

# **Оптимизация конвейерного рабочего потока задач секвенирования генома в биоинформатике с помощью инструментов организации вычислений Физики высоких энергий для GRID и суперкомпьютеров**

**В. А. Аулов, Д. Д. Дрижук, А. А. Климентов, Р. Ю. Машинистов,  
А. В. Недолужко, А. М. Новиков<sup>а</sup>, А. А. Пойда, И. С. Тертычный,  
А. Б. Теслюк, Ф. С. Шарко**

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
123098, Москва, пл. Академика Курчатова, 1

E-mail: <sup>а</sup> novikov@wdcb.ru

В статье рассмотрены некоторые проблемы и требования запуска конвейерных пользовательских задач в распределенных вычислительных средах на примере биоинформатики. Область наук биоинформатика не имеет широкой поддержки в системах распределенных вычислений, однако производит значительное количество данных, благодаря последним технологическим достижениям в области геномного секвенирования нового поколения (NGS – Next Generation Genome Sequencing).

Для поддержки задач биоинформатики авторами произведена адаптация конвейерных заданий пакета PALEOMIX для работы через портал организации обработки научных данных на гетерогенных вычислительных ресурсах в НИЦ «Курчатовский институт». Для этого разработана система организации конвейерных заданий, которая интегрирована с системой управления рабочим потоком (WMS) PanDA (Production and Distributed Analysis), лежащей в основе портала. Система PanDA великолепно себя зарекомендовала для управления комплексными рабочими потоками вычислений в эксперименте физики высоких энергий ATLAS на Большом Адронном Коллайдере, CERN.

Апробация проведена на задаче секвенирования древней ДНК мамонта, для которой время расчета сократилось с нескольких недель до 3-4 дней.

Представленный подход позволяет объединять вычислительные мощности различных инфраструктур для проведения масштабных вычислений в областях науки с интенсивным ростом данных, таких как физика высоких энергий, биоинформатика, астрофизика и других.

Ключевые слова: суперкомпьютеры, распределенные вычисления, большие данные, геномное секвенирование, конвейеры.

Работа выполнена в рамках мега-гранта правительства РФ, контракт № 14.Z50.31.0024 и гранта РФФИ № 16-37-00249 мол\_а. Данная работа была выполнена с использованием высокопроизводительных вычислительных ресурсов федерального центра коллективного пользования в НИЦ «Курчатовский институт».

© 2016 В. А. Аулов, Д. Д. Дрижук, А. А. Климентов, Р. Ю. Машинистов, А. В. Недолужко, А. М. Новиков, А. А. Пойда, И. С. Тертычный, А. Б. Теслюк, Ф. С. Шарко

## 1. Введение

Одним из важных направлений в современной биологии являются исследования с использованием геномного секвенирования (определение последовательностей, составляющих ДНК) нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS) [Skryabin, Prokhortchouk, ..., 2009]. Последние достижения технологий в этой области привели к увеличению объемов данных, которые необходимо обработать и проанализировать, а также предоставить совместный доступ к результатам биологам других мировых институтов [Kawalia, Motamenu, ..., 2015]. Одной из актуальных задач в данной области является анализ древней ДНК.

Древняя ДНК – генетический материал, извлеченный из древних биологических образцов. Первые исследования, с выделением и анализом древних фрагментов ДНК начались более 30 лет назад – первоначально работы проводились с небольшими участками митохондриального или ядерного генома. Исследователям удалось восстановить геномную информацию из самых разнообразных типов древнего биологического материала: волос, мумифицированных тканей, кальцинированных зубов и костей, а также растительных останков. С появлением новых технических возможностей миллионы и миллиарды последовательностей ДНК могут быть получены из древних биологических образцов, благодаря высокой пропускной способности современных платформ для NGS.

К настоящему времени исследования в области древней ДНК все чаще используются для решения многих фундаментальных и прикладных вопросов. Возможность использования ДНК из археологического и палеонтологического материала позволяет решать многочисленные задачи, связанные с эволюцией экосистем в различных климатических условиях, с происхождением и эволюцией многих патогенных микроорганизмов, например чумной палочки, возбудителей туберкулеза или бруцеллеза.

В статье рассмотрены некоторые проблемы и требования для запуска в распределенных вычислительных средах конвейерных пользовательских задач на примере биоинформатики. Целью данной работы стало исследование возможности применения опыта организации распределенных вычислений в области физики высоких энергий, имеющей широкую поддержку, для задач в области биоинформатики, с обеспечением запуска конвейерных заданий.

## 2. Постановка задачи

Одной из актуальных задач в области биоинформатики является анализ древней ДНК с помощью методов NGS [Massie, Nothhaft, ..., 2013]. Для решения таких задач биологическим сообществом разработано ПО (программное обеспечение) PALEOMIX [Schubert, et al., 2014] (Центр Геогенетики, Университет Копенгагена, Дания), включающее ряд программных компонент с открытым исходным кодом, с помощью которых можно осуществлять конвейерную (многоэтапную) быструю обработку больших данных NGS.

ПО PALEOMIX – это пакет с дружелюбным пользовательским интерфейсом командной строки, разработанный для UNIX-подобных систем, который значительно автоматизирует процесс анализа, связанного с полным секвенированием генома. Пакет совместим с широким классом форматов секвенированных данных и выполняет ряд определенных пользователем расчетов, включая обрезку последовательностей («reads»), учет перекрывающихся пар последовательностей, отображение, удаление PCR дублей, вызовы SNP и метагеномное профилирование. Для данных геномного секвенирования пакет поддерживает учет посмертного повреждения ДНК, а также стандартные шаблоны ложных включений и фрагментирования. Для случаев, когда доступны несколько геномов, PALEOMIX может реконструировать филогенетические деревья максимального подобия и обнаружить эволюционные филогенетические взаимосвязи между образцами.

Для поддержки работы конвейеров пакета ПО PALEOMIX на распределенных ресурсах для вычислительных задач с большим объемом входных данных требуется решить следующие проблемы:

1. Требуется большой объем предварительной ручной настройки, в том числе с привлечением экспертов по пакету ПО PALEOMIX. Каждый расчет представляет собой следующие этапы: загрузка входных данных на вычислительный кластер, настройка окружения программного обеспечения и составление описания задачи, запуск и мониторинг ее выполнения, выгрузка результатов, обработка случаев возникновения ошибок, включая перезапуск задачи. В общем случае, настройка и отладка работы на всех этих этапах трудоемка и не входит в квалификацию биологов, которые предпочитают автоматическую систему управления этими процессами с интеграцией в нее необходимого и удобного ПО, интерфейсов обмена и протоколов доступа.

2. Требуется достаточно специализированная вычислительная инфраструктура, т.к. ПО PALEOMIX требует большой объем оперативной памяти и напрямую не предназначен для работы в распределенной среде. Не каждый биологический коллектив может позволить себе использование мощных дорогостоящих серверов, тогда как распределенные вычислительные инфраструктуры (такие как, например, суперкомпьютеры) могут предоставить ресурсы в его распоряжение.

3. Длительное время расчетных заданий. Для некоторых задач с большим объемом входных данных измеряется днями и неделями даже на мощных ресурсах. В то время как для крупных научных центров доступны вычислительные ресурсы коллективного пользования (университетские кластеры, суперкомпьютеры), их общая загрузка сильно варьируется и может достигать 80–90%. Для обеспечения возможности оптимальной загрузки оставшихся свободных ресурсов с учетом различных требования этапов к ресурсам, особый интерес представляет специализированная система управления данными, заданиями и ресурсами, которая автоматизирует подготовку и запуск задач для отдельных этапов конвейера.

В качестве одного из способов решения описанных выше проблем можно использовать методы автоматизации управления данными и задачами для организации распределенных вычислений, уже применяемые в других областях наук. Например, в области физики высоких энергий для обработки данных эксперимента ATLAS [The ATLAS Collaboration, Aad et al., 2008] уже во время первого рабочего запуска БАК [The Large Hadron Collider] были использованы десятки вычислительных центров и хранилищ по всему миру (на тысячи вычислительных ядер и десятки петабайт). Использование специальной системы управления рабочим потоком заданий PanDA WMS [Maeno, De, ..., 2014] позволило объединить гетерогенные вычислительные мощности и предоставить ученым унифицированный доступ к вычислительным ресурсам. На данный момент PanDA позволяет осуществлять запуск задач не только в ставшую для научных сообществ традиционной инфраструктуру Грид (WLCG [Worldwide LHC Computing Grid]), но и в среды, которые могут выделить ресурсы без предварительной договоренности, такие как суперкомпьютеры, провайдеры облачных ресурсов и добровольческие инициативы.

На основе опыта организации распределенных вычислений в области физики высоких энергий с помощью PanDA WMS мы разработали подход для запуска конвейерных заданий, требующих привлечения больших вычислительных ресурсов, для других научных областей, на примере биоинформатики.

### 3. Архитектура

В рамках работы произведена адаптация ПО PALEOMIX для запуска через портал организации обработки научных данных на гетерогенных вычислительных ресурсах в НИЦ «Курчатовский институт» (в частности, суперкомпьютере). Разработанная система организации конвейерных заданий (на примере модифицированной схемы работы конвейера ПО PALEOMIX) интегрирована с системой управления рабочим потоком PanDA WMS, лежащей в основе портала.

Использование портала предоставляет пользователям простой интерфейс для создания задач, загрузку и выгрузку пользовательских данных через FTP (или другое) хранилище, локальную аутентификацию с помощью пароля (не требуется сертификат X.509), мониторинг статуса задач. В фоновом режиме работает гибкая система перемещения данных. Для создания задач можно выбрать 1 из нескольких дистрибутивов – PALEOMIX, Bowtie2, Abyss. Имеется поддержка запуска многоядерных задач, включая возможность выделения в распоряжение задачи полного вычислительного узла или большого количества памяти.

На некоторых этапах работы конвейера компоненты PALEOMIX могут обрабатывать фрагменты входных данных независимо от остальных. Это позволило параллельно обрабатывать разбитые на меньшие фрагменты входные данные с последующей сборкой из отдельных результатов общего. Опишем схему модификации классического алгоритма работы конвейера PALEOMIX в параллельный алгоритм для запуска через PanDA WMS. На первом этапе производится разбиение общего объема входных данных на отдельные фрагменты (в частности – файлов на части). Для этого требуется единая PanDA-задача без особых требований к ресурсам (1 ядро). На втором этапе для каждого полученного фрагмента данных составляются и запускаются PanDA-задачи с основной частью конвейера. Эти задачи могут выполняться в параллельном режиме на распределенной инфраструктуре (в 2 потока/ядра с минимальным количеством памяти 4Гб на ядро). На третьем этапе все предыдущие результаты объединяются и производится постобработка, включая последние шаги алгоритма конвейера, в виде одной PanDA-задачи с повышенными требованиями (до 8Гб на ядро).

Разработанная система позволяет:

- × запускать задачи PALEOMIX по анализу данных геномного секвенирования на распределенной гетерогенной вычислительной инфраструктуре;
- × использовать для вычисления одной задачи вычислительные ресурсы с различной инфраструктурой: от суперкомпьютеров до обычных вычислительных машин;
- × управлять данными и задачами в автоматическом режиме, сведя участие пользователя к минимуму. Например, пользователю предоставляется возможность запустить задание над набором входных данных, а система автоматически определит, как разбить по данным задание на подзадачи, где и когда запускать и перезапускать их, как собрать отдельные результаты и получить общий.

## 4. Апробация

В качестве входных данных задач использовались данные геномного секвенирования шерстистого мамонта (*Mammuthus primigenius*), из опубликованной ранее работы [Lynch, Vedoya-Reina, ..., 2015], в размере 350 Гигабайт, содержащие более 900 миллионов парных чтений.

Предварительно анализ этих данных с помощью ПО PALEOMIX был проведен на одном 80-ядерном сервере с 512 ГБ оперативной памяти, что потребовало около двух месяцев счета.

Для апробации мы интегрировали модифицированную схему алгоритма конвейера ПО PALEOMIX в портал организации обработки научных данных на гетерогенных вычислительных ресурсах в НИЦ «Курчатовский институт». Для расчетов использовался суперкомпьютер НИЦ «Курчатовский институт» – высокопроизводительный вычислительный кластер второго поколения с пиковой производительностью 122,9 TFLOPS (1280 счетных двухпроцессорных узлов, суммарная оперативная память 20,5 Тбайт, система хранения данных на 144 Тбайт).

Время работы 3-ех этапов модифицированной схемы составило: ~2 часа разбиение на 135 фрагментов (1 ядро), запуск 135 подзадач (1 узел - 8 ядер, 16 ГБ RAM) ~17-20 часов каждая, сборка и постобработка ~10 часов (1 узел - 8 ядер, 16 ГБ RAM). С учетом промежуточных перемещений данных, времени ожидания в общей очереди суперкомпьютера, перезапусков ошибочных задач, общее время выполнения задания составило 3-4 суток. При этом непосредственное участие пользователя, в том числе обращения к техническим подробностям обработки, сведено к минимуму.

## 5. Заключение

Рассмотрены проблемы и требования запуска конвейерных пользовательских задач на примере задач биоинформатики. Произведена интеграция рабочего потока обработки данных геномного секвенирования ПО PALEOMIX (конвейера) для работы в распределенной вычислительной инфраструктуре с помощью портала организации обработки научных данных на гетерогенных вычислительных ресурсах в НИЦ «Курчатовский институт». Для непосредственного запуска и управления задачами используются система управления рабочим потоком PanDA WMS, созданная для поддержки эксперимента физики высоких энергий ATLAS на БАК, CERN, и суперкомпьютер НИЦ «Курчатовский институт».

Интегрированная система сводит участие пользователя к минимуму, управляя данными и задачами в автоматическом режиме, тогда как авторизованный пользователь взаимодействует с системой посредством интуитивно-понятного интерфейса. Например, пользователь запускает задание над определенным набором входных данных, а система автоматически определяет, как разбить задание на подзадачи по данным, где и когда запускать и перезапускать их, как собрать отдельные результаты и получить общий.

Данный метод наиболее применим в случае, когда задача предметной области может быть представлена в виде конвейера программных сценариев, производящего обработку набора входных данных, на некоторых этапах которого возможно обработать данные независимо в параллельном режиме.

Апробация проведена на задаче геномного секвенирования древней ДНК мамонта, для которой время расчета сократилось с нескольких недель до 3-4 дней.

Таким образом, представленный подход позволяет использовать наработки в области физике высоких энергий (грид вычисления, система PanDA WMS) для проведения масштабных вычислений с использованием вычислительных мощностей различных инфраструктур в других высокоинтенсивных областях науки, таких как биоинформатика, астрофизика и других.

## Список литературы

- Kawalia A., Motameny S., Wonzak S., Thiele H., Nieroda L., Jabbari K., Borowski S., Sinha V., Gunia W., Lang U., Achter V., Nurnberg P.* Leveraging the Power of High Performance Computing for Next Generation Sequencing Data Analysis: Tricks and Twists from a High Throughput Exome Workflow // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, No. 5. — Article No e0126321.
- Lynch V.J., Bedoya-Reina O.C., Ratan A., Sulak M., Drautz-Moses D.I., Perry G.H., Miller W., Schuster S.C.* Elephantid Genomes Reveal the Molecular Bases of Woolly Mammoth Adaptations to the Arctic // Cell Rep. — 2015. — Vol. 12(2). — P. 217–228.
- Maeno T., De K., Klimentov A., Nilsson P., Oleynik D., Panitkin S., Petrosyan A., Schovancova J., Vaniachine A., Wenaus T.* Evolution of the ATLAS PanDA workload management system for exascale computational science // Journal of Physics: Conference Series. — 2014. — Vol. 513.
- Massie M., Nothaft F., Hartl C., Kozanitis C., Schumacher A., Joseph A.D., Patterson D.A.* ADAM: genomics formats and processing patterns for cloud scale computing. // EECS Department, University of California, Berkeley. — 2013. URL: <https://www2.eecs.berkeley.edu/Pubs/TechRpts/2013/EECS-2013-207.html> (accessed 20.10.2016)
- Schubert M. et al.* Characterization of ancient and modern genomes by SNP detection and phylogenomic and metagenomic analysis using PALEOMIX // Nat Protoc. — 2014. — Vol. 9(5). — P. 1056-1082.
- Skryabin K.G., Prokhortchouk E.B., Mazur A.M., Boulygina E.S., Tsygankova S.V., Nedoluzhko A.V., Rastorguev S.M., Matveev V.B., Chekanov N.N., Goranskaya D.A., Teslyuk A.B., Gruzdeva N.M.,*

*Velikhov V.E., Zaridze D.G., Kovalchuk M.V.* Combining two technologies for full genome sequencing of human // *Acta Nat.* — 2009. — Vol. 1, No. 3. — P. 102–107.

*The ATLAS Collaboration, Aad G. et al.* The ATLAS Experiment at the CERN Large Hadron Collider // *Journal of Instrumentation.* — 2008. — Vol. 3.

The Large Hadron Collider. [Electronic resource]. URL: <http://home.cern/topics/large-hadron-collider>.

Worldwide LHC Computing Grid. [Electronic resource]. URL: <http://wlcg.web.cern.ch/>.

## **Optimization for Bioinformatics genome sequencing pipelines by means of HEP computing tools for Grid and Supercomputers**

**V. A. Aulov, D. D. Drizhuk, A. A. Klimentov, R. Yu. Mashinistov,  
A. V. Nedoluzhko, A. M. Novikov<sup>a</sup>, A. A. Poyda, F. S. Sharko,  
I. S. Tertychnyi, A. B. Teslyuk**

National Research Center “Kurchatov Institute”, 1, Akademika Kurchatova pl., Moscow, 123182, Russia

E-mail: <sup>a</sup>novikov@wdcb.ru

The paper describes some problems and requirements for launching pipelined users tasks in distributed infrastructures on example of bioinformatics. This branch of science is poorly supported in distributed computing, though provide large amount of data due to recent technological achievements in Next Generation Sequencing (NGS).

We adapted special bioinformatics PALEOMIX software for launching through the portal for organization of scientific data processing on heterogeneous computing resources at National Research Centre “Kurchatov Institute”. We developed a system to support pipelined tasks and integrated it with underlying the portal PanDA (Production and Distributed Analysis) workload management system. PanDA perfectly proved itself in control of complex computational workflows in ATLAS experiment of high energy physics at Large Hadron Collider, CERN.

We have tested the developed system on an ancient mammoth genome sequencing task for which computational time had reduced from several weeks to 3-4 days.

Introduced approach allows an integration of computational power of heterogeneous infrastructures for conducting complex computation at data intensive science branches such as high energy physics, bioinformatics, astrophysics and others.

**Keywords:** supercomputers, distributed computing, pipelines, big data, genome sequencing.

The work was conducted with support from Ministry of Education and Science Russian Federation, contract № 14.Z50.31.0024, and with partial support from RFBR project № 16-37-00249 mol\_a.

© 2016 V. A. Aulov, D. D. Drizhuk, A. A. Klimentov, R. Yu. Mashinistov, A. V. Nedoluzhko, A. M. Novikov, A. A. Poyda, F. S. Sharko, I. S. Tertychnyi, A. B. Teslyuk