

# Criticalidad celular

Sergio A. Cannas



---

I F E G

TREFEMAC 2022

## Colaboradores

- Dante R. Chialvo

Universidad Nacional de San Martín, Buenos Aires (CONICET)

- Orlando Billoni

Universidad Nacional de Córdoba (IFEG-CONICET)

- Nahuel Zamponi

Department of Medicine, Weill Cornell Medicine (USA), Ex INIMEC (CONICET-UNC)

- Emiliano Zamponi

University of Colorado-Boulder (USA), Ex INIMEC (CONICET-UNC)

# MITOCONDRIA

- Conjunto de organelas presentes en la mayoría de las células de organismos eucariotas

# MITOCONDRIA

- Conjunto de organelas presentes en la mayoría de las células de organismos eucariotas
- **Función principal:** síntesis de ATP (adenosin trifosfato)

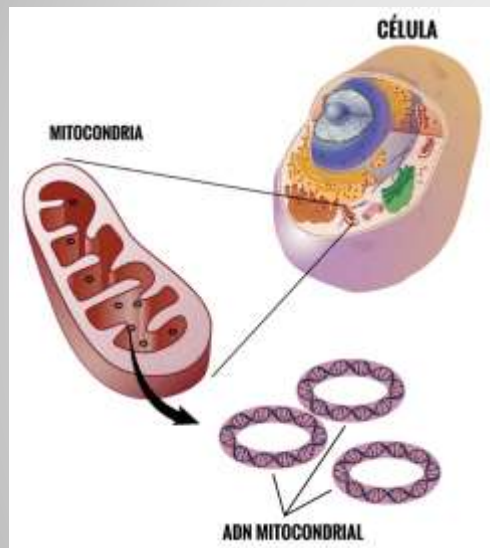
# MITOCONDRIA

- Conjunto de organelas presentes en la mayoría de las células de organismos eucariotas
- **Función principal:** síntesis de ATP (adenosin trifosfato)
- **Origen** (teoría endosimbiótica): simbiosis entre una protobacteria y una célula eucariota primitiva, que comenzó hace aproximadamente 2300 millones de años.

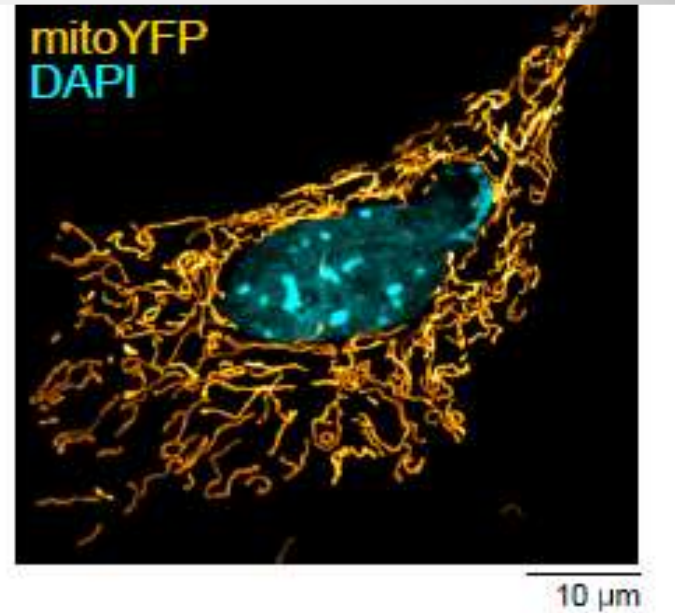
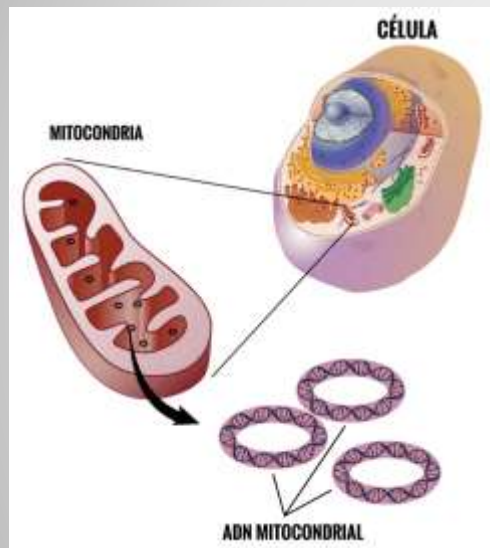
# MITOCONDRIA

- Conjunto de organelas presentes en la mayoría de las células de organismos eucariotas
- **Función principal:** síntesis de ATP (adenosin trifosfato)
- **Origen** (teoría endosimbiótica): simbiosis entre una protobacteria y una célula eucariota primitiva, que comenzó hace aproximadamente 2300 millones de años.
- **Otras funciones:** participa diversos celulares, tales como apoptosis, síntesis de fosfolípidos, actúa como reservorio de calcio, etc..

# MORFOLOGIA

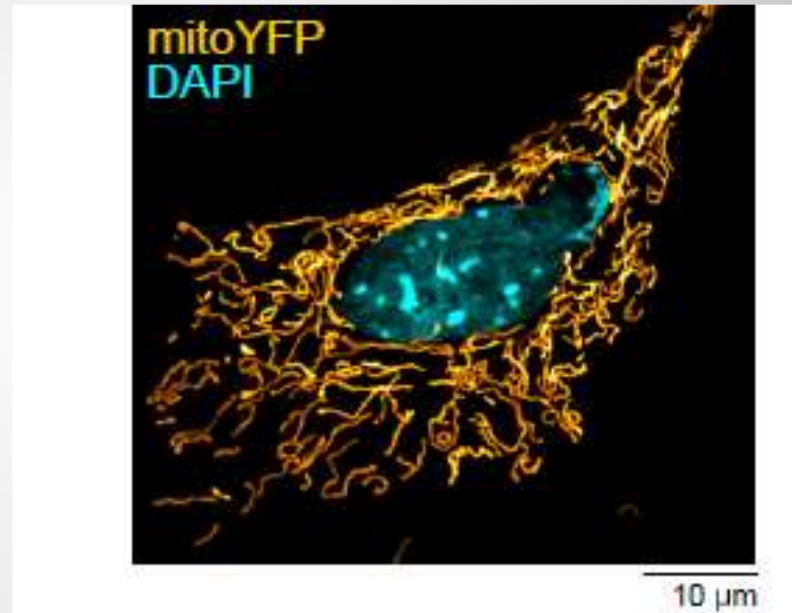
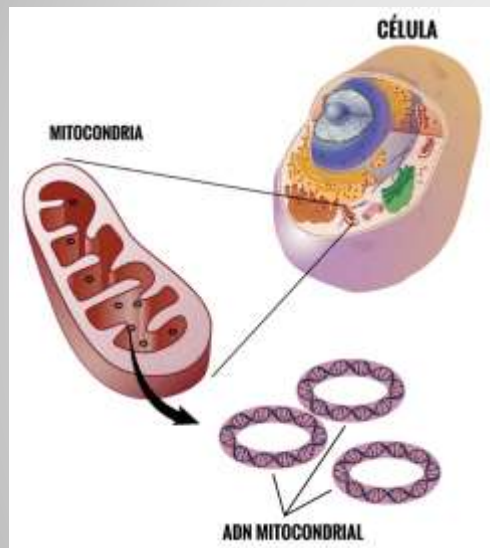


# MORFOLOGIA





# MORFOLOGIA



## MITOCHONDRIA

# MODELO BASADO EN AGENTES

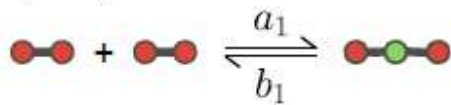
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

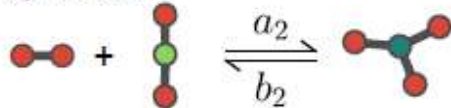
## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>

tip-to-tip:



tip-to-side:



# MODELO BASADO EN AGENTES

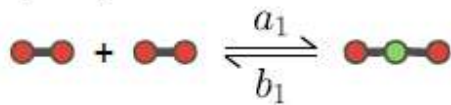
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

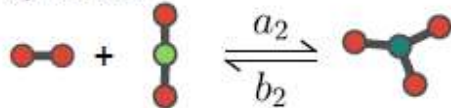
## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>

tip-to-tip:



tip-to-side:



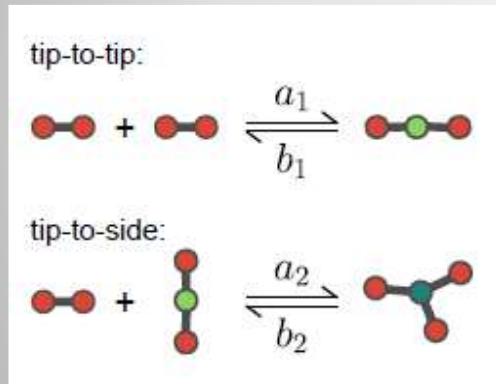
# MODELO BASADO EN AGENTES

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>



$X_k$  : # de nodos de grado  $k = 1, 2, 3$

# MODELO BASADO EN AGENTES

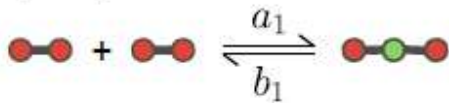
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

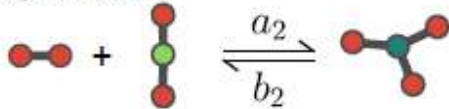
## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>

tip-to-tip:

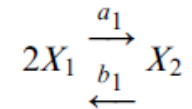


tip-to-side:

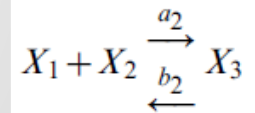


$X_k$  : # de nodos de grado  $k = 1, 2, 3$

tip-to-tip fusion ( $a_1$ ) and fission ( $b_1$ ):



tip-to-side fusion ( $a_2$ ) and fission ( $b_2$ ):



# MODELO BASADO EN AGENTES

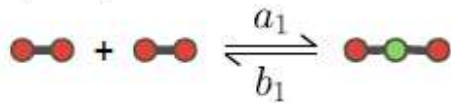
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

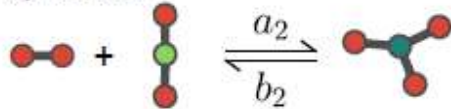
## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>

tip-to-tip:

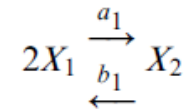


tip-to-side:

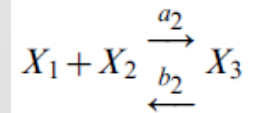


$X_k$  : # de nodos de grado  $k = 1, 2, 3$

tip-to-tip fusion ( $a_1$ ) and fission ( $b_1$ ):



tip-to-side fusion ( $a_2$ ) and fission ( $b_2$ ):



$$b_2 = (3/2)b_1 \equiv (3/2)b$$

$$c_1 \equiv a_1/b \text{ and } c_2 \equiv a_2/b$$



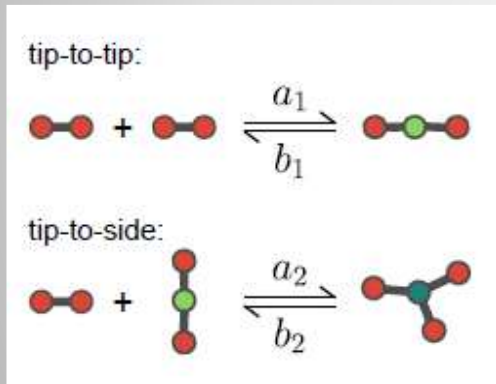
# MODELO BASADO EN AGENTES

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

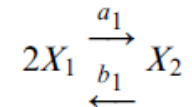
## Emergence of the Mitochondrial Reticulum from Fission and Fusion Dynamics

Valerii M. Sukhorukov<sup>1,2\*</sup>, Daniel Dikov<sup>3,4</sup>, Andreas S. Reichert<sup>3,4</sup>, Michael Meyer-Hermann<sup>1,5\*</sup>

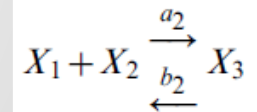


$X_k$  : # de nodos de grado  $k = 1, 2, 3$

tip-to-tip fusion ( $a_1$ ) and fission ( $b_1$ ):

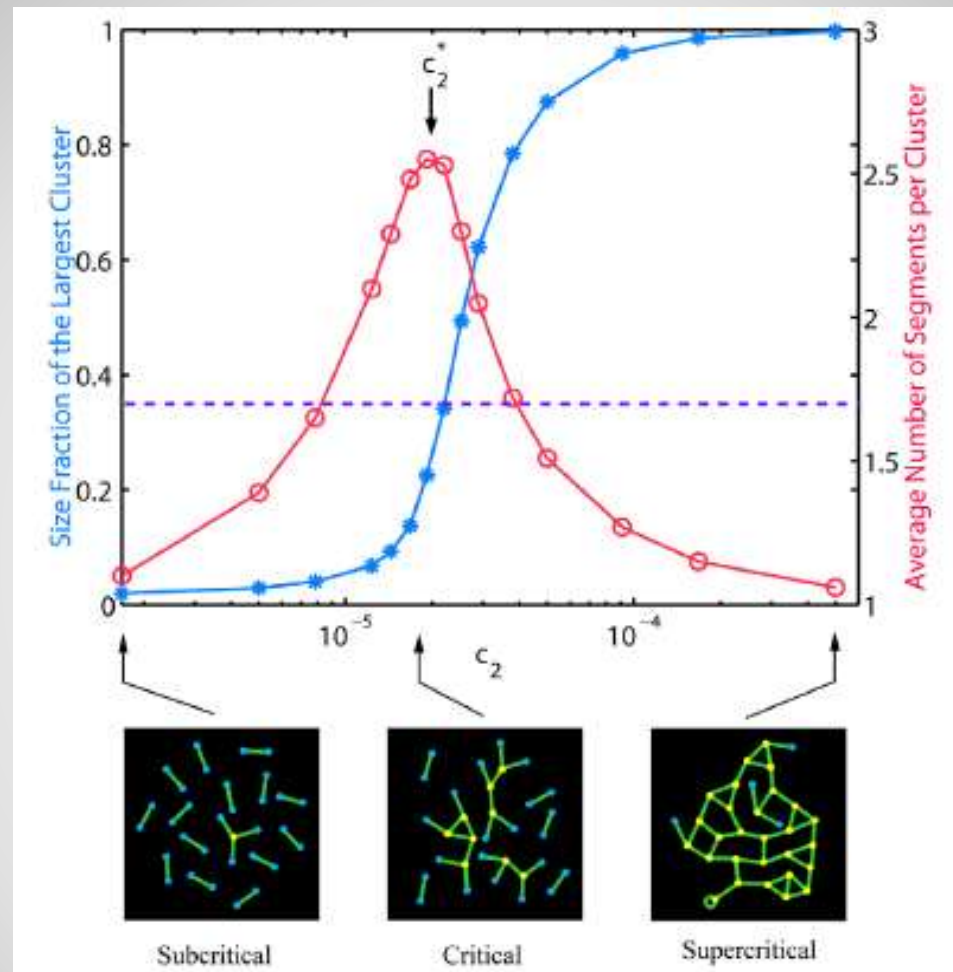


tip-to-side fusion ( $a_2$ ) and fission ( $b_2$ ):



$$b_2 = (3/2)b_1 \equiv (3/2)b \quad c_1 \equiv a_1/b \text{ and } c_2 \equiv a_2/b$$

Dinámica: algoritmo de Gillespie con  $N_e$  dimeros (organelas)

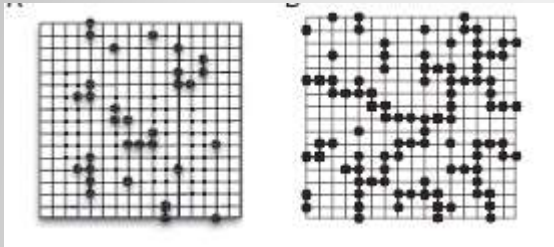


$$c_1 = 0.1 \quad - \quad N_e = 3 \times 10^4$$



# Percolación

Ejemplo: percolación de sitios en dos dimensiones



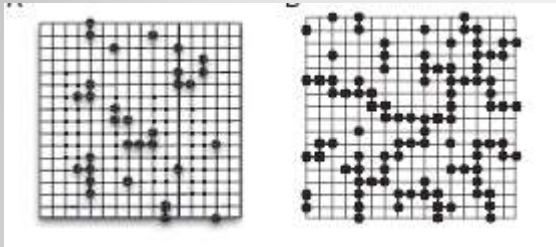
$p \ll 1$

$p$  grande

$p$ : probabilidad de ocupación de un sitio en una red con  $N = L \times L$  sitios

# Percolación

Ejemplo: percolación de sitios en dos dimensiones



$p \ll 1$

$p$  grande

$p$ : probabilidad de ocupación de un sitio en una red con  $N = L \times L$  sitios

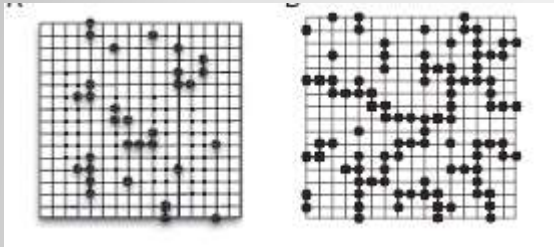
Parámetro de orden:  $P_G$

$N_g$ : tamaño (# sitios) del mayor (gigante) cluster

$$P_G = \lim_{N \rightarrow \infty} N_g/N$$

# Percolación

Ejemplo: percolación de sitios en dos dimensiones



$p \ll 1$

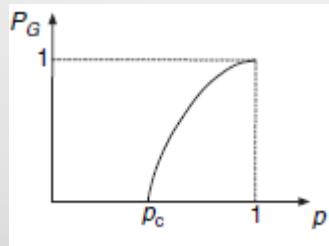
$p$  grande

$p$ : probabilidad de ocupación de un sitio en una red con  $N = L \times L$  sitios

Parámetro de orden:  $P_G$

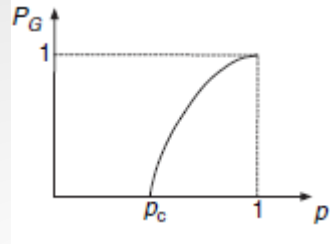
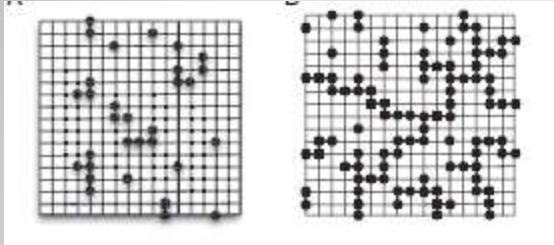
$N_g$ : tamaño (# sitios) del mayor (gigante) cluster

$$P_G = \lim_{N \rightarrow \infty} N_g/N$$

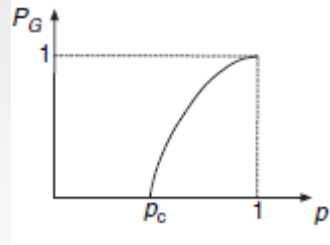
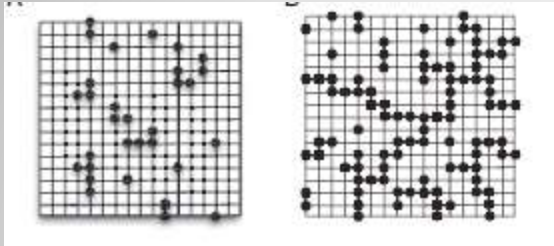


$p_c$ : umbral de percolación

# Percolación



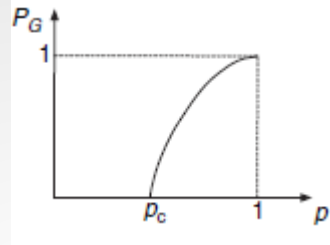
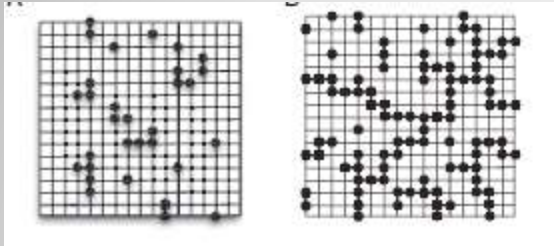
# Percolación



$N_s$  : # clusters de tamaño  $s$

$n_s(p) = N_s/N$  : distribución de tamaños

# Percolación



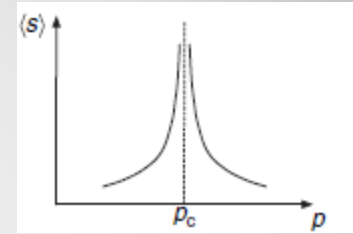
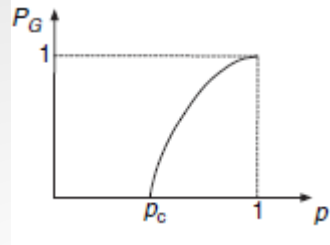
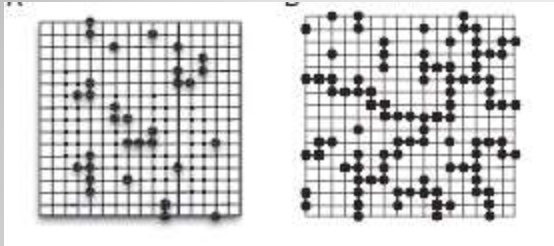
$N_s$  : # clusters de tamaño  $s$

$n_s(p) = N_s/N$  : distribución de tamaños

$$\langle s \rangle = (\sum'_s s^2 n_s) / (\sum'_s s n_s)$$

$$n_s(p_c) \sim s^{-\tau} \quad \text{cuando } N \rightarrow \infty$$

# Percolación



$N_s$  : # clusters de tamaño  $s$

$n_s(p) = N_s/N$  : distribución de tamaños

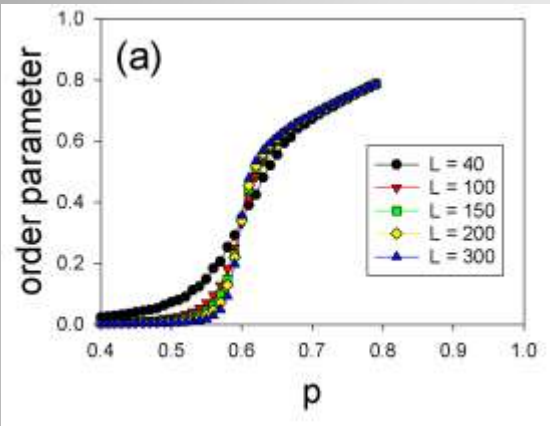
$$\langle s \rangle = (\sum'_s s^2 n_s) / (\sum'_s s n_s)$$

$$n_s(p_c) \sim s^{-\tau} \quad \text{cuando } N \rightarrow \infty$$



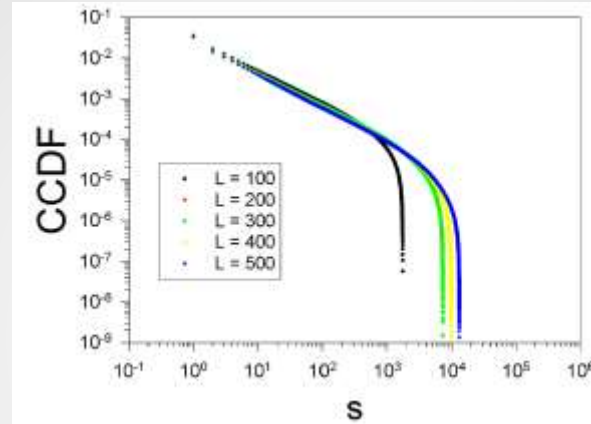
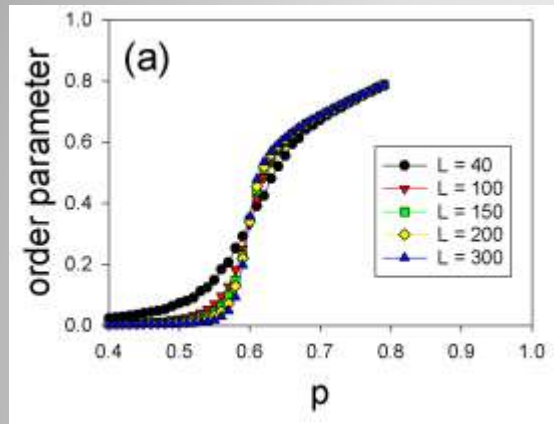
$$\langle s \rangle \sim |p - p_c|^{-\gamma}$$

# Percolación: tamaño finito





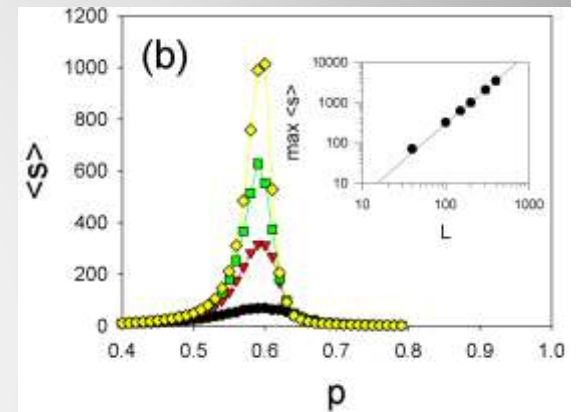
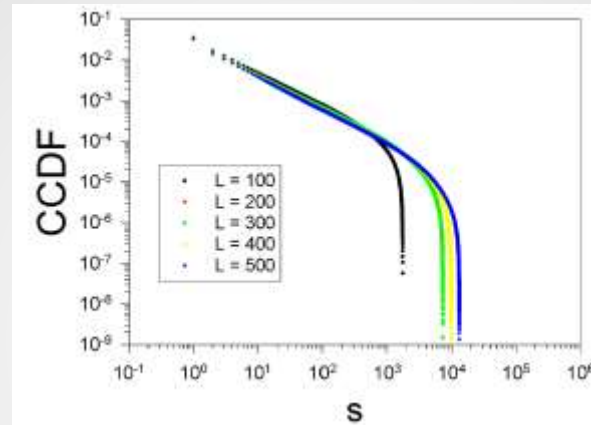
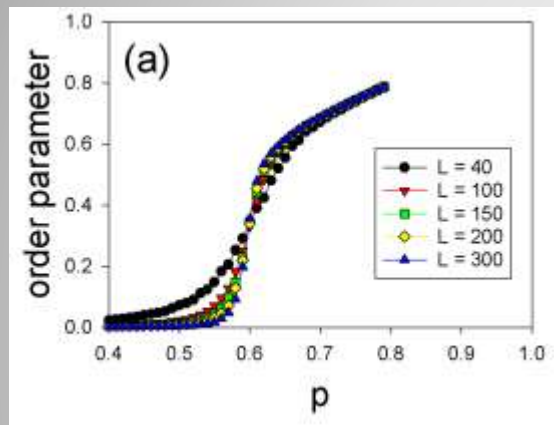
# Percolación: tamaño finito



$$\text{CCDF}(s) = \sum_{s' \geq s} n_{s'}, \quad n_s \sim s^{-\tau} \exp(-s/s^*)$$

$$s^* \sim N^{df/d}$$

# Percolación: tamaño finito

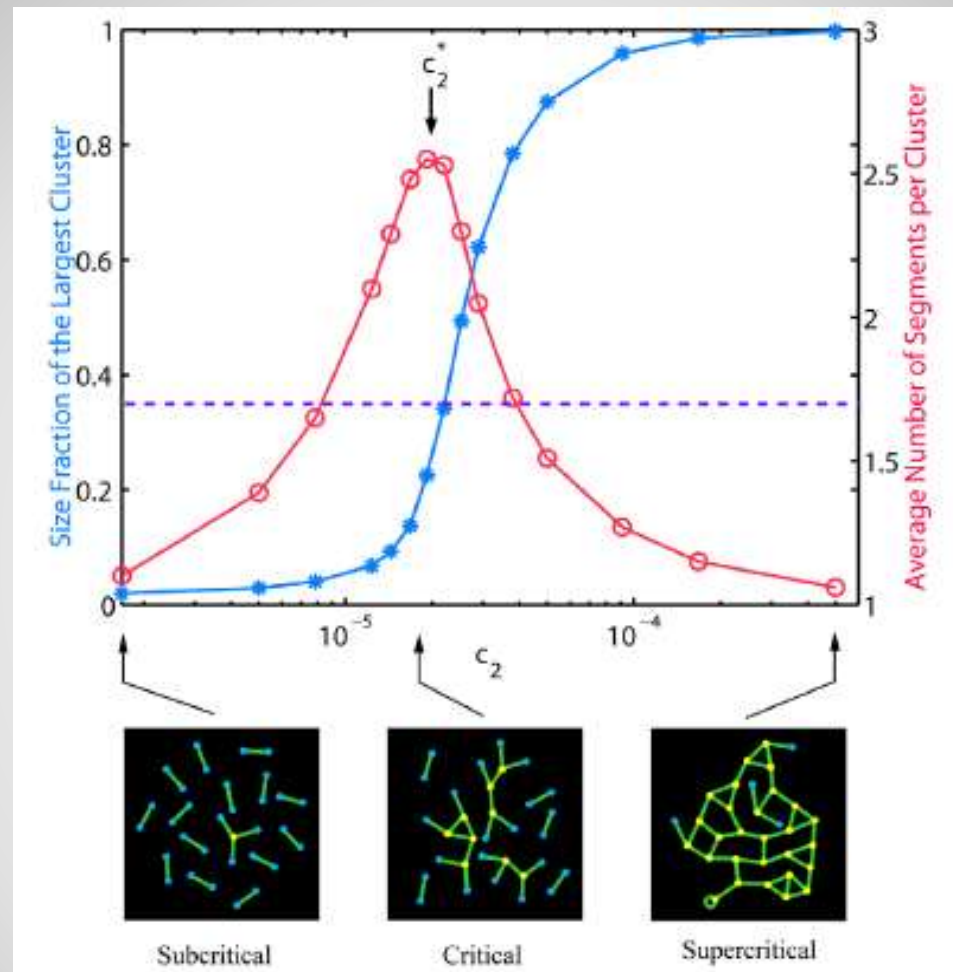


$$\text{CCDF}(s) = \sum_{s' \geq s} n_{s'}, \quad n_s \sim s^{-\tau} \exp(-s/s^*)$$

$$s^* \sim N^{df/d}$$

$$\max \langle s \rangle \sim N^{\gamma/\nu d}$$

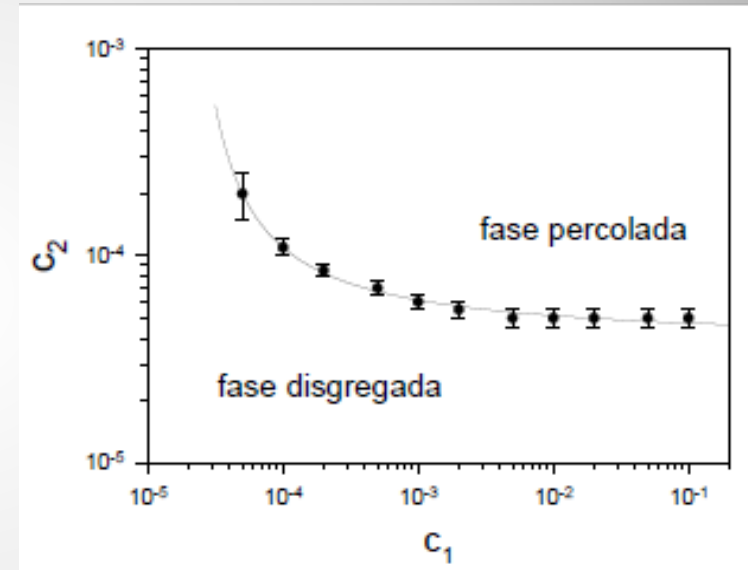
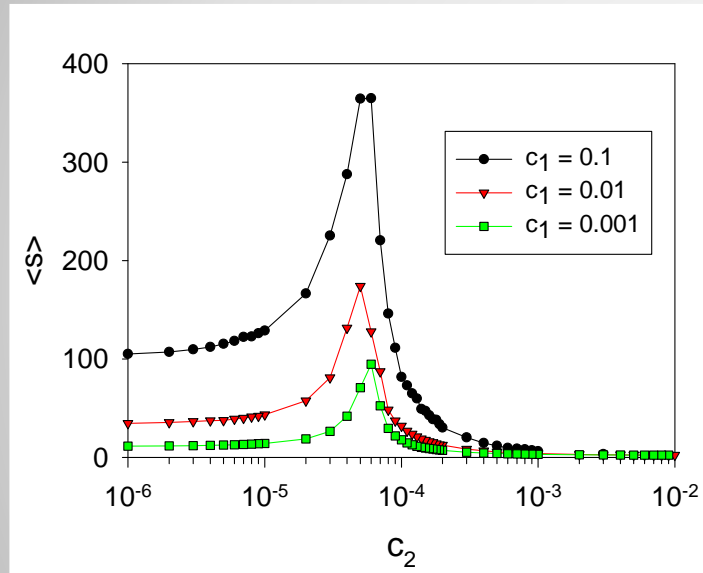
$$\max S_2 \propto s^*$$



$$c_1 = 0.1 \quad - \quad N_e = 3 \times 10^4$$

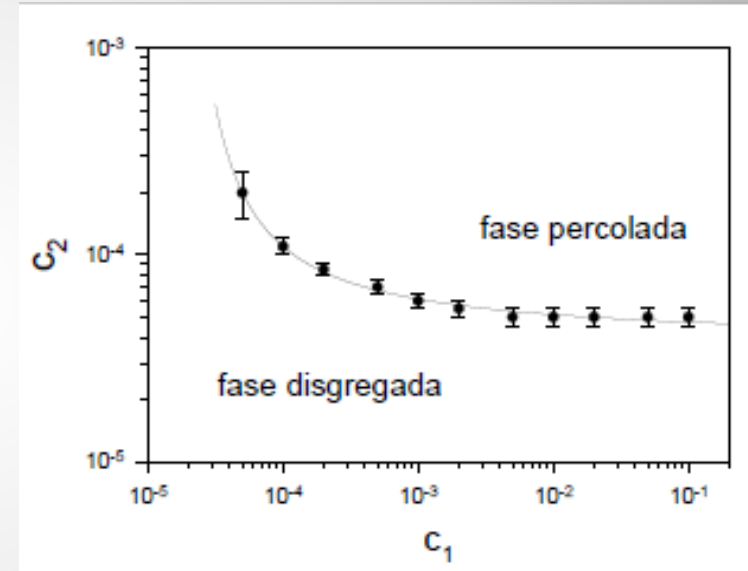
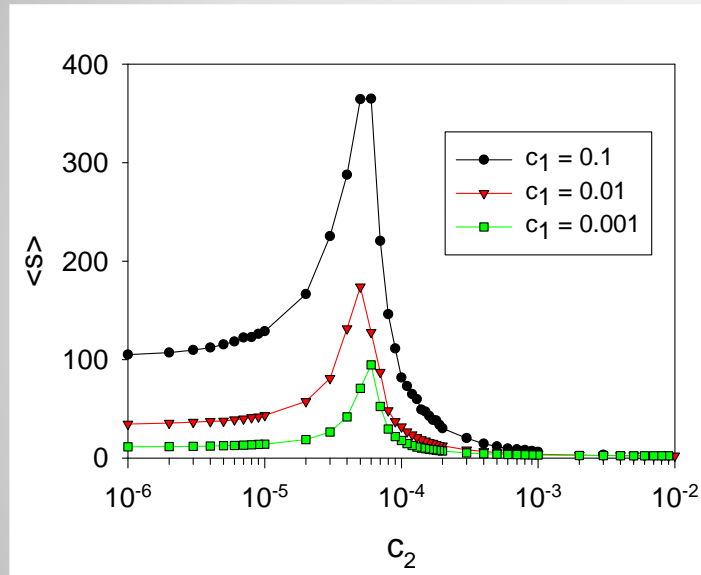
## Modelo basado en agentes

$$N_e = 15000$$



## Modelo basado en agentes

$$N_e = 15000$$



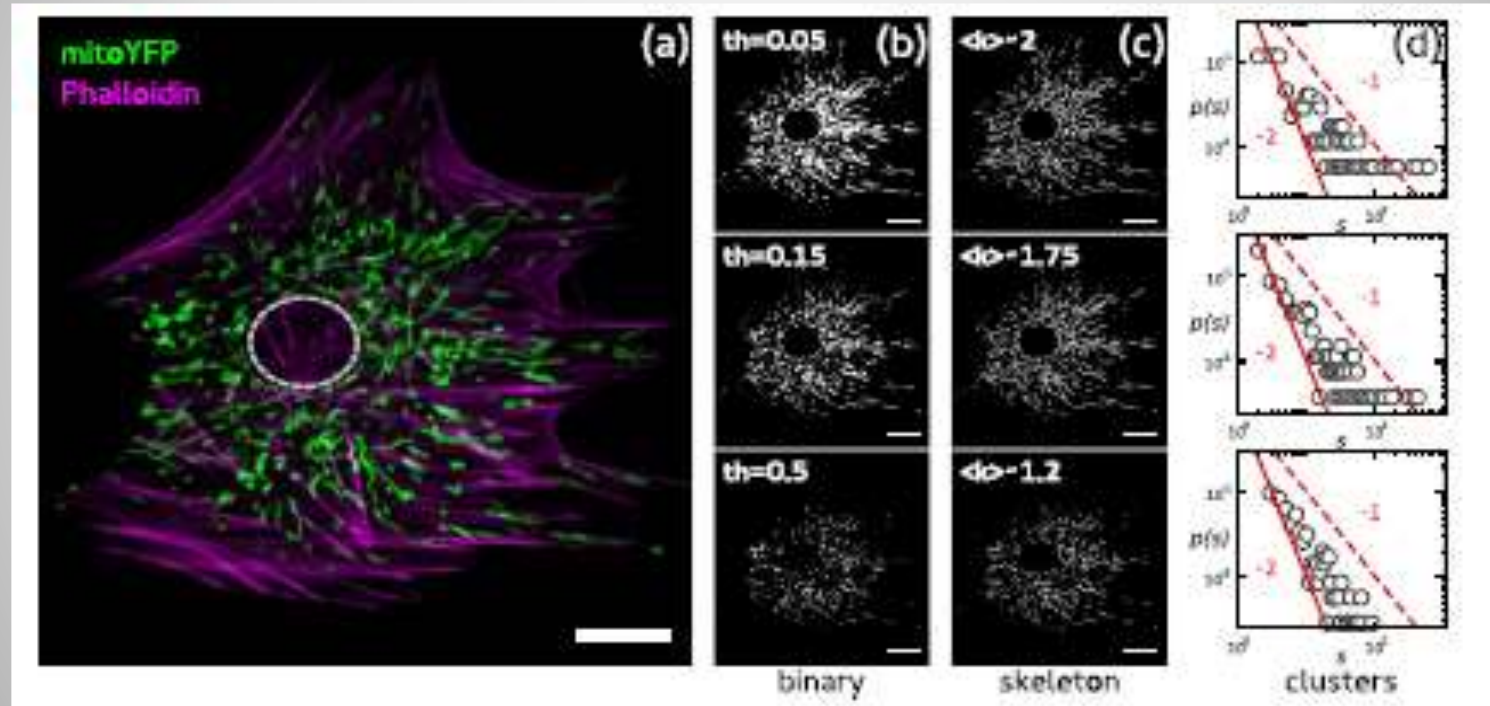
En que parte de este diagrama se ubican las mitocondrias reales?

## **EXPERIMENTOS**

- **Microscopía confocal en células modificadas genéticamente**
- **Células: fibroblastos de embriones de ratones**

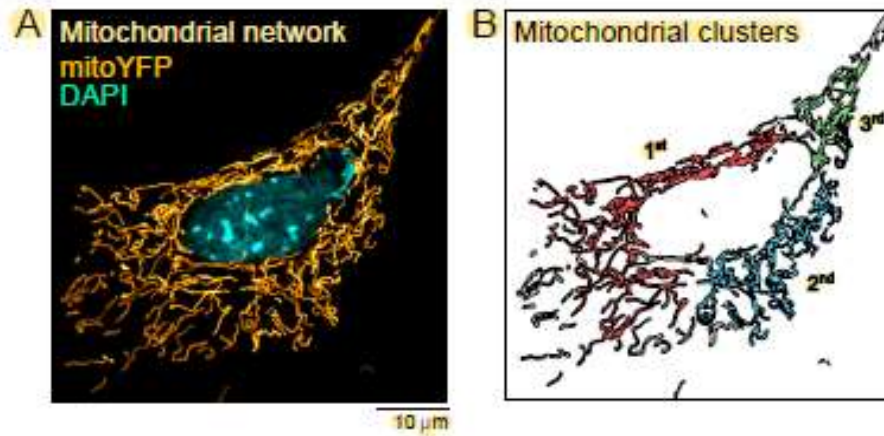
## EXPERIMENTOS

- Microscopía confocal en células modificadas genéticamente
- Células: fibroblastos de embriones de ratones



N. Zamponi, E. Zamponi, S.A. Cannas, O.V. Billoni, P. Helguera, D. R. Chialvo, Scientific Reports **8**, 363 (2018)

## Análisis de estadística de clusters



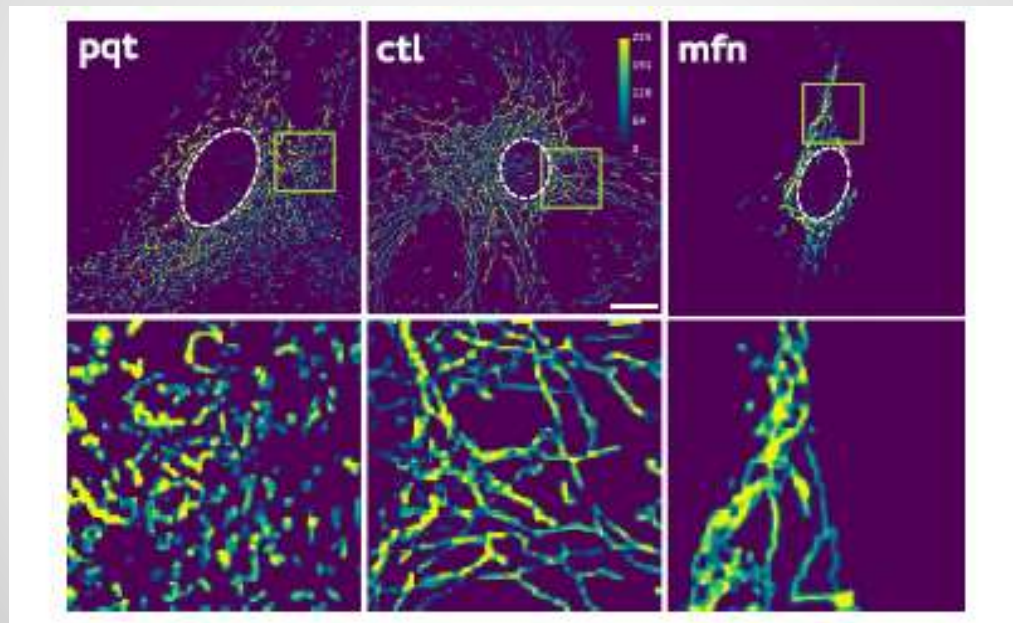


## TRATAMIENTOS

- **Paraquat (pqt):** promueve la fisión
- **Mitofusina (mfn):** promueve la fusión

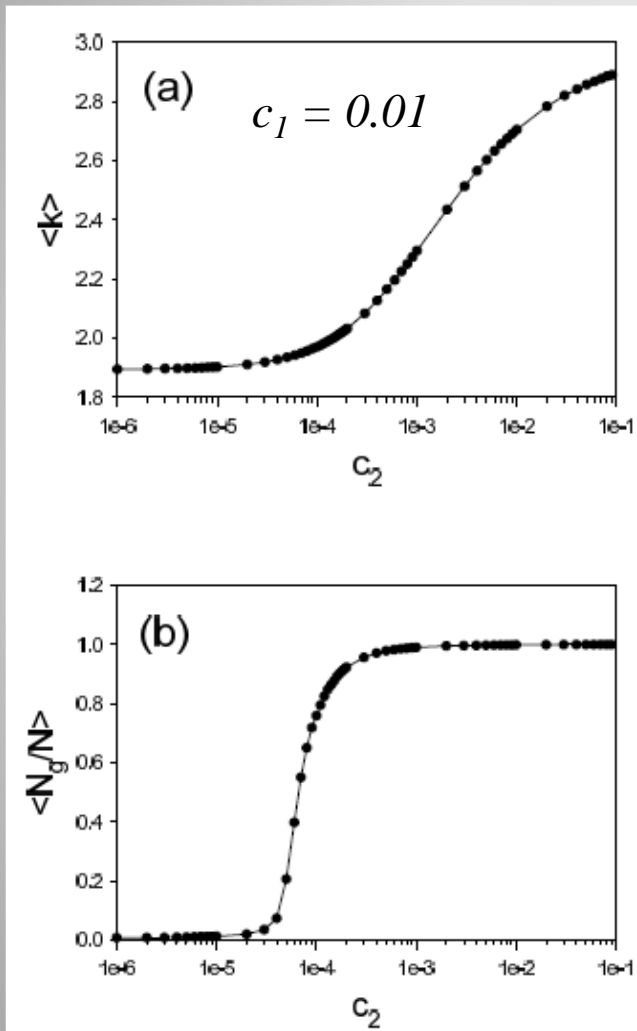
## TRATAMIENTOS

- **Paraquat (pqt):** promueve la fisión
- **Mitofusina (mfn):** promueve la fusión

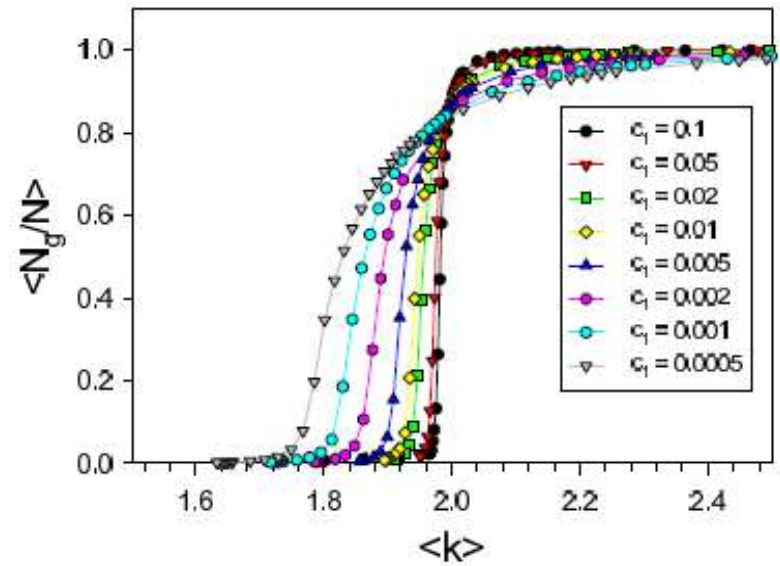
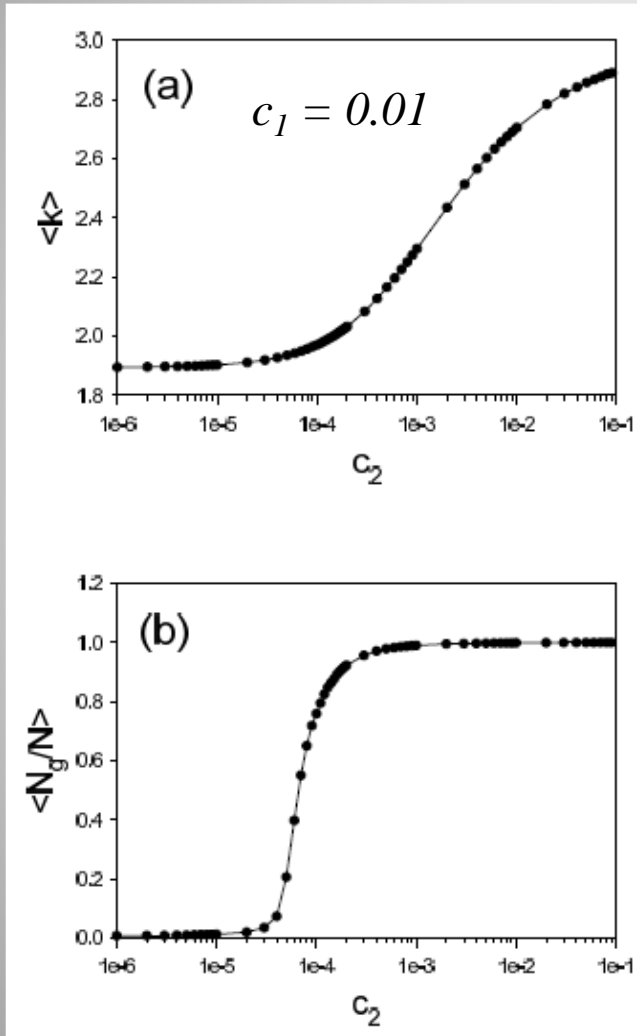


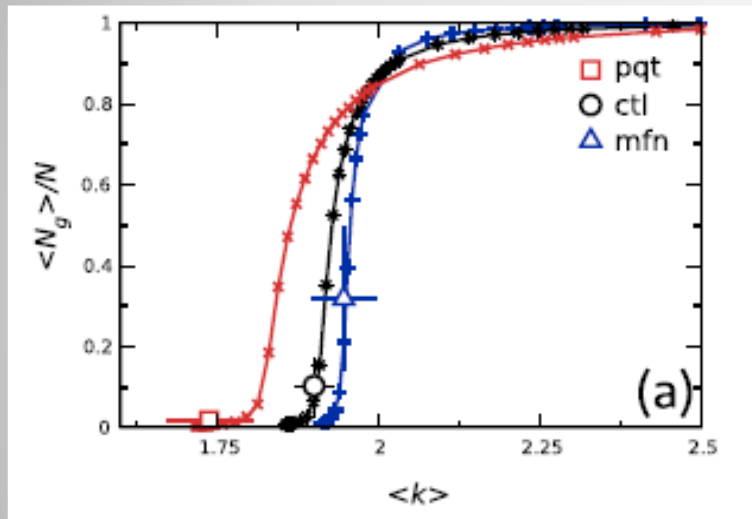
N. Zamponi, E. Zamponi, S.A. Cannas, O.V. Billoni, P. Helguera, D. R. Chialvo, Scientific Reports **8**, 363 (2018)

## Modelo basado en agentes

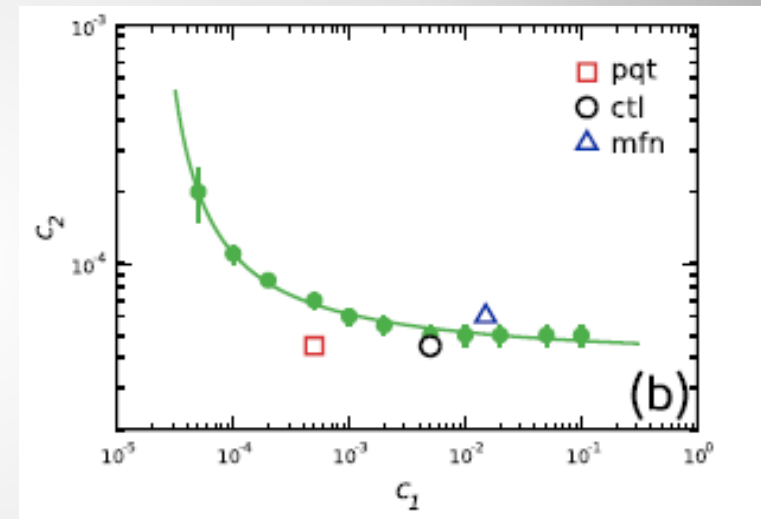
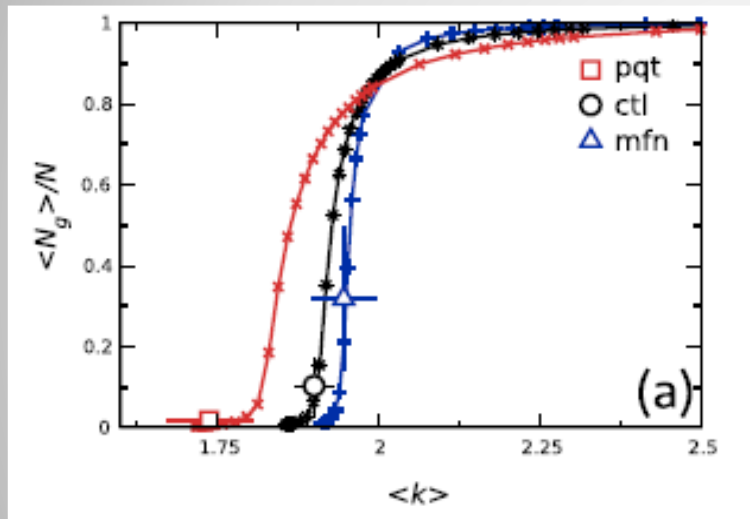


## Modelo basado en agentes





N. Zamponi, E. Zamponi, S.A. Cannas, O.V. Billoni, P. Helguera, D. R. Chialvo, Scientific Reports **8**, 363 (2018)



N. Zamponi, E. Zamponi, S.A. Cannas, O.V. Billoni, P. Helguera, D. R. Chialvo, Scientific Reports **8**, 363 (2018)

## PREGUNTAS:

Los mecanismos de **fusión** y **fisión** propuestos:

## PREGUNTAS:

Los mecanismos de **fusión** y **fisión** propuestos:

- Generan realmente criticalidad? **Finite size scaling**?



## PREGUNTAS:

Los mecanismos de **fusión** y **fisión** propuestos:

- Generan realmente criticalidad? **Finite size scaling**?
- Que ocurre en dimensión **finita**?

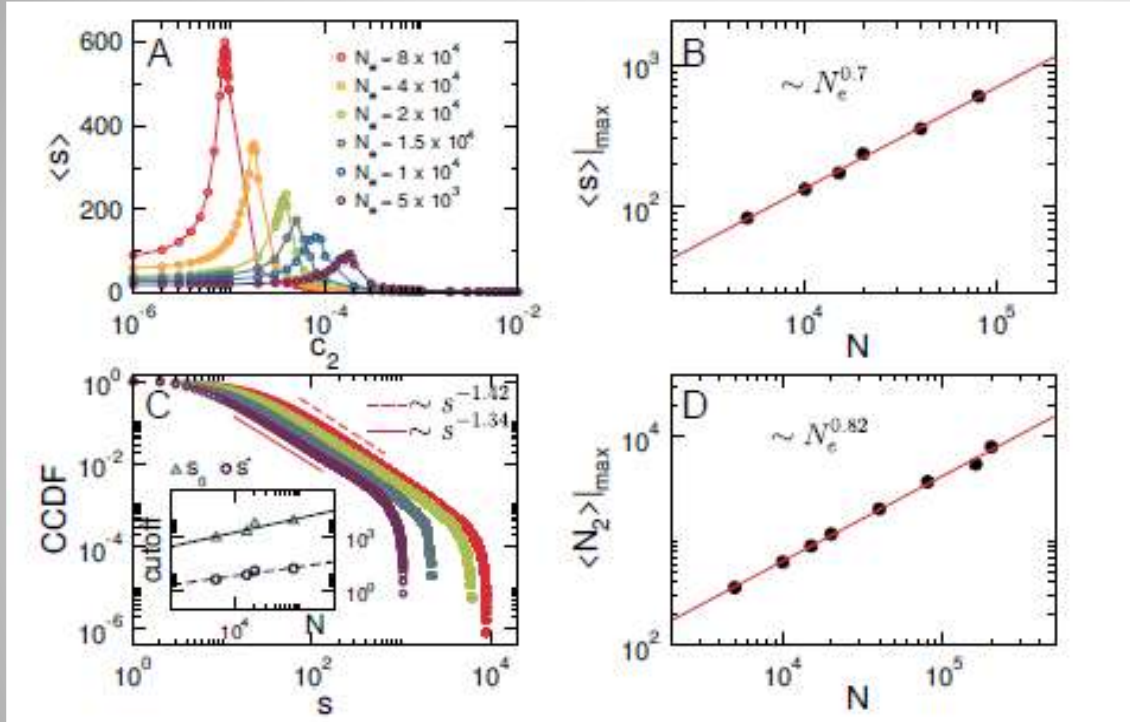
## PREGUNTAS:

Los mecanismos de **fusión** y **fisión** propuestos:

- Generan realmente criticalidad? **Finite size scaling**?
- Que ocurre en dimensión **finita**?
- Clase de universalidad del fenómeno?

## Modelo basado en agentes: finite size scaling

$$c_1 = 0.01$$



$$\max \langle s \rangle \sim N^{\gamma/\nu d}$$

$$\max \langle N_2 \rangle \sim N^{df/d}$$

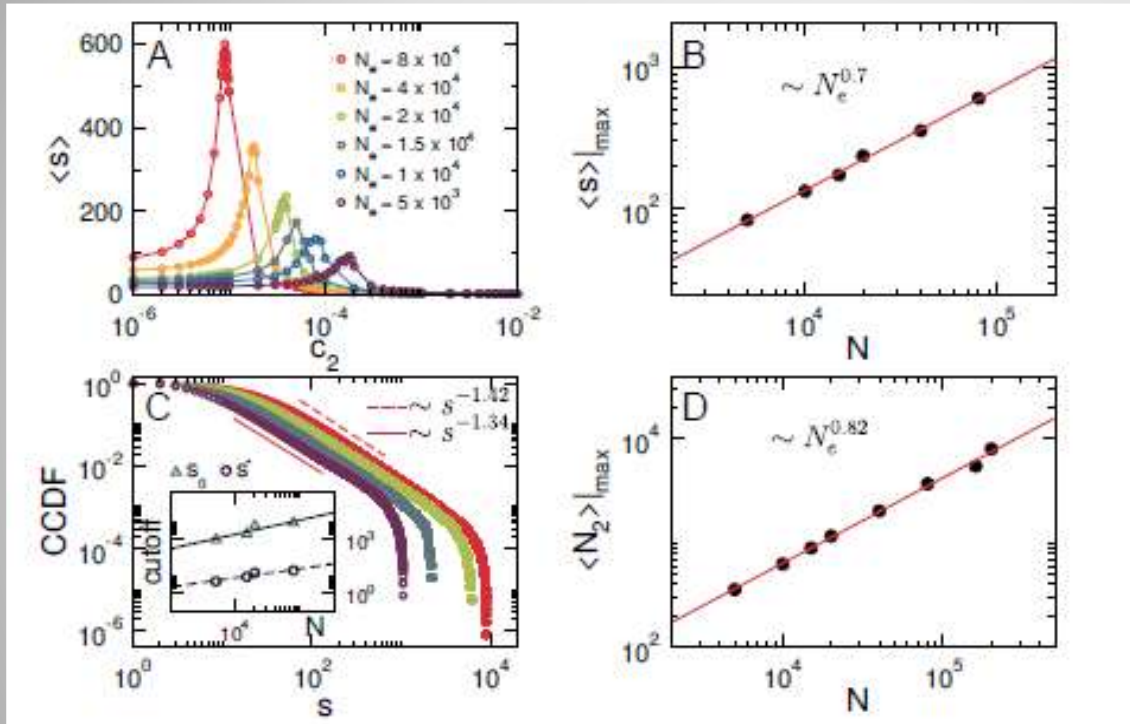
$$n_s \sim s^{-\tau} \exp(-s/s^*)$$

$$\text{CCDF}(s) = \sum_{s' \geq s} n_{s'}$$

$$\text{CCDF} \sim s^{-(\tau-1)} \exp(-s/s^*)$$

## Modelo basado en agentes: finite size scaling

$$c_1 = 0.01$$



$$\max \langle S \rangle \sim N^{\gamma/\nu d}$$

$$\max \langle N_2 \rangle \sim N^{d_f/d}$$

$$n_s \sim s^{-\tau} \exp(-s/s^*)$$

$$\text{CCDF}(s) = \sum_{s' \geq s} n_{s'}$$

$$\text{CCDF} \sim s^{-(\tau-1)} \exp(-s/s^*)$$

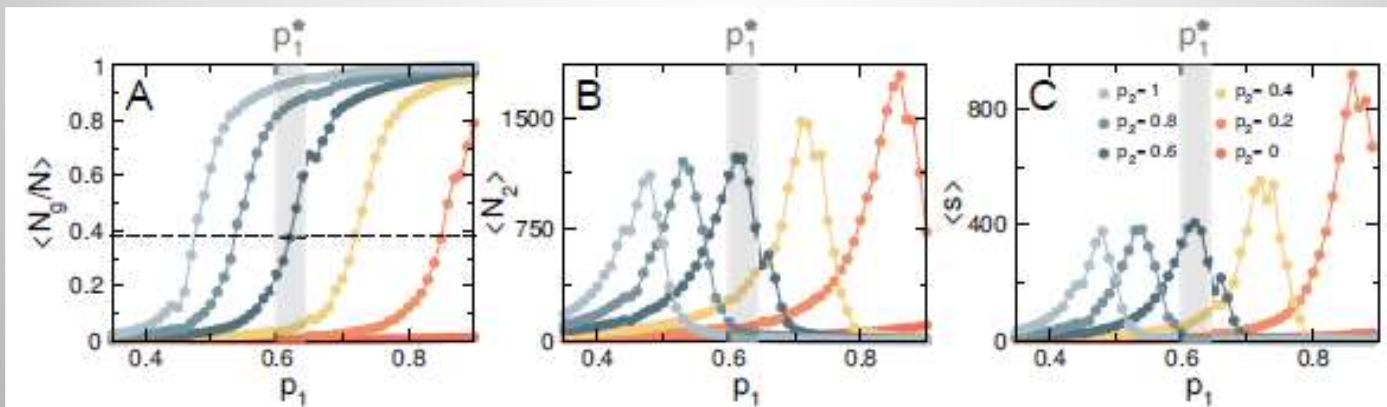
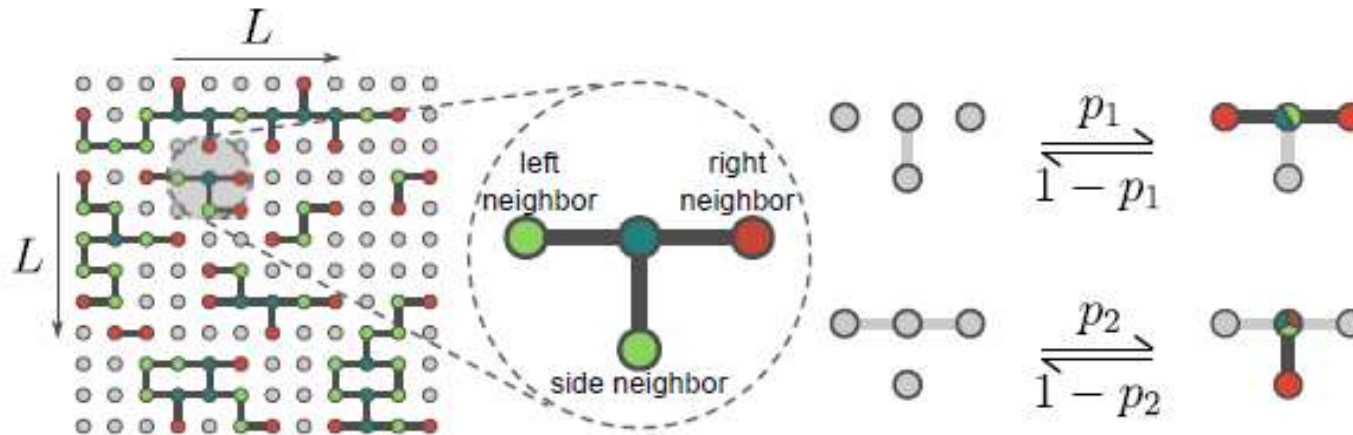
$$\tau = 2.38 \pm 0.04 \text{ (perc. campo medio 2.5)}$$

$$\gamma/\nu d = 0.70 \pm 0.01 \text{ (perc. campo medio 1/3)}$$

$$d_f/d = 0.82 \pm 0.01 \text{ (perc. campo medio 2/3)}$$

$$\text{CCDF}(s) \approx 1 + \theta(s - s_0) s^{-\tau+1} e^{-s/s^*}$$

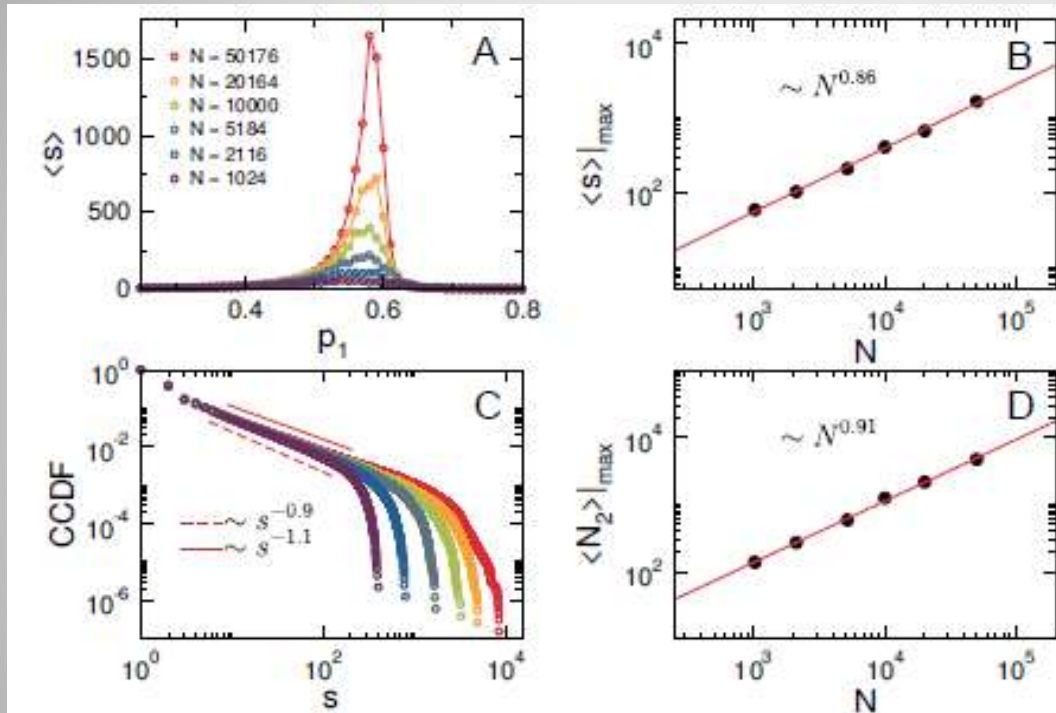
## Modelo espacialmente explícito (2D)



$$N = 10^4$$

## Modelo espacialmente explícito: finite size scaling

$$p_2 = 0.7$$



$$\max \langle S \rangle \sim N^{\gamma/\nu d}$$

$$\max \langle N_2 \rangle \sim N^{d_f/d}$$

$$n_s \sim s^{-\tau} \exp(-s/s^*)$$

$$CCDF \sim s^{-(\tau-1)} \exp(-s/s^*)$$

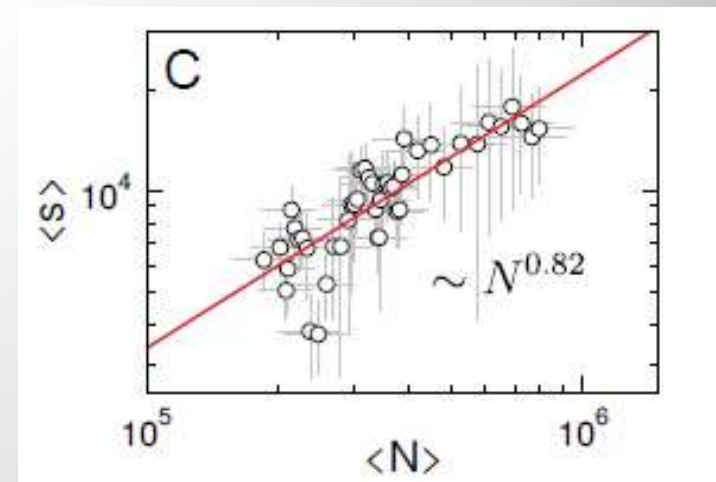
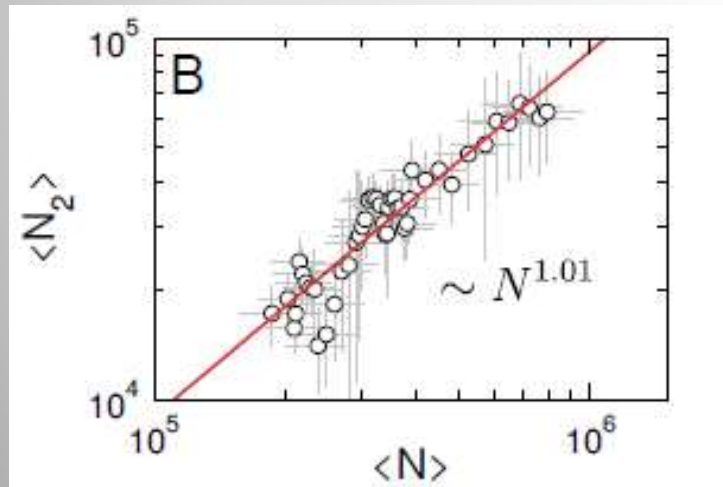
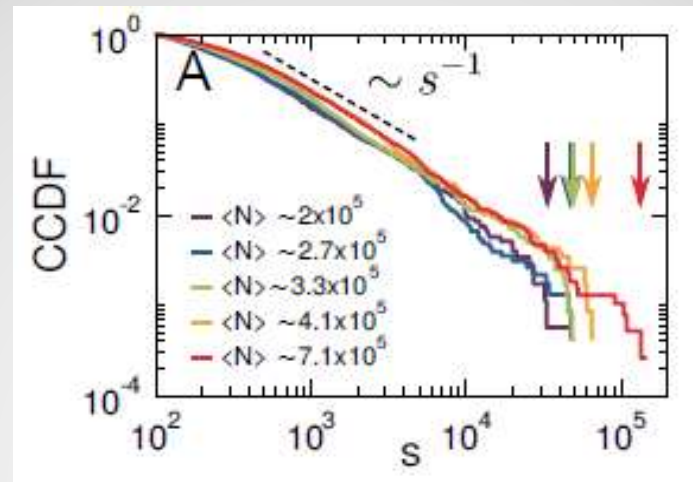
$$\tau = 2.0 \pm 0.1 \text{ (perc.2D: 2.055)}$$

$$\gamma/\nu d = 0.86 \pm 0.02 \text{ (perc.2D: 0.896)}$$

$$d_f/d = 0.91 \pm 0.02 \text{ (perc.2D: 0.948)}$$



## Mitochondrias reales: finite size scaling



	$\tau$	$\gamma/vd$	$d_f/d$
Mean field standard perc.	$5/2 = 2.5$	$1/3 \approx 0.33..$	$2/3 \approx 0.66..$
Mean field directed perc.	3	$1/2$	$1/2$
Mean field model	$2.38 \pm 0.04$	$0.7 \pm 0.01$	$0.82 \pm 0.01$
3D standard perc.	2.15	0.67	0.84
2D standard perc.	$187/91 \approx 2.055$	$43/48 \approx 0.896$	$91/96 \approx 0.948$
2D directed perc.	$\approx 2.66$	$\approx 1.07$	$\approx 0.60$
2D model	$2.0 \pm 0.1$	$0.86 \pm 0.02$	$0.91 \pm 0.02$
Experiments	$2.01 \pm 0.01$	$0.82 \pm 0.08$	$1.01 \pm 0.06$



# Conclusiones

- El balance entre procesos de fusión y fisión en la dinámica microscópica de la mitochondria produce una estructura de red correspondiente al punto crítico de una transición de fase tipo percolación.
- El apartamiento del estado crítico implica estados patológicos para la mitochondria y por ende para la célula.
- El punto crítico mitocondrial se encuentra en la clase de universalidad de la percolación standard.