HOCHSCHULE
MITTWEIDA
UNIVERSITY OF
APPLIED SCIENCES

BACHELORARBEIT

Herr
Felix Erichson

Entwicklung einer Webapplikation zur Visualisierung von Simulationstrajektorien

2019

Fakultät **Angewandte Computer- und & Biowissenschaften**

BACHELORARBEIT

Entwicklung einer Webapplikation zur Visualisierung von Simulationstrajektorien

Autor:
Felix Erichson

Studiengang:
Biotechnologie

Seminargruppe:
BT16wB-B

Erstprüfer:
Prof. Dr. rer. nat. Dirk Labudde

Zweitprüfer:
Christoph Leberecht, M. Sc.

Mittweida, Juli 2019

Bibliografische Angaben

Erichson, Felix: Entwicklung einer Webapplikation zur Visualisierung von Simulationstrajektorien, 43 Seiten, 18 Abbildungen, CD, Hochschule Mittweida, University of Applied Sciences, Fakultät Angewandte Computer- und & Biowissenschaften

Bachelorarbeit, 2019

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Satz: LaTeX

Referat

Biologische Prozesse können mithilfe von Modellen mathematisch analysiert werden und durch Visualisierungsapplikationen können die Ergebnisse der Modelle interpretierbar dargestellt werden. Das Modell befasst sich mit der Wasserrückführung in renalen Hauptzellen. Dabei wurden die primäre Hormonantwort, die Bewegung von Vesikeln sowie die Exozytose als auch die Endozytose modelliert und simuliert. Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung einer Webapplikation um Simulationstrajektorien zu visualisieren. Es wurde eine räumliche Darstellung des Modells entwickelt, welche Kompartimente anordnet und Konzentrationen einzelner Moleküle farblich darstellt. Durch die Positionierung von Kompartimenten erhält man eine Vorstellung der Topologie des Systems. Durch die Darstellung der Konzentrationen kann das Verhalten einzelner Moleküle im Modell untersuchen werden. Auch die Bewegungen von Vesikeln können abgebildet werden. Liniendiagramme einzelner Moleküle zeigen Konzentrationen über den gesamten Zeitraum. Das Tool bietet die Möglichkeiten, die Trajektorien zu reduzieren durch eine Filterfunktion, welche die gefilterten Daten summiert zurückgibt. Durch interaktive Elemente, einfache Bedienung und die Verfügbarkeit im Internet entspricht das Tool heutigen Standards für Visualsierungstools. Zukünftig sollte an der Darstellung von Zahlen und Einheiten gearbeitet und Moleküle mit Datenbanken crossverlinkt werden.

I. Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **I**

Abbildungsverzeichnis **II**

Tabellenverzeichnis **III**

Abkürzungsverzeichnis **IV**

Vorwort **V**

1 Einleitung **1**
1.1 Motivation 1
1.2 Konzepte zur Datenvisualisierung 2
1.3 Dateiformate 3
1.4 Wassertransport renaler Hauptzellen 4

2 Material & Methoden **9**
2.1 Bibliotheken 9
2.2 Einlesen der Dateiformate JSON und CSV 10
2.3 Erstellen des *Spatial view* 11
2.4 Erstellen des *Concentration plot* 14
2.5 Erstellen der *Custom search* und *All trajectories* 15
2.6 Generierung von Abbildungen 16

3 Ergebnisse & Diskussion **17**
3.1 Frontendelemente 17
3.2 Auswertung des visualisierten Datensatzes 22

4 Fazit **29**

5 Ausblick **31**

Literaturverzeichnis **33**

A Frontendelemente **37**

B Sofware **41**

II. Abbildungsverzeichnis

2.1 Datenformat 11
2.2 Programmablauf vom Einlesen einer Datei bis zur Erstellung des *Spatial view* . . . 13
2.3 Programmablauf vom Klicken in den *Spatial view* bis zur Darstellung des Liniendiagramms 14
3.1 Header 17
3.2 Übersicht Visualisierungsfrontend 18
3.3 Eingabemaske für Filterkriterien 19
3.4 Vergleich zwischen absoluter und relativer Skalierung von cAMP 22
3.5 Liniendiagramm AVP und ((V2R:AVP):(GA:GTP)) 23
3.6 Liniendiagramm AC6, cAMP, (GA:GTP), (AC6:(GA:GTP)) 24
3.7 Bewegung der Vesikel 25
3.8 *Spatial view* und *Concentration plot* für phosphoryliertes AQP2 26
3.9 *Spatial view* und *Concentration plot* für SNARE Komplex 27
3.10 *Spatial view* und *Concentration plot* für die Clathrinketten 28
3.11 *Spatial view* und *Concentration plot* für RAB11-FIP3 gebunden mit Dynein 28
A.1 *Species selection* 37
A.2 *Custom search* 38
A.3 *All trajectories* 39

III. Tabellenverzeichnis

3.1 Gegenüberstellung ausgewählter Regeln für Visualisierungstools aus der Literatur und deren Umsetzung im Programm. 21

IV. Abkürzungsverzeichnis

AC6	Adenylylcyclase 6
AQP2	Aquaporin 2
ATP	Adenosintriphosphat
AVP	Arginin Vasopressin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CSS	Cascading Style Sheets
CSV	Comma Spareted Values
D3	Data Driven Documents
G Protein	Guanin-Nukleotid-bindendes regulatorisches Protein
GDP	Guanosindiphosphat
GPCR	G Protein gekoppelter Rezeptor
GTP	Guanosintriphosphat
HTML	Hypertext Markup Language
JSON	JavsScript Object Notation
PKA	Protein Kinase A
RAB11-FIB2	Rab11 family-interacting Protein 2
SNAP23	lösliches N-Ethylmaleinimid-sensibles Faktor Anhang Protein 23
SNARE	lösliches N-Ethylmaleinimid-sensibles Faktor Anhang Protein Rezeptor
SVG	Scalable Vector Graphics
V2R	Vasopressin Rezeptor 2
VAMP2	Vesikel-assoziiertes Membranpolypeptid

V. Vorwort

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Christoph Leberecht bedanken. Er hat mir dieses Projekt anvertraut und hat auch die Grundlage geschaffen diese Herausforderung zu meistern. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und hat mir klar gemacht, dass jedes Problem lösbar ist. Außerdem hat er mir großen Raum geboten, um meine Kreativität auszuleben.

Auch möchte ich Prof. Dr. rer. nat. Dirk Labudde danken. Er hat mich mein ganzes Studium begleitet und mir gezeigt, was die Bioinformatik mir bieten kann. Auch er gab mir den nötigen Freiraum, um dieses Projekt kreativ umzusetzen.

Vielen Dank auch an Torsten Bullmann und Mirko Weber, die mir auch bei schweren Designentscheidungen ein Quell der Inspiration waren.

Besonderer Dank gilt Michelle Hillebrand. Sie hat mich während der ganzen Zeit unterstützt und mir die Kraft gegeben dieses Projekt zu meistern. Danke für deine Zeit, die du mir zur Verfügung gestellt hast.

1 Einleitung

1.1 Motivation

Interaktive Applikationen bieten eine Plattform auf der man Ergebnisse simulierter Modelle visualisieren kann. Mathematische Modelle bieten die Möglichkeit, Probleme aus der realen Welt zu beschreiben. Hierbei ist es möglich das Problem zu abstrahieren und durch mathematische Gleichungen zu lösen [Mattheij et al., 1987]. Durch die Auswertung von Biologen können dann Aussagen für ein Problem in der echten Welt getroffen werden. Die Simulation eines Modells ermöglicht es, Prozesse zu analysieren, die z.B. in einer Zelle stattfinden. Dabei können Parameter evaluiert werden, um deren Einfluss auf das Gesamtsystem einzuschätzen. Experimente können dann optimal designet werden, um das zugrunde liegende Problem gezielter zu erforschen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung und Visualisierung von mathematischen Lösungen und bietet dadurch eine Grundlage für die Interpretation dieser Daten. Das Ziel dieser Arbeit soll es sein, ein interaktives Tool zu entwickeln, um die Simulationsdaten abzubilden. Dieses Tool soll ohne Programmierkenntnisse interaktiv bedient werden können.

Das Tool soll an einem Beispiel einer Simulation getestet werden. Dieses Beispiel beschäftigt sich mit der Wasserrückführung im Sammelrohr der Niere. Wenn dieses System Störungen aufweist, kann dies zu renaler Diabetes Insipidus führen. Bei dieser Krankheit weisen Betroffene erhöhte Mengen von verdünntem Urin sowie eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme auf [Babey et al., 2011]. Durch das Modell soll dieses System mathematisch abgebildet werden, um Rückschlüsse auf die Prozesse der Zelle ziehen zu können. Das Visualisierungstool soll helfen, die Daten zu interpretieren um die Simulation evaluieren zu können und um einen Einblick in das modellierte System zu bekommen.

1.2 Konzepte zur Datenvisualisierung

Die automatisierte Visualisierung von Daten gewinnt immer mehr an Bedeutung. Experten, die auf Grundlage ihrer Erfahrung und ihres Wissens händisch am Computer Daten visualisiert haben, können durch Programme unterstützt werden. Um Daten aus verschiedenen Quellen zu verwenden, nutzen moderne Applikationen externe Datenbanken. Dadurch werden Visualisierungen erweitert und bieten Vorteile gegenüber Applikationen, welche designt wurden um Daten aus nur einem Experiment zu visualisieren [O'Donoghue et al., 2010]. Durch die Vielzahl an Programmen können Grundprinzipien zum Einen für Visualisierungstools, zum Anderen für die daraus entstehende Abbildung an sich getroffen werden.

Das Visualisieren von Daten bietet die Möglichkeit, Wissen aus einem Datensatz zu generieren. Um dies zu bewerkstelligen, muss darauf geachtet werden, dass der Fokus des Nutzers auf den resultierenden Abbildungen liegt. Der Bergriff der kognitiven Belastung beschreibt, wie gut sich ein Mensch auf einen Inhalt fokussieren kann. Die Belastung erfolgt dabei durch zusätzliche Komponenten, die von der Abbildung ablenken können. Bei Visualsierungstools können das z.B. komplizierte Menüleisten, aufdringliche Hilfefenster oder ein unübersichtliches Design sein. Die Aufgabe neue Erkenntnisse zu gewinnen wird dadurch erschwert [Clark et al., 2006].

Edward R. Tufte hat Grundprinzipien aufgestellt, wie man Daten als Abbildungen darstellen sollte [Tufte, 2001]:

- Die Daten sollen gezeigt werden.
- Der Betrachter soll über die Abbildung nachdenken und nicht über deren Erstellung.
- Die Grafik darf die Daten nicht verfälschen.
- Große Datensätze sollen zusammengefasst werden.
- Detaillierungsgrad sollte variabel gestalten sein.
- Abbildung soll ermutigen Datensätze zu vergleichen.

O'Donoghue et al. beschreiben in ihrem Paper, was ein Userinterface mitbringen muss. Zum Einen sollte auf die Benutzbarkeit geachtet werden. Die Software soll einfach zu bedienen sein, damit der Nutzer sich auf die Ergebnisse konzentrieren kann. Außerdem soll auch die Präsentation innovativ sein. Diese Innovation wird hierbei meist durch neue Datentypen, die es zu visualisieren gilt, erreicht. Auch das interaktive Arbeiten mit Daten wird vorausgesetzt. Der Nutzer soll z.B. ein Feedback bekommen, wenn er mit den Daten arbeitet. Die Autoren erwarten für zukünftige Visualisierungstools, dass Biologen einen Einblick in Prozesse größerer Objekte wie Zellen oder Organismen bekommen können und dabei fordern sie die bessere Integration verschiedener Typen von Tools [O'Donoghue et al., 2010].

Engelbrecht und Botha definieren Visualisierung als ein Studiengebiet, das sich mit der Transformation von Daten in visuelle Darstellungen befasse, wobei das Ziel die effektive und effiziente kognitive Verarbeitung von Daten sei. Sie unterscheiden dabei zwischen der Visualisierung von Informationen und wissensbasierter Visualisierung. Bei der Visualisierung von Informationen geht es um die Darstellung von extrahierten, z.B. aus einem Experiment erhobenen, Daten. Bei der wissensbasierten Visualisierung geht es um die Darstellung des Wissens und darum, den Wissenstransfer zwischen Menschen zu verbessern. Die Autoren haben in ihrer Arbeit verschiedenen Richtlinien zusammengetragen, die eine Visualisierung bzw. ein Visualisierungstool beachten sollte [Engelbrecht et al., 2015]:

- Bereitstellung eines Überblicks
- Einbindung einer Zoomfunktion
- Herstellung einer Filterfunktion
- Aufzeigen von Verbindungen zwischen verschiedenen Elementen
- Bereitstellen von Details auf Abruf
- minimale Nutzerinteraktion
- effektive Gestaltung des Layouts
- konsequentes Design
- Minimierung der kognitiven Belastung
- Reduzierung des Datensatzes
- visuelle Zusammenfassung der Daten
- interpretierbare, visuelle Elemente

1.3 Dateiformate

Zu visualisierende Daten werden in Dateien abgelegt. Diese Dateien können ausgetauscht werden und stellen dadurch eine Schnittstelle zwischen der Erzeugung der Daten und einem Visualisierungstool dar. Der zugrunde liegende Datensatz aus einer Simulation wird in zwei Dateiformaten ausgegeben. CSV (Comma Spareted Values) Dateien haben einen tabellarischen Aufbau. Die Zeilen stehen hierbei für einen Datensatz und jede Spalte für ein Datenfeld. Die Datenfelder sind durch Kommas getrennt. JSON (JavsScript Object Notation) Dateien basieren auf der Programmiersprache JavaScript. Die Daten können bei diesem Format als Wort-Wert-Paare abgelegt werden, wie man sie auch bei Indexstrukturen wiederfinden kann. Indexstrukturen werden durch einen Datensatz definiert, welcher aus einer Sammlung von Schlüsselwerten mit ihren dazugehörigen Daten besteht. Diese Art der Datenzuweisung wird verwendet, um Suchprozesse zu optimieren, indem man nicht den vollständigen Datensatz durchgehen muss [Schneider, 2004].

Indexstrukturen finden unter anderem bei Bäumen in der Informatik Anwendung. Bäu-

me sind eine besondere Art von Graphen. Diese werden definiert aus einer nichtleeren Menge von Kanten und Knoten. Die Besonderheit von Bäumen ist, dass keine zyklischen Verbindungen zwischen Knoten bestehen. Die Knoten in einem Baum können sowohl Informationen beinhalten als auch verknüpfen. Mehrere Knoten in einem Baum, die durch Kanten miteinander verbunden werden, ergeben einen Pfad. Die gesamte Pfadlänge lässt sich durch die Summe aller Ebenen bestimmen. Ebenen werden durch die Anzahl der Knoten auf einem Pfad von einem Blatt bis zur Wurzel definiert. Der direkte Vorgänger eines Knotens wird als Elternknoten und der direkte Nachfolger als Kindknoten bezeichnet. Besitzt ein Knoten keinen Elternknoten, wird der Knoten als Wurzel bezeichnet. Knoten ohne direkten Nachfolger werden Blätter oder Endknoten genannt. Eine Menge von Bäumen nennt man Wald [Robert Sedgewick, 2014].

1.4 Wassertransport renaler Hauptzellen

Die Niere des Menschen erfüllt einige Aufgaben, darunter das Ausscheiden von Giftstoffen, die Kontrolle des pH und Blutdrucks und die Resorption von Wasser aus dem primären Urin [Vukićević et al., 2016]. Letztere Funktion wird reguliert durch einen hochverstärkenden Rückkopplungsmechanismus. Wenn die Plasmaosmolalität über einen Schwellwert steigt, werden Osmorezeptoren im Hypothalamus aktiv. Dabei wird die Bildung des antidiuretischen Hormons Arginin Vasopressin (AVP) in der Neurohypophyse angeregt. AVP ist ein Neurohpeptidhormon und wird über die Blutbahn zur Niere, in das sogenannte Interstitium, transportiert. Durch den Anstieg von AVP wird die Wasserresorption gesteigert, was die Plasmaosmolalität sinken lässt. Außerdem wird durch die Aktivierung der Osmorezeptoren Durst stimuliert. Trinken hilft zusätzlich die Plasmaosmolalität wieder herzustellen [Knepper et al., 2015]. Aus dem Prozess der Wasserrückführung werden zwei Untermodelle simuliert. Das erste Modell beschäftigt sich mit der primären Hormonantwort renaler Hauptzellen. Das zweite Modell bildet den Transport von Vesikeln an Aktinfilamenten und Mikrotubuli sowie Exo- als auch Endozytose ab (Abbildung 1.1 A).

Primäre Hormonantwort renaler Hauptzellen

Wasser soll aus dem primären Urin im Lumen ins Blut zurückgeführt werden. Dafür sind die renalen Hauptzellen im Sammelrohr der Niere verantwortlich. Die Zellmembran wird in zwei Bereiche eingeteilt. Darunter den apikalen Membranbereich an der Lumenseite und den basolateralen Membranbereich am Intertstitium. Für die primäre Hormonantwort gelangt AVP im Interstitium an die basolaterale Membran. Dort gehen das Peptidhormon und der Vasopressin Rezeptor 2 (V2R) einen Komplex ein. Dieser Rezeptor ist ein G Protein gekoppelter Rezeptor (GPCR) . Durch den entstehenden Komplex aus Rezeptor und Hormon wird das G Protein aktiviert (Abbildung 1.1 C) [Knepper et al., 2015].

Das Guanin-Nukleotid-bindende regulatorische Protein (G Protein) besteht aus einer α, β und γ Einheit. Die β und γ Untereinheit lassen sich als funktionelle Untereinheit zusammenfassen. An der G_α Untereinheit ist ein Guanosindiphosphat (GDP) gebunden (G_α^{GDP}). Durch die Bindung von AVP an einen Rezeptor wird die Austauschrate von GDP an der Gα Einheit durch Guanosintriphosphat (GTP) (G_α^{GTP}) erhöht. Dadurch kommt es zu einer Konformationsänderung im G Protein und die $G_{\beta\gamma}$ Einheit dissoziiert von der G$_\alpha$ Einheit. Die G_α^{GTP} Einheit wandert zur Adenylylcyclase 6 (AC6) und geht einen Komplex mit dieser ein. Durch die Aktivierung der AC6 wird die Umsetzung von Adenosintriphosphat (ATP) zu zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Die Konzentration an cAMP in der Zelle steigt (Abbildung 1.1 C) [Syrovatkina et al., 2016].

Transport von Vesikeln, Exo- und Endozytose

Um Wasser in die Zelle zu leiten wird Aquaporin 2 (AQP2) benötigt. AQP2 ist ein Wasserkanal, welcher aus vier Untereinheiten zusammengesetzt ist. Der Wasserkanal wird durch den Golgi-Apparat für den Transport vorbereitet. Die entstehenden Vesikel werden anschließend durch das Trans-Golgi-Netzwerk in die Zelle befördert [Moeller and Fenton, 2012].

Durch cAMP wird die Proteinkinase A (PKA) aktiviert. Durch die Bindung von cAMP an die regulatorische Untereinheit von PKA wird die katalytische Untereinheit phosphoryliert, was eine Phosphorylierung von Serin 256 im C Terminus von AQP2 zur Folge hat (Abbildung 1.1 B). Dies bewirkt die Initialisierung des Transportes an Aktin [Knepper et al., 2015].

Der Transport der Vesikel zur apikalen Membran erfolgt durch Myosin Vb. Hierbei interagiert die runde Enddomäne des Myosins mit dem Rab11 family-interacting Protein 2 (RAB11-FIB2) Rezeptor in der Vesikelmembran [Kneussel and Wagner, 2013]. Durch diese Bindung kann das Vesikel an einem Aktinfilament zur Membran transportiert werden (Abbildung 1.1 B) [Moeller and Fenton, 2012].

Damit AQP2 Wasser in die Zelle leiten kann, muss eine Exozytose stattfinden. Hierbei kommt die *lösliches N-Ethylmaleinimid-sensibles Faktor Anhang Protein Rezeptoren* (SNARE) Maschinerie zum Tragen. Dabei geht das *Vesikel-assoziiertes Membranpolypeptid* (VAMP2), welches in der Vesikelmembran verankert ist, mit einem Komplex aus Syntaxin 3 und *lösliches N-Ethylmaleinimid-sensibles Faktor Anhang Protein 23* (SNAP23) eine Bindung ein. Dieser Komplex sorgt dafür, das die Membranen miteinander fusionieren (Abbildung 1.1 B) [Brown, 2003]. AQP2 kann nun Wasser aus dem Lumen in die Zelle einleiten. Das Wasser diffundiert in die Zelle hinein und wird durch Aquaporin 3 und 4 aus der Zelle ins Blut geschleust [Knepper et al., 2015].

Soll dieser Vorgang beendet werden, muss AQP2 aus der apikalen Membran entfernt

werden. Dabei wird der Prozess der Endozytose initialisiert. Bei der Endozytose heften sich freie Clathrinketten an die Zellmembran an. Dadurch entsteht ein gebogenes Gitter und die Membran stülpt sich ein. Um die Membran zu schließen kommt einen Membran spaltendes Protein zum Einsatz. Dynamin, ein helikales Polymer setzt an dem engen Hals der Einstülpung an und spaltet das Vesikel von der Membran ab. Dann gelangt das Vesikel in die Zelle hinein und die Clathrinketten lösen sich von der Membran des Vesikels ab (Abbildung 1.1 B) [Doherty and McMahon, 2009].

Von der Zellmembran werden Vesikel wieder in die Zelle hinein transportiert, um Aquaporin 2 zu einem frühen Endosom zu führen. Der Transport erfolgt durch Dynein an Mikrotubuli [Marples et al., 1998, Vossenkämper et al., 2007]. Dabei wird das Dynein vom Rab11 family-interacting Protein 3 (RAB11-FIP3) rekrutiert und die leichte Kette von Dynein bindet an RAB11-FIP3. Anschließend erfolgt der Transportprozess an Mikrotubuli in minus Richtung [McKenney et al., 2014, Horgan et al., 2009].

Bei dem Rücklauf kann AQP2 in einem frühen Endosom gelagert und von diesem wieder zurück zur Membran geführt werden [Tajika et al., 2004]. Dadurch entsteht ein Recyclingprozess für AQP2 [Kneussel and Wagner, 2013].

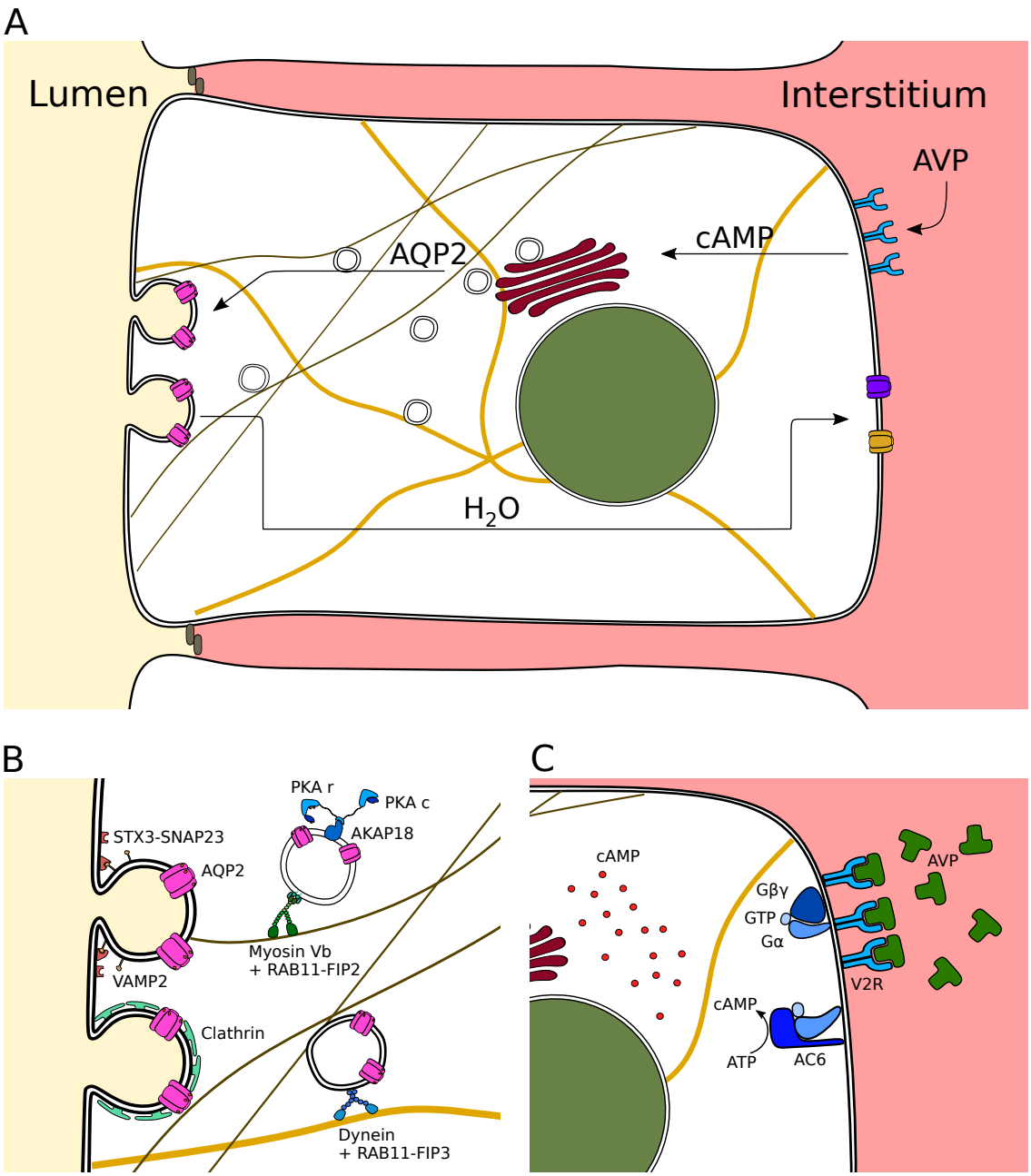

Abbildung 1.1: **A** Dargestellt ist der Ablauf der Wasserresorption einer renalen Hauptzelle. Zu sehen ist ein Zellkern (olivgrün), Gogli-Apparat (weinrot), Vasopressinrezeptor (blau), Mikrotubuli (orange), Aktinfilamente (braun), Aquaporin 2 (pink), Aquaporin 3 (lila), Aquaporin 4 (ocker). **B** Oben rechts ist die Proteinkinase A mit regulatorischer (PKA r) und katalytischen (PKA c) Untereinheit zu sehen. Diese ist durch das Protein Kinase A verankernde Protein 18 (AKAP18) in der Vesikelmembran verankert. Durch cAMP (rot) wird die PKA c phosphoryliert, was eine Phosphorylierung von AQP2 (pink) zur Folge hat. Myosin Vb wird durch RAB11-FIP2 am Vesikel fixiert und bewegt das Vesikel an einem Aktinfilament (braun). Oben links ist der Prozess der Exozytose dargestellt. Hierbei fusioniert das Vesikel mit der apikalen Membran, indem STX3-SNAP23 und VAMP2 einen Komplex bilden. Links unten ist die Clathrin (minzgrün) getriebene Endozytose abgebildet. Unten rechts wird der Transport eines Vesikels durch Dynein, was an RAB11-FIP3 gebunden ist, gezeigt. **C** Abgebildet ist die primäre Hormonantwort. AVP (grün) bildet einen Komplex mit V2R. G_{α}^{GTP} spaltet sich daraufhin ab und geht einen Komplex mit der Andenylylcyclase 6 ein. Durch die Aktivierung von AC6 wird die Umsetzung von ATP zu cAMP katalysiert.

2 Material & Methoden

Die primäre Hormonantwort, die Bewegung von Vesikeln sowie Exozytose als auch Endozytose wurden simuliert und die Ergebnisse in Dateien gespeichert. Um diese Daten auswerten zu können, wurde eine Webapplikation entwickelt, die den zugrunde liegenden Datensatz visualisieren kann. Die Applikation wurde in den Sprachen JavaScript, Cascading Style Sheets (CSS) und Hypertext Markup Language (HTML) implementiert. HTML bildet die strukturelle Grundlage der Webapplikation. Alle nötigen Elemente werden in einem HTML Dokument initial und statisch festgelegt. CSS bildet die Gestaltungsgrundlage der Webseite und wird zum einen statisch in einer Datei festgesetzt, aber auch dynamisch im laufenden Prozessen generiert. JavaScript ist eine Skriptsprache, die genutzt wird, um Nutzerinteraktionen zu ermöglichen und Inhalte zu modifizieren.

2.1 Bibliotheken

Im Folgenden werden alle Bibliotheken aufgelistet die verwendet wurden, um die Webapplikation zu entwickeln:

Font Awesome Icons wurde verwendet, um vordefinierte Icons in die Webseite zu integrieren.
CSS Bibliothek: `https://use.fontawesome.com/releases/v5.8.1/css/all.css` (Version 5)

Bootstrap bietet die Möglichkeit, Elemente wie Buttons oder Eingabefelder durch vordefinierte CSS-Klassen zu formatieren.
CSS Bibliothek: `https://stackpath.bootstrapcdn.com/bootstrap/4.1.3/css/bootstrap.min.css` (Version 4.1.3)
Javascript Bibliothek: `https://stackpath.bootstrapcdn.com/bootstrap/4.3.1/js/bootstrap.min.js` (Version 4.3.1)

Schriftart Roboto ist eine „Google“ Fonts Schriftart.
CSS Bibliothek: `https://fonts.googleapis.com/css?family=Roboto:500,900,100,300,700,400`

D3 wurde verwendet, um die Datenvisualisierung zu realisieren, HTML-Tags dynamisch zu generieren und Daten zu verarbeiten.
Javascript Bibliothek: `https://d3js.org/d3.v4.min.js` (Version 4)
Javascript Bibliothek: `https://d3js.org/d3-selection-multi.v0.4.min.js` (Version 0.4)

JQuery bietet eine Bibliothek an Funktionen, die das Programmieren vereinfachen.
Javascript Bibliothek: `https://code.jquery.com/jquery-1.12.4.js` (Version 1.12.4)
Javascript Bibliothek: `https://code.jquery.com/ui/1.12.1/jquery-ui.js` (Version 1.12.1)

2.2 Einlesen der Dateiformate JSON und CSV

Um den Datensatz einlesen zu können, wurde ein Menüpunkt erstellt, mit dem sich ein Dateibrowser öffnet, um Dateien auswählen. Die Applikation wurde so entwickelt, dass die zugrunde liegenden Dateiformate (CSV, JSON) eingelesen werden können. Die Daten werden nach dem Einlesen in ein einheitliches Datenformat überführt (Abbildung 2.1).

Der Datensatz beinhaltet alle Informationen, um die Ergebnisse des simulierten Modells zu beschreiben. Darunter den Simulationszeitraum, Reaktionsräume, Kompartimente und die Konzentrationen von Spezies. Die Bezeichnungen für Reaktionsräume z.B. n(1,0) oder v10 bestehen aus zwei Teilen. Der Buchstabe beinhaltet die Art des Reaktionsraumes, n steht hierbei für Knoten und v für Vesikel. Vesikel werden fortlaufend nummeriert. Für Knoten ist eine Koordinate angegeben. Die Reaktionsräume werden in Kompartimente aufgeteilt, in denen unabhängig Konzentrationen von Spezies vorkommen können. Kompartimente gelten als Container für Spezies. Spezies werden als Instanzen, die an einer Reaktion beteiligt sind, definiert. Komplexe werden durch Doppelpunkte symbolisiert und Klammern grenzen Unterkomplexe ab. Im Modell sind dies Moleküle wie z.B. cAMP oder AVP oder Komplexe wie ((V2R:AVP):(GA:GTP)). Die Positionen beschreiben sowohl die Eckpunkte für Kompartimente, als auch die Größe und Position von Vesikeln. Dadurch kann die Topologie des Systems abgebildet werden [Hucka et al., 2003, Leberecht et al., 2018]. Die Datenformate CSV und JSON wurden in ein einheitliches Datenformat überführt (Abbildung 2.1). Das Datenformat besteht aus fünf Ebenen. In der ersten Ebene ist der Simulationszeitraum aufgeführt, welche die Einzelnen simulierten Zeitschritte abbilden. Eine Ebene tiefer sind die Reaktionsräume aufgeführt. Darunter sind die Kompartimente abgelegt, die als Kindknoten Spezies mit assoziierten Konzentrationen und die Positionen besitzen. Positionsdaten sind nur in JSON Dateien vorhanden.

Die JSON Dateien bestehen aus einer Mischung aus beschreibenden Elementen und den eigentlichen Daten. Beim Ablaufen der beschreibenden Elemente können die darunter liegenden Daten in das neue Datenformat überführt werden. Dies wurde mittels preorder Traversierung erreicht. Bei dieser Methode kann man alle Knoten eines Baumes mittels rekursiven Funktionsaufrufen abgehen. Dabei betrachtet man erst die Wurzel des Baumes und anschließend den linken Teilbaum und danach den rechten Teilbaum. Da die JSON Dateien eine Baumstruktur besitzen und somit keine zyklischen Knotenverweise vorhanden sind, ist eine preorder Traversierung mittels rekur-

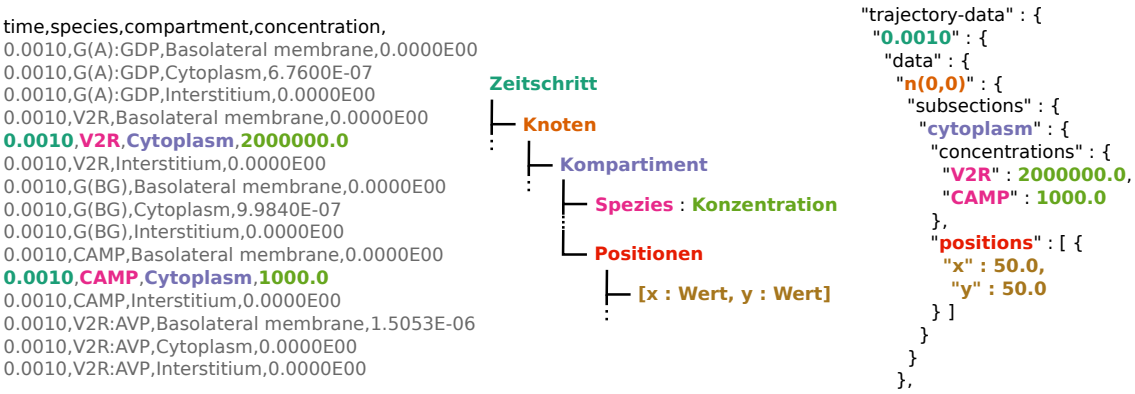

Abbildung 2.1: Aus den CSV (links) und JSON Dateien (rechts) wurde ein neues Datenformat (Mitte) erstellt. Das erstellte Datenformat besitzt eine hierarchische Struktur, die mit einer Baumstruktur verglichen werden kann. Der Baum besteht aus fünf Ebenen: Zeitschritt, Knoten, Kompartiment, Spezies mit assoziierten Konzentrationen und Positionen. JSON Dateien wurden mittels preorder Traversierung abgelaufen und die Daten schrittweise übertragen. Bei CSV Dateien wurde die Methode *d3.nest* aus der D3 Bibliothek angewendet.

sivem Funktionsaufruf möglich (Algorithmus 1).

Daten, die aus CSV Dateien eingelesen wurden, wurden von einer tabellarischen in eine hierarchische Struktur umgewandelt. Dabei kamen Methoden aus der D3 Bibliothek zur Anwendung, darunter d3.nest. Mit dieser Methode können Daten als Ebenen gesetzt werden. Die Ebene Knoten wurde durch einen Platzhalter mit einer Knotenbezeichnung ergänzt. Zahlenwerte für Konzentrationen wurden als Wert zum Schlüssel Spezies durch d3.sum assoziiert. Die Datenstruktur wurde als Map gespeichert. Positionsdaten konnten nicht in das Datenformat aufgenommen werden, da diese bei CSV Dateien nicht vorhanden sind.

2.3 Erstellen des *Spatial view*

Vor dem Einlesen einer Datei werden globale Variablen neu initialisiert und HTML-*tags* geleert, um Elemente aus einer vorangegangenen Sitzung zu entfernen. Nach dem Verarbeiten der eingelesenen Datei, wird ein Button erzeugt, der beim Klicken eine Liste aufruft. In dieser Liste werden alle aus der Datei extrahierten Spezies eingetragen. Bei Klicken auf eine Spezies wird ein Scalable Vector Graphics (SVG)-Bereich initialisiert. Des Weiteren werden zwei interaktive Elemente hinzugefügt: der Slider, welcher durch Hin- und Herziehen die Zeitschritte zurückgibt und der Playbutton, um den Slider automatisch in positive Richtung zu bewegen.

Beim Bewegen des Slider wurde aus den Parametern *Zeitschritt* und *Spezies* ein neues Datenformat erstellt. Das Datenformat enthält alle Reaktionsräume des momentanen Zeitschrittes. Unter den Reaktionsräumen werden alle Kompartimente aufgeschlüsselt.

Algorithm 1: Traversierung durch die eingelesenen räumlichen Daten

```
reduzierteDaten := neue Map bestehend aus (Schlüssel, Wert)
Elternschlüssel
Zeitschritt
Knoten
Kompartiment
Function reduziereJsonDaten(JsonDaten)
    Data: Daten die aus einer Json Datei eingelesen wurden
    Result: Reduziertes hierarschiches Datenformat
    foreach Schlüssel ∈ JsonDaten do
        if typeof Schlüssel = Objekt then
            if Elternschlüssel = "trajectory-data" then
                Zeitschritt := Schlüssel
                reduzierteDaten hänge Zeitschritt und neue Map an
            if Elternschlüssel = "data" then
                Knoten := Schlüssel
                reduzierteDaten suche Zeitschritt, hänge Knoten und neue Map an
            if Elternschlüssel = "subsections" then
                Kompartiment := Schlüssel
                reduzierteDaten suche Zeitschritt, suche Knoten, hänge
                  Kompartiment und neue Map an
            if Schlüssel = "positions" then
                reduzierteDaten suche Zeitschritt, suche Knoten, suche
                  Kompartiment, hänge Schlüssel und JsonDaten[Schlüssel] an
            Temporärschlüssel := Elternschlüssel
            Elternschlüssel := Schlüssel
            reduziereJsonDaten(JsonDaten[Schlüssel])
            Elternschlüssel := Temporärschlüssel
        else
            if Elternschlüssel = "concentrations" then
                Spezies := Schlüssel
                reduzierteDaten suche Zeitschritt, suche Knoten, suche
                  Kompartiment, hänge Schlüssel und JsonDaten[Schlüssel] an
```

Unter jedem Kompartiment werden aus den reduzierten Daten die Positionen in SVG Pfade umgewandelt. Dabei unterscheidet man zwischen drei Kategorien: Membran, Knoten und Vesikel. Membranen werden als offene SVG Pfade gespeichert, bei Reaktionsräumen geschlossene SVG Pfade. Bei Vesikeln werden aus den Koordinaten SVG Kreise erstellt. Dabei werden die Positionen für *vesicle lumen* und *vesicle membrane* zusammengefasst zu einer X und Y Koordinate und der Größe des Vesikels. Die Größe ergibt sich aus der Differenz der Y Koordinaten der Kompartimente. Außerdem wird die Konzentrationen der gewählten Spezies, sofern vorhanden, unter ein Kompartiment assoziiert. Dadurch erhält man die Topologie des Systems für den gewählten Zeitschritt

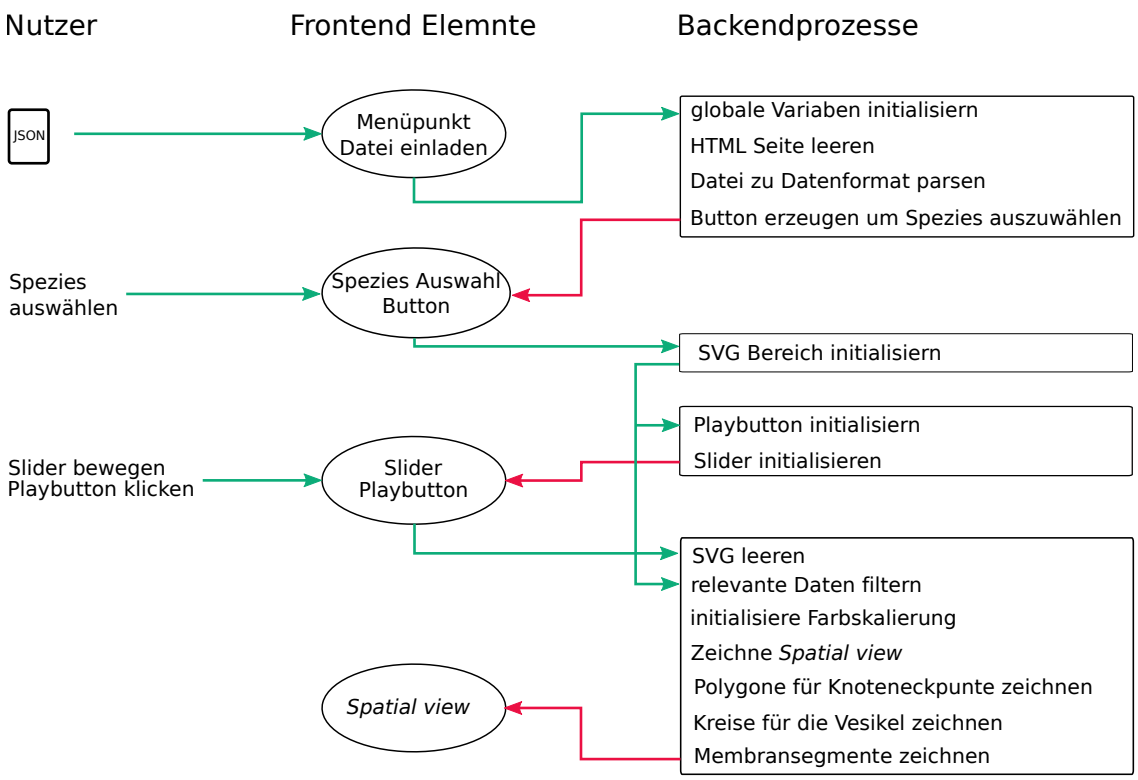

Abbildung 2.2: Elliptische Container symbolisieren die Elemente, mit denen der Nutzer interagieren kann. Rechteckige Container zeigen, welche Schritte in einem Arbeitsblock ausgeführt werden. Grüne Pfeile beschreiben die Eingabemöglichkeiten des Nutzers und die daraus resultierenden Prozesse im Backend des Programms. Rote Pfeile zeigen, wann Frontendelemente angelegt wurden. Das Schema beschreibt den Ablauf des Programms vom Einlesen einer Datei bis zum erstelltem *Spatial view*.

und die Konzentrationen der gewählten Spezies. Aus diesem Datenformat wird der *Spatial view* gezeichnet, indem alle Einträge durchlaufen werden. Hierbei werden zuerst alle Knoten dem SVG Bereich hinzugefügt. Damit nur Knoten gezeichnet werden, wird nach dem Bezeichner geschaut, dieser muss mit *n* beginnen. Danach wird nach dem Wort *membrane* gefiltert. Kommt dieses Wort in einem Kompartiment vor, werden diese Einträge in einem Array gespeichert. Beginnt ein Reaktionsraum mit *v*, so werden Vesikel gezeichnet. Es werden pro Vesikel drei Kreise gezeichnet: ein Kreis, der die abgeleitete Größe besitzt (Vesikel lumen), einer, der die abgeleitete Größe doppelt besitzt (Vesikel membran) und ein dritter Kreis, der als Overlay fungiert um das gesamte Vesikel anklicken zu können. Danach werden die Membranpfade gezeichnet. Jeder Pfad wird zweimal gezeichnet. Einmal mit einer Stärke von vier Pixel und schwarzer Farbe als Untergrund. Einmal mit einer Stärke von drei Pixel und variabler Farbe.

Um die Konzentration zu visualisieren wird eine Farbskalierung angewendet. Es kann relativ und absolut skaliert werden. Bei relativer Skalierung werden aus dem Datenformat für den momentanen Zeitschritt alle Konzentrationen gefiltert und in einem Array gespeichert. Für die Skalierung des Farbgradienten werden aus dem Array die minimale

und die maximale Konzentration den Farbwerten *#f1ff7f* (minimal) und *#0cac79* (maximal) zugeordnet. Durch *d3.scaleLinear* kann bei Eingabe eines Konzentrationswertes ein entsprechend skalierter Farbwert zurückgegeben werden. Wenn kein Wert vorhanden ist, wird der Farbwert *#ffffff* (weiß) zurückgegeben. Bei absoluter Skalierung ändern sich nur die minimale und maximale Konzentration für die Skalierung. Hier werden aus den reduzierten Daten ein Minimum und ein Maximum für die gewählte Spezies über alle Zeitschritte gefiltert und in einen Array eingetragen. Des Weiteren werden Tooltips erstellt, die angezeigt werden, wenn man über ein SVG Element im *Spatial view* fährt (Abbildung 2.2).

2.4 Erstellen des *Concentration plot*

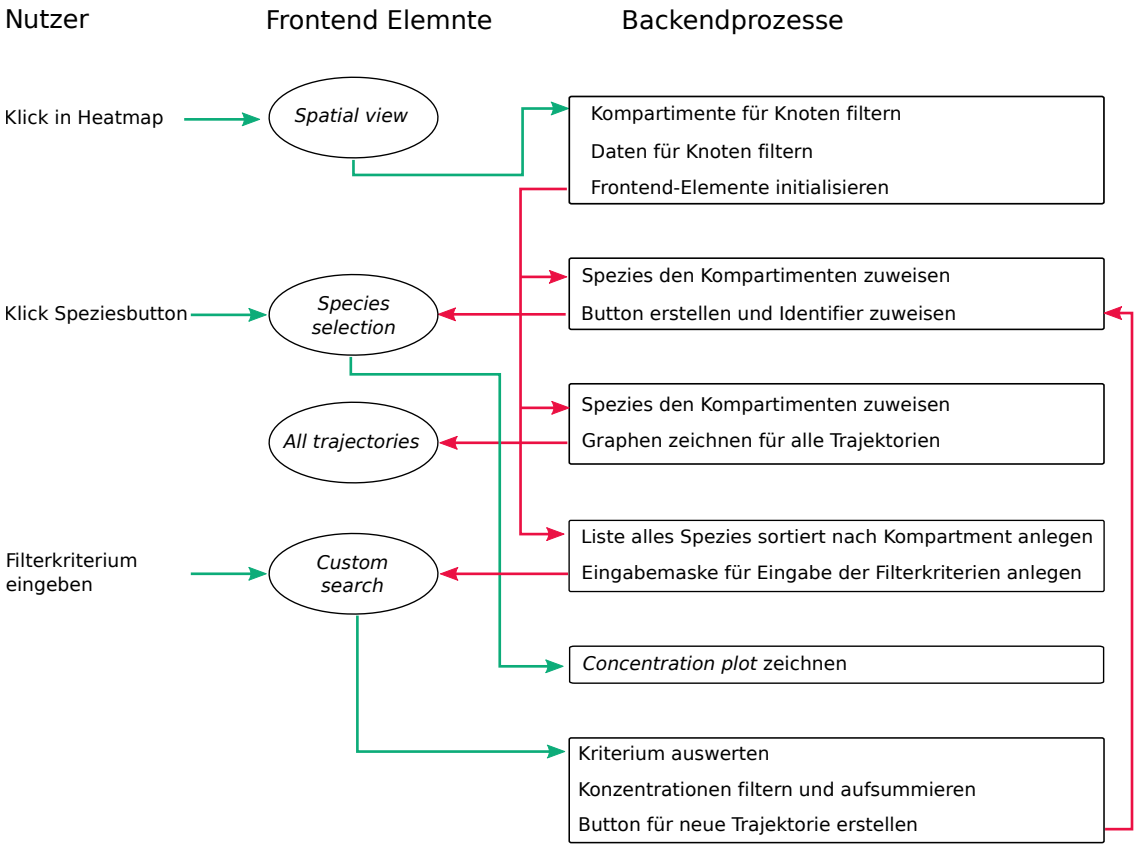

Abbildung 2.3: Programmablauf der möglichen Prozesse, die stattfinden können, wenn in den *Spatial view* geklickt wird. Grüne Pfeile beschreiben die Eingabemöglichkeiten des Nutzers und die daraus resultierenden Prozesse im Backend des Programms. Rote Pfeile zeigen die Prozesse, die im Backend stattfinden.

Durch Klicken in ein Element des *Spatial view* werden alle Kompartimente gefiltert, die sich in dem Knoten des angeklickten Elementes befinden. Des Weiteren wird ein Datenformat erstellt, welches alle Kompartiment-Spezies-Kombinationen als Schlüssel speichert und dazu die gefilterten Konzentrationen für jeden Zeitschritt assoziiert (Knotendaten).

Der nächste Schritt beinhaltet das Anlegen eines neuen Navigationsmenüs. Hier wurden drei Reiter erstellt: *species selection*, *all trajectories*, *custom search*. Für die *species selection* werden aus den Knotendaten für alle Kompartimente die dazugehörigen Spezies zugeordnet. Daraufhin wird für jede Spezies ein Button angelegt. Jeder Button erhält einen Identifier zusammengesetzt aus einem Kompartiment- und einem Speziesidentifier. Beim Klicken auf einen Button werden die Identdifier in ein Array gespeichert. Auf Grundlage dieses Arrays wird der *concentration plot* erzeugt. Dabei wird ein SVG-Bereich initialisiert, indem ein Liniendiagramm gezeichnet werden kann. Hierfür werden Achsen und Linien erzeugt. Die Anzahl der erstellten Elemente bezieht sich auf die Anzahl der Einträge im Array. Diese sind auf maximal vier limitiert. Die Daten für eine Linie werden aus den Informationen, die der Identifier liefert, und dem erstellten Datenformat herausgesucht. Während die X Achse nur einmal für alle Zeitschritte erstellt wird, ist die Y Achse dynamisch erzeugt. Hierbei wird für jede ausgewählte Spezies eine Achsenbeschriftung erzeugt. Diese kann sich innen oder außen an der linken oder rechten Achse befinden. Die erste Beschriftung wird links außen, die zweite rechts außen, die dritte links innen und die vierte rechts innen gezeichnet. Die Werte für eine Achse werden skaliert von null zum maximalen Wert der Trajektorie. Die Linie wird erzeugt, indem die Daten für die Zeit und Konzentration als X und Y Werte an die Methode *d3.line* übergeben werden. Dabei wird ein SVG-Pfad erzeugt, welcher im SVG-Bereich innerhalb der Achsen angezeigt wird. Zusätzlich werden die geklickten Buttons vom Menüpunkt *species selection* unter den *concnetration plot* geschoben und eingefärbt.

2.5 Erstellen der *Custom search* und *All trajectories*

Für den Menüpunkt *Custom search* wird eine Liste aller Spezies und eine Eingabemaske für Filterkriterien angelegt. Für die Eingabe eines Suchkriteriums werden zwei Auswahlboxen angelegt. In einer Auswahlbox werden die Begriffe *species* und *compartment* eingetragen, in die andere *contains* und *not contains*. Außerdem wird ein Eingabefeld zur Eingabe von Text erstellt. Des Weiteren wird ein Buttom angelegt, der Suchkriterien hinzufügt, und ein Button, der sie entfernt.

Nach Eingabe eines Filterkriteriums wird dieses in einem Array gespeichert. Dieses Array besitzt drei Spalten. In der ersten Spalte wird *species* oder *compartment*, in der zweiten Spalte *contains* oder *not contains* und in der dritten Spalte der Suchbegriff gespeichert. Jede Zeile steht für ein eingegebenes Filterkriterium. Um die Filterkriterien auswerten zu können, wird eine Liste mit allen Kompartiment-Spezies-Kombinationen erstellt. Nun wird das Array mit den Filterkriterien zeilenweise abgelaufen. Dabei wird zuerst eine Variable erstellt, die true bei *contains* und fasle bei *not contains* annimmt. Danach wird entschieden, ob nach Kompartiment oder Spezies gefiltert werden soll. Das Array mit den Spezies-Kompartiment-Kombinationen wird nun mit der Methode *filter* verkleinert. Dabei wird nur gespeichert, wenn der Suchterm in einer Kombination

wahr bei *contains* oder falsch bei *not contains* ist. Aufgrundlage des reduzierten Arrays werden die Spezies in der Liste unter der Suchkriterieneingabe eingefärbt. Außerdem werden für alle noch vorhandenen Kombinationen die Konzentrationen aus den Knotendaten gefiltert und für jeden Zeitschritt aufsummiert. Für die entstehende Trajektorie wird ein Button in der *Species selection* hinzugefügt. Dieser verhält sich wie die Buttons aus der *Species selection*.

Der verbleibende Menüpunkt *All trajectories* wird angelegt, um alle in der Datei vorhandenen Trajektorien als Liniendiagramme darzustellen. Hierbei werden zuerst alle Spezies ihren Kompartimenten zugeordnet. Danach wird für jede Spezies in einem Kompartiment ein SVG-Bereich initialisiert, Daten für Kompartiment und Spezies aus den Knotendaten gefiltert, X und Y Achsen skaliert und beschriftet, Werte an *d3.line* übergeben und die Linie gezeichnet. Jedes Diagramm wird mit dem Namen der Spezies betitelt. Die Linienfarben werden zufällig aus einer Farbpalette generiert (Abbildung 2.3).

2.6 Generierung von Abbildungen

Das Programm bietet die Möglichkeit Abbildungen der visualisierten Daten als SVG Dateien zu speichern. Hierbei wurde ein Menüfenster angelegt, in dem man zwischen der *Spatial view*, dem *Concentration plot* und der Legende des *Spatial view* wählen kann. In einem Eingabefeld kann der Datei ein Name gegeben werden. Beim Erstellen der SVG Datei wird zuerst das SVG Element der Webseite ausgewählt. Durch den *XML-Serializer* wird der SVG Code des ausgewählten Elementes als String in eine Variable geladen. Danach wird dieser String mit einem Download link als Datei mit der Endung *.svg* von der Webseite heruntergeladen. Um die Bewegung der Vesikel abzubilden wird jeder zwanzigste Zeitschritt abgelaufen. Da die *Spatial view* bei jedem Zeitschritt neu gezeichnet wird, kann der Verlauf der Vesikel abgebildet werden, indem die SVG Kreise nicht gelöscht werden. Für jeden Zeitschritt erhalten die Kreise eine Farbe, um den Zeitverlauf farbig darzustellen. Nachdem die Zeitschritte abgegangen wurden, wird das SVG Element des *Spatial view* heruntergeladen.

3 Ergebnisse & Diskussion

Mit der resultierenden Applikation ist es möglich, Daten auszuwerten. Im Folgendem soll gezeigt werden, wie die Applikation aussieht und ob die aufgestellten Regeln für Visualisierungstools erfüllt wurden. Außerdem werden Ergebnisse der simulierten Modelle der primären Hormonantwort, der Exozytose, Endozytose und der Bewegung der Vesikel mit der Visualisierungssoftware analysiert.

3.1 Frontendelemente

Auf der Seite lassen sich zwei Navigationsmenüs finden. Der Header ist am oberen Rand der Seite fixiert. Die Unterpunkte bieten verschiedene Optionen. Mit *load file* ist es möglich, den Dateibrowser zu öffnen und eine Datei auszuwählen. *Options* öffnet ein verschiebbares Fenster mit Einstellungsmöglichkeiten für die Visualisierung. Das Erstellen von Abbildungen wird durch den Menüpunkt *figure* ermöglicht. Hier öffnet sich ein Fenster, mit dem man Abbildungen, als SVG Dateien speichern kann. Auf *home* wird man zur Startseite geführt (Abbildung 3.1). Das andere Navigationsmenü befindet sich unter den Visualisierungskomponenten und besitzt drei Reiter. Diese Reiter können die Fenster *Species selection*, *Custom search* und *All trajectories* anzeigen.

Abbildung 3.1: Menüleiste am oberen Rand der Webseite zur Navigation und Aufrufen verschiedener Optionen. Ein Menüpunkt wird orange eingefärbt, wenn der Mauszeiger über diesen Punkt fährt.

Durch das Einlesen einer JSON Datei wird als erstes Element eine Auswahlbox (Abbildung 3.2 [3]) angelegt. Diese Box zeigt beim Klicken eine Liste aller Spezies an, welche auswählbar bzw. klickbar sind. Nach der initialen Auswahl einer Spezies wird die Auswahlbox nach links unter den *Spatial view* verschoben. Der *Spatial view* wird unter dem Header links von der Mitte angezeigt. Hier wird die Konzentration der gewählten Spezies räumlich visualisiert (Abbildung 3.2 [1]). Die Konzentration wird durch einen Farbgradienten dargestellt. Niedrige Konzentrationen werden in einem hellen Gelb und hohe Konzentrationen in einem dunklen Grün angezeigt. Elemente, die keinen Wert für die Konzentration besitzen, werden weiß gefärbt. Es kann nur eine Spezies in dem gesamten System über den Simulationszeitraum dargestellt werden.

Die genauen Konzentrationen können durch einen Tooltip angezeigt werden. Dabei muss der Nutzer mit der Maus auf ein Kompartiment zeigen. In einem Tooltip werden außerdem der Name des Reaktionsraumes und des Kompartimentes angezeigt. Beim

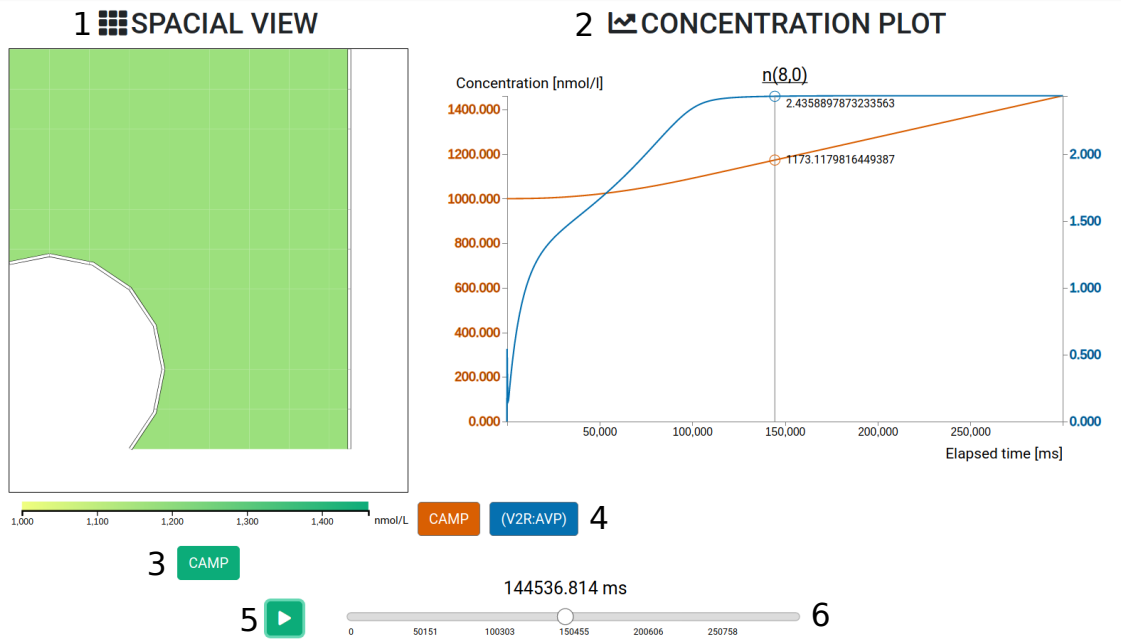

Abbildung 3.2: **1** Darstellung der Topologie des simulierten Modells. Grün bis Gelb gefärbte Elemente haben einen Konzentrationswert, nicht gefärbte Elemente haben keinen Konzentrationswert. Unter der räumlichen Darstellung befindet sich die Legende für die Farbskalierung. **2** Konzentration-Zeit-Diagramm, in dem zwei Trajektorien eingetragen sind. Der Titel des Diagramms zeigt den Knoten, für den die Konzentrationen angezeigt werden. **3** Auswahlbox um Spezies für den *Spatial view* auszuwählen. **4** Buttons zum Entfernen der Trajektorien aus dem Liniendiagramm. Sie zeigen außerdem an, was ausgewählt wurde. Diese Buttons sind in der *species selection* nicht mehr vorhanden. **5** Playbutton, der den Slider in vordefinierten Schritten automatisch verschiebt. **6** Slider, der sich durch Klicken und Ziehen bewegen lässt und die Daten automatisch dem neuen Zeitschritt anpasst.

Einlesen einer CSV Datei wird kein *Spatial view* angelegt. Der erste Schritt, das Auswählen einer Spezies, bleibt trotzdem erhalten. Hierbei wird der *Concentration plot* nach Auswahl einer Spezies angelegt. Dieser wird beim Einlesen von JSON Dateien rechts neben dem *Spatial view* dargestellt. Hierbei muss der Nutzer auf ein Element im *Spatial view* klicken. Es wird automatisch die vorher gewählte Spezies als Liniendiagramm dargestellt (Abbildung 3.2 [2]). Das Liniendiagramm hat den Titel des geklickten Knotens. Auf der Y Achse wird die Konzentration und auf der X Achse die Zeit aufgetragen.

Unter dem Reiter *Species selection* (Abbildung A.1) befinden sich alle Spezies als Button, sortiert nach Ihren Kompartimenten. Beim Klicken auf einen Button wird die Trajektorie dieser Spezies als Linie in das Diagramm eingetragen. Außerdem wird der Button aus der *Species selection* entfernt und unter den *Concentraition plot* als gefärbter Button hinzugefügt (Abbildung 3.2 [4]). Die Buttons dienen durch ihre Färbung als Legende für den *Concentration plot*. Der Menüpunkt *Custom search* (Abbildung A.2) besteht aus zwei Bereichen. Die Suchkriterien Eingabe (Abbildung 3.3) und einer Liste aller Spezies eines Knotens. Die Eingabe besteht aus Buttons, Auswahlboxen und Eingabefeldern.

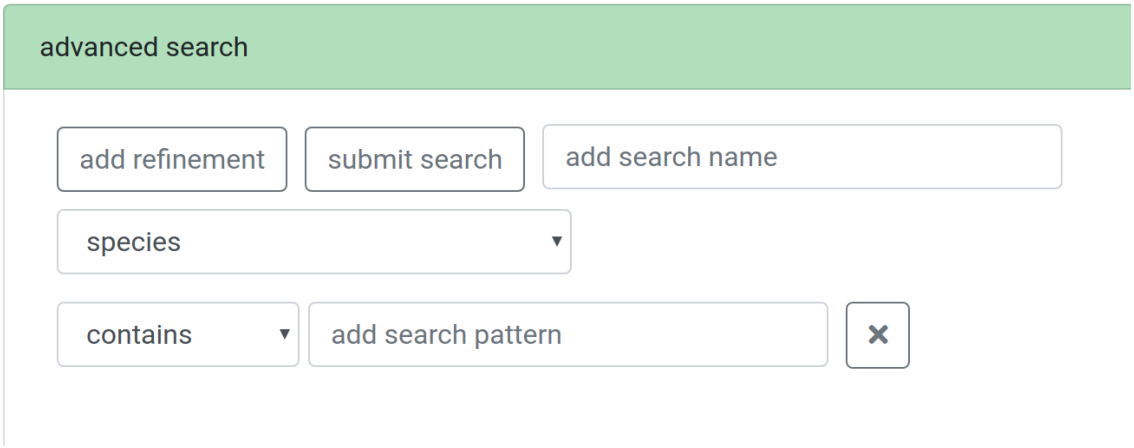

Abbildung 3.3: Die Abbildung zeigt die Eingabemaske für Filterkriterien im Menüpunkt *custom search*. Es gibt drei Buttons, zwei Eingabefelder und zwei Auswahlboxen.

Die erste Zeile besteht aus zwei Buttons *add refinement* und *submit search* und einem Eingabefeld *add search name*. Das Suchkriterium wird definiert durch eine Auswahlbox mit den Optionen *species* und *compartment*, eine Auswahlbox mit den Optionen *contains* und *not contains* und ein Eingabefeld für einen Suchbegriff. Es ist möglich, Suchkriterien mit *add refinement* hinzuzufügen und beim klicken auf das X zu entfernen. In dem Eingabefeld *add search name* wird die gesamte Suche betitelt. Beim klicken auf *submit search* wird das Suchkriterium ausgewertet und die Daten aufsummiert und ein Button mit dem eingegebenen Namen in der *species selection* unter der Überschrift *custom trajectories* angelegt. Des Weiteren werden alle gefilterten Spezies in der Liste markiert.

Unter *all trajectories* (Abbildung A.3) findet man alle Trajektorien als Liniendiagramme visualisiert. Die Farben der Linien werden zufällig aus einer Farbpalette gewählt. Die Trajektorien werden unter dem jeweiligen Kompartiment angezeigt.

Regeln für Visualisierungstools

In der Einleitung wurden Regeln beschrieben, welche eine Applikation zur Visualisierung von Daten beachten sollte. Zum Beispiel soll ein Überblick bereitgestellt werden. Diese Funktion wird in allen Menüpunkten erfüllt. Man erhält immer einen Überblick über alle Spezies geordnet nach Ihrem Kompartimenten. Insbesondere unter dem Punkt *all trajectories*. Durch diese Darstellung wird eine Übersicht über alle Trajektorien ermöglicht. Zum Vergleichen der Trajektorien ist diese Darstellung gut geeignet, da alle Trajektorien an einem Ort dargestellt werden. Je nach Anzahl der Spezies in einem Knoten, können bei Standartzoom des Browsers nicht alle Diagramme gleichzeitig auf dem Bildschirm angezeigt werden. Durch das daraus resultierende Scrollen kann die kognitive Belastung erhöht werden. Außerdem kann die vergleichende Funktion dieses Menüpunktes dadurch erschwert werden.

Der *Spatial view* gibt einen Überblick über alle Knoten und Kompartimente, die aus der zugrunde liegenden Datei extrahiert wurden. Außerdem gibt sie einen Einblick in Topologie des Modells. Durch die räumliche Visualisierung der Daten ist es einfacher, die Simulationsdaten in die echte Welt zu übertragen. Diese Daten sind besser interpretierbar, je höher die Auflösung der Simulation ist. Der *Spatial view* ist durch die Bedienung des Mausrades vergrößerbar, dadurch wird eine Zoomfunktionalität bereitgestellt.

Für das Filtern von Daten gibt es einen Menüunterpunkt. Dadurch sind die Daten individualisierbar, indem man die Trajektorien erweitern kann.

Minimale Nutzerinteraktion und effektive Gestaltung des Layouts gehen Hand in Hand. Im Tool wird dies erreicht, indem man alle klickbaren Menüpunkte bei Standartzoom des Browsers überblicken kann und nichts suchen muss. Des Weiteren werden die wichtigen Interaktionselemente immer in der Mitte des Bildschirmes angezeigt. Weiterhin kann man mit wenigen Klickes Ziele erreichen z.B. werden nur fünf Klicks benötigt, um nach Einladen einer Datei eine Trajektorie im *Spatial view* zu erhalten oder drei Klicks um eine Datei einzuladen. Durch Hinweise im Programm und eine fixierte Navigationsleiste kann effektiv auf der Seite navigiert werden.

Tooltips im *Spatial view* enthalten detaillierte Informationen für das jeweilige Element auf Abruf bereit. Auch durch Elemente wie den Slider oder die Buttons werden Informationen auf Abruf angezeigt. Damit gehen keine Informationen durch die Visualisierung verloren und die Daten werden gezeigt. Auch der *concnetration plot* wird erst auf Abruf dargestellt. Durch diese Funktion wird auch der Detaillierungsgrad der Ergebnisse variabel gestaltet. Der Datensatz wird auf zwei Arten reduziert. Einmal erhält man die Konzentration einer Spezies aller Knoten für einen Zeitpunkt (*Spatial view*). Zum Anderen erhält man die Konzentration für eine Spezies eines Knotens über alle Zeitschritte (*concentration plot*). Eine Übersicht über die Regeln und die Umsetzung im Programm zeigt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1: Gegenüberstellung ausgewählter Regeln für Visualisierungstools aus der Literatur und deren Umsetzung im Programm.

Regeln der Visualisierung	**Umsetzung im Programm**
Überblick bereitstellen	Durch den *Spatial view* wird ein Überblick über die räumlichen Daten gegeben. Der Menüpunkt *all trajectories* gibt eine Übersicht aller Trajektorien eines Knotens als Liniendiagramme.
Zoom Funktion einbinden	Der *Spatial view* ist zoombar, um Elemente besser zu erkennen und anzuklicken.
Filterfunktionalität herstellen	Durch den Menüpunkt *custom search* ist es möglich, Daten zu filtern und neue Trajektorien zu erstellen.
Funktionen bereitstellen, die Details auf Abruf bereithalten	Durch die Klickfunktion des *Spatial view* erhält man auf Abruf die enthaltenen Trajektorien des Knotens und diese können auch dargestellt werden.
minimale Nutzerinteraktion um ein Ziel zu erreichen	Durch Hinweise im Programm wird der Nutzer durch einfaches Klicken durch das Programm geführt. Außerdem können durch wenige Klicks gewünschte Daten angezeigt werden z.B. reichen fünf Klicks nach Einladen einer Datei um sich eine selbstgewählte Trajektorie im *concentration plot* anzeigen zu lassen.
effektive Gestaltung des Layouts	Alle Interaktionselemente sind initial auf der Seite zu erkennen. Funktionen müssen dadurch nicht gesucht werden. Außerdem wird alles zentral auf dem Bildschirm dargestellt.
konsequentes Design	Durch einheitliche Farbgebung, Schriftarten und einem einheitlichen Stil für Interaktionselemente kann man von einem einheitlichen Design des Webtools sprechen.
Elemente sollten Daten visuell zusammenfassen	Spezies sind sortiert unter ihre Kompartimente.
visuelle Elemente sollten interpretierbar sein	Durch die räumliche Darstellung fällt es leichter, die Daten zu interpretieren, da man hier Elemente aus der echten Welt leichter wiedererkennen kann als bei Positionsdaten.

3.2 Auswertung des visualisierten Datensatzes

Mithilfe des Visualisierungstools konnten einige Trajektorien analysiert werden. Durch den *Spatial view* wird ein räumlicher Einblick in die Topologie des Systems gewährleistet. Genauere Informationen über Konzentrationsänderungen ergeben sich aus dem *concentration plot*.

primäre Hormonantwort renaler Hauptzellen

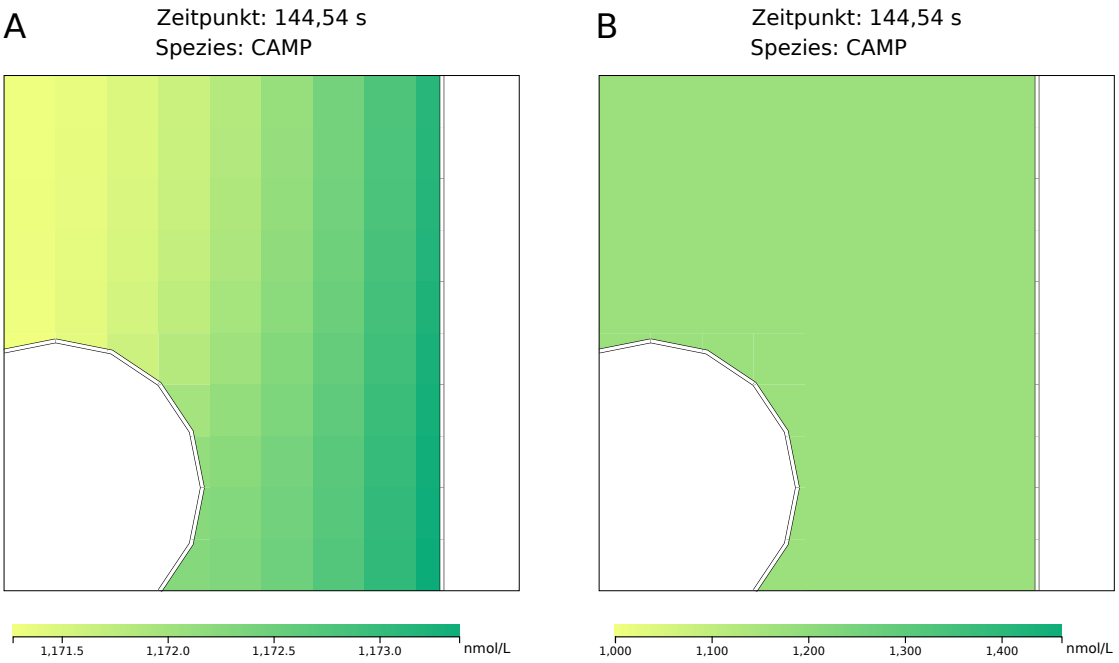

Abbildung 3.4: **A** Zeigt die Konzentrationen von cAMP in relativer Skalierung im *Spatial view* für den Zeitpunkt 144,54 s. **B** Zeigt Konzentration von cAMP im *Spatial view* zum Zeitpunkt 144,54 s absolut skaliert.

Durch die Tooltips der Elemente des *Spatail view* kann man die Zellteile des modellierten Systems erkennen. Im ersten Beispiel der primären Hormonantwort kann man die Kompartimente Kernplasma, äußere Kernplasmamembran, Zytoplasma, basolaterale Plasmamembran und das Interstitium erkennen. Durch die Auswahl der Spezies kann man durch den *Spatial view* erkennen, wo sich diese in der Zelle befinden. cAMP z.B. befindet sich im Zytoplasma. Bei relativer Skalierung der Konzentration von cAMP bei 144,54 s lässt sich erfassen, dass die Konzentration für jeden Zeitschritt an der basolateralen Plasmamembran am höchsten ist (Abbildung 3.4 A). Diese Farbabstufung erklärt sich aus der Diffusion des cAMP. AC6 befindet sich in der basolateralen Membran und kann an dieser Stelle ATP zu cAMP katalysieren. Das an der basolateralen Membran gebildete cAMP diffundiert von da aus in das Zellinnere. Der Gesamtwert des cAMP im Zytoplasma steigt dennoch an. Dies kann man bei absoluter Skalierung von cAMP bei 144,54s erkennen. Auch durch Bewegen des Sliders ist zu erkennen, dass sich bei absoluter Skalierung die Farbe über den Zeitraum in der Zelle verändert. Hier

ist die Abstufung der Konzentration nicht mehr zu sehen (Abbildung 3.4 B). Bei relativer Skalierung ändert sich die Farbabstufung in der Zelle über den Zeitraum nicht. Daraus kann man schließen, dass die Unterschiede während der Diffusion marginal im Gegensatz zur Gesamtmenge des cAMP sind.

Die primäre Hormonantwort wird initialisiert durch die Bindung von AVP an V2R. In der Visualisierung kann man AVP im Interstitium erkennen. In den Reaktionsräumen an der Membran sinkt die Konzentration von AVP stark ab bis zu einem minimalen Wert (Abbildung 3.5). In den Reaktionsräumen, die nicht an der Membran liegen, bleibt die Konzentration konstant. Der Rezeptor V2R lässt sich in der basolateralen Membran wiederfinden. Die Konzentration des Rezeptors fällt innerhalb von einer Sekunde auf einen Minimalwert von ca. 10 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ ab. Auch der Komplex aus AVP und V2R steigt initial stark an, flacht dann ab und steigt wieder an. Diese schnelle Konzentrationsänderung des Komplexes lässt sich durch die Bindung des G Proteins erklären, welches eine starke Affinität zu V2R besitzt, wenn ein Ligand gebunden ist [Bush et al., 2016]. Der Komplex aus V2R, AVP und G_{α}^{GTP} lässt sich in der basolateralen Membran lokalisieren. Die Konzentration des Komplexes steigt rapide an und flacht schnell bis zu einem Maximum ab (Abbildung 3.5). Daraus lässt sich schließen, dass sich die $G_{\beta\gamma}$ nach der Bindung des G Proteins schnell abspaltet. Diese Abspaltung ist allerdings unabhängig von AVP [Bush et al., 2016].

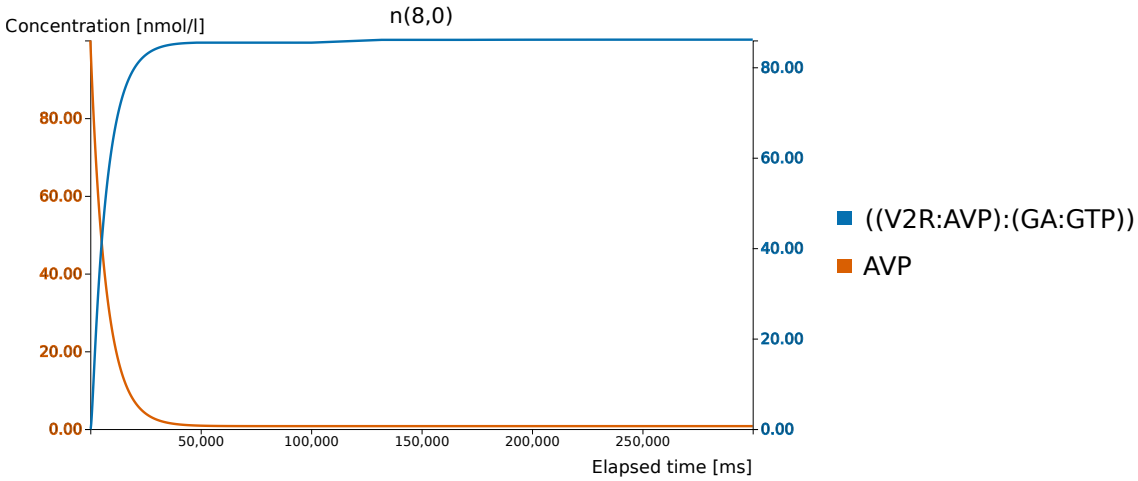

Abbildung 3.5: Zeigt die Konzentrationsänderungen der Spezies AVP, ((V2R:AVP):(GA:GTP)) aus dem Knoten n(8,0) über einen Zeitraum von 300s.

G_{α}^{GTP} kann an AC6 binden. durch die Aktivierung von AC6 wird ATP zu cAMP umgesetzt. AC6 weist einen linearen Abstieg auf und nähert sich ab ca. 100 s langsam einem Minimalwert an. Im Gegensatz dazu steigt die Konzentration des Komplexes aus AC6 und G_{α}^{GTP} linear an und nähert sich bei 100 s an einen Maximalwert an. Dadurch zeigt sich, dass die Bindung der Gα Untereinheit an AC6 durch keine anderen Spezies beeinflusst wird. Die Konzentration con G_{α}^{GTP} steigt langsam an, bis ca. 80 s vergangen sind. Nun steigt die Konzentration steil an, bis diese sich an ein Maximum annähert. Man kann erkennen, dass der Anstieg steiler wird, sobald AC6 gesättigt ist. Da G_{α}^{GTP} keinen

Bindungspartner mehr besitzt, steigt die Konzentration in der basolateralen Membran an. Durch den Komplex aus AC6 und G_{α}^{GTP} wird die Konzentration von cAMP erhöht. Die Konzentration von cAMP steigt über den gesamten Konzentrationszeitraum an. Der Kurvenverlauf von cAMP zeigt einen flachen progressiven Anstieg, bis AC6 gesättigt ist. Danach ist der Anstieg linear aufsteigend, da sich die Konzentration an (AC6:(GA:GTP)) kaum noch verändert (Abbildung 3.6).

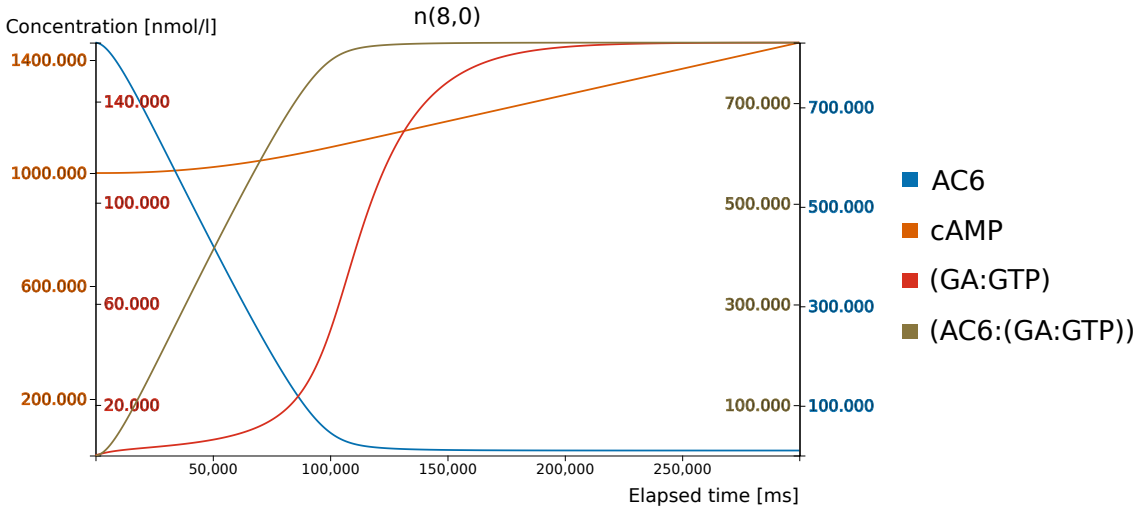

Abbildung 3.6: Zeigt die Konzentrationsänderungen der Spezies AC6, cAMP, (GA:GTP), (AC6:(GA:GTP)) aus dem Knoten n(8,0) über einen Zeitraum von 300s.

Transport von Aquaporinen

Neben der primären Hormonantwort wurde auch die Bewegung der Vesikel modelliert. Das Webtool kann die Bewegung der Vesikel visualisieren. Dabei ändern sie bei jedem Zeitschritt ihre Position. Es lässt sich erkennen, dass sich die initial erscheinenden Vesikel zielgerichtet zur apikalen Membran bewegen und andere an Ort und Stelle verweilen. Außerdem erscheinen im Verlauf der Visualisierung Vesikel aus der Membran heraus. Hier laufen einige Vesikel zielgerichtet in Richtung des Zellkerns und andere diffundieren umher (Abbildung 3.7). Die Bewegung vom Zellkern weg erklärt sich durch die Bindung an Aktinfilamente, die im Modell festgelegt sind. Kommen Vesikel nah genug an ein Aktinfilament heran, so können RAB11-FIP2 und Myosin Vb eine Bindung eingehen. Durch diese Bindung wird das Vesikel durch die Zelle transportiert [Kneussel and Wagner, 2013]. Kurz vor der Membran ist eine nicht zielgerichtete Bewegung zu erkennen. Dies lässt sich auf ein Aktinnetzwerk zurückführen, welches die Vesikel aufhalten bevor sie zur Exocytose übergehen können [Moeller and Fenton, 2012]. Der Rücktransport erfolgt über Dynein und Mikrotubuli. Die leichte Kette der Mikrotubuli geht eine Bindung mit RAB11-FIP3 ein. Das Vesikel wird von Dynein in Richtung des Organisationszentrums der Mikrotubuli geführt [Horgan et al., 2009] [Marples et al., 1998]. Außerdem erfolgt die Bewegung an Mikrotubuli schneller als an Aktin. Dies lässt sich erkennen an den Abständen zwischen den Vesikeln. Die Abstände zwischen den Ve-

sikeln, die ins Zellinnere laufen, sind größer, als die der Vesikel, die zur Zellmembran laufen.

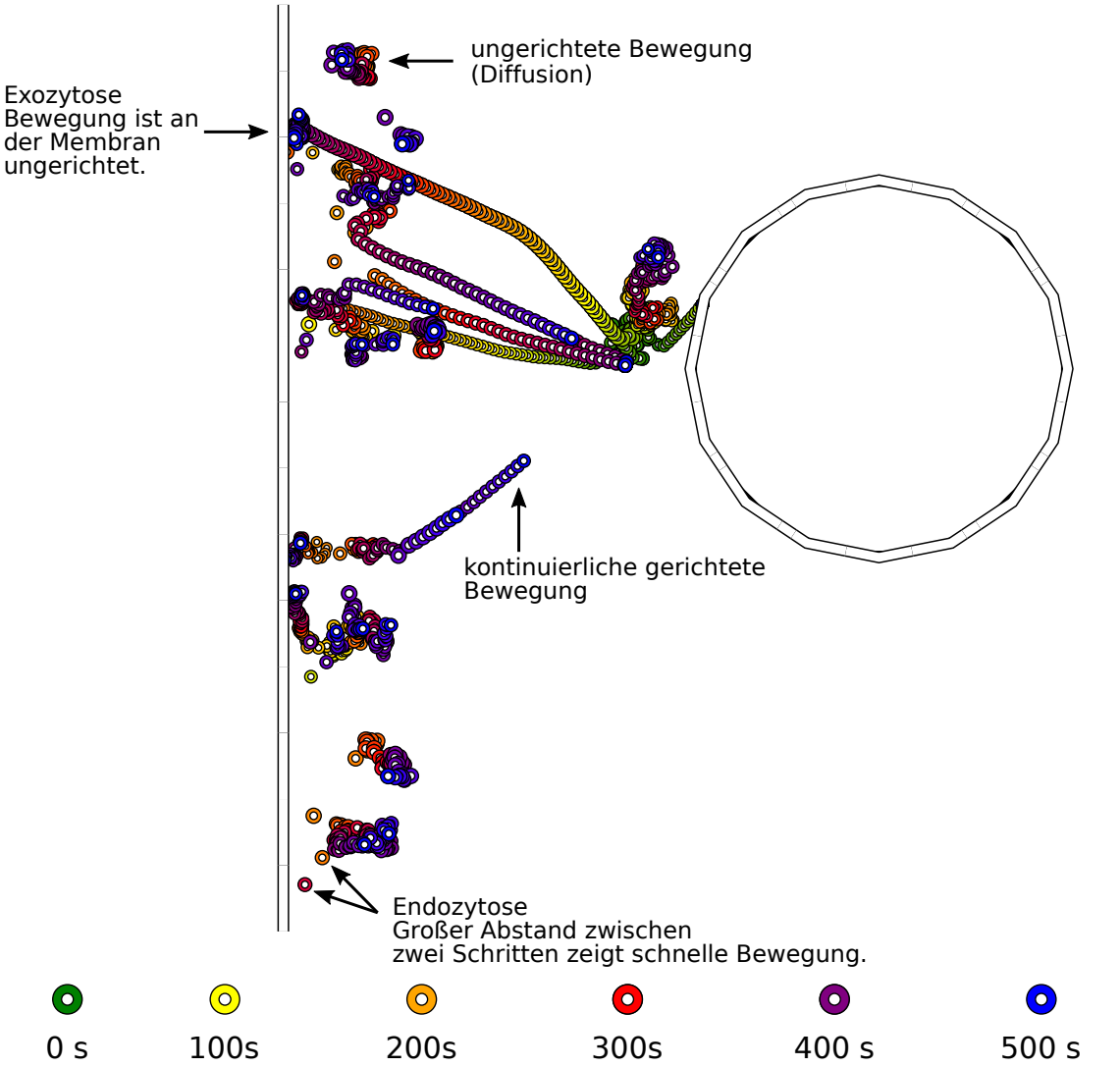

Abbildung 3.7: Die Abbildung zeigt die Bewegung von 33 Vesikeln innerhalb des gesamten Simulationszeitraumes. Es wurde jeder zwanzigste Zeitpunkt aufgenommen. Regenbogenfarben zeigen den zeitlichen Verlauf. Es ist durch den Farbverlauf von grün zu rot zu erkennen, dass Vesikel zur Membran wandern. Dieser Transport wird durch Myosin Vb an Aktin realisiert. Außerdem gibt es eine kontinuierliche gerichtete Bewegung in das Zellinnere, erkennbar durch den Farbverlauf von lila nach blau. Dieser Transport wird durch Dynein an Mikrotubuli realisiert. Endozytose ist zu erkennen an Vesikeln, die erst an einem späteren Zeitpunkt in das System eintreten. Diese Vesikel besitzen keine grüne Farbe.

Beim Transport der Vesikel geht es darum, AQP2 zur Zellmembran zu transportieren. Abbildung 3.8 zeigt, dass die Vesikel sich in der apikalen Zellmembran und in der Vesikelmembran befinden. Es lässt sich erkennen, dass die Konzentration von AQP in der Membran höher ist als in den Vesikeln. Auch zwischen den Membranabschnitten lassen sich leichte Differenzen in der Konzentration finden. In der apikalen Membran des Reaktionsraumes n(1,6) (rot markiert) kann man durch das Liniendiagramm aus Abbildung

3.8 erkennen, dass hier zweimal eine Exocytose und einmal eine Endozytose stattgefunden hat. Nach 116,46 s nimmt die Konzentration des AQP2 ab. Dabei kann man zwei Abschnitte erkennen. Erst springt die Konzentration nach unten und danach fällt sie linear ab. Im ersten Schritt wird die Endozytose initialisiert. Dabei wird in der Simulation ein Pseudovesikel erstellt. Im biologischen Beispiel beginnt an dieser Stelle das Einstülpen der Membran. Dann sammeln sich Aquaporine an dieser Stelle an. Wenn nach 5-30 s die Konzentration des Aquaporins auf einen bestimmten Wert ansteigt, wird das Vesikel abgeschnitten und kann in die Zelle hinein [Loerke et al., 2009]. In der Simulation liegt dieser Wert bei ca. 830 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$. Bei 508,37 s und 564,97 s gibt es eine sprunghafte Konzentrationsänderung nach oben. Dies lässt sich durch den Prozess der Exozytose erklären. Hierbei geht ein Vesikel in die Membran über. Dieser Übergang ist sprunghaft, da hier, sobald die Fusion stattfindet, das Vesikel zur Membran assoziiert wird und die in der Vesikelmembran befindlichen Aquaporine nun in das Kompartiment der Zellmembran übergehen. Damit Vesikel an der Membran andocken und mit der Membran fusionieren zu können, wird ein SNARE Komplex benötigt.

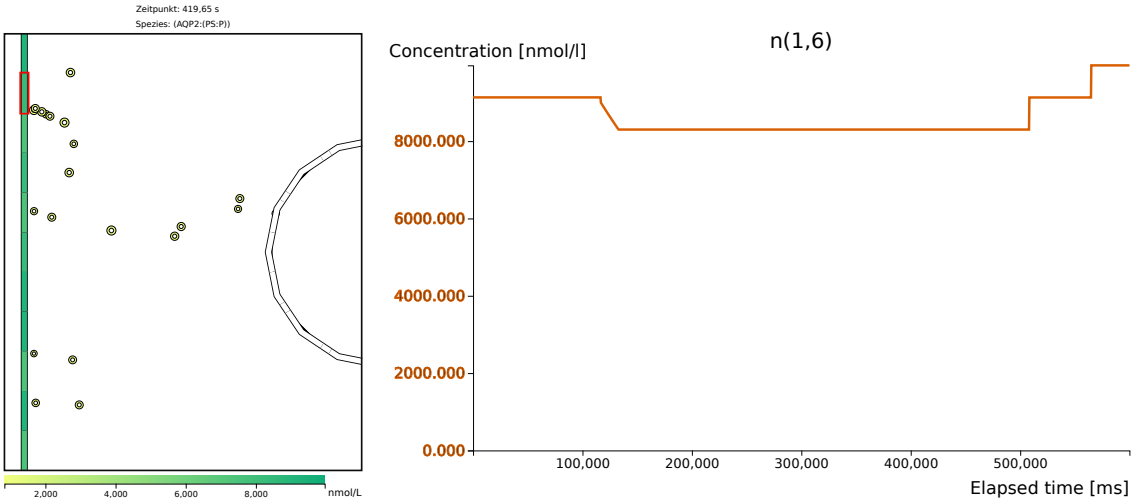

Abbildung 3.8: Phosphoryliertes AQP 2 befindet sich in den Vesikelmembran und in der Apikalen Membran. Die Abbildung ist absolut skaliert zum Zeitpunkt 419,65 s. Rot markiert ist der Knoten n(1,6). Das Liniendiagramm zeigt die Konzentrationsänderungen über den Simulationszeitraum von AQP2 phosphoryliert.

Abbildung 3.9 zeigt den Komplex aus STX3, SNAP23 und VAMP2. Dieser ist nur in den Reaktionsräumen mit den Bezeichnern n(1,6) und n(1,7) in der apikalen Membran zu sehen. In der *Spatial view* erkennt man, dass im Reaktionsraum n(1,6) (rot markiert) die Konzentration vom Komplex höher ist. Daraus lässt sich schließen, dass in diesem Reaktionsraum mehr Vesikel aus der Membran ausgeschlossen wurden als im Reaktionsraum n(1,7). Dies bestätigen auch die Liniendiagramme der Reaktionsräume. Im Reaktionsraum n(1,6) erkennt man zweimal einen sprunghaften Anstieg des SNARE Komplexes. Einmal bei 508,7 s von 0 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ auf 16,6 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ und zum Zeitpunkt 564,97 s von 16,6 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ auf 33,2 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ (Abbildung 3.9 rechts). Im Reaktionsraum n(1,7) ist nur ein Anstieg zu erkennen bei 572,92 s von 0 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ auf 16,6 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$. Zusammenfassend ist zu sehen, dass in der Simulation dreimal eine Exozytose stattge-

funden hat.

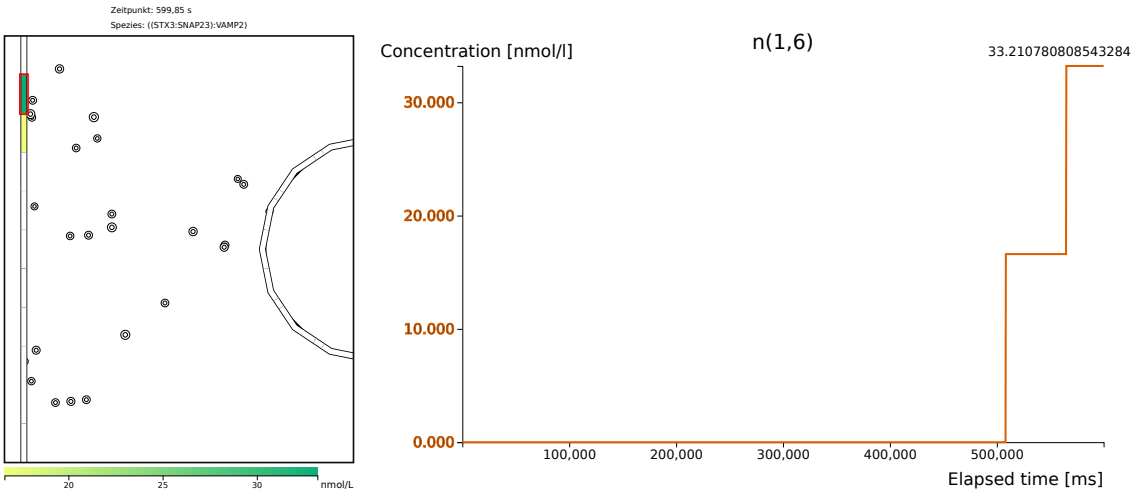

Abbildung 3.9: Der SNARE Protein Komplex aus STX3, SNAP23 und VAMP2 befindet sich in der apikalen Membran in den Reaktionsräumen n(1,6) und n(1,7). Der *Spatial view* (links) wurde absolut skaliert zum Zeitpunkt 599,85 s erstellt. Das Liniendiagramm zeigt die Konzentrationsänderungen des Komplexes über den Gesamtzeitraum für den Reaktionsraum n(1,6).

Durch die Beobachtung der Konzentrationen der Clathrinketten, lassen sich weitere Aussagen zum Prozess der Endozytose treffen. Beobachten kann man diesen Prozess bei 23 Vesikeln. Abbildung 3.10 zeigt zwei Vesikel, die zum Zeitpunkt 544,47 s eine Konzentration von Clathrinketten in der Vesikelmembran aufweisen. Vesikel 31 (rot markiert) tritt an der apikalen Membran der Reaktionsräumen n(1,9) und n(1,10) aus. Der Zeitpunkt des Austritts liegt bei 543,25 s. Die Konzentration sinkt innerhalb von 11,32 s von 101,2 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$ auf 0 $\mathrm{nmol\,L^{-1}}$. Der Eintritt aus der Membran in die Zelle erfolgt auch signifikant schneller als der Transport an Aktinfilamenten. Dies lässt sich auch an Abbildung 3.7 erkennen. Hier sind die Abstände zwischen zwei Vesikelaufnahmen größer und auch die Farben sind klarer trennbar. Der Austrag der Vesikel von der Membran wird in der Literatur mit einer Geschwindigkeit von 57 $\mathrm{nm\,s^{-1}}$ beschrieben [Ehrlich et al., 2004].

Nach der Exozytose können Membranen wieder ins Zellinnere geführt werden. Dabei bindet Dynein an Rab11-FIP3, welches in der Vesikelmembran verankert ist. Dieser Komplex ist als Konzentration direkt nach dem Erscheinen eines Vesikels in der Zellmembran vorhanden (Abbildung 3.11). Aus dem Liniendiagramm lässt sich erkennen, dass die Konzentration dieser Spezies über die Zeit konstant bleibt. Sobald das Vesikel mit einem solchen Komplex an ein Mikrotubuli herankommt, bewegt sich das Vesikel zielgerichtet in das Zellinnere. Es ist zu erkennen, dass nur Vesikel die Konzentration dieser Spezies aufweisen, die durch den Prozess der Endozytose entstanden sind.

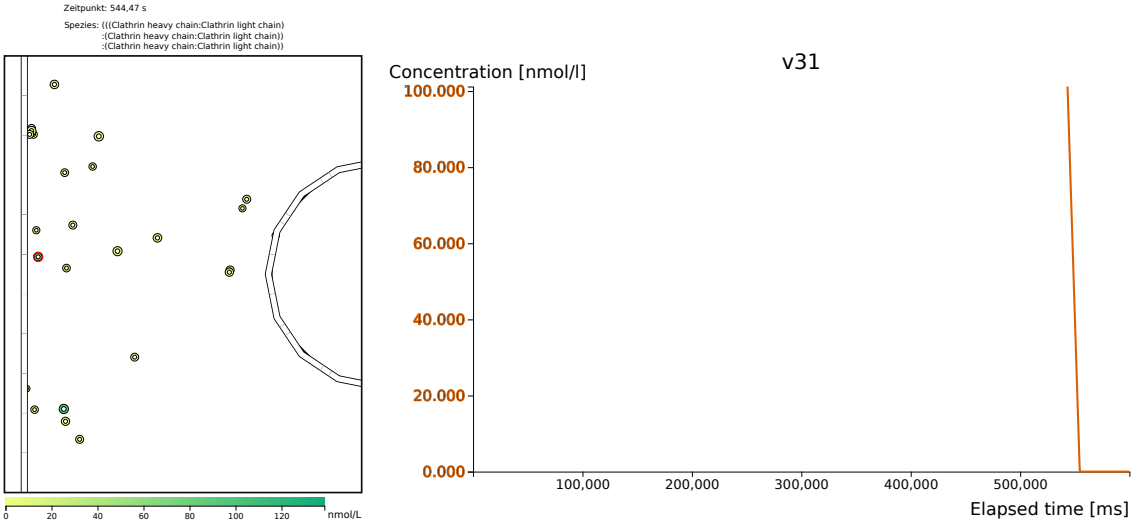

Abbildung 3.10: Zu sehen sind zwei Vesikel die eine Konzentration für Clathrinketten größer als null besitzen. Die Clathrinketten werden zur Vesikelmembran assoziiert.Vesikel mit gelber Membran haben eine Clathrinkonzentration von 0 nmol/L. Die Abbildung wurde zum Zeitpunkt 544,47 s aufgenommen. Rot markiert ist Vesikel 31, welches rechts als Liniendiagramm dargestellt ist.

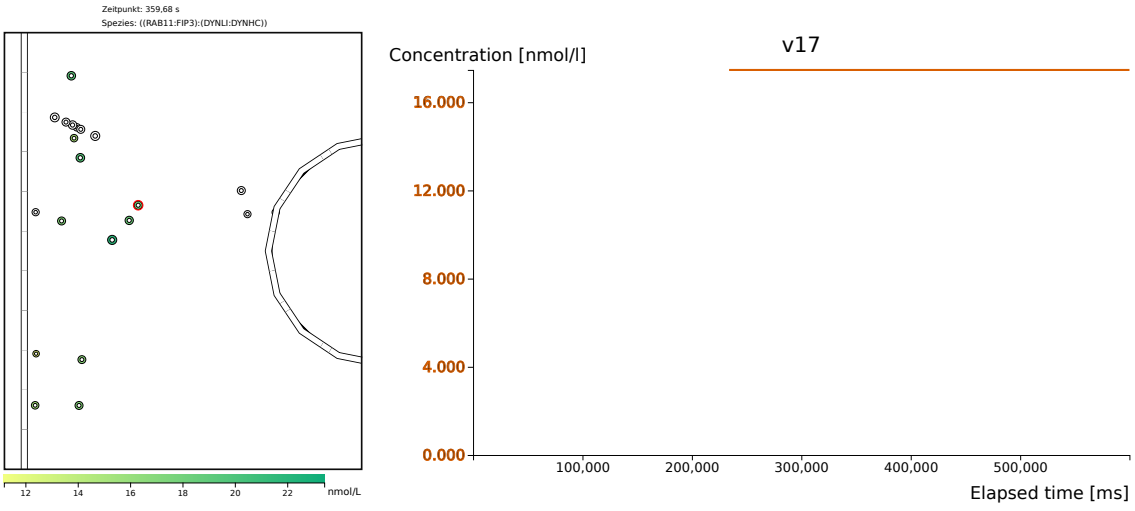

Abbildung 3.11: Die Abbildung zeigt die Konzentrationen von RAB11-FIB3 gebunden an Dynein. Der Komplex ist in elf Vesikeln vorhanden. Die Abbildung wurde relativ skaliert zum Zeitpunkt 359,68 erstellt. Rot markiert ist Vesikel 17. Das Liniendiagramm zeigt die Konzentrationsänderungen über den Simulationszeitraum von RAB11-FIP3 gebunden mit Dynein im Vesikel 17.

4 Fazit

Anhand der Ergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass die Applikation dem heutigen Standard für Visualisierungstools entspricht. Mit der Applikation konnten Ergebnisse simulierter Modelle der primären Hormonantwort, Exozytose, Endozytose und die Bewegung der Vesikel veranschaulicht werden. Durch die Analyse der Trajektorien kann ein Einblick in das Modell gewährleistet und die Interpretation der Simulationsergebnisse ermöglicht werden. Es ist zu erkennen, wie sich Vesikel in der Zelle bewegen, wo sich Zellkompartimente befinden und in welchen Zellkompartimenten sich bestimmte Moleküle aufhalten. Außerdem kann man durch die räumliche Darstellung der Knoten und Kompartimente einen Einblick in die Topologie des Systems gewinnen, welches ein verbessertes visuelles Verständnis für Vorgänge in der Zelle ermöglicht. Da der *Spatial view* nicht in der Lage ist eine exakte Aussage über die Konzentration zu liefern, wurde zusätzlich der *Concentration plot* implementiert. Durch einen Slider können genaue Konzentrationswerte im Liniendiagramm zu bestimmten Zeitpunkten angezeigt werden. Die Filterfunktion bietet außerdem die Möglichkeit, Informationen von Trajektorien zu reduzieren und Zusammenhänge darzustellen. Das Visualisierungstool stellt zusätzlich die Option bereit, Abbildungen zu exportieren. Diese müssen allerdings nachträglich für die Verwendung in Publikationen bearbeitet werden.

5 Ausblick

Das Programm kann Abbildungen aus den visualisierten Trajektorien erstellen und speichern. Allerdings sind die Abbildungen nur unzureichend beschriftet und es werden bei Liniendiagrammen die Pfade schwarz gefüllt. Die Abbildungen sollten jedoch für Publikationen optimiert werden. So sollte eine Legende bei den Liniendiagrammen automatisch hinzugefügt werden und der *Spatial view* sollte mit seiner Legende zusammen in einem Bild gespeichert werden.

Die Größe von SVG Bereichen wird statisch festgelegt. Das kann dazu führen, dass die Zahlen an den Axen für Liniendiagramme abgeschnitten werden. Eine Lösung für dieses Problem wäre ein Einheitenrechner, der die Zahlen auf eine informativere und kürzere Zahl herunterrechnen kann. Für statische Daten kann man dies mit *Math.js* oder *d3.formats* erreichen. Dynamische Verfahren sind allerdings schwieriger zu bewältigen. Hierbei muss das Programm dynamisch entscheiden, welche Umrechnung eine bessere Darstellung für die Visualisierung darstellt.

Eine weitere Möglichkeit, um das Programm zu erweitern ist, Chemikalien bzw. Moleküle zu Datenbankeinträgen der z.B. PubChem, ChEBI, Geneontology und UniProt zu verlinken. Dabei wird eindeutig gezeigt, welche Chemikalien im System agieren. Außerdem erhält man mit einem Klick zusätzliche Informationen über die Moleküle.

Die Daten der JSON und CSV Dateien sind redundant, da sie die gleichen Zeichenketten immer wieder speichern. JSON Dateien werden durch die räumlichen Daten sehr groß und das kann das Einladen in das Programm verlängern. Diese Dateien könnten in einer komprimierten Form gespeichert werden z.B. in *MassagePack*. Hier werden die Daten in einem binären Serialisierungsformat gespeichert. Dadurch können Ladezeiten verkürzt werden.

Des Weiteren lassen sich im *Spatial View* schwer bestimmte Vesikel oder Reaktionsräume wiederfinden. Man muss nach dem gewünschten Kompartiment suchen, um sich die Werte anschauen zu können. Hier könnte man eine Liste aller Knoten und Vesikel anfügen, die man auf Wunsch markieren kann, um eine schnellere Navigation im *Spatial view* zu gewährleisten. Auch fehlt eine Markierung eines Elements, nachdem es angeklickt wurde. Dadurch kann es schwierig sein, die Daten aus dem *Concentration plot* dem Kompartiment aus dem *Spatial view* zuzuordnen. Auch eine Nutzerhistorie kann helfen, sich besser in der Topologie des Modells zurechtzufinden. Hierbei sollte der Nutzer sehen was er angeklickt und visualisiert hat und sollte auch an diesen Punkt zurück gehen können.

Literaturverzeichnis

[Babey et al., 2011] Babey, M., Kopp, P., and Robertson, G. L. (2011). Familial forms of diabetes insipidus: clinical and molecular characteristics. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(12):701–714.

[Brown, 2003] Brown, D. (2003). The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 284(5):F893–F901.

[Bush et al., 2016] Bush, A., Vasen, G., Constantinou, A., Dunayevich, P., Patop, I. L., Blaustein, M., and Colman-Lerner, A. (2016). Yeaßt GPCR signaling reflects the fraction of occupied receptors, not the number. *Molecular Systems Biology*, 12(12):898.

[Clark et al., 2006] Clark, R. C., Sweller, J., and Nguyen, F. (2006). *Efficiency in Learning: Evidence-Based Guidelines to Manage Cognitive Load*. Pfeiffer.

[Doherty and McMahon, 2009] Doherty, G. J. and McMahon, H. T. (2009). Mechanisms of endocytosis. *Annual Review of Biochemistry*, 78(1):857–902.

[Ehrlich et al., 2004] Ehrlich, M., Boll, W., van Oijen, A., Hariharan, R., Chandran, K., Nibert, M. L., and Kirchhausen, T. (2004). Endocytosis by random initiation and stabilization of clathrin-coated pits. *Cell*, 118(5):591–605.

[Engelbrecht et al., 2015] Engelbrecht, L., Botha, A., and Alberts, R. (2015). Designing the visualization of information. *International Journal of Image and Graphics*, 15(02):1540005.

[Horgan et al., 2009] Horgan, C. P., Hanscom, S. R., Jolly, R. S., Futter, C. E., and McCaffrey, M. W. (2009). Rab11-FIP3 links the rab11 GTPase and cytoplasmic dynein to mediate transport to the endosomal-recycling compartment. *Journal of Cell Science*, 123(2):181–191.

[Hucka et al., 2003] Hucka, M., Finney, A., Sauro, H. M., Bolouri, H., Doyle, J. C., Kitano, H., , the rest of the SBML Forum:, Arkin, A. P., Bornstein, B. J., Bray, D., Cornish-Bowden, A., Cuellar, A. A., Dronov, S., Gilles, E. D., Ginkel, M., Gor, V., Goryanin, I. I., Hedley, W. J., Hodgman, T. C., Hofmeyr, J.-H., Hunter, P. J., Juty, N. S., Kasberger, J. L., Kremling, A., Kummer, U., Novere, N. L., Loew, L. M., Lucio, D., Mendes, P., Minch, E., Mjolsness, E. D., Nakayama, Y., Nelson, M. R., Nielsen, P. F., Sakurada, T., Schaff, J. C., Shapiro, B. E., Shimizu, T. S., Spence, H. D., Stelling, J., Takahashi, K., Tomita, M., Wagner, J., and Wang, J. (2003). The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics*, 19(4):524–531.

[Knepper et al., 2015] Knepper, M. A., Kwon, T.-H., and Nielsen, S. (2015). Molecular physiology of water balance. *New England Journal of Medicine*, 372(14):1349–1358.

[Kneussel and Wagner, 2013] Kneussel, M. and Wagner, W. (2013). Myosin motors at neuronal synapses: drivers of membrane transport and actin dynamics. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(4):233–247.

[Leberecht et al., 2018] Leberecht, C., Kaiser, F., Bittrich, S., and Krautwurst, S. (2018). Cleberecht/singa: Singa-all release v0.4.0.

[Loerke et al., 2009] Loerke, D., Mettlen, M., Yarar, D., Jaqaman, K., Jaqaman, H., Danuser, G., and Schmid, S. L. (2009). Cargo and dynamin regulate clathrin-coated pit maturation. *PLoS Biology*, 7(3):e1000057.

[Marples et al., 1998] Marples, D., Schroer, T. A., Ahrens, N., Taylor, A., Knepper, M. A., and Nielsen, S. (1998). Dynein and dynactin colocalize with AQP2 water channels in intracellular vesicles from kidney collecting duct. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 274(2):F384–F394.

[Mattheij et al., 1987] Mattheij, R. M. M., Rienstra, S. W., and Boonkkamp, J. H. M. T. T. (1987). *Partial Differential Equations: Modeling, Analysis, Computation*. CAMBRIDGE UNIV PR.

[McKenney et al., 2014] McKenney, R. J., Huynh, W., Tanenbaum, M. E., Bhabha, G., and Vale, R. D. (2014). Activation of cytoplasmic dynein motility by dynactin-cargo adapter complexes. *Science*, 345(6194):337–341.

[Moeller and Fenton, 2012] Moeller, H. B. and Fenton, R. A. (2012). Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 464(2):133–144.

[O'Donoghue et al., 2010] O'Donoghue, Gavin, A.-C., Gehlenborg, N., Goodsell, D. S., Hériché, J.-K., Nielsen, C. B., North, C., Olson, A. J., Procter, J. B., Shattuck, D. W., Walter, T., and Wong, B. (2010). Visualizing biological data—now and in the future. *Nature Methods*, 7(S3):S2–S4.

[Robert Sedgewick, 2014] Robert Sedgewick, K. W. (2014). *Algorithmen*. Pearson Studium.

[Schneider, 2004] Schneider, M. (2004). Indexstrukturen. In *Implementierungskonzepte für Datenbanksysteme*, pages 65–121. Springer Berlin Heidelberg.

[Syrovatkina et al., 2016] Syrovatkina, V., Alegre, K. O., Dey, R., and Huang, X.-Y.

(2016). Regulation, signaling, and physiological functions of g-proteins. *Journal of Molecular Biology*, 428(19):3850–3868.

[Tajika et al., 2004] Tajika, Y., Matsuzaki, T., Suzuki, T., Aoki, T., Hagiwara, H., Kuwahara, M., Sasaki, S., and Takata, K. (2004). Aquaporin-2 is retrieved to the apical storage compartment via early endosomes and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway. *Endocrinology*, 145(9):4375–4383.

[Tufte, 2001] Tufte, E. R. (2001). *The Visual Display of Quantitative Information*. Graphics Press.

[Vossenkämper et al., 2007] Vossenkämper, A., Nedvetsky, P. I., Wiesner, B., Furkert, J., Rosenthal, W., and Klussmann, E. (2007). Microtubules are needed for the perinuclear positioning of aquaporin-2 after its endocytic retrieval in renal principal cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 293(3):C1129–C1138.

[Vukićević et al., 2016] Vukićević, T., Schulz, M., Faust, D., and Klussmann, E. (2016). The trafficking of the water channel aquaporin-2 in renal principal cells—a potential target for pharmacological intervention in cardiovascular diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 7.

Anhang A: Frontendelemente

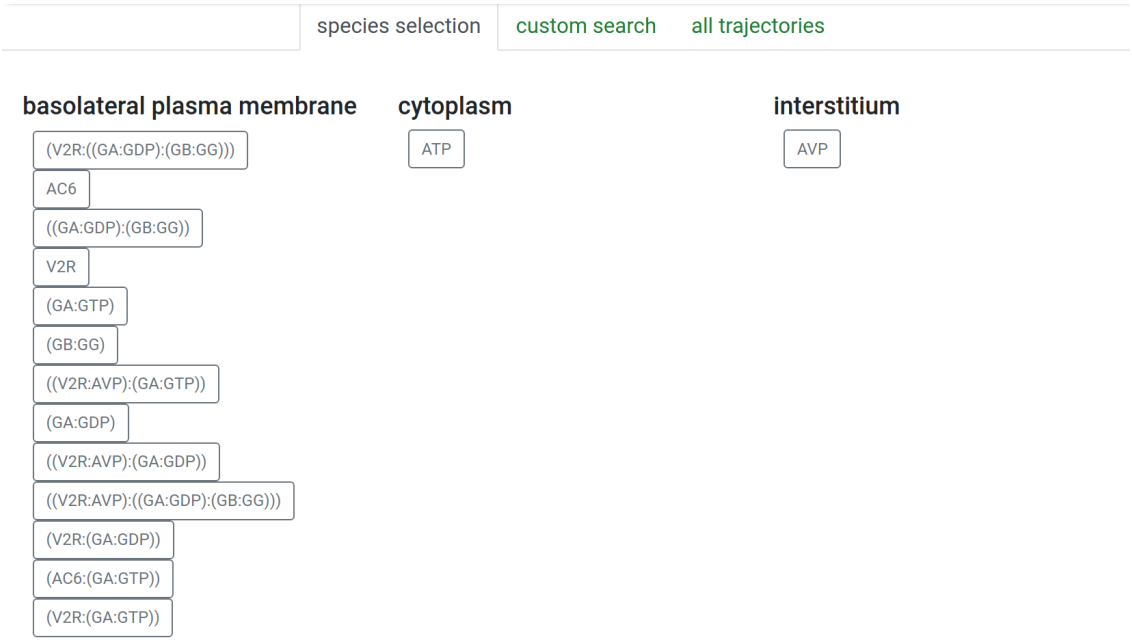

Abbildung A.1: Abbildung des Menüpunktes *Species selection*. Buttons in Grau beinhalten die Speziesnamen und sind nach Kompartimenten sortiert.

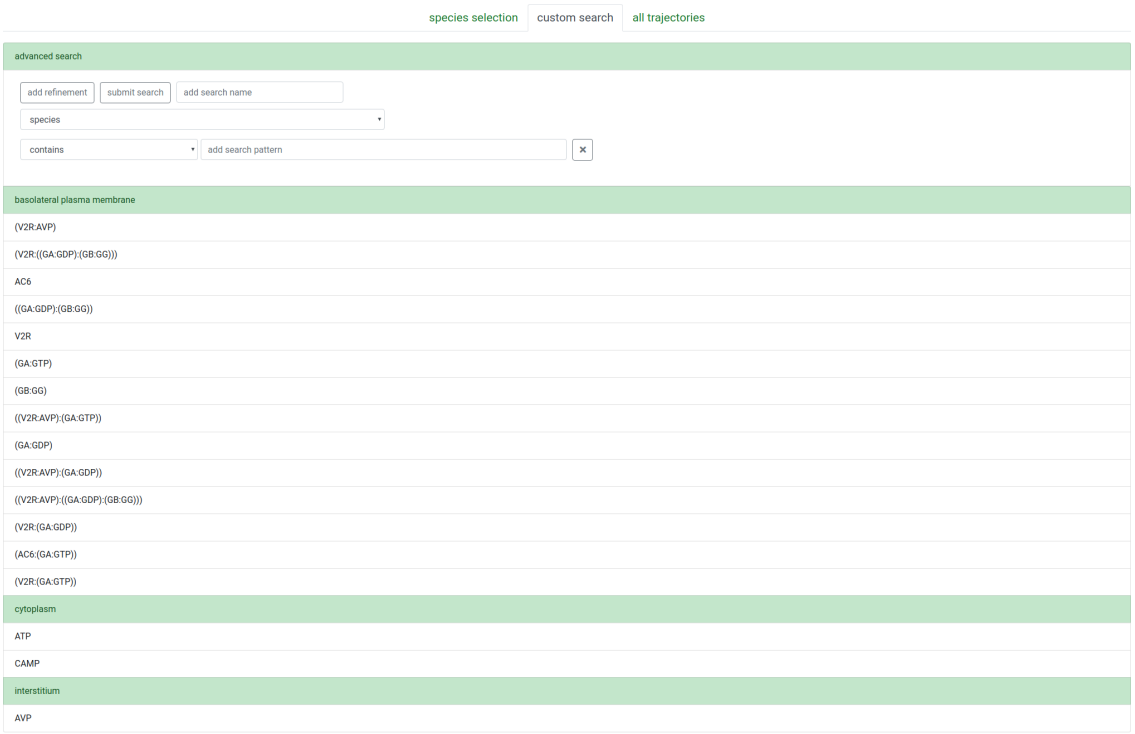

Abbildung A.2: Dargestellt ist der Menüpunkt *Custom search*. Im oberen Teil ist die Eingabe für Suchkriterien. Darunter ist eine Liste aller Spezies sortiert nach Kompartimenten.

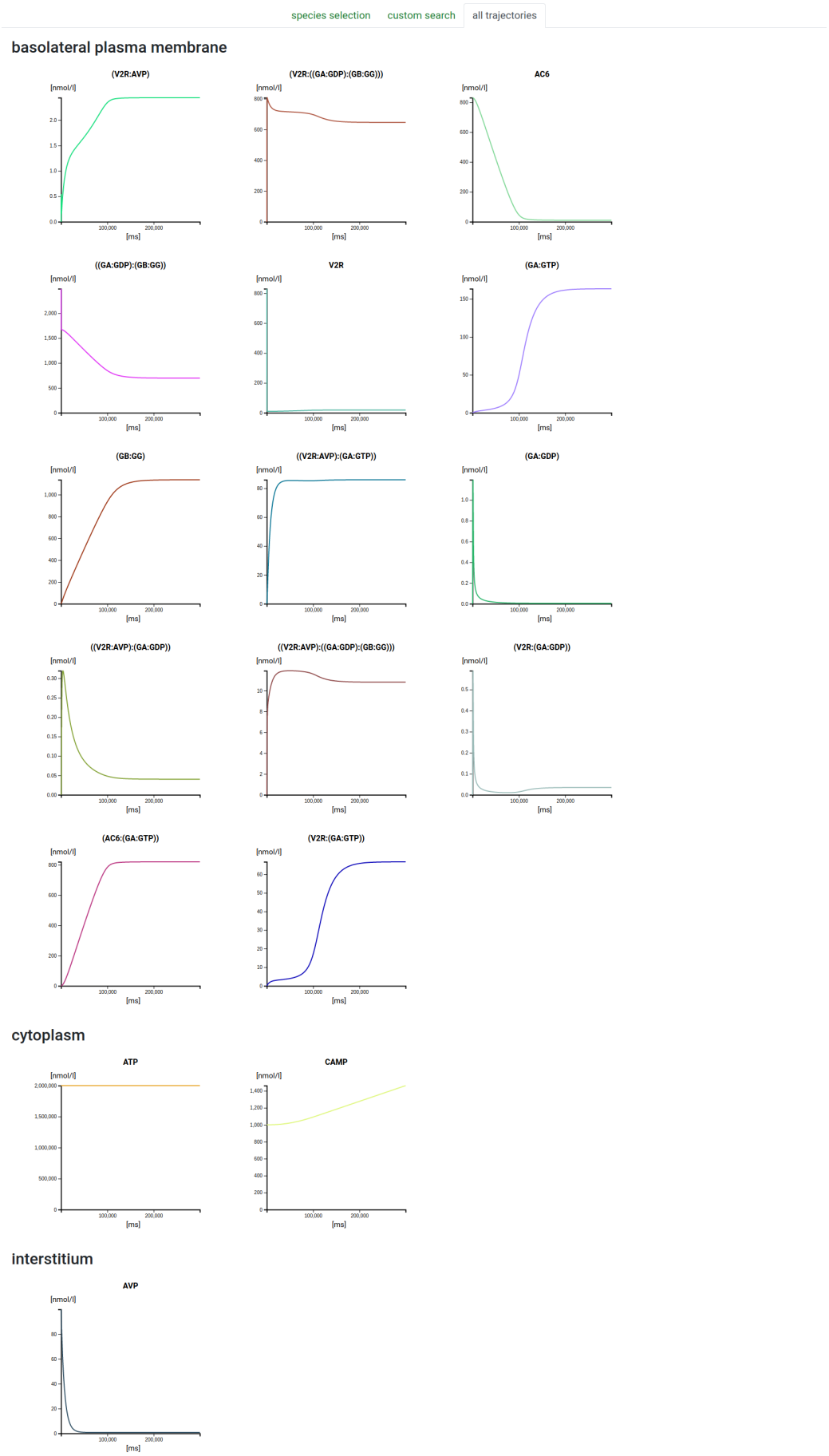

Abbildung A.3: Zu sehen ist der Menüpunkt *All trajectories*. Hier werden alle Trajektorien als einzelne Liniendiagramme dargestellt. Die Trajektorien sind sortiert nach Kompartimenten und haben als Titel die Speziesbezeichnung.

Anhang B: Sofware

Eine CD mit der Software und den Daten liegt bei. Darauf enthalten ist:

- Eine digitale Version der Bachelorarbeit
- Alle in die Arbeit integrierten Abbildungen
- Die Software
- Der Datensatz
  - Primäre Hormonantwort (primary_hormonal_response.json)
  - Vesikel Bewegung, Endozytose, Exozytose (Ves_Endo_Exo.json)

Die Software benötigt folgende Bibliotheken:

- Font Awesome (Version 5)
- Bootstrap (CSS: Version 4.1.3, Javascript: Version 4.3.1)
- D3 (Version 4)
- D3 selection multi (Version 0.4)
- JQuery (Version 1.12.4)
- JQuery-UI (Version 1.12.1)

Um die Applikation zu starten, muss die Datei *index.html* über einen Webbrowser ausgeführt werden.

Alle Daten sind auch unter folgender DOI zu finden:
10.5281/zenodo.3351495

Die Software wird unter der folgenden URL weiterentwickelt:
`https://felixerichson.github.io/singa-simulation-visualization/`

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich meine Arbeit selbstständig verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die Arbeit noch nicht anderweitig für Prüfungszwecke vorgelegt habe.

Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Quellen entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Mittweida, 31. Juli 2019