

Scruter les molécules en réalité virtuelle, pour quoi faire ?

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. Cet article présente quelques exemples réalisés avec le logiciel UnityMol. 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.

Mots-clés **Réalité virtuelle, visualisation moléculaire immersive, simulation interactive, dynamique moléculaire, stéréoscopie.**

Abstract **Examining molecules in virtual reality, what for?**

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. This paper presents a few examples implemented with the UnityMol software. 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.

Keywords **Virtual reality, immersive molecular visualization, interactive simulation, molecular dynamics, stereoscopy.**

Les représentations des molécules biologiques ont toujours été un support de communication d'idées [1], que ce soit à plat en deux dimensions, en relief en ajoutant la troisième dimension, ou grâce aux modèles physiques qui permettent d'impliquer le sens du toucher (*figure 1*). 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'abstraction. 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 spatiotemporelle 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 interatomiques et la forme complexe et inhabituelle des molécules, intrinsèquement liée à leur fonction. Sur le plan technologique, parallèlement, les casques de réalité virtuelle grand public sont apparus récemment, permettant d'avoir accès à moindre coup à des dispositifs immersifs avec un rendu 3D de qualité combinés à des méthodes d'interactions avancées [2].

Le rôle essentiel des simulations moléculaires

Comme pour la météo, 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

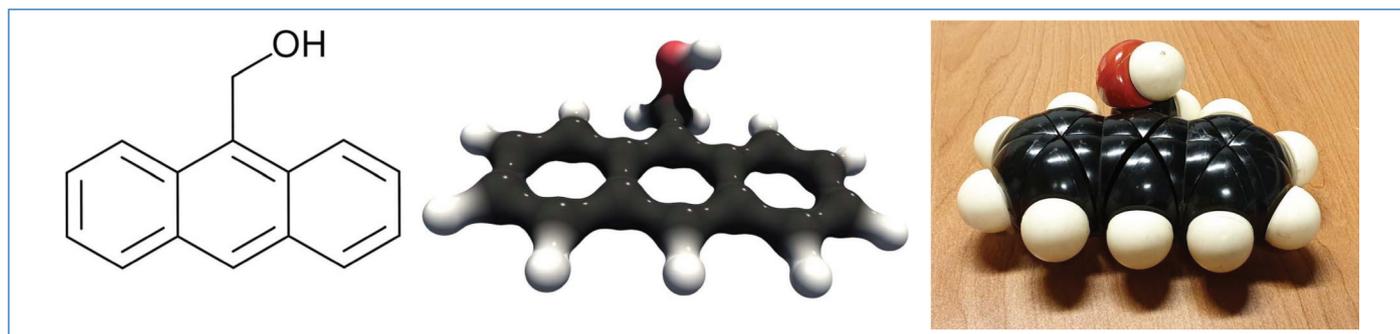


Figure 1 - De gauche à droite, vues 2D (formule de Lewis), 3D (conformation tridimensionnelle générée avec le logiciel UnityMol) et modèle physique (forme) du 9-anthracèneméthanol.

d'un anesthésique en interaction avec son récepteur dans le cerveau [3]. 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.

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 (figure 2).

Des effets comme au cinéma ! Survole 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 permettant d'assombrir les parties enfouies des molécules pour mieux percevoir les rugosités de leur surface qui abritent souvent des sites d'interaction avec des médicaments (figure 3a-b). 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.

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 (figure 3c).

L'effet Bokeh imite un effet de flou de mise au point d'une caméra, permettant de centrer l'attention de l'utilisateur sur un point précis en floutant le reste des informations (figure 3d). Combinés à des dispositifs de perception de la profondeur, ces outils de rendu 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 tous horizons qui peuvent compléter les structures moléculaires elles-mêmes et qu'il convient de visualiser afin de mieux les analyser. Les champs dits « omiques » sont singulièrement aptes à en fournir et un exemple sur la compréhension des chemins de signalisation redox [4] est illustré ici grâce au domaine de « visual analytics » [5]. D'autres propriétés, comme les champs électrostatiques entourant les molécules [6], peuvent également nécessiter des visualisations particulières en réalité virtuelle [7].

Réalité virtuelle : points de vigilance et solutions possibles

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 seconde, 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. La représentation HyperBalls

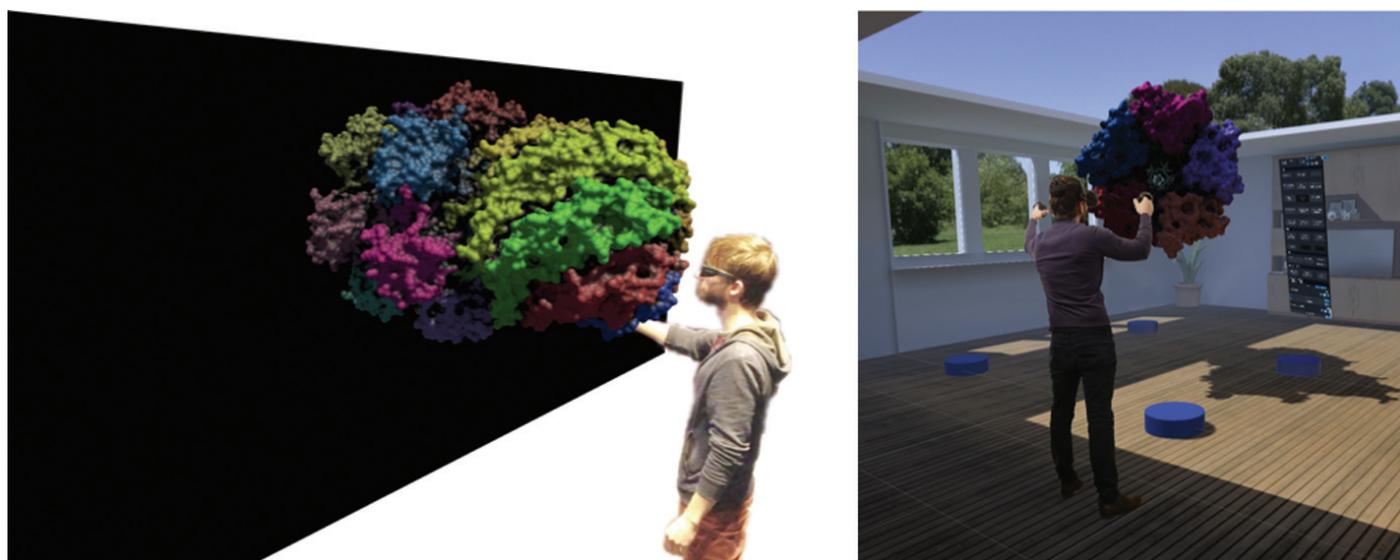


Figure 2 - À gauche : photomontage illustrant la vision stéréoscopique pour l'exploration de l'architecture spatiale d'une protéine sur un mur d'image en 3D. À droite : immersion d'un scientifique dans le monde moléculaire en réalité virtuelle, utilisant un casque avec vision stéréoscopique et suivi du positionnement et de l'orientation de la tête dans l'espace.

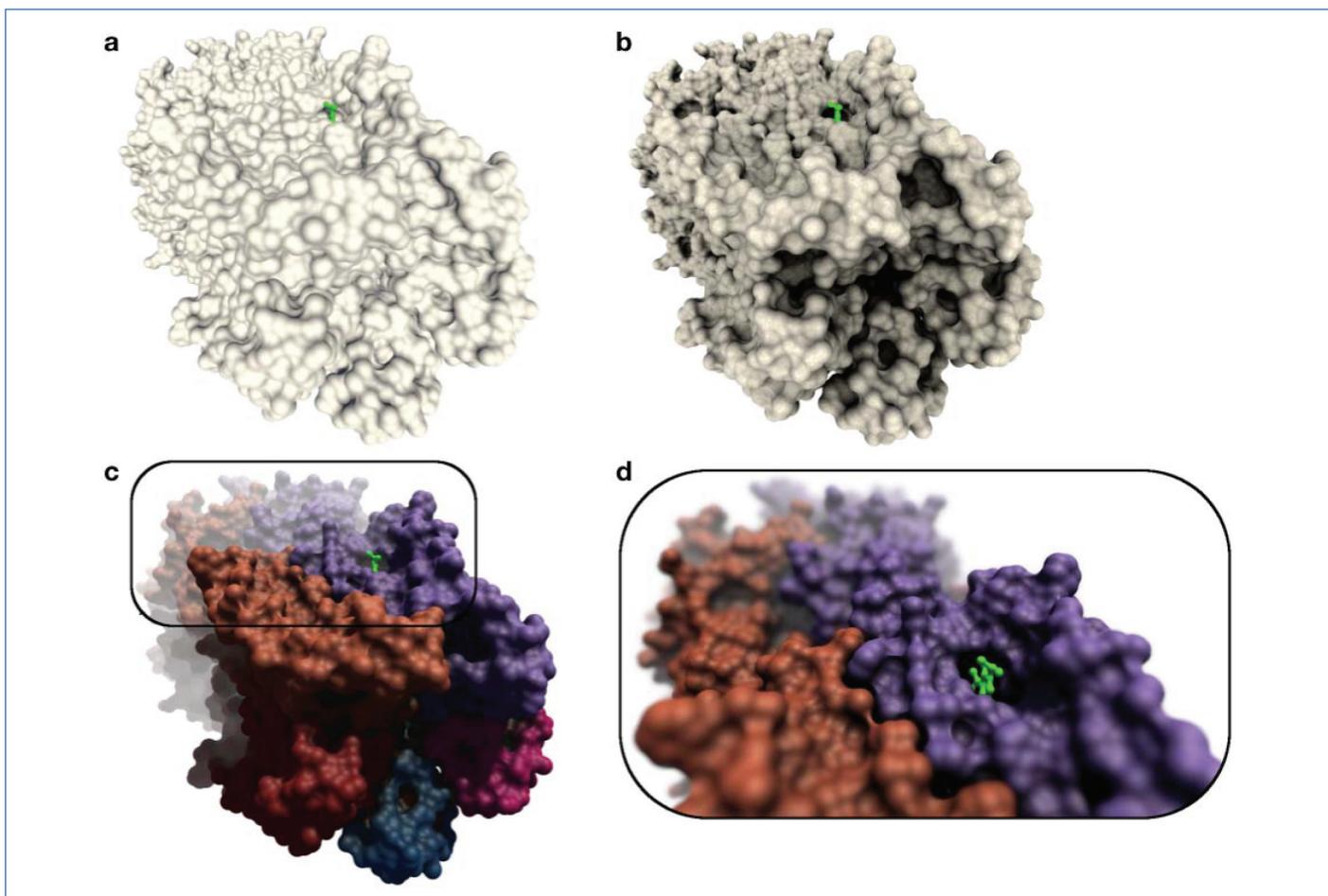


Figure 3 - Représentations visuelles permettant d'aider la perception des formes moléculaires. a) Image de référence d'une molécule sans ombres ; b) la même molécule avec ombre portée et occultation ambiante, révélant les aspérités de la surface et en particulier le site de fixation d'un anesthésique, le propofol (en vert) ; c) la molécule avec en plus un code couleur pour distinguer ses cinq sous-unités symétriques et une atténuation en profondeur (« depth cueing ») pour souligner le positionnement sur l'axe perpendiculaire à la feuille de papier ; d) agrandissement autour du site de fixation avec un effet Bokeh dirigeant le regard vers ce site.

[8], 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 virtuelle [9]. Elle consiste à lancer des rayons depuis le point de vue de l'utilisateur et à 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. À 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

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 (figure 4). La visualisation d'un système biologique nécessite principalement la rotation et la translation des molécules dans l'espace afin 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 (trois axes de translation et trois

axes de rotation), elles sont aujourd'hui encore 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 du clavier ou des boutons sur la souris permettent par exemple de modifier la profondeur du point de vue. À l'inverse, utiliser un dispositif d'interaction enrichi avec six degrés de liberté comme les contrôleurs de réalité virtuelle 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 accomplir 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 [10]. La dynamique moléculaire – et plus généralement la simulation interactive [11] – est un usage où l'apport de la réalité virtuelle est évident. En effet, l'utilisateur peut appliquer des forces [12] 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 telles que 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 [13]. De plus, l'utilisateur en immersion bénéficie



Figure 4 - Manipulation intuitive et naturelle des objets moléculaires animés par des simulations physiques. Ici un simple brin d'ADN, vu en réalité virtuelle et déformé avec les manettes du casque de réalité virtuelle, permettant d'attraper des atomes et d'exercer une force de ressort dans toute direction.

d'une meilleure perception 3D qui se révèle essentielle pour la sélection d'atomes mouvants.

Générer de nouvelles connaissances

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

- l'immersion forte du scientifique dans le monde virtuel moléculaire ;
- la perception accrue de la troisième dimension, élément essentiel dans l'appréhension des formes et des distances, capitales dans la fonction des molécules biologiques ;
- l'interaction intuitive et naturelle avec six à douze 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 réalité virtuelle peuvent également être appliquées à la visualisation de données en réalité augmentée pour s'abstraire de l'isolement et de la perte de repères spatiaux des casques de réalité virtuelle 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'intérêt, et ainsi faciliter l'échange d'informations et la génération de nouvelles hypothèses et connaissances.

[1] Baaden M., Illustration moléculaire en chimie et biologie : exemples, état de l'art et perspectives, www.matthieuchavent.com/pdfs/AEIMS.pdf; Baaden M., En quête de la forme et des mouvements des molécules, *Le Journal du CNRS : Matières à penser*, <https://lejournald.cnrs.fr/nos-blogs/matieres-a-penser/en-quete-de-la-forme-et-des-mouvements-des-molecules>

[2] Baaden M., Webinar: immersive visual exploration of biomolecular systems in virtual reality – from static views to interactive dynamics, 2018, <https://bioexcel.eu/webinar-immersive-visual-exploration-of-biomolecular-systems-in-virtual-reality-from-static-views-to-interactive-dynamics-2018-10-04>

[3] Baaden M., Laurent B., Murail S., MD simulation of the ion channel GLIC: bromoform binding, 2014, https://youtu.be/8JBCRBd3_Ec

[4] Maes A., Martinez X., Druart K., Laurent B., Guégan S., Marchand C.H., Lemaire S.D., Baaden M., MinOmics, an integrative and immersive tool for multi-omics analysis, *J. Integr. Bioinform.*, 2018, 215, doi: 10.1515/jib-2018-0006.

[5] Baaden M., Maes A., MinOmics, an integrative and immersive tool for multi-omics analysis, *Stereoscopic Displays and Applications XXIX*, 2018, www.youtube.com/watch?v=CoNn6w3RuYE

[6] Baaden M., Da Silva F., Electrostatics in the GLIC channel, 2012, www.youtube.com/watch?v=CNR7wzcsqBs

[7] Laureanti J., Brandi J., Offor E., Engel D., Rallo R., Ginovska B., Martinez X., Baaden M., Baker N.A., Visualizing biomolecular electrostatics in virtual reality with UnityMol-APBS, *Protein Sci.*, 2020, 29, p. 237, doi: 10.1002/pro.3773.

[8] Chavent M., Vanel A., Tek A., Levy B., Robert S., Raffin B., Baaden M., GPU-accelerated atom and dynamic bond visualization using HyperBalls: a unified algorithm for balls, sticks, and hyperboloids, *J. Comput. Chem.*, 2011, 32, p. 2924.

[9] Baaden M., Dynamic water hydrogen-bond network using HyperBalls, 2011, www.youtube.com/watch?v=pBK22hN7cIM; Baaden M., HyperBalls representation of a coarse-grained membrane, 2011, www.youtube.com/watch?v=jqMTKz52pjs

[10] Trellet M., Férey N., Baaden M., Bourdot P., Content and task based navigation for structural biology in 3D environments, 2015 IEEE 1st International workshop on virtual and augmented reality for molecular science (VARMS@IEEEVR), 2015, p.31, doi: 10.1109/VARMS.2015.7151726.

[11] Baaden M., Simulation interactive, 2014, www.youtube.com/watch?v=_EkqU4jq1uY&t=39s

[12] Baaden M., Grasseau G., Delalande O., Férey N., MDDriver: interactive molecular dynamics experiments, 2009, www.youtube.com/watch?v=tHGXYcgRqc8&t=12s

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

Xavier MARTINEZ,

Postdoctorant, Université de Paris, UPR CNRS 9080, Laboratoire de Biochimie Théorique, Institut de Biologie Physico-Chimique/Fondation Edmond de Rothschild, PSL Research University, Paris, et VENISE Team, LIMSI, CNRS, Université Paris-Saclay, Orsay.

Marc BAADEN*,

Directeur de recherche, Université de Paris, UPR CNRS 9080, Laboratoire de Biochimie Théorique, et Institut de Biologie Physico-Chimique/Fondation Edmond de Rothschild, PSL Research University, Paris.

* Auteur correspondant.

Courriels : martinez@ibpc.fr ; baaden@smplinux.de