Algorithmische Bioinformatik

Einführung in die Phylogenie

(lat.: phylum = Stamm)

Ulf Leser

Wissensmanagement in der Bioinformatik

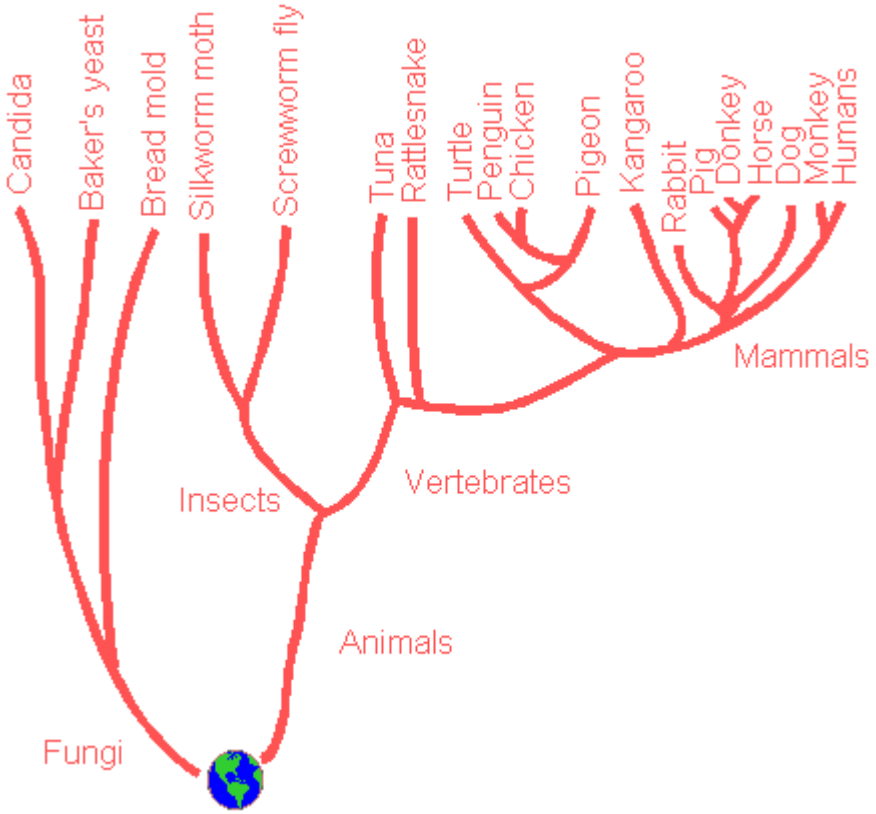
Ziele der Vorlesung

- Eingrenzung des Begriffs „Stammbaum“ auf binäre Gene Trees
- Suchraum verstehen

Inhalt dieser Vorlesung

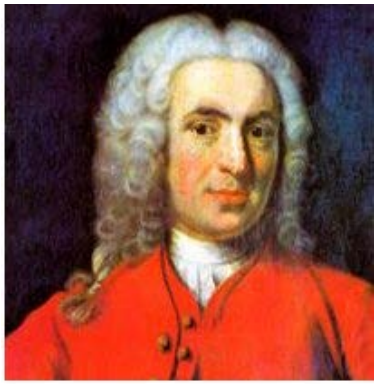
- Stammbäume
- Phylogenetische Bäume
- Evolutionsmodell

Tree of Life


Candida
Baker's yeast
Bread mold
Silkworm moth
Screwworm fly
Tuna
Rattlesnake
Turtle
Penguin
Chicken
Pigeon
Kangaroo
Rabbit
Pig
Donkey
Horse
Dog
Monkey
Humans
Mammals
Vertebrates
Insects
Animals
Fungi

Vererbung versus Klassifikation

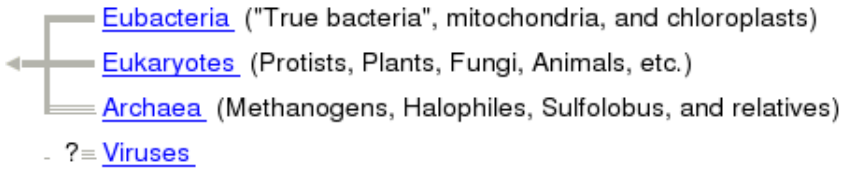
- Zuerst war die Klassifikation (Phänotyp)
  - Carl Linnaeus, ca. 1740: *Systema Naturae*
  - Annahme: Arten verändern sich nicht
  - Hierarchische Einteilung aller Lebewesen
    - Kingdom, class, order, family, genera, species
    - Stamm, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung, Art
  - Innere Knoten einer Klassifikation sind abstrakte Klassen
    - Definiert über gemeinsame, manuell definierte Merkmale
    - Haben keine eigenen Vertreter
- Auch: Taxonomie



'Bridegroom portrait' of Linnaeus,
Clarisſ. LINNÆI, M. D.
METHODUS plantarum SEXUALIS
in SISTEMATE NATURÆ
deſcripta

Linnaean sexual system
Illustration by Georg Dionysius Ehret of
Linnaeus' sexual system (1736)

Klassifikation

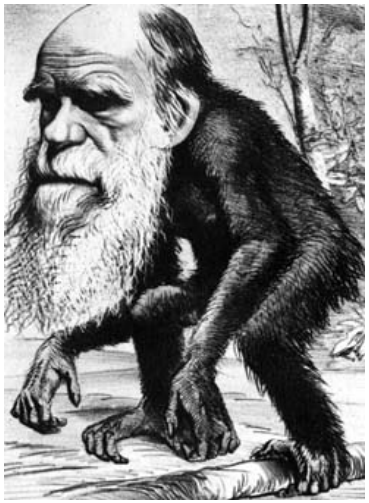


- Eukaryoten
- Tiere
- diverse Zwischenstufen
- Chraniata (Schädelknochen)
- Vertebraten (Wirbeltier)
- Viele Zwischenstufen
- Mammals (Säugetiere)
- Eutheria (Placenta)
- Primaten (Affen)
- Catarrhini
- Hominidae (Mensch, Schimpanse, Orang-Utan, Gorilla)
- Homo (erectus, sapiens ...)
- Homo Sapiens

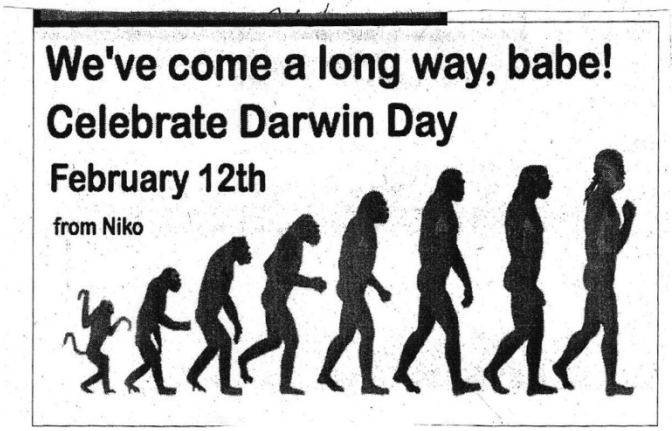
Popular Groups on the Tree of Life

Eubacteria
Eukaryotes
Animals
Echinoderms (sea urchins, starfish, sea cucumbers, etc)
Vertebrates (fish etc.)
Terrestrial Vertebrates
Frogs
Salamanders
Turtles
Dinosaurs
Modern Birds
Mammals
Teleost fish
Cnidaria (jellyfish, anemones, corals, etc.)
Annelida (segmented worms)
Cephalopoda (octopods, squids, etc.)
Arthropoda
Insects
Dragonflies and Damselflies
Lice
True Bugs
Beetles
Wasps, Bees, and Ants
Flies
Butterflies and Moths
Crickets, Katydids, and Grasshoppers
Arachnids
Spiders
Mites
Scorpions
Fungi
Green Plants
Ferns
Flowering Plants

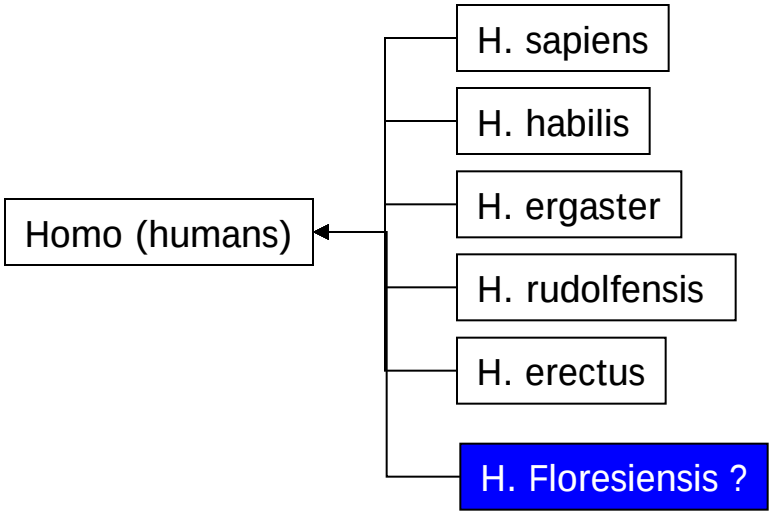
Vererbung – Stammbäume



- C. Darwin: „The origin of species“ 1859
  - Arten unterliegen Wandel mit der Zeit
  - „Survival of the fittest“
  - Lange war unklar, was sich da wie wandelt
- Speziesstammbäume (Genotyp)
  - Ergeben sich aus Annahme der Evolution
  - Wurden lange aus morphologischen Eigenschaften angenähert
  - Jeder innere Knoten (taxa) hat als Art wirklich existiert
- Was definiert eine Spezies?



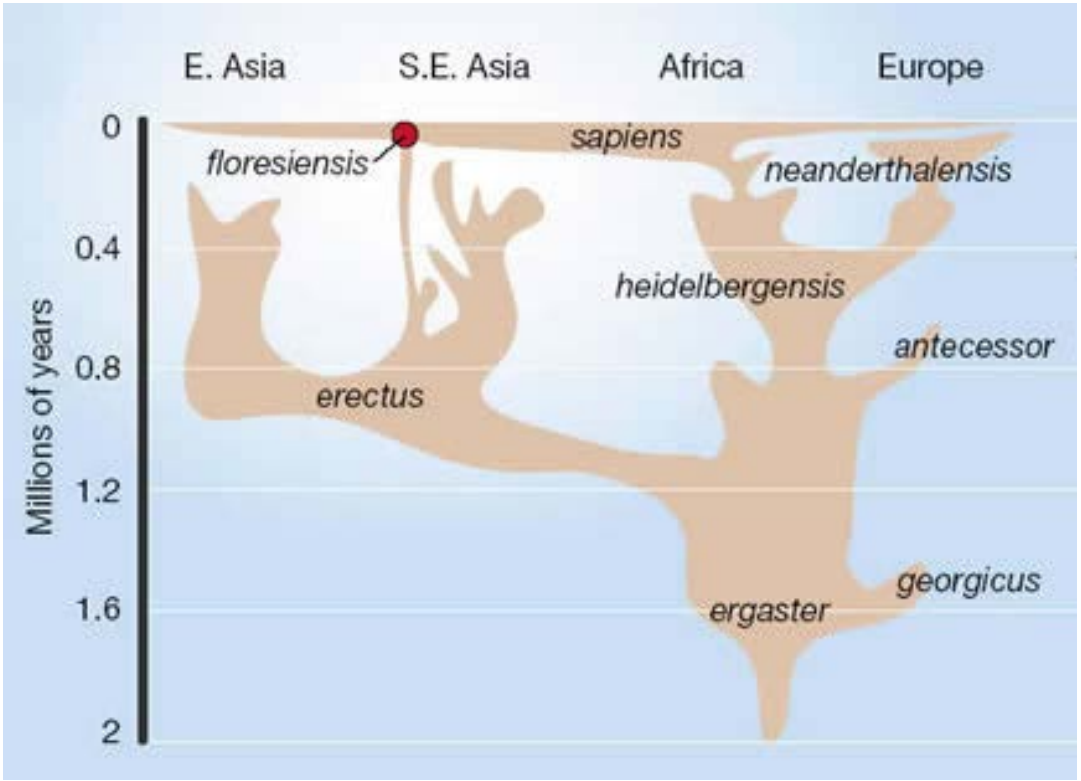
Homo floresiensis („Hobbit“)



- Entdeckung 2003
- Lebte ~95 000-12 000 v.C. auf Flores (Indonesien)
- Körperhöhe ca. 100 cm, Gehirnvolumen 380 cm^3
  - Homo erectus: 600-1200, h. sapiens: 1400
- Rückentwicklung? Vorläufer?

Quelle:
Brown, P. *et al*. *Nature* 431, 1055-1061 (2004).

Evolutionsgeschichte neu geschrieben



- Stammbaum – welche „Spezies“ geht aus welcher hervor?

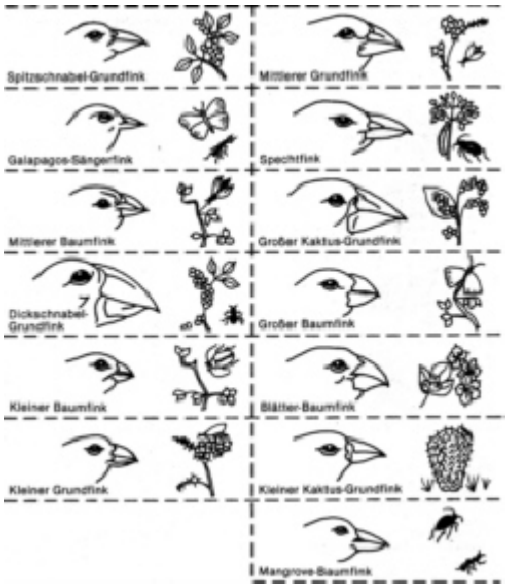
Theorie I: Lamarck

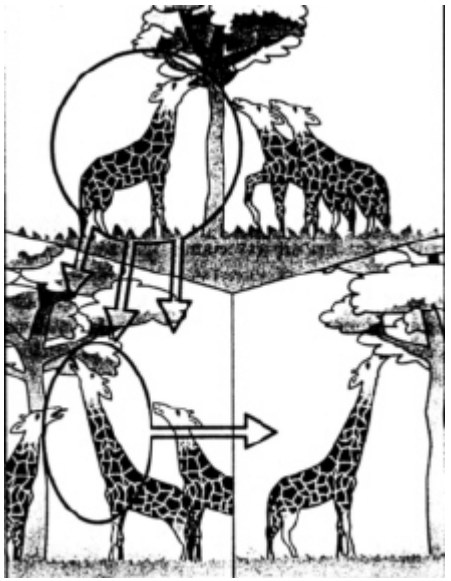
- Jean Baptiste de Lamarck (1744-1829)

  - Häufiger Gebrauch von Organen führt zu ihrer Veränderung, die dann weitervererbt wird (nur wie?)
    - Z.B.: Hals der Giraffe
  - Nicht gebrauchte Organe verkümmern
    - Z.B.: Augen des Maulwurf

Theorie II: Darwin

- Charles Robert Darwin (1809-1882)
  - „Die merkwürdigste Tatsache ist die vollkommene Abstufung in der Größe des Schnabels ..., von einem Schnabel, der so groß ist wie der eines Kernbeißers bis zu dem eines Buchfinken“

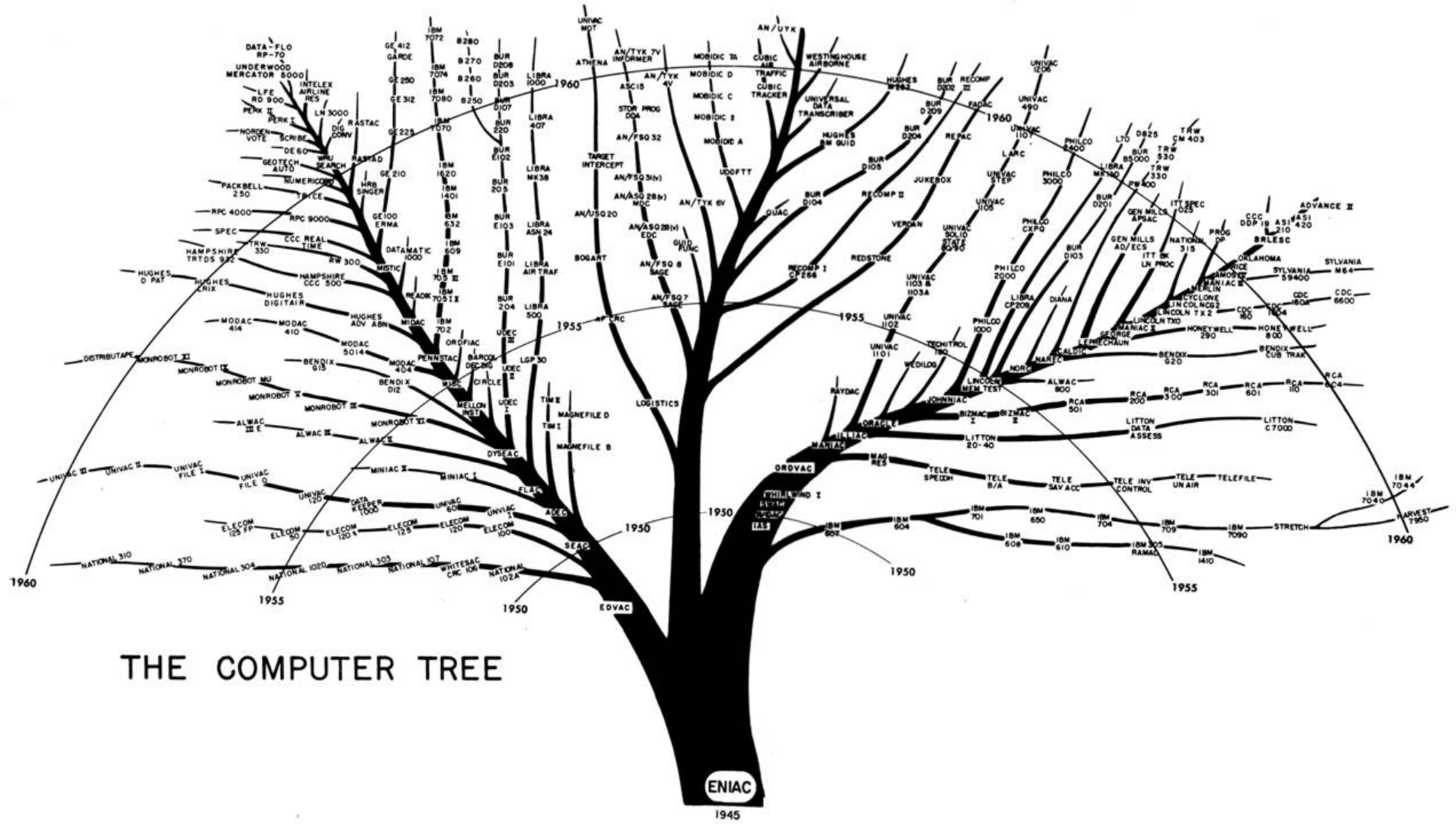




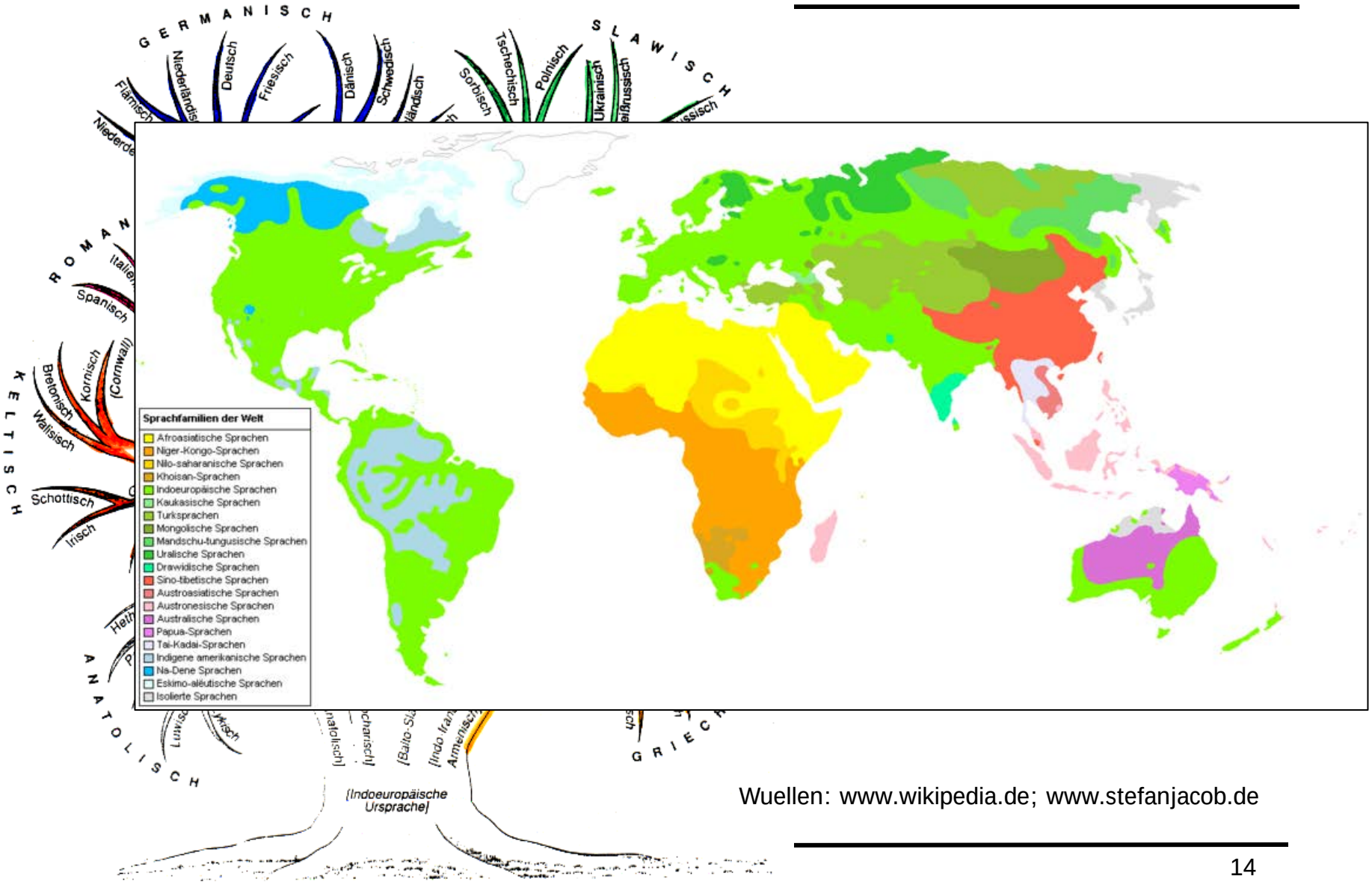
  - Erklärung: Zufällige Veränderungen und natürliche Auslese

Quelle: Praxis der Naturwissenschaften, 1985

The Computer Tree



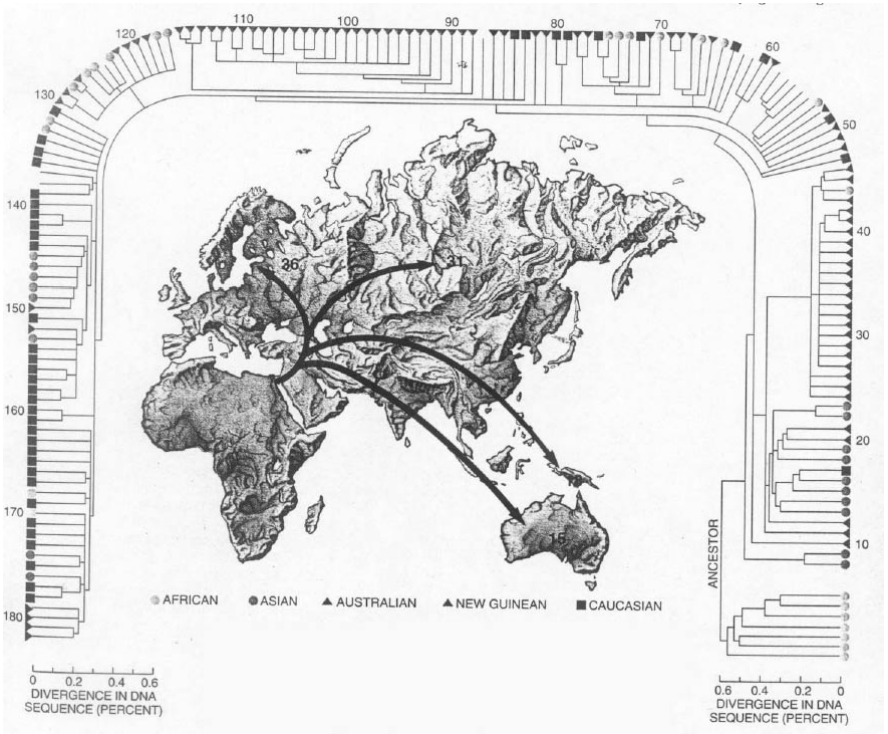
Sprachstammbäume



Wuellen: www.wikipedia.de; www.stefanjacob.de

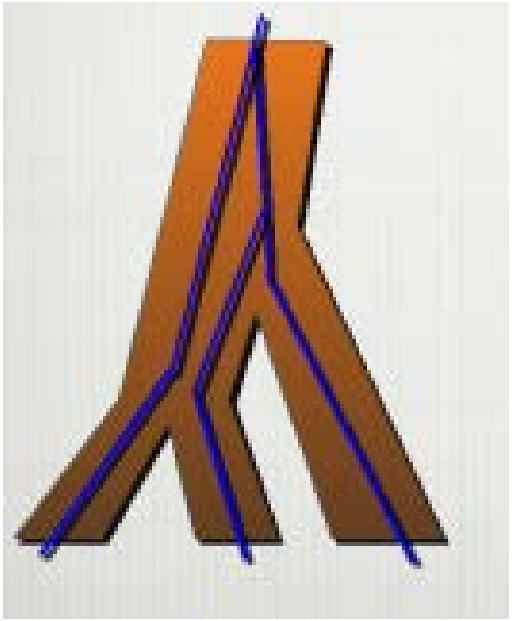
Moderne Stammbaumberechnung

- Mendel + Darwin: Das Erbgut unterliegt dem Wandel
- Berechnung von Stammbäumen aufgrund von DNA oder Proteinähnlichkeiten
  - *Molecular phylogeny*
  - Zuckerkandl und Pauling, 1965
- Annahme: Evolution verläuft in kleinen Schritten
- Wenn sich Sequenzen ähnlich sind, sind die Spezies evolutionär eng verwandt
  - Denn zufällige Ähnlichkeit ist unwahrscheinlich



Arten von Stammbäumen

- Abstammung einzelner Menschen
  - Stammbäume, Ahnentafeln
  - Kein Baum: Zwei Eltern
  - Rekombination
- Speziesstammbäume
  - Das ist ein Baum, wenn Spezies nicht verschmelzen können
- Gene Trees
  - Geschichte eines Sequenzabschnitts
    - Nicht leicht zu definieren
  - Baumförmig, wenn Gene nicht verschmelzen
  - Aber: 2 Allele jedes Gens vorhanden (Besser: Haplotyp Tree)



Quelle: http://www.mailund.dk

Wozu?

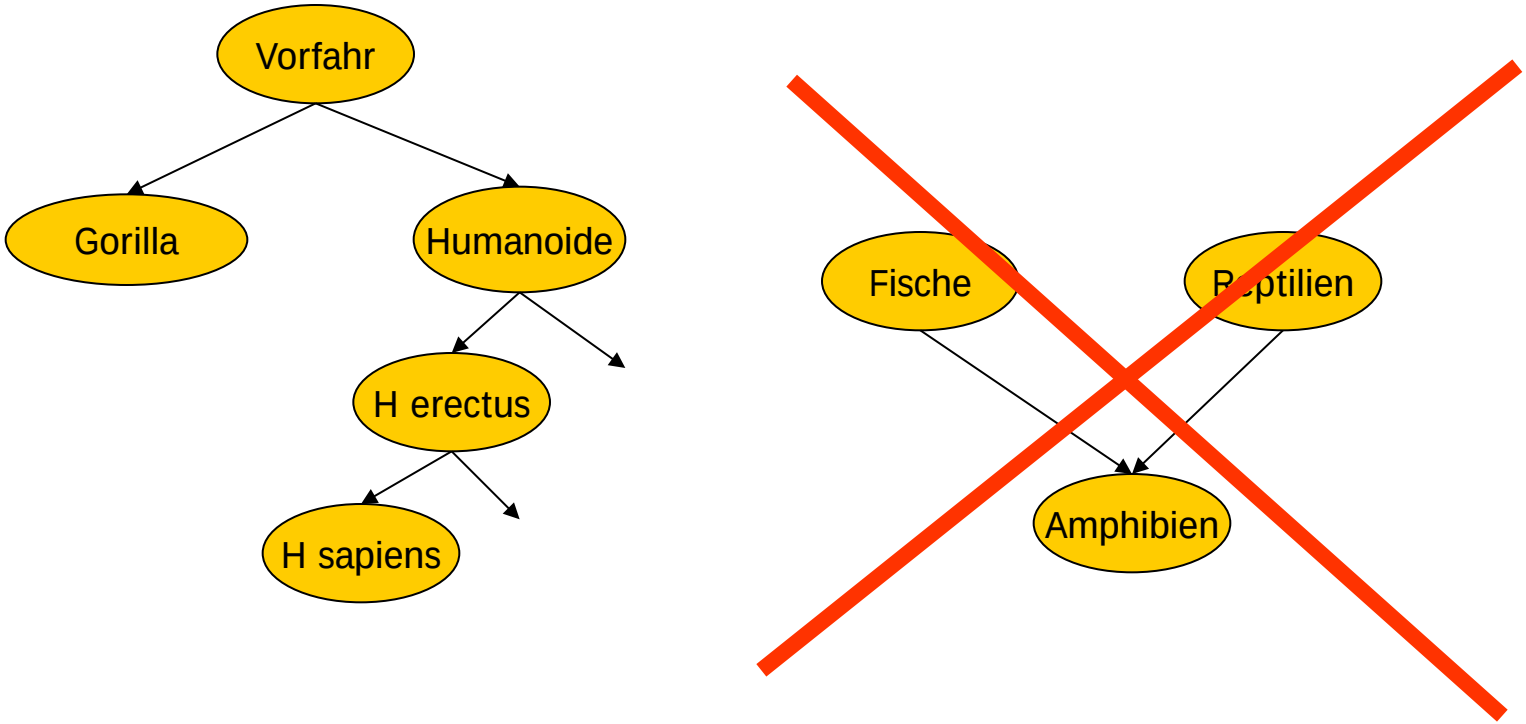
- Aufklärung der evolutionären Verhältnisse
- Verständnis Ausbreitung/Verkleinerung der Artenvielfalt
- Aufklärung von Infektionswegen
  - Bei schnell mutierenden Viren (z.B. HIV)
  - Varianten werden in verschiedenen Personen gefunden
  - Berechnung des Verbreitungsweges anhand der Abstammungsverhältnisse
- Phylogenetic Inference
  - Wenn alle nahe verwandten Spezies ein bestimmtes Gen haben, dann sollte ich das auch haben

Evolutionsmodell

- Lebewesen vermehren sich durch Kopieren mit Fehlern
  - Fehler: Mutationen
  - Führen (manchmal) zu veränderter Funktion
- Selektion – „Survival of the fittest“
  - Eingeschränkte Überlebensfähigkeit führen zur Ausrottung
  - Positive Mutationen: mehr und lebensfähigere Nachkommen
  - Positive Mutationen setzen sich in einer Population durch
- Speziation
  - Unterschiedliche Mutationen sind in unterschiedlichen Lebensräumen unterschiedlich vorteilhaft (ökologische Nischen)
  - Führt zur umgebungsspezifischen Akkumulation von Änderungen
  - Schließlich geht gemeinsame Fortpflanzungsfähigkeit verloren

Artenbildung

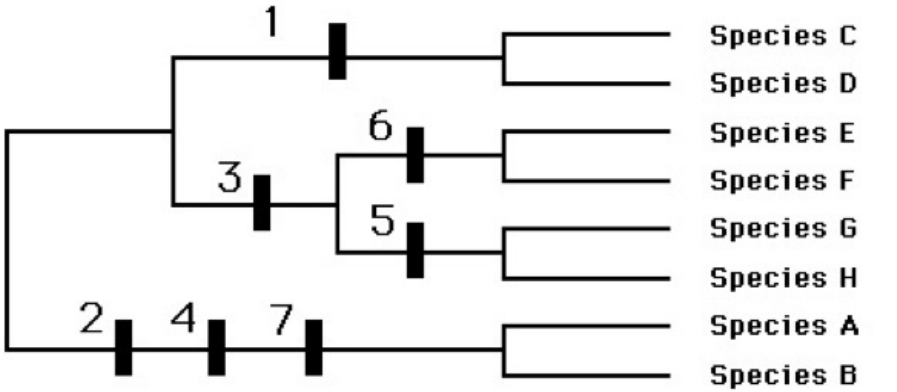
- Modell: Arten entstehen durch Mutationen aus anderen Arten
  - Es gibt massenhaft Ausnahmen: Phylogenetische Netzwerke



Gene Trees

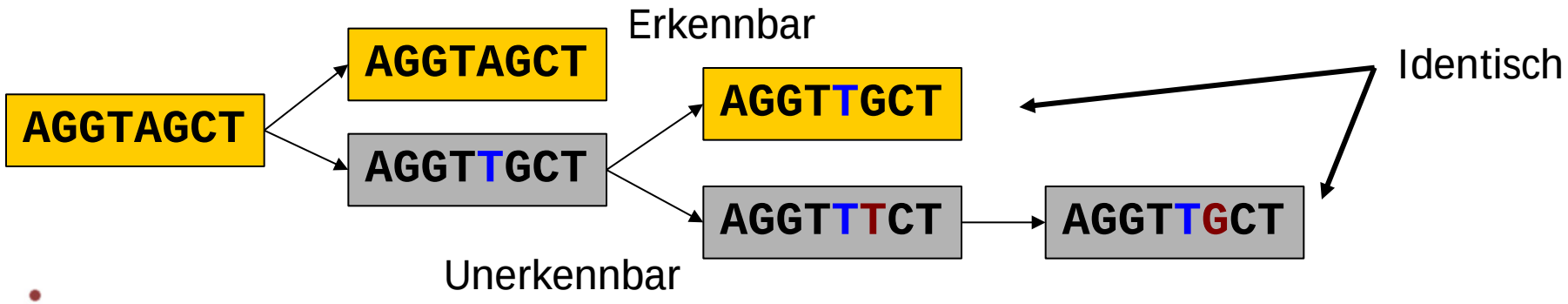
- Knoten = Arten
- Blätter = Lebende Arten
- Kanten
  - Länge kann (aber muss nicht) mit Zeit korrelieren
- Jeder Knoten hat exakt einen Vater
- Gewurzelte, binäre Bäume
- Reihenfolge der Kinder ist egal
- Viele Visualisierungsvarianten

```
                1   2    3        4           5     6  7
Species A   ACCAGCCTGTGCATCGATGACGACTAAGTGATACCATAAAGACT
Species B   ACCAGCCTGTGCATCGATGACGACTAAGTGATACCATAAAGACT
Species C   ACGAGCATGTGCATCGATGCCGACTAAGTGATACCATAATGACT
Species D   ACGAGCATGTGCATCGATGCCGACTAAGTGATACCATAATGACT
Species E   ACCAGCATGTGTATCGATGCCGACTAAGTGATACCAAAATGACT
Species F   ACCAGCATGTGTATCGATGCCGACTAAGTGATACCAAAATGACT
Species G   ACCAGCATGTGTATCGATGCCGACTAAGTGCTACCATAATGACT
Species H   ACCAGCATGTGTATCGATGCCGACTAAGTGCTACCATAATGACT
```

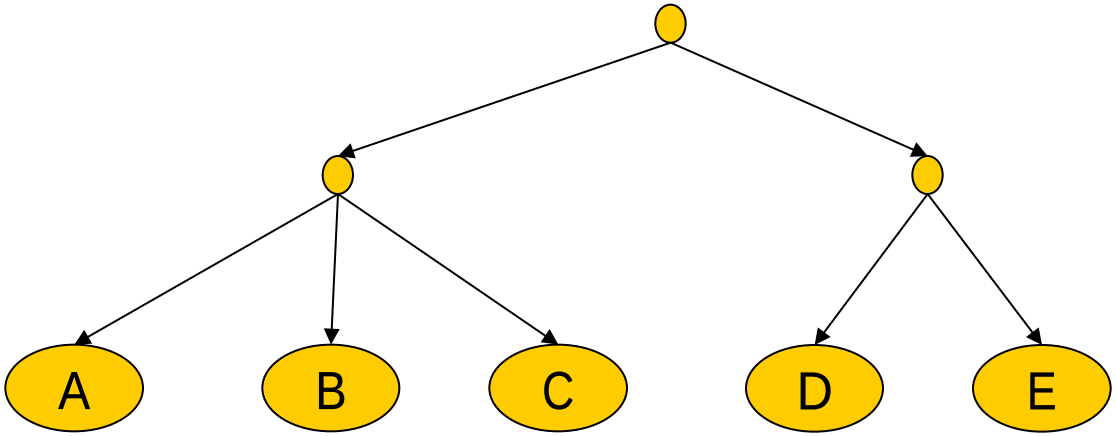


Daten

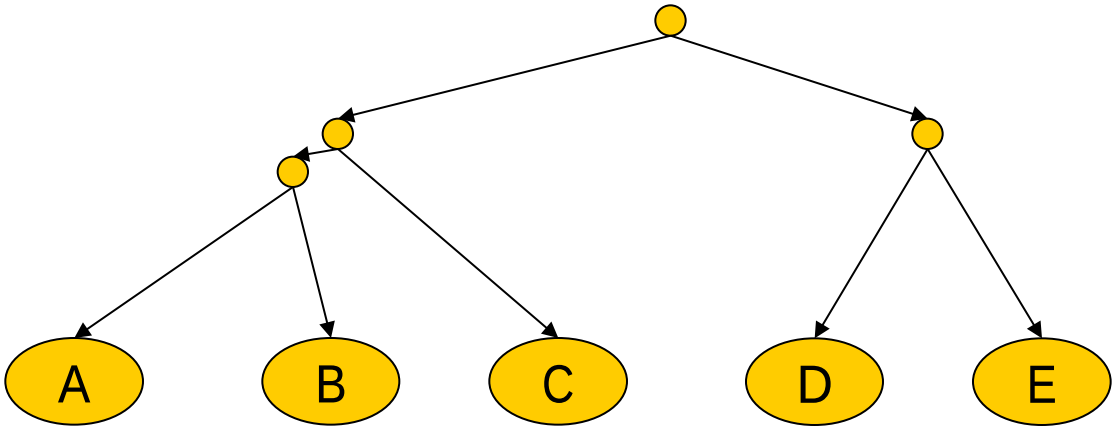
- Messen kann man nur die DNA existierender Arten
  - Und ein paar 10.000 Jahre zurück noch Fragemente
- Zwei mögliche Ziele
  - Rekonstruktion des Stammbaums der Arten
  - Rekonstruktion der Ur-DNA und aller Zwischenstufen
- Den tatsächlichen Stammbaum kann man nur annähern
  - Ausgestorbene Mutationen
  - Doppelmutationen



Binäre versus Multifurcation Trees



- Eines der Paare (A, B), (B,C), (A,C) wird minimal ähnlicher sein

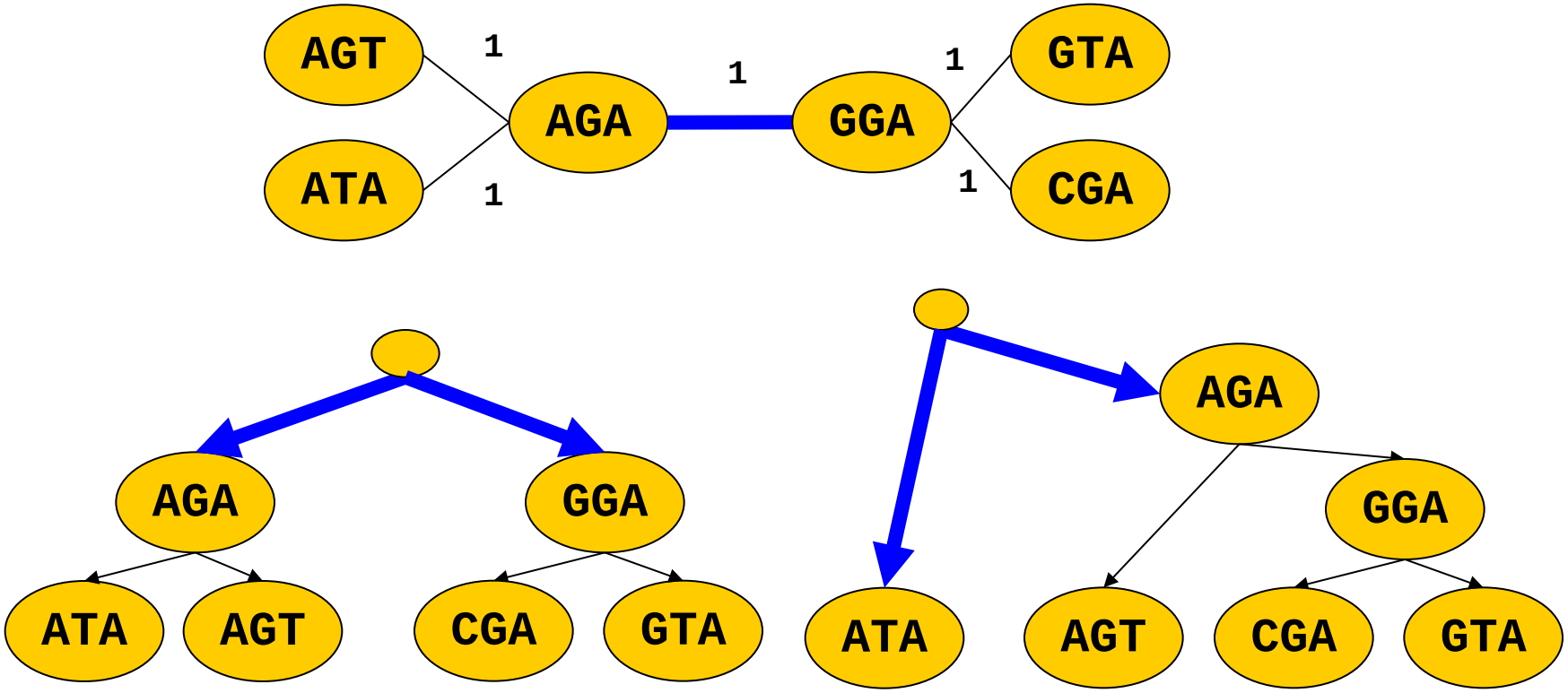


Weitere Probleme

- Gene Fusion
- Hybridisierung / Kreuzungen (bei Pflanzen)
- Rekombination
- Horizontal gene transfer
  - Insb. bei Viren / Bakterien bekannt
- Speziesbegriff unklar bei Lebewesen ohne sexuelle Reproduktion
- Homoplasy
  - Ähnliche Sequenzen, die nicht homolog sind
  - „Convergent evolution“ – Arten entwickeln Fähigkeiten oft unabhängig voneinander

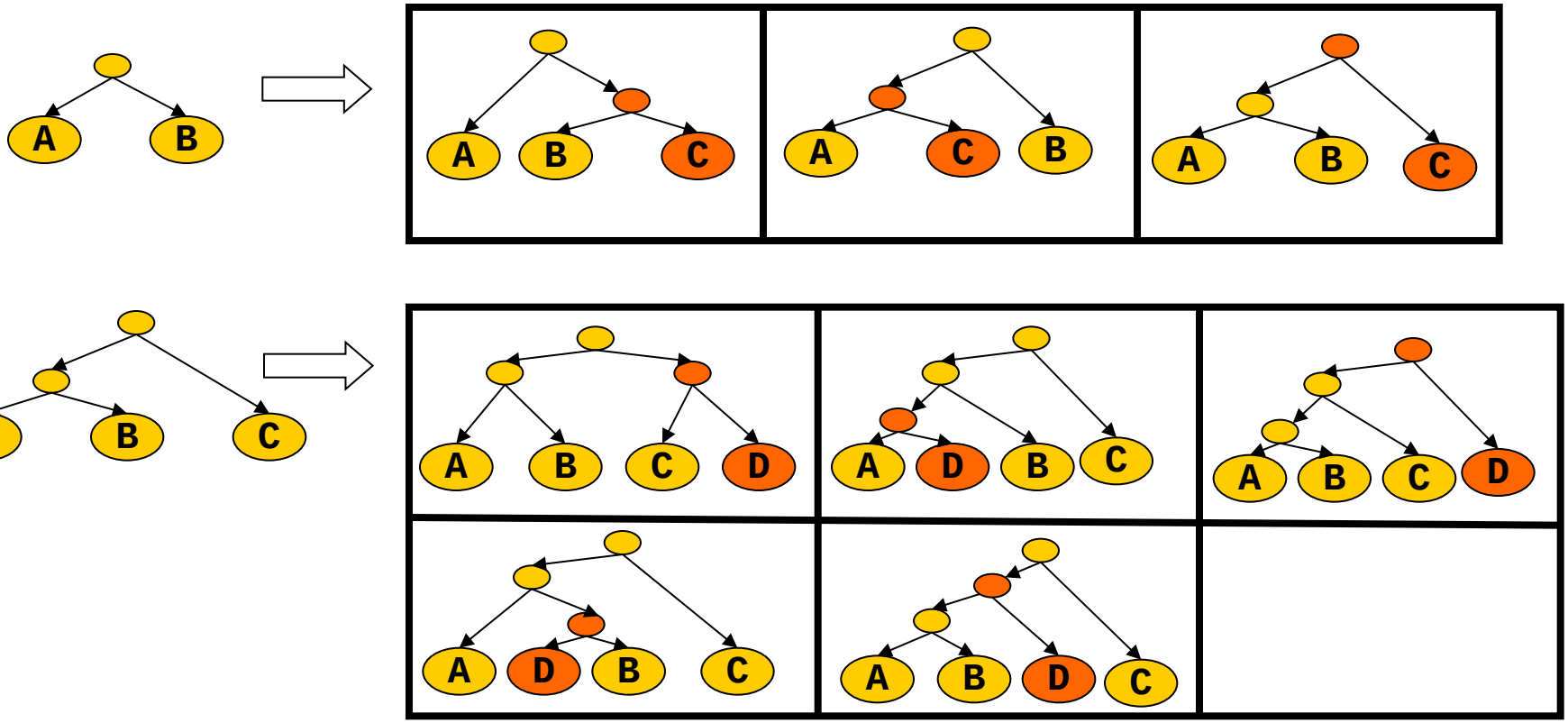
Bäume ohne Wurzeln

- Kanten symbolisieren Veränderungen
- Viele Methoden berechnen nur innere Knoten, aber können keine Entwicklungsrichtung ableiten



Wie schwierig wird das?

Wie viele binäre, ungeordnete Bäume für n Spezies gibt es?



Induktion über Zahl der Blätter

- Aus einem binären Baum mit n Blättern und m Kanten können m+1 binäre Bäume mit n+1 Blättern hervorgehen
- Wie viele Kanten hat ein binärer Baum?
  - Jeder Knoten außer der Wurzel hat genau eine eingehende Kante
  - Also sind es „Anz. Blätter“ + „Anz. innere Knoten“ -1 (Wurzel)
- Wie viele innere Knoten k hat ein binärer Baum mit n Blättern?

Von Blättern zu inneren Knoten

- Umgedreht: Wie viele Blätter (n) hat ein binärer Baum mit k inneren Knoten?
  - Induktionsanfang: Für k=1 ist n=2; n(1)=2=k+1
  - Sei n(k) bekannt. Wo können wir neue innere Knoten hinzufügen? An jeder Kante. Der neue Knoten teilt die Kante und muss als Kind den alten Teilbaum und ein neues Blatt haben. Also gilt:

$$n(k+1) = n(k) + 1 = n(k-1) + 1 + 1 = \ldots = \sum_{i=1}^{k} 1 + 1 = k + 1$$

Von Knoten zu Bäumen

- Für die Anzahl innerer Knoten k (inkl. Wurzel) eines binären Baums mit n Blättern gilt: n=k+1; also k=n-1
- Ein binärer Baum mit n Blättern (und n-1 inneren Knoten) hat damit n+(n-1)-1 = 2n-2 Kanten
- Also
  - Aus einem Baum mit 2 Blättern können (2*2-1)=3 Bäume mit 3 Blättern hervorgehen
  - Aus einem Baum mit 3 Blättern können (2*3-1)=5 Bäume mit 4 Blättern hervorgehen
  - ...
  - Aus einem Baum mit n Blättern können (2*n-1) Bäume mit n+1 Blättern hervorgehen

Ergebnis

- Sei t(n) die Zahl ungeordneter binärer Bäume mit n Blättern

$$t(n) = t(2) * t(3) * t(4) * \ldots * t(n-1) =$$
$$= 1 * 3 * 5 * \ldots * (2(n-1)-1) =$$
$$= \frac{(2n-3)!}{2 * 4 * 6 * \ldots * (2n-4)} =$$
$$= \frac{(2n-3)!}{2\left(\frac{2}{2}\right) * 2\left(\frac{4}{2}\right) * 2\left(\frac{6}{2}\right) * \ldots * 2\left(\frac{2n-4}{2}\right)} =$$
$$= \frac{(2n-3)!}{2 * (1) * 2 * (2) * 2 * (3) * \ldots * 2(n-2)} =$$
$$= \frac{(2n-3)!}{2^{n-2} * (n-2)!}$$

1	1
2	1
3	3
4	15
5	105
6	945
7	10.395
8	135.135
9	2.027.025
10	34.459.425
11	654.729.075
12	13.749.310.575
13	316.234.143.225
14	7.905.853.580.625
15	213.458.046.676.875
16	6.190.283.353.629.370
17	191.898.783.962.511.000
18	6.332.659.870.762.850.000
19	221.643.095.476.700.000.000
20	8.200.794.532.637.890.000.000

Selbsttest

- Was ist Homoplasy?
- Wann heißen zwei Gene paralog?
- Was macht Stammbaumberechnung beim Menschen kompliziert?
- Kann man Stammbäume auch aus nicht kodierenden Sequenzen berechnen?