软件学报 ISSN 1000-9825, CODEN RUXUEW
Journal of Software,2016,27(7):1715−1728 [doi: 10.13328/j.cnki.jos.005034]

E-mail: jos@iscas.ac.cn
http://www.jos.org.cn
Tel: +86-10-62562563

面向压缩生物基因数据的高效的查询方法*

王佳英, 王 斌, 杨晓春

(东北大学 计算机科学与工程学院,辽宁 沈阳 110819)

通信作者: 王斌, E-mail: binwang@mail.neu.edu.cn

摘 要: 随着下一代、第三代等测序技术的快速发展,DNA 等生物序列数据快速增长.如何高效地处理这些大数据是目前所面临的一个挑战.研究发现,这些生物序列数据尽管很大,但是不同数据之间具有很高的相似性.因此可以通过保存这些基因串同一个基准序列之间的差异来减少存储的代价.最新的研究发现,可以在这些压缩的数据上直接进行查询,而不需要解压缩.研究的目标是进一步提高索引和查询的可伸缩性,从而满足日益增长的大数据需要.首先在现有方法的基础上,对基准序列进行了压缩存储.基于该压缩数据,提出了一系列优化查询方法以高效地支持任意长度序列的精确和近似查询.在此基础上,进一步对原有方法进行改进,利用并行计算来提高对大数据的查询效率.最后,实验研究展示了所提方法的高效性.

关键词: 基因数据;大数据;可伸缩性;数据压缩;并行计算

中图法分类号: TP311

中文引用格式: 王佳英,王斌,杨晓春.面向压缩生物基因数据的高效的查询方法.软件学报,2016,27(7):1715−1728. http://www.jos.org.cn/1000-9825/5034.htm

英文引用格式: Wang JY, Wang B, Yang XC. Efficient compressed genomic data oriented query approach. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2016,27(7):1715−1728 (in Chinese). http://www.jos.org.cn/1000-9825/5034.htm

Efficient Compressed Genomic Data Oriented Query Approach

WANG Jia-Ying, WANG Bin, YANG Xiao-Chun

(School of Computer Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110819, China)

Abstract: With the rapid development of the third and next generation sequencing techniques, genomic sequences such as DNA grow explosively. Processing such big data efficiently is a great challenge. Research found that although those sequences are very large, they are highly similar to each other. Thus it is feasible to reduce the space cost by storing their differences to a reference sequence. New studies show that it is possible to directly search on the compressed data. The target of this study is to improve the scalability of the indexing and searching techniques to meet the growing demand of big data. Based on the existing method, this work is placed on compressing the reference sequence. Several optimization techniques are proposed to perform efficient exact and approximate search with arbitrary query length on the compressed data. The process is further improved by utilizing parallel computing to crease the query efficiency for big data. Experimental study demonstrates the efficiency of the proposed method.

Key words: genomic sequence; big data; scalability; data compression; parallel computing

从 1977 年第一代 DNA 测序技术开始,生物基因数据不断地增长.第二代测序技术大大降低了测序的成本,并提高了测序的速度[1].而第三代测序技术在近些年又有了新的里程碑.它可以测序更长的序列,并且具有更高

* 基金项目: 国家自然科学基金优秀青年基金(61322208); 国家重点基础研究发展计划(973)(2012CB316201); 国家自然科学基金(61272178, 61572122, 61532021)

Foundation item: National Natural Science Foundation-Outstanding Youth Foundation (61322208); National Basic Research Program of China (973) (2012CB316201); National Natural Science Foundation of China (61272178, 61572122, 61532021)

收稿时间: 2015-09-25; 修改时间: 2016-01-12; 采用时间: 2016-02-22; jos 在线出版时间: 2016-03-22

CNKI 网络优先出版: 2016-03-22 13:23:27, http://www.cnki.net/kcms/detail/11.2560.TP.20160322.1323.003.html

的精度[2].随着基因数据的快速增长,如何高效地存储、访问以及查询这些海量数据是目前的一个亟待解决的问题[3].

近些年的研究发现尽管这些基因数据量很大,例如一个人类基因包括 3 000 000 000 个字符,但是这些基因序列之间的相似度非常高,甚至连人类和老鼠的基因都有 99%的相似度.因此可以通过只存储一个基准串,而保存其他序列与该基准序列之间的差异来减少存储代价[4].一个名为 DNAzip 的程序可以将一个 3GB 的人类基因压缩到 4MB[5].进一步的研究表明,可以在这些压缩的数据上进行直接的查询而无需对原序列进行解压缩[6−9].其中,文献[9]中提出了基于 q-gram 倒排索引的基准序列索引方法以及基于二分查找树的差异索引方法来高效地支持精确和近似查询,可以满足大多数常用的查询需求.本文在该方法的基础上,提出了进一步的改进,从而提高了该方法在大数据下的可伸缩性.本文的贡献主要包括以下 3 个方面.

首先,本文对基准序列进一步进行了压缩,从而减少了其空间开销,使其可以支持更大规模的数据.

其次,本文提出了高效的查询方法来支持在压缩后的基准序列和差异序列上的高效精确查询.与原有基于 q-gram 的索引方法相比,该方法不需要预先对查询序列的长度加以了解,可以高效地支持任意长度的序列查询.我们进一步对该方法进行了扩展,以支持近似查询,并通过共享计算的方法来降低冗余计算的开销,提高查询效率.

最后,原有方法只支持串行计算,而目前许多高性能应用场景需要并行计算.本文对所提出索引方法进行了改进,提出了并行索引方法,并在此基础上提出了支持多机并行的查询方法,从而提高了系统在并行环境下的查询效率.

1 相关工作

数据压缩在计算机科学中有着悠久的历史,本文中提到的高相似性序列压缩索引方法最早是由 Wheeler 在文献[4]中提到,它利用一组高相似的序列集合中的一个序列作为基准,将其他序列压缩为从该序列转换而需要的编辑操作.相比其他压缩方法,该方法对于高相似性序列具有更高的压缩比,对于人类基因数据,该方法的压缩比可以达到 1000:1[10,11].基于该想法,许多实用的算法被提了出来[5,12−15].

基因数据上最常见的数据分析任务是序列的精确查询[16].经过压缩后的数据,可以方便地保存和传输,但对于精确查询,传统的查询方法需要在线地对数据进行解压缩,空间和时间开销巨大.为了提高数据的可用性,提升系统查询性能,一些方法提出了直接在压缩的数据上构建索引来实现精确的数据查询[3,6−9,17,18].这些方法目前主要包括两大类.一类是基于整体压缩的方法来对数据进行索引,进而支持快速查询.Mäkinen 等人提出了基于压缩后缀数组的压缩索引方法来对数据进行快速查询[3].Ferrada 以及 Kreft 等人提出了针对 LZ77 压缩结构的快速索引方法[6,8].Kuruppu 等人和 Claude 等人提出了针对 Lempel-Ziv 压缩结构的快速索引方法[7,19].Huang 等人提出利用 BWT 索引结构来对高相似性数据进行索引[20].这些方法通常需要对数据进行整体压缩索引,即需要将所有序列进行连接之后压缩,但是,由于基因序列的长度一般很长,构建索引的开销巨大.另一类是基于基准序列来构建签名索引的方法,最为广泛采用的签名技术是 q-gram,它将一个序列中 q 长子序列作为签名进行索引,通过签名匹配快速定位到所要查找的子序列.Claude 等人提出了利用压缩的 q-gram 索引来支持基因序列上的高效查询[17].Schneeberger 等人利用 q-gram 索引方法来进行短序列映射[18].Yang 等人利用 q-gram 倒排索引方法来索引基准序列,并利用二分查找树来索引差异,从而实现高效的精确查询,相对于其他方法,具有更高的查询速度[9].该类方法由于只需要利用基准序列以及其他序列的差异,因此构建索引的开销较小.但对查询的长度有一定的要求,即查询序列长度必须不小于 q.而且 q 的取值对查询效率有很大影响.

随着生物信息学的不断发展,单纯支持精确查询已经无法满足应用的需求,许多场景需要近似查询支持,目前广泛接受的近似匹配方法被称为 k 近似匹配[21,22],即查询序列与匹配序列之间的编辑距离不超过 k.文献[9,18]通过对精确方法进行扩展,来支持近似匹配.

文献[23,24]研究了如何高效地计算序列之间的差异.许多基因库,例如 James Watson、炎黄等基因库都直接提供了差异序列.Wandelt 等人提出利用多个序列作为基准序列的方法,以支持在多个相似数据集合上的压缩存

储和查询[25].

2 基本概念与问题定义

我们用 $s=s[1]s[2]...s[|s|]$ 表示一个在字符集Σ上的字符序列,其中,$s[i]$表示序列 s 上的第 i 个字符,用 $s[i,j]$表示序列 s 上从位置 i 到位置 j 的子序列,当 i=1 时,我们称 $s[1,j]$为 s 的一个前缀,当 j=$|s|$时,我们称 $s[i,|s|]$为 s 的一个后缀.我们用 $ed(r,s)$表示该序列 r 与序列 s 之间的编辑距离,其中,编辑距离为将序列 r 转换为序列 s 所需的最少编辑操作(插入,删除和替换)的次数.

令一个序列集合为 $S=\{s_1,s_2,...,s_n\}$, 其中每个序列相互之间差异很小.对于该序列集合的压缩方法如下.令 b 为一个预先选择的基准串,一个序列 s_i 可以表示为从 b 到 s_i 的一组编辑操作Δ_i,其中编辑操作包括插入、删除和替换.图 1 展示了一个压缩的基因的示例.图中的 s_1 和 s_2 可以分别表示为 $\Delta_1=(O_{11},O_{12},O_{13},O_{14})$ 和 $\Delta_2=(O_{21})$, 其中,O_{11} 代表在基准串上删除从位置 4 到位置 5 上的两个字符 TA;O_{12} 代表在位置 11 和位置 12 之间插入一个字符 C;O_{13} 代表将位置 15 上的字符 T 替换为字符 C.依次类推.因此一个压缩格式的序列集可以表示为 $S'=b+\{\Delta_1,\Delta_2,...,\Delta_n\}$.

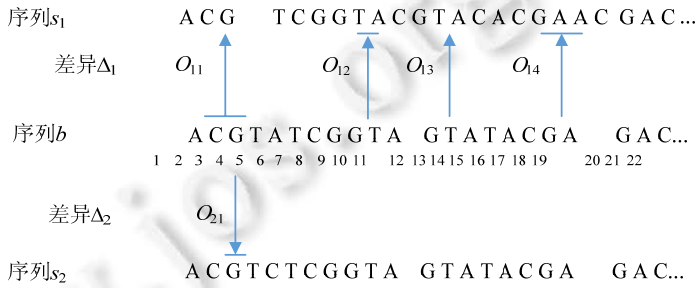


Fig.1 An example of compressed genome sequence

图 1 一个压缩基因序列示例

下面我们给出本文研究的两个问题的形式化定义.

定义 1. 精确模式匹配问题:给定一个查询序列 p,找到所有 S 中满足 $s_k[i,j]=p$ 的子序列 $s_k[i,j]$,其中,$1\leqslant k\leqslant n$,$1\leqslant i\leqslant j\leqslant|s_k|$.

定义 2. 近似模式匹配问题:给定一个查询序列 p,找到所有 S 中满足 $ed(s_k[i,j],p)\leqslant\tau$ 的子序列 $s_k[i,j]$, 其中,$1\leqslant k\leqslant n$,$1\leqslant i\leqslant j\leqslant|s_k|$.

3 基于压缩的基准序列的查询方法

3.1 基于BWT的基准序列压缩方法

我们首先研究如何对基准序列进行压缩.对基准序列压缩的方法有许多选择,例如 LZ77,LZ78,Lempel-Ziv 以及 BWT 等,其中,BWT(Burrows-Wheeler 转换)方法是将压缩和查询结合得最好的一种方法.由于本文提出的方法既要对数据进行压缩又要兼顾高效的查询,因此本文选择采用 BWT 作为基准序列的压缩方法.BWT 本身不压缩数据,而是将数据进行一个转换,转换之后数据更容易被压缩[26,27].压缩软件 bzip2 就是利用了 BWT 的方法来实现高压缩比.该方法对字符序列 s 进行转换的过程如下.首先它在 s 后添加一个新的字符\$,其中,\$∉Σ并且\$的字典序小于任何Σ中的字符.然后对这个新的序列计算后缀数组,其中后缀数组中的第 i 位置上的元素是这个新的序列上按字典序排序的第 i 小的后缀的开始位置.而 BWT 转换之后的字符序列是$|s|$+1 长的新序列 t,当 $SA[i]$=1 时,$t[i]$=\$;其他情况下,$t[i]=s[SA[i]-1]$.BWT 转换的一个具体的例子如图 2 所示.对于一个字符序列 ACTACGTACT 来说,进行 BWT 转换之后可以得到一个新的字符序列 TTT\$AAACCCG.不难发现,这个字符序列中许多相同字符聚集在了一起,相对于原序列来说可以更好地支持压缩.BWT 可以高效地支持在任意位置上的逆转换,用于整体和局部进行解压缩来恢复原序列,关于基于BWT转换的压缩和解压缩算法的更多细节可参

考文献[26,28].

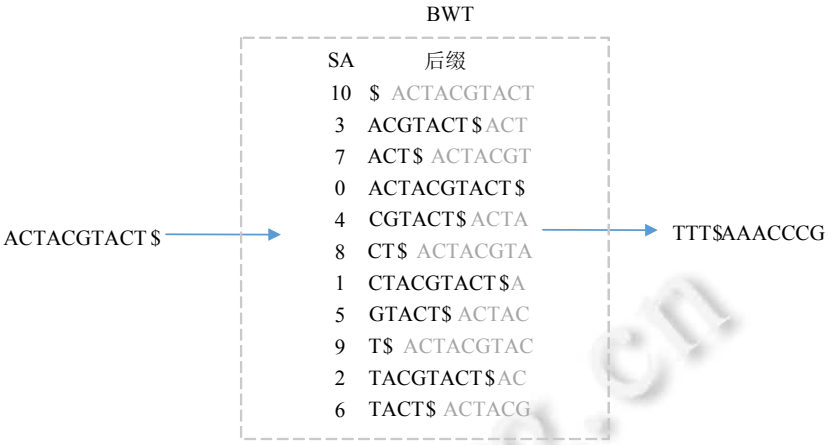


Fig.2 An example of Burrows-Wheeler transform

图 2 一个 BWT 转换示例

我们对原序列进行 BWT 转换,并将转换之后的数据进行游程编码压缩(run-length encoding,简称 RLE).它将连续相同的字符压缩为重复的次数和字符的形式.例如在图 2 所示的例子中,TTT$AAACCCG 将被压缩为 3T$3A3CG.我们将压缩后的基准序列称为索引 I.

3.2 基于压缩基准序列的精确查询方法

本节我们首先给出一种基于压缩基准序列的基本精确查询方法,然后对该方法进行改进以提高查询效率.

3.2.1 基本精确查询方法

首先我们考虑如何只在基准序列上进行精确查询,基于BWT压缩的数据具有一个很好的性质,可以支持在压缩数据上的精确查询,该方法被称为 BWT 反向查询.该方法基于一个观察:假设序列 p 在序列 s 上出现多次,那么所有出现序列 p 的位置在后缀数组上是连续的一段区间.例如在图 2 中,假设查询序列 p=ACT,它出现在后缀数组中的区间[3,4]上,其中 $SA[3]=7$,$SA[4]=0$.而 BWT 反向搜索方法就是从一个查询序列的最后一个字符开始,反向遍历所有字符,并且在遍历的过程中不断精炼匹配区间,最终完成对匹配序列的定位.基于 BWT 的反向搜索算法如算法 1 所示.该算法首先将初始匹配区间设置为 b 中所有位置,相当于在 b 上查询空序列,见算法 1 第 1 行.然后它将对查询序列 p 的字符进行反向遍历,在遍历过程中精炼匹配区间,见算法 1 第 2 行~第 3 行.最后将 p 在 b 上所有匹配的位置添加到结果集中,见算法 1 第 4 行~第 5 行.关于 BWT 反向查询算法的实现细节可参考文献[27].

算法 1. 基于 BWT 的反向搜索算法.

输入:索引 I,查询序列 p;

输出:序列 p 在 I 中出现的所有位置 $P=\{i\in[1,|s|]|s[i,i+|p|-1]=p\}$.

1. $[sp,ep]=[1,|b|+1]$
2. FOR $i\leftarrow|p|$ TO 1
3. *refine*(sp,ep,$p[i]$)
4. FOR $i\leftarrow sp$ TO ep
5. P.*add*($SA[i]$)

下面我们讨论如何在其他序列上进行查询.由于我们采用了压缩的方式存储序列,因此对于其他序列来说,只能查询到该序列与基准序列间的差异.接下来我们将分 3 种情况(插入、删除、替换)来对查询方法进行讨论.

首先考虑删除操作.由于删除操作并不会带来新的字符,因此我们仍然可以在基准序列上进行搜索.当搜索过程中遇到一个删除操作时,将在该位置跳过删除的字符.如图 1 所示,假设查询序列为 p=CGT,那么在反向查询

该序列时,首先读入字符串 T,它将在序列 b 上找到 5 处匹配位置.分别对应了{4,6,10,13,15}.而其中位置 6 的左侧为一个删除操作,因此在该位置上跳过两个字符,从位置 3 继续之前的查找.值得注意的是,在序列 b 上搜索的过程只需要对该查询对应的匹配部分进行解压,而无需全部解压.因此不会导致大量的内存开销.

接下来考虑插入操作.由于插入操作会带来新的字符,因此有两种不同的情况.首先是当一个匹配序列结束于基准序列时,该匹配仍然可以通过在基准序列上搜索来找到.同样考虑图 1 中的例子,假设查询序列仍然是 p=CGT,当查询反向搜索到第 2 个字符 G 时,可以在 b 上找到 3 个匹配位置.分别对应了{3,9,12},而其中 12 位置的左侧有一个插入操作,通过查看该插入操作可以发现,该处插入了一个字符 C,匹配了 p 中当前字符.因此该位置是 p 的一个匹配.插入操作可能出现的另一种情况是,当该匹配序列结束于插入操作中时,该匹配将无法在基准序列上直接找到.例如,考虑查询序列为 p=AAC,当反向搜索字符 C 时,将只能找到位置{2,7,17,22},而无法找到在 O_{12} 和 O_{14} 中出现的字符 C.我们将在后面具体讨论如何能找到这些结束在插入操作中的匹配.

最后考虑替换操作.与插入操作相类似,替换操作也会带来新的字符,因此也需要分两种情况讨论.首先,当一个匹配序列结束于基准序列时,与插入序列一样,我们可以直接在索引 I 上查找到.例如,考虑查询序列为 p=TCT,对于最后一个字符 T,可以找到 5 个匹配位置,分别对应了{4,6,10,13,15},其中位置 6 左侧对应了一个替换操作 O_{21},在这一情况下,将在该替换操作中进行比对,然后在该操作之前的位置 4 上继续搜索.与插入操作类似,匹配序列结束的位置也可能出现在替换操作中.

下面我们将讨论如何找到结束在插入操作和替换操作中的匹配序列.为了找到这些位置,我们将所有插入操作以及替换操作新引入的字符序列进行索引,为了减少索引带来的空间开销,我们仍然采用 BWT 结合游程编码的方式.首先将所有新引入的字符序列以字符\$为分割进行连接,连接之后再通过 BWT 对该序列进行转换,并利用游程编码对其进行压缩,从而得到插入和替换操作的压缩索引 I'.然后通过这个压缩索引来进行搜索.例如考虑查询序列 p=AAC,当反向搜索读入字符 C 时,可以在 I'上找到该序列出现的位置分别为操作 O_{12} 和 O_{14},然后读入前一个字符 A,对于操作 O_{12} 来说,该操作左侧为基准序列 b 上的位置 11,将在该位置上继续查询.而对于操作 O_{14} 来说,由于前一个字符仍然在 O_{14} 中,则直接在 O_{14} 进行匹配.而当再读入前一个字符,将继续在基准序列 b 上进行查询.同理,结束在替换操作中的匹配序列也可以找到.

3.2.2 改进的精确查询方法

在上一节,我们给出了一种基本的基于压缩基准序列的精确查询方法,下面我们将讨论如何进一步加速该查询.在基本的精确查询方法中,每当反向读入一个字符时,需要判断是否当前的匹配序列的左侧存在修改操作,该操作需要检查所有当前匹配的序列,时间代价很大.下面讨论如何改进该过程从而提高整体的查询效率.

该改进方法基于一个观察:只有很少一部分字符的左侧带有编辑操作.因此不需要对每个匹配位置进行线性扫描.基于该特点,我们将这些差异序列的顺序进行重新修改,首先将这些差异的结束位置增加 1,然后进行逆后缀数组顺序排序.考虑图 2 中的示例,SA[1]=10,那么 10 所对应的逆后缀数组顺序即为 1,将排在第 1 个位置.我们将逆后缀数组表示为 SA^{-1}.例如,SA^{-1}[10]=1,SA^{-1}[3]=2,依次类推.这样当我们精炼匹配区间时,可以通过二分查找排序之后的差异序列来直接获取哪些编辑操作在当前匹配区间内出现,而不需要扫描所有修改位置,从而节省了时间开销.

下面我们将给出具体的基于压缩基准序列的精确查询算法.该算法首先反向依次扫描查询序列 p 中的字符,计算该查询序列在基准序列索引 I 上的匹配区间,见算法 2 第 2 行.然后二分查找其前一个位置可能出现的编辑操作,并将其保存到待验证列表,见算法 2 第 3 行~第 4 行.接着在索引 I'上进行反向搜索,并将其对应的编辑操作保存到待验证列表,见算法 2 第 5 行~第 6 行.然后将 p 的匹配位置保存到结果集,见算法 2 第 7 行.最后对于所有待验证列表中的候选者进行验证,并将通过验证的匹配位置添加到结果集中.当该操作出现在基准序列上时,通过局部解压缩来验证,当其出现在编辑操作中时,则根据编辑操作内容进行验证,见算法 2 第 9 行~第 16 行.

算法 2. 基于压缩基准序列的精确查询算法.

输入:基准序列索引 I,差异序列索引 I',查询序列 p;

输出:所有满足 $s_k[i,j]=p$ 的结果集 A.

1. FOR $i\leftarrow|p|$ TO 1
2. 在基准序列索引 I 上反向搜索 $p[i]$,并计算其匹配区间[sp,ep]
3. 二分查询[sp,ep]之间出现的编辑操作集合 C_Δ
4. 保存该编辑操作集合 C_Δ到待验证列表 C_v
5. 在 I'上反向搜索 $p[i]$,并计算其匹配区间[sp',ep']
6. 保存[sp',ep']所对应的编辑操作集合 C'_Δ 到验证列表 C_v
7. 添加所有完整匹配 p 的序列到结果集 A
8. FOR $c\in C_v$
9. While 验证未结束
10. IF 前一个字符出现在基准序列 b 上 Then
11. 对其解压并验证
12. ELSE IF 前一个字符出现在一个插入或替换操作中 Then
13. 在该操作中进行字符验证
14. ELSE Then
15. 跳过删除操作
16. 添加新匹配的序列到结果集 A

下面我们对该方法的时间复杂度进行分析,该算法的查询过程主要分为两个步骤.第 1 步是对查询序列进行反向搜索,并查询可能出现的编辑操作,该过程时间复杂度为 $O(|p|\times\log n_{op})$,其中,n_{op} 为编辑操作的总数.第 2 步是对出现编辑操作的候选序列进行验证,该过程的时间复杂度为 $O(|p|\times|C_v|)$,其中,$|p|$为进行一次验证的最坏情况的复杂度.因此,总的时间复杂度为 $O(|p|\times(\log n_{op}+|C_v|))$.相比较文献[9]中方法的时间复杂度为 $O(N_{\min}+N_{\min}\times\log n_{op}+N_{\min}\times|p|)$,其中,$N_{\min}$ 表示采用了定长的 q-gram 的最少候选者数目,而该数量 $N_{\min}\geqslant C_v$,因此该方法的时间复杂度优于文献[9]中的方法.

3.3 基于压缩基准序列的近似查询方法

本节我们将讨论如何高效地实现基于压缩基准序列的近似查询方法.该方法基于鸽巢原理,即如果一个查询序列 p 与序列 s_k 的某个子序列 $s_k[i,j]$的编辑距离不超过 τ,那么将 p 分割为 τ+1 条分割的子序列,至少会有一个分割子序列与序列 $s_k[i,j]$中的某个子序列精确匹配.基于该性质,我们可以将一个近似序列的查询过程转换为多个精确序列的查询过程.然后对每个查找到的精确匹配序列再进行进一步的近似比对.例如,考虑查询序列为 p=ACGTATTCG,假设编辑距离阈值为 τ=2,那么该查询序列将被分割为 3 个子序列.本文采用均匀分割的方式,该查询序列将被分割为 ACG,TAT 和 TCG.通过对这些子序列的查找,可以找到一组匹配的序列.其中每个精确匹配序列都是近似匹配的一个候选,需要通过进一步的验证来判断是否该子序列可以扩展出查询序列的一个近似匹配.

3.3.1 基本验证方法

下面考虑一个基本的验证方法.假设查询序列 p 的一个子序列 $p[x,x+m]$与序列 s_k 中的一个子序列相匹配 $s_k[y,y+m]$,其中,m 为这两个子序列的长度.子序列 $p[x,x+m]$将 p 分为两段,分别为 $p[1,x-1]$和 $p[x+m+1,|p|]$.假设序列 s_k 上存在这样一个基于 $s_k[y,y+m]$的子序列 $s_k[i,j]$,满足 $ed(s_k[i,j],p)\leqslant\tau$,其中,$i\leqslant y,j\geqslant y+m$.那么子序列 $s_k[y,y+m]$将 $s_k[i,j]$也分为两段,分别为 $s_k[i,y-1]$和 $s_k[y+m+1,j]$.并且它们一定满足 $ed(p[1,x-1],s_k[i,y-1])+ed(p[x+m+1,|p|],s_k[y+m+1,j])\leqslant\tau$.

一个基本的近似验证过程如下所示.首先是对子序列 $s_k[y,y+m]$进行扩展,然后对扩展之后的左右部分分别进行编辑距离验证.

首先考虑右扩展,一个匹配子序列的右扩展是从该子序列的结束位置的下一个字符开始,向右扫描字符.值得注意的是,该子序列的结束位置可能会出现在基准序列 b 上,也可能出现在序列 s_k 的某个编辑操作(插入和替

换)上.如果该位置出现在基准序列上,则直接在基准序列上向右侧进行解压缩,但是,如果该序列出现在某个编辑操作上,则需要先扫描该编辑操作上的剩余字符,然后在基准序列上向右侧进行解压缩.如果再次遇到编辑操作,则需扫描该编辑操作来进行扩展.扩展的长度最多为$|p|-x-m+\tau$,因为在 p 的右侧一共有$|p|-x-m$ 个字符,而两个子序列的长度差不能超过编辑距离τ.如果到达了序列的边界,则提前结束扩展.同理左扩展是从该子序列的开始位置的前一个位置开始,向左扫描字符进行扩展.扩展的长度最多为 $x-1+\tau$,达到序列边界时,则提前终止.

下面考虑验证过程,在得到扩展序列之后,可以分别在其左侧和右侧计算编辑距离,考虑如图 3 所示的例子中区域①中所对应的矩阵的最后一行上的值,其中最小的值就是右侧的最佳匹配距离,我们用 v_r 来表示.同理,左侧矩阵②中的最佳匹配距离用 v_l 来表示,那么整体的最小编辑距离为 v_l+v_r,如果该值小于编辑阈值τ,那么该子序列即为查询序列的一个近似匹配子序列.而其中左右两个矩阵中最佳编辑距离出现的位置为最佳近似匹配子序列的开始和结束位置.

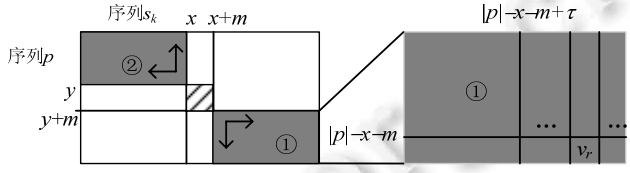


Fig.3 Approximate verification method based on a pair of matching subsequences

图 3 基于一对匹配子序列的近似验证方法

3.3.2 优化策略

下面我们提出两个策略来对近似查询过程进行优化.首先,多个精确序列的查找过程可以进一步优化.因为不同的精确匹配可能会有相同的后缀,而相同的后缀在精确匹配过程中可以共享相同的计算.为了达到共享计算的目的,我们利用这些序列共同构建一棵反向的查询树.图 4 展示了对 ACG,TAT 和 TCG 构建反向查询树的结果.可以发现,ACG 和 TCG 两个子序列共享了相同的后缀 CG,因此其查询过程可以进行合并.当基于该方法进行查询时,不同精确查询子序列的相同后缀只需要查询 1 次.值得注意的是,随着近似查询序列编辑距离阈值的增大,分割子序列的数量也会增加,因此共享相同后缀的概率也随之增加,亦即会有更大的几率共享计算.

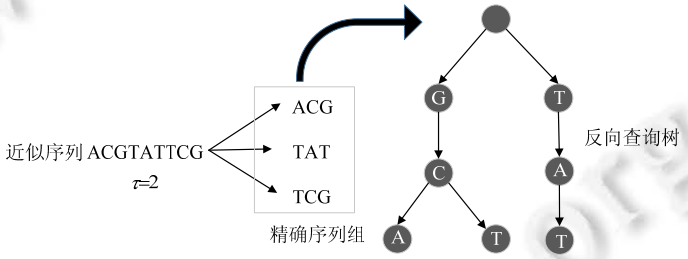


Fig.4 An example of constructing a backward searching tree

图 4 构建反向查询树示例

其次,多个序列的验证过程可以进一步优化.考虑一个出现在基准序列上的精确匹配序列,该序列将对应于多个匹配的序列,例如考虑图 1 中的例子,假设查询串 ACG,该查询串在序列 b 的位置 1 上对应了在两个序列 s_1 和 s_2 上的两处匹配.而对它们进行右侧扩展会找到相同的序列前缀 TC.这些共享相同前缀的字符序列的编辑距离计算可以只做 1 次.通过编辑距离的共享计算可以减少冗余计算,提高查询效率.值得注意的是,重复计算并不只限制在同一个匹配位置,例如在序列 s_1 的操作 O_{12} 位置处的子序列 ACG 的右侧序列同样带有字符前缀 T.为了共享该部分计算,我们采用树状结构对相同前缀上的编辑距离进行缓存.

4 基于分布式索引的并行查询方法

第 3 节讨论了基于压缩的基准序列的索引和查询方法,本节我们将讨论如何将该过程并行执行,从而提高查询效率.首先,我们讨论分布式索引方法,然后在此基础上提出基于该索引的并行查询方法.

4.1 高效的分布式索引方法

一种简单的针对压缩生物基因数据的分布式索引方法是在全局中共享一个基准序列,其他分布式节点上保存了其他序列与该基准序列的差异,当需要查看基准序列上的字符时,需要通过远程通信的方式来进行访问.该方法在查询过程中由于需要大量的多机通信,效率不高.图 5 展示了基于全局共享的分布式索引结构.

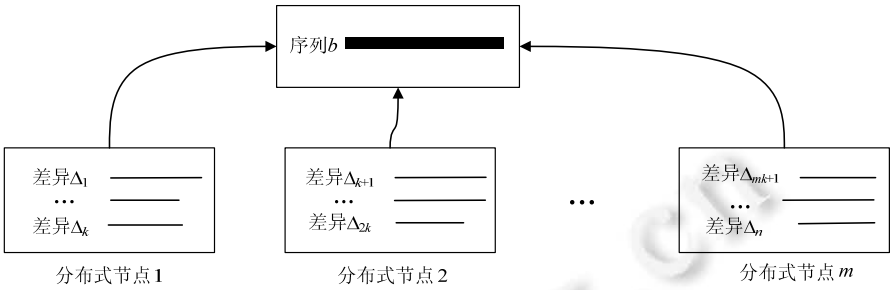


Fig.5 Distributed index method with a global shared reference sequence

图 5 全局共享基准序列的分布式索引方法

为了降低通信代价,可以将基准序列进行多次备份,分散到分布式环境中,该方法相当于将一个大的系统拆分为多个平行的小系统,其中每个小系统中都保存了一个基准序列,这样就可以在每个基准序列上进行高效的查询,而无需进行多机之间的通信.但是该方案存在一个问题,亦即由于基准序列需要保存多个备份,增加了系统的空间开销,因此降低了可伸缩性.图 6 展示了多拷贝基准序列的分布式索引结构.

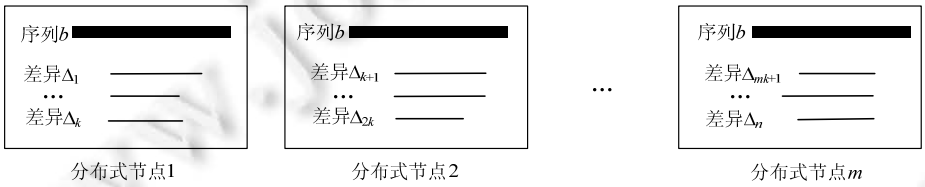


Fig.6 Distributed index method with multi-copy reference sequences

图 6 多拷贝基准序列的分布式索引方法

下面我们提出一种高效的分布式索引方法来实现在减少空间开销的同时保证高效的查询.本文采用的方法是将基准序列进行分割,将分割后的序列分布到系统中的不同节点,同时记录哪些分割序列对应了哪个节点.在添加其他序列时,将出现在对应分割序列上的修改操作分配给对应的节点.

图 7 展示了一个基于分割基准序列的分布式索引方法.

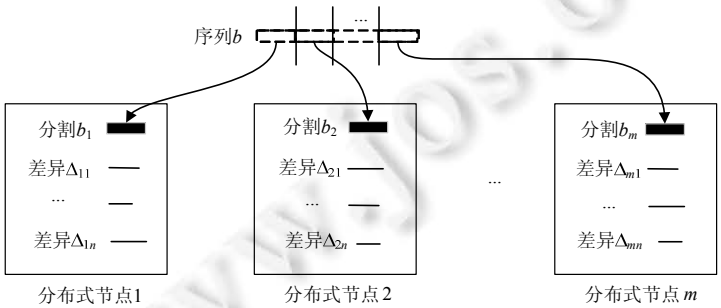


Fig.7 Distributed index method with segmented reference sequence

图 7 分割基准序列的分布式索引方法

它首先将基准序列 b 进行等长分割,并将分割之后的子序列分别保存在不同的分布式节点上,再由每个分布式节点对其建立压缩索引.然后将对应分割子序列上的其他序列的差异序列分配给对应的节点,再由各节点

对其上的差异序列构建索引.当系统中添加了一个新的分布式节点时,系统将对当前负载最高的节点中的分割基准子序列进一步分割,并将分割后的基准子序列和对应其他序列上的差异序列分配给新增加的节点,从而实现高效的扩展.该索引方法可以有效地减少空间开销,但是查询过程中可能会存在匹配序列跨越两个甚至多个节点的情况,直接在每个节点上进行查询可能会有漏解,下面我们将讨论如何在保证高效查询的同时避免查询漏解.

4.2 基于分布式索引的并行查询方法

首先考虑精确查询.由于我们已将基准序列和对应差异序列分配在不同节点上,在查询的过程中可能会出现以下 3 种情况.以图 8 为例,情况 1 是匹配序列完整地出现在一个节点 i 中.这种情况下,我们只需在该分布式节点上独立地进行查询即可.情况 2 是当一个匹配序列跨越了相邻的两个分布式节点时.在该示例中,一个匹配序列跨越了节点 i–1 和节点 i.在该情况下,节点 i 上的查询只能找到部分匹配,剩下的则需要在第 i–1 节点上进一步进行查询.第 3 种情况是对情况 2 的进一步扩展,即当查询串很长时,可能会跨越多个节点.在该示例中,一个查询序列跨越了节点 i、节点 i+1 和节点 i+2,在这种情况下,我们将首先在 i+2 节点上搜索,然后依次在节点 i+1 和节点 i 上进行查询.

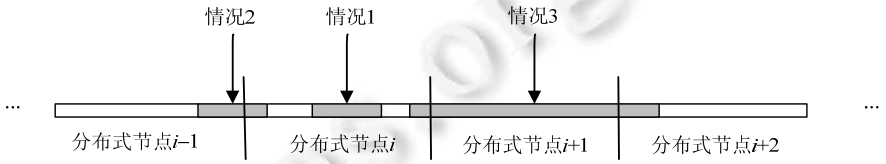


Fig.8 Searching method based on distributed index with segmented reference sequence

图 8 基于分割基准序列的分布式索引的查询方法

下面我们将给出具体的并行查询算法,该方法并行地在每个节点上执行以下操作.对于每个节点 i,它将首先在其上的索引上进行反向搜索,找到一组查询序列 p 的整体或局部匹配序列作为候选集合,见算法 3 第 1 行.如果该过程匹配了完整的查询序列 p,则将其保存在本地的结果集中,否则说明该后缀跨越了当前节点 i,则将其保存在待验证列表中.然后统一发送该列表至节点 i–1,见算法 3 第 7 行.如果该节点为最后一个节点,则发送结束信号给节点 i–1 并返回当前本地结果.否则,就等待节点 i+1 发来的验证列表,并对收到的列表进行验证,并将仍无法验证的部分发送给节点 i–1.当收到节点 i 的结束信号时,该节点将发送结束信号给 i–1 节点,并返回本地结果集,见算法 3 第 16 行~第 17 行.

算法 3. 基于分布式索引的并行查询算法.

输入:分割后的索引 I^S,查询序列 p;

输出: A 为 p 在 S 上的所有精确匹配子串.

在节点 i 上执行以下操作,$1 \leqslant i \leqslant m$

1. 反向搜索 I_i^S 得到候选集 C
2. FOR 候选者
3. IF $c=p$ Then
4. 将 c 添加到本地结果集中
5. ELSE Then
6. 保存 c 到待验证列表
7. 发送待验证列表到节点 i–1
8. IF $i=m$ Then
9. 发送结束信号到节点 i–1
10. 返回本地结果集 A_i
11 ELSE Then

12 WHILE 未收到节点 i+1 结束信号

13. IF 收到验证列表

14. 对其进行验证,并将新的结果保存到结果集 A_i 中

15. 将仍未能验证的候选集发送到节点 i–1

16. 发送结束信号到节点 i–1

17. 返回本地结果集 A_i

该过程可以进一步优化.可以预先通过对节点上的序列进行统计来得到节点上保存的最短序列的长度 $l_{\min}$.如果一个查询序列 p 的长度小于该长度,那么在收到上个节点发送来的验证列表之后就可以提前结束计算过程并返回结果,因为不会有匹配序列可以跨越两个以上的节点.进一步地,如果一个序列 p 的长度满足 $|p|\leqslant k\times l_{\min}$,那么我们可以在收到第 k 次验证列表后提前结束当前计算过程,因为不会有匹配序列可以跨越 k+1 以上的节点.

近似查询与第 3.3 节的过程相类似,首先将序列分割为多个精确查询的序列,并通过上述算法查找其匹配位置,然后在其左右两侧进行扩展验证,与之前算法不同的是,当该序列跨越了不同的节点时,需要首先在右方向查询找到最佳的匹配位置,然后发送该位置和对应最佳编辑距离给左侧节点来进一步验证,对于跨越了多个节点的情况,将重复该过程.最后将为满足编辑距离阈值的匹配返回其最佳匹配位置.采用并行查询方法的时间复杂度为 $O(|p|\times(\log n_{\text{op}}+|C_v|)/m)$.

5 实验与分析

5.1 实验设置

本文实验中的数据来自于两个公开发布的基因序列库:一个是 James Watson 基因库,另一个是炎黄基因库.我们将它们保存为一个基准序列和其他序列与该基准序列的差异.由于任何两个基因序列的差异都在千分之一左右,基准序列的选取对于压缩性能以及查询性能影响不大.本实验采用文献[9]中提到的 UCSC 基因库中的 HG19 作为基准序列.我们采用如下方法构建查询序列.首先在基准序列上随机抽取长度分别为 40、200 和 2 000 的 3 组子序列,每组各 100 个,然后为其添加 1%~5%不等的编辑操作.

本文实验的硬件环境由 20 个节点构成,使用一台 Gigabit 以太网交换机相互连接,每个节点上配置一个 Intel Core 处理器 2.93GHz,4GB 内存,软件环境采用 Linux 操作系统和 C++version4.7.我们主要与文献[9]中提到的基因压缩查询索引方法进行对比,将该方法简称为 GCSI,将本文提出的高效并行的压缩查询索引方法简称为 EPCSI.其中,在 GCSI 方法中,gram 的长度设为 q=10,查询方法采用 C_Verify,该方法为文献[9]中推荐的最佳方法.

5.2 实验结果

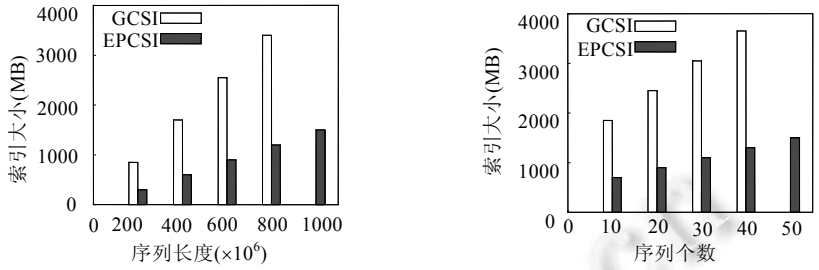
(1) 索引空间开销对比

图 9 对比了两种索引方法的空间开销.其中,图 9(a)对比了在不同序列长度下两种索引的空间开销,我们令查询序列个数都为 50 个,由于采用改进的压缩方法,EPCSI 的索引空间开销远小于 GCSI,特别是在序列长度达到 10^9 时,GCSI 无法在内存中为其构建索引,而 EPCSI 仍可以完成索引构建.图 9(b)对比了在不同序列数目情况下两种方法的索引大小.我们令序列长度为 10^9.同样,在不同序列大小的情况下 EPCSI 的索引空间开销也优于 GCSI,当序列数量达到 50 个时,只有 EPCSI 可以完成索引的构建.在 4GB 内存的单处理机环境下,EPCSI 能够最长处理 2.6GB 的序列.

(2) 精确查询性能对比

图 10 对比了两种方法在查询序列长度分别为 40、200 和 2 000 时的精确查询的时间开销.在查询序列长度为 40 时,GCSI 的性能要优于 EPCSI,但两者的差别不大.但是,随着查询序列长度的增长以及数据集的增加,EPCSI 的性能更好.出现该现象的主要原因如下:首先,随着数据集的增加,EPCSI 的索引空间占用较小,搜索

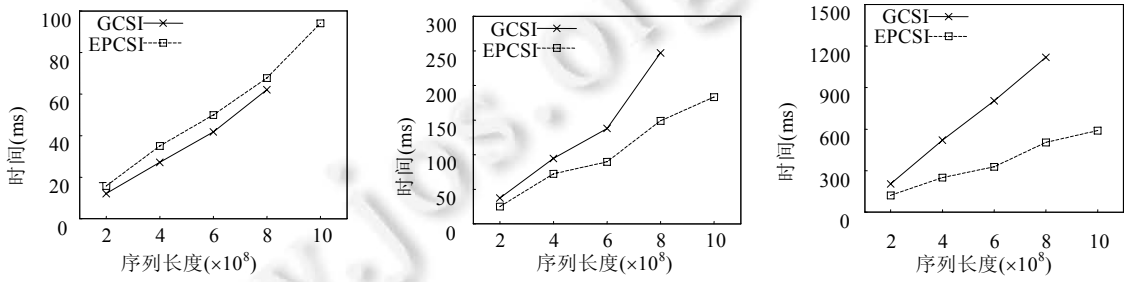
速度更快.其次,GCSI 的 gram 长度预设为 10,随着查询长度的增长,该方法仍需要检查长度为 10 的 gram,无法同时高效地支持短序列和长序列的查询.同样,在序列长度达到 10^9 时,由于无法构建 GCSI 的索引,在该长度下我们只给出进行了 EPCSI 的查询时间.



(a) 不同序列长度下索引大小对比 (b) 不同序列个数下索引大小对比

Fig.9 Comparison of index space cost

图 9 索引空间开销对比



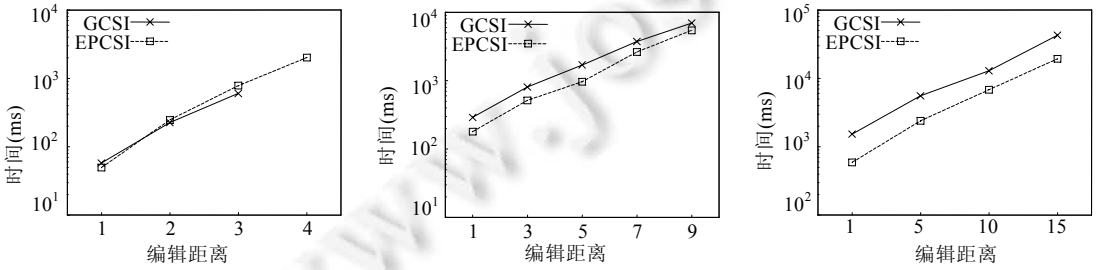
(a) $|p|$=40 (b) $|p|$=200 (c) $|p|$=2000

Fig.10 Performance of exact query search

图 10 精确查询性能

(3) 近似查询性能对比

图 11 对比了两种方法在查询序列长度分别为 40、200 和 2 000 时的近似查询的时间开销.我们令序列的长度为 6×10^8.随着编辑距离的增加,两者查询时间都有所增加,它们的趋势基本一致.在长序列上,EPCSI 的效率更好.该现象的主要原因如下:首先,两种方法都采用了鸽巢原理来对近似序列进行划分.其次,与精确查询相类似,EPCSI 的索引空间更小,查询的效率更高,也更适合长序列查询.并且,EPCSI 在查询过程中利用了共享后缀的方法来提高查询效率.虽然 EPCSI 需要在局部进行解压,在验证时会有额外开销,但在大多数情况下仍优于 GCSI 方法.当查询序列长度为 40、编辑距离为 4 时,每个分割子序列长度为 8,小于预设的 gram 长度 10.在这种情况下,GCSI 无法执行查询.而 EPCSI 没有查询长度的限制,可以正常完成查询.



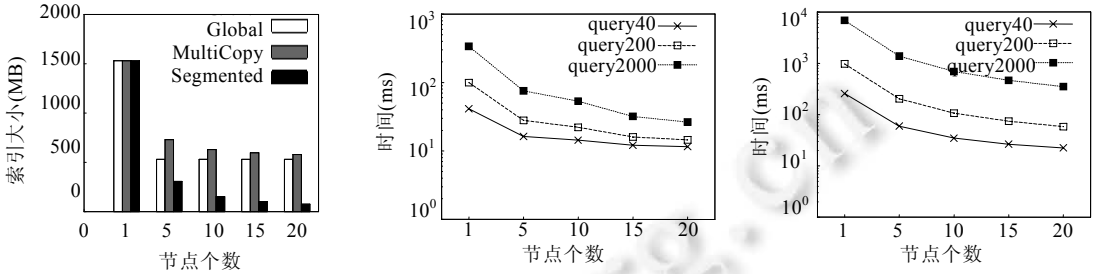
(a) $|p|$=40 (b) $|p|$=200 (c) $|p|$=2000

Fig.11 Performance of approximate query search

图 11 近似查询性能

(4) 并行查询方法性能

图 12 展示了并行查询方法的性能.其中,图 12(a)比较了 3 种不同的并行索引方法的空间开销.随着节点数目的增加,3 种方法的空间开销都有所下降,而其中基于分割基准序列的索引方法的空间开销最小.图 12(b)和图 12(c)分别给出了在基于分割的索引方法上进行精确和近似查询的时间开销.我们分别测试了长度分别为 40、200 和 2 000 的 3 组查询序列.对于近似查询,令各组查询序列的编辑距离分别为 2、5 和 10.可以看到,随着节点数目的增加,查询的时间开销有所降低.



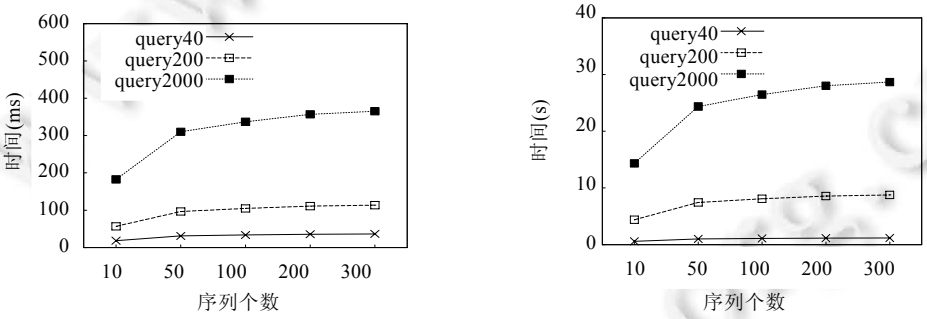
(a) 空间开销 (b) 精确查询 (c) 近似查询

Fig.12 Performance of parallel method

图 12 并行方法的性能

(5) 可伸缩性

图 13 展示了该方法在不同序列个数下的可伸缩性.我们在 20 个节点上对序列长度为 3×10^9 的数据集进行了可伸缩性实验.同样,我们比较了查询长度分别为 40、200 和 2 000 的 3 组查询序列.可以看到,随着序列个数的增加,查询开销并没有线性地增加.该现象进一步说明了基因序列的特殊性,即两个序列之间的差异很小,大多数的查询可以利用共享计算来提高查询效率.



(a) 精确查询 (b) 近似查询

Fig.13 Scalability of the method

图 13 方法的可伸缩性

6 总 结

本文研究了在压缩的生物基因数据上高效并行的查询方法.本文首先对现有的基于基准序列的压缩索引方法进行了改进,对基准序列进行了压缩,进一步减少了空间开销,从而支持更大规模的数据.然后在压缩的数据之上提出了高效的精确查询方法,该方法不需要对查询序列长度有任何限制,可以高效地支持任意长度序列的精确查询.在此基础上,本文对所提出的精确查询方法进一步加以扩展,以支持带有编辑距离的近似查询.然后,本文将现有的串行查询方法进行扩展,提出了空间高效的分布式的索引结构,并且在该索引结构之上提出了并行查询方法.通过在真实的数据集进行实验证实本文提出的方法具有很高的查询效率以及很好的可伸缩性,可以支持更大规模的数据查询.

References:

[1] Mardis ER. The impact of next-generation sequencing technology on genetics. Trends in Genetics, 2008,24(3):133−141. [doi: 10.1016/j.tig.2007.12.007]

[2] Rusk N. Cheap third-generation sequencing. Nature Methods, 2009,6(4):244. [doi: 10.1038/nmeth0409-244a]

[3] Mäkinen V, Navarro G, Sirén J, Välimäki N. Storage and retrieval of highly repetitive sequence collections. Journal of Computational Biology, 2010,17(3):281−308. [doi: 10.1089/cmb.2009.0169]

[4] Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, Shen Y, Chen L, McGuire A, He W, Chen YJ, Makhijani V, Roth GT, Gomes X. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. Nature, 2008,452(7189):872−876. [doi: 10.1038/nature06884]

[5] Christley S, Lu Y, Li C, Xie X. Human genomes as email attachments. Bioinformatics, 2009,25(2):274−275. [doi: 10.1093/bioinformatics/btn582]

[6] Ferrada H, Gagie T, Hirvola T, Puglisi SJ. Hybrid indexes for repetitive datasets. Philosophical Trans. of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 2014,372(2016):130−137. [doi: 10.1098/rsta.2013.0137]

[7] Kuruppu S, Puglisi SJ, Zobel J. Relative Lempel-Ziv compression of genomes for large-scale storage and retrieval. In: String Processing and Information Retrieval. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 201−206. [doi: 10.1007/978-3-642-16321-0_20]

[8] Kreft S, Navarro G. Self-Indexing based on LZ77. Lecture Notes in Computer Science, 2011,6661(1):41−54. [doi: 10.1007/978-3-642-21458-5_6]

[9] Yang XC, Wang B, Li C, Wang JY. Efficient direct search on compressed genomic data. In: Proc. of the Int'l Conf. on Data Engineering. IEEE, 2013. 961−972. [doi: 10.1109/ICDE.2013.6544889]

[10] Deorowicz S, Grabowski S. Robust relative compression of genomes with random access. Bioinformatics, 2011,27(21):2979−2986. [doi: 10.1093/bioinformatics/btr505]

[11] Wandelt S, Leser U. FRESCO: Referential compression of highly-similar sequences. IEEE/ACM Trans. on Computational Biology & Bioinformatics, 2013,10(5):1275−1288. [doi: 10.1109/TCBB.2013.122]

[12] Brandon MC, Wallace DC, Baldi P. Data structures and compression algorithms for genomic sequence data. Bioinformatics, 2009,25(14):1731−1738. [doi: 10.1093/bioinformatics/btp319]

[13] Daily K, Rigor P, Christley S. Data structures and compression algorithms for high-throughput sequencing technologies. BMC Bioinformatics, 2010,11(19):514−524. [doi: 10.1186/1471-2105-11-514]

[14] Rasko L, Hideaki S, Martin S. The sequence read archive. Nucleic Acids Research, 2011,39(2):19−21. [doi: 10.1093/nar/gkq1019]

[15] Pinho AJ, Diogo P, Garcia SP. GReEn: A tool for efficient compression of genome resequencing data. Nucleic Acids Research, 2011,40(4):27−53. [doi: 10.1093/nar/gkr1124]

[16] Zhu YY, Xiong Y. DNA sequence data mining technique. Ruan Jian Xue Bao/Journal of Software, 2007,18(11):2766−2781 (in Chinese with English abstract). http://www.jos.org.cn/1000-9825/18/2766.htm [doi: 10.1360/jos182766]

[17] Claude F, Farina A, Martínez-Prieto MA, Navarro G. Compressed *q*-gram indexing for highly repetitive biological sequences. In: Proc. of the BioInformatics and BioEngineering. IEEE, 2010. 86−91. [doi: 10.1109/BIBE.2010.22]

[18] Schneeberger K, Hagmann J, Ossowski S, Warthmann N, Gesing S, Kohlbacher O, Weigel D. Simultaneous alignment of short reads against multiple genomes. Genome Biology, 2009,10(9):98−119. [doi: 10.1186/gb-2009-10-9-r98]

[19] Claude F, Fariña A, Martínez-Prieto MA, Navarro G. Indexes for highly repetitive document collections. In: Proc. of the 20th ACM Int'l Conf. on Information and Knowledge Management. ACM, 2011. 463−468. [doi: 10.1145/2063576.2063646]

[20] Huang S, Lam TW, Sung WK, Tam SL, Yiu SM. Indexing similar DNA sequences. In: Algorithmic Aspects in Information and Management. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 180−190. [doi: 10.1007/978-3-642-14355-7_19]

[21] Navarro G. A guided tour to approximate string matching. ACM Computing Surveys, 2001,33(1):31−88. [doi: 10.1145/375360.375365]

[22] Lin XM, Wang W. Set and string similarity queries: A survey. Chinese Journal of Computers, 2011,34(10):1853−1862 (in Chinese with English abstract). [doi: 10.3724/SP.J.1016.2011.01853]

[23] Danek A, Deorowicz S, Grabowski S. Indexing large genome collections on a PC. Eprint Arxiv, 2014,9(10):52−59.

[24] Ferrada H, Gagie T, Hirvola T, Puglisi SJ. AliBI: An alignment-based index for genomic datasets. ArXiv, 2013,7(4):32−39.

[25] Wandelt S, Leser U. MRCSI: Compressing and searching string collections with multiple references. Proc. of the VLDB Endowment, 2015,8(5):461−472. [doi: 10.14778/2735479.2735480]

[26] Burrows M. A block-sorting lossless data compression algorithm. Digital SRC Research Report, 1994,57(4):425−449.

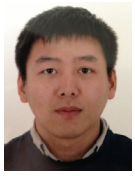
[27] Navarro G, Mäkinen V. Compressed full-text indexes. ACM Computing Surveys, 2007,39(1):2−53. [doi: 10.1145/1216370.1216372]

[28] Lam TW, Li R, Tam A, Wong S, Wu E, Yiu SM. High throughput short read alignment via bi-directional BWT. In: Proc. of the 2009 IEEE Int'l Conf. on Bioinformatics and Biomedicine. IEEE Computer Society, 2009. 31−36. [doi: 10.1109/BIBM.2009.42]

附中文参考文献:

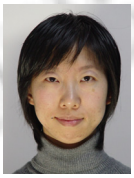
[16] 朱扬勇,熊赟.DNA 序列数据挖掘技术.软件学报,2007,18(11):2766−2781. http://www.jos.org.cn/1000-9825/18/2766.htm [doi: 10.1360/jos182766]

[22] 林学民,王炜.集合和字符串的相似度查询.计算机学报,2011,34(10):1853−1862. [doi: 10.3724/SP.J.1016.2011.01853]



王佳英(1985－),男,山东烟台人,博士生,CCF 学生会员,主要研究领域为字符串精确,近似匹配.

王斌(1972－),男,博士,副教授,主要研究领域为查询优化,分布式数据管理.



杨晓春(1973－),女,博士,教授,博士生导师,CCF 高级会员,主要研究领域为数据库理论与技术,数据质量分析.