UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biologia

ELABORATO DI LAUREA

QUANTUM CREATURE:
dai fotoni clorofilliani alla bussola dei pettirossi – la biologia quantistica in azione

Tutor: Prof.ssa Maria Berica Rasotto
Dipartimento di Biologia

Laureanda: Marta Bellina

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

INDICE

Introduzione 4

1. LE ORIGINI DELLA BIOLOGIA QUANTISTICA 4

1.1 Dal tallone d'Achille molecolare al DNA 5

1.2 *Order from Order* 6

1.3 L'effetto tunnel per la generazione di basi tautomere 7

2. IL MOTORE SILENZIOSO DELLA VITA 8

2.1 La fotosintesi: un processo (forse) non banale 8

2.2 *Non troppo, non troppo poco:* l'effetto Goldilocks 10

2.3 Un libretto di istruzioni per la costruzione di celle fotovoltaiche 11

3. I GRANDI VIAGGIATORI 13

3.1 Il campo geomagnetico: un compagno di viaggio sempre presente... 13

3.2 Cry4: un sensore quantistico nella retina dei pettirossi 14

3.2.1 Meccanismo *Radical Pair Based* 15

3.2.2 Entanglement quantistico 16

3.2.3 Paradosso della sensibilità radicalica 17

3.3 Evidenze sperimentali sul ruolo del Cry4 18

3.3.1 Verifica del meccanismo molecolare 18

3.3.2 Verifica del ruolo biologico del Cry4 19

3.3.3 Localizzazione di ErCry4 21

3.4 Troppo rumore: studi comportamentali 21

4. PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI 22

4.1 Un dialogo necessario 23

BIBLIOGRAFIA 25

Introduzione

Si sente parlare poco di biologia quantistica (BQ), il che potrebbe farla sembrare una nuova frontiera della scienza[1]. In realtà, questa disciplina affonda le sue radici nei primi decenni del secolo scorso, quando alcuni scienziati ipotizzarono che concetti fondamentali della meccanica quantistica, come la *coerenza quantistica*, l'*effetto tunnel* e l'*entanglement*, potessero essere coinvolti nella spiegazione dettagliata di fenomeni biologici quali la *fotosintesi*, la *catalisi enzimatica*, la percezione del campo magnetico nella *navigazione aviaria* e l'*olfatto*[1,2,3].

Dopo alterne vicende, le ipotesi sviluppate negli anni trenta del secolo scorso vennero sostanzialmente abbandonate fino agli anni settanta, vedremo perché[2]. Negli ultimi decenni, d'altra parte, le possibilità crescenti di simulare sistemi complessi e lo sviluppo di tecniche sperimentali, hanno consentito di rilevare fenomeni su scale spaziali e temporali sempre più ridotte[2]. Ciò ha permesso di ottenere numerose evidenze, se non certezze assolute, del fatto che gli organismi possano sfruttare, in senso adattativo, i principi della meccanica quantistica per trarne un vantaggio biologico e per ottimizzare alcuni processi[1,2,3]: una sorta di punto di equilibrio evolutivo, modellato dalle pressioni selettive della natura.

In questa tesi, nel Capitolo 1 verrà delineato lo sviluppo storico della BQ accennando al suo ruolo nelle mutazioni puntiformi del DNA. Nel Capitolo 2 verrà chiarito il ruolo della BQ per spiegare l'efficienza del trasporto energetico nella fotosintesi. Nel capitolo 3 si affronterà la capacità di orientamento degli uccelli migratori nel campo magnetico terrestre; in particolare, verrà descritto il meccanismo attualmente posto come miglior candidato per la magnetorecezione. In conclusione, nel Capitolo 4, verranno discusse le prospettive future per la BQ.

1. LE ORIGINI DELLA BIOLOGIA QUANTISTICA

I primi trent'anni del ventesimo secolo videro la nascita e l'evoluzione delle due più rivoluzionarie, e forse più feconde, teorie della fisica: la teoria della relatività e la meccanica quantistica (MQ). Se la teoria della relatività può essere paragonata ad un assolo musicale, la MQ è invece una sinfonia orchestrale, costruita con il contributo di molte menti eccelse. La MQ ha consentito di avere per la prima volta una descrizione efficace del mondo atomico e subatomico e ha trovato applicazione soprattutto nei sistemi inorganici, in quanto più osservabili[1,2,3]. Infatti, la materia inorganica è più semplice da isolare e portare a temperature molto basse. Anche dal punto di vista teorico e computazionale per la simulazione, tali sistemi presentano difficoltà contenute. I sistemi biologici, invece, sono aperti e dinamici, si trovano in uno stato di non equilibrio termodinamico con l'ambiente circostante e, in genere, hanno temperature di esercizio non troppo distanti dai 25° C[1,2,3]. Si tratta, quindi, di un ambiente complesso e con molto rumore termico, caratterizzato da alte densità spettrali, ovvero da una distribuzione molto ricca di stati possibili su un ampio intervallo di frequenze. Tali condizioni rendono difficile la sopravvivenza degli stati quantistici. Ciò nonostante, la tentazione, almeno a livello concettuale, di applicare i principi della MQ agli esseri viventi era forte e stimolante[1,2,3].

Il primo a riflettere su queste problematiche fu il fisico Niels Bohr in una conferenza nel 1929[4]: si chiese se le nuove leggi della meccanica quantistica potessero gettare luce anche sulla segreto della vita[2].

Nel corso degli anni, Bohr stesso diventerà scettico sulla possibilità di utilizzare la MQ di fronte alla complessità della materia organica, ma sarà proprio il suo pessimismo ad essere la base di lancio per altre ricerche: nel 1932, il fisico Pascual Jordan pubblicò quello che potremmo definire il primo articolo sulla BQ[5]. In questo articolo Jordan propose la *Teoria dell'Amplificazione*: "gli organismi viventi potrebbero essere in grado di 'amplificare' eventi quantistici, fino a renderli macroscopicamente significativi".

La sua intuizione fu potentissima perché riconobbe una grande differenza fra mondo inanimato e mondo vivente: mentre "gli oggetti inanimati sono governati dal moto medio casuale di milioni di particelle, tale per cui il movimento di una singola molecola non ha alcuna influenza sull'interno oggetto", la vita può essere "dipendente dalla dinamica di un piccolo numero di molecole"[2].

Jordan, però, era fortemente legato all'ideologia nazista e cercò di integrare le sue convinzioni politiche con la ricerca scientifica[2]. Partendo dalle sue intuizioni in campo biologico, elaborò una teoria secondo cui, anche all'interno della cellula, dovesse esistere un principio ordinatore centrale e imprescindibile: una sorta di *deus ex machina* che governa e coordina la vita. Nella sua visione, così come una nazione avrebbe bisogno di un leader assoluto per funzionare in modo armonioso e controllato, anche gli organismi viventi avrebbero bisogno di una "figura di comando" a livello molecolare. Questa impostazione teorica lo portò a un'interpretazione biologico-politica estrema: identificare e personificare la "molecola determinatrice" con il Führer stesso. Lo scienziato arrivò così a paragonare alcune molecole chiave della cellula a un centro di comando da cui si irradia il controllo su tutto l'organismo, proprio come il Führer esercitava il suo potere su uno Stato. Questa analogia, oltre a trasporre il concetto di leadership politica in ambito biologico, mirava a dare alla figura del dittatore un fondamento "scientifico" e inevitabile. Tale visione, che combinava elementi di vitalismo e suggestioni mistiche, finì per screditare seriamente la nascente BQ. Per questo motivo, la ricerca in questo settore subì una lunga battuta d'arresto, riprendendo solo, con molta cautela, negli anni settanta.

1.1 Dal tallone d'Achille molecolare al DNA

Non fu solo Jordan a formulare delle ipotesi sul funzionamento degli organismi: nel 1934, il genetista Haldane sviluppò quanto già proposto da Jordan ma, fortunatamente, senza legarlo ad idee politiche[2]: "a livello molecolare, la vita differisce dalla materia inanimata in quanto può essere influenzata su scala macroscopica da singoli eventi che si verificano a livello quantistico"[6]. Quello che Haldane vuole dire è che in un sistema inorganico, la perturbazione di una singola molecola ha un impatto trascurabile sull'insieme; ma nel vivente questo può non essere vero.

Secondo questa visione, l'esistenza di una cellula potrebbe dipendere da una singola molecola critica, un enzima o una proteina strutturale/regolatoria, la cui alterazione porta a conseguenze macroscopicamente evidenti, eventualmente alla morte. Una sorta di "tallone d'Achille molecolare"[2]: se si colpisce proprio quella molecola, crolla tutto l'organismo. Questa fragilità è particolarmente rilevante negli organismi unicellulari, come i batteri, dove la vita poggia su pochi elementi, ma altamente cruciali.

Haldane osservò che la dipendenza assoluta da un singolo evento si attenua se gli organismi sono più complessi: già nei protozoi la comparsa della pluricellularità sembra offrire una sorta di assicurazione alla vita. Infatti, con l'aumento della complessità biologica si sviluppa una ridondanza molecolare e una distribuzione più ampia delle funzioni vitali fra molecole simili. È come se il sistema imparasse a proteggersi dagli effetti della casualità[2,3]: la statistica dei grandi numeri, tipica degli organismi multicellulari, smorza gli effetti delle fluttuazioni quantistiche. Il principio di indeterminazione di Heisenberg continua a regnare a livello molecolare, ma i suoi effetti vengono diluiti e assorbiti dalla robustezza del sistema. In questo senso, la vita complessa diventa più stabile e meno vulnerabile ai colpi del caso.

1.2 *Order from Order*

Nel 1944, Erwin Schrödinger pubblica il libro "What is life?"[7], una delle opere più influenti e feconde nel campo della BQ. In questo testo visionario, il fisico propone che la stabilità dell'informazione genetica non possa essere spiegata dalle leggi della fisica classica, definite dal modello *Order from Disorder*, ma richieda invece un principio alternativo: *Order from Order*[2]. Vediamo il significato e le implicazioni profonde di queste affermazioni.

La fisica classica descrive sistemi dove l'apparente ordine macroscopico emerge dal disordine microscopico[2]. Ciò significa che, in un sistema di *N* oggetti, si può misurare il valore medio di una grandezza fisica e l'incertezza su tale misura è dell'ordine di $1/\sqrt{N}$. Questo ci consente, per esempio, di misurare la pressione di un gas perfetto di *N* particelle, sapendo che l'accuratezza relativa è dell'ordine di 10^{-12} *. Però, come evidenziato anche precedentemente da Haldane, la vita si fonda su sistemi piccoli, costituiti da poche migliaia di atomi, dove può bastare una mutazione puntiforme su una singola molecola (o meglio, gene) per influenzare l'evoluzione dell'organismo.

Il ragionamento di Schrödinger è basato sul fatto che, se l'informazione genetica fosse fondata sull'*"Order from Disorder"* e la fluttuazione statistica nella replicazione fosse anche in questo caso proporzionale a $1/\sqrt{N}$, il livello di errore nella trasmissione dell'informazione genetica sarebbe dell'ordine di 0,1%[2]. Il tasso mutazionale osservato da una generazione alla successiva è però di gran lunga inferiore: parliamo di un ordine di grandezza intorno a 10^{-8} per gene per generazione. Questa sorprendente fedeltà nella replicazione portò Schrödinger ad ipotizzare che "l'informazione genetica doveva essere codificata al livello molecolare come una molecola insolitamente grande, che deve essere un capolavoro di ordine altamente differenziato, protetto dalla bacchetta magica della teoria quantistica"[2]. Questa grande molecola, quindi, dovrebbe avere una struttura ordinata e molto stabile, dove ogni atomo avrebbe un ruolo unico. In questo senso, non poteva certo trattarsi di un cristallo periodico, dove ogni sito è per definizione ripetuto in modo equivalente e indistinguibile.

---

* Utilizzando la legge dei grandi numeri stimiamo l'errore nella determinazione della pressione che esercita una mole ($N_A \approx 6 \cdot 10^{23}$) di gas perfetto, partendo dall'equazione di stato[2]:

$$pV = RT$$

dove *p* è la pressione, *V* il volume, *T* la temperatura in Kelvin del gas e *R* la costante dei gas perfetti. Poiché le particelle si muovono di moto casuale e, nel caso dei gas perfetti a volume costante $p \propto N$, la pressione è soggetta ad una fluttuazione statistica $\Delta p/p = \Delta N/N \approx 1/\sqrt{N} \approx 10^{-12}$.

Con queste considerazioni, senza un solo esperimento a supporto del suo ragionamento, Schrödinger ipotizzò l'esistenza del DNA e della sua struttura ordinata, con dieci anni di anticipo rispetto alle conferme sperimentali della struttura a doppia elica del DNA di Franklin, Watson e Crick[2].

1.3 L'effetto tunnel per la generazione di basi tautomere

Nel suo libro[7], Schrödinger ipotizzò anche un meccanismo per le mutazioni genetiche basato su quello che oggi chiamiamo *effetto tunnel*, ovvero la capacità di una particella di superare una barriera di potenziale (che dal punto di vista classico sarebbe invalicabile) con una probabilità piccola, ma diversa da zero, senza bisogno di somministrazione di energia[8,9].

Questa ipotesi fu successivamente ripresa dal fisico Per-Olov Löwdin[8] che propose il tunneling protonico come meccanismo alla base delle mutazioni puntiformi spontanee del DNA: nei legami a idrogeno fra le basi azotate del DNA i protoni non sembrano comportarsi come particelle, ma come oggetti quantistici delocalizzati (ovvero prevale l'aspetto ondulatorio). In particolare, i protoni possono transire da una posizione all'altra del legame idrogeno, passando da una base alla sua complementare, attraversando la barriera di potenziale (che corrisponde al confinamento su una delle basi) grazie all'effetto tunnel. Il risultato di questo processo è una forma tautomerica transitoria della base coinvolta, che si forma spontaneamente nel DNA[2,9].

Queste forme alternative delle basi possono appaiarsi in modo anomalo: ad esempio, A* (con * si indica la forma tautomerica transitoria) può legarsi con C, oppure G* con T. Se la replicazione del DNA avviene mentre la base si trova nella forma tautomerica, si verifica un errore di appaiamento che può essere fissato come mutazione stabile nella duplicazione successiva e non corretta dal sistema di proofreading[2,8,9.] Il meccanismo è schematizzato nella **Figura 1**.

È importante sottolineare che le alterazioni non dipendono da agenti mutageni esterni, ma possono avvenire in modo spontaneo, come conseguenza intrinseca della natura quantistica dei protoni coinvolti nei legami idrogeno del DNA. Ciò significa che il materiale genetico, per quanto straordinariamente stabile, non è perfettamente immune da errori, proprio perché soggetto a fluttuazioni quantistiche a livello sub-atomico[2,8,9].

Di qui l'ipotesi, affascinante e radicale, che l'effetto tunnel possa rappresentare non solo una possibile origine molecolare di mutazioni spontanee, ma anche un fattore fondamentale nei processi di invecchiamento, evoluzione e insorgenza tumorale[10].

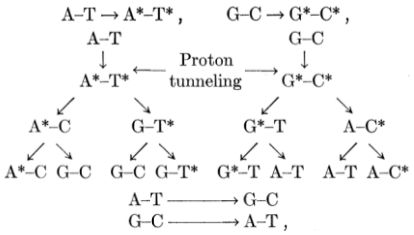

Figura 1*(da Löwdin et al.,1963, modificato): l'immagine mostra come una coppia A-T può convertirsi in una coppia G-C; mentre una coppia G-C può convertirsi in una coppia A-T. La forma tautomerica transitoria è indicata convenzionalmente con un asterisco (es A* o G*).*

Oggi il tunneling protonico negli enzimi è ormai accettato[2,11]. Questo fenomeno sembra plausibile nel DNA dove la "transizione verso stati tautomeri" sfugge alla DNA polimerasi. Nonostante l'accuratezza del modello, rimane da chiarire la significatività di questo meccanismo rispetto ad altri meccanismi mutageni. La ricerca continua, con nuovi studi che cercano di evidenziare effetti indiretti misurabili (es. variazioni isotopiche con deuterio, effetti di mutagenesi indotta, ecc.)[9,10].

2. IL MOTORE SILENZIOSO DELLA VITA

Se guardiamo alla biomassa totale del pianeta, espressa in gigatoni di carbonio (Gt C), la distribuzione tra le grandi categorie viventi è tutt'altro che bilanciata. Nonostante l'immaginario collettivo sia dominato dagli animali, essi costituiscono una frazione minima del vivente, meno dell'1%[12]; l'umanità, in particolare, rappresenta meno dello 0,01%, eppure abbiamo un enorme impatto ecologico. Le piante, invece, rappresentano l'85% della vita sulla Terra[13]. Se volessimo scegliere chi "comanda" biologicamente sulla Terra, non potremmo che indicare le piante: la loro presenza massiccia, diffusa e silenziosa è il vero fondamento della vita.

Sebbene spesso relegata a una nozione scolastica, la fotosintesi è il processo biologico più importante della biosfera. Senza clamore, le piante, le alghe e i cianobatteri trasformano luce solare, anidride carbonica e acqua in zuccheri e ossigeno: è un atto di pura ingegneria biochimica, in grado di sostenere la quasi totalità delle reti trofiche e, con esse, l'equilibrio atmosferico del pianeta[1,14]. Ma non si tratta solo di nutrizione o gas: la fotosintesi ha plasmato l'evoluzione della vita sulla Terra. Il passaggio da un'atmosfera anossica a una ricca di ossigeno è avvenuto grazie a questo processo, e ha posto le basi per la comparsa degli organismi complessi. Ancora oggi, il carbonio organico fissato dai fotosintetici primari rappresenta la base quantitativa della biomassa globale[1].

La fotosintesi è il modo in cui la vita ha imparato a interagire con il cosmo, attraverso l'energia del Sole.

2.1 La fotosintesi: un processo (forse) non banale

Il processo fotosintetico è descritto da:

$$6H_2O + 6CO_2 + energia\ solare = C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

Nella prima fase della fotosintesi, complessi specializzati formati da pigmenti e proteine assorbono, trasferiscono e convertono l'energia della luce solare nell'energia chimica necessaria per sostenere la biochimica della vita. Questa fase procede con un'efficienza quasi perfetta: in condizioni ottimali (bassa intensità luminosa e assenza di stress), per quasi ogni fotone assorbito e trasferito dalle antenne di raccolta della luce, un elettrone viene trasferito all'interno del centro di reazione fotosintetico[15].

L'assorbimento della luce avviene su una scala temporale dell'ordine dei femtosecondi (10^{-15} s) e l'efficienza è legata agli alti coefficienti di assorbimento e all'elevata densità dei pigmenti nel complesso. Il trasferimento e la conversione dell'energia di eccitazione assorbita devono avvenire in modo ultrarapido e

irreversibile, poiché i pigmenti riescono a conservare l'energia solare solo per pochi nanosecondi (1 ns = 10^{-9} s). Di conseguenza, l'energia deve essere trasferita e convertita nell'arco di poche decine di picosecondi (1 ps = 10^{-12} s).

La domanda forse più importante per la comprensione profonda del processo fotosintetico, e per le applicazioni tecnologiche che ne possono derivare, è perché il trasferimento di energia sia così straordinariamente efficiente e se tale efficienza possa essere spiegata grazie (o meglio, solo grazie) ad un modello quantomeccanico non banale.

La modellizzazione dei processi che avvengono in quei primi e cruciali istanti in cui l'energia transisce nei centri di raccolta della luce è andata di pari passo con le tecniche sperimentali in grado di osservare il fenomeno stesso e con la potenza di calcolo per le simulazioni. Il primo modello utilizzato per descrivere il trasferimento di energia e la separazione di carica è stato quello del *surface hopping*[16]: una serie di salti tra diverse superfici di energia potenziale, ciascuna delle quali corrispondente a uno specifico stato elettronico del sistema. L'energia è quantizzata ma il modello non è pensato per l'esistenza di dinamiche coerenti, il che ha senso a causa della grande densità di stati finali possibili nel sistema biologico, caldo e rumoroso. Il modello quindi si basa su una semplice funzione esponenziale, priva di oscillazioni o segnali di interferenza tipici di una dinamica coerente[†]. Ma il trasferimento energetico nei batteri fotosintetici (**Figura 2**), che avviene con una enorme rapidità e senza dispersioni significative, è davvero compatibile con un modello a salti casuali?

Con l'avvento della spettroscopia ad assorbimento transiente femtosecondo nei primi anni '90, furono rilevate coerenze vibrazionali dell'ordine del picosecondo nei complessi di raccolta della luce di batteri e piante[17,18,19,20]. A dare origine a questi comportamenti sarebbero pacchetti d'onda vibrazionali o stati misti elettronico-vibrazionali, in cui i movimenti degli elettroni si intrecciano con le vibrazioni molecolari[21]. Queste osservazioni hanno portato a rimettere in discussione i modelli classici, aprendo l'ipotesi che i sistemi biologici possano talvolta mantenere e sfruttare effetti di coerenza quantistica anche in ambienti cellulari, tutt'altro che ideali.

La coerenza quantistica descrive la sovrapposizione di stati con una relazione di fase stabile associata a particelle delocalizzate. È proprio questa relazione coerente che permette al sistema di comportarsi in modo collettivo, dando origine a fenomeni di interferenza durante il trasporto di energia, rendendolo più rapido ed efficiente. In assenza di coerenza, i singoli stati non interagiscono più tra loro in modo significativo e il comportamento del sistema tende a diventare classico (ovvero, l'elettrone può essere descritto come una particella). Negli ultimi anni, con strumenti molto sofisticati come la spettroscopia elettronica bidimensionale[22], (2D-ES), i ricercatori hanno trovato e iniziato a "mappare" queste oscillazioni, scoprendo che ci sono picchi incrociati negli spettri, che oscillano nel tempo.

[†] Quando nei modelli quantistici si dice che il processo segue un andamento esponenziale, si intende che la probabilità di rimanere nello stato iniziale decresce nel tempo secondo una legge del tipo:

$$P(T) = e^{-kt}$$

dove $\boldsymbol{k}$ è la costante di decadimento. Questo significa che all'istante iniziale $t=0$, $P(0)=1$ → la probabilità è massima (il sistema è sicuramente nello stato iniziale); con l'aumentare del tempo, $P(t)$ decresce in modo regolare e continuo, non ci sono oscillazioni**,** la curva è monotona e tende asintoticamente a zero. L'interpretazione fisica di questo modello è che, quando il processo di transizione viene mediato su un gran numero di stati finali molto vicini tra loro in energia, si suppone che le eventuali oscillazioni dovute alla coerenza quantistica si annullino a vicenda. Rimane quindi solo un decadimento smorzato, privo di coerenza e interferenza[17].

Queste oscillazioni sono state interpretate come segni di coerenza quantistica fra pigmenti (stati eccitonici)[21-23].

Il complesso FMO (Fenna–Matthews–Olson), studiato nei batteri verdi sulfurei, ha mostrato coerenze che duravano centinaia di femtosecondi (fs), cioè molto più a lungo del previsto. Tutto questo però avviene a basse temperature, lasciando irrisolto il problema se possa avvenire anche a temperature più elevate. Nel 2010, per la prima volta, sono stati osservati fenomeni coerenti anche a temperatura fisiologica, in alghe marine e ancora nel complesso FMO[22,24]. Il fatto che la coerenza quantistica sembri esistere anche nei più complessi sistemi degli eucarioti è un fatto piuttosto rivoluzionario.

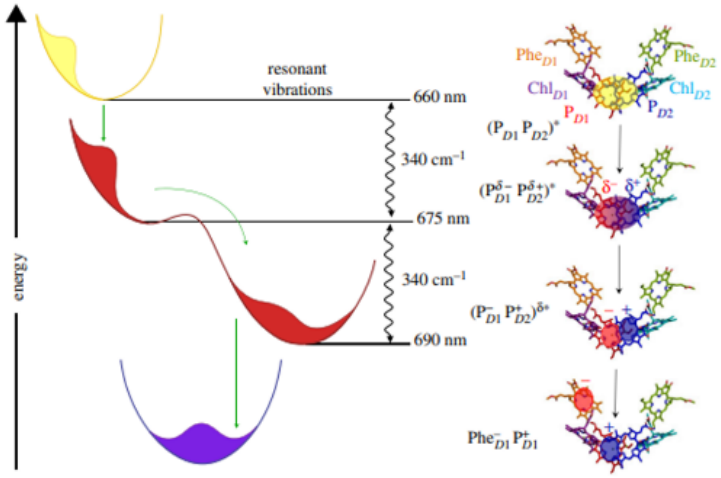

Figura 2 *(da Marais et al., 2018, modificato): L'immagine mostra uno schema del trasferimento di energia nei complessi fotosintetici: l'energia assorbita dai pigmenti viene inizialmente delocalizzata all'interno di piccoli cluster molecolari (in cui domina la coerenza quantistica) e successivamente trasferita in modo incoerente verso il centro di reazione, dove avviene la separazione di carica.*

2.2 *Non troppo, non troppo poco:* l'effetto Goldilocks

In biologia quantistica e nelle scienze dei materiali ci sono casi in cui l'interazione con l'ambiente (ad esempio, con le vibrazioni molecolari e fluttuazioni termiche) non distrugge la coerenza quantistica, ma al contrario può favorire l'efficienza del trasporto di energia[1]. Questo fenomeno è detto Environment-Assisted Quantum Transport (ENAQT) e studiato in modelli tipo spin-boson[‡].

Nei complessi fotosintetici, i pigmenti non hanno tutti la stessa energia e questo può ostacolare il passaggio diretto dell'energia. Ma un certo quantitativo di rumore ambientale (non troppo, non troppo poco, appunto) può "livellare" queste differenze, rendendo più facile il trasferimento di energia senza dispersioni. In sintesi, dalle simulazioni e dalle evidenze sperimentali emerge che la struttura della proteina che ospita i pigmenti sembra regolare le energie per adattarle a queste vibrazioni. In questo modo, si creano condizioni risonanti ottimali per la separazione di carica, che avviene tramite processi coerenti abbastanza duraturi nel

[‡] Il modello "spin-boson" è un modello matematico molto usato nella fisica quantistica per descrivere un sistema (come un pigmento eccitato) che interagisce con l'ambiente che lo circonda. Lo "spin" rappresenta il sito cromoforico eccitato (un livello a due stati: eccitato o no). Il "bosone" rappresenta una vibrazione ambientale (come un fonone, cioè un quanto di vibrazione). Questo modello serve per simulare come l'ambiente influenza la dinamica dell'energia nei sistemi biologici[1].

tempo per consentire la osservata rapidità ed efficienza nel trasporto energetico. Coerenza quantistica e vibrazioni lavorano insieme, anche in ambienti caldi e complessi come le cellule vegetali.

Tutto questo suggerisce che la fotosintesi sia un perfetto esempio di "biologia quantistica": un processo naturale dove l'evoluzione ha selezionato meccanismi che sfruttano la fisica quantistica per massimizzare l'efficienza.

2.3 Un libretto di istruzioni per la costruzione di celle fotovoltaiche

Uno degli obiettivi della BQ è comprendere in profondità le prime fasi della fotosintesi, per poi riprodurle artificialmente mimandone l'efficienza. In realtà, si conosce già bene un meccanismo che ha un'analogia diretta con quanto avviene nei centri di reazione fotosintetici: l'effetto fotoelettrico interno. Questo effetto, fra le altre applicazioni, è alla base del funzionamento delle celle fotovoltaiche.

Abbiamo già discusso il fatto che nella fotosintesi, quando un fotone viene assorbito da un pigmento, la sua energia promuove un elettrone a uno stato eccitato. Questo elettrone viene rapidamente trasferito a una molecola accettatrice vicina, lasciando dietro di sé una carica positiva (lacuna) sulla molecola donatrice. Il risultato è la separazione di cariche che rappresenta il primo passo verso la conversione dell'energia solare in energia chimica. Il principio dell'effetto fotoelettrico interno è del tutto analogo[§], infatti:

- in entrambi i casi, il fotone fornisce energia sufficiente a liberare un elettrone da uno stato legato (banda di valenza o molecola donatrice) verso uno stato di conduzione (banda di conduzione o molecola accettatrice);
- la separazione spaziale delle cariche è la condizione necessaria per trasformare l'energia luminosa in energia utile (elettrica nelle celle solari, chimica nella fotosintesi);
- in entrambi i sistemi occorre impedire la ricombinazione rapida delle cariche, che altrimenti dissiperebbe l'energia sotto forma di calore o fluorescenza.

La natura ha sviluppato soluzioni raffinatissime per mantenere questa separazione con un'efficienza prossima al 100% nei centri di reazione, grazie a un'organizzazione molecolare estremamente precisa e a fenomeni quantistici come la delocalizzazione elettronica. Le celle solari cercano di imitare questo principio, grazie alla progettazione di materiali e architetture che massimizzino l'assorbimento, minimizzino la ricombinazione e sfruttino il più possibile la luce solare disponibile. La ricerca moderna di celle solari bio-ispirate cerca proprio di trasferire i principi quantistici della fotosintesi alla tecnologia fotovoltaica.

[§] L'effetto fotoelettrico interno si verifica quando un fotone, assorbito da un materiale semiconduttore, trasferisce la sua energia a un elettrone della banda di valenza, promuovendolo nella banda di conduzione. L'elettrone rimane all'interno del solido ma diventa disponibile per la conduzione elettrica. Si genera così una coppia elettrone-lacuna: l'elettrone libero nella banda di conduzione e la "lacuna" lasciata nella banda di valenza, che può anch'essa muoversi come una quasi-particella con carica positiva. Questo è il principio fondamentale di funzionamento delle celle solari a semiconduttore. Una cella fotovoltaica tipica è costituita da una giunzione p–n (concettualmente, analoga al centro di reazione): nel lato p il semiconduttore è drogato con atomi accettori che favoriscono la formazione di lacune, nel lato n è drogato con atomi donatori, che forniscono elettroni liberi. All'interfaccia tra le due regioni si forma una barriera di potenziale che separa naturalmente le cariche. Quando la cella è illuminata, i fotoni con energia superiore al band gap del semiconduttore vengono assorbiti, creando coppie elettrone-lacuna. Il campo elettrico interno della giunzione forza la separazione delle cariche: gli elettroni vengono spinti verso la regione n, le lacune verso la regione p. Questo flusso ordinato di cariche genera una differenza di potenziale ai capi della cella. Collegando un circuito esterno, le cariche fluiscono producendo una corrente elettrica utilizzabile.

L'efficienza delle celle solari è un parametro cruciale, ma altrettanto lo è il fattore EROEI[25] (Energy Returned over Energy Invested): un indicatore che misura quanta energia utile fornisce un sistema in rapporto all'energia che è stata necessaria per costruirlo, mantenerlo, alimentarlo e smaltirlo quando ha terminato il suo ciclo di vita[**]:

$$\text{EROEI} = \frac{Energia\ ottenuta}{Energia\ utilizzata}$$

Se EROEI > 1, significa che il sistema produce più energia di quanta ne consuma, quindi è sostenibile. Se EROEI = 1, il sistema non dà guadagni netti e se EROEI < 1, l'energia spesa supera quella prodotta, il che significa che il sistema non ha senso pratico. L'EROEI della fotosintesi non è alto, ma è comunque sufficiente per garantire la sopravvivenza e la proliferazione delle piante, che a loro volta sostengono l'intera catena trofica.

Quali sono le condizioni per rendere queste tecnologie realmente sostenibili? Capire il trasferimento quantistico dell'energia è solo una parte della sfida. Bisogna anche progettare materiali scalabili ed economici, evitare l'uso di elementi rari o costosi, ottimizzare l'intero sistema energetico, non solo la parte che assorbe la luce.

Alcuni concetti della fotosintesi quantistica si stanno rivelando utili nella progettazione di celle solari organiche: dispositivi realizzati con materiali artificiali morbidi, come polimeri e fullereni, o con coloranti liquidi.

Questo significa che la ricerca deve essere sistemica e integrata: deve unire conoscenza quantistica su scala nanometrica con considerazioni economiche e ambientali su scala globale. Come esempio di sistema a bassissimo impatto ambientale, vorrei citare le celle di Grätzel (o DSSC o DSC, *dye-sensitized solar cell*): sono delle celle fotoelettrochimiche costituite da due vetri conduttori che fungono da elettrodi, separati da uno strato di biossido di titanio (TiO_2), dal materiale attivo e dalla soluzione elettrolitica, inventate nel 1991 da Michael Grätzel e Brian O'Regan[26,27]. Il funzionamento delle celle è descritto nella **Figura 3**.

Questa tipologia di celle utilizza vetro, grafite, iodio e un colorante fortemente riducente, che può essere anche una tisana come il carcadè, fatta con i fiori dell'ibiscus (*Hibiscus sabdariffa*)[28]. L'impatto ambientale è minimo, l'efficienza purtroppo non ancora ottimizzata ma sicuramente migliorabile. Anche in questo campo, una collaborazione fra ricercatori di diverse estrazioni sarebbe fortemente auspicabile.

[**] Nella valutazione dell'impatto ambientale e della sostenibilità di molti prodotti (batterie, fonti di illuminazione, ecc.) la voce dello smaltimento spesso non viene esplicitamente considerata. Le celle fotovoltaiche a semiconduttore, per esempio, contengono metalli pesanti, spesso tossici e di difficile recupero.

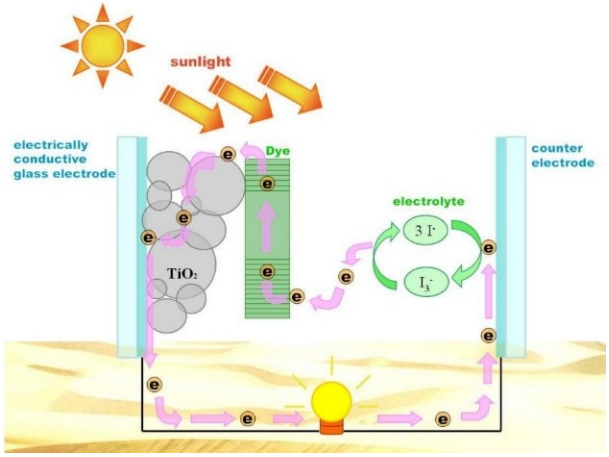

Figura 3 *(De Stefano* et al.*, 2011[29]): Questa immagine mostra il funzionamento delle celle di Grätzel, una tecnologia che imita la fotosintesi naturale per trasformare la radiazione solare in elettricità. La luce entra nella cella e viene catturata dalle molecole di colorante, che si porta in uno stato eccitato. L'elettrone viene poi trasferito sulla superficie del TiO_2 (semiconduttore). Nella seconda fase, l'elettrone eccitato si muove per diffusione verso l'anodo (a sinistra nella figura) e da cui viene inviato al circuito esterno producendo corrente elettrica. Il colorante ossidato viene rigenerato grazie all'elettrolita ioduro/triioduro (I^- / I_3^-) che cede elettroni ristabilendo lo stato originale. Infine, lo ione triioduro si riduce al catodo nuovamente a ioduro, completando il ciclo redox e permettendo la continuità del processo.*

3. I GRANDI VIAGGIATORI

I meccanismi con cui gli animali migratori riescono ad orientarsi su lunghe distanze sono affascinanti, ma la loro comprensione è ancora incompleta[1,2,3,11,31.] Appare comunque assodato che meccanismi sensoriali come vista, olfatto e udito siano tutti coinvolti nella localizzazione e utilizzati in modo complementare[31]. In alcune specie di uccelli migratori, i giovani riescono ad orientarsi senza un contatto diretto e regolare con viaggiatori esperti, il che suggerisce l'esistenza di una componente genetica nella capacità di orientamento[31]. Anche gli insetti, nonostante la loro apparente semplicità neurologica, mostrano una capacità di navigazione accurata[1]. Se ci spostiamo in ambiente oceanico, sappiamo che salmoni e tartarughe marine sono in grado di ritornare alle loro regioni natali dopo essersene allontanati per migliaia di chilometri, grazie a una sorta di "firma spaziale"[11]. Persino organismi semplici, come le larve di pesci di barriera corallina, sono in grado di ritrovare la via di casa dopo un viaggio incerto nelle correnti marine[31].

3.1 Il campo geomagnetico: un compagno di viaggio sempre presente

In alcune specie animali sembra comprovato che un contributo significativo al senso di orientamento sia dato dal campo magnetico terrestre. In media, il modulo del campo geomagnetico è dell'ordine di 10^{-5} T e varia di appena $3 \cdot 10^{-9}$ T per chilometro. Alcuni migratori sembrano essere sensibili principalmente alla direzione del campo, mentre altri all'inclinazione magnetica[††]. Resta difficile, però, comprendere come riescano a rilevare variazioni magnetiche minime e attraverso quali recettori possano essere acquisite tali informazioni [31,32,33,34,35,36,37] . Ad oggi

[††] L'inclinazione magnetica è l'angolo che la direzione del campo geomagnetico in un punto forma con la tangente alla superficie terrestre in quel punto[31].

esistono solo tre ipotesi plausibili[31], delineate nel seguito e proposte per diverse specie migratorie. Non ci occuperemo dei primi due meccanismi, mentre l'ipotesi delle coppie radicaliche verrà descritta in dettaglio nel pettirosso europeo migratore notturno.

I) Induzione elettromagnetica: animali acquatici come squali e razze possiedono strutture specializzate (ampolle di Lorenzini) in grado di rilevare variazioni di differenze di potenziale elettrico in seguito al movimento all'interno del campo magnetico terrestre; tuttavia, non è ancora chiaro se queste strutture vengano effettivamente utilizzate anche per la magnetorecezione[38].
II) Particelle magnetiche: alcuni organismi, come i batteri magnetotattici, producono catene di magnetite che possono funzionare come minuscoli aghi di bussola. Tracce di ossidi di ferro sono state individuate anche in altri organismi, ma nei vertebrati la loro funzione sensoriale non è mai stata dimostrata con certezza[39,40].
III) Coppie radicaliche: il meccanismo *Radical Pair Based* fu proposto per la prima volta da Klaus Schulten[41] nel 1978 ed è tuttora al centro della maggior parte delle ricerche in questo ambito. Questo processo si fonda su reazioni fotoindotte che coinvolgono una proteina sensibile alla luce (come i criptocromi) e portano alla formazione di coppie radicaliche[42]. Gli elettroni spaiati all'interno di queste coppie possono trovarsi in stati di spin differenti (singoletto o tripletto), e la loro interconversione è influenzata sia dalle interazioni interne della molecola, sia dal debole campo geomagnetico terrestre. Di conseguenza, il campo geomagnetico può modulare l'esito della reazione chimica, generando prodotti finali potenzialmente rilevabili a livello biologico e influenzare il comportamento animale[43, 44, 45].

Nei paragrafi successivi verrà trattato proprio questo ultimo meccanismo, osservato nei pettirossi europei migratori notturni (*Erithacus rubecula*), con particolare attenzione alla proteina fotosensibile criptocromo 4 (Cry4), alla sua fotochimica, al ruolo della meccanica quantistica nella magnetorecezione e alle prove sperimentali che sostengono le coppie radicaliche come sensori del campo magnetico.

3.2 Cry4: un sensore quantistico nella retina dei pettirossi

I pettirossi europei viaggiano coprendo migliaia di chilometri con una precisione talvolta impressionante[‡‡47]. La maggior parte degli individui migra di notte, non viaggia in gruppo né tanto meno segue adulti esperti. Tra le loro diverse capacità di orientamento, vi sono forti evidenze che la percezione dell'inclinazione magnetica avvenga attraverso la flavoproteina Cry4 e il meccanismo delle coppie radicaliche[42,45].

Il Cry4 è una flavoproteina appartenente alla famiglia dei criptocromi, proteine sensoriali fotosensibili, che derivano evolutivamente dalle fotoliasi batteriche[48]. Tuttavia, nei vertebrati i criptocromi non hanno attività riparativa, ma si osserva un

[‡‡] Il pettirosso europeo ha un comportamento migratorio piuttosto complesso e variabile a seconda delle popolazioni e della latitudine. Ad esempio, i pettirossi del Nord Europa si spostano verso sud-ovest, seguendo rotte che passano attraverso Germania, Francia e Italia; oppure verso sud-est, attraverso i Balcani, con destinazione Europa mediterranea e Nord Africa. In primavera, i pettirossi tornano verso le aree di nidificazione settentrionali. Altre popolazioni di pettirossi, invece, sono in gran parte sedentarie[47].

coinvolgimento nelle funzioni regolatorie legate alla luce blu, fra cui la regolazione dell'orologio circadiano.

Questo particolare criptocromo è espresso nello strato fotorecettoriale della retina degli uccelli[42,45]; in particolare, in alcune cellule ciliari fotorecettrici, come ad esempio i coni doppi e i coni a lunga lunghezza d'onda. I primi sono due cellule fotorecettrici accoppiate strutturalmente; mentre i secondi contengono opsine sensibili alla luce rossa. Nei pettirossi si è osservata una co-localizzazione di Cry4 e di opsine: questo fa ipotizzare a un ruolo integrato fra visione e magnetorecezione. Questo è molto importante: forse i pettirossi "vedono" il campo magnetico?[31] Se sì, vediamo come.

3.2.1 Meccanismo *Radical Pair Based*

Il criptocromo 4 contiene una regione omologa alla fotoliasi (PHR domain) che include un sito di legame per il cromoforo FAD (porzione flavinica: Flavina Adenina Di-nucleotide) e una catena di 4 triptofani altamente conservati (TrpA – TrpD)[42].

FAD è essenziale per l'attività redox che porta alla formazione di una coppia radicalica. In presenza di luce blu (~450 nm), il cromoforo si eccita diventando un fortissimo ossidante: riceve un elettrone dal triptofano più vicino (TrpA) e si genera la coppia radicalica. I triptofani, invece, facilitano il trasferimento elettronico che garantisce la durata della coppia (**figura 4**). Il primo passaggio è una separazione di carica o fotossidazione; e in essa si osserva la conversione dell'energia luminosa in un segnale molecolare che viene mantenuto lungo la catena di triptofano.

In generale, i criptocromi si trovano in diversi organismi, fra cui anche nelle piante[48], dove la trasduzione del segnale "luce blu" continua in una cascata molecolare per l'attivazione della fotomorfogenesi[§§] e di altre funzioni fisiologiche associate. Inoltre, altre proteine criptocromiche (ad esempio, Cry-1) sono coinvolte nel controllo del ritmo circadiano[42,45].

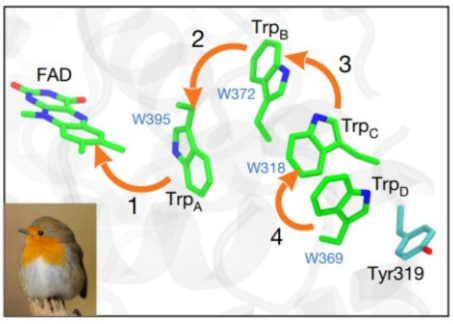

Figura 4 *(da Xu et al., 2021): Schema del trasferimento elettronico nel criptocromo 4 del pettirosso europeo. Il cromoforo FAD-0x (forma ossidata) assorbe un fotone e passa a uno stato eccitato FAD*. Questo stato eccitato è instabile, per cui diventa un fortissimo ossidante: riceve un elettrone dal triptofano più vicino (TrpA) e si genera una coppia radicalica* $FAD^{\bullet -}$ $Trp^{\bullet +}$*. L'elettrone viene trasferito sequenzialmente attraverso una catena di triptofano (TrpA-TrpD), generando coppie radicaliche.*[***]

[§§] La fotomorfogenesi comprende un insieme di processi che avvengono principalmente nelle piante superiori. Questi processi sono regolati dalla luce, che attiva fotorecettori come fitocromi, criptocromi e fototropine, modulando crescita e sviluppo della piante al di là della fotosintesi[15].

[***] La struttura del criptocromo è stata osservata con strumenti di spettroscopia ottica e laser[42].

3.2.2 Entanglement quantistico

Come già spiegato in precedenza, la fotoattivazione comporta la formazione di coppie radicaliche. In particolare: la coppia radicalica si può trovare in uno *stato di singoletto S* con gli spin antiparalleli ↑↓–↓↑ o in uno *stato di tripletto T* ↑↑–↓↓ (secondo il *Principio di Esclusione di Pauli*)[42,45]. Infatti, quando 2 elettroni vengono generati simultaneamente in una reazione di trasferimento di carica, i loro spin non sono più indipendenti, ma correlati: sono nati insieme da una singola eccitazione elettronica (**Figura 5**). Questa correlazione, in meccanica quantistica, si chiama *entanglement*[1,2,3]. Anche se i radicali si separano nello spazio citosolico, questi continuano ad essere legati fra loro e il campo magnetico terrestre può agire su entrambi contemporaneamente, convertendo lo stato di singoletto in tripletto e viceversa.

Questa interconversione condiziona la probabilità che la reazione radicalica prosegua o si interrompa. La diversa evoluzione di questi stati porta, infatti, a una differenza nei prodotti chimici, i quali potrebbero essere trasdotti in un segnale neuronale. In altre parole, il campo magnetico terrestre può influenzare la probabilità di avere un prodotto o l'altro e, come vedremo successivamente, questi possono essere biologicamente apprezzabili.

Nello specifico, dopo l'eccitazione elettronica, la coppia radicalica può seguire due strade: ricadere nello stato fondamentale (ricombinazione: $FAD^{\bullet -}+Trp^{\bullet +} \rightarrow$ FAD0 + Trp) oppure evolvere in uno stato stabile (FADH•, semichinone, o FADH, completamente ridotto). La catena del triptofano, trasferendo elettroni a potenziali redox crescenti, contribuisce a stabilizzare queste forme, consentendo ai radicali di persistere per un tempo maggiore, da microsecondi a nanosecondi: è proprio questo che permette al campo magnetico di interagire con la coppia radicalica; poiché solo lo stato di singoletto può ricombinarsi, ma la conversione a tripletto aumenta la probabilità di generare un segnale[42].

Come potrebbe essere generato questo segnale? Si è osservato che, in seguito alla protonazione di FAD, il Cry4 cambia conformazione nella coda C-terminale rivolta nel citosol[42]. Per analogia con i criptocromi delle piante[48], questo recettore potrebbe passare da uno stato conformazionale chiuso a uno aperto, esponendo nuovi domini proteici: l'apertura potrebbe attivare interazioni con proteine downstream e innescare una cascata molecolare secondaria (coinvolgendo canali ionici o proteine chinasiche) capace di trasdurre un segnale neuronale.

Non esiste ancora, però, un'identificazione della proteina partner della cascata molecolare, né è stato osservato un segnale ionico o elettrico/sinaptico generato da Cry4 in risposta al campo magnetico. Attualmente, il modello accettato[42] e più plausibile è:

Luce blu → Cry4 attivato → coppia radicalica → stato di tripletto → FADH• → cambiamento conformazionale del dominio citosolico → esposizione nuovi domini proteici.

Inoltre, è possibile che nell'occhio del pettirosso europeo ci siano tanti criptocromi orientati in direzioni diverse e che alcuni siano più sensibili a una certa direzione del campo[45]: in base all'orientamento geomagnetico, certi recettori potrebbero attivarsi più di altri. Quindi, la diversa resa di prodotti chimici è influenzata dall'orientamento della testa dell'animale rispetto al campo magnetico.

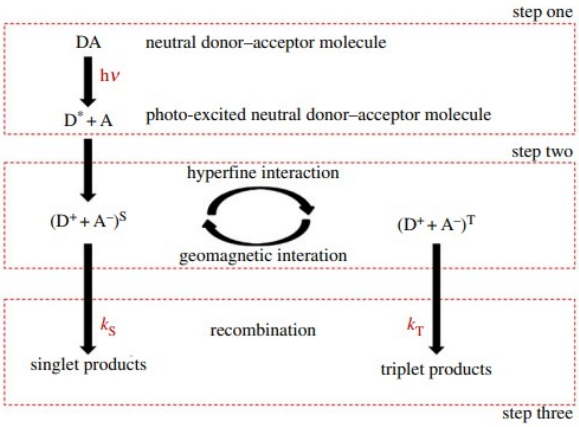

Figura 5 *(Da Marais et al., 2018): L'immagine schematizza il meccanismo della coppia radicalica in 3 fasi. Un fotone viene assorbito dalla molecola donatrice, provocando il trasferimento di un elettrone verso l'accettore, generando una coppia radicalica spazialmente separata ma con spin correlati. Successivamente, la coppia oscilla fra stati di S e T sotto l'influenza del campo magnetico. Infine, la ricombinazione avviene in maniera dipendente dallo spin, determinando la formazione dei prodotti finali.*

3.2.3 Paradosso della sensibilità radicalica

Il principio della coppia radicalica ha incontrato una prima grande sfida: quella termica[1,2,3,42,45] . Le interazioni magnetiche sono infatti un milione di volte più deboli dell'energia termica media che agita molecole ed elettroni nel citoplasma a temperatura ambiente ($E \sim K_BT$)[†††], rappresentata da vibrazioni, urti e fluttuazioni casuali.

In biologia, di solito, si pensa che un segnale debba superare il rumore termico per essere percepito[2]. Le coppie radicaliche, invece, sembrano capaci di rilevare differenze energetiche minime, come quelle indotte dal campo magnetico terrestre, grazie proprio alle dinamiche coerenti degli spin. Non è l'energia del campo magnetico a guidare la reazione, in quanto troppo debole, ma il comportamento quantistico degli spin, che permette di distinguere variazioni altrimenti sommerse dal rumore termico. È sorprendente che un sistema biologico complesso e preciso come la cellula riesca a rispondere a una forza quasi invisibile, grazie alla fisica quantistica degli spin.

Ma allora perché riteniamo valido questo meccanismo? Perché coglie un'importante sottigliezza nell'ipotesi[42]: come già detto, l'energia del campo magnetico risulta essere piccola, come un sussurro nel mezzo di una tempesta (caos molecolare), ma il campo magnetico non agisce direttamente sull'energia totale della molecola, ma sullo stato di spin elettronico della coppia radicalica, e l'effetto viene amplificato dal sistema molecolare. Quindi funzionerebbe non per intensità, ma per una fine sincronizzazione.

Inoltre, come per la fotosintesi, un po' di rumore/decoerenza non rovina tutto[2,3], anzi può perfino aiutare il sistema a funzionare meglio. In conclusione, si parla di interazioni magnetiche debolissime ma funzionali.

---

††† L'*energia termica media* ad una data temperatura assoluta T è K_BT, con K_B costante di Boltzmann[1]. A temperatura ambiente $K_BT \approx 4\times10^{-21}$ J mentre l'energia associata al campo magnetico terrestre è dell'ordine 10^{-27} J.

3.3 Evidenze sperimentali sul ruolo del Cry4

Si analizzano ora una serie di prove di tipo correlativo, ma non ancora causali, a supporto del ruolo del criptocromo 4 come possibile bussola magnetica, sia dal punto di vista molecolare che per la sua rilevanza biologica, considerando anche la sua localizzazione nella retina degli uccelli[42,45].

3.3.1 Verifica del meccanismo molecolare

Per chiarire sperimentalmente il ruolo dei 4 triptofani nella formazione delle coppie radicaliche, sono stati creati mutanti con sostituzioni sito-specifiche (W →F), in cui il triptofano viene rimpiazzato da una fenil-alanina redox inattiva F, quindi non in grado di trasferire elettroni[‡‡‡] (**Tabella 1**). Ogni triptofano della catena funge da ponte elettronico, quindi i mutanti servono a verificare se e dove si interrompe il trasferimento di carica[42,49].

***Tabella 1**: Mutanti di ErCry4 con sostituzioni sito-specifiche nei quattro triptofani della catena di trasferimento elettronico.*

Mutante	Sostituzione	Nome del triptofano	Posizione nella catena
W395F – WAF	TrpA → Phe	TrpA = W395	Vicino al FAD
W372F – WBF	TrpB → Phe	TrpB = W372	
W318F – WCF	TrpC → Phe	TrpC = W318	
W369F – WDF	TrpD → Phe	TrpD = W369	Esterno (superficie)

La formazione e la stabilizzazione dei radicali fotoindotti è stata indagata tramite spettroscopia ad assorbimento transiente[§§§]. L'eccitazione laser dei mutanti WBF, WCF, WDF e della forma wild type di ErCry4 riduce l'assorbanza dello stato fondamentale di FADox, producendo segnali caratteristici dei radicali $FAD^{\bullet-}$ e $TrpH^{\bullet+}$ (**Figura 6**). Al contrario, nel mutante WAF, privo del triptofano più vicino al FAD, non si osserva alcuna formazione di radicali, a conferma dell'assenza di un donatore elettronico alternativo capace di ridurre il cromoforo. La longevità dei radicali aumenta progressivamente con l'allungamento della catena di trasferimento elettronico, poiché la ricombinazione di carica diventa meno efficiente: dai circa 100 ps del mutante WAF, un tempo troppo breve per consentire un'interazione col campo geomagnetico, si arriva a oltre 1 μs nei mutanti WDF e nel wild type, dove le coppie radicaliche risultano quindi sufficientemente longeve da poter essere sensibili al campo magnetico terrestre (**Tabella 2**). Inoltre, la fotoriduzione risulta più efficiente nel wild type rispetto al mutante WDF, sottolineando il ruolo cruciale di tutti e quattro i triptofani nella staffetta elettronica per prolungare lo stato fotoridotto della proteina in modo da "sentire" il campo magnetico (**Figura 6**).

La riduzione di FADox al radicale semi-chinonico neutro FADH• dimostra l'esistenza di un percorso intramolecolare di trasferimento elettronico, mentre il ritorno al FADox (ri-ossidazione), che in condizioni fisiologiche avviene in pochi minuti, rende il sistema ciclabile e funzionale come recettore. Infatti, un recettore,

[‡‡‡] Per studiare la fotochimica del Cry4, gli autori hanno espresso e purificato in forma ricombinante Er-Cry4 wild type (il Cry4 dei pettirossi) con FADox (cromoforo) completamente ossidato (tecnica di ricombinazione cellulare con plasmide). Questo approccio è stato necessario in quanto risulta complicato isolare il Cry4 dalla retina degli uccelli: la proteina è presente in quantità ridotte e solo in alcune cellule.

[§§§] La spettroscopia ad assorbimento transiente è una tecnica sperimentale che permette di osservare i cambiamenti del Cry4 dopo un impulso laser blu. Nella pratica, gli autori hanno "sparato" un impulso laser blu sulla proteina sia di tipo selvatico e sia sui mutanti.

per funzionare correttamente, non deve solo attivarsi, ma anche ritornare rapidamente allo stato iniziale (in questo caso FADox), così da poter rispondere a più segnali magnetici[****].

***Tabella 2**: Effetti delle mutazioni puntiformi nella catena di triptofani di ErCry4.*

Mutante	Triptofano mancante	Risultato	Vita del radicale	Sensibile al campo magnetico?
WAF	TrpA	Nessun radicale	< 100 ps	No
WBF	TrpB	Radicali formati	~200 ps	No
WCF	TrpC	Radicali formati	~1 ns	No
WDF	TrpD	Radicali stabili	> 1 µs	Sì
WT	Nessun Trp mancante	Radicali stabili	> 1 µs	Sì

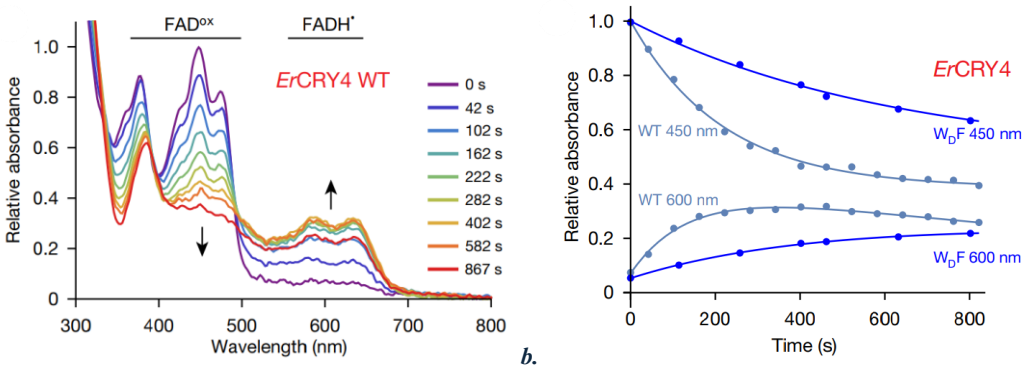

***Figura 6**: (Xu et al.,2021, modificato)*
***a**. L'irradiazione a 450 nm riduce FADox in ErCry4 (<500 nm) e induce l'accumulo di FADH• (550–650 nm), confermando la funzionalità fotochimica della proteina.*
***b**. La cinetica di assorbimento mostra che ErCry4 wild type si fotoriduce più rapidamente e stabilizza meglio FADH• rispetto al mutante WDF, indicando un ruolo cruciale del residuo TrpD nel trasferimento elettronico.*

3.3.2 Verifica del ruolo biologico del Cry4

Molti criptocromi sono noti per essere coinvolti nella regolazione dei ritmi circadiani[45]. Fino ad ora sono stati scoperti 4 diversi criptocromi nella retina di uccelli di diverse specie: Cry1a, Cry1b, Cry2 e Cry4. Analizzando i livelli di espressione genica (**Figura 7**), si può osservare che la quantità di mRNA di Cry1a, Cry1b e Cry2 variano nell'arco della giornata, mentre Cry4 non mostra questo andamento e presenta solo un debole pattern circadiano. Inoltre, lo stesso studio ha mostrato che i livelli di espressione dell'mRNA del Cry4 nella retina del pettirosso risultano significativamente più elevati durante la stagione migratoria di primavera e autunno rispetto alle stagioni non migratorie. Questi sono ulteriori indizi di una funzione distinta di questa proteina, come la percezione del campo magnetico.

Se il Cry4 avesse un ruolo funzionale nella percezione del campo magnetico terrestre, ci si aspetterebbe che negli uccelli migratori notturni il suo meccanismo

[****] In una cuvetta esposta all'aria e a luce continua, senza ossidanti aggiunti[1], Cry4 si stabilizza all'equilibrio (~50% FADox e ~50% FADH•). Al buio (periodo migratorio), la riossidazione completa avviene in circa 13 minuti, un tempo compatibile con un riciclo funzionale che permette alla proteine di rispondere a più variazioni di campo.

si sia evoluto in modo più specializzato rispetto a specie non migratrici, soggette a una pressione selettiva minore. Su questa base, è stata confrontata la fotochimica e la sensibilità magnetica di ErCry4 del pettirosso europeo (*Erithacus rubecula*), con quelle di ClCry4 (colomba, *Columba livia*) e GgCry4 (gallina, *Gallus gallus*). I risultati mostrano che, mentre Cry4 di gallina e colomba non rispondono significativamente al campo magnetico, ErCry4 riduce la resa dei radicali Trp•[††††] nella regione compresa fra 500 e 550 nm, con un effetto che persiste per oltre 10 microsecondi (**figura 8**). Inoltre, i livelli di espressione stagionali non differiscono nelle specie non migratorie. Dunque, sembrerebbe emergere che ErCry4 abbia una sensibilità magnetica più alta rispetto alle due specie animali non migratorie considerate.

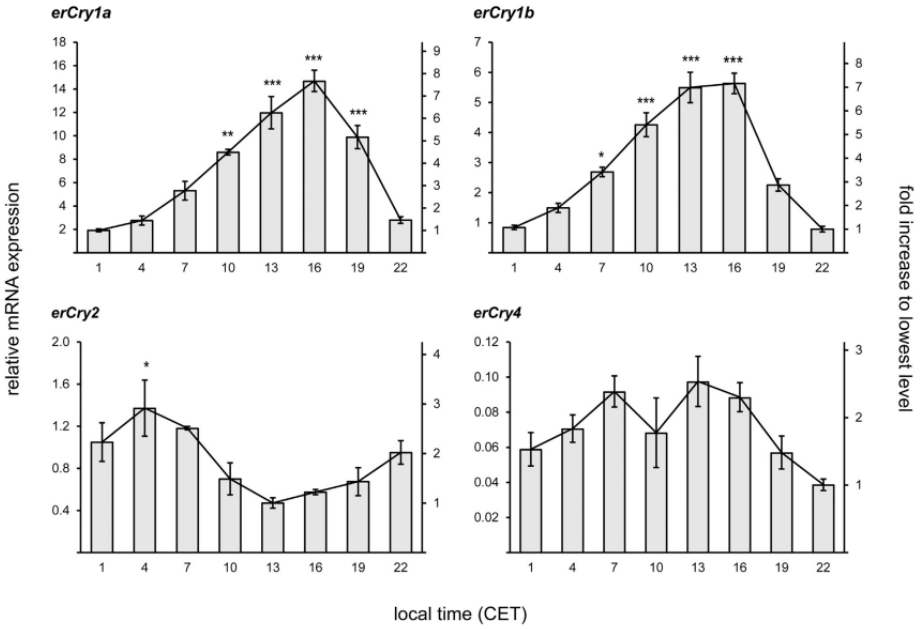

Figura 7 *(Günther et al.,2018): Profili di espressione circadiana dei criptocromi retinici del pettirosso europeo. L'espressione di mRNA è stata misurata nella retina in 8 momenti della giornata durante la stagione migratoria autunnale.*

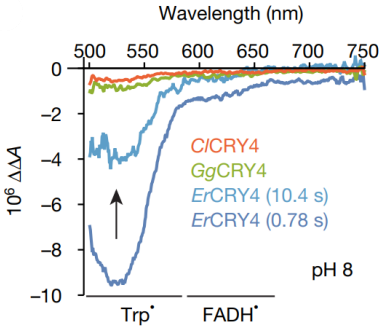

Figura 8 *(Xu et al.,2021, modificato): Il grafico mostra la variazione dell'assorbanza ottica dei radicali fotoindotti in 3 campioni aviari di Cry4 (pettirosso, colomba, gallina) indotta da un campo magnetico di 30 mT e luce continua a 450 nm. Tutti gli spettri di assorbimento sono dominati dalla riduzione nella resa dei*

[††††] I radicali Trp sono stati scelti dagli autori perché più stabili nel tempo e quindi più facili da osservare sperimentalmente sotto illuminazione blu mediante spettroscopia ottica. Inoltre, sono direttamente coinvolti nella parte finale della catena di trasferimento elettronico, quindi sono indicatori della conclusione dell'intera reazione.

radicali, ma solo lo spettro di ErCry4 mostra una riduzione significativa dell'assorbanza Trp• (fra 500-600 nm). Gli spettri di ErCry4 sono mostrati in 2 tempi diversi dopo l'inizio dell'illuminazione: l'effetto della resa radicalica mostra dipendenza temporale. Gli spettri di ClCry4 e GgCry4 non mostrano dipendenza temporale.

3.3.3 Localizzazione di ErCry4

Come già riferito, Cry4 mostra co-localizzazione con le opsine: anche queste ultime sono attivate dalla luce, ma non possono essere considerate responsabili della magnetorecezione, poiché la loro cascata molecolare non prevede la formazione di coppie radicaliche[31]. I criptocromi restano quindi l'unica classe di proteine nei vertebrati che genera coppie radicaliche in seguito a fotoeccitazione[45].

La formazione della coppia avviene fra proteina e cofattore flavinico, perciò solo i criptocromi che legano flavina possono essere presi in considerazione. Fra questi, il Cry4 sembra avere un legame particolarmente stabile, rendendo il fotorecettore più promettente[45].

Un ulteriore elemento a supporto è la sua localizzazione nei coni doppi: due coni accoppiati analizzano la stessa porzione del campo visivo e ricevano stimoli luminosi simili[31]. Questa architettura permette di distinguere le variazioni dovute al campo magnetico da quelle causate da fluttuazioni di intensità luminose. Invece, nella retina di pollo e piccione Cry4 è stato identificato in tutti i tipi cellulari della retina, suggerendo che in questa specie Cry4 sia un gene "housekeeping" senza un ruolo specifico in un sistema sensoriale come la magnetorecezione[45].

Cry4 è l'unico criptocromo associato quasi esclusivamente alla membrana cellulare e al citoscheletro, mentre gli altri (Cry1a, Cry1b, Cry2) risultano localizzati nel nucleo, coerentemente con la loro funzione nel ritmo circadiano. Se Cry4 fosse trascritto al livello nucleare, probabilmente sarebbe un fattore trascrizionale come proteina dell'orologio circadiano[45].

3.4 Troppo rumore: studi comportamentali

Dopo le evidenze molecolari che supportano Cry4 come principale candidato nella magnetorecezione, resta la domanda se le proprietà quantistiche riscontrate nella retina dei pettirossi si possano tradurre in un effetto osservabile sul comportamento[1,2,31].

Se la proteina in questione ha davvero un ruolo funzionale, questo dovrebbe emergere non solo da esperimenti *in vitro*, ma anche attraverso esperimenti che valutano risposte comportamentali dell'animale *in vivo*[3]. Andando in questa direzione, alcuni studi hanno utilizzato campi magnetici esterni, statici o oscillanti, per osservare la risposta di orientamento degli uccelli migratori.

Se il meccanismo delle coppie radicaliche è responsabile del sensore magnetico degli uccelli, è evidente che esso possa essere "messo in crisi" da campi magnetici opportuni. Questo aspetto è stato approfondito a livello teorico e computazionale e i calcoli mostrano che gli elettroni nelle coppie radicaliche cambiano stato di spin a determinate frequenze di un campo magnetico oscillante[47]. Ci aspettiamo quindi che gli uccelli, se sottoposti a tali campi, si disorientino. È un caso abbastanza raro (e affascinante) in cui fare calcoli al computer può predire il comportamento di un animale. Mouritsen e collaboratori[47] stanno testando le frequenze a cui l'uccello si disorienta. Finora, queste corrispondono piuttosto bene a quanto calcolato per il meccanismo delle coppie radicaliche, ma i test comportamentali, che sono stati eseguiti anche sui pettirossi, sono molto lunghi, anche perché possono essere condotti solo durante la stagione migratoria.

Sebbene non si possa affermare che l'orientamento magnetico degli uccelli non ha più segreti, il meccanismo delle coppie radicaliche porta a delle evidenze convergenti in questo senso. Questo è un incredibile caso di raffinato *quantum sensing* che non viene da un laboratorio di alta tecnologia a basse temperature, ma nell'occhio di piccole creature, calde e complesse. La natura vince di molte lunghezze…

4. PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI

Alla luce di quanto discusso, diventa importante chiedersi quale ruolo abbia giocato la meccanica quantistica nell'evoluzione[1,2,3,11,31,42,47]. Meccanismi come quello della coppia radicalica possono essere visti come frutto di un'evoluzione adattativa, anche convergente, in cui animali capaci di percepire il campo magnetico hanno avuto un vantaggio in termini di sopravvivenza e fitness (così come è avvenuto per i meccanismi fotosintetici). In origine, quindi, il meccanismo non nascerebbe con una funzione specifica, ma come effetto collaterale della chimica flavinica[45], che ha fornito una base molecolare su cui la selezione naturale ha agito, affinando nel tempo un recettore magnetico funzionale in relazione ai bisogni ecologici delle specie. Pur essendo un effetto quantistico molto piccolo, questo meccanismo può modificare l'esito comportamentale e, se amplificato al livello cellulare, incidere sull'efficienza migratoria, risultando quindi soggetto a selezione naturale.

Tutta la chimica ha inevitabilmente una base quantistica, e poiché ogni processo biologico poggia su una base chimica, questo porterebbe a dire che *tutta la biologia è quantistica*[3], ma questa affermazione è poco significativa, perché la vera questione dovrebbe riguardare il fatto che le proprietà quantistiche siano o no funzionalmente rilevanti. Questo è il cosiddetto "problema del ridimensionamento"[3], ovvero la difficoltà di stabilire su quali scale fisiche e temporali gli effetti quantistici possano realmente influenzare la biologia di un organismo. I meccanismi genetici possono influenzare le strutture e i processi fino a una certa scala fisica: al di sotto di tale scala, come quella sub-atomica, i dettagli quantistici non sono soggetti a selezione naturale, e quindi non possono essere ottimizzati dall'evoluzione.

La biologia quantistica si occupa quindi di capire se, e in quali casi, i processi quantistici che avvengono su scala nanometrica (come nel caso delle proteine) possano effettivamente influenzare la fisiologia o il comportamento a livello macroscopico, in modo da rappresentare un vantaggio selettivo[3]. Inoltre, perché un effetto quantistico possa essere rilevante biologicamente deve poter esistere in una forma sia quantistica che classica, in modo che i motori dell'evoluzione possano "scegliere" tra le due[3]. Il compito di questa nuova frontiera è, e sarà, proprio quello di indagare, chiarire e rendere esplicita l'unicità di due scale molto diverse: quella sub-atomica e quella anatomica / comportamentale.

Sorge importante chiedersi: la meccanica quantistica può offrire agli organismi viventi dei vantaggi funzionali concreti, rispetto a ciò che sarebbe possibile usando solo processi biochimici descrivibili in modo classico? E poi, esistono funzioni biologiche che non potrebbero essere svolte senza la meccanica quantistica?[1,2,3]

Se, invece, si dovesse scoprire che l'efficienza quantistica è irrilevante, allora ci si potrebbe chiedere come mai la natura abbia preferito un modello classico[3].

Osservare la cellula come un laboratorio di biologia quantistica potrebbe ispirare la progettazione di nanotecnologie quantistiche[3]. Questo con l'obiettivo di superare le prestazioni degli attuali dispositivi tecnologici progettati con le conoscenze classiche. L'idea alla base è di prendere ispirazione da un lavoro fatto e perfezionato nel corso di miliardi di anni grazie alle forze evolutive.

Nel lavoro di Marais et al (2018) si propone un approccio interessante per continuare l'indagine su questo campo: si potrebbero progettare esperimenti in cui organismi selvatici, noti per esibire processi quantistici coerenti di lunga durata su scala nanometrica, vengano messi in competizione con organismi geneticamente modificati nei quali tali processi siano noti per essere assenti. Questo è un esperimento consueto per i biologi che, solitamente, aiuta la comprensione con l'osservazione di dinamiche interne. Questo, come suggeriscono gli autori, aiuterebbe a incrementare la credibilità della materia.

Il criptocromo con sensore geomagnetico è stato osservato anche nelle piante[51] e nei moscerini della frutta[52], ma una maggiore comprensione del meccanismo della coppia radicalica è il passo successivo per lo studio di organismi più complessi. Inoltre, potrebbe aiutare a capire come si assottiglia la scala microscopica con quella macroscopica nella coordinazione del fenotipo.

4.1 Un dialogo necessario

La bibliografia su cui si basa questa tesi raccoglie review e articoli scritti per lo più da fisici. Sembrerebbe, dunque, che questa disciplina sia più *una roba da fisici e chimici* e poco frequentata dai biologi. In effetti, in questo campo il biologo rischia facilmente di sentirsi *ospite* più che *protagonista*. Questo perché i concetti e i modelli su cui si basa la biologia quantistica sono profondamente radicati in teorie e metodi tipici della Fisica, ma questo non vuol dire che il biologo sia fuori posto, anzi: la QB, a mio parere, avrà sempre bisogno della visione biologica per non perdere il senso della ricerca.

Un fisico e un matematico possono modellizzare un trasferimento elettronico con grande precisione, ma solo un biologo può inquadrare la ricerca all'interno di un contesto evolutivo e di un metabolismo cellulare. La biologia quantistica ha bisogno di figure ponte che possano aggiungere il valore contestuale. Un fisico può modellizzare il tunneling di un protone come responsabile di qualche reazione enzimatica, ma il biologo può inferire sulla sua rilevanza, essendo in grado di ricostruire la funzione all'interno del sistema vivente. Può contribuire a modellare esperimenti *in vitro* e *in vivo*, scegliere gli organismi più adatti e rappresentativi del fenomeno da osservare, il livello di osservazioni, può interpretare i comportamenti degli organismi osservati.

Dunque, se la biologia quantistica vuole diventare una scienza della vita e non solo una teoria fisica applicata, è necessario che il biologo partecipi attivamente alla costruzione delle ipotesi, alla selezione delle condizioni sperimentali, all'interpretazione dei risultati, integrando sia la dimensione molecolare che quella comportamentale, aggiungendo il contesto evolutivo. Solo attraverso un dialogo autentico fra discipline sarà possibile affrontare la domanda fondamentale: che cosa significa, davvero, che un processo biologico è quantistico?

Come ha affermato Ianis Kominis[47], che si occupa di biologia quantistica da molti anni, "sembra che la natura abbia inventato la tecnologia quantistica prima di

noi, e non sembra così assurdo, giusto? Il contrario significherebbe che siamo più intelligenti della natura".

BIBLIOGRAFIA

[1] Lambert, N., Chen, Y.-N., Cheng, Y.-C., Li, C.-M., Chen, G.-Y., & Nori, F. (2013). Quantum biology. *Nature Physics, 9*(1), 10–18. https://doi.org/10.1038/nphys2474

[2] McFadden, J., & Al-Khalili, J. (2018). The origins of quantum biology. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 474*(2217), 20180674. https://doi.org/10.1098/rspa.2018.0674

[3] Marais, A., Adams, B., Ringsmuth, A. K., Ferretti, M., Gruber, J. M., Hendrikx, R., Schuld, M., Smith, S. L., Sinayskiy, I., Krüger, T. P. J., Petruccione, F., & van Grondelle, R. (2018). The future of quantum biology. *Journal of the Royal Society Interface, 15*(148), 20180640. https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0640

[4] Bohr, N. (1929). *The atomic theory and the fundamental principles underlying the description of nature.* Scandinavian Meeting of Natural Scientists.

[5] Jordan P. 1941 *Die Physik und das Geheimnis des organischen Lebens* (La fisica e il segreto della vita organica). Braunschweig, Germany: Friedrich Vieweg & Sohn.

[6] Haldane, J. (1934). Quantum mechanics as a basis for philosophy. *Philosophy of Science, 1*(1), 78–98. https://doi.org/10.1086/286307

[7] Schrödinger, E. (1944). *What is life?*. London, UK: Cambridge University Press.

[8] Löwdin, P.-O. (1963). Proton tunneling in DNA and its biological implications. *Reviews of Modern Physics, 35*(3), 724–732. https://doi.org/10.1103/RevModPhys.35.724

[9] Antill, L. M., Kohmura, M., Jimbo, C., & Maeda, K. (2025). Introduction of magneto-fluorescence fluctuation microspectroscopy for investigating quantum effects in biology. *Nature Photonics, 19*(2), 178–186. https://doi.org/10.1038/s41566-024-01593-x

[10] Slocombe, L., Sacchi, M., & Al-Khalili, J. (2022). An open quantum systems approach to proton tunnelling in DNA. *Communications Physics, 5*(1), 109. https://doi.org/10.1038/s42005-022-00881-8

[11] Hore, P. J., & Mouritsen, H. (2016). The radical-pair mechanism of magnetoreception. *Annual Review of Biophysics, 45*, 299–344. https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-032116-094545

[12] Mancuso, S. (2019). *La nazione delle piante*. Roma-Bari, Italia: Laterza.

[13] Bar-On, Y. M., Phillips, R., & Milo, R. (2018). The biomass distribution on Earth. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 115*(25), 6506–6511. https://doi.org/10.1073/pnas.1711842115

[14] Engel, G. S., Calhoun, T. R., Read, E. L., Ahn, T.-K., Mančal, T., Cheng, Y.-C., Blankenship, R. E., & Fleming, G. R. (2007). Evidence for wavelike energy transfer through quantum coherence in photosynthetic systems. *Nature, 446*(7137), 782–786. https://doi.org/10.1038/nature05678

[15] Taiz, L., Zeiger, E., Møller, I. M., & Murphy, A. (2015). *Plant physiology and development* (6th ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.

[16] Marcus, R. A. (1956). On the theory of oxidation-reduction reactions involving electron transfer. I. *The Journal of Chemical Physics, 24*(5), 966–978. https://doi.org/10.1063/1.1742723

[17] Chachisvilis, M., Pullerits, T., Jones, M. R., Hunter, C. N., & Sundström, V. (1994). Vibrational dynamics in the light-harvesting complexes of the photosynthetic bacterium *Rhodobacter sphaeroides*. *Chemical Physics Letters, 224*(4–5), 345–354. https://doi.org/10.1016/0009-2614(94)00560-5

[18] Vos, M. H., Jones, M. R., Hunter, C. N., Breton, J., Lambry, J.-C., & Martin, J.-L. (1994). Coherent nuclear dynamics at room temperature in bacterial reaction centers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 91*(26), 12701–12705. https://doi.org/10.1073/pnas.91.26.12701

[19] Kumble, R., Palese, S., Visschers, R. W., Dutton, P. L., & Hochstrasser, R. M. (1996). Ultrafast dynamics within the B820 subunit from the core (LH-1) antenna complex of *Rhodospirillum rubrum*. *Chemical Physics Letters, 261*(3–4), 396–404. https://doi.org/10.1016/0009-2614(96)01021-4

[20] Novoderezhkin, V. I., Yakovlev, A. G., van Grondelle, R., & Shuvalov, V. A. (2004). Coherent nuclear and electronic dynamics in primary charge separation in photosynthetic reaction centers: A Redfield theory approach. *The Journal of Physical Chemistry B, 108*(23), 7445–7457. https://doi.org/10.1021/jp0373346

[21]Collini, E., Wong, C. Y., Wilk, K. E., Curmi, P. M. G., Brumer, P., & Scholes, G. D. (2010). Coherently wired light-harvesting in photosynthetic marine algae at ambient temperature. *Nature, 463*(7281), 644–647. https://doi.org/10.1038/nature08811

[22] Brixner, T., Stenger, J., Vaswani, H. M., Cho, M., Blankenship, R. E., & Fleming, G. R. (2005). Two-dimensional spectroscopy of electronic couplings in photosynthesis. *Nature, 434*(7033), 625–628. https://doi.org/10.1038/nature03429

[23] van Grondelle, R., & Novoderezhkin, V. I. (2011). Quantum effects in photosynthesis. *Procedia Chemistry, 3*(1), 198–210. https://doi.org/10.1016/j.proche.2011.08.027

[24] O'Reilly, E. J., & Olaya-Castro, A. (2014). Non-classicality of the molecular vibrations assisting exciton energy transfer at room temperature. *Nature Communications, 5*, 3012. https://doi.org/10.1038/ncomms4012

[25] Hall, C. A. S., Lambert, J. G., & Balogh, S. B. (2014). EROI of different fuels and the implications for society. *Energy Policy, 64*, 141–152. https://doi.org/10.1016/j.enpol.2013.05.049

[26] O'Regan, B., & Grätzel, M. (1991). A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO_2 films. *Nature, 353*(6346), 737–740. https://doi.org/10.1038/353737a0

[27] Grätzel, M. (2005). Solar energy conversion by dye-sensitized photovoltaic cells. *Inorganic Chemistry, 44*(20), 6841–6851. https://doi.org/10.1021/ic0508371

[28] Piano Lauree Scientifiche, Università Roma Tre. (2010–2015). *Percorso didattico* (a cura di M. Casadei & M. Bionducci).

[29] De Stefano, L. (2011). *Celle fotovoltaiche di Graetzel: Prototipi e modellazione* (Tesi di laurea triennale, Università degli Studi di Padova, Facoltà di Ingegneria, Corso di Laurea in Ingegneria Elettrotecnica).

[31] Mouritsen, H. (2018). Long-distance navigation and magnetoreception in migratory animals. *Nature, 558*(7708), 50–59. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0176-1

[32] Wiltschko, R., & Wiltschko, W. (1995). *Magnetic orientation in animals*. Berlin, Germany: Springer.

[33] Berthold, P. (1999). A comprehensive theory for the evolution, control and adaptability of avian migration. *Ostrich, 70*(1), 1–11. https://doi.org/10.1080/00306525.1999.9639744

[34] Mouritsen, H. (2015). Long-distance navigation and magnetoreception. In C. Scanes (Ed.), *Sturkie's avian physiology* (pp. 113–133). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.

[35] Schmaljohann, H., Fox, J. W., & Bairlein, F. (2012). Phenotypic response to environmental cues, orientation and migration costs in songbirds flying halfway around the world. *Animal Behaviour, 84*(3), 623–640. https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2012.06.018

[36] Mouritsen, H. (2013). Magnetoreception and navigation in birds. In C. G. Galizia & P.-M. Lledo (Eds.), *Neurosciences—From molecule to behavior: A university textbook* (pp. 427–443). Heidelberg, Germany: Springer.

[37] Wiltschko, W., & Wiltschko, R. (1972). Magnetic compass of European robins. *Science, 176*(4030), 62–64. https://doi.org/10.1126/science.176.4030.62

[38] Paulin, M. G. (1995). Electroreception and the compass sense of sharks. *Journal of Theoretical Biology, 174*(3), 325–339. https://doi.org/10.1006/jtbi.1995.0104

[39] Uebe, R., & Schüler, D. (2016). Magnetosome biogenesis in magnetotactic bacteria. *Nature Reviews Microbiology, 14*(10), 621–637. https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.99

[40] Treiber, C. D., Salzer, M. C., Riegler, J., Edelman, N., Sugar, C., Breuss, M., Pichler, P., Cadiou, H., Saunders, M., Lythgoe, M., Shaw, M., Keays, D. A., & Wegner, R. E. (2012). Clusters of iron-rich cells in the upper beak of pigeons are macrophages, not magnetosensitive neurons. *Nature, 484*(7394), 367–370. https://doi.org/10.1038/nature11046

[41] Ritz, T., Adem, S., & Schulten, K. (2000). A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds. *Biophysical Journal, 78*(2), 707–718. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(00)76629-X

[42] Xu, J., Jarocha, L. E., Zollitsch, T., Konowalczyk, M., Henbest, K. B., Richert, S., Golesworthy, M. J., Schmidt, J., Deponte, M., Dennison, C., Gärtner, W., Hore, P. J., Timmel, C. R., & Ahmad, M. (2021). Magnetic sensitivity of cryptochrome 4 from a migratory songbird. *Nature, 594*(7864), 535–540. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03618-9

[43] Schulten, K., Swenberg, C. E., & Weller, A. (1978). A biomagnetic sensory mechanism based on magnetic field modulated coherent electron spin motion. *Zeitschrift für Physikalische Chemie, 111*(1), 1–5. https://doi.org/10.1524/zpch.1978.111.1.001. This hardcore theoretical physics paper formulated the radical-pair hypothesis of magnetoreception for the first time, and it is now clear that it was decades ahead of its time.

[44] Maeda, K., Henbest, K. B., Cintolesi, F., Kuprov, I., Rodgers, C. T., Liddell, P. A., Gust, D., Timmel, C. R., & Hore, P. J. (2008). Chemical compass model of avian magnetoreception. *Nature, 453*(7193), 387–390. https://doi.org/10.1038/nature06834. This paper proved that a radical-pair mechanism is fundamentally able to detect Earth-strength magnetic fields, as the authors synthesized a model compound in which they could directly observe that the photochemistry of a radical-pair mechanism was sensitive to Earth-strength magnetic fields.

[45] Günther, A., Einwich, A., Sjulstok, E., Feederle, R., Bolte, P., Koch, K.-W., Solov'yov, I. A., & Mouritsen, H. (2018). Double-cone localization and seasonal expression pattern suggest a role in magnetoreception for European robin cryptochrome 4. *Current Biology, 28*(2), 211–223.e4. https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.12.003

[47] Demming, A. (2025, March 23). 'They have no one to follow': How migrating birds use quantum mechanics to navigate. *The Guardian*.

https://www.theguardian.com/science/2025/mar/23/they-have-no-one-to-follow-how-migrating-birds-use-quantum-mechanics-to-navigate

[48] Müller, P., & Ahmad, M. (2011). Light-activated cryptochrome reaction intermediates. *Current Opinion in Plant Biology, 14*(3), 272–279. https://doi.org/10.1016/j.pbi.2011.02.002

[49] Nella sezione *Methods* e nella parte iniziale dei risultati sperimentali (Figura 1a-b) dell'articolo di Xu et al. (2021), viene descritto il protocollo di purificazione e caratterizzazione del Cryptochrome 4 (Cry4) estratto dal pettirosso europeo. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03618-9.

[51] Ritz, T., Yoshii, T., Helfrich-Förster, C., & Ahmad, M. (2010). Cryptochrome: A photoreceptor with the properties of a magnetoreceptor? *Communicative & Integrative Biology, 3*(1), 24–27. https://doi.org/10.4161/cib.3.1.9865

[52] Yoshii, T., Ahmad, M., & Helfrich-Förster, C. (2009). Cryptochrome mediates light-dependent magnetosensitivity in *Drosophila*'s circadian clock. *PLOS Biology, 7*(3), e1000086. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000086