



Tracking sans marqueur de modèles physiques modulaires et articulés : vers une interface tangible pour la manipulation de simulations moléculaires

Xavier Martinez

► To cite this version:

Xavier Martinez. Tracking sans marqueur de modèles physiques modulaires et articulés : vers une interface tangible pour la manipulation de simulations moléculaires. Bio-informatique [q-bio.QM]. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS231 . tel-01633497

HAL Id: tel-01633497

<https://theses.hal.science/tel-01633497>

Submitted on 13 Nov 2017

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.

NNT : 2017SACLS231



THÈSE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
PRÉPARÉE À
L'UNIVERSITÉ PARIS-SUD

LABORATOIRE LIMSI-CNRS, ÉQUIPE VENISE

ÉCOLE DOCTORALE N° 580
STIC

Spécialité :
Informatique

Présentée par :

M. Xavier Martinez

TRACKING SANS MARQUEUR DE MODÈLES PHYSIQUES MODULAIRES
ET ARTICULÉS : VERS UNE INTERFACE TANGIBLE POUR LA
MANIPULATION DE SIMULATIONS MOLÉCULAIRES

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 10/10/2017 :
Composition du Jury :

Mr Sébastien Limet

Mr Antoine Taly

Mr Marc Baaden

Mme Anastasia Bezerianos

Mr Bruno Raffin

Mme Anne Vilnat

Mr Jean-Marc Vézien

Mr Nicolas Férey

Mr Patrick Bourdot

Professeur de l'université d'Orléans, LIFO

Chercheur CNRS, LBT

Directeur de Recherche CNRS, LBT

Maître de conférence, Université Paris Sud, LRI

Chercheur INRIA, MOAIS

Professeure de l'université Paris Sud, LIMSI

Ingénieur de recherche CNRS, LIMSI

Maître de conférence, Université Paris Sud, LIMSI

Directeur de Recherche CNRS, LIMSI

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examinatrice

Examineur

Présidente du jury

Encadrant scientifique

Invité

Directeur de thèse

Remerciements

Ce chapitre étant écrit après ma soutenance, je me permets de les commencer par des remerciements à mon jury de thèse qui a bien voulu examiner mes travaux et dont la pertinence et l'intelligence des questions m'ont permis de réellement discuter mon travail. Je tiens également à remercier mes rapporteurs A. Taly et S. Limet qui ont accepté de lire ce manuscrit (en entier!). Vos analyses m'ont permis de l'améliorer mais aussi de compléter ma présentation.

L'occasion de remercier chaleureusement tous les autres acteurs de cette thèse se présente et je compte bien la saisir. En effet, l'expérience de la thèse est composée d'une multitude de personnes et de faits marquants que je vais essayer d'énumérer en quelques phrases, par ordre chronologique de mes rencontres au cours de cette aventure.

Tout commence par une entretien avec Nicolas Férey, souriant, chaleureux et bienveillant, dans le bureau d'un certain Marc Baaden dont les yeux transpirent le calme et l'intelligence, pour discuter d'un sujet de thèse qui a éveillé mon attention. Après quelques péripéties, me voilà à auditionner aux côtés de Jean-Marc Vézien et de Patrick Bourdot mes futurs encadrants, autant dire que je n'en mène pas large. Cependant mes deux acolytes sont là pour me mettre à l'aise et remplissent bien leur rôle.

Une fois cette bourse de thèse obtenue, j'entre dans mon futur bureau déjà peuplé de deux doctorants, Weiya et Mikael. La réserve entre nous ne va pas durer longtemps et je me sens très rapidement intégré dans mon nouvel espace de travail, principalement grâce au Dr. Mikael Erik Trellet. Le premier remerciement de cette longue liste te revient donc. L'harmonie entre nous et nos égarements m'ont facilement fait accepter les longs trajets semés d'embûches que constituent le parcours quotidien pour venir à Orsay. En plus d'être un partenaire professionnel de haut rang avec lequel je compte bien travailler dans un futur proche, tu es devenu un compère tennistique de qualité (plus ou moins) et plus généralement un joyeux acteur de ma vie.

Durant ces trajets en RER B, j'ai eu la chance de profiter des discussions intéressantes orientées architecture CPU/GPU avec Alexandre Kouyoumdjian, un doctorant du LIMSI qu'il était parfois difficile de croiser au labo. Soucieux du détail, il est un atout de taille pour la relecture de papiers mais aussi pour un éclairage sur la politique en Malaisie du sud du XVIII^{ème} siècle à aujourd'hui.

J'apprends également à connaître Jean-Marc Vézien, un puit de science, un cinéaste in-collable avec un humour colossal. Merci de m'avoir guidé au moment où j'en avais besoin, ta sagesse et ton expérience m'ont permis d'avancer dans les méandres de la recherche.

Même si ce n'est pas la diplomatie de Patrick Bourdot que l'on retient, on n'oublie pas ses nombreux combats pour garder l'équipe VENISE à flot. J'ai toujours admiré le recule et la qualité de tes interventions, parfois longues, certes, mais toujours de haut niveau, avec des idées nouvelles apportant des solutions lorsqu'une impasse se profile.

J'ai beaucoup travaillé avec toi Nicolas Férey et ce fut un réel plaisir. Toujours à 100 à

l'heure, tu réussis, malgré tout ce tu fais, à trouver un moment pour tes doctorants en leur donnant 17 idées à la minute rendant la recherche à tes côtés plus dynamique et plus intéressante que jamais. Je précise Nicolas Férey pour ne pas confondre avec Nicolas Ladevez, dont le professionnalisme, les compétences et la sympathie sont indéniables. Difficile à convaincre, ce sudiste sait vous écouter et ne refuse jamais un café.

Je rencontre plus tard, Yujiro, Yran et Nawel, la relève fort sympathique et compétente de l'équipe VENISE. Grâce à eux, les publications vont certainement abonder.

Voulant assouvir ma soif de développement, j'ai cherché un moyen pour employer mes services dans un autre laboratoire du CNRS, le LBT maintenant dirigé par Marc. J'ai donc eu l'occasion d'apprécier la qualité de nos échanges, le recul et l'intelligence de tes réflexions, ta bienveillance aussi. Ton investissement dans les différents projets que tu mènes, ton management "à la cool" et ta patience sont quelques unes des raisons pour lesquelles je suis impatient de continuer à travailler avec toi.

Ce "break" hebdomadaire m'a également permis de rencontrer de nombreuses personnes, toutes plus intéressantes les unes que les autres, notamment le trio Yohan, Benoist & Samuel dont l'humour direct et débordant ne serait faire oublier la qualité des chercheurs qu'ils sont. J'aimerais également citer mon compatriote Sébastien pour son calme, son sang froid et la qualité de notre collaboration sur le projet UnityMol.

Comment ne pas parler du soutien perpétuel de mes parents, de ma soeur et de mon frère de coeur. C'est grâce à votre implication dans mon éducation et mes études que je suis docteur aujourd'hui et je vous en serai éternellement reconnaissant. En parlant de soutien indéfectible, je tiens également à remercier celle que j'appelle "ma femme" et qui le deviendra certainement bientôt. Aïna (c'est bien comme ça qu'elle s'appelle), tu as toujours été là dans les moments simples comme compliqués, pour me brieffer pour les entretiens et m'aider à faire les bons choix. Tu as apporté l'équilibre dont j'avais besoin pour me complaire dans ma vie professionnelle et personnelle.

Résumé

Les modèles physiques moléculaires sont depuis longtemps utilisés dans le domaine de la biologie structurale et de la chimie. Malgré l'apparition de représentations numériques qui offrent une grande variété de visualisations moléculaires dynamiques et permettent notamment d'analyser visuellement les résultats de simulations, les modèles physiques moléculaires sont encore fréquemment utilisés. En effet, la manipulation directe et la construction manuelle de modèles physiques moléculaires facilitent l'élaboration et la mémorisation d'une représentation mentale des structures moléculaires 3D. Les techniques d'interaction avec des objets 3D n'atteignent pas encore la finesse et la richesse de perception et de manipulation des modèles physiques. Par ailleurs, l'interaction avec des représentations moléculaires virtuelles est rendue particulièrement difficile car les structures moléculaires sont très complexes du fait de leur taille, de leur caractère tridimensionnel et de leur flexibilité, auquel s'ajoutent la quantité et la variété des informations qui les caractérisent.

Pour aborder la problématique de l'interaction avec ces structures moléculaires, nous proposons dans cette thèse de concevoir une interface tangible moléculaire combinant les avantages des représentations physiques et virtuelles. Pour réaliser une interface tangible flexible et modulaire, à l'image des bio-molécules à manipuler, ce travail de thèse a dû relever plusieurs défis scientifiques avec pour contrainte majeure le fait de proposer une approche se passant de marqueurs et dispositif de capture 3D complexe. La première étape fut de choisir, concevoir et fabriquer un modèle physique permettant la manipulation de molécules avec de nombreux degrés de libertés. La seconde étape consistait à créer un modèle numérique permettant de reproduire le comportement mécanique du modèle physique. Enfin, il a fallu concevoir des méthodes de recalage utilisant des techniques de traitement d'image en temps réel pour que le modèle physique puisse contrôler, par couplage, son avatar virtuel.

En terme de traitement d'image, de nouvelles méthodes ont été conçues implémentées et évaluées afin d'une part, d'identifier et de suivre les atomes dans l'espace image et d'autre part, d'alimenter la méthode de reconstruction 3D avec un faible nombre de points. L'une de nos contributions a été d'adapter la méthode de *Structure from Motion* en incluant des connaissances biochimiques pour guider la reconstruction.

Par ailleurs, la visualisation conjointe de modèles physiques de molécules et de leur avatar virtuel dynamique, parfois co-localisé dans un contexte de réalité augmentée, a été abordée. Pour cela, des méthodes de visualisation haute performance adaptées à ce contexte ont été conçues afin d'améliorer la perception des formes et cavités, caractéristiques importantes des molécules biologiques. Par exemple, l'occultation ambiante ou le raycasting de sphères avec des ombres portées dynamiques permettent d'augmenter un modèle physique en tenant compte de l'illumination réelle pour une meilleure intégration en réalité augmentée.

Les retombées de ce travail en terme d'usage sont nombreuses dans le domaine de la recherche et de la pédagogie en biologie moléculaire, comme dans le domaine de la conception de médicaments et plus particulièrement du *Rational Drug Design*. L'expert doit être au centre de la tâche de conception de médicament pour la rendre plus efficace et rationnelle, à l'image du succès du jeu sérieux Fold'It, auquel s'ajoute le bénéfice de l'utilisation d'interfaces tangibles capables de manipuler les nombreux degrés de liberté intrinsèques des bio-molécules.

Abstract

Physical molecular models have long been used in the structural biology and chemistry fields. Despite the emergence of numerical representations offering various and dynamic molecular visualizations to analyze the simulation results, molecular physical models are still being used. Direct manipulation and assembly of physical models ease to create and memorize a mental representation of 3D molecular structures. Interaction techniques to manipulate virtual 3D objets are not reaching the fineness and the benefits of the perceptual cues and manipulation skills of physical models. Moreover, interacting with virtual molecular representations remains a hard task because of the complexity of molecular structures, their size, their flexibility and the various data that define them.

In this thesis, we adress this issue by designing a molecular tangible interface combining the perks of physical and virtual representations. To match the flexibiliy and modularity of biomolecules to manipulate, this work met challenges in different scientific fields with the constraint to not use a tracker based system. The first step was to choose, conceive and build a physical model to handle the manifold degrees of freedom of molecules. The second step consisted in creating a numerical representation of mecanical properties of the physical model. Lastly, we needed to develop tracking methods using real-time image processing algorithms in order to control the virtual representation by coupling it to the physical one.

New image processing methods have been implemented and evaluated to identify and track atoms in the image space. A Structure from Motion method was designed and adapted to reconstruct in 3D the atom positions by using a small amount of points and by including biochemical knowledge to guide the reconstruction.

At last, we adress the visualization of physical and dynamic virtual representations, sometimes co-localized in an Augmented Reality context. High performance visualization methods adapted to this context have been developped to enhance shape and cavity perception, two major specifics of biological molecules. For instance, ambient occlusion or sphere raycasting with dynamic shadows can augment a physical object taking the real illumination of the scene for a better insertion in an Augmented Reality context.

The impact of this work targets both the education in molecular biology and the research field: the rational drug design field could benefit from the expertise of the user to optimize the design of drugs by manipulating biomolecule's numerous degrees of freedom using a tangible interface. Just like Fold'It is contributing to solve the folding problem, a similar approach could be used to solve the molecular docking problem using advanced manipulation interfaces.

Table des matières

Résumé	5
Abstract	6
Introduction	11
1 Méthodes expérimentales et théoriques en Biologie Structurale	15
1.1 Biologie structurale	20
1.1.1 Les protéines	20
1.1.2 Structuration des protéines	20
1.1.3 D'une séquence d'acides aminés à une structure protéique	21
1.2 Méthodes expérimentales en biologie structurale : numérisation de structures du vivant	21
1.2.1 Cristallographie aux rayons X	23
1.2.2 Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire	24
1.2.3 Cryo-microscopie électronique	25
1.3 Méthodes théoriques : simuler la dynamique du vivant à différentes échelles	26
1.3.1 Simulation quantique	27
1.3.2 Dynamique moléculaire	27
1.3.3 Simulations "Gros Grain"	29
1.3.4 Simulation hybride : QM/MM	30
1.3.5 Amarrage ou Docking moléculaire	30
1.4 Méthodes interactives : l'expert au centre de la modélisation	32
1.4.1 Dynamique moléculaire interactive	32
1.4.2 Repliement protéique interactif	33
1.4.3 Docking moléculaire interactif	33
1.5 Conclusion	35
2 Des modèles physiques aux interfaces tangibles moléculaires	37
2.1 Modèles physiques en chimie, les prémices	40
2.1.1 Le méthane de <i>Hofmann</i>	41
2.1.2 Modèle d'eau liquide de <i>Bernal</i>	42
2.2 Modèles physiques <i>ad hoc</i> de bio-molécules complexes	42
2.2.1 Les modèles de <i>Hodgkin</i>	42
2.2.2 Modèles physiques protéiques de Kendrew & Perutz	44
2.2.3 Modèles physiques de Byron Rubin	44
2.2.4 Modèles rigides imprimés par impression 3D	45
2.2.5 Gravure laser de molécules biologiques dans un bloc de verre	46

2.3	Modèles génériques rigides et modulaires	47
2.3.1	Modèle physique de protéine CPK	48
2.3.2	MolyMod, kit pédagogique pour l'enseignement en chimie	48
2.3.3	Happy Atoms, jeu sérieux pour l'enseignement en chimie	48
2.4	Modèles générique, flexibles et déformables	50
2.4.1	Modèles physiques déformables, modulaires d'ADN et de protéines	50
2.4.2	Peppytide, modèle flexible de protéine modulaire à l'échelle	51
2.5	Rendre tangibles des modèles moléculaires virtuels	53
2.5.1	Exploration de scènes moléculaires : dispositifs d'interaction classiques de type souris	53
2.5.2	Manipulation immersive de simulations moléculaires : dispositifs d'interaction en RV	54
2.5.3	Comparaison d'interaction tangible et virtuelle : Molégo, dispositif pseudo-haptique appliqué à la manipulation d'objets moléculaires	55
2.5.4	Exploration haptique de molécules : dispositifs haptiques 3DoF et 6DoF	56
2.5.5	Interaction avec des dispositifs haptiques et ergonomiques : les gants haptiques	57
2.6	Les interfaces tangibles moléculaires : contrôler une bio-molécule virtuelle grâce à sa représentation physique	58
2.6.1	Interface tangible, concept et définition	59
2.6.2	Interface tangible pour une interaction plane	59
2.6.3	Manipulation d'avatars numériques articulés grâce à une interface tangible	59
2.6.4	Manipulation de systèmes moléculaires avec une interface tangible	60
2.7	Conclusion et problématique de la thèse	62
3	Tracking sans marqueur de structures 3D modulaires et déformables : d'un modèle physique à une interface tangible moléculaire	65
3.1	Manipulation d'objets virtuels avec des objets tangibles	67
3.1.1	Marqueurs visuels	68
3.1.2	Capteurs matériels	68
3.2	Numérisation d'un objet physique	68
3.2.1	Dispositifs de reconstruction en temps réel : reconstruction multi-vues	68
3.2.2	Scanners 3D	70
3.2.3	Caméra de profondeur grand public	71
3.2.4	SFM : <i>Structure from Motion</i>	71
3.3	Application à des modèles physiques moléculaires	73
3.3.1	Choix du modèle physique et du système de reconstruction	74
3.3.2	Algorithmes de traitement d'images : les points d'intérêts	74
3.3.3	<i>Structure from Motion</i> incrémentale	78
3.3.4	Fusion de nuages de points 3D colorés	83
3.3.5	Intégration de contraintes biologiques	83
3.3.6	Évaluation de la méthode	87
3.3.7	Application au modèle physique de chimie <i>MolyMod</i> ®	91
3.4	Conclusions et perspectives	92

4	Adaptation de méthodes de visualisation moléculaire pour l'augmentation d'interfaces tangibles	95
4.1	Réalisme, abstraction et techniques de rendu	99
4.1.1	Abstraction en visualisation moléculaire	99
4.1.2	Photoréalisme en visualisation moléculaire	102
4.1.3	Illumination globale	103
4.1.4	Rastérisation	104
4.1.5	Applications en biologie structurale	105
4.1.6	Occultation ambiante	108
4.2	Réalité virtuelle et augmentée	116
4.2.1	Applications en biologie moléculaire	116
4.2.2	Augmentation d'interface tangible moléculaire	117
4.3	Conclusion	118
	Conclusion générale et perspectives	121
	Table des figures	129
	Notations et expressions	135
	Bibliographie	137
		147

Introduction

Contexte et problématique

L'étude de la biologie et plus particulièrement de la biologie structurale, centrée sur la structure des molécules biologiques notamment des protéines, utilise de plus en plus des méthodes informatiques théoriques pour proposer ou tester des hypothèses biologiques en complément des méthodes expérimentales qui peuvent être longues et coûteuses.

Différentes méthodes de simulation moléculaire ont été développées pour aborder les mécanismes de fonctionnement des molécules biologiques à différentes échelles de temps et de taille. Les avancées en terme de performance des ressources de calcul et le développement de nouvelles approches méthodologiques permettent désormais de disposer de simulations numériques en temps réel et de systèmes moléculaires de plus en plus complexes. Ces outils de simulation intègrent simultanément différents niveaux de granularité et embarquent plusieurs types de physiques, allant des modélisations gros grain aux modèles quantiques, en passant par la classique modélisation newtonienne tout-atome. Ces simulations sont donc des approximations adaptées à l'échelle du phénomène étudié, du comportement chimique des atomes, intégrés avec un pas de temps. Elles permettent d'avoir un aperçu des mécanismes qui régissent l'action de ces molécules, que ce soit au niveau quantique dans la formation des liaisons et réactions chimiques, en passant par le fonctionnement bio-mécanique des protéines, jusqu'à l'échelle mésoscopique, où l'on étudie le déplacement de macro-molécules dans un milieu cellulaire par exemple.

Cette nouvelle façon de concevoir la simulation moléculaire pose de nouveaux défis en visualisation de données dynamiques haute performance mais également en interaction avec des molécules flexibles, de grande taille dans leur environnement. Ces modèles numériques moléculaires possèdent de nombreux degrés de liberté (DoF), se déplacent dans un espace tridimensionnel de façon complexe durant la simulation, et peuvent aujourd'hui être manipulés de manière interactive, en respectant les contraintes physiques du modèle choisi.

Différentes approches sont utilisées pour interagir avec ces simulations moléculaires interactives en fonction du contexte :

- L'ensemble clavier/souris est largement adopté pour interagir avec des systèmes moléculaires dans un contexte classique et quotidien de bureau. Des métaphores d'interaction grâce aux différents boutons permettent de pallier les faiblesses de ce dispositif 2D pour manipuler des objets 3D, mais ne combinent pas les limites de ce type de dispositif pour interagir avec un grand nombre de DoF, inhérent aux objets à manipuler.
- Comme les souris classiques, avec seulement 2 DoF, les bras haptiques se sont rapidement imposés pour manipuler des simulations moléculaires interactives. Ils disposent en effet de 3 à 6 DoF en entrée et en sortie, pour déplacer et tourner les molécules en fournissant un retour de force pour sentir les interactions entre les molécules, les collisions, les zones facilement déformables ou rigides. Ces dispositifs sont cependant

assez coûteux et disposent d'un volume d'interaction réduit, même si des solutions sont à l'étude pour augmenter ce volume d'interaction.

- En parallèle, avec les progrès en interaction, de nouveaux usages ont été apportés par le développement technologique de dispositifs immersifs, comme les CAVE, ou plus récemment, des casques de réalité virtuelle. Ces dispositifs ont imposé l'utilisation de nouveaux modes d'interaction 3D, comme le flystick, qui permettent une interaction plus proche des conditions écologiques, dans un plus vaste volume d'interaction. Cependant, ils souffrent des mêmes limitations que les bras haptiques, notamment le manque de degrés de liberté disponibles pour contrôler les nombreux DoF inhérents à l'interaction avec des molécules complexes, de grande taille et déformables.
- Des approches à base d'interfaces tangibles ont plus récemment été proposées. Il s'agit d'utiliser des objets physiques pour appréhender la manipulation d'objets virtuels associés. Ce type d'interface peut disposer d'un grand nombre de DoF et permet d'interagir avec des objets complexes tels que les systèmes moléculaires si cette interface est adaptée. La représentation physique peut concorder ou non avec la représentation virtuelle de l'objet d'intérêt.

Nos travaux s'inscrivent dans l'optique de réaliser une interface tangible moléculaire pour répondre aux limites des dispositifs historiques utilisés dans un cadre quotidien, ou plus récents comme ceux utilisés dans un contexte immersif.

La première étape de ce travail fut donc de concevoir et d'adapter un modèle physique de protéine suffisamment réaliste pour reproduire des structures moléculaires retrouvées dans les données expérimentales. Ce modèle physique devra permettre la création d'une représentation numérique de cet objet, pour ensuite la contrôler avec des degrés de liberté similaires à ceux observés dans les bio-molécules.

La seconde étape dans la réalisation de cette interface fut la conception et réalisation d'un modèle virtuel ayant des caractéristiques géométriques et bio-mécaniques simulées les plus proches possibles du modèle physique.

Enfin, la dernière étape consista à mettre en place le contrôle de ces nombreux DoF manipulables de manière simultanée, grâce à la mise en place d'un couplage entre la configuration du modèle physique manipulé, et celle du modèle virtuel.

Notre choix de modèle physique moléculaire s'est porté sur le modèle *Peppytide* qui permet de reproduire des structures secondaires et de manipuler des architectures moléculaires très proches de celles observées de manière expérimentale. Il s'agit d'un modèle modulaire de protéine composé de parties rigides articulées grâce à des axes de rotations qui permettent de les lier en elles. L'ajout d'aimants offre aussi la possibilité de créer d'autres types de liaisons entre les pièces et donne également un retour haptique passif des énergies en jeu dans les bio-molécules réelles, combiné à des retours tactiles durant la manipulation du modèle physique.

Dans le but de ne pas restreindre l'usage de cette interface pour l'utiliser dans des contextes de recherche mais également d'enseignement en biochimie, des contraintes sur le type de capteur permettant cette reconstruction ont été ajoutées. Il convient alors de limiter ce capteur à une unique caméra couleur classique afin d'obtenir une reconstruction 3D à partir de plusieurs points de vue. Des défis en traitement d'images pour suivre les différents atomes de la molécule physique ont donc été relevés. Contrairement aux méthodes classiques, une approche permettant la reconstruction 3D de la protéine à partir de plusieurs images doit être adaptée au faible nombre de points suivis dans les images, en comparaison aux méthodes classiques. Des contraintes biochimiques doivent être utilisées pour lever des ambiguïtés dans la reconstruction afin d'obtenir un modèle numérique qui lui correspond.

Le premier avantage de cette approche est de permettre à cette reconstruction de manipuler, à terme, un système moléculaire en associant les parties physiques de la protéine aux groupes d'atomes évoluant dans la simulation pour une interaction homme-machine directe, *i.e.* sans métaphore d'interaction.

Deuxièmement, cette méthode permettra une interaction bimanuelle plus proche du contexte écologique du fait de la manipulation d'un objet tangible.

Troisièmement, cette interface tangible permettra de contrôler un nombre de degrés de liberté beaucoup plus important que les dispositifs historiques ou récents, suffisamment pour répondre au besoin de la manipulation et du contrôle d'objets complexes que sont les biomolécules.

Par ailleurs, cette interface tangible se prête particulièrement à l'application de techniques de réalité augmentée. Une augmentation virtuelle est plaquée sur un modèle physique par l'ajout d'informations complémentaires aux données proposées par le modèle physique. Ainsi, l'interface bénéficie de la dynamique des visualisations numériques. La visualisation moléculaire donne différentes représentations adaptées aux molécules biologiques et profite ainsi des avancées en rendu graphique. Ces nouvelles méthodes de rendus peuvent être appliquées à ces représentations pour les intégrer de manière réaliste dans le monde physique *via* augmentation.

Approche générale

Puisqu'à l'heure actuelle il existe très peu d'interfaces tangibles, flexibles et modulaires permettant la manipulation de molécules complexes, nos travaux ont porté dans un premier temps sur le choix d'un modèle physique adapté aux bio-molécules et sur les méthodes pour passer d'un objet physique à sa représentation virtuelle.

Guidé par les contextes dans lesquels cet outil trouve ses applications, nous nous sommes intéressés à la reconstruction 3D du modèle physique *Peppytide* en utilisant un dispositif léger à mettre en place, accessible à tous et qui puisse être utilisé dans une salle de classe ou sur le bureau d'un chercheur.

Une méthode de suivi des atomes en temps réel dans l'espace image a été développée. Une technique de *Structure from Motion* a également été adaptée pour utiliser un faible nombre de points et obtenir une reconstruction 3D complétée par l'intégration de connaissances biologiques qui permettent de parfaire le modèle numérique ainsi créé. Nous avons aussi amené une réflexion sur les moyens d'évaluer une telle méthode. Quatre cas d'applications dont une expérimentation sur un modèle physique commercial et générique sont proposés. Une ouverture est donnée sur l'intégration de capteurs dans le modèle physique mais également l'utilisation de caméras de profondeur intégrées dans des dispositifs mobiles tels que les smartphones pour une reconstruction d'une interface flexible et modulaire.

Il était également important de s'intéresser aux représentations numériques qui permettent l'augmentation de l'interface tangible. Différentes techniques de rendus en visualisation moléculaire ont été étudiées pour générer des images photoréalistes pour une intégration des représentations augmentées. Cette thèse propose aussi d'autres techniques de visualisation particulièrement adaptées aux propriétés des molécules biologiques permettant d'améliorer la perception des formes et de la profondeur dans les structures moléculaires, dans des contextes de réalité virtuelle et augmentée.

Plan du manuscrit

Dans le but d'apporter les connaissances nécessaires à la bonne compréhension de nos travaux de recherche, nous nous sommes appliqués à introduire différentes notions dans les multiples domaines que cette thèse aborde, notamment la biologie structurale, la reconstruction 3D et la photogrammétrie ainsi que l'application de techniques d'infographie en visualisation moléculaire.

Le **premier chapitre** de cette thèse présente le contexte biologique et le champ d'application des méthodes expérimentales et théoriques ainsi que leurs usages en biologie structurale.

Le **deuxième chapitre** de ce manuscrit donne une vision globale du développement et de l'utilisation des modèles physiques en biologie moléculaire tout en proposant de nouvelles méthodes pour interagir avec des modèles moléculaires. La liste des dispositifs d'interaction disponibles actuellement et leurs applications en biologie structurale permet d'ouvrir sur la réalisation d'une interface tangible moléculaire.

Le **troisième chapitre** décrit nos contributions pour le passage d'un modèle physique modulaire et flexible à sa représentation numérique dans le but de disposer d'un objet tangible pour manipuler une simulation moléculaire. Ce chapitre discute de l'utilisation d'une caméra unique pour reconstruire un modèle numérique à partir d'images du modèle physique et évalue la méthode proposée. Il conclut sur des méthodes complémentaires pour améliorer cette reconstruction limitée pour l'instant par la qualité et la nature des dispositifs de capture.

Le **quatrième chapitre** propose des méthodes de visualisation moléculaire adaptées à la réalité augmentée mais aussi aux diverses applications d'exploration de structures moléculaires en réalité virtuelle. Certaines méthodes de rendus ont été adaptées aux caractéristiques des molécules biologiques pour une meilleure perception des formes et une augmentation réaliste des interfaces tangibles moléculaires.

Chapitre 1

Méthodes expérimentales et théoriques en Biologie Structurale

Ce chapitre rappelle les notions essentielles en biologie au sens large mais aussi en biologie moléculaire, autant d'un point de vue expérimental, théorique, que méthodologique. Il permet par ailleurs de donner un aperçu des techniques expérimentales utilisées dans ce domaine, et de décrire les principales méthodes de simulations des molécules biologiques à différentes échelles. La description de ces outils de simulation et de leur utilisation permet d'en dégager les usages, les besoins et les verrous technologiques en termes de méthodes d'interactions et de manipulation des objets numériques pour la biologie structurale.

Sommaire

1.1	Biologie structurale	20
1.1.1	Les protéines	20
1.1.2	Structuration des protéines	20
1.1.3	D'une séquence d'acides aminés à une structure protéique	21
1.2	Méthodes expérimentales en biologie structurale : numérisation de structures du vivant	21
1.2.1	Cristallographie aux rayons X	23
1.2.2	Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire	24
1.2.3	Cryo-microscopie électronique	25
1.3	Méthodes théoriques : simuler la dynamique du vivant à différentes échelles	26
1.3.1	Simulation quantique	27
1.3.2	Dynamique moléculaire	27
1.3.3	Simulations "Gros Grain"	29
1.3.4	Simulation hybride : QM/MM	30
1.3.5	Amarrage ou Docking moléculaire	30
1.4	Méthodes interactives : l'expert au centre de la modélisation	32
1.4.1	Dynamique moléculaire interactive	32
1.4.2	Repliement protéique interactif	33
1.4.3	Docking moléculaire interactif	33
1.5	Conclusion	35

Introduction Dans un contexte large, la biologie a pour objectif de produire des connaissances sur les organismes vivants et s'attache à expliquer et à relier les phénomènes observés à différentes échelles. À l'échelle macroscopique, la biologie tente d'expliquer la dynamique des populations, les comportements intra et inter-espèce des individus, ainsi que leur phénotypes, c'est-à-dire les caractères visibles exprimés des individus. À l'échelle mésoscopique, elle se focalise sur la structure et le fonctionnement des organes et la structure des tissus qui les composent. À l'échelle microscopique, elle s'attèle à comprendre l'organisation et les interactions entre les cellules. Enfin à l'échelle nanoscopique, elle étudie la structure et le comportement dynamique et mécanique des bio-molécules qui déterminent leurs fonctions. Elle s'arrête à l'échelle quantique qui permet d'expliquer les réactions chimiques dues aux interactions entre les atomes composants ces bio-molécules.

Ainsi, comprendre de manière détaillée les mécanismes à l'échelle des molécules biologiques est essentiel pour expliquer les phénomènes observés à l'échelle supérieure des cellules biologiques (Figure 1.1).

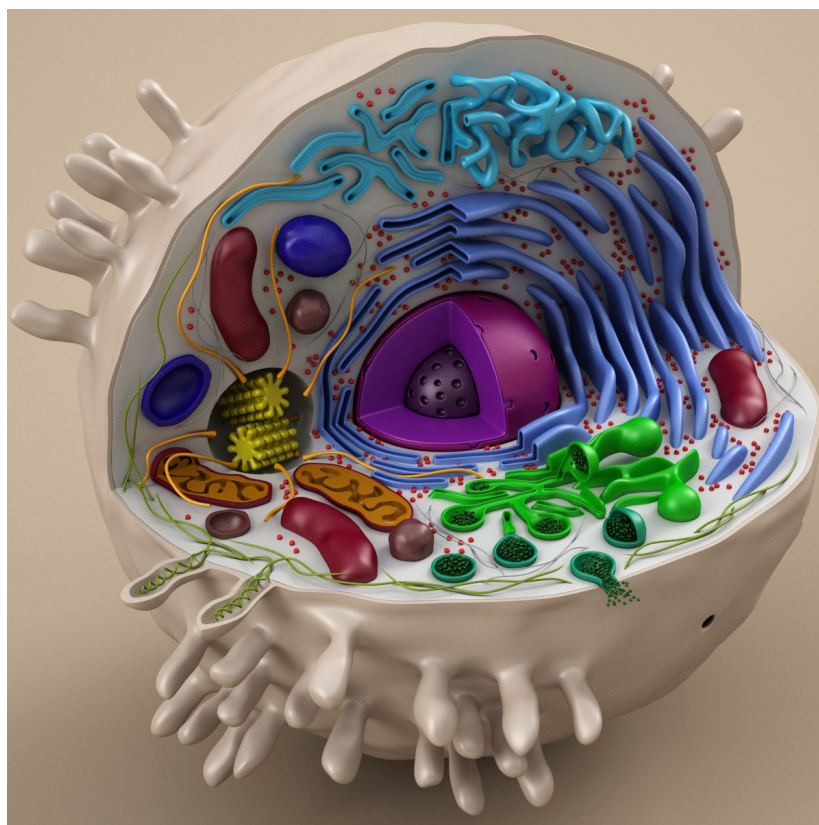


FIGURE 1.1 – Vue schématique d'une cellule biologique animale et de ses différents organites. Le noyau, protégeant l'information génétique propre à chaque individu, portée par l'ADN, au centre, est coloré en violet. Le reticulum endoplasmique, en bleu dans lequel mûrissent les protéines, résultats de l'expression du programme génétique, les acteurs de la structure et du fonctionnement cellulaire. Les mitochondries, en rouge et orange, centrales produisant l'énergie utilisée dans le métabolisme de la cellule. Ces organites sont protégés par une membrane plasmique ici en blanc, frontière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule.

Source : [Tur]

La cellule, unité fondamentale de tous les organismes vivants, est entourée d'une mem-

brane cytoplasmique principalement constituée de lipides de natures différentes, avec des protéines enchâssées dans la membrane (Figure 1.2).

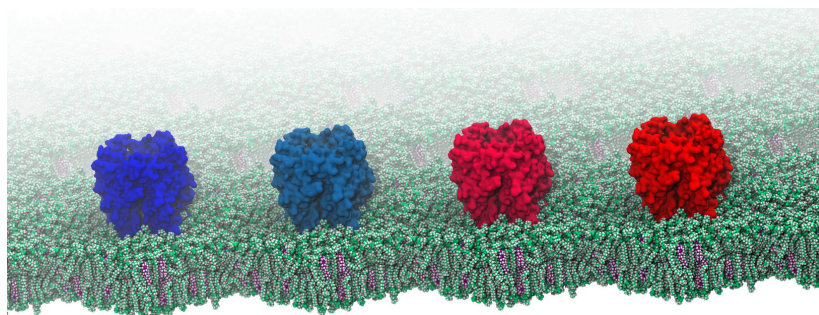


FIGURE 1.2 – Représentation d’une membrane plasmique de différents types de lipides et avec plusieurs protéines membranaires.

Avec l’aimable autorisation de *Samuel Murail & Benoist Laurent* (IBPC, LBT)

Le fonctionnement de la cellule est essentiellement régi par les protéines qui sont des nano-machines moléculaires, chacune jouant un rôle précis, allant du transport de molécules dans différents compartiments de la cellule, à la transformation de molécules en d’autres molécules grâce aux actions enzymatiques, jusqu’à la construction et au maintien de la structure cellulaire.

Les protéines sont constituées d’acides aminés dont il existe vingt types différents, et dont la séquence peut varier de quelques acides aminés, on les appelle alors peptide, à plusieurs milliers. Ces acides aminés ont une structure commune mais qui diffère selon leur chaîne latérale. Les acides aminés sont liés entre eux par une liaison peptidique qui se forme entre les atomes de la fonction carboxyle et ceux de la fonction amine de l’acide aminé suivant. Les angles diédraux, c’est à dire entre deux plans, appelés ϕ et ψ sont les angles autour du carbone- α (Figure 1.3). Comme le reste des liaisons dans le squelette carboné est rigide, ces angles définissent une partie importante de la structure d’une protéine.

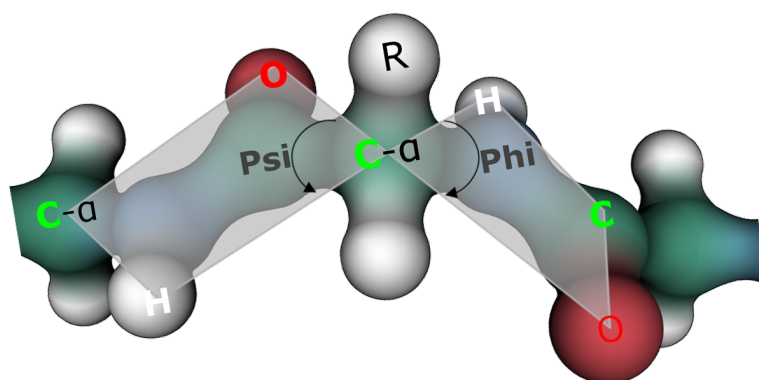


FIGURE 1.3 – Schéma montrant les diédraux angles ϕ et ψ autour du carbone- α sur un peptide composé uniquement de l’acide aminé glycine. La chaîne latérale notée R est ici un simple atome d’hydrogène.

La synthèse des protéines s’effectue en différents processus complexes, incluant la trans-

cription de copies d'ADN (acide désoxyribonucléique, support de l'information génétique) jusqu'à la traduction de ces copies en protéine.

L'ADN peut être vu comme un plan de l'organisme, indiquant comment construire chaque protéine, codé sous forme d'une séquence de 4 nucléotides (Adénine, Cytosine, Guanine, Thymine). La séquence d'ADN peut atteindre une longueur variant de quelques milliers à quelques milliards de nucléotides selon les organismes.

La synthèse des protéines commence par le processus de transcription, durant lequel certaines séquences de l'information génétique contenue dans l'ADN, appelées gènes, servent à fabriquer une copie de l'ADN, transcrit en acide ribonucléique dit "messager" (ARNm). Chez les eucaryotes, la cellule contient un noyau où réside l'ADN, alors que chez les procaryotes, l'ADN se trouve directement dans le cytoplasme. Le processus de transcription est effectué par une protéine appelée ARN polymérase. Cette protéine lit un des deux brins complémentaires de l'ADN, débutant sa transcription à partir d'une séquence d'initiation et terminant cette opération lorsqu'une séquence de terminaison est lue. L'ARNm produit est une copie simple brin, moins stable que l'ADN, mais qui peut sortir du noyau chez les eucaryotes, pour être traduite en protéine (Figure 1.4), processus appelé traduction.

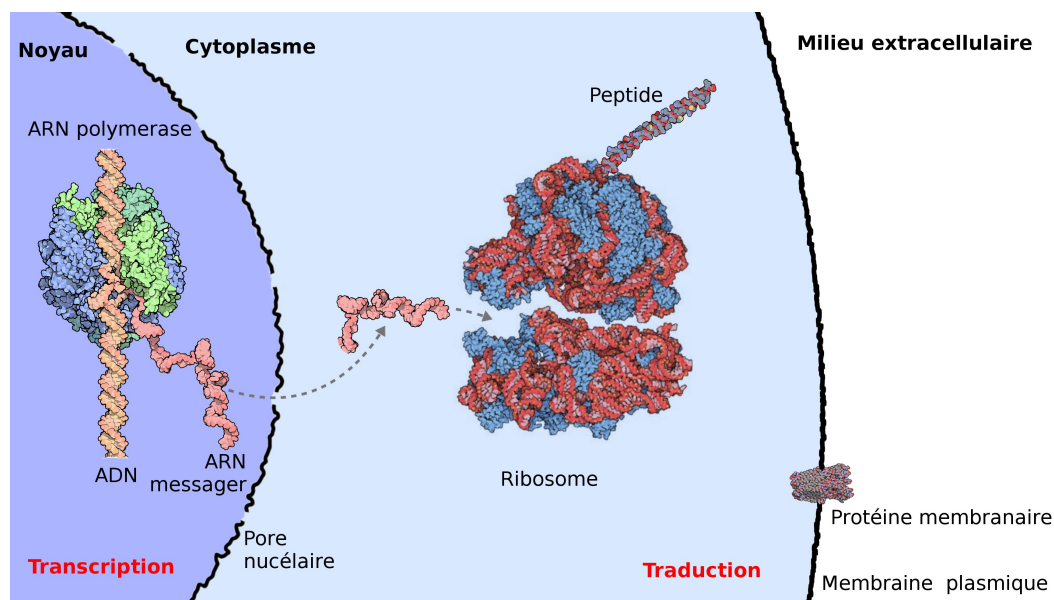


FIGURE 1.4 – Vue schématique de la transcription de l'information génétique par l'ARN polymérase en ARN messager dans le noyau qui passe ensuite dans le cytoplasme pour être traduit en protéine grâce au ribosome.

Images provenant en partie de [Goo07]

Le processus de traduction de l'ARNm en protéine est assuré par un complexe protéique appelé ribosome, qui lit la séquence de nucléotides d'ARNm 3 par 3. À chaque triplet de nucléotides est associé un des vingt types d'acide aminé. Cette opération consiste à faire correspondre à chaque triplet d'ARNm un type d'acide aminé avec des règles de traduction identiques chez tous les êtres vivants, règles plus connues sous le nom de code génétique universel.

Lors de la lecture de l'ARNm, le ribosome forme une liaison peptidique entre chaque acide aminé pour créer une séquence jusqu'à lire un codon stop qui déclenche le détachement de l'ARNm du ribosome. La protéine alors synthétisée va subir des modifications post-traductionnelles et va se replier pour adopter sa structure tridimensionnelle finale avec ses

propriétés chimiques et son comportement bio-mécanique à l'origine de sa fonction dans la cellule.

Les protéines sont omniprésentes dans tous les processus cellulaires y compris dans la synthèse des protéines elles-mêmes. Les protéines sont donc l'expression directe du programme génétique.

1.1 Biologie structurale

Au vu de l'importance du rôle des protéines dans les organismes vivants, la biologie structurale s'intéresse notamment à la structure 3D des protéines et des acides nucléiques, à leurs mouvements et à leurs interactions, afin d'obtenir des indices sur leurs fonctions. Comprendre de manière détaillée les mécanismes d'interaction entre les protéines ou avec d'autres acteurs moléculaires permet notamment de créer des cibles thérapeutiques afin d'agir sur ces interactions et corriger un fonctionnement défaillant à l'origine d'une pathologie.

1.1.1 Les protéines

La biologie structurale s'intéresse spécifiquement à la forme et la structure des molécules biologiques et principalement des protéines car c'est la forme tridimensionnelle et sa dynamique qui donne sa fonction à la protéine.

Les protéines ont été classifiées en 3 grands types :

- les protéines **globulaires** sont des macromolécules solubles dans l'eau relativement sphériques, et qui jouent un rôle majeur dans différents processus cellulaires. Parmi ce type de protéines, on retrouve les enzymes, impliquées dans la catalyse de nombreuses réactions chimiques au coeur des différents processus métaboliques de la cellule.
- les protéines **fibreuses** sont des molécules souvent impliquées dans la structuration et le squelette de la cellule, grâce à leur propriétés d'assemblage.
- les protéines **membranaires** sont enchâssées dans la membrane, en la traversant complètement ou non et sont le lien indispensable entre le milieu intra-cellulaire et le milieu extra-cellulaire.

1.1.2 Structuration des protéines

La structuration des protéines est catégorisée en quatre familles :

- La structure primaire est la chaîne linéaire d'acides aminés qui la définissent (Figure 1.5a).
- Les acides aminés ayant des propriétés différentes principalement données par les chaînes latérales (polaire, chargée, hydrophobe...), ils induisent des repliements de la chaîne sur elle même définissant des structures secondaires (Figure 1.5b). Ces structures sont stabilisées par des liaisons hydrogènes entre des groupes du squelette carboné dits donneurs (groupement amide -NH) et d'autres dits accepteurs (groupement carboxyle -CO). Dans la plupart des protéines sont retrouvés des éléments de structure secondaire de type hélice et brin. Il existe plusieurs types d'hélices, (α , π , 3_{10}) et deux types de feuillets formés par des brins, le feuillet- β parallèle et anti-parallèle. Dans la majorité des protéines, seuls les hélices- α et les brins- β sont retrouvés. La représentation Ribbon [Ric85] est souvent utilisée pour montrer la forme générale de la structure secondaire en faisant passer un ruban par les centres des carbones- α de la protéine.

- La structure tertiaire d'une protéine est son organisation 3D qui va lui donner sa fonction (Figure 1.5c). Elle est régie par plusieurs facteurs, des liaisons fortes entre des chaînes latérales comme le pont di-sulfure, mais aussi par des énergies plus faibles comme les liaisons hydrogènes ou les interactions de *Van der Waals*. On y retrouve des motifs qui sont des enchaînements de structures secondaires comme le tonneau- β ou hélice-boucle-hélice.
- La structure quaternaire est l'interaction de plusieurs chaînes protéiques souvent stabilisée par des liaisons hydrogènes (Figure 1.5d).

1.1.3 D'une séquence d'acides aminés à une structure protéique

Aujourd'hui encore, même si le séquençage haut débit des génomes a rendu plus aisé l'obtention des séquences d'acides aminés linéaires, il reste beaucoup de zones d'ombres sur les mécanismes qui régissent le repliement des protéines. Le repliement protéique s'effectue dans des échelles de temps très variées, de l'ordre de la microseconde jusqu'à la minute voire l'heure et commence dès le début de la synthèse de la protéine, alors même que la partie C-terminale est toujours en cours de synthèse.

Ces échelles de temps montrent qu'il existe des mécanismes qui orientent le repliement des protéines d'après le paradoxe de Levinthal [ZSB92] : vu le grand nombre de degrés de liberté d'une chaîne polypeptidique, le repliement ne peut être issu d'une recherche aléatoire puisqu'en parcourant les conformations très rapidement (de l'ordre de la picoseconde), il faudrait un temps supérieur à l'âge de l'univers pour parcourir tous les états conformationnels.

Le repliement est donc guidé par des mécanismes moléculaires complexes qui dépendent de la nature des acides aminés composant la protéine. Les caractéristiques chimiques des chaînes latérales des acides aminés jouent un rôle primordial dans ce repliement, favorisant des angles ϕ et ψ au sein du squelette carboné et stabilisant aussi des interactions avec des liaisons fortes ou faibles.

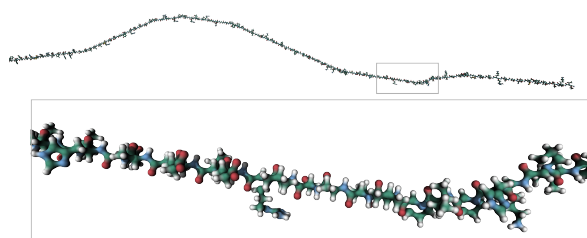
Certaines protéines accèdent à leur conformation finale sans intervention d'acteur externe, et d'autres nécessitent l'intervention de protéines appelées chaperonnes qui guident le repliement des protéines et s'assurent qu'elles n'adoptent pas une mauvaise structure susceptible de causer des dysfonctionnements cellulaires pouvant aller jusqu'à une maladie (comme la maladie d'*Alzheimer* liée à l'agrégation de protéines mal repliées).

Des approches théoriques complémentaires aux approches expérimentales tentent de prédire la structure 3D d'une protéine à partir de sa séquence d'acides aminés, en plus d'informations complémentaires. Elles donnent des résultats de plus en plus satisfaisants s'il existe des protéines similaires dont on connaît la structure [LFZ17]. Cependant, il est encore difficile d'élargir ces techniques à des complexes, c'est-à-dire des assemblages impliquant plusieurs protéines.

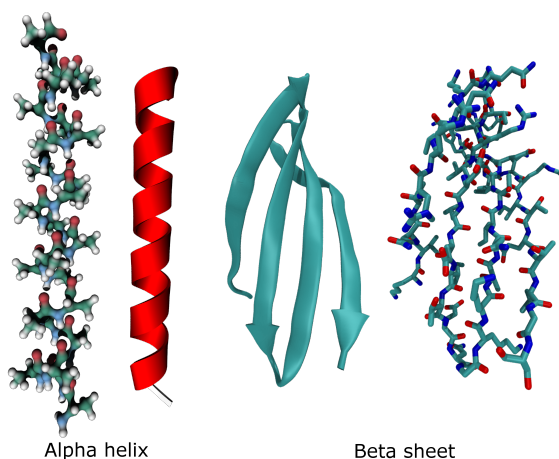
L'acquisition de ces structures 3D est indispensable pour une compréhension des mécanismes moléculaires des protéines. C'est pourquoi un important effort scientifique a été et continue d'être fourni pour relever ce qui constitue l'un des plus gros défis de la biologie moderne [MFK⁺14].

1.2 Méthodes expérimentales en biologie structurale : numérisation de structures du vivant

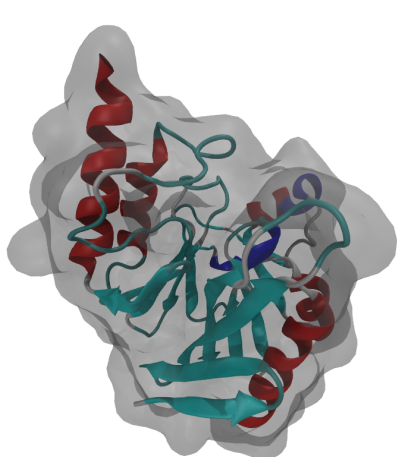
Les simulations moléculaires computationnelles de protéines sont possibles grâce aux avancées de l'informatique et à la puissance de calcul grandissante des ordinateurs; mais aussi et



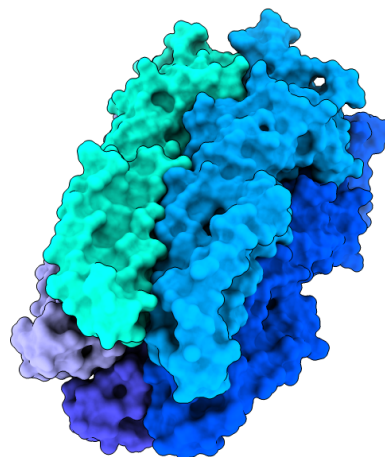
(a) Structure primaire : chaîne linéaire d'acides aminés



(b) Structure secondaire : plusieurs motifs tels que les hélices- α ou les feuillets- β antiparallèles sont retrouvés dans les protéines. Deux représentations sous montrées ici : tout-atomes et Ribbon



(c) Structure tertiaire : forme générale de la protéine repliée sur elle même



(d) Structure quaternaire : assemblage de plusieurs chaînes protéiques pour former une protéine complexe, ici un canal ionique

FIGURE 1.5 – Classification de la structuration des protéines allant d'une chaîne linéaire d'acides aminés à la structure quaternaire.

surtout, grâce à la détermination de structures protéiques par différentes techniques : la cristallographie aux rayons X, la spectroscopie RMN (Résonance Magnétique Nucléaire) et plus récemment la cryo-microscopie électronique et la méthode SAXS.

1.2.1 Cristallographie aux rayons X

La première approche pour étudier les structures tridimensionnelles des protéines a été la cristallographie aux rayons X. Cette technique a valu le prix *Nobel* de physique à *Max von Laue* en 1914. Il montre que les électrons des cristaux de molécules diffractent les rayons X de manière spécifique et qu'il est alors possible de remonter à la position des atomes grâce au spectre de diffraction. De nombreux prix *Nobel* ont aussi été obtenus dans l'application de cette technique de diffraction des rayons X, notamment par le père et le fils *Bragg* qui ont donné leur nom à la loi Bragg pour interpréter les spectres de diffraction, par *Dorothy Hodgkin* pour ses nombreuses élucidations de structures de molécules biologiques, ou encore par Sir *John Kendrew* et *Max Perutz* pour la première détermination de la structure d'une protéine, mais aussi indirectement par *Watson* et *Crick* pour la découverte de la double hélice d'ADN grâce à un spectre de diffraction aux rayons X de *Rosalind Franklin*.

Le principe de la méthode nécessite d'obtenir un cristal de protéines, à savoir un assemblage régulier, stable et solide de plusieurs molécules. Les propriétés du cristal vont permettre de diffracter les rayons X envoyés par une source et les rayons diffractés vont être lus par un détecteur (Figure 1.6).

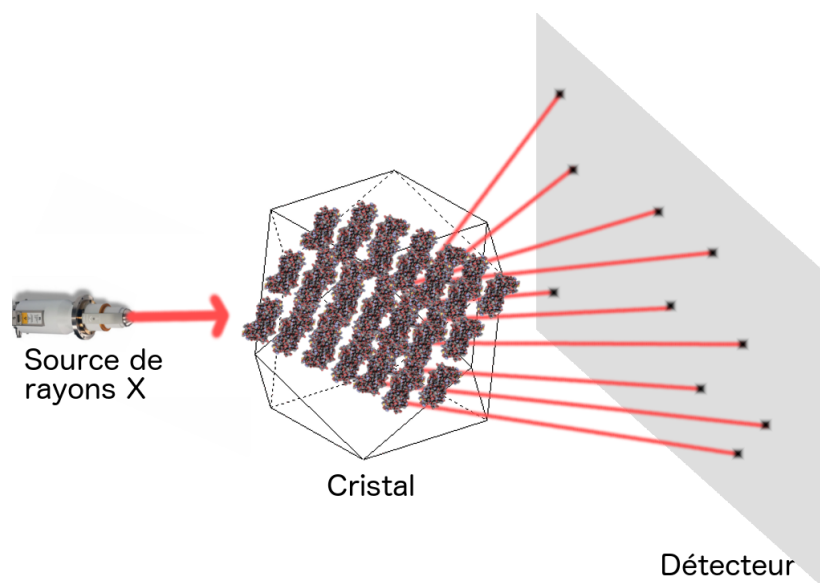


FIGURE 1.6 – Schéma du principe de diffraction des rayons X sur un cristal de protéine. Le faisceau de rayons X percute le cristal et diffracte en plusieurs rayons captés par un détecteur.

En interprétant les angles de diffractions du cristal et l'intensité des rayons, des algorithmes permettent d'obtenir une carte de densité électronique. Puisque cette carte de densité est définie à une précision de l'ordre de 2 Å, une seconde étape est nécessaire pour obtenir des positions 3D d'atomes correspondants aux contraintes de la carte de densité.

La cristallographie aux rayons X permet de déterminer les structures 3D de protéines de très grandes tailles, avec une précision de l'ordre de 1 Å soit une précision atomique.

Cependant certaines protéines sont difficiles à cristalliser et il est encore difficile de prédire si un cristal de protéines peut être obtenu. Les paramètres de cristallisation (pression, pH température, concentration...) varient beaucoup d'une protéine à l'autre. C'est donc une étape longue et difficile à automatiser même s'il a été montré que l'on peut automatiser l'ensemble des processus permettant la création d'un cristal de protéine et l'obtention de sa structure (expression de la protéine, purification, cristallisation et diffraction) [AKES00, RKMVS13]. Pour cela, des robots spécialisés en cristallographie dans des solutions commerciales sont utilisées pour disposer d'un pipeline complet et automatique.

Même si certaines enzymes gardent leurs propriétés de catalyse dans un cristal, les conditions que subissent les protéines dans le cristal peuvent être assez éloignées des conditions biologiques, ce qui peut altérer la conformation de la protéine qui sert ensuite de référence dans la littérature. Il en résulte que la structure 3D obtenue ne correspond qu'à un état conformationnel possible de la protéine et ne peut donc pas refléter la dynamique et la flexibilité des molécules biologiques. D'autres méthodes ont parallèlement été élaborées pour déterminer des structures protéiques dans des conditions différentes.

1.2.2 Spectroscopie Résonance Magnétique Nucléaire

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de rester dans des conditions proches des conditions natives, en solution aqueuse et parfois d'élucider des complexes de protéines en interaction. Elle nécessite d'avoir une solution concentrée de la protéine d'intérêt purifiée mais n'est applicable qu'à de petites protéines à cause des limitations intrinsèques de la méthode.

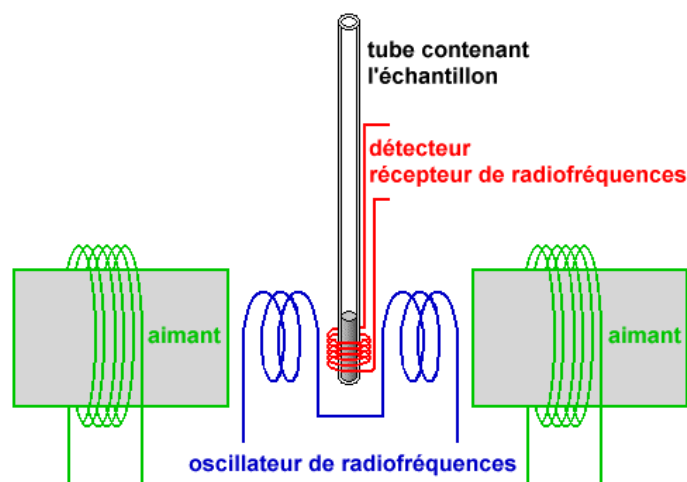


FIGURE 1.7 – Schéma du principe de résonance magnétique nucléaire : la solution contenant la protéine purifiée est placée dans un champ magnétique fort. Un oscillateur de radio-fréquences envoie des impulsions et un détecteur permet d'obtenir les fluctuations de la résonance des atomes.

Source : [RMN]

Cette méthode utilise la résonance magnétique de certains noyaux d'atomes avec un champ magnétique fort généré par un aimant de grande puissance (Figure 1.7). Le principe de cette technique réside dans l'envoi de séquences d'impulsions électromagnétiques dans la solution

contenant la molécule purifiée [Wut86]. Les caractéristiques de la résonance magnétique en présence du champ magnétique sont différentes pour chaque atome. Des capteurs vont permettre d'obtenir un spectre RMN : comme les atomes résonnent de manière différente en fonction de leur environnement, les spectres RMN donnent des informations indirectes sur la nature des atomes, leur voisinage, la distance avec les voisins, les liaisons chimiques impliquées, le déplacement des atomes et plus encore. La qualité du spectre dépend de la puissance de l'aimant utilisé et de la taille de la protéine en solution. Aujourd'hui encore, la méthode RMN est limitée dans la taille des protéines à résoudre et ce même en marquant isotopiquement certains atomes pour obtenir de meilleurs spectres.

1.2.3 Cryo-microscopie électronique

La cryo-microscopie électronique ne connaît pas de limite supérieure de taille pour déterminer des structures de molécules biologiques. Il est donc possible d'obtenir la structure de grosses protéines, d'assemblage de macromolécules en allant jusqu'à l'acquisition d'enveloppes de virus ou d'organites cellulaires.

La cryo-microscopie électronique est une technique plus récente qui se base sur la microscopie électronique où un faisceau d'électrons est envoyé depuis une source. Ce flux d'électrons est modifié en passant par la molécule figée et il est enregistré dans une image 2D.

De nombreux clichés de la protéine immobile à basse température sont ainsi récupérés. La combinaison automatique de ces nombreuses photos qui montrent la protéine depuis différents points de vue permet d'en avoir une enveloppe 3D.

Grâce au refroidissement très rapide de la protéine avec de l'azote liquide ou de l'hélium liquide (-269°C proche du zéro absolu), la conformation de la protéine est conservée.

Cependant, la résolution maximale actuelle de cette technique atteint difficilement les 2 Å. Les avancées régulières de cette méthode pour l'obtention de structures de plus en plus définies sont néanmoins très encourageantes et ont notamment été récompensées par un prix Nobel en 2017.

Conclusion sur les méthodes expérimentales en biologie structurale

Les techniques expérimentales pour obtenir des séquences génomiques ont récemment profité d'un véritable saut technologique. Le nombre de séquences nucléiques dans les bases de données spécialisées a donc fortement augmenté, proposant de plus en plus d'informations génétiques annotées. En revanche, les méthodes d'acquisition de structures protéiques n'ont pas évolué au même rythme (Figure 1.8). Même si les techniques de cristallisation et de diffraction aux rayons X s'améliorent et que la précision des outils augmente, les nouvelles techniques d'étude des structures protéiques tendent vers l'obtention d'enveloppes moléculaires et non pas de positions atomiques (méthode SAXS [GFW55]).

Les chercheurs ont donc recours à des méthodes bio-informatique telles que la modélisation par homologie pour obtenir des structures protéiques en se basant sur les protéines déjà connues. Le principe sur lequel s'appuie cette technique est qu'une forte proximité de séquence linéaire d'acides aminés implique une structuration 3D similaire.

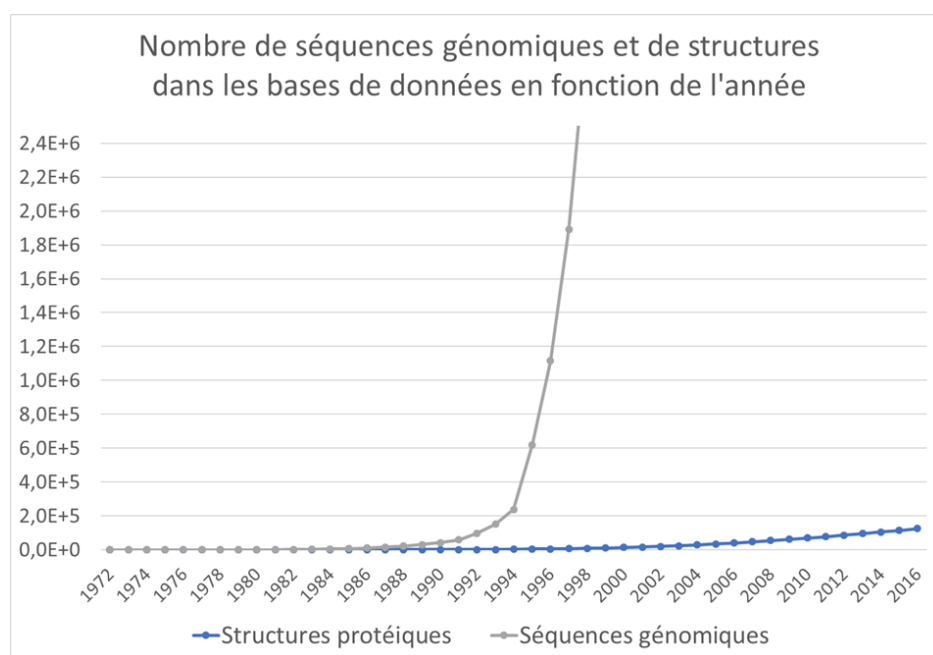


FIGURE 1.8 – Le nombre de séquences nucléiques dans la base de données GenBank [SBB+12] comparé au nombre de structures protéiques dans la base de données PDB [BWF+06] par an montre la forte augmentation du nombre de séquences génomiques depuis les années 90.

1.3 Méthodes théoriques : simuler la dynamique du vivant à différentes échelles

Il est aujourd'hui difficile et coûteux d'observer expérimentalement la dynamique des molécules biologiques, le repliement des protéines ou les mécanismes de synthèse enzymatique. En effet, quasiment l'intégralité des données expérimentales obtenues sur la structure des protéines sont des données statiques. Or, la dynamique des structures protéiques est également très importante pour étudier leur fonctionnement. Les simulations moléculaires proposent d'approximer, à différentes échelles, le comportement des molécules dans différents buts :

- Préciser des données expérimentales : par exemple, une interaction entre une protéine et une autre molécule est connue mais son mécanisme ne l'est pas
- Proposer des hypothèses ou des pistes d'investigation qui pourront être vérifiées par expérimentation : le criblage pharmacologique permet par exemple de proposer des molécules qui pourraient se fixer sur une protéine cible

Le niveau de précision nécessaire dépend à la fois de la qualité des données expérimentales sur lesquelles la simulation s'appuie, mais aussi de l'échelle de temps du phénomène à étudier.

D'un point de vue technique, les simulations moléculaires sont désormais exécutées sur des grappes de calculs aussi appelées clusters, qui sont un ensemble d'ordinateurs interconnectés qui traite en parallèle les calculs des simulations. En effet, les nombreuses opérations mathématiques de ces simulations demandent souvent un temps d'exécution important, même en profitant du fait qu'il est possible d'effectuer une partie du calcul sur différents ordinateurs en même temps.

Plusieurs approches computationnelles ont été développées pour étudier les molécules biologiques à différents niveaux de détail et à différentes échelles temporelles. Il ne s'agit pas

dans cette partie de connaître en détail les méthodes et leur subtilités, mais de comprendre leur fonctionnement général, leur utilité et leurs applications.

1.3.1 Simulation quantique

La simulation quantique, aujourd'hui difficilement applicable à d'importants systèmes moléculaires, propose d'étudier en détail le mouvement des atomes grâce aux caractéristiques quantiques des électrons. Ces méthodes de simulation sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires, c'est-à-dire les états électroniques des atomes, et permettent d'obtenir des approximations de probabilités de présence d'un électron dans une zone définie. Ainsi, les détails des interactions des atomes entre eux sont connus dans une échelle de temps très petite. Cependant, la précision et la quantité de calculs à effectuer permet difficilement d'appliquer ces techniques à des systèmes importants comme les complexes protéiques. Néanmoins, de nouveaux développements méthodologiques réduisent les temps de calcul nécessaires et élargissent le champ d'action des méthodes de simulation quantique, comme la méthode Tight-binding basée sur la théorie de la fonctionnelle de la densité¹.

1.3.2 Dynamique moléculaire

Tout en restant régi par les lois de la mécanique quantique, le comportement des atomes peut être approché en considérant les atomes en tant que particules, c'est-à-dire que l'on néglige les électrons au vu de la taille largement supérieure du noyau. L'approximation de *Born-Oppenheimer* stipule que le mouvement des électrons est plus rapide que celui du noyau. Il faut également accepter que les mouvements des atomes puissent être approchés par la mécanique newtonienne.

En faisant ces approximations, il est alors possible de simuler numériquement le mouvement des atomes dans des systèmes moléculaires plus grands et à une échelle de temps plus importante grâce à la dynamique moléculaire. Le comportement des atomes est alors régi par des forces appliquées à chaque particule et intégrées à chaque pas de temps de la simulation. Ce pas de temps est généralement de l'ordre de la femtoseconde ($1 \text{ fs} = 10^{-15}$ secondes) pour pouvoir suivre des phénomènes comme la vibration des liaisons inter-atomiques.

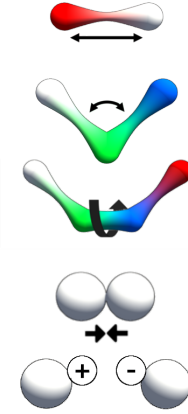
Champ de forces Un champ de force est une fonction mathématique qui définit l'énergie totale (ou potentielle) du système moléculaire et contient un terme lié et un terme non-lié (Équation 1.1).

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liée}} + E_{\text{non-liée}} \quad (1.1)$$

Le terme lié définit les énergies impliquées dans le comportement des atomes liés entre eux par une liaison (Équation 1.2). Le premier terme définit l'étirement des liaisons covalentes. En effet, les atomes ont tendances à osciller autour d'un équilibre de distance de liaison. Le deuxième terme donne l'oscillation de trois atomes liés, formant un angle qui varie lui aussi autour d'un équilibre. Le dernier terme lié donne la torsion autour d'un angle formé par quatre atomes.

1. Théorie de la fonctionnelle de la densité : méthode de modélisation quantique moléculaire pour calculer la structure électronique en simplifiant le calcul de la structure électronique. La fonction d'ondes exacte est remplacée par une densité électronique plus simple à calculer

$$\begin{aligned}
E_{totale} = & \\
\text{Termes liés} & \left\{ \begin{aligned} & \sum_{liaisons} \frac{k_i}{2} (l_i - l_{i,o})^2 & + \\ & \sum_{angles} \frac{k_i}{2} (\theta_i - \theta_{i,o})^2 & + \\ & \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \gamma)] & + \end{aligned} \right. \\
\text{Termes non-liés} & \left\{ \begin{aligned} & \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i}^N 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] & + \\ & \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_o r_{ij}} & \end{aligned} \right.
\end{aligned} \tag{1.2}$$



Le terme non-lié correspond aux énergies qui régissent le mouvement des atomes non liés par une liaison covalente, et est composé des interactions de *Van der Waals*, répulsives à courtes distances et attractives à longue distance et des forces électrostatiques, qui dépendent de la charge des atomes et qui dominent les interactions à longue distance et les liaisons hydrogènes.

Intégration Dans la dynamique moléculaire, puisque l'on utilise la mécanique classique avec $F = ma$, on peut simuler le déplacement des atomes en intégrant ces forces dépendant de la masse de chaque atome avec un faible pas de temps. On calcule ainsi à chaque temps t de la simulation un vecteur vitesse appliqué à une position d'un atome pour le déplacer et obtenir une nouvelle position et une nouvelle force au temps $t + 1$.

Plusieurs méthodes existent pour intégrer cette équation de déplacement notamment la méthode de *Verlet* [Ver67] ou l'intégrateur leap-frog [BL04].

Il est important de bien choisir le pas de temps d'intégration en adéquation avec le mouvement le plus rapide du système que l'on observe. Pour les molécules biologiques, dans des conditions de température et de pression réalistes, le mouvement le plus rapide est la vibration des liaisons entre les atomes qui est de l'ordre de 10 fs [Sch10]. Pour observer le phénomène il faut donc utiliser un pas de temps de l'ordre de 1 fs mais si on considère que ce mouvement a un impact négligeable sur le comportement des molécules biologiques à l'échelle de la simulation, il est possible de considérer ce degré de liberté comme rigide. Le pas de temps d'intégration de la simulation peut alors être augmenté pour pouvoir exécuter une dynamique moléculaire plus longue et/ou sur des systèmes plus grands en ayant un temps de calcul similaire.

Conditions de température et de pression Les conditions de température et de pression doivent être en adéquation avec la réalité biologique pour obtenir des simulations réalistes. Ces conditions jouent un rôle important dans la diffusion et la vibration des molécules dans leur milieu.

Pour contrôler la température de la simulation pour qu'elle reste constante il existe plusieurs méthodes, la plus simple étant de modifier l'échelle des vitesses appliquées aux atomes à chaque pas de temps. De même pour rester à pression constante, le volume de simulation peut être changé. Il existe cependant des méthodes plus raffinées pour contrôler la pression et la température dans des dynamiques moléculaires avec l'utilisation de thermostat et de barostat élaborés.

Conditions périodiques aux limites Les simulations s'effectuent dans un volume de simulation réduit, classiquement une boîte contenant la molécule biologique d'intérêt et son environnement. Pour ne pas causer d'artefacts de simulations dus aux bords de la boîte, une technique appelée "conditions périodiques aux limites" permet de répéter la boîte de simulation pour que chaque atome qui sort de la boîte sur un côté y entre du côté opposé (Figure 1.9). Les molécules agissent donc comme si la boîte de simulation était infinie.

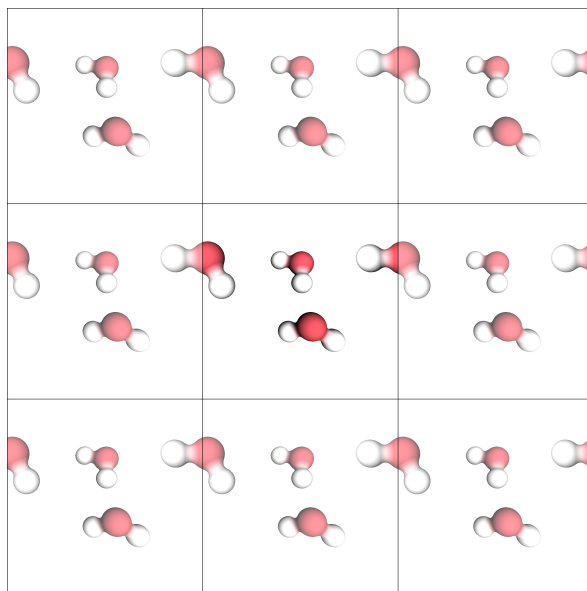


FIGURE 1.9 – Schéma d'une molécule d'eau qui sort d'un côté de la boîte de simulation représentée en 2D et qui entre par le côté opposé avec la même vitesse.

Analyse Enfin, une fois la simulation terminée, l'expérimentateur analyse la grande quantité de données générées. Cela passe principalement par la visualisation du système dans ses différents états et la création de scripts pour obtenir des valeurs chiffrées de phénomènes observés ou attendus dans la simulation. Bien que les calculs puissent demander plusieurs mois sur des clusters de calculs, la majorité du temps du chercheur est investie dans l'analyse des données.

1.3.3 Simulations "Gros Grain"

Les outils de simulation moléculaire tel que GROMACS [BvdSvD95] ou NAMD [PBW⁺05] profitent de l'augmentation des performances des processeurs mais aussi d'améliorations régulières des méthodes et de leur implémentation notamment avec leur parallélisation que ce soit sur CPU avec plusieurs coeurs ou sur carte graphique (GPU) éminemment parallèle. Cependant, les systèmes moléculaires étudiés sont de plus en plus grands et sont simulés sur des échelles de temps plus importantes.

En acceptant des approximations supplémentaires, il est possible de fortement diminuer la charge de calculs à effectuer en réduisant considérablement le nombre de particules à simuler. Au lieu de simuler un système tout-atomes, certains atomes sont groupés sous forme de pseudo-atomes donnant le nom à la méthode gros grain (Figure 1.10).

Bien que ces méthodes se basent sur un choix de regroupement des atomes avec des données empiriques, elles permettent de simuler des systèmes difficilement accessibles avec

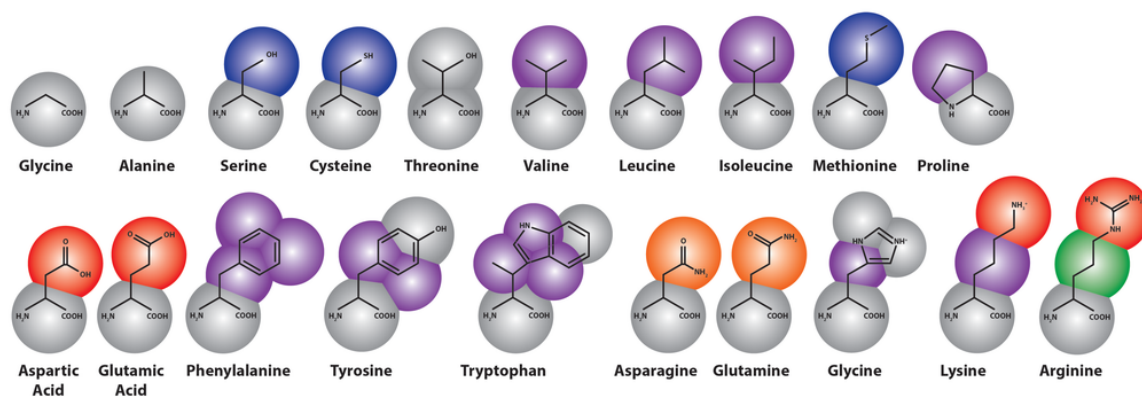


FIGURE 1.10 – Regroupement des atomes des acides aminés dans le modèle gros grain Martini [MRY⁺07]. En moyenne 4 atomes sont regroupés en un grain.

Source: [BR13]

des simulations tout-atomes et donnent des résultats intéressants dans différents champs d'applications :

- Le repliement de certaines protéines peut être prédit par ces simulations.
- Des études de l'appariement des paires de bases de l'ADN ou de l'ARN ont également été conduites.
- Des systèmes moléculaires de grandes tailles comme le ribosome peuvent être simulés.

1.3.4 Simulation hybride : QM/MM

Pour palier aux approximations de la dynamique moléculaire, incapable de retranscrire des scénarii comme la rupture et la formation de liaison covalente, tout en rendant accessible la simulation quantique à des systèmes moléculaires de plus grande taille, la méthode de QM/MM utilise la rapidité d'exécution de la dynamique moléculaire (MM pour *molecular mechanics*) et la précision de la mécanique quantique (QM pour *quantic mechanics*). Une partie du système moléculaire est donc traitée avec de la mécanique quantique pour plus de précision sur les zones d'intérêts, et l'autre partie, qui va tout de même avoir un impact sur le comportement général du système, est traitée par dynamique moléculaire.

Par exemple, seule une faible partie des atomes d'une enzyme va interagir avec son substrat. Les réactions chimiques, au niveau électronique, qui se déroulent alors doivent être précisément simulées pour comprendre les détails du mode de fonctionnement de l'enzyme. Les autres parties du système, en particulier le solvant, ne nécessite par ce niveau de précision puisque les processus électroniques ont peu d'intérêt [ST09].

1.3.5 Amarrage ou Docking moléculaire

Dans un autre registre, l'amarrage moléculaire ou docking est une méthode utilisée pour prédire la position et l'orientation préférentielle d'une molécule relative à une protéine pour former un complexe stable. La molécule appelée ligand va se loger dans la protéine comme une main entrerait dans un gant. La flexibilité du ligand mais aussi du récepteur va permettre au ligand de s'insérer dans son site de liaison en induisant un changement conformationnel de la protéine. La plupart des médicaments actuels agissent selon ce principe, c'est pourquoi

de nombreuses techniques de docking moléculaires sont en développement pour améliorer les techniques de *Drug Design*.

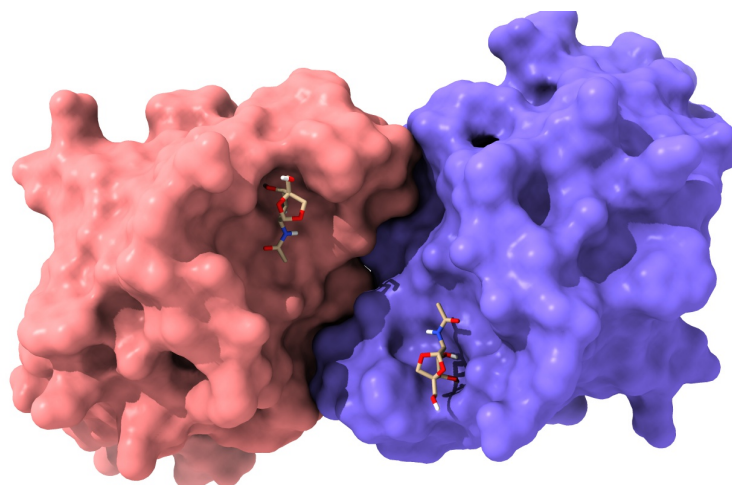


FIGURE 1.11 – Glycoprotéine composée de 2 chaînes (en rose et violet) acceptant chacune un ligand (code PDB : 5JQ1).

Des méthodes de docking à grande échelle peuvent également permettre de proposer de nouvelles molécules candidates pour devenir des médicaments. Les entreprises pharmaceutiques disposent aujourd’hui de chimiothèques, des bases de données de petites molécules de potentiels médicaments. Lorsqu’une nouvelle cible protéique est trouvée, ces méthodes de criblage sont exécutées sur ces chimiothèques permettant d’éviter des expérimentations coûteuses et longues pour trouver un ligand à fixer sur cette protéine. Il est difficile de tester l’ensemble des positions et orientations du ligand autour de la protéine. La plupart des méthodes de docking utilisent donc des heuristiques pour trouver rapidement des emplacements du ligand autour de la protéine réceptrice. Il existe trois familles de techniques : les méthodes d’échantillonnage systématique, les méthodes stochastiques et les méthodes basées sur la dynamique moléculaire.

Certaines méthodes se basent sur les propriétés chimiques des résidus de la protéine connus pour être à l’interface et centrent la recherche de ligand dans ces zones. D’autres utilisent des algorithmes génétiques pour guider la recherche vers des zones énergiquement favorables [JWG⁺97]. D’autres encore utilisent des simulations de Monte Carlo pour minimiser une fonction d’énergie tout en passant des barrières énergétiques et ne pas tomber dans des minima locaux.

Une étape de scoring permet d’obtenir rapidement une idée des énergies de liaisons et de classer les complexes trouvés en fonction de différents critères énergétiques qui sont, dans l’idéal, fortement corrélés à l’affinité de liaison entre le ligand et la protéine ou même l’énergie libre de liaison. Les méthodes de docking rigide protéine-ligand permettent de trouver rapidement une cavité dans lesquelles les ligands se fixent. Les méthodes de docking protéine-protéine sont adaptées pour trouver des protéines qui s’amarrent à d’autres protéines sur des surfaces relativement planes.

Bien que les méthodes de docking rigide produisent rapidement des résultats, elles échouent sur de nombreux systèmes où la flexibilité du récepteur est primordiale pour l’amarrage du ligand.

Enfin, une dernière étape de vérification visuelle est nécessaire pour analyser les solutions proposées afin de déterminer quels sont les atomes et les liaisons potentiellement impliqués

dans l'interaction à l'interface entre ces deux molécules.

Les méthodes de docking actuelles comme les méthodes de dynamiques moléculaires doivent donc faire un compromis entre la précision des simulations et les temps de calculs effectifs.

1.4 Méthodes interactives : l'expert au centre de la modélisation

Les méthodes théoriques dites interactives permettent à l'expert d'ajouter et de guider la méthode théorique en y ajoutant ses connaissances. L'expérience acquise par les scientifiques au cours des différentes analyses effectuées au préalable, ainsi que la connaissance du système moléculaire étudié, sont des données à exploiter pour obtenir des résultats, potentiellement plus pertinents et plus rapidement qu'avec des méthodes classiques. Les méthodes interactives permettent à l'expert de tester des hypothèses interactivement sans attendre les résultats d'un calcul complet qui pourrait prendre plusieurs mois. De plus, l'utilisateur acquiert également de l'expérience et des connaissances au cours des méthodes interactives, rendant celui-ci plus efficace par l'accroissement de son expertise. Ces méthodes raccourcissent le temps entre l'émission d'une hypothèse et l'expérience pour la tester.

1.4.1 Dynamique moléculaire interactive

Grâce aux avancées des méthodes de simulations moléculaires, il est maintenant envisageable de simuler par dynamique moléculaire des systèmes gros grains ou même de modestes modèles tout-atomes dans des temps interactifs. Il est alors possible d'ajouter des forces à la simulation pendant qu'elle s'opère pour modifier le comportement d'un atome ou d'un groupe d'atomes.

Pour réaliser ce genre de simulation, il est important de disposer d'un moteur de dynamique moléculaire performant pour obtenir une simulation interactive combinée à une visualisation du système moléculaire en mouvement également performante. Dans la majorité des cas, la visualisation est faite par un outil séparé du moteur de simulation, elle peut même s'opérer sur des ordinateurs différents via une communication réseau. En plus du génie logiciel demandé par la mise en place d'un système d'interaction avec ces dynamiques moléculaires interactives (IMD), de réels défis informatiques et matériels sont rencontrés dans sa mise en place.

Cette méthode est particulièrement intéressante pour tester rapidement des hypothèses et prototyper une simulation à plus grande échelle, observer comment le système moléculaire réagit à des perturbations ciblées ou amener le système dans un état connu ou attendu.

La combinaison du logiciel de visualisation VMD avec le moteur de dynamique moléculaire NAMD [PBW⁺05] du même laboratoire a été une des premières plate-formes à proposer de réaliser une simulation IMD [SGS01] (Figure 1.12). Un bras haptique permet de sélectionner un atome grâce à un pointeur 3D et d'appliquer une force qui est intégrée au moteur de dynamique moléculaire.

En utilisant la puissance de calcul des clusters pour réaliser une simulation IMD, mais aussi des analyses sur la simulation en cours, des problèmes logiciels et techniques de latence sont rencontrés. En effet, les simulations IMD nécessitent un transfert à très haut débit de nombreuses données entre le programme de visualisation et le moteur de simulation.

Le projet Exaviz [DPJT⁺14] donne une approche pour simuler des systèmes de grande taille sur des clusters tout en couplant l'analyse et la visualisation avec la simulation. Un



FIGURE 1.12 – Travaux de *J. Stone* sur la dynamique moléculaire interactive grâce au couplage de VMD avec NAMD et un bras haptique.

Source : [Sto]

lien rapide entre le moteur de simulation Gromacs [BvdSvD95] et n'importe quel logiciel de visualisation permet au moteur d'envoyer les positions des atomes pour chaque étape de la simulation et l'envoi des forces par l'utilisateur permet leur intégration dans le moteur. L'implémentation proposée permet également l'utilisation du système dans un contexte de réalité virtuelle (RV) dans un CAVE.

1.4.2 Repliement protéique interactif

Différentes approches ont été proposées pour parvenir à comprendre les mécanismes de repliement protéiques notamment la réalisation d'un jeu sérieux par *D. Backer* nommé Foldit [CKT+10, KDC+11] qui permet aux joueurs de modifier le repliement de plusieurs protéines en établissant un score pour identifier les repliements les plus favorables. Cette initiative est particulièrement intéressante puisqu'elle a permis d'obtenir une structure d'une enzyme impliquée dans la réplication du VIH proche d'un cristal obtenu récemment (Figure 1.13).

L'intuition et l'expérience des joueurs, pouvant œuvrer en collaboration, en se basant sur les avancées des autres, permettent de résoudre des problèmes difficiles tel que le repliement des protéines, là où les méthodes théoriques ont échoué.

Ces nouvelles méthodes de jeux sérieux dédiés à la découverte scientifique et impliquant les chercheurs dans le but d'utiliser leurs connaissances ont donné lieu à de nouvelles approches en biologie structurale notamment en docking moléculaire.

1.4.3 Docking moléculaire interactif

De nouvelles approches, inspirées par le jeu Foldit ont été proposées dans BioBlox [Biob] et dans Udock (Figure 1.14) [LTM+14]. Le docking protéine-protéine est alors tourné en jeu sérieux, plus grand public mais avec des applications en recherche.

En effet, ce type d'approche utilise les facultés humaines à résoudre ce genre d'association géométrique tout en prenant d'autres informations en compte grâce à des codes couleurs (acides aminés chargés, hydrophobicité, *etc*). Ces outils sont à la fois des objets pédagogiques

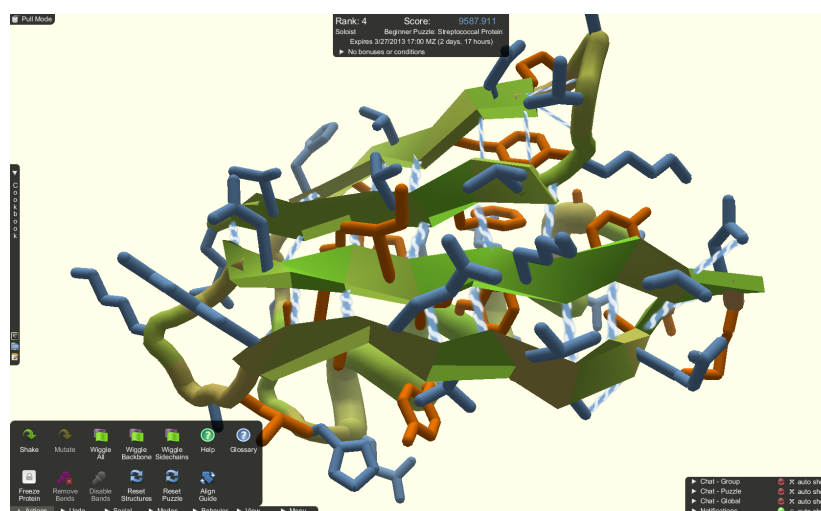


FIGURE 1.13 – Image du jeu sérieux Foldit où le joueur améliore son score en trouvant de meilleures conformations pour la protéine à replier.

Source : [Fol]

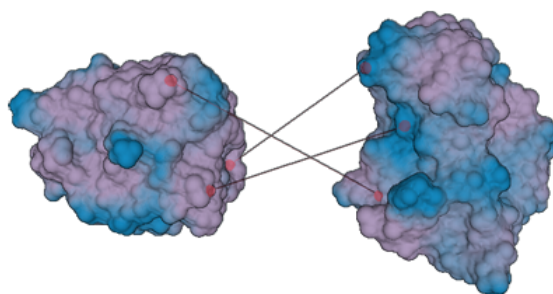


FIGURE 1.14 – Udock est un jeu sérieux de docking protéine-protéine disponible en ligne. Une souris classique avec un système de grappins sont utilisés pour manipuler les molécules.

Source : [LTM⁺14]

puissants combinant les forces des jeux ludiques pour enseigner des connaissances complexes, mais sont aussi des outils de recherche car la résolution de problèmes de docking protéine-protéine par les utilisateurs va profiter aux chercheurs.

Afin d'optimiser la maniabilité et les performances de ces outils, la visualisation qui guide l'utilisateur, avec les méthodes de manipulation, doivent être au cœur du développement. Par exemple dans Udock, l'amarrage et la manipulation des protéines sont facilitées par un ingénieux système de grappins dont les extrémités sont sélectionnées sur chaque protéine pour les rapprocher.

Une observation de l'utilisation d'outils classiques de biologie structurale montre que les utilisateurs exécutent régulièrement les mêmes opérations quelle que soit la simulation moléculaire à analyser. Ces actions sont souvent centrées sur la visualisation des systèmes biologiques à analyser et sur la manipulation des représentations moléculaires.

1.5 Conclusion

Les protéines sont des molécules biologiques dynamiques et complexes, dont les comportements variés sont encore aujourd’hui difficiles à caractériser tant d’un point de vue expérimental que théorique.

Pour pallier les limites des techniques expérimentales, de nombreuses méthodes théoriques, notamment de simulations moléculaires, ont été développées pour orienter les expérimentations et émettre des hypothèses sur le fonctionnement des mécanismes biochimiques, à différentes granularités, de l’échelle nanoscopique à l’échelle mésoscopique. Les méthodes de simulations interactives, en mettant l’expert au centre de son objet de recherche, permettent de réaliser de réelles expériences scientifiques pertinentes (docking moléculaire, dynamique moléculaire,...) puisque les outils de simulations interactives s’appuient sur des outils de simulation classiques, validés par des nombreuses années d’expérience d’utilisation (en utilisation non-interactive).

Les simulations interactives bénéficient de l’expérience et du savoir faire de l’expert durant une simulation en cours. Ces simulations peuvent désormais être effectuées dans un contexte de réalité virtuelle.

Il reste cependant beaucoup de verrous qui freinent ce processus, notamment dans les méthodes d’interaction pour manipuler, contrôler, éditer et construire des bio-molécules complexes.

Les lacunes des interfaces d’interactions homme-machine expliquent en partie le fait que, malgré les avancées en visualisation et en interaction, les étudiants et chercheurs en chimie et en biologie structurale continuent à plébisciter l’utilisation de représentations physiques des phénomènes étudiés, que ce soit dans un contexte pédagogique ou dans un contexte de recherche [RHD⁺05, HMC⁺06]. La combinaison des représentations physiques et numériques en enseignement semble d’ailleurs proposer un meilleur outil pédagogique. L’utilisation de modèles physiques, objet du second chapitre, s’inscrit également dans une culture et une histoire où ces modèles ont été au centre de la recherche en biologie structurale et moléculaire.

Chapitre 2

Des modèles physiques aux interfaces tangibles moléculaires

Dans ce chapitre, un historique des modèles physiques moléculaires donne une vision globale des travaux effectués dans la représentation physique des molécules biologiques. Il donne également des méthodes pour utiliser la richesse des représentations virtuelles en les combinant à des objets physiques pour bénéficier des avantages de ces deux mondes. Ces notions permettent de définir précisément les limites des systèmes actuels et comment y répondre pour une interaction directe avec un système moléculaire complexe.

Sommaire

2.1	Modèles physiques en chimie, les prémices	40
2.1.1	Le méthane de <i>Hofmann</i>	41
2.1.2	Modèle d'eau liquide de <i>Bernal</i>	42
2.2	Modèles physiques <i>ad hoc</i> de bio-molécules complexes	42
2.2.1	Les modèles de <i>Hodgkin</i>	42
2.2.2	Modèles physiques protéiques de Kendrew & Perutz	44
2.2.3	Modèles physiques de Byron Rubin	44
2.2.4	Modèles rigides imprimés par impression 3D	45
2.2.5	Gravure laser de molécules biologiques dans un bloc de verre	46
2.3	Modèles génériques rigides et modulaires	47
2.3.1	Modèle physique de protéine CPK	48
2.3.2	MolyMod, kit pédagogique pour l'enseignement en chimie	48
2.3.3	Happy Atoms, jeu sérieux pour l'enseignement en chimie	48
2.4	Modèles générique, flexibles et déformables	50
2.4.1	Modèles physiques déformables, modulaires d'ADN et de protéines	50
2.4.2	Peppytide, modèle flexible de protéine modulaire à l'échelle	51
2.5	Rendre tangibles des modèles moléculaires virtuels	53
2.5.1	Exploration de scènes moléculaires : dispositifs d'interaction classiques de type souris	53
2.5.2	Manipulation immersive de simulations moléculaires : dispositifs d'interaction en RV	54
2.5.3	Comparaison d'interaction tangible et virtuelle : Molégo, dispositif pseudo-haptique appliqué à la manipulation d'objets moléculaires	55
2.5.4	Exploration haptique de molécules : dispositifs haptiques 3DoF et 6DoF	56
2.5.5	Interaction avec des dispositifs haptiques et ergonomiques : les gants haptiques	57

2.6	Les interfaces tangibles moléculaires : contrôler une bio-molécule virtuelle grâce à sa représentation physique	58
2.6.1	Interface tangible, concept et définition	59
2.6.2	Interface tangible pour une interaction plane	59
2.6.3	Manipulation d'avatars numériques articulés grâce à une interface tangible	59
2.6.4	Manipulation de systèmes moléculaires avec une interface tangible . . .	60
2.7	Conclusion et problématique de la thèse	62

Introduction Les êtres humains ont toujours façonné des représentations de concepts ou de phénomènes inaccessibles à leur sens, par le dessin, la sculpture, ou la manufacture d'objets physiques adaptés à la perception humaine. Dès le début de la civilisation, des modèles physiques ont été utilisés dans de nombreux domaines allant de l'architecture à l'astronomie et plus récemment dans le domaine de la biologie moléculaire.

Un modèle physique est par définition un modèle c'est-à-dire une représentation possible d'un phénomène ou d'un objet, éventuellement difficile à voir ou comprendre, et ramené à des dimensions adaptées aux sens de l'être humain, afin d'en avoir une meilleure perception visuelle, auditive, tactile ou proprioceptive.

Les modèles physiques sont depuis longtemps utilisés dans de nombreux domaines, par exemple en architecture où des maquettes permettent d'avoir une vue globale d'un édifice, en mécanique des fluides où ces modèles permettent d'obtenir des données difficilement mesurables dans des conditions réelles. L'exemple le plus célèbre de modèle physique, très abouti pour l'époque, provient de Grèce en -150 av J.-C (Figure 2.1). Un système mécanique permettant de représenter physiquement le mouvement de la Lune et du Soleil par rapport à la Terre est alors conçu.

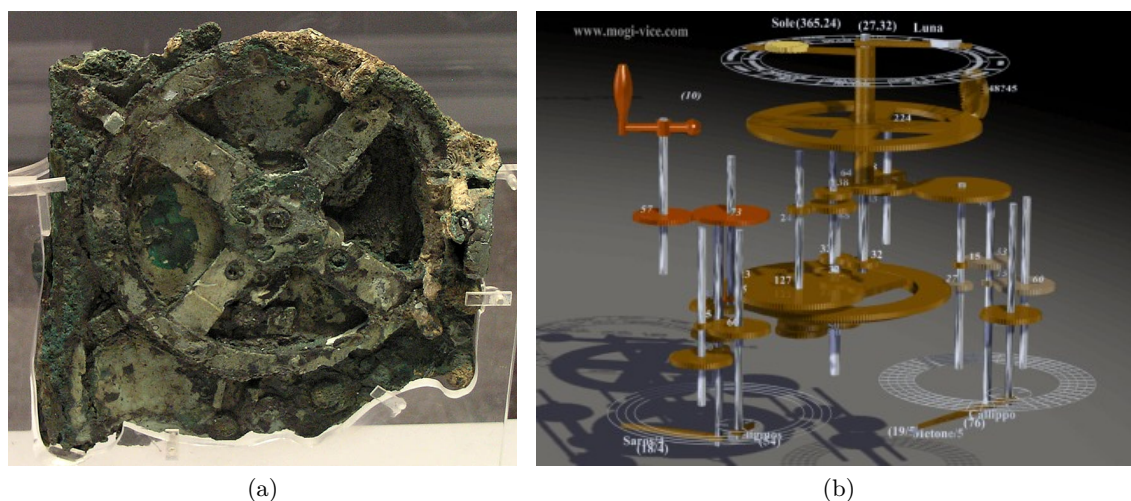


FIGURE 2.1 – Mécanisme Antikythera utilisé pour prédire les positions des astres.(b) est une reconstruction numérique de la dite machine.

Source : [Ant]

La plupart des modèles physiques offrent une alternative à la représentation 2D de données qui sont de plus grande taille que leur maquette. À l'inverse, les modèles physiques moléculaires représentent des données d'une taille de l'ordre de l'Ångström (10^{-10}m) à une échelle de l'ordre du centimètre voire du mètre.

Les modèles physiques moléculaires sont avant tout des modèles, c'est-à-dire une représentation simplifiée afin d'expliquer ou de reproduire tout ou une partie d'un phénomène. En d'autres termes, ce ne sont qu'une approximation du réel, et ces modèles physiques moléculaires n'ont donc pas pour objectif de rapporter la complexité intrinsèque et l'exhaustivité d'un phénomène scientifique. Ainsi les atomes (noyau, électron et leurs composants) sont souvent représentés par des sphères, reliés par des liaisons chimiques sous forme de bâtonnets. Ces représentations font abstraction d'une vue réaliste qui montrerait un nuage électronique probabiliste autour d'un noyau.

Puisqu'ils proposent une représentation souvent en trois dimensions, facilement accessible

à la manipulation, les modèles physiques sont un outil jouant un rôle important dans l'enseignement mais aussi dans la recherche. Ils ont longtemps été la seule méthode de visualisation 3D des structures moléculaires, avant l'ère de l'informatique graphique, permettant de manipuler et d'observer sous différents angles l'objet d'intérêt pour se donner un aperçu rapide et précis de structures moléculaires complexes. Même avec les progrès de l'informatique, ils sont restés un vecteur original de représentation complémentaire à la visualisation scientifique puisqu'en plus d'utiliser la vision, ils font intervenir d'autres processus cognitifs : leur aspect tangible offre une perception plus riche des formes et des structures moléculaires.

Autrefois rigides, en un seul bloc et conçu pour ne représenter qu'une seule molécule, les modèles physiques moléculaires ont peu à peu évolué vers plus de modularité et de généricité en étant constitués de pièces à assembler. Cela ajoute de l'interactivité à ces objets et constitue un avantage supplémentaire pour l'apprentissage de la biochimie.

De plus, les modèles physiques moléculaires suscitent beaucoup d'intérêt et de curiosité auprès des étudiants de tout âge. Le fait que ces modèles tangibles soient ludiques permet à la fois d'attirer l'attention des étudiants tout en leur inculquant des notions complexes de biochimie de manière plus efficace puisqu'ils sont plus motivés [RHD⁺05].

La combinaison de tous ces aspects font des modèles physiques moléculaires un outil pédagogique pertinent pour l'enseignement de la biochimie, même s'il reste à définir les facteurs qui contribuent à l'acquisition de concepts en didactique des sciences.

Les modèles physiques sont également des outils de recherche et de communication scientifique. L'exemple le plus courant est le modèle de *Watson* et *Crick* [WC53] (Figure 2.2) présentant une solution de la structure de la molécule d'ADN. Le modèle physique alors construit a permis de raffiner les hypothèses scientifiques émises à partir de données expérimentales (Figure 2.2a) mais a aussi été un moyen de communication permettant au grand public et aux scientifiques un accès plus facile aux résultats expérimentaux.

Puisque les modèles tangibles sont des représentations adaptées à la visualisation d'un ensemble de paramètres, ils sont un moyen d'émettre et d'affiner des hypothèses complexes sur le système étudié. Percevoir les distances entre les atomes, l'encombrement stérique et, par le dynamisme du modèle, se rendre compte qu'un mouvement est gêné par la présence d'un groupe d'atomes ou au contraire favorisé par un mouvement global, permet d'obtenir rapidement des connaissances sur le système, difficilement accessibles autrement.

Nos capteurs kinesthésiques, proprioceptifs et tactiles nous permettent d'appréhender les formes des objets que l'on manipule, sans la médiation d'un ordinateur. Ces modèles peuvent par ailleurs être utilisés dès l'enfance, sans passer par l'apprentissage d'interfaces numériques plus complexes à appréhender. Combinés à une meilleure perception de la profondeur par rapport à un image 2D voire 3D sur ordinateur, les modèles physiques continuent à être utilisés massivement, malgré les progrès importants en visualisation scientifique et en interaction 3D.

Une étude a prouvé l'apport de l'utilisation de représentations physiques combinées à des représentations virtuelles dans l'apprentissage de la chimie [DB01]. Ces travaux montrent aussi l'importance de diversifier les représentations utilisées pour l'enseignement afin que les étudiants appréhendent mieux les notions enseignées grâce à la multiplicité des modèles moléculaires utilisés.

2.1 Modèles physiques en chimie, les prémices

Pour appréhender la complexité des molécules biologiques, les chercheurs utilisent une grande variété de représentations physiques et numériques différentes. Proposer un modèle utilisant des atomes liés fixement entre eux est déjà une approximation forte puisque les liai-

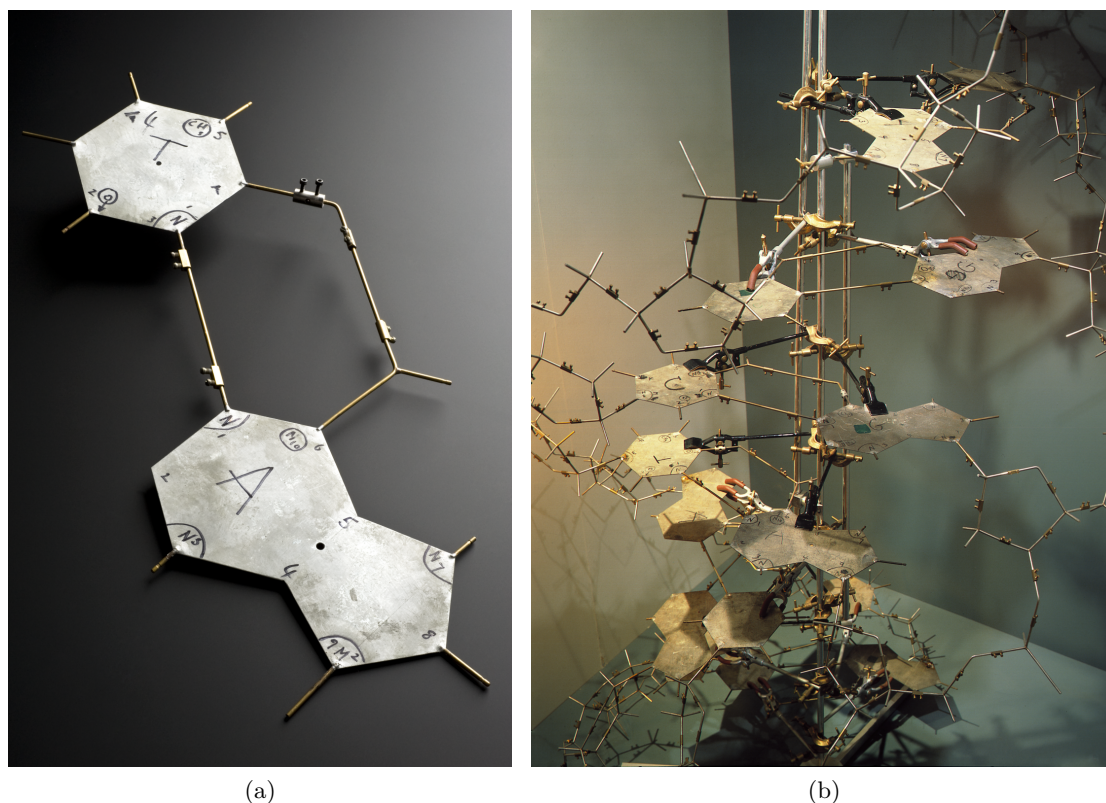


FIGURE 2.2 – Plaques d'aluminium utilisées dans le modèle d'ADN de *Watson* et *Crick*.
Source : [Wata, Watb]

sons même covalentes vibrent et se tordent légèrement permettant à la molécule d'adopter plusieurs conformations. Cependant, même en se plaçant à ce niveau de détail, les modèles physiques proposent une alternative intéressante aux représentations virtuelles. Il y a même un vrai parallèle entre les approximations faites sur les représentations physiques et celles acceptées dans les simulations moléculaires numériques, l'approximation du phénomène modélisé étant adaptée au niveau d'échelle et au type de phénomène étudié.

L'histoire des modèles physiques moléculaires présentée ici montre qu'avec les années, la complexité grandissante de ces modèles a poussé les scientifiques à les représenter différemment en utilisant, par exemple, des abstractions pour synthétiser l'information tout en la rendant plus facilement compréhensible.

2.1.1 Le méthane de *Hofmann*

Les premières représentations physiques de molécules simples remontent à 1860. *A. W. von Hofmann* [vH65] propose alors une représentation boules-bâtonnets (Figure 2.3) où les atomes, sous forme de sphères, sont liés par des tiges en métal. Même si les dimensions des atomes ne correspondent pas aux valeurs utilisées aujourd'hui, ce modèle donne pour la première fois une appréhension en trois dimensions d'une molécule et complète les représentations 2D dessinées jusqu'alors utilisées. De manière intéressante, les atomes de la molécule de méthane sont ici représentés comme une structure plane. On sait désormais que cette molécule adopte une autre conformation tétraédrique. Cette vision incorrecte de *Hofmann* montre l'incapacité à l'époque de déterminer la conformation 3D de cette molécule.



FIGURE 2.3 – Premier modèle physique moléculaire représentant le méthane. Les atomes n’ont pas les tailles respectives aujourd’hui connues.

Source : [Hof]

Bien qu’il soit simple et incorrect, ce modèle introduit différentes notions de chimie importantes, comme les distances inter-atomiques, le rayon des atomes, la symétrie qu’ils adoptent. De plus, le code couleur alors introduit différencie les différents atomes et est encore utilisé aujourd’hui.

2.1.2 Modèle d’eau liquide de *Bernal*

Il faut attendre 1930 et les premiers pas de la cristallographie pour que *J.D. Bernal* représente la structure de l’eau liquide sous forme d’un modèle physique boules-bâtonnets bien plus complexe, comprenant de nombreux atomes (Figure 2.4) [BF33].

Le besoin de représenter physiquement la complexité des données expérimentales se fait ressentir. Le défi est à la fois scientifique mais également technique. Il fallait alors réaliser des assemblages de plusieurs centaines d’atomes sans les matériaux et les techniques utilisés de nos jours.

2.2 Modèles physiques *ad hoc* de bio-molécules complexes

Les modèles physiques *ad hoc* sont générés pour une molécule. Ils représentent donc une conformation fixe d’une molécule et ne sont pas modulaires.

2.2.1 Les modèles de *Hodgkin*

D.M.C. Hodgkin, collaboratrice de *J.D. Bernal*, appliquera les nouvelles méthodes de diffraction aux rayons X pour élucider la structure de plusieurs molécules biologiques dont la pénicilline (Figure 2.5a), l’insuline et la vitamine B12 (Figure 2.5b).

Une représentation en 3D des cartes de densités électroniques permet pour la première fois de visualiser les données issues de la diffraction des rayons X dans un cristal de protéines (Figure 2.6a).

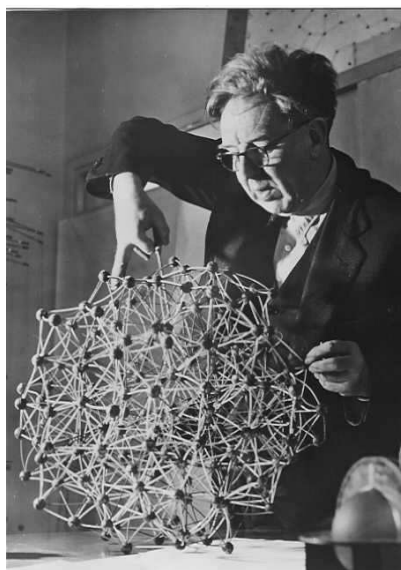


FIGURE 2.4 – Structure de l'eau liquide par *J.D. Bernal*.
Source : [Fin07]

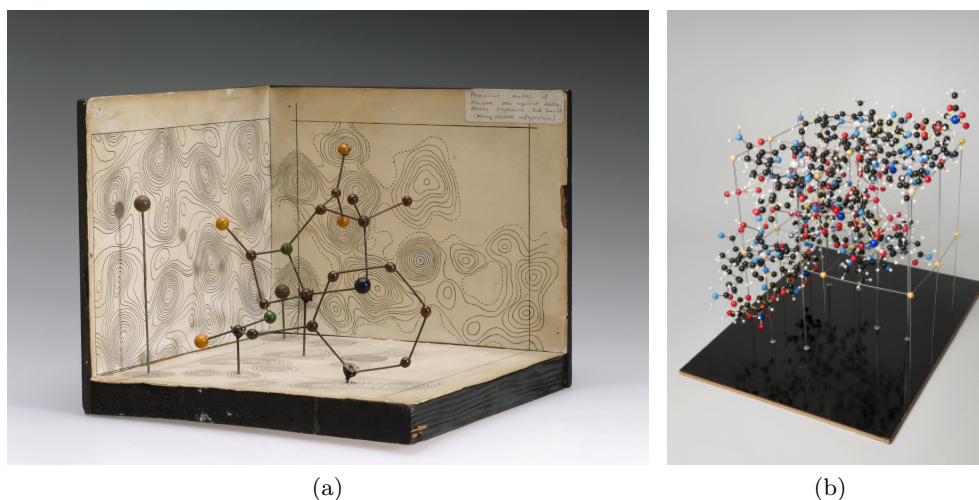


FIGURE 2.5 – Modèles physiques moléculaires d'*Hodgkin*. (a) montre le modèle correct de la pénicilline établi en 1945 et (b) représente la complexité du modèle de la vitamine B12 en 1954.

Source : [Hoda, Hodb]

Les moyens informatiques ne permettaient pas de représenter ces cartes 3D mais cette représentation est aujourd'hui utilisée dans des outils modernes de visualisation de données cristallographiques telles que Coot [EC04] (Figure 2.6).

Grâce à cette représentation, *Hodgkin* montre l'importance de visualiser les données expérimentales par différents moyens, que ce soit des modèles 2D ou 3D. La carte de densité électronique, bien que plus complexe, montre la source expérimentale et la variabilité des données qui mènent à un modèle atomistique de la molécule.

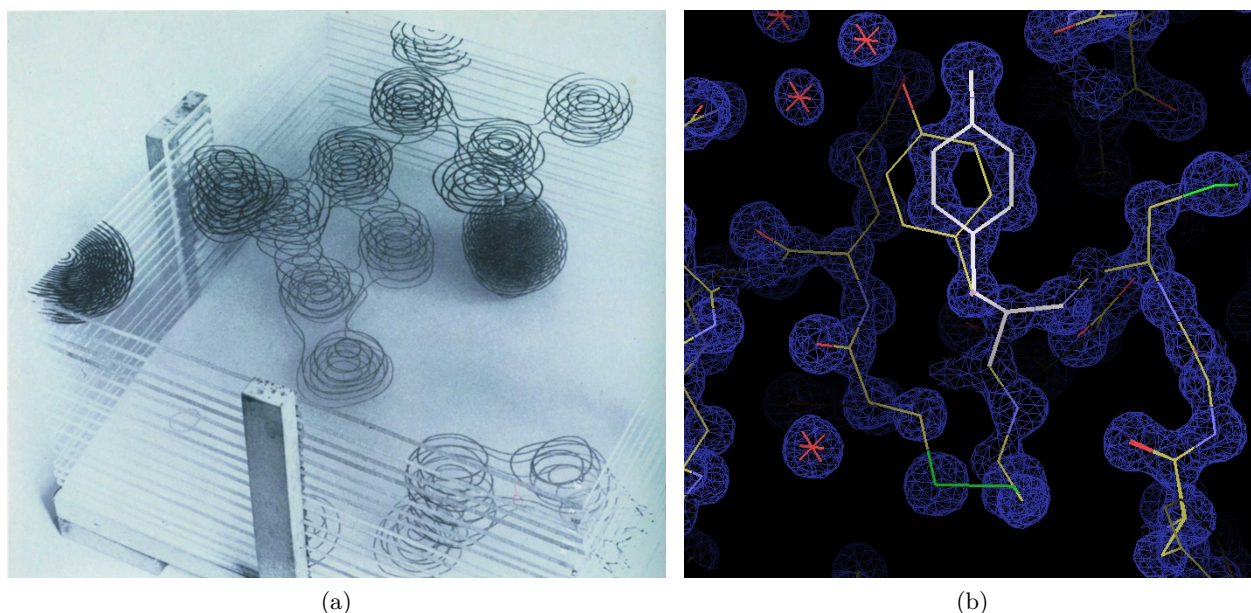


FIGURE 2.6 – (a) Carte de densité électronique d'un cristal de pénicilline (Source : [Hodc]). (b) À titre de comparaison, la carte de densité 3D électronique représentée avec l'outil informatique (Source : [EC04])

2.2.2 Modèles physiques protéiques de Kendrew & Perutz

Les molécules étudiées étant de plus en plus grandes, les modèles physiques sont devenus physiquement complexes et volumineux. La première représentation plus gros grain, proposant de ne pas modéliser tous les atomes a été expérimentée par *J. Kendrew* qui, en 1957 a construit une représentation grossière de la myoglobine (Figure 2.7a) qu'il a ensuite complétée en construisant un modèle tout-atomes (Figure 2.7b) appelé forêt de bâtons, permettant d'aborder simultanément deux niveaux d'échelle. De la même manière, *M. Perutz* a construit en 1968 un modèle de 10000 atomes de la molécule d'hémoglobine (Figure 2.7c).

Dans les modèles en saucisse, les atomes ne sont plus représentés mais seule une forme générale de la protéine qui rappelle la représentation Ribbon est donnée par le modèle. Cette abstraction est aujourd'hui omniprésente dans la visualisation numérique des protéines. Représenter l'ensemble d'un système contenant plusieurs millions d'atomes ne permet pas toujours d'extraire une information pertinente et des abstractions telles que les représentations en surfaces ou en Ribbon donnent parfois une meilleure perception de la protéine et de ses caractéristiques.

2.2.3 Modèles physiques de Byron Rubin

Dans les années 70, *Byron Rubin* travaille avec des cristallographes et a l'idée d'utiliser du métal pour réaliser des modèles protéiques de plus petites tailles que ceux proposés par *Kendrew & Perutz* [RR72].

Là encore, tous les atomes ne sont pas représentés mais un fil de fer passe par les positions des carbones- α pour montrer la forme de la protéine, c'est la représentation C- α trace encore utilisée aujourd'hui. Des couleurs sont ajoutées grâce à des rubans métalliques pour mettre en évidence les structures secondaires (Figure 2.8a). Dans les années 90, *Byron Ru-*

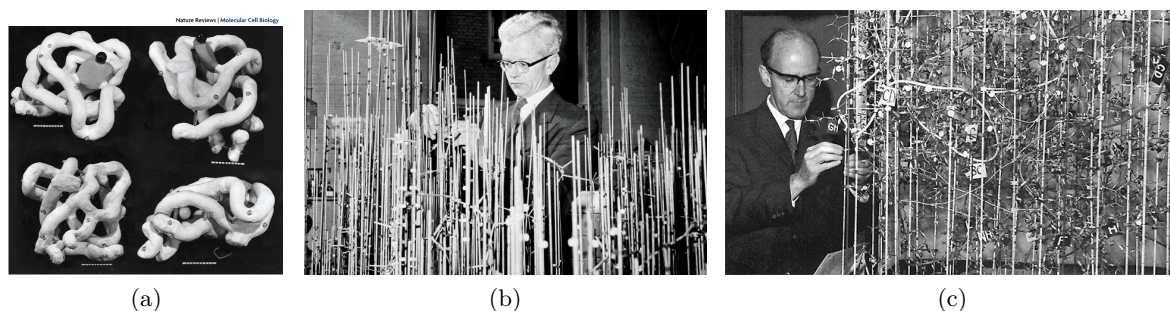


FIGURE 2.7 – (a) Premier modèle dit "en saucisse" de la myoglobine supporté par des bâtons en bois. (b) Modèle de *Kendrew* de la myoglobine en forêt de bâtons qui permettent de tenir les atomes aux positions voulues. (c) Modèle de *Perutz* de l'hémoglobine en forêt de bâtons. Source : [Ken, Per]

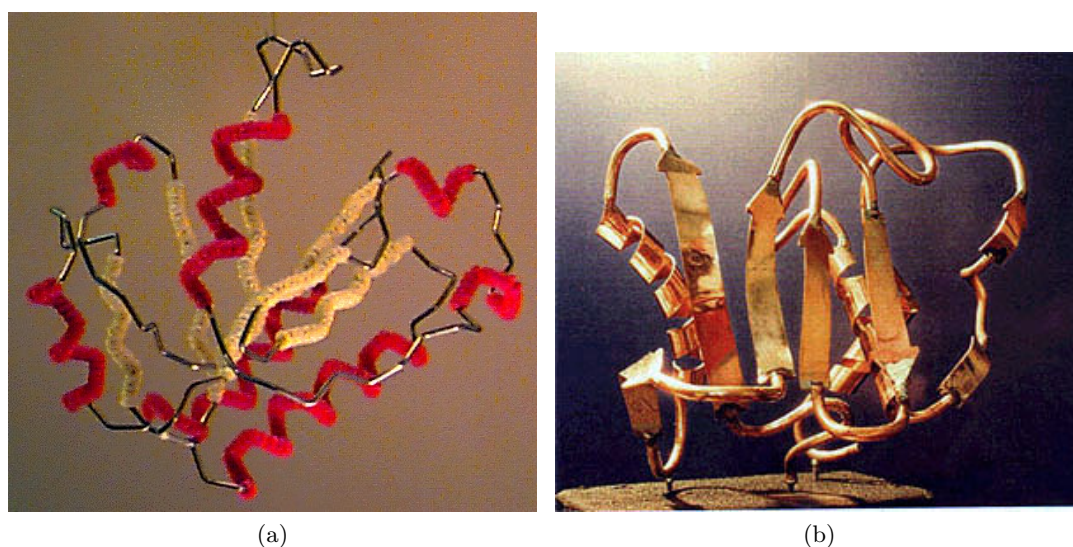


FIGURE 2.8 – (a) Modèle physique en métal d'une protéine avec la représentation C- α trace. (b) Modèle physique en métal d'une protéine avec la représentation Ribbon. Source : [Rub]

bin utilise d'autres procédés de fabrication pour créer des modèles physiques plus complexes (Figure 2.8b).

Plus récemment, d'autres sculpteurs ont représenté des molécules biologiques dans différentes matières comme le bronze (*Julian Voss-Andreae*) ou le bois (*Edgar Meyer*).

2.2.4 Modèles rigides imprimés par impression 3D

Modèles rigides dédiés

Récemment, grâce aux récents progrès de l'impression 3D, il est désormais possible de réaliser des objets en plastique en peu d'exemplaires et à bas coût. L'équipe d'*A. Olson* [GO16] a rapidement utilisé cette technique pour imprimer en 3D des modèles de protéines mais aussi de capsides virales (Figure 2.9). Ces modèles bien qu'ayant souvent une conformation fixe, donnent une représentation inédite et réaliste de la structure des protéines. Différents

types de représentations sont disponibles comme les surfaces ou les Ribbons. Ces modèles permettent une représentation physique de structures moléculaires à différentes échelles, allant de protéines de quelques acides aminés jusqu'à des capsides virales contenant des millions d'atomes.

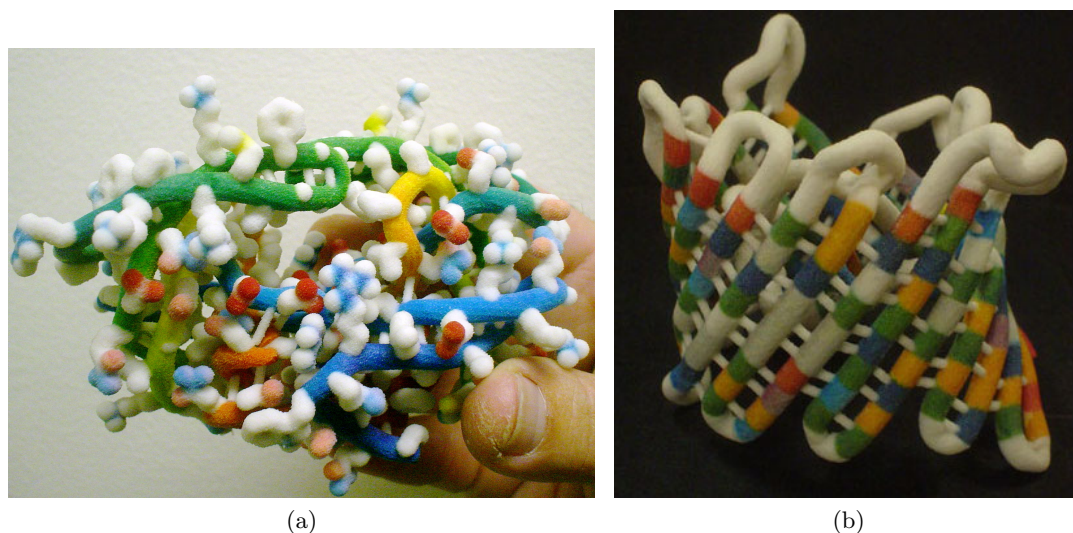


FIGURE 2.9 – (a) Modèle statique de la protéase du VIH imprimé en 3D. (b) Modèle d'une protéine membranaire de type porine imprimé en 3D en représentation Ribbon.

Source : [Olsa]

La plate-forme du SCRIPPS du laboratoire d'*Arthur Olson* propose d'ailleurs un environnement de modélisation moléculaire appelé PMV (Python Molecular Viewer) qui permet de créer une représentation virtuelle de la molécule d'intérêt et de générer les fichiers nécessaires pour l'imprimer.

Une autre initiative a été proposée par le CBM (Center for BioMolecular Modeling) pour créer des modèles physiques de molécules biologiques grâce à des imprimantes 3D, sur mesure dans le but d'en faire des outils pour l'enseignement en biochimie (Figure 2.10).

Ces modèles *ad hoc* proposent une grande diversité de formes de couleurs tout en présentant de nombreux types de molécules biologiques comme l'ADN, l'ARN et les protéines dans différentes représentations.

Modèles modulaires pour illustrer l'auto-assemblage

Grâce à cette technologie, il est également possible de réaliser des structures qui s'assemblent par elles mêmes pour former une structure cohérente de plus grande taille, on parle alors d'auto-assemblage [OHK07].

Les aimants placés à l'interface des différentes parties de la capsid virale imprimées en 3D permettent de reproduire les forces électrostatiques aboutissant à la stabilisation des différents composants de la capsid. Chaque pièce fait donc partie d'un tout qui peut s'assembler en secouant simplement un conteneur pour simuler le mouvement brownien du milieu cellulaire.

2.2.5 Gravure laser de molécules biologiques dans un bloc de verre

Récemment, *B. Grossman* utilise un nouveau support pour représenter physiquement les bio-molécules, l'impression laser dans un bloc de verre (Figure 2.12).

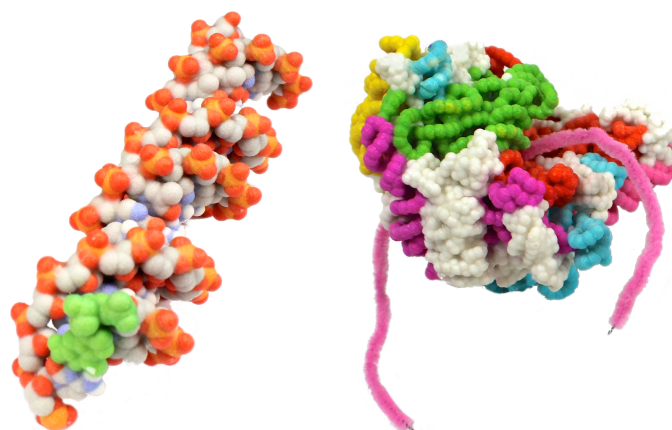


FIGURE 2.10 – Impression 3D de modèles de protéines au CBM.

Source : [CBM]



FIGURE 2.11 – Structure d'un virus constituée de plusieurs sous-structure qui s'assemblent pour former la capside complète.

Source : [OHK07]

Ce type de support offre une façon inédite de représenter les molécules, sans couleur mais compacte et qui permet d'utiliser la transparence du support comme vecteur d'information pour combiner plusieurs représentations, par exemple une surface moléculaire en plus de la représentation boules-bâtonnets.

2.3 Modèles génériques rigides et modulaires

Les modèles physiques précédents ont été conçus afin de représenter un seul type de bio-molécule. Le besoin de représenter une plus large gamme de molécule à l'aide d'un même modèle physique s'est rapidement exprimé. Le modèle physique se caractérise alors sous forme de différents composants génériques à assembler pour former une molécule.

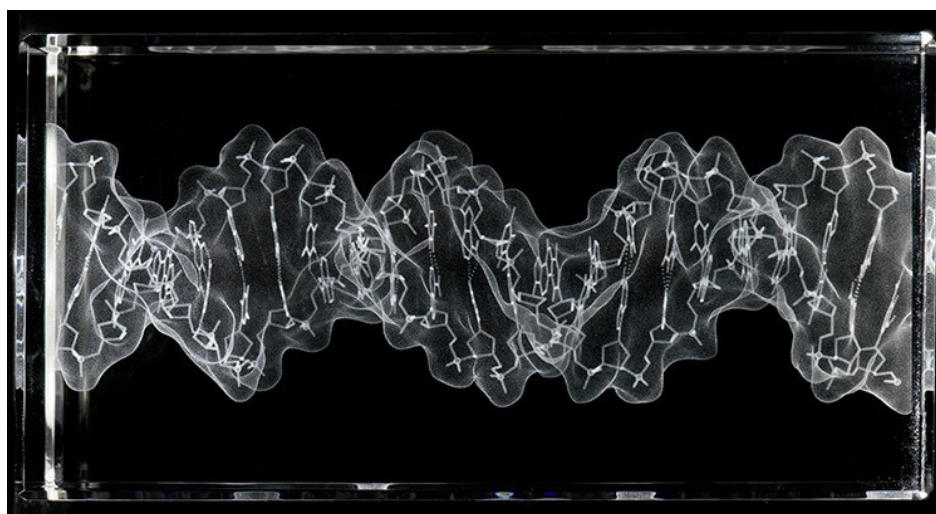


FIGURE 2.12 – Impression laser de la molécule d’ADN dans un bloc de verre.
Source : [Cry]

2.3.1 Modèle physique de protéine CPK

En 1953, le modèle CPK (*R.B. Corey, L. Pauling, W.Koltun*) [CP53] est un des premiers modèles qui permet de représenter n’importe quelle protéine, en donnant à la fois une représentation de l’occupation de l’espace de chaque atome mais aussi un modèle physique complet avec les plans pour le construire. Le modèle à l’échelle est conçu pour les protéines et représente les atomes sous formes de sphères dont le rayon est proportionnel au rayon de *Van der Waals*. Les atomes s’intersectent alors et montrent leur encombrement stérique pour donner une idée de forme générale de la molécule (Figure 2.13). Les liaisons covalentes ne sont plus symbolisées par des bâtons et un code couleur permet de bien identifier chaque atome.

Cette représentation, largement utilisée dans les modèles numériques de nos jours, a notamment permis de comprendre les détails de la structuration des protéines en structures secondaires [PCB51],[Eis03]. C’est la première fois qu’une représentation physique moléculaire est adaptée à un type de molécule et à ses caractéristiques.

2.3.2 MolyMod, kit pédagogique pour l’enseignement en chimie

L’uniformisation des modèles moléculaires permet de nos jours de disposer de modèles physiques pour l’enseignement en chimie, produits à grande échelle avec un code couleur unifié et des dimensions atomiques standards. De nombreux kits commerciaux sont disponibles pour assembler une molécule, respectant souvent le modèle boules-bâtonnets (Figure 2.14). Ils présentent l’avantage de pouvoir assembler de nombreuses molécules différentes de manière ludique, en accord avec les représentations numériques utilisées conjointement. Même si la flexibilité des molécules n’est pas toujours présente, ces modèles proposent souvent la première représentation 3D des molécules enseignée aux étudiants et donnent une image mentale en 3D des structures moléculaires.

2.3.3 Happy Atoms, jeu sérieux pour l’enseignement en chimie

Un exemple récent et original de modèle physique dédié à l’enseignement est *Happy Atoms*. *Happy Atoms* [Hap] propose un kit pour l’enseignement en chimie composé de plusieurs

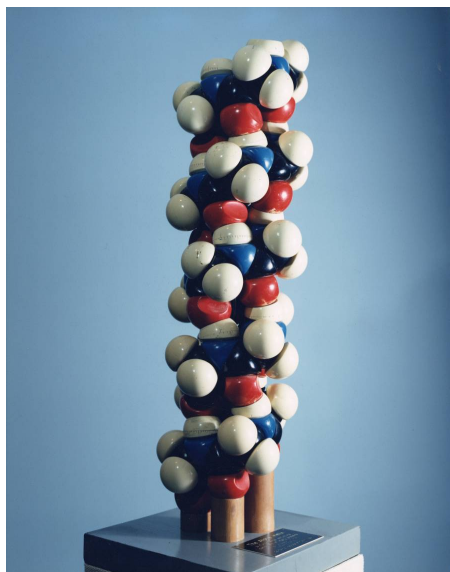


FIGURE 2.13 – Modèle CPK représentant une hélice- α . Les atomes d'oxygènes liés à des hydrogènes sont légèrement déformés pour montrer la liaison hydrogène qui stabilise la structure secondaire.

Source : [CPK]

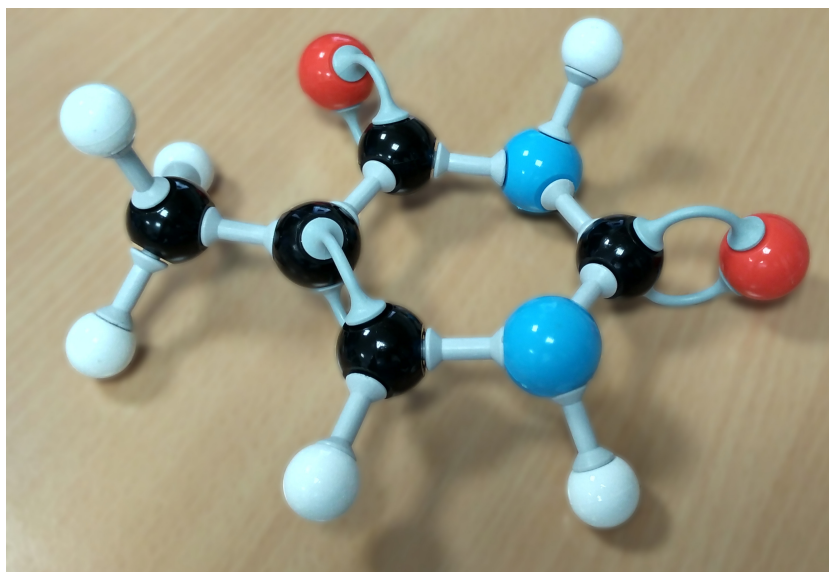


FIGURE 2.14 – MolyMod, modèle commercial de type boule-bâtonnets pour l'enseignement en chimie, assemblé en base d'ADN thymine.

atomes à assembler grâce à des liens aimantés (Figure 2.15). À l'aide d'un algorithme de traitement d'image, basé sur les couleurs des atomes et exécuté sur une tablette ou un smartphone, la molécule assemblée est identifiée et des informations supplémentaires sont proposées à l'utilisateur. L'enseignement de la chimie se transforme alors en jeu interactif où il faut construire une molécule tout en apprenant les caractéristiques de celle-ci. *Happy Atoms* devient donc un jeu éducatif avec un scénario pour apprendre les détails de nombreuses molécules à assembler, une représentation virtuelle se mêle au modèle physique pour la compléter.

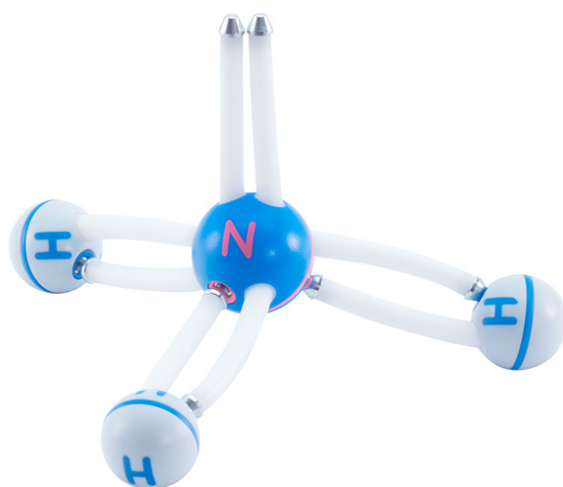


FIGURE 2.15 – Happy atoms utilise des liens flexibles en silicones pour lier les atomes entre eux et des aimants permettent de fixer les liens.

Source : [Hap]

2.4 Modèles générique, flexibles et déformables

Les modèles physiques présentés jusqu'ici ne traduisaient pas l'aspect hautement dynamique et flexible qui caractérise les protéines. L'impression 3D a permis de faciliter la conception de modèles prenant en compte la flexibilité et le mouvement des protéines. Il est également possible de retranscrire physiquement des énergies de liaisons grâce à l'utilisation d'aimants permettant de simuler, par exemple, une liaison hydrogène pour stabiliser une structure secondaire. Le fait de ressentir et d'observer les forces impliquées dans la formation et la stabilisation de l'hélice d'ADN complète la représentation visuelle et permet de mieux comprendre à quel point ces interactions sont capitales dans de nombreux processus.

2.4.1 Modèles physiques déformables, modulaires d'ADN et de protéines

En 2005, *A. Gillet* présente un modèle physique d'ADN utilisant des aimants pour lier des atomes par une liaison hydrogène au sein de la double hélice[GSSO05] (Figure 2.16). Ce modèle articulé est à la fois flexible, à l'échelle et apporte une retour haptique passif pertinent. Il est alors utilisé pour l'enseignement en bio-chimie et permet de diversifier les modèles proposés aux étudiants mais aussi d'enseigner des notions plus complexes et capitales en biologie structurale.



FIGURE 2.16 – Modèle articulé d'ADN utilisant des aimants pour reproduire les liaisons hydrogènes au sein de la double hélice.

Source : [Olsb]

2.4.2 Peppytide, modèle flexible de protéine modulaire à l'échelle

Récemment, *P. Chakraborty & R.N. Zuckermann*) ont proposé *Peppytide*, un modèle modulaire et articulé de protéine utilisant lui aussi des aimants pour simuler une liaison hydrogène au sein du squelette carboné des protéines [CZ13] (Figure 2.17). Ce modèle présente de nombreuses caractéristiques intéressantes:

- Sa modularité rend possible l'assemblage d'acides aminés pour former des peptides d'une taille variable.
- Grâce aux aimants, il est possible de construire des structures secondaires stables qui respectent elles aussi la taille attendue des structures secondaires observées dans les données expérimentales.
- L'utilisation d'aimants pour retranscrire les barrières énergétiques de rotation que l'on retrouve dans le squelette peptidique, donne un autre retour haptique pendant la manipulation et guide l'utilisateur vers des conformations probables.

Le modèle *Peppytide* est constitué de deux pièces principales pour le squelette carboné auxquelles s'ajoutent les différentes chaînes latérales. Un groupe amide comprend un atome d'oxygène rigidement lié à un carbone lui même lié à un atome d'azote et son oxygène (Figure 2.18). Le groupe carbone alpha est constitué d'un carbone lié à son hydrogène. Cette pièce porte les liens permettant de relier les autres groupes et former la liaison peptidique tout en autorisant la rotation autour d'un axe.

Les longueurs des liens entre les atomes, que ce soit pour les liaisons covalentes ou pour les liaisons hydrogènes, ont été judicieusement fixées pour s'approcher au mieux des distances atomiques retrouvées dans les structures expérimentales. Le placement des aimants au sein du squelette carboné a été réalisé pour favoriser des angles ϕ et ψ du graphe de *Ramachandran*, autrement dit, pour que les peptides formés adoptent des conformations proches des structures secondaires classiques. Grâce au respect de ces distances, du choix du rayon de 0,7 fois le rayon de *Van der Waals* et du positionnement des aimants, *Peppytide* permet de reproduire

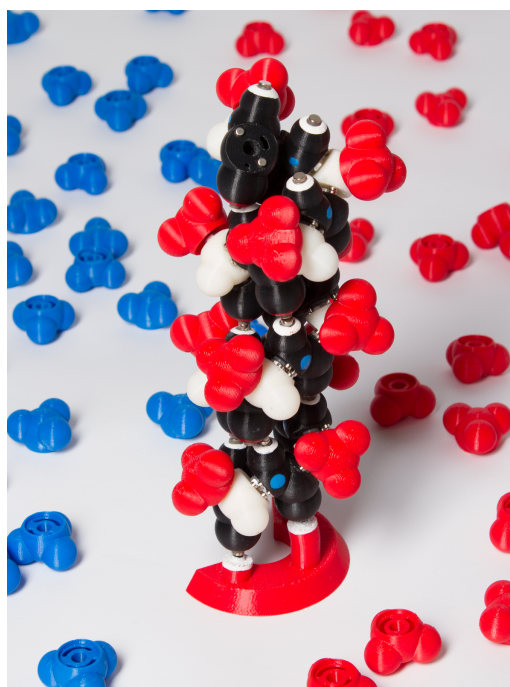


FIGURE 2.17 – Modèle *Peppytide* en hélice- α . Un acide aminé est composé de deux groupes amides (en noir) et d'un carbone alpha (blanc) lié à sa chaîne latérale (bleue/rouge).

Source : [Pep]

les structures secondaires de manière précise et stable.

Pour l'enseignement, construire un peptide à partir de pièces réalistes d'acides aminés puis de l'utiliser pour former une structure secondaire est un avantage pédagogique important et couvre l'ensemble des notions basiques de biochimie des protéines à apporter aux étudiants. Ressentir la stabilité des structures secondaires grâce aux aimants permet d'associer une force concrète à la valeur d'énergie des liaisons hydrogène et à la notion de stabilité.



FIGURE 2.18 – Les différentes pièces permettant l'assemblage du modèles *Peppytide*: le groupe amide en noir se lie au carbone alpha en blanc tout comme la chaîne latérale en rouge, ici un méthyle pour former un acide aminé alanine.

Source : [CZ13]

2.5 Rendre tangibles des modèles moléculaires virtuels

L'évolution des techniques expérimentales, combinée aux progrès rapides de l'informatique et de la représentation numérique des molécules, a rapidement conduit à la production de modèles numériques moléculaires de plus en plus nombreux et de plus en plus complexes.

Ces progrès technologiques ont conduit à l'exploration de deux méthodologies orthogonales pour rendre tangibles des modèles virtuels.

Avant l'avènement des impressions 3D, beaucoup de travaux se sont attelés à produire des représentations physiques des modèles virtuels en utilisant des techniques de réalité virtuelle immersive permettant de fournir une représentation 3D très réaliste en stéréoscopie adaptative. De plus, la modélisation des propriétés physiques de l'objet produit une perception réaliste du comportement dynamique pendant une interaction. De plus en plus de dispositifs spécifiques au domaine de la réalité virtuelle sont utilisés, comme les dispositifs haptiques, permettant d'avoir des retours tactiles et proprio-kinesthésiques, pour ressentir la forme d'un objet pendant la manipulation ou de percevoir les collisions pendant l'assemblage de plusieurs objets. Ces rendus haptiques sont parfois complétés par des rendus sonores.

Cette classe de méthodologie consiste donc à rendre un objet numérique tangible en utilisant les techniques de réalité virtuelle pour bénéficier de l'immersion et des dispositifs d'interaction haptique.

L'autre approche est née avec l'apparition des techniques d'impression 3D, qui ont permis de produire des modèles physiques pour générer à moindre coût des structures moléculaires tangibles, à haute résolution et en couleur.

Ces deux grandes approches sont également complémentaires : la première permet de bénéficier de rendus dynamiques de l'objet virtuel, là où les choix de représentation visuelle de la seconde sont définitifs. En revanche, l'interaction en réalité virtuelle, malgré les nombreux dispositifs, ne permet pas d'atteindre le réalisme, la précision, et le caractère écologique de manipulation d'objet physiques imprimés.

Conceptuellement, l'idée d'obtenir une représentation physique d'un modèle virtuel revient à l'explorer avec des capacités proprioceptives. Utiliser des dispositifs haptiques ou pseudo-haptiques avec un grand nombre de degrés de liberté pour la manipulation, un retour de force précis pour l'exploration et l'aspect physique grâce au rendu proprioceptif, permet de parcourir des modèles virtuels variés *via* une métaphore d'interaction polyvalente.

2.5.1 Exploration de scènes moléculaires : dispositifs d'interaction classiques de souris

La méthode la plus couramment utilisée pour interagir avec des systèmes moléculaires 3D est la souris d'ordinateur. Cette souris propose 2 degrés de libertés pour manipuler des objets avec 6 degrés de libertés (3 mouvements en translation et 3 mouvements en rotation), c'est pourquoi de nombreuses métaphores d'interactions ont été proposées : le défilement de la molette d'une souris permet par exemple de régler la profondeur du point de vue, appuyer sur cette molette permet d'effectuer des translations.

La souris 3D, moins répandue, propose d'ajouter un axe en hauteur, il est alors possible de soulever ou appuyer sur la souris pour ajuster, par exemple, la hauteur du point de vue dans la scène moléculaire. Cependant, cet ajout ne permet pas de créer réellement un degré de liberté puisqu'il est difficilement combinable avec les autres : il est ardu d'effectuer une rotation sur un axe tout en effectuant une translation.

2.5.2 Manipulation immersive de simulations moléculaires : dispositifs d'interaction en RV

Une des solutions apportées par les dispositifs de réalité virtuelle ou du monde du jeu vidéo est le contrôleur. Il s'agit d'une manette, souvent constituée de plusieurs boutons dont la position 3D et la rotation sont suivies en temps interactif. La manipulation d'objets 3D virtuels se fait grâce à une interaction directe puisque l'utilisateur peut effectuer des translations et des rotations dans le monde physique retranscrites dans le monde virtuel.

Dans un contexte de bureau, une souris classique, une souris 3D ou un bras haptique permettent d'interagir avec le système moléculaire en sélectionnant un ou plusieurs atomes et en y appliquant une force proportionnelle au déplacement du pointeur.

Dans un contexte de réalité virtuelle, les dispositifs modernes sont là aussi utilisés pour pointer un atome ou un groupe d'atomes et leur appliquer une force à intégrer dans la simulation (Figure 2.19).



FIGURE 2.19 – Utilisation du logiciel de visualisation UnityMol pour manipuler une dynamique moléculaire interactive dans un contexte de réalité virtuelle avec UnityMol. Publication en cours

Bien que l'interaction ne soit pas directe puisqu'elle fait appel à un outil réel que l'on manipule via une métaphore pour réaliser une action dans le monde virtuel, c'est un premier pas vers une manipulation d'objets virtuels 3D avec des outils physiques donnant plus de possibilités de mouvement qu'une souris classique.

J'ai notamment pris part au développement de ces nouveaux moyens d'interactions dans l'outil UnityMol qui permet de visualiser des systèmes moléculaires et d'interagir avec eux en immersion via des dispositifs adaptés de réalité virtuelle. Une publication est en cours d'écriture pour présenter ces développements liés à l'utilisation de la réalité virtuelle avec UnityMol afin de proposer des techniques pour visualiser des dynamiques moléculaires adaptées à la RV. L'idée est également d'offrir des méthodes d'interaction permettant de réaliser des simulations moléculaires interactives en réalité virtuelle grâce aux contrôleurs, à un Leap Motion ou à d'autres dispositifs appropriés au contexte de RV. Ces développements ont également permis à d'autres équipes d'utiliser UnityMol pour développer des méthodes innovantes de docking moléculaire en RV (par *Joao Rodrigues et. al*).



FIGURE 2.20 – UnityMol dans un contexte de RV avec un dispositif d'interaction adapté, le Leap Motion pour retranscrire les mains de l'utilisateur dans le monde virtuel.

2.5.3 Comparaison d'interaction tangible et virtuelle : Molégo, dispositif pseudo-haptique appliqué à la manipulation d'objets moléculaires

La manipulation de molécules grâce à des dispositifs pseudo-haptiques dans un contexte de réalité virtuelle, permet de donner la sensation à l'utilisateur qu'il saisit un objet physique alors que tous les objets de la scène sont virtuels.

Molégo est une implémentation de ce concept que j'ai réalisé au cours de ma thèse et qui propose à l'utilisateur d'apprendre les bases de la biochimie des protéines de manière ludique en RV grâce à un casque de réalité virtuelle (HMD pour *Head Mounted Display*) et à un Leap Motion permettant la retranscription des mains et des mouvements des doigts dans la scène virtuelle (Figure 2.21).

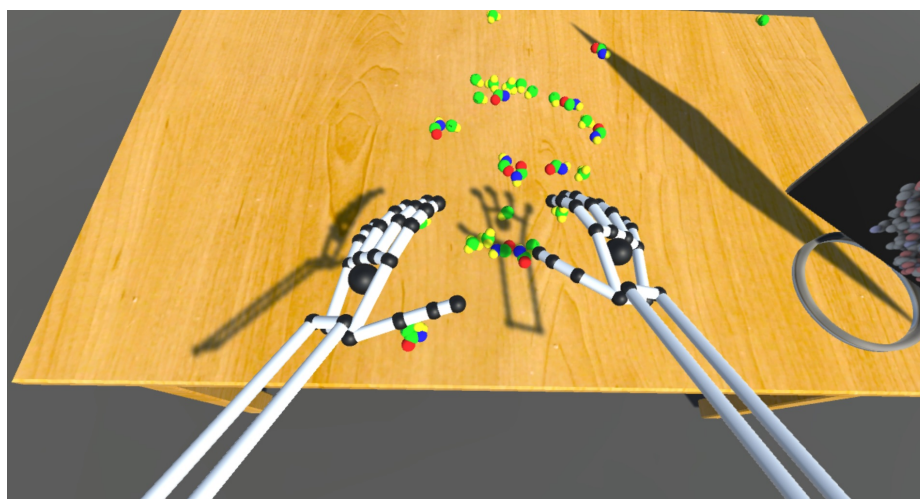


FIGURE 2.21 – Jeu Molégo utilisant un HMD et un Leap Motion pour immerger l'utilisateur dans une scène virtuelle où il apprend la biochimie de manière ludique.

Ce jeu sérieux a également permis de poser les bases à la réalisation d'une expérience afin de prouver l'apport des sensations kinesthésiques dans l'apprentissage : deux groupes d'étudiants sont comparés, un groupe utilisant un modèle physique *Peppytide* pour réaliser les mêmes exercices qu'un deuxième groupe manipulant une représentation virtuelle du modèle *Peppytide*.

Dans le but d'éliminer les biais entre les deux groupes pour pouvoir comparer les résultats, il est nécessaire de diminuer au maximum les différences d'interaction entre les objets physiques et les objets virtuels. Cette expérience ne s'intéresse pas aux modes d'interactions en RV, il faut donc que la saisie des objets soit la plus proche possible du comportement dans le monde réel.

Dans ce sens, la pièce dans laquelle le groupe va utiliser le modèle physique est reproduite fidèlement dans une scène virtuelle, les dimensions des pièces de *Peppytide* ainsi que celle des meubles sont respectées.

Un important effort de développement a été investi pour rendre l'interaction et la saisie des pièces virtuelles aussi proches que possible du comportement dans le monde réel. Notons que c'est un problème qui reste ouvert, les concepteurs du Leap Motion améliorent continuellement son logiciel et proposent des solutions pour le résoudre.

La solution développée au laboratoire s'est portée sur le déclenchement de la saisie de l'objet lorsque les positions de deux doigts sont suffisamment proches de l'objet. L'interaction restant plus complexe en RV, les liaisons entre les pièces ont été facilitées en détectant la proximité d'une pièce de *Peppytide* avec une autre pour qu'elles se lient. Néanmoins, la précision et les fluctuations du suivi des doigts et des mains de l'utilisateur n'ont pas permis d'obtenir une interaction satisfaisante pour la continuation de cette expérience.

Bien que limitée par le choix matériel pour l'interaction, cette approche peut être adaptée à la manipulation d'objets de plus grande taille ou être améliorée par de nouveaux dispositifs en RV. L'interaction directe, c'est-à-dire l'absence de métaphore d'interaction et la retranscription des mains de l'utilisateur dans le monde virtuel combiné à l'immersion sont autant d'atouts en faveur de ce type de manipulation.

2.5.4 Exploration haptique de molécules : dispositifs haptiques 3DoF et 6DoF

Le premier projet de docking moléculaire, initié en 1967, utilisait déjà un bras haptique avec retour de force pour fixer des molécules dans des protéines [BJOYBJK90]. Les résultats de cette approche montraient de bonnes performances de docking face aux outils automatiques et permettaient à l'utilisateur de mieux comprendre les détails du système moléculaire étudié.

Le projet CoRSAIRe propose également d'utiliser des bras haptiques et des retours audio 3D dans un environnement de réalité virtuelle pour manipuler des simulations moléculaires de docking protéine-protéine [FNM⁺09] (Figure 2.23).

En effet, dans ce type de tâche d'amarrage ou docking moléculaire, la manipulation des molécules en translation et rotation est la principale action réalisée par l'utilisateur. Disposer d'un grand nombre de degrés de liberté est donc primordial. Le retour haptique 6 DoF permet de ressentir des forces calculées en temps réel sur ordinateur difficilement reproductibles sur un modèle physique. Grâce à l'immersion en réalité virtuelle, la représentation de l'objet est en 3D et peut changer dynamiquement en fonction de la simulation en cours, du système d'intérêt et des préférences de représentation de l'utilisateur.

Les bras haptiques sont donc une solution plus coûteuse qui donne accès à une manipulation intuitive des objets 3D. Ces dispositifs présentent néanmoins des contraintes d'espace d'interaction qui sont en partie résolues par le débrayage de l'interaction pour revenir à une position qui permet à nouveau de continuer la translation ou la rotation. Bien qu'ils proposent un nombre plus important de degrés de liberté, l'interaction avec des systèmes moléculaires est limitée face au nombre de DoF des molécules.

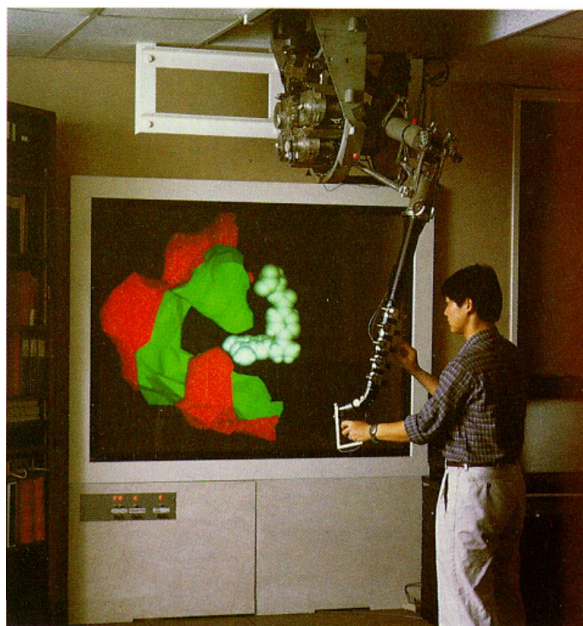


FIGURE 2.22 – Première méthode de docking interactif avec un bras haptique dans les années 70.

Source : [BJOYBJK90]

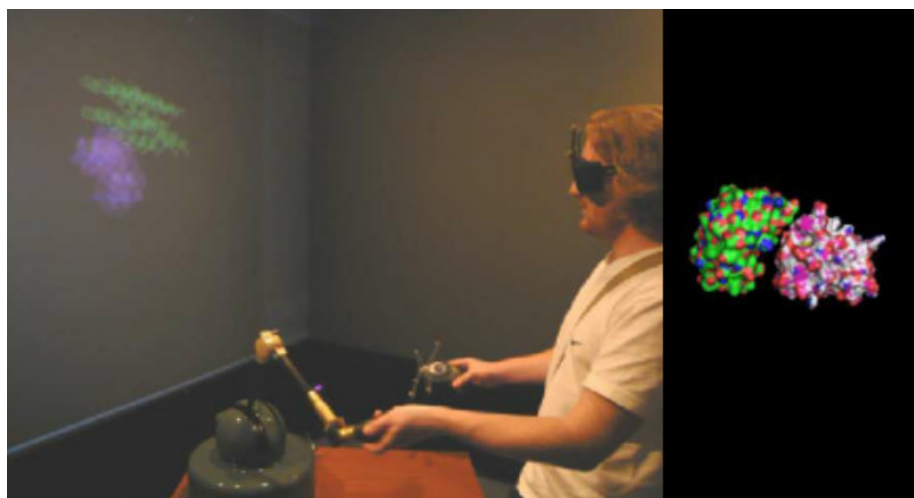


FIGURE 2.23 – Amarrage ou docking protéine-protéine grâce à un bras haptique avec 6 degrés de libertés (6DOF) en réalité virtuelle.

Source : [FNM⁺09]

2.5.5 Interaction avec des dispositifs haptiques et ergonomiques : les gants haptiques

Dans la même idée de sentir des objets virtuels par un retour haptique pour les explorer et les manipuler, des gants avec des retours haptiques ont été développés. Ils proposent de sentir les objets physiques grâce à des vibrations exercées par plusieurs vibrateurs ou par des moteurs disposés sur les gants (Figure 2.24). La position des gants dans le monde virtuel est nécessairement connue pour pouvoir proposer un retour haptique pertinent.

Plusieurs applications à la modélisation moléculaire ont été proposées [CBZ⁺05, HFSM08], cependant un tel système est souvent lourd à mettre en place et contraignant pour l'utilisateur qui doit s'équiper et est contraint par les fils des différents dispositifs.



FIGURE 2.24 – Différents projets de gants avec retour haptique pour la réalité virtuelle. De gauche à droite, GloveOne, VRGluve, Exos, Dexa.

Source : [VR a], [VR b], [Exo], [Dex]

De nouvelles initiatives pour palier à ces problèmes sont en train d'émerger grâce à la démocratisation des systèmes de RV pour le grand public avec différentes approches, mécaniques ou simplement avec vibrations [VR a, VR b, Exo, Dex]. Le concept de gants haptiques peut d'ailleurs être étendu à l'ensemble du corps avec des exosquelette combiné à un HMD pour une immersion complète en réalité virtuelle (par exemple: [Axo]).

Bien que ces dispositifs soient principalement orientés vers une utilisation en jeu vidéo, des applications concrètes en interaction homme-machine pour la biologie structurale sont à envisager. L'utilisateur pourra alors être immergé dans une scène moléculaire, en réalité virtuelle, pour non seulement visualiser le système moléculaire mais également sentir les forces et énergies impliquées et agir en utilisant son corps, comme on le ferait dans le monde physique pour une interaction intuitive.

2.6 Les interfaces tangibles moléculaires : contrôler une biomolécule virtuelle grâce à sa représentation physique

Une interface tangible est un moyen d'interaction homme-machine pour agir sur un objet virtuel grâce à un objet physique [SH10]. Des informations provenant du monde virtuel peuvent être ajoutées au monde physique grâce à l'augmentation de l'interface tangible. Cette ajout d'informations est la base de la réalité augmentée et consiste à superposer des données, calculées par ordinateur en temps interactif, sur des objets physiques. Cette superposition se fait souvent via un dispositif d'écran(s) combiné(s) à une ou plusieurs caméras qui captent le monde réel.

La création d'interfaces tangibles a grandement été facilitée par la popularisation de l'outil ARToolKit [Kat02]. En effet, l'une des difficultés majeures des interfaces tangibles est d'obtenir des informations précises de l'objet physique notamment sa position dans l'espace et son orientation. Grâce à des marqueurs visuels sur l'objet (Figure 2.25 & Figure 2.28), filmés par une caméra, un algorithme permet de calculer la position et l'orientation de la caméra par rapport au marqueur en temps réel. On obtient alors une position et orientation pour placer une caméra virtuelle qui correspond au point de vue réel, mais on peut également suivre le déplacement de l'objet physique. Dès lors, plusieurs objets de tailles et de formes variables peuvent être utilisés pour manipuler des objets virtuels tout en pouvant ajouter des informations du monde virtuel en les projetant sur les objets physiques.

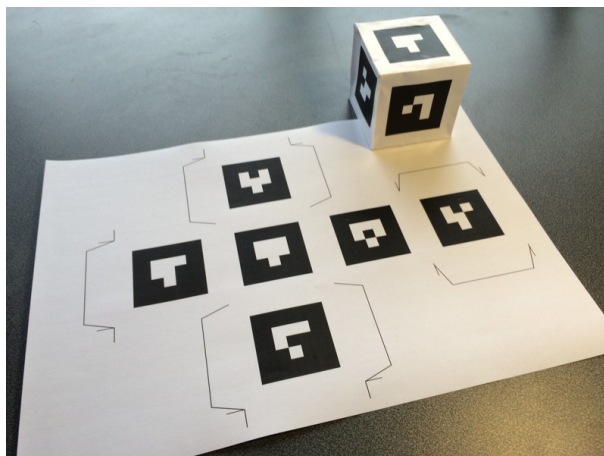


FIGURE 2.25 – Exemple de marqueurs ARToolKit agencés sur un cube.

Source : [ART]

2.6.1 Interface tangible, concept et définition

Une interface tangible est une méthode d'interaction homme-machine qui permet de manipuler des objets virtuels grâce à un objet ou un environnement physique. Le but de ces interfaces est d'utiliser les capacités humaines à manipuler des objets physiques pour retranscrire ces mouvements dans le monde virtuel par action directe, sans métaphore d'interaction et souvent par une interaction bi-manuelle.

Le principal avantage des modèles physiques est leur facilité de manipulation. L'idée d'une interface tangible est de bénéficier de cet avantage pour faciliter la manipulation d'objets virtuels grâce à leurs représentations physiques réalistes ou abstraites. Dans les implémentations récentes d'interface tangible, les représentations physiques et virtuelles se mélangent souvent, comme dans Tangible Bits [IU97] où certains objets physiques sont augmentés par des informations provenant du monde virtuel.

2.6.2 Interface tangible pour une interaction plane

Plusieurs interfaces tangibles se basent sur l'utilisation d'objets physiques sur une surface plane, servant de support pour projeter les informations virtuelles [KBP⁺00].

Un exemple notable de cette catégorie d'interface tangible est SandScape (Figure 2.26) [IRP⁺04], où un laser permet de calculer la profondeur des objets et du sable contenu dans un bac et où un projecteur au dessus de la table ajoute différentes visualisations pour augmenter la représentation physique. Un cas d'application de cet outil est la simulation d'écoulements de fluides en fonction du relief, rendu rapide à prototyper grâce à l'utilisation du sable.

2.6.3 Manipulation d'avatars numériques articulés grâce à une interface tangible

Une autre approche pour créer une interface tangible est non pas d'utiliser des marqueurs sur l'interface, mais de concevoir le modèle physique pour qu'il contienne des capteurs afin d'obtenir des informations du monde physique à transcrire dans le monde virtuel.

Un travail notable dans ce domaine est celui de Jacobson *et al.* [JPG⁺14], qui a construit une interface tangible modulaire avec des capteurs de rotation à effet Hall permettant d'obtenir un angle précis entre chaque pièce. L'interface est alimentée par un fil qui sert également

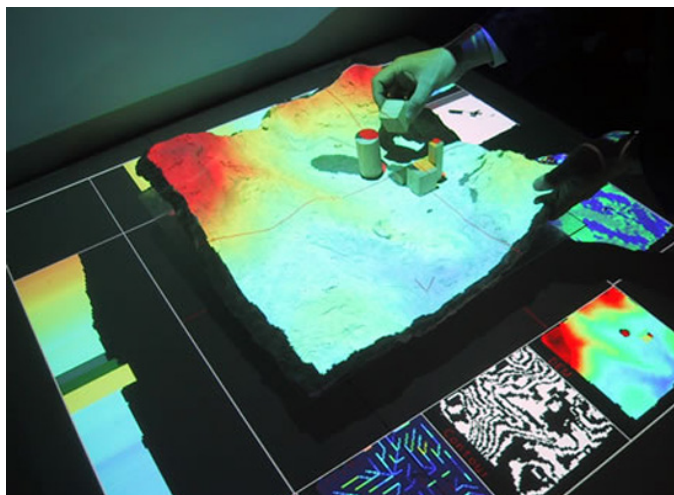


FIGURE 2.26 – Interface tangible grâce à un bac à sable sur une table, sur lequel sont projetées des informations tenant compte de la topologie du sable.

Source : [San]

à transmettre l'information à un ordinateur. Le système permet alors de manipuler précisément des personnages virtuels en tournant les différentes pièces de l'interface (Figure 2.27). Même si il n'y a pas augmentation au sens propre, l'inverse est utilisé : une partie du monde physique que constitue l'interface est représentée dans le monde virtuel.

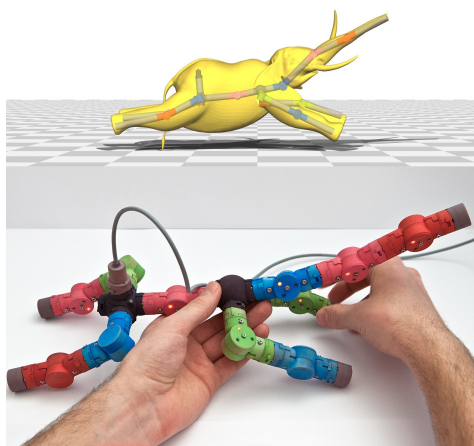


FIGURE 2.27 – Interface tangible permettant la manipulation en temps réel et précise d'un modèle virtuel.

Source : [JPG⁺14]

2.6.4 Manipulation de systèmes moléculaires avec une interface tangible

A. Gillet, dans le laboratoire d'A. Olson, a utilisé des marqueurs ARToolKit pour augmenter différents modèles de protéines imprimés grâce à des imprimantes 3D [GSS⁺04]. Bien que cela nécessite l'utilisation d'un écran et d'une caméra interposés entre l'utilisateur et les objets, ce dispositif permet de tester plusieurs représentations de la molécule d'intérêt, d'y

ajouter des informations dynamiques provenant de données ou de simulations numériques, mais aussi de manipuler les représentations virtuelles.

Ces modèles proposent des représentations physiques proches de celles classiquement utilisées en visualisation moléculaire, telles que les surfaces ou les Ribbons, complétées par d'autres informations telles que les champs électrostatiques (Figure 2.29). L'intérêt d'avoir une représentation physique proche du modèle virtuel est ici flagrant, puisque la co-localisation des informations des champs électrostatiques est primordiale pour la compréhension des données.



FIGURE 2.28 – Exemple de marqueurs placés sur le modèle physique d'une protéine. L'augmentation est montrée sur le haut de l'image, une représentation CPK est ajoutée sur les marqueurs.

Source : [Ols]

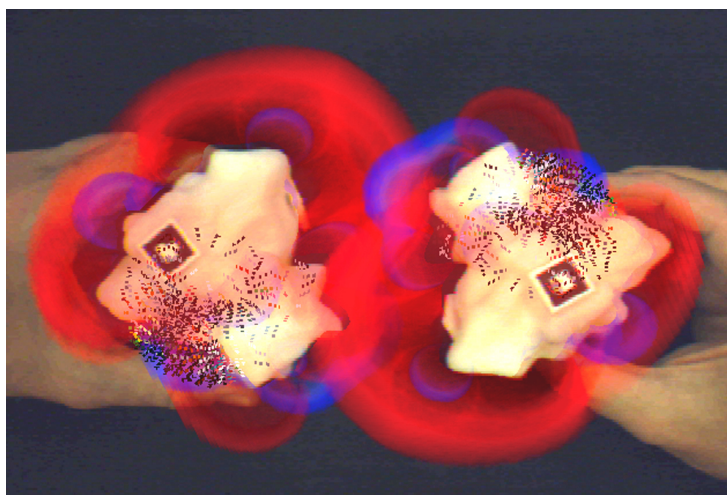


FIGURE 2.29 – Les champs électrostatiques sont ajoutés au modèle physique rigide de deux sous-unités du dimère SOD.

Source : [Ols]

Bien que les marqueurs occupent un espace significatif sur le modèle physique et que cela

rompt la continuité de la représentation, ce type d'interface tangible présente de nombreux avantages. Pour une adoption large d'un tel dispositif dans l'enseignement et/ou la recherche, la facilité de mettre en place l'interface est importante. Une imprimante 3D, une caméra et un ordinateur suffisent ici pour disposer d'une interface tangible sur laquelle des données dynamiques peuvent être ajoutées.

2.7 Conclusion et problématique de la thèse

La complexité, la précision et la pertinence des modèles physiques moléculaires ont fortement évolué au fil des années grâce aux avancées technologiques comme l'impression 3D, mais aussi parce que les chercheurs et enseignants y ont vu un outil puissant pour développer leurs hypothèses et les communiquer.

Les modèles physiques sont en effet devenus omniprésents dans l'enseignement en chimie, pour leurs qualités pédagogiques liées à la manipulation et à la représentation des objets appropriées aux schémas mentaux pour l'apprentissage [SM04].

Aujourd'hui, les smartphones contiennent à la fois la surface pour projeter les informations du monde virtuel via un écran souvent de grande taille, les caméras de qualité suffisante pour capturer la scène et les marqueurs, mais aussi la puissance de calcul nécessaire pour exécuter les algorithmes de traitement d'images. Ces dispositifs sont logiquement le support de nouvelles interfaces tangibles en développement.

Les représentations numériques des molécules ont également progressé et proposent désormais de multiples moyens pertinents de visualiser les différents aspects des molécules.

Une solution pour utiliser au mieux les atouts des modèles physiques et les combiner aux représentations numériques serait de créer une interface tangible flexible, modulaire et augmentée. Elle permettrait de manipuler un objet complexe tout en profitant de la variété et du dynamisme des données virtuelles. Un exemple est proposé en Figure 2.30 où le modèle physique *Peppytide* est utilisé pour manipuler un peptide et lui appliquer une rotation sur un groupe d'atomes, force qui est envoyée à la simulation moléculaire.

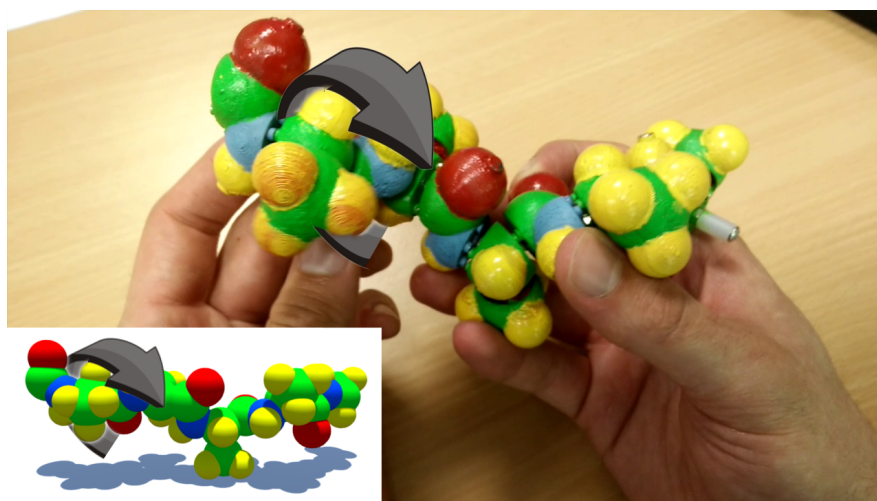


FIGURE 2.30 – Idée d'interface tangible en utilisant le modèle *Peppytide* pour appliquer une rotation sur un groupe d'atomes du modèle physique qui est retranscrite dans la représentation virtuelle.

À ce jour, il n'existe cependant pas d'interface tangible moléculaire sans marqueur per-

mettant de manipuler des simulations tout en proposant une modularité et une flexibilité inhérentes aux bio-molécules.

Cette thèse vise à proposer une méthode d'interaction directe, riche et adaptée à la manipulation de molécules. Elle propose l'utilisation d'une interface tangible moléculaire, à la fois flexible et modulaire, pour manipuler des systèmes moléculaires avec un nombre de degrés de liberté suffisant.

Chapitre 3

Tracking sans marqueur de structures 3D modulaires et déformables : d'un modèle physique à une interface tangible moléculaire

Ce chapitre fait un état des lieux des méthodes pour acquérir une représentation virtuelle d'un objet physique moléculaire, et les moyens pour la manipuler grâce à l'objet tangible. Il donne nos contributions dans la reconstruction 3D d'un modèle physique moléculaire à la fois flexible et modulaire, avec des contraintes spécifiques pour une utilisation en tant qu'interface tangible dans des contextes d'enseignement et de recherche.

Sommaire

3.1 Manipulation d'objets virtuels avec des objets tangibles	67
3.1.1 Marqueurs visuels	68
3.1.2 Capteurs matériels	68
3.2 Numérisation d'un objet physique	68
3.2.1 Dispositifs de reconstruction en temps réel : reconstruction multi-vues .	68
3.2.2 Scanners 3D	70
3.2.3 Caméra de profondeur grand public	71
3.2.4 SFM : <i>Structure from Motion</i>	71
3.3 Application à des modèles physiques moléculaires	73
3.3.1 Choix du modèle physique et du système de reconstruction	74
3.3.2 Algorithmes de traitement d'images : les points d'intérêts	74
3.3.3 <i>Structure from Motion</i> incrémentale	78
3.3.4 Fusion de nuages de points 3D colorés	83
3.3.5 Intégration de contraintes biologiques	83
3.3.6 Évaluation de la méthode	87
3.3.7 Application au modèle physique de chimie <i>MolyMod®</i>	91
3.4 Conclusions et perspectives	92

Introduction Comme indiqué dans le chapitre précédent, bénéficier conjointement des avantages des modèles physiques moléculaires et des représentations moléculaires virtuelles, est un enjeu important en biochimie théorique, afin de fournir des outils d'interaction suffisamment riches pour aborder la complexité liée à la manipulation et à l'édition de structures moléculaires dynamiques, notamment pendant une simulation moléculaire en cours.

Cette problématique a été notamment traitée par l'équipe de *A. Olson* au SCRIPPS, qui a su développer les premières interfaces tangibles moléculaires, en intégrant la nécessité d'aborder le caractère déformable et modulaire dans les modèles physiques, supports de ces interfaces tangibles. Cependant, les limites technologiques de l'époque ont imposé la méthodologie de tracking par marqueur, dont la taille et l'encombrement impactaient la représentation moléculaire.

L'enjeu de cette thèse est donc de poursuivre ce travail en proposant une méthode de tracking sans marqueur, pour suivre ce type de structures moléculaires 3D déformables et modulaires, en bénéficiant d'un contexte technologique où les dispositifs de captures et les algorithmes de traitement d'images sont plus performants. Compte tenu des avancées technologiques récentes, notamment dans les dispositifs de captures mobiles, une contrainte supplémentaire a été ajoutée pour que cette méthode soit utilisable dans un contexte de travail quotidien, sans dispositif de reconstruction 3D lourd avec plusieurs caméras dans un environnement contrôlé, mais avec un simple smartphone doté d'un dispositif de capture d'image contemporain.

Ce chapitre décrit une sélection de dispositifs de numérisation de structure 3D statiques ou dynamiques, la première étape pour créer une interface tangible étant d'obtenir un modèle virtuel de l'objet physique, choisi pour être le support physique de l'interface.

Nous soulignons que l'interface tangible est parfois générique au sens où sa représentation physique choisie est déconnectée de la représentation virtuelle à manipuler.

Dans notre cas, il est nécessaire que le modèle physique moléculaire embarque la complexité et les caractéristiques complexes des bio-molécules en terme de degrés de liberté, pour que la richesse de l'interface tangible ciblée puisse répondre aux besoins de manipulations de bio-molécules. Une partie de ce chapitre consistera à expliquer nos choix en terme de modèle physique utilisé comme support de l'interface tangible.

Nous décrirons ensuite les contributions de ce travail liées à la conception, à l'implémentation et à l'évaluation de la méthode de tracking de structure 3D déformable. Nous soulignerons l'importance, dans la reconstruction 3D de modèles physiques, d'utiliser les connaissances en chimie des bio-molécules, permettant d'orienter la reconstruction, de la corriger et d'en lever les ambiguïtés pour la compléter. La reconstruction alors obtenue peut être couplée aux mouvements du modèle physique pour que les représentations, physique et numérique, concordent.

Nous aborderons enfin les limites de cette méthodologie, en particulier pour reconstruire des structures 3D moléculaires hautement occultées pendant la manipulation et par la structure elle-même.

3.1 Manipulation d'objets virtuels avec des objets tangibles

La manipulation des objets virtuels grâce à des objets physiques est depuis longtemps utilisée grâce à la métaphore d'interaction de la souris. Classiquement, une interface 2D de type souris est utilisée pour translater et orienter un objet dans le monde virtuel. Or, ce mode d'utilisation d'une souris n'est pas approprié pour cette tâche simple, ce qui se traduit par des performances de manipulation inférieures à l'utilisation d'une interface tangible [BIAI17]. Comme présenté dans le chapitre 2, les interfaces tangibles profitent des avantages

de manipulation et de représentation 3D des modèles physiques.

3.1.1 Marqueurs visuels

Dans l'idée de manipuler des objets virtuels dans le monde physique, une première approche est d'utiliser des marqueurs visuels pouvant être suivis (ou trackés) avec des algorithmes de traitement d'image, permettant d'obtenir une ou plusieurs positions et orientations d'un objet physique, que l'on peut appliquer à un objet virtuel.

Une solution simple à mettre en place et robuste dans diverses applications, a été apportée par l'outil ARtoolkit [KB99], notamment utilisé par A. Gillet et A. Olson [GSS05] dans la réalisation d'une interface tangible moléculaire pour la manipulation de molécules (Figure 2.29) dans l'amarrage moléculaire (ou docking).

Malgré leurs avantages, les marqueurs occupent une partie importante de l'interface et sont difficilement transposables à une interface modulaire ou flexible.

3.1.2 Capteurs matériels

Une autre approche pour manipuler un objet virtuel grâce à un objet physique est la mise en place de capteurs dans l'objet physique lui même. Des capteurs à effet *Hall*¹ permettent par exemple de donner une valeur précise de l'angle de rotation entre deux parties de l'objet tangible, et peuvent donc être utilisés dans la manipulation d'objets virtuels [JPG⁺14]. Il est également possible d'embarquer une centrale inertielle dans les objets, comme ceux des smartphones, pour obtenir une mesure de la translation des objets dans le monde physique.

Un important dispositif électronique est cependant nécessaire pour disposer d'un tel outil qui devient alors difficile à assembler et peut être assez coûteux à fabriquer.

3.2 Numérisation d'un objet physique

L'application de la numérisation 3D à un modèle physique moléculaire est peu discutée dans la littérature, avec peu de retour d'expérience, puisque l'état de l'art de la reconstruction 3D en biologie moléculaire consiste plutôt à faire l'inverse, c'est-à-dire essayer de construire des modèles physiques à partir de la représentation numériques obtenues de manière expérimentale. Cette création d'objets tangibles est essentiellement réalisée aujourd'hui par impression 3D.

Avec la démocratisation des imprimantes 3D, il est en effet courant de vouloir reproduire un objet physique, il faut pour cela obtenir un modèle numérique de l'objet. Plusieurs techniques professionnelles sont maintenant rendues accessibles au grand public, mais l'omniprésence des smartphones a poussé les développeurs à proposer des applications utilisant l'appareil photo numérique et la photogrammétrie pour scanner des objets, directement sur ces appareils.

3.2.1 Dispositifs de reconstruction en temps réel : reconstruction multi-vues

Il est possible de scanner une scène complète en mouvement en temps réel grâce à plusieurs caméras fixes dont on connaît les paramètres intrinsèques (c'est-à-dire les paramètres de projection du monde physique sur l'image) et les paramètres extrinsèques (position et

1. Permet de mesurer une variation du champ magnétique et donc de donner un angle précis entre deux aimants.

rotation dans l'espace réel).

Bien que cela demande la mise en place d'un système fixe de plusieurs caméras calibrées (Figure 3.1), la reconstruction en temps réel permet alors d'obtenir une succession d'images 3D [AFM⁺06], qui ouvre de nombreuses possibilités en acquisition de données temporelles en temps réel, mais aussi en interaction avec des scènes 3D, en immersion ou en réalité augmentée, pour interagir avec des simulations physiques (exemple du projet GrImage Figure 3.2).

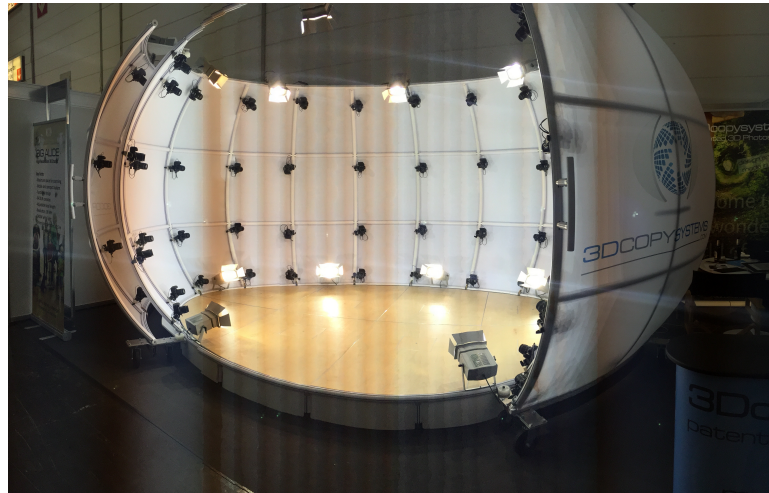


FIGURE 3.1 – Salle pour scanner en temps réel des objets ou des personnes physiques grâce à la calibration de nombreuses caméras. Ce type de dispositif s'appelle un photo booth ou kiosque photo en français.

Source : [3Dc]

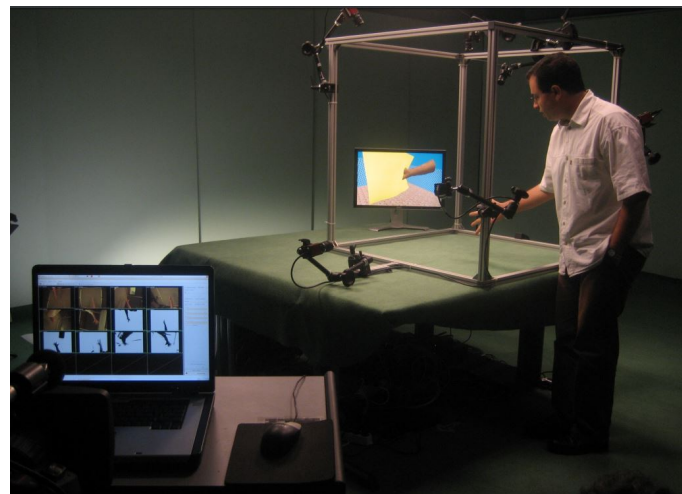


FIGURE 3.2 – Reconstruction 3D de la main de l'utilisateur en temps réel grâce à des caméras calibrées qui permettent une interaction avec des simulations physiques réalistes.

Source : [AMR⁺07]

Cette solution présente cependant des inconvénients : elle n'est pas facilement portable et le coût pour la mettre en place est assez élevé. De plus, les limitations de la technique font qu'il est nécessaire d'avoir un grand nombre de caméras pour obtenir un modèle numérique de la même qualité que ceux des scanners 3D présentés ci-dessous.

3.2.2 Scanners 3D

Pour obtenir des reconstructions 3D d'objets, de bâtiments ou même de villes, des caméras professionnelles se basant sur des capteurs de profondeurs permettent d'obtenir rapidement un nuage de points ou même un maillage texturé avec les couleurs observées par le capteur couleur.



(a) Table tournante pour scanner de petits objets.
Source : [Scad]



(b) Exemple de scanner 3D portable professionnel.
Source : [Scac]



(c) Lava Chairside Oral Scanner, un scanner 3D commercial pour les dentistes. Source : [Scaa]



(d) Caméra 3D montée sur un drone pour scanner des bâtiments, des monuments de grande taille ou même des reliefs. Source : [Scab]

FIGURE 3.3 – Différents dispositifs professionnels pour obtenir un modèle numérique d'objets physiques.

De nombreuses déclinaisons commerciales de ces dispositifs sont disponibles pour des utilisations diverses, comme la numérisation d'objets (Figure 3.3a) ou même de personnes statiques (Figure 3.3b & 3.3c) mais aussi d'objets de grande taille comme certains édifices avec des dispositifs montés sur des drones par exemple (Figure 3.3d).

3.2.3 Caméra de profondeur grand public

Plus récemment, de nouveaux dispositifs facilement accessibles au grand public permettent de scanner des objets avec moins de précision mais à un prix abordable, souvent liés à des consoles de jeu et en temps interactif. Comme les capteurs professionnels, ces appareils sont souvent équipés d'un capteur de profondeur avec lumière structurée : de la lumière infrarouge est envoyée par un émetteur à côté de la caméra et l'angle connu entre la caméra infrarouge et le projecteur permet de calculer la déformation de la lumière par les objets physiques et d'en obtenir la profondeur (Figure 3.4).

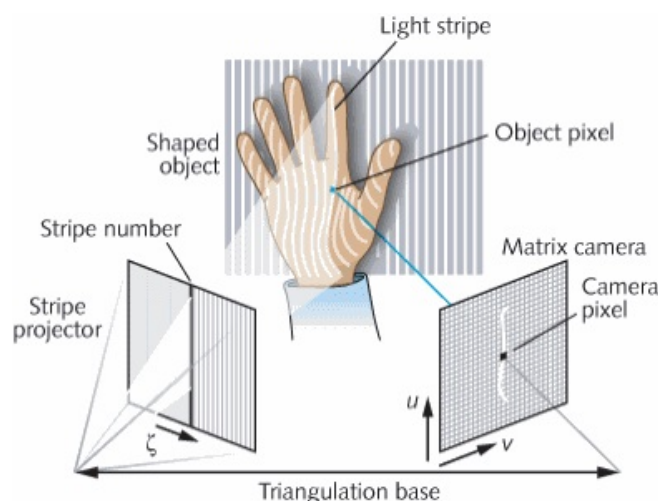


FIGURE 3.4 – Schéma du fonctionnement des scanners par lumière structurée. La profondeur est calculée en projetant de la lumière avec un certain motif et en observant sa déformation par les objets.

Source : [Str]

Les différentes versions du Kinect de Microsoft (Figure 3.5a) utilisent cette méthode ainsi que l'HoloLens (Figure 3.5b). Plus récemment, Intel a proposé plusieurs caméras RealSense (Figure 3.5c) pour différents usages utilisant également la lumière structurée pour obtenir une carte de profondeur. Le projet Tango de Google (Figure 3.5d) propose d'intégrer ce genre de capteur dans les smartphones pour réaliser cette reconstruction 3D sur téléphone en combinant les données des caméras de profondeur et couleur avec celles de la centrale inertielle. Comme avec l'HoloLens, le téléphone devient une passerelle de réalité augmentée. Le téléphone est repéré dans son environnement grâce à une reconstruction numérique et des objets virtuels peuvent être ajoutés en concordance avec le monde physique.

Cependant, certains objets sont difficiles à scanner avec ces dispositifs car ils reflètent mal ou absorbent complètement la lumière infrarouge. Ce type de capteur est alors inefficace et d'autres méthodes doivent alors être mises en place.

3.2.4 SFM : *Structure from Motion*

La majorité du règne animal utilise la vision stéréoscopique pour voir en trois dimensions. La stéréoscopie consiste à reproduire une perception 3D à partir de deux images 2D. La plupart des méthodes stéréoscopiques impliquent une différence de position entre les deux récepteurs lumineux, comme la vision binoculaire humaine. Les yeux, qui donnent chacun une image 2D de notre monde, sont séparés de quelques centimètres et le cerveau de l'observateur



(a) Microsoft Kinect, dispositif pour jouer console de jeu en utilisant son corps.



(b) Casque de réalité augmentée Microsoft Holo-Lens qui scanne son environnement et permet une localisation de l'utilisateur.



(c) Caméra de profondeur Intel RealSense en version bureau, toujours en version bêta.



(d) Capteur de profondeur intégré dans un smartphone du projet Tango de Google.

FIGURE 3.5 – Différents dispositifs grand public utilisant la lumière structurée pour scanner des pièces ou des objets.

reconstruit ces deux images pour donner une perception de la profondeur.

La géométrie épipolaire définit les relations entre deux images 2D avec différents points de vues en tenant compte de la position des caméras avec un modèle de sténopé, *i.e.* avec une projection perspective des objets sur les images. Un point A de l'objet est projeté en a_1 sur l'image I_1 en passant par la caméra C_1 . De même avec la caméra C_2 , le point A de l'objet est projeté en a_2 sur l'image I_2 . Les épipôles e_1 et e_2 sont les projections du centre d'une caméra sur le plan image de l'autre caméra. Les droites épipolaires sont les droites qui relient e_1 à a_1 et e_2 à a_2 donc les droites reliant les projections des points de l'objet à l'épipôle (Figure 3.6). Ces droites donnent la correspondance entre les points projetés entre différentes images. En connaissant la correspondance de différents points entre plusieurs points de vues de caméras, il est possible de calculer la matrice fondamentale qui est la représentation algébrique des contraintes de la géométrie épipolaire. On peut alors calculer à la fois la position et l'orientation des caméras mais aussi la profondeur des points de l'objet. C'est ce que propose la méthode de *Structure from Motion* (SFM).

La méthode de SFM combine la recherche de points d'intérêts dans les images et la triangulation de ces points en 3D grâce à la géométrie épipolaire : à partir de plusieurs images avec différents point de vues, la différence de position de l'observateur et donc le changement de géométrie des objets observés vont permettre de percevoir leurs profondeurs. Cela implique donc de localiser des points fixes dans les images (appelés points d'intérêts) par des algorithmes de traitement d'images. De nombreuses méthodes ont été proposées, telles que SURF [BTVG06], FAST [RD05], ORB [RRKB11], qui se focalisent sur la détection d'angles.

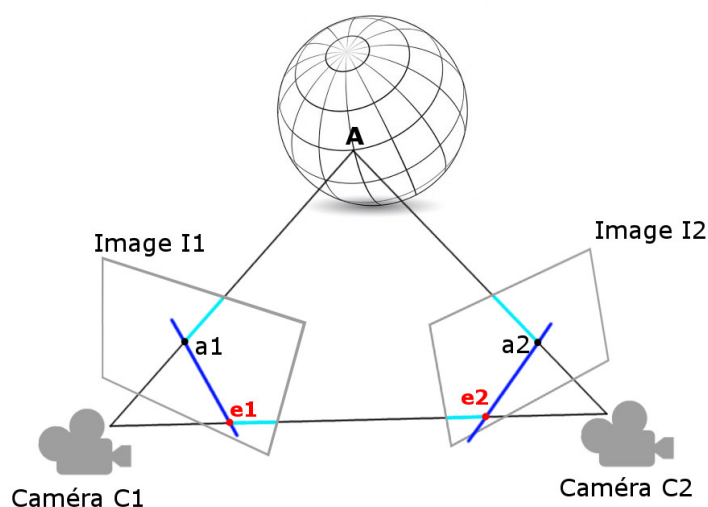


FIGURE 3.6 – Géométrie épipolaire : la droite épipolaire est la droite passant par les epipôles e_1 et e_2 définis comment étant les projections des centres des caméras C_1 sur C_2 et inversement.

Bien que ces algorithmes soient efficaces sur des structures géométriques classiquement retrouvées sur des bâtiments, ils rencontrent des difficultés à identifier des points d'intérêts sur des objets sphériques ou sans texture.

En théorie, plus le nombre d'images avec différents points de vue est grand, meilleure sera la reconstruction 3D, car les positions des points vont se préciser et certaines fausses associations vont être corrigées.

Un exemple classique d'application de la méthode SFM est la reconstruction 3D de bâtiments, par exemple le Colisée à Rome [AFS⁺11] (Figure 3.7). De nombreuses images peuvent être récupérées sur internet pour avoir différents points de vues du même édifice. Les algorithmes de détections d'angles sont très performants sur des structures architecturales puisqu'elles présentent de nombreux coins et formes géométriques.

La méthode de SFM présente l'avantage de ne nécessiter qu'un seul appareil photo que l'on retrouve classiquement dans les smartphones actuels, mais autorise aussi l'utilisation de plusieurs types d'appareils photo différents. Récemment, une reconstruction d'objets sur téléphone a été rendue possible en temps "raisonnable" [MSC⁺16], plusieurs applications proposent désormais d'utiliser cette technique sur les smartphones. Cependant, la qualité de la reconstruction dépend fortement de l'algorithme de traitement d'images pour trouver les points d'intérêts, et la performance de ces méthodes varie beaucoup selon les objets observés.

3.3 Application à des modèles physiques moléculaires

La simplicité de mise en place matérielle d'une méthode comme la SFM est un argument de taille pour choisir cette technique afin de reconstruire des modèles physiques moléculaires. A priori, quelques images avec différents points de vues d'un objet permettent d'en obtenir rapidement une reconstruction 3D. Cependant, certaines caractéristiques des modèles moléculaires sont en conflits avec le fonctionnement des algorithmes de traitement d'images utilisés



FIGURE 3.7 – Reconstruction du Colisée à Rome grâce à de nombreuses photos de touristes avec la méthode de SFM.

Source : [AFS⁺11]

dans la méthode SFM.

3.3.1 Choix du modèle physique et du système de reconstruction

Pour une mise en place simple et accessible à tous, le choix d'une unique caméra RGB non-calibrée est important puisque ce cas d'utilisation concorde avec un usage en classe pour l'enseignement. Ce type de caméra est celui qui équipe les smartphones. Une telle caméra correspond aussi à une utilisation sur un bureau avec une webcam filmant les manipulations de l'utilisateur ou encore avec un casque de réalité virtuelle disposant d'une caméra.

En se donnant le but de manipuler à terme une simulation moléculaire telle que le docking et d'enseigner la biochimie, il était par ailleurs nécessaire de sélectionner un modèle physique moléculaire approprié aux protéines. Pour ne pas se restreindre à des conformations fixes d'une protéine de taille définie, le modèle physique se devait d'être à la fois flexible et modulaire, pour pouvoir assembler une protéine de taille arbitraire, mais aussi d'adopter tout type de conformation notamment les structures secondaires. Le nombre de degrés de liberté devant s'approcher au mieux des nombreuses rotations possibles au sein des protéines, nous avons choisi le modèle *Peppytide* (2.4.2) qui est le seul modèle physique à réunir toutes ces propriétés. La collaboration avec *P. Chakraborty*, l'initiatrice de ce modèle, nous a permis de reproduire et d'adapter *Peppytide* à nos besoins.

3.3.2 Algorithmes de traitement d'images : les points d'intérêts

La première étape de la méthode SFM est d'identifier et de suivre des points d'intérêts entre les images de l'objet. Un des algorithmes les plus performants pour effectuer cette tâche est ORB [RRKB11] que nous avons appliqué au modèle physique à reconstruire (Figure 3.8).

Comme attendu, ce type d'algorithme de traitement d'images n'est pas adapté aux objets de petites tailles sphériques qui constituent les modèles moléculaires. Les points identifiés sont localisés sur une partie du modèle physique, ce qui est problématique pour reconstruire

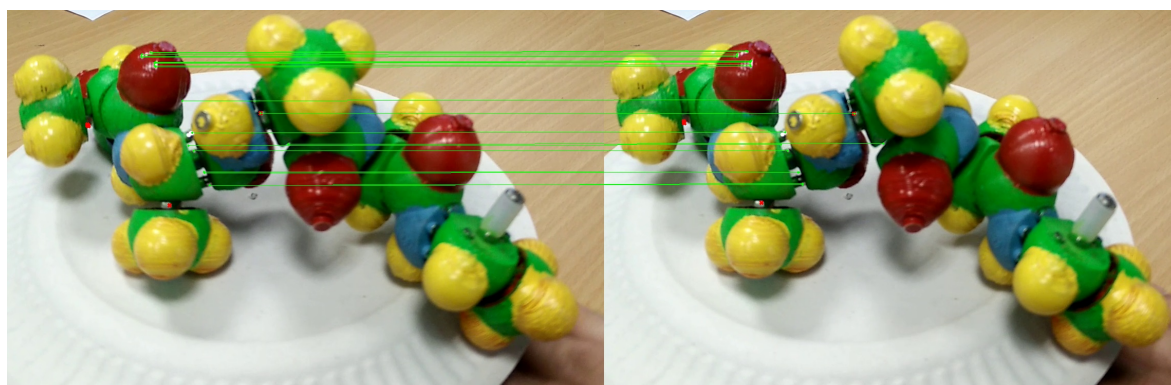


FIGURE 3.8 – Application de l'algorithme ORB au modèle physique *Peppytide* grâce à la bibliothèque *OpenCV*. Les points ne sont pas distribués sur l'ensemble du modèle et se focalisent sur des spécularités.

l'ensemble du peptide, et l'algorithme ne semble trouver que des points liés à des spécularités, la réflexion de la lumière sur la peinture réfléchissante des atomes d'oxygènes.

Une autre idée pour obtenir des points d'intérêts est de changer de type d'algorithme de traitement d'image et de suivre les atomes eux mêmes. Le nombre de points va néanmoins être sensiblement inférieur puisqu'il sera égal au nombre d'atomes du peptide dans le meilleur des cas.

Pour cela, plusieurs approches ont été testées, toutes basées sur la différence de couleur entre les atomes. Un code couleur a d'ailleurs été adopté pour le modèle *Peppytide* en se basant sur le code couleur de l'outil Pymol [DeL02], les atomes de carbone sont classiquement en vert, les oxygènes en rouge et les azotes en bleu mais les atomes d'hydrogènes qui sont habituellement en blanc sont ici en jaune car cette couleur est plus facilement reconnaissable par traitement d'images que le blanc, souvent présent en fond d'image. Les couleurs choisies sont le moins réfléchissantes possibles pour réduire autant que possible la spécularité dans l'image.

Une première idée était de détecter des cercles dans les images qui correspondent à la projection d'une sphère sur un plan de l'espace. La détection de cercle avec l'algorithme de *Hough* [VC62] est donc un choix logique dont l'implémentation dans *OpenCV* est accessible. Cependant, le modèle *Peppytide* étant composé principalement de sphères imbriquées, leurs projections ne donnent pas de cercles assez nets pour être identifiés par cet algorithme, ce qui explique ses faibles performances.

Une autre approche classique en traitement d'image est le blob tracking : des taches de couleurs permettent d'identifier et de suivre des objets entre différentes images. Il faut cependant disposer d'un moyen pour séparer les couleurs afin d'obtenir ces blobs ou tache de couleur.

Des algorithmes de segmentation de couleurs, supervisés ou non, peuvent également permettre d'obtenir des taches de couleurs dans les images pour réaliser un tracking ne dépendant pas des paramètres de l'utilisateur. Cependant, ces algorithmes de traitement d'image comme la segmentation avec K-means [DMC15] sont en général plus coûteux en temps de calcul et ne correspondent pas toujours à un usage en temps interactif.

En passant dans l'espace couleur HSV (*Hue*, *Saturation*, *Value* ou teinte, saturation, lumière en français) pour diminuer l'impact des différences d'illumination sur les couleurs, chaque couleur d'atome peut être définie par une gamme de valeurs HSV (Figure 3.9). Cependant, ces gammes varient beaucoup d'une caméra à l'autre, il est donc nécessaire d'adapter

ces valeurs à l'utilisateur. C'est pourquoi une étape supplémentaire peut être ajoutée en demandant à l'utilisateur de pointer un atome de chaque type pour identifier ces gammes. Pour cela, un cercle permet d'entourer un atome et les valeurs extrêmes sont supprimées en ne prenant en compte que les valeurs qui sont 75% inférieures à l'écart type des couleurs dans le cercle. Les specularités sont ainsi supprimées et l'espace couleur HSV donne des valeurs qui dépendent peu de l'illumination.

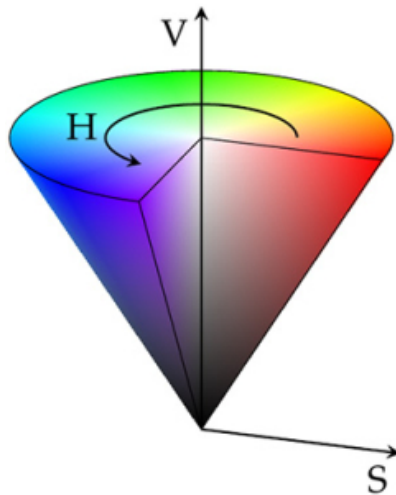


FIGURE 3.9 – Spectre HSV, Hue Saturation Value. Cet espace couleur permet de repérer les couleurs en différenciant la saturation de la teinte. Les couleurs plus sombres dûes aux ombres sont plus facilement identifiables.

Une fois que toutes couleurs du modèle sont isolées pour chaque image, afin de déterminer la position 2D de chaque atome, une étape de suppression du bruit est effectuée grâce à des opérations morphologiques d'ouverture et de fermeture (érosion et dilatation). Ensuite, un flou Gaussien est appliqué pour améliorer les performances de l'algorithme de détection de contours de *Suzuki* [S⁺85], permettant de définir les bords de chaque tache de couleur correspondant à un atome.

Enfin, une dernière étape donne le cercle englobant minimum pour chaque tache identifiée, indiquant ainsi un centre de cercle et un rayon en plus de la couleur correspondant au type de l'atome. Les étapes de cet algorithme (Algorithme 1) ont été implémentées en utilisant la bibliothèque *OpenCV* et une ré-implémentation sur carte graphique avec CUDA de l'algorithme de sélection des couleurs a permis d'exécuter cette étape de traitement d'image en temps interactif.

Afin d'associer les atomes identifiés dans les différentes images de la vidéo, nous avons développé un algorithme de suivi de points (Algorithme 2). Dans un premier temps, les cercles dont le rayon est inférieur ou supérieur à un seuil sont filtrés. Cela permet de supprimer les artefacts de détections où quelques pixels correspondants à une couleur sont présents dans une image et donnent un contour. Par exemple dans la Figure 3.10a, quelques pixels du masque rouge sont localisés sur la main de l'expérimentateur causant un artefact de détection qui sera ensuite filtré.

Le but de cet algorithme est de limiter le nombre de mauvaise association entre des atomes d'une image à l'autre car ces erreurs sont très pénalisantes pour l'étape de SFM, d'autant plus lorsque l'on dispose d'un faible nombre de points. Pour cela, nous tenons compte de la cohérence temporelle des déplacements des atomes sur la séquence d'images. Ainsi, la

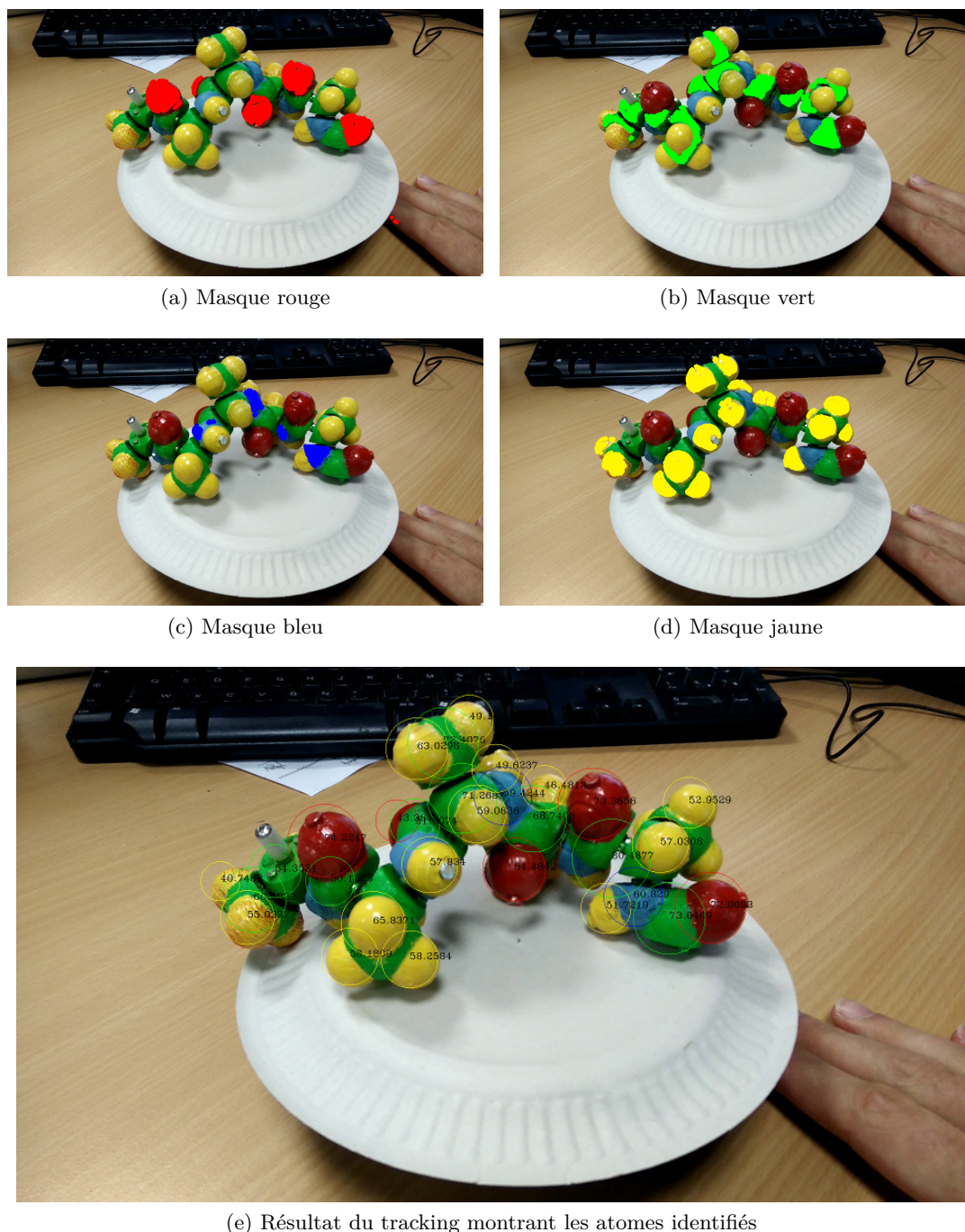


FIGURE 3.10 – Masques de couleurs après sélection des intervalles HSV. Le résultat montre les atomes identifiés après l'étape complète de traitement d'image. Certains atomes sont occultés, la plupart des artefacts sont filtrés.

chronologie de la vidéo est utilisée pour associer les atomes : la position dans les images ne change pas de plus d'un facteur fixé par l'utilisateur. Pour chaque atome de l'image 1, l'atome de l'image 2 de même couleur et qui est le plus proche est associé. La variation de rayon entre les images doit également être inférieure à un seuil pour se prévenir de la fusion de taches correspondants à deux atomes différents qui se superposent dans l'espace image.

Algorithme 1: Algorithme de détection des atomes dans une image couleur 2D

```

1 Fonction detecteAtomes2D (image, couleurs, rangeHSV, rangeRayons);
   Input : Image couleur d'une vidéo (image), Couleurs à détecter (couleurs),
           Intervalle pour chaque couleur (rangeHSV), Intervalle de taille en pixel des
           atomes (rangeRayons)
   Output: Liste de positions 2D des atomes : pos2D
2 imageHSV  $\leftarrow$  RGB_HSV(image);
3 foreach couleur dans couleurs do
4   imageCouleur[couleur]  $\leftarrow$  imageHSV;
5   foreach pixel dans imageHSV do
6     if pixel contenu dans rangeHSV[couleur] then
7       | imageCouleur[couleur][pixel]  $\leftarrow$  1;
8     else
9       | imageCouleur[couleur][pixel]  $\leftarrow$  0;
10  operationMorphologiqueOuvrir(imageCouleur[couleur]);
11  operationMorphologiqueFermer(imageCouleur[couleur]);
12  flouGaussien(imageCouleur[couleur]);
13  imageContour  $\leftarrow$  detectionContourSuzuki(imageCouleur[couleur]);
14  cercles  $\leftarrow$  cercleEnglobantMinimum(imageContour);
15  foreach c dans cercles do
16    | if c.rayon contenu dans rangeRayons then
17    | | Ajoute c.position dans pos2D;

```

Par exemple dans la Figure 3.10b, les atomes de carbone en haut de l'image se superposent dans le masque.

3.3.3 Structure from Motion incrémentale

Dans la *Structure from Motion* incrémentale classique, les correspondances entre toutes les images sont calculées. Cette technique est généralement utilisée pour reconstruire des bâtiments à partir de nombreuses images dont l'ordre importe peu. Aussi, la SFM incrémentale classique utilise de nombreux points d'intérêts identifiés et une étape de filtrage de ces points est nécessaire pour obtenir une reconstruction de bonne qualité et réduire les erreurs d'association.

Dans le cas de notre application au modèle physique *Peppytide*, les points identifiés dans les images sont associés image par image. L'ordre est donc important, le nombre de points suivis au fil des images de la vidéo diminue car certains points de vues permettent d'observer moins d'atomes que d'autres (Figure 3.11).

Comme certains atomes sont perdus au cours de la vidéo, l'algorithme de suivi tel qu'il est conçu ne peut pas associer des points entre l'image avant la perte et après. Il faut donc découper la vidéo en plusieurs séquences : l'association des points entre les images commence à la première image de la séquence et continue jusqu'à ce que le nombre de points suivis descende en dessous d'un seuil (Algorithme 3). Aucun nouveau point n'est ajouté, le nombre de points suivis diminue donc. Une fois ce seuil atteint, une nouvelle sous-séquence est créée. Une étape de "retour en arrière" permet d'associer des points identifiés au début de la phase de suivi, perdus sur quelques images mais qui sont à nouveau identifiés par la suite. Ce saut de suivi est dû au bruit dans les images et à des artefacts qui peuvent subvenir au cours

Algorithme 2: Algorithme d'association des atomes entre deux images

```

1 Fonction associe (cercles1,cercles2,index,difRayon,difPosition);
   Input : Liste de cercles dans l'image 1 (cercles1), Liste de cercles dans l'image 2
           (cercles2), Listes d'indices pour chaque atome (index), , Différence en rayon
           à accepter (difRayon), Différence en position à accepter (difPosition)
   Output: Liste d'indices d'atomes pour chaque image (asso2D)
2 foreach c1 de cercles1 do
3   foreach c2 de cercles2 do
4     if c1.color = c2.color then
5       if différence(c1.rayon, c2.rayon) ≤ difRayon then
6         if différence(c1.position,c2.position) ≤ difPosition then
           // Atomes de la même couleur avec une différence de position et de
           rayon dans les limites
7         if c1 déjà associé à c2 dans asso2D then
8           Choisir l'association avec la distance la plus faible;
9         else
10        Associe index[c1] à c2 dans asso2D

```

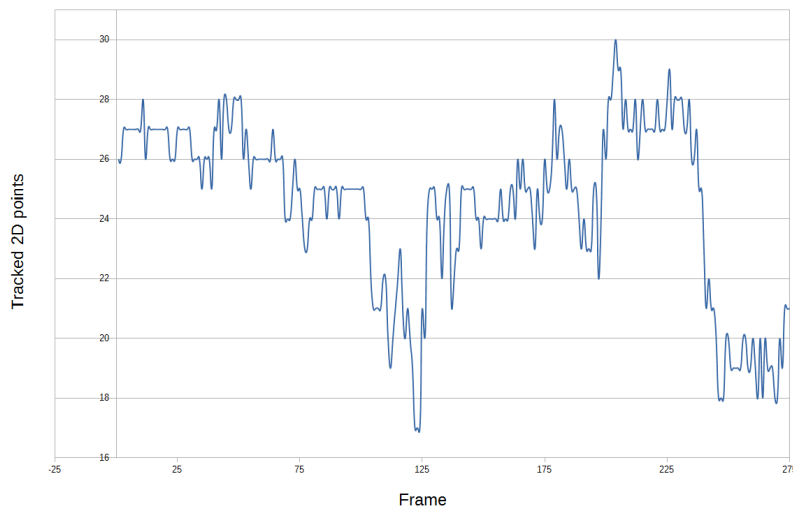


FIGURE 3.11 – Exemple d'exécution de l'algorithme de suivi montrant le nombre de points suivis par image de la vidéo. Le modèle physique sous différents angles présente plus ou moins d'atomes à suivre.

des différentes étapes du traitement d'image. Les seuils de différence entre les positions et les rayons sont légèrement augmentés puisque les images sont séparées d'un intervalle de temps plus grand.

Ce mode opératoire est adapté à une exécution en temps interactif en utilisant un flux d'image mais d'autres méthodes plus performantes sont envisageables si une vidéo d'une taille finie est utilisée. En connaissant le nombre de points associés entre chaque intervalle d'images dans une vidéo, la sélection de sous-séquence peut être réalisée sans nécessiter de paramètres utilisateurs.

Pour chaque sous-séquence créée, une étape de triangulation de base permet d'obtenir un premier nuage de points qui va être précisé par les étapes suivantes (Algorithme 4). Cette

Algorithme 3: Algorithme de suivi des atomes entre les images d'une vidéo

```

1 Fonction trackingAtomes
  (images, cercles, difRayon, difPosition, limiteAtomesRange, minFrameRange);
  Input : Images couleur d'une vidéo (images), Cercles détecté dans les images
          (cercles), Différence en rayon à accepter (difRayon), Différence en position
          à accepter (difPosition), Limite du nombre d'atomes par intervalle
          (limiteAtomesRange), Nombre minimum d'images dans un intervalle
          (minFrameRange)
  Output: Listes d'association des atomes (assos2D), Listes d'intervalles d'images dans
          la vidéo (intervalles)

2  $f \leftarrow 1$ ;
3  $lastStop \leftarrow -1$ ;
4  $stepFrames \leftarrow 5$ ;
5  $nbFrame \leftarrow \text{taille}(\text{images})$ ;
6 while  $f < nbFrame$  do
7    $index \leftarrow \text{initialiseIndex}()$ ; // cercles numérotés de 0 au nombre de cercles dans
   l'image  $f$ 
8    $i \leftarrow f$ ;
9   while  $i < nbFrame$  do
10     $tempAsso2D \leftarrow \text{associe}(\text{cercles}[i-1], \text{cercles}[i], index, difRayon, difPosition)$ ;
    // Un cercle de l'image  $i-1$  associé à un cercle de l'image  $i$  ont le même
    indice, les cercles non associés ont l'indice -1
11    if  $\text{taille}(index) < \text{limiteAtomesRange}$  then
12       $\text{break}$ ; // Nombre d'atomes limites pour cet intervalle
13     $i \leftarrow i + 1$ ;
14    if  $lastStop \neq -1$  and  $i \leq lastStop$  then
15       $lastStop \leftarrow i - 1$ ;
16       $f \leftarrow i + 1$ ;
17    else
18       $lastStop \leftarrow i$ ;
19      if  $i - start \geq \text{minFrameRange}$  et  $\text{taille}(index) \geq \text{limiteAtomesRange}$  then
20        Ajoute ( $start, i$ ) à intervalles;
21        Ajoute les tempAsso2D dans assos2D;
22         $f \leftarrow f + i - 1$ ;
23      else
24         $f \leftarrow stepFrames + 1$ ;

```

Algorithme 4: Algorithme de triangulation de base pour la méthode de *Structure from Motion*

```

1 Fonction trianguleBaseline
  (index,inter,baseGAP,baseSTEP,minMouvCam,maxMouvCam);
  Input : Index des associations entre les points (index), Intervalle d'images (inter),
    Écart en nombre d'images pour la triangulation de base (baseGAP), Saut
    entre deux triangulations de base (baseStep), Mouvement de caméra minimal
    (minMouvCam), Mouvement de caméra maximal (maxMouvCam)
  Output: Nuage de points 3D : pointcloud
2 for i ← inter.start to i < inter.stop − baseGAP by baseSTEP do
3   f1 ← i;
4   f2 ← i + GAP;
   // Utilise l'association des points entre les images dans l'index
5   matriceCam ← calculeMatriceCam(f1,f2,index);
6   movCam ← calculeDeplacementCam(f1,f2,index);
   // Le calcul des matrices de caméras a réussi et le mouvement de la caméra est dans
   les limites
7   if matriceCam ≠ NULL and movCam ≥ minMouvCam and
    movCam ≤ maxMouvCam then
8     baseline ← triangulePoints(matriceCam,f1,f2);
9     if baseline ≠ NULL and taille(baseline) ≥ minPointsBaseline then
       // Garde la meilleure triangulation en fonction de la moyenne d'erreur de
       reprojection
10      if baseline.erreurReprojection < pointcloud.erreurReprojection then
11      | pointcloud ← baseline;

```

triangulation est calculée entre 2 images de la vidéo séparées de 5 images pour un flux ou une vidéo à 30 images par seconde. Cet écart de 166 ms est une valeur empirique qui correspond à un mouvement de la caméra, ou du modèle physique, suffisant pour observer une différence de position des points 2D mais pas trop important pour avoir un nombre d'atomes suivis constants entre ces images.

La meilleure triangulation de base est choisie avec la plus faible erreur de re-projection. En détail, la matrice fondamentale est calculée avec l'algorithme des 8 points [Har97] proposé dans *OpenCV*. L'erreur de re-projection est la moyenne des différences de positions des points triangulés en 3D et re-projetés en 2D, avec les positions des atomes identifiés dans les images. Ce paramètre, modifiable par l'utilisateur, est donc à faire correspondre avec la vitesse de rotation de l'objet sur lui même, ou de la caméra autour de l'objet. Cette vitesse n'étant pas constante, quelques intervalles d'images vont donner un résultat satisfaisant.

Algorithme 5: Algorithme de *Structure from Motion*

```

1 Fonction SFM (intervalles,index,cercles);
   Input : Intervalle d'images (intervalles), Index des associations entre les points
           (index), Points 2D dans les images (cercles)
   Output: Nuages de points 3D : pointclouds
2 baseGAP  $\leftarrow$  7;                                     // Pour une vidéo 30 i/s
3 baseSTEP  $\leftarrow$  5;                                   // Pour une vidéo 30 i/s
4 minMouvCam  $\leftarrow$  8;                                  // Exprimé en pixel
5 maxMouvCam  $\leftarrow$  35;                                 // Exprimé en pixel
6 foreach inter dans intervalles do
7   imagesUtilisees  $\leftarrow$  liste vide;
   // Calcul de la triangulation de base
8   baseline  $\leftarrow$ 
     trianguleBaseline(index,inter,baseGAP,baseSTEP,minMouvCam,maxMouvCam);

9   Ajoute baseline.id1 à imagesUtilisees;
10  Ajoute baseline.id2 à imagesUtilisees;
11  BundleAdjustment(baseline);
   // Triangule les points des images restantes pour affiner le nuage de points
12  foreach img dans inter do
13    if img n'est pas dans imagesUtilisees then
14      cameraPose  $\leftarrow$  estimePoseCamera(cercles[img]);
15      foreach img2 dans imagesUtilisees do
16        | ttmpc  $\leftarrow$  trianguleVue(ttmpc,img,img2,cameraPose)
17        | BundleAdjustment(ttmpc);
18        | Ajoute img à imagesUtilisees;
19  Ajoute ttmpc à pointclouds

```

La qualité de la triangulation de base va beaucoup influencer la qualité de la reconstruction, chaque image de la sous-séquence va légèrement modifier le nuage de points ainsi triangulés et possiblement ajouter des points s'ils n'y sont pas présents. On obtient donc pour chaque image une position et orientation de la caméra.

Pour chaque image *i* de la sous-séquence, une triangulation est opérée entre les images déjà utilisées et l'image *i* considérée (Algorithme 5). Plusieurs filtres sur la qualité de cette triangulation permettent de sélectionner les couples d'images qui produisent des résultats satisfai-

sants selon des critères de re-projection. Chaque image précise donc le nuage de points avec un angle de vue différent.

Une étape de *Bundle Adjustment* (BA) est effectuée à chaque utilisation d'une image de la vidéo et permet de raffiner le nuage de points en minimisant l'erreur de re-projection par déplacement des points 3D triangulés et optionnellement des matrices de caméras.

3.3.4 Fusion de nuages de points 3D colorés

À la fin de l'étape précédente, un ou plusieurs nuages de points sont triangulés reflétant le modèle physique sous différents angles. Comme certaines sous-séquences se chevauchent de quelques images, il est parfois possible d'avoir plusieurs points communs entre deux sous-séquences pour fusionner les nuages de points. A partir de trois points distincts en commun, toutes les ambiguïtés mathématiques sont levées et une matrice de transformation d'un nuage de points à l'autre peut être calculée.

Parfois, aucun point ne permet de fusionner les sous-séquences. L'approche classique de fusion de nuages points est dans ce cas l'utilisation de l'algorithme *Iterative Closest Point* (ICP [BM92]) qui consiste à minimiser itérativement la distance entre les points du premier nuage avec les points les plus proches du deuxième. Dans le cas des modèles physiques moléculaires, les nuages de points contiennent peu de points et le recouvrement entre les deux nuages est trop faible pour utiliser ce type d'algorithme.

Nous avons donc dû concevoir un algorithme pour fusionner deux nuages de points avec un faible nombre de points communs en utilisant une information supplémentaire : la nature de chaque point, ici le type d'atome symbolisé par la couleur du point (Algorithme 6 & 7). En prenant en entrée les deux nuages de points à fusionner et l'ensemble des points en commun, l'algorithme calcule une matrice de transformation à appliquer au deuxième nuage de points pour convertir dans le repère du premier. Les nuages de points sont sensés avoir la même échelle.

- Si aucun point en commun n'est donné, pour chaque couple de points du premier nuage nommé pc_1 , l'algorithme cherche un duo de point similaire dans le deuxième nuage de points pc_2 avec un critère de distance. Pour chaque duo de points de pc_1 , on ajoute un point du même nuage qui n'est pas déjà dans le duo pour former un trio et on cherche un trio similaire dans les trios correspondants de pc_2 . Enfin, l'algorithme détermine la meilleure transformation rigide et score les solutions en se basant sur le nombre de points de pc_1 avec la même couleur et proche des points de pc_2 .
- Si un ou deux points communs sont disponibles, l'approche consiste à minimiser une fonction dont la valeur est la plus basse quand tous les points de pc_1 sont superposés aux points de pc_2 . Les paramètres d'entrées sont la transformation rigide entre les deux nuages de points. Il est nécessaire d'échantillonner les orientations initiales pour éviter des minimum locaux.

Comme le nombre de points est assez restreint, le temps d'exécution de cet algorithme est raisonnable mais sa complexité étant quadratique, il est inutilisable pour des nuages de points de taille importante.

3.3.5 Intégration de contraintes biologiques

Même si les nuages de points fusionnés contiennent de nombreuses informations sur le modèle physique, ils ne sont pas complets et certains atomes sont absents, occultés ou manqués

Algorithme 6: Algorithme de fusion de nuages de points basé sur la couleur avec association

```

1 Fonction fusionNuageCouleurCorres
  ( $pc_1, pc_2, pointsCommuns, distRange, distTripletSeuil$ );
  Input : Premier nuage de points ( $pc_1$ ), Deuxième nuage de points ( $pc_2$ ), Intervalle de
           distance entre des points ( $distRange$ ), Distance maximale entre des triplets
           de points ( $distTripletSeuil$ )
  Output: Nuage de points 3D :  $pointcloud$ 
2 for  $p \leftarrow 0$  to  $p < nbEchantillonnage$  do
3    $R \leftarrow$  Rotation aléatoire autour d'un axe si 2 points sont associés;
4    $T \leftarrow$  Translation identité;
5    $testPC_3 \leftarrow$  Applique  $R$  à  $pc_1$ ;
6    $mini \leftarrow$  Minimise la fonction  $1/score(pc_2, testPC_3)$  avec  $R$  et  $T$ ;
7   if  $mini < meilleureMini$  then
8      $PC_3 \leftarrow$  Applique  $R$  et  $T$  à  $pc_1$ ;
9      $meilleurMini \leftarrow mini$ ;
10  $pointcloud \leftarrow$  Concatène  $PC_3$  et  $pc_2$ ;
    // Supprime les points qui se superposent
11 foreach  $pt_a$  dans  $pointcloud$  do
12   foreach  $pt_b \neq pt_a$  dans  $pointcloud$  do
13     if  $pt_a.couleur = pt_b.couleur$  and  $distance(pt_a, pt_b) < distRange$  then
14        $pt_c \leftarrow$  Moyenne des positions de  $pt_a$  et  $pt_b$ ;
15       Supprimer  $pt_a$  et  $pt_b$  de  $pointcloud$ ;

```

par l'étape de traitement d'image. Des erreurs de tracking sont aussi possibles ce qui entraîne un rejet au moment de l'étape de SFM. Grâce aux contraintes bio-chimiques du modèle physique, il est possible de lever des incertitudes sur la position de certains atomes.

Dans le but d'obtenir une échelle du nuage de points à associer à l'échelle réelle de *Peppytide*, la première étape est d'identifier des parties complètes ou partielles des groupes amides du modèle physique dans le nuage de points. Il existe plusieurs façons de procéder, nous proposons d'utiliser les angles entre trois atomes d'un même groupe et de les comparer aux valeurs possibles calculées dans une étape préliminaire. L'échelle est alors déterminée en utilisant l'échelle moyenne des groupes amides identifiés. Notons que cette estimation d'échelle n'est pas nécessaire lorsque l'on dispose de caméras calibrées puisque dans ce cas, la dimension entre le monde réel et sa projection sur les images est connue.

Comme la protéine est une chaîne d'acides aminés, il y a un ordre dans lequel les acides aminés s'enchaînent. La deuxième étape est de déterminer l'ordre des pièces identifiées dans le nuage de points. En comparant les distances entre les différentes parties, il est possible d'inférer si elles sont consécutives ou si elles sont trop éloignées pour être liées. Des distances minimum et maximum ont préalablement été calculées entre tous les atomes de toutes les pièces du modèle *Peppytide* numérique créé dans le moteur de jeu Unity3D². Les pièces sont importées dans le moteur, correctement assemblées pour former un acide aminé et des rotations sur l'angle ϕ et ψ sont effectuées tout en calculant les distances entre tous les atomes (Figure 3.13a).

Avec suffisamment de pièces identifiées dans le nuage de points il est possible de déduire

2. Ce calcul de distance implique que la chaîne d'acides aminés est relativement linéaire et peut être faussé par des conformations compactes.

Algorithme 7: Algorithme de fusion de nuages de points basé sur la couleur sans point associé

```

1 Fonction fusionNuageCouleur ( $pc_1, pc_2, pointsCommuns, distRange, distTripletSeuil$ );
   Input : Premier nuage de points ( $pc_1$ ), Deuxième nuage de points ( $pc_2$ ), Intervalle de
           distance entre des points ( $distRange$ ), Distance maximale entre des triplets
           de points ( $distTripletSeuil$ )
   Output: Nuage de points 3D : pointcloud
2  $listeDuets \leftarrow$  liste vide;
3 foreach  $duet1$  dans  $pc_1$  do
4   foreach  $duet2$  dans  $pc_2$  do
5     if  $distance(duet1, duet2)$  dans l'intervalle  $distRange$  then
6       if  $duet1$  contient les mêmes couleurs que  $duet2$  then
7         Ajoute ( $duet1, duet2$ ) à  $listeDuets$ ;
8  $listeTriplets \leftarrow$  liste vide;
9 foreach  $coupleDuets$  de  $listeDuets$  do
10  foreach  $point1_3$  de  $pc_1$  qui n'est pas dans  $coupleDuets[0]$  do
11     $point1_1 \leftarrow coupleDuets[0][0]$ ;
12     $point1_2 \leftarrow coupleDuets[0][1]$ ;
13     $triplet1 \leftarrow (point1_1, point1_2, point1_3)$ ;
14     $dist1_1_3 \leftarrow distance(point1_1, point1_3)$ ;
15     $dist1_2_3 \leftarrow distance(point1_2, point1_3)$ ;
16    foreach  $point2_3$  dans  $pc_2$  qui n'est pas dans  $coupleDuets[1]$  do
17       $point2_1 \leftarrow coupleDuets[1][0]$ ;
18       $point2_2 \leftarrow coupleDuets[1][1]$ ;
19       $triplet2 \leftarrow (point2_1, point2_2, point2_3)$ ;
20       $dist2_1_3 \leftarrow distance(point2_1, point2_3)$ ;
21       $dist2_2_3 \leftarrow distance(point2_2, point2_3)$ ;
22      if  $point1_3.couleur = point2_3.couleur$  and
           $|dist1_1_3 - dist2_1_3| < distTripletSeuil$  and
           $|dist1_2_3 - dist2_2_3| < distTripletSeuil$  then
23        Ajoute ( $triplet1, triplet2$ ) à  $listeTriplets$ ;
    // Teste toutes les transformations rigides pour passer d'un nuage de points à
    l'autre
24  $meilleurScore \leftarrow -infini$ ;
25 foreach  $coupleTriplets$  dans  $listeTriplets$  do
26    $rotation, translation \leftarrow$ 
        $calculeTransformationRigide((pc_1, pc_2, coupleTriplets))$ ;
27    $testPC_3 \leftarrow$  Applique  $rotation$  et  $translation$  à  $pc_1$ ;
28    $testScore \leftarrow score(pc_2, testPC_3)$ ;
29   if  $testScore > meilleurScore$  then
30      $meilleurScore \leftarrow testScore$ ;
31      $meilleureRotation \leftarrow rotation$ ;
32      $meilleureTranslation \leftarrow translation$ ;
33  $PC_3 \leftarrow$  Applique  $meilleureRotation$  et  $meilleureTranslation$  à  $pc_1$ ;
34  $pointcloud \leftarrow$  Concatène  $PC_3$  et  $pc_2$ ;
    // Supprime les points qui se superposent
35 foreach  $pt_a$  dans  $pointcloud$  do
36   foreach  $pt_b \neq pt_a$  dans  $pointcloud$  do
37     if  $pt_a.couleur = pt_b.couleur$  and  $distance(pt_a, pt_b) < distRange$  then
38        $pt_c \leftarrow$  Moyenne des positions de  $pt_a$  et  $pt_b$ ;
39       Supprimer  $pt_a$  et  $pt_b$  de  $pointcloud$ ;

```

le nombre total d'acides aminés composants le modèle et donc d'inférer le nombre de pièces manquantes : un carbone- α ou deux groupes amides comptent pour un acide aminé. Dans une dernière étape, grâce à la reconstruction numérique du modèle *Peppytide* et de ses contraintes physiques, une représentation numérique est construite à partir du nombre d'acides aminés déduits dans l'étape précédente.

Une étape supplémentaire pour rechercher les atomes manquants sur les pièces reconnues peut être ajoutée. Pour chaque pièce incomplète identifiée dans le nuage de points, les points les plus proches dont la nature correspond à l'atome recherché sont comparés aux distances et angles possibles. Par exemple, on cherche l'atome d'oxygène dans le nuage de points d'un groupe amide reconnu grâce aux atomes d'azote, de carbone et d'hydrogène. En pratique, plusieurs candidats sont possibles et il est difficile d'en choisir un sans augmenter le nombre de mauvaise association entre le nuage de points et la reconstruction virtuelle. Le nuage de points étant incomplet, il est également possible que le point recherché n'y soit pas.

Maintenant qu'une version virtuelle du peptide a été construite, en utilisant le moteur physique de Unity3D, des forces attractives sont appliquées entre les atomes des groupes identifiés dans le nuage de points et les atomes du modèle virtuel (Figure 3.12).

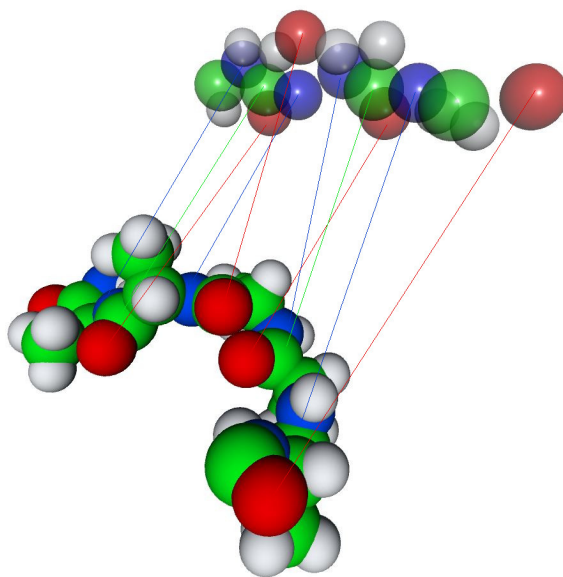


FIGURE 3.12 – Le nuage de points issu de l'étape de SFM à droite de l'image attire les atomes correspondant dans la représentation numérique du peptide à reconstruire (à gauche) grâce au moteur physique PhysX utilisé dans Unity3D.

La simulation physique amène le modèle virtuel dans le nuage de points avec une conformation réaliste grâce aux collisions et aux rotations gérées par le moteur physique sur certaines liaisons covalentes. Comme les parties sont amenées à des positions respectant au mieux les contraintes bio-chimiques, cette étape peut être vue comme une minimisation sous contraintes du modèle *Peppytide*.

La viscosité du modèle numérique ou la force d'attraction de ces associations sont ajustables par l'utilisateur mais ne semblent influencer que sur le temps pour que la reconstruction arrive à une position d'équilibre dans le nuage de points. Bien que la solution finale dépende de la position initiale du modèle virtuel reconstruit par rapport au nuage de points et que la

simulation oscille autour d'une conformation, cette méthode a l'avantage de ne proposer que des conformations bio-chimiquement réalistes.

3.3.6 Évaluation de la méthode

Pour pouvoir évaluer la qualité de la reconstruction il est nécessaire de disposer d'une structure de référence dans laquelle les positions de tous les atomes sont connues pour pouvoir les comparer à la structure reconstruite. Cependant, même avec un scanner 3D, extraire les positions 3D des atomes du modèle physique est difficile. Nous proposons une façon d'obtenir une approximation de la structure de référence grâce aux angles ϕ et ψ donnés par les positions des aimants dans le modèle *Peppytide* (Figure 3.13). Ces angles diédraux définissent la conformation du squelette carboné des protéines. Dans le modèle *Peppytide*, les aimants sont positionnés pour reproduire des conformations moyennes retrouvées dans la plupart des protéines.

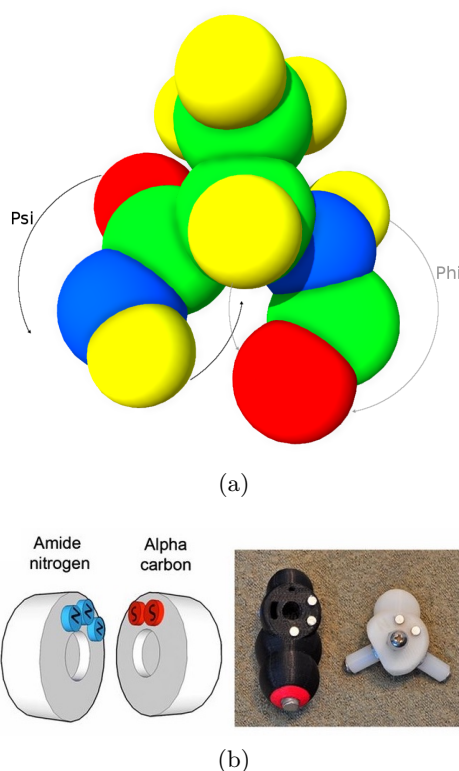


FIGURE 3.13 – (a) Représentation numérique d'un acide aminé dans le modèle *Peppytide* avec les angles ϕ en noir et ψ en gris. (b) Configuration des aimants dans le modèle *Peppytide* qui donnent les angles ϕ et ψ en fonction de leurs positions. Source [CZ13].

Le modèle *Peppytide* définit deux positions d'aimants pour l'angle ψ et quatre pour l'angle ϕ . Connaître la configuration de ces aimants implique de connaître les angles ϕ et ψ de l'acide aminé en question et comme le modèle est fait de pièces rigides articulées, on peut calculer la position de tous les atomes du squelette mais pas des chaînes latérales.

À partir de la représentation virtuelle de la structure de référence ainsi créée, il est possible de comparer à la structure reconstruite. Une fois que la structure reconstruite est convertie en Ångström en utilisant l'échelle interne du modèle *Peppytide*, on calcule une mesure classique en biologie structurale, le RMSD (*Root-Mean-Square Deviation*) qui correspond à la différence

moyenne des positions des atomes entre les deux structures pour donner une idée de la différence entre les structures à comparer.

Pour chaque acide aminé du modèle *Peppytide*, il y a 8 couples d'angles (ϕ/ψ). Pour un peptide de 5 acides aminés il y a donc $8^5 = 32768$ couples d'angles. Comme cette méthode d'évaluation contient des étapes manuelles, (en l'occurrence assembler le peptide, identifier la configuration des aimants pour chaque acide aminé et filmer la vidéo), il n'est pas possible de tester l'intégralité des conformations d'un peptide même assez court. Nous nous sommes donc centrés sur l'évaluation de trois structures secondaires classiques, un brin- β qui est une structure dépliée, une structure compacte, l'hélice- α et une structure intermédiaire, moyennement compacte.

Structure dépliée : brin- β

Le meilleur cas possible pour notre méthode est une structure dépliée pour laquelle tous les atomes sont visibles et aisés à suivre. Un brin- β , structure secondaire commune dans les protéines et les peptides, correspond bien à cet état déplié. En appliquant notre méthode avec une vidéo d'un peptide de 5 acides aminés dans cette conformation, on obtient une reconstruction complète. Il manque 11 atomes sur les 30 de la structure de référence, un unique nuage de point est généré (Figure 3.14b) mais il contient suffisamment d'informations pour déterminer le nombre d'acides aminés du peptide et combler les positions des atomes manquants grâce aux données biochimiques (Figure 3.14c). L'alignement entre la structure de référence et celle reconstruite donne un RMSD de 0,889Å dans cet exemple (Figure 3.14d). Ce résultat est satisfaisant puisque cette valeur assez faible comparée à la taille du liaison simple carbone-carbone qui mesure environ 1,5Å.

Structure moyennement compacte

	Intervalle [0-74]	Intervalle [73-101]	Intervalle [173-193]	% atomes de ref.	Temps (s)
Moyenne atomes identifiés	26.02	21.36	23.85	$\simeq 47\%$	6.04
Atomes suivis & SFM	15	15	15	30%	13.58
Après fusion des nuages	20			40%	0.0
Reconstruction sous contraintes	50			100%	$\simeq 5$

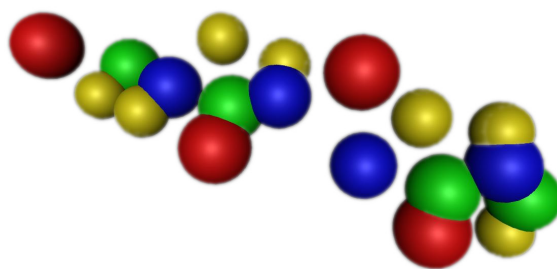
TABLE 3.1 – Données d'une reconstruction complète basée sur une vidéo coupée par l'algorithme en 3 sous-séquences. Le nombre minimum d'atomes dans une sous-séquence (variable *limiteAtomesRange* dans l'algorithme 3) a été fixé à 15. Le nombre d'atomes reconstruits est correct parce que le nombre d'acides aminés a bien été déduit. L'exécution du programme a été effectuée sur un processeur Intel Xeon @3,5GHz. Le temps de l'étape de traitement d'image est inférieur au temps total de la vidéo (283 images soit 9,4 secondes), et peut encore être réduit grâce à l'exécution des calculs sur GPU ($\simeq 2$ fois plus rapide sur un GPU 480GTX). Le temps d'exécution des autres étapes dépendent du nombre de points détectés et suivis. L'étape de fusion de nuage de points, pas toujours utilisée, peut être particulièrement longue.

Nous avons également testé notre méthode sur une structure plus compacte avec certains atomes occultés par d'autres (Figure 3.15a).

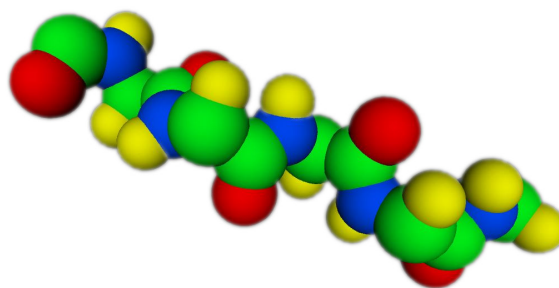
Sur les 50 atomes de la structure de référence, 16 points sont triangulés dans le nuage de points qui alimente ensuite la reconstruction finale. La valeur de RMSD obtenue sur le squelette carboné est de 1,07 Å là aussi relativement faible. Tous les atomes ont bien été reconstruits mais deux amides sont mal placées induisant de mauvais angles ϕ et/ou ψ à leurs



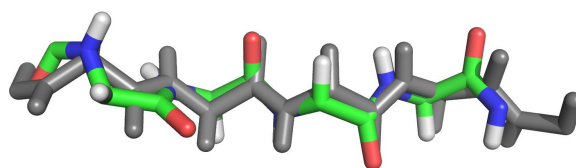
(a)



(b)



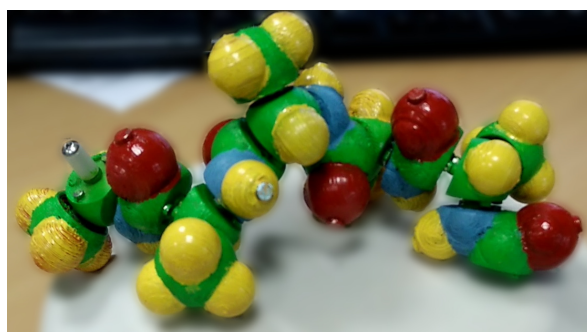
(c)



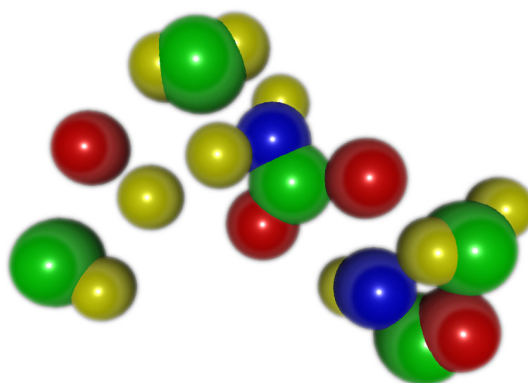
(d)

FIGURE 3.14 – (a) Image de la vidéo d’entrée filmant un peptide de 5 acides aminés en brin- β sans chaîne latérale. (b) Nuage de points après l’étape de SFM. (c) Reconstruction complète après intégration des données bio-chimiques, le nombre d’acides aminés est correctement inféré et mène un nombre correcte d’atomes. (d) Structure de référence en gris alignée à la structure reconstruite avec un RMSD de 0,889Å.

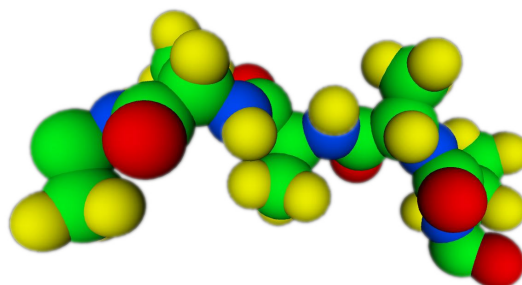
niveaux. Comme attendu, les parties du peptide avec le moins d’information ont tendances à avoir un écart plus important avec la structure de référence, bien que la structure finale est bien une conformation bio-chimiquement correcte grâce aux propriétés du modèle *Peppytide*.



(a)



(b)



(c)

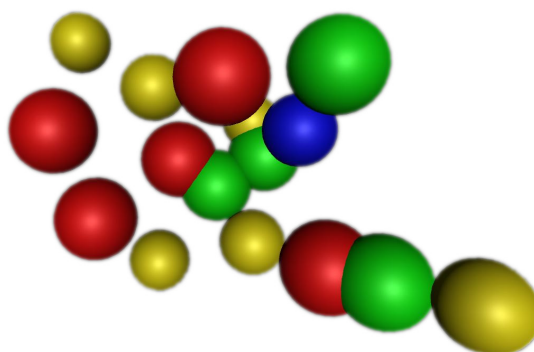
FIGURE 3.15 – (a) Image de la vidéo d’entrée montrant un peptide de 5 acides aminés avec des groupes méthyle en chaîne latérale. (b) Un des nuages de points donné par l’étape de SFM. (c) Reconstruction complète orientée par l’intégration des données biologiques.

Structure compacte : hélice- α

Finalement, notre méthode a aussi été appliquée à une structure très compacte, une hélice- α de 6 acides aminés (Figure 3.16a). Cette structure est un défi pour notre approche car la plupart des atomes en occultent d’autres donc l’étape de traitement d’image pour identifier les atomes ne va pas pouvoir capturer l’ensemble des positions du peptide. Après exécution, un nuage de points est en effet généré (Figure 3.16b) mais le bruit de la fluctuation des positions des atomes pendant le traitement d’image et l’absence de nombreux atomes ne permet pas d’obtenir le nombre correct d’acides aminés et l’ordre des pièces ne peut pas être déterminé.



(a)



(b)

FIGURE 3.16 – (a) Image de la vidéo d’entrée d’un peptide de 6 acides aminés en conformation hélice- α sans les chaînes latérales. (b) Un des nuages de points après l’étape de SFM, la qualité de ce nuage ne permet pas de poursuivre l’exécution de la méthode.

D’autres moyens de suivi des atomes dans les images doivent donc être utilisés pour pallier les faiblesses de la méthode : une caméra RGB-D, avec capteur de profondeur peut en partie résoudre le problème en différenciant les atomes par leurs couleurs mais aussi par leurs profondeurs. Une approche différente consiste modifier le modèle physique pour y intégrer des capteurs et donner une valeur exacte des angles de rotations entre les différentes pièces du modèle. En effet, connaître les angles ϕ et ψ suffit à reconstruire fidèlement une représentation numérique d’un peptide sans les chaînes latérales.

3.3.7 Application au modèle physique de chimie *MolyMod*®

MolyMod® est un modèle physique pour l’enseignement en chimie. Appliquer notre méthode à ce type de modèle ne présente pas de difficulté. Les sphères vertes représentent ici les atomes d’hydrogènes pour optimiser l’étape de tracking, les carbones sont en noir, les atomes d’azote en bleu et les atomes d’oxygènes en rouge.

Puisque les atomes sont distants les uns des autres, le tracking basé sur la couleur des atomes identifie correctement les positions 2D dans quasiment toute les images de la vidéo testée (Figure 3.18), et la méthode de SFM génère un seul nuage de points. Un exemple

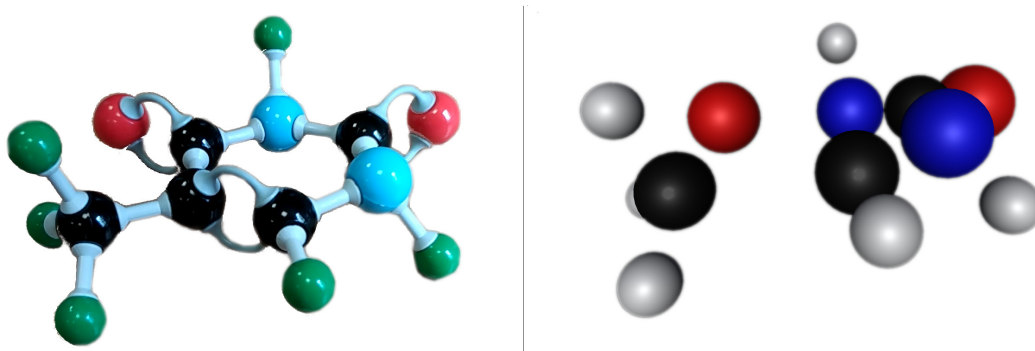


FIGURE 3.17 – Exemple de reconstruction 3D d'un modèle physique *MolyMod*® assemblé en thymine. Les atomes d'hydrogènes en blanc dans le nuage de points sur la droite de l'image sont en vert dans le modèle physique pour une meilleure qualité de tracking.

de reconstruction est montré en Figure 3.17, le modèle est assemblé en une base d'ADN thymine contenant 15 atomes dont 13 sont reconstruits. De la même manière qu'avec le modèle *Peppytide*, il est possible de combler les positions et la nature des deux atomes manquants en utilisant des connaissances chimiques afin d'obtenir une reconstruction complète.

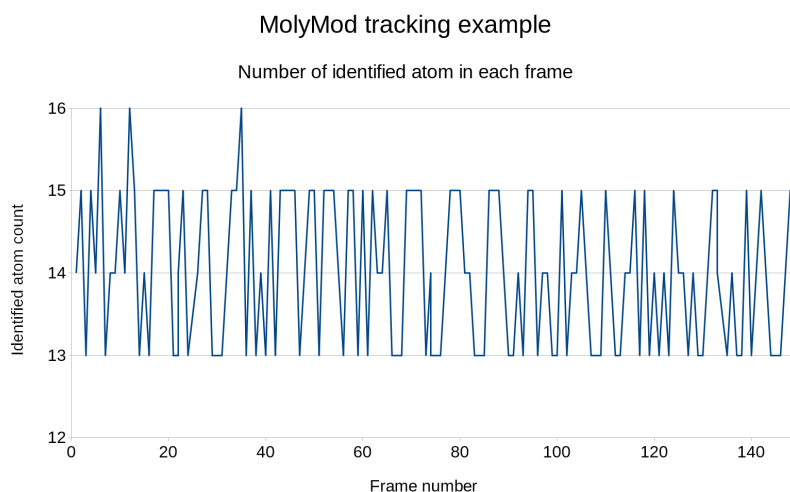


FIGURE 3.18 – Nombre d'atomes suivis dans chaque image de la vidéo d'un modèle physique *MolyMod*® assemblé en thymine de 15 atomes. L'intégralité des atomes est suivies dans quasiment toute les images de la vidéo, quelques artefacts sont présents (plus de 16 atomes) mais sont filtrés par les différentes étapes de la SFM.

3.4 Conclusions et perspectives

Pour adapter la reconstruction de modèles physiques moléculaires à des contextes d'enseignement en salle de classe ou à une utilisation dans un laboratoire de recherche, il est nécessaire de disposer d'outils simples à mettre en place et peu coûteux. L'utilisation des smartphones recouvre la plupart de ces contraintes puisqu'ils sont largement adoptés par les étudiants mais aussi par les chercheurs.

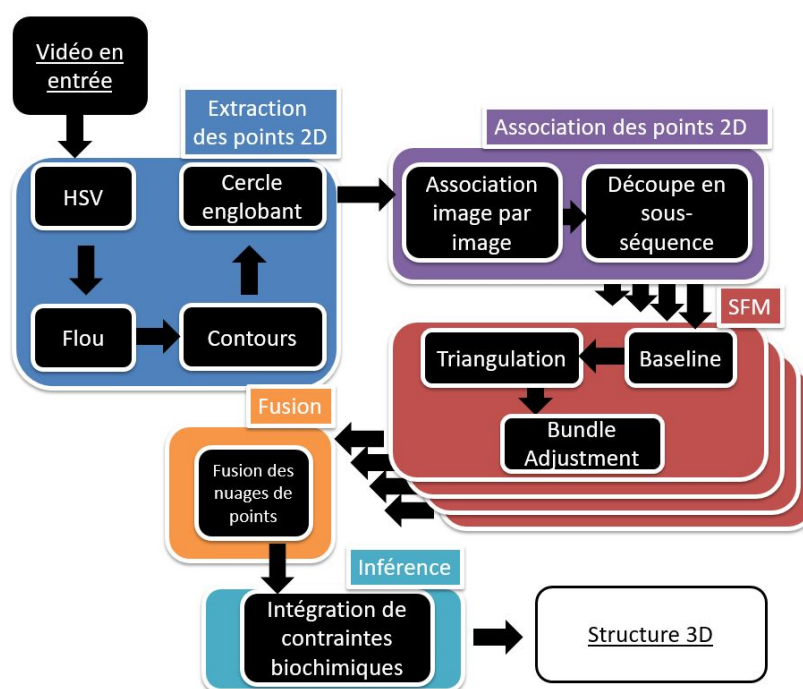


FIGURE 3.19 – Schéma général de la méthode proposée de *Structure from Motion* utilisant un faible nombre de points d'intérêt.

La reconstruction 3D ou la numérisation de modèles physiques moléculaires est la première étape pour créer une interface tangible et pouvoir manipuler la représentation numérique créée grâce au modèle physique qui lui correspond.

La manipulation d'une simulation moléculaire interactive grâce à un modèle physique peut être simplifiée en utilisant moins de degrés de liberté grâce à des métaphores d'interaction : des souris 2D ou 3D permettent de manipuler ces simulations avec 2 ou 3 degrés de liberté là où un peptide de 5 acides aminés en a $(2^5) - 2 = 30$, en plus des translations et rotations dans l'espace pour l'ensemble du peptide. Ces métaphores font que l'interaction n'est pas directe et imposent à l'utilisateur de comprendre le fonctionnement de la métaphore.

Nous avons proposé une méthode de reconstruction 3D pour des modèles physiques moléculaires à la fois modulaires et flexibles, en utilisant une caméra RGB classique sans marqueur sur le modèle (Figure 3.19). Les atomes sont suivis dans les images d'une vidéo et leurs positions alimentent une suite de méthodes construites à partir d'outils standards comme la bibliothèque *OpenCV*. Une méthode rapide de SFM a été spécialement conçue et adaptée pour utiliser un faible nombre de points 2D. L'approche est aussi originale car elle utilise des connaissances bio-chimiques pour inférer la structure moléculaire complète et trouver les positions des atomes manquants. La reconstruction finale respecte ces contraintes bio-chimiques et adopte une conformation chimiquement valide.

Une procédure d'évaluation a permis de montrer les faiblesses de la méthode pour la reconstruction de protéines avec une conformation compacte, où l'identification des atomes est difficile. L'évaluation démontre également les forces de la méthode pour reconstruire des peptides avec une conformation dépliée.

Grâce à cette méthode, il est possible de reconstruire des peptides avec une conformation fixe pour en obtenir une représentation virtuelle. La prochaine étape est la reconstruction en temps réel d'un modèle physique changeant de conformation, manipulé interactivement par

l'utilisateur. Il est également possible d'ajouter un retour visuel grâce à une augmentation. L'approche est conçue pour des peptides car les modèles physiques chimiques sont en général d'une taille et d'un poids qui ne permettent pas de grands assemblages moléculaires.

L'application de cette méthode à deux modèles physiques différents, *Peppytide* et *MolyMod* (Chapitre 2.3.2), montre que l'approche est compatible avec différents paramètres de représentation moléculaire et peut être appliquée dans des cas concrets d'enseignements de la chimie et bio-chimie : elle propose des solutions pertinentes à des défis pédagogiques utilisant la réalité augmentée et les modèles physiques [Che06].

Une expérience utilisant le modèle MolyMod a été mise en place où un scénario de jeu sérieux propose à des étudiants d'assembler un modèle physique de molécule et de vérifier son exactitude en le filmant avec un smartphone. Des informations complémentaires en fonction de la molécule reconnue peuvent alors être proposées aux étudiants qui apprennent interactivement, avec différentes représentations physiques et numériques, les détails de la structure des molécules.

L'interface tangible peut donc être utilisée dans un cadre pédagogique mais peut également permettre la manipulation de simulations moléculaires à condition de disposer d'une reconstruction en temps interactif du modèle physique et de profiter de sa flexibilité. D'autres techniques de suivi permettent ensuite de l'augmenter avec des représentations virtuelles et de bénéficier des nombreux développements dans ce domaine.

L'utilisateur peut alors profiter d'une interface tangible avec une interaction directe, riche et adaptée au contexte tout en y superposant des représentations virtuelles pour bénéficier des avancées de la visualisation moléculaire.

Chapitre 4

Adaptation de méthodes de visualisation moléculaire pour l'augmentation d'interfaces tangible

Ce chapitre propose un aperçu des méthodes de rendus infographiques pour générer des représentations virtuelles de molécules permettant d'augmenter les interfaces tangibles. Nos différentes contributions en méthodes de visualisation moléculaire sont présentées : plusieurs implémentations de l'effet d'occultation ambiante particulièrement adapté à la perception des formes moléculaires sont données. Des perspectives sur l'application de différentes techniques de rendus photoréalistes sont listées pour une intégration des représentations virtuelles dans les scènes physiques dans un contexte de réalité augmentée.

Sommaire

4.1	Réalisme, abstraction et techniques de rendu	99
4.1.1	Abstraction en visualisation moléculaire	99
4.1.2	Photoréalisme en visualisation moléculaire	102
4.1.3	Illumination globale	103
4.1.4	Rastérisation	104
4.1.5	Applications en biologie structurale	105
4.1.6	Occultation ambiante	108
4.2	Réalité virtuelle et augmentée	116
4.2.1	Applications en biologie moléculaire	116
4.2.2	Augmentation d'interface tangible moléculaire	117
4.3	Conclusion	118

Introduction La visualisation des données, notamment l'observation de la structure des molécules biologiques est une étape importante de l'analyse des données moléculaires. C'est également une partie inhérente à la découverte scientifique. L'augmentation des interfaces tangibles moléculaires offrent de nouveaux défis pour la représentation des molécules biologiques. Ces représentations dynamiques peuvent être associées au dynamisme, à la flexibilité et modularité des modèles physiques. Pour une meilleure intégration dans les scènes virtuelles, ces représentations numériques doivent également tenir compte de nouveaux paramètres, comme l'éclairage de la pièce dans laquelle l'objet physique augmenté est placé afin d'y intégrer au mieux la représentation virtuelle.

Peu après l'invention des premiers ordinateurs, les chercheurs ont pressenti l'intérêt d'une représentation graphique et dynamique des molécules biologiques. En 1966, *C. Levinthal et al* ont utilisé un oscilloscope monochrome pour générer des représentations simplifiées de la myoglobine ou du lysozyme [Lev66, LBWZ68] (Figure 4.1). Fait intéressant, le système utilisait alors un outil d'interaction particulier, sphérique pour modifier la vitesse de rotation de la molécule.



FIGURE 4.1 – Premier dispositif de représentation graphique de molécules biologiques. Les images affichées sur l'oscilloscope monochrome sont manipulées par un outil d'interaction sphérique. Source : [Lev]

En 1965 avec ORTEP [Joh76], la visualisation en 3D des protéines récemment cristallographiées pouvait se faire sur ordinateur et servait également à créer des images pour les publications scientifiques pouvant même être visualisées en 3D grâce au "stéréoscope" (Figure 4.2).

Ensuite, à l'avènement des ordinateurs dans les années 70, la plupart des cristallographes utilisent uniquement des représentations numériques pour observer les molécules qu'ils cristallisent et ne construisent plus de modèles physiques comme ils le faisaient avant. La première révolution en visualisation moléculaire vient alors de *T.K. Porter* [Por78] qui développe des méthodes pour obtenir des images numériques de molécules avec ombrage nécessitant des ordinateurs puissants et peu accessibles pour l'époque mais très proches des images encore

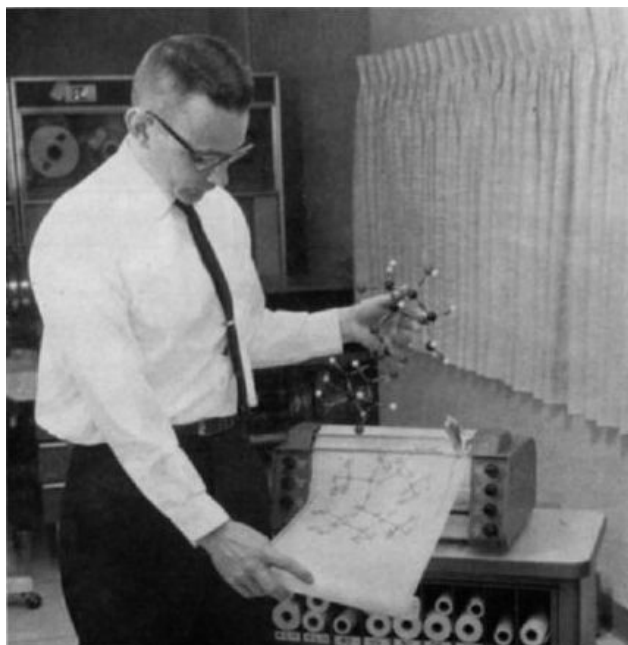


FIGURE 4.2 – Comparaison d'un modèle physique boule-bâtonnet avec une impression récente de la même molécule générée grâce à un ordinateur. Source : [Ort]

générées aujourd'hui (Figure 4.3).

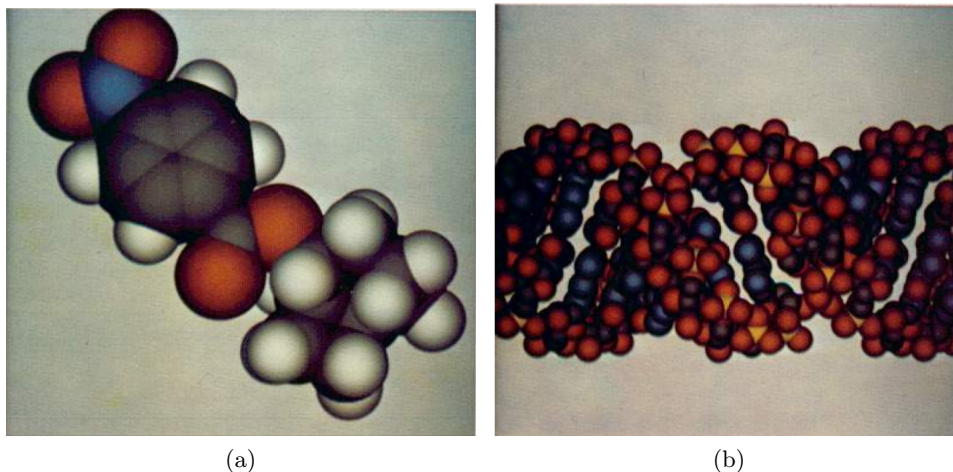


FIGURE 4.3 – Images de molécules représentées grâce aux méthodes développées par T. Porter en 1978. Source [Por78].

De nombreux outils ont depuis émergé en gardant parfois la possibilité de représenter les molécules avec une vue stéréoscopique comme Kinemage [RR92] en 1992. La majorité des molécules étaient représentées en un trait qui suivait le squelette carboné des protéines ou en ligne montrant les liens entre les atomes.

En 1993, Rasmol [SMW95] un outil historique de visualisation moléculaire, offre de nouvelles et nombreuses représentations pour afficher des protéines de plus en plus nombreuses dans les bases de données (Figure 4.4). Cet outil s'impose rapidement dans l'enseignement

en biochimie mais aussi dans la communauté scientifique car il est performant, simple d'utilisation, multi-plateforme et propose des représentations de qualité adaptées aux protéines. Encore aujourd'hui, l'héritage de RasMol est présent dans de nombreux outils de visualisation des molécules biologiques (Chime, Jmol et JSMol...).

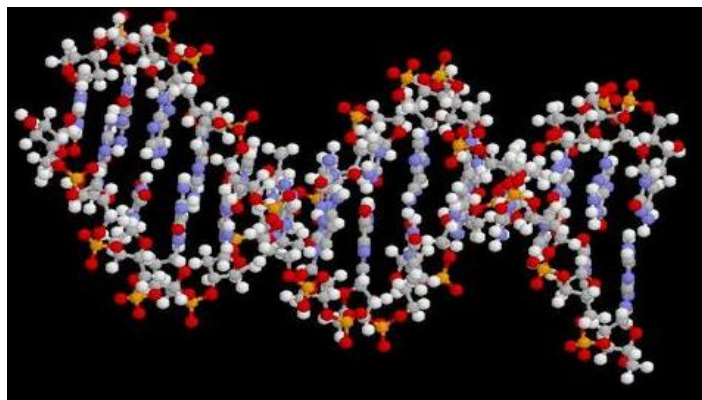


FIGURE 4.4 – Molécule d'ADN représentée grâce à RasMol.

De nos jours, les cartes graphiques (GPU) modernes permettent d'effectuer de nombreux calculs en parallèle pour créer des images rapidement et d'une qualité sans précédent. Les outils actuels utilisent donc la puissance de calcul des GPU, processeurs graphiques, grâce à la bibliothèque OpenGL [NDW93]. Plusieurs outils se démarquent pour leur facilité d'utilisation grâce à un langage de script et/ou une interface autorisant de nombreuses actions, pour leur qualité de représentation ou encore pour le nombre de formats différents supportés.

Ces avancées permettent de repenser les représentations moléculaires pour les appliquer à des contextes de réalité virtuelle et augmentée où le réalisme du rendu visuel est nécessaire.

4.1 Réalisme, abstraction et techniques de rendu

L'histoire de la visualisation moléculaire montre l'intérêt que les chercheurs ont porté aux méthodes de génération d'images numériques de molécules en leur donnant un aspect proche des objets physiques. Grâce aux techniques actuelles de rendu graphique, la visualisation moléculaire s'approche d'un rendu photoréaliste bien que les atomes qui composent les molécules sont des objets quantiques, difficilement représentables par une image statique ou dynamique. Les atomes sont donc modélisés sous forme de sphères auxquelles les chercheurs & artistes confèrent des comportements différents face à la lumière (Figure 4.5). Pour mieux appréhender les structures moléculaires, les méthodes de visualisation moléculaire ont quasiment toutes adoptées ce paradigme où la représentation des atomes et des liens entre eux sont apparentés à des objets physiques.

Cependant, comme avec les modèles physiques moléculaires, n'afficher qu'une partie de l'information s'est montré être une option intéressante pour clarifier les données et permettre d'afficher des systèmes moléculaires de plus grande taille.

4.1.1 Abstraction en visualisation moléculaire

Le coût computationnel du photoréalisme, la taille grandissante des systèmes moléculaires étudiés avec la puissance limitée des ordinateurs ont poussé les chercheurs à adopter des types de représentations n'affichant qu'une partie de l'information. La compréhension du système ne

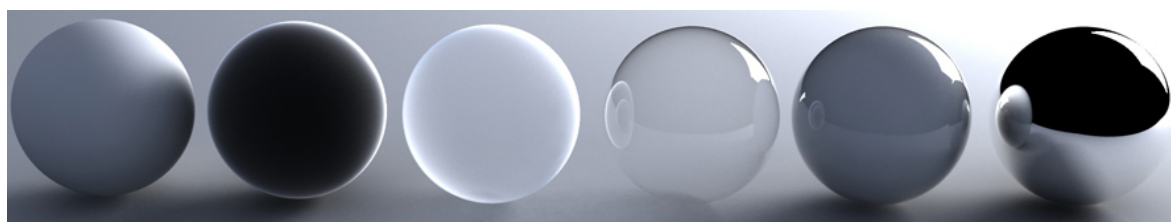


FIGURE 4.5 – Différents comportements de la lumière sur une sphère.
Source : image générée grâce au moteur V-Ray.

doit pas être impactée par l'abstraction de la représentation mais doit au contraire permettre une meilleure appréhension des détails du système. Afficher moins de données permet en général de diminuer le temps de calcul nécessaire à l'affichage des données, tout en gardant l'information centrale à transmettre.

Dans le but d'améliorer la compréhension de la molécule ou d'un ensemble de molécules, l'abstraction peut, par exemple, être utilisée pour marquer la différence d'échelle avec un changement de représentation comme avec cellVIEW [LMAPV15] où une cellule entière est représentée avec une vue grossière (Figure 4.6a) qui s'affine en s'approchant plus près de chaque compartiment puis de chaque molécule jusqu'à une représentation tout-atomes (Figure 4.6c).

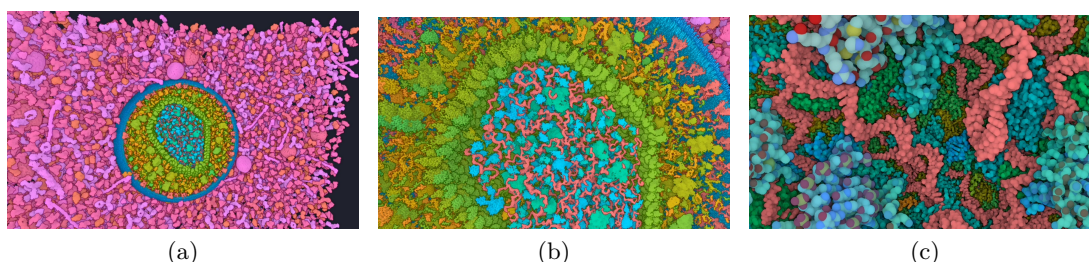


FIGURE 4.6 – Différents niveaux de représentations d'un important système moléculaire représenté grâce à cellVIEW. Source [LMAPV15].

La représentation Ribbon ou *cartoon* est autre exemple d'abstraction qui favorise l'appréhension de systèmes moléculaires comme présenté dans [VDZLB11] (Figure 4.7). Un tube parcourt les positions des carbones- α pour montrer la forme générale qu'adopte le squelette carboné sans les détails des chaînes latérales. Le tube est stylisé avec le type de structures secondaires reconnu.

La représentation en surface de la protéine est une abstraction souvent utilisée pour donner une idée de l'accessibilité de certaines zones au solvant ou à d'autres molécules qui pourraient s'y loger (Figure 4.8). Il existe plusieurs types de surface moléculaire:

- La surface de *Van der Waals* est la simple surface formée par l'intersection des sphères formées par les atomes dans leur rayon de *Van der Waals*.
- La surface accessible au solvant (SAS) est définie par une sphère sonde de taille proche d'une molécule d'eau ($1,4\text{\AA}$) et qui roule autour de la protéine pour construire la surface accessible.
- La surface de *Connolly* ou SES (Solvent Excluded Surface) est basée sur le même principe mais au lieu d'utiliser le centre de la sphère pour la définir, les points en contacts entre la sphère et les atomes déterminent la surface.

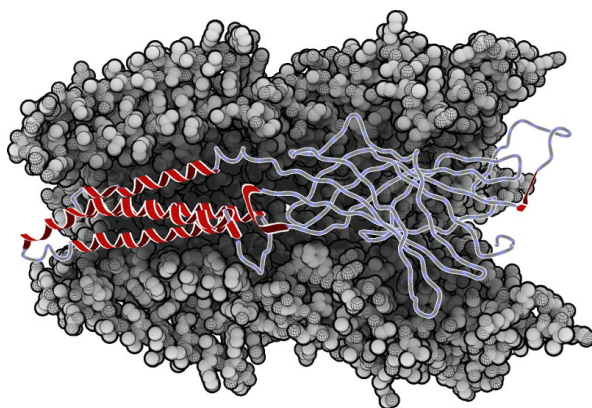


FIGURE 4.7 – Utilisation d’une représentation cartoon sur une partie d’une protéine pour montrer le canal qu’elle forme. Source : [VDZLBI11]

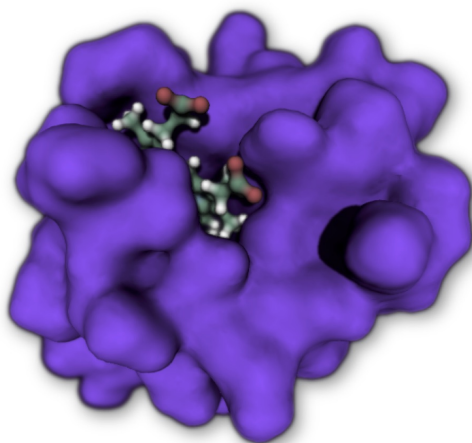


FIGURE 4.8 – Iso-surface de densité d’une protéine avec un hème en représentation tout-atomes.

- Les iso-surfaces de densité électronique sont l’équivalent des lignes de niveau 2D, et permettent de construire des surfaces avec un champs scalaire 3D contenant, par exemple, une densité électronique. Un algorithme de type marching-cubes [LC87] est nécessaire pour parcourir la grille 3D et créer une surface.

Un des courants actuels de la visualisation moléculaire est d’allier ces différentes représentations en fonction de l’échelle et des informations à mettre en exergue pour une compréhension rapide du système moléculaire. Les simulations de dynamique moléculaire ajoutent une variable temporelle qu’il est intéressant de représenter et qui posent de nouveaux défis.

L’abstraction des atomes en une forme plus simple peut elle-même être représentée de manière très réaliste dans le sens où le comportement de la lumière sur ces formes imaginaires peut être proche d’un objet physique réel. Le réalisme de ces abstractions doit alors servir à mettre en avant les informations à communiquer via cette image.

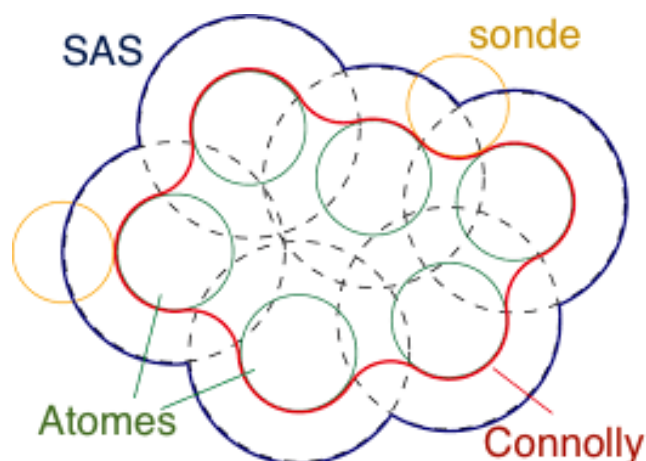


FIGURE 4.9 – Différents types de surface moléculaire. SAS pour surface accessible au solvant. Source : [Sur]

4.1.2 Photoréalisme en visualisation moléculaire

Le photoréalisme en infographie a pour but de créer des images au plus proche de la réalité et qui pourraient être prises pour des photos du monde réel (Figure 4.10).



FIGURE 4.10 – Image générée par path-tracing grâce au moteur Brigade 3. Source : [Oto]

Comme les molécules biologiques sont d'une taille réduite et que les atomes qui les constituent sont régis par des lois quantiques, la notion de photoréalisme n'est pas applicable. Cependant, pour représenter les atomes avec des repaires du monde macroscopique et leur donner une image familière, la visualisation moléculaire utilise des techniques infographiques habituellement développées pour représenter des objets physiques macroscopiques. Les atomes et les liens entre eux sont affichés en tant qu'objets physiques avec des techniques d'illumination globale ou grâce à la rasterisation c'est-à-dire le passage de maillages d'objets 3D en une image 2D via une série de transformations. Ces techniques avancées de visualisation permettent également d'avoir une meilleure idée de la taille intrinsèque des molécules et donnent une bonne notion de profondeur pour appréhender les détails des formes 3D des molécules.

4.1.3 Illumination globale

Les avancées de l'infographie permettent désormais de générer par ordinateur des images d'une qualité proche de ce que pourrait capturer un appareil photo. En plus des différentes applications commerciales, comme les effets spéciaux des films ou la réalisation de films d'animation, le perfectionnement de ces techniques trouve des débouchés dans la visualisation de données scientifiques.

Pour générer une image 2D, le principe de l'infographie utilise des modèles 2D ou 3D et des algorithmes pour simuler de manière réaliste ou non le comportement de la lumière sur ces objets grâce à la résolution d'équations. La plupart des techniques actuelles utilisent les GPU, un processeur spécialisé dans le calcul parallèle, pour réaliser ces calculs rapidement. Certaines méthodes qui étaient autrefois trop coûteuses en temps de calcul pour être réalisées en temps réel sont désormais accessibles grâce aux progrès des algorithmes et de leur implémentation, mais aussi parce que la puissance des GPUs a connu une augmentation forte et continue depuis les années 2000.

L'illumination globale est une classe d'algorithmes de rendu qui s'attache à prendre en compte les rayons de lumière qui émanent d'une source lumineuse mais également des rayons issus de la réflexion de la lumière sur certains objets. Ces techniques sont plus lentes que des méthodes d'illumination locale comme l'algorithme classique *Blinn-Phong* [Bli77], mais elles proposent des résultats plus proche du comportement réel de la lumière et donc du photoréalisme.

Ray-tracing

Le ray-tracing est une méthode d'illumination globale où un rayon est envoyé depuis la caméra pour chaque pixel. Si ce rayon intersecte un objet de la scène, un nouveau rayon est émis vers chaque source de lumière pour calculer l'illumination de ce point (Figure 4.11). Si l'objet percuté est transparent, le rayon continue sa course avec un angle qui peut être différent pour tenir compte de la réfraction. De la même manière, si l'objet reflète la lumière, le rayon poursuit sa course dans une direction opposée avec un angle différent pour percuter d'autres objets de la scène.

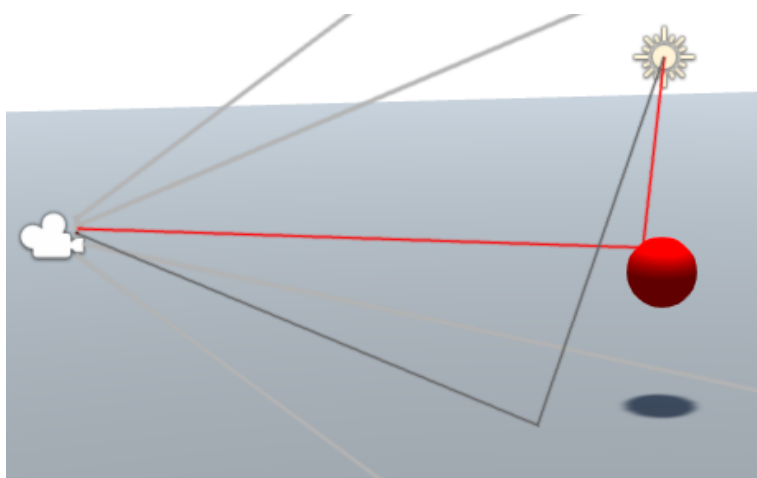


FIGURE 4.11 – Schéma du principe du ray-tracing. Chaque rayon est lancé depuis la caméra, certains percutent des objets de la scène, un rayon est alors émis vers chaque source de lumière.

Certains effets nécessitent parfois d'envoyer plusieurs rayons après la première intersection d'un rayon avec un objet de la scène, notamment les ombres douces, la transparence et la réflexion. Les algorithmes de ray-tracing sont souvent une approximation de l'équation de rendu et ne sont pas photoréalistes au sens où ils ne respectent pas l'ensemble des équations physiques qui régissent le transport de la lumière.

Path-tracing

La méthode de path-tracing est plus coûteuse que le ray-tracing mais donne une meilleure approximation du comportement réel de la lumière. De multiples rayons sont envoyés pour chaque pixel de la caméra. Une fois qu'un rayon percute un objet de la scène, il continue à rebondir sur les objets jusqu'à percuter une source de lumière ou jusqu'à atteindre un nombre limite d'objets. Ensuite, le parcours complet de chaque rayon contribue à la couleur du pixel par une moyenne des informations accumulées pendant son trajet. Il est donc nécessaire de lancer un grand nombre de rayons par pixel pour avoir une chance que quelques uns percutent une source de lumière et pour échantillonner correctement la scène. Cependant, l'aspect entièrement parallèle de cette méthode permet des implémentations relativement rapides malgré l'importance des calculs à effectuer.

4.1.4 Rastérisation

La rastérisation est la méthode la plus couramment utilisée pour générer, en temps réel, des images à partir d'une scène contenant de nombreux objets 3D. Ces objets sont souvent des maillages (ou mesh en anglais) composés de 3 données principales:

- Un ensemble de vertex c'est-à-dire des points qui donnent les sommets du volume.
- Un ensemble de triangles qui définissent comment sont reliés les sommets entre eux.
- Un ensemble de normales qui donnent l'orientation de chaque triangle.

Une couleur pour chaque vertex peut également permettre de colorer la surface ainsi définie par le maillage.

Chaque objet est constitué d'un grand nombre de triangles (Figure 4.13) dont le rendu est optimisé sur les cartes graphiques depuis les années 90. Une seconde étape de "shading" c'est-à-dire de stylisation, permet de changer l'apparence des objets en tenant compte, par exemple, de la position et de l'angle de la lumière par rapport aux normales du maillage. Il est alors possible de reproduire une multitude d'effets visuels notamment pour approximer le comportement de la lumière sur ces objets.

Le coeur de la rastérisation réside en la projection des objets 3D sur un image grâce à 3 transformations:

- Passage de l'espace de chaque objet 3D dans l'espace monde, commun à tous les objets.
- Passage de l'espace monde à l'espace monde vu par la caméra qui observe la scène.
- Projection de ce monde sur un plan image grâce aux propriétés de projection perspective ou orthographique de la caméra.

La simplicité, l'intégration au niveau matériel sur les GPUs et la rapidité de cette technique expliquent son adoption dans quasiment l'intégralité des moteurs de jeux et des logiciels de visualisation scientifique.

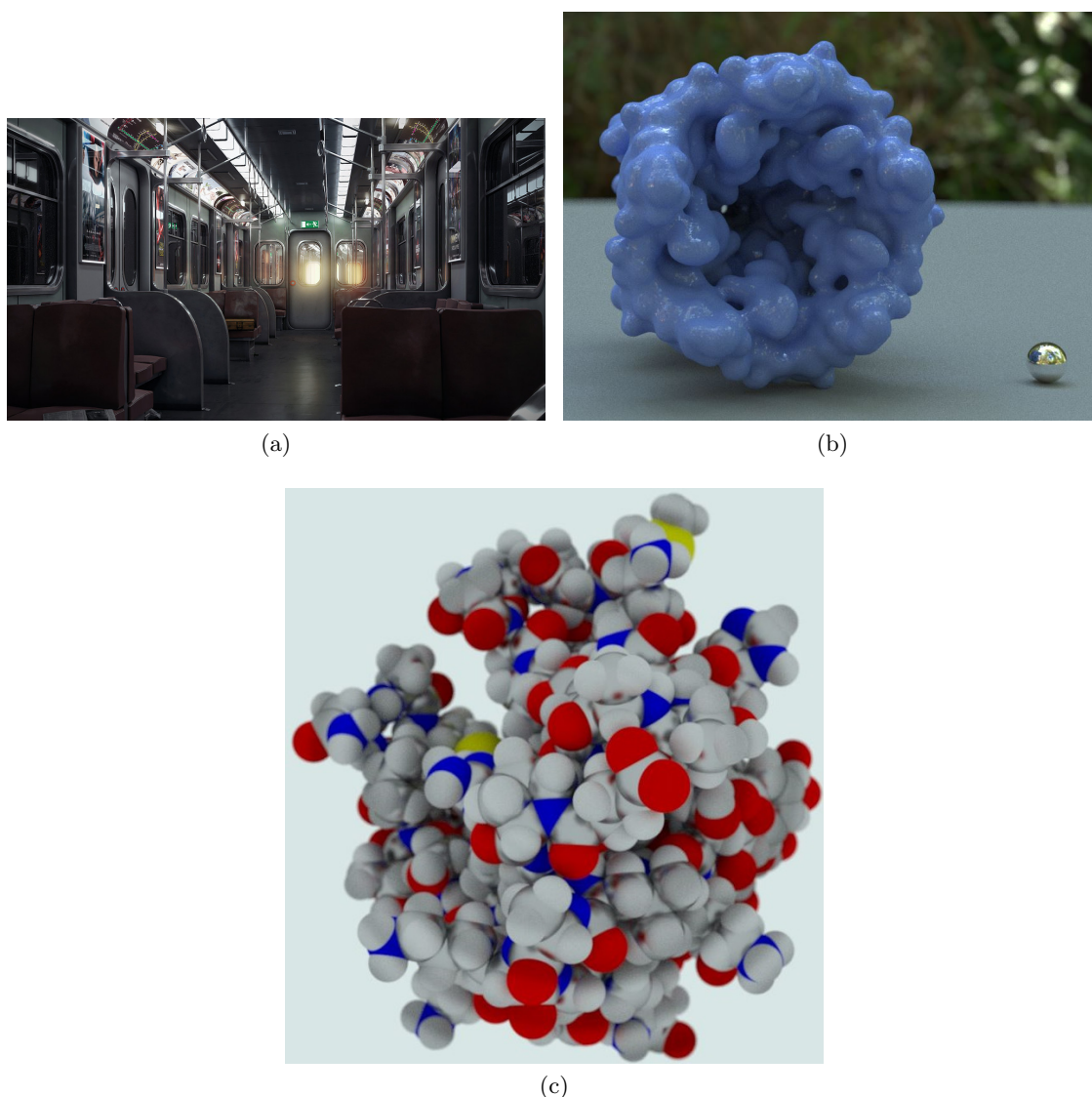


FIGURE 4.12 – (a) Image générée grâce au path-tracer Cycles disponible dans le logiciel Blender. Source : [Cyc]

(b) Path-tracing d’une surface moléculaire grâce à un path-tracer interactif (adaptation de [Pat]).

(c) Path-tracing interactif d’une protéine avec des effets de réflexions et de profondeur de champ

4.1.5 Applications en biologie structurale

Plusieurs applications de ces techniques en visualisation moléculaire sont présents dans la littérature. Le schéma général qui semble avoir été adopté est de disposer d’une méthode rapide de rastérisation pour manipuler en temps réel la scène moléculaire en modifiant ses représentations et de générer des images de meilleure qualité grâce à un moteur de ray-tracing.

Une des applications en visualisation moléculaire les plus utilisées est VMD avec le moteur de ray-tracing Tachyon [Tac]. C’est en partie la combinaison de ces deux outils qui font que VMD est largement adopté dans la communauté scientifique. Il autorise la lecture de

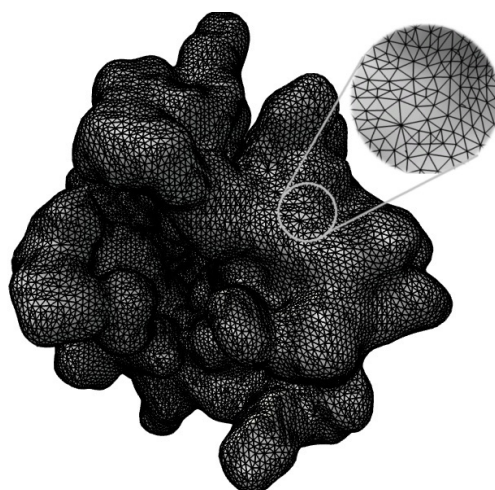


FIGURE 4.13 – Exemple de maillage d’une surface moléculaire générée dans le logiciel Unity-Mol.

nombreux formats de fichiers et propose également de nombreuses fonctionnalités, notamment pour gérer finement différentes représentations du système moléculaire étudié et d’en faire des images de bonne qualité grâce au raytracing, ou de réaliser des animations d’une dynamique moléculaire.

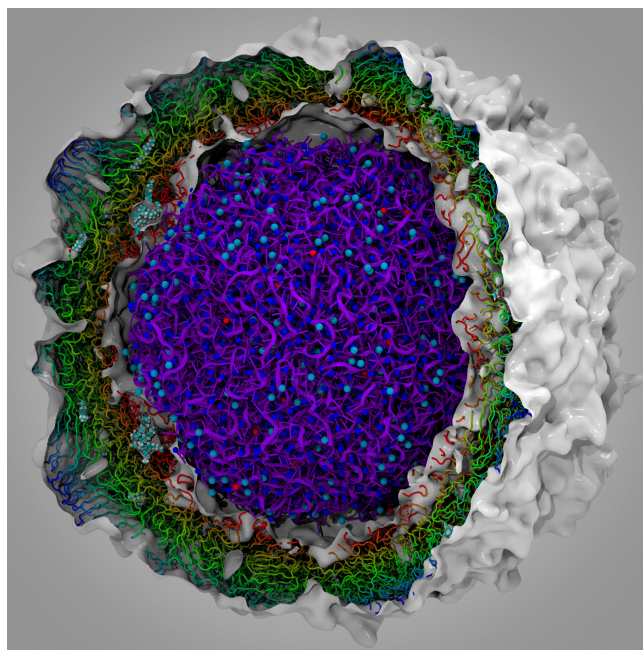


FIGURE 4.14 – Exemple d’image générée grâce au ray-tracer Tachyon dans VMD. Source : *Jason Roberts* [VMD]

La flexibilité de VMD permet d’exporter des scènes VMD pour réaliser des images dans d’autres moteurs de ray-tracing comme PovRay. Des développements récents utilisent du ray-tracing en temps interactif sur GPU avec la technologie OptiX de Nvidia.

D’autres outils populaires tels que PyMol [DeL02] ou Chimera (grâce à POV-Ray) [PGH⁺04] permettent eux aussi de manipuler des scènes moléculaires moins détaillées, sans ombre et

d'effectuer ensuite un rendu grâce à un ray-tracer. Cependant les réglages par défaut et l'absence de fonctionnalités telle que l'occultation ambiante ou les reflets sur les surfaces font que les images générées semblent généralement moins photoréalistes qu'avec VMD.

Des outils plus anciens n'utilisent pas de moteur avec rasterisation : Raster3D [BA88] a été un des premiers à construire un logiciel de visualisation moléculaire basée sur le ray-tracing sans interface utilisateur. Plus récemment, BallView [MHLK05] propose d'utiliser uniquement un ray-tracer en temps interactif pour afficher les molécules sur un ordinateur puissant.

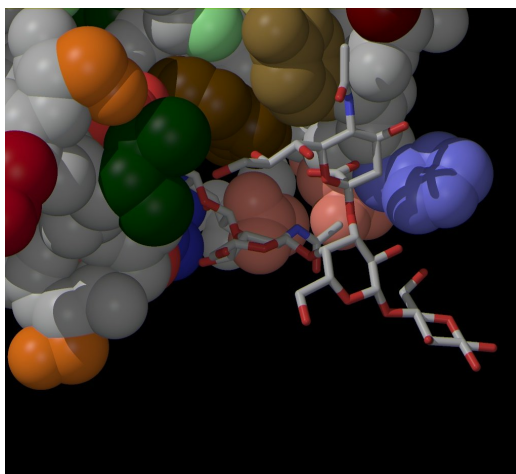


FIGURE 4.15 – Exemple d'image générée grâce au ray-tracer Raster3D. Source : [Ras]

Blender disposant de multiples outils dont un ray-tracer, l'initiative BioBlender [ZPA⁺10] dispose également d'un rendu d'images de qualité notamment utilisé pour réaliser des animations de scènes moléculaires.

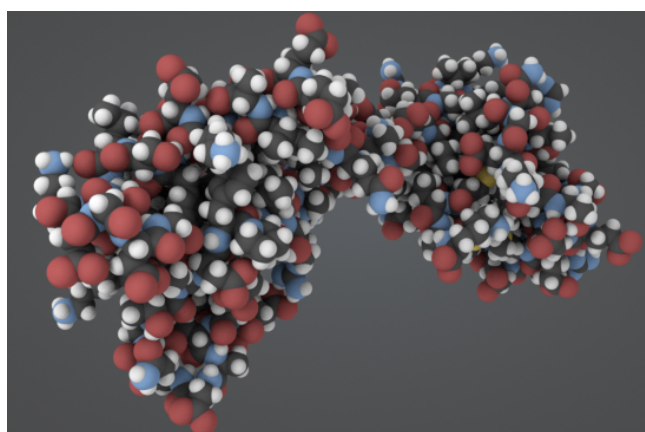


FIGURE 4.16 – Rendu d'une molécule dans BioBlender grâce au moteur de ray-tracing de Blender. Source : [Bioa]

Même si les techniques modernes de ray-tracing et de path-tracing tendent vers une utilisation en temps interactif, ces implémentations nécessitent pour l'instant des ordinateurs avec une importante puissance de calcul. D'un autre côté, les techniques de shading temps réel se complexifient et sont aujourd'hui proches d'un rendu photoréaliste. Elles permettent également un grand nombre d'effets visuels particulièrement adaptés aux propriétés des molécules

biologiques.

Ray-casting

Pour afficher correctement des sphères pour représenter les atomes, les maillages utilisés dans la rasterisation, doivent contenir de nombreux vertex sans quoi la discontinuité de la forme sphérique est visible. Le ray-casting et les imposteurs sont des solutions hybrides entre le lancer de rayons et la rasterisation et sont largement utilisées dans les logiciels de visualisation moléculaire.

La technique d'imposteur consiste à calculer l'intersection de rayons pour chaque pixel d'un cube qui englobe la sphère à dessiner. Seuls les pixels appartenant à ce cube vont donc nécessiter l'envoi de rayons qui se fait en général en parallèle sur GPU. Cette technique permet alors d'afficher des sphères mathématiquement parfaites en calculant l'intersection de rayons avec une équation de sphère et en colorant le pixel correspondant en fonction des paramètres de luminosité. Un autre avantage de cette technique est que les sphères à distance de la caméra ne vont utiliser qu'une faible partie des ressources car peu de pixels vont être lancés pour les afficher.

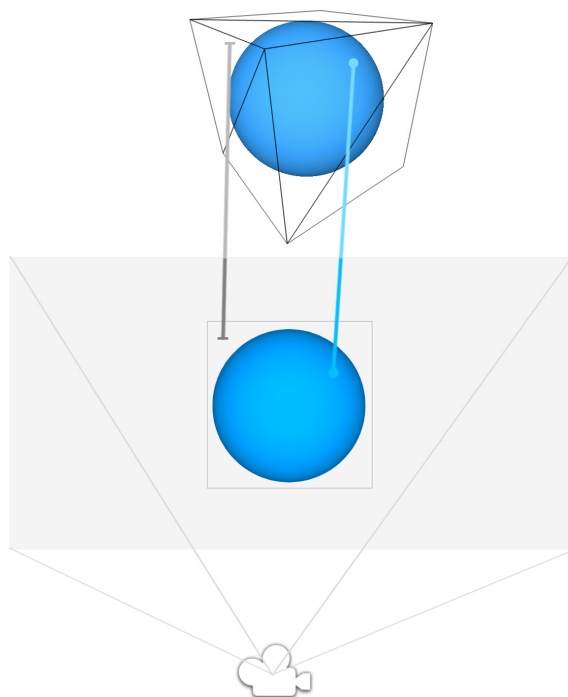


FIGURE 4.17 – Schéma du principe de ray-casting d'une sphère. Des rayons sont lancés depuis la caméra sur chaque pixel du cube, l'intersection avec une équation de sphère est calculée. Les rayons dans le cube qui n'intersectent pas la sphère (en gris foncé) ne colore pas le pixel.

4.1.6 Occultation ambiante

La compréhension des formes complexes des molécules biologiques passe donc par un effort de représentation. Comme énoncé précédemment, la structure d'une protéine ne peut s'appréhender que par une visualisation adéquate. Or une des caractéristiques importantes

des protéines sont les cavités que l'on retrouve souvent à leurs surfaces.

Il est donc important de disposer d'un moyen visuel pour repérer intuitivement les formes et les creux au sein des protéines. Pour cela, on peut utiliser l'occultation ambiante (AO pour *ambient occlusion* en anglais), une approximation de l'illumination globale combinée à un rendu avec rastérisation, qui permet d'assombrir les zones qui sont difficilement accessibles à la lumière.

Cet effet est intéressant en biologie moléculaire puisqu'il permet d'améliorer significativement la perception des cavités mais aussi la perception des formes d'après plusieurs études [YCK⁺09, SSG16].

Classiquement, l'occultation ambiante est calculée avec une hémisphère, orientée par la normale du point envisagé sur la surface. Dans cette hémisphère, une fonction de visibilité est intégrée pour calculer un facteur d'occultation c'est-à-dire une valeur qui détermine à quel degré ce point est accessible à la lumière (Figure 4.18). En pratique, intégrer la fonction de visibilité n'est pas toujours possible et la plupart des techniques proposent de lancer des rayons dans des directions aléatoires (méthode de Monte Carlo) ou prédéfinies. Si ces rayons rencontrent un objet de la scène ils assombrissent le point d'origine.

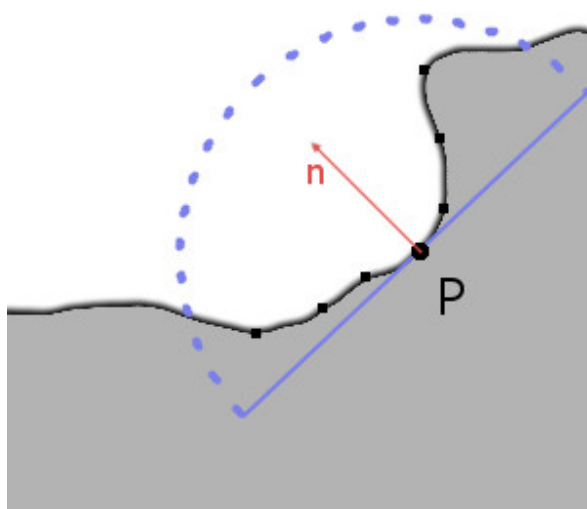


FIGURE 4.18 – Schéma du calcul de l'occultation ambiante avec une hémisphère sur un point de la surface qui permet de calculer l'accessibilité de la lumière en ce point.

Il existe de nombreuses techniques pour effectuer ce calcul, catégorisées en deux classes :

- L'occultation ambiante en espace objet qui peut tenir compte de l'ensemble des objets de la scène, qui est en général calculée une fois. Ces méthodes sont coûteuses en temps de calcul mais donnent de meilleurs résultats car elles tiennent compte de l'ensemble de la scène pour assombrir l'objet.
- L'occultation ambiante en espace image qui utilise les données de l'image une fois générée (notamment les normales et la profondeur pour chaque pixel) pour assombrir certains pixels. Ces techniques ont l'avantage d'être très rapides à calculer et leur complexité ne dépend que de la taille de l'image à traiter. La qualité des résultats est cependant inférieure aux techniques en espace objet car l'occultation n'est calculée que pour les objets présents dans l'image.

Cependant, le développement de nouvelles techniques d'occultation ambiante sur GPU permettent d'effectuer certains calculs en espace objet dans des temps interactifs [GKSE12]

ce qui permet leur utilisation dans la visualisation de données temporelles comme des données de dynamique moléculaire.

Méthode d'AO avec rayons du moteur physique de Unity3D

Dans le but d'obtenir un effet d'occultation ambiante dans le framework UnityMol, plusieurs techniques d'AO ont été implémentées dans le cadre de ma thèse.

La première méthode consiste à utiliser les outils du moteur de jeu Unity3D pour envoyer un nombre défini de rayons à partir de chaque atome dans des directions prédéfinies (Figure 4.19). Ces directions sont calculées grâce à la distribution de points autour d'une sphère unitaire [SK97, SJP06] (*creerDirection* dans l'algorithme 8). Le moteur physique de Unity3D permet ensuite de calculer l'intersection d'un rayon avec un objet physique de la scène en l'occurrence d'autres atomes (fonction *PhysX.Raycast* dans l'algorithme 8). Les atomes sont classiquement représentés avec un rayon égal à celui de *Van der Waals*.

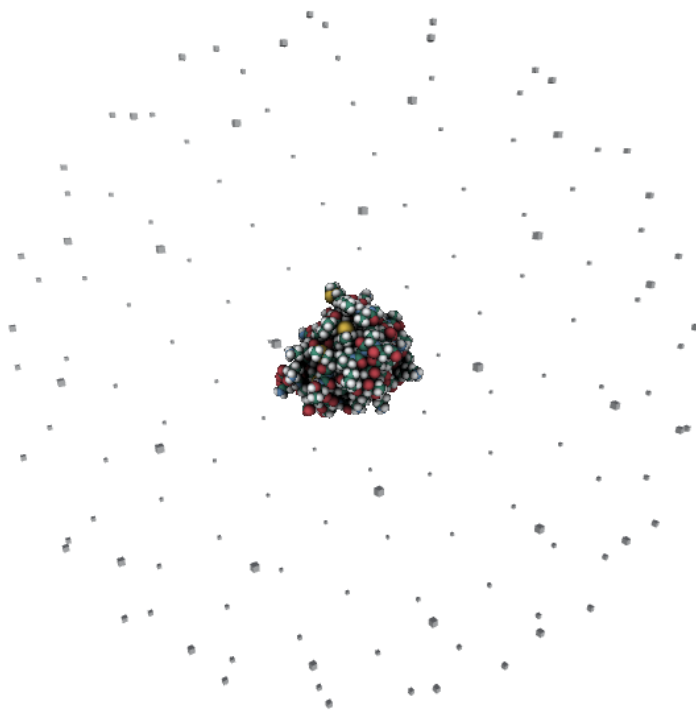


FIGURE 4.19 – Différents points de vues (ici représentés en cubes) sont distribués autour d'une sphère qui englobe la molécule pour laquelle les cartes d'occultation ambiante sont calculées.

Le résultat de la collision de ces rayons avec un autre atome est enregistré dans une texture 2D c'est-à-dire une image, en noir et blanc : chaque rayon issu d'un point sur la sphère unitaire a donc une coordonnée 3D, une fonction de transfert permet de passer d'une coordonnée 3D à une coordonnée 2D sur l'image (Équation 4.1).

$$T(x,y,z) = \begin{cases} (\frac{x}{d}, \frac{y}{d}) & \text{si } z \leq 0 \\ (\text{signe}(x)(1 - \frac{|y|}{d}), \text{signe}(y)(1 - \frac{|x|}{d})) & \text{sinon} \end{cases} \quad (4.1)$$

On obtient une image en noir et blanc pour chaque atome qui contient l'information

d'occultation pour différentes parties de l'atome qu'il faut ensuite utiliser pour assombrir les régions correspondantes. Dans UnityMol, les atomes étant affichés grâce à une technique de ray-casting, la position 3D de chaque pixel d'un atome est connue. Il suffit donc d'appliquer la même fonction de transfert pour obtenir la valeur d'occultation correspondante (Figure 4.20a). Pour trouver un compromis entre la qualité de la carte d'occultation et le temps de calcul, plusieurs techniques ont été implémentées : augmenter le nombre de rayons et moyenner les valeurs d'occultation tout en gardant une taille de texture fixe permet d'améliorer la qualité de l'AO mais engendre un temps de calcul supplémentaire. La technique choisie a été d'appliquer un flou gaussien sur la texture pour éviter les discontinuités entre les différentes parties assombries. Il est néanmoins nécessaire de tenir compte de l'application de la texture sur la sphère grâce à la fonction de transfert. Les bords de la texture qui se retrouvent proches, une fois celle-ci appliquée sur la sphère, ne doivent pas avoir une disparité forte au risque de voir des artefacts. L'implémentation du flou gaussien doit donc tenir compte de la fonction de transfert pour choisir quel pixel moyenner (Figure 4.20b). Il en est de même pour le filtrage bilinéaire qui permet d'interpoler les valeurs d'un pixel de la texture à l'autre pendant l'application de la texture sur l'atome (Figure 4.20c).

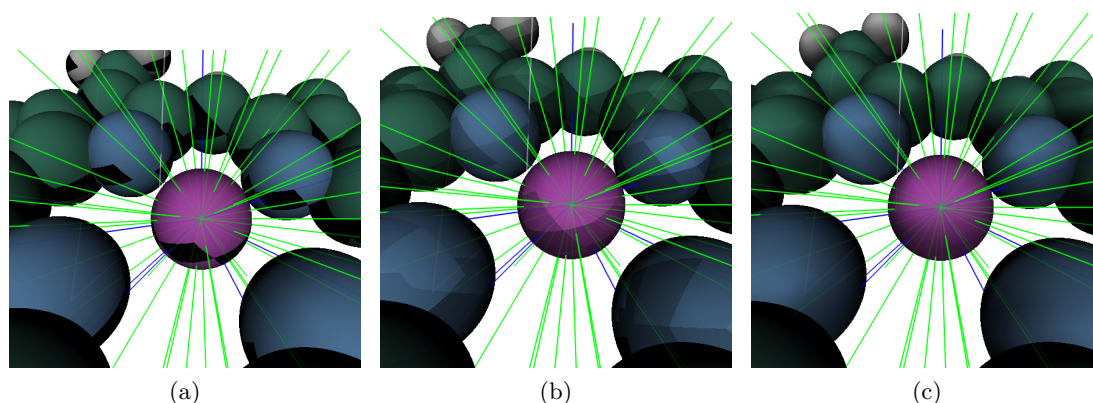


FIGURE 4.20 – Méthode de calcul d'occultation ambiante grâce aux rayons du moteur physique dans Unity3D. (a) Les rayons verts ne percutent aucun objet alors que les rayons bleus ont rencontré une collision ce qui colore la partie correspondante de la texture déjà appliquée sur l'atome. (b) Un flou gaussien lisse la texture. (c) Le filtrage bilinéaire permet de lisser à nouveau la texture sur l'atome.

Le principal inconvénient de cette technique est de réaliser le lancer dans le moteur physique car un grand nombre de rayons doivent être calculés. Tout est donc fait sur le processeur et la technique est dépendante de la rapidité du moteur physique pour le lancer de rayon. Il est donc difficile de réaliser une version parallèle. Le temps de calcul de la méthode peut donc être assez long et augmente linéairement avec le nombre d'atomes dans la molécule. Le temps pour réaliser le flou gaussien est également important.

En revanche, une fois calculée, la carte d'occultation ambiante représente un coût négligeable pour l'affichage car une simple valeur dans une image doit être lue pour chaque pixel d'un atome.

La technique donne des résultats visuellement satisfaisants bien que quelques artefacts puissent être observés (Figure 4.21).

Algorithme 8: Algorithme de calcul d'une carte d'occultation ambiante, méthode 1

```

1 Fonction creerDirections ( $s$ );
   Input : Nombre de positions autour d'une sphère unitaire centrée en (0,0,0) :  $s$ 
   Output: Liste de positions 3D :  $rayDir$ 
2  $goldenAngle \leftarrow \pi \times (3 - \sqrt{5})$ ;
3  $start \leftarrow 1.0 - \frac{1}{s}$ ;
4  $end \leftarrow -1.0 + \frac{1}{s}$ ;
5 for  $i \leftarrow 0$  to  $s$  do
6    $theta \leftarrow goldenAngle \times i$ ;
7    $z \leftarrow start + i \times \frac{(end-start)}{s}$ ;
8    $radius \leftarrow \sqrt{1 - z^2}$ ;
9    $rayDir[i].x \leftarrow radius \times \cos(theta)$ ;
10   $rayDir[i].y \leftarrow radius \times \sin(theta)$ ;
11   $rayDir[i].z \leftarrow z$ ;
1 Fonction transfert3D2D ( $pos3D$ );
   Input : Position 3D dans la sphère unitaire :  $pos3D$ 
   Output: Position 2D dans la texture :  $pos2D$ 
2  $D \leftarrow |pos3D.x| + |pos3D.y| + |pos3D.z|$ ;
3 if  $pos3D.z > 0$  then
4    $pos2D.x \leftarrow \text{sign}(d.x) \times (1 - \frac{|d.y|}{D})$ ;
5    $pos2D.y \leftarrow \text{sign}(d.y) \times (1 - \frac{|d.x|}{D})$ ;
6 else
7    $pos2D.x \leftarrow \frac{pos3D.x}{D}$ ;
8    $pos2D.y \leftarrow \frac{pos3D.y}{D}$ ;
1 Fonction genereTextures ( $atomPos, s, sizeXY$ );
   Input : Positions des atomes ( $atomPos$ ), Nombre de directions à créer ( $s$ ),
           Dimensions des textures pour chaque atome ( $sizeXY$ )
   Output: Liste de textures d'occultation ambiante :  $textures$ 
2  $N \leftarrow$ Nombre d'atomes;
3  $rayDirs \leftarrow \text{creerDirections}(s)$ ;
4 for  $i \leftarrow 0$  to  $N$  do
5    $rayOrigine \leftarrow atomPos[i]$ ;
6    $textures[i] = \text{allouerTextureBlanc}(sizeX, sizeY)$ ;
7   for  $r \leftarrow 0$  to  $s$  do
8      $rayDir \leftarrow rayDirs[s] + rayOrigine$ ;
9     if  $\text{PhysX.Raycast}(rayOrigine, rayDir)$  then
10       $2DpositionDansTexture \leftarrow \text{transfert3D2D}(rayDir[s])$  ;
11       $textures[i][2DpositionDansTexture] \leftarrow \text{Noir}$ ;
12    $\text{flouGaussien}(textures[i])$ ;

```

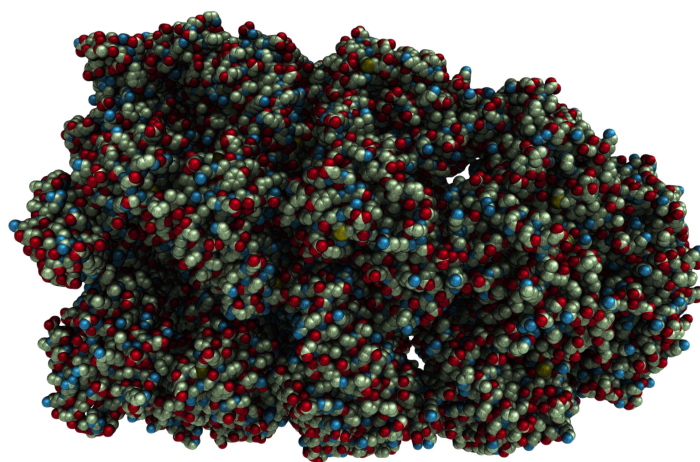


FIGURE 4.21 – Résultat de l’implémentation dans UnityMol de la technique d’occultation ambiante grâce au lancer de rayon du moteur physique de Unity3D.

Méthode d’AO avec rayons dans une carte de densité électronique

La deuxième méthode implémentée s’appuie sur une carte de densité électronique qui permet d’obtenir la présence ou l’absence d’atomes dans une grille 3D. Le calcul de la carte de densité électronique consiste à générer une grille 3D autour de la molécule puis, pour chaque atome, de calculer la densité électronique gaussienne dans les cellules de la grille à proximité de l’atome. Cette carte est également utilisée pour calculer une iso-surface de densité. Ensuite, pour chaque atome, la moyenne de densité est calculée à plusieurs positions distribuées autour d’une sphère pour échantillonner au mieux le voisinage de chaque atome. C’est cette valeur qui définit à quel point cette partie de l’atome est occultée. Une texture est ainsi générée en assombrissant les pixels.

Cette méthode donne des résultats similaires à la méthode précédente avec des performances qui dépendent toujours du nombre de positions à échantillonner autour de l’atome mais aussi de la qualité de la carte de densité à calculer. Bien que le calcul de carte de densité électronique puisse être implémenté sur GPU pour un temps de calcul réduit grâce au parallélisme, il peut être assez long à calculer sur des systèmes de grandes tailles et nécessite beaucoup de mémoire.

Il est également possible d’utiliser la carte de densité en y lançant des rayons et en calculant la moyenne des densités rencontrées dans les cellules non nulles. Il est alors nécessaire d’utiliser un grand nombre de rayons autour de chaque atome.

L’avantage de cette méthode, par rapport à la première technique, est de ne pas dépendre des performances du moteur physique et de pouvoir être entièrement parallélisée. Elle nécessite assez peu de positions autour de chaque atome pour moyenner le voisinage. Les améliorations possibles pour que cette méthode soit à la fois rapide et plus précise seraient de l’implémenter sur GPU et d’orienter la moyenne du voisinage en suivant un vecteur partant du centre de l’atome vers l’extérieur.

Implémentation de la méthode d’AO Qutemol dans Unity3D

Pour obtenir une valeur d'occultation ambiante en espace objet de qualité des techniques plus sophistiquées que la méthode de Monte Carlo ont été développées. Une méthode donnant des résultats de bonne qualité avec un temps de calcul faible est celle utilisée dans Qutemol [TCM06].

La dernière approche implémentée, inspirée de la méthode Qutemol, consiste à déterminer la visibilité des atomes à partir de différents points de vues distribués autour de la molécule (Algorithme 9).

Le calcul d'occultation ambiante utilise une carte de profondeur, générée pour chaque point de vue afin de stocker les valeurs de profondeur les plus proches de la caméra, et les positions des tous les atomes de la molécule. Grâce à la fonction de transfert (Équation 4.1) et aux matrices propres aux calculs de rastérisation, une association est réalisée entre chaque pixel de la caméra et le monde dans lequel la molécule est positionnée (passage du monde projeté à l'espace monde). La profondeur des pixels de chaque atome est comparée aux valeurs de la carte de profondeur pour savoir si la caméra peut effectivement "voir" ces atomes et l'information est enregistrée en assombrissant la texture. En réalisant ce processus tout autour de la molécule tout en moyennant les valeurs d'occultation dans la texture, on obtient une carte d'occultation pour chaque atome qui est ensuite appliquée sur les sphères pour les assombrir. Cet échantillonnage permet d'obtenir des textures avec des dégradés directement utilisables dans la phase de "shading" pour afficher la sphère. La qualité de l'effet peut être ajustée en modifiant les dimensions des textures par atome et/ou en augmentant le nombre de positions de caméra à échantillonner autour de la molécule.

Algorithme 9: Algorithme de d'une carte d'occultation ambiante avec la méthode Qutemol

```

1 Fonction AOQutemol (atomPos, s, sizeXY);
   Input : Positions des atomes (atomPos), Nombre de directions à créer (s),
           Dimensions des textures pour chaque atome (sizeXY)
   Output: Liste de textures d'occultation ambiante : textures
2 cAO ← nouvelle caméra avec une résolution de  $N \times sizeXY$ ;
3 N ← Nombre d'atomes;
4 rayDirs ← creerDirections(s);
5 foreach dir de rayDirs do
6   Positionne cAO en dir orientée vers le centre de la molécule;
7   depthBuffer ← calculeDepthBuffer();
8   foreach pix de cAO do
9     // Calcule l'indice de l'atome en fonction de la position du pixel pix
9     idAtom ← pix.x/sizeXY.x;
9     // Utilise la fonction de transfert pour passer d'une position 2D en pixel à une
9     position 3D dans la scène
10    p3d ← calculePos3D(pix.xy, atomPos[idAtom], cAOMatrice);
11    p3dproj ← Projette p3d avec la matrice de caméra de cAO;
12    if p3dproj.z est derrière depthBuffer[p3dproj.xy] then
13      | Assombrir le pixel pix;

```

Ces opérations sont rapides puisqu'elles utilisent le parallélisme des GPUs et permettent de calculer simultanément les cartes d'occultations pour tous les atomes de la molécule en une seule étape. Dans l'implémentation UnityMol de cette méthode, le calcul des cartes d'occultations sur des structures de plus de 100000 atomes nécessite quelques secondes sur

un GPU moderne.

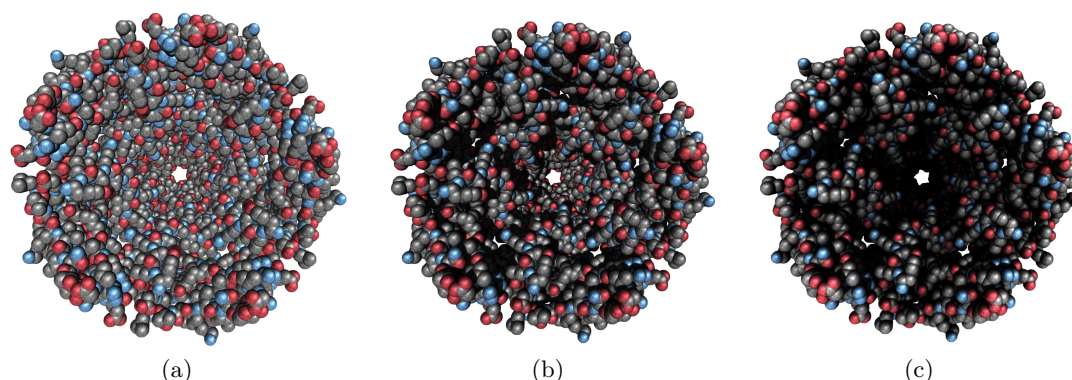


FIGURE 4.22 – Protéine membranaire représentée dans UnityMol (a) sans ombre, (b) avec ombres et (c) grâce à la d'occultation ambiante Qutemol.

Le principe de cette méthode a également été appliqué aux surfaces générées dans UnityMol : pour chaque vertex du maillage une valeur d'occultation est enregistrée dans une texture en échantillonnant la visibilité du vertex (Figure 4.23). De la même manière qu'avec les sphères en ray-casting, l'utilisation de cette carte d'occultation pendant la phase de "shading" est peu coûteuse puisqu'une simple valeur est lue dans une texture, opération courante sur GPU.

Bien que l'effet visuel n'égale pas la qualité des rendus de ray-tracing ou de path-tracing, il améliore significativement le réalisme et la perception des formes et de la profondeur des structures moléculaires. Surtout, il est calculé une fois au chargement de la molécule et ne coûte ensuite quasiment aucune ressource de calcul pendant l'affichage. Cependant, cette technique nécessite un temps de calcul trop long pour être utilisée dans la visualisation de dynamiques moléculaires.

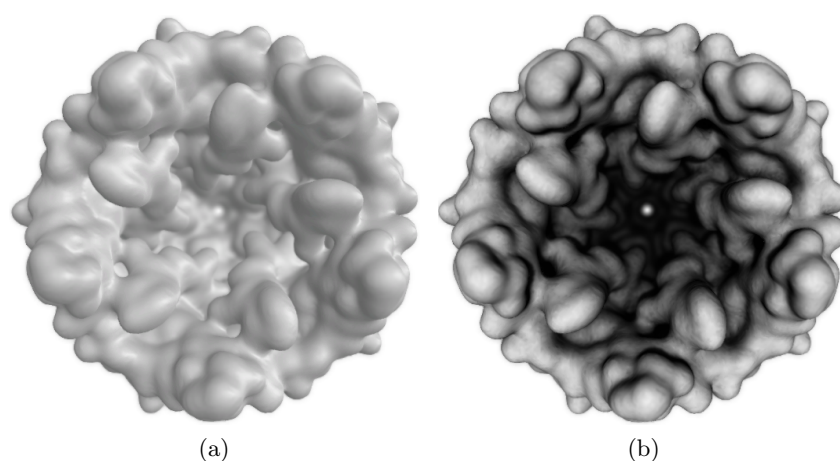


FIGURE 4.23 – Résultat de l'implémentation de la technique d'occultation ambiante appliquée aux surfaces générées dans UnityMol. (a) Surface affichée sans AO et avec AO (b).

Au contraire des techniques d'illumination globale, ces approches de visualisation moléculaire sont en adéquation avec les outils émergents de visualisation scientifique comme la

réalité virtuelle et augmentée qui nécessitent un grand nombre d'images par seconde sur des écrans à haute résolution et donc des performances d'affichage importantes.

4.2 Réalité virtuelle et augmentée

De nouveaux moyens de visualisation de données scientifiques ont récemment été mis en avant grâce à des solutions commerciales de technologies telles que les casques de réalité virtuelle (HMD pour *Head Mounted Display*).

Ces dispositifs proposent une alternative intéressante aux CAVes classiquement utilisés dans les laboratoires de réalité virtuelle mais très coûteux, peu mobiles et de tailles imposantes. La réalité virtuelle (RV) est, d'après *Sherman* et *Craig*, le fait de s'immerger dans un monde virtuel interactif [SC02]. Cette immersion se définit par les différentes techniques qui permettent d'envoyer à l'utilisateur des retours sensoriels réalistes dépendant de ce qu'il voit, pour qu'il assimile le monde virtuel au monde réel.

Dans le cadre de la visualisation scientifique, la RV a plusieurs avantages :

- Elle permet d'obtenir une bonne notion de la profondeur des objets.
- Elle propose des moyens d'interactions avancées, souvent adaptés à la manipulation d'objets en 3D.
- Le caractère multi-modal de l'expérience peut être exploité grâce à des retours visuels ayant plus d'impact que sur un écran 2D, grâce à des retours haptiques via les contrôleurs mais aussi via des retours sonores.
- L'aspect ludique de l'expérience amène les utilisateurs à s'y intéresser, à explorer le monde virtuel en détail et plus longtemps.

Devoir réaliser un rendu stéréoscopique, c'est-à-dire calculer une image différente pour chaque œil espacée de quelques centimètres pour donner à l'utilisateur une notion de profondeur, nécessite de disposer de méthodes de rendu haute-performance. Dans les HMD de premières générations sortis en 2016, chaque œil regarde un écran dont la résolution est d'environ 1200 x 1080 pixels soit environ 1,3 millions de pixels. De plus, le taux de rafraîchissement des écrans pour chaque œil doit atteindre au minimum 60 images par secondes (i/s) afin de profiter d'une expérience agréable, qui n'engendre pas le mal du simulateur aussi appelé cybersickness. Sur ces dispositifs, la valeur utilisée est plus de l'ordre de 90 i/s. Une image doit donc être calculée en 11 ms pour chaque œil soit moins de 6 ms en tout. Les cartes graphiques qui effectuent ces calculs doivent nécessairement être exploitées au mieux pour générer ces images à ce débit.

4.2.1 Applications en biologie moléculaire

Les spécificités de la visualisation moléculaire ont fait émerger des techniques de rendus appliquées aux données biologiques et qui sont en adéquation avec les modalités de rendus en RV.

Afin de profiter de la qualité de rendu du ray-tracing tout en disposant des propriétés de la RV pour la visualisation scientifique, une implémentation d'un ray-tracer utilisant la puissance de calcul d'un cluster réalise le rendu des images en temps réel pour un HMD. L'outil VMD permet alors de régler les différents paramètres de représentations des molécules biologiques étudiées, puis de lancer le rendu sur le cluster de calcul relié à un HMD grâce un dispositif à faible latence, condition *sine qua non* pour obtenir une expérience de qualité

sans causer de cybersickness.

Cependant, ce cas d'utilisation nécessite un équipement spécifique, difficilement transportable et très coûteux, dont l'utilisation est assez spécifique à ce cas d'usage.

Une approche intermédiaire adoptée par UnityMol consiste à utiliser du ray-casting pour afficher les atomes mais aussi les liens entre eux.

En effet, l'affichage de sphères et des liens entre atomes est habituellement effectué grâce à des maillages. Cependant en RV, l'utilisateur se retrouve souvent à observer des objets proches de son point de vue en explorant la scène virtuelle. Le ray-casting est donc indispensable pour ne pas casser l'immersion et proposer des objets sans discontinuités. De plus, les performances de cette technique sont en accord avec les exigences de rendus en RV.

La qualité du rendu est encore moins une question esthétique puisqu'elle est susceptible de casser l'immersion si des artefacts apparaissent.

Cette technique est également combinée aux méthodes d'occultation ambiante précédemment évoquées pour une meilleure perception des formes moléculaires et pour renforcer la notion de profondeur donnée par la vision stéréoscopique tout en demandant peu de ressource au cours de la visualisation.

Ces méthodes de ray-casting peuvent également être appliquées à la visualisation de surface grâce à l'approche de surface implicite [PV12]. Une fonction mathématique définit la surface pendant son affichage et un rayon pour chaque pixel calcule l'intersection avec cette fonction pour le colorer. Bien que les performances présentées dans l'article n'égalent pas le rendu en rastérisation avec la création d'un maillage, cette méthode peut être améliorée et permettre la visualisation de trajectoires sans avoir à recréer un maillage à chaque étape de la simulation.

Une approche similaire peut aussi être appliquée à la représentation des structures secondaires en Ribbons [BSN12]. De la même manière, les informations sur les atomes permettent de représenter une forme hélicoïdale ou un ruban passant par les carbones- α d'une protéine et ce pendant l'affichage. Déplacer les atomes pendant la lecture d'une trajectoire change donc la représentation sans avoir à calculer un maillage et l'observation en RV à courte distance offre une continuité sans artefact.

Enfin, la qualité de rendus proposée par UnityMol et son implémentation en RV peuvent également être utilisées dans l'augmentation d'objets physiques. En réalité augmentée (RA) des techniques de rendus notamment les ombres portées sont souvent utilisées pour intégrer des objets virtuels dans le monde physique avec le plus de réalisme possible. Le but est de créer l'illusion que l'objet virtuel fait partie du monde physique et s'intègre parfaitement dans la scène physique.

4.2.2 Augmentation d'interface tangible moléculaire

En plus des avantages de manipulation donnés par les interfaces tangibles, l'augmentation de ce dispositif permet de combiner les retours visuels et haptiques de l'objet physique avec la variété des représentations virtuelles.

L'augmentation en temps réel d'une interface tangible nécessite une méthode pour suivre les objets physiques dans l'espace image de manière robuste et avec une latence très faible tout en calculant l'orientation des objets par rapport à une unique caméra RGB. Différentes techniques permettent de s'appuyer sur la reconnaissance de plans ou d'objets grâce à des algorithmes de tracking [SFZ00, CMPC06].

Un des cas d'application d'augmentation d'interface tangible basée sur le modèle *Peppy-tide* est d'ajouter les chaînes latérales avec une représentation virtuelle et dynamique. Ces ensembles d'atomes occupent une place significative sur le modèle physique et peuvent nuire

à la manipulation de l'objet (Figure 4.24). La diversité des représentations numériques s'allie alors aux avantages des modèles physiques.

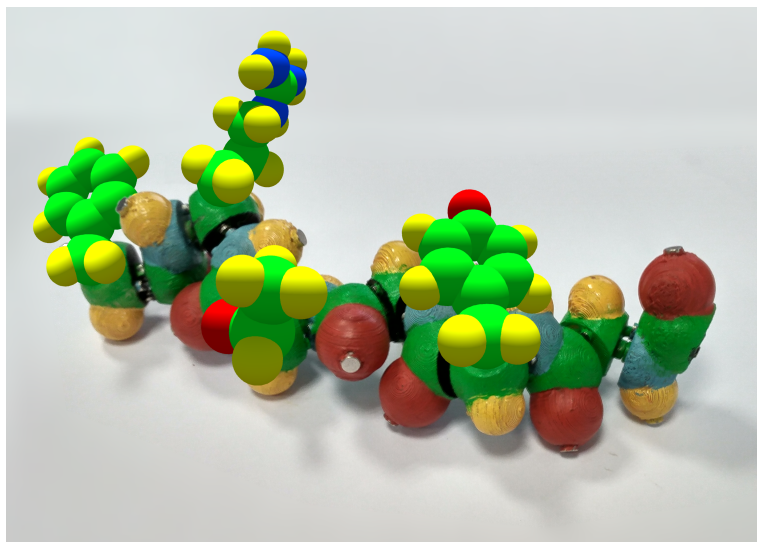


FIGURE 4.24 – Exemple d'augmentation du modèle physique *Peppytide* en ajoutant des chaînes latérales virtuelles sur les carbone- α .

Pour une meilleure intégration de l'augmentation dans la scène physique, les ombres portées des chaînes latérales peuvent également être ajoutées. Pour cela, la position et l'orientation de l'éclairage dans la scène virtuelle doivent correspondre aux conditions réelles d'éclairage.

D'un point de vue pédagogique, il est également intéressant de superposer des représentations numériques de structures secondaires sur un modèle physique avec une conformation spécifique.

Le processus d'augmentation des modèles physiques sans marqueur peut être facilité par l'utilisation d'un capteur de profondeur dans les smartphones. Les téléphones proposent alors une plate-forme accessible et complète, à la fois matérielle et logicielle, pour augmenter une interface tangible. Ces outils mobiles vont certainement prendre le pas ou être intégrés dans des dispositifs tels que les casques de RV ou de RA dans les années à venir.

4.3 Conclusion

La visualisation moléculaire est devenue un domaine à part entière en bio-informatique. Elle allie des techniques avancées de rendus infographiques à des connaissances biologiques pour mettre en exergue et donner du sens à des données complexes.

En biologie structurale, la représentation des structures des molécules biologiques présentent différents défis. Pour en extraire une information claire, plusieurs représentations abstraites sont maintenant admises notamment les surfaces moléculaires et les Ribbons.

La qualité de rendu de ces représentations n'a pas cessé d'augmenter, bénéficiant des améliorations des techniques de rendus en rasterisation ou en ray-tracing et path-tracing. Ces méthodes de génération d'images trouvent des applications directes dans l'affichage de structures moléculaires puisqu'elles permettent d'améliorer la perception de leurs formes. Les techniques de ray-tracing et le path-tracing, souvent utilisées pour générer des images de publications, deviennent maintenant accessibles en temps réel. D'un autre côté, la méthode

de rasterisation s'étoffe de nouveaux effets visuels permettant de créer des images proches du ray-tracing en temps réel, ce qui rend cette technique particulièrement adaptée aux nouveaux usages comme la réalité virtuelle et la réalité augmentée.

En allant dans ce sens, des effets visuels comme l'occultation ambiante, adaptés à la visualisation de molécules ont été implémentés dans le framework UnityMol et permettent de bénéficier d'une meilleure perception des formes renforcée par la vision stéréoscopique dans des contextes de RV et de RA.

Ces avancées vont permettre d'augmenter une interface tangible avec des représentations moléculaires pertinentes, réalistes et performantes sur les différents dispositifs actuels et futurs.

Conclusion générale et perspectives

Le développement constant des méthodes théoriques en biologie structurale mène à de nouveaux usages tels que les simulations moléculaires interactives. Interagir avec ces simulations constitue le cœur de ces méthodes, or les dispositifs d'interactions homme-machine actuels ne sont pas adaptés aux caractéristiques des systèmes moléculaires à manipuler, notamment leur nombreux degrés de liberté. Une des solutions pour pallier les faiblesses des méthodes d'interactions usuelles est l'interface tangible qui consiste à utiliser un objet physique pour une interaction directe avec l'objet à manipuler.

Cette thèse propose une méthode pour obtenir un modèle virtuel de modèles physiques moléculaires flexibles et modulaires, dans le but de les coupler pour la manipulation de simulations moléculaires, mais aussi pour l'augmentation des modèles physiques afin de bénéficier du dynamisme et de la multiplicité des représentations numériques. L'interface tangible devient alors un outil pédagogique polyvalent mais également un dispositif d'interaction intéressant pour la recherche. L'interface profite des avantages pour la manipulation de représentations physiques en terme d'interaction combinés à ceux des représentations virtuelles, en terme de visualisation.

Les avancées en rendu infographique permettent en effet de générer des images photoréalistes, pour que l'augmentation de ces modèles physiques s'intègrent au mieux dans les scènes physiques. D'autres techniques telles que l'occultation ambiante ont été proposées pour disposer de rendus temps-réel s'approchant du photoréalisme mais proposant surtout une meilleure perception de la profondeur et des formes des structures moléculaires complexes. Ces méthodes sont particulièrement adaptées aux récents dispositifs de visualisation en réalité virtuelle et augmentée.

Contributions de la thèse

Dans la première partie de ce manuscrit, l'énumération des méthodes expérimentales et théoriques permettent de constater les progrès méthodologiques et les nouveaux usages en biologie structurale. De nouveaux défis en interaction homme-machine sont mis en évidence dans l'utilisation de simulations moléculaires interactives où les connaissances et l'expérience de l'expérimentateur sont employées pour guider la simulation. De nouvelles techniques de sélections d'atomes, ou de groupes d'atomes, mais également de manipulation des simulations, sont nécessaires pour améliorer l'utilisation des méthodes interactives.

Outre l'état de l'art sur les modèles physiques moléculaires existants, l'aperçu des méthodes actuelles d'interaction avec des systèmes moléculaires, donné dans la deuxième partie montre les avantages et limites de ces méthodes et met en évidence l'intérêt des interfaces tangibles pour la manipulation de données moléculaires. En effet, l'utilisation de modèles physiques moléculaires de plus en plus complexes, à la fois flexibles, modulaires et fidèles aux données expérimentales, permet une manipulation directe, avec un grand nombre de de-

grés de liberté, de la représentation numérique de la molécule d'intérêt. Le choix du modèle physique de protéine *Peppytide*, parmi de nombreux modèles moléculaires disponibles, est également discuté. Ce modèle combine de nombreux avantages et notamment celui de procurer un retour haptique passif et la possibilité de reproduire les structures secondaires des protéines grâce aux liaisons hydrogènes émulées par des aimants. De plus, c'est un modèle physique modulaire et flexible de protéine qui permet de manipuler un système moléculaire complexe avec une interaction directe en disposant de nombreux degrés de liberté et avec une représentation physique proche des modèles numériques classiques. Par ailleurs, l'utilisation d'une autre méthode de manipulation d'objets virtuels associée à un Leap Motion a permis de montrer les avantages et limites de ce type de dispositif pseudo-haptique pour la manipulation d'objets complexes que sont les molécules biologiques.

Pour cela il est nécessaire d'obtenir une représentation numérique du modèle physique à manipuler, première étape de la création d'une interface tangible moléculaire complexe. Le troisième chapitre de cette thèse présente donc une méthode originale de reconstruction 3D n'utilisant qu'une caméra RGB, largement démocratisée dans les smartphones aujourd'hui (et peu coûteuse), pour reconstruire un modèle physique moléculaire dans un contexte bureautique mais également applicable à une utilisation pédagogique en biochimie. Le détail de la méthode contient :

- une technique de suivi sans marqueur des atomes dans l'espace images, grâce à des algorithmes de traitement d'images,
- un algorithme permettant d'associer ces points entre eux au cours d'une vidéo,
- une méthode remaniée de Structure from Motion pour trianguler ces points 2D peu nombreux dans un nuage de points 3D,
- un algorithme de fusion de nuages de points, basé sur la nature des points en plus de leurs positions,
- une intégration originale des connaissances biochimiques pour compléter la reconstruction 3D, tout en la guidant vers une conformation bio-chimiquement plausible.

Une évaluation de cette méthode montre la faisabilité de cette approche pour un modèle physique moléculaire comme *Peppytide*, mais aussi pour un modèle physique commercial nommé *MolyMod*. Cette évaluation met également en avant les limites de cette approche pour des structures plus compactes.

Toujours en adéquation avec les contraintes initialement posées, de nouvelles pistes d'amélioration sont proposées comme l'utilisation de capteur de profondeur, qui commencent à se démocratiser sur les smartphones, ou l'intégration de capteurs dans le modèle physique réglant en partie le problème des occultations des mains ou du modèle sur lui même. Grâce à ces améliorations, le modèle physique pourra non seulement être construit en temps interactif, mais pourra être couplé à la manipulation d'un système moléculaire et être augmenté avec des représentations virtuelles variées.

L'augmentation des modèles physiques est discutée dans le quatrième chapitre de cette thèse à partir d'un aperçu des méthodes de rendu infographiques photoréalistes utiles pour générer des images en prenant en compte l'éclairage de la scène physique afin d'y intégrer une représentation numérique. Nous avons discuté des moyens d'obtenir une meilleure perception de la profondeur et des formes des bio-molécules. Plusieurs méthodes d'occultation ambiante ont notamment été conçues et implémentées pour générer des images de qualité en temps réel. Ces méthodes peuvent être utilisées dans la visualisation de molécules grâce aux dispositifs de réalité virtuelle et augmentée.

Perspectives

Caméra RGB-D pour une meilleure reconstruction 3D

Pour améliorer la méthode de reconstruction 3D en temps interactif avec des dispositifs peu coûteux et simples à mettre en place, il est intéressant de prendre en compte les choix technologiques récents comme l'intégration de caméras avec capteurs de profondeurs (ou caméra RGB-D) dans les smartphones.

Plusieurs tests ont été conduits en utilisant des caméras RGB-D pour obtenir une approximation instantanée de la profondeur de chaque pixel de l'image. Comme ces capteurs ont tendance à être intégrés dans les smartphones (Projet Tango de Google), ces dispositifs devraient permettre d'améliorer la précision de la reconstruction sans devoir utiliser des systèmes plus lourds comme un Kinect de Microsoft.

Avec les capteurs RGB-D utilisés, la première constatation est que la portée de ces caméras ne convient pas aux objets de petites tailles du modèle physique. La seconde est que la lumière infrarouge est mal réfléchiée par les sphères qui représentent les atomes de la molécule. Aussi, les algorithmes de recalage des nuages de points échouent à identifier les mêmes points dans les différents points de vues de la caméra RGB-D. Cela provoque une accumulation de bruits qui diminue la qualité de la forme et la couleur des atomes dans la reconstruction 3D (Figure 4.25). Cette observation a pu se faire sur plusieurs types de capteurs RGB-D, celui d'un téléphone Lenovo Phab 2 Pro, mais aussi pour une caméra SR300 RealSense de meilleure qualité.

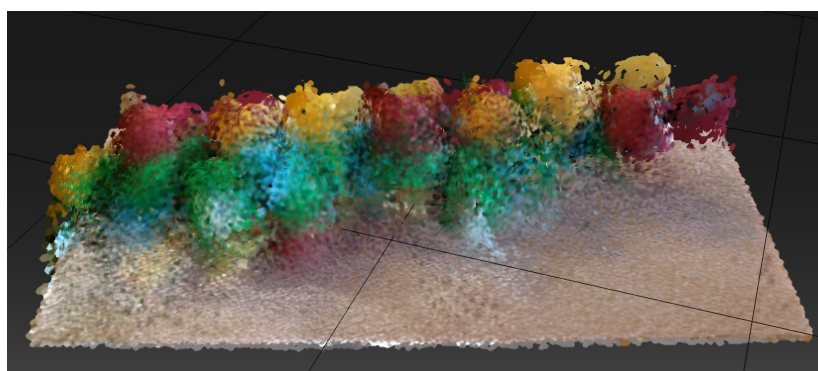
Cependant, l'utilisation des capteurs de profondeur peut significativement améliorer le tracking et la reconstruction 3D de différentes façons:

- Les caméras RGB-D peuvent distinguer les atomes qui se fondent les uns dans les autres dans l'espace image puisqu'ils ont une profondeur différente. Ce détail est d'importance lors de la reconstruction d'une molécule fortement compacte ou de grande taille.
- Une approximation de la profondeur pour chaque atome peut également permettre d'établir un intervalle dans lequel le point issu de l'étape de SFM peut se trouver. Il faut alors modifier l'algorithme de SFM pour y intégrer cette contrainte.
- Les données brutes issues des capteurs semblent néanmoins donner des valeurs de profondeurs de bonne qualité (Figure 4.25a) et en utilisant l'association des points 2D dans les images, il est possible d'obtenir une estimation précise de la profondeur moyenne de chaque atome identifié. Cette option présente l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'étape de SFM mais dépend fortement du tracking.
- Les capteurs de profondeur plus adaptés aux modèles physiques moléculaires pourraient obtenir une forme générale du peptide à reconstruire dans laquelle des algorithmes pourraient insérer un modèle de peptide numérique. Ce type d'algorithme est notamment utilisé dans l'insertion de modèles de protéines dans des données issues de la technique Cryo-EM.

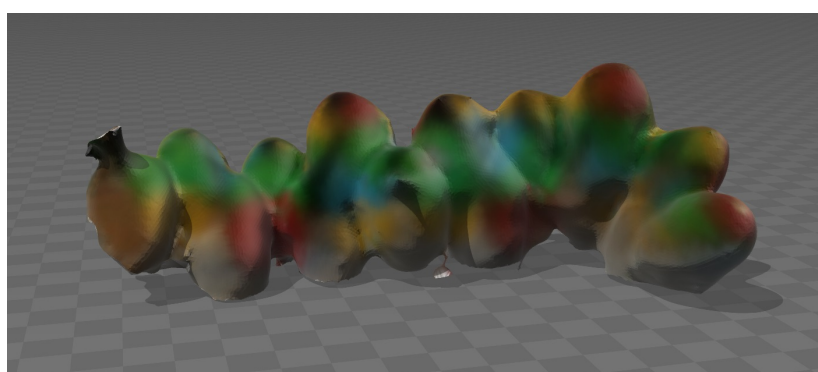
Bien que les caméras RGB-D puissent améliorer la reconstruction et qu'elles proposent des outils intéressants pour une augmentation du modèle physique, elles ne peuvent pas résoudre le problème de l'occultation du modèle par des parties du modèle lui-même ou par les mains de l'utilisateur. Ces méthodes en traitement d'images doivent donc être complétées par d'autres méthodes pour une manipulation en temps interactif *via* une interface tangible.



(a)



(b)



(c)

FIGURE 4.25 – Différents scans 3D du modèle *Peppytide* en utilisant (a)&(b) un téléphone Tango et (c) une caméra Intel RealSense. (a) Scan rapide sans se déplacer autour du modèle pour obtenir des données de bonne qualité qui n'ont pas été bruitées par les algorithmes de recalage. (c) Le RealSense permet de créer un maillage de l'objet scanné mais de la même manière qu'avec Tango (b), les points 3D sont bruités.

Modification du modèle physique : intégration de capteurs de rotation

L'application de la méthode de reconstruction à une conformation compacte de peptide a montré que l'approche rencontre des difficultés avec un modèle physique hautement occulté. Deux alternatives sont alors possibles pour palier ces difficultés:

- De nombreux marqueurs, suffisamment petits pour ne pas perturber la représentation physique de la molécule, peuvent être ajoutés au modèle physique. Cette possibilité

est compatible avec la tendance à l'augmentation de la résolution des caméras en 4K (3840×2160 pixels) et plus. À de telles résolutions, les marqueurs de type ARToolkit peuvent avoir une taille physique réduite, tout en étant suivis par les algorithmes de tracking. Les données-image de taille bien supérieure peuvent désormais être traitées en temps réel grâce aux performances grandissantes des cartes graphiques utilisées comme co-processeur. Cette solution permet également de résoudre le problème d'association entre le monde physique et le monde virtuel pour une augmentation de l'interface.

- Des capteurs de rotation peuvent être intégrés dans le modèle physique pour retranscrire les angles ϕ et ψ mais aussi les angles χ des chaînes latérales avec une grande précision.

Une intégration de capteurs de rotation à effet Hall dans un modèle physique moléculaire semble être une solution idéale et est actuellement envisagée dans la continuité directe de ces travaux de thèse.

Comme le modèle est hautement modulaire, nous pensons qu'il doit rester sans fil afin de garder sa facilité de mise en place et d'utilisation. En augmentant légèrement la taille des atomes du modèle *Peppytide*, il est possible de loger une petite batterie dans chaque pièce du modèle. Des connexions de type *jack* peuvent remplacer les liens de rotation entre les pièces pour communiquer de l'information et/ou du courant, un petit processeur taille peut également permettre de se connecter à un réseau sans-fil Wifi de type *Internet of Things*, et envoyer les angles de rotations donnés par les capteurs. Un tracking optique serait toujours nécessaire pour obtenir des données de translation, à moins d'intégrer des capteurs de type accéléromètre et gyroscopique.

Bien que le modèle soit alors légèrement plus coûteux et difficile à assembler, la précision de manipulation que procurerait cette interface tangible ouvrirait alors un champ d'applications plus large, notamment en recherche.

Une évaluation des performances de cette méthode d'interaction permettrait de quantifier les qualités des interfaces tangibles moléculaires, dans des conditions réelles de manipulation de simulations moléculaires interactives.

Augmentation d'interface tangibles grâce aux rendus photoréalistes

Dans cette thèse, plusieurs solutions sont proposées pour générer des représentations moléculaires numériques à intégrer dans des scènes physiques pour augmenter les interfaces tangibles avec des informations complémentaires et dynamiques. Dans l'idéal, cette augmentation tiendrait compte de l'éclairage de la pièce pour retranscrire ces paramètres dans le monde virtuel, c'est à dire détecter la position et l'orientation des différentes sources lumières à partir de données issues de la caméra ou d'autres types de capteurs.

Pour cela, des travaux en traitement d'image permettent de détecter la source de lumière en analysant les images d'une caméra [WMTG05, LMHRG10] afin de l'utiliser pour placer et orienter la lumière dans la scène virtuelle et obtenir des ombres réalistes en accord avec celles des objets physiques (Figure 4.26).

Pour aller plus loin, il est maintenant possible de reproduire virtuellement la scène physique en la scannant (avec un smartphone Tango ou un HoloLens par exemple) et y intégrer une molécule dont la représentation dépend des objets physiques et de leurs conditions d'illumination. Les techniques de ray-tracing et de path-tracing dont les implémentations tendent vers la génération d'images en temps réel, sont particulièrement adaptées.

D'un point de vue technique, les performances d'un des seuls casques de réalité augmentée accessible au grand public, l'HoloLens de Microsoft, permettent de réaliser un rendu de qualité de protéines de faible taille uniquement. Cependant, l'effet visuel obtenu est suf-

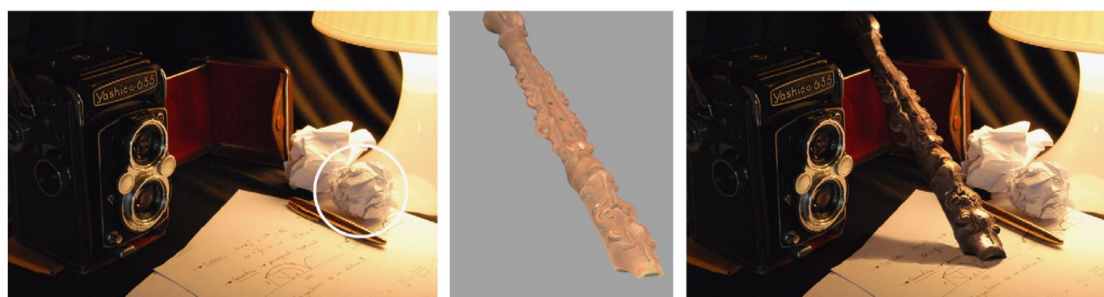


FIGURE 4.26 – Intégration d’un objet virtuel dans une photo après analyse de la source de lumière, le résultat est présenté à droite.

Source : [LMHRG10]

fisant pour entrevoir les possibilités de la RA pour la visualisation de données scientifiques (Figure 4.27). L’analyse par la visualisation se fera sûrement de manière collaborative, avec différents dispositifs que ce soit en RV, en RA ou même sur un poste de travail classique et peut être en utilisant des périphériques mobiles.



FIGURE 4.27 – Utilisation d’un HoloLens pour la visualisation de données moléculaires grâce aux représentations adaptées à la RA de UnityMol.

Bilan global

Ce travail de thèse propose une nouvelle méthode de reconstruction 3D de modèles physiques moléculaires utilisant des connaissances bio-chimiques, pouvant être appliquée à d’autres types de modèles pour générer des interfaces tangibles et enrichir les méthodes d’interactions directes avec des objets virtuels, que ce soit dans un contexte immersive en réalité virtuelle ou augmentée, ou dans une utilisation bureautique.

En partant du choix d’un modèle physique adapté au type d’objet virtuel à manipuler jusqu’aux méthodes de rendus infographiques pour son augmentation, ces travaux présentent les différentes étapes pour la création d’une interface tangible moléculaire.

Ils visent à accélérer le processus de production de connaissances dans le domaine de la biologie structurale, grâce à l’utilisation de simulations moléculaires interactives couplées à l’utilisation d’interfaces tangibles adaptées et efficaces. Ils intègrent les différentes avancées

technologiques récentes, notamment les dispositifs de réalité virtuelle et augmentée, dans le but de raccourcir les étapes et le temps, entre l'observation d'un phénomène, l'émission d'une hypothèse et sa vérification par l'expérimentation.

Liste des productions scientifiques

Revue internationale

- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey, Jean-Marc Vézien and Patrick Bourdot. Markerless tracking of modular molecular physical models:towards tangible interfaces. *Journal of Virtual Reality and Broadcasting*, Full paper, 2017 (Accepted, to be published).

Conférences internationales avec actes

- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey, Jean-Marc Vézien and Patrick Bourdot. Virtual structure reconstruction and energy estimation of a peptide from a physical tangible interface. *IEEEVR VARMS workshop*, Short Paper, 2015.
- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey, Jean-Marc Vézien and Patrick Bourdot. Towards an A&VR molecular tangible interface based on a lightweight RGB markerless tracking of a modular physical model. *EuroVR*, Short Paper, 2016. **Best paper award**.
- Naif Alharbi, Mohammad Alharbi; **Xavier Martinez**, Michael Krone, Alexander Rose, Marc Baaden, Robert Laramee, Matthieu Chavent. Molecular Visualization of Computational Biology Data: A Survey of Surveys. *EuroVis*. Short paper, 2017.

Conférences nationales avec actes

- **Xavier Martinez**, Sébastien Doutreligne, Alexandre Kouyoumdjian, Mikael Trellet, Nicolas Férey, Marc Baaden. Visualisation moléculaire pour tous! En route avec UnityMol. *Congrès du Groupe de Graphisme et de Modélisation Moléculaire*, Abstract & Poster, 2017
- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey, Jean-Marc Vézien and Patrick Bourdot. D'un modèle physique à une interface tangible pour la biologie moléculaire. *Congrès du Groupe de Graphisme et de Modélisation Moléculaire*, Abstract & Poster, 2017.

Conférences invitées

- **Xavier Martinez**. UnityMolCG and WebGL. *Workshop de l'institut Français de Bio-informatique, RPBS*. Talk, 2017.

Autres

- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey. Molégo, jouer avec les bio-molécules en réalité virtuelle, *Atelier à la journée de la science d'Orsay*, Poster & Démo, 2015.
- **Xavier Martinez**, Nicolas Férey, Jean-Marc Vézien, Patrick Bourdot and Promita Chakraborty. Présentation d'une vidéo sur l'utilisation de *Peppytide* en tant qu'interface tangible. *Maker Faire*. Vidéo, 2016.

Table des figures

1.1	Vue schématique d'une cellule biologique animale et de ses différents organites. Le noyau, protégeant l'information génétique propre à chaque individu, portée par l'ADN, au centre, est coloré en violet. Le reticulum endoplasmique, en bleu dans lequel mûrissent les protéines, résultats de l'expression du programme génétique, les acteurs de la structure et du fonctionnement cellulaire. Les mitochondries, en rouge et orange, centrales produisant l'énergie utilisée dans le métabolisme de la cellule. Ces organites sont protégés par une membrane plasmique ici en blanc, frontière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Source : [Tur]	17
1.2	Représentation d'une membrane plasmique de différents types de lipides et avec plusieurs protéines membranaires. Avec l'aimable autorisation de <i>Samuel Murail & Benoist Laurent</i> (IBPC, LBT)	18
1.3	Schéma montrant les diédraux angles ϕ et ψ autour du carbone- α sur un peptide composé uniquement de l'acide aminé glycine. La chaîne latérale notée R est ici un simple atome d'hydrogène.	18
1.4	Vue schématique de la transcription de l'information génétique par l'ARN polymérase en ARN messager dans le noyau qui passe ensuite dans le cytoplasme pour être traduit en protéine grâce au ribosome. Images provenant en partie de [Goo07]	19
1.5	Classification de la structuration des protéines allant d'une chaîne linéaire d'acides aminés à la structure quaternaire.	22
1.6	Schéma du principe de diffraction des rayons X sur un cristal de protéine. Le faisceau de rayons X percute le cristal et diffracte en plusieurs rayons captés par un détecteur.	23
1.7	Schéma du principe de résonance magnétique nucléaire : la solution contenant la protéine purifiée est placée dans un champ magnétique fort. Un oscillateur de radio-fréquences envoie des impulsions et un détecteur permet d'obtenir les fluctuations de la résonance des atomes. Source : [RMN]	24
1.8	Le nombre de séquences nucléiques dans la base de données GenBank [SBB ⁺ 12] comparé au nombre de structures protéiques dans la base de données PDB [BWF ⁺ 06] par an montre la forte augmentation du nombre de séquences génomiques depuis les années 90.	26
1.9	Schéma d'une molécule d'eau qui sort d'un côté de la boîte de simulation représentée en 2D et qui entre par le côté opposé avec la même vitesse.	29
1.10	Regroupement des atomes des acides aminés dans le modèle gros grain Martini [MRY ⁺ 07]. En moyenne 4 atomes sont regroupés en un grain. Source: [BR13]	30
1.11	Glycoprotéine composée de 2 chaînes (en rose et violet) acceptant chacune un ligand (code PDB : 5JQ1).	31

1.12	Travaux de <i>J. Stone</i> sur la dynamique moléculaire interactive grâce au couplage de VMD avec NAMD et un bras haptique. Source : [Sto]	33
1.13	Image du jeu sérieux Foldit où le joueur améliore son score en trouvant de meilleures conformations pour la protéine à replier. Source [Fol]	34
1.14	Udock est un jeu sérieux de docking protéine-protéine disponible en ligne. Une souris classique avec un système de grappins sont utilisés pour manipuler les molécules. Source : [LTM ⁺ 14]	34
2.1	Mécanisme Antikythera utilisé pour prédire les positions des astres.(b) est une reconstruction numérique de la dite machine. Source : [Ant]	39
2.2	Plaques d'aluminium utilisées dans le modèle d'ADN de <i>Watson et Crick</i> . Source : [Wata, Watb]	41
2.3	Premier modèle physique moléculaire représentant le méthane. Les atomes n'ont pas les tailles respectives aujourd'hui connues. Source : [Hof]	42
2.4	Structure de l'eau liquide par <i>J.D. Bernal</i> . Source : [Fin07]	43
2.5	Modèles physiques moléculaires d' <i>Hodgkin</i> . (a) montre le modèle correct de la pénicilline établi en 1945 et (b) représente la complexité du modèle de la vitamine B12 en 1954. Source : [Hoda, Hodb]	43
2.6	(a) Carte de densité électronique d'un cristal de péniciline (Source : [Hode]). (b) À titre de comparaison, la carte de densité 3D électronique représentée avec l'outil informatique (Source : [EC04]	44
2.7	(a) Premier modèle dit "en saucisse" de la myoglobine supporté par des bâtons en bois. (b) Modèle de <i>Kendrew</i> de la myoglobine en forêt de bâtons qui permettent de tenir les atomes aux positions voulues. (c) Modèle de <i>Perutz</i> de l'hémoglobine en forêt de bâtons. Source : [Ken, Per]	45
2.8	(a) Modèle physique en métal d'une protéine avec la représentation C- α trace. (b) Modèle physique en métal d'une protéine avec la représentation Ribbon. Source : [Rub]	45
2.9	(a) Modèle statique de la protéase du VIH imprimé en 3D. (b) Modèle d'une protéine membranaire de type porine imprimé en 3D en représentation Ribbon. Source : [Olsa]	46
2.10	Impression 3D de modèles de protéines au CBM. Source : [CBM]	47
2.11	Structure d'un virus constituée de plusieurs sous-structure qui s'assemblent pour former la capsid complète. Source : [OHK07]	47
2.12	Impression laser de la molécule d'ADN dans un bloc de verre. Source : [Cry]	48
2.13	Modèle CPK représentant une hélice- α . Les atomes d'oxygènes liés à des hydrogènes sont légèrement déformés pour montrer la liaison hydrogène qui stabilise la structure secondaire. Source : [CPK]	49
2.14	MolyMod, modèle commercial de type boule-bâtonnets pour l'enseignement en chimie, assemblé en base d'ADN thymine.	49
2.15	Happy atoms utilise des liens flexibles en silicones pour lier les atomes entre eux et des aimants permettent de fixer les liens. Source : [Hap]	50
2.16	Modèle articulé d'ADN utilisant des aimants pour reproduire les liaisons hydrogènes au sein de la double hélice. Source : [Olsb]	51
2.17	Modèle <i>Peppytide</i> en hélice- α . Un acide aminé est composé de deux groupes amides (en noir) et d'un carbone alpha (blanc) lié à sa chaîne latérale (bleue/-rouge). Source : [Pep]	52

2.18	Les différentes pièces permettant l'assemblage du modèles <i>Peppytide</i> : le groupe amide en noir se lie au carbone alpha en blanc tout comme la chaîne latérale en rouge, ici un méthyle pour former un acide aminé alanine. Source : [CZ13]	52
2.19	Utilisation du logiciel de visualisation UnityMol pour manipuler une dynamique moléculaire interactive dans un contexte de réalité virtuelle avec UnityMol. Publication en cours	54
2.20	UnityMol dans un contexte de RV avec un dispositif d'interaction adapté, le Leap Motion pour retranscrire les mains de l'utilisateur dans le monde virtuel.	55
2.21	Jeu Molégo utilisant un HMD et un Leap Motion pour immerger l'utilisateur dans une scène virtuelle où il apprend la biochimie de manière ludique.	55
2.22	Première méthode de docking interactif avec un bras haptique dans les années 70. Source : [BJOYBJK90]	57
2.23	Amarrage ou docking protéine-protéine grâce à un bras haptique avec 6 degrés de libertés (6DOF) en réalité virtuelle. Source : [FNM ⁺ 09]	57
2.24	Différents projets de gants avec retour haptique pour la réalité virtuelle. De gauche à droite, GloveOne, VRGluve, Exos, Dextra. Source : [VR a], [VR b], [Exo], [Dex]	58
2.25	Exemple de marqueurs ARToolKit agencés sur un cube. Source : [ART]	59
2.26	Interface tangible grâce à un bac à sable sur une table, sur lequel sont projetées des informations tenant compte de la topologie du sable. Source : [San]	60
2.27	Interface tangible permettant la manipulation en temps réel et précise d'un modèle virtuel. Source : [JPG ⁺ 14]	60
2.28	Exemple de marqueurs placés sur le modèle physique d'une protéine. L'augmentation est montrée sur le haut de l'image, une représentation CPK est ajoutée sur les marqueurs. Source : [Olsc]	61
2.29	Les champs électrostatiques sont ajoutés au modèle physique rigide de deux sous-unités du dimère SOD. Source : [Olsc]	61
2.30	Idée d'interface tangible en utilisant le modèle <i>Peppytide</i> pour appliquer une rotation sur un groupe d'atomes du modèle physique qui est retranscrite dans la représentation virtuelle.	62
3.1	Salle pour scanner en temps réel des objets ou des personnes physiques grâce à la calibration de nombreuses caméras. Ce type de dispositif s'appelle un photo booth ou kiosque photo en français. Source : [3Dc]	69
3.2	Reconstruction 3D de la main de l'utilisateur en temps réel grâce à des caméras calibrées qui permettent une interaction avec des simulations physiques réalistes. Source : [AMR ⁺ 07]	69
3.3	Différents dispositifs professionnels pour obtenir un modèle numérique d'objets physiques.	70
3.4	Schéma du fonctionnement des scanners par lumière structurée. La profondeur est calculée en projetant de la lumière avec un certain motif et en observant sa déformation par les objets. Source : [Str]	71
3.5	Différents dispositifs grand public utilisant la lumière structurée pour scanner des pièces ou des objets.	72
3.6	Géométrie épipolaire : la droite épipolaire est la droite passant par les épipôles e_1 et e_2 définis comment étant les projections des centres des caméras C_1 sur C_2 et inversement.	73

3.7	Reconstruction du Colisée à Rome grâce à de nombreuses photos de touristes avec la méthode de SFM. Source : [AFS ⁺ 11]	74
3.8	Application de l'algorithme ORB au modèle physique <i>Peppytide</i> grâce à la bibliothèque <i>OpenCV</i> . Les points ne sont pas distribués sur l'ensemble du modèle et se focalisent sur des spécularités.	75
3.9	Spectre HSV, Hue Saturation Value. Cet espace couleur permet de repérer les couleurs en différenciant la saturation de la teinte. Les couleurs plus sombres dûes aux ombres sont plus facilement identifiables.	76
3.10	Masques de couleurs après sélection des intervalles HSV. Le résultat montre les atomes identifiés après l'étape complète de traitement d'image. Certains atomes sont occultés, la plupart des artefacts sont filtrés.	77
3.11	Exemple d'exécution de l'algorithme de suivi montrant le nombre de points suivis par image de la vidéo. Le modèle physique sous différents angles présente plus ou moins d'atomes à suivre.	79
3.12	Le nuage de points issu de l'étape de SFM à droite de l'image attire les atomes correspondant dans la représentation numérique du peptide à reconstruire (à gauche) grâce au moteur physique PhysX utilisé dans Unity3D.	86
3.13	(a) Représentation numérique d'un acide aminé dans le modèle <i>Peppytide</i> avec les angles ϕ en noir et ψ en gris. (b) Configuration des aimants dans le modèle <i>Peppytide</i> qui donnent les angles ϕ et ψ en fonction de leurs positions. Source [CZ13].	87
3.14	(a) Image de la vidéo d'entrée filmant un peptide de 5 acides aminés en brin- β sans chaîne latérale. (b) Nuage de points après l'étape de SFM. (c) Reconstruction complète après intégration des données bio-chimiques, le nombre d'acides aminés est correctement inféré et mène un nombre correcte d'atomes. (d) Structure de référence en gris alignée à la structure reconstruite avec un RMSD de 0,889Å.	89
3.15	(a) Image de la vidéo d'entrée montrant un peptide de 5 acides aminés avec des groupes méthyle en chaîne latérale. (b) Un des nuages de points donné par l'étape de SFM. (c) Reconstruction complète orientée par l'intégration des données biologiques.	90
3.16	(a) Image de la vidéo d'entrée d'un peptide de 6 acides aminés en conformation hélice- α sans les chaînes latérales. (b) Un des nuages de points après l'étape de SFM, la qualité de ce nuage ne permet pas de poursuivre l'exécution de la méthode.	91
3.17	Exemple de reconstruction 3D d'un modèle physique <i>MolyMod</i> ® assemblé en thymine. Les atomes d'hydrogènes en blanc dans le nuage de points sur la droite de l'image sont en vert dans le modèle physique pour une meilleure qualité de tracking.	92
3.18	Nombre d'atomes suivis dans chaque image de la vidéo d'un modèle physique <i>MolyMod</i> ® assemblé en thymine de 15 atomes. L'intégralité des atomes est suivies dans quasiment toute les images de la vidéo, quelques artefacts sont présents (plus de 16 atomes) mais sont filtrés par les différentes étapes de la SFM.	92
3.19	Schéma général de la méthode proposée de <i>Structure from Motion</i> utilisant un faible nombre de points d'intérêt.	93

4.1	Premier dispositif de représentation graphique de molécules biologiques. Les images affichées sur l'oscilloscope monochrome sont manipulées par un outil d'interaction sphérique. Source : [Lev]	97
4.2	Comparaison d'un modèle physique boule-bâtonnet avec une impression récente de la même molécule générée grâce à un ordinateur. Source : [Ort]	98
4.3	Images de molécules représentées grâce aux méthodes développées par T. Porter en 1978. Source [Por78].	98
4.4	Molécule d'ADN représentée grâce à RasMol.	99
4.5	Différents comportements de la lumière sur une sphère. Source : image générée grâce au moteur VRay.	100
4.6	Différents niveaux de représentations d'un important système moléculaire représenté grâce à cellVIEW. Source [LMAPV15].	100
4.7	Utilisation d'une représentation cartoon sur une partie d'une protéine pour montrer le canal qu'elle forme. Source : [VDZLBI1]	101
4.8	Iso-surface de densité d'une protéine avec un hème en représentation tout-atomes.	101
4.9	Différents types de surface moléculaire. SAS pour surface accessible au solvant. Source : [Sur]	102
4.10	Image générée par path-tracing grâce au moteur Brigade 3. Source : [Oto]	102
4.11	Schéma du principe du ray-tracing. Chaque rayon est lancé depuis la caméra, certains percutent des objets de la scène, un rayon est alors émis vers chaque source de lumière.	103
4.12	(a) Image générée grâce au path-tracer Cycles disponible dans le logiciel Blender. Source : [Cyc] (b) Path-tracing d'une surface moléculaire grâce à un path-tracer interactif (adaptation de [Pat]). (c) Path-tracing interactif d'une protéine avec des effets de réflexions et de profondeur de champ	105
4.13	Exemple de maillage d'une surface moléculaire générée dans le logiciel UnityMol.	106
4.14	Exemple d'image générée grâce au ray-tracer Tachyon dans VMD. Source : Jason Roberts [VMD]	106
4.15	Exemple d'image générée grâce au ray-tracer Raster3D. Source : [Ras]	107
4.16	Rendu d'une molécule dans BioBlender grâce au moteur de ray-tracing de Blender. Source : [Bioa]	107
4.17	Schéma du principe de ray-casting d'une sphère. Des rayons sont lancés depuis la caméra sur chaque pixel du cube, l'intersection avec une équation de sphère est calculée. Les rayons dans le cube qui n'intersectent pas la sphère (en gris foncé) ne colore pas le pixel.	108
4.18	Schéma du calcul de l'occultation ambiante avec une hémisphère sur un point de la surface qui permet de calculer l'accessibilité de la lumière en ce point.	109
4.19	Différents points de vues (ici représentés en cubes) sont distribués autour d'une sphère qui englobe la molécule pour laquelle les cartes d'occultation ambiante sont calculées.	110
4.20	Méthode de calcul d'occultation ambiante grâce aux rayons du moteur physique dans Unity3D. (a) Les rayons verts ne percutent aucun objet alors que les rayons bleus ont rencontré une collision ce qui colore la partie correspondante de la texture déjà appliquée sur l'atome. (b) Un flou gaussien lisse la texture. (c) Le filtrage bilinéaire permet de lisser à nouveau la texture sur l'atome.	111
4.21	Résultat de l'implémentation dans UnityMol de la technique d'occultation ambiante grâce au lancer de rayon du moteur physique de Unity3D.	113

4.22	Protéine membranaire représentée dans UnityMol (a) sans ombre, (b) avec ombres et (c) grâce à la d'occultation ambiante Qutemol.	115
4.23	Résultat de l'implémentation de la technique d'occultation ambiante appliquée aux surfaces générées dans UnityMol. (a) Surface affichée sans AO et avec AO (b).	115
4.24	Exemple d'augmentation du modèle physique <i>Peppytide</i> en ajoutant des chaînes latérales virtuelles sur les carbone- α	118
4.25	Différents scans 3D du modèle <i>Peppytide</i> en utilisant (a)&(b) un téléphone Tango et (c) une caméra Intel RealSense. (a) Scan rapide sans se déplacer autour du modèle pour obtenir des données de bonne qualité qui n'ont pas été bruitées par les algorithmes de recalage. (c) Le RealSense permet de créer un maillage de l'objet scanné mais de la même manière qu'avec Tango (b), les points 3D sont bruités.	124
4.26	Intégration d'un objet virtuel dans une photo après analyse de la source de lumière, le résultat est présenté à droite. Source : [LMHRG10]	126
4.27	Utilisation d'un HoloLens pour la visualisation de données moléculaires grâce aux représentations adaptées à la RA de UnityMol.	126

Notations et expressions

Acronyme ou notation Signification / Traduction

<i>ADN</i>	Acide désoxyribonucléique
<i>AO</i>	Ambient Occlusion
<i>ARN</i>	Acide ribonucléique
<i>ARN_m</i>	Acide ribonucléique messenger
<i>BA</i>	Bundle Adjustment
<i>CAVE</i>	Cave Automatic Virtual Environment
<i>CPU</i>	Computing Processor Unit
<i>Cryo – EM</i>	Cryo-Electron Microscopy
<i>CUDA</i>	Compute Unified Device Architecture
<i>DOF</i>	Degree Of Freedom
<i>FAST</i>	Features from Accelerated Segment Test
<i>GPU</i>	Graphics Processing Unit
<i>GPGPU</i>	General-purpose processing on GPU
<i>HMD</i>	Head-Mounted Display
<i>HSV</i>	Hue Saturation Value
<i>IMD</i>	Interactive Molecular Dynamic
<i>ICP</i>	Iterative Closest Point
<i>ORB</i>	Oriented Binary Robust Independent Elementary Features
<i>PDB</i>	Protein Data Bank
<i>QM/MM</i>	Quantum Mechanics / Molecular Mechanics
<i>RA</i>	Réalité Augmentée
<i>RMN</i>	Résonance Magnétique Nucléaire
<i>RMSD</i>	Root Mean Square Deviation
<i>RV</i>	Réalité Virtuelle
<i>SAS</i>	Surface Accessible au Solvant
<i>SAXS</i>	Small-Angle X-ray Scattering
<i>SES</i>	Solvent Excluded Surface
<i>SFM</i>	Structure From Motion
<i>VIH</i>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Bibliographie

- [3Dc] 3Dcopy, système commercial de scan 3d en temps réel. <https://3dcopysystems.com/>.
- [AFM⁺06] Jérémie Allard, Jean-Sébastien Franco, Clément Ménier, Edmond Boyer, and Bruno Raffin. The grimage platform: A mixed reality environment for interactions. In *Computer Vision Systems, 2006 ICVS'06. IEEE International Conference on*, pages 46–46. IEEE, 2006.
- [AFS⁺11] Sameer Agarwal, Yasutaka Furukawa, Noah Snavely, Ian Simon, Brian Curless, Steven M Seitz, and Richard Szeliski. Building rome in a day. *Communications of the ACM*, 54(10):105–112, 2011.
- [AKES00] Enrique Abola, Peter Kuhn, Thomas Earnest, and Raymond C Stevens. Automation of x-ray crystallography. *Nature Structural & Molecular Biology*, 7:973–977, 2000.
- [AMR⁺07] Jérémie Allard, Clément Menier, Bruno Raffin, Edmond Boyer, and François Faure. Grimage: markerless 3d interactions. In *ACM SIGGRAPH 2007 emerging technologies*, page 9. ACM, 2007.
- [Ant] Antikythera, premier modèle physique pour suivre le mouvement des astres. <http://dataphys.org/list/antikythera-mechanism/>. Accessed: 2017.
- [ART] ARToolkit, système de marqueur pour la réalité augmentée. https://artoolkit.org/documentation/doku.php?id=3_Marker_Training:marker_multi.
- [Axo] AxonVR, exoskeleton for vr. <http://axonvr.com/>. Accessed: 2017.
- [BA88] David Bacon and Wayne F Anderson. A fast algorithm for rendering space-filling molecule pictures. *Journal of Molecular Graphics*, 6(4):219–220, 1988.
- [BF33] JD Bernal and RH Fowler. A theory of water and ionic solution, with particular reference to hydrogen and hydroxyl ions. *The Journal of Chemical Physics*, 1(8):515–548, 1933.
- [BIAI17] Lonni Besançon, Paul Issartel, Mehdi Ammi, and Tobias Isenberg. Mouse, touch and tangible inputs for 3d data manipulation, May 2017.
- [Bioa] Bioblender, une extension de blender pour la visualisation moléculaire. <http://www.bioblender.org/>. Accessed: 2017.
- [Biob] BioBlox, a protein docking game. <http://www.doc.gold.ac.uk/dockit/wp/>. Accessed: 2017.
- [BJOYBJK90] Frederick P Brooks Jr, Ming Ouh-Young, James J Batter, and P Jerome Kilpatrick. Project gropehaptic displays for scientific visualization. In *ACM SIGGRAPH computer graphics*, volume 24, pages 177–185. ACM, 1990.

- [BL04] Charles K Birdsall and A Bruce Langdon. *Plasma physics via computer simulation*. CRC press, 2004.
- [Bli77] James F Blinn. Models of light reflection for computer synthesized pictures. In *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, volume 11, pages 192–198. ACM, 1977.
- [BM92] Paul J Besl and Neil D McKay. Method for registration of 3-d shapes. In *Robotics-DL tentative*, pages 586–606. International Society for Optics and Photonics, 1992.
- [BR13] Ryan Bradley and Ravi Radhakrishnan. Coarse-grained models for protein-cell membrane interactions. *Polymers*, 5(3):890–936, 2013.
- [BSN12] Pranav D Bagur, Nithin Shivashankar, and Vijay Natarajan. Improved quadric surface impostors for large bio-molecular visualization. In *Proceedings of the Eighth Indian Conference on Computer Vision, Graphics and Image Processing*, page 33. ACM, 2012.
- [BTVG06] Herbert Bay, Tinne Tuytelaars, and Luc Van Gool. Surf: Speeded up robust features. *Computer vision—ECCV 2006*, pages 404–417, 2006.
- [BvdSvD95] Herman JC Berendsen, David van der Spoel, and Rudi van Drunen. Gromacs: a message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Computer Physics Communications*, 91(1-3):43–56, 1995.
- [BWF⁺06] Helen M Berman, John Westbrook, Zukang Feng, Gary Gilliland, Talapady N Bhat, Helge Weissig, Ilya N Shindyalov, and Philip E Bourne. The protein data bank, 1999–. In *International Tables for Crystallography Volume F: Crystallography of biological macromolecules*, pages 675–684. Springer, 2006.
- [CBM] Cbm, center for biomolecular modeling. <http://www.msoe.edu/academics/labs/cbm/>. Accessed: 2017.
- [CBZ⁺05] Jeffrey W Chastine, Jeremy C Brooks, Ying Zhu, G Scott Owen, Robert W Harrison, and Irene T Weber. Ammp-vis: a collaborative virtual environment for molecular modeling. In *Proceedings of the ACM symposium on Virtual reality software and technology*, pages 8–15. ACM, 2005.
- [Che06] Yu-Chien Chen. A study of comparing the use of augmented reality and physical models in chemistry education. In *Proceedings of the 2006 ACM international conference on Virtual reality continuum and its applications*, pages 369–372. ACM, 2006.
- [CKT⁺10] Seth Cooper, Firas Khatib, Adrien Treuille, Janos Barbero, Jeehyung Lee, Michael Beenen, Andrew Leaver-Fay, David Baker, Zoran Popović, et al. Predicting protein structures with a multiplayer online game. *Nature*, 466(7307):756–760, 2010.
- [CMPC06] Andrew I Comport, Eric Marchand, Muriel Pressigout, and Francois Chauvette. Real-time markerless tracking for augmented reality: the virtual visual servoing framework. *IEEE Transactions on visualization and computer graphics*, 12(4):615–628, 2006.
- [CP53] Robert B Corey and Linus Pauling. Molecular models of amino acids, peptides, and proteins. *Review of Scientific Instruments*, 24(8):621–627, 1953.
- [CPK] Modèle physique cpk pour représenter les protéine. <http://scarc.library.oregonstate.edu/coll/pauling/dna/pictures/1951i.14-large.html>.

- [Cry] Gravure laser dans du verre. <http://crystalproteins.com/gallery/>. Accessed: 2017.
- [Cyc] Images générées grâce au moteur de ray-tracing cycles dans blender. <https://www.cyclesmaterialvault.com/gallery>.
- [CZ13] Promita Chakraborty and Ronald N Zuckermann. Coarse-grained, foldable, physical model of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(33):13368–13373, 2013.
- [DB01] Yehudit Judy Dori and Miri Barak. Virtual and physical molecular modeling: Fostering model perception and spatial understanding. *Educational Technology & Society*, 4(1):61–74, 2001.
- [DeL02] Warren L DeLano. The pymol user’s manual. *DeLano Scientific, San Carlos, CA*, 452, 2002.
- [Dex] Dextra, haptic gloves for vr. <http://www.dextarobotics.com/>. Accessed: 2017.
- [DMC15] Nameirakpam Dhanachandra, Khumanthem Manglem, and Yambem Jina Chanu. Image segmentation using k-means clustering algorithm and subtractive clustering algorithm. *Procedia Computer Science*, 54:764–771, 2015.
- [DPJT⁺14] Matthieu Dreher, Jessica Prevotau-Jonquet, Mikael Trellet, Marc Piuze, Marc Baaden, Bruno Raffin, Nicolas Férey, Sophie Robert, and Sébastien Li-met. Exaviz: a flexible framework to analyse, steer and interact with molecular dynamics simulations. *Faraday discussions*, 169:119–142, 2014.
- [EC04] Paul Emsley and Kevin Cowtan. Coot: model-building tools for molecular graphics. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 60(12):2126–2132, 2004.
- [Eis03] David Eisenberg. The discovery of the α -helix and β -sheet, the principal structural features of proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20):11207–11210, 2003.
- [Exo] Exos, haptic gloves for vr. <http://exiii.jp/exos/>. Accessed: 2017.
- [Fin07] John L Finney. Bernal and the structure of water. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 57, page 40. IOP Publishing, 2007.
- [FNM⁺09] Nicolas Férey, Julien Nelson, Christine Martin, Lorenzo Picinali, Guillaume Bouyer, A Tek, Patrick Bourdot, Jean-Marie Burkhardt, Brian FG Katz, Mehdi Ammi, et al. Multisensory vr interaction for protein-docking in the corsaire project. *Virtual Reality*, 13(4):273–293, 2009.
- [Fol] Foldit, solve puzzles for science. <https://fold.it>. Accessed: 2017.
- [GFW55] A Guiner, Gérard Fournet, and CB Walker. Small angle scattering of x-rays. *J. Wiley & Sons, New York*, 1955.
- [GKSE12] Sebastian Grottel, Michael Krone, Katrin Scharnowski, and Thomas Ertl. Object-space ambient occlusion for molecular dynamics. In *Pacific Visualization Symposium (PacificVis), 2012 IEEE*, pages 209–216. IEEE, 2012.
- [GO16] Adam Gardner and Arthur Olson. 3d printing of molecular models. *Journal of Biocommunication*, 40(1), 2016.
- [Goo07] David S Goodsell. Making the step from chemistry to biology and back. *Nature chemical biology*, 3(11):681–684, 2007.

- [GSS⁺04] Alexandre Gillet, Michel Sanner, Daniel Stoffler, David Goodsell, and Arthur Olson. Augmented reality with tangible auto-fabricated models for molecular biology applications. In *Visualization, 2004. IEEE*, pages 235–241. IEEE, 2004.
- [GSSO05] Alexandre Gillet, Michel Sanner, Daniel Stoffler, and Arthur Olson. Tangible interfaces for structural molecular biology. *Structure*, 13(3):483–491, 2005.
- [Hap] Happy Atoms. <http://www.happyatoms.com/>. Accessed: 2017-05-02.
- [Har97] Richard I Hartley. In defense of the eight-point algorithm. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 19(6):580–593, 1997.
- [HFMS08] Mustapha Hamdi, Antoine Ferreira, Gaurav Sharma, and Constantinos Mavroidis. Prototyping bio-nanorobots using molecular dynamics simulation and virtual reality. *Microelectronics Journal*, 39(2):190–201, 2008.
- [HMC⁺06] Tim Herman, Jennifer Morris, Shannon Colton, Ann Batiza, Michael Patrick, Margaret Franzen, and David S Goodsell. Tactile teaching: Exploring protein structure/function using physical models. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 34(4):247–254, 2006.
- [Hoda] Modèle physique de la pénicilline. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/objects/display?id=92854>.
- [Hodb] Modèle physique de la protéine b12. <https://blog.sciencemuseum.org.uk/celebrating-dorothy-hodgkin-britains-first-female-winner-of-a-nobel-science-p>
- [Hodc] Carte de densité électronique en 3d sur des plaques de verre. <http://dataphys.org/list/electron-density-contours>.
- [Hof] Le méthane, premier modèle physique en chimie. <http://dataphys.org/list/hofmanns-croquet-ball-models/>.
- [IRP⁺04] Hiroshi Ishii, Carlo Ratti, Ben Piper, Yao Wang, Assaf Biderman, and Eran Ben-Joseph. Bringing clay and sand into digital design—continuous tangible user interfaces. *BT technology journal*, 22(4):287–299, 2004.
- [IU97] Hiroshi Ishii and Brygg Ullmer. Tangible bits: towards seamless interfaces between people, bits and atoms. In *Proceedings of the ACM SIGCHI Conference on Human factors in computing systems*, pages 234–241. ACM, 1997.
- [Joh76] Carroll K Johnson. Or tep-ii: a fortran thermal-ellipsoid plot program for crystal structure illustrations. Technical report, Oak Ridge National Lab., Tenn.(USA), 1976.
- [JPG⁺14] Alec Jacobson, Daniele Panozzo, Oliver Glauser, Cédric Pradalier, Otmar Hilliges, and Olga Sorkine-Hornung. Tangible and modular input device for character articulation. *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, 33(4):82, 2014.
- [JWG⁺97] Gareth Jones, Peter Willett, Robert C Glen, Andrew R Leach, and Robin Taylor. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *Journal of molecular biology*, 267(3):727–748, 1997.
- [Kat02] Hirokazu Kato. Artoolkit: library for vision-based augmented reality. *IEICE, PRMU*, 6:79–86, 2002.
- [KB99] Hirokazu Kato and Mark Billinghurst. Marker tracking and hmd calibration for a video-based augmented reality conferencing system. In *Augmented Reality, 1999.(IWAR'99) Proceedings. 2nd IEEE and ACM International Workshop on*, pages 85–94. IEEE, 1999.

- [KBP⁺00] Hirokazu Kato, Mark Billingham, Ivan Poupyrev, Kenji Imamoto, and Kei-hachiro Tachibana. Virtual object manipulation on a table-top ar environment. In *Augmented Reality, 2000.(ISAR 2000). Proceedings. IEEE and ACM International Symposium on*, pages 111–119. Ieee, 2000.
- [KDC⁺11] Firas Khatib, Frank DiMaio, Seth Cooper, Maciej Kazmierczyk, Mirosław Gilski, Szymon Krzywda, Helena Zabranska, Iva Pichova, James Thompson, Zoran Popović, et al. Crystal structure of a monomeric retroviral protease solved by protein folding game players. *Nature structural & molecular biology*, 18(10):1175–1177, 2011.
- [Ken] Modèles physiques de la myoglobine. <http://dataphys.org/list/proteine-visualizations/>.
- [LBWZ68] C Levinthal, CD Barry, SA Ward, and M Zwick. Computer graphics in macromolecular chemistry. *Emerging Concepts in Computer Graphics*. WA Benjamin, NY, pages 231–53, 1968.
- [LC87] William E Lorensen and Harvey E Cline. Marching cubes: A high resolution 3d surface construction algorithm. In *ACM siggraph computer graphics*, volume 21, pages 163–169. ACM, 1987.
- [Lev] Première représentation numérique de protéines sur un oscilloscope. <http://www.umass.edu/molvis/francoeur/levinthal/lev-index.html>. Accessed: 2017.
- [Lev66] Cyrus Levinthal. *Molecular model-building by computer*. WH Freeman and Company, 1966.
- [LFZ17] Jooyoung Lee, Peter L Freddolino, and Yang Zhang. Ab initio protein structure prediction. In *From protein structure to function with bioinformatics*, pages 3–35. Springer, 2017.
- [LMAV15] Mathieu Le Muzic, Ludovic Autin, Julius Parulek, and Ivan Viola. cellview: a tool for illustrative and multi-scale rendering of large biomolecular datasets. In *VCBM*, pages 61–70, 2015.
- [LMHRG10] Jorge Lopez-Moreno, Sunil Hadap, Erik Reinhard, and Diego Gutierrez. Compositing images through light source detection. *Computers & Graphics*, 34(6):698–707, 2010.
- [LTM⁺14] Guillaume Levieux, Guillaume Tiger, Stéphanie Mader, Jean-François Zagury, Stéphane Natkin, and Matthieu Montes. Udock, the interactive docking entertainment system. *Faraday discussions*, 169:425–441, 2014.
- [MFK⁺14] John Moult, Krzysztof Fidelis, Andriy Kryshchak, Torsten Schwede, and Anna Tramontano. Critical assessment of methods of protein structure prediction (casp)—round x. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 82(S2):1–6, 2014.
- [MHLK05] Andreas Moll, Andreas Hildebrandt, Hans-Peter Lenhof, and Oliver Kohlbacher. Ballview: a tool for research and education in molecular modeling. *Bioinformatics*, 22(3):365–366, 2005.
- [MRY⁺07] Siewert J Marrink, H Jelger Risselada, Serge Yefimov, D Peter Tieleman, and Alex H De Vries. The martini force field: coarse grained model for biomolecular simulations. *The journal of physical chemistry B*, 111(27):7812–7824, 2007.

- [MSC⁺16] Oleg Muratov, Yury Slynko, Vitaly Chernov, Maria Lyubimtseva, Artem Shamsuarov, and Victor Bucha. 3dcapture: 3d reconstruction for a smart-phone. In *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops*, pages 75–82, 2016.
- [NDW93] Jackie Neider, Tom Davis, and Mason Woo. Opengl programming guide, 1993.
- [OHK07] Arthur J Olson, Yunfeng HE Hu, and Ehud Keinan. Chemical mimicry of viral capsid self-assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(52):20731–20736, 2007.
- [Olsa] Modèle physique imprimé en 3d au scripps. http://mgl.scripps.edu/projects/tangible_models/models.
- [Olsb] Modèle physique flexible d’adn imprimé en 3d. http://mgl.scripps.edu/projects/tangible_models/models.
- [Olsc] Modèle physique de protéine augmenté grâce à des marqueurs art. http://mgl.scripps.edu/projects/tangible_models/augmentedreality. Accessed: 2017.
- [Ort] Ortep, un des premiers logiciels pour représenter les molécules. <http://www.umass.edu/molvis/francoeur/ortep/ortepnews.html>. Accessed: 2017.
- [Oto] Brigade 3, un moteur de path-tracing commercial. <https://home.otoy.com>. Accessed: 2017.
- [Pat] Code de path-tracing open-source. <http://raytracey.blogspot.fr/2016/09/gpu-path-tracing-tutorial-4-optimised.html>. Accessed: 2017.
- [PBW⁺05] James C Phillips, Rosemary Braun, Wei Wang, James Gumbart, Emad Tajkhorshid, Elizabeth Villa, Christophe Chipot, Robert D Skeel, Laxmikant Kale, and Klaus Schulten. Scalable molecular dynamics with namd. *Journal of computational chemistry*, 26(16):1781–1802, 2005.
- [PCB51] Linus Pauling, Robert B Corey, and Herman R Branson. The structure of proteins: two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 37(4):205–211, 1951.
- [Pep] Peppytide, modèle physique de protéine flexible et modulaire. <http://www.peppytides.org/>.
- [Per] Modèle physique de l’hémoglobine. <http://www2.mrc-lmb.cam.ac.uk/john-kendrew-with-model/>.
- [PGH⁺04] Eric F Pettersen, Thomas D Goddard, Conrad C Huang, Gregory S Couch, Daniel M Greenblatt, Elaine C Meng, and Thomas E Ferrin. Ucsf chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of computational chemistry*, 25(13):1605–1612, 2004.
- [Por78] Thomas K Porter. Spherical shading. In *ACM SIGGRAPH Computer Graphics*, volume 12, pages 282–285. ACM, 1978.
- [PV12] Julius Parulek and Ivan Viola. Implicit representation of molecular surfaces. In *Pacific Visualization Symposium (PacificVis), 2012 IEEE*, pages 217–224. IEEE, 2012.
- [Ras] Raster3d, un des premiers logiciels de ray-tracing pour les molécules. <http://skuld.bmsc.washington.edu/raster3d/examples/examples.html>. Accessed: 2017.

- [RD05] Edward Rosten and Tom Drummond. Fusing points and lines for high performance tracking. In *Computer Vision, 2005. ICCV 2005. Tenth IEEE International Conference on*, volume 2, pages 1508–1515. IEEE, 2005.
- [RHD⁺05] Jacqueline R Roberts, Eric Hagedorn, Paul Dillenburg, Michael Patrick, and Timothy Herman. Physical models enhance molecular three-dimensional literacy in an introductory biochemistry course. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, 33(2):105–110, 2005.
- [Ric85] Jane S Richardson. Schematic drawings of protein structures. *Methods in enzymology*, 115:359–380, 1985.
- [RKMVS13] Irene Russo Krauss, Antonello Merlino, Alessandro Vergara, and Filomena Sica. An overview of biological macromolecule crystallization. *International journal of molecular sciences*, 14(6):11643–11691, 2013.
- [RMN] Schéma du principe de rmn. http://www.lereparedessciences.fr/sciences/agregation_fichiers/CHIMIE/rmn/magnetique.htm. Accessed: 2017.
- [RR72] Byron Rubin and Jane S Richardson. The simple construction of protein alpha-carbon models. *Biopolymers*, 11(11):2381–2385, 1972.
- [RR92] David C Richardson and Jane S Richardson. The kinemage: a tool for scientific communication. *Protein science*, 1(1):3–9, 1992.
- [RRKB11] Ethan Rublee, Vincent Rabaud, Kurt Konolige, and Gary Bradski. Orb: An efficient alternative to sift or surf. In *2011 International conference on computer vision*, pages 2564–2571. IEEE, 2011.
- [Rub] Histoire de la visualisation moléculaire. <http://www.umass.edu/microbio/rasmol/history.htm>. Accessed: 2017.
- [S⁺85] Satoshi Suzuki et al. Topological structural analysis of digitized binary images by border following. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*, 30(1):32–46, 1985.
- [San] Sandscape, interface tangible utilisant un bac à sable. <http://tangible.media.mit.edu/project/sandscape/>.
- [SBB⁺12] Eric W Sayers, Tanya Barrett, Dennis A Benson, Evan Bolton, Stephen H Bryant, Kathi Canese, Vyacheslav Chetvernin, Deanna M Church, Michael DiCuccio, Scott Federhen, et al. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic acids research*, 40(D1):D13–D25, 2012.
- [SC02] William R Sherman and Alan B Craig. *Understanding virtual reality: Interface, application, and design*. Elsevier, 2002.
- [Scaa] Lava, scanner 3d commercial pour les dentistes. <http://solutions.3mfrance.fr>. Accessed: 2017.
- [Scab] Scanner 3d commercial monté sur un drone. <http://www.microgeo.it/en/products-e-solutions/professional-drones.aspx>.
- [Scac] Scanner 3d commercial portable. <https://www.creaform3d.com/en/metrology-solutions>.
- [Scad] Table tournante pour scanner de petits objets. <https://www.makerbot.com>. Accessed: 2017.

- [Sch10] Tamar Schlick. *Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide: an interdisciplinary guide*, volume 21. Springer Science & Business Media, 2010.
- [SFZ00] Gilles Simon, Andrew W Fitzgibbon, and Andrew Zisserman. Markerless tracking using planar structures in the scene. In *Augmented Reality, 2000. (ISAR 2000). Proceedings. IEEE and ACM International Symposium on*, pages 120–128. IEEE, 2000.
- [SGS01] John E Stone, Justin Gullingsrud, and Klaus Schulten. A system for interactive molecular dynamics simulation. In *Proceedings of the 2001 symposium on Interactive 3D graphics*, pages 191–194. ACM, 2001.
- [SH10] Orit Shaer and Eva Hornecker. Tangible user interfaces: past, present, and future directions. *Foundations and Trends in Human-Computer Interaction*, 3(1–2):1–137, 2010.
- [SJP06] Richard Swinbank and R James Purser. Fibonacci grids: A novel approach to global modelling. *Quarterly Journal of the Royal Meteorological Society*, 132(619):1769–1793, 2006.
- [SK97] Edward B Saff and A BJ Kuijlaars. Distributing many points on a sphere. *The mathematical intelligencer*, 19(1):5–11, 1997.
- [SM04] Victor Smetacek and Franz Mechsner. Making sense. *Nature*, 432(7013):21–21, 2004.
- [SMW95] Roger A Sayle and E James Milner-White. Rasmol: biomolecular graphics for all. *Trends in biochemical sciences*, 20(9):374–376, 1995.
- [SSG16] Danielle Albers Szafr, Alper Sarikaya, and Michael Gleicher. Lightness constancy in surface visualization. *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics*, 22(9):2107–2121, 2016.
- [ST09] Hans Martin Senn and Walter Thiel. Qm/mm methods for biomolecular systems. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(7):1198–1229, 2009.
- [Sto] Image de j.stone manipulant une dynamique moléculaire interactive. <http://www.ks.uiuc.edu/History/VMD/>. Accessed: 2017.
- [Str] Schéma du fonctionnement de scanner par lumière structurée. <http://www.esat.kuleuven.be/psi/research/structured-light>.
- [Sur] Schéma des différents types de surface moléculaire. <https://biochemizens.wordpress.com/2014/12/05/visualizando-biomoleculas/>. Accessed: 2017.
- [Tac] Tachyon, ray-tracer in vmd. <http://www.photonlimited.com/~johns/tachyon/>. Accessed: 2017.
- [TCM06] Marco Tarini, Paolo Cignoni, and Claudio Montani. Ambient occlusion and edge cueing for enhancing real time molecular visualization. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 12(5), 2006.
- [Tur] Modèle d’une cellule eucaryote. <https://www.turbosquid.com/3d-models/cell-animal-3d-model/867779>.
- [VC62] Hough Paul VC. Method and means for recognizing complex patterns, December 18 1962. US Patent 3,069,654.

- [VDZLBI11] Matthew Van Der Zwan, Wouter Lueks, Henk Bekker, and Tobias Isenberg. Illustrative molecular visualization with continuous abstraction. In *Computer Graphics Forum*, volume 30, pages 683–690. Wiley Online Library, 2011.
- [Ver67] Loup Verlet. Computer" experiments" on classical fluids. i. thermodynamical properties of lennard-jones molecules. *Physical review*, 159(1):98, 1967.
- [vH65] August Wilhelm von Hofmann. *On the combining power of atoms*. 1865.
- [VMD] Exemples d'images générées avec vmd et le ray-tracer tachyon. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/vmd-1.9.1/>. Accessed: 2017.
- [VR a] Glove One, haptic gloves for vr. <https://www.neurodigital.es/gloveone/>. Accessed: 2017.
- [VR b] VRgluv, haptic gloves for vr. <https://www.vrgluv.com/>. Accessed: 2017.
- [Wata] Base d'adn en plaque d'aluminium utilisée dans le modèle d'adn. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/objects/display?id=92854>.
- [Watb] Modèle physique d'ADN utilisant les plaques d'aluminium pour former le modèle. <http://www.sciencemuseum.org.uk/broughttolife/objects/display?id=6145>.
- [WC53] James D Watson and Francis HC Crick. The structure of dna. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, volume 18, pages 123–131. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1953.
- [WMTG05] Holger Winnemöller, Ankit Mohan, Jack Tumblin, and Bruce Gooch. Light waving: Estimating light positions from photographs alone. In *Computer Graphics Forum*, volume 24, pages 433–438. Wiley Online Library, 2005.
- [Wut86] Kurt Wuthrich. *NMR of proteins and nucleic acids*. Wiley, 1986.
- [YCK⁺09] Insu Yu, Andrew Cox, Min H Kim, Tobias Ritschel, Thorsten Grosch, Carsten Dachsbacher, and Jan Kautz. Perceptual influence of approximate visibility in indirect illumination. *ACM Transactions on Applied Perception (TAP)*, 6(4):24, 2009.
- [ZPA⁺10] Maria Francesca Zini, Yuri Porozov, Raluca Mihaela Andrei, Tiziana Loni, Claudia Caudai, and Monica Zoppè. Bioblender: Fast and efficient all atom morphing of proteins using blender game engine. *arXiv preprint arXiv:1009.4801*, 2010.
- [ZSB92] Robert Zwanzig, Attila Szabo, and Biman Bagchi. Levinthal's paradox. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(1):20–22, 1992.

Titre : Tracking sans marqueur de modèles physiques modulaires et articulés : vers une interface tangible pour la manipulation de simulations moléculaires

Mots clefs : interface tangible, modèles physiques moléculaires, bio-informatique, visualisation moléculaire

Résumé

Les modèles physiques moléculaires sont depuis longtemps utilisés dans le domaine de la biologie structurale et de la chimie. Malgré l'apparition de représentations numériques qui offrent une grande variété de visualisations moléculaires dynamiques et permettent notamment d'analyser visuellement les résultats de simulations, les modèles physiques moléculaires sont encore fréquemment utilisés. En effet, la manipulation directe et la construction manuelle de modèles physiques moléculaires facilitent l'élaboration et la mémorisation d'une représentation mentale des structures moléculaires 3D. Les techniques d'interaction avec des objets 3D n'atteignent pas encore la finesse et la richesse de perception et de manipulation des modèles physiques. Par ailleurs, l'interaction avec des représentations moléculaires virtuelles est rendue particulièrement difficile car les structures moléculaires sont très complexes du fait de leur taille, de leur caractère tridimensionnel et de leur flexibilité, auquel s'ajoutent la quantité et la variété des informations qui les caractérisent.

Pour aborder la problématique de l'interaction avec ces structures moléculaires, nous proposons dans cette thèse de concevoir une interface tangible moléculaire combinant les avantages des représentations physiques et virtuelles. Pour réaliser une interface tangible flexible et modulaire, à l'image des bio-molécules à manipuler, ce travail de thèse a dû relever plusieurs défis scientifiques avec pour contrainte majeure le fait de proposer une approche se passant de marqueurs et dispositif de capture 3D complexe. La première étape fut de choisir, concevoir et fabriquer un modèle physique permettant la manipulation de molécules avec de nombreux degrés de libertés. La seconde étape consistait à créer un modèle numérique permettant de reproduire le comportement mécanique du modèle physique. Enfin, il a fallu concevoir des méthodes de recalage utilisant des techniques de traitement d'image en temps réel pour que le modèle physique puisse contrôler, par couplage, son avatar virtuel.

En terme de traitement d'image, de nouvelles méthodes ont été conçues implémentées et évaluées afin d'une part, d'identifier et de suivre les atomes dans l'espace image et d'autre part, d'alimenter la méthode de reconstruction 3D avec un faible nombre de points. L'une de nos contributions a été d'adapter la méthode de *Structure from Motion* en incluant des connaissances biochimiques pour guider la reconstruction.

Par ailleurs, la visualisation conjointe de modèles physiques de molécules et de leur avatar virtuel dynamique, parfois co-localisé dans un contexte de réalité augmentée, a été abordée. Pour cela, des méthodes de visualisation haute performance adaptées à ce contexte ont été conçues afin d'améliorer la perception des formes et cavités, caractéristiques importantes des molécules biologiques. Par exemple, l'occultation ambiante ou le raycasting de sphères avec des ombres portées dynamiques permettent d'augmenter un modèle physique en tenant compte de l'illumination réelle pour une meilleure intégration en réalité augmentée.

Les retombées de ce travail en terme d'usage sont nombreuses dans le domaine de la

recherche et de la pédagogie en biologie moléculaire, comme dans le domaine de la conception de médicaments et plus particulièrement du *Rational Drug Design*. L'expert doit être au centre de la tâche de conception de médicament pour la rendre plus efficace et rationnelle, à l'image du succès du jeu sérieux Fold'It, auquel s'ajoute le bénéfice de l'utilisation d'interfaces tangibles capables de manipuler les nombreux degrés de liberté intrinsèques des bio-molécules.

Title: Markerless tracking of modular and articulated physical models: towards a tangible interface to manipulate molecular simulations in a mixed reality context

Keywords: tangible interface, physical molecular models, bioinformatics, molecular visualization

Abstract

Physical molecular models have long been used in the structural biology and chemistry fields. Despite the emergence of numerical representations offering various and dynamic molecular visualizations to analyze the simulation results, molecular physical models are still being used. Direct manipulation and assembly of physical models ease to create and memorize a mental representation of 3D molecular structures. Interaction techniques to manipulate virtual 3D objects are not reaching the fineness and the benefits of the perceptual cues and manipulation skills of physical models. Moreover, interacting with virtual molecular representations remains a hard task because of the complexity of molecular structures, their size, their flexibility and the various data that define them.

In this thesis, we address this issue by designing a molecular tangible interface combining the perks of physical and virtual representations. To match the flexibility and modularity of biomolecules to manipulate, this work met challenges in different scientific fields with the constraint to not use a tracker based system. The first step was to choose, conceive and build a physical model to handle the manifold degrees of freedom of molecules. The second step consisted in creating a numerical representation of mechanical properties of the physical model. Lastly, we needed to develop tracking methods using real-time image processing algorithms in order to control the virtual representation by coupling it to the physical one.

New image processing methods have been implemented and evaluated to identify and track atoms in the image space. A Structure from Motion method was designed and adapted to reconstruct in 3D the atom positions by using a small amount of points and by including biochemical knowledge to guide the reconstruction.

At last, we address the visualization of physical and dynamic virtual representations, sometimes co-localized in an Augmented Reality context. High performance visualization methods adapted to this context have been developed to enhance shape and cavity perception, two major specifics of biological molecules. For instance, ambient occlusion or sphere raycasting with dynamic shadows can augment a physical object taking the real illumination of the scene for a better insertion in an Augmented Reality context.

The impact of this work targets both the education in molecular biology and the research field: the rational drug design field could benefit from the expertise of the user to optimize the design of drugs by manipulating biomolecule's numerous degrees of freedom using a tangible interface. Just like Fold'It is contributing to solve the folding problem, a similar approach could be used to solve the molecular docking problem using advanced manipulation interfaces.