

Метод построения динамических молекулярных моделей в среде открытой 3D-платформы Blender на примере β_2 -адренорецептора

Филиппов С.В.¹, Сивожелезов В.С.²

¹ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

²ИБК РАН

fsv141@mail.ru

Предложен метод построения динамических молекулярных моделей по данным молекулярно-динамических исследований в среде открытой 3D-платформы Blender с использованием Blender Python API. Создано программное обеспечение на языке Python, выполняющее автоматическое построение Ван-дер-Ваальсовых молекулярных моделей, включающих в себя молекулярно-динамические траектории. На примере β_2 -адренорецептора показана состоятельность платформы Blender в качестве полноценного аналога специализированных пакетов молекулярной 3D-графики как с точки зрения скорости визуализации модели в реальном масштабе времени, так и с точки зрения возможностей для дальнейшего моделирования процессов, происходящих на молекулярном уровне. Исследование динамической модели β_2 -адренорецептора, построенной в ходе данной работы для визуального анализа динамики межспиральной водородной связи Ser74-Trp158, подтвердило стабильность этой водородной связи, известной из молекулярно-динамического исследования нативной апо-формы β_2 -адренорецептора.

Ключевые слова: Blender, Python API, 3D моделирование, молекулярные модели, визуализация, β_2 -адренорецептор, холестерин, молекулярно-динамическое моделирование.

Method of constructing dynamic molecular models within the environment of the Blender open 3D platform exemplified by β_2 -adrenergic receptor

Filippov S.V.¹, Sivozhelezov V.S.²

¹IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

²ICB RAS

A method is proposed for constructing dynamic molecular models from the data of molecular dynamics studies in the environment of the open 3D platform Blender in Python using the Blender Python API. A software is created that automatically constructs Van-der-Waals molecular models, including molecular dynamic trajectories. With the example of β_2 -adrenoreceptor, the complete robustness of the free Blender platform is shown as a valuable analogue to specialized packages of molecular 3D graphics both in terms of the speed of the model's display in real time and in terms of the possibilities for further modeling processes occurring at the molecular level. Using the dynamic model of β_2 -adrenoreceptor constructed in the course of this work for visual analysis of the dynamics of the interhelical hydrogen bond Ser74-Trp158, its stability was confirmed within the framework of molecular dynamics study in the native form of β_2 -adrenoreceptor.

Key words: Blender, Python API, 3D modeling, molecular models, visualization, rendering, β_2 -adrenoreceptor, cholesterol, molecular dynamics simulation.

1. Введение

Способы визуального представления молекулярных моделей и методики их компьютерного построения почти не меняются с момента их возникновения во второй половине XX века [1, 2]. При этом основной вклад в развитие именно цифровых мето-

дов молекулярного моделирования был сделан под влиянием бурно развивающейся молекулярной биологии, испытывающей острую потребность в представлении сложных трёхмерных структур, каковыми являются биологические макромолекулы, и для которых структура является ключевой характеристикой, определяющей биологическую функцию.

Однако, несмотря на интенсивное развитие, как самой молекулярной биологии, так и компьютерной графики, радикально новых способов визуализации трёхмерных молекулярных моделей и реализующего их ПО так и не появилось.

Старые, но некогда широко распространённые программные пакеты, такие как RasMol [3, 4], прекратили своё развитие и не соответствуют уровню развития современных вычислительных подсистем (графических ускорителей и 3D API). Другие, например, PyMol [5], стремительно коммерциализируются, причём на весьма спорных условиях – с доступом к программе по подписке, предлагая при этом пользователю обычный функционал. Третьи ориентируются на работу в режиме on-line [6], что не может конкурировать с off-line визуализацией как по скорости, так и по её качеству.

Немногие же свободные программные пакеты, остающиеся актуальными, например, VMD [7], не могут предложить высокий уровень поддержки современных программно-аппаратных технологий. Для конечного пользователя это проявляется в форме неудобного графического интерфейса, недостаточно качественной визуализации и ряде других, в том числе и функциональных, ограничений.

Общим же для всех специализированных программ 3D-моделирования биомакромолекул является ограниченность и крайне низкая развитость динамической составляющей моделирования объектов исследований.

В то же время программные пакеты, ориентированные исключительно на производство компьютерной графики (такие как Autodesk Maya и 3D Studio MAX [8, 9], Maxon Cinema 4D [10] и др.), традиционно находятся на переднем крае использования самых современных программно-аппаратных ресурсов (GPU/CPU/ 3D API), регулярно обновляются и предлагают практически неограниченный уровень визуальных и динамических выразительных средств, гибкий и удобный пользовательский интерфейс и, что наиболее важно, обширный набор инструментов для моделирования не только макромолекул, но и любого окружения, задействованного в натурном или численном эксперименте.

Вполне ожидаемо, что рядом исследователей и разработчиков ПО предпринимались неоднократные попытки написания программных модулей, наделяющих универсальные 3D-редакторы возможностью автоматического построения молекулярных моделей по данным из "координатных файлов" (в частности, PDB [13]).

Одним из самых ранних и предельно простых модулей импорта PDB-файлов являлся Kinetix PDBImp [4] для 3D Studio MAX, а одной из лучших реализаций такого рода программ можно назвать встраиваемый модуль (plug-in), разработанный Jutki Hokkanen [4] для построения молекулярных моделей в среде Realsoft 3D [15].

К сожалению, эти программы давно не развиваются и не поддерживаются. Наиболее актуальная реализация этого класса программ, Molecular Maya

(mMaya) [16] для Autodesk Maya [8] соответственно, несмотря на бесплатный статус базового плагина, является коммерческим продуктом, предлагающим за отдельную плату дополнительные варианты визуализации молекулярных моделей. При этом сама программная среда исполнения данного плагина также является коммерческим продуктом, обладающим низкой доступностью для конечного пользователя по причине высокой сложности её освоения и значительных усилий при выполнении даже простых задач.

К счастью, в последнее время широкое развитие получил пакет 3D-моделирования, анимации и рендеринга с открытым исходным кодом – Blender, в стандартную поставку которого даже входит модуль импорта PDB-файлов и построения на их основе молекулярных моделей – Atomic Blender – PDB [14]. К сожалению, работу данного плагина нельзя назвать удовлетворительной. Далеко не всегда он строит корректные молекулярные модели, а, самое главное, построенные им модели не являются сколь-либо функциональными, не предусматривают их редактирования и не предназначены для моделирования динамических процессов.

На наш взгляд, все вышеперечисленные недостатки существующего ПО для визуализации молекулярных моделей с помощью 3D-редакторов являются следствием ориентированности такого ПО исключительно на визуализацию молекул, что ограничивает область их применимости задачами иллюстрации уже полученных результатов (экспериментальных и теоретических).

2. Постановка задачи

С учётом всего вышесказанного, нами уже предлагался альтернативный подход, реализованный в программах Maya-K-PDB и VOXEL [11, 12] для визуального динамического моделирования биологических макромолекул и происходящих на этом уровне процессов в среде 3D-редакторов Maya и Cinema 4D соответственно. Серьёзного развития эти программы не получили по уже названной ранее причине – низкой доступности для рядового пользователя "родительских сред" – Maya и Cinema 4D.

Тем не менее подход показал свою эффективность на практике [11, 12], и потому нами была сформулирована задача по разработке обновлённых, свободных от перечисленных недостатков методик построения активных молекулярных моделей в среде графического редактора.

В качестве платформы был выбран свободно распространяемый программный комплекс с открытым исходным кодом – Blender, выделяющийся следующими своими характеристиками:

1. Большим количеством интегрированных в пакет инструментов для моделирования, текстурирования, анимации, композитинга, нелинейного монтажа и системы визуального программирования real-time 3D-графики – Game Blender;

2. Нативной поддержкой нескольких систем рендеринга – от OpenGL визуализатора реального времени до "physically based" движка рендеринга – Cycles;
3. Поддержкой "physically based" рендеринга аппаратурой GPU;
4. Мультиплатформенностью;
5. Открытостью, компактностью и стабильностью программного кода;
6. Активным развитием программы сообществом разработчиков;
7. Развитым Blender Python API.

Последний пункт заслуживает особого внимания. Благодаря Blender Python API рассматриваемый графический редактор может стать полноценной средой математического моделирования, интегрирующей в себя все библиотеки и расширения языка Python, ставшего, по сути, стандартом де-факто в научных исследованиях.

Именно задача по написанию модуля расширения, способного строить функциональные молекулярные модели на платформе Blender, и была сформулирована как основная цель данной работы, в которой мы также делаем (возможно, первую) попытку наделять визуализацию биомолекул дополнительными исследовательскими возможностями, которые могут послужить «мостом» между теоретическими расчетами и экспериментальными наблюдениями.

3. Исходные данные, ПО и методы

Вся работа была выполнена исключительно в среде Blender 2.79b с интегрированным интерпретатором Python v.3.5.3. Эта же среда была использована и в качестве интегрированной среды разработчика (IDE).

Тестовый объект – модель свободного (АПО) β_2 -адренорецептора (β_2 -АР), представленная в виде 850 PDB-файлов, описывающих траектории атомов, рассчитанные методом молекулярно-динамического моделирования Т.В. Богдан и Е.С. Алексеевым в работе о роли в конформационной стабильности β_2 -АР консервативной межспиральной водородной связи Ser74-Trp158 в сайте связывания холестерина [17]. Для построения своей модели вышеназванные авторы взяли за основу данные рентгеноструктурного анализа с наилучшим разрешением PDB ID: 2RH1 [18, 19].

Из расчетной ячейки [17] для дальнейшей работы нами была оставлена молекула рецептора, 65 ионов Na^+ , 69 ионов Cl^- и 1712 молекул воды, а для построения трёхмерной модели β_2 -АР, с помощью вспомогательного Python-скрипта в отдельные PDB-файлы были сохранены атомы, составляющие исключительно полипептидную цепь. Таким образом, размер белка составил 4 666 атомов.

Кроме того, для визуального моделирования траекторий атомов β_2 -адренорецептора мы взяли лишь файлы траекторий с чётными номерами,

уменьшив, таким образом, объём данных в два раза без существенного снижения детализации по времени.

Интервал между ближайшими конформационными состояниями был установлен в 20 кадров, что хорошо согласуется с временными промежутками в 10 пс, с которыми были записаны исходные молекулярно-динамические траектории и которые в случае выборки их через один составляют 20 пс и дают нам "масштаб" временной шкалы 1 кадр – 1 пс.

4. Результаты и обсуждение

Для построения молекулярных моделей в среде Blender нами был написан Python-скрипт с использованием Blender Python API [20]. Созданная программа рассматривает все PDB-файлы, находящиеся в одном каталоге с файлом сцены (blend-файлом) как файлы траекторий. Молекулярная модель строится по самому первому файлу из предварительно отсортированного списка PDB-файлов, а все последующие определяют лишь траектории движения атомов.

На первом этапе, интерпретируя каждую строку PDB-файла [21] в функции *pdb_str_parsing(line)*, программа формирует структуру данных в виде списка, каждый элемент которого содержит ссылку на запись в базе данных основных типов атомов и ссылку на список координат атомов для каждой точки траектории.

В программе реализована обработка наиболее часто встречающихся ошибок, таких как неполное совпадение структуры PDB-файлов траекторий. Большинство из них корректно обрабатываются и не приводят к аварийному завершению работы программы.

На втором этапе строится геометрия Ван-дер-Ваальсовой молекулярной модели [1, 22–24]. В качестве базовой геометрической фигуры нами была выбрана сфера, получаемая подразделением граней икосаэдра с итератором 3. При данном параметре на каждую сферу, обозначающую атом, приходится 162 вершины, что обеспечивает достаточный уровень визуальной сглаженности поверхности при сравнительно небольших затратах вычислительных ресурсов, что важно при манипуляциях с молекулярной моделью в реальном масштабе времени.

После создания геометрии сферы к ней "приписываются" вспомогательные данные из PDB-файла – такие как имя и номер остатка (аминокислоты или нуклеотида), заряд атома и др. в виде пользовательских свойств (Custom Properties, рис. 1, d). Имя объекта-сферы также составляется из данных PDB-файла – номера атома и его полного имени.

И, наконец, на последнем этапе работы программы для каждой сферы (атома) записывается траектория его движения в виде ключевых кадров анимационной последовательности (рис. 1, a, d).

В результате работы скрипта мы получили трёхмерную модель β_2 -адренорецептора (рис. 1), пригодную для интерактивных манипуляций с ней.

Объём геометрических данных при этом составил 755 892 вершины и 1 493 120 треугольных граней, что для графической подсистемы среднего по мощности компьютера не составляет серьёзной нагрузки и обеспечивает частоту обновления информации 30–60 кадров/с на таких операциях в видовом окне, как поворот, перемещение и масштабирование модели. Более того, эта же графическая подсистема обеспечивает интерактивное взаимодействие с моделью β_2 -АР при частоте кадров 11–17 к/с с включённым воспроизведением анимации траекторий всех 4 666 атомов.

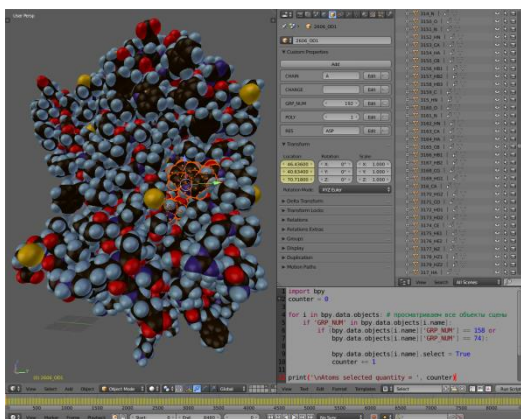


Рис. 1. Построенная Python-скриптом модель β_2 -АР в графическом окружении Blender (слева).

а) В нижней части окна представлена временная линия (timeline) с жёлтыми рисками, отмечающими ключевые кадры – точки траектории движения выделенного атома.

б) В нижнем правом углу – окно текстового редактора, с Python-скриптом, выполняющим поиск и выделение атомов, входящих в группы Ser74 и Trp158.

в) Справа сверху – окно Outliner – реестра объектов сцены (списка атомов).

г) Интерфейсная панель сверху в центре отображает группу пользовательских свойств, сохраняющих вспомогательные PDB-данные, и координатные поля Location в группе свойств Transform, подсвеченные жёлтым цветом, индицирующим значение координат в ключевом кадре.

Благодаря тому, что в каждом объекте-сфере хранится информация о принадлежности атома к группе (аминокислоте, нуклеотиду, растворителю и т. п.), пользователь получает возможность автоматически выделять нужные ему атомы с помощью логических выражений, записанных в форме простейших Python-скриптов (рис. 1, **б**).

Именно таким образом были выделены аминокислоты Ser74 и Trp158, для которых было выдвинуто предположение о влиянии образованной ими межспиральной водородной связи на конформацию сайта связывания холестерина [17].

Мы же для визуальной оценки динамики водородной связи Ser74-Trp158 перенесли выделенные атомы этих аминокислот на отдельный слой Blender.

Анализ показал, что стабильность водородной связи на протяжении всего молекулярно-динамического моделирования длительностью

8.5 нс практически не нарушается. И поскольку в нашей работе использовалась *apo*-форма (без лиганда, будь то агонист или антагонист) *нативного* (без мутаций) рецептора, наши результаты согласуются как с результатами [17], так и с процитированными там же результатами других теоретических расчётов и экспериментальных наблюдений.

В нашем примере мы использовали возможность визуального анализа динамики аминокислот, участвующих в образовании указанной водородной связи со сменой точки наблюдения (положения и направления камеры) в реальном времени, управляемой пользователем и/или динамическим расчётом.

5. Выводы

В ходе данной работы нам удалось на практике с использованием такой достаточно "тяжёлой" многоатомной молекулы, как β_2 -адренорецептор, подтвердить, что Blender, будучи в высшей степени хорошо продуманной средой для работы со сложной графической и динамической информацией, прекрасно справляется с ролью среды для динамического моделирования объектов и процессов молекулярной биологии, не уступающей по скоростным характеристикам и функциональности как минимум таким специализированным пакетам как PyMol [5].

При помощи построенной нами динамической модели β_2 -АР для визуального анализа динамики межспиральной водородной связи Ser74-Trp158 была подтверждена её стабильность в рамках молекулярно-динамического исследования у нативной безлигандной *apo*-формы β_2 -АР [17, 25].

В дальнейших исследованиях рассмотренная здесь динамика будет сравнена с лигандированными (с агонистом и / или антагонистом) формами рецептора, мутантными рецепторами, а также траекториями, полученными с учётом физиологически активных конформаций рецептора, способных связывать внутриклеточный белок-трансдюсер (преобразователь сигнала), например, G-белок и / или аррестин [25].

Используя предлагаемый нами подход к молекулярному моделированию на платформе Blender, исследователь получает не просто графическое отображение молекулы, но в большей степени её функциональный аналог, пригодный для интегральных (экспериментально-теоретических) исследований.

6. Благодарности

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект 18-07-00354.

7. Список литературы

1. Koltun W.L. Precision space-filling atomic models. *Biopolymers*. 1965. V. 3. P. 665–679. doi: [10.1002/bip.360030606](https://doi.org/10.1002/bip.360030606).
2. Levinthal C. Molecular model-building by computer. *Scientific American*. 1966. V. 214. P. 42–52.

3. *RasMol and OpenRasMol – Molecular Graphics Visualisation Tool*. URL: <http://www.openrasmol.org> (дата обращения: 29.06.2018).
4. Филиппов С.В. *Методы и алгоритмы визуализации структурных и динамических данных, характеризующих макромолекулярные структуры*: дис. ... канд. физ.-мат. наук: Пушкино, 2014.
5. *Pymol: a molecular visualization system on an open source foundation, maintained and distributed by Schrödinger*. URL: <http://www.pymol.org> (дата обращения: 29.06.2018).
6. *SWISS-MODEL is a fully automated protein structure homology-modelling server, accessible via the ExPASy web server, or from the program DeepView (Swiss Pdb-Viewer)*. URL: <https://swissmodel.expasy> (дата обращения: 29.06.2018).
7. *VMD is a molecular visualization program for displaying, animating, and analyzing large biomolecular systems using 3-D graphics and built-in scripting*. URL: <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/> (дата обращения: 29.06.2018).
8. *Программа для 3D-анимации, моделирования и визуализации Maya*. URL: <https://www.autodesk.ru/products/maya/overview> (дата обращения: 29.06.2018).
9. *Программа 3ds Max для 3D-моделирования и визуализации*. URL: <https://www.autodesk.ru/products/3ds-max/overview> (дата обращения: 29.06.2018).
10. *Maxon Cinema 4D*. URL: <https://www.maxon.net/ru/produkty/cinema-4d/obzor/> (дата обращения: 29.06.2018).
11. Филиппов С.В., Соболев Е.В. Использование технологий профессиональной компьютерной графики для визуализации результатов научных исследований. *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии*. Под ред. Лахно В.Д., Устинина М.Н. Москва–Ижевск: Институт компьютерных исследований, 2002. С. 476–497.
12. Филиппов С.В., Сивожелезов В.С., Ким В.Л., Сычев В.В., Устинин М.Н. Программа трехмерного моделирования и визуализации конформационной динамики биомолекул Maya-K-PDB. *Математическая биология и биоинформатика*. 2015. Т. 10. № 1. С. 260–282. doi: [10.17537/2015.10.260](https://doi.org/10.17537/2015.10.260).
13. *The Worldwide PDB*. URL: <http://www.wwpdb.org/documentation/file-format> (дата обращения: 29.06.2018).
14. *Atomic Blender PDB*. URL: http://development.root-1.de/Atomic_Blender_PDB.php (дата обращения: 29.06.2018).
15. *Realsoft Graphics*. URL: <http://www.realsoft.com> (дата обращения: 29.06.2018).
16. *Clarafi/tools Molecular Maya (mMaya) is a free plugin for Autodesk Maya that lets users import, model and animate molecular structures*. URL: <https://clarafi.com/tools/mmaya/> (дата обращения: 29.06.2018).
17. Богдан Т.В., Алексеев Е.С. Роль консервативной межспиральной водородной связи Ser74–Trp158 в сайте связывания холестерина в конформационной стабильности β -адренорецептора (молекулярно-динамическое моделирование). *Журнал структурной химии*. 2017. Т. 58. № 2. С. 402–409. doi: [10.1134/S002247661702024X](https://doi.org/10.1134/S002247661702024X).
18. Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson M.A., Rasmussen S.G., Thian F.S., Kobilka T.S., Choi H.J., Kuhn P., Weis W.I., Kobilka B.K., Stevens R.C. *Science*. 2007. V. 318. № 5854. P. 1258.
19. *High resolution crystal structure of human B2-adrenergic G protein-coupled receptor*. doi: [10.2210/pdb2RH1/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2RH1/pdb). URL: <http://pdb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2rh1> (дата обращения: 29.06.2018).
20. *Blender Documentation Contents*. URL: https://docs.blender.org/api/blender_python_api_current/contents.html (дата обращения: 29.06.2018).
21. *PDB. File Format Documentation*. URL: <http://www.wwpdb.org/documentation/file-format> (дата обращения: 29.06.2018).
22. Зефилов Ю.В., Зоркий П.М. *Журнал структурной химии*. 1974. Т. 15. № 1. С. 118–122.
23. Зефилов Ю.В., Зоркий П.М. *Журнал структурной химии*. 1976. Т. 17. № 4. С. 745–746.
24. *LANL Periodic Table of Elements*. URL: <http://periodic.lanl.gov/26.shtml> (дата обращения: 29.06.2018).
25. Novikov G.V., Sivozhelezov V.S., Kolesnikov S.S., Shaitan K.V. Investigation of the influence of external factors on the conformational dynamics of rhodopsin-like receptors by means of molecular dynamics simulation. *J. Recept. Signal Transduct.* 2014. V. 34. № 2. P. 104–118. doi: [10.3109/10799893.2013.863918](https://doi.org/10.3109/10799893.2013.863918).