

El cerebro estructura  
los niveles de micro a  
nano del espacio-  
tiempo en su  
funcionamiento como  
un sistema  
termodinámico abierto

ALFRED BENNUN

2022

## **AGRADECIMIENTOS**

A las contribuciones de mi programa graduado: Doctorados : Brydon-Golz S., Ohanian H., Harris R.H., De Bari V.A., Vicario P.P., Kaminska G.Z., Casciano C., Sulner J., Cruz R. y Borhanian K. de proyectos especiales de la Facultad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey (CMDNJ). De Farias S., en excedencia, Instituto Butantan (Sao Paulo, Brasil). Seidler N. de Rutgers en proyectos de posgrado, la asistencia de De Pahn E.M., Novak N.A. y Bennun N. de la Universidad de Bs.As. Todos los argentinos son reconocidos con gratitud y Ledesma N.

## PREFACIO

El efecto Doppler podría aplicarse a la conectividad neuronal direccional que implica un cambio en la frecuencia  $\nu \pm \Delta\nu$  de la onda que se mueve en relación con la fuente de la onda, actuando sobre el distanciamiento del circuito neuronal. El orbital 1s del átomo de hidrógeno permite que el espín del electrón suba y baje para emitir a 18 cm del radical hidroxilo y 21 cm de hidrógeno atómico, que combinados forman agua.

Esta línea espectral más fuerte del hidrógeno, presente en la Edad Oscura y detectada por radioastronomía desde las galaxias primordiales. Es también emitida por el agua de todos los tejidos, médicamente aplicada para estudios cerebrales, por resonancia magnética (MRI). Por lo tanto, una imagen oscilante del efecto Doppler de la dinámica de distanciamiento-acortamiento permite la conectividad neuronal por sus frecuencias de espectro de emisión.

Por lo tanto, el ensayo de coherencia a escalas nanométricas o termodinámica de distanciamiento, equivalente a la fuerza de plasticidad del movimiento neuronal para la conectividad eléctrica. Por lo tanto, su medida de interpretación era equivalente al diálogo (*crossstalk*) entre neuronas y su elucidación se convirtió en un análogo a una sincronización a un nivel cuántico.

Las enzimas transmembrana generan la entalpía, acoplada al metabolismo de la glucosa y del clúster de agua  $(\text{H}_2\text{O})_{n=3,4}$ . Los productos  $\text{CO}_2$  y agua como vapor se exhalan en la boca como entropía. Este modelo integrador permite una perspectiva conjunta de múltiples capas de la realidad, condicionada por la dimensión de la escala.

Así, la métrica de la mecánica cuántica podría mostrar los marcos locales para la superposición del espacio y la simultaneidad. La relación termodinámica del cerebro entre las entradas de glucosa y el proceso de entalpía de la energía metabólica (calor), acoplado homeostáticamente a 36,6 °C a la ruptura de puente de H del clúster de agua, que en el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR) en los microtúbulos podría circular en estado líquido como dímeros  $(\text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2)$  para disipar la entropía como vapor en la cavidad oral.

Las capas múltiples a escala neuronal manifiestan el espín en función de la antena para la señalización de la dinámica de conectividad del axón, las dendritas, los microtúbulos y la tunelización. El espacio mielinizado es un sistema termodinámico cerrado, que eventualmente tiende al equilibrio entre entalpía y entropía, en el que la energía no puede producir trabajo. En un axón mielinizado, los Nodos de Ranvier permiten “saltar” de un nodo a otro, operando tramos no mielinizados como canales termodinámicamente abiertos.

La termodinámica cuántica permite una secuencia repetitiva de los canales iónicos en el nivel nano de cerrado a abierto, cerrado a abierto, cerrar... Por lo tanto, se conserva un valor máximo de entalpía y la entropía se disipa fuera del sistema, manteniendo el nivel de potencial de acción en estado estacionario. Por lo tanto, los canales de iones podrían volver a suplir las concentraciones de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  para la recuperación de una entalpía con una entropía disipativa fuera del sistema.

Por lo tanto, una cinética de asociación multiplicativa mediante la sincronización de la emisión de fotones permite una señalización común para la coherencia funcional multineuronal. Este refuerzo es necesario para operar con un ruido casi nulo, para evitar la asincronía caótica. El efecto involucra una escala nanométrica de espacio y tiempo porque está mediado por fotones que se mueven en una fase líquida:  $2.25 \times 10^9 \text{ m/s}$  (0.75  $c$ ).

Por lo tanto, permitir *crossstalk* entre neuronas a una velocidad muy alta, integrando el tiempo operativo de los sistemas sincronizando la actividad de los receptores acoplados a la función activadora de la proteína G en las vías insulina/glutamatérgica y catecolaminérgica. El nanoespacio mantiene una alta tasa de colisiones moleculares, maximizando la afinidad a valores de saturación por encima de una concentración baja de hormonas, etc.

Los cambios estructurales de las enzimas transmembrana acopladas al metabolismo de la glucosa y la ruptura del puente de H del clúster de agua acoplada podrían alcanzar una entalpía alta y la entropía residual en el sistema. Por lo tanto, las estructuras separadas en el nanoespacio podrían integrar más eficientemente su función, maximizando la conectividad entre las neuronas y los microtúbulos, para un flujo de entrada de sustrato y salida de productos de un sistema abierto operativo. Por lo tanto, el efecto de la insulina a nivel de tirosina quinasa estaría afectando simultáneamente todo el citoesqueleto neuronal del sistema de microtúbulos y el ciclo celular.

La termodinámica inanimada del principio de reversibilidad

microscópica por la estructura y función necesario para la vida, adaptando al nivel de la membrana un orden cinético vectorial superador de la reversibilidad. A nivel fisiológico celular NA-AC y la autofosforilación del receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK) regulan la capacidad de respuesta a las hormonas de concentraciones iónicas, en función de los metabolitos quelantes. Así, un decrecimiento del  $Mg^{2+}$  produce AC desactivado al liberar  $ATP^+$  libre y activar IRTK, lo cual, permite una integración de la respuesta hormonal de ambas enzimas mediante controles iónicos.

Este efecto podría reemplazar el control de *feedback* metabólico por carga de energía. En consecuencia, la respuesta hormonal máxima de ambas enzimas, para una concentración alta de  $Mg^{2+}$  y baja de  $ATP^+$  libre, permite una correlación con los efectos conocidos de la baja ingesta calórica, que aumenta el nivel de iones libres y podría elevar la esperanza de vida promedio.

Dr. Alfred Bennun

Full Professor Emeritus of Biochemistry

Federated Departments of Biological Sciences

New Brunswick, Rutgers, The State University of New Jersey.

[https://www.researchgate.net/profile/Alfred\\_Bennun](https://www.researchgate.net/profile/Alfred_Bennun)

<https://www.linkedin.com/in/alfredo-bennun-68a01512/>

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

PREFACIO

ÍNDICE.....6

CAPÍTULO 1.....10

Las neuronas NA-AC en el locus coeruleus interconectan todas las áreas asignadas al procesamiento del contorno de la realidad.....10

CAPÍTULO 2.....15

Receptores.....15

Dímeros de agua.....16

CAPÍTULO 3.....20

El plegamiento molecular de AC en la fase hidrofílica coordinativa de  $Mg^{2+}$  configura la entalpía y con entrada de  $Ca^{2+}$  conforma una fase hidrofóbica para un eje de disipación de entropía en los microtúbulos.....20

Sistema glutamatérgico NMDA y AMPAR.....28

Vía MAPK/ERK (Ras-Raf-MEK-ERK).....30

CAPÍTULO 4.....32

Sistema catecolaminérgico o adrenérgico.....32

La comunicación hormonal Madre-Hijo.....33

CAPÍTULO 5.....37

Ciclo celular.....37

Dialogo (crosstalk) entre los sistemas insulino/glutamatérgico y el catecolaminérgico.....41

CAPÍTULO 6.....	47
La señalización por mTOR durante el envejecimiento es opuesta a la rapamicina que alarga la vida.....	47
Receptor de insulina tirosina quinasa.....	50
CAPÍTULO 7.....	53
Los metabolitos quelantes modulan la concentración de $Mg^{2+}$ libre vs $Ca^{2+}/CaM$ .....	53
Sistema colinérgico.....	56
Paralelo y anti-paralelo.....	58
CAPÍTULO 8.....	62
La función integrada de adenilato ciclasa con el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK). Relación entre las neuronas glutamatérgicas y catecolaminérgicas.....	62
Rol de la prolina.....	65
Interacción dinámica entre las vías adrenérgica y glutamatérgica.....	66
CAPÍTULO 9.....	68
Magnesio.....	68
Calcio.....	70
Óxido nítrico y GMP cíclico.....	74
Agua.....	76
CAPÍTULO 10.....	78
Dinámica conformacional de la Hb.....	78
La transición oxiHb a deoxiHb libera $Mg^{2+}$ naciente que compete por las capas de agua de los iones para adaptar su tamaño a la dinámica de los canales iónicos controlados por $Na^+/K^+$ -ATPasa.....	86

Barrera hematoencefálica (BHE).....	91
<b>CAPÍTULO 11.....</b>	<b>93</b>
El mecanismo RARE BiBi de AC.....	93
La configuración hidrofílica.....	93
La dinámica de plegamiento del polipéptido depende del imidazol en la prolina.....	95
<b>CAPÍTULO 12.....</b>	<b>97</b>
Física cuántica de la función axonal.....	97
Hidrofóbico.....	102
Desdoblamiento del ADN por Mg-cAMP en la función CREB.....	105
<b>CAPÍTULO 13.....</b>	<b>108</b>
La estructura hidrofóbica del dímero de agua.....	108
El mecanismo oscilatorio entre dos estados del dímero de agua.....	111
El cambio del potencial de membrana entre su fase hidrofílica externa vs su fase interior hidrofóbica.....	115
<b>CAPÍTULO 14.....</b>	<b>120</b>
Tubulinas y microtúbulos.....	120
Las neuronas por desplazamiento al azul del efecto Doppler se mueven para contactarse entre sí, mientras que el desplazamiento al rojo opuesto se distancian para mostrar dos estados análogos al “código Morse”.....	131
Ingeniería espacial que puede proteger a los humanos del daño por la radiación cósmica.....	133
<b>CAPÍTULO 15.....</b>	<b>135</b>
Los bosones no responden al principio de Exclusión de Pauli.....	135

CAPÍTULO 16.....	140
Conclusiones.....	140
REFERENCIAS.....	146
ACERCA DEL AUTOR.....	161

## CAPÍTULO 1

### **Las neuronas NA-AC en el locus coeruleus interconectan todas las áreas asignadas al procesamiento del contorno de la realidad**

Los cambios estructurales de las enzimas transmembrana se acoplan al metabolismo de la glucosa y el clúster de agua  $(\text{H}_2\text{O})_{n=3,4}$ .

$\text{Mg}^{2+}$  coordinado por grupos R negativos en estado hidrofílico del oxiHb, se caracteriza por la exclusión mutua (no pueden existir al mismo tiempo) del estado hidrofóbico de la deoxiHb. La liberación de  $\text{O}_2$  junto con  $\text{Mg}^{2+}$  cosmotrópico (del griego “hacer orden”), que al competir por las capas de hidratación de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , mantiene el potencial de acción a través de la membrana. Las  $6 \times 10^4$  neuronas de noradrenalina-adenilato-ciclasa (NA-AC) en el locus coeruleus, cuyos largos axones alcanzan a todos los circuitos neuronales regionales, integran la realidad cotidiana. Este efecto activador de los conectomas integra la percepción sensorial de los cinco sentidos, característico del cerebro humano.

Las neuronas sensoriales tienen dendritas que se conectan a los axones del hipotálamo-NA-AC con axones a través de la barrera hematoencefálica (BHE), para activar el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS). La retroalimentación (*feedback*) vierte las secreciones del eje HHS activado en las arteriolas capilares, irrigando la cavidad oral para que el lactante de su respuesta hormonal/emocional a su madre.

El cerebro y su control sobre los tejidos corporales están protegidos de un *feedback* capaz de inactivar NA-AC porque el BHE no es permeable a la adrenalina. Así, su exclusión selectiva que disparó el uso de las reservas nutricionales, permite al cerebro seguir consumiéndolas sin que el cuerpo

pueda detener su control sobre las mismas (glucógeno, ácidos grasos, etc.). Por lo tanto, tener acceso sin obstáculos a la glucosa, que durante la inanición (hambre) solo podría reemplazarse parcialmente por cuerpos cetónicos: acetoacetato, acetona y (R)-ácido betahidroxibutírico, generados a partir de grasas, que en este período cruzan la BHE para entrar en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

El exceso de  $Mg^{2+}$  sobre Mg-ATP activa NA-AC en un paso obligado para configurar un sitio activo hidrofílico para el ataque de agua por el clúster de agua  $(H_2O)_{n=3.4}$  del sitio activo de unión del sustrato MgATP, liberando PPI y AMP. La ruptura de puentes de H configura mediante la exclusión mutua un dominio hidrofóbico, en respuesta a la liberación  $Ca^{2+}$  por la calmodulina. La apertura del sitio activo hidrofóbico permite la liberación de puentes de H agotados del agua, sin decrecer significativamente la concentración del clúster de agua (55.5M). Por lo tanto, la condición hidrofóbica disminuye el gran premio a pagar por la termodinámica endergónica de la ciclación del grupo fosforilo del AMP para formar cAMP.

$Mg^{2+}$  libera cAMP de la estructura de la enzima que la encierra y la esfera de hidratación después de  $10^{-15}s$  (el tiempo cuántico del proceso) maximiza la liberación de entropía para una termodinámica de sistema abierto eficiente. El proceso envuelve la circulación de agua como dímeros hidrofóbicos ( $H_2O \sim OH_2$ ). Los dímeros transitan por una ruta de microtúbulos creada a partir de plasma hidrofílico, agotado de hormonas, en el LCR hidrofóbico. Uso de la divergencia contrastiva, una técnica de aprendizaje automático estadístico, se había calculado una medida máxima de mutación correlacionada basada en la entropía (CMMs, en inglés) para obtener un nuevo modelo probabilístico para la predicción de contactos  $\beta$ , tanto de contactos a nivel de residuos como de hebras para la circulación de microtúbulos. El enfoque matemático aplicado puede permitir diferenciar la estructura conductora de los microtúbulos: paralelo para la entalpía frente a una liberación antiparalela de sentido inverso de la entropía exhalada como vapor en la cavidad oral.

El espacio-tiempo cuántico en el espín del electrón del H puede operar como distensión-contracción, por analogía con una emisión de longitud de onda de antena, fotones de señalización (como suma de momentos angulares), en el instante de la reconfiguración vectorial de los campos eléctrico y magnético.

La longitud de onda transitoria de la superposición de pares de fotones se puede caracterizar por dos estados exclusivos: constructivo (distensión del campo E) o destructivo (contracción del campo E). El entrelazamiento cuántico actúa como un potencial oscilatorio disipativo de coherencia-decoherencia, con conservación de momento. La razón del efecto Doppler es que cuando la fuente de las ondas se mueve hacia el observador cada cresta de onda sucesiva se emite desde una posición más cercana (desplazamiento al azul) al observador que la cresta de la onda anterior. Cuando la expansión del espacio aumenta, las ondas muestran un corrimiento hacia el rojo.

En el entrelazamiento cuántico, cada fotón está lo suficientemente cerca como para aplicar el principio de incertidumbre como un todo. Esta contracción del espacio-tiempo impone que los campos eléctricos se acomoden ortogonalmente, con la menor configuración de la energía y un aumento de la densidad y suman mutuamente su fluidez energética. Termodinámicamente el sistema entrelazado está sujeto a parámetros estadísticos que lo obligan a la decoherencia por el flujo de una mayor a una menor densidad.

La relación entre momento ( $p$ ) y momento angular total ( $L$ ) permite una expresión alternativa. Así,  $\Delta p = \frac{\Delta L}{r}$  y  $\Delta x = \Delta \phi r$ , donde  $\phi$  es el ángulo en radianes y  $x$  es una medida de la curvatura o circunferencia de un círculo, y, por lo tanto,  $\Delta L \Delta \phi \geq \frac{h}{4\pi}$ . Esta última muestra la incertidumbre entre momento angular ( $L$ ) vs posición angular ( $\phi$ ).

El momento angular total del sistema de dos fotones entrelazados estaría compuesto principalmente por la suma de sus espines  $L = s_1 + s_2 = 2s$ . Por lo tanto:  $\Delta(s_1 + s_2) \Delta \phi \geq \frac{h}{4\pi} \Rightarrow \Delta(2s_1) \frac{\Delta \phi}{2} \geq \frac{h}{4\pi}$ . En cambio, en un sistema de fotones coherentes  $\Delta(s_1) \Delta \phi \geq \frac{h}{4\pi}$ . Esto permite concluir que  $\Delta x = \frac{\Delta \phi}{2} r$ , y por lo tanto, explica la contracción del espacio-tiempo de los fotones entrelazados

El valor del momento angular total del sistema de dos fotones entrelazados sería menor al de un fotón coherente. Por lo tanto por el principio de incertidumbre la dimensión del entrelazamiento es menor que la coherencia.

En la interferencia de dos fotones la superposición permite localizar la posición, pero por el principio de incertidumbre no se puede conocer el

momento del sistema. Esto puede tener implicaciones en el entrelazamiento cuántico de dos fotones. Se conoce con precisión el estado del par entrelazado pero no se puede saber el estado cuántico individual simultáneamente de cada uno. Por lo tanto, produce una zona de probabilidad y superposición para que opere el campo eléctrico, que le da una dinámica o plasticidad de configuración energética.

En la onda electromagnética el tiempo de coherencia ( $\tau$ : *tau*) es el que tarda en considerarse coherente. Lo que significa que su fase ( $T$  período) es predecible. Se calcula dividiendo la longitud de coherencia (es la distancia de propagación sobre la cual una onda coherente mantiene un grado específico de coherencia) por la velocidad de fase de la luz (a la que se propaga la onda en algún medio), aproximadamente:  $\tau = \frac{1}{\Delta\nu} \approx \frac{\lambda^2}{c\Delta\lambda}$

Donde  $\lambda$  es la longitud de onda central de la fuente,  $\Delta\lambda$  es el ancho espectral de la fuente en unidades de frecuencia:  $\Delta\nu$ .

Un láser de fibra tiene un ancho de línea de unos pocos kHz, lo que corresponde a un tiempo de coherencia de unos pocos cientos de microsegundos. Los máseres de hidrógeno tienen un ancho de 1 Hz, lo que corresponde a un tiempo de coherencia de un segundo. Su longitud de coherencia corresponde a la distancia de la Tierra a la Luna.

La longitud de coherencia ( $L_c$ ) se define como la distancia que viaja la onda en el tiempo de coherencia ( $\tau_c$ ). Con un retraso de  $\tau = 0$ , el grado de coherencia es perfecto, mientras que disminuye significativamente a medida que el retraso pasa por  $\tau = \tau_c$ .

En términos de la hipótesis de De Broglie toda masa  $m$ , tiene asociada una longitud de onda ( $\lambda$ ), mediante la ecuación:  $mv = \frac{2\pi\hbar}{\lambda}$   $\vee$   $mv = \frac{h}{\lambda}$ . Consecuentemente esta relación se introduce en la expresión de la caja de Schrödinger.

La coherencia temporal es la medida de la correlación promedio entre el valor de una onda y su retardo por  $\tau$ , entre dos instantes, e indica qué tan monocromática es una fuente. Y qué tan bien puede interferir consigo misma en un momento diferente.

Para la transmisión a larga distancia, el tiempo de coherencia puede reducirse mediante dispersión, ensanchamiento y difracción.

La ionización de túnel es un proceso en el que los electrones de un átomo (o una molécula) atraviesan la barrera de potencial y escapan del átomo (o molécula). Cuando el átomo está en un campo electrostático

externo, la supresión de la barrera de potencial de Coulomb o se la baja o se aumenta el potencial del electrón, probabilidad distinta de cero de hacer un túnel a través de la barrera potencial, una aproximación para que coincida con la función de onda del hidrógeno en estado fundamental.

En el caso de un campo eléctrico alterno, la dirección del campo eléctrico se invierte después de la mitad del período del campo.

El tamaño del diámetro de los túneles microscópicos de los axones de la neurona no permite la circulación del clúster de agua, pero acomoda a los dímeros.

La corriente de transmisión frecuente y continua contra una resistencia de oscilación inducirá un voltaje de microondas a través del axón. La corriente eléctrica permite la unión súper magnética y el espín-torque *up* y *down*, nano-oscilador de la media de la frecuencia en forma de campana inducida en la respuesta eléctrica de una neurona sensorial. Estos activan simultáneamente todas las mismas enzimas de un circuito neuronal para alcanzar la coherencia requerida para la multiplicidad de un potencial de disparo en un sentido unidireccional porque muy pocas neuronas pueden no responder, la señal mostrará ruido nulo.

Por lo tanto, la coherencia coordina e integra la vía neuronal en las neuronas hipotalámicas con respuesta axonal AC Hipotálamo (CRH/Corticotropin releasing hormone, en inglés) → Pituitaria anterior (ACTH/Adrenocorticotropic hormone, en inglés) → corteza suprarrenal (CORT/cortisol). El cortisol cruza la barrera hematoencefálica (BHE) para la retroalimentación negativa que se ejerce sobre la pituitaria anterior y el hipotálamo. Las meninges no son permeables al flujo de adrenalina hacia el LCR para prevenir el agotamiento de las reservas metabólicas [4]. Por lo tanto, no podría haber sobre el cerebro una retroalimentación negativa sobre la activación de NA-AC. Sin embargo, el estrés libera el cortisol permeable, con efecto deletéreo en la estructura y función del cerebro.

## CAPÍTULO 2

### Receptores

La insulina se sintetiza como una molécula precursora inactiva, una "preproinsulina" de 110 aminoácidos de longitud. Este se traduce directamente al retículo endoplásmico rugoso (RER), donde su péptido señal es eliminado por la peptidasa señal para formar "proinsulina", que pliega sus extremos opuestos de la proteína, la "cadena A" y la "cadena B" están fusionadas con tres enlaces disulfuro. La proinsulina plegada luego transita a través del aparato de Golgi y se empaqueta en vesículas secretoras especializadas. En el gránulo, la proinsulina es escindida por la proproteína convertasa 1/3 y la proproteína convertasa 2, eliminando la parte media del "péptido C". Finalmente, la carboxipeptidasa E elimina dos pares de aminoácidos de los extremos de la proteína, dando como resultado insulina activa: las cadenas A y B de insulina, ahora conectadas con dos enlaces disulfuro.

Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (o somatomedina C) es una hormona similar en estructura molecular a la insulina con una función en el crecimiento infantil y solo efectos anabólicos en adultos.

IGF-1 es una proteína que en humanos está codificada por el gen IGF1. IGF-1 consta de 70 aminoácidos en una sola cadena con tres puentes disulfuro intramoleculares. IGF-1 tiene un peso molecular de 7649 Daltons. En los perros, una antigua mutación en IGF1 es la principal causa del fenotipo de juguete.

El IGF-1 es producido principalmente por el hígado. La producción es estimulada por la hormona del crecimiento. La mayor parte de IGF-1 se une a una de las 6 proteínas de unión (IGF-BP). La IGFBP-1 está regulada por la insulina. IGF-1 se produce durante toda la vida; las tasas más altas de

producción de IGF-1 ocurren durante el estirón de crecimiento puberal. Los niveles más bajos ocurren en la infancia y la vejez.

Un análogo sintético de IGF-1, la mecasermina, se usa en niños para el tratamiento del retraso del crecimiento.

## Dímeros de agua

El dímero de agua consta de dos moléculas de agua unidas débilmente por un puente de H, es el más pequeño clúster de agua. La energía de disociación medida experimentalmente (incluidos los efectos cuánticos nucleares) de  $(\text{H}_2\text{O})_2$  y  $(\text{D}_2\text{O})_2$  son  $3.16 \pm 0.03$  kcal/mol and  $3.56 \pm 0.03$  kcal/mol, respectivamente. La distancia O-O del estado fundamental vibratorio se mide experimentalmente a ca.  $2,98 \text{ \AA}$  ( $10^{-10} \text{ m} = 0,1 \text{ nm}$ ).

Dímeros de agua ( $\text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2$ ) generados a una velocidad de  $1,6\text{E}16$  pares por ms, mayor que el volumen operativo de adenilato ciclasa (AC). La estructura de agua apareada podría oscilar entre dos estados, uno entrelazado por dos átomos de oxígeno y el otro, por dos átomos de hidrógeno entrelazados en el par. Su flujo a través de microtúbulos por magnetorresistencia de túnel, cuya resonancia de ondas de espín está excitada. La polarización de espín oscila automáticamente en los modos de onda de espín de energía más baja, actuando como una antena de ondas de radio.

El modelo de neuronas cerebrales humanas intactas en el plexo coroideo fisiológico genera a partir del plasma el líquido cefalorraquídeo (LCR), como un estado líquido inestable de los dímeros, por la función jerárquica del efecto inicial, como una tasa de formación de  $1.6\text{E}16$  pares por ms, disipativa a través de la ruta de entropía de los astrocitos (células gliales).

En el cerebro humano, la fisiología cuántica del potencial de acción electrogénico a lo largo de los huecos de los axones de la vaina de mielina es requerida para la recuperación del voltaje. Por lo tanto, en los “Nodos de Ranvier” no aislados (expuestos al espacio extracelular, la masa y la energía) hay segmentos cortos no mielinizados de un axón mielinizado, que se encuentran periódicamente, intercalados entre segmentos de la vaina de mielina. Por lo tanto, en el punto del nódulo de Ranvier, el axón se reduce en diámetro.

Estos nodos son áreas donde se pueden regenerar los potenciales de acción. En la conducción saltatoria, las corrientes eléctricas producidas en

cada nodo de Ranvier se conducen con poca atenuación al siguiente nodo en línea, donde permanecen lo suficientemente fuertes como para generar otro potencial de acción.

Por lo tanto, en un axón mielinizado, los potenciales de acción efectivamente “saltan” de un nodo a otro, sin pasar por los tramos mielinizados intermedios, lo que da como resultado una velocidad de propagación mucho más rápida en los microtúbulos que incluso el axón no mielinizado más rápido puede sostener.

Por lo tanto, operan como nanosistemas abiertos, estructurando la capacitancia a través de los canales de iones de los nodos, renovando las concentraciones de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  que responderán al ion inductor ( $\text{Mg}^{2+}$  naciente). El análisis funcional de la termodinámica es el mantenimiento neuronal del nivel óptimo de entalpía que se produce mediante una estructura anatómica para un microscópico oscilatorio, abriéndose en el sistema espacio-tiempo interno, encerrado por mielina, conforman un nano-mecanismo de la vida estructurada.

La entrada de masa y energía (sistema abierto) permitida por la estructura “Nodos de Ranvier”, rico en canales de iones, lo que permite un aumento máximo de la entalpía, restaurando la concentración transmembrana de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y clúster de agua  $(\text{H}_2\text{O})_{n=3,4}$ , y disminuir al mínimo la entropía del sistema, al generar y disipar el agua empobrecida en puentes de H (vapor).

La entropía es incapaz de sostener el trabajo, asociada a la ruptura de los puentes de H. Por lo tanto, la disipación al exterior reduce el nivel de entropía, al aumentar la entalpía y funcionando como un restablecimiento del potencial del sistema, que es la diferencia entre H y S. En consecuencia, se establece H tiende al 100% cuando S tiende al 0%, al salir del sistema, a  $T=\text{constante}$  (homeostático).

Las moléculas individuales generadas a partir del clúster de agua, o su desecho de agua, que ha de responder a la homeostasis y circular dentro del sistema, se organizan por su polaridad en configuración de dímeros:  $2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2$ , para circular dentro de los microtúbulos.

Esta vía disipativa permite que el desorden de la entropía se incorpore a la resonancia cinética de las estructuras de dímero. Esto favorece un entrelazamiento microscópico de sentido disipativo por túneles magnéticos. Los dímeros podrían manifestar a nivel del átomo de H el espín de

electrones *up* y *down* (*flip* en inglés) girando alrededor de los orbitales de oxígeno-oxígeno.

Así, funcionan como osciladores de antena con emisión señalando una frecuencia para conectar, cerrando la distancia mediante un contacto neuronal y liberando el contacto produciendo un efecto Doppler oscilatorio, generando una línea de 21 cm a partir de los átomos de H en los dímeros.

Por lo tanto, mientras que la cubierta de mielina decrece el ruido, pero conduce a los Nodos de Ranvier (sistema abierto) para disminuir el estado de caos, disipando la entropía.

Así, el *input* para la incorporación de entalpía genera un flujo disipativo de frecuencias diferenciables, señalizando a otras neuronas en un nivel de espacio-tiempo cuántico de simultaneidad y superposición, presentes en la mecánica cuántica, que permitirán la sincronización en red del disparo/propagación de potencial (*firing*) neuronal.

La integración desde un estado basal al estado excitado de las neuronas de función fisiológica, el inductor señala la necesidad de ganancia de entalpía, incluso si crea un retraso en el flujo de un nodo al siguiente, a lo largo del axón. La relación entre el flujo de entrada y salida de entalpía vs entropía preserva la información de las curvas sinusoidales (ondas) que registran la frecuencia.

Los dímeros funcionan para la emisión de espín a medida que los electrones de los átomos de hidrógeno con polarización de espín *up* y *down* (*flip*) como oscilador resonante que fluye dentro del esqueleto del microtúbulo, para actuar como una antena transmisora de ondas de frecuencias de radio.

La función cerebral ha llevado al diseño de nanocircuitos mediante una tecnología cuántica que utiliza el término memristor, una contracción de la palabra para memoria y resistencia.

Las células gliales podrían transmitir armónicos mediante la consistencia de la señalización sináptica a través de regiones muy separadas, mediante una sincronización de activación, lo que reduce la tendencia de la interferencia aleatoria a generar ruido.

Para la fase entre pruebas, se encontraron clústeres de fuertes asociaciones de activación en los lóbulos temporal y frontal, especialmente en la corteza auditiva y premotora bilateral. Los valores más altos de bloqueo de fase correspondieron a un mayor grosor cortical en los lóbulos

frontal, temporal, occipital y parietal [2]. Las neuronas piramidales en la corteza [3], mediante el mapeo de una naturaleza de picos probabilísticos, se puede relacionar con el circuito neuronal su función para el aprendizaje emocional y la cognición, a niveles de espacio-tiempo: esqueleto de microtúbulos (de largo hasta 50 micrómetros, ancho de 23 a 27 nm, un diámetro interior entre 11 y 15 nm), dendritas (alrededor de 2  $\mu\text{m}$  de longitud, aproximadamente 5-7 en número), espinas (volumen de cabeza de 0,01-0,8  $\mu\text{m}^3$ ), axones (diámetro un micrómetro ( $\mu\text{m}$ ) de ancho, el más grande hasta 20  $\mu\text{m}$ ) and soma de neurona (4 a 100 micrómetros de diámetro), enzimas (diámetro globular de 3-7 nm) y función de red neuronal.

El esqueleto de microtúbulos es un nanoespacio-tiempo de localización en el que la superposición y la simultaneidad se acercan a la máxima expresión. La emisión de desplazamiento de electrones de hidrógeno de la línea de 21 cm, que actúa como una antena, impacta en las moléculas de tubulina en la membrana, que desempeña un rol de receptor vibratorio. La baja frecuencia de 21 cm supera el nano volumen de localización de 23 nm que restringe el espacio-tiempo y podría irradiarse fuera del esqueleto de microtúbulos. Sin embargo, los fotones del espectro visible podrían estar incluidos y son capaces de circular, dentro del esqueleto de microtúbulos. Por lo tanto, la estructura dimensional del espacio-tiempo condiciona la mecánica cuántica. Esta interacción indica unificación a nivel de mecánica microscópica y cuántica, aún por dilucidar.

La disipación de entropía del sistema previene la dominancia del principio de reversibilidad microscópica. La ausencia de eventos vectoriales es equivalente al caos.

## CAPÍTULO 3

### **El plegamiento molecular de AC en la fase hidrofílica coordinativa de $Mg^{2+}$ configura la entalpía y con entrada de $Ca^{2+}$ conforma una fase hidrofóbica para un eje de disipación de entropía en los microtúbulos**

La incubación con noradrenalina (NA) de membranas aisladas del cuerpo estriado, la corteza y el hipotálamo de cerebro de rata mostró que se requiere  $Mg^{2+}$  iónico para la respuesta neurotransmisora activadora de la adenilato ciclasa (AC).

La adrenalina estimula el AC-III en el hígado humano para movilizar la energía almacenada en la grasa [4] en la respuesta de *fight-or-flight* (“pelear-o-escapar”). El efecto de la adrenalina es a través de una cascada de señalización de proteínas G (proteínas de unión a nucleótidos de guanina), que actúan como interruptores moleculares dentro de las células y transmiten señales químicas, desde el exterior de la célula a través de la membrana hacia el interior de la célula (citoplasma).

La proteína AC está organizada con 6 segmentos transmembrana, luego el dominio citoplasmático C1, luego otros 6 segmentos de membrana y luego un segundo dominio citoplasmático C2. Esto está precedido por un término amino corto y variable. Hay dos grandes dominios citoplasmáticos homólogos (C1 es más grande, con 360 a 390 aminoácidos y C2 con 255 a 330 aminoácidos) similares entre sí.

Las secuencias de aminoácidos muestran que AC contiene dos regiones: M1 y M2. Los subdominios C1a y C2a son homólogos y forman un “dímero” intramolecular que forma el sitio activo. Las regiones más pequeñas C1b y C2b parecen estar involucradas en la regulación de la actividad catalítica.

Una prolina de dímero intramolecular permite que se doble para el deslizamiento común de C1 y C2 para organizar dominios reactivos: un sitio de coordinación hidrofílico del  $Mg^{2+}$  en función exergónica y un estado hidrofóbico del  $Ca^{2+}$  unido en función endergónica [5]. Las partes importantes para la función son el extremo N y los subdominios/regiones C1 y C2 son segmentos polipeptídicos homólogos asimétricos con puentes de H, que forman un “dímero” intramolecular para una función integrada del sitio activo en dos etapas.

AC está glicosilado y muestra varios sitios potenciales para la fosforilación. La enzima muestra una inhibición sin salida dependiente de  $Ca^{2+}$  y una inhibición del sitio P por los análogos de adenosina. La descomposición de los intermedios cinéticos en los grupos R dentro de las estructuras de sitios activos compartidos de AC da como resultado el producto P1 de la primera etapa: AMP y pirofosfato (PPi), más la ruptura de puentes de H. Las regiones C1 y C2 se deslizan por sí mismas para reconstruir dinámicamente en las mismas cadenas polipeptídicas una secuencia de puentes de H diferencial de entradas de entalpía mediante el acoplamiento de clúster de agua. Ruptura de puentes de H favoreciendo el eje vectorial de transiciones exergónicas entre entalpía y entropía.

Así, responde en una segunda etapa al  $Ca^{2+}$  liberado por el influjo  $Ca^{2+}/CaM$ , permitiendo que los sustratos  $S_2$ , el ciclo endergónico de AMP y el agua acoplada se agrupan en los productos P2': cAMP y liberación de agua libre (figure 1). Las moléculas de agua se reconfiguran en dímeros ( $H_2O \sim OH_2$ ).

Los AC unidos a la membrana animal pertenecen a la clase IIIa. Se requiere obligatoriamente  $Mg^{2+}$  en exceso para la unión del sustrato Mg-ATP en el sitio activo. Una primera fase produce AMP y una segunda fase cAMP actúa como un segundo mensajero para otras proteínas y los canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos.

La formación de cAMP depende de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs). PKA activada por cAMP que activa la pequeña proteína de unión a GTP Rap1 y los canales activados por nucleótidos cíclicos (CNGCs). Las funciones de señalización de la respuesta a cAMP incluyen el control del metabolismo, la transcripción de genes y la actividad de los canales iónicos, la actividad que modula el diálogo (*crossstalk*) entre vías de señalización, evidente en el caso de la señalización de  $Ca^{2+}$  tanto en células

neuronales como musculares. Las reacciones secundarias son responsables de eliminar el cAMP por hidrólisis o por salida de la célula.

Una respuesta dependiente de  $Mg^{2+}$  a los efectos activadores de la adrenalina y la subsiguiente inhibición por el calcio, sugiere la capacidad para una retroalimentación, asociado con cambios cíclicos en el potencial de membrana y la participación en una vía de memoria a corto plazo. La entrada de calcio en la célula inhibe la enzima. El incremento de cAMP activa la quinasa A y su actividad fosforiladora de proteínas, lo que permite una vía de memoria a largo plazo.

Se analizó la integración fisiológica entre psique y soma con el fin de obtener un marco molecular consistente. La señalización de las neuronas sensoriales activa la respuesta de *fight-or-flight* (pelear-o-escapar) en el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (eje HHS) y el páncreas, aumentando la producción de adrenalina, que en las suprarrenales estimula la secreción de glucagón e inhibe la liberación de insulina en el páncreas, distorsionando el ritmo pulsátil del metabolismo de la glucosa.

Esto aplana la modulación circadiana normal de los niveles de glucosa, para permitir que la tasa de generación y consumo de ATP supere los límites moduladores de la Carga de Energía (figure 5), y se oponen a la regeneración de las reservas de glucógeno y grasa que requieren ATP. Una señalización “en común” resulta del agotamiento de los metabolitos quelantes por las tendencias del equilibrio iónico, para aumentar el  $Mg^{2+}$  libre vs la disminución de los inhibidores CaATP,  $ATP^+$  y  $Ca^{2+}$ . Por lo tanto, integra una red de tejidos “en común” respuesta de AC dependiente de  $Mg^{2+}$  a NA en el cerebro y adrenalina en el tejido de la red hormonal, respondiendo que apoya a la función cerebral [9].

De ahí, la consolidación de circuitos neuronales, relacionados con el aprendizaje emocional y la afirmación de la memoria. El efecto activador se relaciona con un complejo enzima-NA, que pueden participar en la fisiología de la respuesta de *fight-or-flight* porque la incubación prolongada da como resultado un efecto inactivador sobre NA-AC, en la preparación de partículas del complejo enzimático transmembrana. Por lo tanto, concuerda con las observaciones fisiológicas que la etiología del estrés en el sistema adrenérgico se relaciona con patologías crónicas como la depresión.

El receptor de tirosina quinasa de insulina (IRTK, en inglés) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, en inglés) son activados por el ligando extracelular insulina y EGF. La vía MAPK/ERK

(Ras-Raf-MEK-ERK) señala desde la superficie de la célula para la transcripción del ácido desoxirribonucleico (ADN). El espín del  $e$  de átomos de H emite a 21cm desde antenas coordinadas, permitiendo que las señales débiles multineuronales se integren, para organizar su tiempo de disparo de los potenciales de acción, involucrados en el diálogo que evita los ruidos moleculares electromagnéticos.

La figura 1 muestra 11 pasos involucrados en la estructura termodinámica y función de transmembrana AC tipo 7. La enzima se expresa en todos los tejidos, predominantemente en múltiples procesos cerebrales tales como la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

La membrana hidrófoba de fosfolípidos neuronales muestra sus receptores externos involucrados en un desarrollo primordial de la evolución de la vida. En las neuronas se encuentra junto a la entrada de los canales iónicos  $Ca^{2+}/CaM$  para una reacción más rápida.

La estructura polipeptídica de AC muestra dependencia de prolina para doblarse en segmentos de los dos dominios asimétricos, integrado para deslizarse entre regiones reactivas que se separaron por la dinámica de ruptura de los puentes de H. Este último también está acoplado a la dinámica de funciones del ADN, las proteínas y los clúster de agua.

Una enzima AC purificada por membrana de partículas con BiBi RARE - dos sustratos (S) dos productos (P) - secuencia cinética. El estado hidrofílico por  $[Mg^{2+}] S_1$  en exceso de  $S_1' MgATP$  por la acción de masa del agua 55.5M. El clúster de agua  $(H_2O)_{n=3.4}$  – el subíndice “n” es el número de puentes de H – un promedio de  $55.5/3.4=16.3M$  para calcular la saturación cinética, pero aun no permitiendo procedimientos capaces de diferenciar entre el estado de saturación de los dos estados del agua. Sin embargo, a nivel de microtúbulos para la exclusión de entropía, los clúster de agua no podrían ingresar, pero los dímeros sí.

Se resolvieron ecuaciones de equilibrio múltiple para investigar los efectos individuales y separados de  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $ATP^+$ ; y sus complejos sobre la cinética de AC cerebral. Se determinaron los efectos de los metales divalentes y/o  $ATP^+$  en exceso en su participación en la formación de complejos. Por lo tanto, permitir la medición de valores de constantes cinéticas de afinidad aparente:  $K_m(MgATP) = 1.0$  mM,  $K_i(ATP^+) = 0.27$  mM,  $K_m(MnATP) = 0.07$  mM, and  $K_i(CaATP) = 0.015$  mM.  $MgATP$ ,  $MnATP$ ,  $ATP^+$ , y  $CaATP$  demostraron competir por el sitio activo de la enzima.

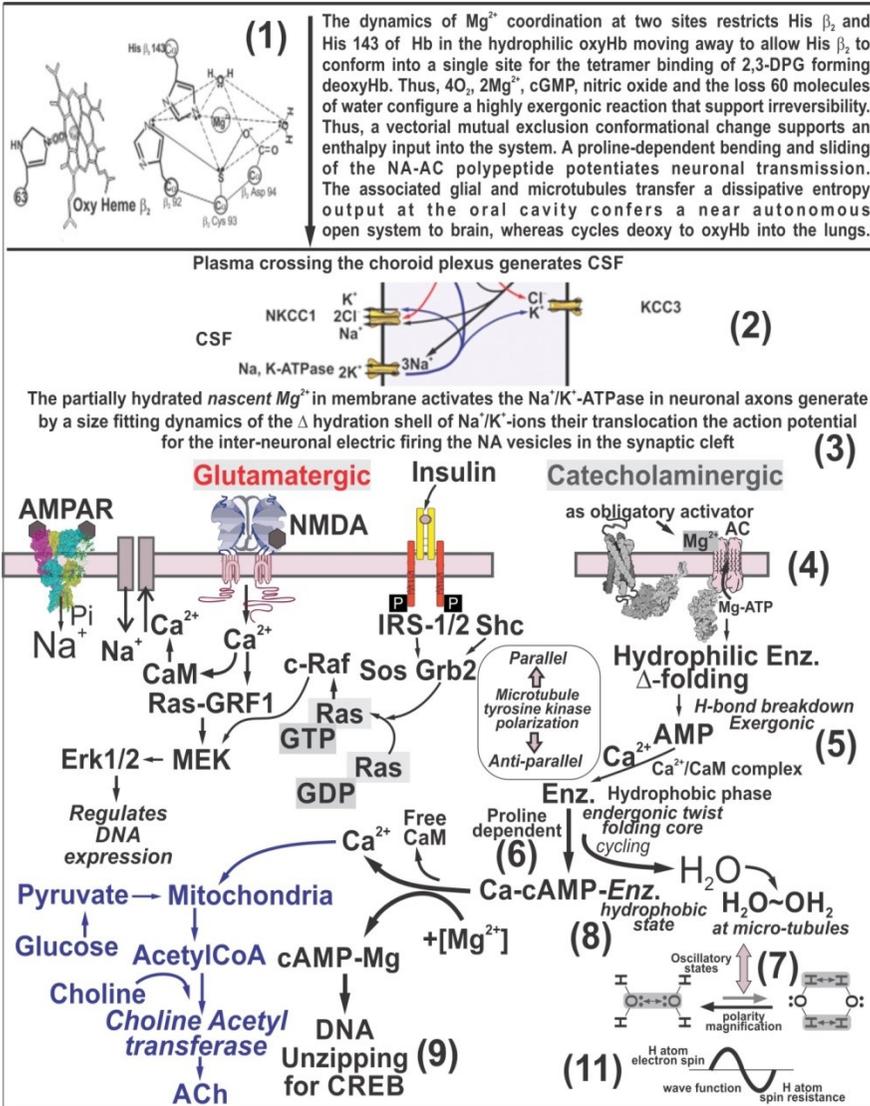


Figura 1: Catecolaminérgico integrado (vía adrenérgica, dopaminérgica, etc.). Transmisión sináptica glutamatérgica por tipo AMPAR, los receptores de glutamato ionotrópicos del canal iónico N-metil-D-aspartato (NMDA). La vía colinérgica está involucrada en la síntesis, la secreción de reserva, la interacción del receptor y la lisis de la acetilcolina.

Por lo tanto, se propone que los metabolitos endógenos con una fuerte actividad de ligando para metales divalentes, como el citrato y algunos aminoácidos, se integran en un control de retroalimentación de metabolitos de la enzima a través de la liberación de  $\text{ATP}^+$  de  $\text{MgATP}$ . Los flujos de  $\text{Ca}^{2+}$  pueden participar en la regulación endógena de la adenilato ciclasa al modificar el nivel de  $\text{CaATP}$ .

Se realizaron estudios experimentales en cortes de corteza cerebral, hipotálamo y cuerpo estriado de cerebro de rata para obtener preparaciones de membranas de partículas [7] [8] [9] a 1 mM-ATP constante, las curvas de saturación de  $\text{Mg}^{2+}$  muestran que la adición de 0,1 mM-NA aumenta el  $V_{\text{max}}$  aparente para  $\text{Mg}^{2+}$  en un 300 % en las partículas del cuerpo estriado y en un 280 % en las partículas de la corteza. A 10 mM- $\text{MgCl}_2$ , la adición de 0,1 mM-NA aumentó en un 800 % la actividad AC de las partículas del cuerpo estriado [10]. El eje HHS mediado por AC activado por NA. El análisis indica una masa molecular nativa de más de 200 kDa.

El proceso muestra la exclusión mutua vectorial entre grupos R, participando en la conversión de un núcleo catalítico de dominio hidrofílico a hidrofóbico, lo cual no podría proceder para un cambio simultáneo de dirección de estado hidrofóbico a hidrofílico de la configuración del sitio activo que sería una inhibición sin salida. El receptor ligado a la proteína G cambia su estado de disociación como  $G_i$  inhibitor, liberando la  $G_z$  alfa de  $\beta\gamma$ .

Por lo tanto, es necesario el tercer paso adicional, en el que el sitio activo central de la enzima requiere ser liberado del atrapamiento endergónico a la etapa hidrofóbica. Por lo tanto, se requiere la entrada de  $\text{Mg}^{2+}$  en exceso del sustrato  $\text{Mg-ATP}$  para desplazar el  $\text{Ca}^{2+}$  del complejo enzimático  $\text{Ca}^{2+}$ , que añade una tercera etapa para el retorno del sitio activo a un estado catalítico. Esto implica el acoplamiento a la ruptura de puentes de H para iniciar la formación obligatoria de un complejo  $\text{Mg-AC}$ , un paso altamente exergónico antes podría reaccionar con el sustrato  $\text{Mg-ATP}$ .

El proceso podría ser termodinámico caracterizado por un vector de sentido hidrofílico a hidrofóbico, en el que un solo polipéptido no podría mostrar reversibilidad porque una operación de exclusión mutua para los dos dominios del núcleo del sitio activo no puede coexistir en la misma configuración simultáneamente. En una primera etapa los residuos de aminoácidos (grupos R) que coordinan los iones conforman un núcleo activo para  $\text{Mg}^{2+}$ .

La presencia de una prolina en la cadena polipeptídica AC permite doblarse y deslizarse para reemplazar los grupos R de la primera etapa por otros que se unen a  $Ca^{2+}$ . Además, la interacción con la proteína quinasa C (PKC, en inglés), mediante la fosforilación de los grupos hidroxilo de los residuos de aminoácidos de treonina (grupos R), podría diferenciar y facilitar vías estructurales diferenciadas para los pasos de deslizamiento que involucran la secuencia de plegamiento.

El acoplamiento a la ruptura del puente de H permite eventos no reversibles. Pero la sustitución en otros sitios o para la retroalimentación depende de la saturación de la acción de masa por parte de los reservorios remanentes del clúster de agua.

Una etapa del  $Mg^{2+}$  hidrofílico precede a una etapa del  $Ca^{2+}$  hidrofóbico que mantiene un sentido exergónico a endergónico, que no podría proceder simultáneamente por las funciones opuestas de  $Ca^{2+}$  vs  $Mg^{2+}$ , separando eventos dentro de una sola vía como organizando la estructura proteica de AC para obtener energía cinética a partir de la transición funcional, durante la respuesta iónica en las etapas hidrofílica a hidrofóbica.

Los sentidos paralelos y antiparalelos permiten que la retroalimentación supere el principio de reversibilidad microscópica, cinéticamente AC es un sistema sincronizado para el flujo de energía dentro del polipéptido, desde un sentido vectorial hidrofílico a uno hidrofóbico, por el acoplamiento de las rupturas de puente de H no es reversible por la diferencia de concentraciones. Estos últimos, siempre mantienen la saturación por clúster de agua, debido a que el producto liberado a nivel micro-molar, no puede competir debido a su muy grande estado de dilución.

NA-AC como un sistema termodinámico de la propia enzima se plegó y se desplegó, para conferir estructuración/reestructuración dinámica para producir un evento de transición mediante la reorganización del sitio activo en una cinética direccional sin reversibilidad. Por lo tanto, opera dentro de una membrana compartimentada en una termodinámica de sistema abierto por acceso al sustrato y acoplado por la entropía disipativa de la ruptura del puente de H, circulando dentro de la vía de los microtúbulos como dímeros. Cuando la cavidad oral se convirtió en vapor en la atmósfera, el enfriamiento nocturno permite que el tamaño crezca espontáneamente por la formación de puentes de H en las gotas de agua y cuando llueve, la entropía desaparece de la tierra en su totalidad como sistema.

Los microtúbulos están contruidos por moléculas de tubulina magnetizadas para la función de túnel de preservar la estructura de los dímeros, mediante la interacción cuántica de los electrones en la función de espín-torque *up* y *down* como osciladores magnéticos. La función cuántica como antena de emisión de radio de microondas podría ser la de sincronizar el potencial eléctrico. Por lo tanto, una fracción del fotón total emitido hacia el cerebro se transfiere a través del axón/microtúbulo. Por lo tanto, los patrones de longitud de onda  $\lambda$  permiten el entrelazamiento cuántico de fotones del nano tiempo ( $10^{-9}$ s) cuántico en el axón/microtúbulo, operando en circuitos neuronales coordinando las respuestas de señalización transmembrana, integrando su tiempo de disparo para organizar el *crossstalk* (diálogo), evitando ruidos neuronales electromagnéticos.

Estudios médicos por Electroencefalografía registra un electrograma de la actividad eléctrica en el cuero cabelludo, para representar la actividad macroscópica de la capa superficial del cerebro debajo del cráneo. La resonancia magnética nuclear de núcleos atómicos es capaz de absorber energía de radiofrecuencia, cuando se coloca en un campo magnético externo, la evolución de la polarización de espín. Esta contracción-dilatación espacial de la emisión durante los desplazamientos Doppler: al azul, achicando la distancia entre neuronas, y al aumentar la distancia, como un corrimiento al rojo.

Por lo tanto, permitir el *crossstalk* neuronal emitida en la línea de 21 cm del puente de H por el corrimiento Doppler nano de la modificación del espectro de frecuencia. Ésta se diferencia por la resonancia magnética nuclear (RMN), en tejidos como el cerebro, correspondiente al efecto Doppler como métrica de la conectividad neuronal.

El lenguaje de crianza hormonal de la madre y el niño lleva al niño a una madurez cerebral capaz de reconocer las expresiones faciales de sonido. Por lo tanto, podría conducir a crear una manifestación Doppler de conectividad neuronal y redes diferenciadas, por señales duales on/off en una secuencia, vías para registros automáticos de sonidos, de la emisión de antenas neuronales por *crossstalk* neuronal, durante el aprendizaje de idiomas.

La conexión de circuitos neuronales como conectomas manifiesta el Efecto Doppler por medio de la resonancia magnética nuclear (RMN). Los patrones de aprendizaje codificados por circuitos neuronales para el

reconocimiento de la conectividad neuronal se desarrollan a partir de la interacción asociativa hormonal del bebé.

El código Morse de secuencias de dos señales y duraciones diferentes puede tener un equivalente organizativo de señalización, podría ilustrar cómo la dinámica neuronal podría haber codificado el lenguaje.

## **Sistema glutamatérgico NMDA y AMPAR**

Las proteínas integrales de membrana de los receptores ionotrópicos de glutamato son canales iónicos controlados por ligandos que son activados por neurotransmisores: glutamato, D-serina y glicina, compuestos por cuatro grandes subunidades (>900 residuos) que forman un poro de canal iónico central una arquitectura similar para todas las subunidades conocidas del receptor de glutamato, incluyendo AMPA, kainate, NMDA que controla el aprendizaje y la memoria de la plasticidad sináptica, etc. Sin embargo, la unión de los ligandos normalmente no es suficiente para abrir el canal, ya que puede estar bloqueado por iones  $Mg^{2+}$ , que solo se eliminan cuando la neurona está suficientemente despolarizada. Por lo tanto, el canal actúa como un “detector de coincidencias” y solo una vez que se cumplen ambas condiciones, el canal se abre y permite que los iones cargados positivamente (cationes) fluyan a través de la membrana celular.

El sistema glutamatérgico es la principal transmisión excitadora del cerebro de los mamíferos: el aminoácido (glutamato/aspartato) en el cuerpo o el cerebro incluye agonistas de receptores e inhibidores de la recaptación. Por lo tanto, está mediado principalmente a través del receptor de glutamato tipo AMPA (AMPA). El patrón de distribución de las áreas corticales de la corteza cerebral (proyecciones corticostriatales) en el cuerpo estriado hace que los circuitos de los ganglios basales se segreguen funcionalmente.

La regulación de este receptor subyace a muchas formas de plasticidad sináptica. En particular, la fosforilación de GluR1, una subunidad AMPAR, por PKA en la serina 845 (S845) aumenta la probabilidad máxima de canal abierto y es permisivo tanto para la expresión sináptica del receptor como para la potenciación a largo plazo (LTP), dependiente del receptor NMDA (NMDAR).

Las áreas corticales asociativas de los lóbulos frontal, parietal y temporal envían proyecciones al núcleo caudado y al putamen precomisural. Las

cortezas límbicas, la amígdala y el hipocampo terminan preferentemente en el cuerpo estriado ventral. Las espinas dendríticas de las neuronas espinosas medianas (MSNs, en inglés) y las interneuronas de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)/parvalbúmina se dirigen a las proyecciones. Casi el 40% de todas las neuronas se clasifican como glutamatérgicas. La neurona-astrocito glutamatérgico es un elemento inseparable de las interacciones sinápticas en el cerebro.

El receptor NMDAR regula la plasticidad sináptica. El mecanismo de regulación de  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta$ AR mejora las corrientes de NMDAR a través de las vías cAMP-PKA, mientras que  $\alpha_2$ AR reduce la actividad de NMDAR al inhibir la misma vía o la secreción presináptica de glutamato.  $\alpha_1$ AR, que es un receptor acoplado a proteínas, disminuye la actividad de NMDAR a través de señales de PLC-IP3.

La fosforilación de GluR1, una subunidad AMPAR, por PKA en la serina 845 (S845) opera para una probabilidad óptima de canal abierto y es permisiva para la expresión del receptor sináptico y la potenciación a largo plazo (LTP, en inglés) dependiente del receptor NMDA (NMDAR).

En el sistema nervioso central, acetilcolina (ACh) en grupos de células de interneuronas, existen algunas vías colinérgicas de axón largo importantes como una proyección en el prosencéfalo basal al neocórtex del prosencéfalo, asociado a estructuras límbicas.

La regulación de la expresión génica es un componente importante de la acción de la insulina, que clásicamente se piensa que ocurre a través de la fosforilación, relocalización y/o procesamiento de reguladores transcripcionales aguas abajo de la cascada de señalización del receptor de insulina (IR). El mecanismo IR puede trasladarse al núcleo y formar complejos transcripcionales con la ARN polimerasa II, el factor 1 de la célula huésped y los factores de transcripción para regular la expresión génica, agregando una nueva vía complementaria para las acciones de la insulina.

La insulina es el regulador central del metabolismo, controla el equilibrio entre la utilización y el almacenamiento de combustible y regula la expresión génica de manera específica para tejidos y células. Así, mantiene los niveles de glucosa durante los ciclos de alimentación y ayuno.

## Vía MAPK/ERK (Ras-Raf-MEK-ERK)

El receptor de insulina (IR) activa la vía MAPK mediante la activación del complejo Shc-Grb2-Sos. La vía MAPK induce la proliferación celular. Esto inicia una amplia red de fosforilación de proteínas, incluida la fosforilación de IRS-1 que conduce a la activación de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/AKT con la activación de la vía de la quinasa RAS/MAP que media los efectos sobre el crecimiento y la proliferación.

La insulina altera bidireccionalmente las neuronas espinosas medianas (MSN, en inglés) del núcleo accumbens (NAc, en inglés). Transmisión glutamatérgica: interacciones entre activación de IR, encefalinas y endorfinas, y liberación de glutamato.

Los estudios de fMRI humanos muestran que la insulina influye en la actividad cerebral en las regiones que median la recompensa y la motivación. Las neuronas corticales y del hipocampo sugieren que la insulina influye en la transmisión excitatoria a través de mecanismos presinápticos y postsinápticos. La desregulación que acompaña a la obesidad está relacionada con el deterioro cognitivo, la depresión, la ansiedad y la motivación alterada que depende de la transmisión excitatoria de NAc [11]. La vía MAPK/ERK (Ras-Raf-MEK-ERK) envía señales desde un receptor en la superficie de la célula al ADN en el núcleo de la célula. La vía incluye muchas proteínas, como las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK).

La señal que inicia la vía MAPK/ERK (quinasas reguladas por señales extracelulares) fosforilando “encendido” o “apagado” para el cambio de activación de la proteína vecina. Esto permite que una proteína Ras (una GTPasa pequeña) intercambie una molécula de GDP por una molécula de GTP, activando el "interruptor de encendido/apagado" de la vía. La proteína Ras puede entonces activar MAP3K, que activa MAP2K, que activa MAPK.

El factor de transcripción forkhead family box O (FOXO), vía conservada en la evolución, tras la estimulación con insulina es fosforilado por AKT, se unen a las proteínas 14-3-3 y, por lo tanto, se excluyen del núcleo, limitando su capacidad para regular la expresión génica. La insulina promueve la fosforilación de los factores de transcripción FOXO y la fosforilación y el procesamiento de la proteína de unión al elemento

regulador de esteroides 1c (SREBP-1c). Mediante las combinaciones de modificaciones postraduccionales, los FOXO sirven como un “código molecular” para detectar estímulos externos y activar regiones específicas del genoma.

## CAPÍTULO 4

### Sistema catecolaminérgico o adrenérgico

Sistema catecolaminérgico o adrenérgico: los neurotransmisores de catecolaminas incluyen dopamina, adrenalina (AD) y noradrenalina (NA).

Otro neurotransmisor del sistema catecolaminérgico se produce en las vesículas sinápticas cuando la dopamina  $\beta$ -hidroxilasa convierte la dopamina en NA. Las células noradrenérgicas del sistema nervioso central están más concentradas en el locus coeruleus del tronco encefálico. NA se utiliza en el sistema nervioso autónomo simpático, donde su liberación por las neuronas posganglionares está mediada por el estrés. En la médula suprarrenal, la AD funcional en el cuerpo se deriva de NA a través de la feniletanolamina N-metil-transferasa. AD se libera en la sangre como una hormona del estrés que funciona como un neurotransmisor.

La degeneración de las neuronas adrenérgicas en el locus coeruleus que expresan receptores adrenérgicos C1, ubicado en el bulbo raquídeo ventrolateral rostral (RVLM, en inglés), hace que el sistema adrenérgico compense la pérdida.

La enfermedad de Parkinson (PD, en inglés) a menudo provoca una falla del sistema nervioso simpático, lo que hace que los pacientes sean vulnerables a las caídas.

El envejecimiento aumenta la actividad simpática y reduce la captación de NA debido a cambios en la morfología de los receptores adrenérgicos. Además, el estrés provoca la activación de los receptores adrenérgicos  $\beta_1$  que median en la lesión de las células endoteliales, lo que lleva a la aterosclerosis. Dichos eventos crónicos en los que se intensifican las respuestas al estrés hacen que la edad sea un factor de riesgo para afecciones cardiovasculares como hipertensión, arritmias ventriculares e insuficiencia cardíaca.

Las vías dopaminérgicas en el cerebro humano están involucradas en procesos fisiológicos y de comportamiento, incluidos el movimiento, la cognición, las funciones ejecutivas, la recompensa, la motivación y el control neuroendocrino. Cada vía es un conjunto de neuronas de proyección, que consta de neuronas dopaminérgicas individuales o neuronas de dopamina.

Las cuatro vías dopaminérgicas principales son la vía mesocortical, la vía nigroestriatal, la vía tuberoinfundibular y la vía mesolímbica. Otras vías dopaminérgicas incluyen el tracto hipotálamoespinal y la vía incertohipotalámica.

Las neuronas dopaminérgicas de las vías dopaminérgicas sintetizan y liberan el neurotransmisor dopamina. Las enzimas tirosina hidroxilasa y dopa descarboxilasa son necesarias para la síntesis de dopamina. La dopamina se almacena en el citoplasma y vesículas en las terminales del axón. La liberación de dopamina de las vesículas se desencadena por la despolarización de la membrana inducida por la propagación del potencial de acción. Los axones de las neuronas dopaminérgicas se extienden a todo lo largo de su vía designada.

## **La comunicación hormonal Madre-Hijo**

La atrofia del bulbo olfativo de los mamíferos conduce a los humanos a necesidades cerebrales motoras y de readaptación. Por lo tanto, la comunicación hormonal transitoria de la saliva de los bebés permite que el propio cerebro mejore la velocidad, mediante la mielinización de los axones. Después de tres años, los bebés muestran una amígdala e hipocampo funcionales, pero aún tienen partes del cerebro frontal subdesarrolladas.

Los receptores hormonales 7-transmembrana (7TM) que se unen a la noradrenalina (NA) activan la adenilato ciclasa (AC). Las dendritas en la cavidad oral del eje NA-AC-Hipotalámico (CO-NA-AC-HT) tienen axones a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Su función es modular el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HHS) y sus secreciones hacia las arteriolas capilares que irrigan la cavidad oral.

La barrera hematoencefálica (BCSFB, en inglés) es una barrera líquido-encefálica que se compone de un par de membranas que separan la sangre del líquido cefalorraquídeo (LCR) a nivel capilar y el LCR del tejido cerebral.

El plexo coroideo produce y secreta la mayor parte del LCR del sistema nervioso central, son células endoteliales que rodean un núcleo de capilares y tejido conjuntivo laxo, operando como un sistema abierto acoplado al flujo de entrada de  $Mg^{2+}$ , seguido por el flujo reversible de  $Ca^{2+}$  de la calmodulina (CaM).

La relación termodinámica entre estructura y función requiere una red de astrocitos para la circulación después de la ruptura del puente de H. Los grupos R hidratados en las proteínas están en exclusión mutua con los deshidratados en la transición de oxiHb a deoxiHb y plasma a LCR.

CREB (cAMP response element-binding, en inglés) a través de receptores estimuladores o inhibidores ( $R_s$  y  $R_i$ ) en la fosforilación de la proteína G podría estimular las recompensas de señalización, durante etapas de plasticidad neuronal, permitiendo mecanismos para el desarrollo de conectomas.

El CREB caracteriza la implementación de la transcripción por un Mg-cAMP para abrir el ADN de doble cadena, en regiones específicas para un interruptor de encendido y apagado para la síntesis de ARN. Insulinotrópica hormona liberadora de cortisol (CRH, en inglés) es inactivada debido a una reducción de ATP y cAMP, y pérdida de oscilaciones de  $Ca^{2+}$  intracelular.

El aprendizaje emocional permite eludir las limitaciones genéticas del cerebro no maduro para obtener una autocognición, que adapta a los individuos a los lazos familiares y sociales a nivel inconsciente. El aprendizaje experiencial genético versus ambiental es el camino a lo largo del contexto de crianza del desarrollo de la inteligencia emocional, que no está directamente relacionado con un marco genético.

El aprendizaje de una comunicación de crianza hormonal entre el bebé y la madre se convirtió en un escenario para la experiencia de aprendizaje de adquirir correlaciones entre los sonidos y movimiento de los músculos de la cara, para expresiones que permiten que las neuronas imitativas/espejo reemplacen lentamente la comunicación hormonal de la madre por el lenguaje del comportamiento familiar.

Los genes representan entre aproximadamente el 50% y el 70% de la variación en la cognición a nivel de población. Un conectoma es un mapa completo de conexiones neuronales en el cerebro y puede considerarse como su “diagrama de cableado”. El sistema nervioso de un organismo está formado por neuronas que se comunican a través de sinapsis. Un

conectoma se construye rastreando la neurona en un sistema nervioso y mapeando dónde se conectan las neuronas a través de las sinapsis.

Durante la infancia, las habilidades cognitivas mejoran dramáticamente para hacer al ser humano capaz de múltiples actividades diferenciales: académicas, sociales, profesionales, etc.

Se ha demostrado que las diferencias en el coeficiente de inteligencia (CI) entre individuos tienen un gran componente hereditario. Sin embargo, no significa que a nivel de grupos exista evidencia de un componente genético que diferencie a los grupos raciales.

Los resultados sugieren una sincronización entre las diferencias relacionadas con el género en la red cerebral y el comportamiento. Dado que durante la crianza el comportamiento de la madre se diferencia para condicionar al niño para que se ajuste a una diferenciación sexual que se desarrolla naturalmente en los hombres, por un prefrontal a la corteza visual y en la mujer por conectomas transversales.

Una conectividad estructural más fuerte en las funciones motoras, sensoriales y ejecutivas coincidió con habilidades espaciales y motoras más altas en los hombres. En los hombres, existe una mayor conectividad neuronal dentro de un hemisferio del cerebro. Por lo tanto, sugiere que los cerebros de los hombres están estructurados para facilitar la conectividad y la coordinación entre la percepción y la acción.

En las mujeres existen conexiones neuronales más fuertes entre ambos hemisferios cerebrales, lo que facilitaría la comunicación entre la mente analítica y la intuición. En las mujeres, las subredes asociadas con la cognición social, la atención y la memoria mostraron una mayor conectividad, lo que fue consistente con mayores habilidades cognitivo-sociales y de memoria en las mujeres que en los hombres.

No se han encontrado diferencias en el tamaño del cuerpo calloso ni en la sustancia blanca, que permite que los dos lados del cerebro se comuniquen entre sí.

Estos son estudios de patrones humanos resultantes de la interacción de la separación madre-hijo, en relación con la disminución de la metilación del gen del receptor de glucocorticoides del estrés posttraumático de la vida temprana. Así, en la familia se manifestó una frustración de inmigrantes no aceptados: a un nivel infantil condicionando el autismo.

Los microtúbulos (MTs) hormonales madre-bebé [\[12\]](#) permiten la comunicación en un cerebro inmaduro aprendizaje experiencial. La

sincronización en el nano-oscilador espín-torque como señales de antenas de frecuencias de microondas participa en las asociaciones emocionales superando el dominio genético por ya haber alcanzado el desarrollo de circuitos neuronales que usan lenguaje. Este período podría permitir efectivamente a los humanos diferenciarse y evolucionar [\[13\]](#) , hasta desarrollar la escritura.

## CAPÍTULO 5

### Ciclo celular

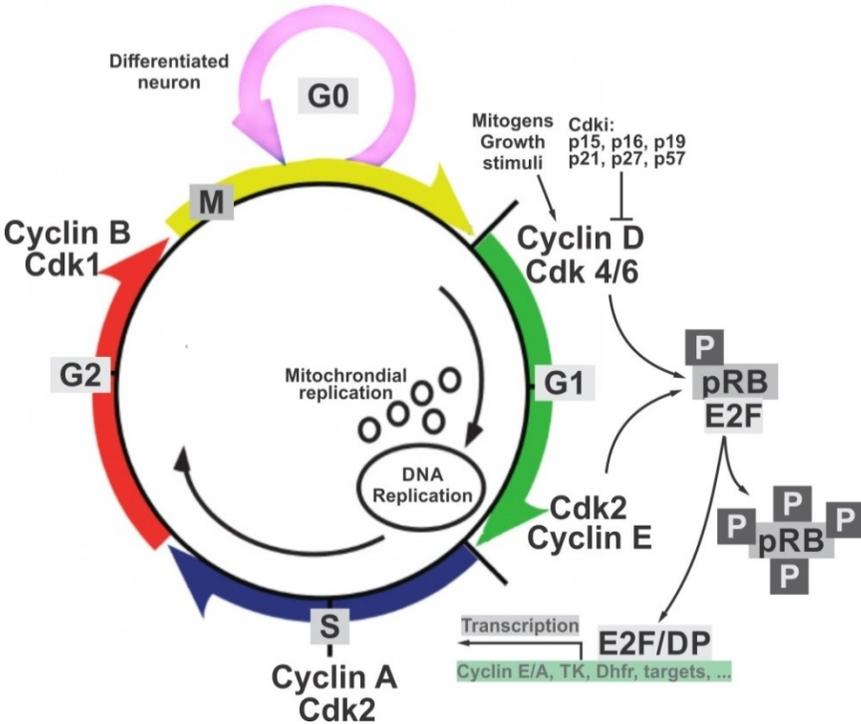
El desarrollo del sistema nervioso central de los vertebrados depende de una cascada compleja de procesos biológicos que incluyen la división mitótica, la reubicación de las neuronas migratorias y la extensión de los procesos axonales y dendríticos. Cada uno de estos eventos celulares requiere el diverso repertorio funcional del citoesqueleto de microtúbulos para la generación de fuerzas, ensamblaje de complejos macromoleculares y transporte de moléculas.

El hipotálamo secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, en inglés) de sus neuronas de expresión. La glándula pituitaria anterior produce hormona luteinizante (LH, en inglés) y hormona estimulante del folículo (FSH, en inglés), y las gónadas producen estrógeno y testosterona. Los esteroides sexuales gonadales actúan en bucles de retroalimentación negativa y positiva para regular los circuitos reproductivos en el cerebro, incluidos las neuronas kisspeptina, modulando así el estado general del eje hipotálamo-pituitario-gonadal (HPG, en inglés) [14]. Los puntos de control en el ciclo celular indican que las neuronas no pueden avanzar más.

El objetivo mecánico del complejo de rapamicina (mTORC, inglés) es un sensor de nutrientes/energía/redox que controla la síntesis de proteínas. mTORC1 es modulado por rapamicina, insulina, factores de crecimiento, ácido fosfatídico, ciertos aminoácidos y sus derivados (l-leucina y ácido  $\beta$ -hidroxi  $\beta$ -metilbutírico), síntesis de proteínas, estímulos mecánicos y estrés oxidativo. Manifiesta la desregulación de la señalización en la progresión del cáncer, la diabetes y el proceso de envejecimiento [15] [16] [17].

El eje hormonal HPG desregulado conduce a una aberración en la menopausia y la andropausia promueve la reentrada en el ciclo celular (diosis) y la eventual disfunción y muerte de las neuronas. Las vías de

señalización del ciclo celular en la replicación del ADN, la replicación del ADN mitocondrial, la fosforilación de tau y el procesamiento alterado de A b PP. Esta desregulación conduce a una alteración del metabolismo de los iones metálicos y al estrés oxidativo.



**Figura 2: El ciclo celular consta de dos fases principales: interfase (G1, S, G2) y mitosis.** Durante la interfase, la célula crece y replica su ADN. En la fase de mitosis, la célula sufre una división nuclear. La función del mitógeno desencadena la transducción de señales de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) para la mitosis. El G1 está controlado por mitógenos, la progresión del ciclo conduce a un punto de restricción sin mitógenos, como la quinasa activada por mitógenos. Las células cancerosas pierden su dependencia de los mitógenos. El eje hipotálamo-pituitario-gonadal (HPG) se refiere al hipotálamo, la glándula pituitaria y las glándulas gonadales, como si estas glándulas endocrinas individuales fueran una sola entidad, controles como los sistemas reproductivo e inmunológico y desarrollo y regulación como los sistemas reproductivo e inmunológico y envejecimiento en los animales.

Las señales hormonales estimulan la interfase de la división celular y se inhibe la finalización de la metafase. La serie de quinasas de RAF a MEK a MAPK es una cascada, con regulación de retroalimentación y amplificación de señal.

Cascada de quinasa: Ras activado luego activa la actividad de proteína quinasa de una quinasa RAF. La quinasa RAF fosforila y activa una quinasa MAPK/ERK (MEK1 o MEK2). La MEK fosforila y activa una proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK). RAF y MAPK/ERK son proteínas quinasas específicas de serina/treonina. MEK es una serina/tirosina/treonina quinasa.

En un sentido técnico, RAF, MEK y MAPK son todas quinasas activadas por mitógenos, al igual que MNK. MAPK, “quinasas reguladas por señales extracelulares” (ERK) y “proteínas quinasas asociadas a microtúbulos” (MAPK).

Regulación de la traducción y transcripción: Tres de las muchas proteínas que son fosforiladas por MAPK. Un efecto de la activación de MAPK es alterar la traducción de ARNm a proteínas. MAPK fosforila la proteína ribosomal S6 quinasa (RSK) 40S. Esto activa RSK, que, a su vez, fosforila la proteína ribosómica S6.

MAPK regula las actividades de varios factores de transcripción. MAPK puede fosforilar C-myc. MAPK fosforila y activa MNK, que, a su vez, fosforila CREB. MAPK regula la transcripción del gen C-Fos. Al alterar los niveles y las actividades de los factores de transcripción, MAPK conduce a una transcripción alterada de genes que son importantes para el ciclo celular.

Papel de la señalización de mitógenos en la progresión del ciclo celular: la presencia de mitógenos y factores de crecimiento desencadena la activación de tirosina quinasas receptoras canónicas como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, en inglés) que conduce a su dimerización y posterior activación de la pequeña GTPasa Ras. Esto luego conduce a una serie de eventos de fosforilación *downstream* (aguas abajo) en la cascada de MAPK (Raf-MEK-ERK), lo que resulta en la fosforilación y activación de quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK, en inglés). La fosforilación de ERK da como resultado una activación de su actividad quinasa y conduce a la fosforilación de sus muchos objetivos *downstream* involucrados en la regulación de la proliferación celular. En la mayoría de las células, se requiere alguna forma de actividad sostenida (ERK) para que

las células activen los genes que inducen la entrada en el ciclo celular y suprimen los reguladores negativos del ciclo celular.

Control de retroalimentación *downstream* (aguas abajo) y generación de un interruptor G1/S biestable: el punto de restricción (punto R) se ha relacionado con varias actividades involucradas en la regulación de la transición G1-S del ciclo celular de los mamíferos. Las señales de crecimiento y mitógeno se transmiten *downstream* de la vía ERK y se incorporan en múltiples bucles de retroalimentación positiva para generar un interruptor biestable en el nivel de activación de E2F (es un grupo de genes que codifica una familia de factores de transcripción en eucariotas superiores). La segunda vía es el resultado de la activación de ERK que conduce a la acumulación de complejos activos de ciclina D y Cdk4/6 que desestabilizan Rb a través de la fosforilación y sirven además para activar E2F y promover la expresión de sus objetivos.

Bucle de retroalimentación positiva adicional por parte de E2F sobre sí mismo, ya que su propia expresión conduce a la producción del complejo activo de ciclina E y CDK2, que además sirve para bloquear la vía de una célula de entrar en la fase S. La mayoría de las células responden de manera similar a un interruptor al entrar en la fase S. Este interruptor E2F biestable estimulado por mitógeno exhibe histéresis, ya que se inhibe el regreso de las células a G1 incluso después de la retirada del mitógeno posterior a la activación de E2F.

Procesamiento de la señal de la vía ERK: la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada extracelularmente del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-ERK/MAPK) estimulada por EGF es fundamental para la proliferación celular, la separación temporal entre la señal y la respuesta.

Integración de mitógenos y señales de estrés en la proliferación: las células hijas que comienzan sin proteínas de señalización significativas después de la división, el ARNm de ciclina D1 inducido por mitógenos/ERK y la proteína p53 inducida por daños en el ADN, ambos factores de larga duración en las células, se pueden heredar de forma estable de células madre tras célula división. Las perturbaciones químicas que utilizan inhibidores de la señalización de ERK o inductores de la señalización de p53 en las células madre sugieren que las células hijas con niveles altos de proteína p53 y niveles bajos de transcritos de ciclina D1 ingresaron principalmente a G0, mientras que las células con niveles altos

de ciclina D1 y niveles bajos de p53 son más probables para volver a entrar en el ciclo celular.

Las tirosina quinasas receptoras (RTKs, en inglés) son los receptores de superficie celular de alta afinidad para muchos factores de crecimiento polipeptídicos, citoquinas y hormonas. De los 90 genes únicos de tirosina quinasa identificados en el genoma humano, 58 codifican proteínas receptoras de tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras son parte de la familia más grande de proteínas tirosina quinasas, que abarca las proteínas tirosina quinasa receptoras que contienen un dominio transmembrana, así como las tirosina quinasas no receptoras que no poseen dominios de transmembrana.

Para propagar su genoma de una célula a la siguiente, cada progenitor debe duplicar y segregar con éxito su complemento de cromosomas. Esto requiere la formación de un huso mitótico bipolar en prometafase, seguido de la generación de fuerza para separar las cromátidas hermanas. Ayudados por los cinetocoros, los microtúbulos se encargan de la tarea de buscar y capturar los cromosomas. La citocinesis juega un rol activo a lo largo de la metafase.

Tras la inducción de la anafase, una promoción de microtúbulos complejos transloca rápidamente los cromosomas adjuntos a cualquier extremo de la corteza celular (migración nuclear intercinética) [18].

## **Dialogo (*crosstalk*) entre los sistemas insulino/glutamatérgico y el catecolaminérgico**

La tirosina quinasa del receptor de insulina (IRTK, en inglés) se estudió mediante múltiples ecuaciones de equilibrio para resolver el efecto separado e individual de los metales divalentes iónicos, los nucleótidos libres y sus especies queladas. La IRTK basal es activada por cationes metálicos divalentes cuando están presentes en exceso del requerido para la formación de sustrato, lo que indica la presencia de un sitio regulador dependiente de cationes divalentes en la quinasa. El orden de activación para la actividad basal fue  $Mn^{2+}$  mayor que  $Co^{2+}$  mayor que  $Mg^{2+}$  y  $Ca^{2+} = 0$ .

Por lo tanto, las actividades de IRTK y adenilato ciclasa (AC) están sujetas a modulación no solo por fluctuaciones en la concentración de ATP intracelular y las concentraciones relativas de intermediarios metabólicos fosforilados.

En el hígado, IRTK interactúa de manera mutuamente inclusiva con AC para el sustrato de metal-ATP y metal divalente libre. Las curvas de saturación de  $\text{CaCl}_2$  en presencia de  $\text{MnCl}_2$  constante y  $\text{MgCl}_2$  creciente mostraron que la afinidad de IRTK por  $\text{Ca}^{2+}$  disminuye y la afinidad por CaATP aumenta con  $\text{Mg}^{2+}$  creciente. Por lo tanto, sugiere que IRTK contiene tres sitios para la interacción con cationes de metales divalentes: un sitio MeATP (activo), un sitio regulador y un sitio dependiente de metales que actúa para acoplar el receptor con la quinasa [19].

La insulina regula la homeostasis de la glucosa, manteniendo los requerimientos de energía para diferentes funciones neuronales, y está involucrada en el crecimiento de neuritas. La fosforilación de residuos de serina y treonina en la subunidad  $\beta$  del receptor por ésteres de forbol o catecolaminas da como resultado una disminución en la actividad de IRTK. La presencia de una proteína fosfotirosina fosfatasa unida a la membrana puede desempeñar un papel en la regulación de la actividad de IRTK.

La liberación de insulina es estimulada por la estimulación del receptor beta-2 e inhibida por la estimulación del receptor alfa-1. El cortisol, el glucagón y la hormona del crecimiento antagonizan las acciones de la insulina en momentos de estrés. La insulina inhibe la liberación de ácidos grasos por la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo y más recientemente se ha caracterizado el efecto específico en el cerebro.

Los cationes metálicos divalentes ( $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ) implican la activación y regulación de la actividad IRTK [20]. Los intermediarios metabólicos fosforilados producidos durante la glucólisis y la gluconeogénesis regulan la actividad de IRTK y AC.

El tiocianato ( $\text{SCN}^-$ ), además de ser un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico, es capaz de citoproteger contra la lesión de la mucosa inducida por etanol ácido in vivo y de relacionar esta citoprotección con la secreción de  $\text{HCO}^-$  y  $\text{K}^+$  en la lumen gástrico (cavidad interna) in vitro [21].

IRTK, al ser activado por la insulina, aumenta el flujo de glucosa a través de la vía glucolítica y AC en el cuerpo, al ser activado por el glucagón, estimulará la gluconeogénesis.

Ambas vías dan como resultado un aumento en los metabolitos quelantes fosforilados y, por lo tanto, están sujetas a un mecanismo regulador integrador, ya que tanto IRTK como AC comparten moduladores positivos comunes. Si la tasa de utilización de estos metabolitos disminuye, su acumulación resultante puede funcionar como una señal para disminuir

las actividades de IRTK y/o AC a través de una disminución en la concentración de activación de metales divalentes.

Se investigaron las interrelaciones cinéticas y termodinámicas del sustrato peptídico (Val5-angiotensina 11), metal-ATP y cationes metálicos divalentes con IRTK de hígado de rata [22]. Los resultados de los estudios de velocidad inicial con diferentes sustratos de péptidos y MnATP indican que el mecanismo cinético para IRTK es de tipo secuencial y, por lo tanto, descarta una similitud con el mecanismo AC, una reacción de doble desplazamiento, caracterizada por el cambio de la enzima a una forma intermedia cuando ocurre la primera reacción de sustrato a producto (mecanismo de ping pong o Bi Bi).

Por lo tanto, el sustrato peptídico y el ATP metálico se unen a la quinasa antes de la liberación de los productos. MnADP fue un inhibidor competitivo lineal de MnATP y un inhibidor no competitivo del sustrato peptídico. Un pentapéptido sintético que contiene tirosina, Glu-Glu-Phe-Tyr-Phe (EEFYF), fue un inhibidor competitivo lineal del sustrato peptídico y un inhibidor no competitivo de MnATP. En consecuencia, los datos muestran que la fosforilación del sustrato peptídico se produce a través de un mecanismo Bi Bi de equilibrio aleatorio rápido en el que la quinasa tiene el potencial de reaccionar inicialmente con cualquiera de los dos sustratos.

Por el contrario, se encontró que los cationes metálicos divalentes y el metal-ATP interactúan con la quinasa de manera mutuamente inclusiva, con la unión del metal a la quinasa antes que al MnATP. Se encontró que los metales divalentes aumentan la afinidad de la quinasa por el metal-ATP pero no afectan la afinidad de IRTK por el producto metal-ADP. Por lo tanto, los metales divalentes, durante la reacción de asociación de la enzima con uno de sus sustratos para formar el complejo binario, aumentan la concentración relativa del complejo E-ATP frente al complejo E-péptido, introduciendo así un orden dependiente de la termodinámica para la interacción de los sustratos con la enzima.

Se ha descrito que los efectos *downstream* (aguas abajo) de la señalización de la insulina postsináptica del hipocampo incluyen la inhibición de las oscilaciones de  $Ca^{2+}$ , mediada por la activación de ERK y la entrada de  $K^+$ ; despolarización debido a la exocitosis mejorada de NMDAR; depresión a largo plazo como resultado de exocitosis de GluA1 y endocitosis de AMPAR que contiene GluA2 (receptor de  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-

metilsoxazol-4-propionato); excitabilidad reducida debido a la exocitosis mejorada de GABAAR; y aumento de la formación o supervivencia de la columna vertebral, mediada por la activación de PI3K.

Receptor de tirosina quinasa de linfoma anaplásico (ALK): este gen codifica un receptor de tirosina quinasa, que pertenece a la superfamilia de receptores de insulina [23]. Esta proteína comprende un dominio extracelular, un tramo hidrofóbico correspondiente a una región transmembrana de un solo paso y un dominio quinasa intracelular. La organización del sistema de microtúbulos incorpora movimiento motor para carga termodinámica, incorporando aporte de entalpía (paralelo) y exclusión de entropía (antiparalelo).

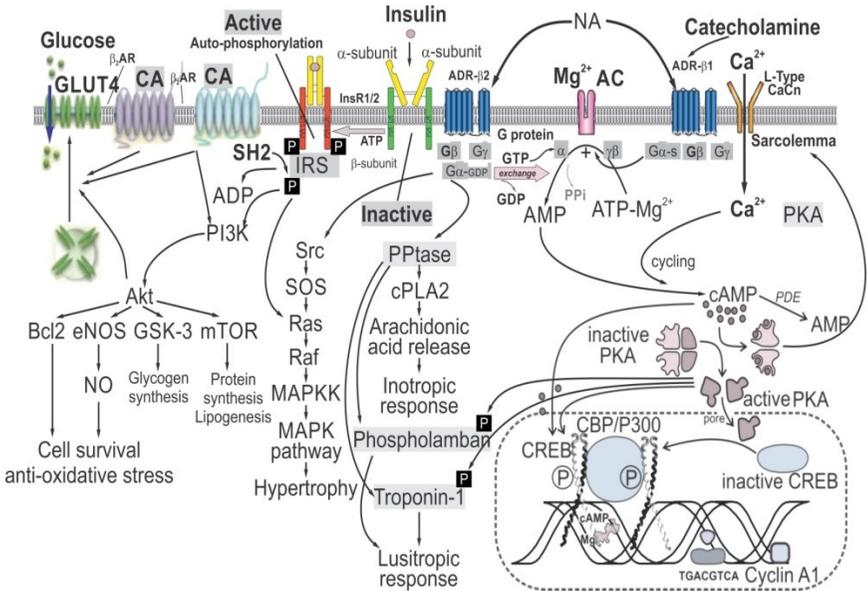
El diacilglicerol (DAG), el cAMP, el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y el ácido araquidónico que actúan desde el lado citoplasmático abre canales operados por segundos mensajeros (SMOC) en la membrana plasmática. Receptores de la superficie celular inositol 1,4,5-trifosfato (InsP3), que luego se difunde en la célula para activar el receptor InsP3 y liberar  $Ca^{2+}$  del retículo endoplásmico (ER, en inglés).

En los tejidos cardíacos, hay tres subtipos farmacológicamente distintos de  $\beta$ AR.  $\beta_1$  y  $\beta_2$ AR estimulan la actividad de AC a través de la proteína Gs para producir cAMP, que se une a la PKA y la activa. Esto conduce a la fosforilación de varios objetivos, incluido el fosfolambano (PLB), un sustrato pentámero para la PKA dependiente de cAMP en el músculo cardíaco. En estado no fosforilado, el PLB es un inhibidor de la función cardíaca.

El receptor de GLP-1 activado facilita la secreción de insulina al incitar AC, lo que acelera la transformación de ATP en cAMP. Las moléculas *downstream* de cAMP, la proteína quinasa A dependiente de cAMP (PKA) y Epac (proteína de intercambio activada por AMP cíclico) 2, estimulan el receptor de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) en el ER y conducen a la liberación de  $Ca^{2+}$  del ER, intensificando así la secreción de insulina. GPR40 y GLP-1 suprimidos por las estatinas reabren los canales  $K^+$ -ATP y disminuyen el  $Ca^{2+}$  intracelular, lo que dificulta aún más la secreción de insulina [24].

La  $Ca^{2+}$ -ATPasa del retículo sarcoplásmico muscular (SERCA2) transporta  $Ca^{2+}$  desde el citosol al retículo sarcoplásmico. Troponina-I (TnI) y canal de  $Ca^{2+}$  tipo L, todos responsables de la función contráctil cardíaca [25].

La acción bidireccional de la insulina altera la actividad cerebral en la transmisión glutamatérgica del núcleo accumbens (NAc) y la liberación de glutamato del receptor de insulina, lo que afecta la actividad cerebral que media la recompensa y la motivación [26].



**Figura 3: Sustrato del receptor de insulina 1 y 2. Activación e inhibidor del receptor adrenérgico.** Agonistas: salbutamol; Antagonistas: labetalol. Abreviaturas:  $\beta$ AR, receptor  $\beta$ -adrenérgico; Bcl-2, linfoma de células B 2; CA, catecolamina; eNOS, oxidasa níttrica endotelial; ERK1/2, quinasa regulada extracelularmente 1/2; Gi, proteína G reguladora inhibidora; GRK2, receptor de proteína G quinasa 2; Gs, proteína G estimulante; GSK, glucógeno sintasa quinasa; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; mTOR, mammalian target of rapamycin; NO, óxido nítrico; PI3K, fosfatidil-inositol 3-quinasa; PKA, proteína quinasa A; Ras, sarcoma de rata; ROS, especies reactivas de oxígeno; SNA, actividad nerviosa simpática. CaMKII, quinasa dependiente de calmodulina.

El diálogo (*crosstalk*) entre la tirosina quinasa y los receptores ligados a la proteína G operativos para los sistemas insulina/glutamatérgico y catecolaminérgico actúan para la fosforilación de los receptores adrenérgicos en respuesta a la insulina.

El receptor de insulina maduro compuesto por dos subunidades a extracelulares y dos subunidades b intracelulares. Se muestran módulos

contiguos de las dos subunidades  $\alpha$ . El holorreceptor se estabiliza extracelularmente mediante enlaces disulfuro entre residuos de cisteína (S-S) en las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , así como mediante interacciones no covalentes.

Dos regiones dentro de la subunidad  $\alpha$  contribuyen a la unión de insulina por S1. La subunidad  $\beta$  contiene el dominio catalítico de tirosina quinasa con un sitio de unión a ATP (Lys1030) y varios sitios de fosforilación de tirosina.

## CAPÍTULO 6

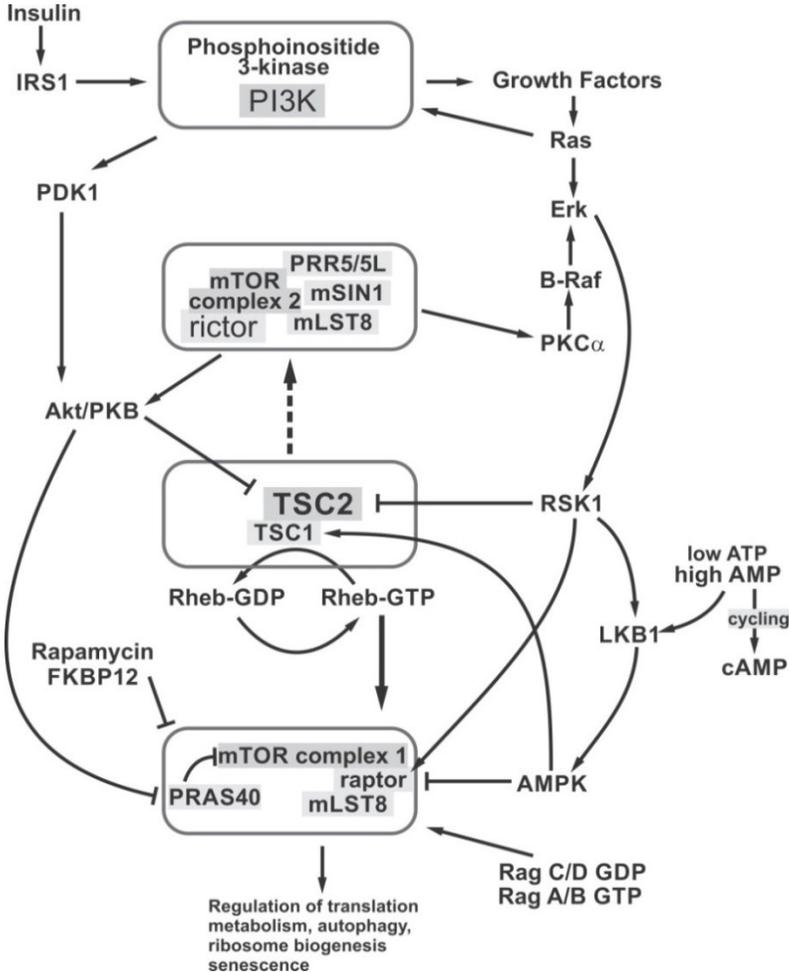
### **La señalización por mTOR durante el envejecimiento es opuesta a la rapamicina que alarga la vida**

La actividad de la cinasa homóloga de Ras enriquecida en cerebro (RHEB) implica la unión mTOR (mammalian target of rapamycin) distalmente desde el sitio activo de la quinasa, aliviando la autoinhibición de los complejos de motivo RAPTOR-TOS que definen los determinantes del reconocimiento de TOS (*Tor signaling sequence*), de un complejo dominio-sustrato de unión a rapamicina (FRB) mTOR FKBP12. Por lo tanto, revelan un segundo mecanismo de reclutamiento de sustrato y de un complejo mTOR-PRAS40 truncado [27].

La arginina, un aminoácido esencial durante la embriogénesis y el desarrollo temprano de los mamíferos, actúa independientemente de su metabolismo y permite la máxima activación de mTORC1 por factores de crecimiento a través de un mecanismo que no implica la regulación de la localización de mTORC1 en los lisosomas. La arginina suprime específicamente la localización lisosomal del complejo TSC (TSC-RHEB) y la interacción con su pequeña proteína GTPasa de objetivo, RHEB. La arginina coopera con la señalización del factor de crecimiento, promueve la disociación de TSC2 de los lisosomas y la activación de mTORC1 [28].

La señalización de mTOR analiza algunos regímenes dietéticos, como la restricción calórica y la restricción de metionina que podrían causar una extensión de la vida útil al disminuir la actividad de mTOR. La mTOR señala una pleiotropía antagónica, y aunque la señalización mTOR alta es buena durante los primeros años de vida, se mantiene en un nivel inapropiadamente alto en la vejez. La restricción calórica y la restricción de metionina pueden actuar en parte al limitar los niveles de aminoácidos esenciales, como la leucina y la metionina, que son potentes activadores de

mTOR. Se ha demostrado que la administración de leucina en el cerebro de rata reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal a través de la activación de la vía mTOR en el hipotálamo [29].



**Figura 4: Vía de señalización de mTOR.** El mTOR es la subunidad catalítica de dos complejos estructuralmente distintos: mTORC1 y mTORC2. Los dos complejos se localizan en diferentes compartimentos subcelulares, lo que afecta su activación y función. Tras la activación por la proteína Rheb G, mTORC1 se localiza en el complejo Ragulator-Rag (es un regulador de la señalización y el tráfico lisosomales en las células eucariotas) en la superficie del lisosoma, donde luego se vuelve activo en presencia de suficientes aminoácidos.

El envejecimiento implica que las especies reactivas de oxígeno dañan las proteínas mitocondriales y reducen la producción de ATP. Por lo tanto, a través de AMPK sensible a ATP, la vía mTOR se inhibe y mTORC1 regula a la baja la síntesis de proteínas que consumen ATP, lo que inicia una cascada de fosforilación que activa el ribosoma. La interrupción de mTORC1 inhibe la respiración mitocondrial. Estas retroalimentaciones positivas sobre el proceso de envejecimiento son contrarrestadas por mecanismos protectores:

Disminución de mTOR a través de la eliminación de autofagia de componentes celulares disfuncionales. Una organización metabólica a nivel fisiológico celular de NA-AC y la respuesta de la tirosina quinasa del receptor de insulina (IRTK, en inglés) a las hormonas podría ser modulada por la concentración de metabolitos quelantes. Así, el rol activador del estrés de los receptores adrenérgicos podría ser inhibido y la respuesta a la insulina, activada por la fosforilación de proteínas dependientes de quinasas y capturas de cationes, incluido  $Mg^{2+}$ . Por lo tanto, un  $Mg^{2+}$  disminuido produce AC desactivado liberando  $ATP^+$  libre y activando el IRTK (figura 5).

Así, permite una integración de la respuesta hormonal de ambas enzimas mediante controles iónicos. Este efecto podría reemplazar el control de retroalimentación metabólica por carga de energía. En consecuencia, la respuesta hormonal máxima de ambas enzimas, a  $Mg^{2+}$  alto y  $ATP^+$  libre bajo, permite una correlación con los efectos conocidos de la baja ingesta calórica aumentando el nivel de iones libres podría elevar la esperanza de vida promedio [\[30\]](#) (figura 5).

El mTOR es un importante iniciador del fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). La interleucina 1 alfa (IL1A) depende en gran medida de la actividad de mTOR.

La insulina puede afectar la señalización del receptor adrenérgico  $\beta$  ( $\beta$ AR) en el corazón para modular la función cardíaca. La activación de  $\beta$ AR regula la captación de glucosa cardíaca y promueve la resistencia a la insulina (IR, en inglés) en la insuficiencia cardíaca (HF, en inglés). La interacción entre la estimulación del receptor de insulina (InsR) interfiere con el  $\beta$ AR cardíaco, a través de la fosforilación de  $\beta$ 2AR dependiente del sustrato InsR (IRS) y del receptor de proteína G quinasa 2 (GRK2). La fosfodiesterasa-4D elimina y la abrumadora interferencia mediada por ARN

mejora la memoria y aumenta la neurogénesis del hipocampo a través de una mayor señalización de cAMP (figure 3).

La AMPK se expresa en varios tejidos, incluidos el hígado, el cerebro y el músculo esquelético.

La subunidad  $\alpha$  contiene el dominio quinasa, que transfiere un fosfato del ATP a la proteína objetivo. Las subunidades  $\beta$  y las subunidades  $\gamma$  se consideran componentes reguladores. Las tres subunidades son necesarias para la expresión de la actividad completa del complejo enzimático AMPK, está regulada alostéricamente por la relación AMP celular (adenosina 5-monofosfato)/ATP y por las quinasas corriente arriba.

La activación completa de AMPK requiere la fosforilación de su bucle de activación en Thr172 (treonina-172) de su subunidad  $\alpha$  catalítica, por quinasas *upstream* (aguas arriba) conocidas colectivamente como AMPKK (AMPK (proteína quinasa activada por AMP) quinasas).

AMP estimula la fosforilación, tanto al unirse a AMPK y convertirla en un mejor sustrato, como al activar las AMPKK *upstream* (aguas arriba). La unión de AMP a AMPK inhibe la desfosforilación por proteínas fosfatasas. La activación de AMPK activa las vías anabólicas y otros procesos que consumen ATP, al tiempo que activa las vías catabólicas que generan ATP.

## Receptor de insulina tirosina quinasa

Se examinaron los efectos separados de las especies de equilibrio  $Mg^{2+}$ , sustrato  $MgATP$  y  $ATP^+$  en la reacción catalizada por el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK, en inglés). Las constantes cinéticas separadas muestran que el valor de  $K_{0.5}$  para  $Mg^{2+}$  disminuyó de 23 a 0.43 mM y el coeficiente de Hill para  $Mg^{2+}$  ( $hMg^{2+}$ ) disminuyó de 1.43 a 0.668 cuando la concentración de  $ATPT$  ( $MgATP + ATP^+$ ) aumentó de 50 a 1000  $\mu$ M.

La  $K_i$  aparente para  $ATP^+$  aumentó de 0,20 a 136  $\mu$ M y el coeficiente de Hill para  $ATP^+$  ( $hATP^+$ ) disminuyó de 1,41 a 0,82 a medida que aumentaba la concentración de ATP total. Estos hallazgos sugieren que la relación  $[ATP^+]/[Mg^{2+}]$  modula el cambio de cooperatividad positiva a negativa. Se demostró que la afinidad aparente de la quinasa por el  $MgATP$  aumentaba a medida que aumentaba la concentración de  $Mg^{2+}$  libre y que la afinidad aparente de la quinasa por el  $Mg^{2+}$  libre aumentaba a medida que aumentaba la concentración del sustrato  $MgATP$  (figure 1).

$Mg^{2+}$  y MgATP interactúan con la quinasa de manera mutuamente inclusiva, lo que conduce a un aumento en la proporción de especies limitantes de la velocidad de la enzima (E),  $[Mg-E-MgATP]/[E-MgATP]$ . El  $ATP^{4-}$  libre no solo actúa como un inhibidor competitivo del sustrato, sino que también disminuye la concentración relativa de Mg-E-MgATP.

Por lo tanto, indica que el efecto de  $Mg^{2+}$  será formar un complejo enzimático (Mg-E) activado que tendrá una mayor afinidad por el sustrato MgATP y una menor afinidad por  $ATP^{4-}$  que E solo. Las concentraciones de equilibrio de Mg-E, E y ATP-E en la activación de IRTK explican la modulación de la cooperatividad y el aumento del *turnover* dependiente del metal.

Cuando es fosforilado por la proteína quinasa A (PKA, en inglés), la desinhibición del inhibidor sin salida  $Ca^{2+}$ -ATPasa conduce a una captación más rápida de  $Ca^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico a la relajación miocárdica provocada por beta-agonistas.

La activación del receptor  $\beta$ -adrenérgico ( $\beta$ AR) por las catecolaminas induce la producción de cAMP, a través de la cascada Gs-adenilato ciclasa (AC), que promueve la actividad de PKA para las respuestas celulares en los cardiomiocitos. En la insuficiencia cardíaca (HF, en inglés), el RA- $\beta$ 1 sufre endocitosis, mientras que el RA- $\beta$ 2 se traslada desde el túbulo-t a la membrana de la cresta.

La insulina promueve la captación de glucosa en los cardiomiocitos a través de la activación de una vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-Akt (*cellular homolog of murine thymoma virus akt8 oncogene*) mediada por InsR, que moviliza las vesículas del transportador de glucosa 4 (GLUT4) a la superficie celular para la captación de glucosa. La estimulación de  $\beta$ AR en el corazón induce un efecto aditivo sobre la captación de glucosa inducida por insulina, un efecto que está mediado por la fosforilación de Akt en Thr308 a través de la vía dependiente de proteína quinasa A (PKA)/ $Ca^{2+}$ . A nivel celular, la estimulación con insulina o catecolaminas antagoniza la capacidad de la otra para activar el transporte de glucosa y modular la supervivencia de los cardiomiocitos. Así, se demostró una contra-regulación entre la insulina y la señalización de  $\beta$ AR en el corazón.

La capacidad de la PKA dependiente de cAMP para fosforilar aparece en los corazones humanos proteína quinasa G dependiente de cGMP (PKG) [31]. Las células insulino-sensibles (adipocitos, miocitos, hepatocitos, etc.) presentan una IRKT transmembrana situada en la membrana

plasmática. Interviene en respuestas celulares específicas (transporte de glucosa, síntesis de glucógeno, síntesis de lípidos, síntesis de proteínas, etc.).

El factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) es un factor de crecimiento expresado de manera generalizada que tiene efectos profundos en el crecimiento y la diferenciación de muchos tipos de células y tejidos, incluidas las células del sistema nervioso central (SNC). El IGF-1 es producido por una amplia variedad de células y se encuentra en muchos fluidos biológicos, incluido el líquido cefalorraquídeo (LCR). El IGF-1 actúa durante el desarrollo y la función de reparación del SNC con efectos neuroprotectores en las neuronas estriadas.

Cada protómero del receptor de insulina (IR, en inglés) contiene una cadena  $\beta$  transmembrana y una cadena  $\alpha$  extracelular. A diferencia de otros tipos de células, los IR neuronales carecen del exón 11. El dominio intracelular contiene sitios de fosforilación tanto (auto) activadores (tirosina) como inhibidores (serina y treonina) en las neuronas. Terminal sináptica: la unión de la insulina a un receptor aumenta la liberación de noradrenalina (NA) y dopamina, inhibiendo la captación de noradrenalina. La señalización de la insulina a través del IR aumenta la frecuencia de descarga dopaminérgica y disminuye la degradación de la dopamina.

El *turnover* (tasa de renovación), con la liberación de  $Mg^{2+}$  desde el sitio regulador de la enzima AC como un  $Mg^{2+}$  *naciente*, adquiere una carga intrínseca más fuerte.

## CAPÍTULO 7

### Los metabolitos quelantes modulan la concentración de $Mg^{2+}$ libre vs $Ca^{2+}/CaM$

La ingesta de glucosa y la capacidad de sus metabolitos quelados para disminuir el nivel de iones de magnesio libres obligatorios en exceso de la concentración de sustrato disminuyen la actividad de la noradrenalina-adenilato-ciclasa cerebral (NA-AC).

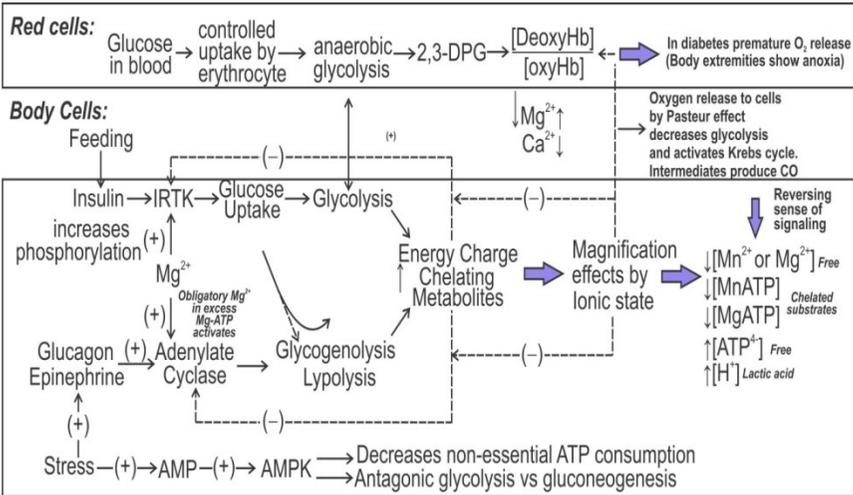
ATP<sup>+</sup> en exceso desactiva el NA-AC neuronal y activa enzimas transmembrana como el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK, en inglés) y otras enzimas que requieren Mg-ATP para su activación por autofosforilación.

Los niveles normales de cambio diario de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son mayores de 50 mg/1 dL a 80 mg/dL, o de 2,8 mmol/L a 4,4 mmol/L, niveles diurnos vs nocturnos de metabolitos quelantes que capturan  $Mg^{2+}$  libre.

La red fue idealizada por un control de retroalimentación “*en común*” de la actividad hormonal, por la disponibilidad modulada por metabolitos de  $Mg^{2+}$  o  $Mn^{2+}$  libres y la concentración relativa  $[Mg^{2+}]/[Mn^{2+}]$  de los activadores, versus los inhibidores  $[Ca^{2+}]$ ,  $[ATP^+]$  y  $[CaATP]$  que actúa como un inhibidor *con flujo discontinuado (dead-end)* de NA-AC [32].

La 1-adrenalina, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el glucagón activan AC de los adipocitos de rata al disminuir su  $S_{0,5}(Mg^{2+})$  (concentración que produce 0,5 Vmax, máxima velocidad) desde su valor basal de 11,5 a 1,2, 0,3 y 1,8 mM y al aumentar su  $K_i(ATP^+)$  de 0,03 basal a 0,25; 0,62 y 0,16 mM, respectivamente. Las propiedades cinéticas de la enzima están reguladas por su estado de saturación con ATP<sup>+</sup> o  $Mg^{2+}$ . Su saturación con ATP<sup>+</sup> y citrato suprimió sus actividades basales y dependencia de hormonas.

La disminución dependiente de hormonas en la mitad de la afinidad por  $Mg^{2+}$   $K_m(Mg^{2+})$  y el aumento en  $V_{max}$  de la enzima ocurren cuando se cambia de concentraciones subóptimas bajas de hormona y  $Mg^{2+}$  a condiciones óptimas, alta concentración de hormona y baja concentración de  $Mg^{2+}$ .



**Figura 5: Integración en red (o Carga de Energía) de la capacidad de respuesta hormonal de AC transmembrana e IRTK a la retroalimentación metabólico-iónica.** La captación de O<sub>2</sub> por el Efecto Pasteur disminuye la glucólisis y activa el ciclo de Krebs. Una disminución en el metabolismo quelante favorece la liberación de  $Mg^{2+}$  naciente para activar la bomba de  $Na^+ / K^+$ . Mejora de la capacidad de respuesta de AC e IRTK por parte de las quinasas receptoras como la IRTK hepática, que al unirse a la insulina podría fosforilar las proteínas downstream (aguas abajo), induciendo cambios en la capacidad de respuesta celular.

El aumento del estado de saturación de la enzima por  $Mg^{2+}$  disminuye los efectos dependientes de hormonas sobre  $V_{max}$  y da como resultado valores idénticos de concentración de afinidad  $K_m(0.14mM)$  para sus actividades basales y dependientes de 1-adrenalina. Las curvas de saturación de  $CaCl_2$  a 5 mM ATP con 5, 10 o 20 mM  $MgCl_2$  muestran que la sustitución de 5 mM  $MgCl_2$  por 10 mM  $MgCl_2$  y 20 mM  $MgCl_2$  aumentó el  $K_i(Ca^{2+})$  de la enzima de 0,19 a 0,49 y 0,94 mM pero disminuyó su afinidad inhibitoria  $K_i(CaATP)$  de 0,42 a 0,19 y 0,14 mM, respectivamente. Solo cuando la concentración de  $MgCl_2$  superó la de  $ATP^{4-}$ , la 1-adrenalina y la

ACTH activaron la enzima al aumentar su  $K_i$  ( $\text{Ca}^{2+}$ ), solo la ACTH aumentó su  $K_i$  inhibitor ( $\text{CaATP}$ ). Un aumento en la carga de energía disminuiría las concentraciones intracelulares de  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , porque  $\text{ATP}^4$  tiene constantes de unión más fuertes para  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  que  $\text{ADP}^3$  y  $\text{AMP}^2$ . Por lo tanto, las propiedades reportadas de la enzima sugieren que los cambios en la carga de energía pueden permitir el control de retroalimentación metabólica de la respuesta hormonal de AC sensible a  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{ATP}^4$ .

El rol regulador metabólico de las hormonas: Las vías para la lipogénesis y la lipólisis no podrían funcionar simultáneamente. La deficiencia de insulina (producido por la célula  $\beta$  del páncreas promueve la lipogénesis) y los altos niveles de hormonas lipolíticas contra-reguladoras: adrenalina, glucagón (producida por la célula  $\alpha$  del páncreas) y cortisol se combinan para aumentar la actividad de la lipasa sensible a las hormonas para aumentar la liberación de ácidos grasos libres y disminuir la actividad de acetil-coenzima A (CoA) carboxilasa [33].

La enzima está involucrada en el metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos, el desarrollo y la reabsorción ósea disminuyen en la formación ósea y suprimen el sistema inmunológico.

Los aminoácidos liberados apoyan la gluconeogénesis del hígado y su producción de glucosa para mantener en el individuo despierto la actividad metabólica del cerebro.

La activación de la proteína quinasa-A (PKA) implica la fosforilación de otras enzimas, como la fosforilasa-b inactiva a su forma activa fosforilasa-a. La desfosforilación de este último vuelve a la forma “b”.

El hígado tiene glucosa-6-fosfatasa (G-6-Pasa), que transporta la glucosa a la sangre a través del hígado. El receptor-coactivador-1 activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1) disminuye la entrada de glucosa en la cascada glucolítica.

Trece tipos de fosfolipasa-C (PLC) de mamíferos se clasifican en seis iso-tipos o clases ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ) y, según su estructura, fosforilan otras moléculas, lo que conduce a una actividad celular alterada.

PLC rompe/escinde el fosfolípido fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). IP3 funciona elevando el  $[\text{Ca}^{2+}]$  citosólico, que se une a sus receptores como canales de calcio en el retículo endoplásmico (ER, en inglés) liso. La concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol aumenta induciendo una cascada de cambios

intracelulares. El  $\text{Ca}^{2+}$  y el diacilglicerol (DAG) son segundos mensajeros intracelulares que activan la proteína quinasa C.

Fisiológicamente, el cortisol es una hormona esteroide de la corteza suprarrenal, en la clase de los glucocorticoides, su liberación temprano en la mañana activa la proteólisis muscular, liberando en sangre un aminoácido equivalente a aproximadamente el 1% por día del peso total del músculo.

Posteriormente, una liberación de testosterona reincorpora los aminoácidos de la sangre al músculo. Por lo tanto, la capacidad de respuesta del corazón al cortisol también permite la liberación de aminoácidos de su estructura muscular, lo que podría ser un factor que vincule el momento de la tasa de muerte máxima con un pico en los niveles de cortisol.

En las estructuras del sistema nervioso central, el receptor de glucocorticoides tiene interacciones con NA y serotonina. A nivel neuronal, se ha implicado en la adaptación a corto y largo plazo a los factores estresantes, incluida cierta desregulación del estado de ánimo y disfunciones como la depresión.

## **Sistema colinérgico**

Las actividades neuronales colinérgicas y glutamatérgicas están implicadas en el aprendizaje de la aversión al gusto. La enzima biosintética colina acetiltransferasa (CAT o ChAT) cataliza la transferencia de un grupo acetilo de la coenzima acetil-CoA a la colina, para formar acetilcolina (ACh), sintetizada en un solo paso. Como es el caso de todas las proteínas de las terminales nerviosas, la CAT se produce en el cuerpo de la célula colinérgica y se transporta por el axón hasta las terminaciones nerviosas, involucradas en la contracción del músculo liso y la terminación por la acetilcolinesterasa cataliza una hidrolasa:  $\text{ACh} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{colina libre} + \text{acetato}$ , sirve para terminar la transmisión sináptica, relajar el músculo y regenerar la colina libre. Tanto CAT como ACh pueden encontrarse en toda la neurona, pero su mayor concentración se encuentra en las terminales de los axones. La presencia de CAT es el “marcador” de que una neurona es colinérgica, solo las neuronas colinérgicas contienen CAT.

Los pasos limitantes de la velocidad en la síntesis de ACh son la disponibilidad de colina y acetil-CoA. Durante el aumento de la actividad neuronal, la disponibilidad de acetil-CoA por la producción de mitocondrias aumenta (figura 1), al igual que la captación de colina en la terminación

nerviosa desde la hendidura sináptica.  $\text{Ca}^{2+}$  parece estar involucrado en estos dos mecanismos reguladores. La inactivación de ACh se convierte por metabolismo en colina y ácido acético. En consecuencia, gran parte de la colina utilizada para la síntesis de ACh proviene del reciclaje de la colina de la ACh metabolizada. Otra fuente es la degradación del fosfolípido fosfatidilcolina. Una de las estrategias para aumentar la neurotransmisión de ACh es la administración de colina en la dieta. Sin embargo, esto no ha sido efectivo, probablemente porque la administración de colina no aumenta la disponibilidad de colina en el sistema nervioso central (SNC).

La mayor parte del ATP celular está presente como un complejo  $\text{MgATP}$ , que es el sustrato de muchas enzimas, incluidas las ATPasas, adenilato ciclasa (AC) y el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK, en inglés). El  $\text{Mg}^{2+}$  regula muchas enzimas y transportadores, y la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el retículo sarcoplásmico (SR, en inglés), modificando la actividad de muchos canales iónicos en la membrana plasmática.

El factor de transcripción DREAM (calsenilin/KChIP3), una proteína de unión a calcio de mano EF (*EF-hand*), es un dominio o motivo estructural hélice-bucle-hélice que se encuentra en una gran familia de proteínas de unión a calcio, que reprime la transcripción de prodinorfina y c-fos genes, cuando la unión de  $\text{Mg}^{2+}$  altera la transcripción. El  $\text{Mg}^{2+}$  libre se amortigua a aproximadamente 1 mM de  $\text{Mg}^{2+}$  citosólico, lo que lleva a afirmar que este ion no juega un papel regulador de señalización directo.

El  $\text{Mg}^{2+}$  libre citosólico está regulado por la membrana plasmática y el transporte de orgánulos, y por la unión intracelular, se mantiene lejos del equilibrio electroquímico.

Los agonistas adrenérgicos  $\beta$  estimulan una gran salida de  $\text{Mg}^{2+}$  desde el corazón perfundido y los miocitos aislados. La salida de  $\text{Mg}^{2+}$  inducida por noradrenalina (NA) de la célula se bloquea mediante la eliminación de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

El mecanismo involucrado puede depender de la alteración de la alteración de  $\text{Mg}^{2+}$  y su liberación en el citosol, que no puede exceder la tasa máxima de eflujo, a través de la membrana plasmática.

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos aumentan la capacidad de respuesta de NA de AC y el monofosfato de adenosina cíclico formado (cAMP), induciendo desde las mitocondrias la salida de  $\text{Mg}^{2+}$ , que es bloqueada por un inhibidor del translocador de nucleótidos de adenina (ANT, en inglés).

La oxigenación aumenta la afinidad por el  $Mg^{2+}$  de la Hb, permitiendo que esta proteína funcione como transportadora de  $Mg^{2+}$  en la transición de oxiHb a deoxiHb. La captación celular de  $O_2$  podría entregar  $Mg^{2+}$  para la activación metabólica celular, en la hendidura/grieta (*cleft*) sináptica  $Mg^{2+}$  inicia la respuesta a la activación presináptica de NA de AC postsináptica.

## Paralelo y anti-paralelo

El sistema nervioso simpático (SANS o SYNS, en inglés) es una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo, siendo las otras el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso entérico. El sistema nervioso entérico a veces se considera parte del sistema nervioso autónomo y, a veces, se considera un sistema independiente.

El sistema nervioso autónomo funciona para regular las acciones inconscientes del cuerpo. El proceso principal del sistema nervioso simpático es estimular la respuesta de pelear-o-escapar (*fight-or-flight*) [34]. Sin embargo, está constantemente activo en un nivel básico para mantener la homeostasis. El sistema nervioso simpático se describe como antagonista del sistema nervioso parasimpático que estimula al cuerpo a “alimentarse y reproducirse” y (luego) “descansar y digerir”.

Inicialmente, en una sinapsis glutamatérgica, el neurotransmisor glutamato se libera de las neuronas y se incorpora a la hendidura/grieta (*cleft*) sináptica. El glutamato que reside en la sinapsis debe eliminarse rápidamente de una de los tres procesos:

a) Las neuronas postsinápticas eliminan poco glutamato de la sinapsis. Hay una recaptación (*reuptake*) activa en las neuronas presinápticas, pero este mecanismo parece ser menos importante que el transporte astrocítico.

b) Los capilares de los astrocitos que envuelven las células endoteliales permiten una contracción de  $Ca^{2+}$  y una distensión de  $Mg^{2+}$  entre los pericitos para modular el acceso a través de la barrera hematoencefálica (BHE).

c) BHE ocupa la mayor superficie delimitando la interface sangre-SNC (sistema nervioso central) otras barreras: la sangre-retina, sangre-nervio, sangre-laberinto y endotelial del cerebro con el plexo coroideo para formar el líquido cefalorraquídeo-sangre (LCR).

Los astrocitos podrían disponer del glutamato transportado de dos formas. Podrían exportarlo a los capilares sanguíneos, que colindan con los

pies de los astrocitos. Sin embargo, esta estrategia resultaría en una pérdida neta de carbono y nitrógeno del sistema. Un enfoque alternativo sería convertir el glutamato en otro compuesto, preferiblemente una especie no neuroactiva.

Este enfoque permite que el glutamato neuronal pueda restaurarse sin el riesgo de pérdida del transmisor a través del líquido extracelular, donde el glutamato provocaría la despolarización neuronal. Los astrocitos convierten fácilmente el glutamato en glutamina a través de la vía de la glutamina sintetasa y lo liberan al espacio extracelular.

La glutamina se toma en las terminales presinápticas y se metaboliza en glutamato por la glutaminasa activada por fosfato (una enzima mitocondrial). El glutamato que se sintetiza en la terminal presináptica se empaqueta en vesículas.

El transportador de glutamato vesicular (VGLUT, en inglés) es responsable de la captación del aminoácido excitatorio. Una vez que se libera la vesícula, los transportadores de aminoácidos excitadores (EAATs, en inglés) eliminan el glutamato de la hendidura/griete (*cleft*) sináptica. Esto permite que las terminales sinápticas y las células gliales trabajen juntas para mantener un suministro adecuado de glutamato, que puede producirse por transaminación de un intermediario en el ciclo del ácido cítrico, 2-oxoglutarato: aminoácido +  $\alpha$ -cetoglutarato  $\leftrightarrow$   $\alpha$ -cetoácido + glutamato.

Las sinapsis activas requieren que el ciclo de glutamina-glutamato localizado presinápticamente sea una vía metabólica para mantener la neurotransmisión excitatoria de las neuronas que luego se incorpora a los astrocitos (células gliales no neuronales). A cambio, los astrocitos liberan glutamina para que las neuronas la absorban y la utilicen como precursor de la síntesis de glutamato o GABA.

La red neuronal-capilar-astrocito permite la modulación adrenérgica activada por  $Mg^{2+}$  vs glutamatérgica activada por  $Ca^{2+}$  por el acoplamiento al metabolismo y la tasa del ciclo del ácido tricarbóxico (TCA).

La glucólisis y la vía de las pentosas fosfato, la síntesis y degradación del glucógeno, la gluconeogénesis, el ciclo TCA, la cetogénesis, la ureogénesis y el ciclo Glu-Gln/GABA en el cerebro, entre otros. Esto proporciona una evaluación in vivo de la compartimentación metabólica cerebral.

Los receptores ionotrópicos del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) canalizan el ion  $Cl^-$  que conduce a través de su poro, lo que da como resultado la hiperpolarización de la neurona. El efecto inhibitorio en el

sistema central neuronal disminuye la transmisión del potencial de acción exitoso a pH sensible. Las subunidades podrían ser activadas y algunas inhibidas por protones extracelulares. El potencial de inversión de los potenciales postsinápticos inhibitorios (IPSP, en inglés) mediados por GABA(A) en solución normal es de  $-70$  mV.

Los receptores GABA(B) son receptores transmembrana metabotrópicos para GABA acoplado a proteína G y unido a canales de  $K^+$  que se encuentran en la división central así como en la autonómica del sistema nervioso periférico.  $[K^+]$  hiperpolariza la célula al final de un potencial de acción. El potencial de inversión IPSP (potencial postsináptico inhibitor) mediado por GABA(B) es de  $100$  mV, más hiperpolarizado que el IPSP GABA(A). Los canales iónicos sensibles al ácido (ASICs, en inglés) cerca de la membrana postsináptica son proteínas que podrían responder rápidamente a los transitorios ácidos, lo que afecta la acidosis extracelular. Esto inhibe los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y los receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA).

El receptor NMDA es uno de los tres tipos de receptores de glutamato ionotrópicos, los otros dos son los receptores AMPA y kainato. Dependiendo de su composición en subunidades, sus ligandos son el glutamato y la glicina (o D-serina). Sin embargo, la unión de los ligandos normalmente no es suficiente para abrir el canal, ya que puede ser bloqueado por iones  $Mg^{2+}$  que solo se eliminan cuando la neurona está lo suficientemente despolarizada. El receptor transmembrana ionotrópico AMPA, un canal iónico para el glutamato, media la transmisión sináptica rápida en el CNS.

El receptor NMDA es ionotrópico, es decir, es una proteína que permite el paso de iones a través de la membrana celular. El receptor NMDA se llama así porque la molécula agonista NMDA se une selectivamente a él y no a otros receptores de glutamato.

Los receptores NMDA promueven la repolarización en las células beta pancreáticas y, por lo tanto, reducen los patrones de secreción de insulina estimulados por glucosa que resultan del comportamiento bien sincronizado de las células beta mediado por ondas de calcio, lo que indica la inhibición del receptor en la conectividad funcional de las células beta (figura 6).

Se examinó la reacción catalizada por el receptor de insulina tirosina quinasa.  $Mg^{2+}$  y MgATP interactúan con la quinasa de manera mutuamente incluyente, lo que conduce a un aumento en la proporción de especies limitantes de la velocidad de la enzima (E),  $[Mg-E-MgATP]/[E-MgATP]$ . MgATP aumenta la afinidad de la quinasa por  $Mg^{2+}$ , lo que conduce a la saturación de la enzima por concentraciones más bajas de  $Mg^{2+}$  [35] [36] [37]. Por lo tanto, disminuya la saturación de la quinasa con el inhibidor competitivo de ATP4, no solo en el sitio activo sino también en un sitio regulador cinéticamente distinto [38] [39] [40].

## CAPÍTULO 8

### **La función integrada de adenilato ciclasa con el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK). Relación entre las neuronas glutamatérgicas y catecolaminérgicas**

El estrés activa distintos circuitos neuronales en el cerebro e induce múltiples cambios a nivel celular, incluidas alteraciones en las estructuras moleculares neuronales de los grupos R de enzimas que responden térmicamente dentro de un nanoespacio-tiempo bajo dinámica cuántica. Por lo tanto, la quelación de los grupos R de metales divalentes coordinativos ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , etc.) podría funcionar como un complejo metálico enzimático que se convirtió en una organización vectorial para la dinámica de los estados de transición del sitio activo.

Así, la termodinámica catalítica inanimada está en función de la cinética térmica de los movimientos (rotación, traslación y vibración) que es incapaz de sustentar vida. Así, el principio de reversibilidad microscópica podría ser superado por estructuras coordinativas metálicas vectoriales de moléculas que han adaptado la vida para vencer la aleatoriedad, por cambios arquitectónicos que pueden separar estados diferenciales, en un orden de organización secuencial en el espacio-tiempo, dimensionando una termodinámica vectorial de estructuras funcionales a las enzimas.

La tirosina quinasa no receptora c-Abl (ABL1) es un estratégico transductor de señales de señales intra- y extracelulares que se desplaza entre el citoplasma y el núcleo [\[41\]](#).

El sistema adrenérgico un receptor acoplado a proteína G (GPCR) intercambia la unión de GDP inactivo por GTP activo (intercambio de GDP/GTP) para conformar un receptor de noradrenalina (NA) acoplado a

adenilato ciclasa (AC) en los axones largos del locus coeruleus, sincronizando disparando permitiendo una convergencia de todas las áreas del cerebro en una secuencia de realidad. Las señales de activación de las neuronas activadas por ácido glutámico conforman más del 90% de las conexiones sinápticas en el cerebro humano, sirviendo como neurotransmisor principal para las células granulares del cerebelo.

La captación (*uptake*) de neuronas y el ciclo estequiométrico que invierte la reacción de glutamato sintasa respalda la liberación de glutamato (Glu), activando el receptor postsináptico de N-metil-D-aspartato (NMDA).

El glutamato funciona no solo como un transmisor de punto a punto, sino también a través del diálogo (*crossstalk*) sináptico indirecto entre sinapsis en las que la suma del glutamato liberado de una sinapsis vecina crea una transmisión de volumen/señalización extrasináptica. El glutamato regula los conos de crecimiento y la sinaptogénesis durante el desarrollo del cerebro.

En el astrocito, la GLU liberada sinápticamente es cotransportada con  $\text{Na}^+$  por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa que consume un ATP en el intercambio por  $\text{K}^+$  extracelular.

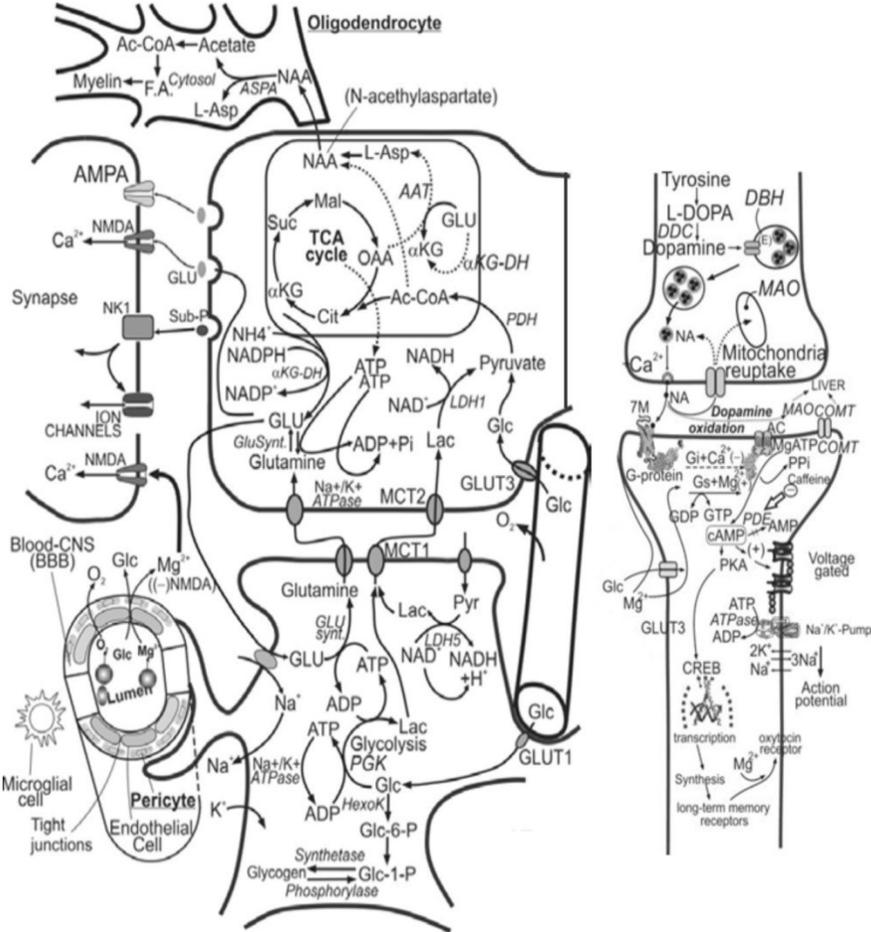
Los mecanismos de señalización son complejos porque los EPHR (receptores hepatocelulares humanos productores de eritropoyetina) y las efrinas pueden actuar simultáneamente como receptores y ligandos, lo que conduce a un eje hormonal de señalización bidireccional, paralelo o antiparalelo [42].

Un paso crucial en la generación de memoria a largo plazo (LTM, en inglés) es la consolidación, un proceso en el que la memoria a corto plazo (STM, en inglés) se convierte en LTM. Así, LTM dependiente del hipocampo depende de la activación de las vías de señalización de  $\text{Ca}^{2+}$ , Erk/MAP quinasa (MAPK) y cAMP, así como de la expresión y transcripción génica de novo. Una de las vías transcripcionales fuertemente implicadas en LTM es la vía transcripcional CREB/CRE (calcio, elemento de respuesta cAMP).

Esta vía transcripcional puede contribuir a otras formas de neuroplasticidad, incluidas las respuestas adaptativas a los fármacos. La activación de la vía transcripcional Erk1/2 MAP Kinase (MAPK)/CRE durante la formación de la memoria dependiente del hipocampo depende del ciclo de AMP estimulado por calmodulina (CaM) a cAMP por AC [43].

La dirección hidrofílica a hidrofóbica podría diseñarse como un sentido exergónico paralelo de poca resistencia. Un alto  $\text{Ca}^{2+}$  que genera la

inhibición sin salida de AC, permite la alta resistencia antiparalela de la termodinámica endergónica para la dirección hidrofóbica a hidrofílica en el citoesqueleto de los microtúbulos de soporte.



**Figura 6: Acoplamiento integrador iónico-metabólico en el sistema de glóbulos rojos y astrocitos neuronales.** Acoplamiento neurona-astrocito-BHE-(barrera hematoencefálica) en la neurotransmisión glutamatergica-(GLU). El acetyl CoA y L-aspartato de las mitocondrias neuronales se convirtieron en el sustrato para sintetizar N-acetilaspártato (NAA), un precursor con l-glutamato para formar N-acetilaspártato-glutamato (NAAG), que en el astrocito podría romperse por el carboxipeptido II, liberando L-glutamato y NAA. En las células de oligodendrocitos, NAA por acción de la enzima aspartoacilasa (ASPA) libera L-aspartato (L-Asp) y acetato.

## Rol de la prolina

El  $Mg^{2+}$  *naciente* parcialmente hidratado en la membrana activa la  $Na^+/K^+$ -ATPasa en los axones neuronales y, mediante la competencia, atrae agua de los iones  $Na^+/K^+$  de un tamaño que se ajusta a la dinámica de la cubierta de hidratación  $\Delta$  para mantener el par dependiente de prolina (flexión y deslizamiento) de las cadenas de aminoácidos de la noradrenalina-adenilato-ciclasa cerebral (NA-AC) podrían funcionar en conformación paralela frente a antiparalela (figure 11).

La entrada de plasma sanguíneo de glucosa y  $Mg^{2+}$  cruzando el plexo coroideo permite que el líquido cefalorraquídeo (LCR) potencie el flujo de entalpía, capaz de soportar el trabajo conformacional requerido para la ruptura de los puentes de H de los clúster de agua, dependiente de prolina, acoplado al doblado/torque en la estructura de la proteica de NA-AC. Por lo tanto, envían neuronas sensoriales (cinco sentidos) al eje neuronal hipotalámico de secreción hormonal activada, llegando al cerebro. La respuesta emocional del cerebro a través de un eje de inversión de hormonas expulsadas en la cavidad bucal.

La prolina solo se puede acomodar de manera estable dentro de la primera vuelta de la hélice  $\alpha$ . Cuando está presente en otro lugar, la prolina altera la conformación de la hélice, permitiendo una flexión capaz de producir el deslizamiento de dos cadenas segmentarias de AC que entre ambas adquieren una dinámica secuencial para conformar el sitio activo entre dominios. Por lo tanto, catalizar a partir de un  $Mg^{2+}$  en exceso obligatorio sobre  $MgATP$  para formar en secuencia hidrofílica el primer producto AMP y en una etapa hidrofóbica posterior una unión dependiente de  $Ca^{2+}$ , reconfigurando los grupos R en un dominio hidrofóbico de los grupos R de las cadenas que catalizan la ciclación endergónica de AMP para formar el ring en cAMP.

El potencial de acción que se dispara en la conexión eléctrica interneuronal liberará las vesículas que contienen NA en la hendidura/grieta (*cleft*) sináptica para operar el final de la inhibición de AC por  $Ca^{2+}$ .

La hélice  $\alpha$  tiene un número máximo de puentes de H e interacciones de Van Der Waals formadas entre el oxígeno del carbonilo del enlace peptídico y el átomo de hidrógeno del nitrógeno del enlace peptídico en el cuarto residuo hacia abajo de la estructura secundaria de la cadena polipeptídica.

La empaquetada estructura es retorcida para mostrar cada carbono  $\alpha$  con un ángulo phi de  $-57^\circ$  y un ángulo psi de  $-47^\circ$ .

Una vuelta completa de la hélice contiene un promedio de 3,6 residuos de aminoácido, y un aumento de giro de 0,15 nm y los grupos R de cada residuo de aminoácido mirando hacia afuera y hélices de giro  $\alpha$  como estructuras dextrógiras que estabilizan los estados de transición en la dinámica conformacional de las proteínas. Los cambios conformacionales tienen un estado intermedio rico en energía interna, capaz de mantener un acoplamiento activador mediante enlaces metálicos coordinativos y termodinámica de ruptura de puentes de H.

La idea de permitir la transición conformacional para sustituir el enlace rico en energía covalente ofrecido a la problemática bioquímica prevaeciente en ese momento, excluyó de esta única conjetura un mecanismo de transferencia de energía, que podría ser funcional para la transferencia de la cadena de transporte de electrones y conectó su energía para el acoplamiento a la síntesis de ATP [44].

## **Interacción dinámica entre las vías adrenérgica y glutamatérgica**

Los transportadores de neurotransmisores limitan el desbordamiento entre sinapsis y mantienen la concentración de neurotransmisores extracelulares en niveles bajos pero fisiológicamente significativos y proporcionan precursores para la biosíntesis de neurotransmisores. En muchos casos, las neuronas y los astrocitos contienen una gran cantidad de transportadores intracelulares que pueden redistribuirse y estabilizarse en la membrana plasmática luego de la activación de diferentes vías de señalización.

Esto significa que la capacidad de captación de las áreas del cerebro en el sistema nervioso compuestas principalmente por axones no mielinizados, dendritas y procesos de células gliales forman una región sinápticamente densa que contiene un número relativamente bajo de cuerpos celulares (neuropil). Por lo tanto, diferentes neurotransmisores pueden regularse dinámicamente en distancias muy cortas en el transcurso de minutos a cambios en la actividad neuronal, flujo sanguíneo, interacciones de célula a célula, etc. [45]

Las neuronas de oxitocina (OXT) del hipotálamo están en el centro de varias funciones fisiológicas, incluida la eyección de leche, la contracción del útero y el comportamiento materno y social. En las hembras lactantes, las neuronas OXT muestran un patrón de disparos en ráfaga y sincronización interneuronal durante la lactancia que conduce a la liberación pulsátil de oleadas de OXT en el torrente sanguíneo para estimular la eyección de leche. Este patrón de activación y sincronización de la población puede ser facilitado en parte por circuitos glutamatérgicos hipotalámicos, como se ha observado *in vitro* utilizando cortes de cerebro obtenidos de rata macho y neonatal [46].

## CAPÍTULO 9

### Magnesio

Se demostró que la concentración de  $Mg^{2+}$  libre cambiaba de 0,57 mM a 1,9 mM en la transición desde células oxigenadas a desoxigenadas, aumentando la tendencia de las células a liberar  $Mg^{2+}$  en el medio circundante.

El nivel medio de magnesio en líquido cefalorraquídeo (LCR) para el grupo de control fue de  $2,56 \pm 0,19$  mg/dl (rango de 2,2 a 2,8 mg/dl). Para el grupo de preeclampsia que recibió sulfato de magnesio por vía intravenosa, el nivel medio de magnesio en LCR fue de  $3,04 \pm 0,12$  mg/dl (rango de 2,9 a 3,2 mg/dl).

En soluciones acuosas, los iones de magnesio están rodeados por una capa de hidratación de seis moléculas de agua, que posteriormente es envuelta por una segunda capa de hidratación. El estado variable de hidratación de  $Mg^{2+}$  se combina con diferentes niveles de energía en la dinámica de intercambio entre las dos capas.

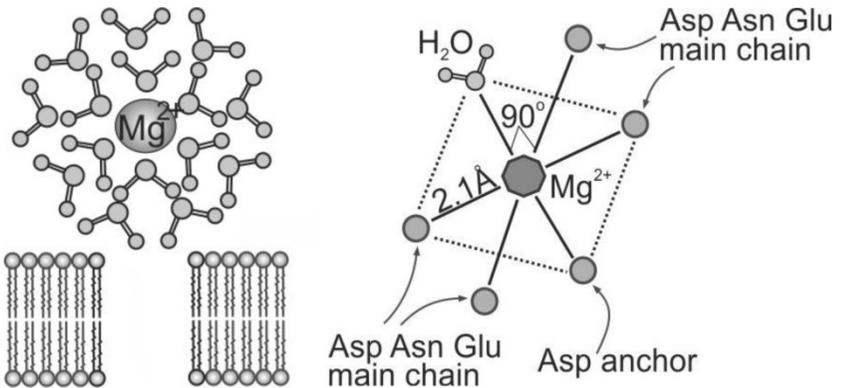
El  $Mg^{2+}$  *naciente* parcialmente hidratado en la membrana activa la  $Na^+/K^+$ -ATPasa en los axones neuronales para generar dinámicas de ajuste de tamaño de la secuencia de capa de hidratación  $\Delta$  de  $Mg^{2+}$  *naciente* que compete por la capa de hidratación de  $Na^+$ .

La exclusión mutua entre dominios hidrofílicos e hidrofóbicos permite la cinética vectorial, que pasa por alto la reversibilidad microscópica, debido a que el recambio de enzimas tiene un solo sentido: la conformación cambiante hidrofílica a hidrofóbica.

El  $Mg^{2+}$  compete con las capas de hidratación de iones para el acoplamiento de  $Na^+/K^+$ -ATPasa y adenilato ciclasa (AC). El canal de entrada de  $Na^+$  y el canal de salida de  $K^+$  se abren en función del cambio de potencial  $\Delta V$ . Se requiere la descomposición de  $MgATP$  por la bomba de

iones-ATPasa para liberar  $Mg^{2+}$ , que cuando se encuentra en exceso del sustrato se vuelve activador basal de AC estimulada por noradrenalina (NA) (figura 11).

La fuerza diferencial entre las tendencias de los iones para completar sus capas de hidratación permite la reactividad direccional. Además, las interacciones del agua dependen de las diferentes y variables estabilidades para estructurar los puentes de H. La exclusión de las regiones hidrofóbicas de la membrana electrogénica proteína-lípido y las propias proteínas permiten la distribución unilateral de los sitios de agua del ligando [47] [48].



**Figura 7: La capa de hidratación  $Mg^{2+}$  se muestra con dos capas.**  $Mg^{2+}$  se colocó con un sexto grupo R apical para constituir un eje Asp-H<sub>2</sub>O.  $Ca^{2+}$  se muestra con una sola capa porque la segunda normalmente no participa en el ajuste dentro de un canal. En la ruta conformacional del estado hidrofílico al hidrofóbico de AC mediante la liberación de  $Ca^{2+}$  por CaM a un sitio de unión, configura una geometría pentagonal-bipiramidal, que encierra un dominio hidrofóbico para la exclusión de agua en una configuración altamente endérgica para ciclar AMP en cAMP. La reconfiguración por la recaptación de  $Ca^{2+}$  por la CaM libre implica el acoplamiento de un gran grupo de agua de acción masiva para obtener el estado hidrofílico inicial de AC y la liberación de una sola molécula de agua, que se encuentra dentro de los microtúbulos (MTs) por la coherencia de la atracción magnética bajo el impulso circulatorio de la  $\beta$ -tubulina suele implicar una tracción disipativa de la entropía.

Los iones divalentes generalmente se coordinan alrededor de dos o más grupos residuales R de una cadena polipeptídica para mantener las estructuras cuaternarias de la proteína y generalmente configuran una dependencia paralela y antiparalela de la fosforilación por un análogo de

tirosina quinasa del receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK, en inglés). AQP4 es abundante en los extremos de los astrocitos perivasculares y donde el astrocito está en estrecha aposición con las neuronas y se dirige a una vía de disipación de entropía antiparalela.

Para las curvas de saturación de  $MgCl_2$  a una concentración constante de ATP total, las curvas generadas por ordenador basadas en el modelo RARE BiBi predicen un cambio en la cooperatividad de Hill (h) sobre AC desde un valor basal de 2,6, cuando  $Mg^{2+}$  no se requiere obligatoriamente, a 4,0 cuando se añaden neurotransmisores (NA) induce un requerimiento obligatorio de  $Mg^{2+}$ .

El aumento del nivel de  $Mg^{2+}$  en el cerebro mejora la memoria y la plasticidad sináptica *in vivo*, actuando en la neurogénesis sobre la diferenciación neuronal de las células progenitoras neurales adultas (aNPCs, en inglés).  $Mg^{2+}$  en el microambiente tisular promueve la síntesis de células de Schwann (SCs) y la generación de axones neuronales y fibras nerviosas mielinizadas. Se ha informado que la concentración en exceso de  $Mg^{2+}$  sobre MgATP inhibe la proliferación de SC [\[49\]](#).

Se indujo la diferenciación de NPC aislados de la circunvolución dentada de ratones C57/BL6 adultos en un medio con concentraciones variables de magnesio (0,6, 0,8 y 1,0 mM) y quinasa regulada por señal extracelular (ERK, en inglés) [\[50\]](#).

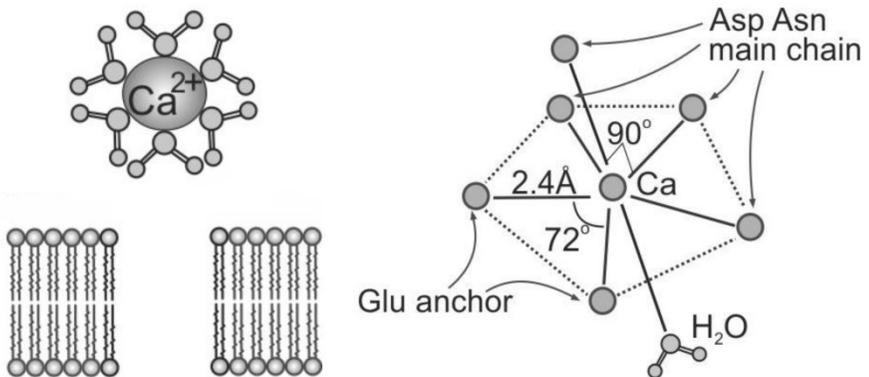
Los metales divalentes libres muestran un orden de afinidad por cuerpos-tejidos-AC:  $K_{0.5}(Ca^{2+}) = 0.02$  mM,  $K_{0.5}(Mn^{2+}) = 3.8$  mM,  $K_{0.5}(Mg^{2+}) = 4.7$ mM y un orden de actividad  $Mn^{2+}$  mayor que  $Mg^{2+}$  mayor que  $Ca^{2+}$ . Los datos indican que los iones  $Mn^{2+}$  y  $Mg^{2+}$  pueden competir por un sitio regulador distinto del sitio activo para el sustrato y aumentar  $V_m$  sin cambiar  $K_m(MgATP)$ ,  $K_m(MnATP)$  o  $K_i(ATP^+)$  [\[51\]](#).

## Calcio

Los receptores bioquímicos para el glutamato se dividen en tres clases principales, conocidas como receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores metabotrópicos de glutamato. Una cuarta clase, conocida como receptores de kainato, son similares en muchos aspectos a los receptores AMPA, pero mucho menos abundantes. Muchas sinapsis usan múltiples tipos de receptores de glutamato.

Los receptores AMPA son receptores ionotrópicos especializados para la excitación rápida: en muchas sinapsis producen respuestas eléctricas excitatorias en sus objetivos una fracción de milisegundo después de ser estimulados. Los receptores NMDA son ionotrópicos, pero se diferencian de los receptores AMPA en que, cuando se activan, son permeables al calcio. Sus propiedades los hacen particularmente importantes para el aprendizaje y la memoria. Los receptores metabotrópicos actúan a través de sistemas de segundos mensajeros para crear efectos lentos y sostenidos en sus objetivos (*targets*).

El  $\text{Ca}^{2+}$  liberado activa la neurotransmisión del glutamato. La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) producida en los núcleos de Raphe ubicados en el tronco encefálico, podría inducir el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  y reducir el aumento de cAMP. Por lo tanto, indica una sincronización del diálogo (*crossstalk*) entre las vías activadas por  $\text{Ca}^{2+}$  sensible a 5-HT y el exceso de Mg-cAMP. El equilibrio iónico controlado por los efectos del  $\text{Ca}^{2+}$ , que actúa para una inhibición *sin salida* (*dead-end*) simultánea de la adenilato ciclasa (AC) por CaATP y la activación del receptor AMPA en el control de la actividad del glutamato en el dominio del canal iónico.



**Figura 8:** La esfera de hidratación del  $\text{Mg}^{2+}$  se muestra con dos capas.  $\text{Mg}^{2+}$  se colocó con un sexto grupo R apical para constituir un eje Asp- $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{Ca}^{2+}$  se muestra con una sola capa porque la segunda normalmente no participa en el ajuste dentro de un canal. En la vía conformacional del estado hidrofílico al hidrofóbico de AC mediante la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por la calmodulina (CaM) a un sitio de unión configura una geometría pentagonal-bipiramidal. Éste encierra un dominio hidrofóbico para la exclusión de agua en una configuración altamente endergónica para convertir AMP en cAMP.

El  $\text{Ca}^{2+}$  podría desplazar al  $\text{Mg}^{2+}$  de los sitios de unión mutuos incrementando el  $\text{Mg}^{2+}$  citoplasmático.

Los iones divalentes generalmente se coordinan alrededor de dos o más grupos residuales R de una cadena polipeptídica para mantener las estructuras cuaternarias de la proteína. Generalmente configuran una dependencia paralela y antiparalela de la fosforilación por un análogo de tirosina quinasa del receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK, en inglés).

Bajo el estado de estrés, el nivel de iones de magnesio disminuye. Luego, el canal de iones de calcio se abre masivamente y el ion de calcio fluye hacia el interior, lo que lleva a la inflamación de las células y a la apoptosis (estado muerto).

Por lo tanto, un ion de magnesio suplementario puede bloquear el canal de iones del receptor NMDA a través de la acción de la carga eléctrica, inhibiendo así la entrada de iones de calcio en las células.

La liberación conjunta de  $\text{Mg}^{2+}$ , glucosa y  $\text{O}_2$  permite igualar la liberación de  $\text{O}_2$  con las tasas de consumo de glucosa durante la glucólisis aeróbica cerebral. La retroalimentación metabólica general por la dependencia común del  $\text{Mg}^{2+}$  o  $\text{Mn}^{2+}$  libre de AC del cerebro, las células grasas y el receptor de insulina tirosina quinasa (IRTK) en el hígado, permite la integración de la red homeostática (figura 3).

El astrocito gestiona la renovación del circuito de agua del líquido cefalorraquídeo (LCR) para mantener la temperatura constante y clústeres de agua grandes en estado de homeostasis. Dentro del sistema abierto de red neuronal-astrocito, los agregados más pequeños de agua se liberan en la sangre venosa y su exclusión del cuerpo (disipación en la cavidad oral) permite evitar que el aumento de entropía interfiera con los procesos neuronales que requieren mucha energía.

El proceso global requiere conservar la energía de activación (operador de entalpía) y el procesamiento de la información, separados por las membranas lipídico-proteicas neuronales para proceder a su finalización sin alcanzar el equilibrio térmico (que ocurre cuando el sistema es cerrado).

El equilibrio térmico se retrasa en parte porque los astrocitos sacan del sistema el agua agotada de puentes de H, que luego podría asociarse con el aire-agua exhalado para conducir el calor/entropía hacia el exterior como se describe para los sistemas abiertos en no-equilibrio [52].

Desprendiendo sus esferas de hidratación, el  $Mg^{2+}$  y el  $Ca^{2+}$  podrían encajar en las regiones de los poros de las proteínas transportadoras. Los mecanismos son similares.

La energía liberada en el cambio del estado de hidratación es más grande para el átomo más pequeño de  $^{24}Mg^{2+}$ , que está rodeado usualmente por una doble capa de hidratación más estable que el átomo más grande de  $^{40}Ca^{2+}$ . En el que una segunda capa lábil no suele estar involucrada en el mecanismo de translocación de  $Ca^{2+}$ .

La literatura reporta el  $[\Delta E]=kcal/mol$  sucesivo calculado en  $[Mg(H_2O)_n]^{2+}$  aumentando el estado de hidratación al capturar 1 molécula de  $H_2O$  y las distancias de enlace Mg-O.

a)  $[Mg(H_2O)_4](H_2O)^{2+}$ : Mg-O=0.194 nm,  $\Delta E=23.7$ .

b)  $[Mg(H_2O)_6](H_2O)^{2+}$ : Mg-O=0.204 nm,  $\Delta E=18$ , c)  
 $[Mg(H_2O)_6](H_2O)_{12}^{2+}$ : Mg-O=0.207 nm,  $\Delta E=13.1$ .

La relación 1000/1 para la concentración celular  $Mg^{2+}$  vs  $Ca^{2+}$  que la transmembrana AC está ubicada cerca del sistema  $Ca^{2+}/CaM$  para la transmisión de señales

Los radios iónicos: 0,072 nm para  $Mg^{2+}$ , 0,067 nm para  $Mn^{2+}$  y 0,074 nm para  $Zn^{2+}$  en la coordinación octaédrica y 0,060 nm en la tetraédrica. Estos iones divalentes configuran la estructura, lo que permite que el  $Mg^{2+}$  en la Hb [53] tenga hasta seis enlaces coordinativos, lo que permite a las estructuras hidrofílicas una configuración menos estable de mayor recambio de agua (figura 10), que para otras moléculas podría ser para  $Ca^{2+}$ . El  $Ca^{2+}$  de 0,1 nm permite una configuración más estable con tendencia a envolver la proteína hasta siete grupos R para un dominio de exclusión de agua hidrofóbico que necesita CaM libre para el *turnover*.

El  $Ca^{2+}$  está presente en el medio ambiente en una concentración mucho menor que el  $Mg^{2+}$ . Por lo general, se libera de un recambio de  $Ca^{2+}$ -CaM, que opera a una distancia corta de la AC transmembrana.

Una gran liberación de  $Mg^{2+}$  podría ocurrir en el cerebro por la conversión de oxiHb en especie deoxiHb. En el cerebro, este efecto es deseable para reducir la tasa de glucólisis (figura 10). El pH y los iones que se unen a los mismos sitios que el  $Mg^{2+}$  producen la liberación de  $Mg^{2+}$  y alteran (el  $Zn^{2+}$  incrementa) la afinidad por el  $O_2$ .

## Óxido nítrico y GMP cíclico

La hemoglobina transporta óxido nítrico (NO) en la parte de globina de la molécula. Esto mejora el suministro de oxígeno en la periferia y contribuye al control de la respiración. El NO se une de manera reversible a un residuo de cisteína específico en la globina; la unión depende del estado (R o T) de la hemoglobina (figure 10). La hemoglobina S-nitrosilada resultante influye en diversas actividades relacionadas con el NO, como el control de la resistencia vascular, la presión arterial y la respiración. El NO no se libera en el citoplasma de los glóbulos rojos, sino que se transporta fuera de ellos mediante un intercambiador de aniones AE1.

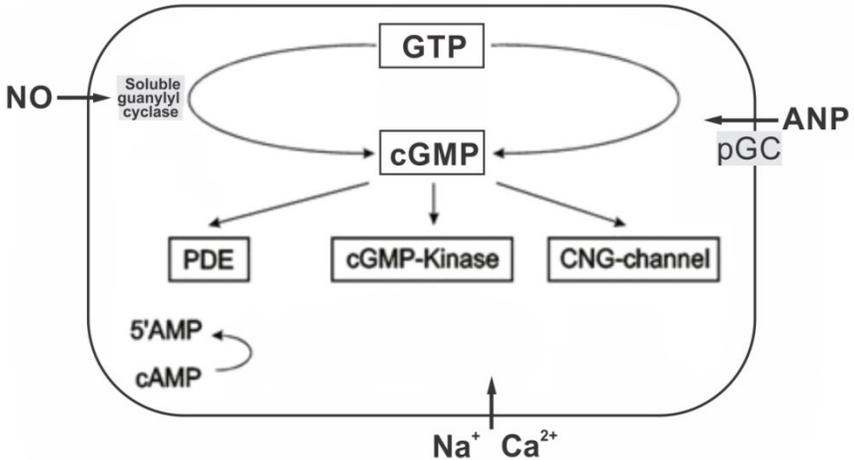
El monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) es un nucleótido cíclico derivado del trifosfato de guanosina (GTP). El cGMP actúa como un segundo mensajero al igual que el AMP cíclico (figura 9). Es la activación de proteínas quinasas intracelulares en respuesta a la unión de hormonas peptídicas impermeables a la membrana, a la superficie celular externa [54] [55] [56] [57] [58] [59] [60] [61].

La familia Ras de pequeñas proteínas de unión a GTP representa uno de los principales componentes de la transducción de señales intracelulares, necesarias para el crecimiento cardíaco normal, pero está críticamente involucrada en el desarrollo de la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca.

El mecanismo de la rapamicina tiene como objetivo la formación de mTORC1, que controla el crecimiento y el metabolismo celular en respuesta a nutrientes, niveles de energía y factores de crecimiento. Contiene la quinasa atípica mTOR y la subunidad RAPTOR que se une al motivo de secuencia de señalización Tor (TOS) de sustratos y reguladores. El mTORC1 es activado por la pequeña GTPasa RHEB (homólogo de Ras enriquecido en cerebro) e inhibido por PRAS40.

cGMP es un mensajero secundario en la fototransducción en el ojo. En los fotorreceptores del ojo de los mamíferos, la presencia de luz activa la fosfodiesterasa, que degrada el cGMP. Los canales de iones de sodio en los fotorreceptores están controlados por cGMP, por lo que su degradación hace que los canales de sodio se cierren. Por lo tanto, conduce a la hiperpolarización de la membrana plasmática del fotorreceptor y, en última instancia, al envío de información visual al cerebro.

El cGMP, como el cAMP, se sintetiza cuando los receptores olfativos reciben información olorosa, se produce lentamente y tiene una vida más sostenida que el cAMP, lo que lo ha implicado en respuestas celulares a largo plazo a la estimulación del olor, como la potenciación a largo plazo. El cGMP en el olfato es sintetizado tanto por la guanilil ciclasa de membrana (mGC) como por la guanilil ciclasa soluble (sGC).



**Figura 9: cGMP es un regulador común de la conductancia de los canales iónicos, la glucogenólisis y la apoptosis celular.** Relaja los tejidos musculares lisos. En los vasos sanguíneos, la relajación de los músculos lisos vasculares conduce a la vasodilatación y al aumento del flujo sanguíneo. En las terminales presinápticas del cuerpo estriado, el cGMP controla la eficacia de la liberación de neurotransmisores.

La síntesis de cGMP en el olfato se debe a la activación de sGC por NO, un neurotransmisor. cGMP requiere mayores niveles intracelulares de cAMP y el vínculo entre los dos segundos mensajeros parece deberse al aumento de los niveles de calcio intracelular.

Numerosas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) pueden degradar cGMP al hidrolizar cGMP en 5'-GMP. Las PDE 5, -6 y -9 son específicas de cGMP, mientras que las PDE1, -2, -3, -10 y -11 pueden hidrolizar tanto cAMP como cGMP. La consolidación temprana solo depende de cGMP, mientras que la consolidación tardía está mediada por cAMP [62].

Los inhibidores de la fosfodiesterasa previenen la degradación de cGMP, potenciando y/o prolongando así sus efectos.

Los dos grupos diferenciables de cGMP en los cuales la fosfodiesterasa-1 (PDE1) y -2 (PDE2) se expresan altamente para la degradación de cGMP en el hipocampo [63].

Las guanilato ciclasas representan una familia ampliamente distribuida de enzimas que convierten el trifosfato de guanosina en la segunda molécula mensajera cGMP. Las 2 formas principales son la guanilato ciclasa de partículas asociadas a la transmembrana, que funciona como receptor de péptidos natriuréticos, y la guanilato ciclasa soluble (sGC), que sirve como receptor de NO [64].

cGMP es el segundo mensajero de 2 vías de señalización distintas: las células endoteliales producen NO y se une a sGC en la célula diana; y ANP y BNP, derivados principalmente de cardiomiocitos, estimulan GC-A, mientras que CNP, secretado por células endoteliales, estimula GC-B. La señalización de cGMP puede aumentarse mediante el uso de miméticos de NO como los nitrovasodilatadores; activadores o estimuladores de sGC; niveles crecientes de péptidos natriuréticos; inhibiendo las enzimas degradantes del péptido natriurético. Por lo tanto, inhibiendo la actividad de las PDE que hidrolizan cGMP.

## Agua

Los cambios en la capa de hidratación de una proteína ocurren debido a que la tendencia de las moléculas de agua dipolares forma puente de H con grupos R. La última reactividad que los iones como  $Mg^{2+}$ . La tendencia de una proteína a formar complejos depende del número y la fuerza de la carga parcial de los grupos R de la cadena polipeptídica disponibles en la superficie de la proteína. Por lo tanto, un mecanismo dinámico para formar y romper puentes de H permite un cambio inducido por protones en la conformación de la proteína que podría relacionarse con un  $\Delta pH$  inductor de  $\Delta pKa$ , como estos de las cadenas laterales de histidina R.

La polaridad de las moléculas de agua a temperatura ambiente y presión atmosférica normal mantiene un promedio de  $n=3.4$  H-unidos entre sí. El agua tiene una capacidad calorífica mayor que otros líquidos, debido a su capacidad de absorber calor al disminuir el número de moléculas, unidas en una estructura de clúster promedio  $(H_2O)_n < 3.4$ . La entropía del sistema

acuoso aumenta a medida que las matrices de moléculas de agua más ordenadas son reemplazadas por las menos ordenadas con pocos puentes de H.

La ruptura del puente de H permite que la tendencia  $n \rightarrow 1$  y se libere en el astrocito sea finalmente conducida fuera del propio sistema neuronal. Por lo tanto, el calor producido por la descomposición del agua del ligando durante los cambios en la conformación [65] de la proteína se consolida como dímeros.

La ruptura del puente de H cuando se libera fuera del cuerpo, a temperaturas más frías sigue la dirección  $(\text{H}_2\text{O})_{n < 3.4} \rightarrow (\text{H}_2\text{O})_{\text{vapor}}$ . El efecto general limita el aumento de la entropía, lo que permite mantener el estado homeostático de temperatura que caracteriza al cerebro. Los cambios termodinámicos generales deben representarse nuevamente en la escala de la dirección endergónica. El cambio esperado depende del número de moléculas de agua perdidas por molécula de proteína durante la transición ligando-proteína. Para evaluar el cambio termodinámico en  $\text{oxiHb}-(\text{H}_2\text{O})_n$ ,  $n=60$  en transición a  $\text{deoxiHb}+60\text{H}_2\text{O}$ , se debe tener en cuenta que incluso un pequeño cambio de entalpía ( $\Delta H$ ) por molécula de agua debe multiplicarse por 60 (figura 10).

La transición entre estos diferentes estados de ligando de la proteína permite una liberación exergónica secuencial de energía, disminuyendo la tendencia de equilibrio en cada uno de los complejos ligando-proteína hacia un equilibrio final para el predominio de los cambios conformacionales.

Los gases no se mueven en la acuaporina (AQP) por una simple difusión sino por una difusión facilitada de agua,  $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$  que se mueven a través de las células endoteliales de la unidad neurovascular (NVU, en inglés).

AQP9 se encuentra en el cuerpo celular de los astrocitos y controla la distribución de agua dentro del cerebro y muestra disfunciones de dinámica de fluidos asociadas. AQP4 es abundante en los extremos de los astrocitos perivasculares y donde el astrocito está en estrecha aposición con las neuronas.

## CAPÍTULO 10

### Dinámica conformacional de la Hb

El orden cooperativo de la Hb implica una disminución desde el 6, 4 y 2 en la coordinativa de  $Mg^{2+}$  y su liberación, lo que permite que His  $\beta 2$  interactúe con el  $Fe^{2+}$  del Heme y la liberación de  $O_2$  configurando el tetrámero para la unión de 2, 3-DPG en un solo dominio. Por lo tanto, tanto el  $4O_2$  como el  $2Mg^{2+}$  podrían cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) (figure 10). La liberación de  $Mg^{2+}$  *naciente* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) satura el sitio de activación obligatorio de la adenilato ciclasa (AC) (figura 1).

La exclusión mutua en la dinámica de los cambios estructurales de las proteínas significa que no pueden proceder simultáneamente los cambios vectoriales requeridos en ambas direcciones de una transición molecular entre dos estados complejos de proteínas. Por lo tanto, no podría realizar al mismo tiempo el parámetro para la disminución de oxi a deoxiHb con el parámetro opuesto para un aumento simultáneo de deoxi a oxiHb, lo que implica que esta exclusión mutua por analogía actúa por un sentido dependiente del tiempo de la física involucrada en el impulso conservación.

La tendencia de las moléculas de agua a asociarse a través del puente de H se ve contrarrestada por el aumento energético que empuja hacia la aleatoriedad del vapor. Los estados de ligando diferenciables de la misma proteína, como oxiHb frente a deoxiHb, podrían completar un ciclo de renovación al equilibrar termodinámicamente los sentidos exergónico con endergónico [66].

El equilibrio podría ser proporcionado por el cambio en el número de moléculas de agua unidas y liberadas durante la transición del estado R al estado T de la conformación de la proteína.

La ruptura de puentes de H entre las moléculas de agua consume energía del sistema, lo que requiere la entrada de energía del entorno.

Las moléculas de agua no están tan altamente orientadas como las de las capas en forma de jaula alrededor de estructuras cristalinas de solutos no polares y agua, formando clatratos en forma de jaula altamente ordenados. Por lo tanto, la entrada de energía para disolver los compuestos hidrofóbicos en el agua que se produce al ordenar el agua reduce la entropía. Los ácidos grasos de cadena larga tienen cadenas alquílicas hidrofóbicas rodeadas por una capa de moléculas de agua ordenadas.

El número de moléculas de agua ordenadas y, por lo tanto, la magnitud de la disminución de entropía, es proporcional al área superficial del soluto hidrofóbico encerrado dentro de la jaula de moléculas de agua.

Dinámica conformacional de la Hb: El arreglo tetrámero de los grupos R entre los pares  $\beta 2 \alpha 1$  y  $\beta 1 \alpha 2$  cada  $Mg^{2+}$  coordinativo permite que el 2,3-DPG conforme un solo sitio para las 4 subunidades en un efecto de exclusión mutua que le confiere la secuencia irreversible o vectorialidad. La transición de oxi-a deoxiHb opera el transporte de cGMP (figura 10).

Esta elucidación de la dinámica de la estructura de la Hb y la función de exclusión mutua permitió una nueva perspectiva para la noradrenalina-adenilato-ciclasa transmembrana (NA-AC) de que un sitio activo hidrofílico podría, por cambio conformacional por exclusión mutua, volverse hidrofóbico por una secuencia irreversible, lo que permitiría un vector transición para eludir el principio de reversibilidad microscópica (figure 1).

Un sitio activo hidrofílico de proteína podría volverse hidrofóbico por exclusión mutua, lo que permitiría que esta transición vectorial eluda el principio de reversibilidad microscópica.

Prigogine propuso un acoplamiento entre fuentes más grandes, para la transferencia de entalpía a otras más pequeñas que permitieran operar un sistema abierto de vida. Sin embargo, su propuesta carece de los mecanismos que permitan la transferencia de energía que termine con la liberación de entropía fuera del sistema [67]. Estos sistemas son capaces de mantener una cinética vectorial y esta separación entre los sistemas mantiene una alta entalpía con tendencia a excluir constantemente la entropía del sistema, es básicamente un cosmos organizado en lugar de uno mantenido por el caos [68].

Ejemplo: la conservación del orden en el flujo de energía del sol es la fotosíntesis acoplada a la división del agua en poder reductor por medio del

transporte de  $H_2$  y la liberación de  $O_2$ . Sin embargo, incluso antes del desarrollo de la fotosíntesis, el grupo termogénico de ruptura de puentes de H estaba presente, produciendo vapor, durante el día. El ciclo espontáneo por disipación de calor por el efecto de enfriamiento fue operado por la noche. Por lo tanto, el evento de lluvia opera un ciclo en el que la entrada constante de rotación de entalpía no se equilibra con la entropía porque está en estado disipativo, y excluida del sistema.

Por otro lado, el fenómeno del efecto invernadero tiende a mantener la entropía dentro del entorno envolvente de la tierra al no poder irradiar en el espacio toda la entropía generada, lo que lleva a un entorno caótico. Por lo tanto, el fenómeno capaz de organizar la estructura del espacio en el cuerpo humano para las fluctuaciones de energía funcional para la exclusión de la entropía estructurada por el dominio metabólico del cerebro sobre el cuerpo proveedor de la ingesta de glucosa (operador de entalpía) podría mantener una entalpía alta porque, organizó una vía de cavidad oral adicional, permitiendo un alto tasa disipativa a entropía [69] [70].

La posición de la prolina en una cadena polipeptídica permite el deslizamiento entre segmentos, en la respuesta de la estructura de plegamiento terciario a las atracciones electrostáticas, se podrían diferenciar dominios positivos vs negativos. De esta manera, eludir el principio de reversibilidad microscópica, ilustrado como una puerta única, cinética vectorial solo posible gracias al bromista Maxwell que propuso: *demonios operadores*.

La función fisiológica de la oxigenación de Hb por  $pO_2$  muestra un vector biológico de termogénesis microscópico, que funciona por el potencial de entalpía de la acción de grandes masas del aire circundante y liberando entropía en un estado disipativo. El mecanismo muestra la descomposición de los puentes de H necesarios para los cambios en los niveles de estructura-función por el plegamiento mediado por prolina.

Las formas tensa (T) a relajada (R) muestran una dinámica microscópica vectorial, durante la oxigenación de la Hb. Por lo tanto, implica un deslizamiento por la ruptura de los puentes de H, distanciándose entre las subunidades  $\beta_2$  y  $\alpha_1$ . Por lo tanto, abra una entrada más grande a un  $Mg^{2+}$  completamente hidratado para coordinar los grupos R negativos y anfotéricos que caracterizan a un sitio hidrofílico. La transición de R a T permite que los grupos R positivos se unan a 2,3-DPG para formar deoxiHb.

Así, una entrada microscópicamente menor al disminuir su tamaño de apertura no permite la entrada del  $Mg^{2+}$  completamente hidratado, pero sí la salida del óxido nítrico (NO) y un  $Mg^{2+}$  poco hidratado, denominado *naciente*. Este actúa para la hidratación competitiva tamizando las capas de  $Na^+$ , que en términos toman agua de la capa de  $K^+$ , potenciando una translocación de  $K^+/Na^+$  que opera el potencial electrogénico transmembrana (figura 11).

La desoxigenación en la transición inversa de R a T se une al NO, protegiendo contra una disminución prematura del tamaño de los telómeros del cromosoma por factores estresantes como depresión, ansiedad y traumatismos físicos, sobre las células endoteliales retrasando la senescencia prematura. El metabolismo de la arginina produce NO, dilatando los vasos sanguíneos, mejorando los sistemas circulatorios y la recuperación-desarrollo muscular. Una dieta rica en arginina mediante la producción de un alto nivel sostenible de NO puede prevenir la cancerogénesis al ofrecer una resistencia a la agregación celular en tumores, que se consolidan en grandes masas vasculares de alta resistencia al tratamiento.

El potencial donante de puentes de H por su descomposición conduce a la aleatoriedad (o entropía) que disminuye la energía cinética de solvatación, reduciendo la polaridad en la disipación termogénica de oxi- frente a deoxiHb y el epitelio del plexo coroideo en la generación de LCR en plasma sanguíneo.

La entalpía de la fotosíntesis escinde el agua, libera  $O_2$  y reduce la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato ( $NADP^+$ , en inglés) a NADPH y adenosina trifosfato (ATP), la “moneda energética” de las células. Sin embargo, antes estaba operativa la función solar calentando clústeres de agua hasta que todos los puentes de H se rompen para liberar vapor. En ambos sistemas, la disipación liberación de entropía mantiene un alto potencial de entalpía.

Los cristales de ARN, ADN y proteínas tienen moléculas de agua estrechamente unidas, que no son osmóticamente activas, ya que formaban parte de la estructura en sí, pero con propiedades diferentes a las del agua a granel.

La transición de la forma R a la T cambia la constante de asociación  $H_2O$  de Hb  $\Delta pK_a(H_2O)$ . Las moléculas de agua pueden detectarse como ligandos de una proteína en solución mediante resonancia magnética nuclear y/o estudios de equilibrio agua-glicerol. Se propone que el cambio

en la capa de hidratación de una proteína es esencial para muchas enzimas en el ciclo enzima-sustrato de transición a enzima-producto.

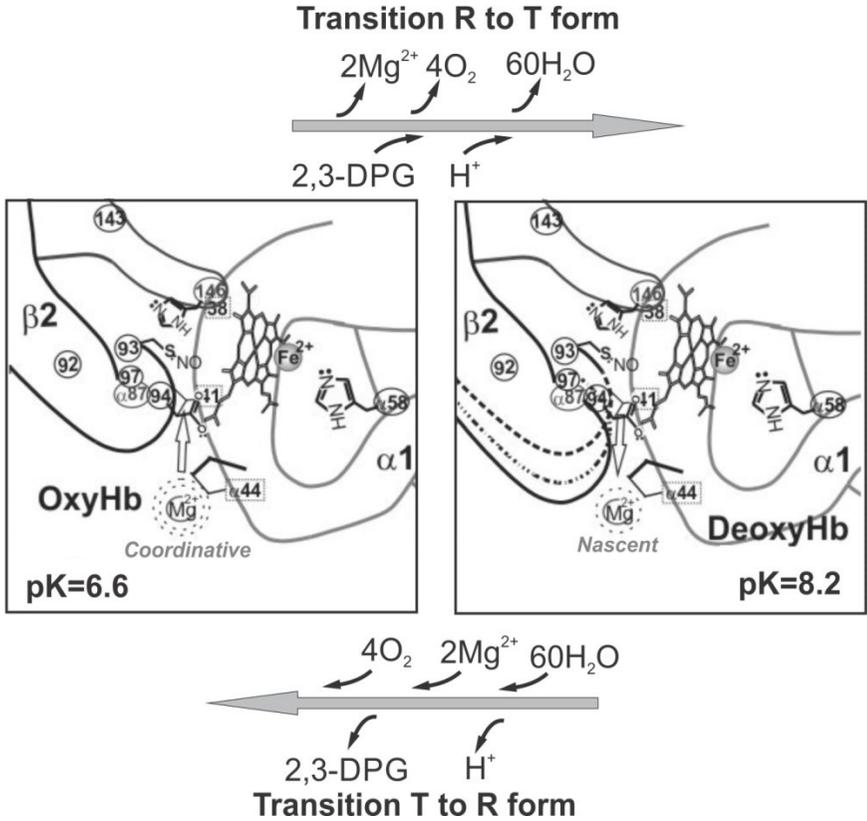
Los cambios conformacionales son impulsados por la formación de varios complejos ligando-proteína diferenciables, que involucran la energía general de activación ( $E_a$ ). Un sistema abierto termodinámico permite que funcione un patrón de progreso vectorial de la desoxigenación en los tejidos sin ninguna reversibilidad significativa hasta que la  $pO_2$  en los pulmones permita la reoxigenación de la Hb.

El cambio termodinámico por la ruptura y reorganización de los puentes de H dentro de la molécula no está sujeto a la tendencia térmica de los grupos R de la proteína a moverse (vibración, traslación y rotación) sin conservar la capacidad de movimiento vectorial. La formación de complejos como el coordinativo  $Mg^{2+}$  o 2,3-DPG manifiesta capacidad de comportamiento microscópico espacialmente orientado, y por lo tanto podría funcionar en términos de cinética vectorial.

El cambio exergónico tiene que dominar en ambas secuencias de dirección de la interconversión de Hb, T a R (en el pulmón), o su inversa R a T (en los tejidos). El potencial de energía se invierte en función de una mayor  $pO_2$  y pH, en los pulmones disminuyendo a nivel de tejido. El equilibrio múltiple en la desoxigenación implica la disociación de los ligandos  $4O_2$ , 2 a  $4Mg^{2+}$  y  $60H_2O$ , y la asociación de 2,3-DPG y  $H^+$ . El  $pK_a$  de la forma R (oxiHb) cambia de 6,6 a 8,2 en la forma T (deoxiHb).

El  $H_2O$  se liberó como moléculas individuales y tiende a mezclarse con el grupo de agua disminuyendo su contenido de puentes de H. El agua expulsada del cuerpo impulsa la disipación de calor y, por lo tanto, se convierte en portadora del aumento de entropía del agua circundante. Este acoplamiento cambia las tendencias del sistema Hb por el equilibrio termodinámico del número de puentes de H de la oxigenación frente a la desoxigenación.

La unión del agua en la dirección de facilitar el estado R es exergónica. La liberación de agua debe ser endergónica, pero en general hay una contribución exergónica de  $H^+$  y unión de 2,3-DPG. La tendencia de mayor carga efectiva de  $Mg^{2+}$  sin su esfera de hidratación completa permite la entrada de este ligando al sustraer agua de  $Na^+/K^+$  para secuenciar y organizar el movimiento de iones a lo largo de la señal del potencial de acción transmembrana.



**Figura 10: Dinámica conformacional de Hb.** En la interfaz  $\beta_2\alpha_1$  de oxiHb, la unión de 2,3-DPG forma deoxiHb más  $\text{H}^+$  y disociación de  $\text{Mg}^{2+}$  o  $\text{Zn}^{2+}$ . La simetría estructural permite un conjunto equivalente de cambios en la interfaz  $\beta_1\alpha_2$ . Los enlaces peptídicos son rígidos y están fijos en un plano en el que dos carbonos  $\alpha$ , separados por 0,36 nm, giran  $180^\circ$  sobre ángulos  $\phi$  ( $\phi$ ) y  $\psi$  ( $\psi$ ). Las longitudes longitudinales desde el carbono  $\alpha$  hasta los grupos R negativos coordinados son: His=0,5 nm, Cys=0,23 nm y Asp=0,39 nm; Magnesio Radio: atómico=0,150 nm e iónico ( $\text{Mg}^{2+}$  ion)=0,086 nm; Radio de zinc: atómico=0,135 nm e iónico (ion  $\text{Zn}^{2+}$ )=0,088 nm; Radio del hierro: atómico=0,140 nm e iónico (ion  $\text{Fe}^{2+}$ )=0,077 nm.

La extensión de la capa de hidratación de la proteína disminuye en 60 ligandos moléculas de agua en la dirección de oxi a deoxiHb y el  $\text{Mg}^{2+}$  que, para coordinarse con los grupos R, pierde las 60 moléculas de agua asociadas  $[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{H}_2\text{O})_{12}^{2+}$ . La pérdida de agua de  $\text{Mg}^{2+}$  conduce a un  $\text{Mg}^{2+}$  *naciente* en el que se han reducido las moléculas de agua en la

segunda capa. En la deoxiHb (forma T) la disminución de la solvatación conduce a la disipación de la entropía.

Las cadenas laterales hidrofóbicas de aminoácidos tienden a agruparse en el interior de una proteína, y los puentes de H formados implican un proceso endergónico que se vuelve exergónico por la acción de masa mucho mayor de un grupo de agua de 55,5 M rodeado de 60 rupturas de puentes de H. Para evitar un cálculo que implique grandes cambios termodinámicos para las formas R a T en un sentido vectorial irreversible con exclusión mutua.

La transición estructural es irreversible y por lo tanto se denominó exclusión mutua porque la forma R a T no puede existir al mismo tiempo.

El *turnover* depende del grupo prolina  $\alpha_1/\alpha_2$  44 para el control del acceso de  $Mg^{2+}$  a la región hidrofílica quelante. En pulmones el cambio conformacional de deoxiHb a oxiHb implica el deslizamiento de  $\alpha_2\beta_2$  frente a  $\beta_1\alpha_1$ , lo que permite la entrada de iones  $2Mg^{2+}$  completamente hidratados en la región hidrofílica. Los grupos R de la oxiHb modifican el estado cooperativo de la molécula al cambiar el orden coordinativo de  $Mg^{2+}$  de 2 a 4 y 6 en los pulmones para alcanzar un estado altamente oxigenado de Hb en la sangre arterial. Éste decrece de cada estado de coordinación de  $Mg^{2+}$  de 6 a 4 y 2 hasta su descarga de  $O_2$  desde las regiones superiores a las inferiores del cuerpo hasta ser conducido por el sistema venoso para regresar a los pulmones.

La estructura cuaternaria de una proteína queda atrapada en un estado latente/entrópico, en el que las cadenas laterales/grupos R se mueven en cinéticas aleatorias de traslación, rotación y vibración equivalentes a 0,7 kcal/mol a 37 °C. Este estado latente/térmico en Hb podría ser superado por  $Mg^{2+}$  o por  $Zn^{2+}$ . Este último ion muestra una mayor afinidad coordinativa por los grupos R involucrados cuando experimentalmente se utiliza  $Zn^{2+}$  en lugar de  $Mg^{2+}$ .

Los grupos R  $\alpha_1\beta_2$ : His (histidina) 143, Cys (cisteína) 93, Asp 94, His  $\beta_146$  y el grupo R His  $\alpha_87$ , en el  $\alpha_1$ -Heme. La suma de la estructura simétrica de los grupos R en la interfase  $\beta_1\alpha_2$  permite una configuración geométrica octaédrica más estable. La formación de un complejo  $(4O_2Heme)oxiHb(Me^{2+})_2$  con dos  $Mg^{2+}$  en la estructura cuaternaria de la Hb [1].

Por lo tanto, la desoxigenación podría seguir un patrón de liberación gradual de  $O_2$ , desde el  $Mg^{2+}$ -Hb o cuando experimentalmente el metal

divalente se coordina con la proteína Hb para formar el complejo  $(Zn^{2+})_2$ -Hb.

Sin embargo, el aumento del nivel de glucosa en sangre en la diabetes no tratada induce en el eritrocito un aumento de los fosfatos de azúcar. Estos estados metabólicos patológicos al liberar por coordinación el  $Mg^{2+}$  de su estado de ligando disminuyen la afinidad molecular de la Hb por el  $O_2$ .

La multiplicidad de complejos permite que la desoxigenación pueda ocurrir en un intervalo de pH más amplio que el que podría ser posible para cualquier complejo de metal divalente particular de Hb. El pH de la sangre se mantiene en 7,4 pero los tejidos circundantes permiten un pH cada vez más bajo desde el tronco hasta las extremidades.

El desplazamiento deslizante de los grupos R permite la reestructuración endógena de los enlaces de coordinación, superando las tendencias isotrópicas térmicas. La exclusión mutua entre oxiHb y deoxiHb permite que la Hb sea un portador de  $O_2$  más la capa de hidratación de  $Mg^{2+}$  *naciente* a las demandas de los tejidos y el cerebro para el nivel de potencial de acción electrogénico. El  $Mg^{2+}$  (agente cosmotrópico) tiende a sustraer agua de otras esferas de hidratación para completar las suyas.

En el cerebro, la oxiHb no solo funciona transportando  $O_2$  para su liberación en las sinapsis, sino que también hace lo mismo con el  $Mg^{2+}$ . El cambio conformacional asociado a la transición de la estructura cuaternaria de la oxiHb de una forma relajada (R) a una tensa (T) en la deoxiHb, involucra la estructura cuaternaria de la proteína para liberar moléculas de  $60H_2O$ . De esta forma, se facilitaría que el  $Mg^{2+}$  se liberara con un menor número de moléculas de  $H_2O$  en su capa de hidratación. Efecto facilitado por el aumento de deoxiHb  $pK_a=8,2$  a oxiHb  $pK_a=6,6$ . La tendencia a disminuir la disociación de  $H^+$  reduce la tendencia a unir  $Mg^{2+}$ , que carece de agua en su capa de hidratación restante, extrae 60 moléculas de agua de la capa de hidratación de proteínas.

El cambio conformacional que disminuye la afinidad por el  $O_2$  hace que los grupos R-His quelados liberen  $Mg^{2+}$ . El mecanismo involucra una respuesta anfiprótica por el desplazamiento de  $Mg^{2+}$  a través de la creciente afinidad por  $H^+$  cambiando el  $pK_a$  a 8,2, durante la reestructuración del anillo de imidazol a imidazolio ( $-N:- + H^+ \rightarrow =NH(+)-$ ). De ahí, diferenciar este  $Mg^{2+}$  *naciente*, denominación sugerida por similitud con el cloruro naciente. El  $Mg^{2+}$  naciente podría diferenciarse del  $Mg^{2+}$  total por el menor número de  $H_2O$  coordinado con el ion, lo que reduce su tamaño

total. Esto aumenta la carga efectiva del ion  $Mg^{2+}$  liberado de su interacción quelante con los grupos cargados negativamente de la proteína.

El deslizamiento de  $\beta_2\alpha_2$  frente a  $\beta_1\alpha_1$  permite que la prolina  $\alpha_1/\alpha_2$  44 Hb al no tener rotación libre de  $C\alpha$  pueda desplazarse para bloquear el acceso a las grietas hidrofílicas dentro del interior molecular de Hb.

El deslizamiento de  $\beta_2\alpha_2$  vs  $\beta_1\alpha_1$  en la transición de T a R que desplaza simétricamente las dos distancias alargadas Pro  $\alpha$  44 a  $\beta$  94. Esto abre el acceso de  $Mg^{2+}$  completamente hidratado (encerrado dentro de una segunda capa de hidratación) a las grietas hidrofílicas.

En el sentido R a T, un deslizamiento de  $Mg^{2+}$  permite cerrar la distancia entre Pro  $\alpha$  44 y las cadenas  $\beta$ , evitando que pueda entrar un  $Mg^{2+}$  completamente hidratado, pero aun permitiendo que el  $Mg^{2+}$  *naciente* salga de las grietas en la molécula de Hb.

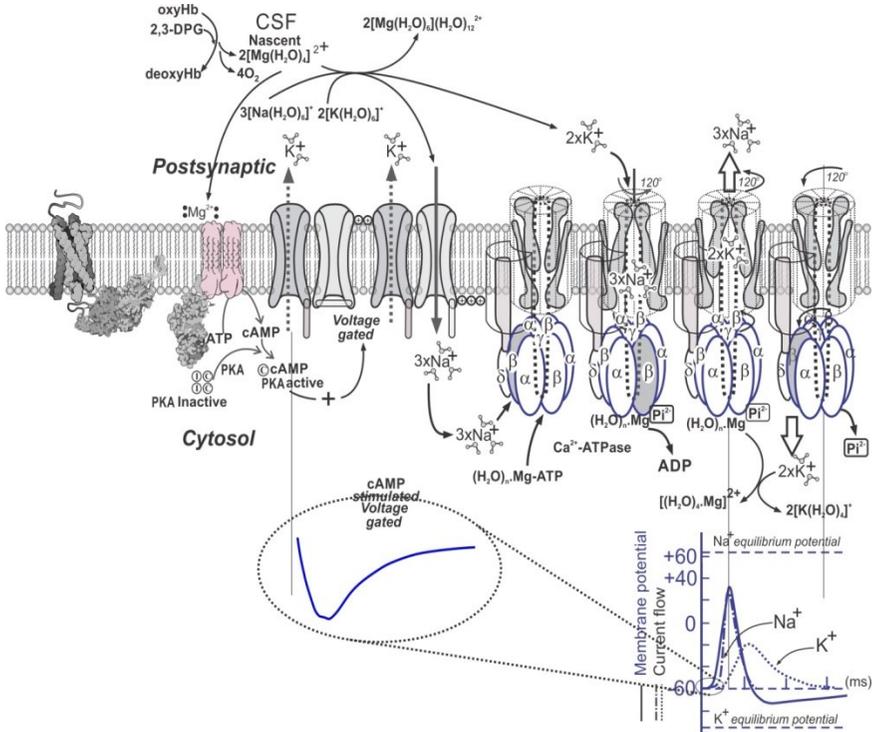
La interconversión de oxi a deoxiHb crea, mediante el deslizamiento de las cadenas  $\alpha_2\beta_2$  frente a  $\beta_1\alpha_1$ , una modificación de los enlaces de sal de prolina  $\alpha_1/\alpha_2$  44 en el camino para que los iones, como  $Mg^{2+}$ , alcancen el espacio hidrofílico configurado con múltiples histidinas.

Después de la inclusión mutua de  $O_2$  y  $Mg^{2+}$ , la estabilización del cambio conformacional en la forma R (relajación)  $[(O_2)4Hb(Mg)_2] \cdot (H_2O)_R$  invierte el deslizamiento y en oxyHb dos prolinas  $\alpha$  44 se mueven para cerrar ambas brechas. Este cambio conformacional representa el evento termodinámico menos reversible para cada sentido de recambio de Hb.

## **La transición oxiHb a deoxiHb libera $Mg^{2+}$ naciente que compite por las capas de agua de los iones para adaptar su tamaño a la dinámica de los canales iónicos controlados por $Na^+/K^+$ -ATPasa**

La falta de cambios importantes en el  $Mg^{2+}$  libre citosólico por la desoxigenación de la oxiHb a demanda de la liberación simultánea de  $O_2$  y  $Mg^{2+}$ , en el potencial de acción transmembrana para la captación competitiva de agua de las capas de sodio-potasio adenosina trifosfatasa ( $Na^+/K^+$ -ATPasa, bomba de  $Na^+/K^+$ ), para encajar en la membrana y en los canales de la hendidura/grieta sináptica. La alta carga positiva que manifiesta el  $Mg^{2+}$  pobremente hidratado ( $Mg^{2+}$  *naciente*) cuando se libera de su estado de complejo coordinativo con una proteína, asegura que su alta

actividad incluso a baja concentración podría superar la baja actividad del  $Mg^{2+}$  cuando está rodeado de una esfera de hidratación completa [72].



**Figura 11: Interacción impulsada por Mg de capas de hidratación iónica para el acoplamiento de  $Na^+/K^+$ -ATPasa y AC.** El canal de entrada de  $Na^+$  y el canal de salida de  $K^+$  se abren en función del cambio de potencial de voltaje ( $\Delta V$ ). Se requiere la descomposición de  $MgATP$  por la bomba de iones-ATPasa para liberar  $Mg^{2+}$ , que cuando se encuentra en exceso del sustrato se vuelve activador de AC basal y estimulada por NA. La fuerza diferencial entre las tendencias de los iones para completar sus capas de hidratación permite la reactividad direccional. Además, las interacciones del agua dependen de las diferentes y variables estabíldades para estructurar los puentes de hidrógeno. La exclusión de las regiones hidrofóbicas de la membrana electrogénica proteína-lípido y las propias proteínas permiten la distribución unilateral de los sitios de agua del ligando.

La bomba de  $Na^+/K^+$  impulsada por la ATPasa utiliza la energía del ATP para una transmembrana electrogénica para el transporte activo, lo que conduce a un ciclo de fosforilación de residuos de proteína (R-aspartato) y

la desfosforilación con liberación de ADP. El cambio conformacional opera, contra el gradiente de concentración, de la mayor afinidad por la unión de iones  $3\text{Na}^+$  y expone exportados a la región extracelular. La forma fosforilada de la bomba tiene poca afinidad por los iones  $\text{Na}^+$ , por lo que se liberan. En la dirección opuesta transfiere la proteína fosforilada de mayor afinidad por los iones importados  $2\text{K}^+$  a la célula.

La adenilato ciclasa (AC) neuronal en la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  operada por  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa. La Hb en los glóbulos rojos libera  $\text{O}_2$  y  $\text{Mg}^{2+}$ . La glucosa del plasma atravesando el plexo coroideo y generando líquido cefalorraquídeo (LCR) permite la liberación de glucosa y  $\text{O}_2$  para generar en la mitocondria Mg-ATP en las células nerviosas del hipotálamo.

El  $\text{Mg}^{2+}$  vs  $\text{Ca}^{2+}$  puede competir en la noradrenalina-(NA)-AC moviéndose como ligandos entre dos dominios de la proteína para generar el paso activador obligatorio de  $\text{Mg}^{2+}$  para catalizar la conversión del sustrato Mg-ATP en AMP, mediante el cambio conformacional hidrofílico de la proteína AC. Una unión dependiente de prolina permite el deslizamiento entre dos dominios activadores para el cambio conformacional hidrofóbico de  $\text{Ca}^{2+}$  que permite que AMP pase a cAMP y este depende de la activación de la quinasa-A y su rol en la descomposición del ADN por Mg-cAMP (en el CREB).

El  $\text{Mg}^{2+}$  con geometría octaédrica en la primera y segunda capas hídricas ( $12\text{H}_2\text{O}$ ). $[(6\text{H}_2\text{O})\cdot\text{Mg}^{2+}]$  se libera de  $\text{Mg}_2(\text{O}_2)_4\text{Hb}$  como  $\text{Mg}^{2+}$  *naciente* que se muestra como  $2[\text{Mg}(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  atrayendo agua de 3  $[\text{Na}(\text{H}_2\text{O})_6]^+$  para aumentar el número de agua en su esfera hídrica. El estado de hidratación disminuido de  $\text{Na}^+$  permite un tamaño más pequeño capaz de encajar en el canal a través de la membrana de la neurona. La captura por parte del  $\text{Na}^+$  de menor tamaño del agua de la esfera de hidratación del  $2[\text{K}(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  interno, lo que permite la liberación de  $\text{K}^+$  para encajar en un canal del LCR exterior. El ion intercambiado a través de la membrana genera el potencial electrogénico, avanzando a lo largo de la membrana. La  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa fosforila los canales de membrana en el lado citoplasmático para el consumo del potencial de acción y liberación de Pi.

La bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  controla el modo de actividad neuronal de las neuronas de Purkinje del cerebelo, las células accesorias del bulbo olfatorio mitral y probablemente otros tipos de neuronas. La distribución de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  en los axones mielinizados en el cerebro humano es a lo largo del axolema internodal, y no dentro del axolema nodal. El espín

correlacionado en el nano-espacio-tiempo y la velocidad de transmisión en la nano-unión que alinea el túnel magnético cruzado. La unión del túnel magnético bajará la barrera magnética permitiendo que las vías interconectadas de los microtúbulos se correlacionen con los circuitos de los conectomas.

El entrelazamiento cósmico se aplica al nanoespacio-tiempo cuántico de la estructura de la membrana biológica que determina la relación de la termodinámica vectorial para los estados coherentes-decoherentes aplicados a la dimensión métrica funcional de la vida [73]. El agua atrapada dentro de los microtúbulos cerebrales puede sufrir una transición de fase cuántica espontánea [74] [75]. Por lo tanto, hacia un estado cuántico coherente macroscópico en el que las moléculas de agua oscilan en fase con un campo electromagnético, condensado a partir del vacío cuántico, correspondiente a una transición electrónica adecuada [76].

En el astrocito, la glutamato (Glu) liberada sinápticamente es cotransportada con  $\text{Na}^+$  por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa que consume un ATP en el intercambio por  $\text{K}^+$  extracelular.

La disfunción de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  se ha relacionado con varias enfermedades, incluidas la epilepsia y las malformaciones cerebrales.

El salto de Jagendorf de la formación de ATP causado por la transición ácido-base de los cloroplastos [77] de la espinaca es un mecanismo análogo a la translocación de protones, que funciona en la cinética de acoplamiento inverso de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa a través de la membrana [78] ATPasa a través de la membrana. En consecuencia, cuando el mecanismo podría manifestar reversibilidad es una función vectorial paralela, que no responde al principio de reversibilidad microscópica. Esta se basa en una configuración estática de los sitios activos, que opera simultáneamente en ambos sentidos de acuerdo únicamente a la acción de masa de la reacción.

Las enzimas transmembrana operan por una dinámica de cambios en la función estructural, rompiendo la simetría por exclusión mutua, porque el cambio conformacional involucra la reorganización del sitio activo, generalmente involucrando la ruptura del puente de H para reemplazar la estructura por otra configuración para permitir un sentido inverso al de la reacción [79] [80] [81] [82].

Una bomba que invierte el flujo es análoga a la mecánica de  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, estudiada en la mucosa fúndica de la secreción ácida del tejido gástrico de rata, caracterizada por los efectos de dos inhibidores: tiocianato

(SCN<sup>-</sup>) y 2-metil-8-(fenilmetoxi)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetonitrilo (MPIPA). Por lo tanto, desenmascara la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> y bloquea la inhibición basal distal a la activación del segundo mensajero del proceso de formación de ácido.

Los SCN<sup>-</sup> inhiben al protonarse en condiciones de pH luminal bajo e inhiben la formación de H<sup>+</sup> por parte de las células parietales H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y los flujos asociados de K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup> muestran aumentos en la secreción total de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Un efecto aditivo en aumento de la concentración de K<sup>+</sup> por el efecto aditivo de ambos reactivos. Los iones de cloruro muestran un alto grado de correlación inversa en presencia de SCN solo y más MPIPA. Los iones de sodio demuestran una correlación inversa cuando la respuesta del tejido a SCN<sup>-</sup> solo. El efecto muestra la competencia con los cotransportadores Cl<sup>-</sup>/Na<sup>+</sup> en los canales Cl<sup>-</sup> asociados con la secreción de H<sup>+</sup> o un sitio de intercambio para HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

El uso de un enzimático para analizar la liberación de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> demostró que, en ausencia de MPIPA, 10<sup>-2</sup> mM de histamina, 10<sup>-1</sup> mM de metacolina (*methacholine*) y 1 mM de dibutilil monofosfato de adenosina cíclico (dBcAMP) más 1 mM de teofilina estimulan la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Estos efectos se redujeron con 10<sup>-3</sup> mM MPIPA.

Se determinaron las concentraciones posteriores al baño de incubación de Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, que se compararon con las del período de preincubación.

La metacolina y dBcAMP más teofilina inhiben la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. La capacidad de la mucosa fúndica gástrica para responder a MPIPA para estimular la secreción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> no depende de la presencia de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> o CO<sub>2</sub> en el baño de incubación.

Los flujos de iones Cl<sup>-</sup> y K<sup>+</sup> parecen estar inversamente relacionados con la aparición de secreción medible de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> por MPIPA y pueden estar acoplados a cualquiera o a ambos de estos flujos de iones.

El potente efecto inhibitorio sobre la secreción de ácido gástrico podría extrapolarse para su uso potencial como agente farmacológico por su actividad citoprotectora contra la lesión mucosa inducida *in vivo*.

Isoproterenol al unirse a los receptores β-adrenérgicos en la superficie celular activando AC. La renina liberada de los cortes corticales renales de rata se midió en las condiciones deseadas para elevar el cAMP intracelular y el Ca<sup>2+</sup> [83]. La fenilefrina inició la entrada de Ca<sup>2+</sup>, que bloqueó la acumulación de cAMP dentro de la célula yuxtglomerular, inhibiendo así la liberación de renina.

Se ha demostrado que la entrada mejorada de  $\text{Ca}^{2+}$  aumenta la liberación de ácido araquidónico y noradrenalina, factores endógenos conocidos por estimular la liberación de renina y sugiere que ocurrió una secuencia ordenada de eventos en las preferencias a los efectos aleatorios [84].

La redistribución de iones podría modular la actividad neuronal, dado que los canales iónicos dependientes de voltaje son un elemento clave en el progreso de los picos en el axón. Se argumenta que el disparo neuronal es sensible a la variación de tan solo un milivoltio a través de la membrana celular, o la participación de un solo canal de iones adicional. De manera similar, se argumenta que la estimulación magnética transcranial ha demostrado que los campos electromagnéticos débiles pueden influir en la actividad cerebral.

## **Barrera hematoencefálica (BHE)**

El plexo coroideo que surge de la tela coroidea alrededor de cada uno de los ventrículos del cerebro, generando a partir del plasma el líquido cefalorraquídeo (LCR) funciona en la cinética vectorial mutuamente exclusiva, de acuerdo con un potencial de flujo de plasma hidrofílico a LCR hidrofóbico. Así, conduce en sentido unilateral el flujo para la irrigación cerebral y la disipación de entropía.

El cerebro del recién nacido disfruta de un desarrollo del sistema hormonal que implica alrededor del 60% del total de calorías ingeridas, que se estabiliza en la edad adulta en el 25% de la energía corporal total. En la madurez, las contribuciones de energía del puente de H de la hidratación enzimática frente a los cambios de deshidratación se suman a un flujo termogénico de energía que requiere que el cerebro desarrolle un sistema de enfriamiento autónomo. Por lo tanto, en la barrera hematoencefálica (BHE) (150 ml de LCR) se mantienen de forma permanente, y 0,3-0,4 ml/min de LCR se renuevan constantemente para generar una producción diaria de aproximadamente 500 ml. La contribución del puente de H de equivalencia es  $(\text{H}_2\text{O})_{n=3,4}$  para cada configuración del clúster de agua, aproximadamente  $3,4 \times 5 \text{kcal/mol} = 17 \text{kcal/mol}$ .

En el cerebro, que depende de la glucosa y el oxígeno como principal fuente de energía, la concentración de glucosa suele ser de 4 a 6 mM (5 mM equivalen a 90 mg/dl), pero disminuye a 2 a 3 mM en ayunas. Los estados de confusión ocurren por debajo de 1 mM y el coma a niveles más bajos.

EL CEREBRO ESTRUCTURA LOS NIVELES DE MICRO A NANO DEL ESPACIO-TIEMPO  
EN SU FUNCIONAMIENTO COMO UN SISTEMA TERMODINÁMICO ABIERTO

Las células nerviosas hipotalámicas regulan los niveles de glucosa en la sangre.

## CAPÍTULO 11

### El mecanismo RARE BiBi de AC

El RARE BiBi de adenilato ciclasa (AC) muestra una dependencia de segundo orden en la concentración de sustrato:  $Mg^{2+}$  tiene que unirse primero para activar el sitio de unión para MgATP. Por lo tanto, la noradrenalina (NA) activada del tejido hipotalámico es controlada por iones obligatorios  $Mg^{2+}$  que exceden la concentración del sustrato. El  $Ca^{2+}$  liberado de la calmodulina (CaM) y cAMP determina la señalización de la amplitud, la fase y el período de los ritmos circadianos. El  $ATP^{+}$  y los metabolitos quelantes disminuyen el CaATP, activando fuertemente un  $Mg^{2+}$  en exceso del sustrato para la activación de AC. El efecto aumenta la activación dependiente de cAMP de las vías CREB para la afirmación/fijación de la memoria.

El  $Ca^{2+}$  liberado activa la neurotransmisión por glutamato. La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), producida en los núcleos de Raphe ubicados en el tronco encefálico, podría inducir un aumento de  $Ca^{2+}$  y reducir el aumento de cAMP, lo que indica una interferencia entre las vías de  $Ca^{2+}$  y cAMP sensibles a 5-HT. EL equilibrio iónico que controla los efectos de  $Ca^{2+}$  y los cambios de CaATP en la inhibición de AC. Por lo tanto, la función para la activación de exclusión mutua del receptor de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), es un receptor transmembrana ionotrópico para glutamato (iGluR) que media la transmisión sináptica rápida en el sistema nervioso central. (SNC).

### La configuración hidrofílica

Esta configuración hidrofílica tiene que ser mutuamente excluyente por ruptura del puente de H (segunda puerta) para reconfigurar una estructura

hidrofóbica de los grupos R positivos para atraer moléculas cargadas negativamente como  $ADP^{3-}$  y  $AMP^{-}$ . Sin embargo, el producto endergónico: cAMP, que no podría ser liberado de un entorno hidrofóbico cercano, lo que permite la exclusión de agua por disminución vectorial de la energía de la ciclación. Sin embargo, el Mg-cAMP es liberado por la gran acción masiva de los grupos de agua y el aumento de  $Mg^{2+}$  libre. La rotación requiere la acción masiva del clúster de agua para la ruptura adicional de puentes de H, reconfigurando el sitio obligatorio del  $Mg^{2+}$  como activador de AC que caracteriza el estado hidrofílico.

Estas son transiciones acopladas termodinámicamente entre una reacción exergónica acoplada para impulsar el evento de deslizamiento endergónico mediante la ruptura del puente de H de plegamiento vinculante disipativo con liberación de calor.

La direccionalidad estaría dada por la exclusión mutua y esta complementariedad sería el cambio conformacional de la proteína, dependiente de la ruptura de una pequeña proporción de puentes de H del potencial total del clúster de agua. Un evento posterior depende del evento exergónico cuesta arriba de la ruptura del puente de H por la acción de masa abrumadora del clúster de agua para recrear el dominio hidrofílico (tercera puerta).

Sin embargo, este paso tiene una gran contribución a la entalpía del sistema por un acoplamiento natural a la abrumadora acción de masa del puente de H de los clúster de agua a nivel molar. El sistema opera con los puentes de H restantes dentro del clúster de agua. Esto no es detectable ya que en el tubo de ensayo los reactivos y los productos están a nivel  $\mu$ molar. El acoplamiento de la energía de solvatación de una abrumadora acción de masa de 55.5M de clúster de agua, saturando el entorno de una enzima catalizando una reacción al nivel  $\mu$ M, convierte una reacción endergónica en exergónica.

Por lo tanto, la función del sitio activo debería ser equivalente a una exclusión mutua por la ruptura del puente de H, requerida para los estados (o cambios) estructurales relacionados con el acoplamiento al sistema de transporte de electrones.

Un estado endergónico de la enzima dependerá del número y la fuerza de los grupos R en estos, para permitir la transición de la membrana para un cambio conformacional de la enzima de un estado hidrofílico a hidrofóbico.

Los cambios de hidratación dependen de la tendencia de las moléculas de agua bipolares a organizar los puentes de H en el clúster  $(\text{H}_2\text{O})_{n \approx 3,4}$ .

Por lo tanto, permite la conservación de energía en la enzima en la estructura de la cadena de proteína que cambia el pKa del grupo R anfotérico de la histidina y el pKa de los grupos R diferenciados en el sitio activo. Por lo tanto, el sitio pasó de ser hidrofílico para atraer ADP y Pi en una transición de exclusión mutua a un dominio hidrofóbico que encierra los sustratos para optimizar el entorno para la síntesis de ATP, más el  $\text{H}_2\text{O}$  expulsada en el entorno molecular.

El hallazgo de que la CF1-ATPasa requiere  $\text{Mg}^{2+}$  para unirse a la membrana y la reconstitución de las propiedades alotópicas implica que la respuesta vectorial puede depender tanto del cambio conformacional en el sitio activo, acoplado al cambio conformacional que desplaza la topología de los grupos R en la membrana desde un dominio conformacional hidrofílico a hidrofóbico, para formar de  $\text{ADP} + \text{Pi} \rightarrow \text{ATP}$  al sustraer  $\text{H}_2\text{O}$  de los reactantes.

En sentido figurado, el principio de reversibilidad microscópica describe que una sola puerta microscópica permite el tránsito en ambos sentidos, permitiendo solo un sistema termodinámico cerrado, que solo permite cambios por equilibrio de acción de masas. Sin embargo, un sistema abierto irreversible tiene una cinética vectorial siempre que la entrada de entalpía sea continua, ya que el cloroplasto atrapa la luz y la entropía generada se disipa continuamente.

Por lo tanto, para evadir esa incompatibilidad, es posible suponer dos puertas vinculadas inversamente, mutuamente excluyentes, una abierta cuando la otra está cerrada. Los cambios conformacionales descritos están operando cuando un dominio es hidrofílico y el otro se vuelve hidrofóbico.

## **La dinámica de plegamiento del polipéptido depende del imidazol en la prolina**

La cinética vectorial es conferida por la dinámica de plegamiento dependiente de una prolina dentro del polipéptido. Los puentes de H podría considerarse como puertas, cuando se abren atraen grupos de agua al segmento que contiene grupos R negativos capaces de coordinar  $\text{Mg}^{2+}$  (primera puerta).

La estructura secundaria de la cadena polipeptídica puede plegar la estructura en espiral de hélice  $\alpha$  estabilizada por los puentes de H de las estructuras segmentadas de la cadena. El polipéptido puede cambiar de dirección haciendo giros y bucles inversos.

La estructura terciaria de las proteínas solubles en agua se pliega en estructuras compactas con tendencia a formar núcleos hidrofóbicos no polares.

La dinámica del puente de H en el plegamiento permite que el enlace peptídico sea una estructura polar y plana estabilizada por resonancia. Dos láminas plegadas  $\beta$  paralelas con una cadena intermedia de dominios de hélice  $\alpha$  se doblan en la superficie de las proteínas globulares. Esta estructura ofrece poco impedimento estérico a una modificación en la dirección de la cadena polipeptídica.

El anillo de imidazol, un anillo de prolina de cinco miembros, permite que un segundo residuo manifieste un giro inverso.

La construcción de dominios de exclusión mutua a través de un *turnover* de puentes de H permite la interacción entre regiones distantes de una cadena polipeptídica. El efecto hidrofóbico impulsa el plegamiento de la proteína en alrededor de  $10^{-1}$  a  $10^{-13}$  s para rotar alrededor de los enlaces C-C $\alpha$  y N-C $\alpha$  del esqueleto polipeptídico, para consolidar un núcleo hidrofóbico, que tenderá a desplazar el agua.

Requerido para doblar, torcer y plegar la secuencia polipeptídica en su transición otro nivel de estructura, al producir configuraciones diferenciales por asociaciones hidrofílicas de cationes ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ , etc.) e hidrofóbicas para  $Ca^{2+}$  y los aniones (2,3-DPG<sup>5-</sup>, ATP<sup>4-</sup>, ADP<sup>3-</sup>, AMP<sup>2-</sup>, cAMP, etc.).

## CAPÍTULO 12

### Física cuántica de la función axonal

Tanto la tubulina  $\alpha$  como la  $\beta$  se componen de aproximadamente 450 aminoácidos y en su identidad de secuencia (aproximadamente 40%), se puede observar una ligera diferencia de plegamiento entre las formas  $\alpha$  y  $\beta$ . Las dos tubulinas exhiben homología con una GTPasa bacteriana de 40 000 MW, FtsZ, una proteína ubicua en eubacterias y arqueobacterias.

En los eucariotas, los microtúbulos son largos cilindros huecos formados por dímeros de tubulina  $\alpha$  y  $\beta$  polimerizados [85]. El espacio interior de los cilindros de microtúbulos huecos se denomina lumen. Las subunidades de tubulina  $\alpha$  y  $\beta$  de 50 kDa son ~50 % idénticas a nivel de aminoácidos [86].

La tubulina polimeriza de extremo a extremo, con las subunidades  $\beta$  de un dímero de tubulina en contacto con las subunidades  $\alpha$  del siguiente dímero. En el cual un extremo tendrá expuestas las subunidades  $\alpha$  mientras que el otro extremo tendrá expuestas las subunidades  $\beta$ . La misma polaridad permite asignar extremos (-) y (+), un haz de protofilamentos en paralelo permite que el extremo (-) tenga solo subunidades  $\alpha$  expuestas mientras que el otro solo tiene subunidades  $\beta$  expuestas. El alargamiento de los microtúbulos puede ocurrir en los extremos (+) y (-), es significativamente más rápido en el extremo (+) [87].

Ensayos in vitro para proteínas motoras de microtúbulos: dineína y quinesina utilizando una etiqueta fluorescente de un microtúbulo fijado a un portaobjetos microscópico para observar su desplazamiento espacial.

Las dendritas reciben información de muchas otras neuronas y llevan esas señales al cuerpo celular (soma). Si se estimula lo suficiente, una neurona dispara un potencial de acción, un impulso eléctrico que se propaga a otras neuronas. Las neuronas en el cerebro incorporan entradas

dendríticas para disparar la suma del potencial de acción implicado para la comunicación cruzada.

Edad Oscura cosmológica desde 370.000 años hasta el surgimiento de las estrellas, los únicos fotones (radiación electromagnética o “luz”) en el universo fueron los liberados durante el desacoplamiento (visible hoy como el fondo cósmico de microondas). Los fotones desacoplados llenaron el universo, cambiando gradualmente al rojo a longitudes de onda no visibles después de unos 3 millones de años, dejándolo sin luz visible, pero con la emisión de radio de 21 cm de los átomos de H.

Una emisión de larga distancia como antena para las dendritas y las espinas llega a las neuronas en su estructura dendrítica en forma de árbol. Con señales electrónicas de espín que se emiten a la misma frecuencia distribuidas en el espacio a lo largo de las estructuras de ramificación de otras neuronas en la red.

La antena operativa al nivel de los microtúbulos son los espines orbitales de los electrones del átomo de H, que señalan espín *up* y *down* emitiendo 21 cm. La longitud de onda en común permite una suma de coherencia para sincronizar miles de salidas sinápticas en un potencial de acción de axón/membrana (para cada neurotransmisor diferenciable: glutamatérgico, catecolaminérgico y adrenérgico para áreas funcionales específicas del cerebro. Por lo tanto, permite que el circuito neuronal eléctrico opere con un ruido nulo con una expresión de comunicación (*crossstalk*) integrada para que un infante pueda alcanzar una cognición significativa, para que la comunicación hormonal de los progenitores infantiles sea lentamente reemplazada por sonidos vocales.

La actividad en el cuerpo de la célula soma estuvo altamente correlacionada con la actividad de las dendritas. Cuando un potencial de acción alcanza una terminal presináptica, activa el proceso de transmisión sináptica. El primer paso es la apertura rápida de los canales de iones de calcio en la membrana del axón, lo que permite que los iones de calcio fluyan hacia adentro, atravesando la membrana.

El aumento resultante en la concentración de calcio intracelular hace que las vesículas sinápticas llenas de un neurotransmisor químico se fusionen con la membrana del axón y vacíen su contenido en el espacio extracelular. El neurotransmisor se libera del nervio presináptico a través de la exocitosis. El neurotransmisor químico luego se difunde a través de los

receptores ubicados en la membrana de la célula objetivo. El neurotransmisor se une a estos receptores y los activa.

Dentro de la terminal presináptica, un nuevo conjunto de vesículas se coloca junto a la membrana, listo para liberarse cuando llegue el siguiente potencial de acción. El potencial de acción es el paso eléctrico final en la integración de mensajes sinápticos a escala de la neurona.

Los registros extracelulares de la propagación del potencial de acción del axón son distintos de los potenciales de acción somáticos en tres formas. La señal tiene una duración pico-valle más corta ( $\sim 150 \mu\text{s}$ ) que la de las células piramidales ( $\sim 500 \mu\text{s}$ ) o las interneuronas ( $\sim 250 \mu\text{s}$ ). El cambio de voltaje es trifásico. En grabaciones de ratas que se mueven libremente, se han aislado señales axonales en trectos de materia blanca, incluidos el alveus y el cuerpo caloso, así como la materia gris del hipocampo.

La generación de potenciales de acción *in vivo* es de naturaleza secuencial, y estos picos secuenciales constituyen los códigos digitales en las neuronas expresados como imágenes eléctricas y de resonancia magnética. Los microtúbulos corren a lo largo del axón y proporcionan las principales “pistas/rutas” del citoesqueleto para el transporte.

El axoplasma es el equivalente del citoplasma en la célula. Los microtúbulos se forman en el axoplasma en el montículo del axón. Están dispuestos a lo largo del axón, en secciones superpuestas, y todos apuntan en la misma dirección, hacia las terminales del axón. Esto se nota por las terminaciones positivas de los microtúbulos. Esta disposición superpuesta proporciona las rutas para el transporte de diferentes materiales desde el cuerpo celular. Los estudios sobre el axoplasma han demostrado que se observa el movimiento de numerosas vesículas de todos los tamaños a lo largo de los filamentos del citoesqueleto: los microtúbulos y los neurofilamentos, paralelos en ambas direcciones entre el axón y sus terminales y el cuerpo celular.

El transporte anterógrado saliente desde el cuerpo celular a lo largo del axón transporta las mitocondrias y las proteínas de membrana necesarias para el crecimiento hasta la terminal del axón. El transporte reverso transporta materiales de desecho de la célula desde la terminal del axón hasta el cuerpo celular. Las pistas entrantes y salientes utilizan diferentes conjuntos de proteínas motoras. El transporte de salida lo proporciona la kinesina y el tráfico de regreso de entrada lo proporciona la dineína. La dineína está dirigida al extremo negativo.

Hay muchas formas de proteínas motoras de cinesina y dineína, y se cree que cada una lleva una carga diferente. Cinesina se mueve en un microtúbulo. Es una máquina de biología molecular que utiliza dinámicas de dominio de proteínas en nanoescala. La cinesina y la dineína son proteínas motoras que mueven cargas en dirección anterógrada (hacia adelante desde el soma hasta la punta del axón) y retrógrada (hacia atrás hasta el soma (cuerpo celular)), respectivamente.

Las proteínas motoras se unen y transportan varias cargas diferentes, incluidas las mitocondrias, los polímeros del citoesqueleto, los autofagosomas y las vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores.

La gran mayoría de las proteínas axonales se sintetizan en el cuerpo de la célula neuronal y se transportan a lo largo de los axones. Se ha demostrado cierta traducción de mRNA dentro de los axones.

La física cuántica en el funcionamiento de las neuronas depende de estructuras a nivel sináptico, contribuyendo a que el espín del electrón diferencie posiciones *up* y *down*, con momento angular adaptado. La membrana electrogénica podría permitir organizar una corriente de electrones no polarizados para adquirir polaridad y la polarización de la corriente se mantiene por alineación. Por lo tanto, los electrones que al principio no manifiestan orientación son capaces de reforzar las señales eléctricas al pasar a través de dos capas de polaridad similar y la potencia de la señal se reduce cuando la magnetización tiene sentidos opuestos.

La mecánica cuántica a nivel cerebral se demostró mediante el éxito espintrónico del reconocimiento de vocales con cuatro nanoosciladores de espín-torque acoplados que se obtuvieron ajustando sus frecuencias de acuerdo con una regla de aprendizaje automático en tiempo real. Por lo tanto, permite que las frecuencias de los pulsos eléctricos desarrollen una conversación cruzada entre los circuitos neuronales, lo que implica la importancia del lenguaje para codificar y decodificar la información.

Las propiedades electrogénicas permiten diferencias en la capacidad conectiva de una neurona para mantener un promedio de  $10^4$  sinapsis. Por lo tanto, la potenciación de las señales eléctricas disminuirá la aleatoriedad mediante el refuerzo de los circuitos neuronales. Las rutas de información están organizadas en capas. Así, las señales combinadas como funciones sinápticas aprendieron a interactuar y compararse con la experiencia. Después del paso iterativo, una tendencia de consentimiento indica errores.

Los microtúbulos regulan las vesículas sinápticas y proporcionan un camino para el transporte bidireccional entre los terminales presinápticos en la exocitosis en los sitios de liberación [88] [89]. En las espinas dendríticas, el citoesqueleto de los filamentos de actina originados en el eje de la dendrita podría entrar en la morfología de la cabeza de la columna [90] [91] [92] [93]. La polimerización de actina de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  modula los cambios en la fuerza sináptica [94]. Los microtúbulos incluidos en las espinas integran la plasticidad, involucrada tanto en funciones presinápticas como postsinápticas.

Los microtúbulos en el paso de activación citoplasmática podrían permitir una configuración con una conjunción singular de nodos que refuerce las señales eléctricas y, por lo tanto, elimine las señales aleatorias de ruido.

La dinámica de los microtúbulos alterna fases de polimerización y despolimerización. Estos están modulados por proteínas asociadas a microtúbulos de hidrólisis de GTP y varias modificaciones postraduccionales de tubulina [95] [96], como la eliminación reversible del residuo de tirosina C-terminal de  $\alpha$ -tubulina en la superficie externa de las subunidades.

El residuo es escindido por carboxi-peptidasas específicas de tubulina. Microtúbulos despolimerizados destirosinados restaurados en  $\alpha$ -tubulina desensamblada por tubulina tirosina ligasa (TTL) [97] [98] [99] [100] [101]. La diferenciación entre microtúbulos de orientación opuesta controla el transporte neuronal polarizado [102]. La magnetorresistencia de la neurona convierte modulaciones de corriente eléctrica en terminales de voltaje de la función sináptica. La magnetización de la membrana externa frente a la interna permite la transferencia de espín. El rol del espín (momento angular de los electrones) dependerá de la capacidad de orientar los impulsos eléctricos en estructuras polarizadas de conductividad de las membranas.

$\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  podrían coordinar grupos R en una membrana de polaridad diferenciable, asimilable hidrofílica para grupos R negativos coordinando  $\text{Mg}^{2+}$  hidratado, con moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , configurando el plegamiento. Este último, responde por deslizamiento cuando se libera  $\text{Mg}^{2+}$  *naciente*, lo que permite la exposición de grupos R positivos capaces de responder a  $\text{Ca}^{2+}$  y/o la unión de moléculas negativas. Por lo tanto, permite el acoplamiento secuencial que en humanos se ve especialmente reforzado por la mielinización.

Existe cierta similitud con la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa para crear polaridad y potenciales de acción por diferencias en el acceso a los canales y la acumulación de polaridad, lo que permite la aparición de longitudes de onda cartesianas de longitudes de onda diferenciables para consolidar recuerdos a largo plazo.

¿Cuánta corriente fluye realmente a través de la membrana en el curso de un potencial de acción?

Una célula nerviosa típica contiene 100 canales de  $\text{Na}^+$  por micrómetro cuadrado. A un potencial de membrana de +20mV, cada canal conduce  $10^7$  iones por segundo. Asumiendo una superficie celular de  $10^4 \mu\text{m}^2$  (volumen de  $10^4 \mu\text{m}^3$ ) corresponde a un aumento en la concentración de  $\text{Na}^+$  de menos del 1%. Un potencial de acción más fuerte da como resultado un cambio muy pequeño en la distribución de carga. Su eficiencia permite señalización de larga distancia y tasas de repetición rápidas.

La falla en la regulación del ciclo tirosinación/destirosinación ocurre como resultado del envejecimiento [103].

Las carboxipeptidasas de tubulina VASH1 y VASH2 dieron como resultado una migración neuronal perturbada en el neocórtex en desarrollo, microcefalia y defectos cognitivos, que incluyen hiperactividad leve, menor ansiedad y deterioro del comportamiento social.

El síntoma clínico más destacado de la enfermedad de Alzheimer es la pérdida progresiva de la memoria y la disminución de la densidad sináptica y el deterioro cognitivo [104], asociado a cantidades elevadas de péptido beta-amiloide oligomérico (1–42) ( $\text{oA}\beta$ ) [105] que, cuando se oligomerizan, forman placas disruptivas en el cerebro.

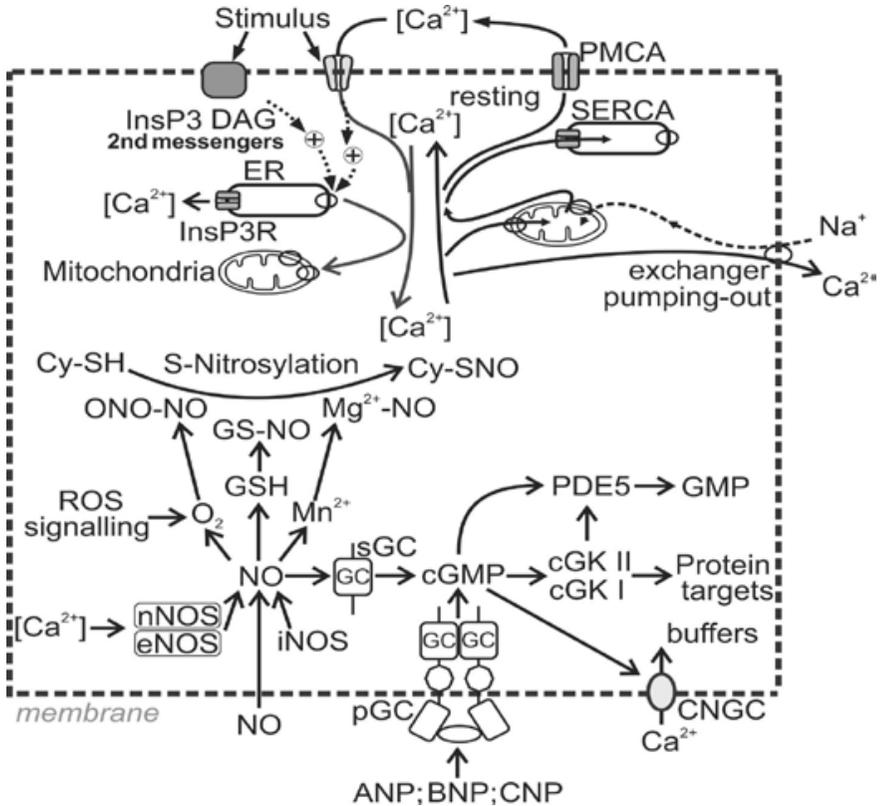
## Hidrofóbico

La sincronización de la cinética molecular impide la reversibilidad microscópica, porque no podría asimilarse conceptualmente al principio de reversibilidad microscópica que requiere una puerta única, que permita el tránsito en ambos sentidos.

La unión coordinada de normalmente induce un cambio de conformación, lo que permite la exposición del núcleo hidrofóbico de la troponina C cardíaca humana (cTnC). Requiere un gran gasto termodinámico para exponer los grupos R de este dominio hidrofóbico. La unión de  $\text{Ca}^{2+}$  en la reacción de ciclación para formar el ring de AMP a

cAMP es un proceso altamente endergónico, que requiere una mayor concentración de  $Mg^{2+}$  para competir.

Las células al alcanzar el estado de reposo activan la recaptación mitocondrial y el bombeo de  $Ca^{2+}$  fuera del citoplasma. El óxido nítrico (NO) puede estimular la guanilil ciclasa soluble para formar las vías de señalización de cGMP mensajero, para activar *cyclic nucleotide-gated channels* (CNGC, en inglés).



**Figura 12: Mecanismos de señalización de  $Ca^{2+}$ .** Una señal paracrina de óxido nítrico (NO) podría actuar por difusión desde otras células dentro de la propia célula y podría ser producida por diferentes NO sintasas (NOS).

El citoplasma de las células mantiene 100 nM  $[Ca^{2+}]$ , pero tras un estímulo la entrada de  $Ca^{2+}$  desde los canales o desde el retículo endoplasmático (RE) endógeno eleva a 500 nM el  $[Ca^{2+}]$ . Los iones entrantes se unen principalmente a los tampones del citoplasma, calbindina

D-28k (CB) y parvalbúmina (PV), y son absorbidos por las mitocondrias. La fase de entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  es terminada de manera secuencial por el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , y las bombas de  $\text{Ca}^{2+}$ : membrana plasmática  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa (PMCA), sarco/retículo endoplásmico  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa (SERCA) para la terminación del pico de acción.

La señalización de  $\text{Ca}^{2+}$  incluye canales de entrada que controlan la captación del exterior y de los depósitos internos, así como la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  al exterior. Los *buffers* controlan el rango de operación para evitar que el nivel de  $\text{Ca}^{2+}$  provoque la muerte celular. La bomba y los intercambiadores de  $\text{Ca}^{2+}$  lo eliminan del citoplasma para regresar a los depósitos internos. La función de señalización de CNGC requiere sensores y efectores de  $\text{Ca}^{2+}$ .

Los CNGC activan la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  o la señalización monofosfato-de-guanosina cíclico (cGMP)-proteína-quinasa-dependiente (cGK) y especies reactivas de oxígeno (ROS). El cGMP está formado por una guanilil ciclasa de la membrana plasmática (pGC), que es parte del único receptor que atraviesa la membrana, activado por una variedad de péptidos (figura 12).

Proteína quinasas dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina (CaMK), calcineurina, fosforilasa quinasa y quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), inactivador de ras promovido por  $\text{Ca}^{2+}$  (CAPRI). Factor natriurético auricular (ANP), factor natriurético tipo C (CNP) guanilina, factor natriurético cerebral (BNP).

Dominios de tiempo: para excitación,  $\mu\text{s}$ ; para contracción, ms; para el metabolismo, sec y para la transcripción de genes, min.  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  no pudieron activar CaM, el último ion afecta la especificidad de CaM y su distribución entre los objetivos.

La calreticulina (CRT) es una proteína de unión a  $\text{Ca}^{2+}$  de baja afinidad que se encuentra dentro de la luz del retículo endoplásmico (ER) y las proteínas homólogas calnexina y calmegín tienen un dominio C-terminal ácido con una gran cantidad de proteínas de sitios para unión de  $\text{Ca}^{2+}$  de baja afinidad. La CRT termina en la secuencia Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) como un receptor de retención de proteínas del retículo endoplásmico 1, por su recuperación continua del cis-Golgi o un compartimento pre-Golgi, responsable de su unión reteniendo la CRT en el lumen del RE, capacidad de unión 20-30 mol de  $\text{Ca}^{2+}$ /mol de proteína.

El *buffer* calbindina D-28k (CB) en neuronas habilitadas para eventos de  $\text{Ca}^{2+}$  altamente localizados, que ocurren en las espinas, estas tienen

volumen, que aumenta en función de la falta de *buffer* de  $\text{Ca}^{2+}$ . Las espinas aumentan el número de sus conexiones sinápticas y esta miniaturización neuronal mejora enormemente la capacidad de procesamiento de señales del cerebro.

La afinidad por el calcio de la molécula de adhesión de células neurales (NCAM) tiene roles funcionales durante el desarrollo del sistema nervioso y en el adulto después de una lesión y en la plasticidad sináptica. Muestra una conformación tipo apo de dominio cerrado, la calorimetría de titulación isotérmica muestra que dos sitios de unión a metales de N-CaM están ocupados por  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  en dos sitios de unión a metales, pero el  $K_d(\mu\text{M})$   $\text{Ca}^{2+}$  5.6 es la mitad del  $K_d$  para  $\text{Mn}^{2+}$  que se une mucho más fuerte que  $\text{Mg}^{2+}$   $K_d=450$ .

Los iones  $\text{Zn}^{2+}$  no se unen a los bucles de unión de  $\text{Ca}^{2+}$  de N-CaM en una posición normalmente ocupada por  $\text{Ca}^{2+}$ . La competencia  $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$  permite que  $\text{Mg}^{2+}$  apague CaM, cuando  $\text{Ca}^{2+}$  disminuye a los niveles de reposo, porque la curva de titulación de  $\text{Ca}^{2+}$  cambia a una mayor concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  y el grado de activación estará inversamente relacionado con la tendencia de  $\text{Mg}^{2+}$  a la ocupación de N-CaM.

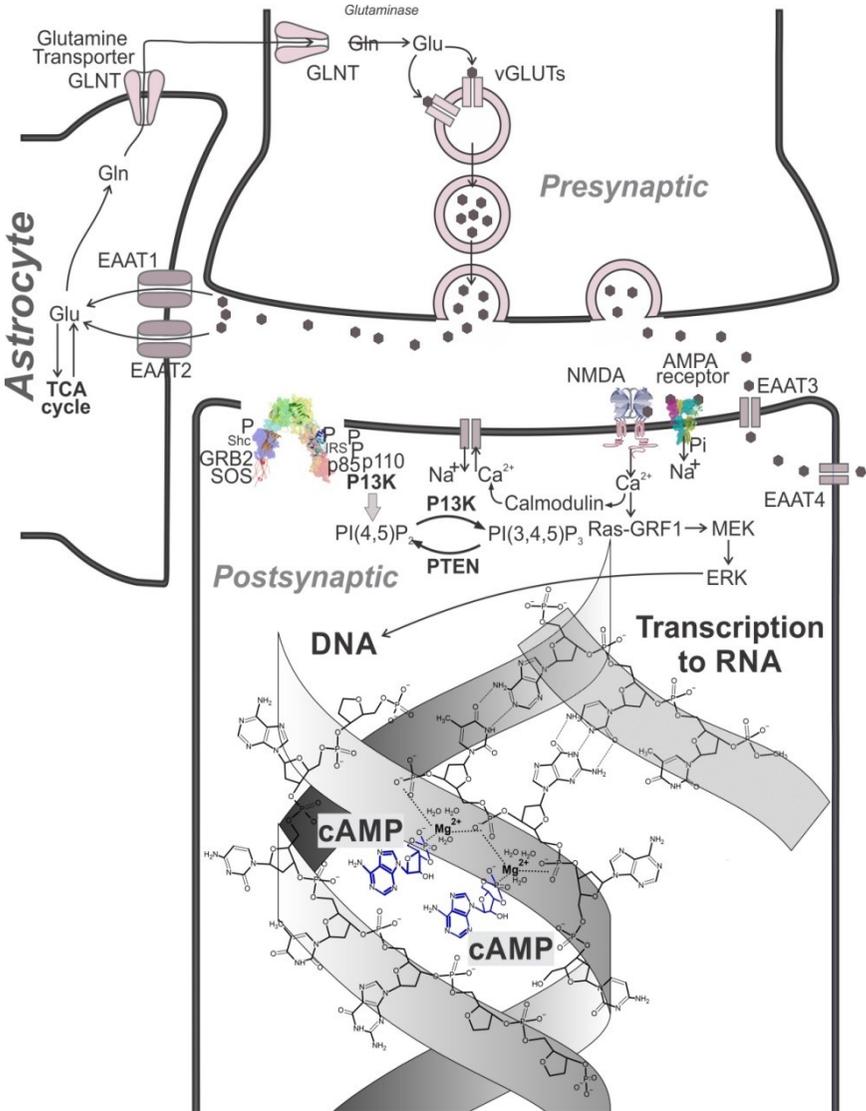
## **Desdoblamiento del ADN por Mg-cAMP en la función CREB**

La proteína de unión al elemento de respuesta cAMP (CREB, en inglés) regula la transcripción de genes: c-fos, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), tirosina hidroxilasa, numerosos neuropéptidos (somatostatina, encefalina, VGF, hormona liberadora de corticotropina) y genes implicados en la reloj circadiano de mamíferos (PER1, PER2).

Mg-cAMP insertado en el dominio de ADN permite un encendido por  $\text{Mg}^{2+}$  y un apagado por  $\text{Ca}^{2+}$ . Un mecanismo dinámico para activar la expresión génica en CREB mediante una respuesta génica inducible a la fosforilación de dopamina a través del receptor acoplado a proteína G. Por lo tanto, actúa para sintetizar el factor de crecimiento derivado del cerebro, un regulador durante el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica.

La estructura de hélice triple de la dinámica del ADN durante la transición del mecanismo de descompresión de apertura es análoga a la estructura de hélice triple.

EL CEREBRO ESTRUCTURA LOS NIVELES DE MICRO A NANO DEL ESPACIO-TIEMPO EN SU FUNCIONAMIENTO COMO UN SISTEMA TERMODINÁMICO ABIERTO



**Figura 13: Mecanismo fisiológico para el ajuste de Mg-cAMP en las cadenas dobles de ADN para el descomprimido fisiológico reversible a 37 °C.** Secuencia de bases de las dos cadenas atraídas para coincidir en una simetría rotacional binaria de doble cadena de ADN. El mecanismo de descompresión de Mg-cAMP abre la estructura de ADN de doble cadena que posiciona las bases de purinas y pirimidinas externas al mecanismo de transcripción que conduce a la síntesis de proteínas. El mecanismo biológico permite la plasticidad de la expresión de CREB al activarse o desactivarse, lo que implica la ruptura de los puentes de H.

Parece corresponder y se demostró que se une al ADN como cadena-simple (que en el mecanismo de descompresión aparece como Mg-cAMP) involucrado en la formación de triple hélice.

En la propuesta de triples antiparalelos [106], la tercera cadena compuesta por bases de purina, refleja la purina, la adenina en el Mg-cAMP que opera en la función CREB.

El mecanismo de descompresión de Bennun, en el que la apertura del ADN permite un paralelo y el antiparalelo, como plantillas para la expresión génica de las contribuciones del padre y la madre a la doble hélice y la transición inversa de comprimir al estado cerrado las dobles cadenas de ADN restaura los puentes de H originales.

Por lo tanto, se preservó la tendencia por separación de cAMP como si el mecanismo CREB describiera como operativa una función reversible de cAMP por compresión acoplada a la descomposición del clúster de agua  $(\text{H}_2\text{O})_n = 3,4$ . Por lo tanto, una contribución a la energía por el reemplazo del enlace H para producir dímeros  $\text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2$ , mantenidos en circulación por la presión ejercida cuando están contenidos por los microtúbulos, para finalmente conducir a la disipación de entropía de la cavidad oral hacia el exterior del sistema.

Se infiere que el tamaño más pequeño de los dímeros permite entrar en la circulación de los microtúbulos, pudiendo excluir los tamaños más grandes del clúster de agua. Por lo tanto, proporciona una perspectiva a un camino operativo de entropía. Este último, es funcional a la conservación de su concentración mucho mayor, que sustenta la acción de masa del clúster de agua, por su exclusión de los microtúbulos conductores de la disipación de la entropía.

Los puentes de H juegan un rol integral en la estructura biológica, la función y la dinámica conformacional, fundamentales para la vida. Se ha utilizado la técnica de tratamiento térmico no fisiológico para la separación de cadenas de ADN a 65 °C. Por lo tanto, un enfoque técnico de probeta ha llevado a eludir la descompresión propuesta para la expresión del ADN como un mecanismo de plasticidad, lo que permite una preservación homeostática del cerebro a 36,6 °C (figura 13) [107].

## CAPÍTULO 13

### La estructura hidrofóbica del dímero de agua

La interacción ( $\text{H}_2\text{O}\sim\text{OH}_2$ ) de dos átomos de H de los orbitales 2s y 2p permite un tetraédrico de  $104.5^\circ$  ángulos de carga positiva, barrera de energía potencial a la rotación de una de las moléculas de agua con respecto a la otra.

O-H resulta de la tensión del enlace de la órbita 1s con el oxígeno (O) para formar un orbital sp. El puente de H de dos moléculas de agua, el átomo de hidrógeno parcialmente positivo  $\delta^+$  atrae la carga parcialmente  $2\delta^-$  negativa de un O hacia el otro. El resultado es una atracción dipolo-dipolo mediada por la distancia entre enlaces H H-O-H--( $\text{OH}_2$ ) 0.177 nm la fuerza de la polaridad en el agua 104 kcal/mol. La misma distancia covalente de H al átomo de oxígeno de 0,1 nm es de aproximadamente 110 kcal/mol.

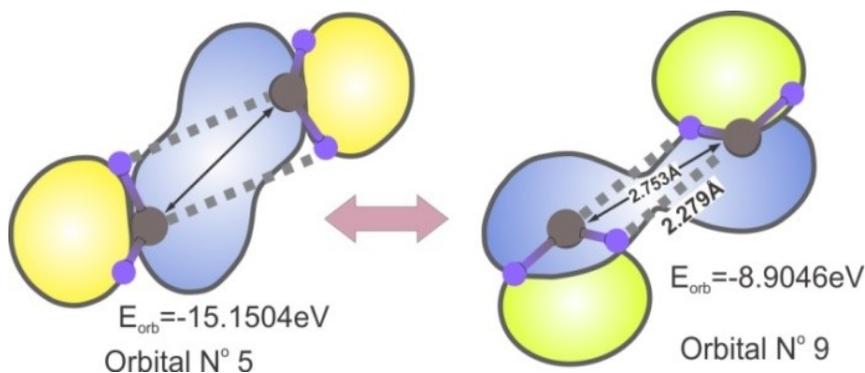
Un N-H y C=O--H-N como entre pares complementarios citosina atraída por guanina separada por 0,27 a 0,3 nm atraída espontáneamente para formar H--O ó N--O por los pares de electrones N u O no compartidos. Las moléculas de agua separadas de estos enlaces intramoleculares dentro de una proteína se convierten en puentes de H entre ellos, en el clúster de agua. El estado dipolar puede inducir dipolos transitivos en otras moléculas cercanas. El estado líquido de los clúster de agua muestra una vida media de  $10^{-8}$  s a  $10^{-11}$  s. El número promedio es  $(\text{H}_2\text{O})_n=3.4$ . Desde el estado líquido (0,54 kcal/g), una gran cantidad de puentes de H tienen que romperse en el camino para convertirse en vapor.

Sin embargo, la homeostasis del calor en el medio hidrofóbico del líquido ceforraquídeo (LCR) a la presión presente en los astrocitos es capaz de mantener la liberación de una sola molécula de agua mediante la ruptura de los puentes de H y la afinidad hídrica desaparece y permite que se manifieste un poco de estado polar agregado por interacciones no

polares de  $\text{H}_2\text{O}::\text{OH}_2$ , indicando configuración energética:  $(\text{H}_2\text{O}\sim\text{OH}_2)$ , entre ambos átomos de oxígeno.

Así, el dímero de agua en el sentido de entropía disipativa, circula dentro de los microtúbulos que conectan la red de astrocitos y los citoesqueletos, en un estado metaestable de alta tensión oscilatoria entre los orbitales de oxígeno, entre los átomos de hidrógeno circundantes que tienden a mantener la estabilidad del enlace covalente. El ángulo de giro puede diferenciar seis isómeros diferentes de dímeros de agua. Los isómeros RP se ilustran en la figura 14, los estados potenciales de resonancia planar: orbital-5  $E_{\text{orb}}=-15.15\text{eV}$  y orbital-9  $E_{\text{orb}}=-8.90\text{eV}$ , con potencial oscilatorio  $\Delta E=-6.25\text{eV}$ . Así, determina varios posibles estados de coherencia. Por lo tanto, la energía cinética se acumula por amplificación de resonancia.

Sin embargo, en el LCR la ausencia de  $\text{O}_2$  y  $\text{N}_2$  permite la coherencia y su presencia en el aire induce una decoherencia aleatoria, al interior de la cavidad oral, genera el vapor exhalado hacia el exterior. Por lo tanto, disminuye la entropía del organismo y permite que el cerebro opere impulsos eléctricos por el potencial de entalpía de la entropía disipativa, acercándose a la irreversibilidad cinética de un sistema abierto.



**Figura 14:** Sin embargo, dos iones de carga opuesta pueden formar un par de iones. El cambio de energía libre para la transferencia de dos residuos de carga opuesta desde el agua al interior monopolar de una proteína es de aproximadamente  $-1 \text{ kcal/mol}$ . Cuando se forma el par de iones, las moléculas de agua en la esfera de solvatación de cada ion se liberan a granel. Por lo tanto, cada ion pierde su energía libre de solvatación, impulsando su fuerza para la formación de pares de iones, al aumento de la entropía de los clústeres de agua, durante la formación del par de iones.

Se pueden formar pares de iones en los interiores hidrofóbicos de las

proteínas globulares. La energía libre de solvatación de un ion es tan grande (alrededor de 60 kcal/mol) que nunca se encuentra un residuo cargado aislado en el interior hidrofóbico de una proteína globular.

Las regiones de microondas del espectro electromagnético son ondas de radio, basadas en el orbital de hidrógeno de nivel 1s que tiene en diferencia de energía el cambio de polarización, el cambio de espín, dividiendo en dos las barreras de energía o densidad de electrones en el movimiento orbital. La exclusión de Pauli indica que el nivel de densidad de energía permite el movimiento solo entre intercambios de túneles en los dos pares de monómeros de agua que donan y aceptan puentes de H:  $(\text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2) \leftrightarrow 2\text{H}_2\text{O}$ .

Una afirmación más rigurosa es que, con respecto al intercambio de dos partículas idénticas, la función de onda total (muchas partículas) es antisimétrica para los fermiones y simétrica para los bosones.

Esto significa que si se intercambian las coordenadas espaciales y de espín de dos partículas idénticas, la función de onda total cambia de signo para los fermiones.

En los dímeros se ha determinado que comienza a volcarse del monómero aceptor seguido de una rotación de  $180^\circ$  alrededor del enlace oxígeno-oxígeno. La exclusión de orbitales de intercambio podría asimilarse a la exclusión de Pauli resultante entre niveles de energía (barreras).

La posición vibratoria resulta de los movimientos dipolares magnéticos intrínsecos llevados al espín del hidrógeno. Estas interacciones de salto aumentan en paralelo de energía y disminuyen en antiparalelo (spin flip). La frecuencia ( $\nu$ ) de la relación cuántica  $E=h\nu$  detectable por esta transición  $\lambda=hc/E$ .

Un dímero de agua es capaz de expandir los cambios Doppler y se convirtió en un espectro H mucho más amplio al enfriar el LCR.

En dímeros cuando la posición del 4H se vuelve paralela (posiciones relativas para puentes de H con emisión de frecuencia diferencial). Los movimientos magnéticos son antiparalelos (spin flip), crean armónicos en resonancias de energía cinética atrapada dentro de la estructura del dímero. La función de onda del electrón y del protón se superpone porque el electrón abarca parcialmente la ubicación del protón. La estructura podría expandir el contenido de energía absorbiendo la energía cinética de la vibración, atrapando la resonancia manteniendo la coherencia bajo el límite de presión (en microtúbulos) y temperatura.

Los dímeros exhiben tres barreras bajas distintas a las presiones cinéticas sobre el desplazamiento orbital. Esta resistencia da como resultado estados vibratorios, estabilizados por resonancia.

El análisis de la distancia de proximidad atómica de H para el electrón y el protón conduce a la resistencia de Pauli, para configurar el mismo estado cuántico y explicar un estado vibratorio compartido en los átomos de H, obligados a compartir parcialmente el espacio microscópico en el tiempo diferencial para eludir la exclusión. Dado que el estado inestable de los dipolos magnéticos representa la posibilidad de emitir minúsculos bucles de corriente eléctrica, estructurando la alta energía alcanzada por los dipolos, dentro de los pares de agua.

## **El mecanismo oscilatorio entre dos estados del dímero de agua**

Las moléculas de agua individuales no pueden tener un estado líquido en  $(\text{H}_2\text{O})_{n=0}$  porque carecen de puentes de H, lo que sugiere la aparición de otras estructuras en el interior de la célula.

Enredado por la superposición de orbitales H tiene efectos de resonancia que participan en el sistema de función de la estructura para el mantenimiento térmico de los músculos (temblor que afecta la hipotermia) pulsaciones cerebrales, etc. En perspectiva la pérdida rápida de la temperatura corporal que produce la muerte lleva a especulaciones sobre el significado de que en el momento de la muerte se produce una disminución instantánea del peso corporal de 26g.

Entrelazamiento por el emparejamiento complementario entre los átomos de hidrógeno de cada par de moléculas de agua-agua como se muestra:  $(\text{OH}_2 \sim \sim \text{H}_2\text{O})$ , da como resultado la repulsión entre los átomos de oxígeno. De igual forma, en el estado oscilatorio complementario del par, se muestra el entrelazamiento entre ambos átomos de oxígeno:  $\text{H}_2\text{O} \sim \sim \text{OH}_2$ , y el distanciamiento entre los átomos de hidrógeno.

El entrelazamiento molecular surge de la tendencia a relacionar ambas configuraciones vibratorias sin romper la identidad del agua. Por tanto, es sostenido en la primera configuración por cada átomo de H, participando en estado vibracional con el otro orbital electrónico opuesto. Por lo tanto, alcance una tendencia complementaria oscilatoria para tener una tendencia a

configurar uno. Sin embargo, la insuficiente estabilidad en los dos electrones se parece a las conexiones orbitales del hidrógeno molecular.

La participación de solo dos electrones de los seis en cada oxígeno comparte el entrelazamiento, por su atracción orbital parcial para que el apareamiento se acerque solo parcialmente a la estabilidad. Por lo tanto, a falta de un intercambio mutuo completo de orbitales, que ocurre cuando los átomos de oxígeno pueden adquirir un enlace molecular, porque las atracciones de cada átomo surgen del espacio de sus orbitales: “s” y “p”. Estos permiten la geometría tetraédrica  $2s\ 2p$  y los orbitales híbridos:  $4 \times sp^3$ , en los que dos podrían compartirse, pero los otros dos no. Por lo tanto, una atracción cambiante entre los orbitales de oxígeno podría explicar un estado de atracción oscilatorio, por la pérdida de entrelazamiento de oxígeno presente en la transición híbrida:  $(OH_2 \sim \sim H_2O)$  vs la ganancia de entrelazamiento:  $H_2O \sim \sim OH_2$ , proporcionando estados de transición entre dos simetrías diferenciales, permitiendo la ruptura de la fuerza de atracción en una de ellas.

Estas configuraciones inestables de dos moléculas individuales de agua podrían entrelazarse cuando interactúan o comparten la proximidad espacial, de tal manera que el estado cuántico de cada molécula del grupo no pueda describirse independientemente del estado de las demás. Se ha demostrado el entrelazamiento entre los estados rotacionales de un ion molecular  $40CaH^+$  y los estados internos de un ion atómico  $40Ca^{2+}$ .

Atención interdisciplinaria es debido a un entrelazamiento íntimo de espín y grados de libertad orbitales, que pueden dar lugar a un nuevo comportamiento aislante espín-orbital y exóticas fases líquidas de espín cuántico.

Por lo tanto, el agua en el entrelazamiento de pares moleculares permite ocultar la afinidad de la polaridad por los iones, etc., que es característica de las configuraciones del agua. Las capas de hidratación de los iones podrían permitir propiedades diferenciales entre la fase hidrofílica y la hidrofóbica. Esto es así porque el entrelazamiento de polaridad oculta permite que la membrana sea unidireccional (cinética vectorial) desde el exterior de la membrana hacia el interior.

La descomposición del emparejamiento produce un estado no acumulativo (o función disipativa) y, para la entropía, permite la no reversibilidad de la termodinámica del sistema, debido al efecto disipativo por pérdida de acción de masa. Además, una tendencia de no equilibrio

resulta de la reacción que libera moléculas individuales de agua en la concentración mucho mayor de clúster de agua, o la síntesis de ATP<sup>4-</sup> en un entorno hidrofóbico, evitando la reversibilidad. Porque la probabilidad de colisión es insignificante.

La conexión con la mecánica cuántica se realiza mediante la identificación de un tamaño mínimo de paquete, un fotón, para la energía dentro del espectro electromagnético. La identificación se basa en las teorías de Planck y la interpretación de esas teorías por parte de Einstein. El principio de correspondencia permite entonces identificar el momento y el momento angular (spin).

La función de conservación de energía se relaciona con la respuesta de inercia en la brecha del espectro de energía desde el estado fundamental hasta el primer estado excitado. A medida que aumentaba el número de partículas, la contribución adicional a la energía del estado fundamental se acercaba cada vez más a cero, lo que conducía a un material que siempre estaba sin espacios.

La evolución de la energía-espacio dentro del locus diferencial (energía de localización) está modulada por las tasas diferenciales de entalpía vs entropía, conservando la métrica de Euclides (*planitud*), evitando desviaciones que puedan modificar la curvatura cósmica.

La originalidad del enfoque permite el análisis termodinámico de la estructura neuronal y las respuestas funcionales, por medio de relaciones ambientales, como el control del ciclo de 24 hs por el tiempo en que el nivel relativo de Mg<sup>2+</sup> vs Ca<sup>2+</sup> es capaz de modificar el nivel funcional del adenilato ciclasa (AC). La denominación cinética de inhibición sin salida (*kinetics: dead-end*) se enfoca en el mecanismo (*mechanism*) que, en presencia de Mg<sup>2+</sup> libre activador de AC cataliza la conversión de MgATP en AMP y termina (*end*). La conformación del sitio activo desaparece (dead-end inhibition) y en presencia de Ca<sup>2+</sup> aparece una nueva ruta catalítica, lo que permite que el grupo fosfato de AMP se cicle en un anillo para formar cAMP.

El *turnover* de AC implica una fase exergónica dependiente de un exceso de Mg<sup>2+</sup> libre sobre el sustrato MgATP, con función hidrofílica uniendo moléculas individuales de agua en la solvatación de la proteína a expensas de la ruptura de los puentes de H de la enzima. El cambio conformacional dependiente de Ca<sup>2+</sup> implica el doblamiento y el deslizamiento de la estructura polipeptídica de la enzima que requiere *un nuevo patrón* de puente

de H, proporcionado por la función donante de los clústeres de agua. Por lo tanto, la formación de cAMP es altamente endérgica. La *exclusión mutua* resulta de la misma estructura se transforma desde un dominio dependiente de  $Mg^{2+}$  a un sitio activo que responde al  $Ca^{2+}$  mediante una transformación dependiente del tiempo (secuencia vectorial). La irreversibilidad del tiempo hace imposible que ambos dominios de sitios activos puedan estar presentes al mismo tiempo. Por lo tanto, la aleatoriedad microscópica cambia a una estructura de sentido de causa-efecto.

Así, la entrada de energía para un cambio conformacional implica la relación de  $Mg^{2+}$  coordinativo entre los grupos R de las enzimas. Por lo tanto, perturba una dimensión de tiempo de un sistema de vibración de la mecánica cuántica. Por lo tanto, estos grupos podrían manifestar una salida de energía cinética que podría propagarse mediante un túnel desde el interior de AC hasta su ubicación en la membrana, para señalar como una antena molecular otra enzima AC para la activación de sincronización molecular del mismo evento, para permitir una cadena de reacción para una fase similar de los pasos de reacción AC.

La posterior reestructuración dependiente de  $Ca^{2+}$  de la nueva estructura conformacional de los sitios activos necesarios para que la reacción altamente endérgica para producir cAMP. Por lo tanto, el sitio activo se reconfigura como un dominio hidrófobo, que libera  $Mg^{2+}$ . Por lo tanto, en analogía con la transición de Hb y sus moléculas de agua coordinadas. El  $Mg^{2+}$  *naciente* integrará el sistema AC con el sistema ATPasa, modificando la capa de hidratación de los iones  $Na^+/K^+$ , durante el *turnover* de la bomba. El dominio hidrofóbico AC por la ruptura de los puentes de H de los grupos de agua acoplados y la salida de las moléculas individuales de agua del sistema impulsa un sentido cinético irreversible.

La reducción insignificante por la concentración de agua aislada en la concentración de clúster de agua 55,5 M, permite que el clúster actúe como un reactivo para saturar la proteína. En consecuencia, evita cualquier reversión del sentido cinético de *turnover* que potencia su ciclo en ausencia del equilibrio (cinética irreversible) para recrear el sitio activador  $Mg^{2+}$  de AC, que precede a la unión del sustrato: MgATP, y por lo tanto para superar el principio de reversibilidad microscópica.

La apertura (*unzipping*) del ADN por Mg-cAMP podría activar CREB para originar la transcripción transitoria de ARN involucrada en la síntesis

de proteínas, apoyando el proceso de plasticidad del desarrollo de los circuitos neuronales. Los infantes nacen con un desarrollo incompleto del cerebro que consume el 70% del total de calorías ingeridas por el cuerpo. La especie humana tiene el bulbo olfatorio de los mamíferos, atrofiado en un epitelio olfatorio, lo que crea un largo período que incapacita la expresión de genes relacionados con las actividades motoras.

Los estudios del comportamiento de los bebés han demostrado una amígdala y un hipocampo funcionales cuando todavía tienen un cerebro frontal subdesarrollado.

Este período está fuertemente ligado al aprendizaje: comportamiento, lenguaje, integración familiar, motor e integrador que individualiza las respuestas sociales en una memoria emocional relacionada en un 40% con la experiencia más que con las respuestas genéticas. De ahora en adelante, el ser humano caracteriza su logro social como la expresión del libre albedrío.

## **El cambio del potencial de membrana entre su fase hidrofílica externa vs su fase interior hidrofóbica**

La función cerebral está indisolublemente unida a la homeostasis del agua. El volumen principal entre las neuronas está ocupado por células gliales.

Los estímulos sensoriales provocan cambios en los niveles sistólicos de  $\text{Ca}^{2+}$  que son detectados por una familia de proteínas de unión a  $\text{Ca}^{2+}$  y un sensor de calcio neuronal (NCS, en inglés).

El entrelazamiento cósmico se aplica al nanoespacio-tiempo cuántico de la estructura de la membrana biológica que determina la relación de la termodinámica vectorial para los estados coherentes-decoherentes, aplicados a las dimensiones nanométricas funcionales de la vida. El agua atrapada dentro de los microtúbulos cerebrales (MT) puede sufrir una transición de fase cuántica espontánea. Por lo tanto, hacia un estado cuántico coherente macroscópico, en el que las moléculas de agua oscilan en fase con un campo electromagnético, condensado a partir del vacío cuántico, correspondiente a una transición electrónica adecuada.

Sin embargo, la superficie de energía potencial (PES, en inglés) del agua es demasiado complicada para representarla con una función analítica, incluso para el dímero de agua. A pesar de esta dificultad en la representación funcional del PES, existen algunas funciones efectivas útiles

y exitosas de energía potencial (PEF, en inglés) de dos cuerpos, que se pueden usar para simulaciones moleculares [108] [109].

Para el dímero de agua, la energía de interacción es de aproximadamente 5 kcal/mol, mientras que la energía del monómero de agua se cancela por la suma de las dos rondas de 1 kcal/mol.

Las afinidades diferenciables entre el estado dipolar del agua con el lado hidrofílico de las membranas y el de los pares entrelazados con las regiones laterales hidrofóbicas, permite el acoplamiento en la unión entre las neuronas que liberan los pares que contienen líquido cefalorraquídeo (LCR). Por lo tanto, la mayor capacidad de difusión de uno (hidrofílico) en el hidrofóbico del par, para el entorno de los astrocitos, permite una circulación rápida. Por lo tanto, el flujo continuo de pares permite capturar calor al aumentar la cinética oscilatoria de los pares, lo que permite su descarga en la cavidad oral y alcanzar el estado de vapor a la temperatura fisiológica de 36,6 °C. El vapor al llegar a la superficie de un espejo se vuelve espontáneamente al estado líquido, generalmente utilizado para detectar vida. El clúster de agua  $(H_2O)_n$  permite mantener la polaridad y rodea a los iones metálicos en estado soluble frente a  $H_2O \sim H_2O$  con polaridad oculta, lo que da como resultado que  $(H_2O)_{n=3,4}$  no pueda transitar a través de la membrana de doble capa hacia el entorno hidrofóbico.

Por lo tanto, el clúster de agua requerirá controles de modulación de canales específicos, que al modular su estado de apertura y cierre por la estructura de la membrana, funciona para apoyar la translocación de iones.

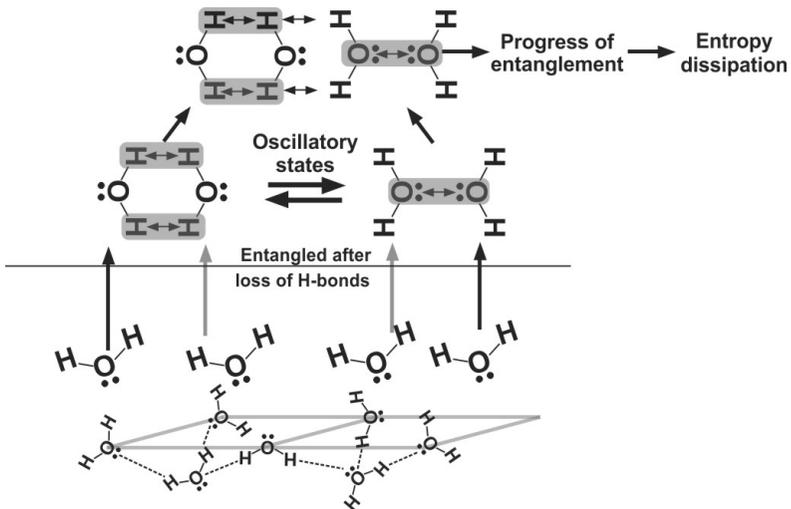
Los dímeros en los astrocitos, durante su circulación en estado líquido, con transición de líquido a vapor, estaría caracterizado con un exceso de energía cinética (vibracional, rotacional y traslacional). Los pares aumentan su solubilidad en regiones hidrofóbicas.

Termodinámica de la función vectorial de la estructura por un *turnover* de polaridad oculta del heterodímero  $\alpha/\beta$  de tubulina confiere la posibilidad de un estado de emparejamiento  $H_2O \sim H_2O$  para modificar las capas de hidratación del  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Mg^{2+}$ . Así, permite estados diferenciales entre ambos sentidos de flujo según se requiera, manteniendo los potenciales oscilatorios de los MTs.

El retículo endoplásmico (ER, en inglés) es el sistema de transporte de la célula eucariota, como plegamiento de proteínas para formar orgánulos formados por dos subunidades: retículo endoplásmico rugoso (RER, en

inglés) y retículo endoplásmico liso (SER, en inglés), no están presentes en glóbulos rojos y espermatozoides. Esto forma una red interconectada de sacos aplanados rodeados de membranas conocidos como cisternas (en el RER) y estructuras tubulares en el SER. Los ER se continúan en la membrana nuclear externa.

Los nanotubos túneles (TNTs, en inglés) son puentes membranosos entre células vecinas, para el transporte de orgánulos intracelulares y moléculas citoplasmáticas. Los TNT, que pueden contener MT, transmiten señales eléctricas a través de las descargas (ondas) de calcio entre las células.



**Figura 15: Dímeros entrelazados en resonancia coherente** capaces de contener energía en estado latente como líquido, cuando están en el sistema circulatorio de astrocitos y alcanzar decoherencia cuántica como vapor a 36.6°C, al llegar a la cavidad oral. Se podría calcular que el entrelazamiento direccional progresa a una velocidad de aproximadamente  $10^{15}$  moléculas por nanosegundo, para la función de disipación involucrada de 500 ml de LCR por día.

La superficie del paquete MT se comportaría como una barrera selectiva de iones, capaz de generar oscilaciones eléctricas autosostenidas altamente sincronizadas. Estas oscilaciones eléctricas generarían campos eléctricos altamente dinámicos que emanarían de toda la estructura del MT.

La pared del MT podría visualizarse como un sándwich estructural de cargas negativas en cada lado frente a los iones adsorbidos (carga espacial)

de la solución, varios condensadores transmembrana en serie tendrían que cargarse correctamente para permitir el paso de los iones.

Un voltaje del canal positivo con respecto a tierra obligaría a que se inyecten cationes a granel en una zona *buffer* atrayendo iones contrarios en el sentido opuesto, lo que permitiría corrientes de electrodifusión trans-MT.

Los receptores de glutamato y NMDA se unen a la tubulina, y la conexión entre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L cardíacos y las mitocondrias está mediada por MT [110].

El cambio de densidad del agua entrelazada modifica el estado de solvatación de las moléculas hidrofílicas como los iones metálicos:  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Durante el transporte de dímeros a través de la membrana podría acelerar y aumentar los potenciales de membrana [111].

El exterior hidrofílico de la membrana vs el interior hidrofóbico podría configurar un sentido vectorial al agua, como portadora de entropía.

La entalpía en un sistema abierto tiende a convertirse en la energía libre del potencial de membrana entre su cara hidrófila externa frente al entorno hidrófobo interno porque opera una entropía disipativa.  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , pero cuando  $\Delta S \rightarrow 0$   $\therefore \Delta G = \Delta H$ . Sin embargo, cuando el sistema cerrado opera, la entalpía disminuye en un patrón de caos.

Se supone que la parte espectral funcional básica del campo generado ocurre en la región UV y la estructura periódica de un microtúbulo (MT), permite una combinación de señales en fase (que difieren en múltiplo de  $2\pi$ ) para producir una señal coherente. Las propiedades no lineales de los MT permiten la generación del espectro electromagnético a frecuencias más bajas. Las oscilaciones en la cavidad del MT pueden transferir la potencia de las oscilaciones a lo largo del MT y proporcionar una sincronización adicional de la frecuencia. La excitación del campo electromagnético en la cavidad del MT parece proporcionar transferencia de energía a lo largo del MT para ajustar la frecuencia.

La generación de campo electromagnético se basa en un sistema de oscilación dipolar con un momento dipolar clásico y relaciones de campo cercano. Se supone que la interacción del campo electromagnético entre los dipolos se produce a lo largo de la hélice y del eje de un MT. Debido a las diferentes distancias, las frecuencias en ambas direcciones pueden ser diferentes. Los heterodímeros de tubulina son unidades individuales cuyas propiedades deberían ser equivalentes. Cada dipolo está formado por iones

$\text{Ca}^{2+}$  que pueden ocupar un espacio significativo de la sección transversal del heterodímero circular y pueden desplazarse a lo largo del eje.

Las oscilaciones coherentes de los MT en la región de frecuencia desde las bandas de radiofrecuencia hasta la región UV son de aproximadamente  $10^{15}$  a aproximadamente  $10^{17}$  Hz. Las velocidades de fase de propagación correspondientes son de aproximadamente  $10^6$  m/s y  $2,9 \times 10^8$  m/s. Las propiedades no lineales de los MT permiten la actividad electromagnética a frecuencias más bajas y más altas en el rango desde la región acústica hasta la ultravioleta [\[112\]](#).

## CAPÍTULO 14

### Tubulinas y microtúbulos

Las tubulinas son proteínas que codifican los constituyentes de los microtúbulos (MT) y se han implicado en un espectro de trastornos neurológicos. Las propiedades funcionales del citoesqueleto de MT dependen del tipo de célula, el perfil de desarrollo y la localización subcelular.

Los MT son matrices de proteínas citoesqueléticas complejas que experimentan cambios dependientes de la actividad en su estructura y función como respuesta a demandas fisiológicas a lo largo de la vida útil de las neuronas. Muchos factores dan forma a la dinámica alostática de los MT y los dímeros de tubulina en el microambiente citosólico. Tales como las interacciones proteína-proteína y cambios dependientes de la actividad en estas interacciones que son responsables de sus capacidades plásticas y su rol en los procesos cognitivos y de comportamiento en condiciones normales y patológicas.

Las células mielinizantes de Schwann (o neurolemocitos) envuelven los axones de las neuronas motoras y sensoriales para formar la vaina de mielina. Estos están involucrados en la biología de los nervios periféricos para la conducción de impulsos nerviosos a lo largo de los axones, el desarrollo y la regeneración de los nervios, el apoyo trófico para las neuronas, la producción de la matriz extracelular nerviosa, la modulación de la actividad sináptica neuromuscular y la presentación de antígenos a los linfocitos T.

Las dendritas suelen estar muy ramificadas para aumentar su campo receptivo. Microtúbulos son apéndices similares a pelos de la sinapsis axociliar que se encuentran en la superficie de las neuronas [\[113\]](#). La vaina de mielina parece canalizar biofotones.

Los dímeros de tubulina unidos a GTP se unen al extremo en crecimiento de un microtúbulo y posteriormente hidrolizan GTP en GDP.

El tamaño del diámetro de los túneles microscópicos de los axones de la neurona no permite que circulen los clúster de agua, pero acomoda los dímeros más pequeños.

Dos campos magnéticos pueden mostrar atracción o repulsión. En el nivel molecular de la tubulina, su microestructura bicapa para aislar la configuración del canal conductor de los átomos magnéticos internos de los microtúbulos, está rodeada por una disposición justaposicional de un estrato superior para funcionar como una desviación estática. Lo cual podría impedir la transmisión del campo magnético al exterior por la dinámica métrica de exponer el Minus-End (-) de la  $\alpha$ -tubulina GDP-Lattice, respondiendo a la hidrólisis de 7.5kcal/mol GTP-Cap Plus-End (+).

Los electrones que transitan de la interfaz  $\alpha$  a la  $\beta$  (menos (-) a positivo (+)), la polaridad de espín de la tubulina  $\alpha$  y la tubulina  $\beta$  mostrarían la polaridad opuesta a lo largo del axón.

La magnetización se puede desestabilizar y comenzar la auto-oscilación en el espín de energía más bajo. El modo de espín crece exponencialmente en amplitud hasta un nuevo estado estable caracterizado por la densidad en la frecuencia de las partículas. Espín correlacionado en el nano-espacio-tiempo y la velocidad de transmisión en la nano-unión que alinea el túnel magnético cruzado. La unión del túnel magnético sería una barrera baja nano-magnética interconectada con circuitos neuronales correlativos.

El  $Mg^{2+}$  vs  $Ca^{2+}$  no-colineal (paralelo y antiparalelo), hidrofílico vs hidrofóbico, distanciamiento deslizante vs contracción de la respuesta molecular de la enzima cambia las densidades de espín y el Efecto Doppler. La clasificación de la señalización en frecuencias de microondas sincroniza el nanooscilador de espín-torque.

Fuentes de especificación funcional para las tubulinas: La especificación funcional para las tubulinas puede surgir a nivel transcripcional (A), traduccional (B) y postraduccional (C).

(A) Transcripcional: los potenciadores, promotores, secuencias intrónicas y el entorno genómico general difieren entre las isoformas de tubulina, lo que influye en la expresión de las transcripciones espacial y temporalmente.

(B) Traslacional: la estabilidad del ARNm, la localización del ARNm, la estructura secundaria, los sitios de unión de ARNm<sub>i</sub> (ARN micro) y la

interacción con las proteínas de unión al ARN contribuyen a la eficiencia de traducción de los genes de tubulina.

La MT funciona en la respuesta intracelular a la estimulación de la insulina y el posterior transporte de glucosa por el transportador de glucosa 4 (GLUT4, en inglés), que reside en vesículas de almacenamiento especializadas que viajan a través de la célula. Antes de que GLUT4 se inserte en la membrana plasmática para el transporte de glucosa, se somete a un tráfico complejo a través de la célula a través de la integración de las redes del citoesqueleto. Elementos de MT en la acción de la insulina en los adipocitos a través de un resumen de la despolimerización de MT, el movimiento de GLUT4 basado en MT, las proteínas motoras moleculares involucradas en el tráfico de GLUT4, así como los fenómenos relacionados con MT en respuesta a la insulina y los vínculos entre la acción de la insulina y las proteínas asociadas a MT.

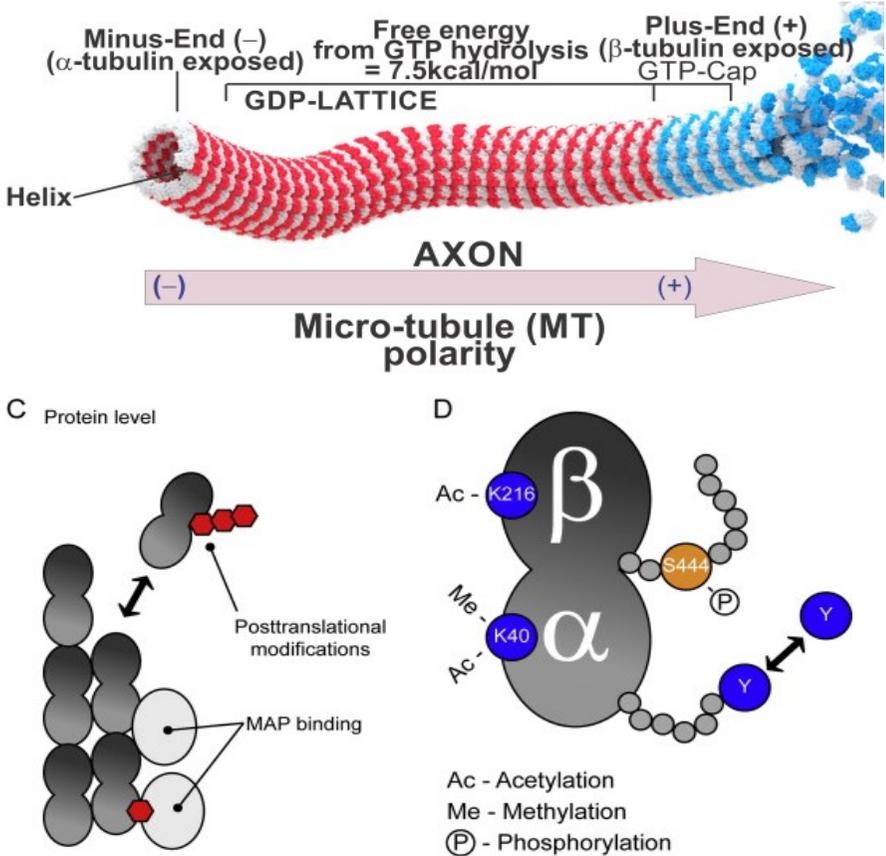
Proteína asociada a microtúbulos (MAP), originalmente las “quinasas reguladas por señales extracelulares” un objetivo para la fosforilación por MAPK se encontraron más tarde, y la proteína pasó a llamarse “proteína quinasa activada por mitógeno” (MAPK), conocida por ser fosforilada por ERK.

Microtúbulos tirosinados recién formados a alta dinámica: La destirosinación de la tubulina puede promover la estabilidad al proteger los microtúbulos de la actividad despolimerizante de los motores de la cinesina-13 [114]. Por lo tanto, inhibe las proteínas enlazadoras citoplasmáticas y la carga de dineína en los extremos positivos de los MT [115] [116]. In n

En las neuronas regulan el tráfico de cargas, el crecimiento y la ramificación de axones. Kinesin-1 se mueve a lo largo de los microtúbulos destirosinados [117] conformando el tráfico de mitocondrias [118] a los receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA) a las dendritas [119] a la transmisión sináptica mediada [120].

Los niveles y el grado de fosforilación son significativamente más altos en la tau derivada de filamentos helicoidales emparejados (PHF) que en la tau adulta normal. La quinasa MARK no dirigida por prolinea en la fosforilación de PHF-tau, el epítipo Ser262 fosforilado en PHF-tau evaluado mediante transferencia de energía de resonancia de fluorescencia. En la enfermedad de Alzheimer, los principales componentes estructurales son los ovillos neurofibrilares [121].

La termodinámica de la función vectorial de la estructura mediante el turnover del heterodímero tubulina  $\alpha/\beta$  es polimerizado de 110 kDa (peso molecular) ensamblado en MT de una longitud de cadena de 400 aminoácidos, en el MT hueco de 14 nm y 25 nm de diámetro por disposición justaposicional.



**Figura 16: Polaridad de los microtúbulos.** Los MT son polímeros polarizados eléctricamente altamente cargados, donde sus unidades heterodiméricas de tubulina  $\alpha\beta$  tienen estructuras de alto momento dipolar eléctrico, altamente sensibles a campos eléctricos tanto *in vitro* como *in vivo*. Aunque a menudo se encontraron diferencias en los regímenes oscilatorios, la frecuencia fundamental de 39 Hz fue confirmada por la transformación de Fourier. Los retratos de fase 3D construidos con el método de retardo de tiempo mostraron ciclos límite monoperiódicos. Las oscilaciones organizadas, sin embargo, cambiaron espontáneamente a períodos caóticos con comportamientos más complejos.

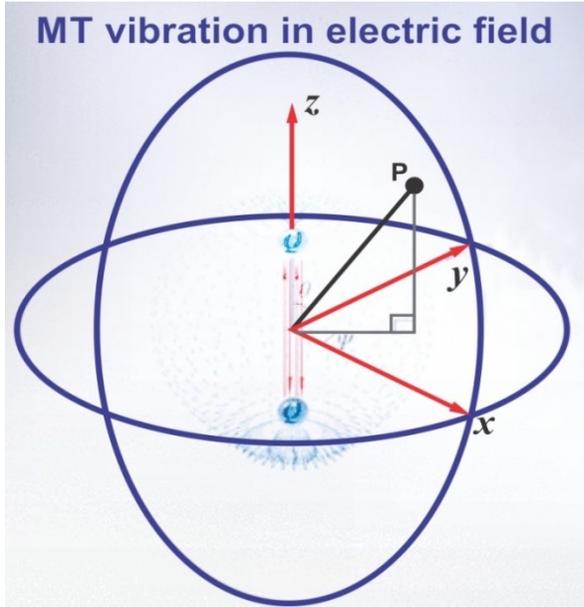
Los 13 protofilamentos pilosos ensamblados hélice de 3 puntas para zurdos con un paso helicoidal por microtúbulo,  $5 \mu\text{m}$  (altamente variable). 1600 heterodímeros de  $\alpha/\beta$ -tubulina por  $1 \mu\text{m}$  de longitud de microtúbulos de una fuerza de empuje  $\approx 3\text{-}4 \text{ pN}$  (pico Newton) y fuerza de tracción  $\approx 30\text{-}65 \text{ pN}$ , cuya tasa de contracción  $\approx 20\text{-}30 \mu\text{m}/\text{min}$ , constante de tasa de asociación  $\approx 2\text{-}10 \mu\text{M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ , longitud de persistencia  $\approx 5,2 \text{ mm}$ , concentración crítica  $\approx 0,1\text{-}2 \text{ mg}/\text{ml}$ .

La reconfiguración por la recaptación de  $\text{Ca}^{2+}$  por la calmodulina libre (CaM) implica el acoplamiento de una gran acción de masa por parte del clúster de agua, para obtener por *turnover* el estado hidrofílico inicial del adenilato ciclasa (AC).

La adición de cationes monovalentes  $\text{Na}^{+}$  y  $\text{K}^{+}$  estimula el ensamblaje de MT hasta que se alcanza una concentración de saturación, después de lo cual se observa un efecto inhibitorio. Se ha observado que la presencia de  $\text{Na}^{+}$  estabiliza las láminas de tubulina durante mucho tiempo.

La presencia de  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$  aumenta la estabilidad de la MT, mientras que además conduce a la formación de “anillos” de GDP- $\alpha$ -tubulina en solución.  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Mn}^{2+}$  se modelan para interactuar de forma no específica con el dímero de tubulina, reduciendo la repulsión electrostática entre la cola C-terminal y el cuerpo de tubulina. El efecto de blindaje se modela para sesgar los extremos C hacia una conformación retorcida, estabilizando la estructura general del MT. Pero no todos los cationes divalentes tienen este efecto. La presencia de  $\text{Zn}^{2+}$  o  $\text{Co}^{2+}$  conduce a la formación de láminas de tubulina poliméricas bidimensionales en lugar de MT cilíndricos.

Se supone que el campo electromagnético es generado por MT compuestos de heterodímeros de tubulina idénticos con organización periódica y que contienen dipolos eléctricos. Una teoría dipolar clásica de generación del campo electromagnético permite analizar la coherencia espacio-temporal. La estructura de los MT con la periodicidad helicoidal y axial permite la interacción del campo en el tiempo desplazado por uno o más períodos de oscilación y generación de señales coherentes. La excitación de la cavidad interna debe proporcionar una distribución de energía equitativa en un microtúbulo [\[122\]](#).



*Figura 17: campo eléctrico (EF, en inglés) generado por un dipolo hertziano en un sistema de coordenadas polares esféricas y sus direcciones vectoriales en los lugares donde se colocó el MT. La vaina de mielina parece tener la capacidad de canalizar biofotones.*

El diseño de biosensores basados en microtúbulos (MT) requiere un EF alterno por un dispositivo electrónico (representado por un dipolo) y se usa para excitar la vibración de MT individuales que se alejan del dispositivo electrónico [123]. La distancia  $r = 0,1$  m entre el dipolo y los microtúbulos (MT) para demostrar tal diseño del biosensor basado en MT y los cambios de frecuencia de los MT. La amplitud de EF dependiente del tiempo debe ser lo suficientemente grande como para excitar la absorción de energía de vibración forzada de los MT con una amplitud suficientemente grande.

En el caso de un campo eléctrico alterno, la dirección del campo eléctrico se invierte después de la mitad del período del campo. Cuando no ocurre la recombinación, el proceso se convierte en una ionización no secuencial. El formalismo para la tasa de ionización por encima del radio de Bohr y la energía de ionización del átomo de hidrógeno están dados por  $\alpha_0 = \frac{4\pi\epsilon_0\hbar^2}{me^2}$ ,  $E_{ion} = R_H = \frac{me^4}{8\epsilon_0^2\hbar^2}$  where  $R_H \approx 13.6\text{eV}$ . La tunelización desde los orbitales de hidrógeno puede ser operativa [124]. El campo eléctrico  $E_a$  para el átomo de hidrógeno ordinario es de aproximadamente

$5,1 \times 10^3 \text{ MV/cm}$  y la frecuencia característica:  $\omega_a \approx 4,1 \times 10^4 \text{ THz}$ , transición del electrón desde el estado fundamental del átomo (estados de Volkov) de electrón libre en el campo electromagnético.

Los qubits se basan en dipolos oscilantes que forman anillos de resonancia superpuestos en vías helicoidales a lo largo de redes de MT.

Fuerza intermolecular que media la interacción entre moléculas (fuerzas de London), incluidas las fuerzas electromagnéticas de atracción o repulsión, que actúan entre átomos y otros tipos de partículas vecinas. Las fuerzas de London son débiles en relación con las fuerzas intramoleculares que mantienen unida una molécula.

Los MT forman paquetes/haces, que son particularmente prominentes en las neuronas, donde deberían definirse los axones, las dendritas y las espinas. Los paquetes de MT sellados mostraron actividad eléctrica espontánea consistente con oscilaciones eléctricas autosostenidas que respondieron directamente a la magnitud del estímulo. Los haces de MT se fijaron inicialmente en voltaje a un potencial de mantenimiento de cero mV.

Las células altamente polarizadas, como las neuronas, presentan dos dominios estructural y funcionalmente distintos, a saber, un solo axón largo y delgado y múltiples dendritas más cortas que transmiten o reciben señales eléctricas, respectivamente. La estabilidad de la MT está en el centro del proceso de polarización de las neuronas, que es fundamental para su desarrollo y plasticidad. Se requieren conjuntos paralelos conocidos como paquetes/haces en axones y dendritas para el crecimiento y mantenimiento de neuritas en las neuronas.

Se cree que los MT generan campos eléctricos oscilatorios a expensas de las vibraciones elastoeléctricas, impulsadas por una polarización eléctrica permanente de las asimetrías locales en las distribuciones iónicas entre los entornos intra y extra-MT y en consonancia con la conmutación abierta periódica de los nanoporos. .

Mantener potenciales tan pequeños como 1 mV indujo grandes cambios en la conductancia del citoesqueleto.

La respuesta eléctrica de los paquetes/haces MT dependía tanto de la magnitud como de la polaridad del estímulo eléctrico.

Los haces de MT provocaron trenes altamente sincronizados de oscilaciones de corriente que imitaban la respuesta observada con los potenciales de acción.

Las oscilaciones coherentes de estas colas C-terminales se modelan para generar pulsos solitónicos de carga móvil a lo largo de la superficie exterior de un MT, creando corrientes iónicas a lo largo de su longitud. Los iones de la solución a granel se modelan para ser bombeados a la luz hueca del MT a través de nanoporos a lo largo de su pared, lo que resulta en la acumulación de carga dentro del MT cilíndrico con el tiempo. La permeabilidad de la luz del MT permite el libre movimiento de iones selectivos  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ .

Los átomos de hidrógeno poseen una propiedad conocida como espín nuclear. El efecto Doppler es una ampliación de las líneas espectrales o frecuencias, contrayendo las distancias, un desplazamiento hacia el azul y ampliando las distancias, un desplazamiento al rojo. Por lo tanto, existe un rango de velocidades macroscópicas, desde la emisión de regiones que se alejan y se acercan al observador en un disco de acreción que gira rápidamente [125], que en cosmología se correlaciona con el proceso de creación de hidrógeno para formar estrellas. Funciones de autocorrelación a través de un oscilador armónico amortiguado accionado por analogía para la dispersión de la luz [126].

Los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  no podían penetrar a través de la membrana debido a su mayor atracción electrostática hacia la superficie externa electrostáticamente negativa y sus capas de hidratación más grandes. Sin embargo, la concentración de  $\text{K}^+$  dentro del lumen aumentó en respuesta a un pulso de iones  $\text{Ca}^{2+}$  que viajaban a lo largo de la superficie exterior del MT.

Las oscilaciones son eléctricas, debido a la separación de carga de las fuerzas de London, o magnéticas, debido al *espín* de los electrones y posiblemente debido a los espines nucleares (que pueden permanecer aislados durante períodos más largos) que ocurren en rangos de frecuencia de gigahercios, megahercios y kilohercios. El hipotético proceso de orquestación por proteínas conectivas como proteínas asociadas a microtúbulos (MAP, en inglés), influye en el estado de qubit modificando la separación espacio-temporal de estados superpuestos.

Las neuronas generan patrones en el campo electromagnético, que a su vez modulan el disparo de neuronas particulares. Una proposición consciente en el sentido de que el campo o su descarga a las neuronas están generando conciencia, pero los procesos de diálogo (*crossstalk*) interneuronal del cerebro son impulsados por interacciones electromagnéticas deterministas [127].

El proceso de inestabilidad está controlado por la hidrólisis de GTP y sería un proceso consumidor de energía que varía según las isoformas de  $\alpha$ - y  $\beta$ -tubulina incorporadas a los MT, sus modificaciones postraduccionales y su interacción con los MAP. A pesar de ser estructuras en constante cambio, las MT tienen la longevidad suficiente para ser sustratos de las enzimas modificadoras de tubulina para tirosinación, destirosinación, acetilación, modificación D2, glutamilación, glicación, palmitoilación y fosforilación. Estas modificaciones postraduccionales modulan su unión a MAP particulares, proteínas motoras o proteasas. Interactúan dinámicamente con otras proteínas y orgánulos celulares. Los MAP se unen y estabilizan los MT de manera dependiente de la fosforilación y sus alteraciones interrumpen la función cerebral.

La actomiosina, un anillo contráctil, es una estructura prominente durante la citocinesis requerida para la nucleocinesis, actúa perpendicular al eje del aparato del huso de los cromosomas en la división celular. Los MT no están dispuestos uniformemente y tanto los extremos más (+) como los menos (-) se pueden encontrar en la punta distal de la neurita. Esta disposición da como resultado que las proteínas motoras de dineína transporten carga hacia el soma, mientras que las proteínas de la familia de kinesinas dirigidas al extremo positivo son responsables del transporte hacia el cono de crecimiento en desarrollo durante el desarrollo (y el botón axonal después de la diferenciación).

Las cargas vesiculares se mueven relativamente rápido en el nanoespacio (50–400 milímetros (mm)/día), mientras que el transporte de proteínas solubles (citósolicas) y citoesqueléticas lleva mucho más tiempo (moviéndose a menos de 8 mm/día) [128].

El movimiento de las cargas “lentas” del citoesqueleto es en realidad rápido, pero a diferencia de las cargas rápidas, se detiene con frecuencia, lo que hace que la tasa de tránsito general sea mucho más lenta (modelo “Stop and Go”) del transporte axonal lento en los neurofilamentos de proteínas del citoesqueleto [129].

La red de MT en las células  $\beta$  tiene una morfología única con varias características distintas, que respaldan la biogénesis de gránulos (a través de una matriz de MT derivada de Golgi), el transporte no direccional neto (a través de una malla de MT entrelazada) y controlan la disponibilidad de gránulos en los sitios de secreción (a través de la submembrana paquete MT). Esta matriz es paralela a la membrana plasmática y sirve para retirar el

exceso de gránulos de los puntos calientes de secreción, se desestabiliza y fragmenta corriente abajo por estimulación con glucosa alta. La capacidad de remodelar la red de MT está regulada por la glucosa.

El impulso y el ajuste fino del transporte de gránulos de insulina manifiestan la actividad de la kinesina-1, que es el principal motor dependiente de MT en las células  $\beta$ .

Las diminutas estructuras en forma de varilla de los MT en las células productoras de insulina del páncreas ayudan a controlar cuándo y dónde se libera la insulina [130].

$Zn^{2+}$  interactúa en el terminal N de cada monómero de tubulina, lo que hace que los protofilamentos se alineen en una orientación antiparalela entre sí. La exposición prolongada a una solución de  $Zn^{2+}$  puede provocar que las láminas se “envuelvan” para formar macrotubos de más de 300 nm de diámetro, lo que indica la importancia de la electrostática en la determinación de la estructura polimórfica de la tubulina.  $Ca^{2+}$  tiene el efecto contrario, provocando el desmontaje de MT a través de la aceleración de la hidrólisis de GTP.

Los campos de tratamiento de tumores (TTFields) son una modalidad de tratamiento del cáncer que utiliza campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia ( $\sim 100$ -500 kHz) y baja intensidad (1-3 V/cm) para interrumpir la división celular. Según el modelo estándar, TTFields, que son 10-300 kHz, 1-3 V<sub>rms</sub>/cm a.c. campos eléctricos, inhiben la proliferación de células cancerosas al interactuar con el gran momento dipolar de la tubulina, lo que provoca la alineación de MT a lo largo de las líneas de campo eléctrico generadas por TTField que conducen a una interrupción de los husos mitóticos.

Los receptores de tirosina quinasas (RTK, en inglés) muestran actividad inhibitoria en el ensamblaje dual de tubulina de MT. La MT es crucial en múltiples funciones celulares, incluida la mitosis, la señalización celular y el tráfico de orgánulos, lo que los convierte en un objetivo importante para la terapia contra el cáncer.

La magnetización paralela neuronal señala una baja resistencia para la propagación de una señal que califica como positiva. La magnetización antiparalela significa alta resistencia o nula. El  $Mg^{2+}$  naciente está parcialmente hidratado y es capaz de restaurar el desequilibrio iónico y eléctrico, reactivando la bomba de sodio/potasio y reduciendo la sobrecarga de calcio.

La relación termodinámica entre estructura y función requiere una red de astrocitos para la circulación después de la ruptura de los puentes de H. El clúster de agua agotó los puentes de H por la transición de los grupos R hidratados en proteínas en dirección de exclusión mutua con los deshidratados en oxiHb a deoxiHb y plasma a líquido cefalorraquídeo (LCR). La integración de dímeros por superposición no polar de orbitales en un estado transitorio de moléculas individuales de agua como estado líquido se mantiene mediante una resonancia cinética del exceso de energía.

RTK son proteínas transmembrana de la superficie celular que actúan como transductores de señales. Regulan procesos celulares esenciales como la proliferación, la apoptosis, la diferenciación y el metabolismo.

Los receptores de glutamato sensibles a AMPA son cruciales para las propiedades estructurales y dinámicas del cerebro, para el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central y para el tratamiento de afecciones neurológicas desde la depresión hasta el deterioro cognitivo.

La contribución de la MT del citoesqueleto es la proteína 1B asociada (MAP1B, en inglés) a la internalización específica de la ruta de AMPAR. Aunque interferir con la síntesis de proteínas utilizando ARN de interferencia corto (siRNA) a la quinasa eEF2 (quinasa del factor 2 de elongación eucariota) bloqueó el aumento de MAP1B dendrítico por ambas vías, bloqueó selectivamente la endocitosis AMPAR inducida por DHPG y no por NMDA [131].

La secreción de insulina de las células  $\beta$  pancreáticas se inicia a través de la despolarización mediada por canales, la remodelación del citoesqueleto y la fijación de vesículas en la membrana celular, todo lo cual puede regularse a través de receptores de superficie celular. Los receptores de tirosina quinasa (RTK, en inglés) promueven el desarrollo de las células  $\beta$  y la señalización posnatal para mejorar la masa y la función de las células  $\beta$ , aunque se ha demostrado que su activación inicia eventos excitatorios en las células  $\beta$ . Se analizan las vías que controlan la liberación de insulina y la posible interacción entre c-Kit y la señalización IR [132].

Las células endocrinas de los islotes pancreáticos de Langerhans secretan hormonas que son responsables de la regulación minuto a minuto de la homeostasis de la glucosa, y las células  $\beta$  componen la mayor parte de la masa de células de los islotes en los mamíferos.

Tras la estimulación, las células  $\beta$  liberan insulina que se une a los receptores de insulina (IR, en inglés) en los tejidos periféricos (músculo

esquelético, tejido adiposo e hígado) para estimular la captación y el almacenamiento de glucosa. La liberación bifásica de insulina de las células  $\beta$  se inicia con el cierre estimulado por la glucosa de los canales iónicos de potasio dependientes de voltaje y sensibles a ATP. El calcio conduce a un aumento de la exocitosis de los gránulos de insulina mediante la activación de receptores de membrana seleccionados que se encuentran en las células  $\beta$ , un factor que puede influir en la secreción de insulina. El receptor del péptido-1 similar al glucagón (GPCR, en inglés) del receptor acoplado a proteína G (GLP-1R) es una de las funciones bien establecidas de los receptores de células  $\beta$ , aumentando la secreción de insulina a través del aumento de los niveles de calcio intracelular y la reducción del potasio dependiente de voltaje actividad del canal iónico.

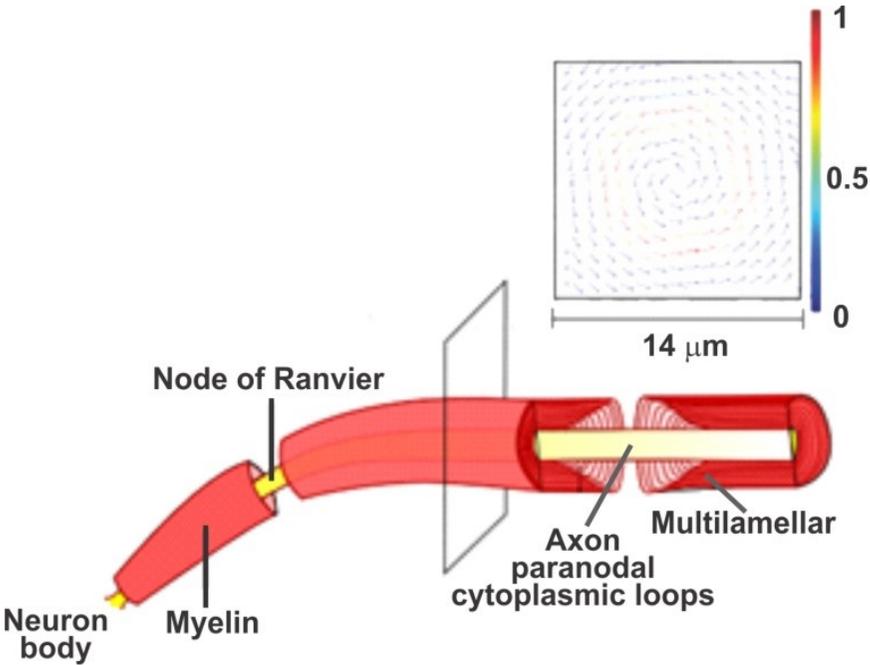
### **Las neuronas por desplazamiento al azul del efecto Doppler se mueven para contactarse entre sí, mientras que el desplazamiento al rojo opuesto se distancian para mostrar dos estados análogos al “código Morse”**

El corrimiento al azul Doppler que aumenta la frecuencia de emisión de la antena neuronal cuando se acerca para iniciar (*disparo*) el dialogar (*crossstalk*) y el corrimiento al rojo Doppler opuesto, que disminuye la frecuencia, durante la retracción tienen una función análoga al código Morse. De esta manera emiten dos señales diferenciables en una secuencia y combinación duradera para representar letras y procesarlas como palabras. La dinámica de los contactos neuronales puede revelar el diálogo como un lenguaje codificado.

Caracterizar el Doppler por su funcionalidad de similitud imaginaria durante eventos como soñar puede ser ingeniería para hacer software comparable a una red de captura de pantalla equivalente a puntos de luz blanca y espacios negros.

El análisis funcional termodinámico es el mantenimiento neuronal del nivel óptimo de entalpía que se produce mediante una estructura anatómica por una apertura microscópica oscilatoria del sistema. Por lo tanto, la entrada de masa y energía permitida por la estructura de los “Nodos de Ranvier”, permite el aumento de entalpía por los clústeres de agua y otras estructuras integradas de puentes de H cuando se acoplan para su ruptura.

Las moléculas individuales de agua generadas se organizan por su polaridad en configuración de dímeros:  $2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{O} \sim \text{OH}_2$ , circulando dentro de los MT. Esta vía disipativa permite que la aleatoriedad de la entropía se incorpore a la resonancia cinética de las estructuras de dímeros y la circulación a través de los MT para salir del sistema en la cavidad oral.



**Figura 18: propiedades ópticas de axones mielinizados.** Se demostró que la longitud promedio de 2 mm de los axones cerebrales transmite del 46% al 96% de los biofotones que ingresan a la estructura mielinizada desde la dirección terminal al cono axonal opuesto, en consecuencia, la capacitancia  $10^9$  fotones por segundo (1% de  $10^{11}$  neuronas cerebrales) es suficientemente grande para permitir canales ópticos de comunicación de bits de información.

Esto favorece las uniones de túneles magnéticos microscópicos para los dímeros de agua que podrían manifestar en el nivel del átomo de H el espín *down* y *up* de los electrones, dando la vuelta a la superposición de orbitales de oxígeno-oxígeno. Así, funciona como antena para emisión de señales en la línea de 21cm, conectando la red neuronal. Por lo tanto, la entrada para la incorporación de entalpía genera un flujo disipativo de frecuencias

diferenciables que señalan a otras neuronas en un nivel de espacio-tiempo cuántico, para una integración casi simultánea de una secuencia basal a vectorial de los estados excitados.

## **Ingeniería espacial que puede proteger a los humanos del daño por la radiación cósmica**

Blindaje reactivo del centelleador de ingeniería para la protección de las espinas dendríticas involucradas en el aprendizaje y la memoria. Pequeñas ramas neuronales del eje dendrítico principal o protuberancias denominadas espinas dendríticas -pequeñas de menos de una micra una fracción del ancho humano- contienen conexión sináptica para recibir señales neuronales. En consecuencia, se ha relacionado por áreas de ramificación y número para que actúen como receptores de otras neuronas.

Una fuente de gran preocupación para la NASA es el efecto de la alta sensibilidad al daño por los rayos cósmicos galácticos (GCR), los núcleos atómicos cargados que vuelan a una velocidad cercana a la de la luz que impregnan el cosmos en los restos de la muerte de las estrellas y que atraviesan a los astronautas es un nivel peligroso de átomos de hidrógeno ionizado emitidos por el sol. El efecto puede prolongarse porque las partículas dejan en las células una cantidad de exceso de energía ionizando los átomos por remoción de electrones de los diferentes tejidos, creando radicales libres. La tipificación de la dosis de energía lineal de radiación (LET, en inglés) que afecta el hipocampo, la memoria asentada y el aprendizaje cortical y la función de búsqueda necesaria para el desempeño del astronauta. Una evaluación de una tasa de dosis interplanetaria o miligramos (mGy) por día: se podrían acumular alrededor de 0,5 mGy según el tiempo de exposición, como el requerido para la navegación para llegar al planeta Marte, incluso más para un proyecto de colonización.

El problema se abordó por primera vez mediante la ingeniería de un blindaje de material pesado como una gruesa cubierta de plomo. Un uso publicado de cristales de centelleo especificó una metodología para la absorción de radiación que por la presente se ha tabulado como posible protección de escudo reactivo, para usar como cubierta para los trajes de astronauta, áreas y la nave espacial con una pintura de cristal de centelleo. Los isótopos no radiactivos de Sr se utilizaron en la época anterior a la

fabricación de televisores para proteger a las personas mediante la absorción de la radiación con centelleadores en las pantallas de televisión [133].

**Tabla 1: Centelleadores.**

Radiación	Centelleadores
Alpha	CsI(Tl), ZnS(Ag); CaF <sub>2</sub> (Eu)
Beta	NaI(Tl); CsI(Tl); BGO; BaF <sub>2</sub> ; CaF <sub>2</sub> (Eu); ZnS(Ag); CaWO <sub>4</sub> ; CdWO <sub>4</sub>
Gamma	CaWO <sub>4</sub> ; CdWO <sub>4</sub>

Varias propiedades deseables de alto poder de frenado (*stopping power*) un flúor está suspendido en la base, una matriz de polímero sólido. A veces se pueden usar desplazadores de longitud de onda, un índice de refracción cercano al del vidrio. La robustez y la buena respuesta a altas temperaturas pueden ser deseables cuando es necesaria la resistencia a las vibraciones a altas temperaturas. Se deben probar una o más capas para obtener una combinación óptima [134].

## CAPÍTULO 15

### Los bosones no responden al principio de Exclusión de Pauli

Para moderar la tasa de aumento de la entropía en un cosmos dinámico con ondas gravitacionales que exteriorizan el límite dinámico de expansión, y se requiere un espacio interno diferenciado hacia adentro como *voids* (grandes zonas vacías) entre las curvaturas abiertas y cerradas, preservando este equilibrio como planitud por un efecto giroscópico cuando la velocidad de la luz ( $c$ ) podría alcanzar su desplazamiento al rojo máximo. Por lo tanto, para evitar que el momento asociado alcance masa infinita, podría aumentar su momento angular para actuar como una señal de retroalimentación.

El espacio-tiempo cosmológico genera la función termodinámica de correlación de entrelazamiento para la coherencia y decoherencia del espín del electrón de H en las escalas macro y micro de la vida terrestre.

Los bosones no responden al principio de exclusión de Pauli, que permite que estos nodos máximos de energía ocupen el mismo estado cuántico. Así, en oposición a los fermiones permitió localizar en singulares multiniveles de energía. El resultado es una superposición de bosones interconectados a lo largo de una dimensión del espacio por la expresión jerárquica de convergencia frente a decoherencia.

Después de la Era Oscura (*Dark Ages*) no sólo emitieron fotones térmicos por energía cinética, que carecen de respuesta a la gravedad, hasta que en el cosmos surgió la luz producida por la fusión nuclear interna del hidrógeno en helio, radiada por las estrellas, que sí respondía a la atracción gravitacional [\[135\]](#).

El modelo termodinámico de un sistema interiormente abierto que emerge de los bosones Planck primordiales entrelazados evolucionó desde el estado primordial por una función de decoherencia, según la cronología

del universo. Por lo tanto, está impreso en el cosmos con las fluctuaciones de densidad de su presión-sonido medidas por el proyecto de oscilaciones espectroscópicas bariónicas (eBoss). Estas vibraciones se conservan a lo largo de la distancia cronológica de expansión, desde que se emitieron, presentes en la luz emitida por los cuásares más lejanos.

La Edad Oscura comenzó cuando el cosmos se enfrió de 4000K a 60K. Los átomos de hidrógeno neutro formados emitieron a 21 cm de línea, cronológicamente elongadas, mostrando que existía un flujo abierto de entalpía entre los átomos y el impulso de la expansión.

Un mayor enfriamiento permitió una Edad Oscura que duró entre 200 y 500 millones de años, en la que el espín *up/down* de los electrones permitió la emisión de una línea de longitud de onda de 21 cm, sin una elongación significativa por la emisión. Esto indica que en un momento la potencia de emisión se congeló a una temperatura muy baja, permitió un cosmos, sin una transferencia significativa de energía de excitación a los átomos desde el potencial de expansión del Universo a los átomos mismos.

Las capas de agua ordenadas son el resultado de una organización de carga que predijo una fase coherente de agua líquida y una oscilación coherente de las moléculas de agua entre el estado fundamental y el excitado. Las fuerzas fuertes que actúan entre las moléculas de agua son superficies cargadas que corresponden a las fuerzas de unión en los iones metálicos. Estos indican que la energía de las fluctuaciones aleatorias no puede perturbar la capa de agua ordenada y que el nivel de ruido en un microtúbulo es bajo.

La excitación por energía de fotones tiene que ser explicada por una evaluación mecánica cuántica de los denominados biofotones producidos por mamíferos con longitud de onda entre 200nm y 1300nm. Se entiende que el infrarrojo abarca longitudes de onda desde alrededor de 1 milímetro (300 GHz) hasta el borde rojo nominal del espectro visible, alrededor de 700 nm (430 THz). Las longitudes de onda IR más largas (30  $\mu\text{m}$ -100  $\mu\text{m}$ ) a veces se incluyen como parte del rango de radiación de terahercios.

La caracterización óptica de la mielinización de axones a distancias centimétricas podría dispersar o transmitir fotones por axones. Estos parecen canalizar la longitud de onda visible, que podría esperarse que funcionen como mecanismos capaces de codificar, recibir y procesar información cuántica.

Los átomos de hidrógeno poseen una propiedad conocida como espín nuclear. Imágenes médicas de resonancia magnética (MRI, en inglés) detectadas a partir de imágenes de distanciamiento Doppler de líneas espectrales, que operan en un rango de velocidades o sentidos macroscópicos, microscópicos y nanodimensionales. Estos resultan de la emisión de regiones que se alejan y acercan al observador. Esta relación permite asociar el espín al efecto antena, requerido para que la emisión vectorial cuántica de fotones alcance una respuesta de coherencia al aporte excitatorio de energía.

Las imágenes por resonancia magnética visualizan los órganos mediante la detección de átomos de hidrógeno mediante imanes superconductores, en particular los tejidos adheridos a moléculas de agua y grasa.

La línea de emisión de 21 cm en la Edad Oscura cosmológica se caracteriza como un dominio de transición atómica de un electrón en el orbital de hidrógeno 1s, cuando el espín cambia de posición de *up* a *down* (*spin-flip*), en el que se libera el exceso de energía como una emisión vectorial de ondas de radio.

La energía almacenada liberada de los estados cuánticos de los electrones, la polarización de moléculas y estructuras permite la transferencia de partículas entre estados de baja y alta energía. Puede ocurrir ionización, excitación de electrones en la banda de conducción que provoca una conducción temporal y produce un pulso de energía.

Si el suministro de energía continúa, el sistema resonante puede destruirse. Una descripción completa de la generación parcial de campo en la región ultravioleta permitiría el análisis de varios mecanismos biofísicos que ocurren en células y tejidos vivos, en particular utilizando efectos resonantes. La resonancia electromagnética de las estructuras filamentosas a nivel de las ramas neurales puede acelerar el control de los procesos de respuesta.

Una evaluación rápida en microsegundos de diferentes vías precede a la aparición del resultado comparativamente lento en milisegundos de transmisión iónica. Tal mecanismo puede explicar la enorme capacidad de toma de decisiones del cerebro, en comparación con el fuerte poder computacional de la tecnología de silicio.

Sin embargo, su detección podría mostrar elongación acoplada a la expansión del Universo mirando hacia atrás en el tiempo (*lookback on time*), no disminuyendo las frecuencias de emisión por los propios átomos sino

que, ocurriendo por la expansión, distanciando las posiciones de los generadores de espín de hidrógeno, según corrimiento al rojo por el Efecto Doppler.

En consecuencia, la dinámica del espacio-tiempo en curso no pudo liberar energía de los átomos, hasta que la distensión espacial alcanzó una acumulación lenta pero significativa, de la masa bariónica y el aumento asociado de entropía. El proceso que finalmente conduce a la formación de estrellas, asociado a la ubicación de la entropía de la lenta aparición de los *voids* (grandes zonas vacías).

Así, si relacionamos la ubicación de la entalpía con un aumento del flujo de entropía, creando dentro de los *voids* una ubicación disipativa, lo cual conforma una termodinámica abierta que podría suministrar la entalpía a  $\Delta G$  que podría estar relacionado con la aparición de galaxias. La retroalimentación giroscópica de un estado de rotacional del cosmos controla la planitud de la expansión, mediante la conservación del momento angular total y un sentido hacia afuera de las ondas gravitacionales primordiales. Su velocidad de  $c$  está restringiendo la expansión del espacio.

La computadora haría uso del entrelazamiento, un fenómeno exclusivo de los sistemas cuánticos. Con el entrelazamiento, las propiedades de una partícula se ven afectadas por lo que sucede (a través de la coherencia/decoherencia) con otras partículas con las que comparte íntimas conexiones cuánticas. Estas conexiones dan a la química ya muchas ramas de la ciencia de los materiales una complejidad que desafía la simulación por software químico.

Los sistemas cuánticos, como el espín y la polarización de las partículas, pueden estar inextricablemente unidos. Por lo tanto, podría manifestarse un nuevo efecto: la transferencia de espín. Cuando los electrones de la corriente eléctrica pasan a través de un nanoimán de la unión, su espín interactúa con el de los electrones de esa capa, y esto hace que el espín de los electrones de la corriente se polarice y se alinee con la capa de magnetización.

La unión de túneles magnéticos pueden servir como niveles inferiores para sinapsis y neuronas, lo que explicaría cómo las texturas magnéticas, como las paredes de dominio y la configuración de campo topológicamente estable (skyrmions), pueden imitar la función de las neuronas en el procesamiento computacional de datos.

El cerebro humano ejecuta tareas muy sofisticadas, como el reconocimiento de imágenes y de voz, con un consumo de energía excepcionalmente bajo y mucho más eficiente que las supercomputadoras.

Los largos axones de  $6 \times 10^4$  neuronas en el locus coeruleus permiten sincronizar la percepción de los cinco sentidos localizadas en diferentes áreas del cerebro, para ubicar al individuo en una sola percepción de la realidad circundante [136].

La función cerebral inspiró la espintrónica mediante la implementación de dinámicas de magnetización no lineales y procesos estocásticos a nanoescala.

Penrose y Hameroff [137] (apodaron Orch-OR: reducción objetiva orquestada) han argumentado que la conciencia es el resultado de los efectos cuánticos en los microtúbulos [138] [139]. Se ha calculado [140] que la escala de tiempo de activación y excitación de las neuronas en los microtúbulos es más lenta que el tiempo de decoherencia por un factor de al menos  $10^{10}$ . Esto permite la implementación del libre albedrío por parte de  $10^{11}$  neuronas como la entrada requerida calculada de su gran presencia en los microtúbulos. Por otro lado, biológicamente, el libre albedrío (software) es el 40% de la experiencia individual, resultando indirectamente como comportamiento programado independiente del ADN neuronal (hardware), y más bien de la comunicación hormonal de madre e hijo.

El estrés mediado por NA activando AC induce térmicamente alteraciones en las estructuras moleculares neuronales de los grupos R de las enzimas. Los grupos R al quelarse responden en un nano espacio-tiempo a la dinámica cuántica por un metal divalente coordinativo ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , etc.). Espacialmente, podría funcionar como un complejo enzimático metálico, que organiza la vectorialidad del sitio activo para la dinámica de transiciones de la respuesta de la estructura proteica de la enzima que no son aleatorias.

## CAPÍTULO 16

### Conclusiones

El estado inicial del universo primordial por los bosones Planck [141] implica ondas gravitacionales o vibraciones espacio-temporales de sentido unidireccional, que a la velocidad de la luz ( $c$ ) añade una flecha de tiempo para la función de decoherencia energética bajo dinámica vectorial. Una etapa de decoherencia permitió la separación de fuerzas: fuerte y electrodébil del estado de entrelazamiento de los bosones.

La disminución de la densidad de energía al reducir la frecuencia y aumentar el espacio por disminución de la energía de localización puede calcularse según el volumen de Compton.

El volumen mucho mayor del amarillo o infrarrojo no podría estar abarcado por la esfera de localización de los electrones. El surgimiento de la mecánica cuántica precede al dominio de la gravedad que se indenta en la agregación de  $H_2$  por la reacción de fusión del hidrógeno al helio que se enciende para la formación de átomos dentro de las estrellas, formando galaxias. La expansión muestra un desplazamiento hacia el rojo que separa las estrellas y un desplazamiento hacia el azul cuando disminuye el espacio que separa las estrellas o galaxias.

La descripción de las etapas primordiales es vectorial no caótico [142] [143] que resulta del evento de disminución de la entalpía y la posterior etapa expansión del espacio-tiempo. Eso permite la localización de la entropía en los *voids*. Lo que permite a la entalpía actuar como energía libre ( $\Delta G$ ) implicada en la formación de estrellas [144] [145].

La manifestación del Efecto Doppler es un fenómeno que puede ser detectado a nivel psicológico por el cuerpo humano. Aumentando su resistencia a temperaturas más bajas, cuando un tren se lleva al individuo fuera de casa y disminuyendo la resistencia cuando regresa a casa. Múltiples

capas de espacio-tiempo permiten un condicionamiento por la dimensión de escala del espín del electrón del átomo de hidrógeno cuando funciona como una antena en el nivel nano de los microtúbulos.

La vida como proceso vectorial podría caracterizarse por varios ejes termodinámicos. Por ejemplo: el sentido hidrofílico a hidrofóbico, en el que una sola estructura polipéptida de adenilato ciclasa (AC) no pudo mostrar reversibilidad. Debido a que una exclusión mutua opera para los dos dominios de proteína C1 y C2 en los eventos que se reconfiguran al doblarse y deslizarse en una reconfiguración de variable de una secuencia que muestra dos diferenciables sitios activos. Por lo tanto, permite que las transiciones organicen el flujo de energía que no podría revertir el sentido mediante un *turnover* acoplado a la ruptura del puente de H, lo que permite un aumento de la entalpía que conserva así el sentido de la energía libre hacia la transformación en entropía.

Prigogine propuso un acoplamiento entre fuentes de sistemas más grandes, la transferencia de su entalpía a los más pequeños, lo que permite que un sistema abierto opere la vida. Sin embargo, su propuesta carece de los mecanismos que permitan la transferencia de energía terminando con la liberación de entropía por su disipación fuera del sistema. Por lo tanto, su propuesta acepta estados caóticos iniciales, que no podrán salir de la entropía y tenderán al equilibrio. Por lo tanto, su propuesta acepta estados caóticos iniciales, de los cuales no podrá salir la entropía y tenderán a derrochar ineficientemente energía (entalpía) en su camino hacia el equilibrio.

La relación de un espacio de ampliación de división de fotones es en una dirección y cuando dos fotones de menor energía pueden fusionarse en uno de mayor energía es lo contrario. Sin embargo, la direccionalidad se conserva en ambos sentidos, sin caos, según la simetría de la conservación del momento.

Matemáticamente, en la teoría de sistemas dinámicos, el comportamiento caótico es un comportamiento determinista aperiódico que es muy sensible a las condiciones iniciales y la planitud del cosmos conserva un patrón de eje direccional a partir de las condiciones iniciales.

Los dispositivos para monitorear y medir simultáneamente la actividad cerebral regional temporal frente a la resolución espacial en imágenes de resonancia magnética (MRI, en inglés) pueden diferenciar los conectomas masculinos y femeninos, debido a la imagen diferenciable creada al escanear

el efecto Doppler del cerebro. Médicamente podría aplicarse para medir la respuesta de crianza del niño para aprender la comunicación oral mediante el proceso de observación del movimiento de la boca de los músculos de las personas que hablan. Por lo tanto, podría descubrir y registrar mediante imágenes la estructura y función de dialogo (*crossstalk*) entre circuitos neuronales. Una analogía fue creada por la técnica de conversión de espintrónica neuromórfica de circuitos eléctricos a sonido oral, que conduce al reconocimiento de patrones mediante el desarrollo del niño lactante de una memoria asociativa [146].

La resonancia magnética médica visualizó órganos, particularmente aquellos unidos a moléculas de agua y grasa al detectar átomos de hidrógeno usando imanes superconductores.

La atrofia del bulbo olfativo de los mamíferos conduce a los humanos a necesidades cerebrales motoras y de readaptación. Por lo tanto, la comunicación hormonal de transición de la saliva de los bebés permite que el cerebro mejore la velocidad mediante la mielinización de los axones. Este sistema cerrado se reorganiza en los “Nodos de Ranvier” en un sistema nano abierto para recrear el potencial de entalpía y la entropía que se disipa fuera del sistema.

Después de tres años, los bebés muestran una amígdala e hipocampo funcionales, pero aún tienen partes del cerebro frontal subdesarrolladas. El CREB caracteriza la implementación de la transcripción por un Mg-cAMP en la apertura del ADN de doble cadena para formar una arquitectura de triple cadena. Este mecanismo fisiológico permite activar/desactivar la transducción en la síntesis de ARN. CRH insulino-trópica inactivada debido a una reducción de ATP y cAMP, y pérdida de oscilaciones de calcio intracelular. El aprendizaje emocional permite eludir las limitaciones genéticas del cerebro no maduro para obtener una autocognición que adapta a los individuos a los vínculos familiares y sociales a nivel inconsciente.

Las meninges cerebrales funcionan como un sistema circulatorio sanguíneo casi autónomo, apoyando la dinámica de la estructura funcional de la ruptura del puente de H en el ADN, las proteínas y los clúster de agua en la glía neuronal.

El sistema permite la propagación de la direccionalidad a los pares uniformemente entrelazados por la jerarquización del efecto inicial. A una tasa de formación disipativa de  $1.6E16$  pares por ms permite que un estado

líquido circule dentro de los astrocitos. Las moléculas individuales fueron operadas por entrelazamiento para permitir una función fisiológica de enfriamiento del cuerpo mediante la liberación de calor como vapor, a la temperatura corporal. Procesos que consumen energía en el cerebro por péptido intestinal vasoactivo (VIP, en inglés), adrenalina activando AC en los tejidos y NA activando AC en el cerebro. La glucogenólisis de tejido por activación de AC también está acoplada a la liberación de calor fuera del sistema a nivel renal.

La relación termodinámica:  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$  actúa como una ley de conservación de la energía aún capaz de producir trabajo después de restar la entropía remanente dentro de un sistema cerrado. El potencial entre niveles podría aumentar cuando el sistema permite una gran entalpía (H) y excluye su entropía (S) por su disipación fuera del sistema. Por lo tanto, impedir el equilibrio manteniendo el flujo de entropía mediante su excreción fuera del sistema, de lo contrario, el sistema celular moriría.

También la estructura y función del sistema podría ser compartimentable. Por ejemplo: la estructura celular podría mantener en un nivel más bajo la entropía, dentro de una membrana que en el citoplasma al interconectarse microtúbulos, canalizando en sentidos diferenciables la entalpía de la entropía, y ésta última separada en una vesícula, hasta convertirse en disipada fuera del cuerpo.

En las neuronas fisiológicas, el inductor principal señala la necesidad de una ganancia de entalpía, incluso si crea un retraso en el flujo de un nodo al siguiente a lo largo del axón. La relación entre el flujo de entrada y salida de entalpía vs entropía preserva la información de las curvas sinusoidales que registran la frecuencia.

Fuertes asociaciones se encontraron en los lóbulos temporal y frontal, especialmente en la corteza premotora y auditiva bilateral. Los valores más altos de bloqueo de fase correspondieron a un mayor grosor cortical en los lóbulos frontal, temporal, occipital y parietal [147].

El efecto de sincronización de fase de las neuronas realizado por las células gliales podría permitir armónicos entre regiones muy separadas mediante señalización de disparo sináptico (*firing*) y disminución de la tendencia a la interferencia de ruido. Mapeo de la naturaleza de picos probabilísticos de las neuronas piramidales en la corteza podría relacionar la función con el aprendizaje y la cognición.

La tecnología cuántica [148] muestra que el nano oscilador espín-torque podría controlar una frecuencia diferenciable de longitud de onda para el reconocimiento de vocales, prediciendo una correlación aplicada a la adquisición del lenguaje [149]. Una analogía inferida con la función de resonancia magnética de crear imágenes [150]: sería que los dímeros de agua podrían funcionar como un nano oscilador fisiológico a nivel de microtúbulos.

Así, puede adaptar la resistencia conmutativa al reconocimiento de efectos Doppler electromagnéticos específicos, creando un campo magnético intramolecular alrededor de un átomo en una molécula cambiando la frecuencia de resonancia. Por lo tanto, da acceso a los detalles de la estructura electrónica de una molécula y sus grupos funcionales individuales detectando el distanciamiento del circuito neuronal. El alcance de la excitación se puede controlar con el ancho del pulso, típicamente aprox. 3-8  $\mu\text{s}$  para el pulso óptimo de 90°.

Las microondas de la línea del hidrógeno provienen de la transición atómica de un electrón entre los dos niveles hiperfinos del estado fundamental del hidrógeno 1s de la transición spin-flip que tienen una diferencia de energía de  $5.87 \mu\text{eV} = 9.41 \times 10^{-25} \text{ J}$ .

La línea espectral del radical hidroxilo más fuerte irradia a 18 cm y el hidrógeno atómico a la línea de 21 cm. Estos se combinan para formar agua, están muy extendidos en el gas interestelar, lo que significa que este gas tiende a absorber el ruido de radio en estas frecuencias. Por lo tanto, el espectro entre estas frecuencias forma un canal relativamente “silencioso” en el fondo de ruido de radio interestelar, que se utiliza como una señal de vida característica en el Universo. Las moléculas de agua también pueden detectarse como ligandos de una proteína en solución mediante resonancia magnética nuclear y/o estudios de equilibrio agua-glicerol [151].

Durante muchos milenios, el lenguaje emocional entre la madre y el recién nacido solo resultó en un lenguaje imitativo de la familia, lo que restringió el progreso futuro de los humanos. La escritura se estaría desarrollando hace sólo 4.500 años y permitió la consolidación y el surgimiento de los países que primero obtuvieron un alfabeto. El progreso requería la aparición de escuelas de enseñanza.

En ausencia de alfabetización, la función cerebral carece de un integrador de lectura que sirva como enlace entre la circunvolución angular

y supramarginal, conectando las diferentes partes del cerebro, necesarias para conectar letras como g, a, t, y o para leer como gato.

El lóbulo frontal controla la producción del habla, la fluidez de lectura, el uso gramatical, lo que permite la comprensión de la gramática simple y compleja en el idioma nativo. Recién con el surgimiento de las Universidades un gran porcentaje de la población de un país tuvo acceso a la escritura y la lectura para desarrollar la integración de las áreas cerebrales involucradas en la visión, el oído y el lenguaje.

## Referencias

- [1] Harris, R.H., Cruz, R. and Bennun, A. The effect of hormones on metal and metal-ATP interactions with fat cell adenylate cyclase. *Biosystems*, 11, 29-46 (1979).
- [2] Schuler A.L., Ferrazzi G., Colenbier N., Arcara G., Piccione F., Ferreri F., Marinazzo D. and Pellegrino G. Auditory driven gamma synchrony is associated with cortical thickness in widespread cortical areas. *Neuroimage*. 255, 119175 (2022 Jul 15).
- [3] Sengupta A, Panda P., Wijesinghe P., Kim Y. and Roy K. Magnetic Tunnel Junction Mimics Stochastic Cortical Spiking Neurons. *Sci Rep.* 7, 46894 (2017 Aug 29).
- [4] Harris R. and Bennun A., Hormonal control of fat cells adenylate cyclase, *Molecular & Cellular Biochemistry*, 13, 3, 141-146 (1976).
- [5] Bennun A. The noradrenaline-adrenaline-axis of the fight-or-flight exhibits oxytocin and serotonin adaptive responses. *International Journal of Medical and Biological Frontiers*. Volume 21, Issue 4, pages: 387-408 (2015). ISSN: 1081-3829. Nova Publishers. [http://www.novapublishers.org/catalog/product\\_info.php?products\\_id=56216](http://www.novapublishers.org/catalog/product_info.php?products_id=56216)
- [6] Brydon-Golz, S., Ohanian, H. and Bennun, A., Effects of noradrenaline on the activation and the stability of brain adenylate cyclase, *Biochem. J.*, 166, 473-483 (1977).
- [7] Brydon-Golz S. and Bennun A. Postsynthetic stabilized modification of adenylate cyclase by metabolites, *Biochemical Society Transactions*, 3, (1975), 721-724.
- [8] Ohanian H., Borhanian K. and Bennun A. The effect of manganese on the regulation of brain adenylate cyclase by magnesium and adenosine triphosphate, *Biochemical Society Transactions*, 6, 1179-1182 (1978).
- [9] Ohanian, H., Borhanian, K., De Farias, S. and Bennun, A., A model for the regulation of brain adenylate cyclase by ionic equilibria, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 13, 5/6, 317-355 (1981).
- [10] Bennun A. NA-Overstimulation of the Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis Turns-On the Fight-or Flight Response but Adrenaline Lacks a Negative Feedback which Could Normalize Psychosomatic Dysfunctions. Chapter 2, pp 13-70, (2014) in “Adrenaline: Production, Role in Disease and Stress, Effects on the Mind and Body”, Nova Biomedical,

Endocrinology Research and Clinical Developments, Book Editor: Bennun A.. ISBN: 978-1-63321-084-4. Nova Publishers.

[11] Fetterly T.L., Oginsky M.F., Nieto A.M., Alonso-Caraballo Y., Santana-Rodriguez Z. and Ferrario C.R. Insulin Bidirectionally Alters NAc Glutamatergic Transmission: Interactions between Insulin Receptor Activation, Endogenous Opioids, and Glutamate Release. *J Neurosci.* 41(11), 2360-2372 (2021 Mar 17).

[12] Bennun, A. Membrane-bound vectorial enzymes structure the brain's open system potentiating enthalpy by entropy's dissipation. Editorial: Amazon (26 Mayo 2022) <https://www.amazon.com/-/es/Alfred-Bennun-ebook/dp/B0B2J4DFS9>

[13] Laurent C.E., Delfino F.J., Cheng H.Y. and Smithgall T.E. The Human c-Fes Tyrosine Kinase Binds Tubulin and Microtubules through Separate Domains and Promotes Microtubule Assembly. *Mol Cell. Biol.*, 24(21), 9351-8 (2004 Nov).

[14] Acevedo-Rodriguez A., Kauffman A.S., Cherrington B.D., Borges C.S., Roepke T.A. and Laconi M. Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signaling. *J Neuroendocrinol.* 30(10), e12590 (2018 Oct).

[15] Saxton R.A. and Sabatini D.M. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell.* 168(6), 960-976 (2017 Mar 9).

[16] Liu G.Y. and Sabatini D.M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, aging and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 21(4), 183-203 (2020 Apr).

[17] Efeyan A., Zoncu R., Chang S., Gumper I., Snitkin H., Wolfson R.L., Kirak O., Sabatini D.D. and Sabatini D.M. Regulation of mTORC1 by the Rag GTPases is necessary for neonatal autophagy and survival. *Nature.* 493(7434), 679-83 (2013 Jan 31).

[18] Breussa M.W., Lecab I. and Gstreinb T., Hansenbc A.H., Keays D.A. Tubulins and brain development – The origins of functional specification. *Molecular and Cellular Neuroscience.* 84, 58-67 (October 2017).

[19] Vicario P.P., Saperstein R. and Bennun A. Role of divalent metals in the activation and regulation of insulin receptor tyrosine kinase. *Biosystems.* 22(1), 55-66 (1988).

[20] Vicario P.P., Saperstein R., Katzen H. and Bennun A. Metabolic interactions of insulin receptor tyrosine kinase, *Annals of the New York Academy of Sciences.* 529, 92-95 (1988).

- [21] Casciano C. and Bennun A. A characterization of two inhibitors of H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in gastric tissue. *Biochemical Society Transactions*. 16, 27-29 (1988).
- [22] Vicario P.P. and Bennun A. Interaction of MnATP and peptide substrate with insulin receptor tyrosine kinase. *Society Transactions*, 16, 896-897 (1989).
- [23] Hallberg B. and Palmer R.H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology. *Nat Rev Cancer*. 13(10):685-700 (2013 Oct.).
- [24] Xiao X., Luo Y. and Peng D. Updated Understanding of the Crosstalk Between Glucose/Insulin and Cholesterol Metabolism. *Front Cardiovasc Med*. 9, 879355 (2022 Apr 29).
- [25] Qin Fu, Qian Shi and Yang K. Xiang. Cross-talk between insulin signaling and GPCRs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 70(2), 74-86 (2017 August).
- [26] Fetterly T.L., Oginsky M.F., Nieto A.M., Alonso-Caraballo Y., Santana-Rodriguez Z. and Ferrario C.R. Insulin Bidirectionally Alters NAC Glutamatergic Transmission: Interactions between Insulin Receptor Activation, Endogenous Opioids, and Glutamate Release. *J Neurosci*. 41(11), 2360-2372 (2021 Mar 17).
- [27] Yang H., Jiang X., Li B., Yang H.J., Miller M., Yang A., Dhar A. and Pavletich N.P. Mechanisms of mTORC1 activation by RHEB and inhibition by PRAS40. *Nature*. 552(7685), 368-373 (2017 Dec 21).
- [28] Carroll B., Maetzel D., Maddocks O.D., Otten G., Ratcliff M., Smith G.R., Dunlop E.A., Passos J.F., Davies O.R., Jaenisch R., Tee A.R., Sarkar S. and Korolchuk V.I. Control of TSC2-Rheb signaling axis by arginine regulates mTORC1 activity. *Elife*. 5, e11058 (2016 Jan 7).
- [29] Condon K.J. and Sabatini D.M. Nutrient regulation of mTORC1 at a glance. *J Cell Sci*. 132(21), jcs222570 (2019 Nov 13).
- [30] Bennun, A. Characterization of the norepinephrine-activation of adenylyl cyclase suggest a role in memory affirmation pathways. Overexposure to epinephrine inactivates adenylyl cyclase, a casual pathway for stress-pathologies. Ed: Elsevier, *BioSystems* 100, 87-93 (2010).
- [31] Greene S.J., Gheorghide M., Borlaug B.A., Pieske B., Vaduganathan M., Burnett Jr. J.C., Roessig L., Stasch J.P., Solomon S.D., Paulus W.J. and Butler J. The cGMP Signaling Pathway as a Therapeutic Target in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2, e000536 (2013).

- [32] Bennun, A. The Metabolic-Psychosomatic Axis, Stress and Oxytocin Regulation (September 2017). Book: Biology Research Summaries (With Biographical Sketches). Volume 2. Series: Biology Research Summaries. Editor: Bernard Olson. Nova Science Publishers, Inc.
- [33] Harris R.H., Cruz R. and Bennun A. The effect of hormones on metal and metal-ATP interactions with fat cell adenylate cyclase. *Biosystems*. 11, 29-46 (1979).
- [34] Bennun A. The Metabolic-Psychosomatic Axis, Stress and Oxytocin Regulation Nova Publishers (2016) Serie: Biochemistry and molecular biology in the post genomic era. <https://novapublishers.com/shop/the-metabolic-psychosomatic-axis-stress-and-oxytocin-regulation/>
- [35] Vicario P.P. and Bennun A. Separate effects of Mg<sup>2+</sup>, MgATP and ATP<sup>4-</sup> on the kinetic mechanism for insulin receptor tyrosine kinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 278, (1990), No.1, 99-105.
- [36] Vicario P.P. and Bennun A. Regulation of insulin receptor tyrosine kinase by metabolic intermediates. *Biochemical Society Transactions*. 17, 1110-1111(1989).
- [37] Vicario, P.P. and Bennun, A. Interaction of MnATP and peptide substrate with insulin receptor tyrosine kinase. *Biochem. Soc. Trans.* 17(6), 1108-9 (1989 Dec).
- [38] Vicario, P.P., Saperstein, R. and Bennun, A., Regulation of insulin receptor tyrosine kinase by divalent metal cations, metal-ATP substrate and free ATP, *Biochemical Society Transactions*, 16, (1988), 40-42.
- [39] Vicario, P.P., Saperstein, R. and Bennun, A., Role of divalent metals in the kinetic mechanism of insulin receptor tyrosine kinase, *Archives of Biochemistry Biophysics*, 261, No. 2, 336-345 (1988).
- [40] Vicario, P.P., Saperstein, R. and Bennun, A. Interrelationships of peptide substrate and metal-ATP with insulin receptor tyrosine kinase, *Biochemical Society Transactions*, 16, (1988).
- [41] Gutiérrez D.A., Chandía-Cristi A., Yáñez M.J., Zanlungo S., Álvarez A.R. c-Abl kinase at the crossroads of healthy synaptic remodeling and synaptic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 18(2), 237-243 (2023 Feb).
- [42] White M.F. Receptor Tyrosine Kinases and the Insulin Signaling System. *Principles of Endocrinology and Hormone Action*, 121–155 (2018).

- [43] Xia Z. and Storm D.R. Role of signal transduction crosstalk between adenylyl cyclase and MAP kinase in hippocampus-dependent memory. *Learning & Memory*. 19 (9), 369-74 (2012).
- [44] Bennun A. Hypothesis for coupling energy transduction with ATP synthesis or ATP hydrolysis. *Nature New Biology*. 233(35), 5-8 (1971).
- [45] Ryan R.M., Ingram S.L. and Scimemi A. Regulation of Glutamate, GABA and Dopamine Transporter Uptake, Surface Mobility and Expression. *Front Cell Neurosci*. 15, 670346 (2021 Apr 13).
- [46] Leithead A.B., Tasker J.G. and Harony-Nicolas H. The interplay between glutamatergic circuits and oxytocin neurons in the hypothalamus and its relevance to neurodevelopmental disorders. *J Neuroendocrinol*. 33(12), e13061 (2021 Dec).
- [47] Bennun A. The unitary hypothesis on the coupling of energy transduction and its relevance to the modeling of mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 227, 116-145 (1974).
- [48] Bennun A. The dynamics of H-bonds of the hydration shells of ions, ATPase and NE-activated adenylyl cyclase on the coupling of energy and signal transduction. <https://arxiv.org/abs/1208.5673> [q-bio.OT] (2012).
- [49] Zhang J., Zhang B., J. Zhang, Lin W. and Zhang S. Magnesium promotes the regeneration of the peripheral nerve. *Front Cell Dev Biol*. 9, 717854 (2021 Aug 11).
- [50] Liao W., Jiang M., Li M., Jin C., Xiao S., Fan S., Fang W., Zheng Y. and Liu J. Magnesium elevation promotes neuronal differentiation while suppressing glial differentiation of primary cultured adult mouse neural progenitor cells through ERK/CREB activation. *Frontiers in Neuroscience*. 11, 87 (23 Feb 2017).
- [51] Bennun A. Chapter 1: Molecular mechanisms integrating adenylyl cyclase responsiveness to metabolic control on long-term emotional memory and associated disorders. Book: *Long-Term Memory: Mechanisms, Types and Disorders*. Editors: Arseni K. Alexandrov and Lazar M. Fedoseev. Series: *Neuroscience Research Progress, Perspectives on Cognitive Psychology*. Nova Science Publishers, Inc., (2012), pp. 1-44.
- [52] Bennun A. The coupling of thermodynamics with the organizational water-protein intra-dynamics driven by the H-bonds dissipative potential of water cluster. <https://arxiv.org/abs/1303.6993>
- [53] Bennun A. The imidazole ring of proline allows a polypeptide folding dynamics by H-bonds breakdown sliding for a vectorial exergonic

hydrophilic to an endergonic hydrophobic configuration for Hb and active site functions. viXra.org > Biochemistry > viXra:2201.0182. <https://vixra.org/abs/2201.0182> (2022-01-26).

[54] Bennun A., Seidler N. and De Bari V.A. Divalent metals in the regulation of hemoglobin affinity for oxygen, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 463, 76-79 (1986).

[55] Bennun A., Needle N.A. and De Bari V.A. Stimulation of the hexose monophosphate pathway in the human erythrocyte by  $Mn^{2+}$ : Evidence for a  $Mn^{2+}$  dependent NADPH peroxidase activity. *Biochemical Medicine*. 33, 17-21 (1985).

[56] De Bari V.A., Needle N.A. and Bennun A. Catalase as a manganese-dependent NADPH peroxidase. *Biochemical Society Transactions*, 13, 125-127 (1985).

[57] Bennun A., Needle N.A. and De Bari V.A. Infrared spectroscopy of erythrocyte plasma membranes. *Biochemical Society Transactions*, 13, 127-128 (1985).

[58] Bennun A., Seidler N. and De Bari V.A. A model for the regulation of haemoglobin affinity for oxygen. *Biochemical Society Transactions*. 13, 364-366 (1985).

[59] De Bari V.A., Novak N.A. and Bennun A. Cyclic nucleotide metabolism in the human erythrocyte. *Clinical Physiology and Biochemistry*. 2, 227-238 (1984).

[60] Novembre P., Nicotra J., De Bari V.A., Needle N.A. and Bennun A. Erythrocyte transport of cyclic nucleotide. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 435, 190-194 (1984).

[61] De Bari V.A. and Bennun A. Cyclic GMP in the human erythrocyte. Intracellular levels and transport in normal subjects and chronic hemodialysis patients. *Clinical Biochemistry*. 15(4), 219-221 (1982).

[62] Argyrousi E.K., Heckman P.R., Van Hagen B.T., Muysers H., Van Goethem N.P and Prickaerts J. Pro-cognitive effect of upregulating cyclic guanosine monophosphate signaling during memory acquisition or early consolidation is mediated by increased AMPA receptor trafficking. *J Psychopharmacol*. 34(1), 103-114 (2020 Jan).

[63] Giesen J., Mergia E., Koesling D. and Russwurm M. Hippocampal AMPA- and NMDA-induced cGMP signals are mainly generated by NO-GC2 and are under tight control by PDEs 1 and 2. *Eur J Neurosci*., 55(1), 18-31 (2022 Jan).

- [64] Greene S.J., Gheorghide M., Borlaug B.A., Pieske B., Vaduganathan M., Burnett Jr. J.C., Roessig L., Stasch J.P., Solomon S.D., Paulus W.J. and Butler J.. The cGMP Signaling Pathway as a Therapeutic Target in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*. 2, e000536 (2013).
- [65] Bennun A. The Human Oral-Cavity-NA-AC-Hypothalamic Axis on the Developing of Emotional Intelligence, Creativity and Innovation. *viXra.org > Biochemistry > viXra:2111.0157* (2021-11-29).
- [66] Bennun A. Dynamics of the Hydrophilic to Hydrophobic Proteins and Enzymes Turnover in A. Bennun's Biochemical-Physics Neurotransmission Model for the Glycerol Assay of the Hydration Shell Dynamics on the Hydrophilic Structure of the Active Site of CF1-ATPase" Book Title: *Advances in Chemistry Research* (James C Taylor Editor) in Volume 47 Chapter 5, pages: 165-182. January 2019. <https://novapublishers.com/shop/advances-in-chemistry-research-volume-47/>
- [67] Bennun A. The Thermal Radiation as the Expansionary Force Required by the Cosmological Constant. *viXra.org > Relativity and Cosmology > viXra:2101.0103* <https://vixra.org/abs/2101.0103> (2021-01-15).
- [68] Prigogine, Ilya; Stengers, Isabelle (1984). *Order out of Chaos: Man's new dialogue with nature*. Flamingo. ISBN 0-00-654115-1.
- [69] Bennun A. Estructura y función termodinámica del cerebro como sistema abierto autónomo. *Casanchi*. (19 septiembre, 2020) <http://casanchi.org/ref/cerebro01.htm>
- [70] Bennun A. Transición Cuántica Del Agua de Estado Líquido a Vapor Por Entrelazamiento Fisiológico. *viXra.org > Physics of Biology > viXra:2106.0094* <https://vixra.org/abs/2106.0094> (2021, June 16).
- [71] Bennun A. A coupling mechanism to inter-relate regulatory with haem-haem interactions of haemoglobin, *Biomed. Biochim. Acta*. 46(2/3), 314-319 (1987).
- [72] Bennun A. Book: *Molecular Aspects of the Psychosomatic-Metabolic Axis and stress*. Series: *Neurology - Laboratory and Clinical Research Developments*. Editorial: Nova Science Publishers, 2015. ISBN: 978-1-63463-912-5.
- [73] Bennun, A. Inflation-Expansion Characterized by Relativistic Space-Time-Velocity Plus the Quantum-Dimensioning Parameters of CMB-

Elongation. viXra.org > Relativity and Cosmology > viXra:2008.0156  
<https://vixra.org/abs/2008.0156> (2020-08-21).

[74] Bennun, A. The Vomeronasal Organ Functions in Entropy Dissipation, the Communication by Pheromones for a Feedback by the Pituitary Over Brain Plasticity and the Development of the Unconscious. viXra.org > Biochemistry > viXra:2002.0143  
<https://vixra.org/abs/2002.0143> (2020-02-07).

[75] Bennun, A. A protein hydrophilic active site could by mutual exclusion become hydrophobic, allowing this vectorial transition to bypass the microscopic reversibility principle. viXra.org > Physics of Biology > viXra:2205.0073 (2022-05-13).

[76] Caligiuri L.M. QED Coherence and Super-Coherence of Water in Brain Microtubules and Quantum Hypercomputation. Rhythmic Advantages in Big Data and Machine Learning. 225–262 (10 January 2022).

[77] Jagendorf A.T. and Uribe E. ATP formation caused by acid-base transition of spinach chloroplasts. Proc Natl Acad Sci USA. 55(1), 170-177 (1966 Jan).

[78] Hans-Jürgen Apell. Finding Na, K-ATPase II - From fluxes to ion movements. An International Journal of the History of Chemistry. 3, 1.-S.19-41 (2019).

[79] Casciano C. and Bennun A. Effect of Li<sup>+</sup> on the secretion of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in rat fundic tissue, Biochemical Society Transactions. 17, 1111-1112 (1989).

[80] Casciano C., Kaminska G.Z. and Bennun A. Investigations on the cytoprotective mechanism of thiocyanate in rat gastric mucosa, Biochemical Society Transactions. 17, 1113-1114 (1989).

[81] Casciano C. and Bennun A. A characterization of two inhibitors of H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in gastric tissue, Biochemical Society Transactions. 16, 27-29 (1988).

[82] Casciano C. and Bennun A. Characterization of the interrelationship of the secretory activities of gastric tissue. Annals of the New York Academy of Sciences. 529, 246-249 (1988).

[83] Sulner J. and Bennun A. Ca<sup>2+</sup>-dependent control of renin release. Biochemical Society Transactions. 13, 363-364 (1985).

[84] Emma J.E., Cervoni P., Sulner J.W. and Bennun A. KCl-stimulated renin release. Annals of the New York Academy of Sciences. 463, 281-283 (1986).

- [85] Weisenberg RC. Microtubule formation in vitro in solutions containing low calcium concentrations. *Science*. 177 (4054), 1104-5 (September 1972).
- [86] Desai A. and Mitchison T.J. Microtubule polymerization dynamics. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 13, 83-117 (1997).
- [87] Walker R.A., O'Brien E.T., Pryer N.K., Soboeiro M.F., Voter W.A., Erickson H.P. and Salmon E.D. Dynamic instability of individual microtubules analyzed by video light microscopy: rate constants and transition frequencies. *The Journal of Cell Biology*. 107(4), 1437-48 (October 1988).
- [88] Parato J, Bartolini F. The microtubule cytoskeleton at the synapse. *Neurosci Lett*. 753, 135850 (2021).
- [89] Waites C., Qu X. and Bartolini F. The synaptic life of microtubules. *Curr Opin Neurobiol*. 69, 113-123 (2021).
- [90] Qu X., Kumar A., Blockus H., Waites C. and Bartolini F. Activity-dependent nucleation of dynamic microtubules at presynaptic boutons controls neurotransmission. *Curr Biol*. 29(24), 4231–4240.e5 (2019).
- [91] Guedes-Dias P., Nirschl J.J., Abreu N., et al. Kinesin-3 responds to local microtubule dynamics to target synaptic cargo delivery to the presynapse. *Curr Biol*. 29(2), 268-282.e8 (2019).
- [92] Guillaud L., Dimitrov D. and Takahashi T. Presynaptic morphology and vesicular composition determine vesicle dynamics in mouse central synapses. *eLife*. 6, e24845 (2017).
- [93] Piriya Ananda Babu L., Wang H.Y., Eguchi K., Guillaud L. and Takahashi T. Microtubule and actin differentially regulate synaptic vesicle cycling to maintain high-frequency neurotransmission. *J Neurosci*. 40(1), 131-142 (2020).
- [94] Mitsuyama F., Niimi G., Kato K., et al. Redistribution of microtubules in dendrites of hippocampal CA1 neurons after tetanic stimulation during long-term potentiation. *Ital J Anat Embryol*. 113(1), 17-27 (2008).
- [95] Gadadhar S., Bodakuntla S., Natarajan K. and Janke C. The tubulin code at a glance. *J Cell Sci*. 130(8), 1347-1353 (2017).
- [96] Moutin M.J., Bosc C., Peris L. and Andrieux A. Tubulin post-translational modifications control neuronal development and functions. *Dev Neurobiol*. 81(3), 253-272 (2021).
- [97] Barra H.S., Rodriguez J.A., Arce C.A. and Caputto R. A soluble preparation from rat brain that incorporates into its own proteins

[<sup>14</sup>C]arginine by a ribonuclease-sensitive system and [<sup>14</sup>C]tyrosine by a ribonuclease-insensitive system. *J Neurochem.* 20(1), 97-108 (1973).

[98] Baas P.W. and Black MM. Individual microtubules in the axon consist of domains that differ in both composition and stability. *J Cell Biol.* 111(2), 495-509 (1990).

[99] Bré M.H., Kreis T.E. and Karsenti E. Control of microtubule nucleation and stability in Madin-Darby canine kidney cells: the occurrence of noncentrosomal, stable detyrosinated microtubules. *J Cell Biol.* 105(3), 1283-1296 (1987).

[100] Kreis T.E. Microtubules containing detyrosinated tubulin are less dynamic. *EMBO J.* 6(9), 2597-2606 (1987).

[101] Prota A.E., Magiera M.M., Kuijpers M, et al. Structural basis of tubulin tyrosination by tubulin tyrosine ligase. *J Cell Biol.* 200(3), 259-270 (2013).

[102] Tas R.P., Chazeau A., Cloin B.M.C., Lambers M.L.A., Hoogenraad C.C. and Kapitein L.C. Differentiation between oppositely oriented microtubules controls polarized neuronal. *Neuron.* 96(6), 1264-1271.e5 (2017).

[103] Uchida S., Martel G., Pavlowsky A, et al. Learning-induced and stathmin-dependent changes in microtubule stability are critical for memory and disrupted in ageing. *Nat Commun.* 5, 4389 2014.

[104] Scheff S.W., Price D.A., Schmitt F.A. and Mufson E.J. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 27(10), 1372-1384 (2006).

[105] Muratore C.R., Rice H.C., Srikanth P., et al. The familial Alzheimer's disease APPV717I mutation alters APP processing and Tau expression in iPSC-derived neurons. *Hum Mol Genet.* 23(13), 3523-3536 (2014).

[106] Nadal A., Eritja, R., Esteve T. and Pla, M. "Parallel" and "Antiparallel Tail-Clamps" Increase the Efficiency of Triplex Formation with Structured DNA and RNA Targets. *ChemBioChem.* 6(6), 1034-1042 (2005).

[107] Bennun A. The Regenerative Processes Involving the cAMP Unzipping of DNA. The Synthesis of Proteins Integrating Plasticity and Longevity. *Biochemistry Research Trends.* Book Published by Nova Biomedical, Copyright 2017 by Nova Science Publishers, Inc. <https://novapublishers.com/shop/the-regenerative-processes-involving-the-camp-unzipping-of-dna-the-synthesis-of-proteins-integrating-plasticity-and-longevity/>

- [108] Tai No K., Ha Chang B., Yeon Kim S., Shik Jhon M. and Scheraga, H.A.. Description of the potential energy surface of the water dimer with an artificial neural network. *Chemical Physics Letters*. 271(1-3), 152-156 (1997)
- [109] Tai No, K., Ha Chang, B., Yeon Kim, S., Shik Jhon, M., & Scheraga, H. A.. Description of the potential energy surface of the water dimer with an artificial neural network. *Chemical Physics Letters*, 271(1-3), 152–156 (1997).
- [110] Cantero M.R., Villa Etchegoyen C., Perez P.L., Scarinci N. and Cantiello H.F. Bundles of Brain Microtubules Generate Electrical Oscillations. *Sci Rep*. 8(1), 11899 (2018 Aug 9).
- [111] Bennun, A. Quantum State Transition from Liquid to Vapor Water by Physiological Entanglement. *viXra.org > Biochemistry > viXra:2106.0053* <https://vixra.org/abs/2106.0053> (2021-06-08).
- [112] Pokorný J., Pokorný J. and Vrba, J. Generation of Electromagnetic Field by Microtubules. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(15), 8215 (2021).
- [113] Shu-Hsien Sheu et al. A serotonergic axon-cilium synapse drives nuclear signaling to alter chromatin accessibility. *Cell*. 185(18), 3390-3407.e18 (2022 Sep 1).
- [114] Peris L., Wagenbach M., Lafanechere L., et al. Motor-dependent microtubule disassembly driven by tubulin tyrosination. *J Cell Biol*. 185(7), 1159-1166 (2009).
- [115] Peris L, Thery M, Faure J, et al. Tubulin tyrosination is a major factor affecting the recruitment of CAP-Gly proteins at microtubule plus ends. *J Cell Biol*. 174(6), 839-849 (2006).
- [116] Nirschl J.J., Magiera M.M., Lazarus J.E., Janke C. and Holzbaur E.L.F.  $\alpha$ -tubulin tyrosination and CLIP-170 phosphorylation regulate the initiation of dynein-driven transport in neurons. *Cell Rep*. 14(11), 2637-2652 (2016).
- [117] Cai D., McEwen D.P., Martens J.R., Meyhofer E. and Verhey K.J. Single molecule imaging reveals differences in microtubule track selection between Kinesin motors. *PLoS Biol*. 7(10), e1000216 (2009).
- [118] Schwarz T.L. Mitochondrial trafficking in neurons. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 5, a011304 (2013).
- [119] Setou M., Seog D.H., Tanaka Y., et al. Glutamate-receptor-interacting protein GRIP1 directly steers kinesin to dendrites. *Nature*. 417(6884), 83-87 (2002).

- [120] Hoernkli F.J., Maxfield D.A., Brockie P.J., et al. Kinesin-1 regulates synaptic strength by mediating the delivery, removal, and redistribution of AMPA receptors. *Neuron*. 80(6), 1421-1437 (2013).
- [121] Chin J.Y., Knowles R.B., Schneider A., Drewes G., Mandelkow E.M. and Hyman B.T. Microtubule-affinity regulating kinase (MARK) is tightly associated with neurofibrillary tangles in Alzheimer brain: a fluorescence resonance energy transfer study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 59(11), 966-71 (2000 Nov).
- [122] Pokorný, J., Pokorný, J. and Vrba, J. Generation of Electromagnetic Field by Microtubules. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(15), 8215 (2021).
- [123] Li S., Wang C. and Nithiarasu P. Electromechanical vibration of microtubules and its application in biosensors. *J R Soc Interface*. 16(151), 20180826 (2019 Feb 28).
- [124] Bennun A. and Ledesma N. The Photon Structure in Interference Processes, Quantum Entanglement and Self-Organized Cosmos. *viXra.org > Relativity and Cosmology > viXra:2109.0214* (2021-09-30).
- [125] Bennun A. Emisión-Absorción de Energía Cuántica Relativista. *Casanchi* (29 noviembre, 2008).
- [126] Li Z., Sun H., Turek J., Jalal S., Childress M. and Nolte D.D. Doppler fluctuation spectroscopy of intracellular dynamics in living tissue. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 36(4), 665-677 (2019 Apr 1).
- [127] Pockett S. The electromagnetic field theory of consciousness: a testable hypothesis about the characteristics of conscious as opposed to non-conscious fields. *Journal of Consciousness Studies*. 19 (11-12), 191-223 (2012).
- [128] Maday S., Twelvetrees A.E., Moughamian A.J. and Holzbaur E.L.F. Axonal Transport: Cargo-Specific Mechanisms of Motility and Regulation. *Neuron*. 84 (2), 292-309 (October 2014).
- [129] Brown A. Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective. *The Journal of Cell Biology*. 160 (6), 817-21 (March 2003).
- [130] Trogden K.P., Lee J.S., Bracey K.M., et al. Microtubules regulate pancreatic  $\beta$  cell heterogeneity via spatiotemporal control of insulin secretion hot spots. *eLife*. 10, e59912 (2021).
- [131] Davidkova G. and Carroll R.C. Characterization of the Role of Microtubule-Associated Protein 1B in Metabotropic Glutamate Receptor-

Mediated Endocytosis of AMPA Receptors in Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 27(48), 13273-13278 (November 28, 2007).

[132] Oakie A. and Wang R.  $\beta$ -Cell Receptor Tyrosine Kinases in Controlling Insulin Secretion and Exocytotic Machinery: c-Kit and Insulin Receptor. *Endocrinology*. 159(11), 3813-3821 (2018 Nov 1).

[133] Bennun A. and Ledesma N. Advances in the efficiency of beta-scintillator batteries and its adapting to support electric vehicles. Book Series: *International Journal of Energy, Environment, and Economics*.

Volume 23, Number 1 (pages:41 to 52). 2015. ISSN: 1054-853X. [https://www.researchgate.net/publication/334657807\\_Advances\\_in\\_the\\_efficiency\\_of\\_beta-](https://www.researchgate.net/publication/334657807_Advances_in_the_efficiency_of_beta-scintillator_batteries_and_its_adapting_to_support_electric_vehicles_Book_series_International_Journal_of_Energy_Environment_and_Economics_Volumen_23_Number_1_pages_)

[scintillator\\_batteries\\_and\\_its\\_adapting\\_to\\_support\\_electric\\_vehicles\\_Book\\_series\\_International\\_Journal\\_of\\_Energy\\_Environment\\_and\\_Economics\\_Volumen\\_23\\_Number\\_1\\_pages\\_](https://www.researchgate.net/publication/334657807_Advances_in_the_efficiency_of_beta-scintillator_batteries_and_its_adapting_to_support_electric_vehicles_Book_series_International_Journal_of_Energy_Environment_and_Economics_Volumen_23_Number_1_pages_)

[134] Bennun A. Innovative Use of Light-Weight Radioisotopes in Therapeutics and the Engineering of Light-Power Generators. *Open Journal of Biophysics*. 3, 1A, 86-90 (2013).

[135] Bennun A. Book: *Thermodynamics structuring of the universe*. Editorial: Amazon (1 Febrero 2021) ISBN-13: 979-8706660116.

[https://www.amazon.com/-/es/Alfred-Bennun/dp/B08WJZBJV/ref=tmm\\_pap\\_swatch\\_0?\\_encoding=UTF8&qid=1627602555&sr=8-1](https://www.amazon.com/-/es/Alfred-Bennun/dp/B08WJZBJV/ref=tmm_pap_swatch_0?_encoding=UTF8&qid=1627602555&sr=8-1)

[136] Romera M., Talatchian P., Tsunegi S., Yakushiji K., Fukushima A., Kubota H., Yuasa S., Cros V., Bortolotti P., Ernoult M., Querlioz D. and Grollier J. Binding events through the mutual synchronization of spintronic nano-neurons. *Nat Commun*. 13(1), 883 (2022 Feb 15).

[137] Penrose, R. and Hameroff, S. Consciousness in the universe: a review of the 'Orch OR' theory. *Phys Life Rev.*, 11(1), 39-78 (2014 Mar).

[138] Hameroff, S. Consciousness, Neurobiology and Quantum Mechanics. In Tuszynski, Jack (ed.). *The Emerging Physics of Consciousness* (2006).

[139] "Can Quantum Physics Explain Consciousness? One Scientist Thinks It Might". *Discover Magazine*. Archived from the original on 3 October 2020. Retrieved 7 October 2020.

[140] Tegmark Max. The importance of quantum decoherence in brain processes. *Physical Review E*. 61 (4): 4194–4206 (2000). arXiv:quant-ph/9907009.

- [141] Bennun, Alfredo. Libro: Estructuración termodinámica del universo. Editorial: Amazon (16 Junio 2021) ISBN-13: 979-8521552344  
[https://www.amazon.com/-/es/Alfredo-Bennun/dp/B098GY42CD/ref=tmm\\_pap\\_swatch\\_0?\\_encoding=UTF8&qid=1627603134&sr=8-1](https://www.amazon.com/-/es/Alfredo-Bennun/dp/B098GY42CD/ref=tmm_pap_swatch_0?_encoding=UTF8&qid=1627603134&sr=8-1)
- [142] Prigogine I. (1997) Las leyes del caos. Editorial: Crítica Barcelona. ISBN 978-84-8432-239-9.
- [143] Prigogine I. (1993). Chaotic Dynamics and Transport in Fluids and Plasmas: Research Trends in Physics Series. Nueva York: American Institute of Physics. ISBN 0883189232.
- [144] Bennun, A. The Thermodynamic Inwardly Open System by Locally Decreasing Entropy Originates Life. viXra.org > Relativity and Cosmology > viXra:2104.0155 <https://vixra.org/abs/2104.0155> (2021-04-25).
- [145] Bennun, A. The Model of the Universe as Thermodynamics Inwardly Open System Flattened by the Velocity of Light. viXra.org > Relativity and Cosmology > viXra:2011.0016 <https://vixra.org/abs/2011.0016> (2020-11-02).
- [146] Grollier J., Querlioz D., Camsari K.Y., Everschor-Sitte K., Fukami S. and Stiles M. D. Neuromorphic spintronics. Nature Electronics. 3, 360-370 (2020).
- [147] Schuler A.L., Ferrazzi G., Colenbier N., Arcara G., Piccione F., Ferreri F., Marinazzo D. and Pellegrino G. Auditory driven gamma synchrony is associated with cortical thickness in widespread cortical areas. Neuroimage. 255, 119175 (2022 Jul 15).
- [148] Romera M. Vowel recognition with four coupled spin-torque nano-oscillators. Nature, 563, 230-234 (November 2018).
- [149] Abhronil Sengupta, Priyadarshini Panda, Parami Wijesinghe, Yusung Kim, Kaushik Roy. Corrigendum: Magnetic Tunnel Junction Mimics Stochastic Cortical Spiking Neurons. Sci Rep. 7:46894 (2017 Aug 29).
- [150] Bennun, Alfred. Book: Thermodynamics structuring of the universe. Editorial: Amazon (1 Febrero 2021) ISBN-13: 979-8706660116.
- [151] Bennun, A. Dynamics of the Hydrophilic to Hydrophobic Proteins and Enzymes Turnover in A. Bennun's Biochemical-Physics Neurotransmission Model for the Glycerol Assay of the Hydration Shell Dynamics on the Hydrophilic Structure of the Active Site of CF1-ATPase. Book Title: Advances in Chemistry Research (James C Taylor Editor) in Volume 47 Chapter 5, pages: 165-182. January 2019.

EL CEREBRO ESTRUCTURA LOS NIVELES DE MICRO A NANO DEL ESPACIO-TIEMPO  
EN SU FUNCIONAMIENTO COMO UN SISTEMA TERMODINÁMICO ABIERTO

<https://novapublishers.com/shop/advances-in-chemistry-research-volume-47/>

## ACERCA DEL AUTOR

Dr. Alfred Bennun Ph.D. es profesor emérito de bioquímica de la Universidad de Rutgers. Los objetivos de enseñanza del Dr. Bennun siempre han sido que los estudiantes alcancen la excelencia en su carrera y como futuros profesionales, creyendo que un profesor actúa como un puente entre las metas y aspiraciones de un estudiante y las metas de la institución docente para graduar científicos competitivos y productivos.

Rutgers, la universidad estatal de Nueva Jersey, ofrece un sistema de biblioteca de acceso abierto donde el lector interesado en las publicaciones anteriores del Dr. Bennun puede examinar más de 100 publicaciones en colaboración con sus estudiantes y 7 libros del Dr. Bennun. Logros: las publicaciones ofrecen un enfoque científico sobre la transducción de energía desde la Bioquímica y su integración con Cosmología, enfocados a la función cerebral desde la perspectiva Biofísica. Ingeniería, la energía atómica de los radioisótopos ligeros que emiten radiación beta (sin reacción en cadena) excita los cristales de centelleo para emitir luz para operar baterías eléctricas.