

Eventos causais em motores moleculares

Luma Melo *, Osvaldo Pessoa Jr. †

1. Introdução

Este trabalho é um estudo dos tipos de *eventos causais* presentes em um motor molecular, que são proteínas – como miosina, kinesina e dineína – presentes no interior das células e associadas, entre outras funções, ao transporte de substâncias ao longo de trilhos proteicos. Motores moleculares são essenciais para todo movimento corporal e desempenham papel importante no cérebro.

Adota-se uma perspectiva geral que pode ser caracterizada como um “reduccionismo metodológico”, de tentar reduzir a causalidade macroscópica reconhecida na biologia a eventos causais mais elementares. Um evento causal é definido pela possibilidade de uma intervenção ou manipulação. Em estudo anterior, identificamos três tipos de eventos causais em sistemas quânticos (menores do que 0,1 nm)¹ interagindo com aparelhos de medição macroscópicos (Pessoa, 2013a).

No presente estudo, deixamos de lado a escala quântica e subimos três ordens de grandeza para estudar os processos causais em macromoléculas de 50 nm, imersas em solução aquosa do meio celular e descritas pela físico-química clássica. Nesta escala, as moléculas recebem o choque de um número imenso de moléculas de água por segundo, o que as fazem locomover, girar, vibrar e torcer estocasticamente, em movimento browniano. Esta escala está logo abaixo da escala de uma bactéria, que se tiver flagelo se move pelo meio viscoso sem nenhuma inércia (Purcell, 1977).

2. Motores moleculares

Nossa intuição, acostumada com as máquinas grandes produzidas intencionalmente pelo ser humano, tem dificuldade de compreender “máquinas” no mundo nanoscópico, imersas num ambiente de flutuações térmicas, exibindo funções sem terem sido desenhadas por um engenheiro. Os motores moleculares são proteínas que realizam trabalho mecânico a temperatura constante, como os motores translocacionais ou citoesqueléticos que transportam objetos (como vesículas, organelas e macromoléculas) dentro das células com grande precisão espacial e temporal, acopladas a trilhos que formam o citoesqueleto da célula. Há também motores rotativos, como os que giram o flagelo de uma bactéria, e motores que atuam nas transformações dos ácidos nucleicos (DNA, RNA), mas nos concentraremos nos translocacionais.

O transporte de organelas “realizado” pelo motor molecular envolve consumo de

* Instituto de Física – Universidade de São Paulo, lumameloo@gmail.com

† Departamento de Filosofia – FFLCH – Universidade de São Paulo, opessoa@usp.br

combustível, por meio de reações químicas como a hidrólise de ATP (trifosfato de adenosina). Tal processo químico leva a uma modificação da conformação estrutural da macromolécula, o que faz com que a molécula libere uma de suas cabeças dos trilhos para realizar um passo. O movimento da cabeça é estocástico (aleatório), flutuando conforme os choques das moléculas de água, até se fixar novamente no microtúbulo. Esse passo de alguns nanômetros ocorre em tempos médios da ordem de milissegundos, e nem sempre ocorre no mesmo sentido (ou seja, o motor às vezes retorna um passo). A teoria física geral deste processo só foi elaborada na década de 1990, com os trabalhos do biofísico R.D. Astumian e de outros. A pesquisa hoje em dia é intensa sobre motores moleculares, e uma grande literatura sobre o assunto pode ser consultada (por exemplo, Gross, 2004; Welte, 2004; Spudich, 2006; Lodish et al., 2008, pp. 79-82).

Há três tipos de motores moleculares translocacionais. A miosina se move ao longo dos filamentos da actina, e é responsável principalmente pelo movimento e contração de músculos. A kinesina e a dineína estão associadas ao transporte de organelas ao longo dos microtúbulos, que são arranjados radialmente, com os polos negativos perto do núcleo (no centróssomo, em animais) e os polos positivos juntos da periferia celular. A kinesina se move predominantemente no sentido do polo positivo (na periferia) e a dineína que se move para o polo negativo (no centro) (ver Figs. 1 e 2).

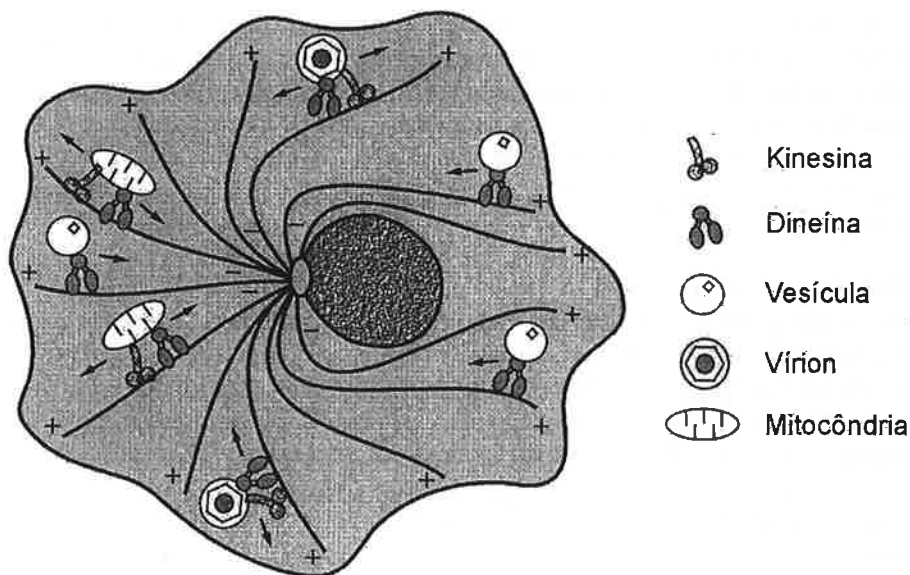


Figura 1. Diagrama de uma célula, mostrando a organização radial dos microtúbulos, que saem do centro da célula (o centróssomo, nas células animais) (região de carga elétrica negativa) e rumam para a periferia (carregada positivamente). A kinesina carrega vesículas,

vírions (pedaços de vírus) e mitocôndrias (entre outras coisas) para a periferia, ao passo que a dineína os carrega para o centro. O transporte em dois sentidos envolve a ação combinada da kinesina e dineína (adaptado de Gross, 2004, p. R2)

Quanto mais complexo for o organismo, maior é a variedade de motores moleculares presentes nas células. Há centenas de motores translocacionais, classificados em ao menos 18 classes de miosinas, 14 famílias de kinesinas e 2 grupos de dineínas (Schliwa & Woehlke, 2003, p. 759). Este é um bom exemplo de variação entre moléculas, surgida a partir da evolução molecular guiada principalmente por seleção natural, ao longo de centenas de milhões de anos (ver Smith, 2002, cap. 4). É este processo evolutivo que causou a precisão do funcionamento dos motores moleculares, e está associado ao controle exercido “pela célula”, que regula o transporte citoesquelético de acordo com suas “necessidades”.²

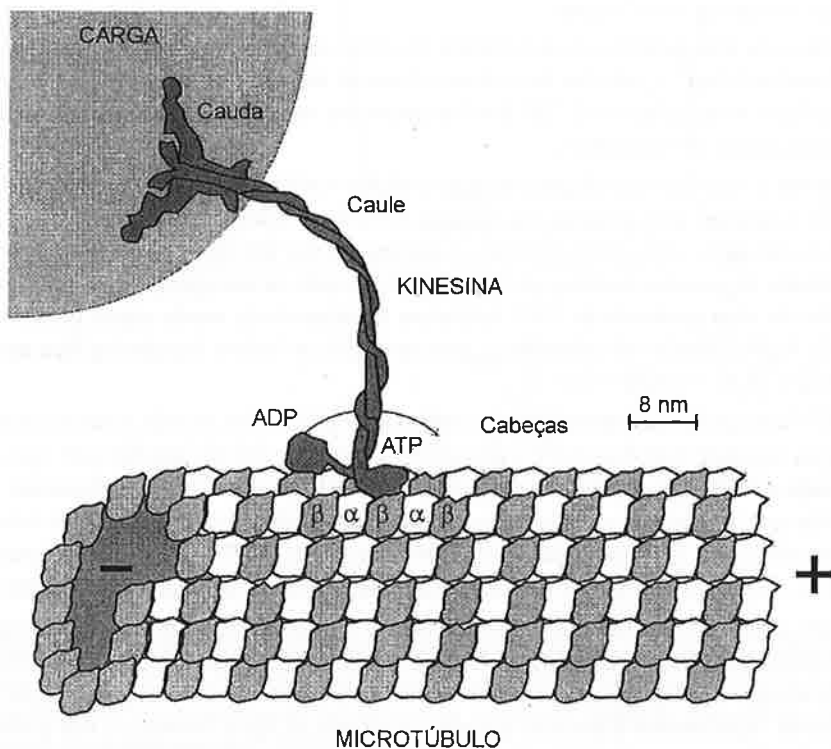


Figura 2. Motor molecular de kinesina transportando uma carga ao longo de um microtúbulo. O microtúbulo é um cilindro em que dímeros de α e β -tubulina formam um perímetro de treze unidades com uma pequena helicidade (torção). Com a hidrólise de ATP, formando ADP, uma das cabeças motoras se solta da β -tubulina e flutua estocasticamente,

geralmente se fixando 16 nm à frente (no sentido de polarização elétrica positiva) em outra β -tubulina. Uma proteína de coordenação liga a cauda do motor molecular à sua carga.

3. A física dos motores moleculares

Como é possível o funcionamento termodinâmico de um motor molecular, que extrai energia de flutuações aleatórias a temperatura constante? Isso não violaria a 2ª lei da Termodinâmica, que requer que uma máquina térmica extraia calor de um reservatório quente e transfira a energia térmica para um reservatório mais frio? De fato esta é a situação em dispositivos macroscópicos que procuram aproveitar as flutuações térmicas para gerar trabalho, como o sistema de catraca e lingueta explorado por Feynman et al. (2008, vol. 1, pp. 46-1 a 46-9), em que uma diferença de temperatura precisa ser mantida para gerar trabalho. O problema da geração de trabalho por motores moleculares foi resolvido apenas na década de 1990, por físicos como Astumian, entre outros.

Pensemos em uma proteína motora imersa em meio aquoso, como na Fig. 2. As moléculas de água “bombardeiam” a proteína um número imenso de vezes por segundo, o que produz movimento browniano (aleatório). Tal bombardeamento envolve forças de natureza elétrica, especialmente pontes de hidrogênio.

Um motor molecular é um dispositivo que combina os efeitos do ruído térmico, assimetrias espaciais do potencial que governa seu sistema (conforme veremos na Fig. 4), e uma taxa de fornecimento de energia a esse sistema, o que resulta em um movimento direcionado da macromolécula. O processo químico por detrás da conversão de energia química em mecânica é a hidrólise de uma molécula de ATP (trifosfato de adenosina), tendo como produto uma molécula de ADP (difosfato de adenosina), uma molécula de fosfato inorgânico Pi, e mais um próton: $ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi + H^+$.

O ATP é uma molécula tetravalente em ambiente de pH neutro, ou seja, tem um excesso de quatro cargas negativas (ver desenho estrutural da molécula na Fig. 3). Isso faz com que os três grupos fosfato do ATP apresentem forte repulsão eletrostática entre si, como se houvesse molas comprimidas que armazenam energia potencial (em uma analogia com um sistema mecânico macroscópico). Apesar desta repulsão interna, a molécula de ATP é relativamente estável no meio aquoso, o que significa que os encontrões com moléculas de água não a decompõem.

Quando o ATP se liga a um sítio específico na macromolécula (um “bolsão de ATPase”, em que um átomo de magnésio desempenha função importante), esta funciona como uma enzima, fornecendo energia de ativação e permitindo a formação de um estado de transição, que sendo muito instável, rapidamente é atacado por uma molécula de água, levando à sua quebra em ADP e Pi (ver Okimoto et al., 2001; Harrison & Schulten, 2012) (Fig. 4). Neste processo, a energia absorvida pela macromolécula muda a sua conformação estrutural, e libera a cabeça do trilho, que passa a flutuar livremente no banho aquoso (sendo que a macromolécula ainda se mantém fixa no trilho por meio de sua outra cabeça).

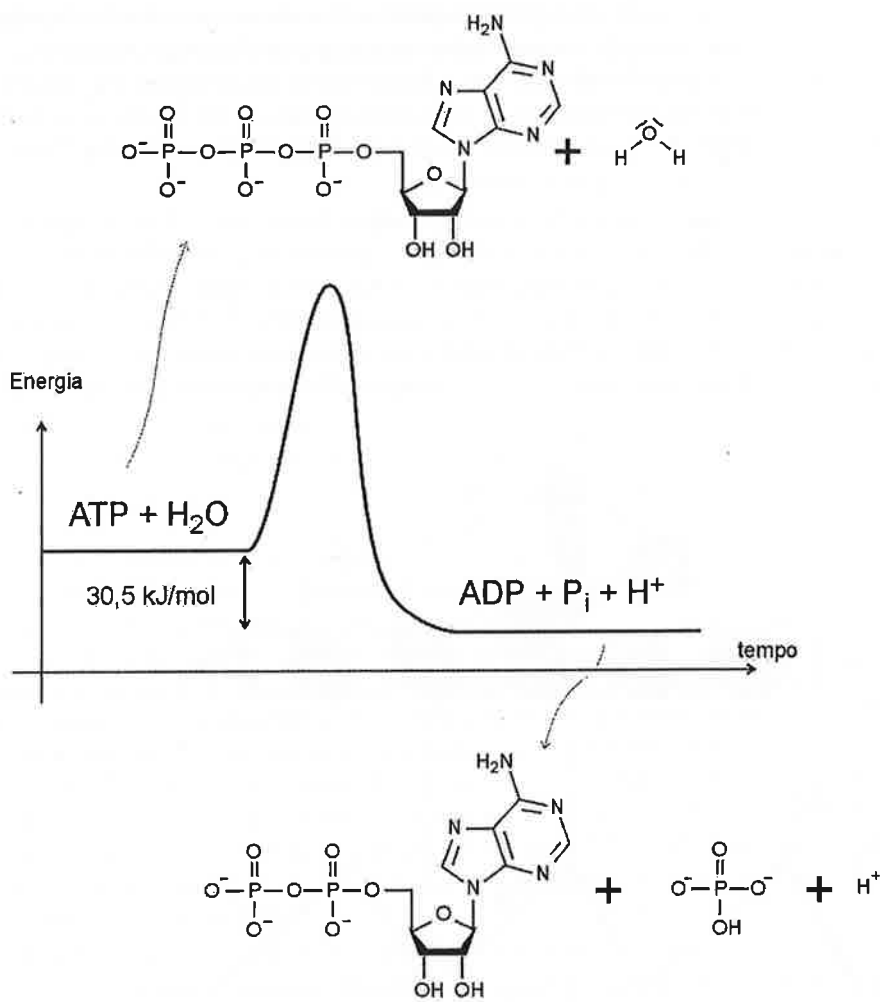


Figura 3. Diagrama de energia livre associado à hidrólise de ATP, em um bolsão de ATPase em uma macromolécula. Hoje já se tem uma ideia das partes da macromolécula que estabilizam o complexo ATP-macromolécula, levando-o ao estado de transição (de energia máxima no diagrama) (ver Okimoto et al., 2001).

A energia química disponível por unidade de tempo para um motor molecular é da ordem de 10^{-16} W. Em um segundo, são consumidas entre 100 e 1000 moléculas de ATP. O choque aleatório das moléculas de água, que bombardeiam o motor molecular, ocorre com uma potência de cerca de 10^{-8} W (Astumian & Hänggi, 2002). Vê-se com isso que a potência do ruído

térmico é muitíssimo maior do que a potência química liberada para a realização de trabalho. Mesmo assim, o motor molecular consegue se locomover, mantendo sempre uma cabeça presa no trilho através da atração eletrostática. Isso é feito em uma das proteínas que compõem o microtúbulo, a β -tubulina. Juntamente com a α -tubulina, forma-se um dímero (cuja repetição compõe o microtúbulo, ver Fig. 2), que gera um potencial eletrostático *assimétrico*. Esta é uma das chaves para a explicação física do fenômeno.

Na Fig. 4, ilustra-se esta assimetria com um potencial de tipo “dente de serra”, que descreve a atração eletrostática da cabeça livre para duas posições distintas. A hidrólise da molécula de ATP, que ocorre em instantes aleatórios, fornece energia para a cabeça se descolar do trilho, zerando o potencial, e a cabeça passa a flutuar aleatoriamente, em difusão por movimento browniano. Quando o potencial dente de serra é restabelecido, a assimetria do potencial faz com que a probabilidade seja maior para que a macromolécula caminhe “para frente” do que “para trás”.

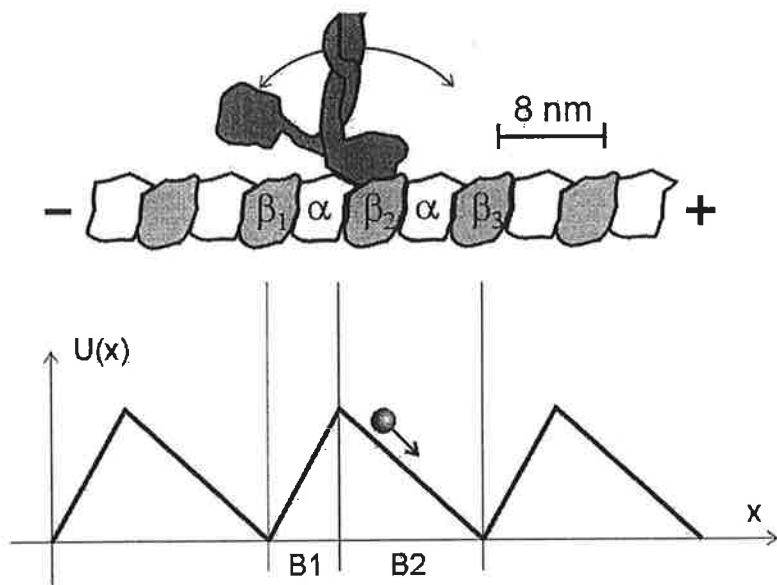


Figura 4: Atração eletrostática da cabeça do motor molecular segue um potencial assimétrico, representado na figura por uma curva dente de serra. Durante a hidrólise do ATP, uma cabeça adquire energia para se liberar do trilho. Neste momento, o potencial se anula, e a cabeça flutua aleatoriamente nos dois sentidos. Quando o potencial é restaurado, dependendo da posição da cabeça, ela retornará para sua posição em β_1 ou irá para frente, para β_3 . Devido à assimetria do potencial, a probabilidade de encontrar a cabeça na bacia que leva a β_1 (que chamamos B1) é menor do que na bacia B2 que leva para β_3 . A bolinha na figura representa

uma possível posição da cabeça, que com o restabelecimento do potencial é atraída para β_3 .

A assimetria do potencial combinada à difusão das cabeças produzirá um movimento líquido em um sentido determinado, mesmo na presença de uma força externa contrária. Pelo modelo apresentado, fica claro que sem ruído ou flutuação não há motor, mas também é necessária a liberação quantizada de energia, mesmo que em instantes aleatórios.

Depois que o ATP libera a energia e vira ADP, é necessário recarregar sua energia, como em uma bateria. Isso é feito nas membranas das mitocôndrias, e consiste em “colar” novamente o fosfato no ADP para recuperar o ATP. Para isso, é necessário fornecer energia, e essa energia vem dos alimentos, depois de uma série de transformações que ocorrem nas membranas internas das mitocôndrias. Como esta reação consome oxigênio, é chamada “respiração”. A principal consequência do processo de respiração celular é a produção de ATP, que irá atuar como um doador de energia livre (livre para realizar trabalho). Estima-se que o corpo humano adulto produza o próprio peso em ATP a cada 24 horas, porém consumindo outros tantos no mesmo período. A descrição da cadeia respiratória pode ser consultada em qualquer livro de biologia celular (por exemplo, Cooper & Hausman, 2007).

4. Motores moleculares e neurociência

Muitas doenças neurodegenerativas estão relacionadas com problemas no transporte intracelular feito por motores moleculares. Como, de uma forma geral, os neurônios não se regeneram e não se dividem, da maneira que fazem outras células do organismo, a eficiência no tráfego de cargas, durante a vida de um neurônio, é fundamentalmente importante. Moléculas e organelas são constantemente levadas para onde são requisitadas, no dinâmico interior dos neurônios, de forma que faz sentido o fato de que esses distúrbios, com o envelhecimento, podem ser causados por panes progressivas desse sistema de transporte. Há algumas doenças neurodegenerativas que já são associadas a rompimentos nesse sistema de transporte, sendo que a causa remota é geralmente genética. No mal de Alzheimer, certas “estacas” feitas de proteínas tau, associadas aos microtúbulos, que normalmente estabilizam e protegem esses trilhos, tendem a desintegrar-se (Stokin & Goldstein, 2006).

Em discussões filosóficas sobre o problema mente-corpo, muita atenção é dirigida para a questão da tomada de decisões em seres humanos, e do sentido em que se pode dizer que tais decisões são livres. É razoável supor que motores moleculares participem dos processos materiais envolvidos em uma decisão humana. Qual seria o processo inicial que ocorre no primeiro instante da tomada de decisão entre duas possibilidades (por exemplo, mexer o dedo indicador da mão direita ou da esquerda)?

As hipóteses materialistas mais usuais sugerem que o processo inicial de uma tomada de decisão envolva flutuações de disparos em *pequenas populações* de neurônios (ver por exemplo Georgopoulos, 1997, p. 146). Nesse sentido, a escala em que operam os motores moleculares não estaria envolvida na “bifurcação” entre duas decisões possíveis, apesar de a rede de microtúbulos sustentar fisicamente o crescimento de dendritos durante a aprendizagem neural.

5. Tipos de eventos causais em motores moleculares

Identificamos pelo menos cinco tipos de eventos causais que estão presentes no movimento do motor molecular.

(1) *Movimento browniano*. A principal fonte de energia que move o motor molecular é aleatória, resultado das flutuações térmicas do meio aquoso intracelular, que jogam a molécula de um lado para outro. Este movimento browniano é geralmente modelado por meio de bolinhas elásticas que colidem entre si mecanicamente. Porém, os avanços da bioquímica molecular fornecem uma representação mais detalhada, em que moléculas de água interagem entre si e com moléculas orgânicas por meio de forças eletrostáticas, especialmente pontes de hidrogênio.

As flutuações que levam ao movimento browniano são onipresentes, e poderiam ser consideradas uma “condição” ao invés de uma causa manipulável. O único controle que o organismo pode exercer sobre o movimento browniano é aumentando a temperatura do corpo, como ocorre em inflamações.

(2) *Reconhecimento molecular*. O motor molecular se prende ao microtúbulo por atração eletrostática, havendo um encaixe de tipo chave-fechadura. Tal encaixe pode ser considerado um evento causal, que recebe o nome genérico de “reconhecimento molecular” (o desencaixe também é um evento causal). A interação química envolvida é mais fraca do que uma ligação covalente, e pode ocorrer devido a diferentes processos de natureza eletrostática (ponte de hidrogênio, complexo de coordenação metálica, efeito hidrofóbico, empilhamento aromático, ligação halogênica e forças de van der Waals, que envolvem o vácuo).

No caso do reconhecimento entre a cabeça do motor molecular e o microtúbulo, já há explicações detalhadas de como o acoplamento de ATP em um sítio específico no caule gera deslocamento das alfa-hélices na cabeça, transformando uma situação favorável para atração eletrostática em uma situação desfavorável (cf. Carter, 2013, p. 710). No caso da kinesina, além do desacoplamento do trilho, ocorre um movimento para frente da cabeça, “semelhante a um especialista de judô que lança seu oponente com um golpe de braço de trás para frente” (Vale & Milligan, 2000, p. 89). Traça-se assim uma cadeia causal entre o acoplamento do ATP com liberação de energia e o desacoplamento da cabeça do trilho.

A descrição detalhada desse processo, assim como do reconhecimento molecular entre ATP e sítio no motor molecular, segue uma descrição mecanicista em que se leva em conta as formas tridimensionais das moléculas envolvidas e a distribuição de carga em torno dos sítios de reconhecimento. Se houver o encaixe entre “a chave e a fechadura”, o evento causal da ligação eletrostática é efetivado.

(3) *Transferência de um quantum de energia*. Para ser possível a ação do motor molecular, é essencial a hidrólise de uma molécula de ATP, presente na solução aquosa, em ADP + Pi, no sítio específico da macromolécula. Este processo ocorre de maneira aleatória, dependendo da chegada casual de uma molécula de ATP no entorno do sítio ativo. Muitas outras moléculas (além das de água) chegam por difusão a esse entorno, mas apenas a molécula específica se

encaixa (salvo em casos da presença de outros agonistas ou antagonistas). Nesta reação química, ocorre a liberação de um quantum de energia, o que leva a uma mudança na conformação da macromolécula e liberação de uma cabeça, como visto acima.

O evento causal da transferência de energia é um processo quântico, semelhante ao descrito como processo (1) em Pessoa (2013a), que designa a medição de um quantum em um experimento físico. A diferença é que em medições quânticas há amplificação do evento nanoscópico, ao passo que na célula geralmente não há amplificação. Na célula, as superposições quânticas (por exemplo, ATP-não-hidrolisado + ATP-hidrolisado), que podem ser interpretadas como uma “potencialidade”, acabam sendo “atualizadas” (colapsadas) pela interação com o ambiente (o meio aquoso flutuante), que “monitoraria” o sistema quântico (sem envolver uma medição de fato).

(4) *Evolução e seleção natural.* Para explicar a existência dos motores moleculares e o exercício eficiente de sua função biológica de transporte e movimento, é preciso levar em conta causas remotas associadas à seleção natural e outros mecanismos evolutivos. Há de fato toda uma família de linhagens evolutivas de motores moleculares. Com base em semelhanças estruturais, propõe-se que a kinesina e a miosina evoluíram de um ancestral molecular comum, chamado “kyosina”, apesar das grandes diferenças entre essas duas espécies moleculares. Propõe-se também que esta linhagem é próxima à das proteínas G, ambas compondo uma família de interruptores moleculares de nucleotídeos (cf. Vale & Milligan, 2000, p. 91). Um interruptor molecular possui dois ou mais estados estáveis (ou seja, está associado à informação de 1 bit, para dois estados equiprováveis), e na família considerada esses estados estão associados à transição ATP/ADP (envolvendo o nucleotídeo adenina) ou GTP/GDP (envolvendo a guanina, no caso das proteínas G).

(5) *Regulação.* A ação dos motores moleculares é regulada pela presença de moléculas no meio circundante que causam o seu movimento em um sentido ou outro, ou levam à parada da macromolécula em seu trilho. Um exemplo disso é o transporte de mitocôndrias, em cada uma das quais está acoplado uma kinesina e uma dineína, sendo que a primeira tende a levar a mitocôndria para a periferia da célula, ao passo que a dineína a puxa para o interior da célula (Fig. 1). Quando um axônio ou dendrito de um neurônio cresce, isso ocorre devido à presença externa do fator de crescimento de nervos (NGF), que se acopla ao receptor TrkA (receptor de tropomiosina kinase A), que gera um lipídeo fosfatidilinositol (PIP), que acaba favorecendo a kinesina a transportar a mitocôndria para a região de crescimento do axônio (onde é necessária para o fornecimento de ATP) (Welte, 2004, pp. R526-8). Tal cadeia causal de regulação envolve acoplamentos entre macromoléculas que se ativam segundo o paradigma da chave e fechadura, e cumprem a “função” que atribuímos ao sistema. Tal função deve ser entendida no sentido de Millikan (1984), como originado na evolução biológica. A regulação envolve causas próximas, ao passo que a seleção natural envolve causas remotas.

6. Conclusão

O presente estudo examinou o conhecimento científico atual a respeito de motores moleculares. Além de uma descrição das moléculas envolvidas no transporte de organelas no citoesqueleto, e dos mecanismos propostos para sua atuação, considerou-se também a explicação física simplificada da produção de trabalho que ocorre à temperatura constante em ambiente com flutuações geradoras de movimento browniano, e tendo como combustível a liberação quantizada de energia da molécula de ATP.

O foco principal de nossa atenção foram os eventos causais envolvidos neste sistema, que foram classificados em cinco tipos. O presente trabalho almejou explorar o que poderia ser chamado de “filosofia das proteínas”, ou seja, a investigação da ontologia do mundo nanoscópico no interior de seres vivos. Tal estudo faz parte de um projeto mais amplo de examinar as relações entre as diferentes escalas presentes em organismos biológicos, oferecendo uma tentativa de descrever a redução de eventos causais macroscópicos a partir de eventos causais em escalas inferiores, e a partir de causas remotas no tempo. Explora-se assim também a viabilidade do projeto reducionista da biologia molecular (cf. Sarkar, 2005, pp. 9-10). A extrema complexidade dos sistemas biológicos em seus diversos níveis aparece como desafio constante para a explicação científica, e serve de argumento para as concepções emergentistas (antirreducionistas) da vida (cf. Pessoa, 2013b).

Outra motivação para o presente estudo é explorar as bases físico-químicas do fenômeno da consciência. Do ponto de vista materialista reducionista, a consciência pode estar associada a alguma região anatômica específica do encéfalo, e pode emergir em alguma escala apropriada, provavelmente bem acima da escala nanométrica aqui explorada (por exemplo, em um volume de 1 cm^3 , segundo as hipóteses localizacionistas, ou até maior, segundo visões mais holistas). Vimos porém como doenças como o mal de Alzheimer podem envolver danos na ação dos motores moleculares, indicando a possível relevância de se considerar também a escala subcelular para a eventual explicação da consciência.

Agradecimentos

Esta pesquisa se beneficiou das sugestões de Carla Goldman.

Notas

1. A sigla “nm” refere-se a nanômetro, ou seja, um bilionésimo de metro, ou 10^{-9} m .
2. É difícil descrever esses processos sem usar uma linguagem intencional, que menciona um “agente” que exerce “comandos” sobre “escravos”. Tal uso deve ser interpretado de maneira metafórica. Deixaremos a discussão da adequação desta linguagem para outra oportunidade (ver Rosenberg, 1986).

Bibliografia

- Astumian, R.D. (2010). Thermodynamics and kinetics of molecular motor. *Biophysical Journal*, 98, 2401-9.
- Astumian, R. & Hänggi, P. (2002). Brownian motors. *Physics Today*, 55 (nov.), 33-39.
- Carter, A.P. (2013). Crystal clear insights into how the dynein motor moves. *Journal of Cell Science*, 126, 705-13.
- Cooper, G.M. & Hausman R.E. (2007). *A célula: uma abordagem molecular*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed.
- Feynman, R.P.; Leighton, R.B. & Sands, M. (2008). *Lições de física de Feynman: edição definitiva*. Trad. A.V. Roque da Silva & K.R. Coutinho. Porto Alegre: Artmed Bookman. Original em inglês: 1963.
- Georgopoulos, A.P. (1997). Voluntary movement: computational principles and neural mechanisms. In: Rugg M.D. (org.), *Cognitive Neuroscience* (pp. 131-68). Cambridge: MIT Press.
- Gross, S.P. (2004). Hither and yon: a review of bi-directional microtubule-based transport. *Physical Biology*, 1, R1-R11.
- Harrison, C.B. & Schulten, K. (2012). Quantum and classical dynamics simulations of ATP hydrolysis in solution. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 8, 2328-35.
- Lodish, H.; Berk, A.; Matsudaira, P.; Kaiser, C.A.; Krieger, M.; Scott, M.P.; Zipursky, L. & Darnell, J. (2008). *Molecular Cell Biology*. 5ª ed. New York: Freeman.
- Millikan, R.G. (1984). *Language, thought and other biological categories*. Cambridge: MIT Press.
- Okimoto, N; Yamanaka, K.; Ueno, J.; Hata, M.; Hoshino, T. & Tsuda, M. (2001). Theoretical studies of the ATP hydrolysis mechanism of myosin. *Biophysical Journal*, 81, 2786-94.
- Pessoa Jr., O. (2013a). Eventos quânticos e reducionismo causal. *Principia*, 17, 365-81.
- (2013b). Emergência e redução: uma introdução histórica e filosófica. *Ciência & Cultura*, 65, 4, 22-26.
- Purcell, E.M. (1977). Life at low Reynolds number. *American Journal of Physics*, 45, 3-11.
- Rosenberg, A. (1986). Intention and action among the macromolecules. In: Rescher, N. (org.), *Current Issues in Teleology* (pp. 65-76). Lanham (MD): University Press of America.
- Sarkar, S. (2005). *Molecular models of life*. Cambridge: MIT Press.
- Schliwa, M. & Woehlke, G. (2003). Molecular motors. *Nature*, 422, 759-65.
- Smith, C.U.M. (2002). *Elements of Molecular Neurobiology*. New York: Wiley.
- Spudich, J.A. (2006). Molecular motors take tension in stride. *Cell*, 126, 242-4.
- Stokin, G.B. & Goldstein, L.S.B. (2006). Linking molecular motors to Alzheimer's disease. *Journal of Physiology Paris*, 99, 193-200.
- Vale, R.D. & Milligan, R.A. (2001). The way things move: looking under the hood of molecular motor proteins. *Science*, 288, 88-95.
- Welte, M.A. (2004). Bidirectional transport along microtubules. *Current Biology*, 14, R525-R537.

Filosofía e Historia de la Ciencia en el Cono Sur

Selección de trabajos del
IX Encuentro y las XXV Jornadas de
Epistemología e Historia de la Ciencia

Editores

José V. Ahumada
A. Nicolás Venturelli
Silvio Seno Chibeni

