



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

COMMUNICATION ET CONCEPTION D'UN PROJET DE
RECHERCHE ET/OU DÉVELOPPEMENT

Cahier des charges

Arnaud FRÈCHE
Charlotte HÉRICÉ
Sarai MOLA
Typhaine PAYSAN-LAFOSSE
Joris SENSEN

Mme. Marie
BEURTON-AIMAR

Table des matières

Introduction	2
1 Contexte	3
Contexte	3
2 État de l'existant	4
2.1 Efmtree	4
2.2 <i>RegEfmtree</i>	4
2.3 METATool	4
2.4 CellNetAnalyzer	5
2.5 Yana	5
2.6 Acom	6
2.7 JACoMode	6
2.8 Langages	6
État de l'existant	6
3 Besoins fonctionnels et non fonctionnels	7
3.1 Besoins fonctionnels	7
3.2 Besoins non fonctionnels	7
Besoins fonctionnels et non fonctionnels	7
4 Choix et justifications	8
Choix et justifications	8
Bibliographie	8

Introduction

Le métabolisme correspond à l'ensemble des processus complexes et incessants de transformation de matière et d'énergie par la cellule ou l'organisme, au cours des phénomènes d'édification et de dégradation organiques (anabolisme et catabolisme). Ces molécules, appelées aussi métabolites, et les réactions dans lesquelles ils interviennent forment des réseaux métaboliques.

Analyser les réseaux métaboliques peut parfois s'avérer complexe étant donnée l'importance de la taille de certains. L'outil bioinformatique devient donc vite indispensable dans le traitement de telles données.

Le but de notre projet sera donc de mettre en place une interface graphique pour le logiciel *regEfmtree* [1], qui est un outil de calcul des modes élémentaires de flux. Un mode élémentaire est un chemin métabolique au sein d'un réseau, c'est à dire un jeu de réactions uniques pour lequel, à l'état stationnaire, le flux global à travers le processus est nul.

La création de cette interface aura pour but de rendre l'utilisation de *regEfmtree* plus conviviale et de faire en sorte que les résultats générés soient visuellement interprétables.

Contexte

Quelques logiciels disponibles internationalement proposent des outils tels que le calcul des modes élémentaires de flux ou la recherche de minimal *cut sets*. Cependant, ils sont soit dépendants de logiciels non libre comme MATLAB, soit ne possèdent pas d'interface utilisateur conviviale.

État de l'existant

2.1 Efmtool

Efmtool [2] calcule les modes élémentaires de flux de réseaux métaboliques. Il est implémenté en Java et a été intégré à MATLAB.

Il a été développé par Marco Terzer. La version courante est la 4.7.1 (Décembre 2009).

2.2 *RegEfmtool*

RegEfmtool [3] est un outil informatique qui combine le calcul des modes élémentaires de flux et la régulation transcriptionnelle du réseau métabolique. Il a été développé, entre autres, par Christian Jungreuthmayer. Il a été créé afin d'accélérer le calcul de jeux complets de modes élémentaires de flux d'un réseau métabolique.

RegEfmtool est une extension d'Efmtool qui prend en compte la régulation transcriptionnelle des réseaux pour le calcul des modes élémentaires de flux.

La prise en compte de la régulation des gènes réduit de façon importante le nombre de solutions et permet d'éliminer constamment les modes qui ne peuvent exister biologiquement pendant et après le processus de calcul. Elle permet aussi de réduire considérablement le coût du calcul.

L'installation et l'utilisation de *regEfmtool* a été exclusivement testée sous Linux. Elle pourrait cependant fonctionner sous d'autres systèmes d'exploitation puisqu'il s'agit d'un programme Java. Il n'existe pas d'interface graphique de cette application, elle s'exécute donc en lignes de commandes via le terminal. La version courante de *RegEfmtool* est la 2.0 (Août 2012).

2.3 METATOOL

METATOOL [4] est un programme écrit en C développé de 1998 à 2000 par Thomas Pfeiffer (Berlin) en coopération avec Juan Carlos Nuno (Madrid), Stefan Schuster (Berlin) et Ferdinand Moldenhauer (Berlin).

Il sert à étudier la structure des réseaux métaboliques à partir d'équations de réactions stoechiométriques et permet notamment de calculer les modes élémentaires.

Les premières versions de METATOOL (jusqu'à la 4.9) ont été développées en C. Aujourd'hui, nous trouvons aussi une version de METATOOL en C++ mais cette version n'est pas au point. La dernière version, 4.9, est assez performante sur les petits réseaux métaboliques, mais possède de gros problèmes de gestion de mémoire et de rapidité lors de calculs sur de grands réseaux. Dans la version actuelle (5.1) l'exécutable est désormais un module de MATLAB 7 et GNU 3.0 Octave, il se présente sous la forme d'un ensemble

de fichiers scripts de MATLAB.

Les paramètres donnés en entrée pour le bon fonctionnement du logiciel METATOOL sont les suivants :

1. la liste des réactions réversibles, ainsi que celle des réactions irréversibles, avec le nom des réactions,
2. la liste des métabolites internes et externes impliqués dans les réactions,
3. les équations réactionnelles se trouvant dans la section.

Le tout est rassemblé dans un fichier avec l'extension *.dat*

A la fin de son exécution, METATOOL a généré un fichier avec l'extension *.out* dans lequel se trouvent les résultats. Dans les versions de METATOOL écrites en C, le fichier de sortie contient l'ensemble des résultats sous forme de matrices, ainsi que des bilans qui permettent de décrire le réseau d'étude.

Les versions de METATOOL écrites en MATLAB produisent des résultats similaires en terme de calcul des matrices des modes élémentaires mais les résultats sont disposés différemment dans le fichier de sortie.

2.4 CellNetAnalyzer

CellNetAnalyzer [5] est un package de MATLAB (écrit en C) qui fournit un environnement compréhensible et convivial pour l'utilisateur et qui permet une analyse fonctionnelle et structurale de réseaux biochimiques. Il a été développé à l'institut Max Planck de Magdeburg par Steffen Klamt (depuis 2000) et Axel von Kamp (depuis 2007) notamment. CellNetAnalyzer fournit une importante collection d'outils et d'algorithmes pour l'analyse structurale de réseaux.

C'est un programme gratuit pour une utilisation académique. Pour l'exécuter, il faut avoir installé MATLAB 7.0 ou une version ultérieure qui demande une licence. Il peut être utilisé sur Linux, Windows XP ou Mac.

Pour l'étude des modes élémentaires, CellNetAnalyzer fait appel à METATOOL via le logiciel MEX qui sert d'interface. MEX permet à MATLAB d'appeler tout logiciel C externe pour compléter les outils qu'il possède.

2.5 Yana

YANA [6] est un logiciel libre, écrit en JAVA, utilisant METATOOL pour l'étude des voies métaboliques. Il contient le logiciel METATOOL dans sa structure interne.

YANASquare [7] sert de façade et de sortie à METATOOL 6 tout en implémentant d'autres fonctions d'analyses du métabolisme (ex : quantification de l'activité enzymatique des réactions).

YANA s'occupe de l'entrée des données vers METATOOL puis il effectue une analyse syntaxique du fichier *.out* pour afficher les résultats sur une interface graphique et effectuer des analyses complémentaires sur ceux-ci.

2.6 Acom

ACoM [8] fonctionne à partir des fichiers de sortie de METATOOL. Il permet une classification automatique des modes élémentaires en fonction d'une taille minimale et d'un seuil de similarité. Il est surtout utilisé pour l'analyse des réseaux de grandes tailles où la manipulation des données à la main est laborieuse. ACoM est un programme C utilisable uniquement en mode console.

2.7 JACoMode

JACoMode est une interface web permettant le lancement d'ACoM via le web. En plus d'obtenir les résultats d'ACoM, JACoMode traite ces résultats pour obtenir d'autres résultats statistiques sur les modes élémentaires.

2.8 Langages

Notre projet nécessite l'utilisation d'une interface web, dans ce cadre il existe :

- MOD PERL combiné avec APACHE et CGI mais la technologie utilisée est à l'heure actuelle dépassée
- MOD PYTHON combiné avec APACHE et CGI mais même remarque que précédemment
- CL-WHO avec HUNCHENTOOT et PARENSCRIPT offre un bon environnement pour le développement web
- JAVA et ses APPLETS JAVA apparaissent également comme un bon choix pour le développement web
- PHP couplé avec du JAVASCRIPT peut être un choix judicieux pour une application web

Parmi les différents choix précédemment cités, deux sortent du lot : JAVA et PHP avec leurs bibliothèques.

Besoins fonctionnels et non fonctionnels

3.1 Besoins fonctionnels

L'interface web que nous allons créer devra permettre de charger la description d'un réseau déjà créé ou d'en créer un nouveau, mais également de modifier les descriptions de ce réseau.

Elle donnera également le moyen à l'utilisateur de saisir les paramètres qui l'intéressent puis de lancer les calculs des modes élémentaires de flux du réseau d'intérêt.

Selon les caractéristiques du fichier utilisateur rentré une liste des choix possibles pourra être proposé. Les résultats d'expériences similaires doivent pouvoir être comparés. Enfin, la visualisation des résultats devra apparaître de façon claire à l'utilisateur.

3.2 Besoins non fonctionnels

L'interface web créée devra être fournie avec une documentation.

Si elle s'appuie sur des logiciels existants, ceux-ci devront être libre d'utilisation pour le secteur académique.

Choix et justifications

Le choix de langages impératifs orientés web pour cette interface a été effectué pour des raisons personnelles et par pertinence quand au projet demandé.

Tout d'abord le choix de logiciels web pour la création de l'interface de *regEfmtree* à été effectué dans le but d'apprendre de nouveaux langages (pour la majorité des personnes composant ce groupe de projet).

Ensuite, le choix d'une interface web permet à tout utilisateur, quel que soit son système d'exploitation, de pouvoir utiliser le logiciel. En effet, *regEfmtree* étant installé et exécuté sur une machine *UNIX* qui est reliée à d'autres machines sur un réseau local (ou sur internet) n'importe quelle autre machine peut avoir accès au logiciel via son navigateur internet.

Cela permet notamment à des machines même peu puissantes de pouvoir effectuer des simulations conséquentes si le logiciel est installé sur un serveur ou un ordinateur performant. Dans le cas d'une installation sur une machine non reliée à un réseau de partage de *regEfmtree* l'exécution est néanmoins possible.

Bibliographie

- [1] <http://www.biotec.boku.ac.at/regulatoryelementaryfluxmode.html>.
- [2] <http://www.csb.ethz.ch/tools/efmtool>.
- [3] David E. Ruckerbauer Christian Jungreuthmayer and Jürgen Zanghellini. Utilizing gene regulatory information to speed up the calculation of elementary flux modes.
- [4] Axel von Kamp and Stefan Schuster. Metatool 5.0 : fast and flexible elementary modes analysis.
- [5] <http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/projects/cna/cna.html>.
- [6] Axel von Kamp Bernd Engels Heiner Schirmer Stefan Schuster Roland Schwarz, Patrick Musch and Thomas Dandekar. Yana – a software tool for analyzing flux modes, gene-expression and enzyme activities.
- [7] <http://yana.bioapps.biozentrum.uni-wuerzburg.de/>.
- [8] M. Beurton-Aimar S. Pérès, F. Vallée and J.P. Mazat. Acom : A classification method for elementaryfluxmodes based on motif finding.