

Uniwersytet Warszawski
Wydział Fizyki

Paulina Urban

Nr albumu: 279829

Analiza danych i modelowanie
struktury i plastyczności synaps
w kontekście uczenia i pamięci

Rozprawa doktorska

Praca wykonana pod kierunkiem

dr hab. Jana Karbowskiego

Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki Uniwersytetu Warszawskiego
oraz

Prof. dr hab. Dariusza Plewczyńskiego

Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego

Warszawa, kwiecień 2025

Streszczenie

Od czasów odkrycia przez Ramona Cajala kolców dendrytycznych, będących główną częścią synaps pobudzających, naukowcy nieustannie starają się zrozumieć ich funkcję i jej związek z rozmiarami i kształtem kolców. Wiadomo, że kolce stanowią tzw. magazyn pamięci oraz odpowiadają za transmisję sygnału pobudzającego między neuronami. Nie jest jasne natomiast, jaki jest związek między kształtem kolców a pełnioną przez nie funkcją. Na ten temat istnieje wiele teorii i paradygmatów, np. paradygmat mówiący, że uczenie związane jest ze zmianą kształtu i rozmiaru kolców.

W mojej pracy doktorskiej odnoszę się do tego podstawowego paradygmatu i próbuję odpowiedzieć na następujące zagadnienia: które parametry kolców są istotne i których metod należy używać do ich klasyfikacji morfologicznej; w których zmiennych strukturalnych kolców zakodowana jest maksymalna informacja związana z pamięcią; oraz jak wykorzystać analizę strukturalną kolców dendrytycznych do modelowania dynamiki interakcji pomiędzy nimi i jakie z tego płyną wnioski.

Stwierdziłam, że ukryte łańcuchy Markowa (bez modelu autoregresyjnego lub z nim) są metodami, które można wykorzystać do sprawdzenia wyboru klasyfikacji kolców przez różne dostępne oprogramowania. Ponadto ustaliłam, które rozkłady strukturalne kolców przechowują najwięcej zakodowanej informacji i czy taka ilość jest optymalna. Na koniec analizowałam dynamiczny fizyczny model, badający ilość kodowanej informacji w kolcach i jej koszt energetyczny, częściowo w oparciu o dane z wcześniejszej analizy. Symulacje tego modelu pozwoliły odpowiedzieć na pytania: w jaki sposób kooperatywność (korelacja między sąsiednimi kolcami) wpływa na kodowaną informację, jej efektywność energetyczną oraz czy ta informacja jest w jakikolwiek sposób maksymalizowana.

Słowa kluczowe

Kolce dendrytyczne, synapsy, mózg, modelowanie, analiza danych, łańcuchy Markowa, klasyfikacja, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, długotrwałe osłabienie synaptyczne, struktura synaps, plastyczność synaps, entropia, zawartość informacyjna, koszt energetyczny

Tytuł pracy w języku angielskim

Data analysis and modeling of synaptic structure and plasticity in the context of learning and memory

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Główna część rozprawy doktorskiej oparta jest na czterech pracach:

1. Urban, P., Rezaei, V., Bokota, G., Denkiewicz, M., Basu, S., and Plewczyński, D. (2019). Dendritic spines taxonomy: The functional and structural classification • Time-dependent probabilistic model of neuronal activation. *Journal of Computational Biology*, 26(4), 322–335.
2. Urban, P., Rezaei Tabar, V., Denkiewicz, M., Bokota, G., Das, N., Basu, S., and Plewczyński, D. (2020). The mixture of autoregressive hidden Markov models of morphology for dendritic spines during activation process. *Journal of Computational Biology*, 27(9), 1471–1485.
3. Karbowski, J., Urban, P. (2023) Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly maximal across mammalian brains. *Scientific Reports* 13, 22207.
4. Karbowski, J., Urban, P. (2024) Cooperativity, Information Gain, and Energy Cost During Early LTP in Dendritic Spines. *Neural Computation* 36(2): 271–311.

Granty finansujące rozprawę doktorską

Grant OPUS, Narodowe Centrum Nauki: 2015/17/B/NZ4/02600

Grant OPUS iCell, Narodowe Centrum Nauki: 2014/15/B/ST6/05082

Grant TEAM, Fundacja na Rzecz Nauki Polskiej – "Three-dimensional Human Genome structure at the population scale: computational algorithm, and the experimental validation for lymphoblasto- id cell lines of selected families from 1000 Genomes Project", realizowany pod kierunkiem prof. dr hab. Dariusza Plewczyńskiego w ramach programu TEAM Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, współfinansowanego przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego (Numer grantu: TEAM/2016-3/30)



**European
Funds**
Smart Growth



**Republic
of Poland**



**Foundation for
Polish Science**

European Union
European Regional
Development Fund



Streszczenie po angielsku

Since the discovery of dendritic spines (the main part of excitatory synapses) by Ramon Cajal, scientists have been constantly trying to understand their function and its relation to spine size and shape. It is known that dendritic spines constitute a so-called „memory store” and are responsible for the transmission of excitatory signals between neurons. The relationship between the shape of the dendritic spines and the function they perform, however, remains unclear. Many theories and paradigms exist on the subject, including the paradigm that learning relates to changes in the shape and size of the dendritic spines.

In my dissertation, I wanted to address this basic paradigm and tried to answer questions such as which dendritic spine parameters are important and which methods should be used, for their morphological classification, in which dendritic spine distributions the maximum information is encoded related to memory, and how structural analysis of dendritic spines can be used to model the dynamics of interactions between them and what can be deduced from this.

I was able to establish that hidden Markov chains, without or with an autoregressive model, are the methods that can be used to check the selection of dendritic spine classifications by the various available software. Also, it was possible to determine which structural distributions of spine size store the most information and whether this is the optimal amount. Finally, a dynamical physical model was analyzed to examine the amount of encoded information in dendritic spines and its energy cost, based in part on the data from earlier analysis. Simulations of this model helped to answer questions like: how cooperativity (correlation between neighboring dendritic spines) affects the encoded information, its energy efficiency, and whether this information is somehow maximized.

Spis treści

Wykaz skrótów	8
1. Wstęp	10
1.1. Budowa mózgu	11
1.2. Komórka nerwowa – neuron	12
1.3. Potencjały	13
1.4. Synapsy	15
1.5. Kolce dendrytyczne i ich plastyczność	17
1.5.1. Gęstość postsynaptyczna	19
1.5.2. Receptory	21
1.5.2.1. Receptory AMPA	21
1.5.2.2. Receptory NMDA	22
1.5.3. Hipotezy powstawania kolców dendrytycznych	22
1.5.4. Plastyczność	23
1.5.4.1. LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne	24
1.5.4.2. LTD – długotrwałe osłabienie synaptyczne	24
2. Cele doktoratu	27
3. Omówienie głównych wyników	28
3.1. Część I	28
3.2. Część II	29
3.3. Część III	31
4. Wykorzystane dane doświadczalne oraz szczegółowy opis metod ich analizy 33	
4.1. Dane doświadczalne wykorzystane do uzyskania głównych wyników	33
4.1.1. Dane do analizy części I	33
4.1.2. Dane do analizy części II	34
4.1.3. Dane do analizy części III	34
4.2. Segmentacja	34
4.2.1. Segmentacja 2D	34
4.2.2. Segmentacja 3D	36
4.2.3. Klasyfikacje 2D i 3D	38
4.3. Metody analizy danych	47
4.3.1. Ukryte łańcuchy Markowa	47
4.3.1.1. Algorytm Baum–Welch	48
4.3.2. Ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym	49
4.3.2.1. Algorytm EM (Expectation–Maximization)	50
4.3.3. Analiza składowych głównych (PCA)	51

4.3.4.	Analiza skupień (clustering)	54
4.3.4.1.	Grupowanie k-średnich (k-means clustering)	55
4.3.4.2.	Grupowanie rozmyte (fuzzy clustering)	59
4.4.	Metody analizy danych – teoretyczne	61
4.4.1.	Dopasowanie rozkładów do empirycznych wielkości kolców	61
4.4.2.	Entropia Shannona	68
4.4.2.1.	Entropia Shannona dla poszczególnych rozkładów	69
4.4.3.	Optymalizacja entropii	72
4.4.4.	Entropia kolców dendrytycznych z uwzględnieniem korelacji ich sąsied- nich objętości	74
5.	Fizyczny model stochastycznej dynamiki oddziaływujących kolców dendry- tycznych	76
5.1.	Równanie Masters dla stochastycznej dynamiki procesów Markowa	76
5.2.	Stochastyczny model stanów morfologicznych w kolcach	77
5.3.	Dynamika interakcji kolców dendrytycznych w ujęciu probabilistycznym glo- balnym: „przybliżenie par“	79
5.4.	Ślad pamięci i długość pamięci	81
5.5.	Koszt energetyczny	82
5.6.	„Zysk“ kodowanej informacji (information gain)	85
6.	Dyskusja z podsumowaniem	87
6.1.	Dyskusja wyników części I	87
6.2.	Dyskusja wyników części II	89
6.3.	Dyskusja wyników części III	91
6.4.	Podsumowanie	92
	Bibliografia	93
7.	Dodatki	99
7.1.	Dodatek A: Wyprowadzenie wzoru na entropię z korelacjami rozmiarów kolców	99
7.2.	Oświadczenia dotyczące publikacji	101
7.3.	Dodatek B: Praca 1	106
7.4.	Dodatek C: Praca 2	121
7.5.	Dodatek D: Praca 3	144
7.6.	Dodatek E: Praca 4	188

Wykaz skrótów

HMM – *Hidden Markov Model* – ukryte łańcuchy Markowa

ARHMM – *Autoregressive Hidden Markov Model* – ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym

MARHMM – *Mixture of Autoregressive Hidden Markov Model* – mieszane ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym

LTP – *long term potentiation* – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

LTD – *long term depression* – długotrwałe osłabienie synaptyczne

cLTP – *chemical long term potentiation* – chemiczne długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

PCA – *principal component analysis* – analiza głównych składowych

PSD – *postsynaptic density* – gęstość postsynaptyczna

PNS – *peripheral nervous system* – obwodowy układ nerwowy

EPR – *entropy production rate* – ilość energii rozproszonej w jednostce czasu

MT – *memory trace* – ślad pamięci

KL – *Kullback-Leibler divergence* – dywergencja Kullbacka-Leiblera

Podziękowania

Pragnę serdecznie podziękować **dr hab. Janowi Karbowskiemu** za bycie mentorem podczas realizacji badań do mojej rozprawy doktorskiej, zaś profesorowi **Dariuszowi Plewczyńskiemu** za życzliwość i wsparcie merytoryczne podczas realizacji badań do mojej rozprawy doktorskiej.

Chciałam podziękować wszystkim kolegom i koleżankom z laboratorium Genomiki Funkcjonalnej i Strukturalnej: Grzegorzowi Bokocie, Michałowi Denkiewiczowi, Michałowi Własnowolskiemu, Michałowi Kadlofowi, Zofii Partece-Tojek, Michałowi Sadowskiemu, Agnieszce Kraft, Przemysławowi Szałajowi, Sevastianosowi Korsakowi, Krzysztofowi Baneckiemu, Mateuszowi Chilińskiemu, Natalii Zawrotnej, Annie Bugaj, Jakubowi Józefowiczowi, Anup Halder, Kaustavovi Sengupcie, Abhishekowi Agarwalowi, Sachinowi Gadakhowi, Alexanderowi Myronovemu, Teresie Szczepińskiej oraz Karolinie Jodkowskiej.

Podziękowania składam również mojej przyjaciółce **dr Ewie Babkiewicz** z Zakładu Hydrobiologii Uniwersytetu Warszawskiego.

Dziękuję także moim wspaniałym, Rodzicom: **Danucie i Mirosławowi**, dzięki którym miałam możliwość kształcić się i zdobywać wiedzę, a którzy stale mnie mobilizowali i wspierali przez okres trwania moich studiów doktoranckich na Uniwersytecie Warszawskim.

Podziękować chciałam również mojemu największemu, nieodżałowanemu **Przyjacielowi**, zmarłemu 2 listopada 2021 roku, który zawsze mnie wspierał i był przy mnie.

Niniejszą pracę dedykuję moim Rodzicom oraz mojemu zmarłemu Przyjacielowi.

Rozdział 1

Wstęp

Mózg jest najważniejszym ludzkim organem, odpowiedzialnym za koordynację i pracę wszystkich naszych narządów, a także za nasze samopoczucie oraz osobowość. Zbudowany jest z dwóch rodzajów komórek: neuronów oraz gleju. Neurony stanowią przede wszystkim główny nurt badań neurobiologicznych, ponieważ uważa się, że biorą one główny udział w przetwarzaniu i przechowywaniu informacji. Powierzchnia dendrytów neuronów pokryta jest małymi, błoniastymi strukturami zwanymi kolcami dendrytycznymi. Kolce dendrytyczne odpowiadają między innymi za przesyłanie szybkiej informacji między neuronami oraz za „magazynowanie” informacji (pamięci) w swojej strukturze. Biorą one udział w dwóch ważnych procesach odpowiedzialnych za uczenie i zapamiętywanie informacji, czyli długotrwałe pobudzenie synaptyczne (ang. LTP – *long term potentiation*) oraz długotrwałe osłabienie synaptyczne (ang. LTD – *long term depression*). Obydwa procesy (szczegółowo opisane odpowiednio w podrozdziałach 1.5.4.1 oraz 1.5.4.2) odgrywają kluczową rolę w plastyczności neuronalnej (więcej o plastyczności w podrozdziale 1.5.4), która odgrywa istotną rolę w procesach poznawczych i w zaburzeniach neuropsychiatrycznych.

Jedną z kluczowych cech morfologicznych kolców dendrytycznych jest ich zmienność strukturalna, która może być scharakteryzowana przez ich rozmiary, takie jak objętość, długość i szerokość. Kolce dendrytyczne zbudowane są bardzo typowo – głowę kolców łączy cienka szyjka z dendrytem. Objętość głowy kolców koreluje się dodatnio nie tylko z polem gęstości postsynaptycznej (ang. PSD – *postsynaptic density*), ale także z presynaptycznym obszarem aktywnej strefy, liczbą receptorów glutaminianowych typu AMPA i siłą synaptyczną (natężeniem prądu synaptycznego) [1, 2]. Wszystkie wymienione powyżej procesy leżą u podstaw kodowania i przechowywania informacji, co jest kluczowe dla pamięci w mózgu.

Wiele zaburzeń mózgu zależy od kształtu kolców dendrytycznych, ich wielkości lub liczby receptorów. W sposób zależny od aktywności zmienia się morfologia kolców. Zmiana morfologii kolców jest podstawą strukturalnej plastyczności kolców dendrytycznych (może dojść do powstania lub utraty synaps). Zrozumienie zmiany kształtu kolców dendrytycznych ma ogromne znaczenie [2, 3, 4]. Z jednej strony, na podstawie kształtu kolców dendrytycznych, możemy zaliczać je do różnych klas, takich jak paluszkowate (ang. filopodia), grzybkowate (ang. mushroom), przysadziste (ang. stubby), cienkie (ang. thin), a także rozgałęzione posiadające minimum dwie główki (ang. branched) i miseczkowate (ang. cup-shaped), zaś z drugiej strony kształt kolców pozwala określić, w jakim stanie znajduje się aktualnie kolec dendrytyczny [5].

Poprzez „stan” rozumiemy mechanizmy/procesy, jakie zachodzą wewnątrz kolca dendrytycznego, tzn. wczesna/późna faza LTP lub LTD, stany w których obserwujemy wzrost lub spadek liczby receptorów AMPA. W zależności od liczby receptorów AMPA kolec będzie bar-

dziej podatny na proces LTP (gdy ich liczba wzrasta), lub proces LTD (gdy liczba ta spada). Ważne jest określenie, w jaki sposób takie parametry jak np. długość kolca, szerokość główki, szerokość szyjki, mają wpływ na klasyfikację kolców i jak parametry odnoszą się do ich „wartości informacyjnej” (ilości entropii związanej z rozkładami ich wielkości) znajdującej się w układzie kolców.

Celem tej rozprawy jest połączenie analizy danych strukturalnych kolców dendrytycznych z ich zawartością informacyjną, oraz stworzenie i analiza fizycznego modelu plastyczności kolców w kontekście kodowania informacji w ich strukturalnych stanach. Praca ma charakter obliczeniowy (analiza danych) oraz teoretyczny (matematyczne modelowanie plastyczności).

1.1. Budowa mózgu

Mózg zbudowany jest z trzech elementów strukturalnych: szlaków nerwowych, jąder mózgowych i kory mózgu. Szlaki nerwowe, zwane również drogami nerwowym, znajdują się na każdym poziomie tkanki mózgowej i, łącząc się z wewnętrznymi drogami (z różnych obszarów mózgu), tworzą istotę białą. Jądra mózgowe natomiast zanurzone są w istocie białej i tworzą skupiska komórek nerwowych. Niektóre struktury mózgowe są stworzone z kilku grup jąder (np. wzgórze). Mózg i mózdzek pokryte są korą mózgową. Istota szara natomiast zbudowana jest z kory mózgowej i jąder mózgu [6, 7, 8, 9].

Mózg można również podzielić ze względu na struktury anatomiczne: przodomózgowie, śródmózgowie i tyłomózgowie. Przodomózgowie składa się z kresomózgowia i międzymózgowia. Międzymózgowie zawiera w części grzbietowej wzgórze, a w części brzusznej podwzgórze. Kresomózgowie zbudowane jest z dwóch półkul mózgowych, które są ze sobą połączone w linii środkowej. Półkule te na swojej powierzchni pokryte są korą mózgową. Zarówno u człowieka, jak i u naczelnych można wyróżnić tzw. pola Brodmanna określające, który obszar wiąże się z danymi czynnościami (np. poznawczymi, ruchowymi itd.). Natomiast rdzeń kresomózgowia zbudowany jest z dwóch układów neuronalnych: jąder podkorowych odpowiedzialnych za budowę ruchowego układu pozapiramidowego mózgu i ciała migdałowatego (część układu limbicznego odpowiedzialnego za kontrole emocji i proces uczenia się). Śródmózgowie dzieli się na część brzuszną i grzbietową. Razem z tyłomózgowiem śródmózgowie tworzy pień mózgu. Tyłomózgowie zbudowane jest z mostu, rdzenia przedłużonego i mózdzku. W środku mózgu znajdują się komory mózgu wypełnione płynem mózgowo-rdzeniowym [6, 7, 8, 9, 10].

Mózg zbudowany jest z neuronów oraz komórek glejowych, w skład których wchodzi: astrocyty, oligodendrocyty i mikroglej. Szczegóły budowy neuronu oraz jego rola opisano w podrozdziale 1.2.

Astrocyty to najliczniejsze komórki glejowe. Posiadają długie wypustki zakończone tak zwaną stopką ssącą. Do ich zadań należy: zaopatrywanie neuronów w glukozę, kontrolowanie stężenia jonów w okolicach neuronów, usuwanie neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej oraz zapewnienie tworzenia się bariery krew-mózg [6, 7, 8, 9].

Oligodendrocyty to komórki występujące w ośrodkowym układzie nerwowym. Ich zadaniem jest tworzenie osłonki mielinowej na aksonach, głównie w istocie białej [6, 7, 8, 9].

Ostatnia grupa komórek glejowych to tak zwany mikroglej, który pochodzi najprawdopodobniej z monocytów krwi i/lub ich komórek prekursorowych. Głównym zadaniem mikrogleju jest naprawa uszkodzeń układu nerwowego [6, 7, 8, 9].

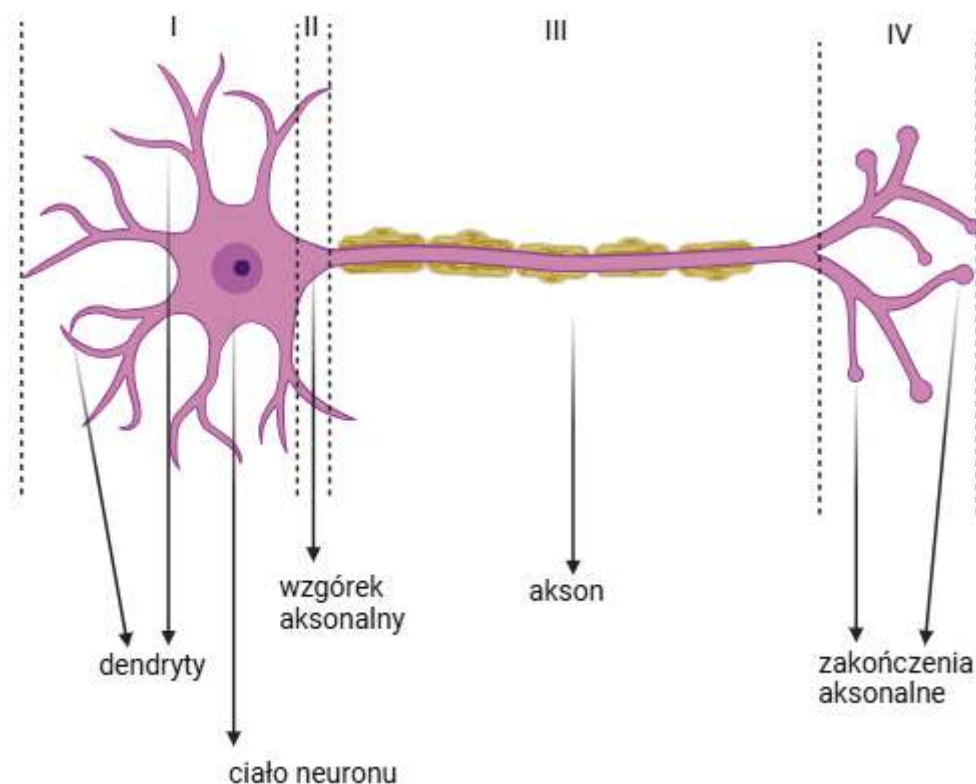
1.2. Komórka nerwowa – neuron

Neuron (inaczej komórka nerwowa) jest podstawową jednostką anatomiczno-funkcjonalną tkanki nerwowej, z której zbudowany jest układ nerwowy. Komórka ta składa się z ciała komórki oraz licznych wypustek cytoplazmatycznych zwanych dendrytami, a także z pojedynczej wypustki osiowej zwanej aksonem [6, 7, 8, 9]. Przykład budowy neuronu znajduje się na rysunku 1.1.

Dendryty stanowią przedłużenie ciała komórki, mogą mieć długość do 1 mm i stanowić do 90% całkowitej powierzchni neuronu. Niektóre dendryty pokryte są mnóstwem cienkich palcowatych tworów, zwanych kolcami dendrytycznymi. Na większości kolców dendrytycznych tworzą się synapsy (istnieją kolce, które nie tworzą synaps [11]). Neurony posiadające kolce dendrytyczne zwane są neuronami kolczastymi, natomiast neurony nieposiadające kolców dendrytycznych – neuronami bezkolcowymi [6, 7, 8, 9].

Aksony mają swoje ujście z miejsca zwanego wzgórkiem aksonowym. W odróżnieniu od dendrytów mogą mieć długość od μm do nawet metra, nie mają kolców dendrytycznych, a niektóre mogą posiadać osłonkę mielinową. Na swoim zakończeniu aksony są pogrubione – pogrubienie to nazywane jest kolbkami lub guziczkami i zawiera mitochondria oraz pęcherzyki plazmolemalne [6, 7, 8, 9]. Neurony dzieli się na dwie główne grupy: neurony pobudzające (np. neurony piramidowe) oraz neurony hamujące. Ta klasyfikacja pochodzi od wydzielanych neuroprzekazników - pobudzających i hamujących.

Neurony mają jeszcze inną ważną właściwość. Układ nerwowy musi szybko reagować na bodźce i przesyłać informacje na duże odległości, w związku z tym neurony wykorzystują zmiany gradientu potencjału elektrycznego. Zmiana gradientu elektrycznego występuje w poprzek błony, w wyniku czego powstaje sygnał elektryczny przekazywany wzdłuż włókien, które tworzą drogi nerwowe zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w nerwach obwodowych. Jest to możliwe dzięki występowaniu różnicy potencjałów pomiędzy wnętrzem komórki, a środowiskiem zewnętrznym (wnętrze komórki jest bardziej ujemne, wynosi ok. -70 mV i nazywa się potencjałem błonowym, a w sytuacji, gdy komórka nerwowa nie jest pobudzona, potencjał błonowy nazywany jest potencjałem spoczynkowym). W wyniku elektrycznego pobudzenia neuronu potencjał będzie zmieniał się w kierunku dodatnim, po czym na krótki czas uzyska wartość dodatnią, a następnie spadnie do wartości początkowej, czyli -70 mV. Ten krótkotrwały (2-3 ms) skok z ujemnej wartości na dodatnią nazywany jest potencjałem czynnościowym i jest sygnałem elektrofizjologicznym stosowanym w układzie nerwowym do przekazywania informacji pomiędzy neuronami (zarówno na duże jak i krótkie odległości) [6, 7, 8, 9]. Więcej na temat potencjału znajduje się w podrozdziale o potencjale czynnościowym.



Rysunek 1.1: Przykład neuronu na którym zaznaczone są cztery strefy: I – recepcyjna, II – generująca impuls nerwowy, III – przesyłanego potencjału czynnościowego, IV – przekazania informacji.

1.3. Potencjały

W poprzednim rozdziale poruszono temat potencjałów elektrycznych występujących w neuronach. Wyróżniamy potencjał spoczynkowy, czyli różnicę napięć pomiędzy obiema stronami błony komórkowej nie pobudzonego neuronu, którego wartość waha się od -65 mV do -90 mV. Potencjał ten istnieje ponieważ, błona komórkowa neuronu cechuje się różną przepuszczalnością zarówno dla jonów znajdujących się wewnątrz komórki, jak i dla jonów znajdujących się na zewnątrz komórki (środowisko zewnętrzne) [6, 7, 8, 9].

Najważniejsze jony, jakie biorą udział w powstającym tu potencjale, to Na^+ , K^+ oraz Cl^- . Wewnątrz komórki występują również aniony, w tym takie jak: aniony kwasów organicznych, siarczany czy fosforany, dla których błona komórkowa jest nieprzepuszczalna. W stanie spoczynku na zewnątrz komórki dominuje jon sodowy Na^+ . W znacznie mniejszym stężeniu występuje jon potasowy K^+ . Odwrotna sytuacja ma miejsce wewnątrz komórki (dominuje jon K^+ , a jon Na^+ występuje w mniejszej ilości) [6, 7, 8, 9].

Różnica ta jest utrzymywana i regulowana przez mechanizmy, znajdujące się w błonie. Mechanizmami tymi są m. in. białka błonowe i pompa sodowo-potasowa. Gdy do neuronu zostanie podany wystarczająco silny prąd synaptyczny, to błona neuronu ulegnie depolaryzacji w stopniu wystarczającym, aby wytworzyć potencjał czynnościowy [6, 7, 8, 9].

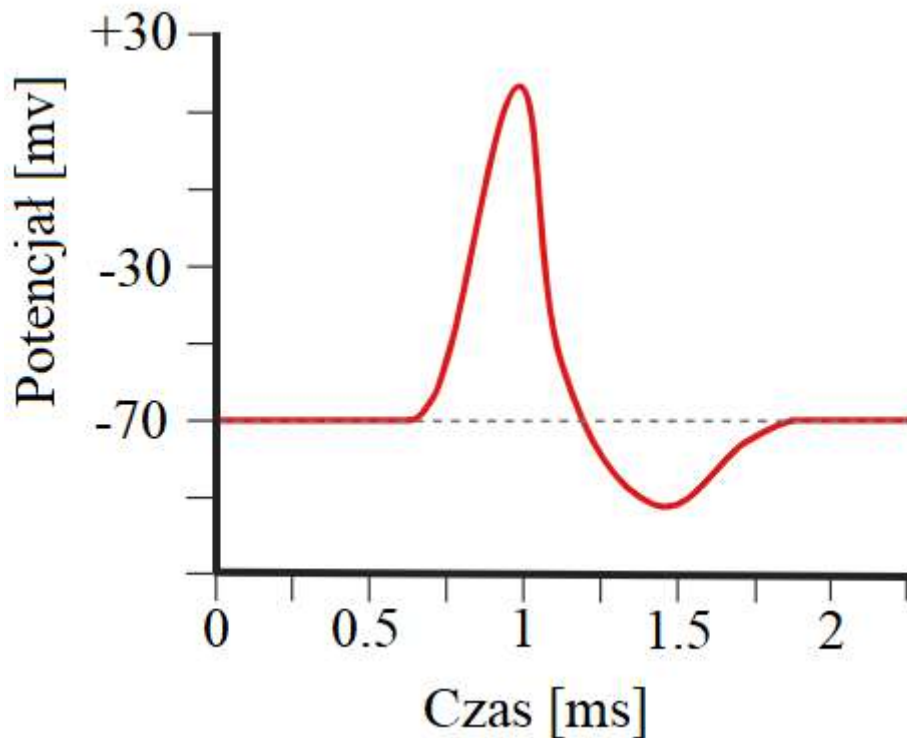
Potencjał czynnościowy polega na krótkotrwałym odwróceniu różnicy potencjałów po obu stronach błony komórkowej. Potencjał ten charakteryzuje się tym, że gwałtownie depolaryzuje membranę do zera, przyjmuje wartość dodatnią (która wynosi około $+30$ mV w wyniku

wpływu jonów Na^+), po czym repolaryzuje do wartości początkowej w wyniku wpływu K^+ . Wymienione zjawiska dla potencjału czynnościowego łącznie stanowią tzw. iglicę (ang. *spike*) i trwają bardzo krótko: około 2-3 milisekundy. Potencjały czynnościowe powstają na wzniesieniu aksonowym i przemieszczają się wzdłuż aksonu do jego zakończenia aktywizując po drodze synapsy [6, 7, 8, 9].

Potencjały czynnościowe mają kilka charakterystycznych cech [7, 8, 9]:

1. aby powstał potencjał, bodziec pobudzający musi być wystarczająco silny (zbyt słaby bodziec nie wywoła potencjału) i istnieje próg aktywizujący potencjał;
2. potencjały czynnościowe danej komórki mają tę samą wielkość niezależnie od bodźca;
3. pomiędzy początkiem zadziałania bodźca, a początkiem potencjału czynnościowego występuje opóźnienie zwane latencją;
4. w czasie trwania potencjału czynnościowego komórka nerwowa jest niepobudliwa.

Na rysunku 1.2 przedstawiono przykład potencjału czynnościowego.



Rysunek 1.2: Przykład potencjału czynnościowego w komórce nerwowej.

1.4. Synapsy

Neurony łączą się w łańcuchy i sieci, które przekazują i integrują informację w układzie nerwowym. Połączenia pomiędzy neuronami to synapsy, a do ich zadań należą przekazywanie informacji i jej zapisywanie (pamięć). Wyróżniamy synapsy chemiczne i elektryczne (tych drugich nie rozważano w tym doktoracie). Liczbę synaps chemicznych w mózgu ludzkim szacuje się na $10^{14} - 10^{15}$. Najwięcej synaps neurony mają około 2–3 roku życia. W dorosłym mózgu ich liczba jest nieco mniejsza, ale porównywalna z liczbą w chwili narodzin [6, 7, 8, 9, 13].

Synapsy chemiczne dzielą się na dwie podstawowe klasy: pobudzające (ang. *excitatory*) i hamujące (ang. *inhibitory*). Podstawowa różnica między nimi polega na rodzaju neurotransmiterów używanych do przesyłania informacji między neuronami.

Obszar synapsy chemicznej można podzielić na trzy części: część presynaptyczną, szczelinę synaptyczną i część postsynaptyczną.

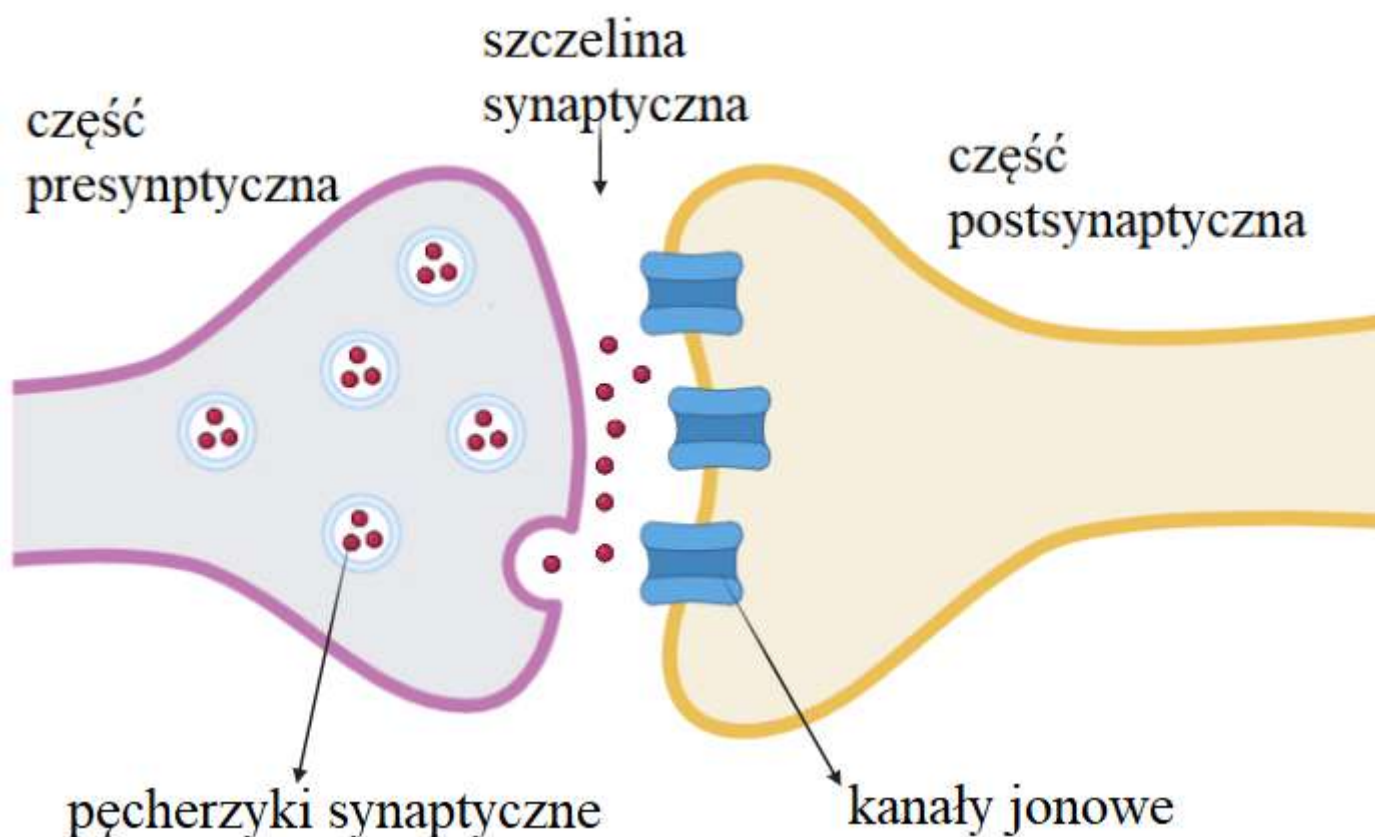
Część presynaptyczna nazywana jest inaczej zakończeniem aksonalnym, a dokładniej kolbką synaptyczną. Kolbka ta zawiera błonę presynaptyczną, mitochondria i pęcherzyki synaptyczne. Pęcherzyki mogą mieć kształt kulisty lub polimorficzny (zazwyczaj owalny) [6, 7, 8, 9]. Różnica pomiędzy wymienionymi powyżej pęcherzykami polega na ich zawartości: pęcherzyki kuliste jasne zawierają przeważnie acetylocholinę lub glutaminian, pęcherzyki kuliste gęste – aminy katecholowe (noradrenalinę, dopaminę, adrenalinę), aminy indolowe (serotonina) lub neuropeptydy, pęcherzyki owalne – neuroprzekaźniki hamujące (kwas gamma-amino-masłowy lub glicynę) [7, 8, 9].

Między częścią pre- i postsynaptyczną znajduje się szczelina o rozmiarach około 10-100 nm. Do szczeliny wydzielany jest neuroprzekaźnik.

Część postsynaptyczna to błona zawierająca gęste sieci filamentów, które wnikają prostopadle do szczeliny synaptycznej. Błona komórkowa dendrytu w obszarze, który tworzy synapsę, jest pogrubiona i tworzy tzw. zagęszczenie postsynaptyczne. Wynika to z faktu, że dochodzi do akumulacji receptorów, enzymów oraz innych białek potrzebnych do odebrania i wygenerowania odpowiedzi komórki na docierający neuroprzekaźnik [6, 7, 8, 9]. Sam mechanizm przekazywania synaptycznego można podzielić na fazy [7, 8, 9]:

1. Neuroprzekaźnik jest gromadzony w pęcherzykach synaptycznych w zakończeniu aksonu (kolbka synaptyczna)
2. Po dotarciu potencjału czynnościowego do aksonu, potencjał czynnościowy wywołuje depolaryzację błony presynaptycznej i powoduje otwarcie kanałów jonowych zależnych od wapnia.
3. Napływanie wapnia aktywuje kinazę proteinową zależną od wapnia. Kinaza powoduje uwolnienie pęcherzyków synaptycznych, tzn. oddziela je od białek szkieletowych (pęcherzyki z tymi białkami tworzyły presynaptyczną sieć pęcherzykową).
4. W wyniku napływania jonów wapnia rośnie jego stężenie w kolbce synaptycznej. Aktywizuje to synaptotagminę, która pomaga pęcherzykom przemieścić się w okolice błony presynaptycznej i zakotwiczyć się im do niej.
5. Ciągłe zwiększanie się stężenia jonów wapnia w kolbce prowadzi do fuzji zawierających neuroprzekaźnik pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną.
6. Neuroprzekaźnik jest uwalniany do szczeliny synaptycznej i łączy się z receptorem na błonie postsynaptycznej (może też działać na receptory znajdujące się zarówno na błonie presynaptycznej, jak i na błonie komórek glejowych).
7. W wyniku połączenia się neuroprzekaźnika z receptorem postsynaptycznym dochodzi do zmiany struktury tego receptora, przez co neuroprzekaźnik zaczyna otwierać kanały jonowe. Mechanizm ten powoduje przechodzenie jonów przez błonę postsynaptyczną.
8. Przepływ jonów powoduje lokalne zmiany potencjału w błonie postsynaptycznej (może wystąpić zwiększenie lub zmniejszenie potencjału).
9. Neuroprzekaźnik przestaje działać po jego rozłożeniu przez enzymy lub usunięciu ze szczeliny synaptycznej.

Przykłady synapsy chemicznej przedstawiono na rysunku 1.3.



Rysunek 1.3: Przykład synapsy chemicznej z częścią pre- i postsynaptyczną oraz szczeliną synaptyczną.

1.5. Kolce dendrytyczne i ich plastyczność

Kolce dendrytyczne stanowią postsynaptyczną część synaps chemicznych i zostały po raz pierwszy opisane pod koniec XIX wieku przez Ramóna Y Cajala. Uznał on, że te małe „występy” wyłaniające się z dendrytów wielu neuronów są miejscami kontaktu neuronowego i zasugerował, że zmiany w aktywności neuronów mogą wpływać na morfologię kolców dendrytycznych [14, 15].

Dzięki badaniom w oparciu o mikroskopię świetlną i elektronową Graya z 1959 roku [16] potwierdzono, że kolce rzeczywiście są miejscami kontaktu synaps (zdanie z pracy Graya potwierdzające ten fakt: "Finally, the spines of dendrites are shown to be sites of synaptic contact"). Warto jednak zauważyć, że ponad 90% wejść pobudzających kończy się na kolcach dendrytycznych, co sugeruje że pełnią subtelne funkcje w komunikacji synaptycznej. Kolce dendrytyczne znajdują się zarówno u ssaków jak i u niektórych owadów.

Kolce występują tylko w pewnych rodzajach neuronów, w tym: w neuronach piramidowych w korze, w średnich neuronach kolczastych w jądrach podstawy i komórkach Purkiniego w mózdzku. Kolce bardziej obficie spotykane są w wyższych regionach mózgu i mają bardzo zmienny kształt [17]. Kolce dendrytyczne obejmują najważniejsze części synaps pobudzających. Zmiany w liczbie i morfologii kolców są związane ze zmianami w aktywności neuronalnej i rodzaju doświadczenia. Uważa się, że morfologia i gęstość kolców odgrywa kluczową rolę

funkcjonalną w plastyczności synaptycznej, a co za tym idzie – w procesach uczenia się i pamięci [17, 18].

Aktualnie kolce dendrytyczne definiuje się jako małe błoniaste struktury znajdujące się na powierzchni dendrytu neuronu. Liczba kolców dendrytycznych waha się od 1 do 10 kolców/ μm długości dendrytu w zależności od typu neuronu i stadium rozwojowego. Mogą one przybierać najróżniejsze kształty oraz rozmiary. W wielu pracach neurobiologicznych kolce dendrytyczne dzieli się na cztery główne grupy: paluszkowate (ang. filopodia), cienkie (ang. thin), grzybkowate (ang. mushroom) oraz przysadziste (ang. stubby) [7, 13, 19, 21, 22] (rysunek 1.4 przedstawia klasyfikację kolców). Istnieją również prace wskazujące na inne klasy, jak rozgałęzione z minimum dwoma główkami (ang. branched) czy miseczkowate (ang. cup-shaped).

Klasyfikacja kolców w preparatach stałych według ich kształtu i rozmiaru to popularna strategia oceny dojrzewania i patologii zmiany neuronów. W preparatach tych można zauważyć wzrost lub spadek zagęszczenia liczby kolców [23, 24]. Oprócz tego w preparatach można zauważyć również nietypowy kształt kolców (np. w chorobie łamliwego chromosomu X (ang. X-fragile syndrome)) [23, 24], oraz ich wielkości – np. kolce dendrytyczne u pacjentów z zespołem Downa [1, 2, 3, 4, 23, 24, 25, 26].

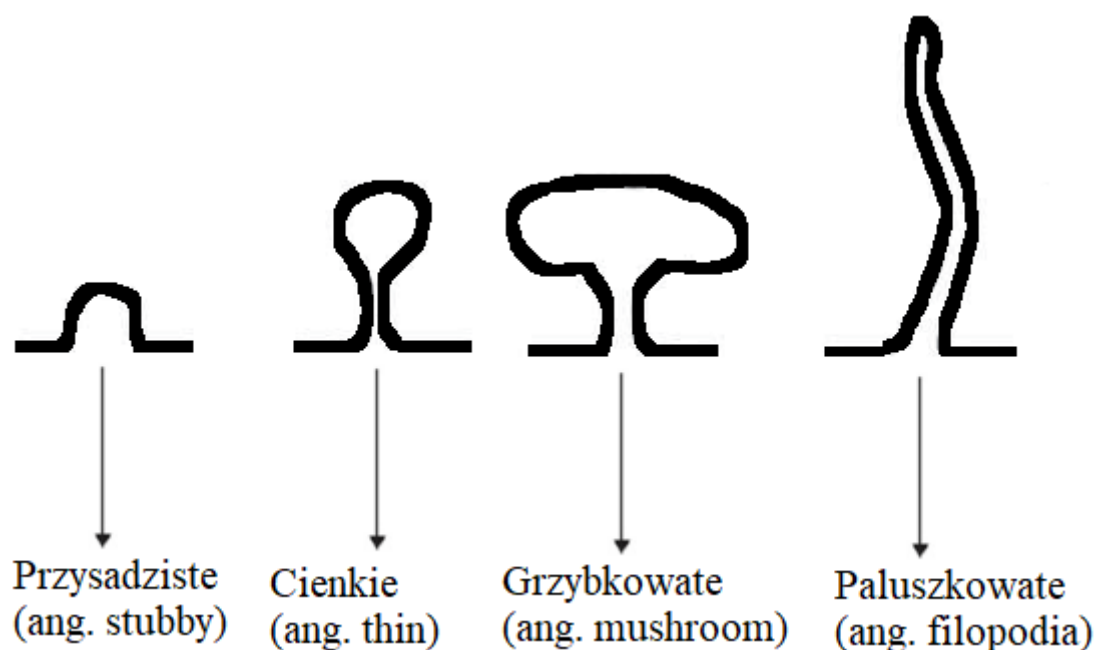
Kolce dendrytyczne zbudowane są typowo z główki i szyjki, która łączy główkę z neuronem, wyjątek stanowią kolce z klasy przysadzistych, które nie mają szyjki. Na powierzchni główki znajdują się różne receptory, w tym receptory AMPA i NMDA (więcej o tych receptorach jest w podrozdziałach 1.5.2, 1.5.2.1 i 1.5.2.2). Kolce dendrytyczne odbierają sygnały elektrochemiczne przekazywane przez wypustki aksonów, a następnie przekazują je do ciała dendrytu. W wyniku sumowania tych sygnałów z różnych kolców, oraz synaps inhibitorowych, informacja o pobudzeniu neuronu jest dalej przekazywana lub hamowana [1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 25, 26].

Miejsce kontaktu kolca dendrytycznego z presynaptycznym zakończeniem jest oznaczone przez tzw. postsynaptyczną gęstość (ang. PSD – *postsynaptic density*). PSD zawiera ogromną „maszynię” cząsteczek (głównie białek), które łączą transmisję synaptyczną z różnymi kaskadami sygnalizacyjnymi i komponentami cytoszkieletu kolca [27, 28].

Plastyczność synaptyczna kolca dendrytycznego, polega na jego powiększeniu się lub pomniejszeniu się. Właśnie takie zmiany kolców dendrytycznych określa się mianem plastyczności strukturalnej.

Od strony molekularnej/biochemicznej, do głównych elementów kolców dendrytycznych należą struktury cytoszkieletu (aktyna), białka cytoszkieletu, receptory błony komórkowej (NMDA, AMPA i receptory metabotropowe), mała GTPaza i powiązane z nią białka, region gęstości postsynaptycznej (PSD), mikroRNA, wiązanie mRNA białka, czynniki transkrypcyjne, macierz zewnątrzkomórkowa i cząsteczki adhezyjne. Cytoszkielet i jego białka w głównej mierze odpowiadają za kształt kolców.

Cytoplazma kolców dendrytycznych jest wzbogacona w aktynę (dokładniej F-aktynę), u której regulacja dynamiki ma kluczowe znaczenie dla zmian morfologicznych podczas dojrzewania i gdy kolce osiągają stabilność [29]. W jednym z badań pokazano, że kolce powiększają się w odpowiedzi na działanie polimeryzacji aktyny, która następuje w ciągu sekund od indukcji LTP [17]. Do czynników, które mają wpływ na krzywiznę i rozwój kształtu kolców dendrytycznych, należą między innymi: Rho GTPazy, BAR (Bin-Amfifizyna-Rvs167) [29].



Rysunek 1.4: Klasy kolców dendrytycznych.

1.5.1. Gęstość postsynaptyczna

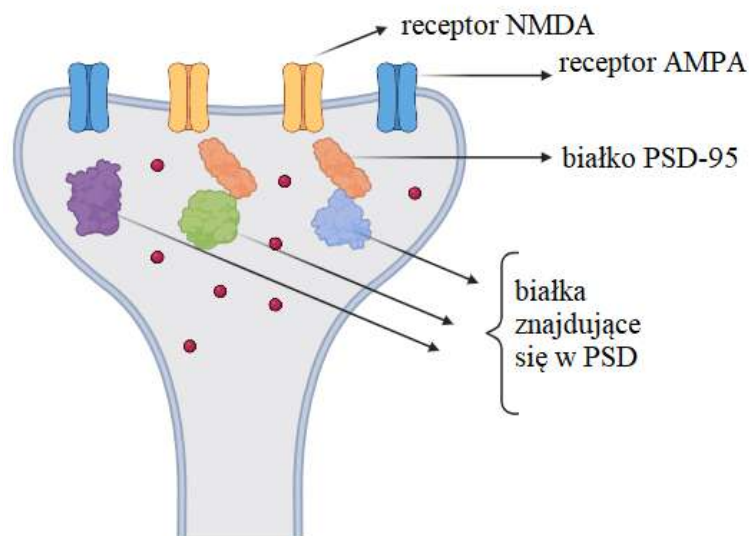
Kolce dendrytyczne charakteryzują się dużymi złożonymi strukturami o dużej gęstości elektronowej, zdefiniowanymi jako PSD (*postsynaptic density*). W obrębie PSD zlokalizowane są pęcherzyki synaptyczne zawierające neuroprzekaźniki pobudzające – glutaminian i jego receptory – α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy (AMPA), N-metylo-D-asparaginian (NMDA) i metabotropowe receptory glutaminianu. Receptory AMPA znajdują się na krawędziach PSD, podczas gdy receptory NMDA są zlokalizowane centralnie w PSD, co prezentuje rysunek 1.5.

Zmiany morfologiczne kolców dendrytycznych zależą głównie od aktywacji receptora NMDA i przyczyniają się do tworzenia nowych synaps podczas indukcji LTP i regresji istniejących synaps podczas indukcji LTD. Powierzchnie PSD wahają się od małych dysków do dużych nieregularnych kształtów, które mogą być perforowane przez obszary przepuszczające elektrony [18, 25, 26, 30, 31, 32]. Analiza białek PSD pokazała, na jakie grupy/klasy można podzielić białka, które znajdują się w PSD. Przykładowo w PSD wyróżnia się następujące grupy białek:

1. białka wiążące aktynę i cytoszkieletu, np. aktyna;
2. małe GTP-azy, np. ARF6;
3. białka powiązane Rho-GEF, np. GEFT;
4. białka powiązane Rho-GAP, np. alfa1chimerin;
5. receptory powierzchni komórki, np. GluA2;
6. cząsteczki adhezyjne, np. arkadlina;
7. receptorowe kinazy tyrozynowe, np. TrkB;
8. inne kinazy, np. CaMKII;

9. białka rusztowania postsynaptycznego, np. PSD-95;
10. białka adaptorowe, np. afadyna;
11. mikro RNA, białka wiążące mRNA i inne czynniki transkrypcyjne, które są zaangażowane w różne kaskady sygnalizacyjne w kolcach dendrytycznych podczas plastyczności synaps.

Jedno z głównych białek, białko rusztowania - PSD-95, znajdujące się blisko w strefie postsynaptycznej błony – oddziałuje bezpośrednio z kilkoma podjednostkami receptora NMDA, białkami błonowymi i wieloma cytoplazmatycznymi cząsteczkami sygnałowymi. Tym samym PSD-95 ułatwia przewodzenie sygnału chemicznego w PSD [18, 25, 30, 31].



Rysunek 1.5: Główne składniki kolców dendrytycznych.

1.5.2. Receptory

Błona komórkowa (lub membrana) neuronu, dzięki znajdującej się w niej swoistej strukturze kanałów jonowych, a także dzięki pompie sodowo-potasowej, utrzymuje odpowiednie stężenia jonów zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórki. Aby zmienić przepuszczalność kanałów jonowych, musi dojść do zmiany struktury białek wystających na zewnątrz błony komórkowej, które mają zdolność łączenia się z neuroprzekaźnikami. Białka te nazywane są receptorami (lub błonowymi receptorami neuronu). W wyniku połączenia substancji sygnałowej (liganda) z receptorem dochodzi do zmiany konformacji białka receptorowego, co prowadzi do zmian przepuszczalności kanałów. Ze względu na charakter działania wyróżniamy dwie grupy receptorów [7, 8, 12]:

1. Receptory jonotropowe – pobudzenie tych receptorów prowadzi do otwarcia kanałów jonowych, które wchodzi w skład receptora. Ten typ receptorów pobudzany jest przez klasyczne neuroprzekaźniki i odgrywa kluczową rolę w generowaniu potencjału czynnościowego. Wykazują one przepuszczalność dla swoistych jonów: Cl^- – receptor GABA_A , Na^+ , K^+ – receptor AMPA glutaminianu, receptor nikotynowy acetylocholin, Ca^{2+} – receptor NMDA glutaminianu.
2. Receptory metabotropowe – receptory te zwykle są zbudowane z pojedynczej cząstki białka, w której można wyróżnić siedem obszarów transmembranowych. Receptory te wpływają na metabolizm neuronu, co wynika z pobudzania lub hamowania powstających wtórnych przekaźników (np. cAMP, cGMP itd.). Ten typ receptorów działa pod wpływem aktywacji białek G.

1.5.2.1. Receptory AMPA

Receptory AMPA (czyli α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowe) są receptorami jonotropowymi glutaminianu. Receptory te otwierają kanały kationowe w odpowiedzi na wiązanie glutaminianu, depolaryzując w ten sposób błony postsynaptyczne. Komplex sygnalizacyjny receptora AMPA jest zwykle złożony z tetramerycznych receptorów AMPA i

szerokiego zakresu białek pomocniczych. Odpowiadają one za bramkowanie receptorów, co prowadzi do przestrzennego i czasowego dostrojenia funkcji receptora AMPA. To z kolei ma fundamentalne znaczenie dla synaps w kontekście plastyczności, związanej z uczeniem się i pamięcią [7, 8, 19].

1.5.2.2. Receptory NMDA

Nazwa tego receptora pochodzi od jego antagonisty – kwasu N-metylo-D- asparaginowego. Jest to receptor jonotropowy i tak jak inne receptory z tej grupy ma budowę pentameryczną. Receptor ten odgrywa kluczową rolę w takich procesach jak rozwój mózgu, uczenie się i pamięć. Bierze też udział w patologicznych procesach (np. udar mózgu lub padaczka). Na ten receptor działają takie związki farmakologiczne, jak ketamina czy związki halucynogenne. Powody, dla których receptor ten bierze udział w wymienionych wyżej kluczowych procesach, wynikają z niektórych jego właściwości, takich jak fakt, że [7, 8, 19, 33]:

1. jest on bramkowany zarówno przez ligand, jak i napięcie elektryczne;
2. jest przepuszczalny dla jonów: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Przy odpowiednich warunkach napływ jonów Ca^{2+} do wnętrza komórki przez ten receptor zwiększa stężenie tego jonu wewnątrz komórki, co aktywuje wiele procesów związanych z plastycznością;
3. glicyna, która normalnie pełni funkcję neuroprzekaźnika hamującego, w przypadku receptorów NMDA pobudza je. Innymi słowy: glicyna wzmacnia efekt oddziaływania glutaminianu na ten receptor. Analogiczna sytuacja występuje w przypadku poliaminów. Natomiast dla jonów cynku Zn^{2+} zaobserwować można hamujący wpływ na efekt oddziaływania glutaminianu na ten receptor.

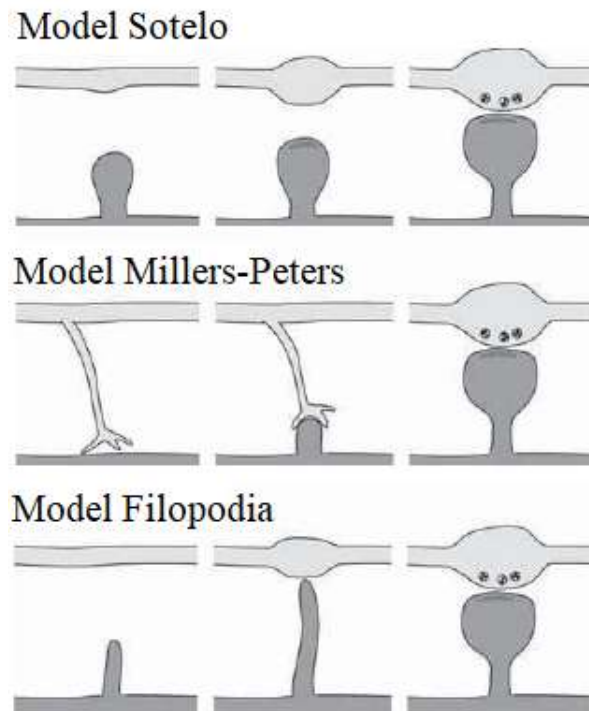
1.5.3. Hipotezy powstawania kolców dendrytycznych

Istnieją trzy modele omawiające, w jaki sposób powstają kolce dendrytyczne: model Sotelo, model Millersa-Petersa i model filopodia [22].

Model Sotelo został zaproponowany dla komórek Purkinjego. Według tego założenia kolce pojawiają się po synapsach, przynajmniej w przypadku kolców z równoległych włókien. Kolce nie tylko mogą formować się przed pojawieniem się zakończeń aksonów, ale nawet rozwinać się w przypadku całkowitej nieobecności aksonów [22].

Model Millersa-Petersa przyjmuje, że podczas początkowej spinogenezy (powstawania kolców) aksonogeneza przebiega szybciej. Zatem zanim pojawią się kolce, końce aksonów są już uformowane. W dorosłej korze nowej zasadniczo prawie wszystkie kolce mają połączenie z zakończeniem aksonu. Jednocześnie kilka kolców bez tego połączenia nie ma wyraźnej głowy i morfologicznie wygląda podobnie do filopodiów [22].

Model filopodia zakłada, że filopodia są prekursorem wszystkich klas kolców, a filopodia dendrytyczne przypominają inne typy filopodiów w układzie nerwowym, takie jak filopodia stożka wzrostu aksonów, filopodia komórek mięśniowych [22]. Na rysunku 1.6 pokazane są wszystkie trzy powyżej opisane modele.



Rysunek 1.6: Trzy modele powstawania kolców dendrytycznych.

1.5.4. Plastyczność

Jedną z definicji plastyczności przedstawił Jerzy Konorski, z Instytutu Nenckiego PAN w Warszawie, w swojej książce „Organization of conditioned reflexes” (1948), która była przełomem w sposobie myślenia o tym, jak funkcjonuje mózg. Plastyczność definiował następująco: „Pierwszą własnością, dzięki której komórki nerwowe reagują na nadchodzące impulsy określonym cyklem zmian, nazywamy pobudliwością. Drugą własność, dzięki której w określonych układach neuronów powstają trwałe przekształcenia funkcjonalne w wyniku określonych bodźców lub ich kombinacji, będziemy nazywać plastycznością, a odpowiadające im zmiany, zmianami plastycznymi.”

Definicje plastyczności synaptycznej porusza również teoria Hebba (reguła Hebba). Teoria ta opiera się na słynnym zdaniu: „neurons that fire together wire together”, co można przetłumaczyć jako „neurony, które aktywują się razem, łączą się ze sobą” (poprzez synapsy). W teorii tej chodzi o to, że połączenia synaptyczne między neuronami są wzmacniane, gdy te dwa neurony aktywują się jednocześnie często. Zachodzą wtedy zmiany strukturalne(biochemiczne) sprzyjające pojawianiu się nowych połączeń w sieciach neuronowych.

Dopiero na początku XXI wieku za pomocą nowszych metod badawczych (w tym mikroskopu 2 fotonowego) potwierdzono hipotezę Hebba. Dodatkowo wykazano, że powiększenie się pojedynczych kolców jest powiązane z LTP. Wynika z tego, że reguła uczenia się Hebba ma zastosowanie nawet na poziomie pojedynczej synapsy [19].

Wiele badań od tego czasu potwierdziło, że indukcja LTP lub długotrwałe osłabienie synaptyczne (LTD), indukuje plastyczność strukturalną kolców w stymulowanym dendrycie [17, 19]. Na chwilę obecną neurobiologia przyjmuje dość szeroką definicję neuroplastyczności. Można więc do niej zaliczyć zarówno uszkodzenie układu nerwowego, jak i trwałe zmiany, które zaszły w komórkach nerwowych pod wpływem działania pewnych bodźców ze środowi-

ska (przykładem zmian będzie np. przebudowywanie połączeń nerwowych). Sama plastyczność jest to taka własność układu nerwowego, która zapewnia mu zdolność do samonaprawy, adaptacji, uczenia się oraz zapamiętywania.

Można wyróżnić dwa rodzaje pamięci: deklaratywną oraz proceduralną. Pamięć deklaratywna, nazywana również pamięcią opisową, polega na tak zwanej pamięci doznań (np. przypomnienie sobie pobytu na wczasach). Natomiast pamięć proceduralna, określana także jako pamięć tak zwanych sposobów postępowania, polega na wykonywaniu czynności bez udziału świadomości, np. chodzenie, pływanie itd. [19].

Pamięć opisową można podzielić na dwie grupy. W zależności od czasu wyróżniamy: pamięć krótkotrwałą oraz pamięć długotrwałą. Pamięć krótkotrwała dotyczy doznań sprzed paru sekund czy też rzeczy, które wydarzyły się niedawno. Pamięć ta wymaga ciągłego powtarzania, aby informacja ta została zapamiętana na dłużej i jest związana z przedłużoną elektryczną aktywnością grup neuronów. Tego typu pamięć nie jest rozważana w tej pracy. Natomiast pamięć długotrwała pozwala nam zachować ślady dość dużej ilości doznań, informacji z bardzo długiego okresu czasu (pamięć deklaratywna jest przykładem pamięci długotrwałej) [19]. Ten typ pamięci związany jest z plastycznością synaps, i tylko taki rozważano i analizowano w tej pracy.

Wiemy też, że różne związki i sytuacje mają wpływ na pamięć długotrwałą (a zarazem na plastyczność) – np. wzrost stężenia glikokortykoidów wywołany stresem powoduje osłabienie wspomnień poznawczych i może wzmacniać wspomnienia emocjonalne (tak jak w przypadku pamięci strachu) [6, 34].

1.5.4.1. LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

Bliss i Lømo [20] podali pierwszy szczegółowy opis zjawiska fizjologicznego, znanego obecnie jako LTP (ang. *long term potentiation*), które od tego czasu stało się najlepiej zbadanym modelem hipotetycznego mechanizmu komórkowego tworzenia się pamięci. Jego specyficzność, asocjatywność, szybka indukcja i wydłużony czas trwania w godzinach, dniach, a nawet tygodniach (u nienaruszonego zwierzęcia) to właściwości, które czynią LTP atrakcyjnym modelem. W różnych ścieżkach (obszarach) hipokampa oraz w innych strukturach układu nerwowego znaleziono odmienne formy LTP [10, 19, 25].

Proces LTP składa się z dwóch faz czasowych: tzw. wczesne LTP (ang. *early-LTP* w skrócie e-LTP) oraz późne LTP (ang. *late-LTP* w skrócie l-LTP). Fazę e-LTP można wywołać pojedynczym krótkim impulsem stymulacji o wysokiej częstotliwości (np. 100 Hz) Czas trwania fazy e-LTP wynosi około 3 godzin w eksperymentach na skrawkach mózgu (tzw. *slice experiments*). Natomiast faza l-LTP potrafi trwać w eksperymentach na skrawkach mózgu do 8 godzin. Istnieje jednak możliwość, aby ta faza trwała *in vivo* do kilku miesięcy [37, 38]. Fazę l-LTP można indukować przez powtórzenie 3 serii krótkich impulsów stymulacji o wysokiej częstotliwości (między seriami zachowany jest najczęściej 10 minutowy odstęp czasu) [5].

W fazie e-LTP nie wymagana jest synteza białek. Natomiast w fazie l-LTP wykazano, że synteza białek jest wyzwalana w momencie indukcji (stymulacji) i jest niezbędna dla jej utrzymania [35, 36].

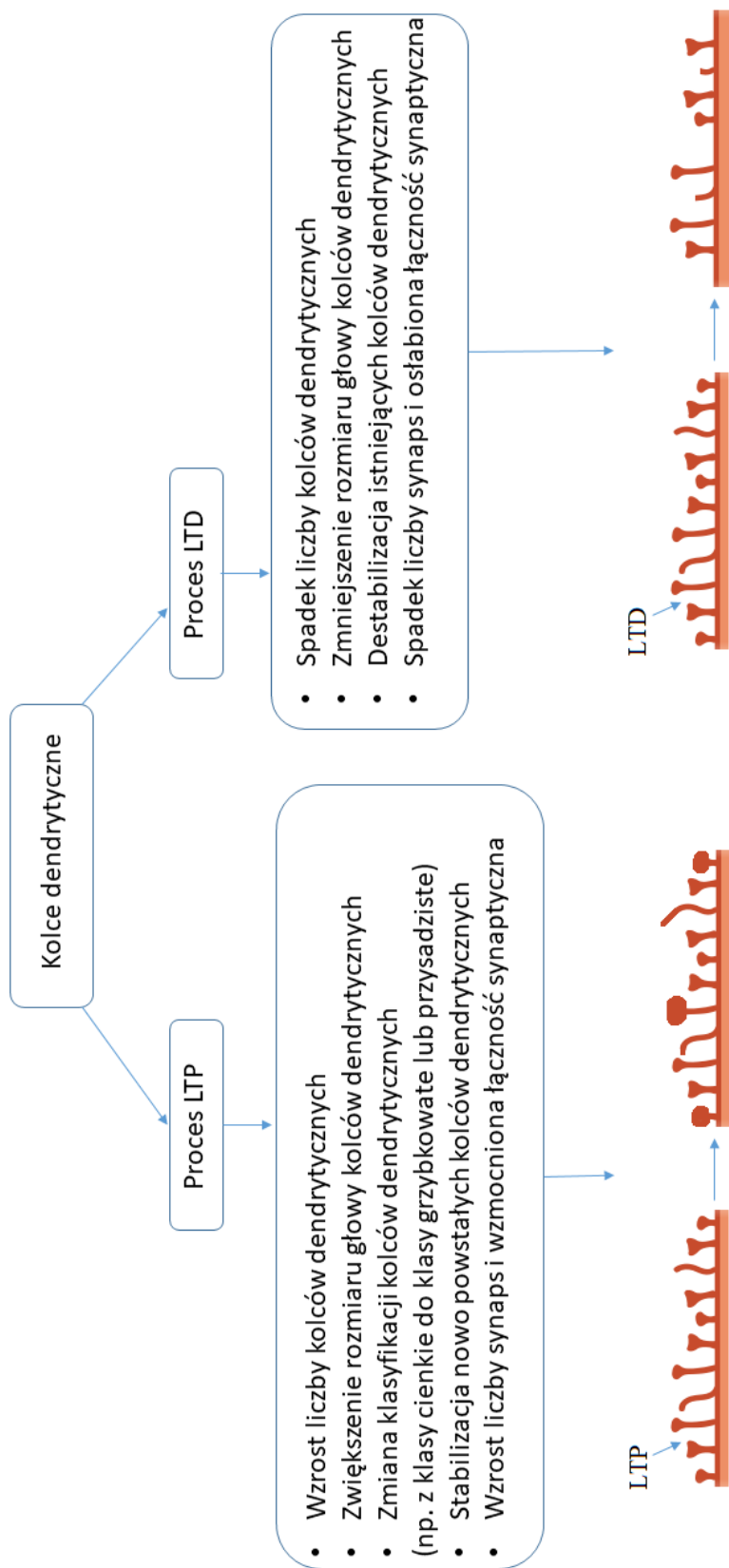
1.5.4.2. LTD – długotrwałe osłabienie synaptyczne

Tak jak LTP, tak i LTD (ang. *long term depression*, czyli długotrwałe osłabienie synaptyczne) odgrywa integralną rolę w przetwarzaniu i przechowywaniu informacji. Jednakże w przeciwieństwie do LTP, LTD jest długotrwałą redukcją transmisji synaptycznej, która wy-

nika z niskiej stymulacji częstotliwości (1 Hz). Analogicznie jak w przypadku LTP, tak i w LTD możemy wyróżnić dwie fazy: tzw. wczesne LTD (ang. early-LTD w skrócie e-LTD) oraz późne LTD (ang. late-LTD w skrócie l-LTD). Fazę e-LTD można indukować poprzez podanie 900 impulsów o częstotliwości 1 Hz. Faza ta również trwa około 3 godziny w eksperymentach na skrawkach mózgu i nie wymagana jest synteza białek. Fazę l-LTD natomiast można indukować np. poprzez podanie 900 impulsów w 3 seriach w częstotliwości 20 Hz. Faza ta (l-LTD) może trwać w eksperymentach na skrawkach mózgu do 8 godzin i wymagana jest synteza białek [5, 39, 40]. Proces LTD wiąże się ze spadkiem gęstości kolców dendrytycznych. Stwierdzono również, że istnieje związek z kurczeniem się kolców w hipokampie z tym procesem [19, 26].

Podczas badań obrazowania na żywo zauważono, że w wyniku indukcji LTD na stymulowanym kolcu można zaobserwować przede wszystkim skurcz tego kolca. Nie zauważono natomiast skurczu na sąsiednich kolcach. Podczas indukcji LTD zmniejszanie rozmiaru występuje zarówno na dużych, jak i małych kolcach. Jednakże mechanizmy, dzięki którym zachodzą te procesy w zależności od wielkości kolca są różne. Proces zmniejszania małych kolców zależy od receptora NMDA, podczas gdy kolce o dużych rozmiarach wymagają zarówno receptora NMDA, jak i metabotropowych receptorów glutaminianu [10, 19].

Na rysunku 1.7 pokazano zmiany widoczne na kolcach dendrytycznych w wyniku działania procesów LTP i LTD.



Rysunek 1.7: Zmiany strukturalne kolca dendrytycznego: powtarzalna indukcja LTP powoduje powiększenie głowy kolca, a powtarzalna indukcja LTD – kurczenie się głowy kolca.

Rozdział 2

Cele doktoratu

W neuronauce jednym z ważnych zagadnień jest problem uczenia i zapamiętywania informacji. Wiele danych empirycznych wskazuje na to, że informacja długofalowa (pamięć) przechowywana jest w strukturze synaps pobudzających, w szczególności w jej części związanej z kolcami dendrytycznymi. Jeden z podstawowych paradygmatów w neuronauce mówi, że uczenie związane jest ze zmianą kształtu i rozmiaru kolców. Oznacza to, że istnieje jakiś bezpośredni związek między strukturą kolców, ich plastycznością, a ilością zapisanej w nich informacji. Moja rozprawa ma na celu:

1. wytypowanie tych parametrów kolców dendrytycznych, które są istotne przy ich klasyfikacji do różnych taksonomicznych klas;
2. wytypowanie metod, które warto wykorzystywać zarówno przy tworzeniu modeli matematycznych, jak i przy analizowaniu różnic pomiędzy grupami kolców dendrytycznych (aktywowanych przy użyciu różnych czynników chemicznych i sprawdzaniu ich parametrów po pewnym czasie);
3. zbadanie pojemności informacyjnej kolców dendrytycznych w rozkładzie ich wielkości – czyli określenie, ile informacji w kolcach dendrytycznych jest magazynowane i czy taka informacja jest optymalizowana;
4. zbadanie relacji pomiędzy informacją, a energią podczas wczesnego procesu LTP dla sieci kolców dendrytycznych (system wzajemnie sprzężonych kolców dendrytycznych na neuronie) oraz wpływu korelacji między najbliższymi kolcami na energię i informację. Przez „energię” rozumiem, ile energii metabolicznej potrzebują kolce dendrytyczne podczas procesu uczenia się i zapamiętywania. Natomiast przez „informację” rozumiem pamięć (w formie bitów), która jest zapisywana/magazynowana w rozkładach wielkości kolców dendrytycznych.

Rozdział 3

Omówienie głównych wyników

Wyniki uzyskane w czasie mojego doktoratu można podzielić na trzy części:

1. część I, która wyjaśnia zagadnienia z pytania 1 i 2;
2. część II, która wyjaśnia zagadnienia z pytania 3;
3. część III, która wyjaśnia zagadnienia z pytania 4.

3.1. Część I

Aby odpowiedzieć na pytania o parametry kolców, które są istotne przy ich klasyfikacji do różnych taksonomicznych klas, i metody które zapewniają nam informacje potrzebne do tworzenia modeli matematycznych, a także aby wskazać różnice pomiędzy grupami kolców dendrytycznych (aktywowanych przy użyciu różnych czynników chemicznych i sprawdzaniu ich parametrów po pewnym czasie), wykorzystano dane eksperymentalne z Instytutu Nenckiego PAN. Ich dokładniejszy opis przedstawiono w podrozdziale 4.1.1.

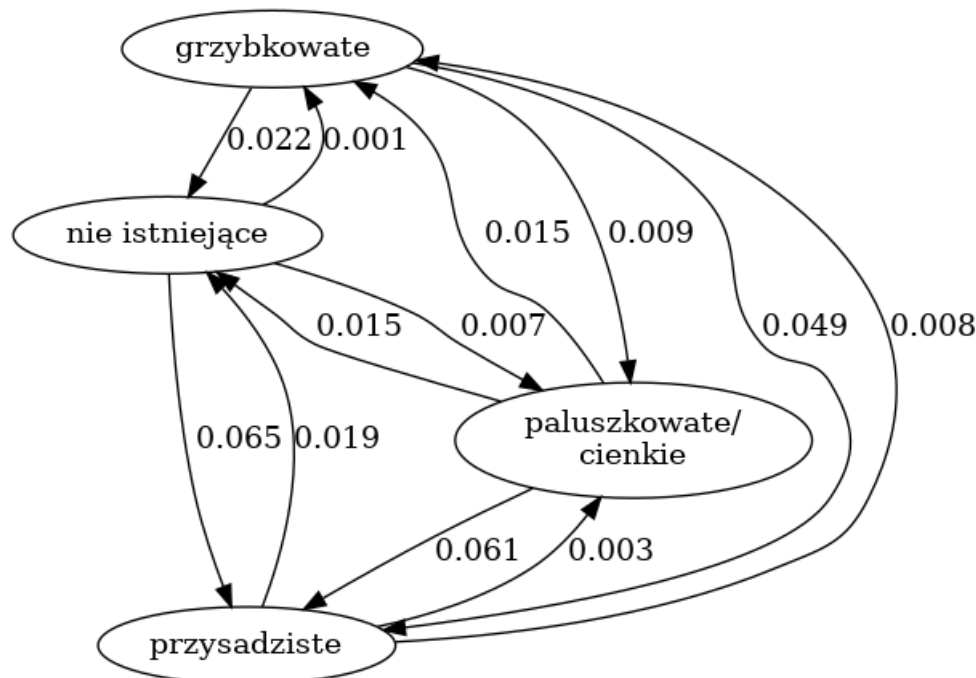
W literaturze sprawdzono rodzaje metod badawczych oraz sposób analizowania danych typu „big data”. Sprawdzono również opis do oprogramowań, które klasyfikują kolce do klas taksonomicznych (oraz jakie parametry kolców podają i jak są wyliczane). W mojej rozprawie wykorzystano takie programy: jak 2dSpAn [41], 3dSpAn [43, 44], Neurolucida 360 [45, 46, 47, 48] czy Spinertools [42]. Programy 2dSpAn i 3dSpAn opierają się na segmentacji danych, co szczegółowo zaprezentowano w podrozdziałach 4.2.1 i 4.2.2.

Po sklasyfikowaniu danych oraz po określeniu ich parametrów, można było przejść do ich analizy. Wykorzystano następujące metody analizy: łańcuchy Markowa bez modelu autoregresyjnego (podrozdział 4.3.1) i z tym modelem (podrozdział 4.3.2), analiza składowych głównych (podrozdział 4.3.3) oraz grupowanie z wykorzystaniem cluster analysis 4.3.4. Szczegółowe wyniki badań znajdują się w pracach [49] oraz [50].

Najważniejsze wnioski części I:

1. Ze względu na kształt i rozmiar kolce można sklasyfikować na trzy lub cztery klasy (w oparciu o dane empiryczne). W przypadku trzech klas są to: przysadziste, grzybkowate i długie. Natomiast w przypadku czterech klas są to: przysadziste, grzybkowate, paluszkowate i cienkie.
2. Klasy mają charakter probabilistyczny, tzn. ich kształty odpowiadają stanom stochastycznym, między którymi możliwe są przejścia.

3. Wyznaczono prawdopodobieństwa przejścia między stanami kolców (ważny wynik, użyty w późniejszym modelowaniu – część III) – na rysunku 3.1 ukazano już przeskalowane wartości wykorzystane w modelu, a pochodzące właśnie z tej części analizy.



Rysunek 3.1: Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami kolców dla czasu pomiędzy $t=0$ i $t=10$ minut. Jest to zmodyfikowany rysunek z pracy [50]. Klasa „nie istniejące” oznacza, że dany kolc w kolejnych punktach czasowych już nie istnieje (został np. zaabsorbowany przez neuron) lub w poprzednich punktach czasowych nie istniał, ale od aktualnego punktu w czasie już istnieje (np. w punkcie czasowym t_0 nie zaobserwowano danego kolca, ale w punkcie czasowym t_{10} kolc ten już zaobserwowano).

3.2. Część II

Aby odpowiedzieć, ile informacji jest magazynowanej w rozkładzie wielkości kolców dendrytycznych, należało zebrać jak najwięcej dostępnych danych, w tym danych z różnych ssaków i różnych regionów mózgu (z opublikowanej literatury). Oprócz tego ważne było wybranie odpowiednich rozkładów i dopasowanie ich do danych. Niektóre dane pochodziły z tego samego gatunku ssaka, ale od osobników będących w różnym wieku (aby sprawdzić, czy dopasowanie zmienia się w zależności od wieku).

Na podstawie dostępnej literatury wybrano: rozkład lognormal, gamma oraz loglogistic (pierwsze dwa rozkłady były już wykorzystywane w tego typu analizach, a rozkład loglogistic po raz pierwszy zastosowano przy danych z kolców dendrytycznych). Przykładem pracy która wykorzystwała rozkład lognormalny jest praca [51], natomiast w pracy [52] wykorzystano rozkład gamma. Praca [53] zawiera inne przykłady prac, które wykorzystywały te rozkłady. W podrozdziale 4.4.1 i jego kolejnych częściach szczegółowiej opisano wyżej wymienione rozkłady.

Wiedza o najlepiej dopasowanych rozkładach pozwoliła zastosować entropię Shannona z wykorzystaniem pierwszych dwóch momentów rozkładu (średnia i odchylenie) do danych

pochozących z różnych ssaków z różnych obszarów mózgu, aby sprawdzić, które rozkłady parametrów opisujących kolce dendrytyczne mają zakodowane najwięcej informacji oraz czy ta informacja jest optymalizowana - na rysunku 3.2 przedstawiono przykładowy wynik entropii dla średniej objętości kolców. Entropię Shannona i jej optymalizację omówiono odpowiednio w podrozdziałach 4.4.2 i 4.4.3. Szczegółowe wyniki znajdują się w pracy [53].

Najważniejsze wnioski części II:

1. W oparciu o zebrane dane obliczono, ile informacji można zakodować w rozmiarach populacji kolców.
2. Wykazano, że w wielu (fizjologicznych) sytuacjach ilość informacji jest bliska maksymalnej możliwej entropii dla danej średniej objętości lub powierzchni kolców, napoziomie 90-100 % (rysunek 3.2 podpunkt A)

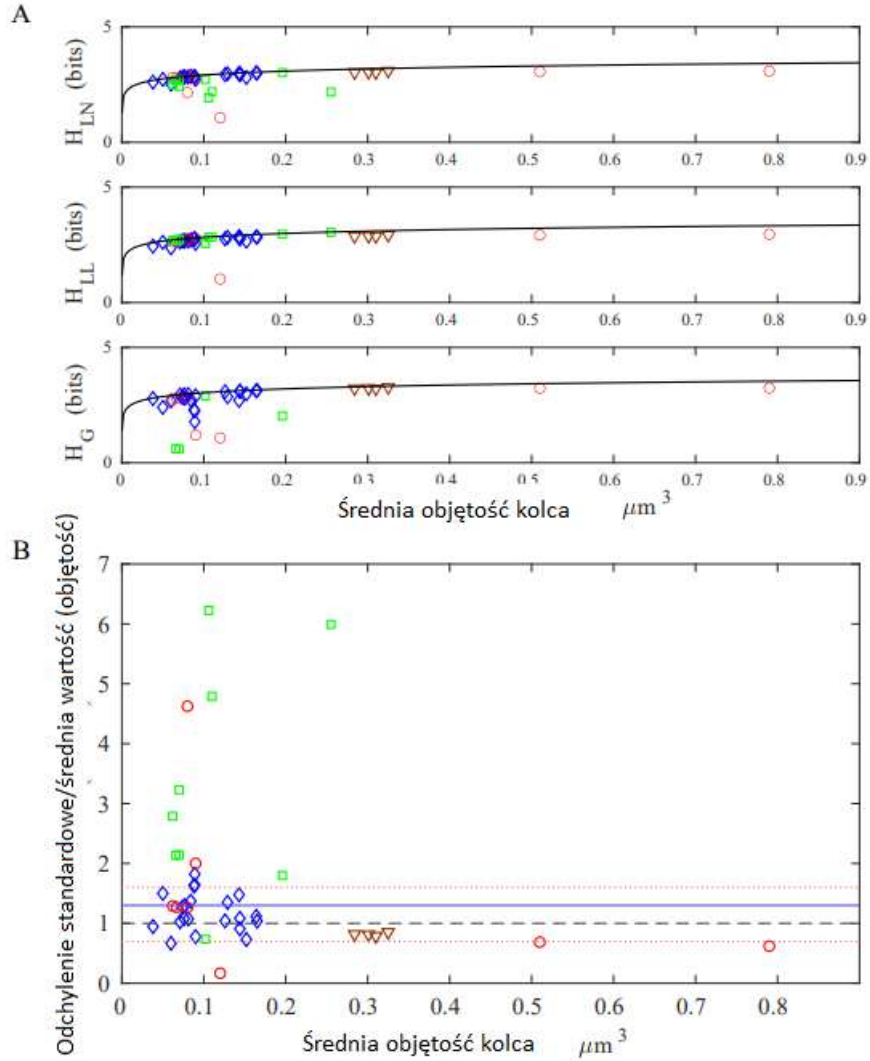
Nowym wynikiem, który nie występuje w pracy [53], jest wyliczenie entropii całego układu oddziaływujących kolców. Zrobiono to w pewnym przybliżeniu, w którym uwzględniono korelacje między objętościami tylko sąsiednich kolców. Okazało się, że taka korelacja ma niewielki wpływ na zawartość informacyjną kolców dendrytycznych (analizę przeprowadzono dla rozkładu lognormal. Szczegółowe wyniki przedstawiono w podrozdziale 4.4.4).

Interesujący wynik uzyskano dla danych z mózdzku szczurów. W przypadku rozkładu objętości kolców ich entropia była na poziomie 33-35 % maksymalnej wartości entropii. Dla rozkładu powierzchni kolców wynik był na poziomie 42-44 %, ale dla danych z pola powierzchni PSD wynik był już na poziomie 76-84 %. Dla rozkładu długości kolców wynik był na poziomie 70-72 %. Natomiast dla rozkładu średnicy głowy/szyi/PSD kolców dendrytycznych wynik był na poziomie 36-37 %. W przeciwieństwie do innych obszarów mózgu w mózdzku najwięcej informacji można zakodować w rozkładzie długości kolców dendrytycznych i polu powierzchni PSD.

Warto zauważyć na podstawie tabel 2 i 3 z pracy [53], że dla rozkładu objętości kolców oraz dla rozkładu pola powierzchni kolców entropia wyrażona w bitach zawiera się w przedziale od 1.9 do 3.4 bitów informacji. Innymi słowy na jeden kolec dendrytyczny przypada od 1.9 do 3.4 bitów informacji.

Innym ciekawym wynikiem jest wyliczenie pojemności pamięci kory mózgowej dla różnych gatunków ssaków. Na podstawie pracy [54] z tabeli 1 wykorzystano wartości gęstości synaptycznej i wyliczono średnią wartość gęstości synaptycznej na poziomie $5 \cdot 10^{11} \text{ cm}^{-3}$. Wyliczone wyniki entropii wyrażonej w bitach z tabel 2 i 3 z pracy [53] pomnożono przez tę gęstość. Uzyskano wyniki pojemności pamięci kory mózgowej dla rozkładu objętości kolców dendrytycznych na poziomie $1 - 1,5 \cdot 10^{12}$ bitów/ cm^3 .

Przechowywanie czy też przesyłanie informacji związane jest z energią potrzebną do przeprowadzenia danego procesu. Wykazano w pracy [53], że maksymalna entropia rozkładu wielkości kolców dendrytycznych zależy (słabo) logarytmicznie od średniej wielkości kolców dendrytycznych. Natomiast zużycie energii jest proporcjonalne do średniej wielkości kolców dendrytycznych. Wynika to z faktu, że średni rozmiar kolca dendrytycznego jest liniowo zależny od liczby receptorów AMPA znajdujących się na błonie kolca dendrytycznego. Stąd kolce dendrytyczne powinny przyjmować nieduże rozmiary, aby przechowywanie informacji było najkorzystniejsze energetycznie (kolce powinny być energooszczędne), co jakościowo zgadza się z obserwacjami (rysunek 3.2 podpunkt A). Wyliczone stosunki odchylenia standardowego do średniej wartości rozkładu objętości czy pola powierzchni kolców dendrytycznych, są bliskie optymalnym wartościom maksymalizującym zawartość informacji (rysunek 3.2 podpunkt B).



Rysunek 3.2: A – entropia dla różnych rozkładów objętości kolców w funkcji średniej objętości kolca dla różnych obszarów mózgu u różnych gatunkach ssaków. Empiryczne entropie (punkty doświadczalne) są bliskie maksymalnej wartości entropii (linia ciągła). B – stosunek średniej objętości kolca do jego odchylenia standardowego. Linia ciągła i przerywana to optymalne stosunki dla rozkładów lognormal i gamma. Rysunek pochodzi z pracy [53].

3.3. Część III

Do badań w tej części wykorzystano model łańcuchów Markowa (jako dynamikę kolców w ujęciu globalnym) oraz stochastyczny model kolców (jako dynamikę lokalną, czyli w danym punkcie czasowym t dany kolce może być w jednym ze stanów). Tymi stanami są klasy kolców (takie same, jakie występowały w pracy [50] z punktu 3.1). Dodatkowo, aby zwiększyć realność modelu, użyto danych pochodzących z pracy [50]. Z pracy [50] z rysunku 6 użyto prawdopodobieństw przejść pomiędzy klasami kolców dendrytycznych (rysunek 3.1). Dodatkowo użyto danych odnoszących się do wielkości głowy kolca, tzn. dla każdej klasy zastosowano wartości odnoszące się do pola powierzchni główki, którą wyliczano również na podstawie wartości z poprzednich prac. Zwiększyło to szanse, że wyniki uzyskane z symu-

lacji są bliskie rzeczywistych zależności, jakie zachodzą w kolcach (między innymi: szybkość pozyskiwania informacji i dyssypacji energii, ile trwa ślad pamięci oraz jak to zależy od stopnia kooperacji między kolcami). Modelowano także ilość pozyskiwanej informacji w kolcach i ich koszt energetyczny. Dokładniejszy opis modelu znajduje się w rozdziale 5. W jego podrozdziałach omówiono poszczególne analizowane komponenty (EPR, KL, MT), natomiast szczegółowe wyniki znajdują się w pracy [55].

Najważniejsze wnioski części III:

1. Utworzono model termodynamiczny oddziaływujących kolców podczas wczesnej fazy LTP (używając danych dla stanów kolców i prawdopodobieństw przejść).
2. Przeprowadzona symulacja modelu wykazała że zapisanie (uzyskanie) 1 bitu informacji kosztuje bardzo dużo energii, rzędu $4 \cdot 10^5 kT$.
3. Ponadto dodatnia korelacja między kolcami zwiększa znacząco nie tylko długość trwania śladu pamięciowego, ale także ilość użytkowanej energii.
4. Uzyskane wyniki pokazują, że efektywność kodowanej informacji wzrasta znacząco dla tzw. „sparse coding”, czyli gdy tylko mały procent kolców jest pobudzony.

Rozdział 4

Wykorzystane dane doświadczalne oraz szczegółowy opis metod ich analizy

W tym rozdziale przedstawiono dane wykorzystane w mojej rozprawie doktorskiej oraz opis metod, które wykorzystano do ich analizy (dane z kolców dendrytycznych pochodzących zarówno z segmentacji 2D jak i 3D). Opisano również opis segmentacji, stosując różne przeznaczone do tego programy, które wykorzystano w mojej rozprawie. Ważnym aspektem podczas przeprowadzania segmentacji danych (zarówno 2D jak i 3D) było, aby dany kolec dendrytyczny miał zawsze ten sam numer. Było to ważne, aby móc porównywać klasyfikacje kolców (do jakiej klasyfikacji taksonomicznej dany kolec należał w zależności od programu) oraz parametry danego kolca (na ile dany parametr z różnych programów w granicach błędu pokazuje podobną wartość). Dane z programu SpineMagick posłużyły jako odniesienie, które kolce należy zaznaczyć na danym neuronie.

4.1. Dane doświadczalne wykorzystane do uzyskania głównych wyników

Dane poniżej opisano w ten sam sposób, jak główne wyniki uzyskane w doktoracie (rozdział 3). Chodzi o pokazanie połączenia, które dane odpowiadają za które wyniki (np. podrozdział „Dane do analizy części I” opisuje dane, dzięki którym uzyskano wyniki dla podrozdziału 3.1).

4.1.1. Dane do analizy części I

Dane, które przeanalizowano w publikacjach ([49] oraz [50]), pochodziły z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego. Dane te były zestawem dwóch zbiorów:

1. **zbiór statyczny** – zbiór 2000 kolców z kilku dendrytów, niepobudzonych żadnym związkiem chemicznym;
2. **zbiór dynamiczny** – 490 kolców, które pochodziły z trzech punktów czasowych: kontrola (czas 0 – timestamp t_0), krótka pamięć (ang. short memory, czas 10 – timestamp t_{10}), długa pamięć (ang. long memory, czas 40 – timestamp t_{40}). W tym zbiorze wykorzystano związek chemiczny, którym wywołano tzw. cLTP (ang. chemical long term potentiation). Dokładniej mówiąc, zrobiono zdjęcia dendrytów z kolcami (punkt

czasowy t_0), a następnie podano związek chemiczny, po czym zrobiono zdjęcia tych samych dendrytów 10 oraz 40 minut po podaniu związku chemicznego.

Posiadano dwa rodzaje danych: dane z oznaczonymi kolcami z programu SpineMagick (z tego programu posiadano tylko 11 parametrów każdego kolca, nie było żadnej klasy taksonomicznej) oraz dane tych samych dendrytów, ale bez zaznaczonych kolców. Uzyskane parametry ze SpineMagick to: długość kolca (length), powierzchnia kolca (area), szerokość główki kolca (head width), stopa kolca (foot), lokalizacja maksymalnej szerokości kolca (max width location), maksymalna szerokość kolca (max width), stosunek szerokości do długości kolca (width-length ratio), stosunek długości do szerokości kolca (length-width ratio), stosunek długości do powierzchni kolca (length-area ratio), szerokość szyi kolca (neck width) oraz obwód kolca (circumference). Dane, na których pracowano w tej części analizy pochodziły z kilku dendrytów hipokampa szczurów rasy Wistar. Zdjęcia dendrytów z kolcami były robione przy użyciu mikroskopu konfokalnego. Szczegółowy opis eksperymentu, sposobu robienia zdjęć i zaznaczania kolców opisano w pracy [56].

4.1.2. Dane do analizy części II

Do tej części badań wykorzystano dane z opublikowanej literatury na temat rozmiarów kolców dendrytycznych (wzięto pod uwagę objętość, powierzchnię, długość kolca, jak i szerokość główki kolca) dla różnych ssaków (zwierzęta w różnym wieku (młode lub starsze)), z różnych obszarów korowych i podkorowych oraz z różnych kondycji fizjologicznych. Brano również pod uwagę dane, które przedstawiały wielkość PSD. Rozmiar kolców koreluje się dodatnio z rozmiarem PSD [57]. Dane pochodziły od takich ssaków, jak: mysz [58], szczur [59], królik [60], kot [61], mrówkojad kolczasty [62], małpa makaki [63], delfin [64] oraz człowiek [65]. W pracy [53] wymieniono więcej prac, z których pochodziły dane. Obszary korowe obejmują obszar: gruszkowaty, korę somatosensoryczną, korę wzrokową, korę przedczołową, zakręt obręczy, korę ciemieniową, korę skroniową i korę słuchową. Podkorowe regiony obejmują: hipokamp, prążkowie, mózdzek i przodomózgowie.

Oprócz powyższych wykorzystano dwa zbiory danych do dopasowania rozkładów do danych: pierwszy zbiór pochodził z pracy [65], a drugi z pracy [52]. Dane dla zbioru pierwszego pochodziły z pośmiertnych próbek hipokampa z 13 nagłych przypadków zgonów (10 mężczyzn i 3 kobiety – zakres wieku od 5 miesięcy do 71 lat). Dane dla drugiego zbioru pochodziły od dwojga pacjentów (40 lat i 85 lat).

4.1.3. Dane do analizy części III

Jedyne dane empiryczne, jakich użyto w tej części, to prawdopodobieństwa przejść między stanami kolców, które pochodzą z części I (rysunek 3.1).

4.2. Segmentacja

4.2.1. Segmentacja 2D

Segmentacje danych 2D przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch pakietów oprogramowania: 2dSpAn [41] oraz SpineTools [42].

Program 2dSpAn działa na zasadzie oznaczenia interesującego obszaru obrazka (ang. ROI – *region of interest*). W moim przypadku zaznaczano na neuronie dwa punkty tworzące obszar, z którego następnie oznaczano badane kolce dendrytyczne. W programie tym po oznaczeniu

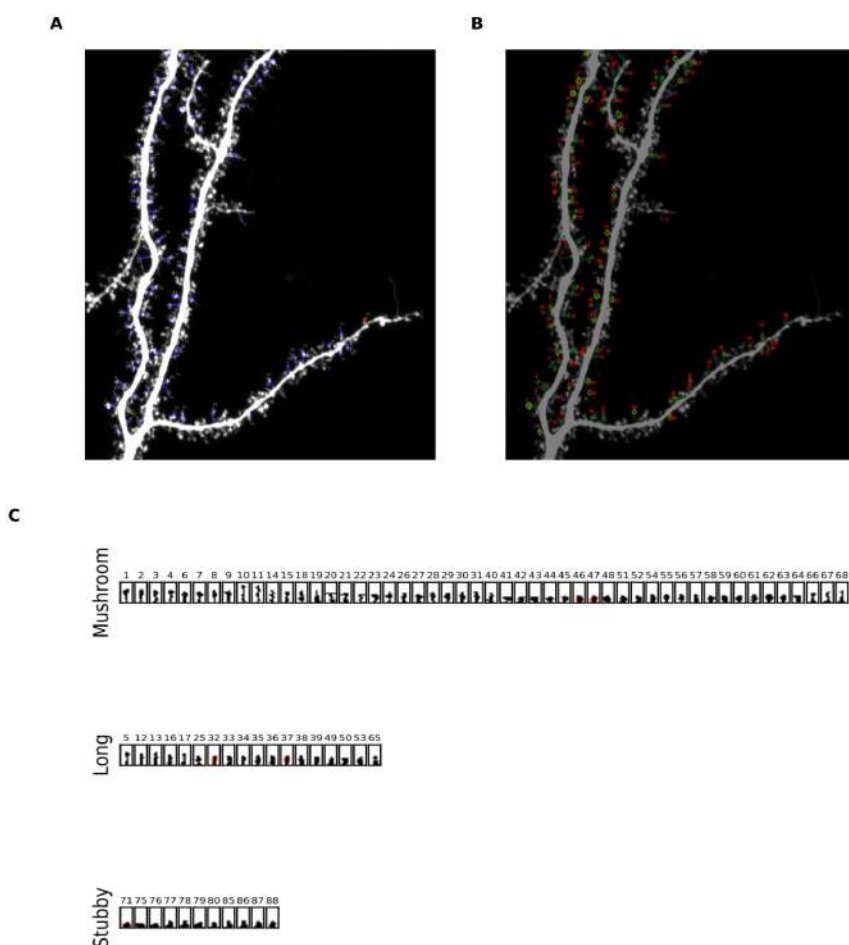
badanego obszaru, wykorzystywany jest adaptacyjny algorytm binaryzacji (ang. adaptive binarization algorithm), który wyodrębnia tło, oraz obiekt z zaznaczonego obszaru [41].

Program ten zwraca następujące parametry opisujące dany kolec dendrytyczny: długość, szerokość szyi, pole kolca dendrytycznego, średnia szerokość szyi, minimalna wartość szerokości szyi, minimalna wartość szerokości główki oraz maksymalna wartość szerokości główki. Program ten klasyfikował kolce do jednej z czterech grup taksonomicznych: przysadziste, grzybkowate, paluszkowate i Spine-head Protrusion [41].

SpineTools jest programem napisanym w języku python z wykorzystaniem bibliotek: Numpy, Scipy oraz Matplotlib. Program ten zwraca następujące parametry opisujące dany kolec dendrytyczny: długość, długość i szerokość szyi oraz długość i szerokość główki [42]. Niestety SpineTools zwraca wartość średnią danych parametrów koleców dendrytycznych z danego neuronu, dlatego też program posłużył jedynie do klasyfikacji koleców.

Proces analizy i klasyfikacji w programie SpineTools polega na tym, że dla danego kolca dendrytycznego tworzony jest tzw. wirtualny szkielet, który rozciąga się od momentu, gdzie kolec łączy się z neuronem (dendrytem), aż po czubek jego główki (tak też jest wyliczany parametr długości kolca) [42]. Ze względu na analizę kształtów koleców dendrytycznych część koleców została tak przekształcona, aby ich wirtualny szkielet tworzył linię prostą. Następnie obrazy zostały przeskalowane w celu znormalizowania pola kolca dendrytycznego. Dla każdego kolca zdefiniowano jego średnicę w funkcji odległości od neuronu. W celu wyliczenia długości i szerokości głowy oraz szyi danego kolca dendrytycznego zastosowano pewne uproszczenia dla znormalizowanego obrazka danego kolca, tzn. kula reprezentowała głowę kolca, walec – szyję, a stożek – część kolca znajdującego się najbliżej dendrytu. Jako wymiary przyjęto wówczas wymiary dopasowanych elementów głowy i szyi [42].

Program SpineTools klasyfikował kolce do jednej z trzech grup taksonomicznych: przysadziste, grzybkowate i długie. Na rysunku 4.1 przedstawiono przykładowe wyniki z programów do segmentacji 2D.



Rysunek 4.1: A – wynik zaznaczania kolców w programie SpineMagick, B – wynik zaznaczania kolców w programie 2dSpAn, C – wynik zaznaczania kolców w programie SpineTools. W podpunkcie C program SpineTools zwraca 3 klasy kolców: stubby czyli przysadziste; mushroom czyli grzybkowate oraz long czyli długie (klasa paluszkowate i klasa cienkie razem).

4.2.2. Segmentacja 3D

Segmentację danych 3D przeprowadzono z wykorzystaniem dwóch oprogramowań: 3dSpAn [43, 44] oraz Neurolucida 360.

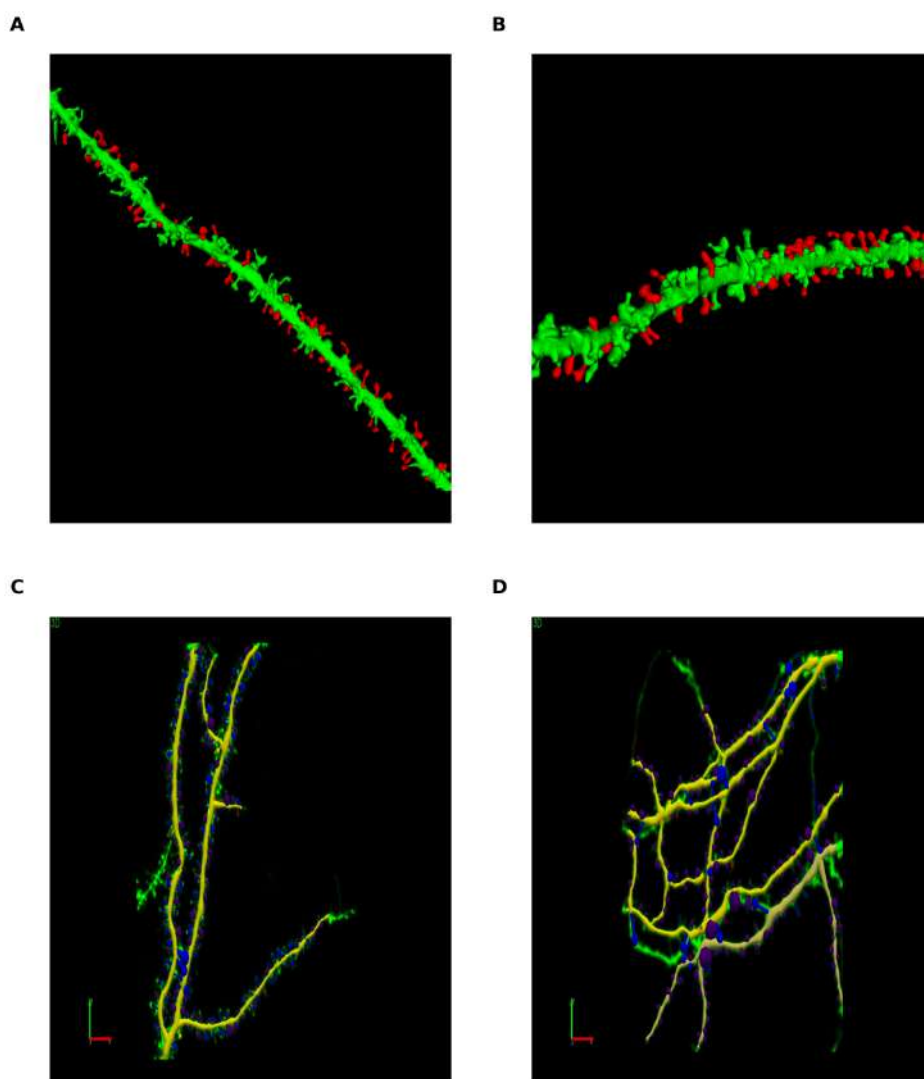
Podobnie jak w programie 2dSpAn, program 3dSpAn pozwala użytkownikom oznaczyć określone kolce dendrytyczne i wyodrębnić odpowiednie cechy morfometryczne o wysokiej dokładności i minimalnej interwencji użytkownika. Program ten bazuje na metodzie tzw. multi-scale opening algorithm, a kolce klasyfikuje do jednej z pięciu grup taksonomicznych: przysadziste, grzybkowate, paluszkowate, Spine-head Protrusion oraz rozgałęzione (branched). Program ten zwraca następujące parametry opisujące dany kolce dendrytyczny: objętość, długość, szerokość główki i długość szyi [43, 44].

W przypadku programu Neurolucida 360 kolce dendrytyczne były klasyfikowane do jednej z trzech grup: grzybkowate, przysadziste i cienkie. Program ten jest częściowo oparty na laboratoryjnej wersji NeuronStudio, pierwotnie opracowanej przez Susan Wearne i jej kolegów z Icahn School of Medicine at Mount Sinai [45, 46, 47].

Algorytm rekonstrukcji 3D kolców dendrytycznych wykorzystuje tzw. średnica Raybursta

(ang. Rayburst diameter), gdzie Rayburst definiuje się jako dosłownie odlewanie wielokierunkowego rdzenia promieni z punktu z wnętrza do punktu na powierzchni bryły, co pozwala na ilościowe określenie anizotropowych i nieregularnych struktur 3D. Średnice Raybursta oblicza się dla każdej warstwy kolca dendrytycznego i określa się parametry głowy i szyi każdego kolca do rozkładu średnic. Powyższa metoda skutecznie wykrywa i klasyfikuje kolce, jednakże może nie być dokładna w segmentacji bardzo złożonych struktur. Kształt kolca dendrytycznego jest zdefiniowany tylko przez stosunek głowy do szyi, a globalny próg tego parametru nie jest adaptacyjny przy wykonywaniu analizy [48]. Niestety nie są dostępne szczegóły matematyczne dotyczące tego algorytmu.

Program ten zwraca następujące parametry opisujące dany kolec: powierzchnia kontaktu, średnica głowy, stosunek średnicy głowy do średnicy szyi, długość głowy, stosunek długości do średnicy głowy, średnica szyi, długość szyi, objętość, długość oraz powierzchnia kolca. Na rysunku 4.2 pokazano przykładowe wyniki z programów do segmentacji 3D.



Rysunek 4.2: A, B – wynik zaznaczania kolców w programie 3dSpAn, C, D – wynik zaznaczania kolców w programie NeuroLucida 360. W przypadku podpunktu A i B neuron jest oznaczony na zielono, a na czerwono – badane kolce. W przypadku podpunktu C i D na żółto oznaczono neuron, a na niebiesko, fioletowo i czerwono – badane kolce.

4.2.3. Klasyfikacje 2D i 3D

W podrozdziałach 4.2.1 oraz 4.2.2 omówiono programy klasyfikujące dany kolec do danej klasy taksonomicznej oraz zwracane parametry opisujące dany kolec. W poniższych pięciu tabelach pokazano który program zwraca poszczególne parametry i klasy (tabela 4.1) oraz jakie są średnie wartości i odchylenie standardowe dla poszczególnych parametrów dla danych klas z tych programów dla zbioru danych statycznych (tabele 4.2 – 4.5).

Uwagę należy zwrócić na wartości, jakie są zwracane z danego programu. Przykładowo parametr długość kolca dendrytycznego dla tych samych danych bez klasyfikacji będzie miał wartość średnią $1,695 \mu m$ z programu SpineMagick (tabela 4.2), $2,028 \mu m$ z programu 2dSpAn (tabela 4.3), $1,021 \mu m$ z programu 3dSpAn (tabela 4.4) i $1,037 \mu m$ z programu NeuroLucida 360 (tabela 4.5). Liczby te różnią się pomiędzy sobą, ale jeżeli w pracy [52] przeanalizujemy

rysunek 7, podpunkt A, zauważymy, że średnie wartości znajdują się w przedziale około $1,3 - 1,8 \mu m$, zaś gdy przeanalizujemy podpunkt C na tym samym rysunku, zauważymy, że kolce potrafią mieć długość od $0,2$ do $4,2 \mu m$. Stąd uzyskane wyniki wydają się akceptowalne.

Nieco odmiennie rysuje się sytuacja w przypadku np. objętości dla tych samych danych bez klasyfikacji średnia wartość objętości wynosi $2,373 \mu m^3$ z programu 3dSpAn (tabela 4.4) oraz $0,517 \mu m^3$ z programu Neurolucida 360 (tabela 4.5). Natomiast w pracy [52] podpunkt A rysunku 5 wskazuje, że średnie wartości objętości pozostają w przedziale około $0,3 - 0,4 \mu m^3$, zaś gdy przeanalizujemy podpunkt C na tym samym rysunku dostrzeżemy, że kolce potrafią mieć objętość od $0,05$ do $1,25 \mu m^3$. O ile wynik z programu Neurolucida 360 mieści się w akceptowalnym zakresie, o tyle wynik z programu 3dSpAn wskazuje na istotnie zawyżoną średnią objętość (pięciokrotnie wyższą). Może to wynikać z błędów programu do klasyfikacji (np. wynik jest źle przeskalowywany). W związku z tym trzeba zwracać uwagę, jakie wartości są zwracane, i ewentualne kolce z wartościami odstającymi od reszty danych usuwać z analizy. W przypadku danych z programu 3dSpAn dla parametru objętość były kolce, które miały wartość $62 \mu m^3$ czy $48 \mu m^3$. Wykonano histogram rozkładu parametru objętości, aby zobaczyć, jakie wartości odstawały od reszty danych (czyli identyfikowano tzw. *outlierów*) i te wartości (wraz z kolkami, które im odpowiadały) nie były brane pod uwagę przy analizie. Sprawdzono również pozostałe dane z pozostałych programów i nie zauważono w nich tzw. *outlierów*.

Na rysunkach 4.3 i 4.4 przedstawiono, w jaki sposób prezentuje się dla danego zbioru klasyfikacja kół w zależności od użytego programu do klasyfikacji – pokazuje to, jak ważny jest właśnie wybór programu do klasyfikacji. Na rysunkach 4.3 i 4.4 widać, że w zależności od programu dominuje inna klasa taksonomiczna kół, co ma wpływ na dalszą część analizy danych. Obydwie figury występują w pracy [49], ale w postaci wykresów słupkowych.

Sposób doboru najlepszego programu omówiono w podrozdziale 4.3.2.

Tabela 4.1: Rodzaje programów do klasyfikacji kolców dendrytycznych do ich klas taksonomicznych.

program do klasyfikacji	rodzaj klasyfikacji (2D/3D)	parametry	klasy kolców
SpineMagick	2D	długość, szerokość główki, maksymalna szerokość lokalizacji, maksymalna szerokość, szerokość szyi, stopa, obwód, powierzchnia, stosunek szerokości do długości, stosunek długości do szerokości oraz stosunek długości do powierzchni	brak klasyfikacji
2dSpAn	2D	powierzchnia, długość, długość szyi, średnia szerokość szyi, minimalna szerokość szyi, minimalna szerokość główki, maksymalna szerokość główki	przysadziste, paluszkowate, grzybkowate, cienkie
SpineTools	2D	powierzchnia, powierzchnia główki, długość główki, szerokość główki, długość, długość szyi, szerokość szyi	długie, grzybkowate, przysadziste
3dSpAn	3D	objętość, długość, szerokość główki, długość szyi	przysadziste, grzybkowate, paluszkowate, Spine-head Protrusion rozgałęzione (branched)
Neurolucida 360	3D	powierzchnia kontaktu, średnica głowy, stosunek średnicy głowy do średnicy szyi, długość głowy, stosunek długości do średnicy głowy, średnica szyi, długość szyi, objętość, długość, powierzchnia	grzybkowate, przysadziste, cienkie

Tabela 4.2: Średnia wartość oraz odchylenie standardowe każdego parametru kolców dendrytycznych z programu MagicSpine. (*) stopa – jest to parametr określający powierzchnię kontaktu kolca z dendrytem. (**) maksymalna szerokość – parametr określający największą szerokość kolca dendrytycznego (uwaga: ten parametr nie musi być równy parametrowi szerokości główki [może, ale nie musi]. Może się zdarzyć, że szerokość główki kolca dendrytycznego jest mniejsza od szerokości szyi kolca dendrytycznego). (***) maksymalna szerokość lokalizacji – maksymalna szerokość podzielona przez trajektorie danego kolca dendrytycznego.

parametr kolca dendrytycznego	średnia	odchylenie standardowe
szerokość główki kolca dendrytycznego μm	0,819	0,246
stopa (*) kolca dendrytycznego μm	0,484	0,247
maksymalna szerokość (**) kolca dendrytycznego μm	0,855	0,253
maksymalna szerokość (***) lokalizacji kolca dendrytycznego μm	0,407	0,249
stosunek szerokości do długości kolca dendrytycznego <i>bezwymiarowe</i>	0,549	0,246
stosunek długości do szerokości kolca dendrytycznego <i>bezwymiarowe</i>	2,199	1,016
stosunek długości do powierzchni kolca dendrytycznego μm^{-1}	2,039	0,681
szerokość szyi kolca dendrytycznego μm	0,312	0,249
długość kolca dendrytycznego μm	1,695	0,663
obwód kolca dendrytycznego μm	5,344	1,864
powierzchnia kolca dendrytycznego μm^2	0,897	0,420

Tabela 4.3: Średnia wartość oraz odchylenie standardowe każdego parametru dla danych z programu 2dSpAn oraz dla każdej klasy taksonomicznej kołców dendrytycznych.

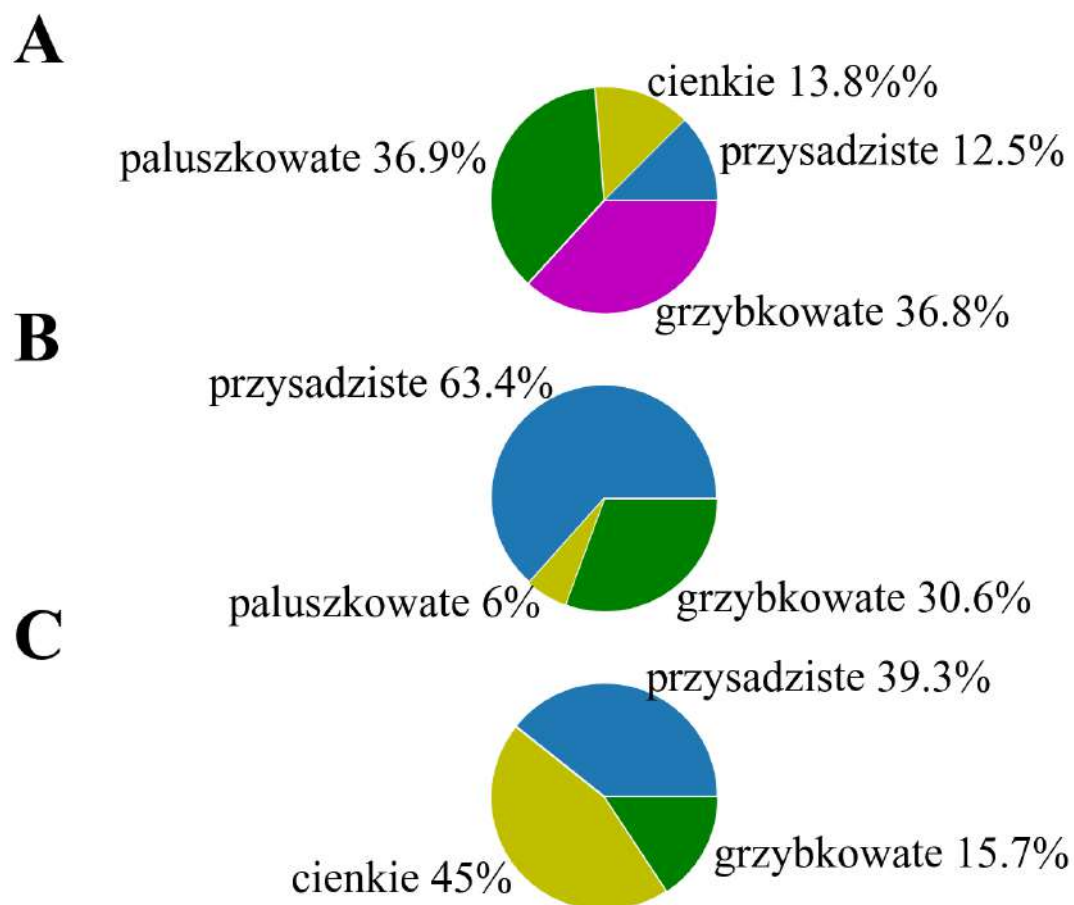
	powierzchnia kołca dendrytycznego [μm^2]	długość kołca dendrytycznego [μm]	długość szyi kołca dendrytycznego [μm]	średnia szerokość szyi kołca dendrytycznego [μm]	minimalna szerokość szyi kołca dendrytycznego [μm]	minimalna szerokość główek kołca dendrytycznego [μm]	maksymalna szerokość główek kołca dendrytycznego [μm]
klasyfikacja średnia bez klasyfikacji	1,2	2,028	1,018	0,542	0,302	0,717	1,56
odchylenie standardowe bez klasyfikacji	0,556	2,511	4,079	0,416	0,241	0,262	0,477
średnia przysadziste	0,956	1,70	0,037	0,177	0,087	0,635	1,438
odchylenie standardowe przysadziste	0,583	4,55	0,313	0,479	0,237	0,346	0,548
średnia paluszkowate	1,189	2,124	1,341	0,581	0,330	0,543	1,870
odchylenie standardowe paluszkowate	0,540	1,993	5,175	0,315	0,210	0,199	0,530
średnia grzybkowate	1,255	1,641	1,191	0,571	0,315	0,871	1,354
odchylenie standardowe grzybkowate	0,534	0,696	4,170	0,387	0,221	0,187	0,238
średnia cienkie	1,286	3,033	0,539	0,664	0,370	0,841	1,391
odchylenie standardowe cienkie	0,569	3,742	0,726	0,499	0,276	0,174	0,262

Tabela 4.4: Średnia wartość oraz odchylenie standardowe każdego parametru dla danych z programu 3dSpAn oraz dla każdej klasy taksonomicznej kolców dendrytycznych.

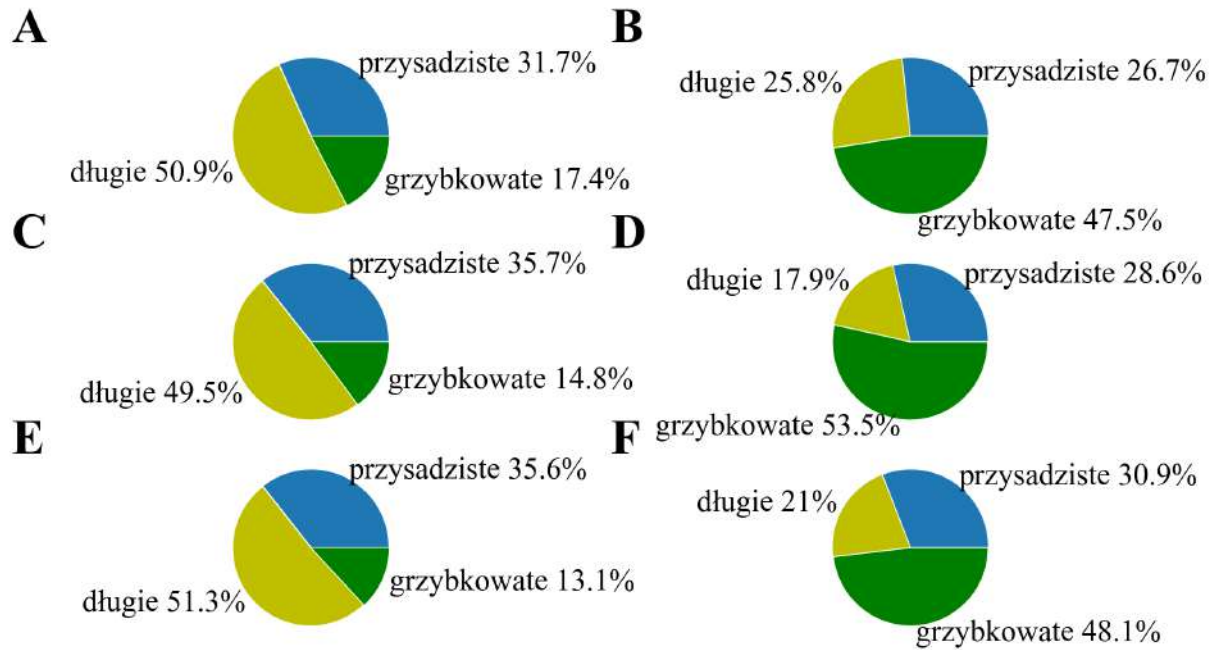
klasyfikacja	objętość kolca dendrytycznego [μm^3]	długość kolca dendrytycznego [μm]	szerokość główki kolca dendrytycznego [μm]	długość szyi kolca dendrytycznego [μm]
średnia bez klasyfikacji	2,373	1,021	0,829	0,154
odchylenie standardowe bez klasyfikacji	1,57	0,67	0,264	0,29
średnia przysadziste	2,048	0,503	0,081	0,005
odchylenie standardowe przysadziste	1,466	0,193	0,276	0,052
średnia paluszkowate	3,81	2,006	0,710	0,333
odchylenie standardowe paluszkowate	1,904	0,746	0,328	0,236
średnia grzybkowate	2,8	1,452	0,889	0,430
odchylenie standardowe grzybkowate	1,464	0,484	0,205	0,361

Tabela 4.5: Średnia wartość oraz odchylenie standardowe każdego parametru dla danych z programu Neurolucida360 oraz dla każdej klasy taksonomicznej kolców dendrytycznych.

	powierzchnia kontaktu kolca $[\mu m^2]$	średnica głowy kolca $[\mu m]$	stosunek średnicy głowy do średnicy szyi kolca $[bezwymiarowe]$	długość głowy kolca $[\mu m]$	stosunek średnicy głowy kolca $[bezwymiarowe]$	średnica szyi kolca $[\mu m]$	długość szyi kolca $[\mu m]$	objętość kolca $[\mu m^3]$	długość kolca $[\mu m]$	powierzchnia kolca $[\mu m^2]$
klasyfikacja średnia bez	0,757	0,548	2,508	0,554	4,202	0,487	0,319	0,517	1,037	3,370
odchylenie standardowe bez										
klasyfikacji	0,872	0,544	5,82	0,589	5,281	0,569	0,478	0,89	0,906	4,916
średnia przysadziste	0,848	0,853	0,941	0,405	1,319	0,934	0,755	0,572	1,013	3,606
odchylenie standardowe przysadziste	0,824	0,523	0,102	0,291	0,509	0,601	0,135	0,838	0,656	4,174
średnia grzybkowate	1,495	1,059	8,539	1,556	2,548	0,516	1,031	1,645	2,497	10,406
odchylenie standardowe grzybkowate	0,953	0,337	12,899	0,716	1,136	0,361	0,714	1,116	0,796	5,504
średnia cienkie	0,186	0,105	1,777	0,326	7,181	0,087	0,274	0,067	0,533	0,645
odchylenie standardowe cienkie	0,349	0,116	1,530	0,290	5,973	0,159	0,266	0,229	0,446	1,626



Rysunek 4.3: Wynik klasyfikacji dla danych: A – po programie 2dSpAn, B – po programie 3dSpAn, C – po programie Neurolucida 360.



Rysunek 4.4: Wynik klasyfikacji dla danych czasowych z trzech punktów czasowych (t_0 , t_{10} i t_{40}) wykonany dwoma programami do klasyfikacji: 2dSpAn oraz SpineTools. Zważywszy, że program SpineTools klasyfikuje kolce z klasy cienkie i paluszkowate jako długie, to z 2dSpAn te dwie klasy zaklasyfikowano jako klasę długie, aby móc porównać działanie dwóch klasyfikatorów na tych samych danych. A – punkt czasowy t_0 (czas rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja 2dSpAn, B – punkt czasowy t_0 (czas rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja Spinetools, C – punkt czasowy t_{10} (10 minut od rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja 2dSpAn, D – punkt czasowy t_{10} (10 minut od rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja Spinetools, E – punkt czasowy t_{40} (40 minut od rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja 2dSpAn, F – punkt czasowy t_{40} (40 minut od rozpoczęcia eksperymentu), klasyfikacja Spinetools.

4.3. Metody analizy danych

Jednym z celów pracy było sprawdzenie, które metody analizy danych pomogą w uzyskaniu odpowiedzi na pierwsze dwa pytania celu niniejszej rozprawy doktorskiej. Chciano sprawdzić, czy istnieją metody, które będą w stanie wyodrębnić klasy i podklasy taksonomiczne kolców dendrytycznych. Wykorzystano takie metody jak ukryte łańcuchy Markowa (rozdział 4.3.1), analizę składowych głównych (ang. Principal Component Analysis) (rozdział 4.3.3) oraz analizę skupień (rozdział 4.3.4). Chciano również sprawdzić, czy istnieją metody, które będą w stanie zweryfikować, które klasyfikacje są bliższe rzeczywistym klasom – tu wykorzystano ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym (rozdział 4.3.2).

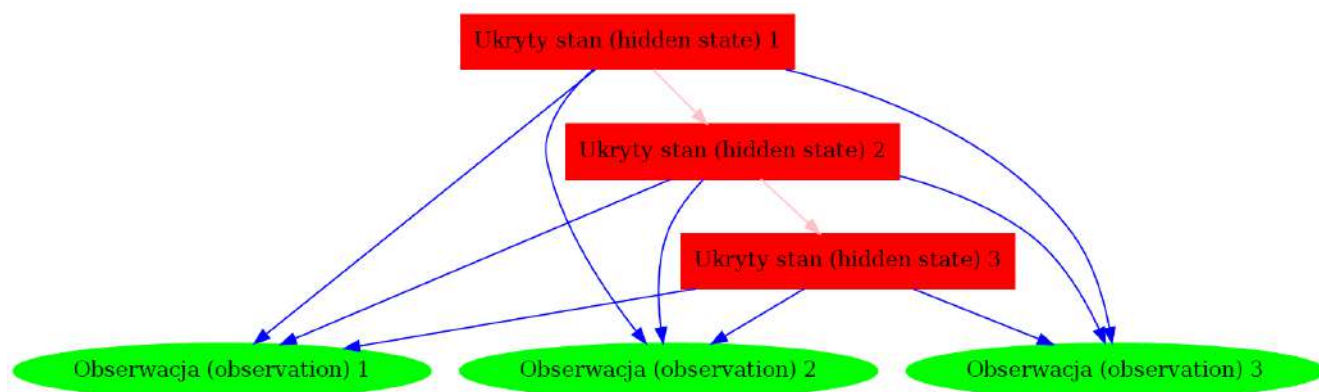
4.3.1. Ukryte łańcuchy Markowa

Ukryte łańcuchy Markowa (ang. HMM – *Hidden Markov Model*) są jednym z istotnych modeli używanych w statystyce i uczeniu maszynowym. Model ten zakłada, że dane, które modelujemy, podlegają procesowi Markowa z ukrytymi stanami. W HMM stany nie są bezpośrednio widoczne, natomiast to, co obserwujemy, jest zależne od stanu i jest widoczne. Ukryte łańcuchy Markowa posiadają dwa parametry: prawdopodobieństwo przejścia i prawdopodobieństwo emisji. Zgodnie z HMM przyjmuje się dwa założenia dotyczące prawdopodobieństwa przejścia i prawdopodobieństwa emisji [66, 67]:

1. Ukryty stan t^{th} , przy danym $(t - 1)^{th}$ stanie ukrytym, jest niezależny od poprzedniego stanu.
2. Obserwacja t^{th} zależy tylko od stanu t^{th} .

Jako parametry wejściowe do ukrytych łańcuchów Markowa podaje się trzy parametry $\lambda = (A, B, \pi)$, gdzie A to macierz prawdopodobieństwa przejścia, B to macierz prawdopodobieństwa emisji, a π jest wektorem początkowych prawdopodobieństw [66, 67]. Parametry ukrytych łańcuchów Markowa są wyliczane poprzez algorytm Bauma–Welcha opisany w podrozdziale 4.3.1.1.

W przypadku kolców dendrytycznych chciano określić, jakie jest prawdopodobieństwo przejścia danego kolca ze stanu i do stanu j , gdzie stan i oraz j są naszą klasą kolca. Oczywiście dla danego zbioru możemy policzyć prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanem i oraz j w bardzo prosty sposób (zakładając, że nasze kolce zostały już sklasyfikowane): mając np. 10 kolców w klasie i = przysadziste, a po czasie t w stanie j = grzybkowate znajduje się 5 kolców (z tych 10 kolców), to $P = 5/10 = 1/2$. Problem jednak w tej metodzie polega na tym, że te prawdopodobieństwa są dobre dla danego konkretnego zbioru, a starano się znaleźć uniwersalną wartość dla różnych zbiorów. W związku z tym użyto pakietu HMM napisanego w języku programowania R, aby znaleźć prawdopodobieństwa przejść pomiędzy klasami kolców (wykorzystano klasyfikacje programów, a jako parametru wstępnego użyto tzw. *probability threshold* o wartości 0,25 – każda klasa ma równą szansę powstać).



Rysunek 4.5: Przykład ukrytych łańcuchów Markowa. Na czerwono zaznaczono ukryte stany, na zielono – obserwacje. Różowe strzałki to wartości przejść pomiędzy stanami (tzw. *transition probability*), a niebieskie strzałki to prawdopodobieństwa emisji (tzw. *emission probability*). W analizowanym przypadku obserwacje to stany kolców dendrytycznych pochodzących z programów do klasyfikacji, natomiast ukryte stany to również klasy kolców, ale niepocho-
dzące z programów do klasyfikacji.

4.3.1.1. Algorytm Baum–Welch

Algorytm Bauma–Welcha działa na zasadzie zgadywania początkowych wartości parametrów, a następnie oszacowania prawdopodobieństwa obserwacji względem aktualnie odgadniętych parametrów. Prawdopodobieństwo to jest następnie wykorzystywane do ponownego oszacowania parametrów iteracyjnych, aż do osiągnięcia lokalnego maksimum. Algorytm Bauma–Welcha znajduje $\max_{\lambda} P(\text{observation}|\lambda)$. Inaczej mówiąc, algorytm Baum–Welch zakłada, że podane stany obserwacji są niezależne i brana pod uwagę jest tylko zależność między stanami ukrytymi [66, 67, 68].

4.3.2. Ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym

Ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym (ang. ARHMM – *Autoregressive Hidden Markov Model*) są rozszerzeniem ukrytych łańcuchów Markowa (ang. HMM – *Hidden Markov Model*), w których obsługiwana jest zależność pomiędzy obserwacjami. Wyodróżniamy dwa rodzaje ARHMM: tzw. forward-ARHMM (skierowany do przodu ARHMM) oraz backward-ARHMM (skierowany do tyłu ARHMM lub cofnięty w czasie ARHMM).

Rysunek 4.5 wskazuje, że HMM nie jest dobrą metodą do wyłapania/wychwycenia zależności pomiędzy obserwacjami. Jest to o tyle istotne, że dana obserwacja może mieć wpływ na kolejną obserwację. Pod tym względem, model ARHMM przewyższa model HMM, ponieważ uwzględnia przepływy pomiędzy obserwacjami. Wzór na forward-directed ARHMM na łączny rozkład sekwencji stanów (S) i obserwacji (O) [50]:

$$P(O, S) = P(S_1)P(O_1|S_1) \prod_{t=2}^T P(S_t|S_{t-1})P(O_t|S_t, O_{t-1}) \quad (4.1)$$

Wzór dla backward-ARHMM na łączny rozkład sekwencji stanów (S) i obserwacji (O):

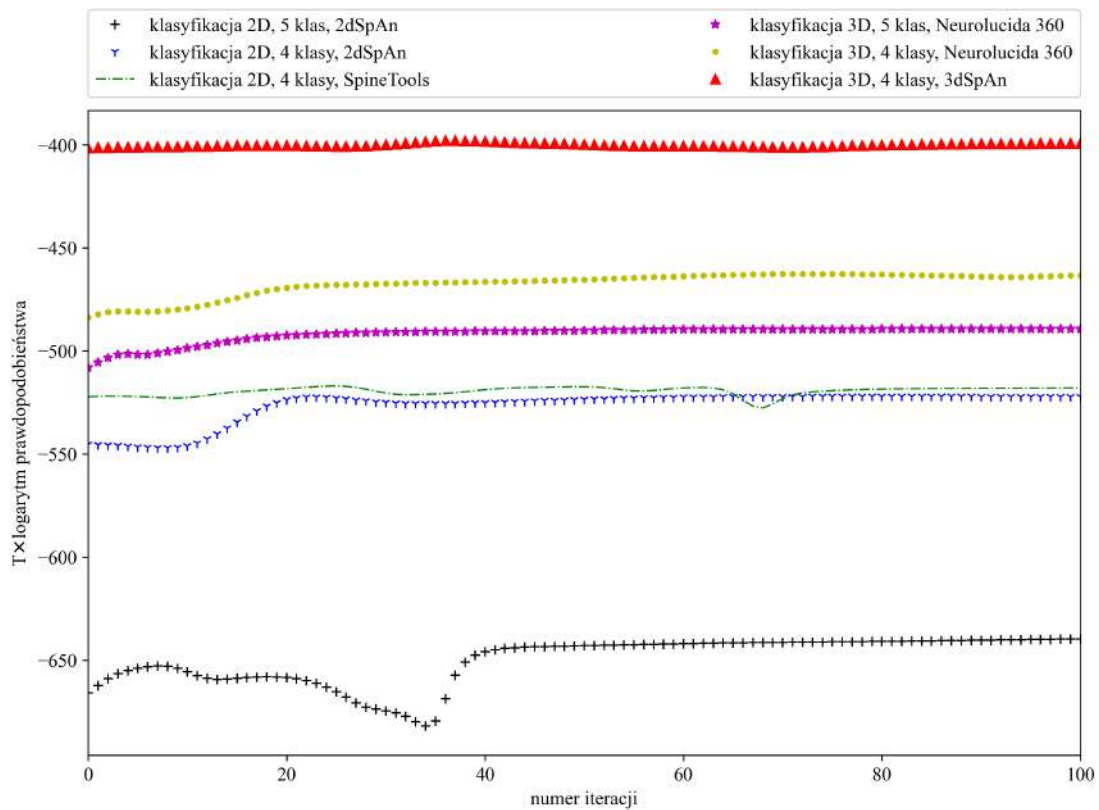
$$P(O, S) = P(S_T)P(O_T|S_T) \prod_{t=T-1}^1 P(S_t|S_{t+1})P(O_t|S_t, O_{t+1}) \quad (4.2)$$

Istnieje też tzw. mieszanka dwóch form ARHMM na poziomie sekwencji (tzw. MARHMM – Mixture Autoregressive Hidden Markov Model), pozwalająca na wybór, czy jest to model skierowany do przodu lub do tyłu, lub czy jest kombinacją tych dwóch form. Model ten definiuje się następująco:

$$P(O|\lambda) = \alpha_1 P_1(O|\lambda_1) + \alpha_2 P_2(O|\lambda_2) \quad (4.3)$$

gdzie $P_1(O|\lambda_1)$ i $P_2(O|\lambda_2)$ są prawdopodobieństwem ciągów obserwacji danych (odpowiednio ARHMM skierowany do przodu i ARHMM skierowany do tyłu). Natomiast α_1, α_2 są wagami, które spełniają dwa kryteria: $\alpha_1, \alpha_2 \geq 0$ oraz $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$ [50]. Parametry ARHMM są szacowane za pomocą algorytmu Expectation-Maximization (EM), opisanego w podrozdziale 4.3.2.1.

Dzięki tej metodzie uzyskano prawdopodobieństwa przejść kołców pomiędzy stanami oraz wybór, która klasyfikacja kołców jest bliższa rzeczywistości. Na rysunku 4.6 przedstawiono przykładowe wyniki „logarytmu prawdopodobieństwa” w zależności od liczby iteracji. Rysunek przedstawiający klasyfikację kołców zarówno 2D, jak i 3D dla zbioru danych z trzech punktów czasowych wskazują, że w przypadku klasyfikacji 3D najlepszą klasyfikację osiągnięto dla linii zbudowanej z czerwonych trójkątów (cztery klasy z programu 3dSpAn), natomiast najgorszą klasyfikację – dla linii zbudowanej z fioletowych gwiazdek (pięć klas z programu NeuroLucida 360). Analogicznie jest w przypadku klasyfikacji 2D – najlepszą klasyfikację osiągnięto dla linii zbudowanej z zielonej linii w kropki z linią (cztery klasy z programu SpineTools), natomiast najgorszą klasyfikację – dla linii zbudowanej z czarnych plusów (pięć klas z programu 2dSpAn). Oczywiście różnice pomiędzy danymi klasyfikacjami pochodzącymi z różnych programów do klasyfikacji są czasami niewielkie (niebieska linia zbudowana z Y oraz zielona linia w kropki z linią), a czasami znaczące (linia zbudowana z czerwonych trójkątów i linia zbudowana z czarnych plusów). Metoda ta ma pomóc w wyborze najlepszej klasyfikacji umożliwiającej dalsze opracowywanie wyników. Warto zwrócić uwagę, że zarówno w tej jak i poprzedniej (4.3.1) metodzie wykorzystano jedynie klasyfikację kołców (stan, w jakim dany kołec może się znajdować). W metodach tych nie brano pod uwagę żadnych parametrów opisujących kołce.



Rysunek 4.6: Logarytm prawdopodobieństwa w zależności od liczby iteracji dla różnych klasyfikacji kolców dendrytycznych w zależności od użytego programu do klasyfikacji, liczby klas i rodzaju klasyfikacji (2D/3D). T jest długością danych (np. $T = 300$).

4.3.2.1. Algorytm EM (Expectation–Maximization)

Algorytm EM (Expectation–Maximization) jest ogólnym paradygmatem obejmującym wiele algorytmów iteracyjnych, służących oszacowaniu parametrów. Załóżmy, że model statystyczny jest określony przez parametry modelu q . Model zostanie dostosowany do wyjaśnienia obserwowanych danych z maksymalnym prawdopodobieństwem. Algorytm EM formalizuje intuicyjny pomysł na uzyskanie oszacowanych parametrów, gdy mamy pewne braki w danych. Algorytm powtarza dwa kroki aż do uzyskania zbieżności [69]:

Krok „E”: Oszacowanie brakujących informacji przy użyciu bieżących parametrów modelu.

Krok „M”: Optymalizacja parametrów modelu przy użyciu oszacowanych brakujących informacji.

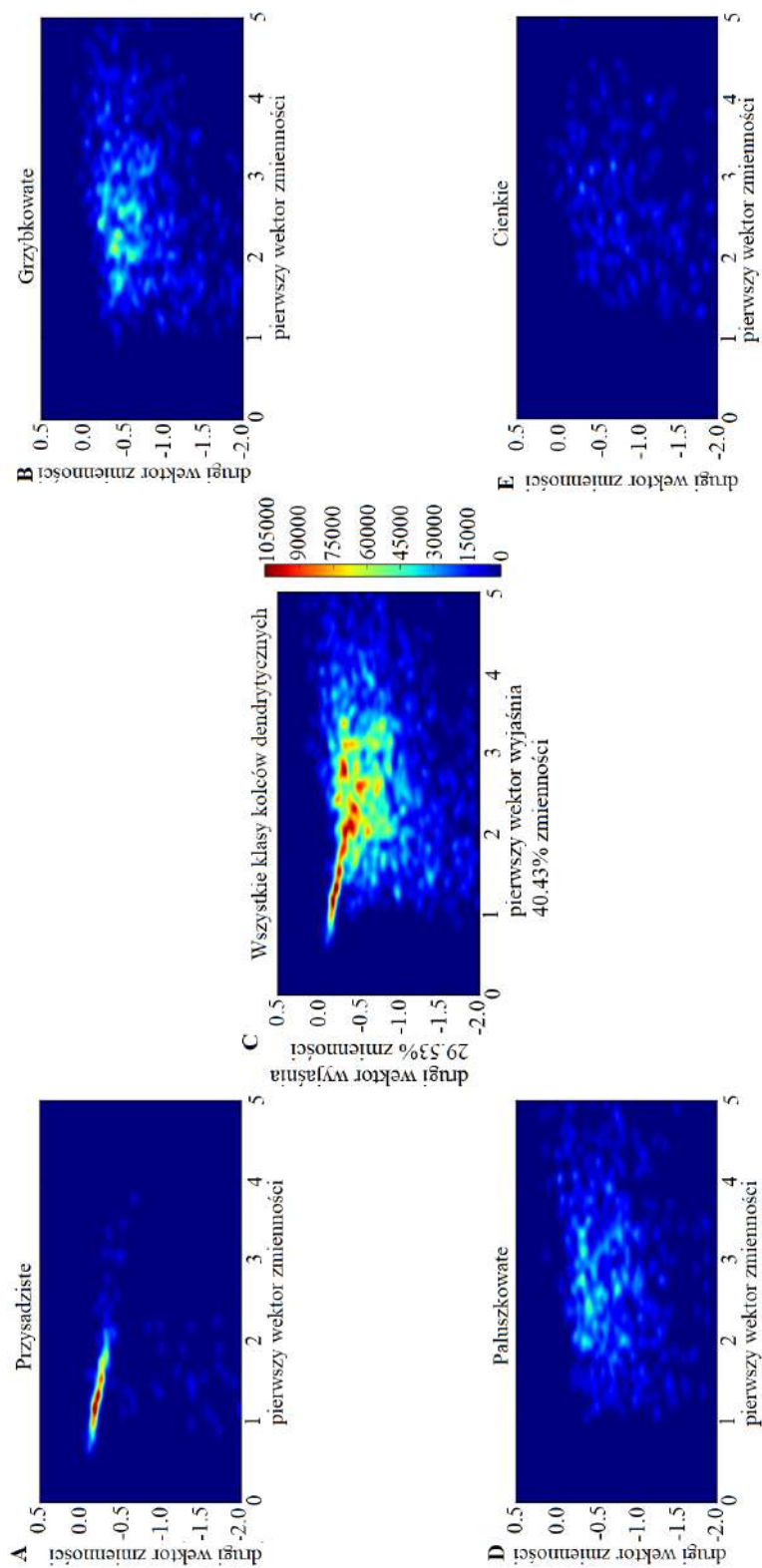
Metoda ta była stosowana przez wiele lat, jednak dopiero w 1977 roku Arthur Dempster, Nan Laird i Donald Rubin wprowadzili termin EM (Expectation–Maximization). Opublikowali oni pracę „Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm” w której wytłumaczyli, na czym polega algorytm EM.

4.3.3. Analiza składowych głównych (PCA)

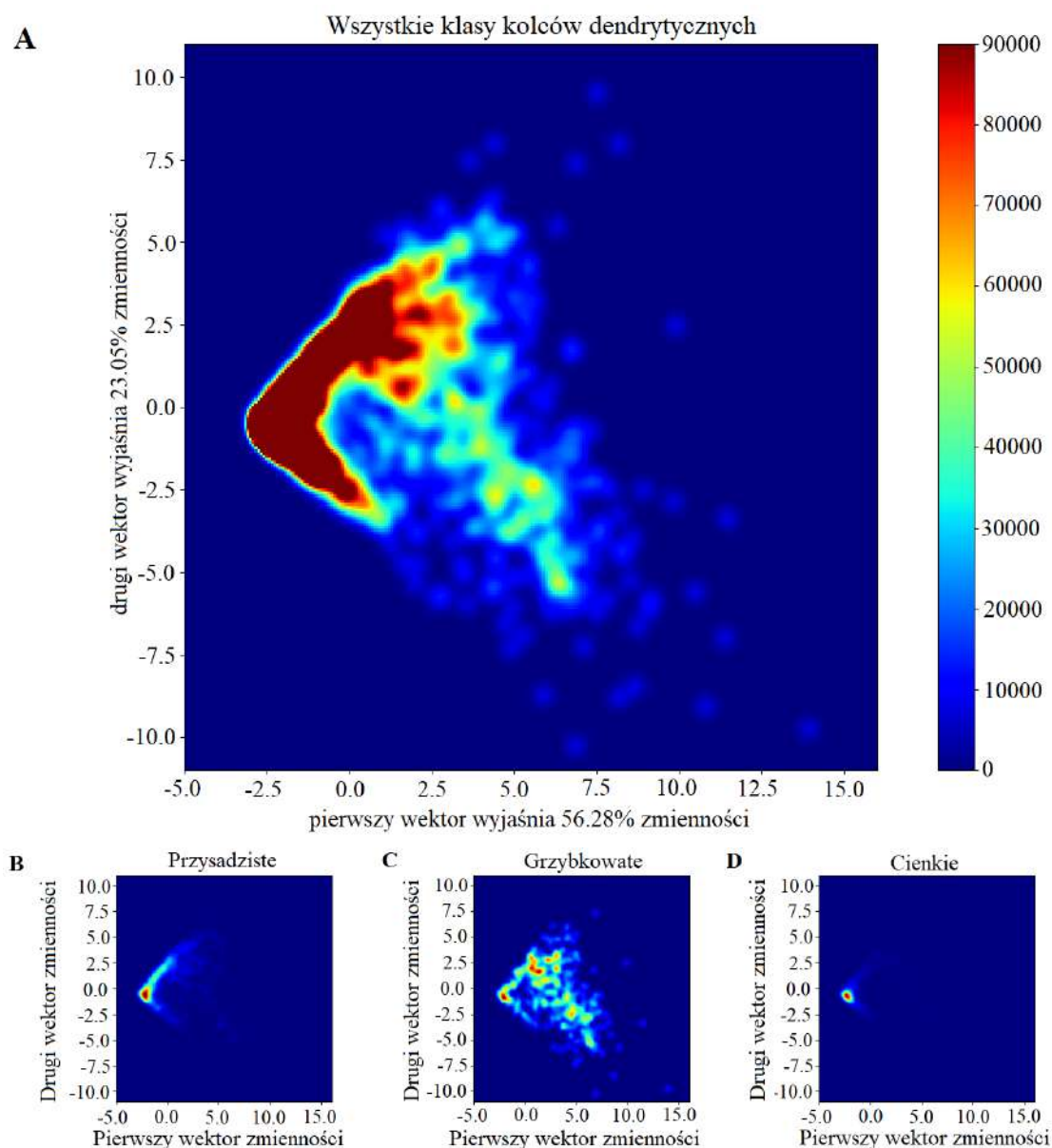
Analiza składowych głównych (ang. PCA – *principal component analysis*) jest jedną z metod statystycznych analizy czynnikowej. Zbiór danych, w którym występuje A obserwacji, z których każda jest opisana przez B zmiennych, można interpretować jako zbiór A punktów w przestrzeni B -wymiarowej, gdzie każdemu punktowi odpowiada jedna obserwacja, a wartości zmiennych stanowią współrzędne punktu w tej przestrzeni. Celem analizy składowych głównych jest tak obrócić układ współrzędnych, aby zmaksymalizować najpierw wariancję pierwszej współrzędnej, potem drugiej współrzędnej itd. Innymi słowy, jest to metoda zmiany bazy, pozwalająca opisać przestrzeń za pomocą współrzędnych niezależnych. PCA jest również często używana do redukcji wymiarowości zbioru danych przy jednoczesnym zachowaniu jak największej zmienności tego zbioru [70, 71].

Za pomocą tej metody sprawdzono, które parametry kolców będą tymi komponentami, które wyjaśniają najwięcej informacji. Dodatkowo, chciano sprawdzić, czy uda się wyodrębnić dane grupy i podgrupy klas taksonomicznych kolców dendrytycznych (wiedząc które parametry będą wchodzić w skład komponentu). Dane podzielono na trzy grupy: 1) parametry opisujące kontur (kształt) kolca, 2) parametry opisujące rozmiar kolca oraz 3) wszystkie parametry kolca. Następnie dane znormalizowano, tzn. dla każdego parametru policzono jego wartość średnią oraz wariancję (analogicznie jak w tabelach 4.2–4.5). Dla każdego kolca, dla jego danego parametru odjęto średnią i podzielono przez wariancję, a następnie na takich znormalizowanych danych przeprowadzono analizę składowych głównych. Po porównaniu wyników zarówno dla danych statystycznych, jak i dynamicznych, stwierdzono, że nie istnieje zasadnicza różnica pomiędzy tymi zbiorami, jeśli chodzi o procent wyjaśnionej zmienności (podczas gdy nawet przy zwykłej klasyfikacji danego kolca można zaobserwować inne klasy w kolejnych punktach czasowych i inne wartości danego parametru).

Podsumowując, o ile udało się określić parametry dające najwięcej informacji (parametry opisujące rozmiar kolca, takie jak długość, obwód, powierzchnia), o tyle nie udało się wyodrębnić grup i podgrup. Na rysunkach 4.7 oraz 4.8 pokazano przykładowe wyniki z reprezentacją przestrzenną zbioru punktów (ze wszystkich kolców dendrytycznych) oraz reprezentacją przestrzenną zbioru punktów dla poszczególnych klas po klasyfikacji. Przez reprezentację przestrzenną zbioru punktów rozumiem, że w danym obszarze znajduje się duże skupisko punktów odpowiadające moim danym. Zarówno w klasyfikacji 2D (rysunek 4.7 dla danych z programu 2dSpAn), jak i w klasyfikacji 3D (rysunek 4.8 dla danych z programu Neurolucida 360) nie zaobserwowano sytuacji, w której dana klasa kolców zajmuje obszar reprezentacji przestrzennej zbioru punktów, gdzie żadna inna klasa nie występuje. Innymi słowy, dana reprezentacja przestrzenna zbioru punktów jest mieszaną klas. Nie istnieje sytuacja, w której dana klasa kolców zajmuje obszar, gdzie żadna inna klasa nie występuje.



Rysunek 4.7: Przykładowy rozkład dla wyników klasyfikacji 2D z programu 2dSpAn, gdzie każda klasa taksonomiczna jest oddzielnie (panel A- kolce z klasy przysadzistych, panel B- kolce z klasy grzybkowatych, panel D- kolce z klasy paluszkowatych, panel E- kolce z klasy cienkich) oraz bez klasyfikowania kołców na klasy taksonomiczne (panel C).



Rysunek 4.8: Przykładowy rozkład dla wyników klasyfikacji 3D z programu Neurolucida 360, bez klasyfikowania kolców na klasy taksonomiczne (panel A) oraz z oddzieleniem każdej klasy taksonomicznej kolców (panel B - kolce z klasy przysadzistych, panel C - kolce z klasy grzybkowatych i panel D - kolce z klasy cienkich).

4.3.4. Analiza skupień (clustering)

Metoda analizy skupień (ang. clustering) polega na podzieleniu danych wejściowych na N grup (N klastrow) oraz opisaniu N punktów: $x^1, x^2 \dots x^N$, z których każdy opisany jest przez k cech: $x_1, x_2 \dots x_k$.

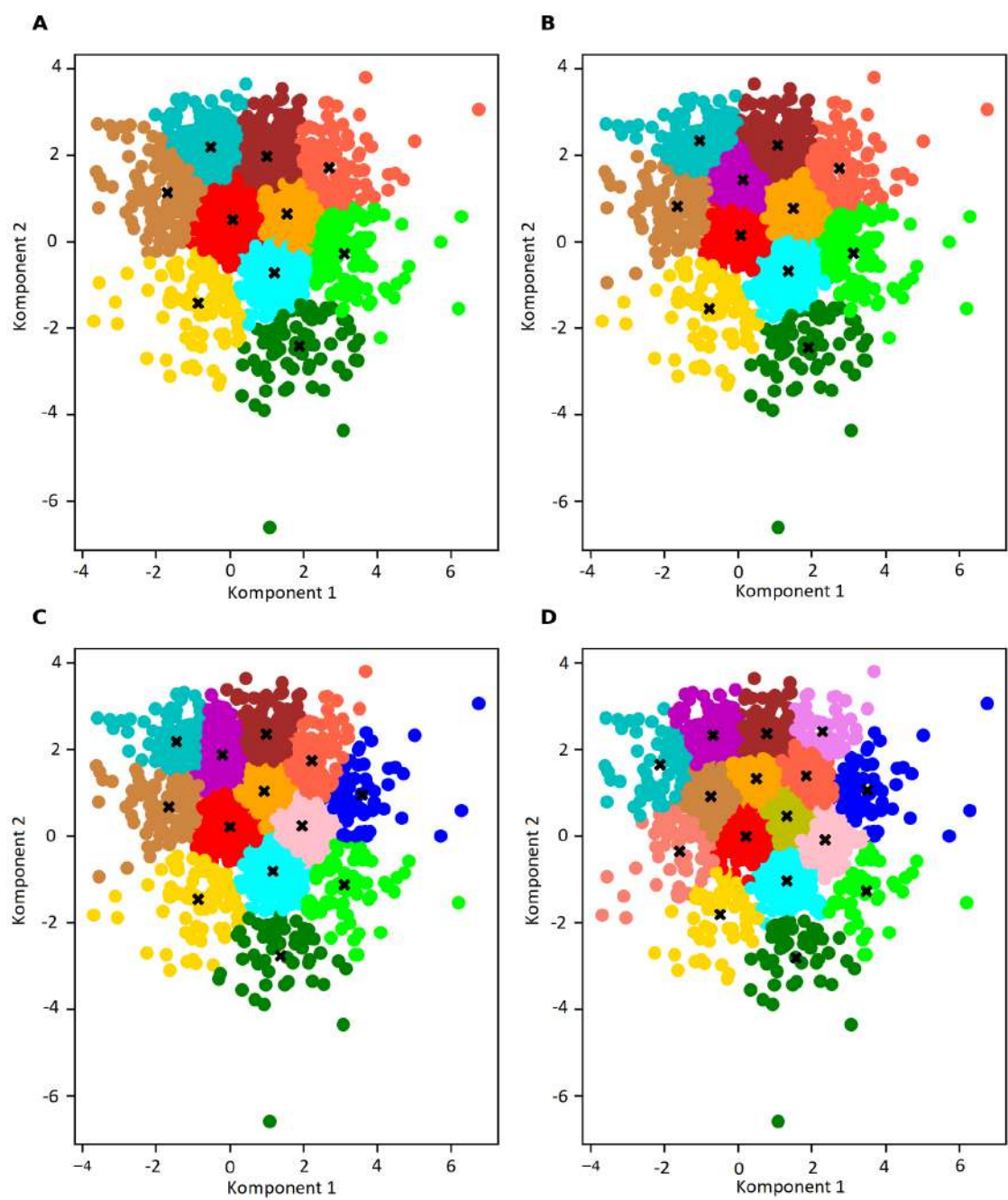
Analizę rozpoczyna się od przypisania N grup jednopunktowych, a w każdym następnym kroku łączy się najbliższe. W wyniku takiego działania otrzymuje się drzewo łączenia (istnieją różne metody wyboru, na ile grup dany zbiór ma zostać podzielony). Wynik analizy skupień (ang. cluster analysis) zależy od przyjętych definicji odległości między grupami oraz definicji odległości między punktami. I tak, odległość między punktami może być obliczana poprzez np. odległość euklidesową lub odległość korelacyjną, natomiast między grupami (klastrami) – poprzez np. odległość między dwoma najbliższymi elementami grup A i B (tu zastosować można zarówno metodę *single linkage* jak i *complete linkage*), odległość między środkami klastrow czy też średnie odległości.

4.3.4.1. Grupowanie k-średnich (k-means clustering)

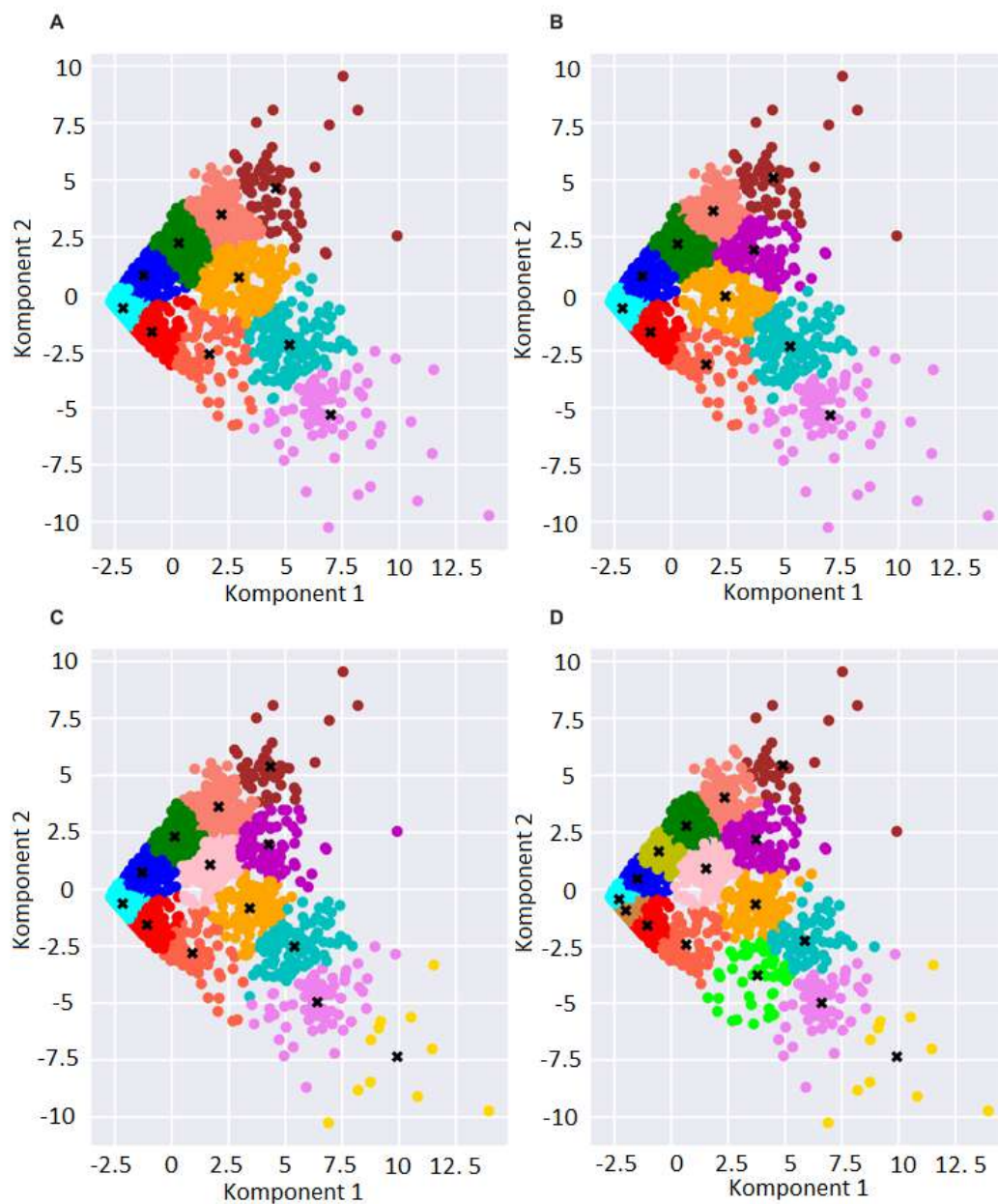
Jednym z podstawowych algorytmów stosowanych w analizie skupień jest analiza metodą k-średnich (ang. k-means clustering). Nazwa tego algorytmu pochodzi od sposobu podziału danych.

Algorytm ten dzieli dane na liczbę klastrow równą K , wykorzystując do tego średnie, aby określić, jak blisko obserwacje znajdują się pomiędzy sobą. Obserwacje, które są blisko siebie, należą do tego samego klastra. Algorytm k-means jest algorytmem iteracyjnym, co oznacza, że do rozwiązania problemu dochodzimy stopniowo. Analizę rozpoczyna się od losowego rozwiązania („strzału”), a następnie sekwencyjnie poszukuje się coraz lepszego rozwiązania. W algorytmie k-means poszukiwanie lepszego rozwiązania polega na przesuwaniu początkowo rozlosowanych centroidów poszczególnych klastrow w taki sposób, aby coraz lepiej reprezentowały one poszczególne grupy. Wyzwaniem w algorytmie k-means jest odpowiednie określenie liczby klastrow. Optymalną liczbą będzie ta, w której punkty wewnątrz klastrow znajdują się blisko siebie oraz jak najdalej od punktów innego klastra [70].

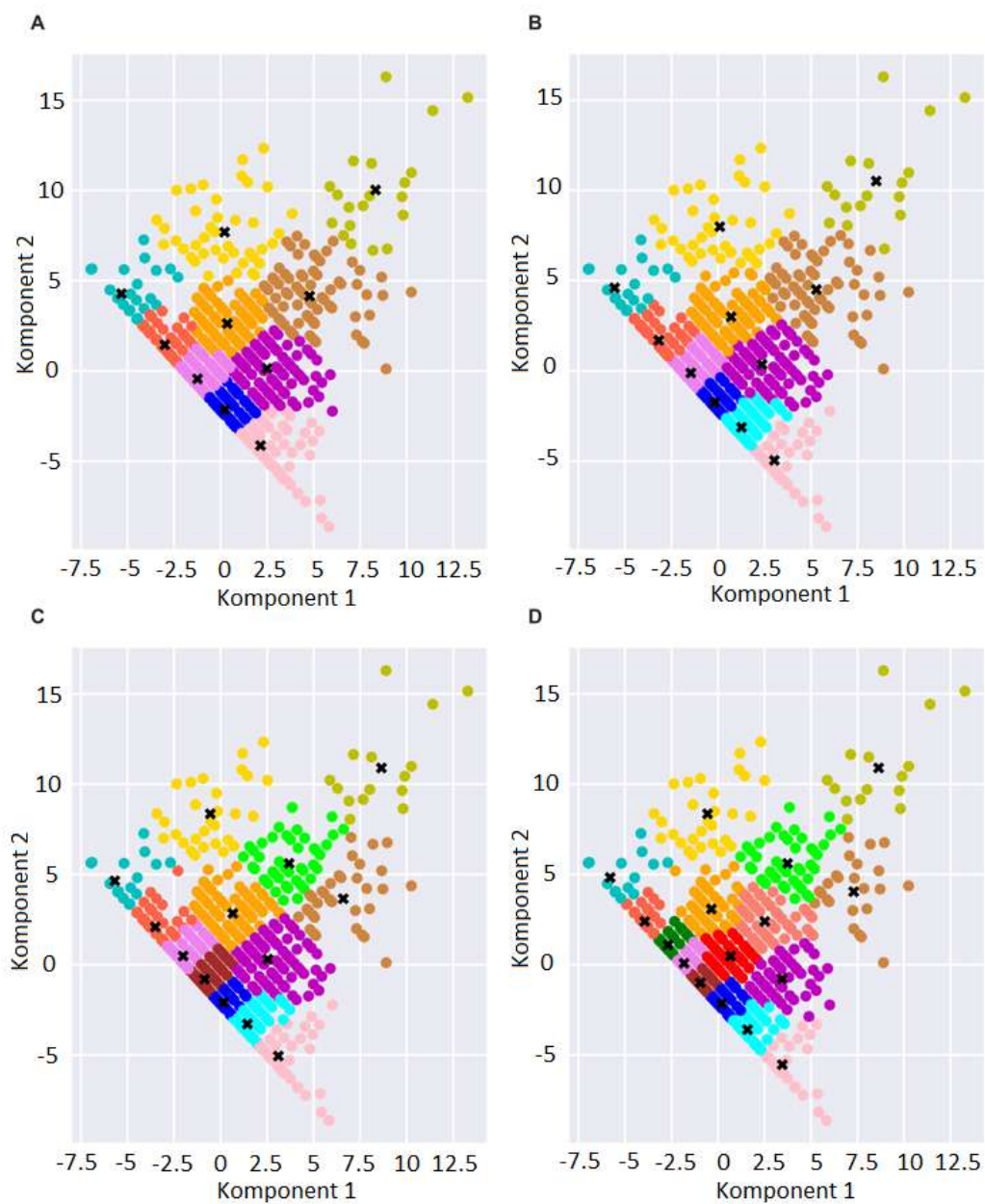
Rysunek 4.9 przedstawia te same wyniki, które zawarte są w pracy [49], tylko w postaci kolorowej. Każdy kolor przedstawia daną klasę taksonomiczną kolców oraz dodatkowy parametr wyróżniający tą klasę (np. dla parametru length można wyróżnić paluszkowate długie i paluszkowate krótkie). Wiedząc, że dany punkt w danym kolorze reprezentuje konkretny kolec (można sprawdzić jego parametry oraz klasyfikację taksonomiczną), można analogicznie jak przy metodzie PCA sprawdzić, czy dana grupa punktów w danym kolorze ma taką samą klasę taksonomiczną lub podobne wartości parametrów. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na to, że niektóre punkty, niezależnie, na ile klas zostanie podzielony zbiór danych, zawsze będą miały ten sam kolor (oznacza to, że dany kolec klasyfikowany jest nadal do danej „subpopulacji” kolców, a kolor pokazuje nam tę stabilność). Niestety klasyfikacja kolców nie pokrywa się z danym jednym kolorem klasy (tzn. dane dwa punkty w kolorze czerwonym oznaczają np. kolce z klasy paluszkowatych i z klasy grzybkowatych). Dane znormalizowano tak, jak w przypadku PCA i użyto wektorów pochodzących z PCA. Wektory pochodzące z PCA (komponent 1 i komponent 2 na rysunkach 4.9 i 4.10) opisują tę zmienność. Do stworzenia rysunku 4.9 wykorzystano dane 2D z 11 parametrami (z programu SpineMagick), natomiast do rysunku 4.11 i 4.10 – dane z programów do klasyfikacji 3D: 3dSpAn (4 parametry opisujące kolce) i Neurolucida 360 (10 parametrów opisujących kolce). Interesujący wynik przedstawia rysunek 4.11, gdzie widać liniowość pomiędzy wektorami zmienności. Liniowość ta może pochodzić od tego, że dla tego programu mamy jedynie 4 parametry opisujące kolce.



Rysunek 4.9: A – prezentuje 10 klas, B – prezentuje 11 klas, C – prezentuje 13 klas, D – prezentuje 16 klas.



Rysunek 4.10: Klasyfikacja danych po zastosowaniu programu Neurolucida360. A – prezentuje 10 klas, B – prezentuje 11 klas, C – prezentuje 13 klas, D – prezentuje 16 klas.



Rysunek 4.11: Klasyfikacja danych po zastosowaniu programu 3dSpAn. A – prezentuje 10 klas, B – prezentuje 11 klas, C – prezentuje 13 klas, D – prezentuje 16 klas.

4.3.4.2. Grupowanie rozmyte (fuzzy clustering)

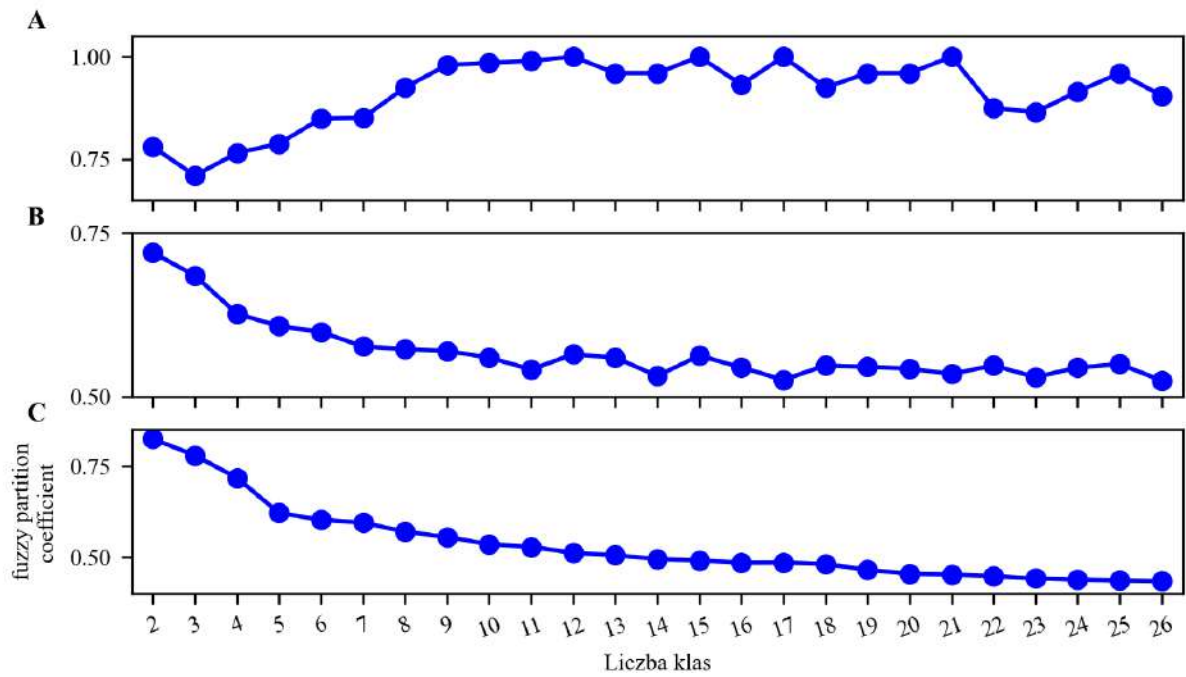
W przypadku, kiedy nie wiadomo, na ile grup należy podzielić konkretne dane wejściowe, można zastosować tzw. fuzzy clustering. Zestaw danych zostanie poddany analizie w zależności od liczby grup, tzn. dla każdej sytuacji, w której dzielimy zestaw danych na N grup, wyliczany będzie współczynnik FPC (*Fuzzy Partition Coefficient*). Wskaźnik ten zawiera się w przedziale od 0 do 1, gdzie 1 oznacza najlepsze dopasowanie. Dzięki tej metodzie wiadomo, na ile grup można dany zestaw danych podzielić [70]. Wzór na FPC prezentuje się następująco:

$$FPC = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^c u_{ij}^2 \quad (4.4)$$

gdzie n to liczba punktów danych, c to liczba klastrów (grup), a u_{ij} to stopień przynależności punktu i do klastra j .

Rysunek 4.12 przedstawia rozkład wskaźnika w zależności od liczby klas dla danych statycznych i dynamicznych (tylko punkt czasowy t_0 wzięto z danych dynamicznych) łącznie dla klasyfikacji 2D (wynik z podpunktu A znajduje się w pracy [49]). Przy używaniu tej metody ważna jest pewność, że dana liczba klas jest najlepsza – należy więc puścić w kilku/kilkunastu iteracjach tą funkcję i uśrednić wartości fpc dla danej liczby klas. W moim przypadku zrobiono 25 iteracji i w każdej iteracji dla liczby klas równej 11 wskaźnik wynosił 1.

Analogicznie opracowano wskaźnik dla danych po klasyfikacji 3D podpunkt B i C, ale tylko dla danych czasowych, gdzie widać, że najlepsze dopasowanie jest dla dwóch klas. Może to wynikać z tego, że ciężko jest wyszczególnić tzw. podklasy klas (np. paluszkowate długie, krótkie itd.). Na rysunku 4.12 w podpunkcie B i C pokazano również wynik tylko dla jednej iteracji i wartości fpc, jakie uzyskano dla danej liczby klas. Dane znormalizowano tak, jak w przypadku PCA i użyto wektorów opisujących te zmienneści.



Rysunek 4.12: Fuzzy clustering dla danych po: A – klasyfikacji 2D programem 2dSpAn (tylko po jednej iteracji), B – klasyfikacji 3D programem NeuroLucida 360 (tylko po jednej iteracji), C – klasyfikacji 3D programem 3dSpAn (tylko po jednej iteracji).

4.4. Metody analizy danych – teoretyczne

Przy pomocy entropii Shannona chciano sprawdzić, w których rozkładach charakteryzujących rozmiary kolców zapisywanych jest najwięcej informacji. Aby to zrobić, musiano najpierw sprawdzić jakie, rozkłady najlepiej pasują do danych empirycznych. W następnych rozdziałach opisano 3 rozkłady (4.4.1), które zostały wybrane (2 na podstawie literatury i 1 nowy rozkład). Entropię Shannona objaśniono w podrozdziale 4.4.2. Sposób optymalizacji entropii opisano w podrozdziale 4.4.3. Podrozdział 4.4.4 poświęcono rozważaniom, czy korelacje pomiędzy sąsiednimi kolcami dla parametru objętość mają wpływ na ilość przechowywanej informacji (na ilość pamięci).

4.4.1. Dopasowanie rozkładów do empirycznych wielkości kolców

Na podstawie badań empirycznych kolców dendrytycznych wykazano, że ich rozmiary są dobrze dopasowane do rozkładu lognormalnego lub gamma. Jednakże te dwa rozkłady różnią się asymptotycznym zanikiem ogonów. W przypadku kolców o bardzo dużych rozmiarach rozkład lognormal posiada tzw. „heavy tail” (długi ogon), podczas gdy rozkład gamma zanika wykładniczo z tzw. „short tail” (krótki ogon). Dodano jeszcze jeden rozkład – loglogistyczny, który nie był wykorzystywany we wcześniejszych analizach. Rozkład ten posiada ciekawą właściwość - dla małych rozmiarów zachowuje się jak rozkład gamma, a dla dużych rozmiarów – jak rozkład lognormal. Wiedząc które rozkłady najlepiej pasują dla danego parametru kolców dendrytycznych z danego zbioru danych, można było zastosować entropię Shannona. Do jej wyznaczenia wystarczają pierwsze dwa momenty rozkładu (średnia i odchylenie) do danych pochodzących z różnych ssaków z różnych obszarów mózgu. Dzięki temu sprawdzono, które parametry opisujące kolce dendrytyczne kodują najwięcej informacji oraz czy ta informacja jest optymalizowana.

Rozkład lognormal

Wzór na rozkład lognormal jest następujący:

$$\rho_{ln}(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma x}} e^{-(\ln(x)-\mu)^2/2\sigma^2}, \quad (4.5)$$

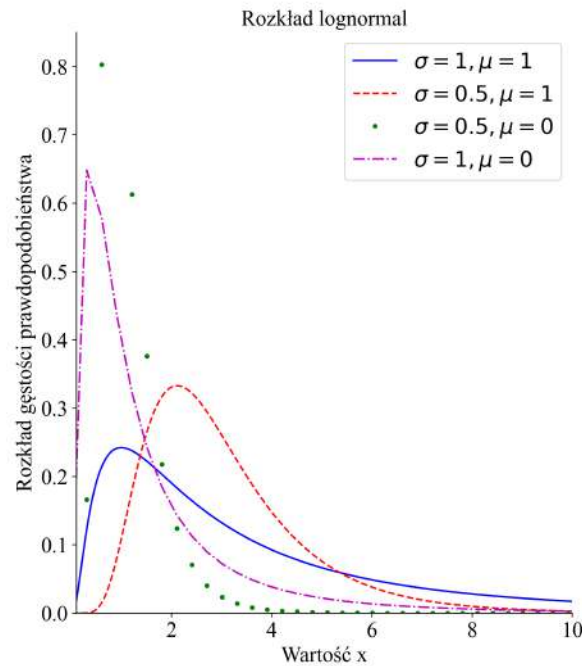
gdzie $\rho_{ln}(x)$ jest gęstością prawdopodobieństwa dla x , parametry μ i σ to parametry funkcji, przy czym $\sigma > 0$ a $-\infty \leq \mu < \infty$. Wartość oczekiwana i wariancja w rozkładzie lognormal wynoszą odpowiednio:

$$\langle x \rangle = \exp(\mu + \sigma^2/2), \quad (4.6)$$

oraz

$$Var(x) = (e^{\sigma^2} - 1)\langle x \rangle^2. \quad (4.7)$$

Rysunek 4.13 przedstawia cztery krzywe dla tego rozkładu. Parametr σ odpowiada za tzw. skewness, co po polsku nazwiemy skośnością. Im wartość parametru σ jest mniejsza (dla tych samych wartości μ), tym rozkład gęstości prawdopodobieństwa szybciej dąży do zera. Widać to na rysunku 4.13: krzywa ciągła i krzywa przerywana mają tę samą wartość $\mu = 1$ i krzywa przerywana szybciej dąży do zera, bo ma mniejsze σ . Analogicznie jest dla krzywej kropkowanej i przerywanej (z linii i kropek), mają tę samą wartość $\mu = 0$ ale różne σ .



Rysunek 4.13: Rozkład lognormal dla przykładowych wartości σ oraz μ .

Rozkład gamma

Wzór na rozkład gamma jest następujący:

$$\rho_g(x) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x}, \quad (4.8)$$

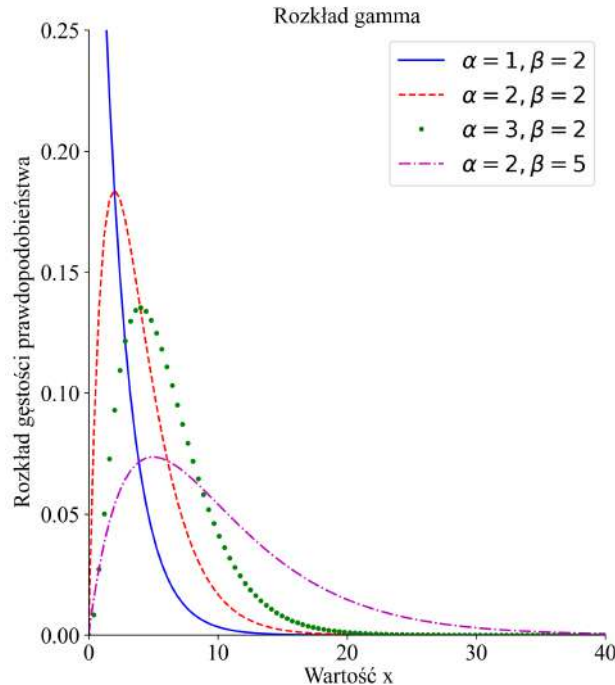
gdzie $\rho_g(x)$ jest gęstością prawdopodobieństwa dla x , parametry α i β to liczby dodatnie, a $\Gamma(\alpha)$ to funkcja gamma. Rozkład gamma zmiennej losowej x jest skośny, ale szybko zanika dla dużych wartości x . Wartość oczekiwana i wariancja w rozkładzie gamma wynoszą odpowiednio:

$$\langle x \rangle = \frac{\alpha}{\beta}, \quad (4.9)$$

oraz

$$Var(x) = \frac{\alpha}{\beta^2}. \quad (4.10)$$

Rozkład gamma jest często używany w modelach filogenetycznych, np. do modelowania rozkładu szybkości ewolucji różnych pozycji w sekwencji białkowej. Dla parametru $\alpha < 1$ mamy do czynienia z dużą zmiennością, natomiast dla dużych α sekwencja ewoluuje bardziej homogenicznie. Rysunek 4.14 przedstawia cztery krzywe dla tego rozkładu. Im wartość parametru β jest mniejsza (dla tych samych wartości α), tym rozkład gęstości prawdopodobieństwa szybciej zanika do zera. Na rysunku 4.14 widać, że krzywa przerywana i krzywa kropkowana-przerywana mają tę samą wartość $\alpha = 2$, ale różne β i krzywa przerywana szybciej dąży do zera.



Rysunek 4.14: Rozkład gamma dla przykładowych wartości α oraz β .

Rozkład loglogistic

Wzór na rozkład loglogistic jest następujący:

$$\rho_{ll}(x) = \frac{b}{a} \frac{(x/a)^{b-1}}{[1 + (x/a)^b]^2}, \quad (4.11)$$

gdzie wartości a i b to pewne parametry dodatnie. Rozkład loglogistyczny zmiennej losowej x jest wizualnie podobny do rozkładu lognormal z ciężkim ogonem, z wyjątkiem tego, że zanika jako prawo potęgowe dla bardzo dużego x , a zatem ma dłuższy ogon. W szczególności dla $x \gg a$ gęstość prawdopodobieństwa ρ_{ll} zachowuje się asymptotycznie jako $\rho(x)_{ll} \sim \frac{1}{x^{b+1}}$.

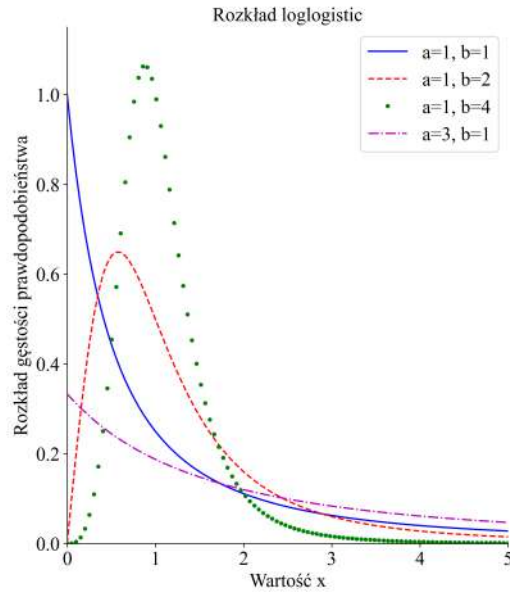
Wartość oczekiwana i wariancja w rozkładzie loglogistic wynoszą odpowiednio:

$$\langle x \rangle = \frac{\pi a/b}{\sin(\pi/b)}, \quad (4.12)$$

oraz

$$Var(x) = a^2 \sqrt{\frac{2\pi/b}{\sin(2\pi/b)} - \frac{(\pi/b)^2}{\sin^2(\pi/b)}}. \quad (4.13)$$

Wartość oczekiwana $\langle x \rangle$ istnieje dla $b > 1$, natomiast wariancja istnieje dla $b > 2$. Rysunek 4.15 przedstawia cztery krzywe dla tego rozkładu. Widać, że krzywa zielona kropkowana i krzywa czerwona przerywana wyglądem przypominają rozkład lognormal, natomiast krzywa ciągła niebieska i krzywa fioletowa kropkowo-przerywana bardziej przypominają rozkład gamma dla małych wartości α .



Rysunek 4.15: Rozkład loglogistic dla przykładowych wartości a oraz b .

Na rysunkach 4.16 oraz 4.17 pokazano dopasowanie danego rozkładu do danych (rysunki te pochodzą z pracy [53]). Na rysunku 4.16 zaprezentowano dane pochodzące od 2 osób (40 i 85 lat), a na rysunku 4.17 – od 11 osób w przedziale wieku od 5 miesięcy do 71 lat. W przypadku danych pochodzących od dwojga pacjentów rozkłady były dopasowywane do parametrów długość i objętość koleców. Natomiast w przypadku danych pochodzących od 11 pacjentów rozkłady były dopasowywane do parametrów szerokość główki oraz długość koleców. Trzeba zauważyć, że w przypadku właśnie tych ostatnich danych możemy zobaczyć stabilność rozkładów w zależności od wieku pacjenta.

W celu określenia, który rozkład najlepiej pasuje do danego zbioru danych dla danego parametru opisującego kolce, użyto testu Kolmogorova-Smirnova, aby przeprowadzić tzw. goodness of fit (wskaźnik dopasowania).

Dopasowując dany rozkład, ważne jest, ile definiuje się przedziałów (tzw. binów). Dane były prezentowane jako histogramy, do których dopasowywano rozkłady. Przedział (bin) to inaczej liczba prostokątów, która ma ten przedział reprezentować (jest to zarazem liczba prostokątów, która będzie widoczna na danym histogramie). Im mniej binów w danym histogramie, tym większy przedział wartości, a im więcej binów, tym przedział jest mniejszy. W obliczeniach uwzględniono następujące ilości przedziałów (binów): 20, 30 i 412. Liczba 412 odzwierciedla ilość unikalnych wartości, jakie udało się znaleźć (tak, aby na 1 bin mogła być przypisana 1 wartość). Wybór 20 i 30 binów pozwolił natomiast na przypisanie większej liczby wartości do danego przedziału.

Zauważono, że dla pacjenta w wieku 40 lat (zbiór danych składający się z dwojga pacjentów) najlepszy rozkład dla parametru objętość to gamma (dla binów = 30 i 412), natomiast lognormal jest lepszym rozkładem dla binu = 20. U pacjenta w wieku 85 lat sytuacja dla parametru objętość wygląda tak samo, co dla pacjenta 40 lat – wyjątkiem jest sytuacja dla 20 binów, w której rozkład gamma jest też obok rozkładu lognormal najlepiej dopasowany (obydwa rozkłady mają ten sam dystans („odległość”) Kolmogorova-Smirnova D_{ks} [53, 72]).

W przypadku parametru długość kolca zarówno dla binu = 20, jak i = 30 rozkład gamma jest najlepszy u obydwu pacjentów. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy liczba binów = 412, w której dla pacjenta 85 lat najlepszy rozkład to gamma, a dla pacjenta 40 lat – lognormal.

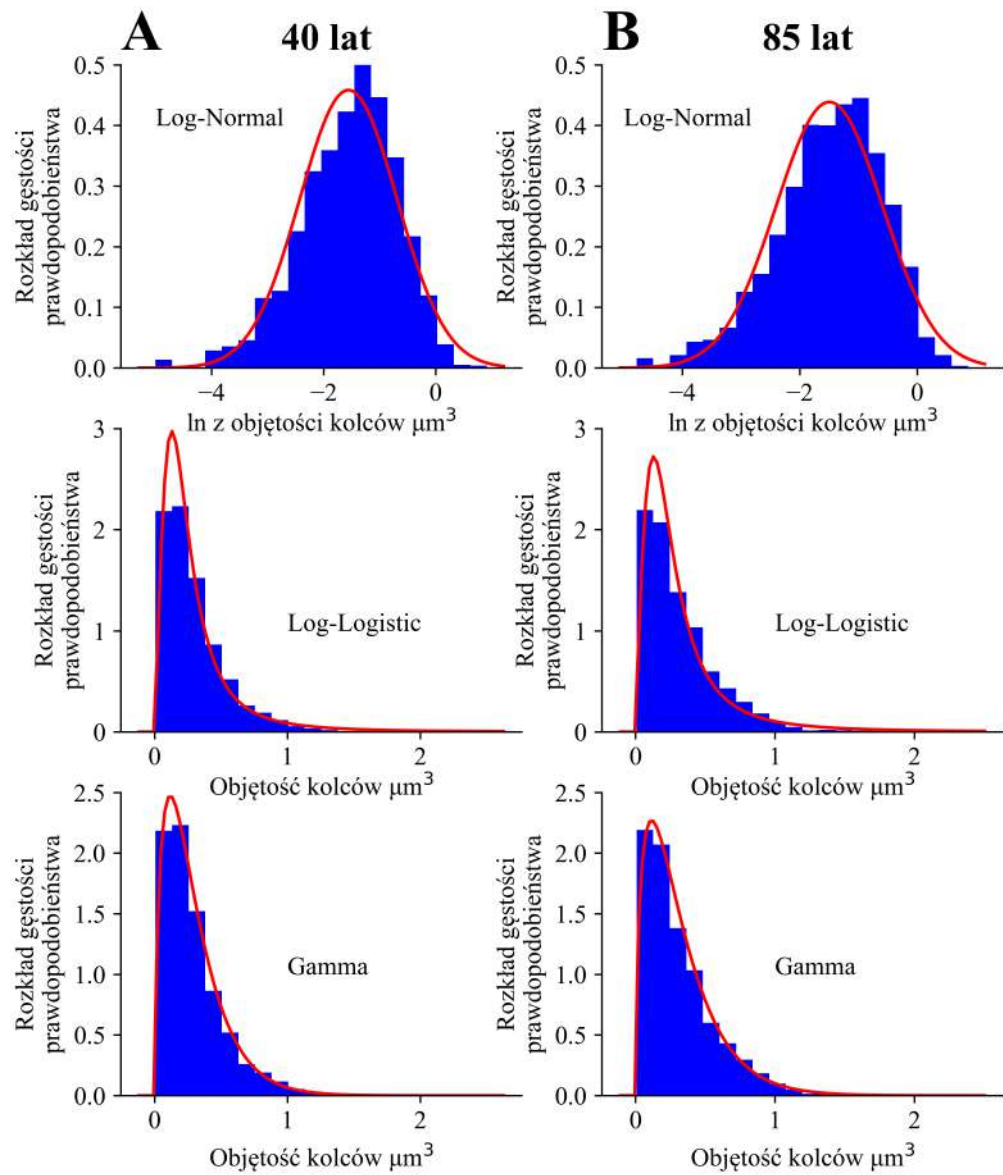
W przypadku danych dla 11 pacjentów sytuacja z fitowaniem była analogiczna jak dla danych z 2 pacjentów.

Wyniki pokazują, że dla parametru długość najlepszym rozkładem prawie zawsze jest rozkład gamma. Wyjątkiem dla liczby binów = 412 jest pięciomiesięczne dziecko, gdzie lepszy był rozkład loglogistic oraz osoba w wieku 58 lat, dla której, obok rozkładu gamma, rozkład loglogistic jest również dobrym rozkładem (ta sama wartość D_{ks}). W przypadku parametru szerokość główki dla 412 binów najlepszy jest rozkład loglogistic dla wszystkich pacjentów. Dla binów = 30 najlepszy jest loglogistic z wyjątkiem osoby w wieku 27 lat, gdzie gamma jest lepsza, oraz osoby w wieku 70 i 71 lat, gdzie rozkład lognormal jest lepszy. Dla binów = 20 najlepszy jest rozkład gamma z wyjątkiem osoby w wieku 70 lat, dla której rozkład loglogistic jest najlepszy, i osoby w wieku 27 lat dla której obok rozkładu gamma rozkład loglogistic jest również dobrym rozkładem (ta sama wartość D_{ks}). Następnie, po dopasowaniu rozkładu do danych, uzyskano parametry opisujące dany rozkład (μ , σ , α , β , a, b).

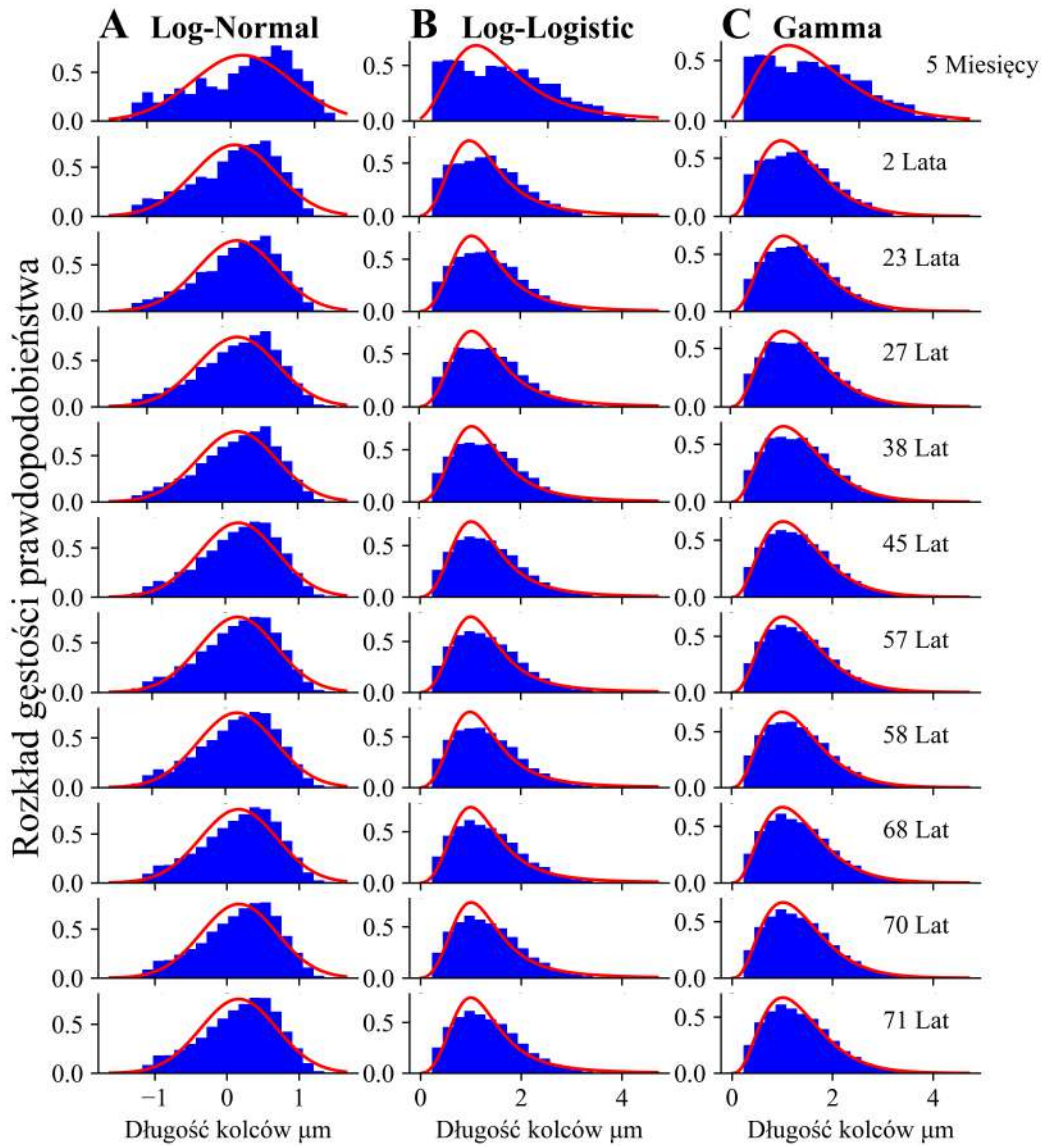
Potwierdzono, że uzyskane wyniki znajdują się w 95-procentowym przedziale ufności.

Dodatkowo sprawdzono kumulatywną funkcję rozkładu (cumulative distribution function, CDF), tzn. rysowano dla przedziałów o wartości 20 lub 30 krzywą pochodzącą z danych i trzy krzywe teoretyczne, aby sprawdzić, czy rozkłady będą pasować do danych (kolejny sposób sprawdzenia, czy wybrane rozkłady są odpowiednie). Należy zauważyć, że wszystkie trzy teoretyczne CDF są zbliżone do empirycznego CDF, ale gamma i lognormal są nieco lepsze niż rozkład loglogistic dla danych z dwojga pacjentów (40 i 85 lat) W przypadku danych z

11 pacjentów prawie wszystkie trzy teoretyczne CDF pokrywają się z empirycznym CDF. Wszystkie powyższe wyniki – czy to w postaci rysunków czy w postaci tabel z danymi – zostały zawarte w pracy [53].



Rysunek 4.16: Dopasowanie trzech rozkładów do danych z dwojga pacjentów dla parametru objętość (volume).



Rysunek 4.17: Dopasowanie trzech rozkładów do danych z 11 pacjentów dla parametru długość (length).

4.4.2. Entropia Shannona

Twórca teorii informacji Claude E. Shannon [73] przedstawił tę teorię jako ogólne ramy kwantyfikacji schematu kodowania lub kanału komunikacji do przekazywania informacji. Zakłada się, że kod obejmuje wiele symboli (np. odpowiedzi neuronalne) oraz że procesy kodowania i transmisji są stochastyczne i zakłócane przez szum. Entropia zależy od prawdopodobieństw, z jakimi te symbole lub ich kombinacje są używane, przy czym entropia Shannona jest zdefiniowana tylko dla dyskretnych zmiennych stochastycznych. W przypadku zmiennych ciągłych musimy wykorzystać tzw. entropię różniczkową (ang. differential entropy), aby wyznaczyć zawartość informacji. Cała idea polega na tym, że każda ciągła zmienna stochastyczna x może być rozłożona na małe przedziały o długości Δx , które wiążą prawdopodobieństwa z gęstością prawdopodobieństwa $\rho(x)$ w tych przedziałach (ang. binach). Ten rozkład pozwala

nam przybliżyć entropię Shannona $H(x)$ dla dyskretnej ciągłej zmiennej z dokładnością Δx przez entropię różniczkową („differential entropy”), która dana jest przez

$$h(x) = - \int dx \rho(x) \log_2(\rho(x)) \quad (4.14)$$

poprzez następującą relację:

$$H(x) \approx h(x) - \log_2 \Delta x. \quad (4.15)$$

W wyniku tej relacji ilość informacji zawartej w rozkładzie prawdopodobieństwa $\rho(x)$ dla ciągłej zmiennej losowej x ($0 < x < \infty$) można określić ilościowo następującym wzorem [74]:

$$H(x) = - \frac{1}{\ln(2)} \int_0^\infty dx \rho(x) \ln[\rho(x) \Delta x]. \quad (4.16)$$

Dzięki Δx entropia H jest bezwymiarowa. Argument x w tym wzorze może być objętością, polem powierzchni, powierzchnią PSD, średnicą głowy czy też długością kolca dendrytycznego. Parametr Δx można również interpretować jako podstawową charakterystykę „amplitudy szumu wewnętrznego” mikroskopijnych wahań dynamiki aktywności, dzięki której kolce zmieniają swoje rozmiary, a Δx zależy od średniej wielkości kolców dendrytycznych. Trzeba również pamiętać, że amplituda szumu Δx zależy od $\langle x \rangle$ i generalnie jest ona różna w różnych obszarach mózgu. Ta powyższa zależność dla amplitudy szumu wewnętrznego Δx pochodzi z założenia, że rozkład Poissona odpowiada za liczbę cząsteczek aktywności obejmujących liniowy wymiar kolców dendrytycznych. Szczegółowe informacje, w jaki sposób oszacować Δx , przedstawiono w pracy [53].

4.4.2.1. Entropia Shannona dla poszczególnych rozkładów

Korzystając ze wzoru 4.16, można wyprowadzić wzór na entropię dla danego rozkładu. W przypadku rozkładu gamma (wzór 4.8) będzie on miał następującą postać:

$$H_g(\alpha, \beta) = \frac{1}{\ln(2)} [\alpha + (1 - \alpha) \phi(\alpha) + \ln(\frac{\gamma}{\beta \Delta x})]. \quad (4.17)$$

W przypadku rozkładu lognormal (wzór 4.5) będzie miał postać:

$$H_{ln}(\mu, \sigma) = \frac{1}{\ln(2)} [\frac{1}{2} + \mu + \ln(\frac{\sqrt{2\pi}\sigma}{\Delta x})]. \quad (4.18)$$

W przypadku rozkładu loglogistic (wzór 4.11) będzie miał postać:

$$H_u(a, b) = \frac{1}{\ln(2)} [2 + \ln(\frac{a}{b \Delta x})]. \quad (4.19)$$

Sposób wyprowadzenia wszystkich trzech powyższych wzorów opisano w pracy [53].

Można pokazać, że entropia dla danego rozkładu jest zawsze ograniczona od góry dla zadanej średniej wartości $\langle x \rangle$ [53] przykładowo:

1. rozkład gamma:

$$H_g(\langle x \rangle_g, \alpha) \leq \frac{\ln(e \langle x \rangle_g / \Delta x)}{\ln(2)} = H_{g,max} \quad (4.20)$$

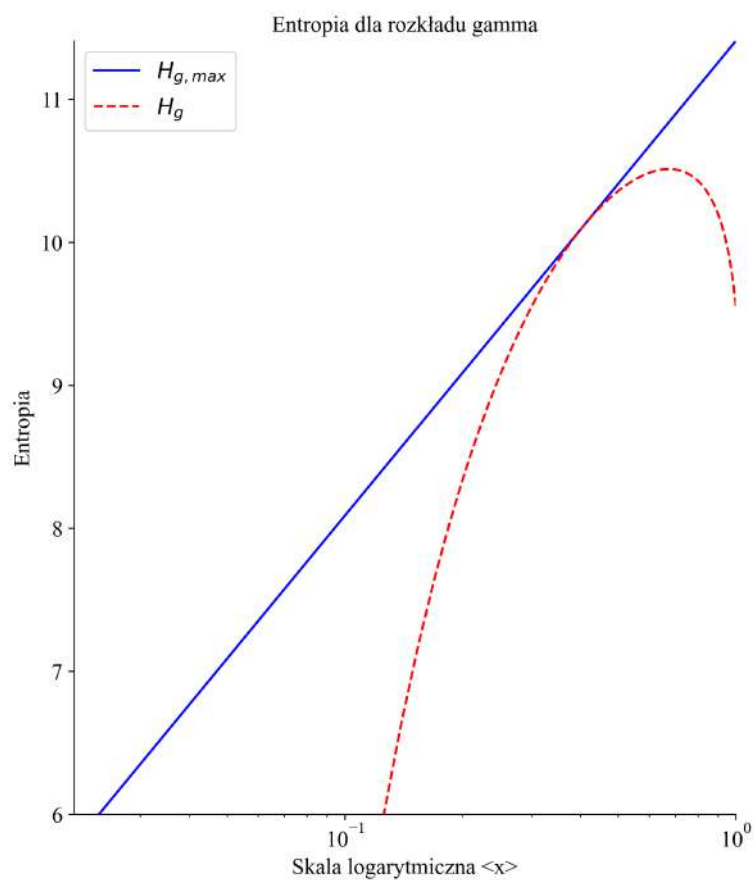
2. rozkład lognormal:

$$H_{ln}(\langle x \rangle_{ln}, \sigma) \leq \frac{\ln(\sqrt{2\pi} \langle x \rangle_{ln} / \Delta x)}{\ln(2)} = H_{ln,max} \quad (4.21)$$

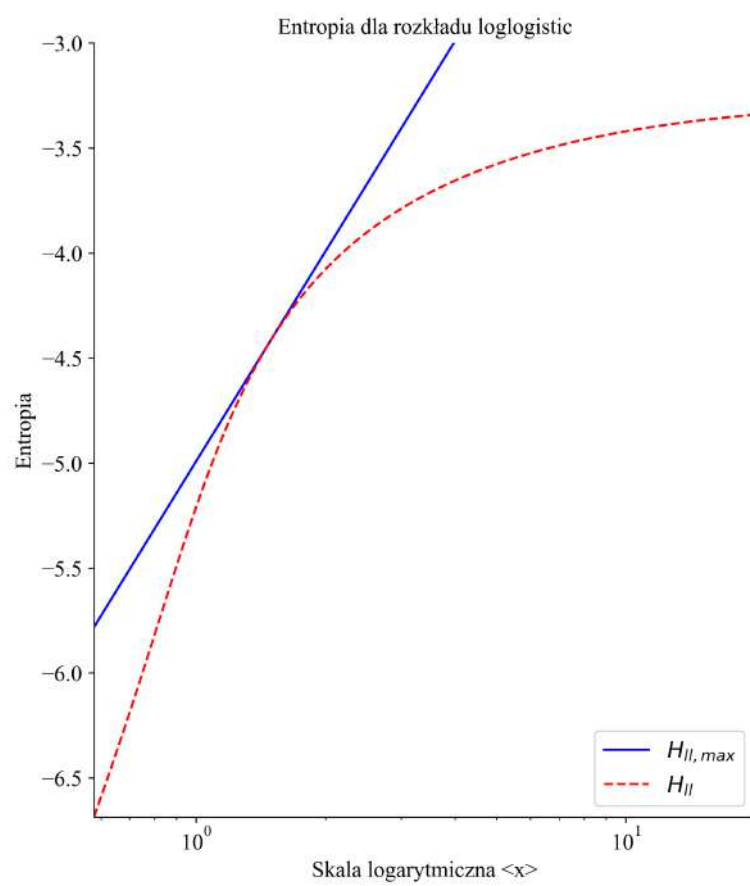
3. rozkład loglogistic:

$$H_{ll}(\langle x \rangle_{ll}, b) \leq \frac{\ln(e^2 \langle x \rangle_{ll} / \pi \Delta x)}{\ln(2)} = H_{ll, max} \quad (4.22)$$

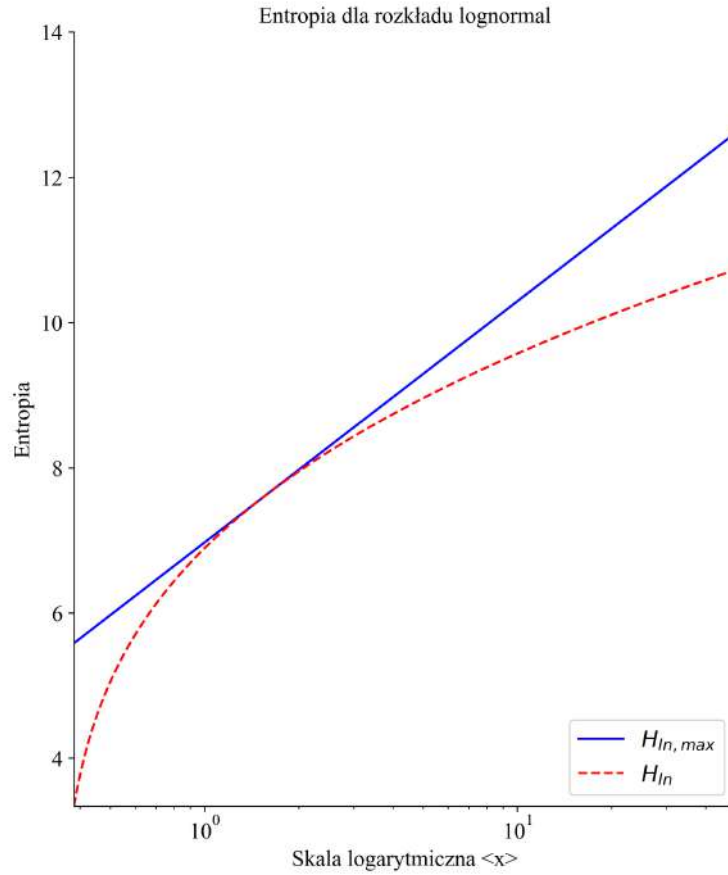
Na rysunkach 4.18, 4.19 oraz 4.20 znajdują się maksymalne wartości dla danej entropii (prawa strona w równaniach 4.20, 4.21 i 4.22 – na rysunkach to linia niebieska) oraz przykładowe wartości dla lewej strony z równań 4.17, 4.18 i 4.19 – na rysunkach to linia czerwona.



Rysunek 4.18: Entropia dla rozkładu gamma.



Rysunek 4.19: Entropia dla rozkładu loglogistic.



Rysunek 4.20: Entropia dla rozkładu lognormal.

4.4.3. Optymalizacja entropii

Ponieważ celem jest zmaksymalizowanie entropii dla danej średniej populacji kolców dendrytycznych, zalecane byłoby nałożenie pewnych matematycznych więzów, które odzwierciedlałyby ograniczenia wynikające z neuroanatomicznych i/lub metabolicznych ograniczeń rozmiaru kolca dendrytycznego. Trzeba wziąć pod uwagę, że średnia populacji jest różna w różnych regionach mózgu, a zatem to ograniczenie matematycznie nie jest stałe, ale jest zależne od lokalizacji w mózgu. W matematyce ten problem rozwiązuje optymalizacja Lagrange'a z funkcją Lagrange'a L zdefiniowana jako [75, 76]:

$$L = H - \lambda(\langle x \rangle - S) \quad (4.23)$$

gdzie: $\langle x \rangle$ to średnia wartość populacji x pochodzącej z rozkładu $\rho(x)$, S jest średnim rozmiarem kolca dendrytycznego, a λ jest mnożnikiem Lagrange'a. Aby zmaksymalizować entropię, trzeba wykorzystać powyższy wzór z mnożnikiem Lagrange'a i znaleźć najlepszą lub optymalną gęstość prawdopodobieństwa, która maksymalizuje L . Innymi słowy, poszukiwać należy optymalnego rozkładu w maksymalnej wartości entropii H dla tego rozkładu

$$L = \int_0^\infty p(x) \ln(p(x)) dx - \lambda_0 \left(\int_0^\infty p(x) dx - 1 \right) - \lambda_1 \left(\int_0^\infty xp(x) dx - S \right), \quad (4.24)$$

gdzie λ_0 i λ_1 są mnożnikami Lagrange’a, a wyrażenia przy nich określają warunki, jakie narzucamy na optymalne rozwiązanie: pierwsza to normalizacja prawdopodobieństwa, drugie to żądanie, aby średni rozmiar kolców był $= S$.

Aby znaleźć optymalnie dostępny rozkład, trzeba użyć pojęcia pochodnej funkcjonalnej. W przypadku wielomianu mamy następującą pochodną funkcjonalną [76]:

$$\frac{\delta p(x)^n}{\delta p(x)} = np(x)^{n-1}, \quad (4.25)$$

a w przypadku logarytmu mamy

$$\frac{\delta \ln p(x)}{\delta p(x)} = \frac{1}{p(x)}. \quad (4.26)$$

Biorąc pochodną funkcjonalną Lagrange’a L z równania 4.24, otrzymujemy:

$$\frac{\delta L}{\delta p(x)} = 1 + \ln(p(x)) - \lambda_0 - \lambda_1 x \quad (4.27)$$

Szukamy rozwiązania dla warunku ekstremizacji $\frac{\delta L}{\delta p(x)} = 0$:

$$0 = 1 + \ln(p(x)) - \lambda_0 - \lambda_1 x, \quad (4.28)$$

w wyniku czego otrzymujemy optymalny rozkład prawdopodobieństwa

$$p(x) = \exp(-\lambda_0 + 1 - \lambda_1 x). \quad (4.29)$$

Powyższy rozkład musi spełniać dwa warunki: $\int_0^\infty p(x) dx = 1$ oraz $\int_0^\infty xp(x) dx = S$. Warunki te służą określeniu wartości λ_0 i λ_1 .

W wyniku powyższego otrzymujemy:

$$\lambda_1 = \exp(-\lambda_0 + 1) \quad (4.30)$$

oraz

$$\lambda_1 = \sqrt{\frac{1}{S}} \quad (4.31)$$

Z powyższych równań wynika, że mamy wzór na wykładniczą zmienną losową z parametrem S :

$$p(x) = \frac{1}{S} \exp\left(-\frac{x}{S}\right) \quad (4.32)$$

dla $x \geq 0$. Wzór jest tzw. optymalnym rozkładem i daje maksymalne L . Dla tego optymalnego rozkładu entropia wyraża się wzorem [75, 76]:

$$H_{max} = \frac{\ln(eS/\Delta x)}{\ln 2} \quad (4.33)$$

Warto tutaj zauważyć, że wzór 4.33 i wzór na maksymalną wartość entropii dla rozkładu gamma (4.20) są takie same. Dodatkowo interesujący jest fakt, że górna maksymalna wartość entropii zależy logarytmicznie od średniego rozmiaru kolców dendrytycznych.

4.4.4. Entropia kolców dendrytycznych z uwzględnieniem korelacji ich sąsiednich objętości

Nowym wynikiem, nierozważanym w pracy [53], jest wpływ korelacji objętości na zawartość informacyjną kolców dendrytycznych. Poniżej rozważano entropię całego układu oddziaływujących kolców. Można tego efektywnie dokonać w pewnym przybliżeniu, w którym uwzględnia się tylko korelacje objętości między sąsiednimi kolcami. W moim przypadku zastosowano rozkład lognormal i parametr objętość dla danych zarówno statycznych, jak i dynamicznych, a następnie wyliczono wartość σ i μ zarówno dla kolców zaklasyfikowanych jako przysadziste/grzybkowate/paluszkowate jak i dla kolców bez klasyfikacji. Klasyfikacja kolców pochodzi z programu 3dSpAn. Wybrano rozkład lognormal z powodu możliwości stosunkowo łatwego analitycznie wyprowadzenia wzorów na entropię (posiadając wzory z całkami, można je analitycznie wyznaczyć i policzyć). Natomiast dla rozkładów wielowymiarowych gamma oraz loglogistic nie posiadamy wzorów, które można by łatwo analitycznie wyprowadzić. Na podstawie wzorów 4.21 oraz 4.18 policzono wartość maksymalnej entropii i entropii. Dodatkowo wyliczono współczynnik korelacji (wzór 4.35 oraz 4.40) oraz wartość entropii, gdyby uwzględnić korelację (wzór 4.34).

Wzór na entropię z korelacją, którego wyprowadzenie znajduje się w dodatku A, jest następujący:

$$H_{ln,cor} = \frac{0.5(1 + \ln(2\pi)) + \mu + \ln \frac{\sigma}{\Delta x} + 0.5 \ln(1 - \rho^2)}{\ln 2}, \quad (4.34)$$

gdzie: Δx to $0.226 \langle V \rangle^{5/6}$ (szczegółowy opis wyliczenia delty dla parametru objętość znajduje się w pracy [53]), a ρ to współczynnik korelacji i wyraża się następującym wzorem:

$$\rho = \frac{Cov(\ln x, \ln y)}{\sigma_x \sigma_y}, \quad (4.35)$$

gdzie: Cov oznacza kowariancję między zmiennymi $\ln x$ i $\ln y$ i wyraża się następującym wzorem:

$$Cov(\ln x, \ln y) = \langle \ln x \ln y \rangle - \langle \ln x \rangle \langle \ln y \rangle = \langle \ln x \ln y \rangle - \mu_x \mu_y, \quad (4.36)$$

$$\mu_x = \langle \ln x \rangle, \quad (4.37)$$

oraz

$$\sigma_x = \sqrt{\langle (\ln x)^2 \rangle - \langle \ln x \rangle^2} = \sqrt{\langle (\ln x)^2 \rangle - \mu_x^2}. \quad (4.38)$$

Przy czym

$$\langle \ln x \ln y \rangle = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \ln x_i \ln x_{i+1}, \quad (4.39)$$

po podstawieniu wzoru 4.39 do wzoru 4.36, a następnie wzoru 4.36 do wzoru 4.35, otrzymamy ostateczny wzór na korelację:

$$\rho = \frac{(\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} \ln x_i \ln x_{i+1}) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y}. \quad (4.40)$$

Zaobserwować należy, że współczynnik korelacji znajduje się w zakresie od -1 do 1, największa wartość korelacji wynosi 0,59, a najniższa -0,03. Korelacja we wzorze 4.34 ma znikomy wpływ na wartość entropii (można porównać wartość kolumny 5 i 7 z tabeli 4.6). Wynik ten jest interesujący, ponieważ pokazuje, że wpływ sąsiadów na zawartość informacyjną kolców

Tabela 4.6: Wpływ korelacji między kolcami na entropię ich rozkładu objętości (rozkład lognormalny)

czas z klasą taksonomiczną	μ	σ	maksymalna entropia $H_{ln,max}$	entropia H_{ln}	współczynnik korelacji	entropia z korelacją $H_{ln,cor}$	$H_{ln,cor}/H_{ln}$
t_0 przysadziste	-1,37	1,87	4,18	3,27	0,59	2,95	0,902
t_0 paluszkowate	-0,87	1,6	4,07	3,63	0,18	3,61	0,994
t_0 grzybkowate	-0,066	1,48	4,15	3,86	0,08	3,85	0,997
t_0 bez klas	-1,16	1,87	4,27	3,37	0,43	3,22	0,955
t_{10} przysadziste	-0,4	1,30	3,78	3,66	0,31	3,58	0,978
t_{10} paluszkowate	0,55	1,12	3,83	3,818	0,06	3,816	0,999
t_{10} grzybkowate	0,18	0,96	3,652	3,65	-0,11	3,64	0,997
t_{10} bez klas	-0,28	1,28	3,79	3,68	0,45	3,51	0,953
t_{40} przysadziste	-0,38	1,42	3,85	3,62	0,52	3,39	0,936
t_{40} paluszkowate	0,78	0,55	3,68	3,34	0,34	3,25	0,973
t_{40} grzybkowate	0,31	0,63	3,63	3,411	0,03	3,410	0,999
t_{40} bez klas	-0,27	1,38	3,88	3,69	0,46	3,52	0,954
przysadziste	0,44	0,95	3,806	3,803	0,16	3,782	0,994
paluszkowate	1,27	0,68	3,86	3,692	-0,03	3,692	1,0
grzybkowate	0,93	0,60	3,74	3,476	0,04	3,474	0,999
bez klas	0,64	0,89	3,82	3,8	0,16	3,78	0,994

t_0 – czas rozpoczęcia eksperymentu, t_{10} – 10 minut od rozpoczęcia eksperymentu, t_{40} – 40 minut od rozpoczęcia eksperymentu.

dendrytycznych jest nieduży. Kolumna 8 uwidacznia, że stosunek $H_{ln,cor}/H_{ln}$ znajduje się w przedziale 0,9-1,0, co oznacza, że zawartość informacyjna kolców jest bardzo podobna z jak i bez korelacji między sąsiadami.

Rozdział 5

Fizyczny model stochastycznej dynamiki oddziaływujących kolców dendrytycznych

5.1. Równanie Masters dla stochastycznej dynamiki procesów Markowa

Rozważmy probabilistyczny układ fizyczny, który znajduje się w stanie n z prawdopodobieństwem $p_n(t)$, zależnym od czasu, indeks n może być skalarą lub wektorem z wieloma zmiennymi charakteryzującymi stan fizyczny, przy czym $\sum_n p_n(t) = 1$. Jeśli dynamika układu opisywana jest przez proces Markowa (układ „pamięta” swój stan tylko z poprzedniego kroku czasowego), to można ją sformułować przy użyciu tzw. równania Masters [77, 78, 79]:

$$\dot{p}_n = \sum_k (w_{nk}p_k - w_{kn}p_n) \quad (5.1)$$

gdzie $\dot{p}_n$ jest pochodną czasową p_n , w_{nk} jest prawdopodobieństwem przejścia na jednostkę czasu („transition rate”) ze stanu k do stanu n . Równanie 5.1 jest ogólnym równaniem dynamiki stochastycznej, o szerokim zastosowaniu w fizyce, matematyce, biologii i naukach pokrewnych [79]. Równanie to odzwierciedla „prawo zachowania prawdopodobieństwa”, czyli jeśli w jakimś stanie prawdopodobieństwo rośnie, to w innym musi maleć. Jedynymi niewiadomymi w równaniu 5.1 są prawdopodobieństwa przejść w_{nk} , które wyznacza się albo empirycznie, albo w wyniku teoretycznej analizy/dedukcji. Jeśli liczba stanów układu fizycznego $N \geq 3$, to równanie 5.1, których jest N , rozwiązuje się numerycznie przez wyznaczenie wszystkich zależności czasowych $p_n(t)$ dla $n = 1, \dots, N$. Rozważmy układ z $N = 3$ stanami i odpowiednimi przejściami między stanami 1, 2 i 3, wtedy równanie masters ma postać [77, 78, 79]:

1. $\dot{p}_1 = (w_{12}p_2 - w_{21}p_1) + (w_{13}p_3 - w_{31}p_1)$
2. $\dot{p}_2 = (w_{21}p_1 - w_{12}p_2) + (w_{23}p_3 - w_{32}p_2)$
3. $\dot{p}_3 = (w_{31}p_1 - w_{13}p_3) + (w_{32}p_2 - w_{23}p_3)$

W tym układzie stan stacjonarny, czyli taki, że $\dot{p}_1 = \dot{p}_2 = \dot{p}_3$, może być osiągnięty na dwa sposoby. W pierwszym przypadku, gdy wyrażenia w nawiasach (prądy prawdopodobieństw) się zerują, czyli $w_{12}p_2 = w_{21}p_1$, $w_{13}p_3 = w_{31}p_1$, $w_{23}p_3 = w_{32}p_2$. Ten przypadek nazywa się równowagą szczegółową („detailed balance”) i ma ogromne znaczenie w fizyce

statystycznej, odpowiadając za równowagę termodynamiczną. W drugim przypadku stan stacjonarny jest osiągnięty, gdy wyrażenie w dwóch nawiasach (prądy prawdopodobieństwa) wzajemnie się znoszą, ale nie są zerowe. Jest to ogólniejszy przypadek i tutaj musi zachodzić: $(w_{12}p_2 - w_{21}p_1) = -(w_{13}p_3 - w_{31}p_1)$ oraz $(w_{21}p_1 - w_{12}p_2) = -(w_{23}p_3 - w_{32}p_2)$. Ten przypadek określa się jako złamanie równowagi szczegółowej („broken detailed balance”) i odpowiada stanom stacjonarnym, w których istnieją niezerowe prądy prawdopodobieństwa pomiędzy stanami [77, 78, 79]. Takie stany stacjonarne mają ogromne znaczenie dla zrozumienia reakcji chemicznych, i mogą mieć znaczenie w zrozumieniu procesów biologicznych na poziomie mikroskopowym, które ze swej natury są procesami nierównowagowymi z punktu widzenia termodynamiki.

5.2. Stochastyczny model stanów morfologicznych w kolcach

W tym modelu zakładano, że dany kolec dendrytyczny może znajdować się w jednym z czterech stanów (s_i): stan nieistniejący (nonexisting) (dla $i=0$, czyli s_0), przysadzisty (stubby) (dla $i=1$, czyli s_1), paluszkowaty/cienki (filopodia/thin) (dla $i=2$, czyli s_2) oraz grzybkowaty (mushroom) (dla $i=3$, czyli s_3). Zakładano, że powyższe stany „mezoskopowe” są quasi-stabilne, co oznacza, że istnieją powolne przejścia między nimi, ale są znacznie wolniejsze niż mikroskopijne przejścia między nimi (np. procesy molekularne, obejmujące wewnętrzną dynamikę kolca dendrytycznego – więcej informacji znajduje się w [80]). Musimy wziąć też pod uwagę, że na dany kolec dendrytyczny mają wpływ kolce sąsiednie. Wiąże się to ze swobodnym przepływem molekuł między sąsiednimi kolcami i ich wpływem na stany mezoskopowe kolca. W szczególności na stan kolca s_i wpływają też stany kolców sąsiednich s_{i+1} oraz s_{i-1} .

Każdy stan kolca dendrytycznego ma swój „charakterystyczny typ wielkości”, który można scharakteryzować za pomocą kilku parametrów geometrycznych. W tym modelu skoncentrowano się na jednym konkretnym parametrze: powierzchnia głowy kolca dendrytycznego. Parametr ten jest dobrym wskaźnikiem zarówno struktury, jak i funkcji kolca dendrytycznego. Dodatkowo parametr ten jest proporcjonalny do wagi synaptycznej (mierzonej liczbą receptorów AMPA [17]), co wiąże się z neurofizjologiczną funkcją kolca dendrytycznego. Powierzchnia kolca dendrytycznego jest także miarą jego kosztów strukturalnych i metabolicznych (np. przekazywanie synaptyczne) (większa powierzchnia oznacza większe koszty).

Aby oszacować powierzchnie kolca dendrytycznego w każdym z trzech stanów (dla stanu nieistniejącego rozmiar wynosi 0), wykorzystano wartości dla minimalnej i maksymalnej średnicy główki kolca dendrytycznego z prac [56] oraz [50]. Wszystkie parametry globalne oraz wartości prawdopodobieństw przejść między stanami zawarto w pracy [55].

Rozważano dynamikę N kolców dendrytycznych na pojedynczym (głównym) dendrycie neuronu jako dynamikę stochastyczną. Generalnie wiąże się to z małymi rozmiarami kolców ($\leq 1 \mu m$) i znaczącym w tym przypadku szumem molekularnym. Prawdopodobieństwo, że N kolców jest w stanach $s_1, s_2, \dots, s_N$, oznaczano przez $P(s_1, s_2, \dots, s_N)$, czyli indeks n w równaniu 5.1 odpowiada wektorowi $s_1, s_2, \dots, s_N$. Zakładano, że globalną dynamikę kolca dendrytycznego można opisać jako model łańcucha Markowa, w którym występują stochastyczne przejścia pomiędzy stanami kolców dendrytycznych. Ogólny model tego rodzaju jest motywowany modelem Glaubera, zależnego od czasu modelu Isinga [81]. Ogólny model tego rodzaju jest podany przez następujące równanie główne:

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} = & \sum_{s'_1, \dots, s'_N} W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N) P(s'_1, \dots, s'_N) \\ & - P(s_1, \dots, s_N) \sum_{s'_1, \dots, s'_N} W(s'_1, \dots, s'_N | s_1, \dots, s_N), \end{aligned} \quad (5.2)$$

gdzie $W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N)$ są prawdopodobieństwami przejść i wyraża się następującym wzorem:

$$\begin{aligned} W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N) = & \omega_{s_1, s'_1}(s_2) \delta_{s_2 s'_2} \dots \delta_{s_N s'_N} + \dots \\ & + \omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \delta_{s_1 s'_1} \dots \delta_{s_{i-1} s'_{i-1}} \delta_{s_{i+1} s'_{i+1}} \dots \\ & \delta_{s_N s'_N} + \dots \omega_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) \delta_{s_1 s'_1} \dots \delta_{s_{N-1} s'_{N-1}} \end{aligned} \quad (5.3)$$

Gdy równanie 5.3 wstawimy do równania 5.2 i wysumujemy po odpowiednich stanach, to otrzymamy:

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} = & \sum_{i=1}^N \sum_{s'_i} \omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N) \\ & - P(s_1, \dots, s_N) \sum_{i=1}^N \sum_{s'_i} \omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \end{aligned} \quad (5.4)$$

gdzie $\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1})$ to macierz przejścia (prawdopodobieństwa przejść) i w niej uwzględniamy tzw. kolce sąsiednie (s_{i-1} oraz s_{i+1}), co wyraża się następującym wzorem:

$$\begin{aligned} \omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) = & \nu_{s_i, s'_i} [1 + \Theta(d(s_i) - d(s'_i)) \frac{\gamma}{2d(3)} \\ & [d(s_{i-1}) + d(s_{i+1})]] [1 + a_i (1 + \Theta(d(s_i) - d(s'_i))) f(t)] \end{aligned} \quad (5.5)$$

W powyższym wzorze 5.5 ν_{s_i, s'_i} jest wewnętrzną podstawową szybkością przejścia między stanem s'_i a stanem s_i . Zmienna ta nie zależy od kolców dendrytycznych, które są sąsiadami. $d(s_i)$ to rozmiar kolca dendrytycznego w stanie s_i kolca i i oznacza wartość proporcjonalną do powierzchni kolca. $\Theta(x)$ oznacza znak funkcji dla argumentu x . Wynika z tego, że jeżeli $x < 0$, to $\Theta(x) = -1$, natomiast dla $x \geq 0$ $\Theta(x) = 1$.

γ to parametr, który odpowiada za wielkości współpracy kolca dendrytycznego między najbliższymi sąsiadami. Parametr ten przyjmuje wartość w przedziale $-1 \leq \gamma \leq 1$.

$d(3)$ parametr ten zapewnia nam przeskalowanie o maksymalny rozmiar kolca dendrytycznego (w stanie $s_3 = 3$, co oznacza klasę grzybkowate), co zapewnia dodatniość wszystkich elementów macierzy przejścia.

a_i – parametr ten przyjmuje dwie wartości: $a_i = 1$, gdy dany kolce dendrytyczny i jest stymulowany z prawdopodobieństwem p_{act} oraz $a_i = 0$, kiedy dany kolce i nie jest stymulowany z prawdopodobieństwem $1 - p_{act}$.

$f(t)$ to funkcja, która wskazuje na efekt stymulacji zewnętrznej (presynaptycznej), prowadzącej do LTP. Funkcja ta ma następujący wzór $f(t) = A(e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2})$, gdzie A to wartość amplitudy stymulacji, t to czas po rozpoczęciu stymulacji, a τ_1 i τ_2 to czasy charakterystyczne związane odpowiednio z opadającą fazą stymulacji i rosnącą fazą stymulacji. Rosnąca faza stymulacji oznacza, że stymulacja związana z LTP trwa tylko około $\tau_1 + \tau_2$ (około 17 minut), co nazywa się czasem trwania fazy uczenia się. Po tym czasie wszystkie współczynniki przejścia zasadniczo zanikają do ich wstępnie stymulowanych wartości podstawowych. W związku

z tym po stymulacji dynamika plastyczności synaptycznej jest napędzana wyłącznie przez interakcje pomiędzy sąsiednimi kolcami i ich stanami wewnętrznymi. Dynamika ta jest powolna i etap ten nazywa się fazą pamięci.

Używając wzoru 5.5, trzeba mieć na uwadze, że stymulacja związana z LTP wzmacnia jedynie przejścia, w których wielkość kolca dendrytycznego rośnie (funkcja znaku $\Theta(x)$ wynosi wówczas 1). Dla przejść, w których rozmiar kolca dendrytycznego maleje, nie ma wzmocnienia, ponieważ wtedy funkcja $f(t)$ wynosi 0. Ważne jest to, że w trakcie uczenia się (faza, w której funkcja $f(t)$ jest aktywowana), informacja o stymulacji jest kodowana we wzorcach prawdopodobieństw $P(s_1, s_2, \dots, s_N)$.

5.3. Dynamika interakcji kolców dendrytycznych w ujęciu probabilistycznym globalnym: „przybliżenie par“

Wzór 5.4 opisuje dynamikę prawdopodobieństw, które dają nam łącznie ponad 4^N równań. Biorąc pod uwagę, że dany neuron posiada około $N = 10^3$ kolców, to po podstawieniu tej liczby uzyskamy ponad 10^{600} równań. Dla takiej liczby równań nie uda się przeprowadzić symulacji, ponieważ nie ma komputera o tak dużej mocy obliczeniowej. W związku z tym zastosowano redukcję wymuszonej dynamiki poprzez wyznaczenie dynamiki prawdopodobieństw zarówno dla pojedynczych kolców, jak i dla par kolców (badano dynamikę między kolcami, ale w mniejszym wymiarze). Prawdopodobieństwa dla pojedynczych i podwójnych stanów kolców dendrytycznych $P(s_i)$ i $P(s_i, s_{i+1})$ można otrzymać z równania 5.4 poprzez sumowanie wszystkich pozostałych stanów w innych synapsach jako:

$$P(s_i) = \sum_{s_1} \dots \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \dots \sum_{s_N} P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N) \quad (5.6)$$

oraz

$$P(s_i, s_{i+1}) = \sum_{s_1} \dots \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+2}} \dots \sum_{s_N} P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N) \quad (5.7)$$

W wyniku tego sumowania otrzymamy dwa równania:

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i)}{dt} = & \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \sum_{s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}) \\ & - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})] \end{aligned} \quad (5.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i, s_{i+1})}{dt} = & \sum_{s_{i-1}} \sum_{s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}) \\ & - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})] \\ & + \sum_{s_{i+2}} \sum_{s'_{i+1}} [\omega_{s_{i+1}, s'_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) P(s_i, s'_{i+1}, s_{i+2}) \\ & - \omega_{s'_{i+1}, s_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) P(s_i, s_{i+1}, s_{i+2})] \end{aligned} \quad (5.9)$$

Powyższe dwa równania (5.8 i 5.9) uwzględniają prawdopodobieństwa trzech kolców dendrytycznych $P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})$ oraz $P(s_i, s_{i+1}, s_{i+2})$, przez co nie tworzą one zamkniętego układu równań. Aby móc zamknąć te równania, zastosowano „przybliżenie par” – tzw. „pair approximation”. Główna idea „pair approximation” polega na tym, że pod uwagę bierzemy

tylko najbliższych sąsiadów dla danego kolca dendrytycznego, pomijając tych dalszych. Matematycznie dokonujemy następującego przybliżenia dla prawdopodobieństwa trzech kolców $P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})$:

$$\begin{aligned} P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1}) &= P(s_{i-1}|s_i, s_{i+1})P(s_i, s_{i+1}) \\ &\approx P(s_{i-1}|s_i)P(s_i, s_{i+1}) \\ &= \frac{P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)} \end{aligned} \quad (5.10)$$

gdzie skorzystamy z tego, że $P(s_{i-1}|s_i, s_{i+1}) \approx P(s_{i-1}|s_i)$ oraz $P(s_{i-1}|s_i) = \frac{P(s_{i-1}, s_i)}{P(s_i)}$.

Po podstawieniu przybliżenia 5.10 do wzoru 5.8 i 5.9 otrzymujemy wzory na dynamikę prawdopodobieństw:

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i)}{dt} &= \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \sum_{s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i)P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \\ &\quad - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})}{P(s'_i)}] \end{aligned} \quad (5.11)$$

oraz

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i, s_{i+1})}{dt} &= \sum_{s_{i-1}} \sum_{s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i)P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \\ &\quad - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})}{P(s'_i)}] \\ &\quad + \sum_{s_{i+2}} \sum_{s'_{i+1}} [\omega_{s_{i+1}, s'_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) \frac{P(s_i, s'_{i+1})P(s'_{i+1}, s_{i+2})}{P(s'_{i+1})} \\ &\quad - \omega_{s'_{i+1}, s_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) \frac{P(s_i, s_{i+1})P(s_{i+1}, s_{i+2})}{P(s'_{i+1})}] \end{aligned} \quad (5.12)$$

Równania (5.11) i (5.12) stanowią zamknięty układ równań opisujących stochastyczną dynamikę wzajemnie oddziaływujących kolców dendrytycznych. W porównaniu z wyjściową dynamiką (5.4), gdzie liczba równań była 4^N , teraz otrzymujemy jedynie 20N-16 równań, które można przeanalizować numerycznie.

5.4. Ślad pamięci i długość pamięci

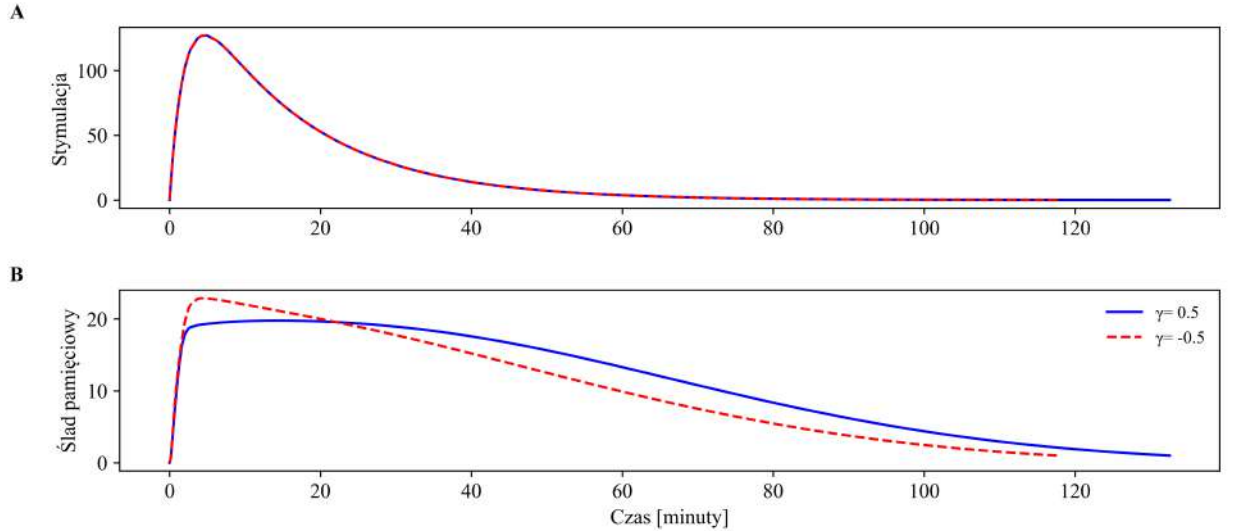
Ślad pamięciowy MT jest definiowany jako stosunek średniego znormalizowanego sygnału (znormalizowany sygnał jest to odchylenie od stanu ustalonego) do szumu [80, 82, 83] i wyraża się następującym wzorem:

$$MT = \frac{(\langle S \rangle - \langle S_{ss} \rangle)}{\sqrt{\langle S^2 \rangle - \langle S \rangle^2}} \quad (5.13)$$

Natomiast czas pamięci T_M definiuje się jako czas t po stymulacji, dla którego ślad pamięciowy MT znajduje się w fazie opadającej i przyjmuje wartość 1. We wzorze 5.13 $\langle S \rangle$ wyraża się wzorem $\langle S \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \langle s_i \rangle$ i jest sygnałem związanym z aktywacją kolca dendrytycznego. Natomiast $\langle S_{ss} \rangle$ jest sygnałem w stanie ustalonym i wyraża się takim wzorem $\langle S_{ss} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \langle s_i \rangle_{ss}$, gdzie $\langle s_i \rangle_{ss} = \sum_{s_i} s_i P_{ss}(s_i)$, a $P_{ss}(s_i)$ jest rozkładem prawdopodobieństwa dla stanu ustalonego.

Mianownik ze wzoru 5.13 wyraża się następującym wzorem $\langle S^2 \rangle - \langle S \rangle^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N (\langle s_i^2 \rangle - \langle s_i \rangle^2) + \frac{1}{N^2} \sum_{i \neq j} \sum_{j=1}^N (\langle s_i s_j \rangle - \langle s_i \rangle \langle s_j \rangle)$.

W powyższym wzorze $\langle s_i s_j \rangle$ wyraża się następującym wzorem $\langle s_i s_j \rangle = \sum_{s_i} \sum_{s_j} s_i s_j P(s_i, s_j)$. Suma $\frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N (\langle s_i^2 \rangle - \langle s_i \rangle^2)$ jest sumą wariancji pojedynczych (indywidualnych) kolcy dendrytycznych, natomiast $\frac{1}{N^2} \sum_{i \neq j} \sum_{j=1}^N (\langle s_i s_j \rangle - \langle s_i \rangle \langle s_j \rangle)$ jest sumą korelacji krzyżowych kolcy dendrytycznych. Rysunek 5.1 pokazuje jak przebiega krzywa MT w zależności od wartości stymulacji i wartości parametru γ .



Rysunek 5.1: A – czasowy przebieg funkcji stymulacji $f(t)$, B – przebieg czasowy śladu pamięciowego MT dla różnych wartości γ . Rysunek pochodzi z pracy [55].

Na rysunku 5.1 ślad pamięci zanika znacznie wolniej niż funkcja stymulacji $f(t)$. Dla wartości $\gamma > 0$ ogon zanika znacznie wolniej (co oznacza pozytywną współpracę pomiędzy rozmiarami sąsiednich kolców) niż w przypadku $\gamma < 0$ (co oznacza negatywną współpracę pomiędzy rozmiarami sąsiednich kolców).

5.5. Koszt energetyczny

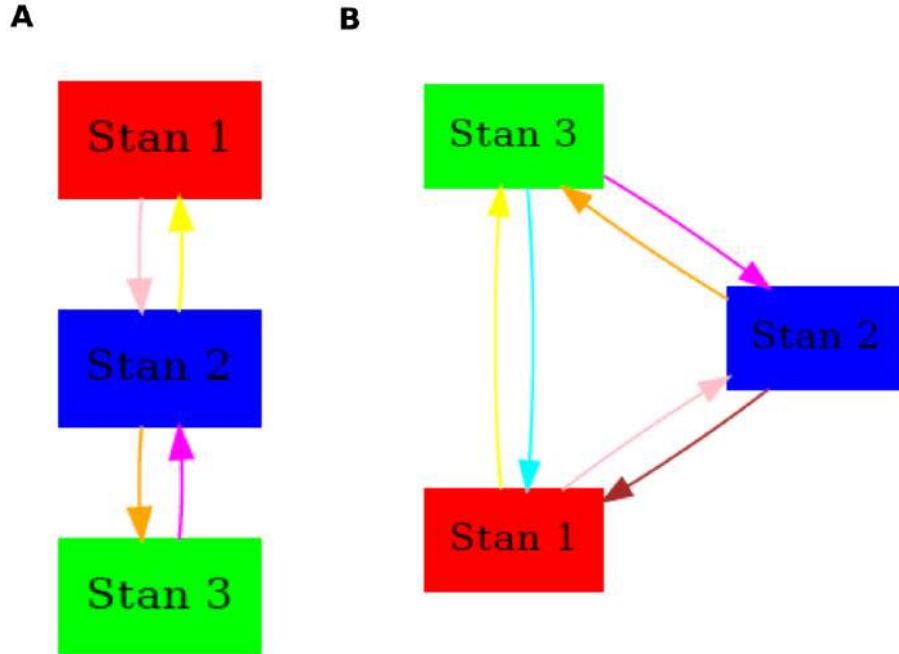
Kolce, zmieniając swój kształt (inaczej: zmieniając swój stan) potrzebują energii. Wydatek energetyczny związany z plastycznością synaptyczną jest właśnie związany z przejściami między różnymi stanami kolców dendrytycznych. Można założyć, że związany z plastycznością procesów zachodzących w kolcach dendrytycznych wskaźnik energii na jednostkę czasu jest proporcjonalny do produkcji entropii związanej z przejściami stochastycznymi między stanami [80]. Dla układu z wieloma stanami, w których prawdopodobieństwo przebywania w stanie n to p_n , a intensywność przejścia („transition rate”) między stanami n i k to w_{kn} , otrzymano następującą formułę na szybkość produkcji entropii $\dot{S}$ [84]:

$$\dot{S}_{pr} = \frac{1}{2} \sum_{nk} (w_{nk}p_k - w_{kn}p_n) \ln \frac{w_{nk}p_k}{w_{kn}p_n}. \quad (5.14)$$

$\dot{S}_{pr}$ jest wielkością zawsze nieujemną, proporcjonalną do energii rozproszonej (utraconej) w wyniku funkcjonowania układu.

W szczególnym przypadku układu z trzema stanami, w których możliwe są przejścia między wszystkimi trzema stanami, mamy [85, 84]:

$$\begin{aligned} \dot{S}_{pr} = & (w_{12}p_2 - w_{21}p_1) \ln \frac{w_{12}p_2}{w_{21}p_1} \\ & + (w_{23}p_3 - w_{32}p_2) \ln \frac{w_{23}p_3}{w_{32}p_2} \\ & + (w_{13}p_3 - w_{31}p_1) \ln \frac{w_{13}p_3}{w_{31}p_1} \end{aligned} \quad (5.15)$$



Rysunek 5.2: A – trzy stany w postaci tzw. drabiny, B – trzy stany w postaci samo napędzającego się okręgu.

W przypadku równowagi szczegółowej, czyli „detailed balance” (równowaga termodynamiczna), mamy $\dot{S}_{pr} = 0$, a w przypadku złamanej równowagi szczegółowej pojawia się niezerowa produkcja entropii $\dot{S} > 0$. Jest to przypadek termodynamiki nierównowagowej, w której operuje wiele układów biologicznych, w tym synapsy i neurony [77, 78, 80]. Na rysunku 5.2 przedstawiono dwie sytuacje: podpunkt A, w przypadku „detailed balance” i $\dot{S}_{pr} = 0$ ($w_{12}p_1 = w_{21}p_2$ oraz $w_{32}p_3 = w_{23}p_2$) oraz podpunkt B ze złamaną równowagą szczegółową i $\dot{S}_{pr} > 0$ [85].

W naszym przypadku dla N kolców dendrytycznych koszt wytwarzania entropii całego układu $EPR(s_1, \dots, s_N)$ można opisać ogólnym wzorem na wytwarzanie entropii:

$$EPR(s_1, \dots, s_N) = \sum_{i=1}^N EPR_i \quad (5.16)$$

gdzie EPR_i to koszt entropii danego kolca s_i .

Wzór na i -ty kolce dendrytyczny, który nie jest kolcem granicznym (tzn. $i = 2, \dots, N-1$), będzie następujący:

$$\begin{aligned} EPR_i = \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_i, \dots, s_N} \sum_{s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N) \\ - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N)] \\ \times \ln \frac{\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N)}{\omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N)} \end{aligned} \quad (5.17)$$

We wzorach ϵ oznacza skalę energetyczną plastyczności kolców dendrytycznych. Dokładniej jest to skala energetyczna dla różnych procesów biofizycznych, które zachodzą wewnątrz typowego kolca dendrytycznego i są związane z plastycznością molekularną $\epsilon \approx 4,6 \times 10^5$ kT, gdzie k to stała Boltzmanna, a T to bezwzględna temperatura mózgu. Ponieważ w tym modelu przyjmujemy przybliżenie par, to w związku z tym wzory też ulegną lekkiej modyfikacji i będą ostatecznie wyglądać tak:

$$\begin{aligned} EPR_i = \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_{i-1}, \dots, s_{i+1}} \sum_{s_i, s'_i} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \\ - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)}] \\ \times \ln \frac{\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1}) P(s_i)}{\omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1}) P(s'_i)} \end{aligned} \quad (5.18)$$

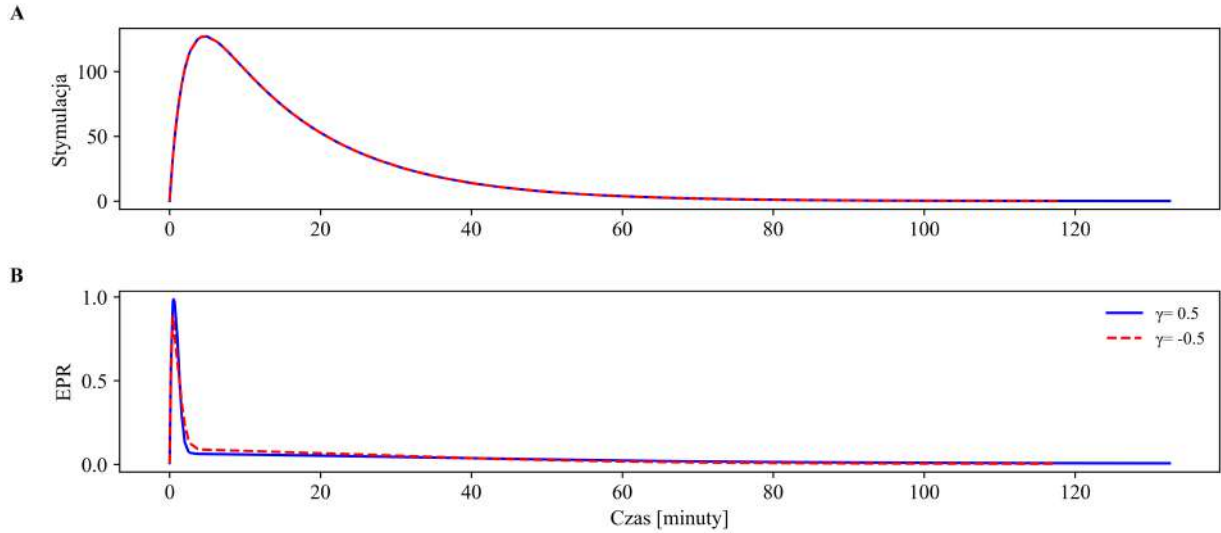
Dla kolców granicznych (tzn. $i = 1$ oraz $i = N$) wzory na energię zostały wyprowadzone w pracy [55].

Całkowita energia, wykorzystana przez wszystkie N kolców dendrytycznych na potrzeby indukcji LTP i jej utrzymania aż do powrotu do stanu pierwotnego (energia potrzebna podczas stymulacji synaptycznej i po stymulacji), to energia potrzebna do utrzymania śladu pamięciowego powyżej pewnego progu. Wzór na taką energię jest następujący:

$$E \sim \int_0^{\overline{T_M}} dt EPR(t) \quad (5.19)$$

gdzie $\overline{T_M} = T_M + \tau_1 + \tau_2$. Energię wykorzystywaną wyłącznie do indukcji i utrzymania procesu LTP oznaczono jako E_{ltp} i wyrażono następującym wzorem: $E_{ltp} = E - EPR_0 * \overline{T_M}$,

gdzie EPR_0 jest podstawową szybkością produkcji entropii wszystkich kolców (bez stymulacji). Rysunek 5.3 pokazuje, jak przebiega krzywa EPR w zależności od wartości funkcji stymulacji $f(t)$.



Rysunek 5.3: A – czasowy przebieg stymulacji $f(t)$, B – czasowy przebieg EPR dla różnych γ . Rysunek pochodzi z pracy [55].

Rysunek 5.3 uwidacznia, że energia na jednostkę czasu (EPR), analogicznie jak funkcja $f(t)$, szybko wzrasta, natomiast ogon EPR bardzo szybko wraca do poziomu sprzed pobudzenia (ogon EPR wraca szybciej niż ogon funkcji $f(t)$). Obydwa ogony EPR (dla parametru γ) tak samo szybko wracają, ale zatrzymują się na innych poziomach – tzn. dla $\gamma > 0$ ogon zatrzymuje się na poziomie około 0.05, a dla $\gamma < 0$ ogon zatrzymuje się na poziomie około 0.09.

5.6. „Zysk“ kodowanej informacji (information gain)

Dywergencja Kullbacka-Leiblera (KL) jest miarą opisującą rozbieżność pomiędzy dwoma rozkładami prawdopodobieństwa. Im większa ta rozbieżność tym większa KL. KL określa się także jako względną entropię, i stosuje często w statystyce i teorii informacji. Ponieważ KL jest względną entropią między dwoma różnymi rozkładami, więc może nam służyć jako miara zysku (zmiany) informacji przy przechodzeniu z jednego rozkładu na drugi.

Zysk informacji I , dla wszystkich N kolców dendrytycznych, zaraz po zakończeniu LTP w czasie $\overline{T_M}$ (czyli kiedy ślad pamięciowy dochodzi do poziomu szumu $MT = 1$), definiujemy jako dywergencję Kullbacka-Leiblera pomiędzy końcowym rozkładem prawdopodobieństwa w czasie $\overline{T_M}$, a wyjściowym rozkładem początkowym w stanie ustalonym przed stymulacją LTP. Ma on następującą postać [55]:

$$I = KL(P(s_1, \dots, s_N; t = \overline{T_M}) || P(s_1, \dots, s_N)_{ss})$$

$$= \sum_{s_1, \dots, s_N} P(s_1, \dots, s_N; t = \overline{T_M}) \ln \frac{P(s_1, \dots, s_N; t = \overline{T_M})}{P(s_1, \dots, s_N)_{ss}} \quad (5.20)$$

Dla przybliżenia par w tym modelu wzór na kodowaną informację będzie następujący [55]:

$$I = \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{s_i} \sum_{s_{i+1}} P(s_i, s_{i+1}) \ln \frac{P(s_i, s_{i+1}) P_{ss}(s_{i+1})}{P_{ss}(s_i, s_{i+1}) P(s_{i+1})} +$$

$$\sum_{s_{N-1}} \sum_{s_N} P(s_{N-1}, s_N) \ln \frac{P(s_{N-1}, s_N)}{P_{ss}(s_{N-1}, s_N)} \quad (5.21)$$

Szybkość pozyskiwania informacji (oznaczona poniżej jako KLR) jest równoważna szybkości dywergencji Kullbacka-Leiblera w dowolnym czasie t (dla dowolnego punktu czasowego t). Ważna jest ilość przyrostu informacji, ponieważ chciano tą wielkość porównać bezpośrednio z tempem produkcji entropii, który ma podobne znaczenie informacyjno-teoretyczne. Łączność KLR z dywergencją KL jest następująca:

$$KLR = \frac{dKL(t)}{dt} \quad (5.22)$$

co daje nam wzór:

$$KLR = \sum_{s_1, \dots, s_N} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} \ln \frac{P(s_1, \dots, s_N)}{P_{ss}(s_1, \dots, s_N)} \quad (5.23)$$

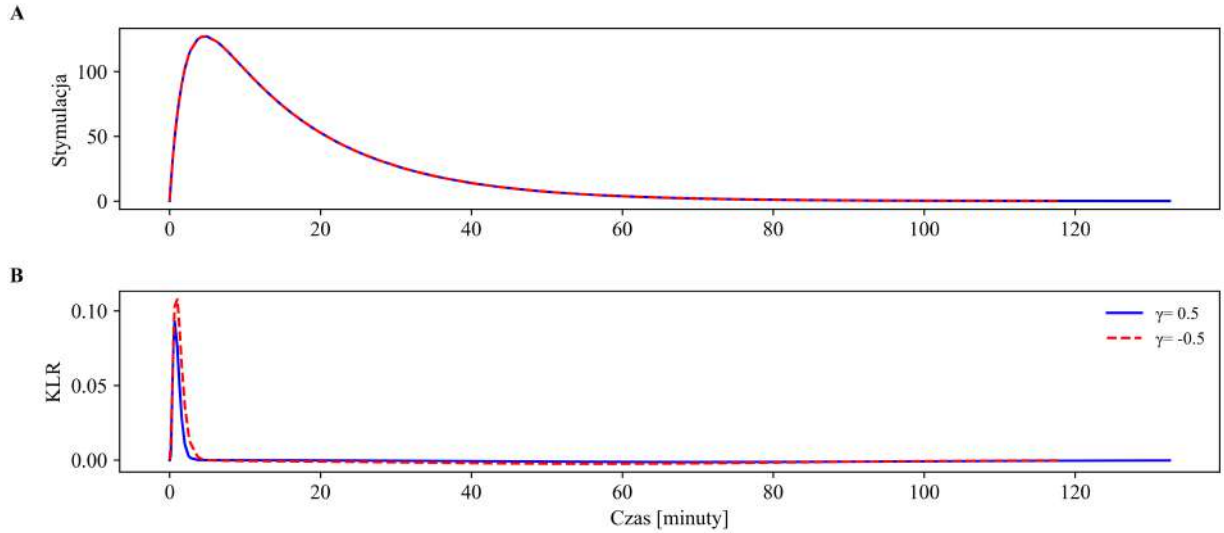
Po zastosowaniu przybliżenia par na wzorze otrzymano wzór na dywergencję Kullbacka-Leiblera dla danego kolca dendrytycznego:

$$\begin{aligned}
KLR = & \sum_{s_1, s'_1} \sum_{s_2} [\omega_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2) \\
& - \omega_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2)] \ln \frac{P(s_1, s_2)}{P_{ss}(s_1, s_2)} \\
& + \sum_{s_N, s'_N} \sum_{s_{N-1}} [\omega_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) P(s'_{N-1}, s_N) \\
& - \omega_{s'_N, s_N}(s_{N-1}) P(s_{N-1}, s_N)] \ln \frac{P(s_{N-1}, s_N)}{P_{ss}(s_{N-1}, s_N)} \\
& + \sum_{s_i=2}^{N-1} \sum_{s_i, s'_i} \sum_{s_{i-1}, s_{i+1}} [\omega_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \\
& - \omega_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)}] \\
& \times \ln \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1}) P_{ss}(s_i)}{P_{ss}(s_{i-1}, s_i) P_{ss}(s_i, s_{i+1}) P(s_i)}
\end{aligned} \tag{5.24}$$

Co ważne, relacja pomiędzy I, a KLR jest taka, że informacja I jest całką czasową z KLR:

$$I = \int_0^{\overline{T_M}} dt KLR(t). \tag{5.25}$$

Na rysunku 5.4 pokazano przebieg krzywej KLR w zależności od wartości stymulacji $f(t)$ i wartości parametru γ .



Rysunek 5.4: A – przebieg czasowy $f(t)$, B – przebieg czasowy KLR dla różnych γ . Rysunek pochodzi z pracy [55].

Rysunek 5.4 uwidacznia, że KLR analogicznie jak funkcja $f(t)$, szybko wzrasta, natomiast ogon KLR bardzo szybko wraca do poziomu sprzed pobudzenia (ogon wraca szybciej niż ogon funkcji $f(t)$). Szybciej wraca ogon KLR dla parametru $\gamma > 0$, przy czym ta różnica jest nieznaczna.

Rozdział 6

Dyskusja z podsumowaniem

Moja rozprawa doktorska miała odpowiedzieć na pytania dotyczące struktury i dynamiki kolców dendrytycznych podczas plastyczności synaps w kontekście uczenia i tworzenia pamięci w układzie nerwowym. Uzyskane przeze mnie wyniki podzieliłam na trzy główne części. Dyskusję podzielę na cztery części. Trzy będą odnosić się do uzyskanych przez ze mnie wyników, a czwarta – do podsumowania całości.

6.1. Dyskusja wyników części I

Analiza kolców dendrytycznych jest niezwykle istotna dla zrozumienia tego, co dzieje się w ludzkim mózgu, zarówno na poziomie molekularnym, genetycznym jak i na poziomie całych sieci neuronowych. Jedną z dróg prowadzących do wyjaśnienia działania kolców dendrytycznych w mózgu jest ich klasyfikacja na klasy taksonomiczne oraz zbadanie, których klas jest najwięcej, w jakich strukturach mózgu jakie klasy występują oraz jak te klasy zmieniają się w czasie.

Badania obrazowe prowadzone na żywej komórce, *in vivo* albo na preparatach z mózgu wyraźnie pokazują, że kolce są bardzo dynamiczne – widać, jak ich kształty zmieniają się oraz że powstają nowe kolce, a niektóre ulegają wchłonięciu przez neuron. Te obserwacje wspierają pogląd, że kategoryzacja odzwierciedla tylko cechy przejściowe kształtu kolca [18, 22, 25, 29]. Z drugiej strony, długoterminowe obrazowanie dwufotonowe poszczególnych kolców przedstawiło dowody na utrzymującą się morfologię dużych kolców o kształcie grzybkowatym przez miesiące *in vivo*. Sugeruje to obecność odrębnego podtypu kolca o określonej morfologii *in vivo*, z niewielką transformacją między kategoriami morfologicznymi. Prawdopodobnie oba poglądy są poprawne w określonych kontekstach i kategoryzacji morfologicznej, czyli duże kolce są bardziej stabilne niż małe [17, 29]. Najlepiej byłoby, gdyby te hipotezy udało się rozstrzygnąć, korzystając z funkcji poklatkowej obrazów kolców *in vivo* i oszacowania szybkości przejść między różnymi podtypami kolców. Jednak eksperymenty z obrazowaniem poklatkowym *in vivo* są wymagające technicznie i wysokoczęstotliwościowe obrazowanie pojedynczych kolców przez dłuższy czas *in vivo* nie zostało jeszcze osiągnięte. Dlatego gromadzone dane dotyczące zmian kolców są ograniczone do niskoczęstotliwościowego (kilka ramek obrazowania), długoterminowego obrazowania *in vivo* trwającego tygodnie lub miesiące lub obrazowanie krótkoterminowe z wysoką częstotliwością *in vitro* (obrazowanie co kilka minut przez kilka dni) [29].

Badania obrazowe pokazujące zmiany kształtów kolców dendrytycznych w wyniku procesów LTP lub LTD obserwujemy na poziomie neuronu. Natomiast na wyższym poziomie obserwujemy zmiany zachodzące w danej strukturze mózgu [86, 87]. Stąd wyciągnięcie wnio-

sków na poziomie zmian obserwowalnych dla kolców jest istotne, aby zrozumieć globalne mechanizmy działania mózgu oraz jakie zmiany zachodzą podczas danych chorób.

Klasyfikacja niezaprzeczalnie wnosi pewną informację do badań. Ważne jednak jest dobre zaklasyfikowanie kolca do danej klasy taksonomicznej w danym punkcie czasowym. Tu pojawia się problem, gdyż większość programów do klasyfikacji używa trzech parametrów (długość, szerokość szyi i szerokość główki), na podstawie których określa się klasę przynależności kolca. Jednakże nie wszystkie programy do analizy muszą klasyfikować kolce – mogą zwracać opisujące je parametry. Wobec tego chciałam sprawdzić i odpowiedzieć na pytania: 1) czy tylko te trzy parametry są potrzebne do określenia klasy kolca; 2) czy jestem w stanie wyodrębnić podklasy klas taksonomicznych (np. kolce dendrytyczne w klasie paluszkowate można podzielić na trzy grupy – np. długie, średnie i małe w zależności od parametrów opisujących te kolce). Moim celem było sprawdzenie, czy dany kolec będzie zaklasyfikowany do danej klasy taksonomicznej po zastosowaniu różnych programów do ich klasyfikacji.

Na początku sklasyfikowano kolce programami do klasyfikacji (2dSpAn, 3dSpAn, SpineTools czy Neurolucida 360). Zauważono, że nie zawsze mamy do czynienia z klasą paluszkowate i cienkie, tylko klasyfikowane są jako klasa długie. Jednak nawet po przydzieleniu klasy cienkie i paluszkowate z klasyfikacji 2dSpAn do klasy długie i porównaniu dwóch klasyfikatorów (wyniki na rysunku 4.4) widać, że o ile klasa przysadziste różni się w niedużym procencie, tak w przypadku klasy grzybkowatych i długich różnice są diametralne. Właśnie to jest jeden z problemów w neuronauce – same metody matematyczne, które pomagają nam wyliczyć parametry kolców, nie mają wpływu na klasyfikacje. Problemem natomiast może być w tych programach ustalony z góry próg (ang. threshold). Przykładowo praca [41] zawiera ustaloną regułę, że gdy długość szyi kolca dendrytycznego jest równa 0, to ten kolec będzie zaklasyfikowany do klasy przysadziste. Natomiast jeżeli długość szyi kolca jest większa od 0, a stosunek odległości pomiędzy dwoma najdalszymi punktami a długością kolca jest większy od γ , to kolec powinien należeć do klasy paluszkowate. Jeżeli długość szyi kolca jest większa od 0, a stosunek pomiędzy odległością głowy kolca do jego podstawy a długością kolca jest mniejszy od δ i kolec ten nie jest zaklasyfikowany jako klasa paluszkowate, to będzie on w klasie grzybkowate. W końcu, jeżeli kolec do żadnej z powyższych trzech klas nie należy, to jest klasyfikowany do klasy spine-head protrusion. Właśnie te parametry δ i γ mogą stwarzać problemy, gdyż z góry ustalony próg nie zawsze na każdych danych będzie odpowiedni (będzie źle klasyfikował kolce). Gdyby progi takie można było ustawiać, ułatwiłoby to klasyfikację na tyle, aby te różnice były niewielkie, choć i to też mogłoby być źródłem pewnego błędu, bo niewłaściwy próg może generować błędne klasy kolców.

Po zaklasyfikowaniu kolców dendrytycznych do danej klasy taksonomicznej i uzyskaniu parametrów opisujących te kolce, wykorzystałam różne metody do analizy tego typu danych (tzw. big data). Okazało się, że metoda PCA – choć dobra do redukcji wymiarowości zbioru danych poprzez znalezienie nowego zestawu zmiennych (mniejszego niż oryginalny zestaw zmiennych, ale zachowującego większość informacji) – w moim przypadku nie pomogła.

Metoda klastrowania rozmytego pozwoliła mi ustalić, na ile grup mogę podzielić zbiór danych, przy czym metoda ta okazała się bardziej efektywna dla danych 2D. Aby mieć pewność, że dana liczba grup jest na pewno właściwa dla danych, warto puścić w pętli kilkanaście razy wyliczenie współczynnika – „fuzzy partition coefficient” i uśrednić te wartości (w pracy [49] tabela 7 przedstawia uśrednione wartości z pętli, gdzie współczynnik ten wyliczono 25 razy). Również w pracy [49] oraz na rysunku 4.12 podpunkt A jest to rysunek po jednokrotnym wyliczeniu tego współczynnika. Jednokrotne wyliczenie doprowadziłoby mnie do wyniku, że dane można podzielić na 10, 11, 13 i 16 grup, podczas gdy po uśrednieniu po 25 razach okazało się, że tylko dla 11 grup współczynnik ten wynosi 1, a dla innych jest mniejszy od 1 (1 oznacza najlepsze dopasowanie).

Ponadto wyliczyłam prawdopodobieństwo przejścia kolca ze stanu i do stanu j , tzn. jakie istnieje prawdopodobieństwo, że kolec, który jest w punkcie czasowym t i zaklasyfikowany w danej klasie taksonomicznej po upływie pewnego czasu Δt , będzie zaklasyfikowany w innej klasie taksonomicznej lub w tej samej klasie. Do tego zadania wykorzystałam ukryte łańcuchy Markowa z modelem autoregresyjnym oraz bez tego modelu. W pracy [49] wykorzystałam łańcuchy Markowa bez modelu autoregresyjnego i uzyskałam prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami. Uzyskane wyniki okazały się o tyle ciekawe, że były zbliżone do wyników uzyskanych metodą prostego wyliczania macierzy przejść. Metoda HMM efektywniej działa na większym zbiorze danych (zbiór kółców pochodzących z kilku neuronów) – wynika to z niepewności obliczeniowych.

W pracy [50] skupiłam się bardziej na łańcuchach Markowa z modelem autoregresyjnym i tzw. „sensitive analysis”. Oznacza to, że szukałam najlepszych parametrów wejściowych dla moich danych. Po ich znalezieniu wyliczyłam logarytm prawdopodobieństwa (likelihood) dla danych z klasyfikatorów. Tym sposobem uzyskałam informacje, które klasyfikatory są lepsze, a które gorsze (biorąc pod uwagę, że dla danego kolca możemy mieć przypisane różne klasy w zależności od użytego programu do klasyfikacji – wyniki przedstawiono na rysunku 4.6 oraz w pracy [50]).

6.2. Dyskusja wyników części II

W pracy [53] uzyskano kilka ciekawych wyników. Pierwszym ważnym wynikiem było sprawdzenie, który z trzech rozkładów jest najlepszy do fitowania parametrów opisujących wielkość kółców dendrytycznych. Okazało się, że wszystkie trzy rozkłady dobrze opisują te parametry, przy czym najlepiej wypada rozkład gamma (tabele 1 i 2 w pracy [53] w sekcji *supplementary materials*). Warto jednak zaznaczyć, że liczba binów (na ile przedziałów będzie podzielony zbiór danych do histogramu) miała wpływ na jakość dopasowania rozkładów do danych. Po wyliczeniu entropii dla wszystkich trzech rozkładów otrzymano wynik potwierdzający, że ciągłe entropie są bliskie, szczególnie dla rozkładu gamma i lognormal, entropiom empirycznym obliczonym z histogramów. Wynik ten jest o tyle istotny że można było oszacować dokładnie entropię kółców dla różnych gatunków ssaków i obszarów mózgu w oparciu o tylko dwa empiryczne parametry kółców: ich średnią wielkość i odchylenie standardowe.

Najważniejszym wynikiem tej pracy było określenie, ile informacji może być magazynowanej w rozkładzie rozmiarów kółców i czy jest ona optymalizowana. Okazało się, że informacja jest zmaksymalizowana w parametrach takich jak objętość i pole kolca dendrytycznego (wynik na poziomie 90–100%), w obszarze korowym oraz hipokampie (w tabeli 2 oraz 3, a także na rysunkach 4 i 5 w pracy [53] przedstawiono tę zależność). Wynik ten sugeruje, że kolce dostosowują jednocześnie średnie i odchylenia standardowe swoich rozmiarów, aby zmaksymalizować zawartość informacyjną w swojej strukturze. Innymi słowy, chodzi o to, że kolce osiągają maksymalizację dla dowolnego rozmiaru kolca dendrytycznego poprzez dostosowanie tylko jednego parametru – stosunku odchylenia standardowego do średniej wartości – dla takich parametrów, jak objętość lub powierzchnia kolca.

Prawie zmaksymalizowana entropia dla parametrów objętość lub powierzchnia kolca dendrytycznego, niezależnie od badanego gatunku (tj. wielkości mózgu), regionu mózgu (z wyjątkiem mózdzku), wieku czy stanu, może sugerować jej możliwą uniwersalność (przynajmniej w korze mózgowej i hipokampie). Ciekawy jest przypadek mózdzku, w którym jego wydajność informacyjna wynosi zaledwie 35–45%, gdzie kolce dendrytyczne są jednorodnych rozmiarów (choć rozmiary PSD nie są jednorodne). Ta jednorodność może odgrywać funkcjonalną rolę inną niż przechowywanie informacji.

Ważnym wynikiem jest pokazanie, że maksymalizacja entropii objętości i pola powierzchni kolców dendrytycznych nie jest wrażliwa na niepewności związane z rozdzielczością rozmiarów kolców Δx oraz wariancjami ich rozmiarów. Wskazuje to na niewielkie odchylenia założeń dotyczących rozkładu Poissona dla liczby aktywnych kolców, które tworzą strukturę kolca. Sugeruje to, że różnorodność technik i metod empirycznych do wyznaczenia rozmiarów kolców nie jest krytyczna dla naszego głównego wyniku. Ponownie najważniejszy jest stosunek odchylenia standardowego do średniej wartości objętości lub powierzchni kolca dendrytycznego.

Z kolei ilość informacji zakodowanej w parametrach takich jak długość czy średnica główki kolca dendrytycznego nie jest zmaksymalizowana (można ten wynik zobaczyć w tabelach 4 i 5 i porównać do tabel 2 i 3 z pracy [53] oraz na rysunkach 6 i 7). Jest to o tyle ciekawe, że długość oraz średnica główki kolca dendrytycznego są wykorzystywane do klasyfikacji kolców dendrytycznych. Wynik ten pokazuje, że zmienne te nie utrzymują optymalnej informacji synaptycznej.

Następnym ważnym wynikiem było pokazanie, że różne populacje kolców mogą przechowywać od 1.9 do 3.4 bitów informacji na jeden koliec pod względem objętości i powierzchni, co by znaczyło, że przeciętny koliec może posiadać od 4 do 10 rozróżnialnych geometrycznie stanów wewnętrznych. Wynik nasz wskazuje na to, że kora mózgowa ssaków może pomieścić około $1 - 1,5 \cdot 10^{12}$ bitów/ cm^3 pamięci w objętościach i polu powierzchni, zakładając, że korowa gęstość synaptyczna wynosi około $5 \cdot 10^{11} cm^{-3}$ [53, 54].

Kolejnym interesującym zjawiskiem jest zauważenie, że wydajność entropii η (stosunek entropii empirycznej do maksymalnej teoretycznej) jest stabilna nawet w przypadkach, gdy zmieniają się warunki (np. stres vs. bez stresu). Ponownie sugeruje to, że kolce dendrytyczne mogą jednocześnie dostosowywać swoje średnie rozmiary i odchylenia, aby utrzymać prawie maksymalną zawartość informacji. Trzeba jednak pamiętać, że istnieją wyjątki od tej stabilności, np. indukcja LTP ogólnie powoduje powiększenie kolców dendrytycznych, ale niekoniecznie spowoduje to, że zwiększy się entropia tych kolców i jej wydajność [53]. Innymi słowy, stabilność efektywności informacji może sugerować, że niektóre mechanizmy kompensują działania w synapsach, które przeciwdziałają lokalnej degradacji pamięci.

Kolejnym istotnym wynikiem jest związek przechowywanej informacji z energią metaboliczną. Wyliczono, że maksymalna entropia kolców dendrytycznych zależy tylko (słabo) logarytmicznie od średniej wartości rozmiarów kolców, natomiast zużycie energii jest do niej proporcjonalne. Wynika to z faktu, że średnia wielkość kolców dendrytycznych skaluje się liniowo wraz z liczbą receptorów AMPA, które znajdują się na błonie kolców dendrytycznych, ponieważ zużycie energii przez kolce dendrytyczne związane jest głównie z transmisją synaptyczną proporcjonalną do liczby receptorów [88] i plastycznością [89]. W związku z tym, wydaje się że kolce powinny preferować małe rozmiary energooszczędne do przechowywania informacji. Ogólnie wynik ten pokazuje, że maksymalizacja zawartości informacyjnej, przydanym rozmiarze kolców (danej energii) jest przykładem efektywności energetycznej długotrwałej informacji na poziomie synaptycznym.

Ostatnim ciekawym wynikiem, potwierdzającym wynik wcześniejszy, jest to, że na poziomie pojedynczego kolca dendrytycznego pamięć jest prawdopodobnie przechowywana w strukturze PSD. Zawarte w pracy [90] dane pokazują, że średnia wartość objętości kolca dendrytycznego jest proporcjonalna do średniej wartości średnicy PSD, co sugeruje, że objętość kolca dendrytycznego jest dodatnio skorelowana ze zmienną „pamięci”, która jest związaną z rozmiarem PSD, w związku z czym entropie obu tych zmiennych powinny być proporcjonalne. Może to oznaczać, że entropia kolca dendrytycznego dla parametru objętość lub pole powierzchni może służyć jako wskaźnik zastępczy „pojemności pamięci”, a jej maksymalizacja powinna odzwierciedlać się w pobliżu optymalności pamięci synaptycznej.

6.3. Dyskusja wyników części III

W rozdziale 6.1 pisałam, że wyniki uzyskane z analizy kolców dendrytycznych mogą posłużyć do budowy modeli matematycznych. Wykorzystano wyniki ukrytych łańcuchów Markowa z modelem autoregresyjnym (dokładniej prawdopodobieństwa, że dany kolec będzie w danym konkretnym stanie, czyli klasie taksonomicznej). Chociaż istnieje kilka modeli dotyczących kolców dendrytycznych (np. modele plastyczności i metaplastyczności w kolcach w pracach [82, 83, 91], czy też modele z łańcuchami Markowa [5]), to prace te nie biorą pod uwagę kilku aspektów, takich jak koszt energetyczny zapamiętania informacji, koszt energetyczny uczenia się, ile informacji jest zapisywanych w pojedynczym kolcu, a także fakt, że dany przepływ informacji/energii jest dwukierunkowy, a nie jednokierunkowy.

W modelu tym wzięto te aspekty pod uwagę, aby uzyskane wyniki były bliższe rzeczywistości. Model ten miał odpowiedzieć na następujące pytania: jaki jest koszt energetyczny związany ze stochastycznym przejściem pomiędzy różnymi stanami synaptycznymi oraz jaki jest koszt strukturalny (koszt ten powiązany jest z biochemicznym kosztem budowy synapsy i proporcjonalny do średniej wielkości kolca dendrytycznego). Jest to o tyle istotne, że w literaturze dotyczącej kosztów energetycznych niektórzy badacze wiążą koszt strukturalny związany z rozmiarem lub wagą kolców dendrytycznych z „kosztem energii plastyczności”, poprzez założenie, że większa waga synaptyczna prowadzi do wyższych kosztów energetycznych plastyczności [92]. Twierdzenie takie niekoniecznie musi być słuszne. Należy tutaj dokonać rozróżnienia między tymi dwoma kosztami energii. Większe kolce dendrytyczne niekoniecznie potrzebują większych ilości energii, związanej z plastycznością, w przeciwieństwie do mniejszych kolców dendrytycznych. W dużych kolcach przejścia między stanami mogą być generowane znacznie wolniej [17], co powinno obniżać moc rozpraszanej energii (produkcja entropii w wyniku przejść).

W modelu rozważano także „koszt strukturalny”, proporcjonalny do średniej wielkości kolców dendrytycznych i powiązany z biochemicznym kosztem budowy kolca. Koszt strukturalny jest również proporcjonalny do szybkości rozproszonej energii elektrycznej, ale podczas transmisji synaptycznej [88], gdyż wielkość kolców dendrytycznych jest proporcjonalna do przewodnictwa elektrycznego (czyli do wagi synaptycznej) [17]. W standardowych warunkach korowych (dla niskiej częstotliwości wyzwalania potencjału czynnościowego ≈ 1 Hz) koszt energii transmisji synaptycznej jest znacznie większy niż koszt energii związany z procesami plastyczności zachodzącymi wewnątrz kolca dendrytycznego [80]. Te dwa koszty mogą być porównywalne w sytuacji dla bardzo dużych szybkości wypalania potencjału czynnościowego, które wynoszą około ≈ 100 Hz [89].

Pierwszym ważnym uzyskanym wynikiem jest obserwacja, że podczas uczenia się kolce dendrytyczne potrzebują znacznie więcej energii niż podczas fazy zapamiętywania (wyraźnie widać to na rysunku 4 w pracy [55]). Wynika z tego, że przechowywanie informacji jest stosunkowo tanie w porównaniu do jej zdobywania. Wynik ten na poziomie działania wielu kolców dendrytycznych jest jakościowo zbliżony do wyniku z [80] (molekularne przejścia fosforylacji białek) na poziomie pojedynczego kolca.

Zarówno czas trwania pamięci, jak i jej efektywność energetyczna mogą istotnie wzrosnąć podczas dodatkowej współpracy kolców dendrytycznych γ . Natomiast dla zysku informacji mamy odwrotną sytuację: wraz ze wzrostem γ , wartość informacji maleje. Wynik ten sugeruje, że pozytywne wartości korelacji aktywności między sąsiednimi kolcami mogą być korzystne dla czasu przechowywania pamięci (dobrze widać to na rysunku 7 w pracy [55]). Wniosek ten potwierdza tzw. hipotezę skupień synaptycznych (ang. synaptic clustering hypothesis), którą zaproponowano jako mechanizm wytwarzania pamięci synaptycznej [93]. Mechanizm hipotezy skupień synaptycznych polega na wzmocnionej syntezie zestawu różnorodnych białek w

sąsiednich kolcach oraz powstanie tzw. „potentiation tags” lub „depression tags”. Ważne jest, że te znaczniki powstają tylko w tych synapsach, które zostały pobudzone; w niepobudzonych synapsach będą nieobecne. Znaczniki te są pierwszym i koniecznym, choć niedostatecznym, krokiem do wzrostu kolców.

Podczas stymulacji LTP maksimum zysku informacyjnego efektywności energetycznej informacji jest osiągnięte dla małego procentu pobudzonych kolców (dobrze to widać na rysunku 9 w pracy [55]). Oznacza to tzw. rzadkie reprezentacje uczenia się i pamięci. Są one znacznie lepsze pod względem efektywności energetycznej, a zatem mogą być preferowane przez rzeczywiste synapsy.

Kolejnym ważnym wynikiem jest pokazanie, jak wraz ze wzrostem liczby kolców spadają w przeliczeniu na jeden kolec: 1) energia, 2) zysk kodowanej informacji oraz 3) ślad pamięci (dzieje się to po degradacji LTP, co przedstawiono na rysunku 14 w pracy [55]). Oznacza to, że zapisanie 1 bitu po LTP „kosztuje tylko” około 10^7 kT dla 10 kolców, ale dla $\approx 10^4$ kolców koszt jest co najmniej dwa rzędy wielkości większy: $4,6 \cdot 10^9$ kT. Gdybyśmy chcieli policzyć koszt dla jednego kolca dendrytycznego w ostatnim przypadku, to byłby on porównywalny z kosztem energii dla transmisji 1 bitu przez synapsę chemiczną [94].

Model, tak jak napisano wcześniej, jest modelem dwukierunkowym. Większość modeli [5, 82, 83] uwzględnia głównie jednokierunkowe przejścia pomiędzy stanami, co sprawia, że modele te są niespójne termodynamicznie (tzn. szybkość produkcji entropii związana z plastycznością jest niepoprawnie zdefiniowana i daje nieskończoność dla przejść jednokierunkowych). W tym modelu stany są dobrze określone (odpowiednie klasy taksonomiczne oraz prawdopodobieństwa przejść pomiędzy nimi), z dwukierunkowymi przejściami, które powodują, że model jest spójny termodynamicznie.

Model możemy oczywiście jeszcze rozszerzyć na kilka sposobów, uwzględniając kolejne fazy LTP czy zmienny znak γ odpowiadający za kooperatywność. Model dotyczy fazy wczesnego LTP (e-LTP), gdzie nie dochodzi do syntezy białek znajdujących się w kolcach dendrytycznych – ten aspekt można by uwzględnić w kolejnej wersji modelu. Można również uwzględnić zmienny znak γ (w aktualnej wersji modelu albo wszyscy sąsiedzi mają znak γ dodatni albo ujemny) – np. jeden sąsiad miałby znak dodatni, a drugi ujemny.

6.4. Podsumowanie

W mojej rozprawie doktorskiej udało mi się odpowiedzieć na pytania postawione w rozdziale 2 (cel mojego doktoratu). Najważniejsze jest poprawne wyliczenie przejść pomiędzy stanami kolców, aby móc je wykorzystać w modelowaniu dynamiki kolców dendrytycznych. Dysponując tym modelem, mogłam sprawdzić, że więcej energii potrzebują kolce podczas uczenia się niż zapamiętywania, oraz na ile „współpraca” kolców ze sobą jest korzystna do przechowywania pamięci. Co do magazynowania pamięci w kolcach stwierdziłam, że niezależnie od wieku, gatunku, regionu mózgu (wyjątkiem jest mózdzek) czy fizjologicznego stanu, najwięcej informacji z punktu widzenia optymalizacji przechowywanych jest w rozkładach objętości i pola powierzchni kolców dendrytycznych. Każda praca dotycząca neuronauki i kolców dendrytycznych, procesów LTP i LTD wymaga zebrania danych pochodzących z realnych doświadczeń, przeanalizowania ich, a następnie podjęcia próby stworzenia modelu/modeli pomocnych w udzieleniu odpowiedzi na pytania/paradygmaty, które w neuronauce nadal pozostają bez odpowiedzi lub o których bardzo niewiele wiemy.

Bibliografia

- [1] Alvarez, V.A., and Sabatini, B.L. (2007) *Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines*. Annu. Rev. Neurosci., 30, 79–97.
- [2] Segal, M. (2017) *Dendritic spines: Morphological building blocks of memory*. Neurobiol. Learn. Mem. 138, 3–9.
- [3] Martin, S.J., Grimwood, P.D., Morris, R.G. (2000) *Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis*. Annu. Rev. Neurosci. 23, 649–711.
- [4] Segal, M. (2010) *Dendritic spines, synaptic plasticity and neuronal survival: Activity shapes dendritic spines to enhance neuronal viability*. Eur. J. Neurosci. 31, 2178–2184.
- [5] Barrett, A.B., Billings, G.O., Morris, R.G.M., et al. (2009) *State based model of long-term potentiation and synaptic tagging and capture*. PLoS Comput. Biol. 5, e1000259.
- [6] Anastasiadou S., Reckendorf C.M., and Beck H. (2002) *Fascynujący mózg*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- [7] Longstaff A. (2002) *Neurobiologia. Krótkie Wykłady*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- [8] Matthews, G. G. (2000) *Neurobiologia: od cząsteczek i komórek do układów*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- [9] Narkiewicz, O., and Moryś, J. (2001) *Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna: podręcznik dla studentów i lekarzy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- [10] Frey, U., and Morris, R.G. (1998) *Synaptic tagging: implications for late maintenance of hippocampal long-term potentiation*. Trends in neurosciences, 21(5), 181–188.
- [11] Arellano, J. I., Espinosa, A., Fairen, A., Yuste, R., & DeFelipe, J. (2007). *Non-synaptic dendritic spines in neocortex*. Neuroscience, 145(2), 464–469.
- [12] Lovinger, D.M. (2008) *Communication networks in the brain: neurons, receptors, neurotransmitters, and alcohol*. Alcohol Research and Health.
- [13] Squire, L., Berg, D., Bloom, F. E. et al. (Eds.). (2012) *Fundamental neuroscience*. Academic Press.
- [14] Ramon y Cajal S. (1888) *Estructura de los centros nervioso de las aves*. Rev Trim Hitol norm Pat 1, 1–10.
- [15] Ramon y Cajal S. (1891) *Sur la structure de l'écorce cerebrale de quelques mammiferes*. Cellule 7, 123–176.

- [16] Gray E.G. (1959) *Axo-somatic and axo-dendritic synapses of the cerebral cortex: an electron microscopic study*. J Anat 83, 420–433.
- [17] Kasai, H., Fukuda, M., Watanabe, S., Hayashi-Takagi, A., and Noguchi, J. (2010) *Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition*. Trends in neurosciences, 33(3), 121–129.
- [18] Chidambaram, S. B., Rathipriya, A. G., Bolla, S. R., et al. (2019) *Dendritic spines: revisiting the physiological role*. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 92, 161–193.
- [19] Kossut, M. (2018) *Neuroplastyczność* Wydawnictwo Medyk.
- [20] Bliss, T.V. & Lomo, T. (1973) *Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. J Physiol., 232(2):331-56
- [21] Ruszczycki, B., Szepesi, Z., Wilczynski, G.M., et al. (2012) *Sampling issues in quantitative analysis of dendritic spines morphology*. BMC Bioinformatics 13, 213.
- [22] Yuste, R. (2010) *Dendritic spines*. MIT press.
- [23] Fiala, J.C., Spacek, J., & Harris, K.M. (2002). *Dendritic spine pathology: cause or consequence of neurological disorders?*. Brain research reviews, 39(1), 29-54.
- [24] Penzes, P., Cahill, M.E., Jones, K.A., VanLeeuwen, J.E., & Woolfrey, K.M. (2011). *Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders*. Nature neuroscience, 14(3), 285-293.
- [25] Colgan, L.A., and Yasuda, R. (2014) *Plasticity of dendritic spines: subcompartmentalization of signaling*. Annual review of physiology, 76, 365–385.
- [26] Halbach, O.V.B.U. (2009) *Structure and function of dendritic spines within the hippocampus*. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 191(6), 518–531.
- [27] Lippman, J., and Dunaevsky, A. (2005). *Dendritic spine morphogenesis and plasticity*. Journal of neurobiology, 64(1), 47–57.
- [28] Kennedy M.B. (2000) *Signal-processing machines at the postsynaptic density*. Science 290, 750–754.
- [29] Ebrahimi, S., and Okabe, S. (2014) *Structural dynamics of dendritic spines: molecular composition, geometry and functional regulation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1838(10), 2391–2398.
- [30] Gao, C., Tronson, N.C., and Radulovic, J. (2013) *Modulation of behavior by scaffolding proteins of the post-synaptic density*. Neurobiology of Learning and Memory, 105, 3–12.
- [31] Iasevoli, F., Tomasetti, C., and de Bartolomeis, A. (2013) *Scaffolding proteins of the post-synaptic density contribute to synaptic plasticity by regulating receptor localization and distribution: relevance for neuropsychiatric diseases*. Neurochemical Research, 38(1), 1–22.
- [32] Voglewede, M.M., & Zhang, H. (2022) *Polarity proteins: Shaping dendritic spines and memory*. Developmental Biology, 488, 68–73.

- [33] Saneyoshi, T. (2023) *Changing the size of dendritic spines*. Elife, 12, e91566.
- [34] Peters, A., Reisch, C., and Langemann, D. (2018) *LTP or LTD? Modeling the influence of stress on synaptic plasticity*. Eneuro, 5(1).
- [35] Krug M., Lossner B., and Ott T. (1984) *Anisomycin blocks the late phase of long-term potentiation in the dentate gyrus of freely moving rats*. Brain Res Bull 13: 39–42.
- [36] Sajikumar S., Navakkode S., Sacktor T.C., Frey J.U. (2005) *Synaptic tagging and cross-tagging: the role of protein kinase Mzeta in maintaining long-term potentiation but not long-term depression*. J Neurosci 25: 5750–5756.
- [37] Abraham W.C., Logan B., Greenwood J.M., and Dragunow M. (2002) *Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus*. J Neurosci 22: 9626–9634.
- [38] Abraham W.C. (2003) *How long will long-term potentiation last?* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 358: 735–744.
- [39] Dudek S.M., and Bear M.F. (1992) *Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade*. Proc Natl Acad Sci U S A 89: 4363–4367.
- [40] Sajikumar S., and Frey J.U. (2004) *Late-associativity, synaptic tagging, and the role of dopamine during LTP and LTD*. Neurobiol Learn Mem 82: 12–25.
- [41] Basu, S., Plewczynski, D., Saha, S., et al. (2016) *2dSpAn: semiautomated 2-d segmentation, classification and analysis of hippocampal dendritic spine plasticity*. Bioinformatics, 32(16), 2490–2498.
- [42] Jasińska, M., Milek, J., Cymerman, I.A., et al. (2016) *miR-132 regulates dendritic spine structure by direct targeting of matrix metalloproteinase 9 mRNA*. Mol. Neurobiol. 53, 4701–4712.
- [43] Basu, S., Saha, P.K., Roszkowska, M., et al. (2018) *Quantitative 3-D morphometric analysis of individual dendritic spines*. Scientific reports, 8(1), 1–13.
- [44] Das, N., Baczynska, E., Bijata, M., Ruszczycki, B., Zeug, A., Plewczynski, D., ... & Basu, S. (2022). *3dSpAn: An interactive software for 3D segmentation and analysis of dendritic spines*. Neuroinformatics, 1-20.
- [45] Wearne, S.L., Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., et al. (2005) *New techniques for imaging, digitization and analysis of three-dimensional neural morphology on multiple scales*. Neuroscience, 136(3), 661–680.
- [46] Rodriguez, A., Ehlenberger, D., Kelliher, K., et al. (2003) *Automated reconstruction of three-dimensional neuronal morphology from laser scanning microscopy images*. Methods, 30(1), 94–105.
- [47] Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Hof, P. R., et al. (2006) *Rayburst sampling, an algorithm for automated three-dimensional shape analysis from laser scanning microscopy images*. Nature Protocols, 1(4), 2152–2161.

- [48] Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Dickstein, D.L., et al. (2008) *Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images*. PloS One, 3(4),e1997.
- [49] Urban, P., Rezaei, V., Bokota, G., Denkiewicz, M., Basu, S., and Plewczynski, D. (2019) *Dendritic spines taxonomy: The functional and structural classification• Time-dependent probabilistic model of neuronal activation*. Journal of Computational Biology, 26(4), 322–335.
- [50] Urban, P., Rezaei Tabar, V., Denkiewicz, M., Bokota, G., Das, N., Basu, S., and Plewczynski, D. (2020) *The mixture of autoregressive hidden Markov models of morphology for dendritic spines during activation process*. Journal of Computational Biology, 27(9), 1471–1485.
- [51] Loewenstein, Y., Kuras, A., & Rumpel, S. (2011). *Multiplicative dynamics underlie the emergence of the log-normal distribution of spine sizes in the neocortex in vivo*. Journal of Neuroscience, 31(26), 9481-9488.
- [52] Benavides-Piccione, R., Fernaud-Espinosa, I., Robles, V., et al. (2013) *Age-based comparison of human dendritic spine structure using complete three-dimensional reconstructions*. Cerebral Cortex, 23(8), 1798–1810.
- [53] Karbowski, J., and Urban, P. (2023) *Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly maximal across mammalian brains*. Scientific Reports 13, 22207.
- [54] Karbowski, J. (2014) *Constancy and trade-offs in the neuroanatomical and metabolic design of the cerebral cortex*. Front. Neural Circuits 8, 9 (2014).
- [55] Karbowski, J. and Urban, P. (2024) *Cooperativity, Information Gain, and Energy Cost During Early LTP in Dendritic Spines*. Neural Computation 236(2), 271–311.
- [56] Bokota, G., Magnowska, M., Kuśmierczyk, T., et al. (2016) *Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis*. Front. Comput. Neurosci. 10, 140.
- [57] Harris, K. M. et al. (1992) *Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation*. J. Neurosci. 12, 2685–2705
- [58] Santuy, A., Tomás-Roca, L., Rodríguez, J. R., González-Soriano, J., Zhu, F., Qiu, Z., ... & Merchán-Pérez, A. (2020). *Estimation of the number of synapses in the hippocampus and brain-wide by volume electron microscopy and genetic labeling*. Scientific Reports, 10(1), 14014.
- [59] Harris, K. M., & Stevens, J. K. (1989). *Dendritic spines of CA 1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics*. Journal of Neuroscience, 9(8), 2982-2997.
- [60] Schwartzkroin, P. A., & Kunkel, D. D. (1982). *Electrophysiology and morphology of the developing hippocampus of fetal rabbits*. Journal of Neuroscience, 2(4), 448-462.
- [61] Clemons, H. R., Lomber, S. G., & Meredith, M. A. (2016). *Synaptic basis for cross-modal plasticity: enhanced supragranular dendritic spine density in anterior ectosylvian auditory cortex of the early deaf cat*. Cerebral Cortex, 26(4), 1365-1376.

- [62] Hassiotis, M., Paxinos, G., & Ashwell, K. W. S. (2003). *The anatomy of the cerebral cortex of the echidna (Tachyglossus aculeatus)*. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology, 136(4), 827-850.
- [63] Luebke, J. I., Medalla, M., Amatrudo, J. M., Weaver, C. M., Crimins, J. L., Hunt, B., ... & Peters, A. (2015). *Age-related changes to layer 3 pyramidal cells in the rhesus monkey visual cortex*. Cerebral cortex, 25(6), 1454-1468.
- [64] Glezer, I. I., & Morgane, P. J. (1990). *Ultrastructure of synapses and Golgi analysis of neurons in neocortex of the lateral gyrus (visual cortex) of the dolphin and pilot whale*. Brain Research Bulletin, 24(3), 401-427.
- [65] Das, S.C., Chen, D., Callor, W.B., et al. (2019) *Dil-mediated analysis of presynaptic and postsynaptic structures in human postmortem brain tissue*. Journal of Comparative Neurology, 527(18), 3087–3098.
- [66] Rabiner, L.R. (1989) *A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition*. Proc. IEEE 77, 257–286.
- [67] Rabiner, L.R., and Juang, B.H. (1993) *Fundamentals of speech recognition*, 321–390. In Prentice-Hall Signal Processing Series. Prentice Hall PTR, Englewood Cliffs, New Jersey.
- [68] Rezaei, V., Pezeshk, H., and Pérez-Sa’nchez, H. (2013) *Generalized Baum-Welch algorithm based on the similarity between sequences*. PloS One, 8(12)
- [69] McLachlan, G., and Krishnan, T. (2007) *The EM algorithm and extensions fundamentals*. In Applied Probability and Statistics, vol. 382. John Wiley and Sons, New York, NY.
- [70] Bruce, P., and Bruce, A. (2020) *Statystyka praktyczna w data science: 50 kluczowych zagadnień w językach R i Python*. Helion.
- [71] Lever, J., Krzywinski, M., and Altman, N. (2017) *Points of significance: Principal component analysis*. Nature Methods, 14(7), 641–643.
- [72] James, F. (2006) *Statistical Methods in Experimental Physics Vol. 2* World Scientific
- [73] Shannon, C.E., and Weaver, W. (1949) *The mathematical theory of communication*. Urbana: University of Illinois Press.
- [74] Dayan P., Abbott L.F. (2001) *Theoretical Neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press.
- [75] Cover, T.M. and Thomas, J.A. (1991) *Elements of Information Theory*. Wiley.
- [76] Rieke, F., Warland, D., de Ruyter, R. and Bialek, W.(1999) *Spikes: Exploring the Neural Code* MIT Press.
- [77] Nicolis, G., and Prigogine, I. (1977) *Self-organization in nonequilibrium systems*. Wiley.
- [78] Peliti, L., and Pigoletti, S. (2021) *Stochastic thermodynamics: An introduction*. Princeton University Press.
- [79] Van Kampen, N.G. (2007) *Stochastic processes in Physics and Chemistry*. Elsevier Science Publisher.
- [80] Karbowski, J. (2019) *Metabolic constraints on synaptic learning and memory*. Journal of Neurophysiology, 122, 1473–1490. 10.1152/jn.00092.2019.

- [81] Glauber, R.J. (1963) *Time-dependent statistics of the Ising model*. Journal of Mathematical Physics, 4, 294–307. 10.1063/1.1703954.
- [82] Fusi, S., Drew, P.J., and Abbott, L.F. (2005) *Cascade models of synaptically stored memories*. Neuron, 45(4), 599–611.
- [83] Leibold, C. and Kempter, R. (2008) *Sparseness constrains the prolongation of memory lifetime via synaptic metaplasticity*. Cerebral Cortex, 18(1), 67–77.
- [84] Schnakenberg, J. (1976) *Network theory of microscopic and macroscopic behavior of master equation systems*. Reviews of Modern Physics, 48, 571–585.
- [85] Maes, C., Redig, F., & van Moffaert, A. (2000) *On the definition of entropy production, via examples*. Journal of Mathematical Physics, 41, 1528.
- [86] Jablonka, J.A., Binkowski, R., Kazmierczak, M., Sadowska, M., Sredniawa, W., Szlachcic, A., and Urban, P. (2021) *The role of interhemispheric interactions in cortical plasticity*. Frontiers in Neuroscience, 15, 631328.
- [87] Sadowska, M., Mehlhorn, C., Średniawa, W., Szewczyk, Ł. M., Szlachcic, A., Urban, P., ... and Jablonka, J.A. (2021) *Spreading depressions and periinfarct spreading depolarizations in the context of cortical plasticity*. Neuroscience, 453, 81–101.
- [88] Karbowski, J. (2012) *Approximate Invariance of Metabolic Energy per Synapse during Development in Mammalian Brains*. PLoS One 7(3): e33425.
- [89] Karbowski, J. (2021) *Energetics of stochastic BCM type synaptic plasticity and storing of accurate information*. Journal of Computational Neuroscience, 49, 71–106.10.1007/s10827-020-00775-0.
- [90] Harris, K.M. et al. (1992) *Tree-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation*. J. Neurosci. 12, 2685–2705.
- [91] Bono, J., Wilmes, K.A., and Clopath, C. (2017) *Modelling plasticity in dendrites from single cells to networks*. Current opinion in neurobiology, 46, 136–141.
- [92] Li, H.L. and van Rossum, M.C.W. (2020) *Energy efficient synaptic plasticity*. eLife, 9, e50804. 10.7554/eLife.50804.
- [93] Govindarajan, A., Kelleher, R.J., Tonegawa, S. (2006) *A clustered plasticity model of long-term memory engrams*. Nat. Rev. Neurosci. 7, 575–583.
- [94] Laughlin, S.B., de Ruyter van Steveninck, R.R., & Anderson, J.C. (1998) *The metabolic cost of neural information*. Nature Neuroscience, 1, 36–40.

Rozdział 7

Dodatki

7.1. Dodatek A: Wyprowadzenie wzoru na entropię z korelacjami rozmiarów kolców

Celem jest wyprowadzenie entropii dla wielowymiarowego rozkładu lognormalnego, opisującego lokalnie oddziałujące kolce dendrytyczne. Niech x_i będzie zmienną losową związaną z rozmiarem kolca "i". Zakładamy, że tylko rozmiary sąsiednich kolców są skorelowane i definiujemy globalny wektor $(\vec{x}) = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, z którym związany jest rozkład prawdopodobieństwa $P(\vec{x})$. Chcemy znaleźć wielowymiarową entropię $H(\vec{x})$:

$$H(\vec{x}) = - \int_0^\infty dx_1 \dots \int_0^\infty dx_N P(\vec{x}) \ln[P(\vec{x})(\Delta x)^N] \quad (7.1)$$

gdzie Δx jest rozdzielczością przestrzenną. Najłatwiej jest oszacować $H(\vec{x})$ korzystając z przybliżenia par, które ma postać:

$$P(x_1, x_2, \dots, x_N) \approx \frac{P(x_1, x_2)P(x_2, x_3) \dots P(x_{N-1}, x_N)}{P(x_2)P(x_3) \dots P(x_{N-1})} \quad (7.2)$$

Ponadto zakładamy, że zarówno uzyskana zmienna x_i jak i ich pary mają te same rozkłady lognormalne. Wykorzystując przybliżenie par (wzór 7.2), otrzymujemy:

$$\begin{aligned} H(\vec{x}) &= \sum_{i=2}^{N-1} \int_0^\infty dx_i P(x_i) \ln(P(x_i)\Delta x) \\ &- \sum_{i=1}^{N-1} \int_0^\infty dx_i \int_0^\infty dx_{i+1} P(x_i, x_{i+1}) \ln[P(x_i, x_{i+1})(\Delta x)^2] \\ &= (N-1)H_2(x, y) - (N-2)H_1(x), \end{aligned} \quad (7.3)$$

gdzie $H_1(x)$ jest entropią pojedynczej zmiennej losowej x , a $H_2(x, y)$ entropią pary zmiennych (x, y) , przy czym:

$$H_1(x) = - \int_0^\infty dx P(x) \ln[P(x)\Delta x] \quad (7.4)$$

i

$$H_2(x, y) = - \int_0^\infty dx \int_0^\infty dy P(x, y) \ln[P(x, y)(\Delta x)^2]. \quad (7.5)$$

Odpowiednie rozkłady dla zmiennej pojedynczej i podwójnej wynoszą:

$$P(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2x}} e^{-(\ln(x)-\mu)^2/2\sigma^2}, \quad (7.6)$$

oraz

$$P(x, y) = \frac{1}{(2\pi\sigma^2)\sqrt{1-\rho^2}xy} e^{-1/(2(1-\rho^2)\sigma^2) \times [(\ln x - \mu)^2 + (\ln y - \mu)^2 - 2\rho(\ln x - \mu)(\ln y - \mu)]}, \quad (7.7)$$

gdzie wartości średnie logarytmu wynoszą $\mu = \langle \ln x \rangle = \langle \ln y \rangle$, wariancja $\sigma^2 = \langle (\ln x)^2 \rangle - \mu^2 = \langle (\ln y)^2 \rangle - \mu^2$. Parametr ρ określa korelację między $\ln x$ i $\ln y$:

$$\rho = \frac{Cov(\ln x, \ln y)}{\sigma^2}, \quad (7.8)$$

gdzie kowariancja $Cov(\ln x, \ln y) = \langle \ln x \ln y \rangle - \mu^2$.

Całki we wzorach (7.4 i 7.5) mają charakter gaussowski i można je łatwo wyznaczyć. W wyniku dostajemy:

$$H_1(x) = \frac{1}{2}(1 + \ln 2\pi) + \mu + \ln(\sigma/\Delta x), \quad (7.9)$$

$$H_2(x, y) = (1 + \ln 2\pi) + 2\mu + 2\ln(\sigma/\Delta x) + 1/2 \ln(1 - \rho^2), \quad (7.10)$$

i ostatecznie dla $H(\vec{x})$

$$\frac{H(\vec{x})}{N} = \frac{1}{2}(1 + \ln 2\pi) + \mu + \ln(\sigma/\Delta x) + 1/2 \ln(1 - \rho^2). \quad (7.11)$$

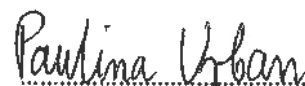
7.2. Oświadczenia dotyczące publikacji

Oświadczenie dotyczące publikacji

Urban, P., Rezaei, V., Bokota, G., Denkiewicz, M., Basu, S., and Plewczyński, D.

(2019). Dendritic spines taxonomy: The functional and structural classification• Time-dependent probabilistic model of neuronal activation. *Journal of Computational Biology*, 26(4), 322-335.

Mój udział polegał na przeprowadzeniu analizy danych (wykonanie segmentacji danych, przeprowadzenie analizy metodami opisanymi w pracy). Wykonałam figury do publikacji, uczestniczyłam we wszystkich etapach powstawania manuskryptu oraz udzielałam odpowiedzi dla recenzentów pracy. Musiałam też zdobyć tzw. mikrogrant z Uniwersytetu Warszawskiego aby móc opłacić publikację.



Paulina Urban

Jako autor korespondencyjny (corresponding author) potwierdzam udział Pani mgr Pauliny Urban w wyżej wymienionej pracy

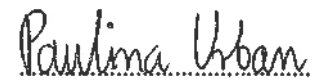


Dariusz Plewczyński

Oświadczenie dotyczące publikacji

Urban, P., Rezaei Tabar, V., Denkiewicz, M., Bokota, G., Das, N., Basu, S., and Plewczynski, D. (2020). The mixture of autoregressive hidden Markov models of morphology for dendritic spines during activation process. *Journal of Computational Biology*, 27(9), 1471-1485.

Mój udział polegał na opracowaniu projektu badawczego. Przeprowadziłam analizę danych (wykonanie segmentacji danych, przeprowadzenie analizy metodami opisanymi w pracy). Wykonałam figury do publikacji, uczestniczyłam we wszystkich etapach powstawania manuskryptu oraz udzielałam odpowiedzi dla recenzentów pracy. Musiałam też zdobyć tzw. mikrogrant z Uniwersytetu Warszawskiego aby móc opłacić publikację.



Paulina Urban

Jako autor korespondencyjny (corresponding author) potwierdzam udział Pani mgr Pauliny Urban w wyżej wymienionej pracy

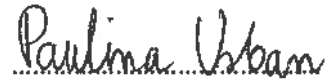


Dariusz Plewczyński

Oświadczenie dotyczące publikacji

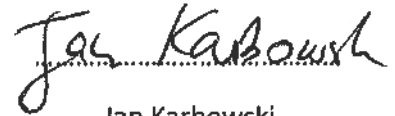
Jan Karbowski, **Paulina Urban** (2024) Cooperativity, Information Gain, and Energy
Cost During Early LTP in Dendritic Spines. *Neural Computation* 36(2): 271–311.

Mój udział polegał na przeprowadzeniu symulacji dla różnych parametrów oraz wykonałam figury (1, 4-14) do publikacji.



Paulina Urban

Jako autor korespondencyjny (corresponding author) potwierdzam udział Pani mgr Pauliny Urban w
wyżej wymienionej pracy

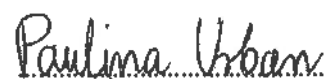


Jan Karbowski

Oświadczenie dotyczące publikacji

Karbowski, J., **Urban, P.** (2023) Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly maximal across mammalian brains. Scientific Reports 13, 22207.

Mój udział polegał na przeprowadzeniu analizy statystycznej testem Kolmogorova-Smirnova na danych. Przeprowadziłam fitowanie danych do 3 rozkładów. Wykonałam figury do publikacji (figura 1, 2, 3 oraz do supplementary materials figury S1, S2, S3, S4, S5).



Paulina Urban

Jako autor korespondencyjny (corresponding author) potwierdzam udział Pani mgr Pauliny Urban w wyżej wymienionej pracy



Jan Karbowski

7.3. Dodatek B: Praca 1

Dendritic Spines Taxonomy: The Functional and Structural Classification • Time-Dependent Probabilistic Model of Neuronal Activation

PAULINA URBAN,^{1,2} VAHID REZAEI,^{3,4} GRZEGORZ BOKOTA,^{1,5} MICHAŁ DENKIEWICZ,^{1,2}
SUBHADIP BASU,⁶ and DARIUSZ PLEWCZYŃSKI^{1,7}

ABSTRACT

Categorizing spines into four subpopulations, stubby, mushroom, thin, or filopodia, is one of the common approaches in morphological analysis. Most cellular models describing synaptic plasticity, long-term potentiation (LTP), and long-term depression associate synaptic strength with either spine enlargement or spine shrinkage. Unfortunately, although we have a lot of available software with automatic spine segmentation and feature extraction methods, at present none of them allows for automatic and unbiased distinction between dendritic spine subpopulations, or for the detailed computational models of spine behavior. Therefore, we propose structural classification based on two different mathematical approaches: unsupervised construction of spine shape taxonomy based on arbitrary features (SpineTool) and supervised classification exploiting convolution kernels theory (2dSpAn). We compared two populations of spines in a form of static and dynamic data sets gathered at three time points. The dynamic data contain two sets of spines: the active set and the control set. The first population was stimulated with LTP, and the other population in its resting state was used as a control population. We propose one equation describing the distribution of variables that best fits all dendritic spine parameters.

Keywords: classes of spines, dendritic spines, hidden Markov model, image analyze.

1. INTRODUCTION

DENDRITIC SPINES are small membranous protrusional structures located on the surface of neuronal dendrites. They play a crucial role in learning and memory processes, since this is where excitatory synapses are located. The functional and structural reorganization of synapses depends on the brain plasticity, which is important in learning and memory processes (Alvarez and Sabatini, 2007). One of the key

¹Center of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

²College of Inter-Faculty Individual Studies in Mathematics and Natural Sciences, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

³Department of Statistics, Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran.

⁴School of Biological Sciences, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Tehran, Iran.

⁵Faculty of Mathematics, Informatics and Mechanics, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

⁶Department of Computer Science and Engineering, Jadavpur University, Kolkata, India.

⁷Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland.

morphological attributes of the dendritic spines is their structural variability, which depends on their length and width.

The structure of a spine is as follows: the spine is connected to the dendritic shaft with a thin neck. The spine head volume correlates positively with the postsynaptic density area, the presynaptic active zone area, the number of AMPA-type glutamate receptors (AMPA is α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor), and the synaptic strength. Moreover, the dendritic spine shape determines the strength of the synaptic connections (Kasai et al., 2003; Alvarez and Sabatini, 2007; Fortin et al., 2012; Gu et al., 2014; Miermans et al., 2017; Segal, 2017).

All these processes constitute the basis for coding and memory storage information in the brain (Segal, 2010, 2017). Many cognitive disorders, for example, autism (Pathania et al., 2014) or fragile-X syndrome (Cruz-Martín et al., 2010; He and Portera-Cailliau, 2013), are connected to alteration in the shapes of dendritic spines, their size, or number of receptors (Penzes et al., 2011).

Depending on their activity, the morphology of spines is changing, which is the ground for their structural plasticity involving formation or loss of synapses. Two major processes that are observed in structural plasticity are long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), which are associated with the increase or decrease of synaptic strength (Martin et al., 2000; Segal, 2010; O'Donnell et al., 2011; Fortin et al., 2012; Colgan and Yasuda, 2014; Meyer et al., 2014; Stawarski et al., 2014). Hence, understanding the changes in the shape of dendritic spines is of great importance.

The spines are commonly divided, based on their shape, into the following subpopulations: stubby, thin, filopodia, or mushroom (Von Bohlen Und Halbach, 2009; Ruszczycki et al., 2012; Ebrahimi and Okabe, 2014; Gu et al., 2014; Qiao et al., 2016). However, no appropriate methods enabling the users for an automatic classification of dendritic spines into subpopulations have been developed so far. We provide methods that will show the differences between these subpopulations of dendritic spines in their shapes and transitions in time. Like in the previous studies of Bokota et al. (2016), we potentiated the synapses using LTP stimulation that produces a long-lasting increase in excitatory postsynaptic potential (EPSP).

In the rest of the article, we refer to a population of spines stimulated by LTP as dynamic data, and the unstimulated spines are denoted as static data.

In Section 2, we describe how the data were collected. We also describe the pieces of software that help us classify the spines into one of four classes. Next we check the basic characteristics of the classes of spines from the static and dynamic populations. Afterward, each of the classes is divided into one of three subpopulations: growing, not changing, and shrinking spines.

In Section 3, we provide a model for the shape transitions. We propose clustering analysis for checking the taxonomy development. Next, we introduce a hidden Markov model (HMM) for spines transitions in time. We also propose an equation that fits a distribution of all of the shape parameters.

In Section 4, we present our results and in Section 5 we conclude our study.

2. DATA PREPARATION AND ANALYSIS

In this section, we describe the statistical analysis of mammalian dendritic cell populations: static and dynamic populations. For the dynamic data, preprocessing was necessary, performed by choosing spines from both active and control groups.

For details about data preparation, see Bokota et al. (2016), section “Data Preparation and Analysis.” In this article we describe only the differences in chemical substances that were used in experiments in active and control groups for dynamic data. In the active group, the chemical LTP was induced through the application of bath in a mixture of 50 μ M forskolin, 50 μ M picrotoxin, and 0.1 μ M rolipram (each dissolved in DMSO) in a maintenance medium. The control group received a compound-free solvent [dimethyl sulfoxide (DMSO)].

Our next step was to obtain the numerical features of the spines. There are many spine extraction methods, but they appear to be ineffective in our approach, so we decided to use custom software described in Ruszczycki et al. (2012). Consequently, dendritic spine features (denoted as DESCRIPTORS) were chosen on the basis of length, the head width (hw), max width location (mwl), max width (mw), neck width (nw), foot, circumference, area, width-to-length ratio (wlr), length-to-width ratio (lwr), and length-to-area ratio (lar). The detailed description of the software can be found in Ruszczycki et al. (2012).

After preprocessing the samples, we received two groups of spines, that is, the static group consisting of 1751 samples and the dynamic group consisting of two subgroups: the control group (333 samples) and the

active group (448 samples). For each spine, all of the previously described 11 features were measured. For the dynamic data, all the features were measured at three different timestamps: t_0 (the time before stimulation), t_{10} (10 minutes after the stimulation, which was called the short-term activation), and t_{40} (40 minutes after the stimulation, which was called the long-term activation). We know from other studies that we can already observe changes in the spine structure 10 minutes after the stimulation (Stawarski et al., 2014; Szepesi et al., 2014). Consequently, by “dynamic,” we denote all the features at all timestamps and, by “dynamic x,” we denote all spines from the dynamic data set described only by features at time from both groups.

2.1. Balanced subset selection

In Table 1, we report mean values and standard deviations for descriptors from static data. In Figure 1, we show an example analyzed image. For the dynamic group given in Table 2, we report mean values and standard deviations of control and active groups at a given time. We calculate p values using two-tailed t -tests for the difference of mean values between the control and the active groups.

We report significant differences for almost all descriptors (p value is above the threshold value $p > 0.001$ only in case of three features). Such remarkable differences between both sets may influence the statistical analysis of their behavior. Therefore, we decided to preprocess the data sets by excluding some spines. We drew a number of pairs of closest spines, each pair consisting of a spine from the active group and a spine from the control group. The measure of how close the spines are is based on the normalized Euclidean distance between the vectors of features at a timestamp. We chose 300 such pairs, and still we observed significant differences for almost all descriptors. Once again we chose pairs of spines, but this time we checked the effect on 50, 25, and 15 pairs of spines. For 50 pairs of spines, we report significant differences ($p > 0.001$) in case of four parameters. For 15 and 25 pairs of spines, we did not report any significant differences ($p > 0.001$). In 15 pairs of spines, we report significant difference for $p < 0.05$ in case of three parameters (length, area, and circumference). In 25 pairs of spines, we report significant differences for $p < 0.05$ in case of four parameters (length, width–length ratio, area, and circumference).

Such differences (between non-normalized data and normalized data, and for number of pairs of spines) can be explained by the fact that these cultures were obtained from different animals (which means differences in in vitro cultures).

In Table 3, we report new statistic values for the differences between the samples after choosing 15 closest pairs. The same statistical test that was performed before was used here as well. In the results, we use the data without prior Euclidean normalization.

3. METHODS

In this section, we present three tools used to describe the parameters of dendritic spines, the Principal Component Analysis (PCA) method, and two clustering methods, to construct the spine shape taxonomy in

TABLE 1. MEAN VALUES AND STANDARD DEVIATIONS OF
STATIC DATA

<i>Parameter</i>	<i>Mean</i>	<i>STD</i>
Head width	0.819	0.246
Foot	0.484	0.247
Max width location	0.407	0.249
Max width	0.855	0.253
Width–length ratio	0.549	0.246
Length–width ratio	2.199	1.016
Length–area ratio	2.039	0.681
Neck width	0.312	0.249
Length	1.695	0.663
Circumference	5.344	1.864
Area	0.897	0.420

STD, standard deviations.

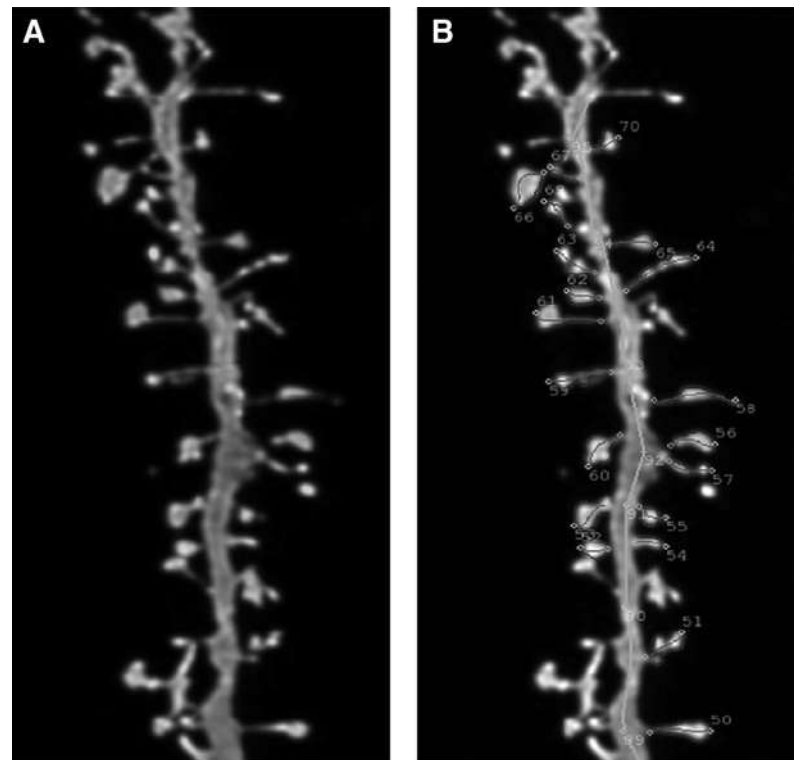


FIG. 1. Analyzed data. Example (A) of the image with the marked dendritic spines and examples (B) of spines classification.

an unsupervised way. Subsequently, we propose the probabilistic model of transitions using HMM. We also present the results of fitting the best distribution to the data. All the analyses were conducted in Python 2.7 environment and in R version 3.4.

3.1. Classification of spines

Three different pieces of software were used to derive geometrical parameters and classification of spines. The first piece of software was Spine Magic, which enabled us to get the spines' parameters (Ruszczycki et al., 2012). The second piece of software was 2dSpAn (Basu et al., 2016), which, in turn, allowed for classification of the spines into one of the four classes. The third piece of software was SpineTools, which finally allowed for classification of the spines into one of three classes, combining "thin" and "filipodia" into "long" (Jasińska et al., 2016).

TABLE 2. DIFFERENCES BETWEEN THE ACTIVE AND CONTROL GROUPS AT TIME

Parameter	Mean control group	STD control group	Mean active group	STD active group	p
Head width	0.756	0.411	0.684	0.311	0.0054
Foot	1.089	0.557	0.766	0.363	0.0000
Max width location	0.659	0.264	0.554	0.289	0.0000
Max width	0.988	0.454	0.789	0.364	0.0000
Width-length ratio	0.490	0.298	0.662	0.409	0.0000
Length-width ratio	3.145	2.648	2.211	1.700	0.0000
Length-area ratio	2.083	1.046	2.172	0.985	0.2243
Neck width	0.459	0.347	0.412	0.284	0.0416
Length	1.893	1.150	1.293	0.732	0.0000
Circumference	6.712	3.229	4.669	2.091	0.0000
Area	1.035	0.587	0.681	0.436	0.0000

TABLE 3. DIFFERENCES BETWEEN ACTIVE¹⁵ AND CONTROL¹⁵ GROUPS AT TIME t_0

Parameter	Mean control group	STD control group	Mean active group	STD active group	p
Head width	0.639	0.176	0.641	0.152	0.981
Foot	0.763	0.452	0.605	0.276	0.321
Max width location	0.553	0.216	0.511	0.228	0.648
Max width	0.740	0.215	0.660	0.157	0.320
Width-length ratio	0.476	0.199	0.604	0.240	0.167
Length-width ratio	2.563	1.266	1.927	0.782	0.160
Length-area ratio	2.030	0.712	2.227	0.635	0.483
Neck width	0.346	0.215	0.347	0.172	0.998
length	1.497	0.450	1.144	0.262	0.03
Circumference	5.344	1.138	3.706	0.646	0.0002
Area	0.788	0.236	0.546	0.169	0.009

3.2. Simplification of shape representations

The PCA (for details see Jolliffe, 2002) is used when the reduction of the data dimensionality is required. We applied PCA for spines from static data, and for both populations (control and active) used for the dynamic data, in all three timestamps.

3.3. Hidden Markov model

The HMM is a statistical Markov model in which the system being modeled is assumed to be a Markov process with unobserved (i.e., hidden) states. In the HMM, the state is not directly visible, but the output, dependent on the state, is visible. The parameters of a HMM are of two types: transition and emission probabilities. Under a HMM, two assumptions are made for the transition and the emission probabilities:

1. The t th hidden state, given the $(t-1)$ th hidden state, is independent of previous state.
2. The t th observation depends only on the t th state.

The HMM is specified as a triplet $\lambda = (A, B, \pi)$, where A is the transition probability matrix, B is the emission probability matrix, and π is the vector of initial probabilities. The parameters of a HMM can be estimated by using Baum–Welch algorithm. The Baum–Welch algorithm works by guessing the initial parameter values, then estimating the likelihood of the observation under the current parameters. This likelihood will then be used to re-estimate the parameters iteratively until a local maximum is reached. The Baum–Welch algorithm finds $\max_{\lambda} P(\text{observation}|\lambda)$ (Rabiner, 1989; Rabiner and Juang, 1993; Foruzan et al., 2013; Ghavidel et al., 2015).

3.4. Distributions

All the available probability distributions implemented in Python (for details see Python documentation for Scipy stats library) were fit for the static and dynamic data. Distributions were fit for each parameter separately, for each class, and for the data without classification. As an error measure, we used the error sum of squares (SSE). Distributions with smaller SSE were considered better than the others. Next, we generated data for each of the distribution with estimated parameters and created boxplots with our experimental data (Fig. 2). Our measure of fitness criterion is defined as the smallest difference between the medians obtained from our data and from the generated data.

3.5. Clusters

Clustering allows us to assign similar objects in terms of their geometrical properties (in our study it will be spines) to groups. Clusters represent the possible shapes of spines (the spines in a cluster have greater similarity in shapes among themselves than the spines outside the given cluster). We consider two main types of clustering: fuzzy and crisp. In crisp clustering, each spine is classified into exactly one class (shape); in fuzzy clustering, a spine is assigned a set of scores (ranging from 0 to 1, one for each class), which describe its “similarity” to each of the classes.

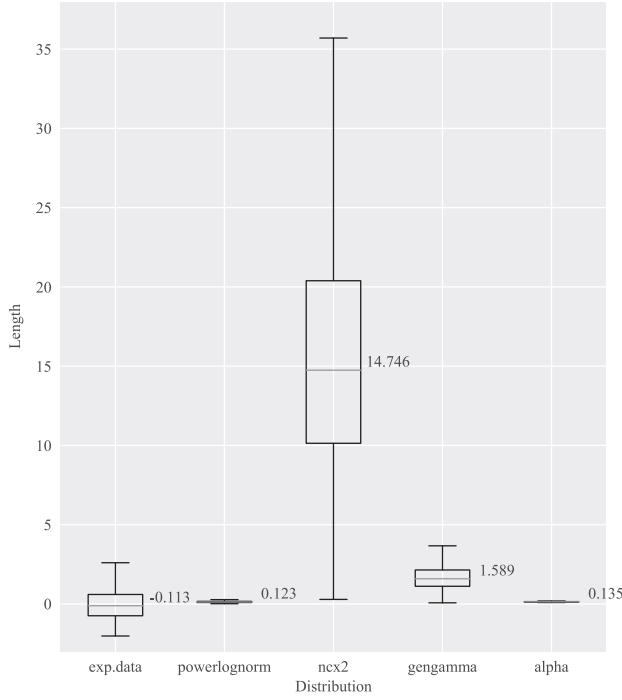


FIG. 2. Boxplot. Example of boxplot for static data for length parameter without classification.

3.6. Transition matrix

After classification of spines into one of the four (or three) classes, we could observe what happens with a particular spine over time (whether it changes its class assignment, as well as whether the parameters change). We calculated the change of spine classification between two timestamps as a transition matrix.

By using this easy method, we can calculate the transition matrix between timestamps: t_0 and t_{10} , t_0 and t_{40} , and t_{10} and t_{40} .

4. RESULTS

4.1. Classification

The 2dSpAn software classified spines into one of the four spine types: stubby, filipodia, mushroom, and thin. This classification procedure is based on mathematical equations called convolution kernels (for details see Basu et al., 2016). SpineTools classified the spines into one of the three spine classes: long, mushroom, and stubby. This software uses hierarchical clustering as a method to split spines into one of the three classes. For static data, 2dSpAn classified 2005 spines, after which we noticed some errors, and some spines were rejected. After removing errors, 1751 spines remained (261 spines were rejected, which is c.a. -13%). Figure 3 shows the percentage of each class for control group from dynamic data in all three timestamps. Among these data sets no spines were rejected, since we did not notice any errors. We observed that stubby class was classified by both 2dSpAn and SpineTools on the same level. However, we saw the differences in the remaining classes: long and mushroom types. We observed that in case of 2dSpAn, the long class dominated, and in case of SpineTools the mushroom class dominated. Such a difference is very interesting, it can be explained by different mathematical equations and the theories on the basis of which each of the pieces of software was built. In Basu et al.'s (2016) method, depending on the seed pixel and binarization threshold definition, the same spines can be classified into different classes. The major problem is that the differences between mushroom and long classes are very small and hard to describe through a single definition.

In Figure 4 we present the results of classification for the static data, with the use of two distinct pieces of software, which make use of different mathematical equations (Ruszczycki et al., 2012). We have chosen to use the software that was used in many different projects and various data sets, as to ensure the quality and comparability of the results.

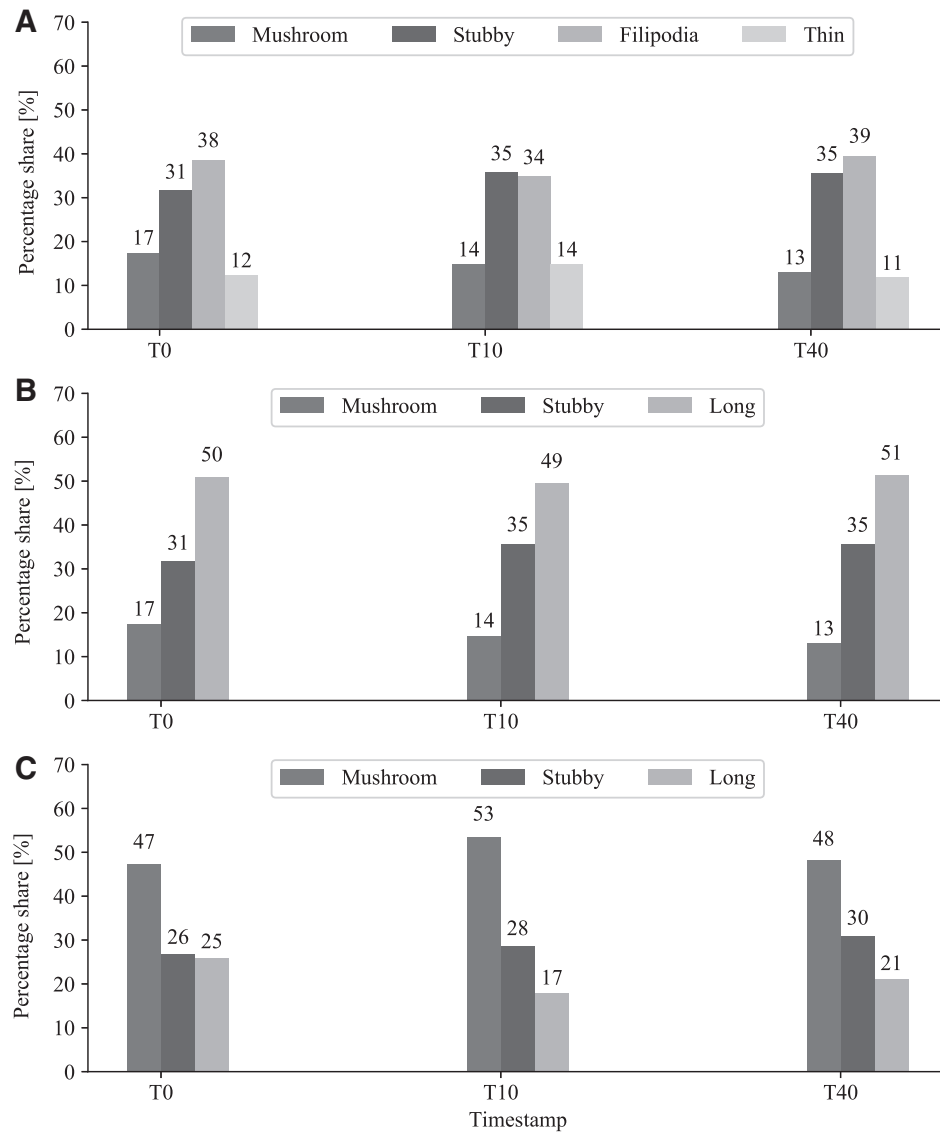


FIG. 3. Classification of dynamic data, the control group. (A) Percentage of different spines' classes using 2dSpAn software, (B) percentage of different spines' classes using 2dSpAn software, with three classes as in SpineTool software, (C) percentage of different spines' classes in control group using SpineTool software.

4.2. Results for principal component analysis (shape representation)

The dendritic spines parameters can be directly divided into three sets: DESCRIPTORS SIZE=length, circumference, area (size-related features) and DESCRIPTORS CONTOUR=hw, foot, mw1, mw, wlr, lwr, lar, and nw (contour-related features) and DESCRIPTORS ALL with all parameters. For the first two features (components) in the reduced representation for DESCRIPTORS ALL, we cover about 70% of the variance in the static data. For DESCRIPTORS CONTOUR, we cover ~66% and for the DESCRIPTORS SIZE we cover ~96% of the variance. For the dynamic data (control group as top values and active group as bottom values) given in Table 4, we show the percentage of the variance for each timestamp for each DESCRIPTOR. We can observe that there is no difference between the static data and the dynamic data (both groups), whereas between the control and the active groups, small differences can be observed. These results were somewhat surprising, because we had suspected larger differences between the control and the active groups.

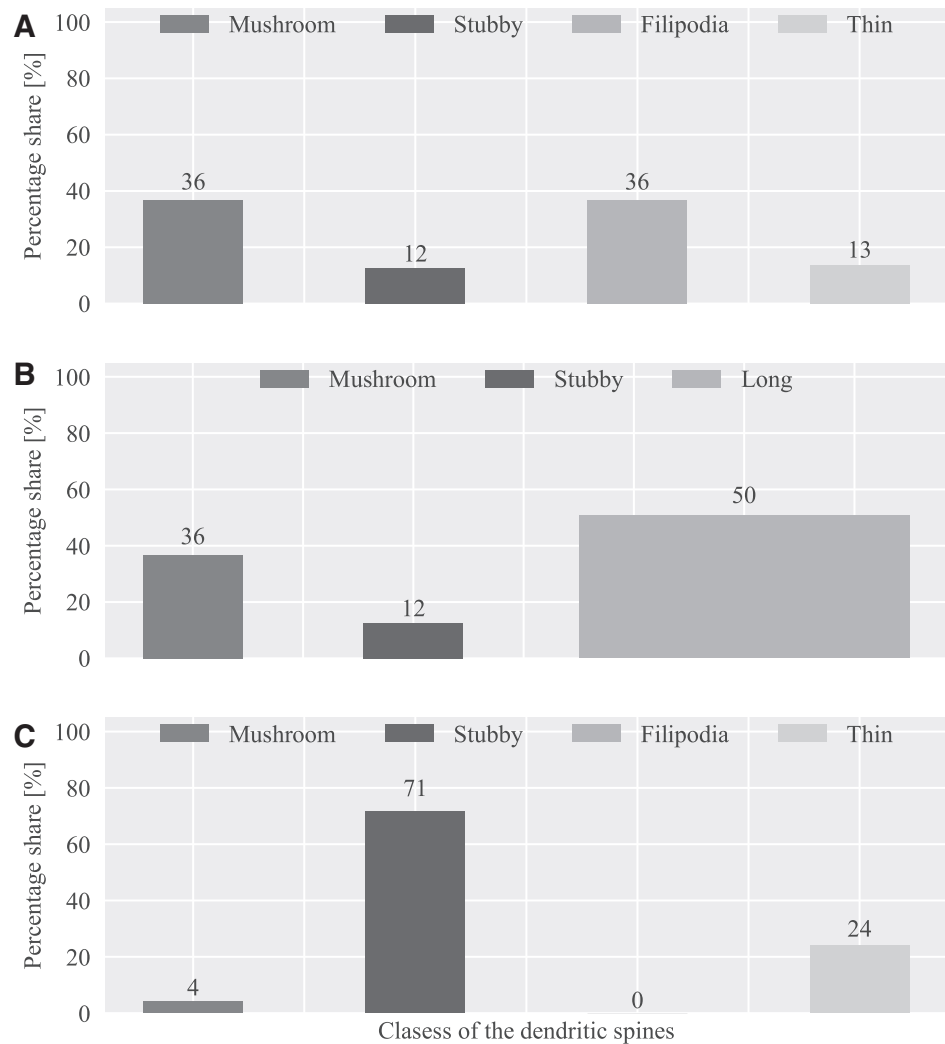


FIG. 4. Classification of static data. **(A)** Percentage of different spines' classes using 2dSpAn software, **(B)** percent of different spines' classes using 2dSpAn software, with three classes as in SpineTool software, **(C)** percent of different spines' classes using equations from Ruszczycki et al. (2012).

4.3. Results for hidden Markov model

To obtain fine results in HMM case, we used transition probability calculated by checking in which class the spine is compared with the timestamp. For the vector with starting probabilities of the spine classes, we used the same probability threshold: 0.25. After using the parameters described earlier in the text together with the sequence of the classes, Baum–Welch algorithm was used, in which we could observe the emission probability that describes the probability between observed states, which is very similar to the calculated

TABLE 4. PERCENTAGE OF THE VARIANCE FOR EACH DESCRIPTOR FOR EACH TIMESTAMP

	Time step 0 (%)	Time step 10 (%)	Time step 40 (%)
Descriptors all	68	67	71
	75	70	73
Descriptors contour	68	68	72
	78	68	74
Descriptors size	96	95	94
	95	95	95

probability, as described earlier in the text. In Figure 5, two transition and one emission probabilities are shown.

The results from only one neuron are not as good as from all neurons altogether. By “not good” we understand three problems: first, we can have a situation in which we have the probability of transition from one class to another, which equals 0; second, in case we have a small number of spines, the emission or transition probability can be very small (<0.0001), which is impossible. The last problem is the oscillations of “difference”; if more data are available, then we have none to small oscillations. To build probabilistic model, we should acquire the data with more timestamps. We can use the equations in the same manner as in Barrett et al. (2009), in which they use six master equations describing the probability of being a synapse in one of six states. In our situation, we can have five master equations that will describe the probability of being a spine in one of five classes (stubby, thin, filipodia, mushroom, and not existing).

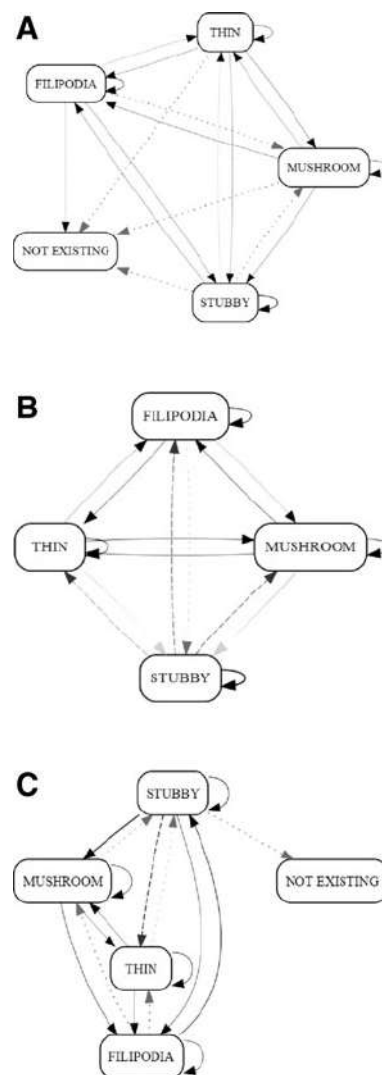


FIG. 5. Transition and emission probability. (A) Transition probability calculated by our method, (B) transition probability calculated by Baum–Welch algorithm, (C) emission probability calculated by Baum–Welch algorithm. Dotted arrows mean that the probability increases by a factor of 10, dashed arrows mean that the probability increases by a factor of 100, tapered arrows mean that the probability increases by a factor of 1000, and the normal arrow means that the probability was not increased by any factor. A nonexisting class is the class in which at the next timestamp we notice that the spine was absorbed by the neuron.

4.4. Results for distributions

We report alpha distribution that is described by Equation (1):

$$\text{pdf}(x, a) = \frac{1}{x^2 * \varphi(a) * \sqrt{2 * \pi} * \exp^{-\frac{1}{2} * (\frac{a-1}{x^2})}}, \quad (1)$$

where

pdf, probability density function;

x , data from one dendritic spine parameter; and

a , shape parameter

fit best the static and dynamic (both control and active group) data (in most cases it is in the first place, but sometimes it is in the second place). Even if the alpha distribution is in the second place in the fitting protocol, we check whether the equations that describe other distributions are very similar to the alpha distribution. In case they are, we could provide one common Equation (2) that will fit best all dendritic spines' parameters. This equation belongs to the exponential family. Using the Minitab (Minitab, Inc., 2010) software, we fit static and dynamic data (both groups, each parameter separately) according to the exponential distribution. All results were statistically significant, which means that our equation should be sufficient.

$$f(x) = \frac{A(x)}{B(x) * \exp(C(x))}, \quad (2)$$

where

x , data from one dendritic spine parameter.

4.5. Results for clustering

Both static and dynamic groups (both sets: active and control, with all three timestamps) were taken as one large set altogether. In Figure 6, we present the results for the fuzzy partition coefficient (fpc), which tells us how smoothly our data are described by a certain model. We simulated 25 times FPC to calculate the mean value for each center. In Table 5, we can see that 11 centers are the best options to describe our data and classify them into 11 groups. In Bokota et al. (2016), the spines are classified into 10 groups (our

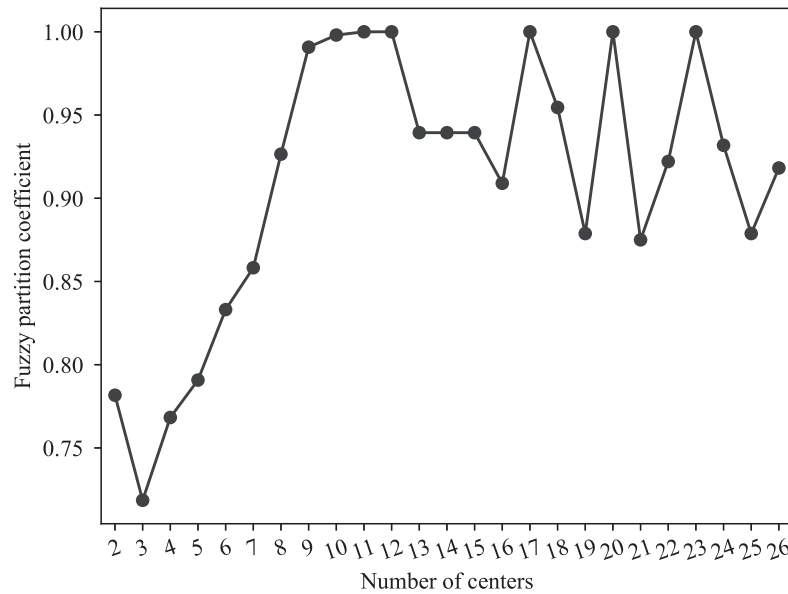


FIG. 6. FPC from fuzzy clustering. This measure is defined within the range 0 to 1. When FPC is maximized, the data are described as the best. FPC, fuzzy partition coefficient.

TABLE 5. MEAN VALUE FOR FUZZY PARTITION COEFFICIENT
DEPENDS ON NUMBER OF CENTERS

<i>Number of centers</i>	<i>Mean value for fuzzy partition coefficient</i>
1	—
2	0.78
3	0.722
4	0.7604
5	0.7924
6	0.8272
7	0.8888
8	0.9272
9	0.9824
10	0.9964
11	1.0
12	0.98
13	0.9768
14	0.954
15	0.954
16	0.9412
17	0.9356
18	0.9336
19	0.9248
20	0.9332
21	0.9352
22	0.9412
23	0.9308
24	0.9324
25	0.9044
26	0.9104

results are not different from other group results). In Figure 7, the results of hierarchical clustering are presented, calculated for 10, 11, 13, and 16 centers.

5. DISCUSSION AND CONCLUSION

We applied a statistical test and examined a population consisting of 1751 dendritic spines from the static data and 1344 dendritic spines from the active group, and 980 dendritic spines from the control group. We compared the dendritic spine volume and shape changes between two populations at two different states, unstimulated (CONTROL) and LTP-stimulated (ACTIVE), and at three timestamps (with a 0-time, 10-minute, and 40-minute time interval). We show that the preprocessing of data sets and reducing the dendritic spine number were not useful in our study. In this study, we show the differences in dendritic spine classification depending on mathematical equations describing the software that was used to analyze the dendritic spines. We also want to stress how important it is to use the software that was already tested on various sets of data, which appears to be more important than applying the patterns/conditions from other publications. Conditions for data classification used by Rusczycki et al. (2012) were probably very good, but not universal (our results did not confirm their findings). As has already been said, it is very difficult to work out the definition that could describe a given spine class.

We also propose a probabilistic model based on HMM, connected with the LTP-LTD model presented by Barrett et al. (2009). Of course, everything depends on how we are going to classify particular spines, and what baseline parameters will be attributed to them. However, it is the way to combine experimental data with a mathematical model, which gives hope for discovering a formula or equation to be applied in cases wherein we have to fight various neurodegenerative diseases related to the number of spines.

Furthermore, we introduce a new universal equation (belonging to exponential family) that describes the distributions for each dendritic spine parameter. If parameters A, B, and C from Equation (1) were defined according to the circumstances (LTP, LTD, diseases connected with the number of spines), it would be

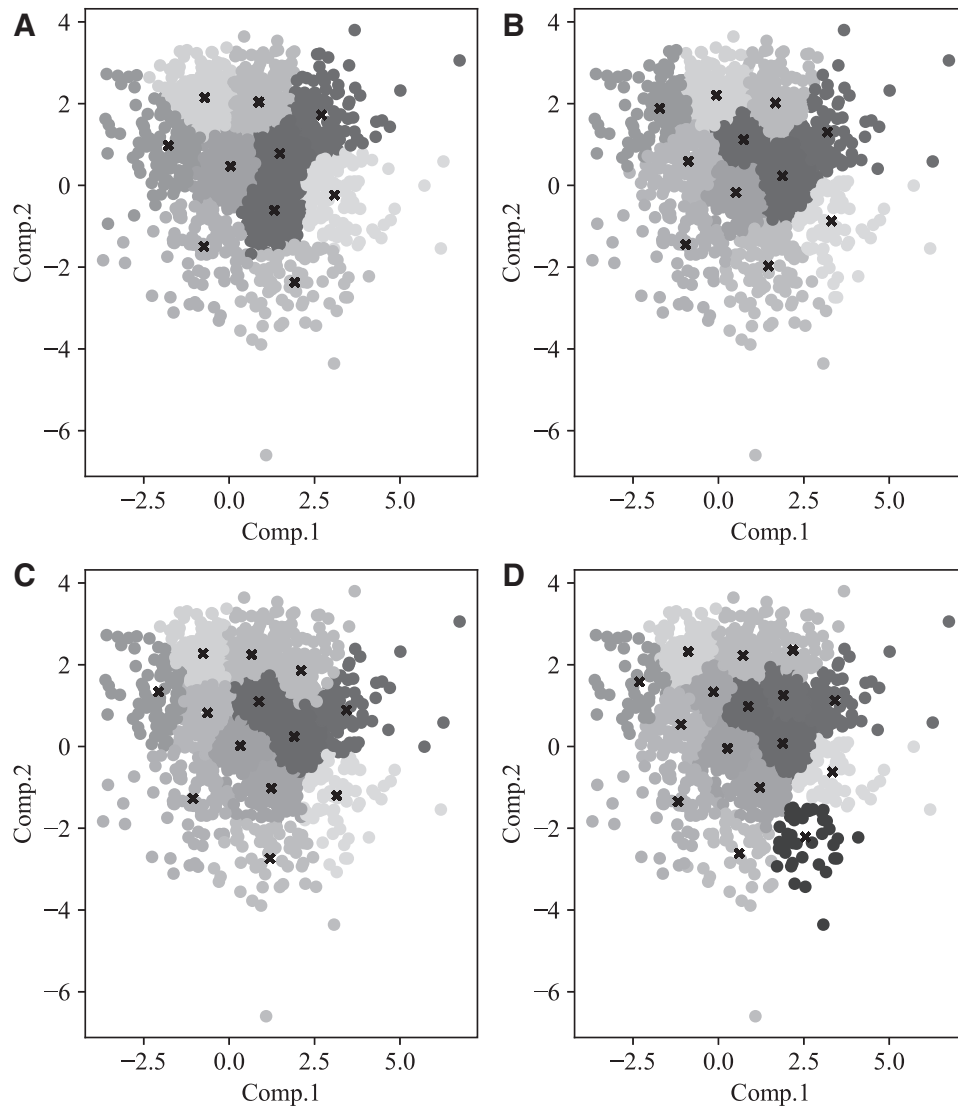


FIG. 7. Distribution of spine clusters obtained by hierarchical clustering. (A) 10 classes of clusters, (B) 11 classes of clusters, (C) 13 classes of clusters, (D) 16 classes of clusters. For each subplot, one color and its shades represent the subpopulations of dendritic spines.

easier to create a model that would reflect the state of a particular neuron in relation to the state of spines, and the state of the same neuron after the administration of the medication to stimulate, for example, the growth in number of spines. Of course, such a model could be additionally improved using the information on the molecular level, which would make it easier to find medicines to be used in treatments of the diseases resulting from the number of spines.

We also show how to use fuzzy (fpc) and c-means clustering to have the best number of groups representing each subpopulation of dendritic spines. In our study, we obtained 11 classes, whereas Bokota et al. (2016) obtained 10 classes in their publication, which shows that our procedures are good, yet it has to be noted that depending on the number of data available, we can expect as many as 10 classes (class). The result may be the evidence that still a lot of research is required to be performed to finally determine the number of dendritic spine classes.

As in Bokota et al. (2016), we support the hypothesis that the biological information is not stored in the spine shapes or sizes depending on their classes, but is rather related to the dynamic changes at the spine population level.

ACKNOWLEDGMENT

We thank Michał Pietal for his help in editing the text. **Sources of Funding:** This study was supported by the Polish National Science Center (2014/15/B/ST6/05082), Foundation for Polish Science (TEAM to D.P.), and by the grant from the Department of Science and Technology, India, under Indo- Polish/Polish-Indo project No.: DST/INT/POL/P-36/2016. The study was cosupported by grant 1U54DK107967-01 “Nucleome Positioning System for Spatiotemporal Genome Organization and Regulation” within 4DNucleome NIH program. S.B. was funded by Department of Biotechnology grant (BT/PR16356/BID/7/596/2016).

ETHICAL STATEMENT

All experimental procedures were carried out in accordance with the Ethical Committee on Animal Research of the Nencki Institute, based on the Polish Act on Animal Welfare and other national laws that are in full agreement with the EU directive on animal experimentation.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Paulina Urban and Grzegorz Bokota designed and performed data analysis (also statistical analysis) and visualization. Vahid Rezaei helped in hidden Markov Model and distribution analysis. Michał Denkiwicz helped in hidden Markov Model analysis. Subhadip Basu helped with 2dSpAn software analyzed. Dariusz Plewczyński supervised the project and conducted extensive discussions during our analysis. Paulina Urban, Michał Denkiwicz, and Vahid Rezaei wrote the article. All authors read and approved the final article.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

The authors declare that there are no competing financial interests.

REFERENCES

- Alvarez, V.A., Sabatini, B.L. 2007. Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 79–97.
- Barrett, A.B., Billings, G.O., Morris, R.G.M., et al. 2009. State based model of long-term potentiation and synaptic tagging and capture. *PLoS Comput. Biol.* 5, e1000259.
- Basu, S., Plewczyński, D., Saha, S., et al. 2016. 2dSpAn: Semiautomated 2-d segmentation, classification and analysis of hippocampal dendritic spine plasticity. *Bioinformatics* 32, 2490–2498.
- Bokota, G., Magnowska, M., Kuśmierczyk, T., et al. 2016. Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis. *Front. Comput. Neurosci.* 10, 140.
- Colgan, L.A., Yasuda, R. 2014. Plasticity of dendritic spines: Subcompartmentalization of signaling. *Annu. Rev. Physiol.* 76, 365–385.
- Cruz-Martín, A., Crespo, M., Portera-Cailliau, C. 2010. Delayed stabilization of dendritic spines in fragile X mice. *J. Neurosci.* 30, 7793–7803.
- Ebrahimi, S., Okabe, S. 2014. Structural dynamics of dendritic spines: Molecular composition, geometry and functional regulation. *Biochim. Biophys. Acta* 1838, 2391–2398.
- Fortin, D.A., Srivastava, T., Soderling, T.R. 2012. Structural modulation of dendritic spines during synaptic plasticity, structural modulation of dendritic spines during synaptic plasticity. *Neuroscientist* 18, 326–341.
- Foruzan, A.H., Kalantari Khandani, I., Baradaran Shokouhi, S. 2013. Segmentation of brain tissues using a 3-D multi-layer Hidden Markov model. *Comput. Biol. Med.* 43, 121–130.
- Ghavidel, F.Z., Claesen, J., Burzykowski, T. 2015. A nonhomogeneous Hidden Markov model for gene mapping based on next-generation sequencing data. *J. Comput. Biol.* 22, 178–188.
- Gu, L., Kleiber, S., Schmid, L., et al. 2014. Long-term in vivo imaging of dendritic spines in the hippocampus reveals structural plasticity. *J. Neurosci.* 34, 13948–13953.

- He, C.X., Portera-Cailliau, C. 2013. The trouble with spines in fragile X syndrome: Density, maturity and plasticity. *Neuroscience* 251, 120–128.
- Jasińska, M., Miłek, J., Cymerman, I.A., et al. 2016. miR-132 regulates dendritic spine structure by direct targeting of matrix metalloproteinase 9 mRNA. *Mol. Neurobiol.* 53, 4701–4712.
- Jolliffe, I.T. 2002. Principal component analysis and factor analysis, 150–166. In *Principal Component Analysis*. Springer Verlag, New York, NY.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., et al. 2003. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* 26, 360–368.
- Martin, S.J., Grimwood, P.D., Morris, R.G. 2000. Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 649–711.
- Meyer, D., Bonhoeffer, T., Scheuss, V. 2014. Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron* 82, 430–443.
- Miermans, C.A., Kusters, R.P.T., Hoogenraad, C.C., et al. 2017. Biophysical model of the role of actin remodeling on dendritic spine morphology. *PLoS One* 12, e0170113.
- Minitab, Inc. 2010. Minitab 17 Statistical Software [Computer software]. Available at: www.minitab.com.
- O'Donnell, C., Nolan, M.F., van Rossum, M.C. 2011. Dendritic spine dynamics regulate the long-term stability of synaptic plasticity. *J. Neurosci.* 31, 16142–16156.
- Pathania, M., Davenport, E.C., Muir, J., et al. 2014. The autism and schizophrenia associated gene CYFIP1 is critical for the maintenance of dendritic complexity and the stabilization of mature spines. *Transl. Psychiatry* 4, e374.
- Penzes, P., Cahill, M.E., Jones, K.A., et al. 2011. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 14, 285–293.
- Qiao, H., Li, M.-X., Xu, C., et al. 2016. Dendritic spines in depression: What we learned from animal models. *Neural Plast.* 2016, 8056370.
- Rabiner, L.R. 1989. A tutorial on Hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proc. IEEE* 77, 257–286.
- Rabiner, L.R., Juang, B.H. 1993. *Fundamentals of speech recognition*. Englewood Cliffs, New Jersey.
- Ruszczycki, B., Szepesi, Z., Wilczynski, G.M., et al. 2012. Sampling issues in quantitative analysis of dendritic spines morphology. *BMC Bioinformatics* 13, 213.
- Segal, M. 2010. Dendritic spines, synaptic plasticity and neuronal survival: Activity shapes dendritic spines to enhance neuronal viability. *Eur. J. Neurosci.* 31, 2178–2184.
- Segal, M. 2017. Dendritic spines: Morphological building blocks of memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 138, 3–9.
- Stawarski, M., Rutkowska-Wlodarczyk, I., Zeug, A., et al. 2014. Genetically encoded FRET-based biosensor for imaging MMP-9 activity. *Biomaterials* 35, 1402–1410.
- Szepesi, Z., Hosy, E., Ruszczycki, B., et al. 2014. Synaptically released matrix metalloproteinase activity in control of structural plasticity and the cell surface distribution of GluA1-AMPA receptors. *PLoS One* 9, e98274.
- Von Bohlen Und Halbach, O. 2009. Structure and function of dendritic spines within the hippocampus. *Ann. Anat.* 191, 518–531.

Address correspondence to:

Prof. Dariusz Plewczynski
Laboratory of Functional and Structural Genomics
Center of New Technologies
University of Warsaw
Banacha 2c Street
02-097 Warsaw
Poland

E-mail: d.plewczynski@cent.uw.edu.pl

7.4. Dodatek C: Praca 2

The Mixture of Autoregressive Hidden Markov Models of Morphology for Dendritic Spines During Activation Process

PAULINA URBAN,^{1,2} VAHID REZAEI TABAR,^{1,3,4} MICHAŁ DENKIEWICZ,^{1,2}
GRZEGORZ BOKOTA,^{1,5} NIRMAL DAS,⁶ SUBHADIP BASU,⁶ and DARIUSZ PLEWCZYŃSKI^{1,7}

ABSTRACT

The dendritic spines play a crucial role in learning and memory processes, epileptogenesis, drug addiction, and postinjury recovery. The shape of the dendritic spine is a morphological key to understand learning and memory process. The classification of the dendritic spines is based on their shapes but the major questions are how the shapes changes in time, how the synaptic strength changes, and is there a correlation between shapes and synaptic strength? Because the changes of the classes by dendritic spines during activation are time dependent, the forward-directed autoregressive hidden Markov model (ARHMM) can be used to model these changes. It is also more appropriate to use an ARHMM directed backward in time. Thus, the mixture of forward-directed ARHMM and backward-directed ARHMM (MARHMM) is used to model time-dependent data related to the dendritic spines. In this article, we discuss (1) how to choose the initial probability vector and transition and dependence matrices in ARHMM and MARHMM for modeling the dendritic spines changes and (2) how to estimate these matrices. Many descriptors to classify dendritic spines in two-dimensional or/and three-dimensional (3D) are available. Our results from sensitivity analysis show that the classification that comes from 3D descriptors is closer to the truth, and estimated transition and dependence probability matrices are connected with the molecular mechanism of the dendritic spines activation.

Keywords: ARHMM, classification, dendritic spines, machine learning, MARHMM.

¹Center of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

²College of Inter-Faculty Individual Studies in Mathematics and Natural Sciences, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

³Department of Statistics, Faculty of Mathematics and Computer Sciences, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran.

⁴School of Biological Science, Institute for Research in Fundamental Sciences (IPM), Tehran, Iran.

⁵Faculty of Mathematics, Informatics and Mechanics, University of Warsaw, Warsaw, Poland.

⁶Department of Computer Science and Engineering, Jadavpur University, Kolkata, India.

⁷Faculty of Mathematics and Information Science, Warsaw University of Technology, Warsaw, Poland.

1. INTRODUCTION

DENDRITIC SPINES ARE SHORT PROTRUSIONS that harbor excitatory synapses, which are believed to play a major role in neuronal plasticity and integration through their structural reorganization (Yuste and Denk, 1995; Segal, 2002; Xu et al., 2009). Many physiological and pathological phenomena rely on brain plasticity, including learning and memory, epileptogenesis, drug addiction, and postinjury recovery. Their peculiar shape suggests that spines can serve as an autonomous postsynaptic compartment that isolates chemical and electrical signaling. How neuronal activity modifies the morphology of the spine and how these modifications affect synaptic transmission and plasticity are intriguing issues. Thus, the dendritic spine shape has been accepted for determining the strength of the synaptic connections and is thought to underlie the processes of information coding and memory storage in the brain. Indeed, the induction of long-term potentiation (LTP) or long-term depression is associated with the enlargement or shrinkage of the spine, respectively (Bosch and Hayashi, 2012).

Classification of dendritic spines, according to their shape and size, is a popular strategy to evaluate maturation and pathological changes of neurons. Spines are often classified into four morphological classes: filipodia, thin, stubby, and mushroom (Peters and Kaiserman-Abramof, 1970). It must be noted, however, that the existing categorization of dendritic spine shapes does not provide a clear definition of each group. Some researchers prefer to add two additional categories: branched and cup-shaped spines (Harris and Kater, 1994; Hering and Sheng, 2001). An important question is whether the categorization of spines according to their morphology represents a rigid classification of distinct entities or tentative labeling of transient spine states. Live-cell imaging studies clearly show that spines are very dynamic and undergo reversible transformation between thin and mushroom morphologies in a time scale of minutes to hours (Fischer et al., 1998).

Another important question is how the changes of the shapes of the dendritic spines in time correlate with learning and memory process—is there a correlation between changes of the class of the dendritic spines and changes of the enlargement or shrinkage of the spine and changes with the synaptic strength. Another very important question is how to build a model based on the population of dendritic spines including their classification changes, synaptic strength, learning, and memory process. These questions can help us find answers to better understand the process of learning and memory and how the synaptic plasticity process works. Several neuromorphological tracing tools are available to segment and classify spines in two-dimensional (2D) and/or three-dimensional (3D). The major problem is determining which descriptors in 2D or 3D give the most accurate classification (by accurate classification we mean stable classification of dendritic spines, highest prediction accuracy, and highest biological relevance). Because of the dynamic changes of dendritic spine shapes (and, therefore, its class) in time, we should use time-dependent statistical models to answer for this problem. One of the most important models used in statistics and machine learning is hidden Markov model (HMM), which was described by Rabiner (1989) and Rabiner and Juang (1993). Figure 1A shows a sequence of states (S) and observations (O) for first-order HMM (where sequence of states is $S = S_1, \dots, S_T$ and sequence of observations is $O = O_1, \dots, O_T$).

A first-order HMM instantiates two simplifying assumptions. First, as with a first-order Markov chain, the probability of a particular state depends only on the previous state:

$$P(S_i | S_1, \dots, S_{i-1}) = P(S_i | S_{i-1}). \quad (1)$$

Second, the probability of an output observation O_i depends only on the state that produced the observation S_i and not on any other states or any other observations:

$$P(O_i | S_1, \dots, S_i, \dots, S_T, O_1, \dots, O_i, \dots, O_T) = P(O_i | S_i). \quad (2)$$

Unfortunately, HMM can be poor at capturing dependency between observations because of the statistical assumptions it makes. In many situations, the assumption that observation has a common effect in another observation in the future simplifies the design of the Bayesian network: directed arcs should flow forward in time. The extensions of the HMM called autoregressive HMM (ARHMM) and mixture ARHMM (MARHMM) (Fig. 1B, C) are used especially for time series data (Rezaei Tabar et al., 2019). The ARHMM can be calculated as the forward-directed ARHMM encourages correlation among observations by adding direct dependencies between them. By adding direct dependencies between observations, samples drawn from forward-directed ARHMM are thus smoother than samples from an HMM, usually making a better generative model in time series problems (Stanculescu et al., 2014; Rezaei Tabar et al., 2019). The forward-directed ARHMM is a Bayesian network and obeys the following two conditional independence relations:

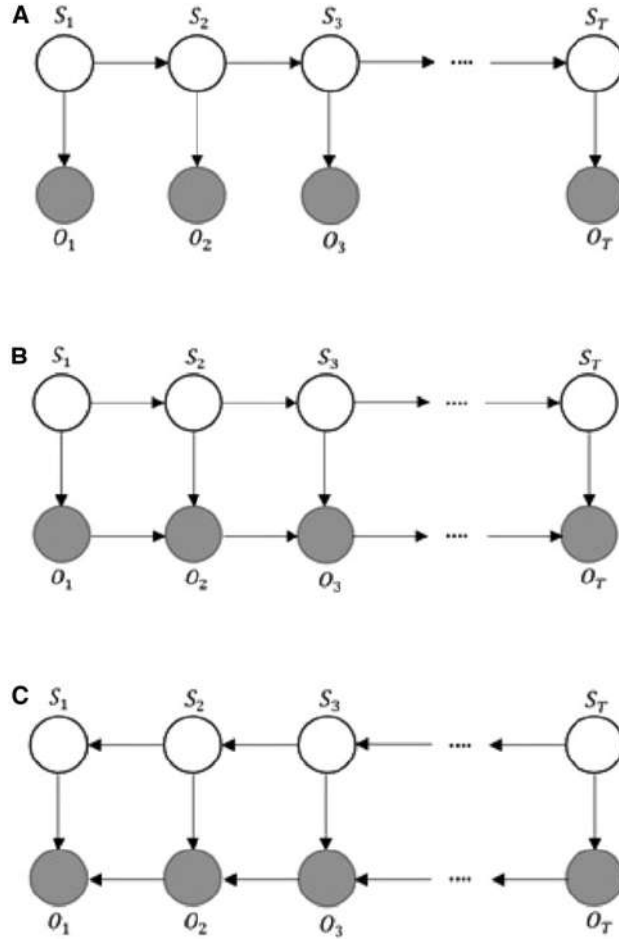


FIG. 1. (A) Graphical model for first-order conventional HMM. (B) Graphical model for a first-order forward-directed ARHMM. (C) Graphical model for a first-order backward-directed ARHMM. S means state, O means observation. This figure is taken from Rezaei Tabar et al. (2019). HMM, hidden Markov model; ARHMM, autoregressive HMM.

$$S_t \perp (S_1, O_1, \dots, S_{t-2}, O_{t-1}) | S_{t-1} \quad \text{and} \quad O_t \perp (S_1, O_1, \dots, S_{t-1}, O_{t-2}) | S_t, O_{t-1}. \quad (3)$$

Using these conditional independence relations, the joint distribution of a sequence of states and observations can be included as follows:

$$P(O, S) = P(S_1)P(O_1|S_1) \prod_{t=2}^T P(S_t|S_{t-1})P(O_t|S_t, O_{t-1}). \quad (4)$$

The backward-directed ARHMM is also known as a Bayesian network. According to D-separation concept in Bayesian network, the backward-directed ARHMM also has the following two conditional independence relations:

$$S_t \perp (S_T, O_T, \dots, S_{t+2}, O_{t+1}) | S_{t+1} \quad \text{and} \quad O_t \perp (S_T, O_T, \dots, S_{t+1}, O_{t+2}) | (S_t, O_{t+1}). \quad (5)$$

The same way, forward-directed ARHMM also has the following two conditional independence relations:

$$P(O, S) = P(S_T)P(O_T|S_T) \prod_{t=T-1}^1 P(S_t|S_{t+1})P(O_t|S_t, O_{t+1}). \quad (6)$$

Also we can define the forward ($f_k(t)$) and backward ($b_k(t)$) algorithms that are to find out a recursive way to represent the variable sequence in both models. The forward probability represents the probability of the observation sequence up to time t and the state k at time t , given model λ_1 (or λ_2) as the following formulas:

$$f_{(L-R)k}(t) = P(O_1, O_2, \dots, O_t, S_t = k | \lambda_1). \quad (7)$$

$$f_{(R-L)k}(t) = P(O_T, O_{T-1}, \dots, O_t, S_t = k | \lambda_2). \quad (8)$$

For some stochastic processes, it may be more appropriate to use an ARHMM directed backward in time (Rezaei Tabar et al., 2019). The backward probability represents the probability of the partial observation sequence from $t+1$ to the end, given state k at time t as follows:

$$b_{(L-R)k}(t) = P(O_{t+1}, O_{t+2}, \dots, O_T | S_t = k, O_t, \lambda_1). \quad (9)$$

$$b_{(R-L)k}(t) = P(O_{t-1}, \dots, O_1 | S_t = k, O_t, \lambda_2). \quad (10)$$

In Equations (7)–(10), λ_1 and λ_2 are set of parameters where $\lambda =$ (the transition matrix, the initial emission matrix, the emission matrix, and vector of initial state).

Note that the index $L-R$ is timestamp from left to right for representing the forward-directed ARHMM and $R-L$ is timestamp from right to left for representing the backward-directed ARHMM.

For MARHMM, equation describing the model is as follows:

$$P(O|\lambda) = \alpha_1 P_1(O|\lambda_1) + \alpha_2 P_2(O|\lambda_2), \quad (11)$$

where $P_1(O|\lambda_1)$ and $P_2(O|\lambda_2)$ are the probability of the observation sequences given the forward-directed ARHMM and backward-directed ARHMM, respectively, and α_1 and α_2 are mixing weights such that $\alpha_1, \alpha_2 \geq 0$ and $\alpha_1 + \alpha_2 = 1$. $P(O|\lambda)$ can be computed by obtained the Baum–Welch algorithm.

The ARHMM and MARHMM parameters are estimated by the expectation-maximization (EM) algorithm (Rezaei Tabar et al., 2019). The algorithm arises in many computational biology applications that involve probabilistic models, and it also enables parameter estimation in probabilistic models with incomplete data. The EM algorithm computes probabilities for each possible completion of the missing data, using the current parameters. These probabilities are used to create a weighted training set consisting of all possible completions of the data. Finally, a modified version of maximum likelihood estimation that deals with weighted training examples provides new parameter estimates (McLachlan and Krishnan, 2007). By using weighted training examples rather than choosing the single best completion, the EM algorithm accounts for the confidence of the model in each completion of the data (Chuong and Batzoglou, 2008). In the rest of the article, we refer to a population of spines stimulated by LTP as dynamic data.

2. DATA PREPARATION

Details about data preparation are described in Bokota et al. (2016) in section “Data preparation and analysis.” Here we describe only the differences in chemical substances that were used in experiments in dynamic data sets gathered at three time points. In this experiment, the chemical LTP was induced through the application of bath in a mixture of 50 μ M forskolin, 50 μ M picrotoxin, and 0.1 μ M rolipram [each dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO)] in a maintenance medium. Subsequently, experiment was obtained from three points in time (timestamps): control (timestamp t_0), 10 minutes after stimulation (timestamp t_{10}), and 40 minutes after stimulation (timestamp t_{40}).

3. METHODS

Details about all four descriptors that were used to classify dendritic spines are given in Supplementary Data S1. In Supplementary Data S2, details about how we prepare the data and how the vectors and matrices should look like to run the code are described. Classification of the dendritic spines in all three timestamps was done by four descriptors. Two descriptors were used for 2D classification and two were used for 3D classification. A Viterbi algorithm that was used in machine learning is also described in Supplementary Data (Supplementary Data S1).

In Matlab (The MathWorks, 2018), we implemented the ARHMM and MARHMM algorithms, whereas Viterbi analysis was conducted in R in version 3.4 in HMM package (Development, 2010). We took dendritic spines marked by SpineMagick descriptor (Ruszczycki et al., 2012) and marked the same dendritic spines using 2D programs (2dSpAn and Spinertools) and 3D programs (3dSpAn and Neurolucida 360).

Depending on the descriptor we were working on, dendritic spines were classified as stubby, filipodia, mushroom, thin, and long (combining filipodia and thin into one class) and “not existing” (i.e., after stimulation we observed that these spines did not exist anymore—this class represents spines that were absorbed by the neuron). Finally, we proceed to run the descriptor using the following parameters: data, level, transition probability matrix, initial probability vector, number of iterations, and dependence matrix. As an output, the algorithm produces an estimated transition probability matrix, estimated emission probability matrix, and logarithm of probability (logarithm of likelihood) at each iteration. Also, we use methods such as principal component analysis (Jolliffe, 2002), fuzzy partition coefficient, and hierarchical clustering by k-means the same way as by Bokota et al. (2016) and Urban et al. (2019)—the results and comments are described in Supplementary Data S3.

4. RESULTS

In this section, we describe the sensitivity analysis results of MARHMM and machine learning for various combinations of the parameters: initial probability vector, transition probability matrix, and dependence probability matrix, different α values. We also show how the changes in synaptic strength over time depend on the changes in the area surface (for 2D descriptors) or volume (for 3D descriptors). Also, we show that differences in transition probabilities between states in time depend on 2D or 3D classification.

4.1. Sensitivity analysis—initial probability vector

To show the impact of different initial probability vectors for the same data, we prepare six versions of the initial probability vector with a level equal to 3. We use the same transition probability matrix and dependence matrix in all six situations. Table 1 gives versions of initial probability vectors. Results of our experiment with the initial probability vector are presented in Figure 2A. We can see that version 3 (v3 in legend, gray triangle line) is better than other curves—convergence is achieved after ~ 150 iterations, and the value of the logarithm of probability is lowest. In addition, version 4 (v4 in legend, light gray vline) is also good but converges only after ~ 370 iterations. The remaining versions have inferior performance.

4.2. Sensitivity analysis—transition probability matrix

To show the impact of different input transition probability matrices for the same data, we prepare five versions of the transition probability matrix with level = 3, initial probability vector was the same in all five situations, the same with dependence matrix. Table 2 gives versions of transition probability matrices. The results are shown in Figure 2B. We can see that version 5 (v5 in legend, square dark gray line) is better than other tested versions because it converges quicker (the line representing the logarithm of probability is stable after ~ 150 iterations) and has a smaller $-\log p$ value (i.e., higher probability) than the others versions. The version 2 (v2 in legend, dark gray line) performs similarly, but more iterations are required to have convergence (~ 210). Version 1 (v1 in legend, black line) converges very quickly (~ 110 iterations) but it has visibly worse quality. Versions 4 and 3 (v4 [light gray vline] and v3 [triangle gray line] in the legend) have some oscillations and show intermediate quality. The estimated transition probability matrix for version 5 is given in Supplementary Data S4.

TABLE 1. VECTORS USED IN SENSITIVITY ANALYSIS FOR INITIAL PROBABILITY

Version no.	Vector
Version 1	[0.3;0.4;0.3]
Version 2	[0.5;0.2;0.3]
Version 3	[0.8;0.1;0.1]
Version 4	[0.2;0.7;0.1]
Version 5	[0.2;0.2;0.6]
Version 6	[0.4;0.4;0.2]

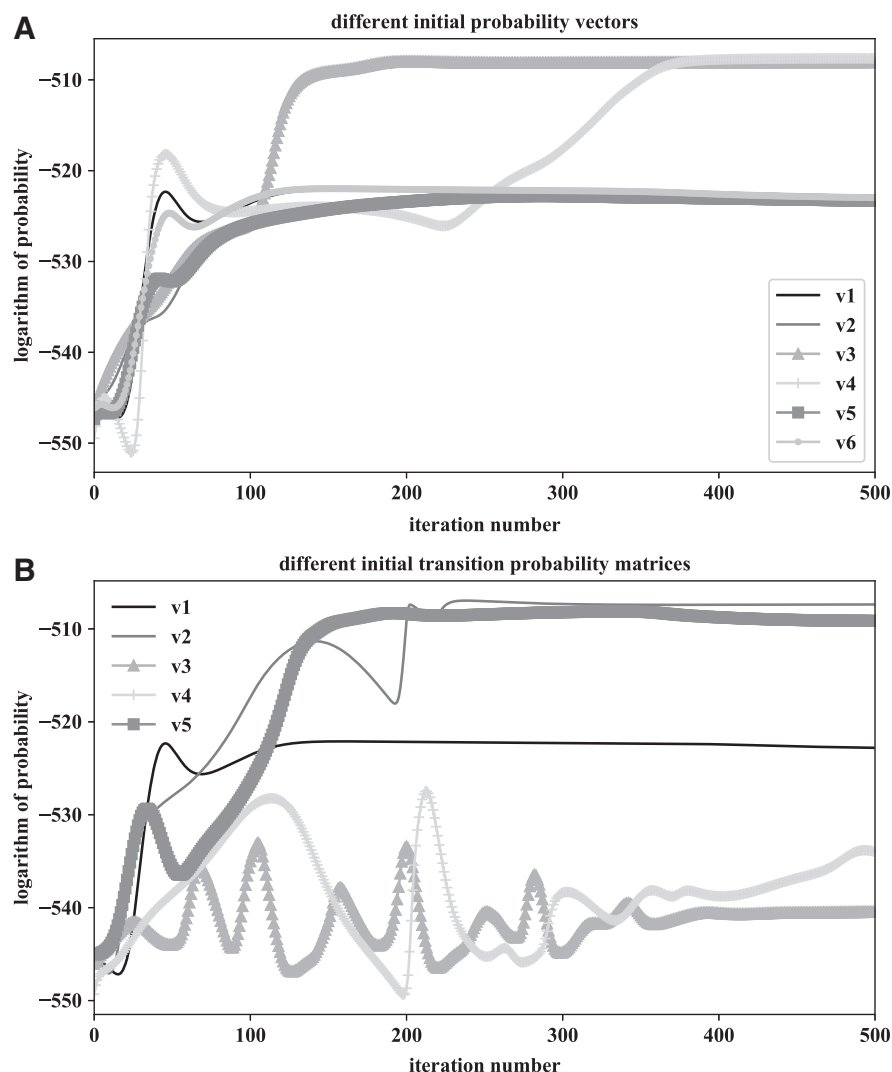


FIG. 2. (A) Results for different initial probability vectors for the same data, transition probability matrix, and dependence matrix. (B) Results for different transition probability matrices for the same data, initial probability vector, and dependence matrix.

4.3. Sensitivity analysis—dependence matrix

To show the impact of different dependence matrices for the same data, we prepare six versions of the dependence matrix with a level equal to 3. We use the same transition probability matrix and the initial probability vector in all six situations. Table 3 gives versions of dependence probability matrices that were used. The results are shown in Figure 3A. We can see that both version 4 (v4 in legend, light gray vline) and version 3 (v3 in legend, triangle gray line) are good. In triangle gray line after ~ 150 iterations, the line is stable but in the opposite, to the triangle gray line, the light gray vline has less value of the logarithm of probability. The versions 5, 2, and 6 (v5 [square dark gray line], v2 [dark gray line], and v6 [gray dotted line] in legend) have similar performances. The worst version is 1 (v1 in legend, black line). The estimated dependence probability matrix for version 4 is given in Supplementary Data S3.

4.4. Autoregressive hidden Markov model

Based on the results from Sections 4.1 to 4.3, we plot the curve for the best matrices and vectors and plot the curve for random matrices and vectors (but not the best). Figure 3B shows that after choosing random

TABLE 2. MATRICES USED IN SENSITIVITY OF ANALYSIS
FOR INITIAL TRANSITION PROBABILITY

<i>Version no.</i>	<i>Matrix</i>
Version 1	$\begin{bmatrix} 0.4 & 0.4 & 0.2 \\ 0.7 & 0.2 & 0.1 \\ 0.2 & 0.5 & 0.3 \end{bmatrix}$
Version 2	$\begin{bmatrix} 0.3 & 0.5 & 0.2 \\ 0.2 & 0.7 & 0.1 \\ 0.3 & 0.4 & 0.3 \end{bmatrix}$
Version 3	$\begin{bmatrix} 0.1 & 0.8 & 0.1 \\ 0.3 & 0.2 & 0.5 \\ 0.6 & 0.3 & 0.1 \end{bmatrix}$
Version 4	$\begin{bmatrix} 0.2 & 0.1 & 0.7 \\ 0.2 & 0.2 & 0.6 \\ 0.1 & 0.3 & 0.6 \end{bmatrix}$
Version 5	$\begin{bmatrix} 0.3 & 0.6 & 0.1 \\ 0.4 & 0.4 & 0.2 \\ 0.1 & 0.7 & 0.2 \end{bmatrix}$

matrices and vectors, our logarithm of probability is on the level of -523 after 125 iterations. The curve that was a plot with the best matrices and vectors has logarithm of probability on level -505 after 215 iterations. That means is better to make more iterations and have better results ($-505 > -523$). Here, of course, the difference is not so big, but in other data, the difference can be bigger and can give wrong information.

4.5. Sensitivity analysis— α in MARHMM

The application of the MARHMM method is similar to the ARHMM. The only difference is that we must also give initial values of mixture coefficients (α_1 and α_2). Figure 4A shows the results of the different values (eight situations) for the same data set and the number of iterations as the ARHMM methods used in the previous Sections 4.1–4.4. The transition probability matrix, initial probability vector, and dependence matrix were the same. Table 4 gives versions of α values used in MARHMM. Figure 4A shows that version

TABLE 3. MATRICES USED IN SENSITIVITY ANALYSIS
FOR INITIAL DEPENDENCE PROBABILITY

<i>Version no.</i>	<i>Matrix</i>
Version 1	$\begin{bmatrix} 0.3 & 0.2 & 0.3 & 0.2 \\ 0.4 & 0.1 & 0.4 & 0.1 \\ 0.2 & 0.5 & 0.1 & 0.2 \end{bmatrix}$
Version 2	$\begin{bmatrix} 0.1 & 0.1 & 0.1 & 0.7 \\ 0.2 & 0.5 & 0.2 & 0.1 \\ 0.5 & 0.3 & 0.2 & 0.1 \end{bmatrix}$
Version 3	$\begin{bmatrix} 0.2 & 0.2 & 0.4 & 0.2 \\ 0.1 & 0.1 & 0.1 & 0.7 \\ 0.3 & 0.3 & 0.2 & 0.2 \end{bmatrix}$
Version 4	$\begin{bmatrix} 0.3 & 0.4 & 0.2 & 0.1 \\ 0.2 & 0.1 & 0.5 & 0.2 \\ 0.1 & 0.2 & 0.5 & 0.2 \end{bmatrix}$
Version 5	$\begin{bmatrix} 0.5 & 0.2 & 0.3 & 0.2 \\ 0.6 & 0.1 & 0.2 & 0.1 \\ 0.5 & 0.3 & 0.2 & 0.1 \end{bmatrix}$
Version 6	$\begin{bmatrix} 0.1 & 0.6 & 0.2 & 0.1 \\ 0.3 & 0.1 & 0.1 & 0.5 \\ 0.1 & 0.1 & 0.7 & 0.1 \end{bmatrix}$

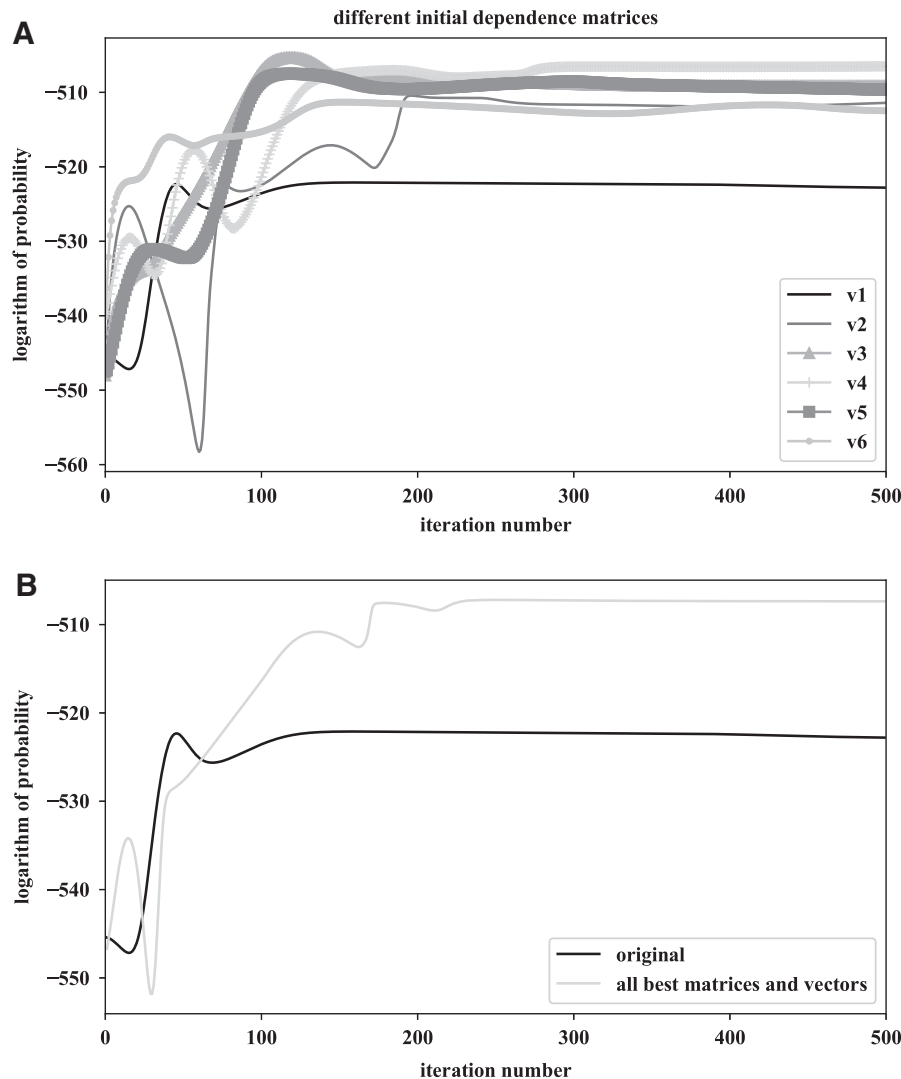


FIG. 3. (A) Results for different dependence matrices for the same data, initial probability vector, and transition probability matrix. (B) Difference between choosing the best matrices and vectors than choosing it randomly. We used the same data for both lines.

4 (light gray vline for $\alpha_1=0.2$ and $\alpha_2=0.8$) has a lower value of the logarithm of probability than the rest versions. For the other versions, the value of $-\log p$ is higher, and on a similar level to each other.

4.6. The Viterbi algorithm

The Viterbi algorithm was used in machine learning—first our data were split into two sets: set for training (100 spines) and for the test (200 spines). We use the transition and emission probability matrices calculated by MARHMM (Supplementary Data S3). Results of our test were verified by the Viterbi algorithm. Figure 5 shows the percentage of situations in which the algorithm found all three or two/one/none of the classifications of dendritic spines (our aim was not to construct a predictive model, but to show how on time-dependent data after using MARHMM, we can use results in machine learning).

4.7. Relationship between spine shape and synaptic strength

We know that the synaptic strength is correlated with the area of the dendritic spine—from 2D descriptors, we have a parameter that is called area. In 3D descriptors instead of the area we have volume

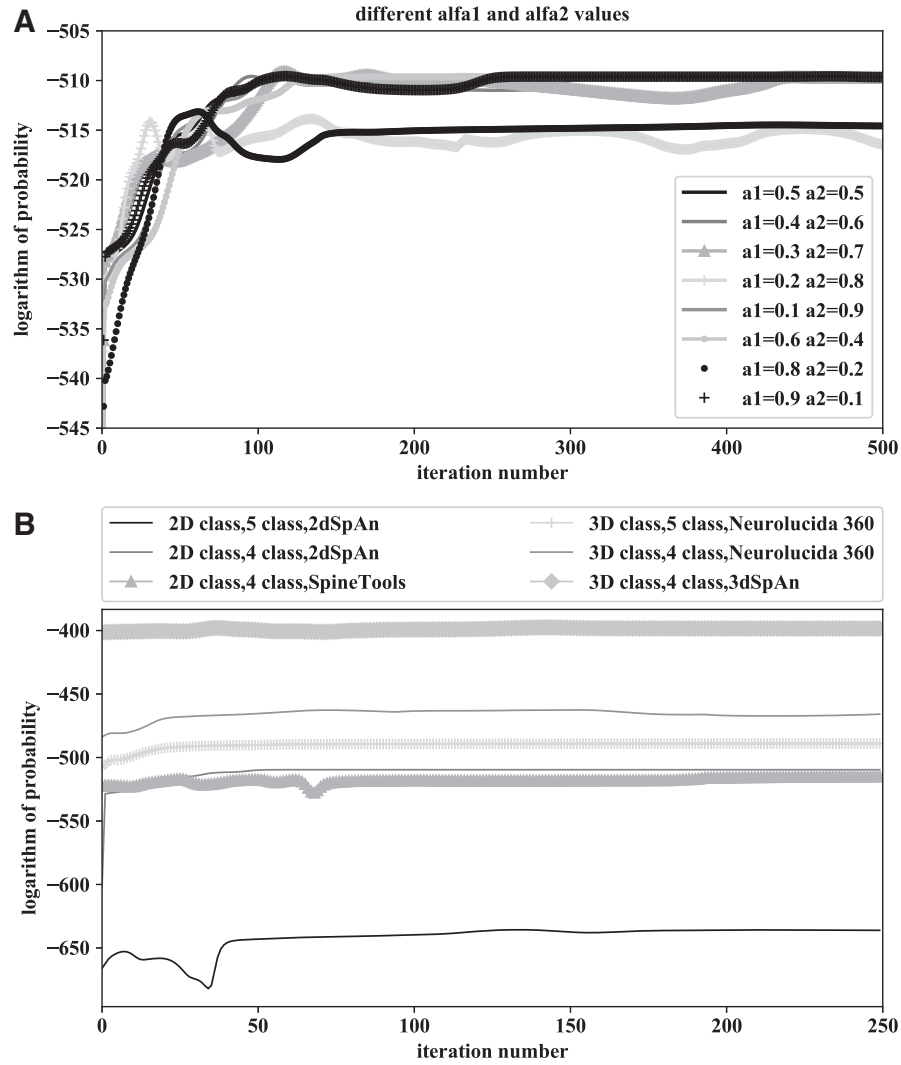


FIG. 4. (A) Results for different α values for the same data, transition probability matrix, initial probability vector, and dependence matrix. (B) Logarithm of the probability for different descriptors 2D and 3D for segmentation and classification of dendritic spines into one of the classes. 2D, two-dimensional; 3D, three-dimensional.

TABLE 4. α_1 VALUES USED IN SENSITIVITY ANALYSIS
IN MIXTURE AUTOREGRESSIVE HIDDEN MARKOV MODEL

Version no.	α Values
Version 1	$\alpha_1 = 0.5, \alpha_2 = 0.5$
Version 2	$\alpha_1 = 0.4, \alpha_2 = 0.6$
Version 3	$\alpha_1 = 0.3, \alpha_2 = 0.7$
Version 4	$\alpha_1 = 0.2, \alpha_2 = 0.8$
Version 5	$\alpha_1 = 0.1, \alpha_2 = 0.9$
Version 6	$\alpha_1 = 0.6, \alpha_2 = 0.4$
Version 7	$\alpha_1 = 0.8, \alpha_2 = 0.2$
Version 8	$\alpha_1 = 0.9, \alpha_2 = 0.1$

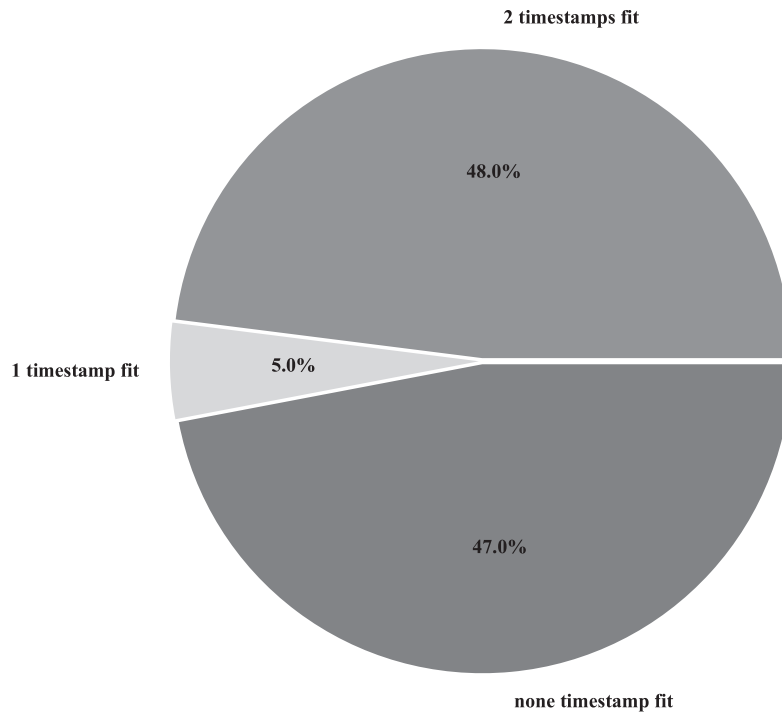


FIG. 5. Results for machine learning for the most probable path.

parameter that will also help us in showing changes in synaptic strength. For each dendritic spine that exists in all three timestamps, we check how the area or volume changes. We focus on five situations:

- In time the area/volume is growing.
- In time the area/volume is decreasing.
- In time the area/volume is not changing.
- In time the area/volume is growing and then decreasing.
- In time the area/volume is decreasing and then growing.

Table 5 gives results for two 2D descriptors (for area parameter) and for one 3D descriptor (for volume parameter). We check what kind of classes exist in different situations, and unfortunately we did not find here any correlation (e.g., in all five situations, we could find few [two or three] dendritic spines that in all three timestamps were classified as stubby).

4.8. Probabilistic model

Figure 6A shows the results for 2D and 3D descriptors with the different number of classes (details about the matrices and vectors used to plot the curves are described with details given in Supplementary Data S2 and also results for estimated emission and transition probability matrix are given in Supplementary Data S3).

TABLE 5. CHANGING OF THE DENDRITIC SPINES SYNAPTIC STRENGTH IN TIME, CALCULATED BY DIFFERENT DESCRIPTORS

<i>Synaptic strength situation</i>	<i>2dSpAn (%)</i>	<i>Spinetools (%)</i>	<i>3dSpAn (%)</i>
Growing	14.65	12.72	27.86
Decreasing	23.13	22.54	4.96
Not changing	0	0	0
Growing and decreasing	34.52	31.63	44.65
Decreasing and growing	27.68	33.1	22.52

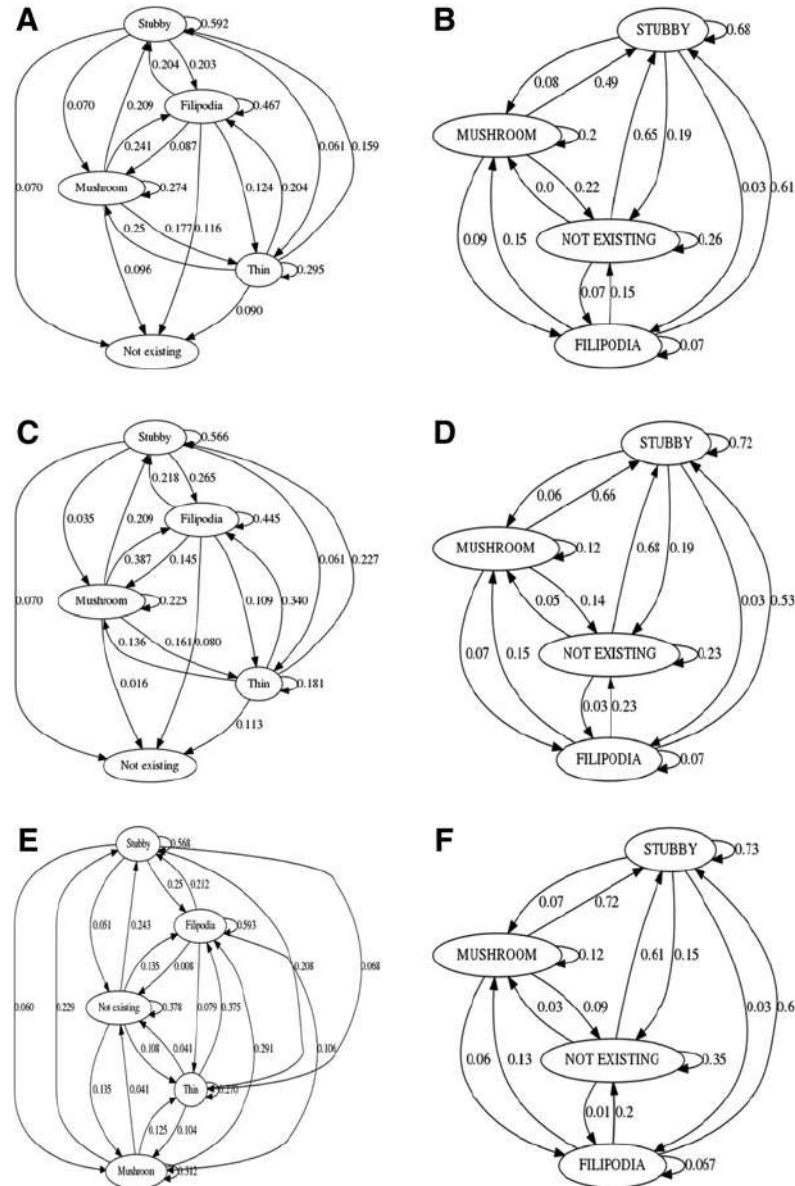


FIG. 6. (A,C,E) Probabilistic model from Urban et al. (2019); (B,D,F) Probabilistic model built on MARHMM results where (A) and (B) are time stamp t_0 , (C) and (D) are time stamp t_{10} , and (E) and (F) are time stamp t_{40} MARHMM, mixture ARHMM.

Based on the information that classification in 3D of the dendritic spines with four classes is better than other 3D classifications, we calculate transition matrix [it was calculated the same way as by Urban et al. (2019)] in section “Transition matrix.” Figure 6 shows results for transition matrices for three situations (transitions between t_0 and t_{10} , t_0 and t_{40} , and t_{10} and t_{40}) for 3D (based on 3dSpAn classification) and 2D classifications from Urban et al. (2019). The first difference is that in 3D, we do not have thin class (in 3dSpAn there are equations for each dendritic spine that can be classified as thin, but in our data, we did not match it). Second difference is in probabilities between classes, we can observe that some probabilities from 2D and 3D are the same or very close, especially in transition from time stamp t_0 to time stamp t_{10} (e.g., transition probability for dendritic spine classified as stubby changes to mushroom will be in 3D 0.09 and in 2D it will be 0.07). In transitions between time t_0 and t_{40} and between t_{10} and t_{40} , we could not find probabilities that will be very similar/close. This probability values between dendritic spine classes can be used in building network [e.g., our probabilities can be used in model from Barrett et al. (2009)].

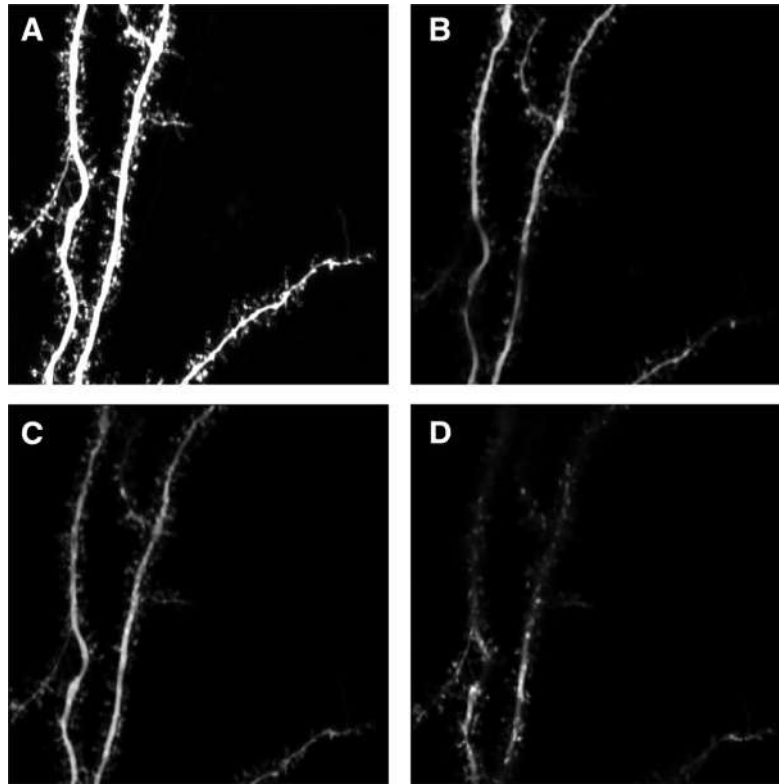


FIG. 7. Example of neuron with dendritic spines. (A) 2D view but without z -axis. (B–D) 2D view with z -axis (for each subplot z -axis has different value).

As we expected, the classification that comes from 3D descriptor is closer to the truth than a 2D descriptor. In 3D, we have more information about dendritic spine location: we know the location on the neuron (x - and y -axis) and also we have a third axis (z -axis) that shows us how the spines change depending on depth. In 2D, we do not have z -axis and because of this, we do not know exactly how the spine looks like. For example, in 2D we could see spine that looks like one big mushroom spine, but in 3D it was not one big dendritic spine, but two or three spines and depend on z -axis depth (Fig. 7). Table 6 gives the example of classification, using all the descriptors (mentioned and described in Supplementary Data S1), for the same dendritic spine. In this case, 2D descriptor gives us wrong classification and occasionally designates artifacts as dendritic spines (which are not dendritic spines—when we check it in 3D, or on another program [such as ImageJ] in which we can change point of view by changing the z -axis, thanks to it we can see how dendritic spines change during the depth on the neuron).

After showing results of the sensitivity analysis (Sections 4.1–4.3 and 4.5), it should be more clear and also how important it is to choose property matrices and/or vectors and what kind of curves to avoid. This knowledge is very important because it depends on what we put to the program will have different values of the estimated transition and dependence probability matrices as output. Figure 3B shows the difference between using all the best matrices and vectors than using random values.

TABLE 6. CLASSIFICATION FOR THE SAME DENDRITIC SPINE AFTER USING DIFFERENT PROGRAMS IN THREE TIMESTAMPS

	t_0	t_{10}	t_{40}
2dSpAn	M	T	F
Spinetools	M	M	M
dSpAn	S	S	S
Neurolucida 360	M	M	M

F, filipodia; *M*, mushroom; *S*, stubby; *T*, thin.

As given in Table 5, results from 3D descriptors are different than those from 2D descriptors. One of the explanations of this is that the structure of the dendritic spines is tightly correlated with their function and reflects the synapse properties. At the cellular level, the most extensively studied aspect of this phenomenon is related to dendritic spine enlargement in response to stimulation (Kasai et al., 2003; Rangamani et al., 2016). Synapse strengthening or weakening along with dendritic spine formation and elimination assures correct processing and storage of the incoming information in the neuronal network.

Based on the results from estimated transition probability matrix and dependence probability matrix from 3dSpAn classification with four classes (Supplementary Data S3), we can multiply each probability from estimated dependence probability matrix by a number of spines—thanks to it we have a number of dendritic spines from each class from each timestamp. About changes, dendritic spines from one class to another MARHMM is unfortunately not good. This is because the estimated transition probability matrix is our hidden states (they are responsible for timestamps in our experiment), in estimated dependence matrix we have only information about the class (column) and timestamp (row). To build a probability model based on classification changes in time, we need, for example, some graph models (Stefanini, 2014). Of course, based on the estimated transition probability matrices, we can observe that the probabilities are the biggest between timestamps t_0 and t_{10} and between t_{10} and t_{40} , which is equivalent to changes in the dendritic spines dynamics after activation of the molecular mechanisms (Kasai et al., 2003; Szepesi et al., 2014).

Based on our results, we can support the hypothesis of Bokota et al. (2016), that the biological information is not stored in the spine shapes or sizes depending on their classes but is rather related to the dynamic changes at the spine population level.

5. CONCLUSION

The structure of the dendritic spines is tightly correlated with their function and reflects the synapse properties. Synapse strengthening or weakening along with dendritic spine formation and elimination assures correct processing and storage of the incoming information in the neuronal network. This plastic nature of the dendritic spines allows them to undergo activity-dependent structural modifications, which are thought to underlie learning and memory formation. At the cellular level, the most extensively studied aspect of this phenomenon is related to dendritic spine enlargement in response to stimulation (Bokota et al., 2016). The presented methods can be used not only in dendritic spines for neurobiological experiments but also in other biological branches [genetics (Kröger et al., 2017), molecular biology (Qing, 2017), immunology (Hill et al., 2017), hematology (Efficace et al., 2017)], or even in other science problems such as in medicine (diagnostic, epidemiologic) (Porcelli and Guidi, 2015; DasMahapatra et al., 2017), psychology (psychology diagnostic) (Porcelli and Guidi, 2015), or sociology (relationships between people) (Wong et al, 2017). In each instance in which we want to know about the next step, we can use the forward-directed ARHMM, if we want to know about the previous step, we can use backward-directed ARHMM, and finally the MARHMM can be used for considering both previous and next steps. Also results from MARHMM used in machine learning can be used in developing a new spine classification descriptor. Also based on results from MARHMM, we can choose the best descriptor, and by using other tools we try to build probabilistic models.

ETHICS STATEMENT

All experimental procedures were carried out in accordance with the ethical committee on animal research of the Nencki Institute, based on the Polish Act on Animal Welfare and other national laws that are in full agreement with the EU directive on animal experimentation.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

P.U. and V.R.T. conceived the project and performed the analysis based on data from experiments. P.U., M.D., G.B., and V.R.T. prepared the figures and wrote the article. N.D. aided in 3D segmentation of dendritic spines using the 3DSpAn descriptor. D.P. and S.B. were supervising the project and conducted extensive discussions during our analysis. All authors read and approved the final article.

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

The authors declare they have no conflicting financial interests.

FUNDING INFORMATION

This study was supported by the Polish National Science Center (Grant No. 2014/15/B/ST6/05082), Foundation for Polish Science (TEAM to D.P.), and by the grant from the Department of Science and Technology, India, under Indo-Polish/Polish-Indo project no.: DST/INT/POL/P-36/2016. The study was cosupported by Grant No. 1U54DK107967-01 “Nucleome Positioning System for Spatiotemporal Genome Organization and Regulation” within 4DNucleome NIH program. S.B. was funded by Department of Biotechnology grant (Grant No. BT/PR16356/BID/7/596/2016).

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Data S1
Supplementary Data S2
Supplementary Data S3
Supplementary Data S4

REFERENCES

- The ARHMM and MARHMM source codes are available at <https://bitbucket.org/4dnucleome.marhmm>
- Barrett, A.B., Billings, G.O., Morris, R.G.M., et al. 2009. State based model of long-term potentiation and synaptic tagging and capture. *PLoS Comput. Biol.* 5, 1–12.
- Bokota, G., Magnowska, M., Kuśmierczyk, T., et al. 2016. Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis. *Front. Comput. Neurosci.* 10, 2–3 and 9–10.
- Bosch, M., and Hayashi, Y. 2012. Structural plasticity of dendritic spines. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 383–388.
- Chuong, B.D., and Batzoglou, S. 2008. What is the expectation maximization algorithm? *Nat. Biol.* 26, 897–899.
- DasMahapatra, P., Raja, P., Gilbert, J., et al. 2017. Clinical trials from the patient perspective: Survey in an online patient community. *BMC Health Serv. Res.* 17, 166.
- Development, S.S. 2010. HMM: Hidden Markov Models. Scientific Software Development. Dr. Lin Himmelmann/HMM-HiddenMarkovModel.package.HMM.
- Efficace, F., Gaidano, G., and Lo-Coco, F. 2017. Patient-reported outcomes in hematology: Is it time to focus more on them in clinical trials and hematology practice? *Blood* 130, 859–866.
- Fischer, M., Kaech, S., Knutti, D., et al. 1998. Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron* 20, 847–854.
- Harris, K.M., and Kater, S.B. 1994. Dendritic spines: Cellular specializations imparting both stability and flexibility to synaptic function. *Annu. Rev. Neurosci.* 17, 341–371.
- Hering, H., and Sheng, M. 2001. Dendritic spines: Structure, dynamics and regulation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 880–888.
- Hill, D.A., Dudley, J.W., and Spergel, J.M. 2017. The prevalence of eosinophilic esophagitis in pediatric patients with IgE-mediated food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 5, 369–375.
- Jolliffe, I.T. 2002. Principal component analysis and factor analysis, 150–166. In *Principal Component Analysis*. Springer Verlag New York, New York, NY.
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., et al. 2003. Structure stability function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* 26, 360–368.
- Kröger, N., Panagiota, V., Badbaran, A., et al. 2017. Impact of molecular genetics on outcome in myelofibrosis patients after allogeneic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transpl.* 23, 1095–1101.
- McLachlan, G., and Krishnan, T. 2007. The EM algorithm and extensions fundamentals. In *Applied Probability & Statistics*, vol. 382. John Wiley & Sons, New York, NY.
- Peters, A., and Kaiserman-Abramof, I.R. 1970. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am. J. Anat.* 127, 321–355.
- Porcelli, P., and Guidi, J. 2015. The clinical utility of the diagnostic criteria for psychosomatic research: A review of studies. *Psychother. Psychosom.* 5, 265–272.
- Qing, C. 2017. The molecular biology in wound healing & non-healing wound. *Chin. J. Traumatol.* 20, 189–193.

- Rabiner, L.R. 1989. A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proc. IEEE* 77, 257–286.
- Rabiner, L.R., and Juang, B.H. 1993. Fundamentals of speech recognition, 321–390. In *Prentice-Hall Signal Processing Series*. Prentice Hall PTR, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Rangamani, P., Levy, M.G., Khan, S., et al. 2016. Paradoxical signaling regulates structural plasticity in dendritic spines. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113, 5298–5307.
- Rezaei Tabar, V., Fathipor, H., Perez, S.H., et al. 2019. Mixture of forward-directed and backward-directed autoregressive hidden Markov models for time series modeling. *J. Iran. Stat. Soc.* 18, 139–162.
- Ruszczycki, B., Szepesi, Z., Wilczynski, G.M., et al. 2012. Sampling issues in quantitative analysis of dendritic spines morphology. *BMC Bioinformatics* 13, 213.
- Segal, M. 2002. Release of calcium from stores alters the morphology of dendritic spines in cultured hippocampal neurons. *Progr. Brain Res.* 138, 53–59.
- Stanculescu, I., Williams, C.K., and Freer, Y. 2014. Autoregressive hidden Markov models for the early detection of neonatal sepsis. *IEEE J. Biomed. Health Inf.* 18, 1560–1570.
- Stefanini, F.M. 2014. Chain graph models to elicit the structure of a Bayesian network. *Sci. World J.* 2014, 749150.
- Szepesi, Z., Hosy, E., Ruszczycki, B., et al. 2014. Synaptically released matrix metalloproteinase activity in control of structural plasticity and the cell surface distribution of GluA1-AMPA receptors. *PLoS ONE* 9.
- The MathWorks. 2018. Matlab Software.
- Urban, P., Rezaei Tabar, V., Bokota, G., et al., 2019. Dendritic spines taxonomy: The functional and structural classification • Time-dependent probabilistic model of neuronal activation. *J. Comput. Biol.* 26, 1–14.
- Wong, A., Chau, A.K.C., Fang, Y., et al. 2017. Illuminating the psychological experience of elderly loneliness from a societal perspective: A qualitative study of alienation between older people and society. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14, 824.
- Xu, T., Xinzhu, Y., Perlik, A.J., et al. 2009. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462, 915–919.
- Yuste, R., and Denk, W. 1995. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature* 375, 682–684.

Address correspondence to:

Prof. Dariusz Plewczynski
Laboratory of Functional and Structural Genomics
Center of New Technologies
University of Warsaw
Banacha 2c Street
02-097 Warsaw
Poland

E-mail: d.plewczynski@cent.uw.edu.pl

Supplementary Data

Supplementary Data S1

In this supplementary data we describe with mathematical details four descriptors used to classify the dendritic spines.

S1. 2D SPINE ANALYSIS (2D DESCRIPTOR)

S1.1. Basic theory

In this 2D spine analysis (2dSpAn) descriptor, a grayscale image (I) is used as input. Dendrites with spines are defined as the object region ($\mathcal{O}$) and the remaining region is considered as the background ($B = I - \mathcal{O}$). For segmentation of dendritic spines, first, two points are marked on a dendrite (by a researcher) to identify it. Then, a region of interest (ROI) is estimated around these two points, and denoted as R_i where $R \subseteq I, i = 1, 2, \dots, n$ if n is the total number of ROIs identified from the image. Subsequently an adaptive binarization algorithm (Otsu, 1975) is used to binarize R_i . After binarization, a set of convolution kernels proposed by Basu et al. (2007) is applied to segment the dendritic portion of R_i . The convolution kernels K_α are represented as mutually exclusive set of three tuples, such that $K_\alpha : \{(\alpha, k_{11}, k_{12}), (\alpha, k_{21}, k_{22}), \dots, (\alpha, k_{M1}, k_{M2})\}$, where α represents the angular spread (in degree) of the kernel and $M = \frac{360}{\alpha}$. Designed convolution kernels can be applied with different values $\alpha = 90, \alpha = 45$, etc. for better segmentation result. During the segmentation, first kernel k_{i1} from the first marked point is applied until second point or a boundary condition is reached. Let the expanded region in this step be $R_1 \subset \mathcal{O}$. Next, second kernel k_{i2} is applied from the second marked point, until the first point or a boundary condition is reached. Let the region expanded after applying k_{i2} be $R_2 \subset \mathcal{O}$. Then a region $R_3 = R_1 \cap R_2$ is estimated as the intersection of the two expanded regions generated by two kernels k_{i1} and k_{i2} . Finally, a spine seed is selected manually as a point inside a potential dendritic spine region bounded by B and R_3 . The bounded region, expanded from S_k using a region growing algorithm (Adams and Bischof, 1994), is marked as segmented spine. The segmentation result may change with variation of α and binarization threshold.

S1.2. Quantitative assessment of dendrite spine morphology

Here we describe mathematical equations written in 2dSpAn that help us in dendritic spine classification into one of four categories:

1. Stubby
2. Mushroom
3. Filipodia
4. Spine-head protrusion (in our study we call thin)

The formal definitions of the base, neck, and head of the spine are used by the standard mathematical notations of digital topology and geometry. First, the base B_k of the dendritic spine S_k is identified as the set of points (S_{Base}) in R_3 such that S_{Base} and S_k are adjacent. The central base point (CBP) of spine S_k , $CBP_k = \frac{1}{|B_k|} \sum ip_i$, where $|B_k|$ is the cardinality of the set of points in B_k , $CBP_k \in R_3 \cup S_k$ and $p_i \in B_k$. Distance transform (DT) (Borgefors, 1986; Saha et al., 2015) in R is calculated by considering S_k as the object and $(R - S_k)$ as background. Let the DT values (distance of each point from the background) for any point $p \in R$ be $\Omega(p)$. The local scale of an object pixel is defined as the DT value (depth) at the closest locally deepest pixel. Specifically, a pixel $p \in S_k$ is said to be locally deepest if $\forall q \in N_l(p), \Omega(q) \leq \Omega(p)$, where $N_l(p)$ the $(2l+1)^3$ neighborhood of p , $l=2$, is used to avoid noisy local maxima. To find the length of the spine, from the farthest point to CBP_k in S_k , DT is computed in S_k by considering CBP_k as background and represent it as $\hat{\Omega}$. The central head point (CHP) is defined as $CHP_k = \frac{1}{HP_k} \sum ip_i$, where $HP_k \subset S_k$ is the

set of locally deepest points in S_k , $|HP_k|$ is the cardinality of the set of points in HP_k , $CHP_k \in S_k$, and $p_i \in HP_k$. The farthest point (FP), $p \in S_k$, is defined such that, $\forall q \in S_k$, $\hat{\Omega}(q) \leq \hat{\Omega}(p)$. CBP , CHP , and FP play key roles in estimation of the spine attributes such as length of the spine, neck length, neck width, and head width. A geodesic path is defined from base to head BH_k of the spine S_k , joining the two central points CHP_k and CBP_k such that $\sum_{p_i \in BH_k} \Omega(p_i)$ is minimized (in other words BH_k is the minimum distance path between CBP_k and CHP_k). Likewise, the central path from head to farthest point HF_k of the spine S_k is computed by joining CHP_k and FP_k such that $\sum_{p_i \in BH_k} \Omega(p_i)$ is minimized (in other words HF_k is the minimum distance path between CHP_k and FP_k). The neck length is estimated of S_k as $NL_k = BH_k - \Omega(CHP_k)$. Minimum neck width is estimated as $MNW = \min_{p_i \in BH_k} \Omega(p_i)$. Average head width of the spine S_k is estimated as $AHW_k = \text{avg}_{p_i \in BH_k} \Omega(p_i)$ and the length of the spine is estimated as $L_k = |BH_k| + |HF_k|$. Hereunder we show the algorithm that classifies the spines into one of four categories:

```

for (each segmented spine  $S_k \in S$ ) do
  if ( $NL_k = 0$ ) then  $S_k = \text{Stubby}$ 
  if ( $(NL_k > 0) \ \&\& \ \frac{D_{max}(HP_k)}{L_k} > \gamma$ ) then  $S_k = \text{filipodia}$ 
  if ( $(NL_k > 0) \ \&\& \ (S_k \neq \text{Filipodia}) \ \&\& \ \frac{BH_k}{L_k} < \delta$ ) then  $S_k = \text{Mushroom}$ 
  if ( $(NL_k > 0) \ \&\& \ (S_k \neq \text{Filipodia}) \ \&\& \ (S_k \neq \text{Mushroom})$ ) then  $S_k = \text{Spine-Head Protrusions}$  (in our study
we call it as thin)
where  $HP_k$  are locally deepest points,  $D_{max}(HP_k)$  is the distance between the two farthest locally deepest
points, and  $\delta$  and  $\gamma$  are thresholds.

```

For more in-depth information about 2dSpAn, descriptor see Basu et al. (2016).

S2. SPINE TOOLS (2D DESCRIPTOR)

This descriptor was written in Python 3 language and is based on virtual skeleton and cluster analysis. For take into consideration purpose of shape analysis and to classify spines into classes, the images of individual spines were first straightened, which is transformed so that the virtual skeleton of each spine formed a straight line. Next, the images were rescaled to normalize the spine area, and for each spine $d(h)$, diameter of the spine as a function of distance from the dendrite, was found. To classify the spines according to shape, a two-step procedure was used: first, all $d(h)$ functions were clustered, next, the clusters were manually sorted into three groups (mushroom, stubby, and thin spines) based on average images of the clusters and visual inspection of spines comprising the clusters. For details about this method see Jasińska et al. (2016).

S3. NEUROLUCIDA 360 (3D DESCRIPTOR)

This method is based, in part, on the laboratory version of NeuronStudio, originally developed at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai by Wearne and colleagues (Rodriguez et al., 2003, 2006, 2008; Wearne et al., 2005). Unfortunately no more information about the algorithm was presented in the article, only the protocols and instructions how to use different tools in this descriptor (Dickstein et al., 2016).

S4.3D SPINE ANALYSIS (3D DESCRIPTOR)

S4.1. Basic theory

This method allows users to mark a specific dendritic spine to segment the spine as three-dimensional (3D) volume and extract relevant morphometric features with high accuracy and minimal user intervention. This method is also based on digital topology and geometry but in 3D which means cubic grid represented by $Z^3|Z$, the set of integers. A grid point referred to as a point or voxel is an element of Z^3 and represented by a triplet of integer coordinates (x, y, z) . An object $\mathcal{O}$ is a fuzzy subset $\{(p, \mu_{\mathcal{O}}(p)) | p \in Z^3\}$ of Z^3 , where $\mu_{\mathcal{O}}: Z^3 \rightarrow [0, 1]$ is the membership function. The support O of an object $\mathcal{O}$ is $O = \{p | p \in Z^3 \text{ and } \mu_{\mathcal{O}}(p) \neq 0\}$; $\bar{O} = Z^3 - O$ is the background. Let S denote a set of voxels. A path π in S from $p \in S$ to $q \in S$ is a sequence of voxels $\langle p = p_1, p_2, \dots, p_l = q \rangle$ in S such that every two successive voxels are adjacent. A link is a path $\langle p, q \rangle$ of exactly two adjacent voxels. The length of a path $\pi = \langle p_1, p_2, \dots, p_l \rangle$ in a fuzzy object $\mathcal{O}$, denoted as $\pi_{\mathcal{O}}(\pi)$.

$$\pi_{\mathcal{O}}(\pi) = \sum_{i=1}^{l-1} \frac{1}{2} (\mu_{\mathcal{O}}(p_i) + \mu_{\mathcal{O}}(p_{i+1})) \|p_i - p_{i+1}\|, \quad (12)$$

where $\|p_i - p_{i+1}\|$ is the Euclidean distance between p and q . The fuzzy distance (Saha et al., 2002; Saha and Wehrli, 2004) between two voxels $p, q \in Z^3$ in an object $\mathcal{O}$, denoted by $\omega_{\mathcal{O}}(p, q)$, is the length of one of the shortest paths from p to q : $\omega_{\mathcal{O}}(p, q) = \min_{\pi \in P(p, q)} \Pi_{\mathcal{O}}(\pi)$, where $P(p, q)$ is the set of all paths from p to q . The fuzzy DT (FDT) of an object $\mathcal{O}$ is an image $(p, \Omega_{\mathcal{O}}(p)) | p \in Z^3$, where $\Omega_{\mathcal{O}} : Z^3 \rightarrow \mathbb{R}^+ \cup \mathbb{R}^+$ is the set of positive real numbers, including 0, that is the fuzzy distance from the background: $\Omega_{\mathcal{O}}(p) = \min_{q \in O} \omega_{\mathcal{O}}(p, q)$.

In case of segmentation of dendrite and dendritic spine, we can define the dendrite as fuzzy object $\mathcal{O}_{Dendrite}$ and spine as $\mathcal{O}_{Spine}$. The main challenges are

1. separating the fuzzy objects $\mathcal{O}_{Spine}$ from $\mathcal{O}_{Dendrite}$, which are fused at various unknown locations and scales, and
2. morphologically defining spine compartments in the segmented fuzzy objects $\mathcal{O}_{Spine}$.

The first challenge is solved using the multiscale opening (MSO) algorithm (Saha and Udupa, 2001) in two steps.

Step 1: Segmentation of the combined region $\mathcal{O}_{Spine} \cup \mathcal{O}_{Dendrite}$ from the background.

Step 2: Separation of $\mathcal{O}_{Spine}$ and $\mathcal{O}_{Dendrite}$.

The first step is trivially achieved using simple thresholding (Saha et al., 2016) and connectivity analysis (Zhiyon et al., 2012). Let $\mathcal{O}$ be the fuzzy segmentation of the combined region that is obtained in Step 1. In all subsequent analyses, the support O of $\mathcal{O}$ is considered as the “effective image space.” Let $I: O \rightarrow [I_{min}, I_{max}]$ be the image intensity function over O . In the second step, segmentation is modeled as the opening of two fuzzy objects mutually fused at different unknown locations and scales in the shared intensity space, I . Here, the main challenge is to determine the local size of the suitable morphological operator that can separate spines from the dendrite. The developed MSO algorithm combines FDT (Saha et al., 2010) and fuzzy connectivity (Udupa and Saha, 2003) to iteratively open the two objects in I .

S4.2. MSO algorithm

The idea of the MSO algorithm (Saha et al., 2016) is to gradually erode the assembly of two fused objects until they become mutually disconnected and create two separate objects. The first iteration starts with two sets of seed voxels, S_{Spine} and $S_{Dendrite}$, and a set of common separators, S_S . The initial FDT map $\Omega_{Spine, 0}$ for the first object is computed from O , except that the voxels in $S_{Dendrite} \cup S_S$ are added to the background. The FDT map $\Omega_{Dendrite, 0}$ for the other object is calculated in the same way. The sets S_{Spine} , $S_{Dendrite}$, and S_S are mutually exclusive. The coupling of two objects is described by the intensity overlap of dendritic segment and the spines, which are fused with each other at different unknown locations and scales. Let $\mu_{Dendrite}$ and μ_{Spine} denote the dendrite and spine membership functions, defined as the following:

$$\mu_{Dendrite}(p) = \begin{cases} 0 & \text{if } I(p) < I_{Spine} \\ \frac{I(p) - I_{Spine}}{I_{Dendrite} - I_{Spine}} & \text{if } I_{Spine} \leq I(p) < I_{Dendrite} \\ 1 & \text{if } I(p) \geq I_{Dendrite} \end{cases},$$

$$\mu_{Spine}(p) = \begin{cases} 0 & \text{if } I(p) < I_{min} \\ 1 & \text{if } I_{min} \leq I(p) < I_{Spine} \\ \frac{I_{Dendrite} - I(p)}{I_{Dendrite} - I_{Spine}} & \text{if } I_{Spine} \leq I(p) < I_{Dendrite} \\ 0 & \text{if } I(p) \geq I_{Dendrite} \end{cases},$$

where $I : O \rightarrow [I_{min}, I_{max}]$ is the image intensity function over O . I_{Spine} and $I_{Dendrite}$ are the representative spine and dendrite intensities that define the transition between pure and shared intensity space. Let $P_{Dendrite} \subset O$ and $P_{Spine} \subset O$ be the set of voxels that belong to the pure intensity band for dendrite and spine, respectively. Thus, the set of voxels that fall within the shared intensity band is $O_{Shared} = O - P_{Dendrite} - P_{Spine}$. A fuzzy representation of the composite object is obtained by taking the fuzzy union of the two membership functions. The iterative approach of the MSO of two structures takes several iterations to grow the path continuity of an object, starting from its seed voxels (commonly added in large-scale regions) to a

peripheral location with fine-scale details. After the iterative propagation of the MSO algorithm, the dendrite region is segmented as a single connected component. O_{Spine} represents one or more disjointed spine regions (R_i), such that $O_{Spine} = \bigcup_{i=1}^K R_i$, where K is the total number of disjointed spine segments in O_{Spine} , and each such segmented spine region R_i contains at least one spine seed $p \in S_{Spine}$.

S4.3. Morphological definitions for the spine regions

Once the spines are segmented from the dendrite, the challenge is to assess the morphological attributes accurately. In this study, several key morphological features of 3D dendritic spines are defined. Specifically, four key spine features that are related to the base and head of a spine are defined using standard notations of digital topology and geometry (Borgefors, 1986; Saha et al., 2015). The base of spine, for a given spine $R_i \cup O_{Spine}$, is defined as the set of points $B_i \cup O_{Dendrite}$ such that $\forall p \in B_i, \exists q \in R_i$ is adjacent to p . The CBP , for a given spine $R_i \cup O_{Spine}$, is the centroid of the base of the spine R_i (i.e., $CBP_i = \frac{1}{|B_i|} \sum \forall p \in B_i p$, where $|\cdot|$ is the cardinality of a set).

The head and tip of a spine are defined using the FDT (Borgefors, 1986; Saha et al., 2015) Ω_i of R_i . A locally deepest point in a spine R_i is a point $p \in R_i$ such that $\forall q \in N_l(p) \Omega_i(q) \leq \Omega_i(p)$, where $N_l(p)$ is the $(2l+1)^3$ neighborhood of p . Here, $l=2$ is used to avoid noisy local maxima. The center of the head CH_i of a spine R_i is the locally deepest point in the spine. If multiple locally deepest points criterion, their centroid is used. The tip of a spine T_i of a spine R_i is a point $T_i \in R_i$ that is farthest from its CBP_i . In a situation wherein multiple points of R_i satisfy the farthest distance criterion, their centroid is used. CBP_i , CH_i , and T_i play key roles in estimating spine attributes, such as length of the spine, neck length, neck width, and head width, for each individual spine R_i . The geodesic path from base to head BH_i of the spine R_i is estimated by joining the two central points CBP_i and CH_i such that $\sum_{p \in BH_i} \Omega_i(p)$ is minimized. Likewise, the central path from head to spine tip HT_i of the spine R_i is computed by joining CH_i and T_i , such that $\sum_{p \in HT_i} \Omega_i(p)$ is minimized. The neck length NL_i of R_i is $NL_i = BH_i - \Omega_i(CH_i)$. Minimum neck width MNW_i of R_i , $MNW_i = \min_{p \in BH_i} (\Omega_i(p))$. Average head width AHW_i of the spine R_i , $AHW_i = \text{avg} \forall p \in HP_i (\Omega_i(p))$ such that HP_i is the set of all locally deepest points in R_i . Finally, the length of the spine Li is estimated as $Li = |BH_i| + |HT_i|$.

For more general information about 3D spine analysis (3dSpAn) descriptor, see Basu et al. (2018).

S5. VITERBI ALGORITHM DESCRIPTION

The Viterbi algorithm was introduced by Viterbi (1967) as a decoding algorithm for convolution codes over noisy digital communication links. It is a dynamic programming algorithm to find the most likely sequence of hidden states. In hidden Markov model (HMM), the observation is independent of all the other observations. In this situation, Viterbi algorithm only uses the information of the previous state of a hidden state and does not consider the dependency among observations. Of course, some authors introduce approaches in which the dependency among observations are considered. For this purpose, the extension of HMM called autoregressive HMM (ARHMM) is considered (Rezaei Tabar et al., 2018).

SUPPLEMENTARY DATA S2

In this supplementary data, we describe in detail how to prepare data from experiment to use in the ARHMM algorithm. Our data should be saved as matrix, each column representing one timestamp, each row representing a single dendritic spine. Each dendritic spine numerically encodes the spine classes (e.g., stubby class “s” was encoded as 1, mushroom class “m” as 2, etc.). After this we could finally proceed to run the descriptor using the following parameters:

data, the matrix with the data;

level, how many classes are used (in our study we use 4 and 5);

transition probability matrix, a square matrix $n \times n$, where n is the number of timestamps. Here, since we had three timestamps, the matrix was of shape 3×3 . Since each row represents transition probability from a given state, the sum of the values in a row must be equal to 1;

initial probability vector, vector with probabilities, of size n , representing the initial probability of each state (sum must be equal to 1);

number of iterations, total number of iterations;

dependence matrix, this matrix is defined as $P(O_t|S_t, O_{t-1}=i)$. In other words, it represents the probability of getting particular observation O_t given the previous observation O_{t-1} and current hidden state S_t . Again sum of each row must be equal to 1. The size of the matrix is $k \times n$, where k is the number of spine classes and n is the number of columns.

Hereunder we show how the matrices and vectors look like and what values were used to plot curves on Figures 2–4.

$$\text{Transition probability matrix, } \begin{bmatrix} 0.4 & 0.4 & 0.2 \\ 0.7 & 0.2 & 0.1 \\ 0.2 & 0.5 & 0.3 \end{bmatrix};$$

initial probability vector, [0.3;0.4;0.3];

dependence matrix,

$$\text{for 4 classes, } \begin{bmatrix} 0.3 & 0.2 & 0.3 & 0.2 \\ 0.4 & 0.1 & 0.4 & 0.1 \\ 0.2 & 0.5 & 0.1 & 0.2 \end{bmatrix};$$

$$\text{for 5 classes, } \begin{bmatrix} 0.3 & 0.2 & 0.2 & 0.2 & 0.1 \\ 0.4 & 0.1 & 0.2 & 0.1 & 0.2 \\ 0.2 & 0.3 & 0.1 & 0.2 & 0.2 \end{bmatrix}.$$

SUPPLEMENTARY DATA S3

In this supplementary data, we show results with comments about shape analysis based on parameters that were given from 3dSpAn descriptor after segmentation and classification by this descriptor. Principal component analysis method was used (separately) on all three timestamps for parameters (volume, length, head width, and neck length) calculated by 3dSpAn descriptor. For the first two features (components) in timestamps t_0 and t_{10} , the reduced representation we cover $\sim 72.7\%$ of the variance. For timestamp t_{40} for first two features (components), we cover 71.8% of the variance. These results are very similar/close to results that we have in our previous study (Urban et al., 2019). This can be explained by number of parameters that describe dendritic spines (in 3D we have 4 parameters and in two-dimension [2D] we have 11 parameters).

In fuzzy partition coefficient (fpc), we could observe that the highest value was for only one center—in contrast to many centers from 2D as in Urban et al. (2019). Also, here we do not have the highest value (1) but only ~ 0.9 . The difference can be that 3D classification does not take into account subpopulations of the dendritic spines (e.g., longer and shorter dendritic spines for filipodia class). Because of this result, it can be hard (or even useless) to use hierarchical clustering where one of the parameters that we must give is number of centers. Also, the curve for fpc is logarithmic going down (more centers mean less fpc value). One of the explanations of this situation is too small data set (300 dendritic spines), second is that four parameters describing each dendritic spine can also be too small [in Urban et al. (2019), data set was for 2000 dendritic spines and 11 parameters but for only 1 timestamp t_0].

SUPPLEMENTARY DATA S4

In this supplementary data, we present the estimated transition probability matrix for version 5 (square dark gray line from Fig. 2B):

$$\begin{bmatrix} 0.0000 & 0.4570 & 0.5429 \\ 0.9966 & 0.0033 & 0.0000 \\ 0.0000 & 0.0549 & 0.9451 \end{bmatrix}$$

and the estimated dependence probability matrix for version 4 (light gray vline from Fig. 3A):

$$\begin{bmatrix} 0.3457 & 0.1345 & 0.4150 & 0.1049 \\ 0.2385 & 0.1382 & 0.4382 & 0.1851 \\ 0.4719 & 0.2654 & 0.1353 & 0.1274 \end{bmatrix}.$$

The matrix for transition can be explained that first row (and first column) is t_0 , second row (and column) is t_{10} , and third row (and column) is t_{40} . The transition is between states that are in our study timestamps. The transition probability is the conditional probability, it means that we are now at time t given the previous state was at time $t-1$, the zero probability (first row, first column) means that the transition probability from being at state t_0 at time t given being at state t_0 at time $t-1$ is 0.

The dependence matrix is constructed this way: first row is t_0 , second row is t_{10} , and third row is t_{40} . Column is dendritic spine class: first column is stubby, second column is mushroom, third column is filipodia, and last column is not existing. Probability that the dendritic spine from time point t_0 with class stubby will still be in class stubby in time point t_{10} with probability 0.2385. This information can be used for example in building networks.

For 3dSpAn for four classes (gray square line from Fig. 4B), the best estimated transition and dependence probability matrices are as follows, respectively:

$$\begin{bmatrix} 0.0000 & 0.9725 & 0.0275 \\ 0.6754 & 0.3120 & 0.0126 \\ 0.0000 & 0.6098 & 0.3902 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 0.8108 & 0.0415 & 0.0079 & 0.1398 \\ 0.4824 & 0.1807 & 0.1010 & 0.2359 \\ 0.4884 & 0.0536 & 0.4580 & 0.0000 \end{bmatrix}.$$

SUPPLEMENTARY REFERENCES

- Adams, R., and Bischof, L. 1994. Seeded region growing. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 17, 641–647.
- Basu, S., Chaudhuri, C., Kundu, M., et al. 2007. Text line extraction from multi-skewed handwritten documents. *J. Pattern Recogn.* 40, 1825–1839.
- Basu, S., Plewczynski, D., and Saha, S. 2016. 2dSpAn: Semiautomated 2-D segmentation, classification and analysis of hippocampal dendritic spine plasticity. *Bioinformatics* 32, 2490–2498.
- Basu, S., Saha, P.K., Roszkowska, M., et al. 2018. Quantitative 3-D morphometric analysis of individual dendritic spines. *Sci. Rep.* 8, 1–13.
- Borgefors, G. 1986. Distance transformations in digital images. *Comput. Vis. Graphics Image Process.* 34, 344–371.
- Dickstein, D.L., Dickstein, D.R., Janssen, W.G.M., et al. 2016. Automatic dendritic spine quantification from confocal data with Neurolucida 360. *Curr. Protoc. Neurosci.* 10, 1–27.
- Jasińska, M., Miłek, J., Cymerman, I.A., et al. 2016. miR-132 regulates dendritic spine structure by direct targeting of matrix metalloproteinase 9 mRNA. *Mol. Neurobiol.* 53, 4701–4712.
- Otsu, N. 1975. A threshold selection method from gray-level histograms. *Automatica* 11, 23–27.
- Rezaei Tabar, V., Plewczynski, D., and Fathipour, H. 2018. Generalized Baum-Welch and Viterbi Algorithms based on the direct dependency among observations. *J. Iran. Stat. Soc.* 17, 205–225.
- Rodriguez, A., Ehlenberger, D., Kelliher, K., et al. 2003. Automated reconstruction of three-dimensional neuronal morphology from laser scanning microscopy images. *Methods* 1, 94–105.
- Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Dickstein, D.L., et al. 2008. Automated three-dimensional detection and shape classification of dendritic spines from fluorescence microscopy images. *PLoS One* 3, 1–12.
- Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., Hof, P.R., et al. 2006. Rayburst sampling, an algorithm for automated three-dimensional shape analysis from laser scanning microscopy images. *Nat. Protoc.* 4, 2152–2161.
- Saha, P.K., Basu, S., and Hoffman, E.A. 2016. Multiscale opening of conjoined fuzzy objects: Theory and applications. *IEEE Trans. Fuzzy Syst.* 24, 1121–1133.

- Saha, P.K., Gao, Z., Alford, S.K., et al. 2010. Topomorphologic separation of fused isointensity objects via multiscale opening: Separating arteries and veins in 3-D pulmonary CT. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 840–851.
- Saha, P.K., Strand, R., and Borgefors, G. 2015. Digital Topology and Geometry in Medical Imaging: A Survey. *IEEE Trans. Med. Imaging* 34, 1940–1964.
- Saha, P.K., and Udupa, J.K. 2001. Optimum image thresholding via class uncertainty and region homogeneity. *Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 23, 689–706.
- Saha, P.K., and Wehrli, F.W. 2004. Measurement of trabecular bone thickness in the limited resolution regime of in vivo MRI by fuzzy distance transform. *IEEE Trans. Med. Imaging* 23, 53–62.
- Saha, P.K., Wehrli, F.W., and Gomberg, B.R. 2002. Fuzzy distance transform: Theory, algorithms, and applications. *Comput. Vis. Image Und.* 86, 171–190.
- Udupa, J.K., and Saha, P.K. 2003. Fuzzy connectedness and image segmentation. *Proc. IEEE* 91, 1649–1669.
- Urban, P., Rezaei Tabar, V., Bokota, G., et al. 2019. Dendritic spines taxonomy: The functional and structural classification • Time-dependent probabilistic model of neuronal activation. *J. Comput. Biol.* 26, 1–14.
- Viterbi, A.J. 1967. Error bounds for convolutional codes and an asymptotically optimum decoding algorithm. *IEEE Trans. Inf. Theory* 13, 260–269.
- Wearne, S.L., Rodriguez, A., Ehlenberger, D.B., et al. 2005. New techniques for imaging, digitization and analysis of three-dimensional neural morphology on multiple scales. *Neuroscience* 3, 661–680.
- Zhiyon, G., Grout, R.W., Holtze, C., et al. 2012. A new paradigm of interactive artery/vein separation in noncontrast pulmonary CT imaging using multiscale topomorphologic opening. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 59, 3016–3027.

7.5. Dodatek D: Praca 3



OPEN Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly maximal across mammalian brains

Jan Karbowski¹✉ & Paulina Urban^{2,3,4}

Many experiments suggest that long-term information associated with neuronal memory resides collectively in dendritic spines. However, spines can have a limited size due to metabolic and neuroanatomical constraints, which should effectively limit the amount of encoded information in excitatory synapses. This study investigates how much information can be stored in the population of sizes of dendritic spines, and whether it is optimal in any sense. It is shown here, using empirical data for several mammalian brains across different regions and physiological conditions, that dendritic spines nearly maximize entropy contained in their volumes and surface areas for a given mean size in cortical and hippocampal regions. Although both short- and heavy-tailed fitting distributions approach 90 – 100% of maximal entropy in the majority of cases, the best maximization is obtained primarily for short-tailed gamma distribution. We find that most empirical ratios of standard deviation to mean for spine volumes and areas are in the range 1.0 ± 0.3 , which is close to the theoretical optimal ratios coming from entropy maximization for gamma and lognormal distributions. On average, the highest entropy is contained in spine length (4 – 5 bits per spine), and the lowest in spine volume and area (2 – 3 bits), although the latter two are closer to optimality. In contrast, we find that entropy density (entropy per spine size) is always suboptimal. Our results suggest that spine sizes are almost as random as possible given the constraint on their size, and moreover the general principle of entropy maximization is applicable and potentially useful to information and memory storing in the population of cortical and hippocampal excitatory synapses, and to predicting their morphological properties.

Many experimental data suggest that dendritic spines (parts of excitatory synapses) in neurons are the storing sites of long-term memory (or long-term information), mainly in their molecular components, i.e. receptors and proteins^{1–11}. Spines are dynamic objects^{10,12–14} that vary vastly in sizes and shapes^{15–17}. Small spines can disappear in a matter of few days, while large spines can persist for months or even years^{2,4,18}. Despite this variability, their size highly correlates with a magnitude of synaptic current (synaptic weight or strength), which suggests that there is a close relationship between spine structure and physiological function². Moreover, the variability in spine's size is also strictly associated with a variability in the number of AMPA receptors on spine membrane¹⁹, as well as with changeability in the size of postsynaptic density (PSD)²⁰, which is composed of the thousands of proteins implicated in molecular learning and memory storage^{8,21}.

Given high turnover of individual spines it is unclear how precisely the long-term information is stored in the brain^{4,11,22}. Some theoretical models suggest that functional memory is stored on a population level in the distribution of large number of synaptic contacts^{7,23–26} or in the distribution of molecular switches contained in those global synapses^{27–29}, not locally in single synapses. In this picture, global long-term information of a given neuronal circuit is associated with its pattern of synaptic connections (associated with a pattern of spine sizes and their internal molecular characteristics), and the appearance or disappearance of a single connection does not matter for the global information stability and its persistence. In this study, we also adopt this viewpoint that spine population is more important functionally for memory storage than individual spines. Indeed, in support

¹Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw, Warsaw, Poland. ²Laboratory of Functional and Structural Genomics, Centre of New Technologies, University of Warsaw, Warsaw, Poland. ³College of Inter-Faculty Individual Studies in Mathematics and Natural Sciences, University of Warsaw, Warsaw, Poland. ⁴Laboratory of Databases and Business Analytics, National Information Processing Institute, National Research Institute, Warsaw, Poland. ✉email: jkarbowski@mimuw.edu.pl

of this view, we show below that the distribution of spine sizes during the whole development in human hippocampus is essentially invariant, despite obvious temporal variability on a single spine level (see also Ref.³⁰).

The tight correlations between spine geometry and spine molecular composition, responsible for encoding and maintaining of memory, suggest that one can use the spine size as some measure of its information content³¹. On the other hand, despite large spine size variability, its population mean diameter is relatively stable in a narrow range of a fraction of micrometer^{30,32–34}. This indicates that the mean spine size may be restricted due to limitations of cortical space associated with dense packing of different neuronal and non-neuronal components^{35,36}. More importantly, the mean spine size should be also constrained by metabolic considerations, since synapses use large fractions of brain energy^{29,37,38}. This is because postsynaptic current is proportional to average spine size², which means that bigger spines with stronger synaptic strength are generally more energy consuming than smaller spines with weaker strength^{37–40}. These arguments suggest that molecular information encoded in the geometry of dendritic spines should be limited by neuroanatomical and metabolic constraints, and both can be simply united by a single parameter, which is the population mean of spine size.

The main goal of this study is to investigate the long-term information capacity of dendritic spines related to memory, which we quantify by entropy associated with the distribution of their sizes. Consequently, the term information is meant below in this particular sense, and we often use entropy and “information capacity” (or information content) interchangeably. The specific questions we ask in this study are the following: Is such information optimized somehow, given the constraints on mean spine sizes? If so, how large is the deviation from the optimality for the parameters characterizing spine distributions? To answer these questions, we collected data from published literature on spine (or PSD) sizes (volumes, areas, length, and head width) for different mammals and different cortical and subcortical regions (see the “Methods”). These data allowed us to compute empirical Shannon entropy (related to information content) associated with spine sizes for species, brain region and condition, and to compare it with a theoretical upper bound on the entropy for a given mean spine size. Within this theory we can also compute the optimal ratios of spine size variability and compare it with the data.

Results

Fitting of dendritic spine sizes to lognormal, loglogistic, and gamma distributions, and empirical Shannon entropy

Previous empirical studies on dendritic spines have shown that their sizes (or synaptic weights) can be fitted well to either lognormal or gamma distributions^{13,33,34,41–49}. However, these two types of the probability distributions differ significantly in terms of their asymptotic behavior: for very large spine sizes the former displays a heavy tail, while the latter decays exponentially with a short tail. Our first goal is to determine which distribution, with heavy or short tail, can better describe experimental data. In our analysis, we also added an additional probability density, not tried by previous studies, the loglogistic distribution that has a heavy tail (but see also Ref.¹⁷, for a special case of loglogistic distribution, which unfortunately has infinite mean and variance). This distribution has an interesting property, because for small sizes it behaves similar to the gamma distribution, whereas for large sizes it resembles the lognormal distribution, although it has a longer tail. For this reason, the loglogistic function is an alternative to the two extreme choices used in the past^{13,33,34,42,45–49}.

In Figs. 1 and 2 we present histograms for the empirical spine volume and length from human cingulate cortex of two individuals (40 and 85 years old), taken from³⁴. These histograms can be well fitted to the three mentioned theoretical distributions. The goodness of these fits was conducted using the Kolmogorov-Smirnov test with cumulative distribution function CDF, which confirms that all three distributions can be used (Supplementary Figs. S1 and S2). The quantitative agreement between the theoretical CDF and the empirical CDF depends on the number of bins N_b used for sampling, but in all studied cases the fits to the three theoretical distributions are always statistically significant at 95% level of confidence (Supplementary Table T1). For example, for spine volume the best fits, as specified by the Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS} , are for lognormal and gamma distributions, but the latter distribution is a better choice for the larger N_b (Supplementary Table T1). Similarly, for spine length the best fits are mostly for gamma distributions, except in one case where lognormal is slightly better (for maximal possible $N_b = 412$). Nevertheless, it should be said that the differences between D_{KS} for these two dominant distributions are rather small, which suggests that it may be difficult to precisely pin-point which distribution, either with short or heavy tail, is a better fit.

Next, we want to determine how stable are the distributions of spine sizes across the whole developmental period (Fig. 3 and Supplementary Fig. S3). To address this, we use another collection of data on spine length and spine head diameter from human hippocampus³⁰, and private comm.). It is important to emphasize that the histograms for these two parameters seem visually invariant from the early age of 2 years to 71 years old, possibly with an exception for spine length of 5 month old for which the histogram is broader though with essentially the same mean (Fig. 3 and Supplemental Fig. S3). All empirical distributions of spine length and spine head diameter can be significantly described (at 95% level of confidence) by all three theoretical distributions, however, the best fits (with the smallest D_{KS}) are provided predominantly by gamma distribution (Supplementary Figs. S4 and S5; and Table T2). Essentially, this result agrees with the other fits of spine length from cingulate cortex (Figs. S1 and S2), for which gamma distribution is also slightly superior.

Our next goal is to find empirical Shannon entropies associated with the discrete histograms of spine sizes in Figs. 1, 2 and 3 (and Supplementary Fig. S3), and to compare them to continuous entropies associated with the three fitting probability distributions. This is conducted using Eq. (1) in the Methods for the continuous fitting distributions, and using a discrete version of this equation for the histograms. Both entropies depend on spine size resolution, or equivalently, intrinsic noise amplitude Δx related to subspace molecular fluctuations associated with elementary changes in spine size (Eq. 2). Calculations reveal that the continuous distributions provide theoretical entropies (H_{th}) that very well approximate the empirical entropies (H_{em}) from the histograms

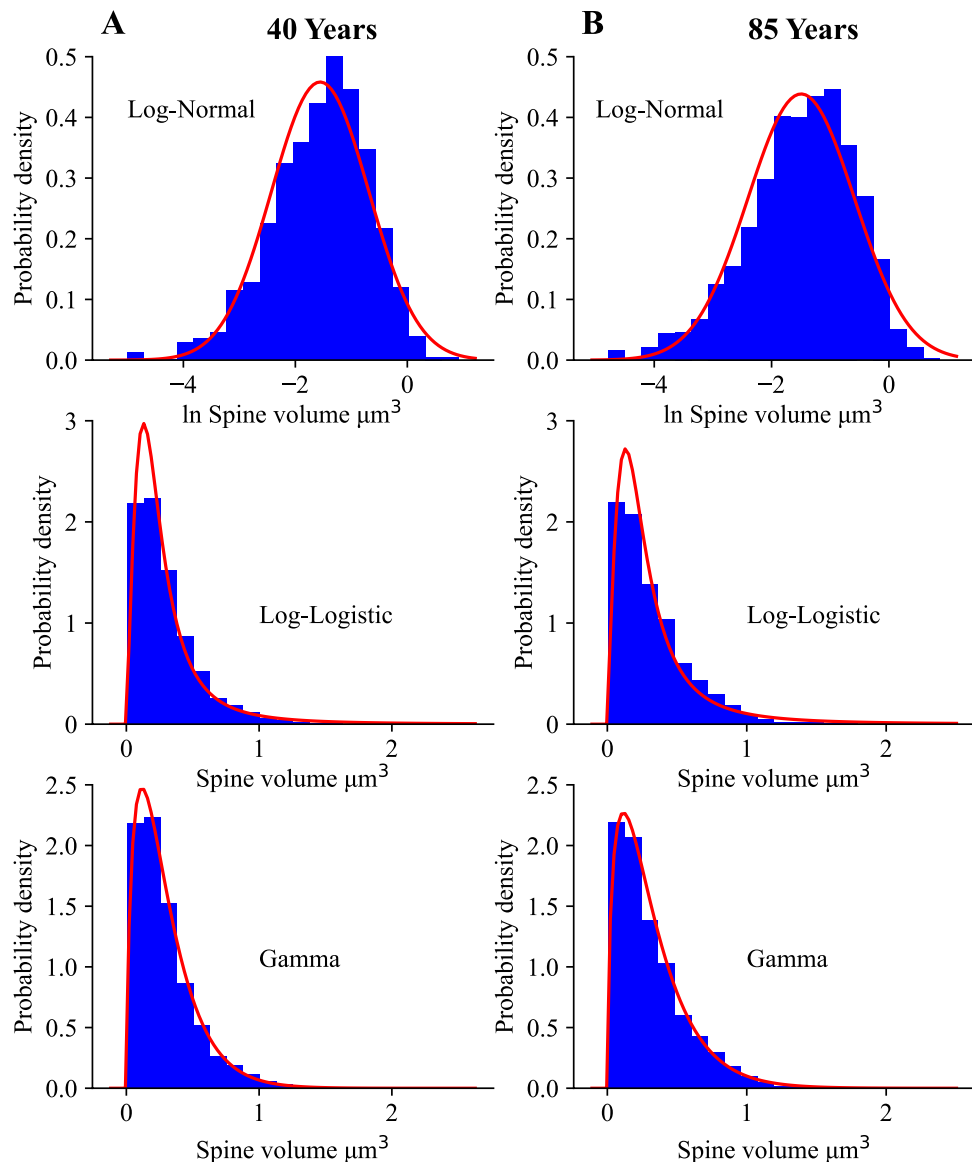


Figure 1. Fitting of spine volume to lognormal, loglogistic, and gamma distributions. Empirical histograms of spine volumes from human cingulate cortex (rectangles; combined spines from apical and basal dendrites taken from³⁴) were fitted to three different distributions (solid lines). Number of bins $N_b = 20$ for all plots. Below we provide mean values of the fitted parameters and corresponding 95% confidence intervals in the brackets. (A) Fits for 40 years old yield the following parameters: $\mu = -1.56$ CI = $[-1.58, -1.53]$, $\sigma = 0.87$ CI = $[0.85, 0.88]$ (lognormal); $a = 0.22$ CI = $[0.21, 0.23]$, $b = 2.03$ CI = $[1.94, 2.12]$ (loglogistic); and $\alpha = 1.67$ CI = $[1.61, 1.73]$, $\beta = 5.72$ CI = $[5.51, 5.93]$ (gamma). (B) Fits for 85 years old give: $\mu = -1.50$ CI = $[-1.53, -1.46]$, $\sigma = 0.91$ CI = $[0.88, 0.93]$ (lognormal); $a = 0.24$ CI = $[0.23, 0.25]$, $b = 1.93$ CI = $[1.83, 2.03]$ (loglogistic); and $\alpha = 1.56$ CI = $[1.49, 1.63]$, $\beta = 4.91$ CI = $[4.66, 5.18]$ (gamma).

for all fits in Figs. 1, 2 and 3 and S3, with small differences between the two mostly no more than 5% (Table 1). Overall, the gamma distribution provides the best approximations, which in many cases deviate by less than 1% from the empirical entropies. The heavy-tailed lognormal distribution also gives very good approximations (mostly 1 – 3%), while the loglogistic distribution yields a little less accurate numbers but still sufficiently close (mostly 4 – 5% of deviation).

To summarize, our fitting analysis reveals that the empirical data on spine sizes can be described well by the three different continuous distributions, either with short or heavy tails (gamma, lognormal, and loglogistic). However, slightly better fits are provided mostly by gamma and occasionally by lognormal, which suggests that spine sizes distributions do not have too heavy tails. Furthermore, the entropies associated with these distributions give reasonably good approximations to the empirical entropies, again primarily gamma and secondary lognormal.

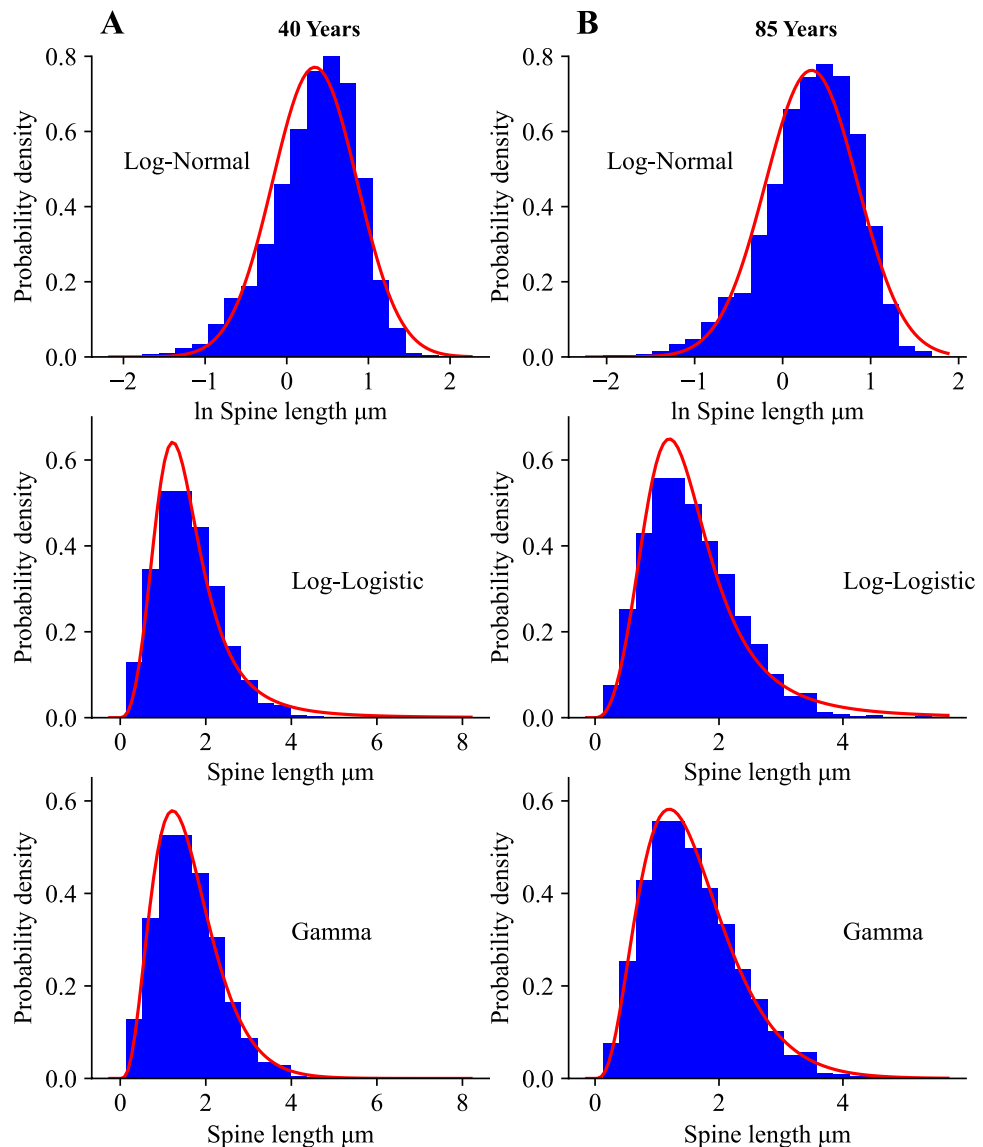


Figure 2. Fitting of spine length to lognormal, loglogistic, and gamma distributions. Empirical histograms of spine length from human cingulate cortex (rectangles; combined spines from apical and basal dendrites taken from³⁴) were fitted to three different distributions (solid lines). Number of bins $N_b = 20$ for all plots. Below we provide mean values of the fitted parameters and corresponding 95% confidence intervals in the brackets. **(A)** Fits for 40 years old yield: $\mu = 0.34$ CI = [0.33, 0.35], $\sigma = 0.52$ CI = [0.51, 0.53] (lognormal); $a = 1.46$ CI = [1.23, 1.69], $b = 3.44$ CI = [2.85, 4.03] (loglogistic); and $\alpha = 4.31$ CI = [3.61, 5.01], $\beta = 2.71$ CI = [2.48, 2.96] (gamma). **(B)** Fits for 85 years old yield: $\mu = 0.33$ CI = [0.32, 0.34], $\sigma = 0.52$ CI = [0.51, 0.53] (lognormal); $a = 1.44$ CI = [1.20, 1.68], $b = 3.42$ CI = [2.80, 4.04] (loglogistic); and $\alpha = 4.26$ CI = [3.49, 5.03], $\beta = 2.70$ CI = [2.42, 3.02] (gamma).

Entropy associated with spine sizes is nearly maximal for spine volume and area

We collected a large data set of dendritic spine sizes from different sources (Tables 2, 3, 4 and 5; and Methods). These data contain values of mean and standard deviations of spine (or PSD) volume, surface area, length, and spine head diameter in different brain regions of several mammalian species (mostly cerebral cortex and hippocampus). Next, we make an assumption, based on the results and conclusions in Figs. 1, 2 and 3 and S1–S5, and Tables 1 and T1, T2, that all the collected data on spine sizes can be described well by the three discussed above distributions, and additionally that the entropies of these continuous distributions are good approximations of the empirical entropies related to empirical, mostly unknown, distributions of the collected data in Tables 2, 3, 4 and 5. With this logic in mind, we are able to estimate the entropy associated with each spine size parameter for the three distributions (Eq. (1) in the Methods), using only the means and standard deviations of the data. This is possible because Shannon entropy for these distributions can be expressed unambiguously

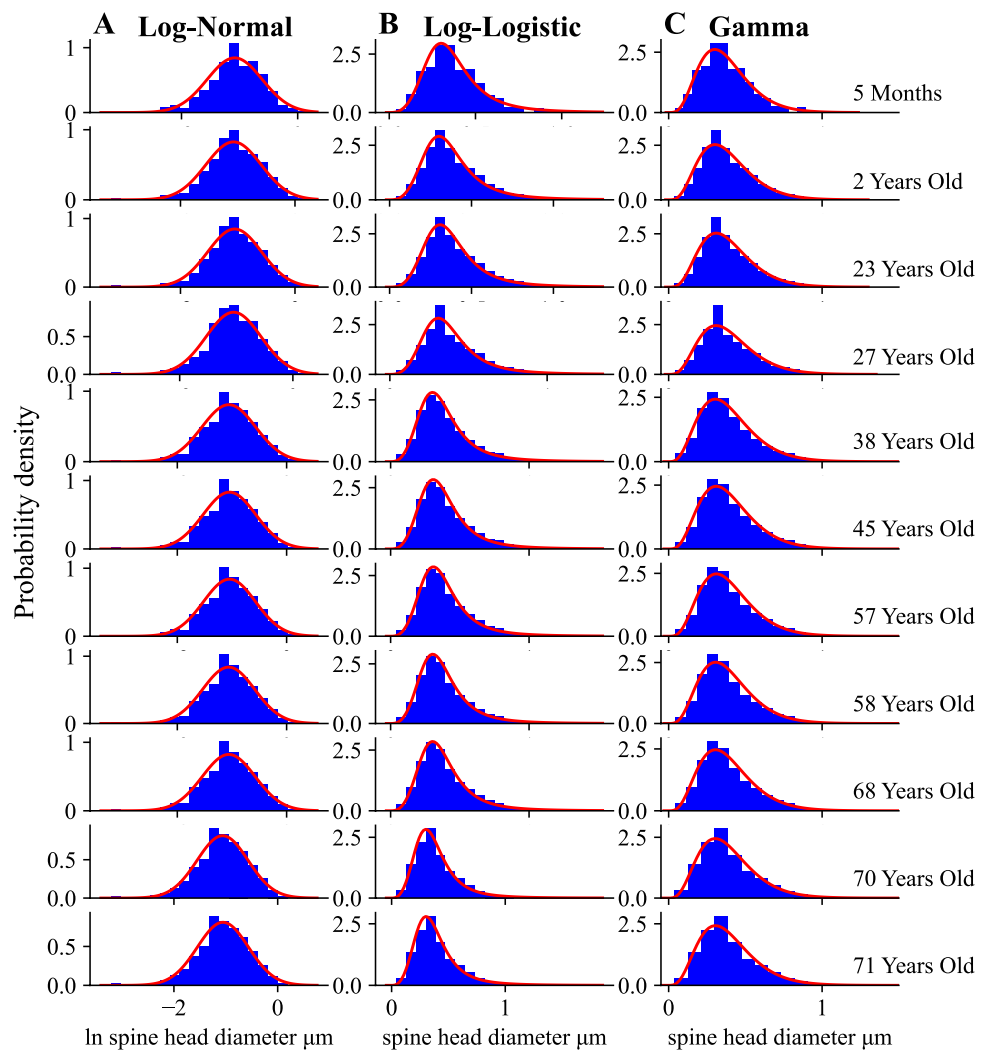


Figure 3. Similarity of spine head diameter distributions across human lifespan. Empirical data for human hippocampal spine head diameter (rectangles; taken from³⁰) ranging from infancy, through maturity, to senility look very similar. These data were fitted to three different distributions (solid lines). **(A)** Fitting parameters for lognormal: $\mu = -1.08$ CI = $[-1.11, -1.05]$, $\sigma = 0.47$ CI = $[0.44, 0.50]$, (5 months); $\mu = -1.07$ CI = $[-1.09, -1.05]$, $\sigma = 0.48$ CI = $[0.46, 0.50]$, (2 years); $\mu = -1.05$ CI = $[-1.07, -1.03]$, $\sigma = 0.47$ CI = $[0.45, 0.48]$, (23 years); $\mu = -1.05$ CI = $[-1.06, -1.03]$, $\sigma = 0.49$ CI = $[0.47, 0.50]$, (27 years); $\mu = -1.06$ CI = $[-1.07, -1.04]$, $\sigma = 0.49$ CI = $[0.48, 0.50]$, (38 years); $\mu = -1.05$ CI = $[-1.06, -1.03]$, $\sigma = 0.48$ CI = $[0.47, 0.49]$, (45 years); $\mu = -1.05$ CI = $[-1.06, -1.03]$, $\sigma = 0.48$ CI = $[0.46, 0.49]$, (57 years); $\mu = -1.06$ CI = $[-1.07, -1.04]$, $\sigma = 0.48$ CI = $[0.46, 0.49]$, (58 years); $\mu = -1.06$ CI = $[-1.07, -1.04]$, $\sigma = 0.48$ CI = $[0.47, 0.49]$, (68 years); $\mu = -1.06$ CI = $[-1.07, -1.04]$, $\sigma = 0.49$ CI = $[0.48, 0.50]$, (70 years); $\mu = -1.06$ CI = $[-1.07, -1.04]$, $\sigma = 0.49$ CI = $[0.48, 0.50]$, (71 years). **(B)** Fitting parameters for loglogistic: $a = 0.35$ CI = $[0.24, 0.46]$, $b = 3.85$ CI = $[2.55, 5.14]$, (5 months); $a = 0.35$ CI = $[0.30, 0.40]$, $b = 3.70$ CI = $[3.11, 4.28]$, (2 years); $a = 0.35$ CI = $[0.31, 0.38]$, $b = 3.85$ CI = $[3.40, 4.30]$, (23 years); $a = 0.36$ CI = $[0.32, 0.39]$, $b = 3.70$ CI = $[3.29, 4.10]$, (27 years); $a = 0.35$ CI = $[0.32, 0.37]$, $b = 3.70$ CI = $[3.37, 4.02]$, (38 years); $a = 0.36$ CI = $[0.33, 0.38]$, $b = 3.70$ CI = $[3.40, 3.99]$, (45 years); $a = 0.36$ CI = $[0.33, 0.38]$, $b = 3.85$ CI = $[3.56, 4.13]$, (57 years); $a = 0.35$ CI = $[0.32, 0.37]$, $b = 3.85$ CI = $[3.58, 4.11]$, (58 years); $a = 0.35$ CI = $[0.33, 0.37]$, $b = 3.70$ CI = $[3.45, 3.94]$, (68 years); $a = 0.35$ CI = $[0.33, 0.37]$, $b = 3.70$ CI = $[3.47, 3.92]$, (70 years); $a = 0.35$ CI = $[0.33, 0.36]$, $b = 3.70$ CI = $[3.48, 3.91]$, (71 years). **(C)** Fitting parameters for gamma: $\alpha = 5.03$ CI = $[3.14, 6.90]$, $\beta = 13.44$ CI = $[10.90, 16.80]$, (5 months); $\alpha = 4.82$ CI = $[3.90, 5.74]$, $\beta = 12.68$ CI = $[11.40, 14.30]$, (2 years); $\alpha = 5.01$ CI = $[4.28, 5.73]$, $\beta = 12.98$ CI = $[11.96, 14.30]$, (23 years); $\alpha = 4.77$ CI = $[4.12, 5.41]$, $\beta = 12.19$ CI = $[11.30, 13.38]$, (27 years); $\alpha = 4.59$ CI = $[4.11, 5.06]$, $\beta = 11.80$ CI = $[11.03, 12.70]$, (38 years); $\alpha = 4.80$ CI = $[4.34, 5.25]$, $\beta = 12.27$ CI = $[11.54, 13.01]$, (45 years); $\alpha = 4.90$ CI = $[4.45, 5.34]$, $\beta = 12.55$ CI = $[11.84, 13.38]$, (57 years); $\alpha = 4.88$ CI = $[4.47, 5.28]$, $\beta = 12.68$ CI = $[12.01, 13.40]$, (58 years); $\alpha = 4.73$ CI = $[4.36, 5.09]$, $\beta = 12.21$ CI = $[11.56, 12.85]$, (68 years); $\alpha = 4.63$ CI = $[4.30, 4.96]$, $\beta = 11.96$ CI = $[11.47, 12.55]$, (70 years); $\alpha = 4.59$ CI = $[4.28, 4.90]$, $\beta = 11.79$ CI = $[11.25, 12.28]$, (71 years).

only by their first two moments (without the knowledge of higher moments), i.e. by their means and standard deviations (see the "Methods").

We denote the values of the continuous entropies as H_g, H_{ln}, H_{ll} (Eqs. 10, 17, 27), and they provide a good measure of the empirical information content in dendritic spines. Additionally, we compute a theoretical upper bound on the entropy for a given mean spine size for each distribution ($H_{g,m}, H_{ln,m}, H_{ll,m}$; Eqs. 12, 19, 29). The bound $H_{g,m}$ for gamma distribution is the highest possible bound H_{max} for all existing distributions, not only for the three considered here (see the Methods; Eqs. (4) and (12)). Since mean spine sizes are generally different in different brain regions (and even different for the same region in different studies), the upper theoretical bounds of entropy are also generally different, as they depend on the mean size S (Eqs. 12, 19, 29). Moreover, the upper bounds for lognormal and loglogistic distributions are slightly smaller than the bound H_{max} for the gamma distribution. The latter bound is reached for a specific type of the gamma distribution with $\alpha = 1$, corresponding to an exponential distribution, for which an optimal ratio of standard deviation to mean spine size is equal to 1 (see the "Methods"). However, it should be stressed that none of our spine data can be fitted by an exponential distribution, since $\alpha > 1$ in all fitting figures (Figs. 1, 2 and 3). This in turn suggests that real spine distributions deviate to some extent from the theoretically optimal exponential distribution. By comparing data driven continuous entropies H (H_g, H_{ln}, H_{ll}) for all three distributions to the maximal entropy H_{max} , we can assess how close to the theoretical optimum is the entropy contained in spine sizes for each distribution. That closeness is quantified by an entropy efficiency η defined as the ratio $\eta = H/H_{max}$ (Eq. 30 in the Methods).

Another relevant quantity that we compute is deviation from the optimality D (D_g, D_{ln}, D_{ll}), which measures a deviation of the two parameters characterizing a given distribution from their optimal values defining a corresponding upper bound entropy (Eqs. 38, 39 and 40 in the Methods). This quantity is analogous to a standard error, which means its smallness is an indicator of the closeness of the empirical parameters to their optimal values.

The results in Figs. 4 and 5, and Tables 2 and 3, for spine volume and area (including PSD volumes and areas) indicate that the corresponding data driven continuous entropies essentially reach their upper theoretical bounds in a huge majority of cases (the maximal possible bounds are boldfaced and given by $H_{g,m}$). This fact is also evident from 90 – 100% of the entropy efficiency η , especially for gamma distribution, as well as from a relatively small values of the deviation from optimality D (Tables 2 and 3). Moreover, the empirical ratios of standard deviation to mean (SD/mean) for spine volumes and areas are in many cases in the range 0.7 – 1.3, and these values are only 30% away from the optimal ratio (1.0) for gamma distribution (Figs. 4B and 5B). There are, however, a few exceptions that yield suboptimal entropies, most notably cerebellum for which SD/mean is much smaller than 1. There are also some negative values of entropy for gamma distributions (macaque monkey), but these cases are only mathematical artifacts (see the Discussion).

The near optimality of entropy for spine volume and area across different species and many cortical and hippocampal regions is a remarkable result. It suggests that regardless of brain size, brain region, age, or neurophysiological condition, the distributions of spine volume and area adjust themselves such that to almost maximize their information content subject to size constraint, in most cases. The maximal values of the entropy depend logarithmically on the mean spine volume or area, and are in the range 2.3 – 3.5 bits per spine, depending on average spine size. This means that spines on average contain between 5 and 11 distinguishable structural states.

The results for spine length and spine head (or neck) diameter show that the corresponding entropies are more distant to their theoretical optima, especially for head diameter, than those for spine volume or area (lower values of the efficiency η , higher deviations D in Tables 4 and 5; Figs. 6 and 7). That is a consequence of higher deviations in their ratio SD/mean from optimality, which are mostly below 0.7 (Figs. 6B and 7B). Nevertheless, the spine length entropies, although not at the vicinity of the upper bound, are significantly closer to it than spine head diameter entropies, since the latter generally correspond to lower size ratios SD/mean (Figs. 6 and 7; Tables 4 and 5; boldfaced are the maximal upper bounds $H_{g,m}$). Interestingly, the information contained in spine length and head diameter ($\sim 3 - 5$ bits) is greater than in spine volume and area, yielding more structural spine states between 8 and 30.

It is important to emphasize that the above general trends for entropy maximization across various mammals are also consistent with the results for human brain, for which we do know the detailed probability distributions of spine sizes (Figs. 1, 2 and 3 and S1–S5). Specifically, for human cingulate cortex, the best fits to spine volumes are (mostly) gamma and lognormal distributions (Table S1), which yield entropy efficiency η respectively at the level of 97 – 99% and 92 – 93%, with relatively low deviations from optimality D at 37 – 61% and 20 – 24%, and with SD/mean ≈ 0.8 for spine volumes (Table 2). In contrast, the same cortical region for spine length with similar best fitting distributions gives a noticeable lower entropy efficiency about 86 – 90%, and much higher deviations D in the range 184 – 478%, and generally lower ratios SD/mean (Table 4). For human hippocampus, spine length is the best described by gamma distribution (Table S2), which yields comparable results: the entropy efficiency 88 – 90% with deviations 273 – 348% (Table 4). On the other hand, for human hippocampal spine head diameter, which is best fitted by both gamma and loglogistic distributions, we obtain even lower entropy efficiency 82 – 86%, and slightly higher deviations for gamma distribution at 344 – 410% (Table 5).

Taken together, the results shown in Figs. 4, 5, 6 and 7 indicate that although less information is encoded in spine volume and area than spine length or diameter, the former encoding is much more efficient. This means that the information capacity associated with volume and surface area is nearly maximal possible for given mean values of spine volume and area, across different species and different conditions.

Density of entropy in spines is not optimal

As an alternative to the problem of information maximization in dendritic spines, we consider also the possibility that not entropy but the entropy density could be maximized. In particular, we study the ratio F of continuous

Spine parameter	Age (yrs)	Empirical entropy	Theoretical entropy H_{th} (bits)		
		H_{em} (bits)	Lognormal	Loglogistic	Gamma
Cingulate cortex					
Volume	40	3.21	3.05 (4.9%)	2.88 (10.3%)	3.23 (0.6%)
	85	3.20	3.05 (4.7%)	2.89 (9.7%)	3.23 (0.9%)
Length	40	4.66	4.61 (1.1%)	4.51 (3.2%)	4.71 (1.1%)
	85	4.55	4.64 (2.0%)	4.53 (0.4%)	4.74 (4.2%)
Hippocampus					
Length	$\frac{5}{12}$	4.58	4.63 (1.1%)	4.52 (1.3%)	4.75 (3.7%)
	2	4.68	4.58 (2.1%)	4.47 (4.5%)	4.69 (0.2%)
	23	4.68	4.56 (2.6%)	4.45 (4.9%)	4.66 (0.4%)
	27	4.70	4.58 (2.6%)	4.48 (4.7%)	4.69 (0.2%)
	38	4.69	4.57 (2.6%)	4.47 (4.7%)	4.68 (0.2%)
	45	4.70	4.57 (2.8%)	4.47 (4.9%)	4.68 (0.4%)
	57	4.70	4.56 (3.0%)	4.46 (5.1%)	4.67 (0.6%)
	58	4.69	4.56 (2.8%)	4.46 (4.9%)	4.68 (0.2%)
	68	4.69	4.57 (2.6%)	4.47 (4.7%)	4.68 (0.2%)
	70	4.69	4.57 (2.6%)	4.46 (4.9%)	4.68 (0.2%)
	71	4.69	4.56 (2.8%)	4.46 (4.9%)	4.67 (0.4%)
Head diam.	$\frac{5}{12}$	3.63	3.55 (2.2%)	3.45 (5.0%)	3.64 (0.3%)
	2	3.71	3.60 (3.0%)	3.50 (5.7%)	3.70 (0.3%)
	23	3.67	3.59 (2.2%)	3.50 (4.6%)	3.69 (0.5%)
	27	3.67	3.63 (1.1%)	3.53 (3.8%)	3.73 (1.6%)
	38	3.74	3.65 (2.4%)	3.54 (5.3%)	3.75 (0.3%)
	45	3.72	3.63 (2.4%)	3.53 (5.1%)	3.73 (0.3%)
	57	3.71	3.61 (2.7%)	3.52 (5.1%)	3.72 (0.3%)
	58	3.71	3.61 (2.7%)	3.51 (5.4%)	3.71 (0%)
	68	3.73	3.63 (2.7%)	3.53 (5.4%)	3.73 (0%)
	70	3.68	3.64 (1.1%)	3.54 (3.8%)	3.75 (1.9%)
	71	3.71	3.65 (1.6%)	3.55 (4.3%)	3.76 (1.3%)

Table 1. Comparison of empirical entropies H_{em} with theoretical entropies H_{th} . All the data for empirical entropies correspond to $N_b = 20$. For cingulate cortex, the data come from combining apical and basal dendrites. The numbers in the brackets for theoretical entropies correspond to differences between H_{em} and H_{th} , i.e. $|H_{th} - H_{em}|/H_{em}$, given in %.

data driven entropy to mean spine size (volume, area, length, and diameter), as a relevant quantity for maximization (Eq. 41 in the Methods). From a theoretical point of view, for each of the three considered distributions the entropy density F exhibits a single maximum as a function of spine size. The height of that maximum corresponds to the upper bound on the entropy density, and our goal is to investigate how much the data driven F differs from that theoretical upper bound.

In Fig. 8 we present the data driven values of the entropy density and compare them to the maximal values of F . These results show that the densities of entropy F are generally far lower than their upper bounds. Specifically, F is ~ 1000 and ~ 100 times smaller than its maximal values for spine volume and area, respectively (Fig. 8A,B). For spine length and diameter the ratio F is closer to its upper bound, but still only at $\sim 10\%$ (Fig. 8C,D). The primary reason for the strong suboptimality of entropy density is that the optimal spine size that maximizes F is below the size resolution Δx (see the "Methods"). That translates to very high maximal entropy density, which is unattainable for empirical spine sizes.

We conclude that the density of entropy is not optimized in dendritic spines, which suggests that this quantity is not as relevant as entropy itself for information encoding in synapses.

Sensitivity of entropy maximization on uncertainty in the model and in the data

We consider two types of uncertainty which might affect our general result of entropy maximization in spines. First type is associated with uncertainty in estimating the theoretical resolution Δx in Eq. (2). Second type is associated with experimental uncertainty in estimating standard deviations of spine sizes, which relates to the fact that spine sizes were collected using different techniques, and each can have a different systematic error.

In Fig. 9A we show the dependence of entropy and information efficiency on the uncertainty in the value of Δx , which is characterized by the parameter r (see "Uncertainty parameter for intrinsic noise amplitude" in the Methods). The value $r = 1$ is the nominal value taken for estimates in Tables 2, 3, 4 and 5. Values of r different

Species/region (cond.)	Spine volume, mean±SD (μm³)	Entropy (bits)			Efficiency % (deviation %)		
		H _{ln} (H _{ln,m})	H _{ll} (H _{ll,m})	H _g (H _{g,m})	η _{ln} (D _{ln})	η _{ll} (D _{ll})	η _g (D _g)
Mouse							
Neotcx (wt)	0.152±0.111 ^a	2.81 (3.01)	2.66 (2.92)	2.99 (3.13)	89.8 (25.9)	85.0 (47.8)	95.5 (87.5)
Neotcx (mut.)	0.144±0.131 ^a	2.92 (3.00)	2.75 (2.91)	3.10 (3.11)	93.9 (16.8)	88.4 (34.5)	99.5 (20.8)
Neotcx	0.081±0.087 ^b	2.83 (2.86)	2.66 (2.76)	2.96 (2.97)	95.3 (9.2)	89.6 (26.6)	99.7 (13.3)
Hippo.	0.076±0.082 ^c	2.82 (2.84)	2.65 (2.75)	2.95 (2.96)	95.3 (8.9)	89.9 (26.4)	99.6 (14.1)
Hippo.	0.038±0.036 ^d	2.61 (2.67)	2.44 (2.58)	2.78 (2.79)	93.5 (14.5)	87.5 (32.4)	99.8 (11.4)
Piriform 1a	0.129±0.174 ^d	2.97 (2.97)	2.83 (2.88)	2.86 (3.09)	96.1 (1.4)	91.6 (18.3)	92.8 (45.0)
Piriform 1b	0.071±0.073 ^d	2.79 (2.82)	2.62 (2.73)	2.94 (2.94)	94.9 (11.1)	89.1 (28.5)	99.9 (5.4)
Somatosen.	0.06±0.04 ^e	2.52 (2.78)	2.37 (2.69)	2.68 (2.90)	86.9 (28.6)	81.7 (54.5)	92.4 (125.0)
Visual	0.09±0.07 ^f	2.72 (2.88)	2.56 (2.79)	2.90 (3.00)	90.7 (23.0)	85.3 (43.6)	96.8 (65.3)
M1 (wake)	0.164±0.183 ^g	3.01 (3.03)	2.85 (2.94)	3.12 (3.15)	95.6 (7.7)	90.5 (25.0)	99.2 (19.7)
M1 (sleep)	0.144±0.156 ^g	2.98 (3.00)	2.81 (2.91)	3.10 (3.11)	95.8 (9.0)	90.4 (26.2)	99.6 (14.8)
S1 (wake)	0.165±0.171 ^g	3.00 (3.03)	2.83 (2.94)	3.14 (3.15)	95.2 (11.1)	89.8 (28.2)	99.9 (6.9)
S1 (sleep)	0.126±0.131 ^g	2.93 (2.96)	2.76 (2.87)	3.08 (3.08)	95.1 (10.8)	89.6 (28.0)	99.9 (7.5)
Striat. (wt, 1m)	0.050±0.075 ^h	2.73 (2.74)	2.61 (2.65)	2.40 (2.85)	95.8 (6.3)	91.6 (15.3)	84.1 (55.6)
Striat. (mut, 1m)	0.077±0.100 ^h	2.84 (2.84)	2.69 (2.75)	2.80 (2.96)	95.9 (0.4)	90.9 (19.5)	94.5 (40.7)
Striat. (wt, 3m)	0.074±0.094 ^h	2.83 (2.83)	2.68 (2.74)	2.82 (2.95)	95.9 (1.5)	90.8 (20.3)	95.5 (38.0)
Striat. (mut, 3m)	0.089±0.162 ^h	2.82 (2.88)	2.77 (2.79)	1.78 (3.00)	94.0 (15.8)	92.3 (10.9)	59.5 (69.8)
Striat. (wt, 6m)	0.084±0.115 ^h	2.86 (2.86)	2.72 (2.77)	2.73 (2.98)	96.0 (2.1)	91.3 (17.8)	91.7 (46.6)
Striat. (mut, 6m)	0.088±0.143 ^h	2.85 (2.88)	2.76 (2.78)	2.29 (2.99)	95.3 (10.3)	92.3 (13.3)	76.4 (62.1)
Striat. (wt, 22m)	0.143±0.211 ^h	2.99 (2.99)	2.86 (2.90)	2.70 (3.11)	96.1 (5.8)	92.0 (15.7)	86.8 (54.1)
Striat. (mut, 22m)	0.089±0.146 ^h	2.85 (2.88)	2.76 (2.79)	2.25 (3.00)	95.0 (10.8)	92.0 (13.1)	75.2 (62.8)
Rat							
Hippo.	0.062±0.080 ⁱ	2.79 (2.79)	2.64 (2.70)	2.75 (2.91)	95.9 (0.7)	90.7 (19.7)	94.7 (39.9)
Hippo. (ctr)	0.067±0.085 ^j	2.81 (2.81)	2.66 (2.72)	2.79 (2.93)	95.9 (1.5)	90.8 (20.3)	95.5 (37.9)
Hippo. (cLTP)	0.080±0.101 ^j	2.85 (2.85)	2.70 (2.76)	2.84 (2.97)	96.0 (1.8)	90.9 (20.5)	95.8 (37.3)
Prefro. (ctr)	0.09±0.18 ^k	2.78 (2.88)	2.78 (2.79)	1.20 (3.00)	92.7 (20.4)	92.7 (9.1)	40.0 (75.0)
Prefro. (stress)	0.08±0.37 ^k	2.15 (2.85)	2.76 (2.76)	– 19.71 (2.97)	72.4 (59.3)	92.9 (1.8)	– (95.3)
Somatosen. (ctr)	0.51±0.35 ^l	3.06 (3.31)	2.92 (3.22)	3.23 (3.42)	89.5 (32.6)	85.4 (52.3)	94.4 (112.3)
Somatosen. (LTP)	0.79±0.49 ^l	3.09 (3.41)	2.96 (3.32)	3.24 (3.53)	87.5 (44.4)	83.9 (60.4)	91.8 (159.9)
Cerebel.	0.12±0.02 ^m	1.06 (2.95)	1.02 (2.86)	1.08 (3.07)	34.5 (60.4)	33.2 (322.7)	35.1 (3500.0)
Macaque							
Prefro. (young)	0.106±0.660 ⁿ	1.93 (2.92)	2.83 (2.83)	– 43.1 (3.04)	63.5 (73.6)	93.1 (0.9)	– (97.4)
Prefro. (old)	0.110±0.527 ⁿ	2.19 (2.93)	2.84 (2.84)	– 21.7 (3.05)	71.8 (62.2)	93.1 (1.7)	– (95.6)
Prefro.	0.102±0.075 ^o	2.72 (2.91)	2.56 (2.82)	2.89 (3.03)	89.8 (25.3)	84.5 (47.3)	95.5 (85.0)
Visual (young)	0.062±0.173 ⁿ	2.50 (2.79)	2.69 (2.70)	– 2.79 (2.91)	85.9 (35.8)	92.4 (4.9)	– (87.2)
Visual (old)	0.070±0.226 ⁿ	2.43 (2.82)	2.73 (2.73)	– 5.83 (2.94)	82.7 (42.8)	92.9 (3.7)	– (90.4)
Visual	0.066±0.141 ^o	2.68 (2.81)	2.70 (2.71)	0.61 (2.92)	91.8 (23.3)	92.5 (8.1)	20.7 (78.1)
Cingul.	0.07±0.15 ^p	2.69 (2.82)	2.72 (2.73)	0.59 (2.94)	91.5 (23.5)	92.5 (8.1)	20.2 (78.2)
Pariet. (young)	0.196±0.353 ^r	3.02 (3.07)	2.96 (2.98)	2.03 (3.19)	94.7 (16.1)	92.8 (11.1)	63.7 (69.2)
Pariet. (old)	0.255±1.528 ^r	2.18 (3.14)	3.04 (3.05)	– 38.9 (3.25)	67.1 (80.5)	93.5 (0.9)	– (97.2)
Human							
Cingul. (40y api.)	0.301±0.245 ^s	3.04 (3.18)	2.88 (3.09)	3.23 (3.29)	92.4 (22.7)	87.5 (40.8)	98.0 (50.9)
Cingul. (40y bas.)	0.284±0.232 ^s	3.03 (3.16)	2.87 (3.07)	3.22 (3.28)	92.4 (22.4)	87.5 (40.6)	98.1 (49.9)
Cingul. (85y api.)	0.310±0.244 ^s	3.03 (3.18)	2.87 (3.09)	3.21 (3.30)	91.8 (24.2)	87.0 (42.9)	97.4 (61.4)
Cingul. (85y bas.)	0.325±0.277 ^s	3.09 (3.20)	2.92 (3.11)	3.27 (3.31)	93.4 (20.9)	88.2 (38.1)	98.8 (37.7)

Table 2. Information contained in the distribution of spine volumes. ^{a80}, ^{b45}, ^{c81}, ^{d86}, ^{e84}, ^{f77}, ^{g79}, ^{h83}, ⁱ³², ^{j62}, ^{k64}, ^{l87}, ^{m50}, ⁿ⁹⁶, ^{o94}, ^{p93}, ^{r95} (and J.H. Morrison, private comm.); ^{s34}. Maximal entropy values are in bold.

Species/region (cond.)	Spine area, mean±SD (μm ²)	Entropy (bits)			Efficiency % (deviation %)		
		H _{ln} (H _{ln,m})	H _{ll} (H _{ll,m})	H _g (H _{g,m})	η _{ln} (D _{ln})	η _{ll} (D _{ll})	η _g (D _g)
Mouse							
Hippo. (ctr)	1.15±0.68 ^a	3.18 (3.54)	3.05 (3.45)	3.32 (3.66)	86.9 (75.8)	83.3 (64.6)	90.8 (186.0)
Hippo. (early LTP)	2.78±0.78 ^a	2.67 (3.86)	2.61 (3.77)	2.71 (3.98)	67.1 (80.9)	65.6 (172.3)	68.1 (1170.2)
Hippo. (middle LTP)	1.90±1.00 ^a	3.25 (3.72)	3.14 (3.63)	3.38 (3.84)	84.6 (191.6)	81.8 (75.8)	87.9 (260.9)
Hippo. (late LTP)	1.03±0.47 ^a	2.89 (3.50)	2.79 (3.41)	2.99 (3.62)	79.8 (72.9)	77.1 (91.9)	82.5 (380.2)
Hippo. (PSD; ctr)	0.135±0.084 ^a	2.45 (2.77)	2.32 (2.68)	2.60 (2.89)	84.8 (31.7)	80.3 (60.1)	90.1 (158.3)
Hippo. (PSD; eLTP)	0.197±0.083 ^a	2.20 (2.91)	2.11 (2.82)	2.29 (3.02)	72.8 (44.4)	69.9 (102.2)	75.8 (463.3)
Hippo. (PSD; mLTP)	0.100±0.041 ^a	1.93 (2.66)	1.84 (2.57)	2.01 (2.78)	69.4 (44.1)	66.2 (105.9)	72.4 (494.9)
Hippo. (PSD; ILTP)	0.116±0.091 ^a	2.56 (2.72)	2.40 (2.63)	2.74 (2.83)	90.5 (22.8)	84.8 (43.1)	96.9 (62.5)
Hippo.	0.047±0.038 ^b	2.25 (2.39)	2.09 (2.30)	2.44 (2.51)	89.6 (21.1)	83.3 (41.2)	97.2 (53.0)
Hippo. (PSD)	0.043±0.031 ^c	2.15 (2.36)	2.00 (2.27)	2.32 (2.48)	86.7 (25.6)	80.6 (48.7)	93.9 (92.4)
Piriform 1a (PSD)	0.096±0.105 ^c	2.63 (2.65)	2.46 (2.56)	2.75 (2.77)	94.9 (8.4)	88.8 (25.8)	99.4 (16.4)
Piriform 1b (PSD)	0.100±0.087 ^c	2.56 (2.66)	2.40 (2.57)	2.75 (2.78)	92.1 (18.5)	86.3 (36.9)	98.9 (32.1)
Visual (PSD)	0.08±0.06 ^d	2.40 (2.58)	2.24 (2.49)	2.58 (2.70)	88.9 (24.3)	83.0 (46.0)	95.5 (77.8)
Visual	0.31±0.35 ^e	3.06 (3.07)	2.89 (2.98)	3.16 (3.19)	95.9 (7.6)	90.6 (24.5)	99.0 (21.6)
Temporal	0.37±0.36 ^e	3.08 (3.13)	2.91 (3.04)	3.25 (3.25)	94.8 (15.2)	89.5 (31.1)	99.9 (5.6)
Somatosen.	0.87±0.47 ^f	3.00 (3.44)	2.88 (3.35)	3.13 (3.56)	84.3 (53.9)	80.9 (73.1)	87.8 (242.6)
Rat							
Hippo.	0.83±0.63 ^g	3.25 (3.43)	3.09 (3.34)	3.43 (3.54)	91.8 (36.3)	87.3 (45.2)	96.8 (73.6)
Hippo. (PSD)	0.069±0.080 ^g	2.52 (2.53)	2.36 (2.44)	2.60 (2.65)	95.1 (5.7)	89.1 (23.5)	98.2 (25.6)
Hippo. (PSD; ctr)	0.068±0.073 ^h	2.50 (2.52)	2.33 (2.43)	2.63 (2.64)	94.7 (9.2)	88.3 (26.6)	99.6 (13.2)
Hippo. (PSD; LTP)	0.109±0.179 ^h	2.67 (2.69)	2.58 (2.60)	2.07 (2.81)	95.0 (10.9)	91.8 (13.0)	73.5 (62.9)
Prefro. (ctr)	1.1±1.8 ⁱ	3.50 (3.53)	3.41 (3.44)	2.91 (3.64)	96.2 (28.2)	93.7 (13.1)	79.9 (62.7)
Prefro. (stress)	1.0±1.9 ⁱ	3.42 (3.49)	3.38 (3.40)	2.15 (3.61)	94.7 (40.9)	93.6 (10.0)	59.6 (72.3)
Forebr. (PSD; E19d)	0.195±0.118 ^j	2.56 (2.90)	2.43 (2.81)	2.71 (3.02)	84.8 (33.2)	80.5 (62.5)	89.6 (173.1)
Forebr. (PSD; P2d)	0.313±0.216 ^j	2.83 (3.07)	2.69 (2.98)	3.00 (3.19)	88.7 (29.6)	84.3 (51.9)	94.1 (110.0)
Forebr. (PSD; P21d)	0.259±0.214 ^j	2.88 (3.01)	2.72 (2.92)	3.07 (3.12)	92.3 (21.7)	87.2 (39.9)	98.2 (46.5)
Forebr. (PSD; P60d)	0.251±0.153 ^j	2.66 (2.99)	2.52 (2.90)	2.81 (3.11)	85.5 (33.5)	81.0 (61.9)	90.2 (169.1)
Cerebel.	1.12±0.18 ^k	1.59 (3.53)	1.56 (3.44)	1.61 (3.65)	43.6 (107.1)	42.7 (336.7)	44.0 (3771.6)
Cerebel. (PSD)	0.15±0.08 ^k	2.35 (2.81)	2.23 (2.72)	2.48 (2.93)	80.2 (37.0)	76.1 (74.4)	84.6 (251.6)
Cat							
Visual	0.099±0.046 ^l	2.06 (2.66)	1.96 (2.57)	2.17 (2.78)	74.1 (40.7)	70.5 (89.7)	78.0 (363.2)
Macaque							
Prefro. (PSD)	0.12±0.13 ^m	2.71 (2.73)	2.54 (2.64)	2.83 (2.85)	95.1 (8.9)	89.1 (26.2)	99.5 (14.8)
Visual (PSD)	0.08±0.18 ^m	2.43 (2.58)	2.48 (2.49)	− 0.10 (2.70)	90.0 (26.0)	91.9 (7.4)	− (80.2)
Cingul. (PSD)	0.13±0.31 ⁿ	2.57 (2.76)	2.66 (2.67)	− 0.55 (2.87)	89.5 (29.5)	92.7 (6.6)	− (82.4)
Human							
Neoctx (PSD)	0.205±0.121 ^o	2.56 (2.92)	2.43 (2.83)	2.70 (3.04)	84.2 (34.2)	79.9 (64.7)	88.9 (187.0)
Temporal	0.59±0.53 ^e	3.22 (3.30)	3.05 (3.21)	3.40 (3.42)	94.2 (21.5)	89.2 (35.2)	99.4 (23.9)

Table 3. Information contained in the distribution of spine/PSD areas. ^{a63}, ^{b33}, ^{c86}, ^{d77}, ^{e78}, ^{f84}, ^{g32}, ^{h62}, ⁱ⁶⁴, ^{j66}, ^{k50}, ^{l91}, ^{m94}, ⁿ⁹³, ^{o99}. Maximal entropy values are in bold.

from unity quantify deviations from the assumption of the Poisson distribution for the number of actin molecules spanning a linear dimension of a typical spine. As can be seen, the 50% deviation from $r = 1$ (either up or down) can change the value of entropy by as much as 40 % equally for all three distributions, but the information efficiency η changes only slightly by at most 1.5 – 2% (Fig. 9A). The much greater decrease in efficiency η is observed only for much bigger deviations when the parameter r is significantly greater than 1, which is the case of very high variability in the number of actin molecules. The rate of decrease of η is both distribution and spine size parameter specific.

The dependence of entropy H and its efficiency η on the uncertainty q in the standard deviations of spine sizes ($SD(q) = q \cdot SD$) is qualitatively different (Fig. 9B). The value $q = 1$ corresponds to the empirical SD taken from Table 2, and $q \ll 1$ or $q \gg 1$ indicate either much smaller or much larger SD than the empirical value.

Species/region (cond.)	Spine length, mean±SD (μm)	Entropy (bits)			Efficiency % (deviation %)		
		$H_{ln}(H_{ln,m})$	$H_{ll}(H_{ll,m})$	$H_g(H_{g,m})$	$\eta_{ln}(D_{ln})$	$\eta_{ll}(D_{ll})$	$\eta_g(D_g)$
Mouse							
Neoctx	0.836±0.569 ^a	4.53 (4.78)	4.38 (4.68)	4.69 (4.89)	92.6 (42.1)	89.6 (52.9)	95.9 (115.9)
Hippo.	0.95±0.42 ^b	4.22 (4.87)	4.12 (4.78)	4.31 (4.98)	84.7 (66.7)	82.7 (95.9)	86.5 (411.6)
Hippo.	0.83±0.27 ^c	3.76 (4.77)	3.70 (4.68)	3.82 (4.89)	76.9 (66.9)	75.7 (143.0)	78.1 (845.0)
Hippo. (neck)	0.42±0.24 ^c	3.88 (4.28)	3.76 (4.19)	4.02 (4.40)	88.2 (38.0)	85.5 (67.7)	91.5 (206.2)
Visual (neck)	0.66±0.37 ^d	4.19 (4.60)	4.07 (4.51)	4.33 (4.72)	88.8 (43.9)	86.2 (69.5)	91.7 (218.2)
Striat. (wt, 1m)	1.00±0.52 ^e	4.42 (4.90)	4.31 (4.81)	4.54 (5.02)	88.0 (64.8)	85.9 (77.1)	90.5 (269.8)
Striat. (mut, 1m)	1.14±0.57 ^e	4.48 (5.00)	4.37 (4.91)	4.59 (5.12)	87.5 (83.3)	85.4 (81.3)	89.8 (299.9)
Striat. (wt, 3m)	1.13±0.57 ^e	4.48 (4.99)	4.37 (4.90)	4.60 (5.11)	87.7 (81.3)	85.5 (80.3)	89.9 (293.0)
Striat. (mut, 3m)	1.11±0.57 ^e	4.48 (4.98)	4.37 (4.89)	4.60 (5.10)	87.8 (77.6)	85.7 (78.4)	90.3 (279.2)
Striat. (wt, 6m)	0.98±0.56 ^e	4.50 (4.89)	4.37 (4.80)	4.63 (5.01)	89.8 (58.9)	87.2 (67.7)	92.5 (206.3)
Striat. (mut, 6m)	1.21±0.63 ^e	4.56 (5.04)	4.45 (4.95)	4.68 (5.16)	88.4 (94.1)	86.2 (76.9)	90.8 (268.9)
Striat. (wt, 22m)	1.03±0.54 ^e	4.45 (4.93)	4.34 (4.84)	4.57 (5.04)	88.3 (67.3)	86.1 (76.2)	90.7 (263.8)
Striat. (mut, 22m)	1.11±0.57 ^e	4.48 (4.98)	4.37 (4.89)	4.60 (5.10)	87.8 (77.6)	85.7 (78.4)	90.3 (279.2)
Rat							
Hippo.	0.95±0.42 ^f	4.22 (4.87)	4.12 (4.78)	4.31 (4.98)	84.7 (66.7)	82.7 (95.9)	86.5 (411.6)
Prefro. (ctr)	0.55±1.80 ^g	4.07 (4.47)	4.38 (4.38)	-4.52 (4.59)	88.7 (61.9)	95.4 (3.6)	– (90.7)
Prefro. (stress)	0.55±0.95 ^g	4.43 (4.47)	4.36 (4.38)	3.64 (4.59)	96.5 (17.5)	95.0 (11.9)	79.2 (66.5)
Cerebel.	1.22±0.30 ^h	3.68 (5.05)	3.63 (4.96)	3.72 (5.17)	71.2 (122.8)	70.2 (202.8)	72.0 (1553.8)
Cat							
Visual	1.03±0.74 ⁱ	4.71 (4.93)	4.56 (4.84)	4.89 (5.04)	93.5 (50.5)	90.5 (49.0)	96.9 (93.7)
Macaque							
Prefro. (young)	1.481±2.968 ^j	5.09 (5.19)	5.08 (5.10)	3.49 (5.31)	95.9 (202.8)	95.7 (9.1)	65.8 (75.1)
Prefro. (old)	1.336±3.516 ^j	4.87 (5.11)	5.02 (5.02)	0.49 (5.23)	93.1 (182.6)	96.0 (5.5)	9.3 (85.6)
Visual (young)	1.388±3.179 ^j	4.98 (5.14)	5.04 (5.05)	2.28 (5.26)	94.7 (172.7)	95.8 (7.1)	43.3 (80.9)
Visual (old)	1.462±2.883 ^j	5.09 (5.18)	5.07 (5.09)	3.60 (5.30)	96.0 (173.6)	95.7 (9.4)	67.9 (74.3)
Visual (young)	1.10±1.32 ^k	4.97 (4.97)	4.81 (4.88)	5.02 (5.09)	97.6 (10.2)	94.5 (22.2)	98.6 (30.6)
Visual (old)	1.20±2.43 ^k	4.93 (5.04)	4.93 (4.95)	3.27 (5.15)	95.7 (72.7)	95.7 (9.0)	63.4 (75.6)
Human							
Cingul. (40y api.)	1.780±0.740 ^l	4.60 (5.32)	4.51 (5.23)	4.69 (5.44)	84.6 (390.2)	82.9 (104.0)	86.2 (478.6)
Cingul. (40y bas.)	1.417±0.710 ^l	4.64 (5.16)	4.53 (5.07)	4.75 (5.27)	88.0 (184.9)	86.0 (81.0)	90.1 (298.3)
Cingul. (85y api.)	1.709±0.769 ^l	4.66 (5.29)	4.56 (5.20)	4.76 (5.41)	86.1 (804.1)	84.3 (93.7)	88.0 (393.9)
Cingul. (85y bas.)	1.483±0.715 ^l	4.63 (5.19)	4.53 (5.10)	4.74 (5.31)	87.2 (266.8)	85.3 (85.4)	89.3 (330.2)
Prefro. (non-alzh.)	1.219±2.335 ^m	4.97 (5.05)	4.94 (4.96)	3.66 (5.16)	96.3 (65.6)	95.7 (9.9)	70.8 (72.7)
Prefro. (alzh.)	1.360±2.980 ^m	4.99 (5.13)	5.02 (5.04)	2.70 (5.24)	95.2 (141.1)	95.8 (7.7)	51.5 (79.2)
Hippo. (5m)	1.347±0.697 ⁿ	4.63 (5.12)	4.52 (5.03)	4.75 (5.24)	88.4 (138.3)	86.3 (77.6)	90.8 (273.5)
Hippo. (2y)	1.359±0.662 ⁿ	4.58 (5.13)	4.47 (5.04)	4.69 (5.24)	87.4 (148.9)	85.3 (84.2)	89.4 (321.4)
Hippo. (23y)	1.376±0.650 ⁿ	4.56 (5.13)	4.45 (5.04)	4.66 (5.25)	86.9 (160.9)	84.8 (87.8)	88.7 (348.1)
Hippo. (27y)	1.390±0.669 ⁿ	4.58 (5.14)	4.48 (5.05)	4.69 (5.26)	87.1 (168.4)	85.2 (85.6)	89.2 (331.7)
Hippo. (38y)	1.383±0.663 ⁿ	4.57 (5.14)	4.47 (5.05)	4.68 (5.26)	86.9 (164.1)	85.0 (86.0)	89.1 (335.1)
Hippo. (45y)	1.358±0.659 ⁿ	4.57 (5.13)	4.47 (5.03)	4.68 (5.24)	87.2 (148.7)	85.3 (84.6)	89.3 (324.6)
Hippo. (57y)	1.346±0.651 ⁿ	4.56 (5.12)	4.46 (5.03)	4.67 (5.24)	87.0 (142.9)	85.1 (85.0)	89.3 (327.5)
Hippo. (58y)	1.331±0.649 ⁿ	4.56 (5.11)	4.46 (5.02)	4.68 (5.23)	87.2 (135.4)	85.3 (84.1)	89.4 (320.6)
Hippo. (68y)	1.342±0.655 ⁿ	4.57 (5.12)	4.47 (5.03)	4.68 (5.23)	87.4 (140.3)	85.5 (84.0)	89.5 (319.8)
Hippo. (70y)	1.348±0.654 ⁿ	4.57 (5.12)	4.46 (5.03)	4.68 (5.24)	87.2 (143.6)	85.1 (84.7)	89.3 (324.8)
Hippo. (71y)	1.341±0.649 ⁿ	4.56 (5.12)	4.46 (5.03)	4.67 (5.23)	87.2 (140.4)	85.3 (84.9)	89.3 (326.9)

Table 4. Information contained in the distribution of spine length. ^{a45}, ^{b81}, ^{c85}, ^{d77}, ^{e83}, ^{f32}, ^{g64}, ^{h50}, ⁱ⁹¹, ^{j96}, ^{k92}, ^{l34} (private comm.); ^{m65} (and J.H. Herskowitz, private comm.); ⁿ³⁰ (private comm.). Maximal entropy values are in bold.

Species/region (cond.)	Spine diameter, mean±SD (μm)	Entropy (bits)			Efficiency % (deviation %)		
		$H_{In}(H_{In,m})$	$H_{II}(H_{II,m})$	$H_g(H_{g,m})$	$\eta_{In}(D_{In})$	$\eta_{II}(D_{II})$	$\eta_g(D_g)$
Mouse							
Neoctx (neck)	0.128±0.063 ^a	2.88 (3.42)	2.78 (3.33)	2.99 (3.54)	81.4 (39.3)	78.5 (83.0)	84.7 (312.8)
Hippo.	0.66±0.11 ^b	2.71 (4.60)	2.68 (4.51)	2.73 (4.72)	57.4 (69.9)	56.8 (322.7)	57.8 (3500.0)
Visual	0.42±0.13 ^c	3.21 (4.28)	3.15 (4.19)	3.26 (4.40)	73.0 (54.6)	71.6 (152.3)	74.2 (943.8)
Rat							
Hippo.	0.53±0.28 ^d	3.98 (4.45)	3.86 (4.36)	4.10 (4.56)	87.3 (42.7)	84.6 (75.4)	89.9 (258.3)
Cerebel.	0.57±0.05 ^e	1.70 (4.50)	1.73 (4.41)	1.72 (4.62)	36.8 (72.5)	37.4 (637.6)	37.3 (12895.9)
Rabbit							
Hippo. (E21d)	0.33±0.09 ^f	2.87 (4.10)	2.82 (4.01)	2.92 (4.22)	68.0 (55.6)	66.8 (178.5)	69.1 (1244.4)
Hippo. (E24d)	0.49±0.13 ^f	3.12 (4.39)	3.07 (4.30)	3.16 (4.51)	69.2 (58.9)	68.1 (184.7)	70.2 (1320.7)
Hippo. (E28d)	0.55±0.15 ^f	3.24 (4.47)	3.19 (4.38)	3.28 (4.59)	70.6 (59.8)	69.5 (178.5)	71.5 (1244.4)
Hippo. (P2d)	0.48±0.11 ^f	2.92 (4.38)	2.87 (4.28)	2.95 (4.49)	65.0 (61.1)	63.9 (221.0)	65.6 (1804.1)
Hippo. (P8d)	0.43±0.10 ^f	2.86 (4.30)	2.81 (4.21)	2.89 (4.41)	64.9 (59.9)	63.7 (217.1)	65.4 (1749.0)
Hippo. (P14d)	0.42±0.11 ^f	3.00 (4.28)	2.94 (4.19)	3.03 (4.40)	68.2 (57.8)	66.8 (187.7)	69.0 (1357.9)
Hippo. (adult)	0.41±0.10 ^f	2.88 (4.26)	2.84 (4.17)	2.92 (4.38)	65.8 (58.8)	64.8 (204.8)	66.7 (1581.0)
Echidna							
Visual	0.323±0.120 ^g	3.24 (4.09)	3.16 (4.00)	3.31 (4.21)	77.0 (49.1)	75.1 (120.5)	78.8 (624.5)
Cat							
Auditory (hear)	0.672±0.213 ^h	3.58 (4.62)	3.51 (4.53)	3.63 (4.74)	75.5 (60.4)	74.1 (147.8)	76.7 (895.4)
Auditory (deaf)	0.707±0.233 ^h	3.66 (4.65)	3.60 (4.56)	3.72 (4.77)	76.7 (60.9)	75.5 (140.6)	78.0 (820.7)
Macaque							
Prefro. (young)	0.403±0.660 ⁱ	4.22 (4.25)	4.13 (4.16)	3.63 (4.37)	96.6 (12.6)	94.5 (13.1)	83.2 (62.7)
Prefro. (old)	0.420±0.440 ⁱ	4.25 (4.28)	4.08 (4.19)	4.39 (4.40)	96.6 (11.9)	92.7 (27.7)	99.9 (8.9)
Visual (young)	0.376±0.289 ⁱ	4.03 (4.20)	3.87 (4.11)	4.21 (4.32)	93.3 (25.9)	89.6 (44.4)	97.6 (69.3)
Visual (old)	0.383±0.226 ⁱ	3.85 (4.21)	3.72 (4.12)	3.99 (4.33)	88.9 (36.3)	85.9 (64.7)	92.2 (187.2)
Visual (young)	0.43±0.53 ^j	4.29 (4.30)	4.14 (4.21)	4.31 (4.41)	97.3 (3.4)	93.9 (21.3)	97.8 (34.2)
Visual (old)	0.46±0.30 ^j	4.06 (4.34)	3.92 (4.25)	4.22 (4.46)	91.0 (33.7)	87.9 (56.2)	94.6 (135.1)
Dolphin							
Visual	0.352±0.140 ^k	3.38 (4.15)	3.30 (4.06)	3.46 (4.27)	79.2 (47.8)	77.3 (110.3)	81.1 (532.2)
Human							
Neoctx	0.466±0.121 ^l	3.06 (4.35)	3.01 (4.26)	3.10 (4.47)	68.5 (58.8)	67.3 (189.7)	69.3 (1383.2)
Temporal	0.30±0.09 ^m	2.93 (4.04)	2.87 (3.95)	2.98 (4.15)	70.6 (53.4)	69.2 (158.4)	71.7 (1011.1)
Prefro. (non-alzh.)	0.573±0.803 ⁿ	4.50 (4.50)	4.37 (4.41)	4.33 (4.62)	97.4 (4.2)	94.6 (17.2)	93.7 (49.1)
Prefro. (alzh.)	0.562±1.141 ⁿ	4.39 (4.49)	4.38 (4.40)	2.70 (4.61)	95.2 (28.6)	95.0 (8.9)	58.6 (75.7)
Hippo. (5m)	0.375±0.166 ^o	3.55 (4.20)	3.45 (4.11)	3.64 (4.31)	82.4 (45.3)	80.0 (95.7)	84.5 (410.3)
Hippo. (2y)	0.380±0.175 ^o	3.60 (4.21)	3.50 (4.12)	3.70 (4.32)	83.3 (44.2)	81.0 (90.8)	85.6 (371.5)
Hippo. (23y)	0.386±0.175 ^o	3.59 (4.22)	3.50 (4.13)	3.69 (4.34)	82.7 (44.8)	80.6 (92.7)	85.2 (386.5)
Hippo. (27y)	0.391±0.181 ^o	3.63 (4.23)	3.53 (4.14)	3.73 (4.34)	83.6 (44.2)	81.3 (90.2)	85.8 (366.7)
Hippo. (38y)	0.389±0.184 ^o	3.65 (4.22)	3.54 (4.13)	3.75 (4.34)	84.1 (43.6)	81.6 (87.6)	86.4 (346.9)
Hippo. (45y)	0.391±0.181 ^o	3.63 (4.23)	3.53 (4.14)	3.73 (4.34)	83.6 (44.2)	81.3 (90.2)	85.8 (366.7)
Hippo. (57y)	0.391±0.179 ^o	3.61 (4.23)	3.52 (4.14)	3.72 (4.34)	83.2 (44.6)	81.1 (91.5)	85.5 (377.1)
Hippo. (58y)	0.385±0.177 ^o	3.61 (4.22)	3.51 (4.13)	3.71 (4.33)	83.4 (44.3)	81.1 (91.0)	85.6 (373.1)
Hippo. (68y)	0.387±0.181 ^o	3.63 (4.22)	3.53 (4.13)	3.73 (4.34)	83.6 (43.9)	81.3 (88.9)	86.1 (357.2)
Hippo. (70y)	0.387±0.183 ^o	3.64 (4.22)	3.54 (4.13)	3.75 (4.34)	83.9 (43.5)	81.6 (87.6)	86.4 (347.2)
Hippo. (71y)	0.390±0.185 ^o	3.65 (4.23)	3.55 (4.13)	3.76 (4.34)	84.1 (43.5)	81.8 (87.3)	86.5 (344.4)

Table 5. Information contained in the distribution of spine head/neck/PSD diameter. ^{a45}, ^{b85}, ^{c82}, ^{d32}, ^{e50}, ^{f88}, ^{g89}, ^{h90}, ⁱ⁹⁶, ^{j92}, ^{k97}, ^{l99}, ^{m98}, ⁿ⁶⁵ (private comm.); ^{o30} (private comm.). Maximal entropy values are in bold.

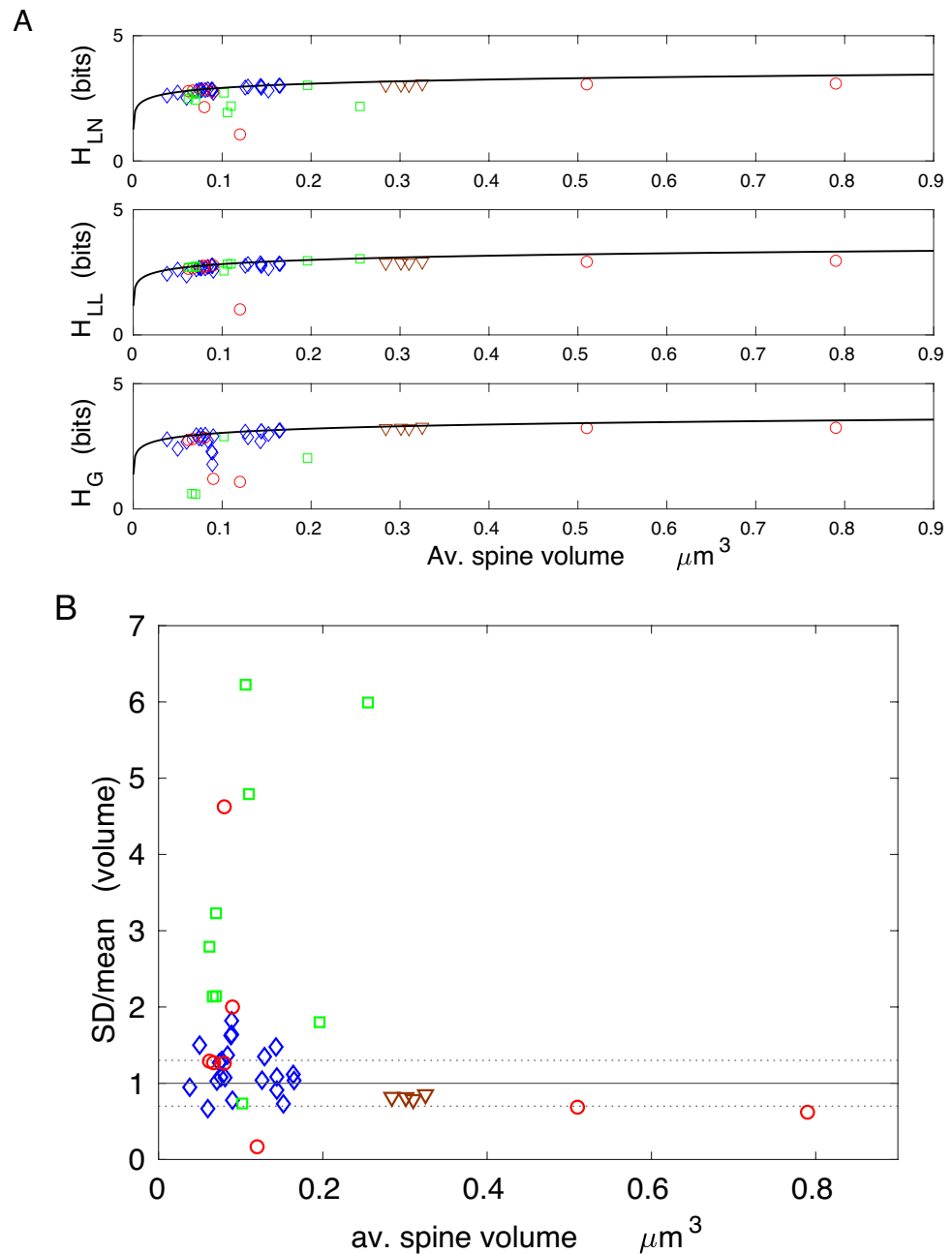


Figure 4. Information encoded in spine volume is nearly optimal across brains with different sizes, regions, and physiological conditions. **(A)** Close alignment of the entropy data points to the maximal entropy curve (solid line, given by Eq. 4) for all three distributions. The gamma distribution has several outliers. The visible outlier for all three distributions is the point corresponding to rat cerebellum. **(B)** The ratio of empirical standard deviation to mean spine volume as a function of spine volume. Note that the majority of data points SD/mean fall within an “optimality zone” (dotted horizontal lines), which is a region with boundaries 30% off the optimal ratio 1.0 for the gamma distribution (solid line). The data with the ratio $\text{SD}/\text{mean} \gg 1$ are closer to maximal entropies for loglogistic distribution. Legend for data points in **(A)** and **(B)** panels: diamonds for mouse, circles for rat, squares for macaque monkey, triangles for human.

All three distributions yield significant drops in entropy and efficiency for decreasing q from unity to zero. However, both H and η decay moderately by 25 – 30% for 50% reduction in q (from 1 to 1/2). The situation is different for enlarging q (Fig. 9B). In this case, the values of H and η decrease fast only for gamma distribution. For the remaining long-tailed distributions, entropy and efficiency vary very weakly, especially η for loglogistic is approaching 100% asymptotically. The latter follows from the fact that optimal size ratio of SD/mean for loglogistic is approaching infinity.

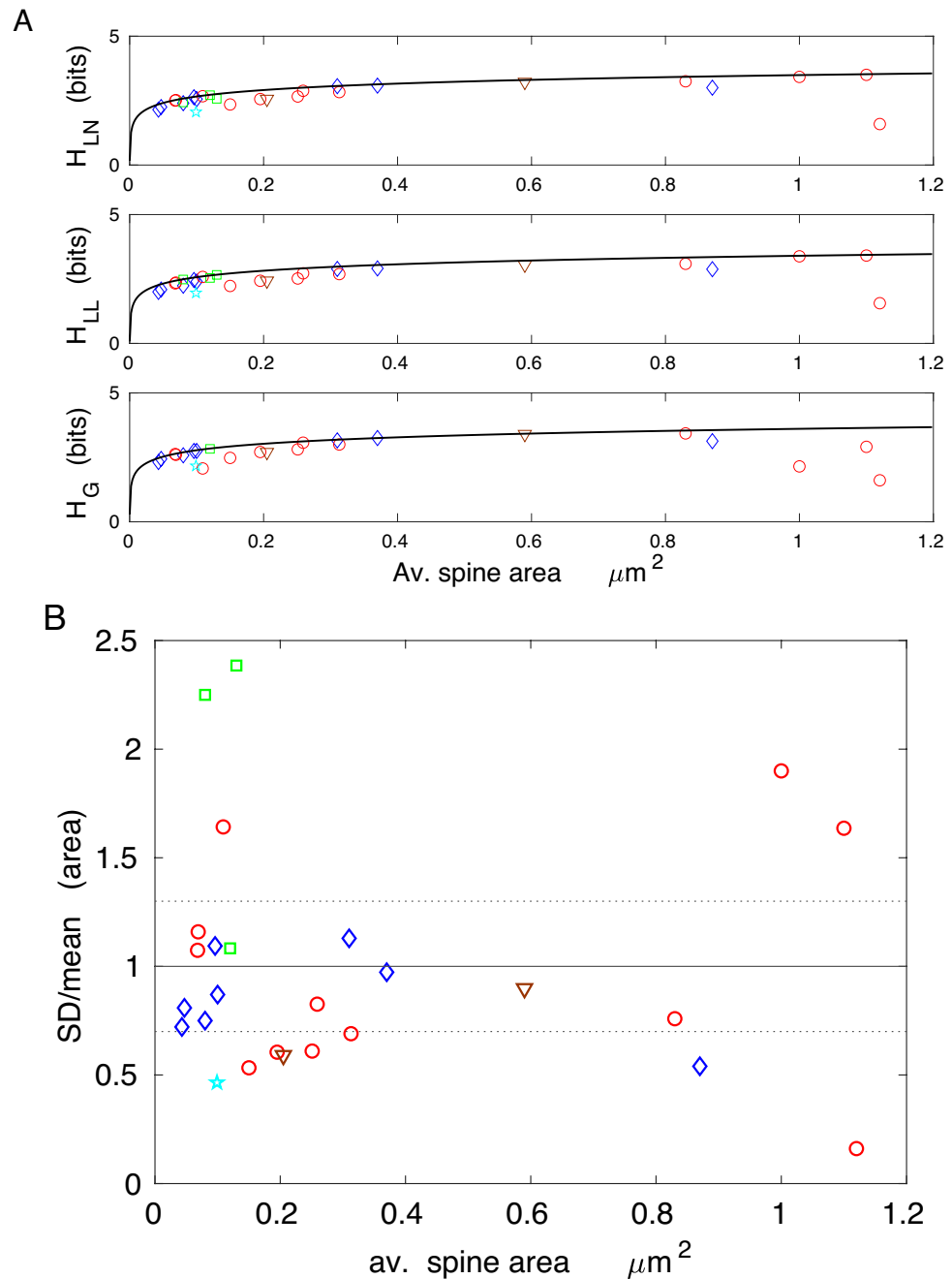


Figure 5. Information encoded in spine surface area is nearly optimal across mammalian brains with different regions and conditions. **(A)** Similar as in Fig. 4, the nearly optimal alignment of entropy data points to the maximal entropy curve (solid line, given by Eq. 4), with a cerebellum as an outlier. **(B)** The empirical ratios SD/mean for spine and PSD areas are mostly within the range 0.7–1.3 (dotted horizontal lines), which is close to the optimal ratio 1.0 for the gamma distribution (solid line). Legend for data points in **(A)** and **(B)**: diamonds for mouse, circles for rat, pentagram for cat, squares for macaque monkey, triangles for human.

Discussion

Summary of the main results: optimization of information encoded in spine volume and area, but not in spine length or head diameter

Our results suggest that the sizes of dendritic spines can be described equally well by three different skewed distributions (gamma, lognormal, loglogistic, though gamma yields a slightly better fits), since all of them yield statistically significant fits (Supplementary Tables T1 and T2). This generally also supports, more quantitatively, previous studies that fitted skewed distributions to spine sizes^{13,33,34,41–49}. For the human data we used, this conclusion is independent on the number of bins, as verified by a goodness of fit procedure. Consequently,

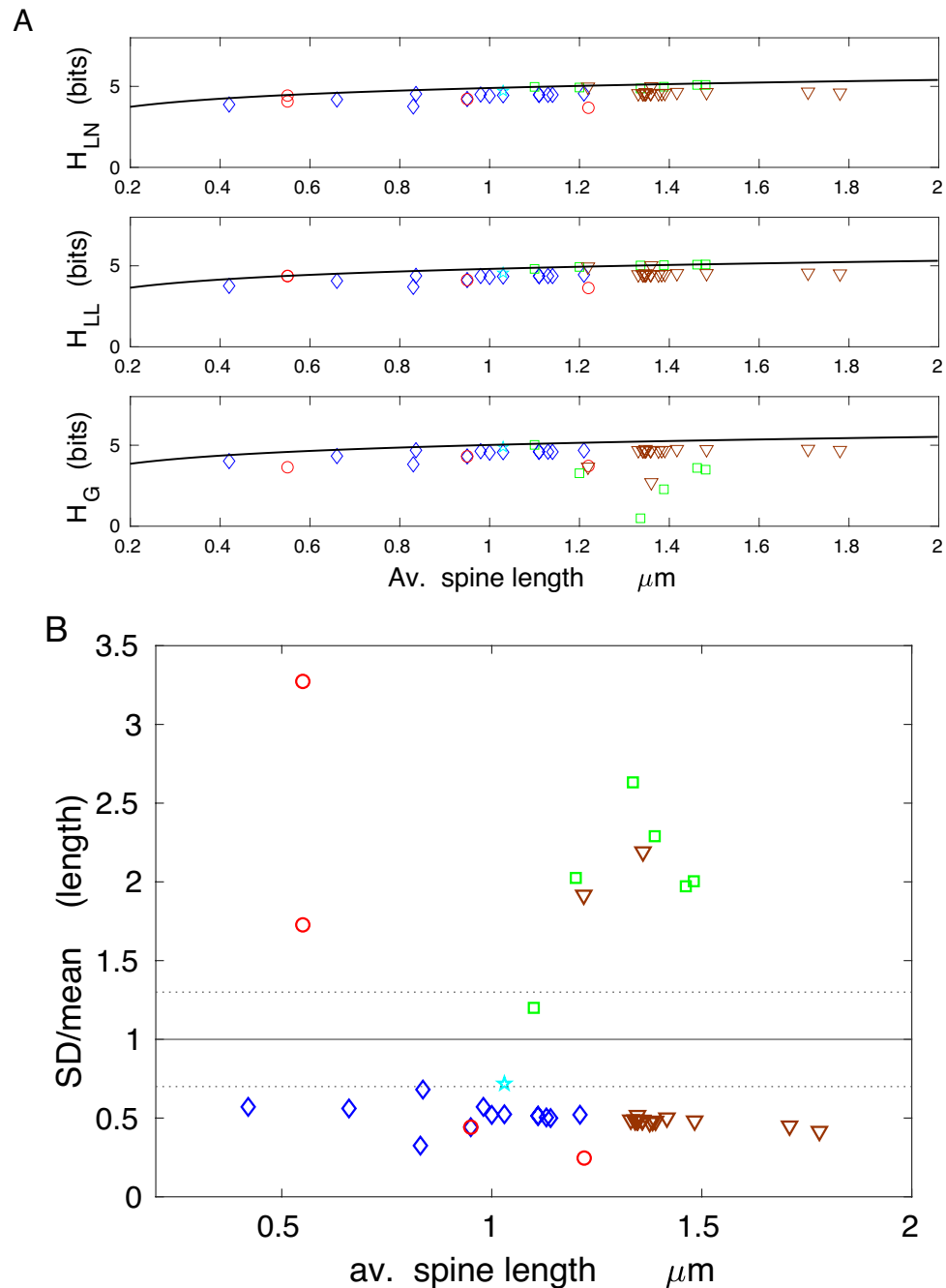


Figure 6. Information encoded in spine length is suboptimal. **(A)** Data driven continuous entropies are generally suboptimal (especially for the gamma distribution), but nevertheless they are relatively close to the maximal entropy curve (solid line). **(B)** The suboptimality is manifested by majority of empirical spine length ratios $SD/mean$ values below 0.7, i.e., significantly lower than the optimal ratio for gamma distribution (1.0; solid line). Legend for data points in **(A)** and **(B)**: diamonds for mouse, circles for rat, pentagram for cat, squares for macaque monkey, triangles for human.

we calculated and compared spine entropies (i.e. information content in spines) for all these three probability densities, and confirmed that these continuous entropies are close, especially for gamma and lognormal, to the empirical entropies calculated from the histograms of the data sizes (Table 1). This positive result allowed us to extend with certain confidence the entropy calculations also to the cases of other brain regions and species for which we do not know the empirical distributions of spine sizes, but rather only their means and standard deviations. The latter two empirical parameters are sufficient to determine entropy for all three above distributions.

The main result of this study is that entropy (information encoded) of volumes and areas of cortical and hippocampal dendritic spines is almost maximized, achieving in many cases 90 – 100% of its maximal value for given mean spine volume or surface area (Tables 2 and 3; Figs. 4 and 5). Equivalently, using a different

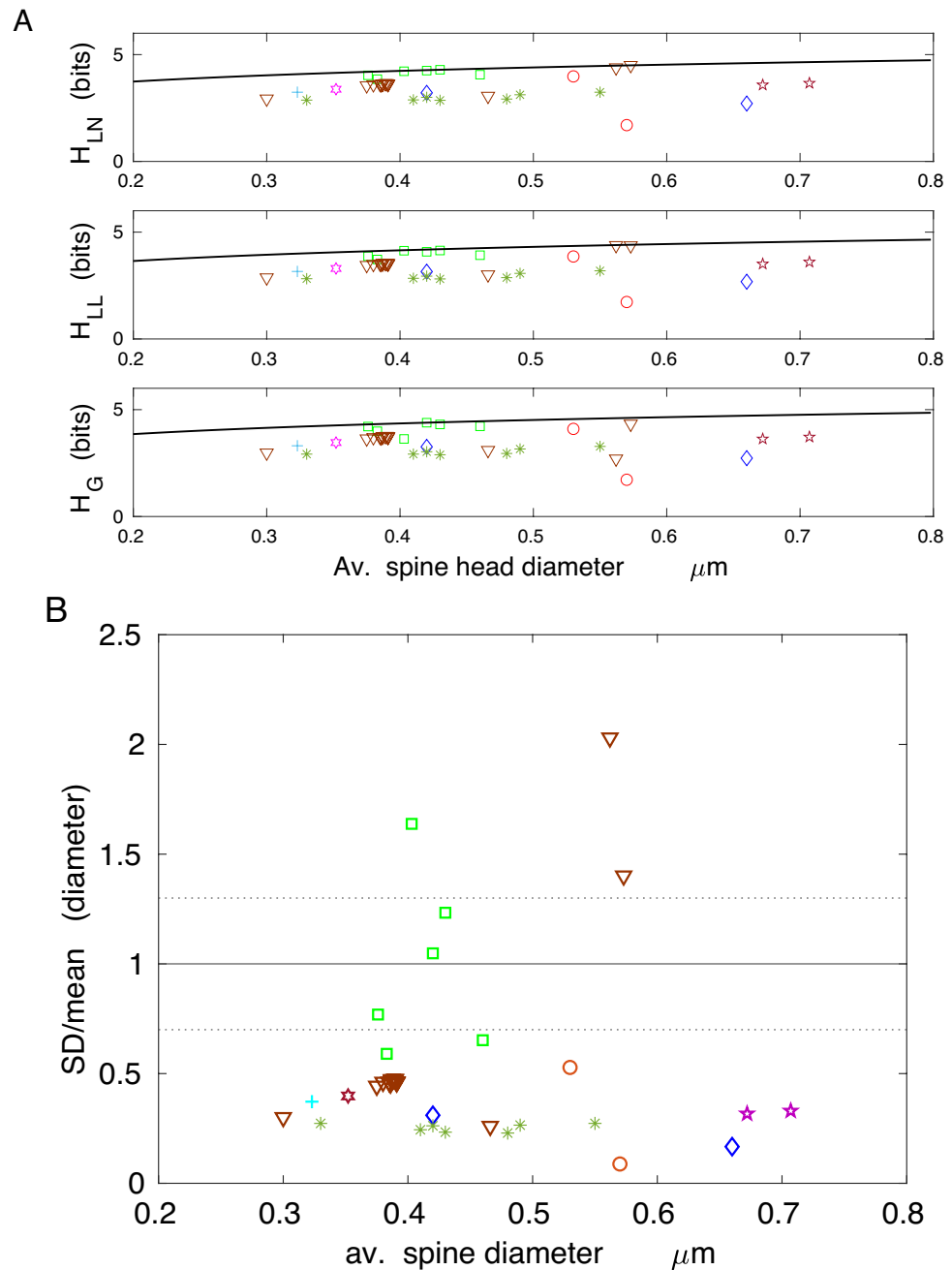


Figure 7. Information encoded in spine head diameter is suboptimal. **(A)** Scattered data points, far away from the maximal entropy curve (solid line). **(B)** Majority of empirical ratios SD/mean are below 1/3, i.e., far away from the optimality zone (dotted lines) corresponding to the optimal ratio for gamma distribution (1.0; solid line). Legend for data points in **(A)** and **(B)**: diamonds for mouse, circles for rat, stars for rabbit, plus for echidna, pentagram for cat, squares for macaque monkey, hexagon for dolphin, triangles for human.

perspective, this means that volumes and areas of dendritic spines are almost as random as possible given the constraint on their size. In other words, our calculations and data suggest that spines adjust simultaneously the means and standard deviations of their sizes to maximize information content in their structure. The important point is that spines achieve this maximization (for any given spine size) by adjusting only one parameter: the ratio SD/mean of their volumes or areas (i.e. the absolute values of SD and mean do not matter for such entropy maximization). Indeed, most of the empirical ratios SD/mean for spine volume and area are close to the optimal ratios for gamma (1.0) and lognormal (1.3) distributions. This general conclusion is also supported by relatively small deviations from the optimality of the parameters characterizing the distributions (D values mostly below 20 – 30% for heavy-tailed distributions). Furthermore, the optimality of entropy of spine volume or area is mostly independent of the investigated species (i.e. brain size), brain region (except cerebellum), age, or condition

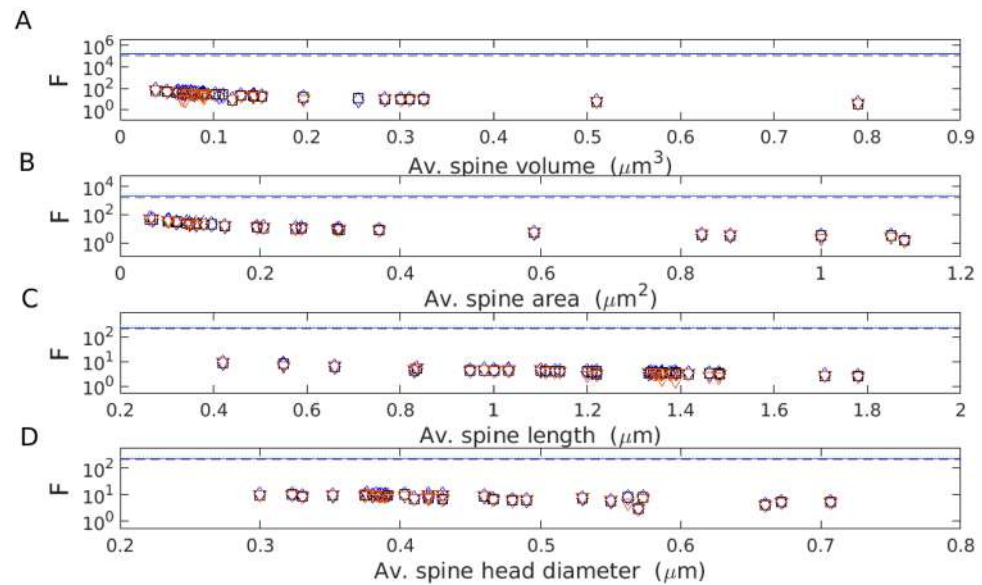


Figure 8. Entropy density in spine sizes is far from optimal. Density of entropy F as a function of (A) spine volume, (B) spine surface area, (C) spine length, and (D) spine head diameter. Blue diamonds correspond to data points described by lognormal distribution, black squares correspond to loglogistic, and red triangles to gamma distribution. Note that all these data points are far below the theoretical upper bounds for the entropy density represented by three lines (blue solid line for lognormal, black dashed line for loglogistic, and green dotted line for gamma distribution).

(but see below), which might suggest its possible universality, at least in the cerebral cortex and hippocampus (Tables 2 and 3). The exception of the cerebellum, with only 35 – 45% of its information efficiency is intriguing, but from a theoretical point of view it is a consequence of the uniformity of spine sizes (though not of PSD sizes) in that part of the brain⁵⁰. That uniformity might serve some functional role, different from information storage.

In most cases, the near optimality of information content in spine volumes and areas is also independent of the type of the chosen spine size distribution. Several exceptions for the gamma distribution in Tables 4 and 5 reflect the fact that this probability density poorly handles cases in which standard deviation exceeds the mean. That is also the reason for several negative entropy values associated with gamma distribution in Tables 2 and 3, which is only a mathematical artifact (see the Methods after Eq. 9), and relates to the fact that continuous distributions can yield negative entropies (in contrast to discrete distributions). Generally, the negative entropy cases appear almost exclusively for macaque monkey, which leads us to a hypothesis that spine volumes and areas in this species are probably better described by the heavy tailed distributions. Such distributions give entropy efficiency closer to optimality (Tables 2 and 3). However, one must be careful with loglogistic distribution as its optimal size ratio $SD/mean = \infty$, implying in practice that there is no a single optimum for this distribution. This fact, together with slightly worse fits to the volume and entropy data (Table 1 and Supplementary Table T1), suggests that loglogistic density is probably not the best choice for approximating spine size distributions, which likely do not have too heavy tails (do not decay as power law).

The near maximization of entropy in spine volumes and areas is not very sensitive on the uncertainties associated with precise values of noise amplitude Δx and empirical variances of spine sizes (Fig. 9). The first indicates that small deviations from the assumption of Poisson distribution for the actin number underlying spine structure do not have much effect on the result. The latter suggests that, despite different experimental techniques with various accuracies used for evaluating spine sizes in different studies, the precise values of standard deviations are not critical for the main result. Again, what matters most is the ratio of standard deviation to mean spine volume or area.

The efficiency of the information encoded in spine length and spine head (or PSD) diameter is significantly lower than that encoded in spine volume and area (compare Tables 4 and 5 with Tables 2 and 3; Figs. 6 and 7), suggesting that these variables do not maintain the synaptic information optimally. Similarly, the entropy density is also not optimized, as its empirical values are far below their upper bounds (Fig. 8). This indicates that information is not densely packed in the whole available space of dendritic spines, and furthermore, it seems that entropy density is not the relevant quantity for neuroanatomical and functional organization of dendritic spines, if we take an evolutionary point of view into account^{51,52}.

Finally, there have been a few studies that are similar in spirit to our general approach but that differ in context and details. Notably, Refs.^{53,54} assumed an information maximization under constraints to derive optimal distribution of synaptic weights and to make some general qualitative observations. In⁵³ the optimal distribution of synaptic weights derived in the context of perceptron was a mixture of Gaussian with Dirac delta, and they fitted that to Purkinje cells in rat cerebellum. In⁵⁴, the authors used mainly discrete exponential or stretched exponential distributions for synaptic weights as optimal solutions of the entropy maximization, but without

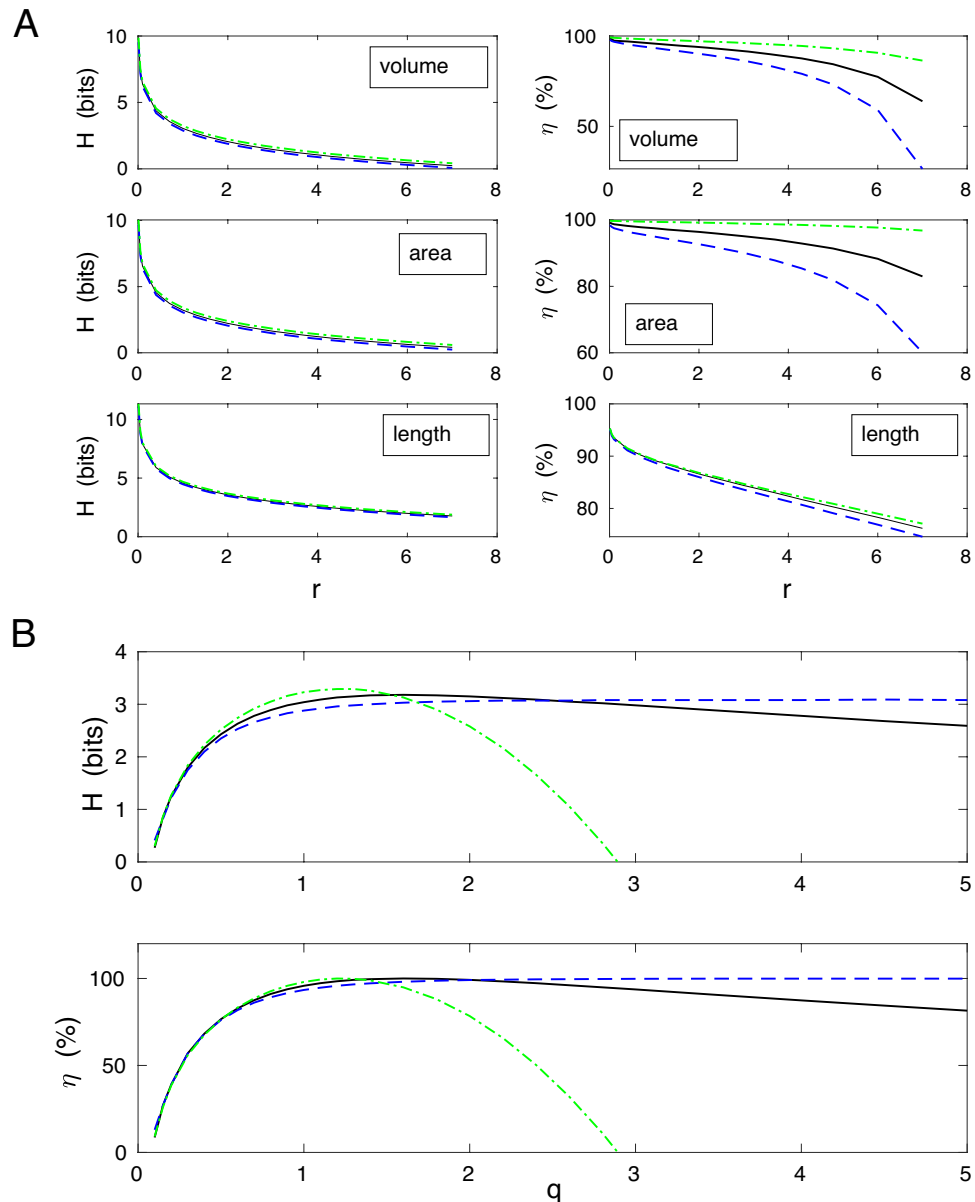


Figure 9. The effect of uncertainty in noise amplitude Δx and in the empirical standard deviations on maximization of entropy. **(A)** Entropy and its efficiency as a function of r characterizing the magnitude of noise amplitude, $\Delta x(r) = r\Delta x$. Upper panel: spine volume in human cingulate cortex on apical dendrites in 40 years old individual³⁴. Middle panel: spine area in human temporal cortex⁷⁸. Lower panel: spine length in human hippocampus for 45 years old individual³⁰. Note that information efficiency η decreases with increasing r , but with different pace for different distributions and size parameters. For all panels: solid line (lognormal), dashed line (loglogistic), and dashed-dotted line (gamma). **(B)** Entropy and its efficiency as a function of q characterizing the uncertainty in the empirical standard deviation, $SD(q) = qSD$. Data for spine volume in human cingulate cortex on apical dendrites in 40 years old individual³⁴. Entropy H and efficiency η depend asymmetrically on q . For small q (smaller SD than actually measured), H and η are both small for all three distributions (solid line - lognormal, dashed line - loglogistic, and dashed-dotted line - gamma). For large q , efficiency η decreases fast only for gamma, but for long-tailed distributions it either weakly decays (lognormal) or asymptotically approaches 100 % (loglogistic).

quantitative comparison between theory and experiment. In contrast, we took a different approach, with different distributions, and we actually proved the near maximization of information content in synaptic volumes and areas in different parts of the brain across several mammals. In the experimental work of³¹, the authors also estimate information content in dendritic spines, but use a different more engineering method, and only for one species and brain region: rat hippocampus.

Stability of synaptic information, memory, and physiological conditions

We found that different populations of dendritic spines can store between 1.9 – 3.4 bits of information per spine in their volumes and surface areas (Tables 2 and 3), which means that on average a typical spine can have between $2^{1.9} - 2^{3.4}$, i.e. 4 – 10 distinguishable geometric internal states. Because of the link between spine structure and function (e.g. mean spine volume is proportional to postsynaptic current;²⁾, these geometric states can be translated into possible 4 – 10 physiological states. For example, for spine volume in rat hippocampus we obtain 2.7 – 2.8 bits per spine, which is either similar or slightly smaller than the numbers calculated in⁵⁵ and³¹, $\sim 2.7 - 4.7$ bits, and the difference can be attributed to a different method of information estimation. Our results indicate that spines in the mammalian cerebral cortex can hold about $(1 - 1.5) \cdot 10^{12}$ bits/cm³ of memory in their volumes and areas, assuming in agreement with the data that cortical synaptic density is roughly brain size independent and on average $5 \cdot 10^{11}$ cm⁻³.^{56,57}

On a single dendritic spine level neural memory is presumably stored in PSD structure, i.e. in the number and activities of its various proteins, which are coupled with AMPA and NMDA receptors on spine membrane^{1,3-5,8,58-60}. Moreover, the data show that mean spine volume is proportional to mean PSD diameter²⁰, implying that spine volume is positively correlated with “memory” variable associated with PSD size, and consequently, the entropies of both these variables should be proportional⁶¹. That suggests that entropy of spine volume (and/or area) could serve as a proxy for “memory capacity”, and its maximization should reflect near optimality of synaptic memory (given a size constraint).

It is also curious that entropy efficiency η is relatively stable even in many cases when the condition changes. For example, for situations stress vs. non-stress, or mutation vs. control, or LTP vs. non-LTP condition, η stays approximately constant despite changes in the mean and standard deviations of spine sizes (Tables 2, 3, 4 and 5). This again suggests that dendritic spines can adjust simultaneously their mean sizes and variances to maintain nearly maximal information content (e.g. data from⁶² for spine/PSD volumes during LTP induction in rat hippocampus; Table 2). However, there are some exceptions to that stability. For example, LTP induction generally enlarges spines but does not necessarily increase their entropy and efficiency, which can dynamically change during LTP (data from⁶³; Table 3). Also, stress can decrease the amount of stored information in volumes and areas of spines in the rat prefrontal cortex (data of⁶⁴; Tables 2 and 3), but paradoxically that same stress can increase the information encoded in spine length (Table 4). Similarly, in human prefrontal cortex, Alzheimer's disease can decrease the stored information in spine length and head diameter (data of⁶⁵; Tables 4 and 5). Overall, the widespread stability of information efficiency might suggest that some compensatory mechanisms take place in synapses that counteract a local memory degradation. Interestingly, the same conclusion can be reached for the developmental data on human hippocampus³⁰, where the corresponding entropy related to spine length and head diameter is remarkably invariant across the human lifespan (Tables 4 and 5). In contrast, entropy efficiency in PSD area of rat forebrain during development exhibits nonmonotonic behavior with a visible maximum for postnatal day 21, but the differences are not large (data of⁶⁶; Table 3).

Given the above, one can speculate that a serious alternation of a neural circuit, e.g. by Alzheimer's disease, can significantly modify the sizes of dendritic spines. That effect can be quantified by a single number, namely the entropy of the sizes distribution. We predict, based on the data of⁶⁵ in Tables 4 and 5, that progression of Alzheimer's disease should gradually reduce the entropy of spine volumes and areas away from maximal values. That would correspond to a decrease in the long-term synaptic information capacity, which should correlate with a decline in general “cognitive capabilities”. It would be interesting to perform such experiments linking spine structure, quantified by entropy, with behavioral performance in Alzheimer patients in different parts of the cerebral cortex and hippocampus.

Implications for neuroanatomical and metabolic organization of the cerebral cortex in the context of synaptic information capacity

Information is always associated with energy⁶⁷, and there have been suggestions that information processing in neurons is energy efficient, with neurons preferring low firing rates^{37,40,68-71}, and sublinear scaling of neural metabolism with brain size⁷². We have an analogous situation in this study for dendritic spines. From Eqs. (12), (19), and (29) we get that maximal entropy of spine sizes depends only logarithmically (weakly) on mean spine size, while their energy consumption is proportional to it. The latter follows from the fact that mean spine size scales linearly with the number of AMPA receptors on spine membrane¹⁹, and thus with spine energy consumption related to synaptic transmission^{37,38,40} and plasticity³⁹. Consequently, spines should favor small sizes to be energy efficient for information storage, which qualitatively agrees with skewed empirical distributions of spine sizes showing substantial SD/mean ratios. We show here that these SD/mean ratios for spine volume and area are close to optimal for information content maximization. In this light, our result is essentially an additional example of the energetic efficiency of information^{73,74}, this time on a synaptic level and on a long time scale, which might suggest an universality of optimal encoding in synapses via entropy maximization with a constraint. Furthermore, because entropy maximization allows us to compute optimal ratios of SD/mean for spine sizes, it can potentially serve as a useful tool to derive or predict neuroanatomical properties of synapses along dendrites, e.g. their sizes and densities^{75,76}.

Methods

Data collection and analysis for the sizes of dendritic spines

All the experimental data on the sizes of dendritic spines used in this study were collected from different published sources, and concern several mammals. Data for mouse brain come from:^{33,45,63,77-86}, for rat brain from^{32,50,62,64,66,87}, for rabbit brain from⁸⁸, for echidna brain from⁸⁹, for cat brain from^{90,91}, for macaque monkey brain from⁹²⁻⁹⁶, for dolphin brain from⁹⁷, and for human brain from^{30,34,65,78,98,99}. The data used are both from

cortical and subcortical regions, at different animal ages and different physiological conditions. The cortical areas include: piriform, somatosensory, visual, prefrontal, cingulate, parietal, temporal, and auditory cortex. The subcortical regions include: hippocampus, striatum, cerebellum, and forebrain.

The data for fitting distributions of dendritic spine sizes were taken from³⁴ (human cingulate cortex) and from³⁰ (human hippocampus). For cingulate cortex we had either 5334 or 3355 data points related to spine volume, and either 5494 or 3469 data points related to spine length (for 40 and 85 years old individuals, respectively). For hippocampus we had the same number of data points for spine length and spine head diameter, but the numbers are age-specific. In particular, we had 819 data points for 5 month old, 1108 for 2 yrs old, 915 for 23 yrs old, 657 for 27 yrs old, 1024 for 38 yrs old, 1052 for 45 yrs old, 662 for 57 yrs old, 805 for 58 yrs old, 1022 for 68 yrs old, 1026 for 70 yrs old, and 1032 for 71 yrs old. Histograms from these data were fitted to the three distributions (gamma, lognormal, and loglogistic) using standard tools from Matlab and Python. As a measure of the goodness of fit we used the Kolmogorov-Smirnov test^{100,101}. For this, we constructed a cumulative distribution function CDF for each data set (empirical CDF) and compared it to three theoretical CDF corresponding to lognormal, loglogistic, and gamma probability densities with the same mean and variance as the original raw data. The test consists in determining a Kolmogorov-Smirnov distance, i.e. the maximum absolute deviation D_{KS} of the empirical CDF from the theoretical CDF, and then comparing such D_{KS} with a critical value of deviation $D_{N_b}(P)$, which depends on the number of sampling bins N_b and a level of significance P . If $D_{KS} < D_{N_b}(P)$ for a given N_b and significance P , then the fit is statistically significant¹⁰⁰. We used the level of significance $P = 0.05$ (corresponding to the confidence level of 95%), and a variable number of bins N_b , either 20, 30, or a maximal possible number for a given sample (412 for cingulate cortex, and 256 or 100 for hippocampus). Among the three theoretical distributions to which the data were compared, we chose that with the smallest Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS} as the best fit. That best fit often depends on N_b . The code for calculations is provided in the Supplementary Information.

Theoretical modeling

Maximization of entropy

We express information content in a population of sizes of dendritic spines as Shannon entropy, which is a standard tool for estimation of general information⁶⁷. Although Shannon entropy H is defined only for discrete stochastic variables, it can be also applied to continuous variables with the help of the so-called differential entropy h , which in turn is defined for continuous variables only⁶¹. The basic idea is that any continuous stochastic variable x can be decomposed into small bins of length Δx , relating probabilities to probability density $\rho(x)$ in those bins. This decomposition allows us to approximate Shannon entropy $H(x)$ for discretized continuous variable with accuracy Δx by differential entropy $h(x) = -\int dx \rho(x) \log_2(\rho(x))$ via the relation: $H(x) \approx h(x) - \log_2 \Delta x$ (see Theorem 9.3.1 in⁶¹). A direct consequence of this relation is that the amount of information contained in the probability distribution $\rho(x)$ of some continuous random variable x ($0 \leq x \leq \infty$) can be quantified as (¹⁰²; see Eqs. 4.16, 4.26, 4.27 and discussion in this book)

$$H = -\frac{1}{\ln(2)} \int_0^\infty dx \rho(x) \ln[\rho(x) \Delta x], \quad (1)$$

where Δx can be viewed as the limit on measurement accuracy that sets the scale for the resolution of x (see additionally Eq. (3.11) and related discussion in⁷¹ for a Gaussian case). The appearance of Δx in Eq. (1) has also a practical necessity for keeping entropy H dimensionless, which is implemented by making the argument of the logarithm unitless. (Note that the normalization condition, $\int_0^\infty \rho(x) dx = 1$, must be satisfied, which implies that $\rho(x)$ has the units of the inverse of x , and hence also the inverse of Δx .)

We consider x to be either spine volume, spine surface area (or PSD area), spine head diameter, or spine length. The parameter Δx can be also interpreted as a fundamental intrinsic noise amplitude characterizing microscopic fluctuations of actin dynamics underlying spine structure, and Δx depends on average spine size (av. length $\langle L \rangle$, av. area $\langle A \rangle$, and av. volume $\langle V \rangle$) in the following way (the estimate is given below):

$$\Delta x = \begin{cases} 0.084 \langle L \rangle^{1/2}, & \text{length } (\mu m) \\ 0.223 \langle A \rangle^{3/4}, & \text{area } (\mu m^2) \\ 0.226 \langle V \rangle^{5/6}, & \text{volume } (\mu m^3). \end{cases} \quad (2)$$

Equivalently, we can write Eq. (2) in a more compact form as $\Delta x = c \langle x \rangle^\kappa$, where $\langle x \rangle$ denotes the average spine size, with $\kappa = 1/2$ (length), $3/4$ (area), $5/6$ (volume), and c is the appropriate constant (with units). This average individual spine size is a typical spine size, and thus it is assumed that it is the same as the population mean spine size (see below). Note that because the noise amplitude Δx depends on $\langle x \rangle$, it is generally different in different brain regions. It might be also useful to mention that the physical sense of Δx is conceptually similar to EPSP uncertainty as in the case of synaptic information transfer³¹, or to the temporal width of action potentials (temporal resolution) when studying information content in distributions of neural spikes⁷¹.

The formulas in Eq. (2) were derived under the assumption that the length of underlying actin filaments follows Poisson distribution^{103–105}. We also performed some analysis when this assumption is relaxed. In this case, we took a substitution $\Delta x \mapsto \Delta x_r = r \Delta x$, where r is the parameter ($r \geq 0$) characterizing the deviation from Poisson distribution (see below, the Sect. “Uncertainty parameter for intrinsic noise amplitude”).

In what follows, we solve the following optimization problem: we want to maximize the entropy for a given population mean of x . Putting the mathematical constraint on the mean value of x reflects the constraint coming from neuroanatomical and/or metabolic restrictions on spine size. It is important to note that the population mean is different in different brain regions, and thus this mathematical constraint is not fixed, but instead it is

brain location dependent. Mathematically, this procedure is equivalent to the standard Lagrange optimization problem with the Lagrangian $\mathcal{L}$ defined as

$$\mathcal{L} = H - \lambda(\langle x \rangle - S), \quad (3)$$

where $\langle x \rangle$ is the population mean (average) of x over the distribution $\rho(x)$, S is the given mean spine size, and λ is the Lagrange multiplier. The resulting maximal entropy will be a function of the given mean spine size S .

A standard approach to entropy maximization is to use the Lagrangian given by Eq. (3) (supplemented by an additional constraint for probability normalization) and to find the best or optimal probability density that maximizes $\mathcal{L}$ ⁶¹. Using that approach, it is straightforward to show that the optimal distribution is exponential, i.e. $\rho_{op}(x) = e^{-x/S}/S$ ^{61,71}. For this optimal distribution we have that mean $\langle x \rangle$ and standard deviation $SD = \sqrt{\langle x^2 \rangle - \langle x \rangle^2}$ are both equal to S , such that their ratio $SD/\langle x \rangle = 1$. Moreover, the maximal entropy H_{max} associated with this distribution is

$$H_{max} = \ln \left(\frac{eS}{\Delta x} \right) / \ln(2), \quad (4)$$

where e is the Euler number ($e \approx 2.718$). It is important to stress, that H_{max} is the largest possible entropy for all possible distributions that are subject to the constraint on mean value of x .

In this study, however, we take a different approach. Instead of finding the optimal probability density, we assume three plausible distributions that are motivated by experimental data. All three chosen distributions, i.e. gamma, lognormal, and loglogistic, are two-parameter distributions, meaning that the shape of each of them depends on two parameters (for instance, these are μ and σ for lognormal density). As a result, entropy and Lagrangian in Eq. (3) for each of these distributions can be computed directly, and in each case they depend on these two shape parameters. Importantly, since the shape parameters can be uniquely determined by the first two moments of x (see below), the entropy in each case can be found exactly by the knowledge of just two quantities: population mean and standard deviation of spine sizes (despite the fact that these distributions as such cannot be fully characterized by only these two moments). Our approach to entropy maximization for each distribution consists in maximization of the Lagrangian in Eq. (3) by optimizing respective shape parameters. That enables us to find how far a given experimental distribution is from an optimal distribution within a given class of probability densities. Interestingly, we find that the maximal entropy for gamma distribution (Eq. 12 below) is exactly the same as the one for the “optimal” exponential distribution (in Eq. 4). This is a consequence of the fact that exponential distribution is a special case of more general gamma distribution (with $\alpha = 1$ in Eq. 5). This means that the gamma distribution considered here can in principle attain the maximal possible entropy across all possible distribution (subject to the constraint on the mean).

Entropy of dendritic spines with gamma distribution

The gamma distribution of a random variable x (spine size) is skewed but it decays fast for large values of x . It is defined as

$$\rho_g(x) = \frac{\beta^\alpha}{\Gamma(\alpha)} x^{\alpha-1} e^{-\beta x}, \quad (5)$$

where $\rho_g(x)$ is the probability density of x , the parameters α and β are some positive numbers, and $\Gamma(\alpha)$ is the Gamma function ($\Gamma(1) = 1$).

The entropy for the gamma distribution H_g is found from Eqs. (1) and (5), which generates

$$H_g(\alpha, \beta) = -\frac{1}{\ln(2)} \left[\ln \left(\frac{\beta^\alpha \Delta x}{\Gamma(\alpha)} \right) - \beta \langle x \rangle_g + (\alpha - 1) \int_0^\infty dx \rho_g(x) \ln(x) \right]. \quad (6)$$

The integral on the right hand side can be evaluated explicitly with the help of the formula¹⁰⁶

$$\int_0^\infty dx x^{\alpha-1} e^{-\beta x} \ln(x) = \Gamma(\alpha) [\psi(\alpha) - \ln(\beta)] / \beta^\alpha$$

where $\psi(\alpha)$ is the digamma function, defined as $\psi(\alpha) = d \ln \Gamma(\alpha) / d\alpha$ ¹⁰⁶. Additionally, the average of x for this distribution is $\langle x \rangle_g = \alpha / \beta$. Combining these results we obtain the entropy H_g as

$$H_g(\alpha, \beta) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\alpha + (1 - \alpha) \psi(\alpha) + \ln \left(\frac{\Gamma(\alpha)}{\beta \Delta x} \right) \right]. \quad (7)$$

The standard deviation for the gamma distribution (defined as $\sigma_g = \sqrt{\langle x^2 \rangle_g - \langle x \rangle_g^2}$) is $\sigma_g = \sqrt{\alpha} / \beta$. We can invert the relations for the mean and standard deviations to find the parameters α and β for given experimental values of $\langle x \rangle_g$ and σ_g . The result is:

$$\alpha = \left(\frac{\langle x \rangle_g}{\sigma_g} \right)^2, \quad (8)$$

$$\beta = \frac{\langle x \rangle_g}{\sigma_g^2}. \quad (9)$$

Note that the entropy $H_g(\alpha, \beta)$ can become negative for $\alpha \ll 1$, since in this limit the digamma function behaves as $\psi(\alpha) \approx -1/\alpha$. This situation corresponds to the cases in which $\sigma_g \gg \langle x \rangle_g$, i.e. to the data points for which standard deviation is much greater than the mean.

With Eqs. (8) and (9) entropy H_g can be alternatively expressed as a function of population mean $\langle x \rangle_g$ and standard deviation σ_g . This is the fact we explore in determining entropy for experimental data in Tables 2, 3, 4 and 5, where we have only the means and standard deviations of empirical spine sizes. More precisely, with a slight rearrangement we can rewrite Eq. (7) as

$$H_g(\langle x \rangle_g, \alpha) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\ln \left(\frac{e \langle x \rangle_g}{\Delta x} \right) + G(\alpha) \right], \quad (10)$$

where we used Eqs. (8) and (9) such that $\langle x \rangle_g = \alpha/\beta$, and we introduced the function $G(\alpha)$ defined as $G(\alpha) = (1 - \alpha)[\psi(\alpha) - 1] + \ln(\Gamma(\alpha)/\alpha)$. The important point is that $G(\alpha) \leq 0$ for all $\alpha > 0$, which implies that the entropy is bounded from above by the following inequality

$$H_g(\langle x \rangle_g, \alpha) \leq \ln \left(\frac{e \langle x \rangle_g}{\Delta x} \right) / \ln(2). \quad (11)$$

The right hand side of the above equation is the maximal value of entropy for a given mean $\langle x \rangle_g$. The nonpositivity of the function $G(\alpha)$ follows from the fact that $G(\alpha)$ achieves a single maximum for $\alpha = 1$, and $G(1) = 0$ (derivative $G'(\alpha) = (\alpha - 1)[1/\alpha - \psi'(\alpha)]$ is positive for $\alpha < 1$, and negative for $\alpha > 1$, because $\psi'(\alpha) > 1/\alpha$ ¹⁰⁶). Note that entropy reaches its maximal value for the parameter $\alpha = 1$, which corresponds to the optimal ratio of standard deviation to mean of spine sizes given by $\sigma_g/\langle x \rangle_g = 1$ (see Eq. 8).

Alternatively, we can find the maximal entropy of the gamma distribution for a given mean size $\langle x \rangle_g$ by solving the Lagrange optimization problem defined in Eq. (3) with entropy $H_g(\alpha, \beta)$ as in Eq. (7). The optimal parameters α and β are found by setting $\partial \mathcal{L}/\partial \alpha = 0$, $\partial \mathcal{L}/\partial \beta = 0$, and $\partial \mathcal{L}/\partial \lambda = 0$. As a result, their optimal values are $\alpha_0 = 1$, $\beta_0 = 1/S$, and $\lambda_0 = -(1 - \kappa)/S$. For this values, the maximal entropy of the gamma distribution is:

$$H_{g,m} = \ln \left(\frac{eS}{\Delta x} \right) / \ln(2) = H_{max}, \quad (12)$$

and we see that $H_{g,m}$ is exactly the same as the upper bound of entropy in Eq. (11), if we set $\langle x \rangle_g = S$. Moreover, $H_{g,m}$ is also exactly equal to the maximal entropy H_{max} for all possible distributions of x , which is given by Eq. (4). Interestingly, the upper bound of entropy $H_{g,m}$ depends logarithmically on mean spine size S .

Entropy of dendritic spines with lognormal distribution

The lognormal distribution of a random variable x is both skewed and has a heavy tail, and is defined as

$$\rho_{ln}(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma x} \exp \left[-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2} \right], \quad (13)$$

where $\rho_{ln}(x)$ is the probability density of x , and μ, σ are some parameters ($\sigma > 0$).

The entropy of the lognormal distribution H_{ln} can be determined by combining Eqs. (1) and (13). Using the substitution $y = \ln(x)$ the corresponding integrals can be evaluated similarly as in the case of Gaussian distribution, which is a standard procedure. As a result, the entropy of lognormal distribution takes the form

$$H_{ln}(\mu, \sigma) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\frac{1}{2} + \mu + \ln \left(\frac{\sqrt{2\pi}\sigma}{\Delta x} \right) \right]. \quad (14)$$

The average of x for this distribution is $\langle x \rangle_{ln} = \exp(\mu + \sigma^2/2)$, and the standard deviation ($\sigma_{ln} = \sqrt{\langle x^2 \rangle_{ln} - \langle x \rangle_{ln}^2}$) is $\sigma_{ln} = \langle x \rangle_{ln} \sqrt{e^{\sigma^2} - 1}$. By inverting these relations, we find

$$\mu = \ln \left(\frac{\langle x \rangle_{ln}^2}{\sqrt{\langle x \rangle_{ln}^2 + \sigma_{ln}^2}} \right), \quad (15)$$

$$\sigma = \sqrt{\ln(1 + (\sigma_{ln}/\langle x \rangle_{ln})^2)}. \quad (16)$$

Equations (15, 16) allow us to find the characteristic parameters μ and σ defining the lognormal distribution from the experimental values of mean and standard deviation for the variable x , i.e. $\langle x \rangle_{ln}$ and σ_{ln} . Consequently, we can also express the entropy for lognormal distribution in Eq. (14) in terms of these empirical means and standard deviations, which is relevant for empirical data in Tables 2, 3, 4 and 5. The explicit dependence of entropy H_{ln} on empirical average spine size $\langle x \rangle_{ln}$ is

$$H_{ln}(\langle x \rangle_{ln}, \sigma) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\ln \left(\frac{\sqrt{2\pi} \langle x \rangle_{ln}}{\Delta x} \right) + \frac{1}{2} (1 - \sigma^2 + \ln \sigma^2) \right]. \quad (17)$$

This expression allows us to find immediately the maximal value of entropy, i.e. to determine its upper bound for a given mean $\langle x \rangle_{ln}$, which is

$$H_{ln}(\langle x \rangle_{ln}, \sigma) \leq \ln \left(\frac{\sqrt{2\pi} \langle x \rangle_{ln}}{\Delta x} \right) / \ln(2). \quad (18)$$

The above inequality follows from the fact that $(1 - \sigma^2 + \ln \sigma^2) \leq 0$ for all σ^2 , which is a direct result of a well known inequality $\ln(1 + z) \leq z$ valid for $z \geq -1$ (with substitution $z = \sigma^2 - 1$). The equality in Eq. (18) is reached for the parameter $\sigma = 1$, which implies that the entropy of spine sizes is maximal for the optimal ratio of their standard deviation to mean $\sigma_{ln} / \langle x \rangle_{ln} = \sqrt{e - 1} = 1.31$ (see Eq. 16).

Alternatively, we can find the maximal entropy of the lognormal distribution for a given population mean $\langle x \rangle_{ln}$ as before, i.e. by solving the Lagrange optimization problem defined in Eq. (3) with $H_{ln}(\mu, \sigma)$ as in Eq. (14). The optimal parameters μ and σ are found by setting $\partial \mathcal{L} / \partial \mu = 0$, $\partial \mathcal{L} / \partial \sigma = 0$, and $\partial \mathcal{L} / \partial \lambda = 0$. Their optimal values are: $\mu_0 = -0.5 + \ln(S)$, $\sigma_0 = 1$, and $\lambda_0 = -(1 - \kappa) / S$. For this values, the maximal entropy of the lognormal distribution is:

$$H_{ln,m} = \ln \left(\frac{\sqrt{2\pi} S}{\Delta x} \right) / \ln(2) = H_{max} - 0.117, \quad (19)$$

and it is clear that $H_{ln,m}$ is the same as the upper bound of entropy in Eq. (18), if we set $\langle x \rangle_{ln} = S$. Note that $H_{ln,m}$ depends logarithmically on mean spine size S , similar to $H_{g,m}$. However, we have $H_{ln,m} < H_{g,m} = H_{max}$, which is a consequence of the general result represented by Eq. (4) that all distributions have lower entropies than gamma distribution for a given mean.

Entropy of dendritic spines with loglogistic distribution

The loglogistic distribution of a random variable x is visually similar to the lognormal distribution with heavy tail, except that it decays as a power law for very large x and hence has a longer tail. The loglogistic probability density ρ_{ll} is defined as

$$\rho_{ll}(x) = \frac{b}{a} \frac{(x/a)^{b-1}}{[1 + (x/a)^b]^2}, \quad (20)$$

where a and b are some positive parameters. Note that for $x \gg a$ the probability density ρ_{ll} behaves asymptotically as $\rho(x)_{ll} \sim 1/x^{b+1}$, which is a much slower decay than for the gamma distribution.

The entropy of the loglogistic distribution H_{ll} can be determined by combining Eqs. (1) and (20). Consequently, we have

$$H_{ll}(a, b) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\ln \left(\frac{a}{b \Delta x} \right) - (b - 1) \int_0^\infty dx \rho_{ll}(x) \ln \left(\frac{x}{a} \right) + 2 \int_0^\infty dx \rho_{ll}(x) \ln \left(1 + \left(\frac{x}{a} \right)^b \right) \right]. \quad (21)$$

The first integral on the right hand side (without the prefactor $(b - 1)$) is performed by the substitution $y = (x/a)^b$. This transforms that integral into

$$(1/b) \int_0^\infty dy \frac{\ln(y)}{(1 + y)^2},$$

which is equal to 0¹⁰⁶. The second integral on the right hand side (without the prefactor 2) can be transformed, using the same substitution, into

$$\int_0^\infty dy \frac{\ln(1 + y)}{(1 + y)^2},$$

which has a value equal to 1¹⁰⁶. As a result, the entropy of loglogistic distribution takes the form

$$H_{ll}(a, b) = \frac{1}{\ln(2)} \left[2 + \ln \left(\frac{a}{b \Delta x} \right) \right]. \quad (22)$$

The mean $\langle x \rangle_{ll}$ and standard deviation σ_{ll} for this distribution both exist, i.e. they are finite, provided the parameter $b > 2$. In this case, we have

$$\langle x \rangle_{ll} = \frac{\pi a / b}{\sin(\pi / b)}, \quad (23)$$

$$\sigma_{ll} = a \sqrt{\frac{2\pi/b}{\sin(2\pi/b)} - \frac{(\pi/b)^2}{\sin^2(\pi/b)}}. \quad (24)$$

The inverse relations between the parameters a , b and $\langle x \rangle_{ll}$, σ_{ll} are given by

$$\tan(\pi/b) = \left(1 + \frac{\sigma_{ll}^2}{\langle x \rangle_{ll}^2}\right) \left(\frac{\pi}{b}\right), \quad (25)$$

$$a = \langle x \rangle_{ll} \left(1 + \frac{\sigma_{ll}^2}{\langle x \rangle_{ll}^2}\right) \cos(\pi/b). \quad (26)$$

The first equation has to be solved numerically, for given empirical values of $\langle x \rangle_{ll}$, σ_{ll} . The second equation determines a once the parameter b is known.

Equations (23, 24) render the entropy to depend alternatively on $\langle x \rangle_{ll}$ and σ_{ll} , which allows us to determine entropy for the empirical values of means and standard deviations in Tables 2, 3, 4 and 5. In particular, since $a/b = (\langle x \rangle_{ll}/\pi) \sin(\pi/b)$, we can express the entropy explicitly as a function of mean $\langle x \rangle_{ll}$ in the form

$$H_{ll}(\langle x \rangle_{ll}, b) = \frac{1}{\ln(2)} \left[\ln \left(\frac{e^2 \langle x \rangle_{ll}}{\pi \Delta x} \right) + \ln \left(\sin \frac{\pi}{b} \right) \right]. \quad (27)$$

This implies that the maximal value of entropy is represented by the following inequality

$$H_{ll}(\langle x \rangle_{ll}, b) \leq \ln \left(\frac{e^2 \langle x \rangle_{ll}}{\pi \Delta x} \right) / \ln(2), \quad (28)$$

which follows from the fact that $\ln(\sin \frac{\pi}{b}) \leq 0$, as $0 \leq \sin(\frac{\pi}{b}) \leq 1$ for $b \geq 2$. The maximal entropy is asymptotically approached for $b \mapsto 2$, or equivalently if the ratio $\sigma_{ll}/\langle x \rangle_{ll} \mapsto \infty$ (see Eq. 25). In practice, this means that empirical entropy never reaches exactly its maximal value, but it gets closer to its maximum the larger the ratio of standard deviation to the mean of spine sizes.

Alternatively, the maximal value of the entropy for loglogistic distribution for a given mean $\langle x \rangle_{ll}$ is found by solving the Lagrange optimization problem defined in Eq. (3) with H_{ll} as in Eq. (22). The optimal parameters a and b are found by setting $\partial \mathcal{L}/\partial a = 0$, $\partial \mathcal{L}/\partial b = 0$, and $\partial \mathcal{L}/\partial \lambda = 0$. Their optimal values are $a_0 = 2S/\pi$, $b_0 = 2$, and $\lambda_0 = -(1 - \kappa)/S$. For this values, the maximal entropy of the loglogistic distribution is:

$$H_{ll,m} = \ln \left(\frac{e^2 S}{\pi \Delta x} \right) / \ln(2) = H_{max} - 0.209, \quad (29)$$

and it is apparent that $H_{ll,m}$ is the same as the upper bound of entropy in Eq. (28), if we set $\langle x \rangle_{ll} = S$. Note that $H_{ll,m} < H_{g,m} = H_{max}$, as expected, and additionally $H_{ll,m} < H_{ln,m}$. Moreover, the upper bound entropy $H_{ll,m}$ depends logarithmically on S , similar to the cases for gamma and lognormal distributions.

Definition of entropy efficiency

Entropy efficiency η is defined as the ratio of the continuous entropy (H_{ln} , H_{ll} , H_g) to the theoretical maximal entropy (H_{max}). Thus, for a specific probability distribution we have

$$\eta_i = \frac{H_i}{H_{max}}, \quad (30)$$

where H_{max} is given by Eq. (4), and the index i denotes one of the distributions (either ln , ll , or g).

Estimation of the intrinsic noise amplitude Δx

Here we provide a justification for Eq. (2), which appeared above. Empirical data indicate that the size and shape of a dendritic spine is directly controlled by cytoskeleton, which consists mainly of the polymer filaments called F-actin¹⁰⁷. Polymer F-actin is composed of many small monomers called G-actin, each with a characteristic size 7 nm¹⁰⁸. This polymer has two characteristic turnover rates, one fast $\sim 1.2 \text{ min}^{-1}$ ¹⁰⁹, and second slow $\sim 0.06 \text{ min}^{-1}$ ¹¹⁰, which suggests that the changing length of F-actin (addition or removal of monomers) can cause either rapid or slow fluctuations in the size and shape of a dendritic spine^{110,111}. Therefore, we assume that the amplitude of F-actin length fluctuations sets the scale for the intrinsic noise amplitude in an individual spine size, which we denote as Δx . We consider 3 separate cases for Δx related to spine length/diameter (Δx_{1D}), spine area (Δx_{2D}), and spine volume (Δx_{3D}).

1D case

Let L be the length of a spine (either spine head diameter or spine neck length). Since F-actin underlies the spine structure and sets the scale for length L , we can approximate L as a sum of several F-actin polymers in a row spanning the spine linear dimension¹¹², i.e. $L = \sum_{i=1}^K n_i \xi$, where K is the number of polymers, n_i is the number of monomers (G-actin) in the i -th polymer, each of length $\xi = 0.007 \text{ } \mu\text{m}$ ¹⁰⁸. This implies the equality $L = \xi \sum_{i=1}^K n_i = \xi N_K$, where N_K is the total number of monomers in all K polymers setting the spine linear

dimension. The spine length L fluctuates due to variability in N_K , which is caused by the fluctuations in the number of monomers n_i in each polymer. We make the simplest assumption that the fluctuations in n_i are governed by the Poisson stochastic process, which is consistent with empirical distributions of F-actin length in dendritic spines¹⁰³, as well as with the basic models of polymer growth^{104,105}. In fact, the process of addition and removal of monomers in a polymer chain can be described by a simple birth-death model, which naturally generates a Poisson distribution for the polymer length¹¹³. Since N_K is the sum of individual n_i , each with a Poisson distribution, it also has a Poisson distribution⁶¹. Consequently, we assume that N_K has a stationary probability distribution of the form $P(N_K) = e^{-\nu} \nu^{N_K} / N_K!$, where ν is the intensity parameter (ν can be different for different dendritic spines, but it does not matter for this analysis, since we consider here an individual “typical” spine). This implies that we have for the mean and standard deviation of N_K at the steady-state the following relations: $\langle N_K \rangle = \nu$, and $\sqrt{\langle N_K^2 \rangle - \langle N_K \rangle^2} = \sqrt{\nu}$, which leads to fluctuations in length L characterized by

$$\langle L \rangle = \xi \nu \quad (31)$$

and

$$\sqrt{\langle L^2 \rangle - \langle L \rangle^2} = \xi \sqrt{\nu}. \quad (32)$$

We identify the intrinsic noise amplitude Δx_{1D} in this 1D case with the standard deviation of L , i.e. $\Delta x_{1D} = \sqrt{\langle L^2 \rangle - \langle L \rangle^2}$. The last step is to combine Eqs. (31) and (32) such that to remove the unknown parameter ν , after which we obtain

$$\Delta x_{1D} = \sqrt{\xi \langle L \rangle} = 0.084 \sqrt{\langle L \rangle}, \quad (33)$$

where $\langle L \rangle$ and Δx_{1D} are in μm . Note that the noise amplitude Δx_{1D} in 1D case is proportional to the square root of mean spine length $\langle L \rangle$.

2D case

We assume, in agreement with the data, that the spine surface area is dominated by the surface area of the spine head, which is approximately a sphere. Thus the spine area A is approximately $A = \pi D^2$, where D is both the spine head diameter and (in analogy to 1D case) the sum of the lengths of N_K F-actin polymers spanning the spine head, i.e. we have $D = N_K \xi$. Furthermore, we have for the mean area $\langle A \rangle = \pi \xi^2 \langle N_K^2 \rangle$, and for the standard deviation of area $\sqrt{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2} = \pi \xi^2 \sqrt{\langle N_K^4 \rangle - \langle N_K^2 \rangle^2}$.

The moments of N_K for the Poisson distribution with the intensity parameter ν are: $\langle N_K^2 \rangle = \nu^2 + \nu$, and $\langle N_K^4 \rangle = \nu^4 + 6\nu^3 + 7\nu^2 + \nu$, and thus we have an equation for the unknown parameter ν :

$$\nu^2 + \nu = \frac{\langle A \rangle}{\pi \xi^2}. \quad (34)$$

Since the value of $\pi \xi^2$ is $1.5 \cdot 10^{-4} \mu\text{m}^2$, and this is much smaller than any recorded value of spine (or PSD) area $\langle A \rangle$ in Table 3 (by a factor of at least 200), we can safely assume that the parameter $\nu \gg 1$ (mean of the total number of monomers spanning the spine head diameter much bigger than 1). This implies that we can neglect the linear term on the left in Eq. (34), and obtain

$$\nu \approx \sqrt{\frac{\langle A \rangle}{\pi \xi^2}}. \quad (35)$$

Similarly, for the standard deviation of A we have $\sqrt{\langle A^2 \rangle - \langle A \rangle^2} = \pi \xi^2 \sqrt{4\nu^3 + 6\nu^2 + \nu} \approx 2\pi \xi^2 \nu^{3/2}$. We identify the intrinsic noise amplitude Δx_{2D} in this 2D case with the standard deviation of A , and thus obtain

$$\Delta x_{2D} \approx 2\pi^{1/4} \sqrt{\xi \langle A \rangle^{3/4}} = 0.223 \langle A \rangle^{3/4}, \quad (36)$$

where the average spine area $\langle A \rangle$ and Δx_{2D} are in μm^2 . Note that the noise amplitude Δx_{2D} in 2D case is proportional to $\langle A \rangle^{3/4}$.

3D case

We make a similar assumption as in 2D case, that volume V of a spine is dominated by the volume of spine head, which is approximately a sphere. Repeating similar steps as before, we have for the mean volume

$$\langle V \rangle = (\pi/6) \xi^3 \langle N_K^3 \rangle = (\pi/6) \xi^3 (\nu^3 + 3\nu^2 + \nu) \approx (\pi/6) \xi^3 \nu^3$$

and for the standard deviation of volume

$$\sqrt{\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2} = (\pi/6) \xi^3 \sqrt{\langle N_K^6 \rangle - \langle N_K^3 \rangle^2} = (\pi/6) \xi^3 \sqrt{9\nu^5 + 54\nu^4 + 84\nu^3 + 30\nu^2 + \nu} \approx (\pi/2) \xi^3 \nu^{5/2}$$

where we used the fact that $\nu \gg 1$, and the following moments of the Poisson distribution: $\langle N_K^3 \rangle = \nu^3 + 3\nu^2 + \nu$, and $\langle N_K^6 \rangle = \nu^6 + 15\nu^5 + 65\nu^4 + 90\nu^3 + 31\nu^2 + \nu$.

Combining of the equations for the mean and standard deviation, and identifying the intrinsic noise amplitude Δx_{3D} in this 3D case with the volume standard deviation, we obtain

$$\Delta x_{3D} \approx \left(\frac{3^5 \pi}{2} \right)^{1/6} \sqrt{\xi} \langle V \rangle^{5/6} = 0.226 \langle V \rangle^{5/6}, \quad (37)$$

where the average spine volume $\langle V \rangle$ and Δx_{3D} are in μm^3 . Note that the noise amplitude Δx_{3D} in 3D case is nearly a linear function of mean spine volume. This is a very similar result to the empirical finding in¹⁷, where it was found that the standard deviation of intrinsic spine fluctuations could be well fitted to a linear function of spine volume.

Uncertainty parameter for intrinsic noise amplitude

The above relations for the intrinsic noise amplitude Δx , summarized in Eq. (2), were derived under the assumption of Poisson distribution for the number of actin molecules spanning the linear dimension of the dendritic spine. Here, we introduce the uncertainty parameter r related to intrinsic noise amplitude as a measure of deviation from the Poisson distribution. We define the renormalized noise amplitude Δx_r , which is used in calculations of the impact of noise uncertainty on the results, as $\Delta x_r = r \Delta x$, i.e. we rescale the original noise amplitude or resolution by r . For $r \ll 1$, the effective noise in spine size is very small, while for $r \gg 1$, the effective noise is very large.

Deviation from optimality of the empirical parameters characterizing spine size distributions

We introduce a measure of deviation of the parameters characterizing a given distribution from their optimal theoretical values, as a relative combined error from optimality.

For the gamma distribution the deviation D_g is:

$$D_g = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\left(\frac{\alpha - \alpha_0}{\alpha_0} \right)^2 + \left(\frac{\beta - \beta_0}{\beta_0} \right)^2}. \quad (38)$$

For the log-normal distribution the deviation D_{ln} is:

$$D_{ln} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\left(\frac{\mu - \mu_0}{\mu_0} \right)^2 + \left(\frac{\sigma - \sigma_0}{\sigma_0} \right)^2}, \quad (39)$$

and for the log-logistic distribution the deviation D_{ll} is:

$$D_{ll} = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{\left(\frac{a - a_0}{a_0} \right)^2 + \left(\frac{b - b_0}{b_0} \right)^2}. \quad (40)$$

In Eqs. (38, 39 and 40) the parameters $\alpha_0, \beta_0, \mu_0, \sigma_0$, and a_0, b_0 are the optimal parameters for a given distribution. The smaller the value of D , the closer the empirical distribution is to its maximal entropy. For example, if both α and β deviate from their respective optimal values by 50%, then $D_g = 1/2$, or the deviation is 50% in Tables 2, 3, 4 and 5. Similarly for the rest of the parameters.

Alternative measure of optimality: maximization of entropy density

As an alternative to the above approach with the maximization of the entropy for a given average spine size, we consider below the maximization of the density of entropy. The first measures the average number of bits for a typical spine size, while the second provides average number of bits per unit of spine volume (or surface area, or length). More precisely, we want to analyze the optimization problem in which we maximize the entropy of spine sizes per average spine size.

The fitness function F in this case takes the form:

$$F = \frac{H(S, \sigma_s)}{S}, \quad (41)$$

where S is the mean and σ_s is the standard deviation of spine size. Interestingly, the function F displays maxima for each of the three probability densities. We look for optimal S and σ_s for which F is maximized, i.e. when $\partial F / \partial S = (1/S)[\partial H / \partial S - H/S] = 0$, and $\partial F / \partial \sigma_s = (1/S) \partial H / \partial \sigma_s = 0$.

For the gamma distribution, using Eq. (10) for H with $\langle x \rangle_g = S$, we obtain the optimal mean S_0 and standard deviation $\sigma_{s,0}$ as $S_0 = \sigma_{s,0} = (ce^{-\kappa})^{1/(1-\kappa)}$, where c is the numerical parameter relating Δx and S in Eq. (2), i.e. $\Delta x = cS^\kappa$. It can be easily verified that $S_0 < \Delta x(S_0)$, and thus the optimal spine size is smaller than its intrinsic noise. The maximal value of the fitness function for gamma distribution, or the upper bound on entropy density, $F_{g,m} = H(S_0, \sigma_{s,0})/S_0$, is

$$F_{g,m} = \frac{(1-\kappa)}{\ln(2)} \left(\frac{e^\kappa}{c} \right)^{1/(1-\kappa)}. \quad (42)$$

For the lognormal distribution, using Eq. (17), we obtain the following optimal mean $S_0 = e(c/\sqrt{2\pi})^{1/(1-\kappa)}$, and standard deviation $\sigma_{s,0} = \sqrt{e-1}S_0$. Note that for this distribution S_0 is also smaller than $\Delta x(S_0)$. The corresponding maximal entropy density is

$$F_{ln,m} = \frac{(1-\kappa)}{e \ln(2)} \left(\frac{\sqrt{2\pi}}{c} \right)^{1/(1-\kappa)}. \quad (43)$$

For the loglogistic distribution, using Eq. (27) with $\langle x \rangle_{ll} = S$, we have the optimal $S_0 = (\pi c/e^{(1+\kappa)})^{1/(1-\kappa)}$, and $\sigma_{s,0} = \infty$. Additionally, S_0 is again smaller than $\Delta x(S_0)$. The maximal entropy density for loglogistic distribution is

$$F_{ll,m} = \frac{(1-\kappa)}{\ln(2)} \left(\frac{e^{(1+\kappa)}}{\pi c} \right)^{1/(1-\kappa)}. \quad (44)$$

Note that generally we have the following inequalities: $F_{g,m} > F_{ln,m} > F_{ll,m}$, which means that gamma distribution provides the highest maximal information density. Moreover, for all three distributions optimal spine size is smaller than its corresponding intrinsic noise Δx , which indicates that maximal entropy density is not attainable for empirical spines. In other words, real spines are too large to be optimized for entropy density.

Data availability

All the data are included in the main body of the paper or in the Supplementary Information.

Received: 5 September 2023; Accepted: 6 December 2023

Published online: 14 December 2023

References

- Kennedy, M. B. Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science* **290**, 750–754 (2000).
- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N. & Nakahara, H. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.* **26**, 360–368 (2003).
- Bourne, J. N. & Harris, K. M. Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 47–67 (2008).
- Kasai, H., Ziv, N. E., Okazaki, H., Yagishita, S. & Toyozumi, T. Spine dynamics in the brain, mental disorders and artificial neural networks. *Nat. Rev. Neurosci.* **22**, 407–422 (2021).
- Kandel, E. R., Dudai, Y. & Mayford, M. R. The molecular and systems biology of memory. *Cell* **157**, 163–186 (2014).
- Bhalla, U. S. Molecular computation in neurons: A modeling perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* **25**, 31–37 (2014).
- Chklovskii, D. B., Mel, B. W. & Svoboda, K. Cortical rewiring and information storage. *Nature* **431**, 782–788 (2004).
- Lisman, J., Yasuda, R. & Raghavachari, S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 169–182 (2012).
- Huganir, R. L. & Nicoll, R. A. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years. *Neuron* **80**, 704–717 (2013).
- Meyer, D., Bonhoeffer, T. & Scheuss, V. Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron* **82**, 430–443 (2014).
- Takeuchi, T., Duzsikiewicz, A. J. & Morris, R. G. M. The synaptic plasticity and memory hypothesis: Encoding, storage and persistence. *Philos. Trans. R. Soc. B* **369**, 20130288 (2014).
- Harvey, C. D. & Svoboda, K. Locally dynamic synaptic learning rules in pyramidal neuron dendrites. *Nature* **450**, 1195–1200 (2007).
- Loewenstein, Y., Kuras, A. & Rumpel, S. Multiplicative dynamics underlie the emergence of the log-normal distribution of spine sizes in the neocortex in vivo. *J. Neurosci.* **31**, 9481–9488 (2011).
- Statman, A., Kaufman, M., Minerbi, A., Ziv, N. E. & Brenner, N. Synaptic size dynamics as an effective stochastic process. *PLoS Comput. Biol.* **10**, e1003846 (2014).
- Bonhoeffer, T. & Yuste, R. Spine motility: Phenomenology, mechanisms, and function. *Neuron* **35**, 1019–1027 (2002).
- Holtmaat, A. J. *et al.* Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* **45**, 279–291 (2005).
- Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J. & Kasai, H. Principles of long-term dynamics of dendritic spines. *J. Neurosci.* **28**, 13592–13608 (2008).
- Berry, K. P. & Nedivi, E. Spine dynamics: Are they all the same?. *Neuron* **96**, 43–55 (2017).
- Nusser, Z. *et al.* Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus. *Neuron* **21**, 545–559 (1998).
- Harris, K. M. *et al.* Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: Implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. *J. Neurosci.* **12**, 2685–2705 (1992).
- Sheng, M. & Hoogenraad, C. C. The postsynaptic architecture of excitatory synapses: A more quantitative view. *Annu. Rev. Biochem.* **76**, 823–847 (2007).
- Dudai, Y. Molecular bases of long-term memories: A question of persistence. *Curr. Opin. Neurobiol.* **12**, 211–216 (2002).
- Nadal, J. P., Toulouse, G., Changeux, J. P. & Dehaene, S. Networks of formal neurons and memory palimpsests. *EPL Europhys. Lett.* **1**, 535 (1986).
- Fusi, S., Drew, P. J. & Abbott, L. F. Cascade models of synaptically stored memories. *Neuron* **45**, 599–611 (2005).
- Fauth, M., Worgatter, F. & Tetzlaff, C. Formation and maintenance of robust long-term information storage in the presence of synaptic turnover. *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004684 (2015).
- Wu, X., Mel, G. C., Strouse, D. J. & Mel, B. W. How dendrites affect online recognition memory. *PLoS Comput. Biol.* **15**, e1006892 (2019).
- Ramakrishnan, N. & Bhalla, U. S. Memory switches in chemical reaction space. *PLoS Comput. Biol.* **4**, e1000122 (2008).
- Benna, M. K. & Fusi, S. Computational principles of synaptic memory consolidation. *Nat. Neurosci.* **19**, 1697–1706 (2016).
- Karbowsky, J. Metabolic constraints on synaptic learning and memory. *J. Neurophysiol.* **122**, 1473–1490 (2019).
- Das, S. C. *et al.* Dil-mediated analysis of presynaptic and postsynaptic structures in human postmortem brain tissue. *J. Comp. Neurol.* **527**, 3087–3098 (2019).
- Bartol, T. M. *et al.* Nanoconnectomic upper bound on the variability of synaptic plasticity. *eLife* **4**, e10778 (2015).

32. Harris, K. M. & Stevens, J. K. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: Serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J. Neurosci.* **9**, 2982–2997 (1989).
33. Santuy, A. *et al.* Estimation of the number of synapses in the hippocampus and brain-wide by volume electron microscopy and genetic labeling. *Sci. Rep.* **10**, 14014 (2020).
34. Benavides-Piccione, R., Fernaud-Espinosa, I., Robles, V., Yuste, R. & DeFelipe, J. Age-based comparison of human dendritic spine structure using complete three-dimensional reconstructions. *Cereb. Cortex* **23**, 1798–1810 (2013).
35. Chklovskii, D. B., Schikorski, T. & Stevens, C. F. Wiring optimization in cortical circuits. *Neuron* **34**, 341–347 (2002).
36. Karbowski, J. Cortical composition hierarchy driven by spine proportion economical maximization or wire volume minimization. *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004532 (2015).
37. Attwell, D. & Laughlin, S. B. An energy budget for signaling in the gray matter of the brain. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* **21**, 1133–1145 (2001).
38. Karbowski, J. Approximate invariance of metabolic energy per synapse during development in mammalian brains. *PLoS One* **7**, e33425 (2012).
39. Karbowski, J. Energetics of stochastic BCM type synaptic plasticity and storing of accurate information. *J. Comput. Neurosci.* **49**, 71–106 (2021).
40. Laughlin, S. B., de Ruyter van Steveninck, R. R. & Anderson, J. C. The metabolic cost of neural information. *Nat. Neurosci.* **1**, 36–40 (1998).
41. Turrigiano, G. G., Leslie, K. R., Desai, N. S., Rutherford, L. C. & Nelson, S. B. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature* **391**, 892–896 (1998).
42. Song, S., Sjöström, P. J., Reigl, M., Nelson, S. B. & Chklovskii, D. B. Highly nonrandom features of synaptic connectivity in local cortical circuits. *PLoS Biol.* **3**, e68 (2005).
43. Santuy, A., Rodriguez, J.-R., DeFelipe, J. & Merchán-Pérez, A. Study of the size and shape of synapses in the juvenile rat somatosensory cortex with 3D electron microscopy. *eNeuro* **5**, ENEURO.0377–17.2017 (2018).
44. Tonnesen, J., Katona, G., Rozsa, B. & Nagerl, U. V. Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses. *Nat. Neurosci.* **17**, 678–685 (2014).
45. Tamada, H., Blanc, J., Korogod, N., Petersen, C. C. H. & Knott, G. W. Ultrastructural comparison of dendritic spine morphology preserved with cryo and chemical fixation. *eLife* **9**, e56384 (2020).
46. Montero-Crespo, M. *et al.* Three-dimensional synaptic organization of the human hippocampal CA1 field. *eLife* **9**, e57013 (2020).
47. Hazan, L. & Ziv, N. E. Activity dependent and independent determinants of synaptic size diversity. *J. Neurosci.* **40**, 2828–2848 (2020).
48. Dorkenwald, S. *et al.* Binary and analog variation of synapses between cortical pyramidal neurons. *eLife* **0**, e76120 (2022).
49. Roessler, N. *et al.* Skewed distribution of spines is independent of presynaptic transmitter release and synaptic plasticity, and emerges early during adult neurogenesis. *Open Biol.* **13**, 230063 (2023).
50. Harris, K. M. & Stevens, J. K. Dendritic spines of rat cerebral purkinje cells: Serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J. Neurosci.* **8**, 4455–4469 (1988).
51. Parker, G. A. & Maynard Smith, J. Optimality theory in evolutionary biology. *Nature* **348**, 27–33 (1990).
52. Striedter, G. F. *Principles of Brain Evolution* (Sinauer Assoc, 2005).
53. Brunel, N., Hakim, V., Isope, P., Nadal, J. P. & Barbour, B. Optimal information storage and the distribution of synaptic weights: Perceptron versus Purkinje cell. *Neuron* **43**, 745–757 (2004).
54. Varshney, L. R., Sjöström, P. J. & Chklovskii, D. B. Optimal information storage in noisy synapses under resource constraint. *Neuron* **52**, 409–423 (2006).
55. Bromer, C. *et al.* Long term potentiation expands information content of hippocampal dentate gyrus synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **115**, E2410–E2418 (2018).
56. Karbowski, J. Constancy and trade-offs in the neuroanatomical and metabolic design of the cerebral cortex. *Front. Neural Circuits* **8**, 9 (2014).
57. Sherwood, C. C. *et al.* Invariant synapse density and neuronal connectivity scaling in primate neocortical evolution. *Cereb. Cortex* **30**, 5604–5615 (2020).
58. Hayashi-Takagi, A. *et al.* Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* **525**, 333–338 (2015).
59. Xu, T. *et al.* Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* **462**, 915–919 (2009).
60. Yang, G., Pan, F. & Gan, W. B. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature* **462**, 920–924 (2009).
61. Cover, T. M. & Thomas, J. A. *Elements of Information Theory* (Wiley, 1991).
62. Borczyk, M., Sliwinski, M. A., Caly, A., Bernas, T. & Radwanska, K. Neuronal plasticity affects correlation between the size of dendritic spine and its postsynaptic density. *Sci. Rep.* **9**, 1693 (2019).
63. Sun, Y., Smirnov, M., Kamasawa, N. & Yasuda, R. Rapid ultrastructural changes in the PSD and surrounding membrane after induction of structural LTP in single dendritic spines. *J. Neurosci.* **41**, 7003–7014 (2021).
64. Radley, J. J. *et al.* Repeated stress alters dendritic spine morphology in the rat medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol.* **507**, 1141–1150 (2008).
65. Boros, B. D., Greathouse, K. M., Gearing, M. & Herskowitz, J. H. Dendritic spine remodeling accompanies Alzheimer’s disease pathology and genetic susceptibility in cognitively normal aging. *Neurobiol. Aging* **73**, 92–103 (2019).
66. Swulius, M. T., Kubota, Y., Forest, A. & Waxham, M. N. Structure and composition of the postsynaptic density during development. *J. Comp. Neurol.* **518**, 4243–4260 (2010).
67. Leff, H. S. & Rex, A. F. *Maxwell’s Demon: Entropy, Information, Computing* (Princeton Univ. Press, 1990).
68. Balasubramanian, V., Kimber, D. & Berry, M. J. Metabolically efficient information processing. *Neural Comput.* **13**, 799–815 (2001).
69. Levy, W. B. & Baxter, R. A. Energy efficient neural codes. *Neural Comput.* **8**, 531–543 (1996).
70. Levy, W. B. & Calvert, V. G. Communication consumes 35 times more energy than computation in the human cortex, but both costs are needed to predict synapse number. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **118**, e2008173118 (2021).
71. Rieke, F., Warland, D., de Ruyter, R. & Bialek, W. *Spikes: Exploring the Neural Code* (MIT Press, 1999).
72. Karbowski, J. Global and regional brain metabolic scaling and its functional consequences. *BMC Biol.* **5**, 18 (2007).
73. Goldman, M. S. Enhancement of information transmission efficiency by synaptic failures. *Neural Comput.* **16**, 1137–1162 (2004).
74. Harris, J. J., Engl, E., Attwell, D. & Jolivet, R. B. Energy-efficient information transfer at thalamocortical synapses. *PLoS Comput. Biol.* **15**, e1007226 (2019).
75. Bianchi, S. *et al.* Dendritic morphology of pyramidal neurons in the chimpanzee neocortex: Regional specializations and comparison to humans. *Cereb. Cortex* **23**, 2429–2436 (2013).
76. Elston, G. N. *et al.* Specializations of the granular prefrontal cortex of primates: Implications for cognitive processing. *Anat. Rec. A* **288A**, 26–35 (2006).
77. Arellano, J. I., Benavides-Piccione, R., DeFelipe, J. & Yuste, R. Ultrastructure of dendritic spines: Correlation between synaptic and spine morphologies. *Front. Neurosci.* **1**, 131–143 (2007).

78. Benavides-Piccione, R., Ballesteros-Yanez, I., DeFelipe, J. & Yuste, R. Cortical area and species differences in dendritic spine morphology. *J. Neurocytol.* **31**, 337–346 (2002).
79. de Vivo, L. *et al.* Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle. *Science* **355**, 507–510 (2017).
80. Ishii, K. *et al.* In vivo dynamics of dendritic spines in the neocortex of wild-type and Fmr1 KO mice. *eNeuro* **5**, ENEURO.0282-18.2018 (2018).
81. Kashiwagi, Y. *et al.* Computational geometry analysis of dendritic spines by structured illumination microscopy. *Nat. Commun.* **10**, 1285 (2019).
82. Konur, S., Rabinowitz, D., Fenstermaker, V. & Yuste, R. Systematic regulation of spine head diameters and densities in pyramidal neurons from juvenile mice. *J. Neurobiol.* **56**, 95–112 (2003).
83. Parajuli, L.K., Wako, K., Maruo, S., Kakuta, S., Taguchi, T., Ikuno, M., Yamakado, H., Takahashi, R. & Koike, M. Developmental changes in dendritic spine morphology in the striatum and their alteration in an A53T α -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *eNeuro* **7**: ENEURO.0072-20.2020 (2020).
84. Rodriguez-Moreno, J. *et al.* Quantitative 3D ultrastructure of thalamocortical synapses from the “lemniscal” ventral postero-medial nucleus in mouse barrel cortex. *Cereb. Cortex* **28**, 3159–3175 (2018).
85. Scheuss, V. & Bonhoeffer, T. Function of dendritic spines on hippocampal inhibitory neurons. *Cereb. Cortex* **24**, 3142–3153 (2014).
86. Schikorski, T. & Stevens, C. F. Quantitative fine-structural analysis of olfactory cortical synapses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 4107–4112 (1999).
87. Cheetham, C. E. J., Barnes, S. J., Albieri, G., Knott, G. W. & Finnert, G. T. Pansynaptic enlargement at adult cortical connections strengthened by experience. *Cereb. Cortex* **24**, 521–531 (2014).
88. Schwartzkroin, P. A. & Kunkel, D. D. Electrophysiology and morphology of the developing hippocampus of fetal rabbits. *J. Neurosci.* **2**, 448–462 (1982).
89. Hassiotis, M., Paxinos, G. & Ashwell, K. W. S. The anatomy of the cerebral cortex of the echidna (*Tachyglossus aculeatus*). *Comp. Biochem. Physiol. A* **136**, 827–850 (2003).
90. Clemo, H. R., Lomber, S. G. & Meredith, M. A. Synaptic basis for cross-modal plasticity: enhanced supragranular dendritic spine density in anterior ectosylvian auditory cortex of the early deaf cat. *Cereb. Cortex* **26**, 1365–1376 (2016).
91. da Costa, N. M. Diversity of thalamorecipient spine morphology in cat visual cortex and its implication for synaptic plasticity. *J. Comp. Neurol.* **521**, 2058–2066 (2013).
92. Luebke, J. I. *et al.* Age-related changes to layer 3 pyramidal cells in the rhesus monkey visual cortex. *Cereb. Cortex* **25**, 1454–1468 (2015).
93. Medalla, M. & Barbas, H. Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dorsolateral prefrontal pathways associated with cognitive control. *Neuron* **61**, 609–620 (2009).
94. Medalla, M. & Luebke, J. I. Diversity of glutamatergic synaptic strength in lateral prefrontal versus primary visual cortices in the rhesus monkey. *J. Neurosci.* **35**, 112–127 (2015).
95. Motley, S. E. *et al.* Selective loss of thin spines in area 7a of the primate intraparietal sulcus predicts age-related working memory impairment. *J. Neurosci.* **38**, 10467–10478 (2018).
96. Young, M. E., Ohm, D. T., Dumitriu, D., Rapp, P. R. & Morrison, J. H. Differential effects of aging on dendritic spines in visual cortex and prefrontal cortex of the rhesus monkey. *Neuroscience* **274**, 33–43 (2014).
97. Glezer, I. I. & Morgane, P. J. Ultrastructure of synapses and Golgi analysis of neurons in neocortex of the lateral gyrus (visual cortex) of the dolphin and pilot whale. *Brain Res. Bull.* **24**, 401–427 (1990).
98. Alonso-Nanclares, L., Gonzalez-Soriano, J., Rodriguez, J. R. & DeFelipe, J. Gender differences in human cortical synaptic density. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **105**, 14615–14619 (2008).
99. Tang, Y., Nyengaard, J. R., de Groot, D. M. G. & Gundersen, H. J. G. Total regional and global number of synapses in the human brain neocortex. *Synapse* **41**, 258–273 (2001).
100. Keeping, E. S. *Introduction to Statistical Inference* (Dover, 1995).
101. James, F. *Statistical Methods in Experimental Physics* Vol. 2 (World Scientific, 2006).
102. Dayan, P. & Abbott, L. F. *Theoretical Neuroscience* (MIT Press, 2001).
103. Nanguneri, S. *et al.* Characterization of nanoscale organization of F-actin in morphologically distinct dendritic spines in vitro using supervised learning. *eNeuro* **2045–18.2019**, 1–13 (2019).
104. Hill, T. L. Bioenergetic aspects and polymer length distribution in steady-state head-to-tail polymerization of actin or microtubules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **77**, 4803–4807 (1980).
105. Hu, J. & Othmer, H. G. A theoretical analysis of filament length fluctuations in actin and other polymers. *J. Math. Biol.* **63**, 1001–1049 (2011).
106. Gradshteyn, I. S. & Ryzhik, I. M. *Table of Integrals, Series, and Products* Vol. 17 (Elsevier, 2007).
107. Matus, A. Actin-based plasticity in dendritic spines. *Science* **290**, 754–758 (2000).
108. Lodish, H. F. *et al.* Cell organization and movement I: Microfilaments. In *Molecular Cell Biology* Vol. 8 (Freeman, 2016).
109. Star, E. N., Kwiatkowski, D. J. & Murthy, V. N. Rapid turnover of actin in dendritic spines and its regulation by activity. *Nat. Neurosci.* **5**, 239–246 (2002).
110. Honkura, N., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Ellis-Davies, G. C. R. & Kasai, H. The subspine organization of actin fibers regulates the structure and plasticity of dendritic spines. *Neuron* **57**, 719–729 (2008).
111. Obashi, K., Matsuda, A., Inoue, Y. & Okabe, S. Precise temporal regulation of molecular diffusion within dendritic spines by actin polymers during structural plasticity. *Cell Rep.* **27**, 1503–1515 (2019).
112. Kommaddi, R. P. *et al.* β mediates F-actin disassembly in dendritic spines leading to cognitive deficits in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **38**, 1085–1099 (2018).
113. Van Kampen, N. G. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (Elsevier, 2007).

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Ruth Benavides-Piccione and Dr. Sujan Chandra Das for providing us the datasets of their published results on dendritic spine sizes in humans. The work was supported by the Polish National Science Centre (NCN) grant number 2021/41/B/ST3/04300 (JK).

Author contributions

J.K. designed the research, collected data, analyzed data in Tables 1, 2, 3, 4 and 5, formulated and analyzed the theoretical model, prepared Figs. 4, 5, 6, 7, 8 and 9, and wrote the manuscript. P.U. prepared Figs. 1, 2 and 3 and Supplementary figures S1–S5, wrote the code for KS test, and analyzed data in Supplementary Tables T1, T2.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49321-9>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.K.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

Supplemental Information for:

**Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly
maximal across mammalian brains**

Jan Karbowski^{1,*}, Paulina Urban^{2,3,4}

¹ *Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw, Warsaw, Poland;*

² *Laboratory of Functional and Structural Genomics, Centre of New Technologies, University of
Warsaw, Warsaw, Poland;* ³ *College of Inter-Faculty Individual Studies in Mathematics and Natural
Sciences, University of Warsaw, Warsaw, Poland;* ⁴ *Laboratory of Databases and Business Analytics,
National Information Processing Institute, National Research Institute, Warsaw, Poland.*

Supplementary Figures

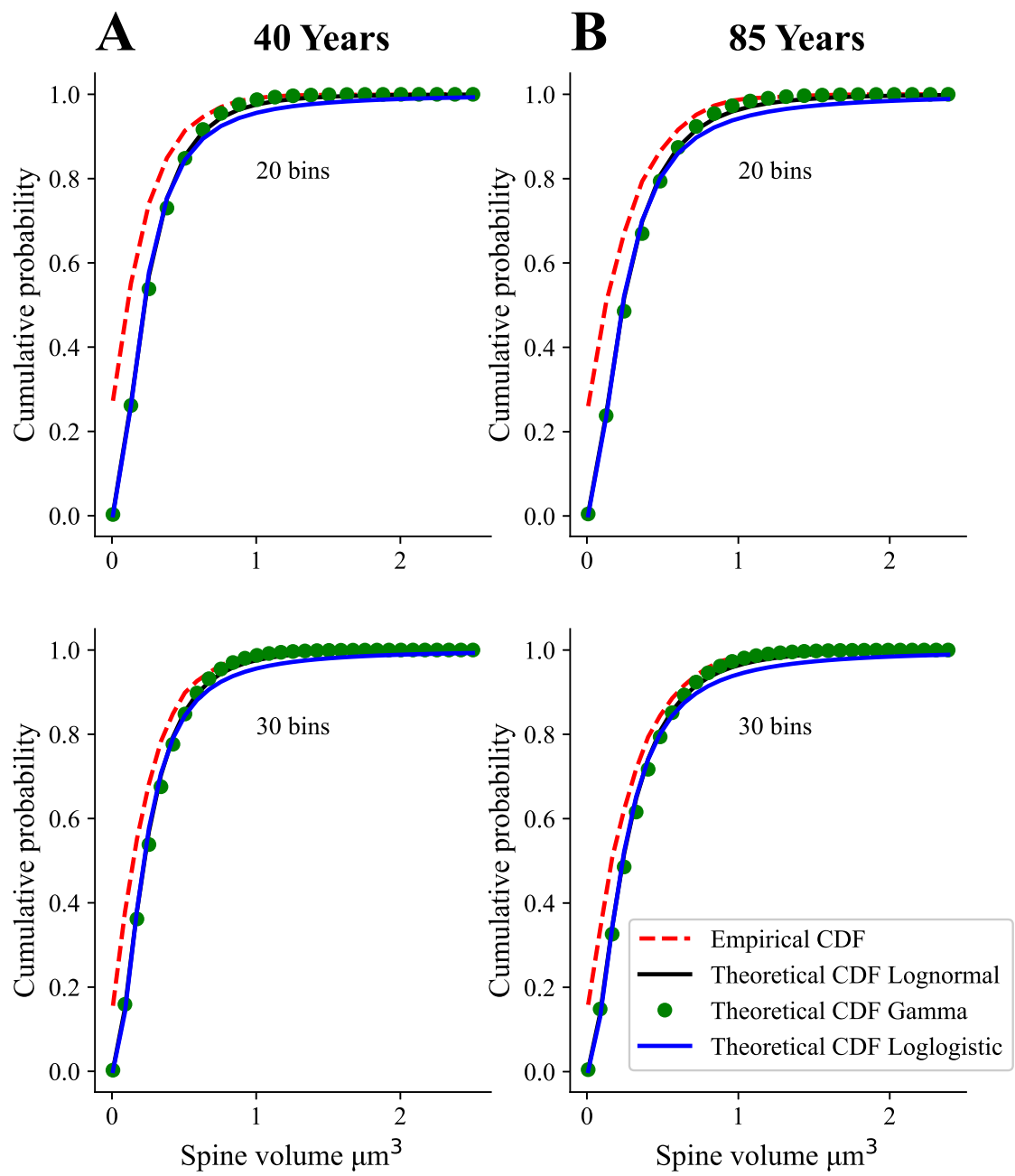


Figure S1

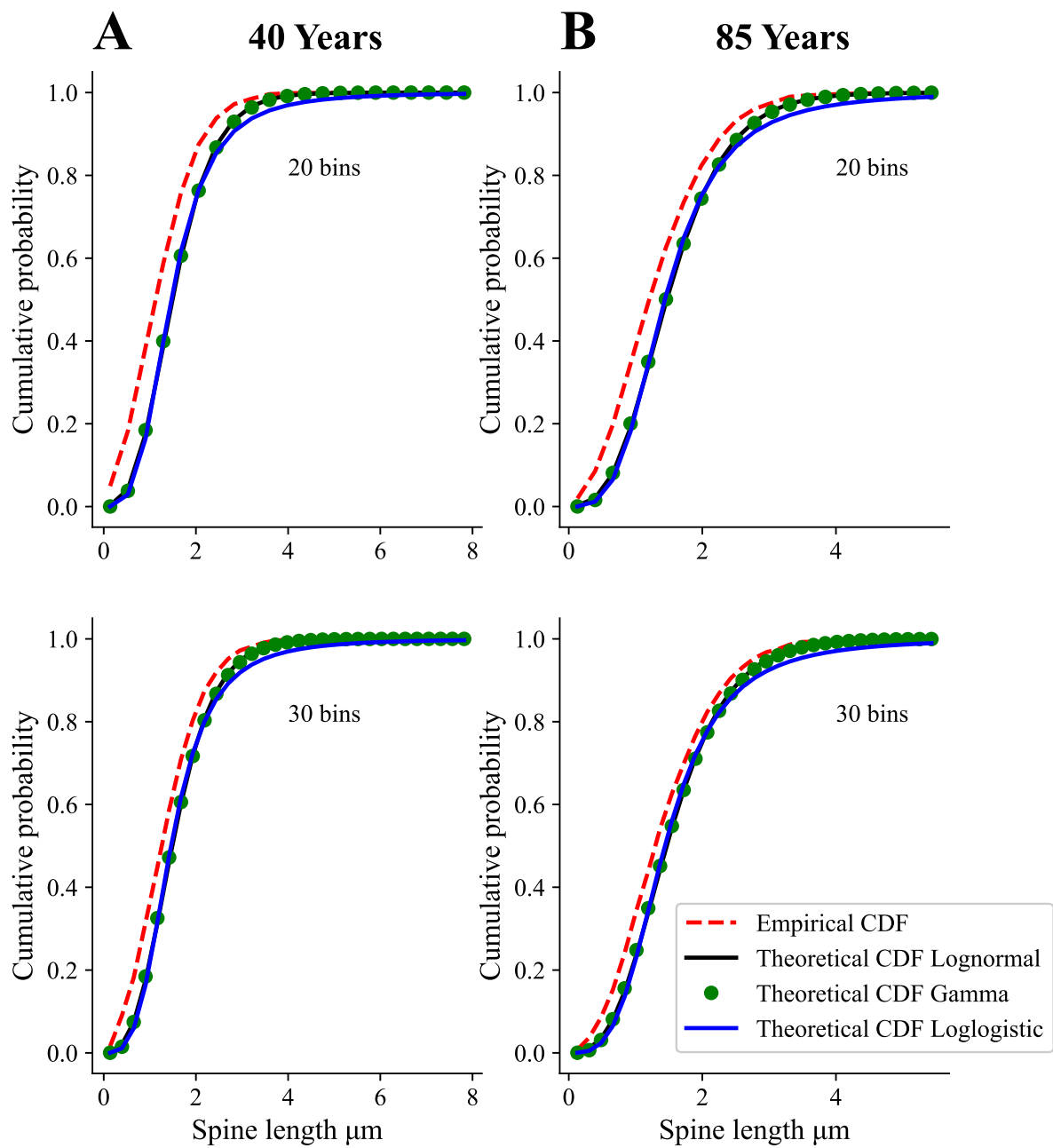


Figure S2

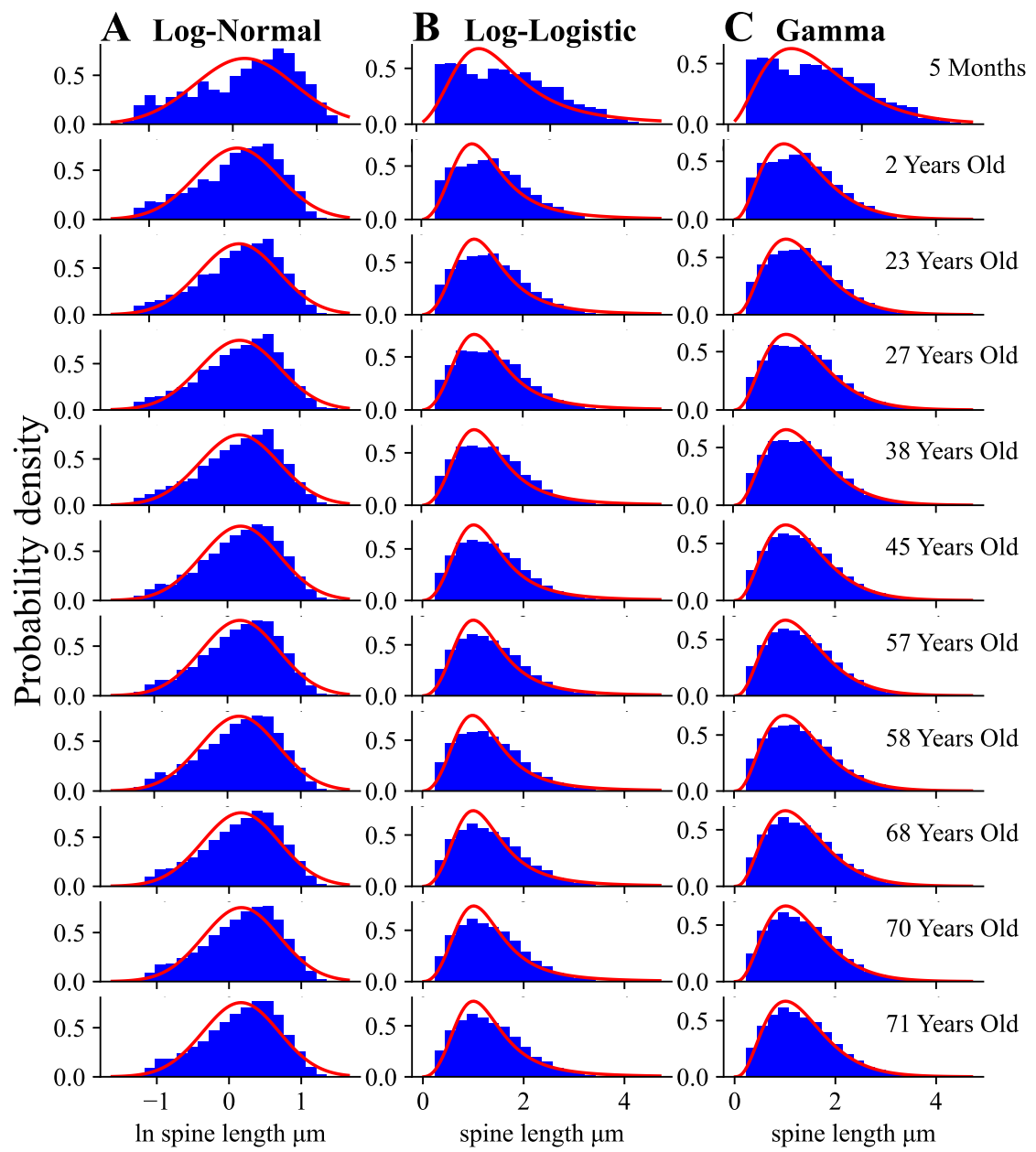


Figure S3

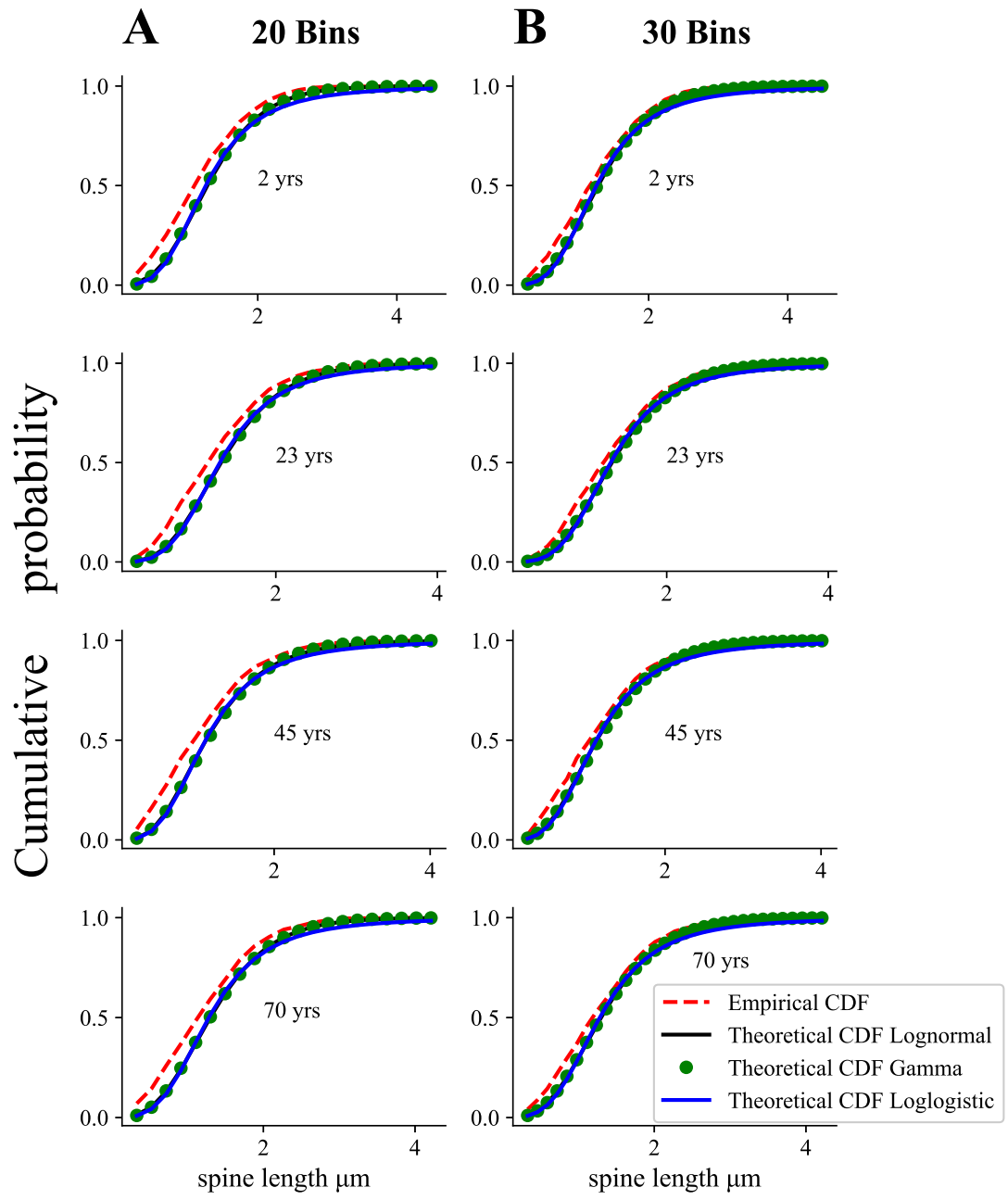


Figure S4

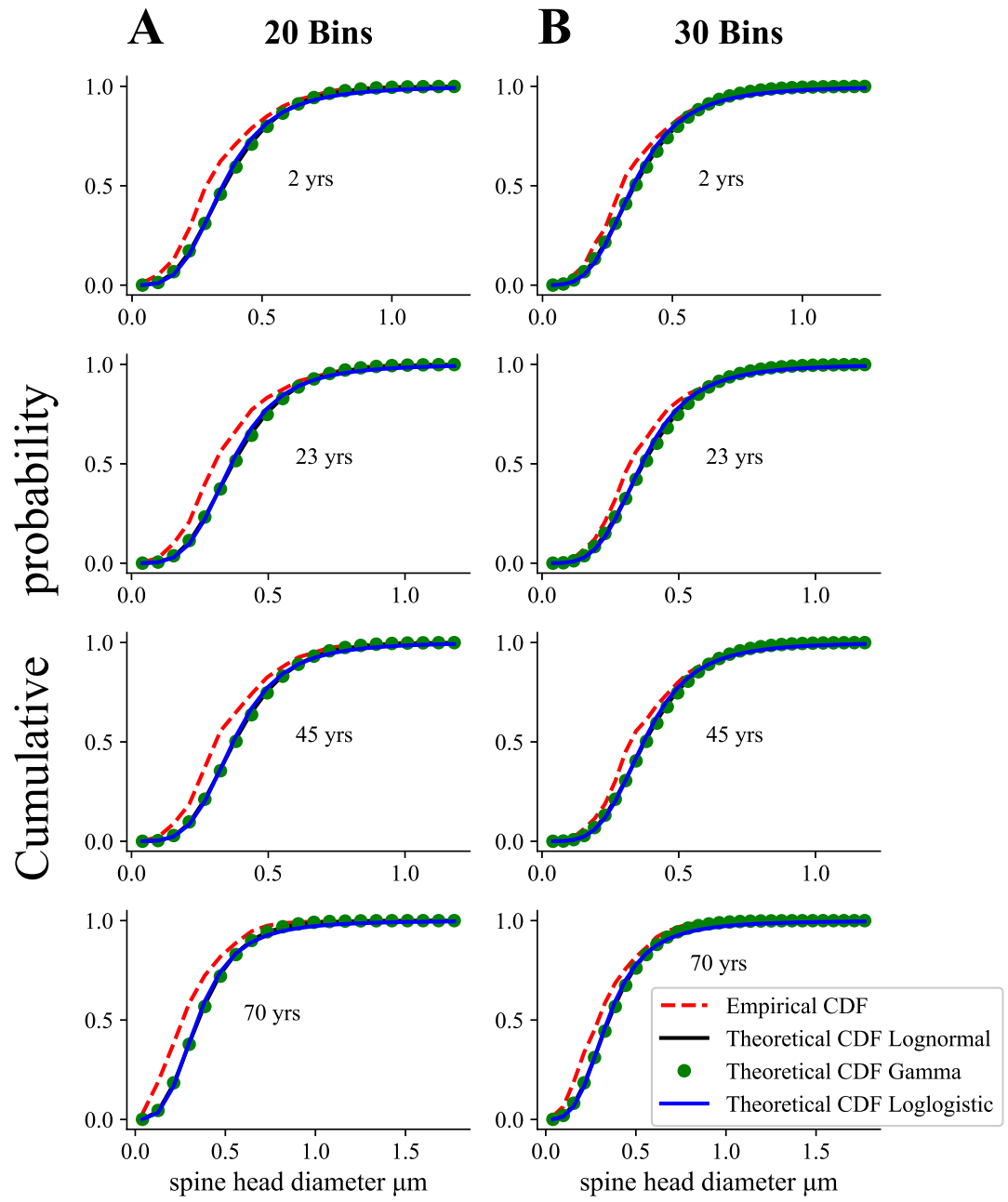


Figure S5

Figure Captions

Fig. S1

Cumulative distribution function CDF of spine volume for empirical and theoretical distributions in cingulate cortex. Note that all three theoretical CDF are close to the empirical CDF, but gamma and lognormal are slightly better than loglogistic.

Fig. S2

Similar as in Fig. S1, but for spine length.

Fig. S3

Similarity of spine length distributions across human lifespan. Empirical data for human hippocampal spine length (rectangles; taken from Das et al (2019)) ranging from infancy (except 5 month old), through maturity, to senility look very similar. These data were fitted to three different distributions (solid lines). Mean values of the fitted parameters and corresponding 95% confidence intervals (in the brackets) are provided below.

A) Fitting parameters for lognormal: $\mu = 0.14$ CI=[0.10, 0.18], $\sigma = 0.59$ CI=[0.56, 0.61], (5 months); $\mu = 0.17$ CI=[0.14, 0.19], $\sigma = 0.55$ CI=[0.53, 0.56], (2 years); $\mu = 0.19$ CI=[0.17, 0.21], $\sigma = 0.52$ CI=[0.51, 0.53], (23 years); $\mu = 0.20$ CI=[0.18, 0.22], $\sigma = 0.53$ CI=[0.51, 0.54], (27 years); $\mu = 0.20$ CI=[0.18, 0.21], $\sigma = 0.52$ CI=[0.51, 0.53], (38 years); $\mu = 0.18$ CI=[0.16, 0.19], $\sigma = 0.53$ CI=[0.51, 0.54], (45 years); $\mu = 0.17$ CI=[0.15, 0.18], $\sigma = 0.52$ CI=[0.51, 0.53], (57 years); $\mu = 0.16$ CI=[0.14, 0.17], $\sigma = 0.53$ CI=[0.52, 0.54], (58 years); $\mu = 0.16$ CI=[0.15, 0.17], $\sigma = 0.53$ CI=[0.52, 0.54], (68 years); $\mu = 0.17$ CI=[0.16, 0.18], $\sigma = 0.53$ CI=[0.52, 0.54], (70 years); $\mu = 0.17$ CI=[0.15, 0.18], $\sigma = 0.53$ CI=[0.52, 0.54], (71 years).

B) Fitting parameters for loglogistic: $a = 1.20$ CI=[0.68, 1.71], $b = 2.86$ CI=[1.53, 4.19], (5

months); $a = 1.23$ CI=[0.85, 1.60], $b = 3.13$ CI=[2.09, 4.16], (2 years); $a = 1.26$ CI=[0.96, 1.55], $b = 3.33$ CI=[2.49, 4.17], (23 years); $a = 1.26$ CI=[1.03, 1.48], $b = 3.23$ CI=[2.60, 3.86], (27 years); $a = 1.26$ CI=[1.07, 1.45], $b = 3.33$ CI=[2.80, 3.86], (38 years); $a = 1.23$ CI=[1.08, 1.38], $b = 3.23$ CI=[2.80, 3.66], (45 years); $a = 1.22$ CI=[1.08, 1.35], $b = 3.33$ CI=[2.92, 3.73], (57 years); $a = 1.21$ CI=[1.08, 1.33], $b = 3.23$ CI=[2.85, 3.60], (58 years); $a = 1.21$ CI=[1.09, 1.32], $b = 3.23$ CI=[2.88, 3.57], (68 years); $a = 1.22$ CI=[1.10, 1.33], $b = 3.23$ CI=[2.90, 3.56], (70 years); $a = 1.21$ CI=[1.10, 1.32], $b = 3.23$ CI=[2.91, 3.54], (71 years).

C) Fitting parameters for gamma: $\alpha = 3.35$ CI=[2.84, 3.86], $\beta = 2.48$ CI=[2.18, 2.91], (5 months); $\alpha = 3.84$ CI=[3.07, 4.60], $\beta = 2.83$ CI=[2.48, 3.30], (2 years); $\alpha = 4.17$ CI=[3.37, 4.96], $\beta = 3.03$ CI=[2.70, 3.46], (23 years); $\alpha = 4.07$ CI=[3.50, 4.63], $\beta = 2.93$ CI=[2.67, 3.24], (27 years); $\alpha = 4.13$ CI=[3.65, 4.60], $\beta = 2.99$ CI=[2.76, 3.26], (38 years); $\alpha = 4.06$ CI=[3.70, 4.42], $\beta = 2.99$ CI=[2.80, 3.20], (45 years); $\alpha = 4.11$ CI=[3.77, 4.45], $\beta = 3.05$ CI=[2.87, 3.25], (57 years); $\alpha = 4.03$ CI=[3.73, 4.33], $\beta = 3.03$ CI=[2.86, 3.21], (58 years); $\alpha = 4.01$ CI=[3.73, 4.28], $\beta = 2.99$ CI=[2.84, 3.16], (68 years); $\alpha = 4.07$ CI=[3.79, 4.34], $\beta = 3.02$ CI=[2.87, 3.18], (70 years); $\alpha = 4.07$ CI=[3.80, 4.33], $\beta = 3.04$ CI=[2.90, 3.20], (71 years).

Fig. S4

Cumulative distribution function CDF of spine length for empirical and theoretical distributions in hippocampus. Note a near overlap of all three theoretical CDF with the empirical CDF.

Fig. S5

Similar as in Fig. S4, but for spine head diameter.

Supplementary Tables

Table 1: (T1) Kolmogorov-Smirnov goodness of fit for spine volume and length: human cingulate cortex.

Bin no N_b	Spine Parameter	Age (yrs)	Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS}		
			Lognormal	Loglogistic	Gamma
20	Volume	40	0.269*	0.272	0.274
	Volume	85	0.256*	0.259	0.256*
	Length	40	0.190	0.199	0.179*
	Length	85	0.133	0.140	0.122*
30	Volume	40	0.221	0.230	0.212*
	Volume	85	0.193	0.201	0.183*
	Length	40	0.127	0.137	0.117*
	Length	85	0.091	0.094	0.080*
412	Volume	40	0.026	0.034	0.020*
	Volume	85	0.033	0.037	0.019*
	Length	40	0.019*	0.026	0.020
	Length	85	0.018	0.029	0.014*

All fits to the three theoretical distributions are statistically significant at the level of $P = 0.05$ (regardless of the number of bins N_b), since the Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS} is always smaller than the critical distance D_{cr} , which is 0.294 for $N_b = 20$, 0.240 for $N_b = 30$, and 0.067 for $N_b = 412$ (Keeping 1995). The asterisk indicates the smallest KS distance, and hence the best theoretical distribution from the chosen three.

Table 2: (T2) Kolmogorov-Smirnov goodness of fit for spine length and head diameter: human hippocampus.

Bin N_b	Spine Param.	Distrib.	Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS} Age (yrs)										
			$\frac{5}{12}$	2	23	27	38	45	57	58	68	70	71
20	Length	Lognor.	0.128	0.126	0.123	0.127	0.127	0.127	0.129	0.131	0.128	0.127	0.128
		Loglog.	0.135	0.134	0.134	0.138	0.138	0.138	0.139	0.141	0.138	0.138	0.139
		Gamma	0.123*	0.118*	0.117*	0.122*	0.122*	0.122*	0.124*	0.127*	0.123*	0.122*	0.124*
20	H. diam.	Lognor.	0.120	0.131	0.135	0.159	0.162	0.163	0.165	0.169	0.166	0.198	0.196
		Loglog.	0.119	0.130	0.135	0.157*	0.169	0.171	0.173	0.176	0.174	0.193*	0.191
		Gamma	0.116*	0.128*	0.133*	0.157*	0.159*	0.159*	0.161*	0.166*	0.163*	0.201	0.198*
30	Length	Lognor.	0.099	0.099	0.091	0.092	0.092	0.090	0.090	0.092	0.093	0.092	0.093
		Loglog.	0.107	0.108	0.102	0.100	0.099	0.099	0.100	0.102	0.103	0.103	0.103
		Gamma	0.094*	0.092*	0.085*	0.084*	0.085*	0.085*	0.085*	0.087*	0.088*	0.088*	0.088*
30	H. diam.	Lognor.	0.087	0.098	0.098	0.113	0.123	0.126	0.129	0.131	0.128	0.135*	0.133*
		Loglog.	0.080*	0.091*	0.088*	0.112	0.113*	0.116*	0.119*	0.120*	0.117*	0.138	0.137
		Gamma	0.081	0.098	0.100	0.110*	0.127	0.130	0.132	0.135	0.132	0.140	0.138
256	Length	Lognor.	0.088	0.070	0.063	0.061	0.058	0.057	0.055	0.056	0.055	0.055	0.054
		Loglog.	0.069*	0.049	0.038	0.038	0.038	0.035	0.035	0.036*	0.036	0.037	0.036
		Gamma	0.077	0.046*	0.035*	0.036*	0.034*	0.035*	0.033*	0.036*	0.034*	0.033*	0.034*
100	H. diam.	Lognor.	0.062	0.057	0.055	0.055	0.046	0.047	0.047	0.048	0.047	0.045	0.044
		Loglog.	0.032*	0.038*	0.038*	0.035*	0.031*	0.034*	0.035*	0.034*	0.034*	0.031*	0.031*
		Gamma	0.033	0.054	0.055	0.050	0.048	0.050	0.051	0.053	0.051	0.049	0.046

All fits to the three theoretical distributions are statistically significant at the level of $P = 0.05$ (regardless of the number of bins N_b), since the Kolmogorov-Smirnov distance D_{KS} is always smaller than the critical distance D_{cr} , which is 0.294 for $N_b = 20$, 0.240 for $N_b = 30$, and 0.067 for $N_b = 412$ (Keeping 1995). The asterisk indicates the smallest KS distance, and hence the best theoretical distribution from the chosen three.

Code for data analysis: KS goodness of fit.

```

# -*- coding: utf-8 -*-
from pylab import *
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
import scipy.stats as st
import random
import math
import csv
import pandas as pd
import seaborn as sns
from scipy.optimize import curve_fit
from collections import Counter
import warnings
import time
import matplotlib
matplotlib.rc('xtick', labelsize=10)
matplotlib.rc('ytick', labelsize=10)
import warnings
warnings.filterwarnings('ignore')

# reading data
df1 = pd.read_excel('human_benevides.xls', sheet_name='spine length')
pacjent = df1['C40']
#pacjent = df1['C85']
newlist = [e for e in pacjent if math.isnan(e) == False]

##LOG-NORMAL
mean, std = st.norm.fit(np.log(newlist))
a,b,c = st.lognorm.fit(newlist)

## gamma
fit_alpha1, fit_loc1, fit_beta1 = st.gamma.fit(newlist, floc=0)

## loglogistic
fit_alpha2, fit_loc2, fit_beta2 = st.fisk.fit(newlist, floc=0)

# calculate ecdf when number of bins are equal to maximal number for data set
def ecdf2(sample):
    sample = np.atleast_1d(sample)
    quantiles, counts = np.unique(sample, return_counts=True)
    cumprob = np.cumsum(counts).astype(np.double) / sample.size
    return quantiles, cumprob

# calculate ecdf when number of bins equal to 20 or 30
def ecdf(sample):
    sample = np.atleast_1d(sample)
    values, binki = np.histogram(sample, bins=30, normed=True)
    pdf = values / sum(values)
    data_cum = np.cumsum(pdf)
    return binki, data_cum

```

```

n1 = st.lognorm(a,b,c)
n2 = st.gamma(fit_alpha1, loc=fit_loc1, scale= fit_beta1)
n3 = st.fisk(fit_alpha2, loc=fit_loc2, scale= fit_beta2)

# # compute the ECDF of the samples
qe, pe = ecdf2(newlist)

# evaluate the theoretical CDF over the same range
q1 = np.linspace(qe[0], qe[-1], len(qe))
p1 = n1.cdf(q1)
q2 = np.linspace(qe[0], qe[-1], len(qe))
p2 = n2.cdf(q2)
q3 = np.linspace(qe[0], qe[-1], len(qe))
p3 = n3.cdf(q3)

cdfs = ['norm','fisk','gamma']
data_sample = newlist

# calculate "goodness of fit"
for cdf in cdfs:
    parameters = eval("st."+cdf+".fit(data_sample)")
    D, p = st.kstest(data_sample, cdf, args=parameters, N = 30)
    print (cdf.ljust(16) + ("p: "+str('{0:.10f}'.format(p)).ljust(40)+"D: "+str('{0:.10f}'.format(D))))

```

7.6. Dodatek E: Praca 4

Cooperativity, Information Gain, and Energy Cost During Early LTP in Dendritic Spines

Jan Karbowski

jkarbowski@mimuw.edu.pl

*Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw,
Warsaw 02-097, Poland*

Paulina Urban

p.urban@student.uw.edu.pl

*College of Inter-Faculty Individual Studies in Mathematics and Natural Sciences
and Laboratory of Functional and Structural Genomics, Centre of New Technologies,
University of Warsaw, Warsaw 02-097, Poland; and Laboratory of Databases and
Business Analytics, National Information Processing Institute, National Research
Institute, Warsaw 00-608, Poland*

We investigate a mutual relationship between information and energy during the early phase of LTP induction and maintenance in a large-scale system of mutually coupled dendritic spines, with discrete internal states and probabilistic dynamics, within the framework of nonequilibrium stochastic thermodynamics. In order to analyze this computationally intractable stochastic multidimensional system, we introduce a pair approximation, which allows us to reduce the spine dynamics into a lower-dimensional manageable system of closed equations. We found that the rates of information gain and energy attain their maximal values during an initial period of LTP (i.e., during stimulation), and after that, they recover to their baseline low values, as opposed to a memory trace that lasts much longer. This suggests that the learning phase is much more energy demanding than the memory phase. We show that positive correlations between neighboring spines increase both a duration of memory trace and energy cost during LTP, but the memory time per invested energy increases dramatically for very strong, positive synaptic cooperativity, suggesting a beneficial role of synaptic clustering on memory duration. In contrast, information gain after LTP is the largest for negative correlations, and energy efficiency of that information generally declines with increasing synaptic cooperativity. We also find that dendritic spines can use sparse representations for encoding long-term information, as both energetic and structural efficiencies of retained information and its lifetime exhibit maxima for low fractions of stimulated synapses during LTP.

Jan Karbowski is the corresponding author.

Moreover, we find that such efficiencies drop significantly with increasing the number of spines. In general, our stochastic thermodynamics approach provides a unifying framework for studying, from first principles, information encoding, and its energy cost during learning and memory in stochastic systems of interacting synapses.

1 Introduction

Parts of synapses known as dendritic spines play an important role in learning and memory in neural networks (Bonhoeffer & Yuste, 2002; Kasai et al., 2003; Bourne & Harris, 2008; Takeuchi et al., 2014; Kandel et al., 2014). Learning can be thought of as acquiring information in synapses through a plasticity mechanism such as LTP and LTD (long-term potentiation and depression, respectively), and memory can be regarded as storing that information. (For an experimental overview, see Yang et al., 2009; Bourne & Harris, 2008; Takeuchi et al., 2014; and Poo et al., 2016. For a theoretical overview, see Fusi et al., 2005; Benna & Fusi, 2016; and Chaudhuri & Fiete, 2016.) Thus, learning and memory are strictly related to processing and maintaining long-term information, which in principle could be quantified in terms of information theory and statistical mechanics, much as it can be done for neural spiking activity (Rieke et al., 1999). Indeed, recent results show that information (entropy) contained in the distributions of dendritic spine volumes and areas is nearly maximal for any of their average sizes across different brains and cerebral regions (Karbowski & Urban, 2022). This suggests that the concept of information can be useful in quantifying synaptic learning and memory and that actual synapses might “use” and optimize certain information-theoretic quantities.

Physics teaches us that there are close relationships between information and thermodynamics, and the smaller the system, the stronger the mutual link, since smallness contributes to fluctuations and thus unpredictability in the system (Bennett, 1982; Leff & Rex, 1990; Berut et al., 2012; Parrondo et al., 2015). This means that information processing always requires some energy, and it is reasonable to assume that biological evolution favors systems that save energy while handling information because of the limited resources and/or competition (Niven & Laughlin, 2008). This line of thought was explored in neuroscience for estimating energy-efficient coding capacity in (short-term) neural activities and synaptic transmissions (Rieke et al., 1999; Levy & Baxter, 1996, 2002; Levy & Calvert, 2021; Laughlin et al., 1998; Balasubramanian et al., 2001). All of these approaches and calculations for neural and synaptic activities, however valuable, missed one key ingredient of real biological systems or did not make it explicit: biological systems, including neurons and synapses, always operate far from thermodynamic equilibrium, where balance between incoming and outgoing energy and matter (or probability) fluxes is broken—the so-called broken detailed

balance. (For a general physical approach, see Maes et al., 2000; Seifert, 2012; and Gardiner, 2004. For a biophysical approach to synapses, see Karbowski, 2019.) As a consequence, equilibrium thermodynamics (with static or stationary variables and Gibbs distributions) does not seem to be the right approach, and to be more realistic, one has to use nonequilibrium statistical mechanics, where the concepts of stochasticity and entropy production play central roles (and where we do not know a priori the probability distributions). Nonequilibrium statistical mechanics (or nonequilibrium stochastic thermodynamics) provides a unifying description for stochastic dynamics because it treats microscopic information and energy on the same footing, which allows us to get the right estimates of information and energy rates from first principles. Such an approach was initiated in Karbowski (2019, 2021) for studying nonequilibrium thermodynamics of synaptic plasticity. Both of these studies suggested that synaptic plasticity can use energy rather economically, since (1) it consumes only about 4% to 11% of energy devoted for fast synaptic transmission (Karbowski, 2019), and (2) it can provide higher coding accuracy and longer memory time for a lower energy cost at certain regimes (Karbowski, 2019, 2021).

There exists large experimental evidence that local synaptic cooperativity on a dendrite takes place during learning and memory formation (Makino & Malinow, 2011, and Yadav et al., 2012; for a review see Winnubst et al., 2012), and it can also be useful for long-term memory stability (Govindarajan et al., 2006; Kastellakis & Poirazi, 2019). Thus, it seems that any realistic model of synaptic plasticity relevant for memory formation should include correlations between neighboring synapses. Moreover, it would be good to know how such correlations influence the lifetime of memory trace, as well as information gain and the energy cost associated with it.

This study explores nonequilibrium statistical mechanics for investigating the efficiency of learning and storing information in a system of interacting synapses with stochastic dynamics during early LTP induction and its maintenance (e-LTP phase, without consolidation). Not only fast synaptic transmission is noisy (Volgushev et al., 2004); the noise is also present in long-term synaptic dynamics associated with slow plasticity due to large thermal fluctuations in internal molecules and presynaptic input (Bonhoeffer & Yuste, 2002; Holtmaat et al., 2005; Choquet & Triller, 2013; Statman et al., 2014; Meyer et al., 2014; Kasai et al., 2003; Loewenstein et al., 2011). Thus, synaptic plasticity requires a probabilistic approach (Yasumatsu et al., 2008), and we assume that it can be described as dynamics involving transitions between discrete mesoscopic states (Montgomery & Madison, 2004; Fusi et al., 2005; Leibold & Kempster, 2008; Barrett et al., 2009; Benna & Fusi, 2016). Our letter extends the previous two studies (Karbowski, 2019, 2021) in three important methodological ways. First, it provides a general framework for approximating the dynamics of a multidimensional stochastic system of N interacting synapses each with four internal states (which in practice is computationally intractable for large N) by reducing it to a set of

coupled lower-dimensional stochastic subsystems (which are computationally tractable). This is done by applying the so-called pair approximation, which allows us to reduce the system with 4^N equations to the system with about $4(5N - 4)$ equations. Second, our letter provides explicit formulas for investigating information gain (rate of Kullback-Leibler divergence) and energy consumption (entropy production rate) for arbitrary time during learning and memory retention phases. Third, we use data-driven estimates for transition rates between different synaptic states, and hence our values of information and energy are realistic.

On a conceptual level, our study investigates how the efficiency of encoded information (both amount and duration) depends on a degree of correlation between neighboring synapses, a percentage of their activation by presynaptic neurons, and the magnitude and duration of synaptic stimulation during LTP. The first relates to cooperativity between synapses, the second to sparseness of synaptic coding, and the last to the strength of learning. All of these parameters can in principle be compared to empirical data once those are available, thus providing an important link between theory and experiment.

Throughout the letter, we use interchangeably the terms *dendritic spine* and *synapse*.

2 Model of Plastic Interacting Dendritic Spines

We consider a single postsynaptic neuron having one basal (main) dendrite with N dendritic spines located along its length (see Figure 1). Because of the small sizes of dendritic spines (about $1\ \mu\text{m}$), their dynamics are necessarily probabilistic due to thermodynamic fluctuations of local environment (with high temperature of about 300 K), as well as due to activity fluctuations in neurons (both an electric and chemical nature). Moreover and importantly, the spines are locally coupled by nearest-neighbor interactions, as the experimental data suggest (Makino & Malinow, 2011; Yadav et al., 2012; Winnubst et al., 2012).

2.1 Morphological Spine States and Stochastic Multidimensional Dynamics. Empirical data indicate that a single dendritic spine can be regarded as a four-state stochastic system with well-defined morphological (mesoscopic) states (Montgomery & Madison, 2004; Bokota et al., 2016; Basu et al., 2018; Urban et al., 2020; see Figure 1A). These states are denoted here as s_i at each location i , with values $s_i = 0, 1, 2, 3$, corresponding respectively to the following morphological states: nonexistent, stubby, filopodia/thin, and mushroom (the larger s_i , the larger the spine size; see appendix A). These mesoscopic states are quasi-stable, which means that there are slow transitions between them that are much slower than microscopic transitions between molecular, mostly unknown, processes comprising internal microscopic dynamics of a dendritic spine (Kennedy, 2000; Sheng & Hoogenraad,

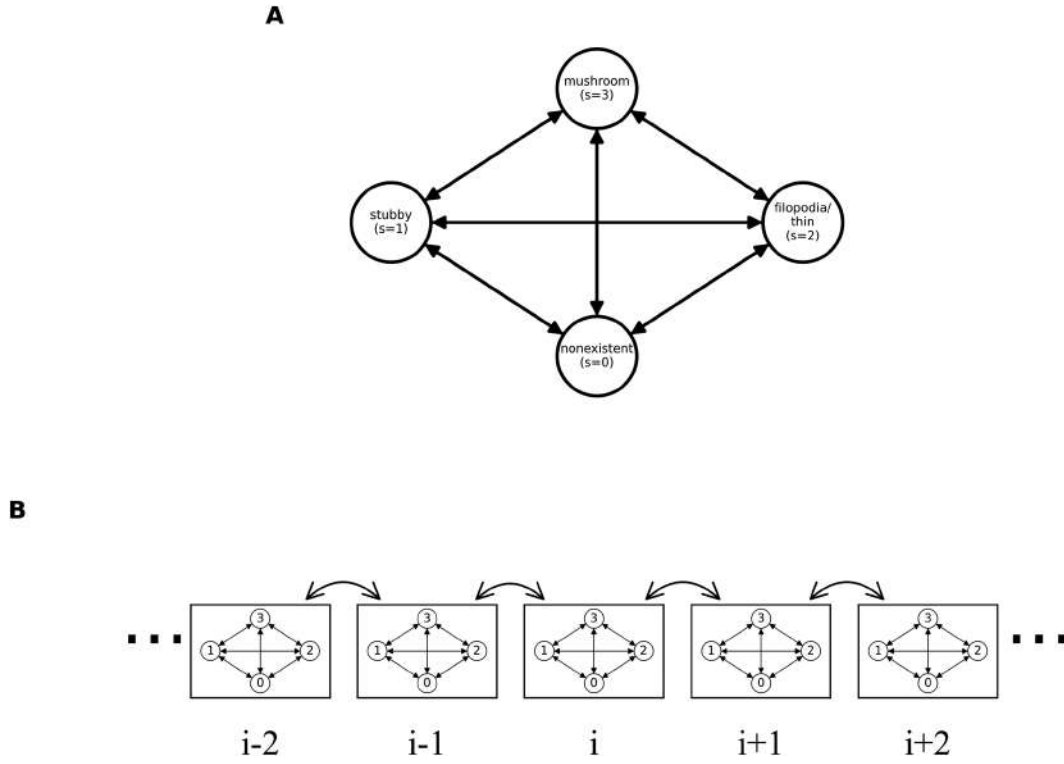


Figure 1: Mesoscopic model of dendritic spines and their interactions on a dendrite. (A) Four state stochastic models of a dendritic spine with transitions between the mesoscopic states. (B) Interactions between spines on a dendrite are determined only by nearest neighbors, in such a way that the spine's intrinsic transition rates depend on the states of neighboring spines. These interactions can be thought of as representing inflow and outflow of different molecules between spines.

2007; Miller et al., 2005; Kandel et al., 2014). This approach can be treated as a coarse-grained description of intrinsic spine dynamics in terms of stochastic Markov process on a mesoscopic scale.

We assume stochastic dynamics for N -coupled dendritic spines and denote by $P(s_1, s_2, \dots, s_N; t)$ the probability that the spine system has the configuration of internal states $s_1, s_2, \dots, s_N$. The dynamic of this global stochastic state is motivated by the Glauber model of time-dependent Ising model (Glauber, 1963), and it is represented by the following master equation (see appendix A)

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} = & \sum_{i=1}^N \sum_{s'_i} w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N) \\ & - P(s_1, \dots, s_N) \sum_{i=1}^N \sum_{s'_i} w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}), \end{aligned} \quad (2.1)$$

Table 1: Values of Intrinsic Basic Transition Rates $v_{s,s'}$ in Each Synapse.

Matrix Element	Value
$v_{0,1}$	0.019
$v_{1,0}$	0.065
$v_{0,2}$	0.015
$v_{2,0}$	0.007
$v_{0,3}$	0.022
$v_{3,0}$	0.001
$v_{2,1}$	0.003
$v_{1,2}$	0.061
$v_{2,3}$	0.009
$v_{3,2}$	0.015
$v_{1,3}$	0.049
$v_{3,1}$	0.008

Notes: All diagonal elements (that is $v_{k,k}$) are zero. The units are in min^{-1} .

where $w_{s_i,s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1})$ is the transition rate for the jumps inside spine i from state s'_i to state s_i . These jumps also depend on the states of neighboring spines s_{i-1} and s_{i+1} , because of the nearest-neighbor coupling between the spines (see Figure 1B). Generally we take the following form of the transition matrix $w_{s_i,s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1})$,

$$w_{s_i,s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) = v_{s_i,s'_i} \left[1 + \theta(d(s_i) - d(s'_i)) \frac{\gamma}{2d(3)} [d(s_{i-1}) + d(s_{i+1})] \right] \times [1 + a_i(1 + \theta(d(s_i) - d(s'_i)))f(t)], \quad (2.2)$$

where v_{s_i,s'_i} is the intrinsic basic transition rate between s'_i and s_i at spine i , and it is independent of the neighboring synapses. These intrinsic rates are the same for each i , setting the temporal scale for basal synaptic plasticity, and they were estimated based on data in Urban et al. (2020) and are presented in Table 1. The symbol $d(s_i)$ is the spine size at state s_i of spine i , and it is proportional to the spine surface area (see appendix A), whereas $\theta(x)$ denotes the sign function of the argument x , where $\theta(x) = 1$ if $x \geq 0$ and $\theta(x) = -1$ if $x < 0$. Note that larger spine sizes of neighboring spines generally influence more the transition rates of the given spine, which relates to their cooperativity. The parameter γ corresponds to the magnitude of spine cooperativity between nearest neighbors, with $-1 \leq \gamma \leq 1$, and there is rescaling by the maximal spine size $d(3)$ (size in state $s = 3$ called mushroom), which ensures the positivity of all elements of the transition matrix. The positive values of γ indicate positive correlations (positive cooperativity), while its negative values mean negative correlations (negative

Table 2: Nominal Values of Global Parameters Used in Computations.

Description	Variable	Value	Units
Number of synapses	N	1000	Unitless
Cooperativity	γ	$(-1.0, 1.0)$	Unitless
Probability of stimulation	p_{act}	0.3	Unitless
Stimulation amplitude	A	200	Unitless
Decay time of stimulation	τ_1	15	min
Rising time of stimulation	τ_2	2	min
Energy scale for plasticity	ϵ	$4.6 \cdot 10^5$	kT

Notes: Value of stimulation amplitude A is motivated by experimental facts that during LTP, the rates of protein phosphorylation at PSD increase by two or three orders of magnitude with respect to baseline rates (Miller et al., 2005). Energy scale ϵ for synaptic plasticity was taken from the estimate in Karbowski (2021).

cooperativity). Note that for positive cooperativity, the local spine interactions amplify the transitions that lead to an increase of spine size and reduce transitions that decrease spine size. The opposite is true for negative cooperativity. It should be added that distant spines also can affect a given spine at location i , but that interaction has an indirect character and thus is weaker and mediated with some delay.

The last factor on the right in equation 2.2 indicates the effect of external (presynaptic) stimulation, leading to LTP, with a time-varying function known as alpha function $f(t)$ given by

$$f(t) = A(e^{-t/\tau_1} - e^{-t/\tau_2}), \quad (2.3)$$

where A is the stimulation amplitude, t is the time after stimulation onset, and τ_1 , τ_2 are time constants related to falling and rising phases of the stimulation, respectively. The latter means that LTP-related stimulation lasts only about $\tau_1 + \tau_2$ (around 17 minutes; see Table 2), which we call the duration of the learning phase. After that time, all the transition rates essentially decay to their prestimulation basal values. Consequently, after the stimulation, the dynamics of synaptic plasticity is driven only by the interactions between neighboring spines and their internal states. These dynamics are slow, and we call this stage the memory phase. The prefactor a_i of $f(t)$ in equation 2.2 assumes two values: $a_i = 1$ when the spine i is stimulated with the probability p_{act} , and $a_i = 0$ when there is no stimulation with the probability $1 - p_{act}$. Note that LTP-related stimulation amplifies only the transitions increasing the spine size (the sign function θ is then 1). For the transitions decreasing the spine size, there is no amplification because then the prefactor of $f(t)$ is zero.

The important point is that during learning (the phase when the function $f(t)$ is activated), the information about the stimulation is encoded in the patterns of the probabilities $P(s_1, \dots, s_N)$. Thus, knowing how these patterns change in time provides necessary “data” for computing physical characteristics of learning and memory.

2.2 Reduction of Multidimensional Spine Stochastic Dynamics into Low-Dimensional Dynamics: Pair Approximation. Equation 2.1 describes the dynamics of the multidimensional probability that involves a gigantic 4^N number of equations. For a typical number of synapses on a dendrite $N \sim 10^3$, the dynamics represented by equation 2.1 require $\sim 10^{600}$ equations, which are impossible to simulate and solve on any computer. This numerical impossibility forces us to find an approximation to the dynamics in equation 2.1. Consequently, we consider a lower-dimensional dynamics involving only singlets and pairs of locally interacting spines. This strategy is sufficient to describe the global dynamics of the synaptic system and to compute information and energy rates if we make a certain reasonable assumption (see below).

The probabilities for singlets and doublets of spine states $P(s_i)$ and $P(s_i, s_{i+1})$ can be obtained from equation 2.1 by summations over all other states in other synapses as

$$P(s_i) = \sum_{s_1} \dots \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \dots \sum_{s_N} P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N)$$

and, similarly,

$$P(s_i, s_{i+1}) = \sum_{s_1} \dots \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+2}} \dots \sum_{s_N} P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N).$$

As a result, we obtain two equations:

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i)}{dt} = & \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \sum_{s'_i} [w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}) \\ & - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})], \end{aligned} \quad (2.4)$$

which is valid for $i = 2, \dots, N-1$, and

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_i, s_{i+1})}{dt} = & \sum_{s_{i-1}} \sum_{s'_i} [w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}) \\ & - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \sum_{s_{i+2}} \sum_{s'_{i+1}} [w_{s_{i+1}, s'_{i+1}}(s_i, s_{i+2})P(s_i, s'_{i+1}, s_{i+2}) \\
& - w_{s'_{i+1}, s_{i+1}}(s_i, s_{i+2})P(s_i, s_{i+1}, s_{i+2})], \tag{2.5}
\end{aligned}$$

which is valid for $i = 2, \dots, N - 2$. For the boundary probabilities, that is, for the dynamics of $P(s_1)$, $P(s_N)$ and $P(s_1, s_2)$, $P(s_{N-1}, s_N)$, we have similar equations, except we drop the boundary terms s_0, s_{N+1} as they are nonexistent.

Equations 2.4 and 2.5 for the dynamics of $P(s_i)$ and $P(s_i, s_{i+1})$ involve additionally the probabilities of spine triplets $P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1})$ and $P(s_i, s_{i+1}, s_{i+2})$, and thus they do not form a closed system of equations. To close these equations, we use the so-called pair approximation for probabilities. The main idea in this approximation is that the biggest influence on a given synapse is exerted only by the nearest-neighbor synapses, and the effects from remote neighbors can be neglected, as is implied by the form of the transition rate $w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1})$. Specifically, for three neighboring synapses indexed spatially as $i - 1, i, i + 1$, the dynamic of synapse $i - 1$ depends directly only on the state of synapse i , and the influence of $i + 1$ synapse can be neglected as coming from the remote site. In terms of probabilities, this can be written as

$$P(s_{i-1}, s_i, s_{i+1}) \approx P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})/P(s_i), \tag{2.6}$$

where we used the approximation for the conditional probability $P(s_{i-1}|s_i, s_{i+1}) \approx P(s_{i-1}|s_i)$ and the fact that $P(s_{i-1}|s_i) = P(s_{i-1}, s_i)/P(s_i)$. Thus, the probabilities of the spine triplets can be effectively written as combinations of the probabilities for spine singlets and doublets, which forms the essence of the pair approximation. A similar expression can be obtained for synapses with other combinations of indexes.

The above pair approximation allows us to write the dynamics of probabilities $P(s_i)$ and $P(s_i, s_{i+1})$ as

$$\begin{aligned}
\frac{dP(s_i)}{dt} = \sum_{s_{i-1}} \sum_{s_{i+1}} \sum_{s'_i} \left[w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i)P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \right. \\
\left. - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)} \right] \tag{2.7}
\end{aligned}$$

for $i = 2, \dots, N - 1$, and

$$\begin{aligned}
\frac{dP(s_i, s_{i+1})}{dt} = \sum_{s_{i-1}} \sum_{s'_i} \left[w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i)P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \right. \\
\left. - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i)P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)} \right]
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + \sum_{s_{i+2}} \sum_{s'_{i+1}} \left[w_{s_{i+1}, s'_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) \frac{P(s_i, s'_{i+1})P(s'_{i+1}, s_{i+2})}{P(s'_{i+1})} \right. \\
& \left. - w_{s'_{i+1}, s_{i+1}}(s_i, s_{i+2}) \frac{P(s_i, s_{i+1})P(s_{i+1}, s_{i+2})}{P(s_{i+1})} \right], \quad (2.8)
\end{aligned}$$

for $i = 2, \dots, N - 2$. Similar expressions can be written for the boundary probabilities with $i = 1$ and $i = N$.

It is clear that equations 2.7 and 2.8 for the dynamics of $P(s_i)$ and $P(s_i, s_{i+1})$ form the closed system of equations, since now they only depend on each other. Importantly, the number of equations in the reduced dynamics (equations 2.7 and 2.8) is only $20N - 16$, which is linear in N and thus much smaller than the original 4^N equations, and hence feasible for numerical analysis. These two types of probabilities are sufficient to compute quantities of interest, which are associated with LTP induction, such as memory trace and its duration, the average sizes of spines, and the rates of information gain (Kullback-Leibler divergence) and energy dissipated (entropy production rate). However, first we check the accuracy of the pair approximation.

2.3 Validity of the Pair Approximation. In this section, we check how accurate the pair approximation is by considering a small system of dendritic spines with $N = 4$, for which one can find an exact numerical solution for the dynamics in equation 2.1. Our goal is to compare this exact solution with its approximation given by equations 2.7 and 2.8.

Numerical calculations indicate that the pair approximation is accurate, as exact and approximate probabilities are practically indistinguishable (see Figure 2A), even for very strong couplings between spines ($\gamma = -0.9$ and $\gamma = 0.9$). Moreover, the pair approximation is well defined, since it preserves positivity of all probabilities and their normalization (see Figures 2A and 2B). Additionally, as an example of the main observable used in this study, we also compared entropy production rates computed for the exact dynamics in equation 2.1, denoted as EPR_{ex} , with that computed from the approximate dynamics in equations 2.7 and 2.8 and denoted as EPR_{pa} (the formulas for the exact and approximate EPR are given, respectively, in equations 3.1 to 3.4 and 3.7 to 3.10). Both entropy production rates are also essentially indistinguishable, with a small difference between them, at most 0.6% (see Figure 2C).

In order to give a measure of the pair approximation accuracy, we introduce the ratio R for $N = 4$ spines, defined as

$$R(s_1, s_2, s_3, s_4) = \frac{P_{pa}(s_1, s_2)P_{pa}(s_2, s_3)P_{pa}(s_3, s_4)}{P_{pa}(s_2)P_{pa}(s_3)P_{ex}(s_1, s_2, s_3, s_4)}, \quad (2.9)$$

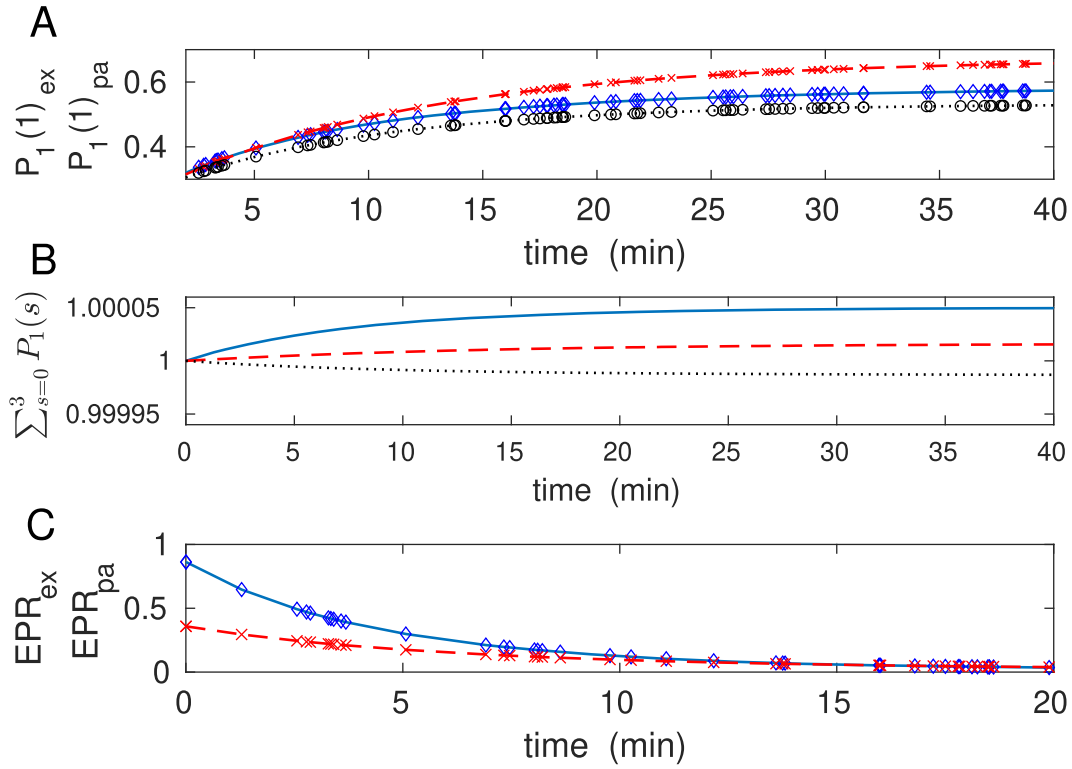


Figure 2: Comparison of an exact solution and pair approximation for $N = 4$ interacting spines. (A) Time dependence of exact $P_1(1)_{ex}$ and approximated $P_1(1)_{pa}$ probability $P(s_1 = 1)$ for three different couplings γ . Both probabilities are essentially indistinguishable. Exact solutions correspond to solid ($\gamma = -0.9$), dashed ($\gamma = 0.1$), and dotted ($\gamma = 0.9$) lines. Pair approximations correspond to diamonds ($\gamma = -0.9$), x ($\gamma = 0.1$), and circles ($\gamma = 0.9$). (B) Normalization condition for probabilities of spine 1, $\sum_{s_1=0}^3 P(s_1)$. Solid line for $\gamma = -0.9$, dashed line for $\gamma = 0.1$, and dotted line for $\gamma = 0.9$. Note that the sum deviates from unity by a very small number—less than $5 \cdot 10^{-5}$. (C) Time dependence of exact (EPR_{ex}) and approximated (EPR_{pa}) entropy production rate. Exact EPR_{ex} correspond to solid ($\gamma = -0.9$) and dashed ($\gamma = 0.1$) lines. Pair approximations EPR_{pa} correspond to diamonds ($\gamma = -0.9$) and x ($\gamma = 0.1$). Note an excellent matching of EPR_{pa} to EPR_{ex} .

where the subscript pa refers to the pair approximation (see equations 2.7 and 2.8), while ex corresponds to the exact solution (see equation 2.1). When R approaches 1, the pair approximation matches the exact solution perfectly. The larger the deviation of R from unity, the less accurate is the approximation. This follows from the form of the pair approximation for four spines: $P(s_1, s_2, s_3, s_4) \approx P(s_1, s_2)P(s_2, s_3)P(s_3, s_4)/[P(s_2)P(s_3)]$. To have a global numerical accuracy, we have to average R over all states, which yields a mean ratio $\langle R \rangle = \frac{1}{4^4} \sum_{s_1, \dots, s_4} R(s_1, \dots, s_4)$, and its standard deviation $SD(R) = \sqrt{\langle R^2 \rangle - \langle R \rangle^2}$, serving as a global error. In Figure 3, we show that $\langle R \rangle$ is very close to 1, and $SD(R)$ is generally small, at most 0.1.

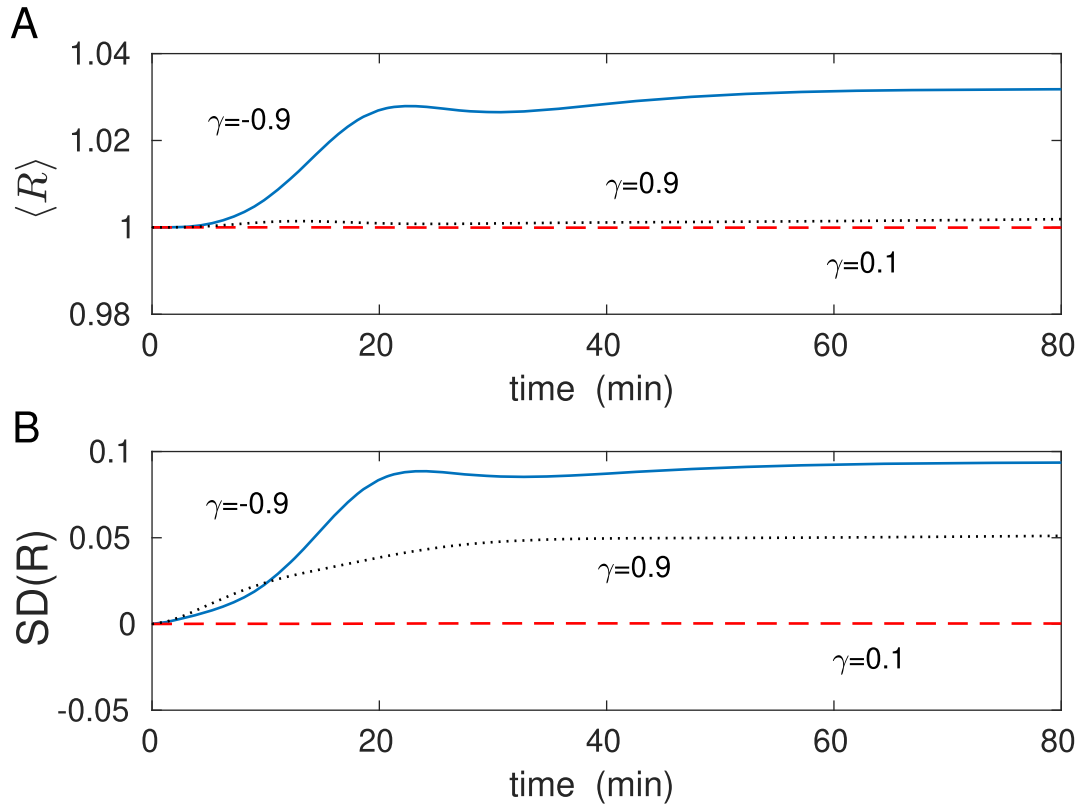


Figure 3: Accuracy measure for pair approximation with $N = 4$ interacting spines. (A) Average ratio $\langle R \rangle$ as a function of time for different magnitudes of coupling between the spines. (B) Similar to panel A but for standard deviation of the ratio R . Note that $SD(R)$ is for moderate values of γ much less than 0.05, and it maximally achieves the value ~ 0.1 in the extreme case $\gamma \mapsto -1$.

Taken together, the numerical results in Figures 2 and 3 indicate that the pair approximation derived in this study is quite accurate, and its accuracy is preserved in time. For an analytical example related to the pair approximation, see appendix B.

3 Derivation of Entropy Production Rate as an Energy Cost for Interacting Spines

Energy expenditure of synaptic plasticity is associated with transitions between different states of a dendritic spine. The faster the transitions, the more energy is used, and vice versa. Generally, a spine is in a thermodynamic nonequilibrium with its environment, and thus the energy cost is strictly related to the entropy production rate of the spine (for general ideas of nonequilibrium thermodynamics, see Nicolis & Prigogine, 1977, and Peliti & Pigolotti, 2021). Specifically, we assume that the energy rate associated with plasticity processes in dendritic spines is equal to the entropy production associated with stochastic transitions between spine mesoscopic

states, similar as in Karbowski (2019). In our case of N dendritic spines, the entropy production rate of the whole system $\text{EPR}(s_1, \dots, s_N)$ is given by a general formula for the entropy production (Schnakenberg, 1976; Maes et al., 2000; Seifert, 2012; Van den Broeck & Esposito, 2015):

$$\text{EPR}(s_1, \dots, s_N) = \sum_{i=1}^N \text{EPR}_i \quad (3.1)$$

where EPR_i is the individual entropy productions of each interacting spine,

$$\begin{aligned} \text{EPR}_i = \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_1, \dots, s_N} \sum_{s'_i} & \left[w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N) - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \right. \\ & \left. \times P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N) \right] \ln \frac{w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s'_i, \dots, s_N)}{w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_1, \dots, s_i, \dots, s_N)}, \end{aligned} \quad (3.2)$$

for $i = 2, \dots, N-1$, and for the boundary terms

$$\begin{aligned} \text{EPR}_1 = \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_1, \dots, s_N} \sum_{s'_1} & [w_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2, \dots, s_N) - w_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2, \dots, s_N)] \\ & \times \ln \frac{w_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2, \dots, s_N)}{w_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2, \dots, s_N)} \end{aligned} \quad (3.3)$$

and

$$\begin{aligned} \text{EPR}_N = \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_1, \dots, s_N} \sum_{s'_N} & [w_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) P(s_1, s_2, \dots, s'_N) \\ & - w_{s'_N, s_N}(s_{N-1}) P(s_1, s_2, \dots, s_N)] \\ & \times \ln \frac{w_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) P(s_1, s_2, \dots, s'_N)}{w_{s'_N, s_N}(s_{N-1}) P(s_1, s_2, \dots, s_N)}, \end{aligned} \quad (3.4)$$

where ϵ is the energy scale for various biophysical processes taking place inside a typical dendritic spine and related to molecular plasticity. Its value was estimated at about $\epsilon \approx 4.6 \cdot 10^5$ kT (or $2.3 \cdot 10^4$ ATP molecules), where k is the Boltzmann constant and T is the absolute brain temperature (see Karbowski, 2021). In a nutshell, these numbers can be understood by considering that a typical dendritic spine contains roughly 10^4 proteins, each with a few degrees of freedom corresponding to the number of phosphorylation sites (Sheng & Hoogenraad, 2007).

As before, we explore the pair approximation in equations 3.2 to 3.4, which in the case of N spines takes the form

$$\begin{aligned} & P(s_1, \dots, s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}, \dots, s_N) \\ & \approx \frac{P(s_1, s_2) \dots P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1}) \dots P(s_{N-1}, s_N)}{P(s_1) \dots P(s_{i-1}) P(s'_i) P(s_{i+1}) \dots P(s_{N-1})}. \end{aligned} \quad (3.5)$$

This is a straightforward generalization of formula 2.6, which can be easily verified. Application of equation 3.5 leads to simplification of the ratio of probabilities under the logarithm in equation 3.2 as

$$\frac{P(s_1, \dots, s_{i-1}, s'_i, s_{i+1}, \dots, s_N)}{P(s_1, \dots, s_{i-1}, s_i, s_{i+1}, \dots, s_N)} \approx \frac{P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1}) P(s_i)}{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1}) P(s'_i)}, \quad (3.6)$$

which allows us to perform summation over almost all states $s_1, s_2, \dots, s_N$ except the few in equations 3.2 to 3.4. This step produces the final expression for the approximate total entropy production rate $\text{EPR}(s_1, \dots, s_N)$ of our interacting spines:

$$\text{EPR}(s_1, \dots, s_N) = \sum_{i=1}^N \text{EPR}_i, \quad (3.7)$$

where

$$\begin{aligned} \text{EPR}_i \approx & \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_{i-1}, s_{i+1}} \sum_{s_i, s'_i} \left[w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \right. \\ & \times \left. \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)} \right] \ln \frac{w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1}) P(s_i)}{w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1}) P(s'_i)} \end{aligned} \quad (3.8)$$

for $i = 2, \dots, N-1$, and for the boundary terms

$$\begin{aligned} \text{EPR}_1 \approx & \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_1, s_2} \sum_{s'_1} [w_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2) - w_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2)] \\ & \times \ln \frac{w_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2)}{w_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2)} \end{aligned} \quad (3.9)$$

and

$$\begin{aligned} \text{EPR}_N &\approx \frac{\epsilon}{2} \sum_{s_{N-1}, s_N} \sum_{s'_N} [w_{s_N, s'_N}(s_{N-1})P(s_{N-1}, s'_N) - w_{s'_N, s_N}(s_{N-1})P(s_{N-1}, s_N)] \\ &\times \ln \frac{w_{s_N, s'_N}(s_{N-1})P(s_{N-1}, s'_N)}{w_{s'_N, s_N}(s_{N-1})P(s_{N-1}, s_N)}. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Note that the total entropy production of all spines $\text{EPR}(s_1, \dots, s_N)$ is determined exclusively in terms of the two types of probabilities considered in equations 2.7 and 2.8, that is, one- and two-point probabilities. It is also interesting to mention that the form of the approximated EPR in equation 3.8 can be also deduced instantly from the form of the approximated dynamics for probabilities in equation 2.7. This is possible if one realizes that the expression in the bracket on the right in equation 2.7 represents a probability flux.

The total energy E used by all spines for LTP induction and its maintenance up to recovery (during synaptic stimulation and post stimulation) is the energy needed to keep the memory trace above the threshold. E is the total energy cost of LTP, and it is defined as

$$E = \int_0^{\bar{T}_M} dt \text{EPR}(t), \quad (3.11)$$

where $t = 0$ relates to the onset of stimulation, $\text{EPR}(t)$ is the total entropy production rate given by equations 3.7 to 3.10 and $\bar{T}_M = T_M + \tau_1 + \tau_2$, where T_M is the memory time, and $\tau_1 + \tau_2$ is the duration of the stimulation (learning phase; see equation 2.3). The energy used solely for LTP induction and maintenance is denoted as E_{ltp} , and it is given by $E_{ltp} = E - \text{EPR}_0 \bar{T}_M$, where EPR_0 is the baseline entropy production rate of all spines.

4 Definition of Memory Trace and Memory Time

We define the signal associated with dendritic spine activation as

$$S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_i. \quad (4.1)$$

The signal at a steady state (baseline) is denoted as S_{ss} . Memory trace MT is defined as the average normalized signal-to-noise ratio. The normalized signal is simply its deviation from the steady state or baseline. Consequently, the memory trace takes the form

$$MT = \frac{(\langle S \rangle - \langle S_{ss} \rangle)}{\sqrt{\langle S^2 \rangle - \langle S \rangle^2}}, \quad (4.2)$$

where $\langle S^n \rangle = \sum_{s_1} \dots \sum_{s_N} S^n P(s_1, \dots, s_N)$ for $n = 1, 2$. The explicit forms for the signals and variance of the signal are

$$\langle S \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \langle s_i \rangle, \quad (4.3)$$

$$\langle S \rangle_{ss} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \langle s_i \rangle_{ss}, \quad (4.4)$$

$$\langle S^2 \rangle - \langle S \rangle^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^N [\langle s_i^2 \rangle - \langle s_i \rangle^2] + \frac{1}{N^2} \sum_{i \neq j} \sum_{j=1}^N [\langle s_i s_j \rangle - \langle s_i \rangle \langle s_j \rangle], \quad (4.5)$$

where $\langle s_i^n \rangle = \sum_{s_i} s_i^n P(s_i)$, $\langle s_i \rangle_{ss} = \sum_{s_i} s_i P_{ss}(s_i)$, and $\langle s_i s_j \rangle = \sum_{s_i} \sum_{s_j} s_i s_j P(s_i, s_j)$, where $P_{ss}(s_i)$ is the probability distribution at baseline state. The first sum on the right in equation 4.5 is the sum of variances of individual spines, while the second sum is the total cross-correlation of spines. In the pair approximation for the probability, the last sum associated with the correlations simplifies, as only the cross-correlations between neighboring spines provide nonzero contributions, since generally $P(s_i, s_j) \approx P(s_i)P(s_j)$ for $|i - j| \geq 2$.

Memory time T_M is defined as the time t after stimulation for which memory trace MT is in a declining phase and assumes value 1 (Fusi et al., 2005; Leibold & Kempster, 2008; Karbowski, 2019). This is the moment in time when a normalized signal becomes comparable to its noise component.

5 Derivation of Information Gain for Interacting Spines

Information gain I , for all spines, right after the end of LTP (i.e., when memory trace decays to the noise level $MT = 1$), is defined as the Kullback-Leibler divergence at time $t = \bar{T}_M$, that is, $KL(t = \bar{T}_M)$, between the baseline steady-state initial probability $P(s_1, \dots, s_N)_{ss}$ at time $t = 0$ (before LTP stimulation) and final probability at time $t = \bar{T}_M$, that is, $P(s_1, \dots, s_N; t = \bar{T}_M)$. Its form is given by

$$\begin{aligned} I &\equiv KL(P(s_1, \dots, s_N; t = \bar{T}_M) || P(s_1, \dots, s_N)_{ss}) \\ &= \sum_{s_1, \dots, s_N} P(s_1, \dots, s_N; t = \bar{T}_M) \ln \frac{P(s_1, \dots, s_N; t = \bar{T}_M)}{P(s_1, \dots, s_N)_{ss}}. \end{aligned} \quad (5.1)$$

For the pair approximation for the probabilities (see equation 3.5), information gain I takes the form

$$I = \sum_{i=1}^{N-2} \sum_{s_i} \sum_{s_{i+1}} P(s_i, s_{i+1}) \ln \frac{P(s_i, s_{i+1}) P_{ss}(s_{i+1})}{P_{ss}(s_i, s_{i+1}) P(s_{i+1})} + \sum_{s_{N-1}} \sum_{s_N} P(s_{N-1}, s_N) \ln \frac{P(s_{N-1}, s_N)}{P_{ss}(s_{N-1}, s_N)}, \quad (5.2)$$

which is used in the computations.

The rate of information gain is equivalent to the rate of Kullback-Leibler (KL) divergence at arbitrary time t , that is, $\text{KL}(t)$ (given by equation 5.1, but for arbitrary t). We are interested in the rate of information gain, since we want to compare it directly to the entropy production rate, which has a similar information-theoretic meaning. The rate of KL, which we denote as KLR, is given by $\text{KLR} = d\text{KL}(t)/dt$. We find

$$\text{KLR} = \sum_{s_1, \dots, s_N} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} \ln \frac{P(s_1, \dots, s_N)}{P_{ss}(s_1, \dots, s_N)}, \quad (5.3)$$

where we used the fact that $\sum_{s_1, \dots, s_N} dP(s_1, \dots, s_N)/dt = 0$. The next step is to substitute equation 2.1 for $\frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt}$ and to perform summations over almost all states $s_1, \dots, s_N$, except the few, similar to the calculation for EPR. Finally, we use the pair approximation. As a result, we obtain the total rate of information gain for all spines as

$$\begin{aligned} \text{KLR} = & \sum_{s_1, s'_1} \sum_{s_2} \left[w_{s_1, s'_1}(s_2) P(s'_1, s_2) - w_{s'_1, s_1}(s_2) P(s_1, s_2) \right] \ln \frac{P(s_1, s_2)}{P_{ss}(s_1, s_2)} \\ & + \sum_{s_N, s'_N} \sum_{s_{N-1}} \left[w_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) P(s_{N-1}, s'_N) - w_{s'_N, s_N}(s_{N-1}) P(s_{N-1}, s_N) \right] \\ & \times \ln \frac{P(s_{N-1}, s_N)}{P_{ss}(s_{N-1}, s_N)} + \sum_{i=2}^{N-1} \sum_{s_i, s'_i} \sum_{s_{i-1}, s_{i+1}} \left[w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s'_i) P(s'_i, s_{i+1})}{P(s'_i)} \right. \\ & \left. - w_{s'_i, s_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1})}{P(s_i)} \right] \ln \frac{P(s_{i-1}, s_i) P(s_i, s_{i+1}) P_{ss}(s_i)}{P_{ss}(s_{i-1}, s_i) P_{ss}(s_i, s_{i+1}) P(s_i)}. \end{aligned} \quad (5.4)$$

As can be seen, the rate of information gain KLR depends, similar to EPR, on the transition rates between states in all spines. In all figures, we plot KLR

per spine: KLR/N . Finally, note that the information gain I is the temporal integral of KLR from $t = 0$ to $t = \bar{T}_M$: $I = \int_0^{\bar{T}_M} dt \text{ KLR}(t)$.

6 Numerical Results on Memory Trace, Information Gain, and Energy Cost during LTP

We divide the global dynamics of our system of interacting dendritic spines into two stages. The first stage relates to approaching and reaching a steady state, starting from random initial conditions (with $f(t) = 0$ for each spine). This steady state is a thermodynamic nonequilibrium steady state that uses some small but nonzero energy (small but nonzero EPR) and can be thought of as the state in which some background information is written in synapses. After reaching the steady state, we start a second stage associated with spine stimulation, which we call the LTP (long-term potentiation) phase. This stage consists of a brief stimulation of the synaptic system by amplifying the transition rates by the function $f(t)$ present in equations 2.2 and 2.3, and then observation of the system recovery to the steady state, with simultaneous recording of the most important observables. Stimulation of synapses is done by turning on the amplifier function $f(t)$, which amplifies the transition rates between synaptic states. We call this stimulation phase the learning phase and the recovery phase as the memory phase.

6.1 Dynamics of Memory Trace, Information, and Energy Rates, and Synaptic Size Associated with LTP Induction. Following LTP induction (starting at time $t = 0$ in the $f(t)$ function) memory trace MT contained in synapses behaves differently from the rates of information gain (KLR) and energy (EPR) (see Figure 4). Initially all three quantities increase sharply, similar to $f(t)$, but later their dynamics diverge. Specifically, memory trace exhibits a long temporal tail; it decays much more slowly than the stimulation function $f(t)$, with a longer tail for positive cooperation ($\gamma > 0$) between neighboring spines than for negative cooperation (see Figure 4B). Both KLR and EPR (per synapse) decay extremely quickly to their baseline values, much faster than $f(t)$ (see Figures 4C and 4D). This strongly suggests that keeping memory trace high does not require large rates of energy. Moreover, the dynamics of KLR and EPR are very similar in shape, and their ratio is positive only initially, when synaptic stimulation increases in time (see Figure 4E). This behavior indicates that the amount of information written at synapses increases sharply only at the beginning of LTP (learning); at later stages (memory), it weakly decreases (note the negative values of KLR/EPR). The rates of information gain (KLR) and energy (EPR) depend weakly, and in the opposite way, on the sign of cooperativity γ ; the peak of KLR is greater for negative γ , while the peak of EPR is greater for positive γ (see Figures 4C and 4D). At its peak, during stimulation, energy is consumed at rate $4.6 \cdot 10^5$ kT/min per spine, and information is gained

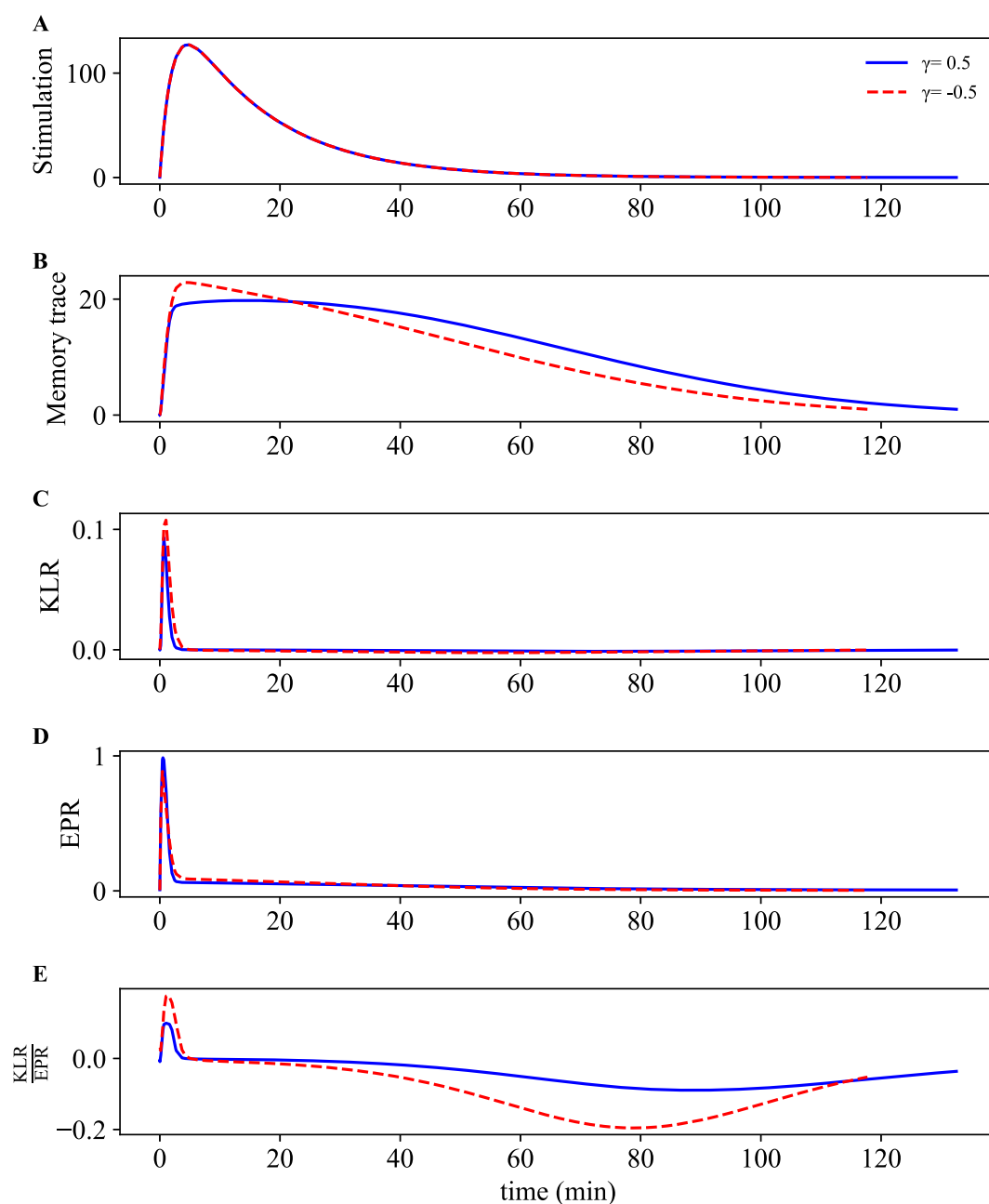


Figure 4: Dynamics of memory trace and the rates of information gain and energy. Temporal dependence of (A) stimulation function $f(t)$ (amplifier of transitions between the states), (B) memory trace MT , (C) information gain rate per spine (KLR/N), (D) entropy production rate (energy rate) per spine (EPR/N in units of ϵ/min), and of (E) the ratio of information gain rate to entropy production rate per spine (KLR/EPR). The learning phase, equivalent to stimulation phase, lasts up to 20 min (A). The memory phase, quantified by memory trace, starts after the end of stimulation and lasts up to about 120 minutes (B). Note that with stimulation, the rates of information gain and entropy production (KLR and EPR) achieve peaks quickly, but they also decay quickly. In contrast, memory trace lasts much longer. The EPR value at its peak is $\sim \epsilon/\text{min} \approx 4.6 \cdot 10^5 \text{ kT/min}$ per spine, which is about two to three orders of magnitude larger than at baseline (before or long after the stimulation).

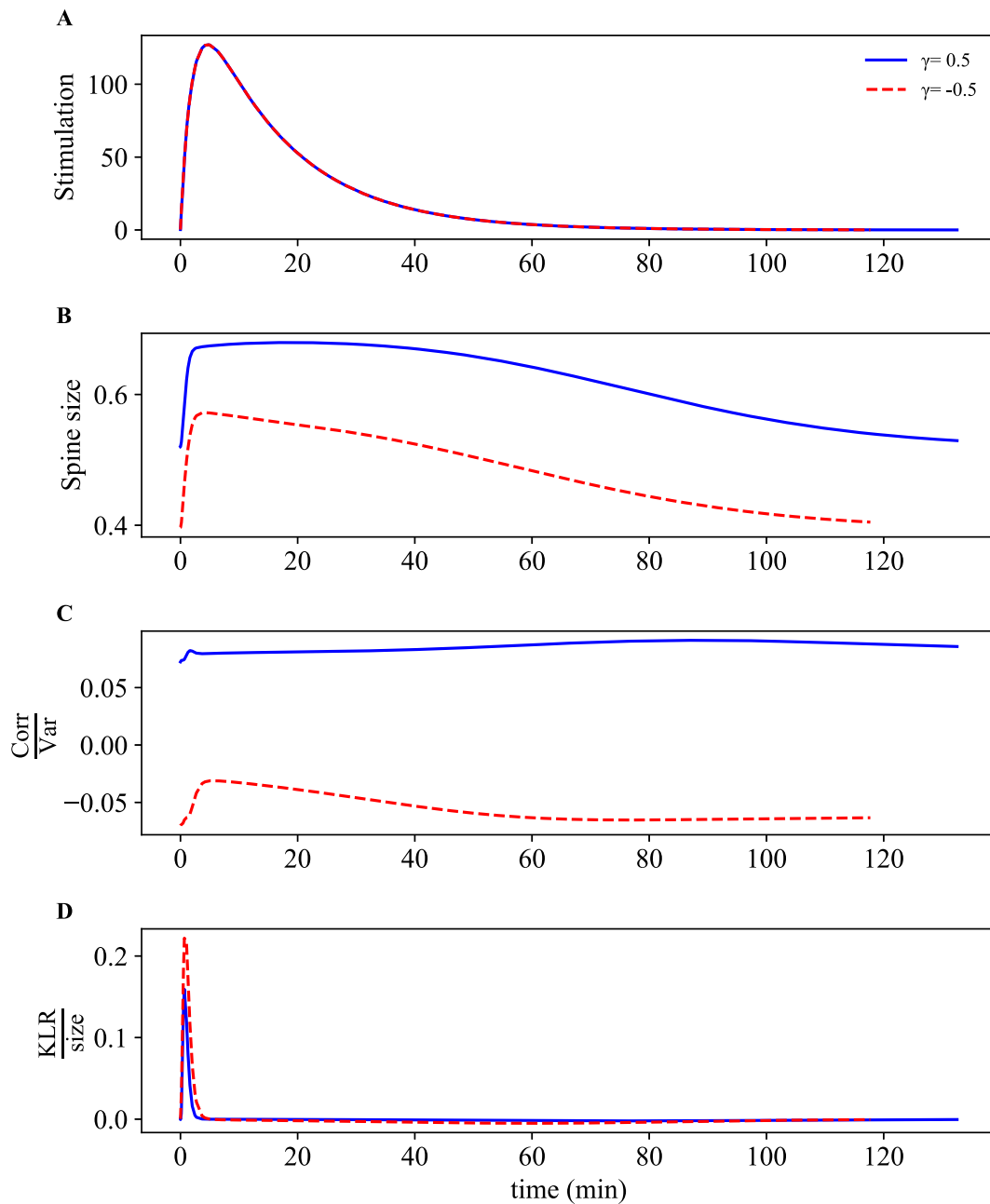


Figure 5: Dynamics of spine size, correlations, and information gain per spine size. Temporal dependence of (A) stimulation function $f(t)$, (B) average spine size $\langle S \rangle$, (C) normalized correlations between spines, and (D) the ratio of KLR per spine to average spine size $\langle S \rangle$.

at rate 0.1 bits/min per spine, which indicates that acquiring 1 bit at that moment in time is very expensive and costs about $4.6 \cdot 10^6$ kT per spine.

The dynamics of spine sizes following LTP induction are similar to the behavior of memory trace, except that sizes stabilize at some finite level (see Figure 5). Positive cooperativity among synapses ($\gamma > 0$) generally indicates positive correlations between them, and vice versa (see Figure 5C).

Consequently, positive correlations lead to higher mean spine sizes than negative correlations (see Figure 5B). An opposite effect is seen for the ratio of KLR and spine size; higher peaks are observed for negative cooperativity between synapses (see Figure 5D). Interestingly, normalized correlations are more variable during learning and memory phases for negative cooperativity than for positive one (see Figure 5C).

6.2 Memory Time, Spine Size, Information Gain after LTP, and Their Energy Costs as Functions of Synaptic Cooperativity. Memory time T_M grows monotonically but very weakly with cooperativity γ up to a point where γ is close to its maximal value 1 (see Figure 6A). In that regime of very high positive cooperativity, T_M increases sharply with γ . The opposite dependence on γ is present for information gain I and average spine size (see Figures 6B and 6E). I generally decreases with γ (for negative γ , the decay is stronger than for positive γ ; see Figure 6B), whereas mean spine size monotonically increases with γ (the increase is stronger for γ close to 1; see Figure 6E). Total energy E consumed during LTP and its part E_{ltp} related solely to LTP depends nonmonotonically on cooperativity γ , exhibiting broad maxima for $\gamma = 0$ (see Figures 6C and 6D). For γ close to its maximal value 1, E and E_{ltp} behave in opposite ways: the former increases while the latter decreases with γ . This suggests that the cost of LTP alone drops for very high cooperativity.

How do these results translate to energy and structural efficiency of memory lifetime and information gain? Figure 7 provides the answers. The ratios of memory time and the energies, T_M/E and T_M/E_{ltp} , are essentially constant for γ up to ~ 0.8 (see Figure 7A), suggesting that memory time and both of these energies grow proportionally with cooperativity for a wide range of γ . For larger γ , these ratios grow significantly with γ , especially T_M/E_{ltp} , indicating that energy efficiency of memory time is enhanced in the regime of very high, positive synaptic cooperativity (see Figure 7A).

Energy efficiency of information gain is more complex (see Figure 7B). Generally the ratio of information to total energy during LTP I/E decreases monotonically with γ , meaning that the efficiency of I is maximal for negative cooperativity between synapses. On the other hand, the ratio of information to energy solely to LTP, that is, I/E_{ltp} as a function of γ , has a U-shape, with large values for both high negative and high positive cooperativity. The latter means that information efficiency in that energy currency has two regimes of higher values (see Figure 7B). However, it should be emphasized that the overall energy efficiency of information gain is rather low, at $(5 - 10) \cdot 10^{-4}$ bits/ ϵ or $(1 - 2) \cdot 10^{-9}$ bits/kT, that is, 1 bit of stored memory (after the decline of LTP, that is, after time $\sim T_M$) costs about 10^9 kT (see also below).

Structural efficiency (or energy efficiency of transmission) of memory time and information gain exhibit different behavior as functions of synaptic cooperativity (see Figures 7C and 7D). The ratio of information gain to

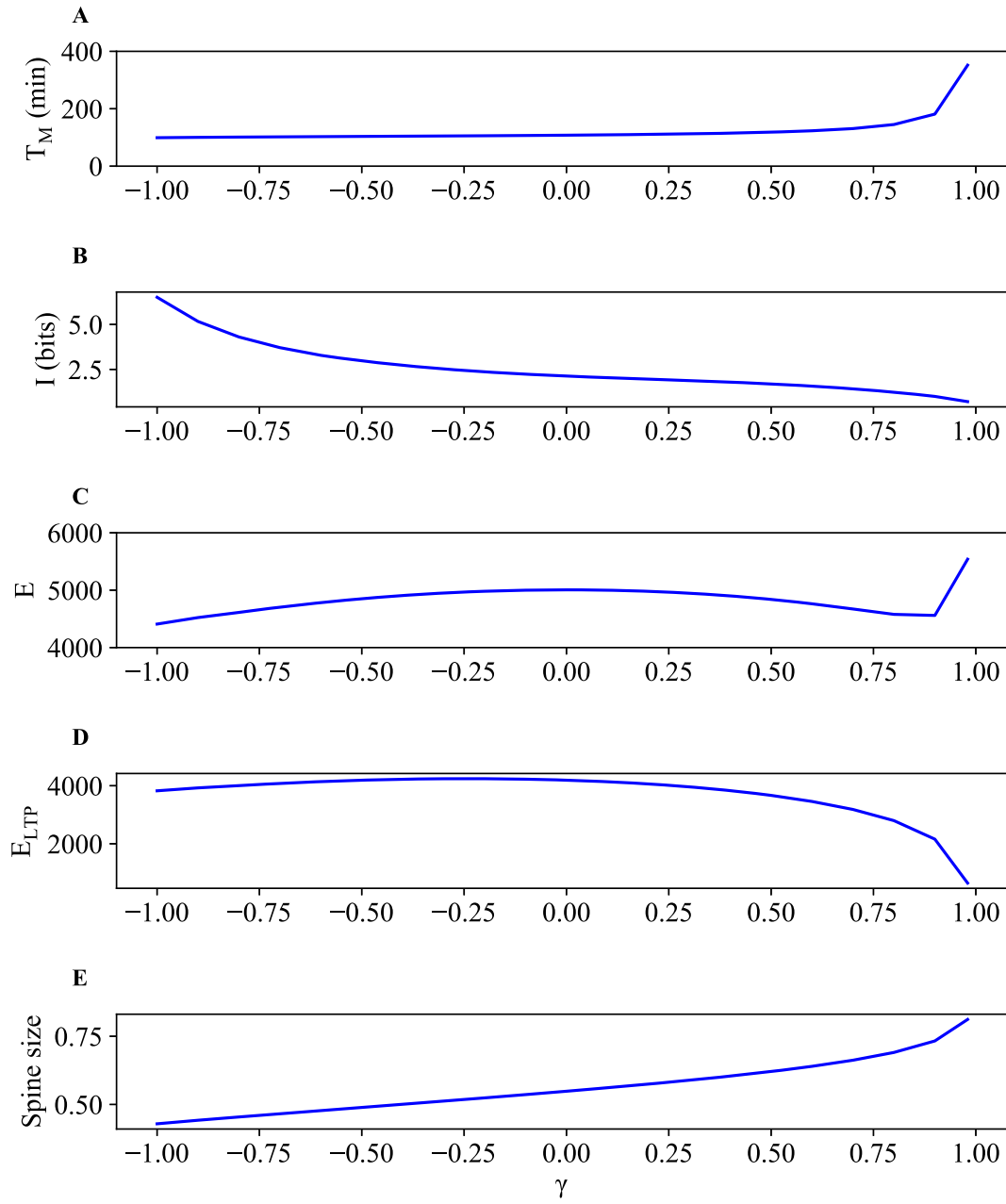


Figure 6: Dependence of memory time, information gain, energy cost, and spine size on the synaptic cooperativity. (A, B) Monotonic but opposite dependence of memory time T_M and total information gain I on cooperativity γ . (C, D) Total energy consumption of all spines E during LTP and its part E_{LTP} , related solely to LTP induction and maintenance, exhibit nonmonotonic dependence on γ (energy units are in ϵ). During the full LTP, a typical spine used about $5\epsilon \approx 2.3 \cdot 10^6$ kT of energy (all $N = 1000$ spines used $5000\epsilon \approx 2.3 \cdot 10^9$ kT). (E) Average spine size increases monotonically with γ .

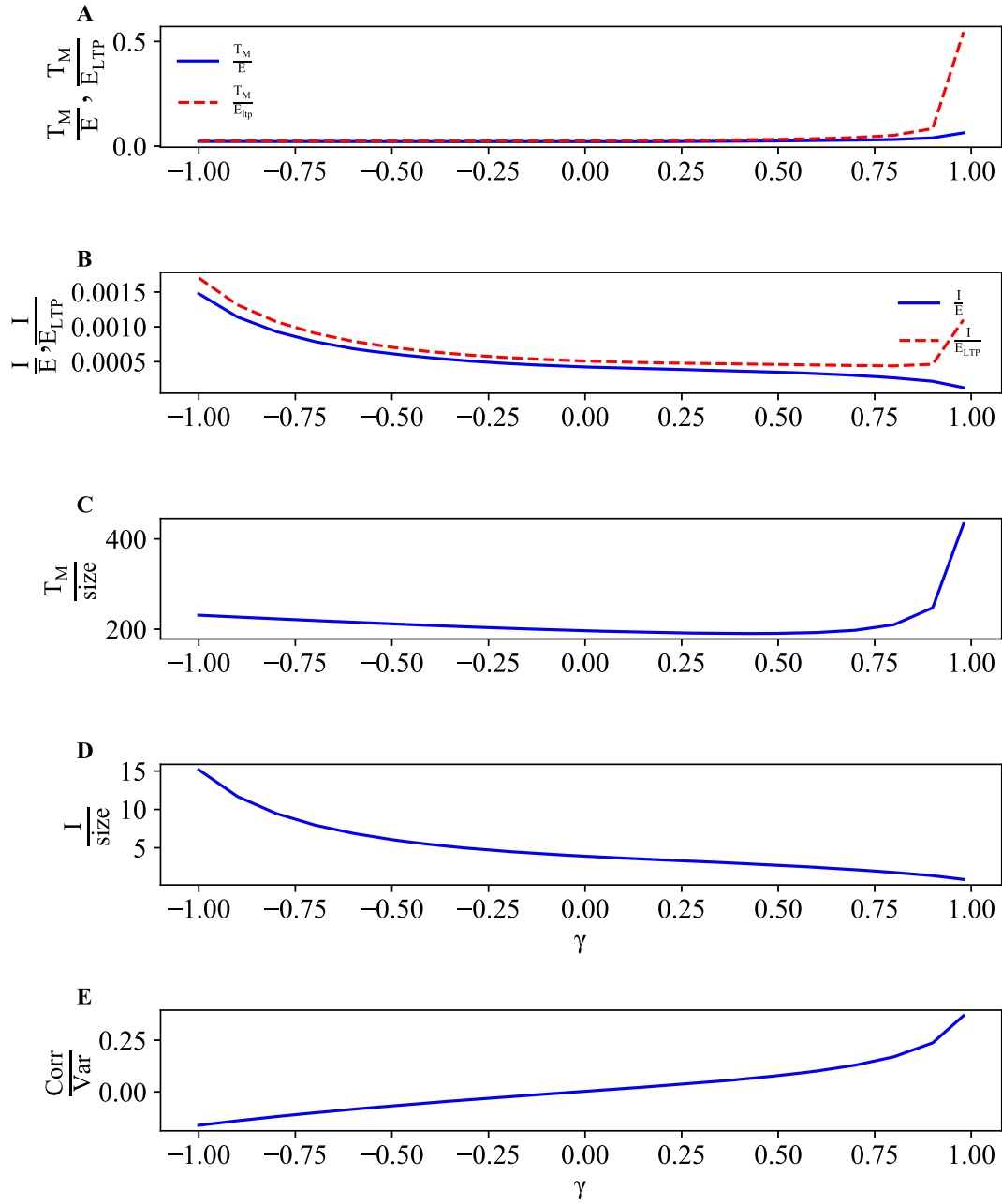


Figure 7: Energetic and structural efficiencies of memory time and information gain in comparison to spine correlations. Ratios of (A) memory time T_M and (B) information gain I to two energies E and E_{LTP} exhibit two opposite dependence. Similar behavior for the ratios of (C) memory time and (D) information gain to average spine size $\langle S \rangle$ as functions of γ . (E) Normalized correlations always increase with γ , reaching ~ 0.3 for $\gamma \mapsto 1$.

mean spine size $I/\langle S \rangle$ decreases monotonically with γ , which indicates that structural efficiency of information is the largest for negative cooperativity (see Figure 7D), similar to the (total) energy efficiency of I (see Figure 7B). The ratio of memory time to mean spine size $T_M/\langle S \rangle$ decreases slightly with increasing cooperativity from negative values of γ , but for $\gamma \approx 0.4$, this ratio

increases sharply with γ (see Figure 7C). This result shows that the structural efficiency of memory time is the highest for strong, positive synaptic cooperativity (see Figure 7C), where spine normalized correlations reach values of 0.2 to 0.3 (see Figure 7E).

6.3 Sparse Representations of Synaptic Memory and Information Are More Energy Efficient. Next we investigate how memory time, information gain, average spine size, and energy cost depend on the fraction p_{act} of stimulated synapses by presynaptic neurons (see Figure 8). Memory time T_M , energy cost solely due to LTP E_{ltp} , and mean spine size grow monotonically with p_{act} , though the first one saturates for larger p_{act} (see Figures 8A, 8C, and 8D). In contrast, information gain I and total energy cost E display nonmonotonic behavior: the former has a maximum, while the latter a minimum for a small fraction of active synapses (see Figures 8B and 8C). In terms of energy efficiency, the ratios of T_M/E , T_M/E_{ltp} and I/E , I/E_{ltp} have maxima at around the same small fraction p_{act} , regardless of the sign of synaptic cooperativity γ (see Figures 9A and 9B). This means that there exist, an optimal percentage of activated synapses on a dendrite that yields the highest information gain and memory lifetime per invested energy (whether total or only due to LTP). For that optimal p_{act} , the energy cost of 1 bit of stored information is about 10^7 kT, which is much lower (and thus more efficient) than for values p_{act} away from the optimality. Interestingly, the normalized correlations between spines are essentially independent of p_{act} (see Figure 9E).

Structural efficiency of information gain and memory time is qualitatively similar to their energy efficiency (see Figure 9). The information per spine size $I/\langle S \rangle$ has a similar sharp peak as I/E for low p_{act} (see Figure 9D). However, memory time per spine size $T_M/\langle S \rangle$ has a much broader maximum at higher values of p_{act} (see Figure 9C).

Taken together, these results indicate that energetic and structural efficiency of information and its duration in synapses can be optimized for low fractions of activated synapses during LTP. In other words, acquiring and storing of synaptic information can be most efficient by using sparse synaptic representations, regardless of the nature of synaptic cooperativity.

6.4 Memory Time, Spine Size, Information Gain, and Their Energy Costs as Functions of Strength and Duration of Stimulation. In Figures 10 and 11, we show how the main observables depend on the duration of stimulation τ_1 (decay time of the stimulation). Memory time T_M and its energy costs E , E_{ltp} both grow proportionally with τ_1 (see Figures 10A and 10C), such that their ratios T_M/E and T_M/E_{ltp} are almost constant, although with a weak increasing trend (see Figure 11A). Information gain I as well as its energy efficiencies I/E , I/E_{ltp} decrease with τ_1 for small τ_1 , but for larger τ_1 , all of these quantities saturate at some small level (see Figures 10B and 11B). Average spine size shows a similar saturation effect after a small

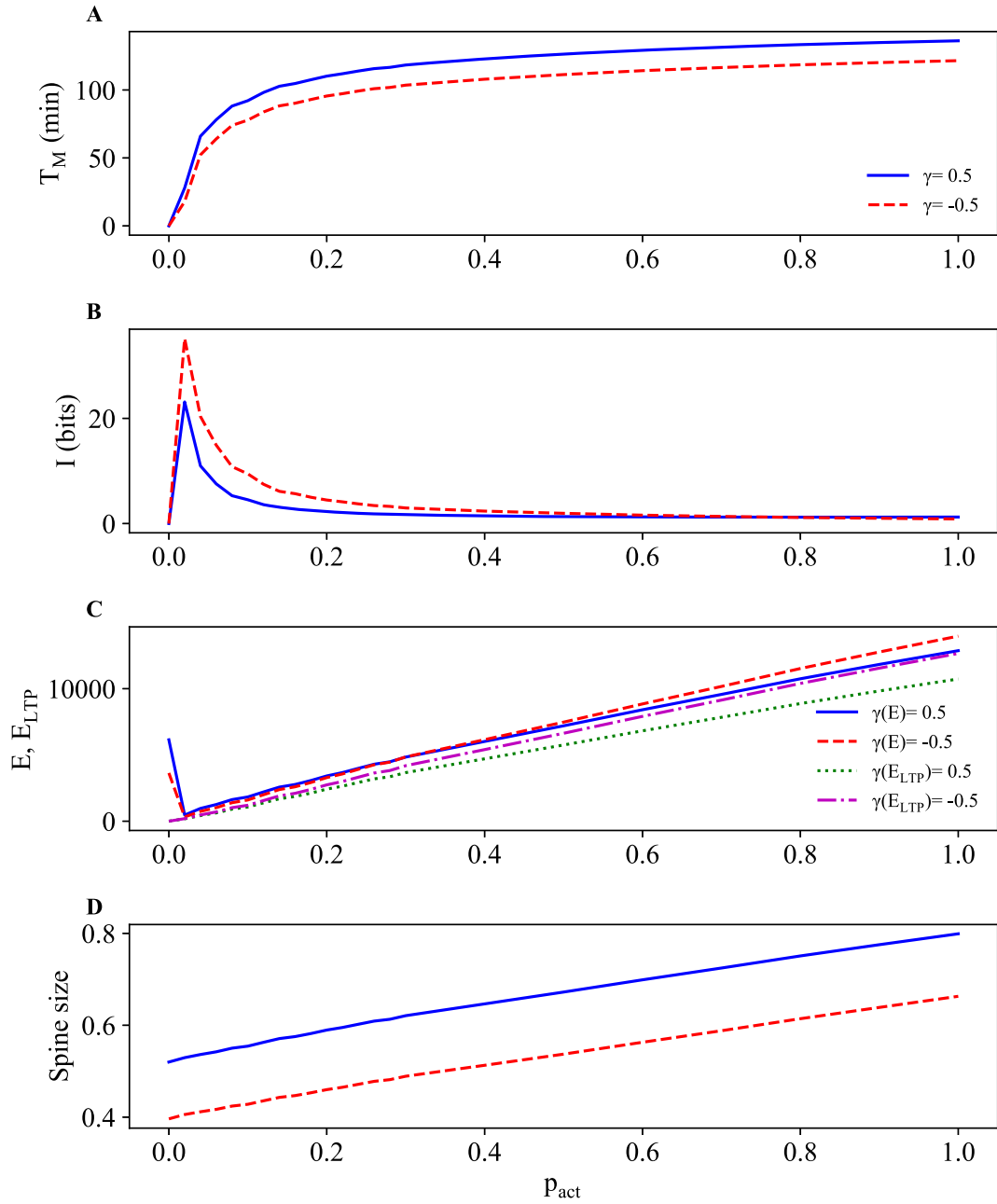


Figure 8: Dependence of memory time, information gain, energy cost, and spine size on probability of synaptic stimulation. (A) Memory lifetime T_M saturates for large p_{act} . (B) Information gain exhibits a sharp peak for very small p_{act} . (C, D) Energy solely due to LTP and average spine size increases linearly with p_{act} .

initial increase (see Figure 10D). In terms of structural efficiency, $T_M/\langle S \rangle$ grows linearly with τ_1 (see Figure 11C), and $I/\langle S \rangle$ first decreases with τ_1 and then saturates (see Figure 11D). The results in Figure 11 indicate that longer stimulation times are not particularly beneficial for energy efficiency of memory lifetime and information gain (see Figures 11A and 11B).

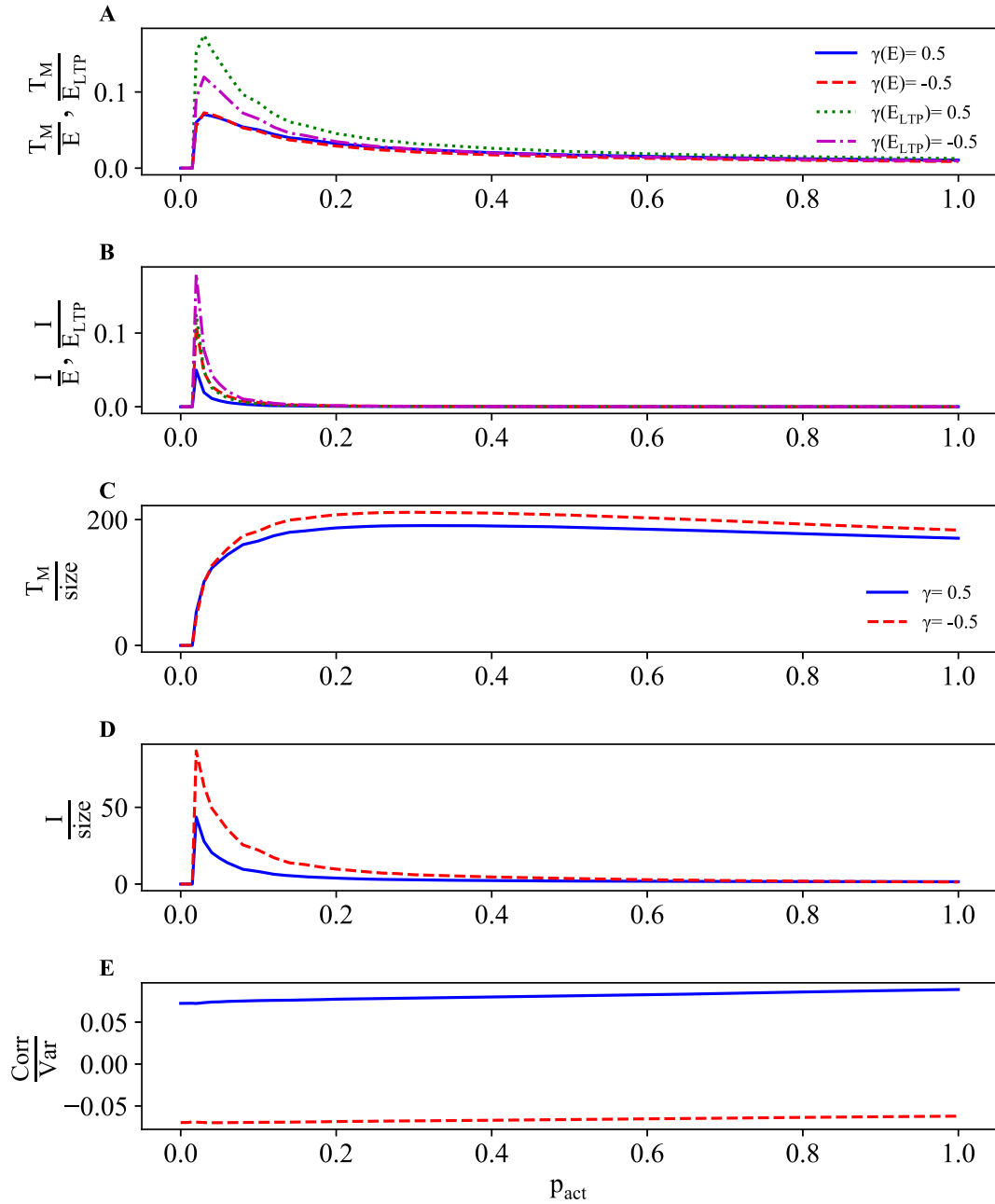


Figure 9: Energetic and structural efficiencies of memory time and information gain as functions of probability of synaptic stimulation (A–D). All the ratios of memory time and information gain to energies and to spine size $\langle S \rangle$ exhibit maxima. At the peak, the ratio I/E is ~ 0.05 bit/ ϵ and I/E_{LTP} is ~ 0.15 bit/ ϵ , which means that 1 bit of stored information after LTP degradation requires about 10^7 kT of energy (A–E).

However, longer stimulation may be advantageous for structural efficiency of memory duration (see Figure 11C), though not for information I (see Figure 11D).

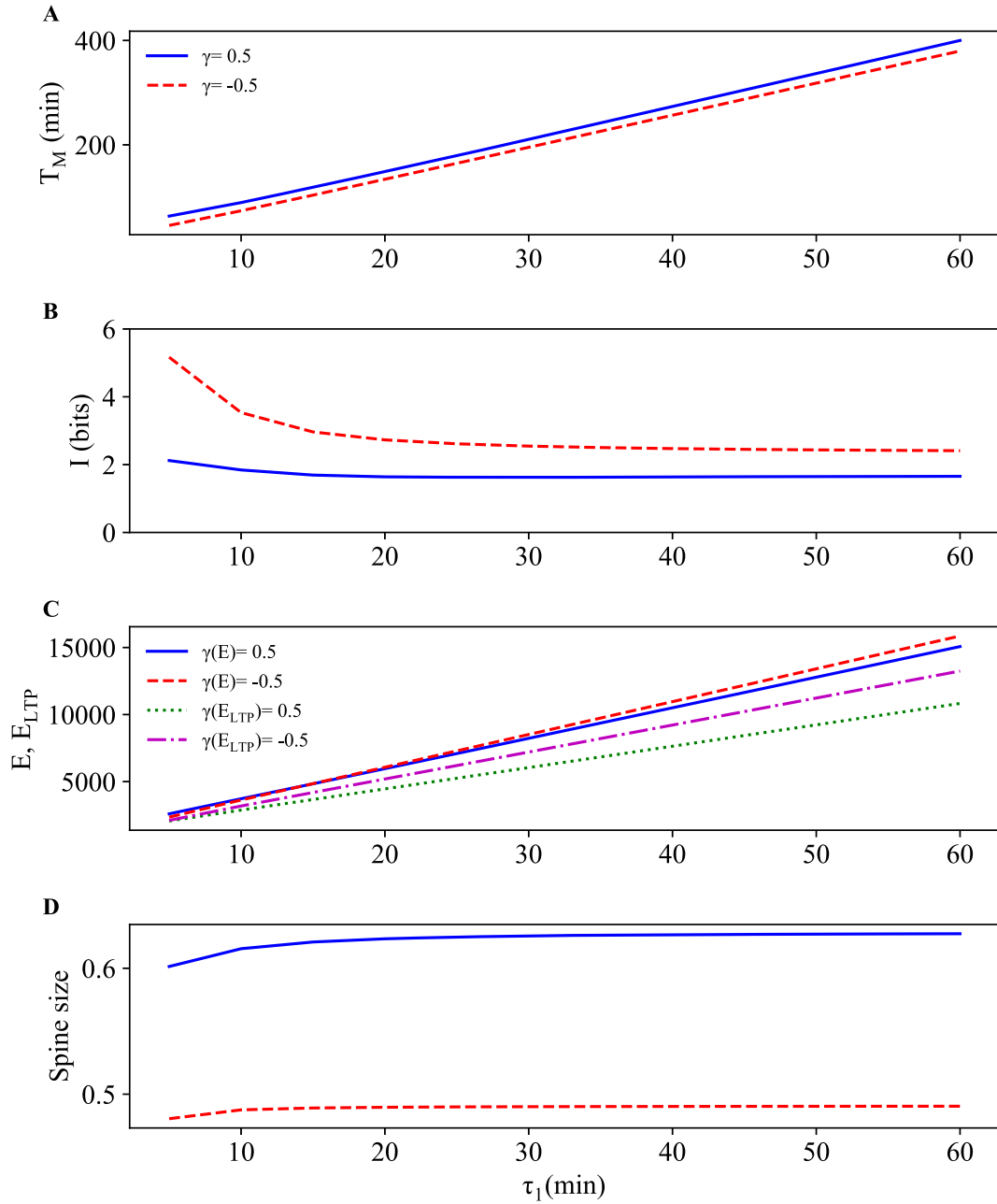


Figure 10: Dependence of memory time, information gain, energy cost, and spine size on duration of stimulation τ_1 (A–D).

In Figures 12 and 13, we present the dependence of memory time, information gain, energy cost, and mean spine size on the amplitude of stimulation A . Memory time T_M and energy costs both grow weakly but saturate with A (see Figures 12A and 12C). On the other hand, I and spine size $\langle S \rangle$ stay almost constant (see Figures 12B and 12D). These results translate into very weak variability of energy and structural efficiencies of memory time and information gain on A , which are close to constancy, except the ratio $T_M/\langle S \rangle$ that exhibits an increasing trend but with a saturation

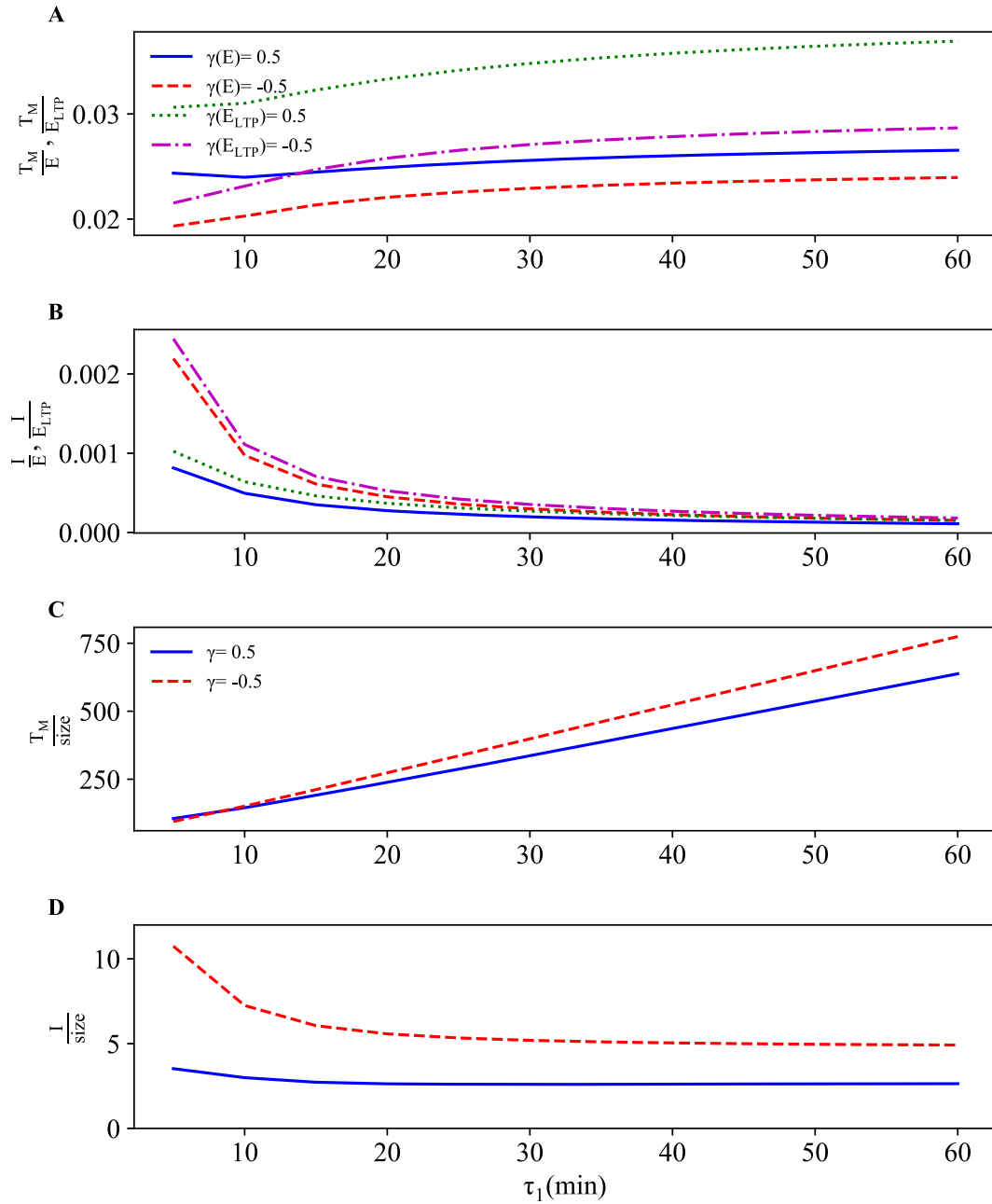


Figure 11: Energetic and structural efficiencies of memory time and information gain as functions of duration of stimulation τ_1 (A–D). Note that energetic efficiency of information gain drops with increasing the duration of stimulation (B). Structural efficiency of memory lifetime grows linearly with τ_1 (C).

(see Figure 13). This suggests that stimulations that are too strong are also not advantageous over weaker stimulations for the efficiency of information gain and its duration.

6.5 Influence of Synaptic Number on the Efficiencies of Memory Lifetime and Information Gain. In Figure 14, we show that energy efficiency of

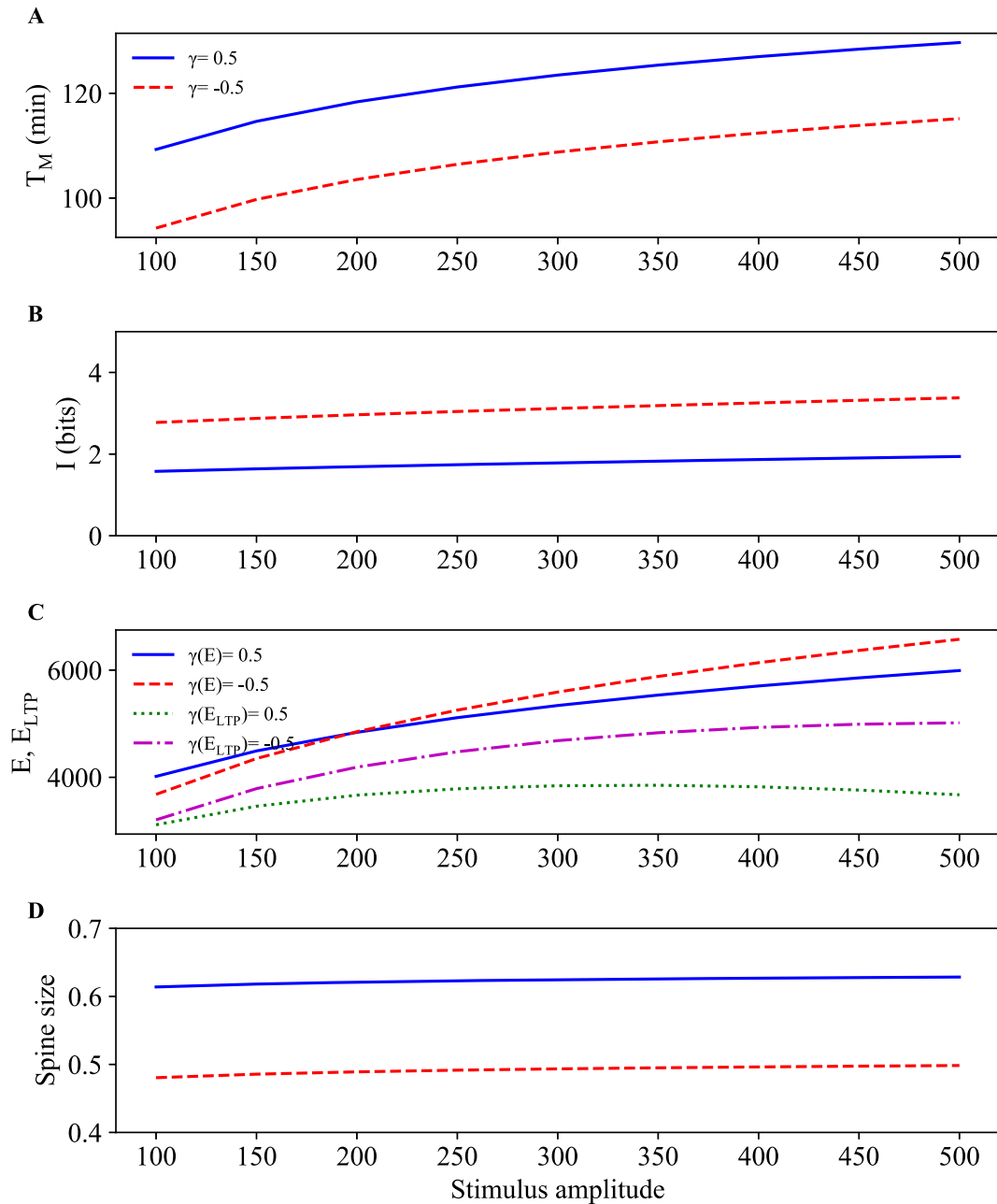


Figure 12: Dependence of memory time, information gain, energy cost, and spine size on strength of stimulation A (A–D). Note that information gain (B) and mean spine size (D) are essentially independent of A .

both memory lifetime T_M and information gain I exhibit a decreasing trend with increasing the number of dendritic spines N . The biggest drop in efficiency is for changing N from 10 to approximately 2000 (see Figures 14A and 14B). For higher values of N , the rate of decline is much slower. This result suggests that having a large number of spines on a dendrite is generally highly inefficient in terms of energy for storing information. For example, for $N = 10$, we obtain $T_M/E \approx 1 \text{ min}/\epsilon$ and $I/E \approx 4 \cdot 10^{-2} \text{ bits}/\epsilon$ (i.e.,

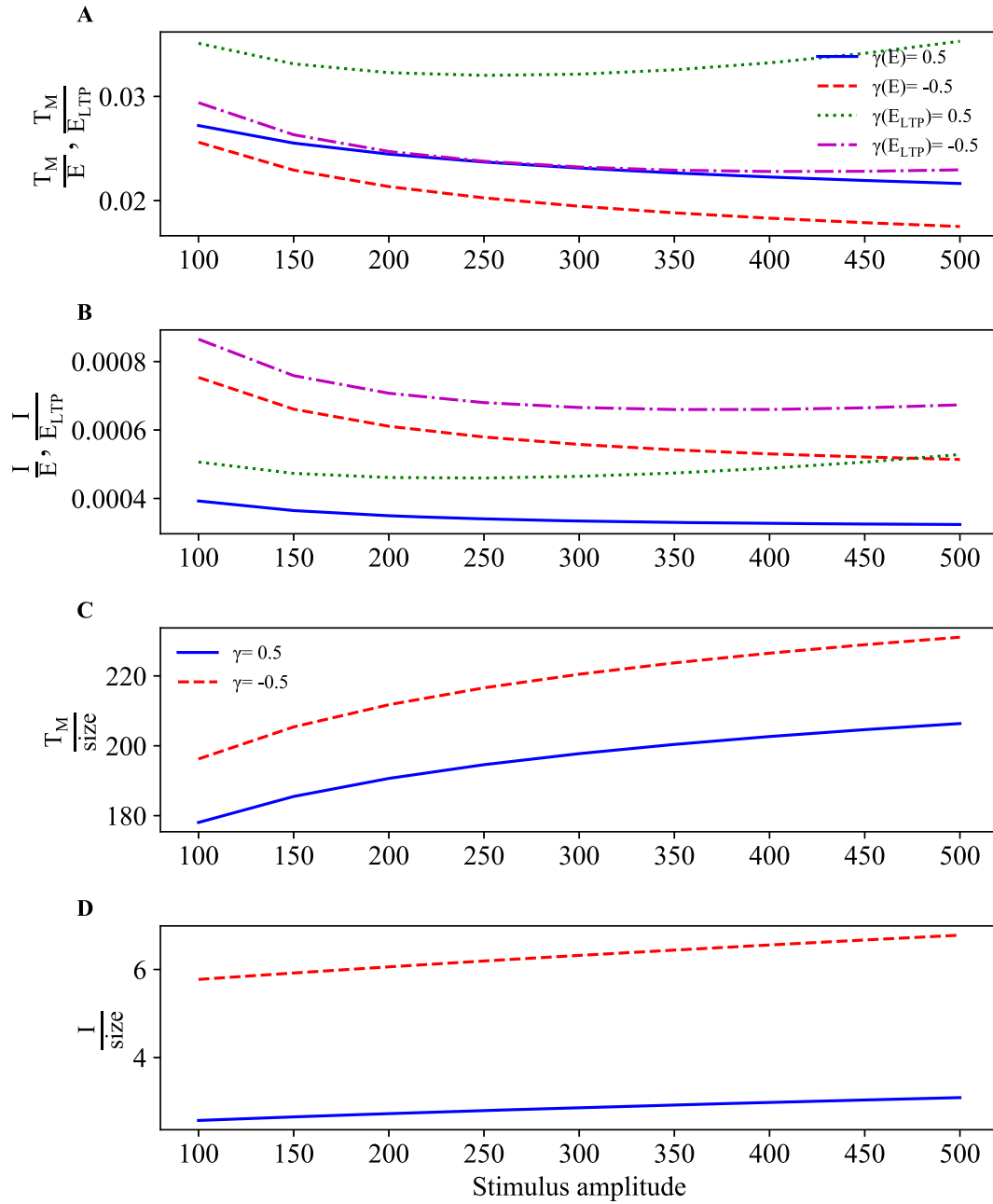


Figure 13: Energetic and structural efficiencies of memory time and information gain as functions of strength of stimulation A (A–D). Note that stimulation amplitudes that are too large are not beneficial for the energy and structural efficiencies (saturation effects).

storing 1 minute of memory in the spines costs about $\epsilon \approx 4.6 \cdot 10^5$ kT of energy, and storing 1 bit after the degradation of LTP costs $25\epsilon \approx 10^7$ kT. In contrast, for $N = (8 - 10) \cdot 10^3$, we have $T_M/E \approx 2 \cdot 10^{-3}$ min/ ϵ and $I/E \approx 10^{-4}$ bits/ ϵ , which means that in this case, storing 1 minute of memory costs $\sim 500\epsilon \approx 2 \cdot 10^8$ kT and storing 1 bit in all N spines after LTP degradation costs $10^4\epsilon \approx 4.6 \cdot 10^9$ kT.

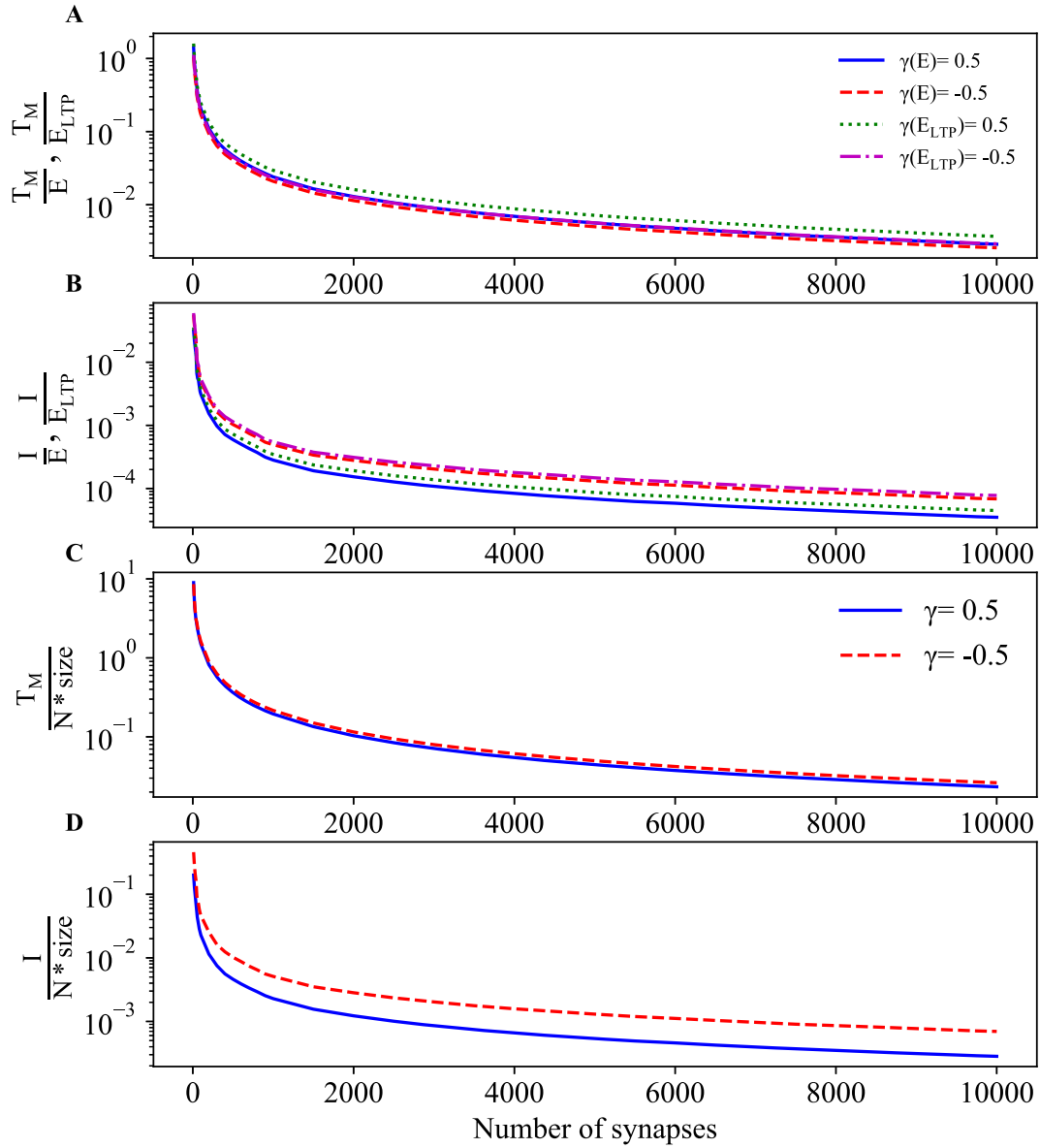


Figure 14: Energy and structural efficiencies of memory lifetime and information gain drop with increasing synaptic numbers N . (A, B) Energy efficiency of T_M and I decrease dramatically, by two orders of magnitude, with increasing the number of spines from $N = 10$ to $N = 2000$, and much slower with increasing the number of spines from $N = 2000$ to $N = 10,000$. (C, D) Essentially the same declining effect is observed for the structural efficiency of T_M and I , that is, $T_M/(N\langle S \rangle)$ and $I/(N\langle S \rangle)$.

Since memory lifetime and information gain are collective variables, to determine structural efficiencies of these variables as functions of N , we have to divide T_M and I by the whole structural cost of all spines, that is, by $N\langle S \rangle$. Thus, the structural efficiencies in this case are the ratios $T_M/(N\langle S \rangle)$ and $I/(N\langle S \rangle)$ (see Figures 14C and 14D), and they drop significantly with

increasing N , in a similar manner as the corresponding energy efficiencies (in Figures 14A and 14B).

Taken the two types of the efficiency together, it is clear that having too many synapses on a dendrite is not beneficial for information storage and its duration in terms of energy and biochemical resources.

7 Summary and Discussion

We formulated the probabilistic approach to global dynamics of interacting synapses (on a single dendrite) and to their nonequilibrium thermodynamics to study information processing in synaptic internal degrees of freedom. In order to make the high-dimensional system of interacting synapses computationally tractable, we introduced the so-called pair approximation, which effectively reduces the dimensionality and number of equations describing the system dynamics in a closed form by considering only the probabilities of singlets and doublets of dendritic spines. We verified on a simplified example that this approximation provides very good accuracy of the exact dynamics, as well as entropy production rate. We also gave the analytical condition for the applicability of the pair approximation in the equilibrium Ising model in appendix B (for a more general discussion about the accuracy of the pair approximation, see Matsuda et al., 1992, and Van Baalen, 2000).

The master equation approach combined with stochastic thermodynamics allows us to treat information contained in synaptic states on equal footing with its energy cost by relating them to, respectively, the rates of Kullback-Leibler divergence and entropy production. Both of these quantities depend on state probabilities as well as on transitions between the states, and we provided explicit formulas for their calculations. The formalism makes it clear that every plastic transition in a synaptic system is associated with some information processing (flow) and some energy expenditure (entropy production). Even stationary states out of thermodynamic equilibrium (baseline states) require some energy (usually small) in order to maintain them, which essentially means that keeping information always costs some energy for nonequilibrium systems even in stationary conditions. Physically, this energy dissipation (entropy production) in a stationary state is a consequence of breaking the so-called detailed balance in probability flows, and it is a generic feature of systems out of thermodynamic equilibrium (in the context of physics, see Maes et al., 2000, and Seifert, 2012 and for a dendritic spine, see Karbowski, 2019).

Our main results are, first, that the learning phase of a signal (spine stimulations) involves high levels of both information and energy rates, which are much larger than their values during a memory phase (see Figure 4). This indicates that keeping information (memory) is relatively cheap in comparison to acquiring it (learning). This result on a level of many interacting synapses is qualitatively similar to the result in Karbowski (2019),

where it was shown that a memory trace resulting from molecular transitions in a single synapse (protein phosphorylation) decouples from the energy rate after the stimulation phase, leading to a relatively cheap long memory trace of protein configurations. In our model, the maximal energy rate of spine plasticity taking place during stimulation is about $4.6 \cdot 10^5$ kT/min (for $p_{act} = 0.3$, but it depends on A). Second, memory lifetime and its energy efficiency can significantly increase their values for very strong, positive synaptic cooperativity, while the opposite is observed for information gain right after LTP drops to its noise level (see Figure 7). This result suggests that strong, local positive correlations between neighboring spines can be beneficial for memory storage, especially in the range of 0.3 (see Figure 7E), that is, for values reported experimentally (Makino & Malinow, 2011). This conclusion supports the so-called synaptic clustering hypothesis, which was proposed as a mechanism for producing synaptic memory (Govindarajan et al., 2006) and enhancing its capacity (Poirazi & Mel, 2001; Kastellakis & Poirazi, 2019). Third, there exists an optimal fraction of stimulated synapses during LTP for which energy efficiency of both memory lifetime and information gains exhibit maxima (see Figure 9). This means that sparse representations of learning and memory are much better in terms of energy efficiency, and thus might be preferable by actual synapses. This is also true for the structural efficiency of information gain (see Figure 9). Fourth, energy and structural efficiencies of memory lifetime and information gain after degradation of LTP, both drop dramatically with increasing the number of spines (see Figure 14). For example, storing 1 bit after LTP is over costs “only” about 10^7 kT for 10 spines and at least two orders of magnitude more: $\sim 4.6 \cdot 10^9$ kT for $\sim 10^4$ spines. In terms of the cost per one spine, these numbers are comparable to the energy cost of transmitting 1 bit through a chemical synapse (Laughlin et al., 1998).

Our model is based on the assumption that a dendritic spine can be treated as the system with discrete states, which is compatible with some morphological observations (Bourne & Harris, 2008; Montgomery & Madison, 2004; Bokota et al., 2016; Urban et al., 2020). In this respect, it is similar in architecture to some previous discrete models of synapses or dendritic spines (Fusi et al., 2005; Leibold & Kempter, 2008; Barrett et al., 2009; Benna & Fusi, 2016). However, these models treat synaptic states quite arbitrarily and abstractly, and consider mostly unidirectional transitions between the states, which makes these models thermodynamically inconsistent (e.g., entropy production rate, equivalent to plasticity energy rate, is ill defined and yields infinities for unidirectional transitions). In contrast, our model takes as a basis well-defined morphological synaptic states, with bidirectional transitions between them that are estimated based on empirical data (Bokota et al., 2016; Basu et al., 2018; Urban et al., 2020). The latter feature, bidirectional transitions, makes our model thermodynamically consistent (with finite entropy production), as explained in a previous model

of metabolic molecular activity in a single spine within the framework of cascade models of learning and memory (Karbowski, 2019).

In this letter, we consider two types of costs. The first is energy cost (related to entropy production) associated with stochastic “plastic” transitions between different synaptic states. The second is structural cost, defined here as proportional to average spine size and related to the biochemical cost of building a synapse. This structural cost is also proportional to the rate of electric energy of synaptic transmission (Attwell & Laughlin, 2001; Karbowski, 2009, 2012), as spine size is proportional to synaptic electric conductance or, more commonly, synaptic weight (Kasai et al., 2003). For standard cortical conditions (i.e. for low firing rates ~ 1 Hz), the energy cost of synaptic transmission is much larger than the energy cost related to plasticity processes inside the spine (Karbowski, 2019). However, these two costs can become comparable for very large firing rates of about ~ 100 Hz (Karbowski, 2021). There is some confusion in the literature about these two types of energy costs, and some researchers associate the structural cost related to synapse size or weight with “plasticity energy cost,” by assuming that the larger synaptic weight leads the higher plastic energy cost (Li & van Rossum, 2020). However, this does not have to be so, and we should make a distinction between the two energy costs. Bigger synapses do not necessarily require larger amounts of plasticity-related energy than smaller synapses because the transitions in bigger synapses could be generally much slower than in smaller synapses (as is in fact reported in some experiments; Kasai et al., 2003). Thus, what mostly matters for the plasticity energy rate are the rates of transition between internal synaptic states. On the other hand, synaptic size or weight is always a good indicator of electric energy rate related to fast synaptic transmission (Attwell & Laughlin, 2001; Karbowski, 2009, 2012).

The model can be extended in several ways, for example, by introducing heterogeneity in spine interactions, that is, by allowing random signs of the cooperativity parameter γ . However, we suspect that such modifications would not alter the general qualitative conclusions. Finally, our model considers only the early phase of LTP, the so-called e-LTP, which generally lasts up to a few hours and does not involve protein synthesis inside spines. Inclusion of protein synthesis, associated with the process of memory consolidation and thus the late phase of LTP (so-called l-LTP), would require some modifications in our model, the most important of which is inclusion of additional variables in the probabilities characterizing spine states, which are related to internal degrees of freedom (e.g., proteins, actin). This clearly would make the model much more complex, and thus it remains a major challenge at this time. However, we hope that our approach of stochastic thermodynamics provides some insight into attempting to model the interplay of information and energy during the late phase of LTP and memory consolidation for interacting spines.

Appendix A: Stochastic Model of Morphological States in Dendritic Spines

Our data on dendritic spines come from cultures of rat hippocampus (Bokota et al., 2016; Basu et al., 2018). We assume that each dendritic spine can be in four different morphological states: nonexistent (lack of spine), stubby, filopodia, and mushroom. These four states constitute the minimal number of states that can be classified and quantified on a mesoscopic level (Bokota et al., 2016; Basu et al., 2018; Urban et al., 2020). Each state has a typical size, which can be characterized by several geometric parameters. We focus on one particular parameter, spine head surface area, as an indicator of both spine structure and function. Spine head surface area is proportional to synaptic weight (as measured by the number of AMPA receptors; Kasai et al., 2003), which relates to spine neurophysiological function (synaptic transmission and information storage in molecular structure). Spine area is also a measure of its structural and metabolic (synaptic transmission) costs (a larger area means larger both costs). To estimate spine areas in each of the three states (for the nonexistent state, the size is 0), we used the data on minimal and maximal spine head diameters from Bokota et al. (2016) and Urban et al. (2020), which gave us the following numbers: $d(0) = 0$ for nonexistent, $d(1) = 0.496 \mu\text{m}^2$ for stubby, $d(2) = 0.786 \mu\text{m}^2$ for filopodia/thin, and $d(3) = 1.045 \mu\text{m}^2$ for mushroom. Values of the intrinsic transition matrix are given in Table 1. The values of global parameters are presented in Table 2.

We assume that global spine dynamics can be described as a Markov chain model, in which there are stochastic transitions between spine internal states. The general model of this kind is given by the following master equation (Glauber, 1963):

$$\begin{aligned} \frac{dP(s_1, \dots, s_N)}{dt} = & \sum_{s'_1, \dots, s'_N} W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N) P(s'_1, \dots, s'_N) \\ & - P(s_1, \dots, s_N) \sum_{s'_1, \dots, s'_N} W(s'_1, \dots, s'_N | s_1, \dots, s_N), \quad (\text{A.1}) \end{aligned}$$

where $W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N)$ is the multidimensional transition matrix of the whole system of N dendritic spines. We assume that transitions between the states take place in only one of the spines at any given time unit (the rest of states in other spines do not change in that brief time step). This means that the multidimensional matrix $W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N)$ can be decomposed as

$$\begin{aligned} W(s_1, \dots, s_N | s'_1, \dots, s'_N) = & w_{s_1, s'_1}(s_2) \delta_{s_2 s'_2} \dots \delta_{s_N s'_N} + \dots \\ & + w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1}) \delta_{s_1 s'_1} \dots \delta_{s_{i-1} s'_{i-1}} \delta_{s_{i+1} s'_{i+1}} \dots \delta_{s_N s'_N} + \dots \\ & + w_{s_N, s'_N}(s_{N-1}) \delta_{s_1 s'_1} \dots \delta_{s_{N-1} s'_{N-1}}, \quad (\text{A.2}) \end{aligned}$$

where $w_{s_i, s'_i}(s_{i-1}, s_{i+1})$ are the transition rates at individual spines, which are dependent on the neighboring spines. After insertion of the form of multi-dimensional transition matrix W in equation A.1 and performing summations, we obtain equation 2.1 in the main text.

By using the above pattern of transition probabilities, we assume that at a sufficiently short time step, only one transition can take place; simultaneous transitions in different spines are much less likely, and thus can be neglected. Indeed, since the local basic transitions between mesoscopic states in individual spines are of the order of several minutes (Urban et al., 2020; see Table 1), the likelihood that two or more such transitions in two or more spines take place simultaneously in a short period of time (much smaller than a minute) is small. This type of locality of explicit synaptic interactions allows us to analyze the dynamics of global system of N interacting spines.

Appendix B: Validity of the Pair Approximation for Analytically Solvable Model

In this section, we provide conditions that must be satisfied for applying the pair approximation in a case that can be treated analytically, which is a simplified Ising model in thermal equilibrium. We consider three interacting units ($i = 1, 2, 3$) forming a linear ordered chain, similar as in Figure 1, but each unit having only two states, $s_i = -1$ or $s_i = 1$. Additionally, in this model, nearest neighbors interact strongly with the coupling J , whereas remote units (1 and 3) interact weakly with the coupling κ , which is much smaller than J . Our goal is to check how accurate the pair approximation is as we increase the strength of remote coupling κ in relation to J .

The equilibrium probability of finding a given configuration of units s_1, s_2, s_3 has the form (Feynman, 1972)

$$P(s_1, s_2, s_3) = Z^{-1} e^{-J(s_1 s_2 + s_2 s_3) - \kappa s_1 s_3}, \quad (\text{B.1})$$

where Z^{-1} is the normalization factor. The two-point marginal probabilities are given by

$$P(s_1, s_2) = 2Z^{-1} e^{-J s_1 s_2} \cosh(J s_2 + \kappa s_1), \quad (\text{B.2})$$

$$P(s_2, s_3) = 2Z^{-1} e^{-J s_2 s_3} \cosh(J s_2 + \kappa s_3). \quad (\text{B.3})$$

The one-point marginal probability for the middle unit is

$$P(s_2) = 2Z^{-1} [e^{J s_2} \cosh(J s_2 - \kappa) + e^{-J s_2} \cosh(J s_2 + \kappa)]. \quad (\text{B.4})$$

These four probabilities are all we need to quantify the accuracy of the pair approximation, which in our case is represented by $P(s_1, s_2, s_3) \approx$

$P(s_1, s_2)P(s_2, s_3)/P(s_2)$. The numerical accuracy of this approximation can be assessed by defining the ratio R_3 as

$$R_3 \equiv \frac{P(s_1, s_2)P(s_2, s_3)}{P(s_2)P(s_1, s_2, s_3)}, \quad (\text{B.5})$$

and looking at how much R_3 deviates from unity. Since R_3 depends on configurations s_1, s_2, s_3 , it is good to determine the mean value of R_3 , averaged over all these states: $\langle R_3 \rangle = \frac{1}{2^3} \sum_{s_1, s_2, s_3} R_3$.

After some straightforward algebra, we can find $\langle R_3 \rangle$ as

$$\langle R_3 \rangle = \frac{e^\kappa \left[1 + \frac{1}{4}(e^{-4\kappa} - 1) \right] + e^{-\kappa} \left[1 + \frac{1}{4}(e^{4\kappa} - 1) \right] \cosh(2J)}{e^\kappa + e^{-\kappa} \cosh(2J)}. \quad (\text{B.6})$$

From this formula, it is clear that for $\kappa \mapsto 0$, we get $\langle R_3 \rangle \mapsto 1$, regardless of the value of J . For large coupling J ($J \gg 1$), we obtain $\langle R_3 \rangle \approx 1 + \frac{1}{4}(e^{4\kappa} - 1)$, which means that $\langle R_3 \rangle$ is essentially close to 1 for small κ . For example, for $\kappa = 0.1$, we get $\langle R_3 \rangle = 1.12$; for $\kappa = 0.3$, we get $\langle R_3 \rangle = 1.58$; and higher values of κ increase $\langle R_3 \rangle$ even further, which breaks the pair approximation. For intermediate values of J (e.g., $J = 1$), the ratio $\langle R_3 \rangle$ achieves value 1.55 for $\kappa = 0.4$, which is a slightly larger value than for the strong coupling case.

Supplementary Information

The code for performed computations is provided in the supplementary material.

Acknowledgments

This work was supported by the Polish National Science Centre (NCN) grant 2021/41/B/ST3/04300 (to J.K.).

References

- Attwell, D., & Laughlin, S. B. (2001). An energy budget for signaling in the gray matter of the brain. *Journal of Blood Flow and Cerebral Metabolism*, 21, 1133–1145. 10.1097/00004647-200110000-00001
- Balasubramanian, V., Kimber, D., & Berry, M. J. (2001). Metabolically efficient information processing. *Neural Computation*, 13, 799–815. 10.1162/089976601300014358
- Barrett, A. B., Billings, G. O., Morris, R. G. M., & van Rossum, M. C. W. (2009). State based model of long-term potentiation and synaptic tagging and capture. *PLOS Computational Biology*, 5, e1000259. 10.1371/journal.pcbi.1000259
- Basu, S., Saha, P. K., Roszkowska, M., Magnowska, M., & Baczynska, E., Das, M., . . . Włodarczyk, J. (2018). Quantitative 3-D morphometric analysis of individual dendritic spines. *Scientific Reports*, 8, 3545. 10.1038/s41598-018-21753-8

- Benna, M. K., & Fusi, S. (2016). Computational principles of synaptic memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 19, 1697–1706. 10.1038/nn.4401
- Bennett, C. H. (1982). The thermodynamics of computation: A review. *International Journal of Theoretical Physics*, 21, 905–940. 10.1007/BF02084158
- Berut, A., Arakelyan, A., Petrosyan, A., Ciliberto, S., Dillenschneider, R., & Lutz, E. (2012). Experimental verification of Landauer's principle linking information and thermodynamics. *Nature*, 483, 187–190. 10.1038/nature10872
- Bokota, G., Magnowska, M., Kusmierczyk, T., Lukasik, M., Roszkowska, M., & Plewczynski, D. (2016). Computational approach to dendritic spine taxonomy and shape transition analysis. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 10, 140. 10.3389/fncom.2016.00140
- Bonhoeffer, T., & Yuste, R. (2002). Spine motility: Phenomenology, mechanisms, and function. *Neuron*, 35, 1019–1027. 10.1016/S0896-6273(02)00906-6
- Bourne, J. N., & Harris, K. M. (2008). Balancing structure and function at hippocampal dendritic spines. *Annual Review of Neuroscience*, 31, 47–67. 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125646
- Chaudhuri, R., & Fiete, I. (2016). Computational principles of memory. *Nature Neuroscience*, 19, 394–403. 10.1038/nn.4237
- Choquet, D., & Triller, A. (2013). The dynamic synapse. *Neuron*, 80, 691–703. 10.1016/j.neuron.2013.10.013
- Feynman, R. P. (1972). *Statistical mechanics: A set of lectures*. Westview Press.
- Fusi, S., Drew, P. J., & Abbott, L. F. (2005). Cascade models of synaptically stored memories. *Neuron*, 45, 599–611. 10.1016/j.neuron.2005.02.001
- Gardiner, C. W. (2004). *Handbook of stochastic methods*. Springer.
- Glauber, R. J. (1963). Time-dependent statistics of the Ising model. *Journal of Mathematical Physics*, 4, 294–307. 10.1063/1.1703954
- Govindarajan, A., Kelleher, R. J., & Tonegawa, S. (2006). A clustered plasticity model of longterm memory engrams. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 575–583. 10.1038/nrn1937
- Holtmaat, A. J., Trachtenberg, J. T., Wilbrecht, L., Shepherd, G. M., Zhang, X., Knott, G., & Svoboda, K. (2005). Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron*, 45, 279–291. 10.1016/j.neuron.2005.01.003
- Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 157, 163–186.
- Karbowski, J. (2009). Thermodynamic constraints on neural dimensions, firing rates, brain temperature and size. *Journal of Computational Neuroscience*, 27, 415–436. 10.1007/s10827-009-0153-7
- Karbowski, J. (2012). Approximate invariance of metabolic energy per synapse during development in mammalian brains. *PLOS One*, 7, e33425. 10.1371/journal.pone.0033425
- Karbowski, J. (2019). Metabolic constraints on synaptic learning and memory. *Journal of Neurophysiology*, 122, 1473–1490. 10.1152/jn.00092.2019
- Karbowski, J. (2021). Energetics of stochastic BCM type synaptic plasticity and storing of accurate information. *Journal of Computational Neuroscience*, 49, 71–106. 10.1007/s10827-020-00775-0
- Karbowski, J., & Urban, P. (2022). Information encoded in volumes and areas of dendritic spines is nearly maximal across mammalian brains. www.biorxiv.org/content/2021.12.30.474505 (Scientific Reports, in press).

- Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., & Nakahara, H. (2003). Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends in Neuroscience*, 26, 360–368. 10.1016/S0166-2236(03)00162-0
- Kastellakis, G., & Poirazi, P. (2019). Synaptic clustering and memory formation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 300. 10.3389/fnmol.2019.00300
- Kennedy, M. B. (2000). Signal-processing machines at the postsynaptic density. *Science*, 290, 750–754. 10.1126/science.290.5492.750
- Laughlin, S. B., de Ruyter van Steveninck, R. R., & Anderson, J. C. (1998). The metabolic cost of neural information. *Nature Neuroscience*, 1, 36–40. 10.1038/236
- Leff, H. S., & Rex, A. F. (1990). *Maxwell's demon: Entropy, information, computing*. Princeton University Press.
- Leibold, C., & Kempter, R. (2008). Sparseness constrains the prolongation of memory lifetime via synaptic metaplasticity. *Cerebral Cortex*, 18, 67–77. 10.1093/cercor/bhm037
- Levy, W. B., & Baxter, R. A. (1996). Energy efficient neural codes. *Neural Computation*, 8, 531–543. 10.1162/neco.1996.8.3.531
- Levy, W. B., & Baxter, R. A. (2002). Energyefficient neuronal computation via quantal synaptic failures. *Journal of Neuroscience*, 22, 4746–4755. 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04746.2002
- Levy, W. B., & Calvert, V. G. (2021). Communication consumes 35 times more energy than computation in the human cortex, but both costs are needed to predict synapse number. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 118, e2008173118. 10.1073/pnas.2008173118
- Li, H. L., & van Rossum, M. C. W. (2020). Energy efficient synaptic plasticity. *eLife*, 9, e50804. 10.7554/eLife.50804
- Loewenstein, Y., Kuras, A., & Rumpel, S. (2011). Multiplicative dynamics underlie the emergence of the log-normal distribution of spine sizes in the neocortex in vivo. *Journal of Neuroscience*, 31, 9481–9488. 10.1523/JNEUROSCI.6130-10.2011
- Maes, C., Redig, F., & van Moffaert, A. (2000). On the definition of entropy production, via examples. *Journal of Mathematical Physics*, 41, 1528. 10.1063/1.533195
- Makino, H., & Malinow, R. (2011). Compartmentalized versus global synaptic plasticity on dendrites controlled by experience. *Neuron*, 72, 1001–1011. 10.1016/j.neuron.2011.09.036
- Matsuda, H., Ogita, N., Sasaki, A., & Sato, K. (1992). Statistical mechanics of population: The lattice Lotka-Volterra model. *Progress of Theoretical and Experimental Physics*, 88, 1035–1049. 10.1143/ptp/88.6.1035
- Meyer, D., Bonhoeffer, T., & Scheuss, V. (2014). Balance and stability of synaptic structures during synaptic plasticity. *Neuron*, 82, 430–443. 10.1016/j.neuron.2014.02.031
- Miller, P., Zhabotinsky, A. M., Lisman, J. E., & Wang, X.-J. (2005). The stability of a stochastic CaMKII switch: Dependence on the number of enzyme molecules and protein turnover. *PLOS Biology*, 3, e107. 10.1371/journal.pbio.0030107
- Montgomery, J. M., & Madison, D. V. (2004). Discrete synaptic states define a major mechanism of synaptic plasticity. *Trends in Neuroscience*, 27, 744–750. 10.1016/j.tins.2004.10.006
- Nicolis, G., & Prigogine, I. (1977). *Self-organization in nonequilibrium systems*. Wiley.

- Niven, B., & Laughlin, S. B. (2008). Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. *Journal of Experimental Biology*, 211, 1792–1804. 10.1242/jeb.017574
- Parrondo, J. M. R., Horowitz, J. M., & Sagawa, T. (2015). Thermodynamics of information. *Nature Physics*, 11, 131–139. 10.1038/nphys3230
- Peliti, L., & Pigolotti, S. (2021). *Stochastic thermodynamics: An introduction*. Princeton University Press.
- Poirazi, P., & Mel, B. W. (2001). Impact of active dendrites and structural plasticity on the memory capacity of neural tissue. *Neuron*, 29, 779–796. 10.1016/S0896-6273(01)00252-5
- Poo, M.-m., Pignatelli, M., Ryan, T. J., Tonegawa, S., Bonhoeffer, T., Martin, K. C., . . . Stevens, C. (2016). What is memory? The present state of the engram. *BMC Biology*, 14, 40. 10.1186/s12915-016-0261-6
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter, R., & Bialek, W. (1999). *Spikes: Exploring the neural code*. MIT Press.
- Schnakenberg, J. (1976). Network theory of microscopic and macroscopic behavior of master equation systems. *Reviews of Modern Physics*, 48, 571–585. 10.1103/RevModPhys.48.571
- Seifert, U. (2012). Stochastic thermodynamics, fluctuation theorems and molecular machines. *Reports on Progress in Physics*, 75, 126001. 10.1088/0034-4885/75/12/126001
- Sheng, M., & Hoogenraad, C. C. (2007). The postsynaptic architecture of excitatory synapses: A more quantitative view. *Annual Review of Biochemistry*, 76, 823–847. 10.1146/annurev.biochem.76.060805.160029
- Statman, A., Kaufman, M., Minerbi, A., Ziv, N. E., & Brenner, N. (2014). Synaptic size dynamics as an effective stochastic process. *PLOS Computational Biology*, 10, e1003846. 10.1371/journal.pcbi.1003846
- Takeuchi, T., Duszkiwicz, A. J., & Morris, R. G. M. (2014). The synaptic plasticity and memory hypothesis: Encoding storage and persistence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 369, 20130288. 10.1098/rstb.2013.0288
- Urban, P., Tabar, V. R., Denkiewicz, M., Bokota, G., Das, N., Basu, S., & Plewczynski, D. (2020). The mixture of autoregressive hidden Markov models of morphology for dendritic spines during activation process. *Journal of Computational Biology*, 27, 1471–1485. 10.1089/cmb.2019.0383
- Van Baalen, M. (2000). Pair approximation for different spatial geometries. In U. Dieckmann, R. Law, & J. Metz (Eds.), *The geometry of ecological interactions: Simplifying spatial complexity* (pp. 359–387). Cambridge University Press.
- Van den Broeck, C., & Esposito, M. (2015). Ensemble and trajectory thermodynamics: A brief introduction. *Physica A*, 418, 6–16. 10.1016/j.physa.2014.04.035
- Volgushev, M., Kudryashov, I., Chistiakova, M., Mukovski, M., Niesmann, J., & Eysel, U. (2004). Probability of transmitter release at neocortical synapses at different temperatures. *Journal of Neurophysiology*, 92, 212–220. 10.1152/jn.01166.2003
- Winnubst, J., Lohmann, C., Jontes, J., Wang, H., & Niell, C. (2012). Synaptic clustering during development and learning: The why, when, and how. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 5, 70. 10.3389/fnmol.2012.00070
- Yadav, A., Gao, Y. Z., Rodriguez, A., Dickstein, D. L., Wearne, Luebke, J., . . . Weaver, C. (2012). Morphologic evidence for spatially clustered spines in apical

- dendrites of monkey neocortical pyramidal cells. *Journal of Comparative Neurology*, 520, 2888–2902. 10.1002/cne.23070
- Yang, G., Pan, F., & Gan, W.-B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 462, 920–924. 10.1038/nature08577
- Yasumatsu, N., Matsuzaki, M., Miyazaki, T., Noguchi, J., & Kasai, H. (2008). Principles of long-term dynamics of dendritic spines. *Journal of Neuroscience*, 28, 13592–13608. 10.1523/JNEUROSCI.0603-08.2008

Received February 4, 2023; accepted October 4, 2023.