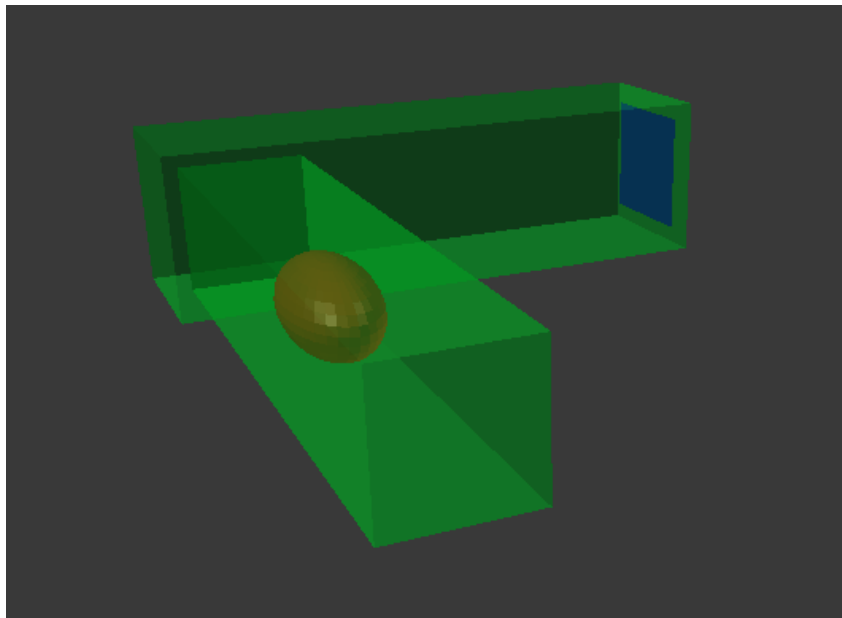

Modélisation d'un processus biologique avec Blender(MCell)

Projet G



Marlène BARUS

Ayse ERGUN

Caroline MEGUERDITCHIAN

université
de **BORDEAUX**

November 18, 2020

Contents

1	Introduction	1
2	Matériels et Méthodes	1
2.1	Blender	1
2.2	Mcell et Cellblender	1
2.3	Python	2
2.4	Github	2
2.5	Conception	2
2.6	Réalisation	3
3	Résultats	4
3.1	Aperçu	4
3.2	Condition de contrôle	5
3.3	Condition de géométrie modifiée	6
3.4	Condition avec modification du taux de réaction	6
3.5	Condition avec modification des constantes de diffusion	7
4	Discussion et conclusion	8

1 Introduction

Les processus biologiques sont les ensembles des processus permettant le maintien de la vie d'un organisme. La transmission de message nerveux est une réaction indispensable au bon fonctionnement et coordination d'un individu. Le message nerveux passe par l'arborisation terminale de l'axone du neurone où un stimulus engendre la libération de neurotransmetteur dans l'espace inter-synaptique et qui vont se lier à leurs récepteurs membranaires de l'élément post synaptique, faisant ainsi passer le message nerveux.

La bio-informatique intervient alors afin

2 Matériels et Méthodes

2.1 Blender

Pour mener à bien notre projet, nous utilisons Blender à la version 2.79. Blender est un logiciel open-source gratuit qui permet la création de modèle 3D. L'avantage de ce logiciel est qu'il peut être utilisé dans différents contextes comme d'animation 3D et jeu vidéo 3D mais également dans la réalité virtuelle.

La possibilité d'animation et de montage vidéo le rend ainsi un logiciel incontournable dans ces domaines. De plus l'application étant multi-plateforme son utilisation fût très simple sur nos systèmes d'exploitation MacOS.

Blender est donc un logiciel varié et utilisé dans plusieurs secteurs, dont la bi-

d'apporter un côté visuel au processus biologique. Cela permet de pouvoir émettre apporter des modification aux paramètres des réactions et poser des hypothèses plus poussées.

Dans ce projet nous illustrerons donc la libération de neurotransmetteurs d'une vésicule qui vont venir se lier à des ions afin de former des complexes. Par la suite ces complexes vont pouvoir se fixer à des récepteurs transmembranaires fermés au niveau des synapses. Le contact entre le complexe et le récepteur conduit à l'activation de ce dernier permettant ainsi la transmission du message nerveux.

ologie. En effet, grâce à différents packagings comme Bioblender ou mcell, les bio-informaticiens sont désormais en mesure de faire des représentations 3D de molécules, cellules ainsi que des mécanismes cellulaires plus complexes, comme la liaison d'une molécule avec son récepteur.

2.2 Mcell et Cellblender

Mcell est un package blender qui permet de faire des simulations stochastiques (méthode Monte-Carlo), faisant recours à des nombres pris au hasard et donc à des mouvements aléatoires appliqués à des particules de systèmes biochimiques, qui sont importantes dans de nombreuses applications de biologie cellulaire. Nous utilisons la version 3.4 de mcell associée à cellblender 1.0.1, qui est l'interface graphique utilisateur et

qui est un plug-in Blender comme présenté dans la 1 .

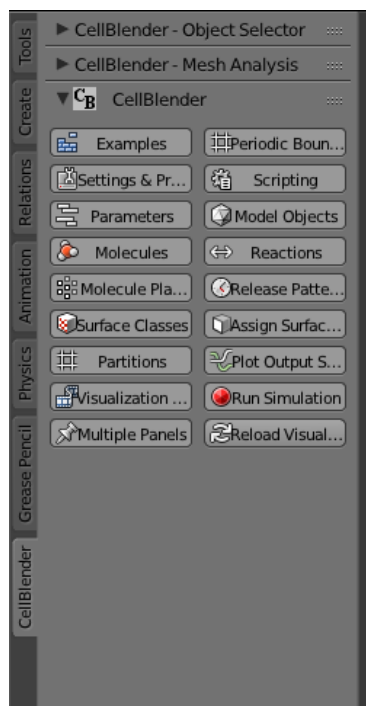


Figure 1: Interface graphique utilisateur de Cellblender.

2.3 Python

Création d'un premier script python permettant d'initialiser la simulation puis d'un second script permettant de faire des courbes d'évolution des molécules. Il est possible de créer des scripts python directement dans Blender permettant d'étendre ces fonctionnalités. La plupart des fonctions blender peuvent être scriptées ainsi le

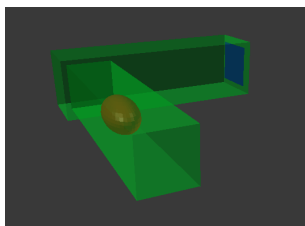
premier script est fait directement sur la page script de blender. Ce dernier est ensuite lancé directement dans blender. Le second script est réalisé sur l'éditeur de text Vscode avec python 3.7.3.

2.4 Github

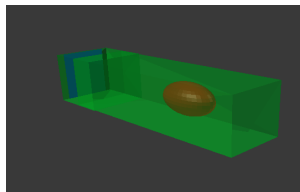
Github est un site web permettant aux utilisateurs de stocker leur code. Ce site utilise le logiciel Git qui permet la gestion de versions de manière décentralisée. Nos scripts seront stockés sur le git afin de faciliter les modifications et le partage. Le projet est disponible sur le lien suivant : https://github.com/Ayse1006/Molecular_Modelisation. Un Readme y sera attaché afin d'expliquer l'utilisation des scripts.

2.5 Conception

Afin de réaliser la simulation, il faut tout d'abord créer la géométrie avec les différents objets puis y placer les molécules et définir les constantes qui contrôlent leurs déplacements. La géométrie consiste en deux rectangles imbriqués l'un dans l'autre, d'une sphère placée dans un des deux rectangles et d'un plan placé en face de la sphère. Cette géométrie a été modifiée par rapport à celle initialement utilisée (fig. 2a et 2b).



(a) Ancien modèle



(b) Nouveau modèle

Figure 2: Visualisation de l'ancien modèle **(a)** et du nouveau modèle **(b)**

Plusieurs molécules se déplacent dans cette structure : des neurotransmetteurs, des ions, et des complexes. Lorsque les ions entrent en contact avec un neurotransmetteur, ils forment un complexe. Ce complexe, lorsqu'il entre en contact avec les récepteurs, va permettre le passage des récepteurs de l'état ouvert à fermé. Plusieurs simulations de cette situation seront réalisées afin d'observer le comportement des différentes molécules.

2.6 Réalisation

Un certain nombre d'étapes ont été effectuées dans Blender afin d'obtenir la géométrie de la simulation, c'est-à-dire créer les objets et les placer correctement, ainsi que pour définir des paramètres permettant de réaliser la simulation. Afin d'automatiser ces étapes, un script Python a été écrit. Tout d'abord la scène est initialisée avec la fonction *initiation*, ce qui permet de charger le module *mcell* et de placer les objets lampe et caméra.

La géométrie est ensuite définie. Les objets sont créés grâce aux fonctions *addCube*, *addSphere* et *addPlane*. Ces fonctions prennent en argument les coordonnées, la taille

et le nom de l'objet. Ils sont ensuite ajoutés aux objets dans *mcell* grâce à la fonction *modelObjects*. Un plan de transparence est ajouté sur les faces des rectangles qui sont en contact afin que les molécules puissent se déplacer dans l'ensemble de la structure ; la transparence permet en effet le passage des molécules à travers un objet. Pour cela, les faces sont d'abord sélectionnées par leur index grâce à la fonction *select*, et une région est ainsi créée. Cette région est ensuite rendue transparente grâce à la fonction *surfaceClasses*. La sphère est également rendue entièrement transparente. Ces fonctions permettent donc d'initialiser la géométrie et permettent aux réactions de prendre place. Les acteurs de ces réactions et leurs paramètres sont ensuite mis en place. Plusieurs types de molécules sont définis : les neurotransmetteurs, les ions, les complexes, et les récepteurs ouverts et fermés.

Les neurotransmetteurs sont placés dans la sphère, et seront libérés au début de la simulation grâce à sa propriété de transparence. Leur nombre est de 2000 et leur constante de diffusion est de $1e^{-4} \text{ m}^2/\text{s}$. Les ions se trouvent dans un des deux rectangles et sont au nombre de 4000. Leur constante de dif-

fusion est de $1e^{-5} \text{ m}^2/s$. Les récepteurs sont placés sur le plan, leur nombre est de 1500 et leur constante de diffusion de $1e^6 \text{ m}^2/s$. Les complexes ont une constante de diffusion de $1e^{-4} \text{ m}^2/s$. Après avoir défini les molécules, nous pouvons définir les réactions. Elles sont au nombre de deux : la première réaction permet la transformation des ions et neurotransmetteurs en complexe lorsque n'importe quelle partie des deux molécules se touchent. Son équation est la suivante : Neurotransmetteur + Ion \rightarrow complexe. La deuxième équation permet le passage des récepteurs fermés à ouverts lorsque n'importe quelle partie du complexe

entre en contact avec la partie basse du récepteur et suit l'équation suivante :

Complexe; + Récepteur fermé, \rightarrow Récepteur ouvert.

Le taux de réaction est identique pour les deux réactions : $1e^8$.

Enfin, un pas de temps est défini : $1e^{-5}$.

Les simulations seront réalisées 10 fois avec un seed différent, afin d'obtenir une moyenne représentative de l'évolution du nombre de molécule au cours du temps. Une fois ces simulations réalisées, un deuxième script Python permet de réaliser des représentations graphiques de cette évolution.

3 Résultats

10 simulations pour chaque condition ont été lancées dans **Blender**. Ainsi en plus de la condition de contrôle 3 autres conditions expérimentales ont été implémentées. Des graphes présentant le nombre moyen de chaque molécule au cours du temps ainsi que l'écart-type supérieur et inférieur ont été générés.

3.1 Aperçu

Suite au lancement des simulations il est possible d'observer des résultats sous forme d'image. La 3, est une capture de la première réaction de la simulation. En effet, on y observe les neurotransmetteurs (en rouge) sortir de la vésicule. Ils peuvent rencontrer des ions (en vert) qui sont libres afin de former une molécule secondaire, le complexe (en cyan).

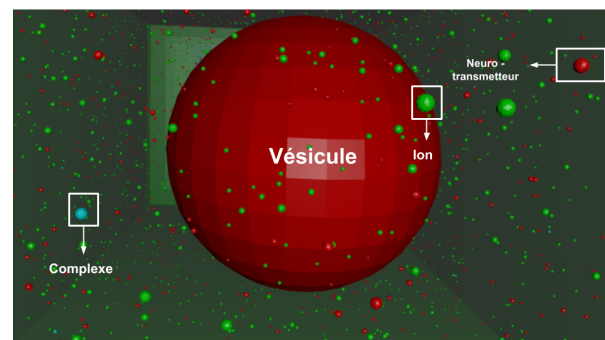


Figure 3: Aperçu du début de la simulation

La 4, représente la seconde réaction de la simulation. On y observe un plan bleu sur lequel se trouvent des récepteurs fermés (en bleu). Les ions, les neurotransmetteurs et les complexes peuvent circuler librement dans l'espace. Seul le contact entre les complexes et les récepteurs fermés conduit à l'ouverture des récepteurs (en rose).

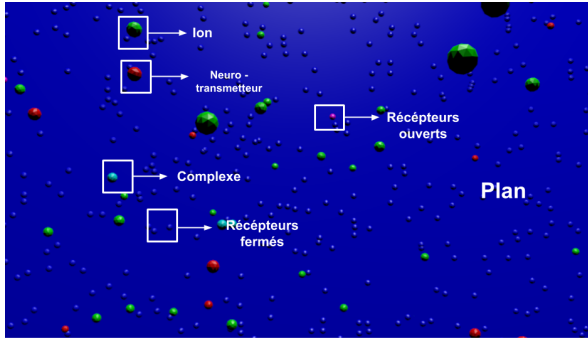


Figure 4: Aperçu de la fin de la simulation

C'est l'évolution du nombre de ces molécules dans le temps qui va être étudié dans les prochaines parties.

3.2 Condition de contrôle

Les résultats des 10 simulations sous la condition de contrôle sont présentés dans la Fig. 5. Au début de la simulation, nous avons 2000 neurotransmetteurs, 1500 récep-

teurs fermés et 4000 ions mais on peut voir que leur nombre décroît au cours du temps pour atteindre des valeurs respectives de 1500, 1470 et 3500. En revanche, on observe une apparition de complexes issus de la réaction entre les neurotransmetteurs et les ions. Mais aussi de récepteurs ouverts suite à la réaction entre les complexes et les récepteurs fermés. En fin de simulation 455 complexes et 30 récepteurs ouverts ont été formés. Autant de complexes se forment que de neurotransmetteurs et ions disparaissent. De la même manière, autant de récepteurs ouverts se forment que de récepteurs fermés et complexes disparaissent. Pour chaque molécule on observe une augmentation des écarts-types au court du temps.

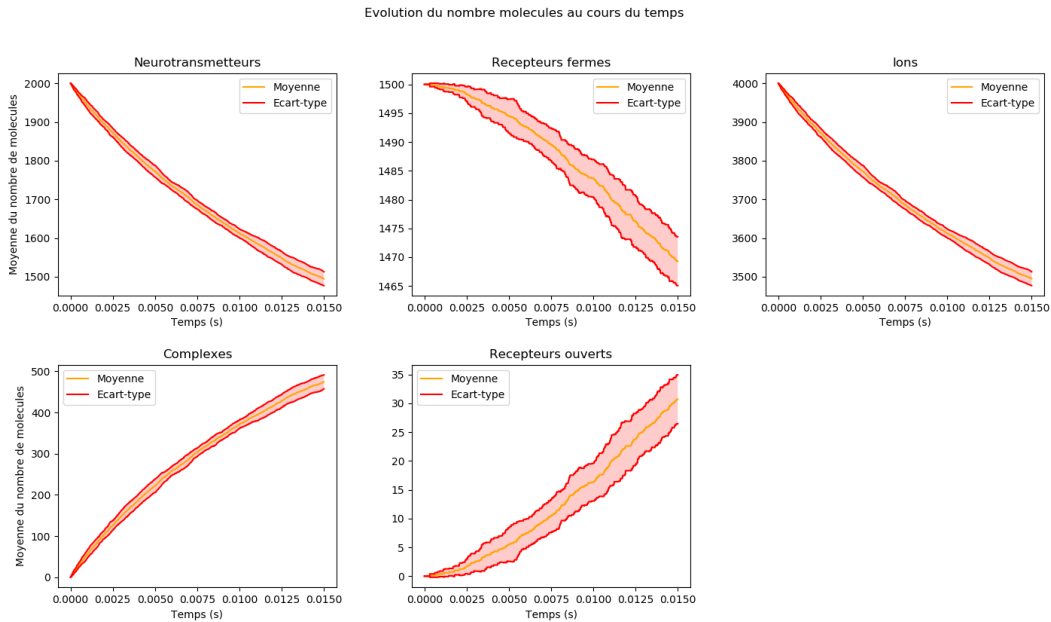


Figure 5: **Condition de contrôle.** Graphes des moyennes et des écarts-types de chaque molécule au cours de 10 simulations sous la condition de contrôle.

3.3 Condition de géométrie modifiée

La première condition expérimentale consistait à modifier la géométrie de la zone de libération des neurotransmetteurs. En effet, la sphère rouge contenant les neurotransmetteurs a été rapprochée du plan bleu sur lequel se trouvent les récepteurs fermés.

L'intérêt de cette condition expérimentale est de voir si le fait de réduire la distance entre la zone de libération des neurotransmetteurs et le plan contenant les récepteurs fermés entraîne une augmentation du nom-

bre de réactions.

Les graphes du nombre de molécules au cours du temps sont présentés sur la Fig. 6. On observe des graphes similaires à ceux de la condition de contrôle. Autant de molécules apparaissent et disparaissent dans les deux conditions.

Le fait de modifier la position de la sphère et de la rapprocher du plan n'a aucun impact sur le nombre de réaction et ainsi la formation de complexes et de récepteurs ouverts.

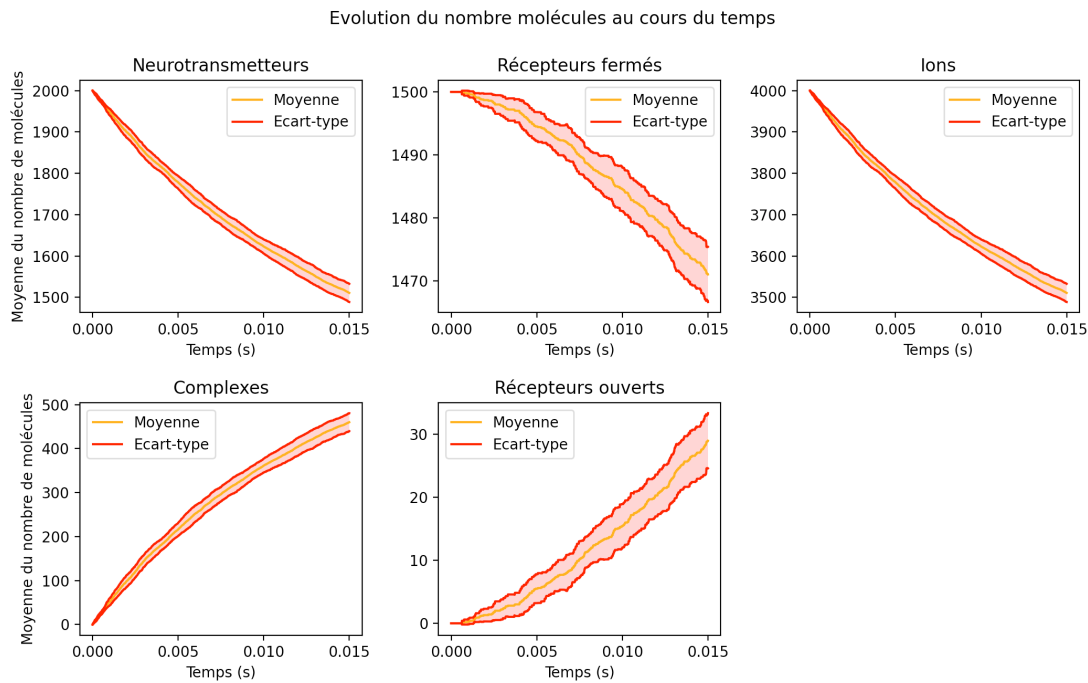


Figure 6: **1ère condition expérimentale.** Graphes des moyennes et des écarts-types de chaque molécule au cours de 10 simulations sous la condition de géométrie modifiée.

3.4 Condition avec modification du taux de réaction

Dans cette deuxième condition expérimentale nous avons augmenté le taux de

réaction à $1e^9$. Les graphes présentés sur la Fig. 7 montrent que cette augmentation

entraîne une forte diminution du nombre de neurotransmetteurs, d'ions et de récepteurs fermés. Le nombre de chacune des molécules en fin de simulation est respectivement 275, 2375 et 850. Et en parallèle on observe une forte augmentation du nombre de complexes et de récepteurs ouverts, avec respectivement 1000 et 650 molécules en fin de simulation. On observe aussi que le nombre de complexes est maximal à 0.0075 sec puis diminue lentement. Cela est dû au fait qu'il y ait plus de complexes qui réagissent avec les récepteurs fermés pour former des récepteurs ouverts que de complexes

qui se forment. En effet, le nombre de neurotransmetteurs devient limitant dans la formation de complexes.

Il y a deux fois plus de complexes formés que dans la condition de contrôle et vingt fois plus de récepteurs ouverts.

Ainsi, le fait d'augmenter le taux de réaction favorise la probabilité que deux molécules se rencontrent et réagissent entre elles pour former des complexes ou des récepteurs ouverts. Cela augmente donc le nombre de réactions.

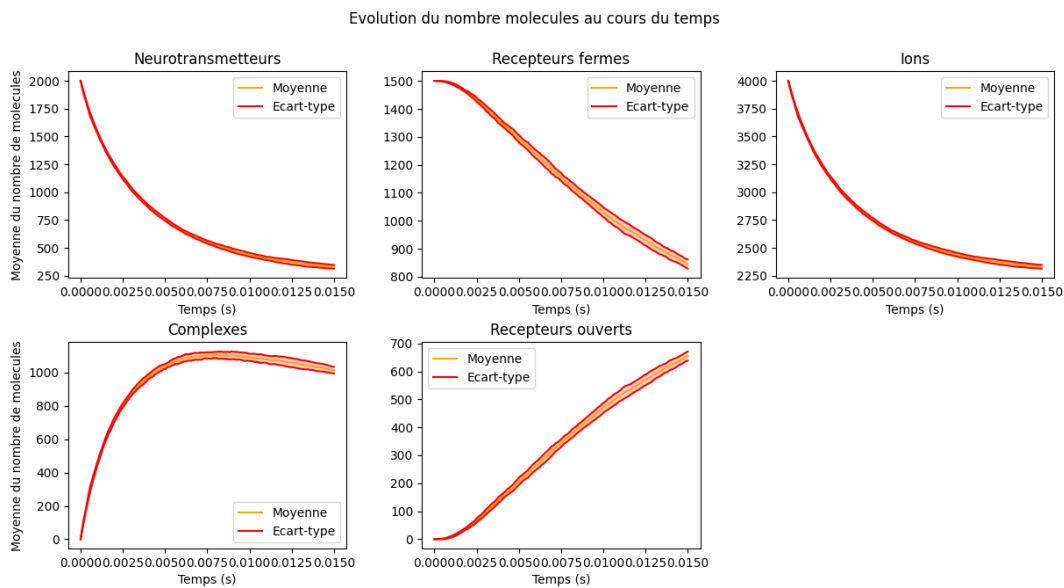


Figure 7: **2ème condition expérimentale.** Graphes des moyennes et des écarts-types de chaque molécule au cours de 10 simulations après augmentation du taux de réaction.

3.5 Condition avec modification des constantes de diffusion

Dans cette dernière condition expérimentale nous avons augmenté les constantes

de diffusion des ions et des neurotransmetteurs qui étaient respectivement $1e^{-2}$ et $1e^{-3} m^2/s$. Cette modification permet d'augmenter la vitesse des deux types de molécules dans le but d'augmenter la

probabilité qu'un ion et un neurotransmetteur se rencontre pour former un complexe. Cependant les graphes présentés sur la Fig. 8 montrent que le nombre de neurotransmetteur et d'ions diminue très lentement. En effet, en fin de simulation 1950 neurotransmetteurs et 3950 ions sont toujours présents. Seulement 50 complexes se sont formés. Parmi ces 50 complexes il y en a 5 en moyenne qui ont réagit avec les récepteurs fermés pour former 5 récepteurs

ouverts. Ici, l'écart-type semble plus important que pour les autres conditions mais cela est dû au fait que peu de molécules ont réagit.

On peut en conclure que le fait d'augmenter les constantes de diffusion des ions et des neurotransmetteurs réduit considérablement le nombre de réactions et ainsi la formation de complexes.

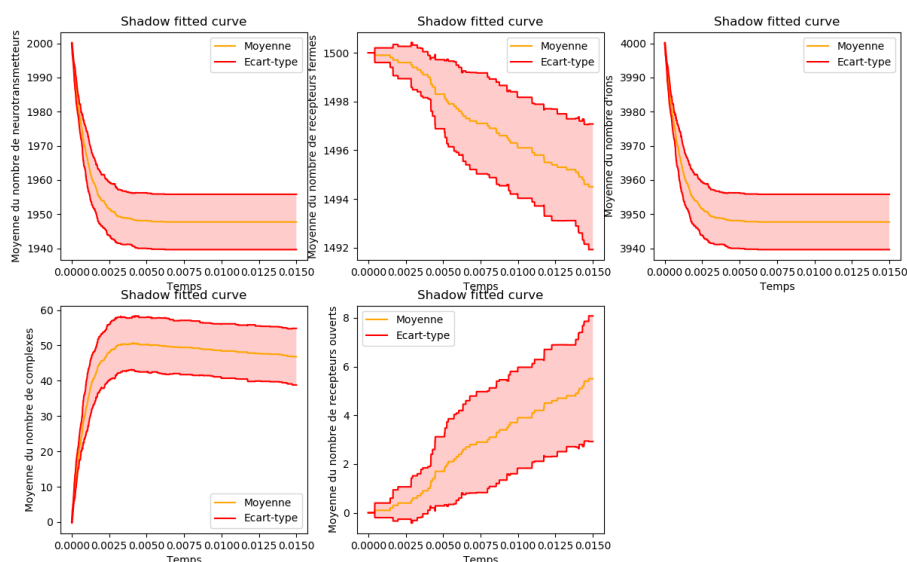


Figure 8: **3ème condition expérimentale.** Graphes des moyennes et des écarts-types de chaque molécule au cours de 10 simulations après augmentation des constantes de diffusion des neurotransmetteurs et des ions.

4 Discussion et conclusion

Cette simulation nous aura permis d'observer le comportements des molécules selon les constantes auxquels elles sont soumises. On peut notamment remar-

quer que la modification de la géométrie pour rapprocher la source des neurotransmetteurs aux récepteurs n'entraîne aucun changement quant au nombre de récepteurs ouvert ; en revanche l'augmentation du taux de réaction augmente leur nombre, comme

on pourrait s'y attendre. La constante de diffusion en revanche baisse le nombre de récepteurs ouvert lorsqu'elle est augmenté ce qui paraît étonnant.

Plusieurs paramètres ont été modifiés dans la simulation par rapport aux paramètres de base qui avaient été définis dans le sujet. Tout d'abord, nous avons changé le nombre de molécules : en effet le nombre de neurotransmetteurs a été réduit de 4000 à 2000. Cela a été fait pour des raisons de capacité de l'ordinateur à faire tourner la simulation. Un trop grand nombre de molécule faisait prendre beaucoup de temps à la simulation pour tourner et causait une surchauffe de l'ordinateur. Ainsi il aurait été compliqué de réaliser 10 simulations avec ces paramètres. Une diminution de moitié des neurotransmetteurs a permis un gain de temps important.

Une autre modification a été apportée concernant la géométrie de base. En effet, les rectangles devaient être imbriqués comme on peut le voir sur la Fig. 9. Il aurait donc fallu rendre les deux faces indiquées par des flèches rouges sur la figure transparentes. Or nous ne pouvons pas rendre transparent seulement une partie d'une face, ainsi nous avons dû modifier la géométrie de base de notre figure.

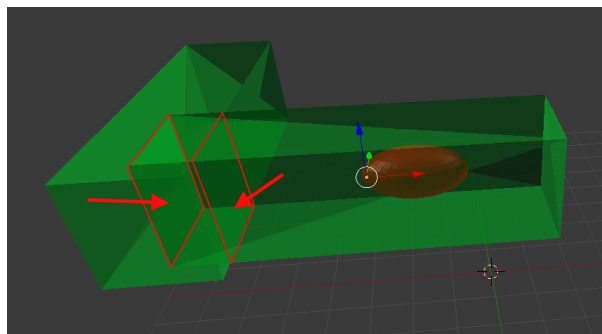


Figure 9: **Géométrie de base** Les flèches rouges indiquent les faces qui doivent être transparentes afin de laisser passer les ions et les neurotransmetteurs.

Une amélioration possible de notre simulation serait d'ajouter un menu qui permettrait de modifier directement dans Blender les paramètres tels que le nombre de molécules, le taux de réaction ou les constantes de diffusion. Cela permettrait une utilisation plus facile qu'une modification directe du script. Pour l'instant, les étapes de modifications des paramètres est visible dans notre page Readme sur Github.

La modification d'autre paramètre tels que la forme géométrique des éléments ou bien leur distance entre elles pourrait apporter d'autre information sur le mécanisme étudié.

Pour conclure, sur projet nous a permis de faire un premier pas dans la modélisation 3D avec blender ainsi que de comprendre les outils associé tels que mcell et cellblender.