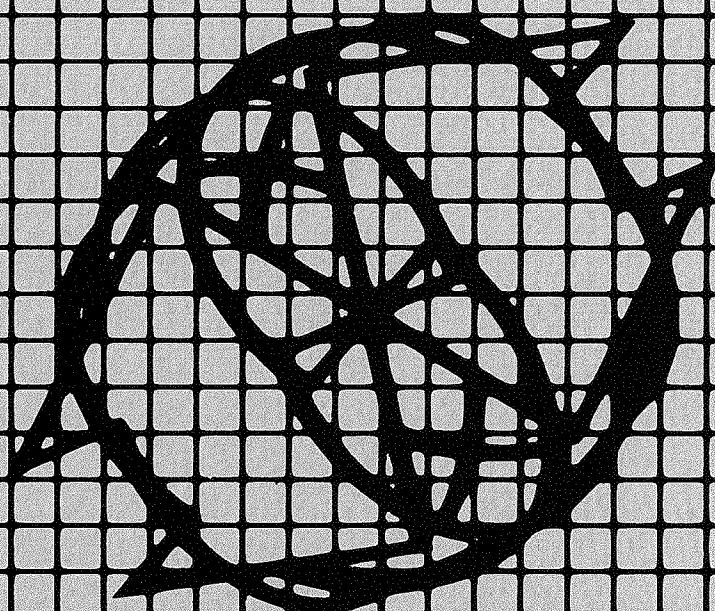
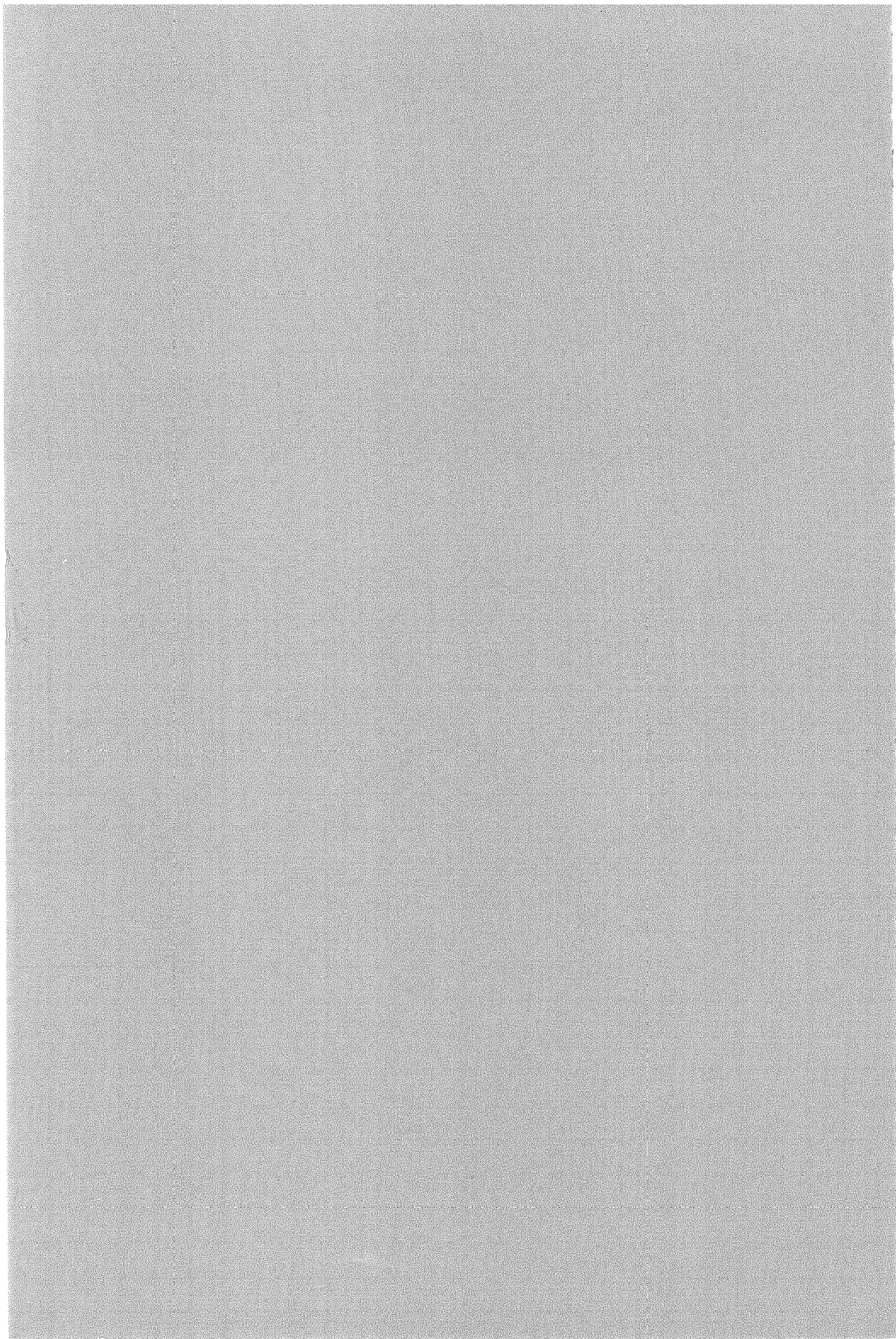


Biomathematica



Centrum voor Wiskunde en Informatica
Centre for Mathematics and Computer Science





Biomathematica

Biomathematica is een relatief jonge tak van wetenschap die de laatste jaren een explosieve groei doormaakt. Binnen Nederland heeft het CWI als gangmaker gefungeerd, onder andere door de organisatie van een interdisciplinaire en interuniversitaire werkgroep Biomathematica.

Mathematische modellen van biologische verschijnselen dienen allereerst om begripsvorming en begripsverheldering tot stand te brengen. Daarnaast zijn zij het middel bij uitstek om gedachten-experimenten uit te voeren. Om vat te krijgen op de complexe wirwar van verschijnselen probeert men een beperkt aantal aspecten uit een groter geheel te lichten teneinde deze eerst afzonderlijk grondig te bestuderen in de context van een model dat welbewust een vereenvoudigd en geïdealiseerd beeld van de werkelijkheid geeft. Op deze wijze hoopt men wetmatigheden op het spoor te komen die, eventueel, in een later stadium ook kwantitatief nader onderzocht kunnen worden in een gecompliceerder, de natuur dichter benaderend, model. Laten we dit toelichten met drie voorbeelden.

1) Hoe wordt in het zenuwstelsel informatie van de ene plaats naar de andere overgebracht? Experimenteel kan men waarnemen dat elektrische pulsjes met een constante snelheid langs de uitlopers van individuele zenuwcellen voortbewegen. Hodgkin en Huxley hebben dergelijke uitlopers beschreven als een cilindervormig membraan dat een variabele doordringbaarheid voor zekere ionen heeft. Deze formulering leidt tot een niet-lineaire diffusievergelijking gekoppeld met een stelsel niet-lineaire gewone differentiaalvergelijkingen. Analyse van deze vergelijkingen brengt, in samenhang met numerieke experimenten, inzicht in het mechanisme van de informatie-overdracht.

2) Hoe verspreidt een besmettelijke ziekte zich in ruimte en tijd? Voorbijgaande aan de details van het overbrengingsmechanisme kan men als uitgangspunt nemen dat de kans dat een ziek individu een gezond individu besmet een functie is van de onderlinge afstand en van de tijd die verlopen is sinds het zieke individu zelf besmet werd. Nadere uitwerking van deze beschrijving levert een (Volterra-Hammerstein) integraalvergelijking en analyse van deze vergelijking leidt dan tot twee belangrijke conclusies:

a) introductie van de ziekte veroorzaakt dan en slechts dan een epidemie (of beter gezegd, een pandemie) als het produkt van de populatiedichtheid en de "totale besmettelijkheid van een individu tijdens de ziekte" een kritieke waarde te boven gaat.

- b) de ruimtelijke verspreiding vindt plaats met een precies te karakteriseren constante snelheid.

Deze resultaten kunnen vervolgens gebruikt worden om in nader gespecificeerde gevallen de invloed van allerlei factoren te onderzoeken. Men denke hierbij bijvoorbeeld aan de gevallen van plantenziekten en honds-dolheid.

3) Hoe synchroniseren cellen (of andere biologische elementen) hun activiteiten? Een cel van het hartspierweefsel contraheert periodiek. Gebleken is dat een groepje van dergelijke cellen, die in contact met elkaar staan, een gezamenlijke ritme ontwikkelen. Dit proces van synchronisatie is wiskundig gemodelleerd in termen van een stelsel gekoppelde differentiaalvergelijkingen die onder zekere voorwaarden synchronisatie te zien geven. Een dergelijk wiskundig model laat zien dat elementen met een hogere eigenfrequentie in fase voorlopen. Het maag-darmkanaal bestaat uit een reeks periodiek contraherende elementen met afnemende eigenfrequentie. Het wiskundig model levert ook een verklaring voor de voortlopende contractiegolven die de peristaltische beweging vormen.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat mathematische biologie, zoals die op het CWI beoefend wordt, vooral bestaat uit de formulering van modellen in termen van differentiaal- en integraalvergelijkingen gevolgd door de analyse van die vergelijkingen. In de nabije toekomst zal de aandacht vooral gericht zijn op een nog onontgonnen terrein: eerste orde partiële differentiaalvergelijkingen met niet-locale termen (zie bijvoorbeeld de term met argument " $2x$ " in de formule (*) hieronder). In de volgende alinea's zullen we verduidelijken hoe deze vergelijkingen de dynamica van gestructureerde populaties beschrijven.

Enerzijds bestuderen biologen de fysiologische en gedragsmatige eigenschappen van individuen. Zij brengen zaken als groei, het doorlopen van stadia en voortplanting in kaart en proberen een zo volledig mogelijk beeld van de levenscyclus te verkrijgen. Anderzijds bestuderen biologen het lot van populaties als geheel. De strijd om het bestaan vindt ook op macroscopisch niveau plaats, en populaties maken elkaar het leven zuur of zoet al naar gelang er sprake is van een competitie, prooi-roofdier of symbiotische verhouding.

Gestructureerde populatiemodellen maken het mogelijk om op gefundeerde wijze de stap van individu naar populatie te maken: de twee pijlers worden tot een geheel gesmeed. Men probeert het lot van een populatie af te leiden uit de bekend veronderstelde microscopische "bewegingswetten" voor de individuen. (Terzijde: in het geval van micro-organismen is het soms eenvoudiger metingen te doen op het populatieniveau dan op het individuniveau; men zal dan het omgekeerde proberen, namelijk om informatie over de eigenschappen van individuen af te leiden uit experimenten met populaties; dit heet het inverse probleem.)

In deze modellen worden populaties voorgesteld als frequentieverdelingen over individutoestandsruimten. De eerste stap in de modelbouw bestaat uit het opsporen van een geschikte parametrisatie van de individu-

toestand, de tweede stap is het opstellen van vergelijkingen die de verandering van de populatietoestand beschrijven door het in de tijd veranderen van individutoestanden (bijvoorbeeld groeien) en door geboorten en sterften. De laatste stap bestaat uit het onttrekken van informatie over het populatieverloop in de tijd aan deze vergelijkingen (en waar mogelijk de conclusies te confronteren met waarnemingen op populatieniveau). Het meenemen van de populatiestructuur in het model verschaft de mogelijkheid om, uitgaande van biologische kennis, een gedetailleerde beschrijving te geven van de interactie van de populatie en zijn omgeving (met inbegrip van andere populaties). Als regel zijn de vergelijkingen dan ook niet-lineair.

Beschouw bijvoorbeeld een populatie van ééncelligen en neem aan dat de fysiologische toestand van een willekeurig individu volledig bepaald is door de waarde van één grootte x die aan een fysische behoudswet voldoet (bijvoorbeeld, totale massa of het aantal stikstofatomen in de cel). We zullen x gewicht noemen. Neem verder aan dat de cellen zich voortplanten door deling in twee precies gelijke delen. Dan leidt de balans van groei, sterfte en deling tot de vergelijking

$$(*) \quad \frac{\partial n}{\partial t}(t, x) = - \frac{\partial}{\partial x} (g(x)n(t, x)) - \mu(x)n(t, x) - b(x)n(t, x) + 4b(2x)n(t, 2x)$$

waarbij g , μ en b de snelheid beschrijven waarmee individuele cellen respectievelijk groeien, sterven en delen als een functie van het gewicht x , en waarbij n de gewichtsverdeling van de populatie is (als een functie van de tijd). We wijzen met nadruk op het "niet locale" argument $2x$ in de "geboorte" term, waardoor de gewichtsverdeling bij x direct beïnvloedt wordt door de verdeling ver van x . Dichtheidsafhankelijkheid tengevolge van de beperkte voorradigheid van voedingsstoffen kan nu op een natuurlijke en biologisch gerechtvaardigde wijze in het model opgenomen worden door uit te werken hoe g afhangt van het voedselaanbod en hoe, omgekeerd, de consumptie dit voedselaanbod beïnvloedt.

De kwalitatieve theorie van de oneindig-dimensionale dynamische systemen, die door vergelijkingen zoals (*) gedefinieerd worden staat nog in haar kinderschoenen. Het project "Dynamica van gestructureerde populaties" op het CWI heeft tot doel om gaandeweg een dergelijke theorie te ontwikkelen. In onderlinge samenwerking met biologen worden zo eenvoudig mogelijke (maar biologisch relevante) concrete voorbeelden uitgekozen, die vervolgens in (wiskundig) detail uitgewerkt worden. Stap voor stap worden daarna het realisme en de graad van ingewikkeldheid vergroot in de hoop dat uiteindelijk een samenhangende algemene theorie ontstaat.

