

Michael Hoffmann, *Untersuchung von bioenergetischen Prozessen mit Hilfe von Multilängenskalenansätzen*. Dissertation (in englischer Sprache), Department Physik, Fakultät für Naturwissenschaften, Universität Paderborn (2006).

## Kurzfassung

Die Bioenergetik befasst sich mit der Erforschung der Energieumwandlungen in Organismen. Sie besitzen die Fähigkeit, aus der Umgebung Energie zu gewinnen, in eine verwertbare Form umzuwandeln und zu Wachstum, Irritabilität und Reproduktion einzusetzen. Ein zentraler Aspekt auf molekularer und zellulärer Ebene ist die Kopplung von energieerzeugenden und energieverbrauchenden Prozessen, deren Simulation oftmals die Betrachtung mehrerer Längenskalen, angefangen von der elektronischen Struktur bis hin zu Kontinuumselktrostatik, erfordert. Um die damit verbundenen Ressourcenanforderungen insbesondere beim "conformational sampling" zu bewältigen, bietet sich die Kopplung von unterschiedlichen Längenskalen und Theorien an. In dieser Arbeit werden Multilängenskalenansätze verwendet, um das Phänomen, dass Aquaporine keine Protonen leiten und das der Verschiebung des Absorptionsmaximums in Rhodopsinen zu untersuchen. Rhodopsine wandeln Licht beispielsweise in einen Protonengradienten (Bakteriorhodopsin bR) oder eine photosensorische Reaktion (Phoborhodopsin ppR) um. Die Bedeutung von Aquaporinen für die Bioenergetik besteht in ihrer Eigenschaft, einen effizienten Wassertransport durch Membranen bei gleichzeitiger Blockade von Protonen zu ermöglichen, wodurch die in Protonengradienten gespeicherte Energie erhalten bleibt.

Zunächst wird eine neue Reaktionskoordinate (RK) für die Beschreibung von langreichweitigem Protonentransfer (PT) eingeführt und für die Simulation des PT in einem Modellkanal verwendet. Die Rechnungen zeigen, dass diese RK eine effiziente Berechnung eines aussagekräftigen Potentials mittlerer Kraft ermöglicht. Ferner löst die neue RK Probleme vorheriger Ansätze und kommt ohne die Vorgabe eines Mechanismus aus. Darüber hinaus zeigt der Einfluss unterschiedlicher dielektrischer Umgebungen auf die Energetik des PT, dass eine QM/MM/Kontinuumselktrostatik-Kopplung geeignet ist, den elektrostatischen Einfluss heterogener Umgebungen in biologischen Systemen korrekt zu beschreiben.

Diese Techniken werden anschließend auf das Aquaporin GlpF angewandt. Die simulierte Wasserstruktur im Kanal stimmt gut mit vorherigen experimentellen und theoretischen Resultaten überein. Ohne die korrekte Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik geht diese Wasserstruktur jedoch verloren. Für den PT durch das Aquaporin GlpF wird eine freie Energiebarriere von  $\sim 25$  kcal/mol berechnet, was ausreicht, um PT durch den Kanal zu verhindern. Mittels einer Störungsanalyse wird weiterhin gezeigt, dass die Desolvatation eines Protons beim Übergang aus dem Solvens auf die Wasserkette durch den Kanal die Barriere dominiert. Einzelne strukturelle Elemente des Proteins haben auf die Barriere vergleichsweise geringen Einfluss.

Der Mechanismus der spektralen Verschiebung in Rhodopsinen wird anhand des Vergleichs der optischen Eigenschaften von bR und ppR untersucht. Deren Absorptionsmaximum ist trotz ausgeprägter struktureller Ähnlichkeit stark verschoben. Unter Zuhilfenahme einer Kopplung effizienter Methoden werden verschiedene Aspekte, einschließlich dynamischer Effekte, die für die Berechnung von Absorptionsspektren notwendig sind, untersucht. Die berechnete Verschiebung  $\Delta\lambda_{\max}$  und Bandenbreite stimmt gut mit experimentellen Werten überein. Ferner erlauben Mutationsstudien und die Analyse von Schwingungen die eindeutige Identifikation von zwei gleichwertigen Faktoren, die für  $\sim 90$  % der spektralen Verschiebung verantwortlich sind: der Bereich der Gegenionen auf der extrazellulären Seite des Retinals und die Zusammensetzung der Bindungstasche. Die gute Übereinstimmung von theoretischen und experimentellen Resultaten verdeutlicht, dass moderne quantenmechanische Methoden in der Lage sind spektrale Eigenschaften von Photoproteinen nicht nur zu reproduzieren sondern auch zu verstehen.