

## A CACCIA DEL CODICE SEGRETO DEL CERVELLO

Il cervello elabora le informazioni in modi molto complessi, basati sull'attività elettrica dei neuroni. Decodificare il funzionamento di questi sistemi può aiutarci a controllare meglio la malattia mentale, o consentirci di sviluppare chip in grado di potenziare la memoria e computer che intuiscono in anticipo i nostri bisogni.

**Christof Koch e Gary Marcus**

**N**el suo *Che cos'è la vita* (1944) una delle fondamentali domande poste dal fisico Erwin Schrödinger verteva sull'esistenza o meno di una sorta di "testo cifrato ereditario" racchiuso nei cromosomi. Dieci anni dopo, Crick e Watson risponderanno affermativamente alla domanda di Schrödinger. L'informazione genetica era immagazzinata nella semplice disposizione dei nucleotidi attraverso le lunghe stringhe di DNA.

La questione riguardava il vero significato di queste stringhe. Oggi anche uno studente sa che all'interno di quella molecola c'è un codice: segmenti composti da tre nucleotidi adiacenti, i cosiddetti codoni, vengono trascritti dal DNA verso sequenze transitorie di molecole di RNA, che a loro volta vengono tradotte nelle lunghe catene degli aminoacidi che chiamiamo proteine. Decifrare quel codice è stata la chiave di volta di tutte le successive scoperte in campo biomolecolare. Di fatto il codice che traduce le triplette di nucleotidi in aminoacidi (per esempio, i nucleotidi AAG codificano l'aminoacido lisina) è risultato universale; le cellule di tutti gli organismi, grandi o piccoli - batteri, gigantesche sequoie, cani ed esseri umani - utilizzano lo stesso codice, con trascurabili variazioni. Forse la neuroscienza scoprirà qualche cosa di analoga bellezza e potenza, un codice mastro che ci consenta di interpretare a piacimento qualsiasi schema di attività neuronale?

La posta in gioco è l'insieme di ogni singolo, decisivo passo avanti che possiamo immaginare sul lungo cammino della neuroscienza: trapianti cerebrali in grado di potenziare la memoria, terapie per disturbi mentali come la schizofrenia o la depressione, neuro-protesi

che consentano il movimento degli arti nei pazienti paralizzati. Poiché tutto ciò che pensiamo, ricordiamo e sentiamo è in qualche modo codificato nel cervello, decifrarne l'attività costituirà un colossale passo avanti verso il futuro della "neuro-ingegneria".

Un giorno, l'uso di componenti elettronici impiantati direttamente sul cervello consentirà ai pazienti con trauma spinale di aggirare i nervi danneggiati e controllare arti robotici con il pensiero. In un prossimo futuro sistemi di bio-retroazione saranno potenzialmente in grado di anticipare i sintomi del disturbo mentale e dirottarli. Se oggi utilizziamo la tastiera e gli schermi a sfioramento, tra un secolo i nostri discendenti potrebbero servirsi di interfacce dirette cervello-macchina. Ma per fare tutto ciò, per sviluppare il software capace di comunicare direttamente con il cervello, dobbiamo prima decifrarne il codice. Dobbiamo apprendere come i neuroni si attivano, risalendo ai loro messaggi.

### **Un caos cifrato**

Abbiamo già iniziato a scoprire i primi indizi sul funzionamento del codice del cervello. Forse il più importante di tutti è che, fatte salve alcune tra le creature più piccole, come il verme cilindrico *C. elegans*, l'unità fondamentale di comunicazione e codifica neuronale è lo *spike*, lo stimolo neuronale (o potenziale d'azione): l'impulso elettrico di circa un decimo di volt che dura poco meno di un millisecondo. Nel sistema della vista, per esempio, i raggi di luce che penetrano nella retina si traducono immediatamente in stimoli convogliati lungo il nervo ottico, un fascio di un milione di cavi in

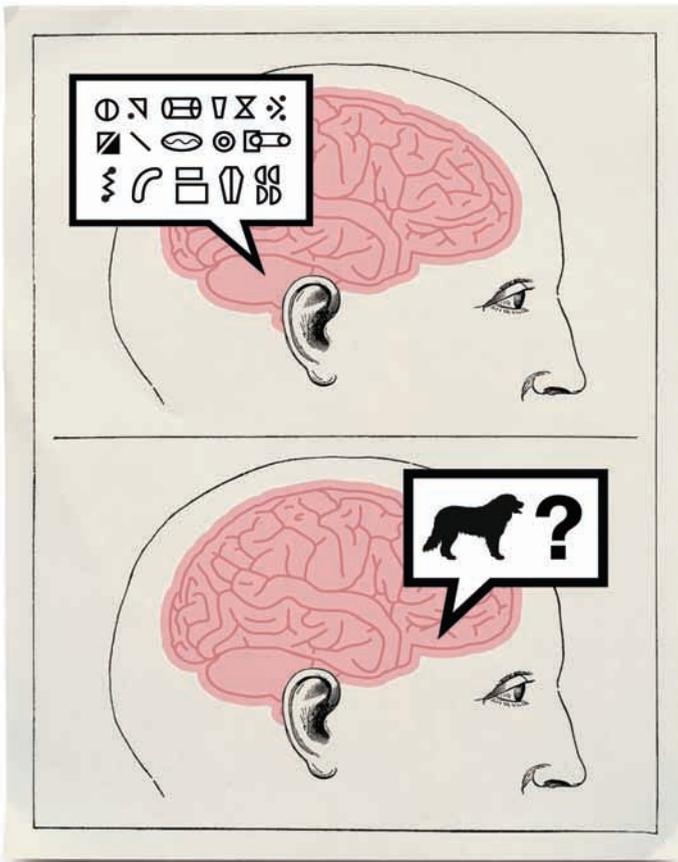


Illustrazione: Matt Dorfman

uscita, gli assoni, che conducono dall'occhio al resto del cervello. Tutto ciò che vediamo, letteralmente parlando, si basa su questi impulsi, che si attivano a ritmi variabili, in funzione della natura dello stimolo, fino a produrre diversi megabyte di informazione visiva al secondo. Il cervello nel suo insieme, per tutta la vita da svegli, è una autentica sinfonia di stimoli neuronali. Si stima possano essere mille miliardi al secondo. Potremmo affermare che decifrare il cervello significa interpretare i suoi impulsi.

La vera sfida è costituita dal fatto che il significato dei singoli impulsi varia a seconda del contesto. È ormai chiaro che difficilmente i neuro-scienziati potranno avere la stessa fortuna dei colleghi biologi molecolari. Se il codice della conversione dei nucleotidi in aminoacidi è quasi universale, viene cioè utilizzato sostanzialmente nello stesso modo in tutto l'organismo e nell'intero mondo naturale, il codice che traduce gli stimoli neuronali in informazione con tutta probabilità non è un unico codice, ma un insieme di codici, che differiscono in misura non trascurabile di specie in specie, persino tra le diverse parti del nostro cervello. Il cervello ha molte funzioni, dal controllo dei muscoli e della voce all'interpretazione della vista, dei suoni, degli odori che ci circondano e ogni tipo di problema necessita di un proprio codice.

Un confronto con i codici del computer aiuta a capire perché ci si debba attendere qualcosa del genere. Prendiamo per esempio il diffusissimo codice ASCII che rappresenta al computer 128 caratteri, comprese le cifre e il testo alfanumerico, utilizzato per comunicare attraverso la semplice posta elettronica "solo-testo".

Quasi tutti i computer moderni utilizzano il codice ASCII, che codifica la lettera A maiuscola come "100 0001", la B come "100 0010", la C come "100 0011" e così via. Quando si tratta di immagini, questo codice diventa inutile e si deve ricorrere a sistemi diversi. Le immagini bitmap non compresse, per esempio, assegnano stringhe di byte che rappresentano l'intensità dei colori rosso, verde e blu per ogni pixel della matrice che rappresenta l'immagine. Diversi codici servono a rappresentare la grafica vettoriale, i filmati, o i file audio.

Nel cervello la situazione appare molto simile. Al posto di un unico codice universale che scandisca il significato degli stimoli elettrici, sembra che ce ne siano tanti, in funzione del tipo di informazione da rappresentare. Il suono, per esempio, è intrinsecamente mono-dimensionale e varia rapidamente nel corso del tempo, mentre le immagini che scorrono attraverso la retina sono bi-dimensionali e tendono a cambiare a un ritmo più ponderato. L'olfatto, che dipende dalla concentrazione di centinaia di sostanze odorifere in circolazione nell'aria, fa affidamento su un altro sistema, completamente diverso. Certo, esiste anche qualche principio generale. Quello che conta non è tanto "quando" uno specifico neurone decide di "fare fuoco", di attivarsi, ma con quale frequenza lo fa; il tasso di attivazione è il parametro fondamentale.

Consideriamo per esempio i neuroni della corteccia visiva, l'area che riceve gli impulsi del nervo ottico attraverso un ripetitore all'interno del talamo. Uno specifico neurone della corteccia visiva potrebbe venire stimolato maggiormente da una linea verticale. Se la linea comincia a ruotare, la frequenza di attivazione di quel neurone varia: quattro stimoli nell'arco di un decimo di secondo se la linea rimane verticale, ma magari un solo *spike* nello stesso lasso di tempo se ruota di 45 gradi in senso antiorario. Ma non basta un singolo impulso per dire se il neurone sta rispondendo a una linea verticale o a qualcos'altro. Solo dal quadro d'insieme, dalla frequenza con cui il neurone si attiva nel corso del tempo, è possibile dedurre il significato della sua attività.

Questa strategia, la codifica sulla base della frequenza, viene utilizzata in modo diverso da diversi sottosistemi cerebrali, ma è comune a tutto il cervello. Molte sottopopolazioni di neuroni codificano specifici aspetti del mondo in modo simile, servendosi della frequenza di "sparo" per rappresentare una variazione di luminosità, velocità, distanza, orientamento, colore, tono musicale e persino la sensazione tattile di una puntura di spillo sul palmo della mano.

Per complicare ulteriormente le cose, gli *spike* trasmessi da diversi tipi di cellule codificano diversi tipi di informazione. La retina è una porzione di tessuto nervoso stratificata in modo molto intricato che riveste il fondo di ciascun occhio. Il suo compito è tradurre la pioggia di fotoni in arrivo in treni di impulsi elettrici in uscita. I neuro-anatomisti hanno identificato non meno di sessanta diversi tipi di neuroni nella retina, ciascuno caratterizzato da forma e funzione. Gli assoni di una ventina di diverse cellule retiniche formano il nervo ottico, l'unico canale di uscita dell'occhio. Alcune di queste cellule segnalano il moto lungo diverse direzioni cardinali; altre si specializzano nel segnalare la luminosità complessiva dell'immagine o il contrasto locale; altre ancora trasportano le informazioni riguardanti il colore. Ciascuna di queste popolazioni emette i propri flussi di dati, in parallelo, verso diversi centri di elaborazione a monte del percorso oculare. Per rico-

struire la natura dell'informazione codificata dalla retina, gli scienziati devono tracciare non solo la frequenza di attivazione di ogni singolo neurone, ma anche l'identità di ciascun tipo di cellula. Il numero di *spike* è privo di senso a meno di non conoscere da quali tra le varie cellule provengano.

Quello che vale per la retina, sembra valere per tutto il cervello. Nel complesso, potrebbero esserci fino a un migliaio di tipi di cellule neuronali nel cervello umano, ciascuna presumibilmente con un suo ruolo specifico.

## La saggezza della folla

Tipicamente, un codice di una certa importanza nel cervello coinvolge l'azione non di uno bensì di molti neuroni. Riconoscere un volto, per esempio, scatena l'attività di migliaia di neuroni nei settori di ordine più elevato della corteccia visiva. Ogni cellula risponde in modo un po' diverso, reagendo a un diverso dettaglio. Il significato più ampio dell'immagine inerisce alla risposta collettiva di tutte le cellule.

Una importante scoperta per la comprensione di questo fenomeno, noto come "codifica d'insieme", risale al 1986, quando Apostolos Georgopoulos, Andrew Schwartz e Ronald Kettner della Johns Hopkins University ricostruirono il modo in cui un insieme di neuroni della corteccia motoria delle scimmie riusciva a codificare la direzione in cui la scimmia muoveva un arto. Non c'era un unico neurone a determinare completamente la direzione dello spostamento, che presupponeva l'informazione risultante da un'intera popolazione di neuroni. Attraverso il calcolo di una sorta di media pesata di tutti i neuroni attivi, Georgopoulos e i suoi colleghi riuscirono a inferire con una certa affidabilità e precisione la direzione del braccio della scimmia.

Una delle prime esemplificazioni di quello che la neuro-tecnologia potrebbe riuscire a fare in futuro era partita proprio da questa scoperta. John Donoghue, neuro-scienziato della Brown University, ha utilizzato il concetto della codifica d'insieme per sviluppare dei decodificatori neurali che integrano software e elettrodi e sono in grado d'interpretare in tempo reale l'attività neuronale. Il gruppo di ricerca di Donoghue ha impiantato una struttura "a spazzola" di micro-elettrodi direttamente nella corteccia motoria di un paziente paralizzato per registrare l'attività neuronale mentre al paziente veniva chiesto d'immaginare vari tipi di attività motorie. Con l'aiuto di algoritmi che interpretavano questi segnali, il paziente poteva applicare i risultati per controllare un braccio robotico. Il controllo "mentale" di un arto robotizzato è ancora lento e incerto, ma la ricerca è una formidabile anticipazione degli sviluppi che possiamo attenderci.

Tra i codici fondamentali generati nel cervello di qualsiasi animale ci sono quelli utilizzati per individuare una posizione nello spazio. Come agisce il nostro GPS interiore? Come può uno schema di attività neuronale codificare l'idea del punto in cui ci troviamo? Un primo indizio importante risale agli inizi degli anni Settanta, con la scoperta di quelle che in seguito vennero definite cellule di posizione all'interno dell'ippocampo dei ratti. Questo tipo di cellule si attiva ogni volta che l'animale cammina o corre attraverso un ambiente conosciuto. In laboratorio, una cellula di posizione può attivarsi più frequentemente quando il ratto si trova vicino a un punto di diramazione di un labirinto; un'altra può rea-

**Tra i codici fondamentali del cervello di qualsiasi animale emergono quelli utilizzati per individuare una posizione nello spazio. Come agisce il nostro GPS interiore? Come può un tracciato di attività neuronali codificare la nostra posizione mentre ci muoviamo?**

gire più attivamente quando l'animale si avvicina all'ingresso. Edward e May-Britt Moser scoprirono un secondo tipo di codifica spaziale basata su quelle che oggi conosciamo come cellule di griglia. Questi neuroni si attivano maggiormente quando un animale si trova ai vertici di una immaginaria griglia geometrica che rappresenta il suo ambiente. Grazie a insiemi di queste cellule, l'animale è in grado di triangolare la propria posizione, anche al buio.

Altri codici ancora consentono agli animali di controllare le azioni che hanno luogo in un arco di tempo. Un esempio è il circuito responsabile della esecuzione delle sequenze motorie che sottostanno ai vocalizzi degli uccelli canterini. I fringuelli adulti maschi cantano per le femmine e ogni canto stereotipato dura solo qualche secondo. Un tipo di neuroni nell'ambito di una particolare struttura è in completa quiete fino al momento in cui l'uccello comincia a cantare. Ogniqualvolta l'uccello raggiunge un punto particolare della sua canzone, questi neuroni esplodono di colpo in un unico lampo di tre-cinque *spike* molto ravvicinati, per poi ricadere nel loro stato di quiete. Neuroni diversi si attivano di colpo in momenti diversi. Sembra che ogni singolo gruppo di neuroni stia codificando l'ordine temporale del canto.

## Il codice della nonna

Diversamente da una macchina per scrivere, in cui ogni singolo tasto individua una specifica lettera, il codice ASCII si serve di molteplici bit per determinare ogni lettera: è un esempio di ciò che un informatico chiamerebbe codice distribuito. In modo analogo i teorici hanno sempre immaginato che un concetto molto complesso potrebbe essere composto da singole "funzionalità"; il concetto "cane di montagna bernese" potrebbe essere rappresentato da neuroni che si attivano in risposta a nozioni come "cane", "amante della neve", "amichevole", "grande", "bruno e nero" e via dicendo. Collettivamente, una vasta popolazione di neuroni potrebbe rappresentare un concetto. Meno attenzione ha ricevuto l'ipotesi alternativa, la cosiddetta codifica isolata. Anzi, un tempo i neuro-scienziati scartavano decisamente questa opzione bollandola come "codifica cellulare della nonna". Il termine derisorio implicava un ipotetico neurone in grado di attivarsi solo quando il soggetto portatore stava guardando o pensando alla propria nonna: un concetto certamente assurdo, o così sembrava.

Recentemente tuttavia, uno degli autori di questo articolo ha contribuito alla scoperta di una variazione su questo tema. Sebbene non ci sia motivo di pensare che un singolo neurone del cervello possa rappresentare la nonna, ora sappiamo che i singoli neuroni (o gruppi comparativamente più ristretti) possono rappre-

sentare certi concetti con grande specificità. Le registrazioni ottenute con micro-elettrodi impiantati in profondità nel cervello di pazienti epilettici rivelano singoli neuroni che rispondono a stimoli molto specifici, come la vista di un volto familiare. Nell'uomo, un nome conosciuto può venire rappresentato da numero di neuroni che va da un minimo di cento fino a un milione di cellule dell'ippocampo e delle regioni confinanti.

Queste scoperte fanno pensare che il cervello è davvero in grado di cablare tra loro un gruppo di neuroni per codificare le cose importanti con cui viene ripetutamente a contatto, una sorta di stenografia neuronale che può risultare vantaggiosa per associare e integrare rapidamente nuovi fatti tra le conoscenze già acquisite.

### **Terra incognita**

Se le neuro-scienze hanno messo a segno un concreto progresso nel definire come un dato organismo codifichi le sue esperienze istante per istante, devono fare ancora parecchia strada verso la comprensione di come gli organismi riescano a codificare le loro conoscenze di lungo termine. Non sopravvivremmo a lungo se non potessimo acquisire nuove capacità, come l'orchestrata sequenza di azioni e decisioni che guidare l'automobile comporta. Eppure il preciso meccanismo che lo rende possibile rimane misterioso. Gli *spike* sono necessari, ma non sufficienti per tradurre l'intenzione in azione. La memoria di lungo termine, così come la conoscenza sviluppata nel momento di apprendere una nuova abilità, viene codificata in modo diverso, non con raffiche di impulsi elettrici in costante circolazione, ma con una ri-cablatura delle reti neurali. Ri-cablatura che avviene almeno in parte riplasmando le sinapsi che interconnettono i neuroni. Sappiamo che in questo sono coinvolti numerosi processi molecolari diversi, ma sappiamo ancora poco su come procedere a ritroso dal diagramma delle connessioni neurali al particolare dettaglio memorizzato.

Un altro mistero avvolge il modo in cui il cervello rappresenta frasi e costruzioni verbali. Anche se esiste un piccolo gruppo di neuroni che insieme definiscono concetti come "la nonna", è improbabile che il cervello abbia allocato specifici insiemi di neuroni a concetti complessi meno comuni, ma perfettamente comprensibili. Analogamente, sembra improbabile che il cervello dedichi a tempo pieno specifici neuroni alla rappresentazione di nuove costruzioni verbali. Al contrario, ogni volta che interpretiamo o produciamo una nuova frase, è probabile che il cervello integri numerose popolazioni neuronali, combinando i codici relativi a elementi fondamentali (singole parole o concetti) all'interno di un sistema che rappresenti interi complessi di combinazioni. Al momento non abbiamo la minima idea di come ciò avvenga.

Una delle ragioni per cui è così difficile rispondere a certe domande sui procedimenti che il cervello adotta per codificare le informazioni, risiede nella immensa complessità di una struttura che contiene oltre 86 miliardi di neuroni interconnessi da un numero di collegamenti sinaptici stimato nell'ordine del milione di miliardi. Un altro motivo è che le nostre tecniche di osservazione continuano a essere molto approssimative. Lo strumento di indagine radiografica più diffuso per spiare all'interno del cervello è privo della sufficiente risoluzione spaziale per cogliere i singoli neuroni nell'atto di sparare i loro impulsi. Per studiare i sistemi di codifica neuronale propri dell'essere umano, come quelli utilizzati

**C'è qualche motivo di ottimismo. L'opto-genetica oggi consente agli scienziati di attivare o disattivare a piacimento, con fasci di luce colorata, classi di neuroni contrassegnati geneticamente, accelerando le ricerche sui codici cerebrali.**

nel linguaggio, avremo probabilmente bisogno di strumenti che ancora non sono stati inventati.

Vale anche la pena osservare che lo scopo dei neuro-ingegneri consiste in pratica nel riuscire a intercettare le comunicazioni interne del cervello per cercare di indovinarne il significato. Ma alcune di queste intercettazioni potrebbero risultare fuorvianti. Alcune potrebbero rappresentare degli "epifenomeni" accidentali che, pure rivelandosi utili in applicazioni ingegneristiche o cliniche, potrebbero ostacolare una piena comprensione del cervello.

Ciò nonostante possiamo essere ottimisti sul fatto che stiamo davvero muovendoci verso quei livelli di comprensione. Oggi l'opto-genetica ci consente di attivare e spegnere a piacimento, con un semplice raggio di luce, le classi di neuroni che abbiamo identificato. Una qualsiasi popolazione di neuroni che abbia un "codice di avviamento molecolare" univoco può venire marcata con una etichetta fluorescente e controllata in modo da attivarla o farla restare inattiva, con tempi precisi al millisecondo. Utilizzata oggi principalmente su mosche e topi, l'opto-genetica darà una grande accelerazione alla ricerca dei codici neuronali. Piuttosto che limitarsi a una semplice correlazione tra schemi di attivazione e comportamento, gli sperimentalisti saranno in grado di verificare gli effetti di una informazione direttamente sui circuiti cerebrali e sul comportamento di animali viventi.

La decrittazione dei codici neuronali è solo una parte della battaglia. Indovinare i molteplici codici del cervello non ci dirà tutto ciò che vogliamo sapere, ma costituisce un prerequisito fondamentale per la creazione di tecnologie utili a riparare o potenziare il cervello.

Prendiamo per esempio i recenti sforzi che usano l'opto-genetica per curare una forma di cecità causata da malattie degenerative, come la retinite pigmentosa, che attacca le cellule fotosensibili dell'occhio. Una strategia promettente sfrutta un virus iniettato nel globo oculare per modificare geneticamente le cellule ganglionari retiniche e renderle reattive alla luce. Una camera montata sugli occhiali potrebbe proiettare impulsi luminosi sulla retina e scatenare una attività elettrica nelle cellule geneticamente modificate, che a loro volta stimolerebbero direttamente il gruppo successivo dei neuroni, ripristinando la vista. Mano a mano che apprendiamo a comunicare con il cervello usando il suo stesso linguaggio, potrebbero dischiudersi nuove opportunità. ■

*Christof Koch è direttore scientifico dell'Allen Institute for Brain Science di Seattle. Gary Marcus, docente di psicologia della New York University e blogger per il "New Yorker", è co-curatore di Il futuro del cervello, di prossima pubblicazione.*