Die Mathematik der Evolution

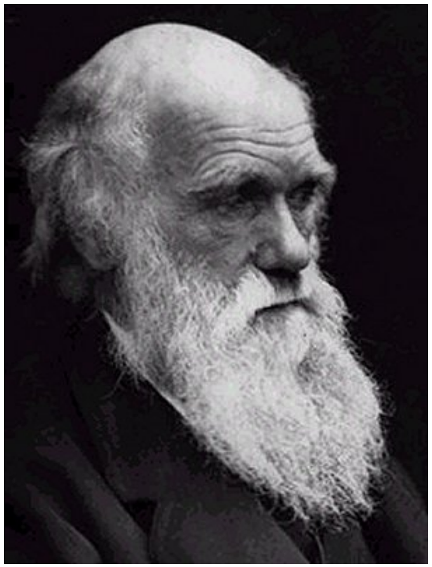
Von Darwin bis zur DNA

Joachim Hermisson

Mathematics and Biosciences Group

Mathematik & MFPL, Universität Wien

Wozu braucht man Mathematik in der Biologie?



Charles Darwin
Autobiographie 1876

„During the three years which I spent at Cambridge my time was wasted, as completely as during the three years I spent at Edinburgh and at school.

I attended mathematics …

… even with a private tutor (a very dull man), but I got on very slowly. The work was repugnant to me, chiefly from my unbeing able to see any meaning in the early steps of algebra."

„This impatience was very foolish, and in the after-years I have deeply regretted that I did not proceed far enough …"

Wozu braucht man Mathematik in der Biologie?

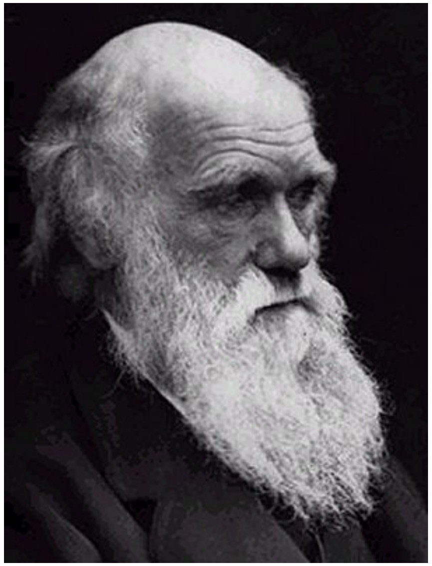
„The important thing in science is not so much to obtain new facts, but to discover new ways to think about them“ (Sir William Bragg)

- Mathematik wird wichtig, sobald Wissenschaft über das Sammeln von Daten und Fakten hinausgeht.
- In der Biologie viel noch deskriptiv (klassisch: Arten / heute: Gene)
- Aber mit einer Fülle neuer Daten (DNA Sequenzen, Genexpressionen) wird die Interpretation im Modell zum vorrangigen Ziel

➢ Vor allem – und schon seit langem: Evolutionsbiologie

„If you can‘t stand algebra, keep out of evolutionary biology“
(John Maynard Smith)

Die Mathematik der Evolution
Darwin’s mathematischer Geistesblitz



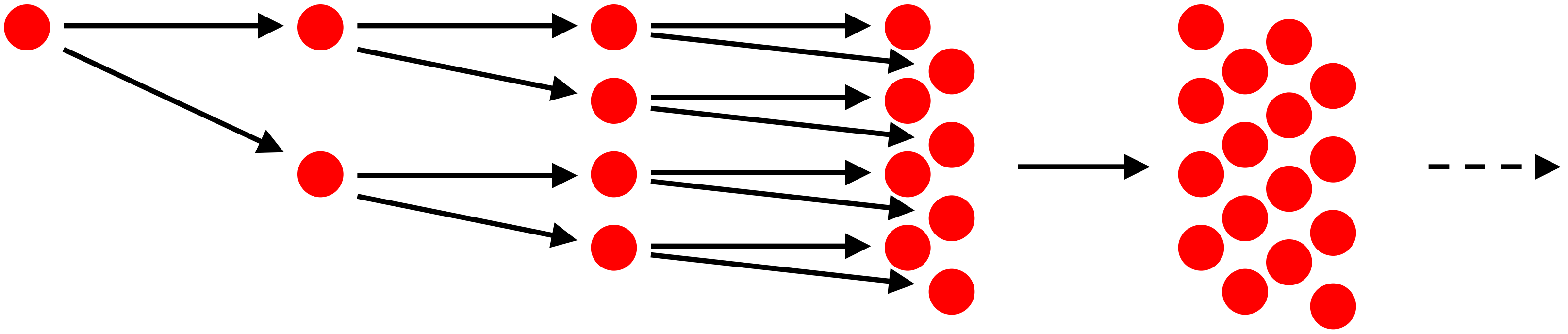
„In October 1838, I happened to read for amusements `Malthus on Population´, … and it at once struck me“

„Here then I had at last got a theory by which to work“

Thomas Malthus (1766-1834)
„Essay on the Principle of Population“

Die Mathematik der Evolution
Die Bakterien-Supernova

Unter idealen Bedingungen können sich E. Coli Bakterien alle 20 Minuten teilen:

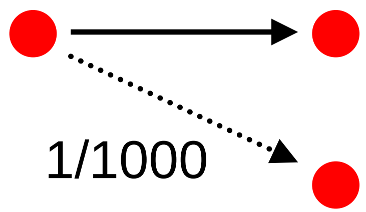


Nach 3 Tagen (216 Generationen) ~ 10^{65} Zellen (>> Erdmasse)

Die Mathematik der Evolution
Die Macht der natürlichen Selektion

Angenommen: vererbliche Variation der Reproduktionsrate

- z.B. Mutant mit im Mittel 1.001 überlebender Nachkommen (0.1% Selektionsvorteil)



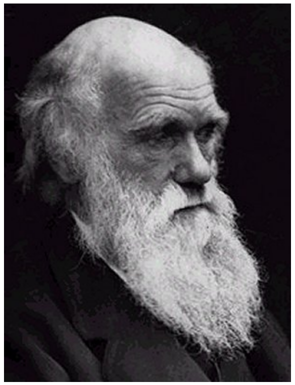
(Mutant / Wildtyp) wächst geometrisch, fixiert in ~ 10.000 Generationen

- ½ Jahr – 10 Jahre für Viren und Bakterien
- 1000 – 100.000 Jahre für Wirbeltiere

Evolution:

- 5 Mio Jahre gemeinsamer Vorfahre Mensch – Schimpanse
- 4 10^9 Jahre Leben auf der Erde

Die Mathematik der Evolution
Wie funktioniert Evolution?



Darwin

Selektions-theorie → *1920 – 1930 „modern synethesis“* ← Vererbungs-lehre

Mendel

Populationsgenetik

beschreibt die Veränderung von
Allelfrequenzen (= Gen-Varianten)
unter den elementaren evolutionären Prozessen:

Selektion → Allelfrequenz in Population

Mutation → Allelfrequenz in Population

Rekombination → Allelfrequenz in Population

Genetische Drift → Allelfrequenz in Population

Die Mathematik der Evolution
Wie funktioniert Evolution?

Alle evolutionäre Grundkräfte lassen sich elementar mathematisch beschreiben, zB:

Selektion: $$\frac{\partial p}{\partial t} = sp(1-p)$$ → logistisches Wachstum

Mutation: $$\bullet \underset{v}{\overset{u}{\rightleftarrows}} \bullet$$ → Markov Prozess

Genetische Drift: $$\Pr\left[p' \mid p\right] = \binom{N}{Np'} p^{Np'} (1-p)^{N(1-p')}$$ → Binomiales Sampling

In der Populationsgenetik besitzt die Biologie eine mathematische Theorie wie sonst nur die Physik

- nicht nur phänomenologisches „Daten extrapolieren“ (deskriptiv) sondern Grundlage für Verständnis von Naturvorgängen

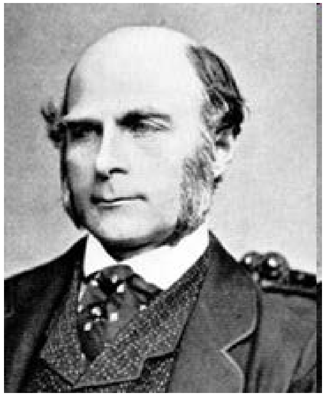
Die Mathematik der Evolution
Evolution der Mathematik

R.A. Fisher

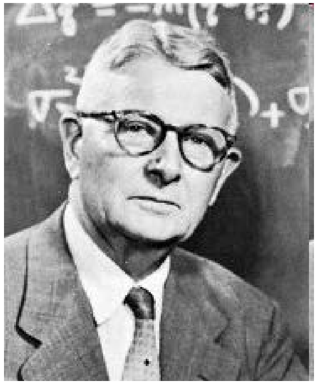
Fisher, Wright

- *Wie beschreibt man Evolution als stochastischen Prozess?*

$$\frac{\partial \phi(p,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial p}\big(\mu(p)\phi(p,t)\big) + \frac{\partial^2}{\partial p^2}\left(\frac{D(p)}{2}\phi(p,t)\right)$$



F. Galton



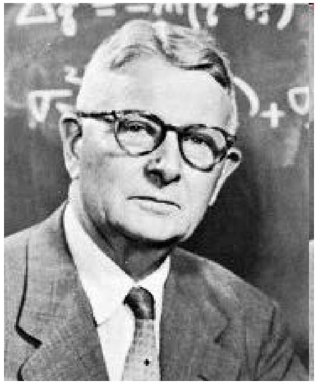
S. Wright

- Entwicklung der Diffusionstheorie (parallel zu Kolmogorov)
- Verzweigungsprozesse (Galton-Watson)
- Reaktions-Diffusions Systeme und PDE’s

K. Pearson

Die Mathematik der Evolution
Evolution der Mathematik

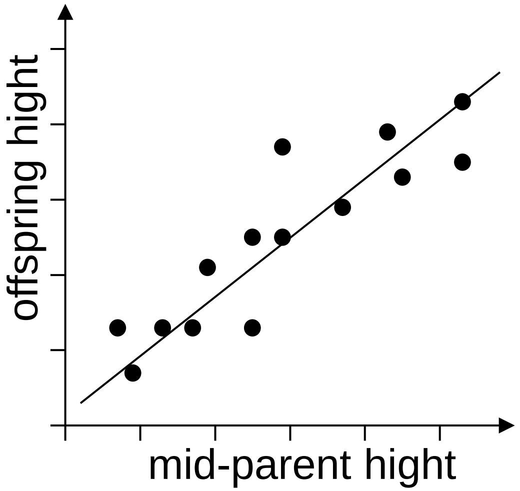
R.A. Fisher



S. Wright

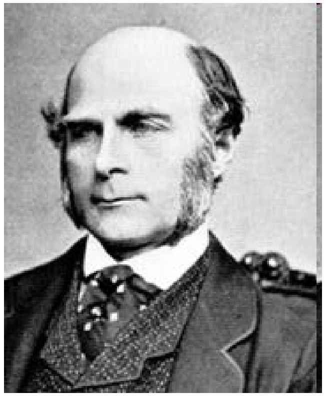
Fisher, Galton, Pearson

- *Wie weist man Vererbbarkeit nach?*



- Regression und Korrelation
- Varianzanalyse (ANOVA)
- Likelihood Verfahren, Testtheorie

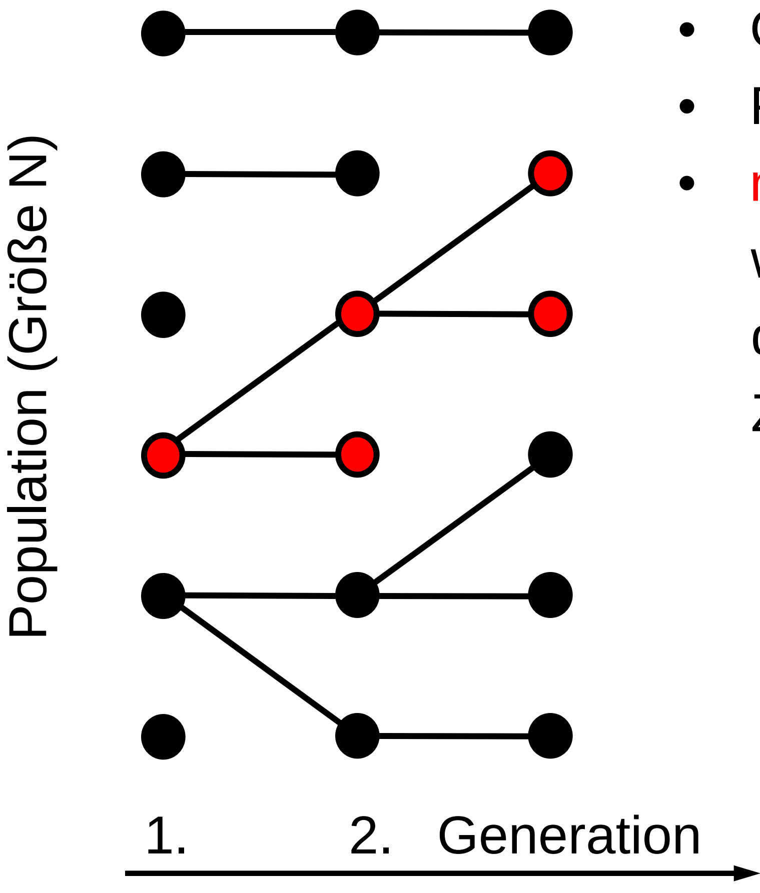
“Gründungsväter der mathematischen Statistik”



F. Galton

K. Pearson

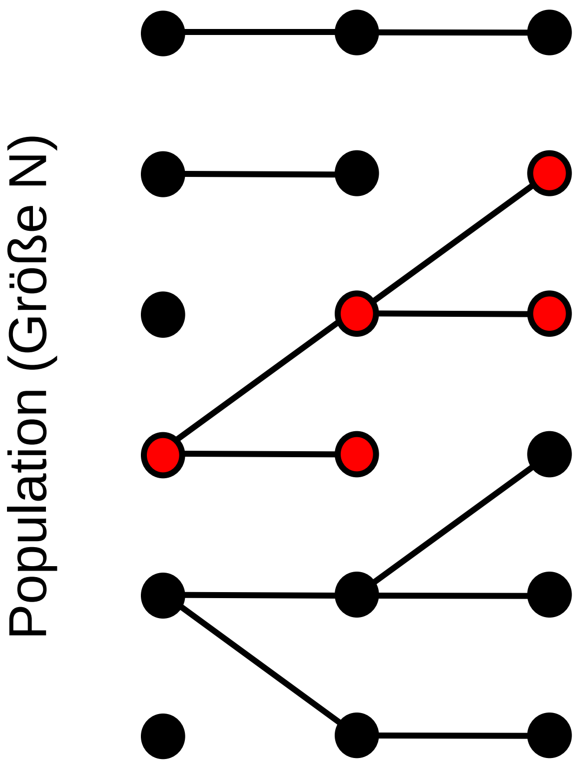
Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



- Gen-Lokus mit 2 Allelen (Wildtyp – Mutant)
- Population der Größe N: konstant
- neutraler Fall (keine Selektion): Nachkommen werden durch zufälliges Ziehen eines Gens der Elterngeneration bestimmt („Ziehen mit Zurücklegen“ = binomiales sampling)

„ jeder Nachkomme wählt sich einen zufälligen ‘Elter‘ und erbt dessen Allel “

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



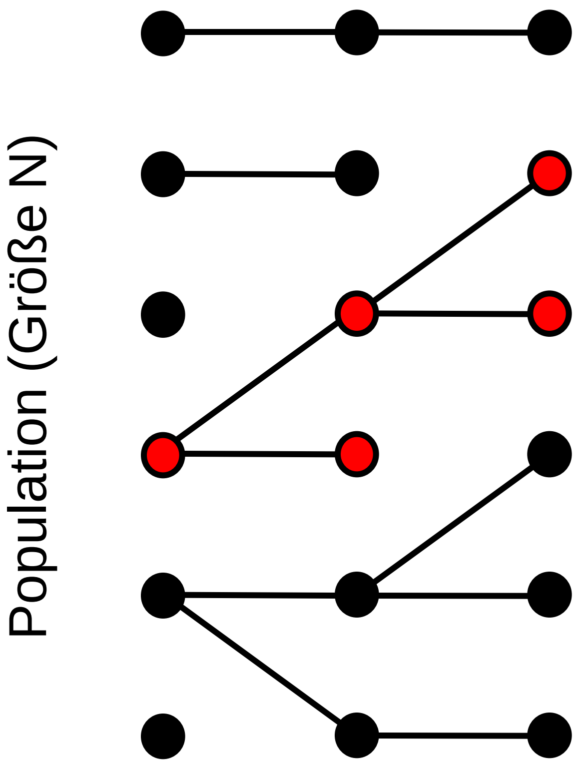
- Gen-Lokus mit 2 Allelen (Wildtyp – Mutant)
- Population der Größe N: konstant
- neutraler Fall (keine Selektion): Nachkommen werden durch zufälliges Ziehen eines Gens der Elterngeneration bestimmt („Ziehen mit Zurücklegen“ = binomiales sampling)

p : Mutantenfrequenz Elterngeneration

p‘ : Mutantenfrequenz Nachkommengeneration

$$\Pr[p' | p] = \binom{N}{Np'} p^{Np'} (1-p)^{N(1-p')}$$

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



- Genetische Drift:

$$\Pr[p' \mid p] = \binom{N}{Np'} p^{Np'} (1-p)^{N(1-p')}$$

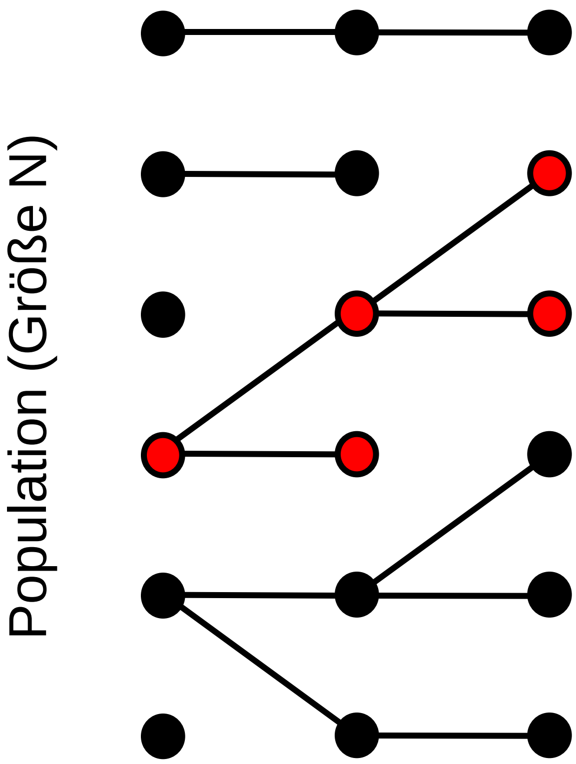
stochastischer Prozess

Erwartungswert: $E[p'] = p$

Varianz: $\mathrm{Var}[p'] = \dfrac{p(1-p)}{N}$

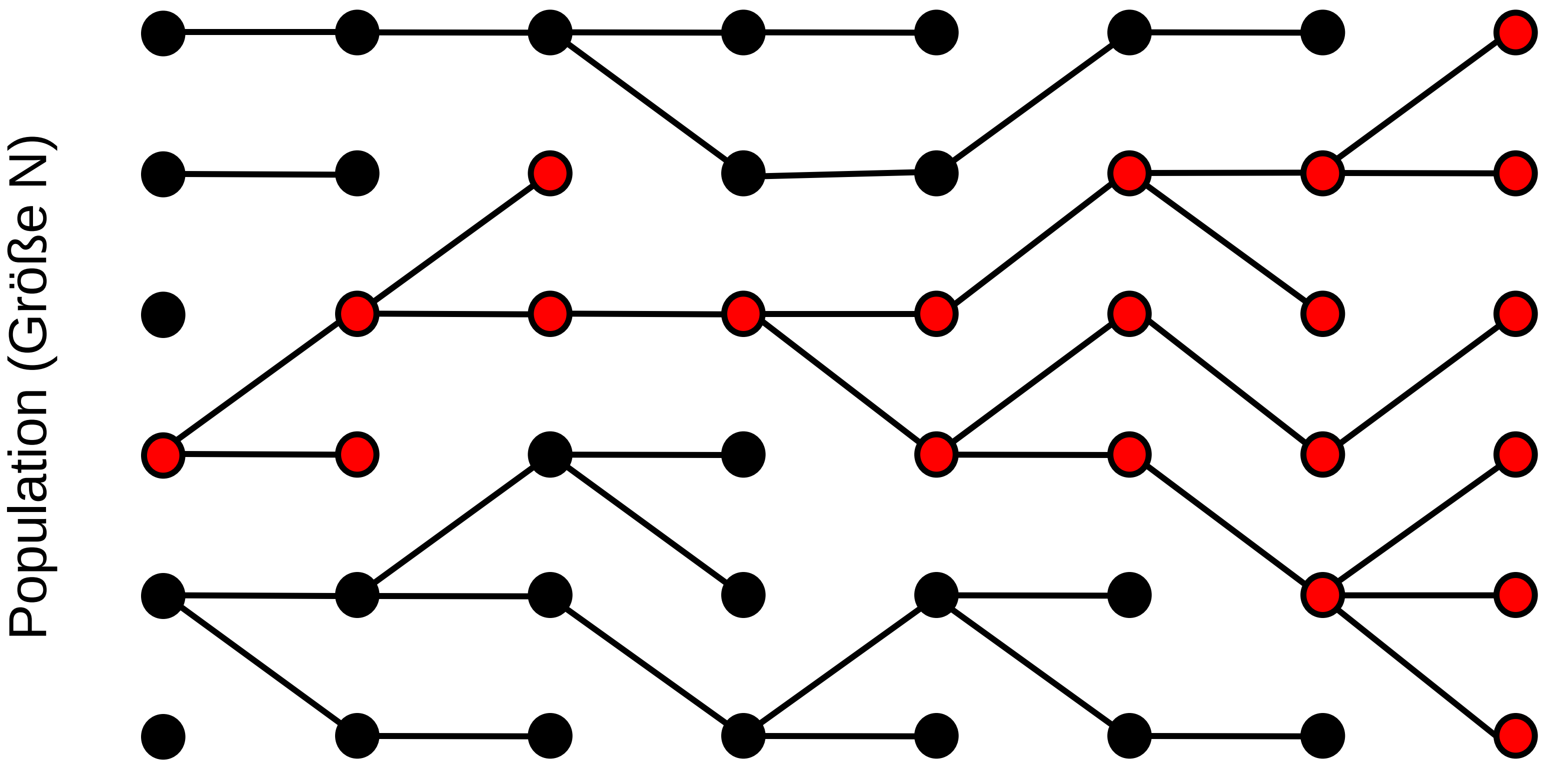
- Drift stärker in kleinen Populationen

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution

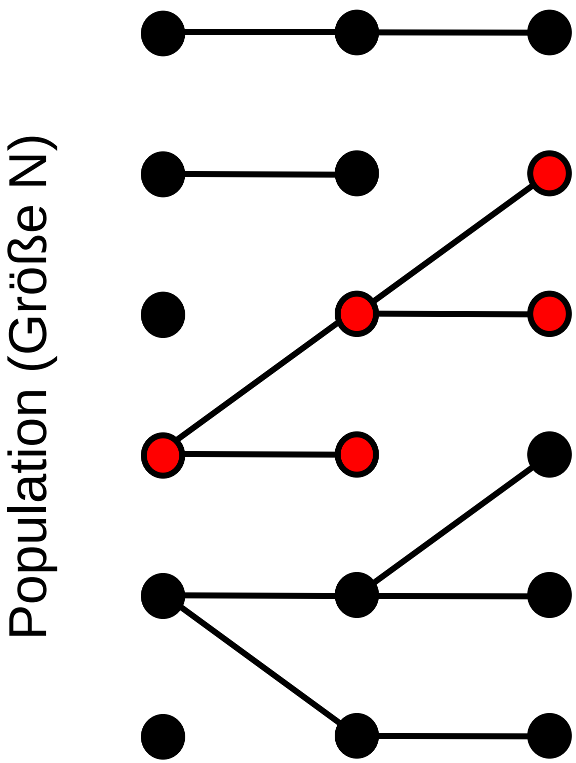


Verhalten nach langer Zeit ?

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



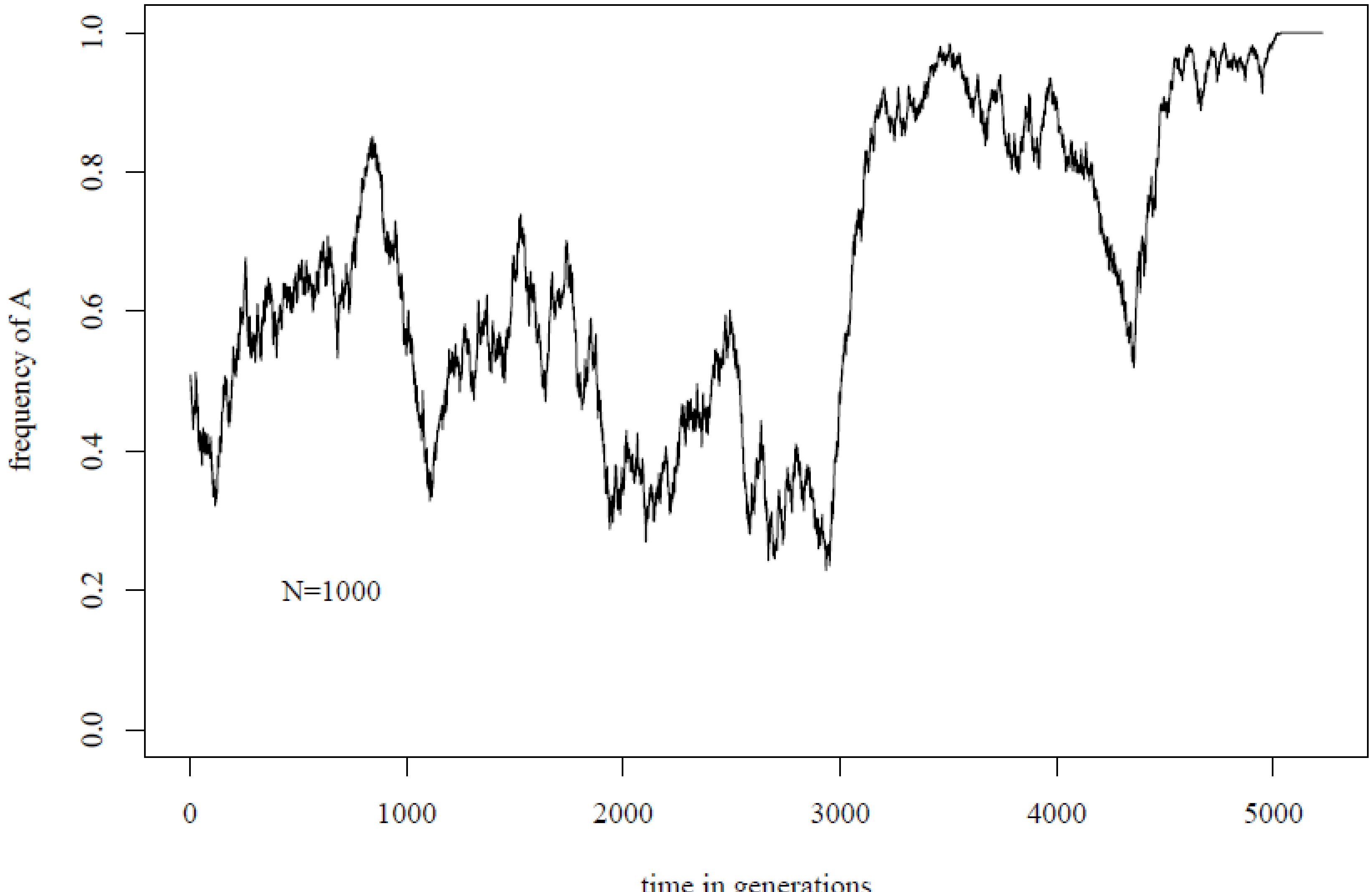
- Fixation in $p = 0$ oder $p = 1$ (absorbierende Zustände)
- Wahrscheinlichkeit für Fixation in $p = 1$: bei Start in $p = p_0$:

$$p_0 = E[p_t] \xrightarrow{t \to \infty} 1 \cdot p_{fix} + 0 \cdot (1 - p_{fix})$$

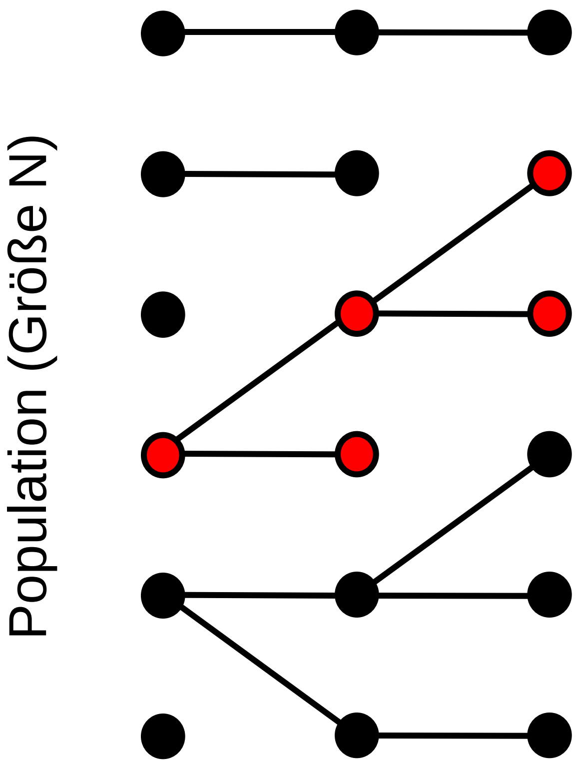
$$\Rightarrow p_{fix} = p_0$$

Einzelne neue Mutation : $p_{fix} = 1/N$

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution



Selektion?

- Mutanten werden mit höherer / geringerer Wahrscheinlichkeit gewählt, proportional zu ihrer „Fitness"
- Fitness Wildtyp – Mutant: 1 : 1 + *s*
  s : Selektionskoeffizient
- Wahrscheinlichkeit, Mutanten zu wählen:

$$\tilde{p}(p) = \frac{p(1+s)}{p(1+s)+(1-p)\cdot 1} = \frac{p+ps}{1+ps}$$

$$\Rightarrow \Pr[p'|\,p] = \binom{N}{Np'}\left(\tilde{p}(p)\right)^{Np'}\left(1-\tilde{p}(p)\right)^{N(1-p')}$$

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution

$$\Pr[p'|\,p] = \binom{N}{Np'} \left(\tilde{p}(p)\right)^{Np'} \left(1-\tilde{p}(p)\right)^{N(1-p')} \quad ; \qquad \tilde{p}(p) = \frac{p+ps}{1+ps}$$

Wahrscheinlichkeit, eine Generation zu überleben:

$$1-\Pr[0\,|\,1/N] = 1-\binom{N}{0}\left(\tilde{p}(1/N)\right)^{0}\left(1-\tilde{p}(1/N)\right)^{N} = 1-\left(\frac{1-1/N}{1+s/N}\right)^{N}$$

- z.B.: $s = 0.01$; N = 1000 000: ~ 0.667

Fixationswahrscheinlichkeit (= für immer überleben):

$$p_{fix} \approx 2s \quad \left[= 0.02\right]$$

> ➢ Die meisten positiven Mutationen sterben aus solange sie selten sind

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution

Stochastische Theorie:

$$\Pr[p'|\,p] = \binom{N}{Np'} \left(\tilde{p}(p)\right)^{Np'} \left(1-\tilde{p}(p)\right)^{N(1-p')} \quad ; \qquad \tilde{p}(p) = \frac{p+ps}{1+ps}$$

Deterministische Approximation (diskrete Zeit):

$$p'-p \approx E[p'] - p = \tilde{p} - p = \frac{p(1-p)s}{1+ps}$$

- gut sobald Mutation nicht mehr selten und etabliert

$$K := \frac{\text{Mutant}}{\text{Wildtyp}} = \frac{p}{1-p} \quad \to \quad K' := \frac{p'}{1-p'} \approx \frac{\tilde{p}}{1-\tilde{p}} = (1+s)\cdot\frac{p}{1-p} = (1+s)\cdot K$$

- geometrisches Wachstum $\quad K(t) = (1+s)^t \cdot K(0)$

Das Wright-Fisher Modell:
Ein einfaches Modell für Evolution

Deterministische Approximation (kontinuierliche Zeit):

- Approximation s klein: $\dot{p}(t) = s \cdot p(t)\big(1 - p(t)\big)$

logistisches Wachstum

$s = 0.01$
N = 1000 000