

LA BASE MOLECULAR DE LA MEMÒRIA

per JAUME BAGUÑA

Durant els darrers vint anys, un gran nombre de treballs en diferents camps han suggerit l'existència de fenòmens a nivell molecular com a possible explicació de l'emmagatzematge d'informació en el sistema nerviós de tots els animals. La demostració que uns certs canvis en el contingut d'ARN i proteïnes en les cèl·lules nervioses són contemporanis dels processos d'aprenentatge, i que uns certs antibiòtics i drogues que afecten la síntesi d'ADN, ARN i proteïnes, alteren o bloquegen l'aprenentatge, la memòria a curt terme i a llarg terme i el procés de record, són els arguments principals a favor d'aquesta interpretació molecular.

Des d'un punt de vista periodístic, aquests fenòmens han estat tema d'actualitat en els darrers deu anys, a causa de la difusió dels treballs de McCONNELL¹²⁻¹⁵ amb planàries, i de HYDEN i l'escola sueca²³⁻²⁶ treballant amb rosegadors. Conegudes per llur capacitat excepcional de regeneració, les planàries pertanyen a un dels grups animals més inferiors on ha estat possible la formació de reflexos condicionats elementals. En la majoria d'espècies de planàries, cada part dividida és capaç de regenerar el tros que li manca. Algunes espècies presenten a més fenòmens de canibalisme. Aquestes dues propietats menaren a McCONNELL a dur a terme els avui en dia ja clàssics experiments. Ensenyant a un grup de cucs a fugir de les descàrregues elèctriques quan s'atansaven a la part fosca d'un petit aquàrium, l'autor reeixí a mantenir aquest grup dins la part il·luminada de l'aquàrium, tot i que per naturalesa són fotòfobs. Aquests cucs «entrenats» foren donats com a aliment a cucs no entrenats. Els resultats obtinguts de les observacions fetes en aquest darrer grup demostraren que una part estadísticament significativa d'aquests darrers es mantenia en la part clara de l'aquàrium tot i que no havien estat entrenats. Una altra observació interessant fou de comprovar que la part posterior del cos d'un cuc entrenat seccionat conservava la memòria de «mantenir-se en la part il·luminada» tot i que havia regenerat un cervell completament nou a partir no de la multiplicació de les cèl·lules nervioses de la part posterior

sinó a partir de cèl·lules indiferenciades permanents (neoblasts). Aquests experiments menaren els autors a formular dues conclusions principals: a) era possible la transferència de memòria, pel fet que aquesta tenia un suport químic relativament estable; b) la localització de la memòria, almenys en animals inferiors, era difusa, puix que si bé el sistema nerviós n'era el suport, no sembla ésser localitzada únicament i exclusivament en el cervell. En uns experiments darrers, McCONNELL suggerí que l'ARN podria ésser el suport material de la memòria.

La metodologia de l'escola sueca de HYDEN ha estat aplicada a un grup animal més superior com és ara els rosegadors, i és molt més complexa i acurada que la seguida per McCONNELL (en molts punts, força dubtosa). De tota manera, les conclusions a què arriben els autors són molt semblants, i arriben a formular una teoria general de la codificació de la memòria acoblant els processos elèctrics de transmissió nerviosa amb la síntesi de diferents ARN per a cada model d'impulsos rebut, teoria, però, que molt recentment (1969) han abandonat ja d'una manera definitiva.

La confusió que regna actualment sobre la veritable natura dels processos moleculars a la base de la memòria prové principalment del desconeixement dels mecanismes de codificació química en el sistema nerviós. Per codificació química entenem les transformacions que sembla que s'han de operar en les unitats i connexions del sistema nerviós com a resposta enfront dels estímuls específics que rep. Aquesta codificació, per a ésser d'utilitat a l'organisme, ha d'ésser adaptativa i, com a tal, ha de reconèixer enfront del nou estímulo (repetició) el model d'impulsos dels receptors i els aspectes positius o negatius d'aquest per a l'organisme.

Si acceptem que la memòria resideix en el sistema nerviós, i més concretament en el cervell, la unitat d'aquest, o neurona, és el component essencial a ésser analitzat. Formada pel cos cel·lular on hi ha el nucli i per un citoplasma extremadament ramificat formant els principals prolongaments (dendrites i àxon), les neurones es troben en el cervell envoltades de la substància intercel·lular i de les cèl·lules de la glia, a part de la complexa xarxa de capil·lars sanguinis que subministren oxigen i metabòlits, essencials per a un estat fisiològic normal. Fonamentalment, la substància intercel·lular conté proteïnes, aminoàcids, glucosa, diferents ions, i sobretot àcid hialurònic, molt hidratable i acceptor de cations monovalents, proposat per ADEY¹ com a suport possible de la memòria.

Dins la neurona, el lloc principal per al funcionalisme i integració del sistema nerviós, i per tant per als processos d'aprenentatge, és la sinapsi. És sabut que en la sinapsi (almenys en les de tipus químic) és lliurat el transmissor que excita la propera cèl·lula. Entre sinapsi i sinapsi, la cèl·lula transmet l'impuls nerviós a través dels canvis elèctrics del potencial de la membrana cel·lular, canvis generats pel moviment i transport

actiu dels ions monovalents a través seu. Una descripció quantitativa d'aquest procés aplicable a la majoria de neurones de tot el regne animal, fou donada per HODGKIN i HUXLEY ²¹ el 1952.

La connexió entre els fenòmens d'alliberament del transmissor sinàptic (acetilcolina, serotonina, adrenalina, etc...) i la propagació del potencial elèctric, ha estat realitzada recentment (1965-1969) en estendre el concepte d'al·losterisme formulat per MONOD, CHANGEUX i JACOB (1963) ³¹ per al funcionalisme enzimàtic. D'aquest nou model, ³²⁻⁴⁰ que supera ja clarament el de HODGKIN-HUXLEY, es dedueixen dues conseqüències importants: a) el transmissor sinàptic es lliga a una proteïna receptora de la membrana post-sinàptica i en provoca el canvi conformacional (al·lostèric). Aquest canvi de conformació provoca el pas d'ions K^+ fora de la membrana i l'entrada d'ions Na^+ dins la cèl·lula, la qual cosa genera el potencial de membrana que és transmès al llarg de l'àxon tal com és descrit en el model de HODGKIN-HUXLEY. Al mateix temps, un enzim específic, l'acetilcolinesterasa, hidrolitza l'acetilcolina, amb què la proteïna receptora de la membrana post-sinàptica retorna a l'estat conformacional original. Aquest procés és extremadament ràpid, la qual cosa permet que en una petitíssima fracció de segon la proteïna receptora estigui disposada a rebre una altra molècula d'acetilcolina per a repetir el procés; b) si els ions monovalents són importants per al correcte funcionament en la transmissió del potencial elèctric al llarg de l'àxon, els ions divalents, especialment el Ca^{++} , prenen una gran importància en els canvis de conformació de les proteïnes receptores i d'altres proteïnes presents en les membranes pre- i post-sinàptica, que poden tenir importància per als processos d'emmagatzematge de la memòria, segons postulen les teories més recents.

Abans d'entrar en la consideració de les teories bioquímiques de la memòria, serà interessant d'esmentar alguns dels avanços recents més significatius dins la neurobiologia que poden ajudar-nos a la comprensió de la immensa complexitat d'aquests processos.

En primer lloc, una característica diferencial de les neurones respecte a la resta de cèl·lules és la gran diferència que hi ha entre el volum del citoplasma i el del nucli. Això té com a conseqüència que, per tal de mantenir el gran volum de citoplasma (dendrites i àxon), es a dir, per tal de mantenir el *turnover* molecular, el nucli sintetitza una gran quantitat d'ARN i proteïnes. Aquestes són transportades al llarg dels prolongaments gràcies als neurofilaments i als neurotúbuls (transport lent i transport ràpid). D'altra part, ha estat demostrat que bastant de sinapsis tenen ribosomes, amb què poden sintetitzar localment les proteïnes necessàries.

En segon lloc, avui en dia són admesos ja diversos codis o llenguatges en la transmissió d'impulsos nerviosos. Fins fa pocs anys, l'únic codi admès

era el representat per la freqüència mitjana de pics (*spikes*) en un tren d'impulsos nerviosos. Actualment, són admesos ja els següents: a) *codi unitari*, produït per la formació i transmissió d'un sol pic o impuls nerviós; és característic dels receptors del tacte i dels mecanismes d'escapament; b) *codi de la freqüència mitjana de senyals* o *codi clàssic*, que comprèn a la vegada diversos codis com és ara l'interval més recent entre impulsos, la mitjana de pics en un període determinat d'integració, l'increment en la freqüència de pics per unitat de temps, i la modulació de la freqüència dels pics o velocitat de canvi de freqüència; c) *codi quantitatiu* o *codi del nombre de pics*, que implica un nombre de senyals o pics diferents si bé la freqüència pot ésser igual; és el propi de les descàrregues elèctriques dels peixos anomenats tremoloses, del cant dels grills, etc.; d) *codi de la microestructura temporal*, que comprèn la composició o relació dels intervals entre senyals i entre els trens de pics de la mateixa freqüència; i e) *codi aleatori* o *soroll sinàptic*, que és degut a la freqüència d'impulsos provocada pel deslliurament arbitrari de transmissor sense excitació prèvia.

En tercer lloc, ens resta potser el problema central: lligar els processos de transmissió dels impulsos nerviosos a través de tots els llenguatges o codis admesos, amb els processos bioquímics a nivell molecular. En altres paraules, ens trobem davant les qüestions següents: ¿Com es llegeix la informació continguda en els trens d'impulsos nerviosos? ¿On són els llocs làbils de la informació que prenen decisions i determinen el grau (o importància) i la integració de les diferents entrades (trens d'impulsos nerviosos diferents) que convergeixen en una determinada cèl·lula? ¿Quins i on són els llocs làbils que, a través de funcions de transferència, i d'acord amb models preestablerts, realitzen el filtratge, l'abstracció i el reconeixement dels senyals? En resum: ¿Com es descodifiquen els trens d'impulsos nerviosos? Aquest problema comprèn tres aspectes principals: a) saber com un model específic d'impulsos nerviosos es transforma o descodifica en quelcom d'estable capaç de reaccionar de nou davant el mateix model d'impulsos; b) determinar quins són els llocs làbils de la informació dins una neurona, i c) saber quina importància tenen en l'adquisició i emmagatzematge d'informació les connexions neuronals preestablertes durant el desenvolupament. Del primer aspecte direm que és el més obscur, pel fet que es troba en la posició central del problema de la memòria. Del segon aspecte, cal dir que avui en dia, i a part la sinapsi (considerada abans com a l'únic lloc làbil de la informació), són admesos dos nivells més d'excitabilitat: la funció que relaciona l'amplitud del potencial generat amb la freqüència o intensitat de l'impuls rebut, i el tipus d'excitabilitat necessària per a iniciar el pic. Pensem, a més, que a nivell de la sinapsi hi ha una diversitat extraordi-

nària en les formes estructurals que pren, que hi ha 5 o 6 transmissors reconeguts i més de 10 com a transmissors potencials on cadascun té propietats diferents d'alliberament, difusió, enllaç i degradació, que cada neurona pot rebre fins a 10.000 terminals presinàptics on cadascun afegeix la seva contribució (excitadora o inhibidora, facilitadora o antifacilitadora, lenta o ràpida, distal o proximal) al potencial post-sinàptic que serà generat. Del tercer aspecte, és a dir, de fins a quin punt tenen influència en els processos d'aprenentatge la possessió d'uns determinats circuits propis de cada espècie, és un problema molt desconegut i que potser és millor de no comentar car amplificaria encara més la confusió dels entesos i augmentaria la confusió que fins ara us he transmès. Centrem-nos, doncs, en el primer dels problemes: el lligam entre un model determinat d'impulsos nerviosos i la producció de quelcom d'estable (engrama o «memòria elemental») susceptible d'ésser emmagatzemat i reconegut de nou davant el mateix model.

Fins ara hem considerat els nivells de complexitat i d'acció de les unitats del sistema nerviós. Ens resta, però, el fet de relacionar aquest conjunt de nivells amb el procés de la memòria. Però, i què és la memòria? En el nivell d'aquesta conversa informal, pot ésser abusi de no haver donat una definició del subjecte d'estudi. La raó, però, és que no hi ha cap definició, ni acadèmica ni heterodoxa, de què és realment la memòria a nivell molecular. Potser la millor manera de referir l'existència de la memòria a uns certs fenòmens a escala molecular, és parlar dels experiments d'aprenentatge i dels estadis de la memòria ja confirmats per l'experimentació.

L'aprenentatge implica una associació entre els elements estructurals del sistema nerviós de forma que puguin ésser donades respostes adaptatives enfront d'un nou estímul ambiental immediat (memòria a curt terme). Aquest primer procés és seguit pels processos de consolidació que condueixen a una fixació permanent de l'associació neuronal pròpia del primer procés (memòria a llarg terme). Aquest procés de consolidació hom creu que procedeix a través de la facilitació de la transmissió per mitjà dels terminals sinàptics del circuit estimulat, assegurant que en el futur l'estímul ambiental excitarà de nou el circuit i donarà així una resposta de tipus adaptatiu.

La memòria a curt terme sembla que depèn de canvis transitoris en la membrana neuronal, canvis que hi resten durant només uns breus períodes des que l'estímul cessa. El mecanisme implicat en aquesta persistència pot ésser la persistència del transmissor sinàptic, una despolarització graduada, o una reverberació dels trens de pics, si bé no hi ha proves per a decidir-se per cap d'aquests mecanismes ni per a assegurar que en realitat no n'hi ha un altre. De tota manera, la brevetat del període que comprèn aquest estadi fa suposar que el fenomen implica tan sols

una modificació fisiològica d'un circuit ja existent, i no la formació d'unes determinades substàncies, ni l'establiment d'una nova connexió en el circuit. Aquest període només dura uns breus segons o minuts en la majoria dels casos analitzats, i el record transitori no pot ésser evocat de nou si durant aquest període l'organisme no dona una resposta perceptual interna o de conducta externa. En altres paraules, aquesta traça temporal no passarà a formes més estables (memòria a llarg terme) si no es consolida. Aquest procés de consolidació és el que dona lloc a la memòria a llarg terme, o memòria estable.

Perquè puguin existir la consolidació o reforçament de la traça temporal, cal que durant un cert període de temps aquesta traça sigui conservada encara que l'estímul cessi. La raó d'això és que si no hi hagués aquest període no seria possible de donar una resposta adaptativa davant l'estímul concret. Aquest procés de manteniment de la traça és anomenat «mantenir la traça», i mentre dura s'estableix el clàssic procés d'associació, essencial en tot aprenentatge. En aquest procés d'associació hi ha la interacció entre les conseqüències agradables o desagradables (en el cas de l'home, molt més complexes, caldria parlar de «potencialment interessants» o «no interessants», «trivials» o «novetats», etc.) d'una acció i el model sensorial (en forma de trens de pics nerviosos) que ha donat lloc a aquesta acció. Recordem que mentrestant aquest model sensorial es manté en el circuit neuronal excitat. En altres paraules, cal mantenir la traça durant un cert temps per tal que el senyal de *feed-back* de les conseqüències contribueixi o no a consolidar-la o reforçar-la. Ara bé, com és realitza aquest procés de consolidació?

El procés de consolidació és potser el període essencial en la formació de la memòria i, evidentment, és el camp de batalla de les diferents teories formulades fins ara. La confusió existent entre elles actualment resideix, crec, essencialment en el fet que no es comprenen les operacions que hi ha entre el pas d'impulsos elèctrics i la formació de «quelcom estable», engrama, o memòria dins un circuit neuronal determinat. Com a candidats de la natura de l'engrama, dos semblen ésser els principals: que sigui algun tipus de macromolècula (especialment proteïnes), o bé el canvi en la resistència d'un circuit determinat preestablert. El primer és el que defensen els partidaris de les teories bioquímiques o moleculars de la memòria; el segon és el dels partidaris de les teories electrofisiològiques. Tractem breument del primer.

La creença que per a cada model sensorial determinat o per a cada model de conducta determinant hi ha una macromolècula que se sintetitza *de novo* en algun lloc del cervell, prové dels experiments de HYDEN i de la seva escola a Göteborg¹⁷⁻²⁷. L'observació que l'ARN en solució exhibia fenòmens d'histeresi respecte als canvis de pH, conduí aquest autor a

suposar que l'activació gènica prèvia a la síntesi d'ARN i proteïnes podia ésser iniciada per canvis de 58 mV en els camps elèctrics, canvis que corresponien a un canvi de 2 unitats de pH. Segons HYDEN, aquest potencial elèctric permetria l'activació gènica, i el model propi d'impulsos elèctrics associat a aquest canvi (i corresponent a un model sensorial definit) definiria el tipus d'ARN sintetitzat. Aquest ARN sintetitzaria alhora una determinada proteïna que permetria l'alliberament del transmissor sinàptic quan la neurona fos excitada de nou, mentre que en els períodes de repòs, sense excitació, es complexaria amb una altra proteïna per a evitar la degradació enzimàtica. Si el senyal o model sensorial específic torna a excitar la neurona, el complex es dissocia, i la proteïna permet l'alliberament del transmissor i excita la cèl·lula propera. Aquesta interpretació era ajudada per experiments de microdissecció, extremadament complexos, que suggerien que durant l'aprenentatge es produïen canvis en la quantitat d'ARN i en la seva relació de bases, així com uns certs canvis en les proteïnes solubles. Paral·lelament a aquests estudis, foren duts a terme, principalment als Estats Units,³⁵⁻³⁷ una sèrie d'experiments amb antibiòtics o metabòlits que actuen més o menys selectivament en els processos de síntesi d'ADN, ARN i proteïnes. Els productes principals utilitzats foren inhibidors de la síntesi d'ARN com l'actinomicina, estimuladors de la síntesi d'ARN com la Mg^{++} -pemolina i el tricianoaminopropè, o inhibidors de la síntesi de proteïnes com la puromicina i la acetocicloheximida. L'acció d'aquestes substàncies tingué lloc abans, durant i després dels processos d'aprenentatge per tal de veure en quina forma afectaven els períodes de la memòria, especialment en el període de consolidació. Les conclusions fonamentals a què hom arribà són:

- Hom confirma l'existència de dues classes de memòria: a curt terme i a llarg terme. La primera no és afectada per cap d'aquestes substàncies que bloquegen la síntesi d'ADN, ARN i proteïnes, i comprèn, per tant, processos fisiològics o químics que mantenen l'estat excitat d'un circuit neuronal durant breus períodes sense el concurs d'ARN o proteïnes. Per contra, el període de consolidació o memòria a llarg terme resta afectat per aquestes substàncies, la qual cosa indica que tant l'ARN com les proteïnes són essencials per al procés de consolidació;
- per a la formació de la memòria a llarg terme sembla important un cert tipus d'excitació o activació generalitzada (*arousal*) de certes zones del cervell, especialment de la formació reticular i de l'hipotàlem;
- la consolidació de la memòria a llarg terme depèn de la memòria a curt terme, puix que la inhibició de la consolidació per la cicloheximida pot ésser revertida per l'acció de diversos tipus d'estímul (*arousal*) sempre que la memòria a curt terme encara es mantingui i la síntesi de proteïnes sigui possible.

Acceptant aquestes bases generals, hi ha un gran nombre de teories

sobre el suport macromolecular de la memòria, a part la de HYDEN. Totes, però, suposen l'existència de macromolècules específiques que serveixen de senyal de reconeixement per a les neurones que formen un determinat circuit. L'efecte d'aquestes macromolècules pot ésser d'alterar l'efectivitat del neurotransmissor en incrementar-ne la concentració (JOHN, 1967)²⁸ o en impedir-ne la degradació (KATZ, 1950),²⁹ o en augmentar el nombre de *loci* receptors de la membrana postsinàptica (BRIGGS, 1962).⁶ D'altres suposen que aquestes macromolècules són glicoproteïnes que incrementen el contacte sinàptic (BOGOCH, 1968),⁴ o proteïnes de tipus antigen-anticòs (HECHTER i HALKERSTON, 1964).²⁰ També suposen que aquestes macromolècules no són formades directament per les neurones sinó per les cèl·lules de la glia (PRIBRAM, 1963).³⁴

La teoria oposada a la bioquímica, és la teoria electrofisiològica. Els seus defensors parteixen d'una base anatòmico-embriològico-psicològica, i tenen en compte l'arquitectura o més ben dit l'orografia dels circuits neuronals i l'organització general del sistema nerviós. A més, tenen en compte certs aspectes de l'ontogènia dels circuits durant el període fetal i postfetal, i utilitzen certs conceptes, força emprats en psicologia i d'importància indubtable en la descripció del comportament. Abans d'entrar a considerar la teoria electrofisiològica cal esmentar dos fets importants necessaris per a la seva comprensió. En primer lloc, durant el desenvolupament, i a mesura que es formen els circuits, cada un d'aquests s'identifica per mitjà del pas de substàncies químiques cèl·lula a cèl·lula al voltant de l'anell de neurones que forma el circuit. Aquesta o aquestes substàncies, són diferents per a cada circuit, i serveixen de senyal d'identificació entre les neurones que formen el circuit. Cal dir que aquestes substàncies no tenen res a veure conceptualment amb les postulades pels defensors de les teories bioquímiques. En segon lloc, quasi tots els circuits formats durant el desenvolupament, i especialment els de la regió cortical i subcortical, són inhibidors, és a dir, les darreres neurones de l'anell es connecten pre-sinàpticament amb les primeres i n'inhibeixen el funcionament. Per aquest motiu la majoria de la informació «superficial» o redundant que rep el cervell no arriba a excitar els circuits corticals i subcorticals, puix que no és capaç de vèncer l'efecte inhibitor propi del circuit. Doncs bé, ¿per mitjà de quin mecanisme certs senyals externs venen aquest efecte inhibitor?

Un gran nombre d'estímuls arriben del medi extern. Ara: «la utilitat» d'un senyal o d'un altre no és coneguda de bell antuvi, i pot tenir més o menys significació segons l'organisme i l'estat d'aquest. La forma en què el cervell selecciona els senyals útils és duta a terme a base de la coincidència en el temps del senyal nou amb un de conegut (principi de connexió condicional). En aquest sentit, com més gran és el nombre de

coincidències, més estable serà la reacció i amb més precisió serà reconegut l'estímul. D'aquesta manera, podem dir que cadascun dels circuits corticals que reben impulsos aferents, reaccionaran o no, és a dir, seran excitats o no, segons la informació emmagatzemada abans i el que pot ésser anomenat «motivació dominant». Cada circuit cortical, tal com ha demostrat l'escola russa d'Anokhin², pot ésser estimulat, a part de l'afèrència sensorial, per fluxos ascendents simultanis i convergents de motivacions biològiques diferents: alimentàries, defensives, de plaer, etc. D'entre elles, la motivació dominant té com a funció l'acceleració, el reforçament o l'amplificació de la síntesi d'impulsos aferents i l'exclusió de la informació redundant, d'acord amb el significat que té per a l'organisme (*feedback* adaptatiu) i amb la memòria emmagatzemada anteriorment.

Un altre concepte de la psicologia emprat pels defensors de la teoria electrofisiològica és el de reforçament, que pot ésser negatiu o bé positiu. Entenem per reforçament l'estímul incondicionat que actua positivament o negativament sobre l'estímul condicionat previ. Des d'un punt de vista fisiològic, el reforçament té la missió de consolidar (reforçar) un circuit determinat excitat. I bé, ¿quina és l'estructura neuronal que actua reforçant un circuit ja excitat? Els estudis de HORRIDGE²² han revelat l'existència d'unes interneurons de mida gran i extraordinàriament ramificades, que tenen el cos neuronal en el sistema talàmico-reticular i que s'estenen per nombroses regions del cervell. D'altra part, els estudis esmentats d'Anokhin han demostrat que una neurona cortical, que pot formar part d'un circuit d'aprenentatge, manté contacte amb diverses interneurons de reforçament diferents entre elles, i que segons l'estat i la motivació dominant de l'organisme actuen més o menys intensament.

Després d'aquesta visió general de les premisses en què aquells autors basen llur teoria, considerem breument la teoria electrofisiològica de la consolidació de la memòria. Segons ells, un cop un circuit rep un estímul sensorial determinat, el paper de les neurones de reforçament és de mantenir la sensibilitat del circuit (mantenir la traça) segons la motivació dominant. En altres paraules, les neurones de reforçament inhibeixen la inhibició del circuit cortical o subcortical. Per tal que ocorri la consolidació, cal l'acció prolongada de les neurones de reforçament. Una acció d'aquest tipus manté el circuit excitat força temps després que l'estímul ha cessat. D'altra part, i tal com postulen els defensors d'aquesta teoria, l'acció prolongada de les neurones de reforçament sobre el circuit cortical inhibidor altera o modifica els terminals sinàptics de les neurones inhibidores, amb què desapareix pràcticament la inhibició, i d'aquí el circuit pot ésser excitat fàcilment per un mateix tipus d'estímul, la qual cosa equival a poder ja «recordar».

Aquesta teoria electrofisiològica del reforçament té molts punts en

comú amb les anomenades teories plàstiques neuronals, que postulen que les sinapsis i certs circuits neuronals poden ésser modificats amb l'aprenentatge. Entre aquestes teories cal esmentar les de WIENER (1948)⁴², HEBB (1949)¹⁹, SHIMBEL (1950)³⁸, ECCLES (1953)¹⁶, BURNS (1958)⁹, WEISS (1961)⁴¹, ROSENBLATT (1962)³⁷, MEERSON (1964)³⁰, BURKE (1966)⁸, BRINDLEY (1967)⁷, BLISS (1968)³ i GARDNER MEWIN (1969)¹⁸.

De tota manera, tant la teoria bioquímica com la teoria electrofisiològica tenen molts punts febles i són evidentment incompletes. A la primera, hom li pot fer les objeccions següents: *a)* Bé que hi ha certs canvis químics a nivell d'ARN i proteïnes durant l'aprenentatge, no és clar, però, que aquests canvis estiguin associats directament amb l'emmagatzemament de memòria. D'altra banda, i essent l'ARN i les proteïnes substàncies tan generals, pot ésser que estiguin implicades tan sols en la producció de substàncies utilitzades per al funcionament adequat de les neurones; *b)* ara com ara no és imaginable com un model d'impulsos elèctrics nerviosos pot ésser codificat en l'ARN i sintetitzar una proteïna específica, puix que el mecanisme conegut de descodificació de la informació de l'ADN en l'ARN no és suficientment ràpid com el que caldria suposar per al sistema nerviós; *c)* els entrenaments i els experiments d'aprenentatge duts a terme fins ara són massa llargs i complexos per a permetre d'extreure'n conclusions clares; d'altra banda, els controls de conductes són difícils de dur a terme. Respecte a la teoria electrofisiològica podem dir: *a)* No explica, o com a mínim no esmenta, com les neurones de reforçament actuen selectivament sobre els circuits excitats; *b)* a més, tampoc no específica com són modificades les sinapsis inhibidores del circuit.

En resum, i respecte a la natura íntima de l'engrama o «memòria elemental», la teoria bioquímica suposa que és una macromolècula o un conjunt de macromolècules que serveixen per a integrar un determinat circuit dins la complexíssima xarxa cerebral. Per contra, la teoria electrofisiològica suposa que l'engrama és la modificació plàstica d'un circuit originalment inhibít.

De tota manera, i tal com es dedueix d'aquesta exposició teòrica, el problema de la base material de la memòria i del procés de la seva formació i consolidació resta encara molt lluny d'ésser resolt. Sembla força clar que en la consolidació hi ha d'haver un cert tipus de procés de creixement o de modificació plàstica de les connexions. Ja no és tan clar que això impliqui necessàriament l'existència d'una macromolècula específica. Més aviat, i a títol personal, considerem més apropiat que un organisme tingui un repertori de respostes (conductes) esdevingudes per selecció natural i mutació, i que durant l'aprenentatge l'animal ordeni i seleccioni, d'aquest gran nombre de respostes possibles establertes genèticament, la més apropiada (la més adaptativa) a l'estímul concret. Ales-

hores, durant el procés de consolidació, és possible que un conjunt de neurones estableixi nous tipus de relació a nivell sinàptic (per exemple, mitjançant la producció de proteïnes que es connecten tipus antigen-anticòs). Alternativament, és també força probable que una determinada regió dins el cervell sigui la responsable de generar un senyal tal com la secreció d'una determinada molècula que «fixi» totes les connexions sinàptiques que resten excitades després de rebre un estímul determinat. En aquest darrer cas, la neurona que secretaria aquella substància equivaldria a les neurones de reforçament, i l'efecte d'aquesta secreció seria d'inhibir la inhibició del circuit excitat. Caldria també pensar aleshores que les proves bioquímiques amb metabòlits que inhibeixen la síntesi d'ARN i proteïnes, de fet inhibeixen aquest procés de «fixació» de la desinhibició d'un circuit.

Finalment, és potser apropiat de considerar que la resolució d'aquest problema tan fascinant de la base i codificació de la memòria, vindrà potser de l'esforç conjunt d'una sèrie de camps, com és ara la bioquímica, l'electrofisiologia, l'ontogènia del sistema nerviós i la neurociències, per no esmentar altres camps subsidiaris que adquiriran sens dubte una gran importància en el futur.

Sentim que al llarg d'aquesta conversa solament us hàgim transmès confusió i no informació. L'única excusa que tenim és el fet que aquest camp de la ciència es troba no en estat infantil, sinó en estat fetal, i que per tant li cal, per a desenvolupar-se, l'aportació de nou aliment intel·lectual com el que estem segurs que ens donareu en la discussió que seguirà.

BIBLIOGRAFIA

1. ADEY, W. R.: En *The Neurosciences* (Quarton, G. C., Melnechuck, T., Schmitt, F. O., Rockefeller University Press, New York, 1967).
2. ANOKHIN, P. K.: *Los problemas del modelado de los procesos vitales y la fisiología del cerebro*, Moscou (1964) (original en rus).
3. BLISS, T. V. P.; BURNS, B. D. i UTTLEY, A. M.: *J. Physiol.* 195, 339 (1968).
4. BOGOCH, S.: *The Biochemistry of Memory* (Oxford Univ. Press, London, 1968).
5. BOHUS, B. i de VIED, D.: *Science* 153, 318-320 (1966).
6. BRIGGS, M. H. i KITTO, G. B.: *Psychol. Rev.* 69, 537-541 (1962).
7. BRINDLEY, G. S.: *Proc. Roy. Soc. B.*, 168, 361 (1967).
8. BURKE, W.: *Nature*, 210, 269 (1966).
9. BURNS, B. D.: *The Mammalian Cerebral Cortex* (Arnold, London, 1958).
10. CHANGEUX, J. P.: *Mol. Pharmacol.* 2, 369 (1966).
11. CHANGEUX, J. P. i THIERY, J.: *J. Theor. Biol.* 17, 315 (1967).
12. MCCONNELL, J. V.; JACOBSON, A. L. i KIMBLE, D. P.: *J. Cellular. Comp. Physiol.* 52; 1-5 (1959).
13. MCCONNELL, J. V.: *J. Neuropsychiat.* 3, Suppl. 1, 42-48 (1962).
14. MCCONNELL, J. V.: *New Scientist*, núm. 379, 465-68 (1964).
15. MCCONNELL, J. V.: *Animal Behav.* 13, Suppl. 1, 61-68 (1965).

16. ECCLES, J. C.: *The Neurophysiological Basis of Mind* (Oxford Univ. Press, 1953).
17. FLEXNER, L. B.; FLEXNER, J. B. i ROBERTS, R. B.: *Science* 155, 1377-83 (1967).
18. GARDNER-MEDWIN, A. R.: *Nature*, 223, 916-18 (1969).
19. HEBB, D. O.: *The Organization of Behaviour* (John Wiley, New York, 1949).
20. HECHTER, O. i HALKERSTON, I. D.: *Perspectives, Biol. Med.* 7, 183-98 (1964).
21. HODGKING, A. L. i HUXLEY, A. F.: *Cold. Spring. Harbor. Symp.* 17:43 (1952).
22. HORRIDGE, G. A.: En *Interneurons* (W. H. Freeman and Co., London and San Francisco, 1968).
23. HYDEN, H.: *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 17, 1-136 (1943).
24. HYDEN, H.: *Proc. Intern. Congr. Biochem*, 4th, Moscow 3, 64-89 (1959).
25. HYDEN, H.: En *The Cell*, 4, 215-323. (Brachet, J., Mirsky, E., eds. Academic Press, New York, 1960).
26. HYDEN, H.: En *Macromolecular Specificity and Biological Memory*, 55-69 (Schmitt, F. O., ed., M. I. T. Press, Cambridge, 1962).
27. HYDEN, H. i LANGE, P. W.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 53, 946-952 (1965).
28. JOHN, E. R.: *Mechanisms of Memory* (Academic Press, New York, 1967).
29. KATZ, J. J. i HALSTEAD, W. C.: *Psychol. Monogr.* 20, 1-38 (1950).
30. MEERSON, F. Z.: *Sobre las relaciones entre la función fisiológica y el aparato genético de la célula*. Moscou, (1962) (original en rus).
31. MONOD, J.; CHANGEUX, J. P. i JACOB, F.: *J. Mol. Biol.* 6, 306 (1963).
32. NACHMANSOHN, D.: *ANN. N. Y. Acad. Sci.* 137 (2), 877 (1966).
33. NACHMANSOHN, D.: En *Abstracts. Annual Meeting, National Academy of Sciences*, Washington (1968).
34. PRIBRAM, K. H.: En *EEG and Behaviour* (Glaser, G. H. ed., Basic Books, New York, 1963).
35. ROBERTS, E.: *Brain Res.* 2, 109-144 (1966).
36. ROSENBLATT, F.; FARROW, J. T. i HERBLIN, W. F.: *Nature*, 209, 46-48 (1966).
37. ROSENBLATT, F.: *Principles of Neurodynamics* (Spartan, Washington, 1962).
38. SHIMBEL, A.: *Bull. Math. Biophys.* 12, 241 (1950).
39. UNGAR, G.: *Perspectives. Biol. Med.* 11, 217-32 (1968).
40. WATANABE, A.; TASAKI, I.; SINGER, I. i LERMAN, L.: *Science*, 155, 95 (1967).
41. WEISS, P. A.: En *Regional Neurochemistry* (S. S. Kety & J. J. Elkes, eds, Pergamon Press, Oxford, 1961).
42. WIENER, N.: *Cybernetics* (John Wiley, New York, 1948).

DISCUSSIÓ

BABOT

Cita un treball de GRINYÓ sobre l'oligodendròglia, que considera d'importància dins la complexitat general.

BAGUÑA

Hom ha parlat nombroses vegades de les relacions entre les neurones i la glia; fins i tot ha estat suggerit, tal com va referir el doctor GRINYÓ, que la memòria pot residir en les cèl·lules de la glia. De tota manera, aquesta hipòtesi no ha estat mai comprovada, i sembla poc versemblant.

La glia té funcions essencialment tròfiques: pas de metabòlits entre els capil·lars sanguinis i les neurones. Sembla, doncs, més adient de suposar que la memòria té quelcom a veure amb les neurones i llurs connexions.

PARÉS

Parla de la memòria molecular a nivell dels procariotes; per exemple, els ritmes de reproducció estacional no canvien pel fet de variar les condicions ambientals a causa de l'existència d'una certa memòria que actua durant un cert temps. Creu que, de la memòria, no en sabem res. Potser seria un bon camí de començar per la memòria cel·lular.

BAGUÑA

Crec que hi ha diferències força notables entre el tipus de memòria cel·lular a què es refereix el doctor PARÉS i l'anomenada memòria cerebral. En el primer cas, més que de memòria podem parlar de ritmicitat. Aquesta ritmicitat és el resultat de la successió cíclica d'estats cel·lulars que van entre dos fenòmens, per exemple entre mitosi i mitosi, etc. Aquesta successió d'estats resulta de la integració de circuits genètics i metabòlics, integració que depèn de l'estructura del genoma de cada organisme i que pot ésser influïda en més o menys grau per factors ambientals. Per contra, en el cas de la memòria cerebral, cada model de comportament o d'estímul sensorial no està determinat genèticament, i depèn en cert grau de la síntesi d'alguna macromolècula específica o del remodelatge de connexions entre neurones i circuits.

MARGALEF

Considera que la memòria pot estar lligada a les propietats temporals de l'organització cel·lular que a partir d'entrades irregulars poden generar sortides rítmiques regulars. Els sistemes oscil·ladors poden contenir molta informació, com en una holografia, encara que el símil no és molt correcte per a expressar la possibilitat a què es refereix.

ROSELL

Sembla que certament hi ha en la memòria una base molecular. La transposició de matèria cerebral d'un animal entrenat a un altre de no entrenat facilita l'entrenament del darrer. No se sap si són ARN, pèptids o proteïnes.

BAGUNÀ

Una cosa és facilitar l'entrenament i una altra és que hagi estat transmès *realment* quelcom d'estable i específic que anomenem memòria o engrama. El fet d'injectar ARN de llevat a un animal determinat en període d'entrenament ja «facilita», no sabem com, que pugui aprendre amb més rapidesa o que memoritzi amb més eficàcia. Això, però, no equival a cap transferència de memòria, i és el resultat d'una activació generalitzada menada tant per l'estímul d'injectar la substància com per l'ARN. D'altra banda, i entre individus de la mateixa espècie, la injecció d'extrets cerebrals de l'animal entrenat al no entrenat incrementa la rapidesa a aprendre una tasca determinada. Això, però, i anàlogament al cas anterior, no se sap si és degut a l'efecte generalitzat de la injecció i de l'ARN o a la transferència de quelcom específic. En contra de considerar l'ARN el suport de la memòria, cal dir que l'ARN marcat d'un animal entrenat, injectat a un altre no entrenat, no arriba al cervell d'aquest, car abans és degradat. És més versemblant que si hi ha quelcom a nivell macromolecular sigui a nivell de proteïnes o de polipèptids.

ROSELL

Els experiments en quantitat i qualitat d'ARN són sòlids i sembla que han pogut ésser reproduïts.

BAGUNÀ

Actualment molt pocs investigadors accepten la possibilitat de l'ARN com a suport material de la memòria. Personalment no estic d'acord amb el doctor ROSELL quan diu que els experiments que ho suggereixen són sòlids. En primer lloc per les raons esmentades abans. En segon lloc perquè la metodologia de bastants d'aquests experiments (per exemple la de McCONNELL) és molt dubtosa. Fins i tot els experiments de HYDEN han estat sotmesos a crítiques molt raonades. Crec que no hem de perdre de vista l'enorme complexitat cerebral; un cuc tan senzill (almenys aparentment) com una planària té un cervell que no dubto a qualificar com un autèntic embolic de fibres, sinapsis i cèl·lules. Excuso de dir com deu ésser en organismes superiors.

MODELELL

L'ARN canvia i els experiments de HYDEN no són reproduïbles a causa de llur complicació.

ROSELL

Exactament aquest grup de savis diu que ha pogut trobar mètodes per a descobrir variacions de proteïnes d'una mateixa cèl·lula (micromètodes).

BAGUÑA

La majoria d'experiments de HYDEN no han pogut ésser reproduïts. Això no va en detriment de l'investigador suec, puix que realment les tècniques que ha engegat són extraordinàries. Aquesta, però, és la raó que no hagin pogut ésser reproduïts; tant és així, que ni els americans ho han pogut fer. D'altra banda, alguns dels seus resultats han estat sotmesos a fortes crítiques, igual que part de les seves teories.

ROSELL

Encara que siguin proteïnes, l'ARN hi deu intervenir en algun estadi.

SUBIRANA

Seria interessant de donar proteïnes d'un animal entrenat a una altra cèl·lula, i constatar si havia après quelcom.

MODELELL

Hom podria pensar en la difusió cel·lular.

BAGUÑA

Tota cèl·lula estimulada produeix ARN. El que és difícil en tots aquests experiments és de saber si els canvis en quantitat i qualitat de l'ARN són la resposta a una activació generalitzada, o bé l'equivalent de la codificació de macromolècules específiques. Més aviat m'inclino a creure que la memòria té més a veure amb les proteïnes que no pas amb l'ARN, però que la seva detecció és lluny encara de poder ésser aconseguida satisfactòriament.

GARDENES

És ja una base de la memòria la complexitat extraordinària del cervell amb els seus circuits aleatoris, i amb connexions amb capacitat de modificar la conductivitat d'acord amb els estímuls.

BAGUÑA

Hi estic d'acord. Crec que l'aproximació electrofisiològica a la memòria és potser la més adequada. Els circuits neuronals han d'ésser certament plàstics i remodelables. Aquesta plasticitat tindria la funció de reforçar certs circuits d'aprenentatge. Sembla també necessari que aquest remodelatge impliqui la síntesi de quelcom específic que «fixi» o «identifiqui» els elements d'un circuit. El problema consisteix a saber com i quan actua.

MARGALEF

És important un concepte orogràfic

GARDEÑES

Amb artefactes elèctrics és possible de reproduir sistemes amb memòries. Mecanismes d'aprenentatge perceptors. Hi ha estats de circuit suficients.