

УДК: 577.354.2, 538.9

Исследование фотоизомеризации хромофора родопсина на основе квантово-классической модели

Шигаев А.С.^{*1}, Фельдман Т.Б.^{**2}, Надточенко В.А.³,

Островский М.А.², Лахно В.Д.¹

¹Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша
РАН, Пуцино, Россия

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия

³Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, Москва, Россия

Аннотация. Квантово-классическая модель цис-транс фотоизомеризации родопсинового хромофора (ретиная) исследована в широких диапазонах параметров. Квантовая подсистема модели включает три электронных состояния родопсина: основное состояние, возбуждённое состояние и основное состояние первичного фотопродукта. В качестве важнейшей контрольной величины использована локальная температура точечных масс классической подсистемы модели. Обнаружено, что наиболее близкое соответствие поведения модели многочисленным экспериментальным данным наблюдается в диапазоне умеренных температур, согласующихся с данными Рамановской спектроскопии. Показана важная роль быстрой передачи избыточной энергии фотовозбуждения в апоферментную часть белка в стабилизации первичного фотопродукта. Путём численных исследований модели доказан элементарный характер фотоизомеризации хромофора и узкая локализация смещений атомных групп ретиная.

Ключевые слова: родопсин, ретиналь, хромофор, цис-транс фотоизомеризация, квантово-классическая модель.

1. ВВЕДЕНИЕ

Зрительный пигмент родопсин играет ключевую роль в процессе фоторецепции [1–3]. Как любой представитель семейства G-белок-связывающих рецепторов, он включает семь трансмембранных доменов. Остаток Lys₂₉₆ седьмой α -спирали ковалентно связан с хромофором – остатком 11-цис ретиная. В результате поглощения кванта света хромофор изомеризуется в *транс*-форму. Данная реакция запускает каскад конформационных изменений в белковой части родопсина, приводящий к запуску процесса трансдукции светового сигнала.

Изомеризация хромофора – первая и единственная фотохимическая реакция во всём каскаде конформационных изменений родопсина. Данная реакция характеризуется необычайно высокой скоростью и эффективностью. Время элементарного акта фотореакции составляет 80–100 фс [4–6]. При этом квантовый выход является необычайно высоким – 0.67 [7], а первичный фотопродукт в основном состоянии формируется в течение 200 фс [8–11]. Кроме того, сигналы поглощения возбужденного и основного состояния фотопродуктов обнаруживают выраженный когерентный характер в течение первой пикосекунды с момента фотовозбуждения [11–16].

* shials@rambler.ru

** feldmantb@mail.ru

Наглядная модель данной реакции включает две поверхности потенциальной энергии (ППЭ) – электронновозбужденного состояния S_1 и основного состояния продуктов S_0 [11, 17]. Считается, что элементарный акт реакции сводится к безактивационному переходу фотовозбужденной молекулы в основное состояние с участием конического пересечения (CI, conical intersection) поверхностей S_1 и S_0 [4–6, 16, 18–22]. В результате формируется либо фотопродукт в основном состоянии, либо исходный родопсин с 11-*цис* ретиналем. Данная модель показана на рисунке 1. Время достижения конического пересечения составляет, по одним оценкам, около 80 фс [4–6], по другим – 50 ± 20 [23] и даже ~ 30 фс [12]. Таким образом, интервал этого параметра составляет, по экспериментальным данным, 30–80 фс.

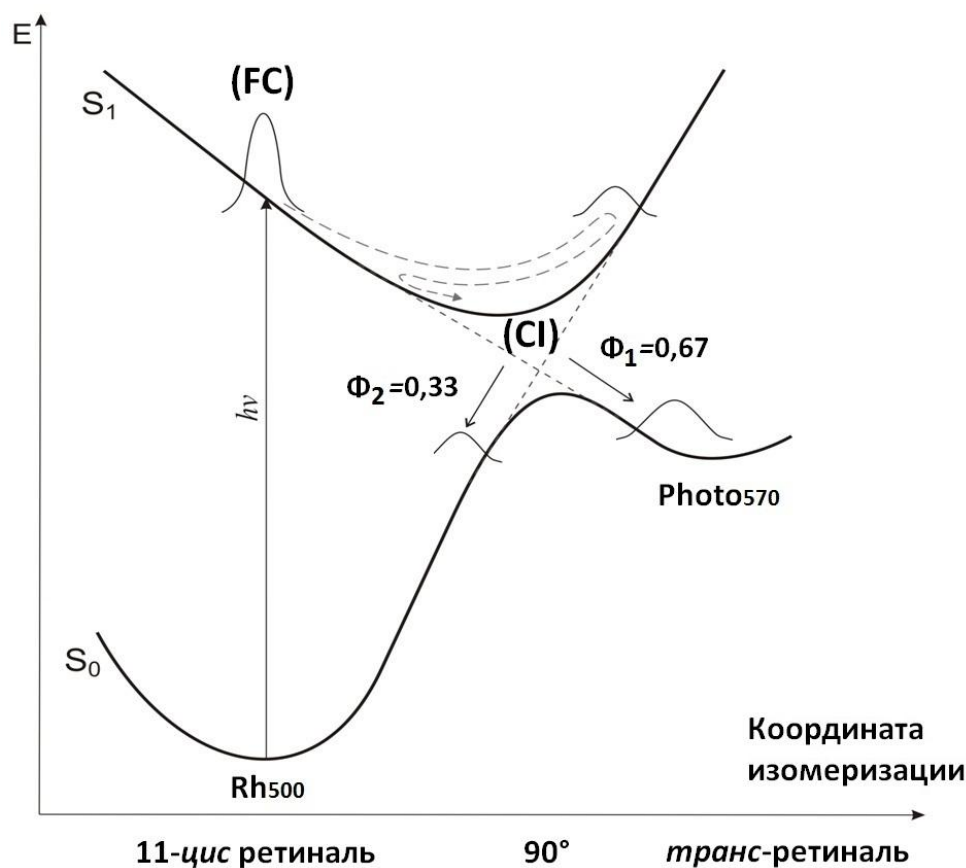


Рис. 1. Предполагаемая схема, иллюстрирующая поверхности потенциальной энергии (ППЭ), участвующие в фотоизомеризации родопсина. Пунктирной линией показана эволюция волнового пакета, который переходит из первоначального франк-кондоновского состояния (FC) по поверхности S_1 в область конического пересечения (CI, conical intersection) ППЭ S_0/S_1 . Переход с ППЭ S_1 на S_0 в точке пересечения соответствует возврату в исходное состояние (Rh_{500}) или образованию фотопродукта в основном состоянии ($Photo_{570}$) с квантовыми выходами 0.33 и 0.67 соответственно.

Схема, представленная на рисунке 1, вплоть до 2016 года являлась единственной простой «моделью» первичной фотоизомеризации хромофора родопсина. Впоследствии разработана квантово-классическая математическая модель данной фотореакции [24]. Поведение модели хорошо согласуется с целым рядом данных, полученных разными группами исследователей, с помощью различных методик, в период с 1968 по 2015 годы. Что характерно, согласие модели с экспериментами наблюдается только при условии максимальной реалистичности исходных параметров модели.

Расшифровка механизма фотоизомеризации родопсина является одной из важнейших задач физико-химической биологии. Попытки решить данную задачу предпринимаются с 1971 года [5, 17–20, 25–31]. В частности, предположение о локализации первичных изменений конформации ретиналя строго в районе двойной связи $C_{11}=C_{12}$, выдвигалось целым рядом исследователей [5, 18, 32–37]. Однако, результаты квантово-классического моделирования являются одним из самых весомых доказательств элементарного характера фотореакции и узкой локализации конформационных изменений ретиналя [24].

Данная работа является продолжением исследований механизма фотоизомеризации родопсина при помощи новой квантово-классической модели. В общих чертах её поведение оказалось аналогичным поведению исходной, см. [24]. Свойства модели исследованы для широкого диапазона всех параметров. Показана ключевая роль эффективной передачи избыточной энергии фотовозбуждения в апоферментную часть для успешного протекания фотореакции.

В основе подхода лежит предположение о жёсткой фиксации β -иононового кольца ретиналя электростатическими взаимодействиями с аминокислотными остатками Trp₂₆₅, Phe₂₆₁ и Tyr₂₆₈ ароматического кластера опсина [38–41]. На основе данного предположения допущено, что остаток ретиналя в пикосекундном масштабе времени неподвижен как целое (поскольку «хвост» ретиналя ковалентно присоединён к остатку Lys₂₉₆). Ранние исследования модели показали, что данное приближение является верным, а разработанный подход – весьма перспективным [24]. Модель полностью аналогична традиционным квантово-классическим подходам, успешно применяемым для теоретического исследования физико-химических систем с 1959 года [42–56].

Основная цель данной работы – взгляд «изнутри» на механизмы взаимодействия электронной системы ретиналя с его молекулярной решёткой (а также, отчасти, решёткой самого опсина) при фотореакции. Главной задачей является максимальное использование возможностей квантово-классического подхода, способного описать весь спектр вариантов между двумя предельными случаями – адиабатическим и неадиабатическим переходами.

Для выполнения данной задачи можно условно выделить три группы рабочих параметров модели. Первая группа – «задаваемые» параметры. Их диапазоны можно оценить по литературным данным, либо из общих физических соображений. К этой группе относятся все параметры квантовой подсистемы, а также массы и частоты, характеризующие решётку. Вторая группа – «регулируемые» параметры. Их значения можно определить только путём сравнения результатов вычислений с экспериментами. При этом найденные значения являются результатом сами по себе, так как позволяют делать выводы о природе фотореакции. Например, значения, полученные для трения, демонстрируют ключевую роль эффективного перераспределения и диссипации избыточной энергии фотовозбуждения в стабилизации фотопродукта.

Третья группа, «контрольные» параметры. В данной работе она представлена единственной величиной – максимальной температурой фотопродукта в основном состоянии. Характерно, что эта величина измеряется в процессе вычислений, тогда как параметры первой и второй групп задаются при расчётах. Почему максимальная температура играет важнейшую роль в оценке и анализе результатов моделирования? Мы предположили, что все картины поведения модели, которые хорошо согласуются с экспериментами, находятся в одном и том же интервале этой величины. Поэтому именно анализ «почти изотермических» сочетаний остальных параметров модели способен дать наиболее обоснованные выводы о поведении родопсина в процессе фотоизомеризации.

Исследования модели в широких диапазонах параметров показали два её ключевых свойства. Во-первых, существует целый ряд локусов параметров, в которых поведение

модели хорошо согласуется со всеми основными экспериментальными данными. Во-вторых, наилучшими оказались именно те локусы, для которых максимальные температуры точечных масс классической подсистемы при фотореакции хорошо согласуются с данными Рамановской спектроскопии. Эти температуры находятся вблизи нижней границы диапазона. Таким образом, показана важная роль эффективной диссипации энергии в стабилизации первичного фотопродукта.

2. МОДЕЛЬ

2.1. Разработка квантово-классической модели

Квантово-классические подходы играют важную роль в теоретических исследованиях различных физико-химических систем [42–56]. В последнее время эти модели успешно применяются для исследования сложных квантомеханических процессов в биологических системах: разделения зарядов в фотосинтетическом реакционном центре бактерий [49, 50], миграции избыточного заряда в гомополимерной [51–53] и гетерополимерной ДНК [54–56].

В рамках любого квантово-классического подхода система электронов описывается дискретным уравнением Шрёдингера, тогда как набор ядер – классическими уравнениями ньютоновской механики. Другая особенность моделей этой группы состоит в том, что как отдельные ядра, так и их совокупности (группировки атомов) могут быть описаны как точечные массы. Точечная масса характеризуется положением равновесия, смещение из которого регулируется эластической константой.

Для моделирования фотоизомеризации родопсина выбрана квантовая подсистема, включающая три электронных состояния (в данном случае их правильнее называть «вибронными», однако в контексте квантово-классических моделей здесь и далее мы традиционно называем их электронными):

- 1) S_{0Rh} – основное состояние с хромофором в *11-цис* конформации, соответствует Rh_{500} на рисунке 1;
- 2) S_{1Rh} – фотовозбуждённое состояние, соответствующее франк-кондоновскому состоянию FC на рисунке 1;
- 3) S_{0Photo} – основное состояние первичного фотопродукта с хромофором в *транс*-конформации: соответствует $Photo_{570}$ на рисунке 1.

Состояния S_{0Rh} , S_{1Rh} и S_{0Photo} обозначаются в квантовой подсистеме индексами 0, 1 и X, соответственно. Те же самые индексы используются для остальных параметров модели, имеющих отношение к тому или иному состоянию: 0 – для основного состояния с хромофором в *11-цис* конформации, 1 – для фотовозбуждённого состояния родопсина и X – для первичного фотопродукта с хромофором в *транс*-конформации.

Классическая подсистема представлена тремя точечными массами M_n (M_0 , M_1 и M_X). Массы являются эффективными параметрами модели: они не «привязаны» к каким-либо атомным группам хромофора. Степень смещения точечных масс \tilde{y}_n (n соответствует 0, 1 или X) из равновесных положений регулируется упругими константами K_n . Для простоты введены равенства $M_0 = M_1 = M_X = M$ и $K_0 = K_1 = K_X = K$. Для учёта диссипации энергии в классическую подсистему модели введён обобщённый коэффициент вязкого трения γ .

В отсутствие тепловых флуктуаций коэффициент γ является «феноменологическим остатком» от уравнения Ланжевена. Фактически, этот параметр, наряду с температурой, является ключевым в исследовании модели. Коэффициент γ учитывает как механическое сопротивление апоферментной части, так и процессы диссипации: столкновительную диссипацию и перераспределение энергии между колебательными модами самого хромофора в процессе потери когерентности.

Мы также предположили, что энергия n -го электронного состояния линейно зависит от \tilde{y}_n . В качестве коэффициента пропорциональности взята обобщённая электронно-колебательная константа связи $\alpha' = \alpha'_1 = \alpha'_0 = \alpha'_x$. Уравнения модели имеют вид:

$$\begin{aligned} \hbar i (db_0/d\tilde{t}) &= v_{01}b_1 + v_{0x}b_x + \alpha'\tilde{y}_0b_0 - v_0b_0 \\ \hbar i (db_1/d\tilde{t}) &= v_{1x}b_x + v_{01}b_0 + \alpha'\tilde{y}_1b_1 - v_1b_1 \\ \hbar i (db_x/d\tilde{t}) &= v_{1x}b_1 + v_{0x}b_0 + \alpha'\tilde{y}_xb_x - v_xb_x \\ M \cdot d^2\tilde{y}_0 \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K\tilde{y}_0 - \gamma \frac{d\tilde{y}_0}{d\tilde{t}} - \alpha'|b_0|^2 \\ M \cdot d^2\tilde{y}_1 \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K\tilde{y}_1 - \gamma \frac{d\tilde{y}_1}{d\tilde{t}} - \alpha'|b_1|^2 \\ M \cdot d^2\tilde{y}_x \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K\tilde{y}_x - \gamma \frac{d\tilde{y}_x}{d\tilde{t}} - \alpha'|b_x|^2 \end{aligned} \quad , \quad (1)$$

где v_{01} , v_{0x} и v_{1x} – недиагональные матричные элементы перехода между состояниями в квантовой подсистеме. Параметр α' связывает квантовую подсистему модели с классической. В любой момент выполняется условие нормировки: $|b_0|^2 + |b_1|^2 + |b_x|^2 = 1$. Поскольку v_0 , v_1 и v_x – матричные элементы, соответствующие энергиям состояний S_{ORh} (Rh_{500}), S_{1Rh} (FC) и S_{OPhoto} ($Photo_{570}$), они приравнены к абсолютным величинам разности энергий состояний v_1 и v_n . Следовательно, $v_x = |v_1 - v_x|$, $v_0 = |v_1 - v_0|$, а $v_1 = 0$.

Из вида системы (1) следует, что вероятностная характеристика $|b_n|^2$ определяет реальные электростатические силы в данной модели – это общий недостаток всех квантово-классических моделей. Следовательно, в случае больших смещений атомных групп ретиналя это стало бы наиболее слабым местом нашего подхода. Однако, во-первых, как установлено ранее, эти смещения весьма малы [36]. Во-вторых, в силу одномерного характера нашей модели, начала координат \tilde{y}_0 , \tilde{y}_1 и \tilde{y}_x могут быть связаны абсолютно с любыми точками хромофорного центра родопсина. Более того, соответствующие координатные оси могут располагаться под любыми углами друг относительно друга – вплоть до 180° . В-третьих, настоящие равновесные положения 11-цис ретиналя и первичного фотопродукта не совпадают с точками $\tilde{y}_0 = 0$ и $\tilde{y}_x = 0$. Эти положения соответствуют условиям $K\tilde{y}_n = -\alpha'|b_n|^2$, которые наступают после завершения эволюции квантовой подсистемы. На самом деле, смещения \tilde{y}_n являются такими же эффективными параметрами модели, как M , K , или α' .

2.2. Оценка значений основных параметров

В данном исследовании недиагональный матричный элемент v_{0x} приравнен к нулю, чтобы запретить переход между двумя основными состояниями – S_{ORh} и S_{OPhoto} . Значения матричных элементов v_0 и v_x легко вычислить из длины волны света, поглощаемого состояниями Rh_{500} (S_{ORh}) и $Photo_{570}$ (S_{OPhoto}). Из самих названий видно, что они составляют 500 и 570 нм соответственно. Следовательно, $v_0 = 2.481$ эВ, а $v_x = 2.17$ эВ. Тем не менее, для недиагональных матричных элементов v_{01} и v_{0x} сложно дать даже приближенную оценку интервалов.

Похожая ситуация наблюдается для эффективной электронно-колебательной константы связи α' . Общее смещение атомных группировок хромофора во время фотоизомеризации очень мало, порядка 1 \AA [36]. Учитывая соответствующее значение v_0 и (наиболее вероятно) нелинейный характер зависимости α' от \tilde{y}_n , мы задали α' в диапазоне от 1 до $4 \text{ эВ} \cdot \text{ \AA}^{-1}$.

При выборе параметров классической подсистемы ключевыми величинами были эффективная масса M и характеристическое время системы τ . Для последнего было выбрано значение 10^{-15} с в силу фемтосекундного масштаба времени, характерного для фотоизомеризации.

Хотя эффективная масса M не связана с какой-либо конкретной группировкой атомов хромофора, её можно оценить исходя из структуры самого ретиналя. В приближении данной квантово-классической модели первоначальное возмущение в первые пикосекунды локализовано строго в районе двойной связи $C_{11}=C_{12}$. На это указывает ряд литературных данных [5, 18, 32–37]. Мы допускаем, что β -иононовое кольцо ретиналя и его хвост жёстко фиксированы. Принимая связь $C_{11}=C_{12}$ за начало координат, проведём произвольные оси через цепочки атомов C_7-C_{12} и $C_{11}-C_{15}$. Тогда эффективную массу M можно оценить из масс атомных группировок, наиболее выступающих относительно этих осей.

Данная величина принята равной 27 а.е.м. – сумме молекулярных масс метильной группы C_{20} и атома C_{13} . С другой стороны, сумма атомных масс метильной группы C_{19} и атома C_9 также составляет 27 а.е.м. Соответствующие группы атомов показаны на рисунке 2. Выбор значения M обусловлен также данными об активном участии метильной группы C_{20} в реакции фотоизомеризации [57–61].

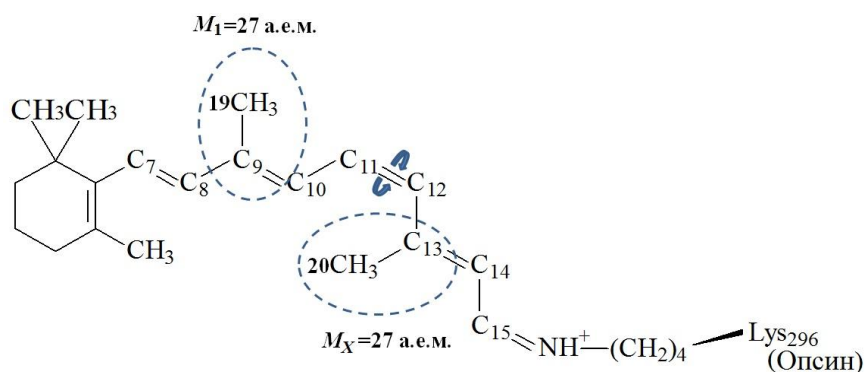


Рис. 2. Структура хромофора – 11-*цис* ретиналя – ковалентно связанного с остатком Lys_{296} опсина. Атомные группы с молекулярной массой 27 а.е.м. (эффективная масса M , см. текст) заключены в овалы. Изогнутые стрелки вокруг связи $C_{11}=C_{12}$ показывают направление вращения при фотоизомеризации в *транс*-форму.

Эффективный диапазон значений эластической константы K очень сложно найти с необходимой точностью. Поэтому мы ввели $\tilde{\nu}$ – эффективную частоту собственных колебаний атомных групп хромофора: $\tilde{\nu} = (K \cdot M^{-1})^{1/2} \cdot (2\pi)^{-1}$. Диапазон $\tilde{\nu}$ легко оценить благодаря многочисленным экспериментальным данным по свойствам низкочастотных колебательных мод ретиналя в разных состояниях [12, 13, 29, 62, 63]. Согласно этим данным, $\tilde{\nu}$ может принимать значения от 60 до 568 см^{-1} .

Далее, мы приняли классическую подсистему тождественной затухающему гармоническому осциллятору. Тестовые расчёты подтвердили, что круговая частота свободных затухающих колебаний классической подсистемы $\tilde{\omega}_R$ зависит от параметров квантовой подсистемы очень незначительно. Следовательно, можно с уверенностью предположить, что $\tilde{\omega}_R$ зависит только от заданной частоты $\tilde{\omega} = 2\pi \cdot \tilde{\nu}$ и коэффициента вязкого трения γ по общеизвестному закону $\tilde{\omega}_R = 2\pi\tilde{\nu}_R = (\tilde{\omega}^2 - 0.25\gamma^2 \cdot M^{-2})^{1/2}$.

Частоты $\tilde{\nu}_R$ были заданы в диапазоне от 110 до 220 см^{-1} согласно данным молекулярной динамики [29]. Частоты $\tilde{\omega}^2$ вычислялись как суммы соответствующих значений $\tilde{\omega}_R^2$ и $0.25 \gamma^2 \cdot M^{-2}$ для разных вариантов обоих параметров.

Коэффициент трения γ является ключевым «регулируемым» параметром модели. Данная величина учитывает механическое сопротивление апофермента и процессы диссипации. Свойства классической подсистемы определяют динамику эволюции квантовой. Вообще, ценным свойством квантово-классических моделей является возможность исследовать именно физические основы физико-химических процессов. Чтобы исследовать взаимосвязь электронных состояний при фотореакции со свойствами решётки, мы задали очень широкий диапазон трения γ : от 0.1×10^{-12} до $6 \times 10^{-12} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}$.

Нижний предел коэффициента трения оценен по значению, оптимальному для квантово-классической модели ДНК Пейярда-Бишопа-Холстейна ($0.6 \times 10^{-12} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}$, см. [55, 64]). Коэффициент трения в модели Пейярда-Бишопа-Холстейна учитывает высокую жесткость сахарофосфатного остова ДНК, наличие ионной шубы и большую суммарную массу гидратированных оснований ДНК. Следовательно, нижний предел γ должен быть значительно меньше указанного значения. Верхний предел γ выбран на порядок больше типичного значения γ в модели Пейярда-Бишопа-Холстейна. Заданные значения $\tilde{\omega}_R$ и γ соответствуют диапазону $\tilde{\nu}$ от 110 до 418 см^{-1} . Данный интервал находится в пределах экспериментального диапазона частот [12, 13, 29, 62, 63].

2.3. Обезразмеривание системы уравнений движения

Для обезразмеривания системы (1) было определено условие:

$$\frac{\alpha' \tau^2}{MU} = 1, \quad (2)$$

где U – характеристическая величина смещения. Очевидно, что в нашем подходе $U \approx \alpha' \cdot 0.0003574 \cdot 10^{-10} \text{ м} \cdot \text{Å} \cdot \text{эВ}^{-1}$. Безразмерные время t и смещение сайта u_n были определены через следующие соотношения:

$$t = \frac{\tilde{t}}{\tau}, \quad u_n = \frac{\tilde{u}_n}{U}. \quad (3)$$

Безразмерные параметры квантовой подсистемы η_n соотносятся со своими формами, имеющими размерность, как

$$\eta_n = v_n \frac{\tau}{\hbar}, \quad (4)$$

где n соответствует 0, 1, X, 01, 0X, или 1X.

Безразмерные коэффициент трения Ω и частота колебаний точечной массы ω^2 соотносятся с размерными формами следующим образом:

$$\Omega = \gamma \frac{\tau}{M}, \quad \omega^2 = \tilde{\omega}^2 \tau^2 = K \frac{\tau^2}{M}, \quad (5)$$

Следовательно, безразмерная форма результирующей частоты имеет вид:

$$\omega_R^2 = \tilde{\omega}_R^2 \tau^2 = (\tilde{\omega}^2 - 0.25\gamma^2 \cdot M^{-2}) \tau^2 = \omega^2 - 0.25 \cdot \Omega^2, \quad (6)$$

Электронно-колебательная константа связи α' преобразована в соответствующий безразмерный параметр через следующее соотношение (см. также выражение (2)):

$$\kappa = \frac{(\alpha')^2 \tau}{\hbar K} \quad \rightarrow \quad \kappa \omega^2 = \frac{\alpha' U \tau}{\hbar}, \quad (7)$$

Произведение $k\omega^2$ – безразмерный аналог α' (сам по себе параметр k не имеет физического смысла). Таким образом, уравнения движения в безразмерной форме имеют вид:

$$\begin{aligned} i\dot{b}_0 &= \eta_{01}b_1 + \eta_{0x}b_x + u_0b_0k\omega^2 - \eta_0b_0 \\ i\dot{b}_1 &= \eta_{1x}b_x + \eta_{01}b_0 + u_1b_1k\omega^2 - \eta_1b_1 \\ i\dot{b}_x &= \eta_{1x}b_1 + \eta_{0x}b_0 + u_xb_xk\omega^2 - \eta_xb_x \\ u_0 &= -\omega^2u_0 - \Omega\dot{u}_0 - |b_0|^2 \\ u_1 &= -\omega^2u_1 - \Omega\dot{u}_1 - |b_1|^2 \\ u_x &= -\omega^2u_x - \Omega\dot{u}_x - |b_x|^2 \end{aligned} \quad (8)$$

2.4. Метод расчёта и наборы параметров

Система (8) была исследована численно методом Рунге-Кутты 4-го порядка точности с постоянным шагом интегрирования. Точность вычислений проверялась на каждом шаге интегрирования путем проверки условия $||b_0|^2 + |b_1|^2 + |b_x|^2 - 1| < \varepsilon$. Для ε традиционно выбрано значение 10^{-4} [55]. Кроме того, расчёты проводились для различных значений шага интегрирования с последующим сравнением результатов вычислений. Численное исследование системы (8) проведено для начальных условий $|b_1|^2 = 1$, $|b_0|^2 = |b_x|^2 = 0$; $u_1 = u_x = 0$.

Первая цель вычислений – найти локусы параметров модели, для которых её поведение было бы как можно ближе к экспериментальным данным. Вторая цель – выстроить локусы в порядке убывания температуры точечной массы с индексом X и выявить соответствующие закономерности поведения модели.

Значения электронно-колебательной константы связи $\alpha' = 1, 2, 3$ и 4 эВ·А⁻¹ дают соответствующие значения $k\omega^2 = 0.000543, 0.002172, 0.004887$ и 0.008688 безразмерных единиц. Набор величин коэффициента трения γ , умноженных на 10^{-12} , имел вид: 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 1.2, 1.8, 2.4, 3.0, 3.6, 4.2, 4.8, 5.4 и 6.0 Н·м⁻¹·с. Частота свободных затухающих колебаний классической подсистемы $\tilde{\nu}_R$ была проварьирована от 110 до 220 см⁻¹ с шагом разности 10 см⁻¹. Значения безразмерной круговой частоты ω^2 были вычислены для каждой из комбинаций заданной частоты $\tilde{\nu}_R$ и коэффициента трения γ по формуле

$$\omega^2 = (4\pi^2\tilde{\nu}_R^2 + 0.25\gamma^2 \cdot M^{-2})\tau^2 = \omega_R^2 + 0.25 \cdot \Omega^2$$

(см. выражения (5) и (6)). Таким образом, было проанализировано 720 сочетаний $k\omega^2$, ω^2 и Ω .

Значения недиагональных матричных элементов η_{1x} и η_{01} были проварьированы от 0 до 0.256 безразмерных единиц с шагом разности 0.002. Следовательно, для каждого сочетания $[k\omega^2, \omega^2, \Omega]$ (или $[\alpha', \tilde{\omega}^2, \gamma]$) было проанализировано 16384 комбинаций η_{1x} и η_{01} .

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Оценка результатов моделирования через экспериментальные данные

Расчёты проводились для первых 500 фс после момента фотовозбуждения хромофора. Для сравнения модели с экспериментальными данными в вычислительную схему было введено 5 критериев соответствия.

Первый критерий – остаточная заселённость возбуждённого состояния S_{1Rh} . Любое дальнейшее тестирование результатов расчёта проводилось только в тех случаях, когда на временном интервале от 475 до 500 фс выполнялось условие $|b_1|^2 < 0.005$.

Второй критерий – квантовый выход Φ образования первичного фотопродукта (S_{Photo}), определяемый как среднее значение $|b_X|^2$ на временном интервале от 475 до 500 фс. Соответствие эксперименту регистрировалось в случае $0.6 \leq \Phi \leq 0.75$; экспериментальное значение квантового выхода фотоизомеризации ретиналя в составе родопсина составляет 0.67 [7].

Третий критерий – время достижения области конического пересечения. Оно определялось как наименьшее время достижения условия $|b_X|^2 > \Phi \pm 0.01$ (момент, когда это условие достигалось впервые). Согласно последним экспериментальным данным, это время находится между 30 [12] и 70–80 фс [4–6, 23]. Следовательно, мы определили его в интервале 30–80 фс.

Четвёртый критерий – время полного завершения эволюции квантовой подсистемы модели. Это момент, когда усреднённое значение $|b_1(t)|^2$ впервые становится ниже порога в 0.005. Усреднение для момента t проводилось по интервалу $t \pm 20$ фс. Экспериментальное значение времени, необходимого для перехода фотовозбуждённой молекулы из состояния S_{1Rh} в основное состояние фотопродукта S_{0Photo} составляет 110–125 фс [4–6]. Аналогичный интервал времени, заданный в модели, составлял 100–130 фс.

Пятый критерий – характерная частота колебаний по координате u_X . Каждое значение трения Ω характеризуется своим набором частот ω^2 : значения ω^2 подобраны таким образом, чтобы выполнялось условие $110 \text{ см}^{-1} \leq \tilde{\nu}_R \leq 220 \text{ см}^{-1}$. Экспериментальные значения частот флуктуаций ретиналя в процессе фотоизомеризации составляют 136, 149 и 156 см^{-1} [11, 12, 14, 15, 65].

Шестым критерием был когерентный характер фотореакции. К сожалению, в модели трудно оценить количественно соответствие эксперименту по этому критерию. В случае когерентности возможна только качественная оценка – по внешнему виду зависимостей $|b_n(t)|^2$.

3.2. Анализ результатов моделирования

Путём численного исследования системы (8) при указанных выше сочетаниях параметров выявлены следующие особенности поведения модели.

1. Полный переход ($|b_1(500)|^2 < 0.005\%$) из возбуждённого состояния S_{1Rh} в основные состояния фотопродукта S_{0Photo} и 11-цис ретиналя S_{0Rh} требует определённых соотношений $k\omega^2$, η_{1X} , η_{01} , Ω и ω^2 . В противном случае, S_{1Rh} будет характеризоваться высокой заселённостью в течение бесконечного времени. Альтернативный вариант – высокоамплитудные скачки заселённости S_{1Rh} , S_{0Rh} и S_{0Photo} в масштабе пикосекунд.

2. Локусы соответствующих параметров в многомерном пространстве крайне узки. Робастность системы особенно низка в отношении варьирования η_{1X} и η_{01} .

3. Когерентный переход имеет место только при условии $\eta_{1X} > \eta_{01}$.

4. Чрезмерное демпфирование полностью блокирует фотореакцию. Следовательно, для каждого значения $k\omega^2$ существует предельное значение $\Omega = \Omega_{MAX}$, выше которого реакция невозможна. С другой стороны, необходимым условием соответствия экспериментам является эффективная стабилизация классической подсистемы в масштабе сотен фемтосекунд.

5. Для каждого $k\omega^2$ существует всего одно-два значения Ω , при которых расчётные данные соответствуют экспериментам по всем шести критериям оценки. Для любого сочетания $[k\omega^2, \Omega]$ наиболее близкое соответствие экспериментам наблюдается в области наименьших температур классической подсистемы при фотореакции.

Рассмотрим поведение модели при разных значениях константы связи. Для наглядности будем указывать размерный вариант данного параметра – α' .

При $\alpha' = 1 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ фотореакции не наблюдается.

Для $\alpha' = 2 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ оптимальное значение Ω_{MAX} составляет 0.009 ($\gamma \approx 0.45 \times 10^{-12} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}$). На рисунке 3 показано поведение квантовой подсистемы модели в следующем локуса параметров: $\alpha' = 2 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$, $\eta_{1X} = 0.0767$, $\eta_{01} = 0.0676$, $\Omega = 0.009$, $\omega^2 = 0.000621$.

Как видно из рисунка 3, время достижения конического пересечения составляет 77 фс. Остаточная заселённость состояния S_{IRh} падает ниже 0.005 в течение 123 фс. При этом $|b_1(500)|^2 < 0.00006$. Частота, соответствующая полупериоду колебаний классической подсистемы, равна 130 см^{-1} . Квантовый выход составляет около 60.7 %. Эти данные свидетельствуют о хорошем соответствии поведения модели (в указанном локусе параметров) пяти основным критериям оценки, описанным в прошлом разделе.

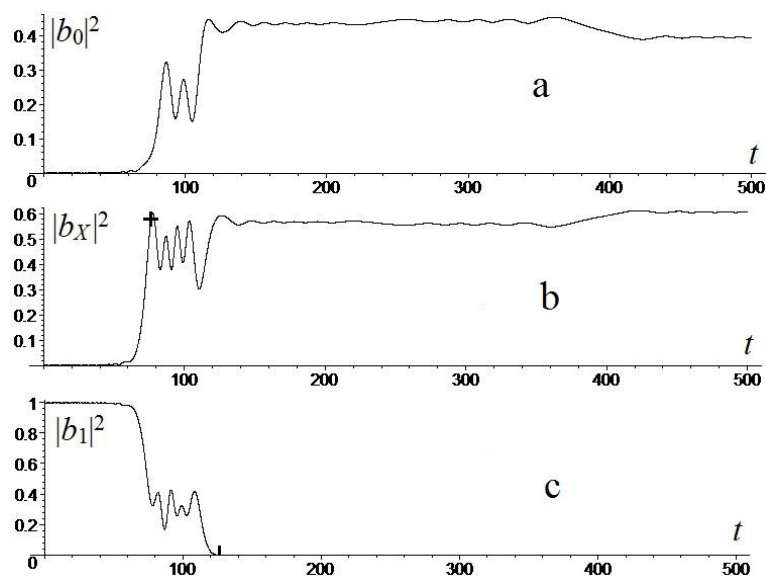


Рис. 3. Эволюция заселённостей электронных состояний ретиналя после момента фотовозбуждения ($t = 0$ фс). **а** – Возврат фотовозбуждённой молекулы родопсина в первоначальное состояние S_{ORh} с неизомеризованным 11-*цис* ретиналем. **б** – Формирование первичного фотопродукта S_{OPhoto} в основном состоянии. Момент достижения конического пересечения (CI) ($t = 77$ фс) отмечен крестиком. **с** – Заселённость возбуждённого состояния S_{IRh} . Момент полного завершения эволюции квантовой подсистемы ($t = 123$ фс) отмечен короткой вертикальной чертой на оси времени. Отчётливо виден когерентный характер фотоперехода (объяснения в тексте).

Более того, на рисунке 3 хорошо видно, что эволюция квантовой подсистемы состоит из двух фаз. Первая фаза – резкое возрастание $|b_X|^2$: заселённость S_{OPhoto} фактически впервые достигает своего окончательного значения. При этом рост заселённости S_{ORh} выражен намного меньше. Окончание первой фазы сопровождается выходом усредненной заселённости состояний S_{IRh} и S_{ORh} на плато (в интервале примерно 77–120 фс). Для плато характерны квантовые биения. Их частота зависит от значений η_{1X} и η_{01} . Вторая фаза – окончательный переход S_{IRh} в S_{ORh} .

Подобное поведение квантовой подсистемы находится в хорошем согласии с выводами о когерентном характере фотореакции [4, 5, 11–14, 16]. Здесь и далее будем считать, что соответствие шестому критерию оценки – именно выраженное разделение квантовой эволюции на 2 фазы и плато. В самом деле, когерентность перехода крайне трудно оценить количественно – однако она ясно видна визуально.

В реальном родопсине диссипация избыточной энергии фотовозбуждения происходит по трём каналам. Это затраты на конформационные изменения опсина, столкновительная диссипация в хромофорном центре и перераспределение энергии между колебательными модами ретиналя. К сожалению, модель не позволяет выявить точные соотношения между этими каналами диссипации.

Тем не менее, расчёты показывают ключевую роль диссипации энергии в фотореакции. Экспериментальные данные свидетельствуют о значительном колебательном возбуждении ($T > 2000$ К) низкочастотных мод родопсина во время фотоизомеризации. Их частоты равны 282, 350 и 477 см^{-1} [63]. Во-первых, данные частоты намного выше верхней границы диапазона, характерного для когерентного волнового пакета (136–156 см^{-1}), описанного ранее [11, 12, 14, 15, 65, 66]. Следовательно, фотореакция сопровождается существенным нагревом небольших групп атомов во время потери когерентности.

Во-вторых, для случая, показанного на рисунке 3, температурный максимум по координате u_x составляет всего 1272 К и приходится на интервал 135–137 фс. Данная температура хорошо согласуется с указанным выше диапазоном. Что характерно, максимум температуры по u_1 равен 8237 К и приходится на период 161–163 фс. Следовательно, момент изомеризации примерно совпадает по времени с передачей избыточной энергии в апоферментную часть. В-третьих, простой расчёт показывает, что максимум кинетической энергии по координате u_x составляет 0.1096 эВ – всего 5 % от потенциальной энергии фотовозбуждённого состояния.

Легко видеть, что основная часть избыточной энергии фотовозбуждения тратится на конформационные изменения в опсине. Оставшаяся доля перераспределяется по колебательным модам самого ретиналя либо теряется за счёт столкновительной диссипации. Данное поведение модели полностью соответствует экспериментальным данным [67, 68].

Тем не менее, на рисунке 3 видна также нестабильность поведения квантовой подсистемы в течение первых 500 фс с момента фотовозбуждения. Кроме того, квантовый выход несколько ниже экспериментального значения. Мы предположили, что эффективное перераспределение энергии является ключевым условием стабильной эволюции заселённости электронных состояний и высокого квантового выхода. Данное предположение подтвердилось при анализе более высоких значений α' .

Для $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ можно выделить два оптимальных значения Ω – 0.013 и 0.027. При этом $\Omega_{\text{MAX}} = 0.027$ ($\gamma \approx 1.2 \times 10^{-12} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}$). Наилучшее соответствие экспериментам наблюдается для $\Omega = 0.027$; $\eta_{1x} = 0.0959$; $\eta_{01} = 0.0643$; $\omega^2 = 0.000982$. Максимальная температура по u_x составляет 1224 К, по u_1 – 4280 К.

Более того, максимум температуры по u_1 приходится на 40 фс, тогда как по u_x – на 104–106 фс. То есть, изменения молекулярной решётки ретиналя приходятся на период, когда основная часть избыточной энергии уже передана в апофермент. Данное поведение представляется вполне физическим: белок создаёт «полезную нагрузку», дополнительный барьер, препятствующий цис-транс переходу в отсутствие фотовозбуждения. Именно он играет ключевую роль в стабилизации фотопродукта.

Поведение квантовой подсистемы при указанных параметрах представлено на рисунке 4. Коническое пересечение достигается за 57 фс. Условие $|b_1(500)|^2 < 0.005$ наступает в течение 105 фс, а $|b_1(500)|^2 < 0.00017$. Частота, соответствующая полупериоду колебаний классической подсистемы, составляет 150 см^{-1} . Легко видеть, что когерентный характер фотореакции ярко выражен. Более того, система характеризуется устойчивостью и отсутствием скачков заселённости состояний S_{0Rb} и S_{0Photo} (ср. рис. 3).

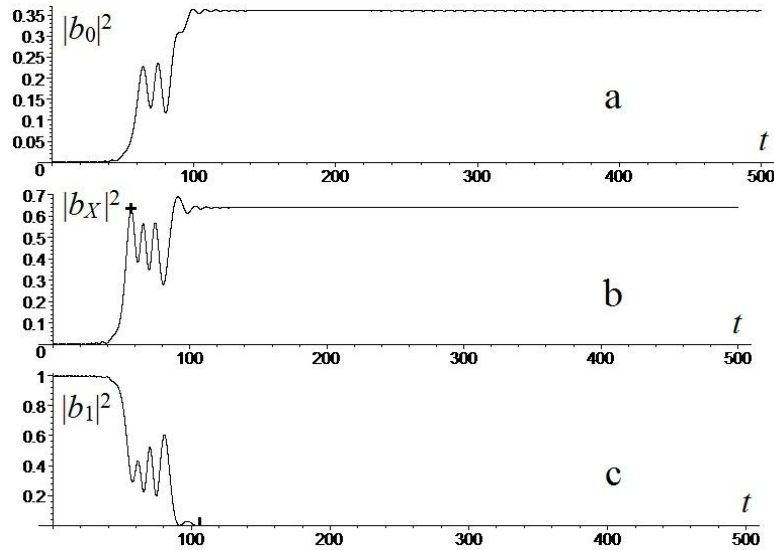


Рис. 4. Эволюция квантовой подсистемы при $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$; $\Omega = 0.027$; $\eta_{1X} = 0.0959$; $\eta_{01} = 0.0643$; $\omega^2 = 0.000982$. Аналогично рисунку 3, показаны заселённости состояний S_{0Rh} (а), S_{0Photo} (b) и остаточная заселённость возбуждённого состояния S_{1Rh} (c), а также момент достижения конического пересечения и окончания эволюции квантовой подсистемы.

На рисунке 5 приведено сравнение поведения классической подсистемы на примере колебаний u_X при различных значениях параметров. Рисунок 5,а соответствует локусу параметров, для которого построены графики эволюции квантовой подсистемы на рисунке 3. Рисунок 5,б показывает поведение u_X , соответствующее локусу для графиков рисунка 4.

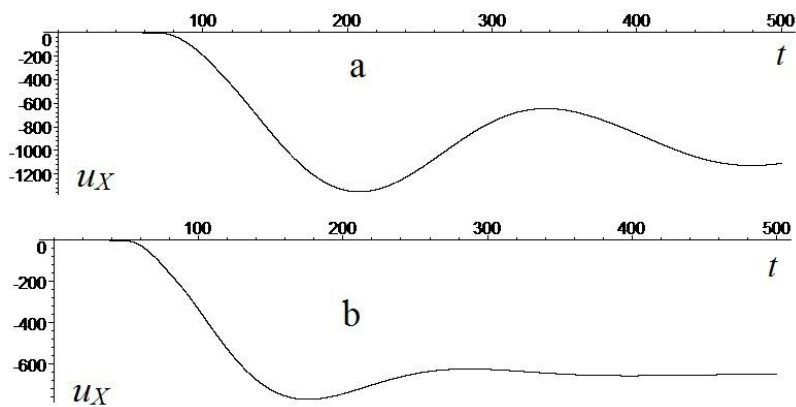


Рис. 5. Координата точечной массы u_X (в относительных единицах) как функция времени для разных сочетаний параметров модели: (а) $\alpha' = 2 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$, $\eta_{1X} = 0.0767$, $\eta_{01} = 0.0676$, $\Omega = 0.009$, $\omega^2 = 0.000621$; (б) $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$, $\eta_{1X} = 0.0959$, $\eta_{01} = 0.0643$, $\omega^2 = 0.000982$. Хорошо видно, что новое положение равновесия u_X отличается от первоначального, поскольку происходит изомеризация.

Сопоставляя рисунки 3, 4 и 5 легко видеть, что стабилизация заселённости электронных состояний наступает только при существенном снижении амплитуды колебаний точечных масс классической подсистемы. С одной стороны, это показывает необходимость эффективной диссипации избыточной энергии фотовозбуждения для стабилизации продуктов фотореакции. С другой стороны, демпфирование на рисунке 5,б является уже несколько избыточным. Это указывает на необходимость улучшения модели, поскольку на экспериментах когерентность сохраняется в течение всей первой пикосекунды с момента фотовозбуждения [11–16].

Для $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ при $\Omega = 0.013$ также характерно соответствие экспериментам по всем шести критериям оценки. Тем не менее, устойчивость квантовой подсистемы значительно ниже – её поведение характеризуется большими скачками заселённости S_{0Rh} и S_{0Photo} . В этом случае картина очень похожа на рисунок 3.

Случай, когда $\alpha' = 4 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ также характеризуется двумя оптимальными значениями Ω : 0.027 и 0.04. Для обоих значений наилучшее соответствие экспериментальным данным наблюдается в узком температурном диапазоне 2025–2080 К по координате u_x . Данные температуры уже не являются минимальными для $\alpha' = 4 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$, однако количественное соответствие экспериментальным данным может наблюдаться вплоть до 1094 К – минимального значения. В то же время, при пониженных температурах когерентность фотоперехода выражена слабее. Кроме того, очень низкие температуры характерны для случаев чрезмерного демпфирования (при $\Omega = \Omega_{MAX} = 0.054$). Фактически, поведение классической подсистемы сводится при $\Omega = \Omega_{MAX}$ к единственному полному колебанию, что заметно противоречит экспериментам (см. выше).

Таким образом, поведение модели хорошо согласуется с множеством экспериментальных данных в широком диапазоне параметров. Тем не менее, наилучшее согласие наблюдается тогда, когда контрольные параметры – температурные максимумы точечных масс с индексами 1 и X – хорошо согласуются с данными Рамановской спектроскопии [63]. С помощью разработанного подхода стала возможной визуализация характерных низкочастотных колебаний решётки ретиналя, наблюдаемой в процессе фотоизомеризации в различных экспериментах [11, 12, 14, 15, 65, 66].

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополненная квантово-классическая модель *цис-транс* фотоизомеризации родопсинового хромофора (ретиналя) исследована в широких диапазонах параметров. Квантово-классические подходы успешно применяются в теоретических исследованиях физико-химических систем на протяжении более чем 60 лет [42–56].

В данной работе ключевая роль отведена анализу взаимосвязи кинетической энергии (температуры) точечных масс в классической подсистеме модели с эволюцией её квантовой подсистемы. В качестве критериев соответствия экспериментам заданы квантовый выход, времена достижения конического пересечения ППЭ и завершения квантовой эволюции, характерный диапазон частот, сопровождающих процесс фотоизомеризации 11-*цис* ретиналя, а также когерентный характер реакции. Найден ряд локусов параметров модели, при которых её поведение хорошо согласуется с экспериментами по всем указанным критериям.

Исследования модели показали, что наиболее близкое соответствие экспериментальным данным наблюдается при тех температурах первичного фотопродукта, которые хорошо согласуются с данными Рамановской спектроскопии. Таким образом, при анализе контрольных параметров дополнительно подтверждена правильность разработанного квантово-классического подхода.

Более того, анализ температур и вязкого трения в модели показал, что важным условием эффективной фотореакции является быстрая стабилизация её первичного фотопродукта S_{0Photo} . Создаваемая апоферментом «полезная нагрузка» введена в модель через вязкое трение. Оказалось, что этот фактор играет ключевую роль в протекании фотоизомеризации: близкое соответствие экспериментам наблюдалось именно в случаях блокирования чрезмерного разогрева точечных масс классической подсистемы. Таким образом, продемонстрировано важное значение эффективной диссипации избыточной энергии фотовозбуждения для стабилизации первичного фотопродукта.

В общем случае, подтверждена сводимость математического описания основных событий первичной фотореакции к одномерной квантово-классической модели. Показан элементарный характер фотоизомеризации хромофора и узкая локализация смещений атомных групп хромофора, а также ключевая роль напряжения хромофора, создаваемых апоферментной частью. Разработанная модель может быть легко адаптирована для исследования любого другого ретиналь-содержащего белка.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 16-07-00305-а и 17-00-00166-КОМФИ), Российского научного фонда (проект 16-11-10163), а также Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий». Авторы благодарны Межведомственному Суперкомпьютерному Центру Российской Академии Наук за предоставленные вычислительные ресурсы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lamb T.D., Collin S.P., Pugh E.N.Jr. Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. P. 960–976. doi: [10.1038/nrn2283](https://doi.org/10.1038/nrn2283)
2. Menon S.T., Han M., Sakmar T.P. Rhodopsin: Structural Basis of Molecular Physiology. *Physiol. Rev.* 2001. V. 81. P. 1659–1688. doi: [10.1152/physrev.2001.81.4.1659](https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1659)
3. Spudich J.L., Yang C.S., Jung K.H., Spudich E.N. Retinylidene Proteins: Structures and Functions from Archaea to Humans. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000. V. 16. P. 365–392. doi: [10.1146/annurev.cellbio.16.1.365](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.16.1.365)
4. Nadochenko V.A., Smitienko O.A., Feldman T.B., Mozgovaya M.N., Shelaev I.V., Gostev F.E., Sarkisov O.M., Ostrovsky M.A. Conical intersection participation in femtosecond dynamics of visual pigment rhodopsin chromophore cis-trans photoisomerization. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2012. V. 446. P. 242–246. doi: [10.1134/S1607672912050080](https://doi.org/10.1134/S1607672912050080)
5. Polli D., Altoe P., Weingart O., Spillane K.M., Manzoni C., Brida D., Tomasello G., Orlandi G., Kukura P., Mathies R.A., Garavelli M., Cerullo G. Conical intersection dynamics of the primary photoisomerization event in vision. *Nature.* 2010. V. 467. P. 440–443. doi: [10.1038/nature09346](https://doi.org/10.1038/nature09346)
6. Yabushita A., Kobayashi T., Tsuda M. Time-resolved spectroscopy of ultrafast photoisomerization of octopus rhodopsin under photoexcitation. *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. P. 1920–1926. doi: [10.1021/jp209356s](https://doi.org/10.1021/jp209356s)
7. Dartnall H.J. The photosensitivities of visual pigments in the presence of hydroxylamine. *Vision Res.* 1968. V. 8. P. 339–358. doi: [10.1016/0042-6989\(68\)90104-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(68)90104-1)
8. Kandori H., Matuoka S., Shichida Y., Yoshizawa T., Ito M., Tsukida K., Balogh-Nair V., Nakanishi K. Mechanism of isomerisation of rhodopsin studied by use of 11-cis-locked rhodopsin analogues excited with a picoseconds laser pulse. *Biochemistry.* 1989. V. 28. P. 6460–6467. doi: [10.1021/bi00441a045](https://doi.org/10.1021/bi00441a045)
9. Mizukami T., Kandori H., Shichida Y., Chen A.-H., Derguini F., Caldwell C.G., Biffe C., Nakanishi K., Yoshizawa T. Photoisomerization mechanism of the rhodopsin chromophore: picosecond photolysis of pigment containing 11-cis-locked eight-membered ring retinal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 4072–4076. doi: [10.1073/pnas.90.9.4072](https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4072)
10. Peteanu L.A., Schoenlein R.W., Wang Q., Mathies R.A. and Shank C.V. The first step in vision occurs in femtoseconds: complete blue and red spectral studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 11762–11766. doi: [10.1073/pnas.90.24.11762](https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11762)

11. Schoenlein R.W., Peteanu L.A., Mathies R.A. and Shank C.V. The first step in vision: femtosecond isomerization of rhodopsin. *Science*. 1991. V. 254. P. 412–415. doi: [10.1126/science.1925597](https://doi.org/10.1126/science.1925597)
12. Johnson P.J.M., Halpin A., Morizumi T., Prokhorenko V.I., Ernst O.P., Miller R.J.D. Local vibrational coherences drive the primary photochemistry of vision. *Nat. Chem*. 2015. V. 7. P. 980–986. doi: [10.1038/nchem.2398](https://doi.org/10.1038/nchem.2398)
13. Schnedermann C., Liebel M., Kukura P. Mode-specificity of vibrationally coherent internal conversion in rhodopsin during the primary visual event. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. P. 2886–2891. doi: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja508941k>
14. Smitienko O., Nadochenko V., Feldman T., Balatskaya M., Shelaev I., Gostev F., Sarkisov O., Ostrovsky M. Femtosecond laser spectroscopy of the rhodopsin photochromic reaction: a concept for ultrafast optical molecular switch creation (ultrafast reversible photoreaction of rhodopsin). *Molecules*. 2014. V. 19. P. 18351–18366. doi: [10.3390/molecules191118351](https://doi.org/10.3390/molecules191118351)
15. Smitienko O.A., Mozgovaya M.N., Shelaev I.V., Gostev F.E., Feldman T.B., Nadochenko V.A., Sarkisov O.M., Ostrovsky M.A. Femtosecond formation dynamics of primary photoproducts of visual pigment rhodopsin. *Biochemistry (Moscow)*. 2010. V. 75. P. 25–35. doi: [10.1134/S0006297910010049](https://doi.org/10.1134/S0006297910010049)
16. Worth G.A., Cederbaum L.S. Beyond Born-Oppenheimer: molecular dynamics through a conical intersection. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2004. V. 55. P. 127–158. doi: [10.1146/annurev.physchem.55.091602.094335](https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.55.091602.094335)
17. Gonzalez-Luque R., Garavelli M., Bernardi F., Merchan M., Robb M.A., Olivucci M. Computational evidence in favor of a two-state, two-mode model of the retinal chromophore photoisomerization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 9379–9384. doi: <http://www.pnas.org/content/97/17/9379>
18. Polli D., Rivalta I., Nenov A., Weingart O., Garavelli M., Cerullo G. Tracking the primary photoconversion events in rhodopsins by ultrafast optical spectroscopy. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2015. V. 14. P. 213–228. doi: [10.1039/c4pp00370e](https://doi.org/10.1039/c4pp00370e)
19. Schapiro I., Ryazantsev M.N., Frutos L.M., Ferre N., Lindh R., Olivucci M. The ultrafast photoisomerizations of rhodopsin and bathorhodopsin are modulated by bond length alternation and HOOP driven electronic effects. *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. P. 3354–3364. doi: [10.1021/ja1056196](https://doi.org/10.1021/ja1056196)
20. Abe M., Ohtsuki Y., Fujimura Y., Domcke W. Optimal control of ultrafast cis-trans photoisomerization of retinal in rhodopsin via a conical intersection. *J. Chem. Phys.* 2015. V. 123. P. 144508. doi: [10.1063/1.2034488](https://doi.org/10.1063/1.2034488)
21. Levine B.G., Martinez T.M. Isomerization through conical intersections. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2008. V. 58. P. 613–634. doi: [10.1146/annurev.physchem.57.032905.104612](https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.57.032905.104612)
22. Tomasello G., Olaso-Gonzalez G., Altoe P., Stenta M., Serrano-Andres L., Merchan M., Orlandi G., Bottoni A., Garavelli M. Electrostatic control of the photoisomerization efficiency and optical properties in visual pigments: on the role of counterion quenching. *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. P. 5172–5186. doi: [10.1021/ja808424b](https://doi.org/10.1021/ja808424b)
23. Kochendoerfer G.G., Mathies R.A. Spontaneous emission study of the femtosecond isomerization dynamics of rhodopsin. *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. P. 14526–14532. doi: [10.1021/jp960509](https://doi.org/10.1021/jp960509)
24. Лахно В.Д., Шигаев А.С., Фельдман Т.Б., Надточенко В.А., Островский М.А. Квантово-классическая модель реакции фотоизомеризации ретиналя в зрительном пигменте родопсине. *ДАН*. 2016. Т. 471. С. 604–608. doi: [10.7868/S0869565216350267](https://doi.org/10.7868/S0869565216350267)
25. Chung W.C., Nanbu S., Ishida T. QM/MM trajectory surface hopping approach to photoisomerization of rhodopsin and isorhodopsin: the origin of faster and more

- efficient isomerization for rhodopsin. *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. P. 8009–8023. doi: [10.1021/jp212378u](https://doi.org/10.1021/jp212378u)
26. Rivalta I., Nenov A., Weingart O., Cerullo G., Garavelli M., Mukamel S. Modelling time-resolved two-dimensional electronic spectroscopy of the primary photoisomerization event in rhodopsin. *J. Phys. Chem. B.* 2014. V. 118. P. 8396–8405. doi: [10.1021/jp502538m](https://doi.org/10.1021/jp502538m)
 27. Tscherbul T.V., Brumer P. Quantum coherence effects in natural light-induced processes: cis–trans photoisomerization of model retinal under incoherent excitation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015. V. 17. P. 30904–30913. doi: [10.1039/c5cp01388g](https://doi.org/10.1039/c5cp01388g)
 28. Weingart O., Altoe P., Stenta M., Bottoni A., Orlandi G., Garavelli M. Product formation in rhodopsin by fast hydrogen motions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011. V. 13. P. 3645–3648. doi: [10.1039/c0cp02496a](https://doi.org/10.1039/c0cp02496a)
 29. Weingart O., Garavelli M. Modelling vibrational coherence in the primary rhodopsin photoproduct. *J. Chem. Phys.* 2012. V. 137. P. 22A523. doi: [10.1063/1.4742814](https://doi.org/10.1063/1.4742814)
 30. Honig B., Karplus M. Implications of torsional potential of retinal isomers for visual excitation. *Nature.* 1971. V. 229. P. 558–560. doi: [10.1038/229558a0](https://doi.org/10.1038/229558a0)
 31. Warshel A. Multiscale modeling of biological functions: from enzymes to molecular machines (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2014. V. 53. No. 38. P. 10020–10031. doi: [10.1002/anie.201403689](https://doi.org/10.1002/anie.201403689)
 32. Andruniow T., Ferre N., Olivucci M. Structure, initial excited-state relaxation, and energy storage of rhodopsin resolved at the multiconfigurational perturbation theory level. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 17908–17913. doi: [10.1073/pnas.0407997101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407997101)
 33. Borhan B., Soutu M.L., Imai H., Shichida Y., Nakanishi K. Movement of retinal along the visual transduction path. *Science.* 2000. V. 288. P. 2209–2212. doi: [10.1126/science.288.5474.2209](https://doi.org/10.1126/science.288.5474.2209)
 34. Liu R.S.H. Photoisomerization by hula-twist: a fundamental supramolecular photochemical reaction. *Acc. Chem. Res.* 2001. V. 34. P. 555–562. doi: [10.1021/ar000165c](https://doi.org/10.1021/ar000165c)
 35. Liu R.S., Yang L.Y., Liu J. Mechanisms of photoisomerization of polyenes in confined media: from organic glasses to protein binding cavities. *Photochem. Photobiol.* 2007. V. 83. P. 2–10. doi: [10.1562/2006-01-27-RA-786](https://doi.org/10.1562/2006-01-27-RA-786)
 36. Nakamichi H., Okada T. Crystallographic analysis of primary visual photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. V. 45. P. 4270–4273. doi: [10.1002/anie.200600595](https://doi.org/10.1002/anie.200600595)
 37. Smith S.O., Courtin J., de Groot H.J.M., Gebhard M., Lugtenburg J. ¹³C magic-angle spinning NMR studies of bathorhodopsin, the primary photoproduct of rhodopsin. *Biochemistry.* 1991. V. 30. P. 7409–7415. doi: [10.1021/bi00244a007](https://doi.org/10.1021/bi00244a007)
 38. Saam J., Tajkhorshid E., Hayashi S., Schulten K. Molecular dynamics investigation of primary photoinduced events in the activation of rhodopsin. *Biophys. J.* 2002. V. 83. P. 3097–3112. doi: [10.1016/S0006-3495\(02\)75314-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75314-9)
 39. Yamada A., Yamato T., Kakitani T., Yamamoto S. Torsion potential works in rhodopsin. *Photochem. Photobiol.* 2014. V. 79. P. 476–486. doi: [10.1111/j.1751-1097.2004.tb00037.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2004.tb00037.x)
 40. Kholmurodov Kh.T., Feldman T.B., Ostrovsky M.A. Visual pigment rhodopsin: molecular dynamics of 11-cis-retinal chromophore and amino-acid residues in the chromophore center. *Computer simulation study, Mendeleev comm.* 2006. V. 1. P. 1–8. doi: [10.1070/MC2006v016n01ABEH002255](https://doi.org/10.1070/MC2006v016n01ABEH002255)
 41. Isin B., Schulten K., Tajkhorshid E., Bahar I. Mechanism of signal propagation upon retinal isomerization: insights from molecular dynamics simulations of rhodopsin restrained by normal modes. *Biophys. J.* 2008. V. 95. P. 789–803. doi: [10.1529/biophysj.107.120691](https://doi.org/10.1529/biophysj.107.120691)

42. Holstein T. Studies of polaron motion: Part I. The molecular-crystal model. *Ann. Phys.* 1959. V. 8. P. 325–342. doi: [10.1016/0003-4916\(59\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0003-4916(59)90002-8)
43. Davydov A.S. The theory of contraction of proteins under their excitation. *J. Theor. Biology.* 1973. V. 38. P. 559–569. doi: [10.1016/0022-5193\(73\)90256-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(73)90256-7)
44. Davydov A.S. Solitons and energy transfer along protein molecules. *J. Theor. Biology.* 1977. V. 66. P. 379–387. doi: [10.1016/0022-5193\(77\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0022-5193(77)90178-3)
45. *Physics in One Dimension*. Ed. Bernassoni J. Springer-Verlag, 1981. (Springer series in solid-state sciences. Vol. 23).
46. Okahata Y., Kobayashi T., Tanaka K., Shimomura M.J. Anisotropic Electric Conductivity in an Aligned DNA Cast Film. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 6165–6166. doi: [10.1021/ja980165w](https://doi.org/10.1021/ja980165w)
47. *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*. Eds. Starikov E.B., Lewis J.P., Tanaka S. Elsevier, 2006. ISBN: 9780080461014.
48. Cramer T., Steinbrecher T., Labahn A., Koslowski T. Static and dynamic aspects of DNA charge transfer: a theoretical perspective. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2005. V. 7. P. 4039–4050. doi: [10.1039/B507454A](https://doi.org/10.1039/B507454A)
49. Lakhno V.D. Oscillations in the primary charge separation in bacterial photosynthesis. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002. V. 4. P. 2246–2250. doi: [10.1039/b102700j](https://doi.org/10.1039/b102700j)
50. Lakhno V.D. Dynamical theory of primary processes of charge separation in the photosynthetic reaction center. *J. Biol. Phys.* 2005. V. 31. P. 145–159. doi: [10.1007/s10867-005-5109-1](https://doi.org/10.1007/s10867-005-5109-1)
51. Komineas S., Kalosakas G., Bishop A.R. Effects of intrinsic base-pair fluctuations on charge transport in DNA. *Phys. Rev. E.* 2002. V. 65. P. 061905. doi: [10.1103/PhysRevE.65.061905](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.061905)
52. Maniadis P., Kalosakas G., Rasmussen K.O., Bishop A.R. AC conductivity in a DNA charge transport model. *Phys. Rev. E.* 2005. V. 72. P. 021912. doi: [10.1103/PhysRevE.72.021912](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.021912)
53. Diaz E., Lima R.P.A., Dominguez-Adame F. Bloch-like oscillations in the Peyrard-Bishop-Holstein model. *Phys. Rev. B.* 2008. V. 78. P. 134303. doi: [10.1103/PhysRevB.78.134303](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.78.134303)
54. Lakhno V.D., Sultanov V.B., Montgomery Pettitt B. Combined hopping–superexchange model of a hole transfer in DNA. *Chem. Phys. Lett.* 2004. V. 400. P. 47–53. doi: [10.1016/j.cplett.2004.10.077](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.10.077)
55. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. A new approach to microscopic modeling of a hole transfer in heteropolymer DNA. *Chem. Phys. Lett.* 2011. V. 513. P. 276–279. doi: [10.1016/j.cplett.2011.07.080](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.07.080)
56. Korshunova A.N., Lakhno V.D. A new type of localized fast moving electronic excitations in molecular chains. *Physica E.* 2014. V. 60. P. 206–209. doi: [10.1016/j.physe.2014.02.025](https://doi.org/10.1016/j.physe.2014.02.025)
57. Ganter U.M., Schmid E.D., Perez-Sala D., Rando R.R., Siebert F. Removal of the 9-methyl group of retinal inhibits signal transduction in the visual process. A Fourier transform infrared and biochemical investigation. *Biochemistry.* 1989. V. 28. P. 5954–5962. doi: [10.1021/bi00440a036](https://doi.org/10.1021/bi00440a036)
58. Han M., Groesbeek M., Smith S.O., Sakmar T.P. Role of the C9 methyl group in rhodopsin activation: characterization of mutant opsins with the artificial chromophore 11-cis-9-demethylretinal. *Biochemistry.* 1998. V. 37. P. 538–545. doi: [10.1021/bi972060w](https://doi.org/10.1021/bi972060w)
59. Meyer C.K., Bohme M., Ockenfels A., Gartner W., Hofmann K.P., Ernst O.P. Signaling states of rhodopsin. Retinal provides a scaffold for activating proton transfer switches. *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 19713–19718. doi: [10.1074/jbc.M000603200](https://doi.org/10.1074/jbc.M000603200)

60. Lemaitre V., Yeagle P., Watts A. Molecular dynamics simulations of retinal in rhodopsin: from the dark-adapted state towards lumirhodopsin. *Biochemistry*. 2005. V. 44. P. 12667–12680. doi: [10.1021/bi0506019](https://doi.org/10.1021/bi0506019)
61. Kholmurodov Kh.T., Feldman T.B., Ostrovskii M.A. Molecular dynamics simulation and experimental studies of the visual pigment rhodopsin: multiple conformational states and structural changes. In: *Molecular Simulation Studies in Material and Biological Sciences*. Ed. Kh.T. Kholmurodov, N.Y.: Nova Science Publishers Inc., 2007. P. 85–113.
62. Lin S.W., Groesbeek M., van der Hoef I., Verdegem P., Lugtenburg J., and Mathies R.A. Vibrational assignment of torsional normal modes of rhodopsin: probing excited-state isomerization dynamics along the reactive C11dC12 torsion coordinate. *J. Phys. Chem. B*. 1998. V. 102. P. 2787–2806. doi: [10.1021/jp972752u](https://doi.org/10.1021/jp972752u)
63. Kim J.E., Mathies R.A. Anti-stokes Raman study of vibrational cooling dynamics in the primary photochemistry of rhodopsin. *J. Phys. Chem. A*. 2002. V. 106. P. 8508–8515. doi: [10.1021/jp021069r](https://doi.org/10.1021/jp021069r)
64. Fialko N.S., Lakhno V.D. Nonlinear dynamics of excitations in DNA. *Phys. Lett. A*. 2000. V. 278. P. 108–112. doi: [10.1021/10.1016/S0375-9601\(00\)00755-6](https://doi.org/10.1021/10.1016/S0375-9601(00)00755-6)
65. Wang Q., Schoenlein R.W., Peteanu L.A., Mathies R.A., Shank C.V. Vibrationally coherent photochemistry in the femtosecond primary event of vision. *Science*. 1994. V. 266. P. 422–424. doi: [10.1126/science.7939680](https://doi.org/10.1126/science.7939680)
66. Feldman T.B., Smitienko O.A., Shelaev I.V., Gostev F.E., Nekrasova O.V., Dolgikh D.A., Nadtochenko V.A., Kirpichnikov M.P., Ostrovsky M.A. Femtosecond spectroscopic study of photochromic reactions of bacteriorhodopsin and visual rhodopsin. *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*. 2016. V. 164. P. 296–305. doi: [10.1016/j.jphotobiol.2016.09.041](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.09.041)
67. Cooper A. Energy uptake in the first step of visual excitation. *Nature*. 1979. V. 282. P. 531–533. doi: [10.1038/282531a0](https://doi.org/10.1038/282531a0)
68. Birge R.R., Cooper T.M. Energy storage in the primary step of the photocycle of bacteriorhodopsin. *Biophys. J*. 1983. V. 42. P. 61–69. doi: [10.1016/S0006-3495\(83\)84369-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84369-0)

Рукопись поступила в редакцию 30.03.2018.
Дата опубликования 25.05.2018.