



POZNAN UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

WYDZIAŁ INFORMATYKI I TELEKOMUNIKACJI
Instytut Informatyki

Streszczenie rozprawy doktorskiej

**Modelowanie i symulowanie systemów
wieloagentowych opisujących procesy w hipotezie
Świata RNA**

**Modeling and simulation of multi-agent systems
representing processes in the RNA World hypothesis**

Jarosław Synak

Promotor:

prof. dr hab. inż. Jacek Błażewicz

Poznań 2023

Wprowadzenie

Jednym z najbardziej prawdopodobnych scenariuszy powstania życia na Ziemi jest hipoteza Świata RNA. Sugeruje ona, że zanim pojawiły się białka i DNA, cząsteczki RNA mogły być zarówno nośnikami informacji jak i enzymami. Cząsteczki zdolne do pełnienia wspomnianych funkcji musiały być w jakiś sposób replikowane, żeby przekazać swoje funkcjonalne sekwencje następnemu pokoleniu. Zgodnie z opisywaną tu hipotezą, niektóre populacje łańcuchów RNA zdołały w ten sposób przetrwać i z czasem ewoluowały. Proces ten doprowadził w końcu do powstania pierwszej współczesnej komórki, z informacją genetyczną zapisaną w DNA oraz wydajnymi białkowymi enzymami [1].

Za niegdyś istnieniem Świata RNA mogą przemawiać następujące fakty:

- informacja zapisana w DNA musi być przepisana na RNA w procesie transkrypcji, zanim będzie mogła być wykorzystana [2],
- niektóre rodzaje wirusów (np. retrowirusy) przechowują swoją informację genetyczną jedynie w RNA [3],
- cząsteczki RNA wchodzą w skład rybozymów, pełnią też inne funkcje enzymatyczne w komórkach [4].

Zagadnienie bada się na kilka sposobów, jednym z nich są eksperymenty laboratoryjne. Warto wspomnieć o badaniach prowadzonych przez grupę Jacka Szostaka nad podstawowymi reakcjami z udziałem RNA [5] [6] i możliwością ich ewolucji wewnątrz błon lipidowych [7]. Inni badacze podejmowali też próby sztucznego wytworzenia funkcjonalnych rybozymów poprzez selekcję RNA [8] [9]. Powyższą hipotezę analizuje się także w sposób teoretyczny i z wykorzystaniem symulacji komputerowych [10] [11] [12].

Cel i struktura pracy

Celem niniejszej rozprawy jest odkrycie praw rządzących ewolucją populacji cząsteczek w Świecie RNA oraz udowodnienie, że ich przetrwanie i ewolucja są możliwe. W tym celu wykorzystano wiele metod z których najważniejsze to równania różniczkowe i symulacje wieloagentowe. Za ich pomocą testowane są liczne scenariusze z różnymi zestawami parametrów, co pozwala na obserwację wielu procesów w najdrobniejszych szczegółach i wyciągnięcie istotnych wniosków.

Rozprawa rozpoczyna się stosownym wstępem, w którym wprowadzona jest hipoteza Świata RNA oraz bioinformatyka jako dziedzina badań. Następnie przedyskutowany jest główny cel przedstawionych w dalszej części badań.

Kolejne dwa rozdziały stanowią podstawę teoretyczną, wprowadzając pojęcia, które są ważne z punktu widzenia prowadzonych przez autora badań. Ze względu na interdyscyplinarność niniejszej rozprawy, zaprezentowane tematy należą do czterech dziedzin: matematyki, informatyki, biologii i chemii.

W następnym rozdziale przedstawione są poprzednie modele teoretyczne Świata RNA. Są one ważne, ponieważ wiele modeli przedstawionych w dalszej części rozprawy zostało nimi zainspirowane, szczególnie przez automat komórkowy zaproponowany przez Takeuchiego i Hogeweg, wspomniany niezliczoną liczbę razy w kolejnych rozdziałach.

Po wprowadzeniu do teorii, opisana jest pierwsza symulacja - symulacja wieloagentowa. Była ona w dużej mierze bazowana na automacie komórkowym Takeuchiego - cząsteczki RNA zostały podzielone na dwie grupy: replikazy zdolne do katalizowania replikacji innych cząsteczek oraz pasożyty pozbawione tej zdolności. Pasożyty mogły też zmieniać swoją efektywność w wyniku mutacji. Była jednak istotna różnica między dwoma modelami - symulowana przestrzeń była ciągła, co lepiej odpowiadało rzeczywistości niż dyskretne komórki w automacie komórkowym. Wyniki okazały się być podobne dla obu opisanych tutaj podejść - pasożyty zwiększały swoją efektywność jako wzorce do replikacji, ale częściej też przebywały w stanie nieaktywnym (w którym nie mogły być replikowane). Te dwa procesy działały przeciwstawnie, co pozwalały przeżyć populacji - zbyt efektywne pasożyty mogą wyprzeć replikazy, dlatego są rzadziej aktywne aby te drugie również miały szansę na zreplikowanie się.

Kolejny model został stworzony w oparciu o wspomnianą wyżej symulację wieloagentową, rozszerzając ją o sekwencje - wszystkie parametry pojedynczego agenta były teraz na jej podstawie obliczane. Naturalną konsekwencją tej zmiany była możliwość powstawania pasożytów ze zmutowanych replikaz, co nie mogło mieć miejsca w poprzednim modelu. Najważniejszym wnioskiem z przeprowadzonych w dalszej kolejności symulacji był fakt, że replikazy mogły samoczynnie wyłonić się z grupy losowych sekwencji.

W następnym rozdziale opisano odmienne podejście od poprzednich - populacja RNA została zamodelowana za pomocą równań różniczkowych cząstkowych. Wzięcie pod uwagę aspektu przestrzennego pozwoliło autorowi na uwzględnienie dyfuzji. Opis zaczyna się od analizy teoretycznej scenariusza w którym nie ma mutacji RNA, przedyskutowane są potencjalne rozwiązania i ich stabilność. Następnie wprowadzona jest mutacja pasożytów, a wspomniane powyżej równania zostają rozwiązane numerycznie. Otrzymane wyniki zostają dodatkowo zweryfikowane za pomocą systemu wieloagentowego, co pokazuje, że rezultaty są uniwersalne i nie zależą od konkretnej metody. Na końcu rozdziału autor formułuje ważną hipotezę - populacje cząsteczek RNA mogą ochronić się przed zagrożeniem ze strony pasożytów, przechodząc naprzemiennie przez fazy wzrostu i wymierania. Zbyt aktywne pasożyty giną w drugiej z nich, pozostawiając tylko RNA nie zagrażające replikazom.

Kolejny rozdział skupia się na innym procesie, który prawdopodobnie miał miejsce w Świecie RNA - nabywanie dodatkowych funkcji przez pasożyty. Autor proponuje syntezę nukleotydów jako wartą zbadania. Ważnym założeniem jest tutaj obecność błon lipidowych oddzielających poszczególne populacje RNA, które nie występowały w poprzednich modelach. Cały powyższy system został zasymulowany za pomocą programu w języku C++, stworzonym specjalnie do tego celu. Wszystko modelowane jest z użyciem jednowymiarowej tablicy, która przechowuje sekwencje wszystkich cząsteczek w symulacji. Wyniki pokazują, że cząsteczki mogą być wielofunkcyjne, co pomaga zminimalizować całkowitą ilość informacji

genetycznej, którą populacja musi utrzymywać, ułatwiając przetrwanie mimo częstych mutacji RNA.

Ostatnim zbadanym w tej rozprawie modelem jest Świat RNA z inhibitorami. Autor proponuje krótkie sekwencje RNA jako dodatkowy mechanizm kontrolujący stężenia poszczególnych typów RNA w populacji. Mogą one ograniczać replikację niektórych enzymów, wiążąc się z nimi na zasadzie komplementarności. Problem jest analizowany z punktu widzenia kinetyki chemicznej, udowodnione jest istnienie i stabilność rozwiązania. Otrzymane wyniki są później weryfikowane za pomocą trzech różnych metod symulacji: numerycznego rozwiązania równań różniczkowych, arkusza kalkulacyjnego oraz systemu wieloagentowego (bazującego na poprzednich rozdziałach). Z symulacji zostaje wyciągnięty wniosek, że inhibitory mogą z powodzeniem stabilizować populację łańcuchów RNA i chronić ją przed wymarciem.

Niniejsza rozprawa kończy się podsumowaniem w którym zestawione są wszystkie analizowane wcześniej modele oraz otrzymane wyniki.

Literatura

- [1] H. S. Bernhardt, „The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others),” *Biology Direct*, tom 7, nr 23, 2012.
- [2] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts i P. Walter, *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition, Nowy Jork: Garland Science, 2002.
- [3] J. Zheng, Y. Wei i G.-Z. Han, „The diversity and evolution of retroviruses: Perspectives from viral "fossils",” *Virologica Sinica*, tom 37, nr 1, pp. 11-18, 2022.
- [4] Y. Wan i K. Chatterjee, „Encyclopedia Britannica: RNA,” [Online]. Available: <https://www.britannica.com/science/RNA>. [Data uzyskania dostępu: 28 Kwiecień 2023].
- [5] L.-F. Wu, Z. Liu, S. J. Roberts, M. Su, J. W. Szostak i J. D. Sutherland, „Template-Free Assembly of Functional RNAs by Loop-Closing Ligation,” *Journal of the American Chemical Society*, tom 144, nr 30, pp. 13920-13927, 2022.
- [6] S. J. Zhang, D. Duzdevich, D. Ding i J. W. Szostak, „Freeze-thaw cycles enable a prebiotically plausible and continuous pathway from nucleotide activation to nonenzymatic RNA copying,” *PNAS*, tom 119, nr 17, p. e2116429119, 2022.
- [7] M. M. Hanczyc, S. M. Fujikawa i J. W. Szostak, „Experimental models of primitive cellular compartments: encapsulation, growth, and division,” *Science*, tom 302, nr 5645, pp. 618-622, 2003.

- [8] F. Wachowius i P. Holliger, „Non-Enzymatic Assembly of a Minimized RNA Polymerase Ribozyme,” *ChemSystemsChem*, tom 1, nr 1-2, pp. 1-4, 2019.
- [9] J. Attwater, A. Raguram, A. S. Morgunov, E. Gianni i P. Holliger, „Ribozyme-catalysed RNA synthesis using triplet building blocks,” *eLife*, tom 7, p. e35255, 2018.
- [10] V. Shah, J. de Bouter, Q. Pauli, A. S. Tupper i P. G. Higgs, „Survival of RNA Replicators Is Much Easier in Protocells Than in Surface-Based, Spatial Systems,” *Life*, tom 9, nr 3, p. 65, 2019.
- [11] A. Szilágyi, B. Könnnyű i T. Czárán, „Dynamics and stability in prebiotic information integration: an RNA World model from first principles,” *Scientific Reports*, tom 10, nr 51, 2020.
- [12] N. Takeuchi i P. Hogeweg, „Multilevel Selection in Models of Prebiotic Evolution II: A Direct Comparison of Compartmentalization and Spatial Self-Organization,” *PLoS Computational Biology*, tom 5, nr 10, p. e1000542, 2009.