



# Evolutionär ablaufende Strukturbildung

Peter Schuster,

Klaus Lucas, Peter Roosen und Hans-Paul Schwefel

Aachen, Dortmund und Wien



BBAW, Ratspräsentation

Berlin, 26.05.2005

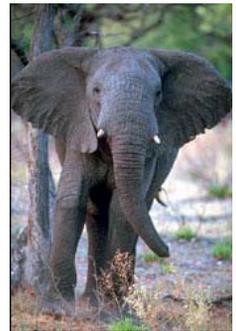
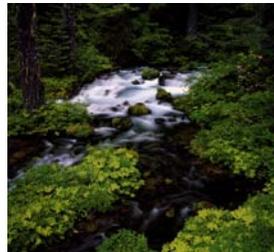
1. **Biologische Strukturbildung, Evolution und Optimierung**
2. Neutralität und evolutionäre Optimierung von Molekülen
3. Nutzung der Neutralität für multikriterielle Optimierung

# Genotyp, Genom

GCGGAUUUAGCUCAGUUGGGAGAGCGCCAGACUGAAGAUCUGGAGGUCCUGUGUUCGAUCCACAGAAUUCGCACCA



Biologische Strukturbildung



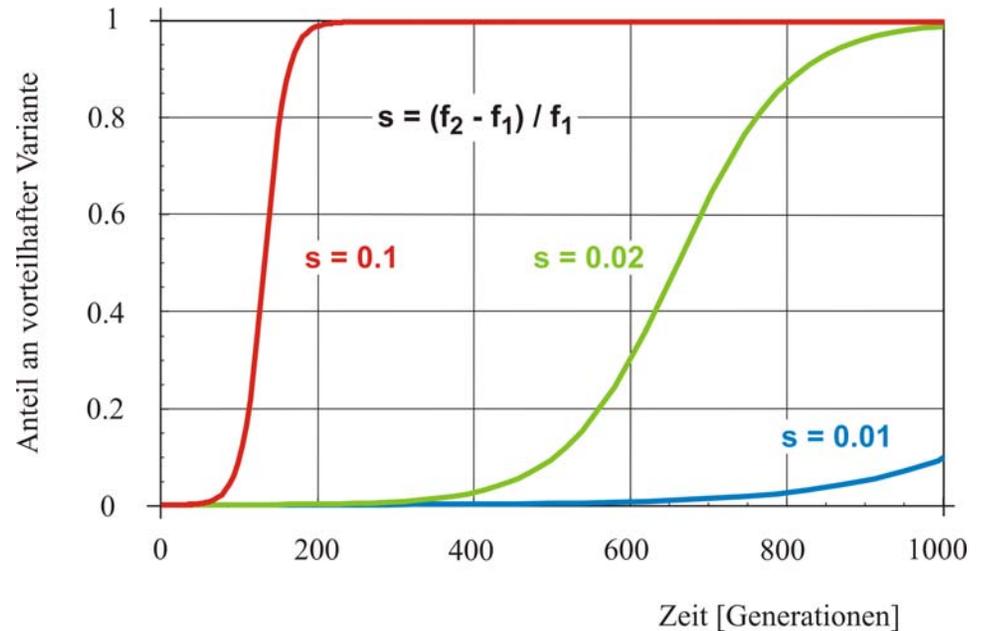
Phänotyp

# Darwinscher Evolutionsmechanismus

Variation des Genotyps



Selektion des Phänotyps



Deterministische Selektion einer Variante mit höherer Fitness

Ausgangssituation: Ein Exemplar  $I_2$  in einer Population von zehntausend  $I_1$

Untersuchungen und  
Anwendungen der  
biologischen Evolution

Verstehen wie  
Evolution in der  
Natur arbeitet

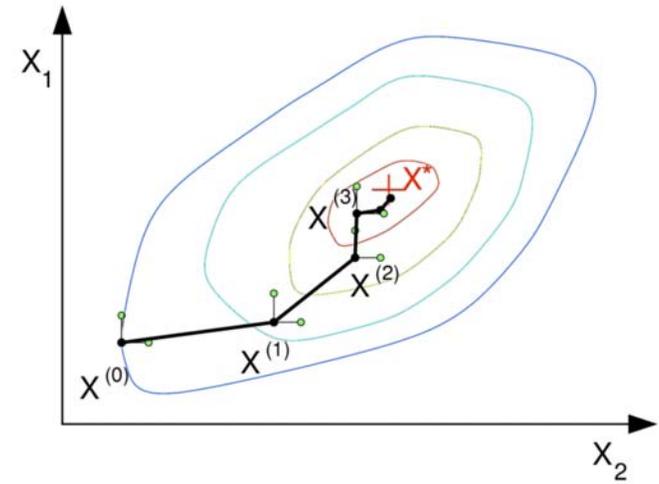
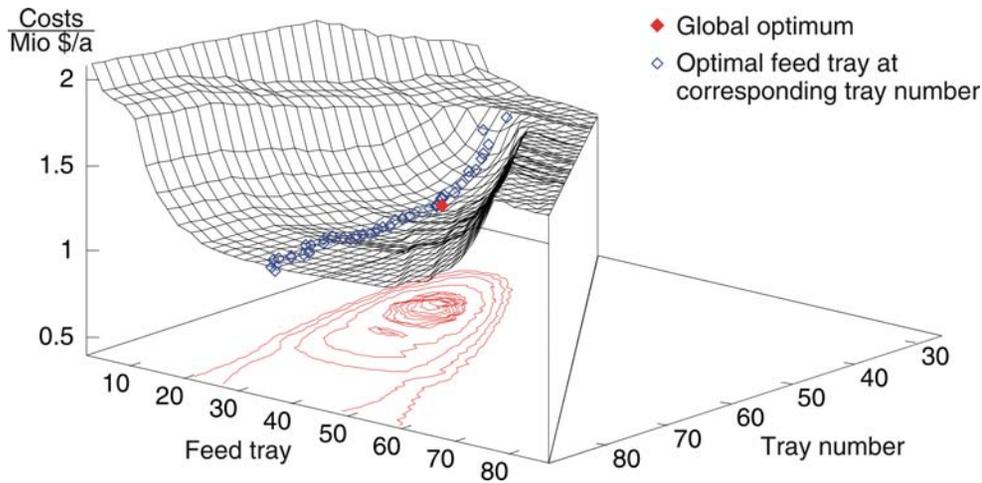
Evolutions- und  
Entwicklungs-  
biologie

Modellierung von  
Evolutionenprozessen in  
einfachen Systemen *in  
vitro* und *in silico*

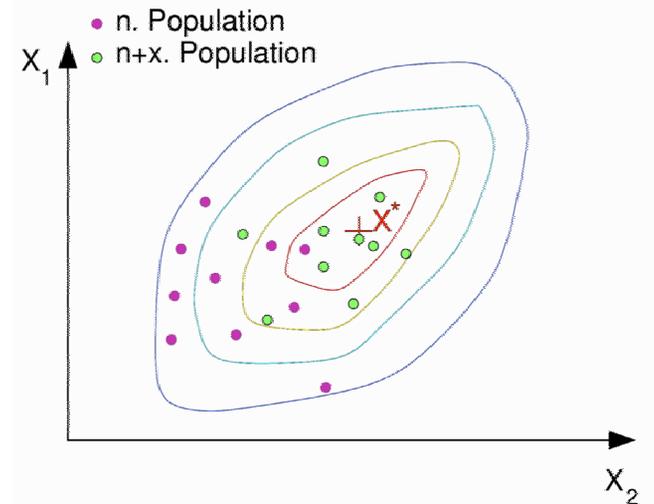
Evolution von Molekülen,  
Evolutionäre Biotechnologie

Anwendung von  
Prinzipien der  
biologischen  
Evolution auf  
Optimierungs-  
probleme

Evolutionäre Strategien,  
genetische Algorithmen



Beispiel für eine Kostenfunktion  
und die Annäherung an die Lösung  
durch Gradientenverfahren und  
evolutionäre Algorithmen



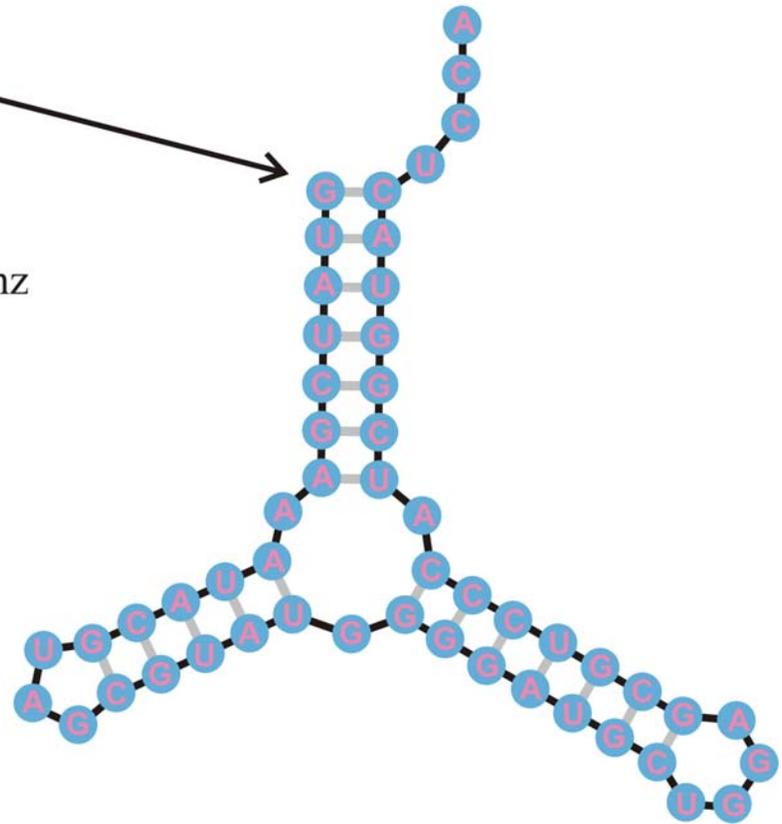
1. Biologische Strukturbildung, Evolution und Optimierung
- 2. Neutralität und evolutionäre Optimierung von Molekülen**
3. Nutzung der Neutralität für multikriterielle Optimierung

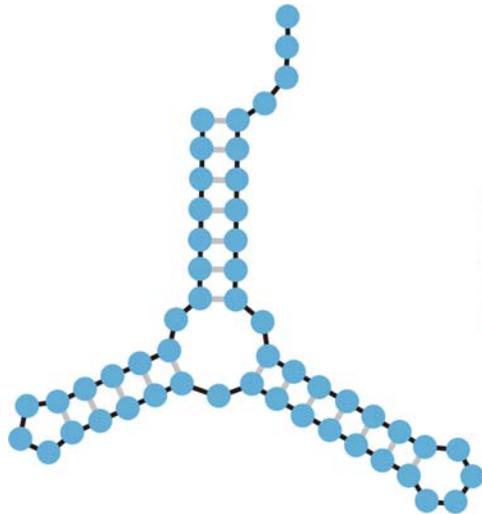
5'-Ende

3'-Ende

**GUAUCGAAAUACGUAGCGUAUGGGGAUGCUGGAGCGUCCCAUCGGUACUCCA**

Faltung einer RNA-Sequenz  
in die Struktur minimaler  
freier Energie





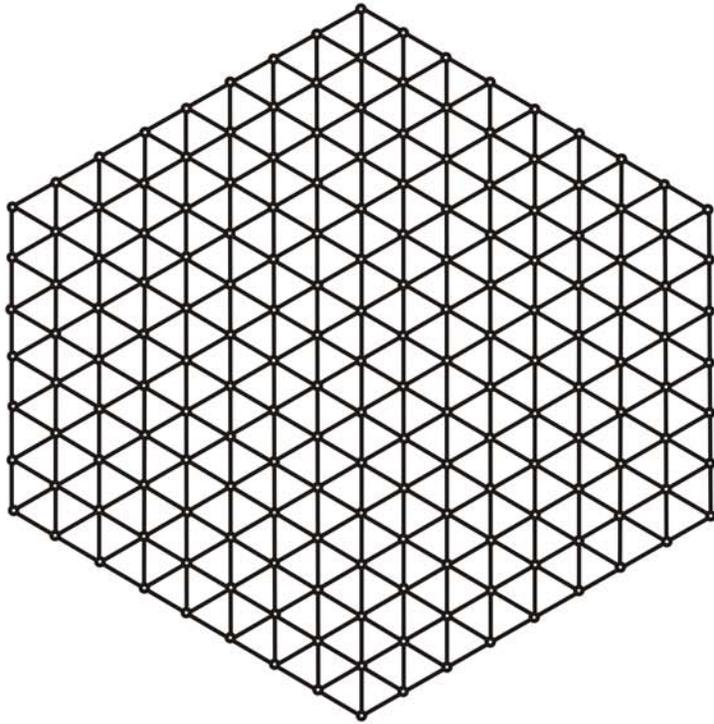
Minimum free energy  
criterion

1st  
2nd  
3rd trial  
4th  
5th

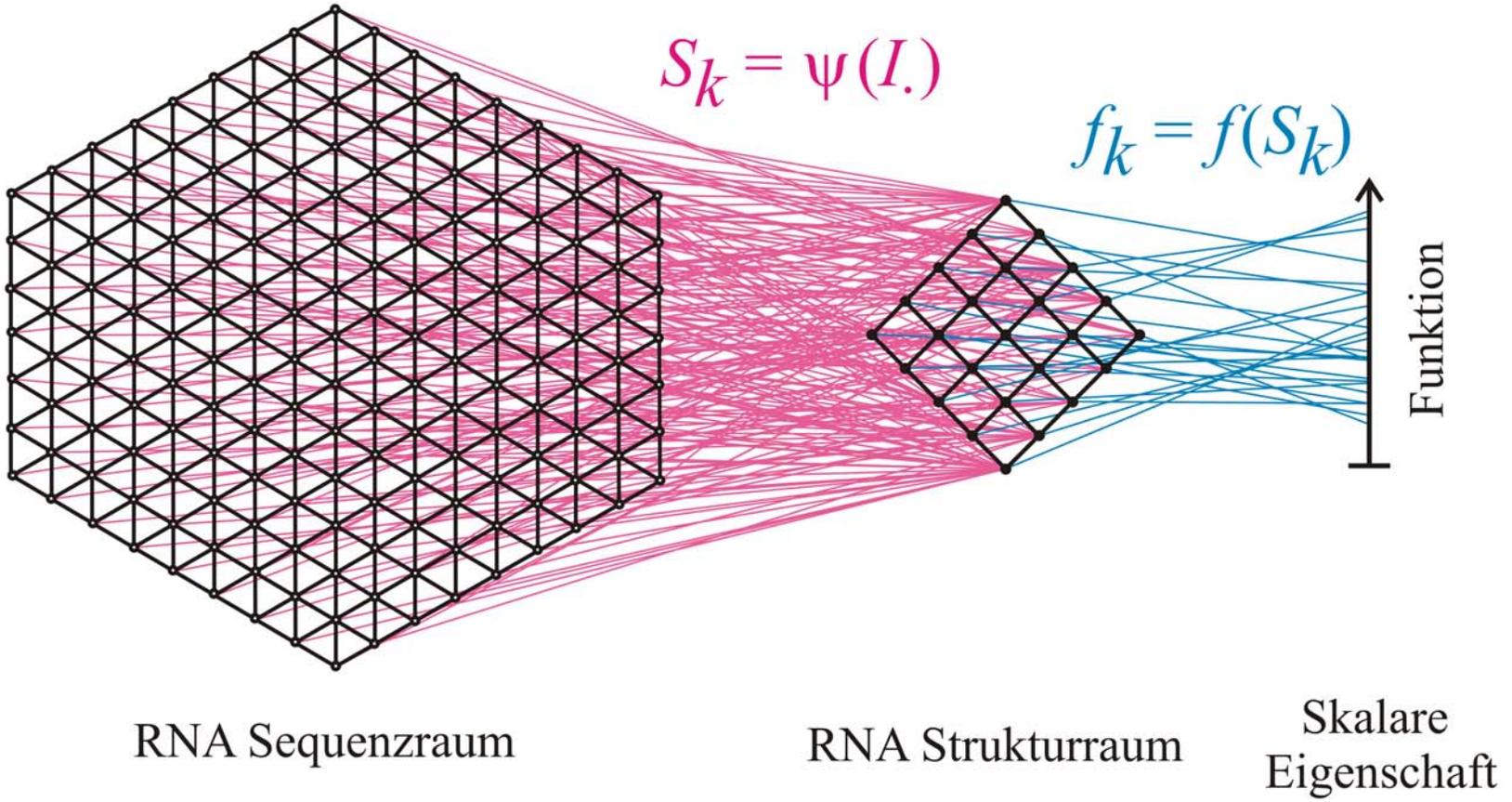
Inverse folding

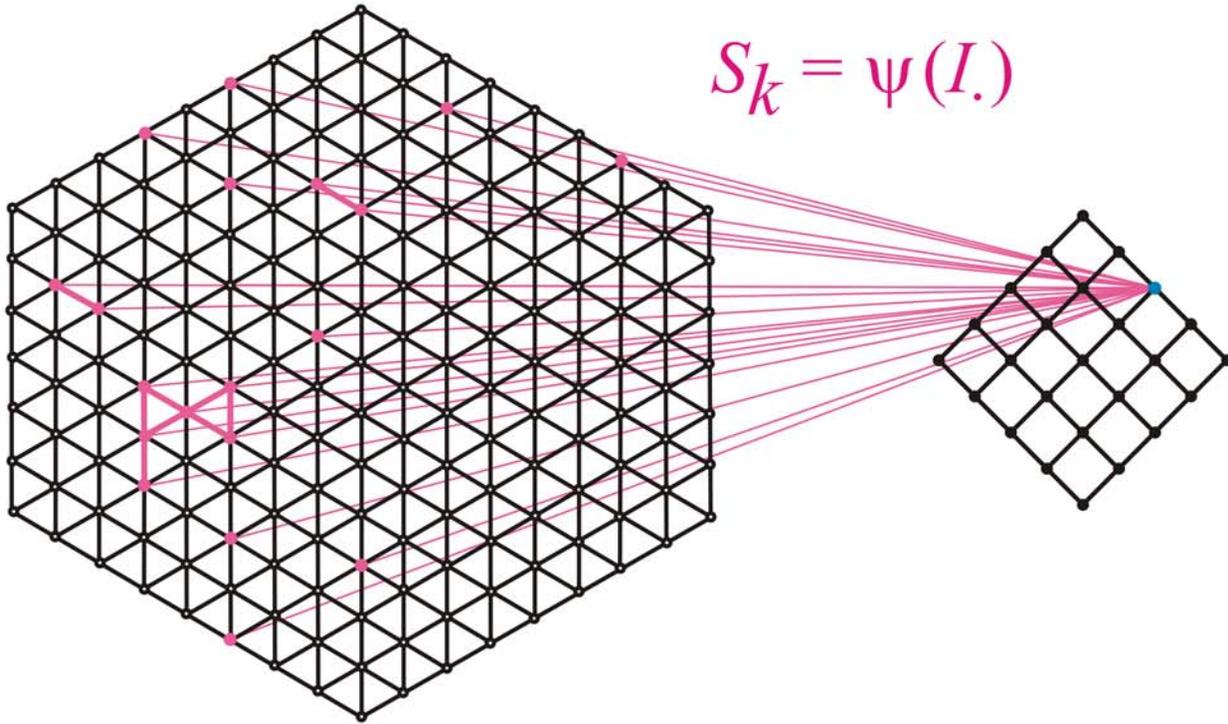
→  
 →  
 →  
 →  
 →

UUUAGCCAGCGCGAGUCGUGCGGACGGGGUUAUCUCUGUCGGGCUAGGGCGC  
 GUGAGCGCGGGGCACAGUUUCUCAAGGAUGUAAGUUUUUGCCGUUAUCUGG  
 UUAGCGAGAGAGGAGGCUUCUAGACCCAGCUCUCUGGGUCGUUGCUGAUGCG  
 CAUUGGUGC UAAUGAUUUAGGGCUGUAUUCUGUAUAGCGAUCAGUGUCCG  
 GUAGGCCCUUUGACAUAAAGAUUUUUCCAUGGUGGGAGAUGGCCAUUGCAG



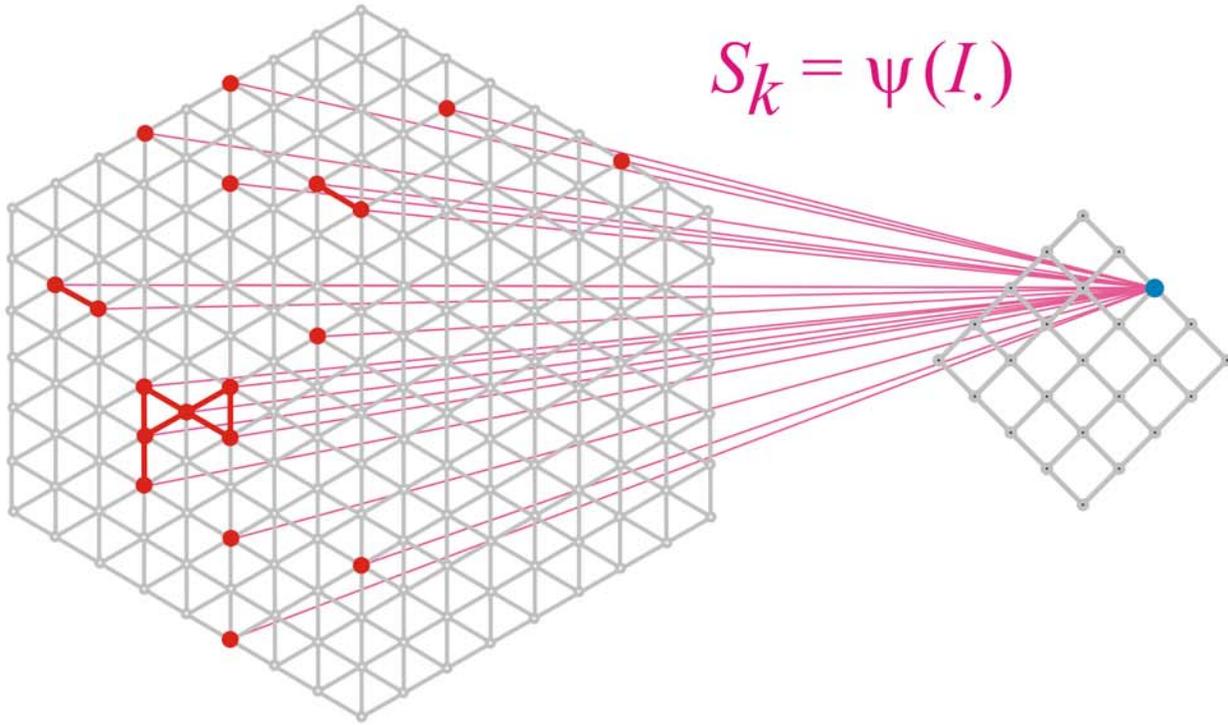
RNA Sequenzraum





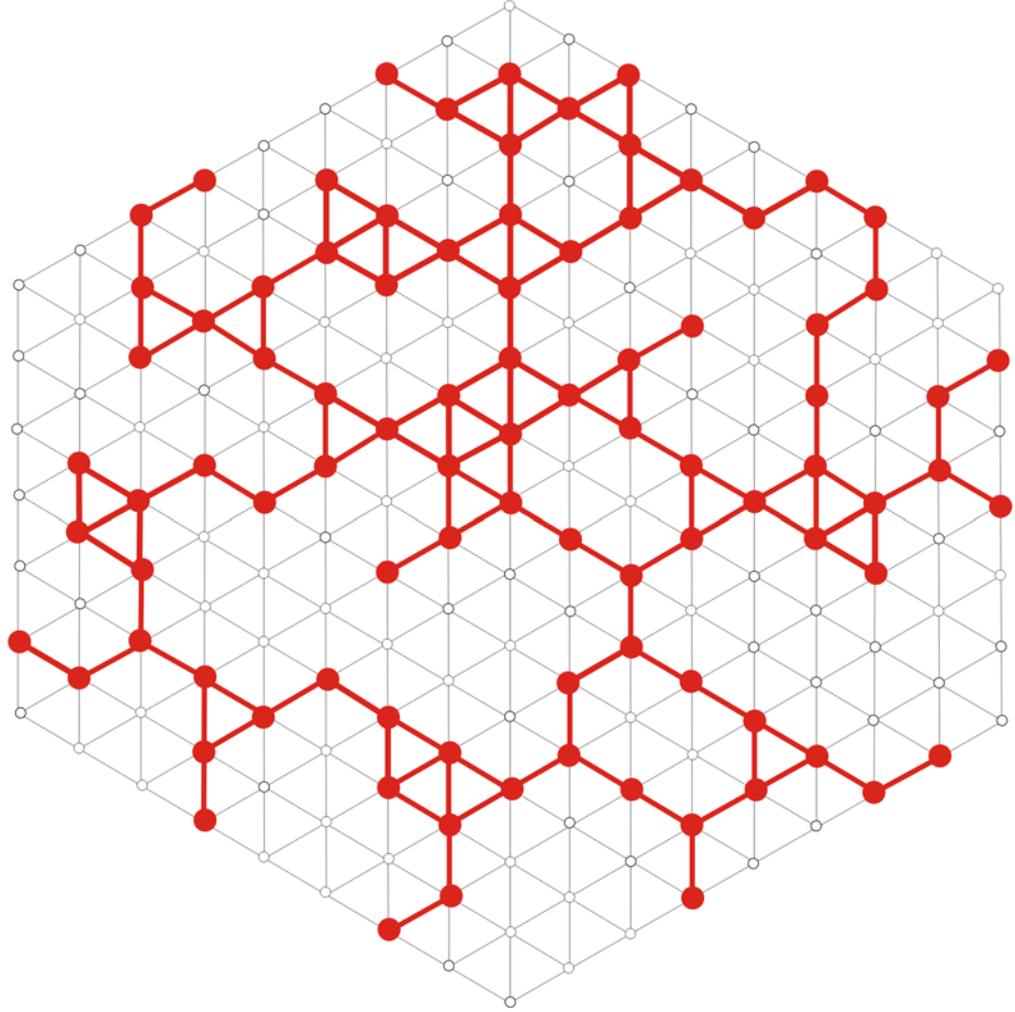
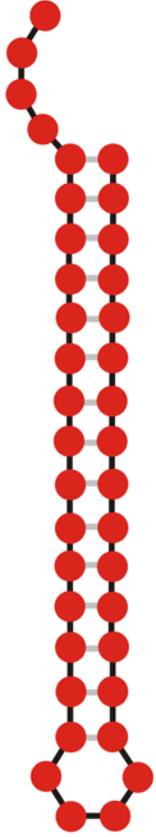
RNA Sequenzraum

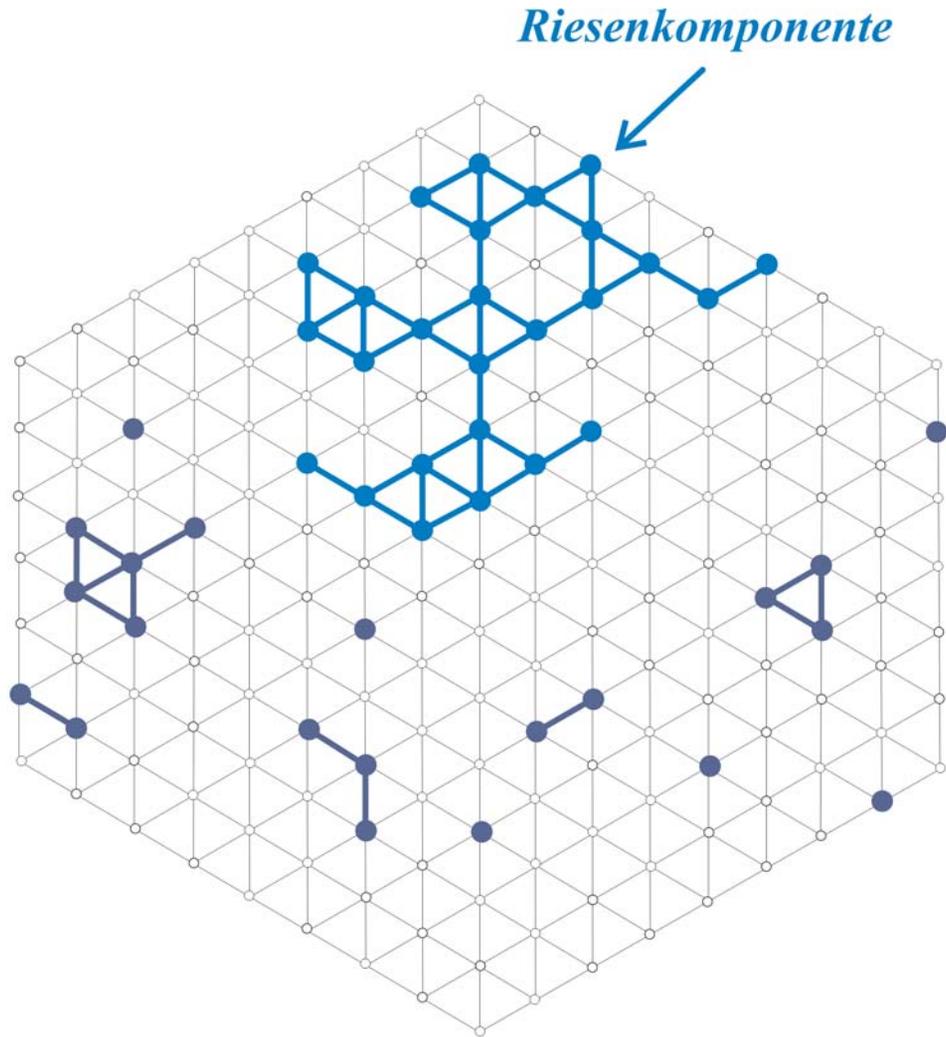
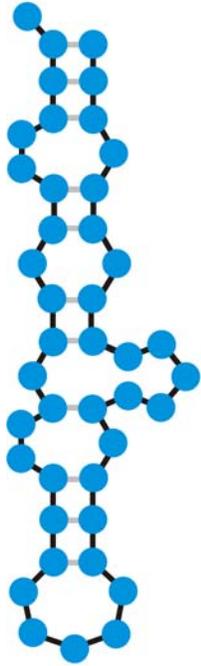
RNA Strukturraum

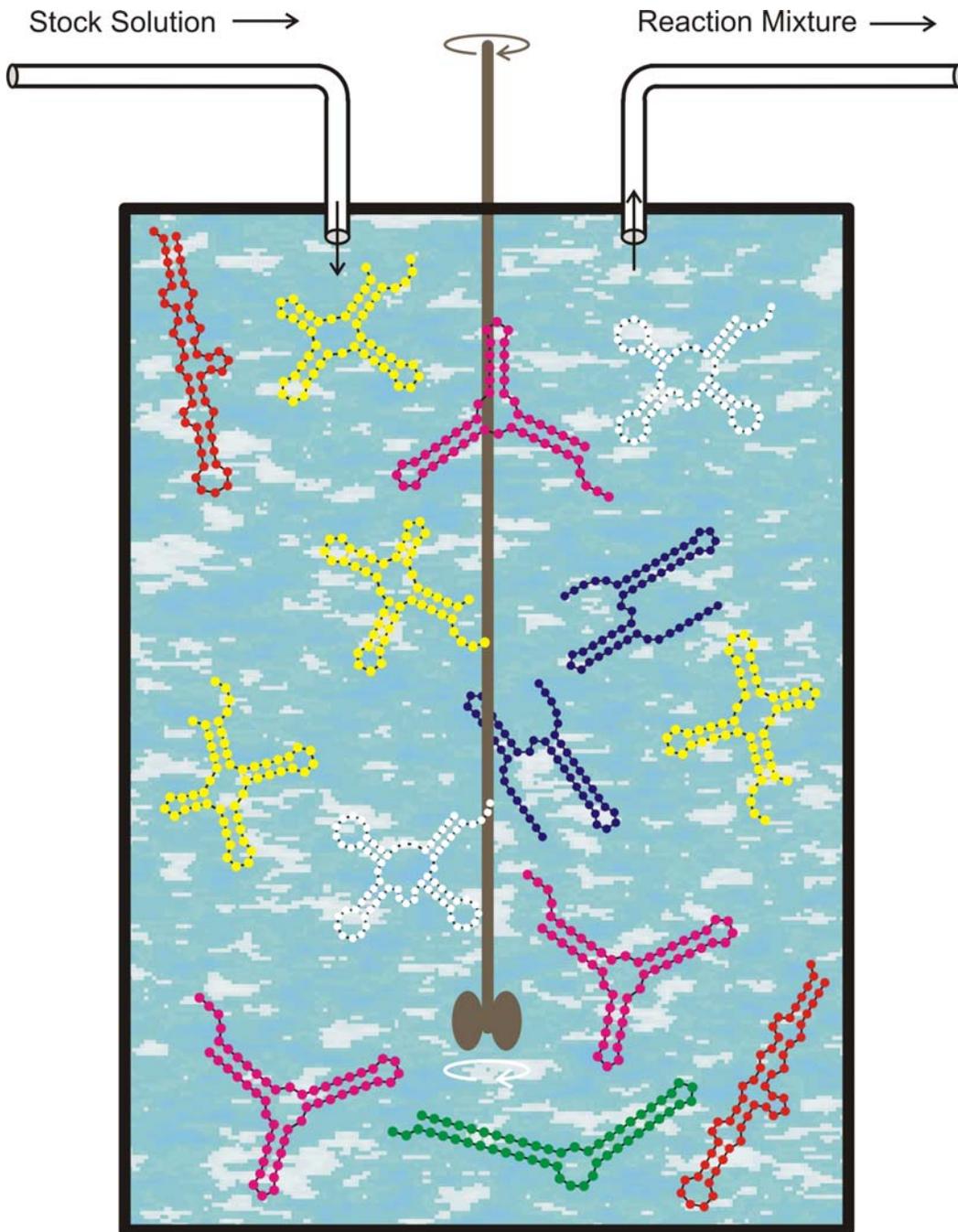


RNA Sequenzraum

RNA Strukturraum







**Replication rate constant:**

$$f_k = \gamma / [\alpha + \Delta d_S^{(k)}]$$

$$\Delta d_S^{(k)} = d_H(S_k, S_\tau)$$

**Selection constraint:**

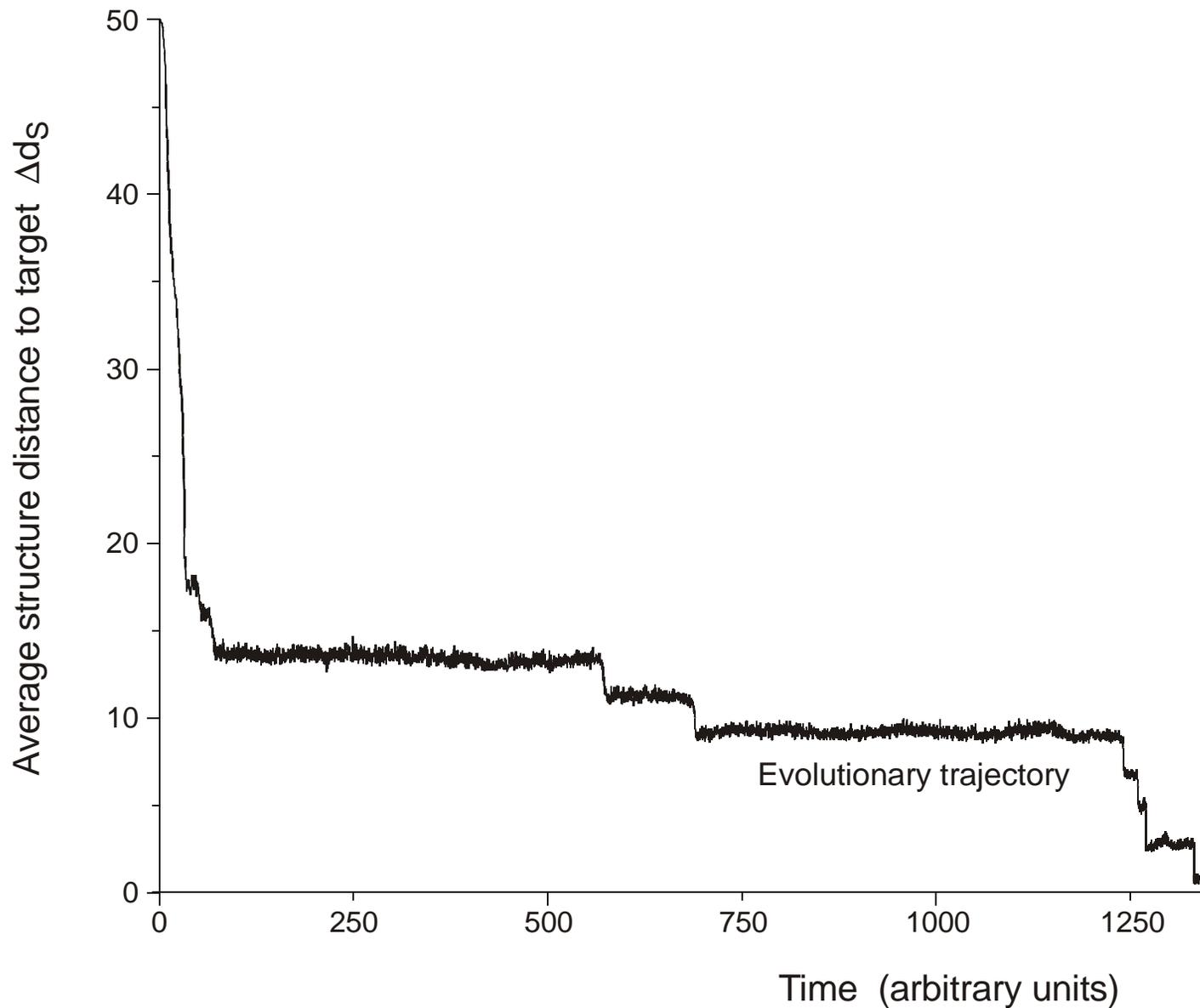
Population size,  $N = \#$  RNA molecules, is controlled by the flow

$$N(t) \approx \bar{N} \pm \sqrt{\bar{N}}$$

**Mutation rate:**

$p = 0.001 / \text{site} \times \text{replication}$

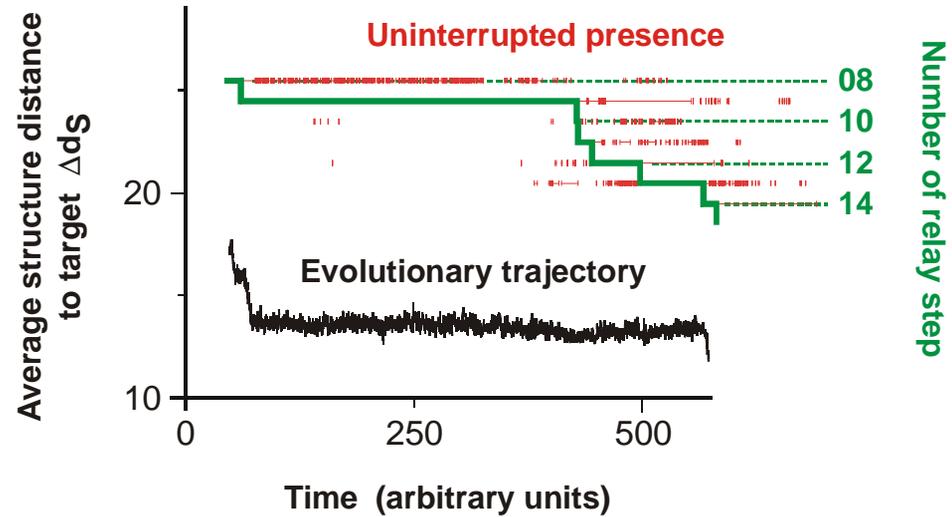
The flowreactor as a device for **studies** of evolution *in vitro* and *in silico*



*In silico* optimization in the flow reactor: Evolutionary trajectory

## 28 neutrale Punktmutationen

während ein langen quasistationären Epoche der Optimierung



entry	GGUAUGGGCGUUGAAUAGUAGGGUUUAAACCAAUCGG	CAACGAUCUCGUGUGCGCAUUUCAUAUCCCGUACAGAA
8	.((((((((((((.....(((.....)))).....)))))).....((((.....)))))))))).....	
exit	GGUAUGGGCGUUGAAUA	UAGGGUUUAAACCAAUCGGCCAACGAUCUCGUGUGCGCAUUUCAUAUCCAUAACAGAA
entry	GGUAUGGGCGUUGAAUA	AUAGGGUUUAAACCAAUCGGCCAACGAUCUCGUGUGCGCAUUUCAUAUCCAUAACAGAA
9	.(((((((.....((((.....)))).....)))))).....((((.....)))))).....	
exit	UGGAUGGACGUUGAAUAACAAGGUAUCGACCAAACAACCAACGAGUAAGUGUGUACGCCCCACACAGCGUCCCAAG	
entry	UGGAUGGACGUUGAAUAACAAGGUAUCGACCAAACAACCAACGAGUAAGUGUGUACGCCCCACACAGCGUCCCAAG	
10	.(((((((.....((((.....)))).....)))))).....((((.....)))))).....	
exit	UGGAUGGACGUUGAAUAACAAGGUAUCG	ACCAAACAACCAACGAGUAAGUGUGUACGCCCCACACAGCGUCCCAAG

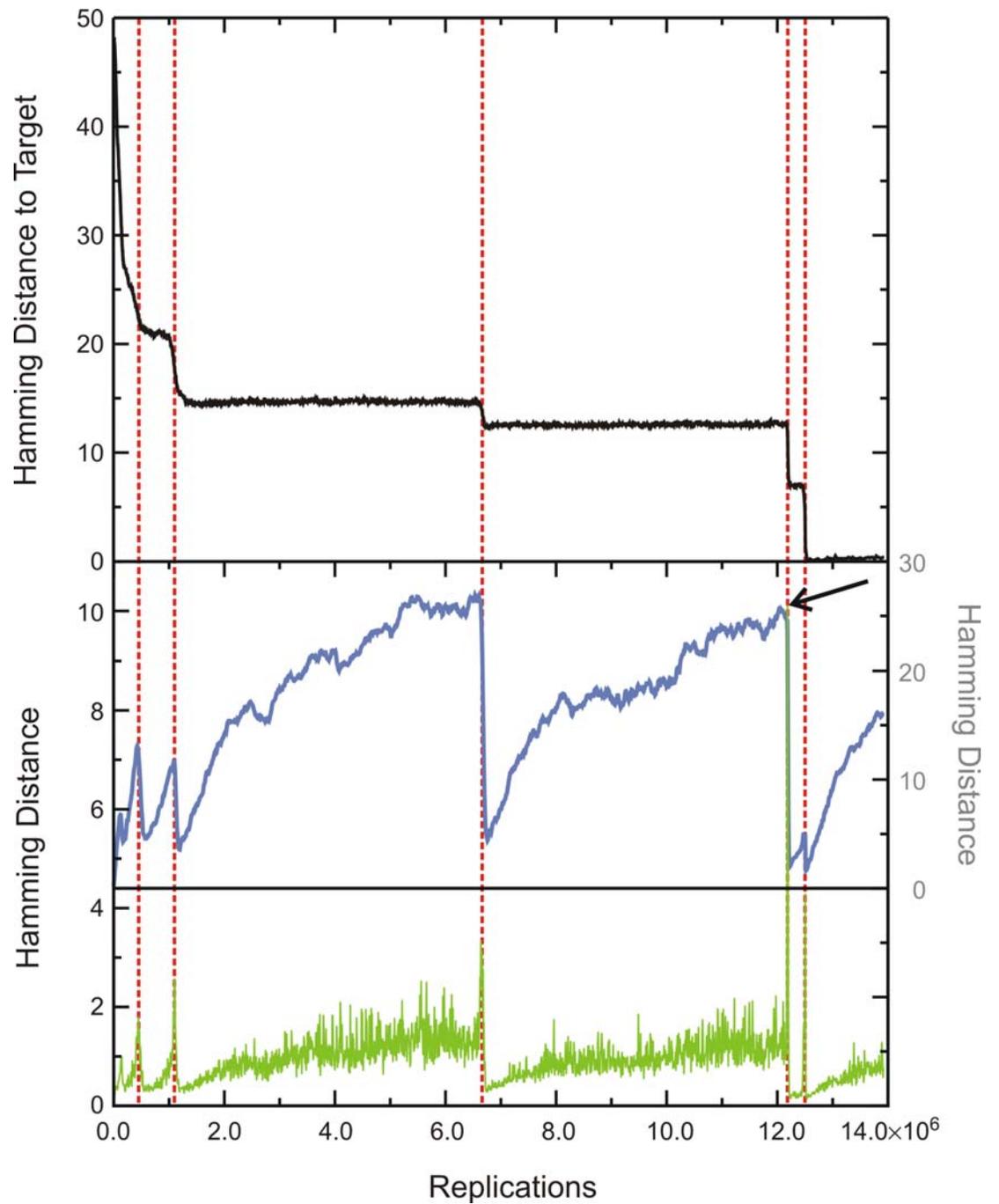
**Übergänge induzierende nicht neutrale Punktmutationen**

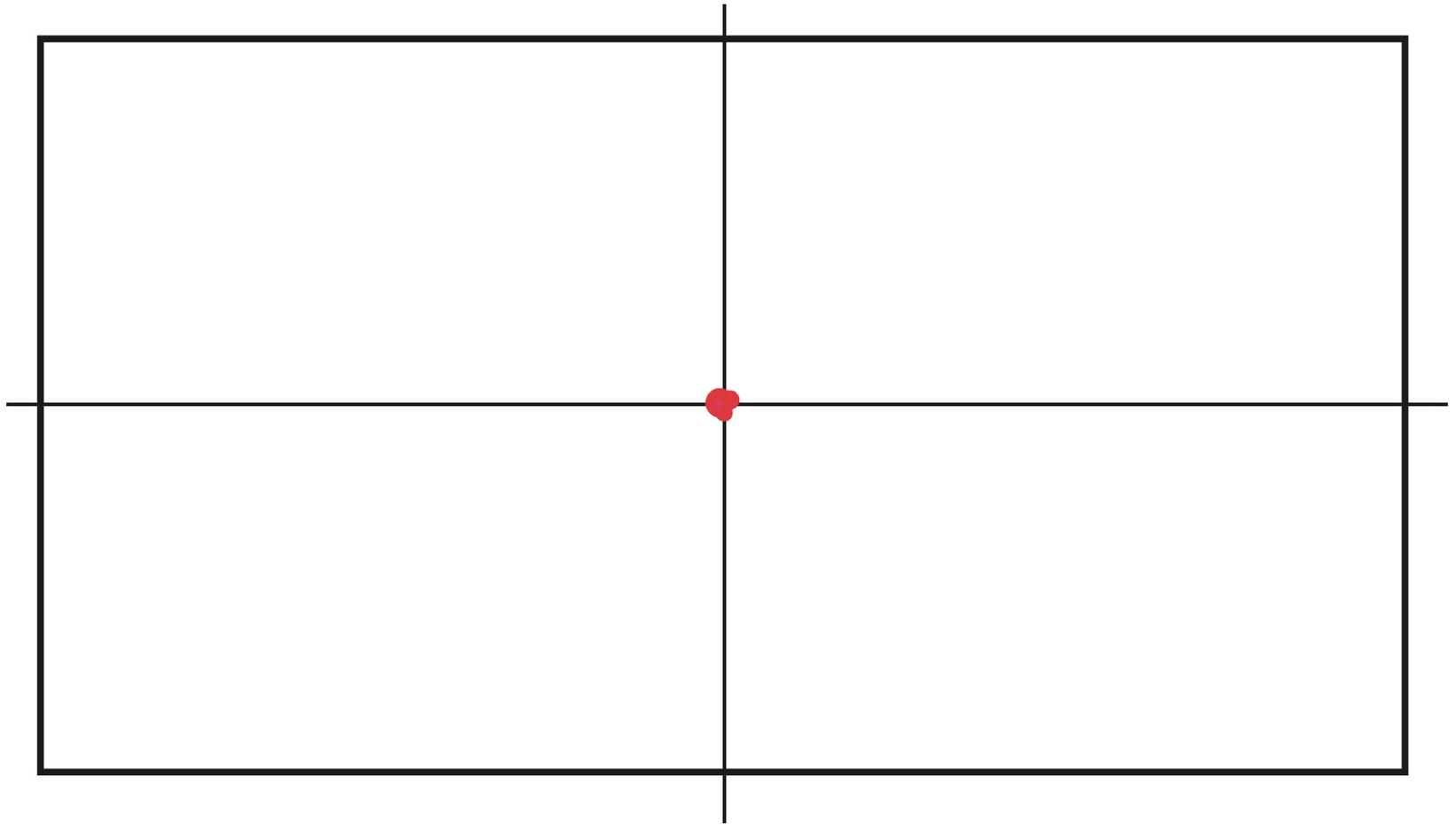
**Neutrale Punktmutation**

Evolutionäre Trajektorie

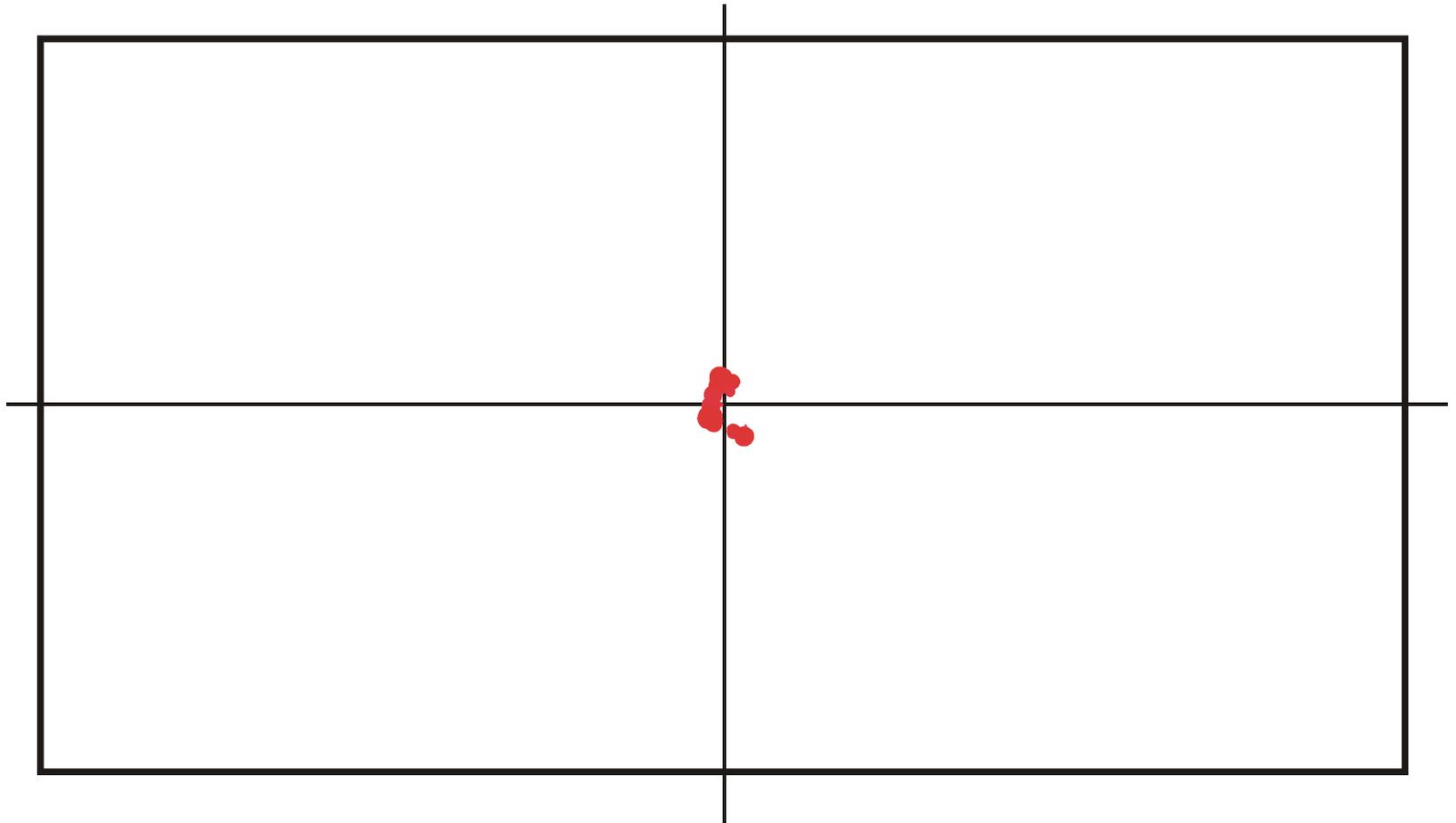
Ausbreitung der Population durch Diffusion auf einem neutralen Netzwerk

Drift des Mittelpunktes der Population im Sequenzraum

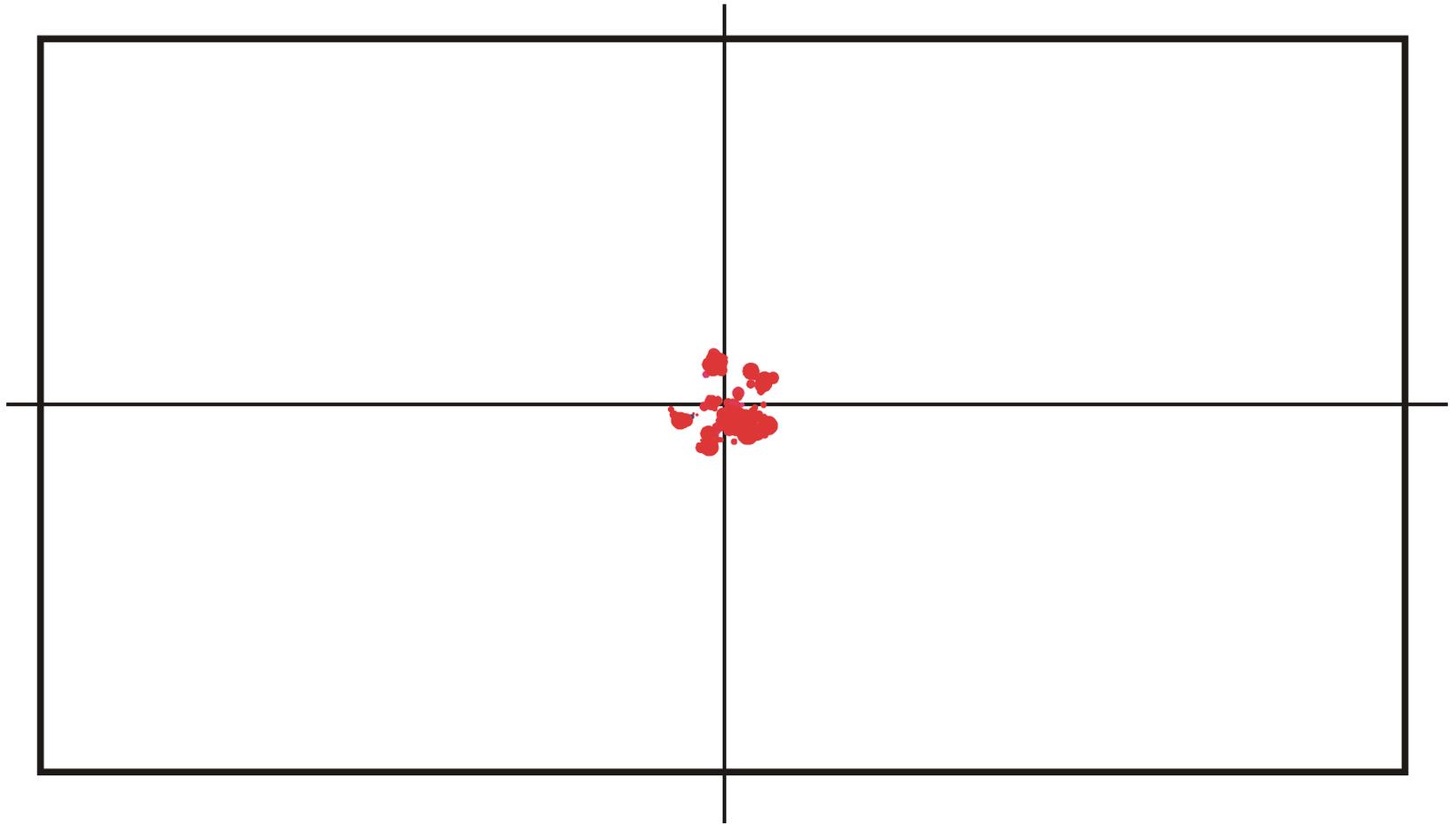




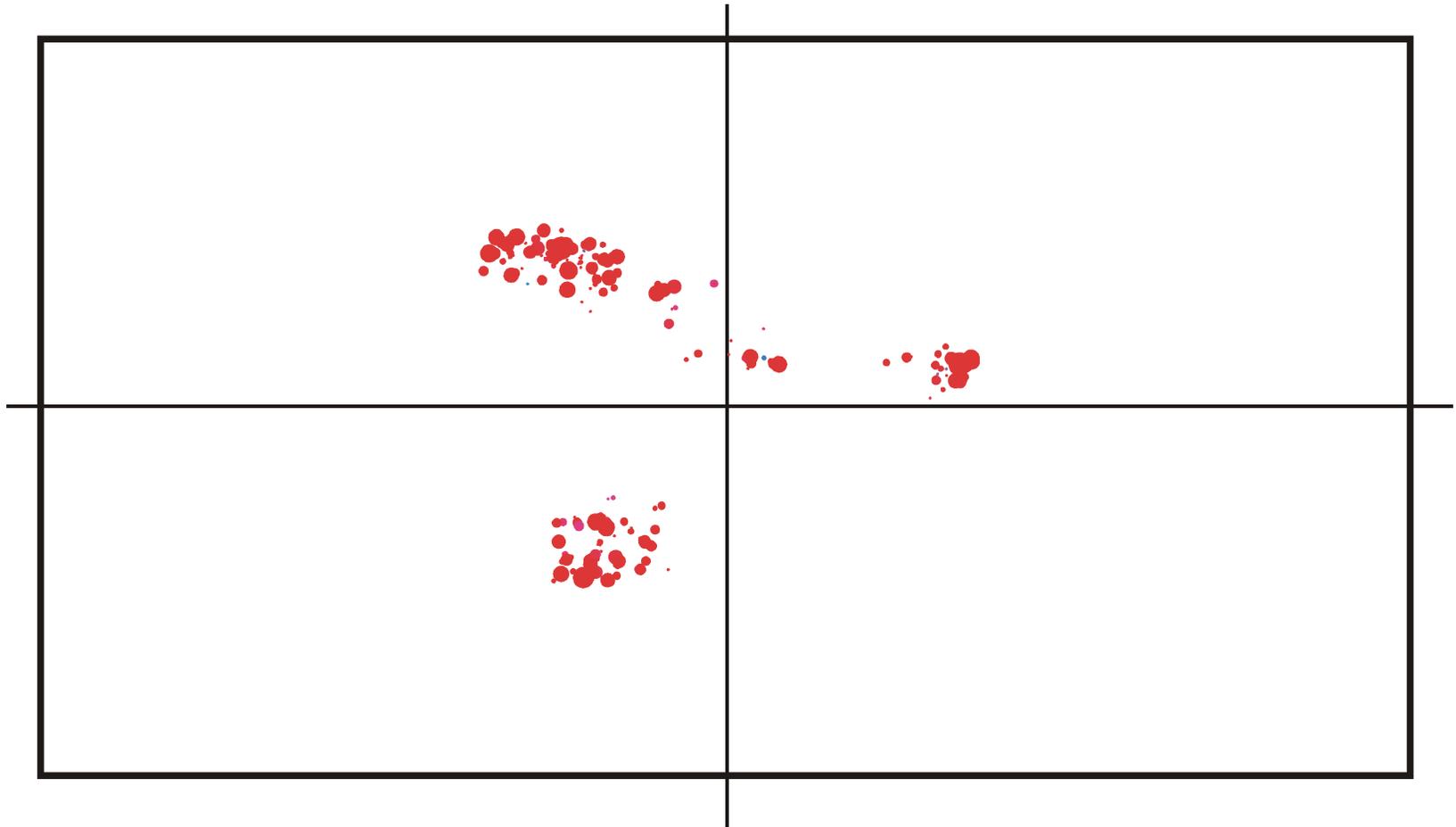
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 150$



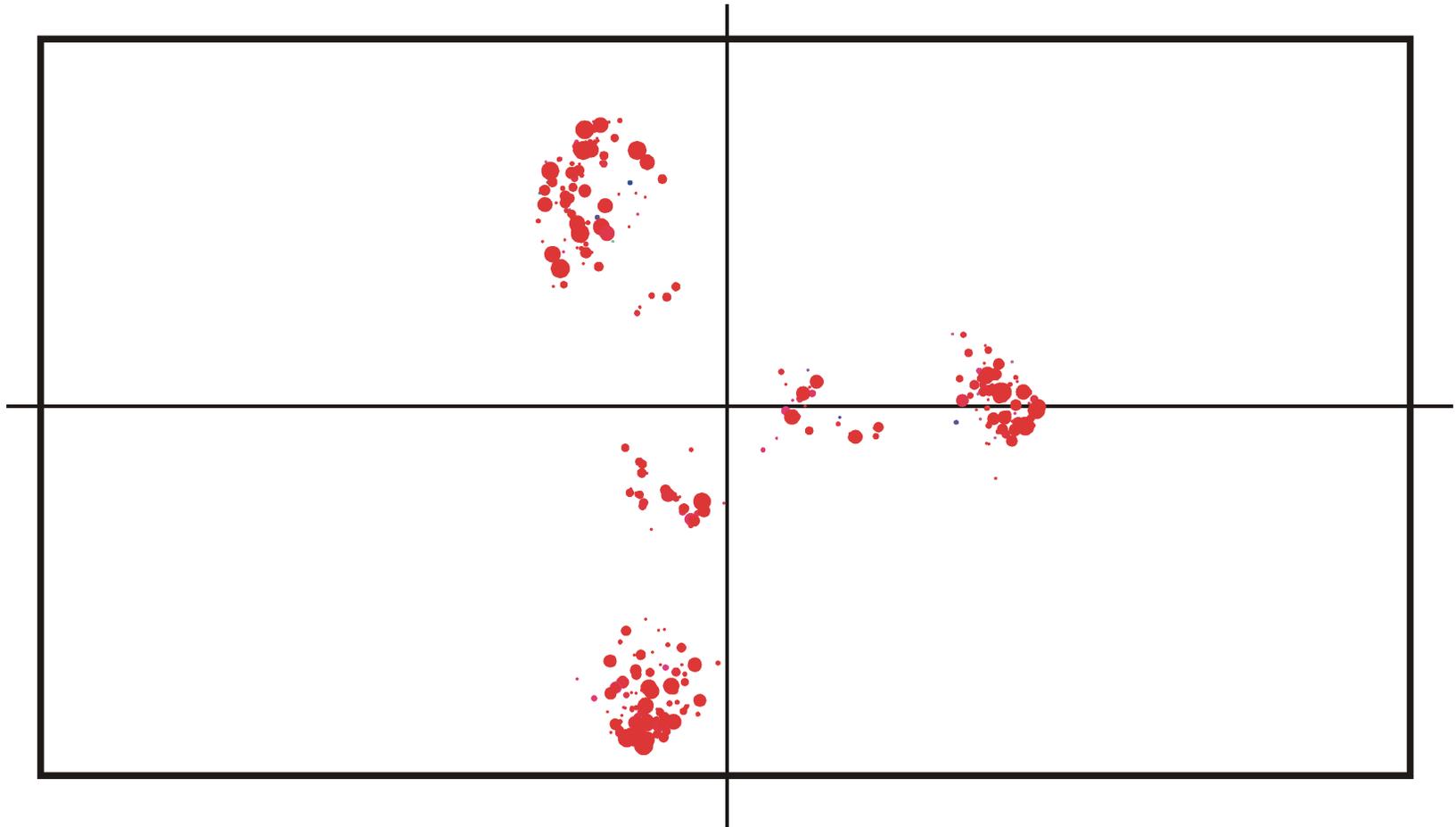
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 170$



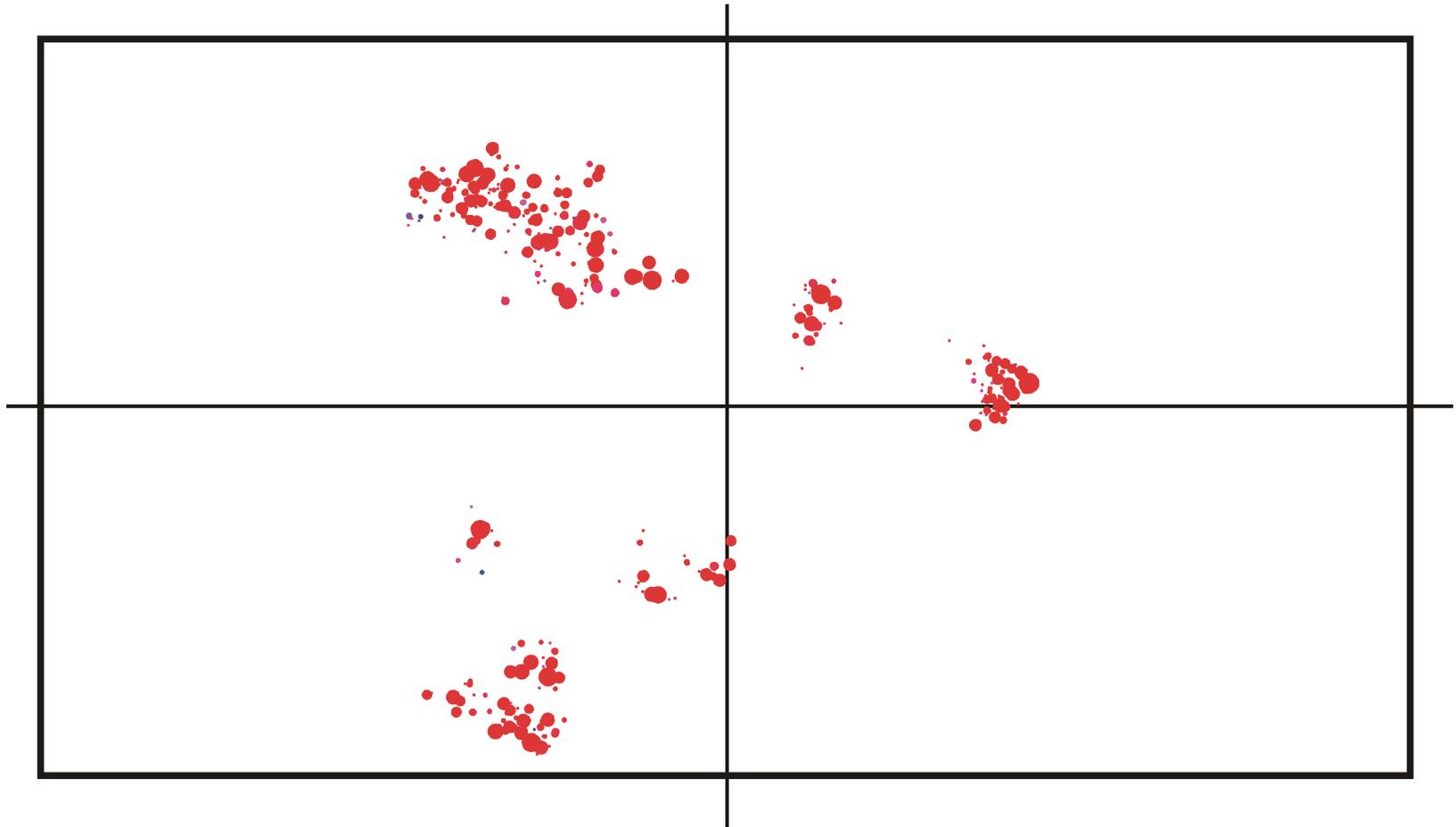
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 200$



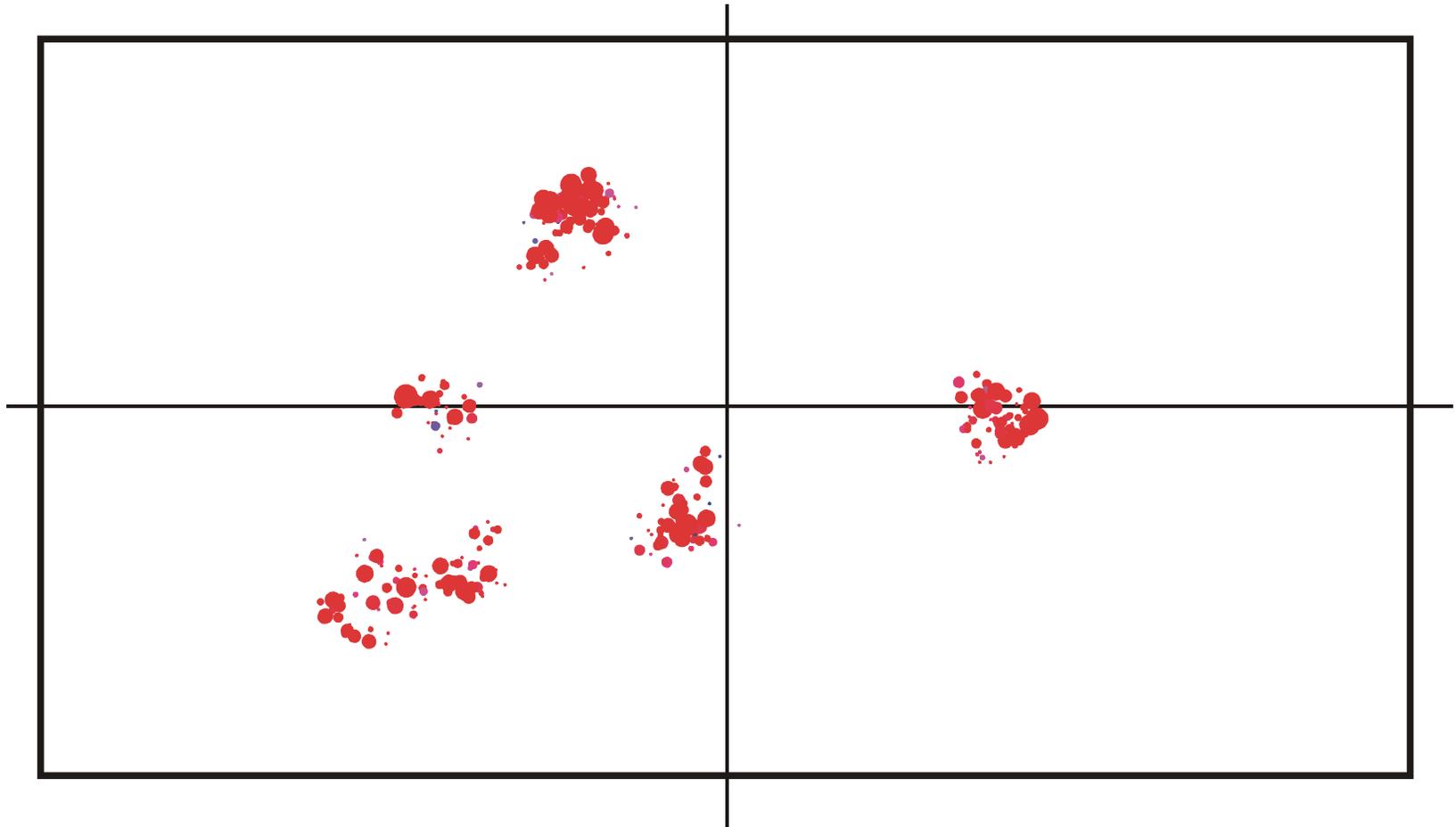
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 350$



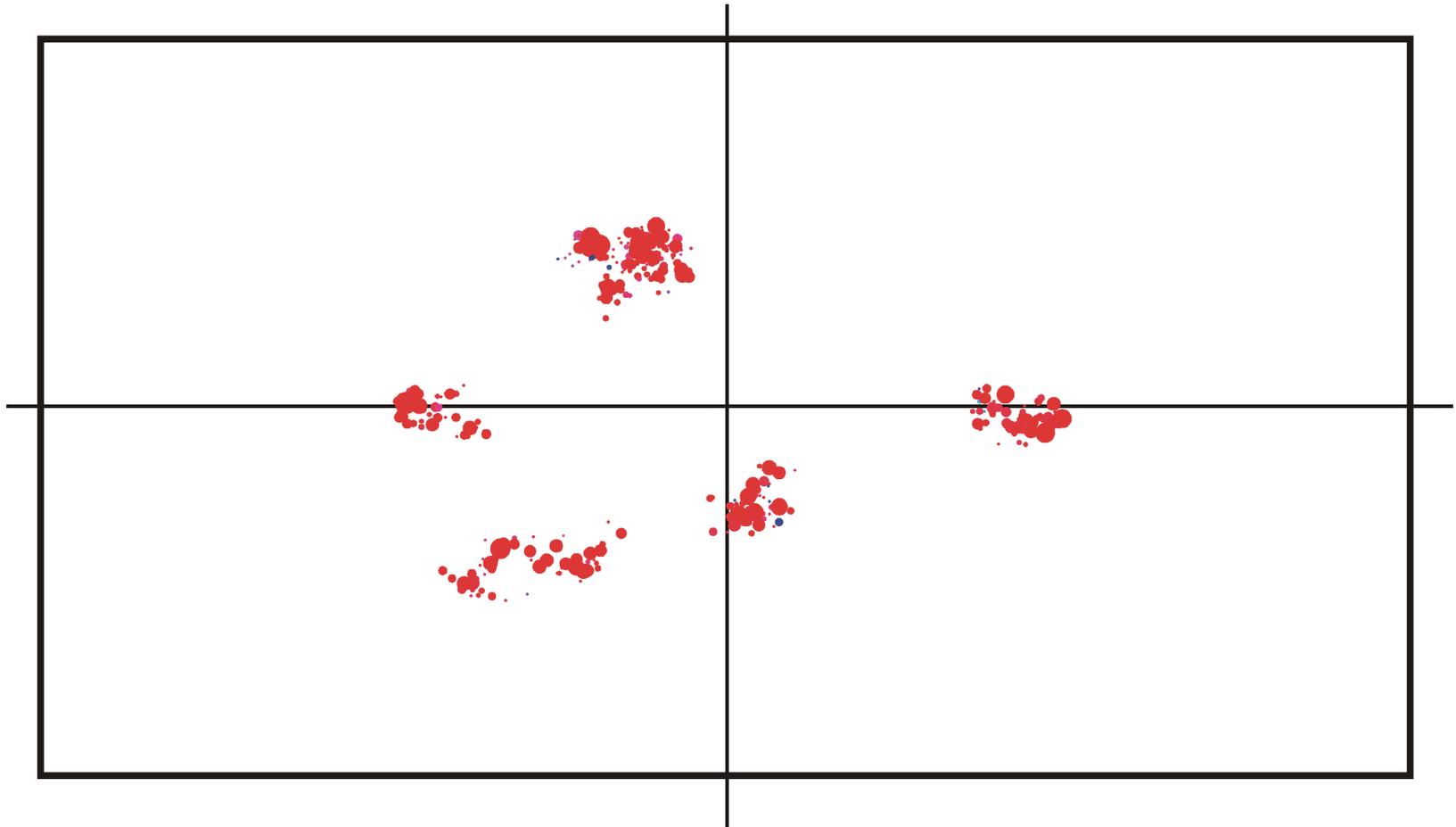
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 500$



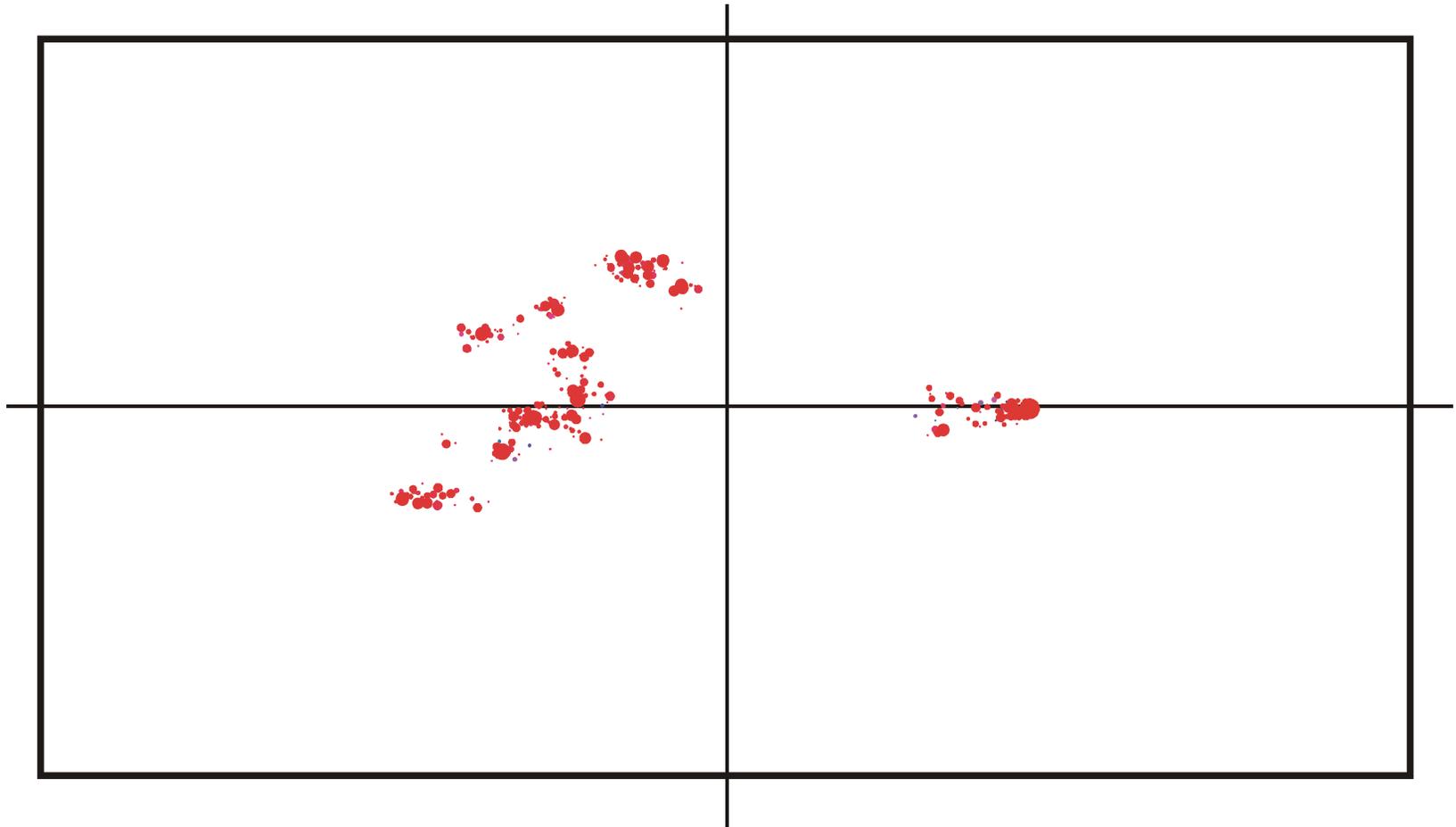
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 650$



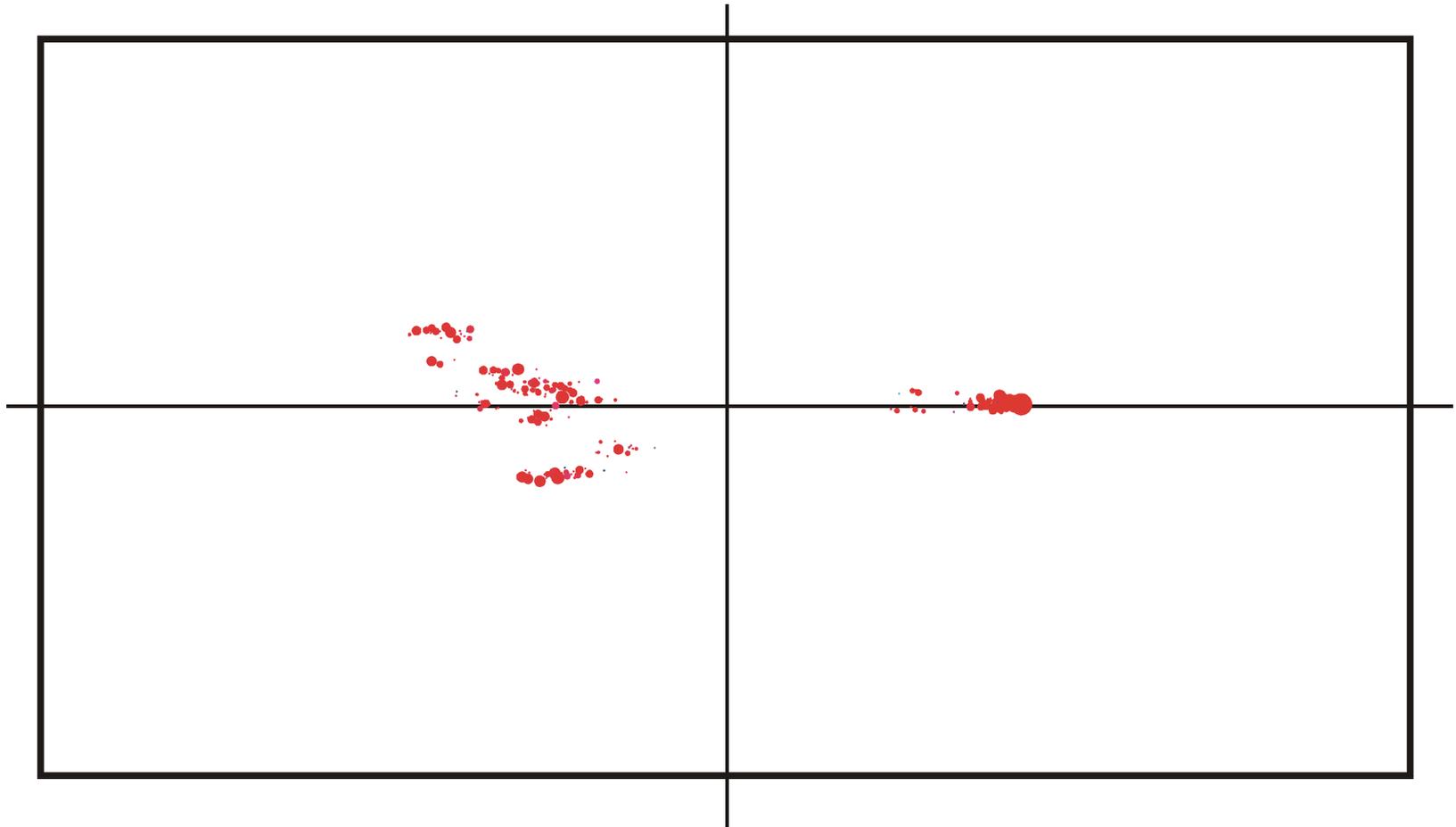
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 820$



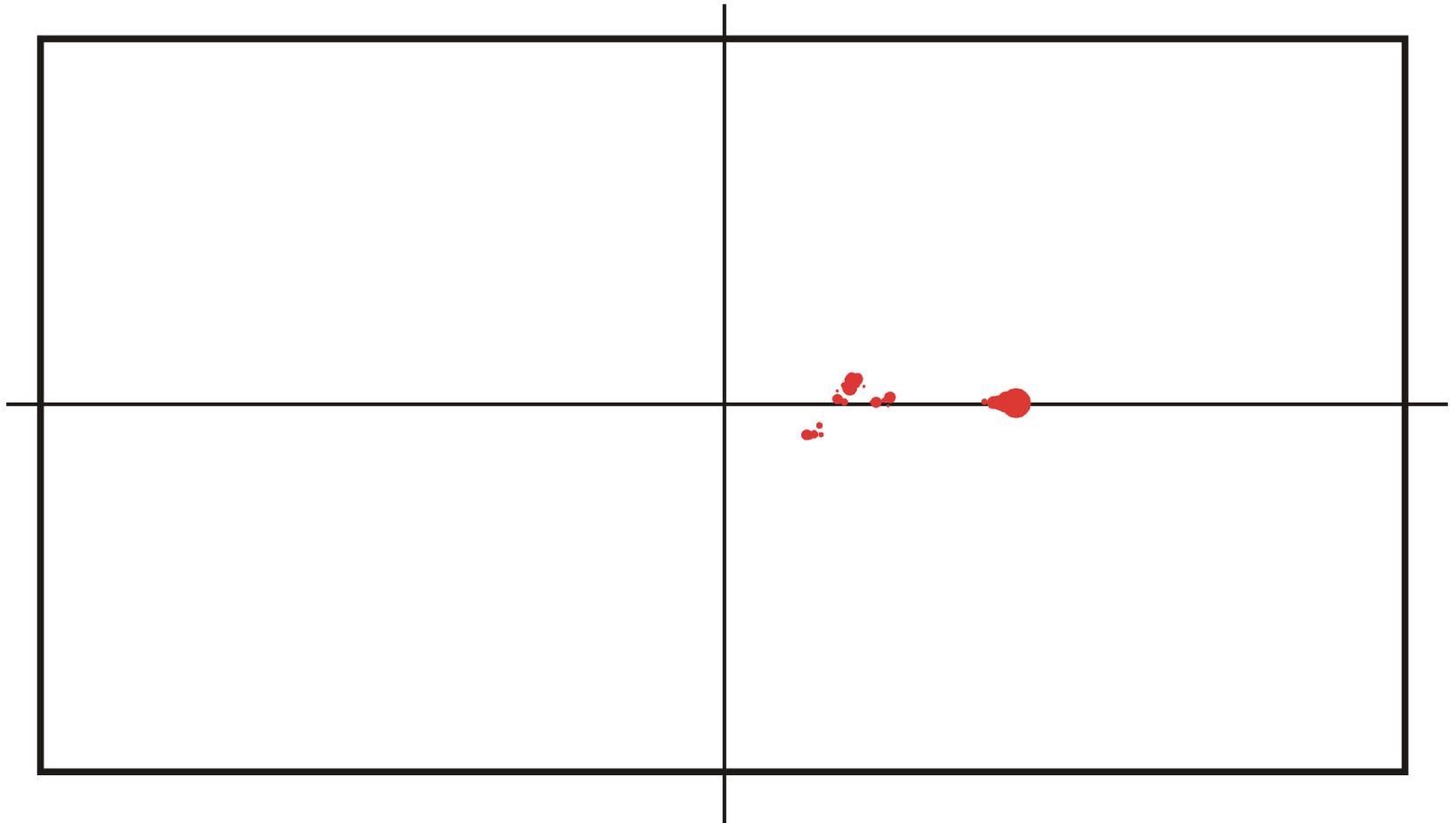
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 825$



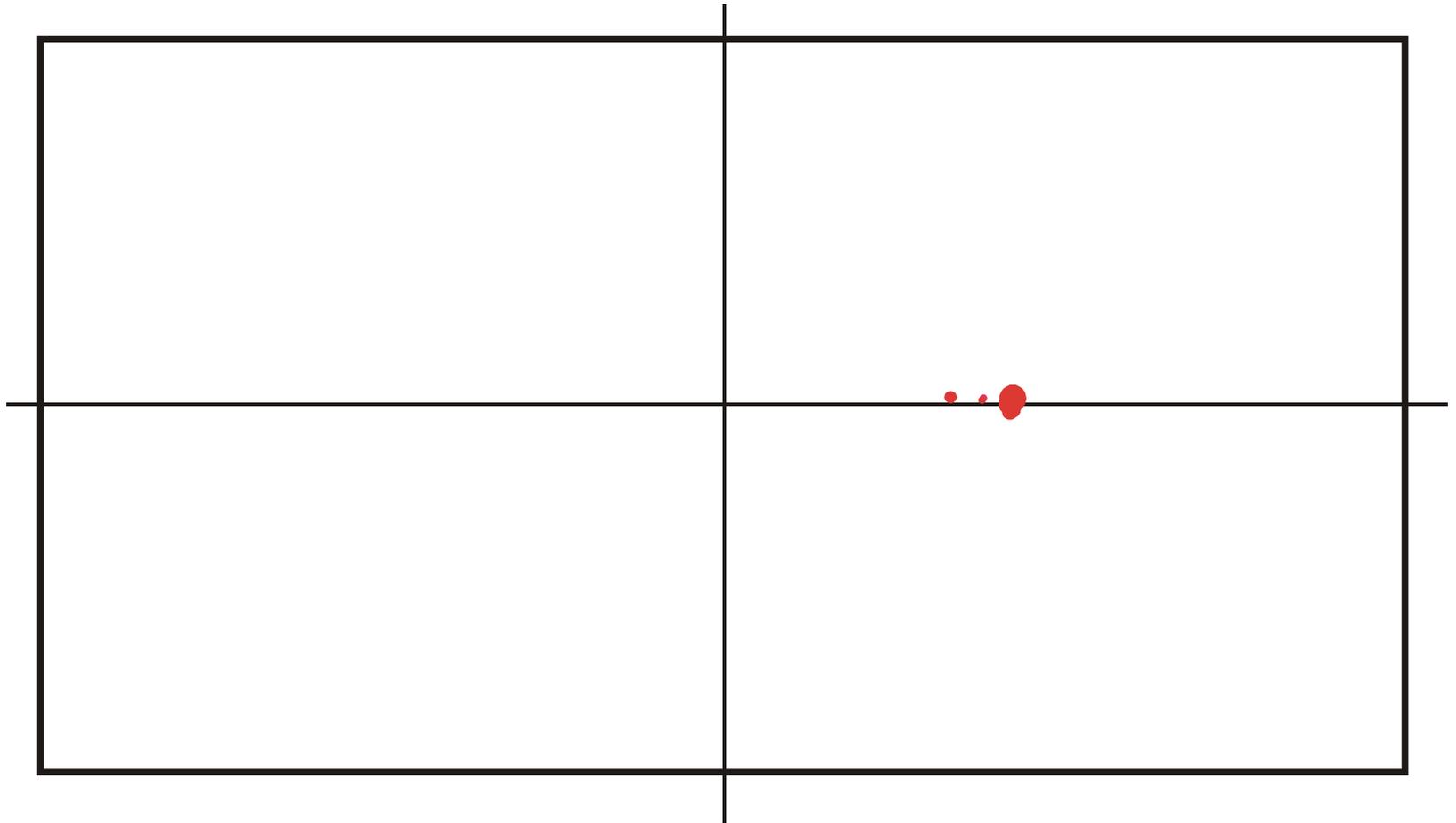
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 830$



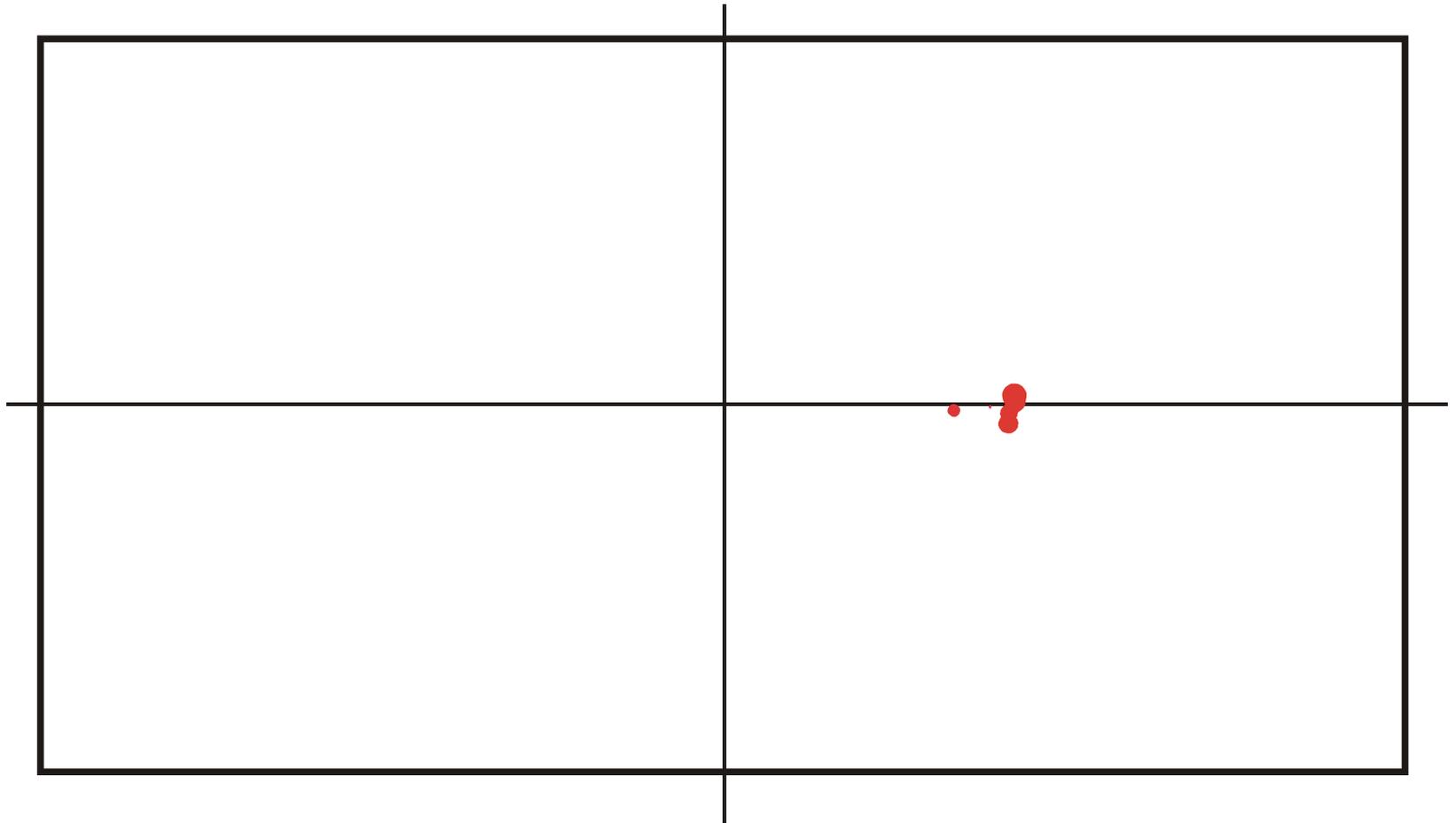
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 835$



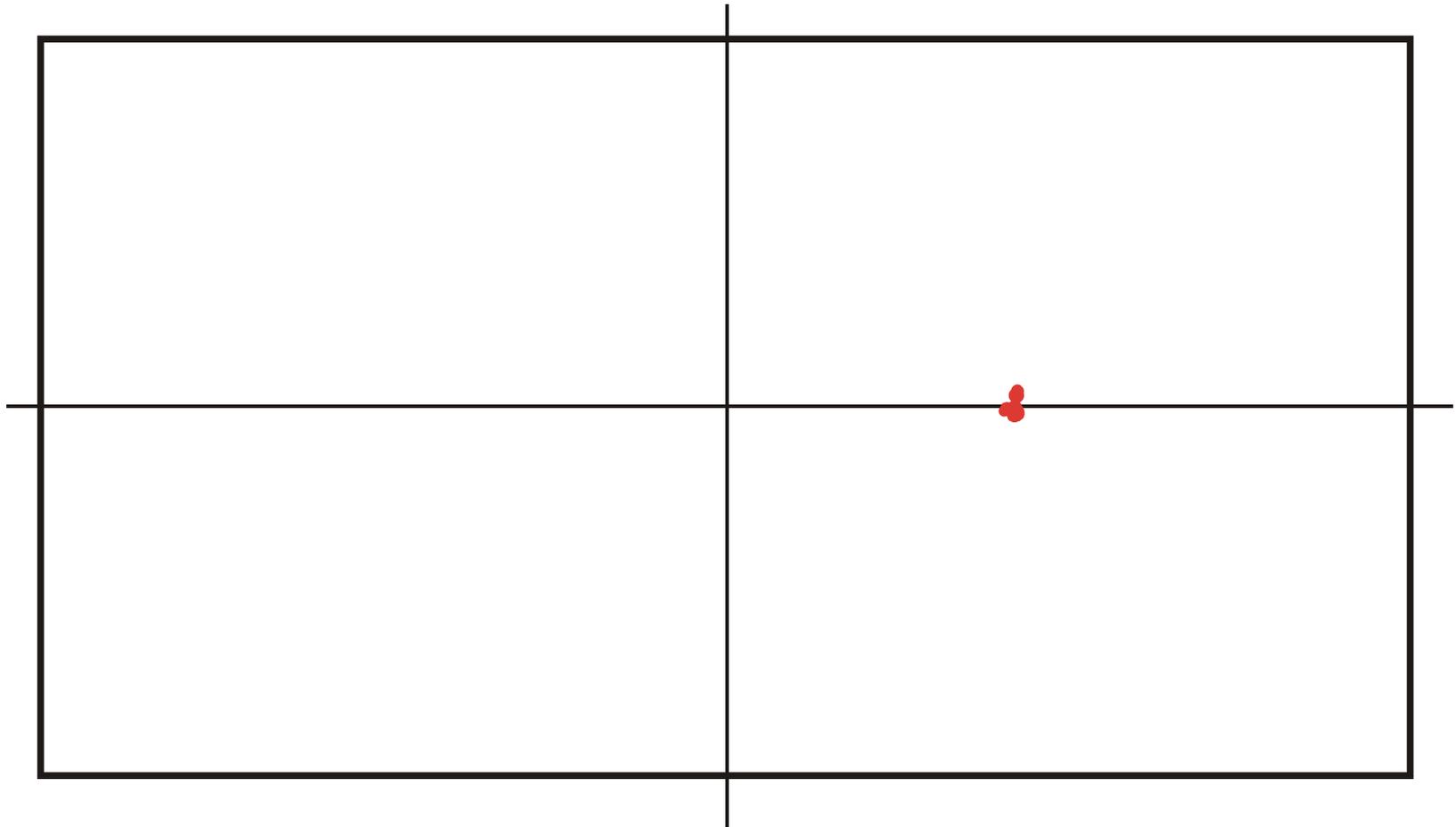
Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 840$



Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 845$

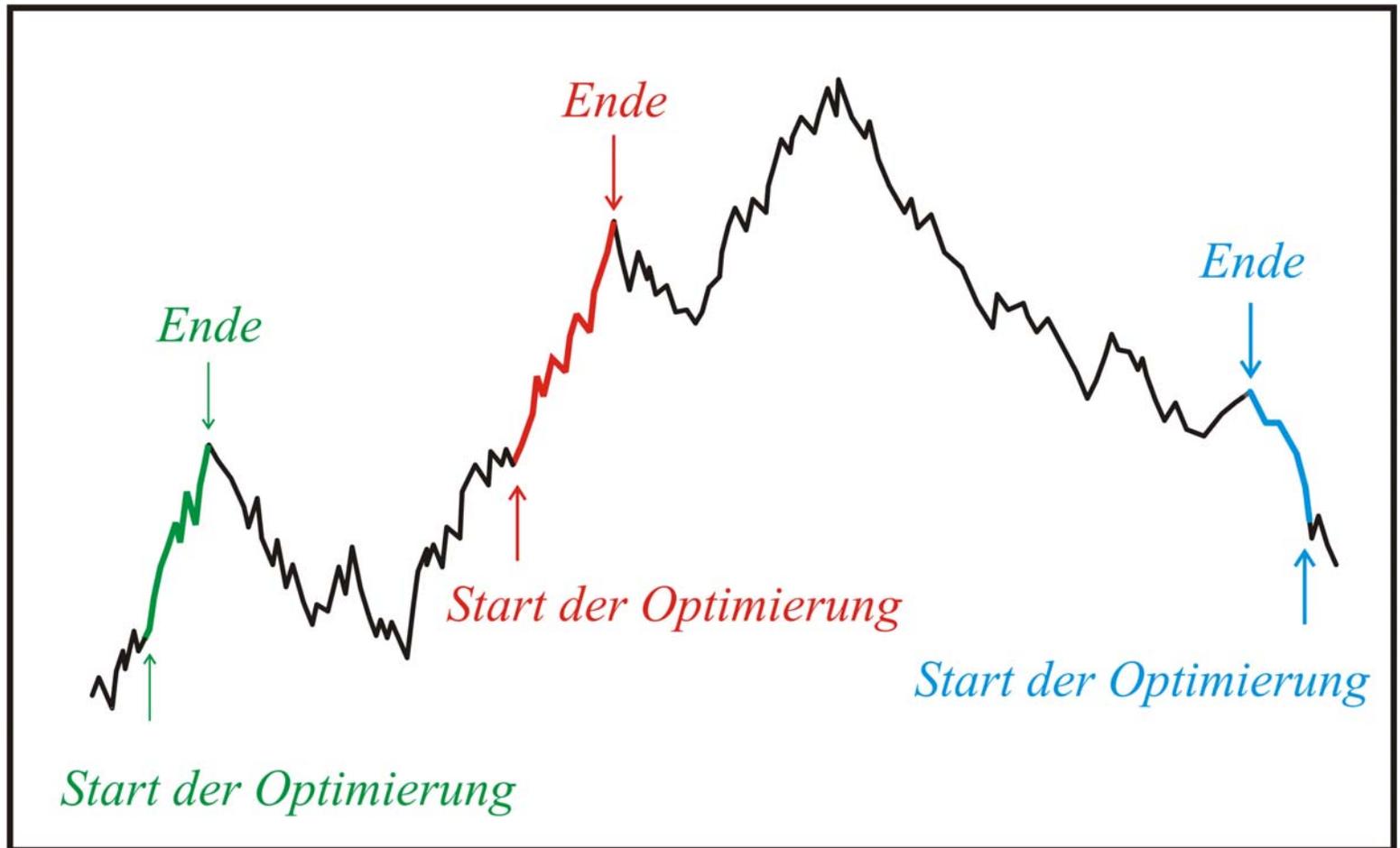


Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 850$

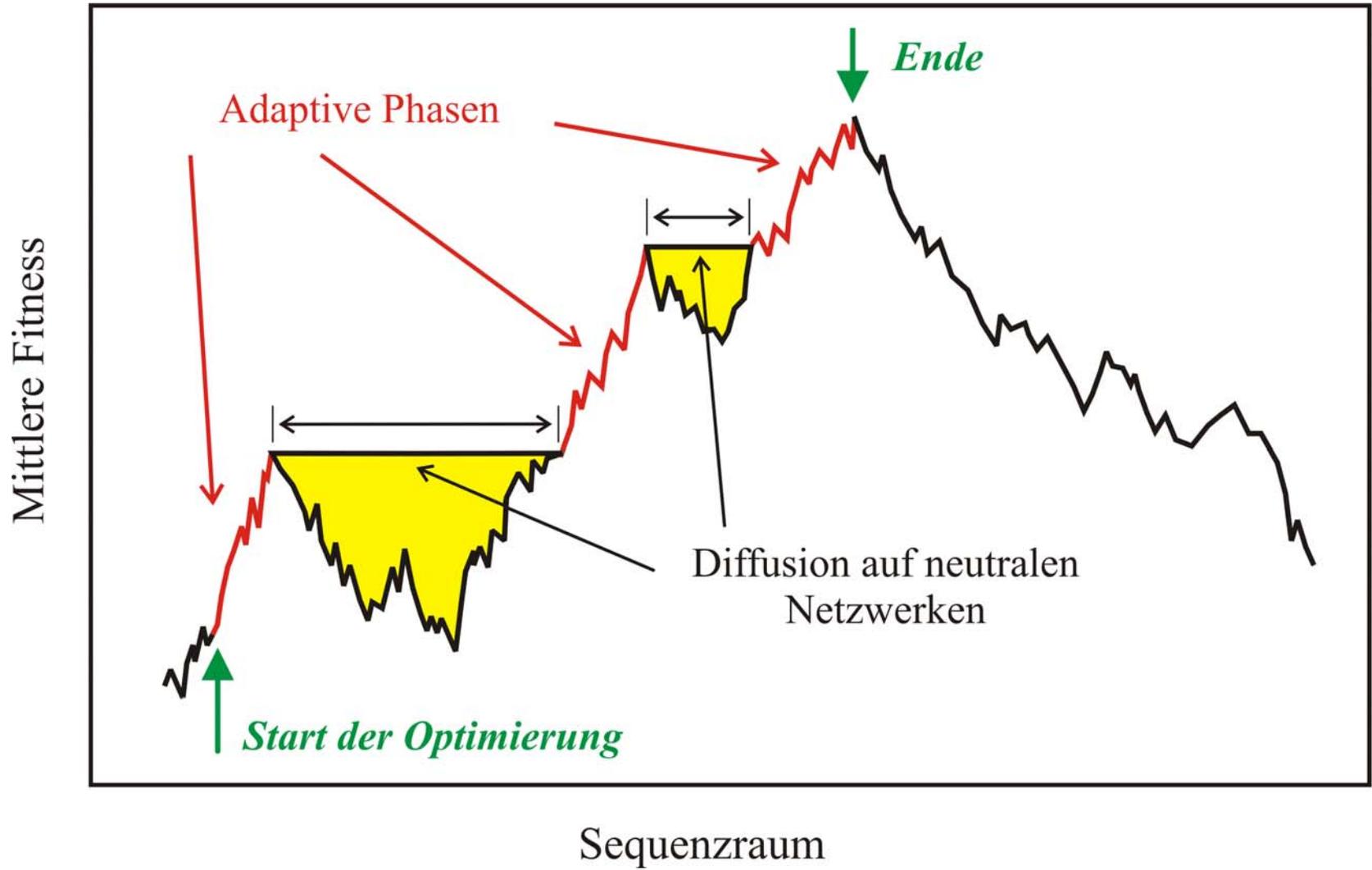


Ausbreitung und Entwicklung einer Population auf einem neutralen Netzwerk:  $t = 855$

Mittlere Fitness



Sequenzraum



1. Biologische Strukturbildung, Evolution und Optimierung
2. Neutralität und evolutionäre Optimierung von Molekülen
3. **Nutzung der Neutralität für multikriterielle Optimierung**



# Anwendung aus der Verfahrenstechnik

Gewinn > Investitionen >

> Regulationskomplexität > Verfahrenskomplexität

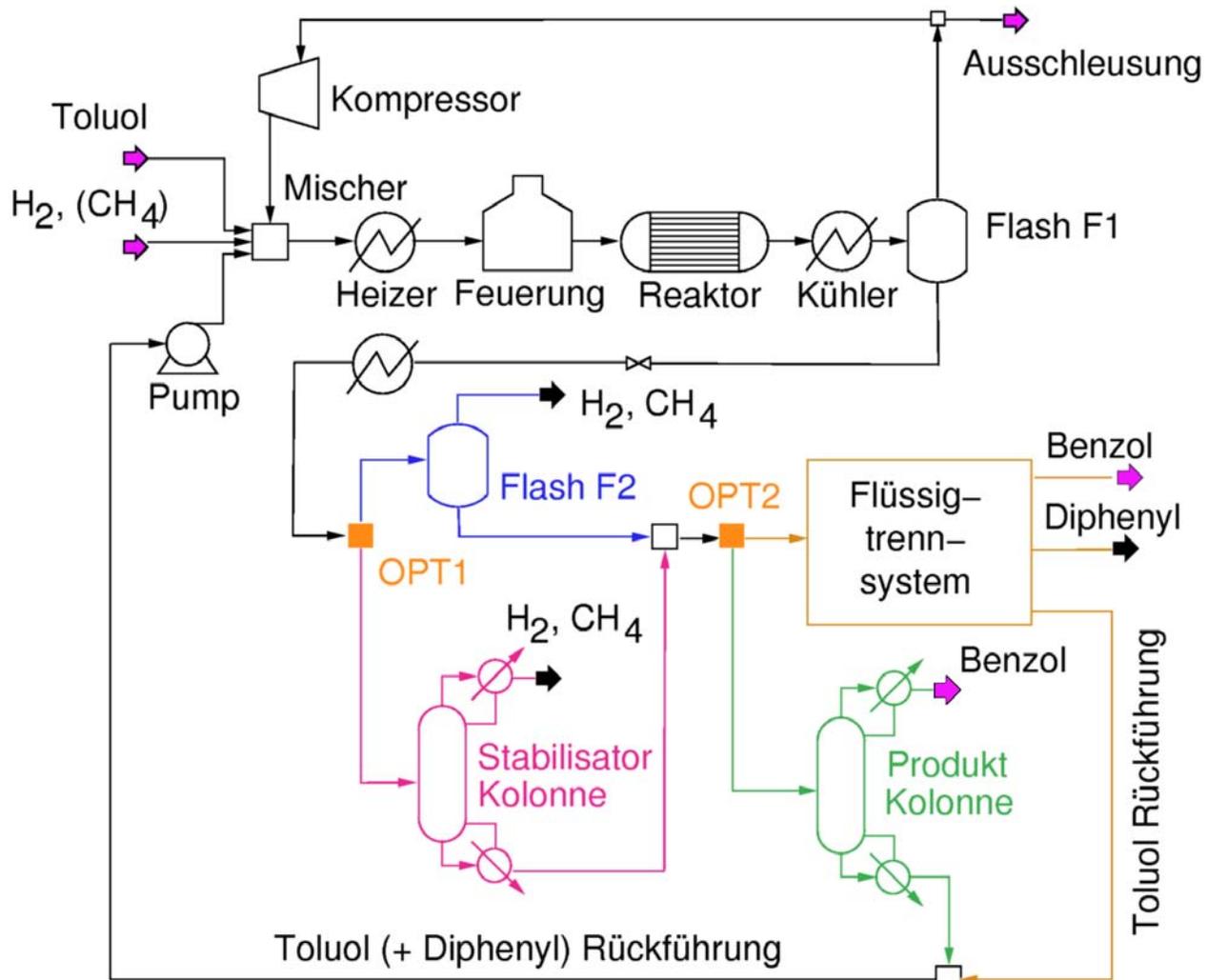


< Struktur minimaler freier Energie

Faltungskinetik < Stabilität der Struktur < thermodynamische Stabilität <

## RNA-Strukturoptimierung

Hierarchische Optimierung nach mehreren Kriterien



■	Beginn einer Fließbildalternative	➡	Edukte und Produkte
□	Ende einer Fließbildalternative	➡	Optionale Produkte

## Entwicklung einer transdisziplinären Optimierungssystematik:

Entwicklung eines neuen Konzepts zur Optimierung auf hierarchischen (Teil-) Zielkatalogen, nach dem Vorbild der RNA-Evolution *in silico* und *in vitro*

Rückbeziehendes Verständnis der RNA-Evolution durch Modellbildung mit unterschiedlicher Zielsetzung

Implementation eines Prototypen eines hierarchisch-mehrkriteriellen Optimierungssystems (mit Black-Box-Anbindung an Simulatoren)

mit hierarchisch-multikriterieller Zielstruktur

mit expliziter Berücksichtigung der Zielfunktionsunschärfen

Exemplarische Anwendung auf Beispielprobleme (Heizungssystemoptimierung, Optimierung genetischer Regulationssysteme, etc.)

## **In Wien:**

- ◆ Durchführung von RNA-Simulationen, um mögliche Parameter- und Populationseigenschaften zu identifizieren (Erweiterung des Vienna RNA Package).
- ◆ Auswertung dieser Ergebnisse hinsichtlich der Clusterentwicklung auf neutralen Netzwerken.

## **In Aachen:**

- ◆ Prozess der Literatursichtung, um möglicherweise existierende Ansätze zu identifizieren.
- ◆ Überprüfung existierender Pakete (Epo, Aachen) auf Anpassbarkeit hinsichtlich hierarchischer Zielbehandlung

