



HAL
open science

Environnement immersif et interaction haptique

Luba Tchertanov, Maxim Stoliarchuk, Alain Trouvé

► **To cite this version:**

Luba Tchertanov, Maxim Stoliarchuk, Alain Trouvé. Environnement immersif et interaction haptique. Mokrane Bouzeghoub; Jamal Daafouz; Christian Jutten. Vers le super-monde. Humain et numérique en interaction., CNRS Editions, pp.52-63, 2021, 9782271134592. hal-03318387

HAL Id: hal-03318387

<https://hal.science/hal-03318387>

Submitted on 9 Aug 2021

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.

ENVIRONNEMENT IMMERSIF ET INTERACTION HAPTIQUE

par Luba Tchertanov, Maxim Stoliarchuk et Alain Trouvé

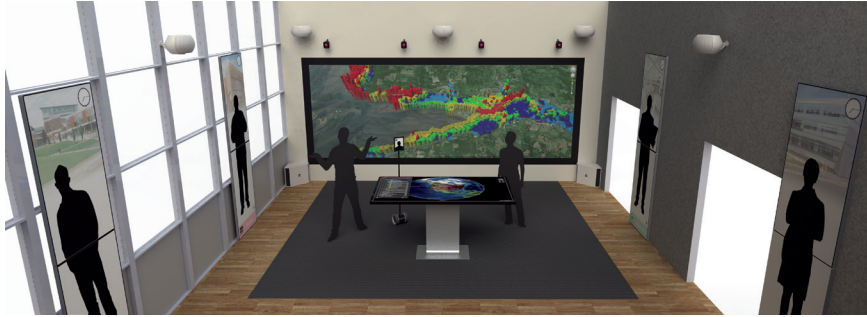
Tous les processus biologiques dépendent d'événements dirigés et modulés par des complexes biologiques, qui sont de grosses molécules ou des amas de molécules composés de protéines, d'acides nucléiques (ADN ou ARN), de glucides et de lipides. Le processus d'association des entités moléculaires (auto-assemblage) est une étape clé dans presque toutes les fonctions biologiques (réplication du génome, transcription des gènes, synthèse et dégradation de protéines, signalisation cellulaire et communication de cellule à cellule...). Les phénomènes d'auto-assemblage des complexes macromoléculaires et leur dissociation représentent la quasi-totalité des événements essentiels à la vie des cellules et il est donc important de développer des modèles quantitatifs qui les prennent en compte.

La biologie computationnelle cherche, d'une part, à déterminer numériquement comment des biomolécules se reconnaissent et s'arriment en complexe supramoléculaire et, d'autre part, à représenter ces processus sous une forme la plus adaptée à une compréhension intuitive, afin de démocratiser la recherche, en offrant des ressources logicielles qui peuvent être combinées et en tirant parti des dernières technologies de réalité virtuelle et de services en ligne.

Le phénomène de reconnaissance s'appuie sur la « plasticité conformationnelle » (révélée par la dynamique moléculaire) des protéines, permettant l'adaptation des formes de deux partenaires pour satisfaire aux exigences de sélectivité et de spécificité créant les conditions requises pour l'arrimage (reconnaissance) et l'amarrage (liaison ou « docking ») de deux molécules. Par conséquent, la description de ce processus s'appuie sur deux questions fondamentales : la première relative à la plasticité conformationnelle et la seconde concernant le problème d'amarrage moléculaire. Le centre Giovanni Borelli de l'ENS Paris-Saclay consacre une partie importante de ses recherches au développement de concepts et de nouvelles méthodes permettant d'accéder aux paramètres biophysiques et biochimiques à partir des données de simulation de la dynamique moléculaire. La coopération avec les chercheurs de DIGISCOPE du Laboratoire de recherche en informatique (LRI) de l'Université Paris-Saclay spécialisés en simulation interactive, en visualisation immersive et en interaction homme-machine, a permis d'avoir accès à l'environnement de visualisation immersif qui ouvre les nouveaux horizons pour l'exploration de problèmes complexes autour de la dynamique et de l'amarrage des protéines. L'environnement de visualisation immersif SHIVA à l'ENS Paris-Saclay (figure 1) est constitué d'un mur d'images, d'une table interactive et d'enceintes orientées permettant une collaboration entre des partenaires multiples de différents profils – cliniciens, mathématiciens, biologistes, pharmacologistes, physiciens, structuralistes – autour de problématiques complexes et interdisciplinaires.

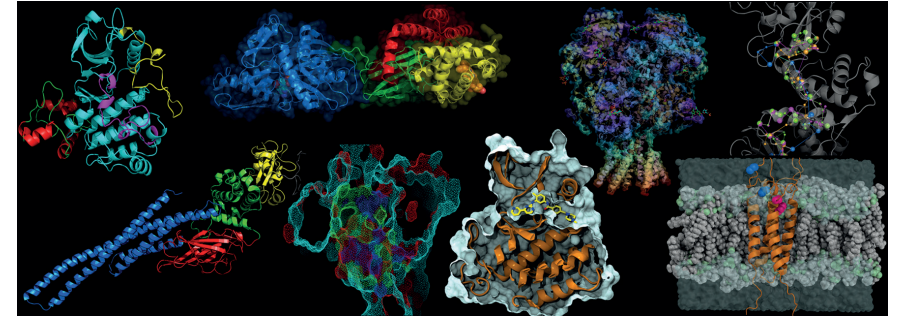
1 Les protéines au cœur de la modélisation

La dynamique conformationnelle des protéines, codée dans leurs structures, est un élément déterminant de leur fonction. Les chercheurs de l'ENS Paris-Saclay utilisent donc des méthodes de simulation de cette dynamique moléculaire, offrant d'une part des moyens pour caractériser les propriétés dynamiques et énergétiques des molécules en relation avec leurs fonctions et/ou dysfonctions et permettant d'autre part d'accéder à des échelles de temps et d'espace difficiles (ou non accessibles) à sonder expérimentalement. Combinée aux données expérimentales, la description numérique contribue à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires des processus physiopathologiques (figure 2).



1. Schéma général de l'environnement de visualisation immersif SHIVA à l'ENS Paris-Saclay (ex Cachan, 2014-2020).

Pour contourner la résistance aux traitements anti-cancer, les cliniciens-oncologues ont besoin de l'appui de la recherche pour comprendre les cancers, et surtout pour les traiter. Les mécanismes de l'oncogenèse sont fréquemment liés au dysfonctionnement des récepteurs contrôlant la transmission de l'information entre l'extérieur et l'intérieur des cellules. Les chercheurs du centre Giovanni Borelli de l'ENS Paris-Saclay se sont penchés plus particulièrement sur les propriétés structurales, dynamiques et thermodynamiques de certains récepteurs; en particulier, les récepteurs d'activité tyrosine kinase (RTKs) KIT et CSF-1R qui sont les cibles thérapeutiques essentielles en oncologie. Ces recherches, réalisées à niveau atomistique, ont mis en évidence que les modifications structurales et dynamiques induites par des mutations sont des facteurs clés dans les mécanismes d'activation alternatifs de ces récepteurs. Les mécanismes et le rôle de cette activation sur la survenue d'un cancer (KIT) ou d'une pathologie non-oncogène (CSF-1R) ont donc été décrits à un niveau très fin (atomistique), nécessaire pour le développement pharmacologique. De plus, l'étude de l'affinité de l'imatinib, un inhibiteur anticancéreux largement utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, des tumeurs stromales gastro-intestinales et d'un certain nombre d'autres tumeurs malignes, avec chacun de ces récepteurs a mis en évidence les mécanismes de résistance à ce médicament. Pour combattre ce problème, les chercheurs focalisent des cibles thérapeutiques alternatives. Par exemple, l'obtention du modèle 3D de domaine cytoplasmique entier du KIT permettra d'étudier les voies de transduction des signaux intracellulaires contrôlés par ce récepteur. La description des



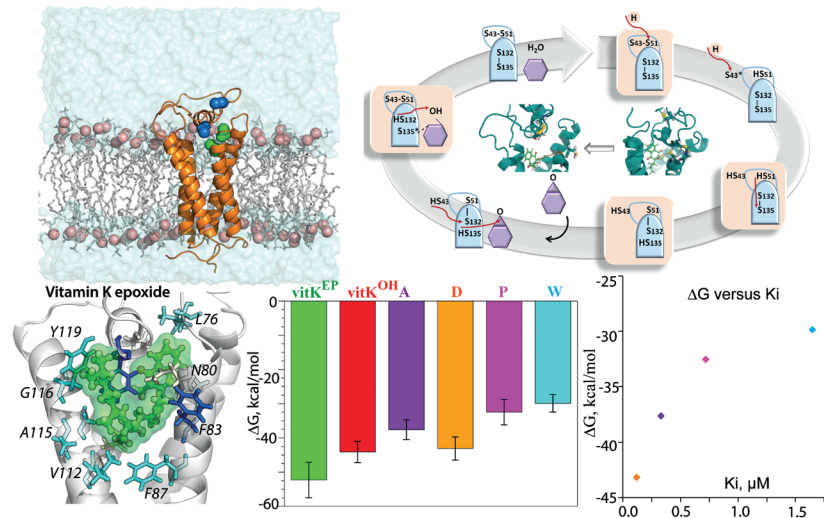
2. La collection des protéines étudiées récemment par les chercheurs au centre Giovanni Borelli de l'ENS Paris-Saclay. En haut, de gauche à droite : le récepteur d'activité tyrosine kinase (RTK) KIT; le complexe de protéine Hsp70 avec une chaîne β d'hémoglobine; le récepteur NMDA; les voies de communication au sein de la protéine de signalisation STAT5. En bas, de gauche à droite : la protéine de signalisation STAT5; le complexe du KIT avec l'inhibiteur imatinib (centre droite) et le contour de sa surface (centre gauche); l'enzyme VKORC1 inséré dans la membrane.

interactions de KIT avec les protéines de signalisation donnant la possibilité d'identifier des nouveaux acteurs moléculaires qui constituent autant de cibles thérapeutiques potentielles pour le développement d'agents thérapeutiques innovants. L'objectif central de cette étude réside en l'obtention des molécules interférant spécifiquement avec les étapes clés de la signalisation – la reconnaissance et la liaison des protéines contribuant au développement tumoral.

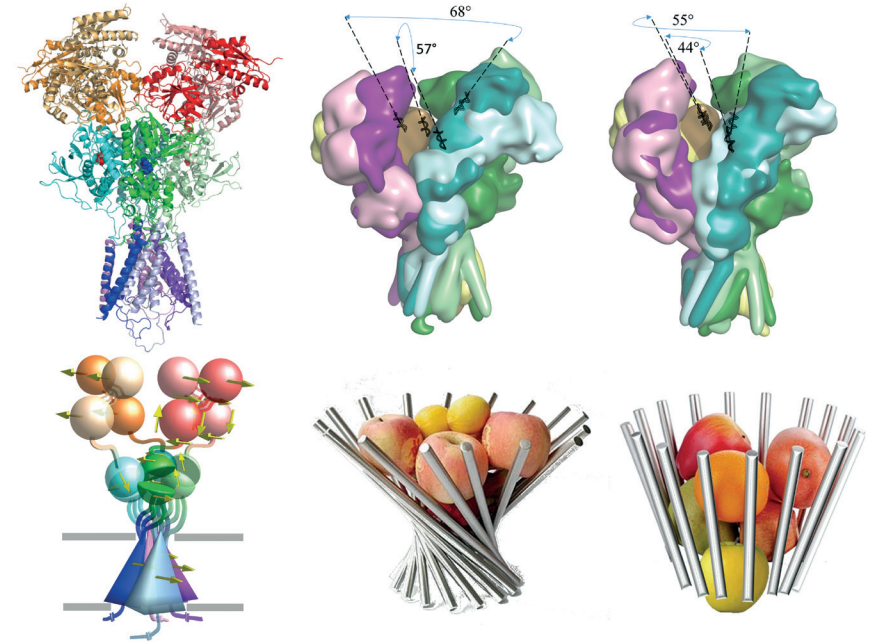
Le deuxième sujet d'étude pour les chercheurs du centre Giovanni Borelli est l'enzyme VKORC1, impliquée dans la transformation de la vitamine K, qui est indispensable à la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. À partir des multiples simulations de dynamique moléculaire d'un modèle 3D du VKORC1, intégré sur membrane, les chercheurs sont parvenus à décrire quatre conformations métastables, mimant les états fonctionnels de la protéine (figure 3). Le rôle de chaque état métastable du VKORC1 dans le processus de réduction de la vitamine K a ainsi été caractérisé, permettant de postuler le mécanisme enzymatique détaillé de VKORC1 et de caractériser les interactions entre la cible prédite – VKORC1 à l'état actif – et des anticoagulants oraux antivitaminés K, utilisés chez l'homme pour la prévention de la survenue de phénomènes thromboemboliques (formation de caillots dans la circulation sanguine).

Les interactions de la cible avec la vitamine K et les anticoagulants ont été quantifiés et décrits en termes d'énergie libre de liaisons, un paramètre biophysique caractérisant l'affinité entre une cible et son ligand. Plus l'affinité entre la cible (par exemple, VKORC1) et le ligand (par exemple, vitamine K et anticoagulants) est élevée, plus l'énergie libre de liaison est basse (valeurs négatives). Les résultats de cette étude des complexes du VKORC1 avec la vitamine K en forme époxyde (la forme initiale, en vert) et en forme hydroxyquinone (la forme transformée, en rouge), et avec des anticoagulants oraux antivitaminés K – acenocoumarol A (violet), difenacoum, D (orange), phenprocoumon, P (purple) et warfarin, W (cyan) ont permis d'identifier et de valider la cible spécifique aux médicaments (figure 3).

Enfin, dernier sujet d'étude: les récepteurs NMDA, qui jouent un rôle primordial dans le système nerveux central, contribuant à la plasticité synaptique, base fondamentale des processus d'apprentissage et de mémorisation. L'activation du récepteur NMDA par ces ligands, glutamate et glycine, déclenche l'ouverture d'un canal ionique perméable aux cations



3. En haut : la protéine membranaire VKORC1 (à gauche) et ses états fonctionnels identifiés par l'étude in silico permettant d'écrire le cycle enzymatique (à droite). En bas : le complexe du VKORC1 avec la vitamine K (à gauche) ; l'énergie libre de liaison (affinité entre une cible et son ligand) calculée (au centre) et la corrélation entre l'affinité calculée et l'affinité mesurée expérimentalement (constante d'inhibition, Ki).



4. Le récepteur NMDA et le mécanisme de son activation proposé à partir de l'étude théorique.

physiologiques (sodium, potassium, et calcium). La suractivation du récepteur NMDA, en provoquant un afflux excessif d'ions du calcium (Ca²⁺), peut générer une forme d'excitotoxicité impliquée dans certaines maladies neurodégénératives. À l'inverse, un hypofonctionnement des récepteurs NMDA peut altérer la plasticité synaptique. La modélisation de ce récepteur a permis à l'équipe de proposer une nouvelle vision du mécanisme d'ouverture du canal du récepteur NMDA humain illustré par la représentation métaphorique de la figure 4. Les conformations différemment torsadées maintiennent le canal « fermé », tandis que les conformations de récepteur stimulé sont bien ordonnées et centrées sur la direction unique dans toute la chaîne, qui coïncide avec l'axe principal de la molécule, stabilisant l'ouverture du canal. La transition entre les deux états est régulée par la fixation de ces ligands, glutamate et glycine.

Par ailleurs, en examinant la surface du récepteur NMDA, l'équipe a identifié de nouvelles poches qui peuvent être des sites de liaison de nouveaux



5. SHIVA et son application pour la recherche.

inhibiteurs de l'activation de récepteur NMDA et par conséquent, des régulateurs de l'ouverture du canal.

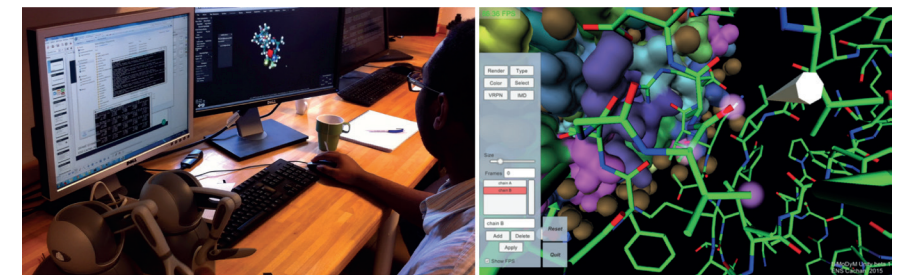
Le lien entre ces différents projets en biologie, malgré leurs domaines d'application très différents (cancérologie, hématologie, système nerveux central) concerne la description des cibles cliniques au niveau atomique en vue de la compréhension de leurs fonctions à l'état physiopathologique. Chaque projet se focalise principalement sur la modélisation des protéines et leurs complexes moléculaires, l'investigation de ces molécules biologiques par la dynamique moléculaire, qui sont aujourd'hui des instruments de recherche essentiels en biologie et en biomédecine, et l'exploration des données de simulation. Un tel niveau de caractérisation fournit de nouveaux concepts pour le développement de nouvelles molécules (inhibiteurs ou modulateurs) permettant de contrôler des processus moléculaires anormaux associés à des maladies graves (cancer, maladies sanguines, inflammatoires et neurodégénératives...).

Pour chaque sujet et pour chaque étape d'étude, le mur d'image SHIVA intervient comme plateforme de visualisation (figure 5) facilitant la discus-

sion autour des concepts de modélisation et d'analyse de la masse de données générées par les simulations.

2 L'espace de modélisation

En biologie, un des problèmes primordiaux, et non encore résolu, consiste à savoir comment des molécules se reconnaissent entre elles et s'arriment en complexes supramoléculaires. L'avènement de l'informatique a permis à de nombreux chercheurs de proposer des algorithmes de « docking », de plus en plus optimisés, mais sans jamais parvenir à obtenir une solution robuste et fiable dans un temps raisonnable. Les méthodes de docking classiques combinent, d'une part, une exploration combinatoire, prenant en compte les paramètres structuraux (topologiques) ainsi que les paramètres énergétiques (physico-chimiques) des protéines, et, d'autre part, des outils de visualisation moléculaire (PyMol, VMD, Raster3D, PMV) permettant d'évaluer les résultats numériques obtenus. La phase de calculs automatiques est coûteuse en temps, et fournit un grand nombre de solutions (les poses possibles d'un ligand dans le site de liaison) potentielles difficilement discriminables sur la base des paramètres évalués (estimation de l'énergie de liaison ou « scores »). Par conséquent, une phase d'analyse visuelle par des experts est nécessaire afin d'obtenir un résultat pertinent. Néanmoins, cette analyse visuelle est très lourde en termes de quantité d'informations



6. Espace de modélisation haptique (l'Haptic Modeling Workspace ou HMW). À gauche : un étudiant d'Évry est en cours de réalisation du projet HMW pendant son stage. À droite : une molécule touchée par les bras haptiques.

qu'il faut prendre en compte simultanément (manipulation d'objet 3D, caractéristiques physico-chimiques, données biologiques, flexibilité, plasticité, dynamique, etc.). Pour répondre à toutes ces problématiques, les chercheurs combinent l'intelligence humaine avec la puissance de l'intelligence artificielle. Ils ont ainsi recours à l'apprentissage automatique ou « machine learning », permettant de découvrir des motifs répétés (« patterns ») et d'effectuer des prédictions à partir de données, en se basant sur des statistiques, sur du forage de données, sur la reconnaissance de patterns et sur les analyses prédictives. Ils utilisent également la réalité virtuelle, qui simule la présence physique d'un ou plusieurs utilisateurs dans un environnement artificiellement généré par des logiciels. Cette superposition de la réalité et d'éléments virtuels (sons, images 2D, 3D, vidéos, etc.) permet accéder à la manipulation des biomolécules numériques avec l'aide de logiciels de visualisation et de périphériques d'interactions tangibles et sensoriels, ou encore de reproduire leur dynamique en temps réel par des moteurs-simulateurs, créant la réalité augmentée.

Les chercheurs du centre Giovanni Borelli ont développé l'espace de modélisation haptique (HMW). Il s'agit d'un environnement de visualisation immersive couplé à des dispositifs à retour d'effort (bras haptiques) pour la manipulation interactive et l'exploration intuitive des modèles biologiques complexes et pour l'analyse de données massives générées par la simulation de leurs dynamiques (figure 6). Cette plateforme s'avère utile dans la modélisation assistée par l'homme des complexes macromoléculaires.

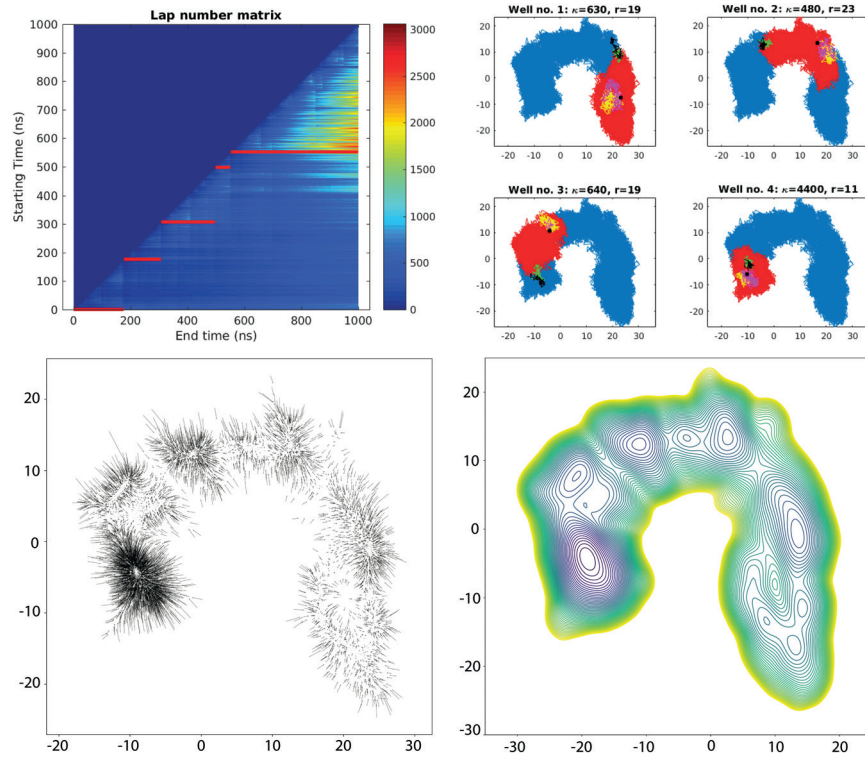
Au regard des premiers résultats validant la modélisation par HMW des biomolécules décrites plus haut (complexes moléculaires du VKORC1 et du NMDAR avec leurs ligands), il est évident que l'application du HMW est très avantageuse pour étudier des objets « dynamiques » ayant une grande plasticité conformationnelle. En effet, un grand nombre des conformations-cibles d'une protéine flexible et de grande taille, et des multiples conformations d'un ligand adaptable à ces conformations, crée un espace énorme de solutions (complexes moléculaires putatifs). L'espace HMW permet une pré-sélection des solutions les plus pertinentes et leur étude en temps réel par les simulations de dynamique moléculaire, intégrées dans l'environnement. Le calcul instantané de l'énergie libre de liaison des complexes permet de diminuer de façon importante le nombre de solutions.

L'Haptic Modeling Workspace a été développé pour les utilisateurs académiques et industriels. Cette application immersive et multimodale, dans laquelle les rendus visuels et haptiques sont combinés pour transmettre les informations nécessaires à une collaboration entre les multiples parte-

naires, fait partie de la future génération de simulateurs qui doit être utilisée dans le développement de nouvelles molécules médicamenteuses ou de biotechnologie programmée.

3 Exploration des données issues des simulations

Les fonctions des protéines sont étroitement associées aux mouvements internes (dynamique moléculaire) se produisant dans une large gamme d'échelles de temps, des vibrations atomiques aux mouvements globaux (comme les transitions conformationnelles à grande échelle), couvrant l'échelle de temps de la femtoseconde (fs) à la milliseconde (ms) ou plus long. La simulation de la dynamique moléculaire est aujourd'hui un instrument de recherche indispensable en biologie et en biomédecine qui donne accès à des modèles complexes ou à des données non accessibles empiriquement et permet une compréhension au niveau atomique du processus cellulaire (transduction du signal, contrôle de la transcription, ouverture de canaux, catalyse enzymatique, etc.) La simulation de dynamique moléculaire de longue durée (plusieurs microsecondes, μ s) d'une protéine à haut débit (GPU) permet la génération d'un grand espace conformationnel qui présente une gigantesque quantité de données (de l'ordre du téraoctet), car la simulation demande une résolution temporelle extrêmement fine (de l'ordre de la femtoseconde, 10-15sec), très détaillée (pour chaque atome) en espace 3D. Cependant, l'utilisation systématique de simulations de DM pour l'étude des grandes molécules biologiques contenant un grand nombre des atomes (103-106) est encore considérablement entravée par le manque de méthodes d'analyse des dynamiques produites dans des situations hors d'équilibre (plusieurs états métastables). En particulier, si nous analysons l'espace conformationnel généré en termes d'états métastables, ou du moins en tant que puits conformationnels (qui piègent la dynamique et correspondent à des minima locaux de l'énergie libre d'une biomolécule), les méthodes et outils existants employés par les chercheurs restent insuffisants. En effet, les approches classiques ignorent le plus souvent la dynamique du problème et ne permettent pas de quantifier, et donc de comparer la profondeur des puits identifiés et leur contenu. Enfin, comme nous n'avons pas accès à l'énergie de la macromolécule biologique elle-même, mais uniquement à celle du système global, y compris de son environnement, toute méthode nécessitant une minimisation de l'énergie du système n'est pas appropriée. Cela conduit



7. Application de la kappa-segmentation aux données de simulation de dynamique moléculaire du VKORC1. De gauche à droite : matrice du nombre de tours ; identification des puits ; estimation de la dérivée avec des paramètres optimaux ; iso-lignes de niveaux de l'énergie estimée \hat{U} .

à une compréhension limitée des signaux très complexes produits en cours de simulation qui apparaissent au niveau des sous-systèmes pertinents pour différentes échelles de temps. Les chercheurs ont donc proposé une nouvelle méthode, la « kappa segmentation » (kappaseg) permettant de détecter les équilibres locaux pour des sous-systèmes pertinents compatibles avec la pratique habituelle en simulation de la dynamique moléculaire et visant à éviter les erreurs de détection. L'algorithme de la méthode kappaseg est basé sur l'analyse quantitative du comportement diffusif de la trajectoire à différentes échelles de temps et fournit une quantification de la profondeur des puits, permettant à l'utilisateur de comparer leurs contenus et de les trier.

Cet algorithme a été appliqué avec succès à des données de simulation de dynamique moléculaire générées pour l'enzyme VKORC1 et le récepteur KIT. Pour VKORC1, l'application a produit un ensemble de quatre puits avec une population différente (figure 7).

La méthode est robuste et produit une séquence de puits avec des métriques descriptives (temps d'entrée et de sortie, centre du puits, nombre de tours) permettant une comparaison entre les puits. Cependant, on note que la méthode kappaseg doit être accompagnée du développement d'une interface graphique avancée pour une analyse approfondie et en temps-réel des simulations de DM. L'application actuellement en développement s'appuie sur l'écosystème existant autour de Python pour rendre transparente la mise en place d'une analyse interactive par kappaseg sur des données de simulation de la DM compatible avec les formats habituels, mais aussi pour réaliser des rendus 3D efficaces et dynamiques, et enfin pour permettre la sauvegarde et l'exportation des résultats. Une telle interface graphique accompagnée d'un environnement de développement performant devrait stimuler les innovations futures de la méthode elle-même par une interaction accrue avec les données et les possibilités de déploiement rapide de nouvelles idées algorithmiques.

4 Conclusion

La capacité de représenter la géométrie et l'énergie des interactions entre un médicament et sa protéine cible ou entre deux protéines par un modèle structural est essentielle pour prédire des médicaments de nouvelle génération plus efficaces. La mise en œuvre de la réalité virtuelle immersive permet non seulement une visualisation précise de la configuration tridimensionnelle des modèles, mais aussi de combiner la visualisation à des algorithmes rapides de la simulation de la flexibilité des protéines (les mouvements intramoléculaires) dans le but d'améliorer encore la conception de nouveaux médicaments en exposant les interactions moléculaires qui pourraient être cachées dans les modèles statiques moins informatifs. Enfin, la réalité virtuelle peut être un très grand vecteur de sensibilisation des étudiants et du grand public à la recherche pour la santé en permettant une immersion dans un univers riche et insoupçonné.