

## I. ORIGINALIDAD DE LA PROPUESTA

---

La cognición espacial constituye una habilidad cognitiva fundamental tanto en animales como en humanos involucrando la memoria y el aprendizaje espacial. Los estudios sobre la cognición espacial han contribuido a entender que las avanzadas capacidades de navegación que permiten a los animales regresar a casa después de largos periodos de exploración y bajo condiciones cambiantes en el ambiente, son posibles gracias a la explotación de claves distantes y a la integración de las trayectorias que los animales recorren.

Los modelos computacionales sobre los mecanismos de cognición espacial en animales desarrollados por la comunidad científica han tenido un impacto muy limitado en áreas tecnológicas como la robótica. En particular, la robótica se puede beneficiar de las teorías biológicas que permiten formular nuevas aproximaciones al problema de localización y mapeo simultáneos (SLAM) en robots, el cual ha sido resuelto tradicionalmente por medio de técnicas probabilísticas no biológicas como EKF-SLAM y FastSLAM [58]. Los modelos de navegación robótica inspirados en la biología se están restringidos principalmente a las células de lugar (*place cells*) del hipocampo de las ratas, y consideran a éste como una estructura nerviosa de funcionalidad homogénea. No obstante, además del hipocampo, otras áreas del cerebro de las ratas están implicadas en la cognición espacial como el estriado y la corteza entorhinal. El estriado es un componente indispensable para el aprendizaje asociativo que llevan a cabo las ratas [55], y las células tipo *grid* (*grid cells*) hace relativamente poco descubiertas en la corteza entorhinal del cerebro [14], integran información relacionada con el posicionamiento relativo, la dirección (codificada por las células de dirección de la cabeza en el subiculum y la corteza parietal), y la velocidad de las ratas durante tareas espaciales. Estas áreas contribuyen a la cognición espacial junto con información de posicionamiento global almacenada en las células de lugar [35], [41]. La información integrada de las células de lugar y células tipo *grid*, y la capacidad de aprendizaje provista por el estriado, ofrecerá una nueva aproximación al problema robótico de SLAM y extenderán nuestro conocimiento sobre los procesos de cognición espacial.

Nuestro grupo de investigación ha desarrollado un modelo computacional neurocientífico de cognición espacial y navegación robótica que representa independientemente el hipocampo (módulo de representación de lugares) y al estriado (módulo de aprendizaje). Durante este proyecto, extenderemos el modelo: (i) representando la función de las células tipo *grid* de la corteza entorhinal [14] para definir la distancia recorrida por el robot e integrar esta información a nivel de las células de lugar del hipocampo; (ii) extendiendo el módulo que determina la dirección de desplazamiento del robot, lo que se logrará incorporando al modelo la función de las células de dirección de la cabeza, quienes proveerán el ángulo de giro y la dirección del movimiento del robot, para extender la capacidad de navegación del robot en diversos contextos espaciales (tanto en laberintos con pasillos como en ambientes de campo abierto); (iii) determinando cómo se distribuyen los campos receptivos de las células de lugar del hipocampo de acuerdo a la presencia o ausencia de los elementos que sean considerados relevantes para la tarea de navegación, e incorporando al modelo esta característica; y (iv) finalmente integrando al modelo los detalles del conocimiento biológico que generemos acerca de las diferencias funcionales entre las subregiones del hipocampo referidas como CA1, CA3 en cuanto a sus capacidades de completar y separar patrones [30], [50], [11], [16] en condiciones en las que se modifica el ambiente dando lugar a nuevas conductas de navegación. Estas dos últimas modificaciones permitirán extender las capacidades adaptativas del robot.

El proyecto plantea nuevos experimentos conductuales y neurofisiológicos en ratas de laboratorio, desarrollo de nuevos modelos computacionales neurocientíficos, contribución a la cognición espacial en la robótica, y la comparación de los resultados obtenidos de la experimentación robótica con los derivados de la experimentación animal permitirá validar nuestro modelo. El proyecto, además de innovador, plantea el desarrollo de un trabajo enteramente interdisciplinario entre científicos en computación del Instituto Tecnológico Autónomo de México y neurocientíficos de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Universidad de Arizona.

## II. ANTECEDENTES

---

Los ciclos de investigación que involucran estudios con animales, modelado, y experimentación robótica, han promovido por muchos años un entendimiento adicional de la neurofisiología y la neuromecánica de los sistemas

biológicos, al igual que han inspirado el desarrollo de nuevas arquitecturas y aplicaciones robóticas [1], [64], [65]. Los estudios con animales producen datos e hipótesis que alimentan modelos teóricos, los cuales generan predicciones para ser validadas a través de la simulación del modelo y la experimentación robótica. En particular, los estudios con ratas han servido como inspiración en el desarrollo de modelos del cerebro para la cognición espacial y el control de sistemas robóticos autónomos móviles [66]. Este ciclo de investigación se retroalimenta a partir de las nuevas ideas que surjan de la tecnología hacia los modelos teóricos, y de las nuevas hipótesis que surjan de los modelos hacia los estudios con ratas, como se ilustra en la Figura 1.

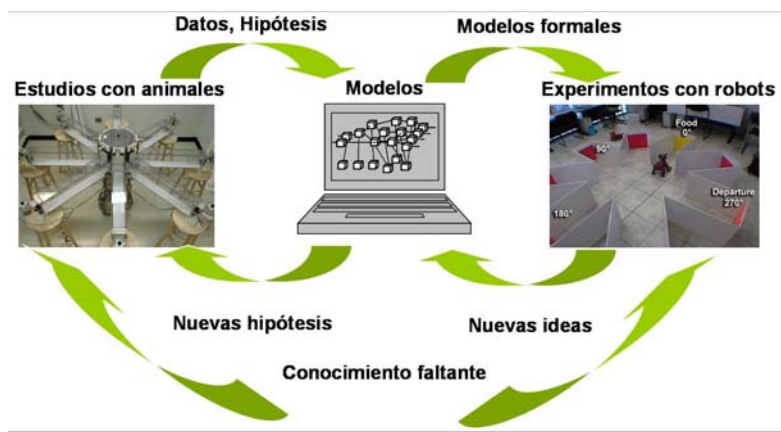


Figura 1. Marco de referencia para el estudio de la conducta de los animales a través de ciclos de experimentación neurocientífica, modelado teórico, y experimentación robótica. Los datos e hipótesis obtenidos de la experimentación neurocientífica forman la base para el modelado teórico. Los modelos formales que resultan son probados en ambientes robóticas reales. Este ciclo de investigación provee una metodología general donde nuevas hipótesis son propuestas en respuesta a conocimiento faltante impactando tanto a la biología como a la robótica.

## II.1. COGNICIÓN ESPACIAL EN RATAS

La cognición espacial involucra procesos de memoria y aprendizaje mediante la interacción de diversas estructuras cerebrales para manifestar habilidades de: (1) integración de trayectoria, (2) posicionamiento global (hipocampo), (3) posicionamiento relativo (corteza entorhinal), (4) reconocimiento de patrones externos (sub-estructuras hipocampales), y (5) motivación y aprendizaje [54].

### II.1.1. Integración de Trayectoria

La integración de trayectoria permite a los animales relacionar su posición actual con el lugar de partida mediante la continua actualización de la dirección y distancia recorrida [37] [54]. La integración de trayectoria involucra dos sistemas receptores: los órganos vestibulares en los canales semicirculares del oído interno, y la retroalimentación kinestésica procedente de los músculos cuando se realizan movimientos en el espacio. El proceso es factible al mantener un registro de la distancia viajada a lo largo de un camino recto y de los ángulos en que se ejecutaron las rotaciones. Mittelstaedt y Mittelstaedt [37] y Etienne [12] han mostrado que los roedores son capaces de ejecutar un camino directo de regreso a la localidad de partida en ambientes con claves controladas incluso después de haber recorrido una trayectoria compleja. Cuando las claves relevantes son movidas, los animales las ignoran y regresan al punto de partida, lo cual sugiere que efectivamente llevan un registro de su posición relativa a la localidad de inicio a través del proceso de integración de trayectoria.

Dado que este proceso se degrada por la acumulación de errores que ocurren al calcular automática y continuamente las traslaciones y rotaciones ejecutadas cada vez que el animal se desplaza, el sistema de navegación apela a referencias externas típicamente visuales cuando éstas se encuentran disponibles. Estudios conductuales y registros neuronales en ratas han mostrado que las señales visuales, también referidas como *landmarks*, controlan la navegación sólo si la rata las percibe como estables [24], [28], y de manera opuesta, el control visual se debilita después de experimentar inestabilidad [28], por lo que el aprendizaje espacial queda determinado inicialmente por los mecanismos de integración de trayectoria independientemente de claves externas que posteriormente se integran dependiendo de la estabilidad de dicha información [33].

### II.1.2. Hipocampo – Células de Lugar

El descubrimiento de las células de lugar en el hipocampo como aquellas unidades neuronales capaces de responder a una posición particular en el espacio [44], permitió generar un sólido planteamiento teórico de los

mecanismos cerebrales involucrados en el procesamiento de la información espacial. O'Keefe y Nadel [45] sugirieron que el hipocampo genera representaciones completas del contexto y no sólo de la posición actual del animal, referida por Tolman [59] como mapa cognitivo y que O'Keefe y Nadel [45] transformaron en la noción de mapa espacial. Las células de lugar muestran una alta correlación entre su tasa de disparo y la localización del animal en una posición particular en el ambiente y los patrones de activación que exhiben se comportan de forma Gaussiana a una tasa elevada cuando el animal se encuentra en un área continua y compacta del ambiente, la cual es definida como el campo de lugar o campo receptivo espacial (*place field*) de la célula [44].

La actividad de las células de lugar llega a ser controlada por la disposición de señales visuales en el ambiente, ya que la rotación de tales claves provoca una rotación correspondiente en los campos de lugar [34]. Sin embargo, las células de lugar mantienen sus campos de lugar cuando algunas de las claves visuales se retiran del ambiente [43], e incluso continúan respondiendo en la oscuridad [49], lo que indica que la respuesta de las células de lugar se deriva de combinar información kinestésica con información de señales visuales [26].

De acuerdo con Poucet [47], el mapa cognitivo se genera mediante la adquisición de información topológica y métrica del espacio, sugiriendo que los mapas cognitivos iniciales son mapas topológicos que se van refinando según se adquiere nueva información métrica del ambiente provista por las células de la corteza entorhinal.

### II.1.3. La Corteza Entorhinal – Células Tipo Grid

En 2004, Fynn et al. [14] mostraron que las células tipo *grid* (*grid cells*) en la corteza entorhinal del cerebro colectivamente señalan la posición cambiante de la rata con un nivel de precisión similar al que ocurre en las células de lugar del hipocampo. Como sugirió O'Keefe [45], las células tipo *grid* parecen ser parte del sistema métrico espacial usado durante la navegación. Los *grids* asumen fases y orientaciones similares con respecto a landmarks externos ante exposiciones repetidas en el mismo ambiente independientemente del lugar en donde el animal inicie su trayectoria [18]. McNaughton et al. [35] concluyeron que muchas células de la corteza entorhinal exhiben una estructura tipo *grid* de campos de lugar, la cual se repite en intervalos regulares sobre el ambiente completo, presentando forma de rombo con ángulos internos de 60 y 120 grados. La estructura geométrica y el espaciado de los campos de activación de las células tipo *grid* son independientes del tamaño y la forma del ambiente. El espaciado y la orientación de células vecinas son casi idénticos, aunque desplazadas entre si y todos los desplazamientos o fases son igualmente representados dentro de una pequeña región de la corteza.

La corteza entorhinal no sólo contiene células tipo *grid*, sino también células de dirección de cabeza (*head direction cells*) y células que combinan las propiedades de las células tipo *grid* con las de las células de dirección de cabeza, y todas ellas son moduladas por la velocidad de desplazamiento de la rata. Específicamente, una célula tipo *grid* responde a una localidad, dirección y velocidad particulares, y el mismo grupo de células responde cuando el animal está orientado hacia diferentes direcciones estando en la misma localidad física [41].

### II.1.4. Sub-estructuras Hipocampales: Separación y Completamiento de Patrones

El hipocampo está conformado por tres subestructuras nerviosas referidas como CA3, CA1 y GD (giro dentado). Hoy se sabe que la dinámica de la actividad asociada a la conducta espacial de cada una de las tres áreas presenta notables diferencias. Concretamente, al examinar las respuestas de las células de lugar encontradas en CA3 y CA1 ante cambios en el contexto ambiental de las ratas, se observa que CA3 es capaz de ejecutar transformaciones no lineales de los patrones de entrada sensorial, mientras que CA1 representa los cambios en la entrada de manera lineal [16]. Además, al analizar la actividad de poblaciones neuronales en estas regiones mientras los animales exploraban diferentes cuartos con elementos espaciales comunes, se observó que en CA3, se activaron grupos independientes de neuronas mientras que en CA1, las poblaciones activadas presentan un mayor traslape. Ante la exposición posterior a un nuevo cuarto, la actividad conjunta se desarrolló más despacio en CA3 que en CA1, sugiriendo que las representaciones emergen de forma independiente [29].

Se considera que CA3 lleva a cabo procesos de comparación de la información percibida con la información almacenada [38], gracias a cuneta con fibras recurrentes [13] que le permiten funcionar como un autoasociador. Es así que CA3 lleva a cabo funciones de completamiento y separación de patrones. El completamiento de patrones permite minimizar las diferencias para reconocer las características estables del ambiente e identificar a este como un ambiente familiar. En contraste, cuando las diferencias son mayores CA3 realiza una separación

completa de patrones agrandando las diferencias para generar un nuevo mapa del ambiente. Esto se logra mediante la selección de grupos completamente independientes de células de lugar para cada evento, durante la separación de patrones y el mismo grupo de células de lugar en el caso del completamiento de patrones [62]. Esto se ha observado tanto con el uso de la técnica de catFISH [17], que permite estudiar la historia de actividad en grandes poblaciones de neuronas mediante, como con el uso de técnicas electrofisiológicas en las que se monitorea la actividad de poblaciones neuronales en animales en libre movimiento, en condiciones en las que se modifican las características del ambiente [29] [30].

Por su parte, las células piramidales de CA1 modifican gradualmente su respuesta de células de lugar ante cambios ambientales sutiles, lo que implica que esta región tiende a separar gradualmente los patrones de actividad [62], [29]. Al GD se le atribuye una función principal en el proceso de separación de patrones [11], [60] y el número de células que responde a la conducta en esta región es particularmente pequeño (~2%) [11], lo que en principio permite seleccionar unidades celulares completamente independientes; sin embargo, los hallazgos obtenidos mediante experimentos con técnicas electrofisiológicas y catFISH sugieren que las mismas células tienden a responder en varios contextos [11], [30]. A pesar de ello, la idea de que el giro dentado separa los patrones de la información que llega de la corteza entorhinal sigue considerándose correcta, y se ha propuesto que el GD permite duplicar la información que llega a CA3, ayudándole a llevar a cabo su papel como autoasociador, completando patrones de actividad de información correlacionada y separando eficientemente patrones de actividad de información independiente [60].

### II.1.5. Motivación y Aprendizaje

El comportamiento motivado hacia una meta puede asociarse en los animales con una necesidad como hambre o sed. Esta motivación no ocurre solamente ante la sensación instintiva de hambre, sino que también puede ser estimulada por factores externos llamados incentivos como la percepción o el olor de la comida. El hipotálamo es considerado como el área principal del cerebro donde la información relacionada con el estado interno de la rata es combinada con incentivos [53]. Específicamente, se asume que la búsqueda y la ingestión de comida son actividades controladas por el hipotálamo lateral [27], el cual determina la recompensa primaria o inmediata que dichas actividades producen en el animal. Además del hipotálamo, existen otras estructuras cerebrales, como el estriado, parte de los ganglios basales, dedicados a la extracción de información relacionada con recompensas de estímulos ambientales durante la generación de comportamientos orientados a metas [55], [56]. Se sabe que la información de recompensas es procesada en los ganglios basales del cerebro por medio de sus neuronas dopaminérgicas, las cuales responden ante recompensas primarias y secundarias, y sus respuestas reflejan “errores” en la predicción de recompensas que constituyen señales de enseñanza utilizables en el aprendizaje por refuerzo. Por otro lado, las neuronas del estriado ventral (núcleo accumbens) se activan cuando el animal espera recompensas predecibles, y adapta dicha actividad de expectativas a nuevas situaciones de recompensa [55]. Houk et al [23] propusieron que el estriado implementa una arquitectura Actor-Crítico [9], donde un Crítico Adaptivo predice el valor de recompensa de cualquier lugar en el ambiente y produce una señal de error que permite adaptar las expectativas de recompensa asociadas a las diferentes acciones.

## II.2. MODELO COMPUTACIONAL DE COGNICIÓN ESPACIAL

En los últimos años, diversos modelos han sido propuestos para entender los procesos de cognición espacial y navegación en ratas [10], [52], [15], [2], [36], [4]. El modelo desarrollado por Barrera y Weitzenfeld [4] se muestra en la Figura 2(izquierda):

- Procesamiento Kinestésico. Genera y detecta patrones de información kinestésica (PI).
- Procesamiento de Landmarks. Genera distancia y orientación relativa de cada landmark integrándolos en un solo patrón para representar la vista egocéntrica desde la posición del animal (LP).
- Procesamiento de Affordances. Codifica los posibles giros que la rata puede ejecutar en un momento dado dependiendo de las restricciones del ambiente.
- Motivación. Dependiendo del *hambre* de la rata produce la recompensa primaria ante la presencia de comida ( $r$ ) que es transmitida al módulo de aprendizaje.

- **Aprendizaje.** Procesa las recompensas mediante una arquitectura Actor-Crítico [9] de aprendizaje por refuerzo para producir una señal de error enviada a la representación de lugares mediante un Crítico Adaptivo. Durante el proceso de aprendizaje (y desaprendizaje), se propaga el refuerzo hacia atrás siguiendo la trayectoria del exploración [7]. Una vez explorado y aprendido el ambiente, la explotación de las máximas expectativas de recompensa permiten alcanzar la meta siguiendo una ruta directa desde cualquier localidad inicial. Se utiliza aprendizaje de Hebb [19] para la conectividad entre las capas de cada módulo.
- **Representación de Lugares.** Contiene la capa de células de lugar del hipocampo (PCL), y una capa que genera el mapa del ambiente (WGL). Integra información kinestésica ( $PI$ ) y de los landmarks ( $LP$ ). La Figura 2(Derecha) esquematiza el módulo de representación de lugares. El módulo construye un mapa cognitivo topológico-métrico durante la exploración del ambiente.
- **Selección de Acción.** Determina las acciones motrices a ejecutar: rotación de la cabeza (ROT), dirección de movimiento (DIR), y el desplazamiento (DIS).

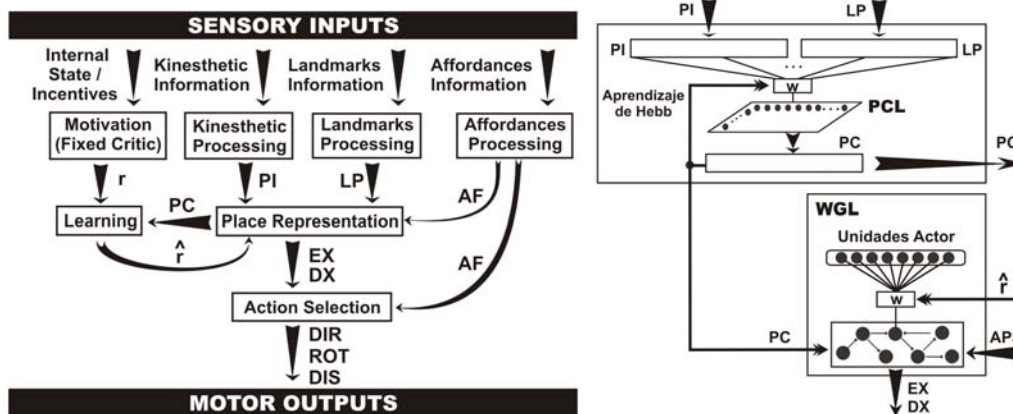


Figura 2. (Izquierda) El modelo de cognición espacial y navegación en ratas, así como la interacción entre los sus diversos módulos componentes [4]. Entradas/Salidas:  $r$  – refuerzo primario;  $\hat{r}$  – refuerzo efectivo; APS – esquema perceptual de affordances; PI – patrón de información kinestésica; LP – patrón de información de landmarks; PC – patrón de información de lugar; EX – expectativas de máxima recompensa, DX – dirección de máxima recompensa; DIR – próxima dirección de la rata; ROT – rotación a ejecutar por la rata; DIS – próximo desplazamiento del animal. (Derecha) Módulo de representación de lugares mostrando la interacción entre la capa de células de lugar (PCL) y la capa del mapa espacial (WGL).

### II.3. BASE EXPERIMENTAL CON RATAS Y ROBOTS

Una de las tareas espaciales clásicas de navegación orientada a metas es el laberinto de agua, introducido por Morris [39][40], donde se observa que las ratas sanas pueden nadar hacia una plataforma sumergida independientemente de la localidad de la cual sean liberadas. Morris experimentó con ratas sanas y ratas con lesiones en el hipocampo en un tanque circular con diámetro de 1.32 m lleno de un líquido opaco resultante de mezclar agua con leche. Las ratas debían nadar en este tanque hasta localizar una plataforma hecha de acrílico transparente colocada en una posición fija en la que pudieran subir para escapar del agua fría ( $26^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$ ).

Los animales fueron probados en dos situaciones: (i) con la plataforma visible, estando elevada 1 cm sobre la superficie del agua, por lo que las ratas sólo tenían que aprender que la plataforma les permitiría escapar del agua fría, y (ii) con la plataforma escondida justo debajo de la superficie del agua, donde las ratas igualmente podrían subir para escapar, pero al no estar visible, sólo escaparían rápidamente si aprendían la localización de la plataforma. En esta segunda situación, señales visuales distantes fueron colocadas alrededor del laberinto.

Después del entrenamiento, todos los animales fueron capaces de nadar directamente hacia la plataforma visible. No obstante, en el caso de la plataforma sumergida, sólo las ratas sanas la encontraron desde cualquier localidad de inicio en la periferia del tanque. Si después del entrenamiento la plataforma era colocada en otro lugar o removida del tanque, las ratas sanas buscaban la plataforma persistentemente en la ubicación previa. En otro caso, si la plataforma era colocada en un lugar aleatorio distinto de un ensayo a otro de entrenamiento, las ratas aprendían a escapar del agua, pero no a navegar directamente hacia la plataforma. La navegación hacia la posición correcta en el espacio dependió, entonces, de la permanencia de la meta en una localización fija y relativa a señales visuales distantes.

Barrera & Weitzenfeld [8] describen la experimentación robótica de una tarea con protocolo similar al observado en el experimento de navegación de Morris [40], aunque empleando un laberinto cíclico rodeado por landmarks como se muestra en la Figura 3. En esta tarea, la actividad conjunta de las células de lugar almacenada en el mapa cognitivo quedó determinada tanto por retroalimentación kinestésica como por la información visual obtenida a partir de la percepción de los landmarks externos, y fue posible confirmar en el caso de los robots “sanos”, como lo hizo Morris con las ratas sanas, los robots pudieron encontrar una meta “escondida” en el laberinto independientemente de la localidad de partida, explotando su mapa cognitivo y utilizando las expectativas de recompensa para navegar hacia la localidad meta. Barrera y Weitzenfeld [5] describen y comparan la conducta de la experimentación con ratas y con robots. La exploración exhaustiva efectuada durante la fase de habituación del experimento permitió al robot representar en el mapa cognitivo las orientaciones para todas las localidades visitadas, agregando información de expectativas de recompensa durante el entrenamiento, reconociendo los lugares, y explotando la información almacenada en el mapa para alcanzar la localidad meta siguiendo rutas asociadas con las máximas expectativas de recompensa. Los casos probados han sido exitosos, logrando el robot encontrar la localidad meta desde diversas posiciones de inicio siguiendo rutas directas e incluso óptimas. Resultados adicionales se describen en un próximo artículo [6].

Para llevar a cabo estos experimentos en robots, Barrera & Weitzenfeld [4] diseñaron e implementaron el modelo de cognición espacial con el Lenguaje de Simulación Neuronal - NSL [67] que inicialmente puede simular un mundo virtual para posteriormente controlar un robot real.

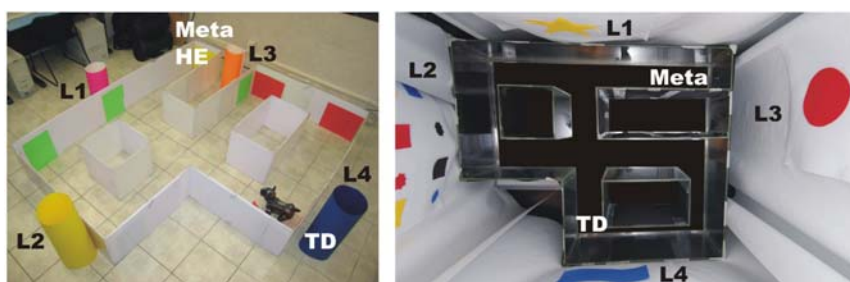


Figura 3. (Izquierda) El laberinto cíclico empleado en el experimento con el robot, el cual se presenta colocado en el punto de partida de entrenamiento TD. Los landmarks identificados por L1, L2, L3 y L4 se muestran dispuestos fuera del laberinto, y la meta está situada en la localidad HE. (Derecha) Laberinto cíclico equivalente para el experimento con ratas.

## II.4. NEUROFISIOLOGÍA EN RATAS MEDIANTE EL USO DE CATFISH Y ELECTROFISIOLOGÍA DE UNIDADES MÚLTIPLES

El método de imagenología funcional catFISH, o análisis compartamental de la actividad neuronal temporal basado en hibridación *in situ* e inmunohistoquímica fluorescente [17] [63] [46] [51] parte de la identificación de neuronas que expresan genes inducidos por actividad, y permite un análisis de la actividad con la mejor resolución celular posible y una discreta resolución temporal en el orden de minutos. Se utiliza la identificación del gen de expresión inmediata *Arc* o *Arg 3.1* [32][31][17]. A consecuencia de estimulación máxima, como choques electroconvulsivos, la expresión de *Arc* ocurre en prácticamente todo el cerebro.

La hibridación *in situ* fluorescente para *Arc* permite localizar a este gen en el núcleo de la célula de 2 a 5 min después de que la actividad indujo su expresión como dos focos de expresión que representan a cada uno de los alelos del gen. Posteriormente, el mRNA de *Arc* se mueve al citoplasma y se puede localizar claramente alrededor del núcleo ~30min después de su inducción. Estas características permiten identificar grupos de células activadas por un evento inmediato (cuando *Arc* se localiza en el núcleo) y células activadas por un evento que ocurrió 30min antes (cuando *Arc* se localiza en el citoplasma). Así, las células que presentan *Arc* tanto en el núcleo como en el citoplasma, habrán sido activadas por ambos eventos (ver Figura 4 (izquierda)).

El método de catFISH utiliza microscopía confocal para la obtención de las imágenes, de tal manera que el análisis se realiza mediante una visualización de los grupos de células en 3D. Gracias a esto podemos realizar una cuantificación precisa de las células que expresan los genes minimizando errores o problemas estereológicos. Se utiliza catFISH para el estudio de células de lugar en el hipocampo ya que la misma proporción de células que expresa *Arc*, es la misma que presenta campos receptivos espaciales en las mismas condiciones conductuales (40% en CA1, 20% en CA3 y 50% en la corteza parietal) [63], [51], [3], [34], [48].

Si se somete a un animal dos veces a un mismo ambiente espacial, ese 40% de células en CA1 que se activa en lugares específicos en el espacio, y responderá de manera semejante en ambas ocasiones. A esto se le llama estabilidad de las células de lugar y refleja un proceso de completamiento de patrones [25], [42]. Si por el contrario se somete a los animales a dos ambientes distintos, se observarán grupos independientes de células que responde a cada ambiente. A esto se le conoce como re-mapeo (*re-mapping*) y refleja un proceso de separación de patrones [25], [42]. Con este método, podemos evaluar el grado de completamiento o separación de patrones que se lleva a cabo en diferentes regiones del sistema nervioso [17], [63], [62], ya que se puede determinar la proporción de células que son capaces de distinguir diferencias (véase Figura 4(Derecha)).

Por su parte, los métodos electrofisiológicos actualmente permiten registrar la actividad de >100 unidades celulares simultáneamente, esto mediante sistemas que utilizan tetrodos, o electrodos con 4 terminales, los cuales, al ser procesados independientemente permiten obtener un registro de la actividad en una área geométrica tridimensional delimitada, de tal manera que podemos separar la señal de espigas de al menos 6 y hasta 14 unidades celulares independientes con cada tetrodo.

Esto permite realizar una caracterización de la actividad neuronal con la mejor resolución temporal posible y determinar con precisión la posición espacial del animal, en donde las células de lugar incrementan la tasa de disparo. Se puede determinar si estas presentan uno o varios campos receptivos espaciales, lo que ocurre en condiciones en las que se efectúan modificaciones en las características alocéntricas del ambiente [57] y refleja una respuesta inespecífica a los elementos espaciales, lo cual se observa en etapas tempranas del entrenamiento en tareas de navegación espacial [57].

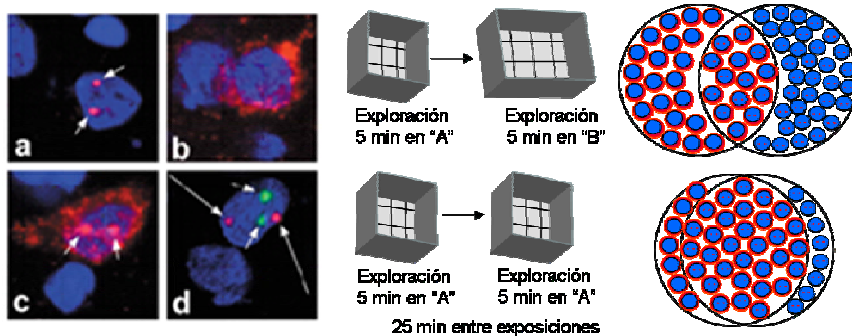


Figura 4. (Izquierda) Hibridación *in situ* fluorescente para *Arc* (en Rojo) y *Homer1a* (en Verde) el núcleo de las células está teñido con DAPI (Azul). La presencia de *Arc* en el núcleo (a) se debe a expresión inducida aproximadamente 5min antes de colectar el tejido, mientras que la presencia de *Arc* en el citoplasma (b) se debe a actividad que ocurrió 30min antes. La co-localización de *Arc* en el citoplasma (c) u *Homer1a* en el núcleo (d) con *Arc* en el núcleo se debe a que la célula se activo en ambas ocasiones (tomado de [23]). (Derecha) En la parte superior se representan conjuntos de células que responden de manera independiente a dos eventos de exploración diferentes (re-mapeo) y en la parte inferior se representa al conjunto de células que responde de manera estable a dos eventos de exploración semejantes (estabilidad).

conjuntos de células que responden de manera independiente a dos eventos de exploración diferentes (re-mapeo) y en la parte inferior se representa al conjunto de células que responde de manera estable a dos eventos de exploración semejantes (estabilidad).

Modelos propuestos del funcionamiento del sistema hipocampal sugieren que la distribución de los campos receptivos espaciales puede variar dependiendo de la posición de la meta o reforzadores y de la presencia de elementos salientes que construyen el contexto espacial [61]. Esta propuesta es atractiva, ya que podría significar un mecanismo que sintetiza información espacial, permitiendo ahorrar recursos computacionales. Sin embargo, los reportes en la literatura actual, si bien soportan parcialmente esta idea [21], [22], no proveen evidencia contundente que demuestre que la distribución de estos campos receptivos varía ante cambios en el ambiente y que efectivamente permite generar un procesamiento de la información espacial más eficiente. Lo que se puede resolver mediante un análisis electrofisiológico junto con un detallado registro de la conducta espacial, lo que permitirá generar mapas de la distribución de los campos receptivos espaciales [20] y determinar así la distribución de los campos receptivos espaciales ante cambios en las características del ambiente.

La combinación de los registros electrofisiológicos, individuales y múltiples, con los datos que surgen del análisis compartamental de la actividad con histología fluorescente permiten ver cambios más sutiles en las células de lugar ante modificaciones en la conducta o variaciones en el ambiente.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El modelo de cognición espacial elaborado por Barrera y Weitzenfeld demuestra la factibilidad de experimentar con robots conductas experimentadas con ratas según estudios electrofisiológicos desarrollados por Ramirez-Amaya ofreciendo un marco de colaboración interdisciplinario que permite profundizar en la cognición espacial y

el papel que juegan el hipocampo, corteza entorhinal y estriado en la rata y su impacto en la navegación robótica. Sin embargo, tanto los modelos como los estudios y experimentos requieren de un continuo ciclo de investigación donde se profundice en el conocimiento anterior. De tal manera, nuestros modelos anteriores tienen ciertas carencias que deben ser resueltas mediante nuevos estudios y extensiones. En particular, el modelo actual no se adapta a cambios en el ambiente como obstáculos o modificación de los patrones externos para lograr conductas como integración de trayectorias en ambientes dinámicos.

#### IV. OBJETIVOS

---

El objetivo general del proyecto es entender cómo el sistema nervioso -hipocampo (*place cells*), corteza entorhinal (*grid cells*) y estriado- lleva a cabo el procesamiento de la información espacial, cómo dicho procesamiento permite la adaptación de la conducta de los animales a cambios en el ambiente durante la exploración en localidades que ofrecen recompensas, y cómo representar tal procesamiento mediante un modelo computacional neurocientífico para crear una arquitectura robótica que sea evaluada desde una perspectiva conductual a través de la comparación con resultados biológicos, y que manifieste capacidades eficientes de navegación, aprendizaje y adaptación en un ambiente dinámico.

Dicho propósito se alcanzará mediante los siguientes objetivos particulares:

1. **Actualización del modelo computacional.** El módulo de procesamiento de orientación (*affordances*) del modelo actual será extendido para permitir la generación de representaciones espaciales estables tanto en ambientes abiertos como en ambientes cerrados con pasillos. Para lograrlo, se modelará la función de células de dirección de la cabeza que determinen el ángulo de giro y dirección del movimiento del robot, y esta información será integrada con los datos sensoriales del robot al momento de codificar los posibles giros que éste puede ejecutar en un momento dado estando en una localidad específica orientado hacia una dirección particular. La actualización del modelo involucra también el modelado de la función de las células tipo *grid* de la corteza entorhinal, las cuales definen la distancia recorrida por el robot. Así, la información provista por las células de dirección de cabeza y por las células tipo *grid* será integrada a nivel de las células de lugar encontradas en el módulo de representación de lugares que representa la función hipocampal. Lo anterior involucra adaptar la interacción entre el módulo del hipocampo y el módulo del estriado, y modelar la interacción entre la corteza entorhinal y el estriado.
2. **Comparación de la conducta de la rata y el robot ante cambios en el ambiente.** Se evaluará la conducta del modelo robótico ya modificado en tareas de navegación en un ambiente de campo abierto y en el laberinto con pasillos o ambiente cerrado. En ambos casos, la tarea consistirá en que el robot aprenda a llegar a una posición meta en la que se obtiene un reforzador. Posteriormente, se evaluará la conducta del robot ante la introducción de cambios en el ambiente en forma de obstáculos (para el caso del campo abierto) o nuevos caminos (para los laberintos cerrados). En los mismos contextos espaciales utilizados con el robot, analizaremos la conducta de ratas en tareas de navegación en búsqueda de reforzador. Se evaluará la conducta de ratas ante cambios en el ambiente, tal y como los realizados en el ambiente espacial del robot. Esto se realizará en estados tempranos del entrenamiento de la rata y se comparará con la conducta de animales muy bien entrenados. Esto permitirá evaluar la capacidad de las ratas para adaptarse ante cambios en la configuración interna de ambientes abiertos y cerrados que resultan en una modificación de las conductas de navegación para alcanzar la meta.
3. **Separación y completamiento de patrones en el hipocampo y el estriado.** Utilizando la técnica de catFISH, se estudiarán los patrones de actividad global en las regiones del hipocampo y el estriado de la rata, con la finalidad de determinar el tamaño y la proporción de unidades celulares en las subestructuras hipocampales CA1 y CA3, y en el estriado, que llevan a cabo la separación y completamiento de patrones ante cambios en la configuración interna de un ambiente abierto o cerrado durante la ejecución de la tarea de navegación motivada por un reforzador. Específicamente, determinar la proporción de unidades neuronales que completan patrones, y la proporción de neuronas que separan patrones. Esto se realizará tanto en condiciones tempranas del entrenamiento en la tarea de navegación como después de que los animales han sido bien entrenados.



4. **Análisis electrofisiológico de la actividad hipocampal.** Mediante el registro electrofisiológico de las células de lugar, se determinarán las características del disparo de las células de lugar de la región de CA1 y la región de CA3, así como la posición exacta en las que disparan antes y después de la introducción de los cambios en el ambiente. Con esta estrategia se obtendrá un mapa de la distribución de los campos receptivos espaciales de las células que disparan en cada contexto a lo largo del entrenamiento en la tarea de navegación, y será posible determinar los cambios en las características de disparo de aquellas células que siguen activas aún después de la introducción de las modificaciones ambientales, y de aquellas células que sólo disparan en una de ambas condiciones.
5. **Integración de la nueva información al modelo.** Una vez que se hayan obtenido los datos de los experimentos anteriores, se integrarán al modelo los detalles del procesamiento de información espacial que se hayan observado. Esto incluirá las posibles diferencias en el completamiento y separación de patrones entre CA1 y CA3, así como los cambios en la distribución y las características de disparo de las células de lugar del hipocampo ante las modificaciones internas al ambiente que modifiquen las trayectorias de navegación. Posteriormente, se procederá a realizar nuevas pruebas conductuales para determinar si se ha mejorado o no la capacidad de adaptación del modelo robótico ante cambios en el ambiente.

## V. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

---

Hipótesis general: la integración de los conocimientos que surgen de la investigación biológica al diseño de un modelo computacional de cognición espacial permitirá mejorar substancialmente las capacidades de mapeo, aprendizaje y adaptación de los robots en ambientes espaciales dinámicos.

Dicha hipótesis general involucra las siguientes hipótesis particulares:

1. Las modificaciones iniciales que haremos al actual modelo computacional extenderán las habilidades espaciales del robot haciéndolo más versátil, dado que aprenderá tareas de navegación en contextos espaciales abiertos y en laberintos cerrados con pasillos.
2. La comparación de las conductas de navegación desplegadas por el robot y la rata en las tareas espaciales mostrará detalles conductuales que hacen que la rata se adapte de forma eficiente a los cambios en las demandas conductuales que surgen de las modificaciones internas en el ambiente. Particularmente, se espera que la capacidad de adaptación de la rata difiera dependiendo del grado de entrenamiento, y que ésta sea notablemente más eficiente que la del robot controlado por el modelo computacional. Tal expectativa se justifica por el hecho de que el módulo de representación de lugares del modelo reconoce el lugar explorado en un momento dado sólo si el grado de similitud entre el patrón de actividad de la población de células de lugar generado por la información percibida en ese momento y los patrones de actividad almacenados en el mapa cognitivo es mayor o igual al 80%. Un valor menor implica el desconocimiento de la región explorada y por ende un remapeo del ambiente que permita reflejar los cambios en el ambiente.
3. Dada la anterior hipótesis, es de suma importancia estudiar la activación de grandes poblaciones de neuronas mediante la técnica de catFISH comparando los patrones de actividad antes y después de modificar las características internas del ambiente. Con ello determinaremos con precisión la proporción de células que en la región de CA3 del hipocampo lleva a cabo un proceso de completamiento de patrones, en donde esperamos que la mayoría de las unidades mantenga una representación fundamentalmente estable a pesar de los cambios en el ambiente, mientras que en la región CA1 esperamos que se lleve a cabo principalmente un proceso de separación de patrones. Esto ocurrirá en animales bien entrenados, mientras que en los animales que se encuentran en etapas tempranas del entrenamiento se observará que ambas regiones tienden a generar separación de patrones. Lo anterior demostrará que el entrenamiento genera una representación estable del ambiente, principalmente dentro de la red neuronal de CA3, y que es CA1 quien modifica sutilmente la representación para adaptarse a las nuevas demandas conductuales.
4. La caracterización electrofisiológica de las células de lugar ante los cambios en las características internas del ambiente permitirá observar que la introducción de obstáculos modificará la distribución de los campos receptivos espaciales en cierta proporción de células, y que la población de neuronas que continúa respondiendo en el ambiente alterado, únicamente modificará las características de sus campos receptivos

espaciales. Conocer el número de unidades que cambia sutilmente su respuesta ante los cambios añadirá detalles importantes sobre los procesos de separación y completamiento de patrones que nos permitirán ajustar posteriormente el modelo para mejorar la capacidad de adaptación del robot.

5. La información que proporcionará el estudio de la actividad de las células de lugar, mediante catFISH y electrofisiología, permitirá determinar el número de células y las características de disparo de las unidades neuronales que separan y completan patrones en las diferentes regiones hipocampales. La integración de esta información al modelo permitirá mejorar la capacidad de adaptación a las condiciones del ambiente que el modelo atribuye al robot.

## VI. METAS

---

Para abordar los objetivos del proyecto se tienen consideradas las metas científicas que se describen a continuación.

### 1. Modelado computacional

El modelo actual de cognición espacial será extendido para incorporar conocimiento biológico que se tiene de las ratas relacionado con la función de las células de dirección de cabeza, la función de las células tipo *grid* localizadas en la corteza entorhinal, y la distribución de los campos receptivos de las células de lugar del hipocampo. Esto permitirá generar un sistema más completo y robusto que mejorará las capacidades de navegación, aprendizaje y adaptación del robot. Los aspectos a modelar incluyen:

- (a) Navegación en ambientes abiertos y cerrados. El módulo de procesamiento de orientación (*affordances*) del modelo actual codifica los posibles giros que el robot puede ejecutar, entre 0° y 360° con intervalos de 45°, en un momento dado estando en una localidad específica orientado hacia una dirección particular en un ambiente tipo laberinto con pasillos. No obstante, la navegación en un campo abierto implica la disponibilidad de movimiento hacia cualquier dirección en cualquier instante de tiempo, por lo que este módulo será extendido incorporando células de dirección de la cabeza que provean información acerca del ángulo de giro y la dirección del movimiento del robot. Tal información será integrada con los datos sensoriales del robot relacionados con la distancia hacia objetos para finalmente determinar las opciones de desplazamiento del robot en cada paso. Adicionalmente, se modelará la alimentación del nuevo módulo de procesamiento de dirección de cabeza hacia el hipocampo.
- (b) Integración de información a nivel hipocampal. La actualización del modelo involucra también la representación de la función de las células tipo *grid* de la corteza entorhinal, las cuales definen la distancia recorrida por el robot. Así, la información provista por las células de dirección de cabeza y por las células tipo *grid*, así como la información kinestésica y la derivada de la percepción de landmarks en el ambiente, será integrada a nivel de las células de lugar encontradas en el módulo de representación de lugares que representa la función hipocampal.
- (c) Representación espacial de elementos ambientales relevantes. En el nuevo modelo, los campos receptivos de las células de lugar del hipocampo podrán modificar su distribución incrementando la densidad ante elementos relevantes para la tarea de navegación como los límites del ambiente (e.g., paredes, esquinas, puertas), la presencia de obstáculos, y la percepción de reforzadores, como ocurre en el caso de la rata.

### 2. Experimentación con ratas y robots

Se implementarán un conjunto de tareas de navegación para experimentar con ratas y robots en dos tipos de contextos espaciales: laberintos cerrados con pasillos y cajas de campo abierto. Los resultados de tal experimentación serán contrastados para identificar los diferentes ajustes conductuales que realizan los animales y el robot para adaptarse a cambios internos en el ambiente que obligan a seleccionar nuevas rutas de navegación.

Los experimentos conductuales con las ratas se llevarán a cabo en el Laboratorio A-13 del Instituto de Neurobiología de la UNAM, mientras que las tareas con el robot se efectuarán inicialmente de manera simulada a través del sistema NSL, y después se implementarán con robots reales en el Laboratorio de Biorobótica del ITAM. Los aspectos a abordar en esta meta son las siguientes:

- (a) Implementación de la tarea de aprendizaje espacial en el laberinto cerrado con ratas. En esta tarea, las ratas aprenderán a llegar a una región objetivo en donde encontrarán agua en un bebedero que fungirá como reforzador. El propósito del experimento consiste en lograr que los animales aprendan a llegar a la región objetivo desde cualquier punto de liberación en el ambiente. Una vez entrenados, se llevará a cabo una serie de pruebas en las que se evaluará la velocidad de adaptación y las estrategias conductuales con las que los animales se adaptan a las modificaciones internas del laberinto como son el cierre y la apertura de pasillos.
- (b) Implementación de la tarea de aprendizaje espacial en el laberinto cerrado con robots. Los robots serán entrenados en la misma tarea que las ratas, y se les entrenará para que desarrollen la capacidad de llegar a la región objetivo desde cualquier punto del laberinto. Una vez entrenados, se llevará a cabo una serie de pruebas en las que se evaluará la velocidad de adaptación y las estrategias conductuales con las que los robots se adaptan a las modificaciones internas del laberinto como son el cierre y la apertura de pasillos.
- (c) Implementación de la tarea de aprendizaje espacial en campo abierto con ratas. En esta tarea, los animales aprenderán a encontrar agua en un bebedero localizado en una pared del área. Para evitar que los animales utilicen la identificación del bebedero como guía de navegación, se colocarán regularmente bebederos sin agua en todas las paredes de la caja de campo abierto. Una vez que los animales hayan adquirido una alta eficiencia en la tarea, se llevará a cabo la prueba introduciendo un obstáculo en la forma de una pared que divida al campo abierto. Se evaluará en dichas condiciones la latencia de llegada al blanco y la trayectoria de navegación de los animales.
- (d) Implementación de la tarea de aprendizaje espacial en campo abierto con robots. Los robots serán entrenados en la misma tarea que las ratas para aprender a encontrar una región meta. Una vez que los robots hayan adquirido una alta eficiencia en la tarea, se llevará a cabo la prueba introduciendo una pared obstáculo, y se evaluará la latencia de llegada al blanco y la trayectoria de navegación de los robots.

### 3. Caracterización de la actividad neuronal con el uso de catFISH

Se caracterizará la actividad de grandes poblaciones de células nerviosas en las ratas mediante el uso de catFISH. Con esta estrategia se estudiará la actividad en las redes neuronales del hipocampo y del estriado inducida por la ejecución de las tareas de navegación espacial implementadas previamente.

Definiremos así el tamaño de las poblaciones neuronales que separan y completan patrones en dichas estructuras, en condiciones tempranas y tardías durante el entrenamiento de los animales en las tareas espaciales.

Los aspectos a abordar en esta meta son los siguientes:

- (a) Sacrificio de los animales posterior al entrenamiento en las tareas de navegación. La fase de prueba posterior al entrenamiento de los animales implicará una sesión de 5 minutos de navegación en el laberinto con pasillos o en la caja de campo abierto en la configuración inicial, y 30 minutos después una segunda sesión de navegación de 5 minutos en la configuración nueva del ambiente, ya sea con nuevos pasillos u obstáculos (grupos AB). Otro grupo de animales se someterá a la misma sesión de 5 minutos en las dos ocasiones separadas por un intervalo de 30 min (grupos AA). Inmediatamente después de la segunda sesión de 5 minutos de navegación, los animales serán sacrificados por decapitación y sus cerebros se extraerán rápidamente para ser congelados a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta que se realicen los procedimientos histológicos.
- (b) Hibridación in situ fluorescente. Los cerebros de un animal de cada uno de los grupos, incluyendo a los animales de control no expuestos a la conducta, se colocarán en moldes de plástico y se realizarán bloques de hasta 8 cerebros cada uno, los cuales se seccionarán en un criostato. Después de obtenidas las secciones que incluyan a todo el hipocampo y el estriado, se realizarán los procedimientos de hibridación in situ fluorescente para detectar Arc y se contrateñirán con DAPI para identificar los núcleos.
- (c) Imagenología con microscopía confocal. Una vez obtenidas las hibridaciones in situ para detectar Arc, se procederá a obtener imágenes confocales con un sistema Zeiss LSM 510 meta, utilizando el objetivo 40x, en donde se obtendrán entre 4 y 5 muestras de CA1, CA3, el estriado dorsal y el estriado lateral, de cada

laminilla. Se incluirán en el estudio entre 5 y 6 laminillas por bloque de 8 animales. Esto permitirá incluir en el estudio entre 1500 y 3000 neuronas por animal (dependiendo de la estructura).

- (d) Análisis de imágenes y estadística. Mediante el uso del sistema Metamorph Imaging Software se llevarán a cabo los procedimientos de análisis de imágenes, en los cuales se segmentarán las unidades neuronales y se clasificarán entre negativas, Arc nuclear +, Arc citoplasmico + y dobles. Se obtienen las proporciones de células activadas por cada evento conductual, y se procede a realizar un análisis de similitud para determinar el grado de separación y completamiento de patrones de cada estructura.

#### 4. Caracterización de la actividad electrofisiológica de las células de lugar en el hipocampo

Se caracterizará la actividad de las células de lugar de neuronas piramidales de CA1 y CA3 en el hipocampo dorsal. Determinar los cambios sutiles en la respuesta de las células hipocampales ante la introducción de modificaciones en el ambiente que alteran las rutas de navegación. Dichos experimentos se llevaran a cabo en el Laboratorio A-13 del Instituto de Neurobiología de la UNAM a cargo del Dr. Victor Ramirez-Amaya y en los laboratorios de Neural Systems Memory and Aging del Arizona Research Labs en la Universidad de Arizona USA a cargo del Dr. Jean Mark Fellous.

Los aspectos a abordar en esta meta son las siguientes:

- (a) Implementación de un sistema de registro con multielectrodos. Este sistema se implementará en el Laboratorio A-13 del Instituto de Neurobiología de la UNAM con la ayuda del Dr. Fellous. Se enviará a un estudiante a la ciudad de Tucson AZ para aprender a realizar los registros y el análisis de las señales para la separación de unidades neuronales. Los primeros registros electrofisiológicos en ratas se llevarán a cabo en el laboratorio del Dr. Fellous, y la segunda parte se realizará en el Laboratorio A-13 del Instituto de Neurobiología. La primera meta es implantar un "hyperdrive", el cual cuenta con 12 tetrodos para registrar ~100 unidades neuronales simultáneamente. Se procederá a registrar la actividad durante los procedimientos conductuales antes descritos.

- (b) Análisis de la señal. Se utilizará MatLab para programar los procedimientos de análisis y procesar la información obtenida en los registros con multielectrodos durante el entrenamiento en la tarea de navegación y ante la introducción de los cambios en las características internas del ambiente. Esto resultará en mapas de distribución de las células de lugar e identificación de las modificaciones en las características de disparo de las unidades celulares durante el entrenamiento y la introducción de obstáculos.

#### 5. Integración de resultados experimentales al modelo computacional

Los resultados derivados de la experimentación animal y robótica, y de la aplicación las técnicas de catFISH y de electrofisiología, serán integrados al modelo computacional considerando los siguientes aspectos:

- (a) Incorporación de nuevo conocimiento biológico. El módulo de representación de lugares del modelo que corresponde al hipocampo será extendido para incluir dos nuevos submódulos que representen la función de las subestructuras hipocampales CA1 y CA3. La labor de modelado considerará las posibles diferencias existentes en los procesos de completamiento y separación de patrones que llevan a cada CA1 y CA3, así como los cambios en la distribución y las características de disparo de las células de lugar ante las modificaciones internas al ambiente que modifiquen las trayectorias de navegación.

- (b) Implementación de tareas de aprendizaje espacial con robots. Una vez enriquecido el modelo computacional, se procederá a implementar nuevamente con los robots las mismas tareas de aprendizaje descritas en la Meta 2, tanto en campo abierto como en el laberinto con pasillos. De acuerdo a los resultados conductuales del robot, se determinará si se ha mejorado o no su capacidad de adaptación en ambientes dinámicos.

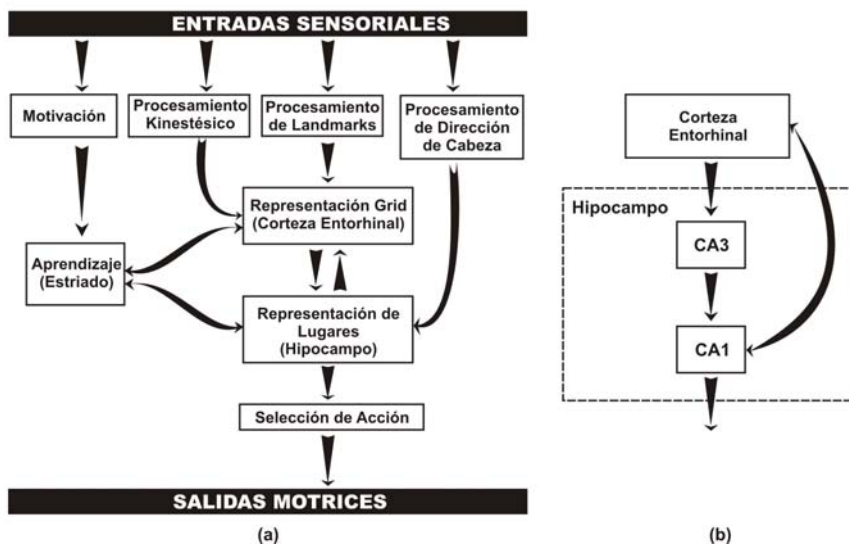


Figura 5. (a) Diagrama de bloques del modelo propuesto de cognición espacial y el contexto biológico que lo subyace. (b) Diagrama de bloques de la interacción entre la corteza entorhinal y los submódulos del hipocampo, y entre los propios submódulos del hipocampo.

## VII. METODOLOGÍA

La metodología a seguir para concretar las metas científicas descritas en la Sección V incluye diversas actividades organizadas en cinco etapas que se describen a continuación:

### Etapa 1. Modelado computacional.

**A1.1. Navegación en ambientes abiertos y laberintos con pasillos.** El módulo de procesamiento de orientación (*affordances*) del modelo actual codifica los posibles giros que el robot puede ejecutar, entre 0° y 360° con intervalos de 45°, en un momento dado estando en una localidad específica orientado hacia una dirección particular en un ambiente tipo laberinto con pasillos. No obstante, la navegación en un campo abierto implica la disponibilidad de movimiento hacia cualquier dirección en cualquier instante de tiempo, por lo que este módulo será extendido incorporando células de dirección de la cabeza que provean información acerca del ángulo de giro y la dirección del movimiento del robot. Tal información será integrada con los datos sensoriales del robot relacionados con la distancia hacia objetos para finalmente determinar las opciones de desplazamiento del robot en cada paso. Adicionalmente, se modelará la alimentación del nuevo módulo de procesamiento de dirección de cabeza hacia el hipocampo.

**A1.2. Integración de información a nivel hipocampal.** La actualización del modelo involucra también la representación de la función de las células tipo *grid* de la corteza entorhinal, las cuales definen la distancia recorrida por el robot. Así, la información provista por las células de dirección de cabeza y por las células tipo *grid*, así como la información kinestésica y la derivada de la percepción de landmarks en el ambiente, será integrada a nivel de las células de lugar encontradas en el módulo de representación de lugares que representa la función hipocampal.

**A1.3. Representación espacial de elementos ambientales relevantes.** En el nuevo modelo, los campos receptivos de las células de lugar del hipocampo podrán modificar su distribución incrementando la densidad ante elementos relevantes para la tarea de navegación como los límites del ambiente (e.g., paredes, esquinas, puertas), la presencia de obstáculos, y la percepción de reforzadores, como ocurre en el caso de la rata.

### Etapa 2. Experimentación con ratas y robots.

**A2.1. Tarea de navegación en laberinto con pasillos para las ratas.** Para esta actividad se emplearán 8 ratas y un laberinto de acrílico transparente de forma similar a la ilustrada en la Figura 6(Arriba-a), el cual estará rodeado por una cortina blanca en la que se dispondrán figuras geométricas de diversos colores y texturas que serán consideradas como claves alocéntricas salientes y estables y no variarán en cantidad durante todo el experimento. La punta de un bebedero será dispuesto en la localidad T1 indicada en la figura. Dicho bebedero contendrá agua azucarada que actuará como reforzador para la rata durante el entrenamiento. Para evitar que la rata utilice la identificación visual de la punta del bebedero para llegar a la metas se colocarán bebederos sin

agua regularmente en todas las paredes como se muestra en la Figura 6(Arriba-a).

Todos los procedimientos conductuales se monitorearán con el uso del sistema SMART (San Diego Instruments), el cual permite registrar las trayectorias e identificar la ocurrencia de eventos conductuales como giro de cabeza, levantamiento, y husmeo. Con los datos obtenidos mediante este sistema se puede realizar el análisis de las latencias y los errores, entre otras cosas.

Veinticuatro horas antes de iniciar el experimento, se privará de agua a todos los animales. La tarea empezará con una sesión de habituación (pre-entrenamiento), donde se colocará al animal en el laberinto y se le permitirá explorarlo libremente desde 5 localidades distintas (D1-D5) hasta alcanzar la localidad del bebedero, aunque en la fase de habituación éste no proveerá agua. Durante el entrenamiento, el bebedero proveerá agua azucarada, y la sesión diaria terminará una vez que el animal haya llegado exitosamente 3 veces a la localidad T1 desde cada uno de los 5 puntos de liberación. Los animales serán entrenados durante el número de sesiones necesarias para que adquieran la capacidad de llegar a la meta mostrando: a) una latencia de llegada estable en la asíntota de la curva y b) un número de errores bajo estable en la asíntota de la curva. Al concluir el entrenamiento se llevará a cabo una fase de prueba en la que se evaluará la conducta después de la introducción de cambios internos en el ambiente. Específicamente, se modificará la disponibilidad de pasillos tal y como se representa en la Figura 6(Arriba-b-c). Esto obligará a la rata a utilizar nuevas rutas para llegar a la meta.

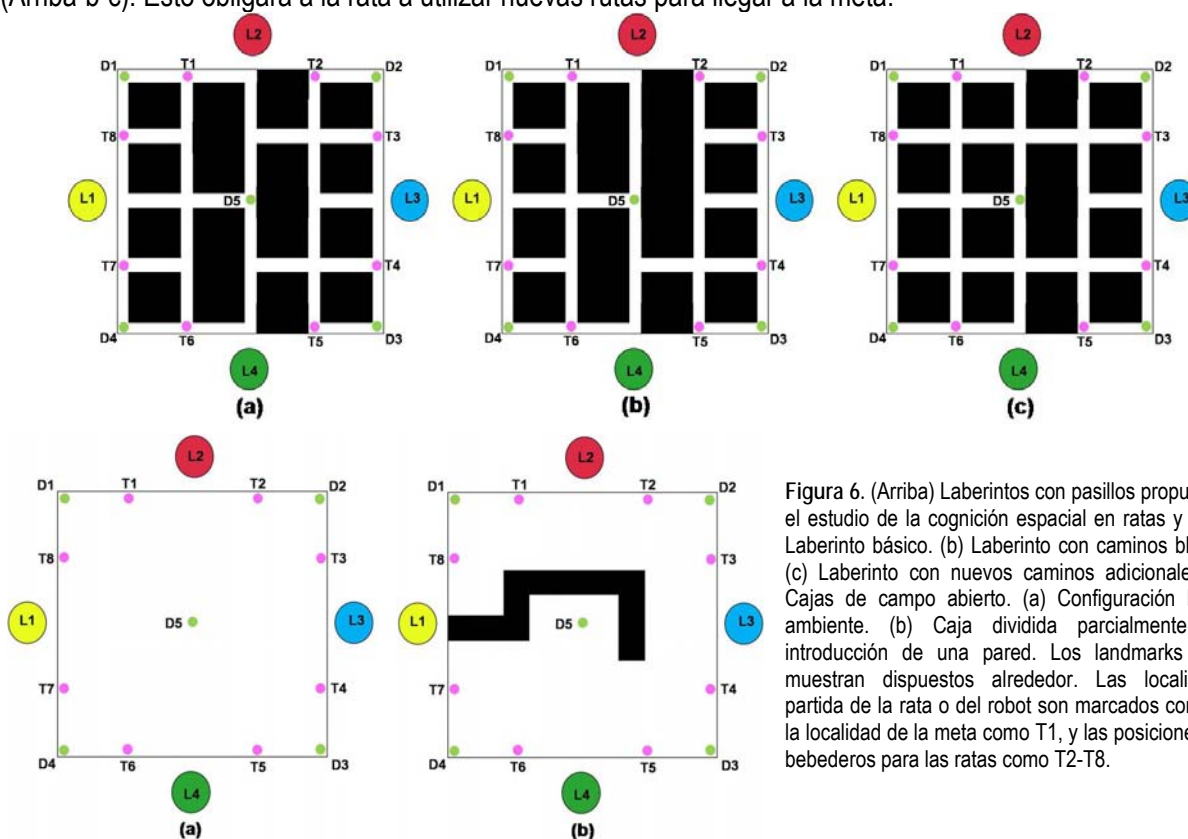


Figura 6. (Arriba) Laberintos con pasillos propuestos para el estudio de la cognición espacial en ratas y robots. (a) Laberinto básico. (b) Laberinto con caminos bloqueados. (c) Laberinto con nuevos caminos adicionales. (Abajo) Cajas de campo abierto. (a) Configuración básica del ambiente. (b) Caja dividida parcialmente ante la introducción de una pared. Los landmarks L1-L4 se muestran dispuestos alrededor. Las localidades de partida de la rata o del robot son marcados como D1-D5, la localidad de la meta como T1, y las posiciones de otros bebederos para las ratas como T2-T8.

**A2.2. Tarea de navegación en caja de campo abierto para las ratas.** Se utilizará una caja de campo abierto como la que aparece en la Figura 6(Abajo-a). En las paredes del campo abierto se localizarán regularmente bebederos, de los cuales sólo uno (T1) contiene agua con reforzador. La caja estará rodeada por cortinas blancas en las cuales se colocarán figuras que sirven como claves visuales o landmarks que se mantendrán estables por el resto del experimento. La conducta de los animales se monitoreará con el uso del sistema SMART.

Se utilizaran 8 animales, los cuales serán entrenados en la tarea de navegación. Después de haber privado a los animales de agua por 24 hrs, se llevarán a cabo los procedimientos de entrenamiento de los animales, los cuales aprenderán a llegar al bebedero con reforzador desde diferentes puntos del ambiente espacial (D1-D5). Se llevarán a cabo 3 ensayos de entrenamiento una vez al día, y cada ensayo consistirá en liberar al animal de cada

uno de los puntos D y terminará una vez que haya localizado exitosamente la posición del bebedero. Una vez que los animales hayan aprendido a llegar desde cualquiera de los puntos y que su latencia de llegada al blanco se encuentre en la asíntota de la curva, se considerará a los animales bien entrenados y se procederá a realizar la prueba con la introducción de obstáculos en forma de una pared que separa parcialmente el campo abierto como se ilustra en la Figura 6(Abajo-b).

**A2.3. Tarea de navegación en el laberinto con pasillos para el robot.** El robot será entrenado para aprender una localidad meta en el ambiente mediante la explotación de la información derivada de landmarks salientes y estables, los cuales no variarán en cantidad durante todo el experimento, y corresponden a los cilindros de colores (L1-L4) dispuestos alrededor del laberinto que se ilustra en la Figura 6(Arriba-a). La señal de meta T1 sólo podrá ser percibida por el robot cuando alcance la localidad correspondiente, así que no se requiere introducir varias señales de meta como en el caso de las ratas. La llegada a esta localidad meta actuará como reforzador para el robot durante el entrenamiento. El experimento iniciará con una sesión de habituación (pre-entrenamiento), donde se colocará al robot en el laberinto y se le permitirá explorarlo libremente desde 5 localidades distintas (D1-D5) hasta alcanzar la localidad designada como meta, aunque en esta fase previa al entrenamiento dicha localidad no actuará como reforzador para el robot. Durante el entrenamiento, la señal de meta será colocada en T1 actuando como reforzador, y la sesión terminará una vez que el robot haya llegado exitosamente 3 veces a la localidad T1 desde cada uno de los 5 puntos de liberación. El robot será entrenado durante el número de ensayos necesarios para que adquiera la capacidad de llegar a la meta mostrando: a) una latencia de llegada estable en la asíntota de la curva y b) un número de errores bajo estable en la asíntota de la curva. Al concluir el entrenamiento se llevará a cabo una fase de prueba en la que se evaluará la conducta del robot ante la introducción de cambios en los pasillos como los que se ilustran en la Figura 6(Arriba-b-c).

**A2.4. Tarea de navegación en caja de campo abierto para el robot.** Al igual que en el caso de las ratas, se experimentará con el robot en una caja de campo abierto como la que aparece en la Figura 6(Abajo-a), donde se incluya una señal de meta en alguna pared. Esta señal de meta sólo podrá ser percibida por el robot cuando alcance la localidad T1 correspondiente, así que no se requiere introducir varias señales de meta como en el caso de las ratas. La caja de campo abierto estará rodeada por objetos cilíndricos que servirán como claves visuales o landmarks (L1-L4), las cuales se mantendrán estables por el resto del experimento. La llegada a esta localidad meta actuará como reforzador para el robot durante el entrenamiento. El experimento iniciará con una sesión de habituación (pre-entrenamiento), donde se colocará al robot en el laberinto y se le permitirá explorarlo libremente desde 5 localidades distintas (D1- D5) hasta alcanzar la localidad T1, aunque en esta fase previa al entrenamiento dicha localidad no actuará como reforzador para el robot. Durante el entrenamiento, la señal de meta será colocada en la localidad T1 actuando como reforzador, y la sesión terminará una vez que el robot haya llegado exitosamente 3 veces a la meta desde cada uno de los 5 puntos de liberación. El robot será entrenado durante el número de ensayos necesarios para que adquiera la capacidad de llegar a la meta mostrando: a) una latencia de llegada estable en la asíntota de la curva y b) un número de errores bajo estable en la asíntota de la curva. Al concluir el entrenamiento, se procederá a realizar la prueba con la introducción de obstáculos en forma de una pared que separa parcialmente el campo abierto como se ilustra en la Figura (Abajo-b).

### Etapa 3. Análisis compartamental de la actividad neuronal en ratas.

Se utilizarán 20 ratas de la cepa Wistar de 8 meses de edad separadas en cajas individuales bajo un ciclo invertido de luz oscuridad, con comida *ad libitum* y agua restringida a 15 minutos de consumo diario. Los animales son entrenados como se describió previamente para las tareas de navegación en el laberinto con pasillos y la caja de campo abierto.

**A3.1. Obtención y procesamiento de los tejidos cerebrales.** En animales bien entrenados, se procede a realizar una última sesión de prueba en la que se somete a 4 animales a 5 minutos de navegación en el laberinto cerrado con la configuración que se usó durante el entrenamiento y que se muestra en la Figura 6(Arriba-a) (si el animal encuentra la meta, se regresa a otro punto de liberación hasta completar 5 minutos) y enseguida se deja los animales descansar en su caja habitación por 30 minutos, después de los cuales se somete nuevamente a 5 minutos de navegación en la misma configuración del laberinto por 5 minutos e inmediatamente después se sacrifica a los animales por decapitación. A esta condición se le denomina AA. El siguiente grupo de 4 animales

será sometido a la configuración original del laberinto con pasillos, y 30 minutos después se somete a la condición en la que se introducen cambios en el ambiente como los presentados en la Figura 6(Arriba-b-c). Terminados los 5 minutos de navegación en la condición de cambios en los pasillos, se procederá a sacrificar a los animales. A esta condición se le denomina AB. El mismo procedimiento se utiliza para los animales que fueron entrenados en la tarea de navegación en la caja de campo abierto, en donde utilizamos 4 animales para la condición AA y otros 4 animales para la condición AB. Se utilizan además 4 animales entrenados (2 en cada una de los ambientes) que el día de la prueba no se somete a la conducta y sirven como controles intactos. Los cerebros de los animales sacrificados se extraen rápidamente y se congelan, posteriormente son seccionados gruesamente y se selecciona un hemisferio desde la mitad del fornix hasta el final de la corteza entorhinal. En un molde de plástico se coloca un cerebro por grupo y se genera un bloque sólido, el cual se secciona con un criostato a 20  $\mu\text{m}$  de grosor y se montan los tejidos directamente en la laminilla. Cada laminilla contiene un individuo de cada uno de los diferentes grupos, lo que reduce la variabilidad de la tinción.

**A3.2. Histología.** Se sintetiza la sonda de RNA que detecta Arc full con digoxigenina (RNA labeling mix®). Los tejidos (10-12 por bloque) son fijados en 4% paraformaldehído pH 7.4; se pasan por una solución de acético anhídrido, se lavan con 2XSSC y se incuban en una solución de buffer de pre-hibridación por 30 min. Posteriormente son incubados con la sonda diluida en el buffer de hibridación y se colocan en un horno a 65°C por ~17 horas. Posteriormente se realizan lavados con RNAsa A para deshacerse de la sonda no hibridada, y se procede a incubarlo con un anticuerpo contra digoxigenina por 24 horas. Se detecta este anticuerpo con un segundo anticuerpo peroxidado y se realiza la detección con un sistema TSA® de amplificación fluorescente (Cy3). Los núcleos de las células se tiñen con un marcador de DNA como o Dapi (Azul). Los tejidos se cubren con Vectashield® y se coloca un cubre objetos.

**A3.3. Microscopía confocal.** La definición de los parámetros de captura de las imágenes se establecen con los tejidos teñidos de los animales controles. Como se explicó previamente, cada laminilla cuenta con un tejido de cada uno de los diferentes grupos, incluyendo un control. Una vez definidos los parámetros de captura, se adquieren imágenes en el eje Z, la resolución de cada plano de la imagen es de 1  $\mu\text{m}$  de grosor y se obtienen entre 14 y 18 planos útiles por imagen, lo que cubre entre 14-18  $\mu\text{m}$  del grosor del tejido. Para el análisis de las regiones hipocámpales de CA1 y CA3, se obtienen entre 4 y 5 imágenes de cada laminilla con el objetivo 40x (1.3 AN) y se analizan entre 6 y 8 laminillas por animal.

**A3.4. Análisis de las imágenes.** Con el microscopio confocal se obtienen apilados de imágenes, en las cuales, con el uso del software Metamorph®, se segmentan los núcleos de las células nerviosas, identificándolas por su textura y tamaño, y se aplican reglas de segmentación que evitan cometer errores estereológicos. Después de segmentadas, las células se clasifican como: Tinción Nuclear, Citoplasmica y Doble. También se aplican reglas de clasificación basadas en la continuidad de la señal a lo largo de los planos útiles, que evitan cometer errores de clasificación y problemas estereológicos.

**A3.5. Cuantificación y análisis estadístico.** Se obtiene el conteo de células totales por región incluidas en el estudio para cada animal y se obtiene el número de células Arc nuclear (asociadas a la segunda tarea de navegación), Arc citoplasmico (activadas por la primera tarea de navegación) y el número de células doble marcadas (Arc-n y Arc-c). Se calcula el índice de similaridad con el que se sintetiza la información contenida en los valores del conteo de células a un valor que puede ser utilizado para comparar la actividad a través de diversas regiones cerebrales. A estos datos se le aplica un "ANOVA" de una vía y se realiza el posthoc con Bonferroni corrigiendo para comparaciones múltiples.

#### Etapa 4. Análisis electrofisiológico de la actividad hipocámpal.

Se utilizarán ratas macho de la cepa Fisher 344/Brown-Norway híbridas de 6 a 10 meses de edad. Estos animales se mantienen en un ciclo invertido de luz oscuridad de 12 horas. Después de 8 días de recuperación de la cirugía para implantar los electrodos, la cual se llevará a cabo mediante procedimientos estereotáxicos, se privará a los animales de agua por 24 horas y se comenzará un régimen de restricción de agua en donde se les permite consumo libre por 15 minutos diarios.

**A4.1. Electrofisiología.** Se implantará a las ratas con un sistema "hyperdrive" de 12 tetrodos dirigido a las regiones de CA1 y CA3 del hipocampo (4.2 posterior a Bregma, 4.5 Lateral, 0.0005' cable nichrome, "gold plated")



con una impedancia de  $<500k\Omega$ ). La señal será obtenida mediante un sistema Cheetah (Neuralynx) de registro electrofisiológico, y serán analizados fuera de línea con la suite de Matlab y las herramientas disponibles en el laboratorio del Dr. Fellous. Los canales de los tetrodos son adquiridos a 32kHz (600-6000 Hz con filtros de “band pass”). Un cable simple de cada tetrodo se seleccionará para adquirir la actividad de EEG continua (2 kHz muestreado 0.5-500 Hz con filtro de “band pass”). El electrodo de referencia se colocará cerca o dentro del cuerpo calloso. Antes del sacrificio, una pequeña corriente (30uA, 10 sec) se pasará a través de todos los cables para marcar el tipo de los electrodos y poder localizar así neuroanatómicamente el sitio de registro.

**A4.2. Histología.** Los animales se sacrificarán con una dosis de nembutal (100mg/kg). La eutanasia será seguida por perfusión transcraneal con paraformaldehído como fijador. Los cerebros serán removidos rápidamente y se almacenarán por 24 horas en una solución conteniendo 2.5 de glutaraldehído y 30% de glucosa. Después de 24 horas, los cerebros son transferidos a 30% de sacarosa y almacenados en un refrigerador. Los cerebros son cortados en un micrótopo de congelación en secciones de 40um y se procesarán para la técnica convencional de Nissl.

**A4.3. Comparación entre los campos receptivos espaciales.** Los mapas de las tasas de disparo se crearán mediante la suma del número total de espigas que ocurren en una posición espacial dada (2x2 cm<sup>2</sup>), y se dividirán por la cantidad total de tiempo que el animal pasa en esa posición. Los campos receptivos espaciales se obtienen mediante la filtración del mapa de las tasas de disparo con el uso de un esquema Gaussiano de dos dimensiones.

#### Etapa 5. Modificación del modelo según experimentación biológica.

**A5.1. Incorporación de nuevo conocimiento biológico.** El módulo de representación de lugares del modelo que corresponde al hipocampo será extendido para incluir dos nuevos submódulos que representen la función de las subestructuras hipocámpales CA1 y CA3. La labor de modelado considerará las posibles diferencias existentes en los procesos de completamiento y separación de patrones que llevan a cada CA1 y CA3, así como los cambios en la distribución y las características de disparo de las células de lugar ante las modificaciones internas al ambiente que modifiquen las trayectorias de navegación.

**A5.2. Implementación de tareas espaciales con robots.** Una vez enriquecido el modelo computacional, se procederá a implementar nuevamente con los robots las mismas tareas de aprendizaje descritas en la Etapa 2, tanto en campo abierto como en el laberinto con pasillos. De acuerdo a los resultados conductuales del robot, se determinará si se ha mejorado o no su capacidad de adaptación en ambientes dinámicos.

### **VIII. INFRAESTRUCTURA DISPONIBLE**

---

Los laboratorios de Robótica y BioRobótica (CANNES) y el ITAM cuentan con extensos recursos para investigación y educación a nivel licenciatura, maestría y doctorado. En hardware se cuenta con 16 computadoras, 5 Sony AIBO ERS-210 del 2004, 5 Sony AIBO ERS-7 del 2005, y diversos robots diseñados y desarrollados por el laboratorio de robótica del ITAM. Se requiere adquirir nuevos robots considerando que Sony no fabrica ni da soporte a los robots AIBO desde el 2006. En software se cuenta con una variedad de ambientes de simulación y control de robots en tiempo real. En particular, los sistemas MIRO, ASL y NSL son integrados para controlar robots autónomos mediante modelos de esquemas y redes neuronales.

El laboratorio A-13 del Instituto de Neurobiología de la UNAM cuenta con lo necesaria para llevar a cabo los procedimientos de catFISH. Un cuarto dedicado a la síntesis de sondas y la elaboración de procedimientos de hibridación in situ fluorescente, en el cual se tiene un criostato con luz ultravioleta para la seccionar en condiciones estériles. Un equipo Sartorius® para producir agua libre de RNAsas, 2 hornos de hibridación, centrífuga, y cámara para geles de agarosa, entre otros equipos para biología molecular. Tiene dos cuartos sonoro-amortiguados y con temperatura regulada, equipados con un sistema SMART (San Diego Inst.®) para el registro y análisis de la conducta de la rata. Tenemos un microscopio seme-confocal Apotome Zeiss® con Mosaic X, para la automatización de la captura de imágenes de áreas grandes con los planos en Z. En la unidad de microscopía del Instituto de Neurobiología, se cuenta con un microscopio confocal Zeiss® LSM 510 Meta, el cual tiene 3 lasers convencionales y uno multifotónico.

En el laboratorio del Dr. Jean Marc Fellous en la Universidad de Arizona se cuenta con varios cuartos especializados para el registro conductual y en ellos se cuenta con al menos 3 sistemas Cheetah (Neuralynx®) para registros electrofisiológicos con múltiples (16 a 64) canales. Se cuenta además con un área especializada para el análisis de datos electrofisiológicos en el que alrededor de 7 equipos de cómputo están exclusivamente dedicados a este trabajo. También se tiene un cuarto de trabajo dedicado a la construcción de sistemas de multi-electrodos denominados “hyperdrives”.

## **IX. IMPACTO Y RESULTADOS ENTREGABLES**

---

El trabajo interdisciplinario tiene como objetivo impactar ambas áreas de investigación: las neurociencias y la robótica. De esta forma, el estudio y modelado de los mecanismos de aprendizaje y memoria espacial en ratas generará productos innovadores de investigación científica, actividades académicas y formación de recursos humanos como se describe en las siguientes secciones.

### **IX.1. INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA**

La extensión de la versión actual del modelo incorporando más datos empíricos relacionados con la función de las células de dirección de cabeza de la rata, de las células tipo *grid* de la corteza entorhinal, de las células de lugar del hipocampo, y de la interacción de éste con el estriado, permitirá producir un sistema más completo, versátil y robusto que será ofrecido a la neurociencia experimental como una herramienta para probar nuevas hipótesis con robots antes de hacerlo con ratas. Adicionalmente, el modelo validado a partir de la reproducción de la conducta de los animales estará en posibilidad de sugerir nuevas hipótesis neurocientíficas sobre el aprendizaje espacial, y de promover el diseño de nuevos experimentos que incrementen el entendimiento del comportamiento de las ratas a partir de los resultados derivados de la experimentación con robots.

La realización del proyecto contribuirá de manera importante al desarrollo de las neurociencias mediante nuevas líneas de investigación que promuevan la colaboración interdisciplinaria entre laboratorios dedicados a áreas tradicionalmente independientes como la biología y la robótica. En la actualidad, el desarrollo de trabajo científico interdisciplinario representa la mejor oportunidad de generar conocimiento innovador, ya que la integración de distintas aproximaciones amplía enormemente la visión de un problema científico particular, en este caso, el problema de la navegación espacial.

Dada la naturaleza de las preguntas que aquí se plantean, emanadas de un problema de ingeniería robótica, los resultados de la experimentación biológica aportarán datos notablemente novedosos, que serán tanto relevantes como significativos para las neurociencias cognoscitivas y para los interesados en la función del hipocampo y del estriado en particular. Esto significará que los resultados que se obtengan se puedan publicar en revistas internacionales de muy alto impacto y que sean bien recibidas por la comunidad científica. Se espera generar al menos 4 artículos de investigación publicables en revistas internacionales indexadas de alto impacto además de presentarse los resultados en conferencias internacionales en el área de neurociencias y robótica.

### **IX.2. ACTIVIDADES ACADÉMICAS**

Con la participación de investigadores nacionales y extranjeros, organizaremos seminarios cada 6 meses, en donde expondremos los avances recientes en la literatura neurocientífica, modelos computacionales y avances de nuestro proyecto. Estos seminarios estarán abiertos al público y serán organizados en los laboratorios del Dr. Weitzenfeld, el Dr. Fellous y el Dr. Victor Ramirez-Amaya.

### **IX.3. FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS**

Se busca formar al menos a 2 estudiantes de doctorado, 2 estudiantes de maestría, y 4 estudiantes de licenciatura, tanto en las neurociencias por parte de la UNAM como en ingenierías del ITAM.

## **X. REFERENCIAS**

---

- [1] Arkin, R.C., 1998, Behavioral based Robotics, MIT Press.
- [2] Arleo, A., Smeraldi, F., Gerstner, W., 2004, Cognitive navigation based on nonuniform Gabor space sampling, unsupervised growing networks, and reinforcement learning. IEEE Transactions on Neural Networks 15 (3): 639-652.
- [3] Barnes CA, McNaughton BL, Mizumori SJ, Leonard BW, Lin LH, 1990, Comparison of spatial and temporal characteristics of neuronal activity in sequential stages of hippocampal processing. Prog Brain Res 83:287-300.

- [4] Barrera, A., and Weitzenfeld, A., 2008(1), Biologically-inspired Robot Spatial Cognition based on Rat Neurophysiological Studies, *Journal of Autonomous Robots*, Springer, Vol 25, No. 1-2, pp. 147-169, Aug.
- [5] Barrera, A., and Weitzenfeld, A., 2008(2), Computational Modeling of Spatial Cognition in Rats and Robotic Experimentation: Goal-Oriented Navigation and Place Recognition in Multiple Directions, *BioRob 2008*, Oct 19-22, Scottsdale, AZ, USA.
- [6] Barrera, A., Ramirez-Amaya, V., and Weitzenfeld, A., 2009, Spatial Memory and Learning in Rats and Robots: Understanding the Hippocampus, *Hippocampus* (in preparation).
- [7] Barrera, A., Weitzenfeld, A., 2006, Return of the rat: biologically-inspired robotic exploration and navigation. *Proceedings of the 1st IEEE / RAS-EMBS International Conference on Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob)*, Pisa, Italy.
- [8] Barrera, A., Weitzenfeld, A., 2007(2), Bio-inspired Model of Robot Spatial Cognition: Topological Place Recognition and Target Learning. *Proceedings of the 7th IEEE International Symposium on Computational Intelligence in Robotics and Automation – CIRA 2007*. Jacksonville, Florida, USA.
- [9] Barto, A. G. "Adaptive critics and the basal ganglia." In Houk, C., Davis, J. L., Beiser, D. (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia*, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 215-232, 1995.
- [10] Burgess, N., Recce, M., O'Keefe, J., 1994, A model of hippocampal function, *Neural Networks* 7 (6-7): 1065-1081.
- [11] Chawla MK, Guzowski JF, Ramirez-Amaya V, Lipa P, Hoffman KL, Marriott LK, Worley PF, McNaughton BL, Barnes CA., 2005, Sparse, environmentally selective expression of Arc RNA in the upper blade of the rodent fascia dentata by brief spatial experience. *Hippocampus* 15(5): 579-586.
- [12] Etienne, A. S., 1998, Mammalian Navigation, *Neural Models and Biorobotics*. *Connection Science* 10 (3-4): 271-289.
- [13] Finch DM, Nowlin NL, Babb TL., 1983, Demonstration of axonal projections of neurons in the rat hippocampus and subiculum by intracellular injection of HRP. *Brain Res* 271(2):201-16.
- [14] Fyhn, M., Molden, S., Witter, M., Moser, E. And Moser, MB., 2004, Spatial Representation in the Entorhinal Cortex, *Science*, Vol 305, pp 1258-1264, Sept.
- [15] Guazzelli, A., Corbacho, F. J., Bota, M. and Arbib, M. A., 1998, Affordances, motivation, and the world graph theory. *Adaptive Behavior* 6 (3-4): 435-471.
- [16] Guzowski JF, Knierim JJ, Moser EI, 2004, Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron*. 44(4):581-4.
- [17] Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF., 1999, Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nat Neurosci*. 2(12):1120-4.
- [18] Hafting, T., Fyhn, M., Molde, S., Moser, MB, and Moser, E., 2005, Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex, *Nature*, Vol 436, pp 801-806, Aug.
- [19] Hebb, D. O., 1949, *The organization of behavior: a neuropsychological theory*. Wiley-Interscience, New York.
- [20] Hok V, Save E, Lenck-Santini PP, Poucet B., 2005, Coding for spatial goals in the prelimbic/infralimbic area of the rat frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(12):4602-7. Epub 2005 Mar 10.
- [21] Hollup SA, Molden S, Donnett JG, Moser MB, Moser EI., 2001, Accumulation of hippocampal place fields at the goal location in an annular watermaze task. *J Neurosci*. 21(5):1635-44.
- [22] Hölscher C, Jacob W, Mallot HA., 2003, Reward modulates neuronal activity in the hippocampus of the rat, *Behav Brain Res* 142(1-2):181-91.
- [23] Houk, J. C., Adams, J. L., and Barto, A. G. "A model of how the basal ganglia generate and use neural signals that predict reinforcement." In Houk, J. C., Davis, J. L., Beiser, D. G. (Eds.), *Models of information processing in the basal ganglia*, MIT Press, Cambridge, MA, pp. 249-270, 1995.
- [24] Jeffery K. J., 1998, Learning of landmark stability and instability by hippocampal place cells. *Neuropharmacology* 37: 677- 687.
- [25] Jeffery KJ, Hayman R., 2004, Plasticity of the hippocampal place cell representation. *Rev Neuroscience* 15(5):309-31.
- [26] Jeffery, K. J., O'Keefe, J. M., 1999, Learned interaction of visual and idiothetic cues in the control of place field orientation. *Experimental Brain Research* – 127: 151-161.
- [27] Kelley, A., 2004, Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 27 (8): 765-776.
- [28] Knierim J. J., Kudrimoti H. S., McNaughton B. L., 1996, Neuronal mechanisms underlying the interaction between visual landmarks and path integration in the rat. *International Journal of Neural Systems* 7 (2): 213-218.
- [29] Leutgeb S, Leutgeb JK, Treves A, Moser MB, Moser EI., 2004, Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science* 305(5688):1295 – 1298.
- [30] Leutgeb S, Leutgeb JK., 2007, Pattern separation, pattern completion, and new neuronal codes within a continuous CA3 map. *Learn Mem*. 14(11):745-57.
- [31] Link W, Konietzko U, Kauselmann G, Schwanke B, Frey U, Kuhl D, 1995, Somatodendritic expression of an immediate early gene is regulated by synaptic activity. *Proc Nat Acad Sci USA* 92:5734-5738.
- [32] Lyford GL, Yamagata K, Kaufmann WE, Barnes CA, Sanders LK, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Lanahan AA, Worley PF, 1995, Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron* 14:433-45.
- [33] McNaughton B. L., Barnes C. A., Gerrard J. L., Gothard K., Jung M. W., Knierim J. J., Kudrimoti H., Qin Y., Skaggs W. E., Suster M., Weaver K. L., 1996, Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *Journal of Experimental Biology* 199: 173-185.

- [34] McNaughton B. L., Knierim J. J., Wilson, M. A. "Vector encoding and the vestibular foundations of spatial cognition." In Gazzaniga, M. (Ed.), *The cognitive neurosciences*, MIT Press, Boston, pp. 585-595, 1994 (1).
- [35] McNaughton, B., Battaglia, F., Jensen, O., Moser, E., and Moser, M.B., 2006, Path integration and the neural basis of the 'cognitive map', *Nature Reviews, Neuroscience*, Vol 7, pp 663-678, Aug.
- [36] Milford, M., Wyeth, G., Prasser, D., 2006, RatSLAM on the Edge: Revealing a Coherent Representation from an Overloaded Rat Brain. In *Proc of IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS)*, Beijing, China, pp. 4060 – 4065.
- [37] Mittelstaedt, M., Mittelstaedt, H. "Homing by path integration in a mammal." In *Avian Navigation*, Papi, F., Wallraff, H. G., Springer Verlag, Berlin, pp. 290-297, 1982.
- [38] Mizumori SJ, Ragozzino KE, Cooper BG, Leutgeb S., 1999, Hippocampal representational organization and spatial context. *Hippocampus* 9(4):444-51.
- [39] Morris, R. G. M. "An Attempt to Dissociate Spatial-Mapping and Working-Memory Theories of Hippocampal Function." In W. Seifert (Ed.), *Neurobiology of the Hippocampus*. New York, Academic Press, pp. 405 – 432, 1983.
- [40] Morris, R. G. M., 1981, Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation* 12: 239 – 260.
- [41] Moser, E., Kropff, E., Moser, MB., 2008, Place Cells, Grid Cells, and the Brain's Spatial Representation System, *Annual Reviews in Neuroscience*, Vol 31, pp 69-89.
- [42] Muller R., 1996, A Quarter of a Century of Place Cells. *Neuron*, 17: 979–990.
- [43] O'Keefe, J., Conway, D. H., 1978, Hippocampal place units in the freely moving rat: why they fire where they fire. *Experimental Brain Research* 31: 573–590.
- [44] O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971, The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely moving rat. *Brain Research*, 34(1): 171 – 175.
- [45] O'Keefe, J., Nadel, L., 1978, *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press.
- [46] Petrovich GD., Peter C. Holland, and Michela Gallagher, 2004, Amygdalar and Prefrontal Pathways to the Lateral Hypothalamus Are Activated by a Learned Cue That Stimulates Eating. *The Journal of Neuroscience* 25:8295– 8302.
- [47] Poucet, B., 1993, Spatial cognitive maps in animals: new hypotheses on their structure and neural mechanisms. *Psychological Review* 100 (2): 163–182.
- [48] Qin YL, McNaughton BL, Skaggs WE, Barnes CA, 1997, Memory reprocessing in corticocortical and hippocampocortical neuronal ensembles. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352:1525–1533.
- [49] Quirk, G. J., Muller, R. U., Kubie, J. L., 1990, The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rat's recent experience. *Journal of Neuroscience* 10 (6): 2008-2017.
- [50] Ramirez-Amaya V, Marrone DF, Gage FH, Worley PF, Barnes CA., 2006, Integration of new neurons into functional neural networks. *J Neurosci*. 26(47):12237-41.
- [51] Ramirez-Amaya V, Vazdarjanova A, Mikhael D, Rosi S, Worley PF, Barnes CA., 2005, Spatial exploration-induced Arc mRNA and protein expression: evidence for selective, network-specific reactivation. *J Neurosci*. 25(7):1761-8.
- [52] Redish, A. and Touretzky, D., 1997, Cognitive maps beyond the hippocampus. *Hippocampus* 7 (1): 15-35.
- [53] Risold, P., Thompson, R., Swanson, L., 1997, The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. *Brain Research Reviews* 24 (2-3): 197-254.
- [54] Roberts, W. A., 1998, *Principles of animal cognition*. McGraw Hill, USA, pp. 201 – 230.
- [55] Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J., 1998, Reward prediction in primate basal ganglia and frontal cortex. *Neuropharmacology* 37 (4-5): 421-429.
- [56] Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J., 2000, Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex* 10 (3): 272-283.
- [57] Siegel JJ, Neunuebel JP, Knierim JJ., 2008, Dominance of the proximal coordinate frame in determining the locations of hippocampal place cell activity during navigation. *J Neurophysiol*. 99(1):60-76.
- [58] Thrun, S., Burgard, W., and Fox, D., 2005, *Probabilistic Robotics*, MIT Press.
- [59] Tolman, E., 1948, Cognitive maps in rats and men. *Psychological Review* 55: 189-208.
- [60] Treves A, Tashiro A, Witter ME, Moser EI., 2008, What is the mammalian dentate gyrus good for? *Neuroscience* Jul 17; 154(4):1155-1172.
- [61] Trullier, O., Meyer, J-A., 2000, *Animat navigation using a cognitive graph*, *Biological Cybernetics*, Springer, Vol. 83, pp. 271-285.
- [62] Vazdarjanova A, Guzowski JF., 2004, Differences in hippocampal neuronal population responses to modifications of an environmental context: evidence for distinct, yet complementary, functions of CA3 and CA1 ensembles. *J Neurosci*. Jul 21; 24(29):6489-96.
- [63] Vazdarjanova A, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF, Guzowski JF, 2002, Experience-dependent coincident expression of the effector immediate-early genes arc and Homer 1a in hippocampal and neocortical neuronal networks. *J Neurosci* 22:10067–10071.
- [64] Webb, B., 2000, What does robotics offer animal behaviour? *Animal Behaviour*, 60, 545-558.
- [65] Weitzenfeld, A., 2008(1), A Prey Catching and Predator Avoidance Neural-Schema Architecture for Single and Multiple Robots, *Journal of Intelligent and Robotics Systems*, Springer, Vol. 51, No. 2, pp 203-233, Feb.
- [66] Weitzenfeld, A., 2008(2), From Schemas to Neural Networks: A Multi-level Modeling Approach to Biologically-Inspired Autonomous Robotic Systems, *Journal of Robotics and Autonomous Systems*, Elsevier, Vol. 56, No. 2, pp. 177-197, Feb.
- [67] Weitzenfeld, A., Arbib, M., Alexander, A., 2002, *The Neural Simulation Language*. MIT Press.