



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Modelo de interconexión y entrenamiento redes neuronales artificiales, basado en recompensa y castigo empleando técnicas de vida artificial

Alexander Espinosa García

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería de sistemas
Bogotá, Colombia

2015

Modelo de interconexión y entrenamiento redes neuronales artificiales, basado en recompensa y castigo empleando técnicas de vida artificial

Alexander Espinosa García

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Ingeniería de Sistemas y Computación

Director:

PhD. Jonatán Gómez Perdomo

Vida Artificial e Inteligencia Artificial:

Grupo de Investigación:

ALIFE

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería de Sistemas.

Bogotá, Colombia

2015

A Patricia por sacarme de mi estado de confort...

A todos, quienes me ayudaron a regresar a dicho estado...

Resumen

A diferencia de las redes neuronales artificiales, los modelos biológicos desarrollan su arquitectura de manera espontánea usando reglas de interconexión y aprendizaje determinados en principio por mecanismos genéticos pero que se desarrollan de acuerdo a la influencia del medio ambiente. A lo largo de este trabajo se aplica un mecanismo de señalización basado en el modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt para construir la morfología de una red inicialmente no conectada. Durante el proceso de morfogénesis al mismo tiempo que se genera la morfología de interconexión, la red modifica los pesos sinápticos empleando información de error originada en la salida y propagada hacia adelante a través de las conexiones sinápticas. A partir de la experimentación se observa una clara influencia de los mecanismos de señalización molecular sobre las reglas de propagación local, acortando considerablemente el tiempo de interconexión neuronal. El aprendizaje mediante una regla local simple ocurre durante el proceso de morfogénesis siempre que las entradas logren hacer sinapsis directa o indirectamente con la salida.

Palabras clave: Redes neuronales, Morfogénesis, Aprendizaje de máquina, Vida Artificial.

Abstract

Unlike artificial neural networks, biological models develop spontaneous architecture using certain rules of interconnection and learning defined initially by genetic mechanisms but strongly affected by the influence of the environment. Throughout this paper, a signaling mechanism based on the reaction-diffusion model of Gierer-Meinhardt generates the morphology of an initially unconnected network. While morphogenesis occurs, the network modifies its synaptic weights using error information caused in the output and propagated back through synaptic connections. From experimentation a clear

influence of molecular signaling mechanisms on the rules of local spread, shortening considerably the observed time of neuronal interconnection. Learning through a simple local rule occurs during morphogenesis only if there are direct or indirect sinapses among inputs and the output.

Keywords: Neural Networks, Morphogenesis, Machine Learning, Artificial Life.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de figuras.....	XI
Introducción	1
1. Morfogénesis en RNB	5
1.1 Morfología de la neurona	5
1.2 Propagación de las neuritas.....	7
1.2.1 Morfogénesis dendrítica	7
1.2.2 Morfogénesis axónica	8
1.2.3 Propagación neurítica aleatoria.....	11
1.2.4 Modelo de reacción-difusión como factor de morfogénesis	12
1.2.5 Modelos de reacción-difusión en morfogénesis de RNB	12
1.2.6 El modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt.....	13
1.2.7 Sinaptogénesis.....	14
1.2.8 Aprendizaje en redes neuronales biológicas.	15
1.2.9 Aprendizaje por refuerzo en RNA.....	16
2. Implementación.....	19
2.1 Modelo de reacción-difusión de marcadores moleculares.....	19
2.2 Ramificación neurítica condicionada por la concentración de mensajeros	21
2.3 Reglas de propagación de los axones	22
2.4 Sinaptogénesis	25
2.5 Reglas de aprendizaje mediante premio y castigo	26
3. Resultados.....	29
3.1 Morfogénesis como resultado de la propagación aleatoria	30
3.2 Morfogénesis dirigida por reacción-difusión.	31
3.3 Aprendizaje basado en recompensa y castigo.....	32
3.3.1 Regla simple de propagación del error modulado por la longitud del axón. 33	33
3.3.2 Regla de aprendizaje local aleatoria.....	33
3.3.3 Integración del modelo de morfogénesis con el algoritmo de aprendizaje.....	35
4. Conclusiones y recomendaciones.....	39
4.1 Conclusiones	39
4.2 Recomendaciones	41

X Modelo de Interconexión y entrenamiento de redes neuronales basado en
recompensa y castigo empleando técnicas de vida artificial.

Bibliografía43

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Fisiología general de la neurona.....	6
Figura 2: Bifurcación neurítica.....	9
Figura 3: Esténcil de 5 puntos para cálculo de diferencias finitas.....	19
Figura 4: Regla de propagación frontal.....	22
Figura 5: Regla de desviación por concentración en el frente de propagación.....	23
Figura 6: Regla de bifurcación de la neurita.....	23
Figura 7: Patrón de arborización dendrítica siguiendo reglas de proyección aleatoria....	24
Figura 8: Interconexión progresiva para una población de 6 neuronas.....	25
Figura 9: Promedio de interconexiones a lo largo del tiempo para cuatro poblaciones de neuronas, empleando únicamente propagación aleatoria frontal.....	30
Figura 10: Promedio de interconexiones a lo largo del tiempo para cuatro poblaciones de neuronas, empleando difusión de marcadores moleculares y propagación aleatoria frontal.....	31
Figura 11: Red usada para estudiar el comportamiento del algoritmo de aprendizaje	32
Figura 12: Comportamiento de las funciones OR y AND atenuando el error según la longitud del axón.....	33
Figura 13: Error promedio de salida para el problema X and Y.....	34
Figura 14: Error promedio de la salida para la función OR.....	34
Figura 15: Error promedio en la respuesta de la red al aplicarle la función XOR.....	35
Figura 16 comportamiento del número promedio de sinapsis para una red de tres neuronas.....	37
Figura 17 Convergencia del entrenamiento de una red de tres neuronas.....	37
Figura 18 Comportamiento de una red de seis neuronas entrenando patrones XOR.....	38

Introducción

Las redes neuronales artificiales (RNA) son métodos matemáticos adaptativos conducidos por conjuntos de datos a los que la red se ajusta de manera autónoma sin requerir una especificación explícita por parte del diseñador (Zhang, 2000). Las salidas de estos modelos suelen ser presentadas como un sistema acoplado de ecuaciones no lineales. La arquitectura o morfología de la red neuronal artificial tiene una gran importancia en la representación de la información y por lo tanto en la respuesta a un determinado conjunto de patrones de estímulo (Luczak, 2006). La estructura del grafo formado por las neuronas y sus conexiones, es fija después de la fase de diseño; las conexiones existen o no, la dinámica del modelo está en el entrenamiento de la red mediante el ajuste del peso de cada conexión (Bohun, 2003). En general el diseño de la arquitectura de una red neuronal artificial es una etapa que depende del propósito de la red y los recursos del sistema que la sustenta, pero que requiere de la habilidad y experiencia del diseñador.

Al igual que en las RNA, en las redes neuronales biológicas (RNB), la morfología tiene una importancia determinante en la capacidad de aprendizaje del tejido nervioso, como lo han demostrado distintos estudios realizados sobre tejidos vivos (Luczak, 2006). La morfogénesis en sistemas nerviosos biológicos, describe los factores y procesos involucrados en la formación de patrones de interconexión de células nerviosas (Changizi, 2003). En las últimas décadas, múltiples estudios en el campo de la biología y la neurología han sido desarrollados con miras a entender los factores que determinan la arquitectura de las redes nerviosas vivas y el efecto que la morfología tiene en características como el aprendizaje, la memoria, etc. (Rust, 2000).

Mediante procesos de experimentación consistentes en la aplicación de matrices de electrodos a cultivos de tejido nervioso y a través de los cuales se estimula y mide el comportamiento reactivo de las redes biológicas resultantes (Beggs, 2008), se ha establecido que la morfología en las RNB depende no solo del componente genético, sino de los procesos de aprendizaje (Johnson M. , 2004). De especial interés resulta la investigación desarrollada en tejido cortical cerebral de roedores y primates en los que se aprecia la fuerte relación existente entre la morfología de las relaciones sinápticas y el fenómeno de aprendizaje Hebbiano (Bohun, 2003).

Como se aprecia de la discusión anterior, mientras que las redes nerviosas biológicas desarrollan su estructura como resultado de una combinación de influencias debidas a reglas de diseño definidas genéticamente, características propias de la fisiología del tejido y efectos de la aplicación de estímulos específicos, las redes neuronales artificiales carecen de la dinámica de sus contrapartes. Es, por tanto, de gran interés, identificar y comprender las estrategias de morfogénesis que usan las RNB, con el fin de aplicarlas en la conformación de la arquitectura de los modelos artificiales buscando la aplicación de estos mecanismos en el proceso de diseño de las RNA (Bauer R. , 2008).

En el primer capítulo de este trabajo se estudian los mecanismos empleados por las RNB para propagar estructuras de entrada y salida que determinan la morfología de la red. Entre tales mecanismos se destacan la estrategia de propagación axónica aleatoria, siendo este el modelo preponderante en los trabajos de neurología y de simulación de elongación neurítica (Brunel, 2000) (Kaiser, 2009). Sin embargo, como se analiza posteriormente, diversos trabajos de investigación identifican elementos de tipo molecular secretados en las neuronas biológicas, que afectan y determinan el comportamiento de axones y dendritas a través del espacio inter-neuronal y por lo tanto son procesos definitivos en el establecimiento de la arquitectura nerviosa (Luczak, 2006) (Bauer R. , 2008).

Las sustancias secretadas por cada neurona actúan como atractores o señalizadores que permiten a los axones orientarse hacia un grupo específico de neuronas (Kaiser, 2009) y se dispersan en el tejido circundante siguiendo patrones definidos por el modelo de reacción-difusión propuesto inicialmente por Turing (Turing, 1952) y ampliamente estudiado por diversos trabajos de investigación (Gierer A. a., 1972) (Bauer R. a., 2012).

A lo largo del capítulo 2 se propone un modelo algorítmico para generar patrones similares a los observados en tejido nervioso característico de áreas corticales, utilizando el modelo de generación de patrones de manchas por reacción-difusión establecido por Gierer y Meinhardt (Gierer A. a., 1972). Este modelo se usa para representar la dispersión de atractores moleculares a lo largo del tiempo permitiendo la señalización entre neuronas con el objeto de orientar el proceso de elongación axónica. El modelo propuesto, se enriquece con un conjunto de reglas de propagación pseudoaleatoria extraída a partir de las observaciones de elongación en espacios inter-neuronales cortos (Kaiser, 2009). El algoritmo completo se usa para generar arquitecturas de interconexión con diversos números de neuronas. En el capítulo 3 se examinan los resultados obtenidos para un conjunto de experimentos de morfogénesis y aprendizaje de conjuntos de patrones simples a partir de funciones lógicas AND, OR y XOR. Finalmente, en el capítulo 4, se proponen alternativas de trabajo y conclusiones a partir de la información obtenida.

1. Morfogénesis en RNB

El código genético de un individuo, almacena una buena parte de los modelos de interconexión del conjunto neuronal biológico. Sin embargo, no hay suficiente capacidad de codificación en los pares base del ADN (3×10^{19}) para definir la totalidad de las 10^{18} conexiones de un cerebro humano. Por lo tanto, el modelo de interconexión tiene que desarrollarse a partir de reglas de conexión que evolucionan la morfología del tejido (Chialvo & Bak, 1999). Siendo la morfología de gran importancia en la capacidad de aprendizaje de la red (Luczak, 2006), la determinación de los factores que intervienen en la interconexión de neuronas biológicas, resulta de interés cuando se trata de la creación de algoritmos que generen arquitecturas de redes neuronales artificiales. Este enfoque le compete al modelado del crecimiento dendrítico dependiente del entorno como ocurre en el caso de la agregación limitada por difusión (Luczak, 2006) o como sucede con la proyección neurítica dependiente de la genética y que es, usualmente, simulada mediante métodos como reglas fractales de crecimiento, ecuaciones diferenciales aplicadas al crecimiento o ecuaciones gradientes de secreción de señalizadores (Rust, 2000).

Sin embargo, el modelo básico que siguen la mayoría de las redes neuronales artificiales modernas fue establecido inicialmente por McCulloch y Pitts en 1943 a partir de las observaciones realizadas en tejido nervioso vivo (McCulloch, 1943). Este modelo básico, a partir de neuronas biológicas, justifica una breve revisión de la morfología funcional de la neurona.

1.1 Morfología de la neurona

La neurona se compone de una estructura principal llamada soma o cuerpo y un conjunto de protrusiones conocidas como neuritas que permiten la interacción con otras neuronas tal como se aprecia en la figura 1. El conjunto de entradas o aferencias es conocido

genéricamente como dendritas, mientras que el único canal de salida o eferencia del proceso llevado a cabo en el interior del soma se conoce como axón (Yusuf Perwej, 2012). Cuando la neurona se encuentra en estado activo propaga a lo largo de su axón un pulso electroquímico llamado potencial de acción con una duración, frecuencia y amplitud determinados por el tipo de neurona y la naturaleza de los estímulos dendríticos (McCulloch, 1943) (Bauer R. , 2008).

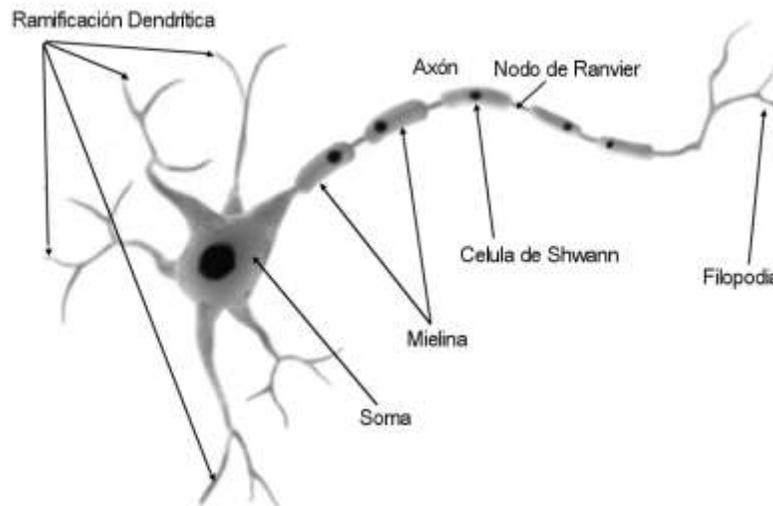


Figura 1: Fisiología general de la neurona

Los puntos de contacto entre neuronas son llamados sinapsis y están conformados por dos membranas; una del lado del axón entrante llamada membrana presináptica y la que está del lado de la neurona receptora llamada membrana postsináptica. La propagación de señales eléctricas desde el lado presináptico al postsináptico se logra gracias a la existencia de un potencial de membrana formado por la difusión de iones de potasio K^+ y de sodio Na^+ mediados por la presencia de iones de cloruro Cl^- (Yusuf Perwej, 2012). A todo lo largo del axón se distribuyen células de soporte llamadas células de Schwann y que pertenecen al conjunto de células conocidas como gliales o Glía. Las células de soporte en este caso son fundas secretoras de una sustancia conocida como mielina cuya principal función es facilitar la propagación de los potenciales a lo largo del axón.

Las células nerviosas migran a su posición final dentro de la estructura nerviosa en la etapa embrionaria de vertebrados e invertebrados con la ayuda de células gliales radiales

(Rakic, 1973). Una vez terminada la migración, cada neurona procede a generar protrusiones neuríticas buscando interconectarse con otras neuronas. A diferencia de las redes neuronales artificiales, las redes biológicas evolucionan de redes sencillas hacia complejos modelos de interconexión, resultando en tejidos nerviosos compuestos por un gran número de neuronas pero con una matriz de conexiones escasamente conectada (Bohun, 2003).

1.2 Propagación de las neuritas

La morfogénesis en tejidos nerviosos describe los factores y procesos involucrados en la formación de patrones de interconexión de células nerviosas, estos patrones específicos son determinados por principios de correcta conexión y de eficiencia (Changizi, 2003). Tanto dendritas como axón parten del soma neuronal y se prolongan en el tejido circundante. Sin embargo, la naturaleza de los caminos recorridos y de los patrones de cada una de las neuritas, cambian de acuerdo al tipo de la misma, así como de las condiciones físicas y bioquímicas específicas del tejido que rodea la neurona. La forma de la neurona es determinada por la protrusión de sus neuritas, siendo este proceso el resultado de una combinación de instrucciones codificadas genéticamente y del proceso de navegación neurítica orientada químicamente (Kowaliw, 2014).

1.2.1 Morfogénesis dendrítica

Dendritas y axones difieren en múltiples aspectos. Las dendritas disponen de espinas para facilitar el proceso de interconexión y excitación y poseen organelos especializados para facilitar el proceso de recepción presináptica (Jan, 2010). Como la mayor actividad sináptica ocurre a nivel dendrítico, es en esta estructura donde se determina la capacidad sináptica y el conjunto de patrones de estímulo de la neurona (McAllister, 2000). A menudo los patrones de proyección de las dendritas conducen a complejos arboles de conexión que permiten cantidades de hasta 10^4 sinapsis simultáneas. Los patrones de arborización son determinados por un componente genético pero principalmente por las condiciones medioambientales de la neurona, siendo estas condiciones establecidas por el espacio físico debido a la presencia de otras neuronas, neuritas vecinas y la dispersión de los marcadores moleculares secretados por otras neuronas como indicadores de posibles objetivos sinápticos (Jan, 2010) (Bauer R. a., 2012) (Changizi, 2003). En el cerebro la proyección de neuritas se hace hacia la región conocida como materia blanca

y básicamente constituye el cuerpo principal de esta, siguiendo un principio de economía en la interconexión (Changizi, 2003) (Johnson & Scanlon, 1992)

1.2.2 Morfogénesis axónica

El axón constituye el canal de salida de la respuesta a la excitación producida por el conjunto de entradas dendríticas y esencialmente propaga señales eléctricas y moleculares hacia las neuronas a las que se encuentra conectado (Bauer R. , 2008) (Jan, 2010). La morfología nerviosa depende de la habilidad del axón para alcanzar otras células nerviosas a través del medio celular para formar una conexión sináptica (Thompson, 1996). El extremo final de las neuritas (axón y dendritas), es llamado cono de crecimiento y es una estructura móvil, responsable de guiar la misma a través del medio extracelular (Maskery, 2003).

La eficiencia en la distribución de las estructuras que se proyectan determina que, un tejido específico tiende a ocupar un volumen mínimo con economía de recursos y caminos de transmisión entre regiones de tejido (Changizi, 2003). El comportamiento de interconexión volumétricamente económico en el crecimiento de arterias y vasos sigue el modelo previsto por Murray en sus trabajos sobre vascularización óptima (Murray, 1926), en el que se predice la ramificación óptima (Changizi, 2003) como se aprecia en la ecuación:

$$\cos \theta = \frac{w_0^2 - w_1^2 - w_2^2}{2w_1w_2} \quad (1)$$

Murray propuso la ecuación 1, conocida como modelo de unión (Changizi, 2003). En ella se calcula el ángulo de bifurcación para una estructura tubular con área de sección de tronco w_0 y áreas de sección de las ramificaciones w_1 y w_2 . Las ramificaciones pueden tener un ángulo máximo de 120° , si tienen la misma sección que el tronco. El modelo de eficiencia de Murray se observa en el comportamiento de la interconexión entre neuronas tal como Cherniak lo ha confirmado en sus trabajos (Cherniak, 1992) presentado en la figura 2. En estos casos la ramificación con distribución volumétrica óptima, es el resultado de un mecanismo físico y no proviene de una modelación genética previa

(Changizi, 2003). La eficiencia en la conexión contribuye a una distribución promedio más adecuada de las conexiones entre una neurona y el resto de la población presente en un volumen de tejido determinado. Changizi usa estos promedios como una métrica aceptada de correctitud de la interconexión. Cabe anotar que el tejido de vascularización que rodea la red neuronal biológica cumple igualmente con la regla de Murray y por lo tanto afecta también la correctitud de la red.

La proyección del axón corresponde a la generación de micro túbulos formados por una proteína globular llamada tubulina producida dentro del soma de la neurona (Van ooyen, 2001). El camino recorrido por el axón es afectado por la aparición de pistas o mensajeros en forma de neurotrofinas (McAllister, 2000), secretados localmente en cada célula de acuerdo a su tipo específico dentro del tejido nervioso (Bauer R. , 2008) (Bauer R. a., 2012). Molecularmente, la estructura nerviosa está determinada por grupos de moléculas llamadas Cadherinas, las cuales actúan como mecanismos de cohesión celular. En el caso del tejido nervioso estos aglomerantes son conocidos como N-Cadherinas (Tepass, 2000). Las cadherinas controlan el proceso de proyección neurítica que ocurre posteriormente a la migración neuronal en la fase embrionaria durante el cual el control está a cargo de estructuras químicas conocidas como protocadherinas (Tepass, 2000). Los marcadores moleculares identifican los tipos de neurona que pueden interconectarse y son determinados por la plantilla genética del individuo (McAllister, 2000).

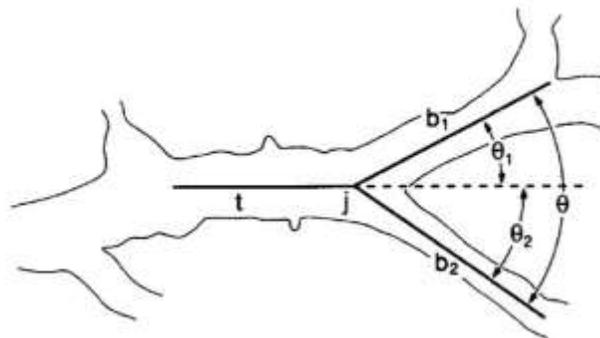


Figura 2: Bifurcación neurítica. t es el tronco neurítico; b1 y b2 son bifurcaciones del tronco; j es la unión internodal; el ángulo debe cumplir el modelo de Murray (**Cherniak, 1992**).

La morfología de la red depende de la habilidad del axón para alcanzar otras células nerviosas a través del medio extracelular para formar una conexión sináptica (Thompson, 1996). El extremo creciente de las neuritas (axón y dendritas), es llamado cono de

crecimiento y su sección distal es conocida como filopodia. Esta estructura móvil es responsable de guiar la neurita a través del medio extracelular (Maskery, 2003). Los identificadores químicos entre células cuya conexión es genéticamente factible son determinados por un subconjunto de la familia de moléculas de RNA (ácido ribonucleico) conocidas como mensajeros o mRNA y encargados de la expresión genética, la regulación, la codificación y decodificación de genes específicos (Lom, 2009) (Roitbak, 2011). Las extensiones desde el cono o filopodia afectan la navegación del axón (Thompson, 1996), ya que a través de su continua extensión y retracción son la primera parte de la estructura celular en detectar las pistas moleculares (Maskery, 2003), permitiendo la localización de neuronas objetivo. Una vez establecida la conexión, es imposible restablecerla en caso de pérdida de sinapsis, lo que explica la interrupción de la funcionalidad nerviosa en accidentes con trauma severo (Maskery, 2003).

La proyección axonal es afectada por el gradiente de concentración de mensajeros moleculares. Estos mensajeros químicos actúan como atractores y repulsores del axón (Aletti, 2008). El crecimiento dendrítico es un proceso sostenido de extensión y ramificación, posterior a la proyección axonal. En la mayoría de los tipos de célula nerviosa, el crecimiento dendrítico es inicialmente lento con ramificación súbita hasta alcanzar la madurez final (McAllister, 2000). La filopodia se extiende hacia los conos de crecimiento axónicos cercanos haciendo sinapsis rápidamente. Conforme la neurona madura, la filopodia se hace más estática y eventualmente se retrae en la dendrita antes de formar la espina dendrítica, lo que implica que de cierta forma, físicamente atrae el axón para formar las espinas dendríticas características (McAllister, 2000).

Las estructuras producto de la arborización dendrítica no son totalmente estables, en especial en el neocórtex (Johnson & Scanlon, 1992). La modificación de la sinapsis, dependiente de la actividad de la red, es el mecanismo por el cual el sistema adapta nuevos conjuntos de estímulos de entrada siendo esta capacidad conocida como plasticidad sináptica neuronal (Abbott, 2000). El decrecimiento de la actividad aferente constituye un medio para la inhibición y retracción de la arborización dendrítica, mientras que el crecimiento de la actividad aferente, estimula el crecimiento dendrítico siendo este el sustento de la idea del efecto de la experiencia en la afectación dinámica de la forma dendrítica y por ende en la plasticidad de la red (McAllister, 2000).

Así como la morfología sináptica se determina por la disposición espacial de las células nerviosas y las moléculas (Cadherinas) que las adhieren al tejido nervioso, el crecimiento dendrítico está afectado por mensajes moleculares en forma de neurotrofinas (Tepass, 2000). Las neurotrofinas, están constituidas por proteínas como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) entre otras y tienen un fuerte efecto en el crecimiento axonal durante el desarrollo del sistema central y periférico, regulando patrones específicos de arborización dendrítica en el neocórtex (McAllister, 2000) (Tepass, 2000).

1.2.3 Propagación neurítica aleatoria

El mecanismo de señalización mediante mensajeros moleculares que se usa para identificar potenciales neuronas sinápticas y que es empleado en la navegación de los axones, pierde importancia como factor determinante de la interconexión cuando se trata de longitudes menores a 0.7 mm debido a la dificultad de sostener un gradiente estable de los señalizadores bioquímicos en distancias tan cortas (Kaiser, 2009). Para volúmenes pequeños en los que las distancias locales son cortas. Braitenberg y Schuz proponen un enfoque aleatorio que evite los problemas originados en las distribuciones de pistas químicas en distancias demasiado cortas (Braitenberg, 1998).

Kaiser determina que un proceso de proyección neurítica aleatorio imita adecuadamente las distancias promedio observadas en tejido neuronal vivo (Kaiser, 2009). Para ello, se parte de la observación del crecimiento del cono neurítico del que queda bien establecido que la proyección neurítica es aproximadamente recta (Achacoso, 1991) y solo es alterada cuando la filopodia detecta una pista dispersa desde una neurona objetivo vecina o cuando se encuentra un obstáculo al avance directo como en el caso de la presencia de otras neuronas o espacios ocupados por neuritas ya existentes. De esta manera, se favorece la interconexión local sobre la global y se genera competencia por los recursos dendríticos de las neuronas objetivo. Aquellos axones incapaces de alcanzar objetivos locales, continúan avanzando en busca de un identificador molecular proveniente de posibles neuronas objetivo, dependiendo de la disponibilidad de tubulina, difundida desde el soma hasta el cono de crecimiento (Van ooyen, 2001). La limitación

en el crecimiento se manifiesta en la práctica, con una disminución del diámetro neurítico hasta detenerse con diámetros por debajo de 0.5 micrómetros (Bauer R. a., 2012).

1.2.4 Modelo de reacción-difusión como factor de morfogénesis

Los axones identifican las neuronas objetivo por la aparición de las neurotrofinas secretadas por estas (McAllister, 2000), estos señalizadores bioquímicos se difunden a través del tejido circundante (Kaiser, 2009), disminuyendo su concentración a medida que se alejan de la célula. El proceso de difusión de estas sustancias en el medio celular es consistente con algunos de los patrones definidos formalmente por los planteamientos establecidos a partir de los trabajos de Turing (Turing, 1952). Debido a la difusión de los quimio-atradores que identifican a cada tipo de neurona, se aprecia el surgimiento de patrones de interconexión de las proyecciones neuríticas que siguen estas pistas moleculares hacia las neuronas objetivo (Gierer A. , 1987).

La red de neuronas interconectadas no solo es afectada en su morfología por el mecanismo de reacción-difusión de los marcadores entre neuronas, sino también por la competencia entre axones para alcanzar las mismas neuronas objetivo (Bauer R. a., 2012). Los morfógenos descritos determinan la formación de patrones de proyección axónica tal como ocurre en la regeneración de nervios descrita por Podhajsky como un sistema de reacción-difusión, particularmente relacionado con el modelo de Gray-Scott (Podhajsky, 1995).

1.2.5 Modelos de reacción-difusión en morfogénesis de RNB

A partir del estudio de los modelos planteados por Belousov y confirmados por Zhabotinsky, se establece que los sistemas de reacción-difusión deben ser mantenidos fuera de equilibrio para que se produzca la generación de patrones característicos sin violar la segunda ley de la termodinámica. (Bauer R. , 2008) (Gierer A. a., 1972). Turing propuso un conjunto particular de inestabilidades para explicar la ocurrencia de patrones presentes en tejidos vivos como la piel (Turing, 1952). Diversos modelos de comportamiento de reacción-difusión han sido probados desde entonces, particularmente

en interconexión de redes nerviosas y regeneración nerviosa mediante modelos de Gray-Scott (Bauer R. , 2008), Van Der Pol-Fitzhugh-Nagumo en modelación dendrítica (Lefevre, 2010), Schnakenberg, Gierer Meihardt y otros (Gierer A. , 1987) (Tatari, 2011) (Cartwright, 2002).

Los modelos de patrones de crecimiento axonal que siguen un proceso de reacción-difusión han sido observados extensamente en tejidos nerviosos en mamíferos. Este fenómeno se observa en áreas específicas del cerebro caracterizadas por pliegues y conocidas como Sulci y Gyri (al fondo y en la superficie de los pliegues respectivamente) y cuyos patrones de distribución coinciden con los patrones creados a partir de modelos de reacción-difusión de Van Der Pol-Fitzhugh-Nagumo (muy usado en modelación de crecimiento de plantas y de redes de texturas) (Lefevre, 2010).

1.2.6 El modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt

El modelo de reacción-difusión propuesto por Gierer y Meinhardt consiste en un sistema de activador-inhibidor que resulta de mayor utilidad debido a que los patrones generados son similares a aquellos observados en redes neuronales vivas (Bauer R. , 2008) (Gierer A. a., 1972) (Grossberg, 1976), permitiendo además la aparición de áreas densas de interconexión llamadas parches, especialmente característicos del córtex (Bauer R. a., 2012). El sistema se compone de un activador autocatalítico u y un inhibidor v , difundiendo rápidamente. El antagonismo entre ambas sustancias conduce a patrones con concentraciones altas y estables de cada sustancia (Zubler, 2009).

El modelo estudia la solución al conjunto de ecuaciones de estado de la forma (Tatari, 2011) (Garvie, 2010):

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u + \nabla^2 u + f_1(u, v), \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_v + \nabla^2 v + f_2(u, v) \end{cases} \quad (2)$$

Las concentraciones de cada morfógeno están determinadas en las ecuaciones de estado 2, por $u(X, t)$ y $v(X, t)$ en el vector posición $X = (x, y)^T$ en un dominio acotado en

\mathbb{R}^2 . Los valores D_u y D_v son los coeficientes positivos de difusión de cada morfógeno y el operador Laplaciano en dos dimensiones es de la forma:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \quad (3)$$

Las funciones f_1 y f_2 modelan el comportamiento de movilidad de las concentraciones debida a la reacción entre morfógenos (Garvie, 2010). En el modelo reacción-difusión de Gierer-Meinhardt (Gierer A. a., 1972) estas funciones corresponden a la ecuación 4:

$$f_1(u, v) = \frac{ru^2}{v} - \mu u + r, \quad f_2(u, v) = ru^2 - \alpha v \quad (4)$$

Siendo r , μ y α , constantes positivas cuyos valores adecuadamente seleccionados permiten a los morfógenos u y v converger a un patrón de distribución espacial en el que las concentraciones están en equilibrio.

1.2.7 Sinaptogénesis.

En el tejido nervioso vivo, la sinaptogénesis es un proceso complejo y poco conocido en el que intervienen no solo las dendritas y axones sino que es afectado por la glía y las características de los neurotransmisores y quimio-atractores que circulan entre las neuronas participantes (Bauer R. a., 2012) (Ullian, Christopherson, & Barres, 2004). El proceso de sinaptogénesis depende en principio de la plantilla genética del individuo, que determina los tipos de neuronas participantes en la sinapsis así como el tipo de relación sináptica (Kowaliw, 2014). El proceso de sinapsis puede darse entre axón y dendrita (axo-dendrítica), entre dendritas (dendro-dendrítica) y entre axón y cuerpo de la neurona (axo-somática). Las diferentes modalidades de interconexión dependen en general, de la tipología de las neuronas involucradas. Sin embargo la navegación de los axones y dendritas involucran un componente de marcación molecular que define la posición de las neuronas objetivo (Hill, Wang, Riachi, schurnmann, & Markram, 2012). En el caso específico de sinapsis axo-dendrítica la filopodia del axón aproxima el mismo al árbol

dendrítico alcanzando los órganos de la filopodia dendrítica. La espina dendrítica inicia su retracción en el proceso sináptico para configurar la conexión generándose los estímulos electroquímicos que garantizan la supervivencia de la conexión a lo largo del tiempo que se mantenga la sinapsis (Kowaliw, 2014). La sinaptogénesis es un proceso dinámico en el que la interconexión se fortalece o debilita de acuerdo al estado del conjunto de estímulos y la propia morfología de la red. Las espinas dendríticas crecen o se encogen o incluso desaparecen como respuesta a la actividad presináptica y a la experiencia (Hill, Wang, Riachi, schurnmann, & Markram, 2012).

1.2.8 Aprendizaje en redes neuronales biológicas.

Donald Hebb, en 1949, propuso una regla de aprendizaje ampliamente usada en modelos artificiales, demostrada posteriormente a lo largo de la investigación en tejidos biológicos. Hebb establece que la interacción sináptica entre dos neuronas es reforzada con cada disparo en un intervalo reducido de tiempo (Hebb, 1949). Este mecanismo, conocido como potenciación y depresión de largo plazo (LTP y LTD por sus siglas en inglés), suministra bases para la comprensión de los modelos de memoria y aprendizaje en redes neuronales biológicas. La regla de Hebb es un proceso de realimentación positiva, estimulando las respuestas efectivas y debilitando las respuestas inefectivas para disminuir su efecto (Abbott, 2000). La regla Hebb explica la tendencia a la generación de disparos sincrónicos entre las neuronas relacionadas por la misma sinapsis aun en ausencia de entradas (Abbott, 2000) (Fiete, 2004).

Investigaciones hechas sobre tejidos nerviosos vivos confirman el proceso de plasticidad sináptica dependiente del estímulo. La plasticidad sináptica puede ocurrir en presencia de estímulo en LTP mientras que otras formas requieren no solo de estímulo aferente sino de la presencia de despolarización postsináptica y de la propagación de pulsos eléctricos a lo largo de la sinapsis (Fiete, 2004).

En las redes neuronales artificiales, el proceso de aprendizaje supervisado suele consistir en la modificación de los valores de eficacia sináptica al suministrar información de velocidad de cambio y tendencia del error desde la capa de salida hacia las capas anteriores, siendo el mayor representante de esta técnica, el algoritmo de

backpropagation (BP) (Chialvo & Bak, 1999) (Garcia Rosa, 2003) (Fiete, 2004). Aunque el algoritmo BP es ampliamente usado en RNA, ha recibido críticas desde su concepción debido a su falta de plausibilidad desde el punto de vista biológico (Garcia Rosa, 2003) (Fiete, 2004). En los tejidos biológicos, particularmente en el córtex, no hay evidencias de una propagación inversa de los estados de excitación neuronal, siendo la variación en los valores sinápticos el producto de la evaluación de información local únicamente (Garcia Rosa, 2003).

En los mamíferos, los ganglios basales son las estructuras responsables del aprendizaje. La información correlacionada es adquirida a través de estructuras conocidas como matriosomas, ubicadas en el cuerpo estriado, las cuales codifican las acciones en sus diferentes abstracciones, mientras que los estímulos concurrentes de premio y castigo son presentados a través de los estriomas en el mismo cuerpo estriado. En particular los estriomas están conectados a zonas como el área tegmental ventral y a la substantia nigra, estructuras importantes en la producción de señaladores dopaminérgicos presentes en el proceso de aprendizaje (Caligiore, Mirolli, Parisi, & Baldassarre, 2010). A partir del estudio de estas estructuras y su influencia en el aprendizaje, se han propuesto mecanismos conocidos como algoritmos de refuerzo, consistentes en la generación de correlación entre una respuesta del medio y un comportamiento de la red, en los que median sustancias que caracterizan la respuesta del entorno como un premio (con la secreción de dopaminas que afectan la potenciación de largo plazo) o como un castigo, representado en la ausencia de dopamina e incremento de la presencia de otros neurotransmisores (particularmente serotonina) para generar depresión de largo plazo (Mazzoni, Andersen, & Jordan, 1991) (Caligiore, Mirolli, Parisi, & Baldassarre, 2010) (Fiete, 2004).

1.2.9 Aprendizaje por refuerzo en RNA

En el aprendizaje por refuerzo, el medio ambiente o problema de aprendizaje, entrega una señal de información al tejido para indicar si la salida es la esperada. Desde el punto de vista biológico, esta información consiste en premiar el conjunto de neuronas que participan en la decisión mediante la difusión de dopaminas o en la disminución o supresión de estos compuestos a manera de castigo (Barto, Sutton, Anderson, & W.,

1983) (Chialvo & Bak, 1999) (Fiete, 2004). Los algoritmos de aprendizaje por refuerzo emplean este enfoque para generar plasticidad a partir de reglas de aprendizaje locales no retro-propagadas. Estos modelos de aprendizaje son conocidos como algoritmos Actor-crítico, en el que la red opera como actor de la decisión mientras que el medio ambiente hace las veces de crítico generando información relacionada con el éxito de la decisión o su fracaso (Mazzoni, Andersen, & Jordan, 1991) (Fiete, 2004).

El problema de esta estrategia radica en generar información local que le permita al algoritmo escoger los valores de eficacia sináptica basados en el estado de la salida general de la red, tal como lo hace el algoritmo BP. La solución consiste en emplear modelos probabilísticos que generen un criterio de variación de los pesos sinápticos en las entradas de cada una de las neuronas. El método más extendido para realizar estas valoraciones, aplica la teoría de la decisión de Markov para calcular los estados probables de cada neurona de acuerdo a su comportamiento a lo largo del tiempo (Szepesvári, 2010). La forma general de la regla de aprendizaje corresponde a formas modificadas de las soluciones propuestas por Barto et al y estudiadas por Mazzoni y otros y que corresponde a ecuaciones de la forma presentada en la ecuación 5 (Barto, Sutton, Anderson, & W., 1983) (Mazzoni, Andersen, & Jordan, 1991).

$$\Delta w_{i,j} = pr(x_i - p_i)x_j + \delta\rho(1 - r)(1 - x_i - p_i)x_j \quad (5)$$

La regla de aprendizaje propuesta en la ecuación 5, incorpora información del desempeño de toda la red frente al problema propuesto por el entorno mediante el valor de r , que corresponde al promedio de las salidas de la red como se aprecia en la ecuación 6.

$$r = 1 - \left\{ \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K |x_k^* - x_k| \right\}^{\frac{1}{n}} \quad (6)$$

La variable r es un indicador del comportamiento de cada una de las salidas de la red x_k frente a las salidas esperadas x_k^* y representa el nivel de castigo que el medio aplica a la red. En el modelo propuesto en la ecuación 5, los autores correlacionan recompensa y

castigo calculando el valor de la recompensa como el producto de la salida x_i de la i -ésima neurona afectada por la probabilidad de disparo p_i de la misma neurona teniendo en cuenta el efecto de la entrada presináptica x_j .

Esta aproximación aunque ruidosa en el proceso de aprendizaje, resulta tan eficiente en tiempo y resultados como el modelo de backpropagation (Mazzoni, Andersen, & Jordan, 1991).

2. Implementación

En este capítulo se presenta la propuesta de implementación de las estrategias observadas en las redes neuronales biológicas con el objeto de estudiar el efecto de las mismas en el proceso de generación de arquitectura de una red neuronal artificial.

2.1 Modelo de reacción-difusión de marcadores moleculares.

El modelo de reacción-difusión propuesto por Gierer-Meinhardt tiene gran importancia en los trabajos desarrollados sobre la distribución de marcadores moleculares en tejidos nerviosos debido a la gran similitud entre los patrones generados por el modelo y los observados en tejido vivo (Bauer R. a., 2012).

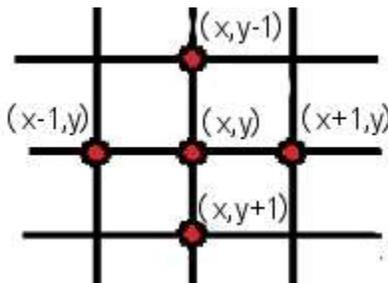


Figura 3: Estencil de 5 puntos para cálculo de diferencias finitas.

El método más simple para discretizar el Laplaciano que compone la definición de la ecuación de reacción-difusión, consiste en aplicar el método de las diferencias finitas (Tatari, 2011) (Douglas, 1982) (Kim, 2007). El método propone emplear un espacio distribuido en forma de rejilla regular en la que cada punto contiene algún grado de concentración, se define una distribución de valores discretos basándose en las concentraciones de los puntos vecinos para cada punto a evaluar. Esta discretización puede ser obtenida de manera simple mediante series de Taylor.

Este proceso se hace mediante la aplicación de un estencil de cinco puntos (presentado en la figura 3, con el objeto de calcular un valor en cada punto de concentración (x, y) . En primer lugar la función de concentración $f(x, y)$ es evaluada en cada uno de los puntos vecinos al punto de cálculo de la concentración, tal como se plantea en la ecuación 7.

$$\nabla^2 f(x, y) = \frac{f(x + 1, y) + f(x - 1, y) + f(x, y - 1) + f(x, y + 1) - 4f(x, y)}{h^2} \quad (7)$$

En esta ecuación, h es la distancia entre cada punto cercano y el punto que se está calculando.

El método de las diferencias finitas calcula el valor del Laplaciano pero las ecuaciones relacionadas con el tiempo requieren ser calculadas usando la definición de derivada empleada en el método directo de Euler como método de integración (llamado solver). En el caso de una rejilla de dos dimensiones como la usada en el método de diferencias finitas, la ecuación de Euler se presenta como la ecuación 8.

$$f_{x,y}(t + \Delta t) = f_{x,y}(t) + \frac{D\Delta t}{\Delta h} f_{x-1,y}(t) + f_{x-1,y}(t) + f_{x,y-1}(t) + f_{x,y+1}(t) - 4f_{x,y}(t) \quad (8)$$

La principal desventaja del método directo de Euler como esta propuesto consiste en que los incrementos de Δt deben ser pequeños ($\frac{D\Delta t}{\Delta h} < 0.25$) para mantener la estabilidad, haciendo muy lenta la simulación cuando el espacio de análisis es grande. Una alternativa para emplear intervalos más grandes y aumentar la velocidad de la simulación consiste en usar la variante Dufort-Frankel en la que se aplica la diferencia central teniendo en cuenta tanto la variación en el espacio como en el tiempo. De esta forma, el próximo paso en el cálculo de la concentración no depende directamente del paso anterior.

La ecuación de diferencias puede presentarse como:

$$f_{x,y}(t + \Delta t) - f_{x,y}(t - \Delta t) = \frac{D\Delta t}{\Delta h} (f_{x,y}(t) + f_{x-1,y}(t) + f_{x+1,y}(t) + f_{x,y-1}(t) + f_{x,y+1}(t) - 4f_{x,y}(t)) \quad (9)$$

Para compensar las inestabilidades originadas en la intervención en tiempo y espacio, se reemplaza al lado derecho de la ecuación cada instancia del punto calculado por el promedio de los pasos anterior y siguiente:

$$f_{x,y}(t) = \frac{f_{x,y}(t + \Delta t) + f_{x,y}(t - \Delta t)}{2} \quad (10)$$

La figura 5 muestra el comportamiento de un sistema de reacción-difusión en el que tanto el activador como el inhibidor están distribuidos en concentraciones aleatorias en una matriz de 400x400 puntos. La tasa de reacción y la de difusión son iguales en esta simulación (0.5). Se aprecia la generación de patrones de activador (en color oscuro) con tendencia a la estabilidad a lo largo del tiempo. Las condiciones de velocidad de reacción y de difusión, así como los valores iniciales de cada sustancia determinan la estabilidad de los patrones generados o la inexistencia de los mismos.

2.2 Ramificación neurítica condicionada por la concentración de mensajeros

En el proceso de sinaptogénesis, el axón avanza a través del tejido nervioso de manera aproximadamente lineal y se curva a medida que detecta mayores concentraciones de pistas moleculares secretadas por las neuronas objetivo (Gierer A. , 1987). La prolongación neurítica ocurre generando un costo en el diámetro del axón y en los niveles de tubulina difundida desde el soma (Bauer R. a., 2012). Sin embargo, a lo largo de la proyección, ocurren ramificaciones donde las concentraciones de mensajeros sobrepasan valores umbrales (Gierer A. , 1987). Una proyección tiende a realizar curvas pronunciadas al encontrar mayores concentraciones de pistas cercanas a las neuronas objetivo, una vez alcanzado el punto de mayor concentración, la curvatura se hace

mucho menos pronunciada dando paso a una aproximación más cercana a la línea recta en la cercanía de la sinapsis (Bauer R. , 2008) (Gierer A. , 1987).

Las neuritas no solo aumentan su elongación sino que se ramifican como resultado de la bifurcación del cono de crecimiento o de ramificaciones intersticiales ocurridas a lo largo del cuerpo de la neurita (Graham, 2006). La bifurcación neurítica puede o no ocurrir y no siempre toda ramificación alcanza un objetivo sináptico, para Gierer (Gierer A. , 1987) la ramificación se produce cuando la guía molecular ya no es detectada delante de la neurita. En tal caso se produce una excitación en la parte trasera del cono que dispara la proyección de una ramificación del cono de crecimiento.

2.3 Reglas de propagación de los axones

La propagación inicial se hace a partir de la coordenada de origen de cada neurona en forma radial siguiendo un camino aleatorio primordialmente recto (Kaiser, 2009). El algoritmo de proyección de cada aferencia analiza los valores de concentración del activador presentes frente a la punta del axón. El axón se proyecta con 0 grados de desviación del frente de proyección si el gradiente de concentración del activador leído en el radio de detección alrededor de la cabeza de la neurita es menor al valor umbral. Para simular pequeñas variaciones en la ruta de propagación, se introduce una desviación aleatoria de la línea recta frontal dentro de un ángulo estrecho en el frente de propagación (figura 4).

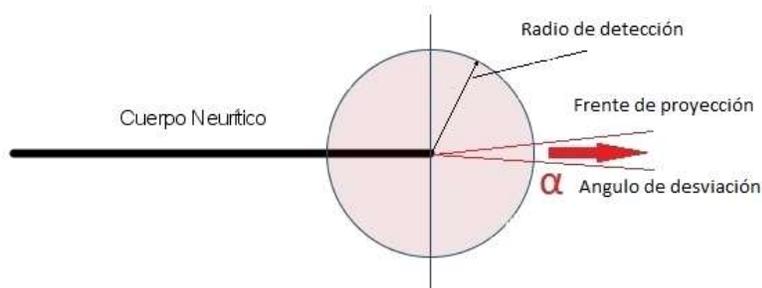


Figura 4: Regla de propagación frontal

Cuando el mecanismo de detección perciba un gradiente de concentración superior al umbral de bifurcación, se produce una desviación en ángulo positivo o negativo respecto a la línea de propagación frontal como se muestra en la figura 5. La desviación del frente de propagación está gobernada por la cantidad de activador presente en la detección. El ángulo de desviación es menor conforme el valor del gradiente sea más cercano al umbral de proyección recta y por tanto será mayor conforme el valor de la variación de la concentración se aproxime al umbral de bifurcación.

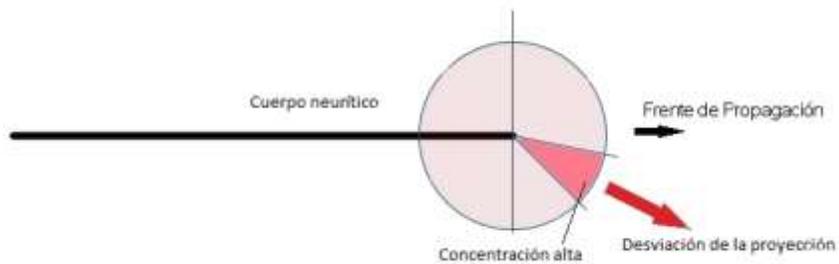


Figura 5: Regla de desviación por concentración en el frente de propagación.

La bifurcación se produce cuando se detecta un gradiente de concentración alto a noventa grados del camino de proyección de la aferencia, se incorpora un mecanismo aleatorio para determinar si ocurre una bifurcación o solo se produce un cambio de ángulo en el frente de propagación del axón (Gierer A. , 1987).

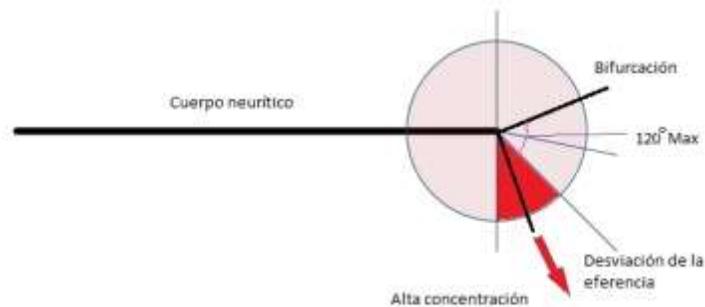


Figura 6: Regla de bifurcación de la neurita.

La probabilidad de bifurcación aumenta de acuerdo al valor del gradiente detectado y según el ángulo de la posición de la variación de concentración con relación al frente directo de propagación de la neurita como se aprecia en la figura 6. El frente de

propagación de la bifurcación tiene un ángulo no mayor a 120 grados con respecto al frente de propagación de la neurita desviada tal como lo propone Murray para distribuciones volumétricas eficientes (Murray, 1926). El ángulo de desviación es afectado por un valor aleatorio aumentando la probabilidad de seguir el mayor gradiente de concentración en el frente de la proyección.

La proyección de la neurita afecta el diámetro de la misma, generando una estructura cónica (cono de crecimiento) y su elongación máxima está determinada por un diámetro mínimo de propagación. La pérdida de diámetro oscila entre valores inferiores al uno por ciento (1%) y el diez por ciento (10%) según se produzca una proyección frontal o algún tipo de bifurcación (Bauer R. a., 2012).

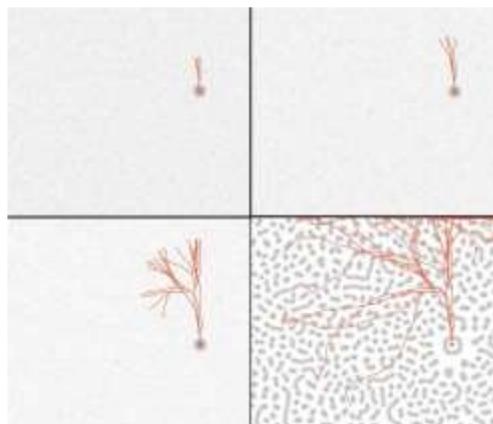


Figura 7: Patrón de arborización dendrítica siguiendo reglas de proyección aleatoria.

La figura 7 muestra la propagación del axón siguiendo el conjunto de reglas anteriormente expuestas. La concentración de señalizador en esta imagen, está determinada por el modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt. Las tonalidades de gris indican la concentración de activador presente en cada punto de la matriz de valores, en rojo se aprecia la proyección del axón. La arborización se produce a partir de cambios rápidos de concentración a 90 grados del frente de propagación. En condiciones de variación de concentración bajas en las que se produce propagación frontal, existe la posibilidad de bifurcaciones con probabilidad inferior a 0.1%.

2.4 Sinaptogénesis

La proyección del árbol dendrítico para recibir los axones pre-sinápticos eleva la complejidad y el tiempo de la simulación, limitando el número de neuronas, de ramificaciones axónicas y de espacios dendríticos que pueden ser considerados simultáneamente. De acuerdo a lo anterior y con el fin de simplificar la simulación, el modelo propuesto no proyecta aferencias dendríticas para realizar las sinapsis, sino que realiza el procedimiento mediante una regla de cercanía entre el extremo de propagación axónica y la posición del soma de cada neurona objetivo. Para cada neurona simulada, el radio de secreción inicial del señalizador es de diez (10) puntos de la cuadrícula de simulación. La medición de proximidad se realiza empleando el mecanismo de distancia Manhattan, por ser un procedimiento mejor adaptado a la matriz de simulación y de mayor velocidad de cálculo que otras técnicas computacionalmente más costosas como la distancia euclidiana.

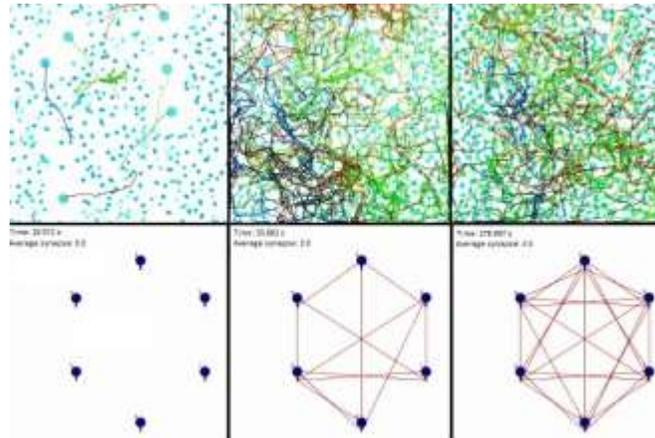


Figura 8: Interconexión progresiva para una población de 6 neuronas.

En la figura 8, se aprecia la evolución del proceso de interconexión completa de una red de seis (6) neuronas. La elongación solo es permitida después de los primeros diez (10) a quince (15) segundos para generar los conjuntos de patrones de manchas característicos del modelo Gierer-meinhardt estimulando la proyección de bifurcaciones y atenuando el efecto de la aferencia aleatoria. Las primeras elongaciones exploratorias de los axones se producen cerca del 12% del tiempo total de interconexión. El número medio de sinapsis cercano al cien por ciento, se produce tras haber transcurrido

alrededor del cincuenta por ciento del tiempo, haciéndose progresivamente lento en promedio.

2.5 Reglas de aprendizaje mediante premio y castigo

Los algoritmos de aprendizaje basados en la regla de Hebb mantienen su vigencia en la actualidad, dada su capacidad de evaluación local del estado de excitación neuronal sin perder la dependencia de los estados de las demás neuronas en la red (Fiete, 2004). Al igual que en las redes convencionales feed-forward, el proceso de aprendizaje propuesto se compone de una etapa de cálculo de valor de salida, una evaluación del estado de la salida frente al estado esperado y un proceso de recálculo de los pesos sinápticos de cada una de las neuronas. Cada neurona emplea una función de evaluación sigmoidea determinada por la ecuación 11:

$$\frac{1}{1 + e^{-\beta x}} \quad (11)$$

Esta clase de funciones sigmoideas son características de las redes neuronales tipo perceptrón multicapa (MLP) convencionales en el que la salida es caracterizada por el comportamiento de la ponderación del conjunto de entradas x como se observa en la ecuación 12.

$$x = \sum_{i=0}^n x_i * w_i \quad (12)$$

La ecuación 12 presenta el cálculo del valor ponderado de las entradas x_i de cada neurona reforzadas o debilitadas por su correspondiente valor de eficacia sináptica w_i .

La regla convencional de aprendizaje de un perceptrón está establecida como el resultado de la evaluación del error como diferencia entre el estado actual de la neurona y el resultado esperado tal como se aprecia en la ecuación 13.

$$\Delta w_{i,j} = \alpha (\epsilon - x_i) x_j \quad (13)$$

Siendo $\Delta w_{i,j}$, el valor de variación del peso de la sinapsis entre la neurona presináptica j y la i -ésima neurona. α Corresponde a una constante de aprendizaje del modelo, ϵ el resultado esperado, x_i el valor obtenido en la salida y x_j el valor en la entrada presináptica correspondiente.

Dado que el algoritmo de entrenamiento de backpropagation no es plausible desde el punto de vista biológico, Chialvo y Bak presentan un mecanismo de entrenamiento basado en el método de aprendizaje conocido como Actor-Crítico, en el cual, el cálculo de pesos emplea un modelo de Markov para calcular una probabilidad de disparo de la neurona, dada una secuencia histórica de disparos neuronales (Chialvo & Bak, 1999).

Chialvo y Bak penalizan aquellas neuronas que intervienen en una decisión errónea de la red. Este proceso está relacionado con la propagación de dopamina y otros neurotransmisores, afectando la variación de las eficacias sinápticas en el tejido (Chialvo & Bak, 1999).

Se propone representar este proceso mediante la secuencia:

- Calcular el error de la salida con respecto a la salida esperada
- Calcular la distancia entre la neurona que procesa y sus neuronas presinápticas.
- Calcular la atenuación del valor de error como función dependiente de la distancia recorrida por el axón presináptico.
- Calcular los pesos de las neuronas interconectadas relacionadas con la salida.

Este mecanismo de evaluación y cálculo de pesos corresponde a la dispersión de dopamina afectando la variación del cada peso sináptico dependiendo de la distancia recorrida por los axones.

La segunda regla de aprendizaje aplicada a la misma morfología, aplica la ecuación 13 para calcular de la variación del peso sináptico siempre que el error resulte menor que un umbral específico. Si el error supera el umbral, se genera un nuevo conjunto de pesos sinápticos con el objeto de llevar la neurona a otro espacio potencialmente explotable. El umbral define dos estados básicos de toda la red:

- Premio: Toda la red calcula la variación de los pesos sinápticos mediante una la estrategia establecida en la ecuación 13. Este proceso corresponde a un estado de explotación de la solución particular encontrada.
- Castigo: Toda la red elige un nuevo conjunto de pesos sinápticos aleatoriamente permitiendo que un nuevo espacio de pesos sinápticos sea explorado.

3. Resultados

El conjunto de experimentos con el modelo presentado se realizó empleando como soporte de hardware un sistema con procesador Intel I5 de primera generación con 6 GB de memoria RAM y tarjeta gráfica Nvidia GeForce GT435. El espacio de propagación axonal corresponde a una estructura bidimensional no cerrada con una resolución de 400x400 puntos. La difusión de los marcadores a través de la sustancia antagónica se calcula cada diez milisegundos, el software obtiene los valores de concentración del marcador para todo el espacio bidimensional y procede a estudiar las reglas de propagación de acuerdo al algoritmo establecido. Se propagan las neuritas y se verifican las posibles sinapsis, se aplica el algoritmo de cálculo de pesos sinápticos para cada neurona presente teniendo en cuenta el valor de castigo propagado para toda la red. El proceso completo se repite continuamente permitiendo la elongación axónica hasta agotar la tubulina disponible.

Inicialmente, se estudia el comportamiento de la morfogénesis debida a la propagación neurítica mediante reglas aleatorias aplicada a distintas poblaciones de neuronas. Posteriormente, se hace el estudio introduciendo los efectos en la propagación neurítica debidos a la difusión de un marcador molecular en las mismas poblaciones de neuronas, se contrastan los resultados de estos experimentos con el fin de determinar la influencia del proceso de reacción difusión y la generación de patrones en el proceso de morfogénesis de la red. Se seleccionan poblaciones de prueba de seis (6), diez (10), cincuenta (50) y cien (100) neuronas, con el objeto de estudiar el efecto de la densidad neuronal en el proceso de morfogénesis. En todos los experimentos presentados, se usa el número promedio de sinapsis como indicador del grado de interconexión neuronal para evaluar el grado de morfogénesis de la red. La condición de terminación de cada experimento se establece en el cincuenta por ciento (50%) del número de sinapsis posible.

3.1 Morfogénesis como resultado de la propagación aleatoria

La figura 9, ilustra la respuesta del modelo tras veinte experimentos de simulación para cada una de las cuatro (4) poblaciones previstas. En este caso el mecanismo de navegación que orienta a cada axón consiste en la aplicación de las reglas de propagación frontal definidas en apartados anteriores sin presencia de identificadores secretados por las neuronas.

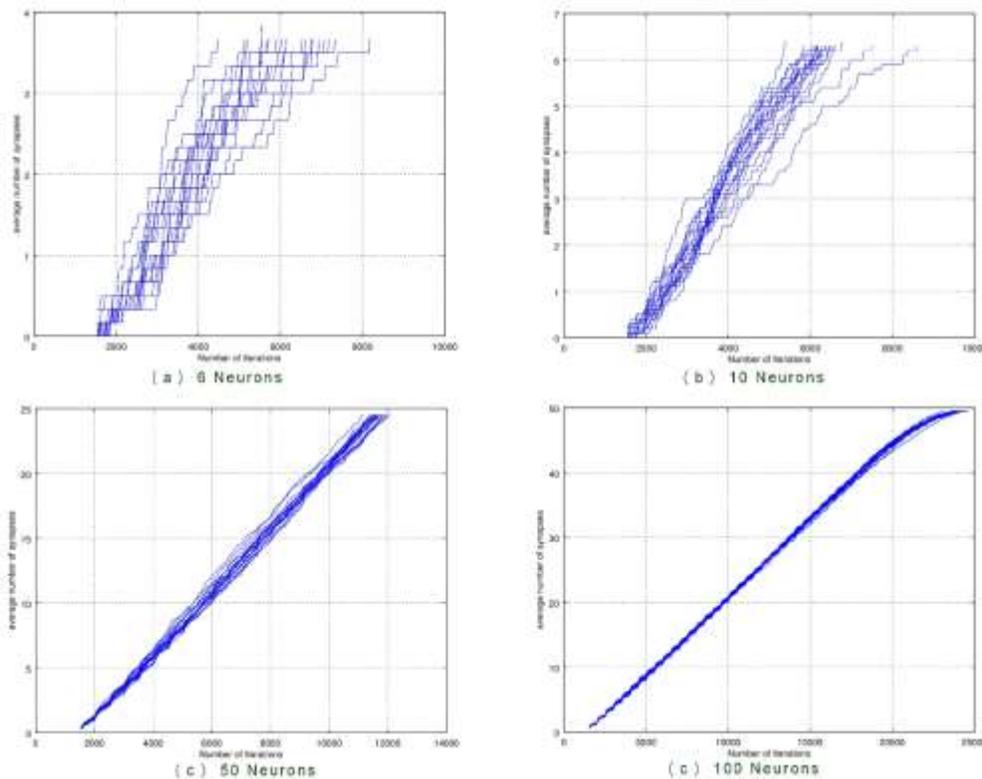


Figura 9: Promedio de interconexiones a lo largo del tiempo para cuatro poblaciones de neuronas, empleando únicamente propagación aleatoria frontal.

Este tipo de exploración aleatoria toma grandes tiempos de interconexión. Particularmente las poblaciones mayores (cincuenta y cien neuronas), presentan tiempos notoriamente largos para alcanzar la condición de detención del proceso como se puede apreciar en la figura 9. En poblaciones más bajas, el tiempo de interconexión es proporcionalmente más largo principalmente debido a la baja densidad de neuronas. En este caso, los axones deben atravesar grandes espacios con densidades de marcadores moleculares con poca variación, favoreciendo la propagación frontal con bajo grado de desviación o de bifurcación de la neurita. La propagación más o menos recta redundante en proyección de axones hasta alcanzar estos alcanzan el diámetro mínimo debido a bajos

valores de tubulina, lo que conduce a la eliminación de la ramificación debido a falta de material de proyección.

Claramente este tipo de propagación no es la causa principal de morfogénesis en tejidos biológicos, pues con los elevados números de neuronas observados en tejidos vivos el proceso de interconexión es excesivamente largo impidiendo números significativos de sinapsis en periodos de tiempo relativamente cortos.

3.2 Morfogénesis dirigida por reacción-difusión.

Los diagramas presentados en la figura 10, muestran la respuesta del mismo conjunto de poblaciones de neuronas interconectadas empleando la estrategia de propagación aleatoria en combinación con la detección y seguimiento del patrón de marcador molecular difundido mediante el modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt.

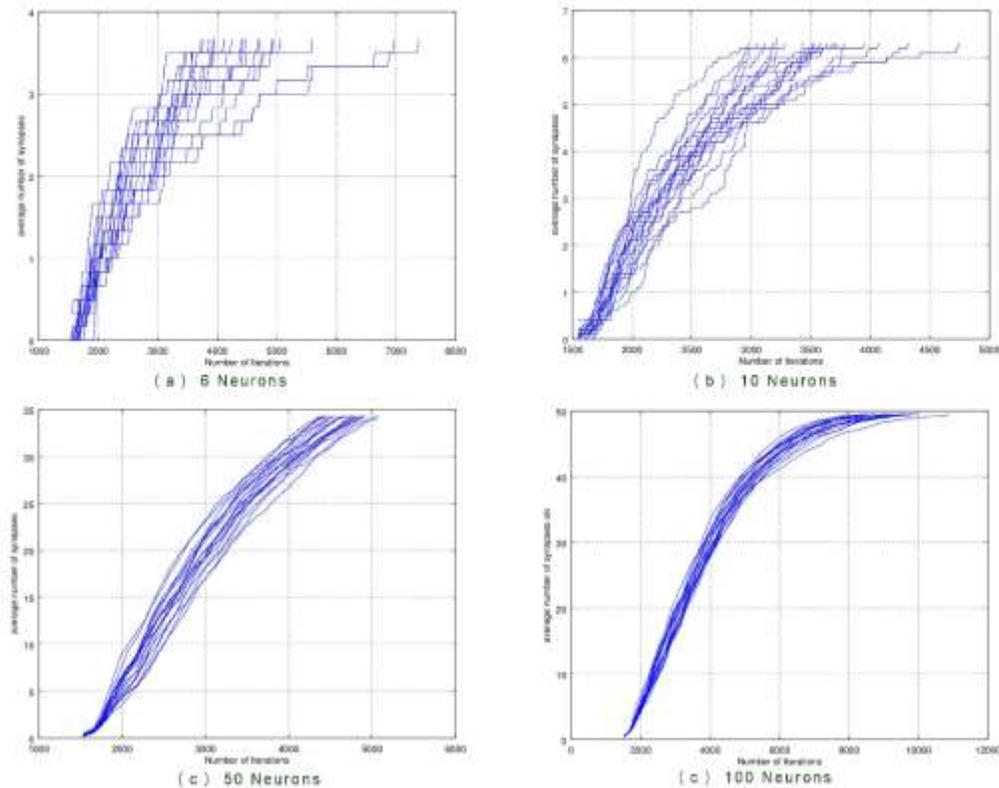


Figura 10: Promedio de interconexiones a lo largo del tiempo para cuatro poblaciones de neuronas, empleando difusión de marcadores moleculares y propagación aleatoria frontal.

Al agregar la estrategia de seguimiento de densidad del marcador molecular, el tiempo de interconexión disminuye significativamente (cerca de la mitad de las iteraciones promedio obtenidas con el uso de navegación aleatoria). Los patrones de propagación

de los axones son consistentes con los observados en tejido vivo, generando parches de axones en los espacios en los que el marcador se difunde en mayores densidades.

3.3 Aprendizaje basado en recompensa y castigo

Tal como se expone en un apartado anterior, el proceso de aprendizaje de la red progresivamente interconectada, emplea un modelo Hebbiano de entrenamiento aplicado a neuronas modeladas de acuerdo a la estructura de entrada ponderada y evaluador sigmoideo. El algoritmo de aprendizaje supervisado calcula las variaciones de los pesos sinápticos utilizando como guía la distancia entre la salida esperada y la obtenida. Se declara un umbral que establece la frontera de aplicación de castigo o estímulo.

Se presentan tres problemas de estudio con entradas y salidas descritos en la tabla 3-1, para las funciones lógicas AND, OR y XOR aplicadas a entradas binarias (0 y 1) en una red simple de tres neuronas tipo feed-forward con función de respuesta sigmoidea.

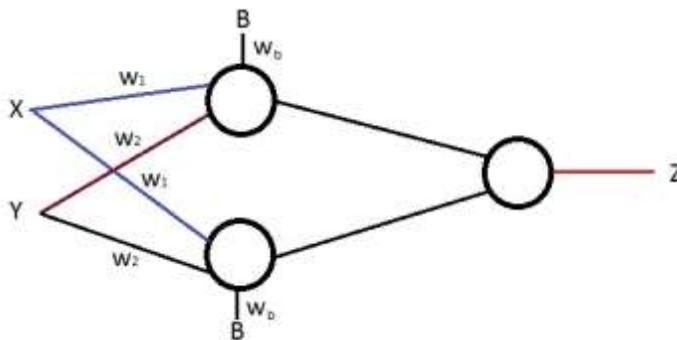


Figura 11: Red usada para estudiar el comportamiento del algoritmo de aprendizaje

X	Y	Z = X and Y	Z = X or Y	Z = X xor Y
0	0	0	0	0
0	1	0	1	1
1	0	0	1	1
1	1	1	1	0

Tabla 3- 1: Valores de entrenamiento supervisado de la red de prueba

Cada problema se presenta a la red en diez (10) experimentos para hallar un promedio de error que permita analizar el desempeño del algoritmo. Para cada problema se aplican mil iteraciones en cada experimento. El conjunto de pesos sinápticos se define de manera aleatoria con valores iniciales en el intervalo -1 a 1.

3.3.1 Regla simple de propagación del error modulado por la longitud del axón.

Se aplica una regla de cálculo de pesos sinápticos en función de la distancia recorrida por el axón presináptico. El error se calcula usando la ecuación (14)

$$\Delta w_{i,j} = \alpha (\epsilon - x_i)x_j \quad (14)$$

Con una constante de aprendizaje $\alpha = 0.01$.

Por cada iteración, el algoritmo calcula el error con respecto a la salida esperada para cada patrón de entradas. El valor de error se atenúa por una cantidad correspondiente a la distancia recorrida por el axón (la distancia corresponde al número de segmentos requeridos para trazar el camino del axón siguiendo las reglas de morfogénesis especificadas en el apartado correspondiente. La respuesta para las funciones AND y OR se presentan en la figura 12.

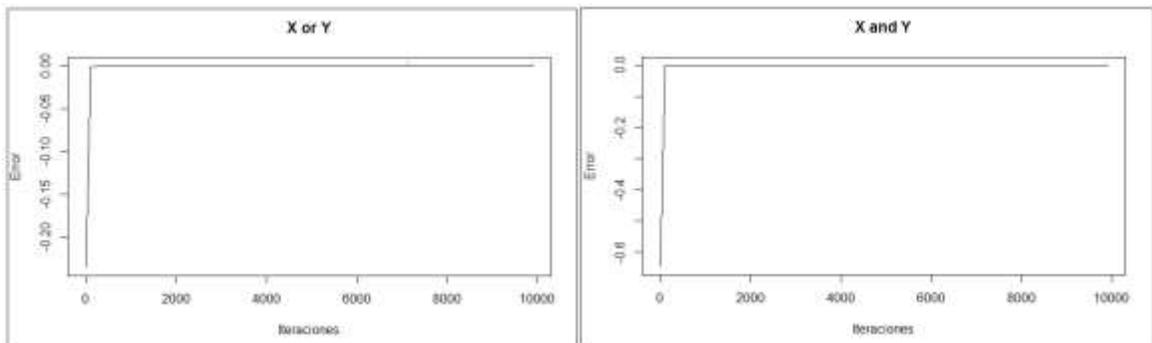


Figura 12: Comportamiento de las funciones OR y AND atenuando el error según la longitud del axón.

El mecanismo aplicado es incapaz de generar una solución de pesos para la función XOR, limitándose a presentar respuestas oscilando alrededor de valores medios de salida (aproximadamente 0.5).

3.3.2 Regla de aprendizaje local aleatoria

El método de entrenamiento presentado se asemeja más al proceso de estímulo Hebbiano aunque el mecanismo de cálculo de los pesos sinápticos de la red no permite explorar espacios de búsqueda suficientemente grandes para generar una solución para la función lógica XOR. El efecto de los neurotransmisores como dopamina o serotonina, constituye por sí mismo un estímulo que actúa como modulador del proceso de aprendizaje (Chialvo & Bak, 1999) (Fiete, 2004) y puede constituirse en un método para alterar las eficacias sinápticas de manera que sus valores permitan explorar un espacio de soluciones mayor. El algoritmo propuesto genera el conjunto de valores iniciales y calcula el valor de salida ante cada uno de los patrones de entrada. El efecto del

neurotransmisor depresor se simula simplemente generando un nuevo conjunto de pesos cada vez que el valor de salida supera un umbral de error.

La figura 13 presenta el comportamiento del error promedio en la salida de la red después de presentarse cada patrón de entrada. Se aprecian pocas oscilaciones significativas a pesar de que los valores de los pesos sinápticos cambian aleatoriamente cuando la red es sometida a castigo al superar el umbral de premio/castigo.

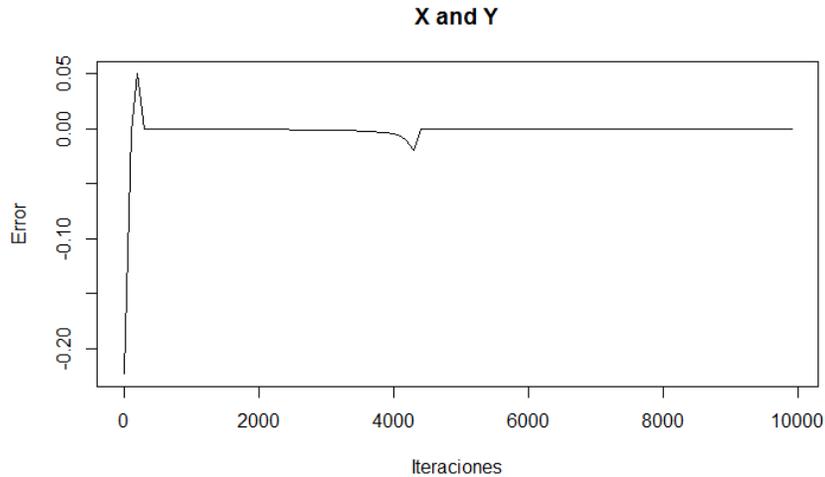


Figura 13: Error promedio de salida para el problema X and Y.

La función OR con dos entradas tiende a converger de manera rápida en todos los experimentos. El comportamiento de la red balanceando los pesos de las tres neuronas se aprecia en la figura 14. La salida se aproxima muy rápidamente a la esperada con muy pocas oscilaciones.

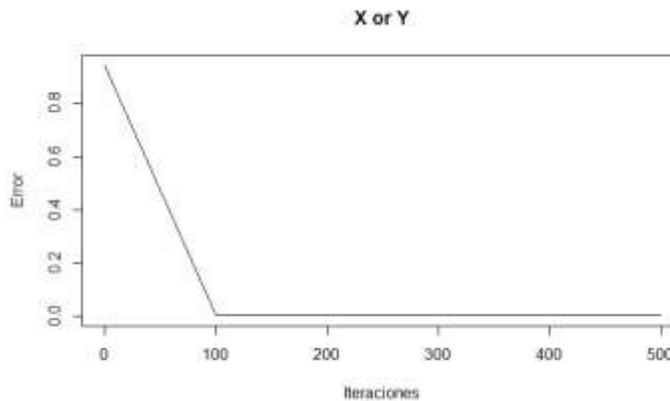


Figura 14: Error promedio de la salida para la función OR

Por su parte, los experimentos de entrenamiento de la red propuesta empleando el conjunto de patrones de entrada y salida de la función lógica XOR, reportan mayores fluctuaciones del error promedio durante un cuarto del número de iteraciones de entrenamiento como muestra la figura 15.

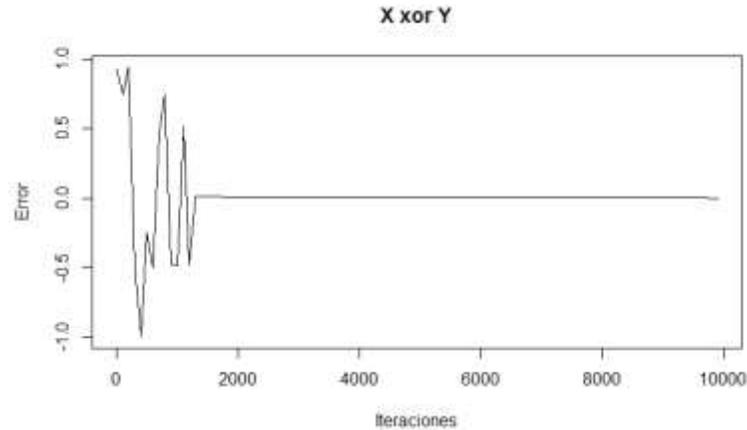


Figura 15: Error promedio en la respuesta de la red al aplicarle la función XOR.

Variaciones del mismo procedimiento con valores de eficacia sináptica iniciales dentro de rangos mayores no produjeron efectos significativos en el comportamiento del error promedio de la respuesta de la red para los cuatro patrones de cada problema.

3.3.3 Integración del modelo de morfogénesis con el algoritmo de aprendizaje

Como paso final del modelo propuesto en el presente trabajo, se agregan los mecanismos de entrenamiento supervisado presentados al modelo de morfogénesis propuesto. La combinación de arquitectura y algoritmo de aprendizaje permite estudiar el efecto que la arquitectura tiene en el comportamiento del cálculo de los pesos sinápticos adecuados.

La secuencia de propagación y entrenamiento aplicada consiste en:

Iniciar el valor de concentración del difusor (neurotrofinas).

Para cada neurona:

Generar una posición aleatoria válida.

Configurar el valor de tubulina inicial.

Asignar a la matriz de concentración el valor inicial de señalizador (cadherinas) en un área circular de radio 5 μm

Generar identificador de tipo de neurona (entrada, proceso, salida)

Ciclo indefinido:

Aplicar el modelo Gierer-Meinhardt en cada punto de la matriz

Para cada neurona:

Para cada bifurcación existente:

Calcular la distancia Manhattan a todas las neuronas.

Identificar posibles sinapsis.

Aplicar las reglas de propagación locales.

Almacenar la posición del segmento de axón creado.

Para cada patrón de aprendizaje:

Presentar el patrón

Evaluar la salida.

Si el error es menor del umbral de castigo:

Corregir los pesos sinápticos mediante la regla de perceptrón.

Sino

Generar un conjunto completo de pesos sinápticos.

Fin de ciclo.

Como función de entrenamiento se emplea el conjunto de patrones de la función lógica XOR presentados en la tabla 3-1. Los experimentos se realizan sobre poblaciones de 3, 6, 10 y 50 neuronas con una intensidad de 10 pruebas por población con posiciones iniciales elegidas aleatoriamente en un espacio de 400x400 puntos. Se estudia el número de iteraciones requeridas para alcanzar las salidas para cada uno de los patrones de entrada utilizando el mismo juego de pesos sinápticos.

La tabla 3-2, ilustra los resultados obtenidos. Como se observa, la mejor respuesta corresponde a la arquitectura con tres neuronas, en el caso de la población de seis neuronas, solo un porcentaje bajo logra desarrollar un conjunto de valores que garantice la respuesta a todos los patrones. En los casos observados se determinó que las neuronas de entrada lograron conectarse directamente a la neurona de salida aun en presencia de sinapsis de otras neuronas de proceso conectadas a las entradas indirectamente. Para cada población se realizan 20 experimentos con configuraciones iniciales aleatoriamente distribuidas. Las redes con diez y cincuenta neuronas no convergieron a una respuesta estable en ninguno de los experimentos y se abandonó cada experimento de manera automática cuando el número de iteraciones sobrepaso el valor de doscientos cincuenta mil (250.000) conteos.

Tabla 3- 2: Comportamiento del modelo entrenado con la función lógica XOR.

Población	Numero promedio de iteraciones	Porcentaje de pruebas exitosas
3	15882.6	100%
6	77820	20%
10	Desconocido	0%
50	Desconocido	0%

La figura 16 ilustra el comportamiento del número de sinapsis promedio conforme la red se interconecta, los saltos abruptos obedecen a que el número de dendritas es necesariamente entero y pequeño (las entradas pueden ser afectadas por sinapsis con la salida y el modelo converge a una solución de aprendizaje de los patrones cuando ambas neuronas de entrada alcanzan la interconexión con la salida).

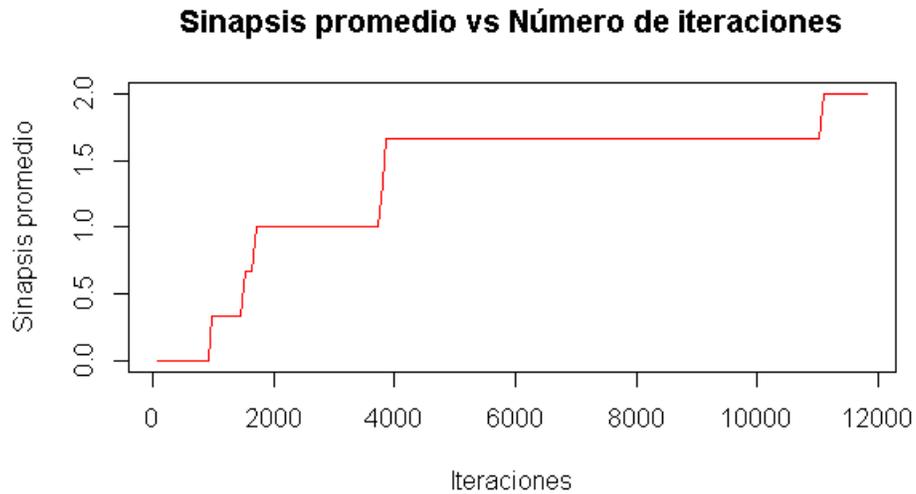


Figura 16 comportamiento del número promedio de sinapsis para una red de tres neuronas.

El mecanismo de entrenamiento solo logra converger los valores de salida cuando los axones de ambas neuronas de entrada se han conectado a las entradas de la neurona de salida como se aprecia en la figura 17.

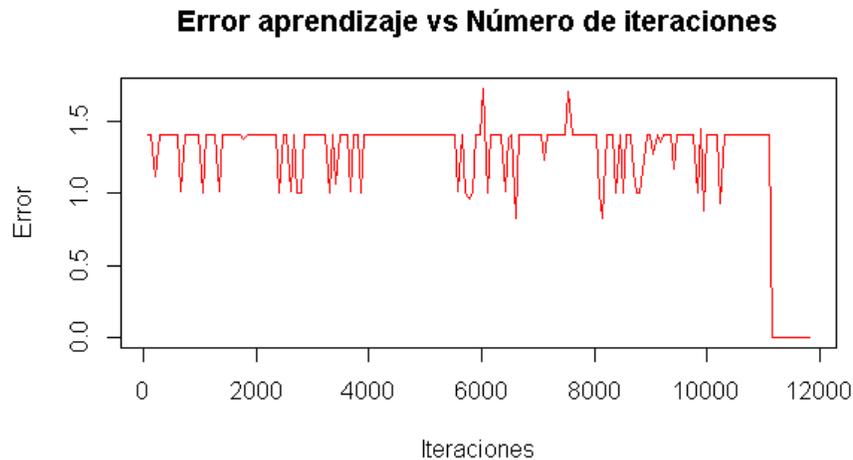


Figura 17 Convergencia del entrenamiento de una red de tres neuronas.

Al observar las figuras 16 y 17 se aprecia que los pesos sinápticos se estabilizan junto con las salidas deseadas cuando ambas neuronas de entrada logran la sinapsis con la neurona de salida antes de alcanzar la iteración número 12000.

A medida que el número de neuronas participantes, aunque la cantidad promedio de sinapsis crece, los caminos sinápticos entre las entradas y la neurona de salida no se logran en la mayoría de los casos. La figura 18 presenta un caso de sinapsis y entrenamiento exitoso dentro del 20% de intentos para configuraciones de seis (6) neuronas con dos unidades de entrada y una de salida. Las tres neuronas restantes pueden o no participar como procesadores intermedios.

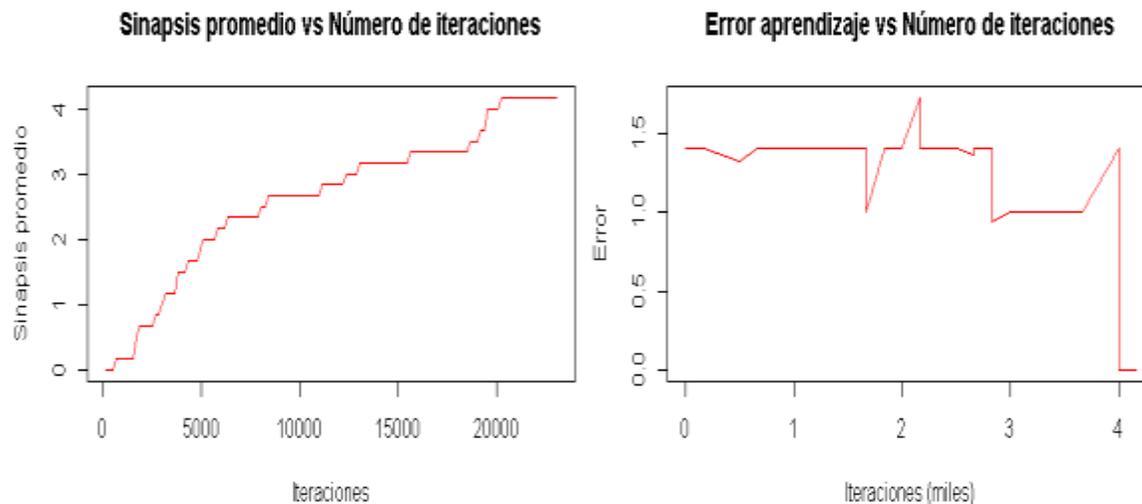


Figura 18 Comportamiento de una red de seis neuronas entrenando patrones XOR.

En conjuntos de neuronas mayores de seis, el fracaso del modelo puede rastrearse a las sinapsis de salida no conectadas de manera alguna con las entradas. Si bien se observa un comportamiento errático en las respuestas de la red, en algunos casos la salida cae dentro de soluciones con baja variabilidad debido a que la cercanía a los valores de respuesta esperados hace que el error promedio sea inferior al valor umbral de castigo.

4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

Es posible construir la arquitectura de una red neuronal artificial aplicando estrategias de morfogénesis observadas en redes neuronales biológicas en general. Sin embargo, hay una elevada cantidad de estrategias combinadas que se observan dentro de un mismo tejido que sin duda logran la compleja representación funcional que se requiere para la adaptación y supervivencia de un organismo. Tanto en las redes biológicas como en las artificiales, es de capital importancia la morfología para la determinación de la capacidad de clasificación del tejido. Esto conduce a pensar que las estrategias de morfogénesis en redes neuronales biológicas (RNB), pueden ser importantes en el diseño de la arquitectura de las redes neuronales artificiales. El modelo de reacción-difusión de Gierer-Meinhardt empleado en este y otros trabajos relacionados, permite crear una morfología general progresivamente interconectada, similar a la exhibida por algunos tejidos corticales vivos, sin la necesidad de usar una plantilla de interconexión previamente diseñada. Este modelo combinado con la poda de neuritas por insuficiencia de tubulina genera redes interconectadas localmente favoreciendo el modularidad de las estructuras neuronales que eventualmente conducirían a modularidad en el mecanismo de aprendizaje de la red.

De los trabajos desarrollados en el campo de la neurología, se establece que no solo es importante el mecanismo de señalización para la interconexión, sino que la biología usa estrategias de proyección neurítica aleatoria para resolver los problemas que en el modelo puramente orientado por reacción-difusión conducirían a estancamientos del proceso morfogénico debido a dificultades en el gradiente de difusión molecular en espacios cortos. Esta capacidad de propagación aleatoria permite sortear obstáculos

fisiológicos propios de la red y a la vez facilita la exploración de conjuntos de soluciones de interconexión como óptimos locales en el diseño de la morfología.

Es interesante suponer que la gran variedad de personalidades exhibidas por individuos de la misma especie con estructuras nerviosas densamente concentradas en nodos, son el resultado de las pequeñas variaciones en la interconexión debidas al proceso de navegación neurítica aleatoria en combinación con una estrategia de poda eficiente.

El aprendizaje por otra parte, es consistente con una extensa base de estudios que soportan el modelo hebbiano como principal fuente de plasticidad neuronal. Sin embargo, a diferencia de los métodos de entrenamiento poco plausibles desde el punto de vista biológico como el de backpropagation, el modelo de aprendizaje en tejidos neuronales biológicos se construye sobre reglas de aprendizaje locales y produce un comportamiento emergente de todo el tejido. La principal fuente de información de orientación de la red neuronal biológica, es la estrategia de estímulo o castigo, correspondiente a la generación de señales electroquímicas que se propagan a través del tejido en forma de dopaminas y serotonina, entre otros neuromoduladores. Los procesos dopaminérgicos dependen de la respuesta del medio ambiente de acuerdo a los resultados en las salidas de la red, en este caso, el entorno se comporta como un crítico de la respuesta de la RNB, premiando con la presencia de dopamina las respuestas esperadas y castigando con disminución de dopamina y aumento de serotonina.

Como se ve en los experimentos realizados con la regla de aprendizaje local propuesta, la respuesta de aprendizaje depende del número de neuronas participantes y de las interconexiones desarrolladas. A lo largo de todas las pruebas realizadas, se observó que los casos exitosos de aprendizaje de los patrones de entrada, tienen en común alguna forma de conexión directa o indirecta entre el conjunto de entradas y la neurona declarada como salida. En algunos casos esta interconexión lograda de manera indirecta no fue suficiente para permitir la convergencia de los pesos sinápticos. Lo anterior indica que se requiere de otro conjunto de reglas de aprendizaje que atenúen el efecto de las sinapsis no relacionadas con las entradas o en su defecto un mecanismo de morfogénesis que garantice la conexión entre neuronas de entrada y de salida.

En las RNB, el lenguaje sináptico entre neuronas es extraordinariamente variado y con grandes conjuntos de símbolos representados en un número significativo de neurotransmisores y señales electroquímicas de naturaleza continua y/o pulsátil. Lo anterior implica que al contrario que en las RNA, el conjunto de mensajes posibles en las RNB es muy complejo y aun es un espacio de investigación poco explorado en el que pueden hallarse otros mecanismos de representación del proceso de aprendizaje.

Finalmente, la simulación detallada de los procesos electroquímicos observados, es una excelente herramienta en la comprensión del funcionamiento de los tejidos nerviosos biológicos, pero no necesariamente es el camino adecuado para el desarrollo de nuevos algoritmos de plasticidad neuronal en RNA. La biología ha resuelto problemas logísticos originados en la fisiología celular (distribución de nutrientes, eliminación de desperdicios, etc.) para lograr los propósitos de aprendizaje. En sistemas artificiales, estos problemas logísticos no son importantes o no existen en absoluto, por lo cual, diseñar métodos de simulación de estos fenómenos es ineficiente y superfluo. De lo anterior se deriva que tal como se ha presentado en los apartados anteriores, la clave de los modelos biológicos está en entender y modelar los procesos generales de morfogénesis por encima de aquellos que resuelven únicamente los problemas de logística de soporte de la red.

4.2 Recomendaciones

El presente trabajo se concentra en dos estrategias principales de morfogénesis del tejido; la propagación aleatoria para resolver problemas inmediatos de navegación axonal y el seguimiento de señalizadores moleculares de un único tipo para orientar la propagación hacia las neuronas objetivo.

Es necesario estudiar el papel que juegan otras clases de neuronas y células gliales, con la intención de establecer distintos tipos de marcadores difundidos simultáneamente para crear arquitecturas de neuronas que actúen como moduladores de aprendizaje de las redes principales. Los trabajos en neurobiología sugieren la presencia de un mecanismo de supresión de conexiones neuronales no usadas por largos periodos de tiempo como estrategia de neuroplasticidad. Por lo tanto, se recomienda desarrollar estudios alrededor

de este tema aplicando algoritmos de hormiga o similares en el reforzamiento o eliminación selectiva de las sinapsis establecidas. Este tipo de mecanismos pueden explicar el funcionamiento de la memoria de largo y corto plazo que caracteriza el comportamiento de las RNB.

Los modelos de cálculo de reacción-difusión empleados constituyen un problema de estrés computacional significativo, especialmente cuando se piensa en la aplicación de estas técnicas en pequeños sistemas de proceso como microcontroladores o procesadores de baja gama. Se aconseja desarrollar estudios en simplificaciones de estos métodos o en su defecto en modelos de difusión de marcadores algorítmicamente simples.

Dentro de las reglas de aprendizaje local, el mecanismo de premio y castigo corresponde a un umbral simple. En las pruebas realizadas, la variación de este umbral afectó el tiempo de entrenamiento y la calidad de la respuesta a los patrones de entrada. El diseño de reglas que afecten el valor del umbral de castigo de acuerdo a la calidad de la salida puede redundar en un mejor desempeño del algoritmo y podría, a la larga, resolver los problemas debidos a la presencia de sinapsis inconexas con las entradas de la red en los experimentos con números mayores de neuronas. Conviene estudiar el desempeño de otros tipos de regla de premio y castigo relacionados con la difusión de dopaminérgicos, incluyendo mecanismos topológicos similares a los usados en algunos modelos de comportamiento emergente como los propuestos por Conway.

Bibliografía

- Abbott, L. a. (2000). Synaptic plasticity : taming the beast. *Nature neuroscience supplement*, 1178-1183.
- Achacoso, T. B. (1991). *Ay's Neuroanatomy of C. Elegans for Computation*. CRC Press.
- Aletti, G. a. (mayo de 2008). Mathematical characterisation of the transduction chain in growth cone pathfinding. *{IET} systems biology*, 2(3), 150-161. doi:10.1049/iet-syb:20070059
- Barto, A. G., Sutton, R. S., Anderson, C., & W. (1983). Neuron-like adaptive elements that can solve difficult learning control problems. *IEEE Trans. Syst. Man Cybern.*, 15, 835–846.
- Bauer, R. (2008). *Axon Guidance Using Turing Patterns In The Cortex*. Swiss federal Institute of Technology Zurich, institute of Neuroinformatics (INI). Zurich: Institute of Neuroinformatics (INI).
- Bauer, R. a. (Febrero de 2012). Developmental Origin of Patchy Axonal Connectivity in the Neocortex: A Computational Model. *Cerebral cortex*, 487-500. doi: 10.1093/cercor/bhs327
- Beggs, J. M. (Febrero de 2008). The criticality hypothesis: how local cortical networks might optimize information processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 366(1864), 329-343.
- Bohun, S. a. (2003). Generic Emergence of Cognitive Behaviour in Self-Generating Neural Networks. *Nonlinear Dynamics and Systems Theory*, 3(1), 43-64.
- Braitenberg, V. &. (1998). *Cortex: Statistics and Geometry of Neuronal Connectivity*. Springer Link. doi:10.1007/978-3-662-03733-1
- Brunel, N. (2000). Dynamics of Sparsely Connected Networks of Excitatory and Inhibitory Spiking Neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 8(3), 183-208.
- Caligiore, D., Mirolli, M., Parisi, D., & Baldassarre, G. (2010). A Bioinspired Hierarchical Reinforcement Learning Architecture for Modeling Learning of Multiple Skills with Continuous States and Actions. *Proceedings of the Tenth International*

- Conference on Epigenetic Robotics: Modeling Cognitive Development in Robotic Systems*. (págs. 27-34). Lund: Johansson, B., Iahin, E. & Balkenius, C.
- Cartwright, J. H. (2002). Labyrinthine Turing Pattern Formation in the Cerebral Cortex. *Theoretical Biology*, 217, 97-103. doi:10.1006/jtbi.2002.3012
- Changizi, M. a. (2003). *The Brain from 25,000 feet: High Level Explorations of Brain Complexity, Perception, Induction and Vagueness* (1 ed., Vol. 317). (K. A. Publishers, Ed.) Amsterdam, Netherlands: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-94-017-0293-5
- Cherniak, C. (Abril de 1992). Local optimization of neuron arbors. *Biological Cybernetics*, 66(6), 503-510. doi:10.1007/BF00204115
- Chialvo, D. R., & Bak, P. (1999). LEARNING FROM MISTAKES. *Neuroscience*, 90(4), 1137–1148.
- Douglas, J. &. (1982). Numerical Methods for Convection-Dominated Diffusion Problems Based on Combining the Method of Characteristics with Finite Element or Finite Difference Procedures. *SIAM journal on Numerical Analysis*, 871--885.
- Fiete, I. R. (Diciembre de 2004). Learning and coding in biological neural networks. *ProQuest Dissertations And Theses; Thesis (Ph.D.)*. Cambridge, Massachusetts, USA.
- Garcia Rosa, J. L. (2003). A Biologically Plausible and Computationally Efficient Architecture and Algorithm for a Connectionist Natural Language Processor. *Proceedings of the 2003 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics* (págs. 2845-2850). Washington: IEEE-SMC'03.
- Garvie, M. R. (Septiembre de 2010). An efficient and robust numerical algorithm for estimating parameters in Turing systems. *Journal of Computational Physics*, 229(19), 7058-7071.
- Gierer, A. (1987). Directional cues for growing axons forming the retinotectal projection. *Development*. 101, 479-489.
- Gierer, A. a. (Diciembre de 1972). A theory of biological pattern formation. *Kibernetik*, 12(1), 30-39.
- Graham, B. P. (Octubre de 2006). Mathematical modelling and numerical simulation of the morphological development of neurons. *BMC Neuroscience*, 7(sup 1), S9.

- Grossberg, S. (1976). On the development of feature detectors in the visual cortex with applications to learning and reaction-diffusion systems. *Biol. Cybernetics*, 3(21), 145-159.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley and Sons.
- Hill, S. L., Wang, Y., Riachi, I., schurnmann, F., & Markram, H. (Octubre de 2012). Statistical connectivity provides a sufficient foundation for specific functional connectivity in neocortical neural microcircuits. *Proc Natl Acad Sci*, 109(42), E2885–E2894.
- Jan, Y.-N. a. (Mayo de 2010). Branching out: mechanisms of dendritic arborization. *Nat Rev Neurosci*, 11(5), 316-328.
- Johnson, M. (2004). *Cortical Plasticity : A Model of Somatosensory Cortex*. Lund University. Lund, Sweden: Lund University.
- Johnson, M. A., & Scanlon, R. D. (Junio de 1992). Modeling neural growth and selective stabilization. *International Joint Conference on Neural Networks, (IJCNN)*, 4, 61-72.
- Kaiser, M. \. (Diciembre de 2009). A simple rule for axon outgrowth and synaptic competition generate realistic connection lengths and filling fractions. *Cereb. Cortex.*, 19(12), 3001-3010.
- Kim, T. a. (2007). Fast Simulation of Laplacian Growth. *Computer Graphics and Applications. IEEE.*, 68-76.
- Kowaliw, T. &. (2014). *Growing Adaptive Machines* (1 ed.). Varsovia, Polonia: Springer-Verlag . doi:10.1007/978-3-642-55337-0
- Lefevre, J. a.-F. (Abril de 2010). A Reaction-Diffusion Model of Human Brain Development. *{PLoS} Comput Biol*, 6(4), e1000749. doi:10.1371/journal.pcbi.1000749
- Lom, B. (Enero de 2009). mRNA Targeting: Growth Cone Guidance. *Encyclopedia of Neuroscience*, 2453-2456.
- Luczak, A. (Octubre de 2006). Spatial embedding of neuronal trees modeled by diffusive growth. *Neuroscience Methods*, 157(1), 132-141.
- Maskery, S. a. (Marzo de 2003). Simulation of growth cone pathfinding. (I. c. publications, Ed.) *First International {IEEE} {EMBS} Conference on Neural Engineering, 2003. Conference Proceedings*, 237-240.

- Mazzoni, P., Andersen, R., & Jordan, M. (Mayo de 1991). A more biologically plausible learning rule for neural networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88, 4433-4437.
- McAllister, A. K. (Octubre de 2000). Cellular and molecular mechanisms of dendrite growth. *Cereb Cortex*, 963-973.
- McCulloch, W. S. (1943). A Logical Calculus of the Ideas inmanent in Nervous Activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5, 115-133.
- Murray, C. D. (Marzo de 1926). The Physiological Principle of Minimum Work. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 12(3), 207-214.
- Podhajsky, R. J. (Agosto de 1995). A diffusion-reaction model of nerve regeneration. *Neuroscience methods*, 60(1-2), 79-88. doi:10.1016/0165-0270(94)00222-3
- Rakic, P. S. (1973). Weaver Mutant Mouse Cerebellum: Defective neuronal migration secondary to specific abnormality of Bergmann glia. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 240-244.
- Roitbak, T. a. (Noviembre de 2011). The role of microRNAs in neural stem cell-supported endothelial morphogenesis. *Vascular Cell*, 25. doi:10.1186/2045-824X-3-25
- Rust, A. G. (2000). Evolutionary Neural Topiary: Growing and Sculpting Artificial Neurons to Order. *Proceedings of the 7th International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems (ALifeVII)*,. MIT Press.
- Szepesvári, C. (2010). *Algorithms for Reinforcement Learning*. Alberta, Canada: Morgan & Claypool Publishers. doi:10.2200/S00268ED1V01Y201005AIM009
- Tatari, M. &. (Agosto de 2011). The finite point method for reaction--diffusion systems in developmental biology. *CMES Compt. Model. Eng. Sci*, 82(1), 1-27.
- Tepass, U. a. (Noviembre de 2000). Cadherins in embryonic and neural morphogenesis. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 91-100. doi:10.1038/35040042
- Thompson, D. a. (Marzo de 1996). Simulation and analysis of nerve growth cone-target encounter. *Bioengineering Conference, 1996., Proceedings of the 1996 {IEEE} Twenty-Second Annual Northeast*, 34-35.
- Turing, A. M. (1952). The Chemical Basis of Morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 37-72. doi:10.1098/rstb.1952.0012
- Ullian, E. M., Christopherson, K. S., & Barres, B. A. (15 de Agosto de 2004). Role for Glia in Synaptogenesis. *Glia*, 47(3), 209-216.

- Van ooyen, A. &. (Junio de 2001). Competition for tubulin between growing neurites during development. *neurocomputing*, 38, 73-78.
- Yusuf Perwej, F. P. (Junio de 2012). A Neuroplasticity (Brain Plasticity) Approach to Use in Artificial Neural Network. *International Journal of Scientific & Engineering Research (IJSER)*, 3(6), 1-9.
- Zhang, G. P. (2000). Neural networks for classification: a survey. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics, Part C: Applications and Reviews*, 30(4), 451-462. doi:10.1109/5326.897072
- Zubler, F. a. (Noviembre de 2009). A Framework for Modeling the Growth and Development of Neurons and Networks. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 3, 25. doi:10.3389/neuro.10.025.2009