA, RNA, Aminosäuren & Proteine . . . . .	2
1.2	Transkription & Translation . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Probleme bei der graphischen Darstellung biologischer Netzwerke</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Bisherige graphische Notationen</b>	<b>5</b>
3.1	Molecular Interaction Map . . . . .	5
3.2	Diagrammatic Cell Language . . . . .	6
3.3	Kritik . . . . .	6
<b>4</b>	<b>Prozessdiagramme</b>	<b>7</b>
4.1	Anforderungen . . . . .	7
4.2	Elemente der Prozessdiagramme . . . . .	7
4.3	Proteinkomplexe . . . . .	7
4.4	Kombinatorische Explosion von Molekülzuständen . . . . .	9
4.5	Reduzierte Notation . . . . .	10
<b>5</b>	<b>Software &amp; Standards</b>	<b>10</b>
5.1	CellDesigner . . . . .	10
5.2	Systems Biology Markup Language . . . . .	10
5.3	Systems Biology Graphical Notation . . . . .	12
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>12</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>13</b>
	<b>Literatur</b>	<b>14</b>

# 1 Biologische Grundlagen

Zunächst werden einige wichtige biologische Grundlagen vorgestellt, die für das Verständnis der weiteren Inhalte wichtig sind.

## 1.1 DNA, RNA, Aminosäuren & Proteine

Die Desoxyribonukleinsäure, kurz DNA (engl. deoxyribonucleic acid), ist die Trägerin der Erbinformation. Sie besteht wie in Abbildung 1 dargestellt aus einer Doppelhelix. Jeweils zwei Nukleotide verbinden sich über eine Wasserstoffbrücke. Die Nukleotide unterscheiden sich im wesentlichen nur durch ihre Base, von denen es vier verschiedene gibt: Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin, die auch eindeutig mit ihrem Anfangsbuchstaben abgekürzt werden können. Es verbinden sich immer Adenin mit Thymin und Cytosin mit Guanin.

Die Ribonukleinsäure, kurz RNA (engl. ribonucleic acid) wird unter anderem bei der Herstellung von Proteinen gebraucht. Sie ist wie in Abbildung 1 dargestellt im Gegensatz zur DNA in der Regel einzelsträngig. Statt Desoxyribose haben wir bei der RNA Ribose und die Base Thymin ist durch Uracil ersetzt.

In der DNA sind Aminosäuren kodiert. Es gibt über 250 verschiedene Aminosäuren, aber wir interessieren uns in diesem Zusammenhang nur für die proteinogenen Aminosäuren. Zwanzig von ihnen – die kanonischen Aminosäuren – werden durch drei aufeinanderfolgende Basen in der DNA, Codon genannt, kodiert. Die kanonischen Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine.

Proteine haben sehr vielfältige Aufgaben. Sie kommen als Strukturproteine bei der verhornten äußeren Haut bei Mensch und Tier oder beim Exoskelett vor, sie kommen als Transport- und Speicherproteine wie dem Hämoglobin, dem roten Blutfarbstoff, der den Sauerstoff transportiert, vor, als Enzyme ermöglichen oder verhindern sie durch Beschleunigen oder Verlangsamung chemische Prozesse, als Ionenkanäle regulieren sie die Ionenkonzentration in Zellen und damit die Erregbarkeit von Nerven und Muskeln. Ein typisches Protein besteht aus 200 bis 400 Aminosäuren, es gibt aber auch sehr viel größere Proteine wie etwa das Titin, das größte bekannte Protein des Menschen, das aus über 30.000 Aminosäuren besteht.

## 1.2 Transkription & Translation

Ein Codon kodiert eine Aminosäure und mehrere Aminosäuren bilden ein Protein. Aber wie wird nun ein Protein konkret hergestellt? Dieser Vorgang besteht aus zwei Teilen, der Transkription und der Translation.

Bei der Transkription wird ein Stück DNA als Vorlage benutzt, um ein Stück RNA zu synthetisieren. Wie in Abbildung 2 dargestellt wird dazu die Doppelhelix der DNA auf einem kurzem Stück aufgetrennt. An einem der beiden Stränge lagern sich dann die komplementären Ribonukleotide an. Das Ende des DNA Stücks, das kopiert werden soll, ist durch eine Stoppssequenz gekennzeichnet. Am Ende des Transkriptionsvorgangs haben wir ein Stück Messenger RNA, kurz mRNA.

Bei der Translation, die in Abbildung 3 dargestellt ist, wird nun aus der mRNA ein Protein synthetisiert. Dazu bildet sich am Beginn der mRNA eine Ribosomblase. Die freie Transfer RNA, kurz tRNA, hat an einem Ende ein Anticodon und am anderen Ende eine Aminosäure. Eine tRNA mit passendem Anticodon setzt sich nun in der Ribosomblase auf das erste Codon. Eine weitere tRNA setzt sich daneben und die Aminosäure der ersten springt auf die zweite über. Die erste tRNA ohne Aminosäure verläßt nun wieder die Ribosomblase, die ein Stück weiter rutscht, so daß nun die dritte tRNA sich in der Ribosomblase neben die zweite setzen kann. Dann springen die beiden Aminosäuren der zweiten tRNA auf die dritte über, und die zweite verläßt die Blase. Dieser Vorgang setzt sich fort, so daß in jedem Schritt

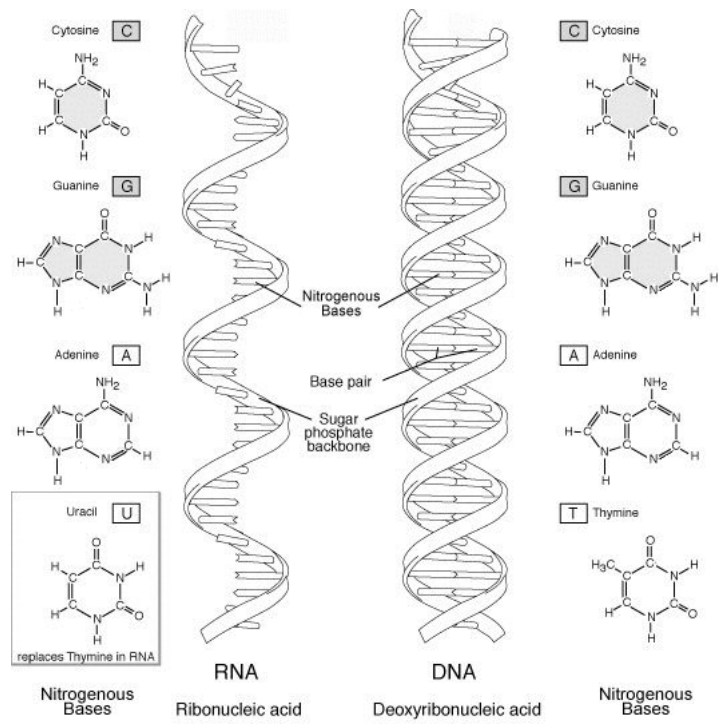


Abbildung 1: RNA und DNA im Vergleich. – Quelle: [18]

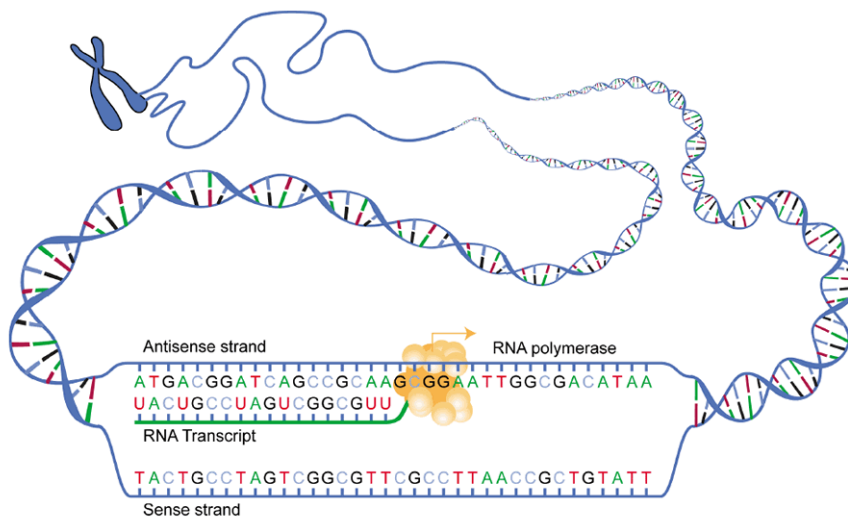


Abbildung 2: Transkription – Quelle: [19]

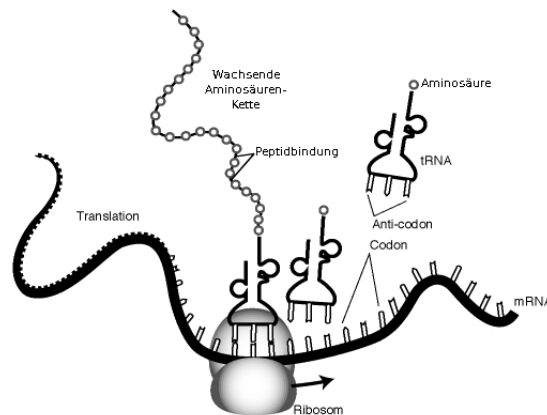


Abbildung 3: Translation – Quelle: [20]

eine Aminosäure dazu kommt und nach und nach das Protein entsteht. Ein Stopp-Codon in der mRNA signalisiert, daß die Synthese des Proteins abgeschlossen ist.

## 2 Probleme bei der graphischen Darstellung biologischer Netzwerke

Häufig werden biologische Netzwerke durch informelle Diagramme mit Knoten und Pfeilen dargestellt. Sie sind zwar gut für eine erste intuitive Idee der Interaktion von Proteinen und Genen, aber die Informationen sind ungenau, da die Semantik der Symbole oft mehrdeutig ist. Ob die Interpretation durch den Leser richtig ist, hängt deshalb ganz entscheidend vom Wissen des Lesers ab.

Dies soll an Abbildung 4 weiter verdeutlicht werden. Dort ist der Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway [11] dargestellt, der einer der wichtigsten und meist erforschten signaling Pathways ist. Er ist Kernstück eines biologischen Netzwerkes, das die Vermehrung, Abgrenzung und das Überleben vieler, wenn nicht gar aller Zellen steuert. Bei vielen Krankheiten wie Krebs, Immunkrankheiten und degenerativen Krankheiten ist dieser Pathway gestört und deshalb wichtig für die Medikamentenforschung.

Die Pfeile in Abbildung 4 können vier verschiedene Bedeutungen haben:

- Aktivierung
- Translokation
- Trennung eines Proteinkomplex
- Modifikation von Residuen<sup>1</sup>

Der Pfeil 1) von Ras zu Raf scheint zu bedeuten, daß Ras Raf aktiviert, aber eigentlich fördert Ras die Zellmembrantranslokation von Raf. Deshalb müßte man den Pfeil eigentlich als Translokation und nicht als Aktivierung lesen. Die zwei Pfeile 2), die von ERK zu RSK und c-Myc gehen, werden als Aktivierung von RSK und c-Myc durch ERK interpretiert. Rein von der graphischen Darstellung könnte man die Pfeile aber auch so interpretieren, daß es sich bei ERK um einen Proteinkomplex handelt, der sich in seine Teilkomponenten RSK und c-Myc aufteilt. Der

<sup>1</sup>Residuen sind spezielle Enzyme.

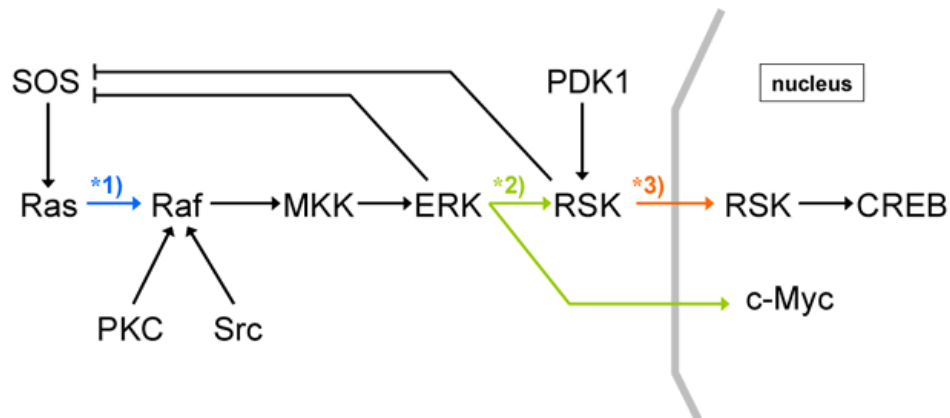


Abbildung 4: MAPK Pathway – Quelle: [12]

Pfeil 3) schließlich wird als Translokation von RSK vom Cytoplasma in den Zellkern interpretiert, könnte aber genauso gut bedeuten, daß RSK sich selbst aktiviert. Wie nun ein Pfeil zu interpretieren ist, kann nicht dem Diagramm entnommen werden, sondern ist eine Entscheidung, die der Leser zu treffen hat. Deshalb hängt die richtige Interpretation ganz entscheidend vom Wissen und von der Erfahrung des Lesers ab.

Diese Mehrdeutigkeit ist kein Problem, solange die Diagramme klein sind. Bei der Darstellung größerer Netzwerke wird dies aber zu einem erheblichen Problem. Elektronische Schaltkreise sind ein ideales Beispiel für eine eindeutige graphische Darstellung. Es wäre wünschenswert, etwas vergleichbares für biologische Netzwerke zu haben.

### 3 Bisherige graphische Notationen

In der Vergangenheit gab es bereits mehrere Versuche eine eindeutige graphische Notation für biologische Netzwerke zu schaffen. Im Folgenden sollen zwei exemplarisch kurz vorgestellt werden.

#### 3.1 Molecular Interaction Map

Kurt Kohn war der erste, der versuchte, eine kanonische Repräsentation biologischer Netzwerke zu definieren. Beim Design der Molecular Interaction Maps, kurz MIM, [4, 5, 6, 7, 8] waren Kohn vier Punkte besonders wichtig:

- Verfolgung aller Interaktionen für jede molekulare Spezies
- Jede molekulare Spezies soll nur einmal im Diagramm vorkommen
- Repräsentation von multimolekularen Komplexen
- Darstellung von Proteinmodifikationen

Schon Kohn war bewußt, daß die Erfüllung all dieser Ziele sehr schwierig ist und deshalb eine große Herausforderung darstellt. Abbildung 5 zeigt eine Molecular Interaction Map für intermolekulare Interaktionen an der Plasmamembran.



## 4 Prozessdiagramme

### 4.1 Anforderungen

Aufgrund der Ursachen des Scheiterns der bisherigen Versuche standen sechs Anforderungen im Vordergrund beim Design der Prozessdiagramme:

- Repräsentation diverser biologischer Objekte und ihrer Interaktion
- Semantische und visuelle Eindeutigkeit
- Möglichkeit Anmerkungen einzufügen
- Softwaregestützte Konvertierung in mathematische Formeln zur Analyse und Simulation
- Softwareunterstützung beim Zeichnen der Diagramme
- Freie Verfügbarkeit der Notation

Bei den Molecular Interaction Maps handelt es sich im Grunde genommen um Entity Relationship Diagramme. Bei solchen Diagrammen ist die zeitliche Abfolge implizit und daher ein intuitives Verständnis der dargestellten Sachverhalte schwierig. Bei den Prozessdiagrammen dagegen handelt es sich um Zustandsdiagramme, so daß die zeitliche Abfolge von Reaktionen und Zuständen explizit ist. Dies geht allerdings mit einer höheren Anzahl von Knoten und Kanten einher.

### 4.2 Elemente der Prozessdiagramme

Beim Prozessdiagramm gibt es jeweils zwei Klassen von Knoten und Kanten: State Nodes, kurz SN, Transition Nodes, kurz TN, Kanten, die von einem State zu einem Transition Node führen, kurz ST-Kanten, und Kanten, die von einem Transition Node zu einem State Node führen, analog mit TS-Kanten abgekürzt. In Abbildung 6 sind Symbole zur Darstellung der Knoten und Kanten eines Prozessdiagramms dargestellt. State Nodes repräsentieren den Zustand einer in den biologischen Prozess involvierten Entität, wie Proteine, Ionen, Gene oder RNA. Zwei oder mehr State Nodes können zusammen einen Complex State Node, kurz CSN bilden. Transition Nodes repräsentieren die Regulierung von Reaktionen wie Förderung, Hemmung, Assoziation und Dissoziation. Es gibt zwei verschiedene Arten von TS-Kanten: Zustandänderungen einer molekularen Spezies werden durch einen geschlossenen Pfeil dargestellt, Translokation eines Moleküls dagegen durch einen offenen Pfeil. Eine Reaktion wird durch zwei oder mehr State Nodes, die über Kanten mit einem Transition Node verbunden sind, dargestellt.

### 4.3 Proteinkomplexe

In Abbildung 7 werden verschiedene Darstellungsmöglichkeiten für Proteinkomplexe gezeigt. Wenn der Komplex einen spezifischen Namen hat, wird um die Proteine des Komplexes eine Box mit abgerundeten Ecken samt Namen gezeichnet, gibt es keinen solchen Namen, wird die Box weggelassen. Sind zwei Proteine innerhalb eines Komplexes verbunden, so werden sie so gezeichnet, daß sie sich berühren. Falls dies nicht möglich sein sollte, können sie stattdessen durch eine doppelte Linie verbunden werden. Ist ein spezielles Protein des Komplexes an einer Reaktion beteiligt, wird die Kante bis zu diesem einzelnen Protein gezeichnet, wie in Abbildung 7 beim Protein B. Ist der Komplex als ganzes beteiligt geht die Kante nur zur umschließenden Box des Komplexes. Auch die Struktur eines einzelnen Proteins kann auf diese Art genauer beschrieben werden, wie es beim Protein A der Fall ist. Schließlich kann

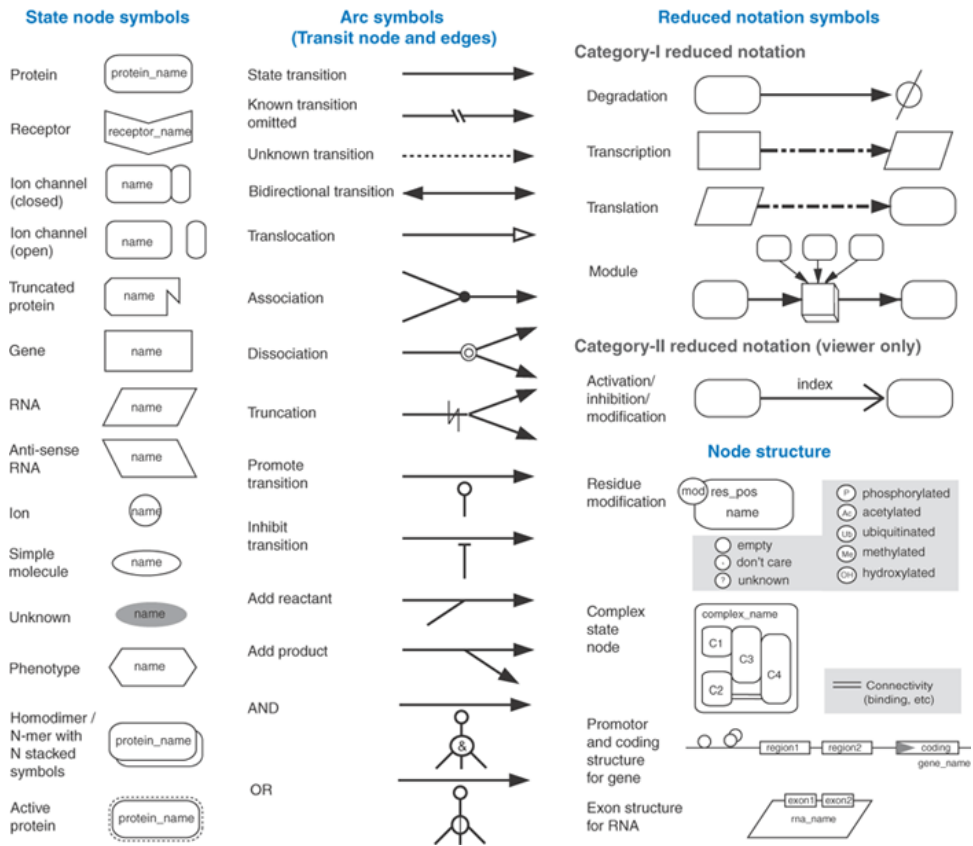


Abbildung 6: Symbole der Prozessdiagramme – Quelle: [2]

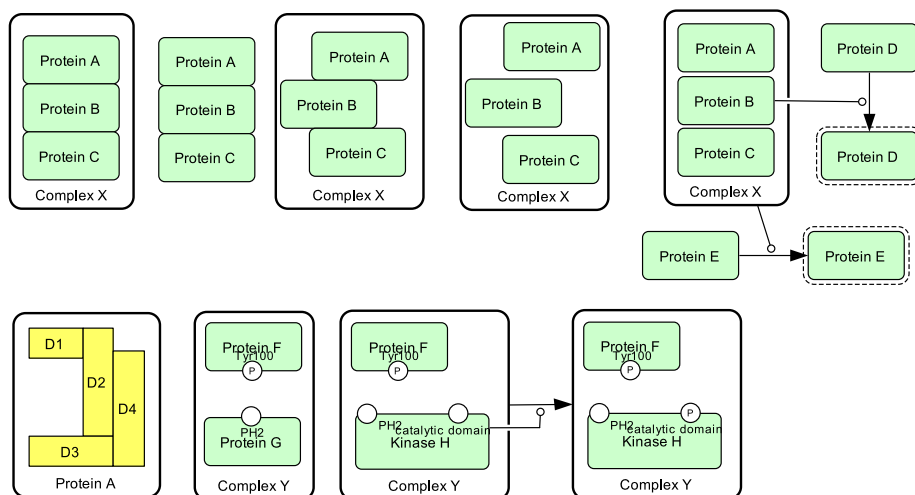


Abbildung 7: Verschiedene Darstellungen von Proteinkomplexen – Quelle: [2]

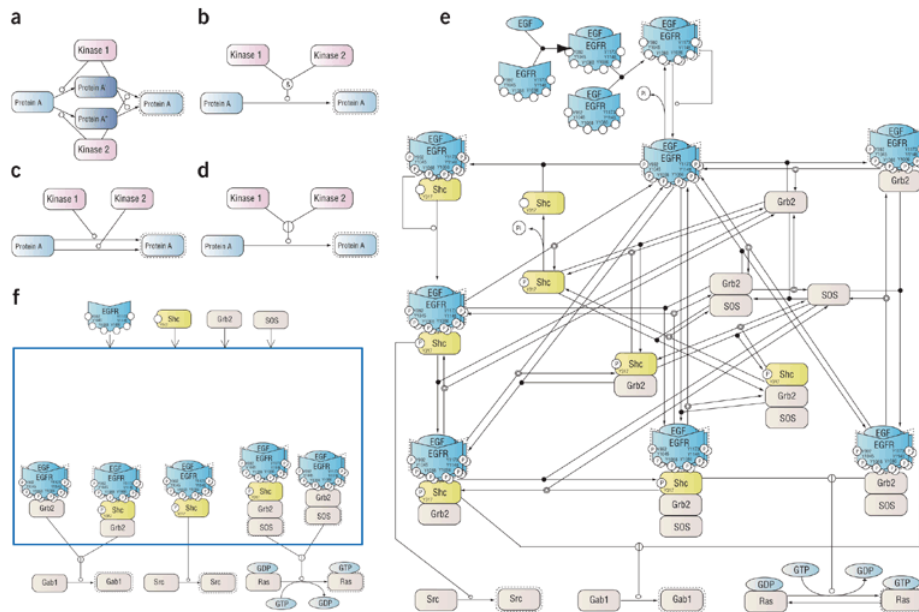


Abbildung 8: Möglichkeiten bei der kombinatorischen Explosion von Molekülzuständen – Quelle: [2]

auch bei der Verbindung von Proteinen dargestellt werden, welche Subkomponenten der Proteine verbunden sind.

#### 4.4 Kombinatorische Explosion von Molekülzuständen

Pathways können viele verschiedene Wege, Zustände und Bindungsmöglichkeiten enthalten. Da es sich beim Prozessdiagramm um ein Zustandsdiagramm handelt, kommt es bei komplexen biologischen Netzwerken schnell zur kombinatorischen Explosion von Molekülzuständen. Es gibt vier Fälle, die sich unterscheiden lassen und die in Abbildung 8 dargestellt sind.

- Sind alle verschiedenen Zustände wichtig, müssen alle Knoten dargestellt werden, wie etwa in e).
- Sind nur Anfangs- und Endzustand wichtig und eine Menge von Reaktionen kann in beliebiger Reihenfolge stattfinden, aber alle Reaktionen müssen stattfinden, können entweder alle Zwischenzustände dargestellt werden wie in a) oder die Darstellung wie in b) vereinfacht werden.
- Sind nur Anfangs- und Endzustand wichtig und nur eine Interaktion ist für den Übergang notwendig, kann dies wie in c) dargestellt werden, oder wie in d) vereinfacht werden.
- Falls die Anzahl der Zustände und Übergänge zu groß werden sollte, als das sie noch dargestellt werden könnten, kann dieses Subnetzwerk mit Hilfe eines Moduls wie in f) verdeckt werden. Man zeichnet eine Box, die Elemente, die eingehen und die wichtigen Endzustände, aber alle möglichen Zwischenzustände und Übergänge werden nicht dargestellt, sondern können in einem separat Diagramm beschrieben werden.

## 4.5 Reduzierte Notation

Prozessdiagramme erlauben die detaillierte Darstellung von Transkription und Translation. Oft ist es allerdings nicht notwendig alle Details dieser Prozesse darzustellen, da gerade durch die höhere Anzahl an Knoten und Kanten im Prozessdiagramm die Übersicht schnell verloren gehen kann. Daher gibt es zwei Formen der reduzierten Notation. Die Kategorie I erlaubt die vereinfachte Darstellung von Zwischenprozessen wie Transkription, Translation und Degeneration.

Die Kategorie II dient zur vereinfachten Darstellung von Interaktionen, die zur Aktivierung, Förderung oder Hemmung von Proteinzuständen führen. Abbildung 9 zeigt die grundlegende Definition und einige Beispiele. Alle Informationen, die nicht mehr graphisch dargestellt werden, finden sich in den relativ kryptischen Indizes wieder, so daß keine Informationen verloren gehen. Allerdings ist nun die zeitliche Abfolge der Prozesse nicht mehr intuitiv ablesbar. Da gerade dieser Punkt einer der wichtigsten bei der Entwicklung der Prozessdiagramme war, sollte man die reduzierte Notation nach Kategorie II nur für Teile eines Diagrammes verwenden und auf keinen Fall für die Darstellung eines kompletten Diagrammes benutzen.

## 5 Software & Standards

### 5.1 CellDesigner

Bei CellDesigner [12] handelt es sich um ein kostenloses graphisches Modellierungswerkzeug für biologische Netzwerke, das ein Teilmenge der Prozessdiagramme implementiert. Die Software ist größtenteils in Java geschrieben und für Windows, Mac OS X und Linux verfügbar. Für letztere Plattform wird Fedora Core 4 oder neuer empfohlen. Mir war es nicht möglich, CellDesigner unter Kubuntu 7.04 mit Kernel 2.6.20 zu installieren, da bereits der Installer mit einem Segmentation Fault abstürzte. Version 1.0, die erste öffentlich verfügbare Version, erschien im Juni 2003. Aktuell ist die Version 3.5.1, die im Januar 2007 erschien. Eine erste Alpha der Version 4.0 ist auch schon verfügbar. Im Dezember 2006 überstieg die Anzahl der Downloads des CellDesigners 15.000. Bei einer Umfrage unter Forschern der Systembiologie [3] war unter den Softwaresystemen, die speziell für Systembiologie entwickelt wurden, CellDesigner die meistbenutzte Software.

Zwar erleichtert der CellDesigner das Erstellen von Prozessdiagrammen für biologische Netzwerke deutlich, aber die nicht implementierten Teile der Prozessdiagramme vermisst man schon bei kleineren Netzwerken schmerzlich, da dadurch eine aufwendige Nachbearbeitung mit anderen Grafikpaketen notwendig wird. Auch die größeren Beispiele auf der Webseite des CellDesigner wurden mit einer Kombination aus CellDesigner und Adobe Illustrator erstellt. So bleibt nur zu hoffen, daß das Versprechen, den kompletten Umfang der Prozessdiagramme in CellDesigner zu implementieren, möglichst bald umgesetzt wird.

### 5.2 Systems Biology Markup Language

Bei der Systems Biology Markup Language [14], kurz SBML, handelt es sich um ein XML-basiertes Austauschformat für biochemische Netzwerke, das von mehr als 110 Softwaresystemen unterstützt wird. Es gibt Bibliotheken für C/C++, Java, Matlab und Mathematica, die die Programmierung mit SBML erleichtern. Auch der CellDesigner nutzt dieses Format, um seine Modelle zu speichern.

## Syntax for index on category-II reduced notation

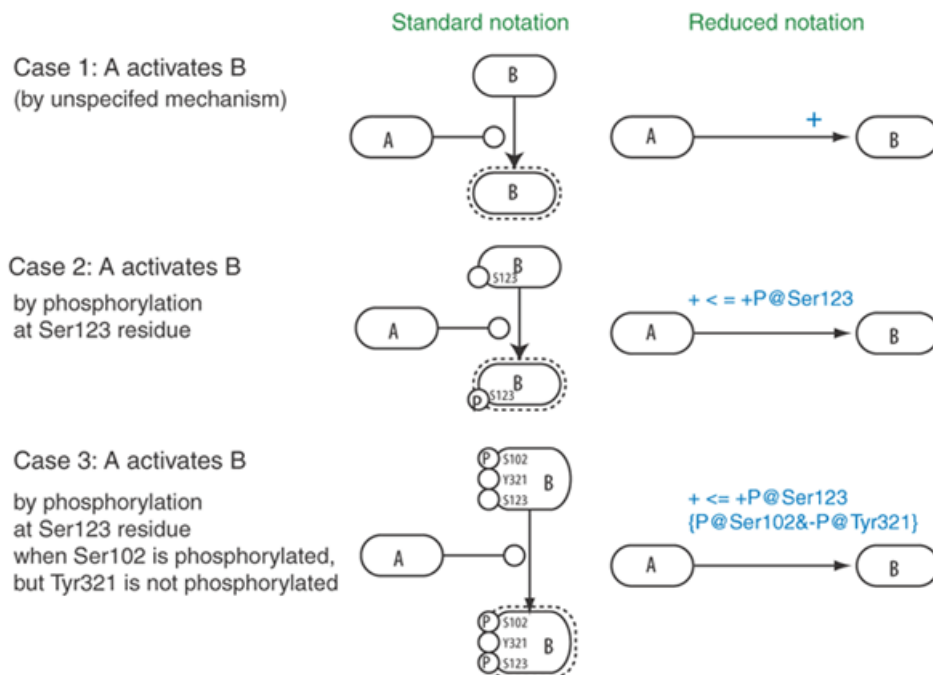
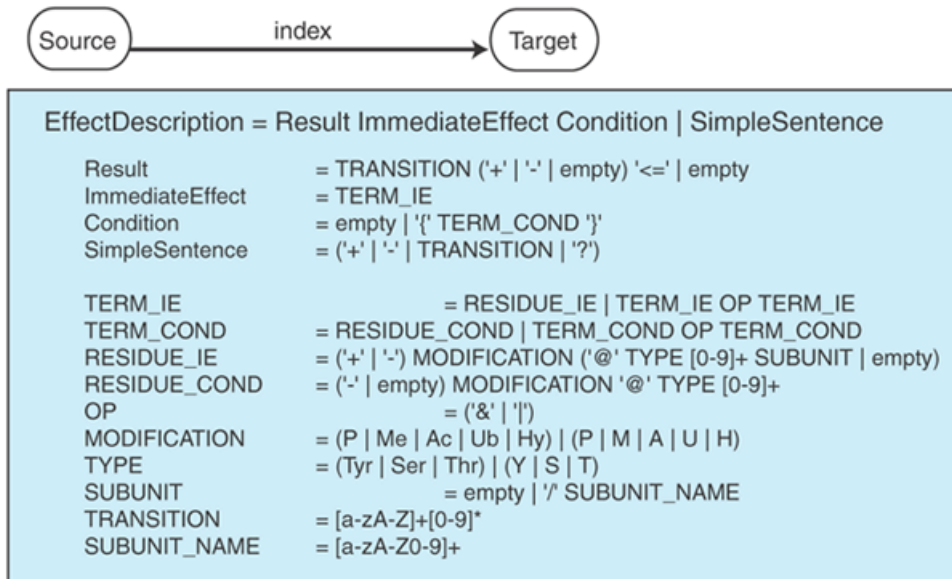


Abbildung 9: Reduzierte Notation nach Kategorie II – Quelle: [2]

### 5.3 Systems Biology Graphical Notation

Nachdem sich die Systems Biology Markup Language als Austauschformat für biologische Netzwerke durchsetzen konnte, versucht man nun mit der Systems Biology Graphical Notation [13], diesen Erfolg bei der Standardisierung der Prozessdiagramme als graphische Darstellung biologischer Netzwerke zu wiederholen. Der Standardisierungsprozess befindet sich allerdings noch in einem sehr frühen Stadium, bis jetzt fanden drei Workshops statt, so daß hier noch abzuwarten bleibt, welcher Erfolg SBGN beschieden sein wird. In der Umfrage [3] waren etwa 80% der Teilnehmer der Meinung, daß eine Standardisierung im Bereich graphischer Notationen für biologische Netzwerke notwendig ist.

## 6 Zusammenfassung

Zunächst wurden einige wichtige biologische Grundlagen wie DNA, RNA, Aminosäuren, Proteine, Transkription und Translation vorgestellt. Danach wurden die Probleme bei der graphischen Darstellung biologischer Netzwerke, wie etwa die Mehrdeutigkeit der Semantik der Symbole bedingt durch die informelle Darstellung dargelegt und exemplarisch zwei der bisherigen graphischen Notationen – die Molecular Interaction Map und die Diagrammatic Cell Language – samt ihrer Nachteile besprochen. Es folgte eine Beschreibung der Prozessdiagramme insbesondere die Darstellung von Proteinkomplexen, die Behandlung der kombinatorischen Explosion von Molekülzuständen und die zwei Formen der reduzierten Notation. Im Anschluß wurde mit dem CellDesigner, einem graphischen Modellierungswerkzeug für biologische Netzwerke, eine Software vorgestellt, die eine Teilmenge der Prozessdiagramme implementiert. Schließlich wurde mit der Systems Biology Markup Language ein weitverbreitete XML-Austauschformat für biologische Netzwerke und mit der Systems Biology Graphical Notation der Versuch einer Standardisierung der graphischen Notation für biologische Netzwerke vorgestellt.

Da größere biologische Netzwerke sehr schnell unübersichtlich werden, kann mich der Ansatz der Prozessdiagramme mit ihrer höheren Anzahl an Knoten und Kanten nicht überzeugen. Mir erscheint Kohns Notation, bei der jede molekulare Spezies nur einmal im Diagramm repräsentiert wird, als die bessere Idee.

## Abbildungsverzeichnis

1	RNA und DNA im Vergleich. – Quelle: [18] . . . . .	3
2	Transkription – Quelle: [19] . . . . .	3
3	Translation – Quelle: [20] . . . . .	4
4	MAPK Pathway – Quelle: [12] . . . . .	5
5	Intermolekulare Interaktionen an der Plasmamembran als MIM – Quelle: [5] . . . . .	6
6	Symbole der Prozessdiagramme – Quelle: [2] . . . . .	8
7	Verschiedene Darstellungen von Proteinkomplexen – Quelle: [2] . . . .	8
8	Möglichkeiten bei der kombinatorischen Explosion von Molekülzuständen – Quelle: [2] . . . . .	9
9	Reduzierte Notation nach Kategorie II – Quelle: [2] . . . . .	11

## Literatur

- [1] Neil C. Jones and Pavel A. Pevzner. *An Introduction to Bioinformatics Algorithms*. MIT Press, 2004.
- [2] Hiroaki Kitano, Akira Funahashi, Yukiko Matsuoka, and Kanae Oda. Using process diagrams for the graphical representation of biological networks. *Nature Biotechnology*, 23:961 – 966, 2005.
- [3] Edda Klipp, Wolfram Liebermeister, Anselm Helbig, Axel Kowald, and Jörg Schaber. Systems biology standards - the community speaks. *Nature Biotechnology*, 25:390 – 391, 2007.
- [4] Kurt W. Kohn. Molecular interaction map of the mammalian cell cycle control and dna repair systems. *Molecular Biology of the Cell*, 10:2703 – 2734, 1999.
- [5] Kurt W. Kohn. Molecular interaction maps as information organizers and simulation guides. *Chaos*, 11(1):84 – 97, 2001.
- [6] Kurt W. Kohn and Mirit I. Aladjem. Circuit diagrams for biological networks. *Molecular Systems Biology*, 2006.
- [7] Kurt W. Kohn, Mirit I. Aladjem, Sohyoung Kim, John N Weinstein, and Yves Pommier. Depicting combinatorial complexity with the molecular interaction map notation. *Molecular Systems Biology*, 2006.
- [8] Kurt W. Kohn, Mirit I. Aladjem, John N. Weinstein, and Yves Pommier. Molecular interaction maps of bioregulatory networks: A general rubric for systems biology. *Molecular Biology of the Cell*, 17(1):1 – 13, 2006.
- [9] Arthur M. Lesk. *Bioinformatik. Eine Einführung*. Spektrum Akademischer Verlag, 2003.
- [10] Ron Maimon and Sam Brownings. Diagrammatic notation and computational structure of gene networks. In *Proceedings of the Second International Conference on Systems Biology*, pages 311 – 317, California Institute of Technology, Pasadena, 2001.
- [11] Richard J. Orton, Oliver E. Sturm, Vladislav Vyshemirsky, Muffy Calder, David R. Gilbert, and Walter Kolch. Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated mapk pathway. *Biochemical Journal*, 392(2):249 – 261, 2005.
- [12] CellDesigner Website. <http://www.celldesigner.org/>. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [13] Systems Biology Graphical Notation Website. <http://www.sbgng.org/>. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [14] Systems Biology Markup Language Website. <http://www.sbml.org/>. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [15] Wikipedia. Aminosäuren. <http://de.wikipedia.org/wiki/Aminos%C3%A4uren>, 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [16] Wikipedia. Desoxyribonukleinsäure. <http://de.wikipedia.org/wiki/DNA>, 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [17] Wikipedia. Protein. <http://de.wikipedia.org/wiki/Protein>, 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].

- [18] Wikipedia. Ribonukleinsäure. <http://de.wikipedia.org/wiki/RNA>, 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [19] Wikipedia. *Transkription (Biologie)*. [http://de.wikipedia.org/wiki/Transkription\\_%28Biologie%29](http://de.wikipedia.org/wiki/Transkription_%28Biologie%29), 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].
- [20] Wikipedia. *Translation (Biologie)*. [http://de.wikipedia.org/wiki/Translation\\_%28Biologie%29](http://de.wikipedia.org/wiki/Translation_%28Biologie%29), 2007. [Online; Stand 24. Mai 2007].