



# OrderGeneMiner : Logiciel pour l'extraction et la visualisation de motifs partiellement ordonnés à partir de puces à ADN

Mickaël Fabrègue, Agnès Braud, Sandra Bringay, Florence Le Ber,  
Charles-Henri Lecellier, Pascal Poncelet, Maguelonne Teisseire

## ► To cite this version:

Mickaël Fabrègue, Agnès Braud, Sandra Bringay, Florence Le Ber, Charles-Henri Lecellier, et al.. OrderGeneMiner : Logiciel pour l'extraction et la visualisation de motifs partiellement ordonnés à partir de puces à ADN. EGC: Extraction et Gestion des Connaissances, Jan 2013, Toulouse, France. 2013, <<http://www.irit.fr/EGC2013/>>. <lirmm-00802709>

**HAL Id: lirmm-00802709**

**<https://hal-lirmm.ccsd.cnrs.fr/lirmm-00802709>**

Submitted on 20 Mar 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# OrderGeneMiner : Logiciel pour l'extraction et la visualisation de motifs partiellement ordonnés à partir de puces à ADN

Mickaël Fabrègue<sup>\*,\*\*\*\*</sup>, Agnès Braud<sup>\*\*</sup>, Sandra Bringay<sup>\*\*\*,‡</sup>, Florence Le Ber<sup>\*\*\*\*</sup>, Charles Lecellier<sup>‡‡</sup>, Pascal Poncelet<sup>\*\*\*</sup>, Maguelonne Teisseire<sup>\*,\*\*\*</sup>

\* TETIS, Irstea, 500 Rue Jean-François Breton, 34000 Montpellier  
mickael.fabregue@teledetection.fr, maguelonne.teisseire@teledetection.fr

\*\* ICUBE, Université de Strasbourg, CNRS, 67000 Strasbourg  
agnes.braud@unistra.fr

\*\*\* LIRMM UM2 CNRS, UMR 5506 - CC 477, 161 rue Ada, 34095 Montpellier  
sandra.bringay@lirmm.fr, pascal.poncelet@lirmm.fr

\*\*\*\* ICUBE, Université de Strasbourg/ENGEES, CNRS, 67000 Strasbourg  
florence.leber@engees.unistra.fr

‡ MIAp UM3, Université Paul-Valéry, Route de Mende, 34199 Montpellier  
‡‡ IGMM, UMR5535, Montpellier  
charles.lecellier@igmm.cnrs.fr

**Résumé.** Le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) est actuellement un problème majeur de santé publique. Depuis l'identification du VIH, plus de 20 millions de personnes ont été identifiées. Le VIH continue de ravager les populations dans le monde entier avec 3 millions de nouvelles infections par an. Contrairement au cancer, les approches de biologie intégrative sont toujours rares dans le domaine de la lutte contre le HIV. Dans cet article, nous proposons de contribuer au développement d'une telle stratégie, en présentant un logiciel de fouille de données qui va permettre d'appliquer les concepts de motifs séquentiels et de motifs partiellement ordonnés aux données de puces à ADN. Ce logiciel se focalise sur les besoins des biologistes: 1) permet à l'expert d'intégrer dans le processus d'extraction des motifs; 2) offre une visualisation des motifs extrait sous la forme d'un graphe coloré qui résume un ensemble de motifs séquentiels. Il en résulte une visualisation plus compacte et simple qui facilite l'interprétation des experts.

## 1 Introduction

L'objectif de cette étude est le développement d'un logiciel pour extraire des ensembles de biomarqueurs moléculaires (motifs de gènes) qui puissent être utilisés dans l'identification des différences entre les souches HIV1 et HIV2, qui sont deux variantes connues du virus VIH. Les biomarqueurs moléculaires sont générés à partir d'analyses de puces à ADN et sont basés sur une technique particulière de data mining : les motifs partiellement ordonnés étudiés

dans Acharya et al. (2007). Ils sont une extension des motifs séquentiels (motifs de gènes corrélés et ordonnés en fonction de leur niveau d'expression). Dans Salle et al. (2009), nous fournissons un algorithme pour extraire des motifs séquentiels à partir de gènes. Un exemple de motif est  $\langle(G_1)(G_2, G_3)\rangle$  80% qui signifie "Pour 80% des puces à ADN, le niveau d'expression du gène  $G_1$  est inférieur que celui des gènes  $G_2$  et  $G_3$ , qui ont un niveau d'expression similaire. Dans Fabregue et al. (2011), nous avons montré comment ces motifs peuvent être efficacement utilisés pour la classification de tumeurs, dans le contexte du diagnostic du cancer du sein. Cependant, les motifs séquentiels sont limités car difficiles à utiliser par les experts : 1) ils sont souvent trop nombreux, 2) redondants (e.g.  $\langle(G_1)(G_2)(G_3)\rangle$  et  $\langle(G_1)(G_2)\rangle$  sont générés. Le second motif est inclus dans le premier et les deux motifs portent une information proche), 3) difficilement exploitables par les biologistes qui ne savent pas comment interpréter une telle liste de motifs. Dans le contexte de cet article, nous présentons une extension de ces motifs, appelés motifs partiellement ordonnés. Ceux-ci peuvent résumer un ensemble de motifs séquentiels en un seul représenté sous la forme d'un graphe. Par exemple, si les motifs  $\langle(G_1)(G_4)(G_3)\rangle$  et  $\langle(G_1)(G_4)(G_2)\rangle$  sont présents dans les mêmes puces à ADN, ils peuvent être résumés en un seul graphe orienté  $G(V, A)$  où  $V = \{G_1, G_2, G_3, G_4\}$  et  $A = \{(G_1, G_4), (G_4, G_3), (G_4, G_2)\}$ . Avec ce logiciel, nous proposons de faciliter l'interprétation des résultats par l'expert en fournissant une visualisation sous forme de graphes. Ces derniers sont enrichis d'informations sur les gènes, comme leur fluctuation et la proximité d'expression entre eux, en jouant sur différents paramètres comme les couleurs ou bien l'épaisseur des arcs et des sommets. Ce logiciel est développé dans le cadre d'une collaboration entre le LIRMM (Laboratoire d'Informatique, de Robotique et de Microélectronique de Montpellier) et l'IGMM (Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier) dans le cadre d'un projet PEPS.

## 2 Description des données

Les données fournies sont des informations issues de l'analyse de puces à ADN où l'on a pour chaque gène la valeur de son expression. Le virus est composé de trois souches différentes qui sont HIV2, HIV1-X4 et HIV1-R5. Ces différentes souches ont été inoculées à des cellules saines clonées. Pour chacune des cellules infectées, un prélèvement a été effectué à intervalles de temps différents à 4, 8, 24, 48 et 72 heures après inoculation. Et pour chaque prélèvement, une puce à ADN a été fabriquée. Nous allons maintenant présenter le protocole d'expérimentation qui va du chargement des données jusqu'à la visualisation des motifs partiellement ordonnés.

## 3 Protocole

1. Génération des séquences de données pour chaque puce à ADN. Pour générer de telles séquences, nous ordonnons les gènes en fonction de leur valeur d'expression. Ainsi, la séquence  $\langle(G_3)(G_4)(G_1)\rangle$  signifie que le gène  $G_4$  a une expression supérieure au gène  $G_3$  mais inférieure au gène  $G_1$ .
2. Extraction des motifs séquentiels clos pour éviter la redondance de l'information. Un motif séquentiel  $m$  est clos si il n'existe pas de motif  $m'$  tel que  $m \subseteq m'$

|                | 4H | 8H | 24H | 48H | 72H |
|----------------|----|----|-----|-----|-----|
| <b>HIV2</b>    | ×  | ×  | ×   | ∅   | ∅   |
| <b>HIV1-R5</b> | ×  | ×  | ∅   | ∅   | ∅   |
| <b>HIV1-X4</b> | ×  | ×  | ×   | ×   | ×   |

TAB. 1 – Exemple de matrice d’inclusion

et  $Frequence(m) = Frequence(m')$ . Par exemple soit  $m_1 = \langle(G_1)(G_2)\rangle 80\%$  et  $m_2 = \langle(G_1)(G_2)(G_3)\rangle 80\%$ ,  $m_1$  est inclus dans  $m_2$  et leurs fréquences sont identiques, donc  $m_1$  n’est pas clos.

3. Pour chaque motif extrait nous générons une matrice d’inclusion. Cette structure montre dans quelle souche et à quelle date le motif est inclus. Le tableau 1 donne un exemple d’inclusion de motif, le symbole  $\times$  signifie que le motif est inclus, le symbole  $\emptyset$  qu’il ne l’est pas. Ainsi dans l’exemple, le motif concerné est présent dans la souche HIV2 huit heures après inoculation du virus mais n’est pas présent dans la souche HIV1-R5 24 heures après inoculation.
4. Intervention de l’expert qui fait une requête dans l’ensemble de motifs extraits. Elle est sous la forme d’une matrice et seuls les motifs dont la matrice d’inclusion respecte la requête sont conservés. Dans cette matrice, le symbole  $\times$  signifie que les motifs filtrés doivent être présents dans la souche et l’heure concernée, le symbole  $\emptyset$  signifie qu’ils ne doivent pas l’être et le symbole  $-$  lorsque les motifs peuvent être présents ou non.
5. Génération d’un motif partiellement ordonné à partir des motifs filtrés par l’expert. Pour générer un tel motif, nous utilisons la bibliothèque graphique Graphviz de Ellson et al. (2001). En plus du graphe, nous ajoutons des informations sur les gènes :

**Couleur des sommets** Un sommet de couleur bleue signifie que le gène a vu sa valeur d’expression augmenter au cours des différents temps d’inoculation. Une couleur rouge décrit une valeur d’expression qui a au contraire diminuée.

**Épaisseur des sommets** Plus le sommet est épais, plus la valeur d’expression a variée au cours des différents temps d’inoculation (variation positive ou négative).

**Épaisseur des arcs entre les sommets** Plus les gènes sont éloignés par leur valeur d’expression moyenne, plus l’arc sera épais.

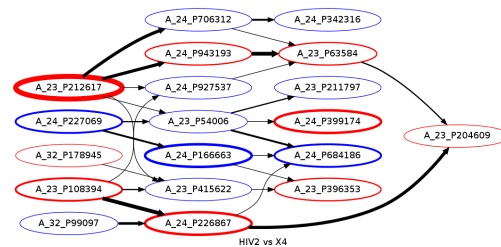


FIG. 1 – Exemple de graphe de visualisation

## Visualisation de motifs partiellement ordonnés

La taille des graphes générés est égale au nombre total de gènes présents dans les motifs séquentiels filtrés. La figure 1 donne l'exemple d'un tel graphe. Il a été généré à partir d'une requête qui consiste à ne filtrer que les motifs présents dans la souche HIV2 mais non présent dans la souche HIV1-X4, peut importe HIV1-R5.

## 4 Conclusion

Dans ce travail, nous proposons un logiciel pour la visualisation efficace de motifs séquentiels sous forme de graphes dans le contexte des puces à ADN. Une version du logiciel a été implémentée pour démonstration, et nous prévoyons une future version applicable à tout type de données séquentielles. Nous permettons aux biologistes d'interagir dans le processus de fouille de données en filtrant les motifs désirés. Enfin l'application affiche les résultats sous forme d'un graphe enrichi qui résume les motifs séquentiels extraits pour chaque requête. Nous avons pour perspective d'utiliser le logiciel sur d'autres jeux de données biologiques comme le cancer, en collaboration avec l'IRCM (Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier).

## Références

- Acharya, M., T. Xie, J. Pei, et J. Xu (2007). Mining api patterns as partial orders from source code : from usage scenarios to specifications. In *Proceedings of the the 6th joint meeting of the European software engineering conference, ESEC-FSE '07*, New York, NY, USA, pp. 25–34. ACM.
- Ellson, J., E. Gansner, L. Koutsofios, S. North, G. Woodhull, S. Description, et L. Technologies (2001). Graphviz - open source graph drawing tools. In *Lecture Notes in Computer Science*, pp. 483–484. Springer-Verlag.
- Fabregue, M., S. Bringay, P. Poncelet, M. Teisseire, et B. Orsetti (2011). Mining microarray data to predict the histological grade of a Breast Cancer. *Journal of Biomedical Informatics*.
- Salle, P., S. Bringay, et M. Teisseire (2009). Demon : Decouverte de motifs séquentiels pour les puces adn. In *EGC*, pp. 459–460.

## Summary

HIV (Human immunodeficiency virus infection) is a major public health issue today. Since the identification of HIV, more than 20 million people have been identified. HIV continues to ravage populations around the world with 3 million of new infections per year. Unlike cancer, Integrative Biology approaches are still rare in the field of HIV. In this paper, we propose to contribute to the development of these strategies by presenting a data mining software which apply sequential patterns and partial order patterns on DNA microarrays data. This software focus on biologists needs: 1) allows experts to interact in the pattern extraction process; 2) provides a visualization of extracted patterns in a colored graph that summarizes a sequential pattern set. This results in a more compact and simple visualization that facilitates experts' interpretation.