

## **DELLA MEMORIA A LUNGO TERMINE E DELLA NECESSITÀ DI UN MECCANISMO DIGITALE.**

Cesare Marchetti

*IIASA - International Institute for Applied Systems Analysis*

*Schlossplatz 1, 2361 Laxenburg, Austria*

*marchetti@iiasa.ac.at*

### **Sommario**

*La memoria a lungo termine è stata oggetto di molte ricerche diffuse sui dettagli, ma senza uno sforzo di sintesi che abbia portato ad una teoria vera e propria. Le straordinarie proprietà della memoria fanno supporre un meccanismo complesso che permetta di miniaturizzare gli elementi che la compongono per permettere la sua grande capacità ed una digitalizzazione che permetta di conservare il messaggio per decenni senza degradazione. Un possibile meccanismo molecolare che permetterebbe di risolvere il problema viene esplorato in questa ricerca.*

La memoria a lungo termine è uno dei grandi misteri della neurologia. Milioni e forse miliardi di ricordi sono stoccati nel nostro cervello e possono essere rivissuti, magari a distanza di 50 anni, con una freschezza, immediatezza e ricchezza di dettagli che danno il senso della realtà.

La spiegazione corrente del potenziamento delle sinapsi non ha un protocollo di applicazione ed appare più che altro come una formula che nasconde l'ignoranza (Barnes). In particolare non si capisce come questi ricordi, inevitabilmente contenuti da strutture organiche, possano sopravvivere all'affannoso lavoro metabolico che continuamente le rinnova.

La fondazione Sloan di New York, che finanzia molte ricerche in biologia, ed in particolare sulla memoria, nella speranza di una nuova apertura sul problema, mi affidò una ricerca sui meccanismi. Io sono un

fisico ed analista di sistemi e nel passato ho districato vari sistemi complessi, anche per la Sloan, da cui la fiducia e la scommessa.

Una prima analisi della letteratura mi mostrò che i neurologi non hanno un equivalente efficace della fisica teorica, cioè di una disciplina di sintesi che permette di vedere il territorio nel suo insieme e di dedurre esperimenti da considerazioni generali. Ad es. partendo dall'osservazione che la velocità della luce è indipendente da quella dell'osservatore, si poté costruire la teoria della relatività generalizzata e prevedere tra l'altro che la luce è deviata dai campi gravitazionali. Fenomeno del tutto inatteso, ma confermato poi dagli esperimenti.

I neurologi invece si concentrano sui dettagli, infiniti dettagli. Ho così filtrato la letteratura per un paio di anni, alla ricerca di elementi utilizzabili per la costruzione di un modello. La mia guida è stato il potente principio Darwiniano, che se una struttura complessa è conservata e diffusa deve avere una funzione importante.

Come i titoli della letteratura mostrano, una simile linea era già stata percorsa, anche perché vari tipi di molecole sono sul campo e una loro funzione è inevitabile. Ma nessuno aveva riunito i vari fili in una teoria chiusa ed autoconsistente.

Il primo oggetto ad attirare la mia attenzione è stata la Kinase II con l'associata Calmodulina. La Kinase II ha una struttura con elementi discreti disposti circolarmente intorno ad uno centrale. Ne esistono di tre tipi, con 8, 10 e 12 elementi periferici che possono trasferire in sequenza dall'uno all'altro uno stato diciamo di attivazione. Le analogie formali mi hanno fatto pensare ad un contatore o numeratore. Incidentalmente un esperto di computers e software australiano, C. Coomber, ha calcolato il numero di configurazioni che questa molecola-numeratore può assumere e si arriva alle centinaia di miliardi, un numero interessante per un potenziale codificatore di memoria.

La Kinase II è associata alla Calmodulina, che è un serbatoio di calcio, e può stimolarla ad emettere degli ioni  $Ca^{++}$  che nelle più svariate situazioni sono il segnale di start di processi biologici (Bootmann) e neurologici (Berridge). Nel caso specifico la liberazione del  $Ca^{++}$  porterebbe all'attivazione di una sinapsi.

Per gestire una macchina così complessa come la Kinase II occorre un sistema di segnalazione all'altezza e la mia attenzione fu attratta dagli Spike Trains che sono ubiqui, diffusi e conservati, ma della cui funzione non si sa granché anche se si sono fatte varie ipotesi sul una funzione come

strumenti di calcolo (Softky). Questi Spike Trains sono delle sequenze di impulsi elettrici con una lunghezza totale del treno di una quarantina di millisecondi.

Gli impulsi appaiono in ordine sparso ma occupano posizioni precise sulla scala dei tempi. Prendendo in considerazione anche gli spazi tra gli impulsi, che sono multipli di uno spazio o tempo base, questi Spike Trains si possono vedere come dei numeri in codice binario dove l'impulso corrisponde ad un 1 e lo spazio non occupato da un impulso a 0. In questa ottica i numeri binari rappresentati sono molto grandi, centinaia di miliardi, in curiosa equivalenza con la capacità del numeratore Kinase II di cui sopra.

Gli spike trains e la Kinase II vista al microscopio elettronico (Kanaseki) sono riportati schematicamente nella Figura 1. Le Dendritic Spines e la loro possibile funzione verranno interpretate nel seguito.

A questo punto appare naturale fare l'ipotesi che la coincidenza tra la capacità numerica degli Spike Trains e della Kinase II non sia casuale, e che magari gli Spike Trains abbiano la funzione di scrivere e riattivare dei numeri sulla Kinase II.

Questa molecola è molto concentrata nelle vicinanze di una sinapsi e si può ipotizzare anche che sia in uno stato ricettivo, cioè di scrittura, quando la sinapsi è in azione. *Se questo fosse vero si avrebbe una prima traccia di un meccanismo di memoria in grado di soddisfare le condizioni di capacità e di precisione che una memoria richiede.* In effetti la memoria è una ripetizione di un evento, in questo caso tutte le sinapsi che hanno partecipato ad un evento conterrebbero delle molecole di Kinase II marcate con lo stesso numero, un buon punto di partenza per poterle poi riattivare allo stesso momento con un segnale appropriato.

Se lo Spike Train è capace di scrivere, cioè codificare una molecola di Kinase II, potrebbe infatti anche essere capace di leggere, cioè attivarla, magari con un prefisso che indichi la funzione, una tecnica usata in telefonia nonché nei sistemi biologici. Leggere una Kinase II significherebbe attivarla a stimolare la produzione di  $Ca^{++}$  da parte della Calmodulina associata, con conseguente riattivazione delle sinapsi. *Così i circuiti relativi ad un evento sarebbero riattivati contemporaneamente riproducendo l'evento, come richiesto dal concetto di memoria.* E' interessante che in organismi più semplici del nostro, ad es una locusta od un'ape, ad un dato stimolo olfattivo corrisponda lo stesso Spike Train, che dovrebbe aprire lo stesso circuito di memoria.

Le preziose molecole siglate vanno però tenute in cassaforte, protette dalla distruzione metabolica, visto che devono restare intatte per decine di anni, e qui compare un'altra struttura analizzata con crescente cura dai neurologi, ma la cui funzione non mi sembra sufficientemente evidenziata, quella delle Dendritic Spines (Figura 1).

Queste sono delle micro escrescenze sulla superficie dei dendriti dotate di canalicoli che le connettono idraulicamente all'interno del neurone stesso. Malgrado le loro piccolissime dimensioni sono molto complesse, diffuse e conservate, e questo darwinianamente comporta una funzione importante. Queste teche sembrano fatte di proposito per conservare le molecole di Kinase II con la loro calmodulina, e permettere al  $Ca^{++}$  di fluire nel corpo del neurone ed attivare la sinapsi, quando arriva l'appropriato segnale di apertura.

Rimane un interrogativo, chi protegge queste molecole dalla distruzione metabolica? Una risposta mi viene naturale, i Prioni che abbondano nel cervello, ma la cui funzione è di nuovo non chiarita.

A questo punto abbiamo tutti gli elementi per far funzionare la macchina, in maniera sufficiente anche se per ora rudimentale: *Quando un evento accende un certo numero di neuroni la Kinase II che vi è contenuta si attiva in modo da poter essere siglata con un numero dallo Spike Train contemporaneo all'evento. Una parte di questa Kinase II verrà poi conservata in una delle Spines contigue alle sinapsi attive. Uno Spike train capace di attivare quel numero, riaprirà il sistema di sinapsi che ha partecipato all'evento originario.*

Tutti gli attori esistono sperimentalmente e l'ipotesi sta nell'attribuire loro delle funzioni plausibili. Come nel caso della teoria della relatività generale però tutte le conseguenze devono essere provate con l'esperimento.

La mia costruzione riguarda solo un aspetto della memoria a lungo termine, il meccanismo di stoccaggio e retrieval. Ma sarebbe ovviamente di grande interesse cercare un modello per la gestione delle memorie, la loro associazione e manipolazione, che presumibilmente trovano luogo nell'ippocampo, usando una metodologia analoga. Il prodotto finale di questo processo è la produzione di un numero che diffuso da uno Spike Train riattiverà i circuiti. Vista la straordinaria abilità dei sistemi biologici a utilizzare componenti complessi per processi diversi, direi che c'è da aspettarsi una funzione centrale per la Kinase II anche in questa porzione del processo.

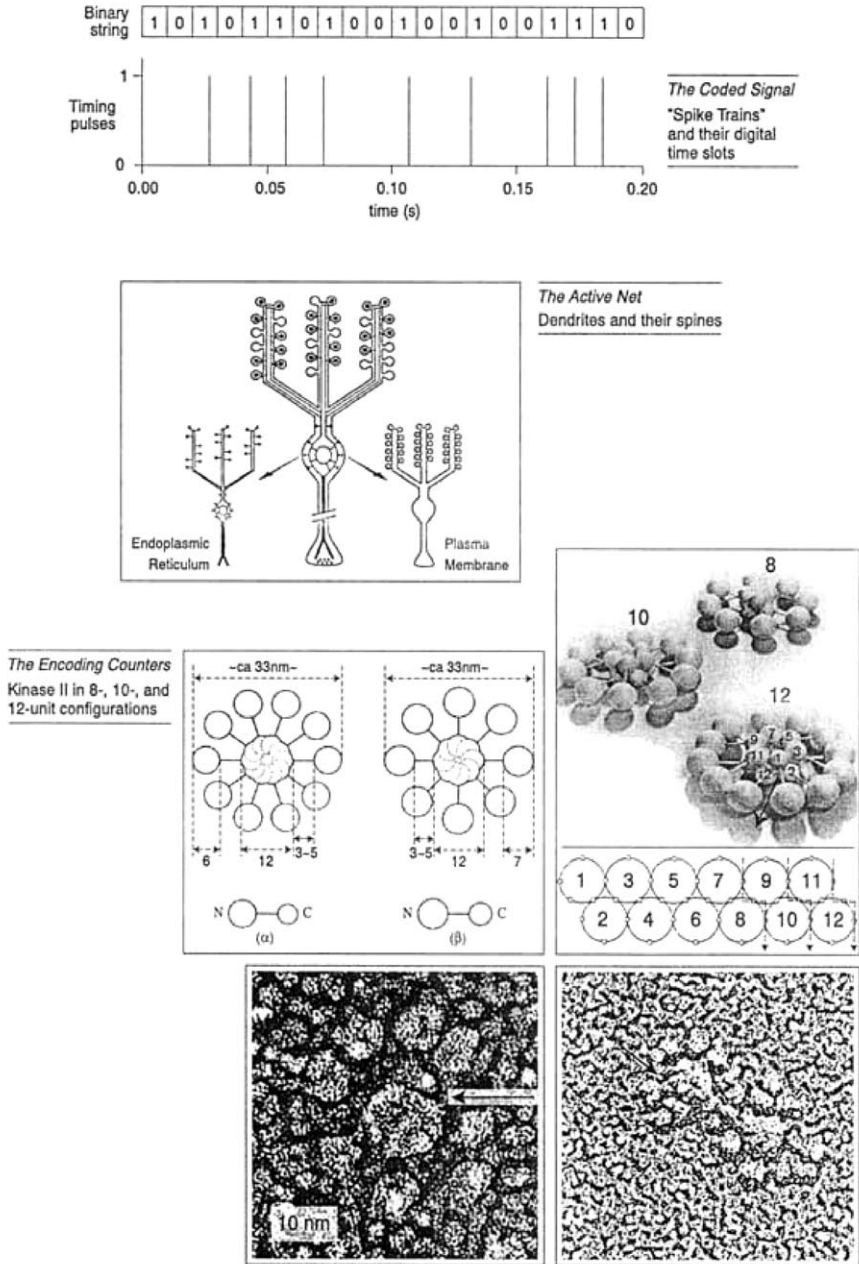


Figura 1

### **Possibili linee di ricerca**

Questo modello dà l'occasione di aprire delle linee di ricerca interessanti in sé e fondamentali per provarne la viabilità:

Se gli Spike Trains rappresentano dei numeri converrebbe di cominciare a leggerli come tali e vedere che tipo di numeri ci sono in giro classificandoli in qualche modo. Gli Spike Trains di scrittura dovrebbero essere progressivi perché questo faciliterebbe l'organizzazione temporale delle memorie, mentre quelli di lettura dovrebbero essere a la carte presumibilmente con dei prefissi che caratterizzino la loro funzione di lettura.

La scrittura della Kinase II comporta un cambiamento nella sua configurazione e questo potrebbe essere rilevabile con misure ottiche o di risonanza magnetica. Certo l'operazione di massimo impatto sarebbe di poter verificare la situazione strutturale di una singola molecola di Kinase II. La proposizione appare disperata per una molecola che può avere mille miliardi di diverse configurazioni. Ma d'altra parte ciascuno della diecina dei suoi componenti ne ha una sola

Se la Kinase II che identifica ed attiva una certa memoria si trova in una certa Dendritic Spine, ogni volta che quella memoria viene attivata uno sparo di  $Ca^{++}$  dovrebbe uscire da quella ed entrare nel dendrite. Sarebbe la prova della pistola fumante. Queste identificazioni di nuvolette di  $Ca^{++}$  sono in effetti possibili.

Se i Prioni difendono la Kinase II dall'aggressione metabolica, dovrebbero trovarsi nelle Dendritic Spines in configurazione aperta, cioè non metabolizzabile, anche se presumibilmente in numero molto limitato. Ma oggi si possono identificare le singole molecole. Sarebbe appassionante poter dare una funzione importante a queste proteine malfamate ma normalmente abbondanti nel sistema nervoso ed anche in sistemi unicellulari che d'altronde anche loro possiedono inevitabilmente delle memorie (Csaba).

**BIBLIOGRAFIA**

- Barnes, C.A., 1995, Involvement of LTP in memory: Are we “searching under the street light”? *Neuron*, 15:751-754.
- Berridge, M.J., 1998, Neuronal calcium signaling, *Neuron*, 21:13-26.
- Bootman, M.D., and Berridge, M.J., 1995, The elemental principles of calcium signaling, *Cell*, 83:675-678
- Csaba, G., and Kovacs, P., 1986, Studies into disturbing receptor “memory” in a unicellular (tetrahymena) model system: Changes in the imprinting potential on exposure to combinations of related and unrelated hormones, *Expl. Cell Biol.*, 54:333-337.
- Coomber, C.J., 1998, Current theories of neuronal information processing performed by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II with support and insights from computer modelling and simulation, *Computers Chem.*, 22(2-3):251-263.
- Coomber, C.J., 1998,(b) Site-selective autophosphorylation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II as a synaptic encoding mechanism,
- Dosemeci, A., and Albers, R.W., 1996, A mechanism for synaptic frequency detection through autophosphorylation of CaM kinase II, *Biophysical Journal*, 70:2493-2501.
- Hanson, P.I., Meyer, T., Stryer, L., and Schulman, H., 1994, Dual role of calmodulin in autophosphorylation of multifunctional CaM kinase may underlie decoding of calcium signals, *Neuron*, 12:943-956.
- Kanaseki, T., Ikeuchi, Y., Sugiura, H., and Yamauchi, T., 1991, Structural features of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II revealed by electron microscopy, *Journal of Cell Biology*, 115(4):1049-1060.
- Lisman, J., 1994, The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory, *Trends Neurosci.*, 17(10):406-412.
- MacLeod K., Backer A., and Laurent, G., 1998, Who reads temporal information contained across synchronized and oscillatory spike trains? *Nature* 395:693-698.
- Matsushita T., Moriyama S., Fukai T., 1995, Switching dynamics and the transient memory storage in a model enzyme network involving Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in synapses, *Biol. Cybern.* 72(6):497-509.
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R., and Bialek, W., 1996, *Spikes: Exploring the Neural Code*, MIT, Cambridge, MA, USA.

- Softky, W.R., 1994, Sub-millisecond coincidence detection in active dendritic trees, *Neuroscience*, 58(1):13-41.
- Softky, W.R., 1995, McCulloch-Pitts strikes back: A biophysical interpretation of cortical neurons as sub-millisecond binary devices, *Mathematics and Computers in Simulation*, 40:71-79.
- Softky, W.R., 1996, Fine analog coding minimizes information transmission, *Neural Networks*, 9(1):15-24.