

## **Проблемы квантово-классического моделирования первичной фотореакции в родопсине**

**Шигаев А.С.\* , Лихачёв И.В., Лахно В.Д.\*\***

*Институт математических проблем биологии РАН - филиал Института прикладной  
математики им. М.В. Келдыша РАН, Пушино, Россия*

**Аннотация.** Исследована модифицированная модель первичной фотореакции в родопсине – цис-транс фотоизомеризации хромофора (ретинала). Квантовая подсистема модели включает три вибронных состояния: основное состояние, возбуждённое состояние и основное состояние первичного фотопродукта. Данным состояниям соответствуют три точечные массы в классической подсистеме. Модификация заключается в экспоненциальной зависимости электронно-колебательной константы связи от смещения точечных масс. Исследованы свойства оптимальных локусов многопараметрического пространства, для которых характерно наилучшее согласие с экспериментальными данными. Показан достаточно малый «многомерный объём» данных локусов во всех диапазонах используемых значений параметров модели. Предложен ряд путей оптимизации квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина.

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

### **1. ВВЕДЕНИЕ**

Родопсины являются пигментами, играющими центральную роль в процессах фоторецепции как через обеспечение фототрансдукции [1, 2], так и в качестве белков с фотоизомеразной активностью, отвечающих за циркадные ритмы [3]. Для рецепции света у эукариот используются зрительные родопсины – класс рецепторов, связанных с G-белком (GPCR) [2, 4–7]. Поглотив квант света, хромофор изомеризуется. Данное событие запускает каскад дальнейших конформационных преобразований родопсина, приводящих, в конечном итоге, к трансдукции светового сигнала. Эффективность фоторецепции у животных необычайно высока: для возникновения нервного импульса достаточно единственного фотона [8].

Хромофором всех типов родопсина является ретиналь. В эукариотическом родопсине он представлен в форме 11-цис ретинала и ковалентно связан с остатком лизина Lys296 седьмой  $\alpha$ -спирали апофермента (опсина), образуя протонированное шиффово основание (RSBH<sup>+</sup>), которое электростатически связано с остатком глутаминовой кислоты Glu113 [1, 4, 8]. Благодаря протонированию шиффова основания хромофора его поглощение сдвигается из области 360–380 нм в видимую область. Более того, протонирование является залогом чувствительности хромофора к аминокислотному окружению, которое и определяет «тонкую настройку» спектральной чувствительности [9–11].

Влияние структуры окружения хромофора на его спектральную чувствительность и другие свойства является важной областью теоретических и экспериментальных

---

\*shials@rambler.ru

\*\*lak@impb.ru

исследований: см, напр., [12–22]. Например, давно известен факт надёжного блокирования темного *цис-транс* перехода для 11-*цис* ретиналя в составе хромофорного центра: уникальное строение родопсина обеспечивает весьма высокие активационные барьеры *цис-транс* перехода в темноте – порядка 92–117 кДж/моль [18, 22]. Константа скорости темного *цис-транс* перехода для 11-*цис* ретиналя в растворе превышает среднюю аналогичную величину для связанного ретиналя в хромофорном центре родопсина более чем на 3 порядка [21].

В данной работе проведён анализ теоретического описания фотоизомеризации хромофора эукариотического родопсина, 11-*цис* ретиналя, а также экспериментальных исследований структуры и функций его хромофорного центра. Показана роль квантово-классического моделирования в исследованиях первичной фотореакции в родопсине.

Фотоизомеризация хромофора является первой и единственной фотохимической реакцией во всей цепи конформационных преобразований родопсина после поглощения кванта света. Она обладает целым рядом уникальных свойств. Прежде всего, фотореакция в родопсине является одной из самых быстрых реакций в природе. Время её элементарного акта составляет 80–100 фс [23–25]. Фотореакция завершается образованием первичного фотопродукта в основном состоянии в течение 200 фс [26–29].

Второй особенностью является абсолютная селективность данной реакции - фотореакция может происходить только в прямом направлении. Это справедливо как для эукариотических родопсинов [30], так и для бактериальных [30, 31]. Стопроцентная селективность в отношении направления реакции, вообще, не является отличительной чертой всех ретиналь-содержащих белков. Например, в ретинохроме кальмара, который содержит транс-ретиналь в качестве хромофора, фотоизомеризация может идти в обоих направлениях [32]. Тем же свойством обладает и меланопсин, в котором основное состояние вообще совпадает с таковым у зрительного родопсина (11-*цис* ретиналь в качестве хромофора) [33].

Впрочем, стоит отметить, что основное состояние родопсина с 11-*цис* ретиналем не является единственной формой, способной к поглощению и утилизации энергии светового кванта: высокая селективность фотореакции в отношении направления обусловлена именно малым временем жизни светочувствительных интермедиатов родопсина. Существует целый ряд исследований обратных фотореакций в бактериальных и эукариотических родопсинах, выполняемых методами лазерной спектроскопии с фемтосекундным разрешением [34–39], однако вероятность обратной реакции в родопсине живых клеток заметно отклонялась бы от нулевой только при интенсивностях излучения, несовместимых с жизнью.

Что важно, высокими и достаточно близкими между собой являются и квантовые выходы реакции фотоизомеризации всех родопсинов: для бактериородопсина характерно значение 0.64 [30, 31], а для эукариотического родопсина – 0.67 [30]. Квантовые выходы фотоизомеризации родопсинов не зависят от температуры [40]. Зависимость от длины волны возбуждающего света тоже выражена слабо: снижение квантового выхода проявляется только при длине волны свыше 500 нм и не превышает 5 % [41].

Третьей важной особенностью фотореакции является выраженный когерентный характер сигналов поглощения возбужденного и основного состояния фотопродуктов в течение первой пикосекунды с момента фотовозбуждения [29, 34, 42–46]. Время потери когерентности волнового пакета значительно превышает характерные для фотореакции 200 фс [42, 45].

Наконец, четвёртая особенность – очень малый квантовый выход флуоресценции. С математической точки зрения данная величина представляет собой вероятность того, что молекула родопсина, поглотив квант света, не перейдёт в основное состояние вообще, а останется в возбуждённом достаточно длительное время (по сравнению с

200 фс фотореакции). Оценки выхода флуоресценции находятся в диапазоне 0.00001–0.005 [47–49].

Как будет показано ниже, с точки зрения моделирования фотореакции может также оказаться важным диапазон предельного времени жизни возбуждённого состояния. Хотя первичные оценки данного времени составляют около 5 нс [49], эксперименты с родопсином, включающим в качестве хромофора модифицированные формы ретиналя, не способные к фотоизомеризации, показали намного меньшее предельное время жизни возбуждённого состояния – около 85 пс [28]. Следовательно, можно говорить о том, что скорость фотореакции превышает скорость флуоресценции по меньшей мере в 425 раз, хотя не исключена и разница данных скоростей более чем на 4 порядка величины.

Таким образом, первичная фотореакция в родопсине представляет огромный интерес – как фундаментальный, так и прикладной – как невероятно быстрый, селективный и эффективный процесс с весьма низкой остаточной заселённостью возбуждённого состояния. Механизм фотоизомеризации до сих пор изучен достаточно слабо, несмотря на значительное количество самых разнообразных исследований (см., напр., [4, 23, 50–63]).

В данной области, по нашему мнению, можно условно выделить три проблемы. Первая проблема – изучение колебательных мод хромофора, которые играют ключевую роль в процессе фотоизомеризации [34, 42–45, 64–67]. Основная часть ключевых колебательных мод расположена в диапазоне от 44 [45] до 568 см<sup>-1</sup> [65]. При этом важное значение имеют как торсионные колебания, так и колебания вдоль системы  $\pi$ -сопряжённых связей ретиналя [43], в то время как флуктуации отдельных атомов водорода в значительной степени подавлены [44]. С другой стороны, продемонстрировано, что некоторая часть избыточной энергии светового кванта запасается именно в высокочастотных вибрациях некоторых атомов водорода вне плоскости  $\beta$ -иононового кольца («hydrogen out-of-plane wagging vibrations», «HOOP wagging vibrations») [68, 69]. Детальное описание исследований колебательных мод дано также в работах [34, 42, 55, 64, 66, 67].

Второй проблемой является исследование кратковременных конформационных изменений в остатке ретиналя и его аминокислотном окружении в течение первых 1000 фс с момента фотовозбуждения. Согласно образному выражению в одном из источников, «...под первоначальной ступенькой в зрении можно понимать сжатие молекулярной пружины через небольшое изменение координат ядер. Напряжение этой пружины затем сбрасывается через изменение белкового окружения...» [70]. Действительно, релаксация первоначального интермедиата в ходе дальнейших конформационных превращений показана даже на самых ранних ступенях каскада конформационных преобразований родопсина [71], однако механизм самого «сжатия молекулярной пружины» до конца не изучен. Поэтому вопрос вероятных молекулярно-динамических траекторий фотореакции, отражающих её механизм, крайне актуален.

Трёхмерные структуры темнового (невозбуждённого) родопсина, а также первого интермедиата каскада конформационных превращений, способного существовать длительное время только при температуре не выше 133 К – батородопсина – расшифрованы кристаллографически [5, 72–74]. Известная кристаллографическая модель Накамиши и Окады наглядно показывает достаточно незначительную разность структур данных форм [73], однако батородопсин образуется из темнового родопсина не напрямую, а через короткоживущий интермедиат, который невозможно выделить даже при самых низких температурах. Соответствующие исследования подробно описаны ниже. Данный интермедиат называется фотородопсином, его можно легко регистрировать спектроскопически, поскольку батохромный сдвиг данной формы относительно темнового родопсина почти вдвое больше, чем у батородопсина. Именно

механизм образования и дальнейшая динамика этого интермедиата представляют собой главную загадку фотохимии родопсина.

Третьей проблемой можно считать изучение дальнейшей «судьбы» энергии поглощённого фотона в процессе фотореакции. Достаточно давно известно, что примерно 1.52 эВ этой энергии не диссипирует, а переходит в потенциальную энергию конформационных напряжений молекулы родопсина [75]. Полученную энергию белок расходует достаточно «экономно»: например, на переход батородопсин-люмиродопсин уходит не более четверти электронвольта, см. [76]. Эффективная утилизация энергии светового кванта является залогом стабилизации продуктов фотореакции, и, следовательно, её высокой эффективности и необратимости. Поэтому третья проблема тесно связана с первой и второй: и распределение избыточной энергии светового кванта по колебательным модам, и соотношение каналов её диссипации, и, разумеется, молекулярно-динамическая траектория первичных перестроек являются отражением одного и того же – механизма фотореакции.

Здесь цель разделения исследований родопсина на отдельные проблемы – выделить области, которые можно исследовать только при помощи методов полноатомной молекулярной динамики или QM/MM (см. [23, 54–56, 77–89]) и логически обособить их от тех областей, в которых полезным будет именно применение простых математических моделей («over-simplified models»). Фотореакция связана с возбуждением большого числа колебательных мод, среди которых как торсионные моды, так и колебания вдоль системы  $\pi$ -сопряжённых связей хромофора [43]. Следовательно, поверхности потенциальной энергии (ППЭ) основного и возбуждённого состояний, в силу большого числа участвующих атомов, получаются очень многомерными. Для упрощения применяют традиционное приближение, включающее 2 координаты реакции – обобщённую колебательную и обобщённую торсионную – см. рисунок 1 в работе [90], суть которой вкратце описана ниже. Исследование подобных моделей связано с намного меньшими, по сравнению с молекулярной динамикой или QM/MM, затратами машинного времени.

Простые модели способны вносить значительный вклад в решение второй проблемы и одновременно существенно облегчать решение третьей. Они позволяют видеть важные аспекты физико-химической основы первичной фотореакции в родопсине. Конечно, вряд ли можно всерьёз говорить о потенциале данной группы подходов в детальном исследовании молекулярно-динамической траектории фотореакции, как и в подтверждении тех или иных выводов о каналах распределения энергии светового кванта после фотореакции. Например, известно, что наряду с изменениями конформационных напряжений в апоферментной части (опсине), некоторая часть энергии поглощённого кванта запасается в колебаниях атомов водорода  $\beta$ -иононового кольца, так называемых НООР-модах (см. выше). Подобные вопросы крайне сложно исследовать даже в приближении ограниченного числа колебательных мод, не говоря уже об «over-simplified models». Однако, простые математические подходы имеют огромную ценность на стыке второй и третьей проблем: они обладают большим потенциалом именно в плане изучения связи утилизации энергии светового кванта с молекулярно-динамической траекторией фотоизомеризации.

Для более глубокого понимания этого вопроса нужно привести немного данных из истории исследований фотоизомеризации родопсина. Как уже сказано, одной из ключевых проблем при изучении данной реакции стала невозможность выделить первичный фотопродукт – фотородопсин. В пионерской работе Yoshizawa и Kito было показано, что при температуре 87 К может образоваться некоторый интермедиат, который переходил в уже известный в то время люмиродопсин при нагревании выше 133 К [91]. Данный интермедиат обладал поглощением, заметно смещённым в красную область и был назван прелюмиродопсином. В 1963 году была впервые высказана

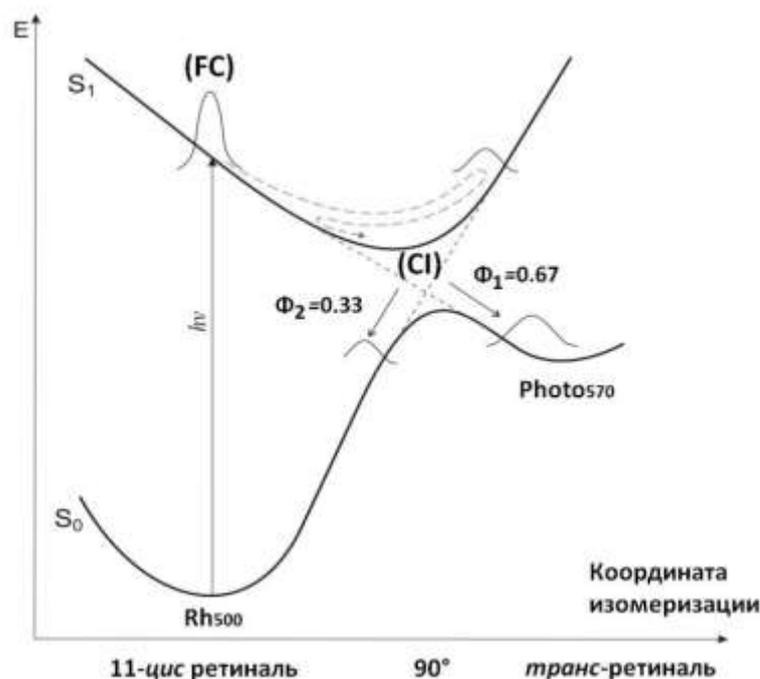
догадка о том, что первичная фотореакция представляет собой именно *цис-транс* изомеризацию [92]. Хромофором прелюмиродопсина исследователи считали ретиналь в сильно искажённой полностью *транс*-форме [92]; сейчас прелюмиродопсин называют батородопсином. Переход батородопсина в люмиродопсин характеризуется обычной аррениусовской динамикой [93] и, как и все остальные реакции каскада превращений родопсина после поглощения кванта света, не требуют дополнительных квантов света.

В более поздних экспериментах, проводимых уже при комнатной температуре, было показано, что время образования батородопсина после фотовозбуждения составляет около 6 пс – на пределе временного разрешения используемого тогда метода исследования [94]. Дальнейшее изучение фотоизомеризации при низких температурах (4 К) позволило убедительно доказать неаррениусовскую динамику первой стадии каскада – образования батородопсина – и поставило под сомнение фотоизомеризацию как первичное событие каскада превращений родопсина [95]. Тем не менее, в экспериментах с химически модифицированными вариантами хромофора, включающими циклические фрагменты в районе связи  $C_{11}=C_{12}$ , было показано, что фотопревращения родопсина могут блокироваться в той или иной степени, в зависимости от длины кольцевого фрагмента [27, 28, 96–98]. Таким образом, факт изомеризации непосредственно после фотовозбуждения родопсина был однозначно доказан.

Более того, развитие методик исследования позволило показать, что изомеризация, на самом деле, происходит в фемосекундном масштабе времени (200 фс), а первичный фотопродукт – вовсе не батородопсин, а специфический интермедиат с максимумом поглощения около 570 нм [29] (максимум поглощения батородопсина в опытах Yoshizawa и Wald составлял 543 нм [92]). Через некоторое время образование фотородопсина было подтверждено прямым наблюдением колебательной когерентности непосредственно после фотореакции [42].

В настоящее время для представления первичной фотореакции предложена общепринятая схема, кратко описанная выше: полная совокупность атомных координат заменена на две координаты реакции – обобщённую длину системы  $\pi$ -сопряжённых двойных связей полиеновой цепочки ретиналя и обобщённую торсионную координату, см. рисунок 1 в работе [90]. Упрощение до двух координат реакции позволяет отложить данные координаты по осям, получив трёхмерную картину зависимости энергии системы от координат реакции. Эта картина включает две ППЭ – поверхности электронно-возбужденного состояния  $S_1$  и основного состояния продуктов  $S_0$  [29, 59]. Данные поверхности соприкасаются в единственной области, называемой коническим пересечением ППЭ (CI, conical intersection). На рисунке 1 показана очень упрощённая наглядная модель, которая является «срезом» описанной трёхмерной картины по плоскости, включающей коническое пересечение.

Принято считать, что элементарный акт реакции сводится к безактивационному переходу фотовозбужденной молекулы в основное состояние с участием конического пересечения поверхностей  $S_1$  и  $S_0$  [12, 23–25, 46, 50, 56, 58, 99]. В результате фотореакции формируется либо фотопродукт в основном состоянии, либо исходный родопсин с 11-*цис* ретиналем. Время достижения конического пересечения составляет, по одним оценкам, около 80 фс [23–25], по другим – 30–70 фс [43, 47]. Координата реакции на схеме показана как угловая величина: считается, что в непосредственной окрестности конического пересечения задействованы, главным образом, именно торсионные степени свободы.



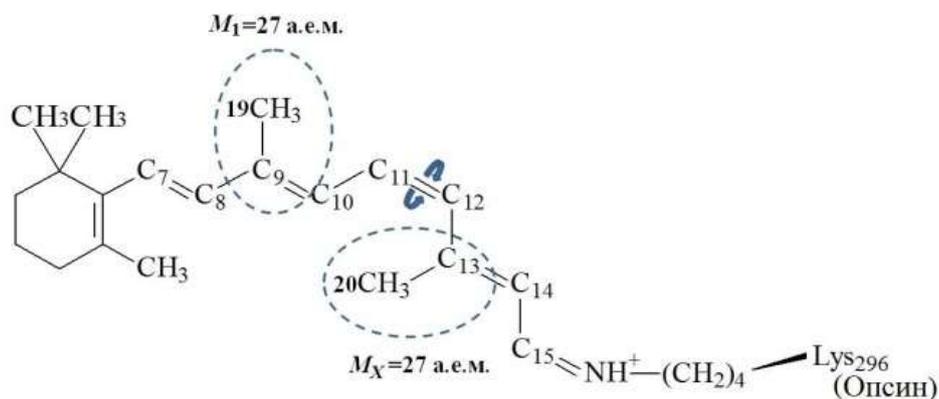
**Рис. 1.** Общепринятая схема первичной фотореакции в родопсине с коническим пересечением поверхностей потенциальной энергии (ППЭ)  $S_1$  и  $S_0$ . Волновой пакет переходит из первоначального франк-кондоновского состояния (FC) по поверхности  $S_1$  в область конического пересечения (CI, conical intersection) ППЭ  $S_0/S_1$ . Эволюция волнового пакета показана пунктирными линиями: переход с ППЭ  $S_1$  на ППЭ  $S_0$  в точке пересечения может приводить как к образованию фотопродукта в основном состоянии (Photo<sub>570</sub>), так и к возврату в исходное состояние с 11-цис ретиналем в качестве хромофора (Rh<sub>500</sub>) с квантовыми выходами 0.67 и 0.33.

Приближение обобщённых координат используется в уже упомянутых нами простых моделях («over-simplified models»), среди которых наиболее известной является квантовая модель Хан – Стока [90, 100, 101]. С помощью подхода Хан – Стока, в частности, показано, что молекулярное трение при первичной фотореакции можно считать пренебрежимо малым в масштабах примерно 2 пс с начала фотореакции [90]. В свете колоссальной разницы энергий светового кванта и  $kT$  при комнатной температуре это вполне согласуется с неаррениусовской динамикой, полученной при температуре жидкого гелия [95].

Снижение степеней свободы молекулярной решётки ретиналя при моделировании, вплоть до единственной степени свободы (которая в этом случае соответствует координате реакции), можно обосновать со стереохимической точки зрения, руководствуясь многочисленными данными об узкой локализации изменений в ходе первичной фотореакции [50, 56, 73, 82, 102–108]. Предположение о локализации первичных изменений конформации ретиналя строго в районе двойной связи  $C_{11}=C_{12}$  высказывалось задолго до получения кристаллографических данных [108]. В настоящее время можно считать, что наглядная кристаллографическая картина Накамиши и Окады [73], демонстрирующая минимальное смещение  $\beta$ -иононового кольца и протонированного шиффоа основания при значительном искажении середины полиеновой цепи ретиналя (см. схему по ссылке <https://doi.org/10.1002/anie.200600595>), убедительно подтверждена как экспериментально [50, 103], так и *in silico* [56, 79]. Кроме того, анализ ряда работ по данной теме легко позволяет увидеть тесную связь между узкой локализацией первичных конформационных изменений хромофора и когерентным характером фотореакции, см. [23, 50, 73, 102, 105–107].

Согласно литературным данным, смещения  $\beta$ -иононового кольца ретиналя в масштабах времени первичной фотореакции можно считать пренебрежимо малым в силу его жёсткой фиксации за счёт электростатических взаимодействий с

аминокислотными остатками, Phe<sub>261</sub>, Trp<sub>265</sub> и Tyr<sub>268</sub> ароматического кластера опсина [109–112]. Атомная группировка C<sub>9</sub>–C<sub>19</sub> в первую пикосекунду после фотовозбуждения также считается неподвижной [73], хотя она играет важную роль в функционировании родопсина, (см., напр., [113–115]). Сопоставление данных о неподвижности этой атомной группировки в ходе первичной фотореакции с данными об активном участии группировки C<sub>13</sub>–C<sub>20</sub>, критическое значение которой подтверждено в экспериментах с химически модифицированными аналогами ретиналя в хромофорном центре родопсина [116], позволяет задать её массу явно. Одним из вариантов для простой модели является как раз сумма масс двух атомов углерода и трёх атомов водорода  $2 \cdot 12 + 3 \cdot 1 = 27$  а.е.м. Выбор точечной массы наглядно показан на рисунке 2. Подстановка данного значения в классические уравнения ньютоновской механики позволяет отойти от чисто квантовых расчётов и использовать для исследования фотоизомеризации родопсина квантово-классический подход.



**Рис. 2.** Выбор точечной массы на основе структурной формулы 11-*цис* ретиналя, ковалентно связанного с остатком Lys<sub>296</sub> опсина. Пунктирными овалами отмечены группы атомов C<sub>9</sub>–C<sub>19</sub> и C<sub>13</sub>–C<sub>20</sub>: смещение последней в ходе фотоизомеризации подтверждено целым рядом исследований, см. текст. Изогнутые стрелки вокруг связи C<sub>11</sub>=C<sub>12</sub> показывают направление вращения при фотореакции.

Различные версии квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина исследуются нашей группой с 2015 года [117–120]. Данная модель полностью аналогична традиционным квантово-классическим подходам, успешно применяемым для теоретического исследования физико-химических систем с 1959 года [121–136]. Модели этого типа успешно применяются для исследования сложных квантовомеханических процессов в целом ряде биологических систем, среди которых разделение зарядов в фотосинтетическом реакционном центре бактерий [128, 129] и миграция избыточного заряда в гомополимерной [130–132] и гетерополимерной ДНК [133–135].

В рамках любого квантово-классического подхода система электронов описывается дискретным уравнением Шрёдингера, тогда как совокупность ядер атомов – классическими уравнениями ньютоновской механики, причём в качестве точечной массы может фигурировать и группировка атомов. Точечные массы характеризуются положениями равновесия, смещение из которых регулируется эластическими константами. В последних модификациях нашей модели выбрана квантовая подсистема, включающая три вибронных состояния, каждому из которых соответствует единственная точечная масса классической подсистемы, см. [118, 120]. В этом плане квантово-классическая модель принципиально отличается от модели Хан – Стока, включающей два электронных состояния и две колебательные моды ретиналя [90, 100, 101]. При исследованиях последней предполагается, что первичная

фотореакция в родопсине соответствует полностью неадиабатическому случаю, тогда как любой квантово-классический подход способен охватить весь диапазон вариантов того или иного физико-химического процесса, от полностью адиабатического до полностью неадиабатического.

Рассмотрим подробнее различие в выборе базовых колебательных мод. Верхняя граница диапазона частот, характерных для когерентного волнового пакета ретиналя после фотореакции, находится в районе  $136\text{--}156\text{ см}^{-1}$  [29, 34, 42, 43, 45], что соответствует времени полукосильвания около  $105\text{--}117$  фс. Поскольку время достижения конического пересечения составляет, по разным оценкам, от 30 до 80 фс [23–25, 43, 47], его очевидная сопоставимость примерно с четвертью времени когерентного колебания после фотореакции указывает на то, что какой бы ни была её молекулярно-динамическая траектория, любые колебания «поперёк пути» сведены к минимуму, если они вообще есть.

В качестве наглядной аналогии можно привести идеальную траекторию боба на горке для бобслея: горка может иметь любые искривления, но снаряд со спортсменами, при идеальной траектории, всегда движется по самому её дну. Теоретически, в любом месте горки можно выполнить срез вдоль и срез поперёк направления съезда, но энергетический минимум будет иметь только второй срез – первый же будет включать фрагмент идеальной траектории. Вдоль подобной траектории и направлена координата для каждой точечной массы в нашей квантово-классической модели.

Как показали исследования квантово-классической модели, одним из её главных преимуществ является возможность изучения синхронизации фотореакции с потерей остатком ретиналя избыточной энергии светового кванта [118, 120]. Разность энтальпий батородопсина с темновым родопсином составляет около  $146\text{ кДж/моль}$  [76]. В силу очень небольших различий между строением родопсина и батородопсина (см. выше) изменение энтропии можно считать достаточно малым. Следовательно, в конформационных изменениях ретиналя и его ближайшего аминокислотного окружения запасается не менее 60 % энергии светового кванта, то есть около 1.5 эВ. Данная особенность не может быть учтена напрямую в модели Хан – Стока, где переход энергии от ретиналя к белковой части возможен только через канал колебательного охлаждения разогретого фотопродукта – усиление колебаний по степеням свободы, не связанным с фотоизомеризацией [101].

Важно пояснить, что Хан и Сток не имели здесь в виду столкновительную диссипацию: по их мнению, данным каналом можно пренебречь, по крайней мере в первые 2 пс после фотовозбуждения [90]. Хорошо известно, что помимо узкой локализации первичных конформационных изменений в остатке ретиналя и достаточно большого объёма хромофорного центра, столкновительной диссипации препятствует закрытость ретиналя от посторонних частиц. Молекулы воды, входящие в состав родопсина в ближайшем окружении ретиналя, связаны водородными связями и электростатическими взаимодействиями, играя важную вспомогательную роль в конформационных переходах [137–141]. Авторы имели в виду именно передачу энергии на колебательные моды ретиналя и ближайшего аминокислотного окружения, не связанные с фотоизомеризацией, предположив их в качестве теплового резервуара на временах, превышающих 1 пс; квантовый выход в их модели определяется степенью связи каждого состояния с тепловым резервуаром [101]. Ввод теплового резервуара сильно усложняет исследования модели, делая решение динамической задачи крайне сложным. Более того, полученная картина фотореакции противоречит сформировавшемуся сейчас мнению о сжатии «молекулярной пружины» и последующем сбросе напряжения через конформационные перестройки белкового окружения хромофора [70], см. выше.

В квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина диссипация избыточной энергии фотовозбуждения введена через эффективную константу вязкого

трения и может, таким образом, регулироваться напрямую. Аналогично Хан и Стоку, мы считаем столкновительную диссипацию пренебрежимо малой в силу особенностей строения хромофорного центра родопсина, см. выше. Таким образом, эффективная константа вязкого трения в квантово-классической модели учитывает два процесса. Первый – переход энергии фотовозбуждения в «полезную работу» по созданию дополнительных конформационных напряжений в апоферментной части примерно в течение первых 150 фс с момента фотовозбуждения [118, 120]. Данная работа совершается, главным образом, возбуждённым состоянием ретиналя, поскольку его заселённость в момент  $t=0$  равна единице. Второй процесс – колебательное охлаждение основных состояний фотопродукта и исходного ретиналя спустя 150–200 фс: данный канал потери энергии полностью аналогичен основному каналу диссипации по Хан – Стоку, см. [101]. Ключевым отличием квантово-классической модели является отсутствие учёта температуры. Это связано с тем, что основным исследуемым процессом являлась именно первичная фотореакция, ход которой, согласно экспериментальным данным, от температуры не зависит. Кроме того,  $kT$ , соответствующее энергии кванта света, превышает аналогичную величину при физиологических температурах почти на два порядка, в силу чего её вклад можно считать пренебрежимо малым.

Исследования квантово-классической модели показали, что наилучшее согласие результатов расчёта с экспериментальными данными наблюдается именно в том случае, когда потеря большей части избыточной энергии происходит одновременно с фотореакцией [118]. В дальнейших исследованиях модели было улучшено соответствие энергий, фигурирующих в модели, энергии светового кванта, поглощаемого реальным родопсином при фотовозбуждении. Реалистичность была достигнута путём ввода в уравнения движения квадратично-экспоненциального снижения константы связи квантовой и классической подсистем  $\alpha'$ , имеющей размерность силы, с ростом абсолютной величины координаты точечной массы [120]. Параметры были подобраны таким образом, чтобы интеграл  $\alpha'$  по координате не превышал 2.48 эВ, см. ниже.

Ввод нелинейного снижения константы связи напрямую в уравнения движения, а не в гамильтониан, являлся некоторым упрощением, вполне допустимым в силу того, что система, строго говоря, не является гамильтоновой. Тем не менее, дальнейшие (неопубликованные) исследования локусов её параметров показали, что соответствие остаточной заселённости возбуждённого состояния родопсина экспериментальным данным наблюдается в рамках новой модели в весьма узких интервалах параметров. Иными словами, «объёмы» (локусы) многопараметрического пространства, в которых поведение модели соответствовало экспериментам, оказались достаточно малыми, что поставило вопрос о более детальном изучении данного свойства модели.

В данной работе проведено исследование полной системы уравнений движения модифицированной квантово-классической модели, построенной на основе гамильтониана, в котором учтено квадратично-экспоненциальное снижение константы связи квантовой и классической подсистем. Проведённые оценки ширины «срезов» выбранных локусов многопараметрического пространства по каждому из пяти основных параметров модели показали, что по всем ключевым параметрам большинство срезов имеют форму правильной параболы без возмущений. На основе полученных результатов в Заключение предложен ряд путей оптимизации квантово-классической модели первичной фотореакции в родопсине.

## 2. МОДЕЛЬ И ПАРАМЕТРЫ

### 2.1. Гамильтониан и уравнения движения

Квантово-классическая модель фотоизомеризации родопсина основана на одномодовом приближении, согласно которому координата реакции сводится к

единственной, «ключевой», колебательной моде, см. выше. На рисунке 3 показана наглядная схема, на которой каждому состоянию молекулы родопсина сопоставлено то или иное электронное (вибронное) состояние квантово-классической модели [118, 120]:

1)  $S_{0Rh}$  – основное состояние родопсина, включающее ретиналь в 11-цис конформации: на рисунке соответствует области ППЭ  $S_0$ , обозначенной как **Rh500**;

2)  $S_{1Rh}$  – фотовозбуждённое состояние: на рисунке соответствует франк-кондоновскому состоянию на ППЭ  $S_1$ , обозначенному как **FC**;

3)  $S_{0Photo}$  – основное состояние первичного фотопродукта: на рисунке соответствует области ППЭ  $S_0$ , обозначенной как **Photo570**.

Данные состояния составляют квантовую подсистему модели, диагональные матричные элементы которой обозначены буквами  $v$  и также отражены на рисунке 3: для состояний  $S_{0Rh}$ ,  $S_{1Rh}$  и  $S_{0Photo}$  в модели приняты, соответственно, индексы 0, 1 и X, как и для всех остальных параметров модели, связанных с этими состояниями. Матричные элементы  $v_0$ ,  $v_1$  и  $v_X$  традиционно приравнены к абсолютным величинам разности энергий состояний  $v_1$  и  $v_n$ :  $v_1 = 0$ ,  $v_0 = |v_1 - v_0|$ ,  $v_X = |v_1 - v_X|$ , что также показано на рисунке. В любой момент выполняется условие нормировки:  $|b_0|^2 + |b_1|^2 + |b_X|^2 = 1$ , где  $|b_n|^2$  – заселённости состояний.

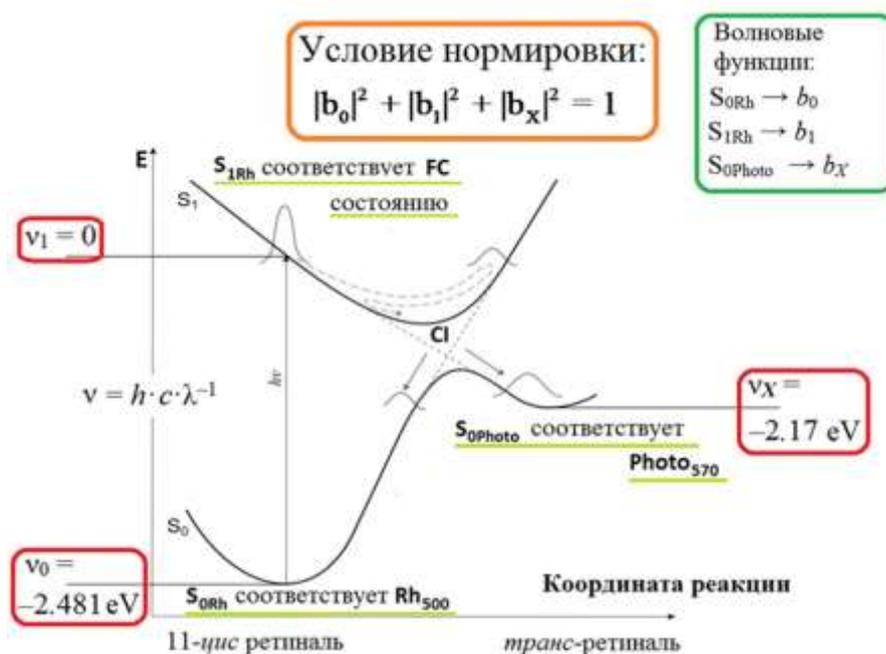


Рис. 3. Иллюстрация описания первичной фотореакции в родопсине через квантово-классическую модель: подробности см. в тексте.

Классическая подсистема представлена тремя точечными массами  $M_0$ ,  $M_1$  и  $M_X$ , положение которых описывается координатами  $\tilde{y}_0$ ,  $\tilde{y}_1$  и  $\tilde{y}_X$ . Отклонение точечных масс от положений равновесия  $\tilde{y}_n = 0$  регулируется упругими константами  $K_0$ ,  $K_1$  и  $K_X$ . Обобщённый канал диссипации энергии вводится через константу вязкого трения  $\gamma$ , а связь классической и квантовой подсистем обеспечивается электронно-колебательной константой связи  $\alpha'$ .

Для простоты расчётов мы традиционно сделали все аналогичные параметры модели равными:  $M_0 = M_1 = M_X = M$ ,  $K_0 = K_1 = K_X = K$  и т. д. При условиях равенства параметров получаем, при вводе квадратично-экспоненциального снижения константы  $\alpha'$  (см. [120]), гамильтониан вида

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

где  $\tilde{p}_n$  – импульс  $n$ -ой точечной массы,  $v_n$  и  $v_{n,k}$  – матричные элементы, имеющие размерность энергии,  $b_i$  и  $b_i^*$  – комплексно сопряжённые волновые функции вибронных состояний. Предложенному гамильтониану отвечает система уравнений движения:

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

Более подробный вывод аналогичных уравнений движения на примере более раннего варианта гамильтониана (соответствует варианту системы (2) при условии  $\tilde{Z} = 0$ ) приведён в работе [119].

## 2.2. Диапазоны значений параметров модели

Исследование системы уравнений движения (2) включало два этапа расчётов. Диапазоны значений параметров, выбираемые на каждом из этапов, были различны. Первый этап включал поиск оптимальных сочетаний параметров, при которых поведение модели находится в наилучшем согласии с экспериментальными данными. Начальные диапазоны значений параметров модели на первом этапе были полностью аналогичны используемым ранее [118, 120], поэтому в данной работе мы приведём обоснование выбора параметров лишь вкратце.

Диагональные матричные элементы  $v_0$  и  $v_X$  выведены из длин волн света, поглощаемого состояниями **S<sub>0Rh</sub>** и **S<sub>0Photo</sub>** (**Rh500** и **Photo570**):  $v_0 = -2.481$  эВ,  $v_X = -2.17$  эВ (см. рис. 3). Недиagonalный матричный элемент  $v_{0X}$  был традиционно приравнен нулю, чтобы запретить переход между **S<sub>0Rh</sub>** и **S<sub>0Photo</sub>**, который соответствует темновой *цис-транс* изомеризации остатка ретиналя. Значения  $v_{1X}$  и  $v_{01}$  варьировали в диапазоне от 0 до 0.1685 эВ, аналогично предыдущим работам. Диапазоны электронно-колебательной константы связи  $\alpha'$  и коэффициента  $\tilde{Z}$ , регулирующего её снижение с ростом координаты  $\tilde{u}_n$ , составляли 1–10 эВ·Å<sup>-1</sup> и 2–8 Å<sup>-2</sup> соответственно, см. [120].

Коэффициент вязкого трения  $\gamma$ , умноженный на 10<sup>-12</sup>, принимал значения 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 1.2 и 1.8 Н·м<sup>-1</sup>·с. Классическая подсистема традиционно принята тождественной затухающему гармоническому осциллятору, что позволило заменить эластическую константу  $K$  на эффективную частоту собственных колебаний атомных групп хромофора  $\tilde{\nu} = (K \cdot M^{-1}) \cdot (2\pi)^{-1}$  [120]. Диапазон допустимых значений данной величины составлял 60–568 см<sup>-1</sup>, согласно литературным данным [43, 44, 55, 64, 65]. Для каждого значения вязкого трения  $\gamma$  набор частот  $\tilde{\omega} = 2\pi \cdot \tilde{\nu}$  выбирали в пределах допустимых значений  $\tilde{\nu}$  таким образом, чтобы результирующие (демпфированные) круговые частоты  $\tilde{\omega}_R$ , вычисляемые из известного закона физики

$$\tilde{\omega}_R = 2\pi\tilde{\nu}_R = \left( \tilde{\omega}^2 - 0.25\gamma^2 \cdot M^{-2} \right)^{1/2},$$

соответствовали значениям 60, 120, 130, 140, 150 или 160 см<sup>-1</sup>.

В результате исследований были отобраны 306 оптимальных локусов многопараметрического пространства – таких, для которых было показано хорошее согласие свойств модели с экспериментальными данными. Второй этап заключался в исследовании «многомерного объёма» каждого из данных локусов. На этом этапе интервалы варьирования каждого параметра модели составляли не более 10 % от диапазонов, в которых выполнялся первоначальный поиск оптимальных локусов.

### 2.3. Обезразмеривание системы уравнений движения

Обезразмеривание системы уравнений движения (2) проводилось с требованием условия:

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

где  $\tau$  – принятое в модели характеристическое время, равное 10<sup>-15</sup> с,  $U$  – характеристическая величина смещения точечной массы, зависящая от  $\alpha'$ ,  $M$  и  $\tau$ . Безразмерное смещение сайта  $u_n$ , безразмерное время  $t$  и безразмерный коэффициент снижения константы связи со смещением сайта  $Z$  определяются через следующие соотношения:

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

Все безразмерные параметры квантовой подсистемы обозначаются буквой  $\eta$  и соотносятся с аналогичными величинами из системы (2), имеющими те же индексы, как

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

где  $n$  соответствует 0, 1, X, 1X, 01 или 0X. Традиционный интервал значений  $v_{1X}$  и  $v_{01}$ , описанный выше, получается, таким образом, из удобного для расчётов интервала значений безразмерных  $\eta_{1X}$  и  $\eta_{01}$ , который составляет 0.002–0.256: 0.256·0.6582 эВ = 0.1685 эВ, или 1961 К.

Безразмерные формы коэффициента трения и квадрата частоты колебаний точечных масс обозначаются, соответственно, как  $\Omega$  и  $\omega$ ; их связь с размерными формами имеет вид

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

Безразмерная форма частоты имеет вид (см. выше)

$$\omega_R^2 = \tilde{\omega}_R^2 \tau^2 = (\tilde{\omega}^2 - 0.25\gamma^2 \cdot M^{-2}) \tau^2 = \omega^2 - 0.25 \cdot \Omega^2. \quad (7)$$

Электронно-колебательная константа связи  $\alpha'$  при данном способе обезразмеривания преобразована в безразмерное произведение  $k\omega^2$

$$k\omega^2 = \frac{\alpha' U \tau}{\hbar}, \quad (8)$$

позволяющее при обезразмеривании сократить обе части любого уравнения квантовой подсистемы на множитель  $\tau \cdot \hbar^{-1}$ . В свою очередь параметры классической подсистемы сокращаются при обезразмеривании на  $M \cdot U \cdot \tau^{-2}$ . Таким образом, система уравнений движения (2) в безразмерной форме имеет вид

$$\begin{aligned}
i\dot{b}_0 &= \eta_{01}b_1 + \eta_{0x}b_x + \exp[-Zu_0^2] \cdot u_0b_0\kappa\omega^2 + \eta_0b_0 \\
i\dot{b}_1 &= \eta_{1x}b_x + \eta_{01}b_0 + \exp[-Zu_1^2] \cdot u_1b_1\kappa\omega^2 + \eta_1b_1 \\
i\dot{b}_x &= \eta_{1x}b_1 + \eta_{0x}b_0 + \exp[-Zu_x^2] \cdot u_xb_x\kappa\omega^2 + \eta_xb_x \\
\ddot{u}_0 &= -\omega^2u_0 - \Omega\dot{u}_0 + \exp[-Zu_0^2] \cdot 2Zu_0^2 \cdot |b_0|^2 - \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_0^2] \cdot |b_0|^2 \\
\ddot{u}_1 &= -\omega^2u_1 - \Omega\dot{u}_1 + \exp[-Zu_1^2] \cdot 2Zu_1^2 \cdot |b_1|^2 - \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_1^2] \cdot |b_1|^2 \\
\ddot{u}_x &= -\omega^2u_x - \Omega\dot{u}_x + \exp[-Zu_x^2] \cdot 2Zu_x^2 \cdot |b_x|^2 - \exp[-\tilde{Z}\tilde{u}_x^2] \cdot |b_x|^2.
\end{aligned} \tag{9}$$

Данная система была исследована численно методом Рунге – Кутты IV порядка.

### 3. МЕТОДИКИ И ЭТАПЫ РАСЧЁТА

#### 3.1. Критерии оценки соответствия экспериментам

Первоначальный выбор оптимальных локусов параметров проводился для модифицированной модели согласно тем же критериям оценки, что и в последней работе [120]. Единственным различием были изменения в первом критерии оценки. Во всех предыдущих работах значение усреднённой по времени заселённости состояния  $S_{1rh}$ , которой в модели соответствует величина  $|b_1|^2$  и которое после окончания квантовой эволюции не должно было превышать 0.005, оценивалось по интервалу 475–500 фс. В данном исследовании среднюю  $|b_1|^2$  вычисляли на отрезке времени, составляющем 150–500 фс после начала фотореакции. Изменение первого критерия оценки позволило дополнительно отсеять такие сочетания параметров, при которых система нестабильна и заселённость  $S_{1rh}$  испытывает значительные скачки уже после окончания квантовой эволюции.

Для квантового выхода, составляющего в эксперименте 0.67 [30], выбран допустимый интервал  $0.67 \pm 0.07$ . Время достижения конического пересечения ППЭ как параметр отсева было задано в интервале 30–80 фс, согласно экспериментам [23–25, 43, 47]. Аналогично, момент окончания квантовой эволюции задан как 125 фс [23–25]. Интервал характерных частот системы традиционно задан в интервале 130–160  $\text{см}^{-1}$  [120].

#### 3.2. Этапы исследования модели

Исследование модели проводилось в три этапа. На первом этапе было проведено численное исследование методом Рунге – Кутты четвертого порядка для значений и диапазонов параметров, указанных в разделе 2.2. В результате первичного отбора было выбрано по 60 оптимальных сочетаний параметров для значений безразмерной величины вязкого трения 0.002, 0.004, 0.009, 0.013 и 0.027, а также 6 сочетаний для значения 0.04 (соответствующие размерные значения  $\gamma$  указаны в разделе 2.2). Каждое сочетание является точкой многомерного пространства параметров вблизи некоторого локуса, «многомерный объём» которого необходимо было оценить.

Задачей второго этапа было найти центр каждого локуса. Для этого был использован простой алгоритм векторного поиска в пятимерном пространстве ( $\eta_{1x}$ ,  $\eta_{01}$ ,  $\omega^2$ ,  $\alpha'$  и  $Z$ , вязкое трение  $\gamma$  не варьировалось). Вокруг каждой исходной точки в алгоритме формируется пятимерная сетка путём отступа 1 шага в каждом направлении, включая отступы по диагонали. Затем среди получившихся 273 точек определяется сочетание, при котором остаточная заселённость состояния  $S_{1rh}$  наименьшая. Вокруг данной точки затем строится следующая многомерная сетка, однако размер отступа сокращается вдвое и снова производится определение очередного центра. В результате 5–8 итераций алгоритм определяет точку, которая является центром локуса.

Относительно данного центра в дальнейшем и определяли ширины «срезов» при варьировании каждого из параметров.

Третий этап – оценка многомерного объёма каждого локуса. Границы объёма локусов при расчётах определялись через традиционный главный критерий – усреднённую по времени остаточную заселённость состояния  $S_{1rh}$ . С одной стороны, данный параметр можно приближенно считать численно равным квантовому выходу флуоресценции фотовозбуждённого родопсина, оценки которого находятся в диапазоне 0.00001–0.005 [47–49]. С другой стороны, в квантово-классической модели не учтена возможность перехода фотопродукта в батородопсин и дальнейшей эволюции. Другими словами, не учитывается процесс медленного снижения заселённости состояния  $S_{0Photo}$ , который, несомненно, способен менять соотношение  $|b_1|^2$  и  $|b_x|^2$  даже после окончания фотореакции, дополнительно снижая остаточное значение заселённости  $S_{1rh}$ . Наименьшее время жизни фотовозбуждённого состояния оценивается как 85 пс [28] – в 14 раз дольше времени образования батородопсина [94]. Поэтому, несмотря на то, что более современные данные указывают на величину квантового выхода флуоресценции порядка  $10^{-5}$  [47, 48], мы считаем вполне допустимым задать для определения границ локусов более высокое значение – 0.0025.

Оценка каждого многомерного объёма выполнялась путём поочерёдного варьирования выбранного параметра модели –  $\eta_{1x}$ ,  $\eta_{01}$ ,  $\omega^2$ ,  $\alpha'$  и  $Z$  – при фиксированных значениях всех остальных. Результатом каждого такого варьирования был так называемый срез – усреднённая по интервалу времени 150–500 фс  $|b_1|^2$ , то есть остаточная заселённость состояния  $S_{1rh}$ , как функция того или иного параметра в пределах интервала его варьирования.

Шаг варьирования каждого параметра при построении среза оценивали независимо. Обычно характерное значение данного шага было на 3–3.5 порядка меньше шага варьирования параметров на первом этапе исследования. Строго говоря, информативной характеристикой при расчётах являлись именно ширины срезов, а не их совокупность как величина, отражающая многомерный объём.

#### 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подробное исследование срезов указанных выше локусов по каждому из параметров позволило выявить ряд характерных особенностей модели. Прежде всего, изменение многомерного объёма оптимальных локусов параметров в данной квантово-классической модели, по сравнению с аналогичными предварительными оценками для версии модели, исследованной в работе [120], оказалось очень незначительным для любых значений коэффициента  $\gamma$ .

Второй характерной чертой результатов оказалось отсутствие «доминирования» какого-либо параметрического локуса в плане многомерного объёма. В любом локусе значительная ширина среза по каким-либо одним параметрам компенсировалась малой шириной срезов по другим. Для любого значения  $\gamma$  было найдено не более 30–45 локусов, оптимальных по ширине всех срезов.

С другой стороны, анализ самих значений ширины срезов показывает, что с точки зрения физики они, тем не менее, являются достаточно реалистичными. Приведём результаты исследования для каждого из параметров с этой точки зрения.

Интервал ширины для  $\eta_{1x}$  составляет около 0.002–0.0035 безразмерных единиц, то есть 0.0013–0.002 эВ, что соответствует примерно 15–27 К. Для матричного элемента  $\eta_{01}$  данная величина была значительно выше и составляла 0.002–0.004 эВ, что соответствует 23–46 К. Стоит отметить, что данные значения намного выше общеизвестной ширины интервала температурного оптимума подавляющего большинства ферментов, который составляет 10–12 К.

Анализ ширины срезов по квадрату безразмерной частоты  $\omega^2$  показал крайне малые значения – всего несколько обратных сантиметров. Данное свойство оказалось общим для всего пула исследованных сочетаний параметров. Стоит отметить, что реальная молекула родопсина в этом плане также достаточно консервативна в силу свойств химических связей между атомами.

Интервалы ширины срезов по  $\alpha'$  и  $Z$  составляют, соответственно, 0.01–0.05 эВ/Å и 0.03–0.07 Å<sup>-2</sup>. Помимо малой ширины срезов, неожиданным результатом является крайне слабая зависимость этой ширины от коэффициента трения  $\gamma$ , хотя логично было предположить некоторое увеличение ширины срезов по данным параметрам с ростом вязкого трения. Из уравнений движения (2) легко видеть, что как успешное начало первичной фотореакции в модели, так и глубина перехода из состояния **S<sub>1</sub>R<sub>h</sub>** в состояния **S<sub>0</sub>R<sub>h</sub>** и **S<sub>0</sub>Photo** зависят от резонансов между энергетическими уровнями данных состояний. Непосредственно после фотовозбуждения единственный способ достичь этих резонансов – смещение точечной массы, сцепленной с состоянием **S<sub>1</sub>R<sub>h</sub>**, то есть снижение координаты  $u_1$  до существенных отрицательных значений.

Данное смещение обеспечивает выравнивание энергетических уровней, что обеспечивает соответствующую квантовую эволюцию, которая включает, в том числе, снижение заселённости **S<sub>1</sub>R<sub>h</sub>** до околонулевых значений. Следовательно, замедление точечной массы за счёт большого трения должно существенно увеличивать время, в течение которого зазор между энергетическими уровнями достаточно мал для продолжения квантовой эволюции. Причины крайне слабой зависимости ширины срезов по  $\alpha'$  и  $Z$  от коэффициента трения  $\gamma$  в настоящий момент не выяснены.

## 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проанализирован ряд литературных данных, касающихся особенностей первичной фотореакции хромофора эукариотического родопсина: огромной скорости, надёжного блокирования темнового перехода, селективности направления, когерентного характера, а также высокого квантового выхода фотопродукта и ничтожно малого выхода флуоресценции. Проведён анализ как теоретического описания фотоизомеризации хромофора родопсина, 11-цис ретиналя, так и экспериментальных исследований данной фотореакции.

Следует отметить, что значительная часть исследований родопсина посвящена вопросам эволюции его структуры, конформационным переходам, следующим непосредственно за фотореакцией, а также особенностям настройки спектральной чувствительности. Совершенно очевидно, что исследовать все эти проблемы при помощи простых математических моделей невозможно. Поэтому, при всей важности указанных вопросов, мы не уделяем им должного внимания в данном обзоре.

Более того, даже в рамках исследований первичной фотореакции простые математические модели, как показывает проведённый нами анализ литературных данных, занимают вполне определённую нишу. На основе данного анализа мы обозначаем три основные проблемы исследований фотоизомеризации хромофора: выделение основных колебательных мод 11-цис ретиналя, отвечающих за «запуск» фотореакции, исследование молекулярно-динамической траектории хромофора в первые сотни фемтосекунд с момента фотовозбуждения и изучение дальнейшей «судьбы» энергии поглощённого родопсином светового кванта.

Простые модели, относящиеся к группе квантовых подходов (например, модель Хан – Стока, см. Введение) вносят весомый вклад в изучение физических основ фотореакции и решение второй проблемы, способствуя расшифровке молекулярно-динамической траектории фотоизомеризации через выяснение физических основ фотореакции. В то же время, используемая нами квантово-классическая модель, в отличие от квантовых подходов, обладает значительным потенциалом ещё и в

исследовании третьей проблемы – изучении перехода избыточной энергии фотовозбуждения в потенциальную энергию конформационных напряжений апоферментной части родопсина.

Существенным преимуществом квантово-классического моделирования в этой области является возможность прямого учёта взаимного влияния энергетических уровней и молекулярной решётки связанного с белковой частью хромофора в процессе фотоизомеризации. Данное преимущество является ключом к исследованиям перехода энергии фотовозбуждения от атомных группировок ретиналя к белковой части при помощи простой модели.

В данной работе проведён подробный анализ оптимальных параметрических локусов квантово-классической модели фотоизомеризации эукариотического родопсина. Показана удовлетворительная реалистичность положений большинства локусов, в которых поведение модели хорошо согласуется с экспериментами, в многомерном пространстве параметров. Кроме того, отношение ширины «срезков» многих локусов по каждому из варьируемых параметров к полному интервалу варьирования соответствующего параметра также оказалось удовлетворительным.

Тем не менее, само расположение указанных локусов на данном этапе исследования модели представляется хаотическим. Данная особенность подсказывает целый ряд путей оптимизации исследуемой модели.

Во-первых, необходимы дополнительные исследования взаимосвязи между параметрами модели: в наиболее простом варианте предполагается использование алгоритмов векторного поиска. Полученный на выходе вид оптимизированных уравнений модели, в свою очередь, внесёт весьма полезный вклад в понимание физических основ реакции фотоизомеризации хромофора.

Во-вторых, весьма перспективным путём устранения указанного недостатка является оптимизация учёта диссипации избыточной энергии светового кванта через модификацию члена, включающего вязкое трение. Найденный новый вид данного члена также позволит значительно приблизить решение задачи по расшифровке механизма фотоизомеризации родопсина.

Наконец, в-третьих, ввод дополнительного вибронного состояния, то есть учёт процесса перехода первичного фотопродукта в батородопсин в квантово-классической модели, способен в корне изменить как положение локусов многопараметрического пространства, так и их многомерный «объём». Поскольку батородопсин находится на более низком энергетическом уровне, по сравнению с фотородопсином (максимум поглощения 535 нм против 570 нм у фотородопсина, см. выше), переход в данную конформацию должен существенно изменить динамику квантовой эволюции даже при условии учёта реальных масштабов времени указанного перехода.

На наш взгляд, наиболее верным направлением развития квантово-классической модели является оптимальное сочетание указанных путей модификации с учётом того факта, что за пределами окрестностей конического пересечения поверхностей потенциальной энергии приближение единственной координаты фотореакции перестаёт быть верным. Следовательно, дополнительным потенциалом в развитии квантово-классического подхода обладает учёт возможности энтропийной стабилизации продуктов через увеличение количества координат точечных масс.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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)

2. Helmreich E.J.M., Hofmann K.-P. Structure and function of proteins in G-protein-coupled signal transfer. *BBA*. 1996. V. 1286. Iss. 3. P. 285–322. doi: [10.1016/S0304-4157\(96\)00013-5](https://doi.org/10.1016/S0304-4157(96)00013-5)
3. Shichida Y., Matsuyama T. Evolution of opsins and phototransduction *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2009. V. 364. Iss. 1531. P. 2881–2895. doi: [10.1098/rstb.2009.0051](https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0051)
4. Shichida Y., Imai H. Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals. *Cell. Mol. Life Sci.* 1998. V. 54. P. 1299–1315. doi: [10.1007/s0001800050256](https://doi.org/10.1007/s0001800050256)
5. Palczewski K. G Protein–Coupled Receptor Rhodopsin. *Annual Review of Biochemistry*. 2006. V. 75. P. 743–767. doi: [10.1146/annurev.biochem.75.103004.142743](https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142743)
6. 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)
7. 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)
8. Rieke F., Baylor D.A. Origin of Reproducibility in the Responses of Retinal Rods to Single Photons. *Biophysical Journal*. 1998. V. 75. Iss. 4. P. 1836–1857. doi: [10.1016/S0006-3495\(98\)77625-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(98)77625-8)
9. Sakmar T.P., Menon S.T., Marin E.P., Awad E.S. Rhodopsin: Insights from Recent Structural Studies. *Annual Reviews*. 2002. V. 31. No. 1. P. 443–484. doi: [10.1146/annurev.biophys.31.082901.134348](https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.31.082901.134348)
10. Yan B., Spudich J.L., Mazur P., Vunnam S., Derguini F., Nakanishi K.J. Spectral Tuning in Bacteriorhodopsin in the Absence of Counterion and Coplanarization Effects. *Biol. Chem.* 1995. V. 270. Iss. 50. P. 29668–29670. doi: [10.1074/jbc.270.50.29668](https://doi.org/10.1074/jbc.270.50.29668)
11. Liu R.S.H., Krogh E., Li X.-Y., Mead D., Colmenares L.U., Thiel J.R., Ellis J., Wong D., Asato A.E. Analyzing the red-shift characteristics of azulenyl, naphthyl, other ring-closed and retinyl pigment analogs of bacteriorhodopsin. *Photochem. Photobiol.* 1993. V. 58. Iss. 5. P. 701–705. doi: [10.1111/j.1751-1097.1993.tb04955.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1993.tb04955.x)
12. Tomasello G.T., Olaso-González G., Altoè P., Stenta M., Serrano-Andrés L., Merchán 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. Iss. 14. P. 5172–5186. doi: [10.1021/ja808424b](https://doi.org/10.1021/ja808424b)
13. Wanko M., Hoffmann M., Frahmcke J., Frauenheim T., Elstner M. Effect of Polarization on the Opsin Shift in Rhodopsins. 2. Empirical Polarization Models for Proteins. *J. Phys. Chem. B*. 2008, V. 112. No. 37. P. 11468–11478. doi: [10.1021/jp802409k](https://doi.org/10.1021/jp802409k)
14. Sekharan S., Sugihara M., Buss V. Origin of Spectral Tuning in Rhodopsin – It Is Not the Binding Pocket. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006. V. 46. Iss. 1–2. P. 269–271. doi: [10.1002/anie.200603306](https://doi.org/10.1002/anie.200603306)
15. Coto P.B., Strambi A., Ferre N., Olivucci M. The color of rhodopsins at the ab initio multiconfigurational perturbation theory resolution. *PNAS USA*. 2006. V. 103. P. 17154–17159. doi: [10.1073/pnas.0604048103](https://doi.org/10.1073/pnas.0604048103)
16. Wanko M., Hoffmann M., Strodel P., Koslowski A., Thiel W., Neese F., Frauenheim T., Elstner M. Calculating Absorption Shifts for Retinal Proteins: Computational Challenges. *J. Phys. Chem. B*. 2005. V. 109. No. 8. P. 3606–3615. doi: [10.1021/jp0463060](https://doi.org/10.1021/jp0463060)
17. Wanko M., Hoffmann M., Frauenheim T., Elstner M. Computational photochemistry of retinal proteins. *J. Comput. Aided Mol. Des.* 2006. V. 20. P. 511–518. doi: [10.1007/s10822-006-9069-8](https://doi.org/10.1007/s10822-006-9069-8)

18. Birge R.R., Barlow R.B. On the molecular origins of thermal noise in vertebrate and invertebrate photoreceptors. *Biophysical Chemistry*. 1995. V. 55. Iss. 1–2. P. 115–126. doi: [10.1016/0301-4622\(94\)00145-A](https://doi.org/10.1016/0301-4622(94)00145-A)
19. Tavan P., Schulten K., Oesterhelt D. The Effect of Protonation and Electrical Interactions on the Stereochemistry of Retinal Schiff Bases. *Biophysical Journal*. 1985. V. 47. Iss. 3. P. 415–430. doi: [10.1016/S0006-3495\(85\)83933-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(85)83933-3)
20. Birge R.R., Murray L.P., Pierce B.M., Akita H., Balogh-Nair V., Findsen L.A., Nakanishi K. Two-photon spectroscopy of locked-11-cis-rhodopsin: evidence for a protonated Schiff base in a neutral protein binding site. *PNAS USA*. 1985. V. 82. P. 4117–4121. doi: [10.1073/pnas.82.12.4117](https://doi.org/10.1073/pnas.82.12.4117)
21. Matthews G. Dark noise in the outer segment membrane current of green rod photoreceptors from toad retina. *The Journal of Physiology*. 1984. V. 349. Iss. 1. P. 607–618. doi: [10.1113/jphysiol.1984.sp015176](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1984.sp015176)
22. Baylor D.A., Matthews G., Yau K.M. Two components of electrical dark noise in toad retinal rod outer segments. *The Journal of Physiology*. 1980. V. 309. Iss. 1. P. 591–621. doi: [10.1113/jphysiol.1980.sp013529](https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013529)
23. 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)
24. Nadtochenko 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)
25. 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)
26. 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. *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)
27. 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)
28. 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)
29. 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)
30. 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)
31. Tittor J., Oesterhelt D. The quantum yield of bacteriorhodopsin. *FEBS Letters*. 1990. V. 263. Iss. 2. P. 269–273. doi: [10.1016/0014-5793\(90\)81390-A](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)81390-A)
32. Furutani Y., Terakita A., Shichida Y., Kandori H. FTIR Studies of the Photoactivation Processes in Squid Retinochrome. *Biochemistry*. 2005. V. 44. No. 22. P. 7988–7997. doi: [10.1021/bi050219w](https://doi.org/10.1021/bi050219w)

33. Matsuyama T., Yamashita T., Imamoto Y., Shichida Y. Photochemical Properties of Mammalian Melanopsin. *Biochemistry*. 2012. V 51. No. 27. P. 5454–5462. doi: [10.1021/bi3004999](https://doi.org/10.1021/bi3004999)
34. Smitienko O., Nadtochenko 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)
35. Yan M., Rothberg L., Callender R. Femtosecond Dynamics of Rhodopsin Photochemistry Probed by a Double Pump Spectroscopic Approach. *J. Phys. Chem. B*. 2001. V. 105. No. 4. P. 856–859 doi: [10.1021/jp002036j](https://doi.org/10.1021/jp002036j)
36. Bazhenov V., Schmidt P., Atkinson G.H., Nanosecond photolytic interruption of bacteriorhodopsin photocycle: K-590 – BR-570 reaction. *Biophysical Journal*. 1992. V. 61. Iss. 6. P. 1630–1637. doi: [10.1016/S0006-3495\(92\)81966-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(92)81966-5)
37. Govindjee R., Balashov S.P., Ebrey T.G. Quantum efficiency of the photochemical cycle of bacteriorhodopsin. *Biophys. J.* 1990. V. 58. P. 597–608. doi: [10.1016/S0006-3495\(90\)82403-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(90)82403-6)
38. Birge R.R., Cooper T.M., Lawrence A.F., Masthay M.B., Vasilakis C., Zhang C.F., Zidovetzki R. A spectroscopic, photocalorimetric, and theoretical investigation of the quantum efficiency of the primary event in bacteriorhodopsin. *J. Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. No. 11. P. 4063–4074. doi: [10.1021/ja00193a044](https://doi.org/10.1021/ja00193a044)
39. Suzuki T., Callender R.H. Primary photochemistry and photoisomerization of retinal at 77 degrees K in cattle and squid rhodopsins. *Biophys. J.* 1981. V. 34. P. 261–270. doi: [10.1016/S0006-3495\(81\)84848-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(81)84848-5)
40. 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)
41. 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)
42. 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)
43. 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)
44. 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: [10.1021/ja508941k](https://doi.org/10.1021/ja508941k)
45. Smitienko O.A., Mozgovaya M.N., Shelaev I.V., Gostev F.E., Feldman T.B., Nadtochenko 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)
46. 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)
47. 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)
48. 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)

49. 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)
50. 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)
51. 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)
52. 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)
53. 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)
54. 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)
55. 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)
56. 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)
57. 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)
58. 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.* 2005. V. 123. P. 144508. doi: [10.1063/1.2034488](https://doi.org/10.1063/1.2034488)
59. 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: [10.1073/pnas.97.17.9379](https://doi.org/10.1073/pnas.97.17.9379)
60. Callender R. Resonance raman techniques for photolabile samples: Pump-probe and flow. *Methods in Enzymology*. 1982. V. 88. P. 625–633. doi: [10.1016/0076-6879\(82\)88077-4](https://doi.org/10.1016/0076-6879(82)88077-4)
61. Yoshizawa T., Shichida Y. Low-temperature spectrophotometry of intermediates of rhodopsin. *Methods in Enzymology*. 1982. V. 81. P. 333–354. doi: [10.1016/S0076-6879\(82\)81051-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(82)81051-3)
62. Kawamura S., Tokunaga F., Yoshizawa T., Sarai A., Kakitani T. Orientational changes of the transition dipole moment of retinal chromophore on the disk membrane due to the conversion of rhodopsin to bathorhodopsin and to isorhodopsin. *Vision Research*. 1979. V. 19. Iss. 8. P. 879–884. doi: [10.1016/0042-6989\(79\)90021-X](https://doi.org/10.1016/0042-6989(79)90021-X)
63. 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)
64. 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)
65. Lin S.W., Groesbeek M., van der Hoef I., Verdegem P., Lugtenburg J., Mathies R.A. Vibrational assignment of torsional normal modes of rhodopsin: probing excited-state

- isomerization dynamics along the reactive  $C_{11}=C_{12}$  torsion coordinate. *J. Phys. Chem. B*. 1998. V. 102. P. 2787–2806. doi: [10.1021/jp972752u](https://doi.org/10.1021/jp972752u)
66. Birge R.R. Nature of the primary photochemical events in rhodopsin and bacteriorhodopsin. *BBA – Bioenergetics*. 1990. V. 1016. Iss. 3. P. 293–327. doi: [10.1016/0005-2728\(90\)90163-X](https://doi.org/10.1016/0005-2728(90)90163-X)
  67. Loppnow G., Mathies R. Excited-state structure and isomerization dynamics of the retinal chromophore in rhodopsin from resonance Raman intensities. *Biophysical Journal*. 1988. V. 54. P. 35–43.
  68. Palings I., Van den Berg E.M.M., Lugtenburg J., Mathies R.A. Complete assignment of the hydrogen out-of-plane wagging vibrations of bathorhodopsin: chromophore structure and energy storage in the primary photoproduct of vision. *Biochemistry*. 1989. V. 28. No. 4. P. 1498–1507. doi: [10.1021/bi00430a012](https://doi.org/10.1021/bi00430a012)
  69. Eyring G., Mathies R.A. Resonance Raman studies of bathorhodopsin: Evidence for a protonated Schiff base linkage. *PNAS USA*. 1979. V. 76. P. 33–37. doi: [10.1073/pnas.76.1.33](https://doi.org/10.1073/pnas.76.1.33)
  70. Röhrig U.F., Guidoni L., Laio A., Frank I., Rothlisberger U. A Molecular Spring for Vision. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 15328–15329. doi: [10.1021/ja048265r](https://doi.org/10.1021/ja048265r)
  71. Nakamichi H., Okada T. Local peptide movement in the photoreaction intermediate of rhodopsin. *PNAS USA*. 2006. V. 103. P. 12729–12734. doi: [10.1073/pnas.0601765103](https://doi.org/10.1073/pnas.0601765103)
  72. Okada T., Le Trong I., Fox B.A., Behnke C.A., Stenkamp R.E., Palczewski K. X-Ray Diffraction Analysis of Three-Dimensional Crystals of Bovine Rhodopsin. *Journal of Structural Biology*. 2000. V. 130. Iss. 1. P. 73–80. doi: [10.1006/jsbi.1999.4209](https://doi.org/10.1006/jsbi.1999.4209)
  73. 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)
  74. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C.A., Motoshima H., Fox B.A., Trong I.L., Teller D.C., Okada T., Stenkamp R.E., Yamamoto M., Miyano M. Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science*. 2000. V. 289. P. 739–745. doi: [10.1126/science.289.5480.739](https://doi.org/10.1126/science.289.5480.739)
  75. 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)
  76. Nishioku Y., Nakagawa M., Tsuda M., Terazima M. Energetics and Volume Changes of the Intermediates in the Photolysis of Octopus Rhodopsin at a Physiological Temperature. *Biophysical Journal*. 2002. V. 83. P. 1136–1146. doi: [10.1016/S0006-3495\(02\)75237-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75237-5)
  77. Sekharan S., Morokuma K. Why 11-cis-Retinal? Why Not 7-cis-, 9-cis-, or 13-cis-Retinal in the Eye? *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. No. 47. P. 19052–19055. doi: [10.1021/ja208789h](https://doi.org/10.1021/ja208789h)
  78. Li X., Chung L.W., Morokuma K. Photodynamics of All-trans Retinal Protonated Schiff Base in Bacteriorhodopsin and Methanol Solution. *J. Chem. Theory Comput.* 2011. V. 7. P. 2694–2698. doi: [10.1021/ct200549z](https://doi.org/10.1021/ct200549z)
  79. Hayashi S., Tajkhorshid E., Schulten K. Photochemical Reaction Dynamics of the Primary Event of Vision Studied by Means of a Hybrid Molecular Simulation. *Biophysical Journal*. 2009. V. 96. Iss. 2. P. 403–416. doi: [10.1016/j.bpj.2008.09.049](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2008.09.049)
  80. Strambi A., Coto P.B., Frutos L.M., Ferre N., Olivucci M. Relationship between the Excited State Relaxation Paths of Rhodopsin and Isorhodopsin. *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 130. P. 3382–3388. doi: [10.1021/ja0749082](https://doi.org/10.1021/ja0749082)
  81. Frutos L.M., Andrniow T., Santoro F., Olivucci M. Tracking the excited-state time evolution of the visual pigment with multiconfigurational quantum chemistry. *PNAS USA*. 2007. V. 104. P. 7764–7769. doi: [10.1073/pnas.0701732104](https://doi.org/10.1073/pnas.0701732104)
  82. Sugihara M., Hufen J., Buss V. Origin and Consequences of Steric Strain in the Rhodopsin Binding Pocket. *Biochemistry*. 2006. V. 45. P. 801–810. doi: [10.1021/bi0515624](https://doi.org/10.1021/bi0515624)

83. Gascon J.A., Sproviero E.M., Batista V.S. Computational Studies of the Primary Phototransduction Event in Visual Rhodopsin. *Acc. Chem. Res.* 2006. V. 39. P. 184–193. doi: [10.1021/ar050027t](https://doi.org/10.1021/ar050027t)
84. Garavelli M. Computational Organic Photochemistry: Strategy, Achievements and Perspectives. *Theor. Chem. Acc.* 2006. V. 116. P. 87–105. doi: [10.1007/s00214-005-0030-z](https://doi.org/10.1007/s00214-005-0030-z)
85. Cembran A., Bernardi F., Olivucci M., Garavelli M. The retinal chromophore/chloride ion pair: Structure of the photoisomerization path and interplay of charge transfer and covalent states. *PNAS USA.* 2005. V. 102. P. 6255–6260. doi: [10.1073/pnas.0408723102](https://doi.org/10.1073/pnas.0408723102)
86. Cembran A., Bernardi F., Olivucci M., Garavelli M. Counterion Controlled Photoisomerization of Retinal Chromophore Models: a Computational Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* 2004. V. 126. P. 16018–16037. doi: [10.1021/ja048782+](https://doi.org/10.1021/ja048782+)
87. Gascon J.A., Batista V.S. QM/MM Study of Energy Storage and Molecular Rearrangements Due to the Primary Event in Vision. *Biophysical Journal.* V. 87. Iss. 5. P. 2931–2941. doi: [10.1529/biophysj.104.048264](https://doi.org/10.1529/biophysj.104.048264)
88. Hayashi S., Tajkhorshid E., Schulten K. Molecular Dynamics Simulation of Bacteriorhodopsin's Photoisomerization Using Ab Initio Forces for the Excited Chromophore. *Biophysical Journal.* V. 85. Iss. 3. P. 1440–1449. doi: [10.1016/S0006-3495\(03\)74576-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74576-7)
89. Warshel A., Chu Z.T. Nature of the Surface Crossing Process in Bacteriorhodopsin: Computer Simulations of the Quantum Dynamics of the Primary Photochemical Event. *J. Phys. Chem. B.* 2001. V. 105. P. 9857–9871. doi: [10.1021/jp010704a](https://doi.org/10.1021/jp010704a)
90. 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)
91. Yoshizawa T., Kito Y. Chemistry of the Rhodopsin Cycle. *Nature.* 1958. V. 182. P. 1604–1605. doi: [10.1038/1821604a0](https://doi.org/10.1038/1821604a0)
92. Yoshizawa T., Wald G. Pre-Lumirhodopsin and the Bleaching of Visual Pigments. *Nature.* 1963. V. 197. P. 1279–1286. doi: [10.1038/1971279a0](https://doi.org/10.1038/1971279a0)
93. Hug S.J., Lewis J.W., Einterz C.M., Thorgeirsson T.E., Kliger D.S. Nanosecond photolysis of rhodopsin: evidence for a new blue-shifted intermediate. *Biochemistry.* 1990. V. 29. P. 1475–1485. doi: [10.1021/bi00458a019](https://doi.org/10.1021/bi00458a019)
94. Busch G.E., Applebury M.L., Lamola A.A., Rentzepis P.M. Formation and Decay of Prelumirhodopsin at Room Temperatures. *PNAS USA.* 1972. V. 69. P. 2802–2806. doi: [10.1073/pnas.69.10.2802](https://doi.org/10.1073/pnas.69.10.2802)
95. Peters K., Applebury M.L., Rentzepis P.M. Primary photochemical event in vision: proton translocation. *PNAS.* 1977. V. 74. P. 3119–3123. doi: [10.1073/pnas.74.8.3119](https://doi.org/10.1073/pnas.74.8.3119)
96. Fukada Y., Shichida Y., Yoshizawa T., Ito M., Kodama A., Tsukida K. Studies on structure and function of rhodopsin by use of cyclopentatrienylydene 11-cis-locked-rhodopsin. *Biochemistry.* 1984. V. 23. P. 5826–5832. doi: [10.1021/bi00319a023](https://doi.org/10.1021/bi00319a023)
97. Buchert J., Stefancic V., Doukas A.G., Alfano R.R., Callender R.H., Pande J., Akita H., Balogh-Nair V., Nakanishi K. Picosecond kinetic absorption and fluorescence studies of bovine rhodopsin with a fixed 11-ene. *Biophys. J.* 1983. 43. P. 279–283. doi: [10.1016/S0006-3495\(83\)84351-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84351-3)
98. Mao B., Tsuda M., Ebrey T.G., Akita H., Balogh-Nair V., Nakanishi K. Flash photolysis and low temperature photochemistry of bovine rhodopsin with a fixed 11-ene. *Biophys. J.* 1981. V. 35. P. 543–546. doi: [10.1016/S0006-3495\(81\)84809-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(81)84809-6)
99. Levine B.G., Martinez T.M. Isomerization through conical intersections. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2007. V. 58. P. 613–634. doi: [10.1146/annurev.physchem.57.032905.104612](https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.57.032905.104612)

100. Hahn S., Stock G. Femtosecond secondary emission arising from the nonadiabatic photoisomerization in rhodopsin. *Chemical Physics*. 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)
101. 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)
102. 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)
103. Kukura P., McCamant D.W., Yoon S., Wandschneider D.B., Mathies R.A. Structural Observation of the Primary Isomerization in Vision with Femtosecond-Stimulated Raman. *Science*. 2005. V. 310. Iss. 5750. P. 1006–1009. doi: [10.1126/science.1118379](https://doi.org/10.1126/science.1118379)
104. 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)
105. Andruniow T., Ferre N., Olivucci M. Structure, initial excited-state relaxation, and energy storage of rhodopsin resolved at the multiconfigurational perturbation theory level. *PNAS USA*. 2004. V. 101. P. 17908–17913. doi: [10.1073/pnas.0407997101](https://doi.org/10.1073/pnas.0407997101)
106. 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)
107. 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)
108. Smith S.O., Courtin J., de Groot H.J.M., Gebhard M., Lugtenburg J. <sup>13</sup>C 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)
109. 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)
110. Yamada A., Yamato T., Kakitani T., Yamamoto S. Torsion potential works in rhodopsin. *Photochem. Photobiol.* 2007. 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)
111. 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)
112. 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)
113. 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)
114. 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)
115. 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)

116. Kochendoerfer G.G., Verdegem P.J.E., van der Hoef I., Lugtenburg J., Mathies R.A. Retinal Analog Study of the Role of Steric Interactions in the Excited State Isomerization Dynamics of Rhodopsin. *Biochemistry*. 1996. V. 35. P. 16230–16240. doi: [10.1021/bi9619511](https://doi.org/10.1021/bi9619511)
117. 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)
118. Шигаев А.С., Фельдман Т.Б., Надточенко В.А., Островский М.А., Лахно В.Д. Исследование фотоизомеризации хромофора родопсина на основе квантово-классической модели. *Математическая биология и биоинформатика*. 2018. Т. 13. № 1. С. 169–186. doi: [10.17537/2018.13.169](https://doi.org/10.17537/2018.13.169)
119. 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. 28 P. doi: [10.20948/prepr-2018-27-e](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-27-e)
120. 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. *Computational and Theoretical Chemistry*. 2020. V. 1181. Article No. 112831. doi: [10.1016/j.comptc.2020.112831](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.112831)
121. 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)
122. 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)
123. 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)
124. *Physics in One Dimension*. Ed. Bernassoni J. Springer-Verlag, 1981. (Springer series in solid-state sciences. Vol. 23). ISBN: 978-3-642-81592-8.
125. 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)
126. *Modern Methods for Theoretical Physical Chemistry of Biopolymers*. Eds. Starikov E.B., Lewis J.P., Tanaka S. Elsevier, 2006. ISBN: 9780080461014.
127. 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)
128. 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)
129. 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)
130. 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)
131. Maniadi 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)
132. 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)

133. 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)
134. 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)
135. 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)
136. Fialko N.S., Lakhno V.D. Nonlinear dynamics of excitations in DNA. *Phys. Lett. A.* 2000. V. 278. P. 108–112. doi: [10.1016/S0375-9601\(00\)00755-6](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(00)00755-6)
137. Liu J., Liu M.Y., Nguyen J.B., Bhagat A., Mooney V., Yan E.C.Y. Thermal Decay of Rhodopsin: Role of Hydrogen Bonds in Thermal Isomerization of 11-cis Retinal in the Binding Site and Hydrolysis of Protonated Schiff Base. *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. P. 8750–8751. doi: [10.1021/ja903154u](https://doi.org/10.1021/ja903154u)
138. Okada T., Sugihara M., Bondar A.-N., Elstner M., Entel P., Buss V. The Retinal Conformation and its Environment in Rhodopsin in Light of a New 2.2Å Crystal Structure. *Journal of Molecular Biology.* 2004. V. 342. Iss. 2. P. 571–583. doi: [10.1016/j.jmb.2004.07.044](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.07.044)
139. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C.A., Motoshima H., Fox B.A., Le Trong I., Teller D.C., Okada T., Stenkamp R.E., Yamamoto M., Miyano M. Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor. *Science.* 2000. V. 289. No. 5480. P. 739–745. doi: [10.1126/science.289.5480.739](https://doi.org/10.1126/science.289.5480.739)
140. Nagata T., Terakita A., Kandori H., Shichida Y., Maeda A. The Hydrogen-Bonding Network of Water Molecules and the Peptide Backbone in the Region Connecting Asp83, Gly120, and Glu113 in Bovine Rhodopsin. *Biochemistry.* 1998. V. 37. P. 17216–17222. doi: [10.1021/bi9810149](https://doi.org/10.1021/bi9810149)
141. Nagata T., Terakita A., Kandori H., Kojima D., Shichida Y., Maeda A. Water and Peptide Backbone Structure in the Active Center of Bovine Rhodopsin. *Biochemistry.* 1997. V. 36. P. 6164–6170. doi: [10.1021/bi962920t](https://doi.org/10.1021/bi962920t)

Рукопись поступила в редакцию 27.10.2022, переработанный вариант поступил 19.11.2022.  
Дата опубликования 30.11.2022.

## Problems of Quantum-Classical Modeling Of the Primary Photoreaction in Rhodopsin

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

*Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS, Pushchino, Russia*

**Abstract.** A modified model of the primary photoreaction in rhodopsin, cis-trans photoisomerization of the chromophore (retinal), is studied. The quantum subsystem of the model includes three vibronic states: the ground state, the excited state, and the ground state of the primary photoproduct. These states correspond to three point masses in the classical subsystem. The modification consists in the exponential dependence of the electronic-vibrational coupling constant on the displacement of point masses. The properties of the optimal loci of the multiparameter space, which characterized by the best agreement with the experimental data, are studied. A rather small “multidimensional volume” of these loci shown in all ranges of the used values of the model parameters. Several ways to optimize the quantum-classical model of rhodopsin photoisomerization have been proposed.

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