

---

## Estructura y función termodinámica del cerebro como sistema abierto autónomo

---

Dr. Alfredo Bennun  
Full Professor Emeritus of Biochemistry  
Federated Departments of Biological Sciences  
New Brunswick, Rutgers, The State University of New Jersey

### Abstract

Un modelo de evolución del cerebro humano debe basarse en la separación constitutiva de dos vías integradas: la de la sinapsis y los circuitos neuronales, a partir de múltiples astrocitos envolventes y sus intercambios. La función principal de las células gliales es la absorción de la ruptura de los puentes de H generada, similar al calor, del agua polimerizada que proporciona la energía de activación, acoplado al turnover de los cambios estructurales, entre las formas de enzima de hidrofóbica a hidrofílica. Al aumentar la actividad cinética rotacional y vibracional, en las moléculas individuales de H<sub>2</sub>O separadas, pero manteniendo una coherencia líquida, durante la circulación dentro de los astrocitos hasta que la presión es más baja en el órgano vomeronasal (VNO), permite la conversión de fase a vapor, equivalente a la disipación de entropía. La suma de la energía generada por los metabolitos y el consumo de los puentes de H permite que la termodinámica del cerebro respalde las relaciones entre las concentraciones de metabolitos y el potencial de acción electrogénica en estados disipativos, dentro de un sistema abierto. El ADN fetal libre de células (cffDNA, en inglés) de una desagregación evolutiva del bulbo olfatorio, todavía está presente como un epitelio olfativo, adaptado sensorialmente para feromonas, saliva y estímulo de respuestas conductuales por adenilato ciclasa (AC) para que cAMP se pueda insertar en el ADN. Es un proceso focalizado para crear neuronas diferenciadas por el lugar donde se inserta el cAMP, que crea circuitos neuronales específicos. El epitelio olfativo puede contener las neuronas con receptores 7TM para la saliva o las feromonas, llegando de la cavidad oral con sus axones cruzando el BBB. Esto permite la respuesta de cffDNA a través de la complejación de cAMP y la expresión de ARN mensajero en un polipéptido, que contiene una memoria transitoria, durante la crianza del bebé, como un portador molecular psicosomático de las necesidades emocionales y de comunicación de un recién nacido, para formar un nivel inconsciente, que diversifica las características emocionales individuales, acercándose a un nivel de personalidades anímicas, que cuando la edad permite un nivel consciente, podría ofrecer roles diferenciables para las influencias sociales, que permiten al cerebro auto-plasticidad como ser la alfabetización.

**Keywords:** VNO, dissipation of entropy, pheromones communication, psychosomatic, hypothalamic-adenylate cyclase, cAMP unzipping cffDNA, postnatal memory, psychosexual development complexes, unconscious, autism, oxytocin, feedback on brain evolution patterns.

### Introducción

El nivel de comunicación de feromonas de los animales es como una función integradora, mientras que aparece como una etapa de transición evolutiva en humanos. Antes del desarrollo de un sistema activo de voz-audición-atención-memoria-social-lenguaje, el sistema neuronal de los recién nacidos permite la memorización de la experiencia, a través del sistema de aroma-olor-caricia e intercambio de feromonas, mediante receptores de siete transmembrana (7TM), dendritas de neuronas con axones que cruzan el BBB como entradas sensoriales, pero no permiten el cruce de la adrenalina. La

caracterización de los receptores 7TM-AC del hipotálamo cerebral de rata [<sup>1</sup>], indicó que cAMP podría estar involucrado en la comunicación de feromonas.

El equilibrio cinético del AC-hipotalámico (AC) [EC 4.6.1.1] produce cAMP para abrir el ADN fetal libre de células (cffDNA, en inglés) a las rutas de memoria y su transducción en ARN mensajero (ARNm), de origen no-nuclear y no-heredable, portador psicossomático de muchas emociones como el miedo, el apego, etc.

El cerebro humano ha evolucionado a partir de un órgano olfativo mamífero, que permite en el corto tiempo una capacidad para la coordinación continua y el control muscular. En los humanos, el nivel de comunicación con feromonas permanece durante un tiempo prolongado hasta que podría ser reemplazado por una nueva memoria de recuperación audiovisual, a nivel consciente. Este contiene memoria de la etapa evolutiva previa como vestigios a un nivel subconsciente, que estructura los complejos psicossomáticos.

En la etapa de crianza, la creación de una memoria transitoria no podría ser el ADN nuclear de las neuronas de los circuitos neuronales.

Por lo tanto, el recién nacido conecta las funciones de comunicación aroma-olor-caricia como una memoria de nivel psíquico. Está claro que las señales químicas similares a las feromonas desempeñan un papel en la identificación de la descendencia y el reconocimiento de la madre y el placer de succionar.

La activación dependiente de feromonas del AC-hipotalámico interactúa con el cffDNA, originado a partir de las células del bulbo olfativo que nunca se desarrollan, como fragmentos entre 50 y 200 pares de bases de ADN, y liberado al plasma sanguíneo. cffDNA se vuelve cada vez más frecuente en circulación con la edad [<sup>2</sup>].

En la sangre materna cffDNA es variable, pero en promedio es del 10% del feto de 5-7 semanas de gestación, pero dos días después del parto ya no es detectable en la sangre materna [<sup>3</sup>].

La feromona y hormona transportada por la saliva-aire funciona como una comunicación molecular primitiva de reconocimiento y memoria, que refleja una etapa evolutiva previa, como señales para el eje hipotálamo-amígdala-hipófisis-suprarrenal. Además, el sistema responde como un sitio de retransmisión a la lengua de oxitocina.

La oxitocina es un neuropéptido liberado por la pituitaria posterior [<sup>4</sup>] en la circulación portal que aumenta la confianza y el vínculo social. Desempeña un papel en la reproducción sexual y el parto [<sup>5</sup>], el comportamiento materno y provoca excitación sexual, como besos entre amantes (saliva) o amamantamiento entre madre y bebé (leche). La señalización de oxitocina desencadena una respuesta conductual a la presencia de presas, depredadores y feromonas sexuales.

La unión de la oxitocina [<sup>6</sup>] y otras feromonas aparece como una memoria de comunicación olfativa entre la madre y su hijo, para una crianza y crecimiento saludables.

Por lo tanto, el origen de los complejos podría estar relacionado con la psicología freudiana de las etapas de desarrollo psicosexual: 1. la oral, 2. la anal, 3. la fálica, 4. la latente y 5. la genital. Esto relaciona la región de la libido con la respuesta de placer de acuerdo a la edad, con una zona erógena diferente del cuerpo del bebé.

El recuerdo del bebé del cuidado por parte de sus padres surgiría en una edad posterior como el origen de los complejos de Edipo y Electra, etc. Los niveles bajos de oxitocina, durante la crianza, podrían convertirse en una afección que conduzca a una enfermedad, como el autismo o la angustia reprimida y los sentimientos de enojo.

La evolución del cerebro ha sido condicionada y circunscrita por parámetros de la etapa de transición, ajustados por la crianza a la energía (contenido nutricional) y los intercambios emocionales. Esto se desarrolla en los complejos psicossomáticos, como el deseo de un niño del cuidado parental del sexo opuesto.

El VNO funciona como un mecanismo de radiador, disipando el calor capturado por la ruptura de los puentes de H, entre las moléculas de H<sub>2</sub>O que circulan más tarde. Astrocitos envoltentes de las neuronas transportan H<sub>2</sub>O independiente de adquirir la estructura microscópica estable hasta que se libera como un vapor al 5% del aire exhalado, evitando la reversibilidad del equilibrio y evitando un aumento de entropía.

Este enfoque termodinámico permite el aumento evolutivo en la eficiencia del cerebro de 1.6 kg para procesar un 30% del total de calorías ingeridas por el cuerpo, eliminando el agua-CSF gastada (pobre en contenido de puentes de H) por los astrocitos, manteniendo un estado casi-líquido a 36.6 °C.

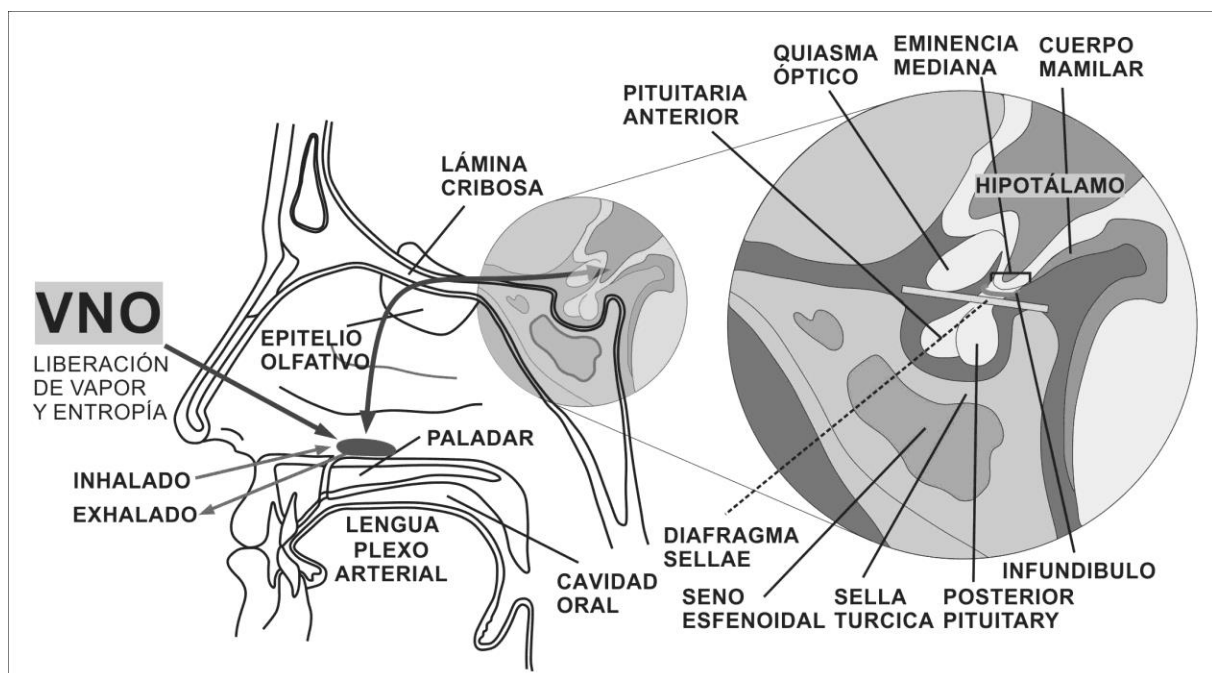
Los efectos de acción de masa por  $\text{Ca}^{2+}$  inhiben AC y activan el receptor de AMPAR permeable al calcio, durante el estado cerebral del sueño. Este estado de sincronía contribuye con circuitos en un estado frágil para la formación de memoria. Una expresión de sincronía anormal durante el sueño-vigilia se ha visto en la adicción a las drogas y los trastornos de la memoria.

Una dieta baja en calorías (o hambre) reduce  $[\text{ATP}^{4-}]$  y  $[\text{CaATP}]$ , ambos inhibidores del punto muerto activando AC, lo que eleva el cAMP como una señal molecular que impulsa la evolución adaptativa y confiere longevidad al hombre y a los animales.

Una técnica de ensayo de los niveles de cAMP podría proporcionar una prueba para manifestar disfunciones orgánicas. El análisis de oxitocina podría ser una prueba para el diagnóstico de autismo y disfunciones psicósomáticas, que podrían ser el resultado de un cuidado separado de los recién nacidos, durante el período de lactancia. Además, para crear un sustituto comercial adecuado de la leche materna, puede requerirse la adición de feromonas que pueden contribuir a potenciar un comportamiento ulterior deseable.

### La actividad sensorial de las neuronas que cruzan BBB condicionando el inconsciente

La comunicación del aroma del recién nacido con feromonas podría caracterizarse como un origen a nivel molecular de la memoria que persiste como complejos psicósomáticos. Los axones de las neuronas, llamados nervio craneal cero (CN 0), se proyectan en el epitelio olfativo humano (no detectable como órgano *per se*, como es el caso de los animales). La saliva o las feromonas entrantes se unen a las dendritas de las neuronas que muestran receptores 7TM en la cavidad oral con axones cruzados BBB, sin transferir la adrenalina, para permitir que AC estimule la respuesta del eje HTPA.



**Figura 1:** El VNO consiste en un par (dos ranuras), permite que el cerebro disipe la entropía, que se encuentra en tabique nasal, en la base de la cavidad nasal, ubicado justo encima del techo de la boca (el paladar duro) (al liberar el CSF agotado de puentes de H que escapan de la cavidad oral como vapor que conforma un escape para el calor generado de entropía) y su epitelio funciona como un tejido esponjoso, intercambiando líquidos u olores. El eje hipotalámico-adrenal (HTPA) muestra un *bed nucleus* de la *stria terminalis*, que sirve como un sitio de retransmisión de una vía de salida principal de la respuesta de la amígdala, que a una amenaza responde con ansiedad. La oxitocina que actúa en el sistema de dopamina mesolímbico promueve el enfoque social, en contextos sociales positivos. **Fosa hipofisaria en la cavidad, Sella Turcica:** cubierta por una extensión plana de la *dura mater* (*diafragma sellae*), con un orificio circular, que permite el paso vertical del tallo pituitario, las arteriolas de conexión (plexo) alcanzan la lengua.

Las neuronas que cruzan el BBB se activan mediante la unión de ciertas sustancias químicas a sus receptores acoplados a proteínas G: expresan receptores de tres familias, llamadas  $V_1R$  [7] [8] [9],  $V_2R$  y  $FPR$  [10] [11]. Las especies de mamíferos codifican genes de receptores acoplados a la proteína G de siete transmembrana (7TM), que funcionan para identificar odorantes, feromonas y hormonas salivales [12], que se caracterizan por la transcripción y expresión del neuroepitelio sensorial.

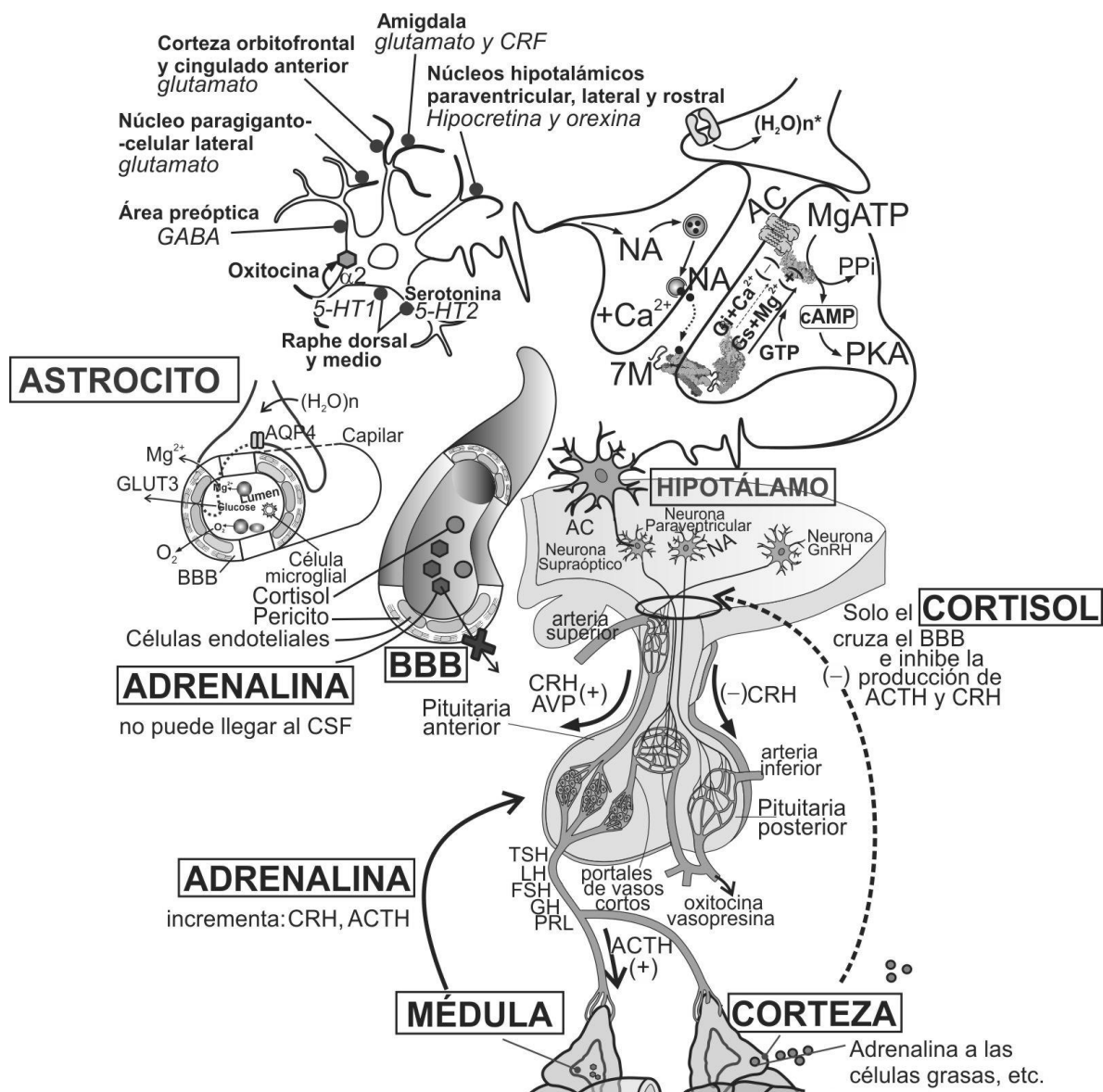
Los cambios fisiológicos de los equilibrios múltiples, sobre AC, permiten un predominio de señalización de  $Mg^{2+}$  sobre  $Ca^{2+}$  o viceversa, conectándose con la inhibición de  $Ca^{2+}$  de AC, permitiendo la activación concurrente del receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA).

AC de la hipófisis responderá formando el complejo cAMP-Mg-cffDNA, en las primeras etapas de una memoria condicionada del recién nacido, de vinculación emocional con sus padres.

### **Activación del adenilato ciclasa-hipotalámico de la secreción del eje HTPA conecta las arteriolas pequeñas de la lengua del portal para la respuesta de liberación hormonal a las feromonas entrantes detectadas por el epitelio olfativo**

El aislamiento del AC cerebral de la rata y la caracterización de su capacidad de respuesta de neurotransmisores permitieron evaluar un posible papel de la enzima en los procesos de memoria dependientes de cAMP. La activación por noradrenalina (NA), cuando  $Mg^{2+}$  está en exceso del sustrato, de un AC aislado del cerebro, se informó para la corteza, el cuerpo estriado y el hipotálamo [13].

La enzima se relaciona con una red de tejidos [14] que apoyan la actividad cerebral [15] en su respuesta común a la modificación por cambios en la concentración de metabolitos quelantes de  $Mg^{2+}$  iónico libre (no quelado).



**Figura 2: Acoplamiento integrador iónico-metabólico del sistema neuronal HTPA.** El receptor acoplado a proteína G (GPCRs) intercambia su unión a GDP inactivo por GTP activo (intercambio GDP/GTP) por acoplamiento de receptor NA a AC. La captación de neuronas y el ciclo estequiométrico que invierte la reacción de glutamato sintasa apoy a la liberación de glutamato (Glu), activando el receptor postsináptico de N-metil-D-aspartato (NMDA) y la proteína del canal iónico. En el astrocito, GLU liberado sinápticamente es transportado conjuntamente con Na<sup>+</sup> por la ATPasa de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> que consume un ATP a cambio de K<sup>+</sup> extracelular. Estos diversos efectores son responsables de la respuesta de AC de las funciones de señalización de cAMP que incluyen el control del metabolismo, la transcripción génica y la actividad del canal iónico. En muchos casos, estas funciones son moduladoras, ya que cAMP a menudo actúa para ajustar la actividad de otras vías de señalización y, por lo tanto, tiene un papel central que desempeñar en la conversación cruzada entre las vías de señalización. Esta función moduladora es particularmente evidente en el caso de la señalización de Ca<sup>2+</sup> en las células neuronales y musculares para controlar los canales iónicos dependientes de voltaje finamente sintonizados para regular muchos aspectos de la transducción de señales y su efecto de disfunción en varios trastornos [16] [17].

## Cognición y Memoria

El origen de la cognición y la memorización podría ser el resultado de la comunicación por aroma-olor-caricia postnatal de los bebés humanos. Los fragmentos degradados de ADN fetal libre de células (cffDNA) liberados al plasma sanguíneo no podrían corresponder con una expresión característica del ADN genético en los núcleos, que es transmisible a la progeñe.

Este último, no se transfiere por mecanismo hereditario, como sería el caso de la telaraña del arácnido. Esto implicará la duplicación de ADN preservado en los núcleos neuronales, desde donde,

según la genética debería haber sido, un marcador transmitido por sucesiva generación. El condicionamiento podría, por otro lado, implicar memoria anticipatoria, para el apetito que está presente como un reflejo. La respuesta de reflejo condicionamiento descrita por Pavlov usando los estudios experimentales de perros.

En los animales, el órgano olfativo integra una memoria, lo que permitió a su descendencia alcanzar el autocuidado, en poco tiempo.

En el humano recién nacido, la estructura residual de la eliminación evolutiva del sentido olfativo permite que una memoria no pueda coordinar los músculos. Este proceso requiere un largo período de cuidado parental, antes de alcanzar la estructura cerebral de los circuitos neuronales, capaz de soportar la interacción muscular y el desarrollo a través de un lenguaje cognitivo visual y auditivo.

### **La función del eje astrocitos-órgano vomeronasal para la liberación de vapor**

El agua disipada con puentes de H a través del sistema de astrocitos eventualmente podría llegar al órgano vomeronasal humano (VNO) [18] [19].

La evidencia sugiere que el aumento de la complejidad morfológica de los astrocitos que ha ocurrido dentro de la filogenia de los primates puede aumentar la función cognitiva [20].

Las células gliales (astrocitos) [21], a razón de 50:1 por neurona, son las células más numerosas del sistema neuronal. Un solo astrocito podría contactar hasta con 2 millones de sinapsis [22] [23]. Los astrocitos envueltos alrededor de las neuronas utilizan los espacios perivasculares, formados por los pies vasculares de los astrocitos.

El sistema glifático tiene el papel de mantener la homeostasis del sistema nervioso central, a través del contacto extenso con los capilares cerebrales que absorben calor, durante las respuestas de activación neuronal [24] que disipan la entropía fuera del sistema.

Los astrocitos radiales entre la materia gris y la pia se comunican con el CSF para formar parte de la barrera hematoencefálica (BBB). Liberan glutamato, D-serina, GABA y ATP a las neuronas. Los astrocitos expresan transportadores de glutamato, canales de  $K^+$  y canales de agua, lo que les permite contribuir al mantenimiento de la homeostasis del glutamato, la homeostasis del potasio y la homeostasis del intercambio de agua con los puentes de H, respectivamente [25].

### **El control del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en la red metabólica psicosomática**

La caracterización de la sobre-estimulación del sistema NA-enzima AC (7TM-AC) del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HTPA) podría activar la respuesta de lucha o huida.

El incremento de la adrenalina y el cortisol cambia el metabolismo del cuerpo, en la dirección de agotar las reservas metabólicas como las grasas y liberar aminoácidos de las proteínas por la adrenal para sostener la gluconeogénesis.

La adrenalina no puede cruzar la barrera hematoencefálica, para actuar por retroalimentación inhibitoria de su secreción, en los estados metabólicos y funcionales homeostáticos del cerebro. La evolución cerebral adaptativa puede explicar la falta de retroalimentación por adrenalina, como una restricción a la señalización, que permite el dominio del cerebro, sobre su red de tejidos con contribución metabólica.

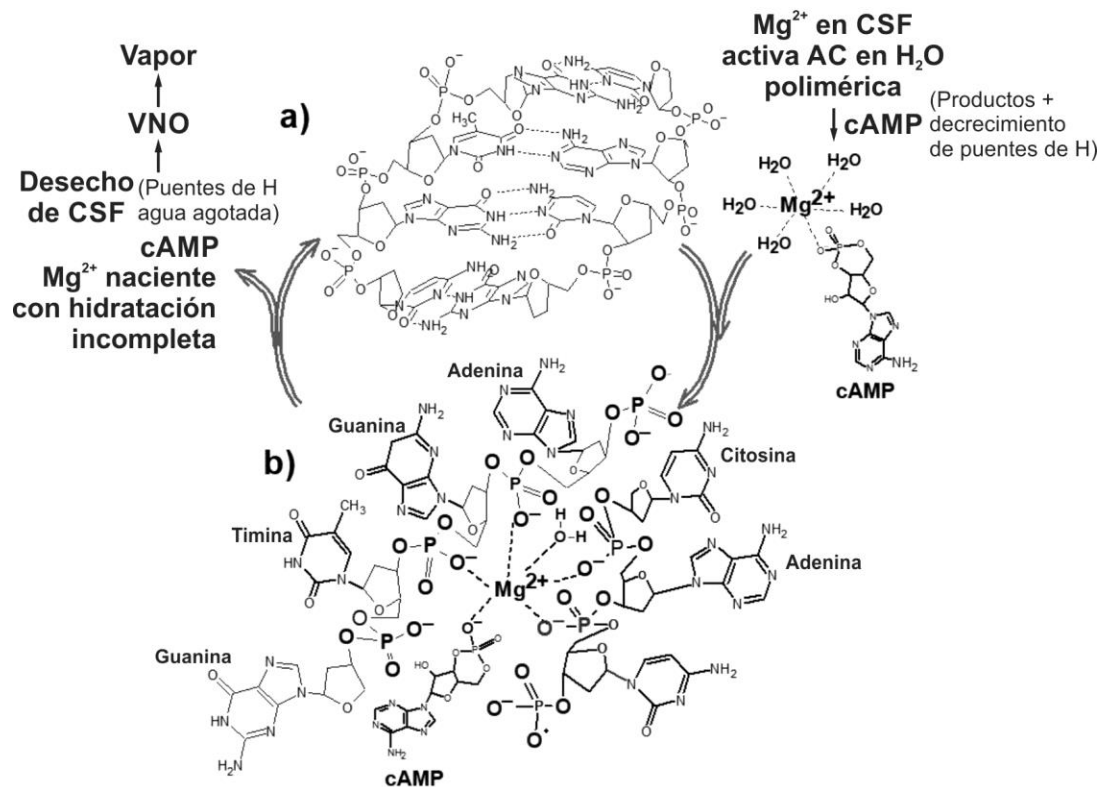
Una perspectiva molecular podría explicar la ventaja de asignar al cerebro un control incuestionable, para maximizar los esfuerzos organizmales requeridos para la supervivencia. Este patrón cerebral de control emocional, sobre las funciones de soporte metabólico, puede participar en las bases psicosomáticas del inconsciente.

### **Activación por feromonas del adenilato ciclasa hipotalámico y cAMP abriendo las cadenas dobles del cfDNA**

Esta conjetura contó con el respaldo experimental de muchos laboratorios y se ha generalizado con éxito como modelos vinculados con el comportamiento-cAMP [26] [27] [28] [29] [30]. Adrenalina se

acopla al sitio activo en AC está acoplado a receptores 7TM de proteínas G activados por un ciclo GTP. Los largos axones de las neuronas del locus-coeruleus liberan noradrenalina (NA) en las uniones sinápticas para la percepción sensorial integrativa entre muchas regiones cerebrales. La activación de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa libera  $\text{Mg}^{2+}$  naciente, al disminuir  $[\text{ATP}^4]$ , lo que tiene un efecto inhibitorio sobre AC.

La captura de  $\text{Mg}^{2+}$  naciente de agua de las capas de hidratación de los iones menos fuertes disminuye los tamaños de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , ajustando ambos a sus canales, permitiendo a través de la membrana los efectos del tamiz, lo que confiere un patrón específico a la longitud de onda del potencial de acción. NA activada-AC (no confundir con la adrenalina, que no está presente en el cerebro), se encuentran en el sistema del locus-coeruleus [6].



**Figura 3. Mecanismo fisiológico para el ajuste químico de cAMP en la estructura que abre la cadena doble de cfDNA and localizado para abrir ADN.** a) Secuencia de las dos cadenas atraídas para coincidir en una doble cadena con simetría rotacional de ADN en el cerebro mismo. b) el mecanismo de cAMP abriendo la estructura de doble-cadena del ADN, posicionando externamente las bases de purinas y pirimidinas. Mg-cAMP se une al ion  $\text{Mg}^{2+}$  pentahidratado. Este último se coordina entre ambas cadenas, a través del oxígeno negativo de los grupos fosforilos, en ambas cadenas principales, formadas por el patrón repetido de azúcares y el de cAMP [6, 14]. La expresión del ADN se produce mediante la función de transcripción, en la que el emparejamiento de tres bases permite reconocer para una síntesis específica de mRNA.

La técnica de tratamiento no fisiológico de calentar el ADN a  $65^\circ\text{C}$  permite que las cadenas de ADN se separen para la transcripción, que se usa experimentalmente. El cAMP-Mg-DNA actúa como un proceso fisiológico porque puede lograr una apertura local de la doble cadena mediante la inserción de 3'-5'cyclicAMP a través de la configuración cíclica de su oxígeno fosforilo cargado negativamente, para enfrentar el  $\text{Mg}^{2+}$  hexahidratado y permitiendo que las cadenas de ADN giren para que los grupos de purina y pirimidina miren hacia afuera.

La figura 3 muestra que los grupos fosforilo de la abertura en el ADN ahora se enfrentan con su oxígeno cargado ( $\text{O}^-$ ) al interior para unirse coordinadamente a  $\text{Mg}^{2+}$  [31]. La proteína activadora del catabolito (CAP) funciona uniéndose en presencia de los promotores alostéricos y mejora la capacidad de la holoenzima de la ARN polimerasa (RNAP) para unirse e iniciar la transcripción [32]. La activación de la adenilato ciclasa estimulada por  $\text{Mg}^{2+}$  da como resultado la producción de cAMP, que en el líquido cefalorraquídeo (CSF) del recién nacido descomprime el ADN libre de células (cfDNA) y el ADN fetal libre de células (cffDNA), para la producción de ARN mensajero en las

células gliales de la cortical, hipocampo y médula espinal. Las respuestas a la oxitocina, liberada de los resultados de la hipófisis posterior en el desarrollo de la memoria de unión.

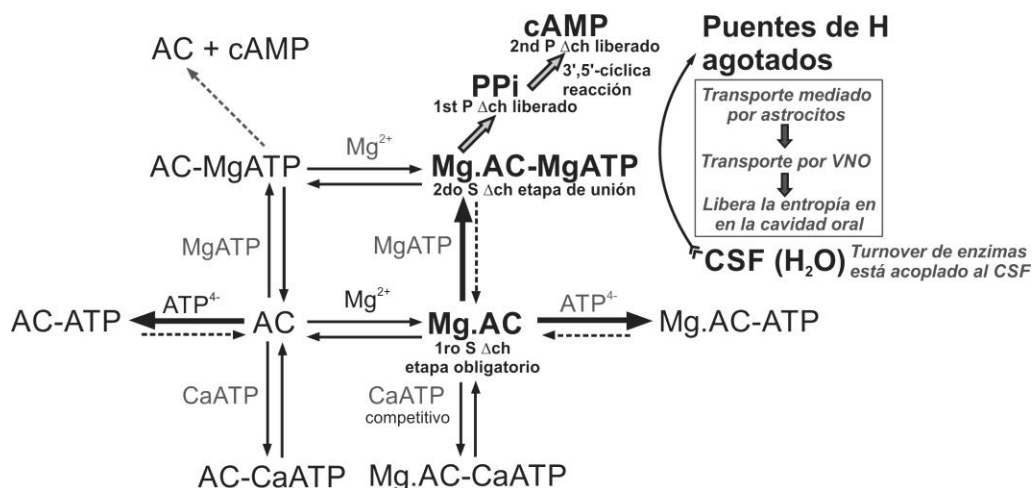
El cfDNA es de las células del vestigio fetal originadas de un bulbo olfativo nunca configurado.

El cfDNA que circula en la sangre materna se origina a partir de células desprendidas de micropartículas de trofoblastos placentarios [33], desaparece después de dos horas desde el parto. Los objetivos de diagnóstico prenatal en el análisis de cfDNA muestran correspondencia con el gen responsable de la proteína Y de la región determinante del sexo (SRY) en el cromosoma Y y la secuencia DYS14 [34] [35].

### Equilibrio iónico que controla los efectos de $\text{Ca}^{2+}$ para una inhibición simultánea de CaATP de la adenilato ciclasa y la activación del receptor AMPA

Drummond et al., 1971, Johnson y Sutherland, 1973, muestran que la capacidad de respuesta de AC a la estimulación con adrenalina de las células grasas a noradrenalina (NA)-AC-activada-cerebro o el hipotálamo basal-AC [13] se controla mediante el requisito obligatorio de iones  $\text{Mg}^{2+}$  superior a la participación en la formación de sustrato. La señalización de cAMP y  $\text{Ca}^{2+}$  determina la amplitud, fase y período de los ritmos circadianos [36]. Caracterización cinética de la respuesta hipotalámica de adenilato ciclasa a las liberaciones de  $\text{Ca}^{2+}$  para activar la neurotransmisión de glutamato. La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) producida en los núcleos de Raphe ubicados en el tronco encefálico, podría inducir un aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  y reducir el aumento de cAMP, lo que indica un diálogo cruzado entre las vías de  $\text{Ca}^{2+}$  sensible a 5-HT y cAMP [37].

La capacidad de respuesta de AC a la estimulación por hormonas o neurotransmisores está controlada por un requisito obligatorio de  $\text{Mg}^{2+}$  que excede al que participa en la formación del sustrato [38]. El hallazgo de que  $\text{CF}_1\text{-ATPasa}$  requiere  $\text{Mg}^{2+}$  para unirse a la membrana y reconstituir las propiedades alotópicas [39] sugiere una participación obligatoria similar de  $\text{Mg}^{2+}$  en la formación de un complejo receptor hormonal 7TM- $\text{Mg}^{2+}$ -AC [40]. Por lo tanto, el mecanismo RARE BiBi predice que las hormonas aumentarán  $h(\text{MgCl}_2)$  de basal = 2.6 a 4, porque  $\text{ATP}^{4-}$  y AC son ligandos competitivos de  $\text{Mg}^{2+}$  para formar un complejo AC- $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ -AC- $\text{MgATP}$ . Un parámetro de saturación de AC adicional de NA se suma a un valor  $n$  más alto. El experimento descrito aquí se ha restringido para caracterizar la cinética basal de la enzima solamente, sin interacción hormonal con el receptor hormonal y una integración dependiente de  $\text{Mg}^{2+}$  con la membrana, para evitar una mayor complejidad de equilibrio.



**Esquema 1.** RARE BiBi (2 sustratos y 2 productos) ordenó la unión (macro mecanismo) de adenilato ciclasa incluyendo  $\text{ATP}^{4-}$  y CaATP como inhibiciones de punto muerto. La aplicación de los estudios de tasa inicial para  $\text{Mg}^{2+}$  podría suponerse igualmente válida para  $\text{Mn}^{2+}$ .  $\text{S}_1 = \text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{S}_2 = \text{MgATP}$ ;  $\text{P}_1 = \text{Ppi}$  (pirofosfato);  $\text{P}_2 = \text{cAMP}$  (3', 5'-monofosfato de adenosina cíclico);  $\text{E} = \text{AC}$ ;  $\Delta\text{ch}$  = cambio conformacional. Estas son pruebas de sistemas cerrados, pero actúan fisiológicamente con la liberación disipativa de sistema abierto. Si AC se inhibe el turnover desaparece y el acoplamiento disipativo de puentes de H también.

Las constantes de equilibrio se pueden medir en un tubo de ensayo, pero el acoplamiento de una reacción disipativa de los puentes de H favorece el no equilibrio con el consumo continuo de sustrato y productos, porque el sistema se abre; tales sistemas expulsan el calor y la entropía. Sin embargo, la inhibición de  $\text{Ca}^{2+}$  de la enzima AC inhibe el *turnover* y el consumo de los puentes de H. Persistirá el acoplamiento del consumo de puentes de H en otras enzimas.

El acoplamiento de CSF por pérdida de puentes de H por *turnover* de AC de hidrofílico a hidrofóbico, transportado por astrocitos y mediado por VNO se disipa del sistema abierto y permite la disipación de entropía.

El mecanismo RARE BiBi muestra una dependencia de segundo orden de la concentración del sustrato:  $\text{Mg}^{2+}$  tiene que unirse primero para activar el sitio de unión para MgATP.

Posteriormente se forma un 3',5'-cíclico, para producir cAMP y se liberan PPI. Los pasos secuenciales que se forman mediante cambios conformacionales de los sitios de unión obligatorios para  $\text{S}_1$ , permitiendo la unión de  $\text{S}_2$ , y cambios conformacionales específicos para el primer producto, la liberación de PPI antes del ciclo y después de la liberación del segundo producto, cAMP.

El esquema 1 representa la sincronización de la cinética molecular que impide la reversibilidad microscópica, ya que no podría asimilarse conceptualmente como una sola puerta, que solo podría permitir el tránsito en ambos sentidos. El esquema se ilustra como una similitud con los puntos de entrada y salida de una torre submarina dos escotillas: primero abierto y segundo cerrado, entrar y primero cerrado y segundo abierto. Por lo tanto, la irreversibilidad microscópica resulta del *turnover* de enzimas entre sus formas hidrofílicas e hidrofóbicas. El *turnover* en la renovación de la conformación de proteínas está respaldado por la energía de activación de los puentes de H rotos, del agua polimérica en el líquido cefalorraquídeo (CSF), la conversión en aguas residuales, un agotamiento de los enlaces de coordinación entre las moléculas. Los astrocitos podrían mantener el estado residual del agua en estado líquido hasta su liberación como vapor al exterior del sistema, equivalente a la disipación de entropía.

AC muestra un mecanismo RARE BiBi con inhibidores de muerte del sitio activo:  $\text{ATP}^{4-}$  y Ca-ATP. Alternativamente, una disminución en los metabolitos quelantes ( $\text{ATP}^{4-}$ ) disminuye CaATP, activando fuertemente la activación de las vías mediada por AC y dependiente de cAMP para las afirmaciones de la memoria. El *turnover*, con la liberación de  $\text{Mg}^{2+}$  de la E como un ión de  $\text{Mg}^{2+}$  naciente adquiere una carga intrínseca más fuerte.

Los efectos de metales divalentes y/o  $\text{ATP}^{4-}$  (en exceso de su participación en la formación de complejos) se determinaron a partir de los valores de afinidad aparente correspondientes y se obtuvieron las siguientes constantes cinéticas:  $\text{Mg}^{2+}$  ( $\text{Mg}_T$ ) puede desplazar fácilmente  $\text{Ca}^{2+}$  de ATP. El equilibrio favorece que el  $\text{Mg}^{2+}$  pueda desplazar fácilmente el  $\text{Ca}^{2+}$  del ATP y reducir la concentración de CaATP. Dado que  $K_a(\text{MgATP}) = -20 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ ,  $K_i(\text{ATP}^{4-}) = 0.27 \text{mM}$ ,  $K_a(\text{CaATP}) = -9 \times 10^3 \text{M}^{-1}$ ,  $K_i(\text{CaATP}) = 0.015 \text{mM}$ . Se demostró que  $\text{ATP}^{4-}$  y CaATP compiten por el sitio activo de la enzima.

### **Acoplamiento del consumo de puentes de H para el *turnover* de proteínas/enzimas**

El agua con puentes de H gastados en el líquido cefalorraquídeo (CSF) está en estado líquido a  $36,6^\circ\text{C}$  porque el puente de H entre las moléculas se ha roto, permitiendo un estado de transición en el que la estructura interna (intrínseca) de la molécula de agua misma ha absorbido las vibraciones y energía cinética rotacional. Esto permite un estado agregado, hasta que el espacio permita la energía traslacional que caracteriza el estado de vapor. En física, el fenómeno se describe como un estado de transición de segundo orden que se independizó de la estructura microscópica. En un laboratorio es bien sabido que el agua destilada y condensada es altamente activa (exceso de energía en las moléculas individuales) y debe estacionarse durante 24 horas, antes de que el ajuste entre las moléculas de agua permita su estado de puentes de H completo.

Acercarse a un espejo en la boca, una prueba de condensación de signos vitales, permite detectar un 5% de vapor presente en la respiración, para hacerse evidente. El *turnover* termodinámico para una liberación de aguas residuales fuera del sistema, mantiene un estado disipativo característico de los sistemas abiertos. Por lo tanto, evita una inversión del flujo metabólico y, por lo tanto, conserva la

energía capaz de soportar el *turnover* de la capa de hidratación de iones y proteínas, lo que mantiene el potencial de acción de la membrana celular.

Los capilares sangre-cerebro liberan metabolitos a la interface del CSF con células gliales. Los productos tóxicos en el CSF se pueden transportar a través de las células de astrocitos, pero se eliminan por el sistema venoso.

Los astrocitos a través de la función de circulación rápida como radiador podrían evitar que el cerebro pueda absorber la entropía del 30% de las calorías totales ingeridas por los individuos.

### Termodinámica del *turnover* diario del líquido cefalorraquídeo (CSF)

Termodinámicamente, un medio de solvatación del donante, como CSF, podría calcularse sobre la base de un valor de *turnover* de 500 ml de CSF, que podría expresarse como 27.77 H<sub>2</sub>O mol, considerando un valor promedio de 2.3 mol puente de H por mol de H<sub>2</sub>O y -2.6kcal por mol de puente de H.

$$\text{Energía} = 27.77 \text{ mol H}_2\text{O} \frac{2.3 \text{ mol H-bond}}{1 \text{ mol H}_2\text{O}} \frac{-2.6 \text{ kcal}}{\text{mol H-bond}} = -166 \text{ kcal}$$

Fuera del cuerpo, el agua agotada de puentes de H al enfriarse se regenera en clúster de agua porque es un proceso termodinámico favorable.

Las membranas epiteliales con un exterior y un interior confieren las propiedades de los sistemas abiertos, porque los puentes de H agotados del agua en el CSF no tienen tendencia a agregarse, pero al ingresar en el tejido esponjoso del paladar se separan rápidamente en moléculas individuales y se evaporan. Por lo tanto, el aire exhalado en adultos de aproximadamente 6 litros por minuto tiene una contribución de vapor del 5% del proceso de conductancia de VNO de los puentes de H agotados del agua en el CSF; estos muestran la conducción a la disipación de entropía.

La extracción de ADN dependiente de Mg de cAMP da como resultado un complejo cAMP-Mg<sup>2+</sup>-ADN abierto para la regulación de la expresión de cffDNA en el recién nacido, plasticidad dependiente de la memoria, y eventualmente, un circuito de memoria en el crecimiento podría formarse para operar por mucho tiempo memoria a largo plazo. Los eritrocitos son portadores de cGMP para completar la señalización de cAMP [41].

La capa de hidratación del Mg<sup>2+</sup> naciente permite capturar moléculas de agua de la esfera de hidratación de Na<sup>+</sup> y reemplaza esta pérdida por la captura de H<sub>2</sub>O de la esfera de hidratación de K<sup>+</sup>. La secuencia permite los efectos del tamiz, necesarios para activar la bomba electrogénica y el potencial de la membrana neuronal.

No ha habido mucho progreso antes de este informe sobre la estructura complementaria del complejo cAMP-Mg-ADN para descomprimir la doble hélice, ignorando que existe la necesidad de relacionar el efecto bien conocido de cAMP vías de afirmación para estructurar circuitos neuronales de memoria.

Se ha demostrado que Mg<sup>2+</sup> es necesario para la específica unión de cAMP a la doble cadena del ADN que contiene la secuencia CRE (figura 3).

El producto de la activación de AC es cAMP, que se correlaciona con el papel central del sustrato enzimático. Por lo tanto, las reacciones de cAMP con Mg<sup>2+</sup> y agua dan como resultado la descompresión del ADN a través de la formación del complejo Mg<sup>2+</sup>-cAMP-DNA. CREB (cAMP responsive element binding protein, en inglés) se propuso en 1987 como un factor de transcripción sensible a cAMP que regula el gen de somatostatina [42].

NA (noradrenalina) liberada por los largos axones en las uniones sinápticas de las neuronas del locus-coeruleus, también contribuye a la regulación adicional de AC, conectando regiones cerebrales a un mismo evento, alcanzando una comprensión más abarcativa.

## Discusión

### **Rol central del cAMP para la regulación e integración de la respuesta hipotalámica y la memoria a través de la abertura del ADN**

La oxitocina producida por el hipotálamo, almacenada y secretada por la glándula pituitaria posterior actúa como neurohipofisario/neuromodulador de la intimidad, el sexo y la reproducción. Se libera en grandes cantidades después de la distensión del cuello uterino y el útero durante el trabajo de parto, lo que facilita el nacimiento, la unión materna y, después de la estimulación de los pezones, la lactancia [43].

Las neuronas del locus coeruleus por el efecto de NA que actúa simultáneamente entrelazando eventos observados por diferentes regiones cerebrales condujeron al reconocimiento del equivalente molecular para el eje psicosomático y su impacto en muchos problemas sociales.

Un mecanismo que separa las emociones a largo plazo (LTM) de las memorias a corto plazo (STM), también llamado memoria de trabajo, puede no requerir vías totalmente independientes. Ambos podrían operar desde el proceso de mediación CREB de acumulación de información transducida en péptidos. Este último, podría codificarse selectivamente. La selección natural puede no adjudicar patrones neuronales duraderos, a partir de experiencias de crianza, para permitir luego como adulto una reorganización cerebral más abarcativa y evitar las compulsiones animales de un reflejo condicionado descrito por Pavlov, que en humanos si está presente como compulsivo, estará restringido por la evolución del impacto social.

Los genes están involucrados en la síntesis de péptidos de oxitocina y otras hormonas, que favorecen la reflexión en los humanos, permitiendo adaptación cultural, que opera para controlar las respuestas de los humanos a la secreción instintiva de hormonas, que requieren represión social como el comportamiento de feminicidio.

La memoria de trabajo podría expresarse porque las condiciones emocionales conducen a estimular la expresión génica constitutiva de los receptores de reconocimiento de oxitocina. La oxitocina se pudo medir en muestras de saliva. En las espinas y/o dendritas, la unión de  $Mg^{2+}$  estimula el receptor ocupado por oxitocina para una liberación rápida de la respuesta de feromona.

Los déficits olfativos sociales en ratones sin el gen de oxitocina [44] [45] se rescatan con la inyección de oxitocina en bulbos olfativos de rata. La oxitocina-ARNm ha demostrado ser altamente expresada en el núcleo paraventricular humano del hipotálamo, el área hipotalámica lateral y el núcleo supraóptico [46].

El aumento de ARNm en la región del epitelio olfativo humano puede ser vestigial, ya que el olfato no es tan importante para la identificación específica humana, en comparación con la mayoría de los otros mamíferos debido a la especialización de especies.

La secreción de retroalimentación de la oxitocina está controlada por la liberación de  $Ca^{2+}$  que se espera que sea un recurso terapéutico potencial para los síntomas sociales centrales del trastorno del espectro autista (ASD), ya que este neuropéptido puede modular el comportamiento social y la cognición humana [47]. La oxitocina interactúa con las vías neuronales respondiendo a estímulos motivacionales relevantes y al sistema de dopamina [48] [49] [50] [51] [52], el ansia de oxitocina induce una respuesta agresiva al abandono como la violencia de género [6].

La retroalimentación de la dopamina a través de la conexión del sistema portal con el tejido esponjoso del plexo de la lengua es una recompensa propia para muchos deportes de riesgo, condicionando el nivel inconsciente y consciente, que es esencial para el movimiento voluntario y la cognición. Esta mejora los resultados de tratamientos en recién nacidos con sospecha de falta de oxígeno durante el parto, también regula la motivación y el sistema de recompensas, relacionado con el amor a través del deseo.

### **Contribución termodinámica de los puentes de H a los estados disipativos del sistema abierto**

Un modelo de inclusión mutua opera durante la transición de las formas Oxi a Deoxi de Hb. Por lo tanto, la dinámica conformacional por sus formas hidro- a deshidro-, podría liberar  $O_2$  y  $Mg^{2+}$  para un

flujo de materia y energía, durante la función de irrigación arterial del sistema neuronal-astrocito-sangre del cerebro.

La cinética de la adenilato ciclasa (AC) cerebral tiene una alta actividad basal que, analizada por un mecanismo RARE BiBi (esquema 1), muestra un exceso obligatorio de  $Mg^{2+}$  ( $S_1$ ), sobre Mg-ATP ( $S_2$ ) antes de la unión de  $S_2$ , lo que indica que se requiere  $Mg^{2+}$  para configurar un sitio para la unión de MgATP.

El *turnover* de la enzima libera  $Mg^{2+}$  de la E como un ión naciente ( $n-Mg^{2+}$ ), que muestra una carga intrínseca más fuerte. La reversibilidad microscópica se restringe al acoplar el líquido cefalorraquídeo (CSF) que contiene agua polimerizada a la pérdida de puentes H que eventualmente se liberan como vapor, como un mecanismo de disminución de la entropía.

Un ciclo de GTP está acoplado al sitio activo de noradrenalina (NA). La adrenalina no está presente en el cerebro; tiene funciones separadas como un aumento de la frecuencia cardíaca y la preparación del cuerpo para el estrés. NA es liberado por los axones largos de las neuronas  $8.6 \times 10^4$  del locus coeruleus en las uniones sinápticas que activan la AC para las áreas de percepción sensoriales integradas para una función de memoria abarcativa de los eventos. Debido a la barrera hematoencefálica (BBB), la noradrenalina desempeña papeles separados para la AC cerebral que la adrenalina para la AC corporal.

La falta de acceso a la adrenalina a CSF por parte del BBB evita una retroalimentación negativa para el control homeostático metabólico del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HTPA). Por lo tanto, permite la persistencia del estímulo de estrés, actuando sobre el hipotálamo. Esto aumenta la liberación de orexinas A y B. La orexina-A es capaz de estimular las células adrenocorticales para secretar cortisol. Éste conduce a un aumento constante de cortisol y, por lo tanto, se convierte en la principal hormona del estrés.

La activación de la bomba de  $Na^+/K^+$ -ATPasa, al disminuir  $ATP^{4-}$ , libera el ion  $Mg^{2+}$  con un efecto activador en la AC.

Mg-cAMP y Mg-cGMP (transportado por los eritrocitos) controlan la expresión fisiológica del ADN cerebral. Se espera que estos contribuyan a la comprensión de la plasticidad, y su relación con la respuesta al aprendizaje, mediante la creación de circuitos neuronales, que caracterizan la memoria. El estrés mediado por el aumento de la secreción de adrenalina, generalmente muestra un patrón de hiperfunción seguido de hipofunción, que cuando el órgano estresado es el cerebro, podría estar asociado con una sintomatología de ansiedad persistente seguida de depresión.

Bajo estrés prolongado, la síntesis de nueva AC puede no coincidir con la tasa de disminución inactivatoria de AC dependiente de NA. La viabilidad de las sinapsis funcionales puede controlarse mediante la velocidad de síntesis de las proteínas, que forman los sitios de los receptores hormonales y/o la propia AC, frente a la tasa de inactivación o destrucción de la AC.

Podría producirse una restricción en la aleatoriedad de la evolución, desde la señalización sensorial para la evolución de la respuesta independiente hasta la comunicación hormonal de feromonas o saliva por los receptores 7TM proteínas G, activando AC hipotalámica. El cAMP producido podría formar el complejo cAMP-Mg-cffDNA transcrito en el ARN mensajero, modulando la plasticidad cerebral actuando como una retroalimentación sobre la evolución cerebral, capaz de superar la aleatoriedad o los patrones heredados, pero adaptando la red del circuito neuronal en desarrollo para una mayor capacidad cognitiva y social-familiar.

## Conclusiones

ADN fetal libre de células (cffDNA) aparece como una desagregación evolutiva del bulbo olfativo. El cAMP hipotalámico que descomprime el ADN, para la transcripción como ARN mensajero, actúa como portador de las necesidades emocionales del eje sensorial olfativo en el inconsciente, durante la lactancia. La función del cerebro humano tiene una separación constitutiva y funcional de los parámetros integrados: el de la sinapsis y los circuitos neuronales, de sus envoltentes múltiple astrocitos y sus intercambios.

El cerebro funciona como un sistema abierto termodinámico, para la suma de la energía generada por los metabolitos y el consumo de puentes de H. Por lo tanto, apoya el potencial de los estados

disipativo, por encima de sus relaciones de equilibrio de las concentraciones de sustratos y de productos enzimáticos, y de los potenciales de acción electrogénicos.

La retroalimentación emocional de auto recompensa podría diferenciar anímicamente a la mayoría de las personas, lo que a nivel psicoanalítico manifestará tendencias diferentes de aptitud social. Las contribuciones pueden ser modificadas por la alfabetización, como se muestra en la interconectividad de diferentes áreas del cerebro. Esto último restringirá la aleatoriedad de la evolución cerebral, permitiendo la mejora de los vínculos afectivos y de las influencias sociales, afectando la plasticidad cerebral.

La regulación por alza de AC por  $Mg^{2+}$  se apaga por  $Ca^{+2}$ . Los factores estresantes desencadenan la respuesta de  $Mg^{2+}$  y, posteriormente, por un exceso de  $Mg^{2+}$  libre sobre el sustrato, se activa AC desencadenando la respuesta de lucha o huida.

La capacidad regenerativa de cAMP podría usarse para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y podría seleccionarse para alcanzar áreas cerebrales específicas. Se podría suponer que las disfunciones de la vía vomeronasal durante la crianza podrían conducir al autismo.

La excitotoxicidad debida a la liberación excesiva de glutamato y la absorción alterada se produce como parte de la cascada isquémica y se asocia con accidente cerebrovascular [53], autismo [54], algunas formas de discapacidad intelectual y enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, el lathyrism y la enfermedad de Alzheimer [55]. Por el contrario, se observa una disminución de la liberación de glutamato en condiciones de fenilcetonuria clásica [56] que conduce a la interrupción del desarrollo de la expresión del receptor de glutamato [57].

No se sabe cómo la adrenalina podría alcanzar el CSF, pero si es una de las causas de la esquizofrenia, porque se sabe que la enfermedad muestra una interrupción del proceso de inanición (hambre desenfrenada) [58].

*Link a Rutgers Library: [https://www.researchgate.net/profile/Alfred\\_Bennun](https://www.researchgate.net/profile/Alfred_Bennun)  
Libre acceso a full-textos, publicaciones y 3 libros.*

## Referencias

- [1] Brydon-Golz, S. and Bennun, A. (1975). Postsynthetic stabilized modification of adenylate cyclase by metabolites. *Biochemical Society Transactions*, 3, 721-724.
- [2] Gravina S, Sedivy JM, Vijg J (June 2016). The dark side of circulating nucleic acids. *Aging Cell*. 15 (3): 398–9.
- [3] Trotier, D. (2011) Vomeronasal organ and human pheromones. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. Volume 128, Issue 4, Pages 184-190.
- [4] Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice (41 ed.). Elsevier Health Sciences. 2015. p. 358.
- [5] Yang HP, Wang L, Han L, Wang SC (2013). Nonsocial functions of hypothalamic oxytocin. *ISRN Neuroscience*. 2013: 179272.
- [6] Bennun A. *The Metabolic-Psychosomatic Axis, Stress and Oxytocin Regulation* Nova Publishers (2016) Serie: Biochemistry and molecular biology in the post genomic era.
- [7] Dulac, C. and Axel, R. (1995). A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*. 83 (2): 195–206.
- [8] Matsunami, H. and Buck, L.B. (1997) A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell*. 90(4):775-84.
- [9] Ryba, N.J. and Tirindelli, R. (1997). A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron*. 19 (2): 371–9.
- [10] Rivière, S.; Challet, L.; Flügge, D.; Spehr, M. and Rodriguez, I. (2009). Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature*. 459 (7246): 574–7.
- [11] Liberles, S.D.; Horowitz, L.F.; Kuang, D.; Contos, J.J.; Wilson, K.L.; Siltberg-Liberles, J.; Liberles, D.A. and Buck, L.B. (2009). Formyl peptide receptors are candidate chemosensory receptors in the vomeronasal organ. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106 (24): 9842–7.
- [12] Rivière, S.; Challet, L.; Flügge, D.; Spehr, M. and Rodriguez, I. (2009). Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature*. 459 (7246): 574–7.
- [13] Ohanian, H.; Borhanian, K.; De Farias, S. and Bennun, A. (1981) A model for the regulation of brain adenylate cyclase by ionic equilibria. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, Vol. 13, 5/6, 317-55.
- [14] Vicario, P. P.; Saperstein, R. and Bennun, A. (1988). Role of divalent metals in the kinetic mechanism of insulin receptor tyrosine kinase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 261(2), 336-45.
- [15] Bennun A. (2012). *Molecular Mechanisms Integrating Adenylyl Cyclase Responsiveness to Metabolic Control on Long-Term Emotional Memory and Associated Disorders*. Nova Science Publishers, Inc. Long-Term Memory: Mechanisms, Types and Disorders (1-44). New York, USA.
- [16] Barchi, R. L. (1998). Ion channel mutations affecting muscle and brain. *Curr Opin Neurol.*, 11(5), 461-8.
- [17] Sun, W.; Barchi, R. L. and Cohen, S. A. (1995). Probing sodium channel cytoplasmic domain structure. Evidence for the interaction of the rSkM1 amino and carboxyl termini. *J. Biol. Chem.*, 270 (38), 22271-6.
- [18] Moran, D.T., Jafek, B.W. and Rowley, J.C. (1991) The vomeronasal (Jacobson's) organ in man: ultrastructure and frequency of occurrence. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* , 39, 545–552.
- [19] Stensaas, L.J.; Lavker, R.M.; Monti-Bloch, L.; Grosser, B.I. and Berliner, D.L. (1991) Ultrastructure of the human vomeronasal organ. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* , 39(4B), 553–560.
- [20] Han, X., et al. (2013) Forebrain engraftment by human glial progenitor cells enhances synaptic plasticity and learning in adult mice. *Cell Stem Cell* 12, 342–353.
- [21] Herculano-Houzel, S. (2014) The glia/neuron ratio: how it varies uniformly across brain structures and species and what that means for brain physiology and evolution. *Glia* 62, 1377–1391.
- [22] Kimelberg, H.K. and Nedergaard, M. (2010) Functions of astrocytes and their potential as therapeutic targets. *Neurotherapeutics*. 7, 338–353.
- [23] Oberheim, N.A., et al. (2009) Uniquely hominid features of adult human astrocytes. *J Neurosci* 29, 3276–3287.
- [24] Iadecola, C. and Nedergaard, M. (2007) Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat. Neurosci*. 10, 1369–1376.
- [25] Simard, M. and Nedergaard, M. (2004) The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience* 129, 877–896.
- [26] Silva, A. J.; Kogan, J. H.; Frankland, P. W. and Kida, S. (1998). CREB and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 21, 127-48.
- [27] Davis, H. P. and Squire, L. R. (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.*, 96 (3), 518-59.
- [28] Mayr, B. and Montminy, M. (2001) Transcriptional regulation by the phosphorylation dependent factor CREB. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2 (8), 599-609.

- [29] Kandel, E. R. (2012). The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and C/EB. *Mol. Brain.*, 5, 14.
- [30] Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294 (5544), 1030-8.
- [31] Moll, J. R.; Acharya, A.; Gal, J.; Mir A. A. and Vinson C. (2012). Magnesium is required for specific DNA binding of the CREB B-ZIP domain. *Nucleic Acids Res.*, 30(5), 1240-6.
- [32] Lawson, C. L.; Swigon, D.; Murakami, K. S.; Darst, S. A.; Berman, H.M. and Ebright, R. H. (2004). Catabolite activator protein: DNA binding and transcription activation. *Curr Opin Struct Biol.*, 14(1), 10-20.
- [33] Smets, E.M.; Visser, A.; Go, A.T.; van Vugt, J.M. and Oudejans, C.B. (2006) Novel biomarkers in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 364(1-2):22-32.
- [34] Bustamante-Aragones, A.; Gonzalez-Gonzalez, C.; de Alba, M.R.; Ainse, E. and Ramos, C. (2010) Noninvasive prenatal diagnosis using cfDNA in maternal blood: state of the art. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* Informa UK Limited., 10 (2): 197–205.
- [35] Zimmermann, B.; El-Sheikhah, A.; Nicolaidis, K.; Holzgreve, W. and Hahn, S. (2005) Optimized real-time quantitative PCR measurement of male fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem.* 51(9):1598-604.
- [36] O'Neill, J.S. and Reddy, A.B. (2012) The essential role of cAMP/Ca<sup>2+</sup> signalling in mammalian circadian timekeeping. *Biochem Soc Trans.* 40(1): 44–50.
- [37] Amireault, P. and Dubé, F. (2005) Intracellular cAMP and calcium signaling by serotonin in mouse cumulus-oocyte complexes. *Mol Pharmacol.* 68(6):1678-87.
- [38] Harris, R.; Cruz, R. and Bennun, A. (1979). The effect of hormones on metal and metal-ATP interactions with fat cell adenylate cyclase. *BioSystems*, 11, 29-46.
- [39] Bennun, A. and Racker, E. (1969) Partial resolution of the enzymes catalyzing photophosphorylation IV. Interaction of coupling factor I from chloroplast with components of the chloroplast membrane. *J. Biol. Chem.*, 244, 1325-1331.
- [40] Harris, R. and Bennun, A. (1976). Hormonal control of fat cells adenylate cyclase. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 13 (3), 141-146.
- [41] De Bari, V.A. and Bennun, A. (1982) Cyclic GMP in the human erythrocyte. Intracellular levels and transport in normal subjects and chronic hemodialysis patients, *Clinical Biochemistry* 15(4), 219-221.
- [42] Montminy, M.R. and Bilezikjian, L.M. (1987) Binding of a nuclear protein to the cyclic-AMP response element of the somatostatin gene. *Nature*, 328 (6126): 175–178
- [43] Marieb, E. N. and Hoehn, K. N. (2012) *Human Anatomy & Physiology* 9th edition, chapter:16, page:599. Series: Books a la Carte. Publisher: Pearson.
- [44] Levy, F.; Kendrick, K.; Goode, J.; Guevara-Guzman, R. and Keverne, E. (1995) Oxytocin and vasopressin release in the olfactory bulb of parturient ewes: changes with maternal experience and effects on acetylcholine,  $\gamma$ -aminobutyric acid, glutamate and noradrenaline release. *Brain Res.* 669, 197–206.
- [45] Ferguson, J. N. et al. (2000) Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat. Genet.* 25, 284–288.
- [46] Dluzen, D. E.; Muraoka, S.; Engelmann, M. and Landgraf, R. (1998) The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Peptides* 19, 999–1005.
- [47] Yamasue, H. and Domes, G. (2018) Oxytocin and Autism Spectrum Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 35:449-465.
- [48] Love, T.M. (2014) Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacol Biochem Behav.*, 119:49-60.
- [49] 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.
- [50] Bennun A. The assay of the hydration shell dynamics on the turnover of the active site of CF1-ATPase. Book Title: *Advances in Chemistry Research.* Volume 33, chapter 8. Editor James C Taylor. Nova Publishers (2016).
- [51] Bennun A. The integrated model of cAMP-dependent DNA expression reveals an inverse relationship between cancer and neurodegeneration. Book Title: *Horizons in Cancer Research.* Volume 63, Chapter 9 (Book ID: \_10383\_). Nova Publishers (2016).
- [52] 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).
- [53] Sapolsky, R. (2005) *Biology and Human Behavior: The Neurological Origins of Individuality*, 2nd edition. The Teaching Company. see pages 19 and 20 of Guide Book.
- [54] Shinohe, A.; Hashimoto, K.; Nakamura, K.; Tsujii, M.; Iwata, Y.; Tsuchiya, K.J.; Sekine, Y.; Suda, S.; Suzuki, K.; Sugihara, G.; Matsuzaki, H.; Minabe, Y.; Sugiyama, T.; Kawai, M.; Iyo, M.; Takei, N. and Mori, N.

- (2006) Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 30 (8): 1472–7.
- [55] Hynd, M.R.; Scott, H.L. and Dodd, P.R. (2004) Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 45 (5): 583–95.
- [56] Glushakov, A.V.; Dennis, D.M.; Summers, C.; Seubert, C.N. and Martynyuk, A.E. (2003) L-phenylalanine selectively depresses currents at glutamatergic excitatory synapses. *Journal of Neuroscience Research*., 72 (1): 116–24.
- [57] Glushakov, A.V.; Glushakova, O.; Varshney, M.; Bajpai, L.K.; Summers, C.; Laipis, P.J.; Embury, J.E.; Baker, S.P.; Otero, D.H.; Dennis, D.M.; Seubert, C.N. and Martynyuk, A.E. (2005) Long-term changes in glutamatergic synaptic transmission in phenylketonuria. *Brain*, 128 (Pt 2): 300–7.
- [58] Mackliff, J. R. *Schizophrenia and Parkinson surgery: A new and efficient regulation of dopaminergic synapses after B.E.A.M. (Bilateral Electrocoagulation of Adrenal Medulla)*. Editorial: Amazon (2017) ISBN: 1539387887.