Theoretical Biology 2016

Chapter 1
Introduction

Rob de Boer, Theoretical Biology UU

What will you learn in the modeling part of the course?

Read mathematical models and interpret them
Analyze model to increase intuition about a biological system
Be an informed reader of modeling papers
Use a computer to simulate models
A new approach to think about complex biological systems

Mathematics is no more, but no less, than a way of thinking clearly
(Robert M May, Science 2004)

Systems biology...is about putting together rather than taking apart, integration rather than reduction (Denis Noble, 2006)

Why would we use models?

How much does the shooting of animals reduce their death by starvation?

Niet voller dan op de Serengeti

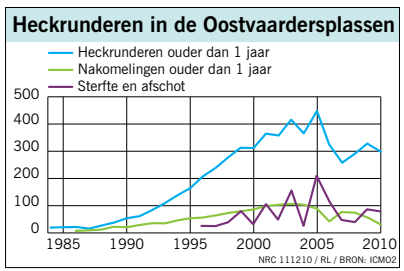
Het moerassige natuurgebied de Oostvaardersplassen (OVP) in Zuidelijk Flevoland, ruwweg tussen Almere en Lelystad, kreeg vorm toen enige tijd na het droogvallen van de polder besloten werd een groot gebied te creëren waar ganzen voortaan de rui konden doorbrengen. Grote herbivoren zouden moeten verhinderen dat het gebied met wilgen en ander struikgewas dichtgroeide. In 1983 werd een kleine groep Heckrunderen binnen het omheinde terrein gebracht, in 1984 volgden konikpaardjes en in 1992 edelherten.

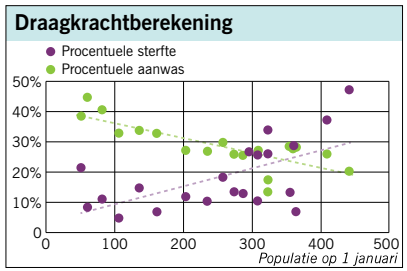
Het project, dat onder leiding stond en staat van de bioloog Frans Vera, was een groot succes. De 'grote grazers' deden wat ze doen moesten. Ze hielden het moerasgebied open en er kwamen de ganzen waarop gehoopt was. Ook vestigden zich ongekende aantallen bijzondere moerasvogels.
De drie populaties herbivoren groeiden voorspoedig, in het begin zelfs 'exponentieel', zoals te verwachten is bij herbivoren op zoveel begraasbaar gebied. Na het jaar 2000 vlakte de groei wat af. In maart 2005 ontstond maatschappelijke verontwaardiging toen bleek dat veel grazers de winterkou niet doorstonden. Het publiek had veel dode dieren zien liggen. Er kwam een debat over de wenselijkheid van bijvoeren en er werd een commissie ingesteld die over het beheer moest adviseren. In 2006 deed die de aanbeveling de dieren meer beschutting te bieden en voortaan af te schieten vóór ze door voedselgebrek een natuurlijke dood zouden sterven.

CAMPAGNES In de strenge winter van 2009/2010 stierven opnieuw veel dieren en nu werden felle campagnes gevoerd om aan het 'experiment' OVP een eind te maken. In Nederland was geen plaats voor 'oernatuur', vond men, en in ieder geval ging het niet aan om werkeloos toe te zien hoe runderen en paarden verkommerden en al voor hun dood werden aangevreten door vossen. Algemeen was het oordeel dat het natuurgebied overvol was geworden. In ad hoc beleid werden dieren afgemaakt die kennelijk stervende waren. Dat heet 'laat reactief afschieten'. Weer werd een commissie ingesteld (ICMO2) en die bracht een paar weken geleden verslag uit.
Een analyse die de commissie in de appendix uitwerkt komt tot de conclusie dat veel van de meningsverschillen over de OVP zijn te herleiden tot verschillen van inzicht over de vraag hoeveel dieren het terrein eigelijk maximaal aan kan, wat de *carrying capacity* (draagkracht) is. Daarvoor bestaan heel verschillende definities.
In de eerste plaats is er de populatiegebaseerde draagkracht die aangeeft hoeveel dieren zich maximaal staande kunnen houden op het voedsel dat de OVP produceren. Dat is in feite het aantal dat er nu rondloopt want uit verschillende berekeningen blijkt dat de drie diergroepen samen ongeveer hun maximale dichtheid hebben bereikt. Er lopen nu bijna 3.400 dieren, op zo'n 2.000 hectare begraasbaar oppervlak is dat ongeveer 1,7 dier per hectare. Dat gaat vér voorbij de agrarische normen die sommigen wensen op te leggen. Voor onbemest grasland is dat: 0,5 grootvee-eenheid per ha. Maar, zegt Vera, dit is geen vee met een gemaximaliseerde melkproductie. Het is hier echt niet voller dan op de Serengeti.

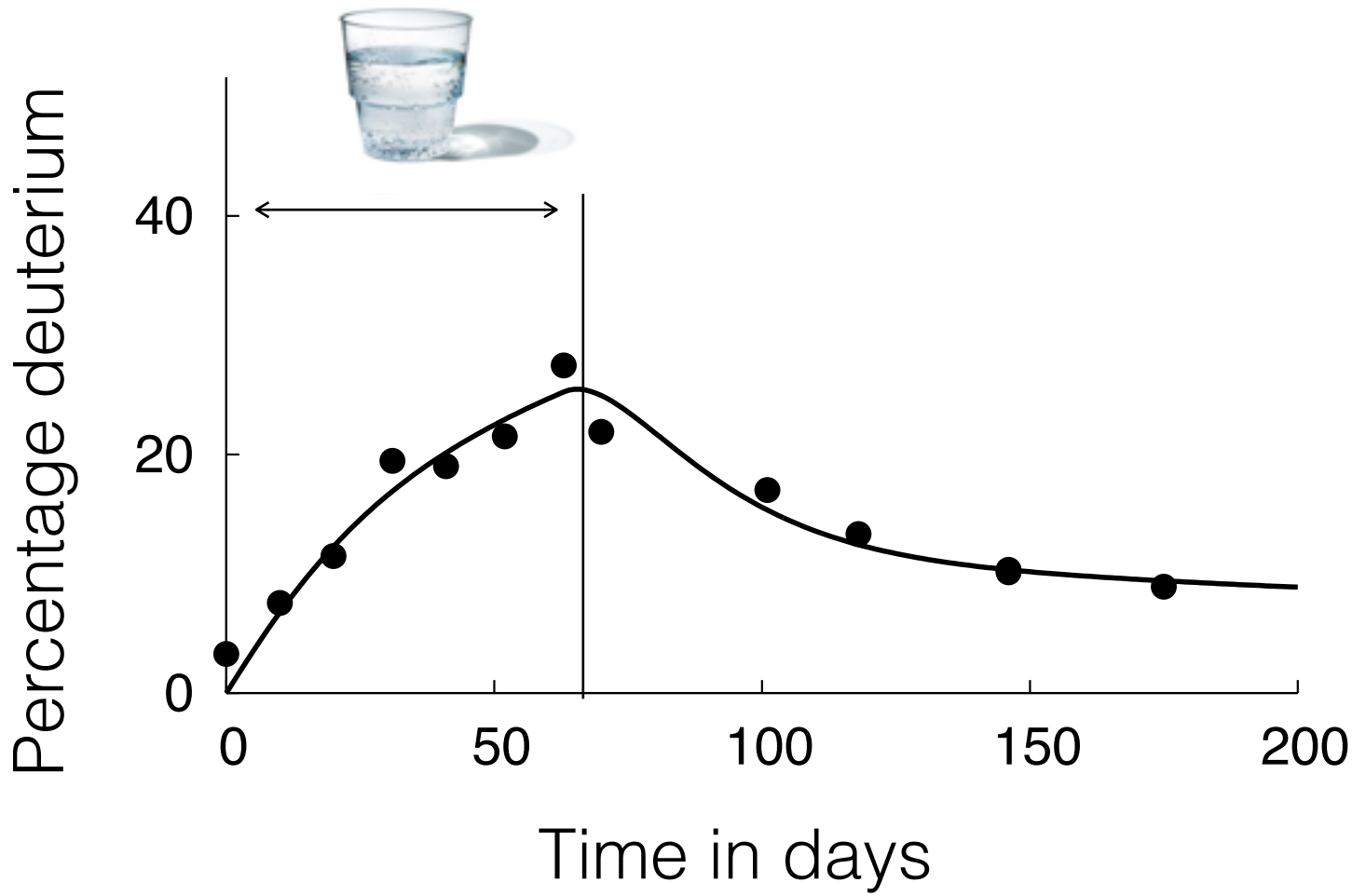
COMPETITIE De populatie Heckrunderen loopt sinds 2005 in omvang terug, zoals de linkergrafiek laat zien. Het lijkt erop, zegt hoogleraar ecologie Han Olff (lid van de commissie) dat ze de competitie met konikpaarden en edelherten verliezen en misschien wel helemaal zullen worden verdrongen. Frans Vera weet het nog zo net niet; de populatie Heckrunderen kan met '*undershoot*' en '*overshoot*' ook gaan fluctueren rond de draagkrachtwaarde.
Voor alle drie soorten geldt dat de procentuele aanwas in de lente in de loop van de jaren steeds kleiner is geworden terwijl de procentuele wintersterfte steeds groter werd. Zowel aanwas als sterfte blijkt namelijk afhankelijk van de omvang van de populatie. Dat is wat de rechter grafiek voor Heckrunderen toont. Bij hoge dichtheden speelt de beschikbaarheid van voedsel natuurlijk een rol.
Gegeven de aanwezigheid van vele konikpaarden en edelherten, heeft de OVP draagkracht heeft voor ongeveer 350 Heckrunderen. Als de populatie precies deze dichtheid heeft bereikt en aanwas en sterfte elkaar in evenwicht houden, treedt jaarlijks aan het eind van de winter een sterfte op van ongeveer 25 procent.

WOLVEN Dat herbivorenpopulaties in een leefgemeenschap zich handhaven rond hun 'carrying capacity' is in de natuur heel normaal, zegt Olff. In de OVP ontbreken roofdieren zoals wolven en lynxen, maar die zouden daar waarschijnlijk niet zo heel veel aan veranderen. Roofdieren beïnvloeden vaak meer het gedrag dan de dichtheid van populaties. De rendierpopulatie op Spitsbergen, die ook vrij van predatoren leeft, vertoont regelmatig een sterfte van 50 procent (*Ecography*, 2001). Vera verwijst nog naar een artikel in *Conservation Biology* (juni 1994) waarin geconstateerd werd dat *die-offs* van 70 tot 90 procent onder zoogdieren verre van zeldzaam zijn.
Dat aan het eind van de winter in de OVP vaak zo'n 25 procent van de dieren gestorven blijkt, is dus niets bijzonders. Toch kunnen er redenen zijn om het zover niet te laten komen, schrijft de commissie. Je kunt als beheerder de draagkracht ook laten afhangen van het type ecosysteem dat je nastreeft. Mag er bos komen of juist niet, moet het een afwisseling van bos en grasland zijn, of alleen maar grasland. Dat bepaalt het beheer. Ten slotte is er nog de draagkracht die wordt bepaald door de stemming in de maatschappij, door de vraag wat het publiek aanvaardbaar vindt – in feite een ethisch probleem. Alle soorten draagkracht zijn verdedigbaar, zegt de commissie, als je maar zegt welke draagkracht je hanteert. Voorlopig is gekozen voor behoud van het ecosysteem. ●



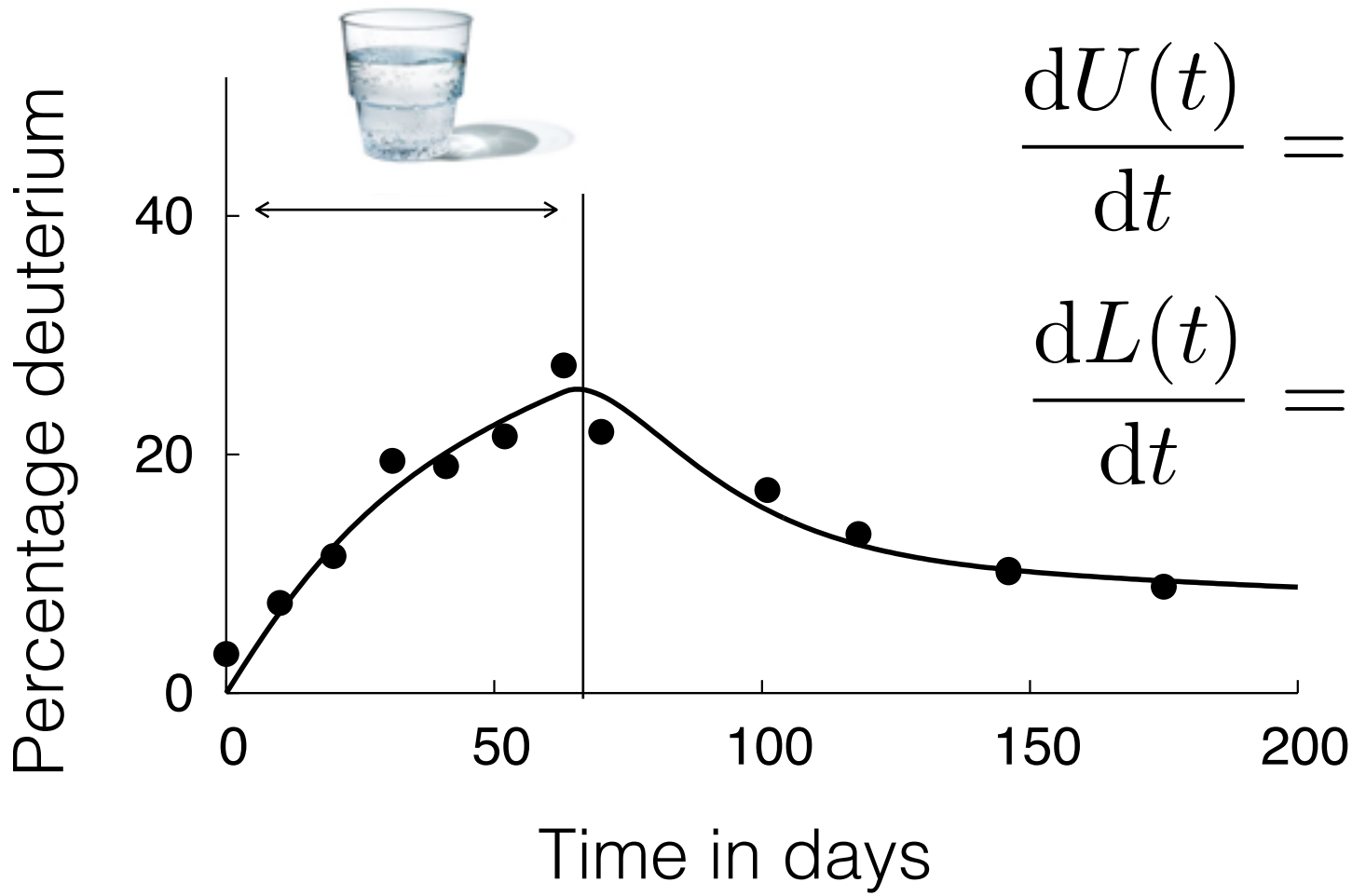


The life span of memory lymphocytes



After 9 weeks about 30% of the cells is labelled.
What is now their expected life span?
How frequently do these cells divide?

The life span of memory lymphocytes



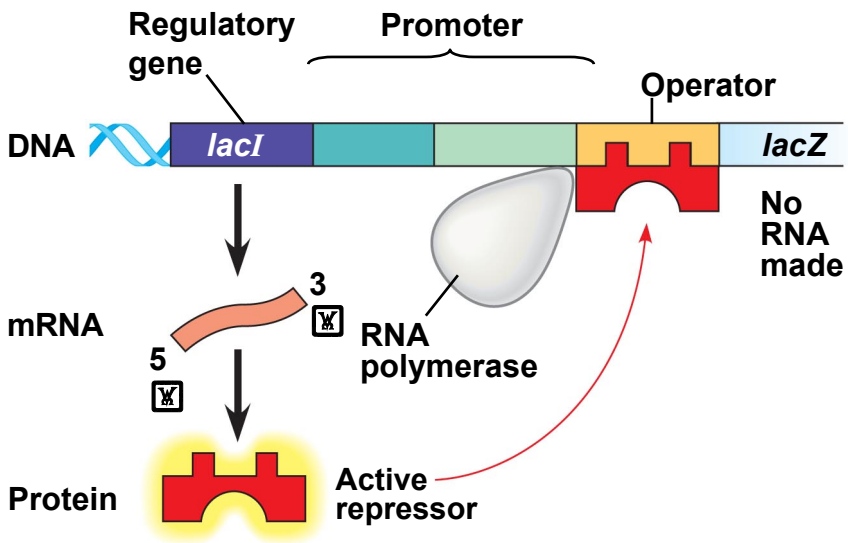
$$\frac{\mathrm{d}U(t)}{\mathrm{d}t} = -dU(t)$$

$$\frac{\mathrm{d}L(t)}{\mathrm{d}t} = -dL(t)$$

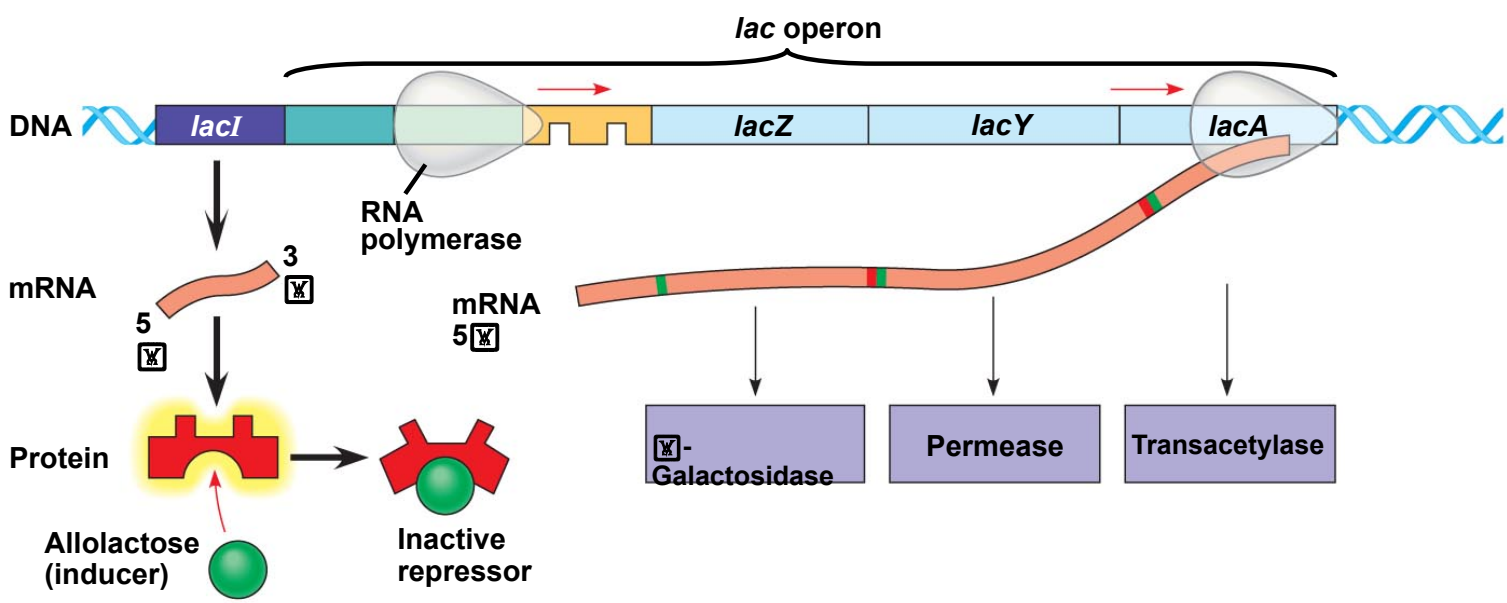
After 9 weeks about 30% of the cells is labelled.
What is now their expected life span?
How frequently do these cells divide?

Systems switch states:

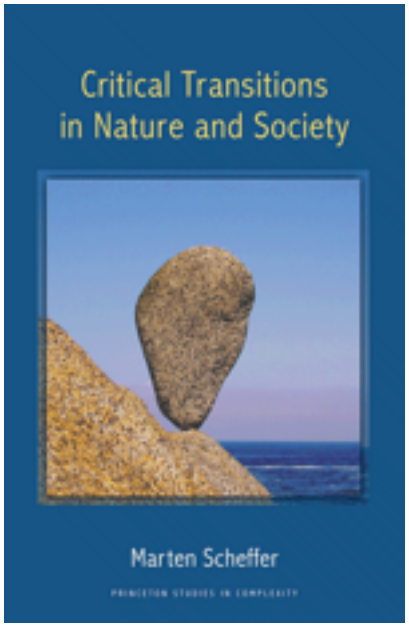
gene is on or off,
vegetation or desert,
lake: clear or turbid



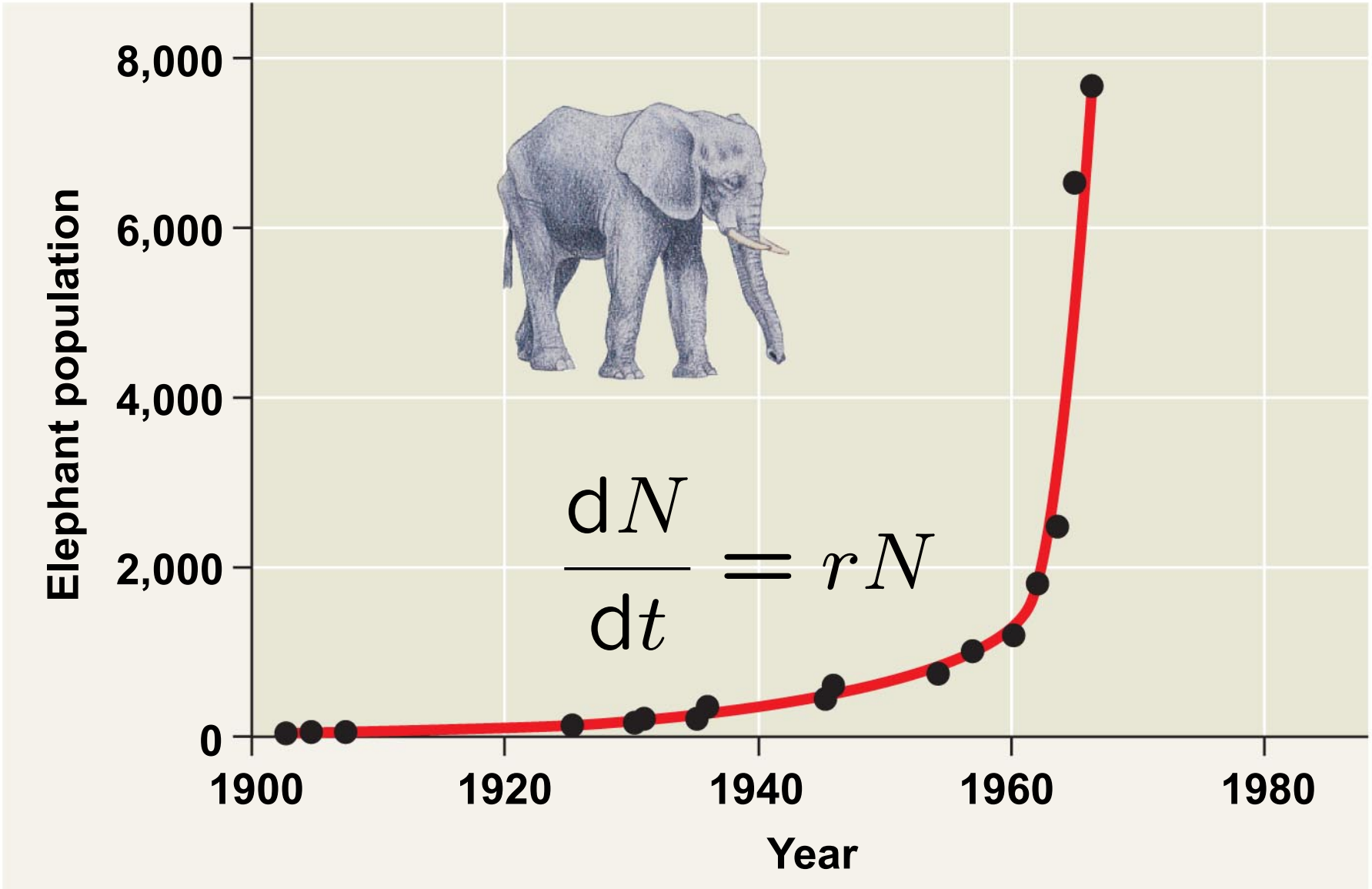
(a) Lactose absent, repressor active, operon off



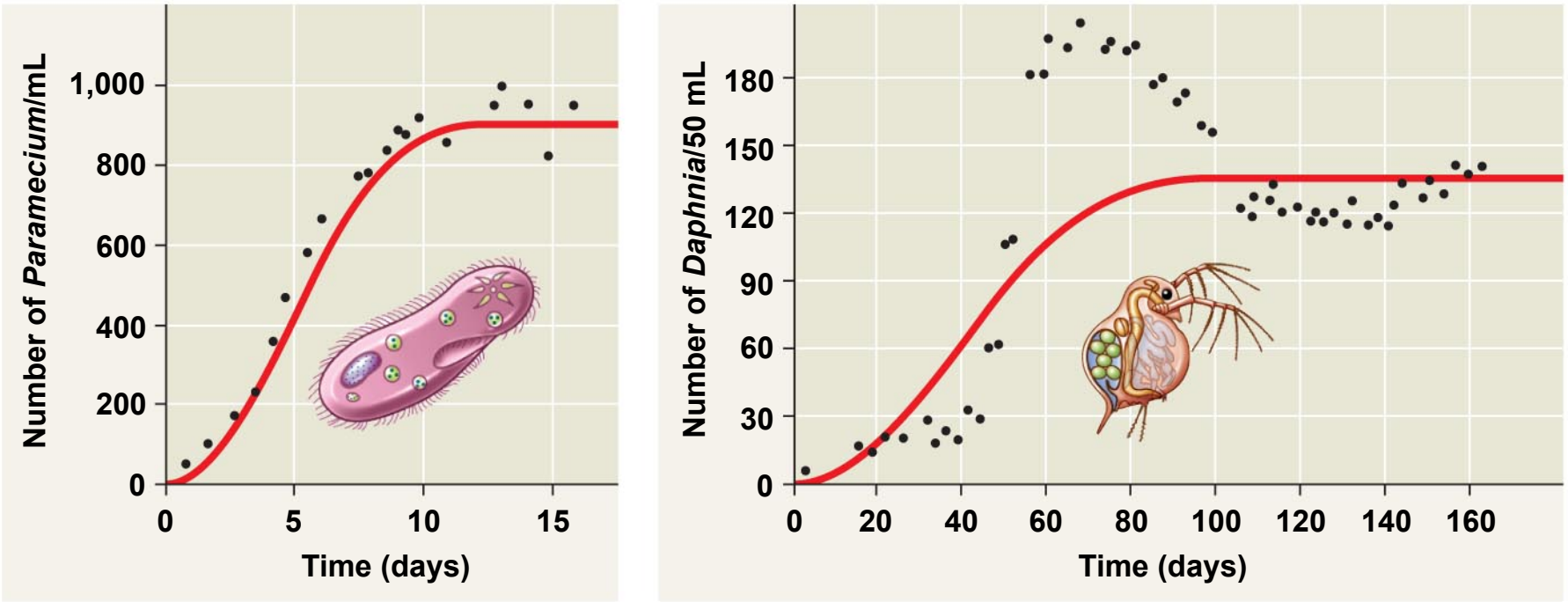
(b) Lactose present, repressor inactive, operon on



Exponential growth: differential equation



Logistic growth: differential equation



(a) A *Paramecium* population in the lab

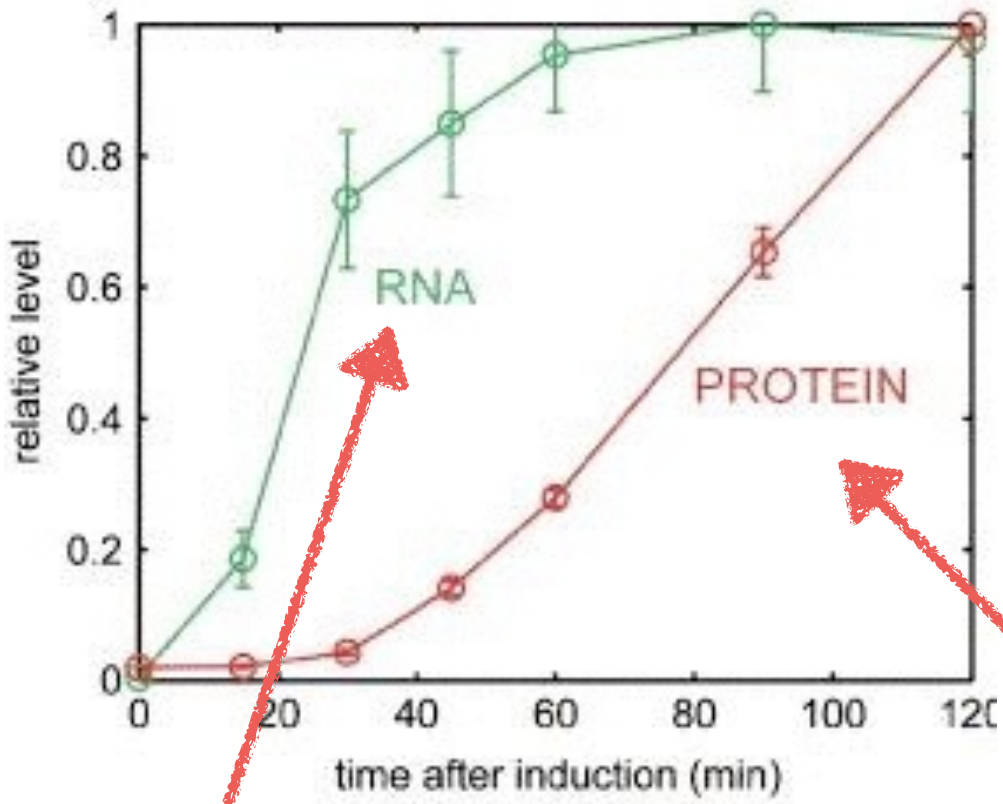
(b) A *Daphnia* population in the lab

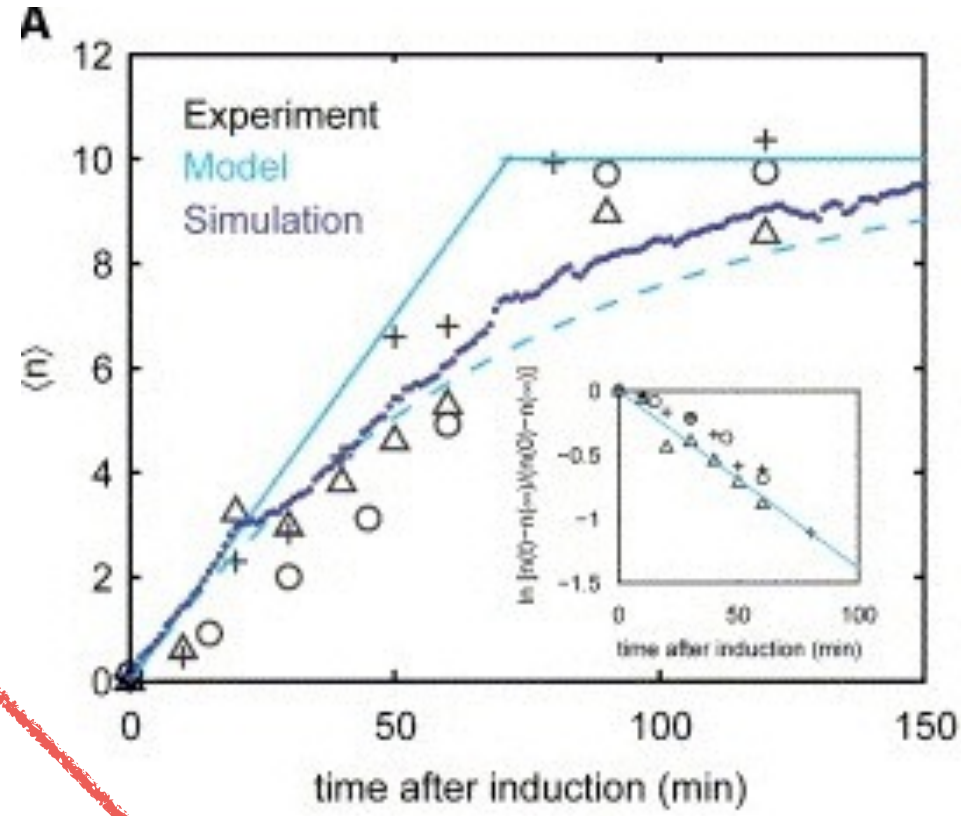
$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = rN(1 - N/K)$$

r is the natural rate of increase

K is the carrying capacity

Modeling molecular & cellular systems





$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = c - dM \quad \text{and} \quad \frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} = lM - \delta P$$

What will you learn today?

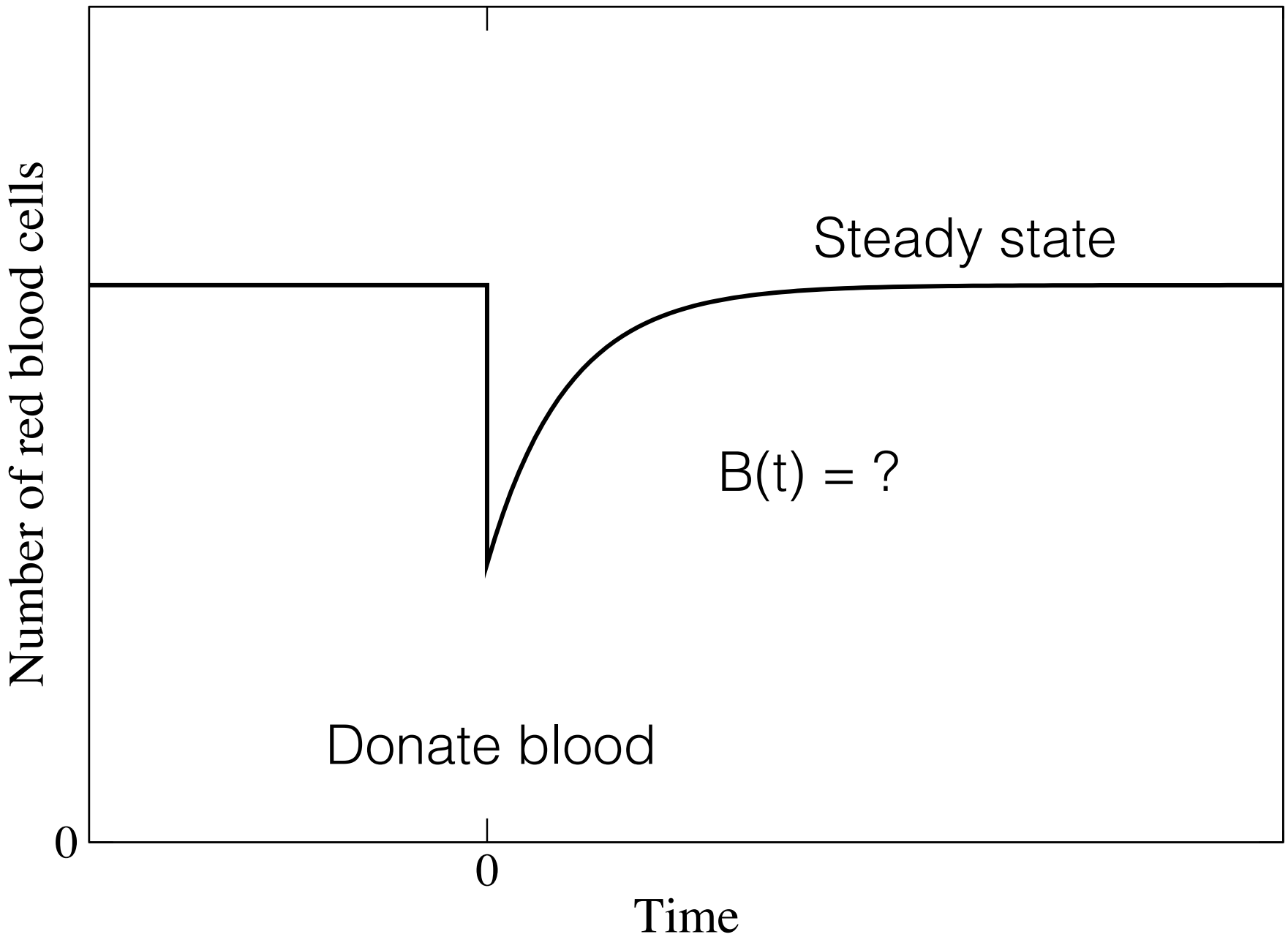
Why do we use ODEs (dx/dt) and not a solution ($x(t)$)?

What is an ODE?

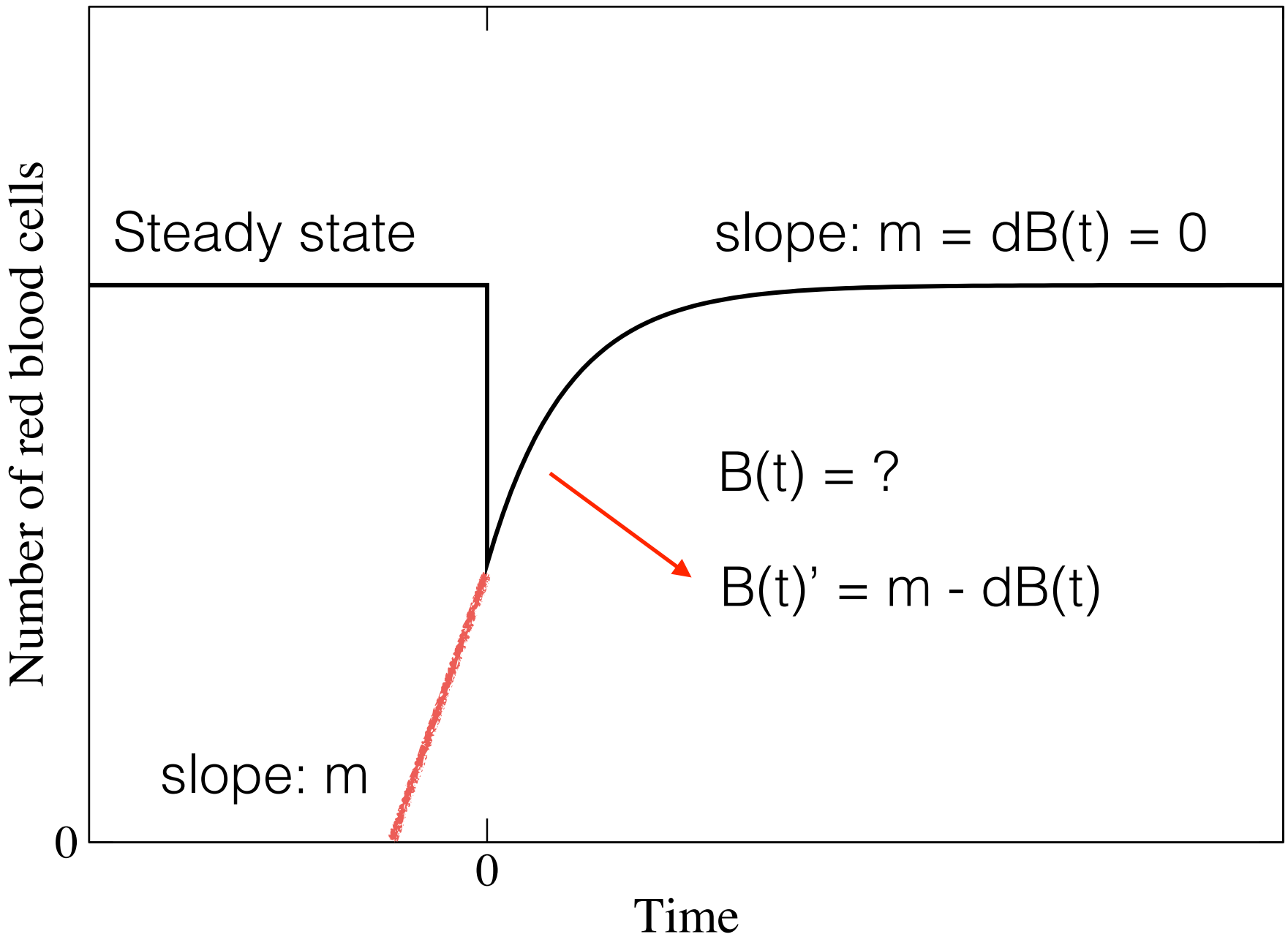
Compute steady state, half life, doubling time.

Expected life span and fitness (R_0).

An equation for red blood cells



An equation for red blood cells



The simplest possible model

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = k \quad \rightarrow \quad M(t) = M(0) + kt$$

Money in your bank account, pesticide in your body.

Now, if you spend a certain fraction *d* per day:

$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = k - dM$$

Solution: $M(t) = \frac{k}{d}\left(1 - \mathrm{e}^{-dt}\right) + M(0)\mathrm{e}^{-dt}$

Steady state or equilibrium

Setting

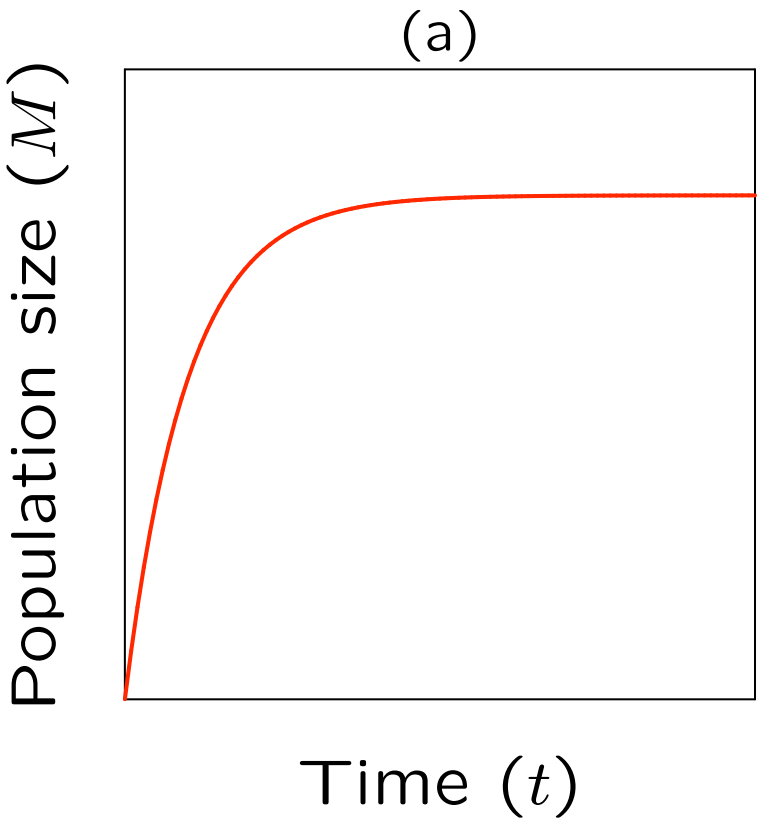
$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = k - dM = 0$$

gives

$$\bar{M} = \frac{k}{d}$$

which is the amount of money that is ultimately expected to be in your account

Summary of simple source/death model



The solution

$$M(t) = \frac{k}{d}\left(1 - \mathrm{e}^{-dt}\right) + M(0)\mathrm{e}^{-dt}$$

of

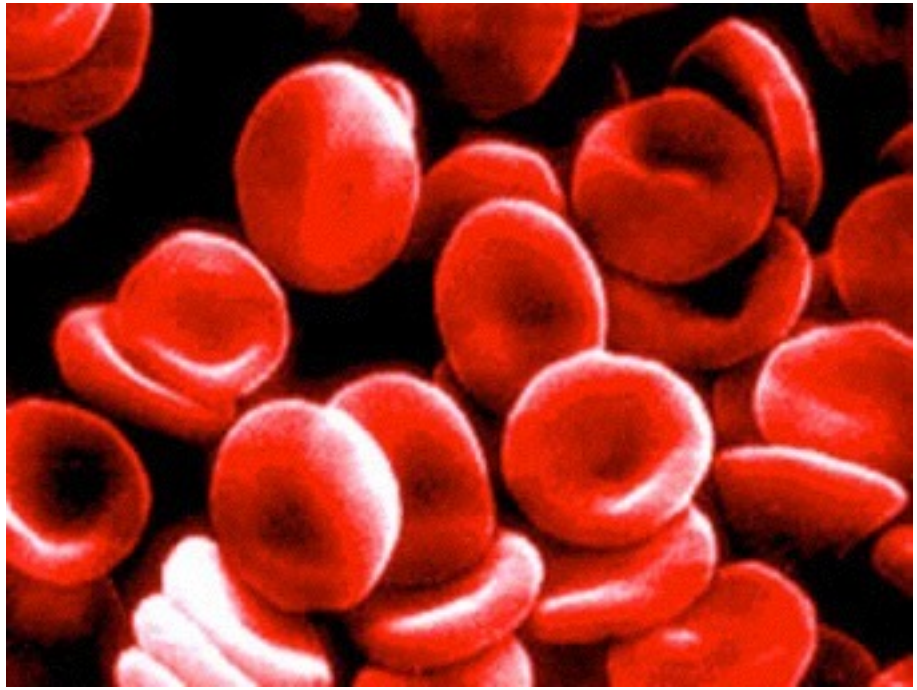
$$\frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}t} = k - dM$$

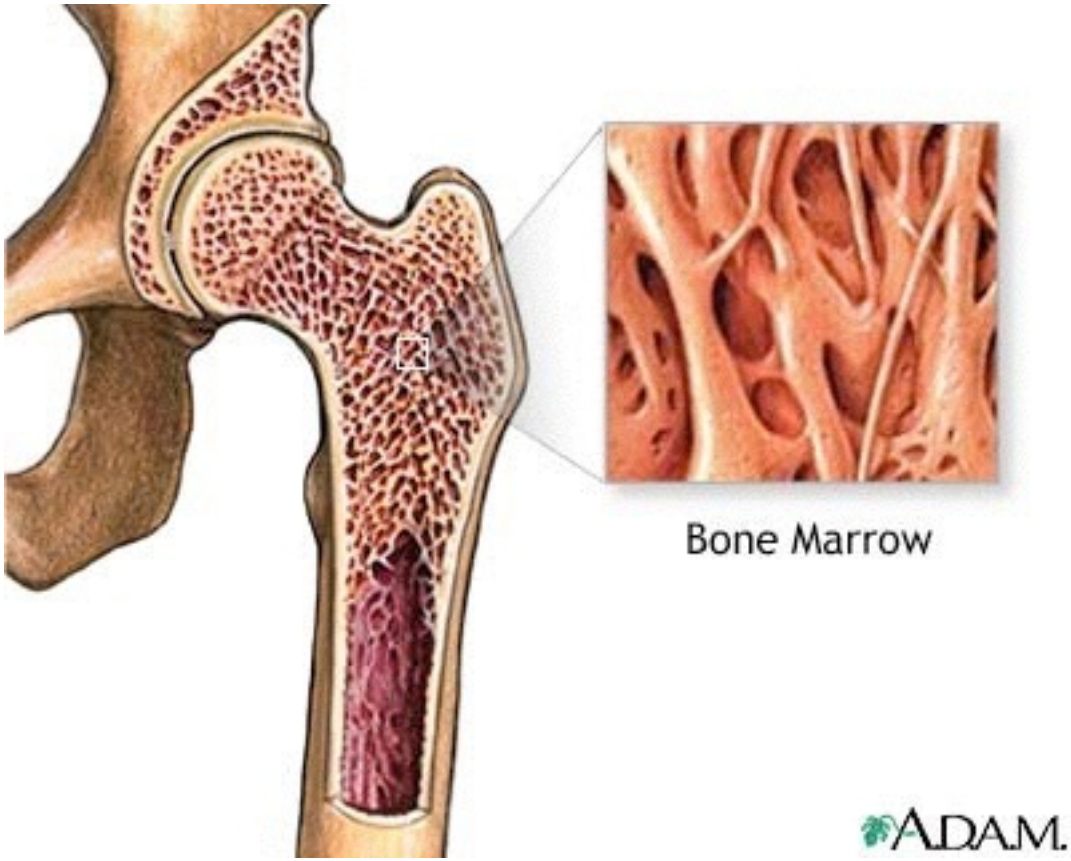
approaches

$$\bar{M} = \frac{k}{d}$$

The first term goes to k/d and second is an exponential loss term.

Red blood cells





$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = m - dN$$

Dimensions: N number of cells/ml

m = thousands of cells/day,

d is the death rate per day

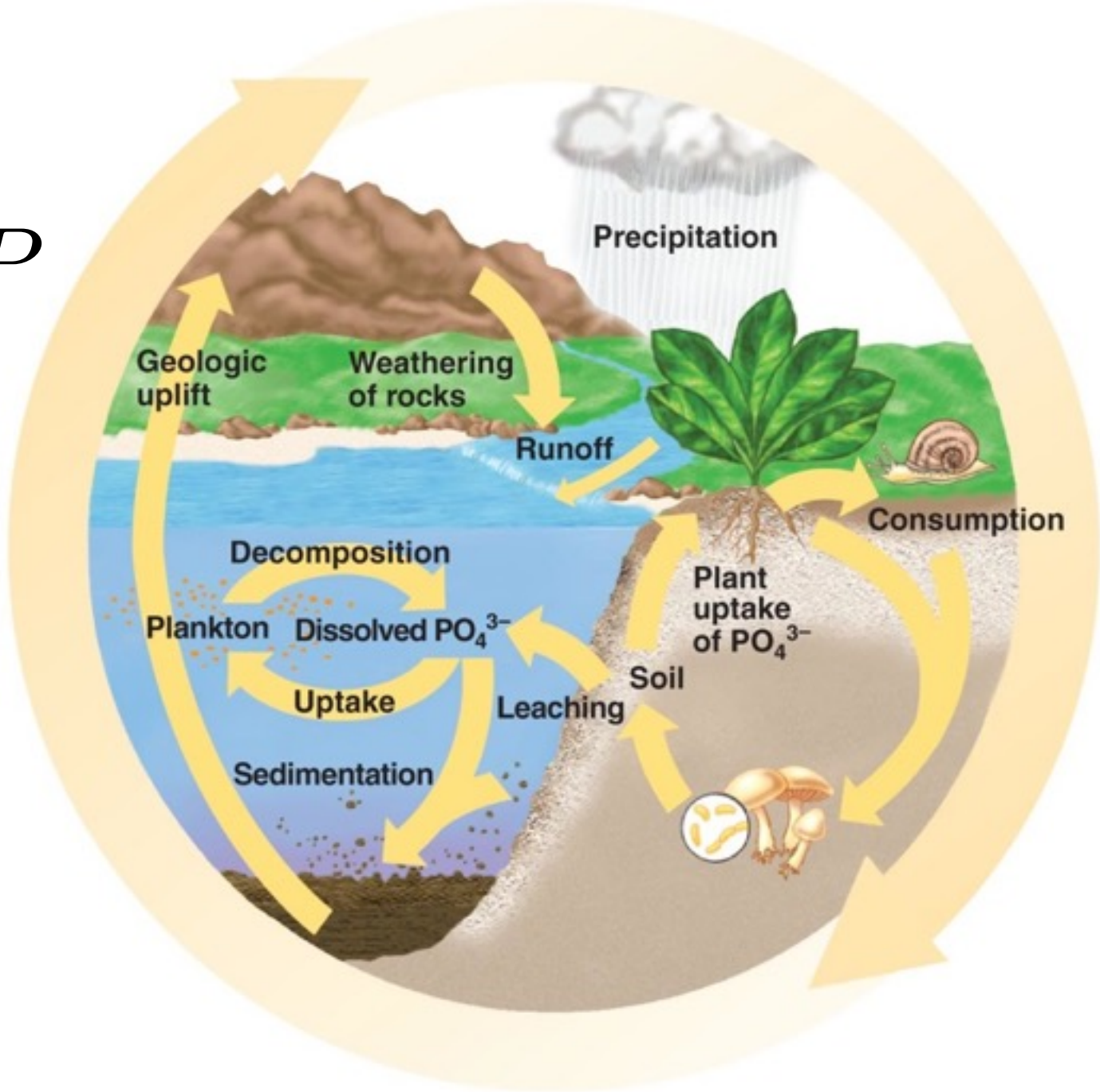
Hence 1/*d* = 120 days is the expected life span

Dissolved phosphorous in a lake

$$\frac{\mathrm{d}P}{\mathrm{d}t} = i - eP$$

Dimensions:

P moles/liter,
i moles per year,
e per year,
1/e year.s



My friend grows 1 kg per year of marriage

Suppose he was 50kg when he married at age 20.

1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

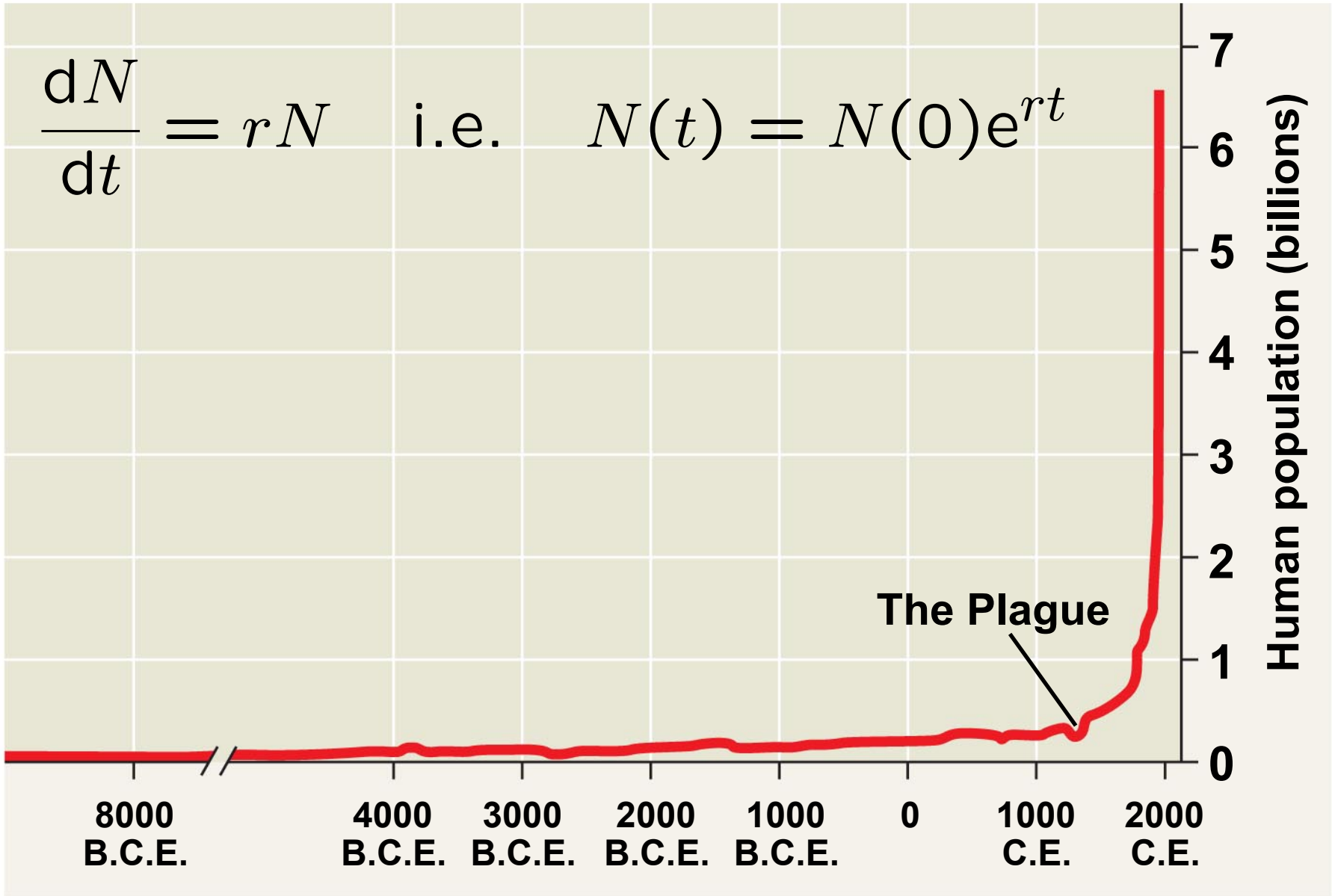
My friend grows 1 kg per year of marriage

Suppose he was 50kg when he married at age 20.

1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

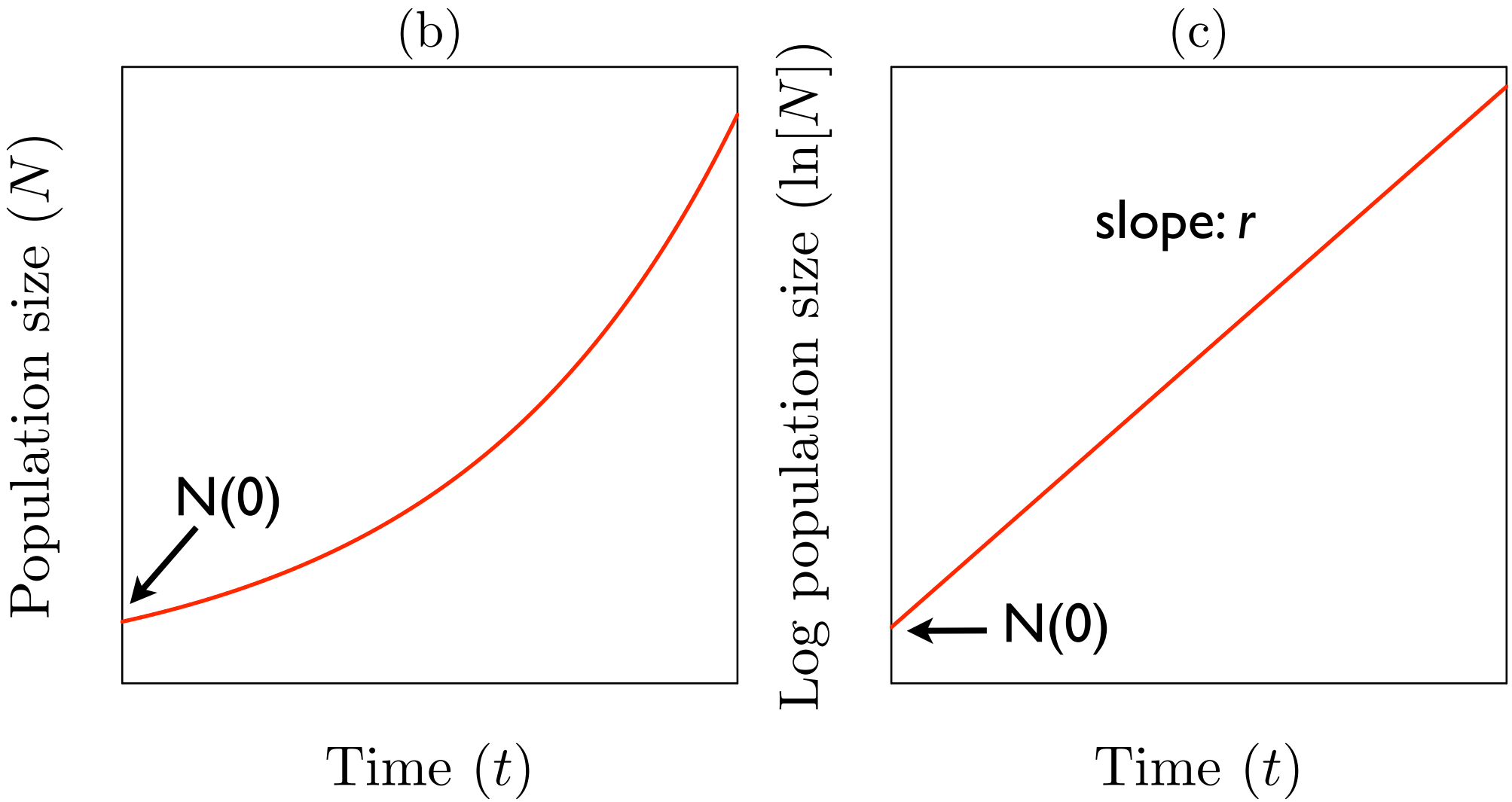
1. $dM/dt = 1$
2. $M(t) = 50 + t$
3. $M(10) = 50 + 10 = 60$ kg
4. $M(30) = 50 + 30 = 80$ kg

Now replication: exponential growth



Dimensions: *r* rate of increase/year, *N* individuals

Exponential growth



$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = rN \quad \text{i.e.} \quad N(t) = N(0)\mathrm{e}^{rt}$$

Doubling time and half life

Look for $N(t) = 2N(0)$, i.e.,

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = rN \quad \text{with solution} \quad N(t) = N(0)\mathrm{e}^{rt}$$

$$2N(0) = N(0)\mathrm{e}^{rt} \quad \text{or} \quad \ln 2 = rt \quad \text{or} \quad t = \frac{\ln 2}{r}$$

Look for $N(t) = \frac{1}{2}N(0)$, i.e.,

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = -dN \quad \text{with solution} \quad N(t) = N(0)\mathrm{e}^{-dt}$$

$$\frac{1}{2}N(0) = N(0)\mathrm{e}^{-dt} \quad \text{or} \quad \ln 1 - \ln 2 = -dt \quad \text{or} \quad t = \frac{\ln 2}{d}$$

R_0: fitness

$$\frac{\mathrm{d}N}{\mathrm{d}t} = (b-d)N \quad \text{with solution} \quad N(t) = N(0)\mathrm{e}^{(b-d)t}$$

Consider a time scale of years:
b is a birth rate (expected number of offspring per year),
d is a death rate (expected chance to die per year),
1/*d* is the expected life span in years.

As each individual is expected to produce
b offspring each year of its total generation time of 1/*d* years,
the total fitness amounts to

$$R_0 = b/d$$

My friend grows 1 kg per year of marriage

Suppose he was 50kg when he married at age 20.

1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

1. $dM/dt = 1$
2. $M(t) = 50 + t$
3. $M(10) = 50 + 10 = 60$ kg
4. $M(30) = 50 + 30 = 80$ kg

Next suppose he is wrong because he actually grows 2% per year (which is close to 1 kg per year in the first years of his marriage)

1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

My friend grows 1 kg per year of marriage

Suppose he was 50kg when he married at age 20.

1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

1. $dM/dt = 1$
2. $M(t) = 50 + t$
3. $M(10) = 50 + 10 = 60$ kg
4. $M(30) = 50 + 30 = 80$ kg

Next suppose he is wrong because he actually grows 2% per year (which is close to 1 kg per year in the first years of his marriage)

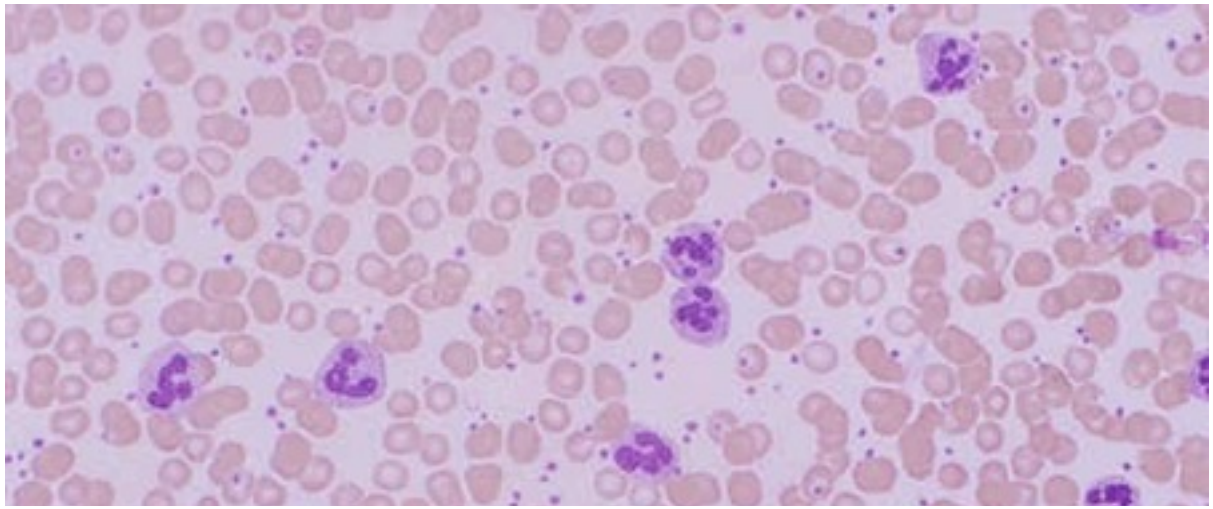
1. What is the right ODE?
2. What is the solution?
3. What is his weight at age 30?
4. What is his weight at age 50?

1. $dM/dt = 0.02M$
2. $M(t) = 50e^{0.02t}$
3. $M(10) = 50e^{0.2} = 61$ kg
4. $M(30) = 50e^{0.6} = 91$ kg

Bacteria in blood controlled by neutrophils

$$\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}t} = rB - kNB$$

B: number of bacteria
N: number of neutrophils
r: natural rate of increase
k: killing rate
all per ml of blood



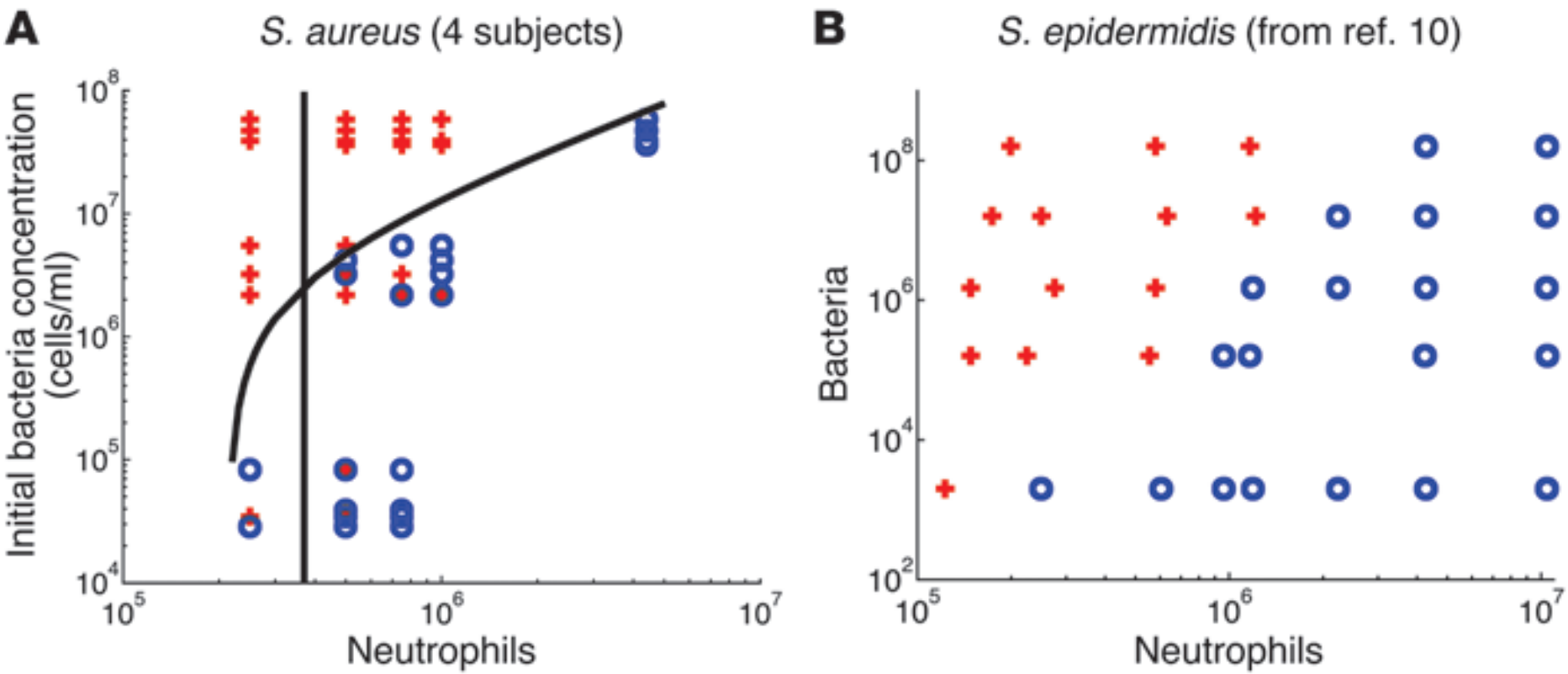
How much neutrophils do we need to control bacterial infections?

Bacteria in blood controlled by neutrophils

$$\frac{\mathrm{d}B}{\mathrm{d}t} = rB - kNB = 0 \quad \text{gives } N = r/k$$

$N_c = r/K$ is the critical number
of neutrophils per ml of blood.
Clinically we know that $N_c \sim 5 \times 10^5$ cells per ml
and that $r = 1.6$ per hour:
$k = 3 \times 10^{-6}$ per hour per neutrophil.

Bacteria in blood controlled by neutrophils



+ Bacterial growth

o Bacterial decline

Malka et al., J. Clin Invest. 2012