

Aplicaciones de la teoría de grafos en la neurogénesis[©]

M. Cera^a, C. Desplan^{bc}, J.R. Portillo^a, A. del Valle^b

(a) *Dpto. Matemática Aplicada 1, Universidad de Sevilla.*

E-mail: mcera@us.es

(b) *Center for Genomics and Systems Biology, New York University Abu Dhabi*

(c) *Dept. of Biology, New York University, NY.*

Resumen. El lóbulo óptico de la *Drosophila* (mosca de la fruta) es una estructura altamente sofisticada con más de 60.000 neuronas de más de 70 tipos diferentes que permite realizar una serie de tareas altamente complejas como el procesamiento del color, la detección de movimiento o el seguimiento de cambios ambientales. En un cerebro tan pequeño alcanzar estas tareas requiere un alto nivel organizativo y estructurado con diferentes tipos neuronales especializados en funciones específicas. Para analizar el complejo linaje celular del lóbulo óptico se ha generado una gran cantidad de clones y se han modelizado las relaciones usando técnicas de detección de comunidades en grafos ponderados.

Palabras clave. Neurogénesis, linaje neuronal, comunidades, modularidad.

1. INTRODUCCIÓN

En general, los grafos que representan sistemas reales no son ni regulares ni aleatorios. En ellos aparecen grandes heterogeneidades simultáneamente a un gran nivel de organización. Las distribuciones de aristas no son homogéneas ni local ni globalmente, mostrando altas concentraciones de aristas en grupos específicos y bajas concentraciones de las mismas entre dichos grupos. Esta característica en una red real se llama estructura en comunidades [1, 2, 3]. Las comunidades son grupos de vértices de los que podríamos suponer que comparten propiedades comunes y/o que juegan un papel similar en el grafo.

Podemos encontrar numerosas situaciones de organizaciones en grupos o comunidades en grafos. Quizás el desarrollo mayor de este concepto ha sido gracias

[©] M.C., proyecto parcialmente financiado por MTM2011-28800-C02-02 y PAI-FQM-240. C.D. y A.dV. proyecto parcialmente financiado por NIH, R01 EY017916 y ayuda de NYU Abu Dhabi Institute. J.R.P. proyecto parcialmente financiado por Advanced Quantum Information de MINECO con fondos FEDER.

a la difusión de la red de Internet y al estudio de las redes sociales. Las comunidades también aparecen en muchos sistemas en red en biología, informática, ingeniería, economía, política, etc. [1].

La sofisticada estructura del lóbulo óptico de la *Drosophila* requiere la generación de una amplia diversidad neuronal [4] lo que implica la activación de múltiples factores intrínsecos y extrínsecos de neurogénesis.

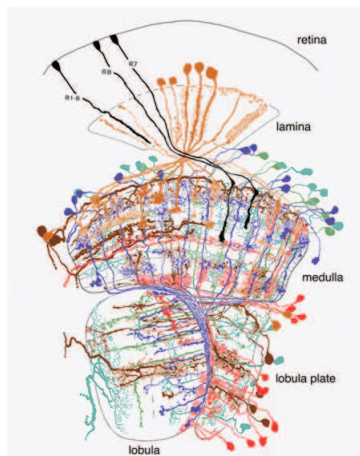


Figura 1: Lóbulo óptico de la *Drosophila*.

La consecución de numerosos factores de transcripción en un determinado neuroblasto determina el destino de la progenie que se produce en un momento determinado. A pesar de que recientes estudios demuestran cómo se lleva a cabo la secuencia espacial-temporal, es casi imposible inferir la progenie resultante de cada neuroblasto.

En este trabajo se propone un análisis del linaje celular del lóbulo óptico de la *Drosophila* mediante la generación de una gran cantidad de clones. Aunque las técnicas de clonación se han utilizado para estudiar problemas de linaje celular de estructuras más simples con controladores específicos, no se ha llevado a cabo aún un estudio a gran escala mediante el análisis con controladores panneuronales. Para analizar el complejo linaje de relaciones entre los 70 tipos celulares, se han utilizado herramientas de la Teoría de Grafos relacionadas con la detección de comunidades.

2. PLANTEAMIENTO Y MODELADO DEL PROBLEMA

Para realizar el análisis de linaje celular del lóbulo óptico de la *Drosophila* se ha procedido generando una gran cantidad de clones usando la técnica Twin Spot MARCM [5].

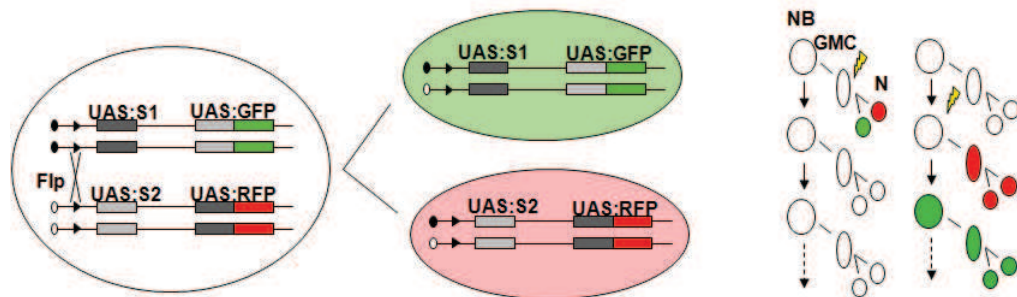


Figura 2: Técnica Twin Spot MARCM.

Con dicha técnica se realiza un marcado que permite etiquetar (rojo-verde) toda la descendencia de una célula progenitora o neuroblasto con proteínas fluorescentes en un determinado instante del desarrollo.

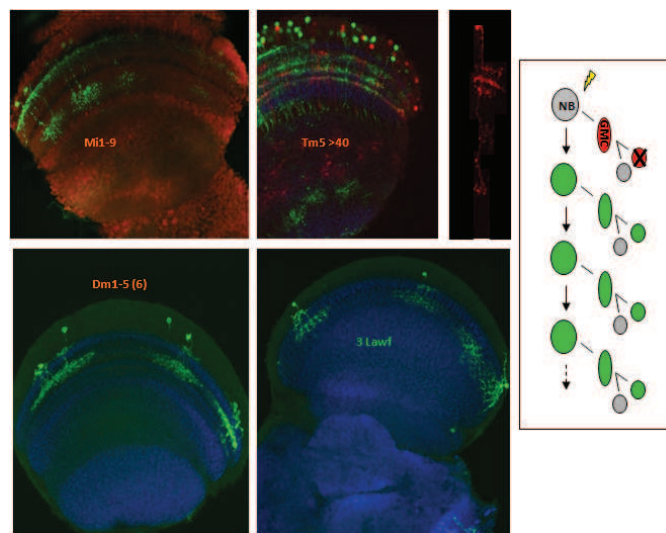


Figura 3: Muestras (clones) en las que un neuroblasto origina un solo tipo celular.

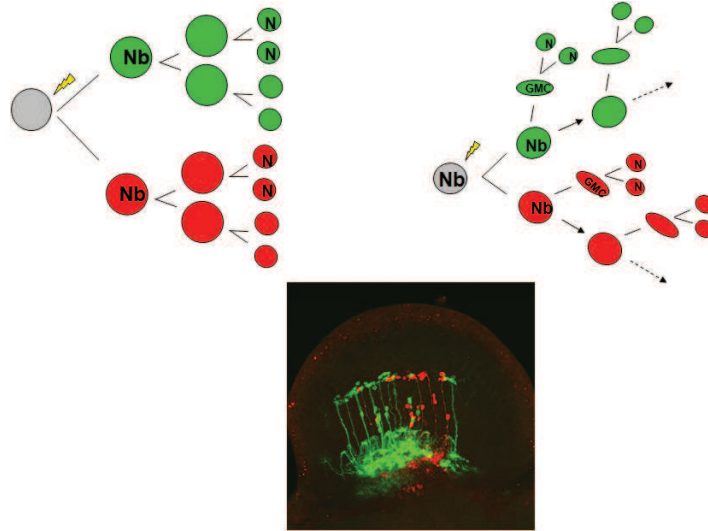


Figura 4: Muestras (clones) en las que un neuroblasto origina una división celular simétrica.

Se analizaron más de 7.000 clones, de los que hemos limitado nuestro análisis a 350 en los que el tamaño y la calidad eran suficientemente buenos para reconocer la forma neuronal y, por lo tanto, los tipos de células en el clon. Hemos analizado cada uno de ellos y los hemos clasificado de acuerdo a cinco criterios diferentes: calidad, tamaño, simetría, homogeneidad y posible presencia de neuronas desconocidas.

Para estudiar la estructura que presenta la división celular marcada e intentar encontrar grupos de neuronas que pudieran mantener relaciones en su desarrollo, modelizamos los datos recogidos mediante un grafo contruido como sigue: El conjunto de vértices está formado por cada uno de los 70 tipos neuronales y el conjunto de aristas está ponderado según los criterios anteriormente expuestos. Estos permiten definir una *medida de fiabilidad* en $[0, 1]$ que mide la calidad de la relación entre dos tipos neuronales presentes en un mismo clon.

3. RESULTADOS

Con el grafo definido en la sección anterior, el objetivo es encontrar relaciones entre los distintos tipos neuronales de la manera más fiable posible. Para ello, buscamos comunidades aplicando optimización por modularidad [6] usando

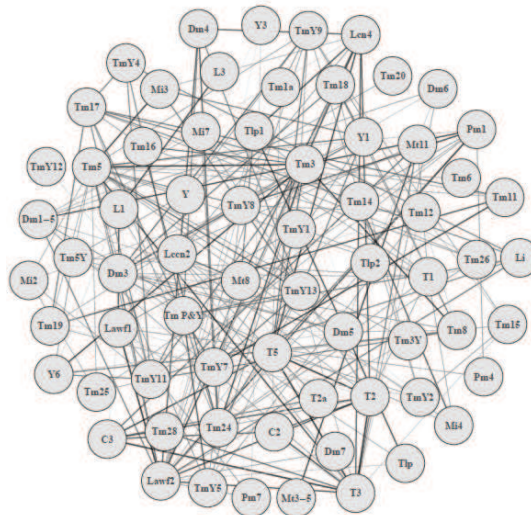


Figura 5: Grafo de tipos neuronales y sus relaciones según la *fiabilidad*

igraph [7] en la red compleja obtenida.

Modularidad vs “fiabilidad”

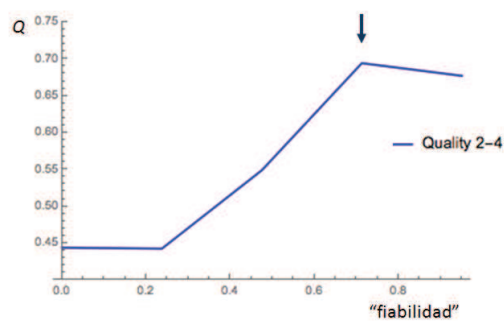


Figura 6: Modularidad frente a fiabilidad

El análisis del valor de la modularidad calculada en cada uno de los grafos obtenido restringiendo el valor de la medida de la fiabilidad (ver Figura 6) nos permite concluir que un modelo fiable para el objeto del problema que nos plan-

teamos obliga a reducir el grafo a aquellos valores de fiabilidad de al menos 0,75 (ver Figura 7).

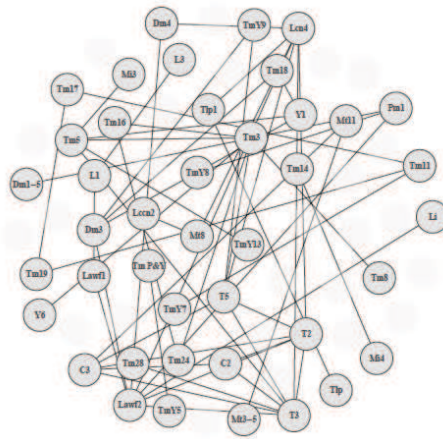


Figura 7: Grafo de tipos neuronales con *fiabilidad* al menos del 75 %.

El cálculo de las comunidades en el grafo anteriormente mencionado permite obtener el resultado que se muestra en la Figura 8.

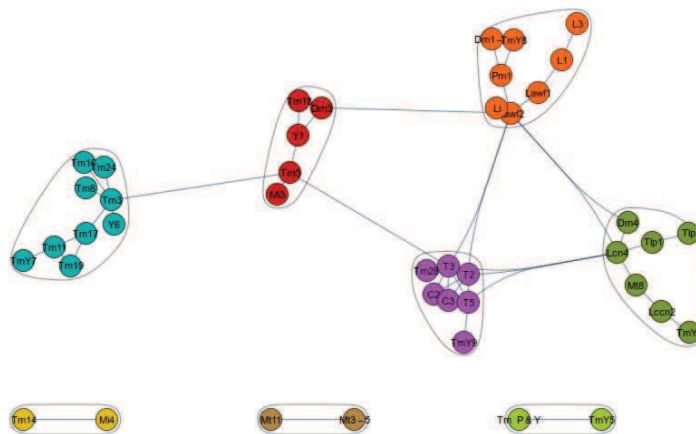


Figura 8: Comunidades con *fiabilidad* al menos del 75 %.

Los resultados obtenidos confirman relaciones observadas en el laboratorio (ver Figura 9).

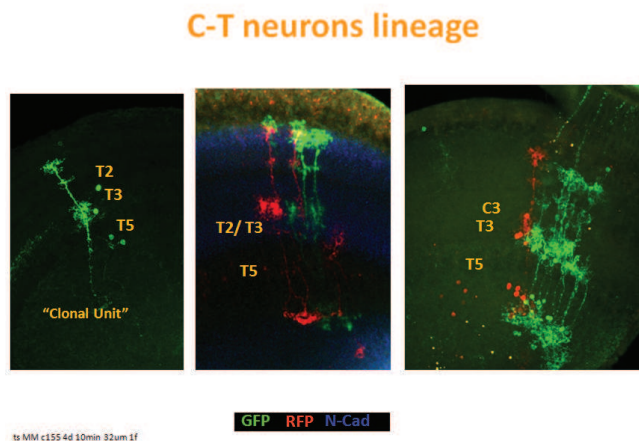


Figura 9: Relación observada en los tipos neuronales C3, T2, T3 y T5.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] M. Girvan y M. E. J. Newman. *Community structure in social and biological networks*. PNAS vol. 99 (12) 7821–7826 (2002). doi: 10.1073/pnas.122653799
- [2] S. Fortunato. *Community detection in graphs*. Physics Reports vol. 486, 75–174 (2010). doi: 10.1016/j.physrep.2009.11.002
- [3] M. E. J. Newman. *Communities, modules and large-scale structure in networks*. Nature Physics vol. 8, 25–31 (2012). doi:10.1038/nphys2162
- [4] K. F. Fischbach y A. P. M. Dittrich. *The optic lobe of Drosophila melanogaster. I. A Golgi analysis of wild-type structure*. Cell and Tissue Research vol. 258 (3), 441–475 (1989)
- [5] H. H. Yu, C. H. Chen, L. Shi, Y. Huang, y T. Lee. *Twin-spot MARCM to reveal the developmental origin and identity of neurons*. Nat Neurosci. vol. 12 (7) 947–53 (2009).
- [6] U. Brandes *et al.* *On Modularity Clustering*. IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering vol. 20 (2):172–188, (2008).
- [7] The igraph core team. *igraph — The network analysis package*. <http://igraph.org/> (2003 — 2015). Versión 0.7.0. Junio 2015.