

Architettura ISTI per il progetto INTEROMICS

Claudia Caudai (*claudia.caudai@isti.cnr.it*)
Marco Righi (*marco.righi@isti.cnr.it*)
Marco Tampucci (*marco.tampucci@isti.cnr.it*)

22 gennaio 2015



Consiglio Nazionale delle Ricerche

Istituto di Scienza e Tecnologie dell'Informazione "A. Faedo"

Laboratorio di Segnali e Immagini

1 Il progetto INTEROMICS

Il progetto INTEROMICS (Sviluppo di una piattaforma integrata per l'applicazione delle scienze "omiche" alla definizione dei biomarcatori e profili diagnostici, predittivi e teranostici) prevede lo sviluppo delle competenze per l'intera filiera delle "scienze omiche", con particolare riferimento alla genomica, proteomica, bioinformatica e system biology. Il laboratorio concentra le sue attività nel campo della bioinformatica e dell'analisi delle immagini per impieghi in biologia[1].

2 Obiettivi dell'architettura INTEROMICS

Lo stato dell'arte delle tecniche proposte in letteratura che descrivono le possibilità offerte dagli esperimenti Hi-C fanno emergere che l'affidabilità e la significatività biologica dei risultati già ottenuti possono essere migliorate introducendo opportuna conoscenza a priori nella soluzione del problema. Quanto contenuto in questo rapporto costituisce la nostra prima risposta alle esigenze dello staff scientifico del gruppo INTEROMICS, preliminare alla validazione definitiva delle procedure sviluppate, all'applicazione a dati significativi, e all'analisi dei risultati. L'approccio dello staff parte da una considerazione sulla significatività dei dati iniziali che ci ha portato a formulare un nuovo tipo di criterio per il fit tra le configurazioni ricostruite e gli esperimenti. Il secondo aspetto dell'intervento del staff consiste nell'introduzione di conoscenza a priori sotto forma di un nuovo modello di soluzione su cui si possono forzare vincoli di tipo geometrico. Infine, dalla considerazione dell'esistenza di domini genomici che interagiscono poco tra di loro, viene anche fatta notare la possibilità di un approccio multiscala, che operi le ricostruzioni tridimensionali indipendentemente su diversi frammenti che possono poi essere sfruttati per ricostruire, ricorsivamente, tratti di catena più lunghi.

La rilevante quantità di dati da elaborare e il tipo di algoritmi utilizzati fa sì che sia necessario eseguire i calcoli su un cluster in grado di parallelizzare l'esecuzione degli algoritmi. Tale ragione ha portato allo sviluppo di un nodo InterOmics per l'ISTI di Pisa.

L'architettura prevede anche un sistema di memorizzazione dei dati robusto basato su tecniche RAID.

3 Applicazioni di Ricerca

Il sistema è organizzato in modo da fornire elevata potenza di calcolo ed è pensato per essere utilizzato come utile strumento per l'esecuzione di programmi sviluppati all'interno di ricerche di tipo "omico", che solitamente prevedono l'analisi e la manipolazioni di grandi quantità di dati e alti costi computazionali.

La prima ricerca che ha visto l'utilizzo del sistema descritto in questo rapporto riguarda lo studio, all'interno del programma WP1-Isti InterOmics[2], delle

conformazioni tridimensionali del filamento di cromatina all'interno del nucleo della cellula.

L'organizzazione spaziale del DNA all'interno della cellula è un problema molto studiato in biologia e bioinformatica. Capire la struttura tridimensionale del filamento di cromatina in cui è organizzato il DNA è molto importante per capire la struttura dei cromosomi, le loro interazioni, e la loro funzionalità.

Nella nostra ricerca abbiamo sviluppato un metodo per ricostruire un insieme di possibili configurazioni tridimensionali della cromatina partendo da dati di contatto ottenuti attraverso metodi sperimentali recentemente sviluppati del tipo detto Chromosome Conformation Capture (CCC). Nello specifico abbiamo utilizzato dati provenienti da esperimenti di tipo Hi-C[2], i quali permettono di rilevare con un'alta risoluzione spaziale i contatti tra diversi segmenti della cromatina nelle configurazioni che essa assume durante le fasi della vita cellulare.

Questi esperimenti prendono in esame popolazioni di milioni di cellule e producono enormi quantità di dati relativi all'intero genoma, individuando frequenze di contatto tra tutte le possibili coppie di frammenti di DNA della popolazione presa in esame.

A causa della natura dei dati, occorre affrontare il problema da un punto di vista probabilistico. Il nostro obiettivo è una esplorazione dello spazio delle possibili soluzioni. Per ottenere configurazioni che siano coerenti sia con i dati provenienti dalla matrice dei contatti che con la conoscenza biologica disponibile, abbiamo utilizzato un modello di cromatina opportunamente vincolata, modellata come una "bead-chain" libera di muoversi rispettando gli opportuni vincoli introdotti. Il nostro algoritmo campiona lo spazio delle soluzioni attraverso un Annealing Simulato, ed utilizza una funzione data-fit derivata direttamente dai dati di contatto. L'algoritmo è multiscala in quanto prevede la suddivisione della fibra globale in varie sottocatene, a seconda della risoluzione dei dati disponibili. Ad ogni passo dell'algoritmo, le sottocatene vengono perturbate e il movimento viene performato utilizzando i quaternioni.

Il metodo è stato applicato e convalidato utilizzando dati reali di esperimenti Hi-C disponibili online [3]. In particolare, sono stati analizzati i dati di frequenza di contatto del braccio lungo del cromosoma 1 del genoma umano, con una risoluzione massima di 100 kbp. Sono state utilizzate due scale di risoluzione: la prima relativa a 25 domini topologici [4], e la seconda a risoluzione piena (100 kbp).

Il programma è stato scritto in due linguaggi: Maple (release 17) e Python (release 2.7.2). La struttura del cluster è particolarmente adatta per l'esecuzione di simili algoritmi, che sono per loro natura parallelizzabili, e che prevedono moltissime operazioni e lo storage di grandi quantità di dati.

4 Architettura InterOmics per ISTI

L'architettura del cluster ISTI prevede l'installazione di un server Mac Pro operante con MacOS X Lion e avente la seguente dotazione hardware:

- un processore Intel Xeon 4-core a 3,06 GHz

- RAM 32 GB (SDRAM ECC DDR3)
- 4 dischi rigidi Serial ATA da 2 TB a 3 Gb/s e 7200 giri/min
- Scheda Mac Pro RAID Card

Il server offre, oltre a una elevata risorsa per il calcolo, anche funzionalità per l'archiviazione dei dati e gestione degli utenti.

La configurazione dei dischi in RAID 5 consente una elevata tolleranza ai guasti dei dischi pur mantenendo un buon compromesso tra lo spazio disco utilizzabile dalla macchina e quello riservato ai codici di ridondanza.

Come vediamo in figura 1 la rottura di un solo disco non provoca perdita di dati. L'architettura mette a disposizione 6 TB di dati da impiegare per il sistema operativo e la gestione dei dati degli utenti.

Il server centralizza l'accesso degli utenti sfruttando la tecnologia OpenLDAP. Come descritto a breve, ciò semplifica la gestione del sistema in termini di cluster e affiliazioni tra cluster.

Nello specifico, il cluster prevede inoltre l'installazione di 7 server Mac Mini con la seguente configurazione hardware:

- processore Intel Core i5 Quad-Core 2.4GHz
- RAM 4GB 1333MHz DDR3 SDRAM
- 1 dischi Serial ATA da 500 GB

La struttura del cluster è pensata per essere modulare così da poter estendere dinamicamente il numero di macchine che ne fanno parte. Infatti tutti i calcolatori saranno collegati tra di loro per mezzo di una rete a stella gigabyte ethernet come illustrato in figura 2. L'uso di OpenLDAP permette di inserire o togliere calcolatori dovendo effettuare solo piccoli interventi software e hardware.

Per la gestione della sicurezza, poiché il cluster InterOmics fa parte della rete ISTI, esso ne sfrutta i servizi di controllo del traffico dati così che sia protetta da attacchi esterni alla rete.

Oltre alla semplicità con cui è possibile scalare il cluster, con questa architettura, sfruttando le potenzialità di OpenLDAP, possiamo estendere le risorse di calcolo interoperando con altri cluster.

Nel caso specifico, in comune accordo con l'IIT, abbiamo definito un sistema basato sulla stessa architettura hardware software così da poter avere a disposizione uno o due cluster che possono offrire reciprocamente (secondo politiche dinamiche) le rispettive risorse di calcolo.

Inoltre l'uso del sistema operativo MacOS ci permetterà una gestione del sistema più snella rispetto ad altre architetture.

5 Considerazioni

L'infrastruttura è stata pensata per essere sia espandibile (aggiungendo nuove unità di calcolo o di storage) che replicabile. Utilizzando soltanto collegamenti

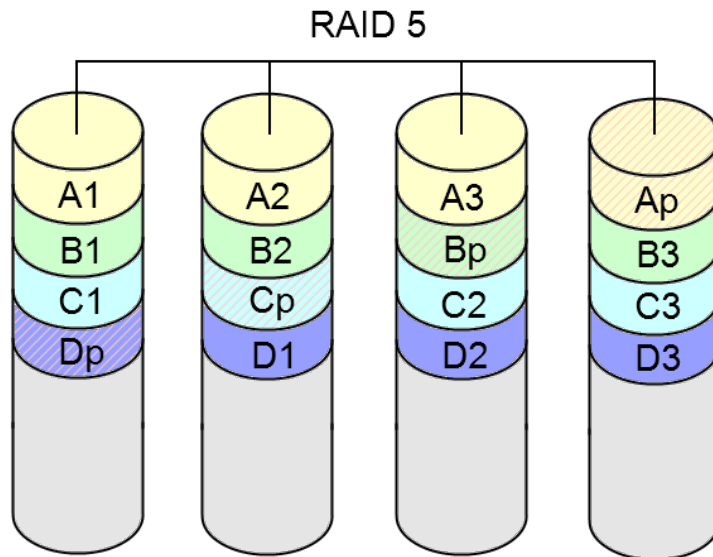


Figura 1: configurazione RAID 5 con 4 dischi

via ethernet, all'interno dell'area di ricerca di Pisa, IIT ed ISTI possano decidere se federare due strutture simili o espandere quella IIT senza perdita di performance e rendendo la scelta trasparente all'esterno (l'infrastruttura viene vista in ogni caso come una unica entità).

L'infrastruttura è fatta per supportare due tipi di calcolo (4):

- necessità di parallelismo limitata (fino a 12 agenti indipendenti), ma con richieste importanti di RAM (fino a 64Gb allocabili da un singolo processo)
- elevato grado di parallelismo, ma con minore disponibilità di RAM (28 agenti ad ognuno dei quali vengono garantiti in media 2Gb di RAM)

La scelta di Apple al posto di Linux garantisce una facile gestione di utenti, risorse ed aggiornamenti senza precludere la piena compatibilità con Linux in quanto il sistema operativo di Apple si basa su FreeBSD. Rimane possibile l'interoperabilità con una nuova struttura PC Linux.

La gestione federata viene fatta a livello di utente mediante Open Directory che supporta anche LDAP. Ogni account potrà avere accesso a tutti i nodi e servizi della federazione pisana. Da un primo confronto, il costo di Apple è compatibile¹ con quello dei PC di classe server ed è moderatamente più alto dei

¹Nel caso dei Mac Mini il confronto con architetture equivalenti PC Linux server su rack da 1U evidenzia che la soluzione Apple è più economica. Nel caso del server il confronto diretto è più difficile in quanto a parità di architettura il costo della soluzione PC può variare notevolmente.

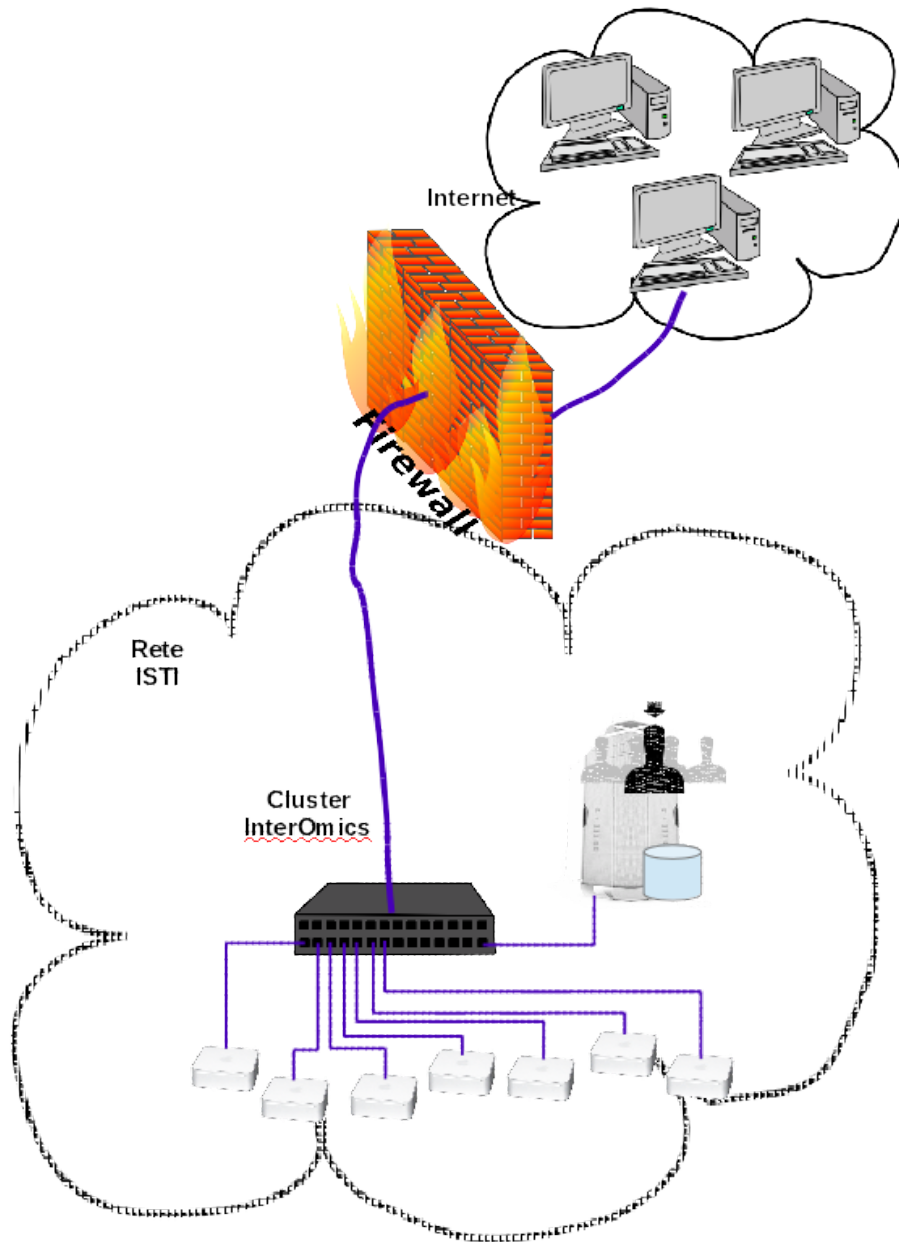


Figura 2: Cluster InterOmics ISTI

PC di classe desktop. Da considerare, però, che l'eventuale maggior costo viene bilanciato dal risparmio notevole in tempo uomo sia per l'installazione che per la manutenzione.

Pregi:

- Struttura espandibile o replicabile.
- Abbiamo le competenze per amministrarlo in autonomia senza bisogno di ulteriore supporto tecnico.
- Hardware scelto per ottimizzare lo spazio disponibile nella nostra sala macchine lasciando una riserva di spazio per espanderlo in futuro (2 Mac mini occupano 1U nel rack. A parità di prestazioni un server Linux occupa il doppio dello spazio.
- Più facile il mantenimento e gli aggiornamenti del sistema operativo.
- In base al tipo di server scelto non è scontato che la soluzione Linux costi meno.
- Può essere federato con strutture simili basate su architettura Linux PC.

Riferimenti bibliografici

- [1] <http://www.interomics.eu/web/guest/home>
- [2] Caudai, C. (2015): Reconstructing 3D Chromatin Structure starting from Chromosome Conformation Capture data. Technical Report, National Research Council of Italy η ISTI, Pisa, Italy
- [3] Lieberman η Aiden, E, et al. (2009): Comprehensive mapping of longrange interactions reveals folding principles of the human genome. Science 326: 289 η 293.
- [4] Dixon, J.R. et al. (2012): Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions, Nature 485: 376 η 380.