

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ НАЛИЧИЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ В ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕНДРИТА НЕЙРОНА

Введение. Современные исследования, направленные на изучение организации нейронных сетей при нейропсихиатрических заболеваниях, в частности при расстройствах аутистического спектра, шизофрении и болезни Альцгеймера, свидетельствуют о ключевом значении структурных изменений шипиковых синапсов в патогенезе данных заболеваний. Изменение численности или модификация структурной организации дендритных шипиков могут выступать в качестве первичного патогенного фактора, инициирующего развитие целого спектра патологий [1]. Кроме того, было выявлено, что взаимное расположение шипов и степень их сгруппированности напрямую связаны с эффективностью обработки и хранения информации в нейронных сетях [2]. Данная работа направлена на разработку методов оценки сгруппированности дендритных шипиков и выявление закономерностей взаимного расположения дендритных шипиков на дендрите в норме и при нейропатологии.

Методы. В качестве методов предобработки данных была реализована процедура перевода исходных трехмерных координат в цилиндрические для корректного вычисления расстояний между шипиками по поверхности дендрита. Для определения оси дендрита, и проецирования точек на плоскость, перпендикулярную этой оси, использовался метод главных компонент (PCA). Для каждого шипика средствами Spinetool [3] были извлечены классические морфологические признаки такие как объем, длина, площадь поверхности и другие. В качестве первичного анализа пространственных закономерностей был проведен анализ распределения попарных расстояний между шипиками.

Для оценки расстояния между ближайшими соседями в наборе точек была вычислена метрика NNdist (Nearest Neighbor Distance), которая позволяет оценить общую плотность распределения точек в пространстве [4-5]. Формула для вычисления NNdist:

$$NNdist = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \min_{i \neq j} dist(p_i, p_j) \quad (1)$$

где p_i – некоторая точка, p_j – ближайший сосед p_i . Однако, в исследовании [6] показано, что в отличие от метрики NNdist функция парной корреляции PCF (Pair Correlation Function) может дать более информативное описание распределения точек. PCF вычисляет вероятность нахождения точки на любом расстоянии от некоторой заданной точки, позволяя выявить наличие структуры в расположении точек. Формально PCF определяется как:

$$g(r) = \frac{\rho(r)}{\rho_0} \quad (2)$$

где $\rho(r)$ – средняя плотность точек на расстоянии r от некоторой точки, ρ_0 – средняя плотность точек. Для количественной оценки графика PCF была использована энтропия Шеннона, которая позволяет количественно оценить степень упорядоченности или хаотичности в распределении точек системы и определяется следующим образом:

(*) Е.К. Липс, ek.lipsss@mail.ru

$$S = - \sum_i p(r_i) \log p(r_i) \quad (3)$$

$$p(r_i) = \frac{g(r_i) \cdot r_i^2}{\sum_j g(r_j) \cdot r_j^2} \quad (4)$$

Для выявления пространственной автокорреляции была вычислена мера автокорреляции Морана I [7]. Значение $I \approx 1$ свидетельствует о наличии сильной положительной автокорреляции, $I \approx -1$ - сильной отрицательной автокорреляции, а $I \approx 0$ – отсутствию автокорреляции.

Вид пространственной сгруппированности шипиков возможно оценить решением задачи кластеризации точек в физическом пространстве. Мы кластеризовали цилиндрические координаты шипиков на дендритном стволе с использованием алгоритма DBSCAN [8], который позволяет настраивать такие параметры как радиус окрестности точки (ε) и минимальное количество точек в ε -окрестности для создания кластера ($min_samples$). Метод перебора параметров с использованием теста Крускала-Уоллиса [9] позволил нам получить оптимальные параметры кластеризации с учетом метрик размера.

Описание экспериментов. Для проведения анализа использовались данные двух групп дендритов: дендриты культуры гиппокампа мышей дикого типа (Wt) и культуры моделирующие болезнь Альцгеймера (Ab). В рамках каждого типа Ab/Wt для всех дендритов были применены все реализованные методы и получены соответствующие оценки пространственной сгруппированности. Для выявления отличий между распределениями попарных расстояний дендритов типа Wt и Ab был проведен тест Колмогорова-Смирнова, результаты которого показали статистическую значимость разницы распределений. Сравнение метрики NNdist, энтропии Шеннона и меры Морана для метрики объема представлено на рис. 1 в виде боксплотов. Получено, что метрика NNdist для разных типов дендритов одинакова, в то время как энтропия Шеннона для дендритов типа Ab выше, что свидетельствует о наличии более выраженной структуры в расположении дендритов данного типа. Также для данных метрик были вычислены средние значения и тест Колмогорова-Смирнова, результаты которого приведены в табл. 1, тест подтвердил отсутствие значимых отличий метрики NNdist и статистическую значимость отличий энтропии Шеннона для разных типов дендритов, мера Морана для обоих типов имеет отрицательные значения, однако наблюдается статистически значимое уменьшение значения в группе Ab, это свидетельствует о том, что при патологии наблюдается более выраженная отрицательная автокорреляция относительно метрики объема.

Табл. 1. Средние значения метрик и результаты теста Колмогорова-Смирнова

Метрика	Среднее значение		Тест КС	
	Wt	Ab	Статистика	p-value
NNdist	2.31	2.25	0.18	0.652
Энтропия Шеннона	2.73	3.37	0.48	0.001
Мера Морана метрики «Объем»	-0.03	-0.16	0.43	0.008
ε	2.56	3.08	0.19	0.577
$min_samples$	1.94	2.50	0.16	0.778
Статистика теста Крускала- Уоллиса	2.44	2.10	0.25	0.270
p_value теста Крускала-Уоллиса	0.20	0.32	0.57	6.741
Доля шума	0.14	0.21	0.33	0.600

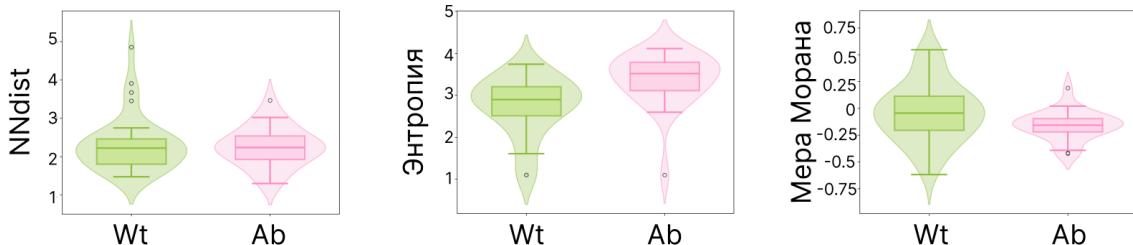


Рис. 1. Статистическое распределение значений метрик пространственной структурированности

Для оптимальных параметров кластеризации и доли некластеризованных шипиков также были построены боксплоты, которые приведены на рис. 2, и вычислен тест Колмогорова-Смирнова, результаты которого приведены в табл. 1. На графиках видно, что значение ϵ и $min_samples$ не имеют сильных отличий, кроме того, можно заметить, что оптимальным значением $min_samples$ является 2, то есть минимальным кластером может считаться группа из двух шипиков, что также освещалось в работе [2]. Совсем иначе обстоят дела с долей шума, на графике видно, что доля некластеризованных шипиков у типа Ab выше, чем у Wt. Тест Колмогорова-Смирнова выделяет статистически значимое отличие только для доли шума. Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что на дендритах амилоидных мышей шипики склонны вырастать вне окрестностей других шипиков.

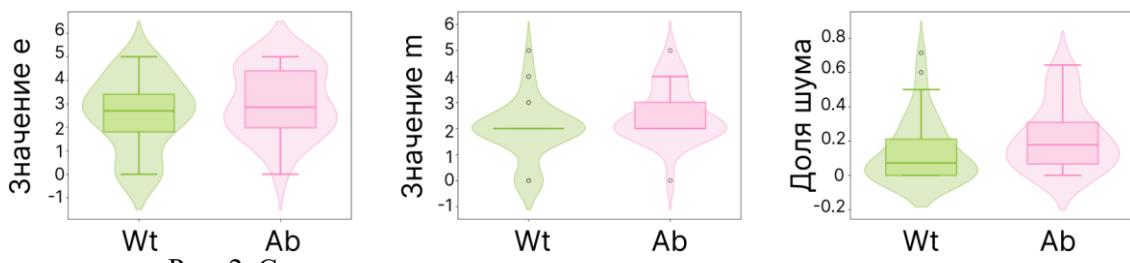


Рис. 2. Статистическое распределение метрик кластеризуемости

Заключение. В ходе анализа взаимного расположения дендритных шипиков в норме и при нейродегенерации были выявлены отличительные особенности дендритов рассмотренных типов: диких мышей и модели Альцгеймера. Кроме того, были выявлены метрики, которые остаются неизменными в случае нейропатологии. Так, распределение попарных расстояний было признано различным для разных типов дендритов. Метрика NNdist, сообщающая только среднее расстояние между соседними шипиками, оказалась неразличимой для дендритов типа Wt и Ab. Энтропия Шеннона для функции парной корреляции PCF наоборот показала статистически значимое различие, что говорит о ее преимуществе перед метрикой NNdist для выявления сложных пространственных закономерностей. Анализ пространственной автокорреляции показал, что у дендритов типа Ab по сравнению с Wt наблюдается более выраженная отрицательная автокорреляция относительно метрики объема, то есть располагаться рядом склонны шипики разного размера.

Кластерный анализ дендритов выявил, что для дендритов обоих типов радиус окрестности и минимальное число шипиков в кластере близки, более того кластер минимального размера для дендритов диких мышей имеет точное значение, равное двум шипикам. Основным результатом кластеризации стало заключение о том, что на дендритах типа Ab наблюдается большее число некластеризованных шипиков, что может быть причиной ухудшения синаптической активности и развития нейродегенеративных заболеваний.

Настоящее исследование было поддержано грантом в рамках государственного задания FSEG-2024-0025 и Фондом поддержки инноваций и молодежных инициатив Санкт-Петербурга в рамках проекта «Кампус цифровых лабораторий Blue Sky Research».

ЛИТЕРАТУРА

1. Penzes P. et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders //Nature neuroscience. – 2011. – Т. 14. – №. 3. – С. 285-293.
2. Frank A. C. et al. Hotspots of dendritic spine turnover facilitate clustered spine addition and learning and memory //Nature communications. – 2018. – Т. 9. – №. 1. – С. 422.
3. Pchitskaya E. et al. SpineTool is an open-source software for analysis of morphology of dendritic spines //Scientific reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 10561.
4. Ilamathi H. S. et al. Mitochondrial fission is required for proper nucleoid distribution within mitochondrial networks //bioRxiv. – 2021. – С. 2021.03. 17.435804.
5. Toffin E. et al. Colonization of weakened trees by mass-attacking bark beetles: No penalty for pioneers, scattered initial distributions and final regular patterns //Royal Society open science. – 2018. – Т. 5. – №. 1. – С. 170454.
6. Ilamathi H. S. et al. A new automated tool to quantify nucleoid distribution within mitochondrial networks //Scientific reports. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 22755.
7. Chen Y. An analytical process of spatial autocorrelation functions based on Moran's index //PLoS One. – 2021. – Т. 16. – №. 4. – С. e0249589.
8. Deng D. DBSCAN clustering algorithm based on density //2020 7th international forum on electrical engineering and automation (IFEEA). – IEEE, 2020. – С. 949-953.
9. Ostertagova E., Ostertag O., Kováč J. Methodology and application of the Kruskal-Wallis test //Applied mechanics and materials. – 2014. – Т. 611. – С. 115-120.