



Izveštaj o uticaju mogućih mehanizama lečenja poremećaja iz spektra autizma i kontrole poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja posredstvom BEST flastera kompanije „Tuning Element“ kako je predviđeno na osnovu modela rezonantnog prepoznavanja

Izveštaj pripremili:

Profesor emeritus Irena Ćosić

G. Draško Ćosić

AMALNA Consulting

Uvod

Poremećaji iz spektra autizma (ASD) predstavljaju heterogenu grupu neurorazvojnih poremećaja koji se ispoljavaju u vidu nedostatka socijalne komunikacije i kroz stereotipna ponašanja sa ograničenim interesovanjima. Dijagnoza ovog poremećaja postavlja se u ranom detinjstvu i ne postoji poznati lek, iako se neka deca oporave posle ekstenzivne psihoterapije. Ovo je nasledni poremećaj i povezan je sa zastojem u razvoju i funkcionisanju nervnih sinapsi usled mutacija u proteinima koji su odgovorni za pravilno funkcionisanje nervnih sinapsi. S druge strane, poremećaj nedostatka pažnje / hiperaktivni poremećaj (ADHD) ispoljava se u vidu hiperaktivnosti i nedostatka koncentracije kod dece, ali se može produžiti i tokom odraslog doba. Lečenje ovih poremećaja, između ostalog, pokušano je primenom BEST flastera kompanije „Tuning Element L.L.C.“ koji pripadaju novoj klasi medicinskih proizvoda koji funkcionišu po principu elektromagnetnih frekvencija. Frekvencije na BEST flasterima utisnute su putem impregnacije titanijumskom solju i pasivno se prenose u kontaktu sa kožom. Ova vrsta tehnologije impregnacije nije nova i često se koristi u elektronici za utiskivanje različitih frekvencija u mikročipove.

BEST flasteri se postavljaju uz kičmeni stub u blizini vrata ili glave. Efikasnost flastera traje nekoliko do najviše nedelju dana, ne otpadaju sami, ne smetaju korisniku i otporni su na vodu. BEST flasteri se koriste na klinikama „Green Pediatrics“ i „Dr Brašovan“ sa velikim uspehom u lečenju dece sa poremećajima u ponašanju uključujući poremećaje iz spektra autizma i poremećaje nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja. Prva faza kliničke studije sprovedena je 2015. godine na Univerzitetu Misuri (Centar za biomedicinske i prirodne nauke, prof. P. L. Durham) i tada je ustanovljeno da su BEST flasteri neškodljivi za upotrebu i da mogu povećati prirodni potencijal mikrobioma. Studije koje se trenutno sprovode na istom univerzitetu usmerene su na probleme autizma i drugih poremećaja pažnje kod dece. Za sada postoje anegdotalni podaci da BEST flasteri mogu da ublaže simptome poremećaja iz spektra autizma i kontrolišu poremećaj nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja, koji inače spadaju u mentalne poremećaje neurorazvojnog tipa, kao i druge probleme u ponašanju dece, sugerišući da BEST flasteri mogu da ponude bezbednu i povoljnu metodu modifikacije ponašanja.

Cilj

Cilj ovog rada je da se pronađu mogući mehanizmi uticaja BEST flastera kompanije „Tuning Element“ na lečenje poremećaja iz spektra autizma i eventualno, kontrolu poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja.



Poremećaji iz spektra autizma i eventualno drugi poremećaji ponašanja poput nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja odlikuju se nepravilnim funkcionisanjem proteina u strukturi nervnih sinapsi. Zato ćemo se ovde usredsrediti na aktivnost sinaptičkih proteina i receptora koji se povezuju sa autizmom i na njihovu ulogu u patogenezi poremećaja iz spektra autizma dejstvom sinapsi. U okviru ovog projekta koristimo sopstveni model rezonantnog prepoznavanja (RRM) za analizu proteina koji učestvuju u pravilnom funkcionisanju nervnih sinapsi. Usredsredićemo se na ulogu proteina neurolegina i neureksina s obzirom da njihove interakcije imaju presudan značaj za funkcionisanje sinapsi. Cilj je da se utvrdi da li oni mogu da rezoniraju sa frekvencijama koje su utisnute u BEST flastere impregnirane titanijumskom solju i drugim česticama. Ove rezonance bi mogle da objasne mehanizme dejstva BEST flastera na lečenje autizma i eventualno kontrolu poremećaja pažnje / hiperaktivnog poremećaja.

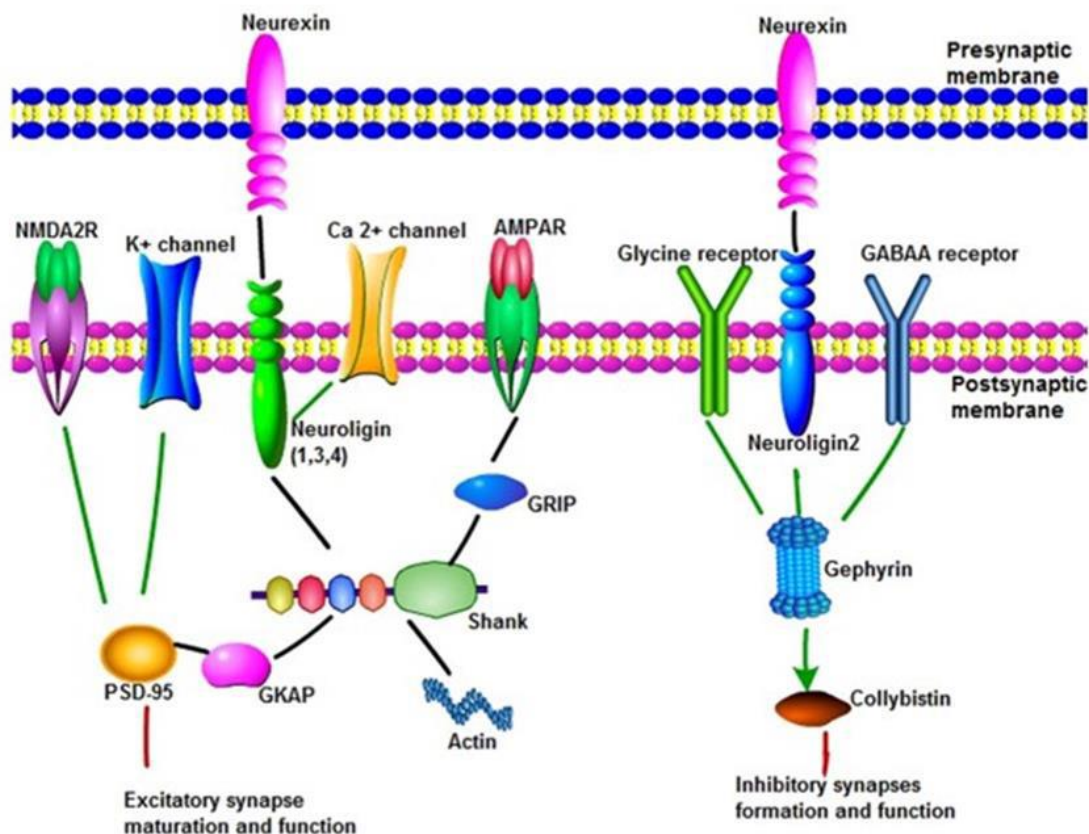
Poremećaji ponašanja

Poremećaji iz spektra autizma (ASD) predstavljaju neurorazvojni poremećaj koji se odlikuje narušenom socijalnom interakcijom, verbalnom i neverbalnom komunikacijom i ograničenim i ponavljajućim ponašanjem [1-3]. Uzrok ovih poremećaja leži u kombinaciji genetskih i faktora sredine [2]. Neki slučajevi se čvrsto povezuju sa određenim infekcijama u toku trudnoće uključujući rubeolu i konzumiranje alkohola ili kokaina [2]. Autizam utiče na proces obrade informacija u mozgu menjajući način na koji se nervne ćelije i njihove sinapse povezuju i organizuju, ali nije sasvim jasno na koji način [3,4].

Pretpostavlja se da se poremećaji iz spektra autizma javljaju prvenstveno zbog nepravilnog funkcionisanja nervnih sinapsi [4]. Sinapse se definišu kao mesta složenog procesa prenošenja informacija (signala) s jednog nerva na drugi. Ovaj proces obuhvata specifične interakcije velikog broja proteina iz pre i postsinaptičkih nervnih ćelija. Razlikujemo dve osnovne vrste sinapsi: ekscitatorne, uključujući razvojne, i inhibitorne [4]. U novijim studijama je utvrđeno da su proteini unutar sinapsi kao što su neurolegini (NLGN) i neureksini (NRXN) povezani sa razvojem poremećaja iz spektra autizma [4]. Ovde ćemo se prvenstveno usredsrediti na aktivnost sinaptičkih proteina i receptora (neurolegini i neureksini) koji su od suštinskog značaja za razvoj i patogenezu poremećaja iz spektra autizma.

„Neurolegin je protein koji se nalazi na površini ćelije i učestvuje u međućelijskim interakcijama delovanjem na članove porodice neureksina. Neurolegini igraju ulogu u funkciji sinapsi i prenosu sinaptičkih signala, svoje efekte verovatno ostvaruju regrutovanjem i grupisanjem drugih sinaptičkih proteina, potpomažu početno formiranje sinapsi i neophodni su za očuvanje kvaliteta stanja budnosti i normalne sinhronizacije aktivnosti moždane kore u toku budnog stanja i sna”[5].

Neurolegini su odgovorni za razvoj sinapsi (NLGN-3), njihovu ekscitaciju (NLGN-1,4) i inhibiciju (NLGN-2), kao što je predstavljeno na slici 1. Neureksini (NRXN) su porodica sinaptičkih adhezivnih proteina koji su smešteni na presinaptičkoj membrani i vezuju se za svoj postsinaptički partner neurolegin, kao što je predstavljeno na slici 1. Porodica neureksina sastoji se od tri gena (NRXN1, NRXN2, and NRXN3), pri čemu svaki od njih stvara dugu mRNK koristeći kod α -NRXN i kratku mRNK koristeći kod β -NRXN. Unutarćelijske oblasti α -NRXN i β -NRXN su identične, dok se vanćelijske oblasti razlikuju [4].



Slika 1. Glavni sinaptički proteini i receptori koji učestvuju u razvoju ekscitatornih i inhibitornih sinapsi (preuzeto iz reference broj 4.)

Interakcija između neureksina i neureksina ima odlučujući značaj za funkcionisanje sinapsi i s obzirom da se većina mutacija od značaja za poremećaje iz spektra autizma javlja u ove dve grupe proteina, usmerili smo pažnju na njih i njihove interakcije. Osim toga, poremećaj nedostatka pažnje / hiperaktivni poremećaj takođe spada u neurorazvojne poremećaje nepoznatog uzroka, ali se pretpostavlja da je povezan sa autizmom, te zato i polazimo od toga da bi izvesna nepravilnost u funkcionisanju nervnih sinapsi mogla takođe biti uzrok poremećaja sa nedostatkom pažnje / hiperaktivnog poremećaja. Analizirali smo i neureksine i neureksine i njihovu interakciju, primenom našeg modela rezonantnog prepoznavanja (RRM) kako bismo ustanovili karakteristične rezonantne frekvencije, njihove aktivnosti i interakcije, i na osnovu toga sugerisali da ove frekvencije mogu da rezoniraju sa frekvencijama utisnutim u BEST flastere impregnirane titanijumskom solju.

Model rezonantnog prepoznavanja (RRM)

Model rezonantnog prepoznavanja zasniva se na nalazima da određene periodičnosti u distribuciji energije delokalizovanih elektrona duž proteinskih/DNK molekula imaju presudan značaj za biološke funkcije proteina/DNK i/ili interakcije sa njihovim ciljnim mestima [6-8]. Ako se uvede prenos naboja kroz ove makromolekule, tada naboj koji se kreće kroz makromolekularni glavni lanac može da proizvede elektromagnetno zračenje, apsorpciju i rezonancu spektralnih karakteristika koje odgovaraju distribuciji energije i brzini naboja [6-11].

Model rezonantnog prepoznavanja omogućava da se izračunaju ove spektralne karakteristike, tako što će se svakoj amino kiselini dodeliti fizički parametar koji predstavlja



energiju delokalizovanih elektrona svake amino kiseline. Upoređivanjem Furijeovog spektra za distribuciju ove energije primenom međuspektralne analize, utvrđeno je da proteini koji dele istu biološku funkciju/interakciju, dele i istu periodičnost (frekvenciju) u okviru distribucije energije duž makromolekula [6,7]. Osim toga, utvrđeno je da interaktivni proteini i njihova ciljna mesta dele istu karakterističnu frekvenciju, ali imaju suprotnu fazu pri karakterističnoj frekvenciji [6-8]. Iz tog razloga pretpostavlja se da RRM frekvencije odlikuju, ne samo opštu funkciju, već i prepoznavanje i interakciju između makromolekula i njegovog cilja, što se onda može smatrati rezonantnim prepoznavanjem. To bi se moglo postići prenosom rezonantne energije između interaktivnih makromolekula kroz oscilacije fizičkog polja, koje je po prirodi elektromagnetno. S obzirom da postoje dokazi da proteini i DNK imaju određena provodna ili polu-provodna svojstva, naboj koji se kreće kroz glavni lanac makromolekula i prolazi različite energetske faze, izazvan različitim amino ili bočnim nukleotidnim grupama, može da stvori zadovoljavajuće uslove za specifičnu elektromagnetnu radijaciju ili apsorpciju. Opseg frekvencije ovog polja zavisi od brzine naboja. Model rezonantnog prepoznavanja sugerise da naboj putuje kroz glavni lanac makromolekula pri procenjenoj brzini od $7.87 \times 10^5 \text{ m/s}$ [6,7]. Pri ovoj brzini i sa rastojanjem između amino kiselina u proteinskom molekulu od $3,8 \text{ \AA}$, procenjeno je da je frekvencija proteinskih interakcija u opsegu između 10^{13} Hz i 10^{15} Hz . Stoga, procenjen opseg frekvencije za makromolekule amino kiseline i nukleotida obuhvata infracrveno, vidljivo i ultraljubičasto svetlo. Kako bi podržali ovu ideju, uporedili smo naša računski predviđanja sa brojnim objavljenim eksperimentalnim rezultatima [6,7]:

- Lasersko zračenje za unapređenje rasta ćelija, primenom određenih frekvencija svetla kako bi se proizveo sličan efekat onome koji imaju proteinski faktori rasta;
- Aktiviranje himotripsina (povećanje aktivnosti enzima) koje se postiže laserskim zračenjem u rasponu od 850-860nm;
- Aktiviranje visoko homolognih biljnih fotoreceptora koji, iako su vrlo homologni, apsorbuju različite talasne dužine svetla;
- Proteini aktivirani putem svetla, npr. rodopsin, flavodoksin itd.

Ova poređenja su pokazala da postoji čvrsta linearna korelacija između frekvencija, kao što je izračunato primenom RRM metode i eksperimentalno izmerenih karakterističnih frekvencija, pri čemu je faktor nagiba iznosio $K=201$ [6,7,11]. Ovi nalazi se podudaraju sa opsegom frekvencija koji je prethodno povezan sa numeričkim spektrom frekvencija modela rezonantnog prepoznavanja koji je izračunat na osnovu brzine naboja kroz glavni proteinski lanac. Ova korelacija može se predstaviti na sledeći način:

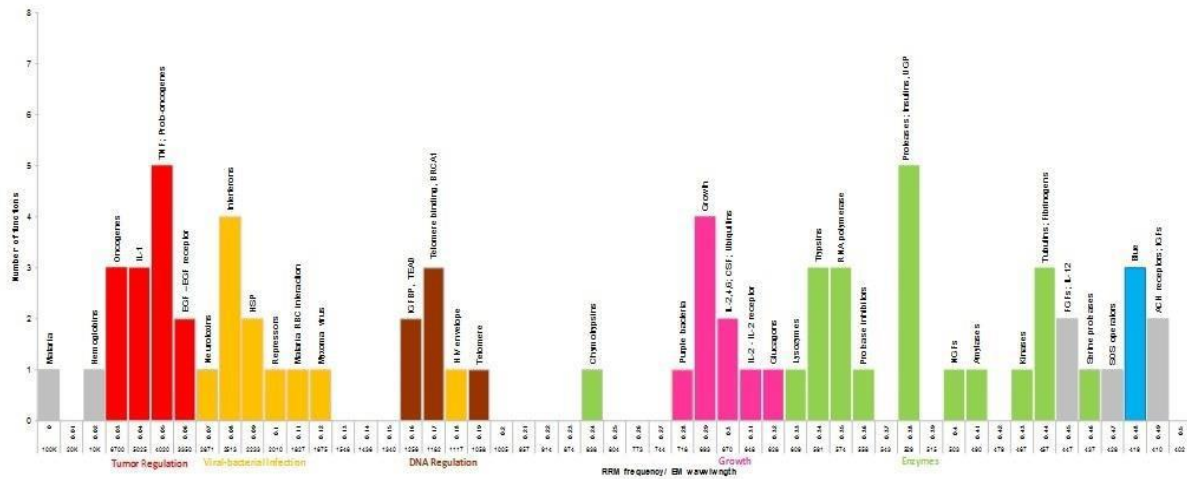
$$\lambda = K / \text{frmm}$$

pri čemu je λ talasna dužina svetlosti u nm, koja može uticati na određeni biološki proces, frmm je numerička vrednost frekvencije modela rezonantnog prepoznavanja, a K je koeficijent ove linearne korelacije.

Primenili smo ovaj koncept na brojne primere proteina i DNK [6-12]. Ovaj koncept je takođe eksperimentalno proveren predviđanjem elektromagnetnih frekvencija za L-laktat dehidrogenazu [13], gde je primenom zračenja na L-laktat dehidrogenazu predviđenim izračunatim elektromagnetnim frekvencijama postignuta značajna promena u aktivnosti enzima. Ovaj koncept je takođe nezavisno ispitan na eksperimentalnim merenjima emisije fotona iz umirućih ćelija melanoma [14], emisije fotona iz smrtonosnih i nesmrtonosnih sojeva virusa Ebole [15], kao ina klasičnim signalnim putevima, JAK-STAT, koji se tipično sastoje od devet sekvenci proteinskih interakcija [16].



Imajući sve ovo na umu, smatramo da je koncept modela rezonantnog prepoznavanja odličan prediktor za selektivne interakcije između proteina i DNK, biološke procese i puteve u živim ćelijama. U prethodnom radu izračunali smo veliki broj specifičnih frekvencija za različite biološke funkcije proteina i DNK-a, kao što je prikazano na slici 2.



Slika 2. Broj funkcionalnih grupa u okviru svake RRM frekvencije u rasponu od 0,01. X osa predstavlja RRM frekvenciju u koracima od 0,01, kao i odgovarajuću elektromagnetnu frekvenciju u nm. Y osa predstavlja broj funkcionalnih grupa. Nazivi funkcionalnih grupa dati su na vrhu svakog stuba. Funkcionalne super-porodice obojene su različitim bojom i njihovi nazivi su dati ispod X ose.

Utvrđeno je da su frekvencije koje su izračunate upotrebom modela rezonantnog prepoznavanja, kao što je u prethodnom navedenom tekstu opisano, povezane sa biološkom funkcijom proteina [6-13]. Međutim, ako uzmemo u obzir složenu strukturu proteina i DNK-a i alfa heliksa, prenos naboja je takođe moguć kroz ove strukture u vidu solitona [17] (Davydov [18,19], Hayman [20], Sinkala [21]), ekscitona (Davydov [18,19], Pang [22], Sinkala [21], Yomosa [23]) i fonona (Pang [22], Yomosa [23], Ichinose [24]). Ovi drugi oblici prenosa naboja odvijaju se brzinom koja se razlikuje od onih koju prvobitno koristi model rezonantnog prepoznavanja, i kreću se u rasponu od 10^5 m/s za solitone i neke ekscitone sve do brzine zvuka i malih frakcija brzine zvuka za fonone. Stoga, sa istim periodičnostima u okviru sekvenci proteina, kao što je utvrđeno na osnovu modela rezonantnog prepoznavanja, različiti modaliteti prenosa naboja mogu da proizvedu različite rezonantne frekvencije koje nisu nužno povezane sa biološkom funkcijom proteina, ali bi mogle imati veze sa rezonancama proteina i DNK-a uopšteno.

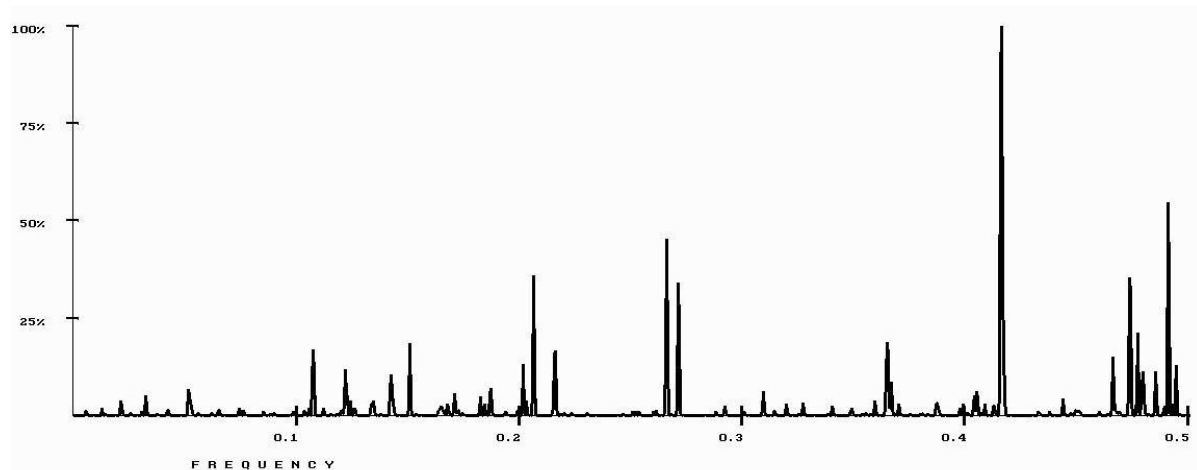
U prethodnom radu, primenili smo ove modalitete kretanja naboja na makromolekule tubulina i mikrotubula i ustanovili izvestan broj mogućih elektromagnetnih rezonantnih frekvencija kod ovih makromolekulskih struktura. Ovi rezultati su eksperimentalno potvrđeni u istraživanjima koja je vodio Bandyopadhyay [25]. Tada smo ovaj pristup primenili na proteine koji su bitni za nervne sinapse sa ciljem da utvrdimo da li postoje frekvencije sa ovim modalitetima koje mogu da rezoniraju sa frekvencijama utisnutim u BEST flastere i na taj način pomognu u lečenju poremećaja ponašanja.

Rezultati

S obzirom da se krenulo od pretpostavke da je glavni uzrok poremećaja iz spektra

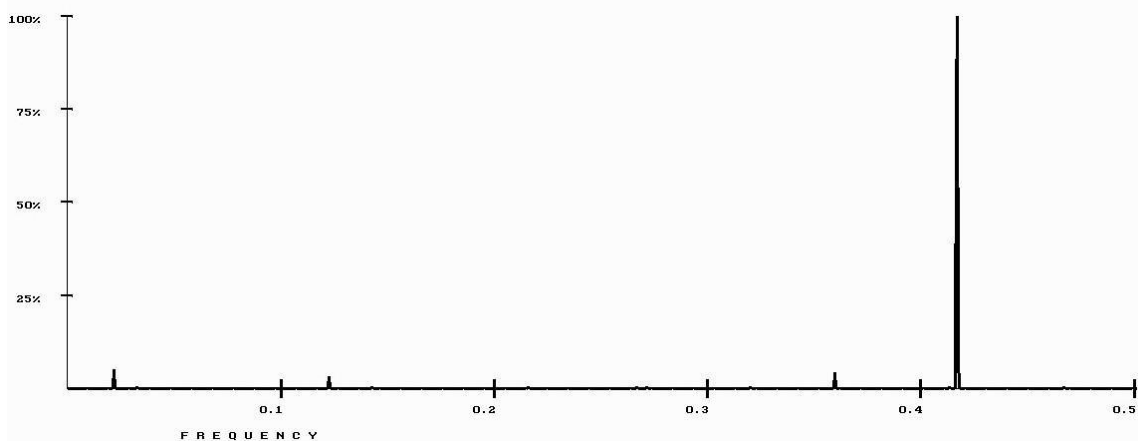
autizma i eventualno poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja neadekvatno funkcionisanje nervnih sinapsi i interakcije između neuroligina i neureksina, pažnju smo usmerili na analizu neuroligina, neureksina i njihove interakcije koristeći sopstveni model rezonantnog prepoznavanja sa ciljem da utvrdimo karakteristične frekvencije tih interakcija. Kada je utvrđeno da postoje takve karakteristične frekvencije, možemo sugerisati da frekvencije utisnute u BEST flastere impregnirane titanijumskom solju mogu da rezoniraju sa ovim frekvencijama, pomognu u normalizaciji funkcije nervnih sinapsi i kao rezultat toga ublaže simptome poremećaja iz spektra autizma, kao i da drže pod kontrolom poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivni poremećaj.

Imajući na umu da se poremećaji iz spektra autizma javljaju u ranom detinjstvu i da se zato mogu smatrati razvojnim poremećajem, početnu analizu smo usmerili na aktivnost neuroligina-3, za koji je utvrđeno da ima suštinski značaj u razvoju sinapsi [1,2]. Kada se model rezonantnog prepoznavanja primeni na četiri proteina neuroligina-3 kod sisara, zajednička karakteristična frekvencija javlja se na 0,4155, kao što je prikazano na slici 3.



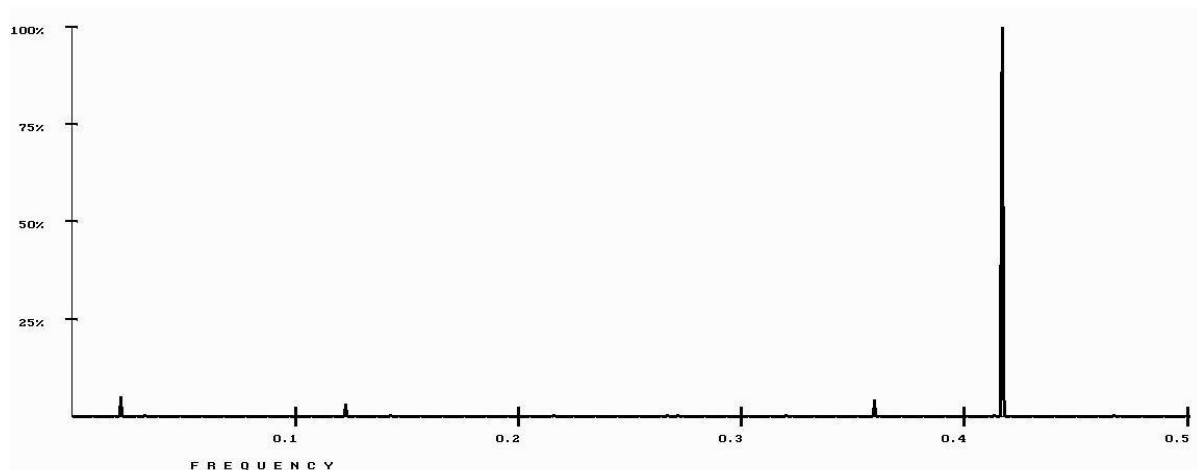
Slika 3. Unakrsni frekventni spektar četiri proteina neuroligina-3

Kako bismo bili sigurni da je ova frekvencija odlika ne samo proteina neuroligina-3, već i interakcije između neuroligina-3 i odgovarajućeg neureksina, koji je od suštinskog značaja za pravilno funkcionisanje sinapsi, uporedili smo protein neuroligin-3 sa odgovarajućim proteinima neureksina. Frekvencija od 0,4155 postala je uočljivija, kao što je prikazano na slici 4. U skladu sa principima modela rezonantnog prepoznavanja, ova frekvencija je karakteristična za interakciju između proteina neuroligina-3 i odgovarajućih proteina α -Neureksina-3.



Slika 4. Unakrsni frekventni spektar četiri proteina neuroligin-3 i tri proteina α -Neurexin-3

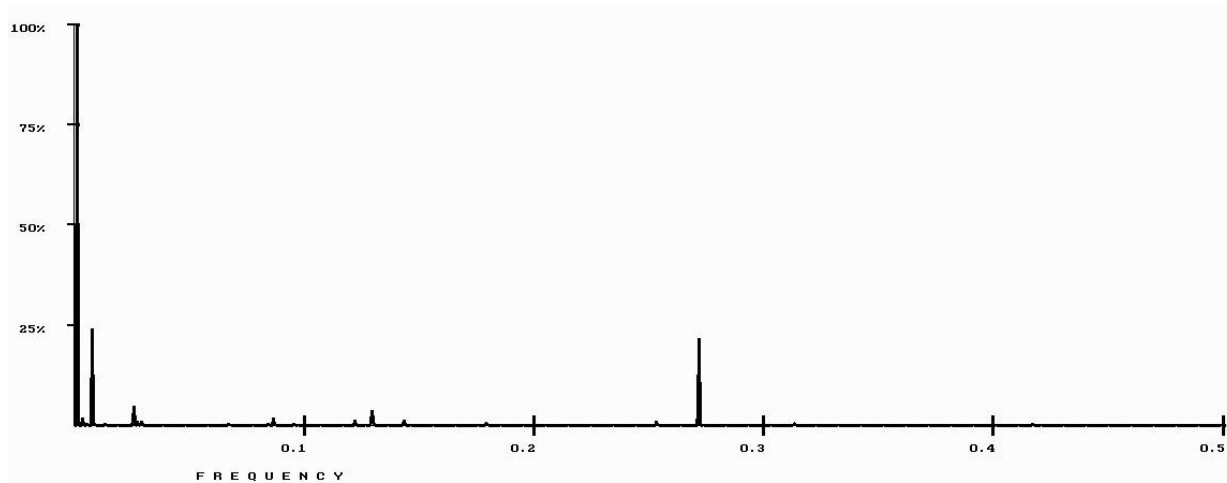
Sledeći korak je bio utvrđivanje RRM frekvencije koja bi bila karakteristična ne samo za razvoj sinapsi, već i za njihovo normalno funkcionisanje. U tu svrhu, najpre smo uporedili proteine neurologin-1, -3 i -4, koji imaju ulogu u sazrevanju i funkcionisanju ekscitatornih sinapsi, kao što je prikazano na slici 1. Zanimljivo je da se ista RRM karakteristična frekvencija od $f_e=0,4155$ pojavljuje kod svih proteina neuroligina podvrgnutih analizi, kao što je predstavljeno na slici 5. Ovi rezultati ukazuju na to da je ista tipična RRM frekvencija bitna i za razvoj i za normalno funkcionisanje ekscitatornih sinapsi.



Slika 5. Unakrsni frekventni spektar devet proteina neuroligina, uključujući neuroligine-1, 3 i 4.

Nakon što je utvrđena karakteristična RRM frekvencija, može se izračunati relevantna talasna dužina povezanog elektromagnetnog zračenja upotrebom formule: $\lambda=K/frm$. Talasna dužina koja se povezuje sa frekvencijom relevantnom za razvoj i funkcionisanje nervnih sinapsi iznosi tada $\lambda=484nm$. Prema tome, titanijumska so ili bilo koje druge provodne čestice prisutne na BEST flaserima, čiji prečnik približno iznosi $D\lambda=484nm$, $D\lambda/2=242nm$ i $D\lambda/4=121nm$, mogu da rezoniraju sa sinaptičkim proteinima, utiču na razvoj i normalno funkcionisanje nervnih sinapsi i, na taj način, ublaže razvoj i simptome poremećaja iz spektra autizma.

S druge strane, formiranje i funkcija inhibitornih sinapsi odvija se potpuno drugačije nego kod ekscitatornih sinapsi, a za njihovo funkcionisanje bitan je protein neuroligin-2 i njemu odgovarajući neureksini, kao što je prikazano na slici 1. Kada smo uporedili proteine neuroligine-2 sa odgovarajućim proteinima neureksinima, pojavila se potpuno drugačija karakteristična RRM frekvencija na $f_i=0,0015$, kao što je prikazano na slici 6. Ovo je vrlo zanimljiv rezultat koji pokazuje da ekscitatorne i inhibitorne sinapse imaju potpuno drugačije karakteristične RRM frekvencije.



Slika 6. Unakrsni frekventni spekter dva proteina neurologina-2 i dva α - i dva β -neureksina-2.

Pošto je utvrđena karakteristična RRM frekvencija, može se izračunati relevantna talasna dužina povezanog elektromagnetnog zračenja upotrebom formule: $\lambda = K/f_{rrm}$. Talasna dužina koja je povezana sa frekvencijom relevantnom za inhibitornu funkciju nervnih sinapsi tada iznosi $\lambda = 64000\text{nm}$ ($0,064\text{mm}$). Prema tome, može se zaključiti da titanijumska so ili bilo koje druge provodne čestice kojima su impregnirani BEST flasteri, čija dužina približno iznosi $D\lambda = 64000\text{nm}$, $D\lambda/2 = 32000\text{nm}$ i $D\lambda/4 = 16000\text{nm}$, mogu da rezoniraju sa inhibitornim sinapsama.

Dobro je poznato da su poremećaji iz spektra autizma neurorazvojni poremećaji, što je najverovatnije u vezi sa razvojnom i ekscitatornom funkcijom sinapsi. Zato pretpostavljamo da karakteristična RRM frekvencija od $f_e = 0,4155$ za razvojne i ekscitatorne sinapse ima najveći značaj u smislu mogućeg uticaja na lečenje poremećaja iz spektra autizma.

Imajući na umu da se poremećaji iz spektra autizma ispoljavaju kroz nedostatak komunikacije i pokazivanje ograničenog interesovanja, dok je hiperaktivnost glavna karakteristika poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja, možemo pretpostaviti da su poremećaji iz spektra autizma povezani sa neadekvatnim funkcionisanjem razvojnih i ekscitatornih sinapsi, dok su, nasuprot tome, poremećaji nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja povezani sa neodgovarajućim funkcionisanjem inhibitornih sinapsi. Prema tome, RRM frekvencija od $f_i = 0,0015$ za inhibitornu funkciju sinapsi ima najveći značaj u smislu mogućeg uticaja na lečenje poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja.

Da bismo utvrdili da li postoje i druge rezonantne elektromagnetne frekvencije koje mogu uticati na razvojnu i ekscitatornu funkciju sinapsi, uveli smo i druge modalitete prenosa naboja kroz proteine (solitone, ekscitone i fonone), kao što je u ranijem tekstu opisano. Kada su različiti modaliteti prenosa naboja primenjeni na karakteristične RRM frekvencije od $f_e = 0,4155$, za koje je utvrđeno da utiču na razvojnu i ekscitatornu funkciju nervnih sinapsi i na frekvencije od $f_i = 0,0015$, za koje je utvrđeno da utiču na inhibitornu funkciju nervnih sinapsi, identifikovane su sledeće rezonantne frekvencije za svaki modalitet, kao što je prikazano u tabeli 1.

RRM frekvencije	Brzina prema modelu RRM	Brzina prema modelu Yomosa	Brzina prema modelu Yomosa	Brzina prema modelu Pang	Brzina prema modelu Davydov	Brzina prema modelu Ichinose	Brzina prema modelu Ichinose
	$7,87 \times 10^{15} \text{ m/s}$						



		3,2m/s	1,2x10 ⁵ m/s	68 m/s	170 m/s	0,34m/s	5x10 ⁻⁴ m/s
Ekscitatorne: 0,4155	426-436TH	1731- 1772MH	65-66TH	37-38GH	92-94GH	184-188MH	270-277KH
Inhibitorne: 0,0015	1,5-3,1TH	0,2-0,4MH	0,3-0,7TH	0,1-0,3GH	6-13GH	0,7-1.3MH	1-2KH

Tabela 1. Elektromagnetne frekvencije za različite modalitete.

Smatra se da ove frekvencije mogu da rezoniraju i da mogu imati uticaja na razvojne i ekscitatorne ili inhibitorne sinapse. Stoga, pretpostavljamo da ako se ove frekvencije utisnu u BEST flastere onda ti flasteri mogu da rezoniraju sa razvojnim i ekscitatornim ili inhibitornim sinapsama. U skladu sa principima modela rezonantnog prepoznavanja ovi rezultati bi mogli da objasne mehanizam delovanja BEST flastera na lečenje poremećaja iz spektra autizma i kontrolu poremećaja sa nedostatkom pažnje / hiperaktivnog poremećaja.

Zaključak

U ovom radu analizirali smo sinaptičke proteine, koristeći model rezonantnog prepoznavanja, sa ciljem da utvrdimo koje su to rezonantne frekvencije karakteristične za razvojnu, ekscitatornu i inhibitornu funkciju sinapsi i da ispitamo sposobnost ovih frekvencija da rezoniraju sa frekvencijama utisnutim u BEST flastere i da na osnovu toga utvrdimo mehanizam lečenja poremećaja iz spektra autizma i kontrole poremećaja sa nedostatkom pažnje / hiperaktivnog poremećaja primenom BEST flastera.

Ustanovili smo sledeće:

- Karakteristična frekvencija za razvojnu i ekscitatornu funkciju sinapsi iznosi $f_e=0,4155$. Ova numerička vrednost RRM frekvencije odnosi se na talasnu dužinu od $\lambda=484\text{nm}$. Prema tome, titanijumska so ili bilo koje druge provodne čestice koje se nalaze u BEST flasterima, čiji prečnik iznosi približno $D\lambda=484\text{nm}$, $D\lambda/2=242\text{nm}$ i $D\lambda/4=121\text{nm}$, mogu da rezoniraju sa sinaptičkim proteinima, utiču na razvoj i normalno funkcionisanje nervnih sinapsi što za rezultat ima usporavanje razvoja i pogoršanja simptoma poremećaja iz spektra autizma.
- Karakteristična frekvencija za inhibitornu funkciju sinapsi iznosi $f_i=0,0015$. Ova numerička vrednost RRM frekvencije odnosi se na talasnu dužinu od $\lambda=64000\text{nm}$ (0,064mm). Stoga, titanijumska so ili bilo koje druge provodne čestice koje se nalaze u BEST flasterima, čija dužina iznosi približno $D\lambda=64000\text{nm}$, $D\lambda/2=32000\text{nm}$ i $D\lambda/4=16000\text{nm}$, mogu da rezoniraju sa inhibitornim sinapsama. Imajući na umu da se poremećaji iz spektra autizma ispoljavaju kao nedostatak komunikacije i ograničeno interesovanje, dok se poremećaji nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja ispoljavaju u vidu hiperaktivnosti, pretpostavljamo da su poremećaji iz spektra autizma povezani sa neadekvatnom razvojnom i ekscitatornom funkcijom sinapsi, dok su, nasuprot tome, poremećaji nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja vezani za neadekvatnu inhibitornu funkciju sinapsi. Prema tome, RRM frekvencija od $f_i=0,0015$ za inhibitorne sinapse ima najveći značaj u smislu mogućeg uticaja na lečenje poremećaja nedostatka pažnje i hiperaktivnog poremećaja.
- Kada se uvedu različiti modaliteti prenosa naboja kroz glavni lanac proteina, rezonantne frekvencije za razvojnu i ekscitatornu, kao i inhibitornu funkciju sinapsi mogle bi obuhvatiti različite opsege frekvencija uključujući THz, GHz, MHz i KHz, kao



što je prikazano u Tabeli 1. Ove frekvencije mogle bi takođe da rezoniraju sa frekvencijama utisnutim u BEST flastere.

Svi ovi nalazi mogu da objasne mehanizam delovanja BEST flastera na lečenje poremećaja iz spektra autizma kao i kontrolu poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja posredstvom rezonance sa sinapsama. To bi značilo da primena BEST flastera može da pomogne pacijentima obolelim od poremećaja iz spektra autizma i poremećaja nedostatka pažnje / hiperaktivnog poremećaja, a da se pritom izbegne upotreba lekova i njihovih neželjenih efekata.

(Prevod teksta unutar slike 1)

Neureksin Neureksin Presinaptička membrana
NMDA2R K+kanal Ca 2+ kanal AMPA receptor Receptor glicina GABAA
receptor
Neuroigin (1,3,4) Neuroigin 2 Postsinaptička membrana
GRIP
Gefirin
Shank
PSD-95 GKAP Aktin Kolibistin
Sazrevanje i funkcija ekscitatorne sinapse
Formiranje i funkcija inhibitorne sinapse

(Prevod teksta unutar slike 2 – vertikalni niz, grupisano prema boji)

Broj funkcija
Malaria Hemoglobini
Onkogeni IL-1 TM F Protoonkogeni EGF-EGF receptor
Neuro (nečitko do kraja reči) Interferoni HSP Represori Eritrociti zaraženi
malarijom Miksoma virus
IG F BP TEAD Vezivanje telomera, BRCA1
Viralna HIV koverta
Telomera
Himotripsin
Purpurne bakterije Rast L-2,4,6 CSF; Ubikvitini IL-2-IL-2 receptor Glukagon
Lizin Tripsin RNK polimeraza Inhibitori proteaze Proteaze; Insulin, UGP
NGFsAmilaza Kinaza Tubulini; Fibrinogeni
FGFs; L-12
Serinske proteaze
SOS operatori
Plava
ACH receptori AGFs
(Horizontalni niz)
Regulacija tumora
Interakcija između virusa i bakterija
Regulacija DNK
Frekvencija na osnovu RRM modela

(Prevod teksta unutar slika 3, 4, 5 i 6) Frekvencija



Literatura:

1. Chaste P, Leboyer M: Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions, *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2012; 14,281–92.
2. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z: Prenatal factors associated with autism spectrum disorder (ASD), *Reproductive Toxicology*, 2015; 56, 155–169, doi: 10.1016/j.reprotox.2015.05.007.
3. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT: Autism, *Lancet*, 2009; 374(9701), 1627–38, doi: 10.1016/S0140-6736(09)61376-3.
4. Chen J, Yu S, Fu Y, Li X: Synaptic Proteins and Receptors Defects in Autism Spectrum Disorders, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2014; 8(276), 1-13, doi: 10.3389/fncel.2014.00276.
5. UniProtDatabase.
6. Ćosić I: Macromolecular Bioactivity: Is it Resonant Interaction between Macromolecules? -Theory and Applications, *IEEE Trans on Biomedical Engineering*, 1994; 41,1101-1114.
7. Ćosić I: The Resonant Recognition Model of Macromolecular Bioactivity: Theory and Applications, Basel: Birkhauser Verlag,1997.
8. Ćosić I, Ćosić D, Lazar K: Analysis of Tumor Necrosis Factor Function Using the Resonant Recognition Model, *Cell Biochemistry and Biophysics*, 2015; doi: 10.1007/s12013-015-0716-3.
9. Ćosić I, Lazar K, Ćosić D: Prediction of Tubulin resonant frequencies using the Resonant Recognition Model (RRM), *IEEE Trans. on NanoBioscience*, 2015; 12, 491-496, doi:10.1109/TNB.2014.2365851.
10. Ćosić I, Ćosić D, Lazar K: Is it possible to predict electromagnetic resonances in proteins, DNA and RNA?, *Nonlinear Biomedical Physics*, 2015; 3, doi: 10.1140/s40366-015-0020-6.
11. Ćosić I, Ćosić D, Lazar K: Environmental Light and Its Relationship with Electromagnetic Resonances of Biomolecular Interactions, as Predicted by the Resonant Recognition Model, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2016; 13(7), 647, doi:10.3390/ijephr13070647.
12. Ćosić I, Ćosić D: The Treatment of Crigler-Najjar Syndrome by Blue Light as Explained by Resonant Recognition Model, *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, 2016; 4(9), doi:10.1140/epjnbp/s40366-016-0036-6.
13. Vojisavljević V, Pirogova E, Ćosić I: The Effect of Electromagnetic Radiation (550nm- 850nm) on i-Lactate Dehydrogenase Kinetics, *Internat J Radiat Biol*, 2007; 83, 221- 230.
14. Dotta BT, Murugan NJ, Karbowski LM, Lafrenie RM, Persinger MA: Shifting wavelength of ultraweak photon emissions from dying melanoma cells: their chemical enhancement and blocking are predicted by Cotic's theory of resonant recognition model for macromolecules, *Naturwissenschaften*, 2014; 101(2), doi: 10.1007/s00114- 013-1133-3.
15. Murugan NJ, Karbowski LM, Persinger MA: Cotic's Resonance Recognition Model for Protein Sequences and Photon Emission Differentiates Lethal and Non-Lethal Ebola Strains: Implications for Treatment, *Open Journal of Biophysics*, 2014; 5,35.
16. Karbowski LM, Murugan NJ, Persinger MA: Novel Cotic resonance (standing



wave) solutions for components of the JAK-STAT cellular signalling pathway: A convergence of spectral density profiles, FEBS Open Bio, 2015; 5,245-250.

17. Ciblis P, Ćosić I: The possibility of soliton/exciton transfer in proteins, J Theor Biol, 1997; 184,331–338.
18. Davydov AS: Excitons and solitons in molecular systems, Int Rev Cytol, 1987; 106, 183–225.
19. Davydov AS: Influence of electron–phonon interaction on the motion of an electron in a One-dimensional molecular system, Translated Teoreticheskaya i Matematicheskaya Fizika, 1979; 40(3),408–421.
20. Hyman JM, McLaughlin DW, Scott AC: On Davydov's Alpha-Helix Solitons, Long- Time Prediction in Dynamics. John Wiley & sons, 1983;367–394.
21. Sinkala Z: Soliton/exciton transport in proteins, J Theor Biol, 2006; 241,919–927.
22. Pang XF: Theory of Bio-Energy Transport in Protein Molecules and its Experimental Evidences as well as Applications, Higher Education Press and Springer-Verlag, 2007.
23. Yomosa S: The exciton in protein, J Phys Soc Jpn, 1963; 18(10),1494.
24. Ichinose S: Soliton excitations in alpha-helical protein structures, Chaos, Solitons Fractals, 1991; 1(6),501–509.
25. Sahu S, Ghosh S, Fujita D, Bandyopadhyay A: Live visualizations of single isolated tubulin protein self-assembly via tunneling current: effect of electromagnetic pumping during spontaneous growth of microtubule, Scientific Reports, 2014; 4, doi: 10.1038/srep07303.

Dodatak

Tri proteina neuroligina-1:

- >sp|Q8N2Q7|NLGN1_HUMAN Neuroligin-1 OS=Homo sapiens GN=NLGN1 PE=1 SV=2
- >sp|Q99K10|NLGN1_MOUSE Neuroligin-1 OS=Mus musculus GN=Nlgn1 PE=1 SV=2
- >sp|Q62765|NLGN1_RAT Neuroligin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Nlgn1 PE=1 SV=1

Tri proteina neuroligina-2:

- >sp|Q8NfZ4|NLGN2_HUMAN Neuroligin-2 OS=Homo sapiens GN=NLGN2 PE=1 SV=1
- >sp|Q69ZK9|NLGN2_MOUSE Neuroligin-2 OS=Mus musculus GN=Nlgn2 PE=1 SV=2
- >sp|Q62888|NLGN2_RAT Neuroligin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Nlgn2 PE=1 SV=1

Četiri proteina neuroligina-3:

- >sp|Q9NZ94|NLGN3_HUMAN Neuroligin-3 OS=Homo sapiens GN=NLGN3 PE=1 SV=2
- >sp|Q8WMH2|NLGN3_MACMU Neuroligin-3 (Fragment) OS=Macaca mulatta GN=NLGN3 PE=2 SV=1
- >sp|Q8BYM5|NLGN3_MOUSE Neuroligin-3 OS=Mus musculus GN=Nlgn3 PE=1 SV=2
- >sp|Q62889|NLGN3_RAT Neuroligin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Nlgn3 PE=1 SV=1



Dva proteina neuroligina-4:

>sp|Q8N0W4|NLGNX_HUMAN Neuroligin-4, X-linked OS=Homo sapiens GN=NLGN4X
PE=1 SV=1

>sp|Q8NFZ3|NLGNY_HUMAN Neuroligin-4, Y-linked OS=Homo sapiens GN=NLGN4Y
PE=2 SV=1

Dva proteina α -neureksina-2:

>sp|Q9P2S2|NRX2A_HUMAN Neurexin-2 OS=Homo sapiens GN=NRXN2 PE=2 SV=1

>sp|Q63374|NRX2A_RAT Neurexin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Nrxn2 PE=1 SV=3

Dva proteina β -neureksina-2:

>sp|P58401|NRX2B_HUMAN Neurexin-2-beta OS=Homo sapiens GN=NRXN2 PE=1 SV=1

>sp|Q63376|NRX2B_RAT Neurexin-2-beta OS=Rattus norvegicus GN=Nrxn2 PE=1 SV=1

Tri proteina α -neureksina-3:

>sp|Q9Y4C0|NRX3A_HUMAN Neurexin-3 OS=Homo sapiens GN=NRXN3 PE=1 SV=4

>sp|Q6P9K9|NRX3A_MOUSE Neurexin-3 OS=Mus musculus GN=Nrxn3 PE=1 SV=2

>sp|Q07310|NRX3A_RAT Neurexin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Nrxn3 PE=1 SV=1