

Muligheden for at kunne udtrække DNA fra mange tusinde år gamle rester af mennesker og dyr har revolutioneret vores viden om vores fælles fortid. Her er vi ved Center for Geogenetik, Københavns Universitet.
Foto: Michael Schlosser

MATEMATIKERE KORTLÆGGER MENNESKETS FORHISTORIE



Matematikere, statistikere og bioinformatikere fra Københavns- og Aarhus Universitet er i færd med at udvikle de redskaber, som skal gøre DNA-fund endnu mere brugbare i forhold til at kortlægge menneskets forhistorie.

Om forfatteren
Kristian Sjøgren er videnskabsjournalist
ksjoegren@gmail.com



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Aarhus Universitet, Michael Møller Hansen. Læs mere på www.dff.dk

Siden det moderne menneske opstod i Afrika for 200.000 år siden, har vi spredt os ud over hele kloden. Vores forfædre vandrede op gennem Europa, østover til Asien og fra nord til syd i Amerika. De krydsede udtørrede stræder og tilfrosne have og besteg bjerge og vandrede på tværs af uendelige ørkener for at komme frem til nye og forunderlige verdner, hvor ingen mennesker nogensinde havde sat deres fødder før.

Undervejs i vores erobring af kloden stødte vores forfædre både på hinanden og på vores fjerne slægtninge

i form af blandt andet neandertalerne og denisonvanerne. Møderne ledte til både konfrontationer og til sex, og udfaldet af både det ene og andet blev til den mangfoldighed, der er i verden i dag. Vi er alle produkter af disse møder mellem mennesker i fortiden.

Når forskere skal kortlægge vores sammenflettede fortid, forlader de sig ofte på arkæologien. Eksempelvis afslører potteskår, flintesten, våben og deslige, at der har været kontakt mellem det sydlige og nordlige Europa. Men hvis forskere udelukkende kigger på arkæologi-

en, er det svært at sige noget om, hvorvidt mennesker fulgte med de arkæologiske genstande, eller om de bare var handelsvarer. Betyder et fund af et sydeuropæisk bronzealdersværd i Sverige eksempelvis, at folk fra længere sydpå i Europa flyttede til Sverige og tog teknikken til at lave disse sværd med sig, eller blev sværdene i sig selv blot handlet mellem folk fra syd og nord?

For bedre at kunne besvare den slags spørgsmål om vores forfædre er forskere i højere grad begyndt at nærstudere forhistorisk DNA fra flere tusinde år gamle menne-

DNA-analytikere afslører fortidens seksuelle forhold

Det kom som et chok, da forskere fra Max Planck Institutet i Tyskland i 2008 kunne offentliggøre, at de ved hjælp af en DNA-analyse af neandertalerknogler havde fundet ud af, at mennesker og neandertalere havde dyrket sex på et tidspunkt for flere tusinder af år siden, og at nutidens europæere er et produkt af deres elskov. Faktisk blotlagde forskningen senere hen, at moderne mennesker af ikke-afrikansk afstamning indeholder mellem 1 og 4 procent neandertaler-DNA. Opdagelsen pegede også på, at vores forfædres elskovseventyr med deres fjerne slægtninge var sket i Europa. Indtil da havde tankerne om en mulig hybridisering mellem mennesker og neandertalere ellers været forbeholdt det rent spekulative, for der var ingen arkæologiske fund til at understøtte en sådan teori og ingen hulemalerier, der illustrerede det. Indtil da vidste forskere dårligt, om neandertalere og moderne mennesker overhovedet kunne sameksistere. Konsensus var, at vi formentlig bekriede hinanden, og at disse krige ledte til neandertalernes endelige undergang.

Siden 2010 er udviklingen indenfor analyser af gammelt DNA eksploderet, blandt andet på grund af indsatsen fra forskerne på Center for Geogenetik ved Københavns



Rekonstruktion af neandertalkvinde. Fra PLOS ONE, CC BY 2.5.

Universitet. Vi ved i dag, at vores forfædre ikke bare havde sex og fik børn med neandertalere. Det gjorde vi også med de lidt mere ukendte slægtninge denisovanerne. Derudover har analyser af menneske-DNA og DNA fra vores fjerne slægtninge vist, at vi formentlig har haft sex med hinanden en hel del gange i løbet af de 30.000 år, hvor neandertalere og moderne mennesker levede sammen i Europa og Asien. Rent faktisk bærer asiater rundt på mere neandertaler-DNA end europæere, hvilket tyder på, at moderne mennesker har haft sex med neandertalere både i Europa, og efter forfædrene til alle asiater rejste længere mod øst.

Siden 2010 har udviklingen indenfor analyser af gammel DNA også

kastet nogle meget uventede opdagelser af sig. Eksempelvis kan forskere se spor efter helt andre menneskeslægter, ingen har kendt til eksistensen af, før de blev fundet i vores arvemasse. Vi har altså haft sex og fået børn med andre menneskearter end neandertalere og denisovanerne, men vi har ingen andre spor efter dem end de spor, der findes i vores DNA. Vi har ingen knogler, ingen værktøjer, ingen arkæologiske efterladenskaber. Ingenting. Kun deres DNA. Forskere kalder disse ukendte og uddøde menneskearter for "spøgelser". Et sådant spørgsmål finder man blandt andet i arvemassen fra Hadza- og Sandawe-folket i Tanzania. Da dette genetiske spor kun findes i afrikanere og ikke i europæere eller asiater, er konklusionen, at moderne mennesker i Afrika må have dyrket sex og fået børn med denne ukendte menneskeart på et tidspunkt efter det moderne menneskes udvandring fra Afrika for 60.000 år siden. Mens neandertalere altså havde slået sig ned i Europa og Asien, boede der en menneskeart i Afrika efter for 60.000 år siden, som vi aldrig har fundet nogen rester fra andet end deres DNA. Faktisk tyder forskningen på, at denne ukendte menneskeart levede og fik børn med afrikanerne indenfor blot de seneste 30.000 år.

skeknogler. DNA kan eksempelvis afsløre, om folk oprindeligt kommer derfra, hvor deres jordiske rester bliver fundet. Hvis et skelet, som bliver fundet i Danmark, har DNA, som matcher DNA fra skeletter i Sydtykland, kan forskere konkludere, at personen formentlig er rejst fra Sydtykland til Danmark og har endt sine dage der. Analyser af DNA er et meget præcist værktøj i forhold til at kunne kortlægge både, hvem vores forfædre var, og hvordan de levede. Nu skal forskere fra Københavns Universitet og Aarhus Universitet udvikle nye matematiske redskaber til meget bedre at

udnytte den information, som ligger i vores forfædres DNA.

»Gennem hele vores historie og forhistorie har vi mennesker bevæget os rundt på kloden, hvor vi har mødtes med hinanden og er gået hver til sit igen. Fossilt DNA er et vindue ind til disse bevægelser, og her vil vi gerne videreudvikle redskaberne til at udnytte DNA'ets fulde potentiale i forhold til at besvare mange af de spørgsmål, som vi stiller os omkring vores forfædre,« fortæller Carsten Wiuf, der er professor ved Institut for Matematiske fag ved Københavns Universitet.

Carsten Wiuf har sammen med kollegaerne Thomas Mailund fra Aarhus Universitet og Anders Albrechtsen fra Københavns Universitet fået en stor bevilling til i løbet af de næste tre år at udvikle matematiske og statistiske værktøjer, som kan tøjle de store mængder genetisk data, der hele tiden vælter op fra jorden.

DNA er arkæologernes nye, stærke våben

Analyser af DNA har allerede kastet forskellige overraskende indsigter af sig, når det gælder vores forfædre. Eksempelvis har



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK

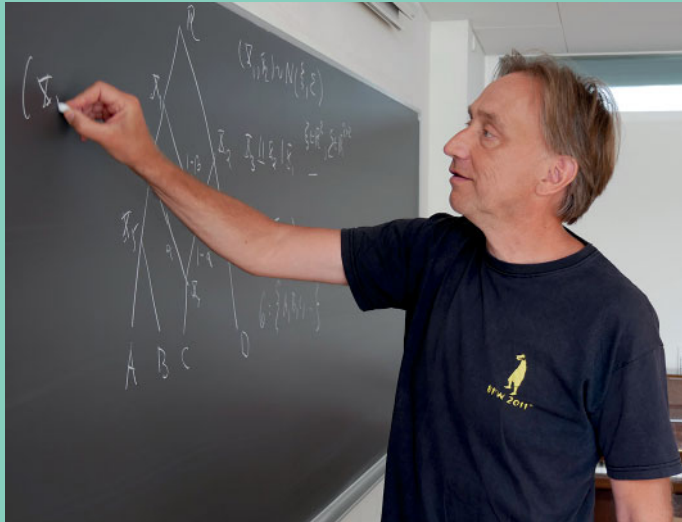


Foto: Jim Høyer

Om forskeren

Carsten Wiuf er professor ved Institut for Matematiske Fag på Københavns Universitet. Han er uddannet fra Aarhus Universitet og har efterfølgende været ansat på University of Oxford, Aarhus Universitet og nu Københavns Universitet med en kortere afstikker til et biotekfirma i Boston. Carsten Wiuf har mere end 100 videnskabelige artikler og en lærebog om populationsgenetik på sit CV.

Han er generelt interesseret i anvendelsen af matematik, sandsynlighedsteori og statistik indenfor de biologiske videnskaber, og hvordan man kan opnå biologisk indsigt ved hjælp af matematiske argumenter. Specielt har han interesseret sig for DNA-evolution og i nyere tid for, hvordan man matematisk kan beskrive cellulære processer.

forskning fra Center for Geogenetik ved Københavns Universitet, der hører til blandt Carsten Wiufs samarbejdspartnere, vist, at skandinavernes karakteristiske lyse hud og lyse hår slet ikke kommer fra den oprindelige skandinaviske jægerstenalder-befolkning, men via senere indvandring fra henholdsvis Mellemøsten i Bondestenalderen og fra stepperne omkring Sortehavet i tidlig Bronzealder. Danmarks oprindelige jægerstenalder-folk var meget mere mørke i huden og i hårets pigmentering, men nutidens blå øjne var også almindelige dengang.

Ved hjælp af forhistorisk DNA kan forskere blive klogere på elementer af menneskets færden i det forhistoriske landskab. De kan ikke se, hvad der skete i fortiden, men de kan danne hypoteser om den og holde genetiske informatio-

ner, de finder i fossilt og moderne DNA, op mod hypoteserne. På den måde kan de forsøge at verificere hypoteserne og danne et billede af, hvordan det forhistoriske landskab har set ud. Hypoteserne opstiller de ved hjælp af modeller, der relaterer befolkningsgrupper til hinanden, og hvordan en befolkningsgruppes genetiske sammensætning er blevet påvirket af andre grupper.

Traditionelt har man i kortlægningen af vores fortid benyttet genetiske stamtræer, hvor en given befolkningsgruppe bliver splittet op og bliver til to nye grene på stamtræet, der igen splitter og bliver til flere grupper og så videre. Slægtslinjerne forgrener sig som grenene på et træ. Denne forgrenede repræsentation af vores forhistorie inddrager dog slet ikke interaktioner mellem befolkningsgrupper og den påvirkning, det har

haft på vores arvemateriale. Det er derfor en alt for simpel hypotese. Eksempelvis efterlod romerne et genetisk aftryk på de britiske øer under den romerske besættelse fra år 43 til 410. Det samme gjorde vikingerne 500 år senere, da vores forfædre sejlede over Nordsøen og besatte det område, som senere kom til at hedde Danelagen. Gener fra både nord, syd, øst og vest er i hele verden blevet blandet i én vild forvirring, men det fanger stamtræsmodellen ikke.

Målet med Carsten Wiufs forskning er at udvikle matematiske og statistiske værktøjer, der rækker ud over stamtræsmodellen og gør grundlaget for at udtale sig om fortiden bedre, så forskere med større sikkerhed kan konkludere, hvad der er sket, siden det moderne menneske udvandrede fra Afrika for 200.000 år siden for derefter at kolonisere alt fra ørken og regnskove til øer og iskolde tundraer. Hvem mødtes med hvem, og fik de børn sammen? Gik de hver til sit, og hvor gik de hen bagefter? Hvem har vandret længst, og hvor lang tid tog det? Hvem har ikke haft eventyr i blodet, men er bare blevet boende? Kan vi få svar på de spørgsmål, vil det være med til at danne et mere komplet



Tegning af en tidlig jæger-samler fra Spanien, som deler udseende (hudfarve, øjenfarve, hårfarve) med de tidligste danskere. Den lyse hud og lyst hår er siden kommet hertil med tilflyttere fra Mellemøsten og fra stepperne omkring Sortehavet. Tegning: Spanish National Research Council (CSIC).

billede af, hvem vi er i dag, og hvor vi kommer fra.

»Indtil videre har forskningsfeltet været særdeles succesfuldt, men vi vil gerne bibringe forskningsfeltet et endnu bedre matematisk grundlag for at beskrive menneskets demografiske historie i langt højere rumlig og tidslig opløsning, end det er muligt i dag,« forklarer Carsten Wiuf.

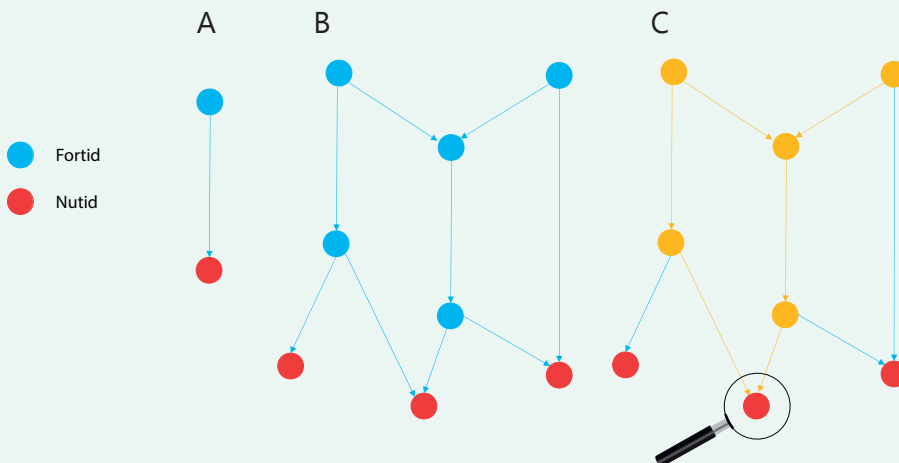
Vil skabe bedre matematiske værktøjer til at forstå fortiden

Carsten Wiufs forskning kan opdeles i tre stadier.

- For det første skal han sammen med sine kollegaer udvikle de matematiske og statistiske redskaber, som skal forløse projektets ambitiøse mål.
- For det andet skal de matematiske værktøjer valideres på allerede eksisterende viden.
- Til sidst, men ikke mindst, skal de matematiske værktøjer benyttes til at skabe helt nye indsigter i vores forfædres gøren og laden.

»Vi har brug for en model, der relaterer DNA til geografi og tid. Befolkningernes genetiske sammensætning ændrer sig som følge af geografisk adskillelse og tid, og det skal repræsenteres i modellen. Mere har vi ikke brug for, hvis vi har de rigtige redskaber til at analysere data,« siger Carsten Wiuf.

Tid, DNA og geografi er netop grundlaget for de matematiske metoder, som Carsten Wiuf er ved at konstruere. Metoderne er baseret på såkaldt grafteori, der benyttes stort set inden for alle områder af matematikken til at beskrive sammenhænge mellem forskellige objekter, i dette tilfælde befolkningsgrupper, der påvirker hinandens arvemasse. De mange påvirkninger fra andre folkefærd bliver indlagt i forskernes grafmodel, så Carsten Wiuf kan se, hvordan folkefærd A har påvirket arvemassen for folkefærd B, hvordan folkefærd C har påvirket folkefærd A og så videre. Det hele bliver konstrueret



A. Evolution af en befolkning over tid. Denne graf repræsenterer en klassisk måde at illustrere evolution på som en lineær tidslinje.

B. Evolution af flere befolkninger over tid. Enkelte befolkninger splitter sig op i mindre befolkninger og andre befolkninger mødes og danne nye befolkninger. Den genetiske sammensætning af de moderne befolkninger afhænger af, hvilke andre befolkninger der er blevet blandet i og hvornår.

C. Den markerede, moderne befolknings genetiske sammensætning afhænger af den del af grafen, der vedrører denne befolkning, illustreret med orange farve.

i et netværk i tid med pile mellem de forskellige folkeslag. Pilene indikerer påvirkning af den ene eller anden art, og pilene konstrueres ud fra de genetiske data, som Carsten Wiuf kan få fingrene i.

»Grafer er nemme at forstå visuelt og intuitivt. Vi repræsenterer den biologiske verden ved hjælp af en graf. Dermed ekstraherer vi fra den biologiske verden til den matematiske verden,« forklarer Carsten Wiuf.

Sådan virker grafteori

Kigger vi på, hvad en graf er, skal du forestille dig en masse knuder, der er forbundet med pile. Knuderne illustrerer befolkningsgrupper, og stregerne illustrerer, hvordan befolkningsgrupperne er forbundet over tid. Den mest simple version af en graf er to knuder, der er forbundet af én pil. Det vil

i Carsten Wiufs model illustrere, at én befolkningsgruppe har udviklet sig til én anden over tid. Det kan som eksempel være den danske befolkning i år 1000, der sidenhen har udviklet sig til den danske befolkning i år 2000. Til knuderne knytter forskerne variable, der beskriver befolkningernes genetiske sammensætning. Det vil i eksemplet sige, at der vil være én variabel, der beskriver befolkningens genetiske sammensætning i år 1000, og én, der beskriver det samme i år 2000.

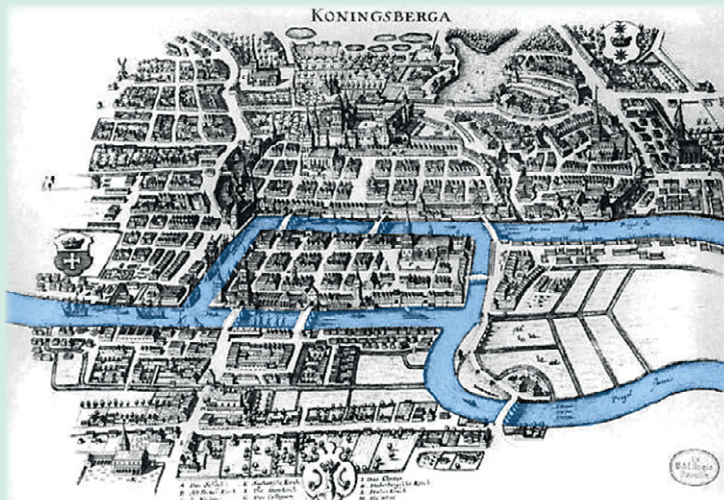
»Fra vikingetiden til i dag er der sket nogle genetiske ændringer i danskernes samlede genetiske sammensætning. Det kan være, at der er flere rødhårede i dag, end der var dengang, og det kan man se i den genetiske sammensætning i hele befolkningen. På den måde har den danske genetiske

Historien om grafteori

Fundamentet for moderne grafteori blev allerede grundlagt i 1736, da den schweiziske matematiker Leonhard Euler forsøgte at tackle det matematiske problem, der er kendt som de syv broer i Königsberg. Königsberg i det nuværende Rusland lå på begge sider af floden Pregel, hvori der også lå to små øer. De to øer og resten af byen på begge sider af Pregel var forbundet med syv broer, og det matematiske problem bestod i at designe en gåtur gennem byen, hvor man kun ville krydse hver bro én gang. Samtidig skulle man ende det samme sted, som man satte ud fra, og hvis man kom til en bro, skulle man også krydse den. Euler beviste matematisk, at det slet ikke kunne lade sig gøre at designe sådan en gåtur.

I sin matematiske tilgang til problemet opfandt Euler de første dele af det, som senere udviklede sig til grafteori. For at visualisere problemet abstrakt, omdannede han alle landmasserne, om det så drejede sig om øer eller flodbredder, til knuder og broerne til kanter (pile). Pilene havde formålet at illustrere, hvilke knuder der sad sammen med hinanden, og konstruktionen blev til det, som vi i dag kalder for en graf.

Siden Eulers indledende arbejde har mange matematikere videreudviklet grafteori, og selve ordet "graf" opstod først i 1878. Den første



De syv broer i Königsberg.

tekstbog om grafteori blev udgivet i 1936.

De modeller, Carsten Wiufs projekt anvender, går under navnet grafiske



Leonhard Euler malet af Jakob Emanuel Handmann i 1753.

modeller og knytter en graf til en statistisk model med variable knyttet til hver knude i grafen. Grafen i sig selv afspejler delvist, hvordan variable er knyttet sammen, at der er en direkte sammenhæng mellem knuder forbundet med en pil og en mindre direkte sammenhæng mellem knuder, der er mere adskilt i grafen.

Matematisk benytter forskeren populationsgenetiske modeller til at beskrive sammenhængen mellem variable i den grafiske model. På den ene side beskriver de, hvordan en befolknings genetiske sammensætning ændres over tid, og på den anden side beskriver de, hvordan den genetiske sammensætning ændres i mødet mellem to eller flere befolkningsgrupper.

sammensætning ændret sig over tid,« forklarer Carsten Wiuf.

Illustrerer man danskernes genetiske udvikling som en graf med en pil mellem to knuder, har man dog ikke taget højde for, at der har været udefrakommende indflydelse på vores arvemasse. Så er ændringen blot sket vilkårligt, måske fordi rødhårede har fået flere børn og dermed sætter et større aftryk i den genetiske sammensætning i dag end i vikingetiden.

Menneskers gøren og laden er dog sjældent så simpel, at én befolkningsgruppe blot er blevet til én anden over tid, og at man kan illustrere eksempelvis danskernes genetiske udvikling som to knuder med én pil imellem dem. Tværtimod er den danske genetiske sammensætning formentlig påvirket af genetisk input fra mange andre folkeslag rundt om i Europa og i dag også fra resten af verden. Derfor skal der mange flere knuder til at repræsentere, hvordan vores gene-

tiske sammensætning er påvirket af genetisk input fra svenskere, tyskere, østeuropæere, sydeuropæere, afrikanere, asiater og så videre. Hver befolkningsgruppe repræsenteres i grafen med hver deres knude, og hver knude er forbundet til andre knuder, hvis der har været en påvirkning den ene eller den anden vej eller måske begge veje.

Grafen kan også benyttes til at illustrere, hvordan helt nye befolkninger er opstået. Forestil dig

to knuder, en blå og en rød, der repræsenterer to folkeslag, som mødtes på et eller andet tidspunkt på en slette i det forhistoriske landskab. Disse to befolkningsgrupper smeltede måske sammen over tid (illustreret ved pilene) og blev til en helt tredje befolkningsgruppe, hvilket betyder, at den tredje befolkningsgruppes genetiske sammensætning er opstået ved at blande rød og blå. Vi kan repræsentere det som en grøn knude. På et senere tidspunkt i forhistorisk tid delte denne grønne befolkningsgruppe sig måske i to, hvor den ene del af gruppen rejste den ene vej, mens den anden rejste en anden vej. Derved er der i vores graf opstået to helt nye knuder fra den grønne knude. Disse to befolkningsgrupper har måske haft indflydelse på en femte og en sjette befolkningsgruppe og så videre, og på den måde udvides netværket af knuder og pile i grafen hele tiden, jo flere koblinger mellem befolkningsgrupper man genetisk kan lave. Med til historien hører også, at de røde og blå knuder kan blandes på mange måder, hvor større eller mindre

dele af den grønne knude kom fra dem hver især.

Vil låne fra andre grafteoretiske værktøjskasser

Forskere har benyttet grafteori i mere end 100 år. Carsten Wiufs forskning går da heller ikke ud på at tegne graferne, men at udvikle på de matematiske modelværktøjer, der baserer sig på grafteori. Bag illustrationen af befolkningsgrupperes genetiske sammenhænge foregår en masse matematik og statistik, som benyttes i analysen af DNA-data. Disse analyser kan forskerne benytte til at be- eller afkræfte forskellige teorier omkring sammenhænge i graferne.

Graferne vil Carsten Wiuf kombinere med populationsgenetiske modeller, der beskriver ændringer i en populations genetiske sammensætning, og på den måde lave en helt ny gruppe af stærke matematiske værktøjer til at analysere på vores forhistoriske færden.

»Vores matematiske værktøjer skal gerne gøre os i stand til bedre at konkludere på forskellige fund. Man

kan forestille sig, at vi eksempelvis analyserer på en sammenhæng mellem to befolkningsgrupper. Måske har vi i grafen tegnet en pil, fordi vi har haft en hypotese om, at to befolkningsgrupper har haft noget med hinanden at gøre, men når vi kigger på den genetiske sammensætning i de to grupper og analyserer på dem med vores matematiske værktøjer, kan vi måske konkludere, at sammenhængen slet ikke er der, og pilen skal fjernes. Måske fandt en befolkningsvandring slet ikke sted,« forklarer Carsten Wiuf.

Carsten Wiuf fortæller også, at han i forskningen vil kigge på de andre anvendelser af grafteori og se på, hvilke greb de underliggende matematiske værktøjer har fat i og måske låne fra dem.

»Når vi prøver at besvare spørgsmål med grafteori, har vi en hel masse matematiske værktøjer, der er udviklet i andre sammenhænge, at trække på, og de kan forhåbentlig gøre os i stand til at komme med endnu bedre forklaringer på genetiske sammenhænge,« siger han. ■

Videre læsning:
Samuele Soraggi and Carsten Wiuf: General Theory for stochastic admixture graphs. Theor. Popul. Biol. 2019, 125:56-66.

Nick Patterson, Priya Moorjani, Yontao Luo, Swapan Mallick, Nadin Rohland, Yiping Zhan, Teri Genschoreck, Teresa Webster and David Reich: Ancient admixture in human history. Genetics 2012 vol. 192, no. 3, 1065-1093



[sdu.dk/ing](https://www.sdu.dk/ing) #sduing

SKAL DINE ELEVER PRØVE AT VÆRE INGENIØRSTUDERENDE FOR EN DAG?

Din elev følger en af vores ingeniørstuderende gennem en hel dag, deltager i undervisningen og i projektarbejdet. Eleven får en rundvisning på Det Tekniske Fakultet, ser laboratorier og vores andre spændende, innovative faciliteter. Dagen giver et indblik i at studere på ingeniøruddannelserne, og eleven får mulighed for at spørge vores studerende om alt fra det faglige til det sociale.

Målet er at give dine elever forudsætningerne for at tage et kvalificeret studievalg. Vores studievejleder står ligeledes til rådighed på dagen.

Eleven laver selv besøgsaftalen. Studerende for en dag afholdes i februar-maj og september-december.

Mere information og tilmelding:

www.sdu.dk/tek/studerendeforendag

Find vores forskellige ingeniøruddannelser på:

www.sdu.dk/ing

Kontakt:

Tlf. 6550 7444 eller brobygning@tek.sdu.dk