

Komplexität durch Koevolution – im Computer

Die gemeinsame Evolution zweier rivalisierender Spezies (antagonistische Koevolution), ist schon lange ein Fokus der Evolutionsbiologie. Jedoch sind Experimente aus praktischen Gründen meistens schwierig durchzuführen. Eine Forschergruppe nutzt deshalb eine Computersimulation, um Wirt-Parasit Beziehungen zu untersuchen und kommt zu dem Ergebnis, diese würde die Evolution von Komplexität entscheidend fördern. Allerdings müssen starke Zweifel an ihrer Methodik angemeldet werden.

Daniel Vedder

Die Avida-Plattform

„Bis jetzt waren wir nur in der Lage, ein einziges evolvierendes System zu erforschen [...] Wollen wir allgemeingültige Tatsachen über evolvierende Systeme entdecken, müssen wir uns künstliche anschauen“, schrieb der bekannte Biologe John MAYNARD SMITH (1992, übersetzt vom Autor). Mit modernen Computern sind solche „künstlichen evolvierenden Systeme“ auch keine Fantasie mehr: seit etwa 20 Jahren werden sogenannte „digital life“-Systeme (digitales Leben) in der evolutionsbiologischen Forschung eingesetzt.

Eines dieser Systeme ist die Avida-Plattform, die an der Michigan State University entwickelt wird. Sie beinhaltet eine Vielzahl digitaler „Organismen“ – kleine Programme, die sich selbst replizieren, über ein mutierendes „Erbgut“ (Genom) verfügen und eine Art Stoffwechsel betreiben. Sie selbst und die Welt, in der sie im Computer leben, können jederzeit bis ins kleinste Detail hinein von den Forschern eingesehen und verändert werden. Aufgrund dieser absoluten Kontrolle über das zu erforschende System eignet sich Avida natürlich hervorragend für Versuche, die mit echten Lebewesen nicht praktikabel oder gar unmöglich wären. Hinzu kommt, dass die Generationszeit dieser Organismen fast vernachlässigbar kurz ist. Somit können Evolutionsexperimente von mehreren tausend Generationen, die selbst mit Bakterien ein paar Jahre dauern würden, ohne weiteres in kürzester Zeit durchgeführt werden.

Digitale Welt

Die Avida-Arbeitsgruppe nutzte ihre Plattform bislang beispielsweise, um Hypothesen zur Evolution der Mutationsrate oder des Altruismus zu untersuchen (vgl. CLUNE et al. 2008, GOINGS

et al. 2004). Nun liegt eine neue Studie über antagonistische Koevolution vor. Dabei wird der Frage nachgegangen, ob auf diese Weise die evolutionäre Entstehung von Komplexität gefördert werden kann (ZAMAN et al. 2014). Als Szenario wählten die Wissenschaftler dafür die Wirt-Parasit-Interaktion.

Seit etwa 20 Jahren werden sogenannte „digital life“-Systeme in der evolutionsbiologischen Forschung eingesetzt.

Avida-Organismen kämpfen in ihrer Umwelt um den „Rohstoff“ Computerrechenzeit. Für jede Anweisung in ihrem Genom, die sie ausführen, brauchen sie diese Rechenzeit. Je mehr Rechenzeit ein Organismus zur Verfügung hat oder je effizienter er die verfügbare Rechenzeit nutzt, desto häufiger kann er sich vervielfältigen. Ein Organismus bekommt im Laufe seines Lebens mehr Rechenzeit-Einheiten („CPU cycles“) zur Verfügung gestellt, wenn er eine von neun verschiedenen logischen Funktionen durchführt.

Abb. 1 Benutzeroberfläche von Avida (nach einem Bildschirmfoto im Negativ dargestellt). Jedes Kreuzchen repräsentiert einen Organismus.

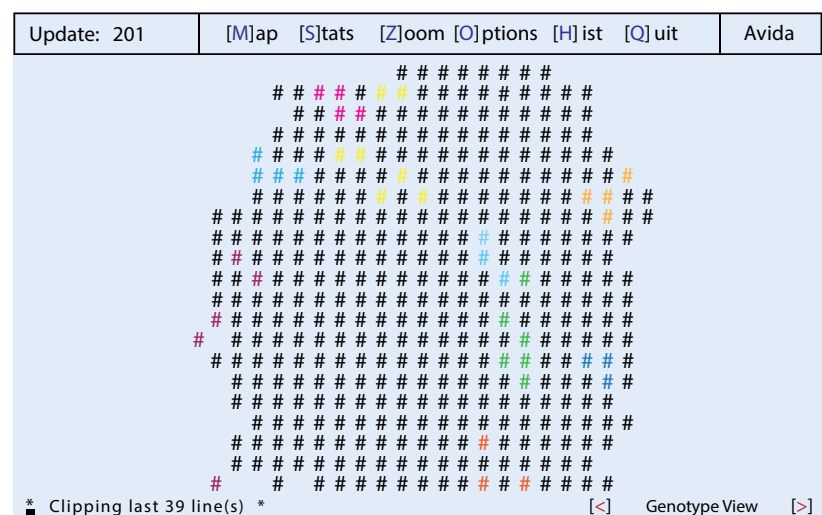
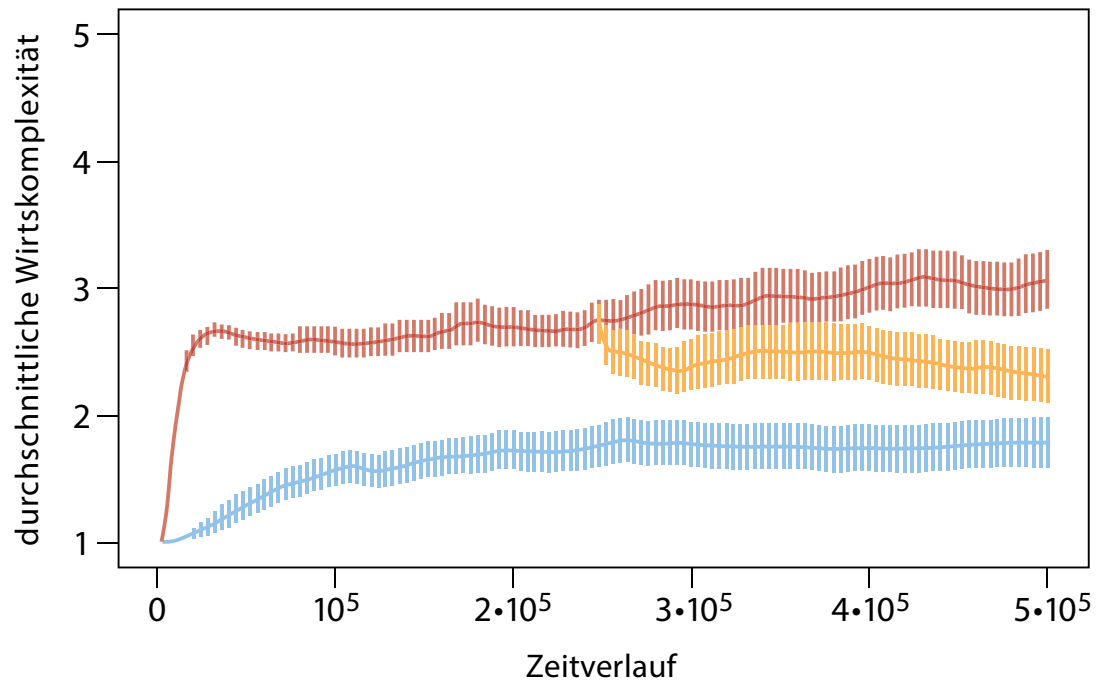


Abb. 2 Zunahme der durchschnittlichen Wirtskomplexität im Zeitverlauf. Die Zahlen geben die Updates an, d.h. die Zeitintervalle in Avida. Rote Kurve: ohne Parasiten; Gelbe Kurve: über den gesamten Verlauf des Experiments waren Parasiten vorhanden; blaue Kurve: die Parasiten wurden nach 25 000 Updates entfernt (je 50 Wiederholungen). (Nach ZAMAN et al. 2014)



Bei diesen Funktionen handelt es sich um sogenannte Boole'sche Funktionen, die jeweils ein oder zwei Binärwerte als Eingabe nehmen und diese miteinander verrechnen (vgl. Kasten). So gibt z.B. die Funktion AND das Ergebnis 1 (wahr) aus, wenn beide Eingaben ebenfalls 1 sind, andernfalls aber das Ergebnis 0 (falsch). NOT hingegen hat nur eine Eingabe, und antwortet darauf mit dem Gegenteil: 1 für 0 und 0 für 1. Alle neun Funktionen lassen sich aus Kombinationen einer zehnten Funktion, NAND, kreieren (s. Kasten). Somit lässt sich der Komplexitätsgrad einer Funktion daran messen, wie viele „NAND-Bausteine“ benötigt werden, um sie zu erstellen. NOT ist eine der einfachsten, sie braucht lediglich einen einzigen NAND-Baustein. Die komplexeste ist EQU (equals), die fünf Bausteine erfordert.

Das Genom eines Organismus besteht aus einer Serie von Anweisungen, die ihrem „genetischen Code“ entnommen sind. Sind die Anweisungen in der richtigen Reihenfolge, können sich die Organismen fortpflanzen und die oben beschriebenen logischen Funktionen durchführen. Mutationen verändern wie in echten Lebewesen das Genom und können so alte Funktionen zerstören oder neue erschaffen.

Koevolution schafft Komplexität?

Wie oben beschrieben holen sich digitale Wirtsorganismen ihre „Rohstoffe“ direkt aus der Umwelt, indem sie eine der verfügbaren Funktionen ausführen. Welche Funktion sie ausführen ist egal, alle liefern gleich viele Rohstoffe. Parasiten hingegen können einen ortsnahe Wirt infizieren, wenn sie mindestens eine Funktion

ausführen können, die der Wirt auch beherrscht. Somit ergeben sich zwei Selektionsdrücke: Wirte sind weniger anfällig, wenn sie sich spezialisieren, das heißt wenn sie nur eine einzige Funktion ausführen können. Parasiten hingegen können umso mehr verschiedene Wirte infizieren, je mehr Funktionen sie in ihrem Repertoire haben.

Die Forscher setzten nun folgendes Experiment auf: In einer Versuchsreihe ließen sie Wirtsorganismen sich über 500.000 Updates hinweg ohne parasitären Druck entwickeln, in einer zweiten Reihe waren Parasiten anwesend. (Updates sind eine Avida-Zeiteinheit, 500.000 Updates entsprechen etwa 8000 Wirtsgenerationen.) Zu Anfang konnten sowohl Wirt als auch Parasit nur die NOT-Funktion ausführen. Am Ende wurde die durchschnittliche Komplexität der Wirtspopulation anhand der komplexesten Funktion, zu der jeder Organismus fähig war, gemessen (Abb. 2).

Wie aus dem Graphen ersichtlich ist, nahm die Komplexität in allen Durchläufen zu. Die Komplexitätszunahme ohne Parasiten ist dabei aber klein genug, dass sie mit stochastischen Prozessen erklärt werden kann. Waren Parasiten anwesend, stieg die Komplexität jedoch signifikant stärker an. Es ist also ersichtlich, dass antagonistische Koevolution, zumindest in diesem System, zu einer verstärkten Evolution führt.

Die Erklärung hierfür ist relativ einfach: Auf die Wirtspopulation wirkt ein konstanter Selektionsdruck, neue Funktionen zu finden, die den Parasiten noch nicht bekannt ist. Sobald Parasiten diese neue Funktion entdeckt haben, sind die Wirte wieder anfällig und benötigen erneut neue Funktionen, um im evolutionären Wettrüsten mitzuhalten. Da die Parasiten, wie oben erwähnt, tendenziell mehrere Funktionen ausführen

können – zumeist diejenigen, die schon in der Wirtspopulation aufgetaucht sind – müssen die Wirte nach noch unbekannten, komplexeren Funktionen „suchen“. So kann in relativ kurzer Zeit das gesamte Spektrum der in Avida möglichen Komplexität erschöpft werden. (Wobei anzumerken ist, dass die komplexeste Funktion, EQU, trotzdem nur in 17 der 50 Wirtspopulationen entstand, die Parasiten ausgesetzt waren. In den Durchgängen ohne Parasiten erschien sie überhaupt nicht.)

Kritik

Soweit das Avida Experiment. Die Forscher behaupten, sie hätten gezeigt, dass die Mechanismen der Wirt-Parasit-Koevolution ein Schlüsselprozess in der Evolution der Komplexität seien. Aber trifft das tatsächlich zu?

Wie (und ob) Komplexität von selbst entstehen kann, ist schon lange ein Streitpunkt der Evolutionsforschung, v. a. da sie eine Voraussetzung für Makroevolution ist. „Die Evolution komplexer organischer Eigenschaften ist ein offensichtlicher historischer Fakt, aber die zugrundeliegenden Ursachen [...] sind umstritten“, schreiben die Autoren (ZAMAN et al. 2014, übersetzt vom Autor). Nun, ganz so offensichtlich ist die Sachlage nicht.

Da im Rahmen dieser Studie nicht die Natur direkt beobachtet wird, sondern eine künstliche Nachbildung, stellt sich als entscheidende Frage, wie realistisch Avida die echte Welt abbildet. Hier werden schwerwiegende Mängel sichtbar.

Wie (und ob) Komplexität von selbst entstehen kann, ist schon lange ein Streitpunkt der Evolutionsforschung.

Lobenswert ist zunächst, dass die Autoren ein klares Maß für Komplexität angeben können: die Anzahl der NAND-Bausteine, die jede Funktion mindestens benötigt. Komplexität ist notorisch schwer zu quantifizieren; dieser Ansatz ist klar und einleuchtend. Allerdings ist – wie schon früher gezeigt – die maximale Komplexität in Avida kaum mit den einfachsten Bausteinen echter Lebewesen zu vergleichen (BERTSCH & WALDMINGHAUS 2005).

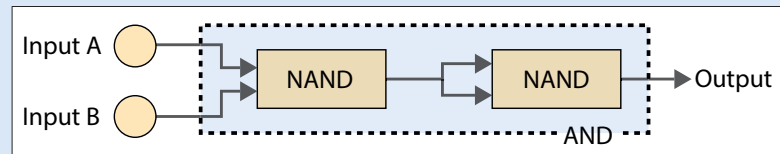
Die EQU-Funktion benötigt lediglich fünf NAND-Bausteine; die kürzeste Avida-Genomsequenz, die diese Funktion ausführen kann, ist gerade einmal 20 Anweisungen lang. Wenn man bedenkt, dass viele Proteine aus hunderten von Aminosäuren bestehen und diese Proteine ihrerseits mit vielen anderen Proteinen in Proteinkomplexen zusammenarbeiten, die wiederum nur einen kleinen Teil des Funktionsumfangs

Boole'sche Funktionen

Boole'sche Funktionen sind nach dem englischen Mathematiker George BOOLE benannt. Es handelt sich bei ihnen um eine Klasse von insgesamt 16 logischen Funktionen, die Binärwerte (wahr/falsch, ja/nein, 1/0) bearbeiten. Eine dieser Funktionen ist die NAND-Funktion. NAND steht für „not AND“ („nicht und“) und erzeugt die folgenden möglichen Ausgaben:

Input A	Input B	Input C
0	0	1
0	1	1
1	0	1
1	1	0

NAND und NOR („not OR“) werden *logisch vollständig* genannt. Das bedeutet, dass sie benutzt werden können, um jede der anderen Funktionen zu formen. Untenstehend eine AND-Funktion, die aus NAND-Bausteinen besteht:



einer einzigen Zelle ausmachen – dann scheinen 20 Zeilen Computercode nicht mehr sonderlich komplex.

Außerdem gibt es unendlich viele verschiedene Genomsequenzen, die EQU ausführen können. BERTSCH & WALDMINGHAUS (2005) illustrieren das mit den mathematischen Ausdrücken $a+b$ und $a+b+a-a$ – beide haben trotz der unterschiedlichen Länge dieselbe Bedeutung. Damit steigt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Genom zufälligerweise EQU entwickelt, natürlich drastisch an; und zwar auf eine Weise, die in der Natur so nicht gegeben ist.

Überdies ist es sehr aufschlussreich, sich das Genom des „Urwirts“ anzuschauen: jenem Organismus, mit dem die Simulation begonnen wird. Abgesehen von dem Reproduktionsteil und dem Code für die NOT-Funktion (die alle Lebewesen von Anfang an beherrschen), besteht es zu über 90 % aus NOP-Anweisungen (ZAMAN et al. 2014, data). NOP steht für „no operation“ und ist ein Bestandteil des genetischen Codes in Avida, der genau das tut: nichts.

Die Autoren äußern sich hierzu nicht in ihrem Artikel; es ist aber zu vermuten, dass sie so die „Junk-DNA“ (nicht-codierende Gene) abbilden wollen. Hierin liegt jedoch ein weiterer methodischer Problempunkt, denn dieses digitale Brachland macht es sehr viel wahrscheinlicher, dass ein Organismus überhaupt eine neue Funktion entwickeln kann. Da nur 5 % aller Mutationen in ihrem Experiment Insertionen sind, 90 % jedoch Punktmutationen, wäre bei einem Minimalgenom fast jede Mutation tödlich, da sie in neun von zehn Fällen eine benötigte Anweisung durch eine andere, vermutlich falsche ersetzen würde. Bei Beteiligung von so viel Junk-DNA sinkt jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass eine Punktmutation eine überlebenswichtige

Anweisung überschreibt, da sie meistens eine NOP-Anweisung treffen wird. So kann langsam im Hintergrund eine neue Funktion entstehen, ohne eine vorherige zu zerstören. Auch spart man sich so sehr viel Zeit, da es lange dauern würde, mit Insertionen die nötige Genomlänge für komplexere Funktionen aufzubauen.

Das Ziel des Experiments, eine Komplexitätszunahme zu beobachten, ist im wahrsten Sinne des Wortes vorprogrammiert.

Wäre „Junk-DNA“ wirklich „junk“ – Schrott – so wäre ein solches Anfangsgenom vielleicht vertretbar. Da es jedoch immer stärkere Anzeichen gibt, dass diese DNA ganz und gar nicht funktionslos ist (McGAUGHEY et al. 2007; PENNISI 2010; vgl. BINDER 2011), handelt es sich hierbei um einen ernsthaften Schwachpunkt im Versuchsaufbau. Echte Genome bestehen eben nicht zu 90% aus Schrott, den man ohne Gefahr nach Belieben mutieren kann.

Zuletzt sind auch die sehr beschränkten Entwicklungsmöglichkeiten in diesem Experimentalaufbau zu kritisieren. (Nur neun verschiedene Funktionen, die alle der Nahrungsgewinnung dienen.) Der parasitäre Druck zwingt die digitalen Wirte, genau wie ihre biologischen Vorbilder, sich weiter zu entwickeln. Im echten Leben stehen ihnen hierzu viele verschiedenste Ansätze offen, um eine neue Resistenz gegen den Wirt aufzubauen. Beispielsweise könnte ein Wirt, der einem mikrobiellen Toxin ausgesetzt ist, ein Gegengift produzieren, das Angriffsziel des Giftes verändern, so dass letzteres nicht mehr wirksam ist, oder den Parasiten selbst angreifen. Viele dieser Ansätze werden in der Natur nicht mit einem höheren Niveau an Komplexität verbunden sein. In Avida steht den Wirten jedoch nur *ein* Weg frei: der nach „oben“. Der einzige Fluchtweg vor den Parasiten führt hin zu größerer Komplexität, auch wenn sich die Organismen natürlicherweise vielleicht eher „seitwärts“ entwickelt hätten. Somit ist das Ziel des Experiments, eine Komplexitätszunahme zu beobachten, im wahrsten Sinne des Wortes vorprogrammiert.

Mit Hinweis auf den letzten Punkt ist auch eine Metastudie von RABERG, GRAHAM & READ (2009) von Bedeutung: Wirte passen sich grundsätzlich auf zwei Weisen an Parasiten an. Einerseits können sie es den Parasiten erschweren, sie zu infizieren – d.h. sie erhöhen ihre Resistenz. In der Avida-Studie passiert dies dadurch, dass sie auf neue Funktionen ausweichen. Andererseits können sie aber auch ihre eigene Toleranz erhöhen: Je höher die Toleranz eines Wirtes ist,

desto besser kann er eine erfolgte Infektion überstehen. Hierfür gibt es in der vorgelegten Studie keinerlei Entsprechung. Dieser zweite Weg ist jedoch von großer Relevanz: Eine erhöhte Wirtstoleranz bedeutet nicht unbedingt eine niedrigere Parasitenfitness, anders als das bei einer erhöhten Resistenz der Fall ist. Da die Parasiten nicht unter einer solchen Anpassung leiden, besteht ihrerseits kein Selektionsdruck, sich zu ändern: es kommt gar nicht erst zu einem „evolutionären Wettrüsten“, das die Komplexität nach oben treiben könnte.

Fazit

Computersimulationen biologischer Systeme sind ein Forschungsbereich, der immer mehr an Bedeutung gewinnt. Die Avida-Arbeitsgruppe gehört zu den Vorreitern auf diesem Gebiet, und ihre Wissenschaftler haben schon viele interessante Studien veröffentlichen können. In diesem Fall leidet ihr Experiment allerdings an schweren methodischen Mängeln, die die Aussagekraft der Ergebnisse entscheidend schwächen. Dass antagonistische Koevolution eine große Rolle in der (Mikro-)Evolution spielt, ist unzweifelhaft. Ob sie jedoch echte Komplexität hervorrufen kann, erscheint auch angesichts der Avida-Simulationen weiterhin mehr als fraglich.

Literatur

- BERTSCH E & WALDMINGHAUS T (2005) Evolution virtueller Lebewesen. *Stud. Integr. J.* 12, 34–35.
- BINDER H (2011) Dunkle Seiten des Genoms. *Stud. Integr. J.* 18, 48–49.
- CLUNE J, MISEVIC D, OFRIA C, LENSKE RE, ELENA SF & SANJUAN R (2008) Natural selection fails to optimize mutation rates for long-term adaptation on rugged fitness landscapes. *PLoS Comput. Biol.* 4(9): e1000187.
- GOINGS S, CLUNE J, OFRIA C & PENNOCK R (2004) Kin-selection: the rise and fall of kin-cheaters. In: *Artificial Life IX: Proceedings of the 9th International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems*.
- McGAUGHEY DM, VINTON RM, HUYNH J, AL-SHAIF A, BEER MA & McCALLION AS (2007) Metrics of sequence constraint overlook regulatory sequences in an exhaustive analysis at phox2b. *Genome Res.*, <http://www.genome.org/cgi/reprint/gr.6929408v1>.
- PENNISI E (2010) Shining a light on the genome's 'Dark Matter'. *Science* 330, 1614.
- RABERG L, GRAHAM AL & READ AF (2009) Decomposing Health: tolerance and resistance to parasites in animals. *Phil. Trans. R. Soc. B* 364, 37–49.
- SMITH JM (1992) Byte-sized evolution. *Nature* 355, 772–773.
- ZAMAN L, MEYER JR, DEVANGAM S, BRYSON DM, LENSKE RE & OFRIA C (2014) Coevolution drives the emergence of complex traits and promotes evolvability. *PLoS Biol* 12(12): e1002023. doi:10.1371/journal.pbio.1002023.
- ZAMAN L, MEYER JR, DEVANGAM S, BRYSON DM, LENSKE RE & OFRIA C (2014) Data from: „Coevolution drives the emergence of complex traits and promotes evolvability.“ Dryad Digital Repository. <http://dx.doi.org/10.5061/dryad.485qq>.