

Új irányok az intra- és az interspecifikus kooperáció kutatásában

Zárójelentés

A kutatás előzetes célkitűzései

Kutatásaink az intra- és interspecifikus kooperáció evolúciójának néhány központi kérdésére irányultak, melyek vizsgálatához a kísérletes biológia megfigyeléseivel illeszkedő elméleti modelleket hoztunk létre.

Az intraspecifikus kooperáció témakörében célunk az N-személyes nemlineáris szociális dilemmák modelljeinek továbbfejlesztése volt. Valós helyzeteket modellezve tervbe vettük a kifizetési függvény evolúciójának elemzését, továbbá a kooperátorok elterjedési sikerének a vizsgálatát térben explicit modellekben.

Az interspecifikus kooperáció témakörében a partnerválasztás és partnerszűrés mechanizmusainak a vizsgálatát tűztük ki célul. Ezen belül tanulmányozni kívántuk a gazda partnerszűrő viselkedésének hatását a mikrobiom összetételére. Ezen kívül kíváncsiak voltunk arra, hogy a különböző szelekciós helyzetekben a partnerszűrő mechanizmusok milyen mikrobiom-közösségek létrejöttét segítik elő. Célul tűztük ki továbbá, hogy az evolúciós játékelmélet eszköztárát használva analitikus és egyedalapú modelleket hozunk létre. A modellek átfogó elemzését követően azok viselkedése alapján kívántunk a feltett kérdésekre választ adni.

A kutatás alapkérdései

A kutatás az együttműködő viselkedés elterjedését és a hosszútávú fennmaradását vizsgálja. Az N-személyes nemlineáris szociális dilemmák esetében a következő kérdéseket tűztük ki magunk elé: Milyen típusú kifizetési függvény evolválódhat, ha a függvény jellemzőit megadó paramétereket az evolúció módosíthatja? Miként befolyásolja a kifizetési függvény evolúciója a populáció átlagos nyereségét, és kaphatunk-e az optimumhoz közeli értéket? Könnyebben kialakul-e a kooperatív viselkedés amennyiben a játékosok változtathatják döntéseiket a kölcsönhatás folyamán is? A kooperatív stratégia terjedése könnyebben megy-e végbe térbeli, mint jól-kevert populációk esetén? Hogyan befolyásolja a térbeliség a kooperátorok egyensúlyi gyakoriságát? Lehet-e hatása a térbeliségnek a kifizetési függvény evolúciójának kimenetelére? Milyen, eddig fel nem tárt evolúciós kapcsolatban van a kooperáció és a munkamegosztás?

Az interspecifikus együttműködés esetén elsősorban a partnerválasztás és -szűrés mechanizmusaira kerestük a választ. Fő kérdéseink a következők: Magyarázható-e a gazda és a mikrobiom kölcsönhatása egy többszintű, sokfajos evolúciós folyamattal? Lehetséges-e a szociális dilemmák feloldása egyszerű partnerszűrési mechanizmusok segítségével? Mennyire befolyásolja a stabilitást a mikrobiális antibiotikumok térbeli terjedése és a rezisztencia típusa? Létezik-e jól-kevert mikrobiom-közösségekben evolúciósan stabil együttműködés?

A kutatás jelentősége

Legfőbb célunk a kísérletes biológia megfigyeléseinek és eredményeinek alapuló modellek kidolgozása és vizsgálata volt. Elsősorban sokszemélyes konfliktushelyzeteket elemeztünk, melyek a tradicionálisan vizsgált kétszemélyes dilemmákhoz képest sokkal realiztikusabban modelleznek számos valós helyzetet. Szakítottunk továbbá a lineáris kifizetési függvények használatának régóta berögzült szokásával, ugyanis számos tanulmány megmutatta a nemlineáris függvények realitását (pl. bakteriális biofilmek, csoportos vadászat, emberi kooperáció esetén). Túllépve az előre rögzített befektetési stratégia definíciókon a realitást jobban modellező feltételes stratégiákkal is foglalkoztunk, melyek kutatása egyre nagyobb teret kap a szakirodalomban.

A fajok közt kialakuló kölcsönhatások fontosságát jelzi, hogy a Földön szinte minden faj élete nagyban függ a mutualista kapcsolataitól. Ezeknek a kölcsönhatásoknak, azaz a partnerek egymáshoz viszonyuló kapcsolatának a megértése közelebb visz minket a bioszféra komplexitásának és sérülékenységének a megismeréséhez. A mikrobiális közösségek felépülésének és komplexitásának megértésére irányuló kutatások száma ugrásszerűen megnövekedett az utóbbi évtizedben, így az ezen a területen végzett kutatásaink kiemelt figyelmet kaphatnak a közeljövőben. Ennek alapján úgy véljük, kutatásunk mind az elméleti, mind a kísérletes biológia szakembereinek érdeklődésére számot tarthat.

Eredmények az intraspecifikus kooperáció témakörében

A projekt kezdetén, az éppen akkor 50 éves évfordulóját ünneplő *Journal of Theoretical Biology* nevű nemzetközi tudományos folyóirat szerkesztői meghívásának eleget téve egy szemle cikket írtunk. Ebben az N-személyes nemlineáris kooperációs modellekkel foglalkoztunk, és azok viselkedését elemeztük. Az elemzés alapján új kutatási irányokra tettünk javaslatot [1]. Ez a munkánk az elmúlt négy évben több mint száz citációt kapott, a témakör egyik meghatározó szemle cikke lett.

Ebben a szemle cikkben is hangsúlyoztuk, hogy az N-személyes, nemlineáris kooperációs modellekben a kooperátorok terjedése sok esetben problematikus. Egy térben explicit modellrendszer segítségével megmutattuk, hogy a kooperátorok nagy eséllyel terjednek ilyen esetekben is, ha a térbeli korrelációk miatt a kezdeti ritka kooperátor egyedek tudják egymást segíteni [2]. Ez az eredmény fontos kiegészítése a jól-kevert rendszerekben korábban kapott eredményeinknek: a kooperátorok kezdeti terjedéséhez valamilyen kooperátorok közötti preferenciális kapcsolatra van szükség, egy kritikus gyakoriság után azonban már jól-kevert rendszerekben is jellemzően beáll a kooperátorok és a csalók egyensúlyi gyakorisága.

Egy másik térben explicit kooperációs modellben a forrás heterogenitásának hatását vizsgáltuk. Megmutattuk, hogy a források heterogén eloszlása mellett a közjó alacsony hatékonyságú előállítás mellett is fennmaradhat az együttműködés. Ezzel ellentétben, ha a közjó előállításának hatékonysága magas, úgy az egyenlő forráseloszlás segíti legjobban az együttműködés magas szinten való konzerválását [3].

Megmutattuk, hogy a befektetési viselkedés evolúciója feltételes stratégiák esetében ciklikus dinamikát mutat egy páros kooperációs modellben. Demonstráltuk többek között, hogy magas stratégia-heterogenitás esetében ez a ciklikusság megszűnhet, és egy állandó és

magas befektetési hajlam alakulhat ki. Végigvettük a modellből leszűrhető tanulságokat a gazdasági fluktuációk szemszögéből [4].

A nemlineáris közjó-dilemmák egyik részletesen vizsgált modellje az Önkéntesek dilemmája. Közgazdaságtani játékelméleti modellekben korábban megmutatták, hogy ha a játékosok altruista viselkedése különböző költséggel jár, akkor paradox módon a nagyobb költséggel rendelkező egyedek fognak nagyobb eséllyel együttműködni. A közelmúltban egy rövid cikkben elemezve a problémát kimutattuk, hogy evolúciós játékelméleti helyzetben ez a paradoxon nem lép fel [5].

A nemlineáris közjó-dilemmák modellezésénél szerzett tapasztalatok segítségével vizsgáltuk a katalitikus és szignál-rendszerek jellemző válaszfüggvényének (a Hill-függvénynek) az evolúciós hátterét. Megmutattuk, hogy egy erősen nemlineáris válaszfüggvény az optimális, ahogy ezt a természetben is tapasztaljuk [6].

Közismert, hogy az egysejtű organizmusok alkotta sejttelpeken az extracelluláris enzimeket termelő és az azokat nem termelő típusok együtt élnek. Ennek az együttélésnek az evolúciós és populációdinamikai háttere izgalmas elméleti kérdés. Egy a közelmúltban megjelent közlemény kimutatta, hogy a közjóként funkcionáló extracelluláris enzim diffúziója mellett a termelők és a nem termelők együttélése a szimulációs eredmények alapján nem lehetséges. E cikk hatására egy egydimenziós, analitikusan is kezelhető modellt készítettünk. Kimutattuk, hogy ha az enzimhatás telítődő függvénye az enzim koncentrációjának (nemlineáris kooperáció), akkor a sejtek életmenetétől függ, hogy lehet-e együttélés vagy sem. Ha az enzimhatás nem telítődik (ami a modellek gyakori, bár irreális feltevése), akkor az életmenettől függetlenül az együttélés kizárt [7].

Vizsgáltuk, hogy az emberi közösségekre jellemző indirekt kooperációs helyzetben a szándékos félretájékoztatás okozhatja-e az együttműködés megszűnését. Azt tapasztaltuk, hogy ha a félrevezetés nem büntethető (nem költséges), akkor az általunk vizsgált összes normarendszerben a csaló és félrevezető viselkedéstípusok terjednek el [8]. Bár ez az eredmény magától értetődőnek tűnik, korábban senki sem vizsgálta, s ennek hatására több neves tanulmány konklúziója is megkérdőjelezhető (pl. Ohtsuki et al. Nature, 2009 457: 79-).

A viselkedés sokfélesége ismert jelenség mind a természetben, mind az emberi társadalmakban, azonban ennek evolúciós háttere máig nem teljesen tisztázott. A legtöbb magyarázó elmélet a sokféleséget a konfliktusok csökkentésére vezeti vissza. Mi azonban azt gondoljuk, hogy a sokféleség a kooperatív helyzetekben is előnyt jelenthet. A kis csoportokban kialakuló munkamegosztásra kidolgozunk egy analitikus és egy szimulált modellt, majd megmutattuk, hogy amennyiben a sikeres csoportműködéshez szükséges a munkamegosztás, könnyen kialakul az öröklődő sokféleség [9]. Jelenleg egy olyan modellrendszeren dolgozunk, amely segítségével a mezőgazdaság megjelenésének az emberi munkamegosztásra és viselkedésbeli differenciációjára kifejtett hatását szemléltetjük. Legfontosabb eredményeink, hogy stabil és összetett munkamegosztás csak nagyobb populációméret esetén jöhet létre, továbbá, hogy a genetikai differenciálódás feltétele a nagyon erős preferenciális párosodás [10].

Eredmények az interspecifikus kooperáció témakörében

Új, részletes elemzés alá vontuk a Doebeli-Knowlton modellt (Doebeli and Knowlton PNAS 1998, 95:8676-). Kimutattuk, hogy a perzisztens mutualista kölcsönhatás a mutualista befektetés erősségének szempontjából polimorf részrendszerek interakciója miatt jön létre.

Így demonstráltuk, hogy a feltételes befektetések egyes mutualista kapcsolatok esetében komoly jelentőséggel bírnak [11].

Felkérésre egy „comment” cikk született, mely egy a térbeli molekuláris kooperátor-kompetítor rendszerek dinamikáját elemző cikkhez kapcsolódott. A kommentár hangsúlyozza, hogy a modellek kellő robusztusságának vizsgálata az ilyen elemzésekben gyakran elmarad [12].

Egy dinamikai modell segítségével vizsgáltuk, hogy a hangya-mikrobiom kapcsolatokban képes-e a hangya pusztán a limitáló forrás (tápanyag) koncentrációjának a nagyságával befolyásolni a kutikuláján élő mikrobiom antibiotikum termelését, és ezzel az egész mikrobiom összetételét. Kimutattuk, hogy a tápanyagban gazdag felületen az antibiotikum-termelő mikrobiom nagyobb eséllyel fixálódik, mint a tápanyagban szegény felületen, azaz a gazda egy igen egyszerű mechanizmus segítségével előzi meg a parazita mikrobák terjedését [13]. E kutatásunk folytatásaként a gazdában élő mikrobiális közösségek stabilitásának és szerveződésének vizsgálatára kidolgoztuk és implementáltuk egy térben explicit, egyedalapú modellt. Vizsgáltuk, hogy mely feltételek mellett terjedhet el és maradhat fenn az antibiotikumot termelő faj, ha az antibiotikum termelődését, diffúzióját, a rezisztencia biokémiai hátterét (bontás vagy efflux), valamint a dózishatást is figyelembe vesszük. Kutatásaink rámutattak, hogy a gazdaszervezet számára előnyös mikrobiális közösség csak akkor alakulhat ki és maradhat fenn, ha a termelt antibiotikum kellő mennyiségben halmozódik fel és diffundál el a kolonizálásra alkalmas felszín egészén. Megmutattuk, hogy egy kritikus kolóniaméret elérése után az antibiotikumot termelő telep önfenntartóvá válik alacsonyabb tápanyagforrás mellett is [14]. E munkához kapcsolódóan külföldi munkatársaink laborkísérletekbe kezdtek, melyeknek eredményei ez év közepén várhatóak. Ezzel párhuzamosan általánosabb mikrobiom-dinamikai kutatásokat is folytattunk. Eredményeink rámutattak, hogy jól-kevert modellekben az antibiotikum-termelő és -degradáló kölcsönhatásokon keresztül kapcsolatban lévő mikrobatorzsek közössége nem stabil a szociális parazitákkal szemben. Azaz, ellentétben egy nemrég megjelent nagy hatású cikk állításaival (Kelsic et al Nature 2015, 521:516-), az antibiotikum degradációja önmagában nem magyarázza a közösségek diverzitását jól-kevert élőközösségekben [15]. Elsősorban a mikrobiom-közösségekre jellemző kölcsönhatási tulajdonságok alapján az N-személyes nemlineáris játékok kétfajos kiterjesztéseként kidolgoztuk az ilyen közösségek mutualista kölcsönhatásainak egy modelljét. Megmutattuk, hogy a mutualista és csaló egyedek együttélése ebben a rendszerben tipikus. Megmutattuk továbbá, hogy mutualista interakciók esetében is vezethet stabil interspecifikus kooperációra a nem-lineáris közjó-dilemma helyzet. Fontos tulajdonsága a modellünknek, hogy az evolúciós stabilitás akkor is fennmarad, ha a rendszer jól-kevert és a mutualista kapcsolatba lévő egyedek nem képesek a csalókat észlelni, elkerülni és/vagy büntetni [16].

Az élet keletkezésének kezdeti szakaszán, az RNS világ egyik sarkalatos pontja az információhordozó és katalitikus funkciók elválása a protosejtekben. Egy egyszerű modell segítségével megmutattuk, hogy ha erős csereviszony áll fenn egy RNS molekula komplementer szálainak egyikén a katalitikus hatékonyság és templáffinitás között, az egyik szál katalitikus, míg a másik az információhordozó szerepre specializálódhat. Az ebben a kooperatív rendszerben kialakult munkamegosztás a mai élőlényekben megfigyelhető gének és enzimek között kialakuló munkamegosztás korai elődjének tekinthető, mely komoly szelekciós előnyt biztosított [17]. Az élet dinamikai problémái, azaz a rendszer működésére vonatkozó kérdések nagyban átfednek az együttműködés fennmaradását firtató kérdésekkel, hiszen mindkét esetben a replikálódó egységek együttműködése révén funkcionálnak ezek a komplex rendszerek. A pályázat ideje alatt a a

legújabb és a klasszikus eredmények szintetizációjaként egy összefoglalóban ezen problémákat és azok ökológiai megoldási lehetőségeiket vettünk számba [18]. Egy másik összefoglaló cikkben inkább a az élet keletkezéséhez kapcsolódó szerkezeti kérdéseket helyeztük a fókuszba [19].

Ismeretterjesztés, egyéb eredmények

A tudományos eredményeink szakmai publikációja mellett fontosnak tartottuk, hogy kutatási területünkkel szorosabb vagy lazább kapcsolatban lévő ismereteket közérthető formában is közreadjuk. Ezért a kutatási időszak alatt számos ismeretterjesztő cikket írtunk.

A mikrobiom-dinamikai kutatásinktól motiváltva összefoglaló cikket írtunk a mikrobiom-gazda kapcsolatok evolúciós háttéréről és ennek jelentőségéről a bioszférában [20]. A cikkben részletesebben is kitérünk az OTKA támogatással folytatott kutatásaink eredményeire.

Ugyanebben az évben írtunk a sokféleség szerepének a fontosságáról a mutualista rendszerekben. A cikk saját eredményeket is bemutat a témakörben [21].

Megjelent egy összefoglaló cikkünk a homoszexualitás evolúciós háttéréről, melyben ismertettük a legújabb mérési eredményeket és a jelenség valószínű magyarázó hipotéziseit is [22]. Hasonló jellegű szemle cikket is írtunk az emberi menopauza evolúciós háttérének bemutatására. A cikkben hangsúlyosan foglalkoztunk azzal, hogy a menopauza és a hozzá kapcsolódó kooperatív utódgondozás valószínűleg kulcsszerepet töltött be az emberi hiperkooperativitás kialakulásában [23].

Egy további cikkben részletesen bemutattuk a biológiai munkamegosztás sokféleségét és azok evolúciós háttérét. E publikációban röviden ismertettük a kooperatív munkamegosztás evolúciójával kapcsolatos saját eredményünket [24]. A támogatási időszak végére fejeztünk be egy összefoglaló cikket, mely az ember evolúciójának ökológiai háttérét tekinti át a legújabb kutatások fényében [25].

Hivatkozott publikációk

- [1] Archetti, M. Scheuring I.: Review: Cooperation in one-shot social dilemmas without assortment. 2012. *J. Theor. Biol.* 299: 9-20
- [2] Vásárhelyi Zs. Scheuring I. 2013.: Invasion of cooperators in lattice population: linear and non-linear public good games. *BioSystems*, 113: 81-90
- [3] Kun, Á Dieckmann, U. 2013. Resource heterogeneity can facilitate cooperation. *Nature Communications*, 4, 2453.
- [4] Boza, G. Kun, Á. and Dieckmann, U. 2017. Counteracting systemic risk caused by reactive investments. (benyújtás előtt)
- [5] Archetti, M. Scheuring, I. 2017. Symmetric mixed equilibria with asymmetric costs in the volunteer's dilemma. *J. Theor Biol.* (submitted)
- [6] Archetti, M. and Scheuring, I. 2016. Evolution of optimal Hill coefficient in input-output systems. *J. Theor Biol.* 406: 73-82
- [7] Scheuring I. 2014. Diffusive Public Goods and Coexistence of Cooperators and Cheaters on a 1D Lattice. *PLOS One*, 0100769
- [8] Számadó, S., Szalai, F. and Scheuring, I. 2016. Deception undermines the stability of cooperation in games of indirect reciprocity. *PLOS One* 0147623

- [9] Vásárhelyi Zs., Meszéna G., and Scheuring, I. 2015. Evolution of heritable behavioural differences in a model of social division of labour. *PeerJ* 3:e977
- [10] Vásárhelyi, Zs. Scheuring I. Behavioural specialisation during the Neolithic - An evolutionary model (kézirat, benyújtás előtt)
- [11] Boza, G. Kun, Á. Scheuring, I and Dieckmann, U. 2012. Stabilizing mutualism through investment cycles, phase diffusion, and spatial bubbles. *PLOS Comp. Biol.* 8 (11) e1002660
- [12] Scheuring, I. 2012. How Robust are the Models of the Origin of Life? Commentary on "Evolutionary Dynamics of RNA-like Replicator Systems: A Bioinformatic Approach to the Origin of Life". *Physics of Life Rev.* DOI:10.1016/j.plrev.2012.06.004
- [13] Scheuring, I. and Yu, D. W. 2012. How to assemble a beneficial microbiome in three easy steps. *Ecology Letters* 15: 1300-1307
- [14] Boza, G., Yu, D. W., Scheuring I. 2017. Importance of efflux and diffusion rates of antibiotics in stabilizing producer strains in host-mediated microbiomes. (kézirat, benyújtás előtt)
- [15] Szilágyi, A., Boza G. and Scheuring, I. 2017. Analysis of stability to cheaters in models of antibiotic degrading microbial communities. *J. Theor Biol.* (submitted)
- [16] Archetti, M. and Scheuring, I. 2013. Trading public goods stabilizes cooperation between multiple partners. *J. Theor. Biol.* 318: 55-67
- [17] Boza, G., Szilágyi A, Kun Á, Santos M, Szathmáry E. 2014. Evolution of the Division of Labor between Genes and Enzymes in the RNA World. *PLOS Comp. Biol.* 10:03936
- [18] Kun, Á., Szilágyi, A., Könnyű, B. Boza, G. Zachar, I., Szathmáry, E. 2015. The dynamics of the RNA world: insights and challenges. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1341, 75-95
- [19] Kun, Á., Szathmáry, E. 2015. Fitness Landscapes of Functional RNAs, *Life* 5, 1497-1517
- [20] Scheuring I. 2013. A mikrobák védelmében: kulcsszereplők és segítőtársak. *Természet Világa* 144: 2, 60-63
- [21] Boza G. és Scheuring I. 2013. Diverzitás és komplexitás a mutualista kapcsolatokban. *Természet Világa (Káosz, környezet, komplexitás különszám)* 91-97.
- [22] Scheuring I. 2014. A homoszexualitás evolúciógenetikai háttere. *Természet Világa* 145, 11: 495-500
- [23] Scheuring I. 2015. Anyák, Nagymamák, unokák. A menopauza evolúciója. *Természet Világa* 146, 12: 530-534.
- [24] Vásárhelyi Zs. 2017. A munkamegosztás ezer arca és egy modellje. *Természet Világa* 148, 1: 11-14.
- [25] Scheuring, I. és Vásárhelyi Zs. 2017. Ásóbot, házityúk, benzinkút: az emberi evolúció ökológiája. *Természet Világa (Ökológiai különszám, megjelenés előtt).*