# КВАНТОВО – ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ЭЛЕКТРОННЫХ СПЕКТРОВ РЕТИНАЛЯ В ФОТОРЕЦЕПТОРНОМ БЕЛКЕ РОДОПСИНЕ

**Бравая К.Б., Боченкова А.В., Немухин А.В.**
МГУ им М.В. Ломономова, г. Москва

**Бравая К.Б.**
**Боченкова А.В.**
**Немухин А.В.**
МГУ им М.В. Ломономова

В последнее время в связи с развитием вычислительной техники появилась возможность расчета больших биомолекулярных систем. Наиболее интересным представляется исследование различных ферментативных реакций, в частности явления ферментативного катализа. Примером таких реакций является фотоизомеризация молекулы ретиналя, которая в растворе является пикосекундной, в то время как в белке родопсине - фемтосекундной.

Большинство процессов зрительной рецепции основано на фотоизомеризации различных форм ретиналя при поглощении света в видимом диапазоне. Молекула ретиналя является сопряженной полиеновой цепочкой, содержащей шесть двойных связей. Ретиналь в 11 цис- конфигурации в форме протонированного основания Шиффа является хромофором в фоторецепторном белке родопсине (рис. 1).

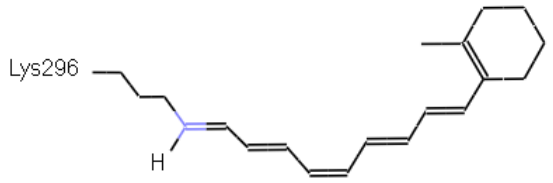


*Рис. 1 Схема геометрической конфигурации ретиналя в родопсине*

Фотоцикл родопсина инициируется поглощением кванта света, соответствующим вертикальному $S_0$ – $S_1$ электронному переходу в молекуле хромофора. Эффективность последующей реакции фотоизомеризации, а именно высокая константа скорости и квантовый выход, обусловлена каталитическим действием белка. Исследование свойств молекулы ретиналя в зависимости от окружения является необходимым для его понимания. Изменение равновесной геометрической конфигурации и положения полосы максимума поглощения $S_0$ – $S_1$ перехода служит основным критерием влияния окружения. Так, известно, что в растворе для ретиналя характерна плоская конформация, в то время как в родопсине – скрученная. В растворе максимуму поглощения в электронном спектре протонированного основания Шиффа 11-цис ретиналя соответствует длина волны 445 нм [1], в то время как для родопсина длина волны максимума поглощения составляет 498 нм [2].

Целью данной работы было исследование влияния белкового окружения на равновесную структуру и положение полосы максимума поглощения ретиналя в родопсине.

Для непосредственного учета влияния белкового окружения на геометрическую конфигурацию ретиналя нами был использован комбинированный метод квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ), развитый в рамках двух вычислительных пакетов программ PC GAMESS и TINKER. Основная идея данного метода заключается в комбинировании методов квантовой химии высокого уровня точности для моделирования электронной структуры центральной части системы с более экономичным классическим описанием окружения. В рамках использованной модели “механического внедрения” граница между двумя областями описывается с помощью стандартных силовых полей молекулярной механики [3]. Разработанный эффективный алгоритм поиска стационарных точек позволил проводить градиентную геометрическую оптимизацию молекулярных систем, состоящих из нескольких тысяч атомов.

Рассматриваемая модель родопсина включала в себя молекулу ретиналя и мономерную субъединицу А белка родопсина [4]. Суммарное число атомов составило 5401. Квантово-химическая подсистема состояла из молекулы ретиналя и стабилизирующего противоиона – карбоксильной группы аминокислотного остатка

Glu113 (58 атомов) (рис. 2). Геометрическая оптимизация проводилась в рамках метода RHF/6-31G*/AMBER. В качестве стартовой структуры для полной геометрической оптимизации всей системы использовалась плоская модель ретиналя, оптимизированная предварительно на том же уровне теории в отсутствии окружения. Полученная равновесная геометрическая конфигурация исследуемой системы хорошо совпадает с рентгеноструктурными данными.

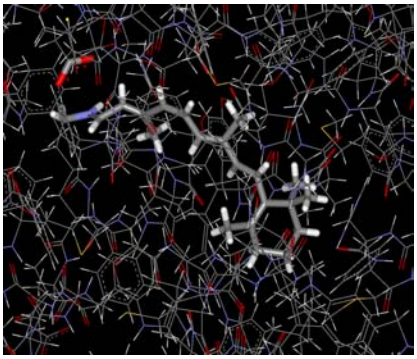

*Рис. 2. Фрагмент модели родопсина с выделенными атомами, входящими в квантовую часть.*

В связи с нейтральностью белкового кармана, в котором расположена молекула хромофора, электростатические и поляризационные взаимодействия белкового окружения с хромофорной группой предполагались достаточно малыми, вследствие этого моделирование электронного спектра молекулы ретиналя проводилось в двух найденных конформациях: плоской, характерной для раствора, и скрученной, отвечающей белковому окружению.

Для исследования влияния изменения геометрии ретиналя были проведены расчеты энергий $S_0$ – $S_1$ перехода методом CASSCF/6-31G* для двух различных моделей ретиналя с учетом $\pi$ - приближения, т.е. рассматривались только $\pi$ - $\pi$* - переходы. В активное пространство включалось 12 орбиталей и 12 электронов. Установлено, что изменение геометрии ретиналя от плоской к скрученной ведет к кардинальному изменению характера $S_0$ – $S_1$ перехода: от перехода в рамках одной $\pi$ - подсистемы к переходу между двумя различными $\pi$ - подсистемами, приводящее к батохромному сдвигу (в сторону увеличения длин волн) несмотря на уменьшение длины сопряжения в полиеновой цепи молекулы ретиналя. В результате расчета был получен сдвиг полосы максимума поглощения в сторону увеличения длин волн, составивший 60 нм, что хорошо согласуется с экспериментальными данными 53 нм. Таким образом, было установлено, что определяющим фактором смещения полосы максимума поглощения является изменение геометрии ретиналя в белковом окружении.

В числе факторов, влияющих на абсолютное положение полосы максимума поглощения, можно выделить влияние стабилизирующего противоиона. Было установлено, что добавление к исследуемой модели противоиона ведет к смещению положения максимума поглощения ретиналя в родопсине в сторону уменьшения длин волн, однако не меняет характера $S_0$ – $S_1$ перехода.

**Литература**


1. *Freedman K.A., Becker R.S.*//J. Am. Chem. Soc. 1986. № 108. P. 1245 – 1251
2. *Кандори Х., Шичида И., Иошизава Т.*// Биохимия. 2001. № 66. С. 1483-1498
3. *Bakowies D., Thiel W.*.// J. Phys. Chem. 1996. № 100. P. 10580 – 10594
4. (http://www.rcbs.org/pdb код структуры 1HZX)