

POLITECHNIKA POZNAŃSKA

# Bioinformatyczne metody modelowania i weryfikacji hipotezy Świata RNA

STRZESZCZENIE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

*mgr Natalia Szóstak*

Promotor

*prof. dr hab. inż. Jacek Błażewicz*

Promotor pomocniczy

*dr inż. Szymon Wąsik*

Instytut Informatyki

Wydział Informatyki

Poznań 2017

***Oświadczenie:***

Autorka uzyskała środki w ramach finansowania stypendium doktorskiego Etiuda z Narodowego Centrum Nauki (nr 2016/20/T/ST6/00395).

## Spis treści

1. Wprowadzenie .....	3
2. Definicja problemu hipotezy Świata RNA .....	5
3. Model wykorzystujący ewolucyjną teorię gier .....	7
4. Model wykorzystujący równania różniczkowe .....	8
5. Model wykorzystujący automat komórkowy.....	9
6. Model wykorzystujący systemy wieloagentowe .....	12
7. Podsumowanie .....	13
8. Bibliografia .....	15



# 1. Wprowadzenie

Rozwój współczesnej biologii nie byłby możliwy bez wsparcia informatyki, która jest obecnie najszybciej rozwijającą się nauką. Na styku biologii, matematyki i informatyki rozwinęła się nowa dziedzina wiedzy, bioinformatyka. Jest to interdyscyplinarna dziedzina nauki wykorzystująca metody i narzędzia informatyczne do rozwiązywania problemów powstałych na gruncie nauk biologicznych. Wraz ze wzrostem mocy obliczeniowej współczesnych komputerów oraz rozwojem technologii wykorzystujących systemy rozproszone, rozwiązywanie za pomocą komputerów coraz bardziej złożonych problemów biologicznych stało się możliwe.

Interdyscyplinarne badania prowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej podejmują zagadnienie bioinformatycznych metod modelowania hipotezy Świata RNA oraz jej weryfikacji. Motywację do prowadzenia badań stanowi nierozstrzygnięty problem powstania życia na Ziemi, a w szczególności hipoteza Świata RNA zakładająca genezę życia z łańcuchów RNA zdolnych do samodzielnego powielania się (Rich 1962; Gesteland 2005; Cech 2012). Pomimo wielu lat badań poświęconych początkom życia oraz różnorodności podejść, powstanie życia oraz jego ewolucja wciąż stanowią poważny problem badawczy (Szabó et al. 2002; Ma i Hu 2012; Saladino et al. 2012; Neveu et al. 2013; Wang et al. 2013; Adamala i Szostak 2013; Colizzi i Hogeweg 2016; Szostak et al. 2016; Horning i Joyce 2016).

Zaprezentowany w pracy ogólny model hipotezy Świata RNA uwzględnia cztery wyodrębnione poziomy organizacji, począwszy od materii nieorganicznej, przez związki organiczne i polimery, po interakcje pomiędzy polimerami. Opisane w niniejszej pracy badania, z biologicznego punktu widzenia, są skoncentrowane na najwyższym wymienionym poziomie, to jest interakcjach pomiędzy cząsteczkami RNA.

Głównym założeniem przyjętym w przedstawionych modelach jest występowanie interakcji pomiędzy polimerami o charakterze replikaz oraz pasożytów. Replikazy to cząsteczki RNA posiadające zdolność katalizowania replikacji łańcuchów RNA, których to istnienie jest podstawą hipotezy Świata RNA. Pasożyty natomiast to cząsteczki RNA służące jedynie jako matryca, będące według teorii Świata RNA głównym zagrożeniem dla przetrwania replikaz.

Dla rozważanego modelu opracowana została formalna definicja w opartym o reguły języku ML-Rules służącym do opisu modeli biologicznych oraz chemicznych. Ponadto opisane zostały szczegółowo modele wyodrębnionego poziomu organizacji prebiotycznego świata wykorzystujące metody takie jak ewolucyjna teoria gier, równania różniczkowe oraz automaty komórkowe i systemy wieloagentowe. Zbudowane modele miały na celu weryfikację postawionych w niniejszej pracy hipotez badawczych natury biologicznej i podejmują, przede wszystkim, zagadnienie zachowania w systemie informacji zakodowanej w RNA oraz ewolucję systemu złożonego z replikaz i pasożytów.

### **Główna hipoteza badawcza analizowana w tej pracy brzmi następująco:**

- Możliwe jest informatyczne modelowanie początków życia.

### **Dodatkowo równolegle do weryfikacji głównej hipotezy rozważane były następujących hipotezy badawcze:**

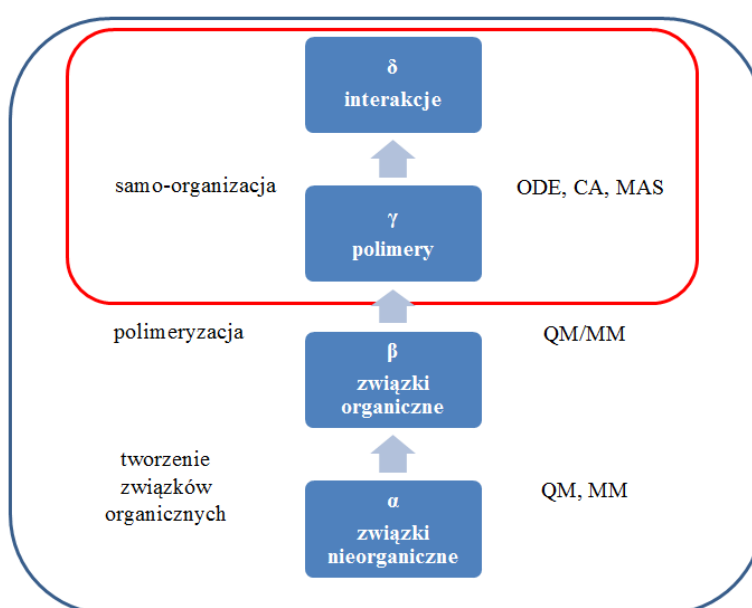
- Częsteczki RNA mające charakter pasożytniczy są czynnikiem sprawczym ewolucji w ujęciu hipotezy świata RNA.
- Możliwa jest stabilna koegzystencja cząsteczek o charakterze pasożytniczym z cząsteczkami o charakterze replikaz.
- Dla ewolucji konieczny był rozdział funkcji z pierwotnych rybozymów pełniących zarówno funkcje matrycy jak i katalizatora na cząsteczki będące nośnikami materiału genetycznego lub umożliwiającymi replikację.

### **Głównymi celami niniejszej pracy były:**

1. Integracja metod informatycznych i biologicznych.
2. Opracowanie bioinformatycznego modelu początków życia.
3. Formalne zdefiniowanie problemu hipotezy Świata RNA.
4. Opracowanie modeli hipotezy Świata RNA.
5. Opracowanie środowiska symulacyjnego oraz uzupełniających je algorytmów w celu analizy i weryfikacji hipotezy Świata RNA.
6. Zbadanie możliwości koegzystencji cząsteczek RNA o właściwościach pasożytniczych z cząsteczkami posiadającymi zdolność katalizowania replikacji.
7. Zbadanie funkcji jakie cząsteczki RNA o właściwościach pasożytniczych pełnią w analizowanym systemie i ich wpływu na ewolucję systemu.

## 2. Definicja problemu hipotezy Świata RNA

Zaproponowany model hipotezy Świata RNA obejmuje cztery poziomy organizacji,  $\alpha$  (związki nieorganiczne),  $\beta$  (związki organiczne),  $\gamma$  (polimery),  $\delta$  (interakcje). Pomiędzy poszczególnymi poziomami na skutek różnych procesów następują przejścia, które oznaczają zmianę poziomu złożoności. Poziomy złożoności oraz przejścia między nimi, a także przykładowe techniki modelowania, które mogą znaleźć zastosowanie w modelowaniu przejść pomiędzy danymi poziomami zostały schematycznie przedstawione na rysunku 1.



**Rys. 1 Wyodrębnione w ramach bioinformatycznego modelu powstania życia na Ziemi poziomy organizacji oraz przejścia pomiędzy nimi kluczowe dla powstania życia.** W czerwonej ramce zaznaczono fragment wyodrębnionego schematu, którego dotyczą dalsze rozważania. ODE – równania różniczkowe, CA – automaty komórkowe, MAS – systemy wieloagentowe, QM – metody kwantowe, MM – metody molekularne.

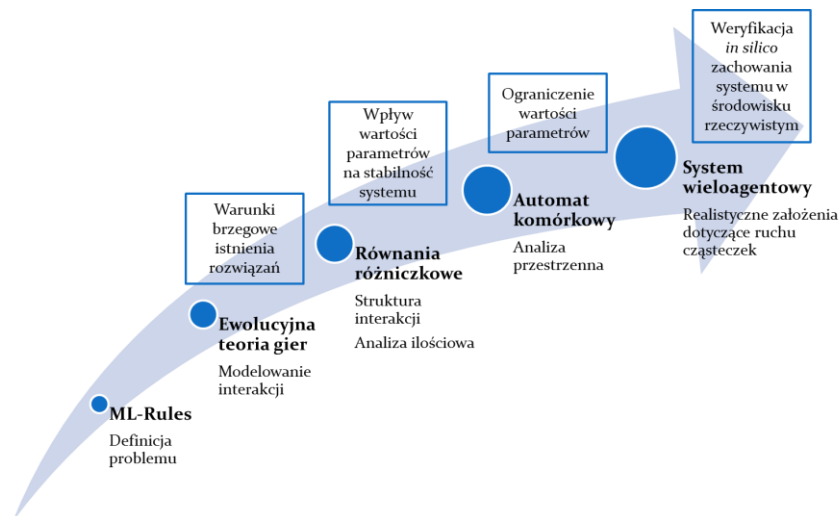
Przyjęto, że interakcje na poziomie  $\delta$  zachodzą pomiędzy cząsteczkami typu pasożyt (P) oraz replikaza (R). Replikazy modelują łańcuchy RNA o zdolnościach katalitycznych, które są zdolne do przeprowadzania reakcji replikacji. Replikazy służą także jako matryce w reakcji replikacji. Pasożyty modelują łańcuchy RNA, które nie posiadają zdolności katalizowania replikacji, mogą jednak być kopiowane przez replikazy. Cząsteczkom R i P przypisane zostały dwie właściwości:

- powinowactwo cząsteczki do replikazy, oznaczane przez  $a$ ;
- prawdopodobieństwo przebywania przez cząsteczkę w stanie zwiniętym, oznaczane przez  $l$ ; w stanie rozwiniętym cząsteczka służy jako matryca dla replikazy (niska

wartość  $l$ ), w stanie zwiniętym (wysoka wartość  $l$ ) replikazy mają zdolność przeprowadzania reakcji replikacji.

Dwie replikazy mogą sformować kompleks dwóch replikaz ( $C_{RR}$ ), replikaza i pasożyt mogą utworzyć kompleks pasożyta z replikazą ( $C_{RP}$ ). Dwa pasożyty nie mogą utworzyć kompleksu. Na skutek replikacji powstaje nowa cząsteczka typu R lub P, która dziedziczy cechy cząsteczki matrycowej. Podczas replikacji kopiowane właściwości matrycy mogą ulec niewielkiej zmianie na skutek procesu mutacji. Ponadto model uwzględnia dysocjację kompleksu, dyfuzję oraz rozpad cząsteczek.

Model RP został ogólnie zdefiniowany w pracy za pomocą języka ML-Rules (Maus et al. 2011). Na podstawie formalnej definicji opartej o język ML-Rules zbudowane zostały kolejno modele RP wykorzystujące: ewolucyjną teorię gier, równania różniczkowe, automaty komórkowe, systemy wieloagentowe. Wiedza zdobyta dzięki analizie modelu poprzedzającego została wykorzystana przy budowie kolejnego modelu. Rysunek 2 schematycznie przedstawia koncepcję rozwiązania problemu powstania życia na Ziemi na podstawie modelu RP. Na schemacie tym przedstawiono aspekty modelowanego zagadnienia, które pozwalają uwzględnić poszczególne metody oraz powiązania pomiędzy tymi metodami.



**Rys. 2 Schematyczne przedstawienie koncepcji rozwiązania problemu powstania życia na Ziemi na podstawie modelu RP przedstawionego w pracy doktorskiej.**



### 3. Model wykorzystujący ewolucyjną teorię gier

Najprostszym modelem pozwalającym na uchwycenie istoty problemu powstania życia na Ziemi na poziomie oddziałujących ze sobą cząsteczek jest model wykorzystujący ewolucyjną teorię gier (ETG). Pomimo swej prostoty pozwala na stwierdzenie, czy koegzystencja pomiędzy grającymi ze sobą strategiami jest w teorii możliwa. Innymi słowy, pozwala na odpowiedź na pytanie czy któryś z analizowanych zestawów strategii jest stabilny ewolucyjnie. ETG pozwala na modelowanie interakcji pomiędzy replikazą i pasożytem w formie rozgrywki pomiędzy tymi dwiema strategiami. Umożliwia to analizę dynamiki ewolucyjnej rozgrywki na podstawie równań replikatorowych. W tabeli 1 przedstawiono macierz dostosowania opisującą rozgrywkę pomiędzy dwiema analizowanymi strategiami, pasożyta i replikazy.

**Tabela 1. Rozgrywka pomiędzy dwiema strategiami, pasożyta i replikazy, opisana macierzą dostosowania przy założeniu kosztu powielenia replikazy.**

	R	P
R	$a = z - k$	$b = -k$
P	$c = z$	$d = 0$

gdzie  $k$  oznacza koszt jaki replikaza płaci za stworzenie nowej kopii innej cząsteczki ( $k > 0$ );  $a$  oznacza zysk otrzymywany przez replikazę uzyskiwany w wyniku interakcji z inną replikazą ( $a > 0$ ),  $c$  oznacza zysk otrzymywany przez pasożyta w wyniku interakcji z replikazą ( $c > 0$ ),  $d$  oznacza zysk otrzymywany przez pasożyta w wyniku interakcji z innym pasożytem,  $z$  oznacza zysk otrzymywany przez cząsteczkę w wyniku interakcji z replikazą ( $z \geq 0$ ).

Analiza modelu opartego o ewolucyjną teorię gier pokazała, że dynamika ewolucyjna rozgrywki pomiędzy pasożytami a replikazami dopuszcza w pewnych teoretycznych sytuacjach istnienie stanu bistabilnego. Warunkiem, który musi być spełniony jest większy sukces reprodukcyjny w przypadku powielania replikaz w stosunku do powielania pasożytów. Sytuacja taka jest możliwa jeśli w modelu uwzględnimy różnicowane templa replikacji dla pasożyta i replikazy, z większą wartością stałej replikacji dla replikazy. Rozważania tej sytuacji możliwe przy zastosowaniu modelu RP wykorzystującym równania różniczkowe.

W zastosowanej koncepcji rozwiązania analizowanego w niniejszej pracy doktorskiej problemu, model powstały w oparciu o ETG pozwala określić warunki brzegowe istnienia

rozwiązania. Warunki brzegowe posłużyły następnie do określenia parametrów równań różniczkowych opisujących interakcje pomiędzy pasożytami a replikazami.

## 4. Model wykorzystujący równania różniczkowe

Rozważania możliwości, w której osiągalne jest spełnienie warunków określonych przez ewolucyjną teorię gier dla stanu bistabilnego wskazują na konieczność wzięcia pod uwagę tempa replikacji cząsteczek. W prezentowanym modelu wykorzystującym równania różniczkowe tempo replikacji jest modelowane za pomocą powinowactwa łańcucha do replikazy oraz prawdopodobieństwa jego zwinięcia. Ponadto model oparty o równania różniczkowe uwzględnia strukturę interakcji podczas procesu replikacji, a więc fakt tworzenia kompleksu replikacyjnego pomiędzy cząsteczką replikującą a matrycą. Ponadto model uwzględnia rozpad cząsteczek. Poniżej przedstawiono układy równań opisujące ilościowe zmiany cząsteczek w czasie.

$$\begin{aligned} \dot{R} = & -2a_R R^2 + [2(1 - a_R) + 3K\omega + 2d]C_{RR} \\ & - a_P(1 - l_P)RP + [(1 - a_P) + K\omega + d]C_{RP} - dR \end{aligned} \quad (4.1)$$

$$\dot{P} = -a_P(1 - l_P)RP + [(1 - a_P) + 2K\omega + d]C_{RP} - dP \quad (4.2)$$

$$\dot{C}_{RR} = a_R R^2 - [(1 - a_R) + K\omega]C_{RR} - 2dC_{RR} \quad (4.3)$$

$$\dot{C}_{RP} = a_P(1 - l_P)RP - [(1 - a_P) + K\omega]C_{RP} - 2dC_{RP} \quad (4.4)$$

gdzie:

$$\omega = 1 - R - P - C_{RP} - C_{RR} \quad (4.5)$$

Przedstawione równania różniczkowe umożliwiły przeprowadzenie analizy ilościowej dla modelowanego systemu oraz określenia stanów stabilnych. Do analizy modelu opartego o równania różniczkowe użyto środowiska Mathematica 10.2.

Uzyskane wyniki pokazują, że zróżnicowanie tempa replikacji pasożyta i replikazy może teoretycznie umożliwić ich stabilną koegzystencję. Jednak uwzględniając mutacje obserwować będziemy ewolucję coraz bardziej szkodliwych pasożytów, o wyższym tempie replikacji, które sprawią, że replikazy będą coraz bardziej wykorzystywane do powielania

Pasożytów zamiast siebie samych. W efekcie replikazy wyginą, a w konsekwencji wymrze cały system.

Równania różniczkowe chociaż niewątpliwie są bardzo użytecznym narzędziem pozwalającym na modelowanie obserwowanych zjawisk, to jednak zakładają środowisko dobrze wymieszane oraz ciągłość analizowanych wartości. W praktyce może to doprowadzić do otrzymania rozwiązań, które są nierealistyczne. Dlatego w celu zbadania, czy ograniczenia modeli różniczkowych wpływają znacząco na wyniki, a tym samym możliwość przetrwania systemu złożonego z pasożytów i replikaz, stworzono model systemu RP opisany za pomocą automatów komórkowych. Metoda ta uwzględnia zarówno przestrzenny aspekt rzeczywistości, jak i pozwala rozważać dyskretne wartości liczebności populacji analizowanych cząsteczek. Otrzymane w ramach analiz ODE punkty bistabilne posłużyły jako punkt wyjścia do ustalenia parametrów używanych w modelu CA przedstawiony w następnym rozdziale.

## 5. Model wykorzystujący automat komórkowy

Metoda automatów komórkowych (CA) pozwala na obejście ograniczeń równań różniczkowych. Model CA uwzględnia wszystkie aspekty systemu RP modelowane przez równania różniczkowe przedstawione w poprzednim rozdziale, a więc tworzenie się kompleksów replikacyjnych, ich dysocjację, powstawanie nowych cząsteczek oraz śmierć cząsteczek. Cząsteczkom, podobnie jak w przypadku modelu ODE, przypisane są atrybuty powinowactwa cząsteczki do replikazy,  $a$ , oraz prawdopodobieństwo przebywania przez cząsteczkę w stanie zwiniętym  $l$ .

W przeciwieństwo do modelu ODE, model CA w sposób bezpośredni pozwolił na uwzględnienie mutacji cząsteczek podczas replikacji. Mutowane są parametry opisujące cząsteczki, a więc  $a$  oraz  $l$ . Dodatkowo model oparty o CA dzięki temu, że pozwala na modelowanie przestrzennych interakcji, pozwala na modelowanie przemieszczania się cząsteczek, a więc dyfuzji. Poza tym, że metoda CA uwzględnia przestrzenny aspekt rzeczywistości, pozwala także rozważać dyskretne wartości liczebności populacji analizowanych cząsteczek. Model oparty o automat komórkowy jest dwuwymiarowy, co jest zgodne z pracami dowodzącymi, że umiejscowienie łańcuchów RNA na powierzchni

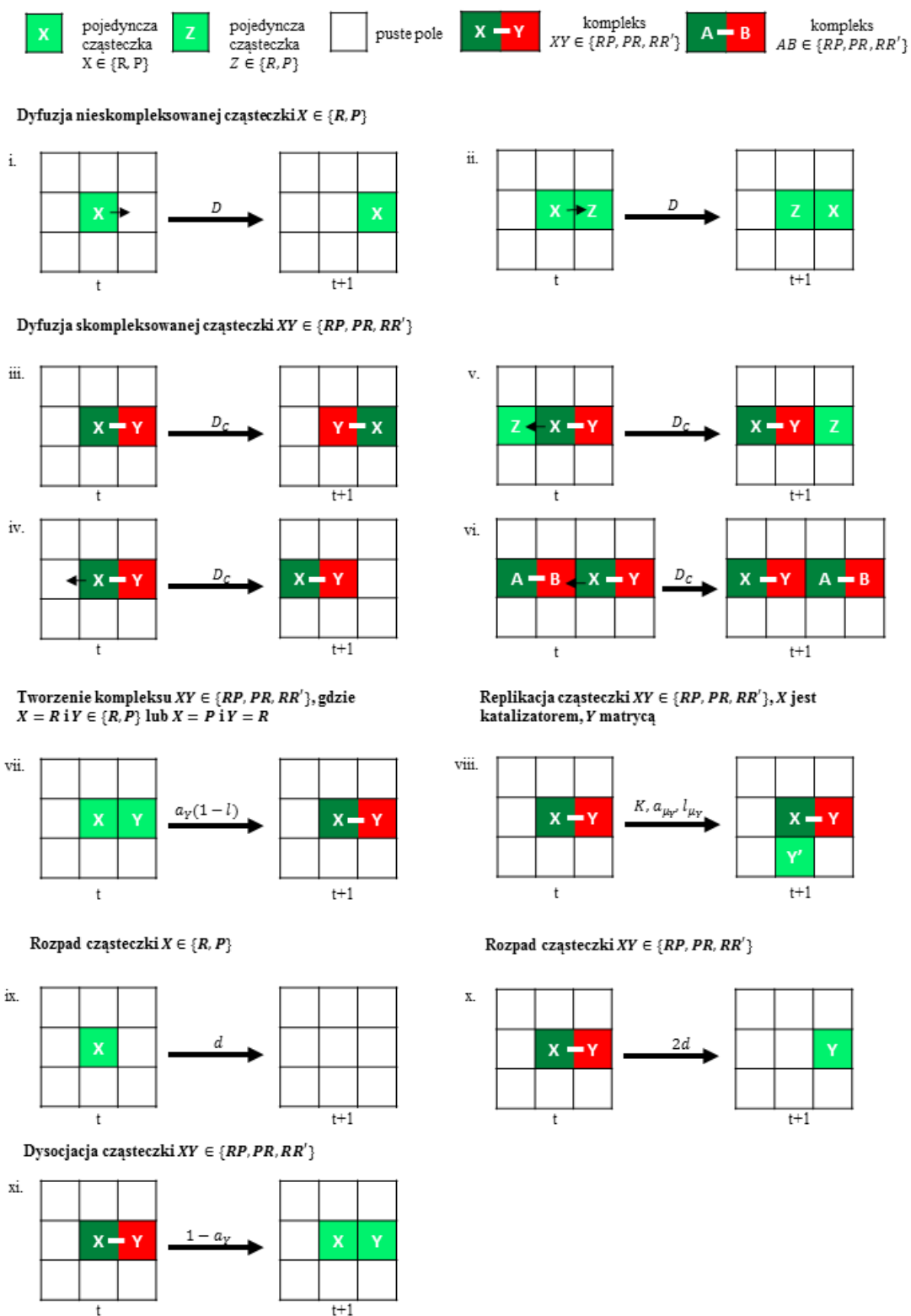
minerałów umożliwia wydajniejsze tworzenie łańcuchów RNA (Ferris et al. 1996; Luther et al. 1998; Orgel 1998; von Kiedrowski i Szathmáry 2001).

Przeprowadzenie symulacji modelu RP wykorzystującego automat komórkowy było możliwe dzięki stworzeniu implementacji w języku NetLogo. Analiza stabilności systemu RP sformułowanego w oparciu o równania różniczkowe pozwoliła na ograniczenie wartości analizowanych parametrów wpływających na replikację cząsteczek w przedstawianym w niniejszym rozdziale modelu opartym o automat komórkowy. Na rysunku 3 pokazana jest graficzna reprezentacja reguł dla modelu hipotezy Świata RNA opartego o automat komórkowy.

Eksperymenty przeprowadzone przy pomocy symulatora wykazały, że modelowany system złożony z replikujących się cząsteczek RNA oraz cząsteczek pełniących rolę pasożytniczą jest stabilny gdy poza samą funkcjonalnością cząsteczek rozważany jest dodatkowo aspekt przestrzenny. Pokazuje to przewagę modelowania zjawisk biologicznych przy użyciu metod pozwalających na uwzględnienie przestrzeni nad metodą często tradycyjnie używaną do modelowania taką jak równania różniczkowe.

Wyniki eksperymentów przeprowadzonych w ramach prac nad modelem wykorzystującym równania różniczkowe pozwoliły zaobserwować, że za stabilną koegzystencję replikaz i pasożytów odpowiedzialna jest wielopoziomowa selekcja, która działa na poziomie obserwowanych fal, a więc na poziomie pośrednim pomiędzy skalą mikro (pojedyncze cząsteczki RNA) a makro (cały system). Za efekt formowania się fal i ich wielkość jest odpowiedzialny parametr opisujący powinowactwo pasożyta do replikazy. Prawdopodobieństwo przebywania przez cząsteczki w stanie zwiniętym pełni natomiast rolę czynnika stabilizującego system.

Jednak pomimo pozornej łatwości jaką niesie ze sobą modelowanie przy użyciu automatów komórkowych, drobne różnice implementacyjne mogą mieć wpływ na obserwowane wyniki, a tym samym konkluzje wysnute z przeprowadzanych eksperymentów. Z tego też względu nie tylko korzystnym, ale wręcz niezbędnym dla prawidłowego modelowanego zjawisk, wydaje się dobrane metody, która pozwala na zamodelowanie zjawiska w jak najbardziej adekwatny do rzeczywistości sposób. Metodą, która to umożliwia a równocześnie posiada zalety automatu komórkowego, a więc pozwala na uwzględnienie dyskretnych wartości w odniesieniu do modelowanych obiektów oraz pozwala na modelowanie przestrzeni, są systemy wieloagentowe.



Rys. 3 Graficzna reprezentacja reguł dla modelu hipotezy Świata RNA opartego o automat komórkowy.

## 6. Model wykorzystujący systemy wieloagentowe

Model systemu RP oparty o systemy wieloagentowe bazuje na modelu opartym o automaty komórkowe. Uwzględnia on wszystkie typy możliwych interakcji opisanych dla modelu opartego o automat komórkowy. Jednak pomimo, że model ten bazuje na modelu wykorzystującym automat komórkowy, zaproponowanie modelu systemu RP opartego o model wieloagentowy wymagało zastosowania i adaptacji metod właściwych dla symulowania dyfuzji oraz reakcji pierwszego i drugiego rzędu, a także zaprojektowania kilku nowych metod.

Model systemu RP oparty o systemy wieloagentowe składa się ze zbioru agentów reprezentujących cząsteczki RNA różnych typów. Każdy typ cząsteczek ma swoje właściwości. Symulacja modeluje zachowanie systemu RP, to jest złożonego z dwóch typów cząsteczek: pasożytów, oznaczonych P, oraz replikaz, oznaczonych przez R. Każda instancja cząsteczki jest reprezentowana przez agenta znajdującego się w odpowiadającej mu pozycji  $(x, y)$  i dziedziczy cechy gatunku cząsteczki, do którego przynależy w sposób zorientowany obiektowo. Pojedyncze agenty są reprezentowane jako okręgi o zadanym promieniu  $r$ . Kompleksy są wirtualnymi agentami, które przechowują informację o agentach tworzących kompleks, reprezentowane są jako dwa nakładające się na siebie okręgi.

Symulacja jest oparta o kinetykę zgodną z prawem działania mas (ang. *mass action kinetics*). Modelowane są zarówno reakcje pierwszego jak i drugiego rzędu. Dyfuzja, której podlegają cząsteczki jest zamodelowane wprost w postaci ruchu losowego. Czas reakcji jest podzielony na dyskretne kroki czasowe  $\Delta t$ . W każdym takim kroku obliczana jest nowa pozycja każdej cząsteczki. Ponieważ reakcje pierwszorzędowe są niezależne od przestrzeni, czas ich wystąpienia jest obliczany dla każdej cząsteczki w momencie jej powstania. Dla reakcji drugorzędowych, to jest wymagających partnerów reakcji, zależnie od spotkania cząsteczek w przestrzeni, dla każdej molekuly obliczane jest prawdopodobieństwo zajścia reakcji i przeprowadzane są odpowiednie reakcje (Klann i Koeppel 2012).

Eksperymenty z uwzględnieniem mutujących replikaz i pasożytów oparte o model wykorzystujący systemy wieloagentowe pozwoliły na postawienie bardzo istotnej biologicznie tezy: aby ewolucja mogła doprowadzić do powstawania coraz bardziej złożonych systemów żywych, konieczny był rozdział funkcji na matrycę przechowującą informację genetyczną (DNA) oraz katalizator pozwalający na jej efektywne kopiowanie (białka polimeraz). Cząsteczka RNA ze względu na swą pierwotną funkcję w ewolucji życia

nie została jednak w pełni wyeliminowana i nadal pełni wiele kluczowych funkcji (Szostak et al. 2017).

Z punktu widzenia metod, w stosunku do modelu opartego o automaty komórkowe, model wykorzystujący MAS pozwala na bardziej realistyczną implementację dyfuzji, a także na uwzględnienie pewnych aspektów kinetyki reakcji chemicznych, takich jak zróżnicowanie na reakcje pierwszo- i drugorzędowe. Pozwala to na dokładniejsze odwzorowanie rzeczywistości niż za pomocą automatów komórkowych. Co więcej zastosowanie systemów wieloagentowych w naturalny sposób pozwala na zróżnicowanie charakterystyki modelowanych cząsteczek.

## 7. Podsumowanie

W niniejszej pracy przedstawione zostały modele hipotezy Świata RNA, które mogą przyczynić się do pogłębienia wiedzy dotyczącej abiogenezy, a w szczególności samej rozważanej hipotezy. Przedstawione badania mogą też umożliwić głębszą analizę struktury hipercyklu i znaczenia cząsteczek o właściwościach pasożytniczych dla przetrwania replikaz oraz ewolucji systemu oddziałujących ze sobą cząsteczek. Podejmują także ważne zagadnienie, które jest niezależne od tematyki Świata RNA, jakim jest zastosowania odpowiedniej metodyki do badań systemów biologicznych.

W ramach badań w pierwszej kolejności dokonano obszernego przeglądu literatury poświęconej hipotezie Świata RNA oraz modelowaniu systemów biologicznych. Na podstawie tego przeglądu zidentyfikowane zostały zagadnienia, które wymagają wyjaśnienia w kontekście ewolucji życia na Ziemi. Sformułowany został też problem hipotezy Świata RNA, którego część uwzględniająca interakcje pomiędzy cząsteczkami o charakterze pasożytniczym a cząsteczkami posiadającymi zdolność do replikacji została następnie rozwinięta i zdefiniowana za pomocą języka ML-Rules (model RP).

Model RP przeanalizowano wykorzystując teorię gier, równania różniczkowe, automat komórkowy oraz systemy wieloagentowe. Przeprowadzone analizy modelu za pomocą każdej z metod pozwoliły na wyciągnięcie wniosków, które posłużyły do uszczegółowienia modelu i zastosowania kolejnej metody.

Użycie metody wykorzystującej ewolucyjną teorię gier pozwoliło na najbardziej ogólne zamodelowanie interakcji pomiędzy replikazami i pasożytami w formie rozgrywki

między tymi dwiema strategiami. Dzięki temu możliwe było określenie wartości parametrów wykorzystywanych w modelu różniczkowym, które to wartości teoretycznie umożliwiają koegzystencję pasożytów i replikaz. Analiza przeprowadzona dzięki równaniom różniczkowym ukazała, że system taki w obliczu mutujących cząsteczek RNA nie jest w stanie zachować informacji uosabianej przez replikazy.

Wykorzystanie do modelowania automatu komórkowego pozwoliło na bezpośrednie uwzględnienie w rozważaniach przestrzeni. Za pomocą tej metody możliwe było także w sposób bezpośredni uwzględnienie mutacji podczas replikacji. Dzięki wykorzystaniu automatu komórkowego udało się zweryfikować wartości uzyskane z równań różniczkowych, zaobserwować powstające fale, jak również ograniczyć przestrzeń wartości parametrów.

Ostatnią metodą użytą w niniejszej pracy było wykorzystanie systemów wieloagentowych. Pozwoliło to na zamodelowanie analizowanego zjawiska w sposób najbardziej zbliżony do rzeczywistości, w którym to przestrzeń ma charakter ciągły, a ruch agentów modelowany jest tak, by odwzorowywać rzeczywisty ruch cząsteczek. Pozwoliło to na weryfikację *in silico* zachowania modelowanego systemu przy założeniach możliwie najlepiej odpowiadających rzeczywistości.

Przeprowadzone badania pokazują, że możliwa jest wzajemna koegzystencja cząsteczek o rozważanym charakterze, jeśli w modelach uwzględniany jest aspekt przestrzenny. Ponadto, wyniki sugerują, że istnienie pasożytniczego RNA mogło być jednym z czynników, który był przyczyną dla jednego z ważniejszych ewolucyjnie przeskoków, to jest rozdziału funkcji informacyjnej i katalitycznej. Ponieważ rybozymy nie mogły ewoluować w kierunku zwiększenia zdolności katalitycznych, w toku ewolucji przechowywanie informacji zostało przejęte przez cząsteczki DNA, białka natomiast stały się głównym czynnikiem katalitycznym.

W trakcie prac nad doktoratem udało się zrealizować wszystkie zaprezentowane we wstępie do pracy cele. Podstawową wartością przeprowadzonych badań jest próba rozwiązania wielowymiarowego problemu integracji metod informatycznych i biologicznych w celu udzielenia odpowiedzi na nurtujące ludzkość pytania. Wybrana do modelowania systemu replikatorów metoda wykorzystująca systemy wieloagentowe i zaproponowany algorytm oparty o tę metodę mogą znaleźć zastosowanie nie tylko w rozważaniach nad hipotezą Świata RNA, ale też i innych systemów biologicznych.



## 8. Bibliografia

- Adamala K, Szostak JW (2013) Nonenzymatic template-directed RNA synthesis inside model protocells. *Science* 342:1098–1100. doi: 10.1126/science.1241888
- Cech TR (2012) The RNA Worlds in Context. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4:a006742. doi: 10.1101/cshperspect.a006742
- Colizzi ES, Hogeweg P (2016) Parasites Sustain and Enhance RNA-Like Replicators through Spatial Self-Organisation. *PLoS Comput Biol* 12:e1004902. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004902
- Ferris JP, Hill AR, Liu R, Orgel LE (1996) Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces. *Nature* 381:59–61. doi: 10.1038/381059a0
- Gesteland RF (2005) *The RNA World, Third Edition*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nowy Jork, USA
- Horning DP, Joyce GF (2016) Amplification of RNA by an RNA polymerase ribozyme. *PNAS* 113:9786–9791. doi: 10.1073/pnas.1610103113
- Klann M, Koepl H (2012) Spatial Simulations in Systems Biology: From Molecules to Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 13:7798–7827. doi: 10.3390/ijms13067798
- Luther A, Brandsch R, von Kiedrowski G (1998) Surface-promoted replication and exponential amplification of DNA analogues. *Nature* 396:245–248. doi: 10.1038/24343
- Ma W, Hu J (2012) Computer simulation on the cooperation of functional molecules during the early stages of evolution. *PLoS ONE* 7:e35454. doi: 10.1371/journal.pone.0035454
- Maus C, Rybacki S, Uhrmacher AM (2011) Rule-based multi-level modeling of cell biological systems. *BMC Systems Biology* 5:166. doi: 10.1186/1752-0509-5-166
- Neveu M, Kim H-J, Benner SA (2013) The „strong” RNA world hypothesis: fifty years old. *Astrobiology* 13:391–403. doi: 10.1089/ast.2012.0868
- Orgel LE (1998) Polymerization on the rocks: theoretical introduction. *Orig Life Evol Biosph* 28:227–234.
- Rich A (1962) On the problems of evolution and biochemical information transfer. W: Kasha M, Pullman B (red) *Horizons in Biochemistry*. Academic Press, New York, NY, Stany Zjednoczone, ss 103–126
- Saladino R, Crestini C, Pino S, i inni (2012) Formamide and the origin of life. *Phys Life Rev* 9:84–104. doi: 10.1016/j.plrev.2011.12.002

- Szabó P, Scheuring I, Czárán T, Szathmáry E (2002) In silico simulations reveal that replicators with limited dispersal evolve towards higher efficiency and fidelity. *Nature* 420:340–343. doi: 10.1038/nature01187
- Szostak N, Synak J, Borowski M, i inni (2017) Simulating the origins of life: The dual role of RNA replicases as an obstacle to evolution. *PLOS ONE* 12:e0180827. doi: 10.1371/journal.pone.0180827
- Szostak N, Wasik S, Blazewicz J (2016) Hypercycle. *PLoS Comput Biol* 12:e1004853. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004853
- von Kiedrowski G, Szathmáry E (2001) Selection versus Coexistence of Parabolic Replicators Spreading on Surfaces. *Selection* 1:173–180. doi: 10.1556/Select.1.2000.1-3.17
- Wang J, Gu J, Nguyen MT, i inni (2013) From formamide to adenine: a self-catalytic mechanism for an abiotic approach. *J Phys Chem B* 117:14039–14045. doi: 10.1021/jp409296k