

文章编号:1671-6833(2018)05-0028-05

VR + 药效团:一种交互可视的虚拟筛选系统

何高奇<sup>1,2</sup>, 龚博杰<sup>1</sup>, 陈 诚<sup>1</sup>, 郁明强<sup>1</sup>, 卢兴见<sup>1,3</sup>, 李洪林<sup>2</sup>

(1. 华东理工大学 计算机科学与工程系, 上海 200237; 2. 上海市新药设计重点实验室, 上海 200237; 3. 上海交通大学 智慧城市协同创新中心, 上海 200240)

摘 要: 基于药效团的虚拟筛选技术比传统筛选技术具有更高的准确率、更快的计算速度和更低的研究成本, 但分子的微观性和结构复杂性对用户的空间感知和数据分析能力提出了挑战. 本文将虚拟现实和药效团计算技术相结合, 基于 Unity3D 引擎和 HTC Vive 设备, 设计实现了一个交互可视的虚拟筛选系统, 主要功能包括分子解析和绘制、药效团计算、基于 HTC Vive 的可视交互. 实验表明, 本文提出的交互可视虚拟筛选系统能够为药效团的设计分析带来新的视角, 增强药物设计研究者的交互体验.

关键词: 虚拟现实; Unity3D; 药效团; 虚拟筛选; 人机交互

中图分类号: TP319 文献标志码: A doi:10.13705/j.issn.1671-6833.2018.05.001

0 引言

计算机辅助药物设计 ( computer-aided drug design, CADD) 利用计算机快速存取能力和对海量数据的快速分析能力来提高药物设计的效率<sup>[1]</sup>.

药效团虚拟筛选是药物虚拟筛选最流行的方法之一<sup>[2]</sup>. 其中基于受体的药效团虚拟筛选方法存在打分函数粗略、忽略蛋白质柔性等缺点<sup>[3]</sup>, 而基于配体的虚拟筛选则优化了打分函数<sup>[4]</sup>. 同时, 虚拟筛选过程中分子的微观性和复杂性给用户观察分子结构和数据分析带来了很大的挑战. 很多 CADD 软件更多的关注于科学细节而忽略了实用性<sup>[5]</sup>, 所以在软件交互性和信息传达直观性方面存在不足.

因此, 笔者将可穿戴式 VR 技术与微观药物虚拟筛选技术有机结合, 基于 Unity3D 引擎和 HTC Vive 设备, 设计实现了“VR + 药效团”的虚拟筛选系统. 该系统主要功能包括: 虚拟环境中分子和药效团的数据解析与建模; 药效团的可视计算过程; 虚拟环境下分子和药效团的交互设计. 通过构建“VR + 药效团”的虚拟筛选系统为药效团的设计分析带来新的视角, 增强药物设计者的交互体验<sup>[6]</sup>.

1 相关工作

VR 技术与基于配体的药效团虚拟筛选技术<sup>[7]</sup>的结合涉及 3 个主要方面的工作: 基于配体药效团的虚拟筛选、VR 技术应用和交互设备.

基于配体的药效团虚拟筛选技术通过对活性分子的结构和活性数据进行发掘和分析, 提取出重要的药效特征<sup>[8]</sup>, 并利用药效特征发现新化合物的线索<sup>[9]</sup>.

VR 技术是一种可以创建和体验虚拟世界的计算机仿真系统. 它具有沉浸感、交互性、构想性等特点, 在军事、教育等宏观领域得到了广泛的应用<sup>[10-11]</sup>. VR 也逐渐应用于药物、生物等微观领域. 通过对分子进行三维建模, 用户可以清晰地观察分子的特性并进行实时交互.

目前流行的 VR 交互性设备主要有 Oculus Rift、PS VR、HTC Vive 等. Oculus Rift、PSVR 设备存在一定延迟、追踪距离短等问题. HTC Vive 设备的定位器能同时追踪显示器和手柄的位置, 并且头戴显示器使用一块 2 K 分辨率屏幕降低了画面的颗粒感, 不会产生延迟和眩晕<sup>[11]</sup>.

2 VR + 药效团虚拟筛选系统框架

根据上节的综合阐述, 提出了“VR + 药效

收稿日期:2017-12-22; 修订日期:2018-03-31  
基金项目:国家重点研发计划资助项目(2016YFA0502300); 国家自然科学基金资助项目(61602175)  
作者简介:何高奇(1974—), 男, 安徽桐城人, 华东理工大学副教授, 博士, 主要从事计算机图形学研究, E-mail: hegaoqi@ecust.edu.cn.

团”虚拟筛选系统,使用基于配体的药效团虚拟筛选技术路线,并选用 HTC Vive 作为交互设备,在 VR 环境中解决药效团虚拟筛选过程交互性和可视性不足的问题.系统框架如图 1 所示,主要实现了分子解析与模型构建、药效团计算和 VR 交互等功能.

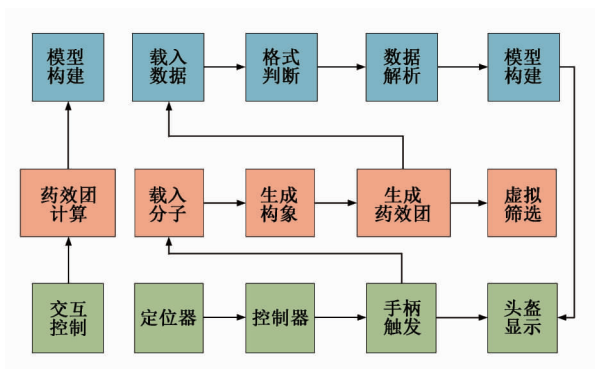


图 1 VR + 药效团虚拟筛选系统框架

Fig.1 VR + pharmacophore virtual screening system framework

模型构建功能主要包括:①载入数据,系统将用户载入的分子文件作为提问分子;②格式判断,系统通过文件后缀区分分子文件和药效团文件;③数据解析,系统根据不同的文件类型,采用不同的数据提取方式,并将数据记录在文件中;④模型构建,系统根据数据自动构建原子模型和化学键模型并初始化模型属性.

药效团计算功能主要包括:①载入分子,系统将用户选定的分子文件读取到系统中;②生成三维结构,系统使用 OpenBabel 对分子进行三维构建;③生成构象,系统使用多目标优化算法给三维结构的分子生成构象<sup>[12]</sup>;④生成药效团,系统对配体分子提取药效特征及其三维空间结构形成药效团;⑤虚拟筛选,系统将药效团模型在数据库中进行药效特征匹配得到筛选结果.

交互控制功能主要包括:①定位器利用激光和光敏传感器确定运动物体的位置;②控制器通过两个单手操作手柄来进行系统功能的操作;③触发手柄,用户可以通过不同的按钮进行不同的系统操作;④显示头盔可以让用户观察虚拟环境中的分子结构和特性.

### 3 基于配体药效团虚拟筛选

配体分子能够通过自身的化学特征识别生物大分子的活性位点并进行反应.由于结构和化学属性相似的分子具有相似的生物活性.所以系统通过配体的药效特征来找出数据库中功能相似的

化合物或预测新化合物属性.主要功能模块和操作流程如图 2 所示.

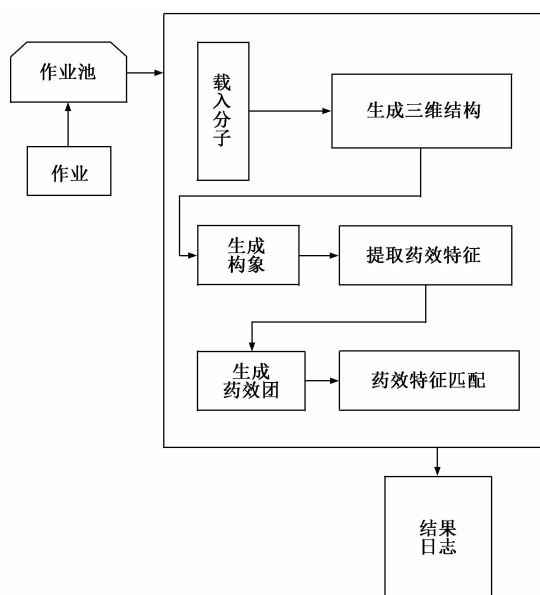


图 2 基于配体的药效团虚拟筛选流程图

Fig.2 Ligand-based pharmacophore virtual screening flowchart

用户新建一个作业并载入配体分子后,系统使用 OpenBabel 将分子转化成三维结构.然后系统将范德华力、二面角扭转力、几何结构差异、回转半径作为 4 个目标函数对分子生成构象.生成构象之后,系统使用华东理工大学刘晓峰老师的构象优化模型来剔除冗余构象<sup>[12]</sup>,具体算法如下.

采用可变量能量窗口剔除高能构象<sup>[12]</sup>,

$$E_{\text{cutoff}} = E_w + k \times N_{\text{rot}}, \quad (1)$$

式中: $E_w$  为能量阈值; $N_{\text{rot}}$  为可旋转键数目; $k$  为尺寸因子.

为了剔除几何结构相似的冗余构象,系统将去除所有均方根偏差(RMSD)小于式(2)阈值的构象<sup>[12]</sup>,

$$\text{RMSD}_{\text{tol}} = 0.1 + c \times \sqrt{1 + N_{\text{rot}}}, \quad (2)$$

式中: $c$  为用户定义的尺度因子; $N_{\text{rot}}$  为分子中可旋转键的数目.

完成构象优化后,系统将对分子构象提取药效特征和空间排列结构形成药效团.最后,系统使用球壳匹配、向量特征匹配筛选出具有药物活性的化合物.

### 4 分子文件解析与绘制

#### 4.1 数据文件格式

Mol2 格式分子文件以块为存储单位,两个@

<TRIPOS> ATOM 之间的数据为一个原子信息块,在信息块中,以行为信息记录单位.各数据符号和数据符号代表的意义如表 1 所示.

表 1 分子文件数据  
Tab.1 Molecular file data

数据符号	符号含义
atom_id	原子编号
atom_name	原子名称
x、y、z	坐标
atom_type	原子种类
subst_id	残基名称
charge	电荷
status_bit	状态位
疏水基团	青色药效团特征
氢键给体	绿色药效团特征
氢键受体	紫色药效团特征
O	氧
N	氮
H	氢
C	碳

系统的 Atom 类对 mol2 文件中原子信息初始化并存储. Bond 类对解析获得的化学键信息按照源坐标和目标坐标进行存储.

药效团格式文件和分子格式文件类似,虽然,药效团中的原子都为非标准残基序列的原子,但药效团文件比分子文件仅多了元素符号一个属性.因此,药效团格式文件与 mol2 格式分子文件归为一类,在初始化时稍作区分,即可满足系统需求.

4.2 文件解析

系统通过判别文件格式,采用不同的方法对文件信息进行读取和存储,数据解析流程如图 3 所示.

判断类别:在 mol2 格式中,文件信息以块为单位划分,每一块记录的是一个原子的结构信息.为了便于解析,将药效团转化为 pdb 格式,该格式以行为单位划分,每一行都有信息类别标记.

正则划分:系统进行数据解析时,通过空格正则划分将分隔的信息一一获取.

按类存储:系统将提取的数据添加到对应类别的列表中存储.

判断是否为文件末尾:系统若判断数据是最后一行,则停止数据读取.否则,继续读取数据.

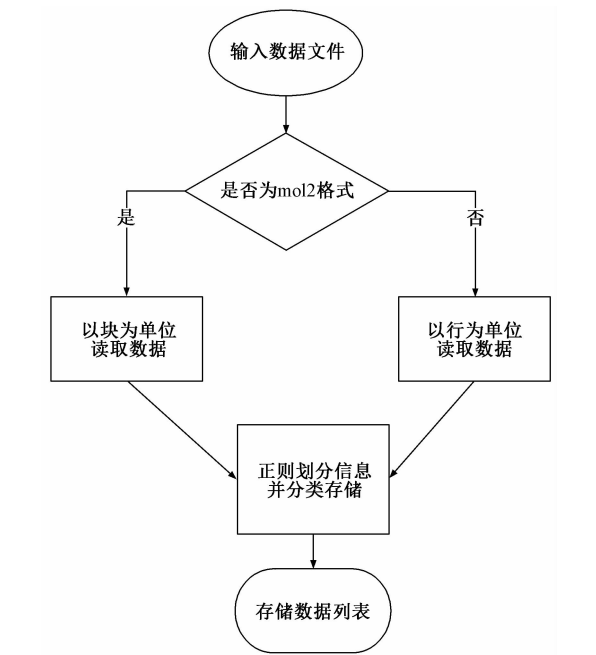


图 3 数据解析流程

Fig.3 Data analysis process

4.3 模型构建

数据解析完成后,系统通过数据列表中的数据完成原子和键模型的绘制工作,模型绘制主要包括以下几步.

获取数据和模型构建:系统根据数据列表里的数据绘制原子和键模型.

命名规则:模板采用原子元素种类命名的方法,保证存储到模板列表中的模板都是唯一的.

查找模板:系统在绘制模型之前先在模板库中查找是否已存在模板.如果存在,执行下一步,否则,新建模板.

设置信息:根据表 1 设置模型的大小、颜色、形状等基本信息.

存储模板:完成原子和键模型绘制之后,系统将模型作为模板存入模板列表.

5 系统交互与控制

完成模型绘制后,系统得到的是以单个原子和单个化学键为对象的结构.为了让用户对整个分子操控,系统将模型对象进行分组管理.然后,借助 Stream VR 设备的控制手柄使用户能够对 Unity3D 构建的分子进行旋转、放缩、控制虚拟筛选的流程<sup>[13]</sup>.

在交互过程中,系统对模型进行分组管理和动态更新,以避免虚拟场景中视图的延迟,保证手柄控制分子的移动是在模型分组的基础上对整个分组的坐标进行变换.

6 试验部分

6.1 模型显示

VR + 药效团虚拟筛选系统载入分子 acheligand.mol2,系统构建的三维分子模型如图 4 所示.用户可以通过头显观察到分子的特性并进行交互式操作.

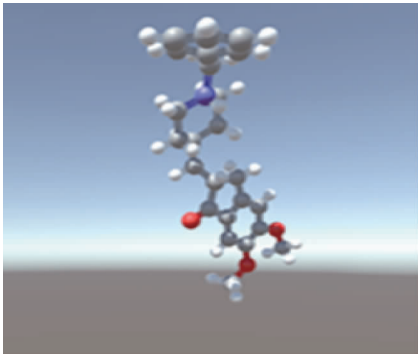


图 4 配体分子模型  
Fig.4 Ligand molecular model

用户通过 HTC Vive 的控制手柄触发药效团生成操作.转换成 pdb 格式的药效团自动构建的模型如图 5 所示.

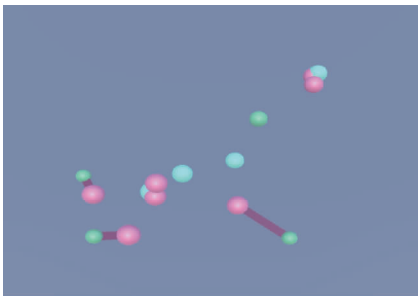


图 5 转化成 pdb 格式后的药效团模型  
Fig.5 Pharmacophore model after conversion to pdb  
系统将药效团与包含 acheligand.mol2 分子的数据库进行匹配.筛选的结果是 acheligand.mol2 分子本身,如图 6 所示.

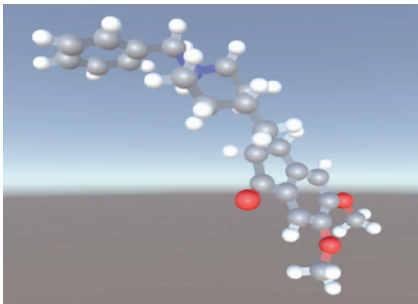


图 6 筛选结果分子模型  
Fig.6 Screening results molecular model

6.2 药效团计算

为了测试药效团计算的可靠性,笔者使用

e4ey7.hypoedit 作为输入药效团,actives\_final.mol2 作为筛选数据库.actives\_final.mol2 分子集中共有 464 个分子.设置输出 6 个匹配结果,最后输出打分最高的 6 个分子,虚拟筛选结果如表 2 所示.

表 2 虚拟筛选结果  
Tab.2 Virtual screening results

编号	分子名称	分值
1	CHEMBL75953	6.062 02
2	CHEMBL402548	5.516 08
3	CHEMBL139653	5.449 93
4	CHEMBL82243	5.191 41
5	CHEMBL424469	5.112 75
6	CHEMBL279590	5.048 57

通过对筛选结果 6 个分子中的化学特征和提问分子中的化学特征进行对比,发现它们化学特征相似性符合试验分值.说明笔者基于配体进行药效团虚拟筛选的可靠性.

6.3 系统体验评测

为了验证 VR + 药效团虚拟筛选系统的可靠性,进行了系统体验评测.试验设计如下:8 位受试同学分为 3 组,戴上头盔设备,分别进行时间长度为 1 h、2 h 和 3 h 的操作测试.在测试前和测试后,试验员对参加测试的同学进行了心跳、血压(舒张血压)测量,如图 7 所示.同时,通过识图游戏和询问来查验使用系统后的眩晕情况.通过测试数据发现,经过长时间操作后,用户各项生理指标均在正常范围内,且均未产生眩晕等症状.实践证明系统在用户体验上有着不错的表现.

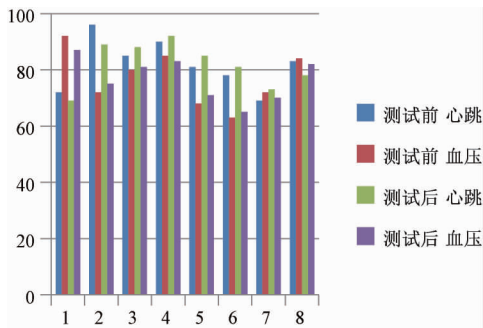


图 7 测试前后体验者的心跳、血压数据  
Fig.7 Heartbeat and blood pressure before and after test

7 结论

将 VR 技术和基于配体的药效团虚拟筛选技术相结合,设计实现了面向药物设计的虚拟交互体验系统.通过对分子文件进行解析和建

模,解决了虚拟现实环境中分子的实时和真实感绘制问题;通过集成多目标优化构象生成算法和基于三角哈希查找匹配算法,在 VR 计算环境中实现并验证了基于配体药效团虚拟筛选技术;利用 HTC Vive 设备设计了交互控制方法,使得用户能够便捷使用“VR + 药效团”虚拟筛选系统.试验表明所提系统能够增强用户在微观世界探索知识和分析解决问题的体验.未来将继续对微观分子领域中虚拟环境交互手段和人机交互界面进行改进,进一步提升用户的沉浸感和较长工作时间的用户体验,并在现有可穿戴设备基础上,应用手势识别的研究成果进行功能完善和优化.

### 参考文献:

- [1] CHEN C Y. A novel integrated framework and improved methodology of computer-aided drug design [J]. *Current topics in medicinal chemistry*, 2013, 13 (9): 965 – 969.
- [2] SIJU E N. CADD: Pharmacological approaches in drug and drug discovery [J]. *World journal of pharmacy & pharmaceuticals*, 2017 (17): 892 – 908.
- [3] LI H J, LEUNG K S, WONG M H, et al. Correcting the impact of docking pose generation error on binding affinity prediction [M]. Springer international publishing, 2016.
- [4] 黄琦,康宏,张端峰,等.基于配体、受体和复合物指纹的虚拟筛选方法比较[J]. *化学学报*, 2011, 69 (5): 515 – 522.
- [5] WANG X, CHEN H, YANG F, et al. Idrug: a web-accessible and interactive drug discovery and design platform [J]. *Journal of cheminformatics*, 2014, 6 (1): 28 – 35.
- [6] 王栋,张晓晴.基于虚拟现实技术的锻造过程仿真实现[J]. *郑州大学学报(工学版)*, 2016, 37 (3): 74 – 78.
- [7] MCGANN M. FRED pose prediction and virtual screening accuracy [J]. *Journal of chemical information & modeling*, 2011, 51 (3): 578 – 596.
- [8] 王梦禹.基于机器学习的药物蛋白虚拟筛选方法研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学计算机科学与技术学院, 2016.
- [9] 孙银雪.基于受体和配体的虚拟筛选整合平台研究[J]. *通化师范学院学报*, 2015, 36 (4): 7 – 8.
- [10] 郝艳娥,曾德骅.虚拟现实(VR)技术在数字化校园建设中的应用及前景展望[J]. *电子测试*, 2014 (5): 136 – 138.
- [11] 田东.虚拟现实,从未如此真实 HTC Vive 开发者峰会体验手记[J]. *微型计算机*, 2016 (2): 64 – 67.
- [12] 刘晓峰.基于多种策略的虚拟筛选程序设计及其在药物发现中的应用[D]. 北京: 中国科学院大学研究生院, 2010.
- [13] 陶阳.基于 Unity 在 Android 平台上开发游戏的方法[J]. *电脑编程技巧与维护*, 2012 (19): 73 – 77.

## VR + Pharmacophore: An Interactive and Visual Virtual Screening System

HE Gaoqi<sup>1,2</sup>, GONG Bojie<sup>1</sup>, CHEN Cheng<sup>1</sup>, YU Mingqiang<sup>1</sup>, LU Xingjian<sup>1,3</sup>, LI Honglin<sup>2</sup>

(1. Department of Computer Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, Shanghai 200237, China; 3. Smart City Collaborative Innovation Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract:** Pharmacophore-based virtual screening technology had higher accuracy, faster computing speed and lower research costs than the traditional screening technology. However, the microcosmic and structural complexity of the molecule posed challenges to the user's spatial perception and data analysis capabilities. In this paper, the virtual reality and pharmacophore computing technology were combined design to interactive visual virtual screening system based on Unity3D engine and HTC Vive device. The main functions of the system included molecular analysis and rendering, pharmacophore calculation, visual interaction based on HTC Vive. Experiments showed that the interactive visual virtual screening system proposed in this paper could bring a new perspective for the design of pharmacophore and enhance the interaction experience of drug design researchers.

**Key words:** virtual reality; Unity3D; pharmacophore; virtual screening; human-computer interaction