

Анализ свойств локусов многопараметрического пространства квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина

Шигаев А.С., Лихачёв И.В., Лахно В.Д.

Институт математических проблем биологии РАН, Пуццино, Московская область, Россия

shials@rambler.ru

Модифицированная квантово-классическая модель фотоизомеризации хромофора в зрительном пигменте родопсине исследована с точки зрения объёмов локусов многомерного пространства параметров, в пределах которых наблюдается хорошее согласие между результатами расчётов и экспериментальными данными. Квантовая подсистема модели включает основное и возбуждённое состояния хромофора – 11-*цис* ретиналя – а также основное состояние первичного фотопродукта. Каждому состоянию поставлена в соответствие одна материальная точка классической подсистемы, соответствующая той или иной атомной группировке хромофора. В данной работе исследована последняя модификация квантово-классической модели фотореакции с квадратично-экспоненциальной зависимостью электронно-колебательной константы связи от смещения точечных масс. Показано, что «многомерный объём» каждого локуса является достаточно малым. Тем не менее, отношение диапазона значений каждого параметра внутри того или иного объёма к полному интервалу варьирования данного параметра оказалось достаточно реалистичным с точки зрения фотохимии и биофизики.

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

Analysis of properties of loci in the multiparameter space of the quantum-classical model of rhodopsin photoisomerization

Shigaev A.S., Lihachev I.V., Lakhno V.D.

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Pushchino, Russia

The modified quantum-classical model of photoisomerization of retinal chromophore in the visual rhodopsin was studied from the point of view of the multidimensional parameter space loci's volumes, within which there is a good agreement between the computation results and experimental data. The quantum subsystem of the model includes the ground and excited states of the chromophore – 11-*cis* retinal – and the ground state of the primary photoproduct. Each state is associated with one mass point of the classical subsystem, corresponding to one or another atomic group of the chromophore. Here we study the latest modification of the quantum-classical photoreaction model with a quadratic-exponential dependence of the electronic-vibrational coupling constant on the displacement of point masses. The “multidimensional volume” of each locus shown to be a quite small one. Nevertheless, the ratio of the range of values of each parameter within a given volume to the full range of variation of this parameter shown to be quite realistic from the point of view of photochemistry and biophysics.

Key words: rhodopsin, retinal chromophore, cis-trans photoisomerization, potential energy surface, quantum classical model.

1. Введение

Зрительный родопсин эукариот является типичным рецептором, связанным с G-белком и играет ключевую роль в фоторецепции у высших организмов [1, 2]. Изомеризация его хромофора (11-*цис* ретиналя) – одна из самых быстрых реакций в природе: время её элементарного акта не превышает 0.1 пс [3, 4], а окончательное формирование

основного состояния первичного фотопродукта завершается в течение 0.2 пс [5, 6]. Кроме того, данная реакция обладает абсолютной селективностью в отношении направления и высоким квантовым выходом (0.64 [7]), не зависящим ни от температуры [8], ни от длины волны поглощаемого света [9].

Фотоизомеризация хромофора является первой и единственной фотореакцией во всём каскаде

дальнейших конформационных перестроек родопсина и обладает выраженным когерентным характером сигналов поглощения фотопродуктов [10–12], причём данная когерентность сохраняется значительно дольше характерных для фотоперехода 0.2 пс [11]. Дополнительной важной особенностью фотореакции является крайне низкий квантовый выход флуоресценции возбуждённого состояния: его величина не превышает 0.005 [13], а по некоторым оценкам составляет около 10^{-5} [14, 15].

Механизм первичной фотореакции в родопсине до сих пор является слабо изученным. Одним из перспективных инструментов исследования физико-химической основы данной реакции являются простые математические модели (англ. «oversimplified models»), основанные на одномодовом приближении: наиболее известной среди них является квантовая модель Хан – Стока [16–18]. Слабым местом данной квантовой модели является невозможность изучения связи молекулярно-динамической траектории фотореакции в окрестностях конического пересечения поверхностей потенциальной энергии, соответствующих основному и возбуждённому состояниям, с каналами утилизации избыточной энергии светового кванта, поглощённого хромофором.

В этом плане намного более перспективным является квантово-классический подход, применяемый нашей группой в исследованиях первичной фотореакции в родопсине с 2015 года [19–22]. В отличие от модели Хан – Стока, в квантово-классической модели потеря избыточной энергии светового кванта способна происходить одновременно с фотореакцией, что позволяет изучать вклад канала перехода энергии светового кванта в потенциальную энергию конформационных напряжений апоферментной части родопсина в общую диссипацию энергии после фотовозбуждения.

Одной из ключевых проблем квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина является слишком малый «объём» локусов многопараметрического пространства модели, в пределах которых наблюдается хорошее согласие между результатами расчёта и экспериментальными данными. Данная проблема в некоторой степени решена путём ввода квадратично-экспоненциальной зависимости электронно-колебательной константы связи от смещения точечных масс в уравнения модели и подбора таких параметров данной зависимости, при которых интеграл константы связи (имеющей размерность силы, см. ниже) по координате не превышает энергии светового кванта [22]. Тем не менее, свойства указанных локусов параметров в работе [22] специально не исследовались.

Данная работа посвящена исследованию свойств локусов многопараметрического пространства модифицированной квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина с квадратично-

экспоненциальной зависимостью электронно-колебательной константы связи от смещения точечных масс. Ключевой характеристикой для каждого параметра являлось отношение диапазона его значений внутри локуса к полному диапазону варьирования. Границы последнего задавались из литературных данных и/или соображений физической реалистичности.

2. Модель

2.1. Уравнения и параметры модели

Квантово-классическая модель первичной фотореакции в родопсине включает три вибронных состояния [20–22]: 1) S_{0Rh} – основное состояние с 11-цис ретиналем, 2) S_{1Rh} – фотовозбуждённое состояние и 3) S_{0Photo} – основное состояние первичного фотопродукта. Для данных состояний в модели традиционно приняты индексы 0, 1 и X соответственно. В квантовой подсистеме диагональные матричные элементы v_0 , v_1 и v_X соответствуют абсолютным величинам разности энергий каждого из указанных состояний и фотовозбуждённого состояния и, соответственно, $v_1 = 0$, $v_0 = |v_1 - v_0|$, $v_X = |v_1 - v_X|$. Традиционное условие нормировки для заселённостей состояний $|b_n|^2$ (n – индекс состояния) имеет вид $|b_0|^2 + |b_1|^2 + |b_X|^2 = 1$. Классическая подсистема включает три точечные массы, каждая из которых соответствует одному из состояний. Уравнения движения модели построены на основе гамильтониана

$$H = \sum_n \frac{K\tilde{u}_n^2}{2} + \sum_n \frac{\tilde{p}_n^2}{2M} + \sum_{n,k}^{n \neq k} v_{n,k} b_n b_k^* + \sum_n v_n b_n b_n^* + \sum_n \alpha' \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_n^2] \cdot \tilde{u}_n |b_n|^2, \quad (1)$$

где b_n и b_k^* – комплексно сопряжённые волновые функции состояний, $v_{n,k}$ – недиагональные матричные элементы перехода, \tilde{u}_n – координата материальной точки, соответствующей n -му состоянию, M – её масса, K – упругая константа, регулирующая отклонение точки от положения равновесия, \tilde{p}_n – её импульс, α' – вибронно-колебательная константа связи и \tilde{Z} – коэффициент её снижения с ростом квадрата координаты.

Данному гамильтониану соответствует система уравнений движения

$$\begin{aligned}
ih \frac{db_n}{d\tilde{t}} &= \sum_{n,k}^{n \neq k} v_{n,k} b_k + v_n b_n + \alpha' \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_n^2] \cdot |b_n|^2 \\
\frac{d\tilde{u}_n}{d\tilde{t}} &= \frac{\tilde{p}_n}{M} \\
\frac{d\tilde{p}_n}{d\tilde{t}} &= -\frac{dH}{d\tilde{u}_n} = M \frac{d^2\tilde{u}_n}{d\tilde{t}^2} = \\
&= -K\tilde{u}_n - \gamma \frac{d\tilde{u}_n}{d\tilde{t}} + \alpha' \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_n^2] \cdot 2\tilde{Z}\tilde{u}_n \cdot |b_n|^2 - \\
&- \alpha' \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_n^2] \cdot |b_n|^2.
\end{aligned} \quad (2)$$

2.2. Обезразмеривание уравнений модели

При обезразмеривании системы (2) требовали выполнения условия

$$\frac{\alpha' \tau^2}{MU} = 1 \quad (3)$$

где τ – принятое в модели характерное время, равное 10^{-15} с, U – характерное смещение точечной массы, зависящее от α' , M и τ . Безразмерные смещения сайтов u_n , безразмерное время t и безразмерный коэффициент снижения константы связи со смещением сайта Z определяются через следующие соотношения

$$t = \frac{\tilde{t}}{\tau}, \quad u_n = \frac{\tilde{u}_n}{U}, \quad Z = \tilde{Z} \cdot U^2 \quad (4).$$

Безразмерный вариант любого матричного элемента v обозначается буквой η и связан с размерным вариантом через соотношение

$$\eta_n = v_n \frac{\tau}{\hbar} \quad (5).$$

Поведение классической подсистемы управляется безразмерным трением и безразмерной квадратичной частотой, которая является заменой упругой константы

$$\Omega = \gamma \frac{\tau}{M}, \quad \omega^2 = \tilde{\omega}^2 \tau^2 = K \frac{\tau^2}{M} \quad (6).$$

Константа связи при обезразмеривании преобразована в произведение $\kappa\omega^2$, зависящее от α'

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

(сам по себе параметр κ не имеет физического смысла). Обезразмеренная система (2) имеет вид

$$\begin{aligned}
i\dot{b}_0 &= \eta_{01} b_1 + \eta_{0x} b_x + \\
&+ \exp[-Zu_0^2] \cdot u_0 b_0 \kappa\omega^2 + \eta_0 b_0 \\
i\dot{b}_1 &= \eta_{1x} b_x + \eta_{01} b_0 + \\
&+ \exp[-Zu_1^2] \cdot u_1 b_1 \kappa\omega^2 + \eta_1 b_1 \\
i\dot{b}_x &= \eta_{1x} b_1 + \eta_{0x} b_0 + \\
&+ \exp[-Zu_x^2] \cdot u_x b_x \kappa\omega^2 + \eta_x b_x \\
\ddot{u}_0 &= -\omega^2 u_0 - \Omega \dot{u}_0 + \exp[-Zu_0^2] \cdot 2Zu_0^2 \cdot |b_0|^2 - \\
&- \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_0^2] \cdot |b_0|^2 \\
\ddot{u}_1 &= -\omega^2 u_1 - \Omega \dot{u}_1 + \exp[-Zu_1^2] \cdot 2Zu_1^2 \cdot |b_1|^2 - \\
&- \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_1^2] \cdot |b_1|^2 \\
\ddot{u}_x &= -\omega^2 u_x - \Omega \dot{u}_x + \exp[-Zu_x^2] \cdot 2Zu_x^2 \cdot |b_x|^2 - \\
&- \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_x^2] \cdot |b_x|^2.
\end{aligned} \quad (8)$$

Данная система была исследована численно методом Рунге – Кутты IV порядка. Диапазоны параметров, в которых проводилось исследование, были аналогичны заданным в работе [22].

2.3. Методика исследования локусов параметров

Модель исследовали в два этапа. Первый этап – получение и отбор 300 сочетаний параметров модели, для которых наблюдается наилучшее соответствие между расчётными и экспериментальными данными. В качестве главного критерия соответствия экспериментам была традиционно выбрана остаточная заселённость возбуждённого состояния $|b_1|^2$. Данный критерий отражает долю молекул, «застрявших» в возбуждённом состоянии на десятки пикосекунд и, в конце концов, излучивших поглощённый квант света, не претерпев каких-либо конформационных изменений. Легко видеть, что здесь контрольной экспериментальной величиной является квантовый выход флуоресценции возбуждённого состояния, см. выше. Оптимальное сочетание параметров, при котором $|b_1|^2$ было наименьшим, вычисляли при помощи специфического алгоритма векторного поиска. Полученные сочетания являлись центрами тех самых локусов многопараметрического пространства, которые были исследованы в данной работе.

Вторым этапом была оценка совокупности «срезов» каждого локуса по каждому из параметров модели. Для каждой точки многопараметрического пространства (сочетания параметров) варьировали η_{1x} , η_{01} , γ , ω , α' , и Z в окрестностях исходного значения. Границы интервала значений исследуемого параметра задавались условием $|b_1|^2 \leq 0.005$, согласно экспериментам, см. [13]. При варьировании каждого отдельного параметра остальные оставались неизменными. Шаг варьирования каждого параметра был в среднем на 4 порядка меньше того же параметра на первом этапе, то есть при поиске оптимальных сочетаний.

«Объём» локуса оценивали по совокупности ширины интервалов всех шести варьируемых параметров модели.

3. Результаты и обсуждение

При исследовании совокупности «срезов» каждого локуса выявлен ряд особенностей. В частности, такие характеристики срезов как «многомерный объём» оказались достаточно однородными по всей совокупности исследованных локусов. Тем не менее, в большинстве случаев значительная ширина одного или двух срезов локуса компенсировалась сниженной шириной остальных. В итоге, из 300 исследованных локусов оптимальной шириной всех срезов обладали не более 45. Таким образом, анализ локусов может быть дополнительным инструментом оценки качества квантово-классической модели.

С другой стороны, характеристики оптимальных локусов параметров указывают на вполне удовлетворительную реалистичность полученных результатов. Например, ширина среза η_{1X} находится в диапазоне от 0.002 до 0.0035, что в пересчёте на температуру составляет 14–28 К, то есть примерно в полтора раза больше средней ширины температурного оптимума большинства ферментов. Аналогичный интервал для η_{01} ещё выше – от 22 до 46 К.

Свойства локусов в плане диапазона частот для всей совокупности исследованных сочетаний показали существенную консервативность модели в плане данного параметра: ширина среза составляла всего несколько обратных сантиметров. Стоит отметить, что параметры химических связей в хромофоре родопсина действительно таковы, что даже незначительное изменение их свойств существенно влияет на фотореакцию (как известно, хромофор серьёзно деформирован за счёт влияния связанной с ним белковой части). То же самое верно и для коэффициента вязкого трения γ .

Наконец, ширины срезов по α' и \tilde{Z} , которые составляют 0.01–0.05 эВ/Å и 0.03–0.07 Å⁻² соответственно, являются малыми только в сравнении с общим диапазоном варьирования параметров α' и \tilde{Z} , но никак не сами по себе. Это легко видеть, сравнив первый диапазон с интервалами η_{1X} и η_{01} и помня, что любое $v_{i,j}$ всего в полтора раза больше, чем $\eta_{i,j}$, а во втором диапазоне извлечь корень из верхней и нижней границ.

Таким образом, мы приходим к выводу, что новая модификация квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина обладает удовлетворительной устойчивостью, по крайней мере для некоторой (хотя и небольшой) доли параметрических локусов.

4. Список литературы

1. Palczewski K.G Protein-Coupled Receptor Rhodopsin. *Ann. Rev. Biochem.* 2006. V. 75. P. 743–767. doi: [10.1146/annurev.biochem.75.103004.142743](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142743)
2. Lamb T., Collin S., 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)
3. 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)
4. 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)
5. Peteanu L.A., Schoenlein R.W., Wang Q., Mathies R.A., Shank C.V. The first step in vision occurs in femtoseconds: complete blue and red spectral studies. *PNAS USA.* 1993. V. 90. P. 11762–11766. doi: [10.1073/pnas.90.24.11762](https://doi.org/10.1073/pnas.90.24.11762)
6. 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. *PNAS USA.* 1993. V. 90. P. 4072–4076. doi: [10.1073/pnas.90.9.4072](https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4072)
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. Hurley J., Ebrey T., Honig B., Ottolenghi M. Temperature and wavelength effects on the photochemistry of rhodopsin, isorhodopsin, bacteriorhodopsin and their photoproducts. *Nature.* 1977. V. 270. P. 540–542. doi: [10.1038/270540a0](https://doi.org/10.1038/270540a0)
9. Kim J.E., Tauber M.E., Mathies R.A. Wavelength Dependent Cis-Trans Isomerization in Vision. *Biochemistry.* 2001. V. 40. No. 46. P. 13774–13778. doi: [10.1021/bi0116137](https://doi.org/10.1021/bi0116137)
10. Schoenlein R.W., Peteanu L.A., Mathies R.A., 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)
11. 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)
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. Guzzo A.V., Pool G.L. Visual Pigment Fluorescence. *Science*. 1968. V. 159. No. 3812. P. 312–314. doi: [10.1126/science.159.3812.312](https://doi.org/10.1126/science.159.3812.312)
 14. Doukas A.G., Junnarkar M.R., Alfano R.R., Callender R.H., Kakitani T., Honig B. Fluorescence quantum yield of visual pigments: evidence for subpicosecond isomerization rates. *PNAS USA*. 1984. V. 81. P. 4790–4794. doi: [10.1073/pnas.81.15.4790](https://doi.org/10.1073/pnas.81.15.4790)
 15. 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)
 16. Hahn S., Stock G. Quantum-Mechanical Modeling of the Femtosecond Isomerization in Rhodopsin. *J. Phys. Chem. B*. 2000. V. 104. P. 1146–1149. doi: [10.1021/jp992939g](https://doi.org/10.1021/jp992939g)
 17. Hahn S., Stock G. Femtosecond secondary emission arising from the nonadiabatic photoisomerization in rhodopsin. *Chem. Phys.* 2000. V. 259. Iss. 2–3. P. 297–312. doi: [10.1016/S0301-0104\(00\)00201-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0104(00)00201-9)
 18. Hahn S., Stock G. Ultrafast cis-trans photoswitching: A model study. *J. Chem. Phys.* 2002. V. 116. P. 1085–1091. doi: [10.1063/1.1428344](https://doi.org/10.1063/1.1428344)
 19. 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)
 20. Шигаев А.С., Фельдман Т.Б., Надточенко В.А., Островский М.А., Лахно В.Д. Исследование фотоизомеризации хромофора родопсина на основе квантово-классической модели. *Мат. биол. и биоинф.* 2018. Т. 13. № 1. С. 169–186. doi: [10.17537/2018.13.169](https://doi.org/10.17537/2018.13.169)
 21. Shigaev A.S., Feldman T.B., Nadtochenko V.A., Ostrovsky M.A., Lakhno V.D. Quantum-classical modeling of rhodopsin photoisomerization: *Keldysh Institute Preprints*. 2018. No. 27. P. 28. doi: [10.20948/prepr-2018-27-e](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-27-e)
 22. Shigaev A.S., Feldman T.B., Nadtochenko V.A., Ostrovsky M.A., Lakhno V.D. Quantum-classical model of the rhodopsin retinal chromophore cis-trans photoisomerization with modified inter-subsystem coupling. *Comp. and Theor. Chem.* 2020. V. 1181. Article No. 112831. doi: [10.1016/j.comptc.2020.112831](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.112831)