

DRAGEN™ Bio-IT Platform

정확하고 포괄적이며 효율적인
2차 NGS 데이터 분석 제공

- 정확한 결과
- 포괄적인 애플리케이션
- 효율적인 분석

illumina®

소개

연구와 의료의 진보를 위해서는 차세대 시퀀싱(next-generation sequencing, NGS)을 통해 유전체(genome)의 잠재력을 이끌어 내는 것이 매우 중요합니다. 연구자가 NGS를 통해 얻는 유전적인 정보를 최대한 활용하려면 시퀀싱 raw data를 정확하고 효율적으로 의미 있는 결과로 해석할 수 있는 데이터 분석 도구가 필요합니다. 또한 기관에서 NGS의 이점을 십분 활용하기 위해서는 다양한 사용자를 수용하면서 경제적 부담은 적고 기술적으로 도입이 쉬워 사용이 용이한 솔루션이 필요합니다.

Illumina DRAGEN(Dynamic Read Analysis for GENomics) Bio-IT Platform은 유전체, 엑솜(exome), 전사체(transcriptome), 메틸롬(methylome) 연구를 포함한 다양한 응용 분야에서 NGS 데이터 분석 시 주로 발생하는 불편함을 해소하기 위해 개발된 제품입니다. DRAGEN 플랫폼은 NGS 데이터를 처리하고 더 심층적인 정보를 위한 3차 분석을 가능케 해 주는 2차 분석 소프트웨어 제품군입니다. 또한 다양한 도구로 구성된 매우 정확하고 포괄적이며 효율적인 솔루션을 지원하므로 랩에서 규모나 연구 분야와 관계없이 유전체 데이터를 한층 더 효과적으로 활용할 수 있습니다.

정확한 결과

DRAGEN Bio-IT Platform은 매우 정확한 결과를 제공합니다. DRAGEN v3.7은 2020년 PrecisionFDA Truth Challenge V2 (이하 PrecisionFDA V2)에서 All Benchmark Regions(전체 벤치마크 영역) 및 Difficult-to-Map Regions(매핑이 어려운 영역) 부문에서 우승을 차지하며 가장 정확한 Illumina 시퀀싱 데이터 분석 결과를 보여주었습니다.^{1,2} 또한 Graph Genomes와 Illumina Machine Learning의 혁신적인 기술이 결합된 DRAGEN v3.10은 All Benchmark Regions 부문에서 다른 모든 시퀀싱 기술보다 우수한 F1 점수인 99.83%를 달성하면서 데이터 정확도의 새로운 기준을 정립하였습니다(그림 1).^{1,2} 특히 DRAGEN 3.10, Graph 그리고 Illumina Machine Learning은 주조직 적합성 복합체 (major histocompatibility complex, MHC) 영역에서 가장 정확한 검출 결과를 제공하여 모든 PrecisionFDA V2 제출 데이터 세트 중 가장 높은 F1 점수를 받았습니다.

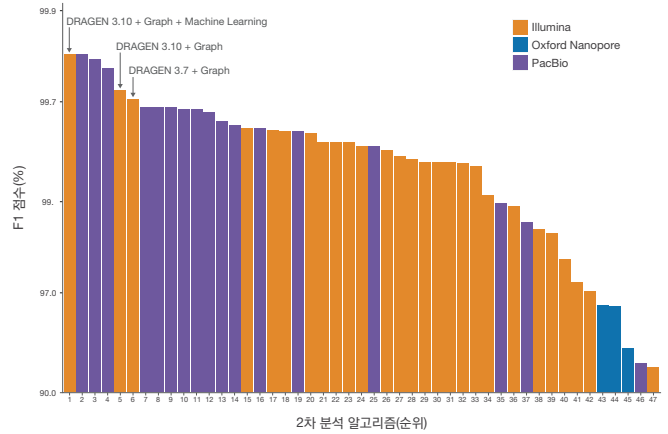


그림 1: PrecisionFDA Truth Challenge V2의 All Benchmark Regions 부문 제출 데이터 세트 대 DRAGEN 3.10, Graph 및 Machine Learning의 정확성 비교 — DRAGEN 3.10, Graph 및 Machine Learning을 결합한 분석 방법은 PacBio사가 제출한 리드(read)와 동점을 기록하며 1위를 달성함. DRAGEN 3.10 과 Graph를 결합한 분석 방법은 그래프 및 참조/ALT 콘티그 처리(reference/alt-contig handling) 능력을 향상하여 DRAGEN 3.7과 Graph를 결합한 분석 방법보다 우수한 성능을 보임. Y축의 F1 점수(%)는 진양성(true positive) 및 진음성(true negative) 결과를 전체 결과에 대한 비율로 계산한 값을 나타냄.

포괄적인 커버리지

DRAGEN 소프트웨어는 변이 검출에 사용되는 다양한 variant caller(예: 반복 서열 확장(repeat expansion), 구조적 변이(structural variation, SV), 유전자 복제수 변이(copy number variation, CNV), ExpansionHunter 등의 variant caller와 SMN, CYP2D6, HLA* 등을 표적 검출하는 targeted caller 제공)를 포함하고 있어 폭넓은 유전체 커버리지(coverage)를 지원합니다. 또한 병렬 컴퓨팅(parallel compute) 아키텍처를 적용한 DRAGEN Graph는 Illumina의 리드 길이를 효과적으로 연장하고 복잡성이 낮은 영역(low-complexity region)에도 접근이 가능하므로 반복 시퀀스(repeat sequence)로 인해 분석이 어려운 유전체 영역도 분석이 가능합니다. 이로써 의학적으로 잠재적인 연관성이 있는 유전자의 커버리지가 향상되고, Difficult-to-Map Regions에서 단일 염기서열 변이(single-nucleotide variant, SNV), CNV 및 SV를 검출할 수 있습니다.

*HLA: human leukocyte antigen(인간 백혈구 항원)

효율적인 분석

DRAGEN Bio-IT Platform은 랩이 NGS 데이터 세트를 최대한 활용하기 위해 필요로 하는 데이터 분석 속도와 파일 옵션을 지원할 수 있도록 특별히 설계되었습니다. DRAGEN 소프트웨어는 빠른 턴어라운드 시간을 달성하기 위해 하드웨어 가속(hardware acceleration) 및 필드 프로그래밍 가능 게이트 어레이(field-programmable gate array, FPGA) 아키텍처를 이용하였습니다. DRAGEN 분석 알고리즘의 효율성은 두 가지 유전체 데이터 분석 세계 기록 수립에도 기여하였습니다.^{3,4} 실제 적용 시 랩 내에서 직접 실행 가능한 온프레미스(on-premise) DRAGEN Bio-IT Platform은 34x 커버리지로 분석한 전장 유전체(whole genome)에 해당하는 NGS 데이터를 약 36분 안에 처리할 수 있습니다. 일반적인 CPU 기반 시스템으로는 이러한 작업에 대략 8시간 이상이 소요됩니다.

아울러 대용량 NGS 데이터 파일의 저장 공간을 절약할 수 있도록 DRAGEN Original Read Archive(ORA) 기술을 채택하여 FASTQ 파일을 1/5 크기로 무손실 압축(lossless compression)합니다. DRAGEN ORA는 무손실 압축 시 FASTQ 파일의 세부 정보는 그대로 유지하며, 속도가 월등히 빨라 50~70 GB 크기의 FASTQ 파일을 약 8분 내에 압축할 수 있습니다.

FPGA 및 하드웨어 가속

고도로 구성 가능한 FPGA는 DRAGEN Bio-IT Platform의 효율성을 결정하는 핵심 요소입니다. FPGA 프로그래밍은 베이스 콜(base call, BCL) 파일 변환, 매핑(mapping), 정렬(alignment), 분류(sorting), 중복 리드 표시(duplicate marking), 일배체형 변이 검출(haplotype variant calling)과 같은 유전체 분석 알고리즘을 하드웨어 가속을 사용해 초고효율적으로 구현할 수 있도록 해

줍니다. Illumina는 FPGA의 유연성을 기반으로 다양한 DRAGEN 애플리케이션 파이프라인(pipeline)을 개발하였으며, 가능한 한 최고의 정확성, 포괄성 및 효율성을 제공하기 위해 지속적으로 파이프라인을 업데이트하고 추가합니다.

다양한 애플리케이션 지원

DRAGEN Bio-IT Platform은 다양한 NGS 애플리케이션을 활용하는 랩의 요구 사항을 충족합니다. DRAGEN Bio-IT Platform이 제공하는 기능 중에는 다용도 파이프라인이 있는데, 파이프라인의 각기 다른 단계에서 데이터 파일의 입력과 결과 파일의 생성이 가능합니다(그림 2). 또 다양한 DRAGEN 2차 분석 파이프라인이 지원되므로 전장 유전체 시퀀싱(whole-genome sequencing, WGS), 인리치먼트 패널(enrichment panel), 단일세포 RNA(single-cell RNA), 벌크 RNA(bulk RNA), 메틸화 분석(methylation analysis) 등 실험에 적합한 파이프라인을 선택해 사용할 수 있습니다(표 1).

맞춤형 참조 유전체 파일

사용자는 DRAGEN Reference Builder를 이용해 흔히 해시 테이블(hash table)이라고 불리는 비인간(nonhuman) 또는 비표준(nonstandard) 참조 파일을 만들 수 있습니다. 이렇게 만든 참조 유전체 파일은 맞춤형 참조 유전체 파일을 지원하는 모든 DRAGEN 애플리케이션에 사용할 수 있습니다. BaseSpace Sequence Hub에서 DRAGEN Reference Builder를 실행하려면 FASTA 파일이 필요합니다. 대부분의 DRAGEN 파이프라인은 hg19, hg38(HLA 포함 또는 제외), GRCh37, hs37d5를 내장 지원합니다.

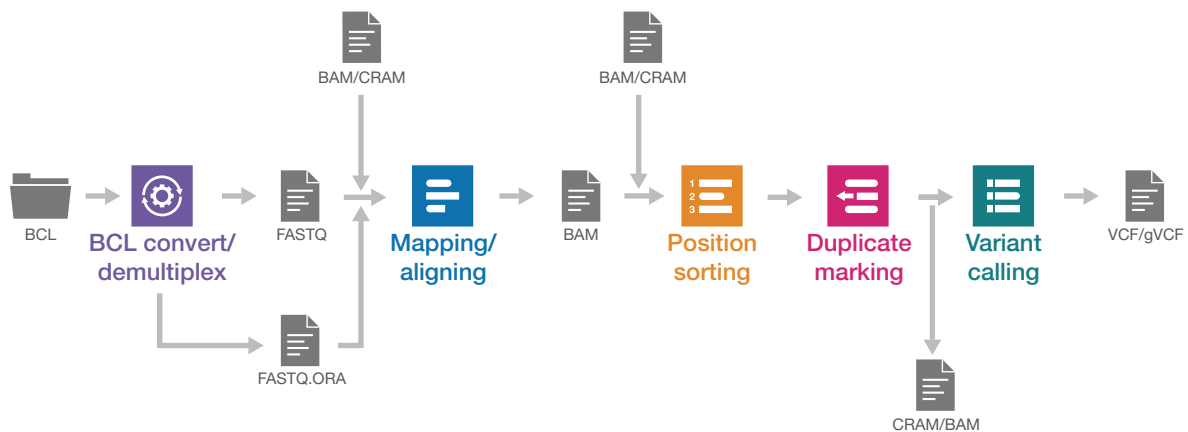


그림 2: DRAGEN 파이프라인의 유연성 — 각 DRAGEN 파이프라인은 정확하고 효율적인 분석에 필요한 구체적인 일련의 단계로 구성되어 있음. 다양한 파일 형식의 사용뿐 아니라 여러 가지 형식의 분석 결과 파일 생성도 지원하는 유연성을 갖추고 있는 DRAGEN 파이프라인은 사용자에게 맞춤형된 경험을 제공하여 개인이 원하는 형식의 파일을 생성 가능함.

표 1: DRAGEN Bio-IT Platform이 지원하는 광범위한 2차 분석 애플리케이션

| 애플리케이션 | DRAGEN On-premise Server | NextSeq 1000 NextSeq 2000 | BaseSpace Sequence Hub | Illumina Connected Analytics | | Multi-Cloud Bring Your Own License |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| | | | | 사전 구성 | 사용자 정의 구성 | |
| BCL conversion | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | 권장되지 않음 |
| DRAGEN ORA compression | ✓ | ✓ | | | ✓ | ✓ |
| DRAGEN FASTQ + MultiQC | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Whole genome | Germline + somatic | Germline | Germline + somatic | Germline + somatic | Germline + somatic | Germline + somatic |
| Enrichment(엑솜 포함) | Germline + somatic | Germline + somatic (CNV 제외) | Germline + somatic | Germline + somatic | Germline + somatic | Germline + somatic |
| DNA amplicon | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| RNA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Single-cell RNA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Differential expression | | ✓ | ✓ | | | |
| nanoString GeoMx NGS | | ✓ | ✓ | | | |
| RNA amplicon | ✓ | | ✓ | 곧 출시 예정 | ✓ | ✓ |
| Methylation | ✓ | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Metagenomics | | | ✓ | | | |
| RNA pathogen | | | ✓ | | | |
| COVID | COVIDSeq, COVID Lineage | Cloud only COVIDSeq | COVIDSeq, COVID Lineage | COVIDSeq, COVID Lineage | COVIDSeq, COVID Lineage | |
| TruSight Oncology 500 ctDNA | ctDNA 이용 가능. Solid 출시 예정. | | | ctDNA 이용 가능. Solid 출시 예정. | | |

확장성

랩은 DRAGEN Bio-IT Platform을 사용하여 적은 비용과 짧은 턴어라운드 시간을 유지하면서 작업 규모를 필요한 수준으로 확대할 수 있습니다. DRAGEN 소프트웨어는 다음을 통해 연구 역량의 강화에 기여합니다.

- 1. NovaSeq™ 6000 시스템 지원 능력:** NovaSeq 6000 시스템과 S4 Flow Cell을 이용해 1회 수행한 시퀀싱 런(run) 데이터를 DRAGEN Server 한 대로 2시간 안에 디멀티플렉싱(demultiplexing)할 수 있습니다.
- 2. 버스트 용량(Burst Capacity):** 샘플 수의 증가로 인해 작업량이 늘어난 경우, Illumina에서 제공하는 DRAGEN 플랫폼 병렬 접근(parallel access) 옵션을 이용하여 추가 용량을 확보할 수 있습니다(그림 3).
- 3. 작업 규모 확대:** 한 대의 DRAGEN 플랫폼으로 모든 DRAGEN 파이프라인을 실행하고 지원되는 종류의 샘플을 모두 사용할 수 있습니다. 정확성, 포괄성 및 효율성을 골고루 갖춘 DRAGEN 분석 도구를 이용하면 턴어라운드 시간이나 분석 결과 품질에 미치는 영향 없이 작업의 규모를 확대할 수 있습니다.
- 4. 엑솜 시퀀싱에서 유전체 시퀀싱까지:** 전장 엑솜 시퀀싱(whole-exome sequencing, WES)에서 WGS로 분석 방법을 바꾸면 분석 범위가 넓어져 데이터 생성량이 크게 증가합니다. DRAGEN 소프트웨어를 이용하면 하드웨어 인프라나 클라우드(cloud) 기반의 솔루션을 추가하기 위해 큰 비용을 투자하지 않고도 엑솜에서 유전체로 범위를 확대해 분석을 수행할 수 있습니다.

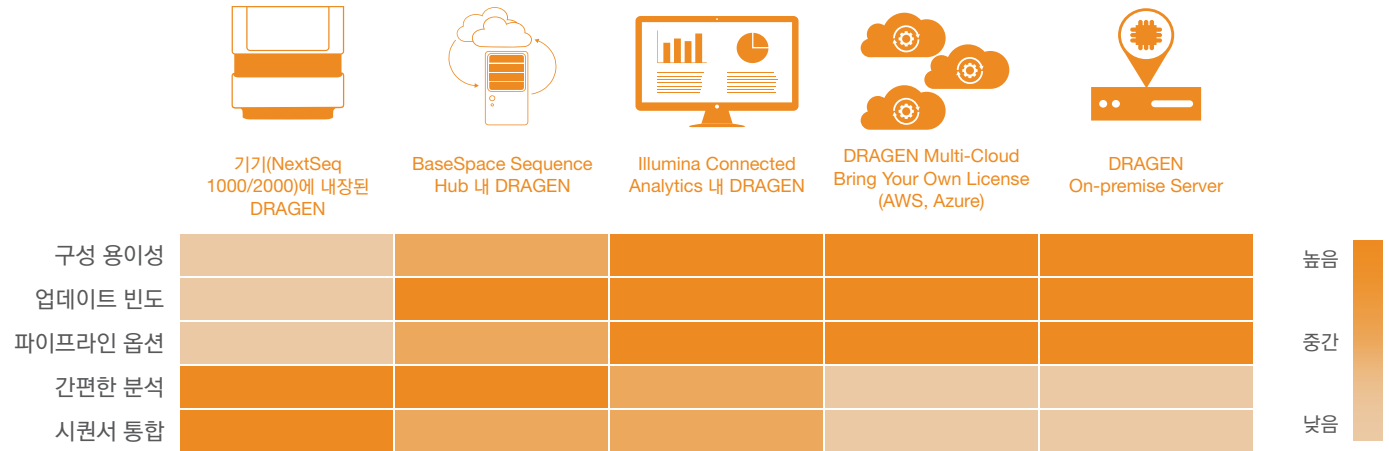


그림 3: 모든 랩의 NGS 분석 요건을 충족하는 기능을 제공하는 다양한 DRAGEN Bio-IT 파이프라인 접근 옵션

5. 방대한 데이터 세트: DRAGEN 플랫폼은 대규모 코호트(cohort) 분석을 위한 간소화된 워크플로우를 제공하며, 코호트 샘플링으로 크고 작은 변이를 정확하게 검출하는 데에 함께 사용되는 다양한 파이프라인을 갖추고 있습니다. DRAGEN 소프트웨어는 수천 내지 수백만 개의 gVCF(genomic variant call format) 파일을 취합하고 지노타이핑(genotyping, 유전형 분석)을 수행하는 데 사용되며, 기존 배치(batch)를 다시 처리하지 않고 새로운 배치를 취합합니다. DRAGEN Joint Genotyping Pipeline은 여러 유전체에서 변이를 한 번에 검출하는 조인트 콜링(joint calling)을 수행하고, 정확도 저하 없는 신속한 분석을 통해 대규모 코호트로 규모를 확대할 수 있습니다.⁵ DRAGEN 플랫폼으로 1000 Genomes Project 데이터를 분석했을 때 다양한 샘플에 대한 정확한 대규모 변이 검출이 가능했으며, 커버리지 데이터가 균일하지 않거나 가정에서 벗어난 영역을 확인할 수 있었습니다.

멀티플랫폼 접근성

DRAGEN Bio-IT Platform이 제공하는 다양한 파이프라인은 온프레미스, 클라우드 또는 기기에 내장된 솔루션을 통해 사용이 가능하므로 랩은 필요에 따라 가장 적합한 솔루션을 선택하면 됩니다.

DRAGEN On-premise Server

DRAGEN On-premise Server는 로컬 스토리지 솔루션을 이용해 NGS 데이터를 수집하고 저장합니다. 시퀀싱이 완료되면 raw data는 로컬 네트워크 연결을 통해 시퀀싱 기기에서 로컬 스토리지로 전송된 후 다시 DRAGEN Server로 전송됩니다. 그다음 DRAGEN Server는 사용자가 선택한 워크플로우를 실행합니다. 분석이 완료되면 소프트웨어는 생성된 분석 결과 파일을 지정된 로컬 스토리지 위치에 저장합니다. DRAGEN On-premise Server는 다음과 같은 장점을 제공합니다.

- 다양한 커맨드 라인 인터페이스(command-line interface, CLI) 레벨 지원.
- 최대 30개의 기존 컴퓨트 인스턴스(compute instance) 대체.
- 1개의 인간 유전체에 대한 NGS 데이터를 30x 커버리지로 25분 내 처리.

NextSeq™ 1000/2000 시스템에 내장된 DRAGEN Bio-IT Platform

NextSeq 1000 및 NextSeq 2000 시스템에는 신속하고 정확한 2차 분석 솔루션을 제공하는 기기 내 DRAGEN 소프트웨어가 있습니다. 기기에 탑재되어 있는 DRAGEN 소프트웨어는 가장 흔히 사용되는 NGS 애플리케이션(표 1)을 포함하는 파이프라인을 몇 가지 선별하여 제공하며, 전문가와 비전문가가 모두 신속하게 분석을 수행하고 분석 결과를 얻을 수 있도록 사용자 친화적인 인터페이스를 갖추고 있습니다. 기기에 내장된 DRAGEN Bio-IT Platform은 다음과 같은 장점을 지니고 있습니다.

- 엄선된 DRAGEN 인포매틱스(informatics) 파이프라인에 대한 액세스 제공.
- 빠르면 2시간 내 분석 결과 도출 가능.
- 직관적인 파이프라인 알고리즘의 사용으로 외부 인포매틱스 전문가에 대한 의존도를 낮춤.

BaseSpace Sequence Hub

BaseSpace Sequence Hub에서 이용 가능한 클라우드 기반의 DRAGEN 제품은 정확하고 효율적인 분석뿐만 아니라 안전한 에코시스템과 유연한 확장성도 제공합니다. 랩은 규모나 연구 분야에 상관없이 BaseSpace Sequence Hub에서 DRAGEN Bio-IT 소프트웨어를 이용해 간편하게 버튼 조작만으로 2차 분석을 수행할 수 있습니다. BaseSpace Sequence Hub는 Illumina 기기를 확장된 환경에서 사용할 수 있도록 해 줍니다. 기기에서 BaseSpace Sequence Hub로 암호화된 데이터가 전송되므로 사용자는 큐레이션(curation)을 거친 다양한 애플리케이션을 실행해 손쉽게 데이터를 관리하고 분석할 수 있습니다. Amazon Web Services(AWS) 기반의 BaseSpace Sequence Hub는 다음과 같은 장점을 가지고 있습니다.

- 간편하게 버튼 조작만으로 DRAGEN 분석을 실행하는 솔루션 제공.
- 전문가와 비전문가가 모두 효율적으로 사용할 수 있도록 직관적인 그래픽 사용자 인터페이스(graphical user interface, GUI) 적용.
- 추가 인프라에 투자하지 않고도 고성능 컴퓨팅 리소스 사용 가능.

Illumina Connected Analytics

Illumina Connected Analytics에서 제공하는 DRAGEN Bio-IT Platform은 종합적인 클라우드 기반의 데이터 관리 및 분석 플랫폼입니다. 연구자는 이를 이용해 안전하고 확장 가능하며 유연한 환경에서 방대한 양의 멀티오믹스(multiomics) 데이터를 관리, 분석 및 해석할 수 있습니다. 사용자는 Illumina Connected Analytics를 통해 다음과 같은 장점을 누릴 수 있습니다.

- DRAGEN Bio-IT suite에 대한 완전한 액세스 제공. 사전 패키지(prepackaged)된 파이프라인과 맞춤형 파이프라인에 사용할 개별 도구 중 선택 가능.
- 고속 대용량 분석을 요하는 최적화된 연구에 적합한 고도로 자동화된 워크플로우와 맞춤형 솔루션 지원.
- 건강 보험 양도 및 책임에 관한 법(Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA)과 유럽 연합 일반 데이터 보호 규정(General Data Protection Regulation, GDPR) 원칙 준수를 위해 데이터 레지던시(data residency) 요구 사항을 충족하고, 통합 인증(single sign-on, SSO) 기능을 지원하며, 감사 로그(audit log)를 제공하고, 액세스가 제어되는 매우 안전한 환경에서 연구 가능.

DRAGEN Multi-Cloud Bring Your Own License

이미 클라우드 기반 서비스를 사용하고 있는 랩이라면 가상 이미지(virtual image) 형식의 DRAGEN Bio-IT Platform을 구매한 후 AWS나 Microsoft Azure에서 DRAGEN 분석을 수행할 수 있습니다. DRAGEN Multi-Cloud Bring Your Own License(BYOL)에는 다음과 같은 장점이 있습니다.

- DRAGEN On-premise Server와 동일한 소프트웨어 및 커맨드 라인 옵션 사용(TruSight™ Oncology 500 파이프라인 제외).
- 사용 중인 클라우드 환경과 워크플로우에 DRAGEN 파이프라인을 통합하기 원하는 고급 사용자에게 적합.

요약

DRAGEN Bio-IT Platform은 정확하고 포괄적이며 효율적인 2차 분석에 사용되는 다양한 소프트웨어 도구를 하나의 패키지로 묶어서 제공하는 제품입니다. 랩은 프로젝트의 유형과 규모에 따라 제공되는 DRAGEN Platform 옵션 중 가장 적합한 솔루션을 선택해 사용하면 됩니다. DRAGEN Bio-IT Platform은 지속적인 NGS 기술의 발전에 발맞춰 기존 파이프라인이 최상을 성능을 유지할 수 있도록 신속한 업데이트를 제공하고 있으며, 애플리케이션이 출시될 때마다 새로운 파이프라인을 계속해서 추가하고 있습니다.

상세 정보

Illumina DRAGEN Bio-IT Platform에 관한 자세한 내용은 illumina.com/dragen에서 확인하실 수 있습니다.

DRAGEN 관련 기술 지원 자료는 support.illumina.com/sequencing/sequencing_software/dragen-bio-it-platform에서 확인하실 수 있습니다.

기타 궁금한 사항은 illumina.com/company/contact-us.html#south-korea/customer-care를 통해 문의해 주시기 바랍니다.

참고 문헌

1. Food and Drug Administration. Truth Challenge V2: Calling Variants from Short and Long Reads in Difficult-to-Map Regions. precision.fda.gov/challenges/10. Accessed March 14, 2022.
2. Illumina. DRAGEN Sets New Standard for Data Accuracy in PrecisionFDA Benchmark Data. Optimizing Variant Calling Performance with Illumina Machine Learning and DRAGEN Graph. [illumina.com/science/genomics-research/articles/dragen-shines-again-precisionfda-truth-challenge-v2.html](https://www.illumina.com/science/genomics-research/articles/dragen-shines-again-precisionfda-truth-challenge-v2.html). Accessed March 14, 2022.
3. BioIT World. Children's Hospital Of Philadelphia, Edico Set World Record For Secondary Analysis Speed. [bio-itworld.com/news/2017/10/23/children-s-hospital-of-philadelphia-edico-set-world-record-for-secondary-analysis-speed](https://www.bio-itworld.com/news/2017/10/23/children-s-hospital-of-philadelphia-edico-set-world-record-for-secondary-analysis-speed). Accessed March 14, 2022.
4. San Diego Union Tribune. Rady Children's Institute sets Guinness world record. <https://www.sandiegouniontribune.com/95899028-132.html>. Accessed March 14, 2022.
5. Illumina. Accurate and Efficient Calling of Small and Large Variants from PopGen Datasets Using the DRAGEN Bio-IT Platform. www.illumina.com/science/genomics-research/articles/popgen-variant-calling-with-dragen.html. Accessed March 14, 2022.

illumina®

무료 전화(한국) | 080-234-5300

techsupport@illumina.com | www.illumina.com

© 2022 Illumina, Inc. All rights reserved.

모든 상표는 Illumina, Inc. 또는 각 소유주의 자산입니다.

특정 상표 정보는 www.illumina.com/company/legal.html을 참조하십시오.

M-GL-00680 v2.0 KOR