

Plate-forme de téléopération à six degrés de liberté pour des applications de *docking* moléculaire flexible

Bruno DAUNAY, Aude BOLOPION, Stéphane RÉGNIER

Institut des Systèmes Intelligents et de Robotique
CNRS - UPMC

BP 61, 92265 Fontenay Aux Roses, France

daunay,bolopion,regnier@robot.jussieu.fr

<http://www.isir.fr>

Résumé— Le propos de cet article est l'étude d'un couplage bilatéral entre une interface haptique et un simulateur moléculaire dans le cadre d'une application de *docking* moléculaire. Du fait des spécificités des outils de simulation (temps de calculs longs, variabilité des énergies), un couplage stable à base de variable d'ondes est proposé.

Mots-clés— *docking*, flexibilité, variables d'onde, stabilité.

I. INTRODUCTION

Un des premiers volets de la conception des médicaments concerne l'étude des cibles thérapeutiques responsables d'une maladie. En général, ces cibles sont un constituant d'une entité biologique associée à la maladie, tels un virus, une bactérie ou un parasite. Ce sont principalement des protéines ou une sous-classe comme les enzymes. Une fois la protéine identifiée et sa structure tridimensionnelle déterminée, il s'agit de modifier son action.

Le médicament (ligand) doit être choisi pour que son interaction avec la cible, à des endroits spécifiques (sites actifs), modifie cette conformation tridimensionnelle native et, par voie de conséquence, sa fonctionnalité nominale. L'opération d'arrimage du ligand dans le site actif de la protéine est appelée *docking* moléculaire.

Les logiciels de *docking* de molécules cherchent à identifier la position et l'orientation d'un ligand, maximisant ses interactions avec la protéine. Au cours de l'évolution du ligand dans le site actif, l'énergie totale du système est minimisée pour garantir la stabilité énergétique du système moléculaire. Les outils logiciels actuels proposent la visualisation d'un modèle tridimensionnel du ligand et de la protéine. Cette visualisation permet de déterminer empiriquement les structures géométriques de ligands qui complètent le site catalytique, de façon optimale d'un point de vue de l'utilisateur. Lors de la conception du ligand, l'utilisateur peut améliorer une géométrie de ligand candidat en ajoutant ou retirant des atomes.

Une telle approche n'est cependant pas satisfaisante. L'aide visuelle fournie par l'ordinateur dans cette recherche de complémentarité ne rend pas directement compte des forces moléculaires s'exerçant entre le ligand et la protéine. Ainsi, la modification empirique de la géométrie du ligand suppose une bonne connaissance, *a priori*, des zones attractives et répulsives du site actif. Cette difficulté peut être résolue par l'emploi d'un retour haptique pour les forces d'in-

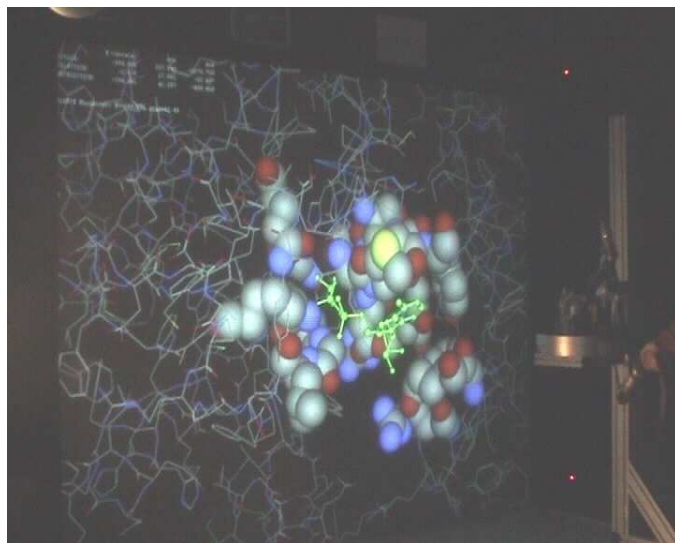


Fig. 1. Plateforme de réalité virtuelle mise en place pour le retour d'effort à six degrés de liberté lors de simulations de *docking* moléculaire. Le ligand (molécule verte) doit être manipulé à travers le site actif. La protéine cherchera la conformation d'énergie minimale au cours du déplacement.

teraction. En couplant le modèle informatique du ligand à un organe à retour d'effort, l'opérateur devrait ressentir les forces intermoléculaires exercées par la protéine et déterminer si la procédure d'insertion du *docking* est réalisable. Un couplage haptique à six degrés de liberté autorise ainsi l'opérateur à ressentir à la fois les forces lors de la translation et les moments lors d'une rotation. Une fois la procédure d'insertion validée, la comparaison de l'affinité des différents candidats avec le site actif devient possible. Le retour d'effort est donc un élément de comparaison supplémentaire pouvant servir à la discrimination des différentes géométries candidates.

Cette approche émergente, les systèmes interactifs haptiques, se heurte encore à plusieurs obstacles majeurs. Les simulations moléculaires, de par la complexité algorithmique liée au calcul des conformations énergétiquement stables, ne sont pas temps réel. La stabilité d'un couplage bilatéral est donc directement affectée. Tous les modèles d'interactions atomiques décrivent les liaisons en termes d'énergie. Les algorithmes d'optimisations conformation-

nelles utilisant l'énergie du système comme critère de performance, il n'est donc pas envisageable de dériver analytiquement le modèle d'interaction choisi pour obtenir les forces et les moments de l'interaction. Enfin, la grande diversité des modèles d'interaction et des méthodes d'optimisation de l'énergie rend la plate-forme de téléopération dépendante du choix initial d'un modèle d'interaction et d'une méthode d'optimisation.

Ces propriétés intrinsèques, des temps importants de simulation moléculaire, un système aux dimensions nanométriques, une approche énergétique des interactions et une grande diversité des méthodes de simulation ont conduit à imaginer une plate-forme de manipulation d'un ligand, avec six degrés de liberté en efforts, utilisant pleinement l'existant en terme de simulation moléculaire, un couplage bilatéral d'un système nanométrique original, stable et indépendant des outils logiciels choisis. Ce choix garantit une utilisation générique du couplage proposant ainsi une interactivité avec l'utilisateur en termes d'algorithmes.

Cet article est structuré de la façon suivante : un premier paragraphe rappelle l'état de l'art concernant le retour d'effort pour des applications moléculaires. En s'appuyant sur celui-ci, une plate-forme de manipulation, une commande asynchrone stable et les résultats obtenus sont présentés.

II. ETAT DE L'ART EN HAPTIQUE MOLÉCULAIRE

A. Approche rigide

Il faut entendre par *rigide* la simplification conformationnelle qui consiste à négliger la variation de position des atomes d'un système. Ainsi, l'énergie engendrée par l'interaction des deux entités, le ligand et la protéine, n'est pas minimisée au cours de la manipulation. Il n'existe donc pas de changement de conformation au cours de la manipulation.

[1], [2], [3] et [4] étudient le *docking* rigide grâce à un retour d'effort à trois degrés de liberté et illustrent son apport dans la compréhension des phénomènes moléculaires. En effet, pour la perception des forces électrostatiques ou, tout simplement, pour scanner une surface moléculaire, les sites actifs des molécules ont été positionnés avec précision grâce au ressenti des barrières d'énergie, des zones attractives et des zones répulsives. L'haptique simplifie alors à partir du ressenti des propriétés de la molécule la problématique de la localisation de certaines zones.

Cependant, le temps de calcul des forces et leur grande variation sont deux composantes qui rendent difficilement réalisables un *docking* moléculaire en comparaison d'un simple déplacement d'ion sur une surface moléculaire. C'est pourquoi les travaux précédemment cités se sont basés sur un précalcul des forces ainsi que sur des systèmes rigides. Les approches ci-dessus considèrent un précalcul des forces selon un maillage tridimensionnel. Elles nécessitent un stockage important de données. La rigidité des modèles amène à appréhender la difficulté de l'échelle moléculaire mais pas d'effectuer un *docking* qui nécessite une adaptation de la part du site actif. Les schémas de commande proposés sont classiques et basés sur un modèle de ressort entre l'interface haptique et la simulation ne gérant pas les retards dus aux temps de simulation. La stabilité de la commande n'est alors pas garantie et le rendu haptique assuré par

un simple couplage homotétique. Il n'est pas fait mention d'un réel travail sur la perception des échelles moléculaires. La grande variation des forces n'est pas abordée dans la plupart des cas ou simplement sur un cas rigide/rigide, par l'introduction d'un facteur de coupure, prévenant la saturation des moteurs de l'interface.

B. Approche flexible/rigide

[5] et [6] considèrent un *docking* de ligand flexible avec une molécule rigide et un ressenti des forces et des moments, les nouvelles positions du ligand étant déterminées par minimisation du champ de force (figure 2). Afin de simplifier les calculs et de fournir les efforts nécessaires au couplage en temps réel, les forces électrostatiques sont négligées devant les forces de van der Waals. La contribution de van der Waals entre le ligand et les atomes du récepteur est choisie sous sa forme 6-12 de Lennard-Jones. A nouveau, deux maillages volumétriques de l'espace sont utilisés. Le premier dont les nœuds sont espacés de 0.5 Å est utilisé pour le précalcul de la force d'interaction. Le deuxième est utilisé pour le précalcul de la liste des collisions possibles entre le ligand et les atomes du site actif afin d'accélérer la détection de collision. Ce modèle d'interaction négligeant

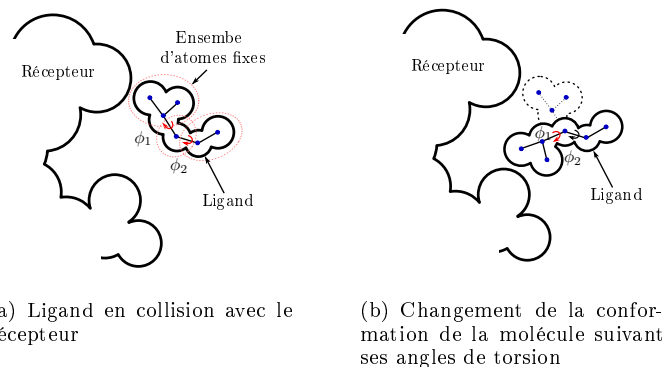


Fig. 2. Changement de conformation d'un ligand au contact d'un récepteur avec minimisation de l'énergie. Les cercles rouges représentent un ensemble d'atomes fixes englobés dans une enveloppe afin d'optimiser le traitement des collisions.

les forces électrostatiques est discutable. En effet, les forces de van der Waals sont des forces de courte portée comparées aux forces électrostatiques. De plus, le modèle de rigidité de la protéine n'autorise pas l'accès de sites actifs en profondeur nécessitant l'ouverture de la protéine. Enfin, bien que les simulations semblent être temps réel, un accroissement du temps de calcul rendrait la commande instable.

Tous les travaux cités cherchent à optimiser le temps de réponse du simulateur moléculaire pour garantir une réponse de celui-ci à la fréquence du kilohertz. Les couplages proposés dépendent donc des champs de force utilisés et des simulateurs moléculaires mis en place. Un couplage haptique indépendant de la simulation ne peut donc être envisagé.

La démarche que nous adoptons consiste à effectuer des simplifications conformationnelles simples afin d'obtenir une flexibilité avec des temps de réponses raisonnables et d'optimiser la communication simulateur moléculaire - interface haptique en tenant compte de ses spécificités, un

temps de réponse différé et une différence d'échelle entre le monde de l'opérateur et celui de la molécule. Le paragraphe suivant aborde cette approche.

III. DESCRIPTION D'UNE MANIPULATION

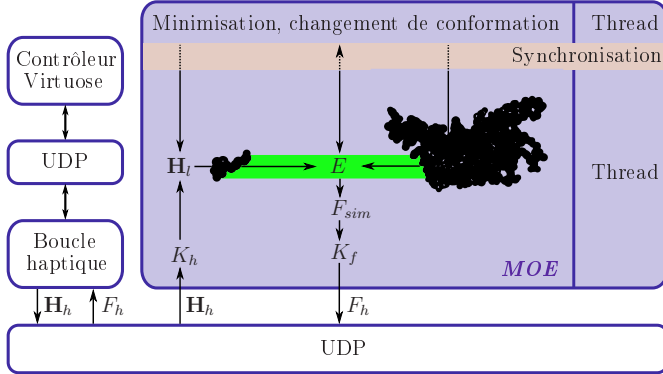


Fig. 3. Schéma de couplage.

La figure 3 représente schématiquement le fonctionnement d'une simulation. La boucle haptique acquiert les données de positions et d'orientations de la *Virtuose* regroupées dans une matrice homogène $[4 \times 4]$, \mathbf{H}_h :

$$\mathbf{H}_h = \begin{bmatrix} \mathbf{R} & \mathbf{X}_e \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \text{ où } \begin{cases} \mathbf{R} & \text{Rotation de l'effecteur} \\ \mathbf{X}_e & \text{Position de l'effecteur} \end{cases} \quad (1)$$

Celle-ci les transmet par protocole UDP au simulateur moléculaire MOE (*Molecular Operating Environment*). Dans un premier temps, ces données sont traitées en vue d'un affichage simultané des nouvelles consignes en position.

L'énergie d'interaction ligand-protéine est ensuite évaluée, convertie en une force admissible et compréhensible par le *Virtuose* puis envoyée à l'interface haptique. Pendant cette opération, le minimiseur actualise les positions des atomes de la protéine et du ligand.

A. Facteur de déplacement

\mathbf{H}_h représente un déplacement macroscopique. Un coefficient responsable de l'adaptation de ces déplacements au monde microscopique doit être mis en place afin de faire correspondre le déplacement du *Virtuose* (macroscopique) au déplacement du ligand (microscopique). \mathbf{H}_h est alors exprimée dans le repère de la molécule puis multipliée par un coefficient de déplacement noté \mathbf{K}_H .

\mathbf{K}_H fait donc correspondre les translations et les rotations dans les grandeurs caractérisant les deux mondes. Cependant, si les translations doivent nécessairement être adaptées par un coefficient, les rotations, elles, sont identiques entre les deux mondes. En effet, la faible course de la rotation de la poignée du *Virtuose* ne nécessite pas d'adaptation du monde macroscopique vers le monde microscopique. La matrice de rotation pouvant ainsi caractériser le changement d'échelle est fixée à l'identité.

\mathbf{K}_D est la matrice des coefficients de translation pour chaque axe. Pour que l'utilisateur ne soit pas perturbé par une différence de déplacement selon les axes, tous les coefficients de \mathbf{K}_D sont identiques et égaux à K_h .

Le résultat, noté \mathbf{H}_l , représente le déplacement microscopique du ligand associé à l'effecteur.

$$\mathbf{H}_l = \underbrace{\begin{bmatrix} \mathbf{I} & \mathbf{K}_D \\ \mathbf{0} & 1 \end{bmatrix}}_{\mathbf{K}_H} \mathbf{H}_h \quad (2)$$

Il représente le rapport entre la course maximum admissible par l'interface et le déplacement maximal désiré dans le repère microscopique pour un coefficient en rotation identitaire.

B. Coefficient en effort

Un des problèmes majeurs posé par l'utilisation d'un logiciel existant spécialisé dans la modélisation moléculaire est que toutes les interactions sont décrites en termes d'énergie. Cette propriété est fondamentale pour les utilisateurs de cette classe de logiciels dans les domaines comme la chimie ou la biologie.

En considérant un temps échantillonné et une trajectoire représentée par un axe quelconque \vec{x}_k , la force ainsi calculée vaut :

$$\vec{F}_{\text{Haptique}} \cdot \vec{x}_k = \frac{E_i - E_{i-1}}{x_{k_i} - x_{k_{i-1}}} \quad (3)$$

E_i et x_{k_i} représentent respectivement l'énergie évaluée à l'itération i et le déplacement (selon une direction \vec{x}_k de l'espace) de l'interface haptique - exprimé dans le repère de la molécule après application du facteur de déplacement - à l'itération i .

Les moments à ressentir sont calculés en considérant, cette fois, une variation d'angle.

$$\vec{M}_{\text{Haptique}} \cdot \vec{x}_k = \frac{E_i - E_{i-1}}{\theta_{x_{k_i}} - \theta_{x_{k_{i-1}}}} \quad (4)$$

θ_i représentant l'orientation de l'interface haptique à l'instant i .

Le torseur à ressentir est alors composé des forces et des moments calculés par les équations 3 et 4.

Les efforts calculés sont exprimés dans l'espace moléculaire. Afin de pouvoir les ressentir, un facteur d'effort K_f , responsable de l'adaptation des efforts micro/macro monde, est appliqué. Celui-ci est considéré isotrope pour les forces et isotrope pour les moments. Ce coefficient met en relation les efforts maximaux admissibles par l'interface haptique et les efforts maximaux de la simulation. Celui-ci reste à déterminer et dépend des déplacements imposés par l'utilisateur.

Le résultat est envoyé par protocole UDP à l'interface afin que l'utilisateur puisse ressentir la conséquence de son action. Cette relation s'écrit :

$$K_f = \frac{F_h}{F_{sim}} = \frac{F_{\text{Max Virtuose}}}{F_{\text{Max Sim}}} \quad (5)$$

où F_h est la force/couple à ressentir, F_{sim} est la force/moment calculée, à partir de l'énergie d'interaction dans le repère de la molécule. $F_{\text{Max Virtuose}}$ est la force/couple maximum admissible par l'interface haptique et est déterminée par ses caractéristiques, et $F_{\text{Max Sim}}$ la force maximum atteinte au cours de la manipulation. Le

couple maximum est déterminé à partir de la force maximum en considérant qu'elle est appliquée à une extrémité du ligand.

IV. COMMANDE ASYNCHRONE D'UN LIGAND FLEXIBLE

Le processus de minimisation associé au simulateur moléculaire calcule les nouvelles positions des atomes dans le repère de l'écran. A chaque pas de minimisation, un vecteur de l'ensemble des coordonnées du système est calculé. Ce vecteur $\mathbf{X}_m(\mathbf{X}, k)$ contient donc les informations de position des atomes du ligand ainsi que des atomes de la molécule pour une itération k et une position initiale \mathbf{X} . \mathbf{X} est la position des atomes au début de la minimisation. Ce vecteur s'écrit donc :

$$\mathbf{X}_m(\mathbf{X}, k) = [\mathbf{X}_m^{molécule}(k), \mathbf{X}_m^{ligand}(k)] \quad (6)$$

$\mathbf{X}_m(\mathbf{X}, k)$ dépend donc de la précision de la minimisation, k étant le nombre d'itérations du processus. C'est-à-dire que pour une position initiale donnée \mathbf{X} , les k vecteurs d'actualisation des positions sont renvoyés pour affichage. Tant que ces k vecteurs ne sont pas calculés, le processus de minimisation n'actualise pas son vecteur de position \mathbf{X} à minimiser. Le processus de minimisation s'interrompt si les critères d'arrêt sont satisfaits. Ces critères d'arrêt sont soit un gradient d'énergie faible, soit un nombre défini d'itérations. Afin de rendre le ligand flexible au cours de la manipulation, une composition des positions de consigne et de minimisation doit être effectuée pour le ligand, le récepteur n'étant pas sujet aux variations de positions de l'interface haptique.

Les positions des atomes du ligand correspondant à l'énergie minimisée sont, dans un premier temps, exprimées dans un repère local propre au ligand. Soit $\mathbf{X}_m^{ligand}(t)$, la position initiale des atomes soumis à la minimisation de l'énergie. $\mathbf{X}_h^{ligand}(t)$ est la position du ligand, après manipulation par l'interface haptique, et $\mathbf{X}_m^{ligand}(k, t)|_E$ la position des atomes du ligand dans son repère écran, à l'itération k du processus de minimisation. $\mathbf{X}_m^{ligand}(k, t)$ s'écrit donc, en reprenant l'expression de l'équation 6,

$$\mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)|_E = [\mathbf{0}, \mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)] \quad (7)$$

La position du ligand $\mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)|_L$ dans son repère local s'exprime ainsi :

$$\mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)|_L = \mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t)|_E - \mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)|_E \quad (8)$$

En considérant la manipulation du ligand par l'interface, la position du ligand $\mathbf{X}^{ligand}(t)$ s'écrit alors dans le repère écran :

$$\mathbf{X}^{ligand}(t)|_E = \mathbf{X}_h^{ligand}(t)|_E + \mathbf{X}_m^{ligand}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{ligand}(t), k)|_L \quad (9)$$

Le processus de minimisation n'est pas implémenté dans la partie logicielle responsable de l'affichage et de l'acquisition des données provenant de l'interface haptique. Ce choix s'explique par la différence de temps de calcul entre les deux entités. La différence de temps de calcul provoque

un décalage entre l'acquisition des données et la réception du vecteur des positions issues de la minimisation. Lorsqu'un tel cas se présente, l'actualisation des positions d'affichage ne tient compte que de l'acquisition des données. Ainsi, la nouvelle position à afficher correspond à l'équation 9 :

$$\mathbf{X}^{ligand}(t)|_E = \mathbf{X}_h^{ligand}(t)|_E \quad (10)$$

Ce choix de ne pas bloquer le processus d'affichage en attendant les données du minimiseur évite ainsi une interruption de l'affichage et du calcul des forces qui se fait dans le même thread.

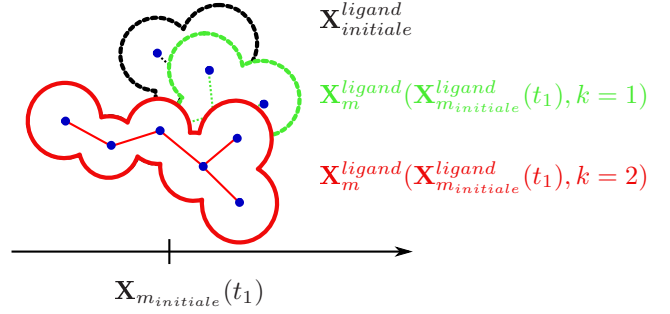


Fig. 4. Changement de conformation du ligand pour une consigne en position nulle.

La position des atomes, \mathbf{X}_m^{ligand} , pour un ligand dont l'énergie est en cours de minimisation dépend de la position initiale utilisée par le minimiseur, du nombre d'itérations du processus ou d'un gradient d'énergie minimum. Un premier effet non négligeable peut donc être facteur d'instabilité. Si le temps de calcul de la minimisation est élevé ou que le nombre d'itérations nécessaires pour l'achever est important, l'opérateur peut effectuer de grands déplacements avec le ligand, mais avec pour positions en cours d'actualisation, celles ayant pour condition initiale des positions éloignées des actuelles. Cette imprécision nécessite un apprentissage de l'opérateur, ou l'ajout de viscosité dans la commande, au détriment d'un bon ressenti des forces.

La figure 4 représente schématiquement le processus de minimisation. Pour une consigne nulle, le ligand ne dépend que des positions actualisées par le minimiseur. Celles-ci sont fonction de la position initiale du ligand, et sur la figure, du nombre d'itérations fixé à deux. En deux itérations, la position idéale est atteinte.

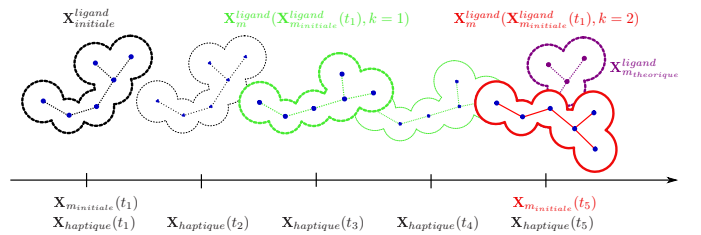


Fig. 5. Changement de conformation du ligand au cours de sa manipulation.

La figure 5 schématise l'évolution d'un ligand au cours d'une manipulation.

A l'instant initial t_1 , pour une consigne en position

$\mathbf{X}_{haptique}$, le ligand est dans un état minimisé correspondant à un ensemble de positions atomiques $\mathbf{X}_{initiale}^{ligand}$.

Entre les instants t_1 et t_2 , le ligand doit être minimisé, le processus de minimisation est alors activé. Il prend comme condition initiale, la position des atomes du ligand, $\mathbf{X}_{m_{initiale}}^{ligand}(t_1)$, et comme critère d'arrêt, deux itérations. Le processus de minimisation étant indépendant de l'acquisition des positions de l'effecteur du *Virtuose*, à l'instant t_2 celle-ci est acquise mais le minimiseur n'a pas procédé à l'actualisation des positions du ligand. L'ensemble à afficher s'affranchit donc de la réponse du minimiseur et la position du ligand correspond au déplacement voulu de l'interface haptique. C'est un déplacement de corps rigide.

À l'instant t_3 , le simulateur moléculaire acquiert la position de l'effecteur du *Virtuose* et les positions des atomes correspondants à la minimisation du ligand, renvoyées par le minimiseur. Les positions ainsi affichées tiennent compte, cette fois, de la consigne haptique et du retour du minimiseur.

À l'instant t_4 , comme pour l'instant t_2 , les seules positions à afficher sont celles correspondant au déplacement de l'interface.

Enfin, à l'instant t_5 , les positions affichées sont une différence des positions de consigne et de celles calculées par le minimiseur. Le critère d'arrêt est atteint, le minimiseur s'arrête et prend, comme condition initiale pour le prochain processus, cette dernière position, si l'énergie doit à nouveau être minimisée.

À l'instant t_5 , la position finale du ligand est donc un compromis entre le déplacement de l'interface et la minimisation de l'instant t_1 . À cet instant et pour les forces agissant sur le ligand la conformation d'énergie minimum idéale aurait été $\mathbf{X}_{m_{theorique}}^{ligand}$. Le résultat de la prochaine minimisation, sans déplacement de l'interface, sera exactement cette conformation. Si l'interface se déplace, la prochaine conformation du ligand correspondra à $\mathbf{X}_{m_{theorique}}^{ligand}$, mais appliquée au déplacement de l'interface.

Par cette méthode « asynchrone », la téléopération du ligand est fluide. L'opérateur doit cependant optimiser le minimiseur afin d'obtenir le plus rapidement possible, et le plus précisément possible, les positions des atomes du ligand dans sa conformation minimisée.

L'actualisation des positions du site actif procède de la même méthode. En revanche, le site actif n'étant pas lié à l'interface, les positions des atomes restent dans le repère global de l'écran.

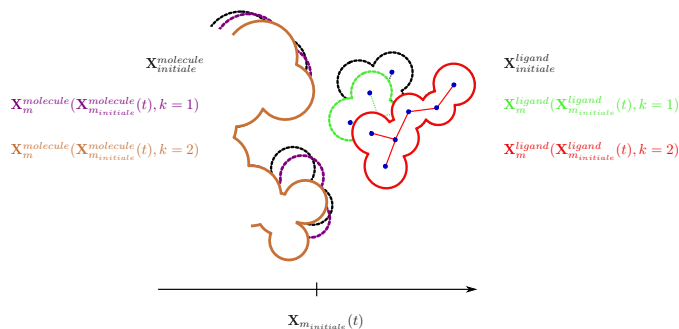


Fig. 6. Récepteur flexible au cours de la manipulation.

Soit $\mathbf{X}_{m_{init}}^{molecule}(t)$, la position initiale des atomes de la

molécule dont l'énergie est à minimiser. $\mathbf{X}_m^{molecule}(k, t)$ est la position des atomes de la conformation minimisée dans son repère écran à l'itération k du processus de minimisation (figure 6). $\mathbf{X}_m^{molecule}(k, t)$ s'écrit donc, en reprenant l'expression de l'équation 6 :

$$\mathbf{X}_m^{molecule}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{molecule}(t), k) \Big|_E = \left[\mathbf{X}_m^{molecule}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{molecule}(t), k), \mathbf{0} \right] \quad (11)$$

Au cours de la manipulation du ligand par l'interface, la position $\mathbf{X}^{molecule}(t)$ des atomes de la molécule, dans l'écran, soumis à la variation de l'énergie, s'écrit :

$$\mathbf{X}^{molecule}(t) \Big|_E = \mathbf{X}_m^{molecule}(\mathbf{X}_{m_{init}}^{molecule}(t), k) \Big|_E \quad (12)$$

Cette implémentation, indépendante, présente l'avantage de la rapidité de calcul. La boucle lente, constituée de la minimisation du système, n'agit pas sur la fréquence d'exécution de la boucle rapide qui acquiert la position du *Virtuose*, évalue l'énergie d'interaction et calcule la force à appliquer. L'inconvénient réside dans le fait qu'il est possible, après un déplacement de l'interface, pour une consigne en position nulle, que les positions des atomes continuent d'être actualisées, perturbant ainsi la manipulation.

V. COUPLAGE DU SYSTÈME RETARDÉ À GRANDE DYNAMIQUE

A. Commande

Les paragraphes précédents ont fait état de plusieurs résultats dont la conséquence principale est l'instabilité du système à retour d'effort. Le temps de calcul engendré par la minimisation de l'énergie des molécules est élevé et ne garantit pas de réponse à une cadence haptique idéale, de l'ordre de la milliseconde. De plus, les efforts calculés par MOE ont une forte variation d'amplitude. Ces deux caractéristiques, efforts de forte amplitude et retards de calcul, font que le système à retour d'effort est instable.

Les variables d'ondes autorisent la stabilité d'une communication retardée [7]. Elles expriment des consignes de vitesses et d'efforts dans un espace de flux. Il s'agit alors d'en assurer la conservation entre l'interface haptique et la simulation moléculaire. Les consignes sont codées en termes de flux puis décodées en vue de leur interprétation. Bien qu'assurant la stabilité d'une communication retardée, les variables d'onde engendrent une raideur de couplage inversement proportionnelle au retard. La transparence s'en trouve donc atténuée.

Ce manque de transparence peut être une solution pour atténuer la forte variation d'amplitude des efforts [8]. Ainsi, quelles que soient leurs variations, une modification de la transparence de la commande assure que l'interface ne considère pas les contacts comme une raideur infinie. Les efforts maximaux ne sont alors pas ressentis comme des contacts, la manipulation est, par conséquent, plus stable.

Le simulateur moléculaire présenté au chapitre précédent, utilise la variation de position du *Virtuose* afin de transmettre, *via* un coefficient de déplacement, cette variation pour l'affichage et le calcul de l'énergie d'interaction. Cependant, les variables d'onde sont basées sur un calcul de vitesse. Les codeurs optiques du *Virtuose* permettent l'envoi de ces données. Celles-ci doivent être interprétées du côté de la simulation.

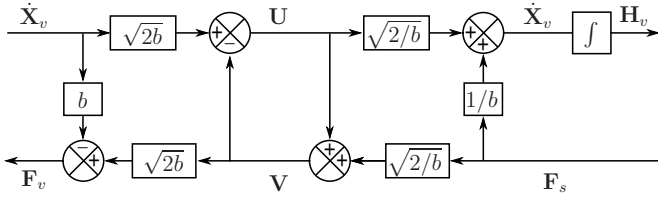


Fig. 7. Schéma bloc des variables d'onde intégrées après leur découpage.

Le schéma de commande est celui qui est présenté à la figure 7 et développé dans [9]. La position du ligand est obtenue après intégration de la vitesse de la variables d'onde. La vitesse $\dot{\mathbf{X}}_v$ (de dimension 6) calculée au niveau de la poignée du *Virtuose* peut s'écrire sous la forme d'une matrice homogène \mathbf{T}_v . La matrice $[\mathbf{T}_v]$ définit la matrice homogène en vitesse avec sa matrice $\mathbf{\Omega}$ antisymétrique, notée $[\mathbf{\Omega}]$ (équation 13).

$$[\mathbf{T}_v] = \begin{bmatrix} [\mathbf{\Omega}] & \dot{\mathbf{X}} \\ \mathbf{0} & 1 \end{bmatrix} \quad (13)$$

\mathbf{T}_v peut s'exprimer en fonction des matrices homogènes en position \mathbf{H}_v du *Virtuose* [10] :

$$[\mathbf{T}_v] \approx \dot{\mathbf{H}}_v \mathbf{H}_v^{-1} \quad (14)$$

La discrétisation de l'équation 14 peut s'écrire sous la forme :

$$[\mathbf{T}_v] \mathbf{H}_{v_k} = \frac{1}{t} [\mathbf{H}_{v_{k+1}} - \mathbf{H}_{v_k}] \quad (15)$$

où t représente la période d'échantillonnage et k l'itération du processus. La position de l'interface à l'itération $k + 1$ s'écrit, d'après l'équation 15 :

$$\mathbf{H}_{v_{k+1}} = [1 + t[\mathbf{T}_v]] \mathbf{H}_{v_k} \quad (16)$$

Cependant, lors de la mesure de la vitesse, celle-ci apparaît très bruitée. Une dérive en position est observée. De plus, l'intégration provoque une dérive sur la position calculée. Au cours de la simulation, le *Virtuose* doit, par conséquent, être recalé régulièrement afin d'annihiler cet effet.

B. Validation expérimentale

Le problème que pose l'utilisation d'un simulateur tel que MOE pour le calcul des énergies d'interaction réside dans le fait que seul un scalaire, correspondant à l'énergie d'interaction, est calculé. Afin de coupler le système à l'interface haptique, il faut modéliser l'énergie pour une position donnée, par une autre plus simple, dont les paramètres et la dérivée analytique sont connus [11]. En effet, si la dérivée analytique de l'énergie fournie par le simulateur n'est pas accessible, approcher l'énergie, ainsi que sa dérivée par un modèle connu rend possible le calcul des efforts.

Le couplage en variable d'onde du système retardé est stable (figure 7) et les efforts de l'interaction sont correctement modélisés par une fonction empirique à déterminer. La manipulation d'un système flexible possédant une grande dynamique est donc rendue possible par la faible

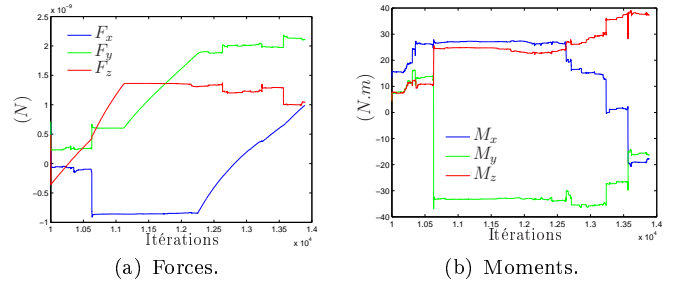


Fig. 8. Estimation des paramètres du modèle d'énergie pour la translation et la rotation obtenues pour un couplage en variables d'ondes (figure 7).

transparence de la communication et un calcul correct des efforts d'interaction.

VI. CONCLUSION

Abordant le problème de la mise en œuvre d'un retour d'effort pour le *docking* moléculaire, une plate-forme de téléopération a été proposée. L'objectif est de manipuler, avec six degrés de liberté en effort, un ligand flexible dans un site actif de protéine flexible. La modélisation moléculaire utilise un logiciel de simulation et l'interface haptique est un *Virtuose*. Une commande bilatérale en variable d'ondes entre le ligand et l'interface haptique assure le lien entre ces deux composantes. Elle rend stable la communication même pour des retards variables. La grande variabilité des efforts est à la fois atténuée par la faible transparence du couplage et par une modélisation locale de l'énergie assurant un calcul énergétique de ceux-ci.

RÉFÉRENCES

- [1] J. Stone, J. Gullingsrud, P. Grayson, et K. Schulten. A system for interactive molecular dynamics simulation. *ACM Symposium on Interactive 3D Graphics*, pages 191–194, 2001.
- [2] H. Nagata, H. Mizushima, et H. Tanaka. Concept and prototype of protein-ligand docking simulator with force feedback technology. *Bioinformatics*, 18 :140–146, 2002.
- [3] A. M. Wollacott et K. M. Merz Jr. Haptic applications for molecular structure manipulation. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 25(6) :801–805, 2007.
- [4] Y. G. Lee et K. W. Lyons. Smoothing haptic interaction using molecular force calculations. *Computer-aided design*, 36 :75–90, 2004.
- [5] S. K. Lai-Yen et Y. S. Lee. Computer-aided molecular design (camd) with force-torque feedback. *International conference on computer aided design and computer graphics*, pages 199–204, 2005.
- [6] S. K. Lai-Yen et Y. S. Lee. Energy-field optimization and haptic-based molecular docking and assembly search system for computer-aided molecular design (camd). *Symposium on haptic interfaces for virtual environment and teleoperator systems*, pages 233–240, 2006.
- [7] G. Niemeyer et J.J.E. Slotine. Telemanipulation with time delays. *International Journal of Robotics Research*, 23(9) :873–890, 2004.
- [8] B. Daunay, A. Micaelli, et S. Régner. 6 dof haptic feedback for molecular docking using wave variables. *IEEE International Conference on Robotics and Automation*, pages 840–845, 2007.
- [9] B. Daunay. *Couplage haptique pour des applications de docking moléculaire*. PhD thesis, Université Pierre et Marie Curie, décembre 2007.
- [10] R. M. Murray, Z. Li, et S. S. Sastry. *A Mathematical Introduction to Robotic Manipulation*. CRC Press, 1994.
- [11] B. Daunay, A. Micaelli, et S. Régner. Energy-field reconstruction for haptics-based molecular docking using energy minimization processes. *IEEE International Conference on Intelligent Robots and Systems*, pages 2704–2709, 2007.