



HAL
open science

Scruter les molécules en réalité virtuelle, pour quoi faire ?

Xavier Martinez, Marc Baaden

► **To cite this version:**

Xavier Martinez, Marc Baaden. Scruter les molécules en réalité virtuelle, pour quoi faire ?. L'Actualité Chimique, 2020, 448, pp.23-26. hal-02946000

HAL Id: hal-02946000

<https://hal.science/hal-02946000v1>

Submitted on 22 Sep 2020

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.

Titre: **Scruter les molécules en réalité virtuelle, pour quoi faire ?**

Auteurs: Xavier Martinez^{1,2,3}(Post-doctorant), Marc Baaden^{1,2}(Directeur de recherche)

Affiliation:

- 1) CNRS, Université de Paris, UPR 9080, Laboratoire de Biochimie Théorique, 13 rue Pierre et Marie Curie, F-75005, Paris, France
- 2) Institut de Biologie Physico-Chimique-Fondation Edmond de Rothschild, PSL Research University, Paris, France
- 3) VENISE Team, LIMSI, CNRS, Université Paris-Saclay, Orsay, France

E-mail: martinez@ibpc.fr, baaden@smplinux.de (corresponding author)

Résumé:

Les représentations des molécules ont pris une place importante dans la communication d'idées, la génération d'hypothèses sur les mécanismes biologiques et l'analyse de simulations moléculaires. Pourtant, les dispositifs pour les observer et les manipuler restent souvent cantonnés aux deux dimensions des écrans et à l'interaction limitée d'une souris et d'un clavier. D'autres solutions, plus performantes et à portée de tous, existent, notamment avec les dernières évolutions de la réalité virtuelle pour le grand public.

Des adaptations sont néanmoins nécessaires pour bénéficier pleinement des avantages liés à l'utilisation de la réalité virtuelle pour la visualisation scientifique. Ici nous discutons quelques exemples réalisés avec le logiciel UnityMol (unitymol.sourceforge.net).

En plus des applications directes dans l'enseignement, le changement de paradigme d'interaction et la perception accrue de la profondeur et des formes des molécules biologiques facilitent dès à-présent la compréhension de ces systèmes complexes et amèneront certainement à la découverte de nouveaux savoirs scientifiques.

Abstract:

Molecular representations are taking an important role in communicating ideas, in generating new hypotheses on biological mechanisms and in analysing molecular simulations. However, the current devices used to observe and manipulate these molecular systems are typically limited to the two dimensions of the computer screen combined with a keyboard and a mouse offering limited interaction capabilities. Nowadays, virtual reality headsets offer a more performant and accessible solution. However, adaptations are necessary to fully benefit from the advantages of using virtual reality for scientific visualisation. Here we will discuss a few examples implemented with the UnityMol software (unitymol.sourceforge.net).

In addition to immediate applications in teaching, the paradigm shift in interaction and the increased depth perception and shape comprehension of biological molecules, are already easing the grasp of these complex systems and will certainly lead to the discovery of new scientific knowledge.

Introduction:

Les représentations des molécules biologiques ont toujours été un support de communication d'idées¹ que ce soit à plat en deux dimensions, en relief ajoutant la troisième dimension, ou grâce aux modèles physiques qui permettent d'impliquer le sens du toucher. En effet, en raison de leur complexité et de leur variété de formes, il est important de disposer d'outils d'appréhension de ces molécules à différentes échelles et sur différents niveaux d'abstractions. L'étape de visualisation de structures moléculaires statiques, voire de simulations dynamiques, occupe une place importante dans la boucle hypothèse-expérience-conclusion, et constitue une étape d'analyse clé. Il s'agit d'une compréhension spatio-temporelle de l'évolution des structures, de leurs interactions, voire de mécanismes entiers à l'échelle moléculaire.

Les représentations numériques de ces objets moléculaires offrent aujourd'hui une grande variété de visualisation pour s'accorder au dynamisme des molécules biologiques. Paradoxalement, ces représentations d'une complexité spatiale inhérente sont souvent visualisées sur des écrans 2D, limitant la perception de la profondeur pourtant essentielle afin d'appréhender les distances inter-atomiques et la forme complexe et inhabituelle des molécules, intrinsèquement liée à leur fonction. Sur le plan technologique, parallèlement, les casques de réalité virtuelle (RV) grand public sont apparus récemment, permettant à moindre coup de disposer de dispositifs immersifs avec un rendu 3D de qualité combinés à des méthodes d'interactions avancées².

Le rôle essentiel des simulations moléculaires:

Comme pour le temps, qu'il est utile de pouvoir prédire à partir de simulations sur ordinateur, les mouvements des molécules biologiques font l'objet de calculs intensifs afin de prédire la trajectoire de leurs atomes, par exemple celle d'un anesthésique en interaction avec son récepteur dans le cerveau³. Comprendre le dynamisme et les mécanismes de changement de ces formes moléculaires (aussi appelés changements conformationnels) notamment des biomolécules comme les protéines équivaut à comprendre le fonctionnement et le rôle de telles molécules. Il n'est qu'un petit pas à la conception rationnelle de médicaments, qui s'appuie sur des méthodes de simulation moléculaire dans le but de créer de petites molécules avec des formes et propriétés qui permettent d'altérer ou réparer la fonction du système biologique à l'origine d'une pathologie.

¹ <http://www.matthieu-chavent.com/pdfs/AEIMS.pdf> et <https://lejournal.cnrs.fr/nos-blogs/matieres-a-penser/en-quete-de-la-forme-et-des-mouvements-des-molecules>

²

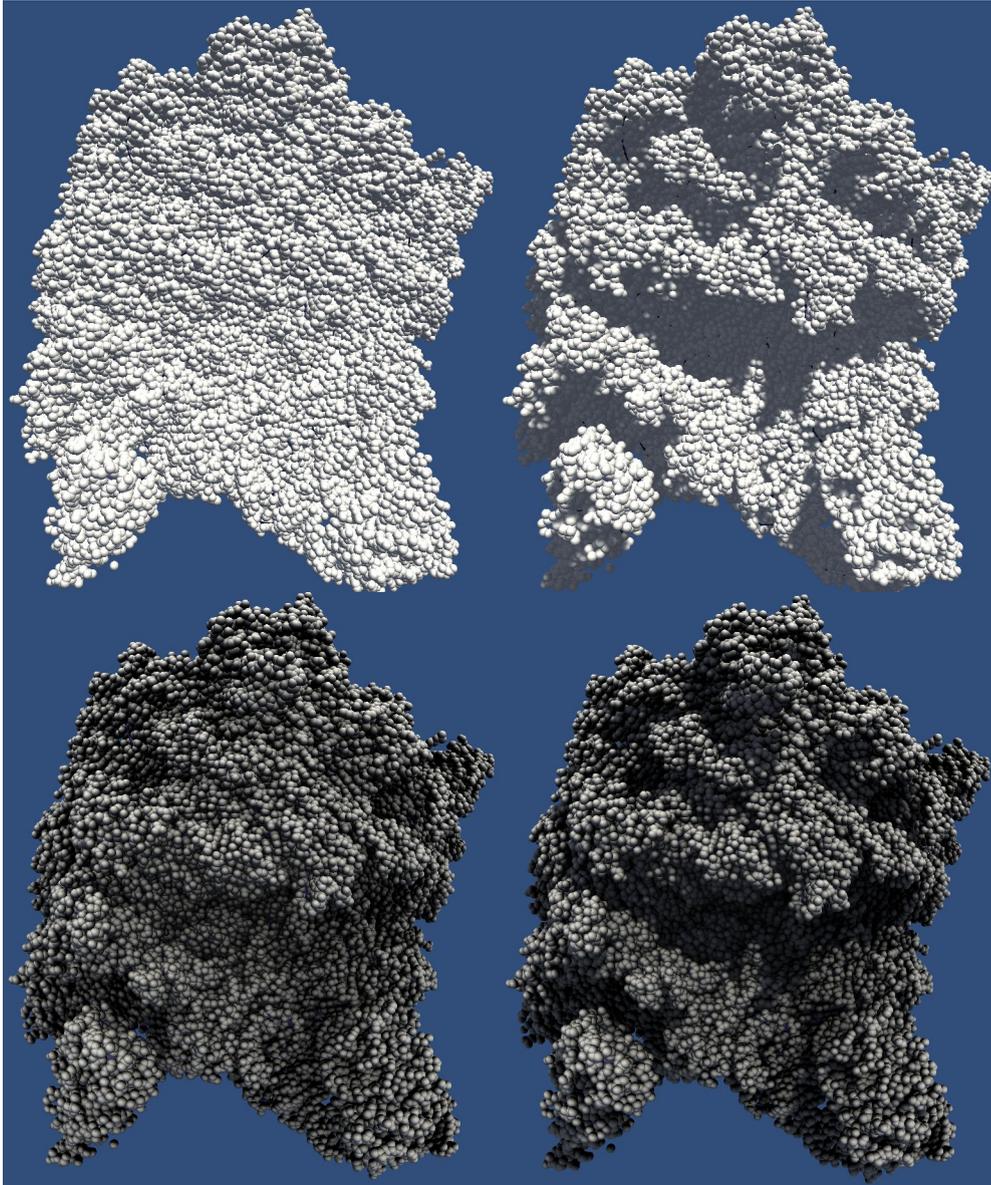
<https://bioexcel.eu/webinar-immersive-visual-exploration-of-biomolecular-systems-in-virtual-reality-from-static-views-to-interactive-dynamics-2018-10-04/>

³ https://youtu.be/8JBCRBd3_Ec

L'appréhension de la forme des protéines est ainsi primordiale or ces molécules et l'agencement de leurs partenaires forment des systèmes complexes. Il est important de disposer de représentations adéquates et de moyens avancés de visualisation pour les observer et les manipuler. Dans ce but, plusieurs dispositifs comme les lunettes stéréoscopiques sont parfois utilisés dans les laboratoires de modélisation moléculaire publics ou privés, mais la perception de la profondeur n'est pas toujours d'une qualité satisfaisante et l'immersion y est limitée. Les casques de réalité virtuelle proposent aujourd'hui une alternative puissante pour un coût raisonnable et qui donne accès à une réelle sensation de 3D immersive.

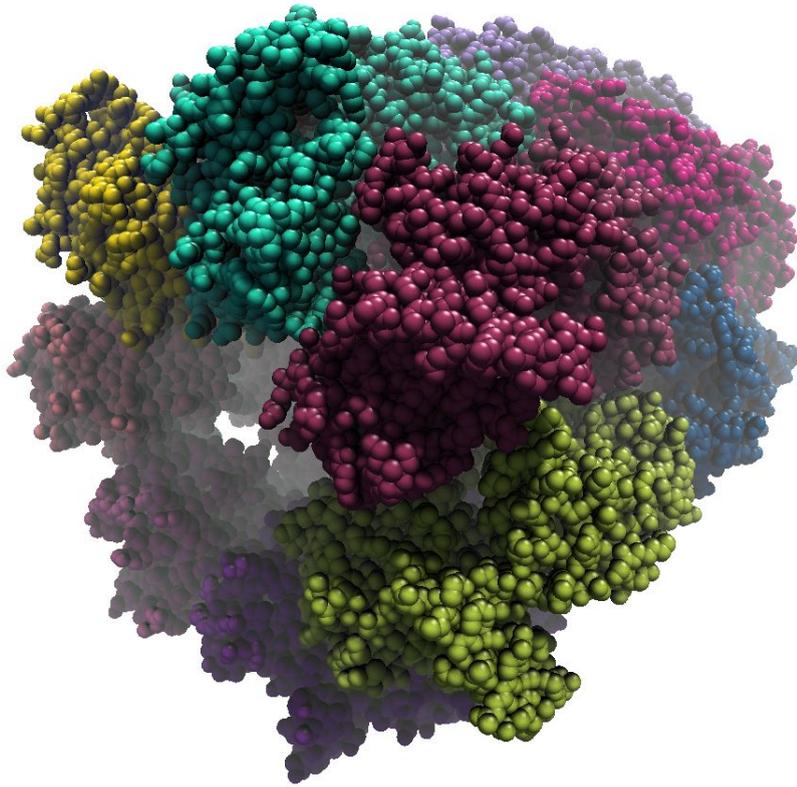
Des effets comme au cinéma! Survol de quelques techniques de rendu 3D:

Pour accentuer cette perception 3D et favoriser la compréhension des formes et des distances interatomiques, il est nécessaire d'utiliser des méthodes avancées de rendu 3D souvent tirées des technologies développées pour le jeu vidéo et qui ont une application directe dans la visualisation scientifique. Les ombres portées et l'occultation ambiante sont des exemples de techniques qui permettent d'assombrir les parties enfouies des molécules pour mieux percevoir les rugosités de leur surface qui abrite souvent des sites d'interaction avec des médicaments. L'occultation ambiante est une approximation du comportement de la lumière qui a tendance à être absorbée et donc à assombrir les cavités et parties enfouies des objets.

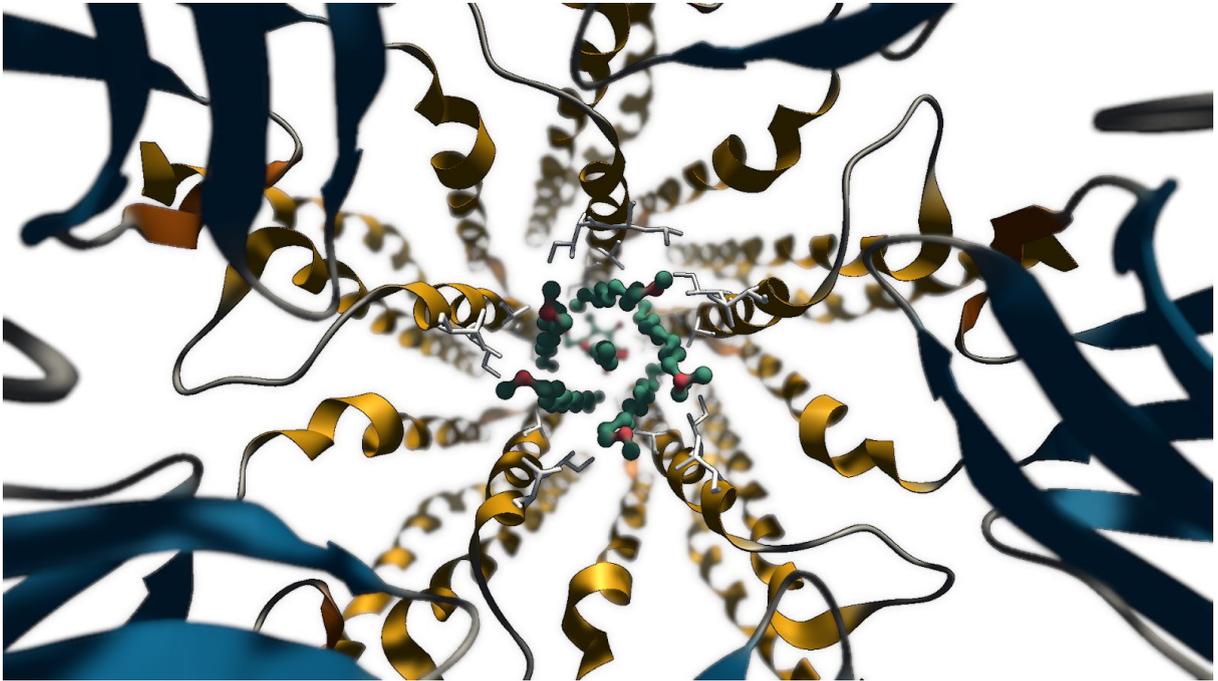
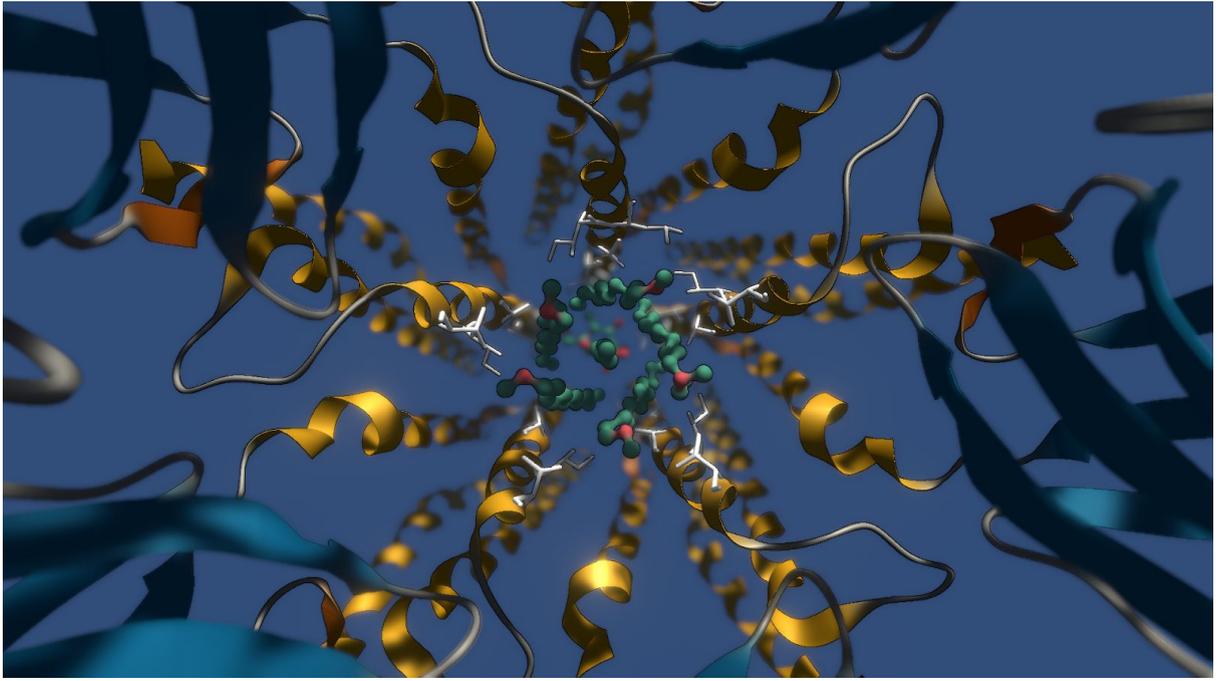


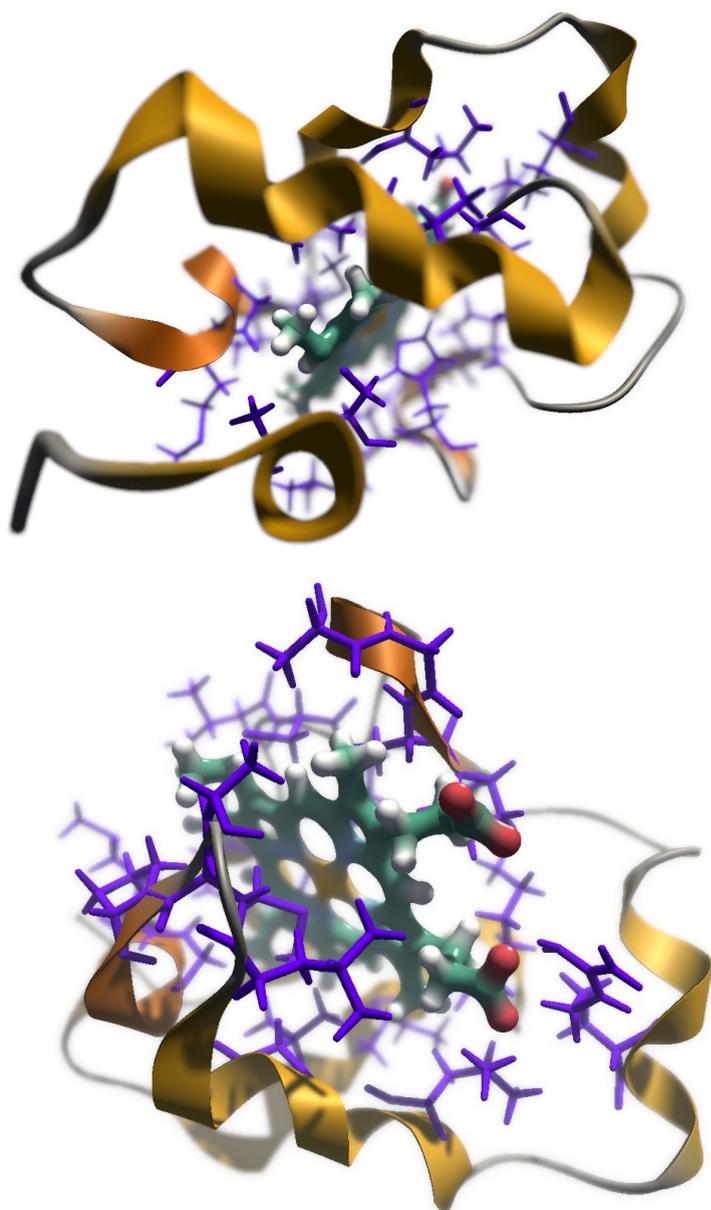
Rendu 3D d'une molécule (PDB: 1JJ2) sans occultation ambiante et sans ombre (A), avec ombre seule (B), sans ombre avec occultation ambiante (C), avec ombre et occultation ambiante (D).

L'indication de profondeur ("depth cueing") est une autre technique qui améliore la perception de la profondeur en assombrissant les objets distants, mimant un effet de brouillard.



L'effet Bokeh imite un effet de flou de mise au point d'une caméra qui permet de centrer l'attention de l'utilisateur sur un point précis en floutant le reste des informations.





Combinés à des dispositifs de perception de la profondeur, ces outils de rendus peuvent grandement accroître la quantité et la vitesse d'acquisition d'informations spatiales perçues. Ces techniques sont particulièrement utiles face au déluge de données de tout horizon qui peuvent compléter les structures moléculaires elle-mêmes et qu'il convient de visualiser afin de mieux pouvoir les analyser. Les champs dites "-omiques" sont particulièrement aptes à en fournir et un exemple sur la compréhension des chemins de signalisation redox [1] est illustré ici⁴. D'autres propriétés comme les champs électrostatiques entourant les molécules⁵ peuvent également nécessiter des visualisations particulières en réalité virtuelle [2].

Points de vigilance en RV et possibles solutions:

⁴ <https://www.youtube.com/watch?v=CoNn6w3RuYE>

⁵ <https://www.youtube.com/watch?v=CNR7wzcsqBs>

L'utilisation des casques de réalité virtuelle peut, dans certaines conditions, provoquer ce qu'on appelle le "mal du simulateur" (*cybersickness*). C'est un phénomène qui s'apparente au mal des transports dont les causes sont multiples. Y contribuent entre autres un taux de rafraîchissement qui tombe en dessous de 60 images par secondes, une latence importante entre les mouvements physiques de l'utilisateur (rotation ou translation du point de vue) et les images affichées, et un déplacement non linéaire ou non initié par l'utilisateur. Ainsi les performances d'affichage en réalité virtuelle sont un facteur clé pour ne pas rendre l'utilisateur malade, pour que l'expérience soit agréable et pour ne pas être contraint à l'écouter. Pour disposer de performances satisfaisantes et être capable d'afficher un grand nombre d'atomes, il est nécessaire d'utiliser des techniques avancées de rendu, souvent implémentées dans une couche matérielle proche des cartes graphiques. Ainsi la représentation HyperBalls [3], basée sur une technique de lancer de rayons permet de visualiser différents types de représentations à la fois performantes, dynamiques et adaptées à la réalité virtuelle⁶. Elle consiste à lancer des rayons depuis le point de vue de l'utilisateur et de calculer l'intersection de chaque rayon avec l'équation d'une sphère ou d'un hyperboloïde. Cette méthode permet d'afficher toutes les représentations tout-atomes classiques (CPK, licorice, boule-bâton).

Par ailleurs, pour ne pas dépayser les utilisateurs une fois immergés dans le monde virtuel, il est nécessaire de proposer des repères spatiaux familiers. Car plonger les utilisateurs dans le noir pour y afficher une molécule donne l'impression de flotter dans le vide, sans repère pour naviguer dans la scène, et contribue au mal du simulateur. A l'inverse, montrer le ciel et un sol donne une notion de haut et de bas et offre un premier repère spatial essentiel et cohérent avec les signaux de l'oreille interne des utilisateurs.

Devenir acteur - manipuler les molécules en 3D:

⁶ <https://www.youtube.com/watch?v=pBK22hN7cIM> et <https://www.youtube.com/watch?v=jgMTKz52pjs>



Un autre aspect essentiel de l'utilisation de la réalité virtuelle dans la visualisation moléculaire est l'apport de l'interaction 3D dans la manipulation des molécules. La visualisation d'un système biologique nécessite principalement la rotation et la translation des molécules dans l'espace ayant pour but d'obtenir un point de vue favorable de l'objet d'étude. Bien que ces actions requièrent un grand nombre de degrés de liberté pour être effectuées (3 axes de translation et 3 axes de rotation), elles sont aujourd'hui encore le plus souvent réalisées via un dispositif d'interaction de type souris/clavier. Pour pallier le manque de richesse de ce dispositif 2D, des métaphores d'interaction sont proposées: des actions combinant des touches clavier ou des boutons sur la souris permettent par exemple de modifier la profondeur du point de vue. A l'inverse, utiliser un dispositif d'interaction enrichi avec 6 degrés de liberté comme les contrôleurs de RV, permet d'effectuer à la fois des rotations et des translations sans besoin d'expliquer la métaphore d'interaction à l'utilisateur qui peut alors effectuer des actions complexes de manière rapide, intuitive et performante.

Dans les deux cas, la navigation peut également être guidée par le contenu, par exemple les axes de symétrie de la molécule en question [4].

La dynamique moléculaire - et plus généralement la simulation interactive⁷ est un usage où l'apport de la RV est évident. En effet, l'utilisateur peut appliquer des forces⁸ à une simulation moléculaire en cours, et doit à la fois orienter le système moléculaire, sélectionner un atome ou un groupe d'atomes, puis lui appliquer une force dont la direction précise est importante. Il peut s'agir d'assembler, de déformer ou de sonder des molécules et leurs propriétés multiples, ce qui s'apparente à un puzzle tridimensionnel avec des pièces complexes et déformables qui interagissent selon leurs propriétés physiques tel l'électrostatique et les forces de van der Waals. Que ce soit en enseignement ou en recherche, ces expériences nous réservent encore de belles surprises [5]. De plus, l'utilisateur en immersion bénéficie d'une meilleure perception 3D qui se révèle essentielle pour la sélection d'atomes mouvants.

Conclusion

L'expérience d'immersion en réalité virtuelle reste difficile à décrire et gagne à être vécue. Les deux principaux apports de la RV dans la visualisation moléculaire sont:

- la perception accrue de la 3^{ème} dimension, élément essentiel dans l'appréhension des formes et des distances, capitales dans la fonction des molécules biologiques
- l'interaction avec 6 à 12 degrés de liberté, en adéquation avec le caractère 3D des objets moléculaires et des besoins de manipulations complexes

Les techniques de rendu et d'interaction mises en place pour la RV peuvent également être appliquées à la visualisation de données en réalité augmentée pour s'abstraire de l'isolement et la perte de repères spatiaux des casques de RV actuels. L'utilisation de la réalité virtuelle à des fins de visualisation scientifique est encore à ses débuts, mais offre des voies intéressantes, notamment pour la collaboration à distance où les chercheurs, sur différents sites géographiques, peuvent se rendre dans un espace virtuel commun afin d'observer, interagir, explorer et annoter les systèmes biologiques d'intérêts et ainsi faciliter l'échange d'information et la génération de nouvelles hypothèses et de connaissances.

Bibliographie

[1] A. Maes, X. Martinez, K. Druart, B. Laurent, S. Guégan, C.H. Marchand, S.D. Lemaire*, M. Baaden*: MinOmics, an integrative and immersive tool for multi-omics analysis, J Integrative Bioinformatics 15, 2018, 20180006

[2] J. Laureanti, J. Brandi, E. Offor, D. Engel, R. Rallo, B. Ginovska, X. Martinez, M. Baaden, N. A. Baker: Visualizing biomolecular electrostatics in virtual reality with UnityMol-APBS, Protein Sci. 2019 Nov 11. doi: 10.1002/pro.3773

⁷ https://www.youtube.com/watch?v=_EkqU4jq1uY&t=39s

⁸ <https://www.youtube.com/watch?v=tHGXYcgRqc8&t=12s>

[3] M. Chavent, A. Vanel, A. Tek, B. Levy, S. Robert, B. Raffin and M. Baaden (2011). GPU-accelerated atom and dynamic bond visualization using HyperBalls: a unified algorithm for balls, sticks and hyperboloids ; J COMPUT CHEM, 32, 2924-2935

[4] M Trellet, N Ferey, M Baaden, P Bourdot, "Content and task based navigation for structural biology in 3D environments", VARMS@IEEEVR, 2015, 2015 IEEE 1st International Workshop on Virtual and Augmented Reality for Molecular Science (VARMS@IEEEVR), pp. 31-36, doi:10.1109/VARMS.2015.7151726

[5] L. Mazzanti, S. Doutreligne, C. Gageat, P. Derreumaux, A. Taly, M. Baaden, S. Pasquali: "What can human-guided simulations bring to RNA folding?", Biophys. J. 113, 2017, 302-312.

Titre: **Scruter les molécules en réalité virtuelle, pour quoi faire ?**

Auteurs: Xavier Martinez^{1,2,3}(Post-doctorant), Marc Baaden^{1,2}(Directeur de recherche)

Affiliation:

- 1) CNRS, Université de Paris, UPR 9080, Laboratoire de Biochimie Théorique, 13 rue Pierre et Marie Curie, F-75005, Paris, France
- 2) Institut de Biologie Physico-Chimique-Fondation Edmond de Rothschild, PSL Research University, Paris, France
- 3) VENISE Team, LIMSI, CNRS, Université Paris-Saclay, Orsay, France

E-mail: martinez@ibpc.fr, baaden@smplinux.de (corresponding author)

PROPOSITIONS DE 4 FIGURES ACCOMPAGNANT LE TEXTE PRINCIPAL DE L'ARTICLE

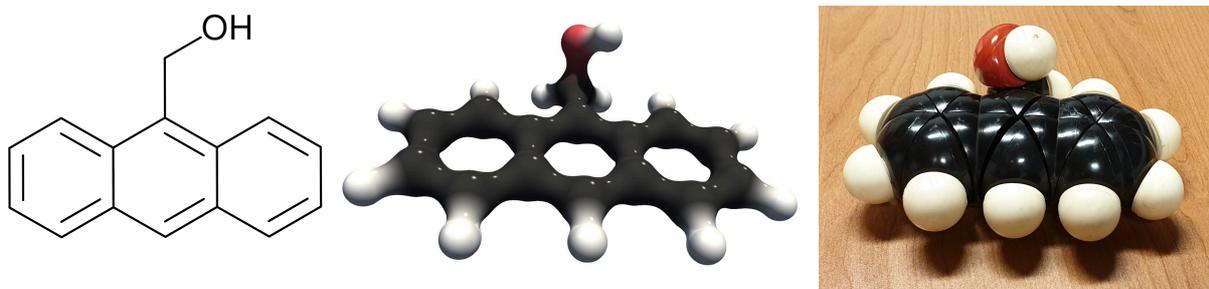


Figure 1: 3 vues du 9-anthracèneméthanol

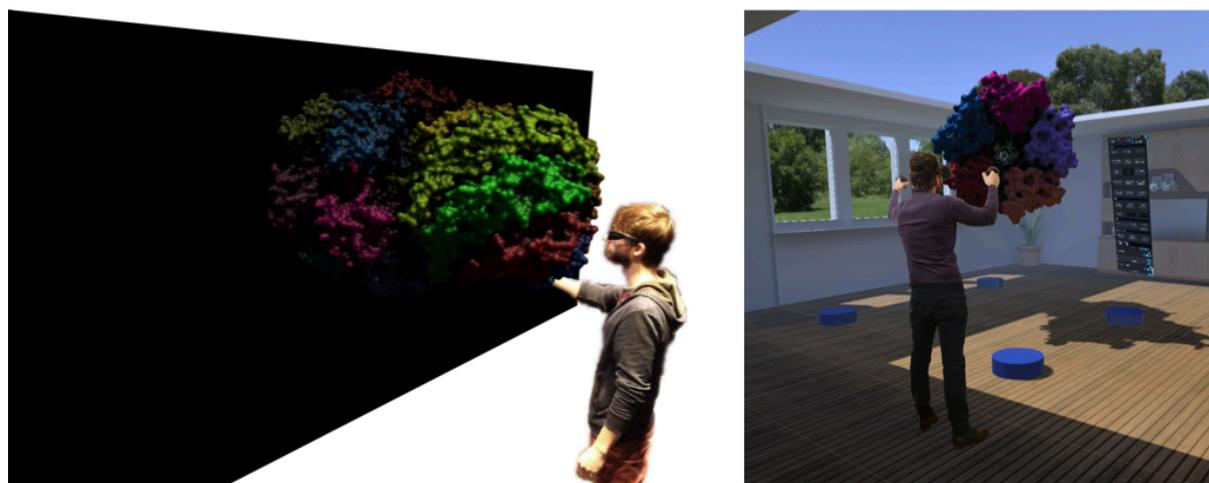


Figure 2: A gauche, vision stéréoscopique, une image sur la 3d: exploration de l'architecture spatiale, voire spatio-temporelle en 3D: montage faisant sortir une molécule d'un mur d'image. A droite, immersion en réalité virtuelle, une image sur l'immersif: immersion de l'homme dans le monde virtuel moléculaire

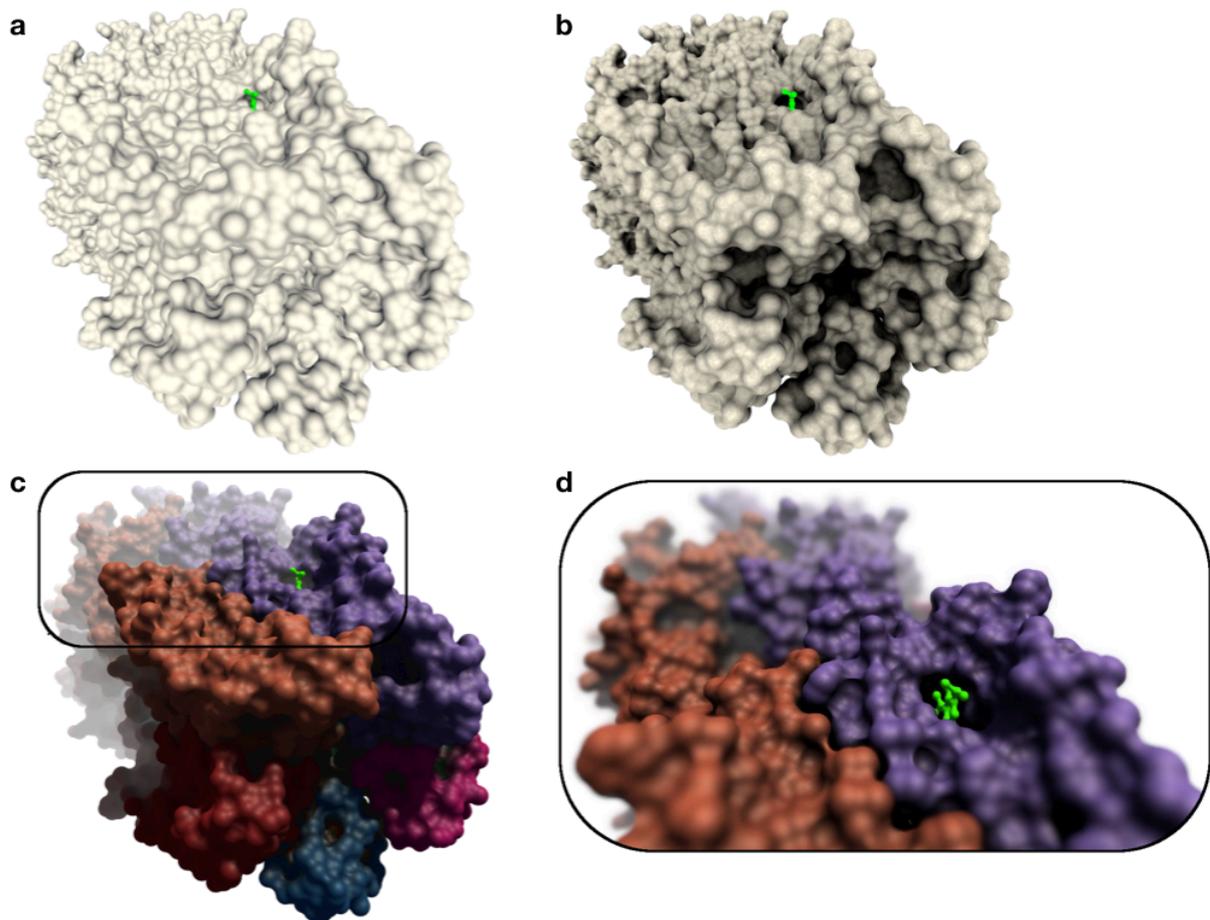


Figure 3: a) molécule sans ombres, b) molécule avec ombre portée et occultation ambiante, c) molécule avec en plus couleur et depth cueing, d) zoom sur une partie avec effet Bokeh.



Figure 4: manipulation d'un ADN en réalité virtuelle; image manipulation des objets moléculaires, intuitive et naturelle peut-être un ADN (facilement reconnaissable) et puis le scientifique avec manettes RV + laser..