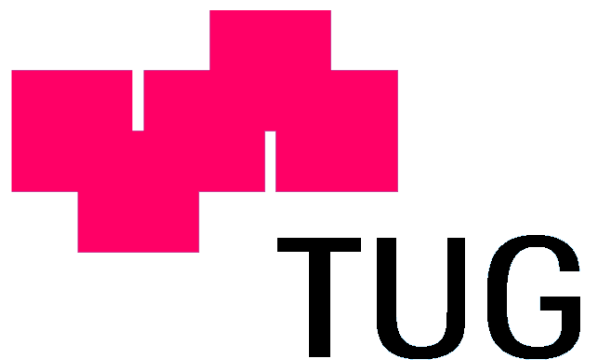


ELMAR TROST

ENTWICKLUNG EINES PATHWAY-EDITORS UND
EINER WEBAPPLIKATION FÜR LIPID-ASSOZIIERTE
KRANKHEITEN

DIPLOMARBEIT



INSTITUT FÜR ELEKTRO- UND BIOMEDIZINISCHE TECHNIK
TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ
INFFELDGASSE 18, A-8010 GRAZ

VORSTAND: UNIV.-PROF.DIPL.-ING.DR.TECHN.GERT PFURTSCHELLER

BETREUER: AO.UNIV.-PROF.DIPL.-ING.DR.TECHN.ZLATKO TRAJANOSKI

BEGUTACHTER: AO.UNIV.-PROF.DIPL.-ING.DR.TECHN.ZLATKO TRAJANOSKI

GRAZ, SEPTEMBER 2002

Kurzfassung

Fettleibigkeit und Atherosklerose, hervorgerufen durch einen zu hohen Kalorienverbrauch, zu fettreiche Ernährung und zu wenig Bewegung, stellen die Hauptgesundheitsprobleme in der westlichen Gesellschaft dar. Als Konsequenz besteht ein Risiko, dass sich lebensbedrohende Krankheiten, wie nicht-insulinabhängiger Diabetes, verschiedene Hyperlipidämien und Atherosklerose, entwickeln. Daher ist ein umfangreiches Verständnis der molekularen Mechanismen zur Vorsorge und einer verbesserten Behandlung dieser Krankheiten von großer Bedeutung.

Die GOLD.db (Genomics Of Lipid-associated Disorders Database) wurde entwickelt, um eine effiziente und systematische Darstellung der Informationen über relevante Gene und Proteine zur Verfügung zu stellen. Ebenso enthält die GOLD.db Pathways, wie z. B. „Adipogenesis“ und „Insulin Signalling“, Videostreamings von führenden Wissenschaftlern der Genom- und Proteomforschung, Molekularbiologische Protokolle, Links zu diversen Bereichen der Biologie, Genetik und Bioinformatik, verschiedene Werkzeuge der Bioinformatik, wie BLAST, FASTA, HMM und SRS, Referenzen zu den Pathways und die Möglichkeit der Suche nach Klonen in einer Klondatenbank.

Weiters wurde ein Pathway-Editor entwickelt, welcher die Möglichkeiten bietet, a) Elemente mit verschiedenen Attributen (Größe, Farbe, Beschriftung) darzustellen, b) Verbindungen zwischen den Elementen in verschiedenen Varianten (Farbe, Stil, Strichstärke, Pfeilart) zu zeichnen, c) Text hinzuzufügen und d) eine Legende zu erstellen bzw. Literatur hinzuzufügen. Ein großer Vorteil dieses Tools ist, dass jedem Element zusätzliche Informationen über eine Eingabemaske hinzugefügt werden können. Diese Informationen werden durch Klicken auf das entsprechende Element der Image Map, welche gespeichert und auf die GOLD.db-Webseite hochgeladen werden kann, abgerufen.

Der Pathway-Editor und die GOLD.db wurden mit Hilfe von Java implementiert.

Schlagnworte: Pathway, Webapplikation, Lipid-assoziierte Krankheiten, Bioinformatik, Java

Abstract

The excessive consumption of high calorie, high fat diets and the adoption of a sedentary life style have made obesity and atherosclerosis major health problems in Western societies. As a consequence, a large fraction of the population is at risk to develop a broad range of common, life-threatening diseases including non-insulin dependent diabetes, various hyperlipidemias, high blood pressure and atherosclerosis. A detailed understanding of the molecular mechanisms is fundamentally important for the prevention and improved treatment of these diseases.

In order to provide a systematic representation of the information of relevant genes and proteins in an efficiently organized way the GOLD.db (Genomics Of Lipid-associated Disorders Database) has been created. Additionally pathways like “Adipogenesis” and “Insulin Signalling”, video presentations of leading scientists in genomics and proteomics research, experimental protocols, links to functional genomics and computational biology resources, several bioinformatic tools like BLAST, FASTA, HMM and SRS, references to the pathway background informations and access to a clone tracking tool are available on GOLD.db.

Furthermore a pathway editor which integrates the possibilities to a) chart elements with different attributes (size, color, labels), b) draw connections between elements in distinct characteristics (color, structure, width, arrows), c) add text, and d) create a legend and add literature, has been developed. The great benefit of this tool is that additional information can be appended to each element via an input mask. This information can be accessed by clicking on the corresponding element in the image map, which can be saved and uploaded to the GOLD.db web page.

The Pathway-Editor and the GOLD.db were implemented in Java technology.

Keywords: Pathway, Webapplication, Lipid-associated disorders, Bioinformatics, Java

INHALTSVERZEICHNIS

Kurzfassung	I
Abstract	II
Abbildungsverzeichnis	VI
Glossar	VII
1. EINLEITUNG	1
1.1 Fettstoffwechselstörungen	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Art der Störungen	1
1.1.3 Lipoproteine.....	3
1.1.4 Triglyzeride und Cholesterin	4
1.1.5 Erkrankungen im Zusammenhang mit Hyperlipoproteinämien.....	5
1.2 Projekt GOLD	5
1.3 Aufgabenstellung	6
2. METHODEN	9
2.1 Programmiersprache	9
2.2 Entwicklung der Programmiersprache Java	9
2.3 Java	10
2.3.1 Java 2-Plattform (J2SE)	13
2.3.2 Java2D Graphics.....	14
2.3.3 JIMI.....	15
2.3.4 Applikation und Applet.....	15
2.3.4.1 Sicherheitseinschränkungen	16
2.3.4.2 Vor- und Nachteile von Applets.....	17
2.3.4.3 Plug-in.....	17
2.4 JBuilder	18
2.5 XML	19
2.5.1 SAX, DOM und JDOM.....	19
2.5.2 Xalan und Xerces	20
2.6 HTML	20
2.7 JavaScript	21

2.8 Java Server Page	22
2.8.1 Lebenszyklus einer Java Server Page	23
2.8.2 Vor- und Nachteile von Java Server Pages	24
2.9 Struts	24
2.9.1 Das Projekt	24
2.9.2 MVC- Konzept	25
2.9.2.1 <i>Model, View und Controller</i>	25
2.9.3 Umsetzung des MVC- Konzepts mit Struts	26
2.9.3.1 <i>Komponenten von Struts</i>	28
2.9.3.2 <i>Vor- und Nachteile von Struts</i>	29
2.10 Webseitendesign	30
2.10.1 Regeln der Webseitengestaltung	31
2.10.2 Frames	31
2.10.2.1 <i>Vor- und Nachteile von Frames</i>	32
2.10.3 Web-Usability	33
3. ERGEBNISSE	34
3.1 Pathway-Editor	34
3.1.1 Aufbau des Editors	34
3.1.2 Komponenten	35
3.1.2.1 <i>Menüfenster „Add Element“</i>	35
3.1.2.2 <i>Menüfenster „Add Connection“</i>	36
3.1.2.3 <i>Menüfenster „Add Text“</i>	37
3.1.2.4 <i>Menüfenster „Edit“</i>	37
3.1.2.5 <i>Popup-Menüs</i>	38
3.1.3 Bedienung des Editors	38
3.1.3.1 <i>Hinzufügen von Elementen</i>	38
3.1.3.2 <i>Verbinden von Elementen</i>	39
3.1.3.3 <i>Hinzufügen von Text</i>	40
3.1.3.4 <i>Bearbeiten eines vorhandenen Pathways</i>	40
3.1.4 Hinzufügen von Elementinformationen	41
3.1.4.1 <i>„Details“-Fenster</i>	41
3.1.4.2 <i>Querystrings zum Zugriff auf die GenBank und SwissProt-Datenbank</i> ..	43
3.1.5 Öffnen und Speichern von Pathways	45
3.1.5.1 <i>Öffnen</i>	45
3.1.5.2 <i>Speichern</i>	45
3.2 Webprojekt GOLD.db	49
3.2.1 Aufbau der Webseite	49
3.2.2 GOLD.db - Features	50
3.2.2.1 <i>Pathways</i>	50
3.2.2.2 <i>Tools</i>	54
3.2.2.3 <i>Reagents</i>	55
3.2.2.4 <i>Links</i>	55
3.2.2.5 <i>Protocols und Videos</i>	56
3.2.2.6 <i>Update-Information und Log-File</i>	57

3.2.3 Test auf unterschiedlichen Systemen und Browsern.....	58
3.2.4 Usability Test.....	58
4. DISKUSSION.....	60
4.1 Bedienung und Oberflächengestaltung des Editors.....	60
4.2 Verwendung von XML-Dateien	61
4.3 Webseitendesign und Usability.....	61
4.4 Erweiterungs- und Verbesserungsvorschläge.....	62
4.4.1 Pathway-Editor	62
4.4.2 WebApplikation	62
4.5 Zusammenfassung und Ausblick	63
Literaturverzeichnis	i

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Aufbau der Lipoproteine	2
Abbildung 2: Exogener und endogener Lipidkreislauf.....	4
Abbildung 3: Java-Byte-Code und Java Virtual Maschine	13
Abbildung 4: Java 2 Standard Edition (JDK 1.3).....	14
Abbildung 5: Lebenszyklus einer Java Server Page.....	24
Abbildung 6: Model-View-Controller-Konzept (MVC).....	26
Abbildung 7: Ablauf einer Anfrage mit dem Struts MVC-Konzept	27
Abbildung 8: Phasenmodell eines Web-Projekts	30
Abbildung 9: Pathway-Editor - Übersicht.....	35
Abbildung 10: "Add Element"-Menü.....	36
Abbildung 11: "Add Connection"-Menü	36
Abbildung 12: "Add Text"-Menü.....	37
Abbildung 13: "Edit"-Menü	37
Abbildung 14: Ändern der Elementeigenschaften	41
Abbildung 15: „Details“-Fenster	42
Abbildung 16: Querystrings Eingabemaske	44
Abbildung 17: Standard-Dialogbox „Pathway öffnen“	45
Abbildung 18: Standard-Dialogbox „Pathway speichern“	46
Abbildung 19: Speichern eines Pathways am Beispiel von Adipogenesis	46
Abbildung 20: Aufbau der XML-Datei zum Zeichnen des Pathways	47
Abbildung 21: Aufbau der XML-Datei mit den Geninformationen	48
Abbildung 22: Webseite GOLD.db	50
Abbildung 23: Übersicht der verfügbaren Pathways	51
Abbildung 24: Pathway „Adipogenesis“ auf der GOLD.db-Webseite.....	51
Abbildung 25: Aufbereitung der verfügbaren Geninformationen.....	52
Abbildung 26: Eingabemaske zum Uploaden von Pathways.....	53
Abbildung 27: SFB Clone Tracker.....	55
Abbildung 28: Links zu Bereichen der Genetik und Bioinformatik.....	56
Abbildung 29: "Upload Protocols" - Frame.....	57

Adipositas

Fettleibigkeit, Fettsucht; übermäßige Vermehrung oder Bildung von Fettgewebe

Angina pectoris

Anfälle von heftigen Herzschmerzen auf einer chronischen Minderdurchblutung des Herzmuskels beruhend

API

Application Programming Interface; umfangreiche Java Klassenbibliothek

Apolipoproteine

Proteinkomponenten der Lipoproteine, die nach immunologischen Eigenschaften, Aminosäuresequenz und Kohlenhydratanteil differenziert werden können

Applet

Javaprogramm, das in eine Webseite eingebunden und anschließend mit einem javafähigen Browser betrachtet werden kann

Arteriosklerose bzw. Atherosklerose

Arterienverkalkung; krankhafte Veränderungen der Arterien mit Verhärtung, Verengung und Elastizitätsverlust

ASF

Apache Software Foundation; Zusammenschluss von Programmierern aus der ganzen Welt, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, Programme zu entwickeln, die kostenlos für alle Anwender weltweit zur Verfügung stehen sollen

AWT

Abstract Windowing Toolkit; eine Java-Bibliothek, die eine auf allen Rechnern gleiche Schnittstelle zum Betriebssystem realisiert

Cholesterin

Ein Lipid, das im gesamten menschlichen Organismus frei und in Form von Cholesterinestern vorkommt

Chylomikronen

Lipoproteine, die in der Darmregion synthetisiert und über das Lymphsystem dem Blut zugeführt werden

Diabetes mellitus

Zuckerkrankheit; Krankheitsbegriff für verschiedene Formen der Glukosestoffwechselstörung mit unterschiedlicher Symptomatik

DOM

Document Object Model; DOM beschreibt die in einem Dokument einer bestimmten XML-Anwendung enthaltenen Elemente als Objekte; für die Verarbeitung mit einer objektorientierten Programmiersprache wie z.B. Java

DTD

Document Type Definition; beschreibt die Struktur einer Klasse von SGML- oder XML-Dokumenten mit Hilfe eines Text-Files, das alle Syntax-Regeln in einem von SGML vorgeschriebenen Format enthält

Frame

Methode zur gleichzeitigen Anzeige mehrerer Seiten in einem HTML-Dokument

GOLD

Genomics Of Lipid-associated Disorders; Projekt zur Erforschung und vollständigen Aufklärung der Funktion jener Gene und Proteine, die beim Prozess der zellulären Lipidaufnahme, -ablagerung, und -mobilisierung beteiligt sind

GUI

Graphical User Interface; grafische Benutzeroberfläche

HDL

High Density Lipoprotein; Lipoprotein hoher Dichte, das in Leber und Darm gebildet (HDL₁) und im Blut in HDL₂ umgewandelt wird

HTML

Hypertext Markup Language; eine Interpreter-Sprache zur Gestaltung von Webseiten ("Hypertext-Dokumenten")

Hyperlipoproteinämien

Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration bestimmter Lipoproteine

Hypolipoproteinämien

Fettstoffwechselerkrankungen mit verminderter Konzentration von Lipoproteinen

IDE

Integrated Development Environment; Integrierte Entwicklungsumgebung

J2SE

Java 2 Plattform Standard Edition; Basistechnologie für Softwareentwicklung

Java

Plattformunabhängige, objektorientierte Programmiersprache

JavaScript

Einfache Skript-Sprache zur Ausführung von bestimmten Aktionen innerhalb des Web-Browsers

JAXP

Java API for XML Processing; stellt ein Instrument zur XML-Bearbeitung mit DOM, SAX und XSLT zur Verfügung

JDK

Java Development Kit; enthält alle Komponenten, die für das Erstellen und die Verwendung von Programmen in der Programmiersprache Java benötigt werden

JDOM

Java Document Object Model; JDOM ist eine auf Java basierende Schnittstelle für die Arbeit mit XML-Dokumenten

JIMI

Java Image Management Interface; Java-Klassenbibliothek für die Bearbeitung von Bildern

JSP

Java Server Page; HTML-Datei mit eingebettetem Java-Code zur Realisierung dynamischer Webseiten

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Herz u. Gefäße (Herz-Kreislauf-System) betreffend

Koronarinsuffizienz

Ungenügende Durchblutung und damit mangelhafte Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff durch die Herzkranzgefäße

LDL

Low Density Lipoprotein; Lipoprotein niedriger Dichte als Spaltprodukt von VLDL

Lipase

Sammelbezeichnung für fettspaltende Enzyme

Monoacylglycerine

Einfache Lipide; Ester aus Glycerin und Fettsäuren; nach der Zahl der veresterten alkoholischen Gruppen des Glycerins unterscheidet man Mono-, Di- und Triacylglycerine; vgl. Neutralfette, Triglyzeride

MVC

Model-View-Controller; das MVC-Konzept erlaubt eine klare Schichtentrennung zwischen den Anwendungsdaten, den Schichten auf die Anwendungsdaten und der Benutzungsschnittstelle

Myelinscheide

Markscheide markhaltiger Nervenfasern

Pathogenese

Entstehung bzw. Entwicklung einer Krankheit

PCR

Polymerase Chain Reaction; enzymatische Vermehrung von DNS, um aus geringen Mengen an Probenmaterial in wenigen Stunden genügend Material für die genetische Analyse der Nucleinsäuresequenzen zu gewinnen

Phospholipide

Hydrolysierbare Lipide mit Phosphorsäurerest; Hauptstrukturbestandteile von Zellmembranen

Plug-in

Spezielles Zusatzprogramm für Browser, mit dessen Hilfe Daten von anderen Programmen geladen und verwendet werden können

Resorption

Aufnahme von Wasser und gelösten Stoffen durch lebende Zellen

SAX

Simple API for XML; Programm-Schnittstelle für die Verarbeitung von XML-Dokumenten

SGML

Standard Generalized Markup Language; einheitlich festgelegte "Seiten-Beschreibungs-Sprache" (Metasprache) zum weltweiten Austausch von formatierten Dokumenten

Sterin

Im Tierreich vorkommende chemische Verbindung mit einem Gerüst aus Kohlenstoffatomen, das aus mehreren kondensierten Ringen besteht

Struts

Framework (Gerüst) zur Erstellung von Web-Applikationen mit Hilfe von Servlets und Java Server Pages

Tag

Steuerzeichen für einen HTML-Befehl; Kommando, das in HTML, XHTML, XML, usw. zur Verfügung steht, um Web-Seiten zu gestalten

Thread

Teil eines Programms, der eingerichtet wird, um eigenständig zu laufen, während der Rest des Programms eine andere Aufgabe durchführt

Tomcat

Webserver; Teil des Jakarta-Projekts der Apache Software Foundation

Triglyzeride

Lipid-Unterklasse mit 3 Molekülen gleicher oder meist verschiedener Fettsäuren pro Glycerinmolekül veresterten Neutralfette

VLDL

Very Low Density Lipoprotein; Lipoproteine sehr niedriger Dichte, die in der Leber gebildet werden

VM

Virtual Machine; Interpreter, der an das jeweilige Betriebssystem und den Prozessor angepasst ist

W3C

World Wide Web-Konsortium; Konsortium zur Entwicklung und Definition neuer Standards

Xalan

XSLT-Stylesheetprozessor zum Transformieren von XML-Dokumenten in HTML-Text oder andere Arten von Dokumenten

Xerces

XML-Parser, um XML-Dateien zu lesen, schreiben und zu verändern

XML

Extensible Markup Language; Mitglied der Hypertext-Sprachen; erlaubt die systematische Definition und gemeinsame Nutzung von Dokument-Formaten des World Wide Web

WWW

World Wide Web; der bekannteste Dienst des Internets, der die Informationen in optisch ansprechender Form präsentiert

KAPITEL 1

EINLEITUNG

Fettleibigkeit, nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in den westlichen Zivilisationen Massenerkrankungen dar. In West-Europa sind mehr als 50% der Bevölkerung übergewichtig und mit ca. 15 Mio. Todesfällen pro Jahr sterben ungefähr doppelt so viele Menschen weltweit an kardiovaskulären Erkrankungen, wie Herzinfarkt und Gehirnschlag, als an Krebs. Den oben erwähnten Erkrankungen liegen unter anderem auch Fettstoffwechselstörungen zugrunde, die zur massiven Ablagerung von Triglyzeriden im Fettgewebe und Cholesterin in der Arterienwand führen [4].

1.1 Fettstoffwechselstörungen

1.1.1 Definition

Fettstoffwechselstörungen sind unterschiedliche Erkrankungen, die entweder mit einer Erhöhung des Gesamtcholesterins und/oder der Triglyzeride einhergehen, sowie auch Störungen mit verändertem Lipoproteinmuster [1].

1.1.2 Art der Störungen

- **Hyperlipoproteinämien**

Sind Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration bestimmter Lipoproteine

Man unterscheidet 2 Formen:

- ✓ primäre Hyperlipoproteinämie
Ist eine autosomal vererbte Erkrankung (Typ I-V nach Fredrickson)
- ✓ sekundäre Hyperlipoproteinämie
Kommt bei Diabetes mellitus, Adipositas, usw. vor [13]

▪ **Hypolipoproteinämien**

Sind Erkrankungen mit verringerter Konzentration der Lipoproteine im Serum. Sie kommen als primäre angeborene Erkrankung oder sekundäre Hypolipoproteinämien infolge von z. B. Lebererkrankungen oder Hunger vor [13].

Alle Fette und fettähnlichen Substanzen gehören zur Gruppe der Lipide. Wegen der Unlöslichkeit in Wasser werden Lipide im Blut, welches zum größten Teil aus Wasser besteht, in Form von Lipoproteinen, d. h. gebunden an Trägerproteine, transportiert [1, 18]. Die Trägerproteine, von denen mehrere Typen unterschieden werden können, werden als Apolipoproteine bezeichnet. Dabei sind verschiedene Transporteiweiße für die unterschiedlichen Fette zuständig. Das Cholesterin wird z. B. von den LDL-(Low Density Lipoprotein) und HDL- (High Density Lipoprotein) Partikeln befördert, während die VLDL- (Very Low Density Lipoprotein) Partikel hauptsächlich Triglyzeride transportieren.

Lipoproteine sind hochmolekulare, wasserlösliche Komplexe variabler Zusammensetzung, die in Leber und Darm synthetisiert werden und vor allem dem Transport von Cholesterin, Triglyzeriden und fettlöslichen Vitaminen im Blut dienen [13].

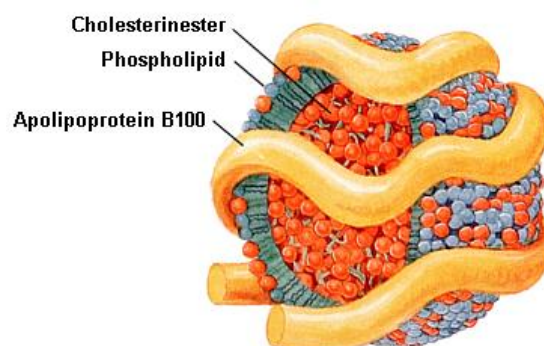


Abbildung 1: Aufbau der Lipoproteine

1.1.3 Lipoproteine

Lipoproteine werden in verschiedene Dichteklassen eingeteilt; man unterscheidet vier Hauptdichteklassen [1]:

- **Chylomikronen**

Sie werden in den Zellen des Darms gebildet, besitzen einen Lipidanteil von ca. 98-99% und stellen die größten Partikel (80 – 500 nm) dar. Chylomikronen transportieren vorwiegend exogene Triglyzeride [1, 18].

- **VLDL (Very Low Density Lipoprotein)**

Das VLDL wird in der Leber gebildet (30 – 80 nm) und transportiert Triglyzeride, Cholesterin und Phospholipide von der Leber zu den Geweben. Ihr Lipidanteil beträgt 89-94% [1, 18].

- **LDL (Low Density Lipoprotein)**

LDL transportiert den Hauptanteil an Cholesterin von der Leber zu den Körpergeweben. Es entsteht als Stoffwechselprodukt aus VLDL und enthält 75% Lipide [1, 18].

- **HDL (High Density Lipoprotein)**

HDL enthält bis zu 50% Lipide, nimmt überschüssiges Cholesterin auf und transportiert es von den Geweben zurück zur Leber. Es kann dabei auch Cholesterin aus arteriosklerotischen Plaques aufnehmen, wodurch die Gefäßablagerungen verringert werden [1, 18].

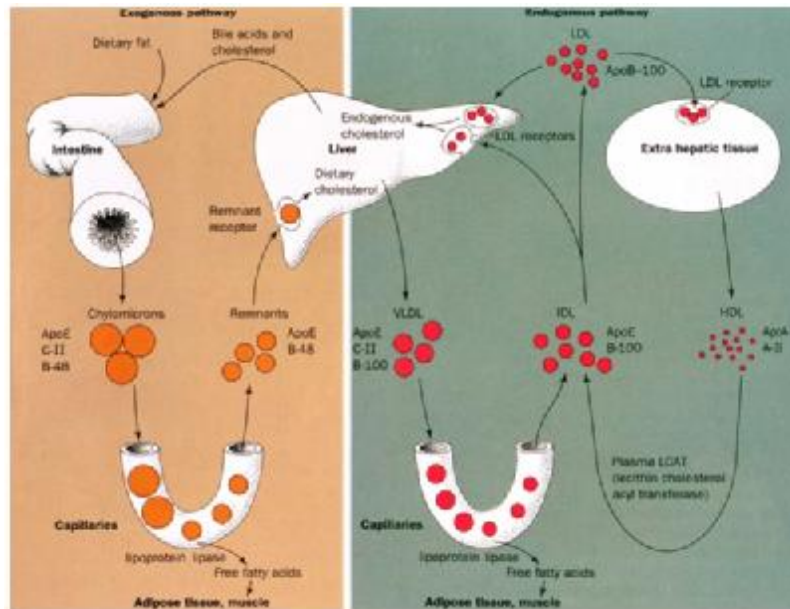


Abbildung 2: Exogener und endogener Lipidkreislauf

1.1.4 Triglyzeride und Cholesterin

Natürlich vorkommende Fette werden als Neutralfette oder Triglyzeride bezeichnet. Triglyzeride können aus dem Fettdepot zur Energiegewinnung herangezogen werden. Sie werden mit der Nahrung aufgenommen und im Darm mit Hilfe der Lipase, einem Enzym aus der Bauchspeicheldrüse (Pankreas), in freie Fettsäuren und Monoacylglycerine gespalten. Diese Bestandteile werden nach Resorption und anschließender Resynthese im Blut in den Chylomikronen aufgenommen und zu den verschiedenen Organen im Körper transportiert [12, 13].

Cholesterin ist ein für den Menschen wichtiges Sterin, das nur in tierischen Nahrungsmitteln vorkommt. Hauptort der Cholesterinsynthese ist die Leber, daneben wird es auch in der Darmschleimhaut, den Nebennieren und den Gonaden gebildet [18]. Cholesterin ist eine wichtige Komponente in den Membranen der Zelle und ist auch in den Myelinscheiden der Nervenfasern enthalten. Aufgrund der Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose (Verkalkung der Arterien), sollte die Cholesterinzufuhr auf 0,3-0,5 g/Tag eingeschränkt werden [18].

1.1.5 Erkrankungen im Zusammenhang mit Hyperlipoproteinämien

- **Angina pectoris**

Bezeichnung für die Symptome einer akuten Koronarinsuffizienz mit plötzlich einsetzenden, Sekunden bis Minuten, anhaltenden Schmerzen im Brustkorb. Die Angina pectoris ist nicht der Ausdruck einer beginnenden Koronarerkrankung, sondern meist das Zeichen einer bereits bestehenden kritischen Herzkranzgefäßverengung [13].

- **Herzinfarkt**

Der Herzinfarkt bzw. Myokardinfarkt tritt bei anhaltender kritischer Mangel durchblutung bzw. Verschluss (Verkalkung) einer oder mehrerer Äste der Herzkranzgefäße auf [13].

- **Schlaganfall**

Wird das Gehirn von der Blutzufuhr abgeschnitten bzw. durch eine Gefäßverengung diese stark eingeschränkt, tritt als Folge davon der Schlaganfall auf. Es kann so weit führen, dass porös gewordene Blutgefäße reißen und es zur Einblutung ins Gehirn kommt. Lähmungserscheinungen, Sprachstörungen oder aber auch der Tod können die Folge sein [13].

Zur Erkennung bestimmter Fettstoffwechselstörungen haben methodische Entwicklungen im Bereich der molekularen Genetik insbesondere die PCR (Polymerase Chain Reaction bzw. Polymerase Kettenreaktion) neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet [1].

1.2 Projekt GOLD

Das Ziel des Projekts GOLD (Genomics Of Lipid-associated Disorders) ist die Entdeckung und vollständige Aufklärung der Funktion jener Gene und Proteine, die beim Prozess der zellulären Lipidaufnahme, -ablagerung und -mobilisierung beteiligt sind.

Die wichtigsten Punkte beinhalten die Änderung der Expressionsmuster von Genen durch genetische Defekte in verschiedenen Geweben im Fettstoffwechsel sowie die Erforschung der physiologischen Funktion dieser Gene. Zusätzlich stellt sich die Frage, welche lipidsplattenden Enzyme in den Genomen des Menschen bzw. in Modellorganismen, wie Maus oder Hefe, existieren, welche Struktur diese besitzen und welche Rolle sie beim Fettstoffwechsel spielen [4].

Mit Hilfe der Bioinformatik und Analysen mittels Mikrochip-Technologien sollen Zielgene identifiziert und deren Struktur und physiologische Funktion charakterisiert werden. Die Zielgene müssen untersucht und auf ihre potenzielle medizinische Nutzbarkeit erforscht werden, um ihre Rolle bei der Entstehung der in Abschnitt 1.1.5 erwähnten Krankheiten zu verstehen.

Die dabei gewonnenen Erkenntnisse können einen wichtigen Beitrag zum Verständnis zentraler Stoffwechselwege sowie der Pathogenese extrem häufiger Krankheiten leisten.

Mit dem GOLD-Projekt soll ein erster Schritt zur Implementierung der Genomforschung und Bioinformatik in der Forschung und universitären Lehre gemacht werden. Ein Konsortium aus neun österreichischen Forschergruppen vereint jene hochspezialisierten Techniken, Methoden und intellektuelle Vielfalt, die zur Erreichung der Projektziele beitragen sollen.

1.3 Aufgabenstellung

Durch den Fortschritt der Molekularbiologie und Informationstechnologie der letzten Jahre haben sich die Informationen zu genetischen Daten ständig vermehrt. Die große Menge des vorhandenen Wissens hat zur Entwicklung von Datenbanken beigetragen, die diese Informationen in strukturierter Form zur Verfügung stellen.

Es sollte eine Applikation entwickelt werden, die es ermöglicht, biologische Pathways zu zeichnen und jedem Symbol im Pathway Informationen zuzuweisen. Diese Informationen sollen vom Anwender eingegeben werden können und es sollen

zusätzlich Links zu bekannten Datenbanken, wie GenBank und SwissProt implementiert werden.

Weiters ist eine Webapplikation mit dem Namen GOLD.db zu entwickeln, die Features wie die zuvor erwähnten Pathways, eine Klondatenbank, Tools mit Werkzeugen der Bioinformatik, Links zu Themenbereich der Genetik, Biologie und Bioinformatik, Molekularbiologische Protokolle und Videostreamings über Vorträge bekannter Wissenschaftler beinhalten soll.

Pathway-Editor-Spezifikationen:

- Zeichnen einfacher geometrischer Formen, wie Rechteck, abgerundetes Rechteck, Ellipse und Kreis
- Zuweisen von Größe, Farbe und Beschriftung zu jedem Symbol
- Zeichnen von Verbindungen zwischen den Symbolen in verschiedenen Farben, Strichstärken und Linienstilen (durchgezogen, strichliert, strichpunktiert) sowie Zuweisung einer Pfeilrichtung
- Hinzufügen von Text zum Pathway mit den Attributen Farbe, Stil und Größe
- Bearbeitungsmöglichkeit der einzelnen Elemente und Hinzufügen von Informationen mit Hilfe einer Eingabemaske
- Angabe von Querystrings zu Datenbanken, wie GenBank und SwissProt
- Erstellen einer Legende der verwendeten Symbole und Linienarten
- Eingabemöglichkeit von Literaturzitationen zum Pathway
- Speichern von Pathwayinformationen in *.xml-Dateien

Webprojekt GOLD.db – Spezifikationen

- Hinzufügen (Upload) von Pathways, die mit dem Pathway-Editor erstellt wurden
- Übersichtliche, zusammenfassende Darstellung der Gendaten des Pathways mit Links zu GenBank und SwissProt
- Suchmöglichkeiten nach Gennamen und der Accession Number von Genen in den vorhandenen Pathways und übersichtliche Darstellung der Suchergebnisse
- Auflistung der zum Pathway hinzugefügten Referenzen

- Linkmöglichkeiten zu bioinformatischen Werkzeugen, wie BLAST, HMM und SRS sowie zu Themen der Genetik, Biologie und Bioinformatik
- Klonabfragemöglichkeiten in einer bereits existierenden Klondatenbank
- Up- und Download von Molekularbiologischen Protokollen und Videostreamings bekannter Wissenschaftler
- Last-Update Informationen über getätigte Aktionen, wie z. B. Upload von Pathways, Protokollen und Videos
- Übersichtliche Gestaltung und Navigation der Webseite sowie Durchführung eines Usability-Tests

KAPITEL 2

METHODEN

2.1 Programmiersprache

Als Programmiersprache wurde Java (von Sun Microsystems, Inc., 901 San Antonio Road, Palo Alto, CA 94303 USA, www.sun.com) verwendet. Neben den von Java zur Verfügung gestellten Klassen im Java Development Kit (JDK) kamen Java 2D Graphics, JIMI, ein Java Image Management Interface zum Lesen und Speichern von verschiedenen Bildformaten (von Sun Microsystems), Jakarta Struts (Apache Software Foundation ASF, www.apache.org) und das JAXP-Winter Package für XML-Verarbeitung mit dem XML-Prozessor Xalan und dem XML-Parser Xerces zum Einsatz. Als Entwicklungsumgebung (IDE, Integrated Development Environment) wurde der JBuilder (Inprise Corporation, 100 Enterprise Way, Scotts Valley, CA 95066 USA) genutzt.

2.2 Entwicklung der Programmiersprache Java

Die objektorientierte Programmiersprache Java wurde 1990 bei Sun Microsystems als Teil des Green-Projekts entwickelt [11]. Das Green-Projekt beschäftigte sich mit Geräten auf dem Konsumentenmarkt, die per Computerprogramm gesteuert werden konnten, wie z. B. Mikrowellengeräte, Fernseher, Telefone, usw.

Eine einfache, sichere und fehlerfreie Bedienbarkeit stand im Vordergrund und die dadurch notwendige Flexibilität beim Einsatz eines Prozessors in den Endgeräten erforderte die Entwicklung einer plattformunabhängigen Sprache. Zuerst versuchte man die Programmiersprache C++ um einige Eigenschaften zu erweitern, ist davon jedoch wieder abgekommen, da die Entwicklung einer neuen Programmiersprache

weniger Zeit in Anspruch nahm, als die Modifikation der bereits vorhandenen. Bereits nach kurzer Zeit hatte James Gosling, ein Mitarbeiter des Green-Projekts das Grundgerüst der neuen Sprache, welche den Namen Oak (deutsch: Eiche) erhielt, fertiggestellt [11, 22]. Zudem wurde auch rechtzeitig das Potenzial der sicheren, plattformunabhängigen Programmiersprache erkannt, um dem bis dato fast ausschließlich passiven World Wide Web mehr Leben einzuhauchen. 1994 wurde Webrunner, der erste Webbrowser, der dynamische, interaktive und animierte Webseiten interpretieren konnte, entwickelt. Da die Namen Oak und Webrunner bereits im Markenregister durch Konkurrenten registriert waren, wurde der Browser in HotJava und Oak in Java umbenannt [22]. Java gilt in den USA als Synonym für das Grundnahrungsmittel aller Programmierer, nämlich Kaffee.

1995 wurde die erste Alpha-Version des Java Development Kits (JDK) im Internet öffentlich zum Herunterladen angeboten und 1998 wurde die endgültige Version der Java 2 Plattform offiziell in New York vorgestellt [22].

Im Mai 2000 erschien das JDK 1.3, das in dieser Arbeit auch verwendet wurde [11].

Mittlerweile ist auch eine Version des JDK 1.4 erhältlich.

2.3 Java

Java ist eine Programmiersprache, die für die Entwicklung von Software für das Internet geeignet ist. Die Sprache hat den Raum des Browsers aber längst verlassen und ist heute eine beliebte Allzweck-Programmiersprache.

Die wichtigsten Eigenschaften der Sprache Java können wie folgt charakterisiert werden [5]:

einfach: Java ist leicht erlernbar, da es strukturiert ist.

objektorientiert: In Java geschriebene Programme benutzen Objekte. Objekte werden in zwei Bestandteile unterteilt, nämlich in die Datenelemente und die dazugehörigen Funktionen bzw. Methoden. Inhalte von

Datenelementen repräsentieren den Zustand, in dem sich ein Objekt gerade befindet. Funktionen sind Operationen, die ein Datenobjekt von einem Zustand in einen anderen versetzen. Die Gesamtheit von Objekten mit gleichen Eigenschaften wird als Klasse bezeichnet. Objektorientiertes Programmieren ist die Zusammenstellung von Klassenbeschreibungen, d. h. die Beschreibung der Datenelemente, die jedes Objekt der Klasse enthält, sowie der Funktionen, die auf jedes Objekt der Klasse anwendbar sind.

architekturneutral: Die Plattformunabhängigkeit bzw. Architekturneutralität ergibt sich aus der Tatsache, dass Java-Programme zunächst in neutralen Byte-Code kompiliert werden. Byte-Codes ähneln Maschinenbefehlen, sind jedoch nicht für eine bestimmte Maschine spezifisch. Die Quellcodes in Java werden zu Dateien vom Typ `.class` kompiliert, die das Programm in Byte-Code enthalten. Die Byte-Codes können nun auf jeder Plattform laufen, die Java unterstützt. Sie werden beim Starten interpretiert und ausgeführt.

portabel: Ein einmal übersetztes Programm, das innerhalb des Java-Standards entwickelt wurde, wird auf jeder Plattform laufen, die eine Java-VM und die erforderliche Laufzeitumgebung zur Verfügung hat.

verteilt: Java wurde entworfen, um Applikationen auf Netzwerken zu unterstützen. Mit Java ist es genauso einfach, eine entfernte Datei zu öffnen wie eine lokale. Java unterstützt außerdem zuverlässige Stream-Netzwerkverbindungen mit der `socket`-Klasse, so dass verteilte Client/Server-Implementierungen programmiert werden können.

dynamisch: Java ist dynamisch bezüglich des Runtime-Systems. Klassen werden dann gelinkt, wenn sie benötigt werden.

sicher und robust: Java-Programme können vor der Ausführung verifiziert werden, da sie keine Pointer haben und in Bytecode vorliegen. Die Verifizierung wird von Web-Browsern benutzt, um sicherzustellen, dass keine Viren enthalten sind. Java verwendet keine Adressen aus Zahlen, sondern Namen für Funktionen und Methoden, die leicht überprüft werden können. So kann kein Java-Applet etwas ausführen oder auf etwas zugreifen, das nicht

ausdrücklich im Verifizierungsprozess definiert worden ist. Dadurch, dass jeder Speicherzugriff geprüft wird, kommt es zu keinen Computerabstürzen.

multithread-fähig: Threads sind parallele Aktionen, die ein Programm gleichzeitig ausführen kann [11]. D. h., ein Thread kann eine Berechnung durchführen, wobei gleichzeitig ein anderer Thread eine Benutzerinteraktion ermöglicht. Dadurch ergeben sich geringere Wartezeiten. Java hat leicht benutzbare Synchronisationseigenschaften, wodurch die Schwierigkeiten der Programmierung solcher Umgebungen geringer werden.

Wenn ein Programm, das in einer üblichen Programmiersprache geschrieben wurde, kompiliert wird, dann übersetzt der Compiler die Quelldatei in die Maschinensprachbefehle, die für den Prozessor im jeweiligen System spezifisch sind. D. h., wenn der Quellcode z. B. auf einer Windows-Maschine kompiliert wird, dann kann das Programm zwar auf anderen Windows-Rechnern laufen, nicht aber auf MACs, Linux und anderen Systemen [11]. Um das Programm auch auf anderen Rechnern laufen zu lassen, muss der Quellcode auf diese Plattform portiert und dort neu kompiliert werden. In vielen Fällen sind aber zusätzliche Änderungen am Quellcode des Programms nötig, bevor es auf der neuen Maschine kompiliert werden kann [11].

Bei Java Programmen hingegen wird der Quellcode mit Hilfe des Java Compilers in den sogenannten Byte-Code kompiliert. Die virtuelle Maschine, besser als Java Interpreter bekannt, interpretiert den Byte-Code indem sie ihn in die prozessorspezifische Maschinensprache umwandelt. Jede Umgebung mit Java-Support muss einen eigenen Interpreter haben, der an das jeweilige Betriebssystem und den Prozessor angepasst ist [11]. Der Java-Byte-Code kann als der Maschinencode der Java Virtual Machine (Java VM) angesehen werden.

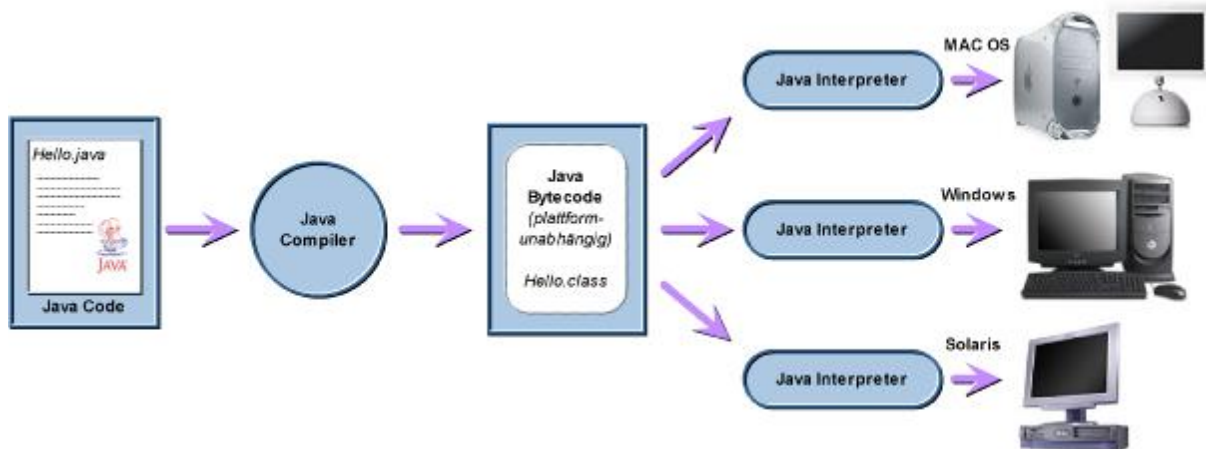


Abbildung 3: Abarbeitung des Java-Byte-Codes in verschiedenen Java Virtual Machines auf diversen Hardware-Plattformen

Mit der Programmiersprache Java wurde versucht, die besten Eigenschaften von C++, SmallTalk, Oberon, Eiffel, Perl und anderen Programmiersprachen in einer Sprache zu vereinen. Java ist ein Kompromiss zwischen einer hohen Ausführungsgeschwindigkeit, guter Portierbarkeit und Flexibilität [5].

Der größte Vorteil ist auch gleichzeitig ein Nachteil [5, 11]: die Performance ist verringert, da Java-Code vom Interpreter, der die Plattformunabhängigkeit erst möglich macht, interpretiert wird. Momentan sind Java-Applikationen etwas langsamer als vergleichbare Anwendungen, die in C++ geschrieben wurden.

2.3.1 Java 2-Plattform (J2SE)

Die Java 2 Plattform, Standard Edition (J2SE), ist die Basistechnologie für Softwareentwicklungen unterschiedlichster Art, wie Client-Applets und -Applikationen sowie Serveranwendungen [15]. Sie ist die Plattform, von der die Java 2 Plattform, Micro Edition (J2ME) abgeleitet ist und bildet die Grundlage für die Java 2 Plattform, Enterprise Edition (J2EE). Damit Java unabhängig vom Betriebssystem ist, wurde die Java-Plattform entwickelt.

Die Java 2-Plattform besteht aus folgenden Komponenten:

- Java Application Programming Interface (API)
- Java HotSpot Virtual Machine (VM)

Beim Java API handelt es sich um eine umfangreiche Klassenbibliothek, die diverse Funktionen zur Verfügung stellt.

Die Java VM kann im Client- oder Servermodus laufen. Sie verbessert nicht nur deutlich die Leistung und Skalierbarkeit, sondern auch die Straffung und Unterstützung von Applikationsserver-Technologien auf Basis der Java 2 Enterprise Edition.

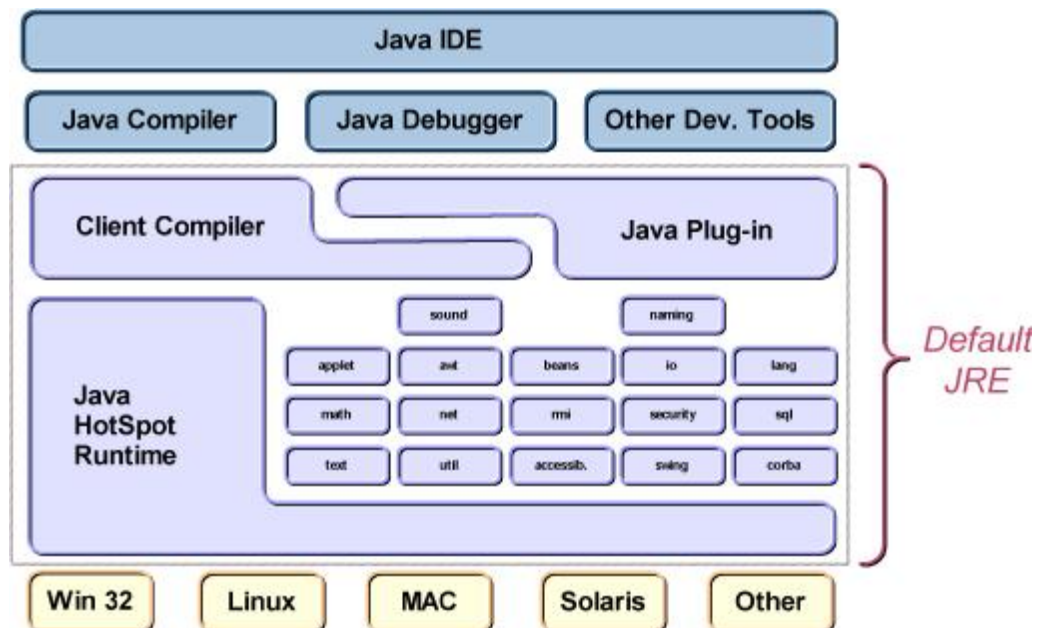


Abbildung 4: Java 2 Standard Edition (JDK 1.3); das Java API und die Java HotSpot VM bilden das Java Runtime Environment, wovon die Entwicklungsumgebung (IDE) und die Hardware isoliert sind [15].

2.3.2 Java2D Graphics

Bei Java2D handelt es sich um eine Gruppe von Klassen, die 2D-Grafiken, Bilder und Text mit sehr guter Qualität, in einem Programm ermöglichen. Die Java2D-Klassen erweitern die bestehenden Möglichkeiten der vorhandenen java.awt-Klassen, die zur Verarbeitung von Grafiken verwendet werden.

Java2D bietet folgende Möglichkeiten [11]:

- **Spezielle Füllmuster**
z. B. Verlaufs- oder Musterfüllungen
- **Definition der Linienstärke und des Linienstils**
z. B. strichliert, strichpunktiert, Linienende rund oder eckig
- **Anti-Aliasing**
Zur Vermeidung von Treppeneffekten bei gezeichneten Objekten

2.3.3 JIMI

JIMI (Java Image Management Interface, <http://java.sun.com/products/jimi/>) ist eine Java Klassenbibliothek, welche hauptsächlich Lade- und Speicherroutinen für Bilder zur Verfügung stellt [8]. JIMI stellt Möglichkeiten zur Anzeige bereit um etwa sehr große Grafiken speichersparend zu verwalten. Es wird nur der Bildteil im Speicher gehalten, der gerade sichtbar ist. Für die Speicherverwaltung stellt JIMI ein eigenes Speicherverwaltungssystem, das VMM (Virtual Memory Management) bereit, ebenso wie eine eigene Image Klasse, die einen schnelleren Zugriff auf die Pixelwerte erlaubt. Zusätzlich dazu bietet JIMI noch eine Reihe von Filtern für die Rotation, Helligkeitsanpassung und Farbreduktion. JIMI Bilder lassen sich im Gegensatz zu den bekannten AWT-Bildern serialisieren [8].

Die unterstützten Formate sind vielfältig. Einige davon sind APF (Activated Pseudo Format), BMP (Windows Bit Map), GIF (Graphics Interchange Format), JPEG (Joint Photographic Experts Group), PCX (Windows .pcx Format für Paintbrush Dateien), PNG (Portable Network Graphics), TIFF (Tag Image File Format), usw.

2.3.4 Applikation und Applet

Eine Applikation (Anwendungsprogramm) in Java ist ein eigenständiges, allein mit dem Java-Interpreter ausführbares Java-Programm, das eine main()-Methode besitzt

[11]. Die Applikation kann sowohl ein einfaches "Kommandozeilen-Programm" als auch eine komplexe Anwendung mit grafischer Oberfläche (GUI-Applikation) sein. Java-Applets werden innerhalb eines javafähigen Browsers (Internet Explorer, Netscape, Opera, usw.) ausgeführt [10, 11, 22]. Sie besitzen keine main()-Methode; stattdessen gibt es einige Methoden, die an verschiedenen Punkten der Ausführung eines Applets aufgerufen werden. Sie erhöhen die Dynamik und Interaktivität einer Webseite. Damit das Applet ausgeführt werden kann, muss es mit Hilfe von HTML-Tags in eine Webseite eingefügt werden. Lädt ein Anwender mit einem javafähigen Browser die Webseite, die ein Applet beinhaltet, so lädt der Browser das Applet vom Web-Server herunter und führt es auf dem System des Benutzers aus [11].

2.3.4.1 Sicherheitseinschränkungen

Da Java-Applets auf dem System des Benutzers ausgeführt werden, sind gewisse Sicherheitsbeschränkungen notwendig.

Für Applets gelten folgende Sicherheitsmechanismen [10, 11]:

- Applets dürfen keine Operationen auf Dateiebene ausführen
- Applets können keine Programme auf dem System des Benutzers ausführen
- Es sind nur Verbindungen zu dem Rechner gestattet, von dem das Applet stammt
- (System-)Threads können nicht gestartet, gestoppt, unterbrochen oder in ihrer Priorität verändert werden
- System.exit() und Runtime.exit() sind nicht erlaubt
- Applets dürfen keine Bibliotheken mit den load()- oder loadLibrary()-Methoden von Runtime oder System laden
- Nicht vertrauenswürdiger Code kann bestimmte AWT-Eigenschaften nicht nutzen
- Druckjobs können nicht abgesetzt werden
- Der Zugriff auf Systemeigenschaften, wie das Lesen von Umgebungsvariablen, ist nicht erlaubt

Für Java-Applikationen gelten diese Einschränkungen nicht; sie können die Möglichkeiten von Java voll ausschöpfen. Java Programmier Techniken und Syntax sind für Applikationen und Applets identisch [10, 11].

Java 2 bietet eine Möglichkeit, alle Funktionen, die für Java Applikationen zur Verfügung stehen, auch für Applets einzusetzen, sofern sie von einem vertrauenswürdigen Hersteller stammen. Dafür muss das Applet eine digitale Signatur enthalten. Unter einer digitalen Signatur versteht man eine oder mehrere Dateien, die an ein Applet angehängt sind und angeben woher das Programm stammt [11]. Damit ein Applet-Hersteller als vertrauenswürdig gilt, muss er sich von einer Zertifizierungsstelle ein Zertifikat ausstellen lassen. Als Zertifizierungsstelle wird eine Einrichtung, in der Regel ein Unternehmen, bezeichnet, welches anderen Einrichtungen wie Organisationen oder Privatpersonen, digitale Zertifikate ausstellt, mit deren Hilfe sich diese gegenüber anderen ausweisen können [11].

2.3.4.2 Vor- und Nachteile von Applets

Vorteile:

- Plattformunabhängigkeit
- Programme können leicht auf den neuesten Stand gebracht werden; Wartung ist nicht bei jedem Desktop-PC erforderlich
- hohe Sicherheit durch Dateizugriffsbeschränkungen sowie hoher Sprachumfang

Nachteile:

- Abhängigkeit von der Netzwerkverbindung und der Größe des Programms; Verzögerungen durch längere Ladezeiten
- hohe Ressourcenbelastung des Client-Rechners

2.3.4.3 Plug-in

Wenn Applets mit Java Versionen größer 1.0 bzw. 1.1 programmiert werden sollen, muss zum Ausführen des Applets im Browser das sogenannte Java Plug-in von Sun (<http://java.sun.com/products/plugin/>) installiert werden. Ein Java Plug-in ist ein

Interpreter, der in Browsern den eingebauten Interpreter ersetzen kann. Damit ein Java Applet mit dem Java Plug-in laufen kann, muss der Benutzer das Plug-in installiert haben und das Applet richtig in den HTML-Tags eingebettet sein [10, 11].

Da das Java Plug-in sehr groß ist, ist es empfehlenswert, es nur für das Intranet bzw. für Firmen mit genau bekanntem Publikum zu benutzen.

2.4 JBuilder

Der JBuilder ist ein Borland-Produkt (<http://www.borland.com/jbuilder/>) zur Entwicklung von Java-Applikationen unter Windows, Linux und Solaris und wurde als Integrierte Entwicklungsumgebung (IDE) verwendet. Das Produkt beinhaltet einen Editor, Compiler, Debugger, virtuellen Designer und Wizards. Die IDE verfügt über zahlreiche Eigenschaften, die den Entwicklungszyklus von professionellen Anwendungen verkürzen.

JBuilder bietet u. a. folgende Möglichkeiten:

- Der Debugger unterstützt beispielsweise die Variablenüberprüfung in Kurzhinweisen, die Auswertung von Methodenaufrufen und die Inline-Variablenzuweisung.
- Der GUI-Builder dient zum Entwurf grafischer Oberflächen mit voller Swing-Unterstützung.
- Der Archiv-Builder dient für die Weitergabe von Jar-Archiven.
- Der Application-Browser unterstützt vereinfachtes Code-Management
- Die Syntaxhervorhebung kennzeichnet fehlerhaften Code.
- Der Projektmanager auf XML-Basis beschleunigt und vereinfacht die Entwicklung in einem Team, wenn mehrere Personen an einem Projekt arbeiten. In der Enterprise Edition ist das CVS (Concurrent Versions System) mit einer Reihe von Tools enthalten.
- Mit den Open Tools lassen sich Werkzeuge und Komponenten anderer Anbieter einfach integrieren. Damit können Entwickler die Oberfläche ihren Wünschen gemäß anpassen.

- Mit Hilfe von Internet-Beans, Servlets und Java Server Pages können dynamische Webseiten entwickelt werden. Zusätzlich ist der Tomcat 3.1 Servlet/JSP Server integriert.

2.5 XML

XML (Extensible Markup Language) ist eine vereinfachte Version von SGML (Standard Generalized Markup Language). Die Entwicklung von XML begann 1996 und seit Februar 1998 ist XML ein W3C-Standard (World Wide Web Consortium, <http://www.w3c.org>) [14].

XML gewinnt immer größere Bedeutung als Datenaustauschformat und Dokumentenbeschreibungssprache. XML ist eine Methode, um strukturierte Daten wie z. B. Konfigurationsparameter, Adressbücher, usw. in einer Textdatei darzustellen [14, 16]. Die Extensible Markup Language kann bezüglich des Quellcodes mit HTML (Hypertext Markup Language) verglichen werden. Der Unterschied besteht lediglich in der Verwendung der Tags, welche bei XML zur Abgrenzung der Daten dienen, wobei die Interpretation der Tags vollkommen der Anwendung überlassen wird [11, 21]. Außerdem sind die Regeln für eine XML-Datei strikter als für HTML. Wenn ein neues XML-Dokument erstellt wird, ist die formale Weise die Formulierung einer DTD (Document-Type-Definition). Die DTD legt die Regeln (Syntax und Semantik) fest, denen die Daten im XML-Dokument folgen müssen, um als wohlgeformt (well-formed) zu gelten [11, 21].

Da XML ein Textformat ist, können XML-Dateien auch mit Texteditoren bearbeitet werden. Dazu kommt noch, dass XML lizenzfrei und plattformunabhängig ist.

2.5.1 SAX, DOM und JDOM

Für die Generierung und Verarbeitung von XML-Dokumenten stehen mit DOM (Document Object Model), SAX (Simple API for XML) und JDOM (Java Document Object Model) drei Java-APIs zur Verfügung.

SAX: Das XML-Dokument wird als lineare Abfolge von Ereignissen interpretiert und durch die Elemente im Dokument (Tags) definiert. Es erfolgt keine

hierarchische Interpretation. Die Daten werden nacheinander gelesen, wodurch sich SAX nicht für den wahlfreien Zugriff auf ein XML-Dokument eignet. SAX ist ideal, um Dokumente schnell und weniger komplex zu verarbeiten [11].

DOM: DOM verarbeitet XML-Dokumente gemäß ihrer hierarchischen Struktur. XML-Dokumente werden als Baum mit Element- und Textknoten repräsentiert. Der Parse-Vorgang erzeugt die komplette Struktur des Dokuments im Speicher. DOM ist daher ideal für Anwendungen, die auf dem gesamten XML-Dokument operieren [11, 21].

JDOM: JDOM stellt eine Java-orientierte Schnittstelle zum einfachen Zugriff auf XML-Dokumente bereit. Es ermöglicht die Bearbeitung von XML-Dokumenten in Baumform auf einfachere Weise als DOM; es basiert jedoch weder auf DOM noch auf SAX [6]. JDOM benutzt Java-eigene Datenstrukturen und ist somit besser in Java integriert. Es wurde speziell für den Java-Entwickler entworfen.

2.5.2 Xalan und Xerces

Xalan ist ein XSLT-Stylesheet-Prozessor, der XML-Dokumente in HTML-Text oder andere Arten von Dokumenten transformiert [23]. Er implementiert die W3C-Empfehlungen für XSL-Transformationen. Das W3C-Konsortium wird vom Laboratory for Computer Science am Massachusetts Institute of Technology (MIT) verwaltet [21]. Es wurde gegründet um die gemeinsame Ausarbeitung von Normen für die Entwicklung von Web-Technologien zu unterstützen. Xalan benutzt Xerces als Parser, wobei Xerces von der Apache Software Foundation zur freien Verfügung gestellt wurde [23].

2.6 HTML

HTML (Hypertext Markup Language) ist eine standardisierte Seitenbeschreibungssprache für Seiten im Internet bzw. Intranet. Es handelt sich dabei um eine Sprache,

die mit Hilfe von SGML (Standard Generalized Markup Language) in der ISO-Norm 8879 definiert wird [14]. HTML-Dokumente können mit jedem Texteditor erstellt werden, da sie aus reinem ASCII-Text (Klartextformat) bestehen. Aufgrund des Klartextformats lässt sich HTML-Code mit Hilfe von Programmen, wie z. B. Microsoft FrontPage, Makromedia Dreamweaver, usw. generieren. Mit HTML können Überschriften, Textabsätze, Listen und Tabellen, sowie anklickbare Verweise auf beliebige andere Web-Seiten oder Datenquellen im Internet, erzeugt werden. Es ist möglich Formulare in den Text zu integrieren und Erweiterungssprachen wie CSS Style-sheets oder JavaScript in den HTML-Code einzubetten, um HTML-Elemente nach Wunsch zu gestalten oder Interaktionen mit dem Benutzer zu realisieren [14].

Im Zuge von XML und seiner wachsenden Bedeutung für immer mehr Dateiformate, die auch im Web ihren Einsatz fanden, wurde auch HTML mit Hilfe von XML anstatt wie bisher mit SGML definiert. Dabei entstand XHTML (Extensible HyperText Markup Language).

Seit Januar 2000 liegt XHTML 1.0 als Empfehlung des W3-Konsortiums vor. XHTML entspricht einem XML-gerechten HTML und besitzt die gleichen Elemente, Attribute und Verschachtelungsregeln wie HTML [14]. Durch die Syntax von XML gibt es einige kleine Unterschiede im Detail, die bei der Verwendung von XHTML zu beachten sind. Browser, die HTML 4.0 unterstützen, verarbeiten auch Dokumente in XHTML; bei älteren Browsern können Probleme auftreten.

2.7 JavaScript

JavaScript ist eine einfache Skript-Sprache zur Ausführung von Aktionen innerhalb eines Web-Browsers, wie die Durchführung von Berechnungen, das Anzeigen von Laufschriften, die Ermittlung gewisser technischer Daten des jeweiligen Computers, usw. [14]. Sie wurde im Rahmen eines Gemeinschaftsprojekts von SUN und Netscape entwickelt. JavaScript hat technisch wenig bis gar nichts mit Java zu tun. Der Begriff ist auf Marketing-Überlegungen zurückzuführen, da bei der Einführung von JavaScript "Java" vielen ein Begriff war und man sich dadurch auch für JavaScript eine größere Bekanntheit erwartete.

JavaScript ist kein direkter Bestandteil von HTML, sondern eine eigene Programmiersprache [14]. Diese Sprache soll dabei helfen Web-Seiten zu optimieren. JavaScripts können wahlweise direkt in die HTML-Seite eingebettet oder in separate Dateien ausgelagert werden, wo sie dann zur Laufzeit vom Web-Browser interpretiert werden. JavaScript läuft in einer sogenannten "Sandbox", einer Art Sicherheitskäfig, um unbefugten Zugriff auf fremde Rechner zu unterbinden [14]. Die Hauptanwendung von JavaScript bezieht sich auf die multimediale Aufwertung von Internetdokumenten.

Neben den Vorteilen von Plattformunabhängigkeit und hoher Sicherheit durch Dateizugriffsbeschränkungen müssen auch die Nachteile erwähnt werden: JavaScript ist relativ langsam und hat einen geringen Sprachumfang.

2.8 Java Server Page

Java Server Pages (JSP) sind ein Teil der Tomcat-Spezifikation von Sun Microsystems und der Apache Software Foundation. Java Server Pages sind textbasierte Dokumente, die im Aufbau mit HTML-Dokumenten vergleichbar sind [7, 19]. Sie bestehen im Wesentlichen aus zwei Teilen, dem statischen HTML-Code, der sich im Regelfall nicht ändert, und dem dynamischen Teil, der von einem Servlet generiert wird und in Java programmiert ist [7]. Mit Servlets kann HTML-Code auf einfache Weise dynamisch generiert werden. Für statischen HTML-Code sind Servlets dagegen nur bedingt geeignet. An diesem Punkt greifen die Java Server Pages ein, die Dokumente erzeugen können, die statisches HTML mit der Ausgabe von Servlets und Elementen von Java, wie Ausdrücken und Java-Anweisungen mischen [2].

Eine Java Server Page besteht aus drei Arten von Elementen:

Scriptlets

Scriptlets sind Java-Anweisungen, die von den Tags `<%` und `%>` umgeben sind, im Allgemeinen keine Ausgabe erzeugen und nach dem Laden der Seite ausgeführt werden. D. h., fordert ein Browser eine Webseite an, die diese Tags enthält, so wird die JSP-Maschine gestartet, die aus der Java Server

Page ein Servlet generiert. Servlets sind reine Java-Dateien; damit sie ausgeführt werden können, müssen sie vom Java-Compiler in Klassen kompiliert werden [7, 19].

Ausdrücke

Ausdrücke sind durch die Tags `<%=` und `%>` gekennzeichnet und bieten die Möglichkeit den Wert eines Java-Ausdrucks in das Ausgabedokument zu schreiben. Der Wert des Java-Ausdruckes wird zur Anfragezeit bestimmt und in eine Instanz der Klasse „String“ umgewandelt [7, 19].

Vereinbarungen

Vereinbarungen stehen zwischen den Tags `<%!` und `%>` und ermöglichen es, eigene Methoden und Variablen innerhalb einer Java Server Page zu deklarieren. Die vereinbarten Methoden und Variablen stehen allen Skripten der Java Server Page zur Verfügung [7, 19].

2.8.1 Lebenszyklus einer Java Server Page

Nach der Erstellung der JSP wird sie auf einem JSP-Server abgelegt. Der Server erzeugt zunächst aus der JSP den Quellcode eines Java-Servlets und übersetzt dieses Servlet anschließend in HTML-Code [19]. Die Übersetzung erfolgt entweder beim ersten Aufruf der Seite oder bei der Installation der Seite auf dem Server. Das erzeugte Servlet wird bei jeder Anfrage ausgeführt und die Ausgabe des Servlets an den Client weitergeleitet. Bevor ein Servlet ausgeführt wird, überprüft der Server, ob sich die JSP seit der letzten Ausführung geändert hat [19]. Wenn ja, wird ein neues Servlet erzeugt.

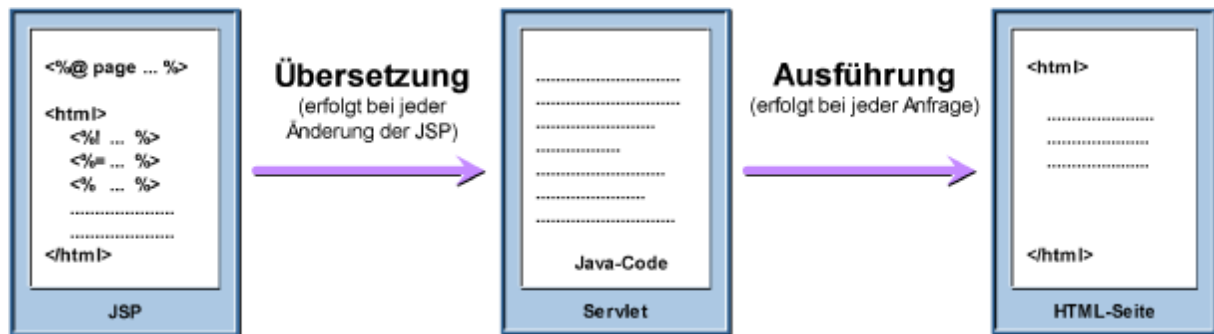


Abbildung 5: Lebenszyklus einer Java Server Page; der Server erzeugt aus der JSP den Quellcode eines Java-Servlets und übersetzt dieses Servlet anschließend in HTML-Code

2.8.2 Vor- und Nachteile von Java Server Pages

Vorteile:

- Trennung von Logik, Information und Darstellung (Model, View, Controller)
- Plattformunabhängigkeit durch den Einsatz von Java
- Wiederverwendung eines bereits programmierten Codes
- Direkte Anbindung an Datenbanken
- Nutzung in vielen Application-Servern
- Einheitliche Programmiersprache, Möglichkeiten zur Fehlerbehandlung

Nachteile:

- Installation einer eigenen JSP-Engine für die Übersetzung der JSP in ein Servlet
- hoher Ressourcenverbrauch

2.9 Struts

2.9.1 Das Projekt

Die Apache Software Foundation (ASF) unterstützt diverse Open-Source-Projekte, durch die sie ihr Wissen und ihre Erfahrungen kostenlos zur Verfügung stellt [17]. Ein Teilprojekt der Apache Group ist das Jakarta-Projekt, das aus mehreren

Unterprojekten besteht, zu denen auch das Struts-Projekt gehört. Ziel des Struts-Projekts ist es, ein Framework (Gerüst) zur Erstellung von Web-Applikationen mit Hilfe von Servlets und Java Server Pages anzubieten [20]. Dabei wird der Ansatz des MVC-Konzepts (Model, View, Controller) verfolgt.

2.9.2 MVC- Konzept

Das MVC-Konzept ist ein weit akzeptiertes Design Pattern ("Entwurfsmuster"), das den logischen Aufbau bzw. die Architektur einer Applikation definiert und wird durch die drei Objekte, Model, View und Controller umgesetzt [17, 20]. Es wird verwendet, um komplexe Anwendungen in einfache Einheiten zu zerlegen. Dabei kann die Gewichtung der einzelnen Teile von Fall zu Fall unterschiedlich sein. Jedes Programm verfügt über einen semantischen Teil, in welchem die verschiedensten Rechenprozesse stattfinden, einen Teil, der die Darstellung des Ergebnisses übernimmt, und einen Teil, der die beiden zuvor genannten Teile miteinander verbindet sowie eine Schnittstelle zur Außenwelt kontrolliert.

2.9.2.1 Model, View und Controller

Model

Als Model bezeichnet man diejenige Komponente, die die Datenstruktur der Applikation definiert. Das Model speichert die Daten und stellt Methoden zur Änderung der Daten zur Verfügung. Das Model kann unabhängig von View und Controller realisiert werden. Die Daten des Models können von verschiedenen Views dargestellt werden; ändern sich die Daten im Model, so werden die Views vom Model benachrichtigt [20].

View

Die View stellt die Daten des Models am Bildschirm dar. Der Anwender führt auf der View Aktionen aus, welche durch den Controller zum Model weitergeleitet werden.

Controller

Der Controller reagiert auf die Interaktionen der Benutzer in der View, überprüft die Benutzereingaben und ruft die entsprechende Methode des Models auf.

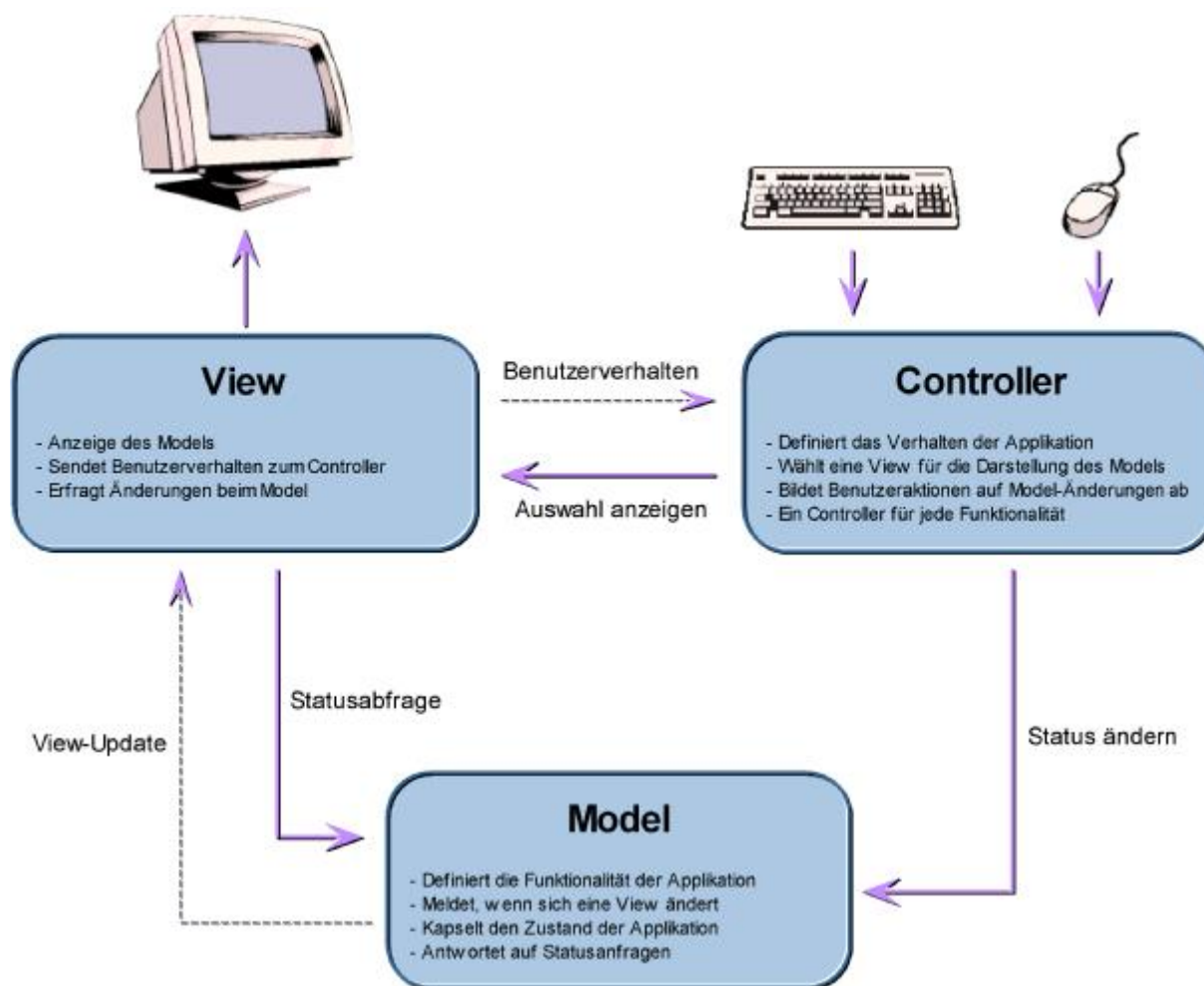


Abbildung 6: Model-View-Controller-Konzept (MVC); das MVC-Konzept ist ein Design Pattern, das den logischen Aufbau bzw. die Architektur einer Applikation definiert und durch die drei Objekte, Model, View und Controller umgesetzt wird

2.9.3 Umsetzung des MVC-Konzepts mit Struts

Struts ist ein Framework, das vor allem die Entwicklung des Controllers und der View unterstützt und vereinfacht [17]. Die Entwicklung der Business Logic wird von Struts nicht beeinflusst.

Struts bietet drei primäre Funktionseinheiten [20]:

- Ein Action Servlet
- Die Struts-Tag-Libraries
- Verschiedene Hilfsklassen

Das Action Servlet stellt den Controller dar, der den Hauptbestandteil des Frameworks bildet. Die Struts-Tag-Bibliothek ermöglicht es, den Java-Code in den Views (Java Server Pages) zu minimieren. Durch die Tag-Bibliothek wird das Erstellen von internationalisierten und interaktiven Java Server Pages vereinfacht [20].

Im Folgenden wird der Ablauf einer Anfrage an eine mit Struts erstellte Web-Applikation erläutert.

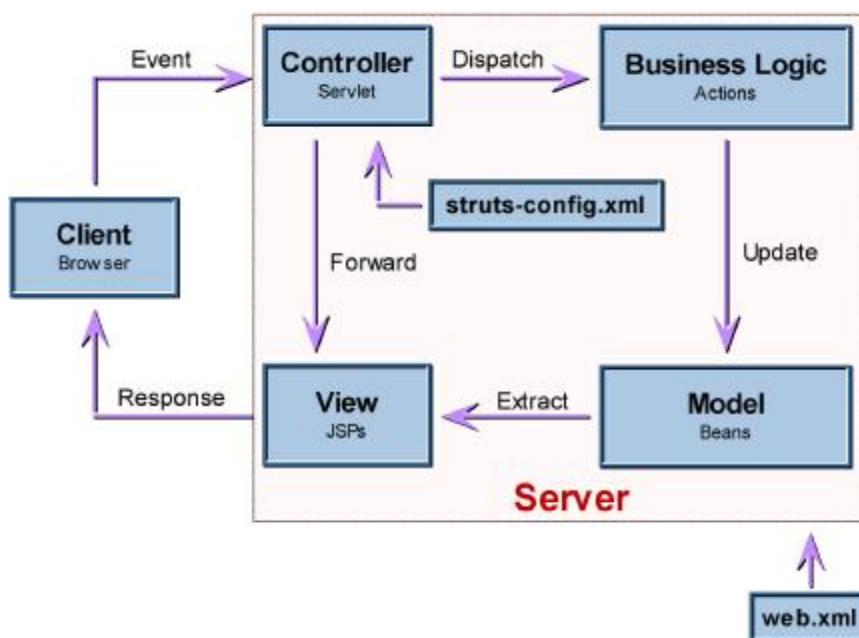


Abbildung 7: Ablauf einer Anfrage mit dem Struts MVC-Konzept

Der Benutzer stellt eine Anfrage (Event) an die Applikation am Server, wobei der Server die Anfrage an den Controller (Servlet) weitergibt. Der Controller entscheidet, welche Business Logic (Geschäftslogik) zur Anwendung kommt und leitet die anfallende Arbeit an eine passende Action-Klasse weiter. In der Action-Klasse wird ein Model in Form einer Bean erzeugt, welches durch eine View dargestellt werden kann. Anschließend hat der Controller die Aufgabe zu entscheiden, welche View für

die Darstellung verwendet wird (Forward), in dem er die Verantwortung an die entsprechende Java Server Page weiterleitet. Die JSP nutzt die zuvor erzeugte Bean, um das Model in einer ansprechenden Form zu präsentieren (Extract). Das generierte HTML-Dokument wird abschließend an den Client zurückgesendet (Response) [17, 20].

2.9.3.1 Komponenten von Struts

Model

Das Model im Struts-Framework repräsentiert den Zustand der jeweiligen Views in einer Session oder einem Request und verwaltet die Daten der Views.

View

Die View repräsentiert eine Java Server Page, die HTML- und Struts-Tags enthält, wobei die Struts-Tags zum Zugriff auf die Daten des Models benutzt werden. Die Java Server Pages beinhalten weder Workflow noch Geschäftslogik.

Controller

Das ActionServlet und die Action-Klasse bilden zusammen die Controller-Komponente. Diese beiden Klassen steuern die Abläufe der Anwendung. Das ActionServlet nimmt alle eingehenden Anfragen entgegen und leitet die anfallende Arbeit an die Action-Klasse weiter [20].

Business Logic

Bei genauerer Betrachtung des Models muss zwischen zwei Bereichen, dem Back-End-Model und dem Front-End-Model unterschieden werden [20]. Das Back-End-Model beinhaltet die gesamten Geschäftsdaten z. B. in einer Datenbank, auf die verschiedene Geschäftslogiken (Action-Klassen, System State Beans, Business Logic Beans) angewandt werden können. Das Front-End-Model repräsentiert die Ergebnisse der Geschäftslogiken nach Anwendung auf die Geschäftsdaten. Das Front-End-Model wird mit Hilfe der Views dargestellt.

web.xml

Die web.xml-Datei ist eine Konfigurationsdatei für das gesamte Struts-Framework. Damit das Struts-Framework problemlos verwendet werden kann, werden in der web.xml alle verwendeten Struts-Komponenten angegeben, wie Informationen zum ActionServlet, Protokollierungseinstellungen, Tag-Bibliotheken, usw.

struts-config.xml

Die struts-config.xml-Datei ist eine Konfigurationsdatei, die das Mapping zwischen den HTTP-Requests und den Action-Objekten definiert. Jeder Action können beliebige forward-Attribute zugeordnet werden mit denen die Ausführung einer JSP oder einer neuen Action möglich ist.

2.9.3.2 Vor- und Nachteile von Struts

Vorteile:

- Robust und fehlerarm
Dadurch, dass Struts „Open Source“ ist, wird der Quellcode immer wieder eingehend durchforstet, Fehler frühzeitig gefunden und behoben.
- Sicherheit
Da der Quellcode offenliegt, sind „Hintertüren“ in Struts praktisch unmöglich, da sie für jeden ersichtlich wären, der den Code durcharbeitet.
- Literatur und Support
Es gibt bereits eine große Menge an Anleitungen, Artikel und Ratschlägen; der Support wird mit Hilfe von Mailinglisten abgewickelt
- Modifizierbar- und Erweiterbarkeit
Der Struts-Code ist modifizierbar; dadurch können allfällige Fehler kurzfristig behoben werden
- Anschaffungspreis
Struts ist kostenlos!

Nachteile:

- **Fehlende Produktverantwortlichkeit**
Bei „Open Source“-Projekten gibt es keinen Produktverantwortlichen. Es haftet somit niemand für einen eventuell entstandenen Schaden aufgrund des fehlerhaften Produkts.
- **Keine offizielle Supportstelle**
Zu einem Produkt wird vom Hersteller meist ein teurer Support angeboten; das ist bei Open Source-Software nicht üblich.
- **Releaseplanung schwer möglich**
Die Behebung von Fehlern bzw. die Implementierung von neuen Funktionalitäten kann zeitlich nicht festgelegt werden, da „Open Source“-Projekte schlecht planbar sind.

2.10 Webseitendesign

Das Internet verbindet mehrere Millionen Computer; es ist ein Zusammenschluss von vielen lokalen, nationalen und internationalen Computernetzen. Das World Wide Web (WWW) als Teil des Internets, ist ein Informationssystem, das es ermöglicht auf Daten zuzugreifen, die auf den verschiedenen Computern in Form von Hypertext (Text mit Querverweisen) gespeichert sind. Der Zugriff im Internet erfolgt über das HTTP (Hypertext Transfer Protocol) nach dem Client-Server-Prinzip [14]. Es können Texte, Bilder, Videos und sonstige Files übertragen, Programme gestartet und Benutzer-Eingaben verarbeitet werden.

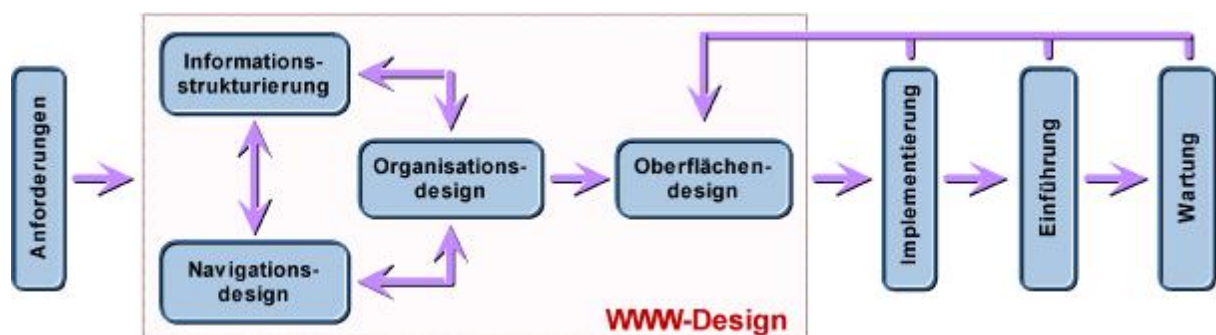


Abbildung 8: Phasenmodell eines Web-Projekts

Bevor mit der Gestaltung einer Webseite begonnen wird, sollten die genauen Anforderungen an die Seite eruiert werden. Aus den Ansprüchen an die Navigierbarkeit, die Struktur der Information und das Design der Organisation resultiert das Oberflächendesign, welches sich während des Designs, der Implementierung, Einführung und Wartung ändern kann. Nach Abschluss der Designphase erfolgt die technische Umsetzung in Form der Implementierung. In weiterer Folge wird die Webseite im World Wide Web freigegeben und gegebenenfalls gewartet.

2.10.1 Regeln der Webseitengestaltung

Beim Webseitendesign sollten einige Regeln berücksichtigt werden:

- Die Webseite sollte einfach navigierbar und übersichtlich sein. Die Navigation zu diversen Seiten der Homepage sollte für den User ohne Probleme durchführbar sein.
- Die Webseite sollte so konzipiert werden, dass sie die Plattform-unabhängigkeit behält, d. h. auf allen gängigen Browsern, wie Netscape 4.x - 6.x sowie Internet Explorer 5.x – 6.x, Opera und allen gebräuchlichen Betriebssystemen, wie Windows 95/98, Windows NT/2000, Unix, Linux, usw. ohne Probleme ausgeführt werden kann.
- Die Information der Webseiten sollte übersichtlich und sinnvoll strukturiert sein, sowie optisch ein einheitliches Bild bieten.
- Unnötige Animationen und Skripts sowie zu große Bilder sind zu vermeiden, um Wartezeiten zu minimieren.
- Kurzbeschreibungen und aussagekräftige Stichworte helfen nicht nur Anwendern sondern auch Programmen, welche die Webseiten im Internet für Suchmaschinen indizieren.

2.10.2 Frames

Frames wurden 1995 mit dem Browser Netscape Navigator 2.0 eingeführt und 1998 mit HTML 4.0 zum Standard erklärt [14]. Frames ermöglichen es, innerhalb eines Browser-Fensters mehrere HTML-Dokumente unabhängig voneinander darzustellen,

wobei immer nur ein Dokument aktiv ist [3]. Im aktiven Fenster kann man vor- und zurückblättern sowie neue Webseiten aufrufen, ohne dass dabei die inaktiven Anzeigeelemente verschwinden. In jedem Frame stehen alle Anzeige-Features zur Verfügung, so kann z. B. in einem Frame ein Text angezeigt werden, während in einem anderen Frame ein Video abläuft. Durch den Einsatz von Frames wachsen die Gestaltungsmöglichkeiten von Webseiten außerordentlich; es können z. B. Hilfetexte eingeblendet werden, Navigationsleisten sind ständig präsent, aber auch die optische Gestaltung der Webseite wird verbessert.

Ein Dokument, welches Frames enthält, unterscheidet sich von einem normalen HTML-Dokument dadurch, dass anstelle des <Body>-Tags ein <Frameset>-Tag verwendet wird. Innerhalb des <Frameset>-Tags befinden sich <Frame>-Tags und ein <noFrames>-Tag. Die Framesets bestimmen die Aufteilung der Framefenster, die Frames die Datenquellen der einzelnen Framefenster, und der noFrames-Bereich ist für Browser gedacht, die keine Frames anzeigen können

2.10.2.1 Vor- und Nachteile von Frames

Vorteile:

- Performance: Es werden nur Teile des Bildschirmbereichs neu geladen
- Navigationsmöglichkeiten: Wichtige Navigationshilfen, Logos, usw. müssen nur einmal auf der Webseite eingefügt werden

Nachteile:

- Manche, vor allem ältere Browser unterstützen keine Frames
- Bei geringen Bildschirmauflösungen wird die Webseite unübersichtlich
- Das Abspeichern und Ausdrucken der Gesamtinformation ist bei vielen Browsern nicht möglich; es können lediglich einzelne Frames ausgedruckt werden
- Die Anzeige des HTML-Quellcodes von Frameseiten funktioniert nur bei neueren Browsern

- Die Suchmaschinen indizieren nur die Inhaltsseiten, d. h. der Benutzer kann nur ein Teilframe sehen und weiß daher nichts über die gesamte Webseite

2.10.3 Web-Usability

Web-Usability beschäftigt sich mit den Vorgangsweisen und Methoden bei der Entwicklung benutzerorientierter Webseiten [9]. Damit eine Internet-Applikation Erfolg hat, müssen die Benutzerwünsche berücksichtigt werden. Es ist wesentlich, dass bei Usability-Tests Testbenutzer der künftigen Anwendergruppe ausgewählt werden. Dabei sind den Probanden Aufgaben zu stellen, die sie selbständig bewältigen sollen [9]. Anhand der Erkenntnisse aus diesen Tests sind entsprechende Änderungen am getesteten System vorzunehmen. Während des Projekts können immer wieder Usability-Studien durchgeführt werden. Ein Teil der Usability ist auch der Test der Webseiten auf unterschiedlichen Systemen, Bildschirmen und Browsern. Eine Webseite sollte dem Benutzer ebenfalls die Möglichkeit bieten, Online-Kommentare einzubringen. Dieses Feedback ist eine kostengünstige Variante für zukünftige Updates der Internetseiten.

Die Erfahrung hat gezeigt, dass es in den meisten Fällen genügt, drei bis vier Personen in mehreren Runden das Programm testen zu lassen [9]. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bereits drei Testpersonen die schwerwiegendsten Probleme aufdecken. Danach sind die entdeckten Fehler auszubessern und das Programm einer neuerlichen Testrunde zu unterziehen. Dies kann beliebig oft fortgesetzt werden.

KAPITEL 3

ERGEBNISSE

In diesem Kapitel wird der Pathway-Editor näher erläutert. Der Editor ist eine Applikation, die eine bildliche Darstellung von Interaktionen zwischen verschiedenen Genen in metabolischen Systemen ermöglicht.

Weiters werden die Ergebnisse des Webprojekts GOLD.db für Lipid-assoziierte Erkrankungen (Lipid-associated Disorders) präsentiert. Die GOLD.db-Webseite beinhaltet unter anderem eine Klon-Datenbank, Molekularbiologische Protokolle, Videostreamings sowie Pathways, die mit dem Editor erstellt wurden.

3.1 Pathway-Editor

3.1.1 Aufbau des Editors

Der Pathway-Editor entspricht im Wesentlichen einem einfachen Zeichenprogramm, welches sich in zwei Bereiche gliedert, dem Bedienungspanel und der Zeichenfläche (siehe Abbildung 9). Es können Elemente in einfachen geometrischen Formen, diversen Farben und unterschiedlichen Größen auf der Zeichenfläche positioniert und jedem Element mit Hilfe einer Eingabemaske Informationen hinzugefügt werden. Weiters besteht die Möglichkeit, Verbindungen zwischen einzelnen Elementen, die Interaktionen zwischen einzelnen Genen repräsentieren, in verschiedenen Farben, Linienstärken und -stilen zu erstellen.

Neben Elementen und Verbindungen kann auch Text an einer beliebigen Stelle der Zeichenfläche eingefügt werden. Ebenso besteht die Möglichkeit eine Legende zur Erklärung der Elemente bzw. Verbindungen zu erstellen. Der Pathway kann außerdem mit Allgemeinliteratur ergänzt werden. Die Vorgangsweise zum Zeichnen eines Pathways ist in Kapitel 3.1.3 ersichtlich.

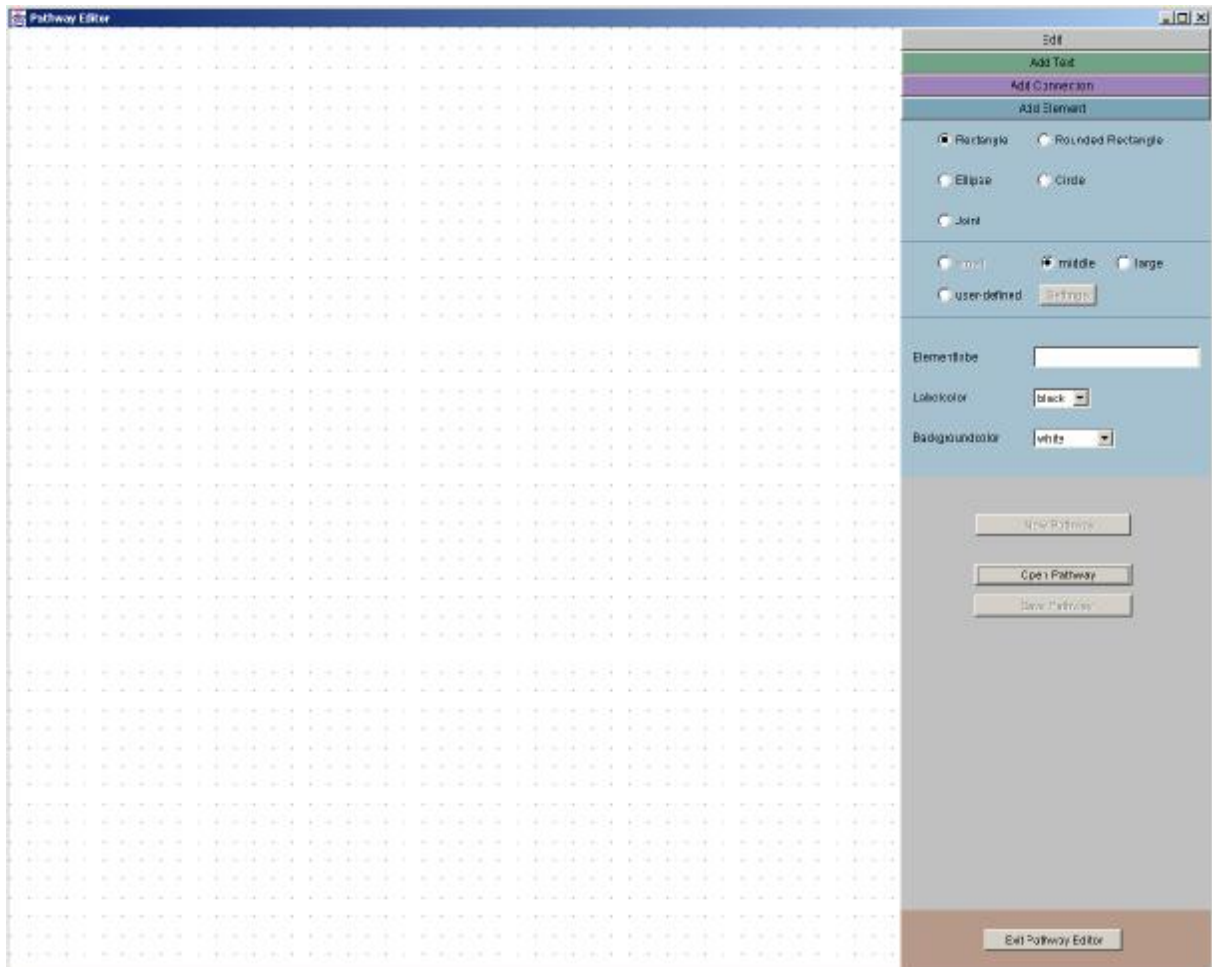


Abbildung 9: Pathway-Editor – Übersicht; das Fenster gliedert sich in Zeichenfläche und Bedienungspanel

3.1.2 Komponenten

In weiterer Folge werden die einzelnen Komponenten, welche sich in der Bedienungsleiste auf der rechten Seite des Editors befinden, erläutert.

3.1.2.1 Menüfenster „Add Element“

Dieses Menüfenster gliedert sich, wie in Abbildung 10 ersichtlich, in drei Bereiche. Im obersten Bereich kann die Form des Elements bestimmt werden. Zur Auswahl stehen ein Rechteck, ein abgerundetes Rechteck, eine Ellipse, ein Kreis und ein Gelenk, dargestellt durch einen kleinen roten Kreis. Im mittleren Bereich wird die Größe des Elements eingestellt. Dabei stehen drei vordefinierte Größen sowie ein Feld für benutzerdefinierte Eingaben zur Verfügung. Der unterste Bereich enthält ein

Feld zur Eingabe der Beschriftung (Label) der gewählten Form, eine Einstellungsmöglichkeit der Beschriftungsfarbe und eine Auswahl der Hintergrundfarbe des Elements.

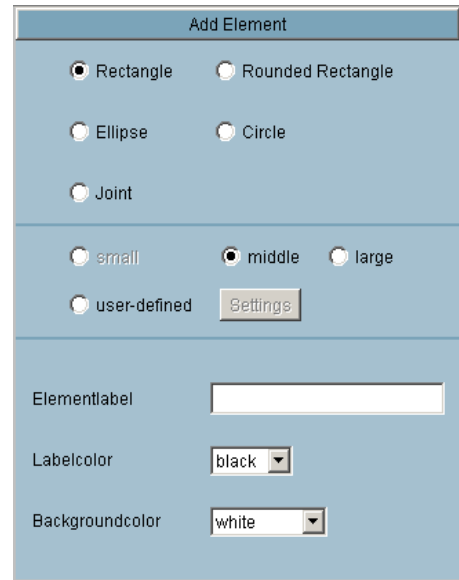


Abbildung 10: "Add Element"-Menü zur Auswahl von Elementformen, Größe und Hintergrundfarbe

3.1.2.2 Menüfenster „Add Connection“

Dieses Fenster bietet die Möglichkeit, zwischen zwei selektierten Elementen, Linien zu definieren. Zur Darstellung der Verbindung kann man den Strichstil, „normal“, „strichliert“ oder „strichpunktirt“, die Linienfarbe und -stärke, sowie den Stil des Linienendes (abgerundet oder gerade) einstellen. Einer Verbindung kann auch ein Pfeil, ein Doppelpfeil oder ein Symbol für den Zustand „gehemmt“ hinzugefügt werden (siehe Abb. 11). Wurde ein Pfeilsymbol hinzugefügt, kann man mit „Change direction“ die Pfeilrichtung ändern.

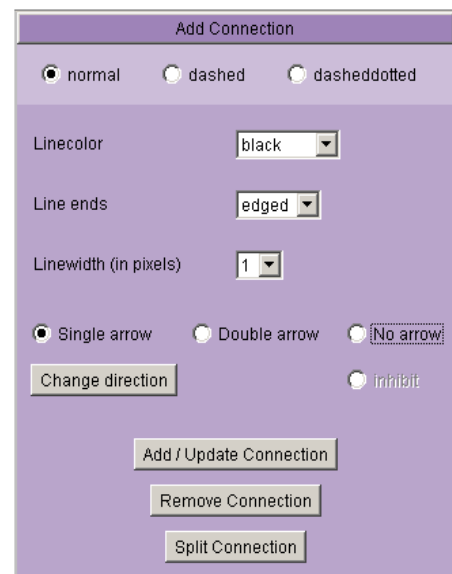


Abb. 11: "Add Connection"-Menü zum Verbinden von zwei selektierten Elementen

3.1.2.3 Menüfenster „Add Text“

Das „Add Text“-Menüfenster dient der Eingabe von Text. Die Textfarbe, der Textstil (normal, fett, kursiv, fett und kursiv) und die Schriftgröße können eingestellt werden (siehe Abbildung 12).

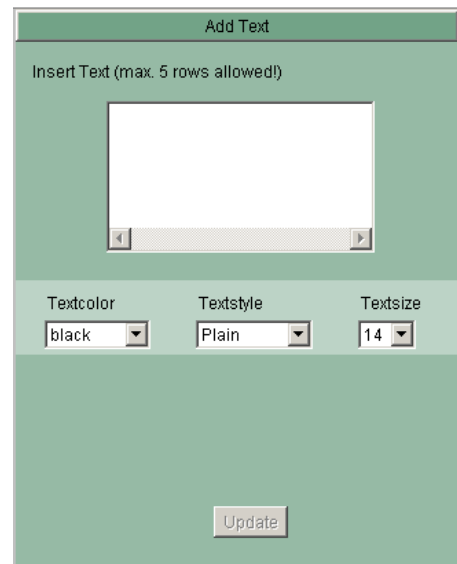


Abbildung 12: "Add Text"-Menü zur Eingabe von Plain-text mit Auswahlmöglichkeit der Textfarbe, des Textstils und der Textgröße

3.1.2.4 Menüfenster „Edit“

Im Menü „Edit“ befindet sich eine Checkbox mit deren Hilfe das Gitternetz (Grid) der Zeichnungsfläche ein- bzw. ausgeschaltet werden kann, sowie folgende fünf Buttons (siehe Abbildung 13 sowie Abschnitt 3.1.3.4):

- “Delete selected Element(s)”
- “Delete selected Text”
- “Edit selected Element”
- “Create Legend”
- “Add Literature”

Die Option Gitternetz ein/aus, sowie die letzten drei Punkte der vorangegangenen Aufzählung sind auch von Popup-Menüs aus aufrufbar (siehe 3.1.2.5).

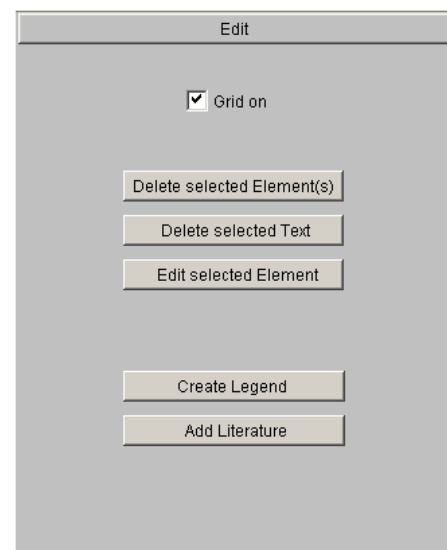
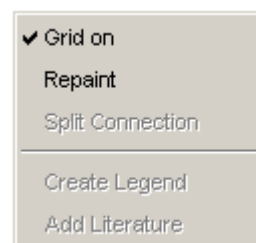


Abbildung 13: "Edit"-Menü mit Auswahlmöglichkeiten zum Löschen und Bearbeiten von Elementen; ebenso kann eine Legende bzw. können Literaturverweise hinzugefügt werden

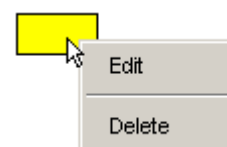
3.1.2.5 Popup-Menüs

Popup-Menüs sind Fenster, die beim Klicken der rechten Maustaste an einer beliebigen Position des Bildschirmbereichs unterhalb des Mauszeigers erscheinen. Sie dienen dem schnellen Ausführen von häufig benutzten Aktionen.

Beim Klick der rechten Maustaste auf die Zeichenebene des Pathway-Editors, erscheint ein Menü, mit dessen Hilfe das Gitternetz ein- bzw. ausgeschaltet und der Bildschirmbereich neu gezeichnet werden kann. Ebenso kann eine Verbindung zwischen zwei Elementen schnell und einfach gesplittet sowie



eine Legende und Literatur hinzugefügt werden (siehe Abbildung). Wird hingegen mit der rechten Maustaste auf ein Element geklickt, erscheint ein Popup-Menü mit der Auswahl „Edit“ und „Delete“. Da vielen Benutzern die Arbeit mit der rechten Maustaste und den Popup-Menüs durch Windows bekannt ist, wird durch deren Einführung der Bedienungskomfort der Anwendung verbessert.



3.1.3 Bedienung des Editors

Im Folgenden wird die Bedienung des Pathway-Editors in einfachen Schritten erläutert.

3.1.3.1 Hinzufügen von Elementen

Beim Start des Editors wird als Standardeinstellung das Menüfenster „Add Element“ angezeigt. Bevor ein Element auf der Zeichenebene gesetzt wird, müssen dessen Einstellungen zu Form, Größe und Farbe definiert werden. Anderenfalls wird als Standard ein Rechteck mit den Abmessungen „mittel“ (entspricht 40 x 20 Pixel), weißer Hintergrundfarbe und keiner Beschriftung vorgegeben. Die Positionierung des Objektes erfolgt durch Klicken der linken Maustaste auf der Zeichenebene. Bei erneutem Mausklick wird wiederum dasselbe Element gesetzt. Soll ein Element mit anderen Eigenschaften positioniert werden, ist dazu eine Änderung der Einstellungen nötig. Um die Position eines Elements am Bildschirm zu ändern, ist es bei gehaltener Maustaste im Bereich der Zeichenfläche zu verschieben.

Da die Beschriftung eines Elements auch griechische Zeichen enthalten kann, im vorhandenen Textfeld aber keine griechischen Zeichen dargestellt werden können, wurde folgendes festgelegt: Wird z. B. \$a eingegeben entspricht dies dem Zeichen α , \$b = β , \$g = γ , \$d = δ , \$D = Δ , usw. Nach Positionierung des Elements auf der Zeichenfläche erscheint das entsprechende griechische Symbol, welches als Unicode-Zeichen interpretiert wird.

Durch die Möglichkeit der Einstellung verschiedener Hintergrundfarben genügt es einfache geometrische Formen zu verwenden, um auch umfangreichere Pathways überschaubar darzustellen.

Bei der Auswahl des Elements „Gelenk“ (Joint) können keine Einstellungen zu Größe, Beschriftung, Beschriftungsfarbe und Hintergrundfarbe getätigt werden. Es dient lediglich dazu, Verbindungen zu splitten und den Zustand „gehemmt“ (inhibited) darzustellen (siehe 3.1.2.2).

Jedes Element kann nachträglich in der Zeichenebene in Form, Farbe und Größe verändert werden (siehe 3.1.3.4). Außerdem kann zu jedem Element, mit Ausnahme von „Joint“, eine Information hinterlegt werden (siehe 3.1.4.1) .

3.1.3.2 Verbinden von Elementen

Zur Verbindung zweier Elemente durch eine Linie, müssen diese zuerst selektiert werden. Ein selektiertes Element hat die Hintergrundfarbe gelb. Anschließend müssen in der Bedienungsleiste unter „Add Connection“ die gewünschten Parameter eingestellt werden. Wird der Button „Add /Update Connection“ betätigt, erscheint auf der Zeichenfläche die gewünschte Linie. Hat zwischen den selektierten Elementen bereits eine Verbindung bestanden, wird der Linientyp am Panel angezeigt; er kann verändert und mit dem „Add /Update Connection“-Button aktualisiert werden. Beim Löschen einer Verbindung ist der „Remove Connection“-Button und beim Splitten der „Split Connection“-Button zu verwenden. Ist ein Zustand oder eine Einstellungsvariante nicht möglich, wird die Auswahl inaktiv dargestellt.

Das Symbol für „gehemmt“ kann nur angewendet werden, wenn die Verbindung an einer Seite mit einem „Gelenk“ (Joint) endet. Das Gelenk wird unsichtbar, sobald eine Verbindung existiert und ist erst wieder beim Löschen der Verbindung als kleiner roter Kreis ersichtlich. Bei Betätigung des Buttons „Split Connection“ wird die aktuelle

Verbindung in der Mitte mit einem Gelenk versehen und die zwei neu entstandenen Linienteile erhalten die Eigenschaften der zuvor bestandenen Verbindung.

3.1.3.3 Hinzufügen von Text

Text dient dazu, ein Kommentar bzw. eine Überschrift oder Erläuterung in die Zeichenebene zu integrieren. Wurde der Text im entsprechenden Feld eingegeben, der Schriftstil, die Farbe und die Größe gewählt, kann dieser per Mausklick auf die Zeichenfläche gesetzt werden. Text kann ebenso wie ein Element bei gedrückter Maustaste auf der Zeichenfläche beliebig verschoben werden. Um den Text zu ändern, ist er mit der Maus zu selektieren; er erscheint daraufhin im Textpanel und kann bearbeitet werden. Mit Hilfe des „Update“-Buttons können die Textänderungen übernommen werden. Das Löschen erfolgt mit dem „Delete selected Text“-Button im „Edit“-Menü (siehe 3.1.3.4). Im Gegensatz zu den Elementen kann einem Text keine zusätzliche Information zugeteilt werden.

3.1.3.4 Bearbeiten eines vorhandenen Pathways

Mit dem „Delete selected Element(s)“-Button kann ein bzw. können mehrere Elemente gelöscht werden, wohingegen mit dem Popup-Menü nur das aktuell markierte Element entfernt wird.

Der „Delete selected Text“-Button dient zum Löschen eines selektierten Textes.

Sollen die Einstellungen eines auf der Zeichenfläche bereits vorhandenen Elements geändert werden, ist der „Edit selected Element“-Button zu verwenden. Bei dieser Aktion erscheint ein Fenster in dem die aktuellen Eigenschaften des Elements aufscheinen (siehe Abbildung 14). Diese können beliebig geändert und mit Hilfe des „Update“-Buttons übernommen werden. Wird der „Details“-Button gewählt, erscheint eine Eingabemaske für Detailinformationen zum markierten Objekt (siehe 3.1.4.1).

Der „Create Legend“-Button öffnet ein Fenster, das bei der Erstellung einer Legende unterstützt. Damit kann jede geometrische Form bzw. Verbindungsart durch eine Erklärung ihrer Bedeutung ergänzt werden. Die Legende befindet sich hinter dem Bedienungspanel und ist beim Zeichnen des Pathways nicht zu sehen.

Mit dem „Add Literature“-Button ist es möglich, allgemeine Literatur in Form von Plain-Text dem Pathway hinzuzufügen. Wird eine PUBMED-ID mit dem Schlüsselwort „PMID:“ angegeben, erscheint diese beim Upload des Pathways auf die GOLD.db-Webseite als Link (siehe 3.1.4.1).

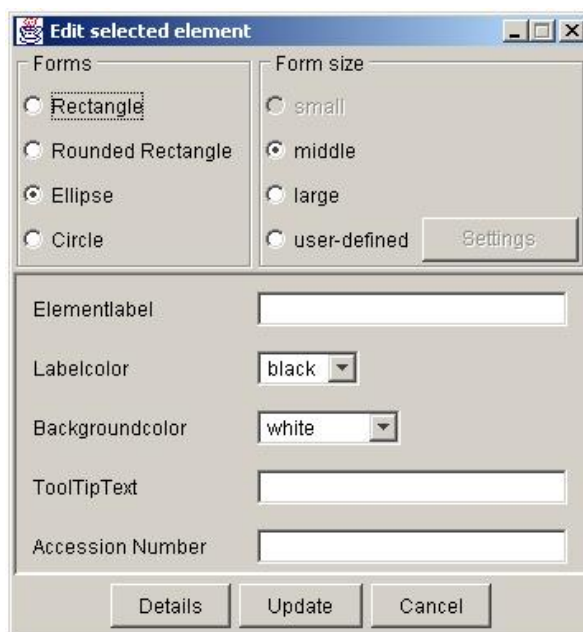


Abbildung 14: Ändern der Elementeigenschaften, wie Form, Größe und Hintergrundfarbe; zusätzlich können eine Elementbeschriftung, ein ToolTipText und eine Accession Number angegeben werden

3.1.4 Hinzufügen von Elementinformationen

3.1.4.1 „Details“-Fenster

Das Fenster „Details“ fungiert als Eingabemaske für Informationen zum aktuell selektierten Element und ist entweder über das Popup-Menü (siehe 3.1.2.5) oder dem „Edit selected Element“-Button der Bearbeitungsleiste zu öffnen. Die Maske wurde in die 6 Bereiche „Gene“, „Protein“, „3D-Structure“, „Regulation“, „Function“ und „Literature“ gegliedert (siehe Abbildung 15).

Detail - Settings

Gene

Symbol Name *unnamed*

AccessionNr. (NCBI) *unnamed*

Gene Name

Protein

AccessionNr. (NCBI)

AccessionNr. (SWISSPROT)

3D-Structure

MMDB - ID (NCBI)

Regulation

Upstream Sequences (Promoters) | Transcriptionfactors

Function

Location

Classification

Description

Literature

References | Links

Querystrings Accept settings Cancel

Abbildung 15: „Details“-Fenster mit Eingabemöglichkeiten zu Gene, Protein, 3D-Structure, Regulation, Function und Literature

Bereich eins beinhaltet den Symbolnamen und die NCBI-Gene-Accession Number und bietet eine Eingabemöglichkeit des Gennamens. Im Bereich zwei können die NCBI-Protein-Accession Number sowie die SwissProt-Accession Number eingegeben werden und im Feld 3D-Struktur die NCBI-MMDB-ID bzw. die NCBI-PDB-ID. Sind diese Informationen nicht vorhanden, müssen die entsprechenden

Eingabefelder leer bleiben. Dies betrifft vor allem die NCBI-Gene-Accession Number, die NCBI-Protein-Accession Number, die SwissPROT-Accession Number sowie die MMDB-ID bzw. die PDB-ID. Nach dem Upload eines Pathways auf die GOLD.db-Webseite werden die zuvor erwähnten Informationen als Link dargestellt (siehe 3.1.4.1). Sind diese Informationen nicht vorhanden, wird auf der Webseite „not available“ angezeigt. Bei Angabe von z. B. „unknown“ in den Eingabefeldern wird dieser Ausdruck gelinkt und verursacht durch die automatisch generierten Querystrings auf die GenBank bzw. SwissProt-Datenbank eine Fehlermeldung im Browser.

Der Vierte Abschnitt ermöglicht die Angabe von Upstream Sequences (Promotoren) und Transkriptionsfaktoren in Form von Plain-Text und im fünften Bereich kann die Lokalisation, Klassifikation und eine Beschreibung zum entsprechenden Gen angegeben werden.

Abschnitt sechs beinhaltet einerseits eine Eingabemaske für Referenzen zum jeweiligen Gen und andererseits eine Möglichkeit Links zu externen Webseiten anzugeben. Die Angabe der Referenzen erfolgt als Plain-Text, wobei sie beim Upload auf die Gold.db-Webseite genau so dargestellt werden, wie sie im Feld „References“ eingegeben wurden. Dies gilt auch für das Feld „Description“. Wird bei einer Referenzangabe das Schlüsselwort „PMID:“ mit anschließender PubMed-ID verwendet, wird die PubMed-ID auf der GOLD.db- Webseite mit einem Link zur PubMed-Datenbank versehen.

Nach Eingabe der Informationen und Betätigung des „Accept settings“-Buttons werden die Daten übernommen und das Fenster geschlossen. Die Funktion des „Querystring“-Buttons, der sich ebenfalls am „Details“-Fenster befindet wird im Abschnitt 3.1.4.2 beschrieben.

3.1.4.2 Querystrings zum Zugriff auf die GenBank und SwissProt-Datenbank

Wie bereits in Abschnitt 3.1.4.1 erwähnt, werden die NCBI-Gene-Accession Number, die NCBI-Protein-Accession Number, die SwissProt-Accession Number sowie die NCBI-MMDB-ID bzw. NCBI-PDB-ID nach Upload eines Pathways auf die GOLD.db-

Webseite automatisch mit einem Link versehen. Dieser Link beinhaltet einen Anfragestring an die GenBank bzw. die SwissProt-Datenbank, welchem am Ende die entsprechende ID, wie Gene-Accession Number, Protein-Accession Number, usw. angehängt wird. Die genaue Formatierung der Strings ist dem GenBank Entrez-System (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/eutils_help.html) zu entnehmen.

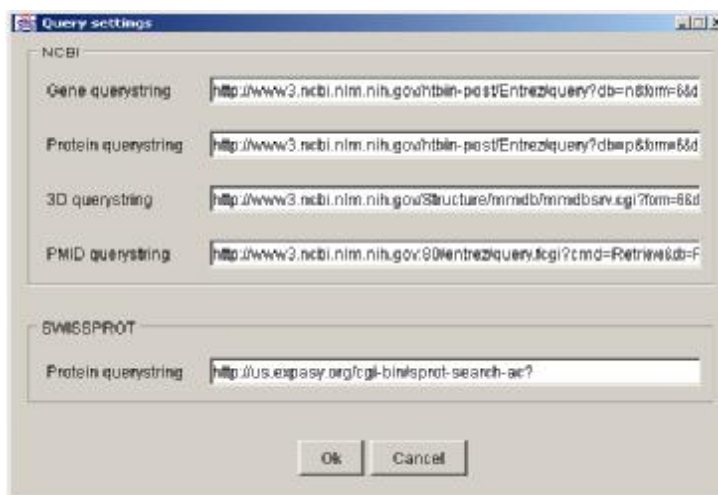


Abbildung 16: Querystrings Eingabemaske mit Querys zur GenBank und SwissProt-Datenbank

Als Beispiel sei hier der Querystring für die Abfrage einer NCBI-Gene-Accession Number angeführt:

<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=n&form=6&dopt=q&uid=U01664>

NCBI-Gene-Accession Number

Um zu gewährleisten, dass immer die aktuellen Query- bzw. Anfragestrings auf die GenBank bzw. SwissProt-Datenbank vorhanden sind, können nach Drücken des Buttons „Querystrings“ im „Details“-Fenster die einzelnen Anfragestrings eingegeben werden. Die Strings sind so zu formulieren, dass an deren Ende die zu suchende „uid“ bzw. der zu suchende Begriff angehängt werden kann (siehe Beispiel oben). Die Querystrings werden beim Speichern des Pathways im XML-Dokument mitgespeichert und sind somit immer am aktuellen Stand (siehe 3.1.5.2).

3.1.5 Öffnen und Speichern von Pathways

3.1.5.1 Öffnen

Das Öffnen eines Pathways erfolgt mit Hilfe einer Standard-Dialogbox (siehe Abbildung 17). Diese kann mit dem „Open Pathway“-Button der Bedienungsleiste erreicht werden. Beim Laden des Pathways werden die Daten aus dem entsprechenden XML-File eingelesen und der Pathway gezeichnet. In der Titelleiste des Editors erscheinen der Name und Pfad des geladenen Pathways.

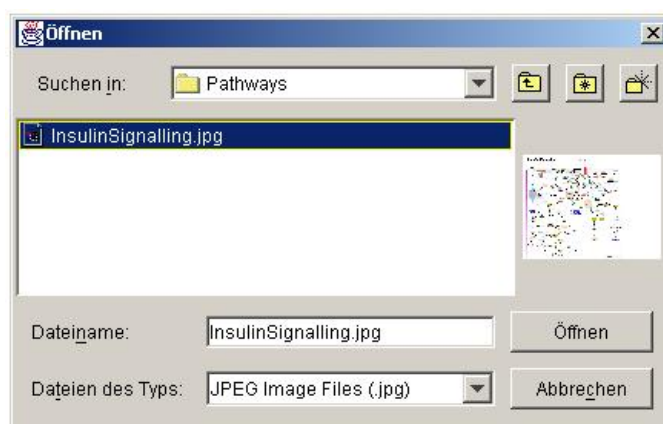



Abbildung 17: Standard-Dialogbox „Pathway öffnen“

Wird die Standard-Dialogbox zum Öffnen und Speichern erneut aufgerufen, wird der zuletzt verwendete Pfad angezeigt.

3.1.5.2 Speichern

Das Speichern von Pathways erfolgt im Editor ebenso wie das Laden, mit Hilfe einer Standard-Dialogbox (siehe Abbildung 18). Diese kann mit dem „Save Pathway“-Button aufgerufen werden. Alternativ erscheint sie auch, wenn der Button „Exit Pathway“ bzw. der  – Button des Pathway Fensters am rechten oberen Rand betätigt wird und zuvor Änderungen am Pathway vorgenommen wurden.

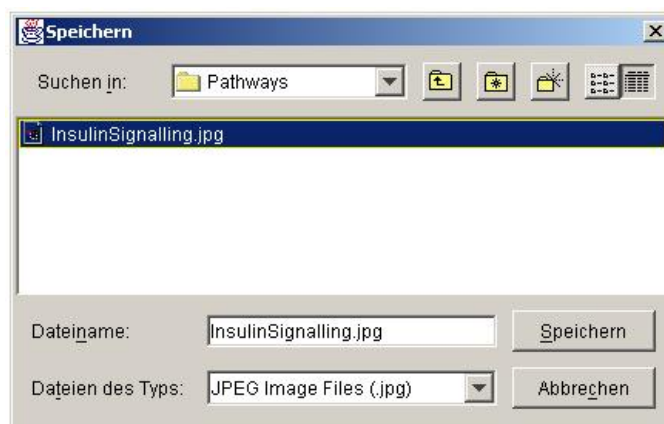


Abbildung 18: Standard-Dialogbox „Pathway speichern“

Nach Eingabe einer Bezeichnung für den zu speichernden Pathway und Bestätigung durch den „Save“-Button, werden folgende Dateien erstellt (siehe Abbildung 19):

- JPEG-Bild (*.jpg) des Pathways
- XML-Datei (*.xml) mit Position, Form, Größe, Label und Farbe der Elemente des Pathways
- XML-Datei (*Info.xml) mit Informationen zu den einzelnen Elementen
- zwei DTD-Dateien zur Validierung der XML-Files



Abbildung 19: Vorgang beim Speichern eines Pathways am Beispiel von Adipogenesis; erstellt werden ein *.jpg-Bild des Pathways, eine *.xml- und eine *Info.xml-Datei mit Informationen zum Pathway sowie die zugehörigen Validierungsdateien *.dtd

Der Aufbau der XML-Dateien *.xml und *Info.xml wird nachfolgend dargestellt.

Wie in Abbildung 20 ersichtlich, besitzt die *.xml-Datei mehrere Tag-Elemente. Das Tag <ELEMENT> beinhaltet Unterelemente mit Informationen zu Position, Form, Farbe, Label, usw. des entsprechenden Elements sowie ein <ELEMENTNR>-Tag mit einer eindeutigen Elementnummer. <CONNECTION> enthält Informationen zu Linienfarbe, -stärke, -art und Pfeilrichtung. Die Unterelemente <from> und <to> des <CONNECTION>-Tags enthalten die Elementnummer der verbundenen Elemente. Das <LEGEND>-Tag informiert über Beschreibung, Form und Farbe des Elements bzw. der Verbindung. Zusätzlich können noch ein <TEXT>-Tag mit Position, Farbe, Stil und Größe von hinzugefügtem Text, sowie ein <PROPERTIES>-Tag mit dem Erstellungsdatum des Pathways, sowie der Pathway-Versionsnummer, vorhanden sein.

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
<!DOCTYPE GRAPHIC SYSTEM "Graphic.dtd">
- <GRAPHIC>
- <ELEMENT>
  <XPos>419</XPos>
  <YPos>309</YPos>
  <Marked>>false</Marked>
  <ElementNR>0</ElementNR>
  <Form>1</Form>
  <BgColor>white</BgColor>
  <Label>PPAR $\beta$ </Label>
  <LbColor>black</LbColor>
  <AccNr>U01664</AccNr>
  <Width>60</Width>
  <Height>30</Height>
  <Elementdescription />
</ELEMENT>
- <ELEMENT>
  <XPos>416</XPos>
  <YPos>405</YPos>
  <Marked>>false</Marked>
  <ElementNR>1</ElementNR>
  <Form>1</Form>
  <BgColor>white</BgColor>
  <Label>C/EBP $\beta$ </Label>
  <LbColor>black</LbColor>
  <AccNr>M62362</AccNr>
  <Width>60</Width>
  <Height>30</Height>
  <Elementdescription />
</ELEMENT>
- <CONNECTION>
  <from>0</from>
  <to>1</to>
  <lineWidth>1</lineWidth>
  <lineColor>green</lineColor>
  <lineStyle>normal</lineStyle>
  <arrowDirection>ArrowIn</arrowDirection>
  <lineEndStyle>edged</lineEndStyle>
</CONNECTION>
- <LEGEND>
  <Description>genes/proteins</Description>
  <Style>Rectangle</Style>
  <Color>white</Color>
</LEGEND>
</GRAPHIC>

```

Abbildung 20: Aufbau der XML-Datei zum Zeichnen des Pathways mit den Tags <ELEMENT>, <CONNECTION> und <LEGEND> und deren Unterelementen

Die *Info.xml-Datei ist ebenfalls wie die *.xml-Datei in mehrere Tags gegliedert (siehe Abbildung 21). <QUERYINFO> beinhaltet alle Anfragestrings zur GenBank und SwissProt-Datenbank. <PATHWAYLITERATURE> speichert Informationen zu allge-

meinen Pathway-Referenzen, während das Tag <GENE> mehrere Unterelemente, wie <GENESEQUENCE>, <PROTEINSEQUENCE>, <ThreeDimensional_PDB>, <REGULATION>, <FUNCTION>, <LITERATURE> und <GENENUMBER>, mit weiteren Informationen enthält. Die Zahl der <GENENUMBER> der *Info.xml und der <ELEMENTNR> in der *.xml-Datei sind identisch und erlauben zusätzlich zur NCBI-Gene-Accession Number, welche als Attribut im <GENE>-Tag angeführt ist, eine eindeutige Zuweisung der Geninformationen zum entsprechenden Element des Pathways.

```

<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" ?>
<!DOCTYPE GENEINFO SYSTEM "GeneInfo.dtd">
<GENEINFO>
- <QUERYINFO>
  <GeneQueryNCBI QueryString="http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=n&form=6&dopt=g&uid=" />
  <ProteinQueryNCBI QueryString="http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Entrez/query?db=pb&form=6&dopt=g&uid=" />
  <ThreeDimStructureQueryNCBI QueryString="http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/structure/mmdb/mmdbav.cgi?form=6&db=t&dopt=g&uid=" />
  <PMIDQueryNCBI QueryString="http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=" />
  <ProteinQuerySWISSPROT QueryString="http://us.expasy.org/cgi-bin/sprot-search-ac?" />
</QUERYINFO>
<PATHWAYLITERATURE>
  <Literature>Allhaud G, Grimaldi P, Negrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. Annu Rev Nutr. 12: 207-233 (1992)
    PMID:1303804 </Literature>
</PATHWAYLITERATURE>
- <GENE AccN="U01664">
- <GENESEQUENCE>
  <SymbolName>PPARG</SymbolName>
  <GeneName>Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPAR gamma; NR1C3)</GeneName>
  <GENESEQUENCE>
- <PROTEINSEQUENCE>
  <AccN[NCBI]>AAA02110</AccN[NCBI]>
  <AccN[SWISSPROT]>P37298</AccN[SWISSPROT]>
  </PROTEINSEQUENCE>
- <ThreeDimensional_PDB>
  <MMDB_ID>11023</MMDB_ID>
  </ThreeDimensional_PDB>
- <REGULATION>
  <Promoters />
  <TranscriptionFactors />
</REGULATION>
- <FUNCTION>
  <Location>Nucleus</Location>
  <Classification>Nuclear Receptor</Classification>
  <Description>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) is a ligand-activated transcription factors that belong to the nuclear hormone receptor family. It plays a key role in the differentiation of adipose tissue and is important in the adipose specific expression of a number of genes. PPARs bind neither as homodimer nor as monomer but strictly depend on the retinoid X receptor (RXR) as DNA-binding protein. The consensus sequence for the binding of PPAR:RXR is given by a 5' flanking region and two half sites with an adenine (A) in between. (5'-AWCT AGGCA A AGGTCA-3').</Description>
</FUNCTION>
- <LITERATURE>
  <References>Auwerx J PPARgamma, the ultimate thrifty gene. Diabetologia. 42: 1033-40 (1999). PMID: 10447513
    Escher P, Wahl W Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. Mol Cell Res. 448: 121-38 (2000) PMID: 10725467 Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Holtenbain G, Wahl W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell. 68: 879-87 (1992). PMID: 1312391</References>
- <Links>
  <LinkDescription>GeneCard LocusLink Gene Expression Atlas</LinkDescription>
  <Link>http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/cardsisp?PPARG&search=PPARG&stuff=txt
    http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/LocRpt.cgi?l=19016 http://expression.gnf.org/cgi-bin/index.cgi?
    &text=97926_s_at&chip=U74A</Link>
  </Links>
</LITERATURE>
<GENENUMBER>0</GENENUMBER>
</GENE>
- <GENE AccN="M62962">
  .
  .
  .
  .
  .
  .
</GENE>
</GENEINFO>

```

Abbildung 21: Aufbau der XML-Datei mit den Geninformationen; die Haupt-Tags <QUERYINFO>, <PATHWAYLITERATURE>, <GENESEQUENCE>, <PROTEINSEQUENCE>, <ThreeDimensional_PDB>, <REGULATION>, <FUNCTION> und <LITERATURE> sind in weitere Unterelemente gegliedert

3.2 Webprojekt GOLD.db

Das Ziel dieses Teilbereichs war das Erstellen eines Grundgerüsts einer Webapplikation mit verschiedensten Informationen zum Thema „Genomics Of Lipid-associated Disorders“ (GOLD). Neben metabolischen Pathways, die mit dem Pathway-Editor erstellt werden können, gibt es die Möglichkeit auf verschiedene Tools, wie BLAST (Basic Alignment Search Tool), HMM (Hidden Markov Model) und SRS (Sequence Retrieval System), zuzugreifen. Außerdem ist der Zugriff auf Protokolle und Videos sowie auf eine Klon-Datenbank möglich. Weiters werden Links zu diversen Bereichen der Biologie, Gentechnik und Bioinformatik angeboten.

3.2.1 Aufbau der Webseite

Das Hauptfenster der Webseite gliedert sich in vier Frames (siehe Abbildung 22). Zum einen in den Navigationsframe im oberen Bereich, einem Frame auf der linken Seite mit der Möglichkeit E-Mails an den GOLD.db Administrator zu senden, dem Frame mit einer Kontaktadresse im unteren Bereich und dem Mainframe. Im Mainframe gibt es sieben Auswahlmöglichkeiten; darunter befinden sich Features wie „Pathways“, „Tools“, „Reagents“, „Links“, usw., die in Abschnitt 3.2.2 beschrieben werden. Im Navigationsframe sind alle Auswahlmöglichkeiten des Hauptframes in Form von Buttons realisiert, wodurch eine einfache und übersichtliche Bedienung der Webseite ermöglicht wird.

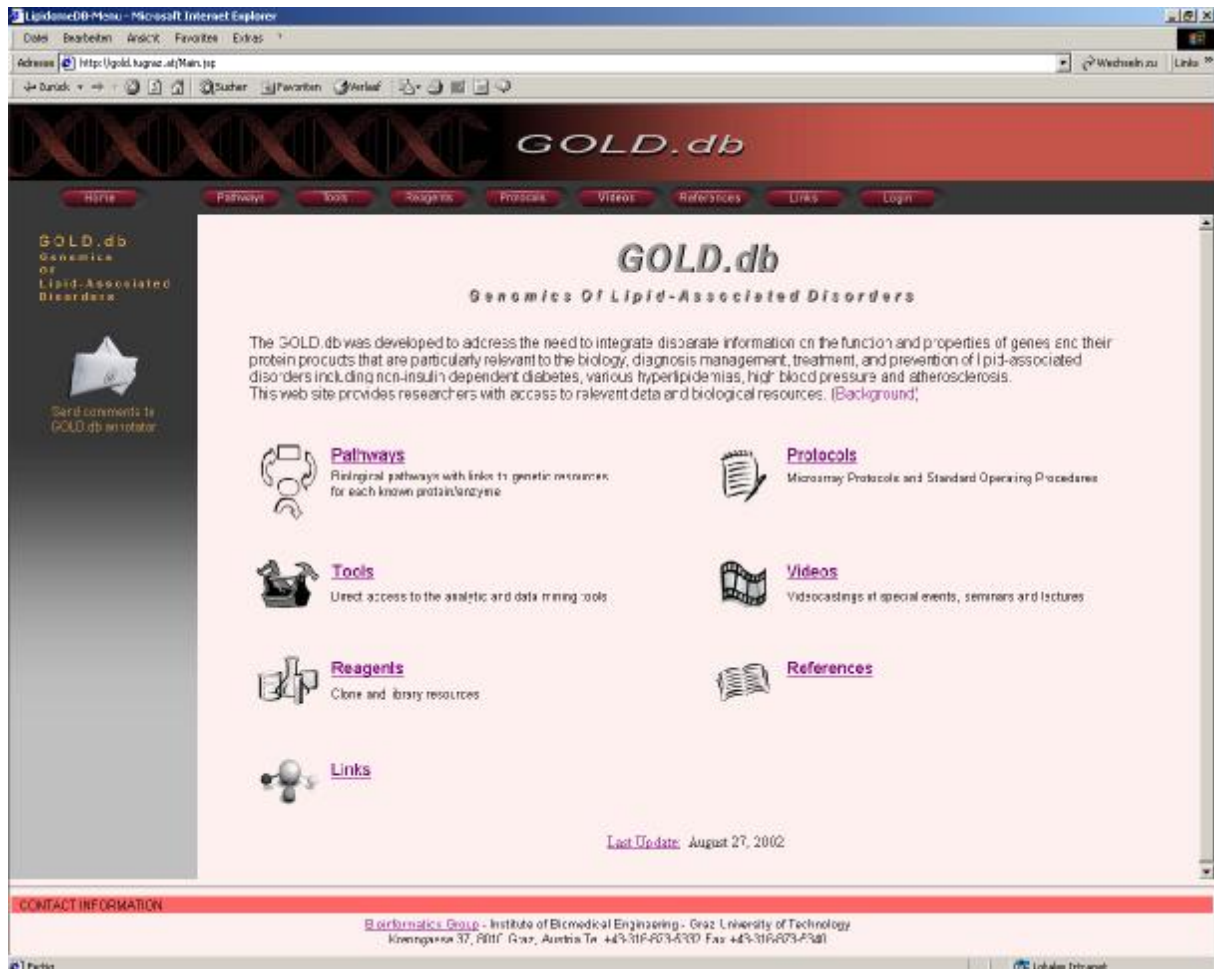


Abbildung 22: Webseite GOLD.db mit den Features Pathways, Tools, Reagents, Links, Protocols, Videos und References

3.2.2 GOLD.db - Features

3.2.2.1 Pathways

Das Tool „Pathways“ bietet einen Überblick über biologische Pathways, wie Adipogenesis oder Insulin Signalling, auf welche zur Zeit zugegriffen werden kann (siehe Abbildung 23).



Abbildung 23: Übersicht der verfügbaren Pathways; Möglichkeit der Suche nach bestimmten Genen in den Pathways und Upload/Download/Remove von Pathways

Nach Auswahl eines Pathways im „Pathway-Overview“-Fenster, erscheint dieser in einem neuen Fenster im Mainframe (siehe Abbildung 24). Jedes Symbol des Pathways bietet einen Link zu dessen genetischen Informationen, sofern dem Symbol Informationen im Pathway-Editor zugeteilt worden sind.

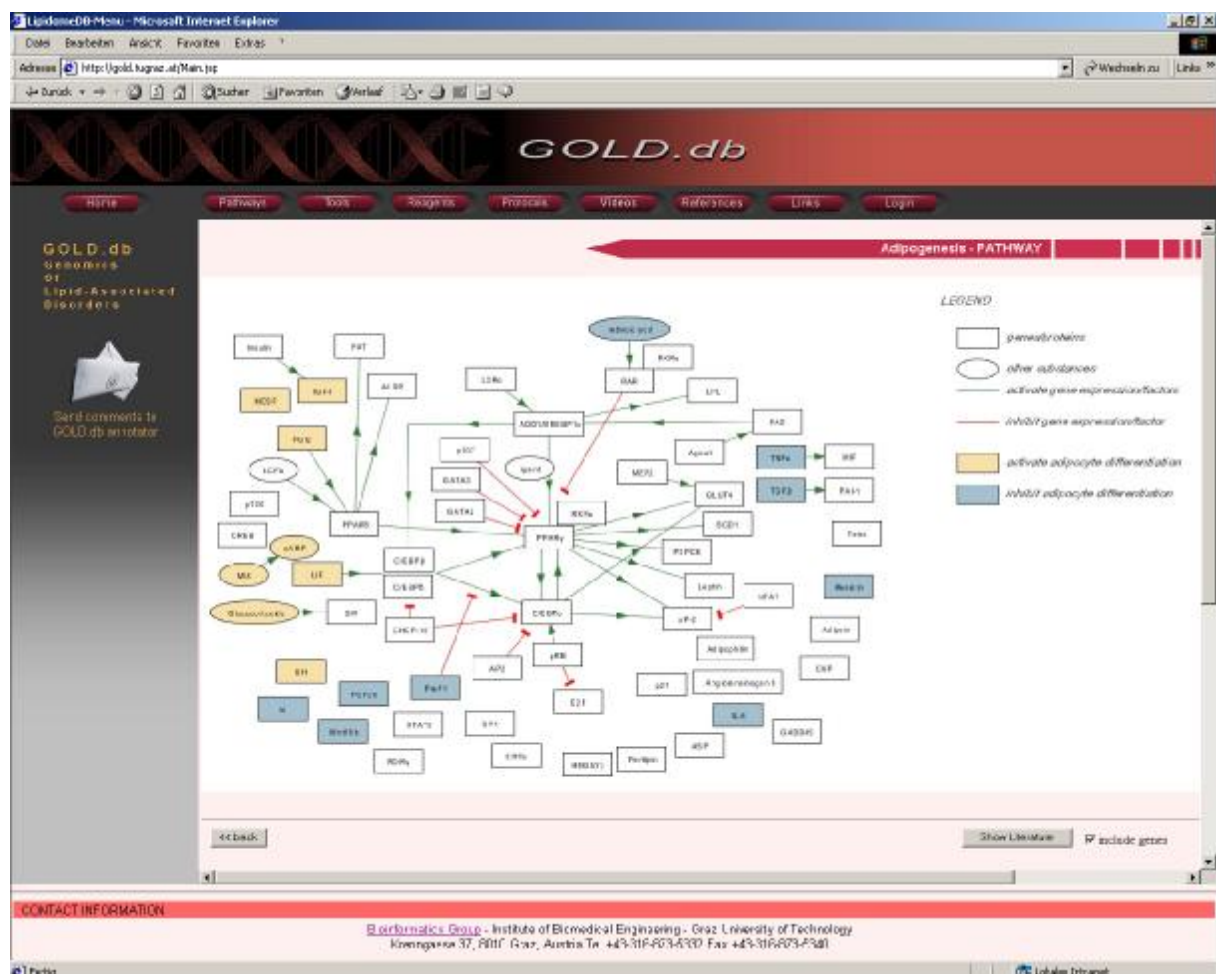


Abbildung 24: Pathway „Adipogenesis“ auf der GOLD.db-Webseite

Die Informationen werden in einem Fenster, aufgedgliedert in die Bereiche Gene, Protein, 3D-Struktur, Regulation, Function, References und Links dargestellt. Die NCBI-Gene-Accession Number, NCBI-Protein Accession Number, SwissProt-Accession Number, MMDB-ID sowie die PubMedIDs beinhalten, falls vorhanden, einen Link zur GenBank bzw. SwissProt-Datenbank (siehe Abbildung 25). Existiert zur angegebenen NCBI-Gene-Accession Number ein Klon in der Klon-Datenbank, steht auch im Feld "Clone Info" ein Link zu weiteren Informationen zur Verfügung.

GENE	
Symbol Name	PPAR gamma
Gene Name	Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPAR gamma, NR1C3)
Accession Number NCBI (Nucleotide)	U17634
Clone Info	no clone(s) available
PROTEIN	
Accession Number NCBI (Protein)	AA62110
Accession Number SWISSPROT	P37238
3D-Structure (PDB)	
MMDB-ID NCBI	11023
REGULATION	
Upstream sequences (Promoters)	not available
Transcription factors	not available
FUNCTION	
Location	Nucleus
Classifier	Nuclear Receptor
Descriptor/Overview	Peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARγ) is a ligand activated transcription factor that belongs to the nuclear hormone receptor family. It plays a key role in the differentiation of adipose tissue and is important in the adipose specific expression of a number of genes. PPARs bind either as homodimer or as monomer, but strictly depend on the retinoid X receptor (RXR) as DNA-binding protein. The consensus sequence for the binding of PPAR/RXR is given by a 5' flanking region and two half sites with an adenine (A) in between (5'-AWCTTAGGACAAGGTCAT-3').
LITERATURE	
References	<p>Avramov J PPARgamma: the ultimate thrifty gene. Diabetes (suppl. 1999 Sep);42(9):1033-49. PMID: 10447513</p> <p>Escher P, Wahl W Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. Mol Cell Res. 2003 Mar;17:440(2):121-30. Review. PMID: 12725167</p> <p>Dreyer C, Krey G, Keller H, Givel F, Jetterlein G, Wahl W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. Cell. 1997 Mar 6;88(5):879-87. PMID: 1272391</p>
LINKS	
Links	GeneCard LocusLink Gene expression Atlas

Abbildung 25: Aufbereitung der verfügbaren Geninformationen; Angaben zu GENE, PROTEIN, 3D-STRUCTURE, REGULATION, FUNCTION, LITERATURE und LINKS

Weiters besteht die Möglichkeit mit Hilfe des Buttons „Show Literature“ und der aktivierten Checkbox „Include Genes“ in der rechten unteren Ecke des Mainframes (siehe Abbildung 24) alle Referenzen zu den einzelnen Symbolen bzw. Genen sowie

allgemeine Literatur zum Pathway anzuzeigen. Ist hingegen „Include Genes“ nicht aktiviert, wird nur die allgemeine Literatur angezeigt.

Im Fenster „Pathway Overview“ (siehe Abbildung 23) befinden sich rechts unten zwei Links:

- „Search for Genes“ öffnet ein Fenster, welches die Suche nach einem vorhandenen „Gene Name“ bzw. einer Gene-Accession Number in den Pathways ermöglicht. D. h. nach Eingabe eines Suchbegriffs erscheint als Resultat im Mainframe eine Zusammenfassung aller gefundenen Begriffe sowie die Angabe des zugehörigen Pathwaynamens. Die Suchergebnisse sind jeweils als Links angeführt und bieten einen direkten Zugriff auf Detailinformationen (siehe Abbildung 25).
- Mit „Upload / Download / Remove -- Pathway“ kann man Pathways, die mit dem Pathway-Editor erstellt wurden, auf die Webseite laden bzw. bereits existierende Pathways löschen oder als *.zip-File herunterladen (siehe Abbildung 26). Das ist jedoch nur mit den entsprechenden Zugriffsrechten möglich, die über einen Login-Dialog abgefragt werden.

Abbildung 26: Eingabemaske zum Uploaden, Downloaden und Löschen von Pathways

3.2.2.2 Tools

Um die große Menge an zur Verfügung stehenden Gendaten besser handhaben zu können, wurden verschiedene Werkzeuge der Bioinformatik integriert.

BLAST (Basic Alignment Search Tool) bietet Hilfe bei einer Sequenz-basierten Suche nach Genen mit Sequenzähnlichkeiten im Gen oder im Genprodukt. Am NCBI (National Center for Biotechnology Information) sind unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/blast.cgi> eine Reihe von BLAST Programmen abrufbar. Es ist entweder die Sequenz in ein Eingabefenster zu kopieren oder eine Accession Number einzutragen und das Resultat der Suche online oder per E-Mail abzurufen.

Eine Alternative zu BLAST ist die FASTA-Suche (<http://www.ebi.ac.uk/fasta33/>). Durch einen anderen Suchalgorithmus ist die FASTA-Suche langsamer, findet aber unter Umständen mehr homologe Proteine. Als Ergebnis der FASTA-Suche wird die Suchfrequenz zusammen mit der gefundenen Sequenz in einem Multiple Sequence Alignment dargestellt.

Hidden Markov Modelle (HMM) bieten Möglichkeiten von der Primär- auf die Sekundärstruktur eines Proteins zu schließen.

Das Datenintegrationssystem SRS (Sequence Retrieval System, LION Bioscience AG, Heidelberg, Deutschland) ermöglicht einen schnellen Zugriff auf mehr als 450 öffentliche und private wissenschaftliche Datenbanken wie zum Beispiel GenBank, MEDLINE oder SwissProt. Mit einer Abfrage können Informationen aus unterschiedlichen Quellen abgerufen werden, wodurch eine komplexe Datenanalyse ermöglicht wird.

3.2.2.3 Reagents

Unter „Reagents“ wurde eine bereits existierende relationale Datenbank mit zugehöriger Bedienungs Oberfläche (siehe Abb. 27) in das Webprojekt integriert. Informationen über Vektoren, Klonsequenzen, Primer, Gewebe, Organismen, Accession Number, Datum und Person, sowie Zugriff auf andere Klondatenbanken usw. können in der Datenbank gespeichert werden. Benutzer der GOLD.db-Webseite können, sofern sie dazu autorisiert sind, alle Daten bzw. Informationen zu den vorhandenen Klonen abrufen, neue Klone hinzufügen, vorhandene Klone in Form eines vorgegebenen Textfileformats uploaden, neue Information zu Personen, Primer, Gewebe, Organismen, usw. erstellen oder gegebenenfalls auch wieder löschen. Besitzt ein User keine Zugriffsrechte steht ihm eine Eingabemaske zur begrenzten Suche von Kloninformationen zur Verfügung. Um Detailinformationen zu einem Klon zu erhalten, kann per E-Mail kann per E-Mail eine Anfrage an die TU Graz, Abteilung Bioinformatik, gestellt werden.



Abbildung 27: SFB Clone Tracker

3.2.2.4 Links

Unter „Links“ wird die Auswahl von weiterführenden Links zu Themenbereichen der Genetik, Biologie und Bioinformatik geboten. „Journals“ beinhaltet Verweise auf wissenschaftliche Magazine, wie z. B. Nature, Sience, Cell usw., während „MicroArrays“ Informationen zu Mikrochip-Technologien und „Databases“ Webseiten mit Zugriff auf Genom-Datenbanken bereitstellen. Neben diesen

Auswahlmöglichkeiten stehen noch eine Reihe weiterer Links zur Verfügung (siehe Abbildung 28).



Abbildung 28: Links zu Bereichen der Biologie, Gentechnik und Bioinformatik

3.2.2.5 Protocols and Videos

Unter „Protocols“ werden eine Reihe von Molekularbiologischen Protokollen (Laborprotokolle) online im *.pdf Format zur Verfügung gestellt; sie können heruntergeladen oder ausgedruckt werden.

„Videos“ ermöglicht den Zugriff auf Videostreamings von Wissenschaftlern, die sich mit dem Bereich der Genomforschung beschäftigen.

Zum Öffnen der Protokolle und Videos werden Links zu Webseiten mit frei verfügbarer Software (Acrobat Reader, RealPlayer, QuickTimePlayer) angeboten.

Für Zugriffsberechtigte besteht die Möglichkeit neue Protokolle bzw. Videos zur GOLD.db-Webseite hinzuzufügen bzw. existierende zu löschen (siehe Abbildung 29). In der Eingabemaske kann unter „Protocol Name“ eine Bezeichnung des Protokolls, welche in weitere Folge auch auf der Webseite „Protocols Overview“ aufscheint, und unter „Protocol (.pdf)“ der Pfad des Protokolls angegeben werden. Mit Hilfe des „Upload“-Buttons werden alle Einstellungen auf ihre Richtigkeit überprüft und anschließend zur Webseite hinzugefügt. Als Voraussetzung muss ein Protokollname angegeben werden, das angegebene Format dem *.pdf-Format entsprechen, die Datei auf der lokalen Festplatte vorhanden sein und das File darf noch nicht im Webserververzeichnis existieren. Daraufhin wird die *.pdf Datei ins Unterverzeichnis

„PDFs“ des Webprojektes GOLD.db am Webserver transferiert. Weiters wird ein Eintrag von Protokollname und -pfad in der „configProtocols.properties“-Datei im Webserververzeichnis „WebPageConfig“ vorgenommen. Mit diesen Informationen wird im Frame „Protocols Overview“ das neue Protokoll automatisch hinzugefügt. Beim Löschen eines Protokolls vom Webserver, wird es zuvor als Sicherungskopie in den Ordner „trash“, der einen Unterordner von „PDFs“ darstellt, kopiert.

Die gleiche Maske, wie für den Protokoll-Upload, steht auch für den Video-Upload zur Verfügung. Der einzige Unterschied besteht darin, dass beim Video-Upload mehrere Formate, wie *.avi, *.mov, *.mpeg bzw. *.mpg, zum Uploaden angeboten werden.

Abbildung 29: "Upload Protocols" – Frame; zum Upload von *.pdf-Dokumenten auf die GOLD.db Webseite

3.2.2.6 Update-Information und Log-File

Auf der GOLD.db-Webseite befindet sich im Hauptframe das Datum der letzten Änderung der Webseite (siehe Abbildung 22). D. h. wurde ein Pathway, ein Protokoll oder ein neues Video hinzugefügt bzw. gelöscht, wird dies in einem Log-File gespeichert und das aktuelle Datum der zuletzt durchgeführten Aktion im Fenster der Webseite angezeigt. Das Log-File ist so angelegt, dass die letzten 70 getätigten Einträge angezeigt werden. Dadurch ist der jeweilige Anwender immer über den aktuellen Stand der Webseite informiert. Zum Abrufen der Aktion, die als letztes

ausgeführt wurde, kann der „Last Update“-Link angeklickt werden. Es erscheint ein Fenster mit Informationen über Datum, Typ, Filename und getätigter Aktion.

3.2.3 Test auf unterschiedlichen Systemen und Browsern

Die Webapplikation GOLD.db wurde unter Windows 98, Windows 2000, Linux und Solaris mit den Browsern Netscape 4.5, 4.78 und 6.2 sowie dem Internetexplorer 5.0 – 6.0 und Opera getestet. Bei einer Bildschirmauflösung von 800 x 600 wirkt sich einer der Nachteile von Frames aus. Die Fläche des Hauptframes wird relativ klein und trotz verfügbarer Scrollbalken ist keine gute Übersicht gegeben. Es können jedoch alle Features uneingeschränkt bedient werden. Für übersichtliche Darstellungen sind Bildschirmauflösungen größer 800 x 600 von Vorteil.

3.2.4 Usability Test

Insgesamt haben vier Testpersonen am Usability Test (siehe Abschnitt 2.10.3) teilgenommen. Drei Kandidaten zählten zum Kreis der künftigen Benutzer. Den Probanden wurde eine Reihe von Aufgaben gestellt, wobei sie jeden Schritt ihrer Vorgangsweise verbal mitdokumentiert haben. So konnten die wesentlichen Fehlerquellen bzw. Mängel erkannt und beseitigt werden.

Einige davon sind nachfolgend angeführt:

- Da zum Testzeitpunkt auf der GOLD.db-Webseite noch keine „Back“-Button vorhanden waren, musste der Browser-„Back“-Button herangezogen werden, was von zwei Personen bemängelt und als ungewohnt bzw. unkomfortabel eingestuft wurde. Für die anderen zwei Personen war die Verwendung des Browser-„Back-Buttons“ selbstverständlich.
- Ein weiterer Punkt war die Verwendung des Ausdrucks „Outreach“ und dessen Symbol auf dem Hauptframe. Ursprünglich sollte „Outreach“ als Überbegriff mehrerer Teilbereiche gelten; da zum Testzeitpunkt jedoch nur der Teilbereich „Videos“ vorhanden war, konnte sich keine der Personen darunter

etwas vorstellen. Aus diesem Grund wurde die Bezeichnung „Outreach“ in „Videos“ mit entsprechendem Symbol umgeändert.

- Drei Personen bemängelten die Benutzerfreundlichkeit der Oberfläche der Klon-Datenbank vor allem im Bereich von „Insert new Clone“, „Upload Clones“ und dem Löschen von bereits erstellten Daten. Bei „Insert new Clone“ war für eine Person die Bedeutung einiger Felder nicht eindeutig. Ebenso wurde als Vorschlag unterbreitet, Felder, die unbedingt Informationen enthalten müssen, zu kennzeichnen. Der Unterschied zwischen „Insert new Clone“ und „Upload Clones“ war auch nicht eindeutig erkennbar. Weitere Probleme bereitete ebenso die Wahl des Formats beim Uploaden von Klonen. Alle Ungereimtheiten sind inzwischen beseitigt worden.
- Von einem Probanden wurde angeregt, ein „Last Update“-Feld einzufügen, welches den aktuellen Stand (Datum) der Webseite vor allem beim Upload von Pathways, Protokollen und Videos anzeigt.

Die Oberflächengestaltung, Farbe und Größe der verwendeten Symbole sowie die Gestaltung der Navigationsleiste wurde von allen Teilnehmern als benutzerfreundlich eingestuft.

Im Laufe des Webseitendesigns wurden immer wieder neue Anregungen und Ideen von verschiedenen Personen berücksichtigt.

Der Pathway-Editor stand 3 Personen zum Testen zur Verfügung. Die anfänglichen Bedienungsprobleme und aufgetretenen Fehler während der Entwicklungsphase wurden auch hier mittlerweile beseitigt.

KAPITEL 4

DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde ein Pathway-Editor zum Zeichnen von Pathways, wie z. B. „Adipogenese“ oder „Insulin Signalling“ sowie eine Webapplikation für Lipid-assoziierte Krankheiten entwickelt. Der Editor bietet eine einfache Möglichkeit Pathways zu zeichnen und jedem Element des Pathways Informationen hinzuzufügen. Die Webapplikation GOLD.db stellt die gezeichneten Pathways und weitere Informationen zum Thema „Lipid-assoziierte Krankheiten“ Personen bzw. Personengruppen im Internet, zur Unterstützung ihrer Tätigkeiten im Bereich der Adipogeneseforschung, zur Verfügung.

Es wurden alle in der Aufgabenstellung (siehe Abschnitt 1.3) angeführten Anforderungen vollständig implementiert.

4.1 Bedienung und Oberflächengestaltung des Editors

Bei der Oberflächengestaltung des Pathway-Editors wurde auf eine einfache und übersichtliche Darstellung der Komponenten geachtet. Die Bedienung des Editors erfolgt über vier Menüfenster in Karteikartenform auf der Bedienungsleiste. Durch die Anordnung der Menüs im Karteikartenformat ist eine kompakte und übersichtliche Aufbereitung, der zum Zeichnen zur Verfügung stehenden Komponenten, gegeben. Die zusätzlich vorhandenen Popup-Menüs ermöglichen außerdem einen schnellen Zugriff auf die am häufigsten durchgeführten Aktionen.

4.2 Verwendung von XML-Dateien

Für die Speicherung der Pathway- bzw. Geninformationen wurde das XML-Dateiformat gewählt. XML ist plattformunabhängig und ist besonders dazu geeignet Daten zu speichern und zu organisieren. Außerdem sind die in XML vorliegende Daten auf Grund ihrer Strukturiertheit einfach wiederverwendbar und selbstdokumentierend. Zusätzlich stehen eine Menge von Parsern zum Bearbeiten von XML-Dateien zur Verfügung. Alle im Editor verwendeten Elemente können mit Angaben zu Position, Farbe, Größe usw. in der XML-Datei übersichtlich gespeichert werden. Bei erneutem Laden des Pathways werden die Daten aus der XML-Datei gelesen und die Elemente bzw. Verbindungen auf der Zeichenfläche positioniert, wodurch deren Verschieben ermöglicht wird. Da zu Beginn der Arbeit nur wenige Pathways vorhanden waren, war es einfacher, die Pathwayinformationen in XML-Dateien als in einer relationalen Datenbank zu speichern; zudem wäre die Anzahl der Tabellen in der Datenbank zu gering gewesen. Für die Zukunft könnte überlegt werden, im Zuge der KEGG-Integration (<http://www.genome.ad.jp/kegg>), die Daten aus den XML-Files beim Upload auf die GOLD.db-Webseite in eine Datenbank zu übernehmen. Dadurch könnten andere Programme, wie z. B. „Genesis“, ein Programm zur Visualisierung und Analyse von Genexpressionsexperimentensets, einfacher auf die Pathwaydaten zugreifen und weitere Auswertungen vornehmen.

4.3 Webseitendesign und Usability

Beim Webseitendesign wurde auf eine benutzer- bzw. bedienungsfreundliche Gestaltung Wert gelegt. Die Oberfläche ist gut überschaubar, wichtige Informationen sind hervorgehoben bzw. Links auf weiterführende Webseiten vorhanden, eine einfache Navigationsleiste wurde eingebaut und auf unnötige Animationen, die eine Ladeverzögerung und Ablenkung des Benutzers bewirken können, verzichtet. Es wurde besonders darauf geachtet, die im Mainframe enthaltenen Webseiten kompakt zu gestalten, um eine Verwendung der Scrollbalken zu minimieren. Durch die Verwendung von Struts, die eine Trennung von Java- und HTML-Code in den Java Server Pages erlauben, ist eine einfache Erweiterung der Webseiten jederzeit möglich.

Die Durchführung der Usability-Tests hat während der Entwicklungsphase dazu beigetragen, Mängel zu beseitigen und wertvolle Hinweise bzw. Anregungen in das Design zu übernehmen. Dadurch konnte eine, an die künftige Benutzergruppe angepasste, Webapplikation entwickelt werden.

4.4 Erweiterungs- und Verbesserungsvorschläge

4.4.1 Pathway-Editor

In der momentan vorliegenden Version 1.0 des Pathway-Editors besteht die Möglichkeit, die Farbe von Elementen bzw. Verbindungen, sowie die Labelfarbe eines Elements über Comboboxen mit vorgegebenen Farbeinstellungen auszuwählen. Eine Verbesserungsmöglichkeit besteht dahingehend, aus einer Farbpalette (ColorChooser) auszuwählen; dies ist auch bei vielen bekannte Zeichenprogrammen der Fall.

Anstelle der momentanen Auswahlmöglichkeiten, wie Rechteck, Ellipse, Kreis, normal, strichliert, usw. könnten entsprechende Symbole angezeigt werden, wodurch die Bedienbarkeit unter Umständen erleichtert wird.

Neben den bereits bestehenden Pfeilen und dem „gehemmt“-Symbol könnten auch andere Symbole in einem eigenen Fenster angeboten werden.

Eine weiter Überlegung geht dahingehend, ähnlich wie den einzelnen Elementen, auch jedem Text auf der Zeichenfläche eine Information zu hinterlegen.

Ein Nachteil bei der zurzeit vorliegenden Version, ist die statische Zeichenfläche. D. h. es können nur eine gewisse Anzahl an Symbolen und Text gezeichnet werden, da die Zeichenebene nicht beliebig mit Scrollbalken vergrößert werden kann.

4.4.2 WebApplikation

Bei der bis zu diesem Zeitpunkt existierenden Version der GOLD.db-Webapplikation wird bei Anmeldung über den Login-Button bzw. Abmeldung über den Logout-Button jeweils eine eigene Webseite im Navigationsframe geladen. Dies bewirkt vor allem bei langsameren Rechnern eine Ladeverzögerung. Hier sollte nach einer Lösung gesucht werden, die es ermöglicht, nur den Login- bzw. Logout-Button und nicht das ganze Frame neu zu laden.

Zusätzlich könnte man sich überlegen, alle Symbole und auch die Schrift zu verkleinern und die Buttons im Navigationsframe durch farbige Felder mit Beschriftung zu ersetzen. Das ermöglicht zum einen eine bessere Darstellung bei Auflösungen von 800 x 600 und zum anderen eine Internationalisierung der Sprache der Webseite.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mit dem Pathway-Editor ein Werkzeug erstellt wurde, mit dessen Hilfe biologische Pathways auf einfache Weise übersichtlich dargestellt werden können. Jedem Symbol können dabei Informationen zugewiesen und diese in einer XML-Datei gespeichert werden. Die XML-Files und das *.jpg-Bild ermöglichen die Erzeugung einer ImageMap, indem die Daten aus dem entsprechenden XML-File gelesen werden und jedem Symbol am *.jpg-Bild die dazugehörige Information zugewiesen wird.

Die Webapplikation GOLD.db (Genomics of Lipid-associated Disorders Database) bietet die Möglichkeit auf Informationen zuzugreifen, die für die Biologie, das Diagnosemanagement, die Behandlung und Vorbeugung von lipid-assoziierten Krankheiten, wie nicht-insulinabhängigen Diabetes, diversen Hyperlipidämien und Atherosklerose, von Bedeutung sind. Neben den Pathways „Adipogenesis“ und „Insulin Signalling“ sind zur Zeit auch Tools für die Sequenzanalyse (BLAST, FASTA, HMM), Molekularbiologische Protokolle, Videos und Referenzen sowie die Möglichkeit des Zugriffs auf eine Klondatenbank, enthalten.

Die große Menge an vorhandenen Gendaten stellt eine Herausforderung bei der Analyse und Interpretation dar. Ein wichtiges Ziel in Zukunft ist daher die Entwicklung von Werkzeugen, die Wissenschaftlern bei der Analyse der Daten unterstützen. In nächster Zeit sollen Genexpressionsdaten in die Pathways übernommen und zusätzliche Features, wie z. B. KEGG-Pathways (<http://www.genome.ad.jp/kegg>) und Applikationen für „Large-scale-gene expression analyses“ implementiert werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] AHC-CONSILIUM, Medizinisches Nachschlagewerk
<http://www.ahc-consilium.at>
- [2] BROWN, Simon / BURDICK, Robert et al.: Professional JSP 2nd Edition,
Birmingham (UK): Wrox Press, 2001
- [3] FRAMES – AN INTRODUCTION,
http://wp.netscape.com/assist/net_sites/frames.html
- [4] GEN-AU, Genomforschung in Österreich
http://www.dhgp.de/media/xpress/genomxpress02_02/gen_au.html
- [5] JAVA, Vor- und Nachteile: <http://ddi.cs.uni-potsdam.de>
- [6] JDOM, <http://www.jdom.org>
- [7] JESSE, Ralf: Java Server Pages – Das Einsteigerseminar, 1. Auflage,
Landsberg: Verlag Moderne Industrie Buch AG & Co. KG, 2002
- [8] JIMI, Java Image Management Interface
<http://www.activated.com/products/jimi/jimi.html>
- [9] KRUG, Steve: Don't Make Me Think - A Common Sense Approach to Web
Usability, Indianapolis: Circle.com.Library – New Riders Publishing, 2000
- [10] KRÜGER, Guido: Goto Java 2, 2. Auflage, München; Boston; San Francisco;
et al.: Addison-Wesley, 2000
- [11] LEMAY, Laura / CADENHEAD, Roger: Java2 in 21 Tagen, 2. Auflage, SAMS
Publishing, 2001

- [12] MEDIZINFO, <http://www.medizinfo.com>
- [13] PSCHYREMBEL, Willibald: Klinisches Wörterbuch, 258., neu bearbeitete Auflage, Berlin: de Gruyter, 1998
- [14] MÜNZ, Stefan: SELFHTML, <http://www.netzwelt.com/selfhtml>
- [15] SUN MICROSYSTEMS : Java™ 2 Platform, Standard Edition (J2SE™)
<http://java.sun.com/j2se>
- [16] SUN MICROSYSTEMS : Java™ Technology & XML
<http://java.sun.com/xml/javaxmlpack.html>
- [17] THE JAKARTA PROJECT, Struts: <http://jakarta.apache.org/struts>
- [18] THEWS, Gerhard / MUTSCHLER, Ernst / VAUPEL, Peter: Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, 4. Auflage, Stuttgart: Wiss. Verl.-ges., 1991
- [19] TURAU, Volker: Java Server Pages – Dynamische Generierung von Web-Dokumenten, 2. aktualisierte und erweiterte Auflage, Heidelberg: dpunkt-Verlag, 2001
- [20] TURAU, Volker / SALECK, Krister / SCHMIDT, Marc: Java Server Pages und J2EE – Unternehmensweite Web-basierte Anwendungen, 1. Auflage, Heidelberg: dpunkt-Verlag, 2001
- [21] W3C, World Wide Web Consortium, <http://www.w3.org>
- [22] WILLMS, Roland: Java Programmierung, Franzis Verlag GmbH, 2001
- [23] XALAN- und XERCES-JAVA, <http://xml.apache.org>