DOI:10.7544/issn1000-1239.2018.20170080
55(7):1525-1538,2018

CUDA-TP:基于GPU的自顶向下完整蛋白质鉴定并行算法

段 琼[1] 田 博[1] 陈 征[1] 王 洁[1,2] 何增有[1,2]
[1](大连理工大学软件学院 辽宁大连 116620)
[2](辽宁省泛在网络与服务软件重点实验室(大连理工大学) 辽宁大连 116620)
(wangjie1003@163.com)

CUDA-TP: A GPU-Based Parallel Algorithm for Top-Down Intact Protein Identification

Duan Qiong[1], Tian Bo[1], Chen Zheng[1], Wang Jie[1,2], and He Zengyou[1,2]
[1](*School of Software, Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning* 116620)
[2](*Key Laboratory for Ubiquitous Network and Service Software of Liaoning Province (Dalian University of Technology), Dalian, Liaoning* 116620)

Abstract Identifying proteins and their post-translational modifications are critical to the success of proteomics. Recent advances in mass spectrometry (MS) instrumentation have made it possible to generate high-resolution mass spectra of intact proteins. The existing algorithms for identifying proteins from top-down MS data are able to achieve good performance with respect to protein-spectrum matching precision and prediction accuracy of PTM locations, but their efficiencies in terms of running time are still far from satisfactory. Graphics processing unit (GPU) can be applied to parallelize large-scale replication computations and reduce the running time of serial programs. Based on compute unified device architecture (CUDA), this paper proposes an algorithm called CUDA-TP for computing alignment scores between proteins and mass spectra. Firstly, CUDA-TP uses the optimized MS-Filter algorithm to quickly filter out proteins in the database that cannot possibly attain high score for a given mass spectrum, thus only a small number of candidate proteins are obtained. Then, an AVL tree is introduced into the algorithm to speed up the computation of protein-spectrum matching. Multi-thread technique on GPU is applied to get the previous diagonal points of all nodes in the spectra grid created from mass spectra and proteins as well as the final array. Meanwhile, this algorithm utilizes target-decoy approach to control false discovery rate (FDR) of proteins and mass spectral matching results. Experimental results demonstrate that CUDA-TP can significantly accelerate protein identification such that its running time is about 10 times and 2 times faster than that of MS-TopDown and MS-Align+. To our knowledge, there are still no existing methods in the literature that can perform protein identification from top-down spectra using CUDA architecture. The source codes of the algorithm are available at https://github.com/dqiong/CUDA-TP.

Key words top-down proteomics; protein identification; graphics processing unit(GPU); compute unified device architecture(CUDA); spectral alignment

收稿日期:2017-02-21;**修回日期**:2017-05-03

基金项目:国家自然科学基金项目(61572094);中央高校基本科研业务费专项资金(DUT14QY07)
This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (61572094) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (DUT14QY07).

通信作者:何增有(zyhe@dlut.edu.cn)

摘 要 蛋白质及蛋白质翻译后修饰(post-translational modifications, PTMs)的鉴定是蛋白质组学研究的基础,对整个领域的进一步发展有着十分重要的意义.近年来,质谱设备的快速发展使得获取"自顶向下"(top-down,TD)的高精度完整蛋白质质谱数据成为可能.目前基于 TD 质谱数据的完整蛋白质鉴定算法虽然在匹配精度、PTM 位点的推断上取得了一些成效,但它们运行时间还有很大的不足和提升空间.利用图形处理器(graphics processing unit, GPU)可以将大规模的重复计算并行化,提高串行程序的执行速度.CUDA-TP 算法基于通用并行计算架构(compute unified device architecture, CUDA)来计算蛋白质与 TD 质谱数据的匹配分数.首先,对每一个质谱数据,CUDA-TP 利用优化的 MS-Filter 算法在蛋白质数据库中过滤出其对应的少数候选蛋白质集合,然后通过 AVL(adelson-velskii and landis)树加速质谱匹配过程.GPU 中的多线程技术被用来并行化谱图网格及最终数组中所有元素的前驱结点的求解.同时,该算法还使用 target-decoy 策略来控制蛋白质与质谱图匹配结果的错误发现率(false discovery rate, FDR).实验结果表明:CUDA-TP 算法能够有效地加速完整蛋白质的鉴定,速度分别比 MS-TopDown 和 MS-Align+快 10 倍与 2 倍.到目前为止,这是唯一能够利用 CUDA 架构来加速完整蛋白质鉴定的研究工作.CUDA-TP 源代码公布在 https://github.com/dqiong/CUDA-TP.

关键词 "自顶向下"蛋白质组学;蛋白质鉴定;图形处理器;通用并行计算架构;谱图比对

中图法分类号 TP391

蛋白质组学(proteomics)是一门新兴学科,主要研究细胞内表达的所有蛋白质及其活动规律[1].由于基因的作用最终是由蛋白质(protein)来体现,所以蛋白质组学的研究有着更为重要的实际意义和价值.蛋白质组学的一个重要目标是能够快速有效地进行蛋白质鉴定,即确定一个样本中表达的所有的蛋白质.蛋白质是由氨基酸分子链接而成的生物大分子,蛋白质的一级结构(氨基酸序列)唯一确定了蛋白质的身份,因此可以通过识别氨基酸序列达到鉴定蛋白质的目的.只有鉴定到生物样品中真实表达的蛋白质,才能准确获得蛋白质相互作用、亚细胞定位等信息,为进一步的疾病标记物发现和新药开发提供强有力的支持[2].因此,蛋白质鉴定是蛋白质组学研究的基础,对整个领域的进一步发展和应用有着十分重要的意义.

为解决蛋白质鉴定问题,目前以生物质谱为基础的蛋白质组学分析方法主要有"自底向上"(bottom-up, BU)和"自顶向下"(top-down, TD)二种方法[3],2 种方法比对如图 1 所示.BU 方法通常先将蛋白质的复杂样品进行酶切产生肽段的混合物;然后通过液相色谱等技术将这些肽段的混合物进行分离,进而通过质谱技术将肽段碎裂,并根据碎裂谱图中的离子峰信息进行数据库搜索来鉴定肽段;最后将鉴定到的肽段进行组装、推理获得样品中所含有的蛋白质[4-6].

BU 是由肽段推测蛋白质序列,属于"从局部推断整体".尽管 BU 已经在当前的蛋白质组学研究中广泛使用,但该类方法同样存在着一系列的局限[7]:

1) 由于并不是所有的肽段都可以有效地被捕捉到并生成二级谱图,导致很多蛋白质没有相应的肽段鉴定结果,进而无法鉴定到该蛋白质的存在;

2) 即使可以通过少数几个鉴定得到的肽段信息来推断蛋白质的存在与否,但是却不能测绘出整个蛋白质序列的全部信息,这主要包括蛋白质各种

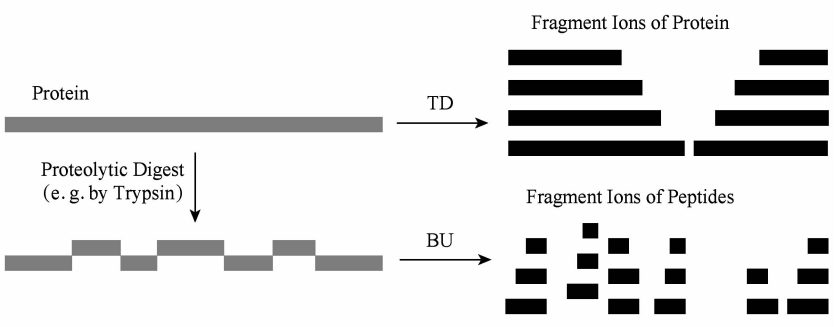


Fig. 1 Comparison between TD and BU for protein identification

图 1 蛋白质鉴定中的 TD 与 BU 方法对比

氨基酸位点上的翻译后修饰(post-translational modification, PTM);

3) 由于是通过肽段的鉴定结果间接地得到蛋白质的鉴定结果,而同一个肽段可以映射到多个不同的蛋白质序列,这就需要解决一个复杂的计算问题:蛋白质推断[8]. 而蛋白质推断问题目前尚未彻底解决,仍有很多计算上的挑战需要克服.

与 BU 策略相反,TD 方法不需要将蛋白质"切割"成更短的肽段序列,而是直接将完整的蛋白质进行分离和离子化,然后对其进行碎裂并利用串联质谱测量由每个蛋白质生成的二级谱图. 在数据分析阶段,通过比对数据库中的蛋白质序列和实验二级谱图进行蛋白质鉴定[9-10]. 这样,通过完整蛋白质的质量及其碎裂谱的信息可以实现真正意义上的蛋白质鉴定. 另外,TD 能够保留多种 PTM 之间的关联信息,逐渐成为蛋白质组学研究中的热点[5].

鉴于 TD 方法对于蛋白质鉴定具有重要的生物学意义,针对 TD 策略中完整蛋白质与谱图的匹配问题,已经提出了一些有效的算法. 在这些方法中,ProSight[11-12]采用泊松分布概率打分模型计算蛋白质与谱图的匹配概率,用"鸟枪标注"的方法生成所有可能的蛋白质变体数据库. 这种方法最大的问题是扩展性差,如果变体增多可能导致"组合爆炸". Frank 等人[13]借鉴谱图比对方法,以动态规划为基础开发了 MS-TopDown 算法,该算法能有效的鉴定蛋白质及未知的 PTM. Liu 等人[14]在此基础上通过优化动态规划显著提高了计算速度并提供了匹配的统计显著性评估方法. 在此后,TopPIC[15],MASH suit[16],MSpathFinder[17],Ptop[18]等工具都是以动态规划为主体进行蛋白质数据库搜索并在不同的方面做了改进. 然而,其面临的最大问题还是匹配时间不尽如人意,这是由动态规划算法所固有的时间复杂度决定的.

高性能计算的发展对计算速度的提升做出了巨大贡献. 自 2003 年开始,图形处理器(graphics processing units, GPU)就在浮点运算性能和存储器带宽上飞速发展. 通用并行计算架构(compute unified device architecture, CUDA)[19]是由英伟达公司推出的高性能运算平台,它能够充分发挥 GPU 并行计算的优势. 随着 GPU 可编程性的增强,GPU 突破仅应用于图形处理领域的局限,开始用于一些通用计算领域[20-21],尤其是在生物信息学领域,为研究人员提供了新的思路. 例如翟艳堂等人[22]提出的 PTM 鉴定算法 MS-Alignment 的并行架构,有效地提高了在肽段上检测 PTM 的效率;对于肽段鉴定问题,Zhang 等人[23]通过 CUDA 架构将肽段鉴定算法 RT-PSM[24]的速度提升了 26 倍;Baumgardner 等人[25]成功对 SpectraST[26]算法进行了并行计算加速;Li 等人[27]也顺利地将谱图点积算法并行化. 近几年来,CUDA 并行计算架构更是在基因序列比对方面取得了全新的进展[28-30].

鉴于完整蛋白质与质谱数据匹配存在高耗时的缺点,本文借鉴谱图比对的思想,以 MS-TopDown 算法为基础,选择 CUDA 编程模型设计 CUDA-TP 算法核心步骤,即完整蛋白质与 TD 质谱匹配分数的计算. 同时在计算步骤中引入平衡二叉搜索(adelson-velskii and landis, AVL)树来保存每个路径点上的信息并对 MS-Filter[31]进行改进以加速蛋白质过滤. 最后,本文选取常用的 target-decoy[32-33]方法对结果进行错误发现率(false discovery rate, FDR)控制. 实验结果表明:在 1% 的 FDR 下 CUDA-TP 运行速度分别是 MS-TopDown 和 MS-Align+算法的 10 倍与 2 倍.

本文的主要贡献有 3 个方面:

1) 提出了一种新型的基于 GPU 的完整蛋白质与谱图打分算法,该算法是对 MS-TopDown 的并行优化,它继承了可以鉴定未知 PTM 的特点,同时得到的最终分数是谱图网格中的全局分数,并没有使用 MS-Align+方法中缩减谱图网格搜索空间的策略.

2) 对 MS-Filter 算法进行改进加速了蛋白质过滤过程.

3) 使用真实数据集进行实验,验证了本文所提出的 CUDA-TP 算法的高效性.

1　问题定义

1.1　符号表示

通常情况下,可以把一个谱图转换为其相应的前缀残基质量(prefix residue mass, PRM)谱图来表示完整蛋白质的前缀肽段. 例如二级串联谱图中一个质量为 ma 的 y 离子单同位素谱峰在 PRM 谱图中对应的质量为 M-ma(M 表示完整蛋白质质量). 本文中,谱图中所有谱峰都为单同位素谱峰,每个谱峰的单同位素质量包含 2 个值:ma 和其对应的 M-ma. 同时,谱图还包含 1 个空质量 0 与代表完整蛋白质 PRM 值的 M-18(18 表示 1 个水分子质量). 具体而言,可以把谱图 S 表示为一个有序序列:

$$a_0<a_1<\cdots<a_n,$$

其中,$a_0=0$,$a_n=M-18$. 相应地,长度为 m 的蛋白质序列 P 表示为

$$b_0<b_1<\cdots<b_m,$$

其中,b_i 表示蛋白质序列 P 中从第 1 个氨基酸到第 i 个氨基酸的质量之和(假设 $b_0=0$,$b_m=M'-18$,M' 为蛋白质 P 未加任何修饰物的质量). 给定一个蛋白质序列 P 和一个谱图 S,定义它们所组成的谱图网格(spectra grid)为 (a_0,b_0),(a_0,b_m),(a_n,b_0),(a_n,b_m) 四个点所组成的 2 维矩形方格,其共包含 $(n+1)(m+1)$ 个点. 为了降低复杂性和方便计算,大部分的 TD 方法不包含谱峰强度,本文也将不考虑谱图中谱峰强度.

1.2 质谱匹配

蛋白质序列 P 和谱图 S 之间的匹配可以看作谱图网格中的一条如图 2 所示的路径. 路径中一个点与其相邻点的连接包含 3 种情况:

1) 如果从 (a_i,b_j) 到 $(a_{i'},b_{j'})$ 满足 $a_i=a_{i'}$,$b_j=b_{j'}$,则呈斜对角线;

2) 如果从 (a_i,b_j) 到 $(a_{i'},b_{j'})$ 满足 $a_{i'}>a_i$,则为垂直线,垂直线表示蛋白质质量增大,例如氨基酸位点上产生一个质量大于 0 的 PTM;

3) 如果从 (a_i,b_j) 到 $(a_{i'},b_{j'})$ 满足 $b_{i'}>b_i$,则为水平线,水平线表示蛋白质质量减少,例如氨基酸位点上产生 1 个质量小于 0 的 PTM. 匹配路径上所经过的点即为共享谱峰数量[34](shared peak count),也称为匹配分数. 图 2(a)表示完美匹配,没有发生任何 PTM;图 2(b)表示第 5 和第 6 个氨基酸位点上分别产生 −80Da 和 +90Da 的 PTM.

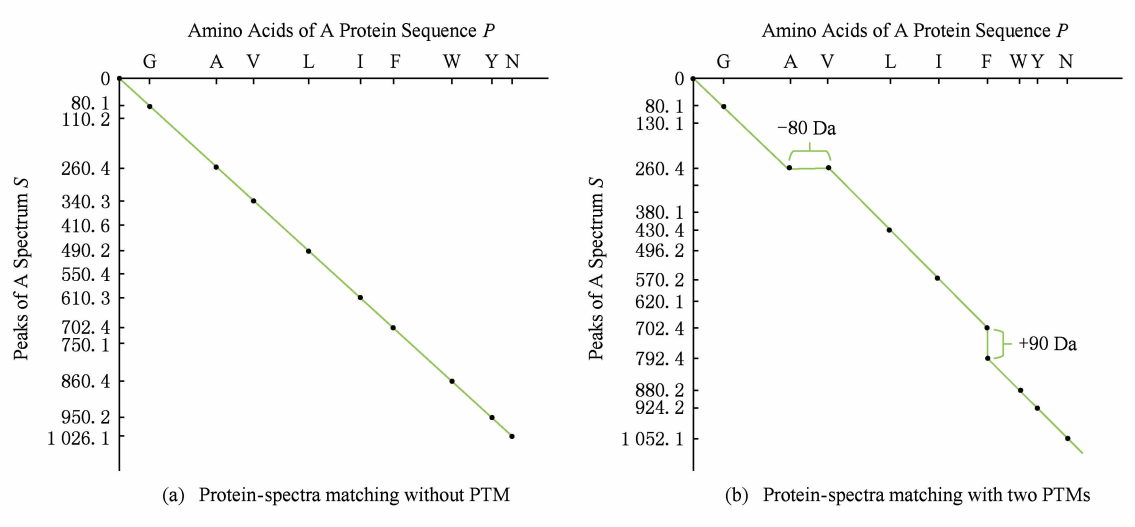


Fig. 2 Illustration of protein-spectra matching

图 2 蛋白质与谱图之间的匹配

通过观察可知,每条从 (a_0,b_0) 到 (a_n,b_m) 的路径都可能是蛋白质序列 P 和谱图 S 的一个有效匹配,而且匹配的路径数目随着质量变化个数 F(质量变化对应路径中垂直与水平线)的增加而呈现指数增长. 为了避免这种情况的发生,通常采用动态规划算法寻找谱图网格中的最优路径[14-18],这样,算法的运行时间只会随着 F 的增加呈线性增长.

动态规划算法在寻找最优路径的过程中需要迭代地填充大小为 $n\times m\times F$ 的数组 D,D 中的元素 $D_{ij}(f)$ 表示在最多允许发生 f 个质量变化的前提下从 (a_0,b_0) 到 (a_i,b_j) 的最高匹配分数. 数组 D 填充完成后,$D_{mn}(F)$ 的值即为蛋白质序列 P 和谱图 S 的匹配分数. 在最优路径中,$D_{i'j'}(f')$ 的前驱点标记为 $D_{ij}(f)$,如果 2 个数值对 (a_i,b_j) 和 $(a_{i'},b_{j'})$ 满足条件:

$$|a_i-a_{i'}-b_{j'}+b_j|<\beta, \tag{1}$$

则称它们是余对角的(codiagonal),其中 β 为误差值.

通常,如果 $i<i'$ 且 $j<j'$,则 $(i,j)<(i',j')$,定义 $diag(i,j)$ 为 (i,j) 余对角线上使路径匹配分达最大的点且满足 $diag(i,j)<(i,j)$,即 $diag(i,j)$ 是 $(a_{i'},b_{j'})$ 同对角线的前驱节点,若 $(a_{i'},b_{j'})$ 没有这样的前驱节点,把 $diag(i,j)$ 置为初始点 $(0,0)$. 定义数组 H 为

$$H_{ij}(f)=\max_{(i',j')<(i,j)} D_{i'j'}(f). \tag{2}$$

$D_{ij}(f)$ 的计算为

$$D_{ij}(f)=\max(D_{diag(i,j)}(f)+1, H_{i-1,j-1}(f-1)+1). \tag{3}$$

$H_{ij}(f)$ 的状态转移方程为

$$H_{ij}(f)=\max(D_{ij}(f),H_{i-1,j}(f),H_{i,j-1}(f)). \tag{4}$$

路径起始点 $D_{0,0}(f)=0$. 可以看出,质量变化

数 F 仅会让数组 D 中的元素个数线性增加,算法的时间复杂度为 $O(nmF)$,n 和 m 分别表示谱图 S 中谱峰数量与蛋白质序列 P 的长度.

为了减小匹配误差,算法中的质量变化可以选取已知的 PTM(如双氧化、磷酸化、甲基化)集合 Δ_{PTM} 中的数值 δ. 因此,质量变化分为了 2 部分:已知的 PTM 与未知的 PTM. 用 F_s 和 F_g 分别表示二者在匹配中所允许的最大个数. 至此,可以将 $diag(i,j)$ 扩展为 $diag_{(\delta)}(i,j)$ 并使之满足条件:

$$-\beta<|a_i-a_{i'}-b_{j'}+b_j|-\delta<\beta, \tag{5}$$

则之前的数组 D 和 H 大小变为 $n\times m\times F_g\times F_s$,$D_{ij}(g,s)$ 中的值仍然表示从(0,0)到(i,j)的最大分数. 把式(3)转化成:

$$D_{ij}(g,s)=\max(D_{diag(i,j)}(g,s)+1,$$
$$H_{i-1,j-1}(g-1,s),D_{diag_{(\delta)}(i,j)}(g,s-1)+1). \tag{6}$$

状态转移方程式(4)更新成

$$H_{ij}(g,s)=\max(D_{ij}(g,s),$$
$$H_{i-1,j}(g,s),H_{i,j-1}(g,s)). \tag{7}$$

通过式(6),可以利用动态规划算法,最终求得全局谱图网格中完整蛋白质序列 P 与谱图 S 的匹配分数.

2　CUDA-TP 算法

如第 1 节所述的算法虽然能在线性时间内计算出匹配分数,但当蛋白质数据库变大或者谱图数量增多时,其时间开销依然不容乐观. 为了加速计算过程,本文提出了基于 GPU 的 CUDA-TP 算法,该算法首先在 CPU 端使用 AVL 树优化前驱节点的求取,然后设计并行模型加速式(6)的计算. 同时,为了加快蛋白质过滤,CUDA-TP 还对蛋白质过滤算法 MS-Filter[31] 做了改进. 算法的整体流程如图 3 所示.

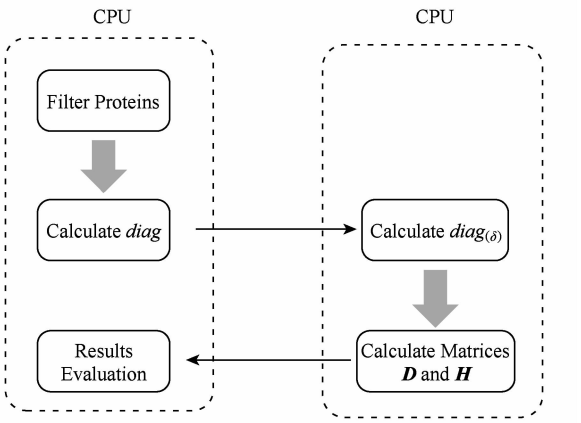


Fig. 3　The flowchart of CUDA-TP algorithm
图 3　CUDA-TP 算法流程图

2.1　计算 *diag*

在谱图网格中寻找最优路径时,首先要计算网格中每个点的前驱坐标 $diag(i,j)$. 由定义可知 $diag(i,j)$必是(i,j)左上部余对角线上的点. 如图 4 所示,为求 A 的前驱点,首先需要找到其左上部区域 Z 中与 A 在同一条余对角线上的点的集合$\{A_0,A_1,A_2\}$,然后再在该集合内选取 $diag(i,j)$的坐标. 在选取坐标时,由式(6)可知,由于 A_1 的 $diag$ 值为 A_0 的坐标,所以匹配路径中 A_1 的匹配分数(对应 D 中元素)至少比 A_0 大 1,依次类推,得到点 A 的 $diag$ 取值是离 A 最近点 A_2 的坐标值. 因此,求谱图网格中每个点的 $diag$ 即为求距离该点最近且和它呈余对角的点的坐标. 最简单的方法是遍历满足要求区域中的所有点,如图 4 所示,A 的遍历区域为 Z,但时间开销巨大.

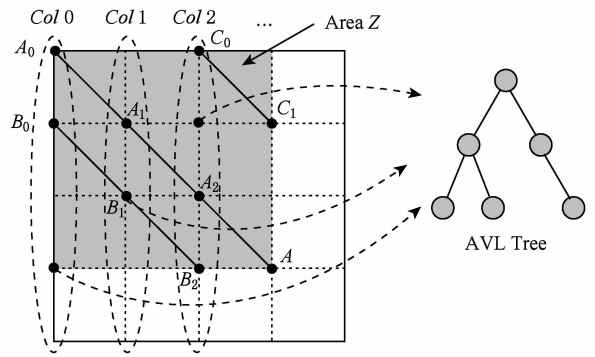


Fig. 4　Calculate *diag* of all nodes in the spectra grid
图 4　计算谱图网格中所有点的 *diag*

由式(1)易知,如果 2 个点是余对角的,那么它们所在坐标对应的数值对(a_i,b_j)的差值 d 在误差范围内是相等的. 也就是说,集合$\{A_0,A_1,A_2\}$对应相同的 d. 利用这条性质,可以通过 AVL 树只遍历一遍谱图网格求取所有点的 $diag$,如图 4 所示. 计算分步骤:

1) 将谱图网格从左到右按列进行划分,每列元素的顺序从上到下;

2) 建立一棵空的 AVL 树,树的节点包含 1 个坐标和 1 个 d 值;

3) 从第 1 列的第 1 个元素开始,依次计算坐标元素的 d 值. 如果 AVL 树中没有这个元素的 d 值,则把此值和它的坐标作为新节点插入 AVL 树. 如果查找到已经有节点的 d 值与它相等,则把该元素的 $diag$ 置为此节点所存储的坐标,同时更新节点的坐标为该元素的坐标.

当步骤 3 运行至最后 1 列的最后 1 个元素时,所有点的 $diag$ 求取完毕. 由于 AVL 树节点个数等

于谱图网格中所有节点的不同的 d 值数量，所以 AVL 树的查找速度$\ll O(\text{lb } nm)$，能极大加快 $diag$ 的计算. 伪代码如下：

算法 1. 在 CPU 端计算 $diag$.

输入：谱图 $a[n]$、蛋白质序列 $b[m]$、误差值 β、AVL 树 avl_tree；

输出：所有点的 $diag$.

① $InitializeAVLtree(avl\_tree)$ /* 将输入的 avl_tree 初始化为 null */
② for $i=0$ to m do
③ for $j=0$ to n do
④ $d \leftarrow b[i]-a[j]$;
⑤ if avl_tree include d
⑥ $diag(i,j) \leftarrow avl\_tree[d](i,j)$;
⑦ $avl\_tree[d](i,j) \leftarrow (i,j)$;
⑧ else
⑨ $Insert(avl\_tree,d,i,j)$;
⑩ end if
⑪ end for
⑫ end for
⑬ return $diag$.

需要注意的是，伪代码中行⑤AVL 树在查找 d 值时，如果 AVL 树节点中的值与该值的差的绝对值小于 β，就认为它们是相等的. $avl\_tree[d](i,j)$ 表示 AVL 树中查找到的等于 d 值的节点所包含的坐标.

2.2 计算 $diag_{(\delta)}$

不同于 $diag$ 的计算，求解 $diag_{(\delta)}$ 需要知道 PTM 集合 Δ_{PTM} 中的所有数值 δ. 如果 Δ_{PTM} 中有 k 个值，那么，求某个点的 $diag_{(\delta)}$ 之前必须找出该点谱图网格左上部与该点满足式(5)的 k 个点集合，然后在这 k 个点集合中选取使匹配分值最大，即距离所求点最近的 k 个点的坐标作为最终结果. 如图 5 所示，假设 $k=3$，集合 $\Delta_{\text{PTM}}=\{\delta_1,\delta_2,\delta_3\}$，在求 A 点的 $diag_{(\delta)}$ 时，首先在区域 Y 中寻找满足条件的点集合 $\{A_0,A_1,A_2\}$，$\{B_0,B_1,B_2\}$，$\{C_0,C_1,C_2\}$，然后选取集合中距离 A 最近的 3 个点 A_2,B_2,C_2 的坐标作为返回值. 显然，算法 1 无法满足这样的计算要求.

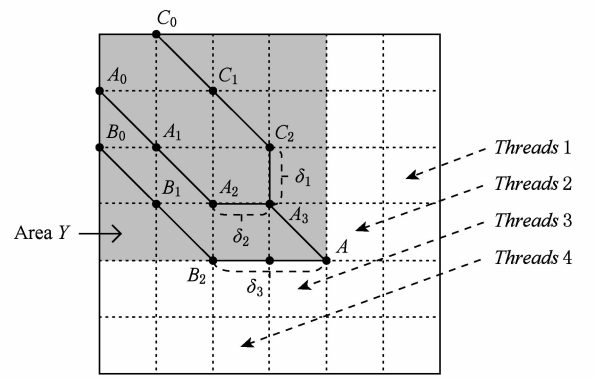


Fig. 5 Calculate $diag_{(\delta)}$ of all nodes in the spectra grid

图 5 计算谱图网格中所有点的 $diag_{(\delta)}$

由 $diag_{(\delta)}$ 的计算过程可知，网格中的每个元素在求解时，其结果互不影响，即所有元素可以同时计算. 这种性质很好地符合了 CUDA 并行架构要求. 在 CUDA 架构中，CPU 作为主机(host)，GPU 作为主机的协处理器(co-processor)，它被看作执行高度线程化并行处理任务的计算设备(device). 运行在 GPU 上的 CUDA 并行计算函数称为内核(kernel)，以线程栅格(grid)形式组织，线程栅格由若干个线程块(block)组成，每个线程块又包含若干个线程(threads). 实际运行时，线程块被分割成更小的线程束(wrap)来执行运算任务，1 个线程束由连续的 32 个线程组成.

$diag_{(\delta)}$ 并行算法如图 5 所示，网格中每个点的计算分配 1 个线程，线程之间并行执行，线程块与线程块之间不需要同步，将所有的元素存入 GPU 的全局存储器. 对一个点左上部的搜索区域，仍然按照算法 1 进行划分. 算法执行过程中，始终维护 1 个包含 k 个点坐标的数组 g，该数组的元素为坐标值且映射 Δ_{PTM} 中的某个 δ 值. 遍历搜索区域时，如果 2 个点在同一个集合中，那么它们所对应的 δ 必是相等的，则把后遍历到的节点坐标更新到数组 g. 如图 5 中的点集合 $\{A_0,A_1,A_2\}$，它们都对应 δ_2，当遍历至 A_1 时，更新 $g[\delta_2]$ 为 A_1 的坐标，依次类推，遍历完成时，数组 g 即为 A 的最终结果. 算法 2 描述了计算 $diag_{(\delta)}$ 的具体过程.

算法 2. 在 GPU 端计算 $diag_{(\delta)}$.

输入：谱图 $a[n]$、蛋白质序列 $b[m]$、误差值 β、PTM 的集合 Δ_{PTM}；

输出：存储所有点的 $diag_{(\delta)}$ 数组 g.

① $(n\_left,m\_left) \leftarrow GetCoord(blockDim.x, blockIdx.x, blockIdx.y)$; /* 根据线程块，线程信息获取要处理的元素 */
② $d \leftarrow \text{fbs}(b[m\_left]-a[n\_left])$;
③ for $i=0$ to m_left do
④ for $j=0$ to n_left do
⑤ $delta \leftarrow \text{fbs}(b[i]-a[j]-d)$;
⑥ if Δ_{PTM} include $delta$
⑦ $g[delta] \leftarrow (i,j)$;
/* 存储所得结果 */

⑧　　end if

⑨　end for

⑩ end for

⑪ return g.

算法 2 中的行①表示从当前的线程获取所要计算的点坐标;行②保存该坐标对应的 d 值;行③④开始遍历坐标左上部区域的所有点;行⑤～⑪求当前遍历点的 $delta$ 值,如果 PTM 集合 Δ_{PTM} 包含此值,则将其更新到数组 g,最后返回的数组 g 即为最终结果;代码的行⑥检测 Δ_{PTM} 中是否存在 δ 与 $delta$ 之差的绝对值小于 β,如果存在,则判断集合 Δ_{PTM} 包含 $delta$.

2.3　数组计算并行架构

为求蛋白质序列 P 与谱图 S 的匹配分数,需要对式(6)和式(7)进行计算,即求解数组 D 和数组 H. 在 CUDA-TP 算法中,D 和 H 在逻辑上被聚集为数组 E,E 中每个元素包含 2 个值:$D_{i,j}$,$H_{i,j}$. 在计算 $E_{i,j}$ 之前,需要得到 $E_{i-1,j}$,$E_{i,j-1}$,$E_{i-1,j-1}$ 这 3 个值. 如图 6 所示,每次计算一个对角线上的元素,依次向下进行,直至最后 1 个元素. 不难发现,对角线上的元素计算时互相之间是并行的,某个对角线上的元素全部计算完成后,再进行下一个对角线的计算. 由此,可以设计并行架构求解数组 E.

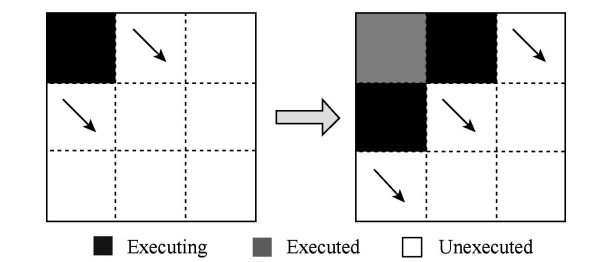


Fig. 6　Execution of CUDA-TP algorithm

图 6　CUDA-TP 算法的执行顺序

若蛋白质序列 P 的长度为 m,谱图 S 的谱峰数量为 n,则数组 E 的元素个数为 nm. 当 n 或者 m 变得很大时,E 的元素就会相应的增多,导致要求解的空间很“庞大”,而 GPU 中同时并行执行的线程数量是受限的,给每个元素指定 1 个线程显然是不科学的. 为了合理地利用 GPU 性能,可以把 $r\times c$ 个元素分为 1 个计算单元,每个单元分别分配 1 个线程,r 和 c 根据 GPU 计算能力来指定大小(本文 r 和 c 均设置为 2). 线程按照标号顺序计算单元格中的元素,以保证在计算当前元素时其左上部的所有元素是已知的. 同时,并行的线程运行在同一个线程块内,这样能够将数组 E 放到 GPU 的共享存储器中. 如图 7 所示,计算单元 A,B,C 中的元素互不影响,它们是并行的,3 个线程同时对其进行计算且每个线程按顺序计算 4 个元素.

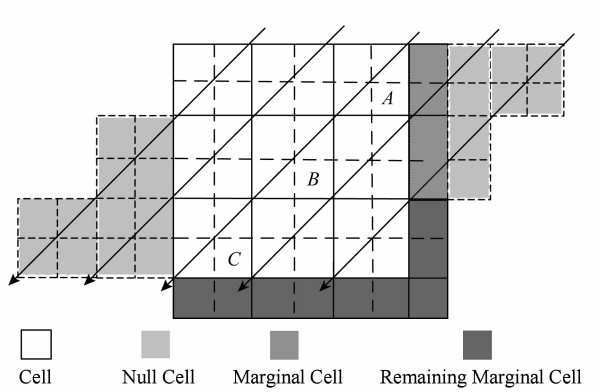


Fig. 7　Parallel processing architecture

图 7　并行计算架构

在大多数情况下,n 和 m 不是 r 与 c 的整数倍,本文把不能分配到单元格中的元素称为边界元素. 显然,计算单元的最大并行数量 $p=\min\left(\frac{n}{r},\frac{m}{c}\right)$,但很多时候不能为所有线程分配计算单元. 因此,当某个对角线上的计算单元不足 p 时,对不足的空间进行填充并把这些填充进去的元素称为空元素,空元素中没有实际值,只是为了并行架构中的线程能更加有效地识别自身所对应的计算单元. 同时,算法只对 1 个维度的边界填充空元素,所填充的维度取 n 和 m 中的较小值所在的维度,这样能够尽可能地减少空元素数量,提升线程执行效率. 填充完成后,边界元素还剩余的部分称为剩余边界元素,由于剩余边界元素的数量必小于 $(r-1)n+(c-1)m$,远小于数组 E 的元素个数 nm,所以 GPU 线程执行完毕后将这部分元素交由 CPU 端处理. 如图 7 所示,对 m 所在的横向维度填充空元素,$r=2$ 和 $c=2$,并行单元数 $p=3$,3 个线程依次向右进行运算,至第 5 次 GPU 结束返回给 CPU 结果,CPU 继续完成剩余边界元素的计算. GPU 计算数组 E 的算法如算法 3 所示:

算法 3. 在 GPU 端计算数组 E.

输入:谱图 $a[n]$、蛋白质序列 $b[m]$、计算单元大小 r 和 c,$diag$,$diag(\delta)$;

输出:所求数组 E.

① $idx\leftarrow GetIdx(blockDim.x,\ blockIdx.x,\ blockIdx.y)$;

② $p\leftarrow\min(n/r,m/c)$;

③ for $i=0$ to r do

④　　for $j=0$ to c do

⑤ $(e_i,e_j)\leftarrow GetEIndex(E,p,idx,i,j)$;
⑥ if $(e_i,e_j)\neq\varnothing$
⑦ $E[e_i,e_j]\leftarrow GetMax(E,e_i,e_j,diag,diag(\delta))$; /* 获取结果并填充进数组 E */
⑧ end if
⑨ end for
⑩ end for
⑪ return E.

算法 3 的行①首先获取当前的线程标号;行②求得最大并行数 p;行③④表示线程按顺序计算 $r\times c$ 个元素;行⑤得到要处理的元素坐标,如果该坐标代表的元素不为空元素,则将数组 E 中此元素的数值更新;最后的行⑪返回数组 E. 需要注意的是,更新数组元素值的函数 $GetMax$ 中的参数 $diag$ 为算法 1 的结果,$diag\_delta$ 即为 3.2 节所述的 $diag_{(\delta)}$,E 包含的数组 D 和 H 值严格按照式(6)和式(7)求解.

2.4 时间复杂度分析

由第 1 节描述可知,谱图网格中的元素个数为 nm,这里记为 N,所允许的最大已知 PTM 与未知 PTM 的组合数量 $F_s\times F_g$ 记为 F. 计算 $diag$ 的过程中,若直接对每个元素点遍历其左上部区域,时间复杂度为 $O(N^2)$. 算法 1 引入 AVL 树后,不再需要查找谱图网格,而是根据 d 值搜索整个 AVL 树,假设谱图网格中有 d'个不同的 d 值,则一个元素的搜索时间上限为 $O(N\,\mathrm{lb}\,d')$,因此算法 1 时间复杂度为 $O(N\,\mathrm{lb}\,d')$. CPU 通过 PEI 总线与 GPU 交互数据,本文中的数据传输时间几乎可以忽略不计,因此只对运算的时间复杂度进行分析. 在引入并行线程之前,计算 $diag_{(\delta)}$ 的时间复杂度与计算 $diag$ 类似,同为 $O(N^2)$. 引入并行线程之后,假设 GPU 所有线程块总共可同时运行 p'个线程,那么时间复杂度将降低至 $O\left(\frac{N^2}{p'}\right)$.

数组填充时,串行程序依次计算数组 E 中的元素,完成 F 个 E 数组的计算需要 $O(NF)$. 由 2.3 节可知,CUDA-TP 算法将 E 划分为 $F/(r\times c)$个单元格,每次有 p 个线程同时运行且每个线程在单元格中串行执行,但由于空元素的存在,平均同时运行线程的数量约为 $p/2$, GPU 执行完毕后最多剩余$(r-1)n+(c-1)m$ 个元素,于是 CUDA-TP 计算 E 的时间复杂度为

$$O\left(\frac{N}{rc}\times\frac{2}{p}\times rc\right)+O((r-1)n+(c-1)m)\approx O\left(\frac{N}{p}\right). \tag{8}$$

因此,质谱匹配的总时间复杂度由 $O(N^2+FN)$ 变为

$$O\left(N\,\mathrm{lb}\,d'+\frac{N^2}{p'}+\frac{FN}{\min\left(\frac{n}{r},\frac{m}{c}\right)}\right). \tag{9}$$

2.5 蛋白质过滤

对谱图 S 来说,要从蛋白质数据库中寻找 1 个蛋白质 P,使得它与这个蛋白质的匹配分数最高. 蛋白质数据库通常包含很多个蛋白质,让所有蛋白质与谱图 S 进行匹配分值计算,时间开销是巨大的. 常用的方法是为每个谱图挑选出 L 个候选蛋白质,然后谱图与这 L 个候选蛋白质计算匹配分数并以最高分值的蛋白质作为鉴定结果. MS-Filter[31] 是目前进行蛋白质过滤很有效的方法(蛋白质过滤问题定义及相关算法参见文献[31]),它为每个蛋白质与谱图 S 计算过滤分数,以分数高低作为是否过滤蛋白质的条件. CUDA-TP 通过优化 MS-Filter 算法 3 个计算步骤中的步骤 2 来加速蛋白质过滤,优化后的计算过程:

1) 在低精度下计算谱图与蛋白质的卷积数组;

2) 查找对角线分值大于阈值的候选区域,如果相邻候选区域的最大边界与最小边界值之差小于所有氨基酸中甘氨酸的最小质量 75.05,则将这2 个区域合并;

3) 在高精度下依次对合并后的候选区域计算卷积数组,如果卷积数组中对角线分值大于设定的阈值,则将阈值更新为此分值,最后的阈值即为蛋白质的过滤分数.

蛋白质的过滤加速体现在步骤 2 的候选区域合并,通过合并分散的小区域来减少步骤 3 高精度卷积数组的个数.

CUDA-TP 创建 L 个流(stream)对过滤出的候选蛋白质与谱图的匹配分数并行计算,CUDA 架构的流并行是粗粒度的并行,它能够使 GPU 运算的同时与 CPU 进行数据交换. 如图 8 所示,为每个候选蛋白质分配 1 个流,流与流之间并行执行.

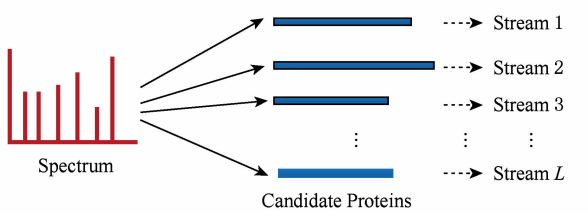


Fig. 8 Stream parallelism for calculating the matching score between the spectrum and candidate proteins

图 8 谱图与候选蛋白质匹配分数计算的流并行

3　实验与结果

3.1　数据集合

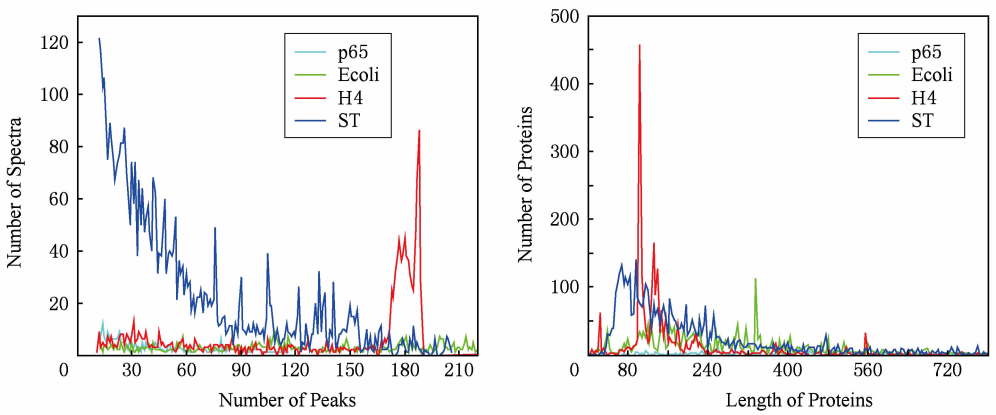
本文采用人类细胞蛋白 p65[35]、大肠杆菌蛋白[36](escherichia coli, Ecoli)、人类核心组蛋白(human core histones)H4[37]和鼠伤寒沙门氏菌[38](salmonella typhimurium, ST)质谱数据来进行实验,所有的蛋白质数据库均来自美国国立生物信息中心 NCBI①. 原始质谱数据文件使用 ReAdw② 和 MS-Deconv[39]转化为只包含单同位素谱峰的谱图.

由于 TD 方法是对完整蛋白质的鉴定,谱峰数量太少会导致匹配分数过低,所以只保留前体质量(precursor mass)大于 2500Da 且至少包含 10 个谱峰的谱图[14]. 最终的实验数据集及其分布如表 1 和图 9 所示.

Table 1　The Number of Spectra from Four Datasets and the Number of Proteins in the Corresponding Databases

表 1　数据集中的谱图数量及数据库中蛋白质个数

Dataset	# Spectra	# Proteins
p65	240	349
Ecoli	921	2 206
H4	1 245	2 433
ST	4 339	4 606



(a)　Distribution of the number of peaks　(b)　Distribution of the length of proteins

Fig. 9　Distribution of the number of peaks and the length of proteins

图 9　谱峰数量和蛋白质长度分布

p65 数据集包含 240 个谱图,Ecoli 数据集包含 921 个谱图,H4 和 ST 分别包含 1 245,4 339 个谱图,谱图中的谱峰数量分布如图 9(a)所示. p65 与 Ecoli 数据集的谱峰较为均匀地分布在 20～190 之间;ST 数据集的谱峰数量大多在 20～80 之间,占比 57.2%,为 2 482 个;而 H4 数据集的谱峰数量多数分布在 160～200 之间,占比 57.8%,为 720 个.

4 个实验数据集的蛋白质数据库分别含有 349,2 206,2 433,4 606 个蛋白质,蛋白质序列长度分布如图 9(b)所示. p65 蛋白质数据库中的蛋白质长度大多分布在 240～480 之间,占比 60.2%,共 211 个;ST 蛋白质数据库中的蛋白质长度在 40～240 之间的有 2 947 个,占整个数据库的 64.1%;H4 和 Ecoli 蛋白质数据库中的蛋白质长度多集中在 80～340,H4 包含 1 989 个,Ecoli 包含 1 883 个,各自占比为 81.4%,83.3%.

3.2　CUDA-TP 运行时间

CUDA-TP 基于谱图比对思想,与 MS-Align+③ 通过减少搜索谱图网格空间以达到运行时间降低的策略不同,它是串行算法 MS-TopDown 的并行加速算法. 本文通过设置不同的参数 F(常用策略是固定 F_g,改变 F_s)和 L 来对 CUDA-TP 与 MS-TopDown 的运行时间进行比对,实验环境如表 2 所示:

Table 2　The Running Environment

表 2　实验环境

Category	Configuration
System	Windows 10
CPU	Intel Xeon E5607 2.27 GHz
Memory/GB	12
GPU	Quadro 2000

① https://www.ncbi.nlm.nih.gov/

② http://www.ionsource.com/

③ http://bix.ucsd.edu/projects/msalign/

MS-TopDown 没有蛋白质过滤步骤,选用 2.5 节改进的 MS-Filter 算法进行蛋白质过滤. MS-Align+从官方网站下载,MS-Align+只提供参数 F 的设置,运行时 L 为软件中的默认参数,因此只对比不同 F 参数下的运行时间. 同时,实验采用常用的 target-decoy[32-33] 进行 FDR 控制,所得实验结果 FDR 值均小于 1%. 本文首先设定不同的允许最多发生的 PTM 个数 F 和蛋白质过滤数量 L,从多角度对比 CUDA-TP 与 MS-TopDown 的运行时间,4 个数据集的实验结果如图 10 所示:

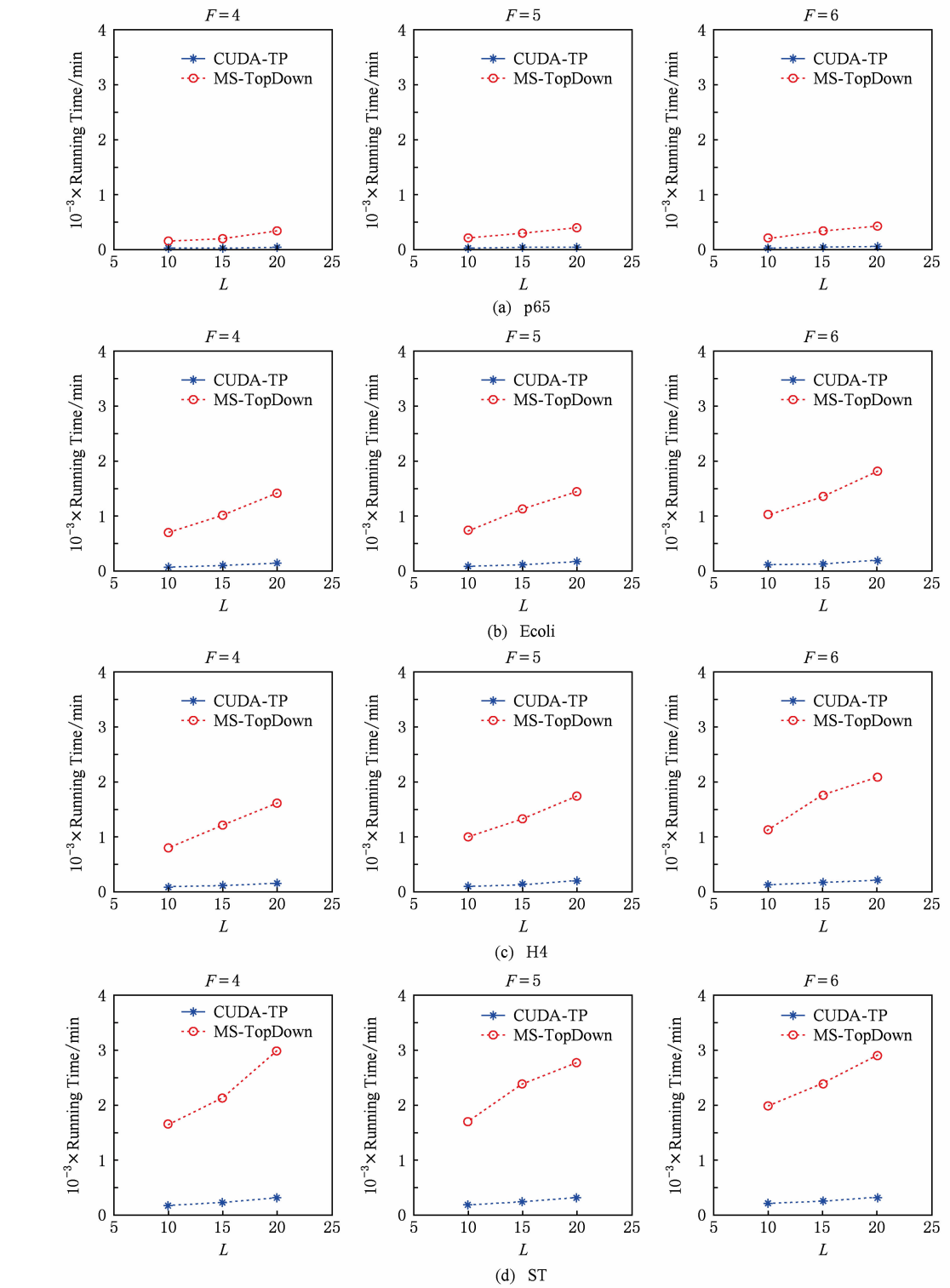


Fig. 10 Running time of CUDA-TP and MS-TopDown on four datasets with different parameters

图 10 4 个数据集上 CUDA-TP 与 MS-TopDown 在不同参数下的运行时间

在 p65 数据集上,CUDA-TP 平均运行时间为 22 min,MS-TopDown 平均运行时间为 212 min,CUDA-TP 速度是 MS-TopDown 的 9.6 倍;在 Ecoli 数据集上,CUDA-TP 平均运行时间为 110 min,MS-TopDown 平均运行时间为 1 212 min,CUDA-TP 速度是 MS-TopDown 的 11 倍;在 ST 数据集上,CUDA-TP 平均运行时间为 243 min,MS-TopDown 平均运行时间为 2 315 min,CUDA-TP 速度是 MS-TopDown 的 9.5 倍;在 H4 数据集上,CUDA-TP 平均用时 139 min,MS-TopDown 用时 1 405 min,CUDA-TP 速度是 MS-TopDown 的 10.1 倍.可以看出,虽然质谱数据集 ST 是 H4 的将近 4 倍,但是用时却只是 H4 的 2 倍,这是由于 H4 谱图中谱峰数量与其数据库蛋白质长度普遍比 ST 的高,导致要求解的谱图网格元素增多,增加了运行时间.

MS-Align+只可以调整 F 的大小,L 默认固定为 20,因此本文对比分析了 3 种方法在不同 F 参数下的运行时间,实验结果如图 11 所示:

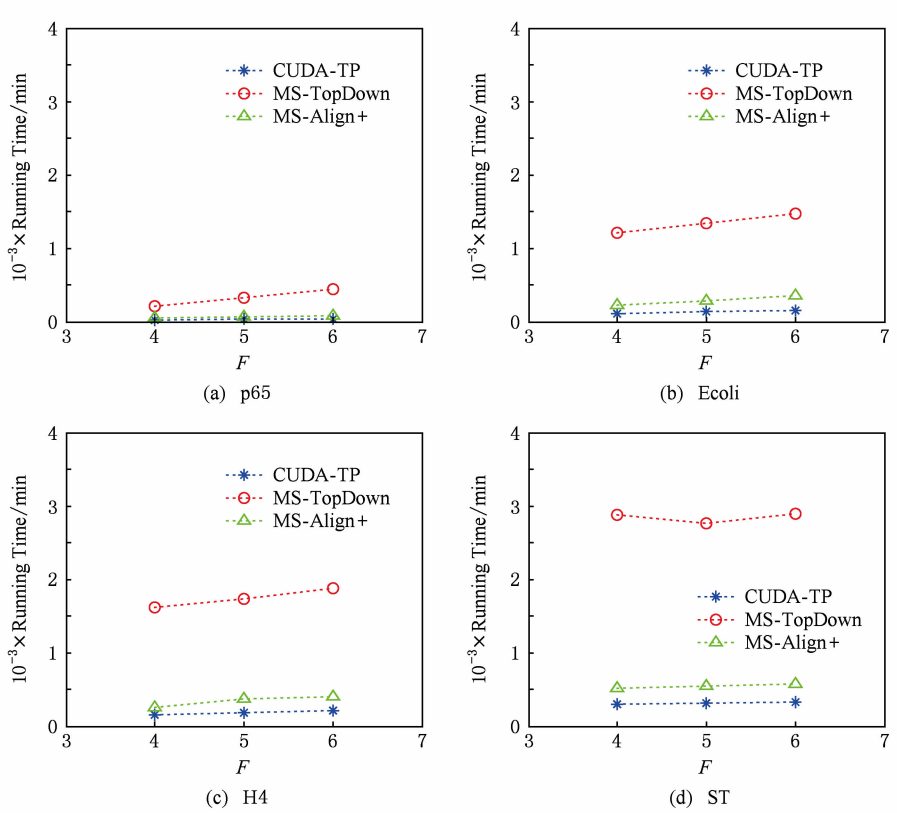


Fig. 11　Running time of three methods on four datasets with different parameters

图 11　4 个数据集上 3 种方法在不同参数下的运行时间

3 种方法的平均运行时间在表 3 中给出,从表 3 中可以看到 CUDA-TP 的运行速度约是 MS-Align+的 2 倍,这证明基于谱图比对思想的并行计算方法明显优于通过减少谱图网格搜索空间来加速计算过程的策略.

Table 3　Average Running Time of Three Methods

表 3　3 种方法平均运行时间　min

Dataset	CUDA-TP	MS-TopDown	MS-Align+
p65	31	323	64
Ecoli	132	1 343	286
H4	182	1 642	351
ST	311	2 843	540

3.3　CUDA-TP 算法吞吐率

并行算法除了运行时间,有时更加关心其运行时的吞吐率.MS-TopDown 与 MS-Align+是单核 CPU 程序,并没有进行多线程优化,这是由于 2 种方法采用以空间换取时间的策略,单核运行时就几乎达到了电脑资源的占用极限,实验中二者平均内存使用率在 90%以上,多核 CPU 的运行几乎是不可完成的.文献[18]也指出单核 MS-Align+运行大规模人类蛋白质质谱数据时,内存需求甚至高达 40 GB.而 CUDA-TP 并行算法可以在显存 1 GB 的电脑上流畅运行,其内存占用不超过 4 GB,因此具有更广的适用性.

CUDA-TP 的时间复杂度已经在 2.4 节详细给出,3 种方法在不同数据集上的吞吐率如表 4 所示,吞吐率指单位时间内算法执行的计算单元数量.从表 4 中可以看出 CUDA-TP 吞吐率约为 MS-TopDown 和 MS-Align+的 11 倍,这在 Ecoli 和 H4 数据上表现尤为明显,说明谱图网格元素的增多虽然增加了运行时间,但吞吐率并没有随着降低.MS-Align+通过减少求取网格的数量来减少计算时间,但吞吐率并没有实质提升.因此,CUDA-TP 在运行时间和算法的吞吐率上要明显优于目前的 MS-TopDown 和 MS-Align+方法.

Table 4 Throughput of Three Methods

表 4 3 种方法的吞吐率 10^{-6}cell/s

Dataset	CUDA-TP	MS-TopDown	MS-Align+
p65	108.5	9.8	9.7
Ecoli	120.4	10.5	11.3
H4	115.1	11.2	11.7
ST	106.7	8.9	9.2

MS-TopDown 在数据集上的执行时间通常要花费大量时间(本文中 MS-TopDown 在最大数据集上的运行时间在 2 d 左右),这大大降低了其在蛋白质鉴定中的实用性,而本文提出的基于 GPU 的蛋白质鉴定并行算法运行速度是其 10 倍,有效地解决了谱图比对思想应用于大规模数据的弊端,与现有的 MS-Align+算法相比具有明显优势,通过上述多种不同的实验测试,验证了 CUDA-TP 的优秀性能.CUDA-TP 源代码托管在 github 公共服务网站①.

4 总结及展望

当前,"自顶向下"的蛋白质组学飞速发展,已经成为大规模鉴定蛋白质及定位 PTM 的关键技术,但这些技术的应用算法在运行时间上还存在瓶颈.本文研究了 TD 策略下的蛋白质鉴定问题,提出了一种新型的基于 GPU 的完整蛋白质鉴定并行算法 CUDA-TP.1)该算法通过流并行和优化 MS-Filter 来加速蛋白质过滤;2)引入 AVL 树降低谱图网格中每个元素前驱节点的求取时间;3)在 GPU 端设计了计算迭代公式的 CUDA 并行架构.实验结果表明 CUDA-TP 可以有效地加速完整蛋白质鉴定,与通过减少谱图搜索空间来换取效率的 MS-Align+相比具有明显优势.

在 TD 策略下对完整蛋白质进行鉴定,除了计算蛋白质与谱图的匹配分数,还需要进一步评估匹配结果的统计显著性.因此如何计算匹配分数的同时得到蛋白质与谱图匹配的统计显著性评估结果,并且不降低时间运行效率,这将是我们下一步的研究工作.

① https://github.com/dqiong/CUDA-TP.

参 考 文 献

[1] Nilsson T, Mann M, Asbersold R, et al. Mass spectrometry in high-throughput proteomics: Ready for the big time [J]. Nature Methods, 2010, 7(9): 681-685

[2] Noble W S, MacCoss M J. Computational and statistical analysis of protein mass spectrometry data [J]. PLoS Computational Biology, 2012, 8(1): 291-319

[3] Chait B T. Mass spectrometry: Bottom-up or top-down [J]. Science, 2006, 314(5796): 65-66

[4] Aebersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics [J]. Nature, 2003, 422(6928): 198-207

[5] Sun Ruixiang, Luo Lan, Chi Hao, et al. Top-down proteomics: The large-scale proteoform identification [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2015, 42(2): 101-114 (in Chinese)
(孙瑞祥, 罗兰, 迟浩, 等. "自顶向下(top-down)"的蛋白质组学—蛋白质变体的规模化鉴定[J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42(2): 101-114)

[6] Wang Haipeng, Fu Yan, Sun Ruixiang, et al. pepReap: A peptide identification algorithm using support vector machines [J]. Journal of Computer Research and Development, 2005, 42(9): 1511-1518 (in Chinese)
(王海鹏, 付岩, 孙瑞祥, 等. pepReap: 基于支持向量机的肽鉴定算法[J]. 计算机研究与发展, 2005, 42(9): 1511-1518)

[7] Siuti N, Kelleher N L. Decoding protein modifications using top-down mass spectrometry [J]. Nature Methods, 2007, 4(10): 817-821

[8] Huang Ting, Wang Jingjing, Yu Weichuan, et al. Protein inference: A review [J]. Briefings in Bioinformatics. 2012, 13(5): 586-614

[9] Arnaud C H. Top-down proteomics becomes reality [J]. Chemical & Engineering News, 2013, 91(20): 11-17

[10] Whitelegge J. Intact protein mass spectrometry and top-down proteomic [J]. Expert Review of Proteomics, 2013, 10(2): 127-129

[11] LeDuc R D, Taylor G K, Kim Y B, et al. ProSight PTM: An integrated environment for protein identification and characterization by top-down mass spectrometry [J]. Nucleic Acids Research, 2004, 32(Suppl 2): 340-345

[12] Zamdborg L, LeDuc R D, Glowacz K J, et al. ProSight PTM 2.0: Improved protein identification and characterization for top down mass spectrometry [J]. Nucleic Acids Research, 2007, 35(Suppl 2): 701-706

[13] Frank A M, Pesavento J J, Mizzen C A, et al. Interpreting top-down mass spectra using spectral alignment [J]. Analytical Chemistry, 2008, 80(7): 2499-2505

[14] Liu Xiaowen, Sirotkin Y, Shen Yufeng, et al. Protein identification using top-down spectra [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2012, 11(6): 1377-1391

[15] Kou Qiang, Xun Likun, Liu Xiaowen. TopPIC: A software tool for top-down mass spectrometry-based proteoform identification and characterization [J]. Bioinformatics, 2016, 32(22): 3495-3497

[16] Cai Wenxuan, Guner H, Gregorich Z R, et al. MASH suite pro: A comprehensive software tool for top-down proteomics [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2016, 15(2): 703-714

[17] Joshua N A. MSPathFinder: A database search engine for top-down proteomics [CP/OL]. Washington: Pacific Northwest National Laboratory, 2015 [2016-10-11]. http://omics.pnl.gov/software/pathfinder

[18] Sun Ruixiang, Luo Lan, Wu Long, et al. pTop 1.0: A high-accuracy and high-efficiency search engine for intact protein identification [J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(6): 3082-3090

[19] NVIDIA Corporation. NVIDIA CUDA Programming Guide, version 7.5: Reference Description [OL]. [2016-10-11]. http://docs.nvidia.com/cuda-/cuda-c-programming-guide/index.html

[20] Li Tao, Liu Xuechen, Zhang Shuai, et al. Parallel support vector machine training with hybrid programming model [J]. Journal of Computer Research and Development, 2015, 52(5): 1098-1108 (in Chinese)
(李涛, 刘学臣, 张帅, 等. 基于混合编程模型的支持向量机训练并行化[J]. 计算机研究与发展, 2015, 52(5): 1098-1108)

[21] Li Zhe, Li Zhanshan, Li Ying. A constraint network model and parallel arc consistency algorithms based on GPU [J]. Journal of Computer Research and Development, 2017, 54(3): 514-528 (in Chinese)
(李哲, 李占山, 李颖. 基于 GPU 的约束网络模型和并行弧相容算法[J]. 计算机研究与发展, 2017, 54(3): 514-528)

[22] Zhai Yantang, Tu Qiang, Lang Xianyu, et al. Research of CUDA-based acceleration of MS-Alignment for identification of post-translation modifications [J]. Appication Research of Computers, 2010, 27(9): 3409-3414 (in Chinese)
(翟艳堂, 涂强, 郎显宇, 等. 基于 CUDA 的蛋白质翻译后修饰鉴定 MS-Alignment 算法加速研究[J]. 计算机应用研究, 2010, 27(9): 3409-3414)

[23] Zhang Jian, McQuillan I, Wu Fangxiang. Parallelizing peptide-spectrum scoring using modern graphics processing units [C] //Proc of the 1st IEEE Int Conf on Computational Advances in Biological and Medical Sciences. Piscataway, NJ: IEEE, 2011: 208-213

[24] Wu Fangxiang, Gagné P, Droit A, et al. RT-PSM, a real-time program for peptide-spectrum matching with statistical significance [J]. Rapid Commu-nications in Mass Spectrometry, 2006, 20(8): 1199-1208

[25] Baumgardner L A, Shanmugam A K, Lam H, et al. Fast parallel tandem mass spectral library searching using GPU hardware acceleration [J]. Journal of Proteome Research, 2011, 10(6): 2882-2888

[26] Lam H, Deutsch E W, Eddes J S, et al. Building consensus spectral libraries for peptide identification in proteomics [J]. Nature Methods, 2008, 5(10): 873-875

[27] Li You, Chi Hao, Xia Leihao, et al. Accelerating the scoring module of mass spectrometry-based peptide identification using GPUs [J]. BMC Bioinformatics, 2014, 15(1): 121-131

[28] Sandes E F O, Miranda G, Martorell X, et al. CUDAlign 4.0: Incremental speculative traceback for exact chromosome-wide alignment in GPU clusters [J]. IEEE Trans on Parallel & Distributed Systems, 2016, 27(10): 2838-2850

[29] Liu Yongchao, Wirawan A, Schmidt B. CUDASW++ 3.0: Accelerating smith-waterman protein database search by coupling CPU and GPU SIMD instructions [J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14(14): 117-127

[30] Jain C, Kumar S. Fine-grained GPU parallelization of pairwise local sequence alignment [C] //Proc of the 21st Int Conf on High Performance Computing (HiPC). Piscataway, NJ: IEEE, 2014: 1-10

[31] Alessandro M. Protein identification from top-down mass spectra, a fast filtering algorihm [D]. Padova, Umbria, Italy: Università degli Studi di Padova, 2011

[32] Elias J E, Gygi S P. Target-decoy search strategy for increased confidence in large-scale protein identifications by mass spectrometry [J]. Nature Methods, 2007, 4(3): 207-214

[33] Reiter L, Claassen M, Schrimpf S P, et al. Protein identification false discovery rates for very large proteomics data sets generated by tandem mass spectrometry [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2009, 8(11): 2405-2417

[34] Pevzner P A, Dancik V, Tang C L. Mutation-tolerant protein identification by mass spectrometry [J]. Journal of Computational Biology, 2000, 7(6): 777-787

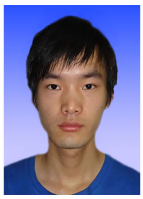
[35] Savaryn J P, Skinner O S, Fornelli L, et al. Targeted analysis of recombinant NF kappa B (RelA/p65) by denaturing and native top down mass spectrometry [J]. Journal of Proteomics, 2016, 134: 76-84

[36] Cannon J R, Cammarata M, Robotham S A, et al. Ultraviolet photodissociation for characterization of whole proteins on a chromato-graphic time scale [J]. Analytical Chemistry, 2011, 86(4): 2185-2192

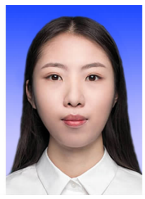
[37] Tian Zhixin, Tolić N, Zhao Rui, et al. Enhanced top-down characterization of histone post-translational modifications [J]. Genome Biology, 2012, 13(10): R86

[38] Tsai Y S, Scherl A, Shaw J L, et al. Precursor ion independent algorithm for top-down shotgun proteomics [J]. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2009, 20(11): 2154-2166

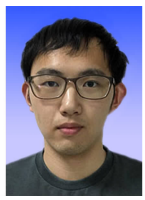
[39] Liu Xiaowen, Inbar Y, Dorrestein P C, et al. Deconvolution and database search of complex tandem mass spectra of intact proteins: A combinatorial approach [J]. Molecular & Cellular Proteomics, 2010, 9(12): 2772-2782



Duan Qiong, born in 1990. Master candidate. His main research interests include data mining, bioinformatics, parallel computing.



Tian Bo, born in 1992. Master candidate. Her main research interests include machine learning, bioinformatics.



Chen Zheng, born in 1994. Master candidate. His main research interests include machine learning, data mining.

Wang Jie, born in 1979. PhD. Associate professor. Member of CCF. His main research interests include parallel computing, parallel architecture.

He Zengyou, born in 1976. PhD. Professor, PhD supervisor. Senior member of CCF. His main research interests include bioinformatics, data mining, machine learning.