

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. rer. nat. Edgar Wingender

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Wingender, Edgar	Prof. Dr. rer. nat.	edgar.wingender@bioinf.med.uni-goettingen.de	39-14912
-------------------------	---------------------	--	----------

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Crass, Torsten	Dr. rer. nat.	torsten.crass@bioinf.med.uni-goettingen.de	39-14919
Haubrock, Martin	Dipl.-Inform.	martin.haubrock@bioinf.med.uni-goettingen.de	39-14915
Michael, Holger (seit 01/2003)	Dr. rer. nat.	hom@bioinf.med.uni-goettingen.de	39-14918
Potapov, Antolij (seit 07/2004)	Dr. rer. nat.	antolij.potapov@bioinf.med.uni-goettingen.de	39-14917

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Analyse und Interpretation genregulatorischer Ereignisse
- ▶ Modellierung und Analyse intra- und interzellulärer regulatorischer Netzwerke
- ▶ Ontologien für die Bioinformatik
- ▶ CyteWalk – Datenintegration für die Systembiologie

Research Foci

- ▶ Analysis and Interpretation of Gene Regulatory Events
- ▶ Modelling and Analysing Intra- and Intercellular Regulatory Networks
- ▶ Ontologies for Bioinformatics
- ▶ CyteWalk – Data Integration for Systems Biology

Einleitung

Die Abteilung Bioinformatik ist im November 2002 neu gegründet worden.

Sie beschäftigt sich in erster Linie mit Problemen der Strukturierung biologischen Wissens in Form von Datenbanken und Ontologien, insbesondere im Bereich der eukaryoten Genregulation. Es werden grundsätzliche theoretische Untersuchungen über die Eigenschaften regulatorischer Netzwerke im Hinblick auf ihre Anwendung bei der kausalen Interpretation entsprechender experimenteller Daten durchgeführt. Die bereits vorhandenen Ressourcen hierzu werden ausgebaut und um die Modellierung endokriner Regulationsnetze ergänzt. Die aus diesen Arbeiten entstehenden Werkzeuge (Datenbanken, Programme) werden nach entsprechender Validierung als Internet-basierte Dienste zur Verfügung gestellt.

Diese Arbeiten werden durch eine Reihe von Drittmittelprojekten ergänzt: So befasst sich die Abteilung mit der Modellierung und Simulation regulatorischer Netzwerke auf verschiedenen Komplexitätsebenen (Deutsches Humangenom-Projekt 2) sowie der bioinformatischen Beschreibung und Identifizierung regulatorischer Genombereiche (Bioinformatik-Kompetenzzentrum „Intergenomics“). Die zentrale Web-Koordination des Helmholtz-Netzwerkes für Bioinformatik (HNB) lag im Berichtszeitraum in unserer Abteilung; an dessen Nachfolger, der Helmholtz Open Bioinformatics Technology (HOBIT) Plattform, sind wir ebenfalls beteiligt. In einem integrativen Ansatz zur Modellierung zellulärer Signalwege und Kontrollprozesse trägt die Abteilung Daten über und Einflüsse von pathologisch relevanten Mutationen des p53-MDM2 Netzwerkmodells bei (EU-Projekt COMBIO). Die Abteilung ist darüber hinaus Teil des Nationalen Genomforschungs-Netzwerks (NGFN-2). Dieses Projekt hat zum Ziel, eine vereinigte Sicht auf verschiedene Arten biomolekularer Netzwerke (metabolische, Signal-, genregulatorische) zu schaffen.

Preface

The Department of Bioinformatics has been newly established in November 2002.

Its work focuses primarily on problems of structuring biological knowledge as databases and ontologies, in particular in the field of eukaryotic gene regulation. Basic theoretical investigations on the properties of regulatory networks are carried out with regard to the application on the causal interpretation of corresponding experimental data. The existing tools will be expanded and complemented by modelling of endocrine networks. After validation, the tools that result from these efforts (databases, programs) will be made available as Internet-based services.

These activities are complemented by a number of external grant projects: We are dealing with modelling and simulation of regulatory networks on different levels of complexity (German Human Genome Project) and with the bioinformatics description and identification of regulatory genome regions (Bioinformatics Competence Centre "Intergenomics"). Dur-

ing the reporting period, we were responsible for the central web coordination of the Helmholtz Network for Bioinformatics (HNB). Furthermore, we also participate in its successor, the Helmholtz Open Bioinformatics Technology (HOBIT) platform. In an integrative approach to cellular signalling and control processes the department contributes data on influences of pathologically relevant mutations to the p53-MDM2 network model. The department is also part of the National Genome Research Network (NGFN-2). This project aims at providing a unified view on various kinds of bio Abteilung Medizinische Informatik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen molecular interaction networks (metabolic, signalling, gene-regulatory).

1. Analyse und Interpretation genregulatorischer Ereignisse

Die Analyse und Interpretation genregulatorischer Mechanismen ist ein traditioneller Forschungsschwerpunkt unserer Abteilung. Ein Organismus enthält im allgemeinen gleichzeitig den Bauplan und das nötige Regelwerk, um alle notwendigen biologischen Prozesse ausgestalten zu können, die die Entwicklung und das Leben eines Organismus ermöglichen. Dabei spielt die Ebene der Transkription, also die Steuerung der Aktivität der Gene eines Organismus, eine entscheidende Rolle. In den Arbeiten unserer Abteilung auf diesem Gebiet konzentrieren wir uns vor allem auf die Analyse von DNA-bindenden Proteinen, den so genannten Transkriptionsfaktoren (TF), und deren Interaktionsstellen im Genom, den Transkriptionsfaktorbindestellen (TFBS). Die Vorhersage dieser TFBS ist dabei eine besondere bioinformatische Herausforderung, da bei den verschiedenen eingesetzten Methoden, die Anzahl an falschpositiven Vorhersagen sehr groß sein kann. Um die Vorhersagequalität, also die Anzahl richtiger Vorhersagen, zu optimieren, versuchen wir, zusätzliche Information mit in die Vorhersage einzubeziehen. Im Wesentlichen wurden dazu bisher zwei biologische Phänomene ausgenutzt: Zum einen kann die Vorhersage von TFBS verbessert werden, wenn verschiedene Abstandsbeziehungen mit in die Analyse einbezogen werden, z. B. der Abstand zum Transkriptionsstart oder der Abstand zu einer weiteren TFBS. Zum anderen kann die Berücksichtigung von evolutionären Zusammenhängen die Vorhersage unterstützen. Diese Methode wird „phylogenetisches Footprinting“ genannt und nutzt die Konservierung der TFBS in verschiedenen Spezies aus. Sie beruht darauf, dass die Bindestellen mancher TF im Verlauf der Evolution konserviert worden zu sein scheinen. Diese Tatsache kann in die Vorhersage mit einfließen und diese so verbessern.

Da wir bisher auf in Datenbanken gespeichertes Wissen zurückgreifen, wird einer der nächsten Schritte bei der Analyse genregulatorischer Mechanismen sein, auch potentielle, bisher unbekannte TFBS vorherzusagen. Eine weitere Herausforderung wird sein, so genannte Hochdurchsatzverfahren (wie z. B. Microarrays) mit einer qualitativ hochwertigen Promotoranalyse zu verknüpfen.

1. Analysis and Interpretation of Gene Regulatory Events

The analysis and interpretation of gene regulatory events is a traditional research area of our Department. An organism contains the whole set of instructions as well as the rules to realize all essential biological processes of an organism which are needed for developing and living. One important level in this context is transcription and its regulation. It is known that the regulation of gene expression is performed by regulatory proteins (transcription factors, TFs) that interact with specific DNA elements in regulatory regions of the genes (e.g., promoters or enhancers). These elements are called transcription factor binding sites (TFBS). We are working on high-quality prediction methods for these TFBS. Due to the high degree of degeneracy of typical TFBS and the resulting danger of false-positive predictions, the work presents a big challenge. To enhance the quality of our predictions, we aim to include additional information into our analysis steps. For example, we have attempted to include certain known distance restrictions based on the observation that a single TFBS is usually integrated into a well defined context of other TFBS, and the transcription start site (TSS). The integration of this information can help to minimize the fraction of false-positive predictions. Another method attempts to make use of phylogenetic information since it is known that for some genes, the TFBS are conserved among different species since their function is vital for its survival (phylogenetic footprinting). We are able to detect these conserved regions and can use them for a better prediction.

Our analysis steps make use of collected knowledge which is stored in different databases. One of our next objectives is to predict potential binding sites for yet unknown factors. Another important step is to integrate our predictions into different high-throughput technology workflows (like microarray analysis) in order to identify the combinatorial transcription logic in a set of coregulated genes.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dipl.-Inform. Martin Haubrock

Kooperationen | Cooperations

Dr. Rossner, Abteilung Neurogenetik, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

2. Modellierung und Analyse intrazellulärer und interzellulärer regulatorischer Netzwerke

Innerhalb des Deutschen Human-Genom-Projektes (DHGP 2) konzentrierten wir uns auf die Modellierung und Analyse der Topologie der Insulin-Signalwege mit besonderer Berücksichtigung derjenigen Signalwege, welche die Tätigkeit von Transkriptionsfaktoren regulieren und mit Typ 2 Diabetes verbunden sind. Sowohl das allgemeine Signalnetzwerk höherer Eukaryoten als auch das des Insulins werden am besten durch ein skalenfreies Modell beschrieben. Um diese Art von Regelkreisen mit Phänotyp-Beschreibungen zu verknüpfen, wurde das PheGe System entwickelt. Es dient dazu, die statischen

und dynamischen Verbindungen von Netzwerk-Komponenten mit verschiedenem Detailgrad zu modellieren, um systemische Genotyp-/Phänotyp-Analysen zu ermöglichen. Nach Entwicklung und Optimierung der Struktur dieser Plattform wurden dort Daten zu einigen ausgewählten Krankheiten gesammelt, hauptsächlich zu MODY-Diabetes und seinen molekularen Mechanismen.

Im EU-Projekt COMBIO konzentrierten wir uns auf das Modellieren des p53-MDM2 Regulations-Netzwerks, das Zellproliferation, Differenzierung und Krebsentwicklung steuert. Wir rekonstruierten ein Signaltransduktions-Netzwerk für p53 sowie verschiedene Varianten davon und analysierten deren topologische Eigenschaften. Zusätzlich extrahierten wir das Transkriptionsnetzwerk von p53 und analysierten seine topologischen Eigenschaften. Diese Netzwerke wurden mit den entsprechenden ‚vollständigen‘ Signaltransduktions- und Transkriptions-Netzwerken als Referenzen verglichen. Die p53-Netzwerke erwiesen sich als grundsätzlich nicht-zufällig und inhomogen. Die Konnektivitätsverteilungen ihrer Topologien folgen einem Potenzgesetz und werden gut durch ein skalenfreies Modell beschrieben. Die Netzwerke zeigen eine Abhängigkeit des Clustering-Koeffizienten vom Konnektivitätsgrad der Knoten, was auf das Vorhandensein einer hierarchischen Modularität hindeutet.

Das Projekt EndoNet erweitert unsere Bemühungen, intrazelluläre Regulations-Prozesse zu modellieren, auf die Kommunikation zwischen Zellen und Organen. EndoNet ist eine neue Datenbank, die Informationen über Komponenten endokriner Netzwerke und ihre Beziehungen zueinander enthält. Es konzentriert sich auf endokrine Zell-Zell-Signalwege und ermöglicht die Analyse interzellulärer Regulations-Netzwerke beim Menschen. Im EndoNet-Datenmodell überspannen zwei Klassen von Komponenten einen bipartiten gerichteten Graphen. Eine Klasse bilden die Hormone (in weitesten Sinne), welche durch definierte Donor-Zellen sekretiert werden. Die andere Klasse besteht aus den Akzeptor- oder Zielzellen, welche die entsprechenden Hormonrezeptoren exprimieren. Deren Identität und die anatomische Umgebung aus Zellen, Geweben und Organen wird durch Verweise auf die CYTOMER definiert. EndoNet strebt an, die vorhandene Lücke zwischen bekannten Genotypen und ihren molekularen und klinischen Phänotypen zu füllen und eine Anwendung dieses Wissens in der medizinischen Forschung zu ermöglichen.

2. Modelling and Analysing Intracellular and Intercellular Regulatory Networks

Within the project 'DHGP 2', we focused on modelling and analysing the topology of insulin signalling pathways with a particular emphasis on the pathways which regulate the activity of transcription factors and are linked to type 2 diabetes. The generalized network on signal transduction in higher eukaryotes as well as that of insulin signalling pathway have been found to be best described by a scale-free model. To connect this kind of regulatory circuits with phenotype descriptions, the PheGe system has been established. It aims at modelling

static and dynamic connections of network components at different levels of detail to enable systemic genotype/phenotype analyses. After developing and optimizing the structure of this platform, it was populated with data on some specific diseases, mainly with information on MODY-type diabetes and their molecular mechanisms.

Within the EU project 'COMBIO', we focused on modelling the p53-MDM2 regulatory network which controls cell proliferation, differentiation and cancer development. We reconstructed the mammalian signal transduction p53 network, as well as its different sub-variants, and analyzed their topological properties. In addition, we extracted and studied the topological features of the p53 transcription network. These p53 networks were compared with the corresponding 'complete' signal transduction network and 'complete' transcription factor network used as reference networks. The p53 signal transduction and transcription networks have been found to be fundamentally non-random and inhomogeneous. Their topology follows a power-law degree distribution and is best described by the scale-free model. The networks show the dependence of the clustering coefficient on the degree of a vertex, thereby indicating the presence of hierarchical modularity.

The project 'EndoNet' extends our efforts to model intracellular regulatory processes to the communication between cells and organs. EndoNet is a new database concerning the components of endocrine networks and their relations. It focuses on the endocrine cell-cell signalling and enables the analysis of human intercellular regulatory pathways. In the EndoNet data model, two classes of components span a bipartite directed graph. One class represents the hormones (in the broadest sense) secreted by defined donor cells. The other class consists of the acceptor or target cells expressing the corresponding hormone receptors. The identity and anatomical environment of cell types, tissues and organs is defined through references to the CYTOMER ontology. EndoNet aims at bridging the existing gap between known genotypes and their molecular and clinical phenotypes, thus allowing the utilization of EndoNet in medical research.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Anatolij P. Potapov
Dr. Klaus Seidl (bis 30.06.2004)

Kooperationen | Cooperations

Biobase GmbH, Wolfenbüttel

Drittmittelförderung | Funding

BMBF, DHGP 2, 01 KW9906), 2000-2004

European Commission, FP6 Programme, COMBIO, "Life, sciences, genomics and biotechnology for health", LSHG-CT-2004-503568, 2004-2007

BMBF und Forschungs- und Berufungspool des Niedersächsischen Ministeriums für Wissenschaft und Kultur, Kap. 06, 08 TG 74, NGFN, grant NGFN2 – Biomed – SMP – Bioinformatik, FKZ: 01GR0-480, 2005-2008

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kel-Margoulis O, Matys V, Choi C, Reuter I, Krull M, Potapov AP, Voss N, Liebich I, Kel A, Wingender E (2005) Databases on Gene Regulation. In: Vladimir B Bajic & Tan Tin Wee (eds.) (Hg.) Information Processing and Living Systems. Imperial College Press, London, 709-727.

Potapov AP, Voss N, Sasse N, Wingender E (2005) Topology of mammalian transcription networks. *Genome Inf. Ser.* 16: 270-8.

Choi C, Crass T, Kel A, Kel-Margoulis O, Krull M, Pistor S, Potapov A, Voss N, Wingender E (2004) Consistent Re-Modeling of Signaling Pathways and Its Implementation in the TRANSPATH Database. *Genome Inform Ser Workshop Genome Inform*, 15(2): 244-54.

Choi C, Krull M, Kel-Margoulis O, Pistor S, Potapov A, Voss N, Wingender E (2004) TRANSPATH® – a high quality database focused on signal transduction. *COMP FUNCT GENOM*, 5: 163-8.

Krull M, Voss N, Choi C, Pistor S, Potapov A, Wingender E (2003) TRANSPATH (R): an integrated database on signal transduction and a tool for array analysis. *NUCLEIC ACIDS RES*, 31(1): 97-100.

3. Ontologien für die Bioinformatik

Viele Forschungsansätze in der Bioinformatik erfordern die Darstellung biologischen Wissens in einer Form, die für Computer handhabbar ist. Zugleich bietet eine solche Darstellung ein kontrolliertes Vokabular für die Kommunikation zwischen WissenschaftlerInnen. Daher sind Ontologien, die sich als Systeme von Kategorien für spezifische Wissensdomänen beschreiben lassen, unverzichtbar für die Entwicklung von Datenbanken und Modellbildungen.

In unserer Abteilung entwickeln wir CYTOMER, eine Anatomie-Ontologie von Zelltypen, Strukturen und Organen des menschlichen Organismus. Neben dem erwachsenen menschlichen Körper enthält die Ontologie alle Stadien der Embryonalentwicklung (Carnegie-Stadien). Eine der gegenwärtigen Arbeiten ist die Beschreibung der Ontogenese, d.h. wie sich Organe in den verschiedenen Carnegie-Stadien entwickeln.

Um zeitliche Abläufe wie die ontogenetische Entwicklung beschreiben zu können, haben wir CYTOMER von einem relationalen System in ein Modell überführt, welches auf der Web Ontology Language (OWL) beruht. Dies ermöglicht uns eine flexiblere Handhabung von Beziehungstypen.

CYTOMER soll helfen, verschiedene Datenbank-Objekte oder experimentelle Ergebnisse (z.B. Genexpressions-Experimente) anatomischen Strukturen zuzuordnen. Ein Beispiel einer solchen Zusammenarbeit ist die Einbettung von CYTOMER in EndoNet (vgl. Forschungsschwerpunkt „Modellierung und Analyse intra- und interzellulärer regulatorischer Netzwerke“). Hier wird CYTOMER genutzt, um zu verschiedenen Geweben und Zellen jeweils einen kurzen Ontologie-Baum anzuzeigen. Darüber hinaus werden Synonyme für Suchfunktionen bereitgestellt.

3. Ontologies for Bioinformatics

Many approaches to bioinformatics require a representation of existing biological knowledge that is readable and manageable by computers, while at the same time provides a controlled vocabulary also for the communication between humans. Thus ontologies, which can tentatively be defined as systems of categories accounting for a particular domain of knowledge, are becoming indispensable for the development of databases and modelling efforts.

In the department, we are working on CYTOMER, which is an anatomy ontology of cells, structures, and organs of the human organism. In addition to the human adult body, all

stages of the embryonic development (Carnegie stages) are represented. One of the tasks in progress is a description of ontogenic development, i.e. how an organ is formed through the different Carnegie stages.

To enable the ontology to incorporate complex temporal descriptions like ontogenic development, we recently transferred the ontology from a relational database system to a Web Ontology Language (OWL) model, which allows a more flexible handling of relationship types.

CYTOMER is intended to be used as a reference for the assignment of various database entries or experimental results (e.g. gene expression experiments) to anatomical structures. One working example of such an assignment is the embedding of CYTOMER into EndoNet, where CYTOMER is used to show a short ontology tree for tissues and cells and provides synonyms for search functions.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Holger Michael

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Michael H, Chen X, Fricke E, Haubrock M, Ricanek R, Wingender E (2005) Deriving an ontology for human gene expression sources from the CYTOMER database on human organs and cell types. *In Silico Biol*, 5(1): 61-6.

4. Cytewalk – Datenintegration für die Systembiologie

Eine systematische Betrachtung lebender Organismen bedarf der engen Integration einer Vielzahl heterogener Informationen über die Bausteine, aus denen sich der Organismus zusammensetzt, sowie über deren Interaktionen. Als ersten Schritt in Richtung einer vereinheitlichten, ontologie-basierenden Sichtweise auf die Entitäten, aus denen sich metabolische, Signaltransduktions- und genregulatorische Netzwerke zusammensetzen, sowie auf deren wechselseitige Beziehungen, haben wir ein graphenbasiertes Datenmodell („Entitäts-Interaktions-Graphen“) entwickelt, das die Semantik all dieser Typen biomolekularer Interaktionsnetzwerke wiederzugeben vermag. Unser Kooperationspartner BIOBASE GmbH (Wolfenbüttel) hat dieses Datenmodell bereits in seine TRANSPATH®-Datenbank über Signaltransduktionswege übernommen.

Die PATHWAY-Abteilung des KEGG-Datenbanksystems hingegen ist sicherlich eine der ausführlichsten Informationsressourcen zum Thema Stoffwechselwege und wird von zahlreichen Bioinformatik-Anwendungen zu Rate gezogen. Während des Versuchs, auch die KEGG/PATHWAY-Daten in unser Datenmodell zu transformieren, mussten wir jedoch feststellen, dass diese Datenbank ein implizites hierarchisches Klassifikationsschema für die enthaltenen Reaktanden annimmt, ohne dieses Schema in einer formalen Weise – etwa als Bestandteil des Datenbankschemas – anzugeben. Als Folge davon kann eine unvollständige Rekonstruktion metabolischer Netzwerke auftreten, in denen manche durchaus mögliche Reaktionssequenzen fehlen. Daher haben wir eine Methode entwickelt, um die implizite KEGG-Klassifikation chemischer Substanzen

durch Vergleich der Strukturen aller möglichen Substrate eines jeden Enzyms zu erschließen. Wir konnten zeigen, dass das auf diese Weise gewonnene zusätzliche Wissen zur Verbesserung der Netzwerkrekonstruktion genutzt werden kann. Weiterhin erlaubt unser Ansatz die Ermittlung redundanter Reaktionen bei der grafischen Repräsentation von Netzwerken, was zu übersichtlicheren Darstellungen führt.

Zur Zeit erarbeiten wir eine generalisierte Vorgehensweise für die Abbildung beliebiger OWL-basierter Ontologien auf objekt-relationale Datenbanken. Diese Technologie wird zur Integration von Daten aus KEGG, TRANSPATH und anderen Informationsquellen zu biomolekularen Interaktionsnetzwerken im Rahmen einer dem Entitäts-Interaktions-Graphenmodell entsprechenden Ontologie verwendet werden, kann aber auch in anderen Feldern, etwa der Medizin oder dem Geschäftsleben, Anwendung finden.

4. Cytewalk – Data Integration for Systems Biology

A systemic view on living organisms will require tight integration of a vast amount of heterogeneous information on the organism's building blocks as well as their interactions. As a first step towards a unified, ontology-based view on the entities comprising metabolic, signalling and gene regulatory pathways and their mutual relationships (project CyteWalk), we defined a common, graph-based data model capable of capturing the semantics of all these kinds of biomolecular interaction networks. Our cooperation partner BIOBASE GmbH (Wolfenbüttel) already has re-engineered their TRANSPATH® database on signalling pathways according to this model.

The PATHWAY section of the KEGG database system, on the other hand, is surely one of the most comprehensive information resources on metabolic pathways and gets utilized by a large number of bioinformatics applications. However, while attempting to also transform KEGG to our data model, we realized that this database implicitly assumes reactants to be classified into a chemical compound hierarchy, but fails to provide this information in a formal manner, e. g. as intrinsic part of the database schema. As a consequence, this may lead to the reconstruction of incomplete networks, lacking certain possible reaction sequences. Hence we developed a method to make KEGG's implicit compound classification explicit through comparing the chemical structures of each enzyme's possible substrates and demonstrated that the additional knowledge thus gained can be used to improve metabolic network reconstruction. Furthermore, our approach allows to reduce the amount of redundant reactions displayed for each enzyme when rendering the network in a graphical fashion, leading to a clearer visual representation.

We are currently preparing a generalized procedure for mapping arbitrary OWL-based ontologies onto object-relational databases. This technology will be used for integrating data from KEGG, TRANSPATH and other sources of information on biomolecular interactions into an ontology corresponding

to our entity-interaction graph model, but will also be applicable for many more fields of interest, e.g. medical or business applications.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Torsten Crass

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. med. Nicolas von Ahsen, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Choi C, Crass T, Kel A, Kel-Margoulis O, Krull M, Pistor S, Potapov A, Voss N, Wingender E (2004) Consistent Re-Modeling of Signaling Pathways and Its Implementation in the TRANSPATH Database. *Genome Inform Ser Workshop Genome Inform*, 15(2): 244-54.

Crass T, Antes I, Basekow R, Bork P, Buning C, Christensen M, Claussen H, Ebeling C, Ernst P, Gailus-Durner V, Glatting KH, Gohla R, Gossling F, Grote K, Heidtke K, Herrmann A, O'Keeffe S, Kiesslich O, Kolibal S, Korb J, Lengauer T, Liebich I, van der Linden M, Luz H, Meissner K, von Mering C, Mevissen HT, Mewes HW, Michael H, Mokrejs M, Müller T, Pospisil H, Rarey M, Reich JG, Schneider R, Schomburg D, Schulze-Kremer S, Schwarzer K, Sommer I, Springstube S, Suhai S, Thoppae G, Vingron M, Warfsmann J, Werner T, Wetzler D, Wingender E, Zimmer R (2004) The Helmholtz Network for Bioinformatics: an integrative web portal for bioinformatics resources. *BIOINFORMATICS*, 20(2): 268-70.

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Dr. Xin Chen, College of Life Sciences Peking University, Beijing 100871, P.R. China, 06/2003-07/2003, 07/2004-10/2004, 07/2005-10/2005

Dr. Rong Liu, College of Life Sciences Peking University, Beijing 100871, P.R. China, 02/2004-04/2005

Prof. Dr. Jingchu Luo, College of Life Sciences Peking University, Beijing 100871, P.R. China, 09/2004

Prof. Dr. Jin Wang, Nanjing University, Department of Biochemistry, Hankou Road 22th, Nanjing 210093 P.R. China, 08/2004-11/2004, 10/2005

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Biobase GmbH, Wolfenbüttel

Anhang | Appendix

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Fredrich D, MSc, Neuklassifikation positionsgewichteter Matrizen von Transkriptionsfaktor-Bindestellen durch Verfeinerung von Modellen für die Anwendung matrixbasierter Suchmethoden. Diplomarbeit Georg-August-Universität Göttingen 2005.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

01.-03.07.2004, The Third Workshop on Ontology and Genome, Development and Applications of Ontologies on OMICS Research. Abteilung Bioinformatik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, Göttingen.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Edgar Wingender

Scientific Advisory Board "CUBIC" (Cologne University Bioinformatics Center)

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. Edgar Wingender

Editor-in-Chief of *In Silico Biology*

Dr. Holger Michael

Associated Editor, *In Silico Biology*

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. Xin Chen, College of Life Sciences, Beijing University, China

Dr. Jin Wang, Dept of Biochemistry, Nanjing University, China

Dr. Takako Takai-Igarashi, Human Genome Center, Tokyo University, Japan

EU-Projekte | European Research Projects

TEMBLOR, QLRT-2001-00015, 2002-2005

COMBIO, LSHG-CT-2004-503568, 2004-2007