

Elettromagnetismo in Chimica Farmaceutica. Static Magnetic Fields Effects on Enzyme Kinetic (Complessità del sistema biologico umano)

Dedicated to Prof. Emilio del Giudice

Massimo Pregnolato

Dipartimento di Scienze del Farmaco - Università degli Studi di Pavia (IT)

Web : <http://www.quantumbiolab.org>

e-mail: massimo.pregnolato@unipv.it

L'ACQUA E L'AMBIENTE NELLA PREVENZIONE ONCOLOGICA

venerdì 14 e sabato 15 novembre 2014

Centro Espositivo LARIOFIERE - ERBA (Co)

Il corpo fisico umano

E' costituito da circa 10^{13} (10,000,000,000,000 o circa dieci trilioni) di cellule.

I microorganismi che risiedono nel corpo umano adulto sono stimati intorno a 10^{14} cellule.

Il 90% del nostro corpo non è umano.

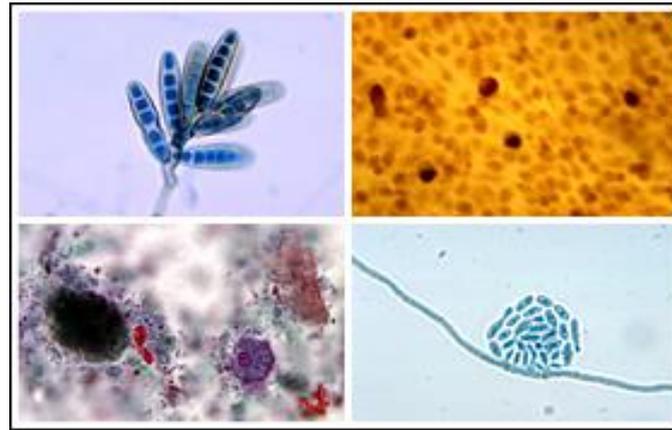


Photo courtesy of the Centers for Disease Control and Prevention.

Massimo Pregnotato. Biodiversity in the Human Physical Body. The new frontiers of metagenomics and quorum sensing. *International Journal of Anthropology*. 2011, n.1-2, 95-100.

Who are we?

Efforts to catalogue and understand the human microbiome are opening up a whole new research frontier. But the earlier Human Genome Project should provide a cautionary lesson about overselling.

Il “we” si riferisce allo sconfinato numero di batteri, funghi e virus che colonizza il corpo umano.

Secondo una stima comune, l'intestino umano contiene almeno 1 Kg di batteri.

Essi contribuiscono alla biologia umana al punto che è difficile dire dove finisca il corpo umano e dove inizi il mondo batterico che vive con noi.

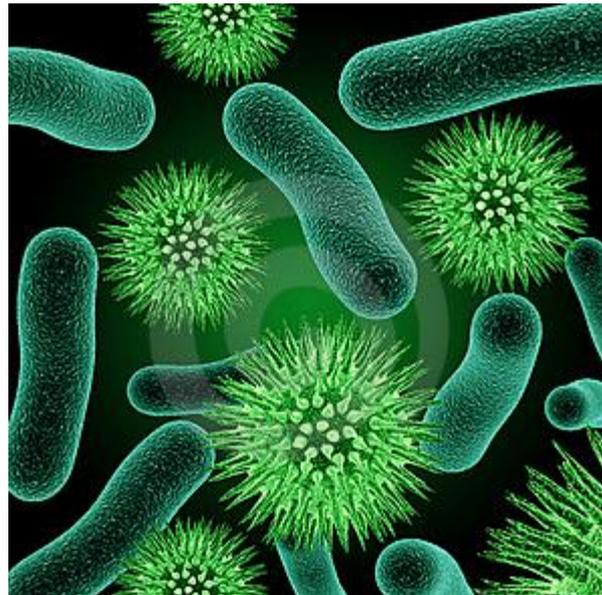
Superorganismo

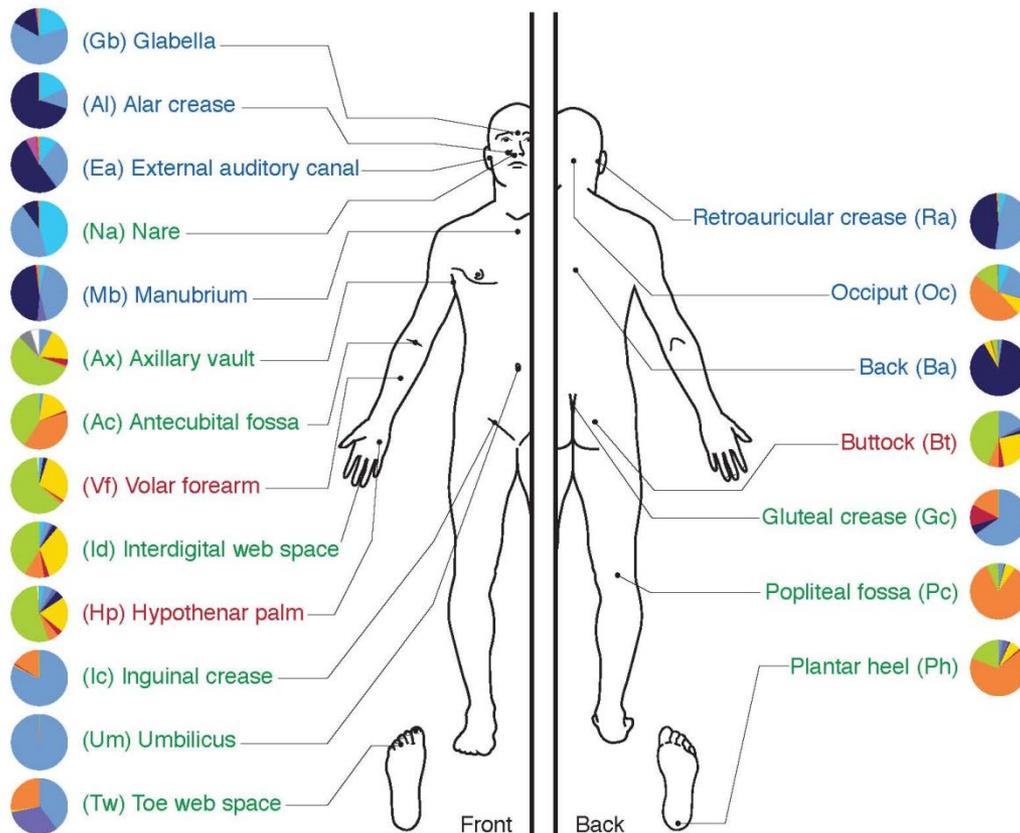
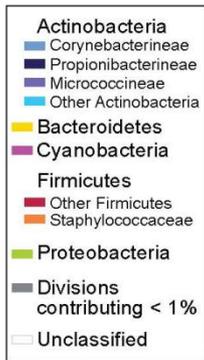
Nel 2002, il premio Nobel Joshua Lederberg ha coniato il termine “Superorganismo” per descrivere l’insieme di cellule umane e non umane che occupano lo spazio del nostro corpo fisico. .



“La velocità dell' evoluzione dei microbi non ha paragoni con quella dei mammiferi, essendo anche un miliardo di volte maggiore.

Un anno nella vita dei batteri è pari all'intera durata dell'evoluzione dei mammiferi”.



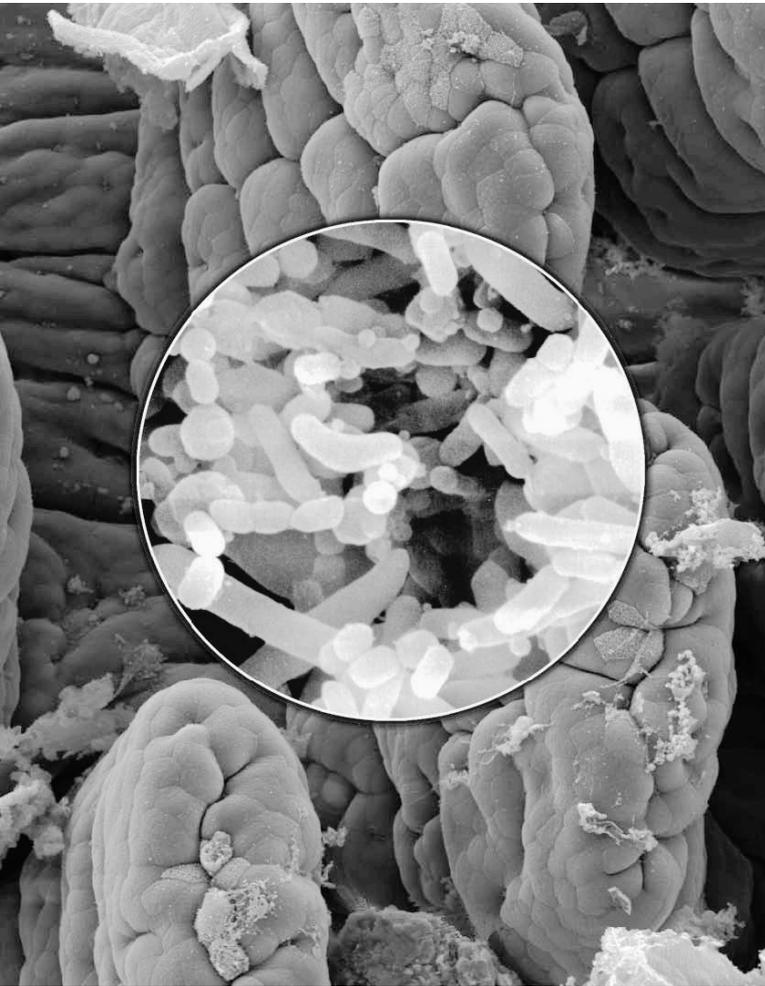


L'essere umano è intimamente connesso con le comunità batteriche che ci circondano e ci danno supporto.

Molti processi umani di base, dipendono dai trilioni di microbi che iniziano a colonizzare il nostro corpo subito dopo la nascita. La grande maggioranza di essi non è pericolosa anzi, provvede ad alcune funzioni essenziali come aiutarci nella digestione del cibo, nell'abbattimento di tossine e nella lotta contro svariate malattie provocate da altri microbi invasori.

Oltre ai menzionati microrganismi, nel nostro corpo risiedono trilioni di virus, solitamente non riconosciuti come forme di vita indipendenti ma come strutture non umane in grado di utilizzare i macchinari umani per riprodurre se stessi

Microbioma



Il microbioma è definito come la collezione completa dei microbi (batteri, funghi, virus ecc) che coesistono naturalmente nel corpo umano.

Lo studio del microbioma umano può condurre a nuovi concetti e linee guida di valore nel campo della nutrizione umana, nella scoperta di nuovi farmaci e nella medicina preventiva.

Tali studi possono accrescere enormemente la nostra comprensione di malattie complesse quali l'obesità, il cancro e le malattie immunitarie come ad esempio l'asma.

THE PROLIFERATION OF HUMAN MICROBIOME PROJECTS

Canadian
Microbiome Initiative

\$10 million

MetaHIT (EU & China)

\$31 million

Human MetaGenome
Consortium (Japan)

\$5 million

MicroObes (France)

\$3 million

Human Microbiome
Project (USA)

\$115 million

Meta-GUT (China)

\$1.5 million

Human Gastric
Microbiome (Singapore)

\$750,000

Australian Urogenital
Microbiome Consortium

\$600,000

All figures are estimates of cost in US dollars

Metagenomica

La metagenomica è un campo emergente in cui la potenza dell'analisi del genoma (analisi del DNA di un organismo) è applicata ad intere comunità di microbi, sorpassando la necessità di isolare e coltivare le singole specie batteriche.

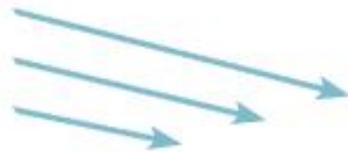
Nel suo approccio e metodo, la metagenomica trascende il genoma individuale e permette allo scienziato di studiare tutto il genoma di una comunità nel suo insieme.

Comparando comunità batteriche in persone di età, origine e stato di salute diversi, i ricercatori sperano di trovare come specifici microorganismi possono prevenire o accrescere il rischio di certe malattie o come possono essere manipolati per aumentare lo stato di salute.

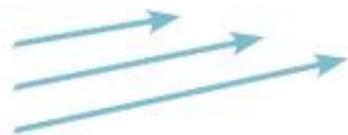
Il genoma delle comunità microbiche che vivono nel corpo umano (microbioma) contiene circa 100 volte più geni rispetto a quelli del genoma umano. In altre parole il “metagenoma umano”,

il set di tutti i genomi contenuti nel nostro corpo, è circa 100 volte più esteso del “genoma umano” finora considerato

THE METAGENOMICS PROCESS



Extract all DNA from
microbial community in
sampled environment



DETERMINE WHAT THE GENES ARE

(Sequence-based metagenomics)

- Identify genes and metabolic pathways
- Compare to other communities
- and more...

DETERMINE WHAT THE GENES DO

(Function-based metagenomics)

- Screen to identify functions of interest, such as vitamin or antibiotic production
- Find the genes that code for functions of interest
- and more...

Sociomicrobiologia

Comunità multicellulari procariotiche

Sociomicrobiologia

I batteri possono organizzarsi in comunità in cui i singoli individui comunicano tra loro e coordinano l'espressione genica e quindi il comportamento della comunità batterica nel suo complesso.



E.P. Greenberg

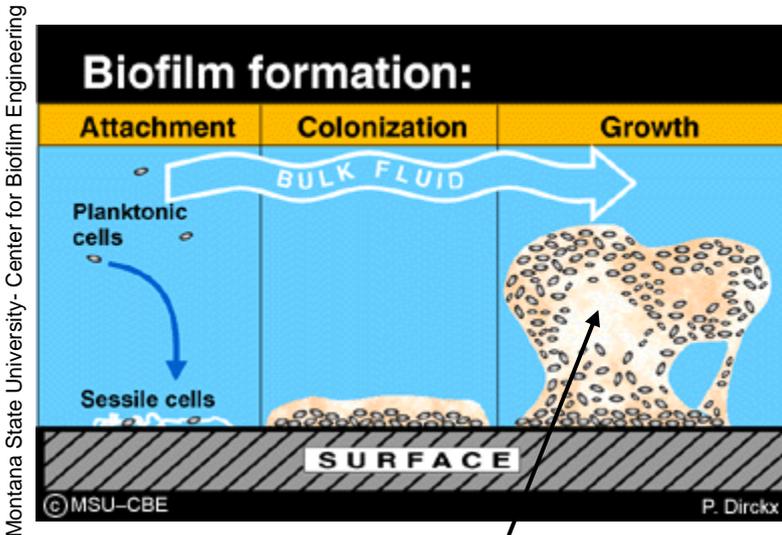
Differenziamento (o specializzazione)

Nelle comunità di batteri, singole cellule si differenziano e svolgono specifiche funzioni, con eventuale suddivisione dei compiti.

Gibbs, K. A., M. L. Urbanowski, and E. P. Greenberg. **2008**. Genetic determinants of self identity and social recognition in bacteria. *Science* 321:256-9.

Biofilm

- sono la forma predominante di vita batterica nell'ambiente e nelle malattie
- sono comunità sessili, organizzate, racchiuse in una matrice
- si sviluppano su superfici, in ambienti acquosi / umidi



Matrice extracellulare
o glicocalice
(principalmente
polisaccaridi)

Substrati solidi in contatto con l'umidità (rocce, tubature, apparecchiature mediche, ecc.)

Tessuti di organismi viventi (intestino e cavo orale di animali, radici delle piante, ecc.)

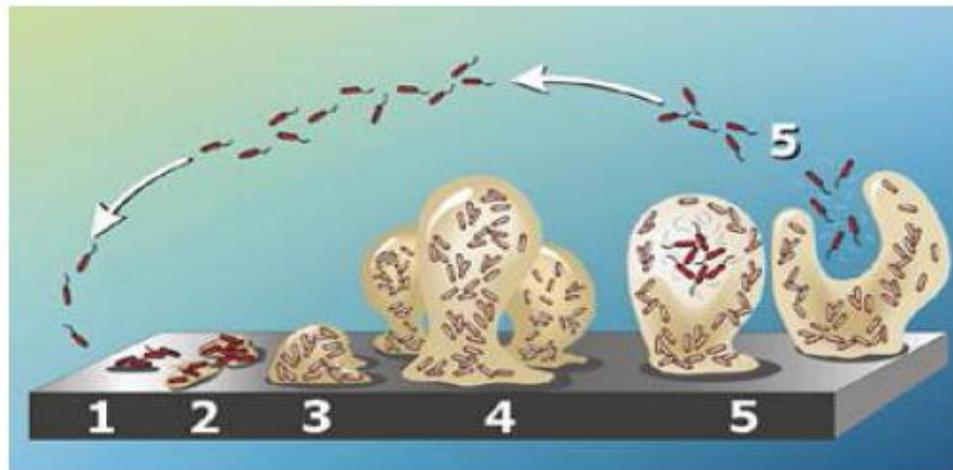
Interfaccia liquido-aria (superficie di acque stagnanti)

Vantaggio della crescita su superfici rispetto alla crescita in soluzione:
la concentrazione locale dei nutrienti è più alta.

Più che un accumulo di batteri, i biofilm sono strutture complesse, in cui i batteri possono utilizzare un insieme di geni sostanzialmente diverso rispetto a quello contenuto nel singolo individuo.

Da: "T.J. Silhavy - ScienceDaily "

PROCESSO DI FORMAZIONE DEL BIOFILM



http://www.genomenetwork.org/articles/06_02/biofilms.shtml

1-2. Adesione iniziale

3. Formazione della matrice

4. Produzione di un biofilm maturo

5. Dispersione di una sottopopolazione batterica

Information processing and signal integration in bacterial quorum sensing

Pankaj Mehta^{1,*}, Sidhartha Goyal², Tao Long², Bonnie L Bassler^{1,3} and Ned S Wingreen¹

¹ Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, NJ, USA, ²Department of Physics, Princeton University, Princeton, NJ, USA

³ Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD, USA



Bonnie L. Bassler

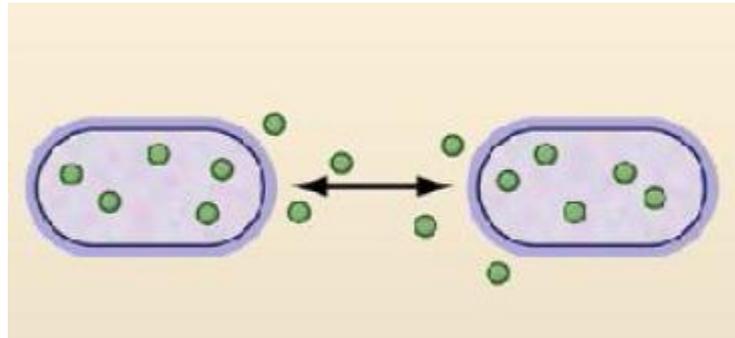
Quorum sensing

Regolazione dell'espressione genica in risposta alle fluttuazioni della densità di popolazione mediante la percezione di una concentrazione soglia di molecole-segnale extracellulari.

QUORUM SENSING

La comunicazione nel mondo dei batteri

I batteri possono comunicare tra di loro utilizzando un linguaggio fatto di sostanze chimiche.



I batteri hanno evoluto dei sistemi per “contarsi” ed esprimere determinati geni solo quando la loro popolazione raggiunge una determinata dimensione, ovvero un “quorum”.

Questo fenomeno consente a tutte le cellule di una popolazione microbica di regolare, in modo coordinato, l’espressione di una serie di geni in funzione della densità della popolazione stessa.

Si attua mediante la produzione, secrezione e percezione di molecole segnale specifiche.

Anche batteri patogeni praticano il quorum sensing.

Pseudomonas aeruginosa e *Burkholderia cepacia* sono due patogeni pericolosi per chi ha la fibrosi cistica, malattia genetica in cui l'accumulo di muco bronchiale impasta i polmoni e impedisce la respirazione.

P. aeruginosa, in particolare, forma pericolosi biofilm, è resistente agli antibiotici, ma secerne anche tossine ed enzimi che degradano le proteine, tutte funzioni che dipendono dall'attività di geni regolati mediante quorum sensing.



Il quorum sensing negli ecosistemi batterici: comunicazione tra generi e regni diversi

Lettura di segnali emessi da altre specie (segnale comune)

- cooperazione / simbiosi tra specie diverse
- misura della popolazione microbica complessiva nell'ambiente

L'interferenza con il quorum sensing da parte di eucarioti o di procarioti come meccanismo antibatterico:

- è attuato mediante l'inattivazione delle molecole segnale
- è stato evidenziato tra batteri diversi che occupano la stessa nicchia ecologica e tra ceppi diversi della stessa specie batterica
- potrebbe esistere anche nella relazione ospite (animale o pianta) / parassita

Cell-to-Cell Communication Across the Prokaryote-Eukaryote Boundary

Ian Joint,^{1*†} Karen Tait,^{1*} Maureen E. Callow,² James A. Callow,²
Debra Milton,³ Paul Williams,⁴ Miguel Cámara⁴

I batteri vivono in democrazia

L'organizzazione fondata sull'uguaglianza fa funzionare meglio le comunità di microbi.

In un recente studio Boon e Daffonchio dimostrano che l'organizzazione fondata sull'uguaglianza permette alle comunità microbiche di funzionare meglio .

La biodiversità è un termine complesso che include gli aspetti tassonomici, funzionali e temporali della diversità negli organismi ed i parametri di misura più importanti sono la “*richness*” (numero di specie) e la “*evenness*” (abbondanza relativa di specie).

La maggior parte degli studi di biodiversità ha finora considerato la *richness* come parametro predominante, tuttavia viene ora dimostrato come nel microcosmo dei microbi la *evenness* iniziale della comunità sia un fattore chiave per preservare la stabilità funzionale di un ecosistema.

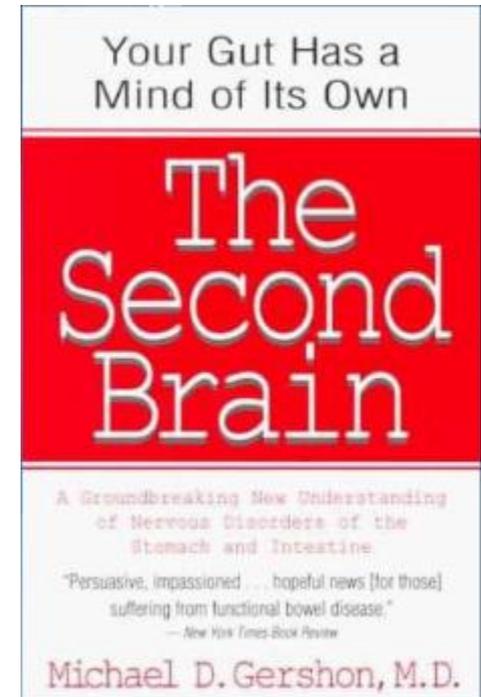


Daniele Daffonchio

Il sistema nervoso enterico

Nel suo libro “*Il secondo cervello*” Gershon (1998) definisce l'intero sistema gastrointestinale il secondo sistema nervoso del corpo. Quasi ogni prodotto chimico (ormoni e neurotrasmettitori) che controlla il cervello è stato identificato anche nell'intestino.

Alla luce di quanto descritto precedentemente sul microbioma umano, l'intestino è un sistema vivente estremamente complesso che partecipa alla tutela dell'ospite attraverso una forte difesa contro le aggressioni provenienti dall'ambiente esterno condividendo con la microflora, la barriera mucosale e il sistema immunitario locale



Bourlioux et al. *Am J Clin Nutr* (2002) 78 (4): 675

Special Article

The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine,” held in Paris, June 14, 2002^{1,2}

Pierre Bourlioux, Berthold Koletzko, Francisco Guarner, and Véronique Braesco

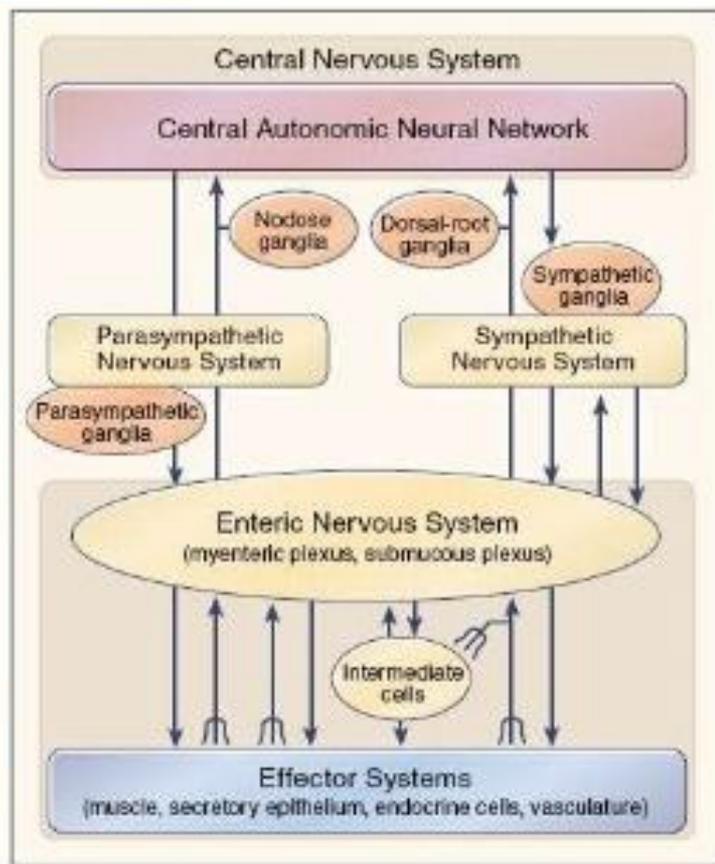


Figure 1. Innervation of the Gastrointestinal Tract.

The neural plexuses in the gut represent an independently functioning network known as the enteric nervous system, which is connected to the central autonomic neural network in the central nervous system by parasympathetic and sympathetic nerves. The enteric nervous system may influence the effector systems in the gut directly or may do so indirectly through its action on intermediate cells, which include endocrine cells, the interstitial cells of Cajal, and cells of the immune system, such as mast cells. The cell bodies of the primary vagal and primary splanchnic afferent neurons are located in the nodose ganglia and the dorsal-root ganglia, respectively; each carries distinct information from the gut to the central nervous system. The symbol Δ represents afferent-nerve endings, and the arrows show the direction of neural transmission.

Table 1. Putative Neurotransmitters Found in the Enteric Nervous System.

Amines
Acetylcholine

The enteric nervous system functions as a Brain in the Gut

Purines
ATP

Gases
Nitric oxide
Carbon monoxide

Peptides
Calcitonin gene-related peptide
Cholecystokinin
Galanin
Gastrin-releasing peptide
Neuromedin U
Neuropeptide Y
Neurotensin

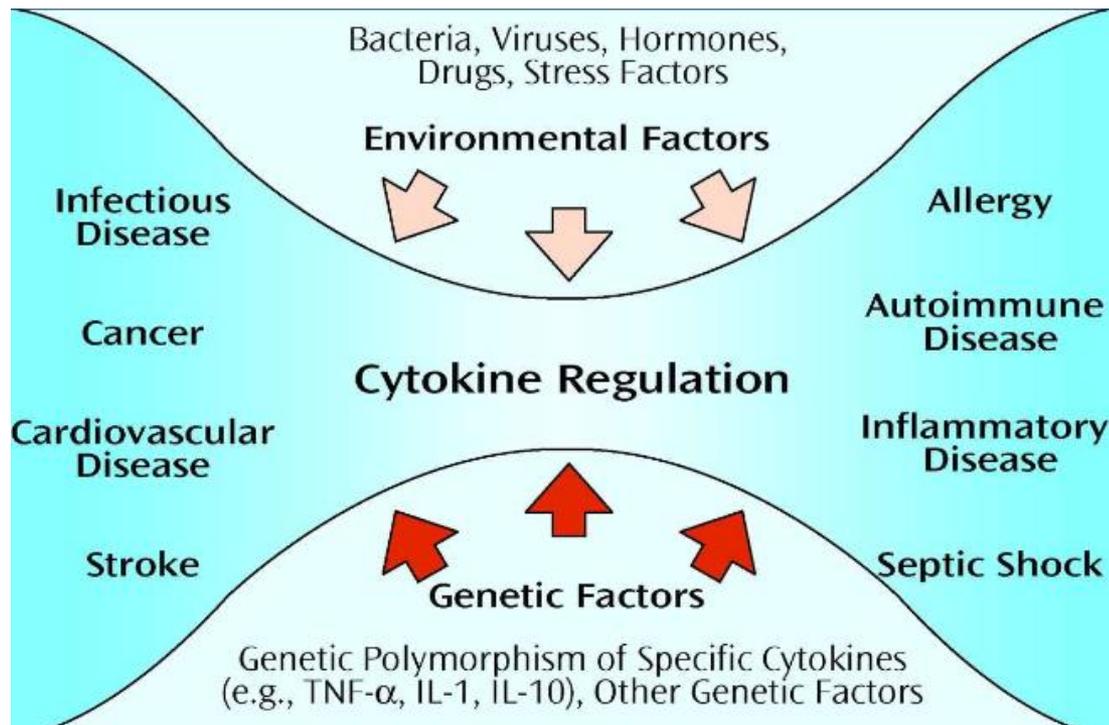
Opioids
Dynorphin
Enkephalins
Endorphins

Peptide YY
Pituitary adenylyl cyclase-activating peptide
Somatostatin
Substance P
Thyrotropin-releasing hormone
Vasoactive intestinal contractor (an endothelin)
Vasoactive intestinal polypeptide

Evidenze delle interazioni fra sistema nervoso enterico e depressione

La depressione è molto diffusa nel corso di malattie infettive, autoimmuni e neurodegenerative e allo stesso tempo, i pazienti depressi mostrano livelli più elevati di citochine pro-infiammatorie

(Wichers M, Maes M, 2002, The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans, **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 5: 375-88.).



The gut-brain barrier in major depression: Intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression

Michael MAES¹, Marta KUBERA² and Jean-Claude LEUNIS³

Vi è ora la prova che la depressione maggiore è accompagnata da un' attivazione del sistema di risposta infiammatoria (IRS) e che le citochine pro-infiammatorie e i lipopolisaccaridi batterici (LPS) provenienti da una migrazione di batteri *gram-negativi*, possono indurre sintomi depressivi



Michael Maes

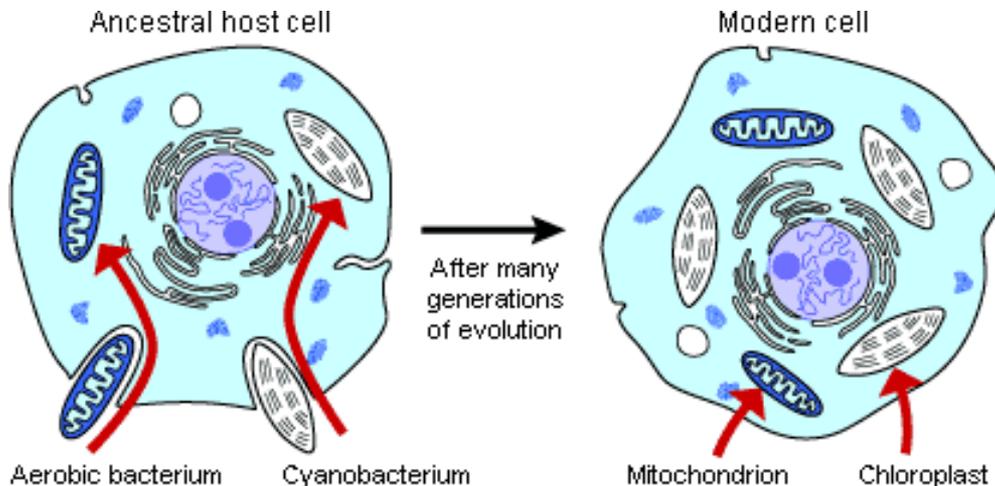
Endosimbiosi

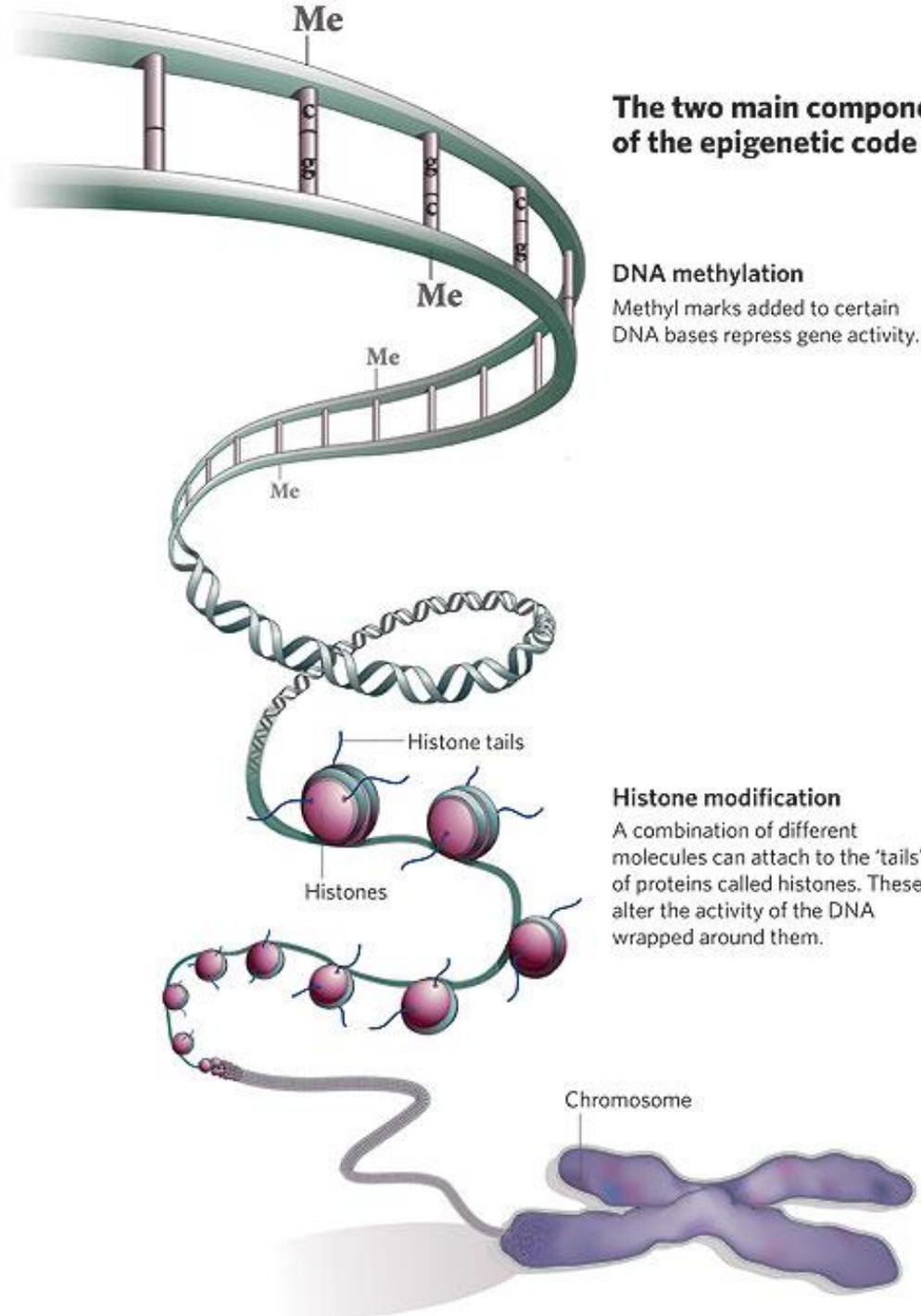


Lynn Margulis
The Origin of Eukaryotic Cells

L'evoluzionista Lynn Margulis ha ipotizzato che uno dei principali eventi organizzativi nella storia dell'evoluzione della vita, coinvolge la fusione di due o più linee evolutive attraverso la simbiosi. Secondo la Margulis i mitocondri, contorti organelli che generano l'energia richiesta per il metabolismo, assomigliano notevolmente ai batteri.

Analogamente le alghe e le cellule delle piante hanno un secondo set di organelli noti come cloroplasti che utilizzano per condurre la fotosintesi. Essi catturano l'energia proveniente dai raggi solari e la utilizzano per dirigere le reazioni biochimiche inclusa la reazione tra biossido di carbonio e acqua per produrre materia organica. Anche i cloroplasti come i mitocondri assomigliano ai batteri. Si pensa che entrambi questi organelli possano essere l'evoluzione di batteri simbiotici derivanti dai cianobatteri, microorganismi in grado di sfruttare la luce e molto diffusi negli oceani e nelle acque dolci.





The two main components of the epigenetic code

DNA methylation

Methyl marks added to certain DNA bases repress gene activity.

Histone modification

A combination of different molecules can attach to the 'tails' of proteins called histones. These alter the activity of the DNA wrapped around them.

Epigenetica

L'epigenetica è lo studio delle modificazioni genetiche stabili che danno luogo a variazioni di espressione genica e funzionale senza che vi sia una corrispondente alterazione nella sequenza del DNA.

L'epigenoma è il catalogo delle modificazioni epigenetiche che si verificano nel genoma e i cambiamenti epigenetici sono stati associati a diverse malattie.

PREVENTING CHRONIC DISEASE

PUBLIC HEALTH RESEARCH, PRACTICE, AND POLICY

VOLUME 6: NO. 3

JULY 2009

SPECIAL TOPIC

The Effect of Neurohormonal Factors, Epigenetic Factors, and Gut Microbiota on Risk of Obesity

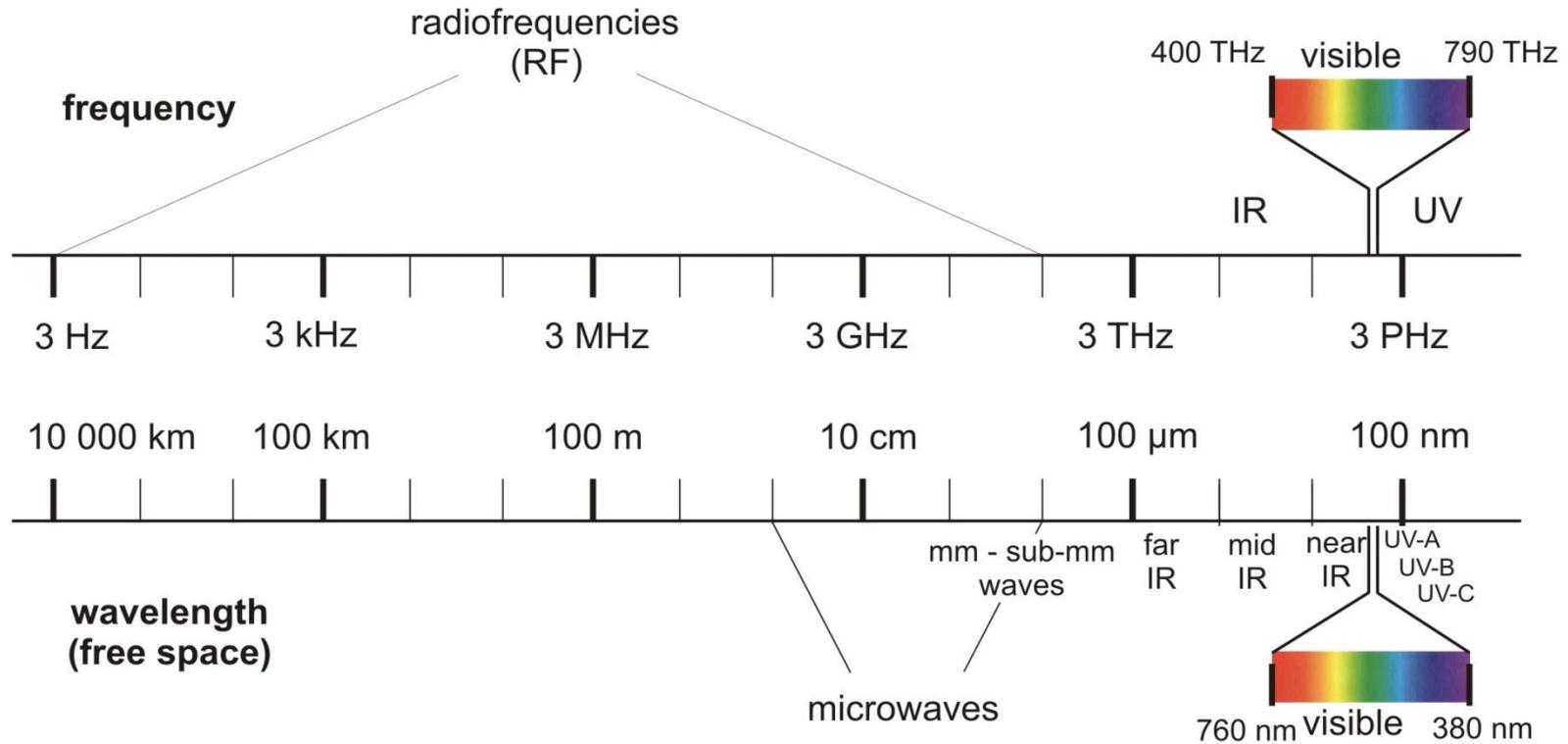
Matthew A. Haemer, MD; Terry T. Huang, PhD, MPH; Stephen R. Daniels, MD, PhD

Una visione moderna all'obesità e data da Haemer che descrive, alla base della patologia, una coordinazione tra:

- meccanismi neurobiologici
- interazioni epigenetiche gene-ambiente
- microbiota intestinale.

Ruolo del Campo Elettromagnetico nei sistemi viventi

Electromagnetic spectrum



Interazioni elettromagnetiche cellulari

- Pochi libri (Kaznacheev)
- Numero di articoli dal 1980: ~30
- Reviews: 3x Trushin, 1xNikolaev, 1xWainwright
- Numerosi tipi di cellule:

Funghi: yeast cells, *Gaeumannomyces graminis*

Batteri: (*E. Coli*, *Pseudomonas*, *B. subtilis*),

Pollini e semi (*Raphanus savitus*, radish), BHK, CV1, 3T3 cells

Organuli: mitocondri

Cellule Umane: fibroblasts, neutrophils, erythrocytes, whole blood, osteoblasts, colon cancer cells, mammary gland explants, Hela, Hep2

Organismi completi: unicellular ciliate *Paramecium caudatum*, daphnia, termites, moths, lovebugs, marine plants, loach embryos, fireflies, dinoflagellates

Omeostasi elettromagnetica

L'insieme delle frequenze oscillatorie di sostanze varie, enzimi, membrane cellulari, acidi nucleici (molto ricchi di strutture di risonanza quali sono i legami-idrogeno tra i nucleotidi), fenomeni bioelettrici ritmici generati dall'attività elettrica coerente di gruppi di cellule, costituiscono gerarchie sempre più complesse di segnali elettromagnetici di varia frequenza che percorrono l'essere vivente e rappresentano una fondamentale rete di informazioni controllanti il metabolismo cellulare e organico.

COMUNICAZIONE ELETTRICA INTRACELLULARE

Secondo Tsong e collaboratori le comunicazioni intercellulari convenzionalmente conosciute, come l'interazione ligando-recettore, sono processi lenti ed a breve distanza, ma le cellule hanno bisogno anche di comunicazioni rapide ed a lunga distanza, per cui viene proposto che le varie reazioni biochimiche, comunque necessarie, siano regolate da forze di natura fisica elettromagnetica.

Tsong, T. Y. 1989. Deciphering the language of cells. Trends Biochem. Sci 14:89-92

Liu, D. S., R. D. Asumian, and T. Y. Tsong. 1990. Activation of the Na⁺-pumping and the Rb⁻-pumping modes of Na,K-ATPase by oscillating electric field. J. Biol. Chem 265:7260-7267.

Ruolo del campo EM endogeno nei sistemi biologici

- **Effetti del campo EM endogeno sui processi intracellulari**
 - Influenza sulla cinetica delle reazioni chimiche
 - Organizzazione spaziale e temporale delle strutture subcellulari (posizione di organuli e molecole)

J. Pokorný, **Endogenous electromagnetic forces in living cells: implication for transfer of reaction components**, *Electro- and Magnetobiology*, vol. 20, no. 1, pp. 59-73, [2001](#)

J. Pokorný and T.-M. Wu, **Biophysical Aspects of Coherence and Biological Order**. Academia, Praha, Czech Republic; Springer, Berlin - Heidelberg - New York, [1998](#)

J. Pokorný, J. Hašek, and F. Jelínek, **Electromagnetic field in microtubules: Effects on transfer of mass particles and electrons**," *Journal of Biological Physics*, vol. 31, no. 3-4, pp. 501-514, [2005](#)

M. Cifra, **„Study of electromagnetic oscillations of yeast cells in kHz and GHz region”**, *PhD Thesis*, Czech Technical University in Prague, [2009](#)

Ruolo del campo EM endogeno nei sistemi biologici

- **Interazioni di prossimità**

- Aderenza cellula-cellula ^a
- Forze attrattive su particelle dielettriche a distanza ^b
- Interazioni cellulari ^c

a - Pokorný, J., *Herbert Frohlich FRS: A Physicist Ahead of his Time*, **The role of Fröhlich's coherent excitations in cancer transformation of cells**, University of Liverpool, 2006, pp. 177-207

- Pokorný, J., Fiala, J., **Condensed energy and interaction energy in Fröhlich systems**, *Neural Network World*, vol. 4 n. 3, 1994, pp. 299-314

b - H. A. Pohl and J. K. Pollock, *Modern Bioelectrochemistry*, ch. **Biological Dielectrophoresis: The Behavior of Biologically Significant Materials in Nonuniform Electric Fields**, pp. 329-375. Plenum press, New York and London, 1986

- Hölzel, R. & Lamprecht, I. **Electromagnetic fields around biological cells**, *Neural Network World*, 1994, 3, 327-337

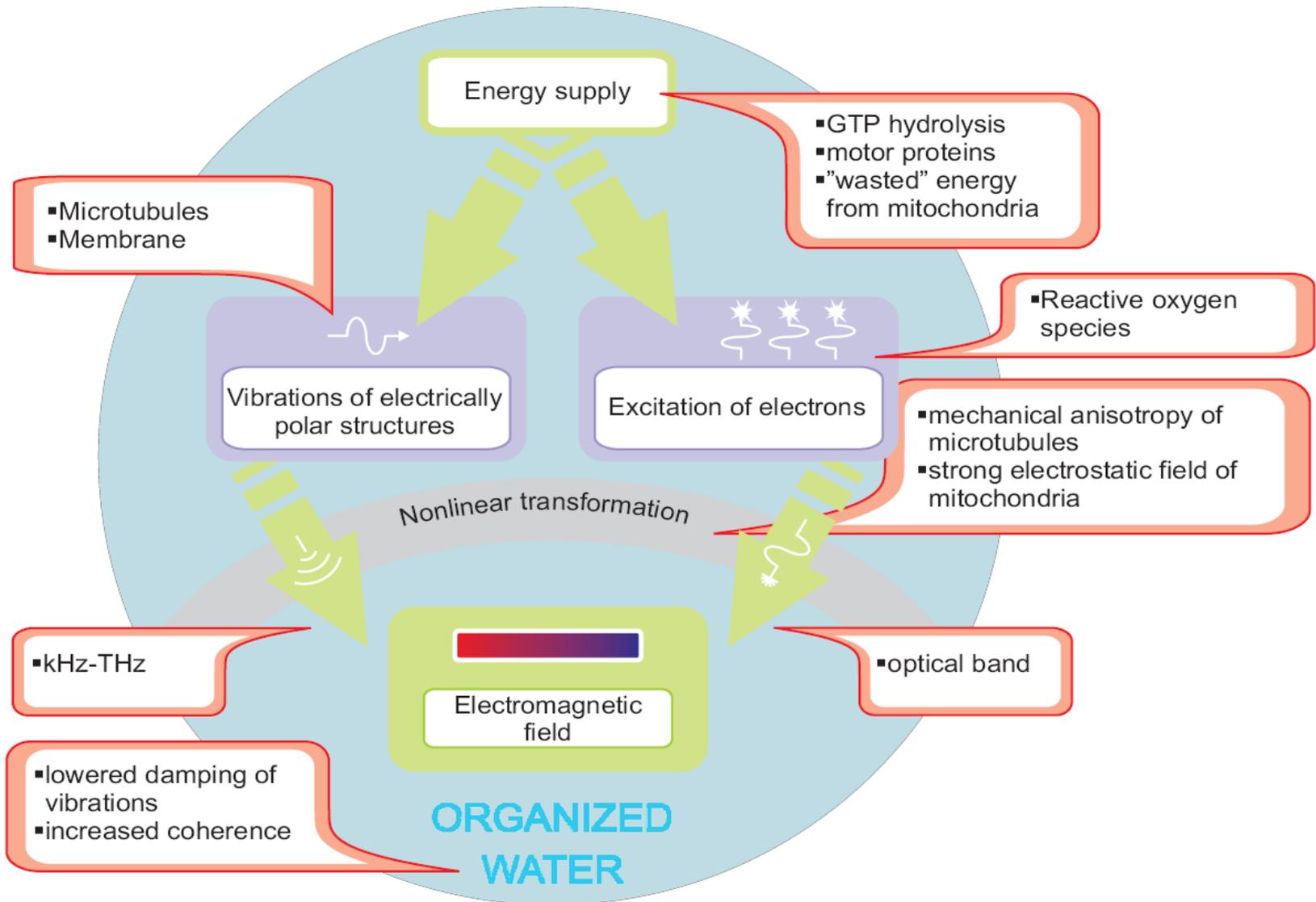
c - G. Albrecht-Buehler, **A long-range attraction between aggregating 3T3 cells mediated by near-infrared light scattering**, *Journal of Cell Biology*, vol. 114, pp. 493-502, 2005

- M. V. Trushin, **Distant non-chemical communication in various biological systems**, *Rivista di Biologia / Biology Forum*, vol. 97, pp. 399-432, 2004

- Farhadi, A., et al., **A. Evidence for non-chemical, non-electrical intercellular signaling in intestinal epithelial cells**, *Bioelectrochemistry*, 2007, 51, 142-148

- Fels, D. **Cellular Communication through Light**, *PLoS ONE, Public Library of Science*, 2009, 4, e5086

Meccanismi Fisici di generazione del campo EM cellulare



La rete elettrica dei batteri marini



Lars Peter Nielsen
Dep of Biological Sciences
Aarhus University, DK.

Alcuni batteri marini sono in grado di effettuare un trasferimento elettronico extracellulare usando accettori e donatori di elettroni senza altri contatti diretti tra le cellule .

Questo è il primo caso dimostrato in natura di comunicazione elettrica «tipo Wireless» tra cellule microbiche separate ed apre una nuova dimensione nella nostra comprensione della biogeochimica e della microbiologia in ecologia.

Nielsen, L.P., Risgaard-Petersen, N., Fossing, H., Christensen, P.B., Sayama, M. (2010) Electric currents couple spatially separated biogeochemical processes in marine sediment. **Nature**, vol. 463, pp. 1071-1074

Electromagnetic Signals Are Produced by Aqueous Nanostructures Derived from Bacterial DNA Sequences

Luc MONTAGNIER^{1,2*}, Jamal AÏSSA¹, Stéphane FERRIS¹,
Jean-Luc MONTAGNIER¹, Claude LAVALLÉE¹

¹(Nanectis Biotechnologies, S.A. 98 rue Albert Calmette, F78350 Jouy en Josas, France)

²(Vironix LLC, L. Montagnier 40 Central Park South, New York, NY 10019, USA)

Viene descritta una nuova proprietà del DNA: la capacità di alcune sequenze di DNA batterico di indurre onde elettromagnetiche ad alte diluizioni acquose.

Sembra essere un fenomeno di risonanza innescato dal campo elettromagnetico ambientale di fondo dovuto ad onde a bassissima frequenza. Il DNA genomico di molti batteri patogeni contiene sequenze in grado di generare tali segnali.

Questo fenomeno apre la strada allo sviluppo di sistemi di rilevamento altamente sensibili alle infezioni batteriche croniche in malattie umane e animali.

DNA waves and water

L Montagnier^{1,2}, J Aissa², E Del Giudice³, C Lavallee², A Tedeschi⁴,
and G Vitiello⁵

¹ World Foundation for AIDS research and Prevention (UNESCO), Paris, France

² Nanectis Biotechnologies, S.A. 98 rue Albert Calmette, F78350 Jouy-en-Josas, France

³ IIB, International Institute for Biophotonics, Neuss, Germany

⁴ WHITE HB, Milano, Italy

⁵ Dipartimento di Matematica e Informatica, Università di Salerno and
INFN, Gruppo Collegato Salerno, I-84100 Salerno, Italy

E-mail: vitiello@sa.infn.it

Abstract. Some bacterial and viral DNA sequences have been found to induce low frequency electromagnetic waves in high aqueous dilutions. This phenomenon appears to be triggered by the ambient electromagnetic background of very low frequency. We discuss this phenomenon in the framework of quantum field theory. A scheme able to account for the observations is proposed. The reported phenomenon could allow to develop highly sensitive detection systems for chronic bacterial and viral infections.

Electromagnetic Signals from Bacterial DNA

A. Widom and J. Swain

Physics Department, Northeastern University, Boston MA USA

Y. N. Srivastava

Physics Department & INFN, University of Perugia, Perugia Italy

S. Sivasubramanian

*Nanoscale Technology and High Rate Manufacturing Research Center
Northeastern University, Boston MA USA*

Chemical reactions can be induced at a distance due to the propagation of electromagnetic signals during intermediate chemical stages. Although it is well known at optical frequencies, e.g. photosynthetic reactions, electromagnetic signals hold true for much lower frequencies. In *E. coli* bacteria such electromagnetic signals can be generated by electric transitions between energy levels describing electrons moving around DNA loops. The electromagnetic signals between different bacteria within a community is a “wireless” version of intercellular communication found in bacterial communities connected by “nanowires”. The wireless broadcasts can in principle be of both the AM and FM variety due to the magnetic flux periodicity in electron energy spectra in bacterial DNA orbital motions.

15 Aprile 2011

[arXiv:1104.3113v1](https://arxiv.org/abs/1104.3113v1) [physics.bio-ph]

DNA come GENERATORE e RICEVITORE di COMUNICAZIONE BIO-ELETTRONICA

Il **DNA** in base a un nuovo modello teorico di comunicazione interattiva, non è più visto soltanto come la banca dati per la codificazione delle sequenze proteiche, ma è rivisitato anche come un sistema capace di comunicazione e coordinamento dell' **informazione bio-elettica** che circola nella cellula vivente.

L'effetto piezoelettrico non è limitato ai cristalli ma si riscontra anche nel materiale biologico. È stato descritto nella lana e nella seta. All'interno del corpo avviene nella pelle, tendini, ossa, aorta, trachea e intestino. La Dentina, che aiuta la formazione dei denti e si trova anche in alcune piante, è un materiale piezoelettrico.

Gli acidi nucleici DNA ed RNA hanno proprietà piezoelettriche.

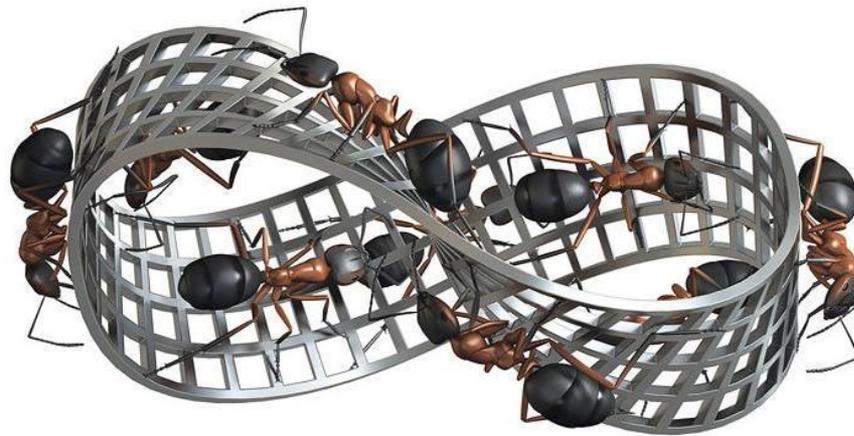
Zhu Yi; Zhang Shuhui; Wen Jianxun (1990) Influence of orientation on the piezoelectric properties of deoxyribonucleic acid. **Ferroelectrics**. 101,1, 129 - 139

Si pensa che il DNA si comporti come un' *antenna ricetrasmittente* sulla base della sua caratterizzazione bio-elettrica, organizzata come una bobina, capace effettuare trasmissioni di segnali piezoelettrici.

Si consideri che il DNA si comporta come un semi-cristallo apolare, in quanto è un biopolimero neutro fintantoché, come un nastro di Moebius, è chiuso.

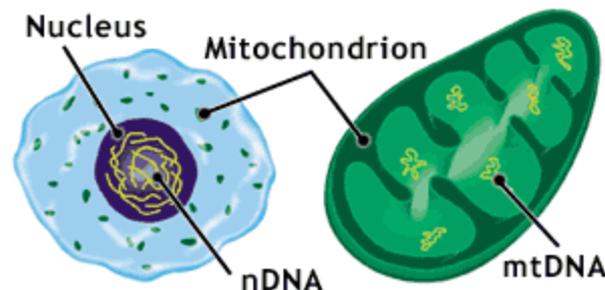
Ma quando il DNA viene aperto svolgendosi in due filamenti, si polarizza.

Durante l'apertura si determina un movimento di torsione che sposta le cariche elettriche, le quali generano una corrente nel sistema piezoelettrico del DNA .



IL DNA-MITOCONDRIALE, ovvero “EVA-DNA” , è una struttura genomica secondaria (contenente solo 37 geni) che ereditiamo unicamente dalla cellula uovo della madre. E' composto da un unico filamento circolare che si auto-riproduce in modo SEMI-AUTONOMO e funziona come un orologio molecolare in grado di contribuire alla formazione di ATP, Eme e Colesterolo , secondo le esigenze metaboliche specifiche dei vari organi (Cervello, Fegato, Cuore, ecc..).

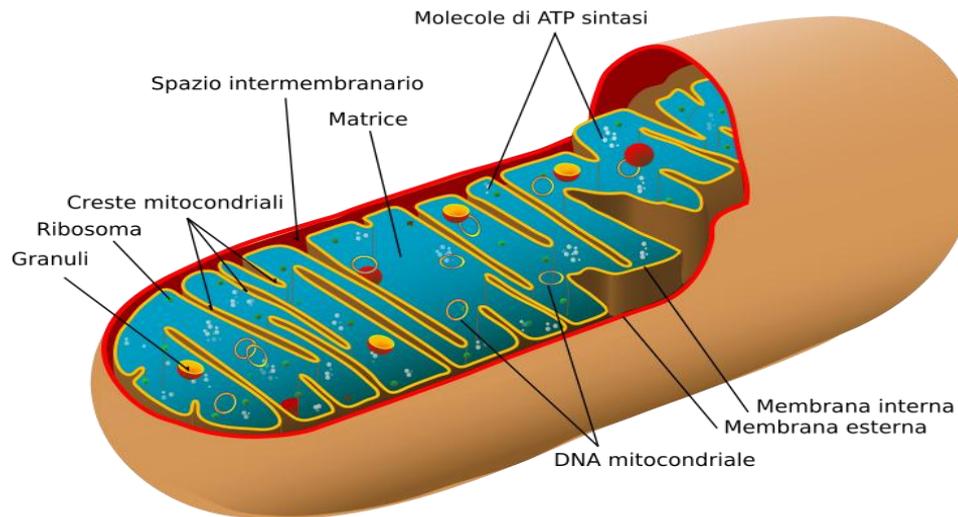
Il mit-DNA funziona in stretto coordinamento con il n-DNA doppia elica, quest'ultimo derivato dalla composizione di due filamenti genetici uno del padre e uno della madre.



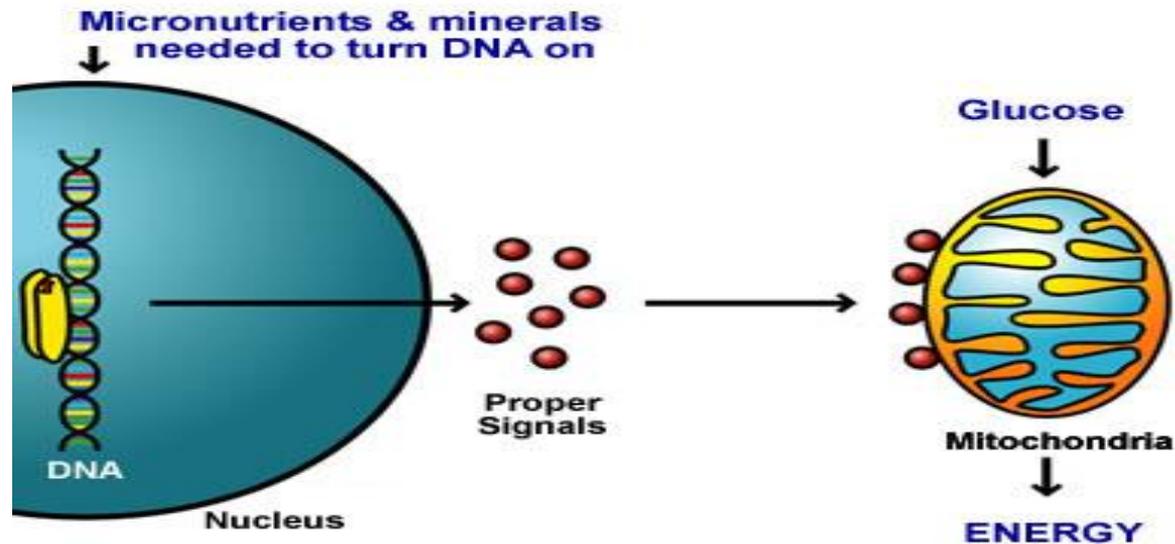
Il coordinamento tra i due DNA è chiamato “**Cross Talk**” i due DNA si riproducono con bio-ritmi di alternanza non casuale.

La degenerazione del genoma mitocondriale è spesso dovuta all' attacco di radicali liberi che si riflette sul limitare le capacità bioenergetiche del mitocondrio, così che il disfunzionamento mitocondriale appare come causa maggiore di deterioramento e di morte cellulare.

Il processo di degradazione del mit-DNA è direttamente coinvolto nella senescenza e in molte patologie degenerative associate all'invecchiamento



La comunicazione interattiva tra n-DNA e mit-DNA potrebbe essere l'obiettivo della futura ricerca transdisciplinare nella Nutrigenomica al fine di comprendere come l'informazione contenuta negli acidi nucleici possa guidare il metabolismo funzionale.



Alterazioni in entrambi i tipi di DNA possono portare all'arresto del ciclo metabolico o all'interruzione dell'interazione **n-DNA-mit-DNA**.

Così come molte disfunzioni mitocondriali si manifestano attraverso disarmonie nel metabolismo funzionale generando una perdita di coordinazione o di comunicazione tra *mit-DNA* e *n-DNA*.

First direct evidence that mitochondria regulate epigenetic modification in the nucleus that may contribute to tumorigenesis

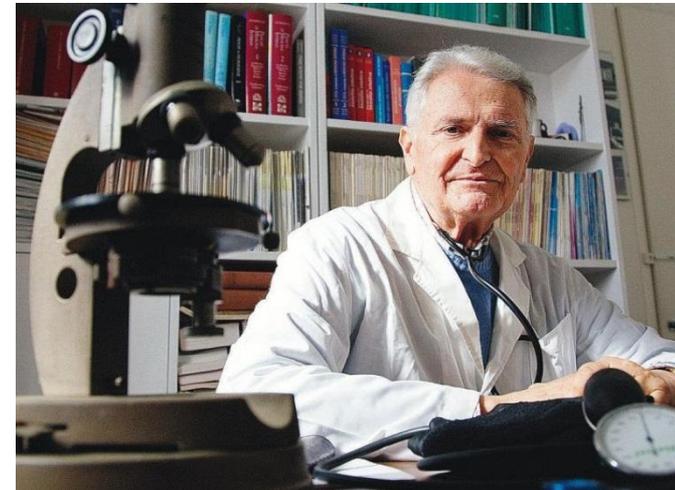
Smiraglia DJ, Kulawiec M, Bistulfi GL, Gupta SG, Singh KK. A novel role for mitochondria in regulating epigenetic modification in the nucleus. **Cancer Biol Ther.** 2008 Aug;7(8):1182-90. Epub 2008 Aug 1.



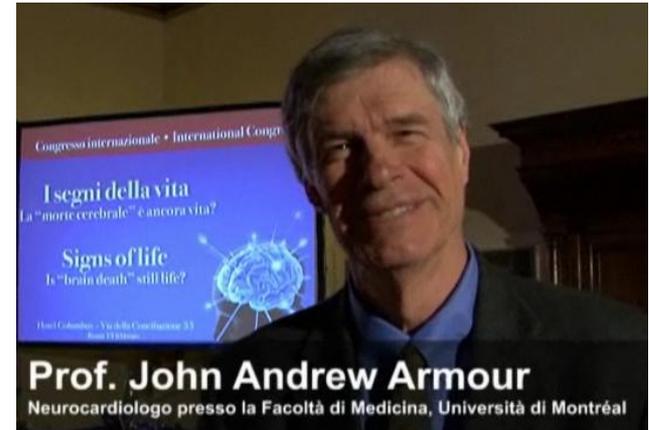
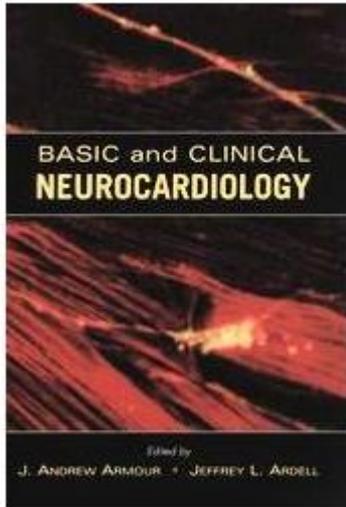
Il DNA mitocondriale acquisisce mutazioni da sei a sette volte in più in rapporto al DNA nucleare, presumibilmente a causa della mancanza degli istoni protettivi nei mitocondri ed a causa del fatto che il mit-DNA è in stretta prossimità della catena di trasporto degli elettroni, esponendolo ad alte concentrazioni di radicali liberi, i quali possono danneggiare i nucleotidi. Inoltre, mancano nei mitocondri i meccanismi di riparazione del DNA, tutto questo produce mutazioni nei tRNA, rRNA, e nelle trascrizioni delle proteine.

Il dott. Sergio Stagnaro definisce una ben determinata citopatia mitocondriale, patologia alla quale dà il nome di **Istangiopatia Congenita Acidotica Enzimo-Metabolica (ICAEM)** caratterizzata dalla congenita alterazione dell'attività respiratoria mitocondriale.

Simone Caramel and Sergio Stagnaro (2010) The role of mitochondria and mit-DNA in oncogenesis. **Quantum Biosystems.** 2(1) 250-281



Il Sistema Nervoso Cardiaco

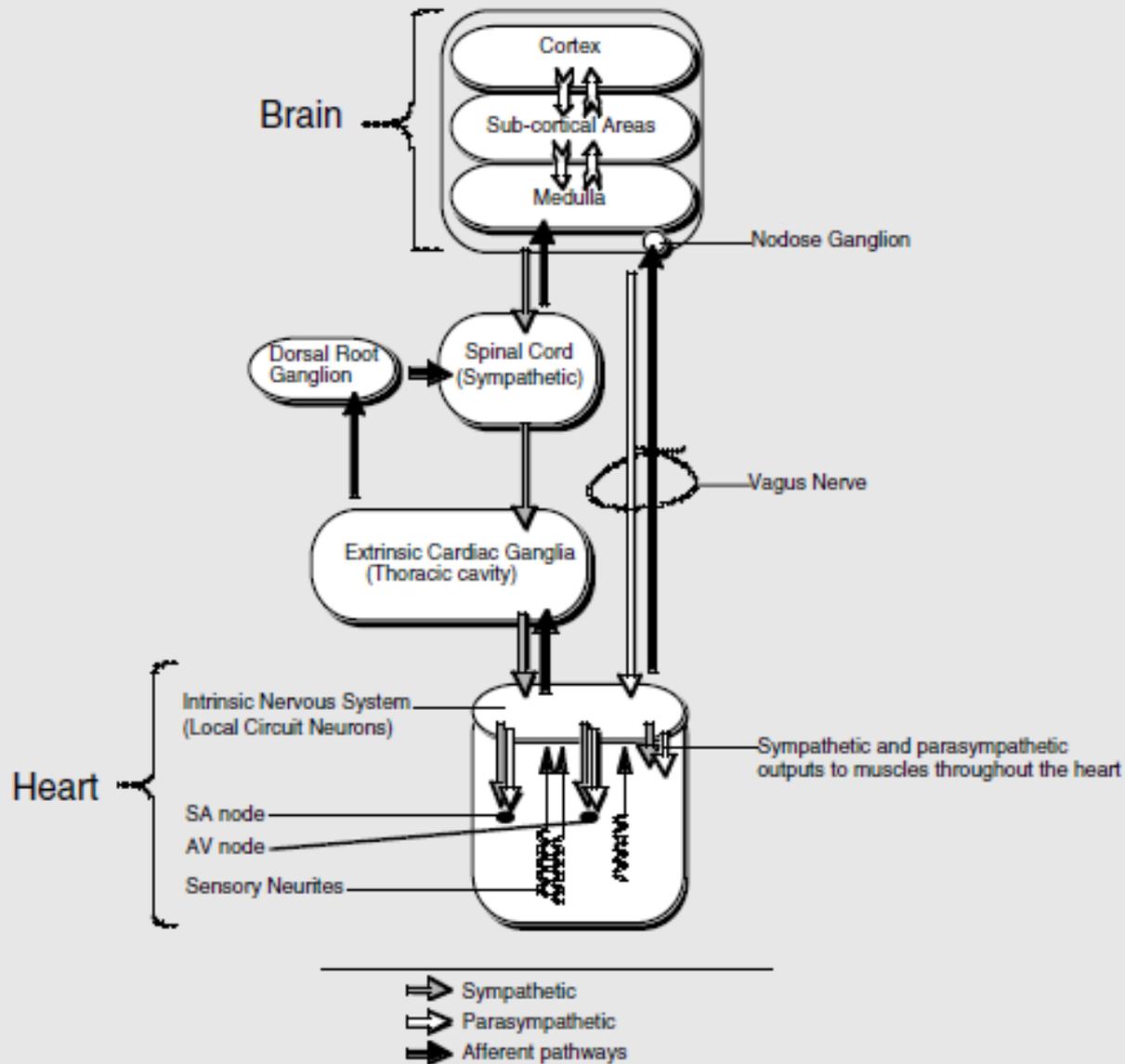


Il concetto di "heart brain" funzionale è stato introdotto dal Dr. J. Andrew Armour nel 1991.

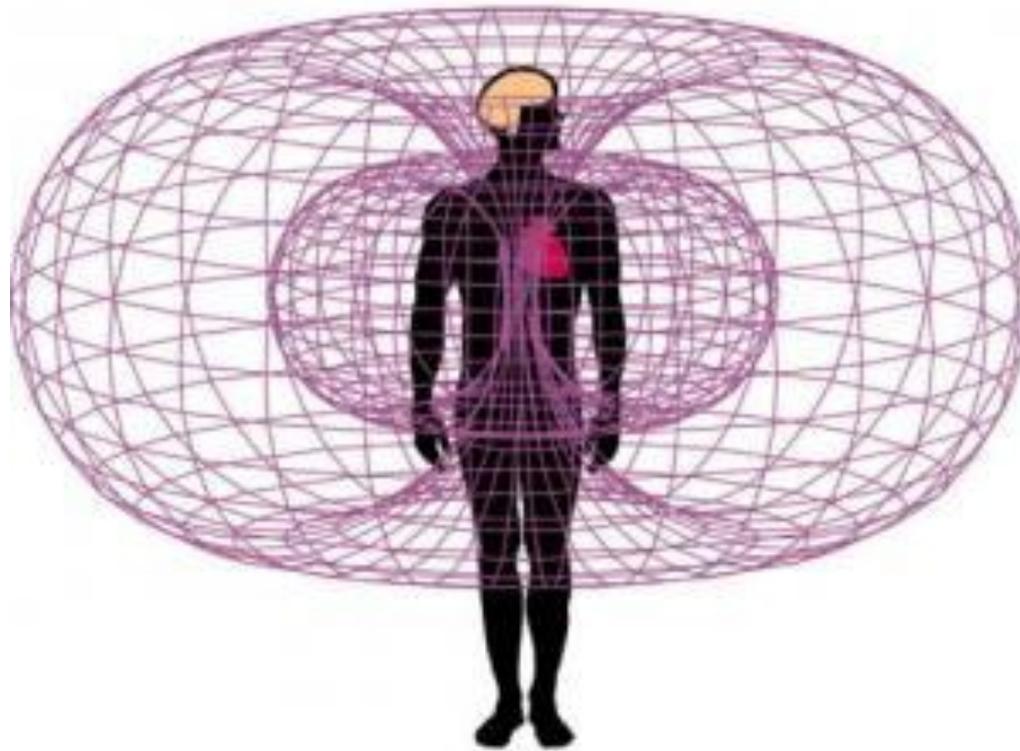
Il Sistema Nervoso del Cuore contiene circa 40.000 neuroni che costituiscono complessi gangli contenenti circuiti afferenti (riceventi), circuiti locali (interneuroni) ed neuroni simpatici e parasimpatici efferenti (trasmittenti). I neuriti sensoriali rilevano gli ormoni circolanti, i neurotrasmettitori, la frequenza cardiaca e la pressione. Le informazioni ormonali e chimiche, il ritmo e la pressione vengono tradotti in impulsi neurologici dal sistema nervoso del cuore e inviati (dal cuore al cervello) attraverso diverse vie che afferiscono al cervello.

La comunicazione tra cuore e cervello è un dialogo dinamico a due vie dove ciascun organo influenza le funzioni dell'altro.

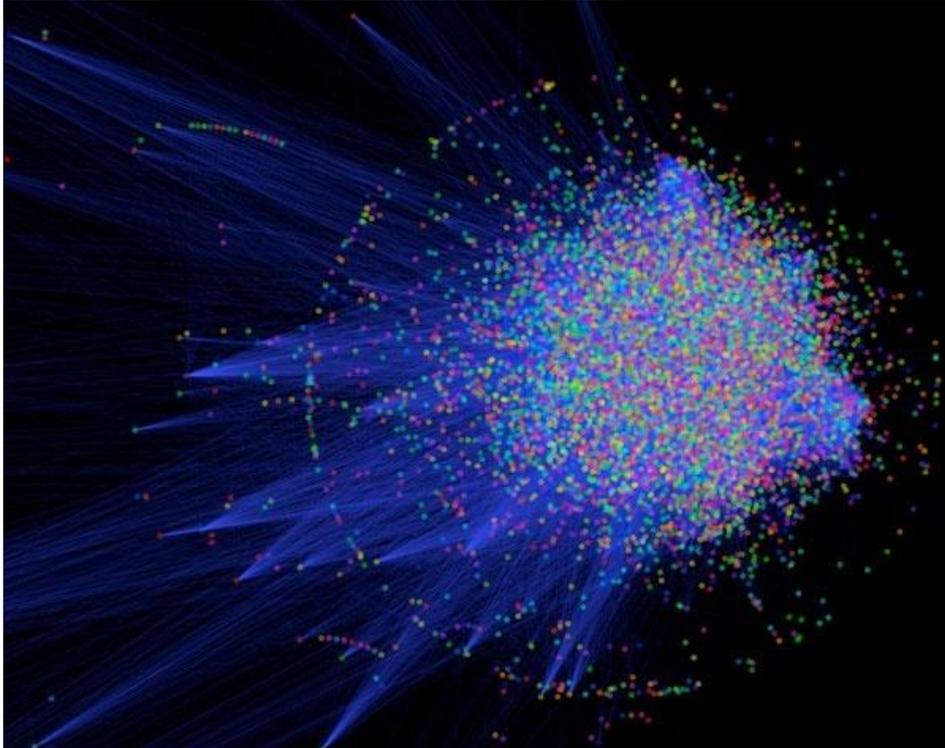
The "Heart Brain"



Si ritiene che il campo elettromagnetico cardiaco agisca come segnale sincronizzante di altri segnali nel corpo umano. Esso è di gran lunga il campo ritmico più potente prodotto dal corpo umano e non solo avvolge ogni cellula del corpo, ma si estende anche in tutte le direzioni nello spazio intorno a noi. Il campo cardiaco può essere misurato a diversi metri di distanza dal corpo da dispositivi sensibili.



Interattoma e densità post-sinaptica

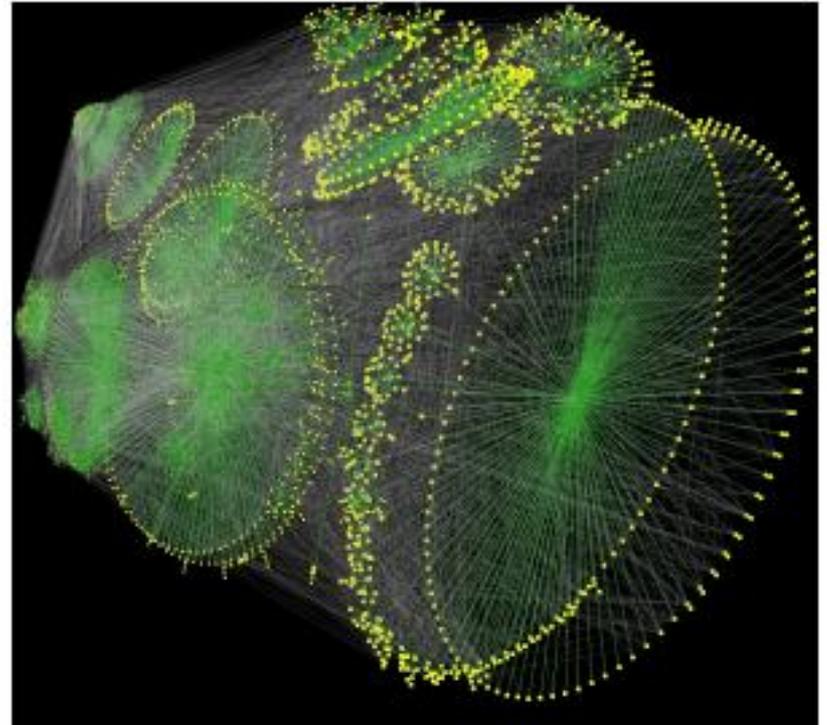
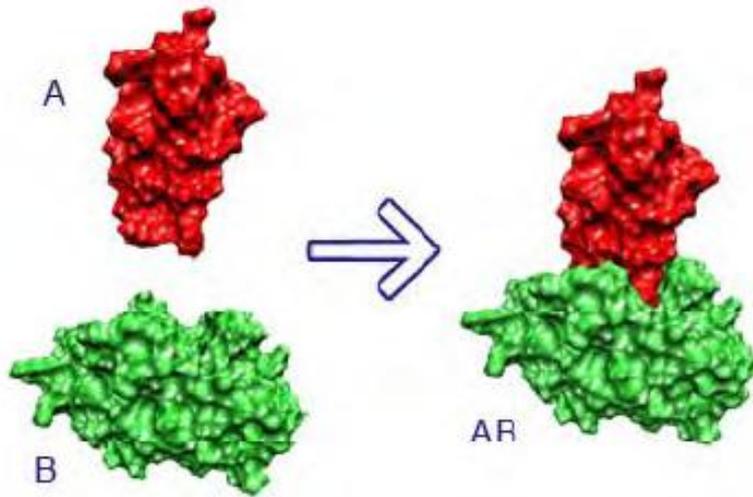


L'interattoma è definito come
“il complesso delle interazioni molecolari che avvengono in un organismo e consentono la cascata di molecole regolatrici compreso il meccanismo d'azione degli enzimi metabolici e le reazioni”.

Le interazioni tra proteine differenti sono infatti i fisiologici meccanismi di base che regolano e monitorano le prestazioni di tutte le funzioni corporee. La decomposizione della rete di interazione della proteina rivela moduli funzionali e motivi

Rual et al, **2005**, Towards a proteome-scale map of the human protein–protein interaction network, **Nature**, 437: 1173-1178

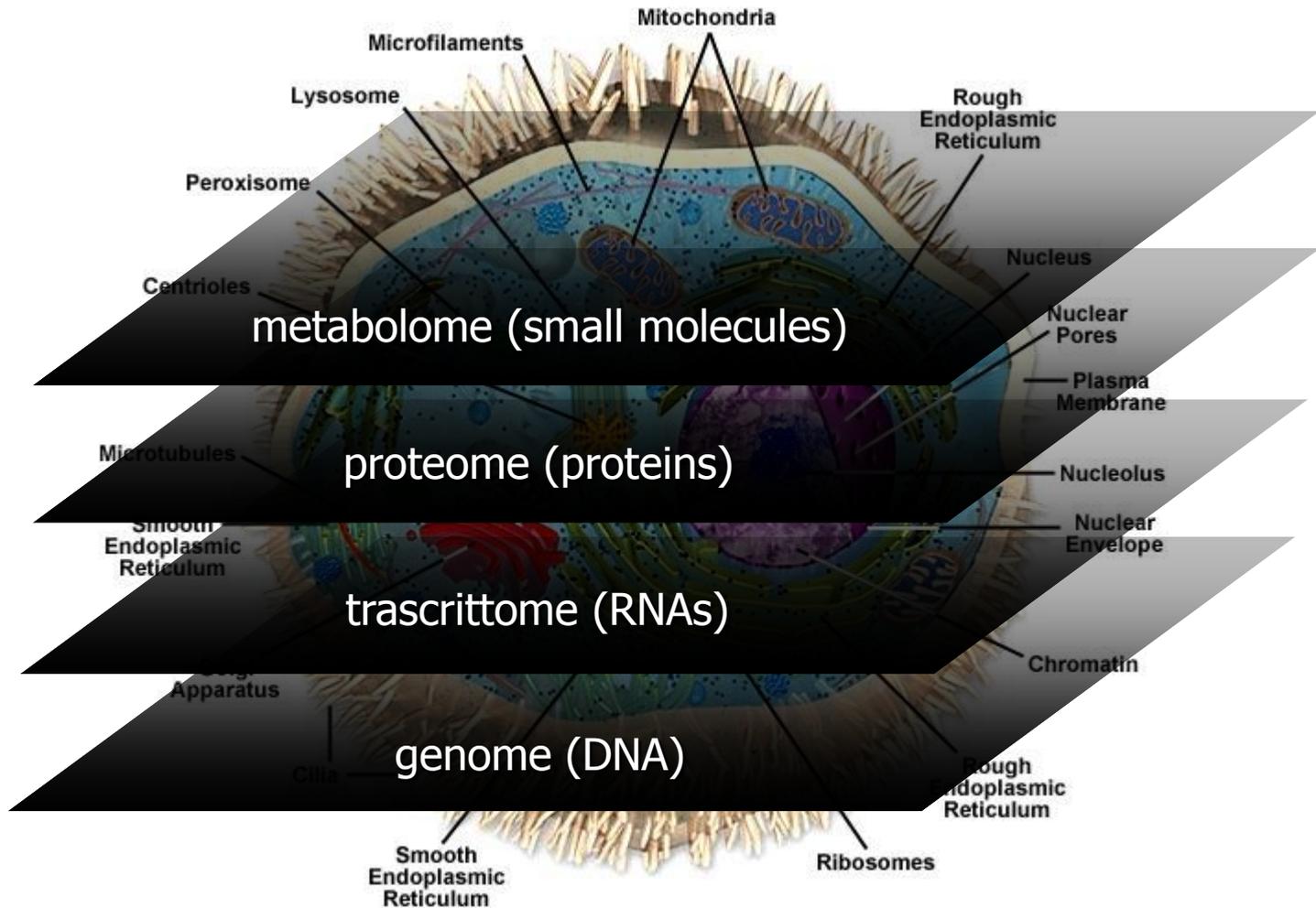
Protein- Protein Interaction



Protein interactome for a fruit fly

Dati recenti stimano circa 650.000 interazioni umane tra le proteine

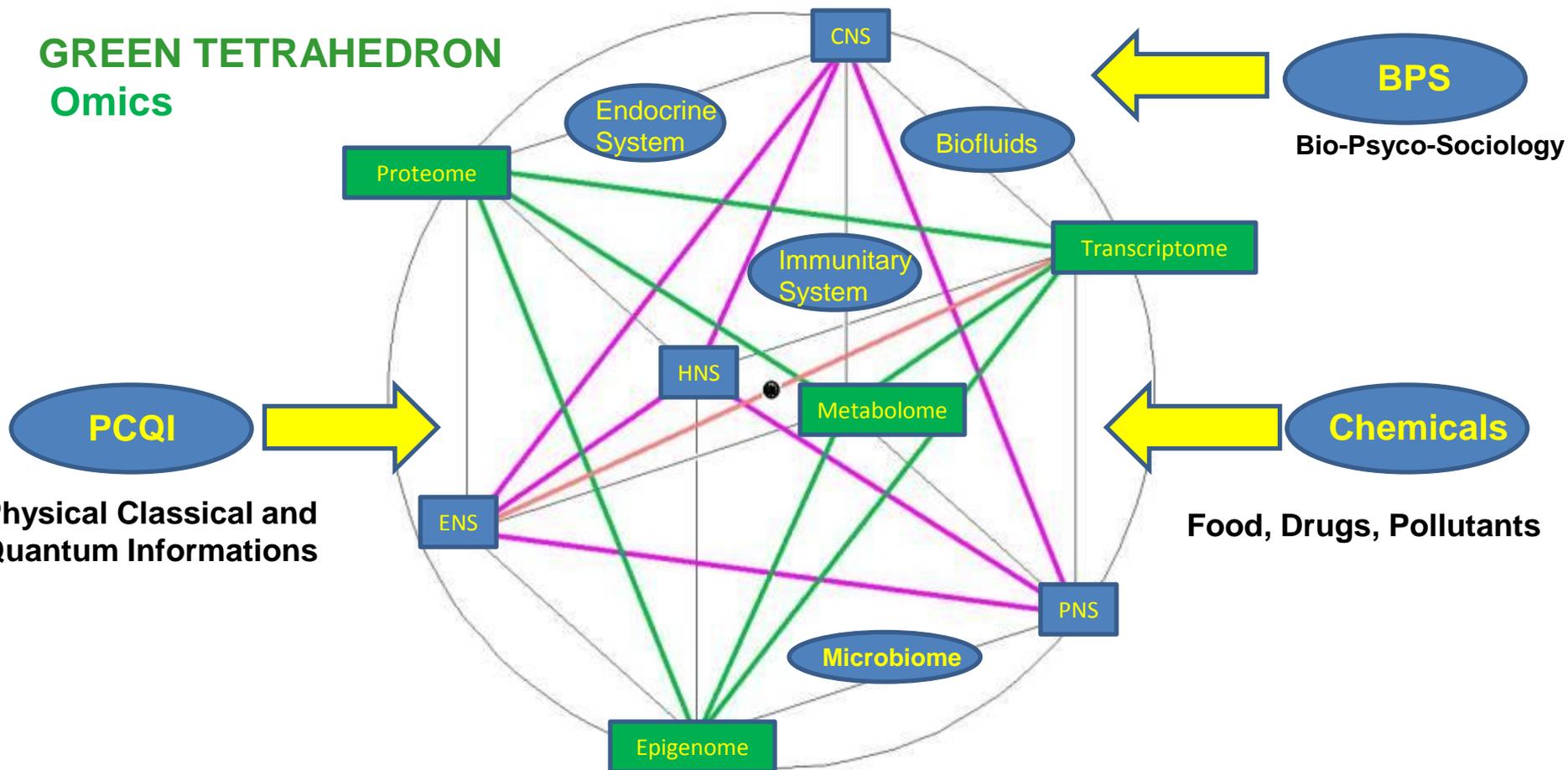
The "omics" spaces



Complessità del sistema biologico umano

PURPLE TETRAHEDRON Nervous systems

GREEN TETRAHEDRON Omics



PURPLE TETRAHEDRON: Nervous systems

CNS: Central Nervous System

PNS: Peripheral Nervous System

ENS: Enteric Nervous System

HNS: Heart Nervous System

GREEN TETRAHEDRON: Omics

Metabolome refers to the complete set of small-molecule metabolites (such as metabolic intermediates, hormones and other signalling molecules, and secondary metabolites) to be found within a biological sample, such as a single organism. 2,500 metabolites, 1,200 drugs and 3,500 food components that can be found in the human body.

Transcriptome is the set of all RNA molecules, including mRNA, rRNA, tRNA and non-coding RNA produced in one or a population of cells.

Epigenome controls the differential expression of genes in specific cells.

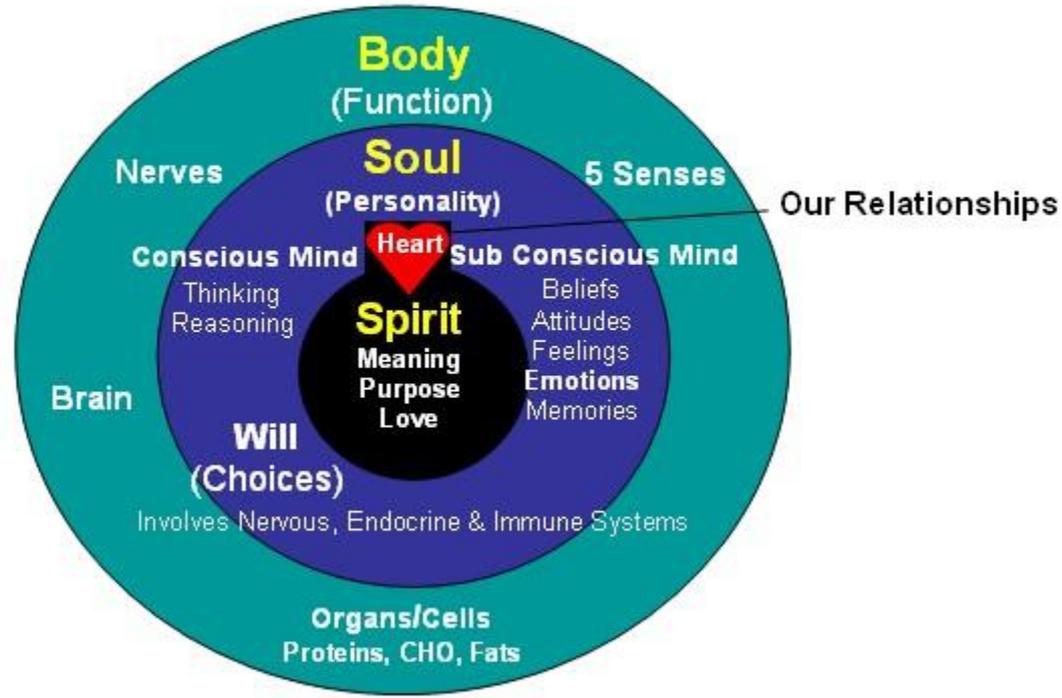
Proteome: is the entire set of proteins expressed by a genome, cell, tissue or organism.

Communications

Communications from “outside”

- **BPS: Bio-Psyco-Sociology** – Communications from other humans
- **Chemicals** – Chemical Informations from food, drugs, pollutants
- **PCQI - Physical Classical and Quantum Informations** – Physical Informations from EM fields and other quantum systems.

We Are a 3-Part Whole



We are spirit, have a soul and live in a body

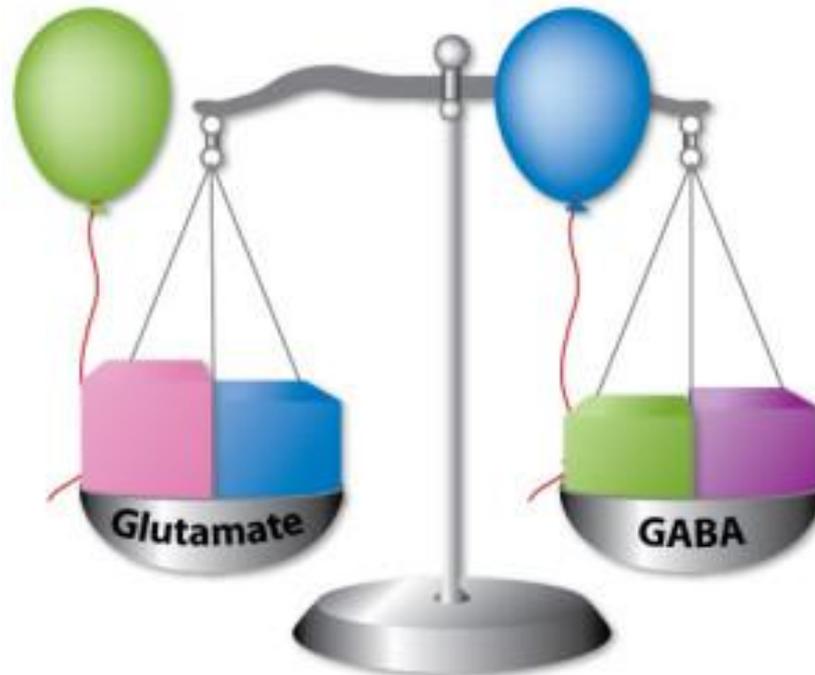


**Effetti del campo magnetico statico
sulla GAD-B Wilde Type
di *Escherichia coli***

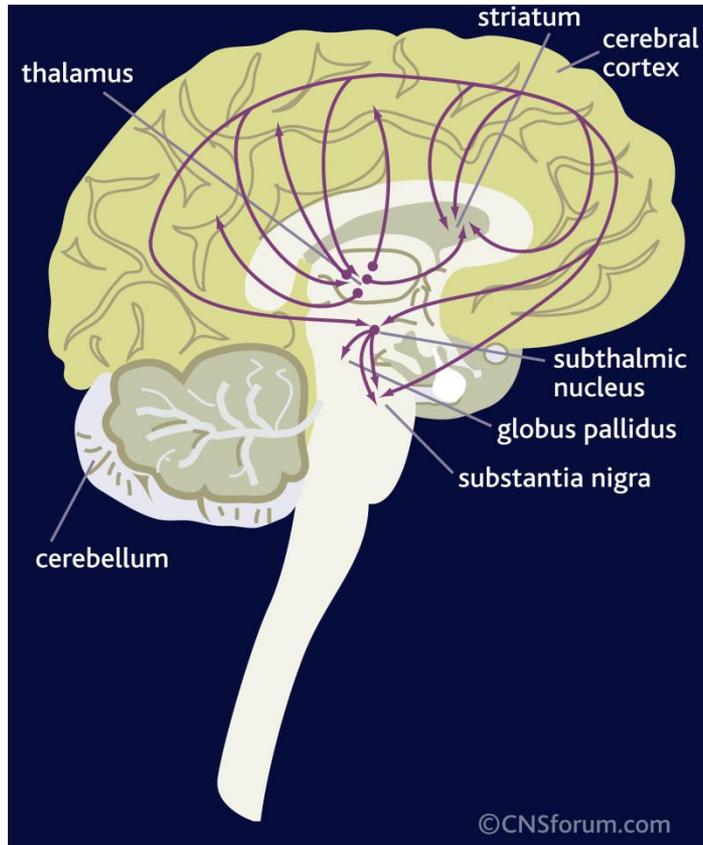
Glutammato e GABA: un sistema bilanciato

Glutammato e GABA (acido gamma-aminobutirrico) sono i principali neurotrasmettitori del cervello. Oltre la metà di tutte le sinapsi del cervello rilasciano glutammato e il 30-40% di tutte le sinapsi del cervello rilasciano GABA.

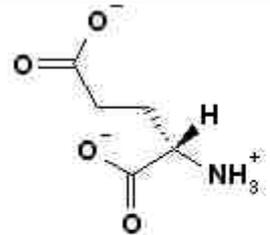
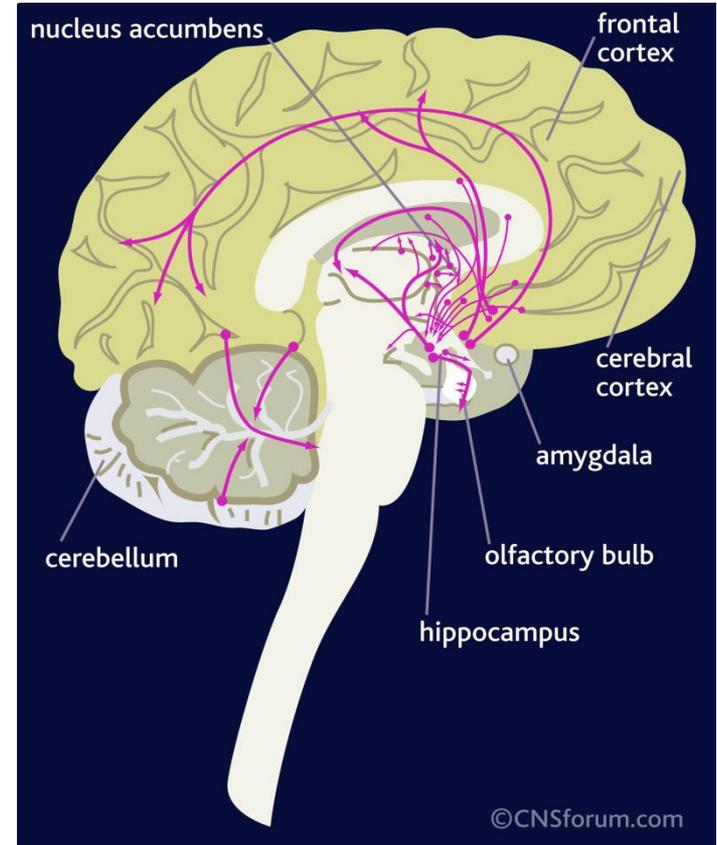
Poiché il Glutammato è eccitatorio e il GABA è inibitorio, entrambi i neurotrasmettitori concorrono al controllo di numerosi processi, tra i quali il livello complessivo di eccitazione del cervello. Molte droghe dell'abuso influenzano sia il livello di Glutammato che di GABA al fine di esercitare effetti stimolanti o tranquillanti sul cervello.



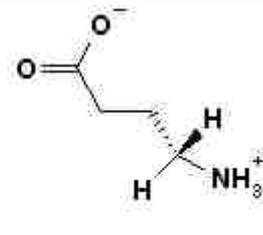
GLUTAMATO



GABA



L(S)-Glutamate
(Excitatory AA)

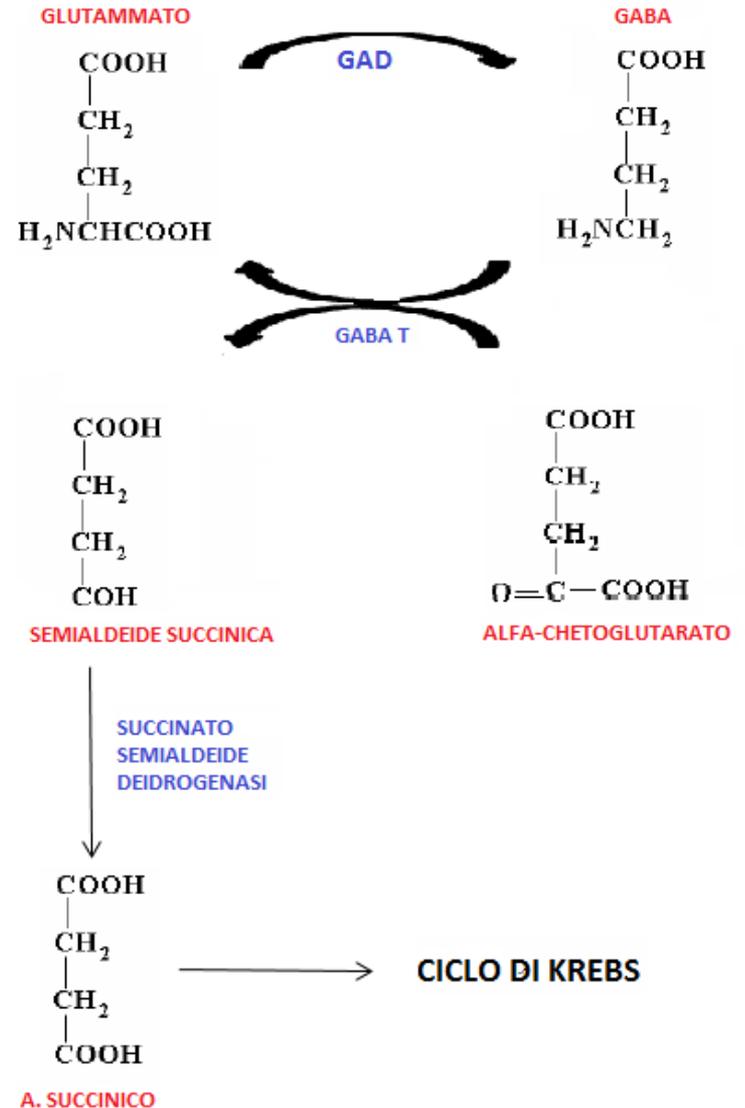


γ-aminobutyric acid
(Inhibitory AA)

Acido Glutammico Decarbossilasi (GAD)

Il Glutammato è il **neurotrasmettitore eccitatorio** più diffuso nel sistema nervoso centrale (SNC).

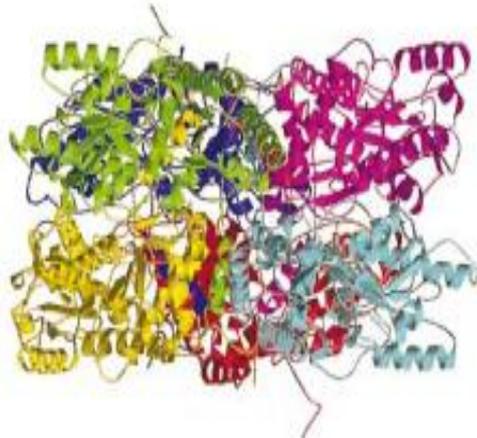
Il GABA (acido γ -amminobutirrico) è il **neurotrasmettitore inibitorio** più diffuso nel sistema nervoso centrale (SNC).



Acido Glutammico Decarbossilasi (GAD)

GAD B Escherichia coli:

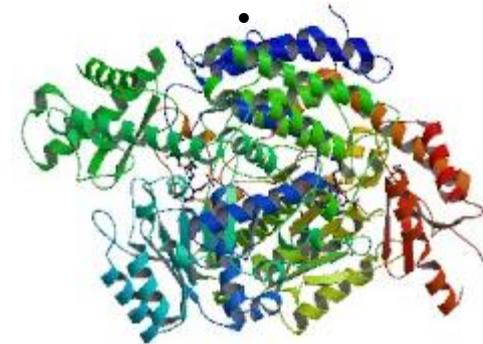
- Esamero con peso molecolare complessivo di 318 kDa
- Maggiore attività a pH bassi, in modo particolare a pH 4.6 e diminuisce drasticamente a pH > 5
- Implicata nei meccanismi di acido-resistenza



GAD B Escherichia coli

GAD 67 Vertebrati:

- dimero costituito da una catena A e una catena B. In entrambe c'è un sito di legame per il substrato e un sito di legame per il PLP; il peso molecolare è di 67 kDa
- Il pH al quale l'enzima esprime la maggiore attività è quello fisiologico: 7,4
- Implicata nei meccanismi di depressione del SNC



GAD67 Homo sapiens

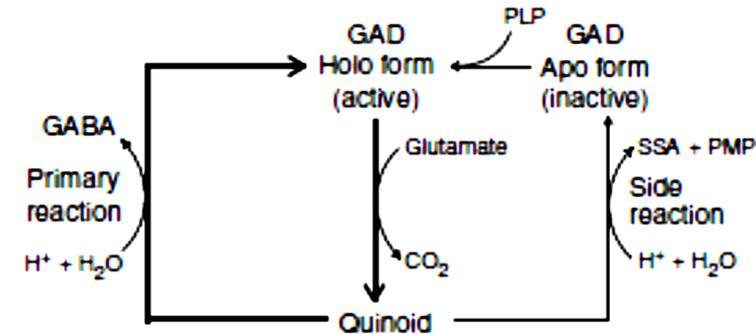
La lunghezza del dominio contenente il sito di legame del PLP e del substrato sono altamente conservati

Acido Glutammico Decarbossilasi (GAD)

Meccanismo d'azione

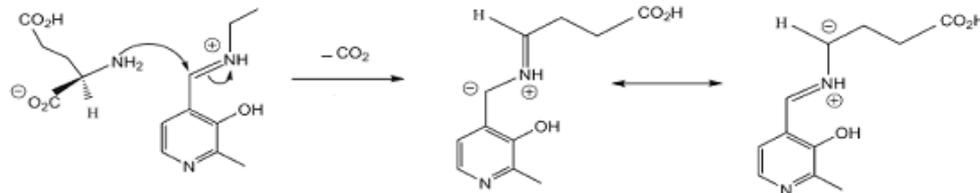
La GAD è una decarbossilasi piridossale-5'-fosfato (PLP) dipendente :

l'interconversione tra apo-enzima (forma inattiva) a olo-enzima (forma attivata) regola la produzione del neurotrasmettitore

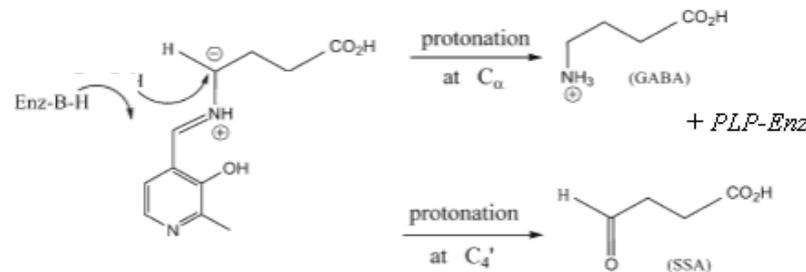


La reazione avviene in due step:

1 *formazione dell'intermedio chinonico*

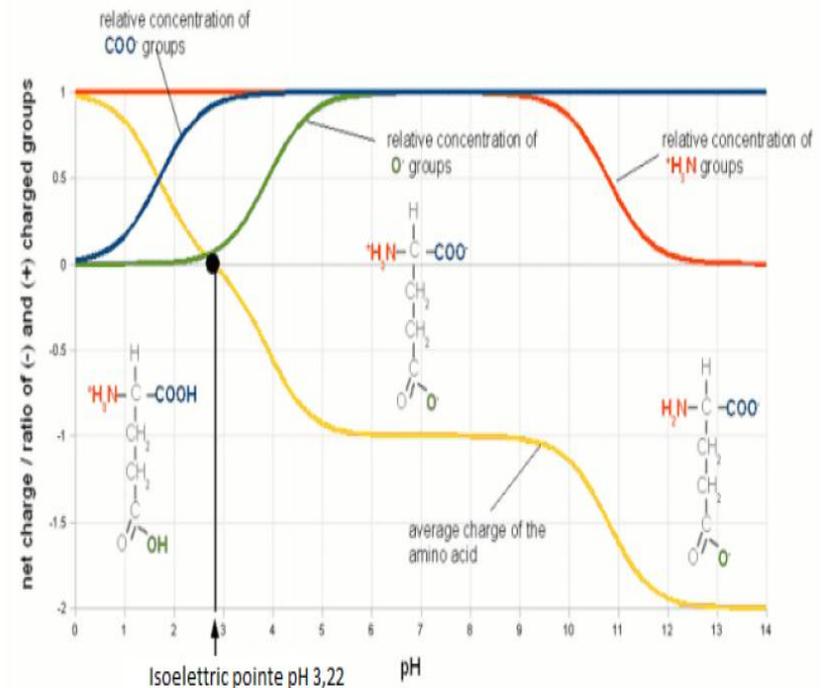


2 *protonazione del C α o del C4 e formazione di GABA o SSA*



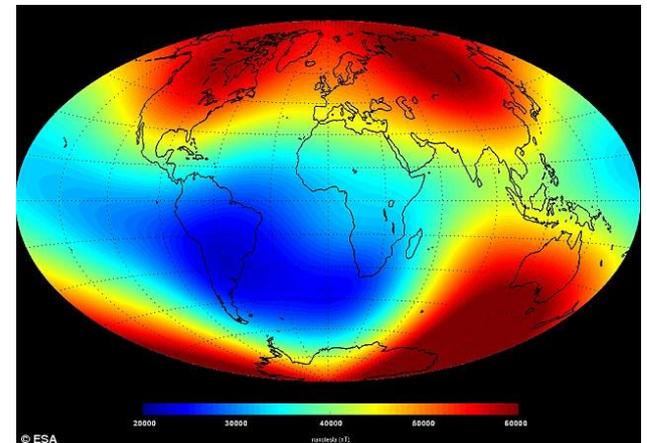
Effetti del campo magnetico sull'acido glutammico

- Il campo magnetico ha un'effetto sull'equilibrio di dissociazione di soluzioni acquose di acido glutammico.
- Dopo l'esposizione al campo elettromagnetico di $45 \mu\text{T}$ (50 Hz), alcune soluzioni acquose a pH acido (pH 1-2), mostrano una variazione nei confronti della dissociazione del gruppo COOH. Lo stesso effetto lo si registra irraggiando soluzioni a pH molto alti (pH 12).
- L'effetto dura per poche decine di minuti dall'esposizione prima che la forma nativa venga ricostituita, perciò si parla di un effetto reversibile che può essere spiegato e valutato come una eccitazione a breve termine nei sistemi biologici (De Ninno 2011).
- Nella popolazione di acido glutammico la modificazione delle forme protonate verso quelle deprotonate suggerisce che entrino in gioco energie molto piccole che perturbano l'ambiente e che possono essere direttamente collegate ai fenomeni di coerenza quantistica dell'acqua circostante.



CAMPO GEOMAGNETICO

- Origina dal ferro fluido presente nel nucleo della Terra
- É analogo a quello di un un dipolo situato al centro della terra con un'inclinazione di 11,5° rispetto all'asse di rotazione terrestre
- I suoi poli magnetici hanno orientamento opposto a quello dei poli geografici
- Il campo varia in relazione alla latitudine, ai fenomeni solari, lunari, all'alternarsi delle stagioni e delle aree geografiche.
- Nonostante le variazioni il campo geomagnetico viene considerato comunque un campo magnetico statico.



CAMPO GEOMAGNETICO

Alquanto interessante è l'effetto dell'inversione dei poli magnetici terrestri; sembra infatti che questo fenomeno si sia verificato circa 10 volte negli ultimi 30 milioni di anni. L'ultima inversione è avvenuta circa 780000 anni fa, detta inversione di Brunesh-Matuyama.

L'effetto si ripercuote su vari fronti:

1. indebolimento dello scudo protettivo contro la radiazione solare, assottigliamento dello strato di ozono, penetrazione delle radiazioni UV;
2. sensibilità sugli animali che usano il campo magnetico terrestre per orientarsi;
3. interazioni elettrodinamiche che si verificano con correnti ioniche nel circolo sanguigno o conduzione dell'impulso nervoso.

CAMPI MAGNETICI MAN-MADE

- Le strutture artificiali sono responsabili della genesi di campi magnetici alternati.

- ❖ Cavi delle linee elettriche ad alta tensione

- ❖ Apparecchi domestici con frequenze di campo a 50 Hz

- ❖ Linee di trasporto con valori di campo nell'ordine di mT nelle vicinanze del motore del treno e di alcune decine di μT nelle altre zone del convoglio.

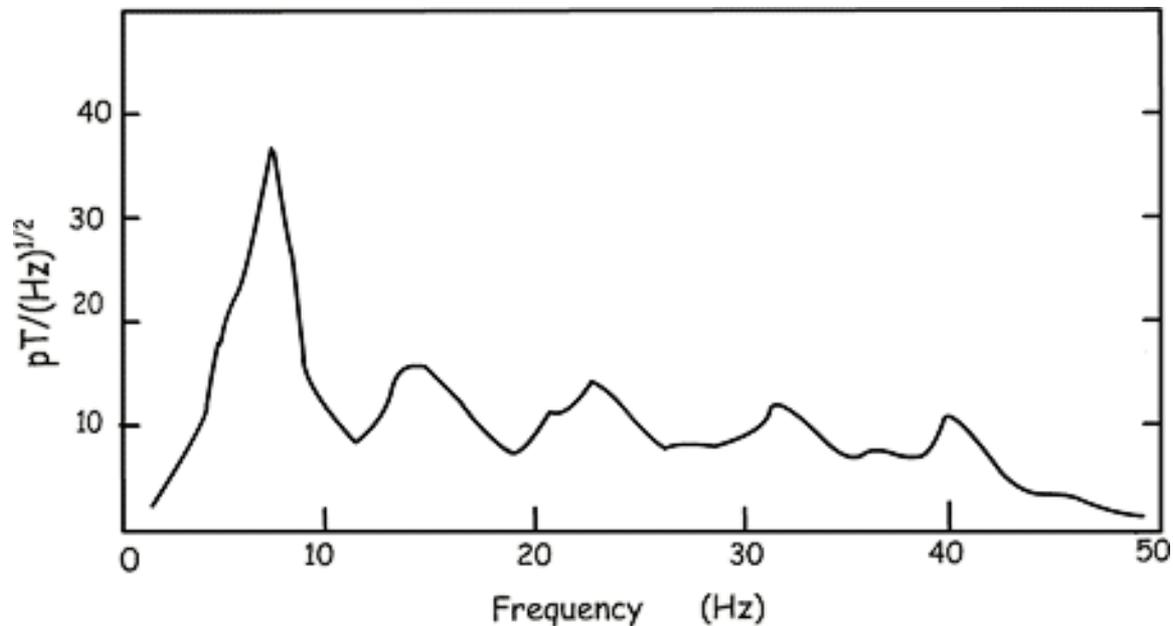
- ❖ Metal detector o sistemi di sicurezza all'uscita dai negozi

Condizioni di esposizione	Induzione magnetica (μT)
Sotto una linea a 380 kV	20
All'interno di una abitazione	0-1
In aree urbane	0-0.1
In aree rurali	-
A 30 cm da un frigorifero	0.1-1
A 30 cm da un frullatore	100-500
A 30 cm da un televisore a colori	100-500
A 30 cm da un aspirapolvere	10-100
A 30 cm da un fornello elettrico	50-10
A 30 cm da un asciugacapelli	1000-2500
A 30 cm da un trapano elettrico	100-500

ELF E FREQUENZE BIOATTIVE

Le *Extremely Low Frequencies*(ELF) o frequenze estremamente basse, possono essere vicine o coincidere con le frequenze biologiche, pertanto vengono definite bioattive.

Le frequenze di Shumann generate dalla Terra rientrano nei campi EM ELF e vanno da un minimo di 7,8 Hz ad un massimo di 40 Hz circa.



FREQUENZE DI SHUMANN

- Il nostro cervello è molto sensibile alle frequenze di Shumann e studi scientifici dimostrano che sia in grado di rilevare e rispondere a queste frequenze.
- Vengono prodotte a livello cerebrale onde elettromagnetiche nell'intervallo di 1-40 Hz. Le ELF hanno quindi una certa rilevanza dal punto di vista biologico.

Frequenza dell'onda	Stato mentale
Onde Delta (< 4 Hz)	Sonno profondo
Onde Teta (4-8 Hz)	Emozioni, sogni ad occhi aperti e memoria
Onde Alfa (8-12 Hz)	Stato di relax o all'erta ma senza ansia
Onde Beta (13-40 Hz)	Attenzione, soluzione di problemi, sonno REM
Onde Gamma (30 - 42 Hz)	Forte concentrazione e meditazione

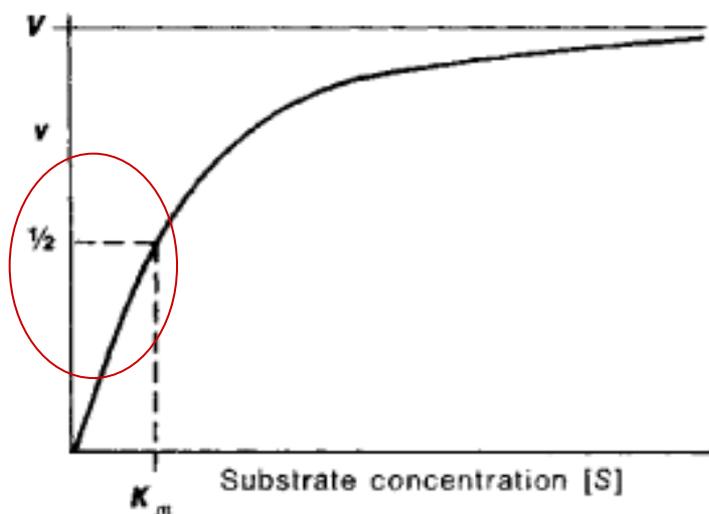
Saggio attività enzimatica

L'attività delle preparazioni della GAD-B WT viene valutata stabilendo la velocità di conversione substrato-prodotto di una soluzione acquosa di acido glutammico.

La determinazione del consumo di protoni durante la reazione viene effettuata per titolazione al pH-Stat con una soluzione standard di HCl (0,1 N)



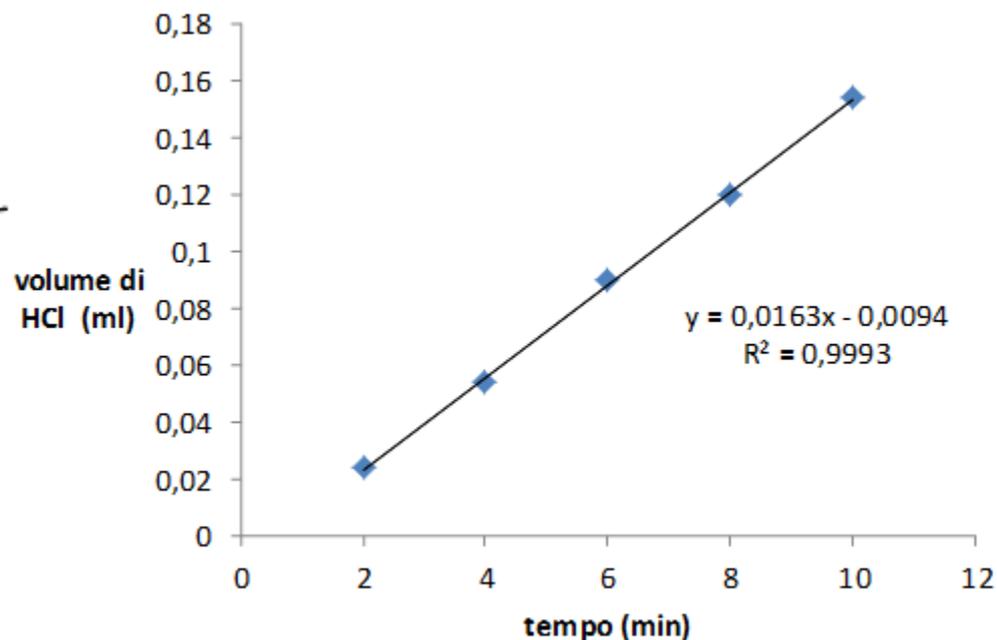
Saggio di attività enzimatica



Il saggio di attività è effettuato nella porzione lineare della curva di cinetica enzimatica ove la velocità di reazione mostra una proporzionalità diretta con la concentrazione di substrato.

	Prova 1	Prova 2	Media prove
Attività specifica [IU/mg]	80	77	78,5

Attività specifica GAD-B Wild Type



I punti del grafico designano una retta di regressione avente un coefficiente di correlazione (R^2) prossimo a 1 (0,9993).

Determinazione cinetica enzimatica GAD-B Wild Type

Si stabilisce il range di concentrazioni di substrato (acido glutammico) da usare per definire la cinetica.



Il buffer di reazione è mantenuto in tutte le prove a pH 4,6

La concentrazione del cofattore PLP e la quantità di enzima sono mantenuti costanti per tutte le prove

Si costruisce la curva di cinetica enzimatica usando il programma PRISM

Si riportano i valori di attività enzimatica (IU/mg) sull'asse delle ordinate e i corrispettivi valori di [S] sull'asse delle ascisse e si ricavano i rispettivi parametri di K_M e V_{MAX} .

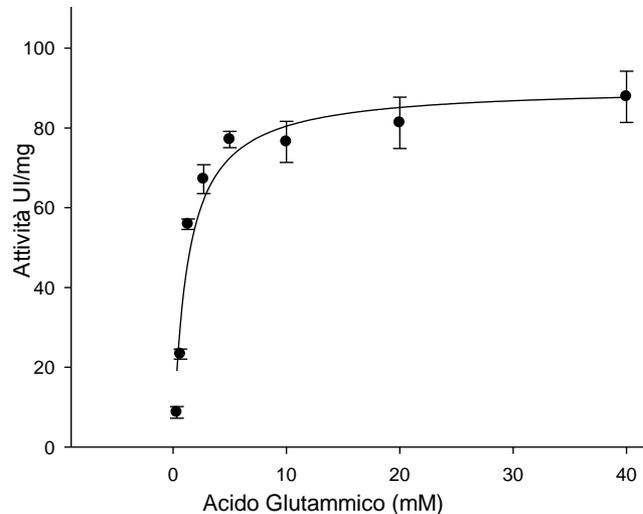
CINETICHE IN PRESENZA DEL SOLO CAMPO MAGNETICO TERRESTRE

Conc. Ac.Glut	UI/mg	UI/mg	UI/mg	UI/mg	UI/mg	UI/mg	Media Dev.St.
0,33	7,96	7,86	6,66	9,32	10,57	9,82	8,70 1,5
0,65	22	23,6	21,9	25,11	24,16	23	23,30 1,3
1,33	54,33	54,035	56,74	56,59	56,49	56,89	55,85 1,3
2,7	63,1	71,68	63,66	66	67,41	71	67,14 3,6
5	77	78,69	79,7	73,73	76,69	76,69	77,08 2,0
10,2	76,69	68,17	77,19	75	84,2	77,69	76,49 5,2
20	78,2	72,6	82,7	77,19	88,72	88,22	81,27 6,4
40	90,73	79,7	86,7	81,2	92,73	95,73	87,80 6,4

Attività specifica calcolata alle diverse concentrazioni in presenza di campo geomagnetico

Valori di attività specifica dell'enzima per le repliche eseguite. Sono stati determinati i valori medi e le rispettive deviazioni standard. Questi dati poi rielaborati tramite regressione non lineare ad opera del Sigma Plot hanno consentito la determinazione dei parametri cinetici K_m e V_{max} .

CINETICHE IN PRESENZA DEL SOLO CAMPO MAGNETICO TERRESTRE



Curva di cinetica enzimatica in presenza del campo geomagnetico

I primi punti seguono una cinetica di ordine primo e la velocità dipende dalla concentrazione di substrato per poi arrivare ad una condizione di plateau a 40 mM.

CAMPO NATURALE	
Vmax($\mu\text{mol}/\text{min}$)	90,3771
Km (mM)	1,2359
Kcat (S^{-1})	240,3646
Kcat/Km	194,4855
St.Error	
Vmax	2,1322
Km	0,1251

Vengono sopra riportati i valori di K_m e V_{max} ricavati tramite il software (regressione non lineare)

Cinetica enzimatica GAD-B con applicazione del campo magnetico

La determinazione della cinetica enzimatica in presenza di campo magnetico è effettuata impostando il generatore di corrente continua rispettivamente a:
14,36 V e 0,73 A per ottenere un campo magnetico di $300 \mu\text{T}$
7,31 V e 0,37 A per ottenere un campo magnetico di $150 \mu\text{T}$
3,65 V e 0,19 A per ottenere un campo di $75 \mu\text{T}$.



Generatore di corrente continua Hp
Helwett Packard E3610A



Bobine di Helmholtz.

All'interno, si può osservare il "bagnetto" ove viene effettuato l'esperimento; questo, è direttamente collegato al criostato in quanto è parte integrante dello strumento e mantiene l'ambiente di reazione termostato a 37 C .

Determinazione del campo magnetico

E' stato utilizzato un apparecchio FW Bell 5180 in grado di misurare i campi statici, munito di sonda LOW FIELD AXIAL PROBE MOS51-3204 che permette una misura "puntiforme" del campo (fino ad 1 Gauss) esattamente nel punto in cui si situa il campione.



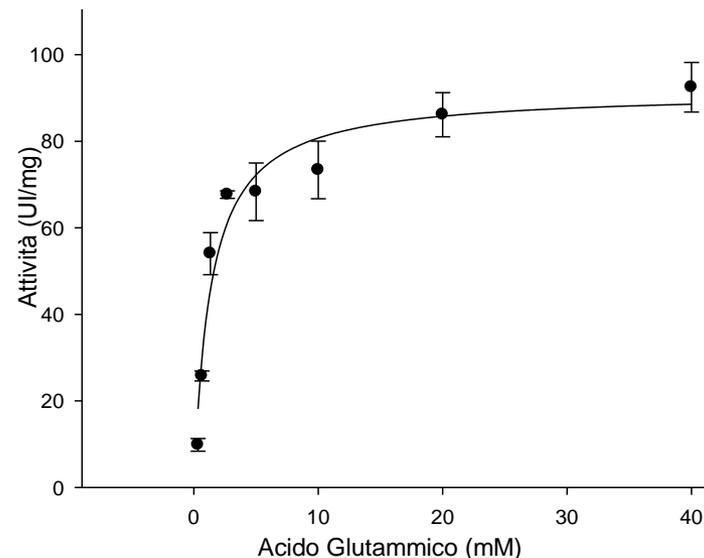
La geometria delle bobine ci consente di calcolare con esattezza il campo prodotto.

DETERMINAZIONE DELLA CINETICA GAD B WT CON APPLICAZIONE DI CAMPO MAGNETICO STATICO DI 75 μ T

Conc. Substrato	UI/mg	UI/mg	UI/mg	Media \pm Dev.St.
0,33	11,5	9,0	9,0	9,8 \pm 1,5
0,65	27,0	25,5	24,8	25,8 \pm 1,1
1,33	48,4	56,9	56,8	53,1 \pm 4,9
2,7	67,2	67,2	68,7	67,7 \pm 0,9
5	66,7	75,7	62,7	68,3 \pm 6,7
10,2	67,7	80,7	71,7	73,4 \pm 6,7
20	92,0	82,7	83,7	86,1 \pm 5,1
40	99,0	90,2	88,2	92,5 \pm 5,7

Attività specifica calcolata alle diverse concentrazioni in presenza del campo applicato di 75 μ T

Curva cinetica della GAD B WT sottoposta a campi magnetici statici di 75 μ T. In tabella a destra sono riportati i valori di Km e .



Curva di cinetica enzimatica in presenza del campo di 75 μ T

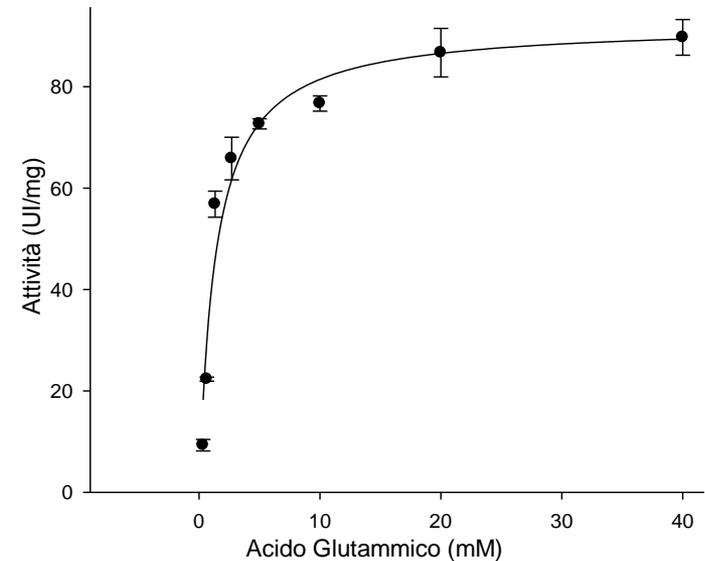
CAMPO 75 μ T	
Vmax(μmol/min)	91,51
Km (mM)	1,335
Kcat (S ⁻¹)	243,3777
Kcat/Km	182,3054
St.Error	
Vmax	3,0113
Km	0,18

DETERMINAZIONE DELLA CINETICA GAD B WT CON APPLICAZIONE DI CAMPO MAGNETICO STATICO DI 150 μ T

Conc. Substrato	UI/mg	UI/mg	UI/mg	Media \pm Dev.St.
0,33	8,0	10,0	9,9	9,3 \pm 1,1
0,65	21,9	22,6	22,5	22,3 \pm 0,4
1,33	59,8	55,7	55,0	56,8 \pm 2,6
2,7	63,2	63,7	70,7	65,8 \pm 4,2
5	71,7	72,7	73,7	72,7 \pm 1,0
10,2	75,2	78,2	76,7	76,7 \pm 1,5
20	81,2	89,7	89,2	86,7 \pm 4,8
40	85,7	92,2	91,2	89,7 \pm 3,5

Attività specifica calcolata alle diverse concentrazioni in presenza del campo di 150 μ T

Curva cinetica della GAD B WT sottoposta a campi magnetici statici di 150 μ T. In tabella a destra sono riportati i valori di Km e Vmax.



Curva di cinetica enzimatica in presenza del campo di 150 μ T

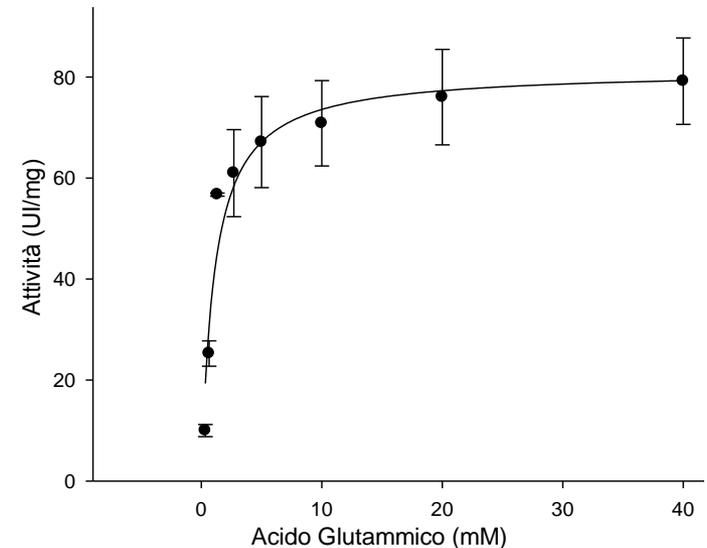
CAMPO 150 μ T	
Vmax(μmol/min)	92,3894
Km (mM)	1,3434
Kcat (S^{-1})	245,7165
Kcat/Km	182,9064
St.Error	
Vmax	2,788
Km	0,1708

DETERMINAZIONE DELLA CINETICA GAD B WT CON APPLICAZIONE DI CAMPO MAGNETICO STATICO DI 300 μ T

Conc. Substrato	UI/mg	UI/mg	UI/mg	Media \pm Dev.St.
0,33	10,87	8,62	10,47	10,0 \pm 1,2
0,65	22,4	26,21	27,117	25,2 \pm 2,5
1,33	56,79	56,39	56,99	56,7 \pm 0,3
2,7	58,1	70,67	54,13	61,0 \pm 8,6
5	68,1	75,6	57,64	67,1 \pm 9,0
10,2	74,68	76,69	61,15	70,8 \pm 8,5
20	84,21	78,19	65,66	76,0 \pm 9,5
40	86,21	81,7	69,67	79,2 \pm 8,6

Attività specifica calcolata alle diverse concentrazioni in presenza del campo di 300 μ T

Curva cinetica della GAD B WT sottoposta a campi magnetici statici di 300 μ T. In tabella a destra sono riportati i valori di Km e Vmax.



Curva di cinetica enzimatica in presenza del campo di 300 μ T

CAMPO 300 μ T	
Vmax(μmol/min)	81,3864
Km (mM)	1,0603
Kcat (S ⁻¹)	216,4532
Kcat/Km	204,1433
St.Error	
Vmax	3,2601
Km	0,1888

CONFRONTO TRA I DATI OTTENUTI A DIVERSI VALORI DI CAMPO MAGNETICO

	CAMPO NATURALE	75 μ T	150 μ T	300 μ T
Vmax(μ mol/min)	90,38	91,51	92,39	81,39
Km (mM)	1,2359	1,335	1,3434	1,0603
Kcat (S ⁻¹)	240,36	243,37	245,72	216,45
Kcat/Km	194,48	182,30	182,91	204,14
St.Error				
Vmax	2,1322	3,0113	2,788	3,2601
Km	0,1251	0,18	0,1708	0,1888

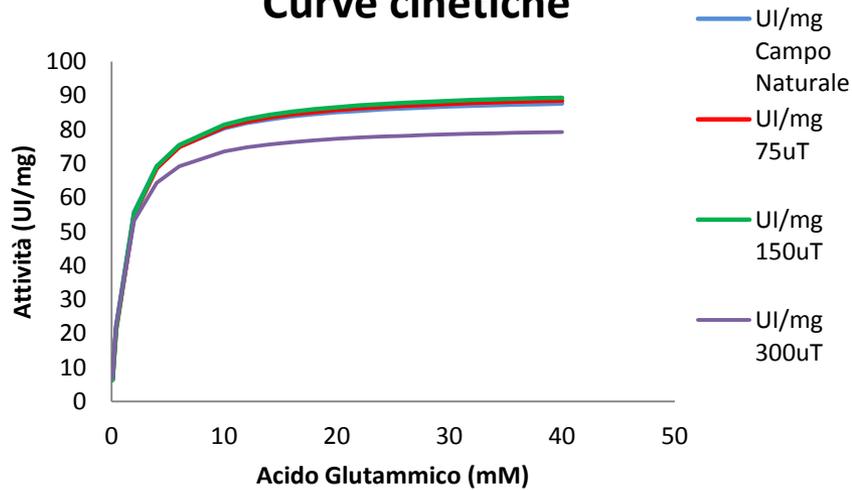
Parametri cinetici quali Vmax, Km, Kcat, Kcat/Km e sono state indicate le deviazioni standard sui primi due valori.

La Km identifica la concentrazione di substrato che fornisce una velocità di reazione pari alla metà della V_{max}. Minore è il valore di questo parametro, maggiore l'affinità dell'enzima per il substrato.

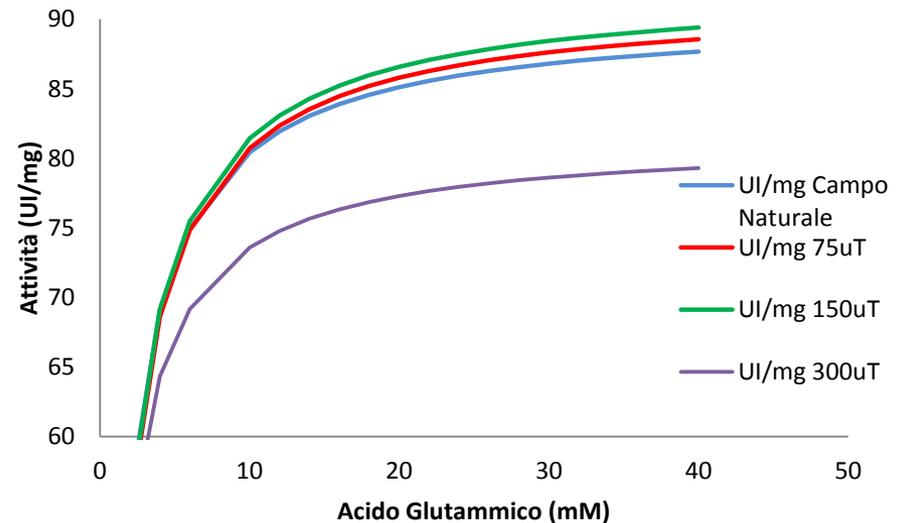
- Diminuzione di Km dal saggio effettuato in presenza di campo geomagnetico a quello condotto con applicazione di un campo magnetico statico di 300 μ T.
- Km invariata nel range 75-150 μ T

CONFRONTO TRA I DATI OTTENUTI A DIVERSI VALORI DI CAMPO MAGNETICO

Curve cinetiche



Curve cinetiche delle prove sperimentali effettuate



Zoom delle curve cinetiche per aumentarne la risoluzione (range di attività 60-90 UI/mg)

CONFRONTO TRA I DATI OTTENUTI A DIVERSI VALORI DI CAMPO MAGNETICO

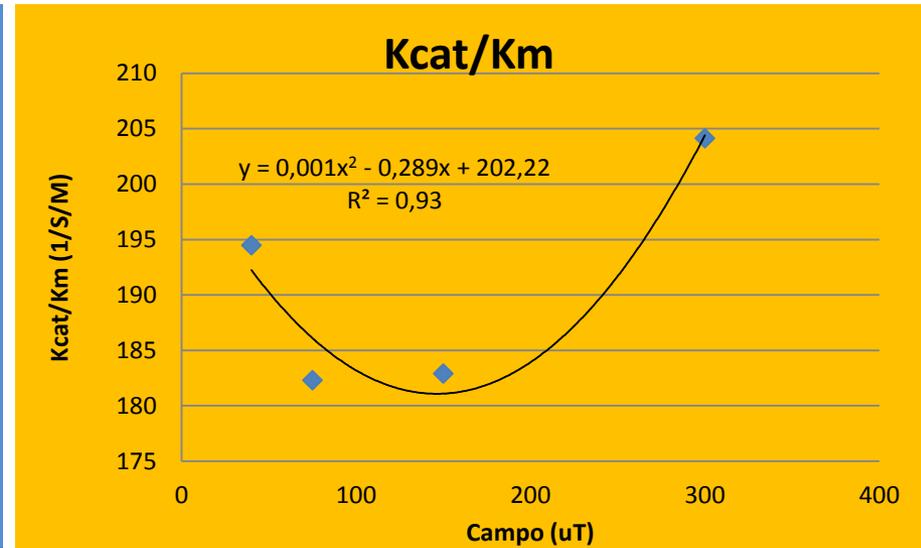
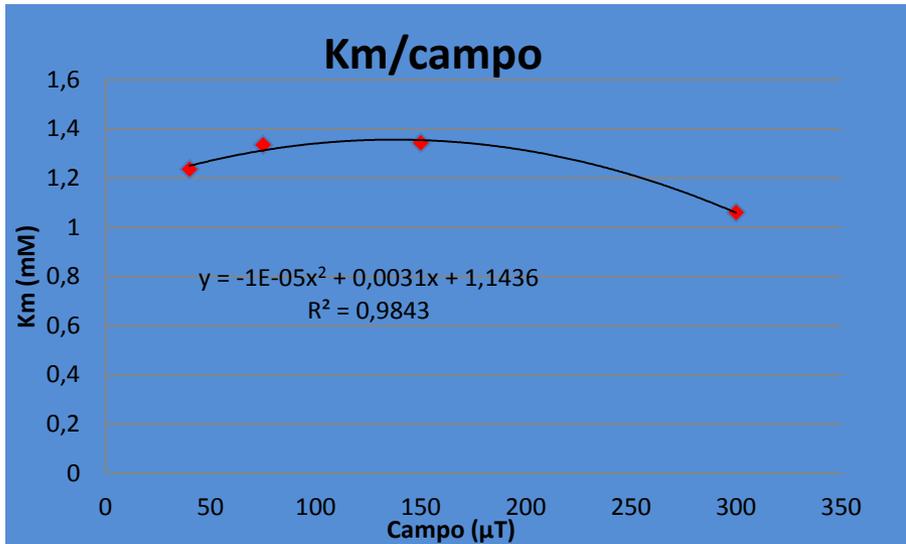
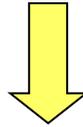


Grafico che mette in relazione le K_m calcolate ed i Rapporto K_{cat}/K_m valutato per i saggi sperimentali campi magnetici ove siano previsti

- Il campo di intensità pari a $150\mu\text{T}$ sembra essere un valore soglia al di sopra del quale l'attività enzimatica aumenta con una diminuzione della costante di Michaelis-Menten (K_m). La diminuzione di k_m nel range d'intensità $150-300\mu\text{T}$ è del 21%
- Il valore K_{cat}/K_m esprime l'efficienza catalitica ed aumenta esponenzialmente al di sopra di valori di campo pari a $150\mu\text{T}$.

Ipotesi

La riduzione della K_M potrebbe risiedere nel fatto che nella struttura dell'enzima alcuni residui che partecipano al legame col substrato rimangono protonati più a lungo.



Questo porterebbe a considerare l'idea già nota in letteratura (S. Olsztynsa, 2006; Bing Gao, 2009) che siano le variazioni di aggregazione delle molecole di acqua indotte dal campo magnetico le dirette responsabili della variazione dell'attività enzimatica.

Bing Gao, Hydration of Protonated Aromatic Amino Acids: Phenylalanine, Tryptophan, and Tyrosine, **J. Am. Chem. Soc** 131:4695–4701 (2009)

S. Olsztynsa et al., Influence of Near-Infrared-Radiation on the pKa values of L-Phenylalanine, **Applied Spectroscopy**, Vol. 60 (2006)



Non-Chemical Distant Cellular Interactions as a potential confounder of cell biology experiments

Ashkan Farhadi *

Digestive Disease Center, Memorial Care Medical Group, Costa Mesa, CA, USA

Edited by:

Michal Cifra, Academy of Sciences of the Czech Republic, Czech Republic

Reviewed by:

*Vahid Salari, Isfahan University of Technology, Iran
Ilya Volodyaev, Moscow State University, Russia
Ankush Prasad, Tohoku Institute of technology, Japan*

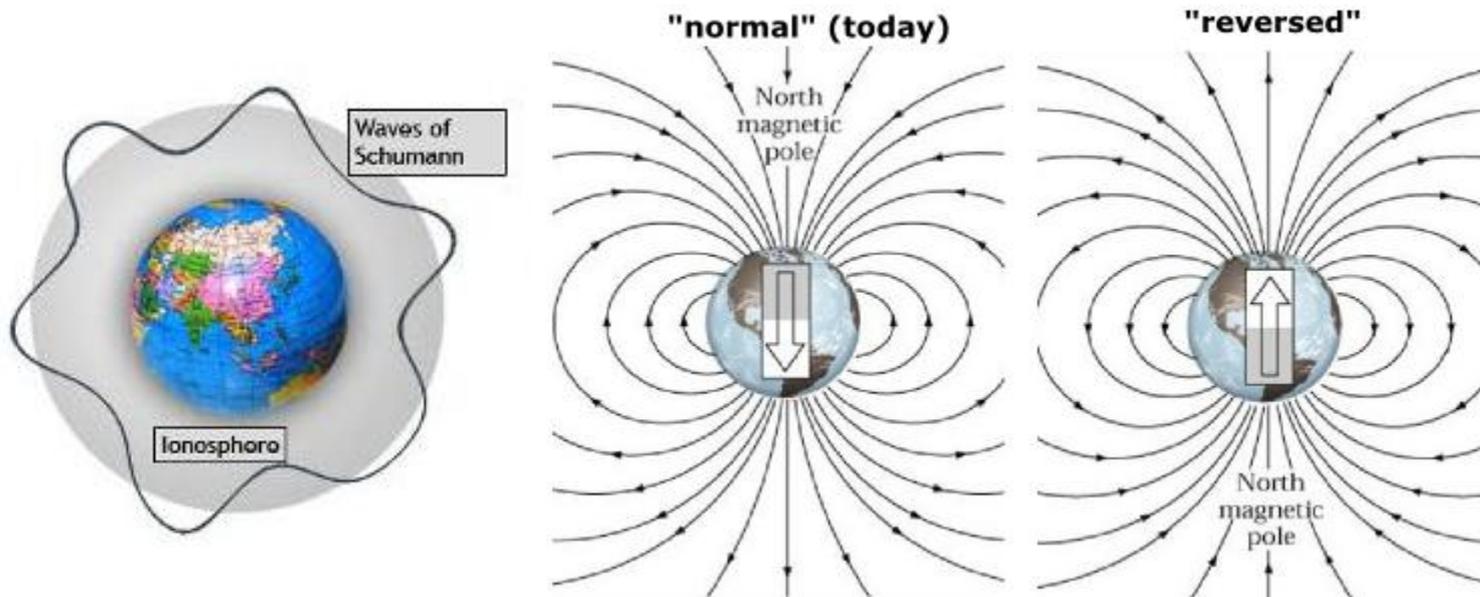
***Correspondence:**

*Ashkan Farhadi, Digestive Disease Center, Memorial Care Medical Group, 722 W. Baker St., Costa Mesa, CA 92626, USA
e-mail: ashkan_farhadi@ihaveibs.com*

Distant cells can communicate with each other through a variety of methods. Two such methods involve electrical and/or chemical mechanisms. Non-chemical, distant cellular interactions may be another method of communication that cells can use to modify the behavior of other cells that are mechanically separated. Moreover, non-chemical, distant cellular interactions may explain some cases of confounding effects in Cell Biology experiments. In this article, we review non-chemical, distant cellular interactions studies to try to shed light on the mechanisms in this highly unconventional field of cell biology. Despite the existence of several theories that try to explain the mechanism of non-chemical, distant cellular interactions, this phenomenon is still speculative. Among candidate mechanisms, electromagnetic waves appear to have the most experimental support. In this brief article, we try to answer a few key questions that may further clarify this mechanism.

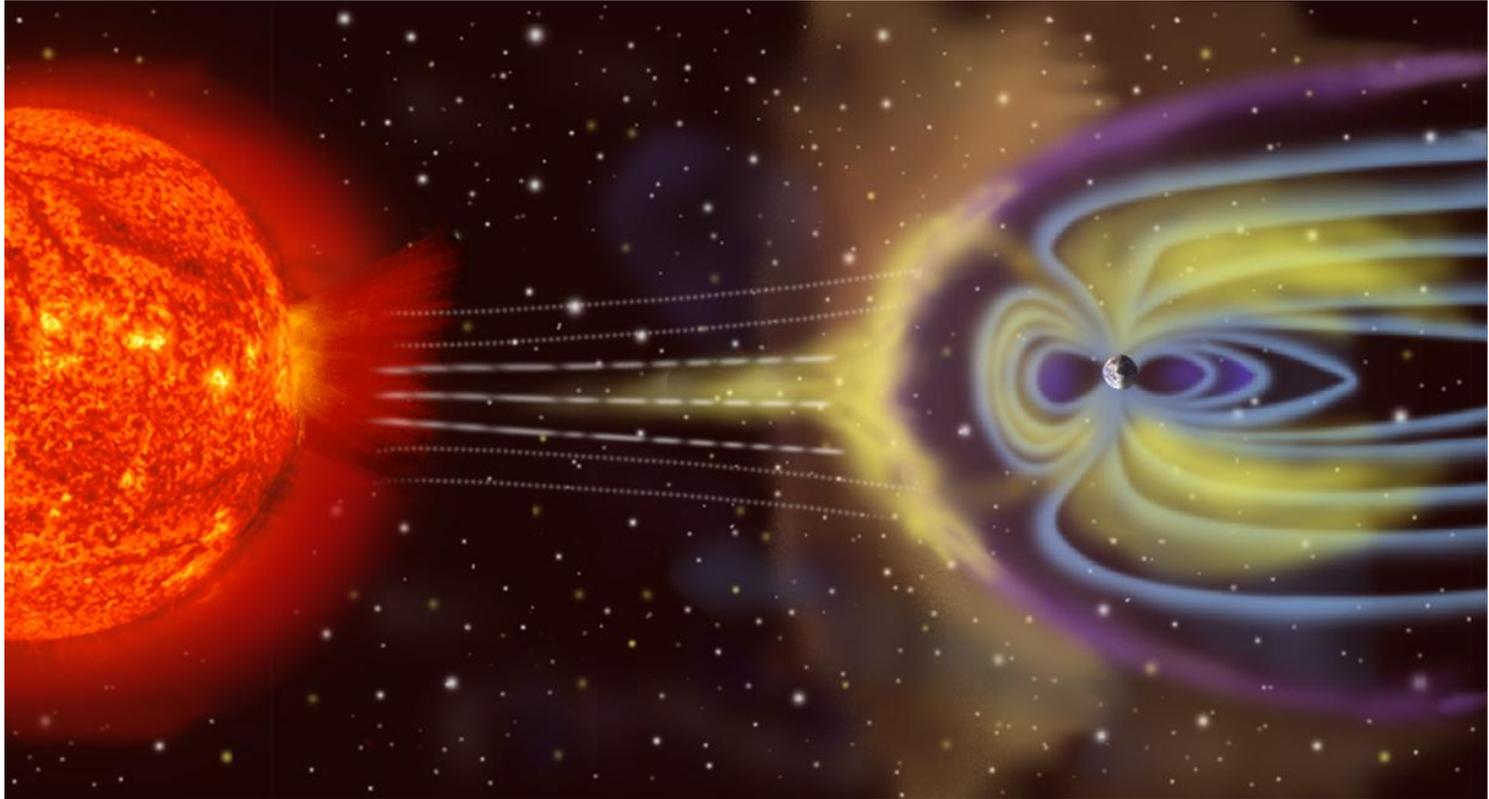
Keywords: signal transduction, communication, electromagnetic wave, placebo, placebo effect, confounding factors, cell biology, NCDCl

Abbiamo indagato il range fino a circa 10 volte il campo geomagnetico per vedere se ci fosse una saturazione degli effetti (che infatti abbiamo trovato) ma abbiamo anche osservato che a partire da 3 volte il valore dell'intensità naturale si cominciano ad osservare discostamenti dai valori "normali" di cinetica enzimatica. Il campo geomagnetico varia sulla superficie terrestre anche a causa dello spostamento dei poli che, in passate epoche geologiche ha portato a ben 3 inversioni complete (polo sud al posto del polo nord e vice versa) e queste inversioni hanno coinciso con la scomparsa di molte specie animali (anche se non sono statisticamente correlabili con l'estinzione di massa).

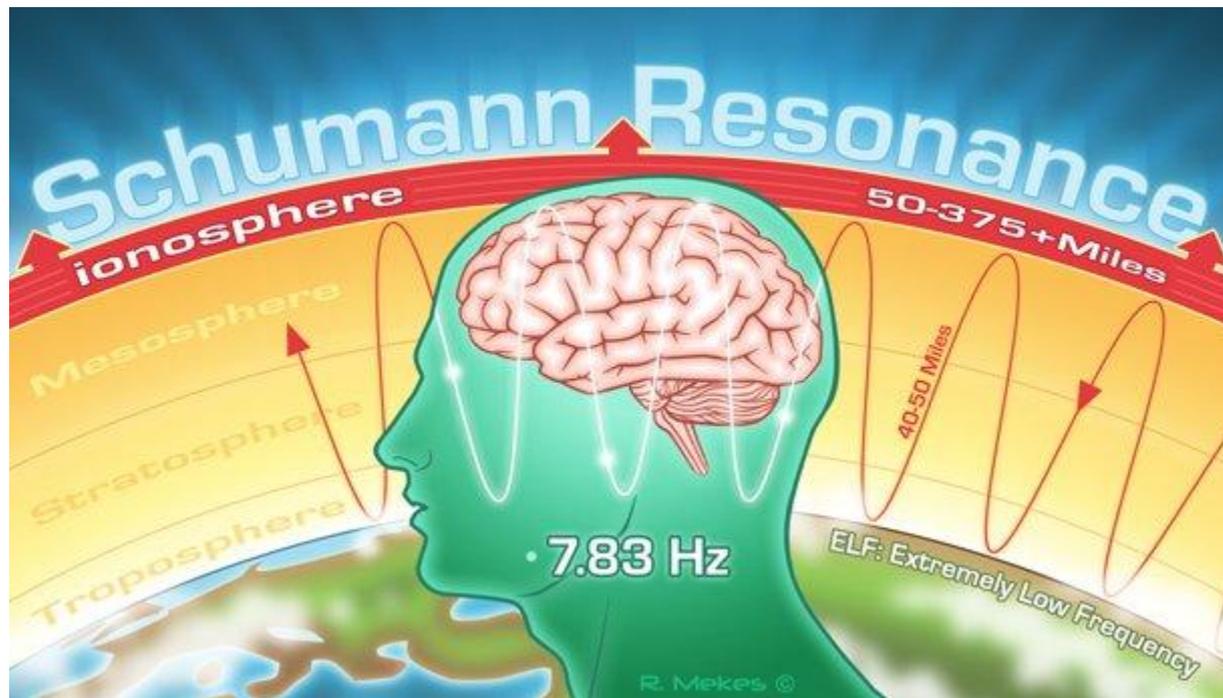


L'ultima inversione geomagnetica, la Brunhes-Matuyama è avvenuta 780,000 fa.

Anche l'attività solare modifica il livello dei campi EM sul nostro pianeta e, sicuramente, influenza la vita animale.

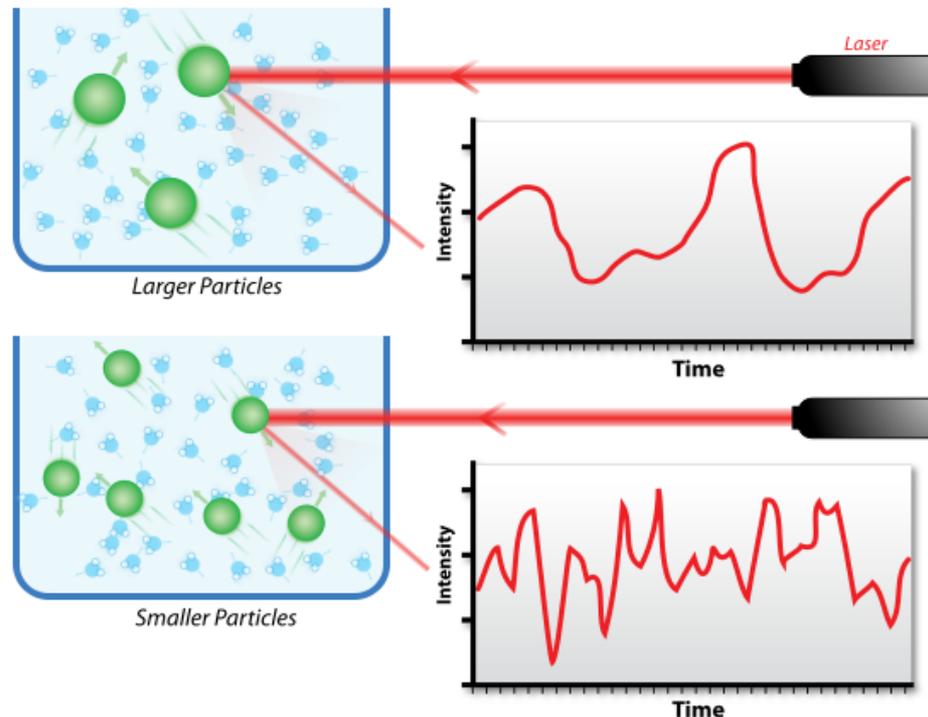


Risulta pertanto importante dimostrare scientificamente che l'attività cerebrale è influenzata dal livello del campo magnetico statico e dalle frequenze di Schumann e quindi, come i saggi dicono da millenni, gli esseri viventi sono un tutt'uno con la Terra molto più di quanto siamo disposti a credere.

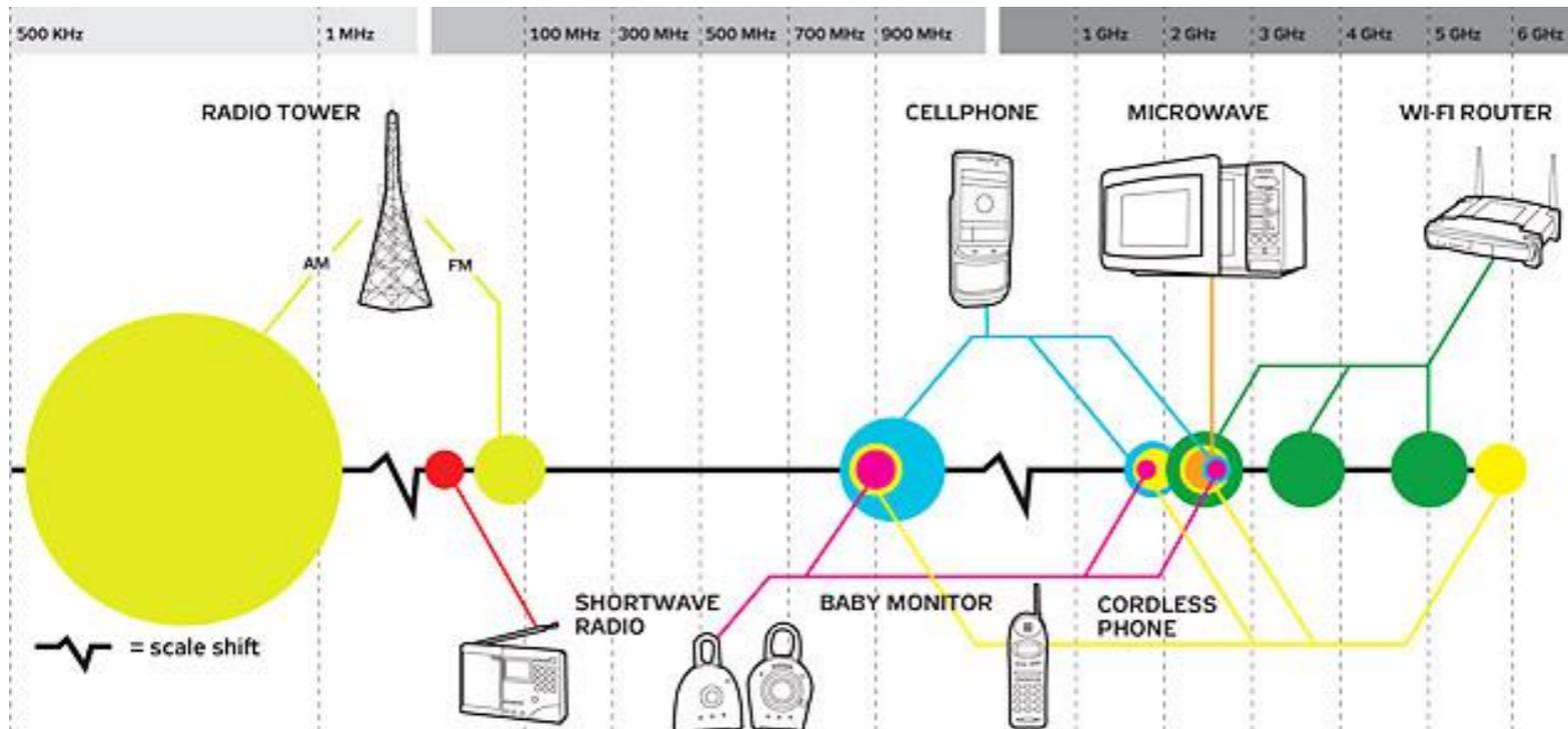


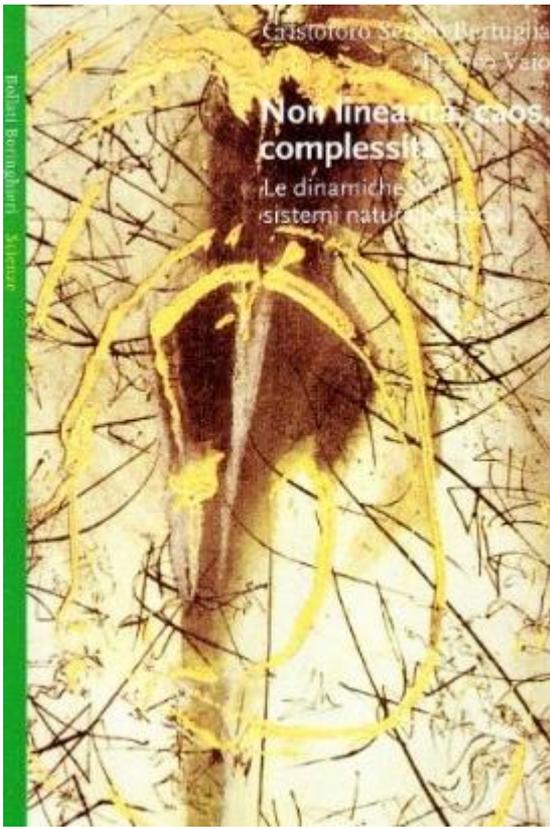
Sviluppi futuri

Attraverso l'esecuzione di studi di light scattering e di condizionamento dell'acqua con il campo magnetico specifico prima di eseguire il test di attività, si potrebbe investigare su una possibile variazione di conformazione della proteina indotta dal riarrangiamento delle molecole di acqua sottoposte al campo magnetico statico a conferma di questa ipotesi.



Infine l'estensione di questi studi applicando campi magnetici dinamici a frequenze di 50 Hz e campi elettromagnetici a frequenze di 900 MHz e 2.4 e 5 GHz (frequenze della telefonia mobile e delle reti wi-fi) potrebbe fornire nuovi elementi di riflessione sull'interazione delle onde magnetiche ed elettromagnetiche sui sistemi biologici.





Fisica moderna

**Meccanica quantistica,
caos e sistemi complessi**

Lorenzo Maccone e Luca Salasnich

A cura di Gianluca Introzzi



Carocci editore

HUMBERTO R. MATURANA - FRANCISCO J. VARELA

**Autopoiesi
e cognizione**

La realizzazione del vivente

Marsilio



CONCLUSIONI

Forse noi umani siamo la proprietà emergente dalle interazioni tra differenti forme di vita che sono contenute nell'involucro del nostro corpo fisico.

Quando tutto funziona bene, il DNA di questi organismi può essere incorporato nel genoma umano, come è avvenuto con i mitocondri, in altri casi gli organismi stessi possono aumentare l'efficienza con cui metabolizziamo gli alimenti, possono rafforzare il nostro sistema immunitario e persino influenzare il nostro umore.

Questi effetti conferiscono vantaggio riproduttivo agli ospiti garantendo così la sopravvivenza e la propagazione delle cellule non-umane. Sembra probabile che la nostra salute non dipenda solo dal genoma umano e dal nostro ambiente (**epigenoma**), ma anche dal genoma esteso fornito dal nostro microbioma (**metagenoma**).

Tutto questo richiederà nuovi modi di pensare noi stessi, i nostri ospiti non-umani e il funzionamento del **superorganismo** che è la combinazione tra noi e loro, incluso il processo cognitivo che non necessariamente deve intendersi come originante dal cervello bensì dal **macro-brain** costituito dal flusso informativo del network citologico globale appartenente al superorganismo umano. Così come la cooperazione guida l'evoluzione dei superorganismi microbici anche nel caso dei superorganismi umani si potrà avere un vantaggio da forme cooperative interindividuali come dimostrato dalle più recenti linee di pensiero e culturali.

Ringraziamenti

Antonella De Ninno, ENEA, CR Frascati,
Dept. FIM,1 Frascati (Rome), Italy

**Caterina Temporini, Immacolata Serra, Giulia Cattaneo, Anna Natali,
Chiara Montanari.**

Dipartimento di Scienze del Farmaco – Università degli Studi di Pavia



Grazie per l'attenzione !

