

RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

Quando un insieme di reazioni è autocatalitico?

Filisetti, Alessandro; Serra, Roberto; Villani, Marco; Carletti, Timoteo; Fuchslin, Rudolf Marcel; Poli, Irene

Published in:

Modelli, sistemi e applicazioni di Vita Artificiale e Computazione Evolutiva WIVACE 2009

Publication date:

2009

Document Version

Première version, également connu sous le nom de pré-print

[Link to publication](#)

Citation for published version (HARVARD):

Filisetti, A, Serra, R, Villani, M, Carletti, T, Fuchslin, RM & Poli, I 2009, Quando un insieme di reazioni è autocatalitico? in O Miglino, M Ponticorvo, A Rega & F Rubinacci (eds), *Modelli, sistemi e applicazioni di Vita Artificiale e Computazione Evolutiva WIVACE 2009*. WIVACE 2009.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Quando un insieme di reazioni è autocatalitico?

Alessandro Filisetti (corresponding author)

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

alessandro.filisetti@ecltech.org

Roberto Serra

Department of Social, Cognitive and Quantitative Science, University of
Modena and Reggio Emilia; Via Allegri, 9 42100 Reggio Emilia, Italy;

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

roberto.serra@unimore.it

Marco Villani

Department of Social, Cognitive and Quantitative Science, University of
Modena and Reggio Emilia; Via Allegri, 9 42100 Reggio Emilia, Italy;

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

marco.villani@unimore.it

Timoteo Carletti

Département de mathématique, Facultés Universitaires Notre Dame de la
Paix; rempart de la Vierge 8, B 5000 Namur, Belgium;

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

timoteo.carletti@fundp.ac.be

Rudolf Marcel Fuchslin

Artificial Intelligence Lab Univ. Zürich; Andreasstr. 15 CH-8050 Zürich,
Switzerland; Tel. Office: +41 (0)44 635 45 91

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

fuchslin@ifi.uzh.ch

Irene Poli

Department of Statistic, University of Ca'Foscari; San Giobbe – Cannareggio
873, 30121 Venice (Italy);

European Centre for Living Technology; S. Marco 2940, 30124 - Venice
Italy; Tel. +39 0412347594, Fax +39 0415093969

irenepoli@unive.it

Introduzione

L'emergenza di uno o più cicli auto-catalitici all'interno di una rete di molecole interagenti è una proprietà fondamentale sia nello sviluppo di possibili scenari legati all'origine della vita, sia nell'indirizzare la ricerca di laboratorio verso lo sviluppo di nuove molecole capaci di evolversi interagendo con i propri bersagli.

Alcuni modelli teorici di reti catalitiche hanno dimostrato una certa predisposizione alla comparsa di cicli, fenomeno che al contrario difficilmente si riesce ad ottenere nei laboratori. Uno studio approfondito dei fenomeni in questione potrebbe aiutare a colmare il gap tra la teoria e i dati sperimentali.

La vita che conosciamo oggi è il risultato di miliardi di anni di evoluzione iniziati con le prime protocellule in grado semplicemente di duplicarsi mantenendo al loro interno il contenuto informativo necessario alla replicazione. Le prime forme di vita erano quindi molto più semplici di quelle attuali ma un minimo livello di complessità fu comunque necessario.

Già nei lavori di Eigen (1979) viene messa in evidenza l'importanza dei cicli autocatalitici nello sviluppo della vita poiché, in assenza di cicli, molecole troppo lunghe, a causa della mancanza di dispositivi di controllo, sarebbero andate incontro a troppi errori di replicazione, mentre molecole troppo corte non sarebbero state in grado di duplicarsi.

Ci troviamo in presenza di un ciclo autocatalitico quando ogni membro del ciclo è il prodotto di almeno una reazione catalizzata da almeno un altro membro del ciclo, Farmer et al. (1987).

Il nostro studio prende spunto dai lavori di Stuart Kauffman (1986) e Farmer et al. (1987) nei quali è stato sviluppato un modello contenente due tipi di reazioni (condensazione e cleavage) ed in cui tali reazioni vengono catalizzate dalle altre molecole presenti nel sistema. Il risultato fondamentale dei loro lavori è che aumentando la lunghezza massima delle molecole presenti il numero di reazioni possibili cresce più velocemente del numero di specie molecolari possibili, rendendo così inevitabile la comparsa di cicli.

L'obiettivo del nostro lavoro è di migliorare il modello originale introducendo una dinamica stocastica delle molecole, basata sul noto algoritmo di Gillespie, in modo da poter trattare adeguatamente i problemi connessi alla numerosità degli esemplari delle varie specie molecolari, che in alcuni casi può essere anche molto bassa, e alla cinetica delle reazioni.

Introducendo nel sistema una dinamica asincrona diventa però cruciale capire quale sia il grafo di reazioni su cui verificare l'eventuale presenza di cicli autocatalitici. Infatti, poiché le reazioni non sono simultanee, una particolare reazione teoricamente possibile potrebbe non avvenire per un tempo molto lungo, ad esempio per motivi cinetici. Nel seguito introdurremo due fra i possibili tipi di grafi di reazione, e mostreremo come la presenza o meno di cicli dipenda in maniera cruciale, e per certi aspetti non intuitiva, dalle scelte fatte. L'importanza di queste considerazioni appare evidente alla luce del fatto che la ricerca di condizioni per l'autocatalisi è uno degli obiettivi principali di questi modelli.

Il modello

L'alto grado di complessità che caratterizza un sistema biologico composto da un grande numero di molecole interagenti rende necessaria una serie di semplificazioni.

Il modello utilizzato in questo lavoro è composto da catene unidimensionali orientate da sinistra verso destra, formate da caratteri appartenenti ad un alfabeto arbitrario di n caratteri. Non formuleremo

ipotesi sulla natura chimica delle molecole (p.es. Polipeptidi, acidi nucleici o lipidi) mantenendo la trattazione ad un elevato livello di astrazione.

Le specie sono caratterizzate da lunghezza, sequenza e dal numero di molecole appartenenti a esse.

Come nel modello originale proposto da Kauffman (1986), due sono le reazioni possibili: una reazione di condensazione nella quale due specie vengono unite, ed una reazione di cleavage nella quale, al contrario, due specie vengono formate dalla scissione di un'altra molecola.

Entrambe le reazioni per avvenire richiedono l'intervento di un catalizzatore.

Un'assunzione del modello è che la cinetica delle reazioni catalizzate sia molto più veloce di quella delle reazioni spontanee ed è questo il motivo per cui queste ultime non vengono prese in considerazione, inoltre assumeremo che le reazioni catalizzate siano irreversibili ovvero che la velocità della reazione inversa sia talmente piccola da poter essere trascurata.

Il modello è logicamente diviso in due parti: l'inizializzazione e la dinamica. Durante l'inizializzazione viene creata la popolazione iniziale utilizzando come parametri la variabilità dell'alfabeto e la lunghezza massima iniziale delle molecole. Fatto questo viene calcolato il numero totale di reazioni possibili, di cleavage e condensazione, considerando le specie presenti, ed in base alla probabilità che avvenga una reazione ogni specie catalizzerà un certo numero di reazioni.

La simulazione viene eseguita utilizzando l'algoritmo stocastico di Gillespie (1977) attraverso il quale ad ogni step è possibile calcolare sia la reazione, sia l'intervallo temporale entro il quale questa avviene.

Si assume inoltre che la reazione avvenga in un reattore ben miscelato e che le concentrazioni di tutte le specie siano costanti in tutto lo spazio.

Si noti che, mentre una reazione di cleavage coinvolge due specie molecolari, il substrato ed il catalizzatore, una reazione di condensazione coinvolge tre specie molecolari, il catalizzatore e due substrati. Per tenere in considerazione questa caratteristica la reazione di condensazione avviene in due momenti, nel primo il catalizzatore lega il substrato formando un complesso molecolare, mentre nel secondo il complesso molecolare incontra il secondo substrato terminando la reazione e rilasciando il prodotto. Nel caso del cleavage invece la reazione avviene istantaneamente nel momento dell'incontro tra catalizzatore e substrato.

Al momento non vi è un legame funzionale tra la sequenza e la reazione catalizzata, perciò una qualsiasi molecola può catalizzare la for-

mazione di diversi prodotti nello spazio delle sequenze ed è altresì vero che la formazione di una specie può essere catalizzata da più molecole nello spazio delle sequenze.

L'architettura del modello permette inoltre che le reazioni possano essere inibite poiché una specie, che per una determinata reazione funge da catalizzatore, potrebbe servire da substrato per un'altra e per questo potrebbe ad esempio essere scissa, scomparendo così dal sistema. È inoltre presente una competizione per le risorse che porta a diminuire la velocità di alcune reazioni.

Creazione del grafo dinamico delle reazioni

È possibile definire diversi grafi di reazione per un sistema come quello sopra descritto, sia per quanto riguarda la natura dei nodi che l'insieme di reazioni. In relazione al primo aspetto, in questo lavoro ci limiteremo a considerare reti i cui nodi sono i catalizzatori, e in cui esiste un link orientato da A a B se il primo catalizza la formazione del secondo. B potrebbe semplicemente essere il prodotto della reazione ma, allo stesso tempo, potrebbe anche essere l'origine di un nuovo link se catalizzasse anch'esso la produzione di altre molecole.

Ricordiamo che intendiamo studiare l'evoluzione del sistema nel tempo, a partire da un insieme limitato di specie iniziali. Quindi un tipo di grafo molto importante è quello delle cosiddette reazioni possibili ad un dato istante (G1 nel seguito), composto da tutte le reazioni possibili fra le molecole presenti nel sistema all'istante t . In un certo senso, questo grafo descrive il futuro prossimo possibile del sistema (nearest adjacent possible, secondo la terminologia di Kauffman (2008)).

Si noti che in questo grafo una reazione scompare istantaneamente non appena scompare uno dei costituenti, che pure potrebbe essere ricostituito pochi istanti dopo. Questo effetto è problematico in un sistema asincrono, in cui il time step è molto breve. Un altro aspetto problematico è legato al fatto che vi possono essere reazioni assai improbabili, ad esempio perché le costanti cinetiche sono molto piccole, e che quindi non avvengono con frequenza apprezzabile. Queste reazioni compaiono comunque nel grafo G1.

Per questi motivi prenderemo in considerazione anche un secondo grafo, quello delle reazioni attuali (G2), che comprende solo le reazioni che sono avvenute almeno una volta dall'istante iniziale. Una reazione resta nel grafo finché i substrati e i catalizzatori permangono, mentre quando uno di essi sparisce la reazione resta per un periodo limitato. Se

in questo intervallo essa non avviene nuovamente, oppure non ricompaiono i costituenti necessari, la reazione viene eliminata.

Per quanto riguarda l'individuazione dei cicli abbiamo considerato due metodi. Il primo è approssimativo, Farmer et al. (1986), e si basa sul calcolo del rapporto r tra archi e nodi. Il secondo metodo riguarda invece le proprietà della matrice di adiacenza dei catalizzatori, Jain (1998, 2001 e 2002). Consideriamo una matrice quadrata con dimensione pari al numero dei catalizzatori presenti nel grafo in questione. Se vi è un link diretto tra due catalizzatori il relativo elemento della matrice sarà 1, altrimenti sarà 0. Secondo il teorema di Perron-Frobenius, dato che la matrice è reale e positiva, l'autovalore con la parte reale maggiore (λ) sarà reale e non negativo. Si è dimostrato che un ciclo autocatalitico è presente quando $\lambda \geq 1$.

La Figura 1 mostra due comportamenti opposti relativi allo stesso sistema ed in cui l'unica variante riguarda l'insieme di reazioni scelte per la formazione del grafo. Osservando la figura di sinistra si nota che l'autovalore λ va molto velocemente a zero indicando la repentina scomparsa di cicli autocatalitici all'interno del sistema. Osservando però la figura di destra si può osservare che invece l'autovalore e indice di connettività sono al di sopra della soglia utile per poter constatare la presenza di un ciclo autocatalitico nel grafo G2.

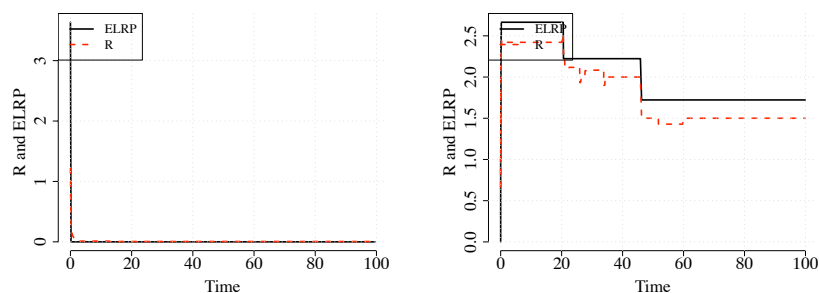


Figura 1: Il grafico di sinistra mostra il comportamento dell'autovalore (ELRP) e dell'indice di connettività (R) considerando il grafo G1. Il grafico sulla destra mostra invece il comportamento dell'autovalore e dell'indice di connettività nel grafo G2 (tempo di vita in mancanza dei costituenti pari a 20 secondi).

Tale comportamento ci fa notare non solo l'importanza delle possibili reazioni che potrebbero avvenire in un dato momento, questo tipo di scelta da anche un'idea di cosa potrebbe avvenire in futuro, ma an-

che l'importanza della memoria che il sistema ha delle reazioni avvenute in precedenza.

Conclusioni

In questo lavoro si è posta l'attenzione sulla creazione di un modello per lo studio dell'emergenza di cicli auto catalitici. Sono state presentate le caratteristiche principali del modello ed è stata posta l'attenzione sull'importanza della scelta dell'insieme di reazioni per l'analisi del comportamento del sistema. Una prima indicazione riguardante il fatto che l'emergenza di tali cicli avviene solo a livello teorico e difficilmente viene riscontrata all'interno dei laboratori potrebbe essere racchiusa proprio nella scelta dell'insieme di reazioni volte a formare la rete catalitica. Fino ad oggi è stato preso in considerazione un grafo contenente tutte le reazioni possibili in un dato momento dando la stessa importanza a reazioni molto frequenti come a reazioni particolarmente rare o addirittura mai avvenute. Utilizzando al contrario l'insieme di reazioni che realmente accadono si è mostrata una tangibile differenza nel comportamento dei modelli.

Sebbene questo possa essere un primo passo nel colmare il gap tra teoria e risultati sperimentali rimangono diversi fattori da prendere in considerazione nel prossimo futuro tra i quali l'influenza delle specie presenti in piccola quantità, la possibile precipitazione di molecole lunghe e il ruolo giocato dall'energia.

References

1. D. T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(25):2340–2361, 1977.
2. M. Eigen and P. Shuster. *The hypercycle: A principle of natural self-organization*. Springer, Berlin, 1979.
3. S. A. Kauffman. Autocatalytic sets of proteins. *J Theor Biol*, 119(1):1–24, 1986.
4. J.D.Farmer, S. Kauffman, and N. H. Packard. Autocatalytic replication of polymers. *Physica D*, 22(2):50–67, 1986.
5. S. Jain and S. Krishna. Autocatalytic set and the growth of complexity in an evolutionary model. 1998.
6. S. Jain and S. Krishna. A model for the emergence of cooperation, interdependence, and structure in evolving networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2):543–547, 2001.

8

7. S. Jain and S. Krishna. Large extinctions in an evolutionary model: the role of innovation and keystone species. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(4):2055–2060, 2002.
8. S. Kauffman: *Reinventing the sacred*, Basic Books, 2008.