

EGYÜTTMŰKÖDÉS, KOMMUNIKÁCIÓ ÉS CSALÁS A MIKROBÁK VILÁGÁBAN: A QUORUM SENSING ÉS A KOOPERÁCIÓ EGYÜTTES EVOLÚCIÓJA BAKTÉRIUMOKBAN

Czárán Tamás

a biológiai tudomány doktora, tanácsadó,
MTA–ELTE Elméleti Biológiai és Ökológiai Kutatócsoport,
Collegium Budapest
czaran@ludens.elte.hu

Bakteriális kooperáció és quorum sensing

A baktériumpopulációkon belüli együtműködés számos kísérleti vizsgálat tanúsága szerint sokkal általánosabb jelenség, mint azt akár csak a közelmúltban is sejtettük. A bakteriális kooperáció tipikus formái például a táplálék sejten kívüli emésztésében részt vevő exoenzimiek, a vízben alig oldódó, de életfontosságú vas(III)-ionokat felvehetővé tevő szideroforok, illetve a patogének invazív képességét növelő virulenciafaktorok termelése, a versenytársak kiszorítását célzó baktériocinprodukciónak vagy a biofilmképzés (Buckling et al., 2007; West – Buckling, 2003). Az együtműködés általában a baktériumsejtek által a környezetbe kibocsátott géntermékek, „közös javak” előállításában nyilvánul meg, melyek azonban kizárólag akkor hasznosíthatók a baktériumok számára, ha sejteken kívüli koncentrációjuk elér egy kritikus szintet, vagyis ha kellően nagyszámú, egymással szomszédos baktériumegyed szinkronizált módon termeli azokat. Az egyes egyedek izolált erőfeszítése önmagában elégtelen lenne a pozitív

hatás eléréséhez, vagyis a populáció tagjai csak együtműködve tehetnek szert a közös javak révén elérhető előnyre. Ez nyilván azt is jelenti, hogy az egyedek egy bizonyos lokális küszöbdenzitása (*quorum*-a) alatt felesleges, illetve a baktériumtörzs rátermettsége szempontjából kifejezetten hátrányos az együtműködéssel próbálkozni, mert az abba fektetett források megtérülés nélkül elvesznek.

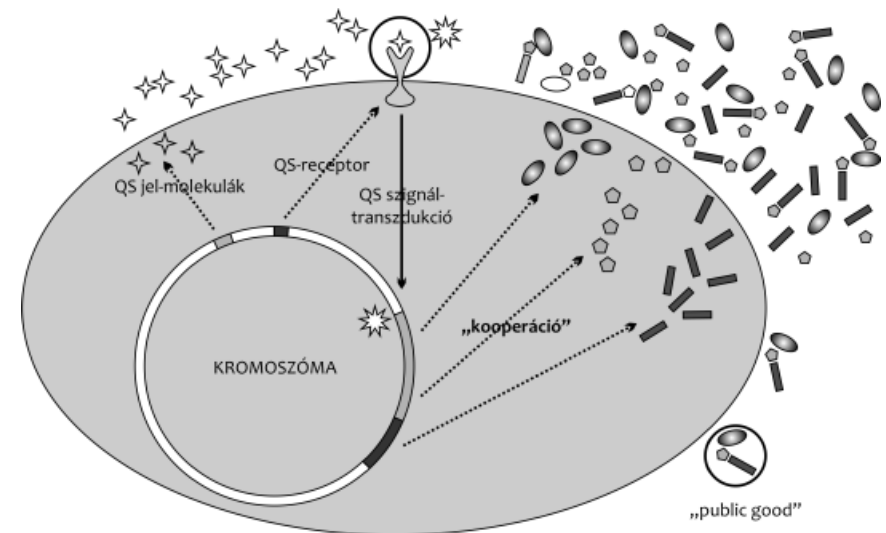
Mindezek alapján könnyen belátható, hogy bármely jelzés a potenciális kooperátorok aktuális helyi létszámáról óriási előnnyel járna minden küszöbdenzitástól függő, együtműködésre képes populációban. A lokális egyedsűrűségre vonatkozó információ lehetővé tenné, hogy az értékes forrásokat felemésztő kooperáció csak akkor kezdődjön, amikor a lehetséges együtműködők denzitása már meghaladja a kellő hatékonyságot biztosító küszöbértéket, vagyis a befektetés várhatólag minden résztvevő számára busásan megtérül. Pontosan ez a szerepe a – szintén a közelmúltban felfedezett, majd azóta szinte minden e szempontból vizsgált baktériumtörzsben megtalált – lokális denzitásérzéke-

lésnek (quorum sensing – QS) (Brown – Johnstone, 2001; Henke – Bassler, 2004; Rumbaugh et al., 2009), a baktériális kooperációt térben és időben koordináló genetikai-biokémiai „kapcsolónak”.

A QS genetikai alapmechanizmusa egyszerű: a baktérium folyamatosan termel, és a sejten kívüli térbe ürít egy kisebb, kémiai meg lehetőséggel egyszerű molekulából álló vegyületet (kémiai jelet), amelyet ugyanazon sejt egy receptora (membrán- vagy citoplazma-fehérjéje) „visszafog”, ha a jelmolekula külső koncentrációja elegendően nagy, vagyis ha azt az adott körzeten belül elég sok baktériumegyed termeli. A receptor- és a jelmolekula összekapcsolódása aktivál egy sejten belüli szignál-transzdukciós (jeltovábbító) rendszert, mely a megfelelő kooperációs (például az exoenzimet vagy a virulenciafaktorokat termelő) géneket működésbe hozza (1. ábra). A QS ma már sok különböző változatban, rengeteg különböző baktériumtörzsben is-

mert (Williams et al., 2007). Kibernetikai értelemben minden változata a régóta jól ismert operonokéhoz hasonló elven működik: a sejt az önmaga által (is) termelt jelmolekula sejten kívüli koncentrációjának valamely küszöbértéke fölött kapcsolja be (vagy ki) egyes génjeit.

A fentiek alapján a bakteriális kooperáció és a QS közötti funkcionális kapcsolat logikailag szinte szükségszerűnek tűnhet. E szükségszerűséget a kísérleti eredmények is alátámasztani látszanak: valóban nagyon sok megvizsgált baktériumtörzsben szabályozza QS a közösen hasznosítható javak termelését. Evolúcióbiológiai szempontból azonban ezek a kísérleti eredmények nehezen megválaszolható elméleti kérdések sorát vetik fel. Hogy csak a legalapvetőbbek közül említsünk néhányat: Miként lehetséges a közös javak termelésében megvalósuló együtműködés evolúciós kialakulása egy eredetileg nem kooperáló törzsben? Mi tartja fenn a koope-



1. ábra • A kooperáció és a QS genetikai-biokémiai kapcsolatának sematikus ábrázolása. A „public good” a közös hasznosítású, közösen termelt javakat jelöli.

ráció evolúciós előnyét akkor is, ha az együttműködő egyedek által megtermelt közös javakat „ingyenélők” és „csalók” egész hada dezmálhatja? Mennyire megbízható (tehát: mennyire használható) az együttműködést koordinálni hivatott kommunikációs rendszer (QS), ha a jelzés, illetve a jelekre adandó válasz bármikor kikapcsolható, az egyed önös érdekeinek megfelelően?

A kooperáció buktatói

A fő kérdés természetesen a kooperáció evolúciós fenntarthatósága. Ennek elméleti vizsgálatára születtek a játékelmélet talán legismertebb alapmodelljei: a „Rabok dilemmája (Prisoners' Dilemma)”, a „Közlegelő tragédiája (Tragedy of the Commons)”, illetve a „közös javak (Public Goods)” játékok (Hardin, 1968; Crespi, 2001; Killingback et al., 2006; Hauert et al., 2006). Hely hiányában minden részlettől eltekintve itt csak annyit szögezünk le, hogy e három kooperációs játék alapverzióinak egybehangzó jóslata szerint teljesen szabad akarattal rendelkező és racionálisan döntő ágensek (játékosok) számára a kooperáció nem életképes stratégia: a nemkooperáló („önző”) stratégiák minden esetben kiszorítják az együttműködőket. Ennek egyszerű oka, hogy kooperáló egyedek között a domináns együttműködési hajlandóság kihasználása miatt éri meg önzőnek lenni, önzők között pedig a többiek általi kihasználtság elkerülése érdekében.

Ha a „szabad akaratot” a szabad stratégia-váltás képességével helyettesítjük, és megengedjük ennek mutációs megvalósulását, valamint a „racionális döntést” a természetes szelekcióra bízunk, akkor a játékelmélet alapmodelljeinek következtetései – *mutatis mutandis* – bármely élőlény populációira, többek között a baktériumokéira is érvénye-

sek. A probléma ekkor már evolúciós keretben vetődik fel: ha a stratégiák mutációs szelekciós egyensúlya elvileg mindig az „önzők” győzelmét jelenti, akkor minek köszönhető a természetben (és az emberi társadalmakban is) megfigyelhető, olykor megdöbbentő mértékű kooperációs hajlam?

A válasz a modellek feltevéseinek finomításával (például a játék azonos résztvevőkkel való többszöri ismétléseinek, a „jutalmazásnak”, illetve a „büntetésnek” a bevezetésével, vagy az együttműködési hajlandóságot a rokonság mértékével arányosítva) árnyalható. A sikeres kooperációnak, azaz az együttműködő stratégiák túlélésének és az „önzők” fékentartásának feltételei az e feltevésekkel kiegészített modellek keretében már megadhatók (Brookfield, 1998; Frank, 1998; Keller – Surette, 2006). Ez azonban a bakteriális kooperáció szempontjából újabb kérdéseket vet fel: milyen hatékony jutalmazási/büntetési, illetve rokonfelismerési mechanizmusok képzelhetők el a baktériumok szintjén?

A kommunikáció buktatói

A legésszerűbbnek látszó feltevés szerint a QS a bakteriális kommunikáció egyszerű formája, amely a törzsön belüli együttműködésnek (rendszerint a közösen hasznosított javak közös termelésének) koordinálására evolválódott. Sajnos elméleti szempontból a kommunikáció evolúciós kialakulása és fennmaradása sem problémamentes – sem általában az élővilágban, sem a baktériumok esetében speciálisan. A kommunikáció csakúgy, mint az együttműködés maga, „csalók” áldozatává eshet (Diggle et al., 2007). A bakteriális kommunikációnál maradvá: A QS-rendszer jelgeneráló és jelfogó (kimeneti és bemeneti) oldala egyaránt mutációs változásokat szenvedhet, és a különböző mutánsok alkalmasint

hasznot is húzhatnak a mutáció okozta fenotípusváltásaikból. Tekintsük példaként azt az esetet, amikor a QS-rendszer bemeneti (jeltovábbító) génei válnak működésképtelenné, miközben a jelgeneráló alrendszer sértetlen marad. A mutáns haszna kétféle lehet: egyrészt bármelyik QS-alrendszer kikapcsolása azonnali forrásmegtakarítással jár (hiszen a jeltermelés és a jeltovábbítás is metabolikus erőfeszítést igényel a sejt részéről), másrészt a jel inadekvát (eredeti tartalmától a mutáció miatt függetlenné vált, „hazug”) kibocsátása alkalmas a „becsületes” fajtársak megtévesztésére. Ez utóbbi ismét kétféle előnnyel járhat: a kooperáló fajtársak vagy felesleges erőfeszítést tesznek (a „hazug” ígéretére építve kooperálni próbálnak, de a valóban kooperáló egyedek küszöbdenzitása alatt jó eséllyel hiába), ami jelentős forrásvesztést és ezért kompetitív hátrányt okoz nekik, vagy – sikeres kooperáció esetén – a mutáns is hozzájut a közös javakhoz anélkül, hogy a termelésükbe forrásokat fektetett volna. Mindkét esetben a „hazug” mutáns jár jól – ami evolúciós perspektívában azt jelenti, hogy a megbízható jeleket adó fajtársai elvesztik vele szemben a versenyt, majd a QS-rendszer (megbízhatatlan forrásnyelővé válva) kiszelektálódik a populációból.

Mindez még talányosabbá teszi a kooperáló-kommunikáló baktériumok rejtvenyét: ha sem a bakteriális kooperáció, sem a bakteriális kommunikáció nem magyarázható megnyugtatóan önmagában, van-e esélyünk arra, hogy a kettőt együtt értsük meg?

Bakteriális rokonszelekció

A rejtveny megfejtésének a kulcsa a kooperáció szelektivitása: ha az együttműködő egyedek bármilyen módon képesek elérni, hogy sokkal gyakrabban kooperáljanak magukhoz

hasonló „becsületes” egyedekkel, mint „önzőkkel”, akkor a kooperációval járó, *fitnessben* mérhető hasznot is nagyobb részt a kooperátorok arathatják le. Majdnem ugyanez az érvelés vonatkozik a kommunikáció megbízhatóságára is: ha túlnyomórészt „igazmondó” egyedek között zajlik az információcsere, a kommunikációs rendszer megbízható marad, és hatékonyan segíti az együttműködést.

A kérdés ezek után, hogy milyen mechanizmus biztosíthatja a baktériumok számára a kölcsönhatások szelektivitását? William Donald Hamilton (1964) klasszikus érvelése szerint erre két kézenfekvő megoldás létezik: az egyedfelismerés, illetve az utódok korlátozott térbeli szóródása a szülők helyéhez képest. Meglepő módon az első is van mikrobiológiai példa: a rokonfelismerés speciális esete például, ha egy adott baktériumtörzs által termelt közös javak egyszerű biokémiai okokból csak a törzs tagjai számára hasznosíthatók (West et al., 2006). Sokkal gyakoribb azonban a korlátozott diszperzió által biztosított szelektivitás, ami az azonos törzshöz tartozó egyedeket térben közel tartja egymáshoz, és automatikusan biztosítja számukra a klónon belüli kooperáció dominanciáját. Ez az egyszerű rokonszelekciós mechanizmus szükségtelenné teszi ugyan a rokonfelismerést, ami baktériumoknál valóban csak nagyon speciális esetekben képzelhető el, ám egyúttal a hatékonysága is korlátozott: a populáció térbeli keveredése gyorsan tönkreteszi.

A kooperáció és a QS kölcsönhatásának modellje

Térben explicit, egyed-alapú sztochasztikus sejtautomata-modellünkkel azt a kérdést vizsgáltuk: milyen feltételek mellett marad fenn a kooperáció és a QS funkcionális kapcsolata egy baktériumpopulációban, ha a

baktériumok egy felülethez kötődnek, helyváltoztatásuk korlátozott mértékű, és mind az együttműködés, mind a kommunikáció szintjén lehetséges a „csaló” stratégiák inváziója. A modell részletes leírása szabad elérésű cikkben olvasható (Czárán és Hoekstra, 2009), ezért itt csak a modell feltevéseit és legfontosabb következtetéseinket foglaljuk össze.

A kétdimenziós sejtautomata minden rácspontját egy-egy baktériumegyed foglalja el. A populáció minden tulajdonságra nézve homogén, három funkcionális „gén” kivételével (melyek mindegyike lehet egy géncsoport, egyetlen funkció szolgáltatában). Az első funkcionális gén a kooperációért felelős: működő C „allélje” termeli a közösen hasznosítható exoproduktumot (exoenzim, virulenciafaktor, biofilmmátrix stb.). A kooperációs gén működésképtelen c változatát hordozó egyedek „önzők”, közös javakat nem hoznak létre. A második funkcionális gén (S) a QS-jel-molekuláját termeli és választja ki; a működésképtelen s allél hordozói „némák”. A harmadik (R) gén a sejtközötti térből befogott jelet továbbítja a kooperációs gén felé: ha van működőképes C allélja, akkor a baktérium megkezdi a közös javak termelését. A jelátvitel tekintetében deficiens („süket”) ..r genotípusú egyedek a QS-jelet nem képesek érzékelni, illetve a kooperáció génje felé továbbítani.

A kooperáció és a QS (-kommunikáció) közti funkcionális csatolást az biztosítja, hogy az R (QS-jelfogó) allél jelenlétében a C (együttműködő) allél csak akkor aktív, ha a rácson a QS-jelet kibocsátó .S. genotípusú szomszédok száma meghaladja a sikeres kooperáció küszöbértékét (n_q). Vagyis a kooperáció génje csak megfelelő számú, együttműködési szándékot jelző „ígéretre” lép működésbe. R allél híján („süket” genotípusú egyedekben) a C allél – ha van – állandóan aktív.

Feltesszük, hogy mindhárom funkcionális gén működtetése metabolikus költséggel jár a sejt számára, és az inaktív allélváltozatok metabolikus költsége 0. Az exoproduktum termelése (vagyis az együttműködés) a legköltségesebb; a QS-rendszernek ennél jóval olcsóbbnak kell lennie, hisz ha a kommunikáció költsége a kooperációéval összemérhető, akkor nem éri meg kommunikálni, mert a folyamatos együttműködés sem kerül többbe. A három „lokuszon” két-két „alléllal” létrehozható $2^3 = 8$ lehetséges genotípust és összesített metabolikus költségeiket az 1. táblázat sorolja fel, „olcsó” és „drága” kooperáció esetén.

A sikeres együttműködés a „kedvezményezett” baktériumok teljes metabolikus terhét a modell r paraméterében megadott hányaddal csökkenti. Az így számított nettó metabolikus költséggel fordítottan arányos a baktérium fitnesse, amely a szomszédos egyedekkel szembeni kompetíció kimenetelét befolyásolja. A kompetíció a versengő egyedek relatív fitnessével arányos módon, sorsolással dől el: a rácson véletlenszerűen kiválasztott, szomszédos egyedpár győztes tagjának utóda elfoglalja a vesztes helyét is.

Az utód genotípusa ritka mutációs eseményektől eltekintve a szülőével azonos. Kis valószínűséggel (a modellben: $\mu = 10^{-4}$) a három lokusz egyikén a rezidens allél az ellenkezőjére (aktívból inaktívba vagy fordítva) vált. Ez a feltevés biztosítja a rendszer evolúcióképességét, valamint azt is, hogy a rendszer nem „fagy bele” valamely, esetleg csak időlegesen domináns alléleloszlásba.

A baktériumok helyváltoztatását a rácson történő diffúzióval modellezzük, és az egy kölcsönhatási (kompetíciós) eseményre (időegységre) eső lépések számával skálázzuk. $D = 1,0$ a modellben átlagosan 4 diffúziós lépést jelent időegységként minden egyedre.

Kooperál?	Jelez?	Érti a jelet?	„Fenotípus”	Metabolikus teher
nem	nem	nem	„Flegma” csr	o + o + o
nem	nem	igen	„Kukkoló” csR	o + o + mr
nem	igen	nem	„Hazug” cSr	o + ms + o
nem	igen	igen	„Szájhős” cSR	o + ms + mr
igen	nem	nem	„Buzgó” Csr	mc + o + o
igen	nem	igen	„Szégyellős” CsR	mc + o + mr
igen	igen	nem	„Dicsekvő” CSr	mc + ms + o
igen	igen	igen	„Becsületes” CSR	mc + ms + mr

1. táblázat • A modellben megengedett nyolc baktérium-genotípus és a hozzájuk tartozó fenotípusok a kooperációs, illetve kommunikációs (QS) lokuszok „allélkiosztásai” alapján.

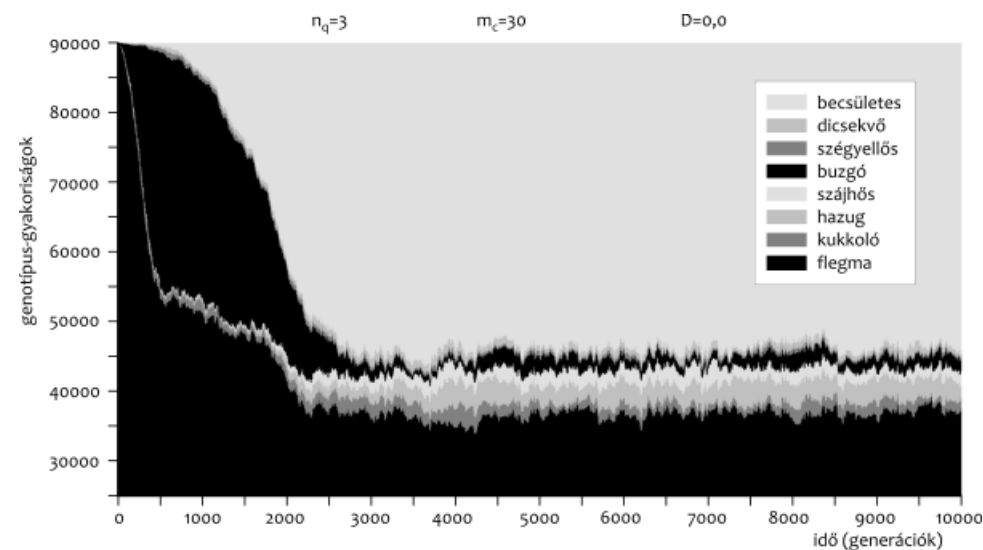
Metabolikus terhek: mc: kooperáció; ms: QS jelzés; mr: QS jel vétele. mc >> ms ≥ mr.

A szimulációt többnyire monomorf „Flegma” (csr) populációval indítjuk, vagyis a rácson minden pontját mindhárom funkcionális lokuszon inaktív allélekkel rendelkező egyedek foglalják el. A 2. ábra a populáció genotípus- és alléleloszlásának evolúcióját mutatja egy tipikus példán, tízezer generáció alatt. A modell paraméterterének szisztematikus vizsgálata alapján három paraméter: a baktériumok motilitása (D), a kooperáció

hatékonyságát biztosító lokális küszöbdenzitás (n_q) és a kooperáció metabolikus terhe (m_c) bizonyult döntő jelentőségűnek az együttműködés és a kommunikáció evolúciós megjelenése és fennmaradása szempontjából. A 3. ábra ezek hatását összegzi.

Kommunikációfüggő együttműködés

A 3. ábra bal oldali panelje azokat a szimulációs eredményeket mutatja, amelyeknél a



2. ábra • Egy tipikus szimulációs eredmény. 10 000 generáció 300 × 300-as rácson, kiindulási állapot: csupa „Flegma” (csr) genotípusú egyed. Mutációs ráták: $\mu_c = \mu_s = \mu_r = 10^{-4}$

QS-lokuszokon nem engedjük meg a működőképes (S és R) allélok megjelenését, vagyis a baktériumok közötti kommunikáció nem volt lehetséges. Szembetűnő, hogy ha az együttműködés költsége (m) magas, akkor a kooperáció gyakorlatilag csak mozgásképtelen ($D = 0,0$) baktériumokban alakulhat ki, és bennük sem válik kizárólagossá. Alacsonyabb kooperációs költség esetén az együttműködés alacsony–közepes motilitás mellett is megjelenik, és – különösen magas kooperációs küszöbdenzitásoknál (n_q) – ki is szorítja az „önző” stratégiát. Mindez a rokonszelektív mechanizmus működőképességét igazolja: a csekély mértékű keveredés térben együtt tartja a kooperációra képes klónokat, amelyek így szelekciós előnyt élveznek az „önző” fajtársakkal szemben. Erősebb keveredés esetén az „önző” egyedek jó eséllyel részesehetnek az együttműködők által létrehozott javakból, anélkül, hogy maguk hozzájárultak volna a termelésükhöz. Ez szelekciós előnyt biztosít számukra, így végül a paraziták szorítják ki a kooperátorokat.

Mit változtat ezen a képen, ha megengedjük a QS-funkciók működtetését is?

Az rögtön nyilvánvaló, hogy a QS által nyerhető információra (vagyis a potenciális együttműködő fajtársak lokális egyedsűrűségére) akkor van szükség elsősorban, amikor ennek a változónak a lokális bizonytalansága (entrópiája) elég nagy, tehát nehezen jósolható, hogy egy adott szomszédságon belül hány együttműködő egyedre lehet számítani. Nagyon alacsony motilitás mellett ez a helyzet nem áll fenn: a saját genotípusa alapján minden egyed elég megbízhatóan meg tudja jósolni a szomszédait, hiszen azok majdnem biztosan a rokonai. Nagyon gyors szóródás esetén szintén kicsi a bizonytalanság, mert az erős keveredés homogenizál: minden szom-

szédság hasonló (az átlagoshoz közeli) genotípus összetételű. Közepes mértékű diszperzió esetén viszont a szomszédságokon belüli genotípus-eloszlás entrópiája nagy – és ekkor van lényeges szerepe a QS által nyerhető információnak. A 3. ábra jobb oldali paneljén látható, hogy a QS valóban nagymértékben kiterjeszti az együttműködés tartományát a modell paraméterterében. Összehasonlítva a 3. ábra bal- és jobboldali paneljét azonnal feltűnik, hogy a QS-gének jelenléte szinte minden paraméter-kombinációnál segíti a kooperáló allél elterjedését. Ahol QS nélkül is volt együttműködés, ott a kommunikáció eredményeképpen a kooperátor allél mindig nagyobb gyakorisággal van jelen a stacionárius genotípus-eloszlásban, és a biológiailag releváns esetek nagy részében kizárólag a QS-gének jelenléte biztosítja a kooperáció lehetőségét: a kommunikációs gének jelenléte olyan, közepes mértékű motilitások mellett is megtartja a kooperátor allélt a populációban, amelyknél QS nélkül az igen gyorsan kiszektálódna.

Mindez ahhoz az egyértelmű következtetéshez vezet, hogy megfelelő egyedfelismerési mechanizmusok híján a kevésbé specifikus információt szolgáltató lokális denzitásérzékelés is evolúciós előnyhöz juttatja az azt alkalmazó kooperáló baktériumtörzseket. Mivel a kommunikáció viszont csak a kooperáció kapcsán jelenthet előnyt, kimondhatjuk, hogy a kooperáció és a kommunikáció együtt lényegesen hatékonyabban evolválódik, mint külön-külön: a két evolúciós folyamat *szinergisztikus*.

A kommunikáció Janus-arca

A szinergizmusból fakadó előny annak ellenére megmarad, hogy a kommunikációs gének szabad be- vagy kikapcsolása a lehető legvál-

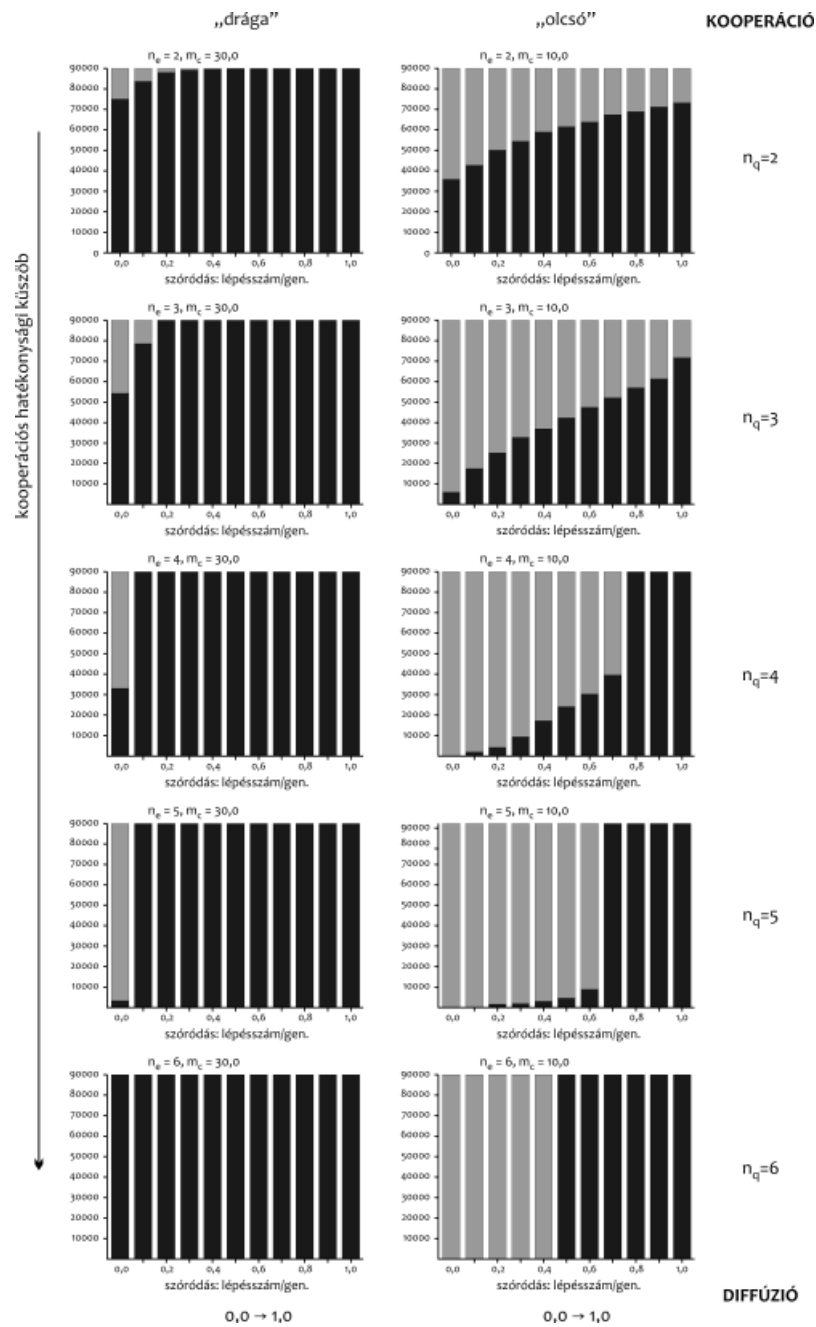
tozatosabb családi módozatok végrehajtására is használható. Szimulációink jóslata és a legújabb laboratóriumi vizsgálatok eredményei (lásd például Diggle et al., 2007) szerint bizonyos baktériumtörzsek valóban használják is ezeket a géneket ilyen célra: ebben az egyszerű kommunikációs-kooperációs rendszerben is kialakul a társas interakciók meglepő sokfélesége, melyben a „becsületes” együttműködés mellett a kooperáló genotípusok kihasználása, a család és a hazugság is gyakori.

A kommunikáció kevésbé „nemes” (önéredő) célokra történő felhasználásának egyik, talán legszembetűnőbb példája az, hogy a „Buzgó” (CSr) genotípus soha nem válik egyeduralmódóvá, akkor sem, ha *nem engedjük meg* a kooperáció génjének (C) mutációs kiütését. Ekkor természetesen minden egyedben ott a kooperáció génje, tehát nyilván semmi szükség a kommunikációra, sőt – a QS-gének működtetésének metabolikus költsége miatt – a kommunikáció kifejezetten hátrányos kéne, hogy legyen. Ennek ellenére megjelenik mindkét QS-allél a populációban, és jelentős (akár 40–50%-os) egyensúlyi gyakoriságot érnek el. A magyarázat: a QS jelfogó és -továbbító rendszere alkalmas a kooperáció kihasználására, ha nincs elegendő QS-jel a sejtén kívüli térben. A „Buzgó” genotípus nem bocsát ki QS-jel, tehát az olcsó QS-vevőt érdemes beszereznie: ki tudja vele kapcsolni a drága kooperációt egy feltétel nélkül kooperáló környezetben. Úgy válik tehát parazitává, hogy megtartja a kooperáció génjét. Az így kialakult „Szégyellős” (CSr) genotípus kezdetben gyorsan terjed, de amint dominánssá válik, előnyös beszereznie a QS-jel S génjét, amivel javarészt „Szégyellős” szomszédait kooperációra tudja bírni anélkül, hogy ő maga (a „Becsületes” CSr-mutáns) együttműköd-

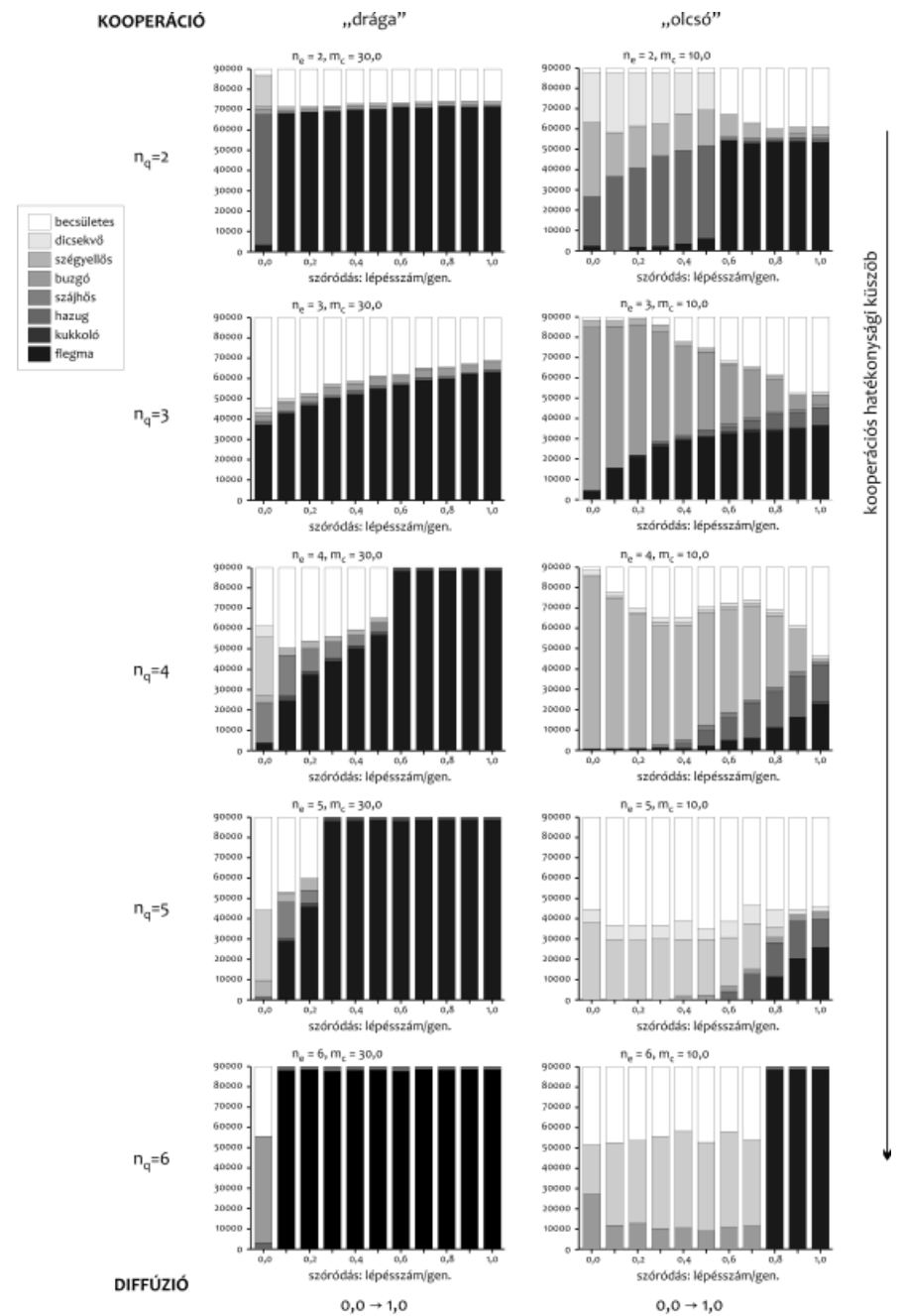
ne. A „Becsületes” tehát gyorsan terjed a „Szégyellős” populáció rovására. Ahol a „Becsületes” domináns, ott előnyös „Hiú”-vá (CSr) válni a QS-vevő gén kikapcsolásával, mert az metabolikus források megtakarításával jár hátrányok nélkül, a „Hiú” populációban viszont a „Buzgó” terjed el, ugyanezen okból. Végül soron tehát a kooperáló baktériumpopuláción belül az összes elképzelhető genotípus körbeveri egymást „Buzgó” → „Szégyellős” → „Becsületes” → „Hiú” → „Buzgó” sorrendben, miközben a kommunikáció génjei a család változatos eszközeiként érnek el magas gyakoriságot a populációban.

„Gonosz” stratégiák

Végül a szociális kölcsönhatások extrém példaként tekintünk a „Becsületes” (CSr) + „Flegma” (csr) + „Hazug” (cSr) polimorf populáció esetét, ami gyakran megjelenik a szimulációk során (3. ábra jobb oldala). A „Becsületes” + „Flegma” dimorf egyensúly az élősködés tipikus példája: a „Flegma” a lehetséges minimális befektetéssel kihasználja a „Becsületes” populáció kooperatív erőfeszítéseit, a „Becsületes” pedig a QS-rendszer fenntartásával próbálja minimalizálni az ebből fakadó veszteségeit. De mit keres közöttük a „Hazug”? Nos, az egyetlen előny, amit a „Hazug” a „Flegma”-hoz képest elkönyvelhet (a QS-jel kibocsátásának metabolikus hátrányán túl), az, hogy a QS-jellel képes rávenni a „Becsületes”-t, hogy akkor is megkísérelje a kooperációt, amikor az a valódi együttműködők kis száma miatt semmi előnnyel nem jár. Vagyis a „Hazug” forrásokat fektet abba, hogy a magánál súlyosabb forráspazarlásra bírja „Becsületes” versenytársát. Ez a kifejezetten „rosszindulatú” stratégia a paraméterter jelentős részében sikeresnek bizonyul.



3. ábra • Az eredmények összefoglalása: 220 szimuláció genotípus-eloszlásai a 10.000-ik generációban, különböző paraméter-kombinációk esetén. A változtatott paraméterek: $\mu_s = \mu_r = 0,0$ (nincs QS) illetve $\mu_s = \mu_r = 10^{-4}$ (van QS); $m_c = 10,0$ („olcsó” kooperáció) illetve $m_c = 30,0$



(„drága” kooperáció); $n_q = 2, \dots, 6$: a kooperáció lokális hatékonysági küszöbe (a legkisebb kooperátor-szám adott szomszédságon belül, amely mellett az együttműködés faktorai hasznosíthatók); diffúzió: a baktériumok „mozgékonyága” a rácson. Balra: nincs QS, jobbra: van QS.

Kulcsszavak: *kooperáció, kommunikáció, quorum sensing, bakteriális evolúció, rokonszelekció, csoportszelekció, család*

IRODALOM

- Brookfield, John F. Y. (1998): Quorum Sensing and Group Selection. *Evolution*. 52, 1263–1269.
- Brown, Sam P. – Johnstone, Rufus A. (2001): Cooperation in the Dark: Signalling and Collective Action in Quorum-Sensing Bacteria. *Proceedings of the Royal Society B*. 268, 961–965. <http://rspsb.royalsocietypublishing.org/content/268/1470/961.full.pdf>
- Buckling, Angus – Harrison, F. – Vos, M. – Brockhurst, M. A. – Gardner, A. – West, S. A. – Griffin, A. (2007): Siderophore-mediated Cooperation and Virulence in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS Microbiology Ecology*. 62, 135–141. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118504186/PDFSTART>
- Crespi, Bernard J. (2001): The Evolution of Social Behavior in Microorganisms. *Trends in Ecology & Evolution (Personal edition)*. 16, 178–183.
- Czárán Tamás – Hoekstra, Rolf F. (2009): Microbial Communication, Cooperation and Cheating: Quorum Sensing Drives the Evolution of Cooperation in Bacteria. *PLoS ONE*. 4(8): e6655. doi:10.1371/journal.pone.0006655 <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0006655>
- Diggle, Stephen P. – Griffin, A. S. – Campbell, G. S. – West S. A. (2007): Cooperation and Conflict in Quorum-Sensing Bacterial Populations. *Nature*. 450, 411–414.
- Frank, Steven A. (1998): *Foundations of Social Evolution*. Princeton University Press, Princeton, NJ. http://books.google.hu/books?id=i84aDNaxyOEC&printsec=frontcover&hl=en&source=gbs_v2_summary_r&cad=0#v=onepage&q=&f=false
- Hamilton, William Donald (1964): The Genetical Evolution of Social Behaviour. I & II. *Journal of Theoretical Biology*. 7, 1–52. <http://lis.epfl.ch/-markus/References/Hamilton64a.pdf> <http://lis.epfl.ch/-markus/References/Hamilton64b.pdf>
- Hardin, Garrett (1968): The Tragedy of the Commons. *Science*. 162, 1243–1244. <http://www.sciencemag.org/cgi/reprint/162/3859/1243.pdf>
- Hauert, Christoph – Holmes, M. – Doebeli, M. (2006): Evolutionary Games and Population Dynamics: Maintenance of Cooperation in Public Goods Games. *Proceedings of the Royal Society B*. 273, 1600, 2565–2570. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1634915/pdf/rspb20063600.pdf> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1679892/pdf/rspb20063717.pdf>
- Henke, Jennifer M. – Bassler, Bonnie L. (2004): Bacterial Social Engagements. *Trends in Cell Biology*. 14, 648–656. http://ender.bu.edu/~tgardner/be567_readings/Cell%20signalling/Quorum%20sensing/Henke_JM_TrendsCellBiol_04.pdf
- Keller, Laurent – Surette, Michael G. (2006): Communication in Bacteria: An Ecological and Evolutionary Perspective. *Nature Reviews*. 4, 249–258.
- Killingback, Timothy – Bieri, J. – Flatt, T. (2006): Evolution in Group-structured Populations Can Resolve the Tragedy of the Commons. *Proceedings of the Royal Society B*. 273, 1477–1481. <http://rspsb.royalsocietypublishing.org/content/273/1593/1477.full.pdf>
- Rumbaugh, Kendra P. – Diggle, S. P. – Watters, C. M. – Ross-Gillespie, A. – Griffin, A. S. – West, S. A. (2009): Quorum Sensing and the Social Evolution of Bacterial Virulence. *Current Biology*. 19, 341–345. Download URL
- West, Stuart A. – Buckling, Angus (2003): Cooperation, Virulence and Siderophore Production in Bacterial Parasites. *Proceedings of the Royal Society B*. 270, 37–44. http://www.zoo.ox.ac.uk/group/west/pdf/West&Buckling_03.pdf
- West, Stuart A. – Griffin, A. S. – Gardner, A. – Diggle, S. P. (2006): Social Evolution Theory for Microorganisms. *Nature Reviews*. 4, 597–607.
- Williams, Paul – Winzer, K. – Chan, W. C. – Cámara, M. (2007): Look Who's Talking: Communication and Quorum Sensing In the Bacterial World. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B*. 362, 1119–1134. <http://rspb.royalsocietypublishing.org/content/362/1483/1119.full.pdf+html?sid=edad74cd-31do-4956-865c-2d81e285835f>

A GÉNSZABÁLYOZÁS ÉS A GÉNHÁLÓZATOK EVOLÚCIÓJA

Falus András

az MTA rendes tagja,

Semmelweis Egyetem Genetikai-, Sejt és Immunbiológiai Intézet,
MTA–SE Gyulladásbiológiai és Immunogenomikai Kutatócsoport
faland@dgci.sote.hu

Molnár Viktor

PhD-hallgató, Semmelweis Egyetem Genetikai-, Sejt és Immunbiológiai Intézet

A XX. század közepétől a DNS jelentőségének megismerését követően évtizedekig az örökítő anyagot tartalmazó genom fehérjét kódoló szakaszai, a gének mind részletesebb feltárása állt a kutatók és a figyelem középpontjában. A múlt évtizedben azonban egyre nagyobb figyelem irányult a genom egyéb szakaszai és azok hálózati kapcsolatai felé. Kiderült, hogy számos gén a DNS-hez kötődő szabályozó fehérjéket kódol. Az utóbbi években az is bizonyítható volt, hogy a genom fehérjét nem kódoló szakaszainak egy részéről olyan kisméretű szabályozó RNS-ek (például mikro-RNS) íródnak át, melyeknek nagyon fontos szerepük van a génműködés szabályozásában. Kimutatták, hogy ezek a génműködést szabályozó fehérjék és RNS-ek jelentős evolúción mennek át. Jelen áttekintés emellett két alapvető életfunkciót meghatározó génhálózat evolúciójával foglalkozik.

Génszabályozó fehérjék és RNS-ek

Az élő rendszerek biológiai információja két-féle, az egyik forrás a genom, azaz a teljes örökítő anyag. Az emberi genom mintegy 3,2

milliárd nukleotidbázis, „nukleotidbetű” (A,G,C,T) tartalmaz, a testi sejtekben kettő, az ivarsejtekben egy példányban. Ez a kód lineáris, tehát az információ lineáris „betűsorrendet” jelent. A másik információ „analóg”, a környezet hatásai befolyásolják a lineáris kód hordozójának, a dezoxiribonukleinsavnak (DNS) „megszólalását”. Ennek eredményeképpen a digitális jellegű kód biológiai jelenségek révén (osztódás, differenciálódás, migráció, sejthalál stb.) „fejeződik ki”.

A DNS-modell leírása után 50 évvel a genetikával foglalkozó szakemberek körében és a tankönyvek nagy részében még tartotta magát az álláspont, hogy a betegségek genetikai hátterében lényegében a fehérjét kódoló gének eltérései vehetők számításba. Az emberi gének számát a becslések először több mint százezerre becsülték, ám mai tudásunk szerint csupán 25–28 ezerre tehető. A „centrális dogma” szerint, a génekről *messenger* ribonukleinsav (mRNS) íródik át (*transzkripció*), amely módosítások után kijut a sejt citoplazmájában található „fehérjegyárakig”, a riboszómákig, és ott fehérjévé „fordítódik le” (*transzláció*).