Verteiltes Genom Browsing

Projektspezifikation

23. Dezember 2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

Dieses Dokument ist die Projektspezifikation für das Semesterprojekt zur verteilten Echtzeitrecherche in Genomdaten. Hierbei umfasst der Begriff “Genomdaten“:

Chromosomen enthalten das Erbgut eines Menschen. Sie enthalten somit die DNA, auf welcher die einzelnen Gene abgebildet sind. Verschiedene Spezies haben unterschiedlich viele Chromosomen und Gene.
Für dieses Projekt beziehen wir uns ausschließlich auf die 24 Chromosomen des Menschen. Hier sind die zwei Geschlechtschromosomen X und Y bereits enthalten.

Gene bestehen aus einer Sequenz von Basen, welche ein zu synthetisierendes Protein kodieren. Jedes Gen kodiert ein oder mehrere Proteine. Jedes Gen kann auf Grund seiner Genkoordinaten entweder identifiziert, oder seine Sequenz anhand der Koordinaten gefunden werden.

Genkoordinaten geben an, auf welchem Abschnitt von welchem Chromosom ein Gen liegt. Chromosom und Gen bilden somit die Koordinate. Hierbei werden die untere und die obere Grenze angegeben.

Basenpaare ergeben sich durch die Doppelhelix-Struktur der DNA.
Es gibt vier Basen:

1. Adenin (A)
2. Cytosin (C)
3. Guanin (G)
4. Thymin (T)

von denen jeweils zwei Gegenstücke zueinander sind. Diese Paare sind A - T und C - G. Es folgt also, dass nur diese Basenpaare in der Helix vorhanden sind.
Spricht man von Mbp, so sind dies Megabasenpaare, hierbei entspricht
1Mbp = 1000000 Bp (Basenpaare).

Mutationen sind Abweichungen in der Basensequenz eines Gens zum Referenzgenom. Das heißt:
Unterscheidet sich an einer spezifischen Stelle des Chromosoms eines Probanden eine Base zu der im Referenzgenom verzeichneten, so kann dies eine Punktmutation sein. Wirkt sich die Veränderung jedoch nicht weiter aus, so handelt es sich nur um eine Variante des Basenpaares. Dies wird auch als Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) bezeichnet.
Weiterhin existieren bestimmte Basensequenzen innerhalb der Gen, welche mehrfach hintereinander wiederholt werden. Die Anzahl der Wiederholungen kann von Mensch zu Mensch unterschiedlich sein. Diesen Sachverhalt bezeichnet man als Kopienzahlvariation (CNV).

Neben CNVs können auch fehlende oder zusätzliche Basenpaare in bestimmten Basensequenzen auftreten. Diese fehlenden bzw. zusätzlichen Basenpaare bezeichnet man als Indel.

Das Referenzgenom wird in unregelmäßigen Abständen neu ermittelt. Anhand dieses Genoms werden alle weiteren Sequenzierungen von Basenpaaren überprüft und Mutationen ermittelt. Das aktuelle Referenzgenom GRCh38.p5[1] ist am 25. September 2015 herausgegeben worden.

Im folgenden Dokument wird die Realisierung des Softwareprojektes erläutert.

[1] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/genome/assembly/grc/human/

2 Aufgabenstellung und Anforderungen

2.1 Aufgabenstellung

Es soll ein System entwickelt werden, welches in Echtzeit Genomdaten durchsucht und die grafische Auswertung übernimmt.

2.2 Anforderungen

- Es werden vier Datenbanken fest integriert:
  - HGMD[2]
  - dbSNP[3]
  - 1000 Genomes Project[4]
  - The Cancer Genome Atlas: Lung and Colorectal Cancer[5]

  Weiterhin wird das System für weitere (eigene) Datenquellen erweiterbar sein.
- Folgende Informationen werden bereitgestellt:
  - Metadaten: Datenquelle, Zeitpunkt des Downloads
  - Genkoordinate der Mutation (ggf. Abschnitt)
  - Mutierte Basensequenz (auch Referenzgenom muss bekannt sein)
  - (relative) Häufigkeit der Mutationen
  - Quellspezifische Sample-Attribute (Krankheit, Geschlecht, etc.)
- Eine Anfrage wird in <1 Sekunde durchlaufen.
  Zulässige Anfragen sind:
  - Intervallanfragen:
    - Anfrage mit: Chromosom, linke und rechte Grenze (Genkoordinaten)
    - Systemkorrektur: Intervall >10Mbp führt dazu, dass ein Fehler geworfen wird
    - Ergebnis: Mutationen in dem Abschnitt
  - Genanfragen:
    - Anfrage mit: Name eines humanen Gens
    - Systemkorrektur: Namensvorschläge, wenn Genname nicht vollständig bekannt
    - Ergebnis: Vom System bestimmter Genabschnitt, sowie die darauf befindlichen Mutationen

[2] http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php
[3] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/
[4] http://www.1000genomes.org/
[5] http://cancergenome.nih.gov/

Folgende Filter werden zur Suchoptimierung angeboten:

  - Einschänkung auf Quelle
  - Einschänkung auf relative Häufigkeit
  - Gleichheit quellspezifischer Attribute

- Die Darstellung erfolgt:
  - je Datenquelle
  - mit einem max. 10Mbp großen Ausschnitt des Chromosoms
  - mit Referenzgenom zum Vergleich bei kleinen Abschnitten
  - mit Anzeige der Basenpaare und Markierung von Mutationen in kleinen Abschnitten ($\leq$ 200Bp)
  - mit Andeutung der Verteilung der Häufigkeit von Mutationen in großen Abschnitten ($>$ 200Bp)

  Zudem bietet das Interface interaktive Möglichkeiten:

  - Zoomfunktion mit fünf Stufen, um den dargestellten Bereich zu verkleinern oder zu vergrößern
  - Scrollen, um sich horizontal auf dem Chromosom fortzubewegen
  - Konfigurationsmöglichkeiten zur Darstellung und anderer Systembereiche

- Das System wird unter Mozilla Firefox laufen und auf bestehenden Webservern leicht einzurichten sein

3 Beispiele zur Nutzung: Use Cases

3.1 Use Case 1

Ein Benutzer möchte herausfinden, welche Mutationen im Bereich von 144MB – 154MB auf dem Chromosom 7 auftreten können. Hierfür wählt er die 1000 Genomes Projekt-Datenbank aus.
Das ganze Chromosom wird in einem eigenen Anzeigebereich (Lane) im Vergleich zum Referenzgenom angezeigt. Er erkennt durch eine Markierung, dass im Bereich von 150MB-152MB gehäuft Mutationen auftreten können. Da er diesen Bereich nicht detailliert einsehen kann, zoomt der Benutzer herein. Die Basenpaare in der 1000 Genomes-Lane sind immer detaillierter zu erkennen, bis er genau einsehen kann, welche Mutationen auftreten können. Bei Erreichen der maximale Zoomstufe, sind alle Basenpaare des Chromosoms 7 und des Referenzgenoms, das nun eingeblendet wird, zu erkennen und er kann die auftretenden Mutationen betrachten.

3.2 Use Case 2

Ein Benutzer möchte herausfinden, welche Mutationen bei einer bestimmten relativen Häufigkeit im Bereich eines Gens auftreten. Da er sich sehr für den colorectalen Bereich interessiert, wählt er The Cancer Genome Atlas (TCGA) aus. Da der Benutzer nicht den genauen Namen des Gens kennt und sich bei der Eingabe irrt, bekommt er keine Basenpaare angezeigt, sondern Vorschläge, welches Gen er gesucht haben könnte. Auf Grund der Vorschläge erinnert sich der Benutzer und wählt das korrekte Gen.
Es erscheint eine Lane, welche die Daten für den Bereich darstellt und der Benutzer erkennt die Bereiche, in welchen Mutationen auftreten. Zusätzlich werden ihm die relativen Häufigkeiten der Mutationen angezeigt.

3.3 Use Case 3

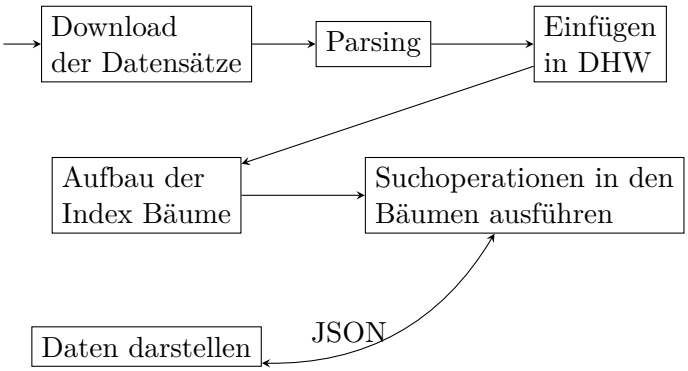
Ein Benutzer möchte sich darüber informieren, mit welcher Häufigkeit in einem bestimmten Bereich eines bestimmten Gens Mutationen auftreten können. Hierbei wählt er die HGMD mit einem Bereich von 140MB – 155MB. Da der Bereich jedoch zu groß ist, wird ihm nur der Bereich von 140MB-150MB dargestellt.
Er erkennt in diesem Bereich, dass sehr wenig Mutationen auftreten. Ihn interessiert jedoch ebenfalls, ob bei Krebspatienten höhere Mutationsraten existieren. Dazu führt er die gleiche Suche noch einmal aus, wählt jedoch zusätzlich TCGA für Lungenkrebs und TCGA für Colorectalkrebs.
Als Ergebnis werden ihm die drei Lanes untereinander angezeigt und er kann die Häufigkeit von Mutationen in den Bereichen vergleichen.

4 Umsetzung

4.1 Vorgehensweise des Systems

Damit dem System Daten zur Verfügung stehen, müssen die vier Hauptdatenbanken zuerst aus dem Internet heruntergeladen werden.
Nachdem der Download erfolgreich war, werden die Datenbanken in ein einheitliches Format überführt. Ist die Vereinheitlichung vollzogen, können nun die humanen Datensätze herausgefiltert und in die eigens entworfene Datenbank (DWH) eingespeichert werden.
Sind alle Daten verarbeitet und somit das DWH vollständig, stehen die Daten bei Programmstart zum Aufbau des verteilten Index zur Verfügung.
Wurde der verteilte Index fertig gebaut, kann der Benutzer nun Anfragen an das System absenden. Die Anfragen werden vom Benutzeroberfläche (GUI) an die Middleware geschickt. Hier werden die Anfragen validiert und gegebenenfalls korrigiert. Sind die Anfragen korrekt, werden diese über dem verteilten Index ausgeführt und die Ergebnisse an das GUI zurückgegeben. Hat das GUI die Ergebnisdaten empfangen, werden diese grafisch aufbereitet.

Folgendes Kommunikationsdiagramm verdeutlicht hierbei den Ablauf:



4.2 Arbeitsbreiche

Zur Umsetzung des Systems müssen, wie aus *4.1* hervorgeht, drei Hauptbereiche abgedeckt werden. Diese sind:

Integration: Zuständigkeitsbereiche der Integration sind die Aufbereitung der Datenquellen und die Bereitstellung der aufbereiteten Datensätze in einer eigens entworfenen Datenbank.

Middleware: Die Middleware ist für die Kommunikation zwischen Datenbank und Frontend zuständig. Um die vom Frontend an die Middleware gesendeten Anfragen effizient bearbeiten zu können, befasst sich die Middleware mit dem Entwurf eines verteilten Index. Dieser ermöglicht die zeiteffiziente Suche in den Daten der Datenbank und somit eine zeiteffiziente Rückgabe der Ergebnisse an das GUI.

Frontend: Das Frontend ist für die grafische Aufbereitung der Ergebnisdaten, sowie für das GUI zur Bedienung des Systems zuständig.

Im folgenden werden die Teilbereiche, die Grundzüge ihrer Realisierung, sowie die Verwendung findenden Technologien erläutert. Des Weiteren werden offene Fragen und Risiken der einzelnen Realisierungen angesprochen.

5 Integration

5.1 Integrationsprozess

5.1.1 Ablauf der Integration

Die Software wird standardmäßig zwei Quellen integriert haben: die dbSNP und das 1000GenomeProject. Diese werden, über ein Skript gesteuert, heruntergeladen. Wenn dieser Part abgeschlossen ist, wird ein lokaler Parser (später mehr zu den Parsern und ihrer Arbeitsweise) alle relevanten Daten aus den heruntergeladenen Dateien extrahieren und sie in einem, für den globalen Parser akzeptablen Format bereitstellen. Der globale Parser wird diese Dateien dann in Datensätze staffeln und diese dann in das Data Ware House einfügen um sie dann so der Middleware für die Abfragen bereitzustellen.
Der lokale Parser wird benötigt, da es kein allgemeingültiges Standardformat gibt, in dem die Dateien abgespeichert werden. Die Formate sind auch keine, von dem DWH anerkannten, Dateiformate, die integriert werden können. Hinzu kommt, dass Sehr viele weitere Daten, die nicht notwendig sind, in den Dateien vorhanden sind und somit nur die benötigten Daten ausgelesen werden müssen.
Wenn der User weitere Quellen integrieren möchte, benötigt er zwei Dinge dafür: Ein Downloadskript, welches von der gewünschten Quelle die Dateien herunterlädt, und ein lokaler Parser, der die heruntergeladenen Dateien danach für den globalen Parser bereitstellt.

5.1.2 Quellenauswahl

Die Quellen, die von uns integriert sein werden, werden die dbSNP und das 1000GenomeProject sein, da diese alle benötigten Daten frei zugänglich bereitstellen, ohne jegliche Gegenleistung zu verlangen. HGMD hingegen können wir nicht integrieren, da für die Benutzung ihrer Daten eine Lizenz erworben werden muss, die den finanziellen Rahmen des gesamten Projektes sprengt. TCGA bezieht sich auf ein weiteres Referenzgenom, weshalb wir die Integration dieser Quelle auslassen werden. Wir werden uns vorerst auf die frei zugänglichen Quellen konzentrieren, um eine Basis an Daten bereitstellen zu können. Weitere Quellen werden im Nachhinein integrierbar sein, weshalb die Option offen steht, TCGA im Nachhinein zu integrieren.

5.1.3 Attributauswahl und -mapping

Beide Basis-Datenbanken werden von dem gleichen Anbieter gehostet, was beiden Quellen ein relativ uniformes Format gibt. So stellen beide Quellen die Daten in BAM-Dateien und vcf-Dateien bereit, wobei wir uns auf die vcf-Dateien berufen, da diese die Daten beinhalten, die wichtig sind für die Abfragen, und auch gleichzeitig einfacher zu entschlüsseln sind, als die BAM-Dateien.
Wir entschieden uns, dass das Referenzgenom in einer Extradatei abgespeichert wird, um übermäßigen Traffic im DWH zu vermeiden. Des weiteren werden im DWH folgende Daten der Middleware bereitgestellt: Eine einzigartige ID für jeden Eintrag, die Muta-

tionssequenz selber, die Koordinaten, wo im Referenzgenom die Mutation auftritt, der Name der Quelle, um eine schnelle Einordnung nach Quellen zu gewährleisten, der Name des Referenzgenoms, eine Angabe, in welchem Chromosom die Mutation auftritt, und einen Verweis auf den entsprechenden Metadatensatz der Mutation.
Der Metadatensatz besteht aus einer eindeutigen ID, der Quelle, woher die Daten stammen, dem Geschlecht des Testsubjekts, dem Herkunftsland und der Downloadzeit. Wir entschieden uns für diese Metadaten, da sie in dem 1000GenomeProject bereitgestellt wird. Die dbSNP stellt keine Metadaten bereit.

5.1.4 Mengengerüst

5.1.5 Inputfile-Format vom lokalen Parser erzeugt

Referenzgenomname:„Name des Referenzgenoms Bsp: GRCh38“
Quelle:„hier die Quelle angeben“
$$
SampleID:„SampleID aus der DB“
Genkoordinaten:„Angabe der Koordinaten“
Mutationssequenz:„Sequenz“
$$
SampleID:„SampleID aus der DB“
Gender:„m oder f“
Population:„drei Buchstaben bsp: GBR“
EOF

Der lokale Parser wird für jeden Datensatz einen Eintrag in dieser Art in sein Inputfile schreiben, so dass er, nach erfolgreichem Parsen eine Textdatei mit entsprechend vielen Einträgen dieser Art hat.

5.1.6 Inputfile vom globalen Parser erzeugt

Es werden zwei Textdateien erstellt werden, eine für die Metadaten-Datensätze und eine für die Mutations-Datensätze. Diese werden danach per COPY-Befehl vom DWH eingelesen. Für diesen Befehl benötigen beide Dateien einen bestimmten Aufbau: Jedes Attribut ist voneinander per Leerzeichen getrennt und jede Zeile beherbergt einen Datensatz.

5.1.7 Sequenzdiagramm

Der Ablauf besteht aus zwei Schleifen: Zuerst wird der gesamte Prozess von hinten gestartet, um zu gewährleisten, dass vor Beginn des Integrationsprozesses alle Teilprozesse laufen um Probleme während des Prozesses zu vermeiden. Der globale Parser wird gestartet, startet von sich aus die n lokalen Parser, welche dann die Daten ihrer n Quellen herunterladen. Jede Quelle hat einen, eigens für sich geschriebenen, lokalen Parser. Nach

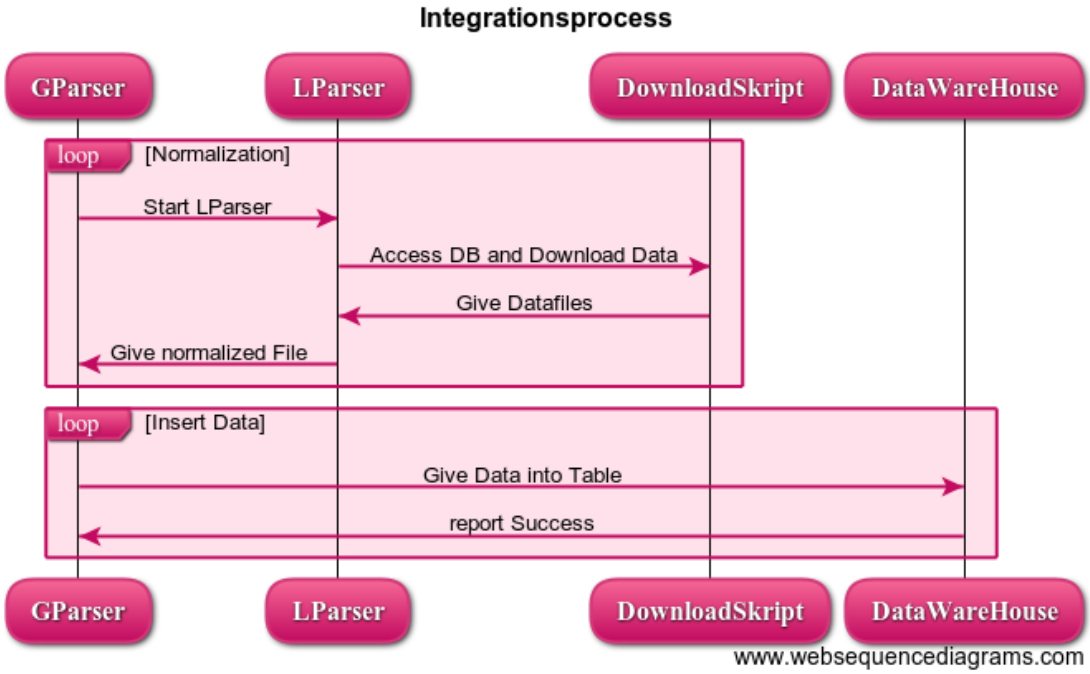


Abbildung 1: Sequenzdiagramm des Integrationsprozesses

dem erfolgreichen Herunterladen parsen die n lokalen Parser ihre Daten in jeweils ein Inputfile. Somit haben wir n Inputfiles. Wenn diese Schleife beendet ist, wird der globale Parser alle n Inputfiles einlesen und aus diesen n Dateien zwei Textdateien erstellen - eine Metadaten-Datei und eine Mutations-Datei. Diese zwei Dateien werden dann vom DWH per COPY-Befehl eingelesen, die Metadaten zuerst, um Probleme mit der Relation zu verhindern, danach die Mutationen.

5.2 Datenbankentwurf

Die, bereits bei dem Attributmapping genannten, Attribute werden in zwei Tabellen gestaffelt, um eine effizientere und weniger fehleranfällige Struktur zu haben. Man kann sich möglicherweise sogar Einträge sparen, da es vorkommen kann, dass mehrere Mutationen von der gleichen Person stammen. Außerdem können die Anfragen der Middleware somit auch besser durchgeführt werden.
Erklärungen der Attribute der "MutationTabelle:

Name	Typ	Format	Wertebereich	Beispiel	Notwe
MutationID	integer	i	0 - 2.147.483.647	1, 2, 3, ...	no
Mutation	text	String	beliebig lang	'ATTCGATTAGCAGT'	no
Mutationsanfang	bigint	i	0 - 9.223.372.036.854.775.807	60000	no
Mutationsende	bigint	i	0 - 9.223.372.036.854.775.807	80000	no
Quelle	text	String	beliebig lang	'dbSNP'	no
Referenzname	text	String	beliebig lang	'GRCh38'	no
Chromosom	char(2)	cc	X, Y oder 0 - 99	'X', 'Y', '64'	nicht no
MetadatenID	int	i	0 - 2.147.483.647	1, 2, 3, ...	no

Erklärungen der Attribute der "MetadatenTabelle:

Name	Typ	Format	Wertebereich	Beispiel
MetadatenID	int	i	0 - 2.147.483.647	1, 2, 3, ...
Quelle	text	String	beliebig lang	'dbSNP', '1000GenomeProject'
Geschlecht	char	c	m oder w	'm', 'w'
Herkunft	text	Länderkürzel	Länderkürzel (meist dreistellig)	'GBR'
Downloadzeit	date	dd/mm/yyyy	Bis zum Jahr 5874897 n.Chr.	'24/12/2015'

Wir entschieden uns für diesen Aufbau, da die Abfragen des Users sich in zwei Bereichen unterteilt: Die Mutation selber und die dazugehörigen Metadaten. Eine Separierung dieser beiden Teilgruppen gibt der Middleware mehr Möglichkeiten schneller und effizienter das gewünschte Ergebnis zu finden. Dabei muss aber beachtet werden, dass es noch eine Relation zwischen den beiden Tabellen geben muss, damit jede Mutation genau einen Metadaten-Datensatz zugewiesen bekommt. Dies war der Grund, weshalb wir uns für das relationale Datenbankschema entschieden. Dieses Datenbankschema gibt uns die Möglichkeit, eine Relation zwischen den Mutationen und den Metadaten zu erstellen.
Nach dieser Entscheidung benötigten wir ein Datenbankmanagementsystem, was den Ansprüchen des Projektes gerecht werden musste, das heißt, dass es effizient mit großen Datenmengen umgehen können muss. Unsere Entscheidung fiel auf PostgreSQL. Dieses DBMS kann problemlos viele Daten und vor allem große Datensätze speichern und verwalten, was ausschlaggebend für das gesamte Projekt ist.

5.3 Entwurf des Parsers

Jede Quelle wird einen eigenen Parser haben, der die nötigen Daten aus den heruntergeladenen Quelldateien herausliest und in ein entsprechendes Inputfile für den globalen

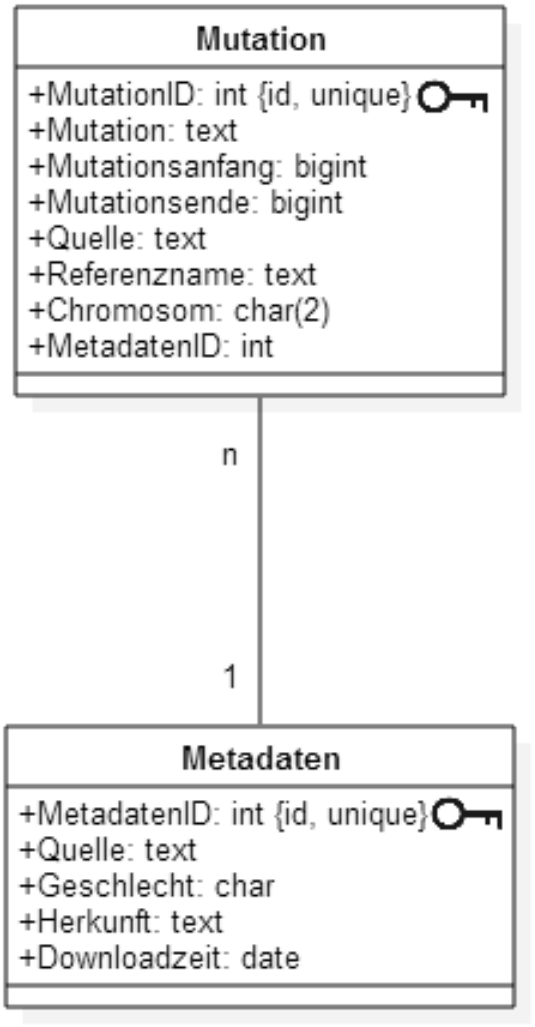


Abbildung 2: Entwurf der Datenbank

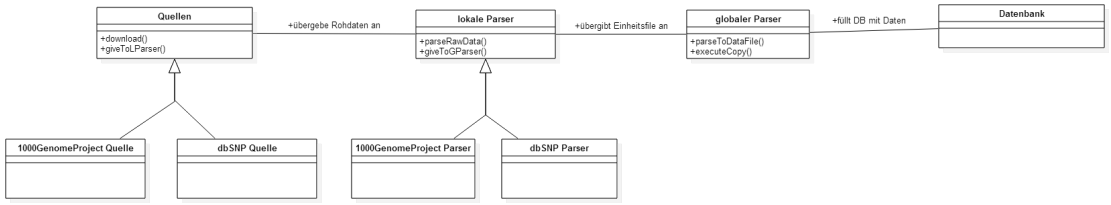


Abbildung 3: Klassendiagramm der Integration

Parser schreiben wird, den lokalen Parser. Es wird so viele lokale Parser geben, wie es Quellen gibt. Der lokale Parser wird aus jeder Datei, die ihm von seiner Quelle bereitgestellt wird, so viele Datensätze wie möglich parsen und in einem Inputfile für den globalen Parser abspeichern.
Der globale Parser wird danach sämtliche, von den lokalen Parsern erstellte, Inputfiles parsen und in zwei Textdateien abspeichern, eine mit den Mutations-Datensätzen, eine mit den Metadaten-Datensätzen. Das DWH wird diese zwei Dateien dann per COPY-Befehl einlesen.

5.4 Klassendigramm

Das Klassendiagramm verdeutlicht den linearen Ablauf des Integrationsprozesses. Zuerst werden die Quellen per Skript heruntergeladen und dann an die lokalen Parser übergeben. Diese parsen die Dateien dann in Inputfiles und übergeben diese an den globalen Parser übergeben. Dieser parset diese Dateien in Datenfiles, die danach mit dem COPY-Befehl des DWH in selbiges integriert werden.

5.5 Schnittstellenspezifikation

5.5.1 Schnittstelle: Integration - Middleware

Die Schnittstelle zwischen der Integration und der Middleware ist die, im Modell sichtbare, Datenbank. Sie ist der Ort, an dem die Integration die Daten bereitstellt und von wo die Middleware sich die Daten für die Anfragen abholt.

5.5.2 Schnittstelle: Integration - Benutzer

Die Schnittstelle zwischen der Integration und dem Benutzer ist das Hinzufügen neuer Quellen. Der Nutzer wird angehalten sein, zu wissen, wie seine neue Quelle aufgebaut ist, da er selber ein Downloadskript o.ä. dafür schreiben muss, sowie einen lokalen Parser. Diese werden an den entsprechenden Stellen im Programmcode eingefügt. Die lokalen Parser werden durch ein Interface vereinheitlicht.

5.6 Tests

5.6.1 Unit-Tests

Es gibt viele verschiedene Dinge, die getestet werden müssen. Bezüglich des lokalen Parsers, muss getestet werden, wie er mit einem fehlerhaften Input verfährt, und ob er korrekten Input auch auf korrekte Art und Weise parsed. Sollte er fehlerhaften Input kriegen, soll er den Fehler in einer Extra-Fehlerdatei abspeichern.
Das gleiche muss auch für den globalen Parser getestet werden. Dieser soll sich wie der lokale Parser verhalten, sollte er einen fehlerhaften Input bekommen, muss er diesen Datensatz in einer separaten Fehlerdatei abspeichern, damit der Nutzer sich später diese fehlerhaften Datensätze selber überprüfen kann.
Nach diesem doppelten Fehlertest könnte angenommen werden, dass der Input für das DWH nun korrekt ist, sollte dies nicht der Fall sein, so besitzt das DBMS eine Funktion, die bei einem fehlerhaften Datensatz, das gesamte restliche Einlesen stoppt, jedoch alle bisher eingelesenen Datensätze gespeichert lässt.
Beide Parser werden auch dafür benutzt, um etwaige doppelte Einträge in den Inputfiles herauszufiltern, sodass keine in dem DWH abgespeichert werden.
Im Anhang finden sich einige Testfiles um solche Fälle zu überprüfen.

6 Middleware

6.1 Indexstruktur

6.1.1 Anforderungen

Der Index soll eine effiziente Suche nach Mutationen für das Frontend ermöglichen. Während des Programmstarts wird der Index aus der vorhandenen Datenbank aufgebaut und steht dann so lange zur Verfügung, bis das Programm beendet wird. Im Index wird mit Intervallgrenzen gesucht und der Index gibt alle Intervalle zurück, die komplett innerhalb des angegebenen Intervalls liegen.
Der Index wird verteilt aufgebaut und liegt auf 4 virtuellen Maschinen verteilt. Die für den Index spezifizierten Funktionen sprechen immer einen Teilindex an. Der Aufruf der Funktionen wird über den IndexController erfolgen, der immer alle 4 Teilindizes ansprechen wird.

6.1.2 Funktionen und Datenstrukturen

Die Funktionen des Indexes variieren in ihrerem Ablauf je nach gewählter Indexstruktur. Momentan existieren 3 Varianten, die getestet werden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass weitere Strukturen im Laufe der Entwicklung getestet werden. Da die Dauer des Indexaufbaus für den Endnutzer nicht relevant ist hängt die Auswahl der letztendlich genutzten Struktur lediglich von der Geschwindigkeit der Suchanfragen ab. Im folgenden werden die Such-und Einfüge-Operationen basierend auf den jeweiligen Indexstrukturen beschrieben

IntervallTree
In diesem Fall basiert die Indexstruktur auf einem Intervallbaum.
Hierfür wird die frei zugängliche Bibliothek İntervallST.java"der Universität Princeton genutzt. Beide Funktionen haben hier lediglich die Aufgabe als Interface zu den zugehörigen Bibliotheksfunktionen zu dienen: contains() zur Suche und put() zum Einfügen.
Das Suchergebnis wird nach möglichen Filtern gefiltert. Bei n Intervallen und einer Such-Ergebnisliste der Größe m ergibt sich ein Komplexität von O(log n + m)
Die Bibliothek muss noch angepasst werden, damit das Einfügen von gleichen Intervallen möglich ist ohne, dass das zuerst eingefügte Intervall gelöscht wird.

```
search()
found intervalls = contains(intervall);
forall elements in found intervalls do
    if element corresponds to specified filters then
        add element to answer list;
    end
    return answer list;
end
```

```
addMutation()
if mutation is already in index then
    return ïndex already contains mutation";
end
put();
return „added mutation“;
```

Suchbaumbasierter Index
Da ein Großteil der Intervalle einstellig bzw sehr kurz sind bietet sich ein einfacher binärer Suchbaum als Datenstruktur an.
Dieser wird um einen Iterator erweitert, damit effizient eine Menge an Knoten ausgewählt werden kann.
Hierfür wird die Java-Klasse TreeMap verwendet, die eine Suche in logarithmischer Zeit ermöglicht. Die Ergebnismenge wird einmal durchlaufen, Mutationen deren Endpunkt außerhalb des gesuchten Intervalls liegen werden dabei entfernt und jeder Knoten wird nach den angegebenen Filtern gefiltert. Bei n Intervallen und einer Such-Ergebnismenge von m Intervallen ergibt sich eine Laufzeit von O(log n +m).
Auch in dieser Implementation dienen die Funktionen als Interface zu den jeweiligen Funktionen der genutzten Klasse: submap() zur Suche und put() zum Einfügen von Objekten).

```
search()
found intervalls = submap(intervall);
forall elements in found intervalls do
    if element corresponds to specified filters then
        add element to answer list;
    end
    return answer list;
end
```

```
addMutation()
if mutation is already in index then
    return „index already contains mutation“;
end
put();
return „added mutation“";
```

Arraybasierter Index
Sollte die Anzahl der Mutationen groß genug sein, dass sie mit Integer-Variablen darstellbar ist, so bietet sich unter Umständen auch ein arraybasierter Index an.
Dieser speichert alle Mutationen aufsteigend sortiert nach ihrem Anfangspunkt. Wird nun nach einem Intervall gesucht, so iteriert er über das Array beginnend bei der Mutation, deren Startwert noch im gesuchten Intervall liegt. Dabei wird für jede Mutation überprüft, ob ihr Endwert noch im gesuchten Intervall liegt. Ist dem so wird sie zur Ergenismenge hinzugefügt. Hierbei können auch direkt die Filter überprüft werden.
Es so lange iteriert, bis der Startwert aller folgenden Mutationen größer, als der vom Nutzer angegebene Endwert ist.
Falls Mutationen an der gleichen Stelle beginnen, so verschieben sich alle folgenden Mutationen in der Liste, da in aufeinanderfolgenden Zellen gleiche Startintervalle gespeichert werden müssen. Es muss also ermittelt werden, wo sich die erste im Intervall liegende Mutation befindet. Ein Verfahren hierfür wird noch ermittelt
Bei m Mutationen, deren Startwert sich im gesuchten Intervall befinden, liegt die Laufzeit bei O(m + ϵ), wobei ϵ davon abhängt, wie die erste Mutation ermittelt wird. Es kann aber davon ausgegangen werden, dass ϵ einen geringen Anteil an der Laufzeit ausmachen wird.

```
search()
find index x of first mutation that lies in intervall;
while starting point of mutation at index x lies in search intervall do
    if endpoint of mutation at index x lies in search intervall and mutation
     corresponds to specified filters then
        add mutation to answer list;
    end
    x=x+1;
end
return answer list;
```

```
addMutation()
if mutation is already in index then
    return ïndex already contains mutation";
end
insert mutation at corresponding index and adjust array properly;
return „added mutation“;
```

6.2 IndexController

6.2.1 Anforderungen

Der IndexController nimmt Suchanfragen entgegen, leitet diese an die 4 Teilindizes weiter und fügt die Teilergebnisse wieder zusammen.
Falls eine Anfrage intern in mehrere Teilanfragen aufgeteilt werden sollte, weil z.B. ein Gen, nach dem gesucht wird an mehreren Stellen auftreten kann, leutet der IndexController alle Teilanfragen sequentiell an die Indizes weiter, fügt die Teilergebnisse zusammen und schickt die Ergebnismenge an den QueryReceiver zurück.

6.2.2 Funktionen

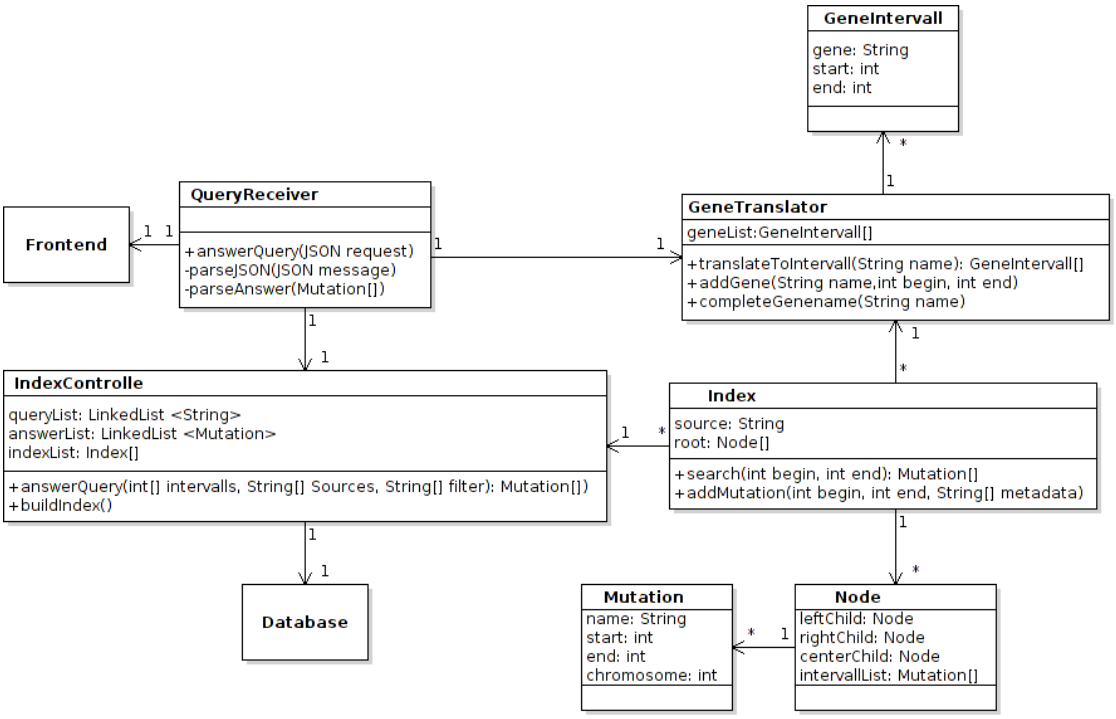
answerQuery(int[] intervals,String[] Sources,int[]filter) Die Funktion erhält mehrere Listen als Parameter, die die nötigen Informationen für die einzelnen Anfragen beinhalten. Jeweils 2 aufeinanderfolgende Einträge in der Intervall-Liste beschreiben den Start-und Endpunkt der gesuchten Intervalle. Die Einträge in den anderen Listen werden für alle Anfragen genutzt
Die Anfragen werden sequentiell an die 4 Teilindizes weitergeleitet und einzelnen Ergebnisse konkateniert und in einer Liste zurückgegeben.

```
forall queries in parameter list do
    forall sub indices do
        answer list = index.search();
    end
    concatenate all answer lists;
end
concatenate answer lists of each sub query;
return answer list;
```

buildIndex() Die Funktion wird bei Programmstart ausgeführt und baut auf Basis der Datenbank die 4 Teilinidzes auf.
Für jede Mutation wird zufällig entschieden in welchen Index sie eingefügt wird.

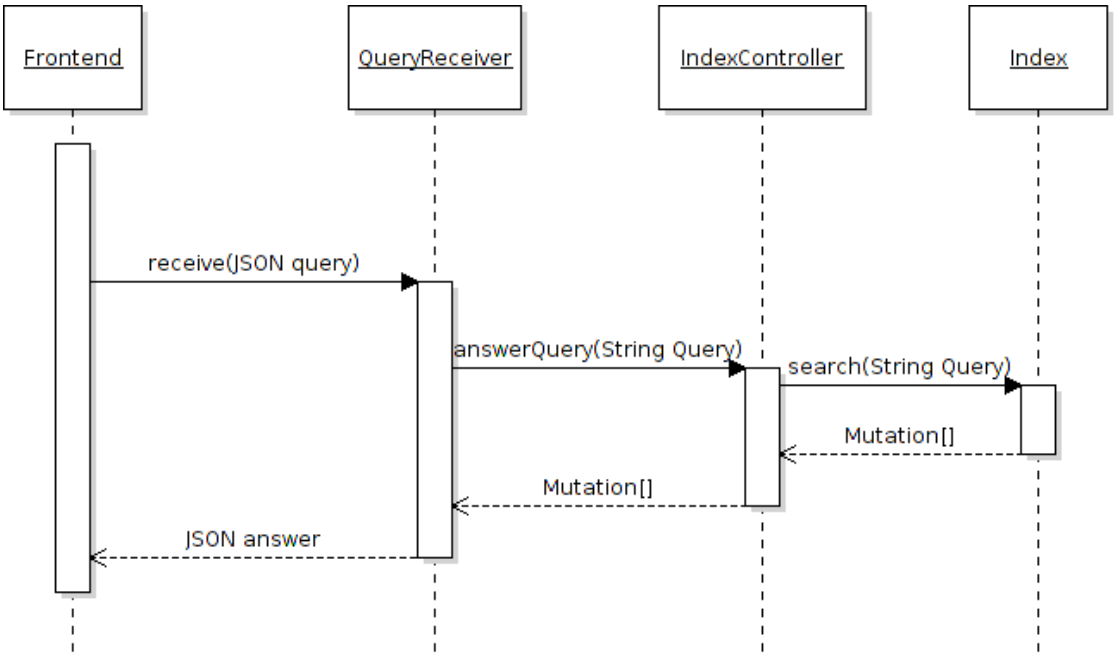
```
forall elements in database do
    if element is already in index then
        skip element;
    end
    choose which sub index to insert into;
    index.addMutation();
end
return ïndex built";
```

6.3 Klassen-Diagramm

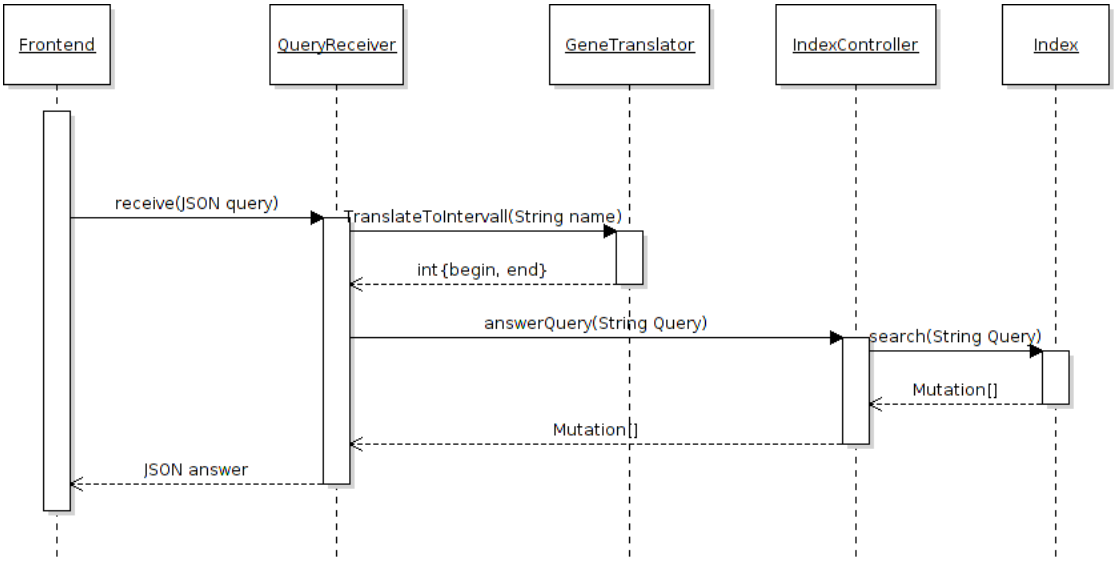


6.4 Sequenzdiagramme

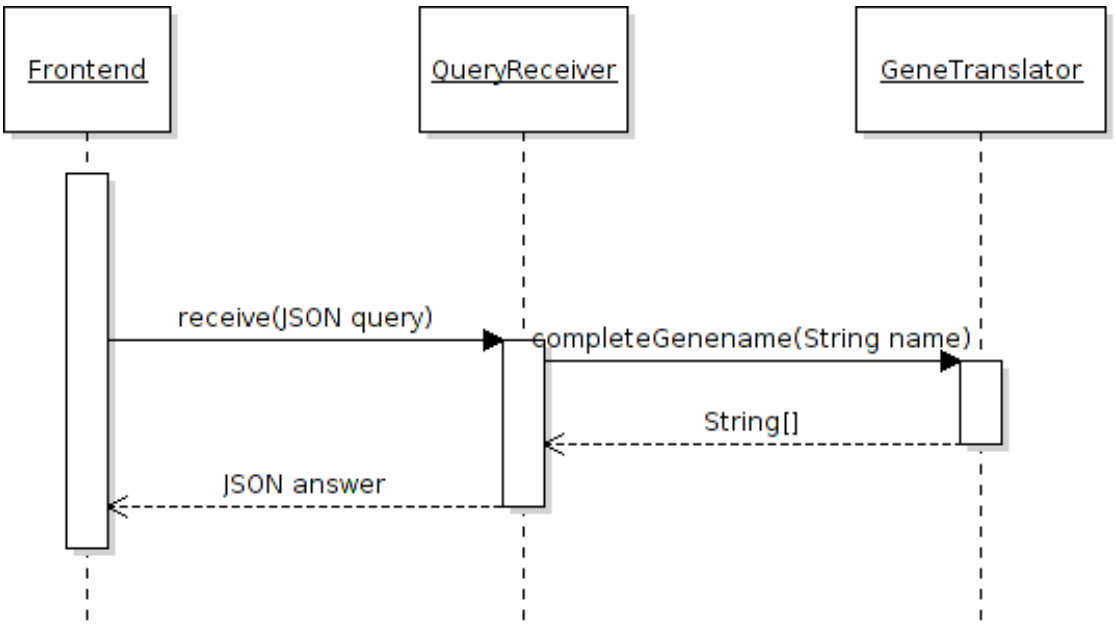
6.4.1 Intervall-Suche



6.4.2 Names-Suche



6.4.3 Suche nach Gennamen



6.5 Unit-Tests

6.5.1 QueryReceiver

Testfall 1 - erfolgreiche Intervallanfrage ohne Metadaten

```
  Eingabe
{
  "source": The Cancer Atlas,\usepackage[utf8]{inputenc}
  "chromosome": 3,
  "position": {"from": 100, "to": 200},
  "zoom": 1,
  "subindex": ,
  "hasDetail": (false)
}

  Ausgabe
{
  {
    "source:" The Cancer Atlas,
    "chromosome": 3,
    "position": {"from": 100, "to": 200},
    "details": { "refseq": ,
                "mutations": [{ "name": ,
                                "position": {"from": , "to": },
                                "metadata":
                              },]},
    "graph": {
              { "subintervall": Anzahl der Subintervalle,
                "counts": Anzahl der Ergebnisse
              }
            }
  }
}
```

Testfall 2 - erfolgreiche Intervallanfrage mit Metadaten

```
  Eingabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "position": {"from": 100, "to": 200},
  "zoom": 1,
  "subindex": ,
  "hasDetail": (true)
}
```

```
  Ausgabe
{
  {
    "source:" The Cancer Atlas,
    "chromosome": 3,
    "position": {"from": 100, "to": 200},
    "details": { "refseq": Referenzsequenz,
                 "mutations": [{Mutation1},{Mutation2},...]},
    "graph": {
              { "subintervall": ,
                "counts":
              }
            }
  }
}
```

Testfall 3 - erfolglose Intervallanfrage

```
  Eingabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "position": {"from": 100, "to": 200},
  "zoom": 1,
  "subindex": ,
  "hasDetail": (true)
}

  Ausgabe
{
  {
    "source:" The Cancer Atlas,
    "chromosome": 3,
    "position": {"from": 100, "to": 200},
    "details": { "refseq": ,
                 "mutations": ...},
    "graph": {
              { "subintervall": ,
                "counts":
              }
            }
  }
}
```

Testfall 4 - erfolgreiche Namensanfrage

```
  Eingabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "search": "Gen im Cancer Atlas"
}

  Ausgabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "search": "Gen im Cancer Atlas",
  "position": {"from": Startposition, "to": Endposition}
}
```

Testfall 5 - erfolglose Namensanfrage

```
  Eingabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "search": "Gen, dass nicht im Cancer Atlas ist"
}

  Ausgabe
{
  "source": The Cancer Atlas,
  "chromosome": 3,
  "search": "Gen im Cancer Atlas",
  "position": " "
}
```

Testfall 6 - fehlerhafte Anfrage

```
  Eingabe
{
  "source": ""
}

  Ausgabe
{
  "answer": "unknown format"
}
```

6.5.2 GeneTranslator

Der GeneTranslator hat 2 Aufgaben. Zum einen soll er während der Indexerstellung mit Inhalt (also Gennamen und zugeörigen Intervallen) befüllt werden, zum anderen soll eine Suche nach Gennamen in ihm möglich sein.

Testfall 1 - addGene - Einfügen in Datenstruktur
Eingabe: Testgen, 350, 500
Ausgabe: Dass Gen sollte in den Baum eingefügt sein und per searchForGene() findbar sein

Testfall 2 - addGene - Doppeltes Einfügen in Datenstruktur
Eingabe: Testgen, 350, 500
Testgen, 350, 500
Ausgabe: Dass Gen sollte nur einmal in die Datenstruktur eingefügt werden. Ausgabe, dass das Gen bereits in der Struktur vorhanden ist.

Testfall 3 - addGene - Aufruf ohne Parameter
Eingabe: [...]
Ausgabe: Fehlermeldung über parameterlosen Aufruf

Testfall 4 - tranlateToIntervall - erfolgreiche Suche
Eingabe: Testgen (befindet sich bereits in Datenstruktur)
Ausgabe: 350, 500

Testfall 5 - tranlateToIntervall - erfolglose Suche
Eingabe: Testgen2 (befindet sich nich in Datenstruktur)
Ausgabe: Fehlermeldung über erfolglose Suche

Testfall 6 - tranlateToIntervall - Aufruf ohne Parameter
Eingabe: [...]
Ausgabe: Fehlermeldung über Parameterlosen Aufruf

Testfall 7 - completeGeneName - erfolgreiche Suche mit einem Ergebnis
Eingabe: Test (Testgen1 befindet sich bereits in Datenstruktur)
Ausgabe: Testgen1

Testfall 8 - completeGeneName - erfolgreiche Suche mit mehreren Ergebnissen
Eingabe: Test (Testgen1 und Testgen2 befinden sich bereits in Datenstruktur)
Ausgabe: Testgen1, Testgen2

Testfall 9 - completeGeneName - erfolglose Suche
Eingabe: Test (Es befindet sich kein Gen mit Präfix Test in der Datenstruktur)
Ausgabe: Fehlermeldung über erfolglose Suche

6.5.3 IndexController

Testfall 1 - answerQuery - einfache Intervallanfrage
Eingabe: 1,3,100,200
Ausgabe: zum Intervall gehörende Mutationsobjekte

Testfall 2 - answerQuery - komplexere Intervallanfrage
Eingabe: 1,3,100,200 ; 1,3,150,350
Ausgabe: eine Mutationsliste mit den Ergebnissen beider Anfragen

Testfall 3 - answerQuery - unvollständige Intervallanfrage
Eingabe: 1,100,200
Ausgabe: Fehlermeldung über unvollständige Anfrage

Testfall 4 - answerQuery - leere Anfrage
Eingabe: [...]
Ausgabe: Fehlermeldung über leere Anfrage

Testfall 5 - answerQuery - überspezifizierte Intervallanfrage
Eingabe: 1,3,100,200,300,400
Ausgabe: Fehlermeldung über überspezifizierte Anfrage

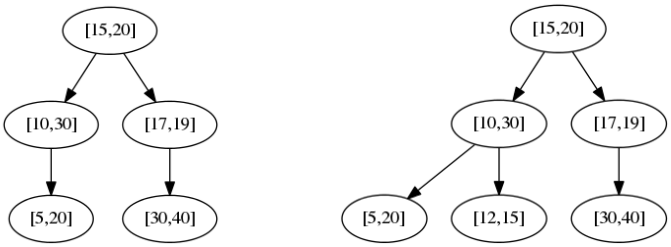
Testfall 6 - buildIndex - erfolgreicher Indexaufbau
Eingabe: [...] (Datenbank ist erreichbar)
Ausgabe: Erfolgreich gebauter Index

Testfall 7 - buildIndex - erfolgloser Indexaufbau
Eingabe: [...] (Datenbank ist nicht erreichbar)
Ausgabe: Fehlermeldung über erfolglosen Indexaufbau

6.5.4 Intervallbaum

1. Intervalle einfügen:
Das Intervall muss im Baum an der richtigen Stelle eingefügt werden und der Baum muss gegebenenfalls neu balanciert werden (z.B. wie ein AVL-Baum).

Bsp.: Einfügen des Intervalls [12,15]



2. Intervall mit Startpunkt > Endpunkt einfügen:
Wenn ein Intervall (S,E) mit S>E eingefügt wird, dann sollte unser Programm eine Fehlermeldung ausgeben und darauf hinweisen, dass die Grenzen für das Intervall nicht korrekt sind.

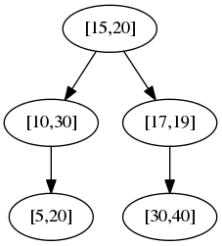
Bsp.: Einfügen des Intervalls [20,10] in einen beliebigen Baum.

3. Intervall mit Start- bzw. Endpunkt außerhalb des betrachteten Zahlenbereichs:
Wenn ein Intervall in dem Baum eingefügt werden soll, das teilweise oder vollständig außerhalb unseres Zahlenbereichs liegt (Länge des Genoms), dann muss es eine Fehlermeldung geben, die dem Nutzer mitteilt, dass der gültige Zahlenbereich überschritten wurde.

Bsp.: Einfügen des Intervalls [-5,7] in einen beliebigen Baum.

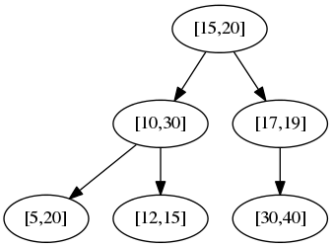
4. Schon vorhandenes Intervall einfügen:
Duplikate sollen von unserem Baum nicht gespeichert werden, d.h. es wird kein neuer Knoten hinzugefügt, sondern die Informationen (bei uns also Pointer auf Dateien) des neuen Knotens müssen im bereits vorhandenen Knoten mitgespeichert werden.

Bsp.: Einfügen des Intervalls [15,20] in den folgenden Baum



5. Suche nach vorhandenem Intervall:
Bei der Suche sollen alle Intervalle ausgegeben werden, die das gesuchte Intervall in irgendeinem Punkt überlappen.

Bsp.: Suche im folgenden Baum



Suche [4,5] ⇒ gib [5,20] aus
Suche [25,35] ⇒ gib [10,30] und [30,40] aus
Suche [20,20] ⇒ gib [15,20] und [5,20] aus

6.6 Stresstests

Der Stresstest hat zum Ziel herauszufinden, wie lange die durchschnittliche Query-Laufzeit ist.
Ziel des Systems ist es eine Laufzeit von unter einer Sekunde zu erreichen.
Um dies zu überprüfen werden mehrere Anfragen der gleichen Art (Intervallsuche, Gennamenssuche, Präfixsuche) sequentiell gestellt und die Antwortzeit gemessen. Alle Anfragen sollen in unter einer Sekunde eine Antwort erzielen.

7 Schnittstellenspezifikation: Middleware - Frontend

Bei der Kommunikation zwischen Middleware und Forntend ist ein Austausch von JSON über die HTTP-Methode GET vorgesehen. An die Middleware werden folgende Informationen geschickt:
Quellen; Chromosom; Position; Suche; Präfix-Flag; Zoomstufe; Anzahl der Subintervalle; HasDetail-Flag.
Von der Middleware werden bei bestimmten Flags, folgende Daten erwartet:
Wenn *IsPräfix-Flag* = `true`: Array aller Präfixe
Wenn *IsPräfix-Flag* = `false`: Name und Position der Suche

Wenn *HasDetail-Flag* = `true`: RefSeq + Mutationen mit MetaDaten
Wenn *HasDetail-Flag* = `false`: aggregierte Mutationen (durch Zoomstufe+Anzahl der *Subintervalle*)

7.0.1 Suchanfrage JSON

GUI ⇒ Middleware

```
{
  "source": ["src1", "src2", ...],
  "chromosome": int x,
  "search": String a
  "isPrefix": (true|false)
}
```

GUI ⇐ Middleware

```
{
  "source": ["src1", "src2", ...],
  "chromosome": int x,
  "search": String a,
  "prefix": ["String a", "String b", ...],
  "position": {"from": int x, "to": int y}
}
```

Bemerkung Wenn das *isPrefix* den Wert `'true'` besitzt, wird `"prefix"` befüllt mit einem Array aller möglichen Präfixe.
Wenn das *isPrefix* den Wert `'false'` besitzt, wird `"prefix"` nicht befüllt, aber `"search"` und `"position"` werden dann befüllt.

7.0.2 Intervallanfrage JSON

GUI ⇒ Middleware

```
{
  "source": String s,
  "chromosome": int x,
  "position": {"from": int x, "to": int y},
  "zoom": int y,
  "subindex": int z,
  "hasDetail": (true|false)
}
```

GUI ⇐ Middleware (pro Quelle)

```
{
  {
    "source:" String s,
    "chromosome": int x,
    "position": {"from": int x, "to": int y},
    "details": { "refseq": String b,
                 "mutations": [{ "name": String s,
                                 "position": {"from": int x, "to": int y},
                                 "metadata": {...}
                               },{...},...]},
    "graph": {
               { "subintervall": int x,
                 "counts": int y
               },
               {...}
             }
  }
}
```

Bemerkung Wenn das *HasDetail-Flag* `'true'` ist, dann wird `"detail"` befüllt und `"graph"` bleibt leer.
Wenn das *HasDetail-Flag* `'false'` ist, dann wird `"graph"` befüllt und `"detail"` bleibt leer.
Mit `"subindex"` ist die Anzahl der *Subintervalle* gemeint. Als *Subintervalle* werden kleine Bereiche des Intervalls bezeichnet. Diese werden dazu verwendet um einen Graphen detalierter darzustellen.

7.1 Beispiel der Kommunikation mit JSON

Suchanfrage Es wird eine Suchanfrage des Users getätigt. Die *Suche* wird mit dem Wert *"FOXP2"* befüllt.

GUI ⇒ Middleware

```
{
  "source": ,
  "chromosome": ,
  "search": "FOXP2"
  "isPrefix": false
}
```

GUI ⇐ Middleware

```
{
  "chromosome": 7,
  "search": "FOXP2",
  "prefix": [],
  "position": {"from": 114086310, "to": 114693772}
}
```

Darauf folgt eine Intervallanfrage mit der *Zoomstufe* von `'1,000,000bp'` und der Anzahl der Subintervalle von `'200'`.

GUI ⇒ Middleware

```
{
  "source": "Source 1",
  "chromosome": 7,
  "position": {"from": 114086310, "to": 114693772},
  "zoom": 1,000,000,
  "subindex": 200,
  "hasDetail": false
}
```

GUI ⇐ Middleware

```
{
  {
    "source:" "Source 1",
    "chromosome": 7,
    "position": {"from": 114086310, "to": 114693772},
    "details": {},
    "graph": {
              { "subintervall": 114091310,
                "counts": 233
              },
              {
                "subintervall": 114096310,
                "counts": 122
```

```
            },
            {
              "subintervall": 114101310,
              "counts": 89
            },
            {
              "subintervall": 114106310,
              "counts": 234
            },
            {...},
            ...
          }
  }
}
```

Intervallsuche Der User gibt ein *Intervall* an und möchte sich in der niedrigsten *Zoomstufe* die Details anschauen.

GUI ⇒ Middleware

```
{
  "source": "Source␣1",
  "chromosome": 14,
  "position": {"from": 5465, "to": 5665},
  "zoom": 200,
  "subindex": 0,
  "hasDetail": true
}
```

GUI ⇐ Middleware

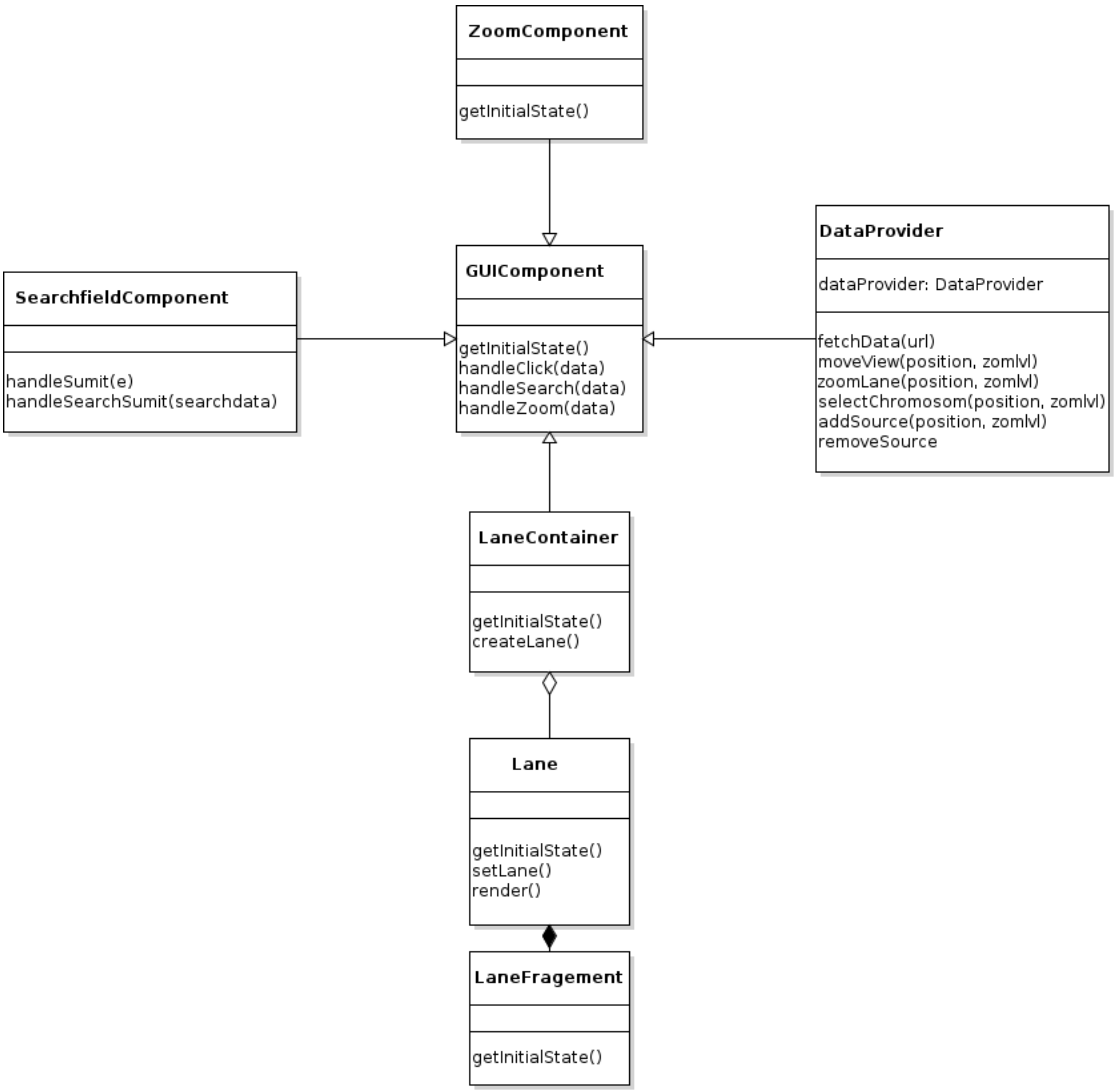
```
{
  {
    "source:" Source 1,
    "chromosome": 14,
    "position": {"from": 5465, "to": 5665},
    "details": { "refseq": "CCCTGAGAAAGACGCCCTGAGCGGGTAACGTCAACTGTCG
                            TGGGATTGGAAGAACTTGGTGGGGTTCCACATATCATGAT
                            CACGTAGAACACAATAAAGAAAATCTCCGGAGCGTGAATT
                            AAACTGAACTGACTCTTGTCAGTGTCTCGCTTACCACGTC
                            AAGGAAGTCAATGATGCCCTAATCTGGATAGCTTTGTCAT",
                 "mutations":
                 [{ "name": "RS12334",
                              "position": {"from": 5480, "to": 5498},
                              "metadata": {"sequence": "TCGGTATTCTACGTCTGC"}
                            },
                  { "name": "RBDDFG23",
                              "position": {"from": 5560, "to": 5567},
                              "metadata": {"sequence": "GGGCACT"}
                            }
```

```
                { "name": "RS12334",
                                "position": {"from": 5599, "to": 5610},
                                "metadata": {"sequence": "TGACGAGATCG"}
                              }
                { "name": "RS12334",
                                "position": {"from": 5650, "to": 5655},
                                "metadata": {"sequence": "CGACC"}
                              }]
            },
    "graph": {}
  }
}
```

8 Frontend

8.1 Mock-Ups der Benutzerschnittstelle

8.2 Klassen-Diagramm



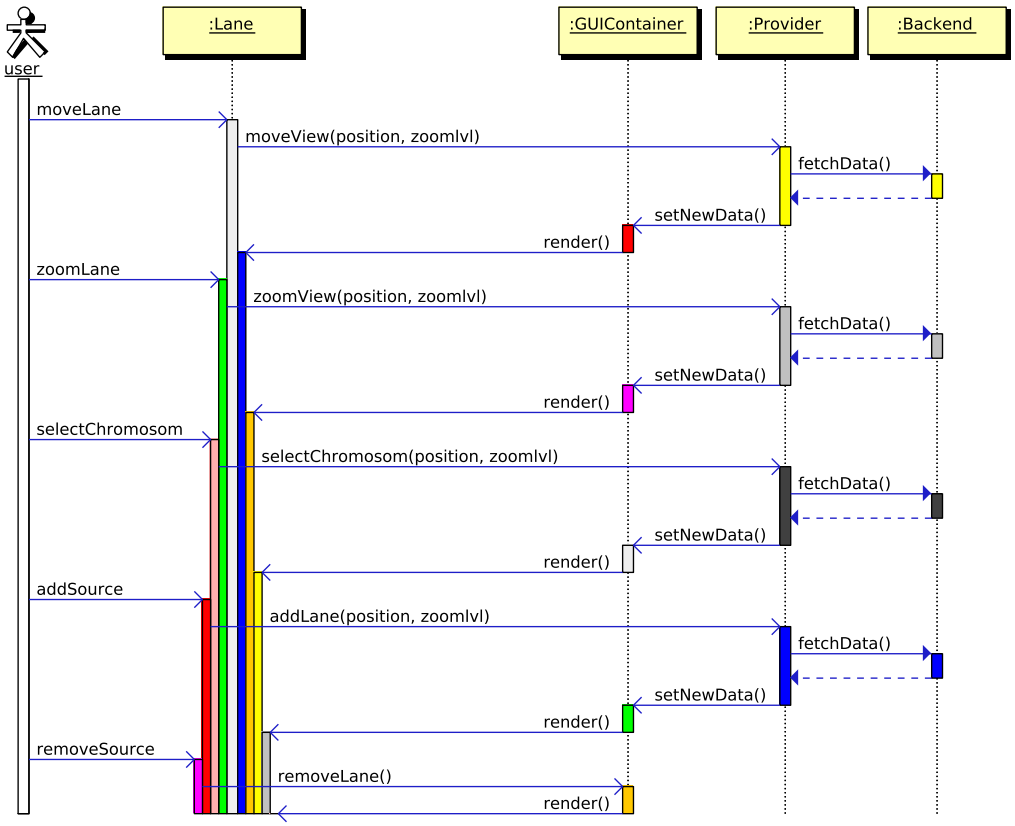
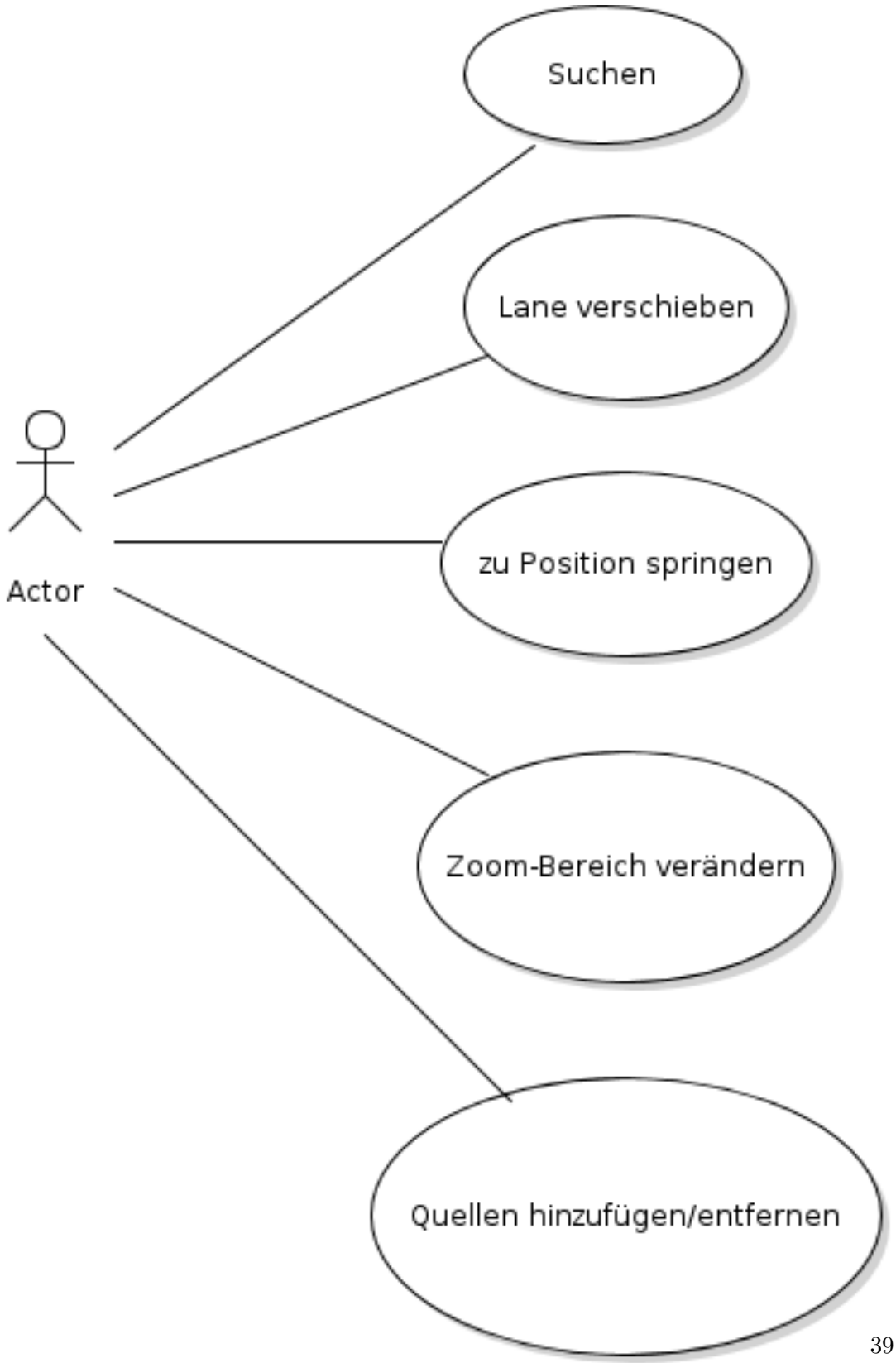


Abbildung 4: Ich bin eine Unterschrift

8.3 Sequenzdiagramm

8.4 Use Cases



8.5 Unit-Tests

8.5.1 Suchfunktion

1. Wenn ich als Nutzer eine leere Suche starte, dann möchte ich eine entsprechende Fehlermeldung angezeigt bekommen.
2. Wenn ich eine Suche mit falscher Eingabe starte, dann möchte ich eine entsprechende Fehlermeldung angezeigt bekommen.
3. Wenn ich als Nutzer nach einem gültigen Intervall suche, dann wird automatisch die Zoomstufe auf dieses Intervall angepasst.
4. Wenn ich als Nutzer nach einem vorhandenem Gene suche, dann wird automatisch die Zoomstufe auf dieses Intervall angepasst.

8.5.2 Quellen-Button

1. Wenn ich als Nutzer auf einen "QuellenButton drücke, dann wird mir die entsprechende Quelle zusätzlich zu den bereits dargestellten Quellen, angezeigt.
2. Wenn ich als Nutzer auf den "QuellenButton einer bereits angezeigten Quelle drücke, wird die entsprechende Quelle nicht mehr angezeigt.

8.5.3 Quellen-Scroller

1. Als Nutzer kann ich mich über horizontales Scrolling synchron durch die Quellen bewegen.

8.5.4 Zoom-slider

1. Wenn ich die Zoomstufe über den Slider ändere, dann werden die Quellen entsprechend der eingestellten Stufe dargestellt.
2. Wenn ich als Nutzer die feinste Zoomstufe einstelle, dann werden mir die Basenpaare angezeigt.
3. Wenn ich als Nutzer eine andere Zoomstufe einstelle, dann werden mir aggregierten Daten angezeigt.

8.5.5 Chromosom-Auswahl

1. Als Nutzer kann ich über ein Dropdown aus einer Vorauswahl von Chromosomen auswählen.
2. Wenn ich als Nutzer ein Chromosom auswähle, dann wird die Quellen-Anzeige automatisch entsprechend des ausgewählten Chromosoms aktualisiert.
3. Wenn ich als Nutzer das bereits ausgewählte Chromosom erneut auswählen, dann passiert nichts.

8.5.6 Allgemein

1. Wenn ich als Nutzer auf eine Anfrage warten muss, wird mir dies durch einen Loading-Spinner signalisiert.