



Bundesamt
für Strahlenschutz

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Ist der Radikalpaar-Mechanismus für den
Strahlenschutz relevant?

Vorhaben 3621EMF203

Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg

Prof. Dr. Ilia Solov'yov
Dr. Luca Gerhards

Das Vorhaben wurde im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Klimaschutz, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMUKN) für Maßnahmen zur Stärkung der Kohleregionen durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUKN in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0
Fax: +49 30 18333-1885
E-Mail: ePost@bfs.de
De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

BfS-RESFOR-269/26

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
[urn:nbn:de:0221-2026090862461](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:0221-2026090862461)

Salzgitter, September 2026

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzfassung	5
2	Abstract	5
3	Einleitung	6
4	Terminologie zu Feldstärken und Frequenzen	7
5	Arbeitspaket 1, Teil 1: Aufarbeitung des aktuellen Wissensstandes zu biologischen Effekten im Zusammenhang mit HF-EMF	7
6	Arbeitspaket 1, Teil 2: Theoretische Grundlagen des Radikalpaar-Mechanismus für schwache magnetische Felder, frequenzübergreifend	10
6.1	Spin und Magnetfeld in der Quantenmechanik	10
6.2	Zusammengesetzte Systeme: Radikalpaare	10
6.3	Der Niederfeld- (Low-Field-) Effekt des Radikalpaar-Mechanismus	13
7	Arbeitspaket 1, Teil 3: Spindynamik: Zeitentwicklung, Wechselwirkungen und Näherungsmethoden	15
7.1	Allgemeine Spindynamik: Dichtematrix und Liouville-von-Neumann-Gleichung	15
7.2	Für dieses Forschungsvorhaben relevante Spin-Wechselwirkungen	17
7.2.1	Einkopplung des externen Magnetfeld	17
7.2.2	Kopplung an die nuklearen Spins der molekularen Umgebung	17
7.2.3	Intrinsische Elektronspin-Wechselwirkungen des Radikalpaars	18
7.2.4	Wechselwirkung von Spin und Bahndrehimpuls	20
7.3	Chemische Reaktionen, die vom Spin abhängig sind	20
7.4	Einbindung von HF-Magnetfeldern in die Spindynamik	21
7.5	Näherungsmethoden zur Beschreibung komplexer Zeitabhängigkeiten	21
7.5.1	Phänomenologischer Ansatz – die Lindblad-Gleichung	22
7.6	Stochastische Fluktuationen	22
7.6.1	Bloch-Redfield-Wangsness-Theorie	22
7.6.2	Nakajima-Zwanzig-Theorie	24
7.7	Periodische Fluktuationen	26
7.7.1	Rotationsbasis-Approximation	26
7.7.2	γ -COMPUTE	26
7.7.3	Floquet-Theorie	29
7.8	Explizite Beschreibung: Monte Carlo Spur-Sampled Schrödinger Gleichung	30
7.8.1	Bewertung der beschriebenen Methoden im Hinblick auf das Projektziel	33
8	Arbeitspaket 1, Teil 4: Theoretische Untersuchungen zu RPM-basierten RF-MF- und ELF-MF-Effekten	34
9	Arbeitspaket 2, Teil 1: Implementierung und Erweiterung der Monte Carlo Spur-Sampling Schrödinger-gleichung	38
9.1	Die MC-Spur Sampling Schrödingergleichung für Multiskalen Simulationen in MolSpin	38
9.1.1	Explizite und Stochastische Beschreibung von Spin-Interaktionen	39
9.1.2	Quantenausbeute Korrektur Faktor	41
9.1.3	Propagator: Autoexpm	44
9.1.4	AutoExpM-Algorithmus	46
9.1.5	Genauigkeit der MC-SSE in MolSpin	48
9.2	Zusammenfassender Programmablauf	49
10	Arbeitspaket 2, Teil 2: Welche biologischen Systeme sollten untersucht werden?	51
11	Arbeitspaket 2, Teil 3: Generelles Vorgehen zur Untersuchung potentieller magnetischer Feldeffekte durch schwache Hochfrequenzstrahlung	54
11.1	Übergeordnete Parameter zur Untersuchung von magnetischen Feldeffekten	54
11.2	Konstruktion der Spinsysteme und fluktuierender Spin-Spin-Wechselwirkungen	55
11.3	Numerische Bedingungen	58

12 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die Cryptochrom Proteine	60
12.1 Relevanz für den Menschen	60
12.2 Molekulardynamik und Extraktion von Spin-Spin-Wechselwirkungen	61
12.3 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder	66
12.3.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen	67
12.3.2 Asymmetrische Reaktionswege	69
12.3.3 Reduzierte Spinsysteme	70
13 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die Lipidperoxidation	72
13.1 Relevanz für den Menschen	72
13.2 Molekulardynamik und Extraktion von Spin-Spin-Wechselwirkungen	74
13.3 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder	78
13.3.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen	78
13.3.2 Asymmetrische Reaktionswege	80
13.3.3 Reduzierte Spinsysteme	80
14 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die NADPH-Oxidase	82
14.1 Relevanz für den Menschen	84
14.2 Vorwort: Die elektronische Struktur von Hämen	85
14.3 Beschreibung der elektronischen Struktur von Hämen	87
14.3.1 Berechnung der Spin-Spin-Wechselwirkungen	91
14.3.2 Stochastische Behandlung der Spin-Spin-Wechselwirkungen	92
14.4 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder	96
14.4.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen	96
14.4.2 Asymmetrische Reaktionswege	97
14.4.3 Reduzierte Spinsysteme	99
15 Arbeitspaket 3, Teil 1:	
Spezifische Aspekte von Hochfrequenzstrahlungs-induzierten Effekten	101
15.1 Proportionalität zur Feldstärke	101
15.2 Zirkular polarisierte MF und aufgelöstes Spektrum	101
16 Arbeitspaket 3, Teil 2+3+4: Einordnung der möglichen Effekte	102
17 Diskussion	106
18 Konklusion	109
19 Anhang	123
19.1 Input für MC-Sample Benchmark	123

1 Kurzfassung

Der mögliche Einfluss schwacher, nicht-ionisierender elektromagnetischer Hochfrequenzstrahlung auf biologische Systeme ist ein interdisziplinär diskutiertes Thema, das in den letzten Jahren vermehrt wissenschaftliche Aufmerksamkeit erhalten hat. Zahlreiche experimentelle Studien berichten über potenzielle nicht-thermische Effekte bei Feldstärken, die teils in der Nähe, teils unterhalb der bestehenden (frequenzabhängigen) Grenzwerte liegen. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen solcher potentieller Effekte sind jedoch bis heute nicht eindeutig geklärt, ein kausaler Zusammenhang zwischen der Feldeinwirkung und möglichen biologischen Effekten fehlt derzeit. Darüber hinaus wird die Aussagekraft vieler experimenteller Arbeiten aufgrund mangelnder Reproduzierbarkeit sowie unvollständiger oder ungenauer Angaben zu wesentlichen Versuchsparametern, insbesondere der Dosimetrie, in Frage gestellt.

Ein viel diskutierter biophysikalischer Mechanismus ist der sogenannte Radikalpaar-Mechanismus (RPM), ein quantenmechanischer Effekt aus der Spinchemie, der seit Jahrzehnten zur Erklärung magnetischer Feldeffekte in chemischen Reaktionen herangezogen wird. Seine mögliche Relevanz für biologische Systeme, insbesondere unter Einwirkung von Hochfrequenzfeldern, ist Gegenstand intensiver Forschung. Allerdings basieren viele bisherige theoretische Studien auf vereinfachten oder isolierten Modellen, die den komplexen, dynamischen Charakter biologischer Umgebungen wie Zellmembranen, Proteinkomplexe oder wässrige Medien nicht adäquat abbilden.

Dies liegt vor allem an der hohen rechnerischen Komplexität und dem Ressourcenbedarf, die eine vollständige quantenmechanische Beschreibung realitätsnaher Systeme mit sich bringt. In der Folge bleiben viele theoretische Arbeiten auf unrealistisch kleine oder idealisierte Modellradikalpaare beschränkt, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf lebende Systeme einschränkt.

Vor diesem Hintergrund untersucht der vorliegende Bericht, ob und inwiefern der RPM als möglicher molekularer Ursprung nicht-thermischer Effekte hochfrequenter elektromagnetischer Felder in biologischen Systemen relevant ist. Ziel ist eine Bewertung, ob und in welchen Systemen der RPM für Fragen des Strahlenschutzes relevant sein kann. Es werden entsprechende Maße zur Abschätzung möglicher Effekte entwickelt und auf Modellsysteme angewandt.

Im Hinblick auf das Projektziel wird zunächst eine kritische Analyse der experimentellen Befundlage anhand ausgewählter Studien durchgeführt. Es folgt eine Einführung in die theoretischen Grundlagen zur Durchführung von *state-of-the-art* Simulationen. Damit wird als erster Arbeitsteil der aktuelle Stand der Wissenschaft und Technik abgebildet.

Im zweiten Teil des Berichts werden neuartige Methoden und Modelle entwickelt, die eine konsistente und realitätsnahe Beschreibung des RPM in komplexen biologischen Umgebungen erlauben. Diese neuartigen Simulationsmethoden kombinieren quantenmechanische Konzepte mit struktureller und dynamischer Information aus molekulardynamischen Simulationen. Es werden Maße diskutiert, anhand derer sich der RPM und seine Wirkungen quantifizieren lassen.

Abschließend werden die entwickelten Modelle exemplarisch auf drei biologische Systeme angewendet: ein membrangebundenes Lipidsystem, ein NADPH-Oxidase-Komplex sowie ein Cryptochrom-Protein. Für jedes dieser Systeme wird untersucht, inwieweit magnetische Hochfrequenzfelder zu einer veränderten Reaktivität oder Signaltransduktion führen können.

Der Bericht stellt somit einen substantiellen Beitrag zur Bewertung der möglichen Relevanz des Radikalpaar-Mechanismus im Kontext des Strahlenschutzes dar und legt die Grundlage für weiterführende, systemübergreifende Untersuchungen magnetischer Feldeffekte in biologischen Systemen.

2 Abstract

The potential influence of weak, non-ionizing electromagnetic radiofrequency radiation on biological systems is an interdisciplinary topic that has attracted increasing scientific attention in recent years. Numerous experimental studies report potential non-thermal effects at field strengths that are in some cases near and in other cases below existing frequency-dependent exposure limits. However, the underlying molecular mechanisms of such potential effects remain unclear to this day, and a causal link between field exposure and possible biological effects is currently lacking. Moreover, the evidential value of many experimental studies is questioned due to limited reproducibility and incomplete or imprecise reporting of essential experimental parameters, particularly dosimetry.

One widely discussed biophysical mechanism is the so-called radical pair mechanism (RPM), a quantum mechanical effect from spin chemistry that has been used for decades to explain magnetic field effects in chemical reactions. Its potential relevance for biological systems, especially under exposure to radiofrequency fields, is the subject of intensive research. Many theoretical studies to date, however, are based on simplified or isolated models that do not adequately represent the complex, dynamic nature of biological environments such as cell membranes, protein complexes, or aqueous media. This is primarily due to the high computational complexity

and resource demands associated with a fully quantum mechanical description of realistic systems. As a result, many theoretical works remain restricted to unrealistically small or idealized model radical pairs, limiting the transferability of their findings to living systems.

Against this background, the present report investigates whether and to what extent the RPM is relevant as a possible molecular origin of non-thermal effects of high-frequency electromagnetic fields in biological systems. The aim is to assess whether, and in which systems, the RPM may be relevant to radiation protection. Appropriate metrics for estimating possible effects are developed and applied to model systems.

With the project objective in mind, the report first presents a critical analysis of the experimental evidence based on selected studies. This is followed by an introduction to the theoretical foundations required to perform state-of-the-art simulations. Together, this first part reflects the current state of the science and technology. In the second part, novel methods and models are developed that enable a consistent and realistic description of the RPM in complex biological environments. These new simulation methods combine quantum-mechanical concepts with structural and dynamical information from molecular dynamics simulations. Metrics by which the RPM and its effects can be quantified are discussed.

Finally, the developed models are applied, as case studies, to three biological systems: a membrane-bound lipid system, an NADPH oxidase complex, and a cryptochrome protein. For each of these systems, we examine the extent to which radiofrequency magnetic fields might lead to altered reactivity or signal transduction. The report thus makes a substantive contribution to assessing the possible relevance of the radical pair mechanism in the context of radiation protection and lays the groundwork for further cross-system investigations of magnetic field effects in biological systems.

3 Einleitung

In unserer modernen Gesellschaft, die „*all-connected and all-electric*“ als eine zentrale Eigenschaft des Zusammenlebens enthält, sind insbesondere urbane, aber auch ländliche Regionen nahezu kontinuierlich exponiert gegenüber elektromagnetischen Feldern (EMF) [21, 74, 107, 241]. Aufgrund der alltäglichen Nutzung moderner Kommunikationstechnologien und der unübersehbaren Präsenz der damit verbundenen Technik wie etwa Mobilfunkmasten, WLAN-Geräten und dergleichen ist es nicht verwunderlich, dass das öffentliche Interesse an möglichen Gesundheitseffekten oder gar Risiken konstant hoch ist.

Das gesteigerte öffentliche Interesse resultiert unter anderem in einer Steigerung der Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der Gesundheitswirkungen von EMF. In den letzten Jahren erschien eine wachsende Zahl an experimentell-biologischen und epidemiologischen Studien, die HF-EMF als mögliche Ursache für biologische Effekte anführen [72, 122, 245, 257]. Unter den genannten Endpunkten befinden sich unter anderem großangelegte Studien zu Krebs [190, 234] und krebsfördernden Eigenschaften [115, 236]. Weiterhin werden Effekte auf den Zellstoffwechsel [216], oxidativen Stress [255] und die Schlafqualität [179] genannt, um nur einige einzelne Studien exemplarisch zu nennen.

Neben großangelegten Studien wie denjenigen des National Toxicology Program werden einige der Arbeiten wiederholt zitiert, obwohl sie starke Mängel in einem oder mehreren Qualitätsmerkmalen aufweisen. Darunter fallen unzureichende Reproduzierbarkeit [129], fehlende Kontrolle experimenteller Bedingungen (z. B. externe Feldkontamination bei schwacher Exposition [19]). Weiterhin werden generell sehr oft Schwächen in der Durchführung der statistischen Auswertung und der Dosimetrie identifiziert.

Bis zum Datum dieses Berichts werden laufend Studien veröffentlicht, die scheinbar biologische Effekte schwacher HF-EMF im Bereich von μT bis nT nahelegen [78, 80, 113] und teilweise im Widerspruch zu theoretischen Erwartungen oder einfachen physikalischen Plausibilitätsabschätzungen liegen.

Um auch nur ansatzweise physikalische Effekte bei derart schwachen Feldstärken erwarten zu können, muss ein potentieller Wirkmechanismus mindestens *nicht-thermischer* Natur sein. Eine Möglichkeit bieten quantenmechanische Effekte, deren Relevanz für biologische Systeme bis heute umstritten ist. Ein aus der Spinchemie bekannter Effekt stellt der Radikalpaar-Mechanismus (RPM) dar [201, 231]. Dabei interagieren Spin-korrelierte Radikalpaare (SKRP), wie sie häufig auch in biologischen Redoxprozessen entstehen, mit externen Magnetfeldern, was eine Veränderung der Spinzustandsinterkonversionsrate bewirken kann. Unter der Voraussetzung spin-selektiver Reaktionspfade kann dies die chemischen Reaktionsausgänge beeinflussen – selbst bei Feldstärken, die weit unterhalb der thermischen Energie liegen [92].

Einen signifikanten Durchbruch als viel diskutierten quantenbiologischen Effekt erlangte der RPM im Zusammenhang mit der Magnetorezeption bei migrierenden Singvögeln [93]. Beobachtungen bei Singvögeln (und auch Insekten) zeigen, dass selbst extrem schwache HF-EMF ($1\ \mu\text{T}$) potenziell das Verhalten beeinflussen können [14, 52, 133]. Auch in anderen biologischen Systemen, wie z. B. der NADPH-Oxidase oder der Lipidperoxidation, wird der RPM als möglicher Mechanismus für eine verstärkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, *reactive oxygen species*) unter Einfluss von externen Magnetfeldern diskutiert [38, 258].

Obwohl der RPM aufgrund seines Wirkens in der Spinchemie sehr gut verstanden ist, gibt es bis heute keine klare Verbindung zu den oben erwähnten experimentellen Beobachtungen. Dies betrifft insbesondere den Bereich schwacher HF-EMF. Zahlreiche theoretische Studien zeigen, dass für eine messbare Wirkung von HF-EMF extrem lange Kohärenzzeiten (viel größer als $1\ \mu\text{s}$) und unrealistisch einfache Radikalpaare nötig wären [66, 92]. Effekte wie Spinrelaxation, Fluktuationen der Kopplungsparameter und komplexe Reaktionsdynamik in biologischen Umgebungen wirken diesen idealisierten Bedingungen entgegen und machen einen signifikanten Einfluss schwacher Felder in realistischen Systemen unwahrscheinlich [86, 111].

Für Fragen des Strahlenschutzes sind hingegen gerade möglichst realistische (biologische) Systeme von größter Relevanz. Auf dem Gebiet der rechnergestützten Simulationen gilt es daher, Methoden zu entwickeln, mit denen große Spinsysteme mit zeitabhängigen Kopplungen unter dem Einfluss von HF-EMF effizient und quantitativ analysiert werden können. Dies stellt eine offene Forschungsfrage dar und es ist Aufgabe dieses Projekts, diese zu schließen, indem insbesondere folgende Ziele erreicht werden:

- der bisherige experimentelle und theoretische Wissensstand ist definiert und diskutiert,
- eine neue Methodologie zur quantitativen Berechnung magnetischer Feldeffekte in komplexen biologischen Spinsystemen ist erarbeitet,
- drei biologische Szenarien mit möglicher Relevanz für HF-Feldeffekte (Cryptochrom, Lipidperoxide, NADPH-Oxidase) sind untersucht,
- eine kritische Bewertung des RPM als möglicher biophysikalischer Wirkmechanismus mit den zur Verfügung stehenden Daten ist erfolgt, insbesondere im Hinblick auf den Strahlenschutz.

Die Ergebnisse sollen helfen, bestehende experimentelle Behauptungen systematisch zu bewerten, realistische Parameterbereiche zu identifizieren und gezielte, hypothesengetriebene zukünftige Studien sowohl theoretisch als auch experimentell zu ermöglichen.

4 Terminologie zu Feldstärken und Frequenzen

Mehrere Frequenzbereiche und Feldstärken sind relevant, wenn die Auswirkungen magnetischer Felder auf biologische Systeme bewertet werden. Dieser Bericht konzentriert sich hauptsächlich auf oszillierende Magnetfelder geringer Amplitude, die aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften in mehrere Frequenzbereiche unterteilt werden. Der mögliche Einfluss der elektrischen Feldkomponente wird hier nicht diskutiert: Zum einen durchdringt nur die magnetische Komponente das Gewebe vollständig, zum anderen ist die wichtigste Wechselwirkung die Zeeman-Wechselwirkung, die die Magnetfeldkomponente betrifft. Eine Untersuchung elektrischer Feldeffekte (z. B. Induktion oder Stark-Effekt) liegt außerhalb des Ziels dieses Berichts.

Zur konsistenten Terminologie verwendet diese Arbeit die in Tab. 1 definierten Bezeichnungen, geordnet nach ansteigendem Frequenzbereich.

Tabelle 1: Frequenzbereiche und Abkürzungen, die in diesem Bericht verwendet werden.

Abkürzung	Bedeutung	Frequenzbereich
SMF	Statisches Magnetfeld	0 Hz
ELF-MF	Extrem niederfrequentes Magnetfeld	größer als 0 Hz bis kleiner als 300 Hz
HF-MF	Hochfrequentes Magnetfeld	größer als 100 kHz bis kleiner als 300 GHz

Für SMF und ELF-MF wird „schwach“ definiert als eine magnetische Flussdichte mit Amplituden unter $100\ \mu\text{T}$. HF-MF gelten als „schwach“, wenn die Effektivwerte der magnetischen Feldstärke unter etwa $1\ \text{A m}^{-1}$ liegen; dies entspricht in nichtmagnetischem Material ungefähr $1,25\ \mu\text{T}$. Der Begriff „schwaches Magnetfeld“ wird im Folgenden für Aussagen über solche Feldstärken verwendet und umfasst alle in Tab. 1 aufgeführten Frequenzbereiche.

5 Arbeitspaket 1, Teil 1: Aufarbeitung des aktuellen Wissensstandes zu biologischen Effekten im Zusammenhang mit HF-EMF

Eine umfassende und vor allem systematische Aufarbeitung der Literatur zu biologischen Wirkungen hochfrequenter elektromagnetischer Felder (HF-EMF) auf verschiedenste Endpunkte liegt jenseits des Umfangs dieses Projekts.

Verwiesen sei auf eine jüngere Serie systematischer WHO-Reviews, die u. a. die Endpunkte Krebs, Fortpflanzung, Kognition und oxidativen Stress untersucht [17, 18, 26, 27, 43, 62, 101, 104–106, 114, 166, 167, 189, 191]. Daneben existieren zahlreiche narrative Übersichten mit teils spezialisiertem Fokus [4, 32, 72, 103, 136, 245, 257].

Zusätzlich zu diesen Übersichten werden im Folgenden weitere Arbeiten tabellarisch genannt und kurz kommentiert. Die Auswahl ist bewusst subjektiv und auf den für dieses Projekt nötigen Kenntnisstand zugeschnitten.

Tabelle 3: Übersicht experimenteller und theoretischer Studien zum Einfluss statischer (SMF) und hochfrequenter (HF) Magnetfelder auf ROS, DNA-Schädigung, Lipidperoxidation und magnetfeldempfindliche Systeme. Einige Studien berichten nur SAR oder RMS-Angaben.

Arbeit	Frequenz	System	Bemerkungen
[213]	10 Hz	ROS	Hinweise auf veränderte ROS-Antworten.
[261]	930 MHz	Lymphozyten (Ratte)	Zweiwertige Eisenionen (Fe^{2+}) als mögliche Mediatoren diskutiert.
[172]	900 MHz	Blutplasma	Erhöhte Lipidperoxidation; Feldamplituden nicht dokumentiert.
[222]	900 MHz	Blutplättchen	Feldamplituden nicht dokumentiert.
[13, 180]	900 MHz	Rattengewebe	Exposition 2 h; SAR $1,2 \text{ W kg}^{-1}$.
[130, 131]	2450 MHz	DNA	Exposition 2 h; SAR $1,2 \text{ W kg}^{-1}$.
[233]	400 MHz und 900 MHz	Pflanzengewebe	DNA-Schädigung; 10 V m^{-1} , 23 V m^{-1} , 41 V m^{-1} und 120 V m^{-1} ; Exposition 4 h.
[116, 207]	HF (allg.)	Theorie	Theoretische Abhandlungen zur Lipidperoxidation.
[16, 169]	HF (allg.)	NADPH-Oxidase	Bildung von Superoxid.
[214]	SMF	Mitochondrien	0 mT bis 1,93 mT (RMS).
[196, 206, 256–258]	HF (allg.)	ROS	RPM explizit diskutiert.
[235]	SMF und HF	Muskelzellen der Pulmonalarterie	SMF $45 \mu\text{T}$; HF $10 \mu\text{T}$ (RMS).
[38]	6,78 MHz	Endothelzellen	Hemmung der Apoptose; erhöhte Zellzahl; Anstieg von $\text{O}_2^{\bullet-}$ und H_2O_2 ; $10 \mu\text{T}$ (RMS).
[185]	HF (allg.)	ROS	Theoretische Arbeit zu Dekohärenz.
[93, 171, 254]	SMF	Vogelmigration	Theorie zum RPM; typische Feldstärken um $50 \mu\text{T}$.
[197, 198]	SMF	Cryptochrom	Theoretische Studien.
[86, 111, 112, 212, 219]	SMF	Cryptochrom	Theorie zu RPM-Bedingungen und Störfaktoren.
[52, 133, 134, 199]	HF	Singvogel-Orientierung	100 MHz bis 160 MHz; Feldstärken im $\text{pT Hz}^{-1/2}$ -Bereich.
[67, 68]	SMF	Cryptochrom in <i>Drosophila</i>	$0 \mu\text{T}$ bis $300 \mu\text{T}$.

Die in Tab. 3 versammelten Arbeiten illustrieren die Bandbreite experimenteller und theoretischer Ansätze zu Magnetfeldeffekten allgemein und zum RPM im Besonderen. Der Abgleich von Experiment und Theorie ist heraus-

fordernd: Schon einfache Plausibilitätsüberlegungen stellen teils die Validität experimenteller Befunde in Frage; die Lage bleibt kontrovers [94]. Ein wiederkehrender Kritikpunkt betrifft die begrenzte Reproduzierbarkeit vieler Aufbauten und Datensätze [19, 22, 94, 188]. Die wichtigsten Diskussionspunkte sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Kritische Bemerkungen zu Reproduzierbarkeit und theoretischen Einschränkungen SKRP-basierter Magnetfeldeffekte.

Arbeit	Bemerkungen
[19]	Nur wenige Kombinationen aus Frequenz, Amplitude und Expositionsdauer sind robust reproduzierbar; Umweltfaktoren (Temperatur, Osmolarität, Nährmedien) sind oft unzureichend kontrolliert.
[15]	Studie mit 97 658 <i>Drosophila</i> ; kritisiert die statistische Belastbarkeit früherer Arbeiten; Ergebnisse sprechen gegen einen Magnetsinn in <i>Drosophila</i> .
[128, 195]	Widerspruch zu Bassetto et al.; es seien zu konservative statistische Tests verwendet worden.
[88]	Inkonsistenzen der Literatur zur HF-induzierten Krebspromotion.
[22]	In 21 Forschungsinkubatoren wurden Magnetfeld-Inhomogenitäten bis in den Bereich mehrerer hundert μT auf 10 cm beobachtet; unspezifische Effekte hängen von vielen, teils schlecht kontrollierbaren Faktoren ab.
[3]	Für statische Felder $<50 \mu\text{T}$ werden Effekte auf SKRP nur unter speziellen Bedingungen erwartet.
[92]	Einfache RPM-Modelle: schwache 50 Hz bis 60 Hz-Felder beeinflussen SKRP nicht stärker als räumliche Bewegungen.
[66]	Messbare Effekte schwacher oszillierender Felder erfordern ungewöhnlich lange Kohärenzzeiten (mehrere μs) und hohe Rausch-Robustheit.
[90, 185]	Für SKRP mit Superoxid $\text{O}_2^{\bullet-}$ sind MFE wegen schnellen Taumelns und starker Spin-Bahn-Kopplung (rasche Spinrelaxation) unwahrscheinlich.

Insgesamt ist die Studienlage zu der spezifischen Wechselwirkung von HF-Feldern mit Radikalpaaren dünn. Ein wiederkehrender Trend der Theorie ist: Entweder müssen Lebens- und Kohärenzzeiten der SKRP außergewöhnlich lang sein oder die Feldamplituden deutlich höher als in typischen technischen Anwendungen, damit nennenswerte Effekte auftreten [66, 86]. Dies steht zahlreichen berichteten Effekten schwacher HF-Felder entgegen und lässt eine Lücke zwischen Experiment und Theorie, zumindest wenn der RPM als Erklärungsansatz dienen soll.

Für glaubwürdige, reproduzierbare Experimente sind Mindeststandards unabdingbar: (i) Störfaktoren minimieren (randomisierte, doppelblinde Designs; strikte Kontrollen, identische Umweltbedingungen; Kontrolle von Temperatur, Licht, Feuchte und Chemie) [22]; (ii) Exposition vollständig charakterisieren (statische und zeitabhängige Komponenten, Homogenität, Abschirmung gegen Umgebungsrauschen); (iii) Feldparameter an mechanistischen Erwartungen ausrichten (z. B. RPM-Resonanzen, erforderliche Lebens- und Kohärenzzeiten) [66, 92]; (iv) ausreichende Replikation für robuste Schlussfolgerungen. Solche Standards würden die Magnetobiologie substantiell voranbringen.

Damit ist der erste Teil von Arbeitspaket 1 abgeschlossen. Die Auswahl erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit; sie soll exemplarisch zentrale Beobachtungen und Kontroversen beleuchten und bildet die Basis für spätere Arbeitspakete, die wiederholt darauf Bezug nehmen.

Zur Bewertung theoretischer Resultate ist ein Verständnis der quantendynamischen Grundlagen des RPM erforderlich. Daher folgt als zweiter Teil von Arbeitspaket 1 eine in sich weitgehend geschlossene Darstellung der mathematischen Details des Mechanismus. Die dafür nötigen Grundlagen der Quantenmechanik sprengen den Rahmen dieses Berichts; wir verweisen auf Standardlehrbücher, etwa [205].

6 Arbeitspaket 1, Teil 2: Theoretische Grundlagen des Radikalpaar-Mechanismus für schwache magnetische Felder, frequenzübergreifend

6.1 Spin und Magnetfeld in der Quantenmechanik

Die mathematischen Grundlagen des RPM basieren auf der quantenmechanischen Theorie des Elektronenspins. Letzterer ist eine rein quantenmechanische Eigenschaft des Elektrons und wurde experimentell unter anderem durch den Stern-Gerlach-Versuch und den Zeeman-Effekt nahegelegt. Dabei stellte man fest, dass die Energiezustände eines Elektrons sich in einem MF ändern und zwar nicht kontinuierlich, sondern quantisiert. Dies führte dazu, dass die Wellenfunktion eines Elektrons sich aus zwei Komponenten zusammensetzt; mathematisch gesprochen ist der Hilbertraum eines Elektrons das Tensorprodukt aus dem Raum der quadratintegrierbaren Funktionen und der Spinkomponente,

$$\mathcal{H} = L^2(\mathbb{R}^3) \otimes \mathbb{C}^2, \quad (1)$$

wobei $\mathbb{C}^2$ den komplex-zweidimensionalen euklidischen Raum bezeichnet. Befindet sich ein Teilchen der Masse m und Drehimpuls $\vec{L}$ in einem MF $\vec{B}$ und einem Potential $V(\vec{r})$, so lautet die dazugehörige Schrödingergleichung:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \psi_+(\vec{r}, t) \\ \psi_-(\vec{r}, t) \end{pmatrix} = \left[\left(-\frac{\hbar^2}{2m} \Delta + V(\vec{r}) + \frac{\mu_B}{\hbar} \vec{L} \cdot \vec{B} \right) \mathbf{1}_{2 \times 2} + \frac{2\mu_B}{\hbar} \hat{\vec{S}} \cdot \vec{B} \right] \begin{pmatrix} \psi_+(\vec{r}, t) \\ \psi_-(\vec{r}, t) \end{pmatrix}, \quad (2)$$

wobei $\hbar$ das Planck'sche Wirkungsquantum, Δ der Laplace-Operator, $\mathbf{1}_{2 \times 2}$ die zweidimensionale Einheitsmatrix und μ_B das Bohr-Magneton darstellt. In der praktischen Anwendung, wie beim RPM, ist man oft nicht am quadratintegrierbaren Anteil der Wellenfunktion $L^2(\mathbb{R}^3)$ interessiert, und die Schrödingergleichung reduziert sich zu:

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \psi_+(t) \\ \psi_-(t) \end{pmatrix} = \hat{H} \begin{pmatrix} \psi_+(t) \\ \psi_-(t) \end{pmatrix} = \left[\frac{2\mu_B}{\hbar} \hat{\vec{S}} \cdot \vec{B} \right] \begin{pmatrix} \psi_+(t) \\ \psi_-(t) \end{pmatrix}, \quad (3)$$

Hier bedeutet wieder $\vec{B} = (B_x, B_y, B_z)$ den Vektor der magnetischen Flussdichte, und der Operator des Spins $\hat{\vec{S}}$ setzt sich aus den Pauli-Matrizen zusammen:

$$\hat{\vec{S}} = (S_x, S_y, S_z) = \left(\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix} \right). \quad (4)$$

Die Bedeutung des Skalarprodukts $\hat{\vec{S}} \cdot \vec{B}$ ist dann

$$\hat{\vec{S}} \cdot \vec{B} = S_x B_x + S_y B_y + S_z B_z = \begin{pmatrix} B_z & B_x - iB_y \\ B_x + iB_y & -B_z \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Spinzustände werden oft anhand der Standardbasis im komplexen zweidimensionalen Raum $\mathbb{C}^2$ beschrieben, die durch die Vektoren $\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ und $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$ gegeben ist. Diese Standardzustände werden auch als Spin-up (Spin- $+1/2$) oder Spin-down (Spin- $-1/2$) bezeichnet. Für weitere mathematische und physikalische Details zur quantenmechanischen Beschreibung von Elektronen oder allgemeiner Teilchen mit Spin verweisen wir auf einschlägige Lehrbücher, wie etwa [205].

6.2 Zusammengesetzte Systeme: Radikalpaare

Das Herzstück des RPM ist die Bildung eines spin-korrelierten Radikalpaars, wodurch durch die Verschränkung zweier Elektronenspins ein neuer Satz quantenmechanischer Zustände entsteht. Verschränkung wird mathematisch durch die Bildung des Tensorprodukts beschrieben. Zum Beispiel ist die Bildung eines Paares aus Spin-up- und Spin-down-Zuständen durch

$$|\frac{1}{2}, -\frac{1}{2}\rangle = |+-\rangle = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (6)$$

beschrieben. Solch ein zusammengesetztes oder spin-korreliertes Radikalpaar (SKRP) kann über verschiedene Prozesse gebildet werden: *Geminate* entstehen durch lichtinduzierte Anregung, gefolgt von Elektronen- oder Wasserstofftransfer bzw. homolytischer Spaltung chemischer Bindungen. *F-Paare* bilden sich hingegen durch zufälliges

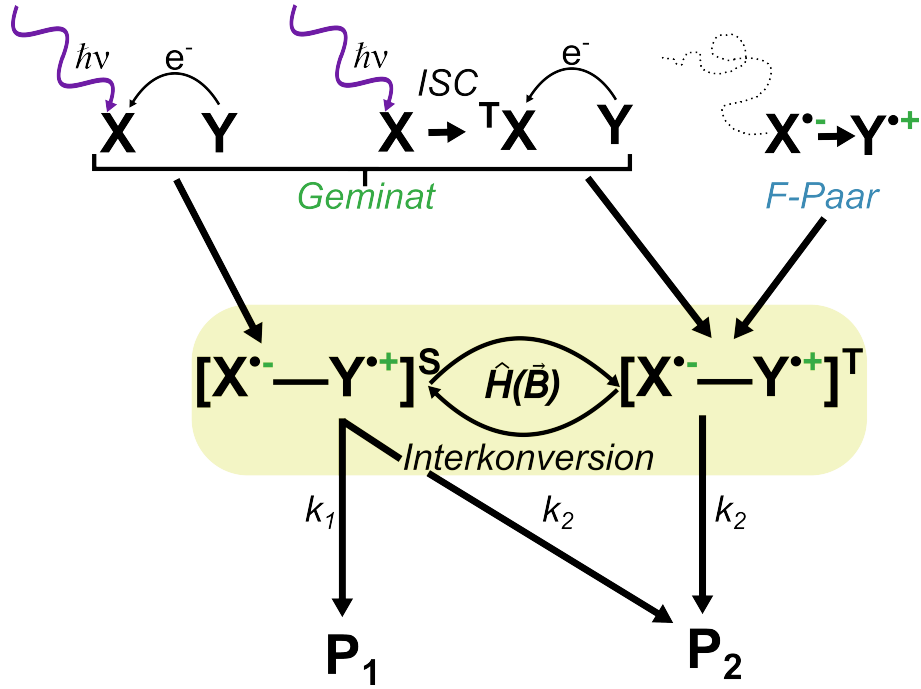


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Radikalpaar-Mechanismus. Hier wird das spin-korrelierte Radikalpaar (SKRP) durch einen lichtinduzierten Elektronentransfer des diamagnetischen Moleküls Y und X gebildet, was zu einem *geminaten* SKRP führt. Abhängig von den Eigenschaften des photoangeregten Moleküls X kann das SKRP aus einem Singulett-Zustand (Singulett = S) oder einem Triplett-Zustand (Triplett = T) hervorgehen. Ist der Intersystem-Crossing-Prozess (ISC) von X schneller als der Elektronentransfer, entsteht ein triplett-geborenes SKRP. Zu beachten ist, dass Geminates auch durch nicht-photoinduzierte Prozesse wie Elektronentransfer, H-Transfer oder Bindungshomolyse gebildet werden können. Alternativ führen zufällige Begegnungen und Rekombination zweier Radikale zur Bildung von F-Paar-SKRPs. Das SKRP kann, beeinflusst durch den System-Hamiltonoperator $\hat{H}$, der alle Wechselwirkungen einschließt, einschließlich der Zeeman-Wechselwirkung mit einem externen Magnetfeld $\vec{B}$, zwischen den S- und T-Zuständen interkonvertieren. Spinselektive Reaktionen können auftreten, d. h. die Rekombination des SKRP ist häufig nur im Singulettzustand erlaubt, wie durch die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_1 dargestellt (Ladungsrekombination wurde jedoch auch in Form einer Triplett-Triplett-Annihilation für SKRPs beobachtet [81]). Im Gegensatz dazu sind andere Reaktionen, z. B. Vorwärtsreaktionen mit anderen Molekülen, spinunabhängig (Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k_2). Ein externes Magnetfeld verändert das Verhältnis zwischen den S- und T-Zuständen und führt somit zu einer Änderung der Produktausbeuten P_1 und P_2 .

Zusammentreffen zweier Radikale und eine spinselektive Rekombinationsreaktion, wobei die Spin-Zustände, die nicht rekombinieren können, in einem korrelierten Zustand verbleiben (vgl. Abb. 1) [252].

Nach der Bildung eines SKRP sind für die Elektronenspins im Allgemeinen vier unterschiedliche Quantenzustände möglich (als Tensorprodukt von zwei komplex-zweidimensionalen Räumen). Eine besonders nützliche Basis des resultierenden komplex-vierdimensionalen Raums wird durch folgende Spinzustände beschrieben: Der erste Zustand ist der Singulettzustand $|S\rangle$ mit einer Gesamtspinzustandszahl von $S = 0$ und einer Multiplizität von 1. Die anderen drei Zustände— $|T_+\rangle$, $|T_0\rangle$ und $|T_-\rangle$ —bilden zusammen den Triplettzustand, jeweils mit einem Gesamtspin von $S = 1$ [93, 252]:

$$|S\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}}(|+-\rangle - |-+\rangle), \quad (7)$$

$$|T_+\rangle = |++\rangle, \quad |T_0\rangle = \frac{1}{\sqrt{2}}(|+-\rangle + |-+\rangle), \quad |T_-\rangle = |--\rangle. \quad (8)$$

Für zusammengesetzte Systeme wie dem des Singulett- oder Triplett-Zustands oder der Kombination von Elektronen- und Kernspins ist auch der Hamiltonoperator ein zusammengesetzter Operator, der ebenfalls durch das Tensorprodukt gebildet wird. Ein Beispiel eines Systems aus einem Kernspin und zwei Elektronspins (A), (B), in dem der Kernspin nur mit dem ersten Elektronspin mittels Hyperfein-Kopplung (siehe Kapitel 7.2.2) und beide Elektronen mit einem MF in z -Richtung wechselwirken, wurde in [231] betrachtet. Der Hamiltonoperator des Gesamtsystems ist

$$\hat{H} = A \hat{I} \cdot \hat{S}^{(A)} \otimes \mathbf{1}_{2 \times 2}^{(B)} + B \left(S_z \otimes \mathbf{1}_{2 \times 2}^{(B)} + \mathbf{1}_{2 \times 2}^{(A)} \otimes S_z \right). \quad (9)$$

Hierbei deutet eine Identitätsmatrix an, dass an dem entsprechenden Elektron keine Wechselwirkung stattfindet. Ist nun im komplex-8-dimensionalen Hilbertraum des Systems Kern-Elektron-Elektron der Hamiltonoperator (Gl. 9) nicht diagonal, wenn man als Basis Singulett und Triplett zugrunde legt, wird die Lösung der entsprechenden Schrödingergleichungen zu kontinuierlicher Interkonversion zwischen Singulett- und Triplett-Zuständen führen. Um die Notation in den folgenden Kapiteln nicht zu überfrachten, werden wir das Symbol des Tensorprodukts $\otimes$ häufig weglassen, wenn keine Verwirrung zu erwarten ist. Diese Art der Vereinfachung der Notation ist in der Spindynamik-Literatur ein weit verbreiteter Standard.

Im RPM sind Spin-Wechselwirkungen (zusammengefasst im Spin-Hamiltonoperator $\hat{H}$, Abb. 1) entscheidend für die Bestimmung der Energiedifferenzen und der kohärenten Interkonversion zwischen den vier möglichen Zuständen. Beispielsweise können die Austauschwechselwirkungen (siehe übernächstes Kapitel), dargestellt durch die Kopplungskonstante J , und die Zeeman-Wechselwirkung mit einem externen MF der Stärke $|\vec{B}|$ die Energiedifferenzen zwischen den Zuständen signifikant verändern (vgl. Abb. 2).

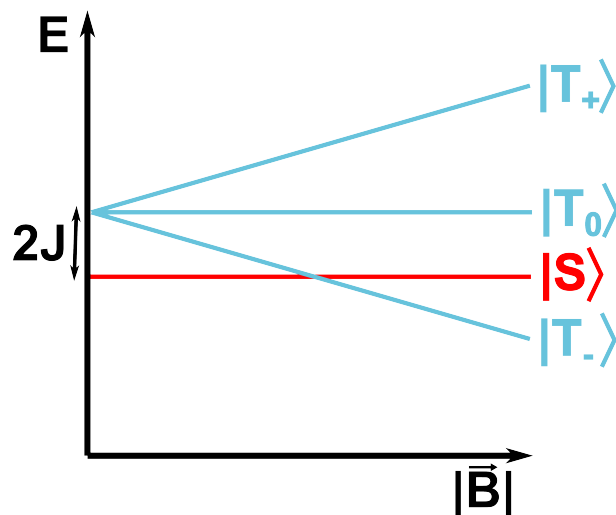


Abbildung 2: Änderung der SKRP-Energieniveaus unter Berücksichtigung der Austauschwechselwirkung J und eines externen Magnetfeldes $|\vec{B}|$. Die Austauschwechselwirkung verändert die Energiedifferenzen zwischen dem Singulettzustand $|S\rangle$ und den Triplettzuständen $|T_+\rangle$, $|T_0\rangle$ und $|T_-\rangle$. Das externe Magnetfeld spaltet die drei Triplettzustände auf.

Sind die Energiedifferenzen zwischen den Spinzuständen hinreichend klein, wird eine Interkonversion zwischen den SKRP-Spinzuständen möglich. Dieses Phänomen ist beispielsweise besonders ausgeprägt bei Energieniveaure Kreuzungen (vgl. Abb. 2, $|S\rangle$ und $|T_-\rangle$). In Abwesenheit eines externen Magnetfeldes wird die kohärente Interkonversion zwischen den S- und T-Zuständen des SKRP ausschließlich durch seine intrinsischen Spin-Wechselwirkungen bestimmt, wobei die Hyperfeinwechselwirkungen mit umgebenden Kernspins die dominierende Rolle spielen [231].

Ein weiterer entscheidender Aspekt ist die chemische Natur spinabhängiger Reaktionen (vgl. Abb. 1). Üblicherweise ist die Rekombination eines singulett-geborenen SKRP eine Spin-selektive Reaktion, die nur im Singulettzustand ablaufen kann. Alternativ können Elektronentransferprozesse auftreten, die den Gesamtdrehimpuls des Systems erhalten und somit zu einer Spinselektivität führen, bei der Reaktionen nur im Triplettzustand stattfinden. Darüber hinaus können zusätzliche, nicht Spin-selektive Reaktionen wie Diffusion oder Interaktionen mit einem dritten, diamagnetischen Reaktanden auftreten. Daher sind sowohl Spin-selektive als auch Spin-unabhängige Reaktionskanäle möglich, wie in Abb. 1 anhand der beiden Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten k_1 bzw. k_2 veranschaulicht. Die Wechselwirkung mit einem externen MF verändert die Interkonversion zwischen dem Singulettzustand $|S\rangle$ und den Triplettzuständen $|T\rangle$ und damit die Produktausbeuten zwischen spinselektiven und spin-unabhängigen Produkten. Eine wichtige Voraussetzung für die Beobachtung eines MFE durch ein externes MF ist eine Asymmetrie zwischen den Wechselwirkungen der beiden Elektronenspins. Beispielsweise besitzen die beiden Elektronenspins unterschiedliche g-Faktoren (Δg) und wechselwirken daher unterschiedlich mit einem MF, was bei hohen Magnetfeldstärken (ca. 100 mT) zum Auftreten eines MFE führt [95]. Ferner führt die Kopplung der Elektronenspins mit unterschiedlichen Kernspins über Hyperfeinwechselwirkungen beim Anlegen eines externen Magnetfeldes ebenfalls zu einem MFE, da die Effizienz des S-T-Mixings durch das MF verringert wird [231]. Diese MFEs werden als „normale“ MFEs bezeichnet [231].

In Studien von SKRPs in biologischen Systemen, die durch anthropogene HF-MF beeinflusst werden, stehen schwache MF (deutlich schwächer als z. B. die Hyperfeinwechselwirkungen mit nahen Kernspins) im Fokus. Das Auftreten eines MFE bei schwachen MF wird als Niederfeld-Effekt (Low-Field-Effekt, LFE) bezeichnet, dessen Ver-

ständnis mehr Kontext erfordert, der im nächsten Abschnitt bereitgestellt wird.

6.3 Der Niederfeld- (Low-Field-) Effekt des Radikalpaar-Mechanismus

Je nach Stärke des angewandten äußeren MF spielen unterschiedliche physikalische Effekte die dominierende Rolle für die Ausbildung eines MFE; dieser kann mit steigendem MF zu- oder abnehmen. Für strahlenschutzrelevante Fragestellungen sind magnetische Flussdichten unterhalb von 200 (100) μT für SMF sowie noch kleinere RMS-Amplituden für NF/HF-MF relevant. In diesem Bereich spielt der sogenannte Niederfeld- bzw. Tieffeld-Effekt (Low-Field-Effekt, LFE) die entscheidende Rolle.

Die Beobachtung eines LFE in biologischen Systemen bleibt jedoch aufgrund mehrerer Faktoren eine schwierige Aufgabe. In einer rauschbehafteten, spinreichen Umgebung – wie sie in biologischen Systemen vorliegt – müssen unterschiedliche Aspekte und Wechselwirkungen berücksichtigt werden, um einen LFE überhaupt beobachten zu können. So werden beispielsweise Hyperfeinwechselwirkungen zwischen Elektronen und benachbarten Kernspins zunehmend bedeutend, wenn das externe MF schwach ist [77, 111]. Diese Hyperfeinwechselwirkungen dominieren die Zeitevolution der SKRP-Zustände und führen zudem zu einer wachsenden Zahl von Eigenzuständen innerhalb des Spinsystems. Weitere Wechselwirkungen, etwa interradikele Wechselwirkungen (dipolare und Austauschwechselwirkungen, siehe nächstes Kapitel), beeinflussen die Dynamik des SKRP ebenfalls, indem sie durch Aufhebung von Entartungen zusätzliche Eigenzustände erzeugen, werden jedoch in theoretischen Untersuchungen des RPM häufig vernachlässigt [77, 92, 111, 140, 230], da man von einem großen Abstand der korrelierten Elektronenspins ausgeht.

In einer stark durch thermisches Rauschen beeinflussten biologischen Umgebung (etwa in einer Zelle) stören mehrere Effekte die Wechselwirkungen des SKRP, z. B. die Bewegung eines Proteins [70, 111, 253]. Diese Effekte stellen – ähnlich wie HF-MF – zeitabhängige Fluktuationen der internen Wechselwirkungen dar, die das SKRP beeinflussen und zu Spinrelaxation führen. Als Beispiel wird etwa die Hyperfeinstrukturkonstante A in (Gl. 9) zu einer zeitabhängigen Funktion $A(t)$. Spinrelaxation bewirkt die Dekohärenz eines SKRP, d. h. die Auflösung der Verschränkung des Radikalpaars. Dies unterdrückt letztlich mögliche MF-Effekte [111]. Bei schwachen MF ($\ll 1\text{ mT}$) sind daher sowohl die Berücksichtigung sämtlicher Spin-Spin-Wechselwirkungen als auch deren zeitliche Änderungen von erheblicher Bedeutung, da sie die Übergänge zwischen Singulett- und Triplettzuständen des SKRP steuern und zu Dekohärenz führen, die einen LFE abschwächt.

Ein weiterer entscheidender Faktor für die Beobachtung eines LFE in schwachen statischen MF ($\leq 1\text{ mT}$) ist – in Verbindung mit der Dekohärenzzeit des SKRP – seine Gesamtlebenszeit. Einerseits sollte das SKRP eine hinreichend lange Lebensdauer besitzen, damit die Elektronenspins langsam um das schwache externe MF präzedieren können und so die Populationen der Singulett- und Triplettzustände verändert werden [92, 93]. Andererseits führt eine zu lange Lebensdauer aufgrund von Spinrelaxation zur Dekohärenz des SKRP. Diese Dekohärenz kompromittiert letztlich die Reaktionsselektivität des SKRP, bewirkt thermisch ausgeglichene Spinzustandspopulationen und unterdrückt einen LFE. Der Unterschied zwischen LFE und dem „normalen“ Magnetfeldeffekt (MFE) zeigt sich in einer anderen Phasigkeit der Änderung einer spinselektiven Reaktionsausbeute eines SKRP, was zu einem Maximum oder Minimum bei einer bestimmten magnetischen Flussdichte führt [231]. Abb. 3 zeigt den Einfluss eines zunehmenden externen SMF auf die Triplett-Reaktionsausbeute ϕ_T für ein singulett-geborenes SKRP mit unterschiedlichen Lebensdauern [92]. In diesem Beispiel wurde das SKRP als kleines Spielzeugmodell mit drei Kernspins und einem externen MF beschrieben [92]. Spinrelaxation und Dekohärenz wurden mithilfe eines phänomenologischen Ansatzes nach Bagryansky *et al.* [12] berücksichtigt.

Wie erkennbar ist, zeigen Lebensdauern über $3\text{ }\mu\text{s}$ eine minimale Gesamt-MFE-Ausprägung im betrachteten Magnetfeldstärkebereich (Abb. 3B, oberste beiden Kurven), und die Triplettpopulation nähert sich dem thermischen Gleichgewicht ($\phi_T = 0,75$, jede Triplettkomponente ist zu 0,25 besetzt). Wie bereits erwähnt, verändern Spinrelaxationseffekte die Populationsverteilung des Spinsystems erheblich, bewirken mit zunehmender Lebensdauer stärkere Dekohärenz und mindern so jegliche Form von MFE. Daher ist nicht nur die Gesamtlebensdauer des SKRP von Bedeutung; ebenso wichtig ist die Kohärenzzeit [66]. Eine verkürzte SKRP-Lebensdauer führt zu einem Maximum von ϕ_T bei $B_0 < 1\text{ mT}$. Auffällig ist ein biphasisches Verhalten (Maximum bei kleinem, aber nicht verschwindendem MF) der Triplettausbeutekurve bei Lebensdauern von $3\text{ }\mu\text{s}$ bis 100 ns (Abb. 3B) [92], welches den LFE charakterisiert und experimentell in Dyadensystemen und Proteinen gut dokumentiert ist [31, 53, 140, 152, 231]. Ist die Lebensdauer des SKRP sehr kurz (ca. 30 ns), zeigt die Kurve ein monophasisches Verhalten mit raschem Abfall der Triplett-Reaktionsausbeute bei zunehmender Feldstärke: Es tritt nur der „normale“ MFE auf, ein LFE fehlt aufgrund der kurzen Lebensdauer.

In der Arbeit [140] wird anhand einer Zerlegung der Wahrscheinlichkeitsamplituden der SKRP in einem einfachen Modell mit mehreren Hyperfeinwechselwirkungen eine theoretische Erklärung des Auftretens des LFE gegeben. Die Zerlegung erfolgt in Anteile bezüglich der Basiszustände (Gl. 7). Das Auftreten von Maxima bei bestimmten schwachen MF – wie im Spielzeugmodell von Hore (Abb. 3) gezeigt – wird als Konkurrenz zwischen einer

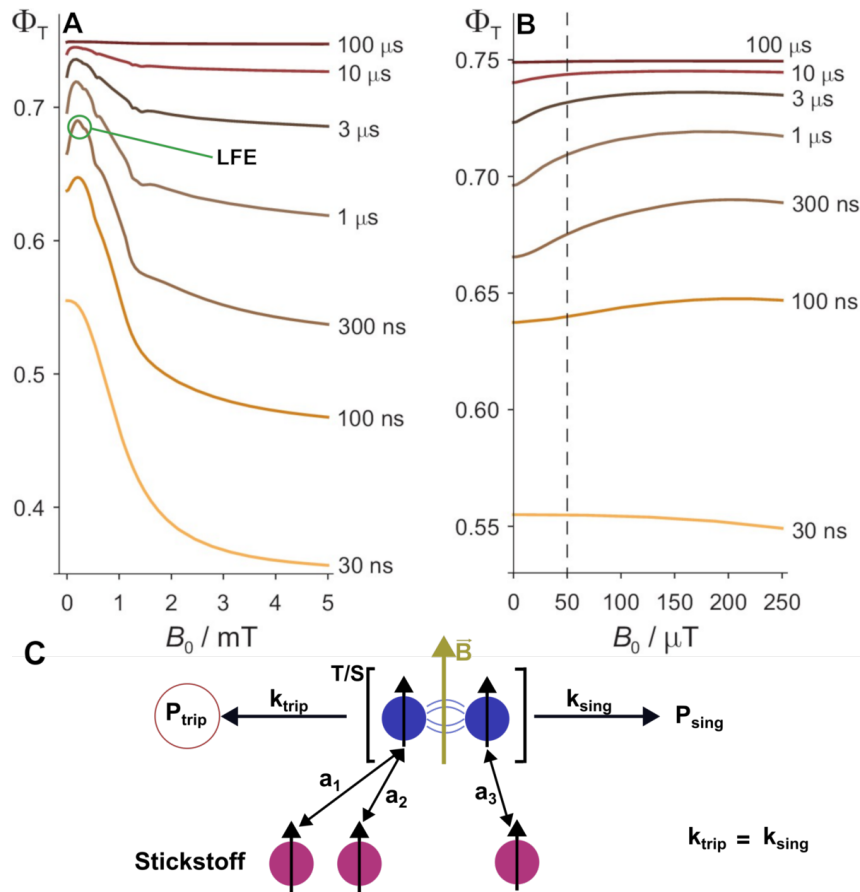


Abbildung 3: A) Triplet-Reaktionsausbeuten ϕ_T eines Spielzeug-SKRP-Modells. Das SKRP wechselwirkt mit drei Kernspins und weist verschiedene Lebensdauern auf. Ein externes statisches Magnetfeld mit einer Stärke von 0–5 mT wird angelegt. Ein LFE bei schwachen Magnetfeldern ist nur bei bestimmten Lebensdauern beobachtbar (Maxima von ϕ_T). Ist die Lebensdauer des SKRP zu kurz (30 ns), tritt kein LFE (kein Maximum) auf und es zeigt sich nur der „normale“ MFE. Bei zu langen Lebensdauern ($> 3 \mu$ s) nimmt der gesamte MFE aufgrund von Spinrelaxation ab. B) Vergrößerter Ausschnitt niedriger Felder, der die Abflachung für sehr lange und sehr kurze Lebensdauern zeigt. Abbildung adaptiert aus Ref. [92]. Die Urheberrechte liegen bei P. J. Hore; veröffentlicht in Ref. [92] unter der Creative-Commons-Lizenz Attribution 4.0 (Creative Commons Attribution 4.0 Lizenz). C) Schematische Darstellung des verwendeten singulett-geborenen SKRP (S) mit gleichen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für Singulett- und Triplet-Produkte. Ein Radikal koppelt isotrop mit zwei Stickstoff-Spins über die Hyperfeinkopplungskonstanten a_1 und a_2 , während das andere nur mit einem Stickstoff-Spin über a_3 gekoppelt ist.

$S \rightarrow T_{\pm}$ - und einer $S \rightarrow T_0$ -Interkonversion erklärt [140]. Beim langsamen Erhöhen des SMF dominiert zunächst eine zunehmende $S \rightarrow T_0$ -Interkonversion den MFE. Bei höheren Feldern hingegen wirkt sich die stetig abnehmende $S \rightarrow T_{\pm}$ -Interkonversion stärker aus. Der LFE entsteht als intermediärer Fall, in dem beide Mechanismen relevant werden [140].

Es zeigt sich somit, dass der RPM-basierte MFE für Spielzeug-SKRP-Modelle und den Einfluss von SMF gut untersucht ist. Verschiedene Eigenschaften – wie diverse Spin-Spin-Wechselwirkungen, Radikalbewegung, Diffusion, SKRP-Lebensdauer und Kohärenzlebenszeit – greifen ineinander, um einen beobachtbaren MFE oder LFE zu erzeugen. Die theoretische Beschreibung dieser Effekte ist nicht trivial, aber unerlässlich, um ein Rahmenwerk zu schaffen, das sämtliche Eigenschaften in der Dynamik eines SKRP erfasst. Die Situation wird noch komplexer, wenn das SKRP – wie in biologischen Systemen – vielfältige Spin-Spin-Wechselwirkungen erfährt, die zudem ständig durch thermische Effekte gestört werden, und zusätzlich zeitabhängige äußere MF wie etwa HF-MF anliegen.

In den folgenden Abschnitten wird ein detaillierter Überblick über Spinwechselwirkungen, Bewegungsgleichungen und zeitabhängige Effekte gegeben, die für eine genaue Beschreibung eines biologisch relevanten SKRP wichtig sind. Dies dient als Grundlage, um tiefer in die Komplexität des RPM und die möglichen Effekte schwacher HF-Magnetfelder auf die zugrunde liegende Spindynamik einzutauchen.

7 Arbeitspaket 1, Teil 3: Spindynamik: Zeitentwicklung, Wechselwirkungen und Näherungsmethoden

Nachdem im letzten Abschnitt ein kurzer Überblick über die quantenmechanische Beschreibung von Teilchen mit Spin und zusammengesetzten Spin-Systemen erfolgte und ein Einblick in die Eigenschaften eines Radikalpaars gegeben wurde, soll es im Folgenden um die *Dynamik*, d.h. die zeitliche Entwicklung solcher Systeme gehen. Wir haben die grundlegenden Gleichungen und deren Erweiterungen im vorigen Kapitel angedeutet. Nun soll jedoch genauer auf die mathematische Beschreibung eingegangen werden. Dies ist nötig, um computergestützte Simulationen solcher Systeme zu verstehen, die aus sehr vielen Teilchen bestehen. Meistens sind dies die zwei Elektronen des Radikalpaars und eine Menge von Kernspins aus der unmittelbaren molekularen Umgebung des Radikalpaars.

Wir beginnen im folgenden Abschnitt mit der Formulierung der Zeitentwicklung eines allgemeinen Multi-Spin-Systems. Dies erfolgt im Dichtematrix-Formalismus, wie es in der Literatur üblich ist. Eine Einführung in den Formalismus würde den Rahmen dieses Berichtes sprengen. Wir verweisen stattdessen auf die Lehrbuchliteratur wie bspw. [205].

7.1 Allgemeine Spindynamik: Dichtematrix und Liouville-von-Neumann-Gleichung

Wie im letzten Kapitel angedeutet, wird der Zustand eines Systems von Spins in einem komplexwertigen Hilbertraum $\mathcal{H}$ beschrieben. Ein allgemeines System aus n Spins wird durch das n -fache Tensorprodukt der jeweiligen Hilberträume beschrieben. In Gleichung (Gl. 7) hatten wir gesehen, dass die Anzahl der Basisvektoren, d.h. die *Dimension* des Hilbertraums aus zwei Spins gleich 4 ist. Da es sich um einen komplexen Vektorraum handelt, entspräche dies einer reellen Dimension von 8. Allgemein hat ein System aus zwei Elektron-Spins und K Kernspins folgenden Hilbertraum:

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}^{(A)} \otimes \mathcal{H}^{(B)} \otimes_{k=1}^K \mathcal{H}_k, \quad (10)$$

wobei $\mathcal{H}^{(A)}$ und $\mathcal{H}^{(B)}$ die Hilberträume der beiden Elektronenspins A, B sind, die mit K Kernspins mit ihren jeweiligen Hilberträumen $\mathcal{H}_k$ gekoppelt sind. Die komplexe Dimension des Hilbertraums ist damit $2 \times 2 \times 2^K$ und steigt somit exponentiell mit der Anzahl der beteiligten Spins.

Die dynamische Beschreibung von Spinsystemen und spinabhängigen chemischen Reaktionen in biologischen Systemen erfolgt nun in der Regel über den Dichtematrix-Formalismus. Der Vorteil dieses Formalismus liegt darin, dass wichtige Eigenschaften wie Ensemble-Mischzustände und Spin-Relaxation in die Bewegungsgleichung integriert werden können. Die zugrunde liegende Bewegungsgleichung für den Dichtematrix-Formalismus ist die Liouville-von-Neumann-Gleichung (LvN) [70, 159]:

$$\frac{d}{dt}\hat{\rho}(t) = -i [\hat{H}(t), \hat{\rho}(t)] - \{\hat{K}, \hat{\rho}(t)\}, \quad (11)$$

wobei $\hat{\rho}(t)$ die zeitabhängige Dichtematrix des Spinsystems, $\hat{H}(t)$ der Spin-Hamiltonoperator mit allen relevanten Spin-Wechselwirkungen ist und $\hat{K}$ der Reaktionsoperator, der Spin-selektive und nicht-selektive chemische Reaktionen beschreibt. Um die Notation im Folgenden weiter zu vereinfachen, setzen wir, wie üblich in der Spindynamik-Literatur, $\hbar = 1$. Die Terme $[\hat{A}, \hat{B}]$ und $\{\hat{A}, \hat{B}\}$ bezeichnen den Kommutator bzw. Antikommutator der Operatoren $\hat{A}$ und $\hat{B}$.

Für Spin-selektive Reaktionen werden die *Quantenausbeuten* Φ_Θ ($\Theta = |S\rangle, |T_0\rangle, |T_+\rangle$, oder $|T_-\rangle$) eines bestimmten Zustands typischerweise angegeben durch [70, 218]:

$$\Phi_\Theta = \int_0^\infty k_\Theta(t) P_\Theta(t) dt, \quad (12)$$

mit der Reaktionsrate $k_\Theta(t)$ und der zeitabhängigen Population des betrachteten Spin-Zustands $P_\Theta(t)$, die durch

$$P_\Theta(t) = \text{Tr} [\hat{P}_\Theta \hat{\rho}(t)], \quad (13)$$

ermittelt wird, wobei $\hat{P}_\Theta$ der Projektionsoperator auf den Zustand Θ ist, Tr die Spur über den Hilbertraum bezeichnet, und $\hat{\rho}(t)$ die zeitabhängige Dichtematrix ist, die durch Propagation der Dichtematrix $\hat{\rho}(0)$ zum Zeitpunkt $t = 0$ mit dem Zeitentwicklungsoperator $\hat{U}(t, 0)$ erhalten wird [57]:

$$\hat{\rho}(t) = \hat{U}(t, 0) \hat{\rho}(0) \hat{U}(t, 0)^\dagger. \quad (14)$$

Gleichung (14) ist eine Lösung der Gleichung (11), wenn der Zeitentwicklungs-Propagator $\hat{U}(t_1, t_0)$ mit $t_1 = t_0 + \delta t$ definiert wird, der den Zustand von t_0 nach t_1 entwickelt [218]:

$$\hat{U}(t_1, t_0) = \hat{T} \exp \left[\int_{t_0}^{t_1} d\tau (-i\hat{H}(\tau) - \hat{K}) \right], \quad (15)$$

wobei $\hat{T}$ der Zeitordnungsoperator ist.

Im Kontext des RPM wird die Anfangsbedingung der Dichtematrix $\hat{\rho}(0)$ als Tensorprodukt aus dem Projektor auf den Anfangszustand $|\Theta_{\text{init}}\rangle$ und dem Einheitsoperator $\mathbb{I}_Z$ der Kernspins mit der Hilbertraum-Unterraumgröße Z dargestellt (unter der Annahme eines bestimmten Anfangszustands der Elektronenspins):

$$\hat{\rho}(0) = \frac{1}{Z} (|\Theta_{\text{init}}\rangle \langle \Theta_{\text{init}}|) \otimes \mathbb{I}_Z. \quad (16)$$

Für ein SKRP ist $|\Theta_{\text{init}}\rangle$ der Anfangs-Spinzustand der Elektronenspins. In biologischen Systemen, wie Proteinen, müssen viele Kernspins aus der Umgebung des Radikalpaars in die Spin-Dynamik einbezogen werden, was zu zahlreichen KernSpin-Zuständen in $\mathbb{I}_Z$ führt.

Ein häufig genutzter Ansatz zur direkten Lösung der LvN-Gleichung, wenn die interessierende Observable im Bereich $t = 0 \rightarrow t = \infty$ ausgewertet werden soll, der Spin-Hamiltonian zeitunabhängig ist und dissipative Effekte berücksichtigt werden sollen, ist die Transformation in den Liouvilleraum bzw. Superoperatorraum [221]. Im Fall der Dynamik eines biologisch relevanten SKRP wird die Gesamtquantenausbeute eines zerfallenden SKRP benötigt, was bei einer schrittweisen numerischen Propagation des Spinsystems auf einem Zeitraster sehr rechenintensiv wird. Im Liouvilleraum wird die Dichtematrix in einen Vektor der Länge $n^2 \times 1$ transformiert, während die wirkenden Operatoren auf Dimension $n^2 \times n^2$ erweitert werden (wobei n die Größe des gesamten $\mathcal{H}$ ist):

$$[\hat{H}, \hat{\rho}] = \hat{H}\hat{\rho} - \hat{\rho}\hat{H} \rightarrow (\mathbb{I} \otimes \hat{H} - \hat{H}^T \otimes \mathbb{I})\vec{\hat{\rho}} \rightarrow \hat{\mathbb{L}}\vec{\hat{\rho}}, \quad (17)$$

wobei bei Einbeziehung eines Reaktionsoperators $-i\hat{H} - \hat{K}$ der resultierende Superoperator als $\hat{\mathbb{L}}$ bezeichnet wird (T bezeichnet die Transposition). Durch die Erweiterung der Dimensionalität des Hamiltonoperators durch die Transformation in den Liouvilleraum ergeben sich zwei Vorteile. Erstens werden die in Gleichung (11) auftretenden Kommutatoren durch einfache Multiplikation ersetzt, was insbesondere bei komplexeren Kommutatorstrukturen durch Relaxationsterme in der Bewegungsgleichung vorteilhaft ist, wie später noch gezeigt wird. Zweitens vereinfacht sich die Berechnung der Quantenausbeute Φ_Θ von $t = 0 \rightarrow t = \infty$ mittels Laplacetransformation unter der Annahme, dass die SKRP bei $t \rightarrow \infty$ vollständig zerfallen sind. Folgende Regel ergibt sich aus der Laplace-Transformation $\mathcal{L}$ zur Umformung von Gleichung (12) [221]:

$$\mathcal{L}\left\{\frac{d}{dt}\hat{\rho}(t)\right\}(s) = s\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s) - \hat{\rho}(0), \quad \lim_{s \rightarrow 0} s\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s) = \lim_{t \rightarrow \infty} \hat{\rho}(t). \quad (18)$$

Hierbei kann die erste Gleichung verwendet werden, um beide Seiten von

$$\frac{d}{dt}\hat{\rho}(t) = \hat{\mathbb{L}}\vec{\hat{\rho}} \rightarrow s\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s) - \hat{\rho}(0) = \hat{\mathbb{L}}\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s) \quad (19)$$

zu transformieren. Umgestellt nach $\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s)$ ergibt sich:

$$\mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(s) = (s\mathbb{I} - \hat{\mathbb{L}})^{-1}\hat{\rho}(0), \quad (20)$$

wobei $\mathbb{I}$ der Einheitsoperator ist. Unter der Annahme $s \rightarrow 0$ und Einsetzen in Gleichung (12) ergibt sich:

$$\Phi_\Theta = k_\Theta \text{Tr}(\hat{P}_\Theta \int_0^\infty \hat{\rho}(t) dt) = k_\Theta \text{Tr}(\hat{P}_\Theta \mathcal{L}\{\hat{\rho}\}(0)) = -k_\Theta \text{Tr}(\hat{P}_\Theta \hat{\mathbb{L}}^{-1} \vec{\hat{\rho}}(0)), \quad (21)$$

was es ermöglicht, die Propagation der Dichtematrix über mehrere Zeitschritte zu umgehen und die Reaktionsquantenausbeute nach unendlicher Zeit direkt zu berechnen. Die Transformation ist jedoch nur für zeitunabhängige Superoperatoren $\hat{\mathbb{L}}$ gültig, da diese mit der Laplacetransformation in Gleichung 19 vertauscht werden. Es existieren jedoch Ansätze und Modifikationen für zeitabhängige Hamiltonoperatoren, um die Nutzung von Gleichung (21) zu ermöglichen, die in späteren Abschnitten diskutiert werden. Im nächsten Abschnitt wird jedoch zunächst der Aufbau des Spin-Hamiltonoperators $\hat{H}$ mit allen relevanten Wechselwirkungen erläutert und es werden die einzelnen Wechselwirkungen in Bezug auf ein SKRP in einem biologischen System im Detail beschrieben.

7.2 Für dieses Forschungsvorhaben relevante Spin-Wechselwirkungen

Nachdem wir die allgemeine Zeitentwicklung eines SKRP, bestehend aus Elektronen A, B , zusammen mit einer Umgebung aus Kernspins $\{1, \dots, K\}$ beschrieben haben, wollen wir im Folgenden die für uns relevanten Teile des Hamiltonoperators $\hat{H}$ auflisten:

$$\hat{H} = \sum_{i \in \{A, B\}} H_i^{\text{Zn}} + \sum_{\substack{i \in \{A, B\} \\ k \in \{1, \dots, K\}}} H_{ik}^{\text{Hf}} + \sum_{i, j \in \{A, B\}} \left(H_{ij}^{\text{D}} + H_{ij}^{\text{Ex}} + H_{ij}^{\text{SO}} \right). \quad (22)$$

7.2.1 Einkopplung des externen Magnetfeld

Die Zeemann-Wechselwirkung wurde schon im vorigen Kapitel diskutiert, siehe Gleichung (Gl. 3). Dies ist die Kopplung, die die Wechselwirkung mit dem externen MF beschreibt [138, 162] und deswegen besonders relevant für den Strahlenschutz ist. In voller Allgemeinheit ist diese Wechselwirkung gegeben durch

$$\hat{H}_i^{\text{Zn}} = \mu_B \vec{B} \cdot g_i \cdot \hat{S}_i, \quad (23)$$

wobei g_i die 3×3 - g -Matrix des Radikals ist, $\hat{S}_i = [\hat{S}_{ix}, \hat{S}_{iy}, \hat{S}_{iz}]$ die kartesischen Spinoperatoren (aus Pauli-Matrizen) und μ_B das Bohrsche Magneton. Kernspins erfahren das äußere Feld zwar ebenfalls, doch ist ihre Kopplungsstärke im Vergleich zu jener der Elektronenspins um Größenordnungen geringer und wird bei niedrigen Feldstärken daher häufig vernachlässigt [41, 231].

Für zeitabhängige HF-MF wird die Zeeman-Wechselwirkung selbst zeitabhängig über den Faktor $\vec{B} \rightarrow \vec{B}(t)$. Besteht das angelegte Feld aus einer statischen Komponente $\vec{B}_0$ und einer oszillierenden Komponente $\vec{B}_1(t)$ mit Frequenz ν_{HF} , können – abhängig von den Eigenwertdifferenzen des SKRP – Übergänge zwischen Eigenzuständen induziert werden.

7.2.2 Kopplung an die nuklearen Spins der molekularen Umgebung

Wenn die MF-Stärken im Zeeman-Term schwach sind, wie etwa beim geomagnetischen Feld oder bei anthropogenen HF-MF, werden andere Wechselwirkungen, wie die Hyperfeinwechselwirkung, für die Zeitentwicklung eines SKRP relevanter [70, 77, 111, 252]. Auch diese Wechselwirkung wurde schon im letzten Kapitel eingeführt.

Abbildung 4 zeigt das Regime, in dem die Hyperfeinwechselwirkung in Bezug auf die externe Magnetfeldstärke für den Reaktionsumsatz eines SKRP relevant ist.

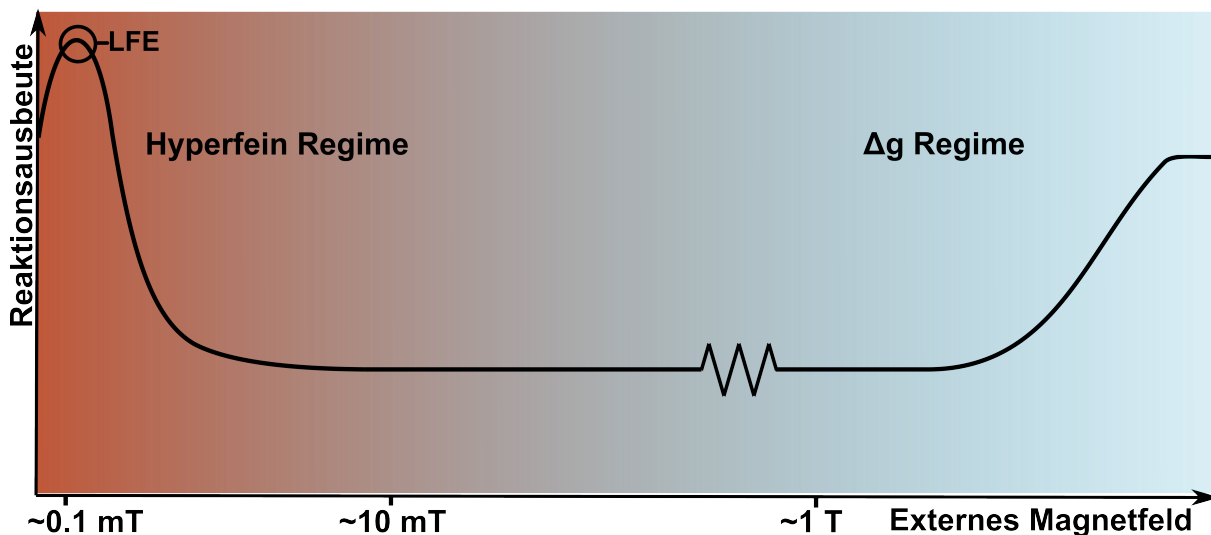


Abbildung 4: Externe Magnetfeldregime und ihre dominanten Effekte. Bei schwachen statischen Magnetfeldern, bei denen der LFE auftritt, dominieren Hyperfeinwechselwirkungen die Dynamik eines SKRP. Bei hohen Magnetfeldstärken werden andere Mechanismen, wie der Δg -Mechanismus, dominant. Eine ähnliche Beschreibung magnetischer Feldeffekte findet sich in Ref. [252].

Die Hyperfeinwechselwirkung eines Elektronenspins mit einem Kernspin lässt sich formulieren als [231, 252]:

$$\hat{H}_{ik}^{\text{Hf}} = \hat{S}_i \cdot A_{ik} \cdot \hat{I}_k, \quad (24)$$

wobei im Gegensatz zur Hyperfein-Konstante A aus dem vorigen Kapitel nun A_{ik} die 3×3 Kopplungsmatrix ist, die die Kopplungsstärke zwischen dem Elektronenspin i und dem Kernspin $\hat{I}_k$ beschreibt. Die Kopplungsmatrix A_{ik} setzt sich im Wesentlichen aus zwei Beiträgen zusammen (der isotropen Fermi-Kontaktwechselwirkung A^{iso} und der anisotropen Dipol-Dipol-Wechselwirkung A^{aniso}) und steht in direktem Zusammenhang mit der Spindichte eines Systems und dem Abstand der Spindichte zu einem bestimmten Kern ($\hbar = 1$) [8]:

$$A^{iso} = \frac{2\mu_0 g_e \mu_B g_n \mu_n}{3} |\Psi_0(0)|^2 \quad (25)$$

$$A^{aniso} = \frac{\mu_0 g_e \mu_B g_n \mu_n}{4\pi} \langle \Psi_0 | \frac{3r_q r_p - \delta_{qp} r^2}{r^5} | \Psi_0 \rangle, \quad (26)$$

wobei g_e der g-Wert des Elektrons, g_n der g-Wert des Kerns, μ_0 die magnetische Feldkonstante, μ_n das magnetische Moment des Kerns, $|\Psi_0(0)|^2$ die Grundzustands-Spindichte des Elektrons am Ort des Kerns, $|\Psi_0\rangle$ die Grundzustands-Wellenfunktion und r der Abstand zwischen Elektronendichte und Kern ist. $r_{q,p}$ sind die jeweiligen kartesischen Komponenten des Abstandsvektors $\vec{r}$ zwischen Kern und Elektronenspin.

Im Fall frei und schnell rotierender Radikale kann der anisotrope Anteil der Hyperfeinwechselwirkung vernachlässigt werden, da sich dessen Beitrag zu Null mittelt [160]. Für SKRPs in Proteinstrukturen hingegen werden die anisotropen Anteile relevant, da die Rotationsbewegung langsam oder vergleichbar mit der Spindynamik ist [70, 77]. Anisotrope Hyperfeinwechselwirkungen sind insbesondere wichtig z. B. zur Erzeugung richtungsabhängiger Magnetfeldeffekte, was eine wesentliche Voraussetzung für einen Kompass-Sinn und möglicherweise andere Formen der Magnetorezeption ist [254]. In einem frei rotierenden Radikal mitteln sich anisotrope Beiträge heraus, wodurch keine Richtungspräferenz bleibt. Wird ein Radikalpaar jedoch innerhalb eines Proteins oder in einer Membranumgebung fixiert, so wird dessen Orientierung relativ zum externen MF fixiert oder ändert sich nur langsam. Diese geometrische Einschränkung verhindert das Mittelungsphänomen der anisotropen Hyperfeinanteile und führt somit zu orientierungsabhängiger Spindynamik. Infolgedessen kann der potenziell Spin-selektive Reaktionsumsatz eines SKRP empfindlich auf den Winkel zwischen dem molekularen Bezugssystem und dem externen MF reagieren.

Solche Anisotropie wird als entscheidend für die Magnetorezeption angesehen. Beispielsweise wird angenommen, dass Cryptochrom-Proteine, die als mögliche Magnetsensoren gelten, mit den Membranen der Doppelkegeln in der Retina von Vögeln assoziiert sind [70, 154, 254]. Diese Bindung an eine strukturierte Umgebung führt zu Anisotropie in den Hyperfeinwechselwirkungen und erlaubt es, Richtungsinformation in den Spin-selektiven Reaktionsumsätzen zu kodieren [93]. Der Grad der Anisotropie in den Hyperfeinkopplungen beeinflusst somit direkt die Kompass-Empfindlichkeit, und strukturelle Merkmale wie planare Anordnungen oder bevorzugte Ausrichtungen von radikaltragenden Domänen könnten die magnetische Antwort steuern.

Darüber hinaus führen die ständigen Bewegungen der Radikalmoleküle zu einer komplexen zeitlichen Abhängigkeit der Hyperfeinwechselwirkungen, was zu Spinrelaxationseffekten auf ein SKRP führt [70, 111]. Werden schwache oszillierende MF, wie HF-MF, auf das Spinsystem des SKRP angewendet, so dominieren sehr wahrscheinlich die Hyperfeinwechselwirkungen die Spindynamik. Aufgrund der im Vergleich zu den schwachen HF-MF relativ starken Kopplung des Elektronenspins mit Kernspins entstehen mehrere mögliche Eigenzustände, die besetzt werden. Die wachsende Anzahl an Eigenzuständen führt zu mehr möglichen Übergängen und Interkonversionen zwischen verschiedenen Spin-Zuständen, die durch externe Störungen, wie HF-MF, ausgelöst werden können (Abb. 5).

Die Bildung eines diskreten Satzes von Eigenzuständen impliziert, dass nicht alle Frequenzen von HF-MF das SKRP beeinflussen, wenn die Frequenz die höchste Energiedifferenz zwischen den Eigenzuständen überschreitet [133]. Die Berücksichtigung der Kopplung eines SKRP mit Kernspins ist daher von großer Bedeutung beim Studium der Spindynamik unter dem Einfluss schwacher HF-MF.

7.2.3 Intrinsische Elektronenspin-Wechselwirkungen des Radikalpaars

Ähnlich wie bei der Hyperfeinwechselwirkung, bei der ein Elektronenspin mit einem Kernspin koppelt, erzeugen auch die beiden Elektronenspins innerhalb eines SKRP jeweils ein MF, das vom jeweiligen Gegenüber als *dipolare Kopplung* gespürt wird. Diese Dipol-Dipol-Wechselwirkung beeinflusst die Dynamik eines SKRP insbesondere dann stark, wenn das externe MF schwach ist und der Abstand der beiden korrelierten Elektronenspins gering. Ihre Kopplungsstärke nimmt mit dem Kehrwert der dritten Potenz des Abstands ab. So wirkt sie bei geomagnetischen Feldstärken von $\sim 50 \mu\text{T}$ bis zu einem Spin-Spin-Abstand von etwa 3.8 nm maßgeblich auf die Dynamik ein, da die Dipolkopplung dort dieselbe Größenordnung wie das äußere Feld erreicht [51, 159, 231].

Die Dipolarwechselwirkung lässt sich, analog zum anisotropen Teil der Hyperfeinwechselwirkung, durch [8]

$$\hat{H}_{ij}^D = \hat{S}_i \cdot D_{ij} \cdot \hat{S}_j \quad (27)$$

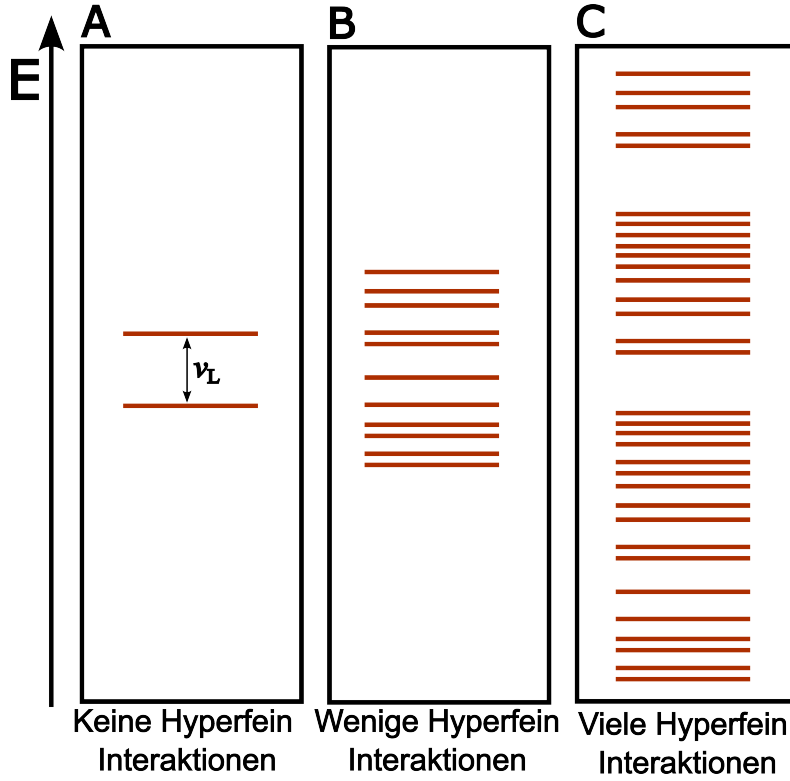


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Eigenzustände eines Elektronenspins, wenn A) keine weiteren Wechselwirkungen außer dem externen Magnetfeld berücksichtigt werden, B) einige Hyperfeinwechselwirkungen berücksichtigt werden, und C) mehrere Hyperfeinwechselwirkungen einbezogen sind. Der Frequenzunterschied zwischen den beiden Zuständen in A) charakterisiert die magnetfeldabhängige Larmorfrequenz ($\nu_L = 1,316$ MHz im geomagnetischen Feld) eines Elektronenspins, der nicht mit anderen Spins wechselwirkt.

beschreiben, wobei D_{ij} der 3×3 -Dipolkopplungstensor ist. In der Punktdipol-Näherung gilt ($\hbar = 1$):

$$\hat{H}_{ij}^D = -\frac{\mu_0 \mu_B^2 g_i g_j}{4\pi r^3} \left[\hat{S}_i \cdot \hat{S}_j - \frac{3}{r^2} (\hat{S}_i \cdot \vec{r})(\hat{S}_j \cdot \vec{r}) \right]. \quad (28)$$

Der Elektron-Elektron-Kontaktterm (analog zum Fermi-Kontakt) wird wegen der typischerweise großen Radikalabstände vernachlässigt. Bei kleinen freien Radikalen mittelt sich die Dipolkopplung infolge schneller Diffusion aus; unter Tieffeld-Bedingungen ist das jedoch nicht mehr selbstverständlich. Häufig hemmt die Dipolarwechselwirkung die Singulett-Triplett-Interkonversion und schwächt damit MFEs in schwachen Feldern erheblich [10, 86, 231]. So reduziert sie etwa in Cryptochrom-Modellen die Winkelabhängigkeit der Quantenausbeuten drastisch und stellt die naive RPM-Erklärung des Vogelkompasses in Frage [10, 51, 86].

Eine weitere intrinsische, rein quantenmechanische Kopplung ist die *Austauschwechselwirkung*. Sie entsteht aus der Ununterscheidbarkeit der Elektronen in Kombination mit dem Pauli-Prinzip, wirkt jedoch nur auf sehr kurze Distanzen [51]. Formalisierung:

$$\hat{H}_{ij}^{\text{ex}} = -2J \hat{S}_i \cdot \hat{S}_j, \quad (29)$$

wobei J die Hälfte der energetischen Singulett-Triplett-Aufspaltung ist. Oft setzt man ein exponentielles Distanzverhalten an [218]:

$$J(r) = J_0 e^{-\beta r}, \quad (30)$$

mit J_0 für $r = 0$ und einem Reichweitenparameter β .

Ist J vergleichbar oder kleiner als die Hyperfeinkopplungen, wird die S-T-Mischung magnetfeldempfindlich; ein starkes J fixiert das SKRP dagegen auf den Startzustand, außer wenn die Elektronen-Larmorfrequenz ungefähr $2J$ entspricht (sog. J -Resonanz) [231]. Im Allgemeinen reduzieren sowohl Dipolar- ($D \propto r^{-3}$) als auch Austauschkopplung ($J \propto e^{-\beta r}$) mögliche MFEs, weil sie die bestehenden Entartungen im Nullfeld aufheben [10]. Das langsamere Abklingen von D macht es auf größeren Distanzen oft zum dominanten Term. Unter bestimmten Bedingungen kompensieren sich jedoch beide Kopplungen (J/D -Kompensation) [10, 51]:

$$J = \left(\frac{3}{4} q^2 - \frac{1}{2} \right) D, \quad q \in \{0, \pm 1\}. \quad (31)$$

In photo-CIDNP-Experimenten spielt die Kombination aus Hyperfein- und Elektron-Elektron-Kopplungen (Three-Spin-Mixing) eine Schlüsselrolle und liefert starke NMR-Signalsignaturen, etwa in LOV-Domänen oder bakteriellen Reaktionszentren [127, 159]. Auch in CIDEF wird die Austauschkopplung zur direkten Abschätzung von Elektron-Elektron-Wechselwirkungen genutzt [161, 210].

Zusammengefasst tragen Dipolar- und Austauschwechselwirkungen wesentlich zur Spindynamik eines SKRP in biologischen Systemen bei. Obwohl sie Magnetfeldeffekte oft abschwächen, können komplexe Zeitabhängigkeiten dieser Kopplungen – etwa modulierte Austauschsterme – MFEs auch verstärken [218] und müssen daher in realistischen, rauschbehafteten Umgebungen berücksichtigt werden.

7.2.4 Wechselwirkung von Spin und Bahndrehimpuls

Die Spin-Bahn-Kopplung (spin-orbit-coupling, SOC) wird besonders wichtig für Radikale, die sich schnell und kontinuierlich drehen, oder für Moleküle mit hohem orbitalen Drehimpuls (z. B. Übergangsmetallkomplexe) [119, 185]. Ein Beispiel ist das Superoxid-Radikal $\text{O}_2^{\bullet-}$, das im Zusammenhang mit RPM-basierten MFE häufig diskutiert wird [196, 206, 256–258]. Seine ausgeprägte SOC führt zu starker Spinrelaxation, die wiederum MFEs in SKRPs des Typs $[\text{O}_2^{\bullet-} - \text{X}^{\bullet}]$ unterdrücken kann, wobei $\text{X}^{\bullet}$ ein Radikal mit mehreren Hyperfeinwechselwirkungen ist [90, 185].

Ursächlich resultiert SOC aus der Kopplung des Elektronenspins mit dessen Bahndrehimpuls. Rotiert ein Radikal schnell, weist es zugleich eine orbitale Entartung im Grundzustand und starke SOC auf, kann die Quantisierung des Spin-Drehimpulses entlang der Molekülachse zu Dekohärenz im SKRP führen – ein Effekt, der insbesondere für Superoxid relevant ist [185]. Der zugehörige Hamiltonoperator lautet:

$$\hat{H}_{ij}^{\text{SO}} = \lambda_{ij} \hat{S}_i \cdot \hat{L}_j, \quad (32)$$

wobei λ_{ij} die SOC-Stärke und $\hat{L}_j$ den orbitalen Drehimpuls beschreibt.

Mehrere Experimente führen die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) auf Superoxid zurück [72, 246, 257]. Für eine realistische Beschreibung der Spindynamik potentieller SKRPs in biologischen Systemen ist es daher unerlässlich, SOC-Effekte zu berücksichtigen. Eine Vernachlässigung ist nur dann gerechtfertigt, wenn ein ansonsten schnell rotierendes Radikal fixiert wird, etwa durch Bindung in einer Proteintasche [206]. Wird die SOC unterdrückt – etwa durch Abfangen des Superoxids oder durch asymmetrische Umgebungen, die die Orbitale entarten lassen – kann $\text{O}_2^{\bullet-}$ bei Raumtemperatur mittels EPR nachgewiesen werden [183, 185]. Bislang wurden jedoch superoxidhaltige SKRPs nur in deutlich stärkeren statischen Feldern als dem Erdmagnetfeld ($\geq 50 \mu\text{T}$) EPR-spektroskopisch beobachtet [185].

7.3 Chemische Reaktionen, die vom Spin abhängig sind

Ein externes MF kann nur dann über die oben besprochenen Wechselwirkungen einen Einfluss auf biologische Systeme haben, wenn letztere in irgendeiner Weise vom Spin abhängen. Es ist bekannt, dass in gewissen chemischen Reaktionen die Reaktionskanäle unterschiedlich sind, je nachdem, ob ein Singlett- oder Triplett-Zustand eines beteiligten Radikalpaares vorliegt.

In vielen biologischen Systemen, in denen Magnetfeldeinflüsse postuliert werden – etwa bei NADPH-Oxidase-Aktivität [38] – sind die zugrunde liegenden spinselektiven Prozesse jedoch unbekannt und experimentell nur schwer zu identifizieren.

Aus der Empfindlichkeit gegenüber einem bestimmten MF (z. B. dem Erdmagnetfeld beim Magnetkompass) lässt sich eine untere Schranke für die notwendige Lebensdauer eines SKRP ableiten [251, 254]. Für ein Feld von $\sim 50 \mu\text{T}$ muss das Radikalpaar demnach mindestens etwa $1 \mu\text{s}$ bestehen [251, 254]. Kombinierte Molekulardynamik- und quantenchemische Rechnungen können zudem Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten liefern, die in Spindynamiksimulationen einfließen [232, 254]. Direkte Messungen spinselektiver Reaktionen sind selten und erfolgen beispielsweise mittels zeitaufgelöster Absorptionsspektroskopie [123].

Meist modelliert man spinselektive Schritte als Reaktionen erster Ordnung mit exponentieller Abklingrate. Im Dichtematrixformalismus werden sie durch Reaktionsoperatoren wie den Haberkorn-Operator beschrieben [70, 79, 102]:

$$\hat{K} = \sum_{\Theta} \frac{k_{\Theta}}{2} \hat{P}_{\Theta}, \quad (33)$$

wobei k_{Θ} die Reaktionsrate und $\hat{P}_{\Theta}$ der Projektor auf den Zustand $\Theta \in \{S, T_+, T_-, T_0\}$ ist. Eingebettet in die Liouville-von-Neumann-Gleichung ergibt sich

$$\frac{d}{dt} \hat{\rho}(t) = -i[\hat{H}(t), \hat{\rho}(t)] - \{\hat{K}, \hat{\rho}(t)\}, \quad (34)$$

mit dem Antikommutator $\{\cdot, \cdot\}$. Der Haberkorn-Operator wurde jüngst perturbativ hergeleitet [55] und ist in der Spinchemie weit verbreitet [70, 77, 111]. Alternativen sind etwa der Jones-Hore-Operator [102] oder der Kominis-Ansatz [118].

Eine präzise Kenntnis aller spinselektiven und -unabhängigen Reaktionspfade ist für die korrekte Beschreibung möglicher MFEs unerlässlich. Neben chemischen Reaktionen spielen auch diffusive Prozesse, die zur Separation des Radikalpaars führen, eine wesentliche Rolle für die Zeitevolution des Systems [186]. Die Bestimmung verlässlicher Reaktionsraten bildet jedoch nach wie vor eine große experimentelle und theoretische Herausforderung. Gerade das Fehlen detaillierter Informationen über spinselektive Schritte stellt häufig einen kritischen Engpass bei der Untersuchung von SKRPs in biologischen Systemen dar.

7.4 Einbindung von HF-Magnetfeldern in die Spindynamik

Die Wechselwirkung eines SKRP mit definierter Lebensdauer und einem äußeren MF bildet die Grundlage, um den potenziellen Einfluss von HF-MF auf die SKRP-Dynamik zu untersuchen. Oszillierende HF-MFs lassen sich gewöhnlich als zeitabhängige Feldkomponente entlang einer kartesischen Richtung beschreiben [24, 177, 202]:

$$\hat{H}_{\text{HF,C}}(t) = \mu_B B_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega t + \gamma) \\ \sin(\omega t + \gamma) \\ 0 \end{pmatrix} \cdot g_i \cdot \hat{S}_i, \quad (35)$$

$$\hat{H}_{\text{HF,L}}(t) = \mu_B B_1 \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \cos(\omega t + \gamma) \end{pmatrix} \cdot g_i \cdot \hat{S}_i, \quad (36)$$

wobei B_1 die Feldamplitude, ω die Kreisfrequenz und γ den Phasenversatz bezeichnen. $\hat{H}_{\text{HF,C}}(t)$ beschreibt ein zirkular polarisiertes HF-Feld in der xy -Ebene, $\hat{H}_{\text{HF,L}}(t)$ ein linear polarisiertes Feld entlang der z -Achse. Entscheidend sind Frequenz ω und Amplitude B_1 , welche innerhalb einer Periode die Eigenzustände des SKRP modulieren.

Für schwache anthropogene HF-Felder ist ein breitbandiges Spektrum realistischer; hierbei verwendet man eine Summe vieler Einzelfrequenzen und bewertet die Gesamtintensität über den Effektivwert (root-mean-square) der Feldkomponenten, wie in früheren Arbeiten gezeigt [74, 86]. Anthropogene HF-MFs decken einen Frequenzbereich von einigen MHz bis in den GHz-Bereich ab, liegen jedoch in der Amplitude meist nur im nT- bis μ T-Bereich und sind damit äußerst schwach.

Die Einbeziehung solcher HF-MFs macht den Hamilton-Operator explizit zeitabhängig und macht Bewegungsgleichungen erheblich schwerer lösbar. Analytische Lösungen sind in solchen Fällen nicht zu erwarten. In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedene Methoden entwickelt, um komplexe zeitabhängige Effekte in Spindynamikberechnungen von SKRPs abzubilden. Ihre Konzepte, Vor- und Nachteile werden im folgenden Abschnitt erläutert.

7.5 Näherungsmethoden zur Beschreibung komplexer Zeitabhängigkeiten

In biologischen Systemen werden die Wechselwirkungen eines SKRP – etwa mit benachbarten Kernspins – ständig gestört, sodass Populations- und Kohärenzzustände des Radikalpaars in Richtung thermischen Gleichgewichts driften [70, 111]. Wie mehrfach hervorgehoben wurde [66, 92, 111], sind für die Beobachtung eines Magnetfeldeffekts nicht nur die Gesamtlebensdauer, sondern insbesondere auch die Dekohärenzzeiten eines SKRP ausschlaggebend. HF-Magnetfelder treten trotz geringer Amplitude als zeitabhängige Störungen im Hamiltonoperator des Systems auf. Sowohl diese Felder als auch die durch molekulare Bewegung verursachte Zeitabhängigkeit interner Spinwechselwirkungen führen zu Spinrelaxation und verändern dadurch die Spindynamik eines SKRP gegenüber dem ungestörten Fall. Zeitabhängige Magnetfelder lassen sich zudem gezielt einsetzen, um Reaktionen mit Radikalpaar-Intermediaten mittels optimaler Kontrollverfahren zu steuern [39, 157, 158, 228, 243].

Solche Perturbationen können in einer biologischen Umgebung sowohl negative als auch positive Konsequenzen haben, indem sie die Ausbeute bestimmter spinselektiver Reaktionen vermindern oder erhöhen. Beim Magnetkompass Modell etwa unterdrückt proteinbedingte Spinrelaxation die erforderliche Hyperfein-Anisotropie [111], während neuere Arbeiten zeigen, dass oszillatorische Bewegungen durch Fluktuationen intraradikalischer Kopplungen die Magnetempfindlichkeit sogar steigern können [218]. Eine adäquate Beschreibung komplexer Zeitabhängigkeiten ist daher unerlässlich, um mögliche MFEs und die Wirkung schwacher HF-Felder verlässlich zu untersuchen.

Die folgenden Abschnitte stellen die wichtigsten theoretischen Ansätze vor, mit denen solche Zeitabhängigkeiten in den Spin-Hamiltonoperator eingebunden werden können, und bieten damit eine fundierte Grundlage für zukünftige Studien zu SKRPs in biologischen Systemen.

7.5.1 Phänomenologischer Ansatz – die Lindblad-Gleichung

Die Lindblad-Gleichung ist ein grundlegendes Instrument der Quantenmechanik zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der Dichtematrix eines Quantensystems. Sie vereint sowohl die unitäre Dynamik als auch dissipative Prozesse und umfasst damit Relaxation sowie Dekohärenz infolge der Kopplung an eine Umgebung (das sogenannte „Bad“) [29, 70, 227]. Als erweiterte Form der zuvor diskutierten Liouville-von-Neumann-Gleichung bietet sie einen allgemeinen Rahmen für offene Quantensysteme. Im Kontext der Spindynamik liefert sie einen mathematischen Formalismus, um das dissipative Verhalten korrelierter Elektronenspins in einer fluktuierenden Umgebung zu modellieren – ein wesentlicher Aspekt zum Verständnis der Dynamik von Radikalpaaren in biologischen Systemen [66, 111, 251, 259].

Die allgemeine Form lautet [143]

$$\frac{d\hat{\rho}}{dt} = -i[\hat{H}, \hat{\rho}] + \sum_i k_i \left(\hat{O}_i \hat{\rho} \hat{O}_i^\dagger - \frac{1}{2} \{ \hat{O}_i^\dagger \hat{O}_i, \hat{\rho} \} \right), \quad (37)$$

wobei $\hat{O}_i$ systemspezifische Operatoren sind, die die Kopplung an das Bad beschreiben, und k_i die zugehörigen Dekohärenzraten.

Die Lindblad-Gleichung wird oft eingesetzt, wenn keine detaillierten Informationen über die System-Umgebungs-Kopplung vorliegen und man sich auf phänomenologische Entkopplungseffekte beschränken möchte. Für RPM-Studien wird sie vor allem bei Spielzeugmodellen herangezogen, um grundlegende Eigenschaften eines SKRP zu diskutieren, ohne sich in molekulare Details zu verlieren [66]. Obwohl der Formalismus in solchen vereinfachten Szenarien wertvolle Einsichten liefert, stößt er bei komplexen Relaxationsmechanismen an Grenzen, da die benötigten Dekohärenzraten häufig fehlen oder nur schwer zugänglich sind. Auch die explizite Berücksichtigung von HF-Magnetfeldern ist im Lindblad-Ansatz nicht ohne Weiteres möglich. Dennoch hat seine überschaubare mathematische Struktur zahlreiche Pionierarbeiten zum Verhalten von SKRPs ermöglicht [66, 112].

7.6 Stochastische Fluktuationen

Bei der Betrachtung von Quantensystemen, wie etwa eines SKRP, in einer biologischen Umgebung wird deutlich, dass die explizite Beschreibung äußerer Störungen, wie der zufälligen Bewegungen eines aus Tausenden von Atomen bestehenden Proteins, nicht trivial ist. Daher ist es zweckmäßiger, die Störung der Dynamik eines SKRP durch die biologische Umgebung stochastisch zu beurteilen. Hierbei besteht der wesentliche Ansatz darin, die äußere Störung als schwach zu behandeln und die komplexen zeitabhängigen Fluktuationen in Korrelationsfunktionen zu verdichten, was letztlich zu zeitunabhängigen Gleichungen führt, die leichter zu handhaben sind.

Es wurden viele stochastische Mastergleichungen entwickelt [29, 163], doch werden in diesem Überblick nur zwei Theorien behandelt, da sie in der Spindynamik und im RPM häufig verwendet werden.

7.6.1 Bloch-Redfield-Wangsness-Theorie

Eine verbreitete stochastische, perturbative Relaxationstheorie ist die Bloch-Redfield-Wangsness-(BRW)-Theorie [70, 73, 111, 125, 126, 186, 253]. Der Ansatz, erstmals von Redfield abgeleitet [194], liefert eine Quantenmastergleichung, die die Wechselwirkung zwischen einem Spinsystem und seiner Umgebung als eine durch stochastische Funktionen eingeführte Störung beschreibt. Für eine umfassende und tiefgehende Herleitung der BRW-Theorie stehen zahlreiche Lehrbücher und wissenschaftliche Artikel zur Verfügung, die tiefe Einblicke und Erklärungen bieten [29, 73, 163]. Diese Übersicht beschränkt sich jedoch auf eine prägnante Darstellung des grundlegenden Formalismus der BRW-Theorie und verzichtet auf eine detaillierte Behandlung der Komplexitäten.

Im Kern widmet sich die BRW-Theorie der Beschreibung der Wechselwirkungsmechanismen zwischen einem Spinsystem, symbolisch als S dargestellt, und seiner entsprechenden Umgebung oder einem Bad, bezeichnet als B . Aus mathematischer Sicht lässt sich der Gesamthamiltonoperator, dargestellt als $\hat{H}_{\text{tot}}$, welcher das Spinsystem und das Bad beschreibt, wie in der Literatur beschrieben [29], wie folgt faktorisieren:

$$\hat{H}_{\text{tot}} = \hat{H}_S + \hat{H}_B + \hat{H}_I(t), \quad (38)$$

wobei $\hat{H}_S$ der statische Hamiltonoperator des Spinsystems, $\hat{H}_B$ der Hamiltonoperator des Bades und $\hat{H}_I$ die zeitabhängige Wechselwirkung zwischen Bad und Spins beschreibt.

Das primäre Ziel der BRW-Theorie besteht darin, die explizite Beschreibung der Dynamik des Bades, dargestellt durch $\hat{H}_B$, zu eliminieren und sich vorwiegend auf die Dynamik des Spinsystems zu konzentrieren. Zudem zielt die BRW-Theorie darauf ab, $\hat{H}_I$ so zu modifizieren, dass Zeitwechselwirkungen durch eine zeitunabhängige Kopplungsfunktion erfasst werden können.

Unter der Annahme, dass der ensemblegemittelte Erwartungswert von $\hat{H}_I$ null ist, und dass das Bad nicht von der Dynamik des Systems beeinflusst wird, kann die Entwicklung des Systems unter dem Einfluss einer Störung mit einer Amplitude, die deutlich kleiner ist als der statische Hamiltonoperator $\hat{H}_S$, bis zur zweiten Ordnung in $\hat{H}_I$ beschrieben werden [29, 70] als:

$$\frac{d\hat{\rho}_S(t)}{dt} = - \int_0^t dt' \text{Tr}_B[\hat{H}_I(t), [\hat{H}_I^\dagger(t'), \hat{\rho}_S(t') \otimes \hat{\rho}_B]], \quad (39)$$

wobei $\hat{\rho}_S(t)$ der Dichteoperator des Spinsystems, $\hat{\rho}_B$ der Dichteoperator des Bades und Tr_B die Spur über die Zustände des Bades ist. Im Folgenden erfolgen alle Herleitungen, sofern nicht anders angegeben, im Wechselwirkungsbild. Gleichung (39) basiert auf der Annahme (oft als Born-Näherung bezeichnet), dass der vollständige Dichteoperator $\hat{\rho}(t)$ (System und Bad) faktorisierbar ist als [29]:

$$\hat{\rho}(t) \approx \hat{\rho}_S(t) \otimes \hat{\rho}_B. \quad (40)$$

Gleichung (39) ist nicht-Markovianisch, da die Entwicklung der Dichtematrix zu einem Zeitpunkt t von vorherigen Zeitpunkten $t' < t$ abhängt.

Eine weitere Vereinfachung der Gleichung (39) postuliert ein Markov-Verhalten des Spinsystems (Markov-Näherung). Zunächst wird angenommen, dass sich $\hat{\rho}_S(t)$ nur langsam mit der Zeit t ändert. Die Gleichung (39) kann dann umgeschrieben werden [29]:

$$\frac{d\hat{\rho}_S(t)}{dt} = - \int_0^t dt' \text{Tr}_B[\hat{H}_I(t), [\hat{H}_I^\dagger(t'), \hat{\rho}_S(t) \otimes \hat{\rho}_B]]. \quad (41)$$

Obwohl diese Gleichung zeitlokal ist, bleibt sie dennoch nicht-Markovianisch, da die Zeitentwicklung der Dichtematrix $\hat{\rho}_S(t)$ explizit von der Wahl der Anfangsbedingung $\hat{\rho}_S(0)$ abhängt. Eine Markovsche Form der Gleichung (41) ergibt sich, wenn die Substitution $t' \rightarrow t - t'$ durchgeführt und die obere Integrationsgrenze auf ∞ erweitert wird:

$$\frac{d\hat{\rho}_S(t)}{dt} = - \int_0^\infty dt' \text{Tr}_B[\hat{H}_I(t), [\hat{H}_I^\dagger(t - t'), \hat{\rho}_S(t) \otimes \hat{\rho}_B]]. \quad (42)$$

Allgemein wird der Wechselwirkungsoperator $\hat{H}_I$ in eine Summe direkter Operatorprodukte $\hat{S}_\alpha$ (für das Spinsystem) und $\hat{B}_\alpha$ (für das Bad) zerlegt:

$$\hat{H}_I(t) = \sum_\alpha \hat{S}_\alpha(t) \otimes \hat{B}_\alpha(t), \quad (43)$$

wobei $\hat{S}_\alpha$ und $\hat{B}_\alpha$ beliebig gewählt werden können, solange $\hat{H}_I(t) = \hat{H}_I^\dagger(t)$ gilt.

Eine Reformulierung von Gleichung (42) ergibt:

$$\begin{aligned} \frac{d\hat{\rho}_S(t)}{dt} = & - \sum_{\alpha, \beta} \int_0^\infty dt' g_{\alpha\beta}(t') \left(\hat{S}_\alpha(t) \hat{S}_\beta^\dagger(t - t') \hat{\rho}_S(t) - \hat{S}_\beta^\dagger(t - t') \hat{\rho}_S(t) \hat{S}_\alpha(t) \right) \\ & + g_{\alpha\beta}^*(t') \left(\hat{\rho}_S(t) \hat{S}_\beta(t - t') \hat{S}_\alpha^\dagger(t) - \hat{S}_\alpha^\dagger(t) \hat{\rho}_S(t) \hat{S}_\beta(t - t') \right), \end{aligned} \quad (44)$$

wobei $g_{\alpha\beta}(t') = \text{Tr}_B(\hat{B}_\alpha(t) \hat{B}_\beta^\dagger(t - t') \hat{\rho}_B) = \langle \hat{B}_\alpha(t) \hat{B}_\beta^\dagger(t - t') \rangle$ die Badkorrelationsfunktion ist. In der Regel sind $g_{\alpha\beta}(t')$ zeitlich homogen:

$$\langle \hat{B}_\alpha(t) \hat{B}_\beta^\dagger(t - t') \rangle = \langle \hat{B}_\alpha(t') \hat{B}_\beta^\dagger(0) \rangle. \quad (45)$$

In der Eigenbasis von $\hat{H}_S$ kann Gleichung (44) in Matrixform umgeschrieben werden:

$$S_{mn}^\alpha(t) = \langle n | \hat{S}_\alpha(t) | m \rangle = S_{mn}^\alpha e^{i\omega_{mn}t}, \quad (46)$$

wobei $\omega_{mn} = \epsilon_m - \epsilon_n$ und ϵ_m der Eigenwert von $\hat{H}_S$ zum Eigenzustand $|m\rangle$ ist. Gleichung (44) lässt sich im Schrödingerbild umschreiben als [29] (der Index S wird hier weggelassen):

$$\begin{aligned} \frac{d\rho_{ab}(t)}{dt} = & -i\omega_{ab}\rho_{ab}(t) - \sum_{\alpha,\beta} \sum_{c,d} \int_0^\infty dt' \{g_{\alpha\beta}(t') [\delta_{b,d} \sum_n S_{an}^\alpha S_{cn}^{\beta*} e^{i\omega_{cn}t'} - S_{ca}^{\beta*} S_{db}^\alpha e^{i\omega_{ca}t'}] \\ & + g_{\alpha\beta}^*(t') [\delta_{a,c} \sum_n S_{dn}^\beta S_{bn}^{\alpha*} e^{i\omega_{dn}t'} - S_{ca}^{\alpha*} S_{db}^\beta e^{i\omega_{bd}t'}] \} \rho_{cd}(t). \end{aligned} \quad (47)$$

Der erste Term auf der rechten Seite stammt vom statischen Hamiltonoperator $\hat{H}_S$, während das Integral die durch System-Bad-Wechselwirkungen induzierte Spinrelaxation beschreibt. Gleichung (47) kann in Bezug auf die Spektraldichten $J_{\alpha\beta}(\omega_{mn})$ umgeschrieben werden [29]:

$$J_{\alpha\beta}(\omega_{mn}) = \int_0^\infty dt' g_{\alpha\beta} e^{i\omega_{mn}t'} \quad (48)$$

was die Kopplungsstärke zwischen System und Bad bei Frequenz ω_{mn} beschreibt. Damit ergibt sich Gleichung (47) in der Form [253]:

$$\frac{d\rho_{ab}}{dt} = -i\omega_{ab}\rho_{ab} + \sum_{c,d} R_{abcd}\rho_{cd}, \quad (49)$$

wobei R_{abcd} gegeben ist durch:

$$\begin{aligned} R_{abcd} = & - \sum_{\alpha,\beta} [\delta_{b,d} \sum_n S_{an}^\alpha S_{cn}^{\beta*} J_{\alpha\beta}(\omega_{cn}) - S_{ca}^{\beta*} S_{db}^\alpha J_{\alpha\beta}(\omega_{ca}) \\ & + \delta_{a,c} \sum_n S_{dn}^\beta S_{bn}^{\alpha*} J_{\alpha\beta}^*(\omega_{dn}) - S_{ca}^{\alpha*} S_{db}^\beta J_{\alpha\beta}^*(\omega_{db})]. \end{aligned} \quad (50)$$

Unter Einbeziehung des Reaktionsoperators und der Transformation von Gleichung (49) in den Liouville-Raum ergibt sich folgende Bewegungsgleichung für den Spin-Dichteoperator:

$$\frac{d\hat{\rho}(t)}{dt} = -i\hat{H}_S\hat{\rho}(t) - \hat{K}\hat{\rho}(t) + \hat{R}\hat{\rho}(t) = \hat{\mathbb{L}}\hat{\rho}(t), \quad (51)$$

wobei $\hat{\mathbb{L}}$ der gesamte Liouvillesche Superoperator ist.

Die BRW-Theorie wird verwendet, um verschiedene Arten von Spinrelaxationsphänomenen unter den oben genannten Annahmen zu untersuchen. Darüber hinaus kann BRW für Multiskalenmodellierung verwendet werden, indem Korrelationsfunktionen direkt aus Molekulardynamiksimulationen von Proteinen und anschließenden quantenchemischen Berechnungen der Spinwechselwirkungen konstruiert werden [70, 111]. Allerdings hat die BRW-Theorie gewisse Einschränkungen und ist nicht in jeder Situation anwendbar. Zum Beispiel ist BRW ungeeignet, wenn die Abklingzeit der Korrelationsfunktionen deutlich länger ist als die Dynamik des Radikalpaars. Zudem wächst die Redfield-Relaxationsmatrix $\hat{R}$ stark mit der Anzahl der berücksichtigten Spins, was BRW auf eher kleine SKRP-Systeme beschränkt.

Weiterhin ist die BRW-Theorie, wie die meisten stochastischen Ansätze, ungeeignet zur Untersuchung von HF-Magnetfeldern als Relaxationsmechanismus, da HF-Strahlung meist periodisch über die gesamte Dynamik eines SKRP wirkt und daher deutlich längere Korrelationszeiten besitzt als die SKRP-Dynamik. Allerdings kann BRW als zusätzliche Relaxationstheorie genutzt werden, um nicht-periodische Relaxationsprozesse in Theorien zu berücksichtigen, die periodische Hamiltonoperatoren enthalten und kann mit anderen Relaxationstheorien kombiniert werden. BRW wurde zudem in mehreren Studien verwendet, um Spinrelaxationseffekte (hauptsächlich durch isotrope Rotationsdiffusion) von SKRPs in organischen Dyaden und molekularen Drähten bei hohen Feldern zu berücksichtigen, wo viele Kernspins vernachlässigt werden konnten [9, 42, 110, 260].

7.6.2 Nakajima-Zwanzig-Theorie

Eine Alternative zur BRW-Theorie, jedoch weniger häufig verwendet, ist die Nakajima-Zwanzig-(NZ)-Theorie [173, 229, 244, 263]. Wie von Fay *et al.* gezeigt wurde, leidet die NZ-Theorie deutlich weniger unter langen Korrelationszeiten externer Störungen, während sie eine der BRW-Theorie ähnliche Mastergleichung beibehält [56]. Fay *et al.* demonstrierten die NZ-Theorie im Kontext stochastischer Kernkoordinatenverteilungen innerhalb von Molekülen eines SKRP [56], mit einem verallgemeinerten Satz an Koordinaten X , der die Kernbewegung beschreibt. Ähnlich

wie die BRW-Theorie basiert die NZ-Theorie auf Fluktuationen der Spin-Spin-Wechselwirkungen innerhalb des vollständigen Hamiltonoperators [56]:

$$\hat{H}_{\text{tot}}(X) = \hat{H}_0 + \hat{V}(X) = \langle \hat{H} \rangle + \sum_j f_j(X) \hat{A}_j, \quad (52)$$

wobei $\hat{H}_0$ der ensemblegemittelte statische Anteil des Spinsystems ist und $\hat{V}(X)$ der Fluktuationsteil einer stochastischen Variablen X , der wiederum in skalare Funktionen $f_j(X)$ und systemeigene unitäre Operatoren $\hat{A}_j$ zerlegt werden kann [56]. Korrelationsfunktionen können erneut über $f_j(X)$ erhalten werden als:

$$g_{jk}(\tau) = \langle f_j(0)^* f_k(\tau) \rangle = \int dX f_k(X)^* e^{\hat{D}\tau} f_j(X) p_0(X), \quad (53)$$

wobei $\hat{D}$ der Operator ist, der die stochastische Entwicklung beschreibt, und $p_0(X)$ die Gleichgewichtsverteilung des Systems in Abhängigkeit von X darstellt [56]. Der formale Ansatz der NZ-Theorie kann erreicht werden, indem die Dichte des Systems aus dem Gesamtdichteoperator projiziert wird [56]:

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathcal{P} \hat{\rho}(t, X) = \mathcal{P} \mathbb{L} \mathcal{P} \hat{\rho}(t, X) + \int_0^t d\tau \mathcal{K}(t - \tau) \mathcal{P} \hat{\rho}(\tau, X), \quad (54)$$

wobei $\mathbb{L} = -i[\hat{H}(X), \times] - \{\hat{K}, \times\} + \hat{D}$ (wobei $\times$ einen Platzhalter darstellt) der vollständige Liouville-Superoperator des Gesamtsystems ist und $\mathcal{P}$ der Projektionsoperator auf das betrachtete Spinsystem ist. Zusätzlich wird angenommen, dass $\mathcal{P} \hat{\rho}(0, X) = \hat{\rho}(0, X)$ gilt. Der Kern $\mathcal{K}(t)$ wird wie folgt formuliert [56]:

$$\mathcal{K}(t) = \mathcal{P} \mathbb{L} \mathcal{Q} e^{\mathbb{Q} \mathbb{L} t} \mathbb{Q} \mathbb{L} \mathcal{P}, \quad (55)$$

wobei $\mathcal{Q} = 1 - \mathcal{P}$ der Projektionsoperator auf das Bad ist. Die Definition von $\mathcal{P}$ im Fall stochastischer Fluktuationen lautet [56]:

$$\mathcal{P} \hat{O}(X) = p_0(X) \int dX' \hat{O}(X'), \quad (56)$$

wobei $\hat{O}(X)$ ein beliebiger Operator ist, der von der Variablen X abhängt. Der Störungs-Liouville-Operator des Spinsystems kann definiert werden als $\mathbb{L}_v = -i[\hat{V}(X), \times]$ und ein Referenz-Liouillian ergibt sich durch $\mathbb{L}_0 = \mathbb{L} - \mathbb{L}_v$. Der Kern kann nun bis zur zweiten Ordnung in $\mathbb{L}_v$ entwickelt und die Markovsche Näherung [55, 70] (ähnlich wie in BRW) angewendet werden, was zur perturbativen Mastergleichung für $\hat{P} \hat{\rho}(t, X)$ führt:

$$\frac{\delta}{\delta t} \mathcal{P} \hat{\rho}(t, X) = (\mathbb{L}_0 + \mathcal{K}^{(2)}) \mathcal{P} \hat{\rho}(t, X), \quad (57)$$

mit

$$\mathcal{K}^{(2)} = \int_0^\infty d\tau \mathcal{P} \mathbb{L}_v e^{\mathbb{L}_0 \tau} \mathbb{L}_v \mathcal{P}, \quad (58)$$

unter den Annahmen, dass $\mathbb{L}_0 \mathcal{P} = \mathcal{P} \mathbb{L}_0$ und $\mathcal{P} \mathbb{L}_v \mathcal{P} = 0$. Nach dem Integrieren der stochastischen Variablen X [55] ergibt sich die perturbative NZ-Mastergleichung für einen ensemblegemittelten Dichteoperator [56]:

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{\rho}(t) \rangle = -i[\hat{H}_0, \langle \hat{\rho}(t) \rangle] + \{\hat{K}_0, \langle \hat{\rho}(t) \rangle\} + \hat{R}_{NZ} \langle \hat{\rho}(t) \rangle, \quad (59)$$

wobei der NZ-Relaxationssuperoperator folgendermaßen formuliert ist [56]:

$$\hat{R}_{NZ} = \int_0^\infty d\tau \int dX \mathbb{L}_v e^{\mathbb{L}_0 \tau} \mathbb{L}_v p_0(X) = - \sum_{j,k} \int_0^\infty d\tau g_{jk}(\tau) \mathcal{A}_j^\dagger e^{\langle \mathbb{L} \rangle \tau} \mathcal{A}_k, \quad (60)$$

mit den Superoperatoren $\mathcal{A}_j^\dagger = [\hat{A}_j^\dagger, \times]$ und $\mathcal{A}_k = [\hat{A}_k, \times]$, und $\langle \mathbb{L} \rangle = \mathbb{L}_0 - D$.

Fay *et al.* zeigten, dass der NZ-Formalismus ein stabilerer Ansatz zur Beschreibung stochastischer Relaxationsprozesse im Vergleich zur BRW-Theorie ist. Im Extremfall sehr kurzer Korrelationszeiten (Extreme Narrowing Limit) sind NZ und BRW jedoch identisch [56]. Darüber hinaus leidet die NZ-Theorie unter ähnlichen numerischen Problemen wie BRW, da die Relaxationsmatrix bei Einbeziehung vieler Spins schnell an Dimension gewinnt. Zudem können Effekte durch HF-Strahlung, die als Relaxation behandelt werden, im Rahmen der NZ-Theorie nicht berücksichtigt werden. NZ eignet sich jedoch hervorragend, um stochastische Fluktuationen in andere Theorien zu integrieren, die in dieser Übersicht noch behandelt werden. Obwohl der NZ-Formalismus bisher seltener auf SKRP-Systeme angewendet wurde, werden seine Vorteile gegenüber dem BRW-Ansatz in experimentellen Kontexten zunehmend deutlich. So verwendeten Roger *et al.* kürzlich die NZ-Theorie erfolgreich zur Modellierung einer organischen Donor-Akzeptor-Dyade, die über eine Triptycylbrücke verbunden ist [203]. In diesem System führten langsame konformationelle Bewegungen zu langen Korrelationszeiten, unter denen der BRW-Formalismus nicht mehr gültig war, während der NZ-Ansatz weiterhin anwendbar blieb.

7.7 Periodische Fluktuationen

Zahlreiche physikalische Phänomene besitzen eine Periodizität in verschiedenen Größenordnungen – etwa in Zeit oder Raum. Diese inhärente periodische Eigenschaft wird in der Quantenmechanik häufig als Vereinfachungswerkzeug genutzt und ermöglicht die Formulierung von Mastergleichungen. So ist die Ausnutzung periodischer Strukturen bei der theoretischen Untersuchung komplexer Systeme – Festkörper dienen hierfür als Paradebeispiel – von grundlegender Bedeutung, wie bereits Bloch gezeigt hat [23]. Ebenso weisen elektromagnetische Wellen und damit auch HF-MF eine analoge Periodizität auf, wenn sie sich durch ein betrachtetes System ausbreiten; dabei steht insbesondere die Oszillationsperiode der Wellen im Mittelpunkt.

Angeregt durch diese zeitliche Periodizität elektromagnetischer Wellen wurden verschiedene Theorien entwickelt, um sie in die Spindynamik einzubinden [44, 50, 82, 85, 99, 177, 202]. Diese theoretischen Ansätze transformieren den zeitabhängigen Hamiltonoperator effizient in eine zeitunabhängige Form und erleichtern so die Lösung der Bewegungsgleichungen. In den folgenden Abschnitten werden drei besonders relevante Ansätze vorgestellt, die das Zusammenwirken von HF-Magnetfeldern und SKRPs behandeln.

7.7.1 Rotationsbasis-Approximation

Die Rotationsbasis-Approximation (RFA, *engl.*: *Rotating Frame Approximation*) kann nur angewendet werden, wenn die periodische Zeitabhängigkeit eine Rotationscharakteristik aufweist, wie sie bei zirkular polarisierten (CP, *engl.*: *Circularly Polarized*) oszillierenden MF vorkommt [202, 230, 246]. Linear polarisiertes Licht lässt sich ebenfalls in zwei zirkuläre Komponenten zerlegen, sodass die RFA unter bestimmten Annahmen eingesetzt werden kann.

Für CP-oszillierende MF kann eine Transformation der Referenzbasis des Systems genutzt werden, die die Zeitabhängigkeit des Hamiltonoperators formal entfernt. Für die nachfolgende Transformation wird der Vektor $\vec{n}$ als Rotationsachse des CP-oszillierenden Feldes verwendet. Zudem wird angenommen, dass der gesamte zeitunabhängige Anteil des Spin-Hamiltonoperators Rotationssymmetrie um $\vec{n}$ besitzt.

Die Umwandlung eines zeitabhängigen in einen zeitunabhängigen Hamiltonoperator entspricht einer Koordinatentransformation des Systems. Hierbei ist der unitäre Transformationsoperator definiert als ($\hbar = 1$):

$$\hat{U} = e^{-i\omega \hat{J} \vec{n} t}, \quad (61)$$

wobei ω die Rotationswinkelfrequenz und $\hat{J}$ der Gesamtspinoperator für die beteiligten Elektronen und Kerne ist. Mit dieser Transformation kann die Liouville-von-Neumann-Gleichung umgeschrieben werden zu

$$\frac{d}{dt}(\hat{U} \hat{\rho} \hat{U}^\dagger) = -i[\hat{U} \hat{H} \hat{U}^\dagger, \hat{U} \hat{\rho} \hat{U}^\dagger] + \left(\frac{d\hat{U}}{dt}\right) \hat{\rho} \hat{U}^\dagger + \hat{U} \hat{\rho} \left(\frac{d\hat{U}^\dagger}{dt}\right). \quad (62)$$

Dabei treten zwei neue Terme mit

$$\frac{d\hat{U}}{dt} = -i\omega \hat{J} \cdot \vec{n} \hat{U} \quad (63)$$

auf [217]. Die transformierte Gleichung lautet schließlich

$$\frac{d\tilde{\rho}}{dt} = -i[\tilde{H}, \tilde{\rho}], \quad (64)$$

wobei der transformierte Hamiltonoperator einen zusätzlichen Term

$$\tilde{H} = \hat{U} \hat{H} \hat{U}^\dagger - \omega \hat{J} \cdot \vec{n} \quad (65)$$

enthält. Dieser beschreibt eine fiktive Wechselwirkung, die die Bewegung des Referenzrahmens berücksichtigt, analog zur Zentrifugalkraft in der klassischen Mechanik.

Die RFA ist vorteilhaft bei der Untersuchung monochromatischer zirkular polarisierter Strahlung, wird jedoch ungeeignet bei linear polarisierter Breitbandstrahlung – wie sie häufig bei anthropogenen HF-Feldern auftritt – oder wenn anisotrope magnetische Wechselwirkungen vorliegen, bei denen die Rotationsachse nicht parallel zur Magnetfeldachse verläuft.

7.7.2 γ -COMPUTE

Das γ -COMPUTE-Verfahren (**Computation Over one Modulation Period Using Time Evolution**) wurde ursprünglich im Kontext der Festkörper-NMR und dem sogenannten Magic Angle Spinning von Festkörperproben vorgeschlagen [89, 91, 156]. Das γ in γ -COMPUTE wurde im Festkörperkontext als einer der Eulerwinkel für die Rotation der Probe in einem Festkörper-NMR-Experiment eingeführt. Ähnlich wie bei der periodischen Rotation, der das Spinsystem

im Festkörper ausgesetzt ist, kann auch das HF-Magnetfeld (HF-MF) als periodische Rotation aufgefasst werden, die ein SKRP erfährt. Daher kann der γ -COMPUTE-Formalismus verwendet werden, um Effekte durch HF-Strahlung in einem Spinsystem zu berücksichtigen, indem die periodische Natur des HF-Hamiltonoperators ausgenutzt wird.

Zur Herleitung der Gleichung des γ -COMPUTE-Algorithmus beginnt man mit dem zeitabhängigen Hamiltonoperator eines Spinsystems, das z. B. HF-Magnetfelder enthält:

$$\hat{H}(t, \gamma) = \omega_1 \hat{S}_{Nj} \sin(\omega_{HF} t + \gamma), \quad (66)$$

wobei $\hat{S}_{Nj}$ die j -te Komponente des Spinoperators des Spins N ist, ω_{HF} die Kreisfrequenz des betrachteten HF-Feldes ist, $\omega_1 = \frac{\gamma_e}{2\pi} B_1$ und γ die Phase des Strahlungsfeldes zum Zeitpunkt $t = 0$ (bezeichnet als t_0).

Die Zeitentwicklung erfolgt über den Zeitpropagator $U(t; t_0, \gamma)$ [91, 200]:

$$U(t; t_0, \gamma) = \hat{T} \exp \left(-i \int_{t_0}^t \hat{H}(t', \gamma) dt' \right). \quad (67)$$

Radikalpaare (RPs) entstehen typischerweise durch kontinuierliche Beleuchtung im Beisein eines kontinuierlichen HF-Feldes, was dazu führt, dass zu jedem Zeitpunkt eines HF-Zyklus ein spezifisches SKRP erzeugt wird. Daher muss die beobachtbare Größe (z. B. $\hat{P}_S$) über eine gleichverteilte Phase γ im Intervall $[0, 2\pi)$ gemittelt werden. Dabei kann man die Symmetrieeigenschaften des HF-Feldes ausnutzen, um die Propagation des SKRP-Systems zu vereinfachen. HF-Felder sind periodisch in der Zeit [200]:

$$\hat{H}(t, \gamma) = \hat{H} \left(t + \frac{2m\pi}{\omega_{HF}}, \gamma \right) \quad \forall m \in \mathbb{Z}, \quad (68)$$

und die Phase γ kann als Zeitverschiebung des sinusförmigen Verhaltens des HF-Feldes aufgefasst werden, woraus folgt:

$$\hat{H}(t, \gamma) = \hat{H} \left(t + \frac{\gamma}{\omega_{HF}}, 0 \right). \quad (69)$$

Die Symmetrien in Gl. (68) und (69) bedeuten, dass die Zeitentwicklung des Spinsystems in Beiträge aus ganzen HF-Perioden T unterteilt werden kann:

$$T = \frac{2\pi}{\omega_{HF}}, \quad (70)$$

plus einen Restbeitrag nach der letzten vollständigen HF-Periode. Der Propagator $U(T; 0, \gamma)$ ist der zentrale Operator zur Beschreibung der Spindynamik unter Einfluss eines HF-Feldes [200], und kann unter Verwendung der Symmetrien aus Gl. (68) und (69) gelöst werden.

Die Population eines bestimmten Spinzustands, z. B. des Singulett-Zustands $\hat{P}^S$, enthält Beiträge aus jeder vollständigen HF-Periode sowie zusätzliche Beiträge durch die Zeitentwicklung während der letzten unvollständigen Periode.

Unter Berücksichtigung der obigen Eigenschaften lässt sich der Hamiltonoperator diskretisieren. Dabei wird der kontinuierlich variierende Hamiltonoperator durch einen stückweise konstanten innerhalb der Zeitschritte ersetzt. Man unterteilt eine Periode T des HF-Feldes gemäß Gl. (70) in n Zeitintervalle der Dauer [91]:

$$\tau = \frac{T}{n} \quad (71)$$

und definiert dazu ganzzahlige Indizes j und p :

$$j = \frac{t}{\tau}, \quad (72)$$

$$p = \frac{\gamma}{\frac{2\pi}{n}}. \quad (73)$$

Die Ganzzahl j dient der Zeitdiskretisierung, während p die Phase γ beschreibt. Mit diesen Indizes lässt sich der Propagator U für den Zeitraum $0 \rightarrow j\tau$ mit Phase $\gamma = p \frac{2\pi}{n}$ formulieren als:

$$A(j, p) = U(j\tau; 0, p \frac{2\pi}{n}). \quad (74)$$

Sobald n hinreichend groß ist, ändert sich der periodische Hamiltonoperator $\hat{H}(t, \gamma)$ innerhalb eines Zeitintervalls τ kaum, und daher lässt sich das Integral in Gl. (67) annähern durch das Produkt:

$$A(j, p) \approx e^{-i\tau \hat{H}([j-\frac{1}{2}]\tau, p \frac{2\pi}{n})} \dots e^{-i\tau \hat{H}(\frac{\tau}{2}, p \frac{2\pi}{n})}, \quad (75)$$

außer für $t = 0$, wo $A(0, p) = \mathbb{I}$ gilt [200]. Die Verwendung des Mittelpunktwertes für $\hat{H}$ in jedem Zeitschritt reduziert den Diskretisierungsfehler [200]. Die Reihenfolge der Exponentialterme in Gl. (75) ergibt sich aus der Wirkungsrichtung des Operators auf den Zustandsvektor.

Weiterhin lässt sich unter Berücksichtigung der Symmetrien aus Gl. (68) und (69) der Operator $A(j, p)$ durch $A(j, 0) = A(j)$ ausdrücken, also für die Phase $\gamma = 0$ [200]:

$$A(j, p) = A(j + p)A(p)^\dagger = A((j + p) \bmod n)A(n)^m A(p \bmod n)^\dagger, \quad (76)$$

$$\text{mit } m = \left\lceil \frac{j + p}{n} \right\rceil - \left\lfloor \frac{p}{n} \right\rfloor, \quad (77)$$

wobei $\lceil x \rceil$ die kleinste ganze Zahl größer oder gleich x ist und $\bmod$ die Modulo-Funktion bezeichnet [200].

Somit kann jeder $A(j, p)$ durch n Propagatoren $A(1 \dots n)$ dargestellt werden. Der γ -COMPUTE-Algorithmus berechnet zu Beginn alle n Propagatoren sequentiell und wertet jede Matrixexponentialfunktion in Gl. (75) nur einmal aus. Weitere Schritte wie das Mitteln über Hamiltonoperator und HF-Phasen sowie die Berechnung der Übergangsfrequenzen ω'_{rs} , wobei r und s die Eigenzustände des SKRP sind, sind notwendig, um den Endausdruck für den Erwartungswert zu erhalten [200].

Die Mastergleichung für die Besetzungswahrscheinlichkeit eines Zustands Θ unter Einfluss eines periodischen HF-Feldes im γ -COMPUTE-Algorithmus, welche üblicherweise im Frequenzbereich gelöst wird [200]:

$$\langle \hat{P}_\Theta \rangle = \sum_{r,s=1}^{4M} \sum_{k=-n/2}^{n/2-1} |G_{rs}(k)|^2 \delta(\omega + \omega'_{rs} + k\omega_{HF}), \quad (78)$$

wobei M die Dimension des Kernspinraums ist, $|G_{rs}(k)|^2$ Kreuzkorrelationsfunktionen sind, die aus der diskreten Fouriertransformation (DFT) der periodischen Funktion $g_{rs}(x)$ hervorgehen. Diese kombiniert die Modulationsfrequenz ω_{rs} , die Projektion $\hat{P}_{rs}^{\Theta T}(x)$ (transformiert in die Eigenbasis des gemittelten Nullphasen-Hamiltonoperators) und die Periodizität n [200].

Genauer ist $g_{rs}(x)$ definiert als:

$$g_{rs}(x) = e^{-i\omega_{rs}(x \bmod n)\tau} \hat{P}_{rs}^{\Theta T}(x), \quad (79)$$

und

$$G_{rs}(k) = \text{DFT}_k \left(\sum_{p=0}^{n-1} g_{rs}^*(p) g_{rs}(j + p) \right). \quad (80)$$

Hierbei ist x eine diskrete Zeitindexvariable, die sich mit der Systementwicklung inkrementiert. Der Betrag $|G_{rs}(k)|^2$ gibt den Beitrag der k -ten harmonischen des HF-Modulationsfeldes zur Quantenausbeute der Spin-selektiven Reaktion an. In Gl. (78) ist ω_{HF} die Frequenz des angelegten HF-Feldes und ω die durch die Fouriertransformation zugeordnete Frequenz. Die Quantenausbeute Φ_Θ einer Spin-selektiven Reaktion ergibt sich somit zu:

$$\begin{aligned} \Phi_\Theta &= \int_0^\infty \left[\frac{\sqrt{2\pi}}{Mn^2} \sum_{r,s=1}^{4M} \sum_{c=-n/2}^{n/2-1} |G_{rs}(c)|^2 \delta(\omega + \omega'_{rs} + c\omega_{HF}) \right] F(\omega)^* d\omega \\ &= \frac{\sqrt{2\pi}}{Mn^2} \sum_{r,s=1}^{4M} \sum_{k=-n/2}^{n/2-1} |G_{rs}(k)|^2 F(\omega'_{rs} + k\omega_{HF}), \end{aligned} \quad (81)$$

wobei $F(\omega)$ die Fouriertransformierte der Reencounter-Wahrscheinlichkeitsverteilung $f(t)$ ist [200].

Eine hervorragende Herleitung des γ -COMPUTE-Algorithmus zur Bestimmung der Quantenausbeute einer Spin-selektiven Reaktion in einem korrelierten SKRP findet sich in der Arbeit von C. Rodgers [200]. Obwohl das Berücksichtigen periodisch oszillierender Wechselwirkungen durch den Aufbau mehrerer Propagatoren über eine volle Modulationsperiode elegant ist, wird der γ -COMPUTE-Algorithmus bei HF-Feldern mit vielen Fourierkomponenten schnell unbrauchbar, insbesondere bei Berücksichtigung mehrerer Kernspins [85]. Dennoch wurde der γ -COMPUTE-Algorithmus erfolgreich zur Validierung eines diagnostischen Tests für den RPM im Radikalionenpaar Chrysene und Dicyanobenzol unter Anwendung von HF-Strahlung mit einer Amplitude von $300 \mu\text{T}$ im Bereich von 5–50 MHz eingesetzt [82].

7.7.3 Floquet-Theorie

Die Floquet-Theorie ist das zeitliche Analogon zur räumlichen Bloch-Theorie und bietet einen leistungsfähigen Ansatz zur Analyse von Quantensystemen mit zeitperiodischen Hamiltonianen. Sie wurde im Kontext der SKRP-Dynamik von Hiscock *et al.* eingeführt [85]. Die Theorie ist insbesondere nützlich für Systeme, die durch einen Hamiltonoperator $\hat{H}(t)$ beschrieben werden, der mit einer Kreisfrequenz ω oszilliert, wie es z. B. bei HF-Magnetfeldern (HF-MFs) der Fall ist. Im Floquet-Rahmen wird der Hamiltonoperator in eine Fourier-Reihe entwickelt:

$$\hat{H}(t) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} \hat{H}^{(n)} e^{in\omega t}, \quad (82)$$

wobei $\hat{H}^{(n)}$ die Fourier-Komponenten des Hamilton-Operators sind [85].

Die Floquet-Theorie führt einen erweiterten Raum ein, bekannt als Floquet-Raum, ausführlich beschrieben von Shirley [215]. Dieser ist das Tensorprodukt aus den Basiszuständen des Hilbertraums $|\alpha\rangle$ und den Basiszuständen des Fourier-Raums $|m\rangle$. Der Floquet-Raum wird oft eingeführt, um das Problem eines zeitabhängigen Hamiltonoperators in ein zeitunabhängiges, aber unendlichdimensionales Problem zu überführen, das anschließend numerisch durch Trunkierung behandelt wird [35]. Ein Basiszustand im neuen Floquet-Raum wird als $|\alpha, m\rangle$ bezeichnet [85].

Die Theorie erlaubt es, die Matrixelemente des Zeitentwicklungsoperators $U_{\beta\alpha}(t; t_0)$ im Bereich $[t; t_0]$ wie folgt darzustellen [85]:

$$U_{\beta\alpha}(t; t_0) = \sum_n \langle \beta, n | e^{-i\hat{H}_F(t-t_0)} | \alpha, 0 \rangle e^{in\omega t}, \quad (83)$$

wobei t_0 der Anfangszeitpunkt des betrachteten Systems ist und $\hat{H}_F$ der Floquet-Hamiltonoperator ist [85].

Die Eigenwerte ε_l und Eigenzustände $|\varepsilon_l\rangle$ des Floquet-Hamiltonoperators $\hat{H}_F$ erfüllen spezifische Periodizitätseigenschaften [85]:

$$\varepsilon_{\gamma, l+p} = \varepsilon_{\gamma, l} + p\omega, \quad (84)$$

$$\langle \alpha, n+p | \varepsilon_{\gamma, l+p} \rangle = \langle \alpha, n | \varepsilon_{\gamma, l} \rangle, \quad (85)$$

wobei p und l ganze Zahlen sind, die Fourier-Moden darstellen [85].

Diese Relationen stellen die Unitarität des Propagators $U_{\beta\alpha}$ sicher und werden verwendet, um $U_{\beta\alpha}(t; t_0)$ umzuformen:

$$U_{\beta\alpha}(t; t_0) = \sum_{n, \gamma, l} \langle \beta, n | \varepsilon_{\gamma, l} \rangle e^{-i\varepsilon_{\gamma, l}(t-t_0)} \langle \varepsilon_{\gamma, l} | \alpha, 0 \rangle e^{in\omega t} \quad (86)$$

$$= \sum_{n, \gamma, l} \langle \beta, 0 | \varepsilon_{\gamma, l-n} \rangle e^{-i\varepsilon_{\gamma, l-n}(t-t_0)} \langle \varepsilon_{\gamma, l-n} | \alpha, -n \rangle e^{in\omega t_0} \quad (87)$$

$$= \sum_{n, \gamma, m} \langle \beta, 0 | \varepsilon_{\gamma, m} \rangle e^{-i\varepsilon_{\gamma, m}(t-t_0)} \langle \varepsilon_{\gamma, m} | \alpha, -n \rangle e^{i(-n)\omega t_0} \quad (88)$$

$$= \sum_n \langle \beta, 0 | e^{-i\hat{H}_F(t-t_0)} | \alpha, n \rangle e^{in\omega t_0}. \quad (89)$$

Der Erwartungswert einer beliebigen Observablen A im Dichtematrix-Formalismus zum Zeitpunkt t kann unter Verwendung einer Anfangsbedingung zum Zeitpunkt t_0 im Floquet-Raum berechnet werden:

$$\langle A(t; t_0) \rangle = \text{Tr} \left[\hat{A} \hat{U}(t; t_0) \hat{\rho}(t_0) \hat{U}^\dagger(t; t_0) \right]. \quad (90)$$

Diese Gleichung wird im Floquet-Raum ausgewertet als:

$$\langle A(t; t_0) \rangle = \text{Tr}_F \left[\hat{A}_F e^{-i\hat{H}_F(t-t_0)} \hat{\rho}_F(t_0) e^{i\hat{H}_F(t-t_0)} \right], \quad (91)$$

wobei $\hat{\rho}_F(t_0)$ die Floquet-Dichtematrix ist:

$$\hat{\rho}_F(t_0) = \sum_{\alpha, \beta} \sum_{m, n} |\alpha, m\rangle e^{-im\omega t_0} \rho_{\alpha\beta}(t_0) e^{in\omega t_0} \langle \beta, n| \quad (92)$$

und der Floquet-Detektionsoperator definiert ist als [85]:

$$\hat{A}_F = \sum_{\alpha, \beta} |\alpha, 0\rangle A_{\alpha\beta} \langle \beta, 0|. \quad (93)$$

Es ist außerdem praktisch, die Anfangsbedingung zum Zeitpunkt $t_0 = 0$ zu setzen. In diesem Fall entfallen die Phasenfaktoren in $\hat{\rho}_F$ und die Gleichungen (91) und (92) vereinfachen sich zu [85]:

$$\langle A(t) \rangle = \text{Tr}_F \left[\hat{A}_F e^{-i\hat{H}_F t} \hat{\rho}_F(0) e^{i\hat{H}_F t} \right], \quad (94)$$

$$\hat{\rho}_F(0) = \sum_{\alpha, \beta} \sum_{m, n} |\alpha, m\rangle \langle \alpha, m| \hat{\rho}_{\alpha\beta}(0) \langle \beta, n|. \quad (95)$$

Durch Kenntnis oder Approximation des Spektrums von $\hat{H}_F$ lässt sich der Erwartungswert $\langle A(t) \rangle$ berechnen, indem die Eins im Floquet-Raum aufgelöst wird:

$$\langle A(t) \rangle = \sum_{\alpha, \beta} \sum_{m, n} \langle \varepsilon_{\alpha, m} | \hat{A}_F | \varepsilon_{\beta, n} \rangle \langle \varepsilon_{\beta, n} | \hat{\rho}_F(0) | \varepsilon_{\alpha, m} \rangle e^{i(\varepsilon_{\alpha, m} - \varepsilon_{\beta, n})t}. \quad (96)$$

Wie bereits erwähnt, erlaubt die Theorie eine exakte Behandlung der Zeitabhängigkeit, jedoch ist die Lösung im Floquet-Raum immer noch ein unendlichdimensionales Problem. Die Trunkierung des Problems muss numerisch erfolgen, z. B. mittels entarteter Störungstheorie [85]. Hierbei wurden qualitative Ergebnisse für schwache Magnetfelder ≥ 25 nT zunächst in vereinfachten Modellen berechnet. Allerdings steigt der Speicherbedarf schnell an, was den Floquet-Ansatz von Hiscock *et al.* auf kleinere Spinsysteme beschränkt, wenn Wechselwirkungen zwischen Radikalen berücksichtigt werden müssen.

Für nicht-periodische Spinrelaxationsprozesse, wie z. B. Proteindynamik in biologischen Systemen, muss ein zusätzlicher modifizierter Relaxationsterm in die Floquet-Gleichung (in Superoperator-Schreibweise) eingebaut werden [137]:

$$\frac{d}{dt} \hat{\rho}_F(t) = -i\hat{H}_F \hat{\rho}_F(t) + \hat{\Gamma}_F \hat{\rho}_F(t), \quad (97)$$

wobei $\hat{\Gamma}_F$ der Floquet-Relaxationssuperoperator ist, in den stochastischen Relaxationstheorien wie BRW oder NZ eingebettet werden kann.

Der Floquet-Formalismus im Dichtematrix-Rahmen eignet sich grundsätzlich zur Beschreibung von HF-MF-Effekten auf SKRPs. Jedoch treten ähnliche Einschränkungen auf wie in allen Dichtematrix-Formalismen, insbesondere bei der Berücksichtigung vieler Kernspins. Ein auf Wellenfunktionen basierender Formalismus der Floquet-Theorie, der zusätzlich das Dimensionsproblem z. B. durch stochastische Spurapproximation [248] löst, wurde bisher für SKRP-Dynamik nicht berichtet.

Der hier dargestellte Floquet-Formalismus wurde von Hiscock *et al.* verwendet, um potenzielle Magnetfeldeffekte durch schwache monochromatische und breitbandige HF-MF (1,4–80 MHz) im Cryptochrom-Protein von *Arabidopsis thaliana* zu untersuchen [86]. Nach unserem Kenntnisstand wurde bisher jedoch kein direkter Vergleich zwischen einem experimentellen Ergebnis und der Floquet-Theorie für SKRPs durchgeführt.

7.8 Explizite Beschreibung: Monte Carlo Spur-Sampled Schrödinger Gleichung

Die meisten der zuvor diskutierten Formalismen hatten eine gemeinsame Motivation: die explizite Beschreibung von Fluktuationen zu vermeiden, da diese sowohl komplex als auch numerisch schwer handhabbar sind. Darüber hinaus wurden diese Methoden mithilfe des Dichtematrixformalismus formuliert. In vielen Fällen erfolgt eine Erweiterung in den Liouville-Raum, was tatsächlich viele Aspekte vereinfacht. Dazu gehört die Ensemblebeschreibung des Spinsystems, die direkte Beziehung zwischen dem interessierenden Quantensystem und seiner äußeren Störung sowie die Unterdrückung nichttrivialer Kommutator-Terme.

Der wesentliche Nachteil des Dichtematrixformalismus ist jedoch der stark ansteigende Ressourcenbedarf, wodurch Spin-Dynamik-Simulationen auf nur wenige Spins beschränkt bleiben. Dies ist ein grundlegender Nachteil bei der Untersuchung biologischer Systeme, die üblicherweise aus mehreren Atomen mit Spinfreiheitsgraden bestehen. Frühere Arbeiten zeigten die Bedeutung der Einbeziehung vieler Kernspins im Spinsystem, um das System möglichst realistisch zu beschreiben. Dabei treten drastische Änderungen in den berechneten Observablen auf, wenn die Anzahl der Kernspins zunimmt [77, 86, 111]. Es gibt semiklassische Ansätze, die zur Einbeziehung vieler Kernspins im Dichtematrixformalismus verwendet werden können, wie z. B. die Schulten-Wolynes-Theorie [211] oder die verbesserte semiklassische Manolopoulos-Hore-Theorie [155]. Diese Theorien sind jedoch nicht ohne Weiteres anwendbar, wenn die betrachteten Kernspins bzw. präziser die Hyperfeinwechselwirkungen zwischen Elektronen und Kernen zeitabhängig sind und diese Zeitabhängigkeiten eine zentrale Rolle für ein mögliches RPM spielen.

Der Wellenfunktionsformalismus für SKRP-Spin-Dynamik wird nur selten verwendet, obwohl der Phasenraum (Hilbertraum) signifikant kleiner ist und somit prinzipiell mehr Spins berücksichtigt werden können [33, 34, 57]. Um Ensemble-Dynamik ähnlich dem Dichtematrixformalismus zu beschreiben, müssen mehrere Zustandsvektoren propagiert werden. Die Anzahl der benötigten Zustände steigt ähnlich wie beim Dichtematrixformalismus

rapide mit der Anzahl der Spins an (die Zustandsvektoren sind eine Summe über die Verteilung der KernSpin-Konfigurationen). Zusätzlich muss die Zeitentwicklung der Zustände explizit über viele Zeitschritte durchgeführt werden, was den Wellenfunktionsformalismus ähnlich oder sogar teurer macht als viele Dichtematrixansätze. Zudem ist die direkte Kopplung an ein externes Bad im Sinne offener Quantensysteme im Rahmen des Wellenfunktionsformalismus nichttrivial, was letztlich zur Popularität des Dichtematrixformalismus führte.

Fay *et al.* [57] präsentierten kürzlich einen eleganten Formalismus, um die Propagation aller Zustandsvektoren durch stochastische Auswertung des Konfigurationsraums der KernSpin-Zustände mittels Monte-Carlo- (MC) Sampling im sogenannten spuresampelten Ansatz zu vermeiden [248]. Mit diesem Ansatz konnten Systeme mit bis zu 20 Spins untersucht werden [57, 182]. Außerdem war es möglich, zeitabhängige Fluktuationen beliebiger Wechselwirkungen explizit oder stochastisch zu behandeln, was in jüngsten Studien weiter genutzt wurde [218, 250]. Daher ist das stochastische Spur-Sampling ein vielversprechender Kandidat zur Untersuchung von SKRP-Dynamik in komplexen biologischen Umgebungen.

Zur Auswertung der Bewegungsgleichung wird eine Umformulierung der quantenmechanischen Spur in Gl. (13) verwendet, expandiert in der Basis von [139]:

$$\{\mathcal{B}\} = \{|\Theta\rangle \otimes |\mathbf{M}_1\rangle \otimes |\mathbf{M}_2\rangle\}. \quad (98)$$

Dabei beschreibt $|\Theta\rangle$ die SKRP-Spin-Zustände und $|\mathbf{M}_i\rangle$ die KernSpin-Zustände des Radikals i , gegeben durch:

$$|\mathbf{M}_i\rangle = |M_{i1}\rangle \otimes |M_{i2}\rangle \otimes \dots \otimes |M_{iN_i}\rangle. \quad (99)$$

Hierbei ist M_{ik} die magnetische Quantenzahl des k -ten Kernspins im Radikal i . Eine Entwicklung der Spur in Gl. (13) mithilfe von Gl. (98) durch Summation über alle möglichen KernSpin-Zustände ergibt [182]:

$$\begin{aligned} P_\Theta(t) &= \text{Tr}[\hat{P}_\Theta \hat{\rho}(t)] \\ &= \text{Tr} \left[\sum_{\Theta, \Theta'} \sum_{\mathbf{M}_1, \mathbf{M}'_1} \sum_{\mathbf{M}_2, \mathbf{M}'_2} |\Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2\rangle \langle \Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2| \hat{P}_\Theta \hat{\rho}(t) |\Theta', \mathbf{M}'_1, \mathbf{M}'_2\rangle \langle \Theta', \mathbf{M}'_1, \mathbf{M}'_2| \right] \\ &= \sum_{\Theta} \sum_{\mathbf{M}_1} \sum_{\mathbf{M}_2} \langle \Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2 | \hat{P}_\Theta \hat{\rho}(t) | \Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2 \rangle \\ &= \sum_{\Theta} \sum_{\mathbf{M}_1} \sum_{\mathbf{M}_2} \langle \Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2 | \hat{U}(t, 0)^\dagger \hat{P}_\Theta \hat{U}(t, 0) \hat{\rho}(0) | \Theta, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2 \rangle \\ &= \frac{1}{Z} \sum_{\mathbf{M}_1} \sum_{\mathbf{M}_2} \langle \Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t | \hat{P}_\Theta | \Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t \rangle \end{aligned} \quad (100)$$

Der Übergang von der ersten zur zweiten Zeile erfolgt durch Ausnutzung der Definition von $\hat{\rho}(t)$ gemäß Gl. (14) und Anwendung der Eigenschaften der Spur (zyklische Vertauschbarkeit). Da $\hat{\rho}(0) = \frac{1}{Z} |\Theta_{\text{init}}\rangle \langle \Theta_{\text{init}}| \otimes \mathbb{I}_Z$ (Gl. (16)), entfällt die Summe über Θ mit Ausnahme von Θ_{init} . Schließlich wird die Eigenschaft $|\Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t\rangle = \hat{U}(t, 0) |\Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2\rangle$ verwendet. Wird eine exakte Lösung wie in Gl. (100) benötigt, muss die Spur explizit über alle KernSpin-Zustände ausgewertet werden [139].

Die Zustände $|\Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t\rangle$ unterliegen der Dynamik der Schrödinger-Gleichung [57]:

$$\frac{d}{dt} |\Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t\rangle = (-i\hat{H}(t) - \hat{K}(t)) |\Theta_{\text{init}}, \mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, t\rangle. \quad (101)$$

Der hier dargestellte Formalismus ist effizient für kleine Spinsysteme, wird jedoch unpraktikabel, wenn Tausende möglicher KernSpin-Zustände auftreten. Die direkte Auswertung würde die Propagation von Z Zustandsvektoren zur Berechnung der Spur in Gl. (13) erfordern. Wie jedoch von Fay *et al.* [57] gezeigt wurde, kann eine gute Näherung durch stochastische Auswertung der Spur erreicht werden, wie von Weiße *et al.* [248] demonstriert, indem man über alle möglichen KernSpin-Zustände integriert. Dies wird erreicht, indem man die Auflösung der Eins (RI) der normalisierten KernSpin-Zustände $\mathbb{I}_Z$ durch Zustände $|\psi\rangle$ definiert, die durch ξ parametrisiert sind [57]:

$$\mathbb{I}_Z = Z \int d\xi p(\xi) |\psi(\xi)\rangle \langle \psi(\xi)|, \quad (102)$$

wobei $p(\xi)$ die normalisierte Wahrscheinlichkeitsdichte von ξ ist. Durch Einsetzen der RI in Gl. (100) lässt sich die Spur des interessierenden Observablen wie folgt berechnen [57]:

$$P_\Theta(t) = \int d\xi p(\xi) \langle \Theta_{\text{init}}, \psi(\xi, t) | \hat{P}_\Theta | \Theta_{\text{init}}, \psi(\xi, t) \rangle, \quad (103)$$

wobei $|\Theta_{\text{init}}, \psi(\xi, 0)\rangle = |\Theta_{\text{init}}\rangle \otimes |\psi(\xi)\rangle$. Die Zeitentwicklung von $|\Theta_{\text{init}}, \psi(\xi, t)\rangle$ erfolgt gemäß der Schrödinger-Gleichung analog zu Gl. (101).

Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur Auswertung der KernSpin-Sample-Zustände [57, 139], jedoch haben sich die $SU(Z)$ -kohärenten Zustände $|\mathbf{Z}\rangle$, wobei $\mathbf{Z}$ ein Vektor komplexer Zahlen $Z_n = X_n + iY_n$ ist und X_n, Y_n aus der Verteilung $p(Z) = \delta(|Z| - 1)/S_{2Z}$ gezogen werden (mit S_{2Z} als Oberfläche einer $2Z$ -dimensionalen EinheitsHypersphäre), als effizient herausgestellt [57, 250]. Der Zustand $|\mathbf{Z}\rangle$ in einer gewählten Basis ergibt sich dann zu:

$$|\mathbf{Z}\rangle = \sum_{n=1}^Z |n\rangle Z_n, \quad (104)$$

unter der Bedingung $\langle \mathbf{Z} | \mathbf{Z} \rangle = 1$. Diese Zustände besitzen selbstausmittelnde Eigenschaften aufgrund der Invarianz dieser Verteilung unter unitären Transformationen des Vektors $\mathbf{Z}$, $\mathbf{Z} \rightarrow \mathbf{U}\mathbf{Z}$ [57].

Der Hauptvorteil dieses Formalismus ist, dass nur eine gewisse Anzahl M an MC-gesampelten Zuständen propagiert werden muss, um die Spur zu lösen, im Vergleich zu Z Wellenpaketen in der expliziten Form von Gl. (101). Da jedoch $Z \gg M$ und Z groß sein müssen, um recheneffizient zu sein, erklärt sich dies implizit durch den Bedeutungsverlust einzelner KernSpin-Konfigurationen, wenn Tausende andere existieren. Daher ist die spurgesampelte Schrödinger-Gleichung nur für größere Spinsysteme praktikabel, was jedoch meist in biologischen Systemen der Fall ist.

Die expliziten und stochastischen Methoden beruhen beide auf der zeitlichen Entwicklung von Zustandsvektoren gemäß der Schrödinger-Gleichung. Für einen generischen Zustand $|\Psi(t)\rangle$ lautet diese:

$$\frac{d}{dt} |\Psi(t)\rangle = (-i\hat{H}(t) - \hat{K}(t)) |\Psi(t)\rangle, \quad (105)$$

und ihre Lösung bei einem Anfangszeitpunkt t_0 lautet:

$$|\Psi(t_0 + dt)\rangle = \hat{U}(t_0 + dt, t_0) |\Psi(t_0)\rangle. \quad (106)$$

Der Zeitentwicklungsoperator $\hat{U}$ kann für kleine Zeitabstände $t_1 - t_0 = dt$ ohne Zeitordnungsoperator mittels der ersten Ordnung der Magnus-Entwicklung angenähert werden [153]:

$$\begin{aligned} \hat{U}(t_0 + dt, t_0) &\approx \exp \left[\int_{t_0}^{t_0+dt} d\tau (-i\hat{H}(\tau) - \hat{K}(\tau)) \right] \\ &= \exp [-i\hat{\Omega}(t_0 + dt, t_0)dt], \end{aligned} \quad (107)$$

wobei der Generator Ω , welcher zur Entwicklung des Spin-Zustands verwendet wird, gegeben ist durch [57, 182]:

$$\Omega(t_0 + dt, t_0) = \hat{H}_0 - i\hat{K} + \frac{1}{dt} \sum_j \hat{A}_j \int_{t_0}^{t_0+dt} f_j(\tau) d\tau. \quad (108)$$

Hier werden die fluktuierenden Wechselwirkungen des Spinsystems als Zerlegung in zeitabhängige Funktionen $f_j(\tau)$ und die unitären Operatoren $\hat{A}_j$ beschrieben, analog zu Gl. (52). Die Funktionen $f_j(\tau)$ können abhängig vom spezifischen physikalischen Problem auf verschiedene Arten integriert werden. Die Zeitentwicklung kann dann mit verschiedenen Methoden durchgeführt werden, z. B. dem Arnoldi-Algorithmus [187] oder den kurziterativen Lanczos-Verfahren [181].

Somit werden die Fluktuationen $f_j(\tau)$, welche die Spinrelaxation in einem SKRP induzieren, explizit in der Propagation berücksichtigt, wodurch sich mehrere Relaxationsmechanismen gleichzeitig ohne zusätzliche Näherungen einbeziehen lassen. Es ist daher möglich, sowohl viele Kernspins als auch HF-MF-Effekte, bewegungsinduzierte Modulationen von Hyperfein-, Dipolar- oder Austauschwechselwirkungen und andere Dekohärenzmechanismen zu berücksichtigen. Darüber hinaus lassen sich direkte Zeitverläufe spezifischer Wechselwirkungen, die aus Molekulardynamik- oder quantenchemischen Simulationen stammen, in die MC-spurgesampelte Schrödinger-Gleichung einbinden, was sie für Multiskalenmodellierung geeignet macht [182].

Der Nachteil der MC-spurgesampelten Schrödinger-Gleichung ist die numerisch aufwändige Zeitpropagation, die zunehmend schwierig wird, wenn die Lebensdauer des SKRP außergewöhnlich lang ist ($> 10 \mu s$). Jedoch werden in jüngsten Arbeiten entwickelte Näherungen zur Trunkierung der Integration verwendet, um dieses numerische Problem abzumildern [182]. Obwohl es sich um eine relativ neue Methode zur Untersuchung des RPM-Mechanismus handelt, stellt die MC-spurgesampelte Theorie einen vielversprechenden Rahmen dar, um alle notwendigen Aspekte der Dynamik eines SKRP in biologischen Systemen sowie die Wechselwirkung mit HF-MFs zu integrieren.

7.8.1 Bewertung der beschriebenen Methoden im Hinblick auf das Projektziel

Die theoretische Erforschung des RPM und der möglichen Auswirkungen schwacher HF-Magnetfelder in biologischen Systemen stellt eine erhebliche Herausforderung dar. Erforderlich ist ein tiefgehendes Verständnis verschiedener Schlüsselfaktoren: des Spektrums fundamentaler Spin-Wechselwirkungen, spinselektiver Reaktionspfade und Lebensdauern sowie der Spinrelaxationsprozesse in Form komplexer zeitlicher Abhängigkeiten der Spinkopplungen.

Wie in dieser Übersicht dargestellt, sind sämtliche Wechselwirkungen und Reaktionspfade erforderlich, um ein SKRP und dessen Dynamik realitätsnah abzubilden. Häufig verwendete vereinfachte „Toy-Modelle“ lassen viele Eigenschaften aus und liefern folglich Ergebnisse, die weit von realen Systemen entfernt sind. So wird etwa bei der Magnetorezeption die Winkelabhängigkeit der Singulett-Quantenausbeute eines Cryptochrom-SKRP stark verringert, wenn inter-radikalische Kopplungen berücksichtigt werden [10]. Unter bestimmten zeitabhängigen Fluktuationen dieser Kopplungen kann die erforderliche Magnetfeldabhängigkeit jedoch wieder auftreten [218]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, komplexe Spinsysteme zu konstruieren und die Synergien zwischen den Wechselwirkungen jenseits einfacher Modelle zu verstehen.

Die präzise Beschreibung komplexer Zeitabhängigkeiten bleibt eine große Herausforderung. Methoden zur Behandlung nichtperiodischer Zeitabhängigkeiten eignen sich gut, um durch molekulare Bewegung induzierte Relaxationseffekte zu untersuchen, sind jedoch ungeeignet, wenn periodische Einflüsse wie HF-Felder einbezogen werden sollen (Abb. 6). Jüngste Arbeiten zeigen zudem, dass die Korrelationszeiten proteinischer Bewegungen groß sein können, was zu einem Versagen perturbativer Markov-Theorien wie BRW führt [77]. Fay *et al.* verglich BRW und NZ direkt und zeigte, dass beide Theorien bei kurzen Korrelationszeiten ähnliche Resultate liefern, während NZ für längere Zeiten den Zusammenbruch von BRW vermeidet [56]. Die Einbindung nichtperiodischer Fluktuationen in periodische Hamiltonformalismen ist darüber hinaus nicht trivial. Wie in elektronischen Strukturrechnungen wächst auch hier der Hilbertraum mit der Systemgröße rapide; dies erfordert weitere methodische Entwicklungen.

Die spuresampelte stochastische Schrödingergleichung (SSE) erweist sich als vielversprechender Ansatz für große Spinsysteme, da sie sowohl nichtperiodische als auch periodische Zeitabhängigkeiten handhaben kann. Pazera *et al.* zeigte, dass die Spur-Sampling-SSE bei Korrelationszeiten im Gültigkeitsbereich der BRW-Theorie vergleichbare Ergebnisse liefert [182]. Nachteilig sind jedoch lange Integrationszeiten bei sehr langen SKRP-Lebensdauern ($> 10 \mu\text{s}$); neuere Integrationsverkürzungen mindern dieses Problem. Weitere Untersuchungen, insbesondere zu schwachen HF-Feld-Einflüssen, sind notwendig, um die SSE weiter zu validieren.

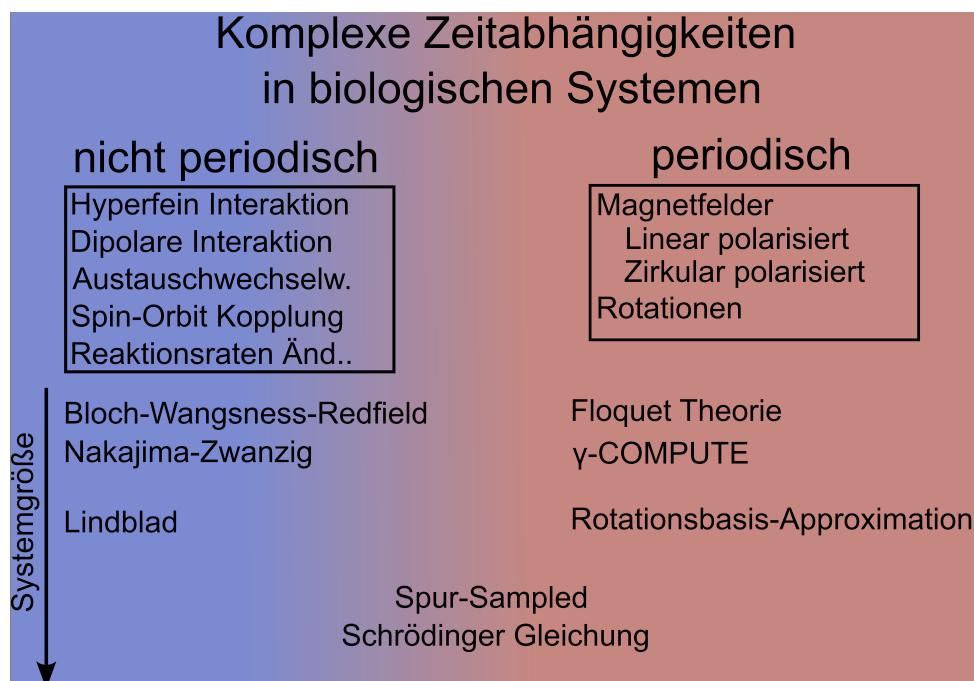


Abbildung 6: Vergleich verschiedener Methoden zur Untersuchung zeitabhängiger Wechselwirkungen hinsichtlich SKRP-Systemgröße und Charakter der Zeitabhängigkeit.

Offensichtlich bedürfen theoretische Studien ebenso wie experimentelle Arbeiten einer kritischen Interpretation. Trotz der Schwierigkeiten ist die theoretische Untersuchung des RPM unverzichtbar. Unter Umständen las-

sen sich aus kleinen Modellen allgemeine Prinzipien ableiten, sofern diese mit dem etablierten Wirkmechanismus des RPM vereinbar sind. Die Anwendung verschiedener Theorien auf dasselbe Spinproblem kann zu konsistenten Schlussfolgerungen führen, die experimentell überprüft werden sollten.

Mit diesen Überlegungen kann nun eine detaillierte Betrachtung theoretischer Studien zum RPM und zu möglichen HF-Effekten erfolgen. Anschließend wird eine abschließende Diskussion präsentiert, die auf den hier dargestellten experimentellen und theoretischen Ergebnissen basiert und den Stand der Technik hinsichtlich potenzieller Einflüsse schwacher HF-Magnetfelder auf biologische Systeme im Rahmen des RPM skizziert.

8 Arbeitspaket 1, Teil 4: Theoretische Untersuchungen zu RPM-basierten RF-MF- und ELF-MF-Effekten

Die Fachliteratur zu theoretischen Untersuchungen zum möglichen Einfluss schwacher RF-MF auf Spin-korrelierte Radikalpaare (SKRP) in biologischen Systemen ist bislang dünn. Daher werden hier auch Studien zu niedrigeren Frequenzbereichen präsentiert, die ebenfalls aus anthropogenen Quellen stammen. Diese sind bedeutsam, da sie helfen, ein breiteres Verständnis für den Einfluss schwacher oszillierender MF auf den RPM zu schaffen und Überlegungen ableiten lassen, die auch für zukünftige Studien zu möglichen RF-MF-Effekten gelten.

Für monochromatische MF im extrem niederfrequenten Bereich (ELF) um 50–60 Hz (welche durch elektrische Geräte und Stromleitungen erzeugt werden und mit einem erhöhten Risiko für Kinderleukämie assoziiert sind [5]), wurde eine theoretische Auswertung an einem Modell-SKRP von Hore durchgeführt [92]. Hore stellte fest, dass bei diesen niedrigen Frequenzen die MF auf kurzlebige SKRPs wie ein rein statisches Feld wirken (eine Periode der MF dauert bis zu 20 ms). In einem biologischen System kann jedoch angenommen werden, dass SKRPs kontinuierlich gebildet werden (mit einer Lebensdauer deutlich kürzer als 20 ms) und dass jedes gebildete SKRP ein anderes SMF erfährt – ein Aspekt, der auch bei RF-MFs berücksichtigt werden sollte. Hore verwendete daher einen Ensemblemittelwert des Quantenertrags $\Phi_T(B_0, B_1)$ einer beliebigen triplet-selektiven Reaktion mit zufällig verteilten Magnetfeldstärken eines monochromatischen ELF-MF mit Amplitude $B_1 = 1 \mu\text{T}$, nach folgender Gleichung [92]:

$$B = B_0 + B_1 \cos(\alpha), \quad (109)$$

wobei α von 0 bis π reicht (zufällig verteilt) und B_0 das vom SKRP erlebte geomagnetische Feld ist. Der Nettoeffekt eines ELF-MF auf ein Ensemble unabhängig gebildeter SKRPs ergibt sich dann als Mittelwert über α und lautet [92]:

$$\overline{\Phi_T(B_0, B_1)} = \frac{1}{\pi} \int_0^\pi \Phi_T(B) d\alpha. \quad (110)$$

Abbildung 7 zeigt das Verhalten von $\Phi_T(B_0, B_1)$ unter Einfluss eines ELF-MF in zwei unterschiedlichen Szenarien [92].

Wie erkennbar ist, ergibt sich kein Unterschied durch ein ELF-MF, solange ϕ_T linear auf das angelegte Magnetfeld reagiert, da sich durch die Oszillation des Feldes sowohl die Maximal- als auch die Minimalamplitude (Abb. 7A, orange) herausmitteln [92]. Ein Unterschied zeigt sich nur, wenn der Zusammenhang zwischen $\Phi_T(B_0, B_1)$ und dem angelegten Magnetfeld nicht-linear ist. Darüber hinaus untersuchte Hore den magnetischen Feldeffekt (MFE) durch ELF-MF und verglich ihn mit den natürlichen Schwankungen des ebenfalls wirkenden geomagnetischen Felds (GMF) [92]. Hier übertraf der MFE des GMF den größten MFE eines ELF-MF um zwei Größenordnungen. Weiterhin verglich Hore die Schwankungen der ELF-MFs mit denen von $\Phi_T(B_0, B_1)$ durch Temperatureffekte und schätzte, dass bei einer Temperatur von $T = 37^\circ\text{C}$ eine Variation von $\pm 0.5^\circ\text{C}$ einen ähnlichen Effekt wie ein ELF-MF auf den Quantenertrag des SKRP hätte [92]. Unter den getroffenen Annahmen schlug Hore vor, dass die Effekte von $1 \mu\text{T}$ ELF-MFs in Gegenwart des GMF gering seien und mit anderen natürlichen Fluktuationen im biologischen System vergleichbar wären. Er betonte jedoch, dass das Ergebnis nur unter der Annahme gültig ist, dass die derzeitige Theorie des RPM vollständig ist [92]. Zudem beinhaltete das verwendete SKRP-Modell nur wenige Wechselwirkungen (wie sie in biologischen Systemen sicher komplexer sind) und nur monochromatische ELF-MFs. Trotzdem zeigte Hore auf, wie schwache Magnetfelder mit niedrigerer Frequenz mit einem kurzlebigen SKRP interagieren können, und hob wichtige Aspekte wie die Phasenabhängigkeit niederfrequenter Strahlung hervor.

Gauger *et al.* untersuchten explizit die Interaktion eines Spielzeugmodell-SKRP mit einem Kernspin, einem statischen Magnetfeld und einem schwachen (150 nT) RF-MF, wobei das RF-MF zeitabhängig ($\nu_{\text{RF}} = 1,316 \text{ MHz}$) berücksichtigt wurde [66]. Zusätzlich wurde die Spinrelaxation über das Lindblad-Formalismus-Modell berücksichtigt. Sie wurden durch die kürzlich entdeckte Störung des Magnetkompasses wandernder Tierarten durch schwache RF-MFs motiviert [52, 85, 199]. Ähnlich wie in der Studie von Hore [92] zeigte sich bei Gauger *et al.*, dass kein signifikanter Effekt eines schwachen RF-MF auftritt, solange übliche SKRP-Lebensdauern angenommen werden. Nur bei Reaktionsratenkonstanten von $k = 10^4 \text{ s}^{-1}$, also einer Lebensdauer von $100 \mu\text{s}$, konnte ein signifikanter

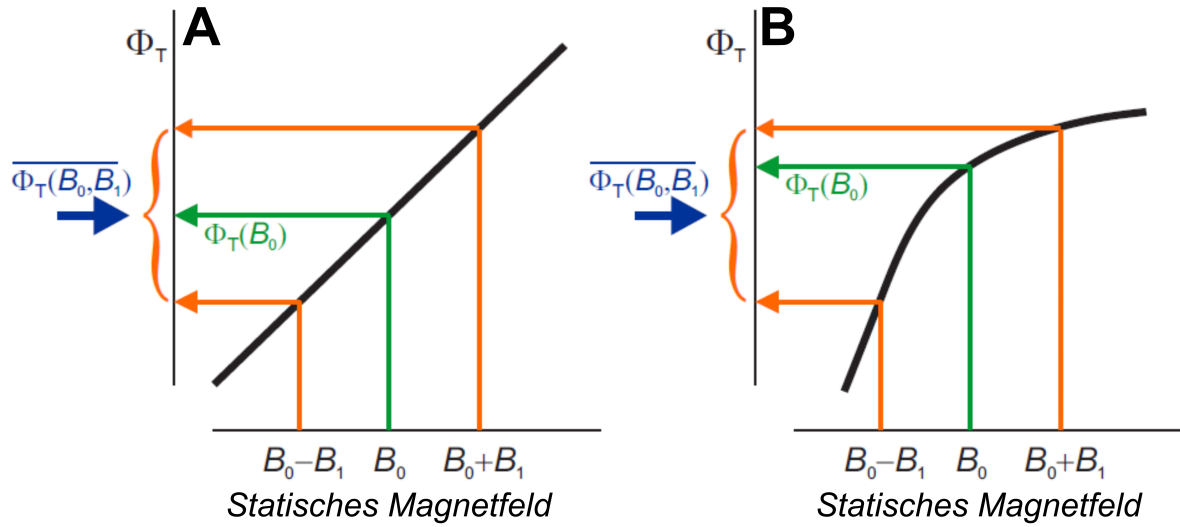


Abbildung 7: Veranschaulichung der Abhängigkeit des Reaktionsertrags ϕ_T von der Stärke des MF. Die orangenen Pfeile zeigen die Erträge für die maximalen und minimalen Werte von B gemäß Gleichung 109. Der grüne Pfeil zeigt die Erträge nur für B_0 , während die blauen Pfeile die radikalen Erträge über eine volle Phase des ELF-Feldes gemäß Gleichung (110) gemittelt darstellen. A) Wenn der Quantenertrag linear mit zunehmendem B skaliert, ist der kombinierte Effekt von ELF und statischem Feld gleich dem des statischen Feldes allein. B) Wenn der Quantenertrag nicht-linear reagiert, unterscheiden sich die Effekte von statischem Feld + ELF und statischem Feld allein. Copyright liegt bei P.J. Hore, veröffentlicht in Ref. [92] und verteilt unter der Creative Commons Attribution License (Creative Commons Attribution 4.0 Lizenz).

Effekt beobachtet werden. Diese ungewöhnlich langen Lebensdauern (entscheidend ist die Kohärenzlebensdauer des SKRP) sind jedoch in einem biologisch verrauschten Umfeld unwahrscheinlich [66]. Des Weiteren analysierten Gauger *et al.* den Einfluss von Rauschen auf die SKRP-Dynamik durch Einführung von Spinrelaxation [66]. Ihre Berechnungen zeigten, dass bei einer Dekohärenzrate $\Gamma \geq k$ die Winkelabhängigkeit gegenüber einem angelegten statischen Feld stark abnimmt und eine Dekohärenzzeit von mindestens $100 \mu s$ erforderlich ist, um für ein SKRP mit einer Lebensdauer von $100 \mu s$ eine Anisotropie zu erzeugen – eine notwendige Eigenschaft für die magnetische Kompassfunktion im Kontext der Magnetorezeption [66, 87, 111].

Daher wäre ein SKRP immun gegenüber einem externen schwachen RF-MF, solange keine Kohärenz über eine Zeitspanne von etwa $100 \mu s$ aufrechterhalten werden kann. Die experimentellen Ergebnisse im Kontext der Magnetorezeption wandernder Vogelarten [66] implizieren somit die unwahrscheinliche Annahme, dass sowohl Amplitude als auch Phase im Vogelkompass geschützt sind.

Nielsen *et al.* zeigten, wie sich intrazelluläre RF-MF-Effekte auf den RPM vorhersagen lassen [177]. In ihrer Studie entwickelten sie einen präzisen Workflow, um den Effekt von RF-MFs auf ein SKRP in einem biologischen System wie einem Protein zu untersuchen, und definierten Kriterien für die mögliche Beobachtung von RF-MF-Effekten [177]. Dabei führten sie vier präzise Bewertungen durch, unter denen ein RF-MF-Effekt auftreten könnte. Ähnlich wie bei Hore [92] und Gauger *et al.* [66] ist die Kohärenzlebensdauer des SKRP von entscheidender Bedeutung. Wenn die charakteristische Zeit der RF-MF-Wechselwirkung mit dem SKRP deutlich größer als dessen Kohärenzlebensdauer ist, kann kein RF-MF-Effekt erwartet werden. Die charakteristische Wechselwirkungszeit τ_{RF} des RF-MFs mit dem SKRP lässt sich bestimmen, sobald die Stärke des RF-MFs bekannt ist, und kann geschätzt werden als [177]:

$$\tau_{RF} = \frac{2\pi\hbar}{g\mu_B B_1}. \quad (111)$$

Daraus folgt, dass τ_{RF} nur von der Feldstärke B_1 des RF-MFs abhängt, nicht aber von dessen Frequenz oder Polarisation. Für schwache RF-MFs bedeutet dies, dass das Feld nicht genügend Zeit hat, um mit dem SKRP zu interagieren, bevor dieses zerfällt – es tritt also kein RF-MF-Effekt auf. Diese Regel gilt allerdings nur für monochromatische RF-MFs. Zusätzlich sollten inter-radikale Wechselwirkungen berücksichtigt werden [177]. Sind diese zu stark, so tritt kein RF-MF-Effekt auf, da der MFE selbst stark unterdrückt ist. Nielsen *et al.* betonte außerdem, dass kein RF-MF-Effekt auftritt, wenn die Spinrelaxationszeit deutlich kürzer als die Lebensdauer des SKRP ist [177]. Zuletzt wurde festgestellt, dass die Frequenz des RF-MFs nahe an einer Resonanzfrequenz des Eigenwertspektrums des

SKRP liegen muss, um eine Übergangswahrscheinlichkeit und damit einen Effekt auszulösen.

Als Beispiel untersuchten Nielsen *et al.* das SKRP $[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{O}_2^{\bullet-}]$, das möglicherweise relevant für die Erhöhung von Superoxidkonzentrationen in Zellstrukturen ist [177]. Dabei wurden 8 Kernspins aus dem FAD berücksichtigt, die mit einem der Elektronen des SKRP wechselwirken, während Spinrelaxationseffekte wie Spin-Bahn-Kopplung ignoriert wurden. Die Lebensdauer des SKRP wurde auf $1 \mu\text{s}$ gesetzt (im Singulettzustand geboren), und es wurde ein SMF von $50 \mu\text{T}$ angenommen [177]. Nielsen *et al.* verwendeten die rotierende-Basis-Approximation zur Untersuchung der Effekte zirkular polarisierter RF-MFs auf die Dynamik des SKRP. Die Abbildungen 8A und B zeigen den Einfluss der Stärke und Frequenz eines angelegten RF-MFs auf die Singulettausbeute des SKRP mit und ohne zusätzliches SMF von $50 \mu\text{T}$. Es ist erkennbar, dass die Anwesenheit eines zusätzlichen schwachen SMF signifikante

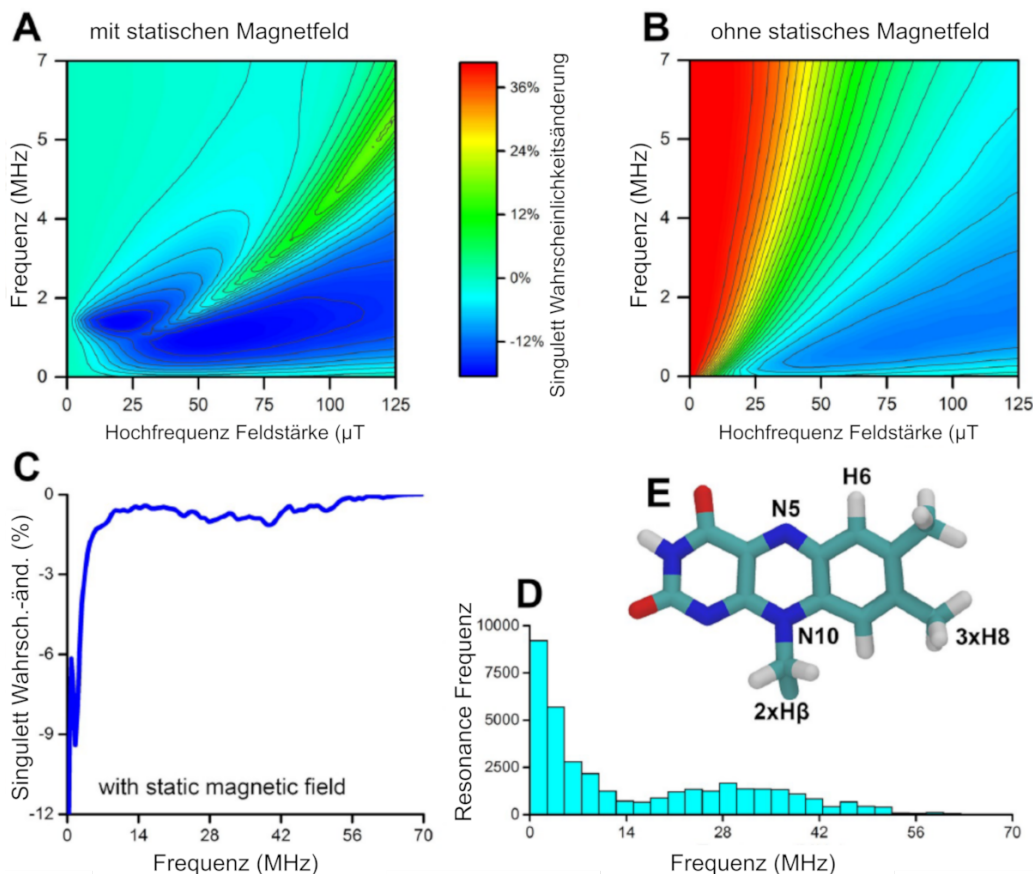


Abbildung 8: RF-MF-Effekte im $[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{O}_2^{\bullet-}]$ -SKRP. A-C) Änderung der Singulett-Produktwahrscheinlichkeit A) und B) ohne SMF ($B_0 = 50 \mu\text{T}$) [177]. Die Reaktionsratenkonstanten für Singulett- und Triplett-Produktbildung wurden willkürlich auf $k_S = k_T = 1 \mu\text{s}^{-1}$ gesetzt. Bei Anwesenheit eines SMF sind signifikante Änderungen der Singulettwahrscheinlichkeit nur für Frequenzen unter 7 MHz beobachtbar. D) Resonanzfrequenzen des SKRP-Systems aus den Eigenwerten des Spin-Hamiltonians. E) Berücksichtigte Kernspins im $[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{O}_2^{\bullet-}]$ -SKRP. Die Abbildung ist unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution License frei verwendbar (Creative Commons Attribution 4.0 Lizenz). Urheberrecht: Ilia A. Solov'yov.

Auswirkungen auf die Quantenausbeuten haben kann. Das SMF verändert die Energielevel der Spinzustände im SKRP und somit auch die Resonanzfrequenzen des Systems. Bei der Larmorfrequenz von 1,4 MHz ist eine deutliche Änderung der Singulettwahrscheinlichkeit sichtbar (Abb. 8C), verursacht durch die Zeeman-Wechselwirkung im $\text{O}_2^{\bullet-}$ -Radikal, das keine weiteren (stärkeren) Kopplungen besitzt. In diesem Zusammenhang kann das $\text{O}_2^{\bullet-}$ -Radikal als freier Elektronenspin mit unendlich langsamer Spinrelaxation betrachtet werden. Signifikante Änderungen der Singulettwahrscheinlichkeit bei Berücksichtigung eines externen MF sind jedoch nur bei RF-MF-Stärken über $5 \mu\text{T}$ erkennbar. Ohne Berücksichtigung eines statischen geomagnetischen Feldes ist jedoch der Effekt des RF-MF bei niedrigen Intensitäten auffällig: Im gesamten Frequenzbereich in Abb. 8B kann eine Änderung der Singulettwahrscheinlichkeit von über 30 % festgestellt werden. Diese deutliche Änderung lässt sich durch das Eigenwertspektrum des Spinsystems ohne SMF erklären. Hier fehlt die Aufspaltung der Eigenzustände durch das externe SMF, sodass die Resonanzfrequenzen zwischen den Zuständen klein sind [177]. Die Bedingungen in Abb. 8B sind jedoch in einem biologisch relevanten System aufgrund der Anwesenheit des GMF eher unwahrscheinlich. Dennoch ste-

hen sogenannte hypomagnetische Feldeffekte auf SKRP-Systeme im Fokus aktueller Forschung [177, 196, 256, 258] und können in speziellen Situationen ohne geomagnetisches Feld eine Rolle spielen.

Ein anderer Ansatz zur qualitativen Untersuchung des möglichen Einflusses von RF-MFs auf ein SKRP wurde in drei Studien mittels des Aktionshistogramm-Ansatzes verwendet [86, 133, 134]. Darin wurde das statische Eigenwertspektrum des SKRP-Hamiltonians mit möglichen Übergangswahrscheinlichkeiten ausgewertet, um qualitativ auszudrücken, wie RF-MFs Übergänge im Spinsystem auslösen könnten. Hierzu wurde ein möglicher Aktions- bzw. Resonanzeffekt R_{effect} eines externen schwankenden MF konstruiert, wobei die Höhen der n Balken eines Histogramms, die ein Frequenzintervall $[n\Delta\nu, (n+1)\Delta\nu]$ abdecken, durch folgende Formel gegeben sind [86]:

$$R_{\text{effect}}(\nu, \Delta n) = \sum_{\nu_{ij} \in [n\Delta\nu, (n+1)\Delta\nu]} N |\langle i | \hat{H}_{\perp} | j \rangle|^2 |\langle i | \hat{P}_S | i \rangle - \langle j | \hat{P}_S | j \rangle|, \quad (112)$$

wobei $\hat{H}_{\perp}$ der Zeeman-Hamiltonian für ein schwaches SMF senkrecht zum GMF ist, $\hat{P}_S$ der Singulettprojektionsoperator, $|i\rangle$ und $|j\rangle$ die Eigenzustände des zeitunabhängigen Spin-Hamiltonians mit einer Eigenwertdifferenz ν_{ij} und N eine Normierungskonstante [86]. Mit Gleichung (112) sagten Leberecht *et al.* die obere Frequenzgrenze vorher, bei der orientierungsbezogene Effekte bei nachtziehenden Singvögeln durch RF-MFs gestört werden – in guter Übereinstimmung mit Verhaltensexperimenten [134]. Der Aktionshistogramm-Ansatz liefert allerdings nur qualitative Einblicke in mögliche Übergänge, jedoch keine Details zur expliziten Dynamik eines SKRP unter Einfluss niederfrequenter RF-MFs.

Hiscock *et al.* [85, 86] führten eine spezifischere theoretische Untersuchung von breitbandigen RF-MF-Effekten auf den RPM unter Verwendung der Floquet-Theorie durch und konzentrierten sich dabei auf ein SKRP innerhalb von Cryptochrom im Kontext der Magnetorezeption [86].

Wie bereits betont, wird die Berücksichtigung benachbarter Kernspins und inter-radikaler Wechselwirkungen besonders wichtig, wenn ein SKRP in einem Protein untersucht wird. Je mehr Wechselwirkungen berücksichtigt werden, desto mehr Eigenzustände besitzt das System, und RF-MFs mit beliebigen Frequenzen unterhalb einer Grenzfrequenz können wahrscheinlicher einen Übergang zwischen den Eigenzuständen induzieren. Ausgehend davon untersuchten Hiscock *et al.* verschiedene SKRPs unter dem Einfluss breitbandiger RF-MFs mit einer Amplitude von $5,0 \mu\text{T}$ für monochromatische Frequenzen, während für breitbandige RF-MFs $M \times 50 \times \frac{1}{\sqrt{2}} \text{ nT}$ verwendet wurde, wobei M die Anzahl der Frequenzkomponenten eines Frequenzkamms ist [86].

Insgesamt untersuchten Hiscock *et al.* vier verschiedene SKRP-Systeme mit zunehmender Komplexität unter dem Einfluss von breitbandigen RF-MFs [86]. In ihrer komplexesten Berechnung eines FAD- und Tryptophan-(FAD-Trp)-SKRPs, wie es in Cryptochrom vorkommt (siehe Abb. 9), kamen sie zu dem Schluss, dass der Gesamtsingulett-Ertrag Φ des SKRP durch den Einfluss breitbandiger RF-MFs verändert wird. Jedoch geht dabei keine vollständige Richtungssensitivität gegenüber dem statischen Magnetfeld verloren [86]. Darüber hinaus nutzten die Autoren

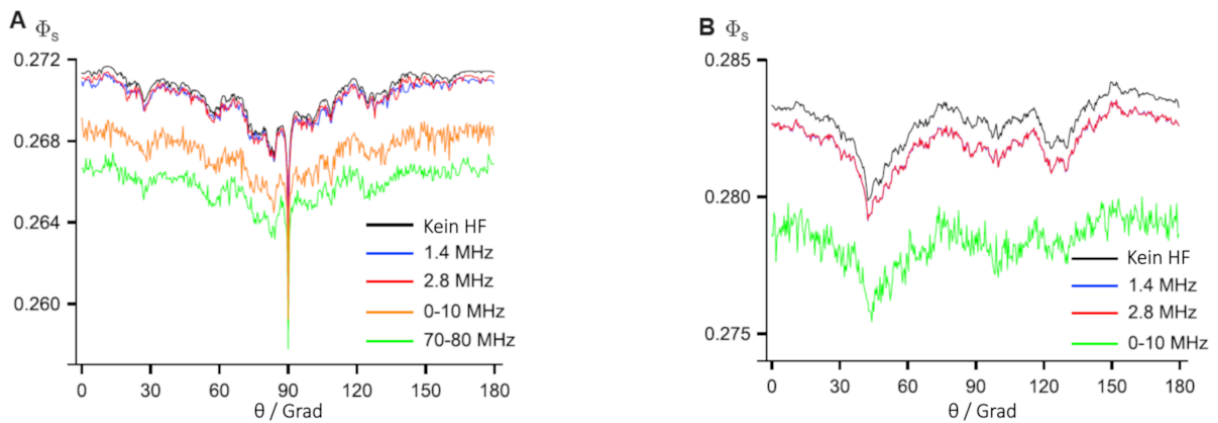


Abbildung 9: A) Der anisotrope Singulett-Ertrag Φ_S in Anwesenheit von 1,4 und 2,8 MHz Einzelfrequenzfeldern sowie 0–10 und 70–80 MHz Breitbandfeldern ($M = \sqrt{10^4}$), ohne dipolare Kopplung, für ein FAD-Trp-SKRP mit sieben Hyperfeinwechselwirkungen. Die 1,4 MHz (blau) und 2,8 MHz (rot) Kurven ähneln stark dem Singulett-Ertrag ohne RF-MF (schwarz). B) Der anisotrope Singulett-Ertrag Φ_S bei Einzelfrequenzfeldern (1,4 und 2,8 MHz) und einem 0–10 MHz Breitbandfeld unter Berücksichtigung der dipolaren Kopplung im FAD-Trp-SKRP. Die Kurven für 1,4 MHz (blau) und 2,8 MHz (rot) sind fast nicht unterscheidbar [86]. Nachdruck aus Ref. [86] mit Genehmigung von Elsevier (2017).

eine Kohärenzlebensdauer des SKRP von 1 ms, die sie selbst im Fall von Cryptochrom-SKRPs als unrealistisch einstufen, jedoch als notwendig erachteten, um bei der gewählten geringen Feldstärke deutliche Effekte zu erzeugen.

gen [86]. Eine so lange Lebensdauer wurde explizit gewählt, damit selbst eine einzige Komponente im breitbandigen RF-MF einen beobachtbaren Effekt auf die Spin-Dynamik haben kann [86]. Ihre Studie schlussfolgerte, dass RF-MFs mit Amplituden im nT-Bereich keinen signifikanten Einfluss auf die Zeitentwicklung eines SKRP mit realistischer Lebensdauer haben, solange die derzeitige Theorie des RPM Bestand hat. Darüber hinaus stellt Hiscock klar, dass ein Effekt durch ein RF-MF im Kontext eines RPM-basierten Magnetrezeptors nur dann realistisch ist, wenn (diese Punkte müssen nicht gleichzeitig zutreffen) [84]:

- Die Kohärenzzeit des SKRP außergewöhnlich lang ist.
- Das derzeitige Modell des SKRP-Magnetrezeptors unvollständig ist und entscheidende Mechanismen fehlen, die die Empfindlichkeit gegenüber schwachen Feldern erhöhen würden.
- Magnetische oder elektrische Komponenten der RF-Felder auf unbekannte Weise mit dem Tier interagieren und nicht direkt über das SKRP eine Desorientierung verursachen.
- Es ein systematisches Problem mit dem experimentellen Aufbau gibt, das ein Artefakt in alle Verhaltensstudien einführt – und dieses für den beobachteten Effekt verantwortlich ist.

Basierend auf dem aktuellen theoretischen Wissen erscheint es äußerst unwahrscheinlich, dass eine Spin-Kohärenz über Millisekunden aufrechterhalten werden kann – dies würde bedeuten, dass das Protein extrem starr ist, was unter biologisch normalen Bedingungen als unplausibel gilt. Was den zweiten Punkt betrifft, könnten neue, fortschrittliche Theorien wie das Radikal-Triad-Modell [193], Scavenger-Systeme [109], getriebene Systeme [218] oder Multi-Radikal-Modelle [251] neue Einblicke liefern, die ein besseres Verständnis darüber ermöglichen, wie ein modifizierter RPM mit sehr schwachen oszillierenden Magnetfeldern interagieren könnte. Die dritte Aussage würde bedeuten, dass innerhalb eines spezifischen biologischen Systems entweder Verstärkungsmechanismen existieren oder die derzeitige Forschung grundlegende Wechselwirkungen zwischen Magnetfeldern und SKRPs übersehen hat. Ersteres wäre höchstens für eine kleine Untergruppe biologischer Systeme denkbar, die gezielt auf die Erfassung schwacher Magnetfelder optimiert sind. Solche Optimierungen wären jedoch in den meisten der experimentell berichteten Fälle unwahrscheinlich. Die letzte Aussage von Hiscock stimmt mit vielen in dieser Übersicht geäußerten Kritiken überein. Es zeigt sich, dass alle theoretischen Studien zum RPM und zu den Effekten schwacher RF-MFs zu ähnlichen Ergebnissen kommen, nämlich dass ein möglicher magnetischer Feldeffekt bei gegenwärtigem Stand des Verständnisses des RPM und seiner zugrunde liegenden Theorie als klein einzustufen ist. Allerdings ist die Anzahl theoretischer Studien zu RPM-basierten RF-MF-Effekten (insbesondere an realistischeren Systemen) bislang gering, sodass weitere Forschung nötig ist, um potenzielle biologische Effekte, vermittelt durch den RPM, besser zu verstehen.

9 Arbeitspaket 2, Teil 1: Implementierung und Erweiterung der Monte Carlo Spur-Sampling Schrödingergleichung

In diesem Kapitel wird die Entwicklung und Implementierung der Monte Carlo Spur-Sampling Methode im Detail beschrieben. Diese wurde zuvor als die vielversprechendste Methode evaluiert, um Effekte durch magnetische Hochfrequenzstrahlung an Spin-korrelierten Radikalpaaren in biologischen Systemen zu beschreiben. Allerdings bedarf es weiterer Methodenentwicklung, um die zuvor beschriebene Theorie für Multiskalenprobleme, wie sie in biologischen Systemen zu finden sind, applikativ zu machen. Aus diesem Grund wird die Theorie im Folgenden detaillierter diskutiert und weitergehend die explizite Implementierung in das Open-Source-Software-Programm MolSpin erläutert.

9.1 Die MC-Spur Sampling Schrödingergleichung für Multiskalen Simulationen in MolSpin

Das MolSpin-Softwarepaket wurde entwickelt, um ein Framework für die Untersuchung einer Vielzahl von spin-abhängigen Reaktionen bereitzustellen. Es reduziert die Notwendigkeit, für jeden spezifischen Fall neue Spin-Hamiltonians und zugehörige Komponenten zu konstruieren. Im Kontext der SSE-Methode unterstützt MolSpin alle linearen und bilinearen (einzelne Spin- und Zwei-Spin-) Wechselwirkungen und bietet den Nutzern Flexibilität bei der Anpassung dieser Wechselwirkungen. Um die Anpassungsfähigkeit zu verbessern, ermöglicht MolSpin das direkte Einlesen komplexer zeitabhängiger Wechselwirkungen und Reaktionsraten. Eine umfassende Dokumentation zu diesem Dateiformat ist im MolSpin-Handbuch verfügbar.

Die Implementierung der SSE-Methoden in MolSpin unterstützt verschiedene anfängliche Spin-Zustände des Radikalpaars, einschließlich S , T_0 , T_{-1} und T_{+1} . Gemischte Anfangszustände können simuliert werden, indem die

Ergebnisse der beteiligten Zustände kombiniert werden. Wie oben erwähnt, gibt es zwei unterschiedliche Methoden, eine direkte Methode für kleine Spinsysteme und eine stochastische Methode für große Spinsysteme. Diese verwenden entweder Krylov-Unterraum- oder `autoexpm`-Algorithmen für die Zustandsvektor-Propagation. Für die stochastische Methode umfasst `MolSpin` $SU(Z)$ -Zustände und Spin-kohärente Zustände.

`MolSpin` bietet mehrere verschiedene Ansätze für Berechnungen mit direkten und stochastischen Methoden (siehe unterstützende Informationen, Tabelle 5). Weitere Informationen sind im `MolSpin`-Handbuch verfügbar.

Tabelle 5 zeigt die verfügbaren *Tasks* und deren jeweilige Leistung, wie sie derzeit in `MolSpin` implementiert sind. Unterschiedliche Methoden stehen für zeitunabhängige und zeitabhängige Hamiltonoperatoren zur Verfügung. Der Speicherverbrauch skaliert mit $\mathcal{O}(Z \log(Z))$ in allen Aufgaben. Für weitere Informationen verweisen wir auf das Benutzerhandbuch, das unter Ref. [2] verfügbar ist.

Tabelle 5: Verfügbare Aufgaben und Eigenschaften in `MolSpin` zur Nutzung der SSE-Methode. Die Aufgaben sind in zwei Hilbert-Raum (**HS**)-Regime unterteilt: **StaticHS** (zeitunabhängiger Hamiltonoperator) und **DynamicHS** (zeitabhängiger Hamiltonoperator). Darüber hinaus stehen direkte (**Direct**) und stochastische (**Stoch**) Methoden für Quantenausbeuten (**Yields**) und die reine Zeitentwicklung von Spin-Zuständen (**TimeEvo**) zur Verfügung. **Typ**: beschreibt, was berechnet werden kann, entweder die Zeitentwicklung (**TE**) oder Quantenausbeuten (**QY**). **TD (Time-Dependency)**: Gibt an, ob die Methode mit zeitabhängigen Wechselwirkungen verwendet werden kann. Alle Methoden verwenden Haberkorn-Reaktionsoperatoren zur Beschreibung von Radikalreaktionen. **Speed**: beschreibt die Leistung, wobei M die Anzahl der Monte-Carlo-Stichproben und Z die Größe des KernSpin-Unterraums ist. **Error**: beschreibt den Fehler in den Endergebnissen der Simulationen. *Exact* bedeutet, dass keine Berechnungsfehler vorliegen und die Skalierung nur für $SU(Z)$ -Spinzustände angegeben wurde. Im Falle kohärenter Spinzustände wäre die Skalierung $\mathcal{O}(1/\sqrt{M})$.

Aufgabentyp	Typ	TD	Geschwindigkeit	Fehler
StaticHS-StochYields	QY	Nein	$\mathcal{O}(N_t M Z \log(Z))$	$\mathcal{O}(1/\sqrt{M Z})$
StaticHS-StochTimeEvo	TE	Nein	$\mathcal{O}(N_t M Z \log(Z))$	$\mathcal{O}(1/\sqrt{M Z})$
StaticHS-DirectYields	QY	Nein	$\mathcal{O}(N_t Z^2 \log(Z))$	Exakte Methode
StaticHS-DirectTimeEvo	TE	Nein	$\mathcal{O}(N_t Z^2 \log(Z))$	Exakte Methode
DynamicHS-StochYields	QY	Ja	$\mathcal{O}(N_t M Z \log(Z))$	$\mathcal{O}(1/\sqrt{M Z})$
DynamicHS-StochTimeEvo	TE	Ja	$\mathcal{O}(N_t M Z \log(Z))$	$\mathcal{O}(1/\sqrt{M Z})$
DynamicHS-DirectYields	QY	Ja	$\mathcal{O}(N_t Z^2 \log(Z))$	Exakte Methode
DynamicHS-DirectTimeEvo	TE	Ja	$\mathcal{O}(N_t Z^2 \log(Z))$	Exakte Methode

Zusätzlich werden im Folgenden einzelne wichtige Neuerungen der Methoden, welche für die akkurate Untersuchung von Radikalpaaren in biologischen Systemen benötigt werden, aufgezeigt. Schließlich wird ein beispielhafter Programmablauf in Kapitel 9.2 anhand der *Task: DynamicHS-StochYields* diskutiert.

9.1.1 Explizite und Stochastische Beschreibung von Spin-Interaktionen

Da die stochastischen Fluktuationen in Proteinen in vielen Fällen nicht eindeutig bestimmbar sind, bedarf es einer versatilen Methodik, um verschiedene Ansätze zur Beschreibung von zeitabhängigen Spin-Interaktionen nutzbar zu machen. Zusätzlich erfolgt die Zeitpropagation der Dichtematrix oder der gewählten Zustandsvektoren auf einem Zeitgitter, um die Dynamik durch die gewählte Magnus-Entwicklung möglich zu machen. Aus diesen Gründen erfolgt die Evaluation von zeitabhängigen Spin-Interaktionen über zwei Ansätze. Zunächst werden **.MST-Dateien**: (*MolSpin*-Trajektorien-Dateien -**MST**) verwendet, um komplexe und beliebige Zeitabhängigkeiten in eine Spin-Dynamik-Simulation zu integrieren. Die Dateien sind so aufgebaut, dass entweder spezifische Wechselwirkungen oder Reaktionsraten zeitabhängig angepasst werden können. Das folgende Beispiel zeigt eine **.MST**-Datei für einen N5-Kern eines $\text{FAD}^{\bullet-}$ Radikals in einem Rotkehlchen-Cryptochrom-4a-Protein [182] rotiert in sein Eigen-Bezugssystem, wobei nur die A_{zz} -Komponente des Hyperfein-Kopplungstensors zeitlich moduliert wird:

Tabelle 7: Zeitreihe der Matrixkomponenten mat (wissenschaftliche Notation).

Zeit	mat.xx	mat.xy	mat.xz	mat.yx	mat.yy	mat.yz	mat.zx	mat.zy	mat.zz
0,00	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,86E-3
5,00E-2	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,89E-3
1,00E-1	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,89E-3
1,50E-1	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,89E-3
2,00E-1	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,89E-3
2,50E-1	-9,36E-5	0	0	0	-9,36E-5	0	0	0	1,89E-3

Die erste Spalte gibt die Zeit in Nanosekunden an, während die folgenden neun Spalten die Zeitabhängigkeiten der neun Hyperfein-Tensorelemente beschreiben. Wie zu erkennen ist, wird nur die A_{zz} -Komponente verändert. *MolSpin* erkennt das Format der .MST-Datei anhand der ersten Zeile. Es gibt viele andere Formate, die verwendet werden können, um komplexe Zeitabhängigkeiten für Feldfluktuationen, Reaktionsratenfluktuationen oder Schwankungen der Hauptkomponenten bestimmter Kopplungstensoren einzubeziehen. Weitere Details finden sich im Handbuch [2].

Jede .MST-Datei kann über das Schlüsselwort *trajectory* einem spezifischen Objekt zugeordnet werden:

Tabelle 8: Hyperfein-Wechselwirkung FADHYP1 (als Tabelle).

Schlüssel	Wert
Name	FADHYP1
type	Hyperfine
group1	E1
group2	FADN5
IgnoreTensors	true
CommonPrefactor	false
tensor	trajectory("motions_azz005ns.mst")
trajectory	motions_azz_005ns.mst

In häufigen Fällen ist das Zeitgitter der zeitlichen Fluktuation einer Spin-Interaktion nicht identisch mit dem benötigten Zeitschritt in der numerischen Spin-Dynamik. Beispielsweise wird ein größerer Zeitschritt als die Zeit in .MST Datei für die Spin-Dynamik gewählt, um Ressourcenbedarf zu reduzieren. Ein anderes Beispiel wäre, wenn die Fluktuationen einer Spin-Interaktion aus quantenchemischen Rechnungen entstammen, welche auf einer Molekuldynamik-Trajektorie für eine bestimmte Anzahl an Zeitpunkten durchgeführt wurden. Hier können oft nur wenige Zeitpunkte auf Grund des hohen Ressourcenbedarfs quantenchemischer Rechnungen berechnet werden. Aus diesem Grund wurde ein lineares Interpolations-Verfahren entwickelt, welches bei fehlender Übereinstimmung der Zeitpropagation der Spin-Dynamik und dem Datensatz in den .MST-Dateien Werte für die jeweilige Spin-Interaktion auf dem Zeitpunkt der Spin-Dynamik annähert:

Tabelle 9: Interpolation und Diagonalisierung der Trajektorienmatrix (ohne algorithm).

Schritt	Beschreibung
Eingabe	trajectory, row, τ (_time), trjTime, Matrix-Flags, Matrix-Indizes.
Ausgabe	Diagonalisierte Matrix $\widehat{M}_{\text{diag}}$.
S1	Bestimme die umgebenden Zeitpunkte: $t_{\text{prev}} \leftarrow \text{trajectory.Get}(\text{row} - 1, \text{trjTime})$, $t_{\text{next}} \leftarrow \text{trajectory.Get}(\text{row}, \text{trjTime})$.
S2	Berechne den linearen Interpolationsfaktor $\ell \leftarrow 1 - \frac{t_{\text{next}} - \tau}{t_{\text{next}} - t_{\text{prev}}}$.
S3	Initialisiere Komponenten $m_{ij} \leftarrow 0$ für $i, j \in \{x, y, z\}$.
S4	Für jede vorhandene Komponente $c \in \{xx, xy, xz, yx, yy, yz, zx, zy, zz\}$ mit Flag trjHasMatC = true: $m_c(\tau) \leftarrow \ell \cdot \text{trajectory.Get}(\text{row}, \text{trjMatC}) + (1 - \ell) \cdot \text{trajectory.Get}(\text{row} - 1, \text{trjMatC})$.

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Schritt	Beschreibung
S5	Falls alle neun Komponenten vorliegen, setze $\widehat{M}(\tau) = \begin{bmatrix} m_{xx} & m_{xy} & m_{xz} \\ m_{yx} & m_{yy} & m_{yz} \\ m_{zx} & m_{zy} & m_{zz} \end{bmatrix}$.
S6	Diagonalisierung: $\widehat{M} = PDP^{-1}$ mit diagonalem D . Gib $\widehat{M}_{\text{diag}} \leftarrow D$ (und optional P) aus.

Zusätzlich wurden zur Beschreibung von HF-MF direkte Funktionen in Molspin integriert, welche keiner Nutzung von **.MST**-Dateien bedarf. Hierbei wurden die folgenden Funktionen zur Beschreibung von linearen und zirkular polarisierten zeitabhängigen MF implementiert:

$$\vec{B}_{\text{linear}}(t) = B_1 \vec{v} \cos(\omega t + \gamma), \quad (113)$$

mit:

- B_1 ist die Amplitude des MF,
- $\vec{v}$ ist der Einheitsvektor, der die Feldrichtung beschreibt,
- ω ist die Frequenz,
- γ ist die Phase.

$$\vec{B}_{\text{circular}}(t) = B_1 [\vec{v}_{\perp 1} \cos(\omega t + \gamma) + \vec{v}_{\perp 2} \sin(\omega t + \gamma)], \quad (114)$$

mit den beiden Vektoren, die die senkrechten Komponenten von $\vec{v}$ darstellen:

$$\vec{v}_{\perp 1} = \vec{v} - (\vec{v} \cdot \vec{u})\vec{u}, \quad \vec{v}_{\perp 2} = \vec{u} \times \vec{v}_{\perp 1}. \quad (115)$$

Hierbei ist $\vec{u}$ eine gewählte Achse. Die implementierten Funktionen können direkt in dem jeweiligen Interaktionsobjekt der **.msd** Datei eingestellt werden:

Tabelle 10: Zeeman-Wechselwirkung Zeeman3 (als Tabelle).

Schlüssel	Wert
Name	Zeeman3
type	zeeman
field	"0.000 0.000 0.000000421875" (T pro Komponente)
spins	E1, E2
timedependence	LinearPolarization
frequency	0,5 rad ns ⁻¹
phase	0

Weitere Informationen können im Handbuch gefunden werden [2] oder stehen im öffentlichen Github zur Verfügung.

9.1.2 Quantenausbeute Korrektur Faktor

Wir definieren die Gesamtausbeute der Produkte einer Radikalpaarreaktion, $\Phi_{\text{Gesamt}}(T)$, für eine Propagationszeit T , wenn $k_S = k_T$, d.h. die Rekombinationskonstanten symmetrisch sind, wie folgt:

$$\Phi_{\text{Gesamt}}(T) = k_S \int_0^T e^{-k_S t} P_{\mathbb{I}}(t) dt \quad (116)$$

Hier ist $P_{\mathbb{I}}(t) = \text{Tr}[\hat{\rho}(t)] = 1$ und $\Phi_{\text{Gesamt}}(\infty) = 1$. Da die Spin-abhängigen Radikalrekombinationskonstanten für Triplet- und Singulettzustände symmetrisch sind ($k_S = k_T$), gilt $\hat{P}_S + \hat{P}_T = \mathbb{I}$, und der Rekombinationsoperator vereinfacht sich zu $\hat{K} = k_S \mathbb{I}$. Daher vereinfacht sich die Radikalpaar-Ausbeute zu [30]:

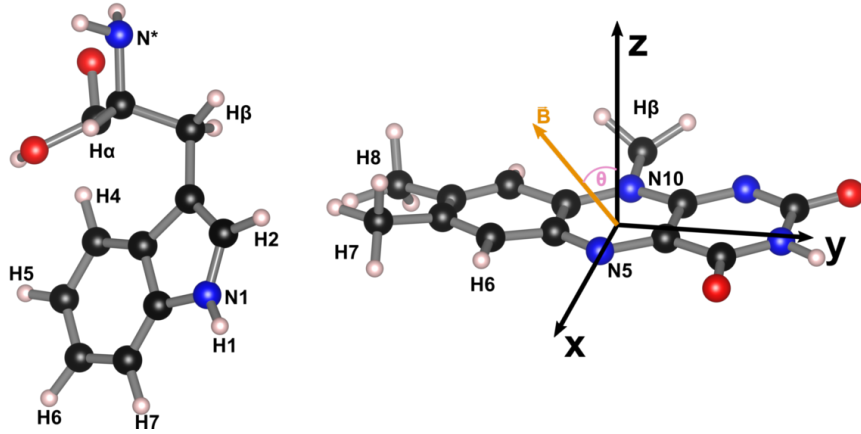


Abbildung 10: Nomenklatur der Kerne des Spin-korreliertes Radikalpaars zwischen $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{TrpH}^{\bullet+}$, welches in Ref. [87] untersucht wurde. Der magnetische Feldvektor $\vec{B}$ wurde hier entlang der FAD Molekülebene definiert.

$$\Phi_{\text{Gesamt}}(T) = k_S \int_0^T e^{-k_S t} P_{\parallel}(t) dt = 1 - e^{-k_S T} \quad (117)$$

In diesem Fall enthält $P_{\parallel}(t)$ nur Dynamiken, die durch die Wechselwirkungen im Spin-Hamiltonian beschrieben werden. Zur Vereinfachung bezeichnen wir $e^{-k_S T}$ als ϵ . Bei der Bestimmung der Quantenausbeuten verschiedener Operatoren ist es wichtig, das Integral für eine Zeit zu berechnen, die gegen unendlich strebt, was dem Punkt entspricht, an dem alle Radikalpaare vollständig zerfallen sind (d.h., wenn $\epsilon = 0$). Unter diesen Bedingungen gilt die folgende Gleichung:

$$\Phi_S(\infty) + \Phi_T(\infty) = \Phi_{\text{Gesamt}}(\infty) = 1 \quad (118)$$

Bei der Auswertung des Integrals bis zu einer Zeit T erhalten wir:

$$\Phi_S(T) + \Phi_T(T) = \Phi_{\text{Gesamt}}(T) = 1 - e^{-k_S T} \quad (119)$$

In praktischen Anwendungen wird das Erwartungswert-Integral nicht bis $T = \infty$ ausgewertet. Stattdessen wird bis zu einem Punkt integriert, an dem ϵ nahe 0 liegt. Dennoch möchten wir sicherstellen, dass $\Phi_S + \Phi_T = 1$. Daher können wir eine neue Heuristik einführen:

$$\frac{\Phi_S(T)}{1 - e^{-k_S T}} + \frac{\Phi_T(T)}{1 - e^{-k_S T}} = \Phi_S(\infty) + \Phi_T(\infty) = 1 \quad (120)$$

Allgemein wollen wir für einen Projektionsoperator Θ annehmen:

$$\Phi_{\Theta}(\infty) = \frac{k_{\Theta}}{1 - e^{-k_S T}} \int_0^T P_{\Theta}(t) dt \quad (121)$$

$P_{\Theta}(t)$ umfasst sowohl Hamilton-Dynamiken als auch Rekombinationsdynamiken ($P_{\Theta}(t) = e^{-k_S t} \text{Tr} [\hat{\rho}(t)]$).

Der Parameter ϵ dient als Schätzwert für die Gesamtzeit in *MolSpin*-Simulationen. Nutzer haben die Möglichkeit, ihre bevorzugte Gesamtzeit in *ns* anzugeben oder ϵ als Variable zwischen 0 und 1 zu definieren, wobei das Programm die Gesamtzeit wie folgt berechnet:

$$T = \frac{\ln \epsilon^{-1}}{k_S} \quad (122)$$

Häufige Werte für ϵ sind 0.5, 0.1 und 0.01 ($\epsilon = 0.5$ führt zum größten Fehler bei der Quantenausbeutenberechnung, während $\epsilon = 0.01$ den kleinsten Fehler von den drei Werten aufweist).

Unsere Modifikation der Quantenausbeutenberechnung hat sich als effektiv erwiesen, um die Integrationszeit, die für konvergierte Ergebnisse erforderlich ist, erheblich zu reduzieren. Um dies zu veranschaulichen, untersuchen wir ein statisches Modell eines 14 KernSpinsystems mit $[\text{FAD}^{\bullet-} \text{TrpH}^{\bullet+}]$ Radikalpaaren. Dieses Modell umfasst die Hyperfeinparameter für N5, N10, H6, H8₁, H8₂, H8₃, Hβ-Kerne in FAD sowie N1, H1, H2, H4, H6, H7, Hβ₁-Kerne in TrpH, die aus früheren Arbeiten stammen [87]. Die gewählten Kernspins werden in Abbildung 10 gezeigt.

Die stochastische Methode wurde mit $M = 4$ MC-Proben verwendet. Bemerkenswert ist, dass das System EED- und Austauschwechselwirkungen beschreibt, wie in Ref. [58] angegeben, und $|\mathbf{B}| = 50 \mu\text{T}$, wobei der Magnetfeldvektor entlang der z-Achse ausgerichtet ist. Abbildung 11 zeigt die Simulationsergebnisse für das 14-Spinsystem unter verschiedenen symmetrischen Rekombinationsraten, sowohl mit als auch ohne Korrekturfaktor.

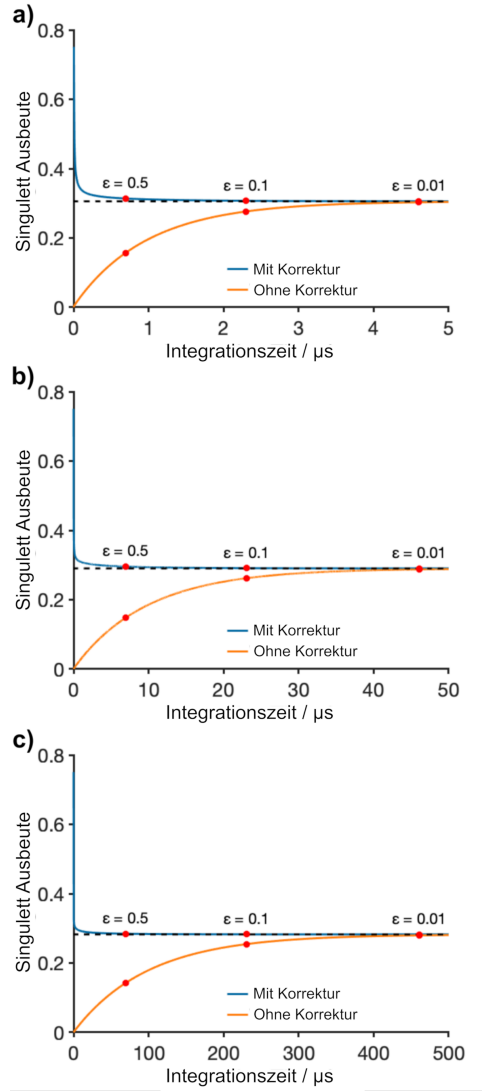


Abbildung 11: Singulettausbeute des $[\text{FAD}^{\bullet-} \text{TrpH}^{\bullet+}]$ Radikalpaarmodells, Φ_S , im Vergleich zur Integrationszeit T für verschiedene symmetrische Rekombinationsraten: a) $k_S = 1 \mu\text{s}^{-1}$, b) $k_S = 0.1 \mu\text{s}^{-1}$, c) $k_S = 0.01 \mu\text{s}^{-1}$. Die gestrichelte schwarze Linie zeigt den konvergierten Wert der Singulettausbeute. Das simulierte System enthielt 14 Kernspins: N5, N10, H6, H8₁, H8₂, H8₃, H β -Kerne in FAD sowie N1, H1, H2, H4, H6, H7, H β_1 -Kerne in TrpH, basierend auf früheren Arbeiten [87]. Verschiedene hervorgehobene Werte von ϵ entsprechen den durch Gleichung (122) berechneten Zeiten und veranschaulichen die Genauigkeit des Korrekturfaktors.

Bemerkenswert ist, dass für verschiedene Rekombinationskonstanten die gesamte Integrationszeit, die erforderlich ist, um Ergebnisse mit grafischer Präzision zu erzielen, deutlich abnimmt. In jedem Fall erreichen die mit dem Korrekturfaktor berechneten Ausbeuten bei $\epsilon = 0.5$ ($T = T_1$) die Konvergenz, wenn nicht früher. Ohne die Ausbeutenkorrektur erfordert die Konvergenz typischerweise $\epsilon = 0.01$ ($T = T_2$). Das Verhältnis der Zeiten zwischen T_1 und T_2 ist:

$$\frac{T_2}{T_1} = \frac{\ln 0.01^{-1} k_S}{k_S \ln 0.5^{-1}} = \frac{\ln 0.01}{\ln 0.5} \approx 6.6 \quad (123)$$

Eine Reduktion der Rechenzeit um mindestens das 6-fache stellt eine erhebliche Verbesserung der Rechengeschwindigkeit dar, die die Berechnung größerer Systeme ermöglicht, die zuvor nicht zugänglich waren, und diese

Reduktion wird ohne Einbußen bei der Genauigkeit erreicht. Das Prinzip wurde nicht für asymmetrische Rekombinationsraten erweitert.

Schließlich kann der Ansatz auch auf zeitabhängige Dynamiken ausgedehnt werden. Die Korrekturfaktor Heuristik sagt im Prinzip die zeitliche Entwicklung von Projektionsoperatoren von T bis ∞ vorher. In zeitunabhängigen Fällen funktioniert dies sehr gut, da die Wechselwirkungen statisch sind und die anfängliche Trajektorie in einem kleinen Zeitintervall ausreicht, um die Trajektorie der verbleibenden zeitabhängigen Dynamik mit einem kleinen Fehler vorherzusagen. Bei zeitabhängigen Berechnungen, bei denen Wechselwirkungen während der Reaktion schwanken und sich ändern, ist es jedoch nicht so einfach, den Korrekturfaktor anzuwenden oder den Fehler bei der Berechnung der Singulettausbeute abzuschätzen. Die ausreichende Propagationszeit hängt von Art, Größe und Frequenz der Änderungen der zeitabhängigen Wechselwirkungen ab. Daher haben wir ein Modellsystem mit 4 Kernspins mit variierenden Parametern untersucht, inspiriert von den getriebenen Radikalpaardynamiken von Smith *et al.* [218], um eine allgemeine Daumenregel für die Gesamtzeitauswahl für zeitabhängige Systeme zu entwickeln.

Das betrachtete Spinsystem enthält die 4 Kernspins: N5 und N10 im Radikal 1 (modelliert als FAD) sowie N1 und H1 im Radikal 2 (modelliert als TrpH). Die Hyperfein-Wechselwirkungstensoren wurden aus Ref. [87] übernommen. Die symmetrische Rekombinationsrate ist $k_S = 1 \mu\text{s}^{-1}$, und $|\mathbf{B}| = 1 \text{ mT}$ (mit $\mathbf{B}$ in Richtung der z-Achse). Die zeitabhängige Schwankung betrifft die Austauschkopplung zwischen den Elektronen:

$$H(t) = -2J(t)\hat{\mathbf{S}}_1 \cdot \hat{\mathbf{S}}_2 \quad (124)$$

Hier wird $J(t)$ gemäß Ref. [218] als gedämpfte oszillierende Funktion der Zeit beschrieben:

$$J(t) = J_0 \exp(-\beta(r(t) - r_0)), \quad (125)$$

wobei $\beta = 1.4 \text{ \AA}^{-1}$ und J_0 empirische Konstanten sind [218]. Der zeitabhängige Abstand $r(t)$ zwischen den Radikalen wird wie folgt definiert:

$$r(t) = \frac{\Delta_d}{2}(1 - \cos(2\pi\nu_d t)) + r_0. \quad (126)$$

Hierbei sind $\Delta_d = 3 \text{ \AA}$, $r_0 = 17.8 \text{ \AA}$, und ν_d die Antriebsfrequenz [218].

Abbildung 12 zeigt Simulationen des beschriebenen Spinsystems mit $\nu_d = 1 \text{ MHz}$ und unterschiedlichen Werten für den Parameter J_0 . Diese Abbildung zielt darauf ab, zu bewerten, wie die Größe der zeitabhängigen Störung die Genauigkeit bei der Anwendung der Heuristik zur Reduzierung der erforderlichen Gesamtzeit der Integration beeinflusst. J_0 wird von 0 mT bis 50 mT variiert. In der Simulation mit $J_0 = 0 \text{ mT}$ wird beobachtet, dass ein ähnlicher Trend wie im statischen Fall auftritt: Der mit dem Korrekturfaktor berechnete Wert der Quantenausbeute konvergiert schnell zur genauen Singulett-Ausbeute bei kurzen Integrationszeiten. Dieser Trend bleibt bis $J_0 = 1 \text{ mT}$ gültig, wo größere Oszillationen in den mit dem Korrekturfaktor berechneten Singulettausbeutewerten auftreten und längere Integrationszeiten für die Konvergenz erforderlich sind. Dennoch wurde festgestellt, dass $\epsilon = 0.1$ ausreicht, um für alle in Abbildung 12 untersuchten Fälle konvergierte Erwartungswerte zu erhalten. Vergleicht man den Wert der Zeitintegration mit der Lebensdauer ($\tau_{\text{Gesamt}} = 1/k_S$) des Radikalpaars, ergibt sich folgendes Verhältnis:

$$\frac{T_1}{\tau_{\text{Gesamt}}} = \frac{\ln 0.1^{-1}}{k_S} \times k_S = \ln 0.1^{-1} \approx 2.3 \quad (127)$$

Daraus ergibt sich, dass eine Integrationszeit von höchstens 2,3-facher Lebensdauer ausreicht, um zeitabhängige Prozesse zu modellieren. Eine weitere Beobachtung war, dass bei kleineren zeitabhängigen Variablen eine kürzere Integrationszeit ausreicht. Darüber hinaus haben wir den Einfluss der Frequenz zeitabhängiger Variablen auf die Anwendung der Heuristik zur Schätzung der Quantenausbeute analysiert. Wir haben eine Wechselwirkung mit $J_0 = 10 \text{ mT}$ gewählt und ν_d variiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt. Es wird deutlich, dass höhere Bewegungsfrequenzen zu einer genaueren Näherung der Ausbeutekorrektur führen, während langsamere Bewegungen eine längere Integrationszeit erfordern. Zusammenfassend lässt sich aus den analysierten Beispielen schließen, dass eine Integrationszeit entsprechend $\epsilon = 0.1$ eine genaue Näherung für mäßig schnelle Fluktuationen mit Wechselwirkungen von geringer bis mittlerer Größe im Vergleich zu anderen Wechselwirkungen im System liefert.

9.1.3 Propagator: Autoexpm

Die *AutoExpM*-Methode [6] ist unseres Wissens ein neu implementierter Algorithmus im Bereich der Radikalpaar-Spin-Dynamik zur Berechnung der Wirkung einer Matrixexponentialfunktion auf einen Vektor (oder Blockvek-

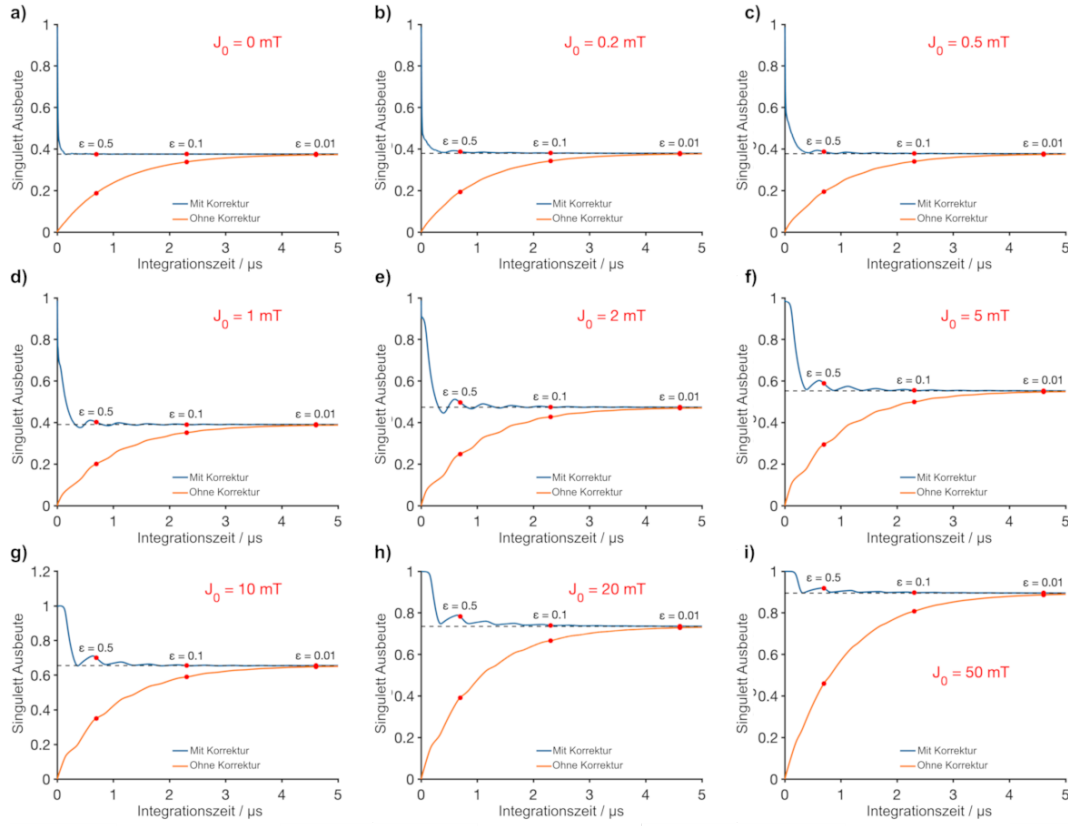


Abbildung 12: Singulettausbeute des $[\text{FAD}^{\bullet-} \text{TrpH}^{\bullet+}]$ Radikalpaarmodells, Φ_S , im Vergleich zur Integrationszeit T , mit verschiedenen J_0 -Werten zur Definition von $J(t)$ in Gleichung (125): **a)** $J_0 = 0$ mT, **b)** $J_0 = 0.2$ mT, **c)** $J_0 = 0.5$ mT, **d)** $J_0 = 1$ mT, **e)** $J_0 = 2$ mT, **f)** $J_0 = 5$ mT, **g)** $J_0 = 10$ mT, **h)** $J_0 = 20$ mT, **i)** $J_0 = 50$ mT. Die gestrichelte schwarze Linie zeigt den konvergierten Wert der Singulettausbeute. Das simulierte System enthielt 4 Kernspins: N5 und N10 in Radikal 1 (modelliert als FAD) sowie N1 und H1 in Radikal 2 (modelliert als TrpH). Verschiedene hervorgehobene Werte von ϵ entsprechen den durch Gleichung (122) berechneten Zeiten und veranschaulichen die Genauigkeit des Korrekturfaktoransatzes.

toren). Die Methode wurde von Al-Mohy et al. [6] eingeführt, die sie als überlegen gegenüber der Chebyshev-Polynom-Methode [135, 176, 226] oder der Krylov-Unterraum-Methode (die auch für die *MoSpin*-SSE-Methode verfügbar ist [187]) beschrieben. Sie basiert auf der Skalierungs- und Quadrierungsmethode, die üblicherweise zur Berechnung von vollständigen Matrixexponentialfunktionen verwendet wird, und berechnet die Wirkung der Matrixexponentialfunktion wie folgt [6]:

$$e^{-i\hat{H}\delta t} B \approx \left(T_m \left(s^{-1} (-i\hat{H}\delta t) \right) \right)^s B \quad (128)$$

Hierbei ist s eine ausgewählte Ganzzahl ≥ 1 [6], und T_m ist eine abgeschnittene Taylor-Reihe mit m Termen:

$$T_m(\hat{A}) = \sum_{j=0}^m \frac{\hat{A}^j}{j!}. \quad (129)$$

Die Abbruchstelle m der Taylor-Reihe und der Parameter s werden von *MoSpin* wie im nächsten Abschnitt beschrieben berechnet (siehe Handbuch [2]).

B ist ein Block aus n Zustandsvektoren:

$$B = [|\Psi_1(t)\rangle \quad |\Psi_2(t)\rangle \quad \dots \quad |\Psi_n(t)\rangle] \quad (130)$$

Eine detailliertere Herleitung findet sich in Ref. [6]. Die im folgenden Abschnitt beschriebene Methode verwendet einige Schlüsselideen, um diese Berechnung so effizient wie möglich zu gestalten. Sie schätzt die Parameter m und s sorgfältig ab, um sicherzustellen, dass der Rückwärtsfehler angemessen begrenzt ist, während die Rechenkosten minimiert werden. Außerdem führt sie eine Normreduktion von A durch (die die Kosten senkt) und bricht vorzeitig ab, wenn eine bestimmte Genauigkeit erreicht ist. Alle diese Merkmale zusammen ergeben einen einzigartigen Algorithmus, der mehrere wesentliche Vorteile gegenüber den Krylov-Unterraum-Algorithmen bietet:

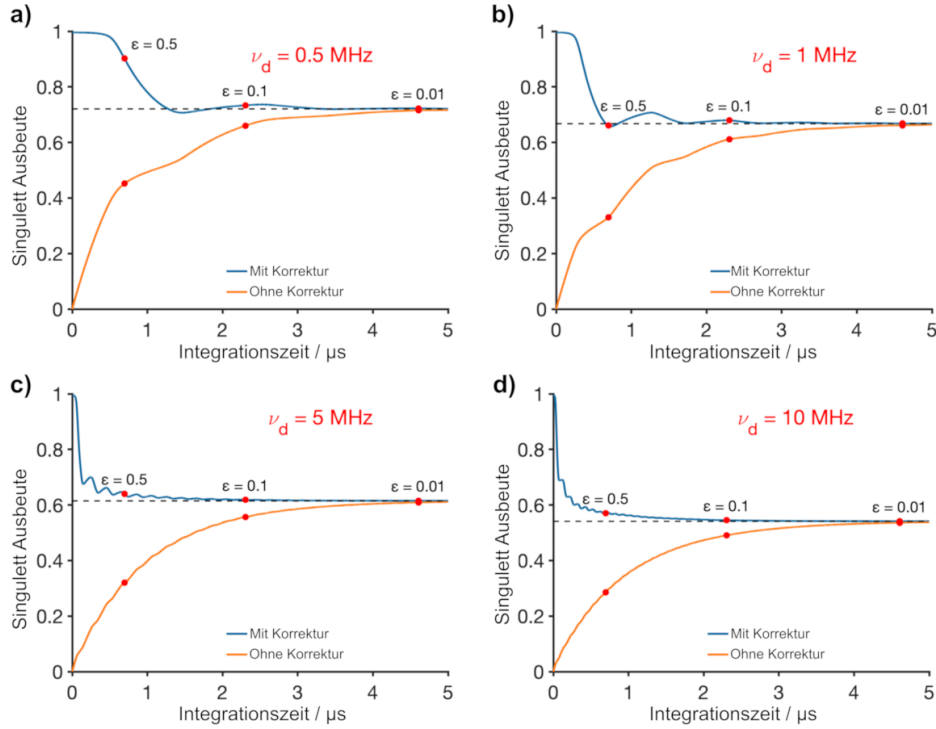


Abbildung 13: Singulettausbeute des $[\text{FAD}^{\bullet-} \text{TrpH}^{\bullet+}]$ Radikalpaarmodells, Φ_S , im Vergleich zur Integrationszeit T , mit verschiedenen ν_d -Werten zur Definition von $J(t)$ in Gleichung (125), bei $J_0 = 10 \text{ mT}$: **a)** $\nu_d = 0.5 \text{ MHz}$, **b)** $\nu_d = 1 \text{ MHz}$, **c)** $\nu_d = 5 \text{ MHz}$, **d)** $\nu_d = 10 \text{ MHz}$.

1. Es können mehrere Spalten in B verarbeitet werden.
2. Es müssen keine Parameter geschätzt werden; der Algorithmus wählt die besten selbst aus.
3. Er kann in einigen Fällen schneller sein als Krylov-Methoden.
4. Die Kosten der Methode sind vorhersehbar und steigen tendenziell mit zunehmendem $\|\hat{A}\|_1$ (1-Norm der jeweiligen Matrix $\max(S_j)$ mit $S_j = \sum_{i=1}^m |a_{ji}|$ und den matrix elementen a_{ji}), während bei Krylov-Methoden nur eine begrenzte Abhängigkeit von $\|\hat{A}\|_1$ besteht.

Nachfolgend wird der Algorithmus beschrieben, den wir *AutoExpm* genannt haben.

9.1.4 AutoExpm-Algorithmus

Der Hauptalgorithmus ist in Algorithmus 11 dargestellt. Er verwendet $\hat{A}$, δt , B und die Toleranz tol als Eingaben, um $\exp(-i\hat{A}\delta t)B$ zu lösen. $\hat{A}$ kann $\hat{H}$ oder $\hat{H} - i\hat{K}$ sein. Die Toleranz bestimmt die Genauigkeit der Näherung, wobei drei Präzisionsstufen verfügbar sind: *double*, *single* oder *half*. $\|\cdot\|_\infty$ im Algorithmus bezeichnet die ∞ -Norm mit:

$$\|B\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq m} \left(\sum_{j=1}^n |b_{ij}| \right), \quad (131)$$

mit den Elementen b_{ij} .

Tabelle 11: *AutoExpm*-Methode zur Berechnung der Wirkung einer Matrixexponentialfunktion.

Schritt	Beschreibung
Eingabe	Matrix $\hat{A}$, Vektor/Matrix B , Toleranz tol , Zeit t , Zeitschritt δt .
Fortsetzung auf der nächsten Seite.	

Schritt	Beschreibung
Ausgabe	Diagonalisierte bzw. exponentiell propagierte Größe F (entspricht $\widehat{M}_{\text{diag}}$ im Kontext) nach <i>AutoExpm</i> .
S1 (Shift)	$\mu \leftarrow \text{Tr}(\hat{A})/n$; anschließend $\hat{A} \leftarrow \hat{A} - \mu I$.
S2 (Parameterwahl)	$[m_*, s] \leftarrow \text{parameters}(-i \hat{A} \delta t, \text{tol})$. (Siehe auch den Parameter-Auswahl-Algorithmus in Alg. 12.)
S3 (Initialisierung)	$F \leftarrow B, \quad \eta \leftarrow \exp(t \mu/s)$.
S4 (Äußere Schleife)	Für $i = 1, \dots, s$:
S4.1	$c_1 \leftarrow \ B\ _\infty$.
S4.2 (Innere Schleife)	Für $j = 1, \dots, m_*$:
S4.2.a	$B \leftarrow -i \hat{A} B \delta t / (s j)$.
S4.2.b	$c_2 \leftarrow \ B\ _\infty$.
S4.2.c	$F \leftarrow F + B$.
S4.2.d (Abbruchtest)	Falls $c_1 + c_2 \leq \text{tol} \ F\ _\infty$: <i>breche die innere Schleife ab</i> .
S4.2.e (Skalierung pro Schritt)	Falls <i>nicht</i> abgebrochen: $F \leftarrow \exp(t \mu/s) F$ und $B \leftarrow F$.

Der Algorithmus zur Schätzung der optimalen Parameter s, m_* ($= m$ in Gleichung 129) ist in Algorithmus 12 dargestellt. Im Algorithmus 12 bezeichnet $\|\cdot\|_1$ die 1-Norm, $\lceil \cdot \rceil$ die Aufrundungsfunktion, $\arg \min(\cdot)$ findet das Minimum für gegebene Argumente, und $\max(\cdot)$ berechnet das Maximum aus den gegebenen Eingaben. Neben dem Algorithmus gibt es einige zusätzliche Gleichungen zur Parameterschätzung. Die Gleichung für die optimalen Kosten für ein gegebenes $\hat{A}$ lautet:

$$C_{m_*}(\hat{A}) = \min \left\{ m \left[\alpha_p(\hat{A}) / \theta_m \right] : 2 \leq p \leq p_{\max}, p(p-1) - 1 \leq m \leq m_{\max} \right\} \quad (132)$$

Hierbei sind $p_{\max}$ und $m_{\max}$ maximale Parameter für m und p . Die Autoren des Algorithmus schlagen aus Erfahrung vor, $m_{\max} = 55$ und $p_{\max} = 8$ zu wählen. Außerdem ist $\alpha_p(\hat{A})$ definiert als:

$$\alpha_p(\hat{A}) = \max(d_p, d_{p+1}), \quad d_p = \|\hat{A}^p\|_1^{1/p} \quad (133)$$

Die Parameter θ_m haben unterschiedliche Werte in Abhängigkeit von der gewünschten Toleranz (*double*, *single* oder *half* Präzision). Ausgewählte Konstanten für θ_m sind in Tabelle 13 dargestellt. Schließlich verwendet der Algorithmus für die Parameterschätzung diese Schranke für $\|\hat{A}\|_1$. Hierbei ist n_0 die Anzahl der Zeilen und l die Anzahl der Spalten in B .

$$\|\hat{A}\|_1 \leq 2 \frac{l}{n_0} \frac{\theta_{m_{\max}}}{m_{\max}} p_{\max} (p_{\max} + 3) \quad (134)$$

Tabelle 12: Parameterschätzung für die *AutoExpm*-Methode.

Schritt	Beschreibung
Eingabe	Toleranz tol , maximale Pade-Ordnung $m_{\max}$, maximale Skalierung $p_{\max}$ (falls verwendet), Matrixnorm $\ \hat{A}\ _1$, sowie tabellierte/geschätzte Schranken θ_m und Kostenfunktion $C_m(\hat{A})$.
Ausgabe	Optimale Parameter (m_*, s) für <i>AutoExpm</i> .
S1 (Fallprüfung)	Falls die Bedingung in Gl. 134 erfüllt ist:
	$m_* \leftarrow \arg \min_{1 \leq m \leq m_{\max}} m \left\lceil \frac{\ \hat{A}\ _1}{\theta_m} \right\rceil,$ $s \leftarrow \left\lceil \frac{\ \hat{A}\ _1}{\theta_{m_*}} \right\rceil.$
S2 (Gegenfall)	Andernfalls (Gl. 134 nicht erfüllt):
	Wähle m_* als das kleinste m , das das Minimum in Gl. 132 erreicht;
	$s \leftarrow \max \left(\frac{C_{m_*}(\hat{A})}{m_*}, 1 \right).$

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Schritt	Beschreibung
Hinweise	$\lceil \cdot \rceil$ ist die Aufrundungsfunktion; $\arg \min$ gibt den minimierenden Index zurück. Optional kann s zusätzlich durch $p_{\max}$ begrenzt werden ($s \leftarrow \min(s, p_{\max})$), falls eine Obergrenze für die Skalierung gefordert ist.

Tabelle 13: Ausgewählte Konstanten θ_m für Toleranzen von *half* ($tol = 2^{-10}$), *single* ($tol = 2^{-24}$) und *double* ($tol = 2^{-53}$) Präzision.

m	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
<i>half</i>	8.1×10^{-1}	2.3	3.8	5.3	6.8	8.2	9.7	1.1×10^1	1.3×10^1	1.4×10^1	1.5×10^1
<i>single</i>	2.3×10^{-1}	1.0	2.2	3.6	4.9	6.3	7.7	9.1	1.1×10^1	1.2×10^1	1.3×10^1
<i>double</i>	2.4×10^{-3}	1.4×10^{-1}	6.4×10^{-1}	1.4	2.4	3.5	4.7	6.0	7.2	8.5	9.9

9.1.5 Genauigkeit der MC-SSE in MolSpin

Um die Genauigkeit der Monte-Carlo-(MC)-Abtastung zu bewerten, wurde die Standardabweichung σ der Singulettausbeute für N MC-abgetastete Anfangskonfigurationen der Kernspins berechnet:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (\Phi_{Si} - \mu)^2}, \quad (135)$$

wobei μ die mittlere Singulettausbeute und Φ_{Si} die Singulettausbeute der i -ten MC-Stichprobe ist. Die Daten werden als normalverteilt angenommen. Berechnungen wurden für verschiedene Systeme durchgeführt, die Kernspinzahlen von 10 bis 16 enthalten, um deren statistischen Fehler zu untersuchen. Die ausgewählten Systeme sind Modelle für das $[\text{FAD}^{\bullet-} \text{TrpH}^{\bullet+}]$ -Radikalpaar, da diese bereits in früheren Analysen untersucht wurden. Jedes System umfasst mindestens die folgenden 10 Kernspins: N5, N10, H6, H8_1, H8_2, H8_3, $\text{H}\beta_1$ für FAD sowie N1, H1, H2 für TrpH. Für jeden zusätzlichen Spin werden folgende Hyperfeinkonstanten und Kerne in direkter Reihenfolge hinzugefügt: H4, H6, H7, $\text{H}\beta_1$ für TrpH sowie $\text{H}\beta_2$, H7_1 für FAD. Die Parameter der Hyperfeinwechselwirkung sind in Ref. [87] aufgeführt. Die symmetrische Rekombinationsrate ist auf $k_S = 1 \mu\text{s}^{-1}$ festgelegt.

Es wird nur eine MC-Stichprobe ($M = 1$) verwendet, um zu beobachten, wie der Fehler mit Z skaliert. Die Heuristik zur Verkürzung der Integrationszeit wird angewendet, wobei die Gesamtzeit durch $\epsilon = 0.5$ geschätzt wird. Der Zeitschritt beträgt 4 ns, und das Magnetfeld ist entlang der z-Achse ausgerichtet, mit einer Stärke von $|\mathbf{B}| = 1 \text{ mT}$.

Es ist wichtig zu beachten, dass die in der Tabelle dargestellten Standardabweichungswerte mithilfe von 500 Simulationen pro Spinsystem berechnet wurden, wobei jede Simulation einen einzelnen $\text{SU}(Z)$ -Zustand verwendete ($M = 1$).

Für jeden Datensatz werden der Mittelwert μ und die Standardabweichung σ bestimmt, und alle Werte sind in Tabelle 14 dargestellt.

Anzahl der Kernspins	R	μ	σ
10 Spins	13824	0.39480	0.00216
11 Spins	27648	0.38853	0.00140
12 Spins	55296	0.38546	0.00102
13 Spins	110592	0.38290	0.00070
14 Spins	221184	0.34984	0.00046
15 Spins	442368	0.34706	0.00031
16 Spins	884736	0.34661	0.00022

Tabelle 14: Eigenschaften von Systemen mit unterschiedlichen Kernspinzahlen. R bezeichnet die Größe des vollständigen Spinsystems, μ ist der Mittelwert und σ die Standardabweichung von 500 MC-Stichproben.

Ausgewählte Wahrscheinlichkeitsverteilungen, abgeleitet aus den σ -Werten in Tabelle 14, sind in Abbildung 14 dargestellt. Es zeigt sich, dass der Fehler abnimmt und sich die Fehlerverteilung verengt, wenn die Größe des Spinsystems zunimmt. Dieses Ergebnis stimmt hervorragend mit der theoretischen Bewertung von Weisse et al. [248] überein, die zeigte, dass der relative Fehler der Spurabschätzung als $\mathcal{O}(1/\sqrt{MZ})$ skaliert. Daraus lässt sich schließen, dass bei $M = 1$ die Fehler für große Systeme, d.h. mit mehr als 14 Kernspins, für die meisten Anwendungen ausreichend klein sind.

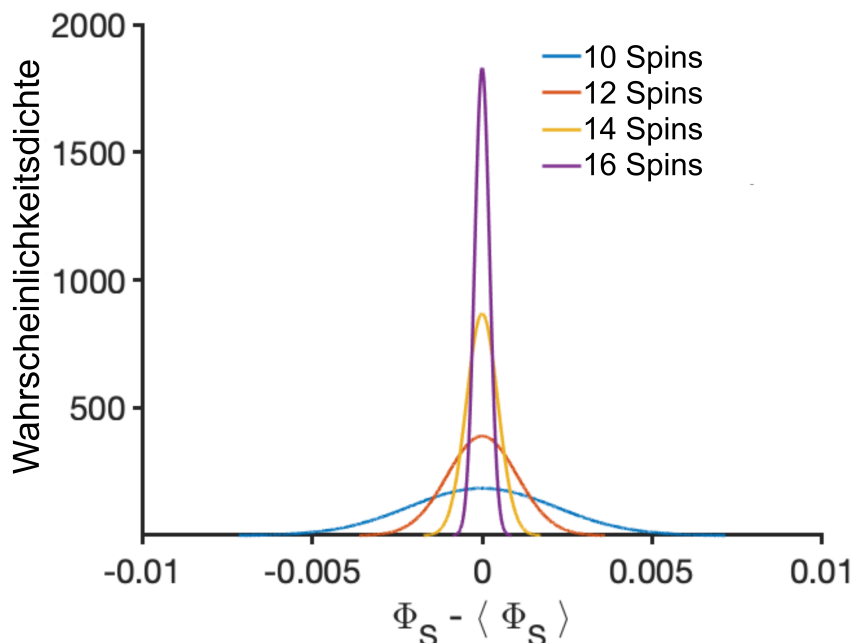


Abbildung 14: Angepasste Wahrscheinlichkeitsdichtefunktionen (angenommen normale Verteilung) für $\Phi_S - \langle \Phi_S \rangle$ -Werte für beliebige Radikalpaarsysteme mit unterschiedlicher Anzahl an Kernspins. Hier bezeichnet $\langle \Phi_S \rangle$ den Mittelwert der Singulettausbeute, dargestellt auch als μ . Die Zunahme der Kernspinzahlen führt zu einer Fehlerreduktion und einer Verengung der Wahrscheinlichkeitsdichte, ein in der Theorie gut etabliertes Phänomen [57].

9.2 Zusammenfassender Programmablauf

Die neu entwickelten MC-Spur Sampling Methoden und die dazugehörigen exakten Methoden wurden als erweiterte *Tasks* in das open-source Programm MolSpin implementiert und stehen nun für die wissenschaftliche Gesellschaft frei zur Verfügung. Zuvor wurden die expliziten Neuerungen und algorithmischen Verbesserungen der MC-Spur Sampling Methode aufgezeigt. In Abbildung 15 soll nun der allgemeine Programmablauf dargestellt werden. Der Nutzer benötigt hier die zuvor genannten **.MSD** und **.MST** Dateien (letzteres nur bei zeitabhängigen Fluktuationen, die nicht periodischer Natur sind). Im Ersteren (**.MSD**) wird das Spinsystem mit allen enthaltenen Spins, Interaktionen, Reaktionen und Spinzuständen, welche für die Reaktionen benötigt werden, aufgesetzt. Zusätzlich werden spezifische Parameter für den Algorithmus angegeben. Hierbei handelt es sich bspw. um die Auswahl von Zeitpropagatoren, der Nutzung der neu entwickelten Quatenausbeute Korrektur oder numerischen Parametern wie Zeitschritt und Gesamtzeit. Außerdem werden die Objekte (Interaktionen oder Reaktionen), welche eine Zeitabhängigkeit besitzen, in der **.MSD** Datei definiert. Die Parameter- und Objekt-Strings werden dann an die MolSpin SinAPI geschickt, welche die Informationen in Objekte, Matrizen und Vektoren umwandelt. Die umgewandelten Informationen werden dann an die jeweilige *Tasks* geschickt, welche die Bewegungsgleichungen auf einem Zeitgitter löst. Abbildung 15 zeigt hier den genauen Ablauf, welcher bspw. bei der *Task: DynamicHSStochYield* zu der Berechnung von Quantenausbeuten willkürlicher Spin-selektiver und unselektiver Reaktionen führt. Durch die insgesamt acht verschiedenen implementierten *Tasks* (siehe Tabelle 5) ist es nun möglich, beliebige Spinsysteme mit willkürlichen Fluktuationen auf beliebiger Genauigkeit zu berechnen. Diese *Tasks* können nun effektiv für die drei zuvor ausgewählten biologischen Systeme genutzt und auf mögliche magnetische Feldeffekte durch Hochfrequenzstrahlung untersucht werden.

Um die Genauigkeit der stochastischen Methode, wie sie in MolSpin implementiert ist, zu bewerten, wurde ein Vergleich mit einer exakten Spindynamikmethode durchgeführt, bei der die Spin-Hamiltonians der beiden Radikale diagonalisiert werden müssen [231]. Kurz gesagt, wird der vollständige Hilbertraum in getrennte Untersysteme für jedes Radikal unterteilt, sodass die Spinentwicklung separat berechnet werden kann. Diese Methode erlaubt die Behandlung relativ großer Spinsysteme, vorausgesetzt, es liegen keine Austausch- oder Dipolarwechselwirkungen vor.

Als Testsystem wurde ein Modell des magnetisch sensitiven Radikalpaars $[FAD^{\bullet-} - TrpC^{\bullet+}]$ in Cryptochrom gewählt. Das System umfasst hier zwei Elektronenspins und 12 Kernspins: N5, N10, H6, 3×H8 und H β in $FAD^{\bullet-}$ sowie N1, H1, H2, H4, H6 in $TrpC^{\bullet+}$ (siehe Abb. 16A), mit Spinquantenzahlen $I = 1$ für Stickstoff und $I = \frac{1}{2}$ für Was-

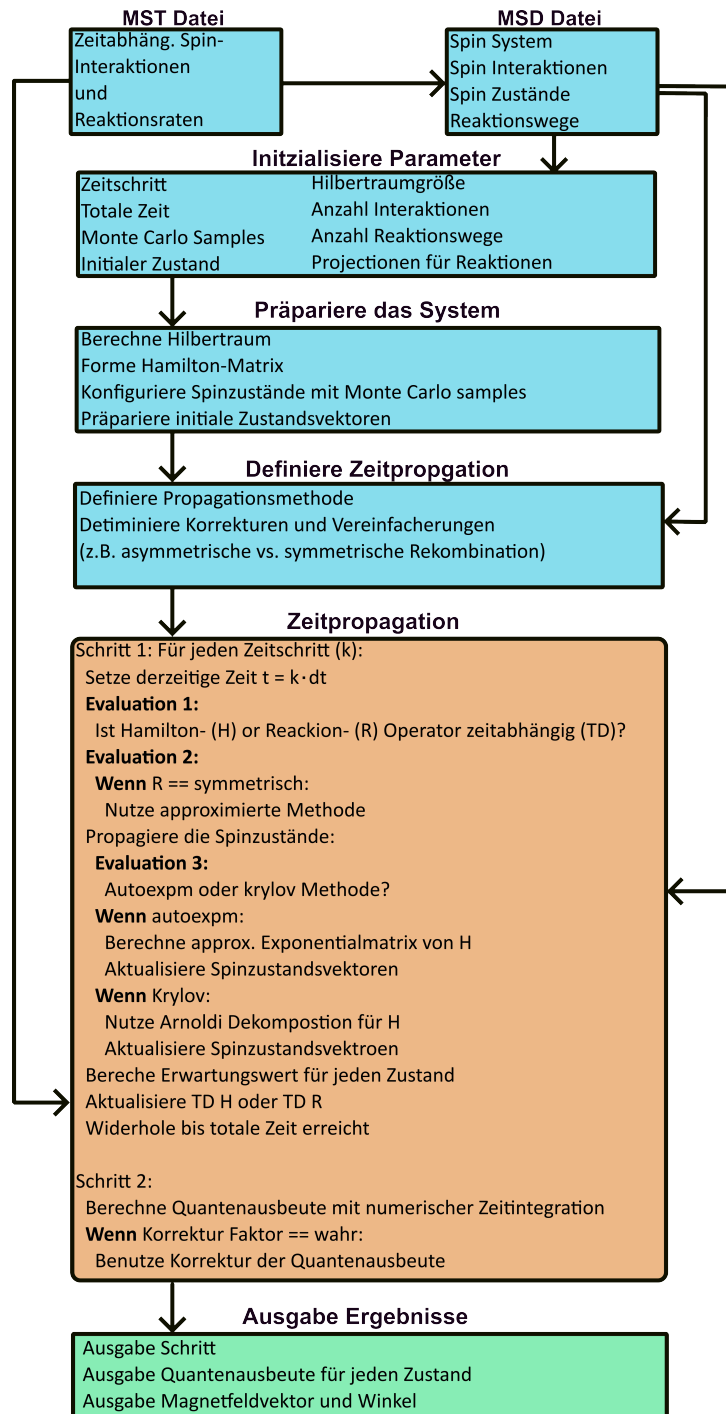


Abbildung 15: Allgemeiner Ablauf zur Berechnung der Quantenausbeuten eines Spinsystems initialisiert durch eine .MSD Eingabe Datei und eine .MST Datei.

serstoff. Die anisotropen Hyperfein-Tensoren wurden aus Ref. [85] übernommen, die Dipolar- und Austauschparameter aus Ref. [59].

Die Singulett-Ausbeute wurde als Funktion des Winkels θ zwischen der Z-Achse des Flavins und der Magnetfeldrichtung $\vec{B}$ in der Z-X-Ebene (vgl. Definition in Abb. 16A) berechnet. Eine lange Propagationszeit von 6908 ns wurde gewählt, um numerische Fehler beim Vergleich der Stichprobenmethode mit der exakten Methode zu vermeiden.

Ein einzelner $SU(2)$ -Kernspinzustand ($M = 1$) war bereits ausreichend, um die wesentlichen Merkmale der richtungsabhängigen Ausbeute zu erfassen (siehe Abb. 16B). Für $M \geq 5$ stimmt die stochastische Methode mit der exakten Berechnung bis auf die Auflösung der Darstellung überein. Dies ist auf die Selbstmittelungseigenschaft

der $SU(Z)$ -Zustände und die Effizienz des Monte-Carlo-Samplings in großen Kernspinräumen zurückzuführen. Der vollständige Hilbertraum des in Abb. 16B dargestellten Spinsystems hat eine Dimension von 55 296, was nahe an der Grenze der mit der exakten Methode machbaren Systeme liegt. Während der Hamiltonoperator $\hat{H}$ in spärlicher Matrixdarstellung vorliegt, gilt dies nicht für dessen Eigenvektoren. Wie bei anderen Matrixdiagonalisierungsmethoden erfordert der hier verwendete QR-Algorithmus die Speicherung der Matrizen im dichten Format. Für das 14-Spinsystem werden hierfür 45,6 GB RAM benötigt. Zudem skaliert die Rechenzeit für die Diagonalisierung einer Matrix der Dimension n mit n^3 .

Die SSE-Implementierung hingegen benötigt keine Diagonalisierung von $\hat{H}$ und verwendet spärliche Matrizen innerhalb des Armadillo-Frameworks, [209] um diese Limitationen zu umgehen.

Zur Demonstration der Leistungsfähigkeit der stochastischen Methode wurde eine großskalige Simulation des $[FAD^{\bullet-}-TrpC^{\bullet+}]$ -Radikalpaars durchgeführt — unseres Wissens nach die bislang größte dieser Art ohne explizite Näherungen. Die Ergebnisse sind in Abb. 16C dargestellt. Das System bestand aus 20 Kernspins: N5, N10, H6, $3 \times H8$, $2 \times H\beta$, $2 \times H7$ in $FAD^{\bullet-}$, sowie N1, N^* , H1, H2, H4, H6, H7, $2 \times H\beta$, $H\alpha$ in $TrpC^{\bullet+}$. Hier wurde zur Reduktion der Rechenzeit ein ϵ -Wert von 0.5 für die Propagation gewählt. Die Dimension des Hilbertraums betrug 21 233 664, was bei Verwendung dichter Matrizen 6561 TB RAM für die Berechnung einer Quantenausbeute erfordern würde. Der Hamiltonoperator als spärliche Matrix benötigt etwa 88.6 GB Speicher (konservativ abgeschätzte Obergrenze); tatsächlich wurden in MolSpin nur 32.88 GB RAM beansprucht — eine Größe, die auf modernen Hochleistungsrechnern gut handhabbar ist.

Abbildung 16C verdeutlicht auch die Bedeutung möglichst vieler Kernspins zur Simulation der Richtungsabhängigkeit der Produktausbeute. Der Verlust einiger Merkmale aus Abb. 16B scheint darauf zurückzuführen zu sein, dass die hinzugefügten Kerne Hyperfeinwechselwirkungen mit unterschiedlichen Symmetrien aufweisen, wodurch anisotrope Effekte teilweise „verwischt“ werden. Ein ähnlicher Trend wurde bereits bei kleineren Spinsystemen beobachtet [77].

10 Arbeitspaket 2, Teil 2: Welche biologischen Systeme sollten untersucht werden?

In der Literatur werden eine Vielzahl an biologischen Systemen, welche ebenso für den Menschen relevant sind, auf den Effekt von schwacher HF-Strahlung diskutiert und des Öfteren ein möglicher Effekt trotz Kritik [3, 19, 66] an dem experimentellen Aufbau postuliert [13, 69, 72, 97, 133, 172, 180, 222, 245, 257]. Hierbei spielen Systeme wie die Cryptochrom-Proteine [133], die Elektron-transferierenden Flavinproteine in den Mitochondrien [96, 206], die NADPH-Oxidase als Membranprotein [193, 257] und Membranen [207] selbst eine große Rolle und werden häufig in den Bezug mit dem RPM (und teilweise möglichen HF-MF-Effekten) gesetzt. Auch das Superoxid $O_2^{\bullet-}$ wird des Öfteren in den Kontext des RPM [46, 90, 185, 207, 257] gesetzt und steht in allen zuvor genannten Systemen als möglicher Partner für MF-induzierte biologische Effekte. Viele der genannten Proteinsysteme besitzen Riboflavin-Co-Faktoren als postulierter SKRP-Partner. Beispielsweise wird der Flavin-Adenin-Dinukleotid-Co-Faktor als Chromophor und Initialisierer eines SKRP in Cryptochrom-Proteinen diskutiert [28, 111, 112, 219, 240, 254]. In anderen Systemen, insbesondere Membranproteinen, wie bspw. das NOX2-System des Menschen, können SKRP durch den Elektronentransfer von Riboflavinen auf Hämgruppen erfolgen [178]. Diese Systeme sind bis heute oft diskutiert worden [196, 257], allerdings noch nicht theoretisch untersucht unter der Bezugnahme der Hämgruppen, da die Anzahl an involvierten Kernspins die gängigen Theorien unbrauchbar macht. Aus diesem Grund bietet es sich an, eine systematische Untersuchung gezielter Radikalpaare mittels der vielseitigen SSE-Methode durchzuführen. Hierbei sollten Systeme untersucht werden, welche Riboflavine, Superoxide und Hämgruppen beinhalten.

Da Cryptochrom-Proteine die am häufigsten untersuchten biologischen SKRP-Systeme darstellen [46, 51, 151, 232, 254], welche sowohl experimentell als auch theoretisch beschrieben wurden, sollen diese als eine geeignete Grundlage für die Untersuchung von Riboflavin-basierten SKRP und möglichen HF-MF-Effekten genutzt werden. Zusätzlich konnten die theoretischen Untersuchungen, insbesondere in Bezug auf HF-MF-Exposition, nur mit kleineren oder statischen Spinsystemen beschrieben werden. Aus diesem Grund soll die Gruppe der Cryptochrome in diesem Projekt näher auf den möglichen Effekt von HF-MF-Strahlung unter dem Paradigma einer realistischen Beschreibung mittels der SSE-Methode durchgeführt werden.

Ein weiteres interessantes System stellen die NADPH-Oxidasen dar, welche sowohl Riboflavine als auch Hämgruppen als Superoxide aufweisen und somit ein ideales System für das Verständnis von möglichen SKRP und der Interaktion mit HF-MF darstellen. Allerdings sind diese Systeme noch weitläufig ununtersucht, da ihre strukturelle Aufklärung und Isolierung bis heute eine experimentelle Herausforderung ist. Ebenso sind die intrinsischen Reaktionswege noch wenig aufgeklärt und Hypothesen von Spin-selektiven Reaktionen selten elaboriert [193]. Jüngste Errungenschaften konnten jedoch das NOX2-System des Menschen isolieren und größtenteils strukturell aufklären [178]. Auf Grundlage dieser Struktur können erste theoretische Analysen über mögliche MFE und das

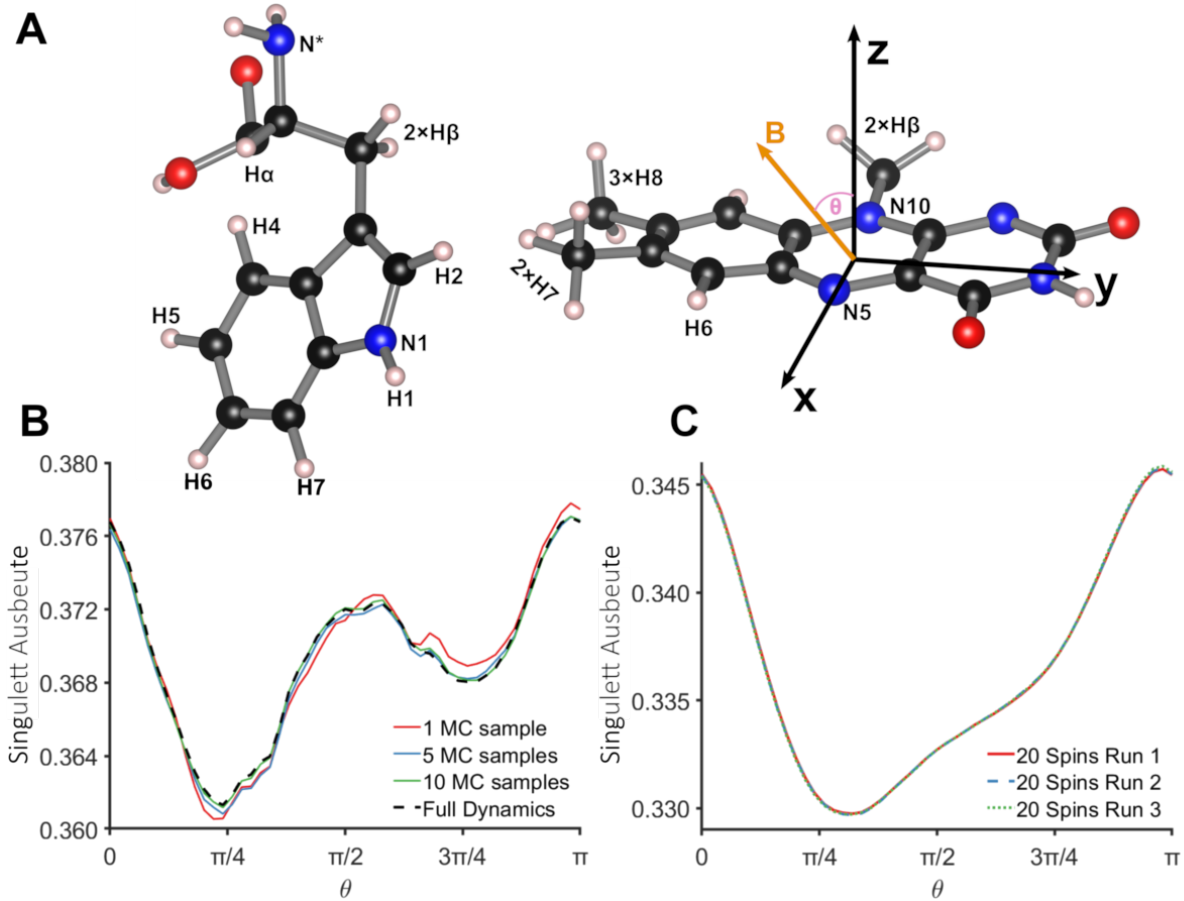


Abbildung 16: A) Schematische Darstellung des [FAD•⁻-TrpC•⁺]-Radikalpaarmodells (TrpH links, FAD rechts), mit den für die Berechnungen verwendeten Atomen beschriftet. B) Singulettausbeute, Φ_S , in Abhängigkeit von der Richtung des Magnetfeldes, θ , für ein 12-Kern-[FAD•⁻-TrpC•⁺]-Radikalpaarmodell. Die vollständige Spindynamik, berechnet mittels Matrixdiagonalisierung [231], wird mit Berechnungen verglichen, die mit der SSE-Methode unter Verwendung von $M = 1, 5$ oder 10 SU(Z)-Spinzuständen durchgeführt wurden. Die Integrationszeit T zur Berechnung der Quantenausbeuten betrug 6908 ns (mit einem Zeitschritt von 4 ns). C) Singulett-Ausbeute, Φ_S , in Abhängigkeit von der Richtung des Magnetfeldes, θ , für ein 20-Kern-[FAD•⁻-TrpC•⁺]-Radikalpaarmodell (d. h. ein 22-Spinsystem). Da eine vollständige Berechnung für ein Spinsystem dieser Größe nicht möglich war, wurde die stochastische Simulation dreimal mit verschiedenen einzelnen ($M = 1$) SU(Z)-Spinzuständen durchgeführt (Durchläufe 1–3), mit nahezu identischen Ergebnissen. Die Integrationszeit T betrug 693 ns (Zeitschritt: 4 ns). In B und C betrug die Magnetfeldstärke 1 mT und die symmetrische Rekombinationsratenkonstante $k_{\text{sym}} (= k_S = k_T)$ lag bei $1 \mu\text{s}^{-1}$. Zur Demonstration der Leistungsfähigkeit der MolSpin-Methode wurden die Kernspins so gewählt, dass die Dimension des Hilbertraums maximiert wird, und nicht auf Grundlage ihrer Hyperfein-Tensoren.

Entstehen von SKRP durchgeführt werden. Folglich soll das NOX1-System in diesem Projekt näher untersucht werden und mögliche durch den RPM erzeugte MFE elaboriert werden. Der Einfluss von schwacher HF-MF-Strahlung soll hier im Fokus stehen.

Als drittes biologisches System, welches ebenso humanbiologische Relevanz besitzt, soll die Lipidperoxidation näher betrachtet werden. Diese ist in den letzten Jahren häufig in den Kontext von MFE auf Grundlage des RPM beschrieben und untersucht worden. In diesem System spielen Radikalpaare zwischen $\text{O}_2^{\bullet-}$ Spezies eine besondere Rolle. Allerdings ist hier nicht nur ein SKRP zwischen zwei $\text{O}_2^{\bullet-}$ von großem Interesse, sondern die Interaktion aller vorkommenden $\text{O}_2^{\bullet-}$ Radikale durch ihre dipolare Wechselwirkung [207]. Dieses System führt so zu einem großen Spinsystem nicht durch Hyperfein-Wechselwirkungen durch benachbarte nukleare Spins, sondern durch eine Vielzahl an Elektronenspins. Ein möglicher Effekt durch HF-MF soll hier durch Nutzung der SSE erstmalig elaboriert und mögliche Effekte diskutiert werden. Als Grundlage für diese Studie soll die Lipid-Doppelmembran 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospholipid, wie in Ref. [207] beschrieben, genutzt werden, da diese schon zuvor in Verbindung zum RPM gesetzt wurde.

Mit diesen drei Systemen können mögliche HF-MF induzierte MFE in humanbiologisch relevanten Systemen

auf Basis des RPM mit Hilfe des SSE Ansatzes systematisch untersucht und mögliche biologische Effekte erfasst werden. Hierbei sollen mögliche Spin-selektive Reaktionswege klar definiert werden, verschiedene Reaktionsraten elaboriert und dynamische Effekte durch molekulare Bewegungen berücksichtigt werden, um ein hinreichend realistisches Bild zu erzeugen.

11 Arbeitspaket 2, Teil 3: Generelles Vorgehen zur Untersuchung potentieller magnetischer Feldeffekte durch schwache Hochfrequenzstrahlung

In Kapitel 10 konnten die drei biologischen Systeme Cryptochrom, Lipid Peroxide und NADPH-Oxidase als potenzielle (für die menschliche Physiologie relevante) Makrostrukturen identifiziert werden, in denen der Radikalpaar-Mechanismus eine Wirkung zeigen kann. Zusätzlich werden diese drei Systeme in den Zusammenhang mit Effekten durch schwache hochfrequente magnetische Strahlung gebracht, was sie für diesen Bericht besonders relevant macht. Die drei biologischen Systeme besitzen signifikante Unterschiede in ihrer Funktionsweise, molekularen Struktur und den möglichen chemischen Reaktionen, welche potenziell durch externe MF gestört werden könnten. Aus Sicht eines Radikalpaares ändern sich somit bspw. Eigenschaften wie initialer Spinzustand (Singulett oder Triplett), Anzahl an internen Spin-Spin-Wechselwirkungen (Menge an benachbarten nuklearen Spins, dipolare Wechselwirkungen etc.) oder Anzahl und Geschwindigkeiten von Spin-selektiven und nicht-selektiven chemischen Reaktionen. In diesem Projekt soll eine übergeordnete Bewertung in Hinblick auf mögliche magnetische Feldeffekte durch schwache Hochfrequenzstrahlung erreicht werden. Dies bedarf einer globalen Systematik bindend für alle drei biologischen Systeme, um eine spätere allgemeine Diskussion möglich zu machen. Hierzu soll der allgemeine Ablauf zur Konstruktion der Spinsysteme und die übergeordneten Parameter im Folgenden definiert werden.

11.1 Übergeordnete Parameter zur Untersuchung von magnetischen Feldeffekten

Zur systematischen Untersuchung und der späteren Evaluation über potentielle magnetische Feldeffekte durch schwache Hochfrequenzstrahlung sollen alle drei biologischen Systeme durch die gleichen externen Parameter beeinflusst werden. Hierbei soll zunächst die Observable, welche in allen drei Szenarien isoliert wird, definiert werden. Um einen möglichen Effekt durch Hochfrequenzstrahlung einer spezifischen Frequenz und Feldstärke evaluieren zu können, bietet sich als ideale Observable die Differenz einer spezifischen Quantenausbeute eines fix definierten Spinsystems mit und ohne der Inklusion von HF MF an. Somit wird in allen drei biologischen Systemen die folgende Größe zur Untersuchung von möglichen magnetischen Feldeffekten definiert:

$$|\Delta QY| = |QY_{HF_{on}}(\vec{B}_1, \nu) - QY_{HF_{off}}| \quad (136)$$

Hierbei stellt $QY_{HF_{off}}$ die Berechnung der Quantenausbeute einer chemischen Reaktion eines spezifischen Spinsystems ohne die Berücksichtigung von oszillierenden magnetischen Feldern dar und $QY_{HF_{on}}(\vec{B}_1, \nu)$ die Quantenausbeute desselben Spinsystems unter Berücksichtigung von oszillierenden magnetischen Feldern mit Feldstärke $\vec{B}_1$ und Frequenz ν dar. In diesem Projekt wird sich verstärkt auf linear polarisierte hochfrequente Magnetfelder fokussiert, welche durch Gleichung 113 beschrieben werden. In Kapitel 15.1 werden jedoch auch zirkularpolarisierte Felder betrachtet.

Zusätzlich wird in allen Simulationen die Präsenz eines statischen geomagnetischen Feldes berücksichtigt, um den oft diskutierten Effekt von Hochfrequenzfeldern unter hypomagnetischen Konditionen [257] zu vermeiden, welcher nicht im Fokus dieses Projektes steht. Hierzu wird ein statisches Feld mit einer Feldstärke von $49 \mu\text{T}$ angenommen, welches im Bereich der Magnituden des Erdmagnetfeldes in Mitteleuropa liegt [121]. Da in häufigen Fällen die relative Ausrichtung des statischen Feldes und der oszillierenden Komponente eine Rolle spielen kann (vor allem, wenn die Spin-Spin-Interaktionen stark anisotrop sind), wird das geomagnetische Feld in dieser Arbeit entlang der Z-Koordinate des jeweiligen Spinsystems gesetzt und die entsprechende oszillierende Komponente in alle drei Raumrichtungen (X,Y und Z) variiert, um mögliche Effekte durch relative Ausrichtungen zu erfassen.

Schließlich soll für dieses Projekt ein konkreter Frequenz- und Feldstärkenbereich gewählt werden, welcher in allen Spin-Dynamik-Simulationen genutzt wird.

Für die Frequenz wird hier ein Bereich von 0.005 - 250 MHz gewählt. Dieser Bereich wurde gewählt, um sowohl den zu erwartenden wichtigen Hochfrequenzbereich von 100 kHz - 120 MHz zu berücksichtigen, als auch mögliche Effekte für untere Grenzen (welche schon im extrem Tieffrequenzbereich liegen) für eine Diskussion der Hochfrequenzen einzubeziehen. Die obere Grenze von 250 MHz wurde gewählt, da die erwartete obere Grenze von 120 MHz auf Verhaltensexperimenten an migrierenden Vogelspezies basiert und mögliche höhere Grenzen in biologischen Systemen wie NADPH-Oxidase oder Lipidperoxiden erwartet werden können. Wie in Ref. [134] beschrieben, kann die erwartete Frequenzobergrenze anhand der Eigenwertdifferenzen eines Spinsystems evaluiert werden. Durch die individuellen Größen der hier untersuchten Spinsysteme kann daher von möglichen Effekten höherer Frequenzen ausgegangen werden, weshalb der zu untersuchende Frequenzbereich auf 250 MHz als Obergrenze gesetzt wird.

Für die Magnetfeldamplitude wird ein Bereich von $0.0422 - 27 \mu\text{T}$ gewählt. Hierbei sollen die in der Literatur oft beschriebenen HF-Effekte im nT-Bereich [38, 257] als auch die von der "Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (Verordnung über elektromagnetische Felder - 26. BImSchV)" [1] gesetzte Untergrenze

von 27 μT für 0.003 – 10 MHz Frequenz verwendet werden. In der 26. BImSchV werden zusätzlich Grenzen für magnetische Feldstärken bei Frequenzen von 10 – 400 MHz (Grenzwerte, quadratisch gemittelt über 6-Minuten-Intervalle) mit 0.073 A/m festgesetzt, was umgerechnet ca. 91.7 nT entspricht. Dieses Limit wird in dem hier genutzten Feldstärkebereich mit einbezogen.

Somit sind die extern-wirkenden Parameter definiert und werden für alle im Folgenden untersuchten Spinsysteme angewendet. Allerdings sollen auch intrinsische Parameter in jedem der drei biologischen Systeme identisch und systematisch variiert werden, um Einsicht über die potenziellen Effekte von bspw. Größe des Spinsystems, Fluktuationen der inkludierten Spin-Spin-Interaktionen oder Variation der chemischen Reaktionsgeschwindigkeiten zu gewinnen. Aus diesem Grund werden in allen drei biologischen Systemen die folgenden Vergleiche durchgeführt:

- Statische vs. dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen
- Symmetrische vs. asymmetrische Reaktionsraten
- Minimale und maximale Systemgröße

Im ersten Punkt wird der Effekt durch die stark fluktuierenden Spin-Spin-Wechselwirkungen auf einen potenziellen magnetischen Feldeffekt durch schwache HF MF untersucht. Wie zuvor beschrieben, wurden bisherige Untersuchungen oft nur mit statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen durchgeführt oder etwaige Spin-Relaxation nur durch phänomenologische mathematische Konstrukte beschrieben [66, 257]. Nun sollen die Effekte durch molekulare Bewegungen in Proteinen explizit beschrieben und mit statischen Spinsystemen verglichen werden. Durch diesen Ansatz soll identifiziert werden, ob und wie stark die Bewegungen in den Proteinen einen dämpfenden oder sogar steigernden Effekt auf potenzielle magnetische Feldeffekte durch HF MF erzeugen. Für die Evaluation von Punkt 1 werden für die Spin-selektiven chemischen Reaktionen gleiche Geschwindigkeiten angenommen (symmetrische Reaktionsraten).

In Punkt 2 sollen mögliche erhöhte magnetische Feldeffekte durch Einführung von ungleichen und meist realistischen Reaktionsraten (asymmetrisch) und unterschiedlichen Lebenszeiten untersucht werden. Dieser Punkt dient einerseits zur Einführung von Reaktionsraten, die in der Literatur für spezifische Systeme verwendet werden (bspw. Lipidperoxide [207]), als auch zur generellen Untersuchung auf mögliche Verstärkung von Feldeffekten. Punkt 1 und 2 sollen ausschließlich mit großen Spinsystemen durchgeführt werden, um ein möglichst realistisches Bild des jeweiligen biologischen Systems zu erfassen.

Allerdings werden in der Literatur häufig simplifizierte Spinsysteme, mit weniger als 7 Spins, keiner Inter-Radikal-Wechselwirkung und statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen genutzt, um mögliche magnetische Feldeffekte zu erklären. In Punkt 3 wollen wir nun den starken Kontrast zwischen kleinen und großen Spinsystemen herausarbeiten, um mögliche Falschinterpretationen durch artifizielle Spinsysteme zu untermauern. Aus diesem Grund werden die in Punkt 1 genutzten großen Spinsysteme mit kleineren "Minimal"-Systemen verglichen und diskutiert. In diesem Punkt werden die neu implementierten exakten Tasks, welche in Kapitel 9.1 beschrieben wurden, genutzt, da die Monte-Carlo-Spur-Sampling-Methode für kleine Spinsysteme ungeeignet ist (wie in Kapitel 9.1.5 gezeigt).

Durch die Auswahl der externen Parameter und der drei internen Punkte soll so eine Aussage über mögliche magnetische Feldeffekte durch schwache HF MF gemacht werden können. Die hier erzeugten Daten können dann in folgenden Kapiteln mit Vergleichsgrößen diskutiert und die Magnituden potenzieller Änderungen in Quantenausbeuten durch oszillierende Felder interpretiert werden.

11.2 Konstruktion der Spinsysteme und fluktuierender Spin-Spin-Wechselwirkungen

Die Konstruktion der jeweiligen Spinsysteme hinsichtlich der intrinsischen Anzahl an involvierten Spins und Spin-Spin-Wechselwirkungen wird in den spezifischen Kapiteln im Detail diskutiert. In diesem Kapitel soll auf den generellen Ablauf zur Berechnung aller nötigen Parameter hingewiesen und globale Probleme bzw. Ansätze erklärt werden. Ziel ist es, potenzielle magnetische Feldeffekte durch Hochfrequenz-Magnetfelder unter Berücksichtigung von möglichst realistischen SKRP-Spinsystemen zu bestimmen. Ein wesentlicher Faktor, neben der oft großen Anzahl an nuklearen Spins, ist die akkurate Beschreibung der Hyperfein-Kopplungen und die Berücksichtigung von etwaigen Radikal-Radikal-Elektron-Spin-Wechselwirkungen.

Die Berechnung der Hyperfein-Kopplungs-Matrizen erfolgt üblicherweise durch die Nutzung quantenchemischer Methoden. Hierzu bietet sich die Dichtefunktionaltheorie (DFT) als gute Approximation für einfache organische Substrukturen zur Berechnung der benötigten Spindichte an. Über die Spindichte lässt sich direkt die KernSpin-spezifische Hyperfein-Kopplung berechnen (siehe Kapitel 7.2.2). Dieser Ansatz soll auch für die beiden biologischen Systeme Cryptochrom und Lipidperoxide in den nächsten Kapiteln angewandt werden. Hierzu sollen Fragmente der Protein-/Lipid-Struktur, an denen die Radikale typischerweise lokalisiert sind, isoliert werden und

mit Hilfe von DFT-Berechnungen benötigte Hyperfein-Kopplungen extrahiert werden. Von besonderer Wichtigkeit ist hier die Absättigung der bei der Isolierung der Fragmente gebrochenen chemischen Bindungen. Üblicherweise werden hier die chemischen Bindungen mittels Wasserstoff-Atomen abgesättigt [76, 111].

Es ist erwähnenswert, dass bei diesem Ansatz die Polarisierung der Spindichte durch das umgebende elektrische Feld (induziert durch die nicht-isolierten Molekülfragmente) verloren geht und mögliche Differenzen der Spindichten-Topologie entstehen können. Dies konnte beispielsweise in einer Studie anhand von Absorptionsspektren des Cryptochrom-Proteins der Ackerschmalwand-Pflanze (lat.: *Arabidopsis thaliana*) gezeigt werden [76, 77]. Hier konnte das experimentell bestimmte Absorptionsspektrum des reduzierten Flavin-Adenin-Dinukleotid-Radikals [$\text{FADH}^{\bullet-}$] deutlich akkurater durch die Inklusion eines polarisierenden Umfeldes berechnet werden. Wiederum zeigen andere Studien, dass der Einfluss der Proteinstruktur vom Cryptochrom der Taube (lat. *Columba livia*) auf die Hyperfein-Kopplungen des [$\text{FADH}^{\bullet-}$] nur gering ist [47]. Zusätzlich konnte die Extraktion von Molekülfragmenten und die anschließende Berechnung von Hyperfein-Kopplungen in vielen früheren Studien für ähnliche Systeme erfolgreich genutzt werden [76, 77, 86, 111]. Aus diesem Grund und hinsichtlich des ansonsten signifikant steigenden Ressourcenbedarfs wird die Approximation von Molekülfragmenten zur Bestimmung von Hyperfein-Kopplungen über DFT-Methoden auch hier angewandt. Hierzu werden die Programmpakete ORCA [175] und Gaussian [65] verwendet, welche sich für die Bestimmung von magnetischen Eigenschaften von Molekülen durch DFT und andere quantenmechanische Methoden auszeichnen. Im Falle der NADPH-Oxidase, welche eine deutlich komplexere elektronische Struktur als die Radikale in Cryptochrom oder den Lipidperoxiden durch die Enthaltung von eisenhaltigen Hämgruppen besitzt, muss ein sorgfältigerer Ansatz zur Bestimmung der Hyperfein-Kopplungen genutzt werden, welcher in Kapitel 14 näher erläutert wird.

Ein weiterer entscheidender Punkt ist die akkurate Beschreibung der Fluktuationen von Spin-Spin Wechselwirkungen und die relative Orientierung der Radikale zueinander. Letzteres ist besonders wichtig, wenn Inter-Radikal Wechselwirkungen in Betracht gezogen werden. Wie zuvor beschrieben, werden Inter-Radikal-Wechselwirkungen in vielen Studien vernachlässigt [76, 87, 111], müssen aber beispielsweise im Fall von Cryptochrom oder ähnlichen Proteinen berücksichtigt werden, um eine realistische Beschreibung des Spinsystems zu gewährleisten. Aus diesem Grund ist die explizite Kenntnis über die relative Orientierung und Distanz zwischen den Radikalen von entscheidender Bedeutung.

In diesem Bericht sollen die Inter-Radikal-Wechselwirkungen in allen drei biologischen Systemen berücksichtigt und ebenso mögliche Fluktuationen einbezogen werden. Hierzu werden im Falle von Cryptochrom und den Lipidperoxiden auf klassische molekulare Dynamik (MD) Simulationen zurückgegriffen, durch welche die Fluktuationen der Interaktionen, die relative Orientierung und der Abstand der Radikale zueinander durch zeitlich-strukturelle Änderungen direkt extrahiert werden können. Aus den MD-Simulationen können für eine spezifische Anzahl an Zeitschritten Fragmente der Radikale extrahiert, ihre relative Orientierung und Abstand bestimmt und anschließend die Hyperfein-Kopplungen mittels DFT berechnet werden (siehe Abb. 15). Somit können sowohl für bspw. die dipolare Wechselwirkung zwischen den Radikalen als auch die Hyperfein-Kopplungen aller Kernspins der Fragmente zeitlich aufgelöst berechnet und in .MST Dateien für anschließende Spin-Dynamik-Berechnungen mit MolSpin formatiert werden (siehe Abbildung 17).

Die NADPH-Oxidase stellt ein besonderes System in diesem Projekt dar, da sie im Gegensatz zu den anderen beiden biologischen Systemen theoretisch noch nicht im Kontext von magnetischen Feldeffekten studiert wurde. Erst in jüngster Zeit konnten bspw. Kristallstrukturen für human-relevante NADPH-Oxidase-Systeme experimentell isoliert werden [145]. Zusätzlich weist die NADPH-Oxidase eine wesentlich komplexere Struktur durch Größe und Einbettung in eine Doppelschichtmembran auf [145], weswegen in diesem Projekt keine MD-Simulationen zur Verfügung stehen. Allerdings kann hier auf Grund der versatilen Implementierung der Monte-Carlo-Spur-Sampling-Methode in MolSpin auf einen stochastischen Ansatz der Schrödingergleichung genutzt werden. Durch Entnahme von stochastischen Parametern wie der Standardabweichung der Fluktuationen der anderen beiden Systeme (Cryptochrom und Lipidperoxide) können die stochastischen Fluktuationen in der NADPH-Oxidase angenähert und so der Effekt der Proteindynamik-Fluktuationen unter physiologischen Bedingungen in der Spindynamik berücksichtigt werden. Hierzu wird die Nutzung der Langevin-Gleichung bzw. des Ornstein-Uhlenbeck-Prozesses [124] für stochastische Fluktuationen genutzt. In Kapitel 14 wird die Adaption der Langevin-Gleichung näher diskutiert. Abbildung 17 zeigt hier den übergeordneten und zusammenfassenden Arbeitsablauf für die Berechnung und akkurate Beschreibung von Spin-Spin-Wechselwirkungen und die Extraktion von Fluktuationen der beiden Systeme Cryptochrome und Lipidperoxide, welche dann für die NADPH-Oxidase eingesetzt werden können. Der genutzte Referenzrahmen für die NADPH-Oxidase stellt in diesem Projekt die Kristallstruktur der menschlichen Phagozyten-NADPH-Oxidase (PDB:8WEJ) dar, da es hier gelang, die Position des FAD-Moleküls akkurat zu bestimmen.

Durch diese allgemeine Strategie ist es möglich, eine systematische Studie der in Kapitel 10 vorgestellten Systeme und den potenziellen Auswirkungen von Hochfrequenzstrahlung vergleichend zu studieren. Allerdings besitzen die drei Systeme intrinsische Unterschiede, welche diskutiert und erklärt werden müssen. Dies wird in den jeweiligen Kapiteln der einzelnen Systeme durchgeführt.

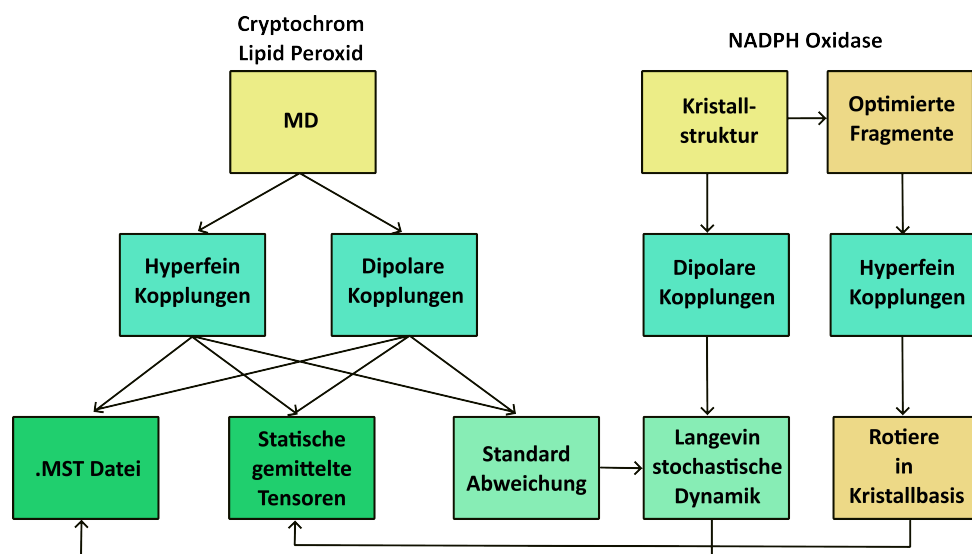


Abbildung 17: Fließdiagramm zur Gewinnung von Spin-Spin-Wechselwirkungen für die drei biologischen Systeme Cryptochrome, Lipidperoxide und NADPH-Oxidase. Für Cryptochrome und die Lipidperoxide werden MD Simulationen verwendet, um fluktuierende Hyperfein-Kopplungen mittel DFT und dipolare Wechselwirkungen durch Extraktion von zeitlich abhängigen Distanzvektoren zwischen den Radikalen zu berechnen. Aus den Fluktuationen beider Systeme können dann über stochastische Parameter wie die Standard Abweichung, Fluktuationen durch den Einsatz der Langevingleichugn für die Spin-Spin-Wechselwirkung der NADPH-Oxidase erzeugt werden. Hier werden die Molekülfragemente, welche potentiell ein Spin-korreliertes Radikalpaar bilden können, aus der kürzlich gemessenen Kristallstruktur extrahiert. Aus der Kristallstruktur kann der Distanzvektor für die dipolare Wechselwirkung berechnet werden. Zusätzlich werden die Radikalfragmente durch quantenchemische Methoden Geometrie-optimiert und die jeweiligen Hyperfein-Kopplungen berechnet. Um die relativen Orientierung unter physiologischen Konditionen anzunähern werden dann die Hyperfein-Kopplungen wieder in das Bezugssystem der Kristallstruktur überführt.

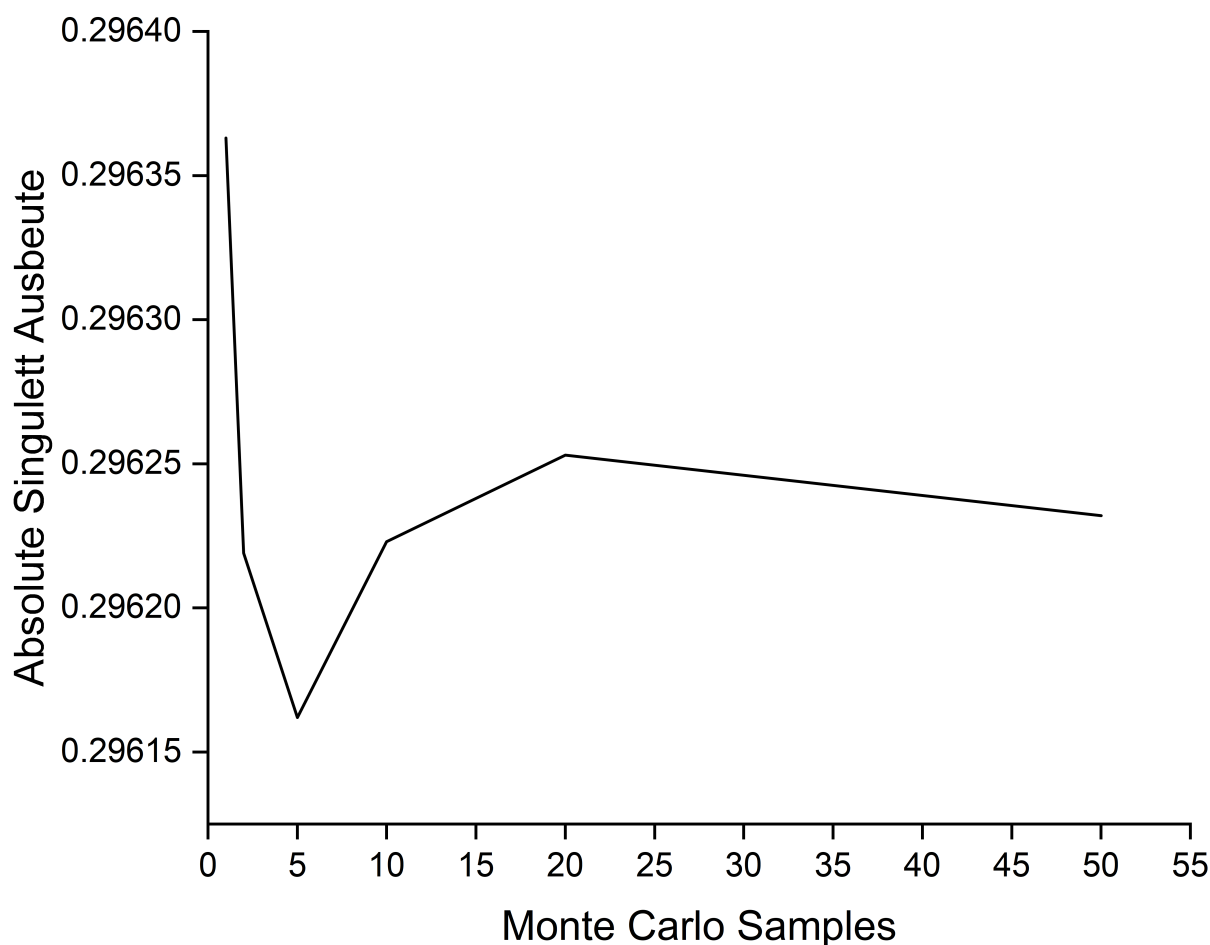


Abbildung 18: Quantenausbeute einer Singulett Rekombination eines Spin-korrelierten Radikalpaars in ErCry4a Cryptochrome und 14 nuklearen Spins. Die Spin-Spin-Wechselwirkungen sind aus MD Simulationen gemittelte statische Interaktionen (genaue Evaluierung der Parameter wird in Kapitel 12 beschrieben). Das Radikalpaar interagiert mittel dipolarer Wechselwirkung. Es stehen zwei Spin-selektive Reaktionswege zur Verfügung mit gleicher Reaktionsraten Konstante (0.001 ns^{-1} / $1 \mu\text{s}$ Lebenszeit). Der gewählte Zeitschritt ist 0.05 ns und eine Integrationszeit von $7000 \mu\text{s}$ wurde gewählt. Ein Input mit den genutzten Parametern kann im Anhang 19.1 gefunden werden.

11.3 Numerische Bedingungen

Wie in Kapitel 9.1 beschrieben, erfordert die Anwendung der Monte-Carlo-Spur-Sampling-Methode eine sorgfältige Evaluierung numerischer Parameter, die die Genauigkeit der hier präsentierten Ergebnisse maßgeblich bestimmen.

Ein zentraler Faktor ist hierbei die Anzahl der Monte-Carlo-Samples, die im Rahmen der Spur-Sampling-Methode verwendet werden. Die Anzahl der benötigten MC-Samples skaliert direkt mit der Größe des betrachteten Spinsystems. Für kleinere Spinsysteme wird daher eine höhere Anzahl an MC-Samples benötigt als für größere Systeme. Dies macht eine Benchmark-Analyse der verwendeten MC-Sample-Anzahl unabdingbar.

In den Berechnungen für kleine Spinsysteme (< 8 Spins) wird die Spur-Sampling-Methode aus Effizienzgründen nicht angewendet. Stattdessen werden die sogenannten *Direct Tasks* genutzt, die die Dichtematrix exakt lösen. Für größere Spinsysteme (> 12 Spins) wurde eine Benchmark-Analyse der MC-Samples am Beispiel eines Spin-korrelierten Radikalpaars mit 14 nuklearen Spins durchgeführt (siehe Abbildung 18).

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass bereits die Verwendung von nur 2 MC-Samples eine ausreichend hohe Genauigkeit gewährleistet. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den Validierungen in Kapitel 9.1.5. Daher werden in den vorliegenden Untersuchungen für größere Spinsysteme – sofern nicht anders angegeben – standardmäßig 2 MC-Samples verwendet.

Ein weiterer Aspekt, der die Genauigkeit der MC-SSE-Methode beeinflusst, ist die Wahl der Integrationszeit für die Berechnung spezifischer Observablen sowie des verwendeten Zeitschritts. Für die Integrationszeit kann auf jüngste Literatur [147] verwiesen werden, in der Radikalpaare in Cryptochrom-Proteinen untersucht wurden,

insbesondere unter dem Einfluss hochfrequenter Strahlung und in Abwesenheit geomagnetischer Felder. In diesen Studien wurde für ein Spin-korreliertes Radikalpaar mit einer Lebensdauer von $1\ \mu\text{s}$ eine Integrationszeit von $7\ \mu\text{s}$ als ausreichend identifiziert. Daher wird in dieser Arbeit dieselbe Integrationszeit verwendet.

Bei der Wahl des Zeitschrittes sind zwei Aspekte zu berücksichtigen: numerische Stabilität und die adäquate Erfassung zeitabhängiger Änderungen des Hamilton-Operators. Ein zu großer Zeitschritt kann wichtige zeitabhängige Änderungen, die die Spindynamik signifikant beeinflussen, unzureichend abbilden und somit die Ergebnisse verfälschen. Gleichzeitig können abrupte zeitliche Änderungen numerische Artefakte verursachen, die beispielsweise den Normerhalt der Zustandsvektoren beeinträchtigen und zu unphysikalischen Resultaten führen.

Als obere Grenze kann in dieser Arbeit die höchste Frequenz der eingesetzten Hochfrequenzstrahlung genutzt werden. Für eine Inklusion von Hochfrequenzstrahlung mit einer Frequenz von 250 MHz muss ein Zeitschritt von mindestens 4 ns genutzt werden, um die periodische Zeitabhängigkeit in der Spindynamik akkurat zu bestimmen. Da jedoch die Zeitabhängigkeit der Proteinfluktuationen deutlich höhere Frequenzen aufweist, ist die systematische Evaluation des gewählten Zeitschritts nicht trivial. Zudem können schnelle Zerfallsraten ebenfalls zu numerischer Instabilität bei zu großen Zeitschritten führen, weswegen es ratsam ist, jedes Spinsystem individuell zu benchmarken. Es ist ratsam, die Zeitschritte möglichst klein zu wählen (auch wenn der Rechenbedarf drastisch ansteigt), um eine stabile und möglichst akkurate Simulation zu gewährleisten. In den folgenden Kapiteln wird - sofern nicht anders angegeben - ein Zeitschritt von 0.1 ns verwendet. Jedes System wird zunächst auf numerische Instabilität geprüft und die Summe aller Quantenausbeuten als Quantifizierung verwendet. Sollte eine Gesamtausbeute > 1 vorliegen, ist das simulierte System von numerischer Instabilität betroffen und ein kleinerer Zeitschritt muss gewählt werden.

12 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die Cryptochrom Proteine

Wie zuvor diskutiert, gelten Cryptochrom-Proteine als magnetosensitive Biomoleküle, die im Kontext der Magnetorezeption bei migrierenden Spezies untersucht werden. Neben Singvögeln [254] konnten Cryptochrom-Proteine beispielsweise auch in wandernden Fischarten wie dem atlantischen Hering [64] identifiziert werden. Experimentelle Studien zeigten zudem, dass Cryptochrome mit dem Co-Faktor Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) sensitiv auf statische magnetische Felder reagieren.

Da diese Proteinfamilie eine zentrale Rolle bei magnetischen Effekten spielt und ebenso im menschlichen Organismus zu finden ist, soll im Folgenden untersucht werden, ob und wie hochfrequente, schwache Magnetfelder Einfluss auf ihre Funktion nehmen können.

12.1 Relevanz für den Menschen

Cryptochrom-Proteine sind beim Menschen vor allem für ihre Funktion im zirkadianen Rhythmus, also der Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus, bekannt [141, 208]. Ähnlich wie bei anderen Tierarten konnte Cryptochrom in menschlichen Geweben, etwa in der Haut, nachgewiesen werden [208]. Diese Proteine sollen über die Hemmung des Clock-Bmal1-Komplexes wirken, wodurch sie rhythmische Schwankungen in der Transkription bestimmter Gene auslösen [208].

Eine Schlüsselrolle spielt der in den meisten Cryptochrom-Proteinen eingebettete Co-Faktor FAD. Untersuchungen an Cryptochrom 4a von Rotkehlchen (ErCry4a) zeigten, dass die lichtinduzierte Anregung von FAD eine Elektronentransferkaskade auslöst, die über mehrere Tryptophan-Reste (Trp) verläuft (siehe Abbildung 19C). Dabei entsteht ein partiell geladener Zustand, bestehend aus den Radikalen $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{Trp}^{\bullet+}$ (siehe Abbildung 19B). Diese können durch strukturelle Änderungen des Proteins oder Folgeprozesse biologische Reaktionen initiieren.

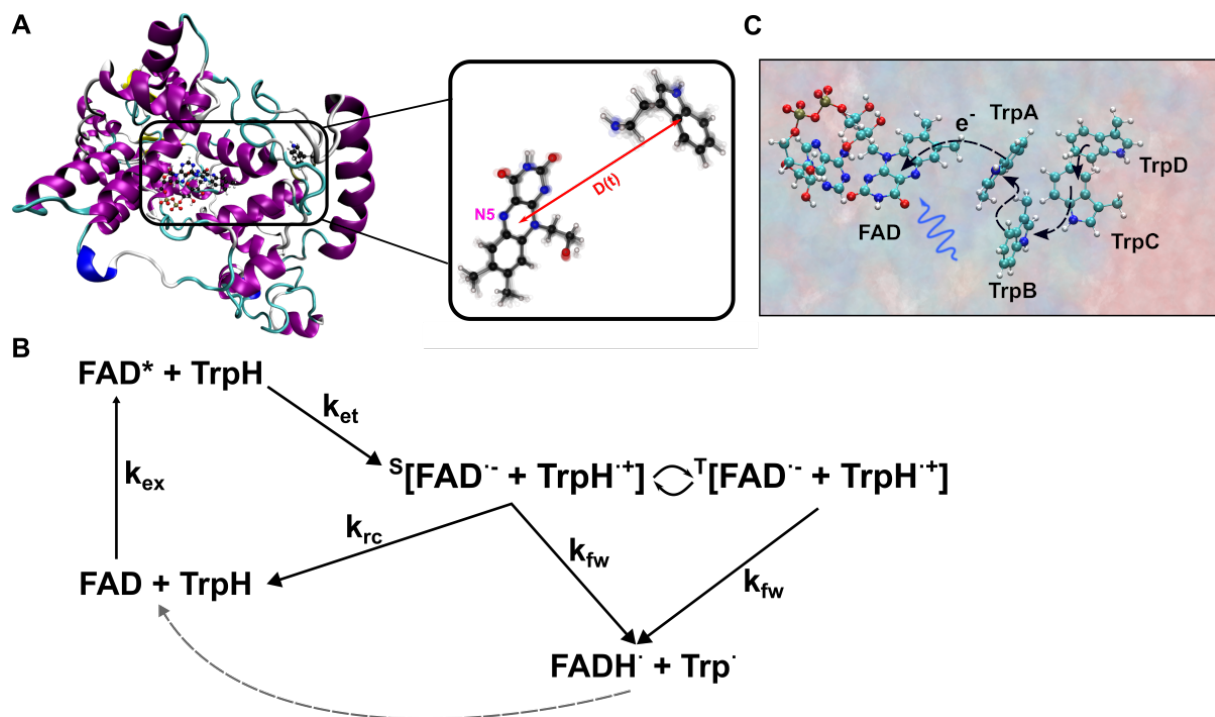


Abbildung 19: A) Illustration des Cryptochrom-Proteins von ErCry4a und dem Radikalpaar zwischen $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{Trp}^{\bullet+}$, welche durch Hyperfein-Interaktionen (bzw. das N5) oder zeitlich abhängige dipolare Interaktionen ($D(t)$) beeinflusst wird. B) Postulierter Reaktionspfad vom Grundzustand FAD, welches über Licht in einen angeregten Zustand gebracht wird, bis hin zum Signalfeld ($\text{FADH}^{\bullet}$ und $\text{Trp}^{\bullet}$). C) Elektronen-Transfer Kaskade und Bildung des Spin-korrelierten Radikalpaares.

Im menschlichen Organismus spielen Cryptochrom 1 und 2 eine zentrale Rolle bei der Regulierung des Tag-Nacht-Rhythmus [141]. Darüber hinaus wurde Cryptochrom 1 mit Prozessen wie dem Zellwachstum und der Alterung von Eierstöcken in Verbindung gebracht [149]. Studien an Knockout-Mäusen belegen, dass Cryptochrom 1 und 2 essenziell für die Aufrechterhaltung des zirkadianen Rhythmus sind, da Mutationen in diesen Proteinen entweder zu einer Verkürzung oder Verlängerung der inneren Periodik führen [208].

Die Frage, ob externe Magnetfelder biologische Effekte auf menschliche Cryptochrom-Proteine ausüben, ist bisher nur unzureichend untersucht. Foley *et al.* (2011) konnte zeigen, dass menschliches Cryptochrom 2, ähnlich wie Cryptochrom von migrierenden Spezies, lichtabhängige Magnetosensitivität aufweist [60]. Es bleibt jedoch unklar, ob und wie diese Eigenschaft zu biologischen Effekten im menschlichen Organismus führen könnte.

In einer neueren Studie wurde die sogenannte „Cryptochrom-Hypothese“ im Zusammenhang mit Leukämie bei Kindern diskutiert [239]. Dabei wurden sowohl statische als auch oszillierende Magnetfelder, insbesondere extrem niederfrequente Felder (50/60 MHz), untersucht. Ein möglicher Zusammenhang zwischen der Magnetosensitivität von Cryptochromen und epidemiologischen Beobachtungen wurde erörtert, jedoch blieb der Nachweis systematischer Effekte aus [239].

Die Familie der Cryptochrom-Proteine stellt aufgrund ihrer Magnetosensitivität, ihrer Bedeutung für makroskopische biologische Mechanismen wie die circadiane Rhythmik und ihrer Rolle als Detektor für geomagnetische Felder im Kontext der Magnetorezeption ein bedeutendes biologisches System dar. Eine detaillierte Untersuchung ihrer möglichen Reaktion auf schwache hochfrequente Magnetfelder ist daher von zentraler wissenschaftlicher Relevanz.

12.2 Molekulardynamik und Extraktion von Spin-Spin-Wechselwirkungen

Um eine möglichst gute Beschreibung der dynamischen Natur von Cryptochrom-Proteinen in einem realistischen Medium, welches auch in Zellen gefunden werden kann, zu erreichen, können *all-atom* klassische Molekulardynamik und quantenchemische Methoden kombiniert werden. Klassische Molekulardynamik erlaubt die Simulation eines gesamten Cryptochrom-Proteins, eingebettet in einer Lösung aus Wasser und Ionen, und somit die Erfassung der Dynamik für jedes Atom im Kraftfeld von tausenden anderen Atomen. Aus den so produzierten Zeittrajektorien können dann die jeweiligen Radikal-Substrukturen gewonnen werden und mittels quantenchemischer Methoden magnetische Eigenschaften des Molekülfragments für gewählte Zeitschritte aufgenommen werden. Allerdings ist die Notwendigkeit einer Kristallstruktur des jeweiligen Proteins von entscheidender Bedeutung, da der konformelle Phasenraum der Proteinstruktur durch die enorme Anzahl an Atomen und Wechselwirkungen mannigfaltig ist und somit unzählige lokale strukturelle Minima existieren, welche allerdings niemals in der Zelle oder dem jeweiligen biologischen Medium erreicht werden.

Für die humanen Cryptochrome 1 und 2 liegen nach aktuellem Kenntnisstand keine Kristallstrukturdaten vor. Ebenso existieren bislang keine parametrisierten Kraftfelder, welche für eine realistische molekulardynamische Simulation dieser Proteine erforderlich wären. Eine strukturbiochemische Modellierung mittels Homologieverfahren oder KI-gestützter Methoden wie AlphaFold würde jedoch den Rahmen des vorliegenden Projekts überschreiten.

Das verwandte Protein Cryptochrom 4a des europäischen Rotkehlchens (ErCry4a) wurde hingegen in den vergangenen Jahren molekulardynamisch untersucht, wobei strukturelle Modelle erfolgreich extrahiert wurden. Diese Modelle basieren auf einem Homologiemodell, das unter Verwendung der bekannten Aminosäuresequenz sowie der Kristallstruktur des Tauben-Cryptochroms (PDB: 6PU0) erstellt wurde, und fanden in zahlreichen Studien Anwendung [77].

Darüber hinaus wurden Kraftfeldparameter für den Kofaktor FAD in neutraler und anionischer Form für ErCry4a berechnet [77]. Grüning *et al.* konnten zudem zeigen, dass sich die molekulare Dynamik des Cryptochroms der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*, AtCry1) nur geringfügig von der des europäischen Rotkehlchens unterscheidet, obwohl ErCry4a eine zusätzliche Tryptophan-Sequenzstelle im Vergleich zu AtCry1 aufweist [77]. Daraus ergibt sich eine hinreichende Grundlage für die Annahme, dass auch die Dynamik der humanen Cryptochrome vergleichbar ist.

Aus diesem Grund wird für diese Studie die Kristallstruktur des ErCry4a Proteins genutzt, um zeitabhängige Spin-Spin-Wechselwirkungen für die Spindynamik zu extrahieren, da dieses Protein in den letzten Jahren sehr ausführlich untersucht wurde [77, 86, 254] und so ein Vergleich mit der Literatur durchgeführt werden kann. Somit wurden *all-atom* MD-Simulationen für den radikalischen Zustand von ErCry4a unter Verwendung von NAMD [184] durchgeführt, wobei die VIKING-Online-Plattform [120] zur Vorbereitung der Berechnungen genutzt wurde. Die Simulation von ErCry4a wurde in einer wässrigen Lösung mit 50 mM NaCl durchgeführt, umfasste 100.518 Atome und wurde über 950 ns durchgeführt. Als Ausgangspunkt wurden Radikalladungen und -strukturen aus einer früheren Studie zu ErCry4a [254] verwendet, da diese Simulationen über mehr als 200 ns liefen und als equilibriert angesehen wurden. Das CHARMM36-Kraftfeld mit CMAP-Korrekturen wurde verwendet, um Aminosäuren in den Proteinen zu modellieren [150]. Das TIP3P-Modell wurde für Wasser verwendet [150], und die Temperatur wurde mit einem Langevin-Thermostat bei 310 K gehalten. Um den partiell geladenen Biradikalzustand im Protein zu beschreiben, wurde der Flavinrest des FAD negativ und das Tryptophan C positiv geladen, wie in Ref. [77] beschrieben. In dieser Studie wird das TrpC verwendet, da vielen Cryptochrom-Proteinen das Tryptophan D nicht vorliegt und ein Spin-korrelierter Radikalzustand zwischen FAD und TrpC wahrscheinlicher ist [77].

Aus der so produzierten MD-Trajektorie kann der dipolare Wechselwirkungstensor $\mathbf{D}$ der beiden Radikale zeitlich aufgelöst durch die folgende Gleichung extrahiert werden:

$$\mathbf{D}(t) = D_0 \frac{\|\vec{r}(t)\|^2 \mathbb{I} - 3\vec{r}(t) \otimes \vec{r}(t)}{\|\vec{r}(t)\|^5} \quad (137)$$

Hierbei ist $\vec{r}$ der Distanzvektor zwischen den beiden geometrischen Schwerpunkten der Radikale, $\mathbb{I}$ ist eine 3×3 Einheitsmatrix und D_0 beschreibt die Stärke der Kopplung mittels:

$$D_0 = -\frac{\mu_0 \hbar \gamma_e^2}{4\pi} \quad (138)$$

Der Abstand zwischen FAD und TrpC liegt in vielen Cryptochrom-Proteinen bei $\sim 20 \text{ \AA}$ [247]. Aus diesem Grund ist die dipolare Wechselwirkung des Spin-korrelierten Radikalpaares nicht zu vernachlässigen, da bei externen magnetischen Feldern von $50 \text{ \mu T}$ und darunter ein signifikanter Effekt durch die dipolare Wechselwirkung bis zu $\sim 3.8 \text{ nm}$ zu erwarten ist [159]. Die extrahierten Fluktuationen des dipolaren Tensors werden in Abb. 20 gezeigt.

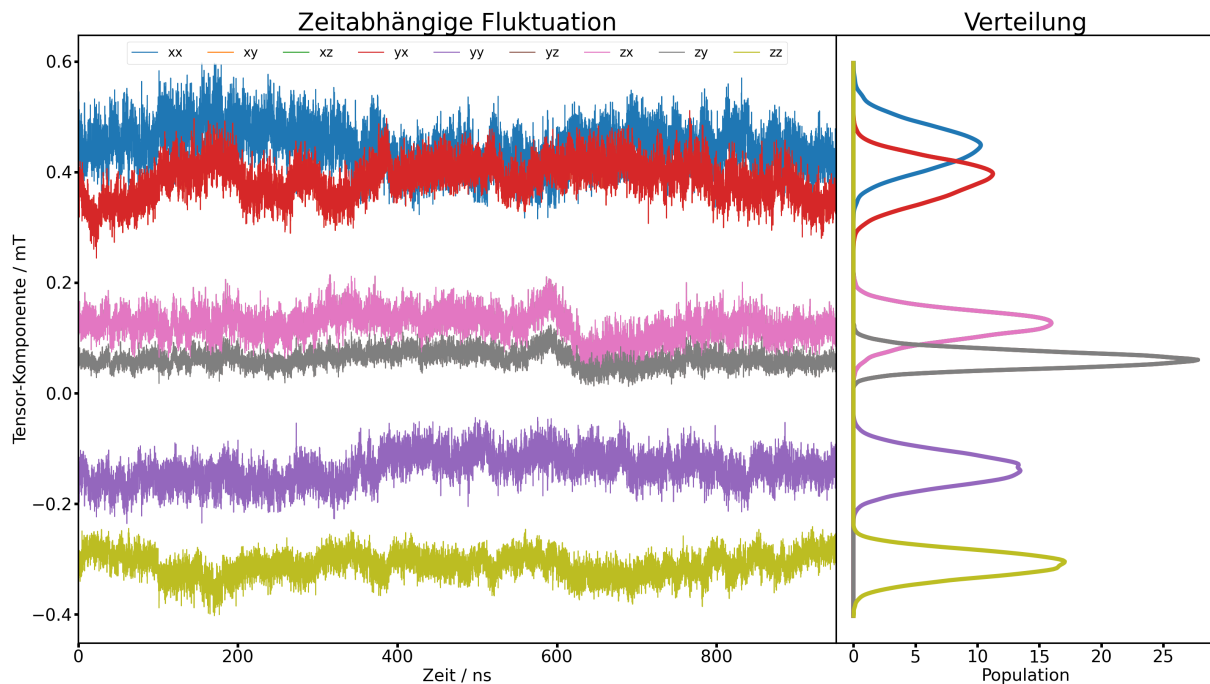


Abbildung 20: Fluktuationen der dipolaren Tensor-Komponenten zwischen den Radikalen $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{TrpC}^{\bullet+}$ entlang der 953 ns MD-Simulation.

Zu erkennen ist, dass sich die Fluktuationen der einzelnen Komponenten stark unterscheiden. Höchste Fluktuationen können bei den Elementen XX und XY/YX gefunden werden mit Standardabweichungen von 0.038 mT und 0.034 mT. Allerdings ist die allgemeine Kopplungsstärke des dipolaren Tensors schwach. Tabelle 15 zeigt die gemittelten Kopplungselemente über die gesamte MD-Trajektorie. Hier können die stärksten Kopplungen, ebenso wie für die Standardabweichungen, für die Komponenten XX (-0.446 mT) und XY/YX (-0.386 mT) im MD-Bezugssystem gefunden werden.

Tabelle 15: Gemittelter dipolarer Wechselwirkungstensor über eine 953 ns MD-Simulation von ErCry4a.

Paar	D_{xx} / mT	D_{yy} / mT	D_{zz} / mT	D_{xy} / mT	D_{xz} / mT	D_{yz} / mT
$[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{TrpC}^{\bullet+}]$	-0,446	0,136	0,309	-0,386	-0,123	-0,061

Auch wenn die dipolare Kopplung im Falle des Spin-korrelierten Radikalpaares $[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{TrpC}^{\bullet+}]$ nur schwach ist, hebt diese Wechselwirkung Entartungen im Eigenwertspektrum des Radikalpaares, was vor allem bei oszillierenden Magnetfeldern eine wichtige Rolle spielen kann. Zusätzlich konnten Smith *et al.* zeigen, dass die Zeitabhängigkeit von Inter-Radikal-Wechselwirkungen magnetische Feldeffekte verstärken kann [218]. Für die Beschreibung der Spindynamik mit zeitlich unabhängigen Spin-Spin-Wechselwirkungen wird in den folgenden Sektionen der

gemittelte Tensor der MD-Simulation verwendet, welcher in Tabelle 15 zu finden ist. Für die Beschreibung von zeitlich abhängigen Spin-Spin-Wechselwirkungen wird dann zum Vergleich die MD-Trajektorie aus Abbildung 20 genutzt.

Im Gegensatz zum dipolaren Kopplungstensor, welcher sich allein durch die geometrische Eigenschaft des Distanzvektors zwischen den Radikalen beschreiben lässt, wird für die korrekte Beschreibung der Hyperfeinkopplungen zwischen Elektronspins und Kernspins aufgrund des Fermi-Kontaktes (und oft auch der Spin-Orbit-Kopplung) ein quantenmechanischer Ansatz benötigt. Wie in Kapitel 11.2 beschrieben, werden hierzu die Molekülfragmente, an denen die Spindichte der ungepaarten Elektronspins zu erwarten ist, für jeden Moment entlang der MD-Trajektorie extrahiert (siehe Abb. 19 für beide Fragmente). Die abgeschnittenen chemischen Bindungen werden dann mittels Wasserstoffatomen abgesättigt und diese Bindung dann mit Hilfe einer quantenchemischen Geometrieoptimierung optimiert, um etwaige Artefakte durch ungewünschte Bindungslängen zu vermeiden. Für die Geometrieoptimierung und den folgenden Berechnungen der Hyperfein-Kopplungen für $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{TrpC}^{\bullet+}$ hat sich in der Literatur das Hybrid-Dichtefunktional B3LYP und der Basissatz EPR-II als geeignete Wahl herauskristallisiert [77, 111]. Durch den Hybrid-Ansatz des B3LYP Funktionals, welches einen prozentualen Anteil des exakten Hartree-Fock Austauschs besitzt, kann die Spindichte hinreichend gut beschrieben werden. Der Basissatz EPR-II ist eine spezielle Konstruktion für magnetische Eigenschaften, da bei anderen Standardbasissätzen kernnahe Funktionen nicht akkurat beschrieben werden und eine gewisse Flexibilität in Kernnähe fehlt. Diese Flexibilität ist allerdings von entscheidender Bedeutung (vor allem für den Fermi-Kontakt), weswegen auf einen speziell entwickelten Basissatz wie EPR-II für magnetische Eigenschaften zurückgegriffen werden sollte. Mit diesem Ansatz können so Hyperfein-Kopplungen akkurat für eine beliebige Anzahl von statischen Bildern innerhalb einer MD-Trajektorie berechnet und so die gesamten Bewegungen der Radikale erfasst werden.

Dieser Ansatz unterscheidet sich von vorherigen Arbeiten, in denen normalerweise zeitabhängige Relaxationseffekte von nur bestimmten Freiheitsgraden in der Geometrie der jeweiligen Radikale untersucht wurden. Beispielsweise untersuchten Kattnig *et al.* [111] und Grüning *et al.* [76] den Effekt von einem einzigen dihedralen Winkel in den Radikalen $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{TrpC}^{\bullet+}$ und der librationalen Bewegung der Radikale. Hierzu wurde die Grundzustandsgeometrie des jeweiligen Radikals genutzt und in der quantenchemischen Rechnung nur der jeweilige Freiheitsgrad schrittweise (auf einem Gitter) verändert. Für jeden Datenpunkt in der MD-Trajektorie wurde dann ein Wert aus den wenigen DFT-Rechnungen genutzt, um so eine Trajektorie von Hyperfein-Kopplungen zu generieren. Auch wenn dieser Ansatz elegant ist und spezifische Modulationen gezielt untersucht werden können, bildet er nicht die reale Dynamik der Molekülfragmente ab. Eine weitere Motivation für die selektive Untersuchung von Modulationen in den vorherigen Arbeiten war die Nutzung der Bloch-Wangness-Redfield-Theorie, welche wie in Kapitel 7.6.1 beschrieben, für zu schnelle Fluktuationen, wie sie in den MD-Simulationen zu finden sind, nicht anwendbar ist [76]. Die in diesem Bericht entwickelte Methode besitzt diese Limitierung nicht und somit können alle Bewegungen der MD-Simulationen berücksichtigt werden.

Ein limitierender Faktor stellt allerdings die Anzahl an DFT-Simulationen dar. In der hier berechneten MD-Simulation mit 953 ns Länge und einem Zeitschritt von 500 fs würde die Extraktion aller Strukturen zu einem unrealistischen und unnötigen Ressourcenbedarf führen. Aus diesem Grund muss ein größerer Zeitschritt korrekt geschätzt werden, um den Rechenbedarf zu reduzieren und gleichzeitig genaue Spindynamiken zu erfassen.

Hierzu wurden die ersten 10 ns der MD-Trajektorie mit unterschiedlichen Zeitschritten ($dt = 500 \text{ fs}$, 1 ps, 5 ps, 10 ps, 50 ps, 100 ps, 200 ps, 500 ps) simuliert und die Singulett-Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit aufgetragen, um zu untersuchen, bei welchem dt die Simulationen voneinander abweichen. Die Simulation von 10 ns mit $dt = 500 \text{ fs}$ erforderte bereits 20,000 DFT-Berechnungen sowohl für das FAD- als auch für das TrpC-Radikal. In Abb. 21 sind Plots der Singulett-Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Zeit für ein 4-Spinsystem mit unterschiedlichen Zeitschritten dt dargestellt.

Dieses System umfasste die Kernspins N5 und N10 für das $\text{FAD}^{\bullet-}$ -Radikal sowie N1 und H1 für das $\text{TrpC}^{\bullet+}$ -Radikal, wie in Abb. 10 beschrieben. Das Magnetfeld $|\mathbf{B}| = 1 \text{ mT}$ ist entlang der Z-Achse ausgerichtet und die Rekombinationsrate beträgt $k = 10 \mu\text{s}^{-1}$. Darüber hinaus wurde eine zeitabhängige dipolare Wechselwirkung in die Berechnungen einbezogen, die aus der MD-Trajektorie berechnet wurde. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass $dt = 500 \text{ ps}$ höchstwahrscheinlich nicht alle Bewegungen erfasst, während $dt = 200 \text{ ps}$ prinzipiell ausreicht, um dieses System genau zu modellieren. Dies ist ein überraschendes Ergebnis, da bekannt ist, dass Vibrationen eine kürzere Zeitskala haben, für die der bestimmte Zeitschritt zu groß wäre, um diese Bewegungen effektiv zu erfassen. Wir gehen davon aus, dass entweder die schnelleren Bewegungen die Singulett-Überlebenswahrscheinlichkeit nicht beeinflussen oder die Hyperfein-Wechselwirkungen sich aufgrund von Vibrationen nicht signifikant ändern. Auch wenn die in Abb. 21 dargestellte Evaluation nur für 10 ns anstatt der gesamten Trajektorie durchgeführt wurde, kann sie als gute Referenz für den gewählten Zeitschritt für Struktur-Extraktionen genutzt werden. Eine Evaluation über die gesamte MD-Trajektorie würde hier die genauere Wahl für weitere mögliche Effekte gewesen sein. Wie bereits erwähnt, ist dies jedoch rechnerisch nicht durchführbar, da die vielen erforderlichen DFT-Berechnungen zusätzliche Strategien erfordern würden. Aus diesem Grund ist es ratsam,

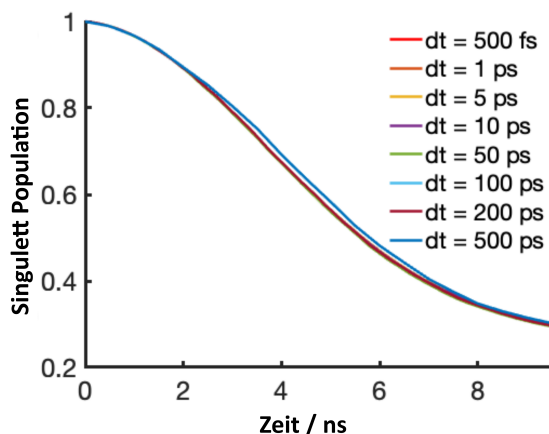


Abbildung 21: Singulett-Überlebenswahrscheinlichkeit für die ersten 10 ns einer MD-Trajektorie des SKRP in Er-Cry4a beeinflusst durch unterschiedlich feine Hyperfein-Tensor Fluktuationen. Genutzte Parameter für die Simulation werden im Text beschrieben. Die Simulationen wurden mit unterschiedlichen Zeitschritten dt durchgeführt, um zu beurteilen, welcher Zeitschritt ausreicht, um Radikalpaarprozesse mit den beschriebenen MD-Daten zu modellieren.

ein geeignetes Mittel zwischen Rechenbedarf und Genauigkeit zu wählen. Für weitere Simulationen verwenden wir daher $dt = 50$ ps, um sicherzustellen, dass alle wichtigen Bewegungen der Spin-Wechselwirkungen erfasst werden, während die Berechnungen gleichzeitig rechnerisch machbar bleiben. Es sei darauf hingewiesen, dass die Berechnung der Hyperfein-Wechselwirkungen für die $0,953 \mu\text{s}$ -MD-Trajektorien mit einem Zeitschritt von 50 ps zu insgesamt 19,060 quantenchemischen Berechnungen führte. Diese umfassten eine Geometrieoptimierung des Wasserstoffs zur Sättigung der offenen Bindungen sowie die Berechnung der Hyperfein-Kopplungs-Tensoren mithilfe der Software Gaussian16 [65].

Mit dieser Strategie war es möglich, für sämtliche Hyperfein-Kopplungen und ihre Fluktuationen der Kernspins des $\text{FAD}^{\bullet-}$ und $\text{TrpC}^{\bullet+}$ zu berechnen. In Abbildung 22 wird exemplarisch die Fluktuation des N5-Kernes in $\text{FAD}^{\bullet-}$ gezeigt.

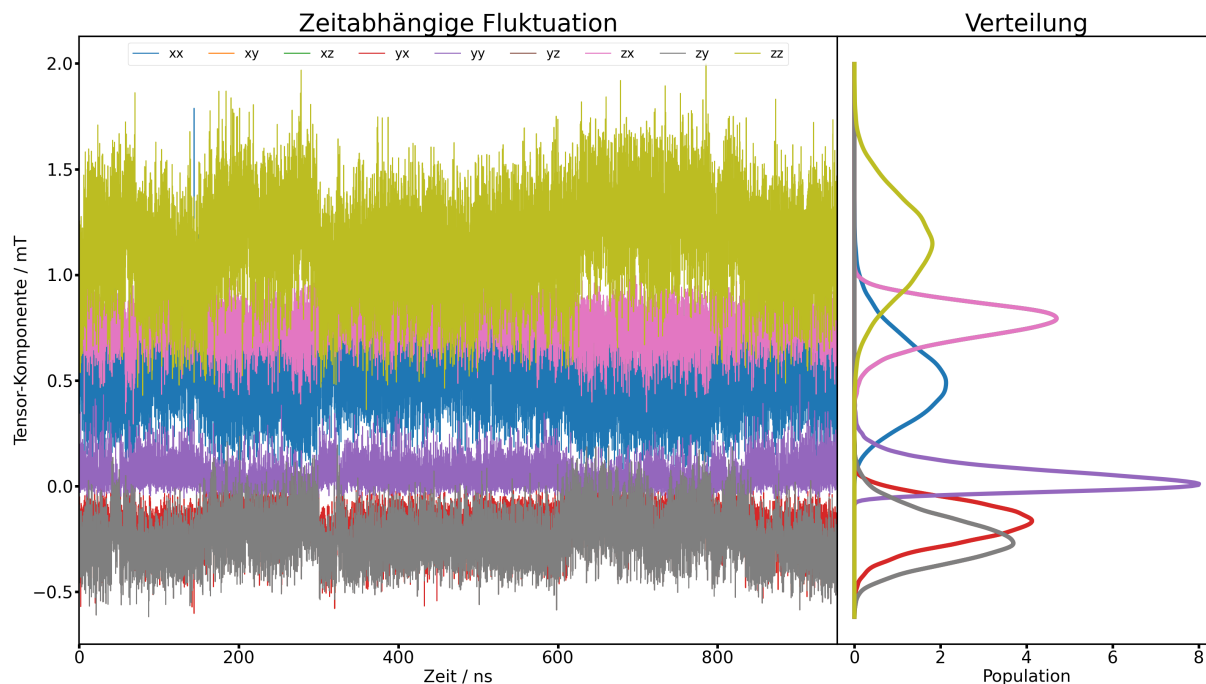


Abbildung 22: Hyperfein-Kopplungstensor für N5 des $\text{FAD}^{\bullet-}$ Radikals (in mT) über eine 953 ns MD-Simulation von ErCry4a.

Zu erkennen ist die deutlich stärkere Fluktuation und Kopplungsmagnitude im Vergleich zum dipolaren Wech-

selwirkungstensor. Hier kann eine maximale Standardabweichung von bis zu 0.21 mT für die ZZ-Komponente festgestellt werden. Wie in anderen Publikationen beschrieben, ist der Relaxation durch die Hyperfein-Kopplungen als prägnantester Effekt in der Spindynamik zu erwarten. Ähnlich wie bei der dipolaren Wechselwirkung wird ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit der Vergleich zwischen einem statischen und einem dynamischen Bild des Spin-korrelierten Radikalpaares sein. Aus diesem Grund werden auch hier für das statische Szenario die über die MD-Trajektorie gemittelten Hyperfein-Tensoren für die in diesem Bericht genutzten Kernspins berechnet. In Tabelle 16 und 17 werden die gemittelten Hyperfein-Kopplungen für die in den folgenden Kapiteln genutzten Kernspins gezeigt.

Tabelle 16: Gemittelte Hyperfein-Tensoren für das $\text{FAD}^{\bullet-}$ -Radikal des ErCry4a-Proteins basierend auf einer 953 μs -MD-Trajektorie. Die Struktur von $\text{FAD}^{\bullet-}$ und die Bezeichnungen der einzelnen Atome sind in Abbildung 10 zu finden. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $A_{xy} = A_{yx}$ usw.

Atom	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
N5	0,520	0,044	1,143	-0,173	0,773	-0,243
N10	0,182	0,021	0,392	-0,052	0,254	-0,070
H6	-0,243	-0,440	-0,343	-0,047	-0,101	0,016
H8 ₁	0,140	0,138	0,166	-0,030	-0,054	0,043
H8 ₂	0,394	0,467	0,397	-0,004	-0,001	0,016
H8 ₃	0,392	0,465	0,395	-0,004	-0,001	0,016
H β ₁	0,396	0,468	0,399	-0,004	-0,001	0,016

Tabelle 17: Gemittelte Hyperfein-Tensoren für das $\text{TrpH}^{\bullet+}$ -Radikal des ErCry4a-Proteins basierend auf einer 953 μs -MD-Trajektorie. Die Struktur von $\text{TrpH}^{\bullet+}$ und die Bezeichnungen der einzelnen Atome sind in Abbildung 10 zu finden. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $A_{xy} = A_{yx}$ usw.

Atom	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
N1	0,527	0,291	0,226	0,358	0,293	0,214
H1	-0,664	-0,507	-0,046	0,180	-0,013	-0,340
H2	-0,384	-0,168	-0,589	-0,207	0,096	-0,031
H4	-0,650	-0,708	-0,345	0,167	-0,115	-0,153
H6	-0,201	-0,240	-0,355	-0,137	-0,046	0,119
H7	-0,421	-0,427	-0,196	0,104	-0,091	-0,122
H β ₁	0,228	0,196	0,269	-0,053	-0,089	0,044

Es zeigt sich, dass, ähnlich wie in Arbeiten zuvor [76, 77, 111, 254], das Stickstoffatom N5 $\text{FAD}^{\bullet-}$ die stärkste Kopplung mit einem Elektronspin aufweist. In Bezug auf die Magnetorezeption von migrierenden Singvögeln wird dieser Kernspin durch seine prägnante Anisotropie in Z-Richtung (senkrecht zur FAD-Molekülebene) als ausschlaggebend beschrieben [87, 254]. Insgesamt konnten 14 Kernspins identifiziert werden, welche eine signifikante Kopplung zu den jeweiligen Elektronespins besitzen. Ein Spinsystem von insgesamt 16 Spins (14 Kernspins und 2 Elektronspins) ist hinreichend groß genug, um die fluktuierende Umgebung zu beschreiben und gleichzeitig einen realistischen Ressourcenbedarf mit den in Kapitel 11.3 beschriebenen numerischen Parametern zu erhalten. Auch wenn die hier implementierte MC-SSE-Methode mehr Kerne zulassen würde, würde die zusätzliche Inklusion von schwach wechselwirkenden Kernspins wenig Einfluss auf die Spindynamik haben; der Ressourcenbedarf würde allerdings exponentiell steigen. Dies wird vor allem in Bezug auf voll dynamische Spindynamik-Simulationen wichtig, da die Evaluation des zeitlich abhängigen Propagators (wie in Kapitel 9 beschrieben) durch den Input/Output in jedem Zeitschritt limitierend wird. Zusätzlich kann auf ein noch größeres System extrapoliert werden, sollten signifikante Unterschiede in den Effekten durch hochfrequente magnetische Felder in den Spindynamik-Simulationen für das große 16 Spins-System im Vergleich zu einem kleinen Spinsystem (< 7 Spins) gefunden werden. Im nächsten Kapitel sollen nun die hier berechneten Resultate für die Untersuchung von möglichen Effekten durch hochfrequente oszillierende Felder, wie in Kapitel 11.2 beschrieben, durchgeführt und diskutiert werden.

12.3 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder

Die Untersuchung, ob HF MF mit niedriger Amplitude (27–0,42 μT) einen chemischen Einfluss auf ein biologisches System mittels des Radikalpaar-Mechanismus haben, erfordert die systematische Auswertung vieler Parameter bei einem gleichzeitig hohen rechnerischen Ressourcenbedarf. Hierbei sind Eigenschaften wie Größe des Spinsystems, Dauer der Kohärenzzeit des Spin-korrelierten Radikalpaares, Anzahl an Spin-selektiven Reaktionswegen und Geschwindigkeit dieser Wege, Fluktuationen der Spin-Spin-Interaktionen, relative Orientierung der externen MF und Unterschiede zwischen Breitband und monofrequenter Hochfrequenzstrahlung sicherlich die wichtigsten Parameter. Aber auch neue physikalische Effekte, wie bspw. der chiral-induzierte Spin-Selektivität (CISS) Effekt [148], die Elektron-Spin-Triade [108, 109] und der Quanten-Zeno Effekt [118], könnten einen potentiellen Einfluss auf chemische Ausbeuten haben. Um den Parameterraum in dieser Arbeit einzugrenzen (und einen systematischen Vergleich der drei biologischen Systeme zu gewährleisten) sollen die Spinsysteme daher auf die drei übergeordneten Bereiche in Kapitel 11.1 untersucht werden.

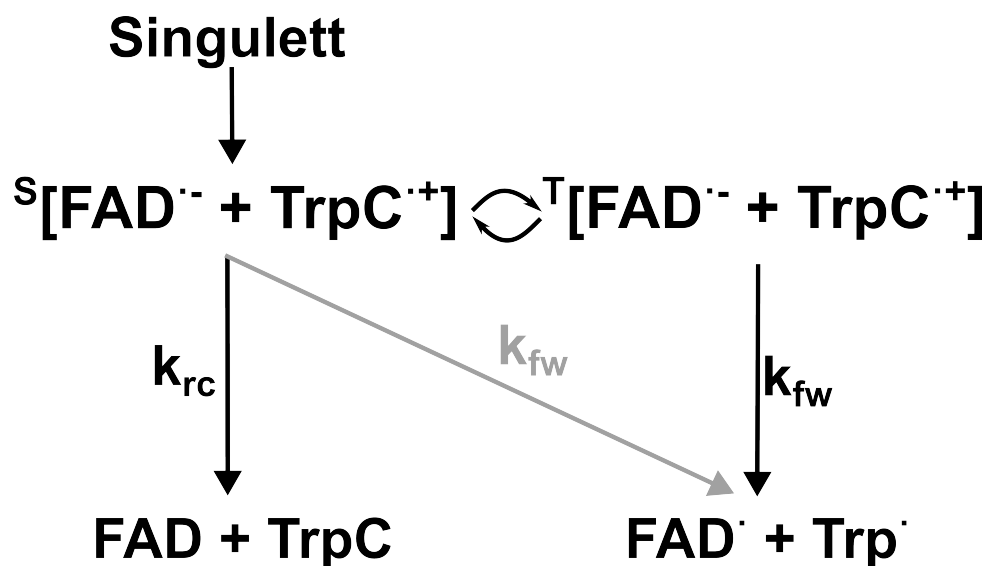


Abbildung 23: Illustration des Cryptochrom-Spinsystems und berücksichtigter Reaktionswege. In allen Untersuchungen wird das Radikalpaar als im Singulett-Zustand geboren angenommen, welches durch einen lichtinduzierten Elektronentransfer entsteht, vgl. Abb. 19. Es liegen drei Reaktionswege vor, wobei der erste (k_{rc}) die Rekombination in den Grundzustand widerspiegelt. Die anderen beiden Reaktionspfade (k_{fw}) sind als voranschreitende Reaktion zum in der Literatur beschriebenen Signalzustand des Cryptochrom-Proteins zu betrachten. Bei der Untersuchung von Effekten durch Berücksichtigung von statischen und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wird k_{fw} des Singulett-Zustandes (grau) nicht berücksichtigt und ein symmetrischer Zerfall von k_{fw} und k_{rc} angenommen ($k_{fw} = k_{rc} = 1 \cdot 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$).

Im Falle von Cryptochrom soll nun zuerst das 16-Spin-System und mögliche Einflüsse durch HF MF unter Berücksichtigung von vollkommen *statischen* Spin-Spin-Wechselwirkungen und unter Berücksichtigung eines vollkommen *dynamischen* Systems untersucht werden. Insgesamt liegen hier 19 Spin-Wechselwirkungen vor, von denen zwei die Zeeman-Wechselwirkung der Elektronspins mit dem geomagnetischen Feld (49 μT) und zwei die Zeeman-Wechselwirkung der Elektronspins mit den HF MF darstellen. Zusätzlich werden 14 Hyperfein-Kopplungen mit den in Kapitel 12.2 beschriebenen Kernspins und die dipolare Wechselwirkung zwischen den Elektronspins berücksichtigt. Abbildung 23 zeigt die Berücksichtigung der Reaktionspfade in dem Cryptochrom-Spinsystem. Hierbei ist k_{rc} die Spin-selektive Reaktion der Rekombination in den Grundzustand, welche nur im Singulett-Zustand durchführbar ist. Zusätzlich existiert noch ein nichtselektiver Reaktionspfad, welcher zur Oxidation des $\text{FAD}^{\bullet-}$ und der Reduktion des $\text{TrpC}^{\bullet+}$ zu den neutralen radikalischen Spezies führt. In der Literatur werden diese Zustände häufig mit dem Signalzustand in Verbindung gebracht, die weitgehend zu einem strukturellen Wechsel des Cryptochrom-Proteins führen und somit das Protein als Initiator für eine folgende biologische Kaskade aktivieren [254].

Oft wird zusätzlich eine Lebenszeit von 1 μs für das Radikalpaar in Cryptochrom-Proteinen angenommen [77, 86, 111], die auch hier im folgenden Kapitel genutzt werden soll.

12.3.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen

Das $[\text{FAD}^{\bullet-} - \text{TrpC}^{\bullet+}]$ Spinsystem soll auf einen möglichen Effekt durch schwache HF MF in Bezug auf die Dynamik der Spin-Spin-Wechselwirkungen untersucht werden. Zunächst ist es wichtig, den Effekt der HF MF in Relation zum statischen geomagnetischen Feld ($49 \mu\text{T}$), welches entlang der Z-Richtung des Spinsystems gewählt wurde, zu evaluieren. Abbildung 24 illustriert den Effekt von HF MF, welche entlang der drei kartesischen Raumrichtungen angelegt wurden, auf das 16 Spinsystem.

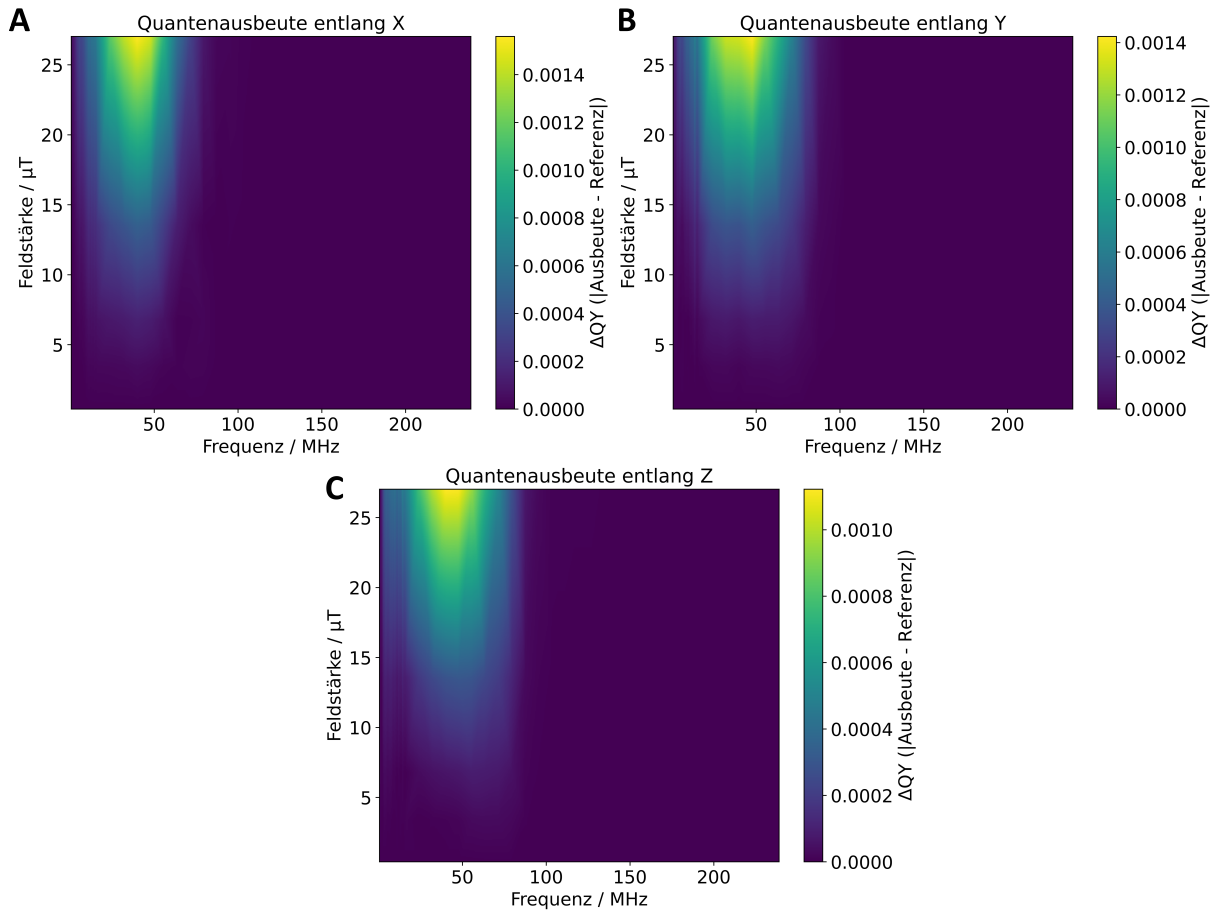


Abbildung 24: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und statischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 12.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet. A) Modulierte Quantenausbeute mit HF MF entlang der X-Richtung des molekularen Bezugssystems. B) Modulierte Quantenausbeute mit HF MF entlang der Y-Richtung des molekularen Bezugssystems. C) Modulierte Quantenausbeute mit HF MF entlang der Z-Richtung des molekularen Bezugssystems.

In allen drei Szenarien zeigt sich, dass für höhere Frequenzen ab 100 MHz nur wenig bis kein Effekt zu erkennen ist. Dies steht im Einklang mit den Untersuchungen von Leberecht *et al.* [134], welche eine obere Grenze für die Störung von Cryptochromen durch Hochfrequenzstrahlung von $\sim 115 \text{ MHz}$ annehmen. Unter 100 MHz kann vor allem im Bereich von 50 MHz ein Effekt gefunden werden. Dies ist im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten Arbeit, welche Untersuchungen an Spinsystemen des Cryptochrom-Proteins in der Abwesenheit des Erdmagnetfelds und deutlich stärkeren oszillierenden MF untersuchte [147]. Luo *et al.* konnten hier für 60 MHz Magnetfeldern den größten Effekt in Bezug auf die Änderung des Rekombinationsprodukts finden. Die Änderung der Quantenausbeute ΔQY in Abbildung 24 ist in allen drei Szenarien gering mit Maximalwerten von 0.0012 bei einer Frequenz von 40 MHz und $27 \mu\text{T}$ Feldstärke (Z-Richtung). Ein ähnlicher Trend kann auch für die beiden anderen Raumrichtungen gefunden werden. Generell wird ΔQY nur geringfügig durch die Richtung der oszillierenden MF beeinflusst und ein Fokus auf eine Raumrichtung ist für dieses Projekt hinreichend. Der Effekt der HF MF bzw. die Änderung der Quantenausbeute ΔQY soll in späteren Kapiteln näher quantifiziert werden. In Abbildung 24 wird ein völlig statisches Bild der Spin-Spin-Wechselwirkungen angenommen. Nun sollen die Auswirkungen der dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen, die in dem Cryptochrom Protein zu finden sind, näher betrachtet wer-

den. Wie in Ref. [147] beschrieben, wird eine Integrationszeit von 5–7 μs benötigt, um die Quantenausbeute für ein Radikalpaar mit einer Lebenszeit von 1 μs akkurat zu beschreiben. Die Berechnung der quantenchemischen Hyperfein-Interaktionen kann allerdings aufgrund des hohen Ressourcenbedarfs nicht für eine solch lange MD-Trajektorie berechnet werden. Aus diesem Grund wird die 953-ns MD-Trajektorie verwendet, um eine ausreichend lange Trajektorie zu erzeugen. Hierzu wird angenommen, dass sich das System schon bei 953 ns in einem Equilibrium befindet und dass Ergodizität und Stationarität erreicht wurden. Somit kann die Trajektorie durch alternierende Spiegelung verlängert und so eine 7 μs Trajektorie geschaffen werden. Abbildung 25 zeigt exemplarisch die verlängerte Trajektorie für den N5-Kernspin des $\text{FAD}^{\bullet-}$.

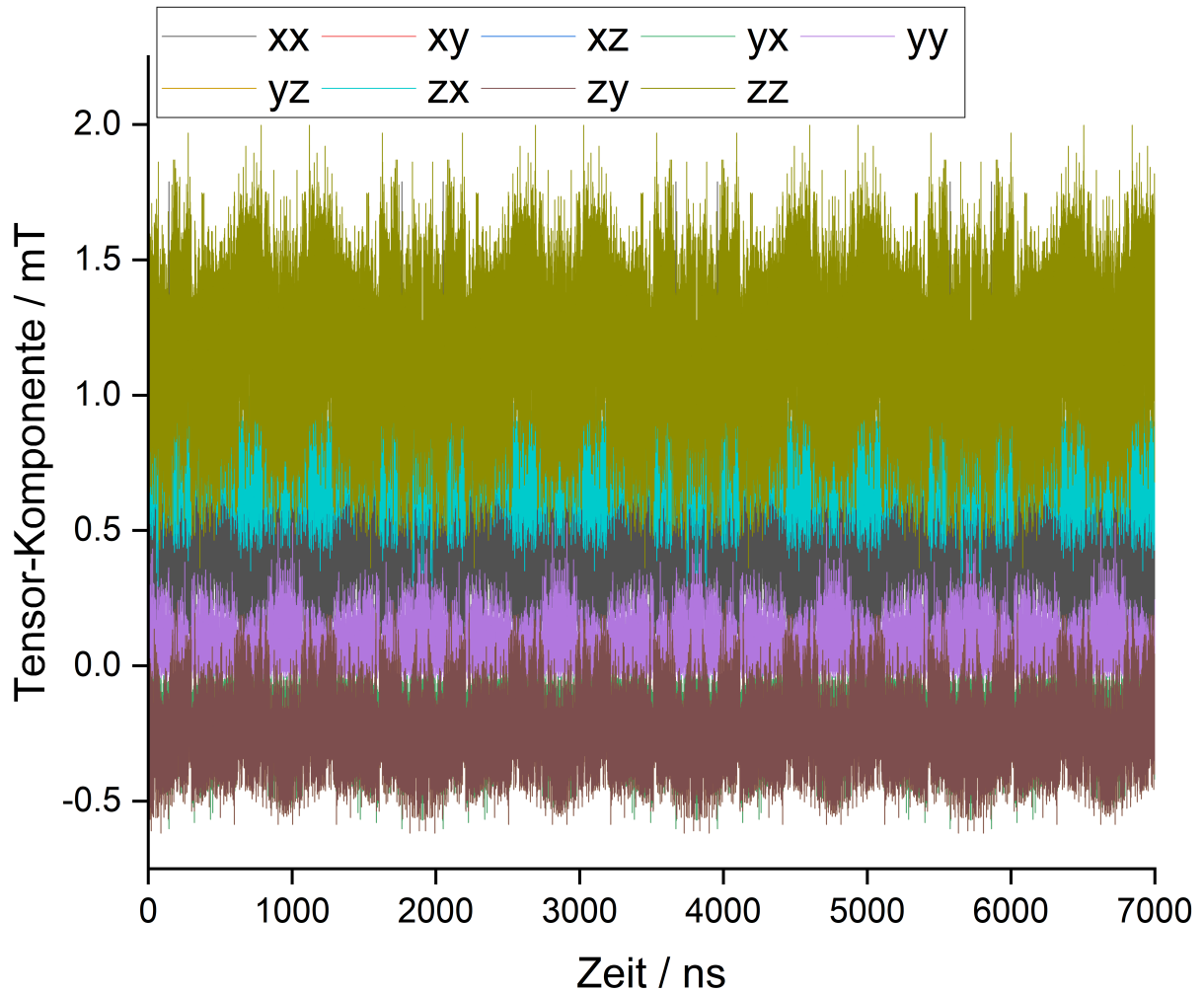


Abbildung 25: Künstlich verlängerte Fluktuationen der Hyperfein-Kopplungselemente des N5 Kernspins von $\text{FAD}^{\bullet-}$ in ErCry4a, welche bis 7 μs erweitert wurden, um mit den Integrationsgrenzen der Spindynamik Simulationen übereinzustimmen. Als Grundlage wurde eine 953 ns MD-Simulation des ErCry4a Proteins verwendet.

Mit Hilfe dieser Verlängerung kann sichergestellt werden, dass Spin-Spin-Fluktuationen in einem möglichst realistischen Ansatz entlang der vollen Spindynamik-Simulation berücksichtigt werden. In Abbildung 26 wurde nun diese Trajektorie genutzt, um mögliche Effekte durch hochfrequente Strahlung unter Inklusion von Protein-Fluktuationen zu finden.

Im Vergleich zum statischen Bild ist ΔQY deutlich geringer mit einem Maximalwert von 0.00029 für 64 MHz und 27 μT . Somit findet sich hier ein ähnliches Minimum wie bei den statischen Simulationen, welches allerdings ca. eine Größenordnung schwächer ist. Dieses Ergebnis ist durch die starken Spinrelaxationseffekte, induziert durch die 15 fluktuierenden Spin-Spin-Wechselwirkungen, zu erwarten. Unter 27 μT (ebenso im statischen Fall) nehmen die Effekte durch hochfrequente Magnetfelder drastisch ab und es kann ein quadratisch abfallender Trend innerhalb einer Frequenz gefunden werden (je mehr Intensität, desto stärker der Effekt).

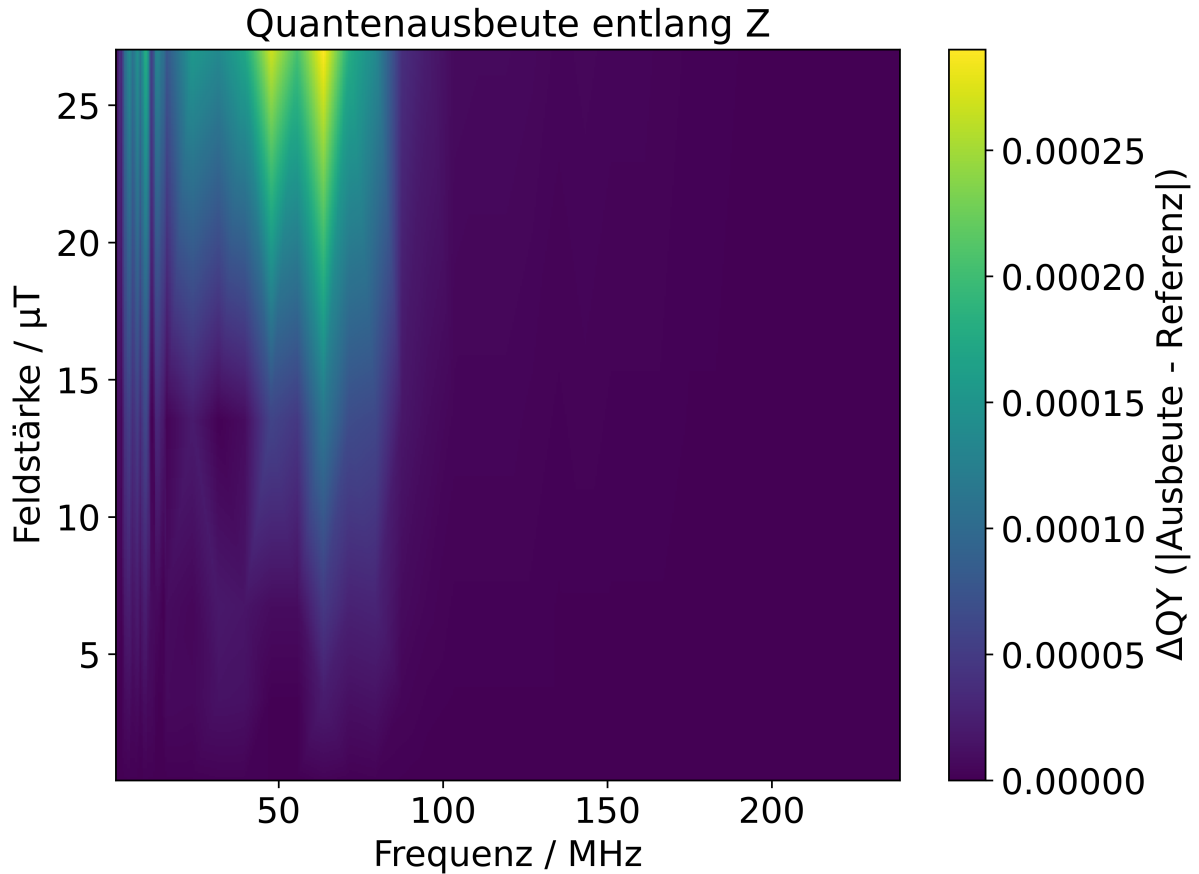


Abbildung 26: Durch (in Z-Richtung gesetzte) hochfrequente Magnetfelder modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 12.2. Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wurden hier bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik Simulation übereinzustimmen. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche hochfrequente Magnetfelder berechnet.

12.3.2 Asymmetrische Reaktionswege

Das symmetrische Reaktionsbild, wie es im vorherigen Kapitel genutzt wird, ist hilfreich für die Untersuchung von spezifischen Effekten, wie die Zeitabhängigkeit der Spin-Spin-Wechselwirkungen, wird jedoch in einem realistischen System selten vorliegen. Im Falle des Cryptochrom wird jedoch angenommen, dass sowohl der Singulett- als auch der Triplett-Zustand des Spin-korrelierten Radikalpaares in einen Signalzustand laufen können, wohingegen nur der Singulett-Zustand rekombinieren kann (siehe Abbildung 19B). Somit wird eine Asymmetrie zwischen den beiden Radikalpaarzuständen hinsichtlich ihrer Terminierung geschaffen, die die Effekte von HF MF auf die Spindynamik signifikant beeinflussen kann.

Abbildung 27 zeigt den Effekt von HF MF auf ein 16 Spinsystem mit asymmetrischen Reaktionspfaden. Hierbei wird angenommen, dass $k_{fw} = k_{rc} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$. Es ist zu erkennen, dass auch wie zuvor ein ähnlicher Trend bezüglich der maximalen Änderung im Bereich von 40–50 MHz mit einer Feldstärke von $27 \mu\text{T}$ zu finden ist. Allerdings ist die effektive Änderung mit einem Maximalwert von 0.0005 deutlich kleiner als bspw. im symmetrischen statischen Fall.

Abbildung 28 zeigt die Änderung von $|\Delta QY|$ für asymmetrische Rekombinationsraten unter zusätzlicher Berücksichtigung von dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen. Ähnlich wie im Falle der symmetrischen Rekombination wird die Änderung der Quantenausbeute durch die zusätzlichen dynamischen Effekte der intrinsischen Spin-Spin-Wechselwirkungen zudem reduziert.

Hierbei lässt sich eine maximale Änderung von 0.00019 finden, was im Vergleich zum statischen, symmetrischen Bild im vorherigen Kapitel deutlich niedriger ist. Somit werden die Effekte der HF MF durch die Fluktuationen der Spin-Spin-Wechselwirkungen allgemein deutlich verringert. Zum Vergleich soll nun ein kleines Spinsystem, welches in vielen früheren Studien zur Beschreibung von magnetischen Feldeffekten genutzt wird, untersucht werden.

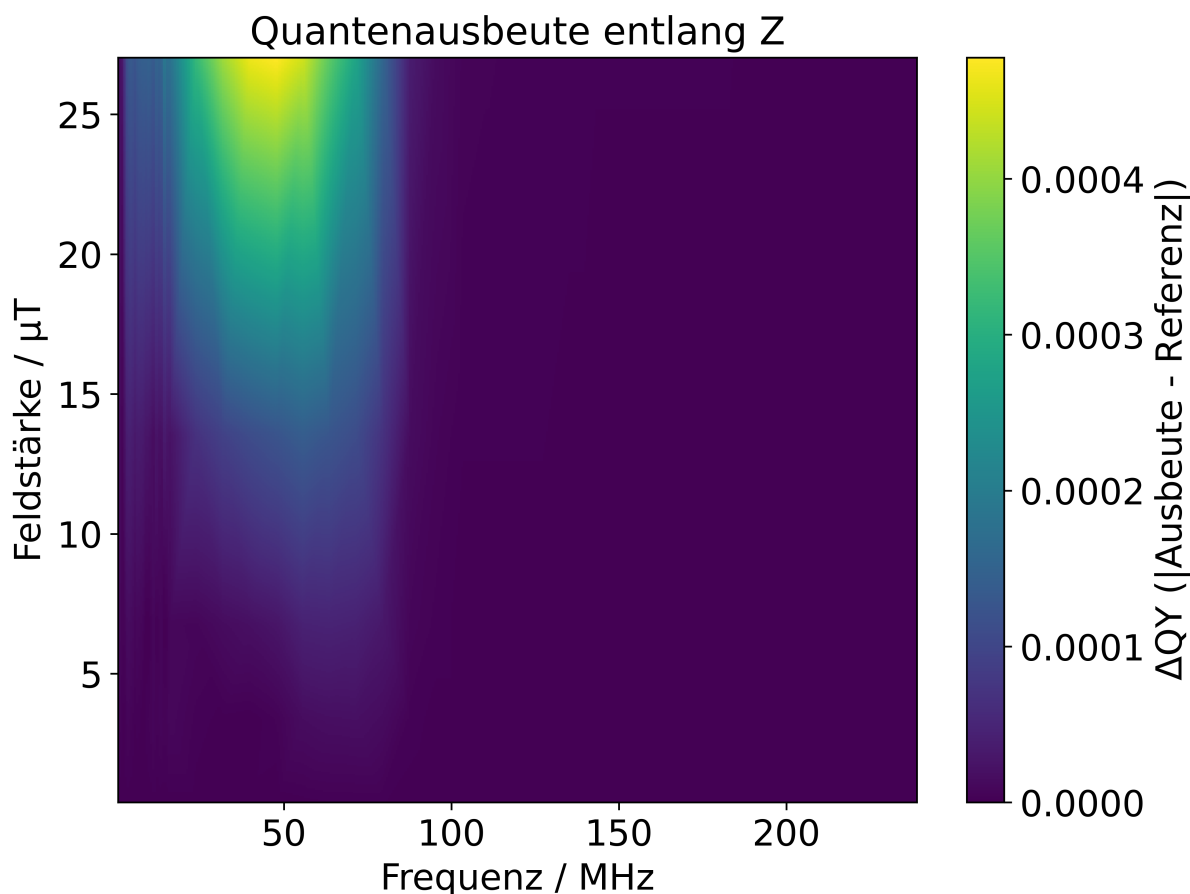


Abbildung 27: Durch (in Z-Richtung gesetzte) HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und statischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 12.2. Zusätzlich wurde für den Singulett-Zustand der Reaktionsweg mit k_{fw} hinzugefügt, um asymmetrische Prozesse zu berücksichtigen. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

12.3.3 Reduzierte Spinsysteme

Viele Studien, die sich mit magnetischen Feldeffekten und auch oszillierenden MF beschäftigen, nutzen kleinere künstliche Spinsysteme. In diesem Kapitel wollen wir den Unterschied zwischen dem oben beschriebenen realistischen Spinsystem und einem reduzierten Spinsystem untersuchen. Hierzu soll jeweils nur eine Hyperfein-Interaktion für die beiden Radikale zur Verfügung stehen. Im Falle von $\text{FAD}^{\bullet-}$ soll der N5-Kern, als am stärksten koppelnder Kern, und für $\text{TrpC}^{\bullet+}$ der N1-Kern, welcher ebenfalls stark mit dem Radikal koppelt, genutzt werden. Beide Radikale sind durch die dipolare Wechselwirkung verbunden. Es wird hier eine symmetrische Reaktionsrate für den Singulett- und Triplett-Zustand angenommen. Abbildung 29 zeigt die Änderung der Quantenausbeute für ein statisches Spinsystem. Im Vergleich zum größeren 16 Spinsystem ist zunächst auffällig, dass wesentlich weniger Frequenzen einen Einfluss auf die Quantenausbeute haben. Dies lässt sich durch die deutlich kleinere Anzahl an Eigenwerten und dementsprechend weniger Übergangsdifferenzen zwischen Energieniveaus erklären. Wie von Leberecht *et al.* [134] beschrieben, korreliert die Frequenz der magnetischen Felder direkt mit dem Eigenwertspektrum des Spinsystems. Somit können nur wenige Frequenzen einen Einfluss auf ein solches Spinsystem besitzen. Da die Spin-Spin-Wechselwirkungen zudem vergleichsweise schwach sind, werden auch nur kleinere Frequenzen einen Einfluss, wie in Abbildung 29 zu sehen, besitzen. Allerdings ist die Änderung der Quantenausbeute in diesem Szenario signifikant mit einem Wert von 0.036 bei 8 MHz, was deutlich höher ist als in allen zuvor untersuchten Systemen. Zusätzlich wird dieser Effekt bis zu 3.375 nT sichtbar, mit einer Änderung von ~ 0.0045 .

Wenn nun dynamische Effekte der Spin-Spin-Wechselwirkungen berücksichtigt werden, ändert sich das Bild ähnlich wie zuvor. Die induzierte Spin-Relaxation bewirkt eine Verringerung der Änderung der Quantenausbeute auf einen Maximalwert von 0.022 bei 27 μT und 8 MHz, wobei dieser Wert dennoch erheblich über dem der größeren Spinsysteme liegt.

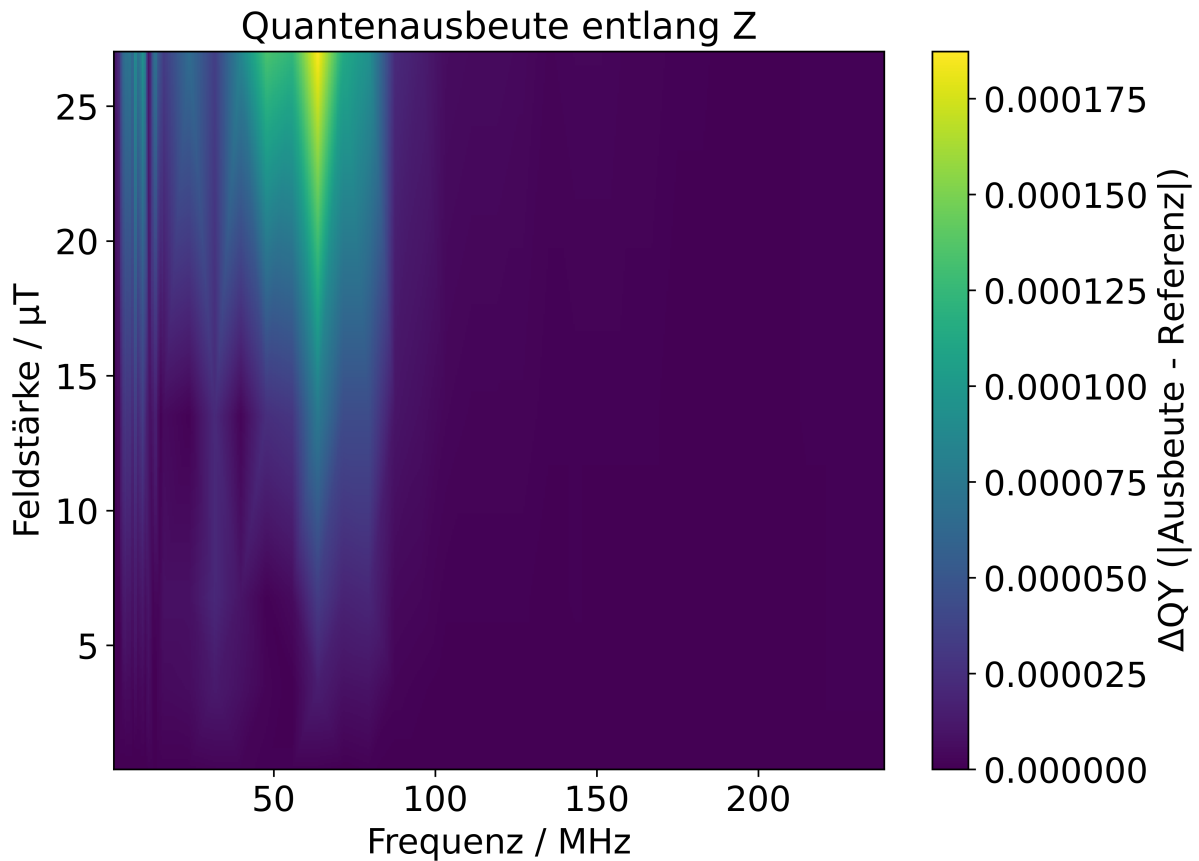


Abbildung 28: Durch (in Z-Richtung gesetzte) HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 12.2. Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wurden hier bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik Simulation übereinzustimmen. Zusätzlich wurde für den Singulett-Zustand der Reaktionsweg mit k_{fw} hinzugefügt, um asymmetrische Prozesse zu berücksichtigen. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

Es wird deutlich, dass durch die Berücksichtigung eines artifiziell kleinen Spinsystems (in dem die chaotische Fluktuation des Systems stark reduziert ist) bestimmte Frequenzen durch Resonanzbedingungen auch einen erhöhten Effekt bei der Änderung der Quantenausbeute im Falle von HF MF aufweisen können. Allerdings ist das hier untersuchte reduzierte Spinsystem für das $[\text{FAD}^{\bullet-}-\text{TrpC}^{\bullet+}]$ Radikalpaar als unrealistisch anzusehen. Zudem muss quantifiziert werden, ob eine Änderung der Quantenausbeute von 0.022 als signifikant einzustufen ist (siehe Kapitel 16).

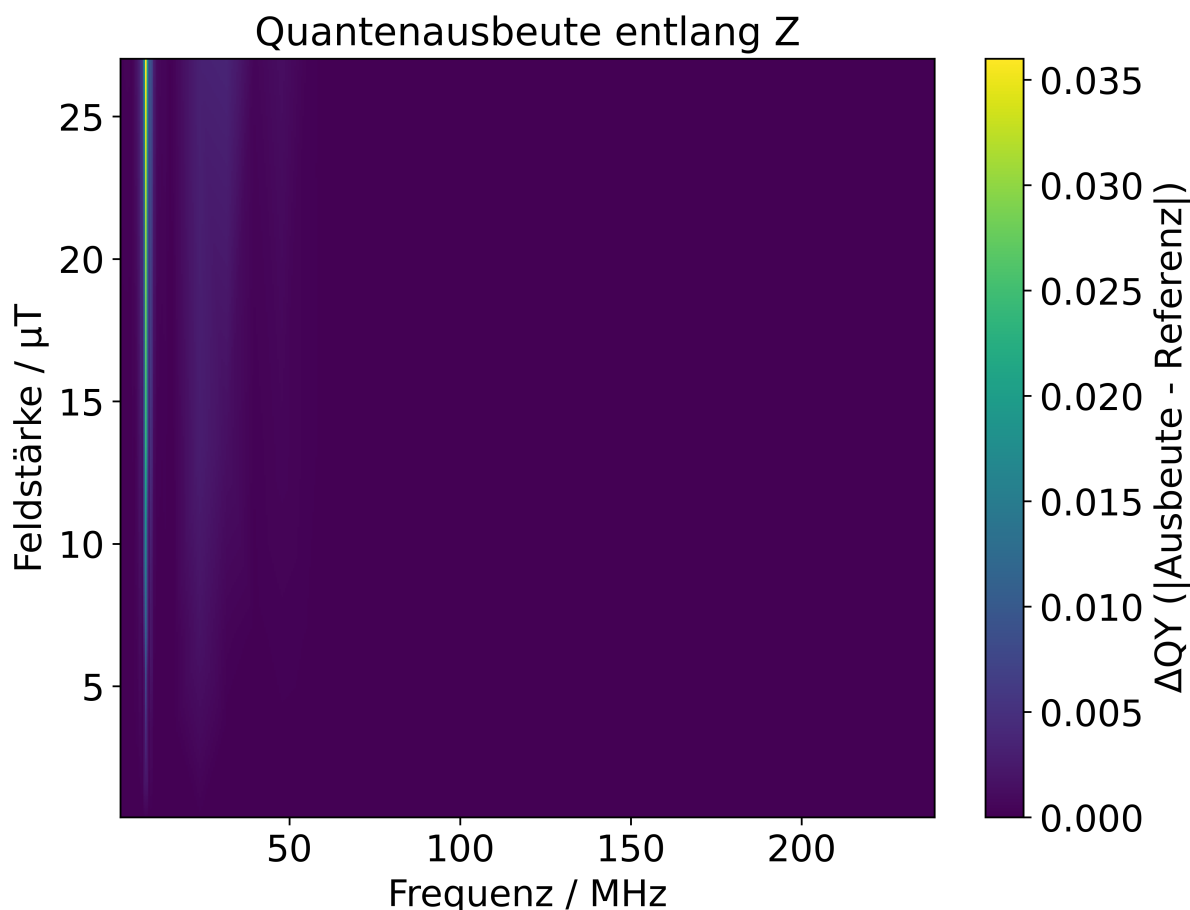


Abbildung 29: Durch hochfrequente Magnetfelder modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikal-paares (4 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen aus Kapitel 12.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

13 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die Lipidperoxidation

Die Lipidperoxidation könnte als ein potenzieller chemischer Prozess, welcher von schwachen MF beeinflusst werden kann, identifiziert werden. Bei der Lipidperoxidation werden hochreaktive Peroxo-Lipide ($\text{ROO}^\bullet$, siehe Abbildung 31A) durch radikalische Reaktionen (induziert durch $\text{OH}^\bullet$ oder $\text{HOO}^\bullet$ Radikale) in Membranschichten erzeugt [207]. Neben experimentellen Befunden [132] und der exzessiven Diskussion in wissenschaftlichen Zusammenfassungen [257] konnte die Lipidperoxidation auch theoretisch untersucht werden [207].

Hierbei konnte gezeigt werden, dass in dieser Reaktionskette Spin-korrelierte Radikalpaare in Form von F-Paaren entstehen und diese Spin-selektive Folgereaktionen aufweisen können (siehe Abbildung 31B) [207]. Zusätzlich konnten erste Untersuchungen zu magnetischen Feldeffekten statischer Felder theoretisch durchgeführt und gefunden werden [207]. Hier war ein wichtiger Befund, dass die dipolare Wechselwirkung zwischen dem Spin-korrelierten Radikalpaar, bestehend aus zwei Peroxo-Lipiden, und einem weiteren Peroxo-Lipid in naher Umgebung einen magnetischen Feldeffekt signifikant beeinflussen kann. Ein potenzieller magnetischer Feldeffekt kann hier somit durch die Konzentration an vorhandenen Peroxo-Lipiden dirigiert werden. Der potenzielle Effekt von schwachen HF MF konnte allerdings noch nicht untersucht werden. Aus diesem Grund soll die Lipidperoxidation auch in diesem Bericht näher analysiert und potenzielle magnetische Feldeffekte durch schwache HF MF identifiziert werden. Hierzu wird, ähnlich wie bei dem Spin-korrelierten Radikalpaar des Cryptochroms, ein großes Spinsystem (12 Peroxo-Lipide) mit einem kleinen Spinsystem (Peroxo-Lipide) verglichen.

13.1 Relevanz für den Menschen

Die Lipidperoxidation hat tiefgreifende Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und wird vor allem mit dem Begriff des oxidativen Stresses in Verbindung gebracht. Besonders hervorzuheben ist die Bildung reaktiver

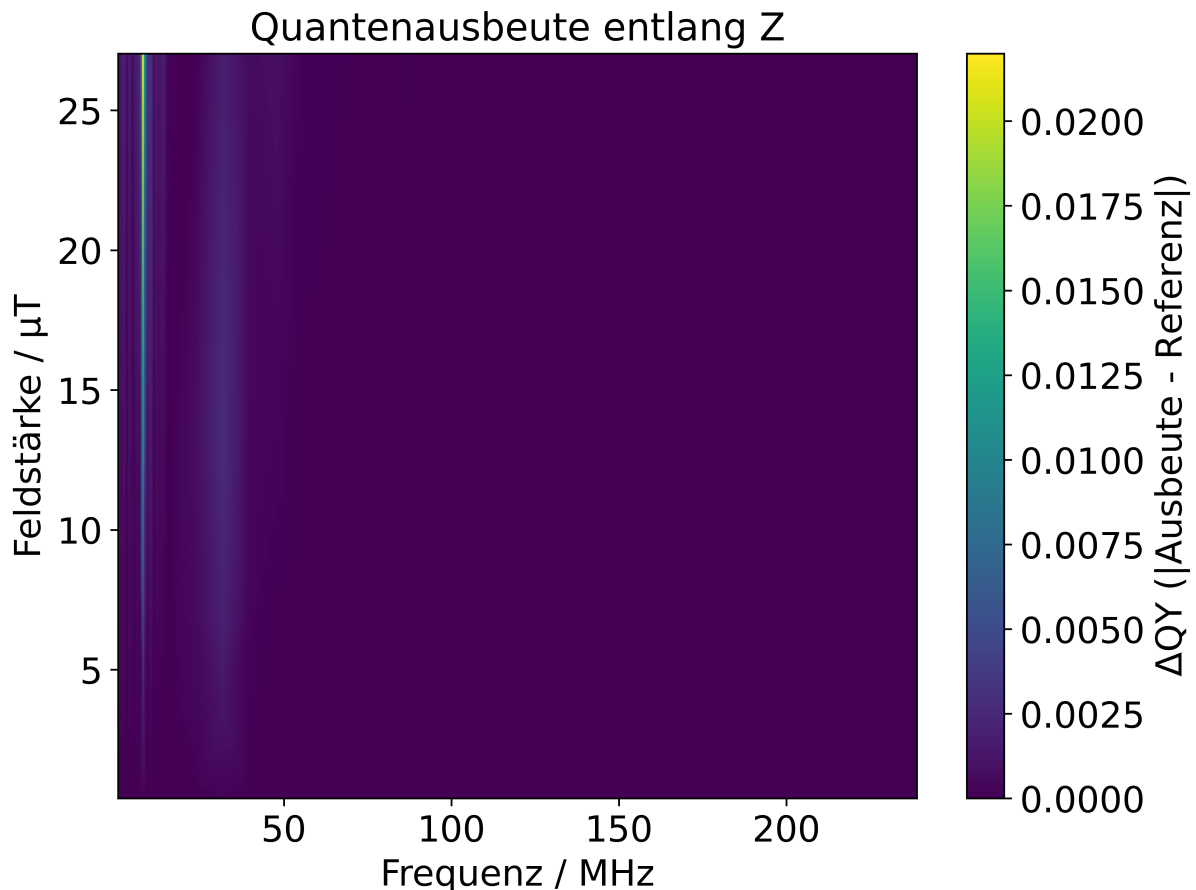


Abbildung 30: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (4 Spinsystem, $k_{fw}=k_{rc}=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 12.2. Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wurden hier bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik-Simulation übereinzustimmen. Als Referenzausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

Aldehyde wie Malondialdehyd (MDA) und 4-Hydroxy-2-nonenal (HNE), die während der Lipidperoxidation entstehen können [36]. Diese Moleküle reagieren mit DNA und bilden Addukte, die Mutationen wie "Frameshifts" und Basenpaar-Substitutionen hervorrufen können. Solche Mutationen sind als treibende Kräfte für die Karzinogenese bekannt. Beispielsweise wurde nachgewiesen, dass DNA-MDA-Addukte selbst bei gesunden Individuen in einer Konzentration von etwa 5.400 Addukten pro Zelle in der menschlichen Leber vorkommen [36]. HNE-Addukte stehen zudem in direktem Zusammenhang mit Mutationen im p53-Gen, das eine zentrale Rolle in der Tumorentstehung spielt [40].

Ein weiterer zentraler Aspekt betrifft kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die Atherosklerose. Oxidative Schäden, die durch die Lipidperoxidation in "Low-Density"-Lipoproteinen (LDL) verursacht werden, spielen eine Schlüsselrolle in der Entstehung dieser Erkrankung. Die Oxidation von Linol- und Arachidonsäure innerhalb von LDL-Partikeln fördert die Bildung von Fettstreifen in den Arterienwänden, die als Frühstadium der Atherosklerose gelten [220].

Im Bereich der Neurodegeneration zeigt sich die Lipidperoxidation ebenfalls als kritischer Faktor. Aufgrund des hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren im Gehirn ist dieses besonders anfällig für durch freie Radikale verursachte Schäden. Studien haben erhöhte Konzentrationen von Lipidperoxidationsprodukten wie HNE in betroffenen Regionen des Gehirns von Alzheimer-Patienten nachgewiesen [146]. HNE-Addukte interagieren mit Histonen, was die DNA-Schutzfunktion dieser Proteine beeinträchtigt und die Anfälligkeit der DNA für oxidativen Stress erhöht [48]. Darüber hinaus wurden HNE-Addukte in neurofibrillären Verwicklungen und senilen Plaques identifiziert, die charakteristisch für neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson und Demenz sind [170].

Zusammenfassend verdeutlichen diese Erkenntnisse die weitreichende Bedeutung der Lipidperoxidation für die menschliche Gesundheit, insbesondere ihre Rolle in der Karzinogenese, kardiovaskulären Erkrankungen und neurodegenerativen Prozessen. Die potenzielle Erhöhung von Peroxo-Lipiden durch externe schwache Magnetfel-

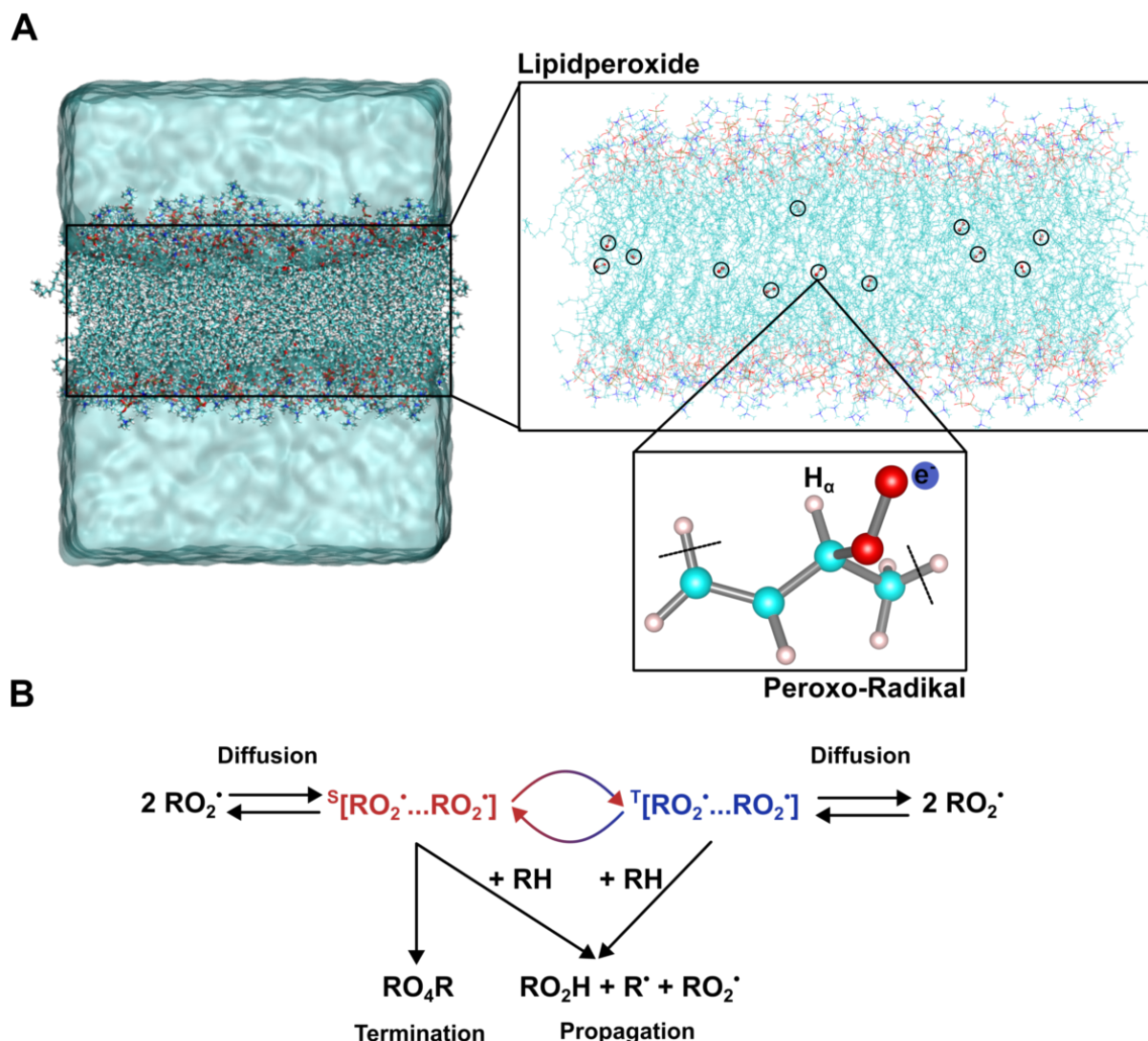


Abbildung 31: A) Illustration der Lipiddoppelschichtmembran in einer Wasserbox, welche für die MD Simulation in Ref. [207] verwendet wurde. Insgesamt sind 12 Peroxo-Lipide in dieser Membran zu finden. Der Ausschnitt eines einzelnen Peroxo-Lipids zeigt die in diesem Projekt genutzte Struktur zur Berechnung der Hyperfein-Tensoren. Wie in Ref. [207] zeigt nur das H_α eine hinreichend starke Kopplung. Die gestrichelten Linien zeigen die Positionen an denen die Fragmentstruktur mit Wasserstoffatomen abgesättigt wurde an. B) Postulierter Radikalpaar-Mechanismus der Lipidperoxidation [207]. Die Spin-selektive Reaktion geschieht im Singulett Zustand und führt zur Termination der radikalischen Reaktionskette. In der nicht selektiven Reaktion werden neue Peroxo-Lipide gebildet, welche dann durch zufällige Begegnung mit einem weiteren Peroxo-Lipid ein Spin-korreliertes F-Paar bilden kann. Zusätzlich können die Spin-korrelierten F-Paare durch die Flexibilität der Doppelschichtmembran voneinander weg diffundieren.

der könnte dementsprechend zu einem erhöhten Risiko einer zellulären Schädigung führen.

13.2 Molekulardynamik und Extraktion von Spin-Spin-Wechselwirkungen

Um mögliche magnetische Feldeffekte durch HF MF in der Lipidperoxidation realistisch zu beschreiben, muss das fluktuierende Umfeld der Peroxo-Lipide akkurat beschrieben werden. Ähnlich wie beim Cryptochrom-Radikalpaar bietet sich hierfür die Nutzung molekulardynamischer Trajektorien an. Das in dieser Studie verwendete Modell der Lipid-Doppelschicht basiert auf dem Lipid 1-Palmitoyl-2-linoleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (PLPC), welches zur Klasse der Phosphatidylcholine (PC) gehört. PC-Lipide sind die am häufigsten vorkommenden Lipide in tierischen und menschlichen Zellmembranen, wo sie eine strukturelle Grundlage bilden [238].

Das untersuchte System besteht aus einer Lipid-Doppelschicht, die insgesamt 255 Lipide in beiden Monoschichten umfasst, von denen 12 radikalisiert waren. Die Peroxo-Lipid-Radikale enthalten eine Peroxidgruppe, die

an die Linoleoyl-Kette des PLPC-Lipids am C313-Kohlenstoffatom gebunden ist (siehe Abb. 31A). Die Stereochemie der Doppelbindungen, die an die Peroxidgruppe angrenzen, wurde als *z* und *e* gewählt, wodurch das Peroxo-Radikal das 13*ze*-Isomer darstellt.

Die in einer früheren Studie beschriebenen All-Atom-Molekulardynamik-Simulationen [207] werden in der vorliegenden Studie als Grundlage zur Berechnung der wichtigen Spin-Spin-Interaktionen verwendet. Die hier eingesetzte Simulation umfasst die letzten 1360 ns der 5000 ns langen Trajektorie aus der vorherigen Untersuchung [207]. Dieser Zeitraum wurde gewählt, um sicherzustellen, dass das untersuchte System im Gleichgewicht ist.

Die NAMD-Berechnungen [184] verwenden ein Langevin-Thermostat, um die Temperatur des Systems bei $T = 310$ K zu kontrollieren. Das System besteht aus 93 210 Atomen, darunter 255 PC-Lipide in einer Doppelschicht sowie der umgebenden Wasserbox (TIP3P-Modell in NAMD). Während der Simulation wurden die Koordinaten aller Atome in den Lipidradikalen alle 1 ps gespeichert.

Zur Extraktion von Spin-Spin-Interaktionen wurden zwei Peroxo-Radikale ausgewählt. Hierbei wurden das $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ und das $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$ -Radikal gewählt, da diese zu Beginn der 1360 ns nahe beieinander liegen, was zur Entstehung eines F-Paares führen kann.

Ähnlich wie beim Cryptochrom konnten nun für beide Radikale dipolare Wechselwirkungen berechnet werden. Für jedes Radikal wurden somit 12 zeitlich aufgelöste dipolare Spin-Spin-Interaktionen entlang der MD-Trajektorie berechnet. Eine beispielhafte Dipol-Tensor-Trajektorie zwischen den beiden spin-korrelierten Radikalen $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ und $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$ ist in Abbildung 32 dargestellt.

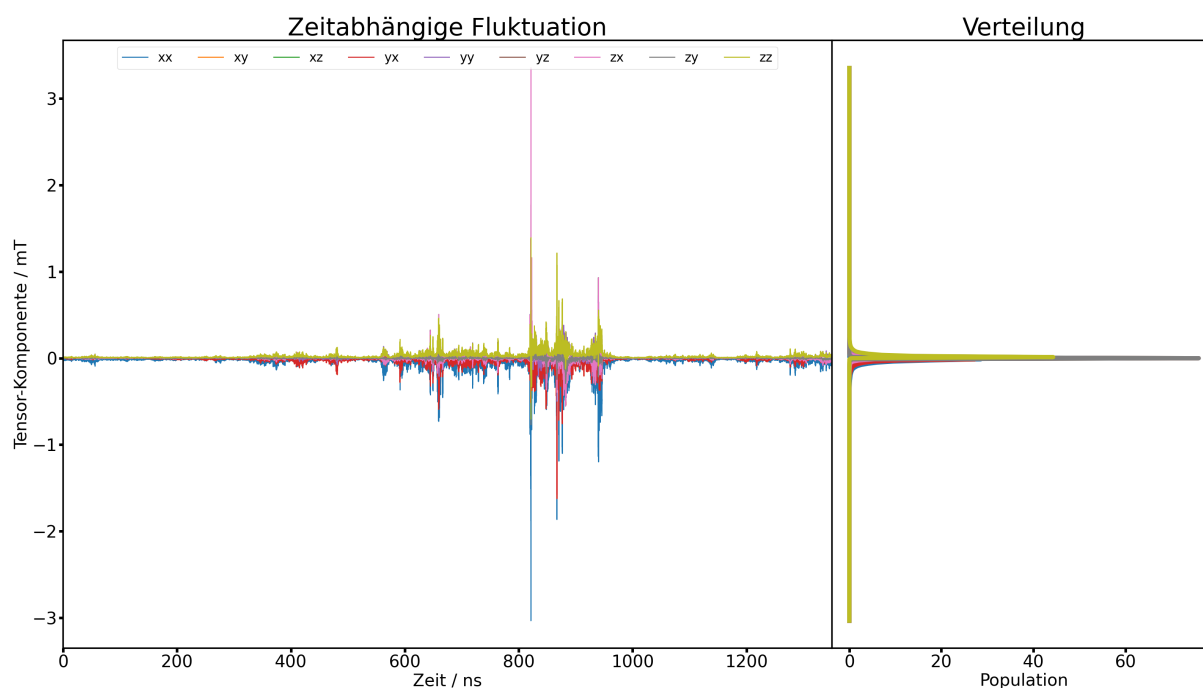


Abbildung 32: Dipolarer Kopplungstensor zwischen $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ und $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$ (in mT) entlang einer 1360 ns MD-Simulation einer Lipid-Doppelschichtmembran.

Wie zu erkennen, ändern sich die Kopplungselemente zwischen den beiden Radikalen drastisch entlang der MD-Trajektorie. Während die Kopplung am Anfang der Trajektorie moderat erscheint (mit Werten unter 1 mT), können im mittleren Bereich der Trajektorie starke Kopplungen bis zu 3 mT gefunden werden. Somit spielt die dipolare Wechselwirkung nicht nur aufgrund der insgesamt 12 Peroxo-Lipid-Radikale eine große Rolle, sondern auch durch ihre teilweise starke Kopplung, die ebenfalls entlang anderer MD-Trajektorien zwischen weiteren Peroxo-Lipid-Radikalen beobachtet werden kann.

Allerdings wird diese starke Kopplung nur durch eine dynamische Betrachtung sichtbar. Werden die gemittelten dipolaren Tensoren entlang der MD-Trajektorie berechnet, zeichnet sich ein anderes Bild ab. Tabelle 18 und 19 zeigen die gemittelten dipolaren Kopplungstensoren für die beiden Radikale $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ und $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$. Viele dipolare Kopplungen sind äußerst schwach (unter 0,1 mT) und nur wenige Kopplungen zwischen Radikalen (z. B. $\text{ROO}_{49}^{\bullet}$) weisen stärkere Werte auf.

Tabelle 18: Gemittelte dipolare Tensoren für das ROO₁₁₅[•]-Radikal basierend auf einer 1,360 ns MD-Trajektorie. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $D_{xy} = D_{yx}$ usw.

Radikal	D_{xx} / mT	D_{yy} / mT	D_{zz} / mT	D_{xy} / mT	D_{xz} / mT	D_{yz} / mT
ROO ₁₁₇ [•]	-0,0443	0,0182	0,0261	-0,0221	-0,0009	0,0001
ROO ₂₆ [•]	-0,0029	-0,0003	0,0032	-0,0038	-0,0008	-0,0005
ROO ₃₀ [•]	-0,0242	-0,0099	0,0341	-0,0250	-0,0158	-0,0030
ROO ₄₉ [•]	-0,2858	0,1049	0,1809	-0,0988	0,0410	0,0548
ROO ₇₅ [•]	-0,0002	-0,0184	0,0186	-0,0167	-0,0090	-0,0131
ROO ₉₀ [•]	-0,0003	-0,0022	0,0024	-0,0032	0,0000	0,0000
ROO ₁₀₇ [•]	-0,0070	-0,0073	0,0142	-0,0026	-0,0006	0,0011
ROO ₁₄₂ [•]	-0,0019	-0,0003	0,0022	-0,0030	-0,0005	-0,0004
ROO ₁₅₁ [•]	0,0079	-0,0068	-0,0011	-0,0225	-0,0242	-0,0274
ROO ₁₅₂ [•]	-0,0206	0,0037	0,0169	0,0054	-0,0099	0,0009
ROO ₂₁₄ [•]	0,0005	-0,0023	0,0018	0,0014	0,0001	-0,0004

Tabelle 19: Gemittelte dipolare Tensoren für das ROO₁₁₇[•]-Radikal basierend auf einer 1,360 ns MD-Trajektorie. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $D_{xy} = D_{yx}$ usw.

Radikal	D_{xx} / mT	D_{yy} / mT	D_{zz} / mT	D_{xy} / mT	D_{xz} / mT	D_{yz} / mT
ROO ₂₆ [•]	-0,0246	-0,0007	0,0252	-0,0103	-0,0220	-0,0051
ROO ₃₀ [•]	-0,0115	0,0037	0,0079	0,0077	0,0004	-0,0001
ROO ₄₉ [•]	-0,2029	0,0484	0,1546	-0,0695	0,0345	0,0241
ROO ₇₅ [•]	-0,0620	0,0246	0,0374	0,0443	0,0779	-0,0022
ROO ₉₀ [•]	0,0058	-0,0137	0,0080	-0,0042	0,0002	0,0005
ROO ₁₀₇ [•]	-0,0103	-0,0043	0,0146	0,0137	0,0002	-0,0001
ROO ₁₄₂ [•]	0,0133	-0,0300	0,0167	-0,0126	-0,0029	-0,0148
ROO ₁₅₁ [•]	-0,0044	-0,0014	0,0058	0,0074	0,0023	-0,0016
ROO ₁₅₂ [•]	0,0341	-0,0531	0,0190	-0,0270	0,0301	0,0737
ROO ₂₁₄ [•]	-0,0007	-0,0003	0,0010	0,0014	0,0002	-0,0001

Werden jedoch die Standardabweichungen berechnet, zeigt sich wieder das stark fluktuierende dynamische Bild. Beispielsweise konnten für die Kopplung zwischen ROO₄₉[•] und ROO₁₁₅[•] Standardabweichungen von bis zu 2,49 mT gefunden werden. Tabelle 20 zeigt die Standardabweichungen der einzelnen Kopplungselemente für die ROO₄₉[•]-ROO₁₁₅[•]-Wechselwirkung.

Tabelle 20: Standardabweichung der Komponenten des dipolaren Tensors zwischen den ROO₄₉[•]- und ROO₁₁₅[•]-Radikalen.

Komponente	Standardabweichung / mT
XX	2.491
XY	2.016
XZ	2.202
YX	2.016
YY	2.406
YZ	1.908
ZX	2.202
ZY	1.908
ZZ	2.120

Somit werden die dipolaren Wechselwirkungen höchstwahrscheinlich zu starker Spinrelaxation führen, die einen magnetischen Feldeffekt unterdrückt.

Die Hyperfein-Wechselwirkungen spielen bei der Lipidperoxidation im Vergleich zum Cryptochrom-Protein eine untergeordnete Rolle. Sampson *et al.* konnten anhand einer statischen DFT-Kalkulation eines Peroxo-Lipid-

Restes zeigen, dass nur das H_α , welches direkt am Kohlenstoff der gebundenen Peroxo-Gruppe sitzt, einen bemerkenswerten Effekt besitzt [207] (siehe Abbildung 31A). Zusätzlich ist die Hyperfein-Wechselwirkung des H_α laut Sampson *et al.* äußerst isotrop. Fluktuationen dieser Hyperfein-Wechselwirkung durch die starken Bewegungen der Lipid-Kette wurden allerdings noch nicht untersucht.

Aus diesem Grund wurden die Hyperfein-Kopplungselemente, ähnlich wie zuvor, mittels DFT für jedes Bild in der 1360 ns langen MD-Simulation berechnet. Hierzu wurde das B3LYP-Funktional und der EPR-III-Basissatz verwendet [175]. Für die DFT-Berechnungen wurde sowohl für das $ROO_{115}^\bullet$ als auch das $ROO_{117}^\bullet$ Peroxo-Lipid ein Molekülfragment wie in Abbildung 31 extrahiert und an den gekennzeichneten gebrochenen Bindungen mit Wasserstoff abgesättigt. Vor der Berechnung der Hyperfein-Kopplungen wurden die beiden Wasserstoffatome geometrisch optimiert, um künstliche Bindungslängen zu vermeiden. Insgesamt wurden so 27 128 DFT-Berechnungen durchgeführt. Um diese enorme Zahl realisierbar zu machen, wurde ein Python-Skript entwickelt, das durch Parallelisierung die Rechnungen effizient auf die in diesem Projekt verfügbaren Hochleistungsmaschinen verteilt und im Anschluss die berechneten Hyperfein-Kopplungen entlang der MD-Trajektorie ordnet. Zur Berechnung der Hyperfein-Kopplungsparameter wurde hier das quantenchemische Programm ORCA genutzt [175].

Abbildung 33 zeigt die Fluktuation des H_α -Hyperfein-Kopplungstensors für das $ROO_{115}^\bullet$ -Radikal entlang der 1360 ns MD-Simulation.

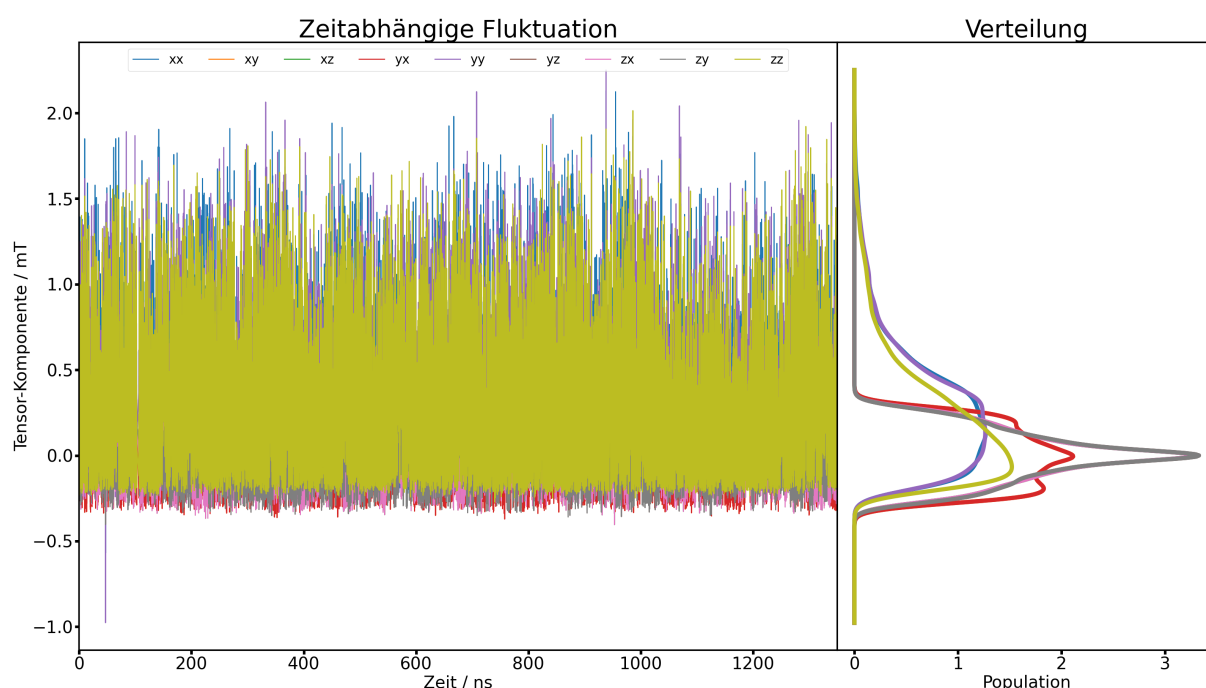


Abbildung 33: Hyperfein-Kopplungstensor des H_α des $ROO_{115}^\bullet$ -Radikals (in mT) entlang einer 1360 ns MD-Simulation einer Lipid-Doppelschichtmembran.

Es wird eine signifikante Fluktuation aller Komponenten gefunden, mit maximalen Standardabweichungen von bis zu 0,347 mT (XX-Komponente). Zudem folgen z. B. die XY/YX-Komponenten keiner einfachen gaußschen Verteilung, da drei Maxima in Abbildung 33 zu erkennen sind (rot). In Tabelle 21 sind die gemittelten Hyperfein-Tensoren für $ROO_{115}^\bullet$ und $ROO_{117}^\bullet$ aufgeführt.

Tabelle 21: Gemittelte Hyperfein-Tensoren für die $ROO^\bullet$ -Radikale $ROO_{115}^\bullet$ und $ROO_{117}^\bullet$ basierend auf einer 1,360 ns MD-Trajektorie. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $A_{xy} = A_{yx}$ usw.

Radikal	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
$ROO_{115}^\bullet$	0,278	0,278	0,212	-0,008	-0,001	-0,004
$ROO_{117}^\bullet$	0,299	0,289	0,220	-0,002	0,000	-0,009

Ähnlich wie bei Sampson *et al.* werden auch bei der Mittelung über die MD-Trajektorie äußerst isotrope Hyperfein-Kopplungen gefunden. Zudem ist die Kopplung zum Elektronenspin in beiden Radikalen sehr ähnlich,

was darauf schließen lässt, dass die MD-Simulation lokal einen equilibrierten Zustand erreicht hat. Verglichen mit Kernspins aus dem Cryptochrom-Radikalpaar zeigt sich, dass die Hyperfein-Kopplungen schwach sind (vgl. N5 in $\text{FAD}^{\bullet-}$: 1,143 mT). Ebenso liegen die Fluktuationen der Hyperfein-Kopplungen in derselben Größenordnung wie die gemittelten Werte, was unterstreicht, dass die Dynamik der Spin-Spin-Interaktionen für die Spindynamik entscheidend ist. Die hier erhaltenen Parameter werden im nächsten Kapitel zur Untersuchung der Spindynamik und potenzieller Effekte durch HF MF verwendet.

13.3 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder

In diesem Kapitel sollen mögliche magnetische Feldeffekte durch schwache HF MF an Radikalpaaren, die in der Lipidperoxidation eine Rolle spielen, untersucht werden. Als Reaktionsschema soll hier, ähnlich wie bei Sampson *et al.*, ein Radikalpaar, das im Triplet-Zustand geboren wird und in zwei chemische Reaktionen terminieren kann, berücksichtigt werden. Abbildung 34 stellt den gewählten Ansatz dar. Bemerkenswert ist hier, dass sich der initiale Zustand aus einer Mischung von T_0 , T_- und T_+ ergibt und so der Mittelwert der Quantenausbeute aller drei Zustände in den Simulationen berücksichtigt werden muss. Ähnlich wie beim Cryptochrom-Protein wird zunächst ein symmetrischer Reaktionsverlauf angenommen, um die Effekte von statischen und dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen zu untersuchen. Anschließend wird der Propagationsweg des Singulett-Zustands (grau) zusätzlich berücksichtigt und realistische Reaktionsraten aus Ref. [207] angenommen.

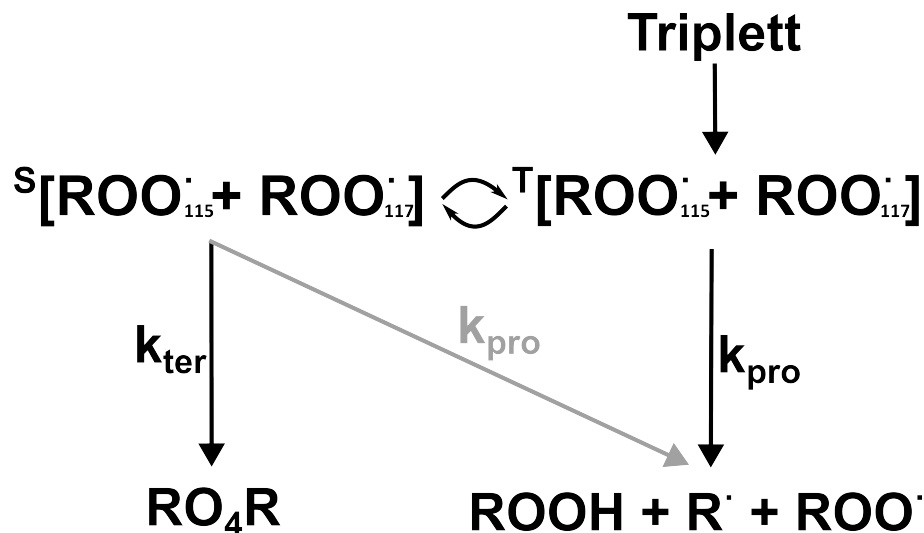


Abbildung 34: Illustration des Peroxo-Lipid-Spinsystems und berücksichtigter Reaktionswege. In allen Untersuchungen wird das Radikalpaar als im Triplet-Zustand geboren angenommen, welches durch eine zufällige Begegnung entsteht (F-Paar) [207]. Es liegen drei Reaktionswege vor, wobei der erste (k_{ter}) die Termination der radikalischen Kaskade bildet. Die anderen beiden Reaktionspfade (k_{pro}) sind als voranschreitende Reaktion und Entstehung weiterer Radikale, die spin-korrelierte Radikalpaare bilden können, zu betrachten. Bei der Untersuchung von Effekten durch Berücksichtigung von statischen und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wird k_{pro} des Singulett-Zustands (grau) nicht berücksichtigt und ein symmetrischer Zerfall von k_{ter} und k_{pro} angenommen ($k_{\text{ter}} = k_{\text{pro}} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$).

Ähnlich wie beim Cryptochrom-Protein wird hier ein statisches geomagnetisches Feld in Z-Richtung des MD-Bezugssystems gewählt. Für die Beschreibung des großen Spinsystems werden insgesamt 12 Peroxo-Lipide und zwei Wasserstoff-Kernspins der Peroxo-Lipide $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$ und $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ betrachtet (23 Spin-Spin-Wechselwirkungen). Somit wird hier ein 14-Spinsystem für die Beschreibung eines realistischen Spinsystems genutzt. Für die Evaluation der Effekte mit statischen und dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen wird eine Lebenszeit von $1 \mu\text{s}$ angenommen. Diese ist im Falle der Lipidperoxidation als eher unrealistisch anzusehen und wird im späteren Verlauf geändert. Nichtsdestotrotz kann dieser Ansatz genutzt werden, um einen direkten Vergleich mit dem Cryptochrom-System zuzulassen.

13.3.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen

Zunächst soll der Effekt der Richtung des jeweiligen HF MF untersucht werden. Abbildung 35 zeigt die Änderung der Quantenausbeute bei Berücksichtigung von statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen und der Inklusion von HF

MF in alle drei kartesischen Raumrichtungen. Es zeigt sich, dass potenzielle Effekte für alle drei Szenarien nur in den sehr niedrigen Frequenzbereichen zu finden sind. Dies lässt sich durch die insgesamt schwachen Spin-Spin-Wechselwirkungen (wie in Kapitel 13.2 diskutiert) erklären. Durch die schwachen dipolaren Interaktionen und Hyperfein-Kopplungen können zwar viele Eigenzustände gefunden werden, die Aufspaltung der Energieniveaus ist allerdings gering. Somit können nur niedrige Frequenzen einen Einfluss auf das Spinsystem haben und Frequenzen von 50 MHz liegen bereits außerhalb des Eigenwertspektrums in dem großen 14-Spinsystem.

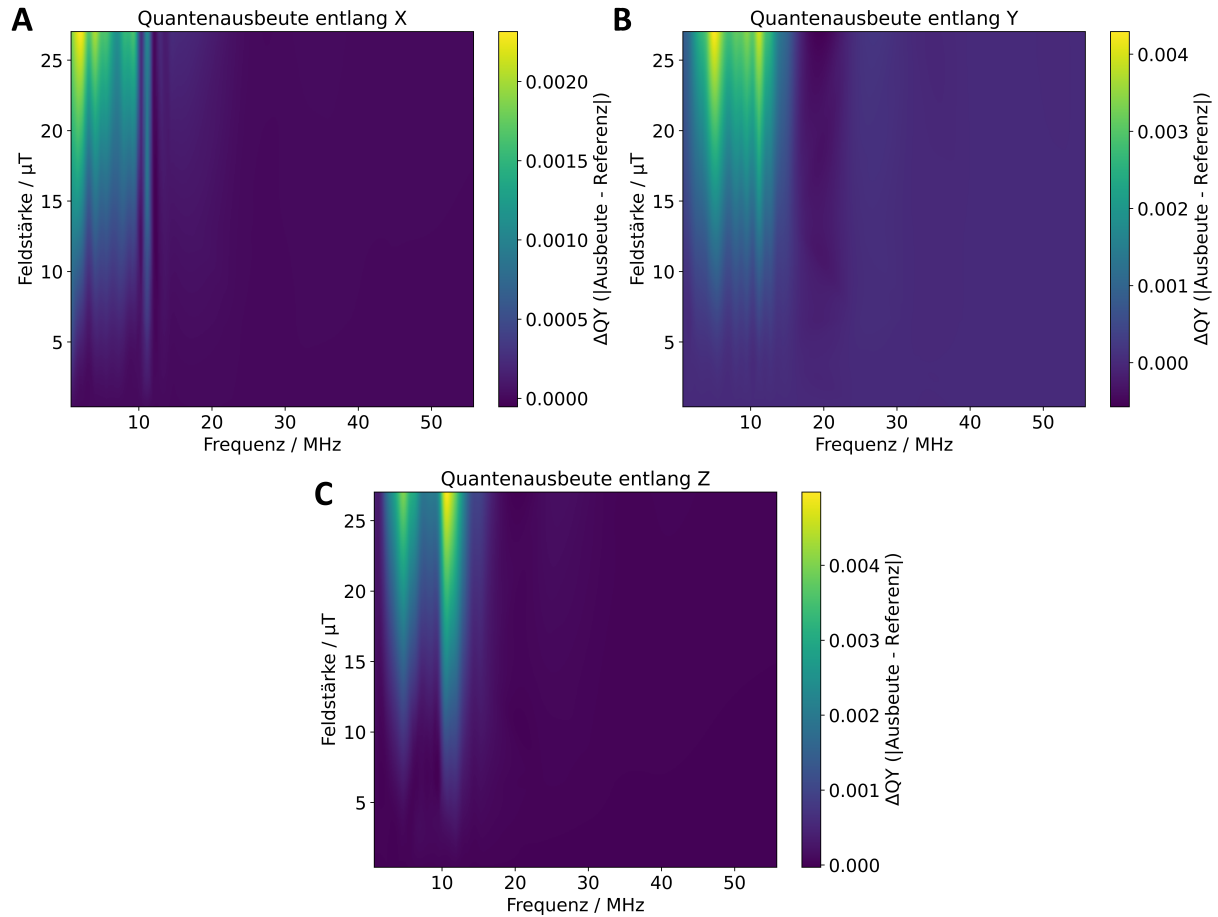


Abbildung 35: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines spinkorrelierten Peroxo-Lipid-Radikalpaares (14-Spinsystem, $k_{\text{ter}} = k_{\text{pro}} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und statischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 13.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet. A) Modulierte Quantenausbeute mit hochfrequenten Magnetfeldern entlang der X-Richtung des molekularen Bezugssystems. B) Modulierte Quantenausbeute mit hochfrequenten Magnetfeldern entlang der Y-Richtung des molekularen Bezugssystems. C) Modulierte Quantenausbeute mit HF MF entlang der Z-Richtung des molekularen Bezugssystems.

Durch eine höhere Konzentration an Radikalen oder die Lokalisierung aller Radikale an einem Ort würde sich höchstwahrscheinlich auch im höheren Frequenzbereich eine Änderung bemerkbar machen. Allgemein finden sich allerdings nur kleine Änderungen der Quantenausbeute (maximale Änderung: 0.0047 bei 10 MHz) mit ähnlichen Magnituden wie schon im Cryptochrom-Fall. Zwar kann hier für die X- und Y-Richtung ein breiteres Spektrum der Quantenausbeuteänderung im Vergleich zur Z-Richtung gefunden werden, jedoch ist die allgemeine Stärke des Effekts äußerst ähnlich. Somit kann auch hier ein Fokus auf die Z-Richtung für folgende Untersuchungen gesetzt werden. Abbildung 36 visualisiert die Quantenausbeuteänderung durch die Inklusion von dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen. In Abbildung 36A wird der Effekt unter Berücksichtigung der 1,360 ns-Trajektorie gezeigt, wohingegen Abbildung 36B die auf bis zu 7 μs verlängerte Trajektorie berücksichtigt. Beide Szenarien weisen ein ähnliches Resultat auf. Insgesamt ist die Änderung der Quantenausbeute signifikant geringer als im statischen Bild. Zusätzlich lassen sich für die 1,360 ns-Trajektorie eine maximale Änderung der Quantenausbeute von 0.00013 finden, wohingegen die verlängerte Trajektorie einen Maximalwert von 0.00024 aufweist. Dies ist bemerkenswert, da ähnlich zum Cryptochrom-Szenario eine verlängerte Dynamik der Spin-Spin-Wechselwirkungen zu einer stärkeren Spin-Relaxation führen sollte. Allerdings konnten Smith *et al.* zeigen, dass in selektiven Fällen

Inter-Radikal-Wechselwirkungen zu einer Verstärkung des magnetischen Feldeffektes führen können [218].

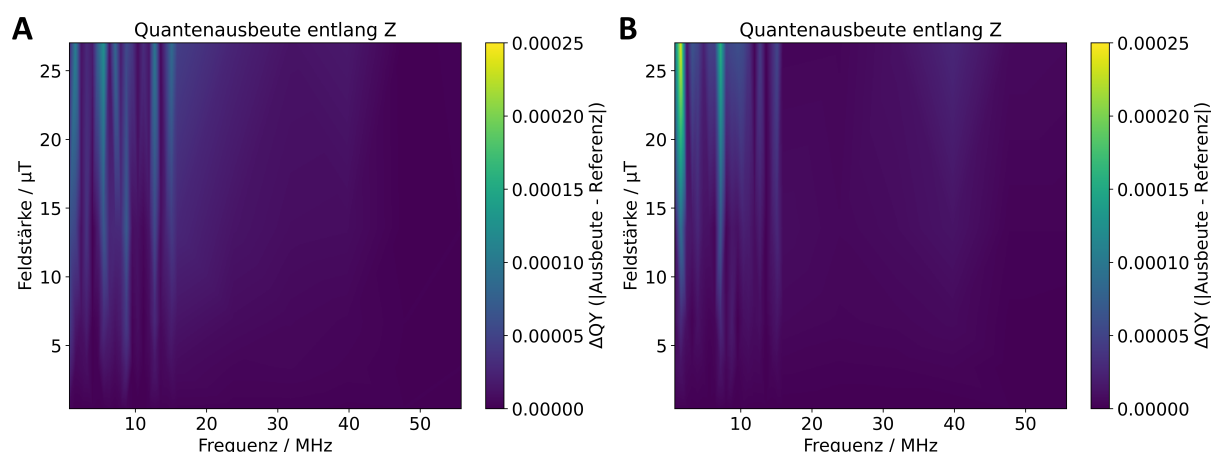


Abbildung 36: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines spinkorrelierten Peroxo-Lipid-Radikalpaares (14-Spinsystem, $k_{\text{ter}} = k_{\text{pro}} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 13.2. A) Die Simulation wurde mit den dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen der 1,360 ns-Trajektorie durchgeführt. B) Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wurden hier bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik-Simulation übereinzustimmen. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

In beiden Fällen lassen sich, ähnlich wie im statischen Bild, vor allem im niedrigen Frequenzbereich Änderungen feststellen. Insgesamt zeigt sich hier ein gleicher Trend wie für das Cryptochrom-System. In beiden Systemen führt die Fluktuation der Spin-Spin-Wechselwirkungen zu einer drastischen Reduzierung der Änderung der Quantenausbeute um mindestens eine Größenordnung.

13.3.2 Asymmetrische Reaktionswege

Die im vorherigen Abschnitt gewählten Reaktionsraten sind für das Lipidperoxidations-System als eher unrealistisch einzuordnen, da die Diffusions- und Rekombinationsraten in den Doppelschichtmembranen deutlich höher sind [207]. Aus diesem Grund werden in diesem Kapitel die realistischeren Raten von Sampson *et al.* verwendet [207]. Sampson *et al.* berechneten für die Termination der Reaktionskaskade k_{ter} einen Wert von 0.2 ns^{-1} , wohingegen ein Propagationsschritt mit einer Rate $k_{\text{pro}} = 0.01 \text{ ns}^{-1}$ angenommen wurde. Abbildung 37 zeigt den Effekt von hochfrequenten Magnetfeldern auf die Änderung der Quantenausbeute für ein Spinsystem mit statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen.

Es zeigt sich, ähnlich zum Cryptochrom-System, dass die Änderung der Quantenausbeute durch die Inklusion realistischerer Reaktionsraten deutlich reduziert wird (Maximalwert bei $27 \mu\text{T}$ und 10 MHz von 0.00038). Wird zusätzlich der dynamische Effekt der dipolaren Wechselwirkungen berücksichtigt (wie in Abbildung 38), wird der Effekt um eine weitere Größenordnung reduziert.

Somit wird der potenzielle Effekt durch eine hohe Konzentration an Lipidperoxiden und die von Spin-Spin-Interaktionen induzierte Spin-Relaxation zusätzlich durch die kurze Lebenszeit der Radikale verringert. Wie auch im vorherigen Cryptochrom-Szenario ist die Lebenszeit des SKRP von entscheidender Bedeutung für den möglichen Effekt durch schwache MF.

13.3.3 Reduzierte Spinsysteme

Als letztes Szenario soll nun ein reduziertes Spinsystem, welches in vielen Studien genutzt wird, betrachtet werden. Hierzu werden die Reaktionsraten von Sampson *et al.* [207] verwendet, um zu überprüfen, ob signifikante Effekte durch hochfrequente Magnetfelder in einem 4-Spinsystem (ähnlich wie beim Cryptochrom) auftreten können. Für das 4-Spinsystem wurde hier das Radikalpaar zwischen $\text{ROO}_{117}^{\bullet}$ und $\text{ROO}_{115}^{\bullet}$ sowie die beiden jeweiligen H_{α} -Kernspins betrachtet. Abbildung 39 zeigt die Änderung der Quantenausbeute für das reduzierte Spinsystem. In Abbildung 39A werden erneut statische Spin-Spin-Wechselwirkungen angenommen, wohingegen in Abbildung 39B ein dynamisches Bild betrachtet wird.

Ähnlich wie bei Cryptochrom-Proteinen lassen sich auch hier stärkere Effekte durch HF MF im unteren Frequenzbereich feststellen, verglichen mit größeren Spinsystemen. Der Unterschied ist jedoch deutlich geringer als bei den Cryptochrom-Proteinen, da die dipolaren Wechselwirkungen von Lipidperoxiden im Allgemeinen sehr

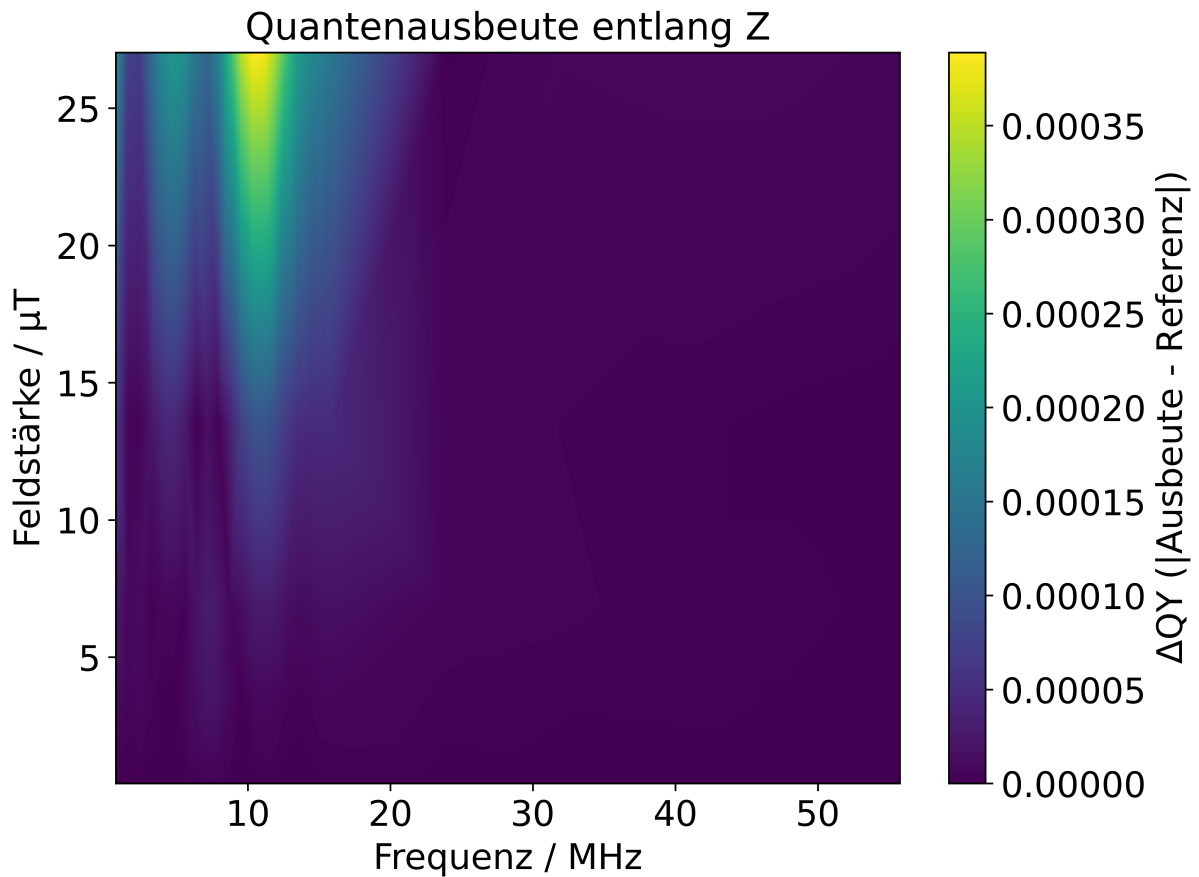


Abbildung 37: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines spinkorrelierten Peroxo-Lipid-Radikalpaares (14-Spinsystem, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und statischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 13.2. Die Reaktionsraten wurden aus Ref. [207] übernommen: $k_{\text{ter}} = 0.2 \text{ ns}^{-1}$, $k_{\text{pro}} = 0.01 \text{ ns}^{-1}$. Als Referenz-ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

schwach sind und die Unterschiede zwischen großen und kleinen Systemen weniger ausgeprägt sind als bei Cryptochrom-Szenarien mit starken Hyperfein-Kopplungen. Für den statischen Fall zeigt sich eine maximale Änderung von 0.0069 bei einer Frequenz von $\sim 8 \text{ MHz}$ ($27 \mu\text{T}$), wohingegen der dynamische Fall eine maximale Änderung von 0.001903 bei einer sehr niedrigen Frequenz von 1.6 MHz zeigt. Bemerkenswerterweise können für den asymmetrischen Reaktionsfall lediglich nennenswerte Änderungen der Quantenausbeute bei sehr niedrigen Frequenzen festgestellt werden.

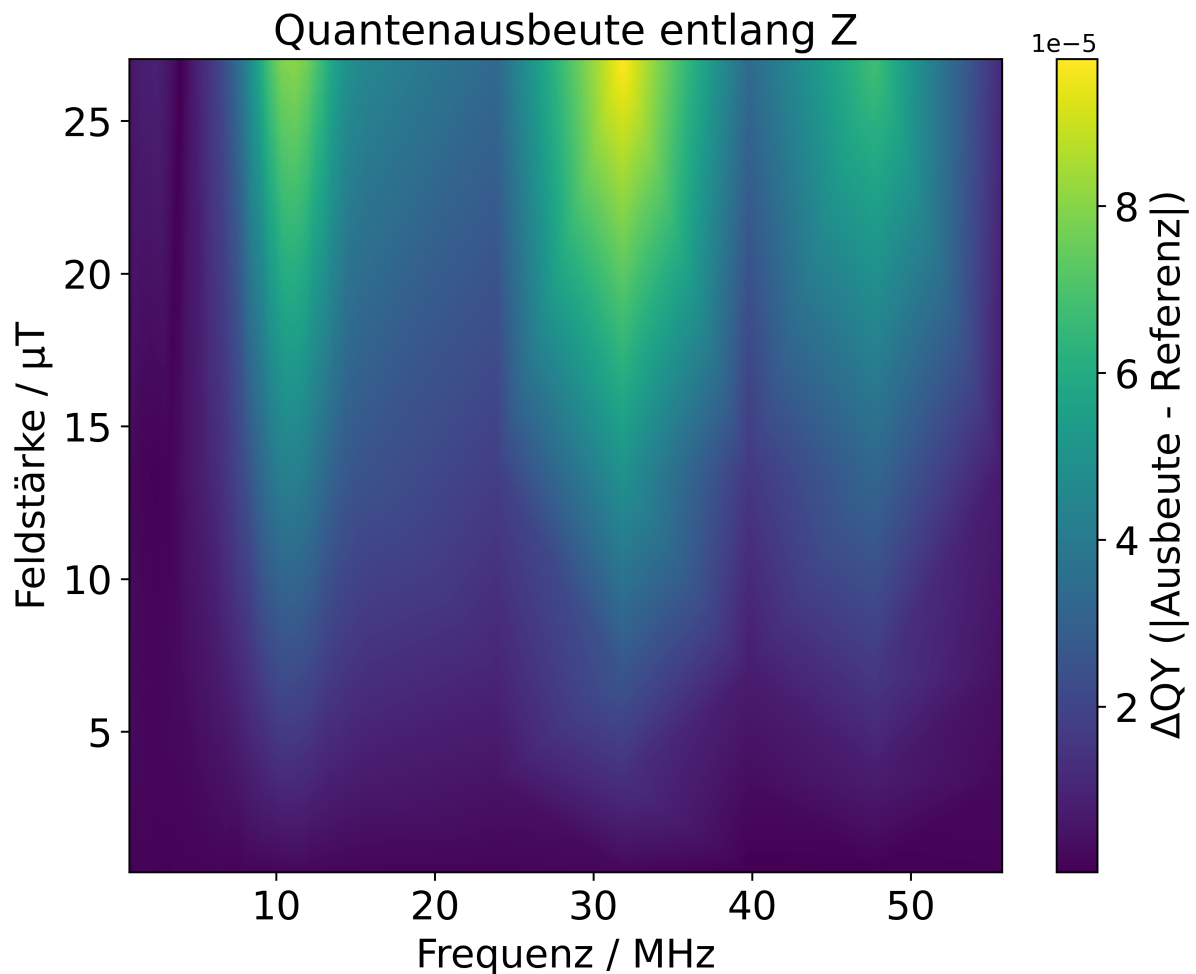


Abbildung 38: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines spinkorrelierten Peroxo-Lipid-Radikalpaares (14-Spinsystem, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und dynamischen Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 13.2. Die Reaktionsraten wurden aus Ref. [207] übernommen: $k_{\text{ter}} = 0.2 \text{ ns}^{-1}$, $k_{\text{pro}} = 0.01 \text{ ns}^{-1}$. Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen wurden hier bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik-Simulation übereinzustimmen. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

14 Arbeitspaket 2, Teil 4: Die NADPH-Oxidase

In den letzten Jahren hat die NADPH-Oxidase zunehmend Aufmerksamkeit im Hinblick auf mögliche magnetische Feldeffekte erhalten, insbesondere durch die Einwirkung schwacher Hochfrequenzstrahlung [38]. Die NADPH-Oxidase fungiert als wichtiges Verteidigungssystem der Zellen und ist typischerweise in der Doppelschicht-Lipidmembran der jeweiligen Zellen eingebettet (siehe Abbildung 40A).

Dieses System wird durch die Aufnahme von NADPH-Molekülen aktiviert, was eine Elektronentransfer-Kaskade auslöst und zur Produktion hochreaktiver Superoxide führt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass NADPH ein Hydrid (H^-) an einen in das Protein eingebetteten FAD-Cofaktor transferiert und so zum bekannten und identifizierbaren NADP^+ oxidiert wird [242]. Das so entstehende FADH^- (bzw. FADH_2 [242]) überträgt dann ein Elektron an eine in der Nähe liegende Hämgruppe (siehe Abbildung 40A). Durch einen weiteren Elektronentransfer wird das Elektron von einem zweiten, weiter außerhalb der Lipid-Doppelschicht liegenden Häm aufgenommen. Schließlich wird das Elektron an ein an die Hämgruppe diffundiertes Sauerstoffmolekül (O_2) transferiert und ein hochreaktives Superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$) entsteht [242]. Diese Superoxide werden wiederum eingesetzt, um invasives Biomaterial innerhalb der Zelle zu bekämpfen [142].

Allerdings kann die verstärkte Produktion von Superoxiden auch schwerwiegende negative Auswirkungen haben. Neben der Förderung der Apoptose können Superoxide DNA und andere biomolekulare Strukturen schädigen und so die Entstehung von Krebs begünstigen. Chow *et al.* zeigten, dass die Einwirkung hochfrequenter Strahlung (im nT-Bereich) die Peroxidbildung durch die NADPH-Oxidase steigert und die Wahrscheinlichkeit einer Apoptose

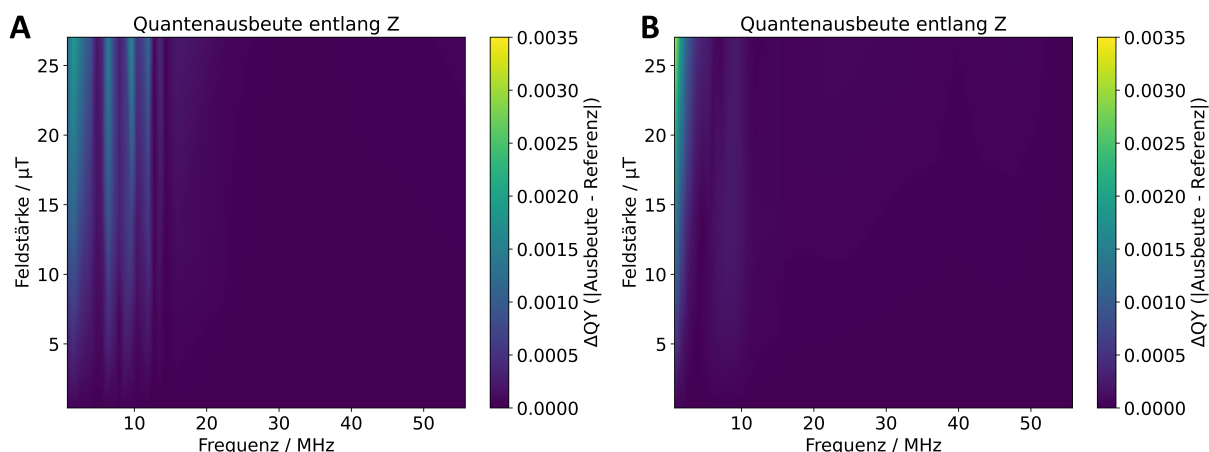


Abbildung 39: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Peroxo-Lipid spin-korrelierten Radikalpaares (4-Spinsystem, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) mit A) *statischen* und B) *dynamischen* Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 13.2. Die Reaktionsraten wurden aus Ref. [207] übernommen: $k_{\text{ter}} = 0.2 \text{ ns}^{-1}$, $k_{\text{pro}} = 0.01 \text{ ns}^{-1}$. Die dynamischen Spin-Spin-Interaktionen in B) wurden bis $7 \mu\text{s}$ verlängert, um mit den Integrationszeiten der Spindynamik-Simulation übereinzustimmen. Als Referenz wurde jeweils das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

erhöht [38]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist jedoch noch unbekannt. Magnetische Feldeffekte, vermittelt durch den Radikalpaar-Mechanismus, könnten hier eine Rolle spielen. Ein konkretes Bild oder die Identifikation möglicher Spin-selektiver chemischer Reaktionswege liegen allerdings nicht vor und erlauben somit nur spekulative Szenarien.

Beispielsweise haben theoretische Studien die mögliche Bildung eines spin-korrelierten Radikalpaares zwischen einem FAD und einem Sauerstoffmolekül untersucht [45, 257]. Obwohl diese Studien für Sauerstoff-haltige SKRP aufschlussreich sind, erscheinen solche SKRP in der NADPH-Oxidase unwahrscheinlich. Die kürzlich erfolgreich kristallisierte NADPH-Oxidase des menschlichen Phagozyten (PDB: 8WEJ) [145] zeigt, dass das Superoxid vermutlich in unmittelbarer Nähe der zweiten Hämgruppe nach dem Elektronentransfer vom FADH^- gebildet wird. Der Abstand zwischen dem Superoxid und FADH^* beträgt jedoch mehr als $38,1 \text{ \AA}$, was darauf hindeutet, dass ein möglicher spin-selektiver Rekombinationsprozess extrem langsam verlaufen würde bzw. nicht stattfindet. Zum Vergleich: Im ErCry4a-Protein, bei dem bereits langsame Rekombinationsraten des SKRP beobachtet werden, sind die Abstände zwischen den Radikalen deutlich geringer (ca. $18 \text{ \AA}$). Darüber hinaus scheint eine Rekombination mit FADH^- (oder FADH_2) energetisch nicht bevorzugt zu sein, da die zusätzliche Ladung des FADH^- eine solche Reaktion unwahrscheinlich macht (oder ein weiteres Proton zur Neutralisierung der Ladung benötigt würde).

Eine potenzielle Spin-Selektivität könnte hingegen durch den direkten Elektronentransfer von der Hämgruppe zum Sauerstoffmolekül erzeugt werden. Borovkov *et al.* zeigen, dass spin-selektive Prozesse bei Elektronentransfer-Reaktionen unter Einbeziehung von O_2 -Spezies in Lösung möglich sind [25]. Der Grundzustand des O_2 -Moleküls, ein Triplettzustand ($^3\text{O}_2$), ermöglicht spin-selektive Reaktionen durch die Erhaltung des Gesamtdrehimpulses zwischen Reaktanten und Produkten. Beispielsweise kann ein Spin-1/2-Teilchen nur mit $^3\text{O}_2$ reagieren, wenn die Gesamtdrehimpulsquantenzahl der Reaktanten nicht $3/2$ beträgt [25]. Die Reaktionsrate wird somit zwischen einem Spin-1/2-Teilchen und $^3\text{O}_2$ durch die Spin-Statistik limitiert. Konkret beträgt die Reaktionswahrscheinlichkeit nur ein Drittel der erwarteten Rate eines nicht spin-selektiven Szenarios [25]:

$$\sigma = \frac{\text{Anzahl reaktiver Zustände}}{\text{Gesamtanzahl der Zustände}} = \frac{2 \text{ Doubletts}}{6 \text{ Gesamtzustände}} = \frac{1}{3}. \quad (139)$$

Eine mögliche spin-selektive Reaktion könnte im terminalen Elektronentransfer von der Hämgruppe zu einem nahegelegenen $^3\text{O}_2$ -Molekül auftreten. Da sich FADH^- im Singulett-Zustand befindet, muss das möglicherweise gebildete spin-korrelierte Radikalpaar zwischen FADH^* und $\text{HEM}^{\bullet-}$ ebenfalls im Singulett-Zustand sein. Hier existieren zwei mögliche Szenarien, wie das SKRP mit $^3\text{O}_2$ reagieren kann. Zunächst könnte die Reaktion im Singulett-Zustand des SKRP erfolgen, was zu einem Gesamtspin von $S = 1$ führt (SKRP: $S_{\text{SKRP}} = 0$ und $S_{\text{O}_2} = 1$; siehe Abbildung 40C, rot). Das Produkt muss den gleichen Gesamtspin besitzen, was zur Bildung eines stabilen $^3[\text{FADH}^{\bullet-} \cdots \text{O}_2^{\bullet-}]$ -Produkts führt. Alternativ könnte das SKRP im Triplett-Zustand mit $^3\text{O}_2$ reagieren, was zu einem Produkt mit einem Gesamtspin von $S = 2$ führen würde (siehe Abbildung 40C, blau). Das entstehende $^5[\text{FADH}^{\bullet-} \cdots \text{O}_2^{\bullet-}]$ -Produkt ist jedoch instabil, da ein Elektron die antibindenden Orbitale des $^3\text{O}_2$ -Moleküls besetzen würde. Selbst wenn dieses Intermediat stabil wäre, würde es lange Relaxationszeiten erfordern, um in den en-

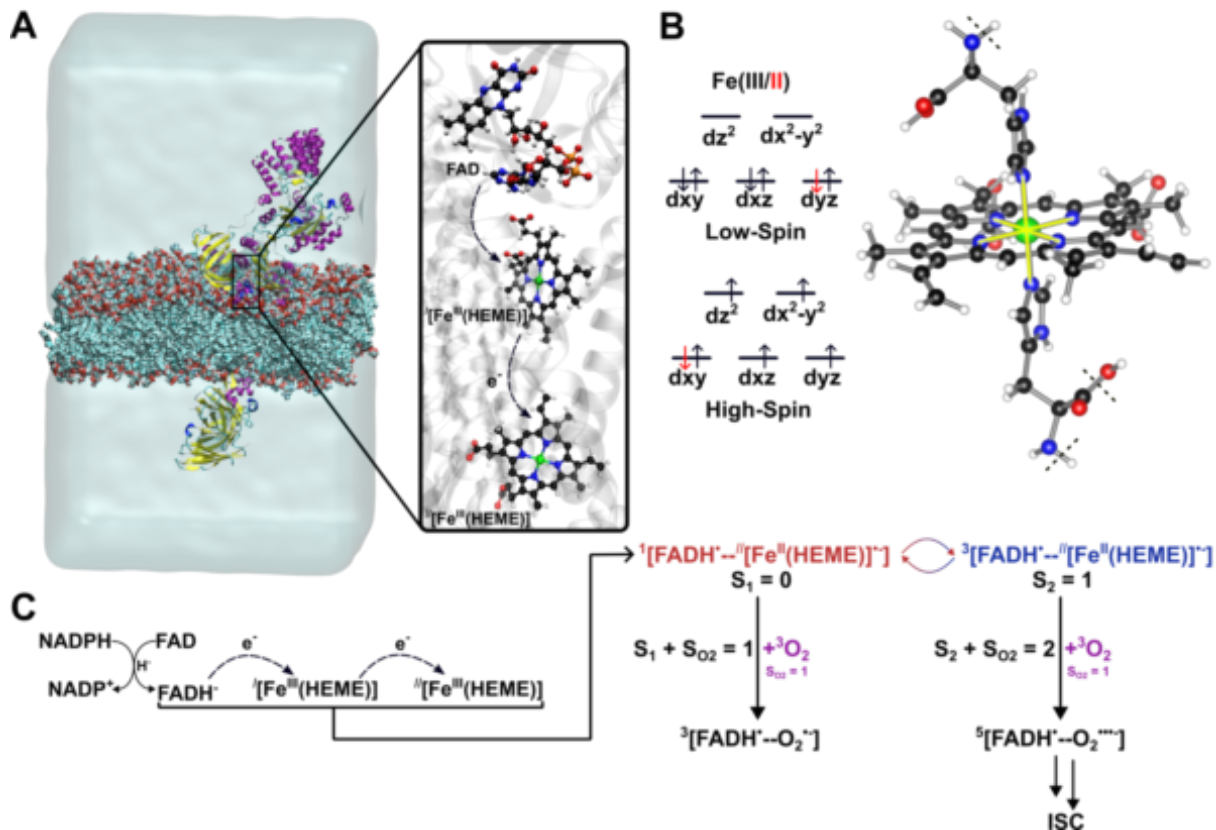


Abbildung 40: A) Illustration der NADPH-Oxidase des menschlichen Phagozyten, eingebettet in eine Doppelschicht-Lipidmembran. Nachdem NADPH ein Hydrid an den Cofaktor FAD überträgt, wird ein Elektronentransfer zu den zwei naheliegenden Hämen initiiert, der schließlich das Elektron auf ein O_2 nahe des zweiten Häms überträgt und so Superoxide bildet. B) Ligandenfeld-Aufspaltung von Eisen in verschiedenen Oxidationsstufen in einem perfekt oktaedrisch koordinierten Metallkomplex. C) Elektronentransfer-Kaskade vom NADPH zum letzten Häm und postulierter Radikalpaar-Mechanismus. Durch den Elektronentransfer wird ein SKRP zwischen $\text{FADH}^\bullet$ und $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HEME})]^\bullet$ im Singulett-Zustand gebildet. Da Sauerstoff im Triplett-Grundzustand vorliegt, können Spin-selektive Reaktionswege entstehen. Im Singulett-Zustand kann das SKRP schnell mit ${}^3\text{O}_2$ durch einen weiteren Elektronentransfer reagieren, was zur Produktion von Superoxid führt. Befindet sich das SKRP im Triplett-Zustand, kann aufgrund der Spinerhaltung nur ein instabiles $\text{O}_2^{\bullet-}$ erzeugt werden, das erst durch langsames *intersystem crossing* (ISC) in ein stabiles Superoxid relaxiert. Eine hohe Singulett-Population des SKRP könnte daher die Superoxidproduktion beschleunigen.

energetisch günstigeren ${}^3[\text{FADH}^\bullet \cdots \text{O}_2^{\bullet-}]$ -Zustand zu relaxieren. Somit würde die Produktion von Superoxiden durch eine starke Triplett-Population des SKRP verlangsamt, wohingegen eine hohe Singulett-Population des SKRP eine erhöhte Produktion erwarten ließe.

Nach unserem Wissen liegen bislang keine empirischen und experimentellen Resultate vor, die eine mögliche Spin-Selektivität in der NADPH-Oxidase belegen. Es ist anzumerken, dass der mögliche Radikalpaar-Mechanismus in Abbildung 40C rein theoretischer Natur ist und kritisch betrachtet werden muss. In diesem Projekt soll die Möglichkeit eines SKRP in der NADPH-Oxidase und folglich potenzielle magnetische Feldeffekte untersucht werden. Die hier durchgeführten theoretischen Untersuchungen können wertvolle Einsichten erbringen, die wiederum Experimente in diesem bislang wenig untersuchten System motivieren.

14.1 Relevanz für den Menschen

Die NADPH-Oxidase ist ein plasmamembranassoziiertes Enzym, das eine zentrale Rolle in der menschlichen Immunabwehr spielt. Besonders in Phagozyten, wie Neutrophilen und Makrophagen, wird die NADPH-Oxidase zur Produktion von Superoxid ($\text{O}_2^{\bullet-}$), welches als Ausgangsmaterial für eine Vielzahl reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) dient, genutzt. Diese ROS sind entscheidend für die Abtötung von Mikroorganismen und tragen so wesentlich zur Funktion des angeborenen Immunsystems bei [11].

Die NADPH-Oxidase besteht aus mehreren Komponenten, darunter die membranständige Cytochrom-b558-Einheit, die gp91^{PHOX} und p22^{PHOX} umfasst, sowie die cytosolischen Komponenten p47^{PHOX}, p67^{PHOX} und p40^{PHOX}. In ruhenden Zellen sind diese Untereinheiten getrennt in unterschiedlichen Zellkompartimenten lokalisiert, wodurch die enzymatische Aktivität inhibiert bleibt. Die Aktivierung erfolgt durch eine Vielzahl von Stimuli, die eine Phosphorylierung von p47^{PHOX} induzieren, wodurch die cytosolischen Untereinheiten zur Membran translozieren und mit Cytochrom b558 interagieren, um die aktive Oxidase zu bilden [11, 142].

Die Hauptfunktion der NADPH-Oxidase liegt in der Abtötung von pathogenen Mikroorganismen während der Phagozytose. ROS, die durch die NADPH-Oxidase generiert werden, haben toxische Effekte auf Bakterien und Pilze, indem sie Proteine, Lipide und DNA schädigen. Darüber hinaus haben ROS eine Signalwirkung und modulieren inflammatorische Prozesse, indem sie die Expression von Zytokinen und anderen Immunmodulatoren regulieren [117].

Eine Dysfunktion der NADPH-Oxidase führt zu einer seltenen genetischen Erkrankung, der chronischen Granulomatose (CGD). Betroffene Patienten sind aufgrund der eingeschränkten ROS-Produktion besonders anfällig für bakterielle und pilzliche Infektionen. Mutationen in den Genen, die für die NADPH-Oxidase-Untereinheiten kodieren, wie gp91^{PHOX}, p22^{PHOX}, p47^{PHOX} und p67^{PHOX}, wurden als Ursache für diese Krankheit identifiziert [192]. Therapeutische Ansätze, wie die Gentherapie, haben gezeigt, dass die Expression funktioneller NADPH-Oxidase-Komponenten in hämatopoetischen Zellen die Immunfunktion teilweise wiederherstellen kann [11].

Neben Phagozyten ist die NADPH-Oxidase auch in anderen Zelltypen, einschließlich Endothelzellen und glatten Muskelzellen, aktiv [11]. In diesen Geweben fungiert sie als Quelle von ROS, die als sekundäre Botenstoffe wirken und an der Regulation von Prozessen wie der Gefäßspannung und Zellproliferation beteiligt sind. Beispielsweise wurde gezeigt, dass ROS, die durch die NADPH-Oxidase in glatten Muskelzellen produziert werden, die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B und die entzündliche Signalübertragung modulieren [11].

Die NADPH-Oxidase ist ein Schlüsselenzym sowohl in der Immunabwehr als auch in der Signaltransduktion. Ihre Funktion in der Produktion von ROS macht sie zu einem wichtigen Akteur in der Abwehr von Infektionen und in der Regulierung inflammatorischer Prozesse. Eine Fehlfunktion oder Dysregulation kann schwerwiegende pathologische Folgen haben, was die NADPH-Oxidase zu einem potenziellen Ziel für therapeutische Interventionen macht. Somit stellt die postulierte Beeinflussung der Funktionsfähigkeit der NADPH-Oxidase durch externe schwache Magnetfelder [38] einen entscheidenden Forschungsschwerpunkt dar.

14.2 Vorwort: Die elektronische Struktur von Hämen

Die elektronische Struktur und einhergehend die Multiplizität von metallorganischen Komplexen wie den Hämen stellt einen faszinierenden, aber auch herausfordernden Aspekt der Quantenchemie dar. Hierbei führt die Entstehung von chemischen Bindungen zwischen den fünf *d*-Orbitalen des jeweiligen Metallatoms und den Liganden, die das Metallatom umgeben, zu einer energetischen Aufspaltung der ansonsten entarteten *d*-Orbitale. Die Symmetrie der Koordinationssphäre der Liganden führt hier zur sogenannten Ligandenfeldtheorie [75]. Im Falle des 6-fach koordinierten Eisenatoms der Hämgruppe (vier Bindungen mit Porphyrin, zwei Bindungen mit Histidin) führt die oktaedrische Ligandenkoordination (siehe Abbildung 40B) zu einer energetischen Absenkung von drei *d*-Orbitalen und einer Anhebung der verbleibenden zwei *d*-Orbitale. Die Besetzung dieser Orbitale mit Elektronen erfolgt nun nach dem Pauli-Prinzip und der Hund'schen Regel [75]. In eisenhaltigen Systemen wie den Häm-Komplexen besitzt das Eisenatom, je nach Oxidationsstufe, sechs oder fünf Elektronen, um die *d*-Orbitale zu besetzen. Je nach energetischer Differenz zwischen den abgesenkten und angehobenen *d*-Orbitalen können die Elektronen in zwei verschiedenen Konfigurationen, namentlich *Low-Spin* (LS) und *High-Spin* (HS), vorliegen (siehe Abbildung 40B). Beide Zustände besitzen eine andere Spin-Multiplizität und dementsprechend unterschiedliche magnetische (auch optische) Eigenschaften. In vielen Fällen, bspw. auch bei Hämen, ist die energetisch günstigere Konfiguration oft unklar [237] und stark abhängig von den axialen Liganden (hier die beiden Histidine) und den funktionellen Gruppen des Porphyrin-Rings. Beispielsweise kann in den meisten Cytochrom-Systemen für 6-fach koordinierte Systeme der LS-Zustand als energetisch günstiger Zustand gefunden werden [262]. Allerdings ist hier anzumerken, dass die meisten Experimente an Kristallstrukturen erfolgen, in denen die Häm-Komplexe definierte Strukturen aufweisen (meist durch Packungseffekte verzerrt), welche sich *in vivo* aufgrund der Flexibilität der Proteine stark ändern können. Wie von Zoppellaro *et al.* beschrieben [262], ist aber gerade die strukturelle Verzerrung (oder in anderen Worten: der Symmetriebruch der oktaedrischen Koordination der Liganden) ein entscheidender Faktor für die Bestimmung des Spinzustandes, da die energetische Relation aller fünf *d*-Orbitale bspw. durch Abstand und Geometrie der Liganden definiert wird. Dynamisch betrachtet (*in vivo*) können in manchen Häm-Systemen sogar Mischungen aus HS- und LS-Zuständen gefunden werden [237].

Aus theoretischer Perspektive birgt die elektronische Struktur der Häm-Gruppen eine weitere Herausforderung. Durch das fundamentale Postulat der Quantenmechanik, dass Quantenteilchen (in unserem Fall Elektronen) ununterscheidbar sind, können viele Zustände der Metallkomplexe nicht mehr durch Ein-Teilchen-Theorien, wie

bspw. DFT oder Hartree-Fock, gelöst werden. Betrachten wir in Abbildung 40B den High-Spin-Zustand des Fe(II), wird deutlich, dass sich ein Elektronenpaar in d_{xy} befindet, wohingegen in d_{xz} und d_{yz} jeweils ein ungepaartes Elektron vorliegt. Da aber alle drei d -Orbitale energetisch entartet sind, können wir keine Aussage darüber machen, in welchem der drei Orbitale das Elektronenpaar zu finden ist. Die Lösung der elektronischen Struktur kann somit nur durch eine Linearkombination von drei gleichgewichteten Zuständen, welche das Elektronenpaar über alle drei entarteten d -Orbitale verteilt, beschrieben werden. Dies kann jedoch nicht durch ein Ein-Teilchen-Bild (oder in anderen Worten: eine Determinante, die im Ein-Teilchen-Bild als Lösung der Schrödingergleichung verwendet wird [100]) dargestellt werden, und Theorien wie DFT sind nicht mehr anwendbar. Dieses Problem wird oft als Problem der statischen Elektronenkorrelation beschrieben [100]. Der LS-Zustand des Fe(II) in Abbildung 40B ist hingegen durch ein Ein-Teilchen-Bild beschreibbar, da alle drei d -Orbitale äquivalent besetzt sind.

Somit ist es nötig, eine Viel-Teilchen-Theorie zu verwenden, um die in diesem Projekt zu untersuchenden Häme akkurat zu beschreiben und Auskunft über energetische Relationen zwischen dem LS- und dem HS-Zustand geben zu können. Wie zu erwarten, sind Viel-Teilchen-Theorien deutlich ressourcenintensiver als Ein-Teilchen-Theorien wie DFT, was ihre Verwendung in vielen Fällen einschränkt. Beispielsweise ist die Viel-Teilchen-Theorie *Configuration Interaction* (CI), welche eine exakte Lösung der elektronischen Schrödingergleichung darstellt, nur für Molekülsysteme mit bis zu drei Atomen anwendbar, da hier als Lösungsansatz eine Linearkombination aller möglichen Determinanten eines Systems verwendet wird, deren Anzahl exponentiell mit der Anzahl an Elektronen steigt. Hier liegt das identische Problem wie bei der Spindynamik und der Größe des Hilbertraums vor (siehe Kapitel 7).

Eine elegante Lösung, die es möglich macht, größere Systeme zu berechnen, ist die Unterteilung des elektronischen Raums in ein Viel-Teilchen- und ein Ein-Teilchen-Bild. Hierbei werden nur die Elektronen (oder Orbitale), welche den Viel-Teilchen-Charakter erzeugen, mittels CI beschrieben, wohingegen der restliche Part durch Hartree-Fock berechnet wird. Die *Complete Active Space Self-Consistent Field* (CASSCF)-Methode ist ein zentraler Ansatz in der Quantenchemie zur Untersuchung von Systemen mit starker elektronischer Korrelation [100]. Sie kombiniert eine vollständige Konfigurationswechselwirkung (Complete Active Space, CAS) innerhalb eines definierten aktiven Raums mit einer iterativen Optimierung der Molekülorbitale. Dies ermöglicht eine präzise Erfassung dynamischer (Wechselwirkungen zwischen Elektronen, die sich aufgrund ihrer Bewegungen und der Coulomb-Abstoßung beeinflussen) und vor allem statischer Elektronenkorrelations-Effekte.

In der CASSCF-Methode werden die Molekülorbitale in aktive und inaktive Orbitale unterteilt. Die aktiven Orbitale enthalten die Elektronen, die an der elektronischen Korrelation beteiligt sind, während die inaktiven Orbitale entweder vollständig besetzt oder unbesetzt bleiben. Die Gesamtwellenfunktion wird durch eine Linearkombination von Konfigurationszustandsfunktionen (CSFs) dargestellt [100]:

$$\Psi_{\text{CASSCF}} = \sum_i c_i \Phi_i, \quad (140)$$

wobei Φ_i die CSFs und c_i die entsprechenden Koeffizienten sind. Die Energie des Systems wird durch Minimierung des Erwartungswertes des Hamiltonoperators bestimmt:

$$E_{\text{CASSCF}} = \langle \Psi_{\text{CASSCF}} | \hat{H} | \Psi_{\text{CASSCF}} \rangle. \quad (141)$$

Die Optimierung erfolgt iterativ über zwei Schritte: die Optimierung der CI-Koeffizienten c_i und die Optimierung der Molekülorbitale. Die CI-Gleichung innerhalb des aktiven Raums lautet:

$$\mathbf{H}_{CI} \mathbf{C} = E_{CI} \mathbf{C}, \quad (142)$$

wobei $\mathbf{H}_{CI}$ die CI-Hamilton-Matrix ist, die im aktiven Raum definiert ist, und $\mathbf{C}$ die Vektoren der CI-Koeffizienten darstellt. Zusätzlich wird die Fock-Gleichung zur Optimierung der Orbitale verwendet:

$$\mathbf{F}(\mathbf{C}) \phi_i = \epsilon_i \phi_i, \quad (143)$$

wobei $\mathbf{F}$ der effektive Fock-Operator ist, der aus der Multikonfigurations-Wellenfunktion berechnet wird. Eine detaillierte Beschreibung der CASSCF-Methode kann in Ref. [100] gefunden werden.

Im Vergleich zur Hartree-Fock-Methode, die eine einzige deterministische Wellenfunktion verwendet und daher nur die mittlere Feldnäherung der elektronischen Wechselwirkung beschreibt, bietet CASSCF eine explizite Behandlung der elektronischen Korrelation innerhalb des aktiven Raums. Dies macht die Methode besonders geeignet für Systeme mit starker Multikonfigurationsnatur, wie angeregte Zustände oder Moleküle mit gebrochenen Bindungen [204, 249].

Die Dichtefunktionaltheorie hingegen basiert auf der Elektronendichte und verwendet Näherungsfunktionale zur Beschreibung von Austausch- und Korrelationswechselwirkungen. Während DFT in der Regel effizient ist, zeigt

sie Schwächen bei der Behandlung von Multireferenzproblemen, die in Systemen mit starker statischer Korrelation auftreten. CASSCF erfasst diese Effekte präzise durch die explizite Berücksichtigung aller Konfigurationen im aktiven Raum [100, 225].

CASSCF ist eine leistungsstarke Methode für die Untersuchung von Systemen mit komplexer elektronischer Struktur. Sie überwindet die Einschränkungen der Hartree-Fock-Methode und bietet in vielen Fällen eine genauere Alternative zur DFT. Allerdings besitzt die CASSCF-Methode auch Nachteile. Oft können nur statische Korrelationseffekte berücksichtigt werden, da die Größe des aktiven Raums den benötigten Ressourcenbedarf dirigiert. Häufig sind aktive Räume größer als CAS(10,10) [CAS(n, m), n – Anzahl Elektronen, m – Anzahl Orbitale] zu groß und limitieren die Verwendung der CASSCF-Methode. Zusätzlich kann mit den relativ kleinen aktiven Räumen oft nur die statische Korrelation (also die Konfiguration der Wellenfunktion) berücksichtigt werden, hingegen nicht die dynamische Elektronenkorrelation. Hier können oft störungstheoretische Ansätze wie bspw. NEVPT2 (N-electron Valence State Perturbation Theory of second order) genutzt werden, um die absolute Energie des Systems zu korrigieren. Ähnlich wie in der Spindynamik (bspw. wenn Bloch-Wangsness-Redfield als perturbative Methode zur Beschreibung von Spinrelaxation verwendet wird; siehe Kapitel 7.6.1) steigt der Ressourcenbedarf hier enorm, was die Methodik erneut einschränkt. Nichtsdestotrotz bietet die CASSCF-Methode eine der wenigen Möglichkeiten, um die relative Energetik der Spinzustände eines komplexen Systems, wie es die Häm darstellen, zu untersuchen.

Somit soll diese Methode auch in diesem Projekt genutzt werden, um die elektronische Struktur der Häm des 8WEJ-Proteins zu analysieren und mit Dichtefunktionaltheorie zu vergleichen. Nur so kann sichergestellt werden, dass die folglich berechneten Spin-Spin-Wechselwirkungen akkurat beschrieben werden können.

14.3 Beschreibung der elektronischen Struktur von Hämen

Für die Untersuchung des Spin-Zustandes im Häm (HEM2) wurde die Geometrie der Kristallstruktur der menschlichen Phagozyten-NADPH-Oxidase (PDB: 8WEJ) [145], wie in Abbildung 40 B illustriert, extrahiert und mit in der Kristallstruktur nicht vorliegenden Wasserstoffatomen chemisch abgesättigt. Ähnlich wie beim Cryptochrom [77, 86, 111] wurden auch hier die gebrochenen Bindungen der Histidin-Aminosäuren zunächst mit Wasserstoffatomen abgesättigt. Die Geometrie des HEM2 wurde daraufhin mittels B3LYP/Def2-TZVP sowohl für die neutrale Form als auch für die geladene Form nach dem Elektronentransfer jeweils im mit DFT beschreibbaren LS-Zustand (neutral: Singulett, geladen: Doublett) optimiert. Durch Analyse der Spindichte des geladenen LS-Zustands der extrahierten Struktur konnte gezeigt werden, dass das häufig verwendete Absättigen durch Wasserstoffatome zu artifiziellen, erratischen Spindichten führt. Aufgrund des stark konjugierten π -Systems, das wie ein Elektronenschwamm wirkt [127], ist die Lokalisierung der Spindichte in der Porphyrin-Ebene nahe des Metallkerns bzw. der Metall-Liganden-Bindungen zu erwarten. Allerdings kann, wie in Abbildung 41 A zu sehen, mit der Wasserstoff-Absättigungsmethode ein signifikanter Anteil an Spindichte an der Carbonyl-Gruppe nahe der artifiziell abgesättigten Bindungen der Histidin-Liganden gefunden werden. Durch eine chemisch akkurate Absättigung (siehe Abbildung 41 B) mittels einer OH-Gruppe an der Carbonyl-Gruppe und eines Wasserstoffatoms am Stickstoffatom wird das Problem der erratischen Spindichte gelöst. Hier erstreckt sich die Topologie der Spindichte, wie erwartet, entlang der Porphyrin-Ebene. Zusätzlich zeigt sich, dass die Spindichte nicht uniform über den Porphyrin-Ring verteilt ist, sondern auf einer Seite dominanter wirkt. Dies lässt sich durch die negative Ladung der -COO^- -Carbonyl-Einheiten (Abbildung 41 B, links), welche das zusätzliche Exzess-Elektron im Häm-System repulsiv abstoßen, erklären. Somit tritt Spindichte stärker auf der olefinhaltigen Seite des Porphyrin-Rings auf, was auf eine stärkere Hyperfein-Kopplung mit Kernspins in diesem Bereich schließen lässt (die Stärke der Hyperfein-Kopplung ist direkt proportional zur Spindichte, siehe Kapitel 7.2.2).

Wie im Kapitel zuvor beschrieben, stellt sich nun die Frage, ob der LS-Zustand als energetisch günstig zu betrachten ist oder der HS-Zustand (neutral: Quintett, geladen: Quartett), welcher höchstwahrscheinlich eine signifikant unterschiedliche Spindichte besitzt, eine stabilere Elektronenkonfiguration aufweist. In der Literatur zeigen neutrale 6-fach koordinierte *bis*-Histidin-Häme in kristalliner Form oft einen LS-Charakter [262], was ebenso für die Beschreibung des LS als Grundzustand für das negativ geladene HEM2 der NADPH-Oxidase 8WEJ sprechen würde. Allerdings ist wenig über die geladenen Zustände von Hämen bekannt; aus diesem Grund bedarf es einer systematischen Untersuchung beider Spin-Zustände, sowohl in neutraler als auch negativ geladener Form. Diese HS-Zustände sind allerdings nicht durch ein Ein-Elektronen-Bild wie DFT zu beschreiben und die Berechnung würde zu erratischen Ergebnissen führen. Beispielsweise zeigt Abbildung 42 die optimierte Geometrie des Quartett-Zustandes des negativ geladenen Häms unter Verwendung von B3LYP/Def2-TZVP: Die Histidin-Liganden sind vollständig vom Metallkomplex abgestoßen und interagieren mit den äußeren Atomen des Porphyrin-Systems. Zwar wird die Abstoßung von Histidin-Liganden, um eine freie Koordinationsstelle für kleinere Moleküle wie z. B. O_2 oder CO zu schaffen, in der Literatur diskutiert und ist aktiver Bestandteil der aktuellen Forschung [49]. Die Struktur der Häm in negativ geladener Form ist allerdings für die NADPH-Oxidase, unseres Wissens nach, nicht bekannt. Auch würde eine Abstoßung beider Histidin-Liganden die strukturelle Integrität des Häms innerhalb des Prote-

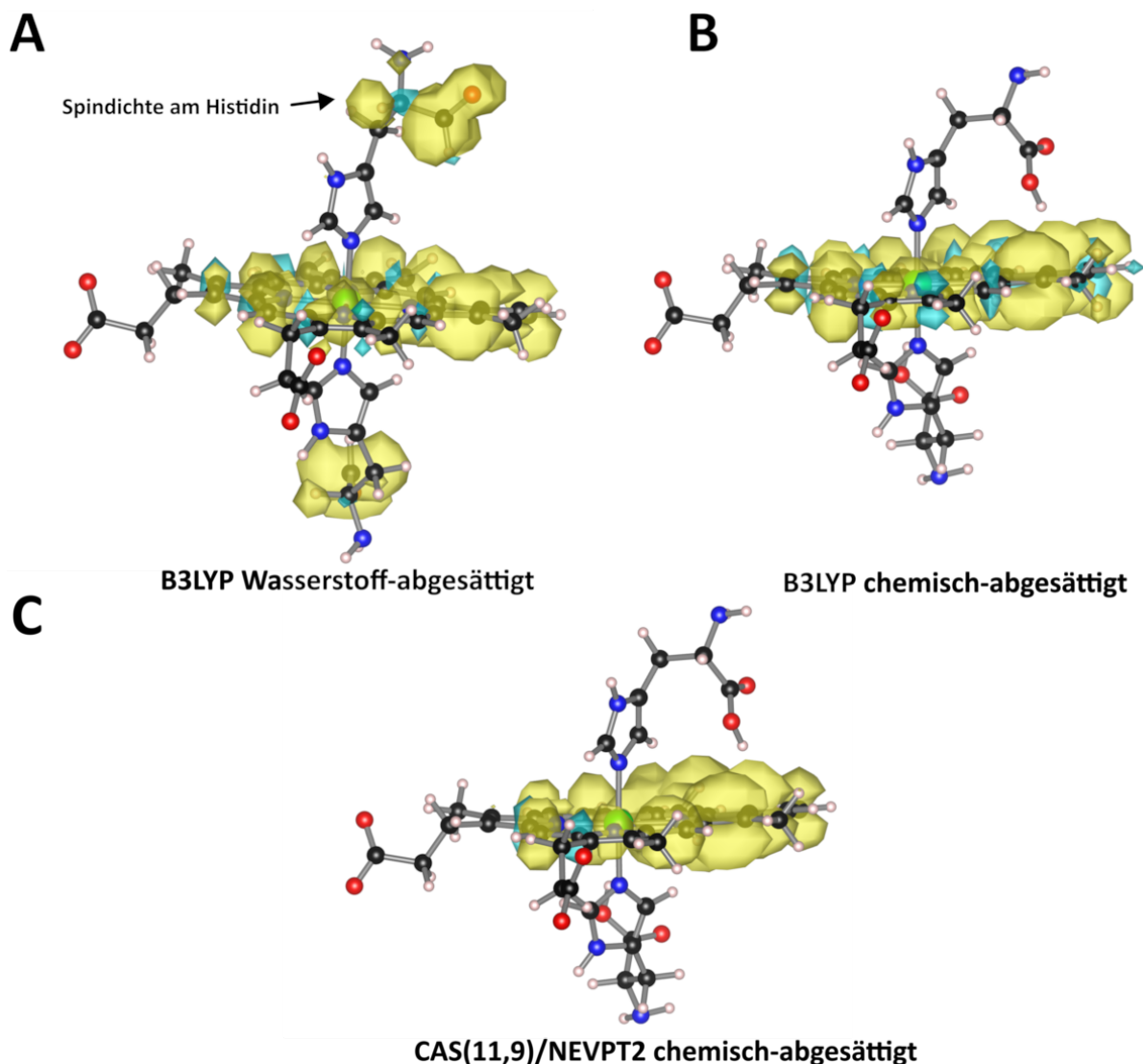


Abbildung 41: Unterschiedliche Verteilung der Spindichte im geladenen Doublett-Hämradikal. A) Artifiziel-
le Lokalisierung von Spindichte (B3LYP/Def2-TZVP) an den Histidin-Gruppen, verursacht durch das oft ge-
nutzte Absättigen gebrochener Bindungen mittels Wasserstoff. B) Lokalisierung der Spindichte im Porphyrin-
Ringsystem (B3LYP/Def2-TZVP) nach chemisch akkurater Absättigung der gebrochenen Bindungen mittels einer
OH-Gruppe. Zusätzlich ist ein Gradient der Spindichte erkennbar, erklärbar durch die negative Ladung der bei-
den Carbonyl-Gruppen (links), die das zusätzliche Elektron repulsiv abstoßen. C) Berechnete Spindichte mittels
CAS(11,9)/NEVPT2; die Spindichte der genaueren Methode weist eine hohe Ähnlichkeit zur in B) gezeigten DFT-
Spindichte auf.

ins stark beeinflussen, da so keine Konnektivität zum Proteingerüst mehr bestünde. Zusätzlich weist die Lösung
der DFT-Rechnung Spin-Kontamination auf. Spin-kontaminierte Wellenfunktionen sind keine Eigenfunktionen des
 $\hat{S}^2$ -Operators und liefern somit keine zuverlässige Aussage über Spin-Zustände [71].

Dementsprechend ist es ratsam, die elektronische Struktur des Häms mit der im vorherigen Kapitel beschrie-
benen CASSCF-Methode näher zu betrachten und energetische Relationen zwischen LS- und HS-Zuständen zu
ermitteln. Zunächst muss ein ausreichender aktiver Raum bestimmt werden, der beide Konfigurationen akkurat
beschreibt. Die Auswahl des korrekten aktiven Raums ist nicht trivial und beruht auf einer vorsichtigen Selektion
auf Grundlage der chemischen Natur des zugrunde liegenden Systems. Ein zentraler Aspekt, der den Unterschied
zwischen LS- und HS-Zustand dirigiert, ist die Wechselwirkung des Metallatoms mit seinen Liganden [71], wel-
che vor allem durch die fünf *d*-Orbitale erfolgt. Eisen besitzt sechs Elektronen in fünf *d*-Orbitalen, was zu einem
minimalen CAS-Raum von CAS(6,5) führen würde, um alle Valenzelektronen der *d*-Orbitale des Eisens akkurat zu
beschreiben. Zusätzlich geht das Eisenatom vier Bindungen mit dem Porphyrin-Ringsystem (zusätzliche vier Elek-
tronen und vier Orbitale) und jeweils eine Bindung zu den Histidin-Liganden (zwei Elektronen und zwei Orbitale)

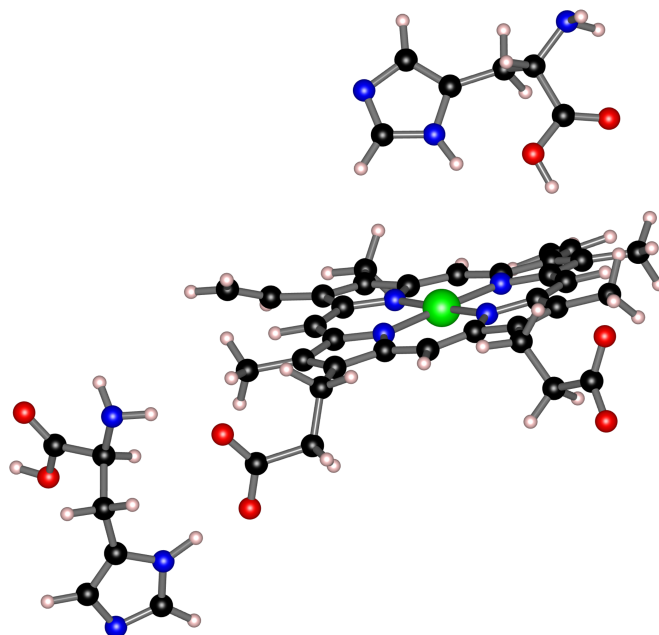


Abbildung 42: Illustration einer Geometrieoptimierung des negativ geladenen HEM2 unter Verwendung von B3LYP/Def2-TZVP. Die Histidin-Liganden wurden vollständig vom Komplex abgestoßen.

über die jeweiligen Stickstoffatome ein. Somit würde ein CAS(12,13)-Raum benötigt, um die Bindungssituation um das Eisenatom im neutralen Fall akkurat zu beschreiben. Zusätzlich wird ein weiteres Elektron zur Beschreibung des negativ geladenen Zustandes benötigt, wobei hier zunächst unklar ist, ob sich dieses Elektron lokalisiert am Eisenatom (in den d -Orbitalen) oder delokalisiert im Porphyrin-System befindet. In anderen Metall-Porphyrin-Systemen konnte durch magnetische Resonanz-Techniken gezeigt werden, dass sich das zusätzliche Elektron im LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) des Porphyrin-Rings befindet [127]. Betrachtet man das Porphyrin-System allein (siehe Abbildung 43), wird deutlich, dass das LUMO des Porphyrins das korrespondierende antibindende Orbital des HOMO-1 (highest occupied molecular orbital) darstellt. Für eine CASSCF-Rechnung ist die Inklusion von bindenden und antibindenden Orbitalen nötig, um Symmetriebrüche und damit verbundene Artefakte in der Wellenfunktion zu vermeiden. Somit müsste ein aktiver Raum von CAS(15,15) gewählt werden, um sowohl die Bindungssituation um das Eisenatom als auch die zusätzliche negative Ladung akkurat zu beschreiben.

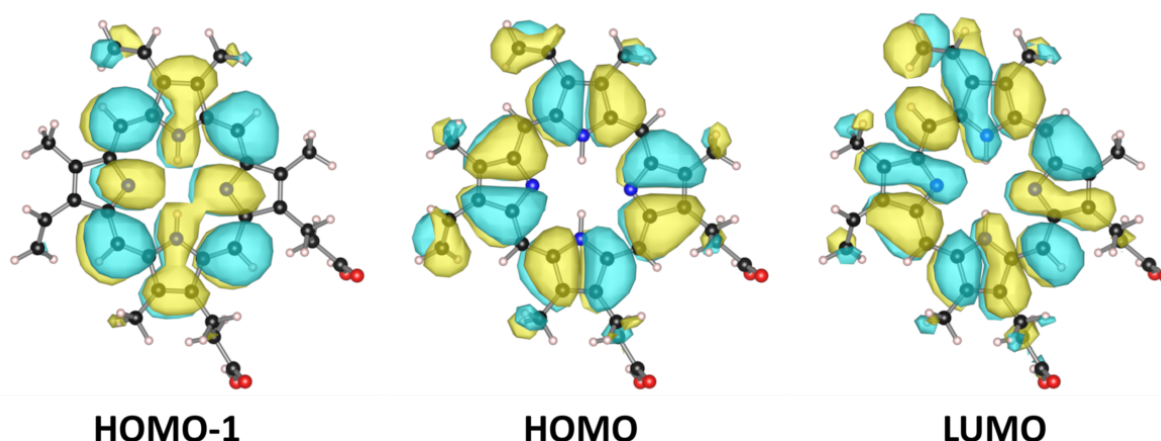


Abbildung 43: Molekulare Orbitale eines Porphyrin-Systems. Sowohl HOMO-1, HOMO als auch LUMO sind stark delokalisiert. Alle drei Orbitale bilden π -Systeme aus, wobei HOMO-1 und LUMO ein korrespondierendes bindendes/antibindendes Orbitalpaar bilden. Zusätzlich besitzen HOMO-1 und LUMO Bindungen zum Zentrum des Ringsystems, was auf eine spätere Bindung mit einem Metallatom hinweist.

Dieser aktive Raum ist zu groß, um anschließende energetische Korrekturen mittels NEVPT2 zuzulassen; da-

her wurde ein kleinerer aktiver Raum gewählt. In diesem Projekt wurde ein CAS(10,9) für die neutrale und ein CAS(11,9) für die geladene Spezies verwendet, die alle *d*-Orbitale des Eisenatoms, HOMO-1 und LUMO sowie ein Orbitalpaar (bindend und antibindend) der Histidine enthalten. Diese Räume sind groß genug, um die statische Korrelation zwischen LS und HS darzustellen, und klein genug, um nachfolgende Energiekorrekturen zuzulassen.

Um den Unterschied der beiden Spin-Zustände zu analysieren, wurden sowohl die neutrale als auch die negativ geladene Spezies in unterschiedlichen Geometrien berechnet. Hierzu wurden die Kristallstruktur aus den Experimenten, die optimierte neutrale LS-Struktur und die negativ geladene LS-Struktur (jeweils mittels DFT) verwendet. Eine Geometrieoptimierung innerhalb einer CAS/NEVPT2-Rechnung ist aufgrund der hohen Rechenanforderungen nicht durchführbar. Tabelle 22 zeigt die Energieunterschiede zwischen LS- und HS-Zustand für verschiedene Geometrien. Eine positive Differenz bedeutet, dass der HS-Zustand energetisch favorisiert ist, wohingegen ein negativer Wert die energetische Begünstigung des LS-Zustandes anzeigt. Wie zu erkennen, zeigt die CASSCF-Methode ohne Energiekorrektur durch NEVPT2 für alle Geometrien eine klare Stabilität des HS-Zustandes gegenüber dem LS-Zustand mit Energiedifferenzen um 1 eV. Diese starke Energiedifferenz ist jedoch als nicht physikalisch einzuordnen, da – ähnlich wie bei Hartree-Fock – die dynamische Elektronenkorrelation fehlt. Zusätzlich ist aus der Literatur bekannt, dass die energetischen Unterschiede weitaus kleiner ausfallen sollten [174]. Durch Inklusion dynamischer Korrelation ändert sich das Bild signifikant, und es können in allen Fällen deutlich geringere energetische Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 22: Energiedifferenz der Spin-Zustände des Häms in neutraler und geladener Form. Für die neutrale Form (Ladung = 0) kann entweder der Singulett- oder der Quintett-Zustand vorliegen (positive Differenz: stabilerer Quintett-Zustand). Für die geladene Form (Ladung = –1) kann der Doublett- oder der Quartett-Zustand vorliegen (positive Differenz: stabilerer Quartett-Zustand). Die Energiedifferenzen der Spinzustände wurden für verschiedene Geometrien berechnet. "Neutral_{DFT}" und "Geladen_{DFT}" sind Strukturen, die mittels B3LYP/Def2-TZVP optimiert wurden. "Kristall" bildet die Geometrie des Häms in der Kristallstruktur von 8WEJ ab. Die erste Differenz wurde mittels CASSCF mit einem (10,9)- bzw. (11,9)-aktiven Raum berechnet; die zweite Spalte zeigt die Energiedifferenz nach zusätzlicher Energie-Korrektur mittels NEVPT2.

Ladung	Geometrie	$\Delta E_{\text{CAS}} / \text{eV}$	$\Delta E_{\text{NEVPT2}} / \text{eV}$
0	Neutral _{DFT}	0.873	-0.209
	Geladen _{DFT}	0.955	-0.180
	Kristall	1.308	0.330
–1	Neutral _{DFT}	1.028	0.059
	Geladen _{DFT}	0.996	-0.096
	Kristall	1.197	0.488

Im Falle des neutralen HEM2 ist der LS sowohl für die neutrale DFT- als auch die geladene DFT-Geometrie energetisch günstiger (bis zu –0.209 eV). Für die Kristall-Geometrie erweist sich der HS als energetisch stabiler mit einem Wert von 0.330 eV. Dies lässt sich durch die Deformation des oktaedrischen Ligandenfeldes infolge von Packungseffekten im Kristall erklären [71]. Abbildung 44 illustriert die starke Deformation der Histidin-Liganden im Vergleich zur DFT-Geometrie des neutralen LS-Komplexes.

Für das negativ geladene System zeigt sich ein ähnlicher Trend. In der Kristall-Geometrie ist der HS-Zustand energetisch günstiger, wohingegen der LS-Zustand in der geladenen DFT-Geometrie energetisch favorisiert ist. In der neutralen DFT-Geometrie ist eine bemerkenswerte Entartung der beiden Spin-Zustände zu erkennen (0.059 eV). Der generell niedrige Energieunterschied zwischen den beiden Spin-Zuständen steht im Einklang mit experimentellen Arbeiten von Nakamura *et al.* [174], die Mischungen von Spin-Zuständen in 6-fach koordinierten geladenen Hämen beobachten konnten. In einem fluktuierenden Protein-System ist somit die Wahrscheinlichkeit hoch, dass unter physiologischen Konditionen ein stetiger Wechsel zwischen beiden Spin-Zuständen entsteht. Dies würde bei der Produktion eines Spin-korrelierten Radikalpaars zu starker Spin-Relaxation aufgrund der schnellen räumlichen Änderungen der Spindichte führen. Zudem ist fraglich, ob hier die Entkopplung der Spin- und der Raum-Komponente der Elektronen, die in der Spindynamik bei der Nutzung eines isolierten Spin-Hamiltonoperators angenommen wird, eine hinreichende Approximation darstellt. Die Spin-Orbit-Kopplung und insbesondere ihre zeitliche Änderung wird im Falle der Häme eine große Bedeutung haben und mögliche magnetische Feldefekte herausfordern. Auf der anderen Seite können durch die unterschiedlichen Spin-Zustände der Häme Spin-Selektivitäten beim Transfer von Elektronen vom FADH^{•–} zu den Hämen entstehen und Elektronentransfer-Prozesse durch externe magnetische Felder beeinflusst werden.

Es wird deutlich, dass eine vertiefte Untersuchung der möglichen Radikal-Spezies und Reaktionswege in der NADPH-Oxidase benötigt wird. Dies würde allerdings den Umfang dieses Projektes weit überschreiten. Um dennoch mögliche magnetische Feldefekte zu untersuchen, soll sich aus diesem Grund auf den LS-Zustand des Häms konzentriert und im späteren Verlauf der in Abbildung 40 vorgestellte Radikalpaar-Mechanismus näher betrachtet

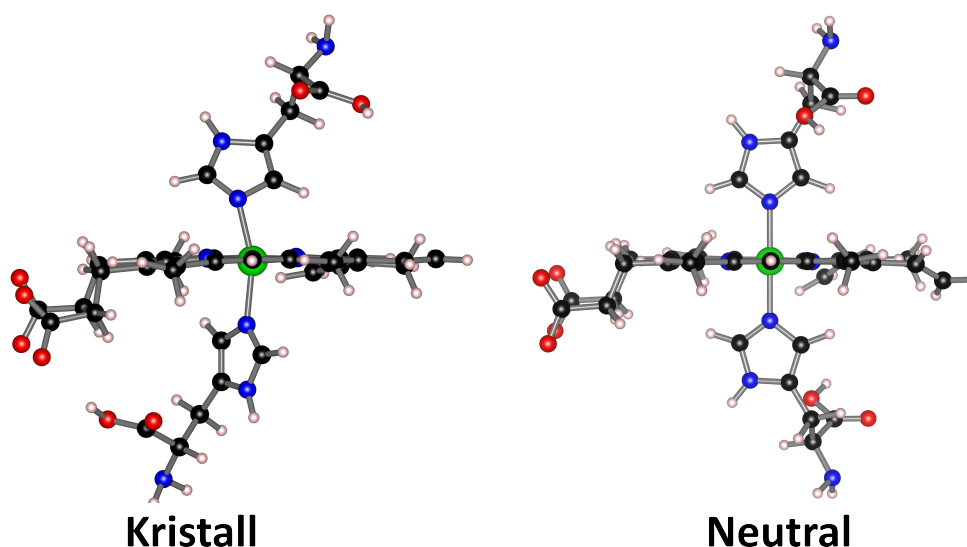


Abbildung 44: Unterschiedliche Bindungssituation der Histidin-Liganden zwischen Kristall- und DFT-Geometrie. In letzterer ist die axiale Bindung zwischen Fe und den Histidin-Liganden gegeben, wohingegen im ersten Fall eine starke Deformation zu erkennen ist.

werden. Der LS-Zustand wird in der Literatur häufig als Grundzustand für 6-fach koordinierte Häm diskutiert und ist somit von besonderem Interesse [174, 262].

14.3.1 Berechnung der Spin-Spin-Wechselwirkungen

Wie in Abbildung 41 zu erkennen, besitzen die mit DFT und mit CAS(11,9)/NEVPT2 berechneten Spindichten eine sehr ähnliche Topologie. Das erlaubt eine spindynamische Untersuchung des LS-Zustands der Hämgruppe sowie die Berechnung verlässlicher Spin-Spin-Wechselwirkungen. Anders als bei Cryptochrom und den Lipiden existieren jedoch keine EPR-II- oder EPR-III-Basissätze für Eisen. Zudem ist aufgrund des schweren Eisenkerns und der großen Bahndrehimpulse von einem starken Beitrag der Spin-Orbit-Kopplung zu den Hyperfein-Interaktionen auszugehen. Deshalb ist eine skalar-relativistische Korrektur für die Berechnung der Hyperfein-Kopplungen ratsam. Hierzu wird der X2C-Ansatz (Exact two-component), wie in ORCA implementiert [175], verwendet. Für alle Hyperfein-Tensoren kommt X2C-B3LYP [144] mit dem relativistischen Basissatz X2C-TZVPall [63] zum Einsatz. Sowohl das FADH[•]-Radikal als auch das negativ geladene LS-HEM2^{•-} wurden damit geometrioptimiert; anschließend wurden die Hyperfein-Tensoren für die Stickstoff- und Wasserstoffkerne berechnet. Das dominierende Isotop des Eisenkerns besitzt kein magnetisches Moment und wird daher nicht berücksichtigt. Die berechneten Hyperfein-Tensoren werden anschließend in das Kristallbezugssystem rotiert, um die relative Orientierung der beiden Radikale realistisch abzubilden. Abbildung 45 zeigt die sieben Kerne mit der stärksten Kopplung zum jeweiligen Radikal.

Im Gegensatz zum FAD^{•-}-Radikal des Cryptochrom-Proteins besitzt FADH[•] ein weiteres Proton (HN5) direkt am N5-Stickstoffkern, der bei ErCry4a die stärkste Kopplung aufweist. Dieses Proton schwächt die Kopplung des N5-Kerns drastisch; HN5 wird zum dominierenden Kernspin. Außerdem liegt die stärkste Anisotropie von HN5 nicht orthogonal zur FADH[•]-Molekülebene (wie bei N5 in FAD^{•-}), sondern parallel zu ihr. Tabelle 23 zeigt die sieben stärksten Hyperfein-Kopplungen des FADH[•]-Radikals.

Tabelle 23: Berechnete Hyperfein-Tensoren für das FADH[•]-Radikal. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $A_{xy} = A_{yx}$ usw.

Kern	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
N5	-0,009	1,230	-0,020	0,410	-0,120	-0,392
N10	0,083	0,768	0,040	0,267	-0,071	-0,218
Hβ1	0,397	0,253	0,291	0,004	0,050	0,007
Hβ2	0,263	0,125	0,147	-0,032	-0,039	0,016
H81	0,267	0,258	0,331	0,000	0,012	-0,004

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Kern	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
H82	0,321	0,324	0,357	0,009	0,024	0,026
HN5	-0,118	-0,934	-1,335	-0,216	0,154	-0,159

Für das LS-HEM2^{•-}-Radikal konzentrieren sich die stärksten Hyperfein-Kopplungen, wie Abbildung 41 erwarten lässt, auf eine Seite des Porphyrins (siehe auch Abbildung 45). Die stärkste Kopplung zeigt das Proton H60. Tabelle 24 listet die sieben stärksten Hyperfein-Tensoren für LS-HEM2^{•-}.

Tabelle 24: Berechnete Hyperfein-Tensoren für das Häm-Radikal im Doublett-Zustand. Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $A_{xy} = A_{yx}$ usw.

Kern	A_{xx} / mT	A_{yy} / mT	A_{zz} / mT	A_{xy} / mT	A_{xz} / mT	A_{yz} / mT
H60	-0,617 36	-0,578 95	-0,564 64	-0,015 45	-0,319 81	0,010 23
H86	0,567 25	0,530 34	0,601 08	-0,021 48	-0,026 53	0,048 46
H87	0,485 13	0,419 39	0,528 03	0,006 01	-0,036 22	-0,015 69
H77	0,440 45	0,375 11	0,406 34	-0,021 03	0,033 85	-0,015 62
H79	0,384 96	0,313 72	0,342 85	0,014 51	0,032 92	0,012 02
H84	-0,135 64	-0,269 27	-0,424 80	-0,019 34	-0,100 23	-0,022 04
H83	-0,239 92	-0,279 98	-0,323 35	0,019 10	0,122 47	-0,008 95

Die Stickstoffkerne spielen aufgrund der starken Delokalisation im LS-HEM2^{•-}-Radikal nur eine untergeordnete Rolle und werden in den folgenden Spindynamik-Berechnungen daher nicht berücksichtigt. Für den dipolaren Tensor wurde die Kristallgeometrie des NADPH-Oxidase-Systems (8WEJ) verwendet; als Referenzpunkte dienten der geometrische Schwerpunkt des Flavins-Teils von FADH[•] sowie das Eisenatom von LS-HEM2^{•-}. Tabelle 25 zeigt den berechneten dipolaren Kopplungstensor für das [FADH[•]-LS-HEM2^{•-}]-Radikalpaar. Aufgrund des großen Abstands von $\sim 38 \text{ \AA}$ ist die dipolare Kopplung äußerst klein und beeinflusst die Energiedifferenz zwischen Singulett- und Triplettzustand nur gering.

Tabelle 25: Dipolarer Kopplungstensor für das [FADH[•]-LS-HEM2^{•-}]-Radikalpaar in der Kristallstruktur (8WEJ). Die Matrix ist symmetrisch, d. h. $D_{xy} = D_{yx}$ usw.

Paar	D_{xx} / mT	D_{yy} / mT	D_{zz} / mT	D_{xy} / mT	D_{xz} / mT	D_{yz} / mT
[FADH [•] -LS-HEM2 ^{•-}]	0,024 98	0,030 04	-0,055 03	-0,001 20	-0,021 33	-0,004 80

14.3.2 Stochastische Behandlung der Spin-Spin-Wechselwirkungen

Für die NADPH-Oxidase des menschlichen Phagozyten liegen keine MD-Simulationen oder Kraftfeldparameter vor, da die Kristallstruktur erst in jüngster Zeit isoliert werden konnte [145]. Allerdings erlaubt der versatile Ansatz der in diesem Arbeitspaket implementierten MC-SSE die Beschreibung von Fluktuationen mittels beliebiger Funktionen. Anders als beim Cryptochrom oder den Peroxo-Lipiden soll hier eine stochastische Formulierung für die zeitliche Entwicklung von Spin-Spin-Wechselwirkungen genutzt werden.

Die Hyperfein- und dipolaren Fluktuationen des NADPH-Systems werden durch einen stochastischen Ansatz simuliert, der auf dem Ornstein-Uhlenbeck-Prozess (OU-Prozess) basiert und wesentliche Eigenschaften des Wiener-Prozesses integriert. Ein ähnlicher Ansatz wurde für die Beschreibung zufälliger externer Feldfluktuationen von Fay *et al.* verwendet, der eine überdämpfte Langevin-Gleichung nutzt. Der OU-Prozess modelliert das zufällige, mittelwertsrückführende Verhalten der Wechselwirkungs-Tensorkomponenten und ist eng mit der Langevin-Gleichung verwandt. Er eignet sich besonders zur Beschreibung dynamischer Fluktuationen in magnetischen Spin-Spin-Kopplungen, wie sie in biologischen Systemen auftreten, in denen die physikalischen Eigenschaften der Umgebung die Wechselwirkung zwischen Elektronen- und Kernspins beeinflussen.

Mathematisch wird der OU-Prozess durch die stochastische Differentialgleichung beschrieben:

$$\frac{dA}{dt} = -\theta \cdot (A - A_{av}) + \eta(t), \quad (144)$$

wobei $A(t)$ eine zeitabhängige Komponente des Hyperfein- oder Dipoltensors darstellt, A_{av} der Mittelwert ist, zu dem die Komponente zurückkehrt, θ die Rückstellgeschwindigkeit angibt und $\eta(t)$ ein stochastischer Term ist

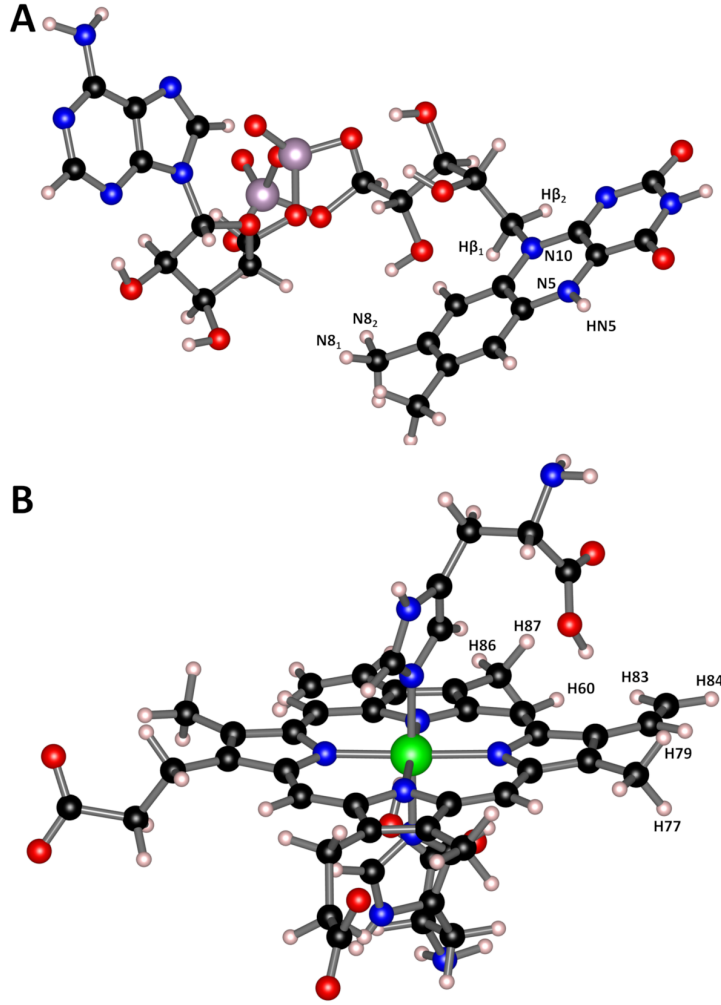


Abbildung 45: Strukturen, die für die Berechnung der Hyperfein-Tensoren verwendet wurden. Markiert sind die Kernspins, die in den Spindynamik-Simulationen berücksichtigt werden.

[37, 124]. Der stochastische Term wird aus einem Wiener-Prozess $W(t)$ abgeleitet, sodass gilt: $\eta(t) dt = \sigma dW(t)$, wobei σ die Standardabweichung des Rauschens ist [124]. Der Wiener-Prozess sorgt für Zufälligkeit, während der mittelwertsrückführende Term sicherstellt, dass die Fluktuationen um A_{av} beschränkt bleiben. Der OU-Prozess kann als überdämpfte Form der Langevin-Gleichung betrachtet werden, bei der die Geschwindigkeitsdynamik vernachlässigbar ist und der Fokus auf positionsgetriebenen Fluktuationen liegt.

Zur Simulation der Tensorfluktuationen wird der anfängliche Tensor in isotrope, axiale und rhombische Beiträge zerlegt. Diese Zerlegung ermöglicht eine getrennte Behandlung der Beiträge im OU-Rahmen, während die physikalische Symmetrie des Tensors erhalten bleibt. Die isotrope Komponente ist die Spur des Tensors geteilt durch drei; die axialen Beiträge sind die Abweichungen der Diagonalelemente relativ zur isotropen Komponente; die rhombischen Beiträge repräsentieren die Nichtdiagonalelemente.

Für jeden Zeitschritt wird die Entwicklung der Tensor-Komponenten mit der diskreten Form des OU-Prozesses (Euler-Maruyama-Schema) bestimmt:

$$A(t + \Delta t) = A(t) - \theta \cdot (A(t) - A_{av}) \Delta t + \sigma \sqrt{\Delta t} \cdot \mathcal{N}(0, 1), \quad (145)$$

wobei $\mathcal{N}(0, 1)$ eine standardnormalverteilte Zufallsvariable ist.

Eine zusätzliche Herausforderung besteht darin, die Symmetrie des Hyperfein-Tensors zu erhalten, da dieser physikalisch symmetrisch sein muss ($A_{ij} = A_{ji}$ für alle i, j). Dies wird gewährleistet, indem bei jedem Zeitschritt die rhombischen Komponenten durch Symmetrisierung korrigiert werden:

$$A_{\text{rhombic}}(t) = \frac{1}{2} (A_{\text{rhombic}}^{\text{asymmetric}}(t) + A_{\text{rhombic}}^{\text{asymmetric}}(t)^T), \quad (146)$$

wobei die rhombischen Komponenten des 3×3 -Tensors definiert sind als

$$A_{\text{rhombic}} = \begin{bmatrix} 0 & A_{xy} & A_{xz} \\ A_{xy} & 0 & A_{yz} \\ A_{xz} & A_{yz} & 0 \end{bmatrix}. \quad (147)$$

Die entscheidenden Parameter θ und σ werden nicht willkürlich gewählt, sondern aus den Hyperfein- und Dipoltrajektorien des ErCry4a-Cryptochroms abgeleitet. Diese Trajektorien liefern zeitaufgelöste Daten, anhand derer diese Parameter geschätzt werden können. Die Autokorrelationsfunktion (ACF) der Trajektorien Daten wird berechnet, um den zeitlichen Zerfall der Korrelationen in den Hyperfein-Fluktuationen zu quantifizieren. Die ACF zeigt typischerweise einen exponentiellen Zerfall [111]:

$$C(t) = e^{-\theta t}, \quad (148)$$

was ein charakteristisches Merkmal des OU-Prozesses ist und die Rückstellungsdynamik widerspiegelt. Dieser Ansatz, wenn auch in Varianten diskutiert [124], wird häufig als geeignete Approximation zur Bestimmung von θ genutzt [223]. Die Standardabweichung σ wird aus der Varianz der beobachteten Fluktuationen geschätzt [124], sodass die Amplitude des simulierten Rauschens den verfügbaren Daten entspricht.

Die simulierten Dynamiken liefern zeitabhängige dipolare und Hyperfein-Tensoren, die das stochastische Verhalten in biologischen Umgebungen nachbilden.

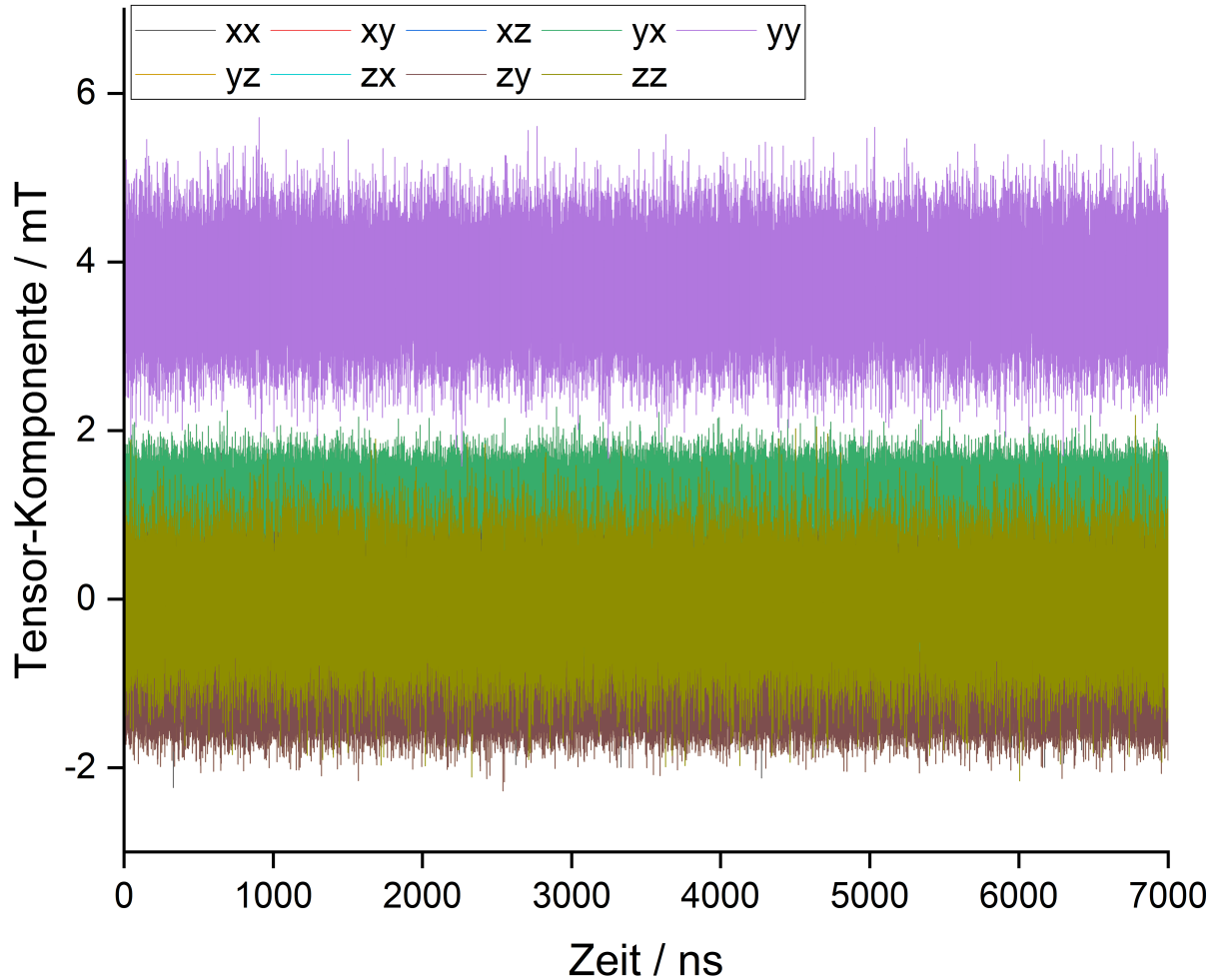


Abbildung 46: Fluktuationen der Hyperfein-Kopplungselemente des N5-Kernspins des FADH[•] in der NADPH-Oxidase (8WEJ). Standardabweichung und Autokorrelationsfunktion wurden zur Abschätzung der OU-Parameter verwendet.

Durch die Kombination der mittelwertsrückführenden Natur des OU-Prozesses und der Zufälligkeit des Wiener-Prozesses bietet die Simulation ein robustes Werkzeug zur Untersuchung von Spindynamik, magnetischen Feldefekten und verwandten Phänomenen im NADPH-System. Die Symmetrienerhaltung des Tensors stellt sicher, dass

die Ergebnisse physikalisch konsistent sind. Die Nähe zur Langevin-Gleichung unterstreicht die Konsistenz dieses Ansatzes, bei dem das Zusammenspiel deterministischer und stochastischer Kräfte reale Prozesse in dynamischen, verrauschten Systemen nachahmt.

14.4 Spindynamik und potenzielle Effekte durch hochfrequente Felder

In diesem Kapitel soll das mögliche Spin-korrelierte Radikalpaar zwischen $\text{FADH}^\bullet$ und $\text{LS-HEM2}^{\bullet-}$ ähnlich wie zuvor bei den anderen beiden Spinsystemen untersucht werden. Das RPM-System kann in Abbildung 47 gefunden werden. Hierbei werden die zuvor diskutierten Elektron-Transfer-Prozesse zum Sauerstoff und die damit einhergehende Spin-Selektivität beschrieben.

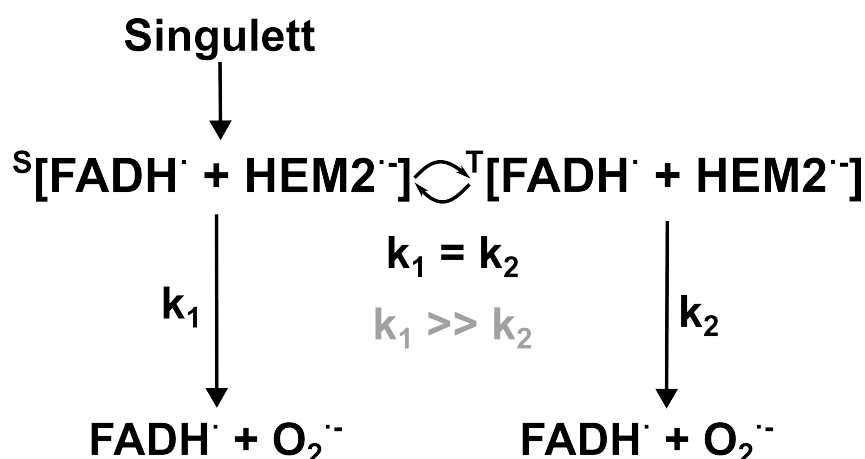


Abbildung 47: Illustration des NADPH-Oxidase-Spinsystems und berücksichtigter Reaktionswege. In allen Untersuchungen wird das Radikalpaar als im Singulett-Zustand geboren angenommen, welches durch einen Elektronentransfer vom FAD^- zu HEM2 entsteht. Es liegen zwei Reaktionswege vor: (k_1) der schnelle spin-erlaubte Elektronentransfer zu $^3\text{O}_2$ und (k_2) ein langsamer spin-verbotener Pfad. Bei der Untersuchung von Effekten unter Berücksichtigung statischer und dynamischer Spin-Spin-Interaktionen wird ein symmetrischer Zerfall von k_1 und k_2 angenommen ($k_1=k_2=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$).

Im ersten Szenario soll erneut der Unterschied zwischen dynamischen und statischen Spin-Spin Wechselwirkungen untersucht werden, um insgesamt drei verschiedene Modelle (Cryptochrom, Lipid, NADPH-Oxidase) mit unterschiedlichen Spin-Spin-Wechselwirkungen, aber gleichen Reaktionsraten zu vergleichen. Für die Beschreibung des hier genutzten großen Spin-Spinsystems wird ein 16-Spinsystem mit den im vorherigen Kapitel berechneten Hyperfein-Kopplungen und dem dipolaren Tensor verwendet. Im anschließenden Kapitel sollen dann realistische Reaktionsraten berücksichtigt werden, um mögliche Effekte durch HF MF unter realen Bedingungen zu untersuchen. Schließlich soll auch hier der Vergleich zu einem reduzierten, kleineren Spinsystem durchgeführt werden.

14.4.1 Statische und dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen

Erneut beginnen wir mit der Untersuchung der Richtungsabhängigkeit der inkludierten hochfrequenten Magnetfelder und ihres Einflusses auf die Änderung der Quantenausbeute für ein NADPH-Oxidase-16-Spinsystem. Abbildung 48 zeigt die drei Graphen für die jeweilige kartesische Raumrichtung, aus der die HF MF auf das Spinsystem wirken.

Es ist zu erkennen, dass in allen drei Simulationen eine deutlich niedrigere Änderung der Quantenausbeute im Vergleich zum Cryptochrom-Protein oder den Peroxo-Lipiden für statische Spin-Spin-Wechselwirkungen auftritt. Die signifikanteste Änderung kann hier entlang der Y-Richtung für eine Frequenz von 18 MHz und 27 μT mit einem Wert von 0.00055 gefunden werden. Für die Z- und X-Richtung können ähnliche Magnituden gefunden werden. Somit ist die Änderung der Quantenausbeute für den Fall der NADPH-Oxidase bei statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen bis zu einer Größenordnung schwächer als für die Radikalpaare in Cryptochromen oder den Peroxo-Lipiden. Dies lässt sich durch die generell schwachen Hyperfein-Kopplungen des delokalisierten HEM2 und zusätzlich durch die starke Anisotropie der stark koppelnden Kerne N5 und HN5 des $\text{FADH}^\bullet$ erklären. Wie zuvor erwähnt, zerstört der HN5-Kernspin die Symmetrie der N5-Hyperfein-Kopplung senkrecht zur FAD-Molekülebene (wie bspw. beim Cryptochrom), und eine Mittelung der Hyperfein-Wechselwirkungen über viele Kernspins ist im

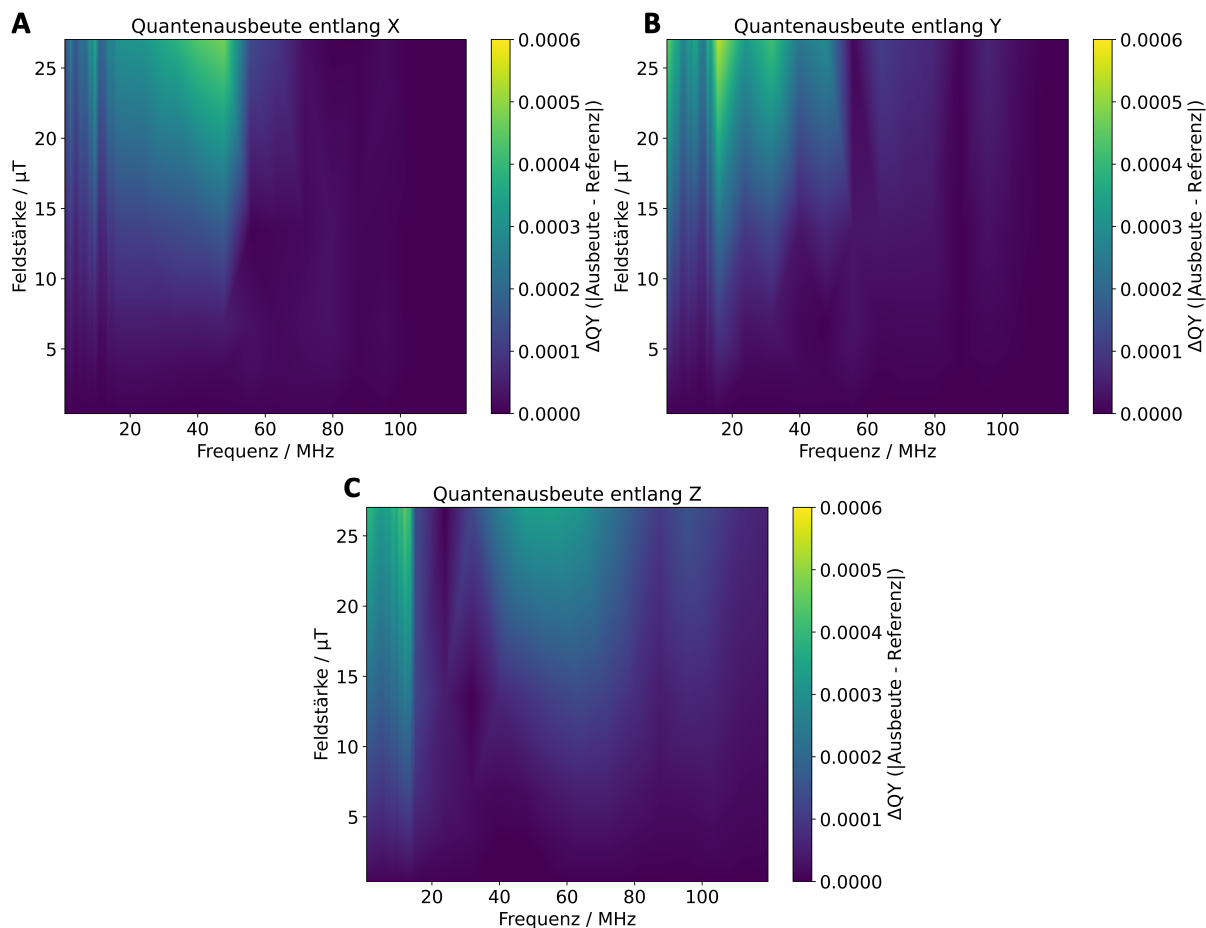


Abbildung 48: Durch hochfrequente Magnetfelder modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikal-paares (16-Spinsystem, $k_1=k_2=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und *statischen* Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 14.3.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche hochfrequente Magnetfelder berechnet. A) Modulierte Quantenausbeute mit hochfrequenten Magnetfeldern entlang der X-Richtung des molekularen Bezugssystems. B) Entlang der Y-Richtung. C) Entlang der Z-Richtung.

Falle des $[\text{FADH}^{\bullet}\text{-LS-HEM2}^{\bullet-}]$ deutlich schneller erreicht. Somit wird ein magnetischer Feldeffekt deutlich gedämpft.

Durch die Inklusion von *dynamischen* Spin-Spin-Wechselwirkungen, wie in Abbildung 49 zu erkennen, wird die Änderung der Quantenausbeute des Singulett-Produktes leicht reduziert. Ein Vergleich mit dem Cryptochrom-System zeigt allerdings, dass die Änderung der Quantenausbeute durch die dynamischen Effekte in der NADPH-Oxidase nur geringfügig vom statischen Bild abweicht. Dies kann durch den Mangel an starker dipolarer Wechselwirkung und die generell deutlich schwächeren Hyperfein-Interaktionen aufgrund der starken Delokalisierung über das Porphyrin-System der Häme erklärt werden. Durch die schwachen Interaktionen sind die Änderungen der Quantenausbeute durch die HF MF (im Vergleich zum Cryptochrom) im Allgemeinen schwach, wie im statischen Fall von Abbildung 48 zu erkennen.

Es ist jedoch zu beachten, dass die Spin-Orbit-Kopplung in unserer Arbeit nicht einbezogen wurde. Diese Kopplung kann zum einen die Intensität der Hyperfein-Interaktionen beeinflussen und agiert zusätzlich als bedeutende Interaktion zwischen Elektronenspin und Orbital-Drehimpuls. Dadurch könnten Effekte auftreten, die in ihrer Stärke mit denen im Cryptochrom-Protein vergleichbar sind. Die Analyse der Spin-Orbit-Kopplung übersteigt den Rahmen dieses Projekts und erfordert eine eigene Untersuchung.

14.4.2 Asymmetrische Reaktionswege

In diesem Kapitel soll ein möglicher Feldeffekt unter realistischen Reaktionsbedingungen untersucht werden. Auch wenn die im vorherigen Kapitel gewählte Lebenszeit von $1 \mu\text{s}$ ideal für die Untersuchung von dynamischen Effekten und den Vergleich mit den anderen Spinsystemen darstellt, ist es fraglich, ob ein Elektronen-Transfer vom HEM2 zu einem nahen Sauerstoff-Molekül so langsam abläuft. Generell sind Elektronen-Transfer-Prozesse in Proteinen

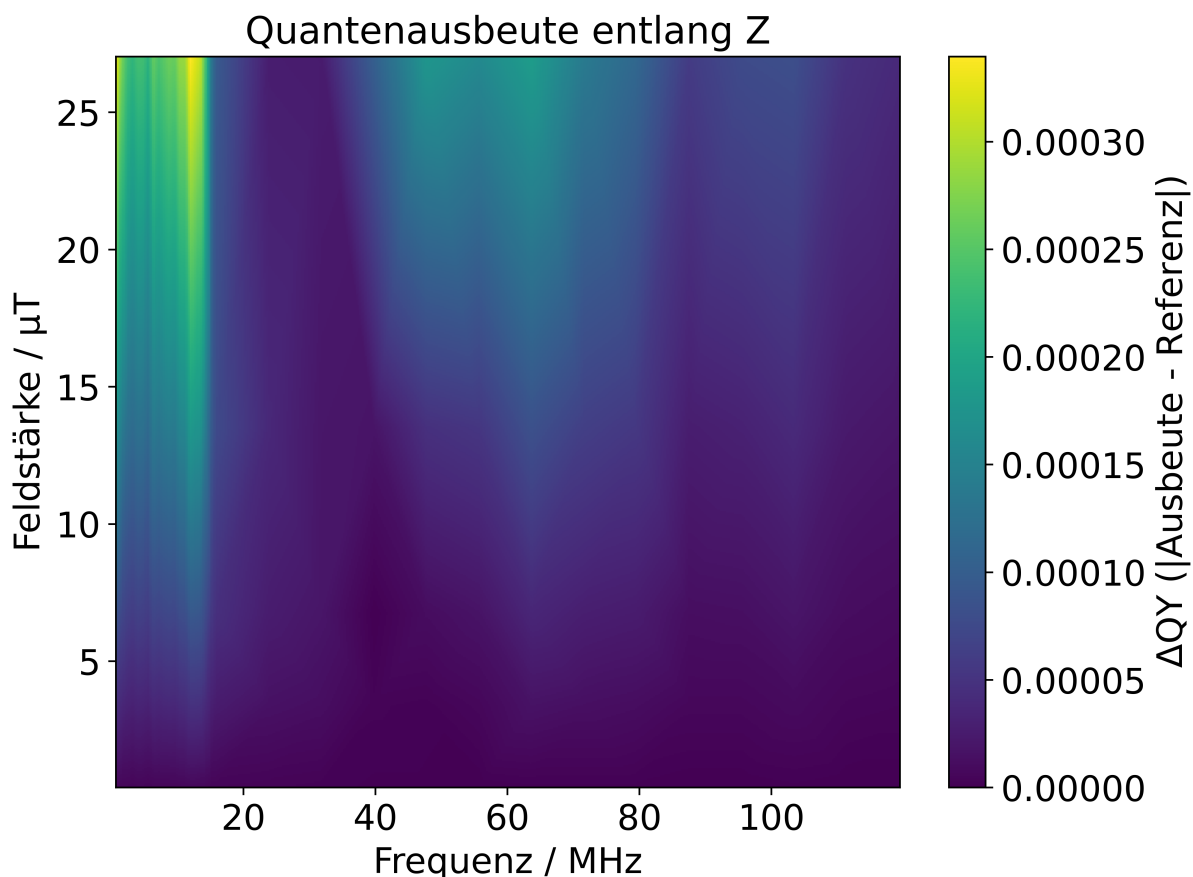


Abbildung 49: Durch hochfrequente Magnetfelder modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikal-paares (16-Spinsystem, $k_1=k_2=1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang der Z-Richtung) und *dynamischen* Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 14.3.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche hochfrequente Magnetfelder berechnet.

äußerst schnell und liegen im Pikosekundenbereich [64]. Isogai *et al.* konnten Reaktionsratenkonstanten für das Cytochrom b_{558} * System *in vitro* experimentell bestimmen [98]. Hierbei konnte eine Reaktionsratenkonstante für den Elektronen-Transfer eines 6-fach koordinierten Häms zum Sauerstoff von $8.5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bestimmt werden [98]. Die Konzentration des Sauerstoffs war hier von entscheidender Bedeutung für die Geschwindigkeit der Reaktion. Somit wäre es notwendig, die Konzentration von Sauerstoff in den Doppelschichtmembranen der NADPH-Oxidase zu wissen, um die allgemeine Reaktionsratenkonstante für die Spindynamik zu berechnen. Die Konzentration der Sauerstoff-Moleküle in einem Milieu kann über den partiellen Druck und Henrys Gesetz approximiert werden. Die Sauerstoffkonzentration in Zellen variiert stark und kann Partialdrücke von 13 % bis 1 % annehmen [54]. Stuart *et al.* berichtet von Partialdrücken von 1–6 % in Hautzellen von Säugetieren [224]. In diesem Projekt werden wir uns aufgrund der mangelnden Daten der *in vivo* Konzentration von Sauerstoff in der 8WEJ NADPH-Oxidase auf einen Partialdruck von 6 % konzentrieren, um so die Reaktionsraten mit Hilfe von Henrys Gesetz zu bestimmen:

$$C = k_H \cdot P. \quad (149)$$

Hierbei ist C die Konzentration in mol/l (M), k_H die Henry-Konstante für Sauerstoff unter physiologischen Bedingungen ($1.3 \times 10^{-3} \text{ mol/l/atm}$) und P der Partialdruck in atm [83]. Durch Nutzung dieser Gleichung wird eine Konzentration von $78 \text{ } \mu\text{M}$ für Sauerstoff erhalten, welche nun zur Berechnung der Reaktionsrate genutzt werden kann. Somit erhalten wir eine Reaktionskonstante von 6.903 ns^{-1} für den Elektronen-Transfer von HEM2 zu einem Sauerstoff. Dieser Prozess ist äußerst schnell und entspricht einer Elektronen-Transfer-Lebenszeit von ca. 144.9 ps , was in einem angemessenen Bereich liegt.

Wird nun angenommen, dass der Reaktionsweg des Triplett-Zustands aufgrund von Spin-Selektivität verboten und dementsprechend deutlich langsamer ablaufen wird [25], können wir zwei verschiedene Rekombinationsraten für den Triplett und den Singulett-Zustand wählen. Für den Singulett-Zustand werden die 6.903 ns^{-1} als Reaktionsrate genutzt, wohingegen die Triplett-Zustände deutlich langsamer ablaufen werden mit einem gesetz-

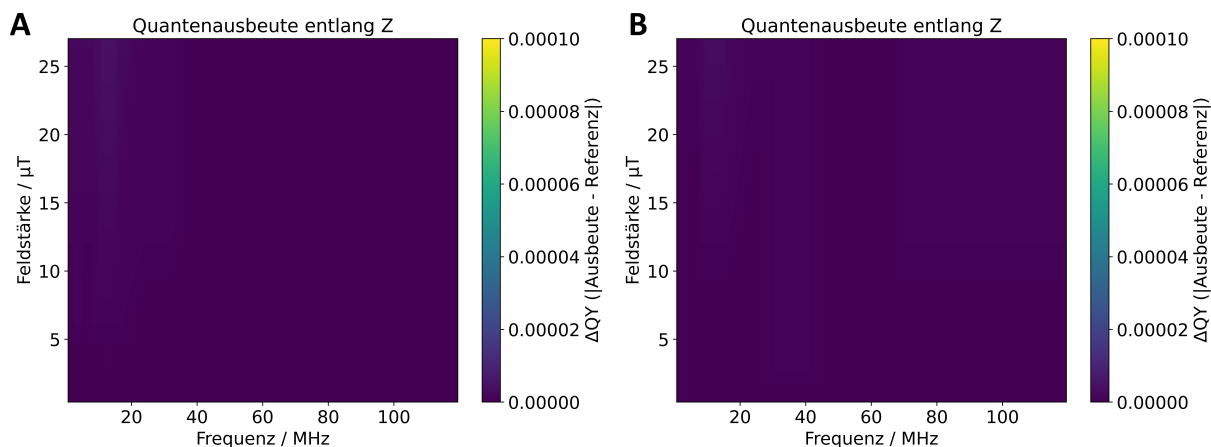


Abbildung 50: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16 Spinsystem, $k_1 = 6.903 \text{ ns}^{-1}$, $k_2 = 0.006903 \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und A) statische B) dynamische Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 14.3.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

ten Wert von 0.006903 ns^{-1} . Abbildung 50 zeigt die möglichen Effekte auf die Änderung der Quantenausbeute durch hochfrequente Magnetfelder mit den hier evaluierten Reaktionsraten.

Nicht überraschend wird aufgrund der viel höheren Reaktionsgeschwindigkeit des Singulett-Zustands im Vergleich zum Triplett-Zustand kein magnetischer Feldeffekt erwartet. Ferner zerfällt das System so schnell durch die rasante Reaktionsgeschwindigkeit, dass schwache Magnetfelder keinen Einfluss ausüben können. Daher ist es zweifelhaft, ob magnetische Feldeffekte in dem untersuchten NADPH-Oxidase-Szenario auftreten können. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass unser Verständnis dieses Systems aufgrund des begrenzten Wissens über die Struktur und Mechanismen der NADPH-Oxidase sehr begrenzt und hauptsächlich auf wenigen soliden experimentellen Daten basierend ist. Die Diffusionsprozesse von Sauerstoff *in vivo* könnten die Elektronentransferraten erheblich verringern, doch konnten diese bisher, soweit bekannt, nicht genau bestimmt werden. Zusätzlich kann der initiale Zustand durch ein Intersystem-crossing in FAD als ein Triplett-Zustand gebildet werden. Dies würde die Spindynamik und Änderungen der Quantenausbeuten drastisch verändern. Auch Aspekte, die bei schnellen Raten wichtig sind, wie der Quanten-Zeno-Effekt, wurden nicht berücksichtigt [45]. Denton *et al.* demonstrierten eine starke Magnetosensitivität in einem $\text{FADH}^{\bullet-} - \text{O}_2^{\bullet-}$ -Radikal bei asymmetrischen Reaktionsraten von $k_S = 2000 \mu\text{s}^{-1}$ und $k_T = 1 \mu\text{s}^{-1}$ [45], wobei eine starke dipolare Wechselwirkung zwischen dem Radikalpaar erforderlich ist. Es wird klar, dass die NADPH-Oxidase, aufgrund ihres derzeit unzureichend erforschten Charakters, ausführlichere Untersuchungen benötigt, die über den Rahmen dieses Projekts hinausgehen, um mögliche magnetische Feldeffekte (durch statische oder oszillierende Felder) zu quantifizieren. Trotzdem können die in dieser Arbeit untersuchten Spinsysteme in späteren Abschnitten in Betracht gezogen werden, um verschiedene Szenarien von SKRP zu diskutieren.

14.4.3 Reduzierte Spinsysteme

Zuletzt wollen wir auch hier den Unterschied zwischen einem artifiziiellen, reduzierten Spinsystem und dem zuvor untersuchten größeren, realistischeren Spinsystem herausarbeiten. Hierzu wurde erneut ein 4-Spinsystem gewählt, wobei das Radikalpaar über die sehr schwache dipolare Kopplung verbunden ist und jeder Elektronspin mit einem Kernspin interagiert. Für das $\text{FADH}^{\bullet-}$ -Radikal wurde hier, ähnlich wie beim Cryptochrom-Fall, der N5-Kernspin gewählt, wohingegen für das $\text{HEM2}^{\bullet-}$ der Kernspin H60 als stärkster Kopplungspartner berücksichtigt wurde. Abbildung 51 zeigt die Änderung der Quantenausbeute für ein statisches und ein dynamisches Spinsystem. Hierbei wurde ebenso die im vorherigen Kapitel verwendete Reaktionsrate genutzt. Wie zu erwarten, führt die rapide Reaktionsrate des Singulett-Zustands dazu, dass das SKRP keinerlei Interaktionszeit mit den schwachen externen magnetischen Feldern hat und somit kein magnetischer Feldeffekt zu finden ist.

Wird eine Lebenszeit, ähnlich wie beim Cryptochrom, von $1 \mu\text{s}$ angenommen, können stärkere Effekte gefunden werden. Abbildung 52 zeigt den Effekt von hochfrequenten Magnetfeldern auf ein 4-Spinsystem mit einer Lebenszeit von $1 \mu\text{s}$ (symmetrische Reaktionskonstanten) mit A) statischen und B) dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen. In beiden Fällen können sehr ähnliche Änderungen der Quantenausbeute gefunden werden.

Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Stärke der Spin-Spin-Wechselwirkungen im Vergleich zum Cryptochrom-SKRP sehr schwach ist (dipolare Wechselwirkung aufgrund der großen Entfernung, H_α aufgrund der starken De-

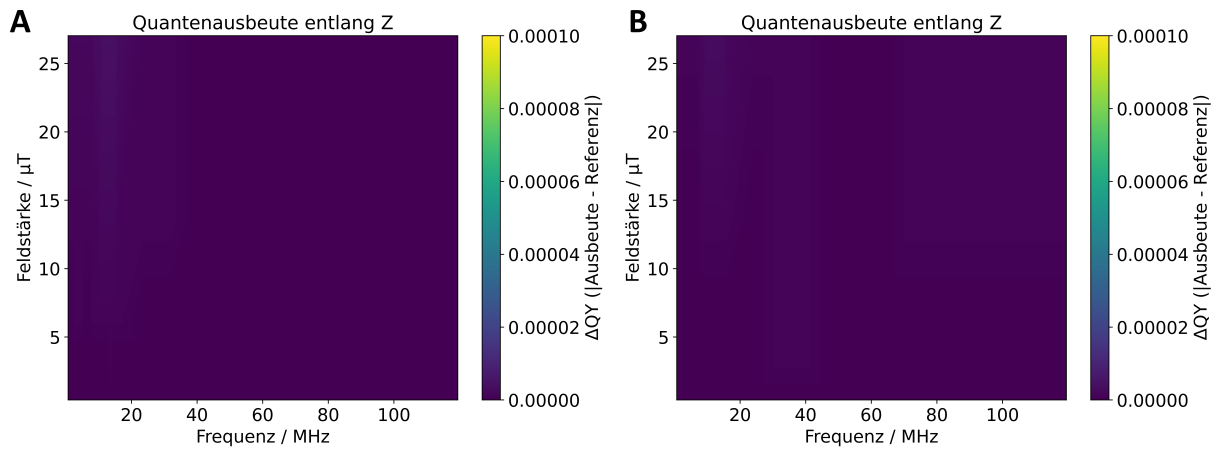


Abbildung 51: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (4 Spinsystem, $k_1 = 6.903 \text{ ns}^{-1}$, $k_2 = 0.006903 \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und A) statische, B) dynamische Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 14.3.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

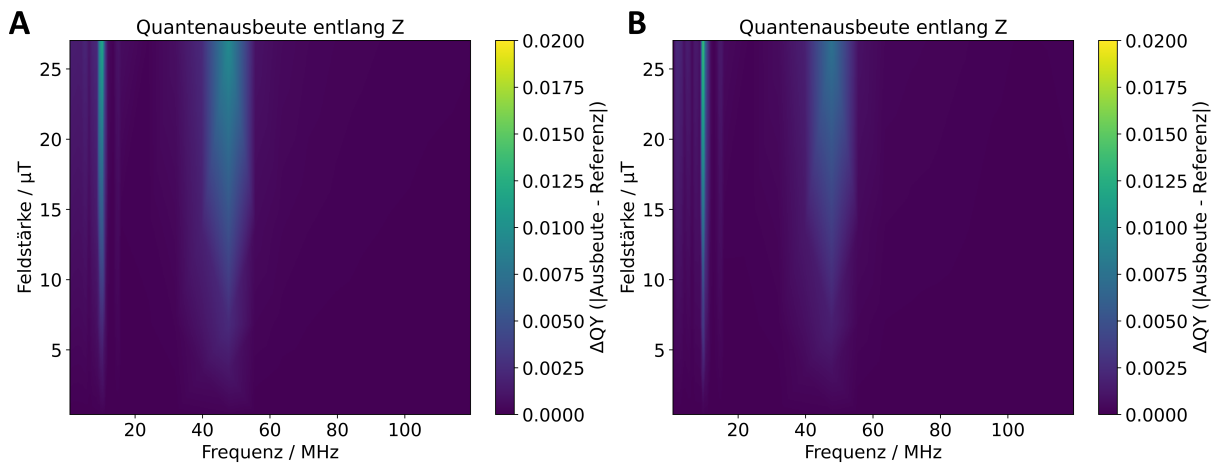


Abbildung 52: Durch HF MF modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (4 Spinsystem, $k_1 = k_2 = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang Z-Richtung) und A) statische, B) dynamische Spin-Spin-Interaktionen aus Kapitel 14.3.2. Als Referenz ausbeute wurde das Spinsystem ohne zusätzliche HF MF berechnet.

lokalisierung). Somit ist dieses Radikalpaar deutlich robuster gegenüber dynamischen Effekten, was in einem hypothetischen Szenario zu einer idealen Situation für magnetische Feldeffekte führen könnte. Delokalisierung von Spindichte und wenige starke Spin-Spin-Wechselwirkungen begünstigen einen magnetischen Feldeffekt durch Unterdrückung von fluktuationsbedingten Dekohärenzen.

15 Arbeitspaket 3, Teil 1:

Spezifische Aspekte von Hochfrequenzstrahlungs-induzierten Effekten

In diesem Abschnitt werden allgemeine Aspekte des Verhaltens Spin-selektiver Quantenausbeuten von SKRP in Abhängigkeit von Feldstärke und Frequenz diskutiert. Es wird gezeigt, dass sich die Änderung der Quantenausbeute in Bezug auf die Feldstärke durch eine logistische Beziehung beschreiben lässt. Darüber hinaus wird das in diesem Bericht verwendete Frequenzspektrum detaillierter analysiert und die Form des induzierten oszillierenden MF berücksichtigt.

15.1 Proportionalität zur Feldstärke

In diesem Bericht wurden drei biologische Systeme bei fünf unterschiedlichen Feldstärken ($0.0422\text{--}27\ \mu\text{T}$) untersucht. Nun soll das Verhalten eines SKRP über ein erweitertes Feldstärkenspektrum hinweg diskutiert werden. Hierzu wird das ErCry4a-System näher betrachtet. Wie bereits erläutert, zeigen sich sowohl bei ausschließlich statischen als auch bei dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen Änderungen der Quantenausbeute im gleichen Frequenzbereich. Insgesamt wird der Effekt der Quantenausbeuteänderung durch Einbeziehung dynamischer Spin-Spin-Wechselwirkungen reduziert, ohne dass sich die Form der frequenzabhängigen Änderungsfunktion signifikant verändert. Aus diesem Grund kann im Folgenden eine Frequenz betrachtet werden, bei der in beiden Fällen die stärksten Änderungen der Quantenausbeute beobachtet wurden. Kapitel 12.3 zeigt, dass eine Frequenz von 43.5 MHz in beiden Szenarien eine besonders starke Änderung der Quantenausbeute hervorruft und sich daher ideal für die Untersuchung der Feldstärkeabhängigkeit in einem realistisch großen System eignet. In Abb. 53 wurde die Feldstärke eines linear polarisierten Magnetfeldes mit einer Frequenz von 43.5 MHz in Z-Richtung systematisch von 0–1 mT erhöht, wobei das 16-Spinsystem von ErCry4a betrachtet wurde. Dargestellt ist die Änderung der Quantenausbeute der Rekombinationsreaktion im Vergleich zu einem Szenario ohne Hochfrequenzstrahlung.

Wie bei magnetischen Feldeffekten durch statische Felder zeigt sich auch hier ein logistisches Verhalten der Quantenausbeuteänderung (experimentell durch MARY-Kurven nachgewiesen [165, 254]). Der sogenannte LFE kann in diesem Szenario jedoch nicht beobachtet werden. Die Sättigung der Quantenausbeuteänderung beginnt bei etwa 1 mT mit einem Maximalwert von 0.02. Bemerkenswerterweise kann eine Änderung derselben Größenordnung auch bei einer Feldstärke von lediglich $27\ \mu\text{T}$ beobachtet werden. Im in diesem Bericht untersuchten Feldstärkebereich ($0.0422\text{--}27\ \mu\text{T}$) zeigt sich ein quadratischer Zusammenhang zwischen Feldstärke und Quantenausbeuteänderung. Dieses Verhalten lässt sich als "schwaches Regime" charakterisieren und tritt häufig in perturbativen Methoden wie der BRW-Theorie analytisch auf [70, 92]. Darüber hinaus nimmt die Signifikanz der Quantenausbeuteänderung bereits ab etwa $10\ \mu\text{T}$ stark ab; ab diesem Punkt lässt sich eine Sättigung beobachten, bei der kaum noch ein Unterschied zum hochfrequenzfreien Szenario besteht. Experimentell betrachtet lässt sich somit ein Effekt schwacher Hochfrequenzstrahlung durch Extrapolation aus höheren Feldstärken vorhersagen — ein entscheidender Vorteil, da stärkere Feldstärken experimentell leichter realisierbar sind. Außerdem zeigt Abb. 53, dass die Wahl von fünf Feldstärken in den vorherigen Analysen dennoch ausreicht, um relevante Effekte einzuordnen. Es wird deutlich, dass Feldstärken unterhalb von $10\ \mu\text{T}$ in biologischen Systemen vermutlich keine signifikanten Effekte zeigen, da sie unterhalb der logistischen Sättigungsschwelle liegen.

15.2 Zirkular polarisierte MF und aufgelöstes Spektrum

In den zuvor betrachteten Beispielen biologisch relevanter SKRPs wurden nur wenige Frequenzen sowie ausschließlich linear polarisierte oszillierende MF eingesetzt. Daher soll nun eine detailliertere Analyse der Feldform und Frequenzabhängigkeit am Beispiel des Cryptochrom- $[\text{FAD}^{\bullet-}\text{--TrpC}^{+\bullet}]$ -SKRP unter realistischen Bedingungen (16 Spins) erfolgen. Zu diesem Zweck wurde ein feineres Frequenzraster im Bereich von 0–100 MHz verwendet.

Das zuvor beobachtete quadratische Verhalten der Quantenausbeuteänderung in Abhängigkeit von der Feldstärke erlaubt es, die Frequenzabhängigkeit bereits bei einer festen Feldstärke zu untersuchen. Daher wurde im Folgenden die obere Grenze von $27\ \mu\text{T}$ gewählt, um die relevanten Frequenzen zu identifizieren.

Ein zentrales Ergebnis — sowohl aus den eigenen Berechnungen als auch aus der zitierten Literatur [86] — ist die direkte Korrelation zwischen den Eigenwertdifferenzen des Spinsystems und denjenigen Frequenzen der MF, die die Quantenausbeute beeinflussen. Es ist daher möglich, dass im bisherigen Frequenzraster Resonanzen übersehen wurden, die zu einer signifikanten Änderung führen könnten.

Zudem wurde untersucht, ob zirkular polarisierte MF (CP; engl. *circularly polarized*) einen stärkeren Einfluss auf die Dynamik eines SKRP ausüben können. Dazu wurde das 16-Spinsystem $[\text{FAD}^{\bullet-}\text{--TrpC}^{+\bullet}]$ unter dem Einfluss zirkular polarisierter oszillierender MF sowohl mit statischen als auch mit vollständig dynamischen Spin-Spin-Wechselwirkungen berechnet. Das jeweilige MF wurde dabei mit seiner Frequenz um die systemspezifische y-Achse rotiert.

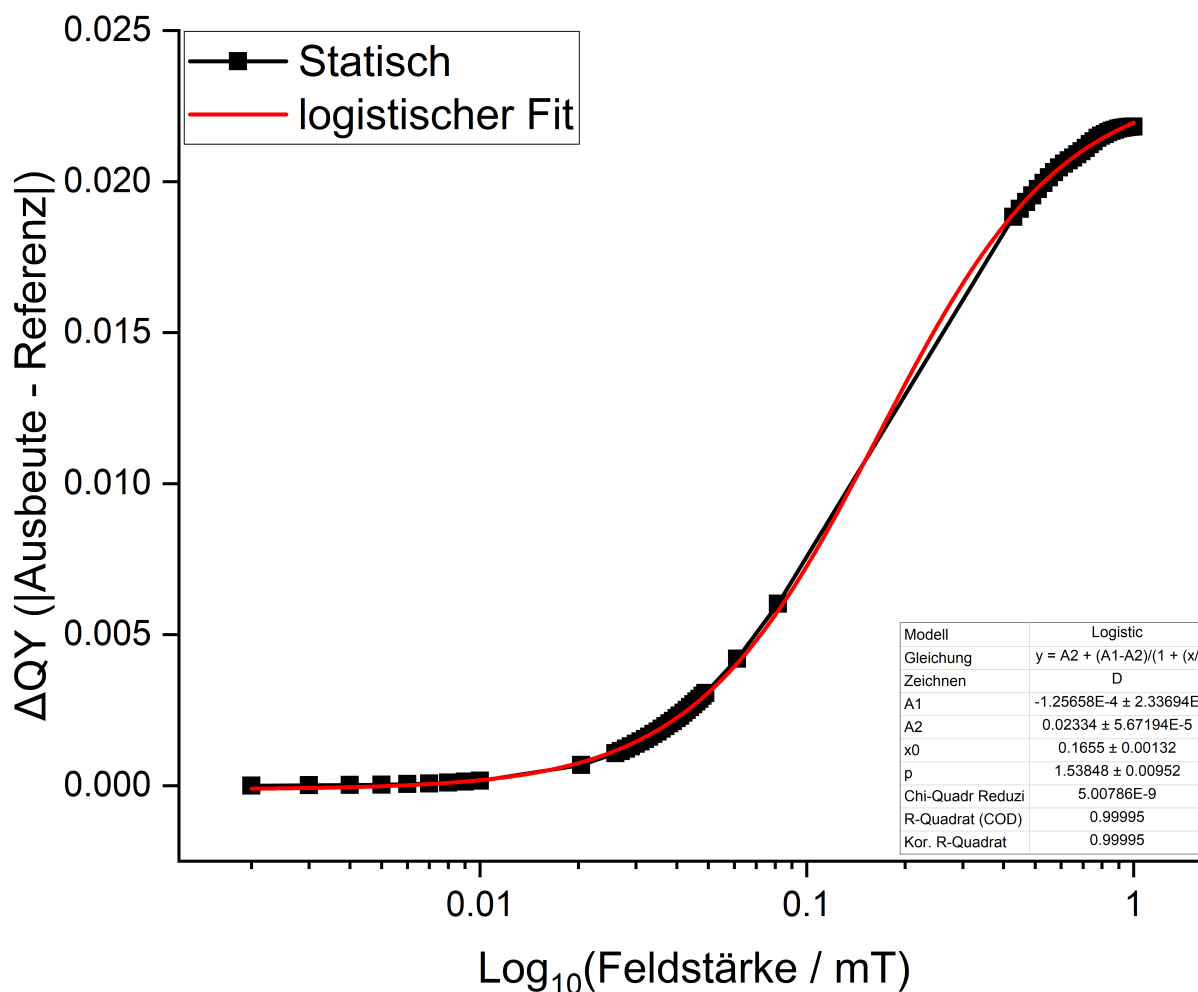


Abbildung 53: Durch hochfrequente Magnetfelder (43.5 MHz) modulierte Quantenausbeute eines Spin-korrelierten Radikalpaares (16-Spinsystem, $k_{fw} = k_{rc} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld in Z-Richtung) im ErCry4a-Protein mit statischen Spin-Spin-Wechselwirkungen aus Kapitel ?? . Die Referenz ausbeute entspricht dem Spinsystem ohne hochfrequente Magnetfelder. Die systematisch erhöhte Feldstärke diente der Untersuchung der Singulett-Quantenausbeute. Der Fit zeigt, dass die Änderung der Quantenausbeute einer klassischen logistischen Beziehung zur Feldstärke folgt. Ein ähnliches Verhalten ist aus Experimenten mit statischen Magnetfeldern als sogenannte MARY-Kurven (*Magnetically Amplified Reaction Yield*) bekannt [165, 254].

Abbildung 54 zeigt die berechnete Änderung der Singulett-Rekombinationsrate (k_{rc}) dieses Systems unter dem Einfluss linear und zirkular polarisierten Magnetfeldern im Frequenzbereich von 0–100 MHz.

Wie ersichtlich ist, tritt in allen Szenarien ein Maximum der Quantenausbeuteänderung bei etwa 40–50 MHz auf. Die absolute Höhe der Effekte liegt im Bereich der zuvor ermittelten Werte, sodass das gröbere Frequenzraster der vorherigen Kapitel als repräsentativ gelten kann. Wieder zeigt sich, dass dynamische Spin-Spin Wechselwirkungen die durch externe Magnetfelder induzierten Änderungen deutlich abschwächen (etwa um eine Größenordnung). Bemerkenswert ist, dass zirkular polarisierte Magnetfelder insgesamt zu einer etwa doppelt so großen Änderung führen wie linear polarisierte Felder. Experimente mit unterschiedlichen Feldformen könnten daher wertvolle Hinweise auf das Wirken des Radikalpaar-Mechanismus liefern. Die Frequenzabhängigkeit der Quantenausbeute bleibt jedoch in ihrer Form unverändert — was darauf hindeutet, dass bei gegebener Feldstärke primär die Resonanzfrequenz und nicht die Feldform über mögliche Veränderungen chemischer Reaktionen entscheidet.

16 Arbeitspaket 3, Teil 2+3+4: Einordnung der möglichen Effekte

Um nun die Signifikanz der zuvor berechneten Änderungen der Quantenausbeute von chemischen Reaktionen der jeweiligen Spinsysteme durch HF-MF einordnen zu können, sollen zwei Ansätze genutzt werden. Zunächst kann ein Vergleich der Änderung der Quantenausbeute eines jeweiligen HF-MF (Feldstärke, Frequenz) Δ_{HF} mit der

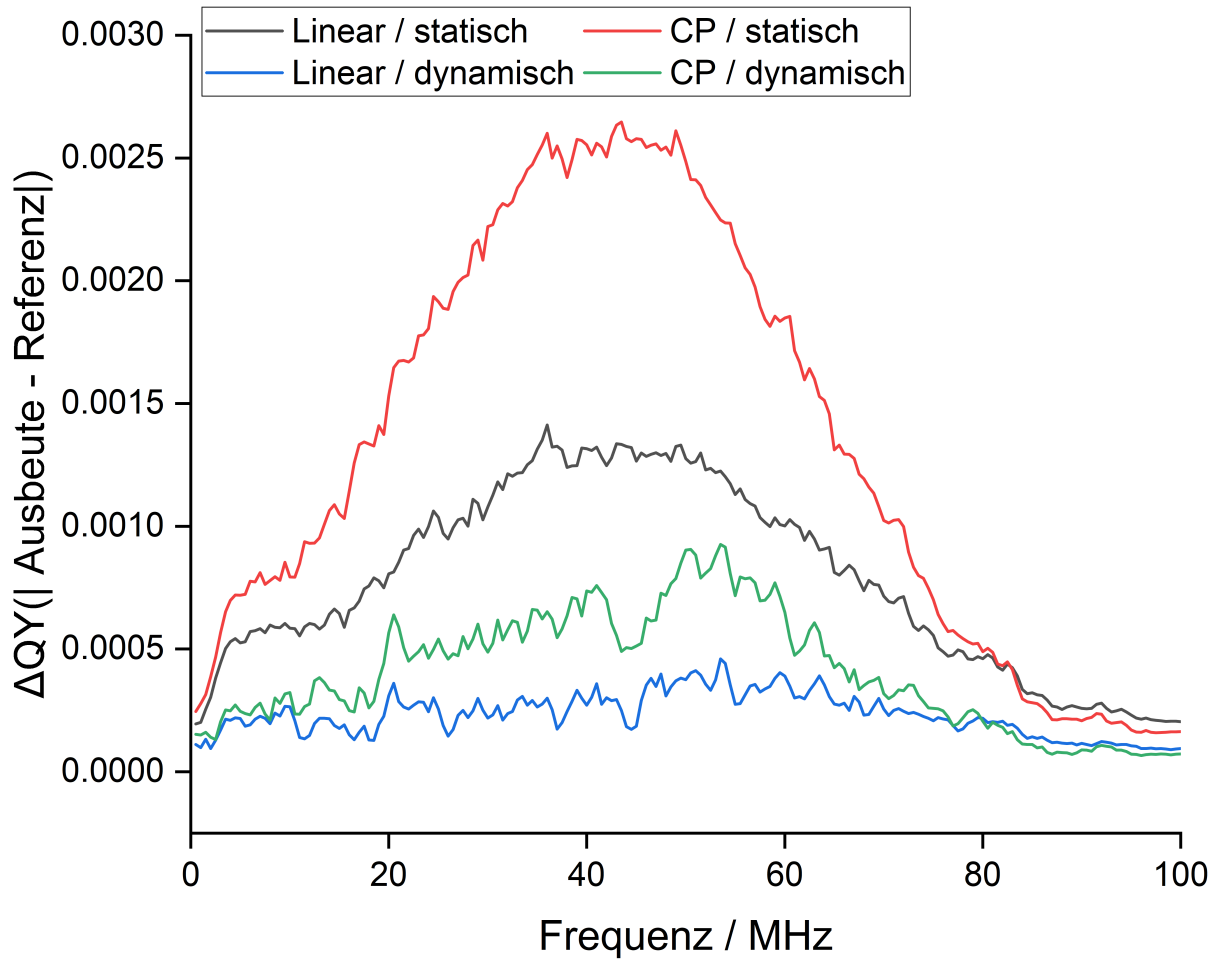


Abbildung 54: Relative Änderung der Singulett-Quantenausbeute des $[FAD^{\bullet-}-TrpC^{+\bullet}]$ -Radikalpaars (16-Spinsystem, $k_{fw} = k_{rc} = 1 \times 10^{-3} \text{ ns}^{-1}$, geomagnetisches Feld entlang der Z-Achse) in Abhängigkeit von Frequenz und Feldform eines hochfrequenten Magnetfelds mit $27 \mu\text{T}$. CP: zirkular polarisiertes Feld (Rotation um die Y-Achse); Linear: linear polarisiertes Feld entlang der Z-Achse. "Statisch" bzw. "dynamisch" beschreibt die Berücksichtigung dynamischer Spin-Spin-Wechselwirkungen.

Änderung der Quantenausbeute durch Fluktuationen des geomagnetischen Feldes ΔGM verglichen werden. Entlang einer Hemisphäre kann die Feldstärke des geomagnetischen Feldes zwischen 35 und $60 \mu\text{T}$ variieren [121]. Wie aus Kapitel 6.3 hervorging, kann gerade im Tieffeldbereich der Wechsel der externen Magnetfeldstärke zu einer drastischen Änderung der Quantenausbeute für eine Spin-selektive Reaktion führen (definiert als LFE). Da bislang keine gesicherten experimentellen Hinweise auf biologische Effekte durch die natürliche Variation des Erdmagnetfeldes entlang der Hemisphäre bekannt sind, kann die durch GM verursachte Änderung der Quantenausbeute als Vergleichsgröße für eine obere biologische Irrelevanzschwelle herangezogen werden. Dementsprechend können diese Werte als eine Grenze verwendet werden, um die Änderungen der Quantenausbeute durch spezifische HF-MF eines jeweiligen Spinsystems einzuordnen. Hinsichtlich jedes Spinsystems soll nun ein Vergleich des maximalen Effekts von HF-MF (Frequenz) auf die Änderung der Quantenausbeute $\Delta\text{HF}_{\text{max}}$ mit dem maximalen Effekt der Änderung der Quantenausbeute durch das geomagnetische Feld $\Delta\text{GM}_{\text{max}}$ innerhalb der Feldstärken 35 und $60 \mu\text{T}$ durchgeführt werden. Zusätzlich ist es zunächst ausreichend, nur die maximale Feldstärke von $27 \mu\text{T}$ und die minimale Feldstärke von $0,422 \mu\text{T}$ zu diskutieren, um eine Einordnung über mögliche biologische Effekte durch Änderungen der Quantenausbeute zu bekommen. Wie in den Kapiteln zuvor, sollen verschiedene Aspekte wie bspw. dynamische und statische Spin-Spin-Interaktionen (Dynamisch/Statisch), Langlebigkeit des SKRPs bzw. symmetrische und asymmetrische Reaktionswege (Langlebig/Kurzlebig) und Größe des Spinsystems (Groß/Klein) untersucht werden.

Der direkte Vergleich zwischen dem Maximal-Effekt von HF-MF und dem Maximal-Effekt vom geänderten GM-Feld kann nun, wie in Abb. 55 zu sehen, als Verhältnis in logarithmischer Form dargestellt werden. Werte unter 1 können als nicht signifikant betrachtet werden, da die Änderung der Quantenausbeute durch HF-MF für diese Szenarien unter den geomagnetischen Fluktuationen liegt. Es wird deutlich, dass in dem Fall von $0,422 \mu\text{T}$ in fast

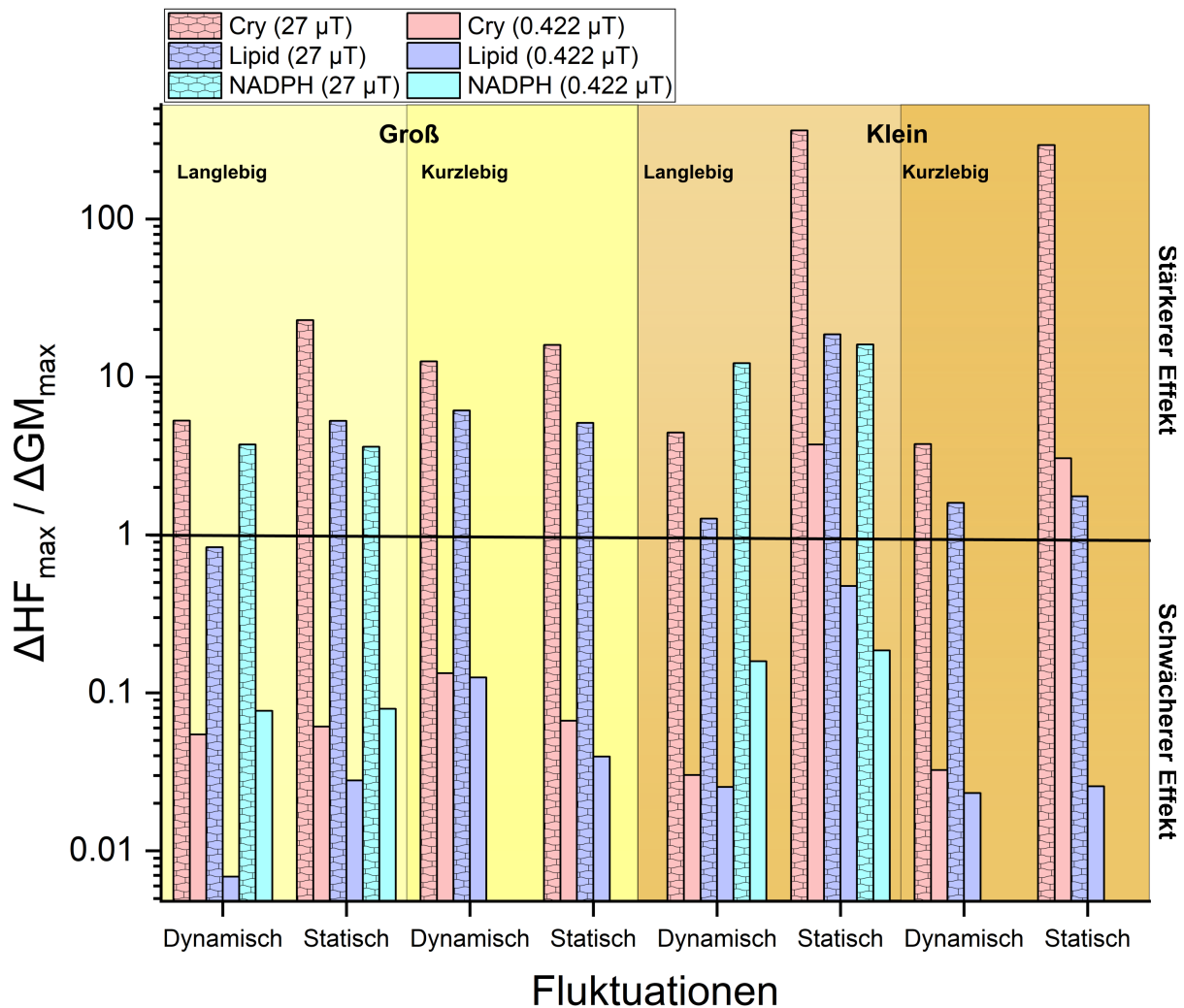


Abbildung 55: Verhältnis zwischen Effekt von HF MF und geomagnetischen Fluktuationen (GM) für die drei biologischen Systeme und verschiedene Simulationsszenarien. Zur Einordnung wurde ausschließlich die Frequenz berücksichtigt, bei der der maximale ΔQY -Wert auftrat (ΔHF_{max}). Für ΔGM_{max} wurde die größte Änderung der GM-Fluktuationen im Bereich 35–60 μT verwendet. Links (gelb) sind große, realistische Systeme (mit kurzer und langer Lebenszeit) zu finden und rechts (orange) kleinere „artifizielle“. Die gekachelten Säulen stellen den Effekt bei 27 μT dar, wohingegen die eintönigen Säulen den Effekt bei 0,422 μT zeigen.

allen Fällen von einem insignifikanten Effekt ausgegangen werden kann. Lediglich für die Cryptochrom-Szenarien („Klein/Langlebig/Statisch“) und („Klein/Kurzlebig/Statisch“) kann ein ~ 3 -facher Effekt im Vergleich zur geomagnetischen Fluktuation gefunden werden. Allerdings sind diese beiden Systeme die unrealistischsten für den Fall des Cryptochrom-Proteins, da die starke Anisotropie auf nichtphysiologisch starren Konformationen basiert.

Werden nun die Fälle für die 27 μT Feldstärke betrachtet, wird deutlich, dass in den meisten Szenarien ein deutlich größerer Effekt für HF-MF als für geomagnetische Fluktuationen zu finden ist. Dies wird auch für die äußerst realistischen Systeme (Groß/Dynamisch) sichtbar. Für die langlebigen (Groß/Dynamisch)-Systeme findet sich nur bei der Lipidperoxidation ein geringerer Effekt von HF-MF im Vergleich zu den geomagnetischen Fluktuationen. Bei dem kurzlebigen Szenario ist für die NADPH-Oxidase, welche generell für die abgeschätzten Reaktionsraten keinerlei magnetische Feldeffekte aufweist, kein Effekt zu erkennen. Allerdings ist hier fragwürdig, ob die in diesem Bericht abgeschätzten Reaktionsraten aufgrund von mangelnden Studien quantitative Relevanz besitzen.

Die Grundlage der in diesem Bericht erzeugten Daten lässt darauf hindeuten, dass im μT -Bereich chemische Effekte von HF-Magnetfeldern auffindbar sind, wohingegen Effekte im nT-Bereich (welcher in der Literatur oft erwähnt wird [257]) weniger signifikant sind.

Neben der relativen Bewertung der HF-induzierten Effekte im Vergleich zu geomagnetischen Fluktuationen lässt sich zusätzlich eine physikalisch-quantitative Einordnung vornehmen, um mögliche biologische Konsequenzen zu beurteilen. Ein akkurater Weg wäre die direkte Beschreibung der Reaktionskaskaden für jedes biologische

System in Form eines kinetischen Modells und die direkte Untersuchung des Konzentrationsanstiegs von schädlichen Molekülen über eine Expositionszeit von 10 Minuten bis einer Stunde. Allerdings ist der Forschungsstand zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Komplexität jedes der drei biologischen Systeme (Cryptochrome, Lipidperoxidation, NADPH-Oxidase) vor allem für menschliche Systeme unvollständig bzw. nicht alle Folgereaktionen oder bspw. die Rate der Radikalpaarformation bekannt. Aus diesem Grund soll ein generelles Modell verwendet werden, um erste Interpretationen über mögliche schädliche Konzentrationsanstiege zu erhalten. Hierzu wird abgeschätzt, wie sich eine Änderung der Spin-selektiven Quantenausbeute ΔQY in eine Änderung der Produktkonzentration in einer biologischen Zelle übersetzen lässt.

Grundlage dieser Abschätzung ist die Annahme, dass durch jede Reaktion eines Spin-korrelierten Radikalpaars ein spezifisches chemisches Produkt entsteht (z. B. Wasserstoffperoxid, $NADP^+$ oder eine konformative Änderung im Cryptochrom). Wird nun durch ein äußeres MF eine Änderung der spezifischen Quantenausbeute um ΔQY induziert, so lässt sich die zusätzliche Produktbildungsrate ΔR für ein bestimmtes Radikalpaarsystem berechnen als:

$$\Delta R = R \cdot \Delta QY \quad (150)$$

mit R als Bildungsgeschwindigkeit von Spin-korrelierten Radikalpaaren (in s^{-1}). Die Bildungsgeschwindigkeit ist oft nicht bekannt und kann nur abgeschätzt werden. Zusätzlich unterscheiden sich die Bildungsraten oft stark von den äußeren Parametern, wie bspw. bei den Cryptochrom-Proteinen, welche durch Licht Spin-korrelierte Radikalpaare bilden, abhängig von den experimentellen Gegebenheiten. Beispielsweise konnte im Falle des Cryptochrom-Proteins eine Bildungsrate von SKRP in einem Bereich zwischen 10^{10} und $10^{12} s^{-1}$ nach elektronischer Anregung gemessen werden [232]. Allerdings sind diese Experimente unter *in vitro*-Bedingungen durchgeführt worden, und Modifikationen an den Cryptochrom-Proteinen können zu Abweichungen im Gegensatz zu *in vivo*-Bedingungen führen. Zudem kann eine chemische Bildung oder diffusionskontrollierte Reaktion wie bspw. bei den Lipidperoxiden als deutlich langsamer eingestuft werden. Aus diesem Grund ist es ratsam, eine Spannweite an verschiedenen Bildungsraten für die hier berechneten Systeme anzunehmen und generalisierte Aussagen über die realistische Gegebenheit für spezifische Szenarien zu diskutieren.

Die entstehende Konzentrationsänderung $\Delta[P]$ in einer Zelle kann in erster Näherung über einen Zeitraum t als

$$\Delta[P] = \frac{\Delta R \cdot t}{N_A \cdot V} = \frac{R \cdot \Delta QY \cdot t}{N_A \cdot V} \quad (151)$$

definiert werden, wobei N_A die Avogadro-Zahl ($6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$) und V das Zellvolumen sind. Als Betrachtungszeitraum werden 10 Minuten gewählt ($t = 600 \text{ s}$), da viele biologische Reaktionen im Minutenbereich reagieren oder akkumulieren.

Beispielhafte Abschätzung: Lipid-System, Groß/Kurzlebig/Statisch bei 27 μT : In diesem Szenario beträgt laut Simulation die maximale Änderung der Quantenausbeute durch das HF-Feld $\Delta QY = 3,89 \times 10^{-4}$ für die Produktion von freien Radikalen, welche die Propagation der Radikalbildung vorantreiben. Mit einer gewählten Bildungsrate von bspw. $R = 10^6 s^{-1}$ ergibt sich eine absolute Produktbildungsrate:

$$\Delta R = 10^6 \cdot 3,89 \times 10^{-4} \approx 389 \text{ Moleküle/s.} \quad (152)$$

Multipliziert mit 600 s ergibt das:

$$\Delta N = 389 \cdot 600 = 233,400 \text{ Moleküle.} \quad (153)$$

Dies entspricht einer Konzentrationsänderung bei einem gewählten Zellvolumen von 10^{-12} L (Zellvolumina von menschlichen Zellen liegen oft im Pico- oder Femtoliter-Bereich [168]) von:

$$\Delta[P] = \frac{233,400}{6,022 \times 10^{23} \cdot 10^{-12}} \approx 0,387 \mu M. \quad (154)$$

Somit liegt dieser Wert im biologisch relevanten Bereich. Konzentrationsänderungen im Sub- bis niedrigen Mikromolbereich können bereits zelluläre Signalwege beeinflussen, z. B. die Aktivierung redoxsensitiver Transkriptionsfaktoren, die Modulation von Enzymaktivitäten oder Konformationsänderungen in Proteinen [20, 61].

Eine Übersicht aller Szenarien für 27 μT und 0,422 μT mit unterschiedlichen Bildungsraten wird in Abb. 56 dargestellt.

Die Auswertung der Konzentrationsabschätzungen in Abbildung 56 zeigt, dass bei hohen Bildungsraten ($R > 10^5 s^{-1}$) bereits für realistische Szenarien („Groß/Langlebig/Dynamisch“) Konzentrationsänderungen im Bereich von 0,1 bis 1 μM erreicht werden können. Diese Konzentrationen sind biologisch nicht zu vernachlässigen, da sie zelluläre Reaktionspfade beeinflussen können. Insbesondere das Cryptochrom-System zeigt im Szenario „Klein/Langlebig/Statisch“ sehr starke Effekte, welche jedoch als unrealistisch eingestuft werden müssen. Für die NADPH-Oxidase bleiben die Effekte in den realistischen Groß-Systemen unterhalb der relevanten Schwelle, wohingegen

Mechanismus erstellt und die Attraktivität der Radikalpaar-Hypothese beleuchtet. Hierbei wurden alle relevanten (und oft nicht berücksichtigten) Spin-Wechselwirkungen detailliert diskutiert und ihre Rolle bei möglichen magnetischen Feldeffekten aufgezeigt. Außerdem wurde der Stand der Technik in Bezug auf für Radikalpaare in biologischen Systemen benötigte offene-Quantensystem-Beschreibungen aufgeführt und die jeweiligen Problematiken spezifischer Theorien diskutiert. Es zeigte sich, dass die verwendeten theoretischen Modelle oft nicht hinreichend sind, um das chaotische Umfeld innerhalb eines biologischen Systems und die einhergehenden Dekohärenzeffekte angemessen zu berücksichtigen. Dies führt in vielen Fällen zu einer Überinterpretation und somit zur Bestätigung bzw. Stärkung von nicht-aussagekräftigen experimentellen Studien.

Motiviert durch diese Diskrepanzen wurde in diesem Projekt eine neue Methode entwickelt, welche die Berechnung großer Spinsysteme mit willkürlich komplexen Zeitabhängigkeiten der Spin-Spin-Interaktionen und externen Magnetfeldern erlaubt. Die Spur-Sampling-Schrödingergleichung-Methode erweist sich als ein robuster und vielseitiger Ansatz, um etwaige magnetische Feldeffekte akkurat in biologischen Systemen zu untersuchen. Hier war es möglich, dynamische Systeme mit bis zu 16 Spins (22 Spins im statischen Fall) innerhalb weniger Tage zu berechnen, was nach unserem Wissen bislang nicht durchführbar war. Die neu entwickelten Zeitpropagatoren und Extrapolationsverfahren können zusätzlich eingesetzt werden, um den Rechenbedarf zu minimieren. Der Vorteil der neu implementierten Methode ist die direkte Kopplung an molekulardynamische und quantenchemische Methoden, welche die Beschreibung von SKRP auf einer Multiskala erlaubt und zusätzlich die Präzision und den Aufwand der Simulationen sehr variabel macht. Sollten keine molekulardynamischen Daten vorliegen, können außerdem stochastische Bewegungsgleichungen genutzt werden, um den Effekt der Umgebung auf die Spin-Spin-Wechselwirkungen in die Simulationen zu inkludieren. Die neu entwickelte Methodologie steht der gesamten wissenschaftlichen Welt durch die Implementierung in das *open-source* Programm *MolSpin* frei zur Verfügung und erlaubt zukünftige Studien an magnetischen Feldeffekten, Experimente mit einer rigorosen Theorie zu interpretieren.

Im Rahmen der Auflistung des aktuellen Forschungsstandes In Arbeitspaket 1 wurden zudem drei biologische Systeme identifiziert, die sowohl in Bezug auf magnetische Feldeffekte diskutiert wurden als auch für die menschliche Biologie von Bedeutung sind. Hierbei konnten die Familie der Cryptochrom-Proteine (die auch in Bezug auf die Magnetorezeption migrierender Spezies eine Rolle spielen), die Lipidperoxide in Zellmembranen und die superoxid-bildende NADPH-Oxidase, welche als zelluläres Verteidigungssystem dient, identifiziert werden.

Für das Cryptochrom-System und die Lipidperoxide konnten in Arbeitspaket 2 molekulardynamische Simulationen, gekoppelt an subsequeute quantenchemische Berechnungen, durchgeführt werden, sodass die Fluktuationen und Statistik von Spin-Spin-Interaktionen akkurat beschrieben werden. Für die NADPH-Oxidase, für die zu diesem Zeitpunkt kein stabiles Strukturmodell vorliegt, konnte mittels eines stochastischen Ansatzes, der an die Cryptochrom-Dynamik gefittet wurde, eine ähnliche Fluktuation für die Hyperfein-Kopplungen und die dipolare Wechselwirkung in Arbeitspaket 2 konstruiert werden.

Für alle drei Systeme wurden unterschiedliche Szenarien eines entstandenen SKRP und subsequeute spin-selektive Reaktionen unter dem Einfluss von Hochfrequenzstrahlung in einem Frequenzbereich von 0.005–250 MHz und einer Feldstärke von 0.422–27 μT in Arbeitspaket 3 untersucht. Hierbei sollten die Effekte der Systemgröße, der Fluktuationen der Spin-Spin-Wechselwirkungen und der Inklusion realistischerer asymmetrischer Reaktionswege gezeigt und gleichzeitig verschiedene SKRP-Varianten erzeugt werden, um einen direkten Vergleich möglicher Änderungen in Quantenausbeuten zu erhalten.

Es zeigt sich für alle drei biologischen Systeme ein ähnlicher Trend. Kleine, statische Spinsysteme mit einer Lebenszeit von 1 μs werden wesentlich signifikanter von Hochfrequenzstrahlung beeinflusst als große, dynamische Spinsysteme mit realistischeren Reaktionsraten. Dynamische Spin-Spin-Wechselwirkungen führen zu einer schnelleren Dekohärenz, die den Feldeffekt durch HF-Strahlung drastisch reduziert. Die Inklusion realistischerer Reaktionsraten führt zusätzlich zu einer starken Dämpfung eines Feldeffekts. Beispielsweise wurde der mögliche Feldeffekt bei der NADPH-Oxidase durch die approximierten realistischeren Raten komplett aufgehoben. Dieses Resultat stärkt erneut die Wichtigkeit der Erschließung aller Reaktionsschritte innerhalb eines biologischen Systems, bevor quantitative Aussagen über einen möglichen magnetischen Feldeffekt durch ein SKRP gemacht werden können. Zudem sei betont, dass die aufgehobenen Feldeffekte in der NADPH-Oxidase im hier berechneten Szenario auf groben Extrapolationen mittels Druckgleichungen beruhen und mögliche Reaktionsraten *in vivo* deutlich langsamer ablaufen könnten. Eine gekoppelte Studie zwischen experimentellen Evaluationen und theoretischer Unterstützung ist hier notwendig, um eine quantitative Aussage treffen zu können.

Zusätzlich wurden spezifische Untersuchungen über das Verhalten potenzieller Feldeffekte in Bezug auf die Feldstärke und die Form der externen HF-Strahlung durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Änderung der Quantenausbeute mit einer logistischen Funktion in Bezug auf die Feldstärke beschreiben lässt. Ebenso zeigte sich, dass zirkular polarisierte Magnetfelder einen größeren Effekt auslösen als linear polarisierte (auch wenn die Größenordnungen ähnlich sind). Ein wichtiger Faktor, der auch in früheren theoretischen Arbeiten formuliert wurde, ist, dass der Frequenzbereich direkt mit dem Eigenwertspektrum des Spinsystems korreliert und

Spin-Spin-Wechselwirkungen somit mögliche Änderungen der Quantenausbeute durch externe HF-Felder dirigieren. Dies hat für alle drei Systeme zur Folge, dass nur Effekte unterhalb von 100 MHz zu finden sind. Hier spielt die Größe eines Spinsystems eine entscheidende Rolle, da die Anzahl an Spin-Spin-Wechselwirkungen mit der Systemgröße zunimmt und so mehr Resonanzfrequenzen für mögliche Änderungen zur Verfügung stehen. Allerdings werden die HF-induzierten Effekte im Gegenzug durch die große Anzahl an Wechselwirkungen drastisch gedämpft.

Obwohl zahlreiche experimentelle Studien über potenzielle magnetische Feldeffekte in biologischen Systemen existieren, insbesondere in Zusammenhang mit hochfrequenter Strahlung, konnte keine konsistente und quantitativ belastbare Arbeit identifiziert werden, die den hier dargestellten theoretischen Kriterien genügt. Die wenigen existierenden Experimente berichten zwar über mögliche Effekte, jedoch fehlt in der Regel eine klare Kontrolle über konkurrierende chemische Prozesse, eine Quantifizierung der beteiligten Radikalpaare oder eine Frequenzspezifität, die auf ein quantenmechanisches Spin-Phänomen schließen lässt. Insofern ist das Fehlen geeigneter experimenteller Daten selbst ein Hinweis auf die Dringlichkeit einer theoretisch fundierten Methodologie zur Bewertung solcher Effekte – wie sie in diesem Bericht vorgestellt wurde.

Um dennoch eine Einordnung der potenziellen Effekte durch HF-Felder auf die drei biologischen Systeme zu erhalten, wurden zwei Strategien verwendet. Zunächst wurde der maximale Effekt bei $27\ \mu\text{T}$ (höchste Feldstärke) bzw. $0.422\ \mu\text{T}$ (niedrigste Feldstärke) mit der maximalen Änderung der Quantenausbeute durch die Variation des geomagnetischen Feldes von $35\text{--}60\ \mu\text{T}$ (wie es entlang einer Hemisphäre üblich ist) verglichen. Hier konnte gezeigt werden, dass in fast allen Szenarien (Groß/Klein, Dynamisch/Statistisch, Langlebig/Kurzlebig) nur für die $27\ \mu\text{T}$ -Szenarien stärkere Effekte als die geomagnetischen Fluktuationen zu finden sind. Lediglich für das als unrealistisch einzustufende kleine Cryptochrom-System konnte ein leicht höherer Effekt gefunden werden. Für die $27\ \mu\text{T}$ -Szenarien konnten jedoch in den meisten Fällen höhere Effekte, auch für realistischere Systeme, identifiziert werden.

Ein weiterer Ansatz, um eine erste Einordnung zu ermöglichen, war die Nutzung eines kinetischen Modells, um die Konzentrationsänderung eines Produktes innerhalb von 10 Minuten unter Berücksichtigung der maximalen Änderung der Quantenausbeute für jedes Spinsystem-Szenario zu evaluieren. Hierbei zeigte sich, dass nur bei sehr hohen Radikalpaar-Bildungsraten ($10^7\text{--}10^8\ \text{s}^{-1}$) eine signifikante Akkumulation für die kleinen Spinsysteme zu finden ist. Die größeren, realistischeren Systeme weisen deutlich weniger Akkumulation von Produkten über einen 10-min-Zeitraum auf. Erneut zeigt sich, dass für $0.422\ \mu\text{T}$ nur für die kleinen Systeme eine Konzentrationsänderung $> 1\ \mu\text{M}$ gefunden werden kann. Es sei jedoch betont, dass das hier genutzte kinetische Modell auf groben Approximationen beruht, da die vollständigen Reaktionsketten für die Systeme nicht bekannt sind. Folgereaktionen und weitere Nebenreaktionen können zu einer starken Variation der Konzentrationsänderung führen, und auch Parameter wie das Zellvolumen spielen eine entscheidende Rolle. Ob und wie eine Änderung in der Quantenausbeute letztlich zu einem biologisch relevanten Signal für die jeweiligen hier besprochenen Systeme führt, hängt entscheidend von der Integration in zelluläre Signalwege, Schwellenwertmechanismen und eventuellen Rückkopplungen ab – Aspekte, die derzeit kaum modelliert oder quantifiziert wurden.

Auf Grundlage der beiden Einordnungsansätze und der Untersuchung verschiedener SKRP-Szenarien lassen sich folgende Aussagen treffen:

- Mögliche Effekte durch HF-Felder im nT-Bereich sollten keine oder nur in sehr artifiziellen Fällen eine Rolle für SKRP in biologischen Systemen spielen, da geomagnetische Fluktuationen einen größeren Effekt zeigen.
- Für HF-Felder im μT -Bereich können potenzielle Effekte in wenigen Fällen auftreten, sofern Kohärenzzeit und Lebenszeit des SKRP $> 1\ \mu\text{s}$ liegen.
- HF-Felder über 100 MHz spielen für die hier simulierten organischen SKRP-Systeme keine Rolle und würden nur bei ungewöhnlich starken Spin-Spin-Wechselwirkungen signifikant werden.
- Die kleineren artifiziellen Systeme können für die meisten biologischen Systeme als unrealistisch eingestuft werden (Cryptochrom, NADPH-Oxidase), da in organischen Molekülen deutlich mehr Hyperfein-Kopplungen zu erwarten sind.
- Die kleineren Systeme der Lipidperoxidation können jedoch Bedeutung besitzen, wenn die Konzentration freier Radikale gering ist.

Die Befunde stehen im Einklang mit aktuellen Regulierungen bezüglich erlaubter Hochfrequenzfeldstärken, die laut [1] vor allem im μT -Bereich potenziell wirksam sein könnten.

Diese Aussagen sollten kritisch betrachtet werden, da – obwohl dieser Bericht eine umfangreiche Studie und Neuentwicklung von Methoden präsentiert – weiterhin viele Ungewissheiten (vor allem in Bezug auf die NADPH-Oxidase) über die jeweiligen Systeme existieren, etwa zu Reaktionswegen und -raten, Radikalpaar-Lebenszeiten,

Endprodukten oder dynamischen Effekten in einer präzisen *in vivo*-Umgebung. All diese Ungewissheiten müssen durch kombinierte Studien zwischen Experiment und Theorie adressiert werden. Ergebnisse aus Fluoreszenz-Korrelationsspektroskopie [7] und optischer Magnetresonanz [164] könnten genutzt werden, um die Lebenszeitverteilungen der Radikalpaare experimentell zu bestimmen und damit theoretische Modelle besser zu parametrisieren. Durch die hier erzeugten Resultate – wie etwa die Abhängigkeit der Quantenausbeuteänderung von der Feldstärke – können außerdem gezieltere Experimente mit höheren Feldstärken durchgeführt werden, um so auf schwache Feldstärken zu extrapolieren.

18 Konklusion

In dieser Arbeit wurde die potenzielle Relevanz des Radikalpaar-Mechanismus für biologische Effekte hochfrequenter elektromagnetischer Felder umfassend theoretisch untersucht. Durch die Entwicklung einer neuartigen Simulationsmethode zur Behandlung großer, dynamischer Spinsysteme konnten erstmals detaillierte Szenarien realistischer biologischer Umgebungen analysiert werden.

Die Resultate zeigen konsistent, dass Hochfrequenzstrahlung im *nT*-Bereich unter realistischen Bedingungen nur in Ausnahmefällen signifikante Änderungen in der Spindynamik erzeugt. Erst bei Feldstärken im oberen μT -Bereich und für Systeme mit langen Kohärenzzeiten können moderate magnetische Feldeffekte auftreten. Dabei wird deutlich, dass insbesondere Systemgröße, Spin-Spin-Fluktuationen und realistische Reaktionsraten eine entscheidende Rolle bei der Unterdrückung solcher Effekte spielen.

Zugleich konnte gezeigt werden, dass viele experimentelle Arbeiten zu HF-Feldeffekten an biologischen Systemen entweder unzureichend dokumentiert oder nicht in Übereinstimmung mit quantenmechanischen Modellannahmen sind. Das Fehlen geeigneter experimenteller Vergleichsdaten unterstreicht die Notwendigkeit eng verzahnter Theorie-Experiment-Kollaborationen, insbesondere zur Parametrisierung von Reaktionszeiten, Kohärenzphasen und Kopplungsstärken in *in vivo*-ähnlichen Umgebungen.

Die entwickelte Methodik – implementiert im Open-Source-Programm *MolSpin* – eröffnet neue Möglichkeiten, biologisch relevante Spinsysteme unter Berücksichtigung realistischer Umgebungseffekte quantitativ zu simulieren. Sie stellt damit ein fundamentales Werkzeug zur Verfügung, um experimentelle Hypothesen über magnetische Feldeffekte auf einer fundierten physikalischen Basis zu prüfen und neue experimentelle Designs zu inspirieren.

Künftige Arbeiten sollten sich insbesondere auf

- die Kombination von molekulardynamischen Daten mit *in vivo*-Messungen,
- die präzisere experimentelle Charakterisierung von SKRP-Systemen und deren Reaktionspfaden,
- sowie auf die Erweiterung der Simulationen auf noch größere oder kompartmentalisierte Systeme

fokussieren.

Nur durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Theorie, Simulation und Experiment wird es möglich sein, die tatsächliche biologische Relevanz schwacher magnetischer Feldeffekte – insbesondere durch hochfrequente Strahlung – abschließend zu bewerten.

Literatur

- [1] Grenzwerte für statische und niederfrequente felder. https://www.bfs.de/DE/themen/emf/nff/schutz/grenzwerte/grenzwerte_node.html, 2023. Accessed: 2023-01-30.
- [2] <http://www.molspin.eu>.
- [3] Robert K. Adair. Effects of very weak magnetic fields on radical pair reformation. *Bioelectromagnetics*, 20(4):255–263, 1999.
- [4] Robert K Adair. Biophysical limits on athermal effects of rf and microwave radiation. *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association*, 24(1):39–48, 2003.
- [5] A. Ahlbom, N. Day, M. Feychting, E. Roman, J. Skinner, J. Dockerty, M. Linet, M. McBride, J. Michaelis, J. H. Olsen, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br. J. Cancer*, 83(5):692–698, 2000.

- [6] Awad H. Al-Mohy and Nicholas J. Higham. Computing the action of the matrix exponential, with an application to exponential integrators. *SIAM J. Sci. Comput.*, 33(2):488–511, Jan 2011.
- [7] Lewis M Antill, Mizuki Kohmura, Chiho Jimbo, and Kiminori Maeda. Introduction of magneto-fluorescence fluctuation microspectroscopy for investigating quantum effects in biology. *Nature Photonics*, 19(2):178–186, 2025.
- [8] Peter W. Atkins and Ronald S. Friedman. *Molecular quantum mechanics*. Oxford university press, Oxford, United Kingdom, 2011.
- [9] Nikolai I Avdievich and Malcolm DE Forbes. Dynamic effects in spin-correlated radical pair theory: J modulation and a new look at the phenomenon of alternating line widths in the epr spectra of flexible biradicals. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(24):9660–9667, 1995.
- [10] Nathan S. Babcock and Daniel R. Kattnig. Electron–electron dipolar interaction poses a challenge to the radical pair mechanism of magnetoreception. *J. Phys. Chem. Lett.*, 11(7):2414–2421, 2020.
- [11] Bernard M Babior. Update on nadph oxidase as the phagocyte respiratory burst oxidase. *Blood*, 93(5):1464–1476, 1999.
- [12] Victor A. Bagryansky, Vsevolod I. Borovkov, and Yuri N. Molin. Quantum beats in radical pairs. *Russ. Chem. Rev.*, 76(6):493, 2007.
- [13] Mehmet Balci, Erdinc Devrim, and Ilker Durak. Effects of mobile phones on oxidant/antioxidant balance in cornea and lens of rats. *Curr. Eye Res.*, 32(1):21–25, 2007.
- [14] Premysl Bartos, Radek Netusil, Pavel Slaby, David Dolezel, Thorsten Ritz, and Martin Vacha. Weak radiofrequency fields affect the insect circadian clock. *J. R. Soc.*, 16(158):20190285, 2019.
- [15] Marco Bassetto, Thomas Reichl, Dmitry Kobylkov, Daniel R. Kattnig, Michael Winklhofer, P. J. Hore, and Henrik Mouritsen. No evidence for magnetic field effects on the behaviour of drosophila. *Nature*, 620(7974):595–599, 2023.
- [16] Karen Bedard and Karl-Heinz Krause. The nox family of ros-generating nadph oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 87(1):245–313, 2007.
- [17] Geza Benke, Michael J. Abramson, Chris Brzozek, Steve McDonald, Helen Kelsall, Masoumeh Sanagou, Berihun M. Zeleke, Jordy Kaufman, Sue Brennan, Jos Verbeek, and Ken Karipidis. The effects of radiofrequency exposure on cognition: A systematic review and meta-analysis of human observational studies. *Environment International*, 188:108779, 2024.
- [18] Geza Benke, Michael J. Abramson, B. M. Zeleke, Jordy Kaufman, Ken Karipidis, Helen Kelsall, Steve McDonald, Chris Brzozek, Maria Feychting, and Sue Brennan. The effect of long-term radiofrequency exposure on cognition in human observational studies: A protocol for a systematic review. *Environ. Int.*, 159:106972, 2022.
- [19] Hermann Berg. Problems of weak electromagnetic field effects in cell biology. *Bioelectrochem. Bioenerg.*, 48(2):355–360, 1999.
- [20] Carsten Berndt, Christopher H Lillig, and Leopold Flohé. Redox regulation by glutathione needs enzymes, 2014.
- [21] Cesidio Bianchi and Antonio Meloni. Natural and man-made terrestrial electromagnetic noise: an outlook. *Ann. Geophys.*, 2007.
- [22] Vladimir N. Binhi and Andrei B. Rubin. Theoretical concepts in magnetobiology after 40 years of research. *Cells*, 11(2):274, 2022.
- [23] Felix Bloch. Über die quantenmechanik der elektronen in kristallgittern. *Zeitschrift für physik*, 52(7-8):555–600, 1929.
- [24] Stanley Bloom. Effects of Radiation Damping on Spin Dynamics. *J. Appl. Phys.*, 28(7):800–805, 05 2004.
- [25] Vsevolod I Borovkov, Victor A Bagryansky, and Yuri N Molin. A spin statistical factor in electron transfer to oxygen molecules. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25(7):5397–5405, 2023.

- [26] Xavier Bosch-Capblanch, Ekpereonne Esu, Stefan Dongus, Chioma Moses Oringanje, Hamed Jalilian, John Eysers, Gunnhild Oftedal, Martin Meremikwu, and Martin Rösli. The effects of radiofrequency electromagnetic fields exposure on human self-reported symptoms: A protocol for a systematic review of human experimental studies. *Environ. Int.*, 158:106953, 2022.
- [27] Xavier Bosch-Capblanch, Ekpereonne Esu, Chioma Moses Oringanje, Stefan Dongus, Hamed Jalilian, John Eysers, Christian Auer, Martin Meremikwu, and Martin Rösli. The effects of radiofrequency electromagnetic fields exposure on human self-reported symptoms: A systematic review of human experimental studies. *Environment International*, 187:108612, 2024.
- [28] Patricia L. Bounds and Niels Kuster. Is cryptochrome a primary sensor of extremely low frequency magnetic fields in childhood leukemia? *Biophys. J.*, 108(2):562a, 2015.
- [29] Heinz-Peter Breuer and Francesco Petruccione. *The theory of open quantum systems*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2002.
- [30] B. Brocklehurst and K. A. McLauchlan. Free radical mechanism for the effects of environmental electromagnetic fields on biological systems. *Int. J. Radiat. Biol.*, 69(1):3–24, Jan 1996.
- [31] Brian Brocklehurst. Spin correlation in the geminate recombination of radical ions in hydrocarbons. part 1. theory of the magnetic field effect. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, 72:1869–1884, 1976.
- [32] A Bulman. Electromagnetic fields (300 hz to 300 ghz) environmental health criteria, no: 137. *Occupational and Environmental Medicine*, 51(10):720, 1994.
- [33] Jeff M. Canfield, R. Linn Belford, Peter G. Debrunner, and K. J. Schulten. A perturbation theory treatment of oscillating magnetic fields in the radical pair mechanism. *Chem. Phys.*, 182(1):1–18, 1994.
- [34] Pablo Castello, Pablo Jimenez, and Carlos F. Martino. The role of pulsed electromagnetic fields on the radical pair mechanism. *Bioelectromagnetics*, 42(6):491–500, 2021.
- [35] Thibault Charpentier, Claude Fermon, and Joseph Viret. Efficient time propagation technique for mas nmr simulation: Application to quadrupolar nuclei. *J. Magn. Reson.*, 132(2):181–190, 1998.
- [36] A.K. Chaudhary, M. Nokubo, G.R. Reddy, S.N. Yeola, J.D. Morrow, I.A. Blair, and L.J. Marnett. Detection of endogenous malondialdehyde-deoxyguanosine adducts in human liver. *Science*, 265:1580–1582, 1994.
- [37] Yong Chen and Hongjuan Zhou. Parameter estimation for an ornstein-uhlenbeck process driven by a general gaussian noise. *Acta Mathematica Scientia*, 41(2):573–595, 2021.
- [38] Sheung-Ching Chow, Yang Zhang, Raymond WM Ng, Shu-Yuen Ron Hui, Ilia A. Solov'yov, and Wing-Yee Lui. External rf-emf alters cell number and ros balance possibly via the regulation of nadph metabolism and apoptosis. *Public Health Front.*, 12:1425023, 2024.
- [39] Farhan T. Chowdhury, Matt C.J. Denton, Daniel C. Bonser, and Daniel R. Kattnig. Quantum control of radical-pair dynamics beyond time-local optimization. *PRX Quantum*, 5:020303, Apr 2024.
- [40] F.L. Chung, J. Pan, S. Choudhury, R. Roy, W. Hu, and M.S. Tang. Formation of trans-4-hydroxy-2-nonenal- and other enal-derived cyclic dna adducts from omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and their roles in dna repair and human p53 gene mutation. *Mutation Research*, 531:25–36, 2003.
- [41] F. Cintolesi, T. Ritz, C. W. M. Kay, C. R. Timmel, and P. J. Hore. Anisotropic recombination of an immobilized photoinduced radical pair in a 50- μ t magnetic field: a model avian photomagnetoreceptor. *Chem. Phys.*, 294(3):385–399, 2003.
- [42] Maria Grazia Concilio, Yiwen Wang, Linjun Wang, and Xueqian Kong. Triplet j-driven dnp-a proposal to increase the sensitivity of solution-state nmr without microwave. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2025.
- [43] Eugenia Cordelli, Lucia Ardoino, Barbara Benassi, Claudia Consales, Patrizia Eleuteri, Carmela Marino, Maurizio Sciortino, Paola Villani, Martin H. Brinkworth, Guangdi Chen, James P. McNamee, Andrew W. Wood, Lea Belackova, Jos Verbeek, and Francesca Pacchierotti. Effects of radiofrequency electromagnetic field (rf-emf) exposure on pregnancy and birth outcomes: A systematic review of experimental studies on non-human mammals. *Environ. Int.*, 180:108178, 2023.

- [44] Gaël De Paëpe, Józef R. Lewandowski, and Robert G. Griffin. Spin dynamics in the modulation frame: Application to homonuclear recoupling in magic angle spinning solid-state nmr. *J. Chem. Phys.*, 128(12), 2008.
- [45] Matt CJ Denton, Luke D Smith, Wenhao Xu, Jodeci Pugsley, Amelia Toghill, and Daniel R Kattnig. Magneto-sensitivity of tightly bound radical pairs in cryptochrome is enabled by the quantum zeno effect. *Nature Communications*, 15(1):10823, 2024.
- [46] Jean Deviers, Fabien Cailliez, Aurélien de la Lande, and Daniel R. Kattnig. Avian cryptochrome 4 binds superoxide. *CSBJ*, 26:11–21, 2024.
- [47] Jean Deviers, Fabien Cailliez, Bernardo Zúñiga Gutiérrez, Daniel R Kattnig, and Aurélien de la Lande. Ab initio derivation of flavin hyperfine interactions for the protein magnetosensor cryptochrome. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(27):16784–16798, 2022.
- [48] J. Drake, R. Petroze, A. Castegna, Q. Ding, J.N. Keller, W.R. Markesbery, M.A. Lovell, and D.A. Butterfield. 4-hydroxynonenal oxidatively modifies histones: implications for alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 356:155–158, 2004.
- [49] Jun-Fang Du, Wei Li, Lianzhi Li, Ge-Bo Wen, Ying-Wu Lin, and Xiangshi Tan. Regulating the coordination state of a heme protein by a designed distal hydrogen-bonding network. *ChemistryOpen*, 4(2):97–101, 2015.
- [50] Mattias Edén. Zeeman truncation in nmr. ii. time averaging in the rotating frame. *Concepts. Magn. Reson. Part A*, 43(4):109–126, 2014.
- [51] Olga Efimova and P. J. Hore. Role of exchange and dipolar interactions in the radical pair model of the avian magnetic compass. *Biophys. J.*, 94(5):1565–1574, 2008.
- [52] Svenja Engels, Nils-Lasse Schneider, Nele Lefeldt, Christine Maira Hein, Manuela Zapka, Andreas Michalik, Dana Elbers, Achim Kittel, P. J. Hore, and Henrik Mouritsen. Anthropogenic electromagnetic noise disrupts magnetic compass orientation in a migratory bird. *Nature*, 509(7500):353–356, 2014.
- [53] Emrys W Evans, Daniel R Kattnig, Kevin B Henbest, PJ Hore, Stuart R Mackenzie, and Christiane R Timmel. Sub-millitesla magnetic field effects on the recombination reaction of flavin and ascorbic acid radicals. *J. Chem. Phys.*, 145(8), 2016.
- [54] Ramon Farré, Isaac Almendros, Josep M Montserrat, David Gozal, and Daniel Navajas. Gas partial pressure in cultured cells: patho-physiological importance and methodological approaches. *Frontiers in physiology*, 9:1803, 2018.
- [55] Thomas P. Fay, Lachlan P. Lindoy, and David E. Manolopoulos. Spin-selective electron transfer reactions of radical pairs: Beyond the haberkorn master equation. *J. Chem. Phys.*, 149:064107, 2018.
- [56] Thomas P. Fay, Lachlan P. Lindoy, and David E. Manolopoulos. Electron spin relaxation in radical pairs: Beyond the redfield approximation. *J. Chem. Phys.*, 151(15), 2019.
- [57] Thomas P. Fay, Lachlan P. Lindoy, and David E. Manolopoulos. Spin relaxation in radical pairs from the stochastic schrödinger equation. *J. Chem. Phys.*, 154(8), 2021.
- [58] Thomas P. Fay, Lachlan P. Lindoy, David E. Manolopoulos, and Peter J Hore. How quantum is radical pair magnetoreception? *Faraday Discussions*, 221:77–91, 2020.
- [59] Thomas P Fay, Lachlan P Lindoy, David E Manolopoulos, and PJ Hore. How quantum is radical pair magnetoreception? *Faraday discussions*, 221:77–91, 2020.
- [60] Lauren E Foley, Robert J Gegear, and Steven M Reppert. Human cryptochrome exhibits light-dependent magnetosensitivity. *Nature communications*, 2(1):356, 2011.
- [61] Henry Jay Forman, Matilde Maiorino, and Fulvio Ursini. Signaling functions of reactive oxygen species. *Biochemistry*, 49(5):835–842, 2010.
- [62] John W Frank, Joel M Moskowitz, Ronald L Melnick, Lennart Hardell, Alasdair Philips, Paul Héroux, and Elizabeth Kelley. The systematic review on rf-emf exposure and cancer by karipidis et al.(2024) has serious flaws that undermine the validity of the study's conclusions. *Environment International*, 195:109200, 2025.

- [63] Yannick J Franzke, Robert Treß, Tobias M Pazdera, and Florian Weigend. Error-consistent segmented contracted all-electron relativistic basis sets of double- and triple-zeta quality for nmr shielding constants. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(30):16658–16664, 2019.
- [64] Anders Frederiksen, Mandus Aldag, Ilia A Solov'yov, and Luca Gerhards. Activation of cryptochrome 4 from atlantic herring. *Biology*, 13(4):262, 2024.
- [65] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox. Gaussian09 Revision D.01, 2013. Gaussian Inc. Wallingford CT 2009.
- [66] Erik M. Gauger, Elisabeth Rieper, John J. L. Morton, Simon C. Benjamin, and Vlatko Vedral. Sustained quantum coherence and entanglement in the avian compass. *Phys. Rev. Lett.*, 106(4):040503, 2011.
- [67] Robert J. Gegear, Amy Casselman, Scott Waddell, and Steven M. Reppert. Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in drosophila. *Nature*, 454(7207):1014–1018, 2008.
- [68] Robert J. Gegear, Lauren E. Foley, Amy Casselman, and Steven M. Reppert. Animal cryptochromes mediate magnetoreception by an unconventional photochemical mechanism. *Nature*, 463(7282):804–807, 2010.
- [69] Jonathan D. Geiger and J. I. Nagy. Distribution of adenosine deaminase activity in rat brain and spinal cord. *J. Neurosci.*, 6(9):2707–2714, 1986.
- [70] Luca Gerhards, Claus Nielsen, Daniel R. Kattnig, P. J. Hore, and Ilia A. Solov'yov. Modeling spin relaxation in complex radical systems using molspin. *J. Comput. Chem.*, 2023.
- [71] Luca Gerhards, Marco Werr, Olaf Hübner, Ilia A Solov'yov, and Hans-Jörg Himmel. Peculiar differences between two copper complexes containing similar redox-active ligands: Density functional and multiconfigurational calculations. *Inorganic Chemistry*, 63(2):961–975, 2023.
- [72] Livio Giuliani and Morando Soffritti. *Non-thermal effects and mechanisms of interaction between electromagnetic fields and living matter*, volume 5. National Institute for the Study and Control of Cancer and Environmental Diseases Bernardino Ramazzini, Italy, 2010.
- [73] Maurice Goldman. Formal theory of spin-lattice relaxation. *J. Magn. Reson.*, 149:160–187, 2001.
- [74] Jesse Granger, Steven A. Cummer, Kenneth J. Lohmann, and Sönke Johnsen. Environmental sources of radio frequency noise: potential impacts on magnetoreception. *J. Comp. Physiol. A*, 208(1):83–95, 2022.
- [75] JS Griffith and LE Orgel. Ligand-field theory. *Quarterly Reviews, Chemical Society*, 11(4):381–393, 1957.
- [76] Gesa Grüning, Luca Gerhards, Siu Y Wong, Daniel R Kattnig, and Ilia A Solov'yov. The effect of spin relaxation on magnetic compass sensitivity in ercry4a. *ChemPhysChem*, 25(19):e202400129, 2024.
- [77] Gesa Grüning, Siu Ying Wong, Luca Gerhards, Fabian Schuhmann, Daniel R. Kattnig, P. J. Hore, and Ilia A. Solov'yov. Effects of dynamical degrees of freedom on magnetic compass sensitivity: A comparison of plant and avian cryptochromes. *J. Am. Chem. Soc.*, 144(50):22902–22914, 2022.
- [78] Hakki Gurhan, Marek Bajtos, and Frank Barnes. Weak radiofrequency field effects on chemical parameters that characterize oxidative stress in human fibrosarcoma and fibroblast cells. *Biomolecules*, 13(7):1112, 2023.
- [79] R. Haberkorn. Density matrix description of spin-selective radical pair reactions. *Mol. Phys.*, 32:1491–1493, 1976.
- [80] Yanhui Hao, Weiqi Liu, Yujie Liu, Ying Liu, Zhengtao Xu, Yumeng Ye, Hongmei Zhou, Hua Deng, Hongyan Zuo, Hong Yang, et al. Effects of nonthermal radiofrequency stimulation on neuronal activity and neural circuit in mice. *Adv. Sci*, page 2205988, 2023.

- [81] Samantha M Harvey and Michael R Wasielewski. Photogenerated spin-correlated radical pairs: From photosynthetic energy transduction to quantum information science. *JACS*, 143(38):15508–15529, 2021.
- [82] Kevin B. Henbest, Philipp Kukura, Christopher T. Rodgers, P. J. Hore, and Christiane R. Timmel. Radio frequency magnetic field effects on a radical recombination reaction: a diagnostic test for the radical pair mechanism. *J. Am. Chem. Soc.*, 126(26):8102–8103, 2004.
- [83] William Henry. Iii. experiments on the quantity of gases absorbed by water, at different temperatures, and under different pressures. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 93:29–274, 1803.
- [84] Hamish G. Hiscock. *Long-lived spin coherence in radical pair compass magnetoreception*. PhD thesis, University of Oxford, 2018.
- [85] Hamish G. Hiscock, Daniel R. Kattnig, David E. Manolopoulos, and P. J. Hore. Floquet theory of radical pairs in radiofrequency magnetic fields. *J. Chem. Phys.*, 145(12), 2016.
- [86] Hamish G. Hiscock, Henrik Mouritsen, David E. Manolopoulos, and P. J. Hore. Disruption of magnetic compass orientation in migratory birds by radiofrequency electromagnetic fields. *Biophys. J.*, 113(7):1475–1484, 2017.
- [87] Hamish G. Hiscock, Susannah Worster, Daniel R. Kattnig, Charlotte Steers, Ye Jin, David E. Manolopoulos, Henrik Mouritsen, and P. J. Hore. The quantum needle of the avian magnetic compass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113:4634–4639, 2016.
- [88] R. Timothy Hitchcock. *Radio-frequency and microwave radiation*. Aih, Virginia, USA, 2004.
- [89] P. Hodgkinson and L. Emsley. Numerical simulation of solid-state nmr experiments. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 36(3):201–239, 2000.
- [90] Hannah J. Hogben, Olga Efimova, Nicola Wagner-Rundell, Christiane R. Timmel, and P. J. Hore. Possible involvement of superoxide and dioxygen with cryptochrome in avian magnetoreception: Origin of zeeman resonances observed by in vivo epr spectroscopy. *Chem. Phys. Lett.*, 480(1):118–122, 2009.
- [91] M. Hohwy, H. Bildsoe, H. J. Jakobsen, and N. C. Nielsen. Efficient spectral simulations in nmr of rotating solids. the gamma-compute algorithm. *J. Magn. Reson.*, 136(1):6–14, 1999.
- [92] P. J. Hore. Upper bound on the biological effects of 50/60 hz magnetic fields mediated by radical pairs. *Elife*, 8:e44179, 2019.
- [93] P. J. Hore and Henrik Mouritsen. The radical-pair mechanism of magnetoreception. *Annu. Rev. Biophys.*, 45:299–344, 2016.
- [94] Peter J Hore. Spin chemistry in living systems. *Natl. Sci. Rev.*, page nwae126, 2024.
- [95] Joanna A Hughes, Samantha JO Hardman, Nigel S Scrutton, Darren M Graham, Jonathan R Woodward, and Alex R Jones. Observation of the δg mechanism resulting from the ultrafast spin dynamics that follow the photolysis of coenzyme b12. *J. Chem. Phys.*, 151(20):201102, 2019.
- [96] Peter Husen and Ilia A. Solov'yov. Modeling the energy landscape of side reactions in the cytochrome bc1 complex. *Front. Chem.*, 9:643796, 2021.
- [97] M. Kemal Irmak, Ersin Fadilloğlu, Mukaddes Güleç, Hasan Erdoğan, Murat Yağmurca, and Ömer Akyol. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on the oxidant and antioxidant levels in rabbits. *Cell Biochem. Funct.*, 20(4):279–283, 2002.
- [98] Yasuhiro Isogai, Tetsutaro Iizuka, and Yoshitsugu Shiro. The mechanism of electron donation to molecular oxygen by phagocytic cytochrome b558. *Journal of Biological Chemistry*, 270(14):7853–7857, 1995.
- [99] Konstantin L. Ivanov, Kaustubh R. Mote, Matthias Ernst, Asif Equbal, and Perunthiruthy K. Madhu. Floquet theory in magnetic resonance: Formalism and applications. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 126:17–58, 2021.
- [100] Frank Jensen. *Introduction to computational chemistry*. Wiley, 2017.

- [101] Eugenie Evelynne Johnson, Ryan P.W. Kenny, Adenike M. Adesanya, Catherine Richmond, Fiona Beyer, Carolina Calderon, Judith Rankin, Mark S. Pearce, Mireille Toledano, Dawn Craig, and Fiona Pearson. The effects of radiofrequency exposure on adverse female reproductive outcomes: A systematic review of human observational studies with dose–response meta-analysis. *Environment International*, 190:108816, 2024.
- [102] Jonathan A. Jones, Kiminori Maeda, and P. J. Hore. Reaction operators for spin-selective chemical reactions of radical pairs. *Chem. Phys. Lett.*, 507(4-6):269–273, 2011.
- [103] J Juutilainen, I Lagroye, J Miyakoshi, E van Rongen, Richard Saunders, R de Seze, T Tenforde, L Verschaeve, B Veyret, and Z Xu. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 khz 300 ghz). In *Review of experimental studies of RF biological effects (100 kHz 300 GHz)/Vecchia, P.[edit.]; et al.[edit.]*, pages 94–319. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, Germany, 2009.
- [104] Ken Karipidis, Dan Baaken, Tom Loney, Maria Blettner, Chris Brzozek, Mark Elwood, Clement Narh, Nicola Orsini, Martin Rössli, Marilia Silva Paulo, and Susanna Lagorio. The effect of exposure to radiofrequency fields on cancer risk in the general and working population: A systematic review of human observational studies – part i: Most researched outcomes. *Environment International*, 191:108983, 2024.
- [105] Ken Karipidis, Dan Baaken, Tom Loney, Maria Blettner, Rohan Mate, Chris Brzozek, Mark Elwood, Clement Narh, Nicola Orsini, Martin Rössli, et al. Response to the letter from members of the icbe-emf. *Environment international*, 195:109201, 2025.
- [106] Ken Karipidis, Dan Baaken, Tom Loney, Maria Blettner, Rohan Mate, Chris Brzozek, Mark Elwood, Clement Narh, Nicola Orsini, Martin Rössli, Marilia Silva Paulo, and Susanna Lagorio. The effect of exposure to radiofrequency fields on cancer risk in the general and working population: A systematic review of human observational studies – part ii: Less researched outcomes. *Environment International*, 196:109274, 2025.
- [107] Ken Karipidis, Chris Brzozek, Chhavi Raj Bhatt, Sarah Loughran, and Andrew Wood. What evidence exists on the impact of anthropogenic radiofrequency electromagnetic fields on animals and plants in the environment? a systematic map protocol. *Environ. Evid.*, 10:1–9, 2021.
- [108] Daniel R Kattvig. Radical-pair-based magnetoreception amplified by radical scavenging: resilience to spin relaxation. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121(44):10215–10227, 2017.
- [109] Daniel R Kattvig and PJ Hore. The sensitivity of a radical pair compass magnetoreceptor can be significantly amplified by radical scavengers. *Sci. rep.*, 7(1):1–12, 2017.
- [110] Daniel R Kattvig, Boryana Mladenova, Günter Grampp, Conrad Kaiser, Alexander Heckmann, and Christoph Lambert. Electron paramagnetic resonance spectroscopy of bis (triarylamine) paracyclophanes as model compounds for the intermolecular charge-transfer in solid state materials for optoelectronic applications. *The Journal of Physical Chemistry C*, 113(7):2983–2995, 2009.
- [111] Daniel R. Kattvig, Ilia A. Solov'yov, and P. J. Hore. Electron spin relaxation in cryptochrome-based magnetoreception. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 18(18):12443–12456, 2016.
- [112] Daniel R. Kattvig, Jakub K. Sowa, Ilia A. Solov'yov, and P. J. Hore. Electron spin relaxation can enhance the performance of a cryptochrome-based magnetic compass sensor. *New J. Phys.*, 18(6):063007, 2016.
- [113] Puneet Kaur, Umesh Rai, and Rajeev Singh. Genotoxic risks to male reproductive health from radiofrequency radiation. *Cells*, 12(4):594, 2023.
- [114] Ryan P. W. Kenny, Evelyn Barron Millar, Adenike Adesanya, Catherine Richmond, Fiona Beyer, Carolina Calderon, Judith Rankin, Mireille Toledano, Maria Feychting, Mark S. Pearce, Dawn Craig, and Fiona Pearson. The effects of radiofrequency exposure on male fertility and adverse reproductive outcomes: A protocol for two systematic reviews of human observational studies with meta-analysis. *Environ. Int.*, 158:106968, 2022.
- [115] Muhammad Waseem Khan, Jukka Juutilainen, Jonne Naarala, and Päivi Roivainen. Residential extremely low frequency magnetic fields and skin cancer. *Occup. Med.*, 79(1):49–54, 2022.
- [116] Alexey Kipriyanov Jr, Alexander Doktorov, and Peter Purtov. Magnetic field effects on bistability and bifurcation phenomena in lipid peroxidation. *Bioelectromagnetics*, 36(7):485–493, 2015.

- [117] Takashi Kobayashi, John M Robinson, Hiroshi Seguchi, and Michael B Reid. Superoxide production and diacylglycerol kinase activation in human neutrophils stimulated by tn α : role of p21ras. *Journal of Immunology*, 161(1):367–373, 1998.
- [118] Iannis K Kominis. Quantum zeno effect explains magnetic-sensitive radical-ion-pair reactions. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 80(5):056115, 2009.
- [119] Edgar König. Nature and dynamics of the spin-state interconversion in metal complexes. In *Complex Chemistry*, pages 51–152. Springer, Berlin & Heidelberg, Germany, 2005.
- [120] Vasili Korol, Peter Husen, Emil Sjulstok, Claus Nielsen, Ida Friis, Anders Frederiksen, Adrian B Salo, and Ilia A Solov'yov. Introducing viking: a novel online platform for multiscale modeling. *ACS omega*, 5(2):1254–1260, 2019.
- [121] M. Korte. The geomagnetic core field. <https://www.gfz-potsdam.de/en/section/geomagnetism/topics/sources-of-the-earths-magnetic-field/core-field/>, 2024. Accessed: 2023-05-21.
- [122] Ronald N. Kostoff, Paul Heroux, Michael Aschner, and Aristides Tsatsakis. Adverse health effects of 5g mobile networking technology under real-life conditions. *Toxicology Lett.*, 323:35–40, 2020.
- [123] Tilman Kottke, Joachim Heberle, Dominic Hehn, Bernhard Dick, and Peter Hegemann. Phot-lov1: photocycle of a blue-light receptor domain from the green alga *chlamydomonas reinhardtii*. *Biophys. J.*, 84(2):1192–1201, 2003.
- [124] Timon Kramer. Robust estimation of ornstein-uhlenbeck parameters. Master's thesis, The University of Wisconsin-Milwaukee, 2022.
- [125] Ilya Kuprov. Diagonalization-free implementation of spin relaxation theory for large spin systems. *J. Magn. Reson.*, 209:31–38, 2011.
- [126] Ilya Kuprov, Nicola Wagner-Rundell, and P. J. Hore. Bloch-redfield-wangsness theory engine implementation using symbolic processing software. *J. Magn. Reson.*, 184:196–206, 2007.
- [127] Patrick Kurle-Tucholski, Luca Gerhards, Yonghong Ding, Yunmi Kim, Irina S Anisimova, A Alia, Ilia A Solov'yov, and Jörg Matysik. Nuclear hyperpolarization in electron-transfer proteins: Revealing unexpected light-induced 15n signals with field-cycling magic-angle spinning nmr. *J. Magn. Reson. Open*, 21:100168, 2024.
- [128] Charalambos P Kyriacou. Magnetic field responses in drosophila. *Nature*, 629(8010):E3–E5, 2024.
- [129] Adam Lacy-hulbert, James C. Metcalfe, and Robin Hesketh. Biological responses to electromagnetic fields 1. *The FASEB Journal*, 12(6):395–420, 1998.
- [130] H. Lai and N. P. Singh. Single-and double-strand dna breaks in rat brain cells after acute exposure to radio-frequency electromagnetic radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 69(4):513–521, 1996.
- [131] Henry Lai and Narendra P. Singh. Acute low-intensity microwave exposure increases dna single-strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*, 16(3):207–210, 1995.
- [132] UV Lalo, YV Pankratov, and OM Mikhailik. Steady magnetic fields effect on lipid peroxidation kinetics. *Redox report*, 1(1):71–75, 1994.
- [133] Bo Leberecht, Dmitry Kobylkov, Thiemo Karwinkel, Sara Döge, Lars Burnus, Siu Ying Wong, Shambhavi Apte, Katrin Haase, Isabelle Musielak, Raisa Chetverikova, et al. Broadband 75–85 mhz radiofrequency fields disrupt magnetic compass orientation in night-migratory songbirds consistent with a flavin-based radical pair magnetoreceptor. *J. Comp. Physiol. A*, 208(1):97–106, 2022.
- [134] Bo Leberecht, Siu Ying Wong, Baladev Satish, Sara Döge, Jakob Hindman, Lalitha Venkatraman, Shambhavi Apte, Katrin Haase, Isabelle Musielak, Glen Dautaj, et al. Upper bound for broadband radiofrequency field disruption of magnetic compass orientation in night-migratory songbirds. *PNAS*, 120(28):e2301153120, 2023.
- [135] Claude Leforestier, RH Bisseling, Charly Cerjan, MD Feit, Rich Friesner, A Guldberg, A Hammerich, G Jolicard, W Karrlein, H-D Meyer, et al. A comparison of different propagation schemes for the time dependent schrödinger equation. *Journal of Computational Physics*, 94(1):59–80, 1991.

- [136] Eric J. Lerner. Biological effect of electromagnetic fields: New findings linking changes in organisms to irradiation by weak fields encourage researchers to posit theories, although research is incomplete. *IEEE spectrum*, 21(5):57–69, 1984.
- [137] T. O. Levante, M. Baldus, B. H. Meier, and R. R. Ernst. Formalized quantum mechanical floquet theory and its application to sample spinning in nuclear magnetic resonance. *Mol. Phys.*, 86(5):1195–1212, 1995.
- [138] Malcolm H. Levitt. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, West Sussex, United Kingdom, 2013.
- [139] Alan M. Lewis, Thomas P. Fay, and David E. Manolopoulos. An efficient quantum mechanical method for radical pair recombination reactions. *J. Chem. Phys.*, 145(24), 2016.
- [140] Alan M. Lewis, Thomas P. Fay, David E. Manolopoulos, Christian Kerpel, Sabine Richert, and Christiane R. Timmel. On the low magnetic field effect in radical pair reactions. *J. Chem. Phys.*, 149(3), 2018.
- [141] Chentao Lin and Takeshi Todo. The cryptochromes. *Genome biology*, 6:1–9, 2005.
- [142] Ying-Wu Lin and Jiangyun Wang. Structure and function of heme proteins in non-native states: A mini-review. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 129:162–171, 2013.
- [143] Goran Lindblad. On the generators of quantum dynamical semigroups. *Commun. Math. Phys.*, 48:119–130, 1976.
- [144] Wenjian Liu and Yunlong Xiao. Relativistic time-dependent density functional theories. *Chemical Society Reviews*, 47(12):4481–4509, 2018.
- [145] Xiaoyu Liu, Yiting Shi, Rui Liu, Kangcheng Song, and Lei Chen. Structure of human phagocyte nadph oxidase in the activated state. *Nature*, 627(8002):189–195, 2024.
- [146] M.A. Lovell, W.D. Ehmann, M.P. Mattson, and W.R. Markesbery. Elevated 4-hydroxynonenal in ventricular fluid in alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 18:457–461, 1997.
- [147] Jiate Luo, Philip Benjamin, Luca Gerhards, Hannah J Hogben, and PJ Hore. Orientation of birds in radiofrequency fields in the absence of the earth’s magnetic field: a possible test for the radical pair mechanism of magnetoreception. *J. R. Soc.*, 21(217):20240133, 2024.
- [148] Jiate Luo and PJ Hore. Chiral-induced spin selectivity in the formation and recombination of radical pairs: cryptochrome magnetoreception and epr detection. *New J. Phys.*, 23(4):043032, 2021.
- [149] Jing Ma, Sixing Chen, Jing Liu, Yixin Liao, Lina Li, Chi Chiu Wang, Sishi Song, Rixuan Feng, Haoyue Hu, and Song Quan. Cryptochrome 1 regulates ovarian granulosa cell senescence through ncoa4-mediated ferritinophagy. *Free Radical Biology and Medicine*, 217:1–14, 2024.
- [150] Alex D MacKerell Jr, Donald Bashford, MLDR Bellott, Roland Leslie Dunbrack Jr, Jeffrey D Evanseck, Martin J Field, Stefan Fischer, Jiali Gao, H Guo, Sookhee Ha, et al. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *The journal of physical chemistry B*, 102(18):3586–3616, 1998.
- [151] Kiminori Maeda, Kevin B. Henbest, Filippo Cintolesi, Ilya Kuprov, Christopher T. Rodgers, Paul A. Liddell, Devens Gust, Christiane R. Timmel, and P. J. Hore. Chemical compass model of avian magnetoreception. *Nature*, 453(7193):387–390, 2008.
- [152] Kiminori Maeda, Alexander J. Robinson, Kevin B. Henbest, Hannah J. Hogben, Till Biskup, Margaret Ahmad, Erik Schleicher, Stefan Weber, Christiane R. Timmel, and P. J. Hore. Magnetically sensitive light-induced reactions in cryptochrome are consistent with its proposed role as a magnetoreceptor. *PNAS*, 109(13):4774–4779, 2012.
- [153] W. Magnus. On the exponential solution of differential equations for a linear operator. *Commun. pure appl. math.*, 7(4):649–673, November 1954.
- [154] Marta Majewska, Maja Hanic, Rabea Bartölke, Jessica Schmidt, Justyna Bozek, Luca Gerhards, Henrik Mouritsen, Karl-Wilhelm Koch, Ilia A Solov’yov, and Izabella Brand. European robin cryptochrome-4a associates with lipid bilayers in an ordered manner, fulfilling a molecular-level condition for magnetoreception. *ACS Chemical Biology*, 20(3):592–606, 2025.

- [155] David E. Manolopoulos and P. J. Hore. An improved semiclassical theory of radical pair recombination reactions. *J. Chem. Phys.*, 139(12), 2013.
- [156] M. Matti Maricq and John S. Waugh. Nmr in rotating solids. *J. Chem. Phys.*, 70(7):3300–3316, 1979.
- [157] Carlos F. Martino, Pablo Jimenez, Max Goldfarb, and Ugur G. Abdulla. Optimization of parameters in coherent spin dynamics of radical pairs in quantum biology. *PLOS ONE*, 18(2):1–17, 02 2023.
- [158] Kenta Masuzawa, Masaya Sato, Michihiko Sugawara, and Kiminori Maeda. Quantum Control of Radical Pair Reactions by Local Optimization Theory. *J. Chem. Phys.*, 152:014301, Jan 2020.
- [159] Jörg Matysik, Luca Gerhards, Tobias Theiss, Lisa Timmermann, Patrick Kurle-Tucholski, Guzel Musabirova, Ruonan Qin, Frank Ortmann, Ilia A. Solov'yov, and Tanja Gulder. Spin dynamics of flavoproteins. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(9):8218, 2023.
- [160] Harden M. McConnell and Richard E. Robertson. Isotropic nuclear resonance shifts. *J. Chem. Phys.*, 29(6):1361–1365, 1958.
- [161] Keith A McLauchlan and UE Steiner. Invited article: The spin-correlated radical pair as a reaction intermediate. *Mol. Phys.*, 73(2):241–263, 1991.
- [162] Roy McWeeny. *Spins in chemistry*. Courier Corporation, New York, USA, 2004.
- [163] Michael Mehring and Volker Achim Weberruss. *Object-oriented magnetic resonance: classes and objects, calculations and computations*. Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2012.
- [164] Kun Meng, Linyan Nie, Johannes Berger, Nick R von Grafenstein, Christopher Einholz, Roberto Rizzato, Erik Schleicher, and Dominik B Bucher. Optically detected and radio wave-controlled spin chemistry in cryptochrome. *bioRxiv*, pages 2025–04, 2025.
- [165] Paul Mentzel, Luca Gerhards, Denise Koppenhöfer, Alexander Schmiedel, Marco Holzapfel, Nikita N. Lukzen, Ilia A. Solov'yov, Ulrich E. Steiner, and Christoph Lambert. Revealing the impact of g-tensor anisotropy on the charge recombination in donor–acceptor dyads under high magnetic fields. *Journal of the American Chemical Society*, 147(26):23068–23078, 2025.
- [166] Meike Mevissen, Jerrold M. Ward, Annette Kopp-Schneider, James P. McNamee, Andrew W. Wood, Tania M. Rivero, Kristina Thayer, and Kurt Straif. Effects of radiofrequency electromagnetic fields (rf emf) on cancer in laboratory animal studies: A protocol for a systematic review. *Environ. Int.*, 161:107106, 2022.
- [167] Felix Meyer, Annette Bitsch, Henry Jay Forman, Athanassios Fragoulis, Pietro Ghezzi, Bernd Henschenmacher, Rupert Kellner, Jens Kuhne, Tonia Ludwig, Dmitrij Sachno, Gernot Schmid, Katya Tsaïoun, Jos Verbeek, and Robert Wright. The effects of radiofrequency electromagnetic field exposure on biomarkers of oxidative stress in vivo and in vitro: A systematic review of experimental studies. *Environment International*, 194:108940, 2024.
- [168] Ron Milo and Rob Phillips. *Cell Biology by the Numbers*. Garland Science, 2015.
- [169] Zohreh Mansoori Moghadam, Philipp Henneke, and Julia Kolter. From flies to men: Ros and the nadph oxidase in phagocytes. *Front. cell dev. biol.*, 9:628991, 2021.
- [170] K.S. Montine, J.F. Quinn, J. Zhang, J.P. Fessel, L.J. Roberts, J.D. Morrow, and T.J. Montine. Isoprostanes and related products of lipid peroxidation in neurodegenerative diseases. *Chemistry and Physics of Lipids*, 128:117–124, 2004.
- [171] Henrik Mouritsen. Long-distance navigation and magnetoreception in migratory animals. *Nature*, 558(7708):50–59, 2018.
- [172] Yasser M. Moustafa, Randa M. Moustafa, A. Belacy, Soad H. Abou-El-Ela, and Fadel M. Ali. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidase activities in human erythrocytes. *J. Pharm. Anal.*, 26(4):605–608, 2001.
- [173] Sadao Nakajima. On quantum theory of transport phenomena: steady diffusion. *Prog. Theor. Phys.*, 20(6):948–959, 1958.

- [174] Kenichiro Nakamura, Akira Ikezaki, Yoshiki Ohgo, Takahisa Ikeue, Saburo Neya, and Mikio Nakamura. Electronic structure of six-coordinate iron (iii) monoazaporphyrins. *Inorganic chemistry*, 47(22):10299–10307, 2008.
- [175] Frank Neese. The orca program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1):73–78, 2012.
- [176] Daniel Neuhauser, Michael Baer, Richard S Judson, and Donald J Kouri. The application of time-dependent wavepacket methods to reactive scattering. *Computer physics communications*, 63(1-3):460–481, 1991.
- [177] Claus Nielsen, Ron Hui, Wing-Yee Lui, and Ilia A. Solov'yov. Towards predicting intracellular radiofrequency radiation effects. *PLoS one*, 14(3):e0213286, 2019.
- [178] Sigrid Noreng, Naruhisa Ota, Yonglian Sun, Hoangdung Ho, Matthew Johnson, Christopher P Arthur, Kellen Schneider, Isabelle Lehoux, Christopher W. Davies, Kyle Mortara, et al. Structure of the core human nadph oxidase nox2. *Nature Comm.*, 13(1):6079, 2022.
- [179] Maurice M. Ohayon, Victor Stolc, Friedemann T. Freund, Cristina Milesi, and Shannon S. Sullivan. The potential for impact of man-made super low and extremely low frequency electromagnetic fields on sleep. *Sleep Med. Rev.*, 47:28–38, 2019.
- [180] Faruk Oktem, Fehmi Ozguner, Hakan Mollaoglu, Ahmet Koyu, and Efan Uz. Oxidative damage in the kidney induced by 900-mhz-emitted mobile phone: protection by melatonin. *Arch. Med. Res.*, 36(4):350–355, 2005.
- [181] Tae Jun Park and J. C. Light. Unitary quantum time evolution by iterative lanczos reduction. *J. Chem. Phys.*, 85(10):5870–5876, 1986.
- [182] Gediminas Jurgis Pažėra, Thomas P. Fay, Ilia A. Solov'yov, P. J. Hore, and Luca Gerhards. Spin dynamics of radical pairs using the stochastic schrödinger equation in molspin. *J. Chem. Theory Comput.*, 20(19):8412–8421, 2024.
- [183] A Petr, V Kataev, and B Buchner. First direct in situ epr spectroelectrochemical evidence of the superoxide anion radical. *J. Phys. Chem. B.*, 115(42):12036–12039, 2011.
- [184] James C Phillips, Rosemary Braun, Wei Wang, James Gumbart, Emad Tajkhorshid, Elizabeth Villa, Christophe Chipot, Robert D Skeel, Laxmikant Kale, and Klaus Schulten. Scalable molecular dynamics with namd. *Journal of computational chemistry*, 26(16):1781–1802, 2005.
- [185] Thomas C. Player and P. J. Hore. Viability of superoxide-containing radical pairs as magnetoreceptors. *J. Chem. Phys.*, 151(22), 2019.
- [186] Thomas C. Player and P. J. Hore. Source of magnetic field effects on the electrocatalytic reduction of co₂. *J. Chem. Phys.*, 153:084303, 2020.
- [187] W. Thomas Pollard and Richard A. Friesner. Solution of the redfield equation for the dissipative quantum dynamics of multilevel systems. *J. Chem. Phys.*, 100(7):5054–5065, 1994.
- [188] Blanka Pophof, Bernd Henschenmacher, Daniel R Kattinig, Jens Kuhne, Alain Vian, and Gunde Ziegelberger. Biological effects of radiofrequency electromagnetic fields above 100 mhz on fauna and flora: workshop report. *Health Physics*, 124(1):31–38, 2023.
- [189] Blanka Pophof, Jens Kuhne, Gernot Schmid, Evelyn Weiser, Hans Dorn, Bernd Henschenmacher, Jacob Burns, Heidi Danker-Hopfe, and Cornelia Sauter. The effect of exposure to radiofrequency electromagnetic fields on cognitive performance in human experimental studies: Systematic review and meta-analyses. *Environment International*, 191:108899, 2024.
- [190] National Toxicology Program et al. Toxicology and carcinogenesis studies in sprague dawley (hsd: Sprague dawley sd) rats exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (900 mhz) and modulations (gsm and cdma) used by cell phones. *National Toxicology Program technical report series*, (595):NTP-TR, 2018.
- [191] Ryan PW Kenny, Eugenie Evelynne Johnson, Adenike M. Adesanya, Catherine Richmond, Fiona Beyer, Carolina Calderon, Judith Rankin, Mark S Pearce, Mireille Toledano, Dawn Craig, and Fiona Pearson. The effects of radiofrequency exposure on male fertility: A systematic review of human observational studies with dose-response meta-analysis. *Environment International*, 190:108817, 2024.

- [192] John Rae, Dieter Noack, Philip G Heyworth, Bruce A Ellis, John T Curnutte, and Alan R Cross. Mutations in cybb gene encoding the gp91-phox component of nadph oxidase: the spectrum of mutations and clinical features in 10 japanese patients with chronic granulomatous disease. *Blood*, 92(7):2417–2424, 1998.
- [193] Jess Ramsay and Daniel R. Kattvig. Radical triads, not pairs, may explain effects of hypomagnetic fields on neurogenesis. *PLoS Comput. Biol.*, 18(9):e1010519, 2022.
- [194] Alfred G. Redfield. On the theory of relaxation processes. *IBM J. Res. Dev.*, 1:19–31, 1957.
- [195] Steven M Reppert. Magnetic field effects on behaviour in drosophila. *Nature*, 629(8010):E1–E2, 2024.
- [196] Rishabh Rishabh, Hadi Zadeh-Haghighi, Dennis Salahub, and Christoph Simon. Radical pairs may explain reactive oxygen species-mediated effects of hypomagnetic field on neurogenesis. *PLoS Comput. Biol.*, 18(6):e1010198, 2022.
- [197] Thorsten Ritz, Salih Adem, and Klaus Schulten. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds. *Biophysical journal*, 78(2):707–718, 2000.
- [198] Thorsten Ritz, Margaret Ahmad, Henrik Mouritsen, Roswitha Wiltschko, and Wolfgang Wiltschko. Photoreceptor-based magnetoreception: optimal design of receptor molecules, cells, and neuronal processing. *J. R. Soc.*, 7(suppl_2):S135–s146, 2010.
- [199] Thorsten Ritz, Peter Thalau, John B Phillips, Roswitha Wiltschko, and Wolfgang Wiltschko. Resonance effects indicate a radical-pair mechanism for avian magnetic compass. *Nature*, 429(6988):177–180, 2004.
- [200] Christopher T. Rodgers. Magnetic field effects in chemical systems. *Pure Appl. Chem.*, 81(1):19–43, 2009.
- [201] Christopher T. Rodgers and P. J. Hore. Chemical magnetoreception in birds: the radical pair mechanism. *PNAS*, 106(2):353–360, 2009.
- [202] Christopher T. Rodgers, C. J. Wedge, Stuart A. Norman, Philipp Kukura, Karen Nelson, Neville Baker, Kiminori Maeda, Kevin B. Henbest, P. J. Hore, and C. R. Timmel. Radiofrequency polarization effects in zero-field electron paramagnetic resonance. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 11:6569–6572, 2009.
- [203] Chantal Roger, Alexander Schmiedel, Marco Holzapfel, Nikita N Lukzen, Ulrich E Steiner, and Christoph Lambert. The influence of hindered rotation on electron transfer and exchange interaction in triarylamine-triptycene-perylene diimide triads. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 26(6):4954–4967, 2024.
- [204] Björn O. Roos, Peter R. Taylor, and Per E. M. Siegbahn. The complete active space scf method in a fock-matrix-based super-ci formulation. *Chemical Physics*, 48(2):157–173, 1980.
- [205] Jun John Sakurai and Jim Napolitano. *Modern quantum mechanics*. Cambridge University Press, 2020.
- [206] K. Michael Salerno, Janna Domenico, Nam Q. Le, Christopher D. Stiles, Ilia A. Solov'yov, and Carlos F. Martino. Long-time oxygen localization in electron transfer flavoprotein. *J. Chem. Inf. Model.*, 62(17):4191–4199, 2022.
- [207] Chris Sampson, Robert H. Keens, and Daniel R. Kattvig. On the magnetosensitivity of lipid peroxidation: Two-versus three-radical dynamics. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 21(25):13526–13538, 2019.
- [208] Aziz Sancar. Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome. *Journal of Biological Chemistry*, 279(33):34079–34082, 2004.
- [209] Conrad Sanderson and Ryan Curtin. Armadillo: a template-based c++ library for linear algebra. *The Journal of Open Source Software*, 1(2):26–26, 2016.
- [210] Anton Savitsky and Klaus Moebius. Photochemical reactions and photoinduced electron-transfer processes in liquids, frozen solutions, and proteins as studied by multifrequency time-resolved epr spectroscopy. *Helv. Chim. Acta*, 89(10):2544–2589, 2006.
- [211] Klaus Schulten and Peter G. Wolynes. Semiclassical description of electron spin motion in radicals including the effect of electron hopping. *J. Chem. Phys.*, 68(7):3292–3297, 1978.
- [212] Asher R. Sheppard, Mays L. Swicord, and Quirino Balzano. Quantitative evaluations of mechanisms of radiofrequency interactions with biological molecules and processes. *Health Phys.*, 95(4):365–396, 2008.

- [213] Rachel M. Sherrard, Natalie Morellini, Nathalie Jourdan, Mohamed El-Esawi, Louis-David Arthaut, Christine Niessner, Francois Rouyer, Andre Klarsfeld, Mohamed Doulazmi, Jacques Witczak, et al. Low-intensity electromagnetic fields induce human cryptochrome to modulate intracellular reactive oxygen species. *PLoS biology*, 16(10):e2006229, 2018.
- [214] Shey-Shing Sheu, Gisela Beutner, Huoy-Jen Yuh, Ilan Goldenberg, and Arthur Moss. Low intensity magnetic fields stimulate the electron transport chain in heart mitochondria. *Biophys. J.*, 121(3):508a, 2022.
- [215] Jon H. Shirley. Solution of the schrödinger equation with a hamiltonian periodic in time. *Phys. Rev.*, 138(4b):B979, 1965.
- [216] Rajeev Singh, Ravindra Nath, Ajit Kumar Mathur, and Radhey Shyam Sharma. Effect of radiofrequency radiation on reproductive health. *Indian J. Med. Res.*, 148(Suppl 1):S92, 2018.
- [217] Charles P. Slichter. *Principles of magnetic resonance*, volume 1. Springer Science & Business Media, Berlin & Heidelberg, Germany, 2013.
- [218] Luke D. Smith, Farhan T. Chowdhury, Iona Peasgood, Nahnsu Dawkins, and Daniel R. Kattnig. Driven radical motion enhances cryptochrome magnetoreception: Toward live quantum sensing. *J. Phys. Chem. Lett.*, 13(45):10500–10506, 2022.
- [219] Ilia A. Solov'yov, Danielle E. Chandler, and Klaus Schulten. Exploring the possibilities for radical pair effects in cryptochrome. *Plant Signal. Behav.*, 3(9):676–677, 2008.
- [220] D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew, J.C. Khoo, and J.L. Witztum. Beyond cholesterol. modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England Journal of Medicine*, 320:915–924, 1989.
- [221] Ulrich E. Steiner and Thomas Ulrich. Magnetic field effects in chemical kinetics and related phenomena. *Chem. Rev.*, 89(1):51–147, 1989.
- [222] Dariusz Stopczyk, Witold Gnitecki, Andrzej Buczyński, Leszek Markuszewski, and Jacek Buczyński. Effect of electromagnetic field produced by mobile phones on the activity of superoxide dismutase (sod-1) and the level of malonyldialdehyde (mda) - in vitro study. *Med. Pr.*, 53(4):311–314, 2002.
- [223] Helmut H Strey. Estimation of parameters from time traces originating from an ornstein-uhlenbeck process. *Physical Review E*, 100(6):062142, 2019.
- [224] Jeffrey A Stuart, Joao Fonseca, Fereshteh Moradi, Cassandra Cunningham, Bishoy Seliman, Cydney R Worsfold, Sarah Dolan, John Abando, and Lucas A Maddalena. How supraphysiological oxygen levels in standard cell culture affect oxygen-consuming reactions. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1):8238459, 2018.
- [225] Attila Szabo and Neil S. Ostlund. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. Dover Publications, 2012.
- [226] Hillel Tal-Ezer, Ronnie Kosloff, and Ido Schaefer. New, highly accurate propagator for the linear and nonlinear schrödinger equation. *Journal of Scientific Computing*, 53(1):211–221, 2012.
- [227] Claude Cohen Tannoudji, Gilbert Grynberg, and J. Dupont-Roe. *Atom-photon interactions*. John Wiley and Sons Inc., New York, NY, USA, 1992.
- [228] Akihiro Tateno, Kenta Masuzawa, Hiroki Nagashima, and Kiminori Maeda. Anisotropic and coherent control of radical pairs by optimized rf fields. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(11):9700, 2023.
- [229] R. H. Terwiel and P. Mazur. On the theory of spin-spin relaxation. *Physica*, 32(10):1813–1824, 1966.
- [230] C. R. Timmel and P. J. Hore. Oscillating magnetic field effects on the yields of radical pair reactions. *Chem. Phys. Lett.*, 257(3-4):401–408, 1996.
- [231] Christiane R. Timmel, U. Till, Brian Brocklehurst, Keith A. Mclauchlan, and P. J. Hore. Effects of weak magnetic fields on free radical recombination reactions. *Mol. Phys.*, 95(1):71–89, 1998.
- [232] Daniel Timmer, Anders Frederiksen, Daniel C. Lünemann, Anitta R. Thomas, Jingjing Xu, Rabea Bartölke, Jessica Schmidt, Tomas Kubar, Antonietta De Sio, Ilia A. Solov'yov, et al. Tracking the electron transfer cascade in european robin cryptochrome 4 mutants. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023.

- [233] Mirta Tkalec, Krešimir Malarić, and Branka Pevalek-Kozlina. Exposure to radiofrequency radiation induces oxidative stress in duckweed *lemna minor* L. *Sci. Total Environ.*, 388(1-3):78–89, 2007.
- [234] NTP TR. Toxicology and carcinogenesis studies in b6c3f1/n mice exposed to whole-body radio frequency radiation at a frequency (1,900 mhz) and modulations (gsm and cdma) used by cell phones. *National Toxicology Program Technical Report Series (596)*, 2018.
- [235] Robert J. Usselman, Cristina Chavarriaga, Pablo R. Castello, Maria Procopio, Thorsten Ritz, Edward A. Dratz, David J. Singel, and Carlos F. Martino. The quantum biology of reactive oxygen species partitioning impacts cellular bioenergetics. *Sci. Rep.*, 6(1):38543, 2016.
- [236] Peter A. Valberg. Radio frequency radiation (rfr): the nature of exposure and carcinogenic potential. *Cancer Causes & Control*, 8:323–332, 1997.
- [237] Sabine Van Doorslaer. Understanding heme proteins with hyperfine spectroscopy. *Journal of Magnetic Resonance*, 280:79–88, 2017.
- [238] Gerrit Van Meer, Dennis R Voelker, and Gerald W Feigenson. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(2):112–124, 2008.
- [239] Jacques Vanderstraeten. Magnetic fields and health: from epidemiology to cryptochrome chemistry. *Rev. Med. Brux*, 38:79–89, 2017.
- [240] Jacques Vanderstraeten, Hynek Burda, Luc Verschaeve, and Christophe De Brouwer. Could magnetic fields affect the circadian clock function of cryptochromes? testing the basic premise of the cryptochrome hypothesis (elf magnetic fields). *Health Phys.*, 109(1):84–89, 2015.
- [241] Jos Verbeek, Gunnhild Oftedal, Maria Feychting, Eric van Rongen, Maria Rosaria Scarfi, Simon Mann, Rachel Wong, and Emilie van Deventer. Prioritizing health outcomes when assessing the effects of exposure to radiofrequency electromagnetic fields: A survey among experts. *Environ. Int.*, 146:106300, 2021.
- [242] PV Vignais. The superoxide-generating nadph oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 59:1428–1459, 2002.
- [243] K. M. Vitalis and I. K. Kominis. Quantum-limited biochemical magnetometers designed using the fisher information and quantum reaction control. *Phys. Rev. A*, 95:032129, Mar 2017.
- [244] C. H. Wang and David M. Grant. Nuclear spin–lattice relaxation of coupled spin systems in liquids. *J. Chem. Phys.*, 64(4):1522–1530, 1976.
- [245] Huizhen Wang and Xin Zhang. Magnetic fields and reactive oxygen species. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(10):2175, 2017.
- [246] Kefei Wang and Thorsten Ritz. Zeeman resonances for radical-pair reactions in weak static magnetic fields. *Mol. Phys.*, 104(10-11):1649–1658, 2006.
- [247] Stefan Weber, Till Biskup, Asako Okafuji, Anthony R Marino, Thomas Berthold, Gerhard Link, Kenichi Hitomi, Elizabeth D Getzoff, Erik Schleicher, and James R Norris Jr. Origin of light-induced spin-correlated radical pairs in cryptochrome. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(45):14745–14754, 2010.
- [248] Alexander Weisse, Gerhard Wellein, Andreas Alvermann, and Holger Fehske. The kernel polynomial method. *Rev. Mod. Phys.*, 78(1):275, 2006.
- [249] Hans-Joachim Werner and Peter J. Knowles. Efficient multiconfiguration self-consistent field method. *The Journal of Chemical Physics*, 89(9):5803–5814, 1988.
- [250] Siu Ying Wong, Philip Benjamin, and P. J. Hore. Magnetic field effects on radical pair reactions: estimation of b 1/2 for flavin-tryptophan radical pairs in cryptochromes. *PPhys. Chem. Chem. Phys.*, 25(2):975–982, 2023.
- [251] Siu Ying Wong, Yujing Wei, Henrik Mouritsen, Ilia A. Solov'yov, and P. J. Hore. Cryptochrome magnetoreception: four tryptophans could be better than three. *J. R. Soc.*, 18(184):20210601, 2021.
- [252] J. R. Woodward. Radical pairs in solution. *Prog. React. Kinet. Mec.*, 27(3):165–207, 2002.

- [253] Susannah Worster, Daniel R. Kattnig, and P. J. Hore. Spin relaxation of radicals in cryptochrome and its role in avian magnetoreception. *J. Chem. Phys.*, 145(3), 2016.
- [254] Jingjing Xu, Lauren E. Jarocho, Tilo Zollitsch, Marcin Konowalczyk, Kevin B. Henbest, Sabine Richert, Matthew J. Golesworthy, Jessica Schmidt, Victoire Déjean, Daniel J. C. Sowood, et al. Magnetic sensitivity of cryptochrome 4 from a migratory songbird. *Nature*, 594(7864):535–540, 2021.
- [255] Igor Yakymenko, Olexandr Tsybulin, Evgeniy Sidorik, Diane Henshel, Olga Kyrylenko, and Sergiy Kyrylenko. Oxidative mechanisms of biological activity of low-intensity radiofrequency radiation. *Electromagn. Biol. Med.*, 35(2):186–202, 2016.
- [256] Hadi Zadeh-Haghighi, Rishabh Rishabh, and Christoph Simon. Hypomagnetic field effects as a potential avenue for testing the radical pair mechanism in biology. *Front. Phys.*, 11:1026460, 2023.
- [257] Hadi Zadeh-Haghighi and Christoph Simon. Magnetic field effects in biology from the perspective of the radical pair mechanism. *J. R. Soc. Interface.*, 19(193):20220325, 2022.
- [258] Hadi Zadeh-Haghighi and Christoph Simon. Radical pairs may play a role in microtubule reorganization. *Sci. Rep.*, 12(1):6109, 2022.
- [259] Yiteng Zhang, Zixuan Hu, Yuchen Wang, and Sabre Kais. Quantum simulation of the radical pair dynamics of the avian compass. *J. Phys. Chem. Lett.*, 14(3):832–837, 2023.
- [260] Ivan Zhukov, Natalya Fishman, Alexey Kiryutin, Nikita Lukzen, Mikhail Panov, Ulrich Steiner, Hans-Martin Vieth, Julian Schäfer, Christoph Lambert, and Alexandra Yurkovskaya. Positive electronic exchange interaction and predominance of minor triplet channel in cidnp formation in short lived charge separated states of dxa dyads. *The Journal of Chemical Physics*, 152(1), 2020.
- [261] Marek Zmyślony, Piotr Politanski, Elżbieta Rajkowska, Wiesław Szymczak, and Jolanta Jajte. Acute exposure to 930 mhz cw electromagnetic radiation in vitro affects reactive oxygen species level in rat lymphocytes treated by iron ions. *Bioelectromagnetics*, 25(5):324–328, 2004.
- [262] Giorgio Zoppellaro, Kara L Bren, Amy A Ensign, Espen Harbitz, Ravinder Kaur, Hans-Petter Hersleth, Ulf Ryde, Lars Hederstedt, and K Kristoffer Andersson. Studies of ferric heme proteins with highly anisotropic/highly axial low spin ($s = 1/2$) electron paramagnetic resonance signals with bis-histidine and histidine-methionine axial iron coordination. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 91(12):1064–1082, 2009.
- [263] Robert Zwanzig. Ensemble method in the theory of irreversibility. *J. Chem. Phys.*, 33(5):1338–1341, 1960.

19 Anhang

19.1 Input für MC-Sample Benchmark

Tabelle 26: Definierte Spins.

Name	Typ	Spin	Tensor
E1	Elektron	1/2	isotropic(2.0023)
E2	Elektron	1/2	isotropic(2.0023)
FADN5	Kern (FAD)	1	isotropic(1.0)
FADN10	Kern (FAD)	1	isotropic(1.0)
FADH6	Kern (FAD)	1/2	isotropic(1.0)
FADHBeta1	Kern (FAD)	1/2	isotropic(1.0)
FADH81	Kern (FAD)	1/2	isotropic(1.0)
FADH82	Kern (FAD)	1/2	isotropic(1.0)
FADH83	Kern (FAD)	1/2	isotropic(1.0)
TRPN1	Kern (TRP)	1	isotropic(1.0)
TRPH1	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)
TRPH2	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Name	Typ	Spin	Tensor
TRPH4	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)
TRPH6	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)
TRPH7	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)
TRPHbeta1	Kern (TRP)	1/2	isotropic(1.0)

Tabelle 27: Zeeman- und RF-Interaktionen (Feldkomponenten in T).

Name	Spins	B_x	B_y	B_z	Zeitabh.	f / MHz	ϕ / rad
Zeeman1	E1	0.000	0.000	0.000049	-	-	-
Zeeman2	E2	0.000	0.000	0.000049	-	-	-
Zeeman3	E1, E2	0.00	0.00	0.000027	LinearPolarization	1.5	0

Tabelle 28: Hyperfein-Interaktionen (FAD); Komponenten in denselben Einheiten wie im Modell (prefactor separat).

Na-me	e^-	Nuklid	A_{xx}	A_{yy}	A_{zz}	A_{xy}	A_{xz}	A_{yz}	prefac-tor
FAD-HYP1	E1	FADN5	0.52007444	0.04412077	1.14359574	-	0.77386319	-	1.0e-3
FAD-HYP2	E1	FADN10	0.18298346	0.02190145	0.39242808	-	0.25433445	-	1.0e-3
FAD-HYP3	E1	FADH6	-	-	-	-	-	0.01618169	1.0e-3
FAD-HYP4	E1	FADHBe-ta1	0.24368650	0.44075707	0.34335130	0.04785683	0.10072132	-	1.0e-3
FAD-HYP5	E1	FADH81	0.14096681	0.13897252	0.16649513	-	-	0.04320126	1.0e-3
FAD-HYP6	E1	FADH82	0.39422546	0.46730559	0.39743516	-	-	0.01639295	1.0e-3
FAD-HYP7	E1	FADH83	0.39264967	0.46542371	0.39573982	-	-	0.01649609	1.0e-3
			0.39603212	0.46886296	0.39929243	-	-	0.01667159	1.0e-3
						0.00411337	0.00150647		
						0.00429489	0.00158974		
						0.00424982	0.00160015		

Tabelle 29: Hyperfein-Interaktionen (TRP); Komponenten in denselben Einheiten wie im Modell (prefactor separat).

Name	e^-	Nuklid	A_{xx}	A_{yy}	A_{zz}	A_{xy}	A_{xz}	A_{yz}	prefac-tor
TRP-HYP1	E2	TRPN1	0.52785038	0.29105545	0.22693535	0.35898356	0.29370566	0.21422574	1.0e-3
TRP-HYP2	E2	TRPH1	-	-	-	0.18025424	-	-	1.0e-3
TRP-HYP3	E2	TRPH2	0.66464468	0.50742320	0.04602107	-	0.01356128	0.34080836	1.0e-3
TRP-HYP4	E2	TRPH4	-	-	-	-	0.09630866	-	1.0e-3
TRP-HYP5	E2	TRPH6	0.38499246	0.16899912	0.58958077	0.20772771	-	0.03159051	1.0e-3
TRP-HYP6	E2	TRPH7	-	-	-	0.16700591	-	-	1.0e-3
			0.65093005	0.70875244	0.34527729	-	0.11514255	0.15378603	1.0e-3
			0.20191790	0.24083608	0.35520921	0.13717574	0.04670033	-	1.0e-3
			0.42155253	0.42748508	0.19691742	-	-	-	1.0e-3
							0.09128151	0.12276762	

Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Name	e^-	Nuklid	A_{xx}	A_{yy}	A_{zz}	A_{xy}	A_{xz}	A_{yz}	prefactor
TRP-HYP7	E2	TRPHbeta1	0.22845924	0.19649593	0.26994276	- 0.05356532	- 0.08962462	0.04482989	1.0e-3

Tabelle 30: Dipolarer Tensor zwischen E1 und E2 (Komponenten wie im Modell; prefactor separat).

Name	prefactor	D_{xx}	D_{yy}	D_{zz}	D_{xy}	D_{xz}	D_{yz}
Dipolar	2.0023e-3	0.44628577	- 0.13644849	- 0.30983728	0.38647182	0.12319905	0.06156240

Tabelle 31: Definierte Quantenzustände.

Name	Definition
Singlet	$\text{spins}(E1, E2) = 1/2, -1/2\rangle - -1/2, 1/2\rangle;$
T0	$\text{spins}(E1, E2) = 1/2, -1/2\rangle + -1/2, 1/2\rangle;$
Tp	$\text{spin}(E2) = 1/2\rangle; \text{spin}(E1) = 1/2\rangle;$
Tm	$\text{spin}(E2) = -1/2\rangle; \text{spin}(E1) = -1/2\rangle;$
Identity	{}

Tabelle 32: Übergänge (Produktsenken).

Name	Typ	Quelle	k / ns^{-1}
Product1	sink	Singlet	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Product2	sink	T0	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Product3	sink	Tp	$1,0 \cdot 10^{-3}$
Product4	sink	Tm	$1,0 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 33: Einstellungen und Ausführung.

Schlüssel	Wert
Settings.general.steps	1
Settings.general.notificationdetails	details
Task.type	dynamics-stoch-yields
Task.logfile	frequency_1.5_0.05.log
Task.datafile	frequency_1.5_0.05.dat
Task.initialstate	Singlet
Task.montecarlosamples	1
Task.samplingmethod	SUZ
Task.autoseed	false
Task.seed	1
Task.totaltime	7000
Task.timestep	0.05
Task.propagationmethod	autoexpm
Task.precision	single
Task.yieldcorrections	false
Task.transitionyields	true