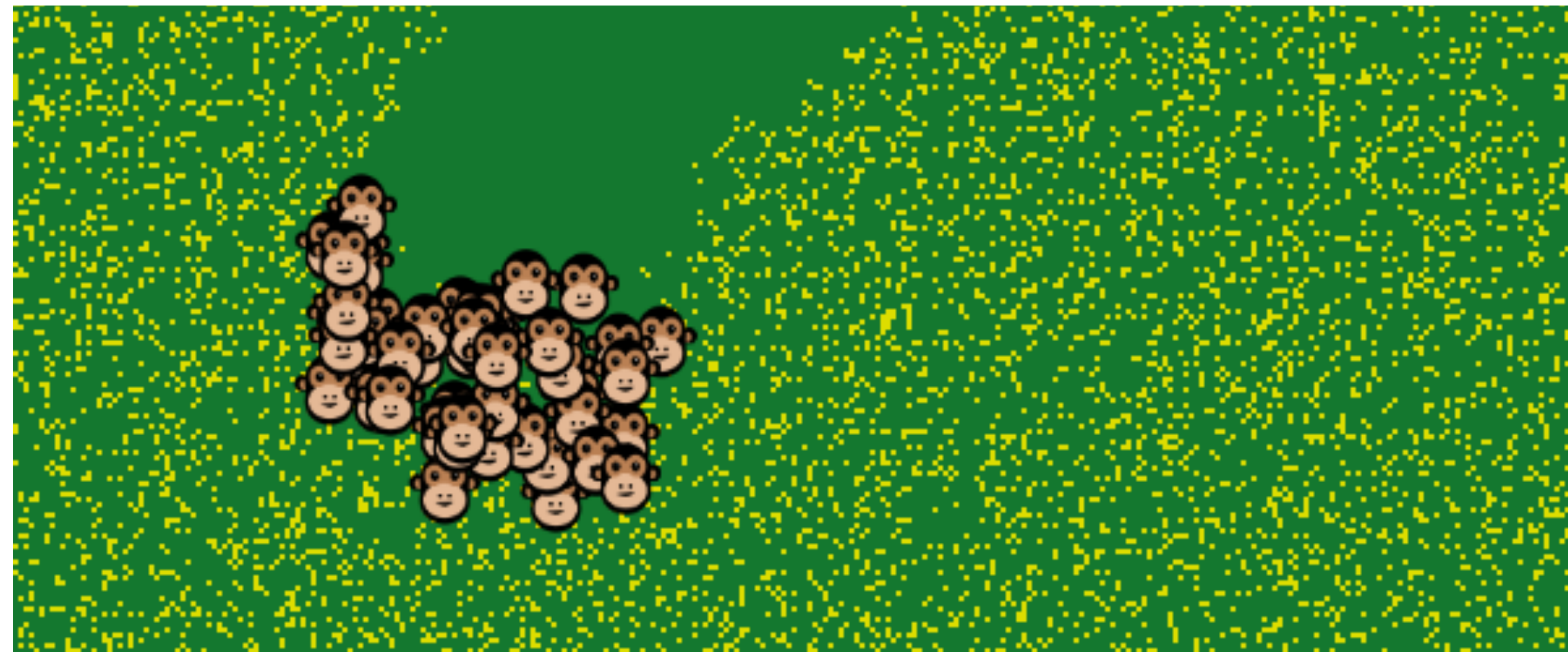


Werkcollege, wie heeft er wat gevonden?



Groepjes mini-project zijn definitief

Groepjes mini-project zijn definitief

- Kijk op BB onder *Course content*

Groepjes mini-project zijn definitief

- Kijk op BB onder *Course content*
- Vind je groepje (als het goed is heb je een mail als je nog geen groepje had!)

Groepjes mini-project zijn definitief

- Kijk op BB onder *Course content*
- Vind je groepje (als het goed is heb je een mail als je nog geen groepje had!)
- Lees de omschrijving bij jouw groepsnummer (daar staat dan ook waar jullie heen kunnen tijdens de WCs)

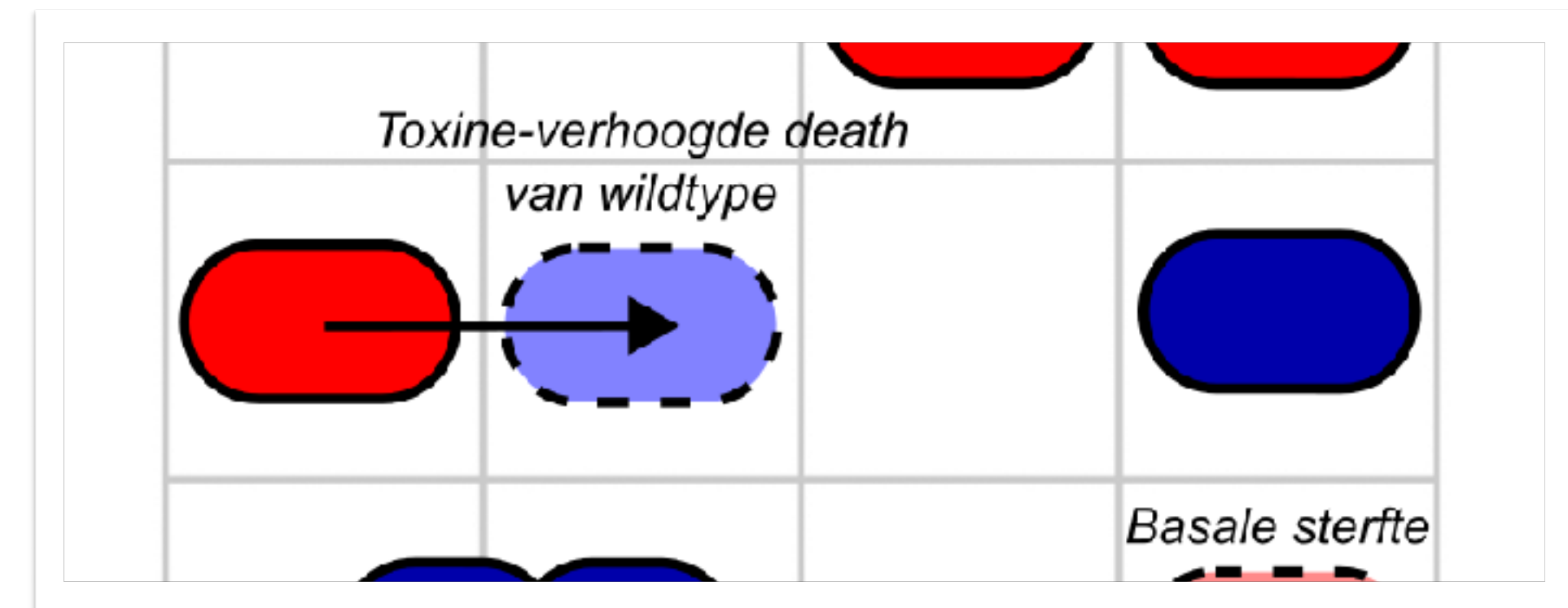
Groepjes mini-project zijn definitief

- Kijk op BB onder *Course content*
- Vind je groepje (als het goed is heb je een mail als je nog geen groepje had!)
- Lees de omschrijving bij jouw groepsnummer (daar staat dan ook waar jullie heen kunnen tijdens de WCs)
- Iets onduidelijk? Mail naar kwantitatieve.biologie@uu.nl

Groepjes mini-project zijn definitief

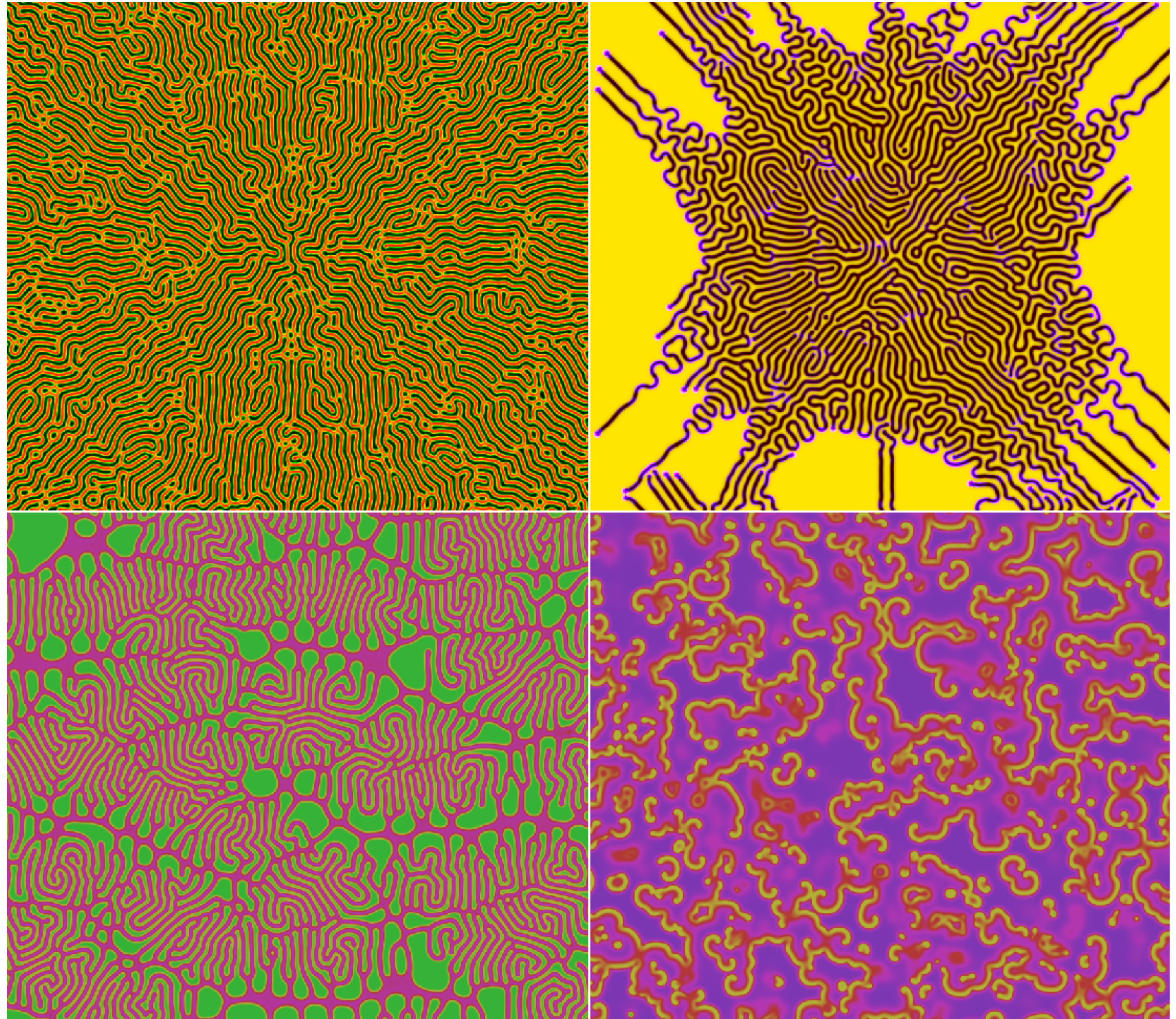
- Kijk op BB onder *Course content*
- Vind je groepje (als het goed is heb je een mail als je nog geen groepje had!)
- Lees de omschrijving bij jouw groepsnummer (daar staat dan ook waar jullie heen kunnen tijdens de WCs)
- Iets onduidelijk? Mail naar kwantitatieve.biologie@uu.nl

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= a_1 X \left(1 - \frac{X + Y}{K}\right) - dX \\ \frac{dY}{dt} &= a_2 Y \left(1 - \frac{X + Y}{K}\right) - dY - cXY\end{aligned}$$



Reacties, diffusie en bistabiliteit

Bram van Dijk (hij/hem)



Wat hebben deze patronen met elkaar te maken?

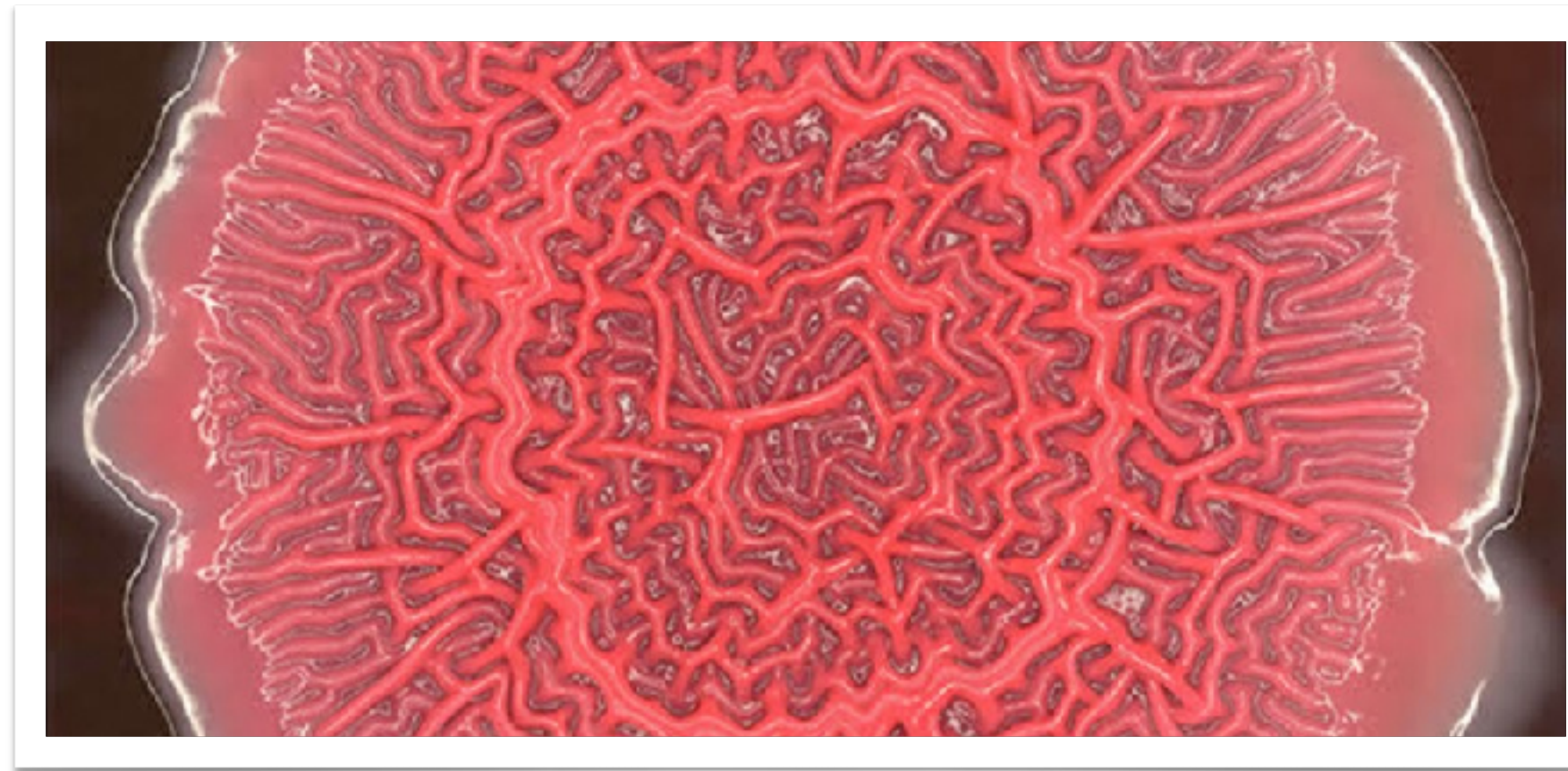


Foto van Lars Dietrich (Colombia University)

Wat hebben deze patronen met elkaar te maken?

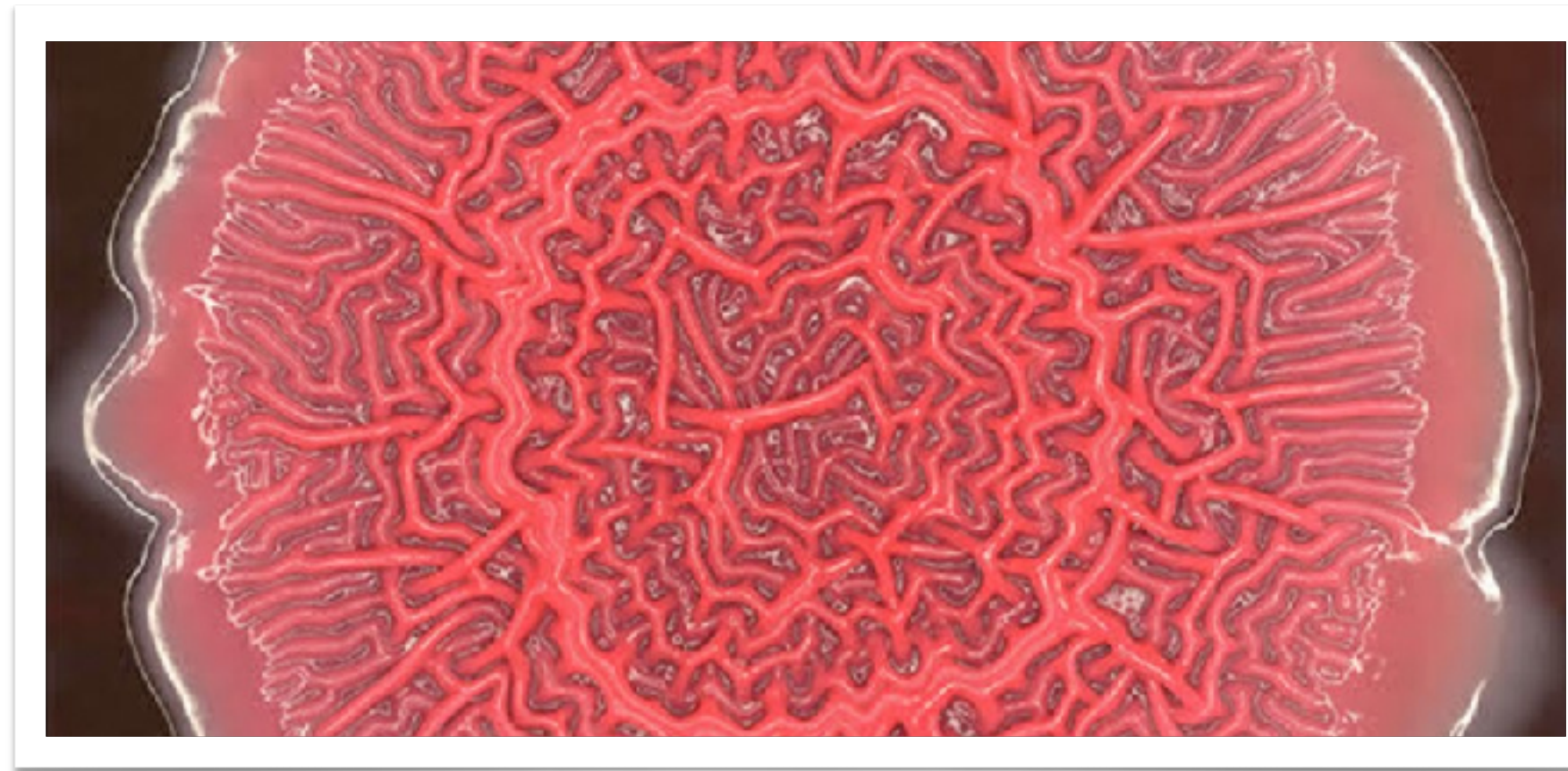


Foto van Lars Dietrich (Colombia University)



Foto van Joachim Huber

Wat hebben deze patronen met elkaar te maken?



Vogel *et al*, 2012

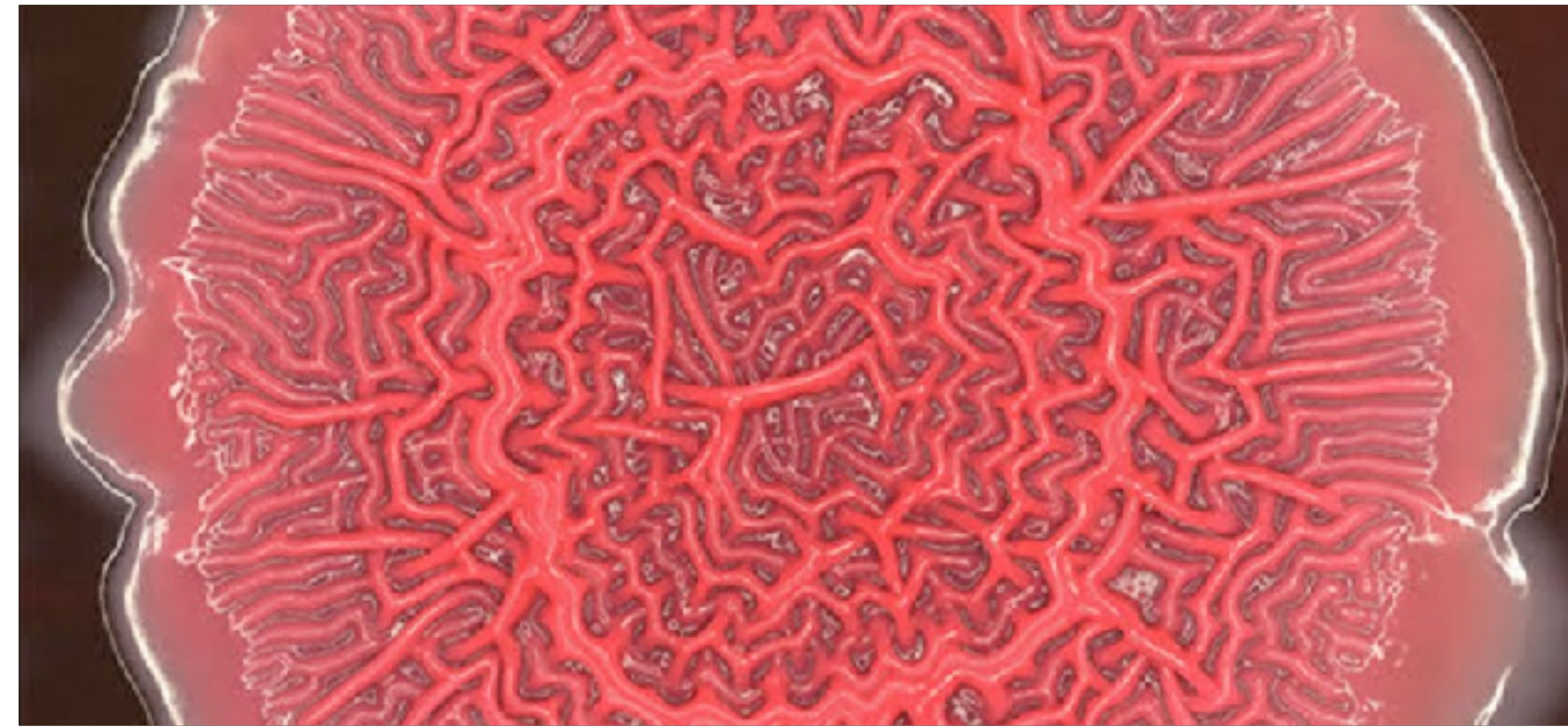


Foto van Lars Dietrich (Colombia University)



Foto van Joachim Huber

Wat hebben deze patronen met elkaar te maken?



Vogel *et al*, 2012

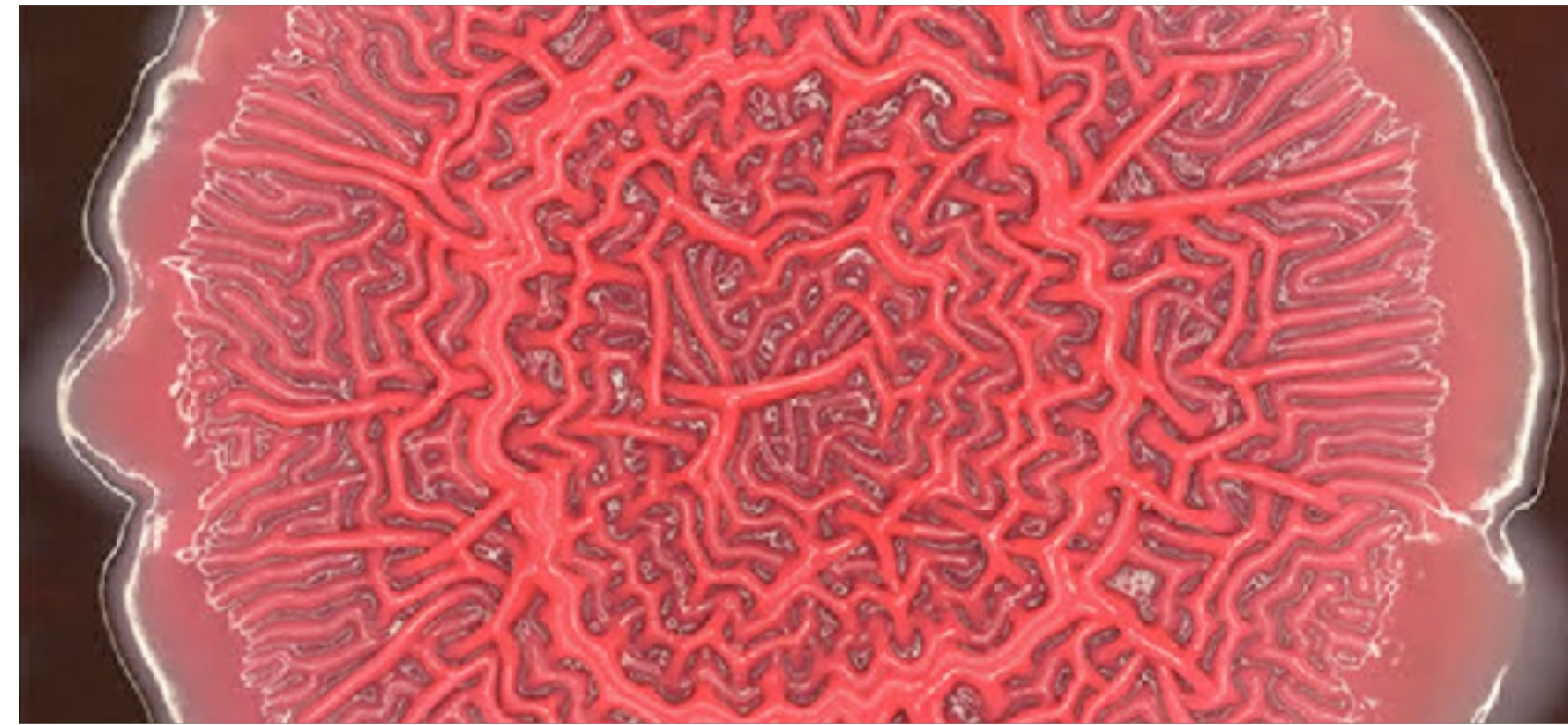
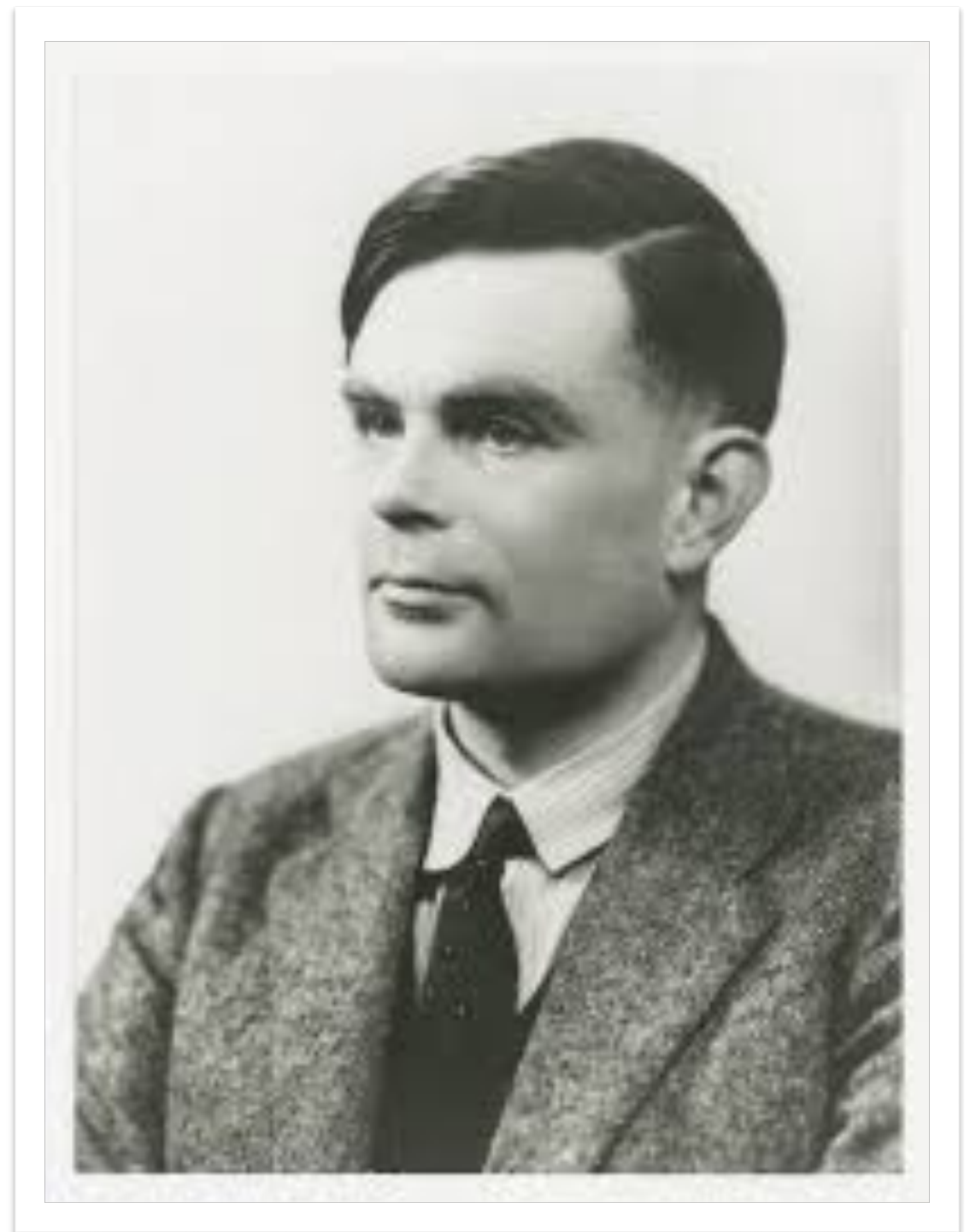


Foto van Lars Dietrich (Colombia University)



Foto van Joachim Huber



Alan Turing (1912 – 1954)

Reactievergelijkingen



Reactievergelijkingen



Michaelis-Menten vergelijking

Reactievergelijkingen

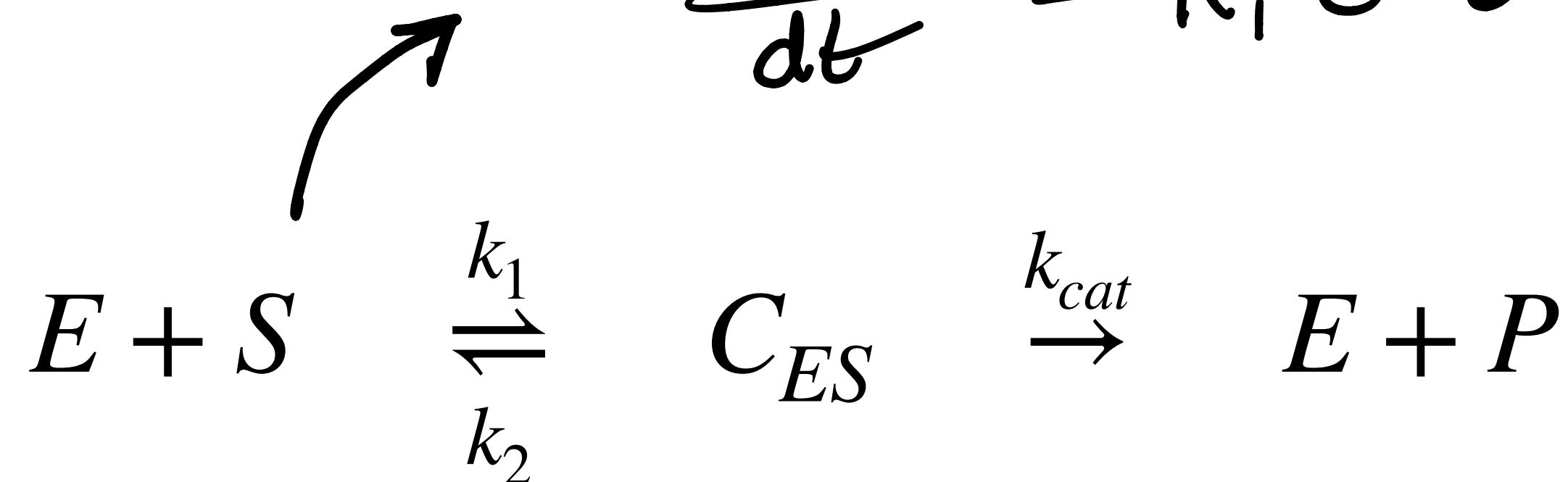


Michaelis-Menten vergelijking



Reactievergelijkingen

$$\frac{dC_{ES}}{dt} = k_1 E \cdot S - k_2 C_{ES} - k_{cat} C_{ES}$$



Michaelis-Menten vergelijking

DNA $\rightarrow$ mRNA $\rightarrow$ Eiwit

“Reactievergelijking” voor
centrale dogma van de biologie

Reactievergelijkingen



Michaelis-Menten vergelijking



Pijltjes zijn snelheden!

“Reactievergelijking” voor
centrale dogma van de biologie

Reactievergelijkingen



Michaelis-Menten vergelijking



Pijltjes zijn snelheden!

“Reactievergelijking” voor
centrale dogma van de biologie

Omzetten naar ODEs



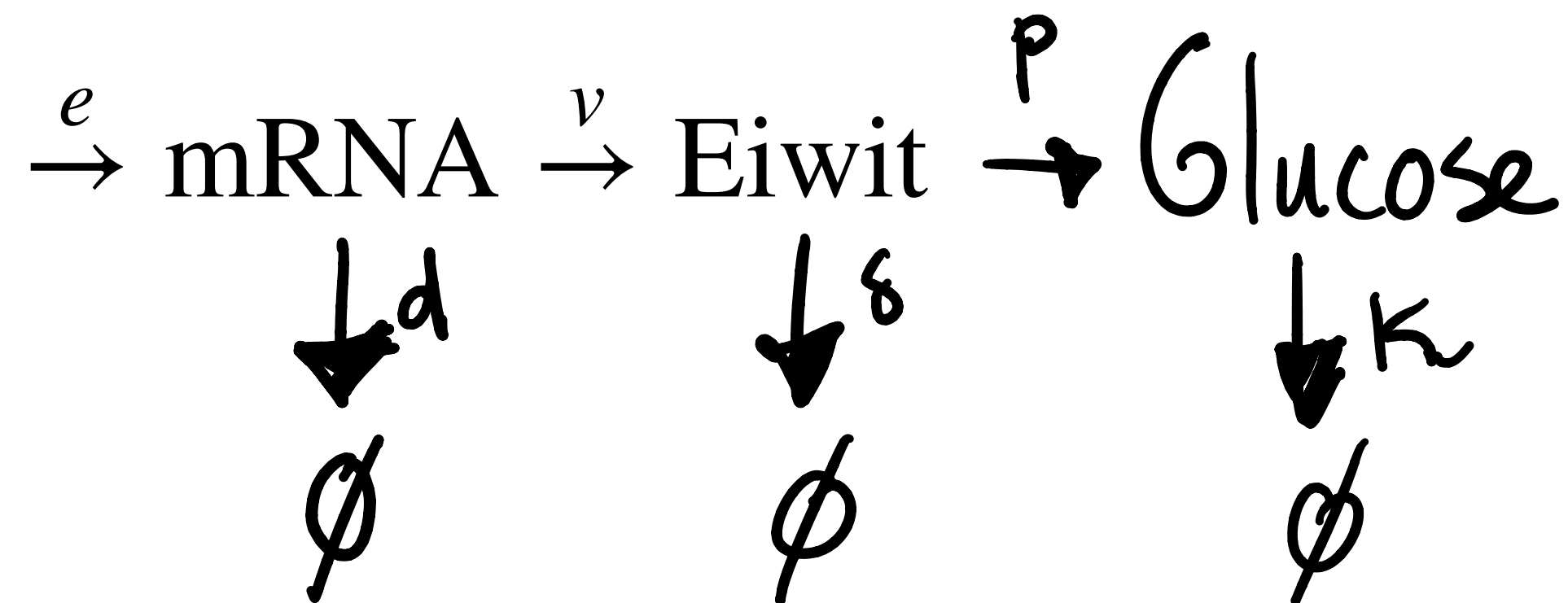
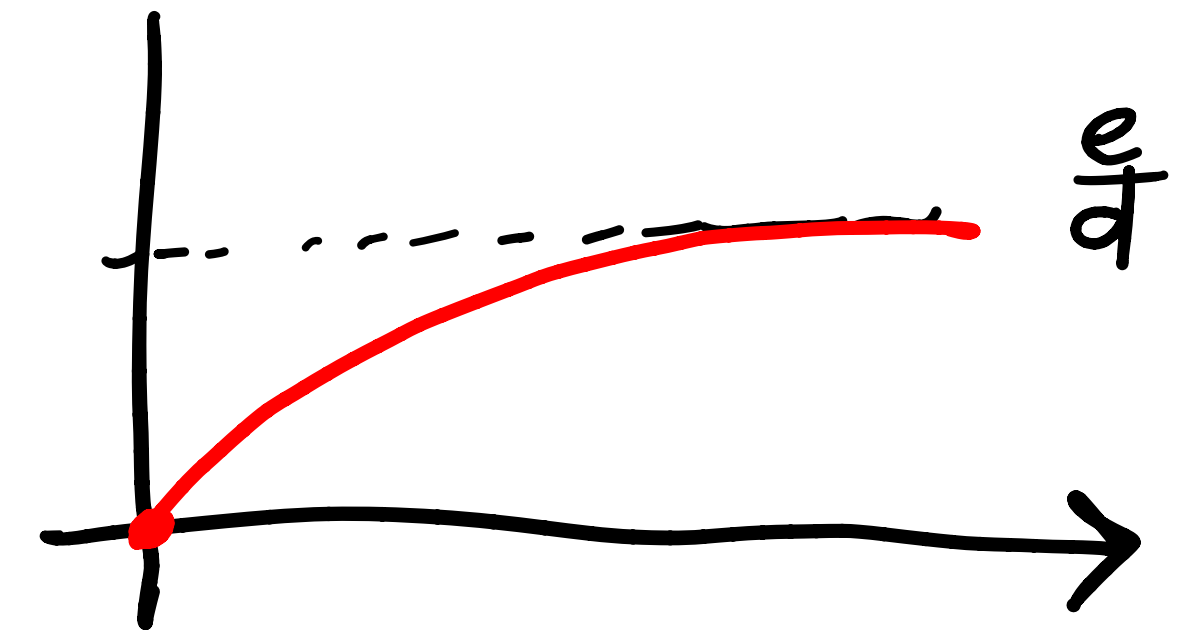
Omzetten naar ODEs

Laten we voor het gemak aannemen dat DNA simpelweg aanwezig is

$$\frac{dm}{dt} = e - dM$$

$$e = dM$$

$$\bar{m} = \frac{e}{d}$$



$$\frac{dE}{dt} = v \cdot M - \delta E$$



Omzetten naar ODEs

Omzetten naar ODEs

Stel je voor: het eiwit zorgt dat er glucose naar binnen wordt gepompt

$$\frac{dm}{dt} = e - dm$$

$$\frac{dE}{dt} = v \cdot M - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = p \cdot E - kG$$

Omzetten naar ODEs

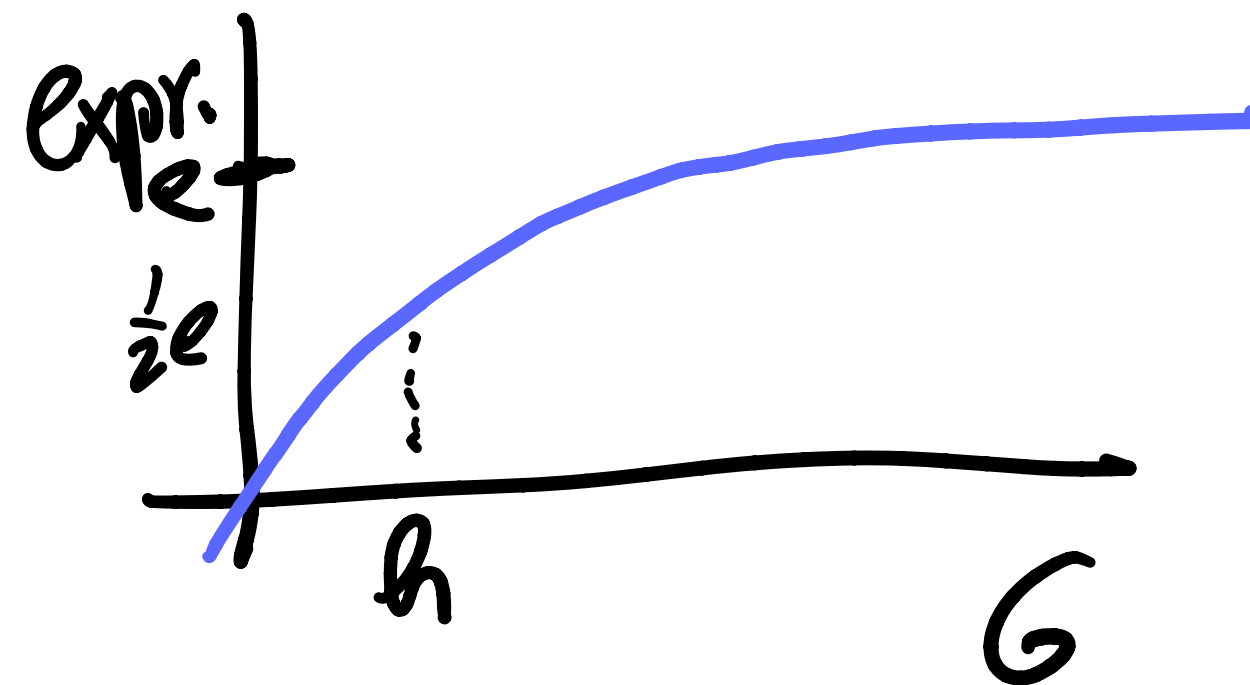
Omzetten naar ODEs

Stel je voor: glucose bepaalt ook de genexpressie

$$\frac{dm}{dt} = e G - dm$$

$$\frac{dE}{dt} = v \cdot M - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = p \cdot E - k G$$



Hill functie

$$\frac{G}{G+h}$$

Een set simpele reacties als ODEs

h is [glucose] waar expressie halfmax is

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G + h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Een set simpele reacties als ODEs

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

Kunnen jullie al ODEs lezen? (leerdoel!)

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Een set simpele reacties als ODEs

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Kunnen jullie al ODEs lezen? (leerdoel!)

- Als alle variabelen 0 zijn, start er dan expressie?

Een set simpele reacties als ODEs

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Kunnen jullie al ODEs lezen? (leerdoel!)

- Als alle variabelen 0 zijn, start er dan expressie?
- Wat is de maximale expressie?

Een set simpele reacties als ODEs

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G + h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Kunnen jullie al ODEs lezen? (leerdoel!)

- Als alle variabelen 0 zijn, start er dan expressie?
- Wat is de maximale expressie?
- Bij welke glucose-concentratie is de expressie half-maximaal?

Voor een 3D systeem is grind.R het makkelijkst

```
source("https://tbb.bio.uu.nl/rdb/grindR/grind.R")

par(mfrow=c(1,2),mar=c(3,3,3,3))
model <- function(t, state, parms) {
  with(as.list(c(state,parms)), {

    dM <- e*G/(G+h) - d*M
    dE <- v*M - delta*E
    dG <- p*E - kappa*G

    return(list(c(dM, dE, dG)))
  })
}

p <- c(e=1,h=2,d=0.3,v=0.3,delta=0.05,p=0.4,kappa=0.2) #Parameters
s <- c(M=0.0,E=0.0,G=0.00) #Starting population sizes
run(tmax=200,ymin=0.0,ymax=1)
```

Voor een 3D systeem is grind.R het makkelijkst

```
source("https://tbb.bio.uu.nl/rdb/grindR/grind.R")
```

```
par(mfrow=c(1,2),mar=c(3,3,3,3))
```

```
model <- function(t, state, parms) {  
  with(as.list(c(state,parms)), {
```

```
    dM <- e*G/(G+h) - d*M
```

```
    dE <- v*M - delta*E
```

```
    dG <- p*E - kappa*G
```

```
    return(list(c(dM, dE, dG)))
```

```
  })
```

```
}
```

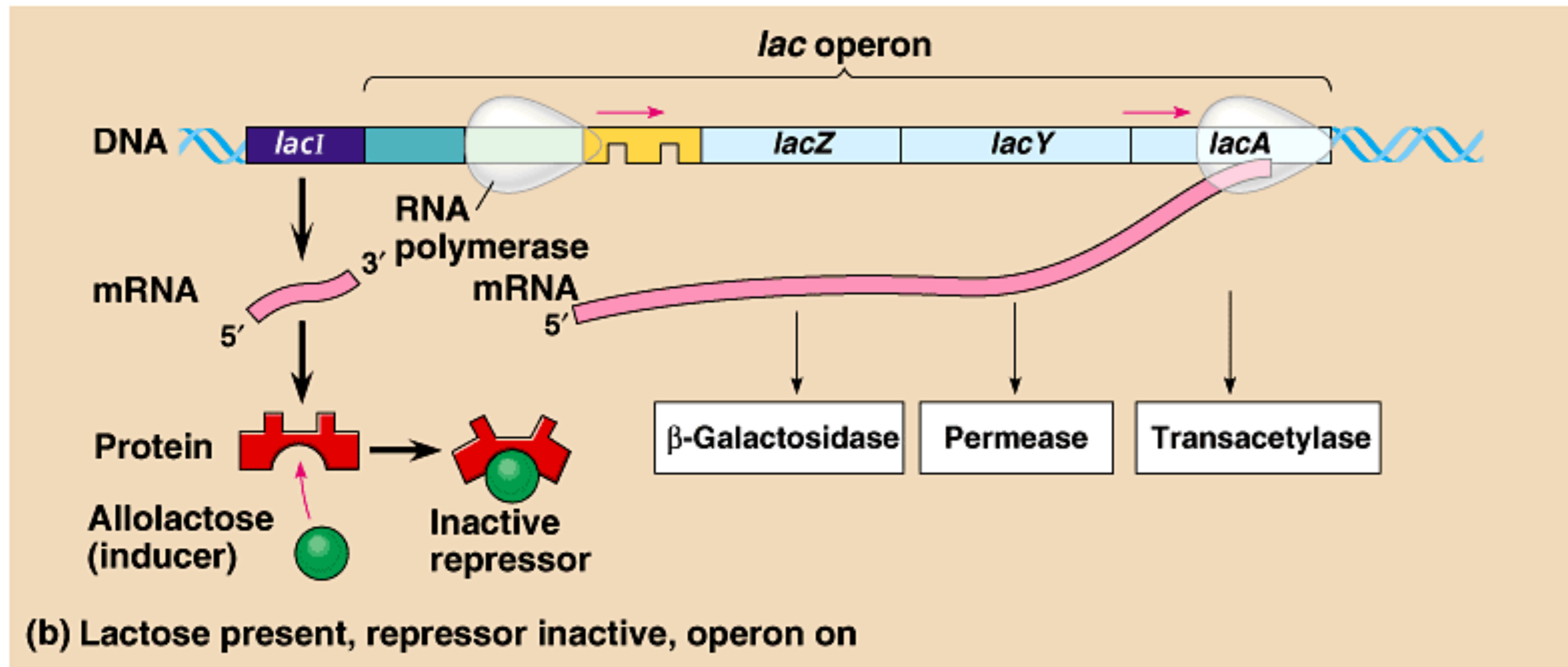
```
p <- c(e=1,h=2,d=0.3,v=0.3,delta=0.05,p=0.4,kappa=0.2) #Parameters
```

```
s <- c(M=0.0,E=0.0,G=0.00) #Starting population sizes
```

```
run(tmax=200,ymin=0.0,ymax=1)
```



Het Lac operon





Het Lac operon

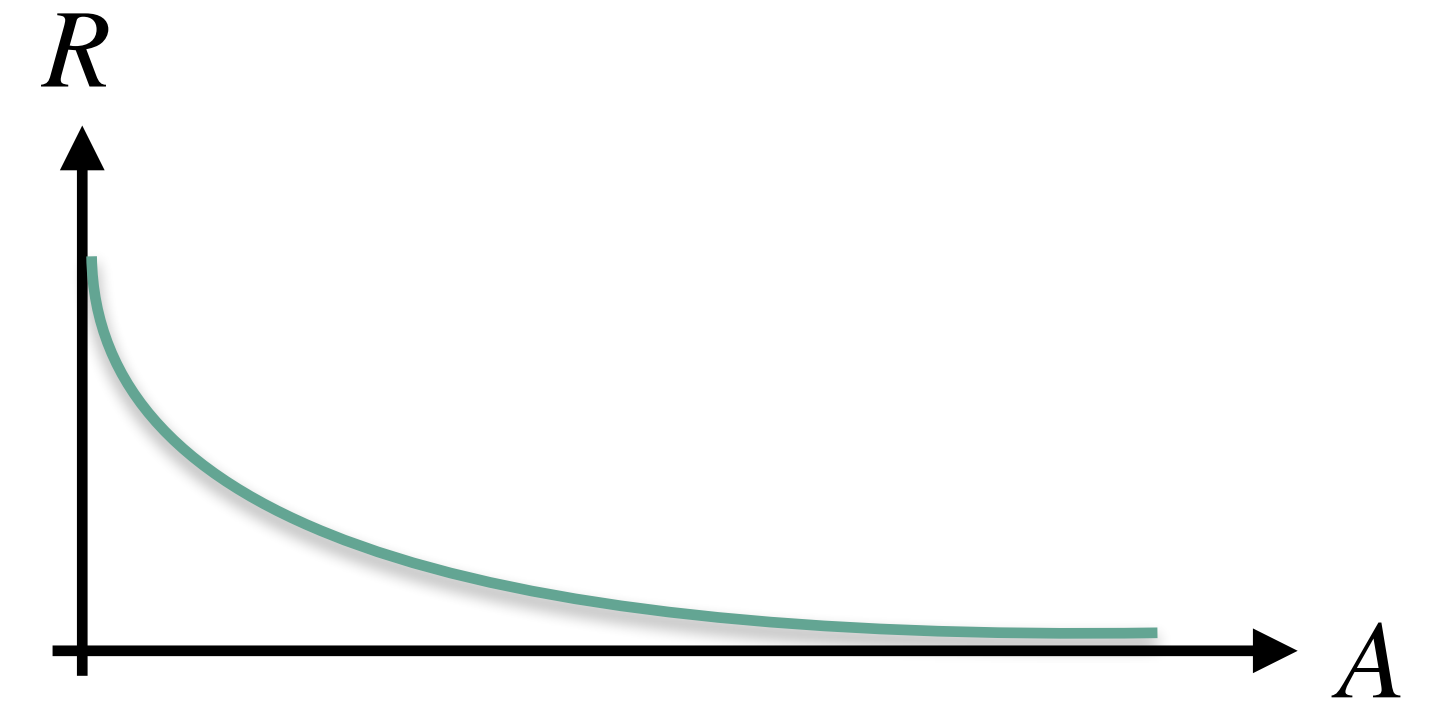
R = actieve repressor, M = mRNA operon, A = allolactose in cell, L = lactose extern (**geen variabele!**)

Het Lac operon

Fractie actieve repressor:
(ligt **niet** in het operon, dus
repressor is altijd aanwezig!)

$$R = \frac{1}{1 + A^n}$$

(neem aan: $n > 1$)



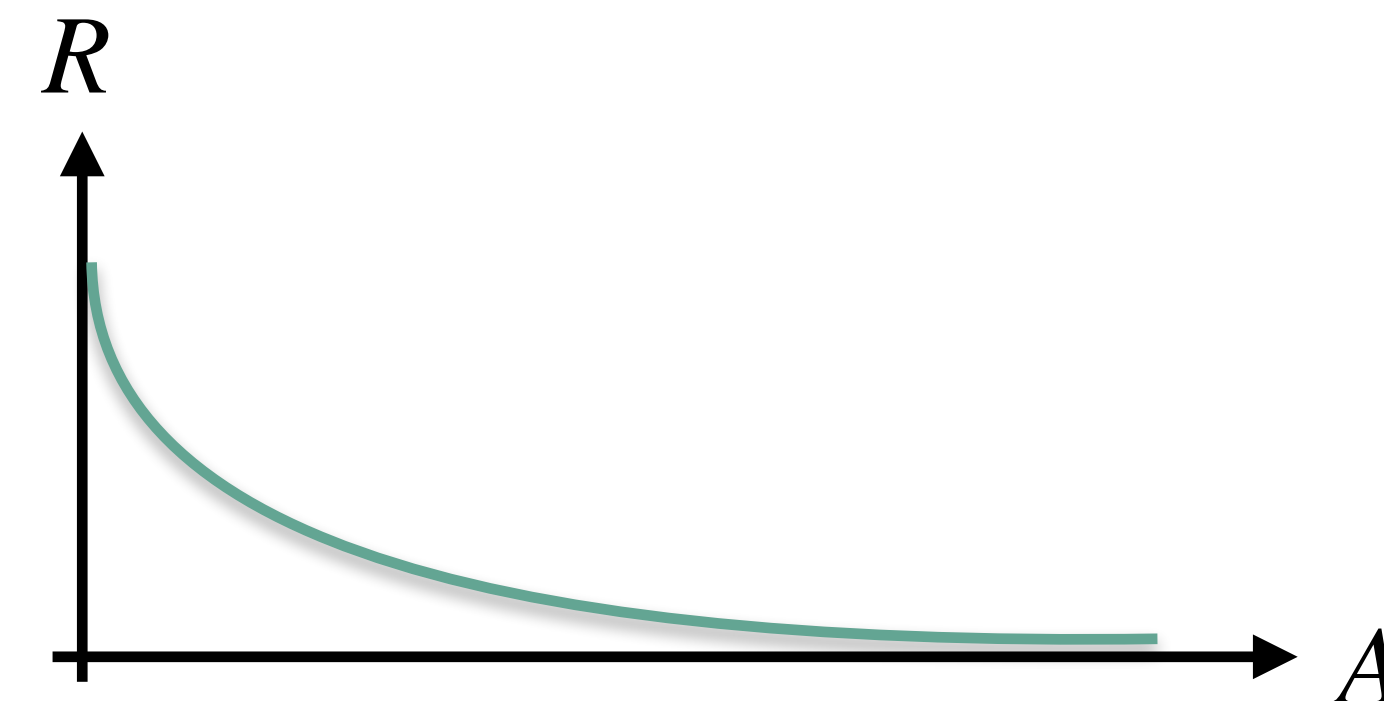
R = actieve repressor, M = mRNA operon, A = allolactose in cell, L = lactose extern (**geen variabele!**)

Het Lac operon

Fractie actieve repressor:
(ligt **niet** in het operon, dus
repressor is altijd aanwezig!)

$$R = \frac{1}{1 + A^n}$$

(neem aan: $n > 1$)



Hoeveelheid mRNA (**hele** operon):

$$\frac{dM}{dt} = c_0 + c(1 - R) - dM = c_0 + \frac{cA^n}{1 + A^n} - dM$$

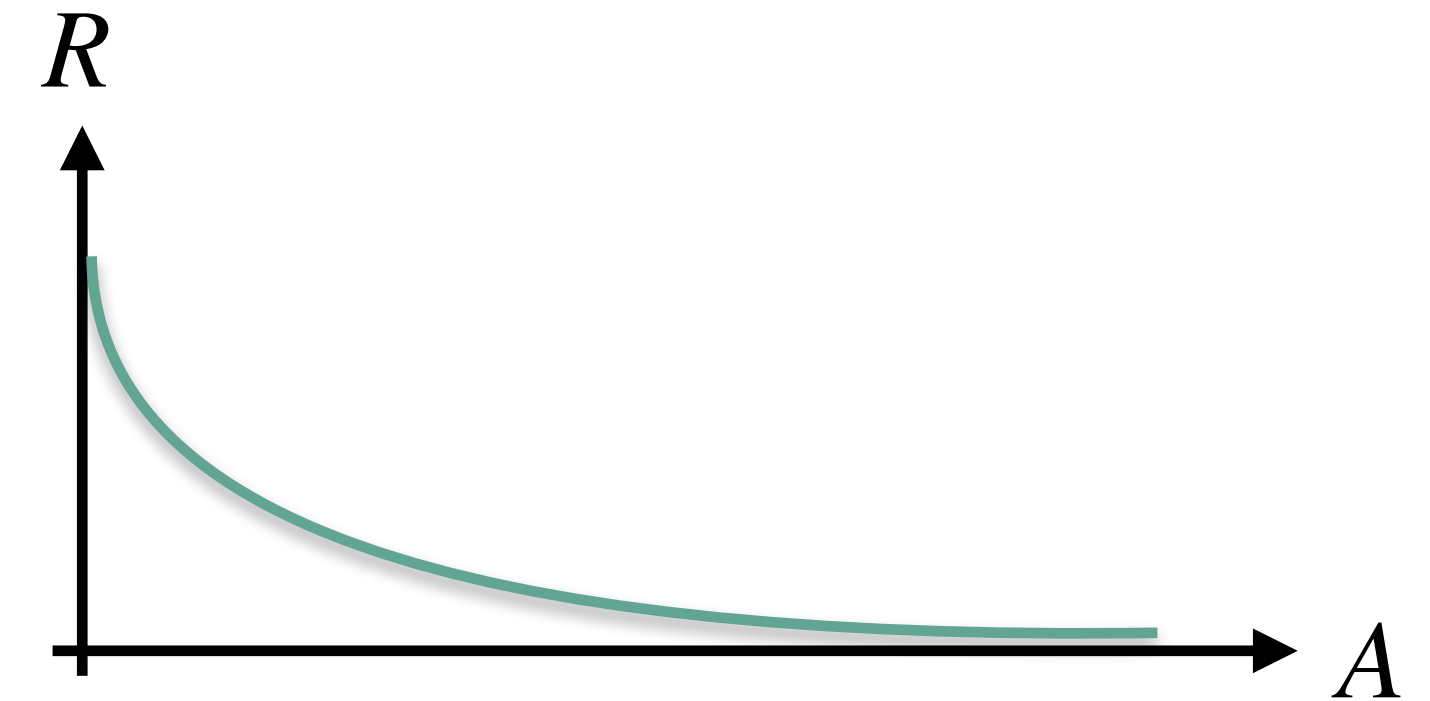
R = actieve repressor, M = mRNA operon, A = allolactose in cell, L = lactose extern (**geen variabele!**)

Het Lac operon

Fractie actieve repressor:
(ligt **niet** in het operon, dus
repressor is altijd aanwezig!)

$$R = \frac{1}{1 + A^n}$$

(neem aan: $n > 1$)



Hoeveelheid mRNA (**hele** operon):

$$\frac{dM}{dt} = c_0 + c(1 - R) - dM = c_0 + \frac{cA^n}{1 + A^n} - dM$$

Hoeveelheid allolactose in de cel:

$$\frac{dA}{dt} = ML - \delta A - vMA$$

R = actieve repressor, M = mRNA operon, A = allolactose in cell, L = lactose extern (**geen variabele!**)

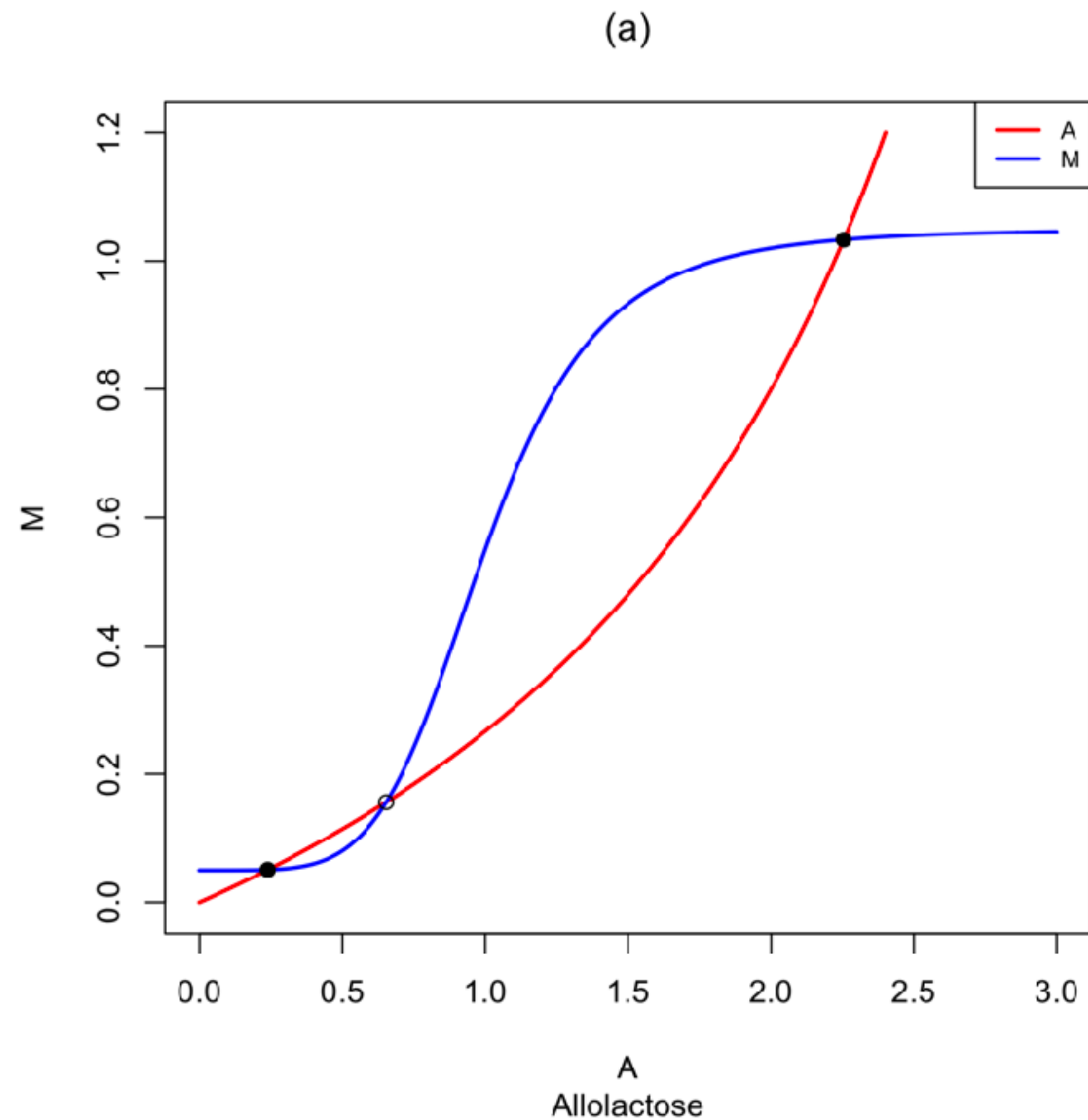


2D, maar een beetje ingewikkeld. Dus:

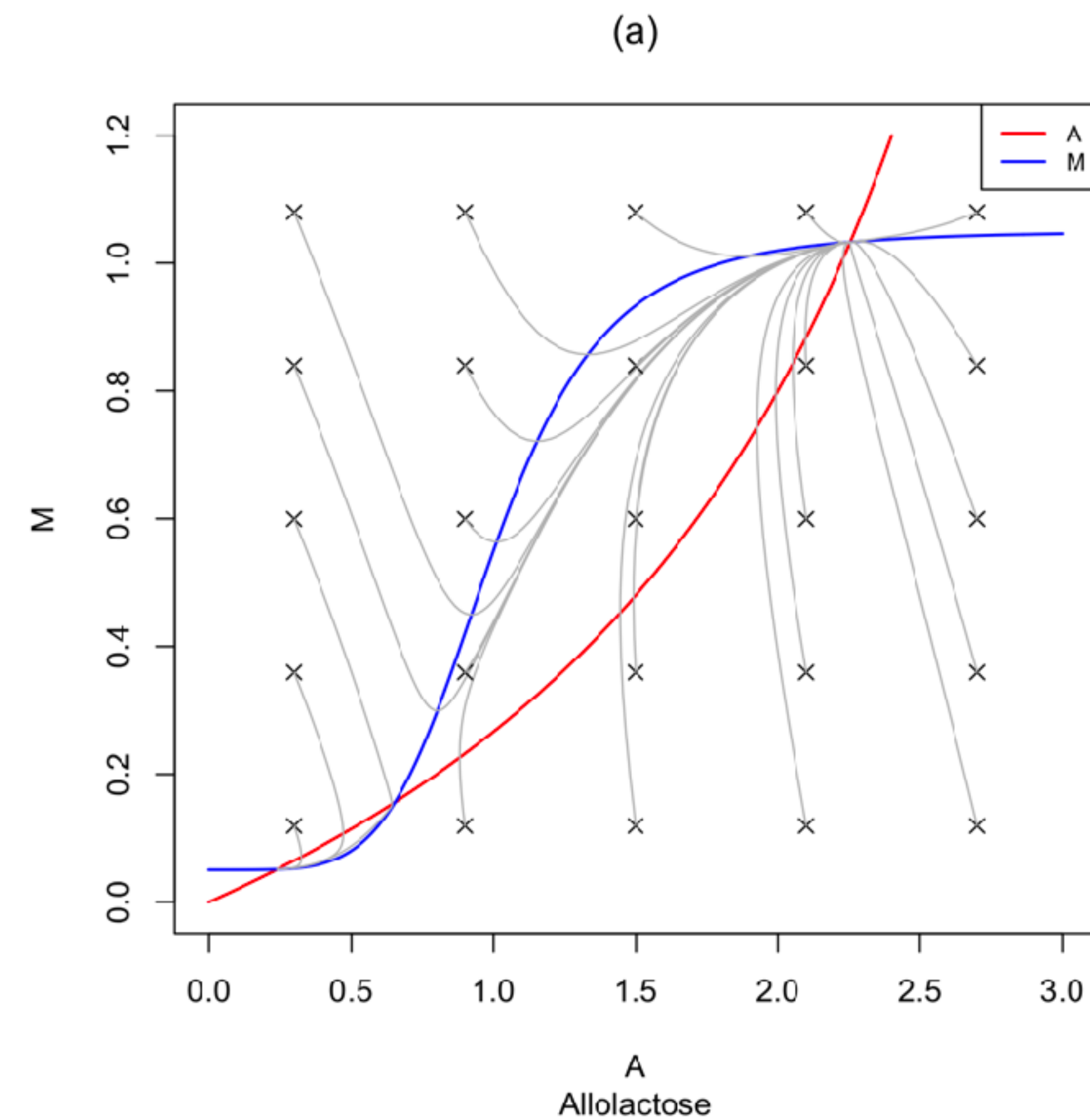
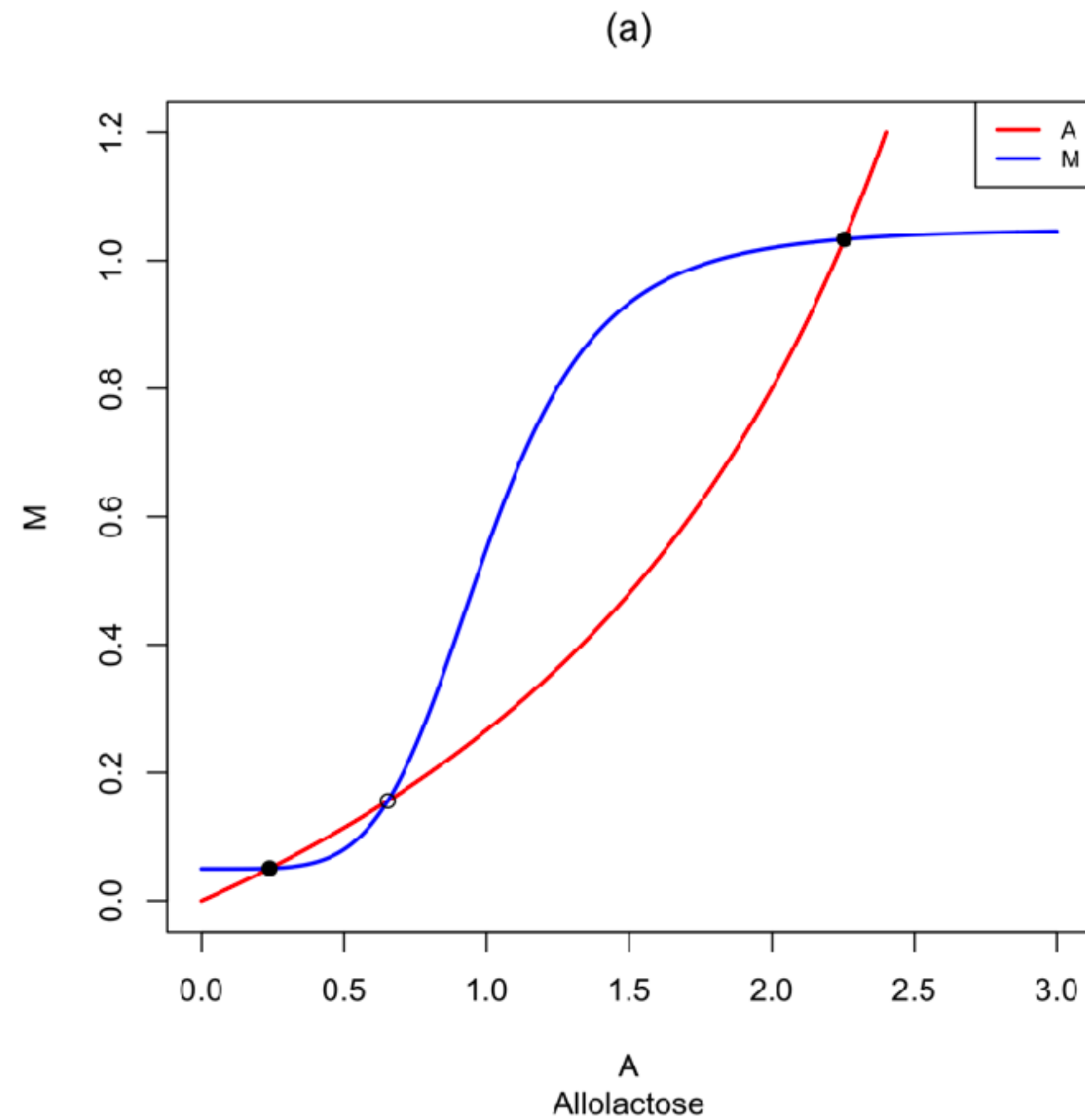
2D, maar een beetje ingewikkeld. Dus:



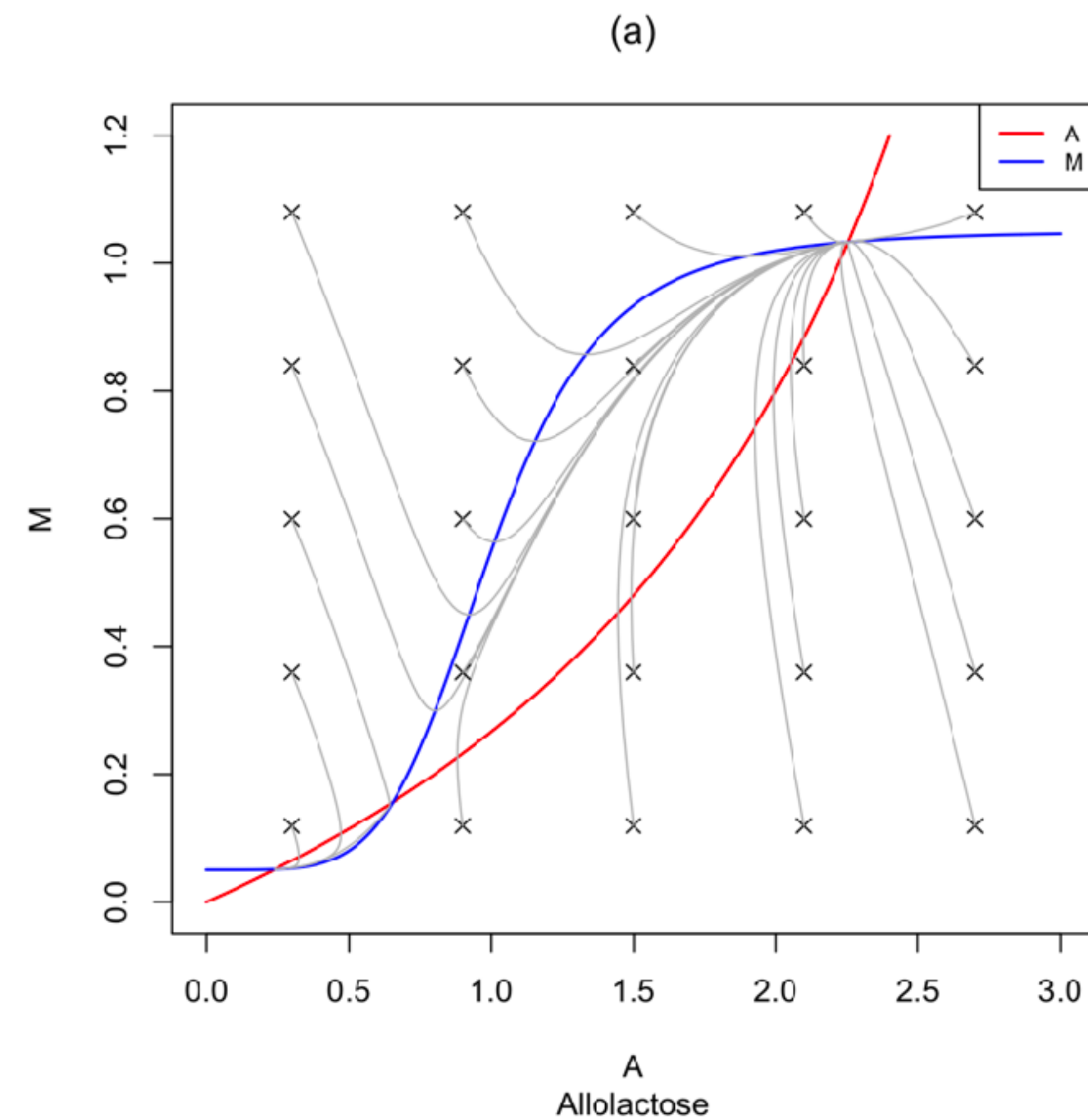
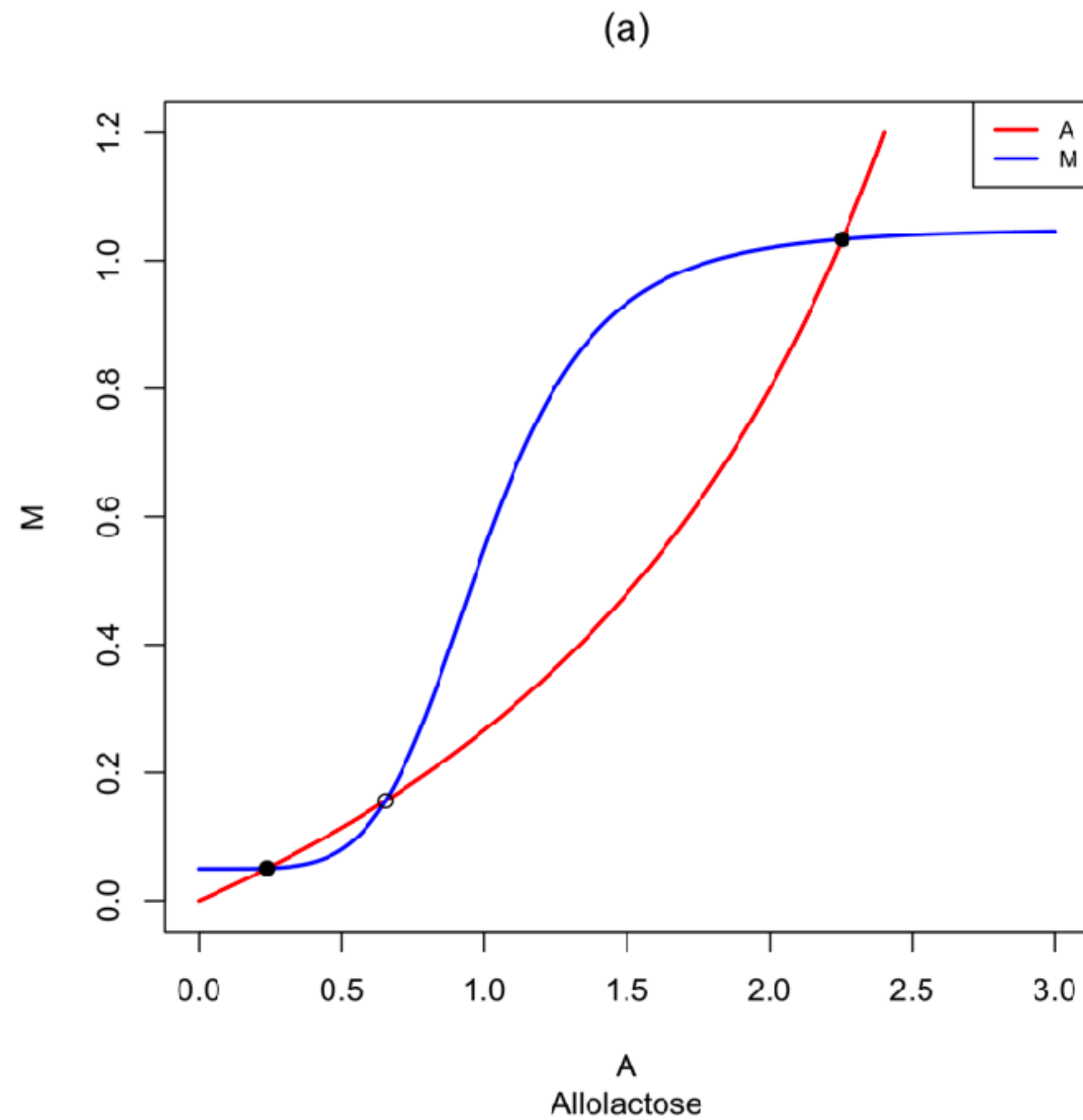
Inderdaad, vrij complexe nullclines



Inderdaad, vrij complexe nullclines

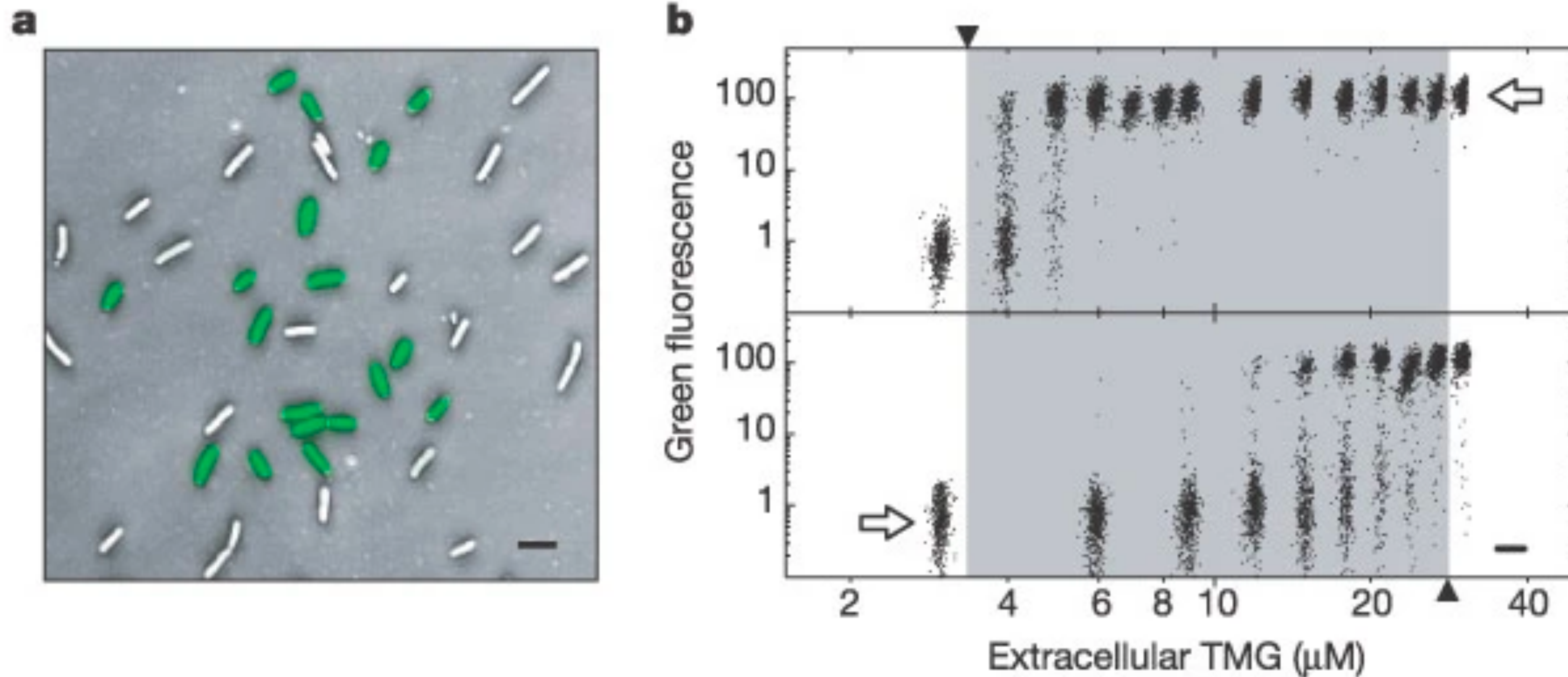


Inderdaad, vrij complexe nullclines

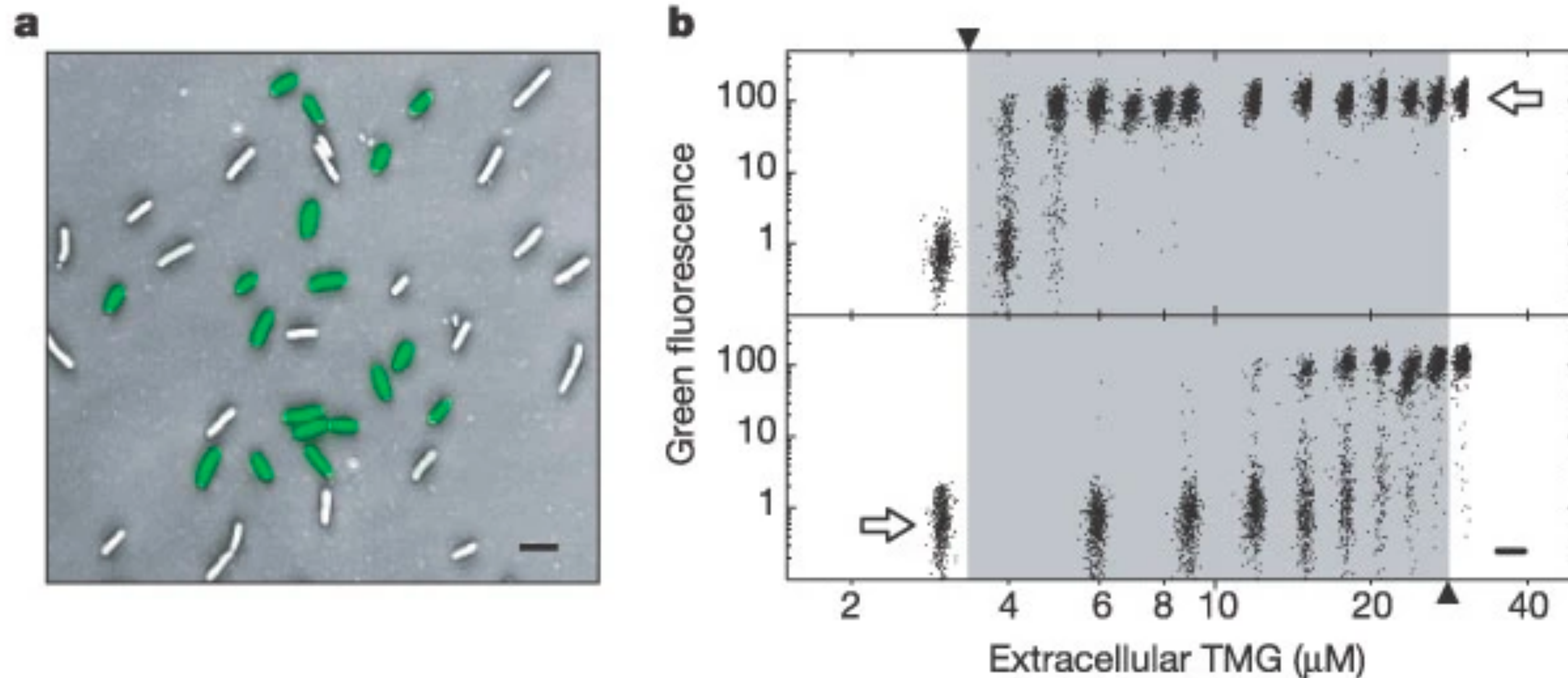


Met twee (niet-triviale) attractoren!

Wisselen tussen de evenwichten is moeilijk!

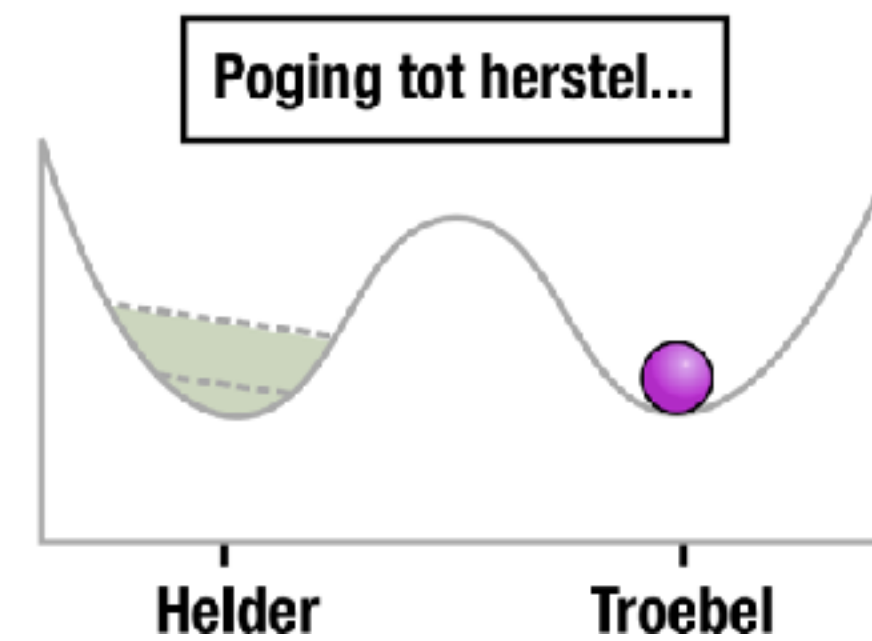
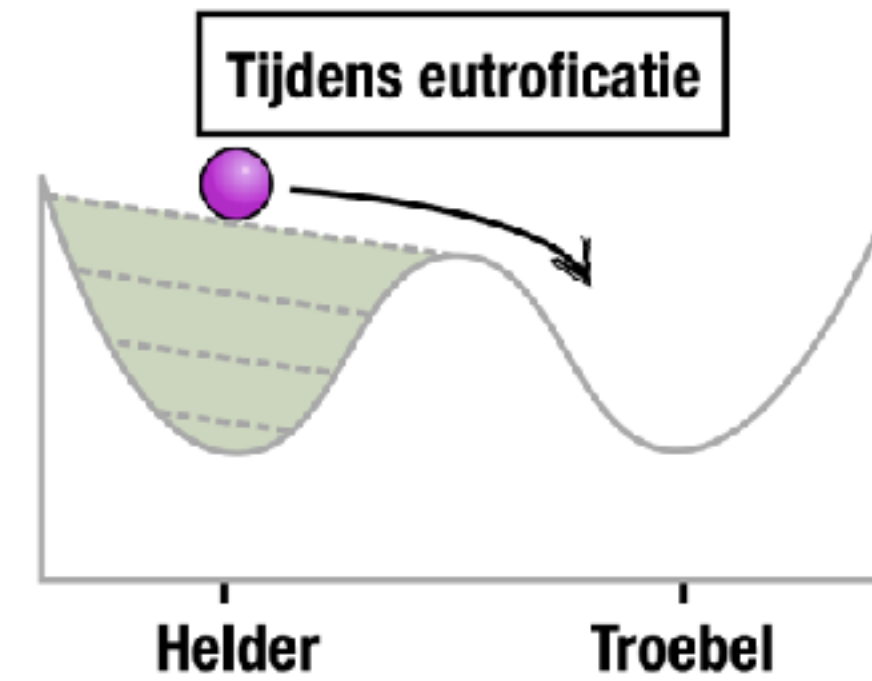
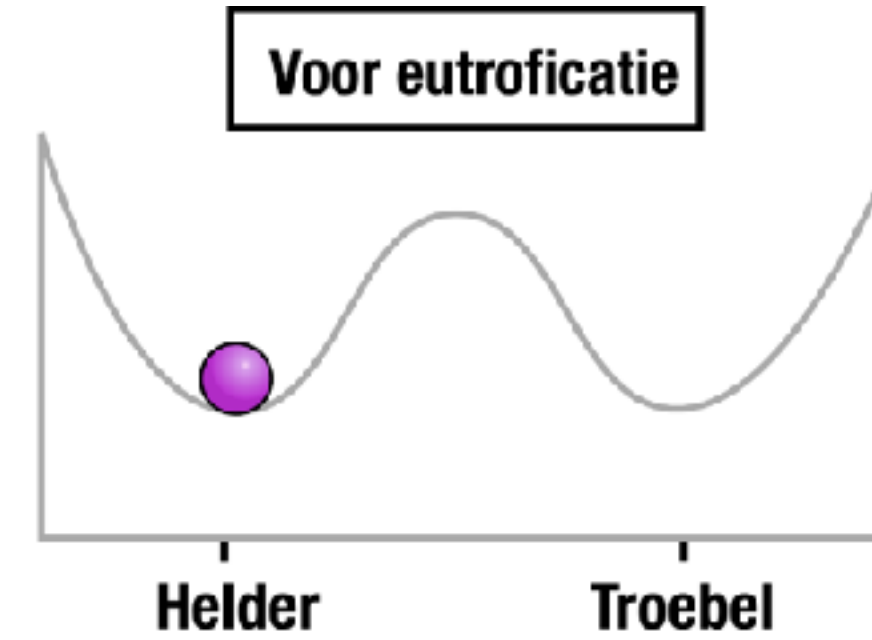


Wisselen tussen de evenwichten is moeilijk!

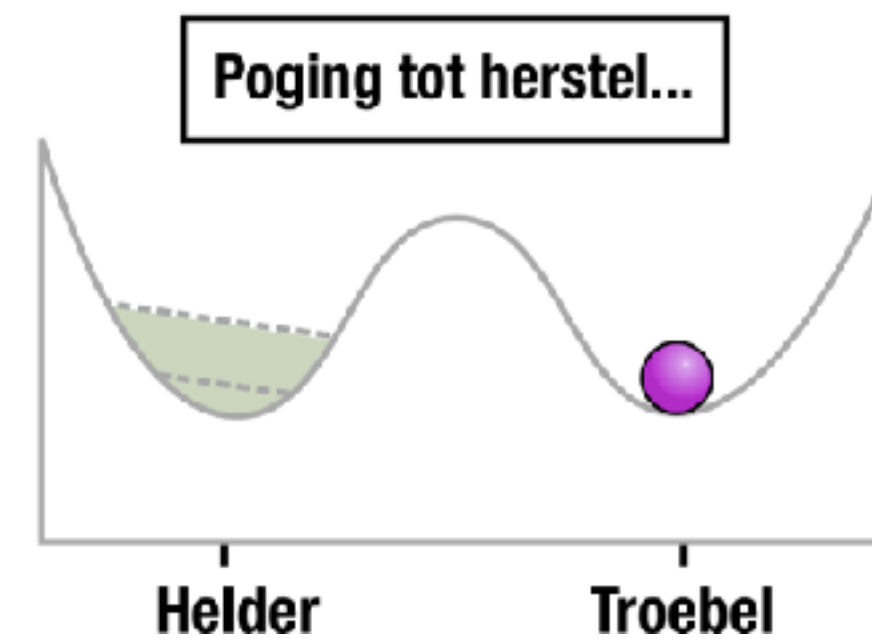
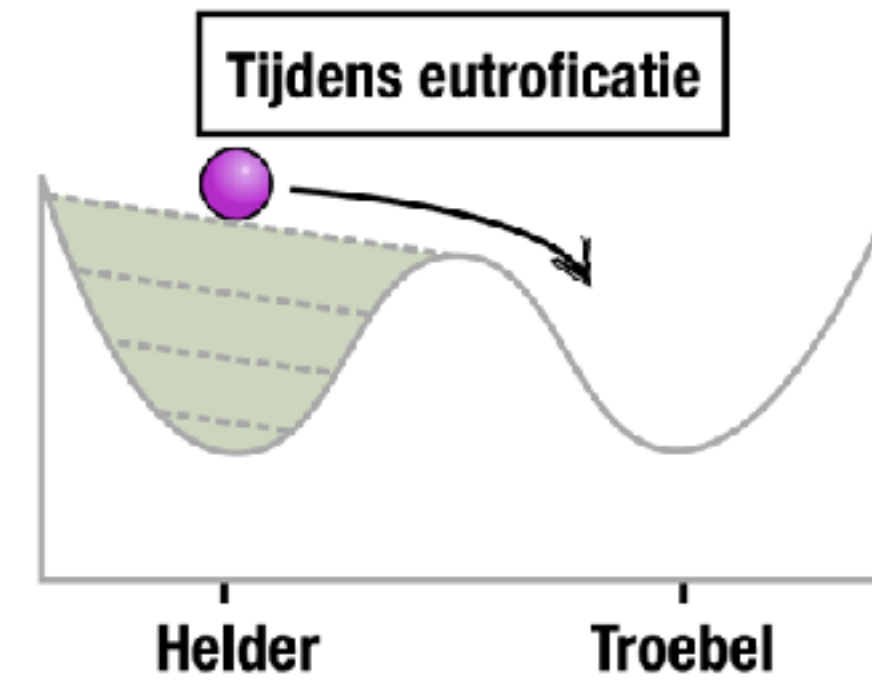
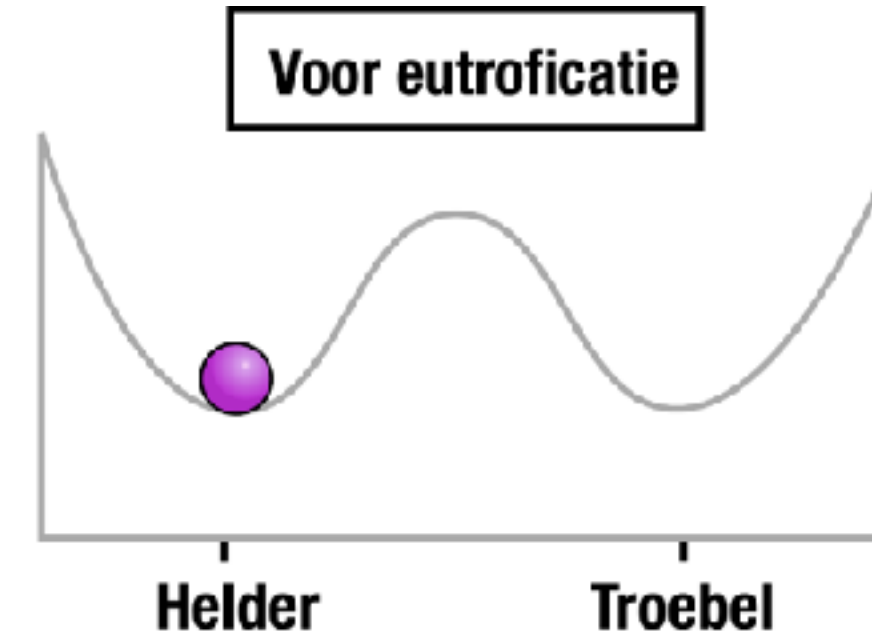


Twee kantelpunten (zwarte driehoekjes), maar op een andere plek afhankelijk of je van boven of van onder komt (witte pijltjes)!

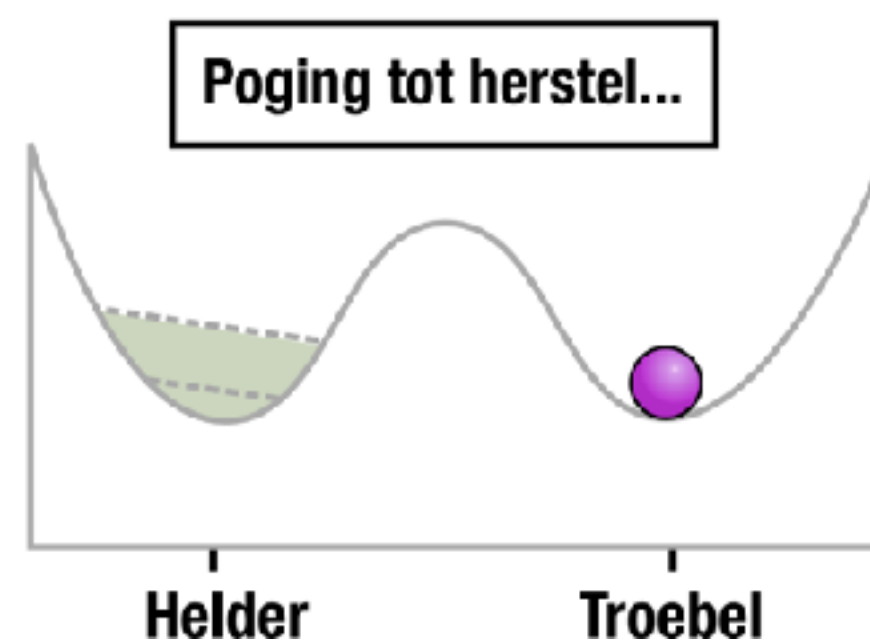
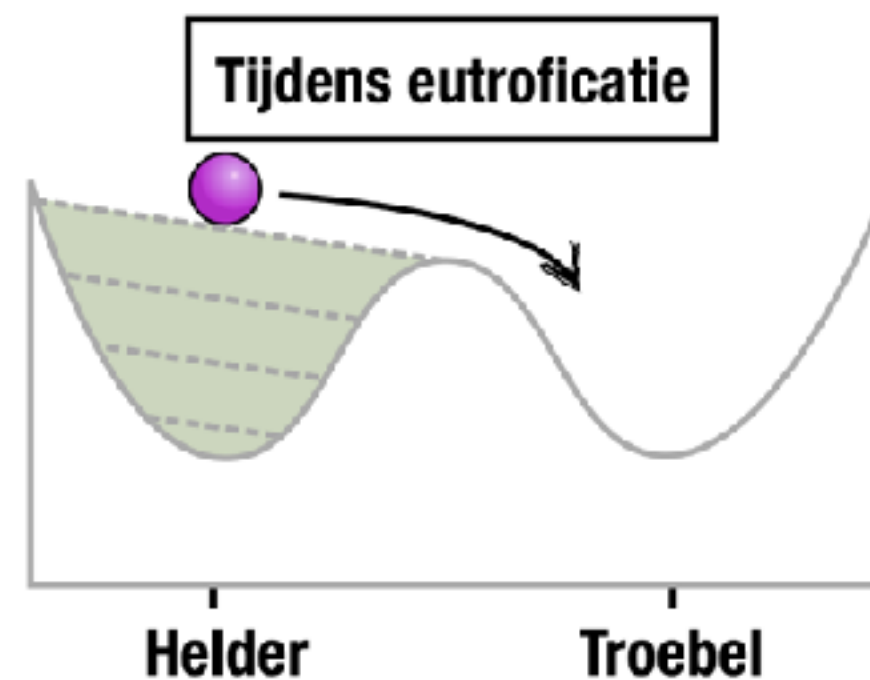
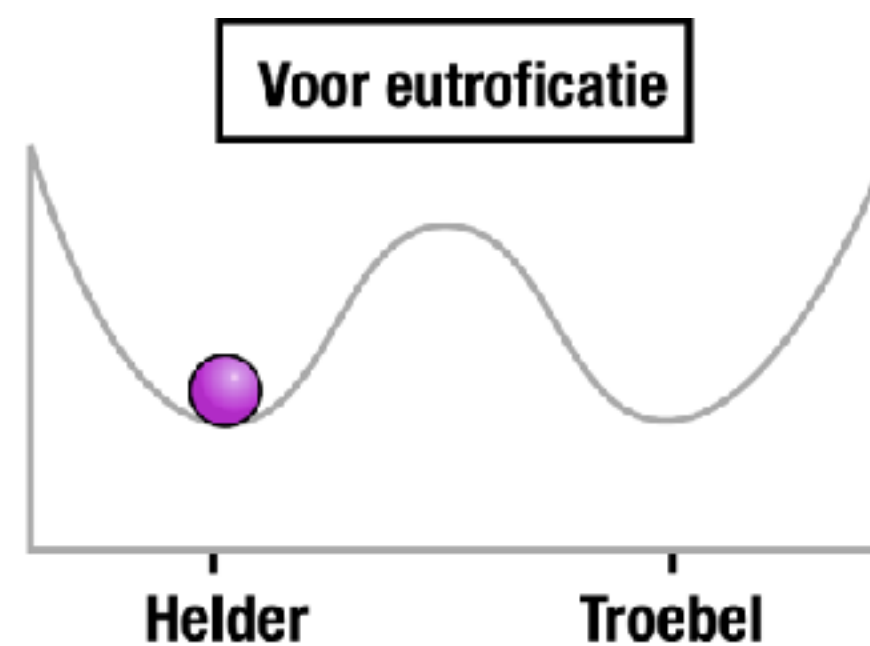
Hysteresis:



Hysteresis:

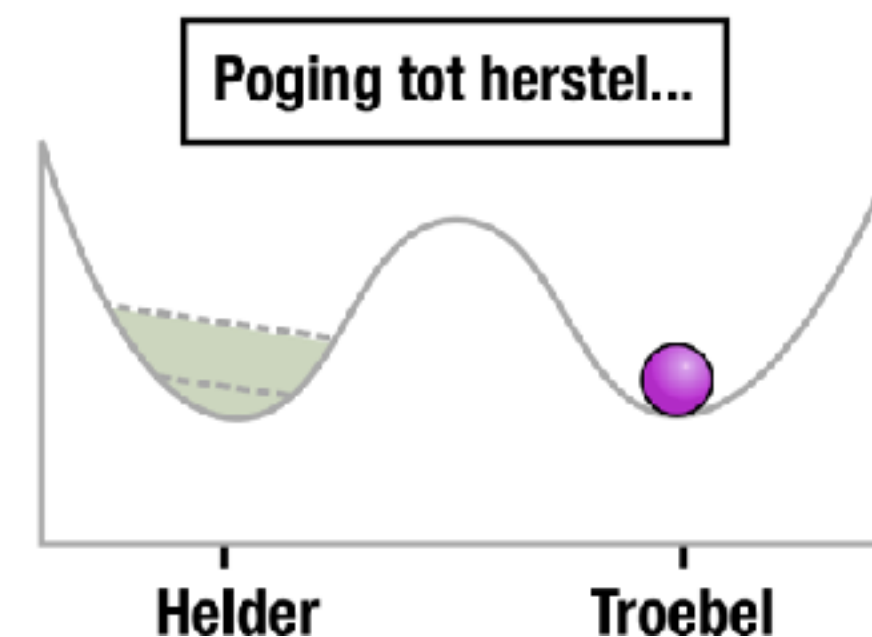
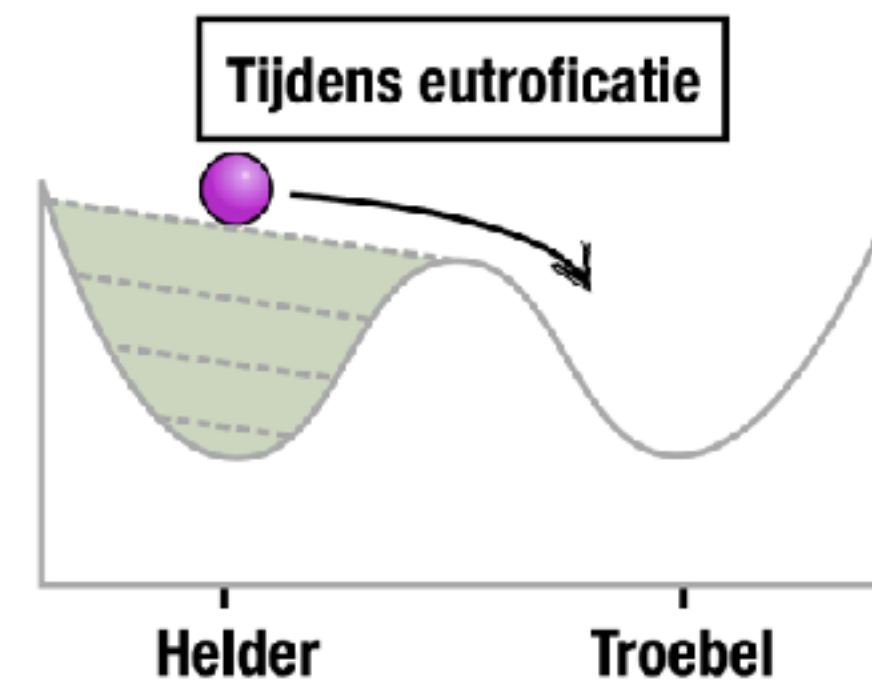
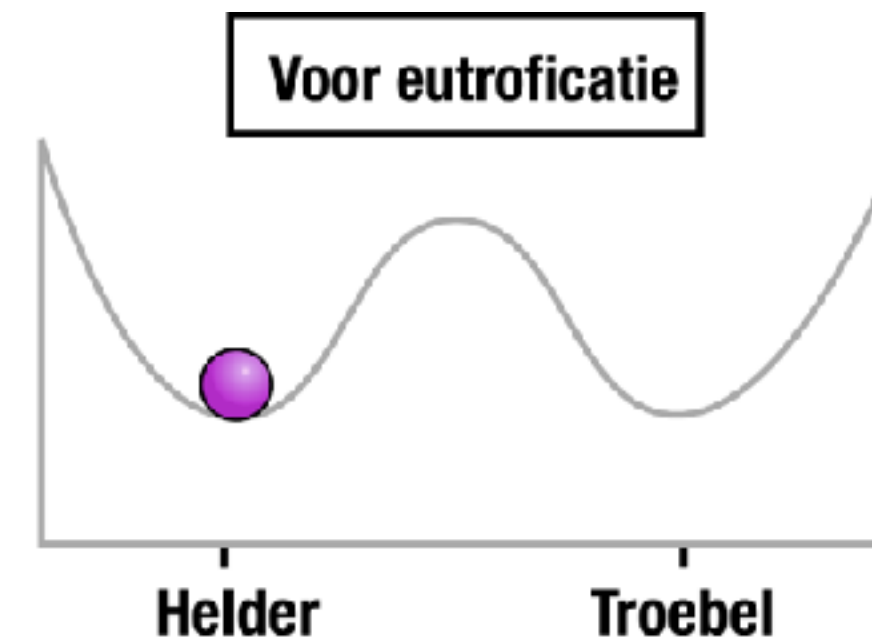


Hysteresis:



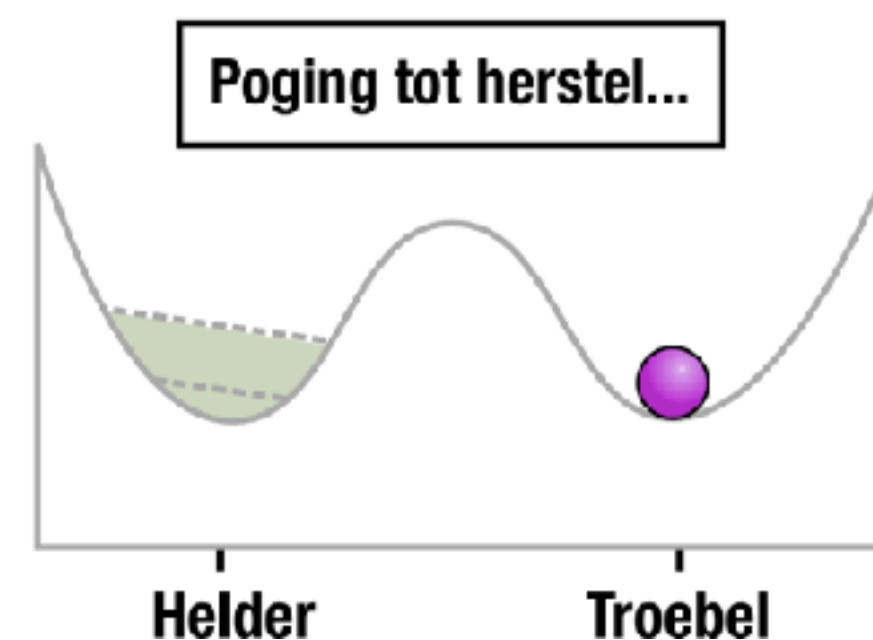
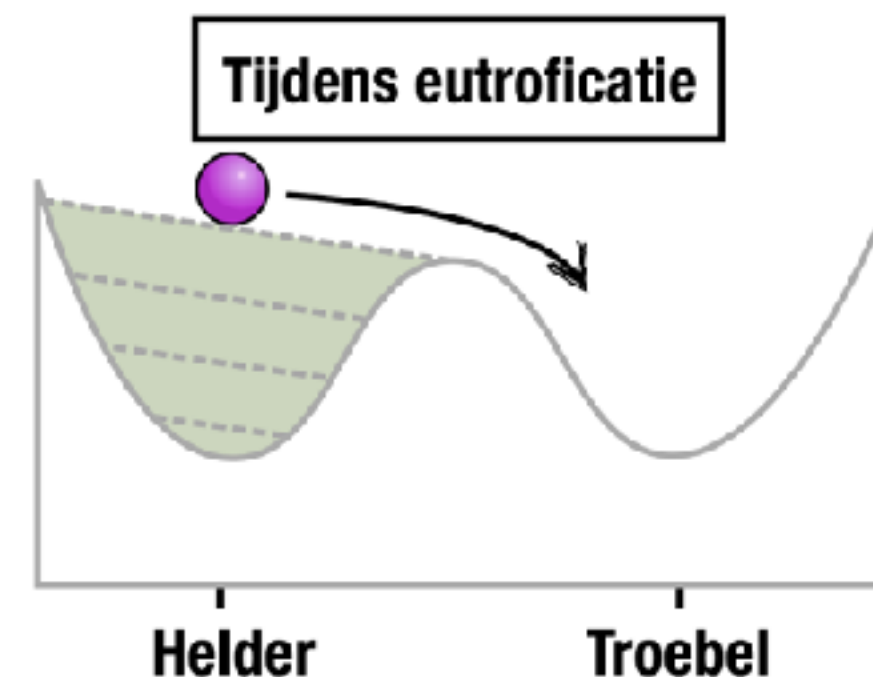
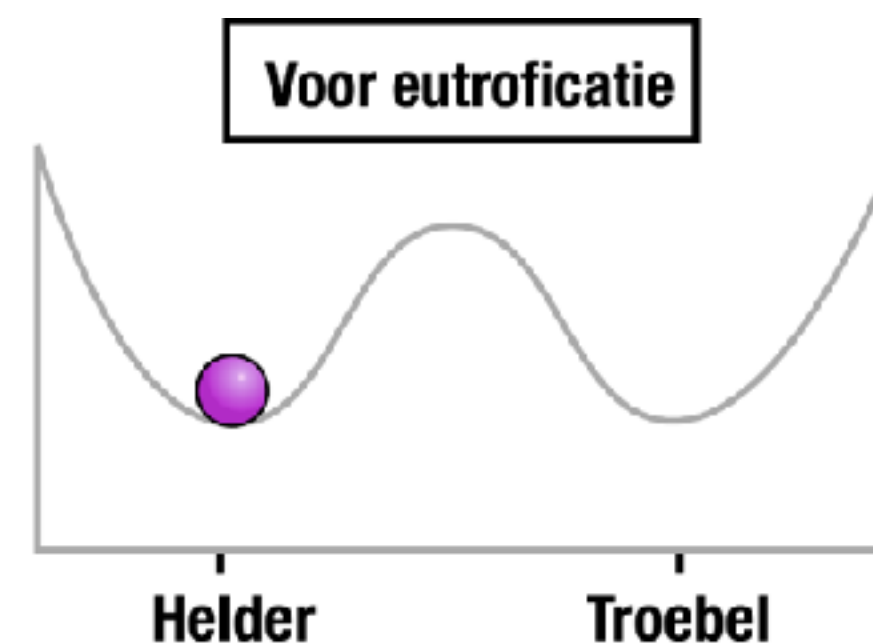
- Meerdere evenwichten, met daartussen een “tipping point” (zadelpunt!)

Hysteresis:



- Meerdere evenwichten, met daartussen een “tipping point” (zadelpunt!)
- Daarna lastig om terug te krijgen in het “gewenste” evenwicht (en: een **stabiel** evenwicht is niet altijd een **goed** evenwicht!)

Hysteresis:



- Meerdere evenwichten, met daartussen een “tipping point” (zadelpunt!)
- Daarna lastig om terug te krijgen in het “gewenste” evenwicht (en: een **stabiel** evenwicht is niet altijd een **goed** evenwicht!)
- Van toepassing op vele schalen: genexpressie (lac-operon), eutroficatie, klimaat...

Even terug naar het eerste voorbeeld

Even terug naar het eerste voorbeeld

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

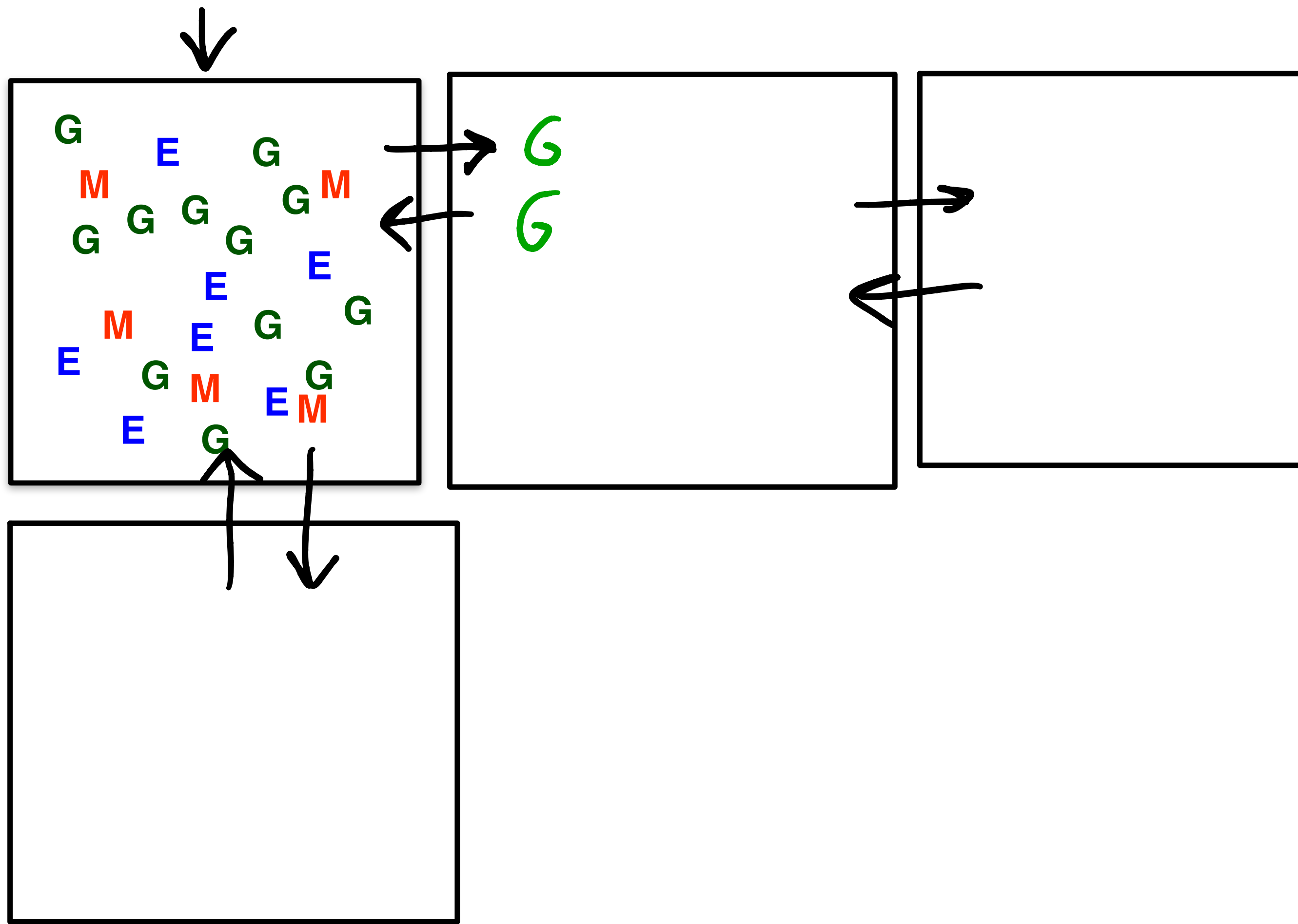
$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$

Even terug naar het eerste voorbeeld

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$



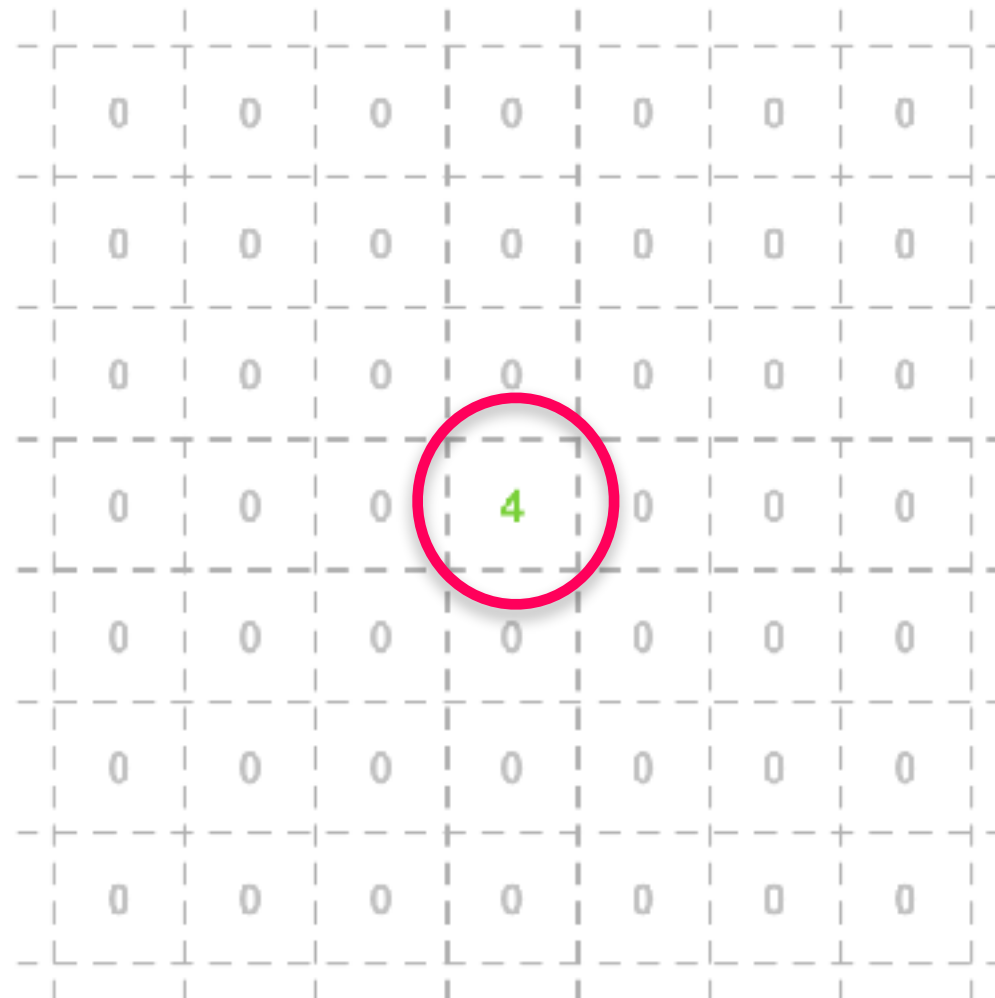
Diffusie tussen hokjes

Stap 0

0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	4	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0

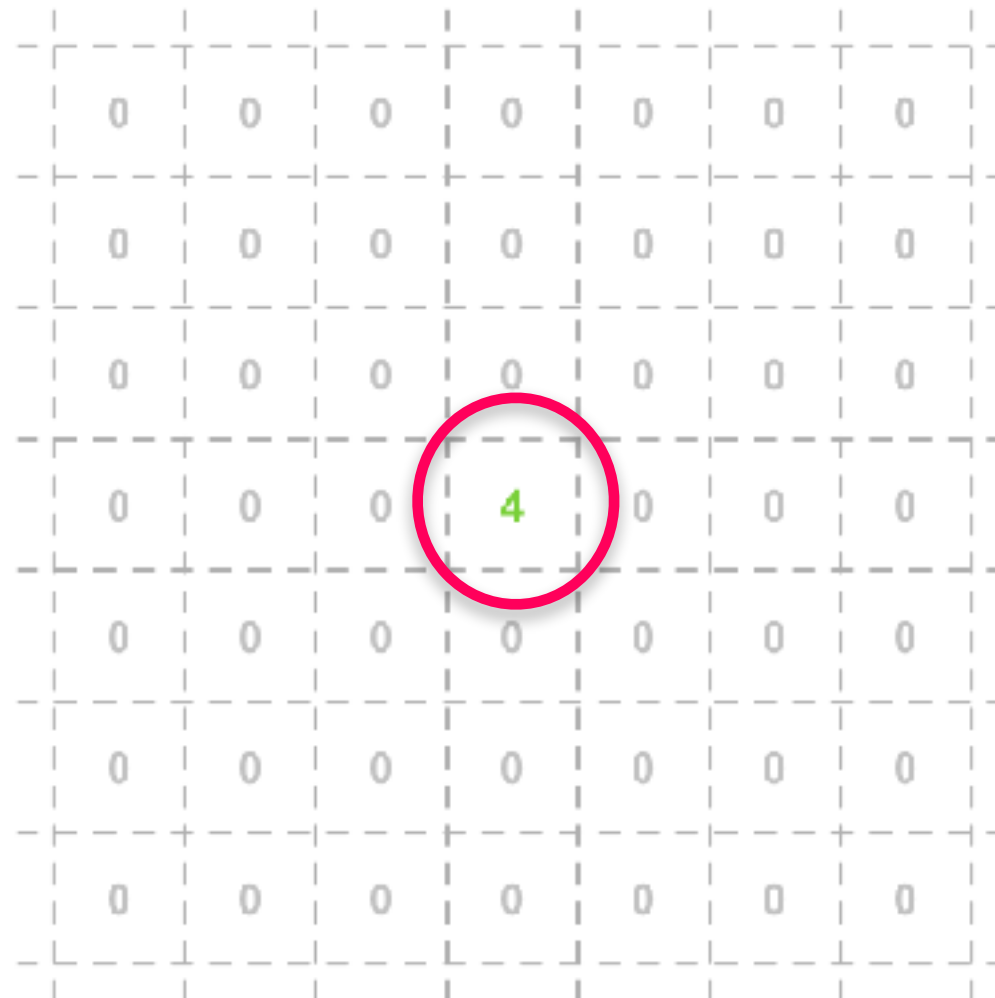
Diffusie tussen hokjes

Stap 0

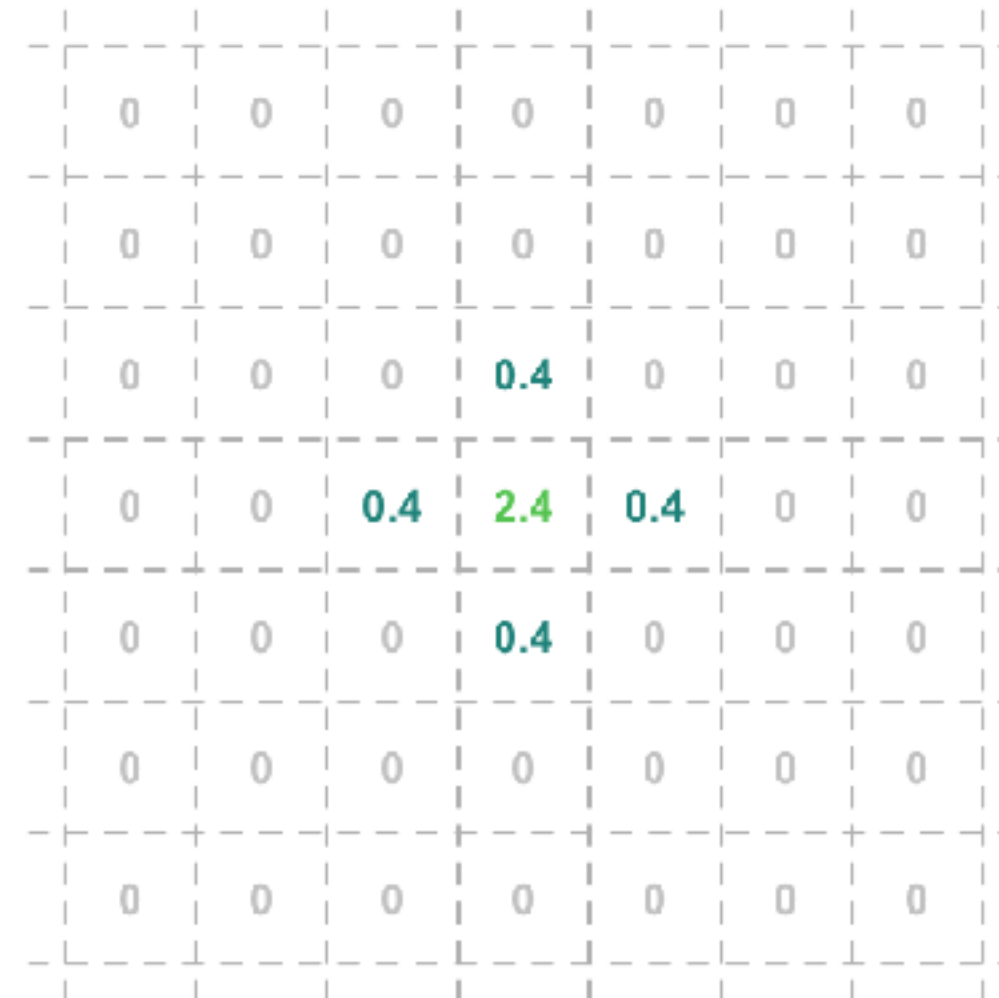


Diffusie tussen hokjes

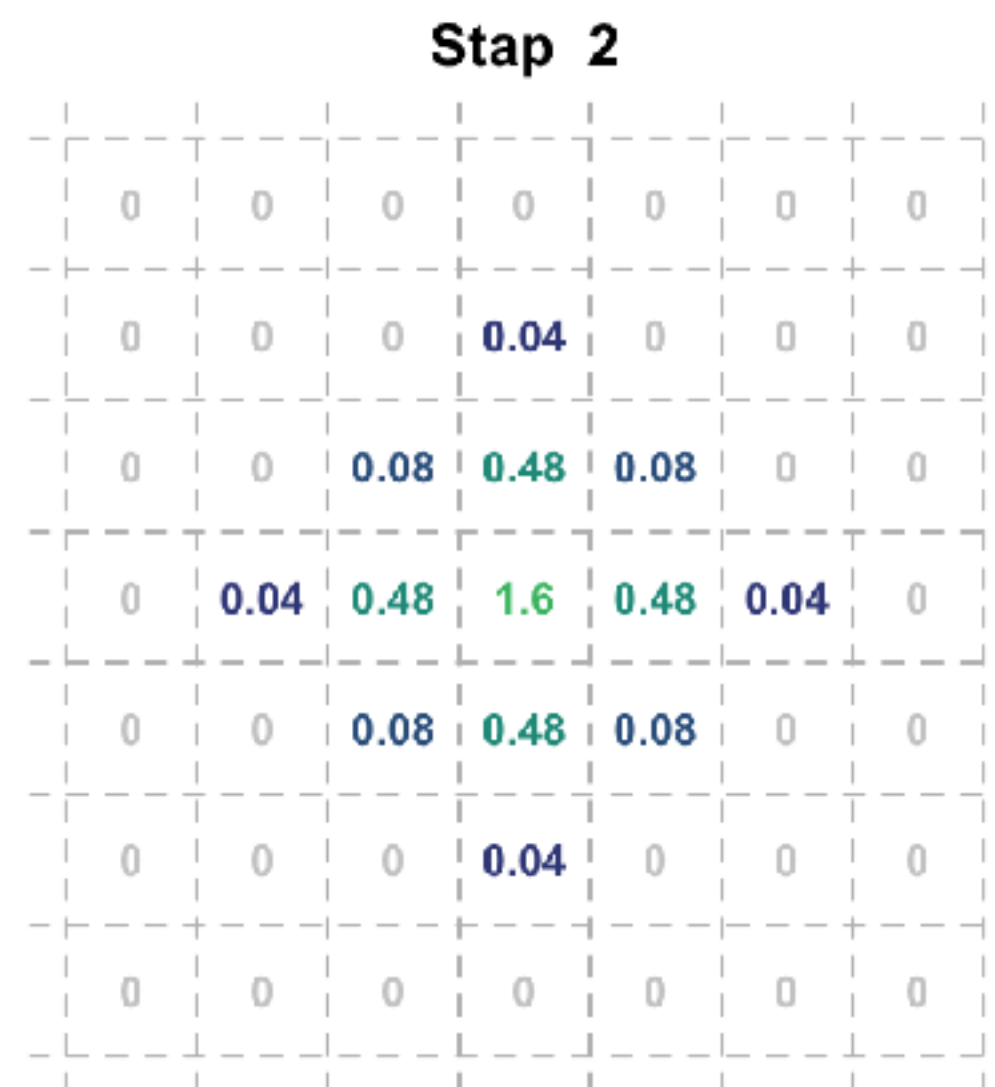
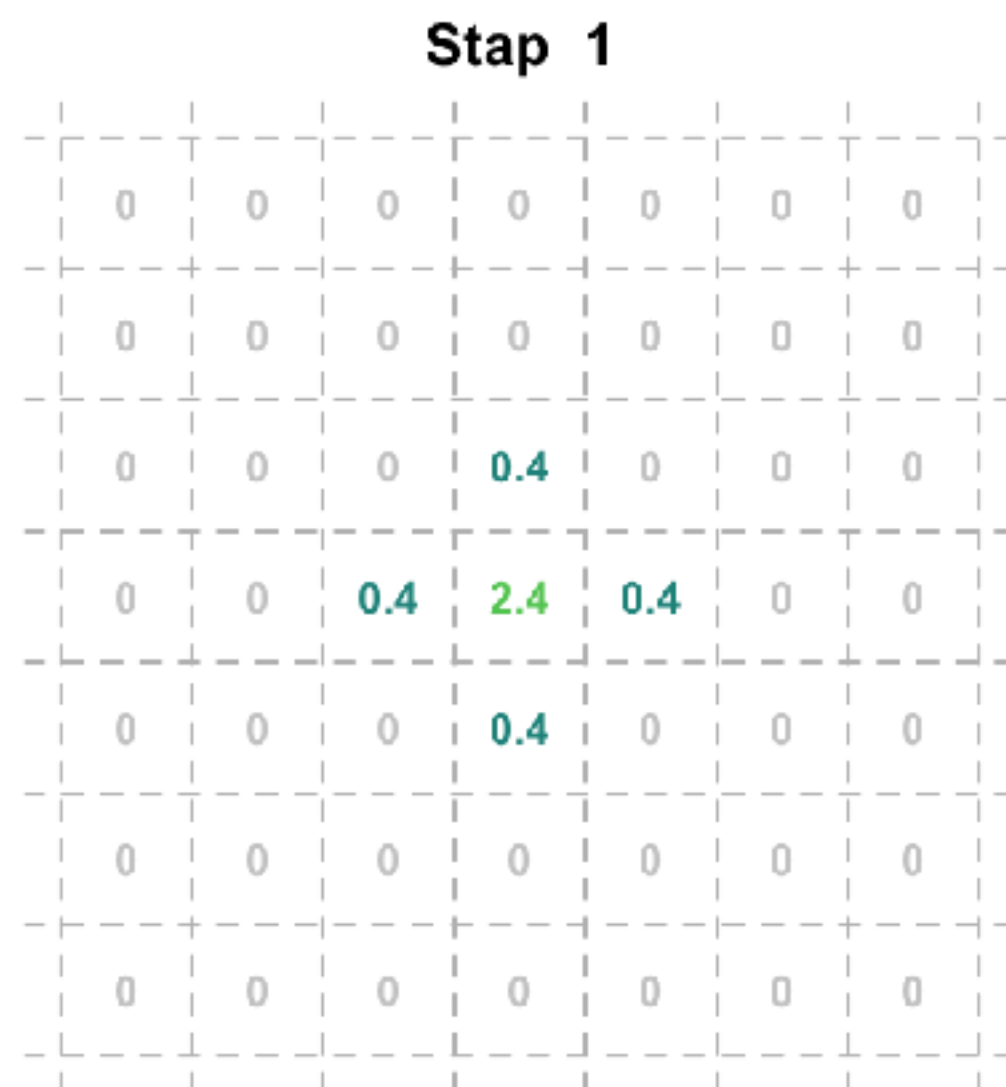
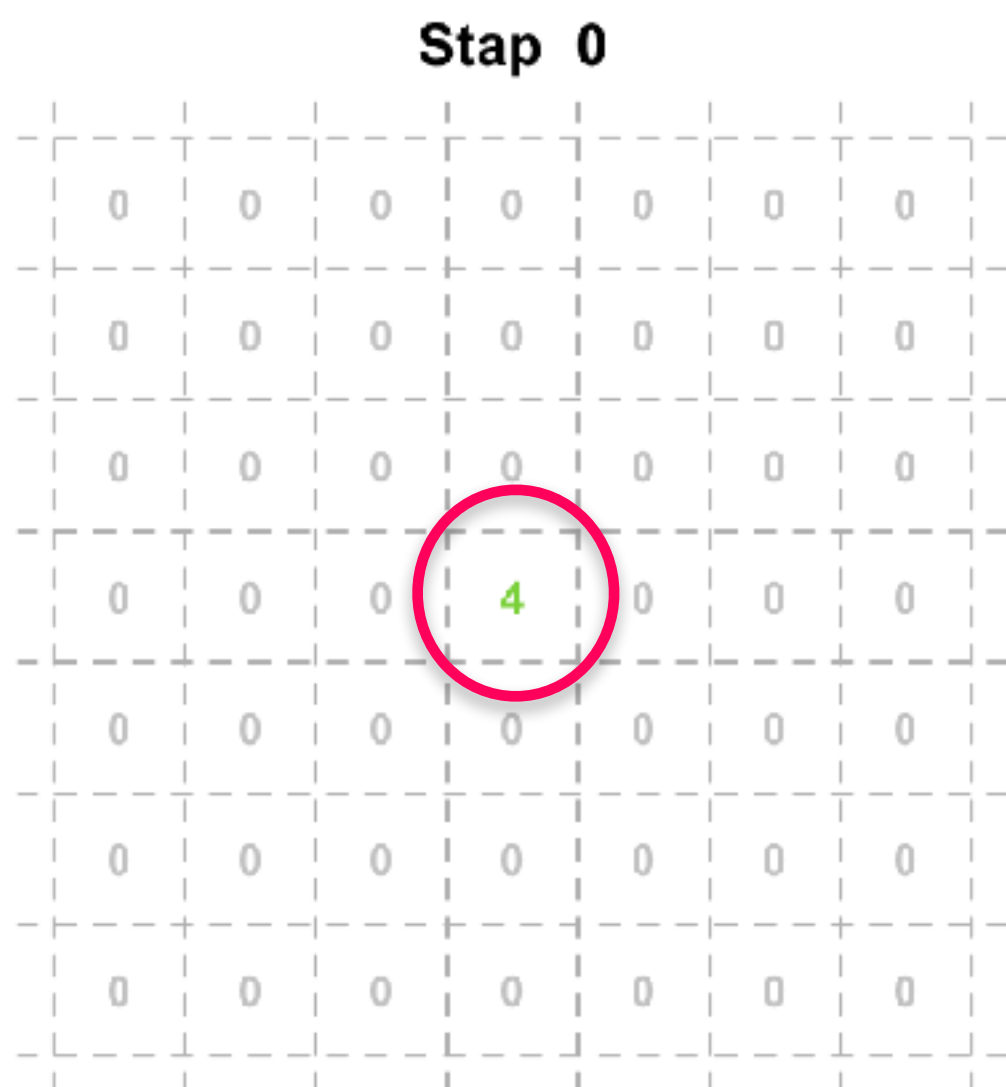
Stap 0



Stap 1



Diffusie tussen hokjes



Diffusie tussen hokjes

Stap 0

0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	4	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Stap 1

0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0.4	0	0	0	0
0	0	0.4	2.4	0.4	0	0	0
0	0	0	0.4	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Stap 2

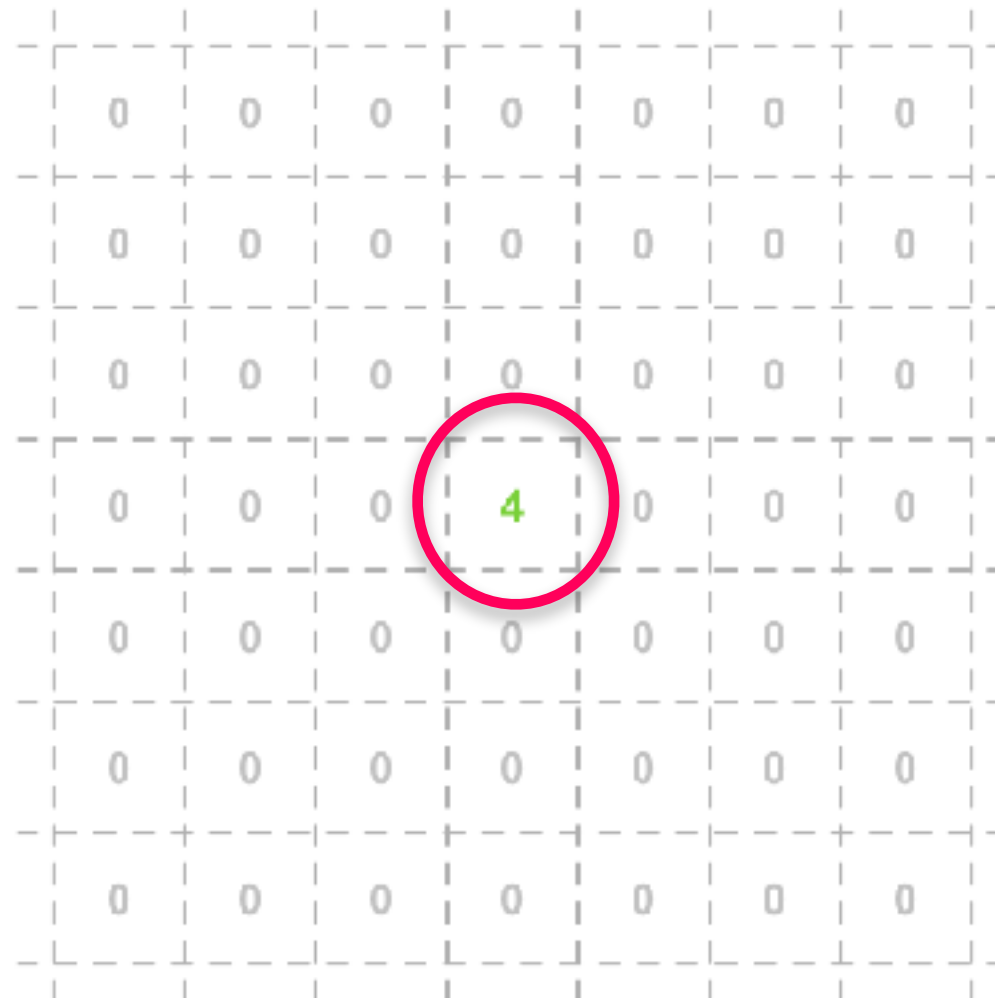
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0.04	0	0	0	0
0	0	0.08	0.48	0.08	0	0	0
0	0.04	0.48	1.6	0.48	0.04	0	0
0	0	0.08	0.48	0.08	0	0	0
0	0	0	0.04	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Stap 3

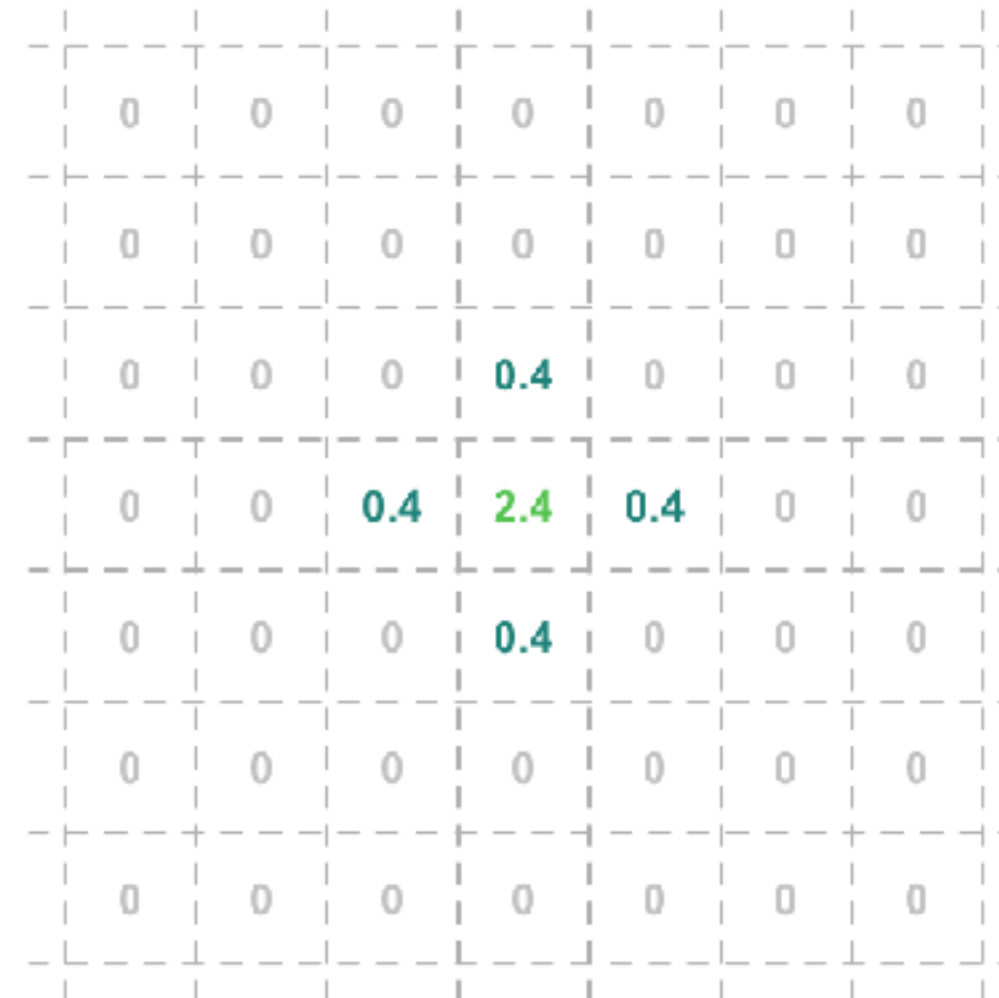
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0.01	0.07	0.01	0	0	0
0	0.01	0.14	0.47	0.14	0.01	0	0
0	0.07	0.47	1.15	0.47	0.07	0	0
0	0.01	0.14	0.47	0.14	0.01	0	0
0	0	0.01	0.07	0.01	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0	0

Diffusie tussen hokjes

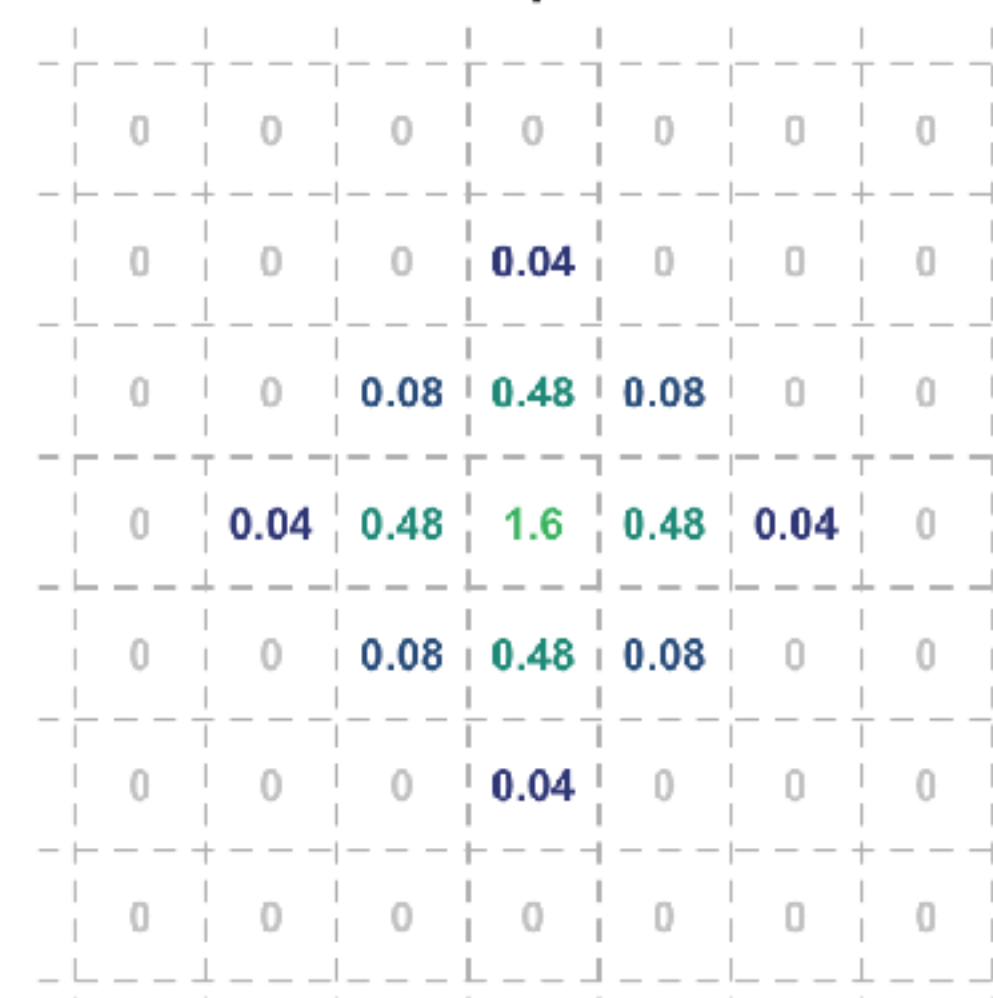
Stap 0



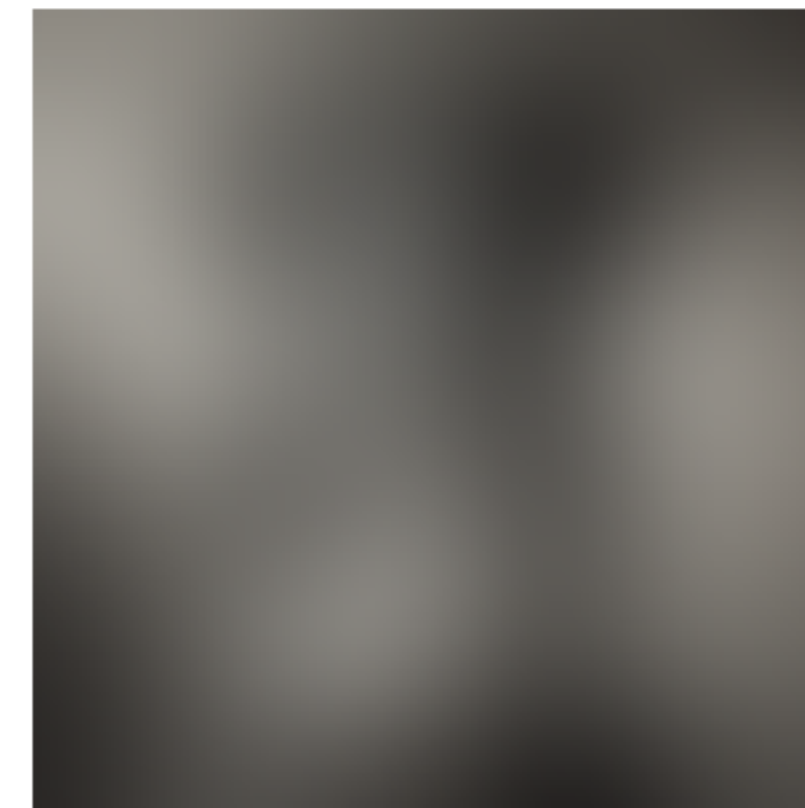
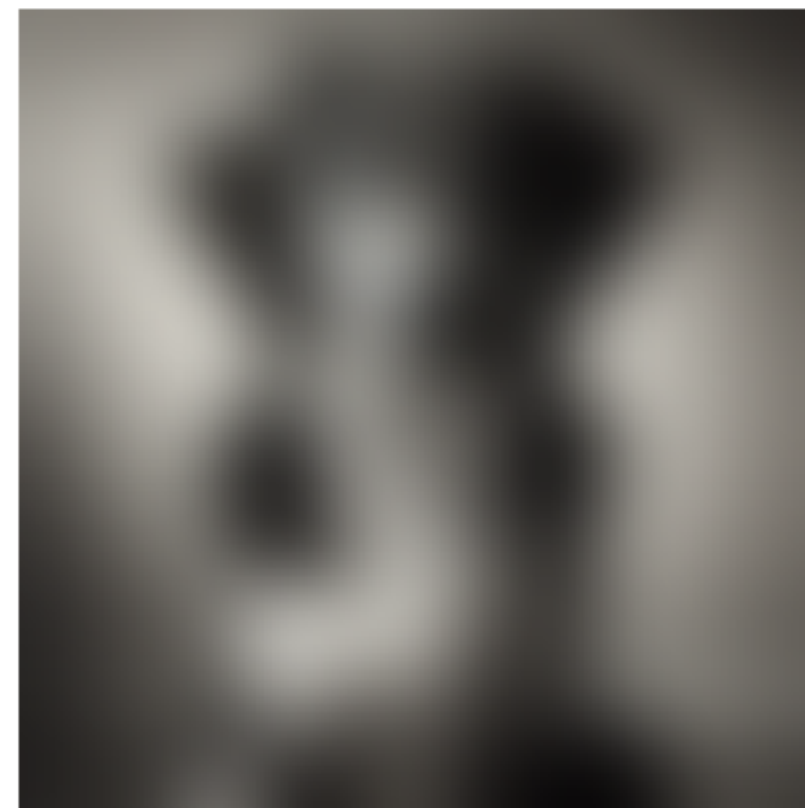
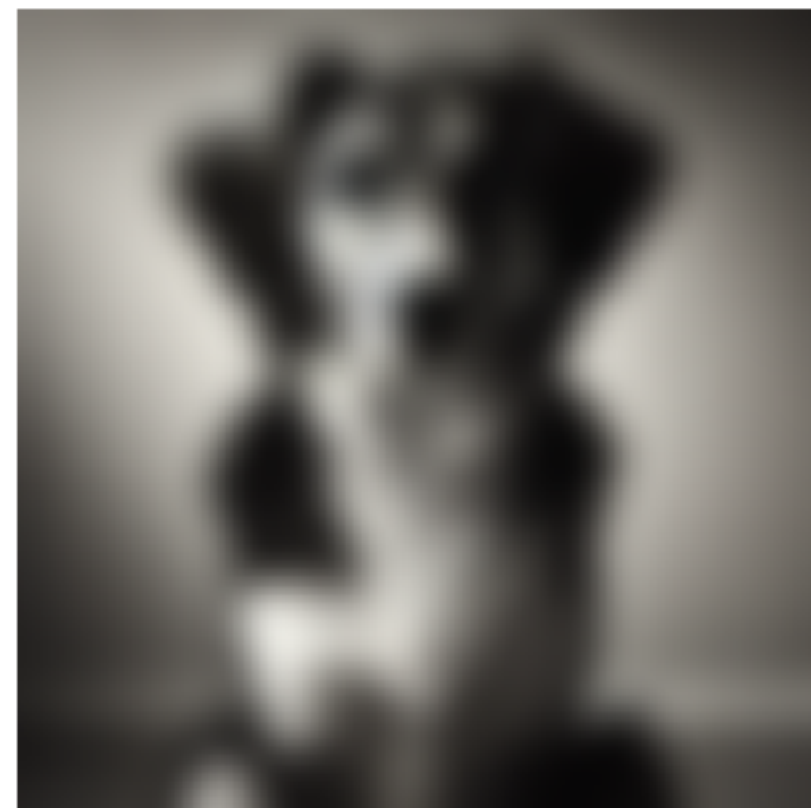
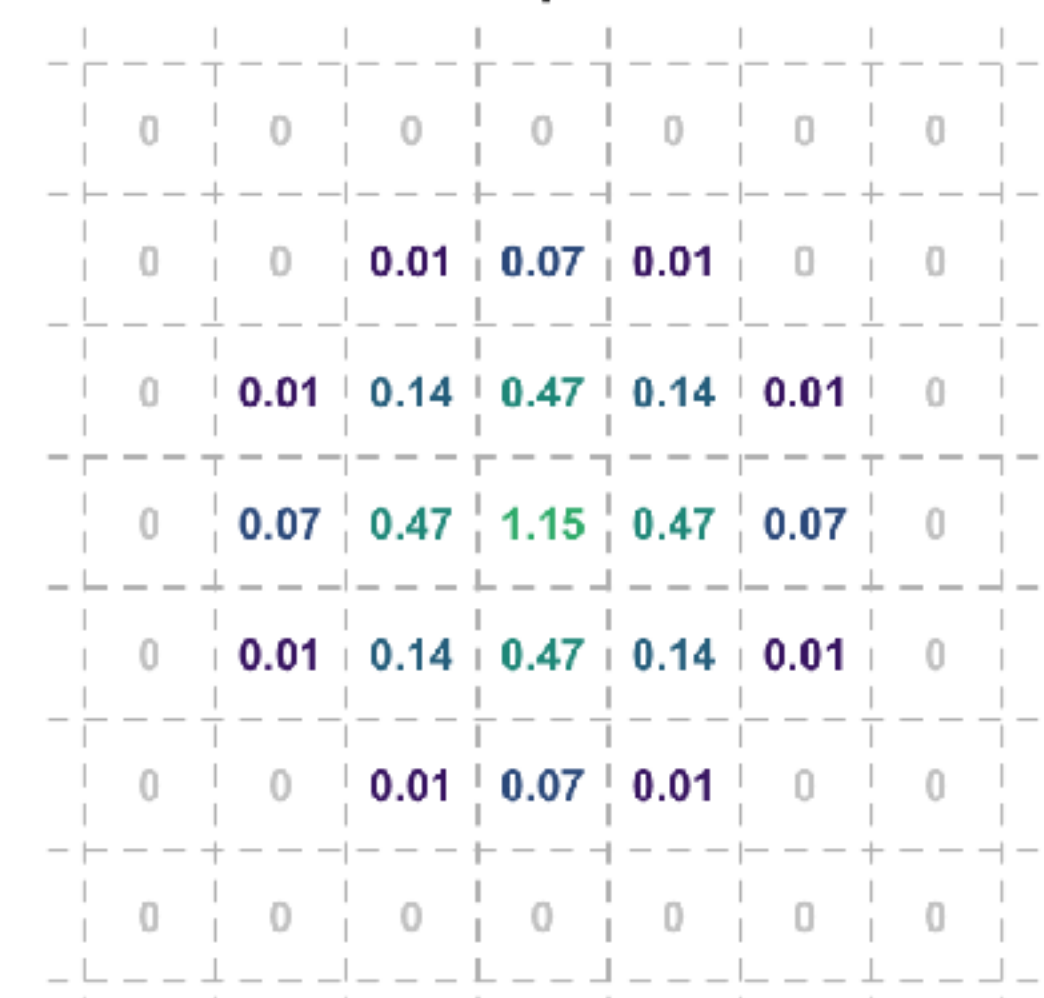
Stap 1



Stap 2



Stap 3



De reacties van zojuist, maar nu in hokjes

$$\frac{dM}{dt} = \frac{eG}{G+h} - dM$$

$$\frac{dE}{dt} = vM - \delta E$$

$$\frac{dG}{dt} = pE - \kappa G$$



Tot nu toe vervaagd alles alleen maar...

Stap 0

0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	4	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0

Stap 1

0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0.4	0	0	0
0	0	0.4	2.4	0.4	0	0
0	0	0	0.4	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0

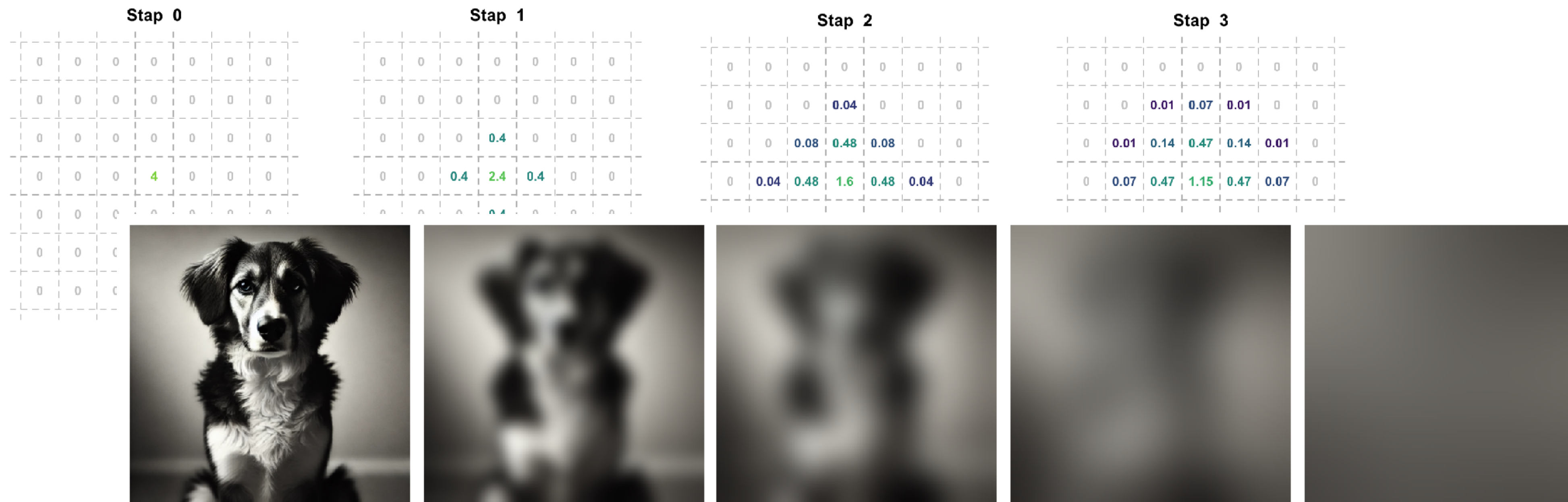
Stap 2

0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0.04	0	0	0
0	0	0.08	0.48	0.08	0	0
0	0.04	0.48	1.6	0.48	0.04	0
0	0	0.08	0.48	0.08	0	0
0	0	0	0.04	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0

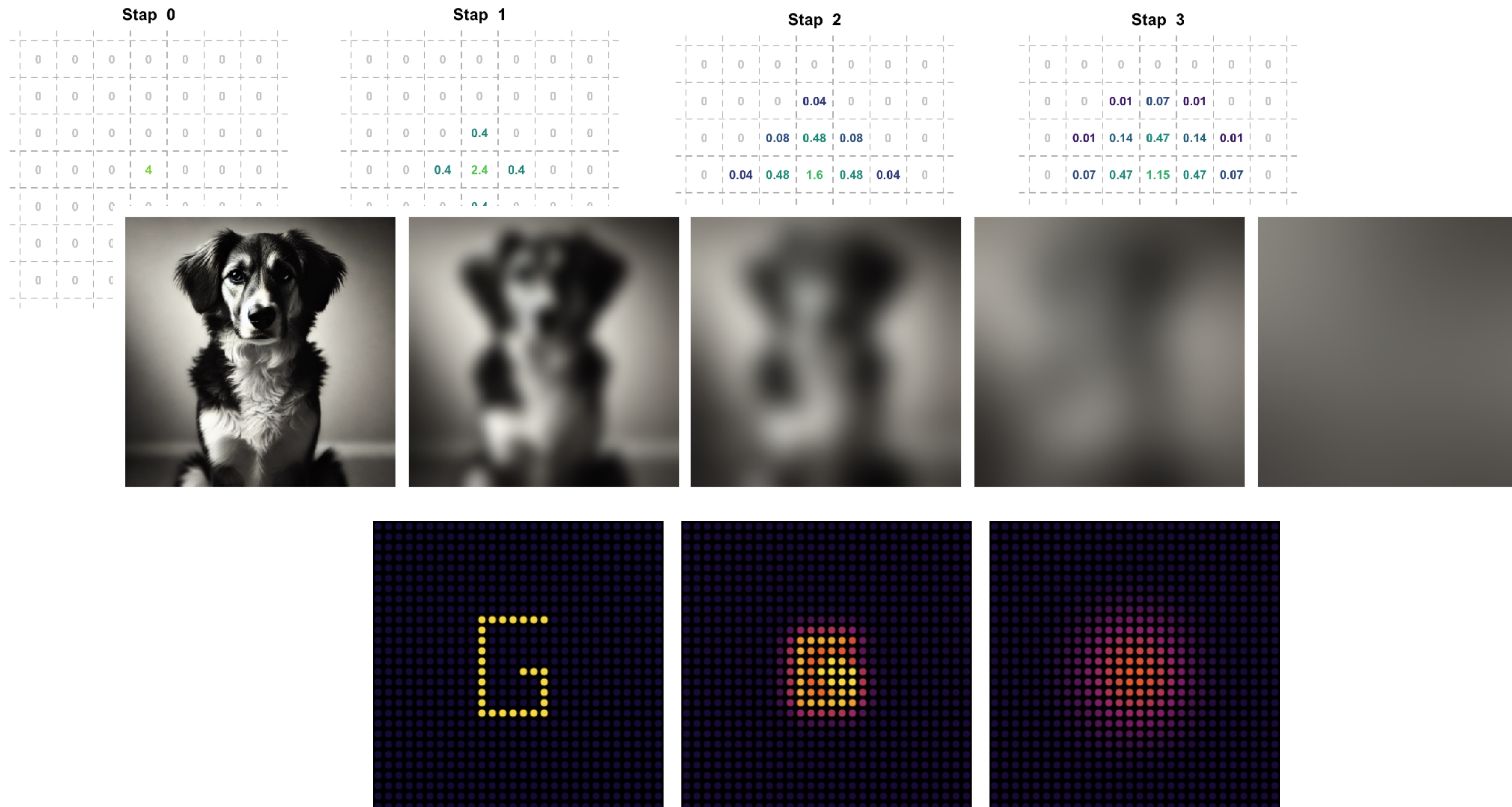
Stap 3

0	0	0	0	0	0	0
0	0	0.01	0.07	0.01	0	0
0	0.01	0.14	0.47	0.14	0.01	0
0	0.07	0.47	1.15	0.47	0.07	0
0	0.01	0.14	0.47	0.14	0.01	0
0	0	0.01	0.07	0.01	0	0
0	0	0	0	0	0	0

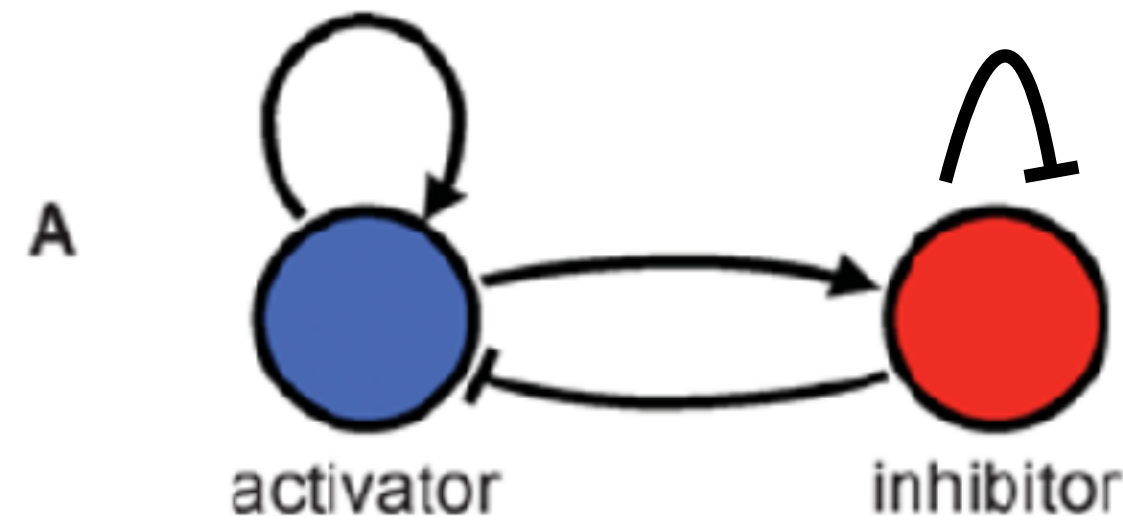
Tot nu toe vervaagd alles alleen maar...



Tot nu toe vervaagd alles alleen maar...



Activators en inhibitors



$$\frac{dA}{dt} = A(k_A A - k_I I - dA^2)$$

$$\frac{dI}{dt} = I(k_A A - k_I I - dI)$$

Activators en inhibitors

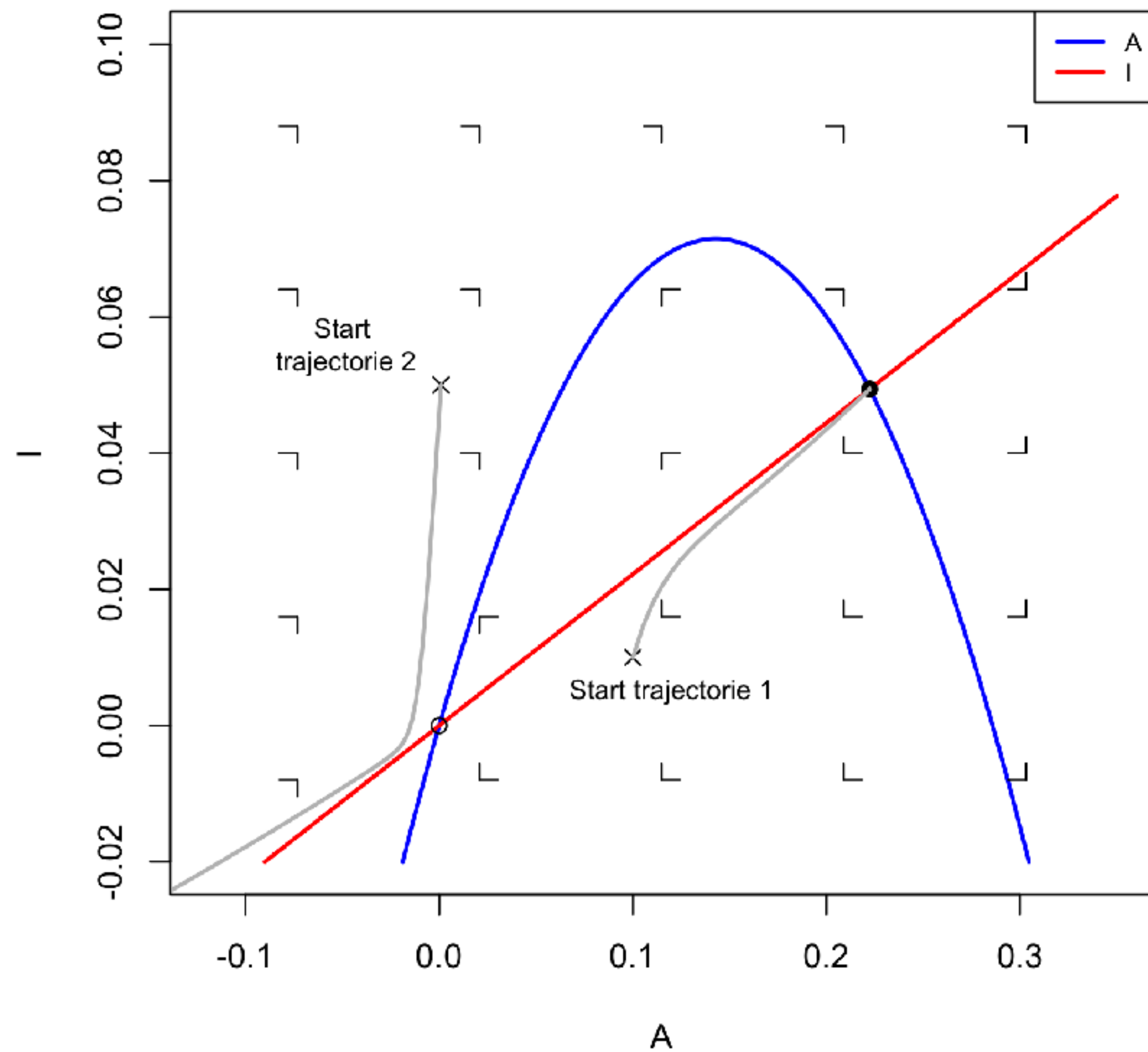
Activators en inhibitors



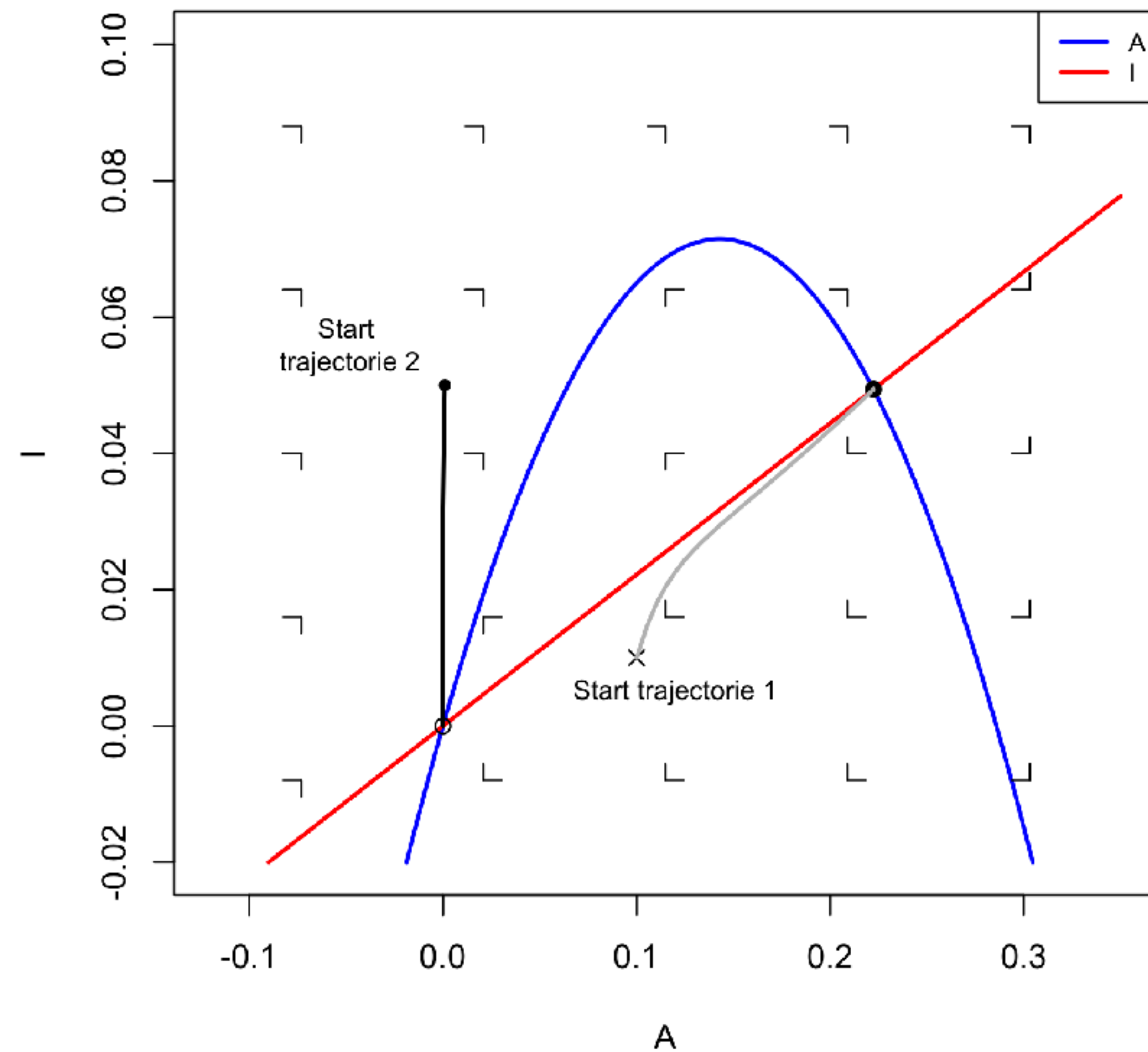
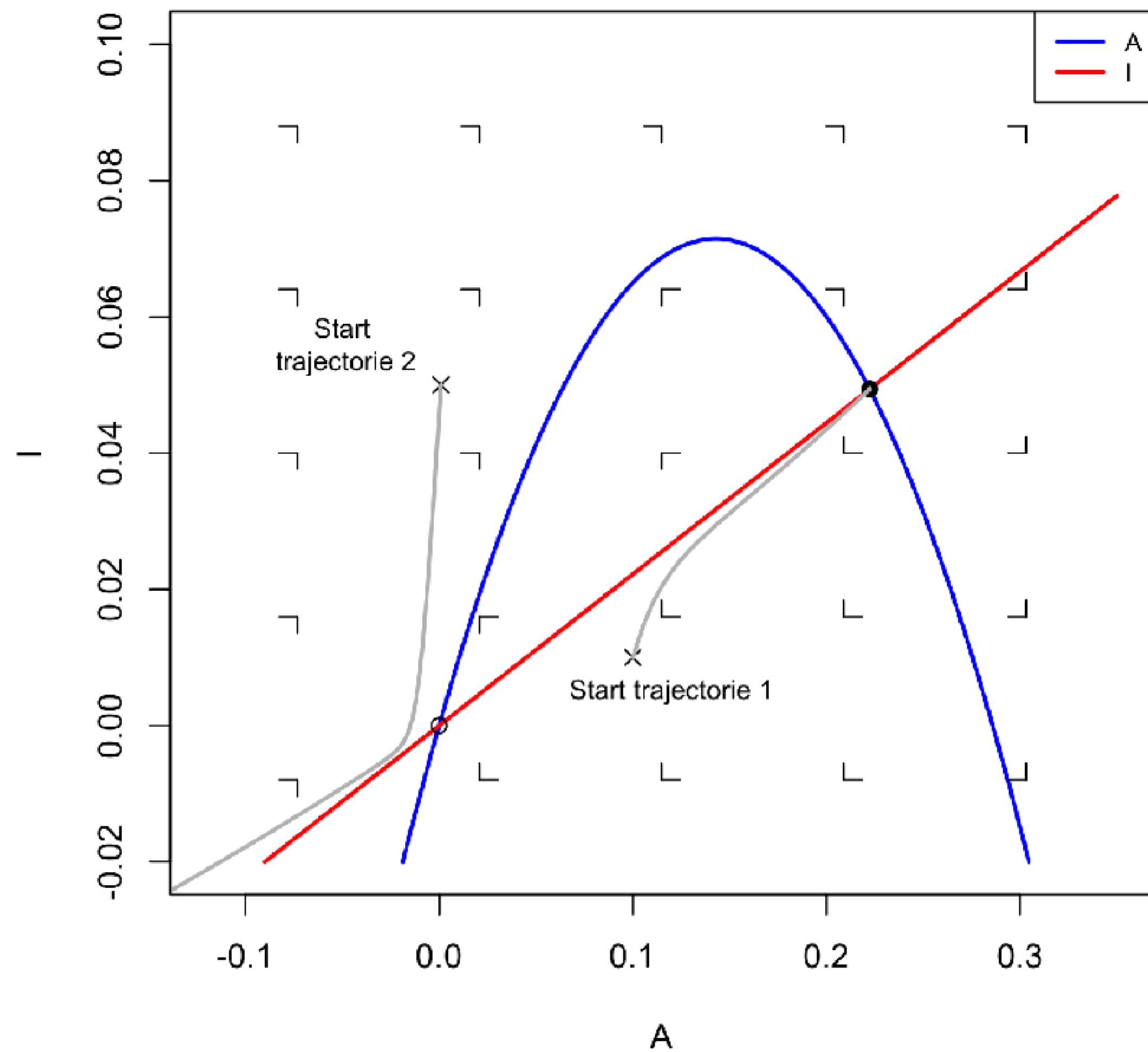


Activators en inhibitors

Activators en inhibitors

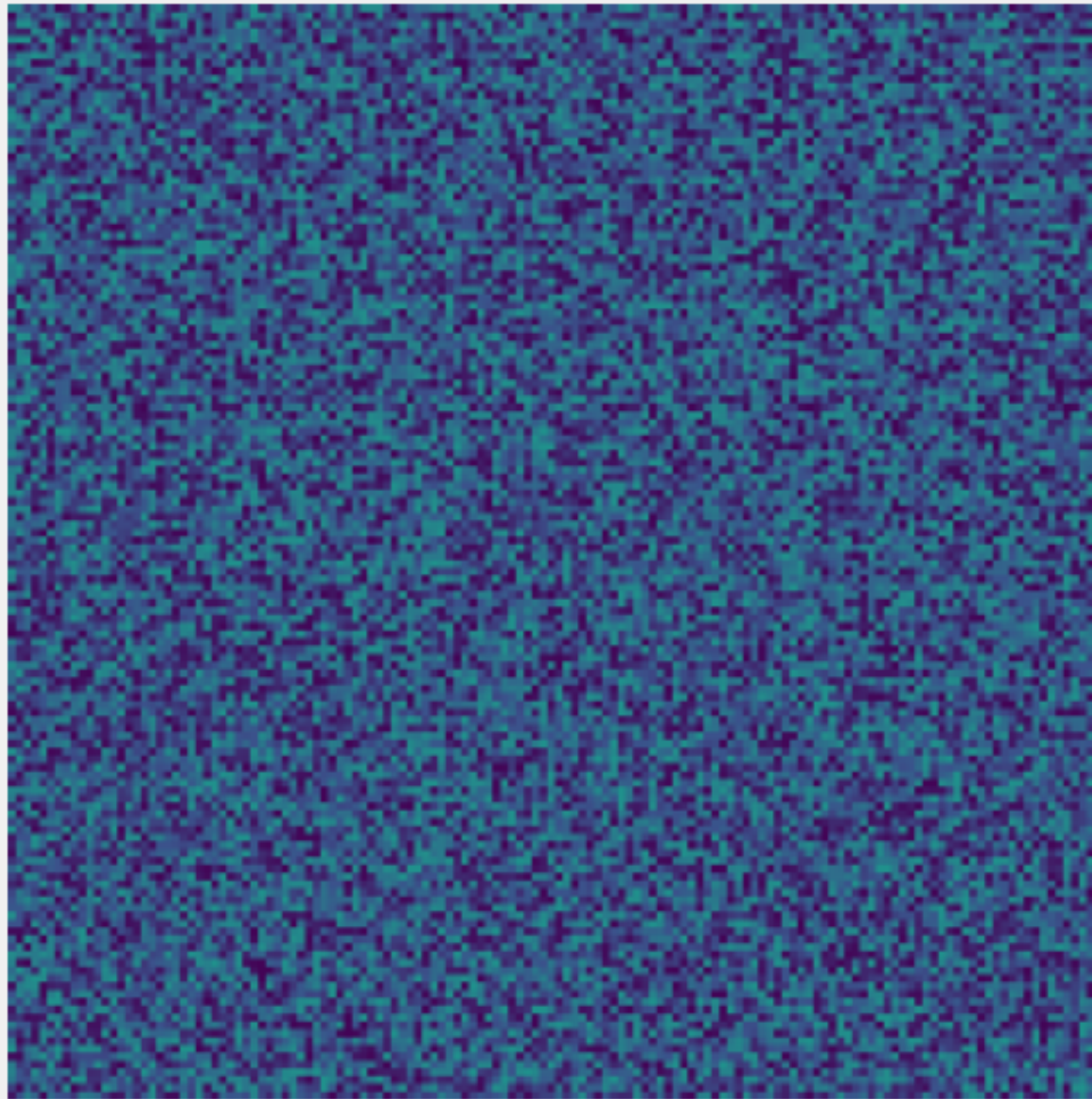


Activators en inhibitors



Activators en inhibitors

Activators en inhibitors



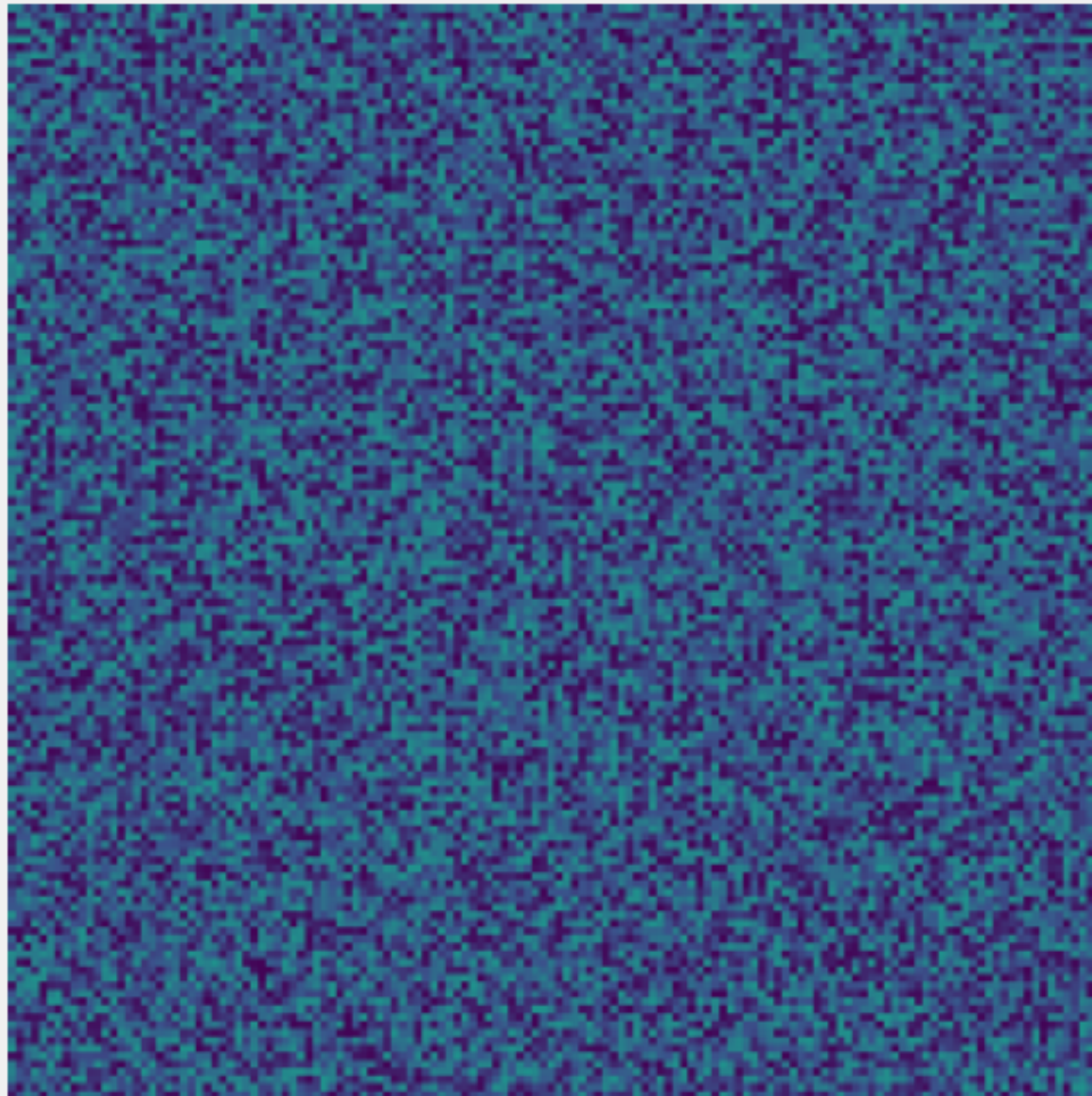
Activator concentratie



Inhibitor concentratie



Activators en inhibitors



Activator concentratie

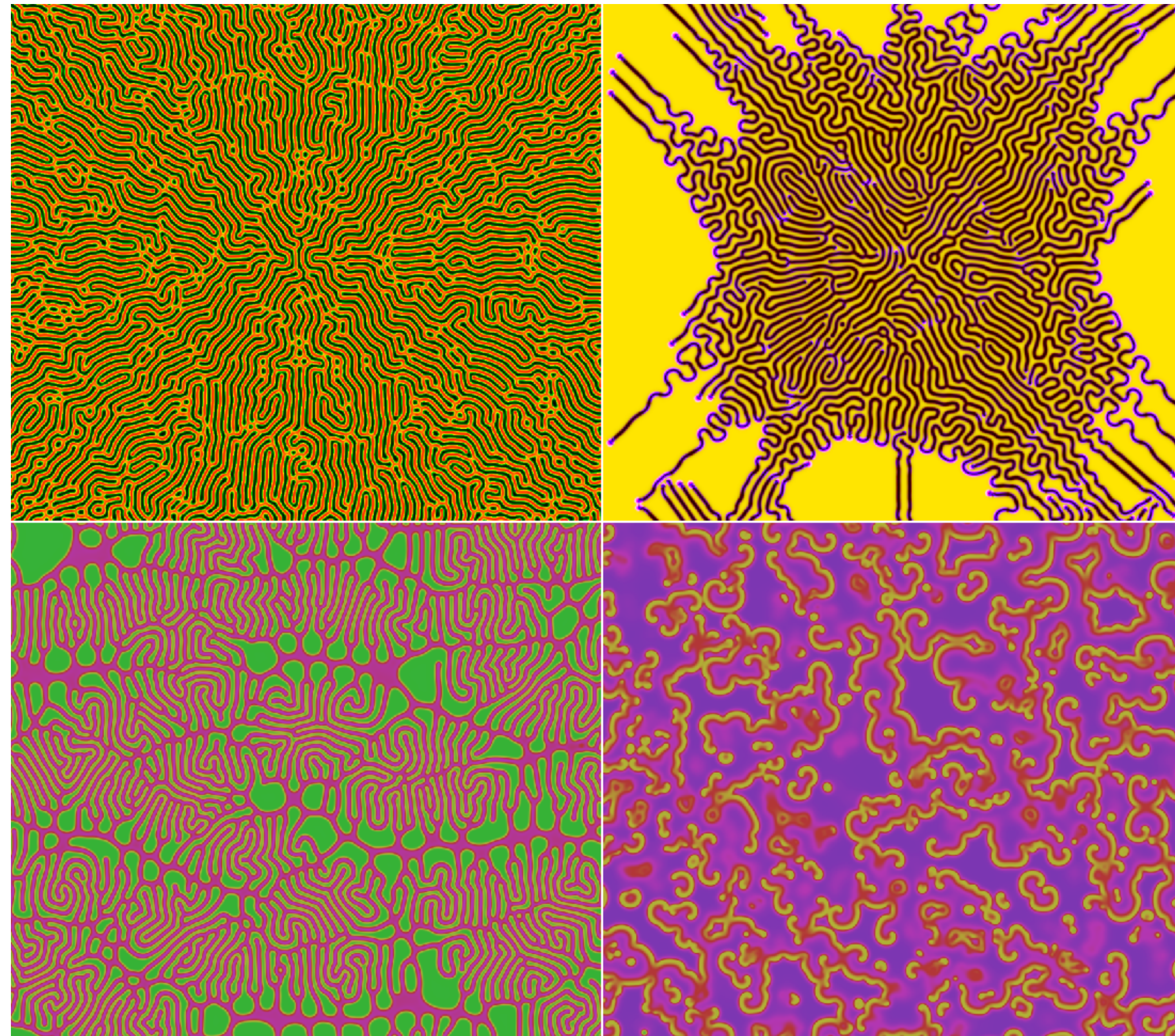


Inhibitor concentratie



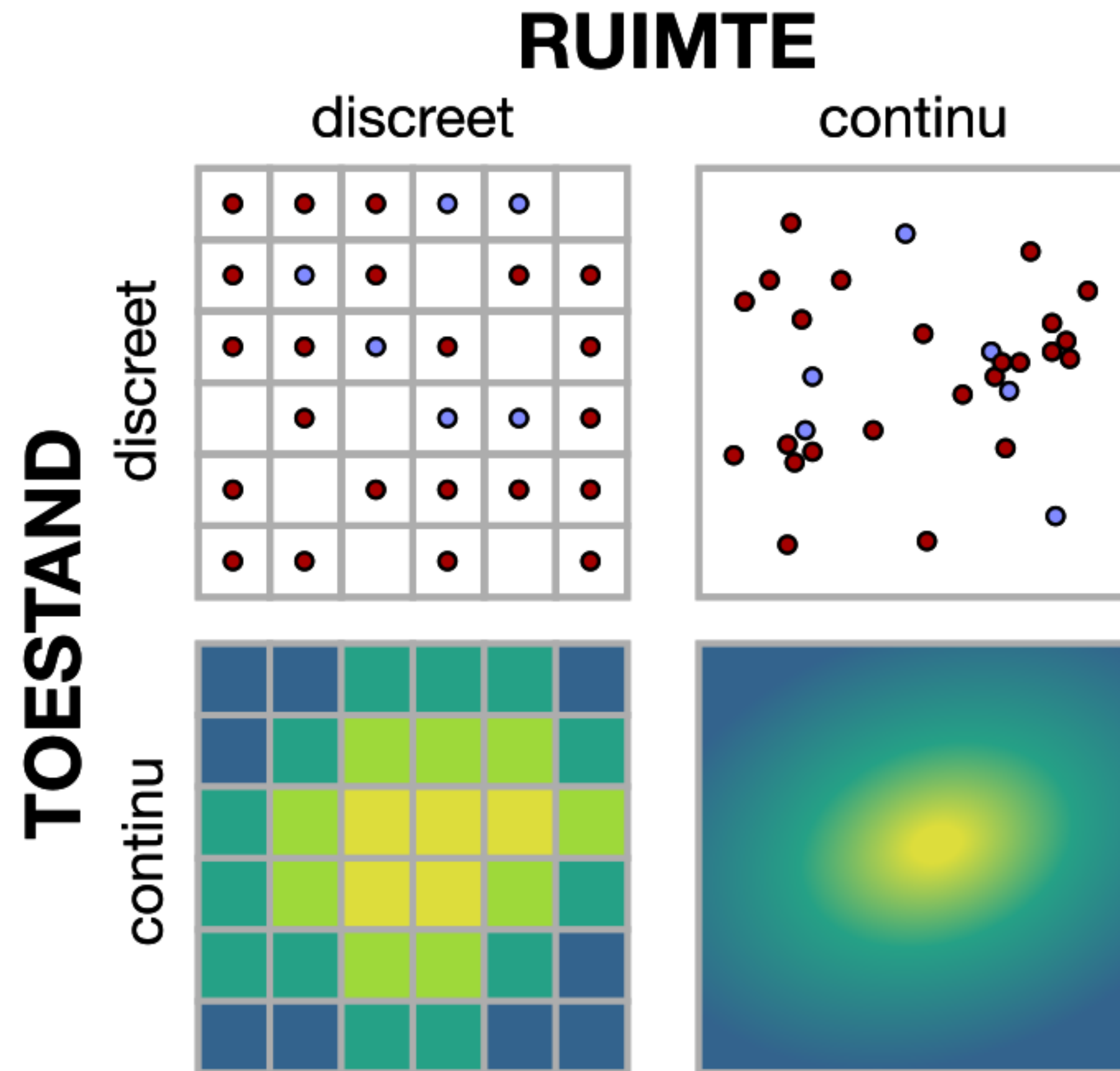
Cacatoo simulation

Reactie-diffusie *playground*

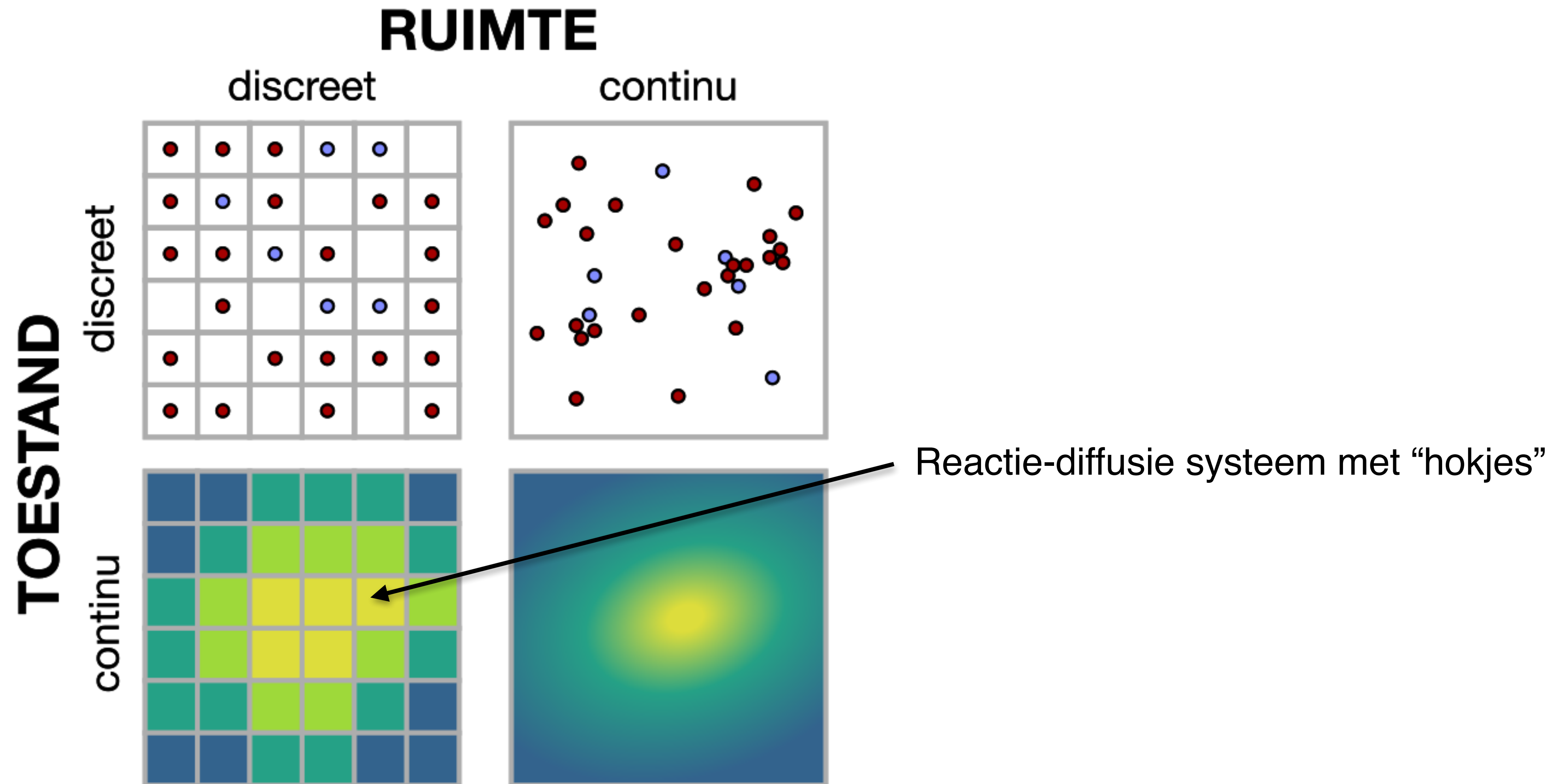


<https://jasonwebb.github.io/reaction-diffusion-playground/app.html>

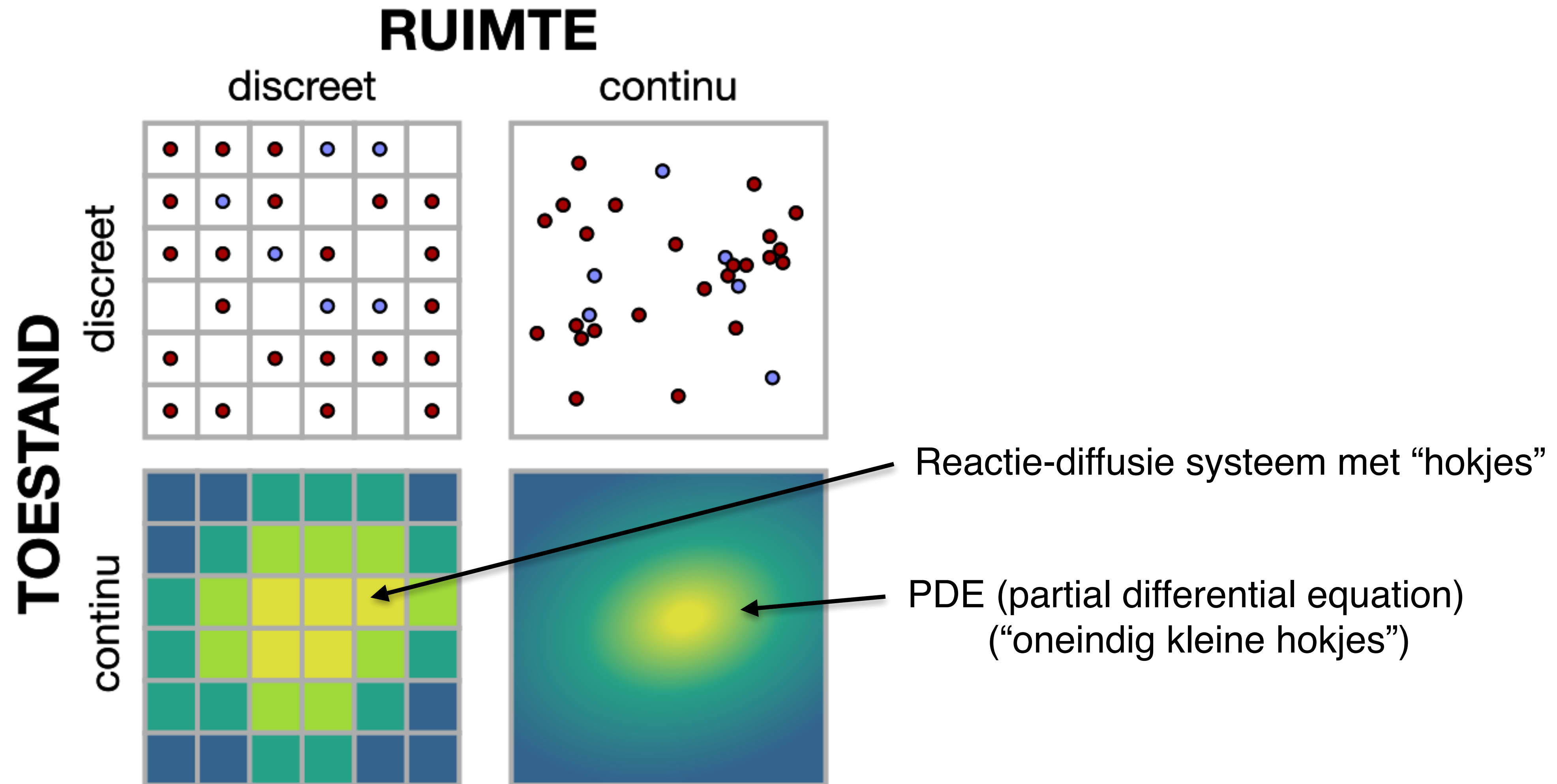
PDEs (partial differential equations)



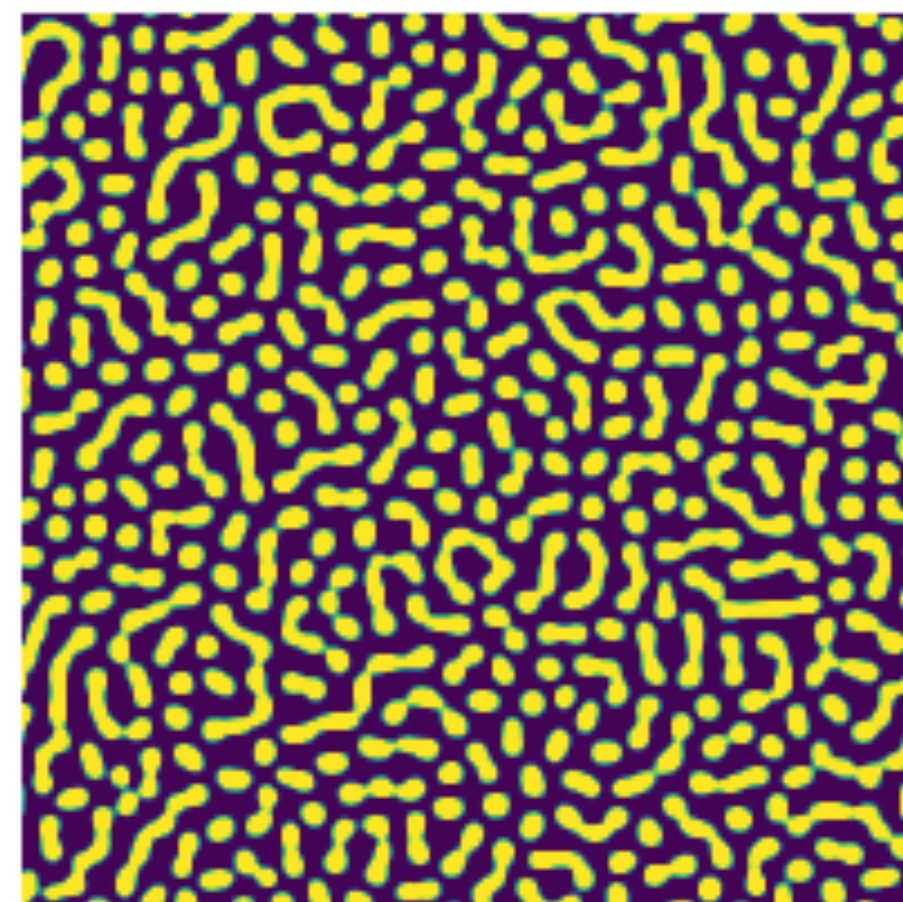
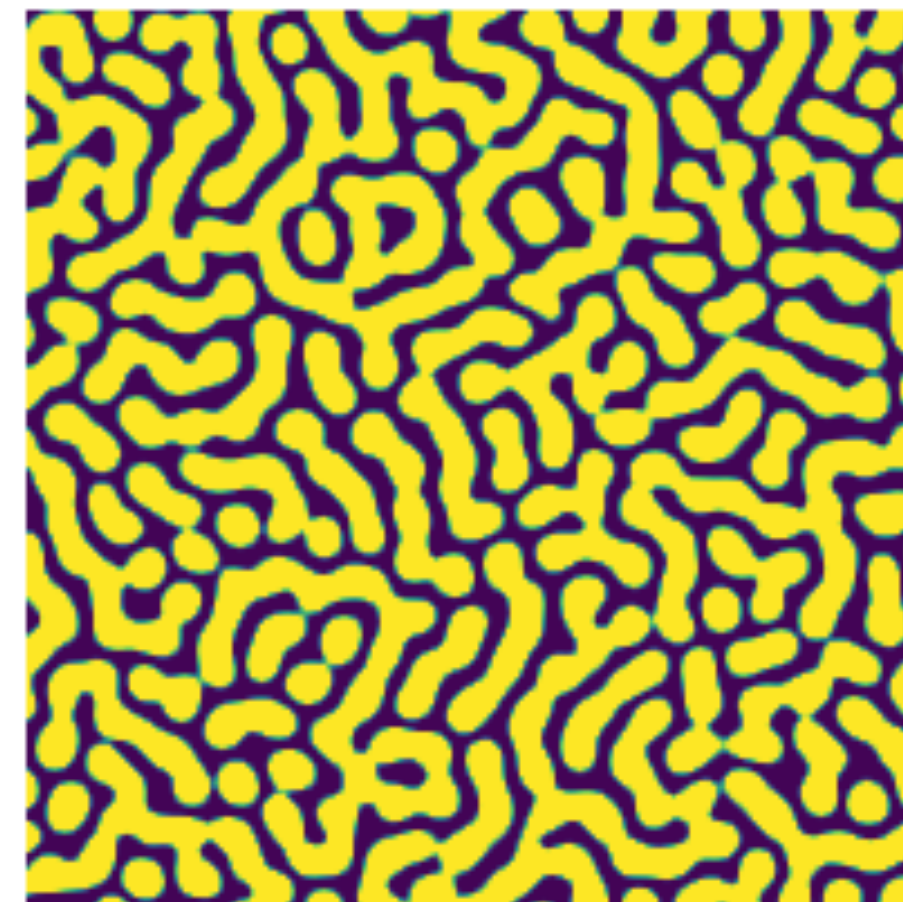
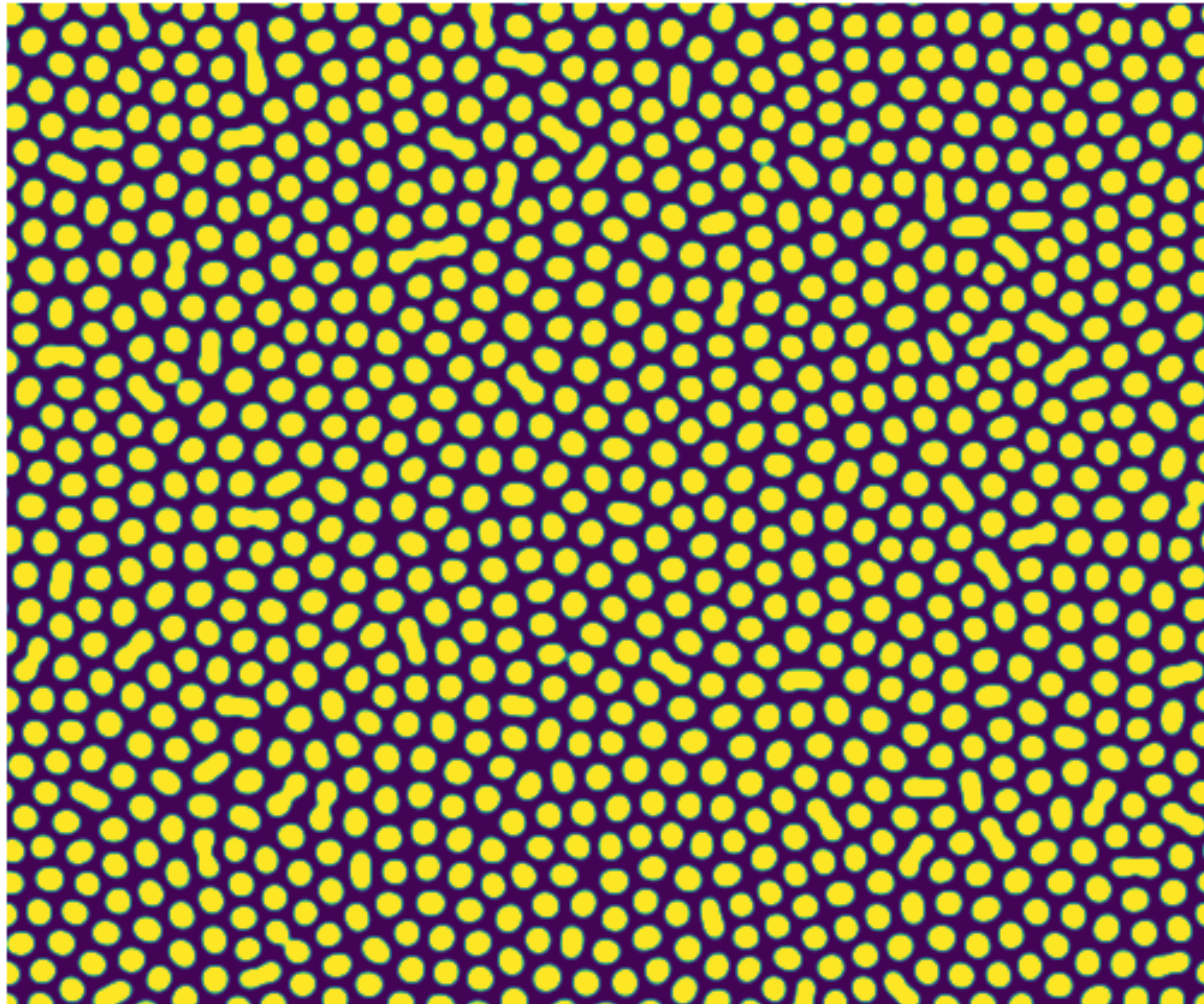
PDEs (partial differential equations)



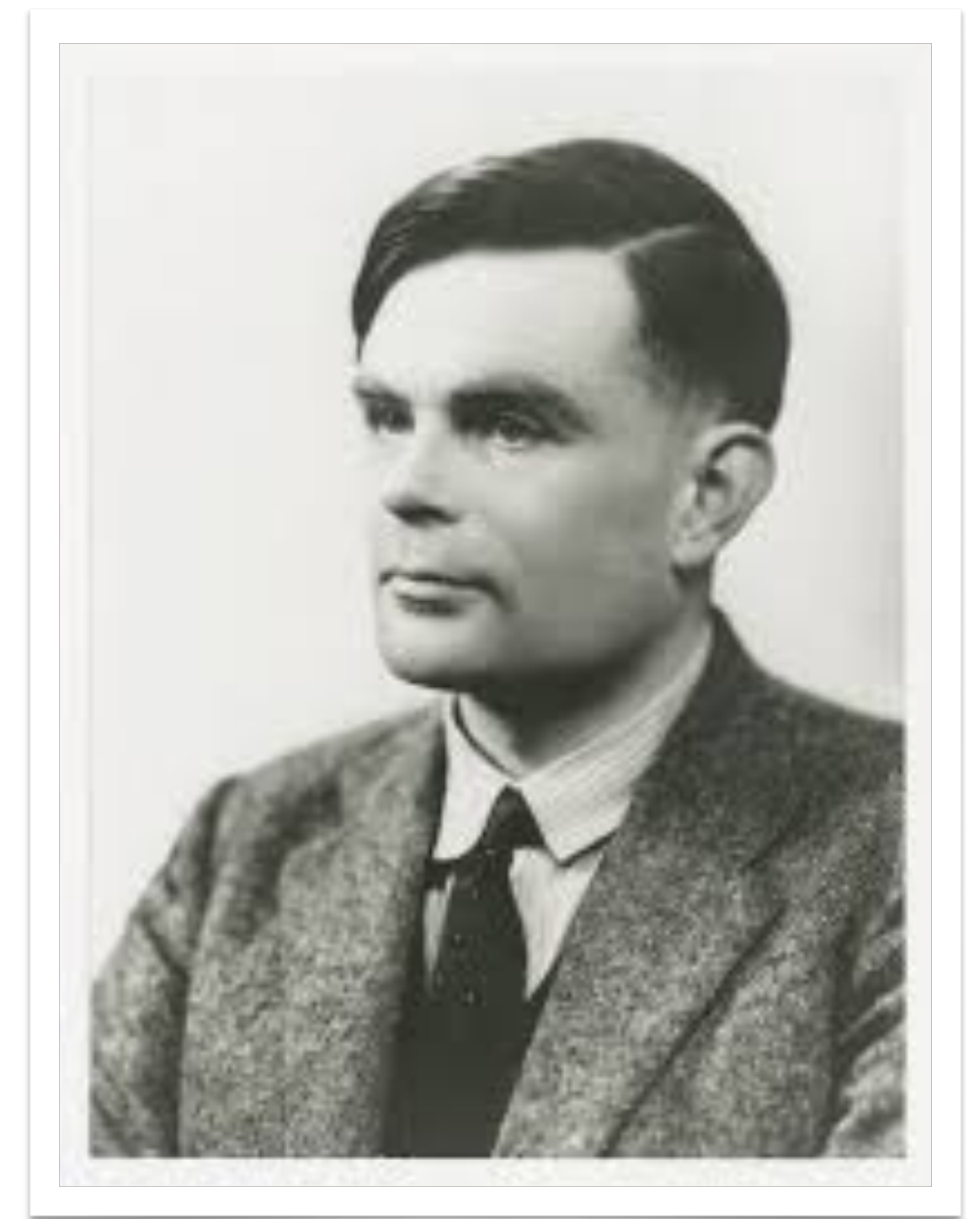
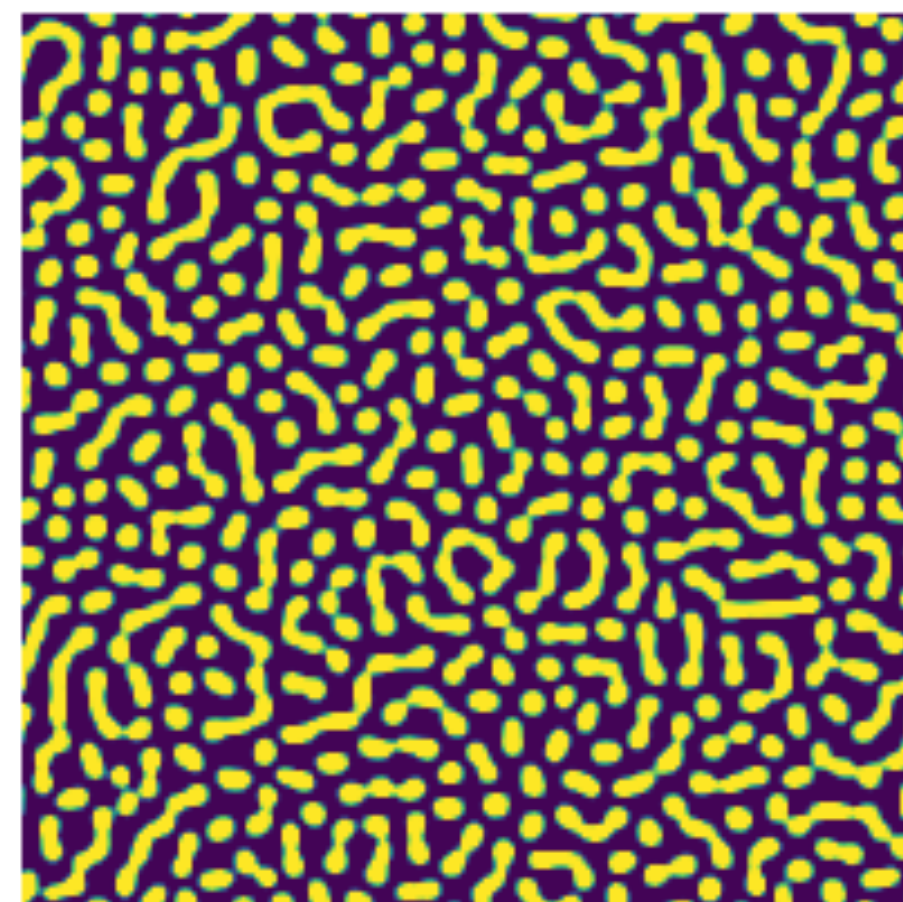
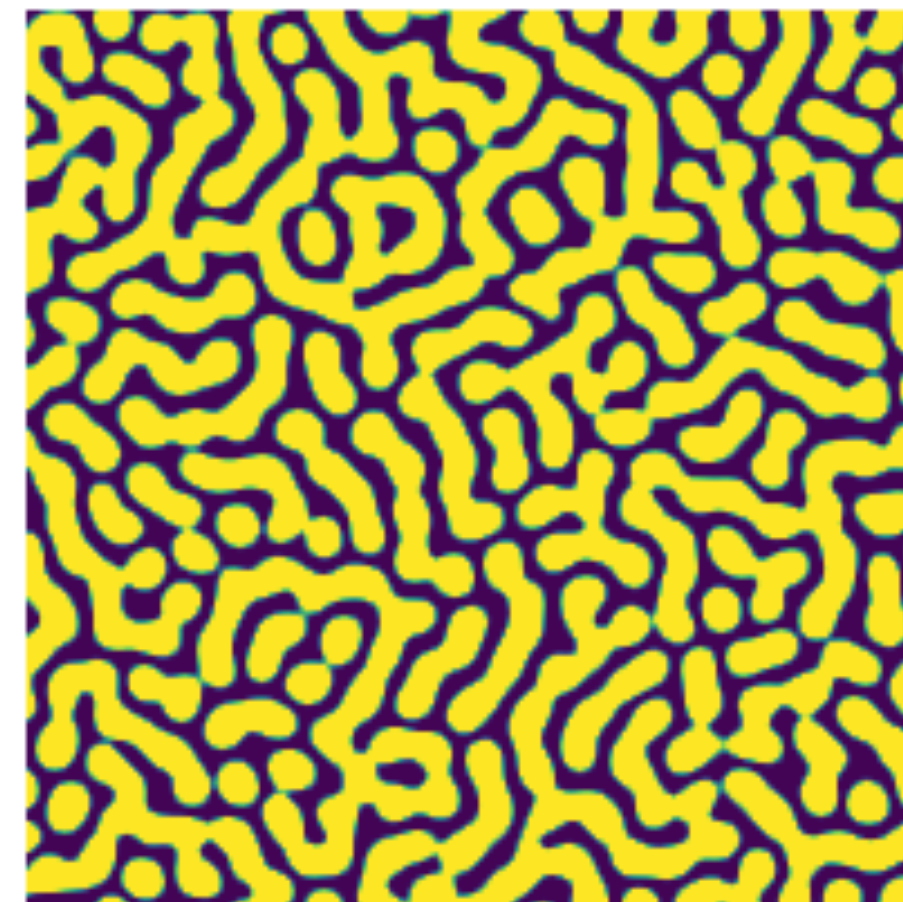
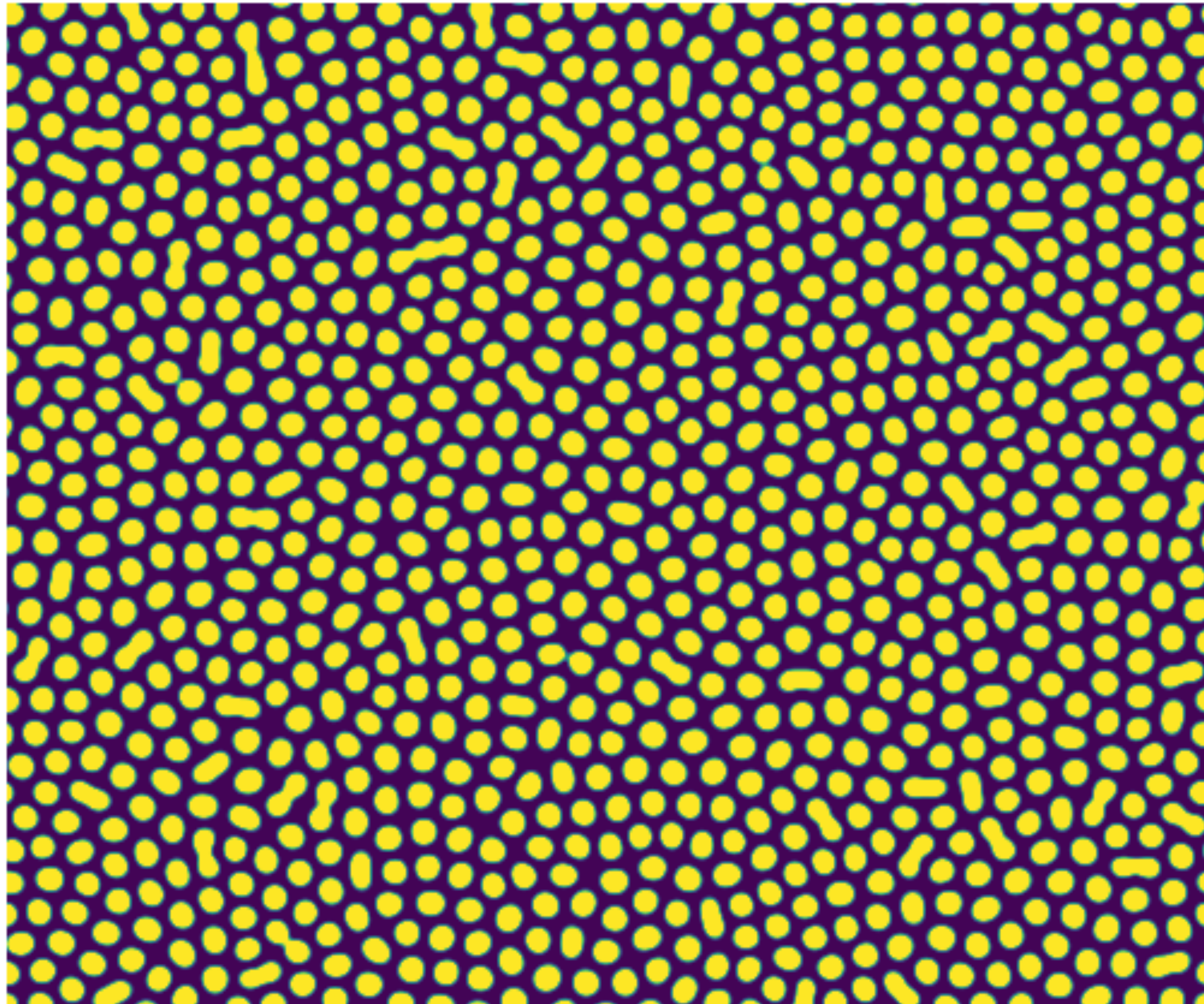
PDEs (partial differential equations)



Turing patronen

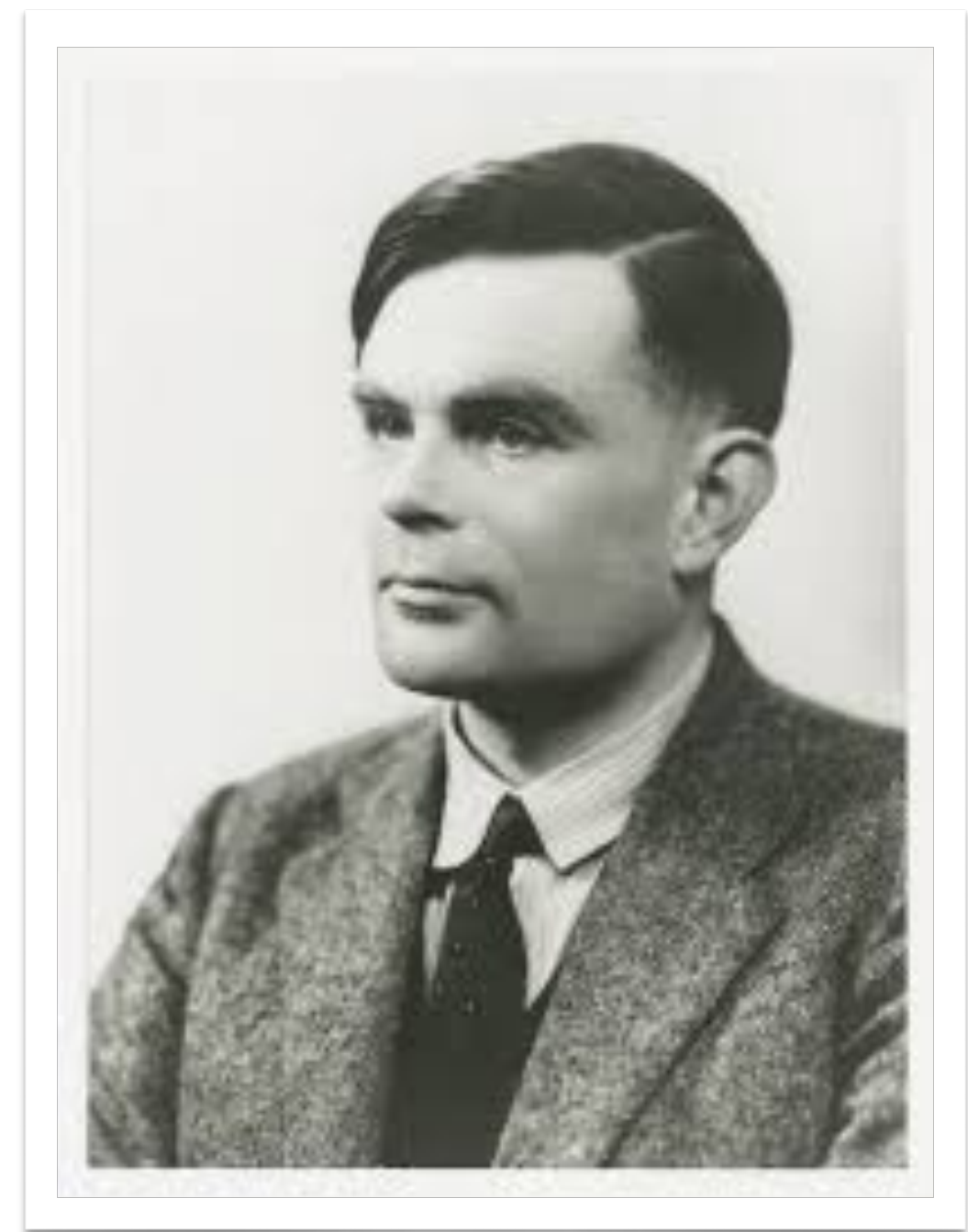
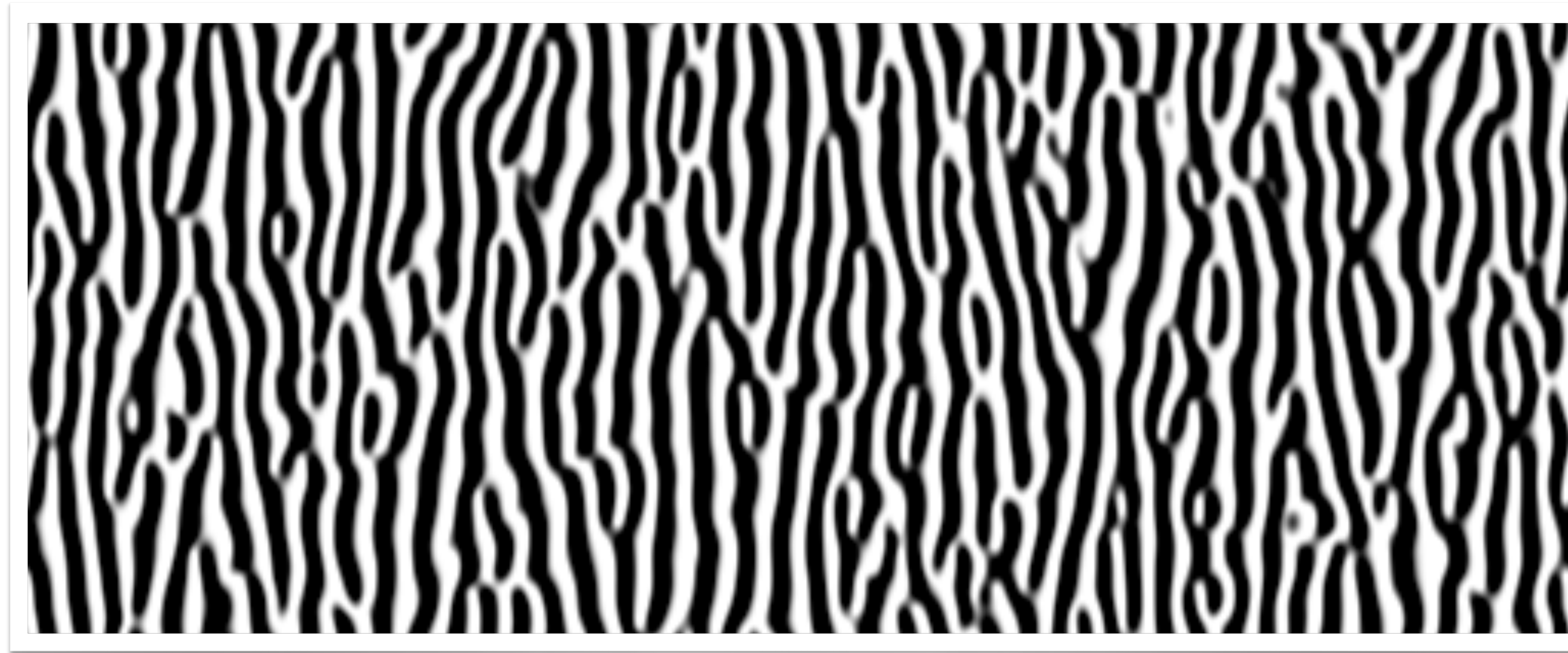


Turing patronen



Alan Turing (1912 – 1954)

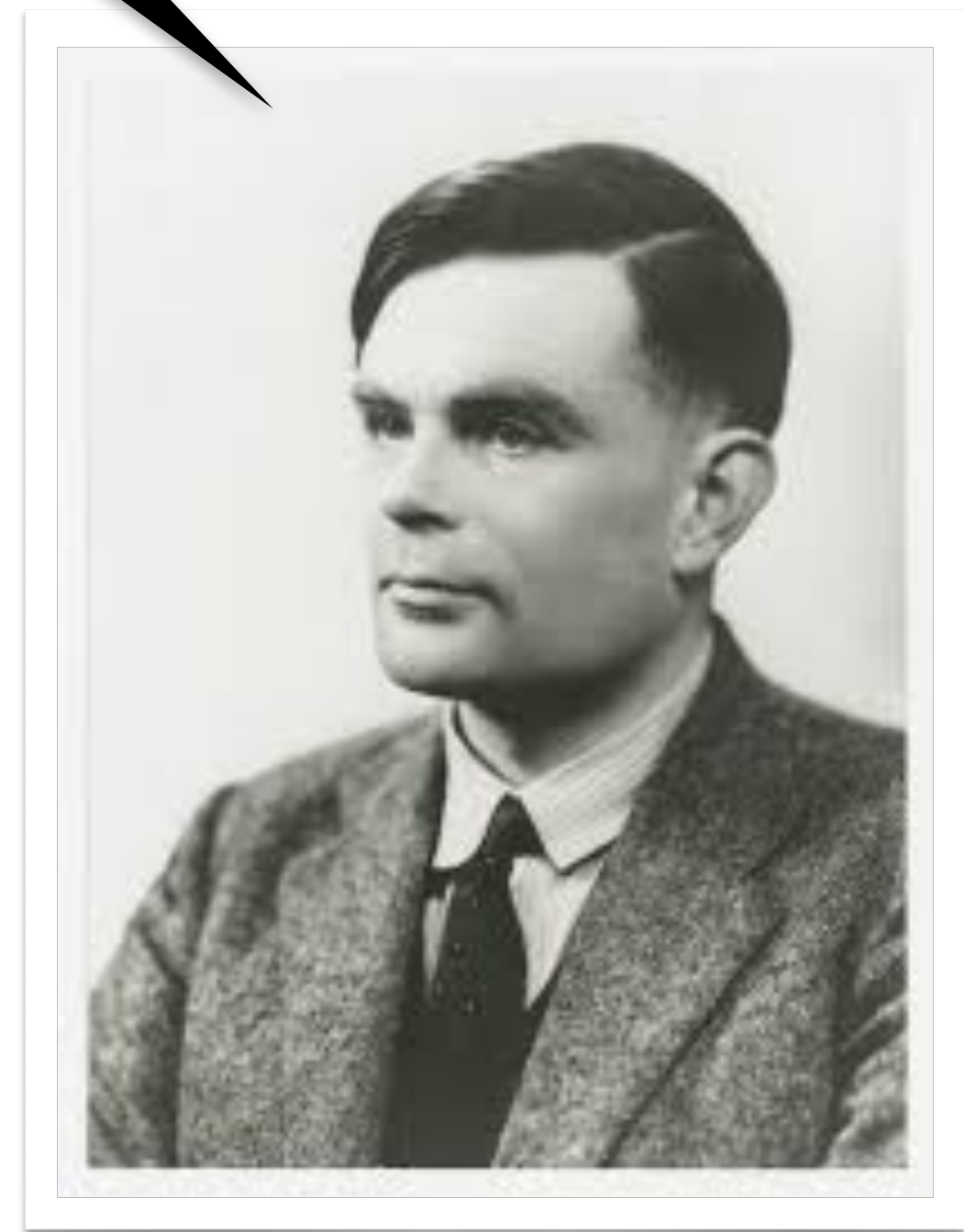
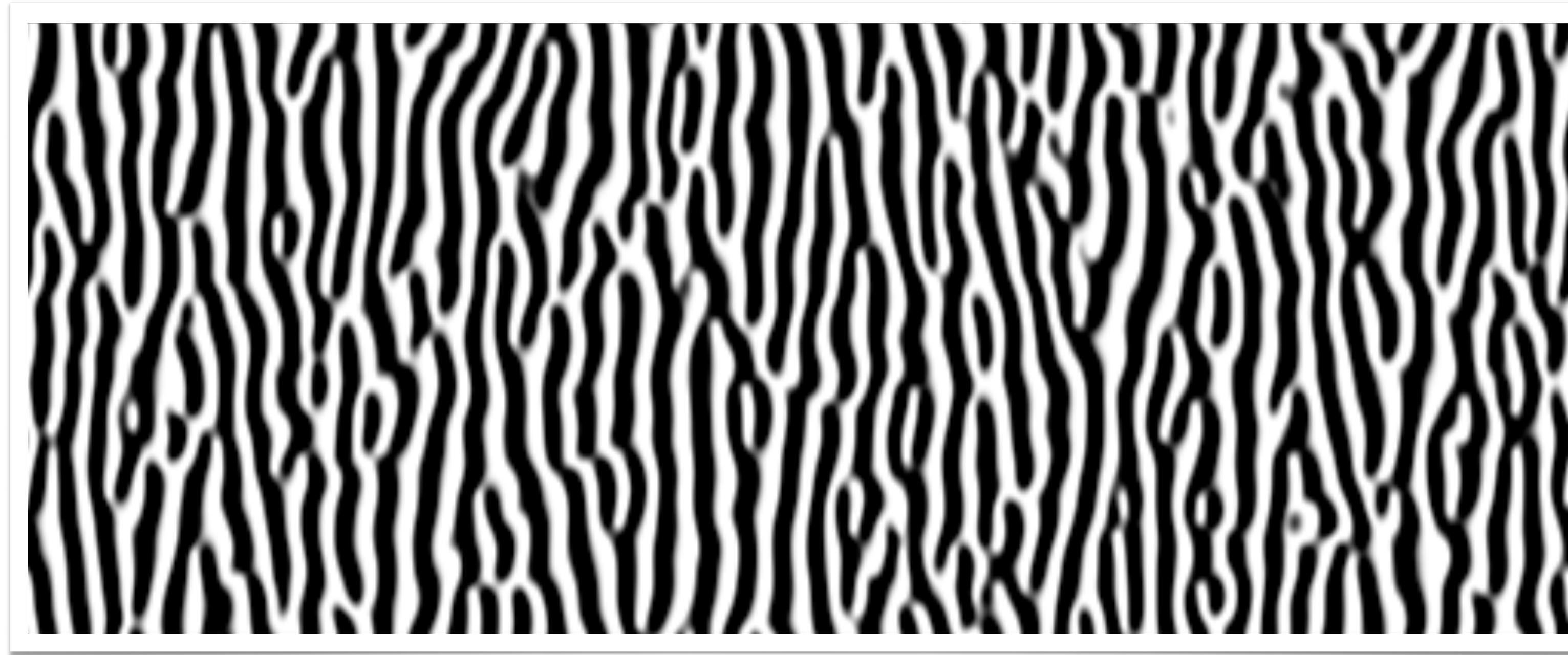
Turing patronen



Alan Turing (1912 – 1954)

Turing patronen

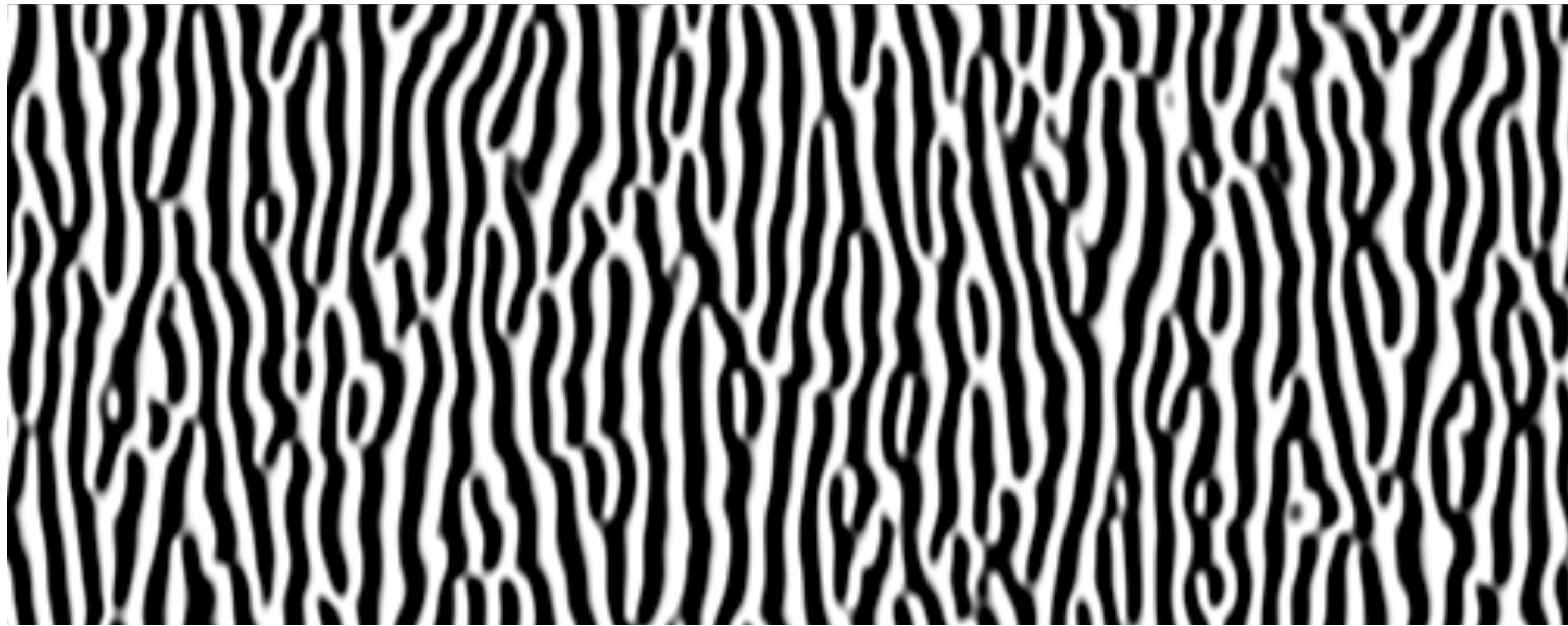
The stripes are easy...



Alan Turing (1912 – 1954)

Turing patronen

The stripes are easy...

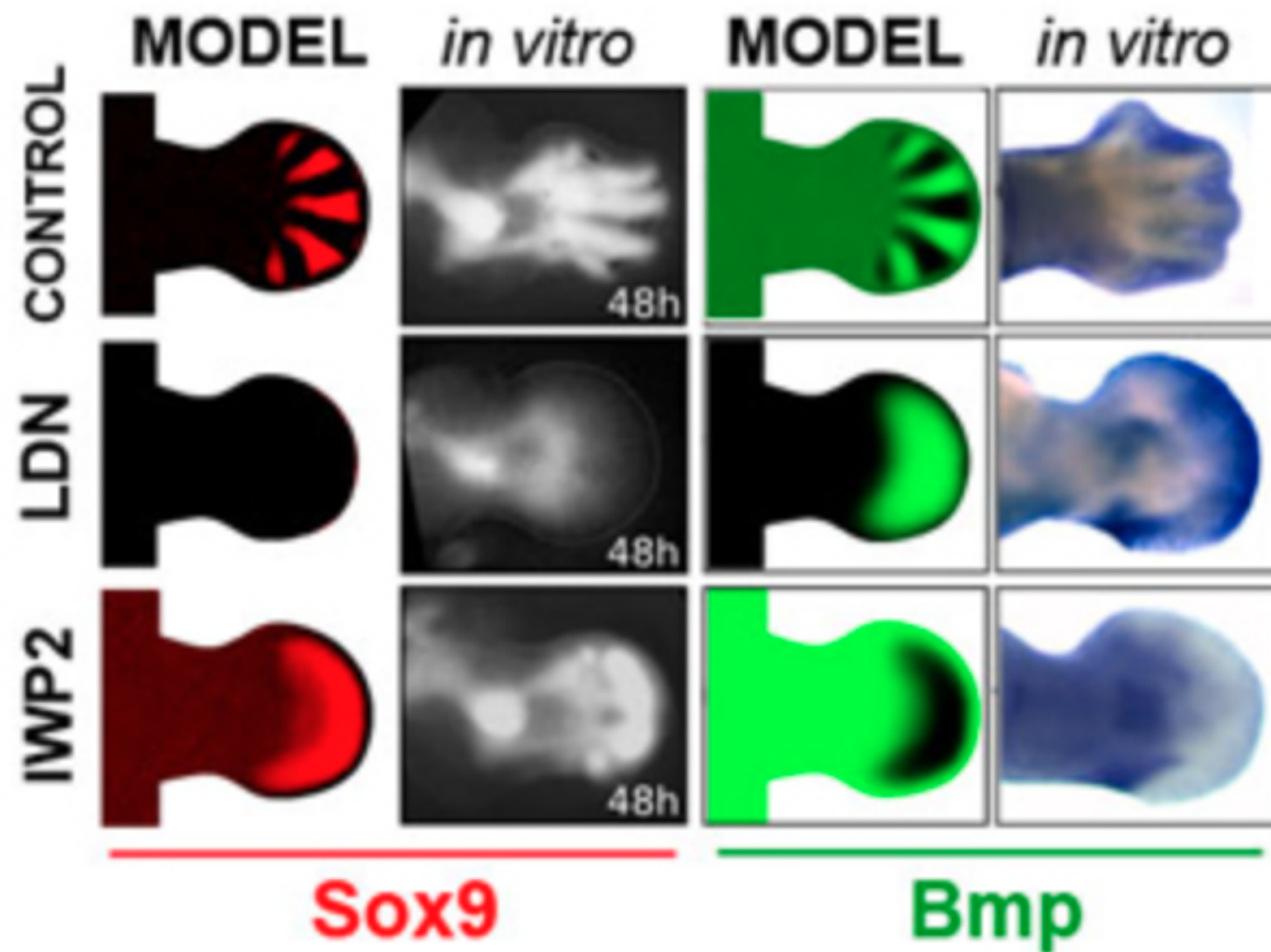


...but what about the horse part?



Alan Turing (1912 – 1954)

Turing patronen vinden we overal



Onderzoek van Sharpe et al. over hoe de aanleg van vingers tijdens de ontwikkeling wordt bepaald door een Turing-mechanisme



Ook van struikgewas heeft men wel eens het vermoeden dat het door Turing mechanismen wordt aangelegd.



MAAR!

MAAR!

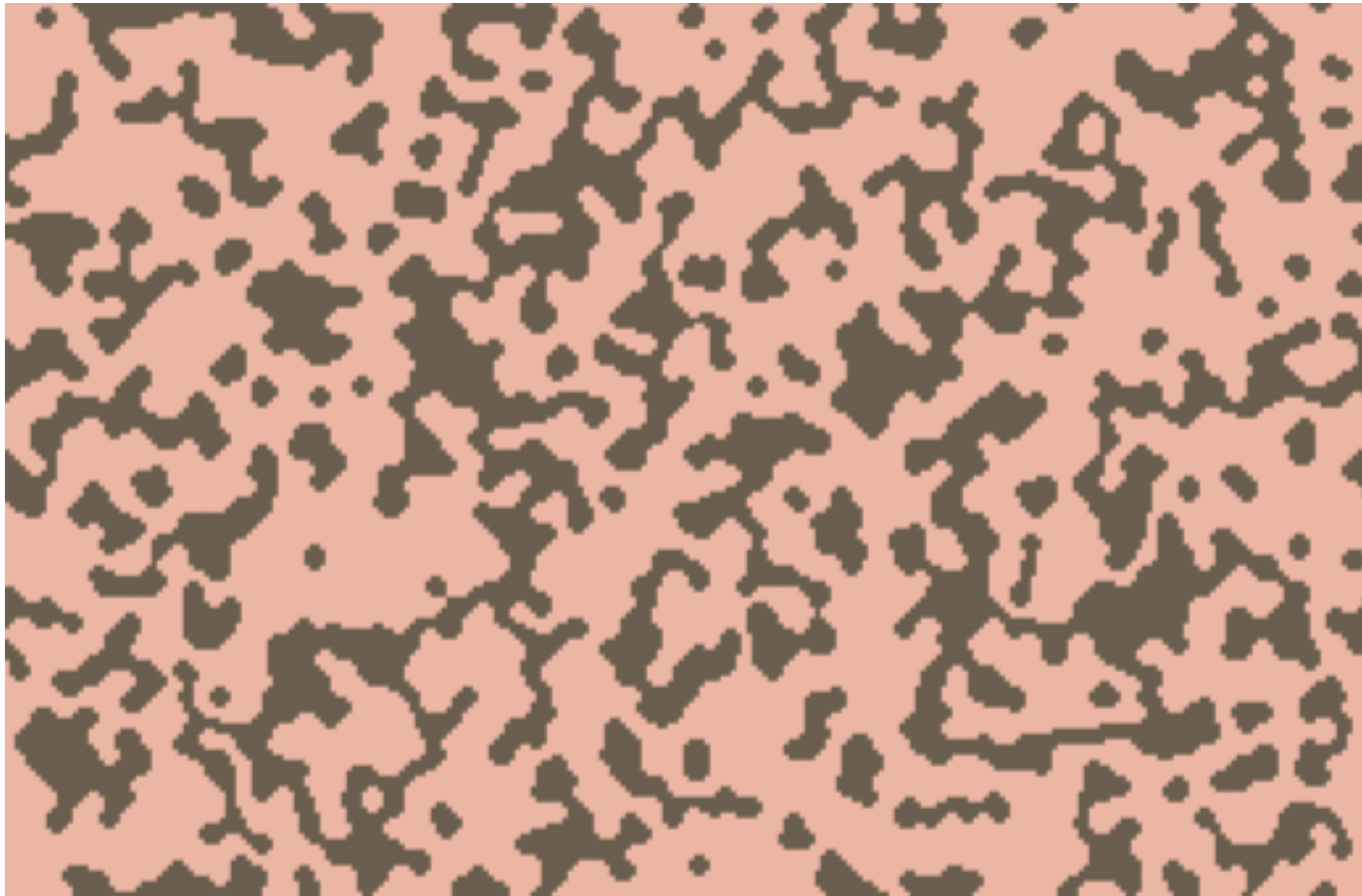


Cacatoo simulation

MAAR!



Cacatoo simulation

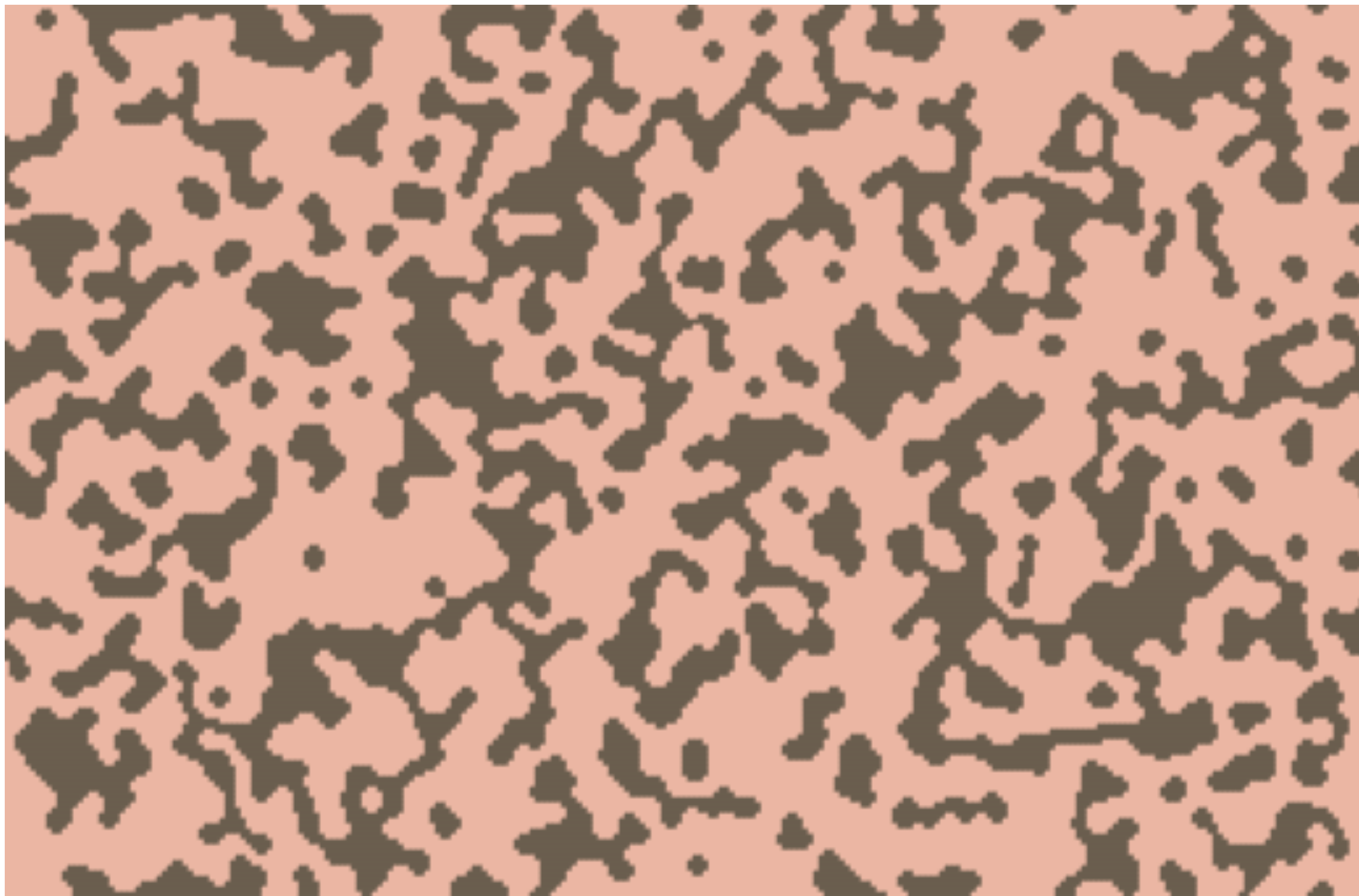


Vergelijkbaar vlekken-patroon: geen Turing mechanisme!

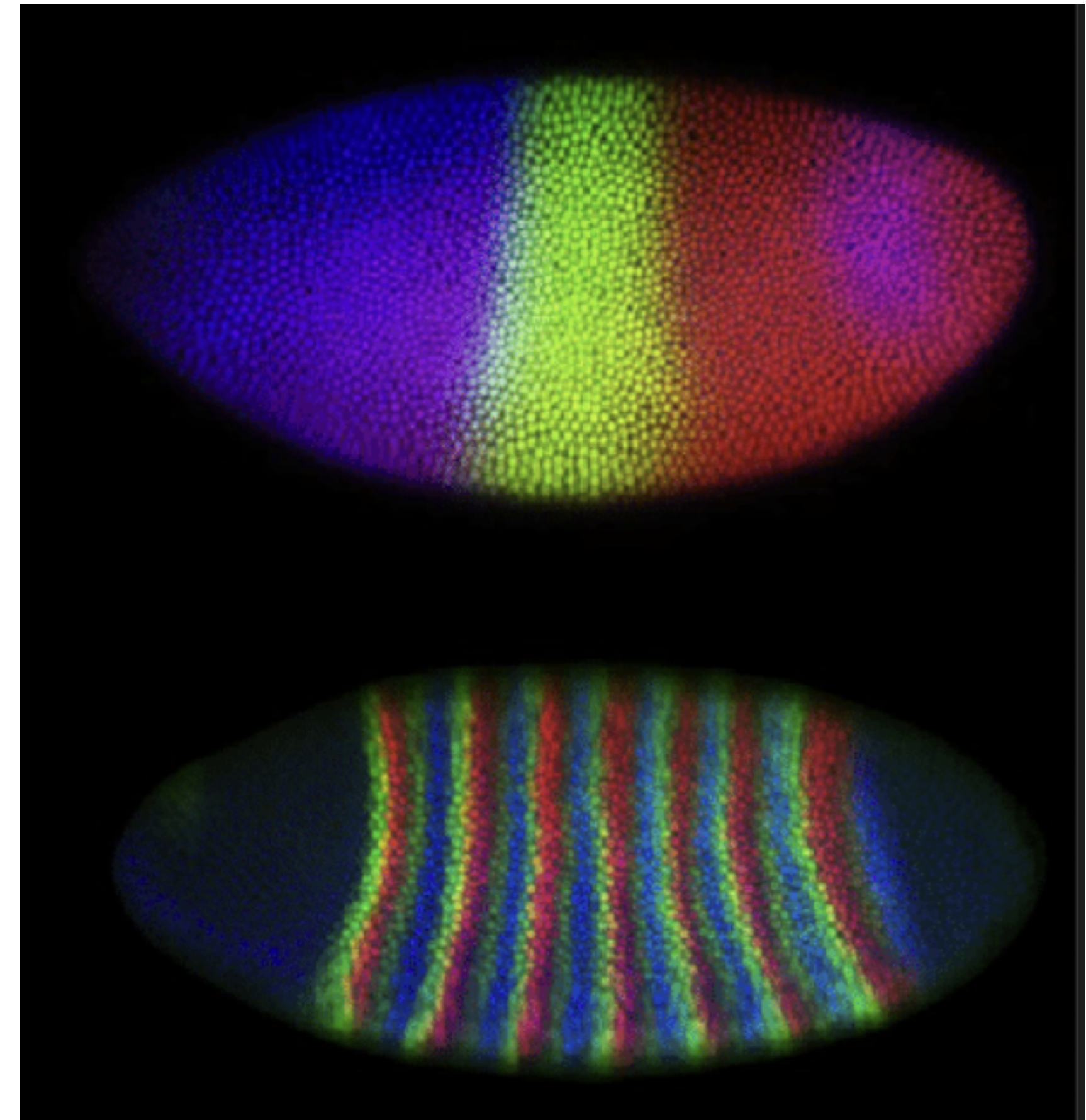
MAAR!



Cacatoo simulation



Vergelijkbaar vlekken-patroon: geen Turing mechanisme!



Vergelijkbaar strepenpatroon: geen Turing mechanisme!



Lokale interacties en ruimtelijke structuur

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*
- Toch neemt het merendeel van de modellen aan dat “het systeem” goed gemengd is

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*
- Toch neemt het merendeel van de modellen aan dat “het systeem” goed gemengd is
- Zelfs de oceaan is niet goed gemengd...

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*
- Toch neemt het merendeel van de modellen aan dat “het systeem” goed gemengd is
- Zelfs de oceaan is niet goed gemengd...
- Deze aanname past eigenlijk vooral heel goed op experimentele systemen: die kunnen we goed mengen!

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*
- Toch neemt het merendeel van de modellen aan dat “het systeem” goed gemengd is
- Zelfs de oceaan is niet goed gemengd...
- Deze aanname past eigenlijk vooral heel goed op experimentele systemen: die kunnen we goed mengen!



Paulien Hogeweg
(Theoretical Biology and Bioinformatics)

Lokale interacties en ruimtelijke structuur

- De meeste biologische processen vinden lokaal plaats: groei, reproductie, signalen, *etc.*
- Toch neemt het merendeel van de modellen aan dat “het systeem” goed gemengd is
- Zelfs de oceaan is niet goed gemengd...
- Deze aanname past eigenlijk vooral heel goed op experimentele systemen: die kunnen we goed mengen!

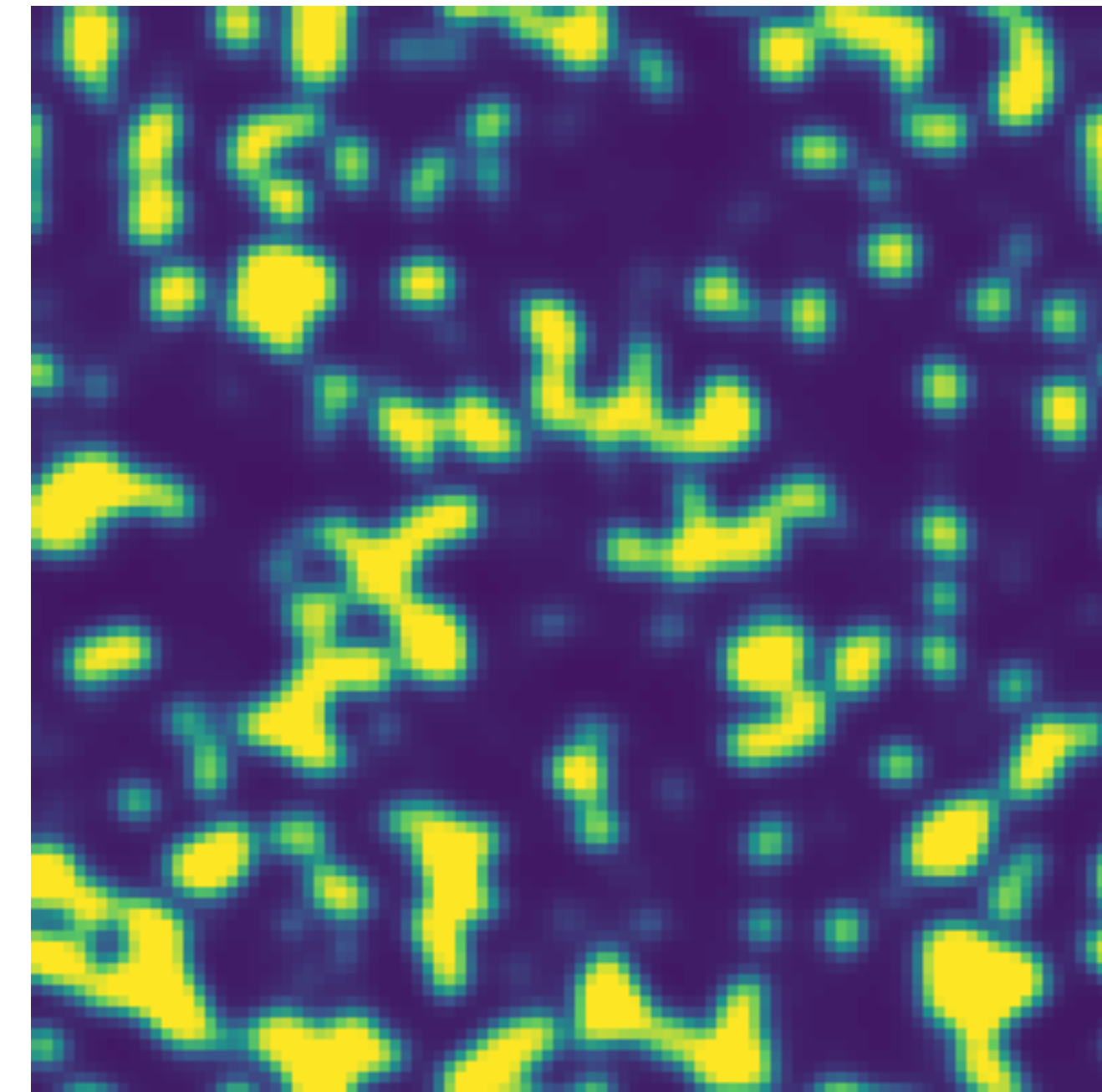
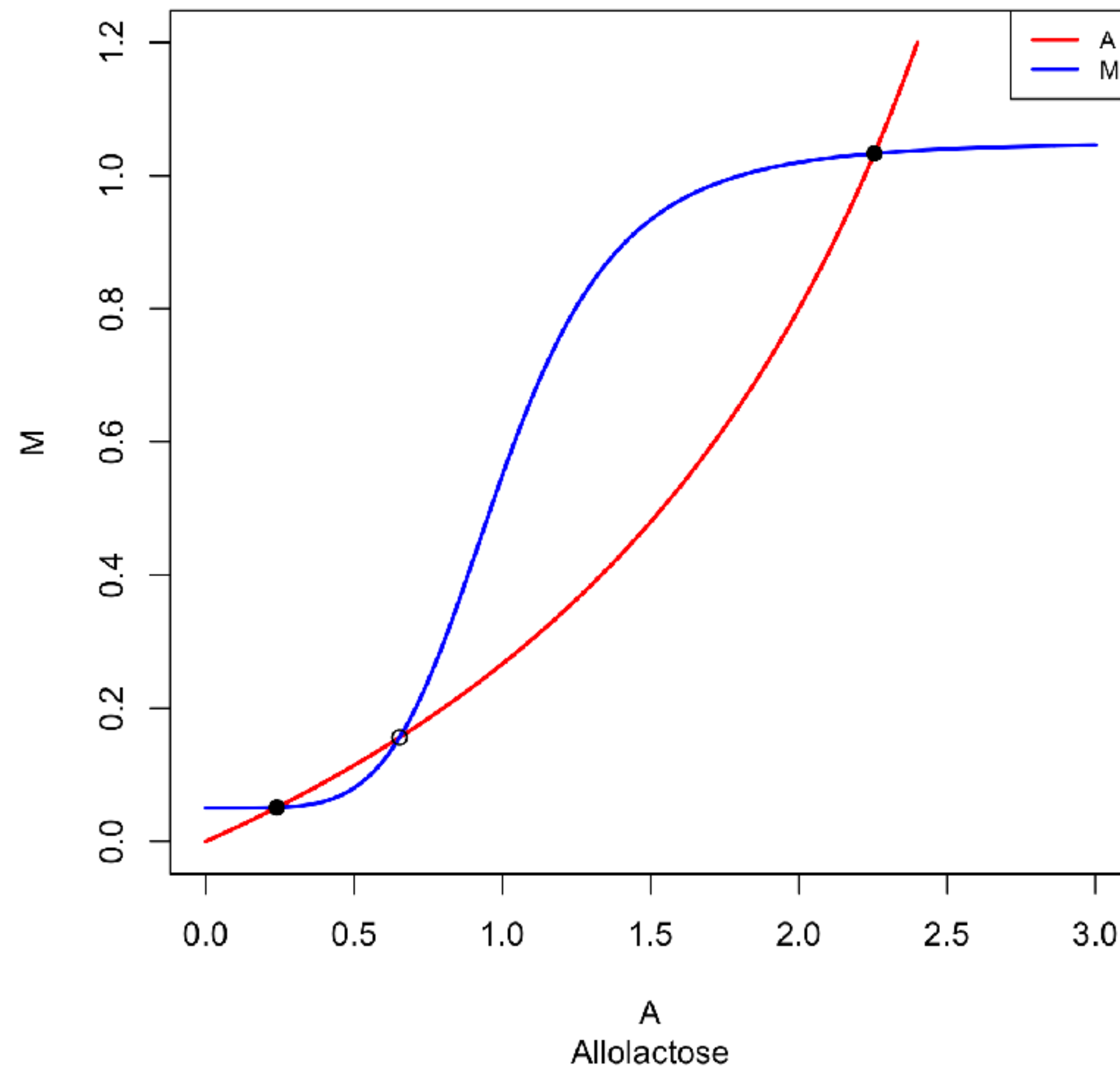
In biology, patterns are the default!



Paulien Hogeweg
(Theoretical Biology and Bioinformatics)

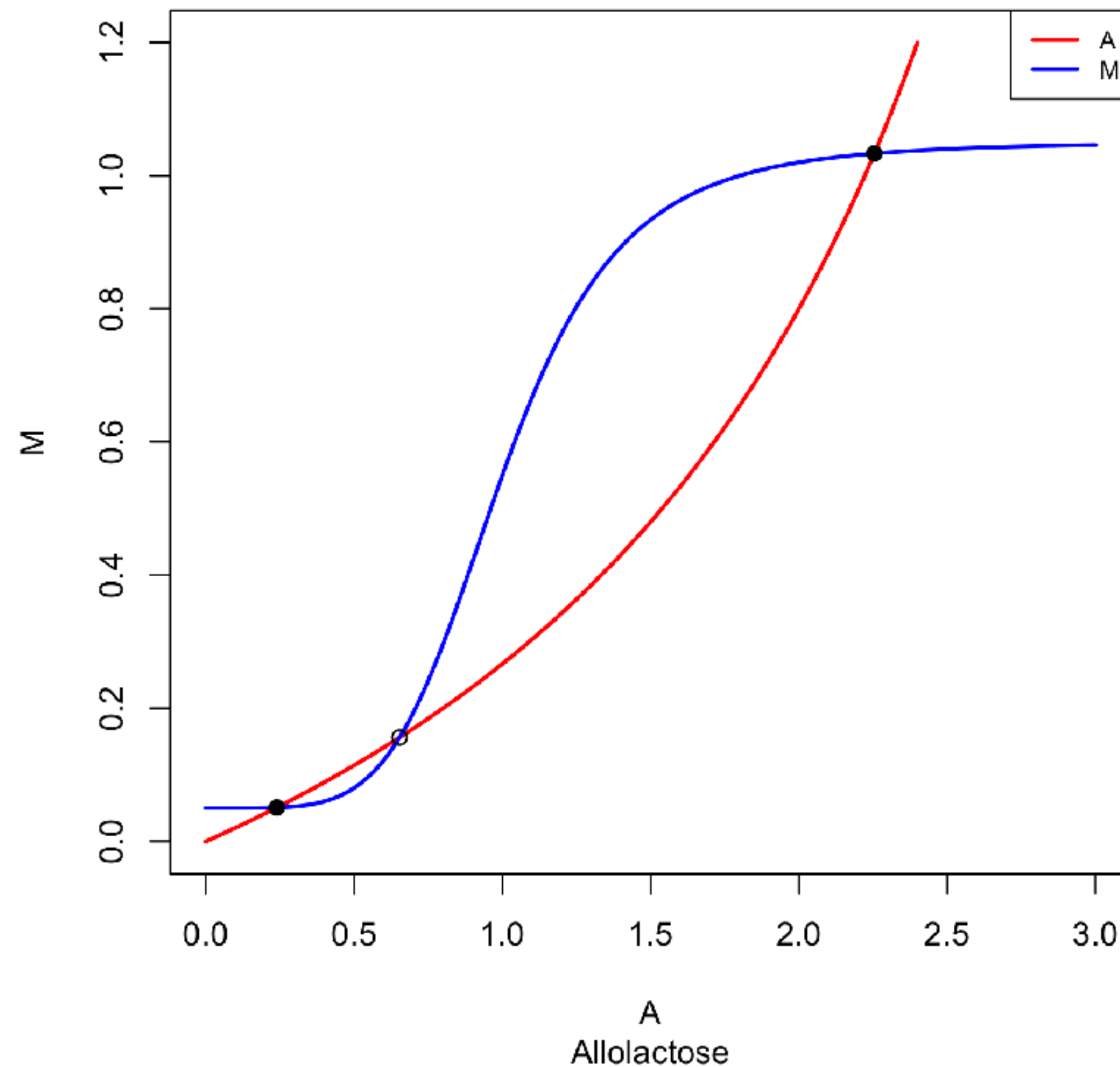
En dat Lac-operon dan?

(a)

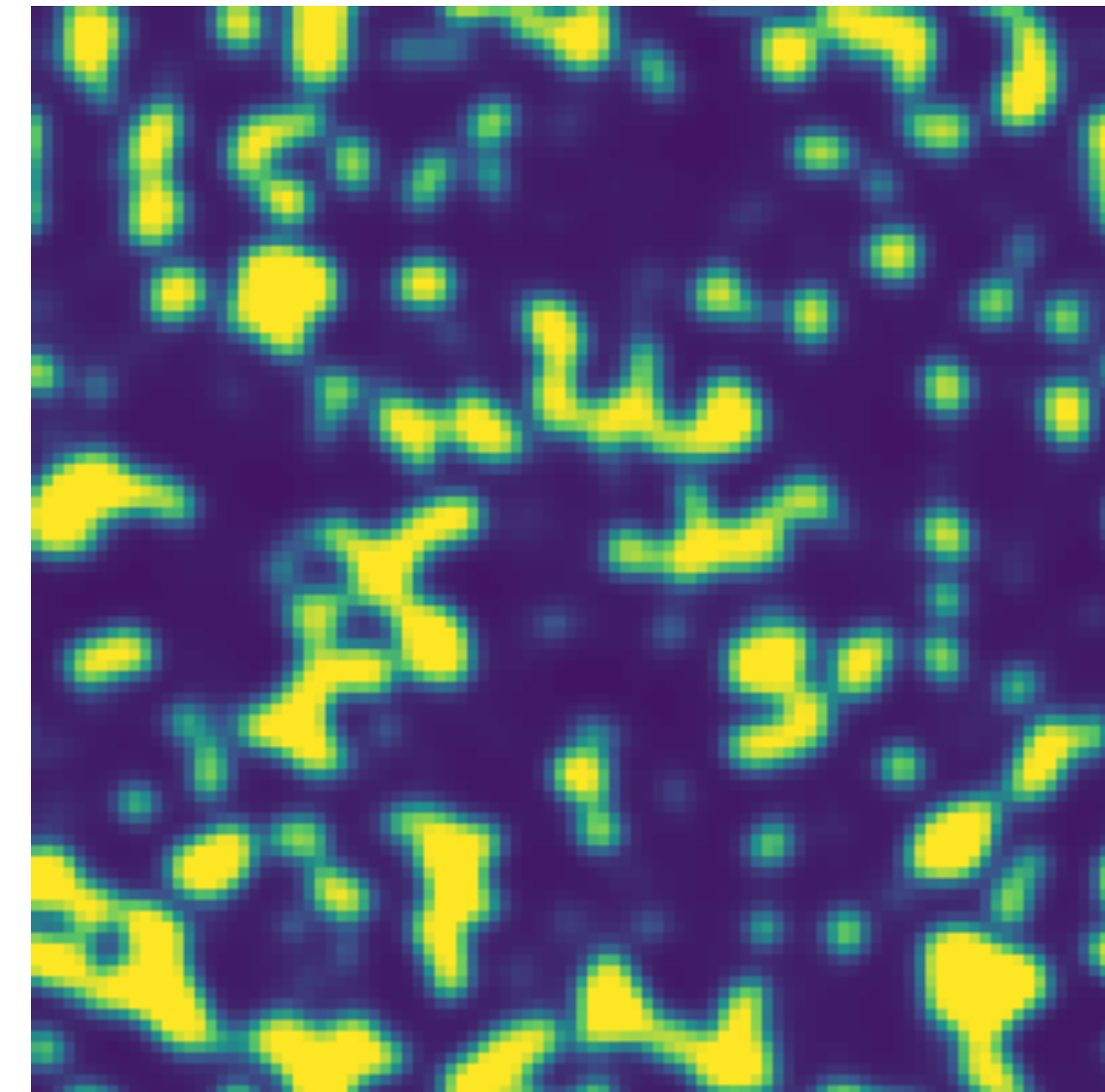


En dat Lac-operon dan?

(a)



Cacatoo simulation







- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig omzetten tot ODEs



- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig omzetten tot **ODEs**
- **Hysteresis**: zadelpunten in een faseruimte kunnen “tipping points” opleveren. Door hysteresis kan het moeilijk zijn om van het ene naar het andere evenwicht te komen.



- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig omzetten tot **ODEs**
- **Hysteresis**: zadelpunten in een faseruimte kunnen “tipping points” opleveren. Door hysteresis kan het moeilijk zijn om van het ene naar het andere evenwicht te komen.
- Hysteresis zien we in verschillende biologische systemen: gen-expressie, overbegrazing, eutroficatie, uitdroging door klimaatverandering, *etc.*



- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig **omzetten tot ODEs**
- **Hysteresis**: zadelpunten in een faseruimte kunnen “tipping points” opleveren. Door hysteresis kan het moeilijk zijn om van het ene naar het andere evenwicht te komen.
- Hysteresis zien we in verschillende biologische systemen: gen-expressie, overbegrazing, eutroficatie, uitdroging door klimaatverandering, *etc.*
- Diffusie werkt patronen vaak tegen, zoals je zou verwachten.

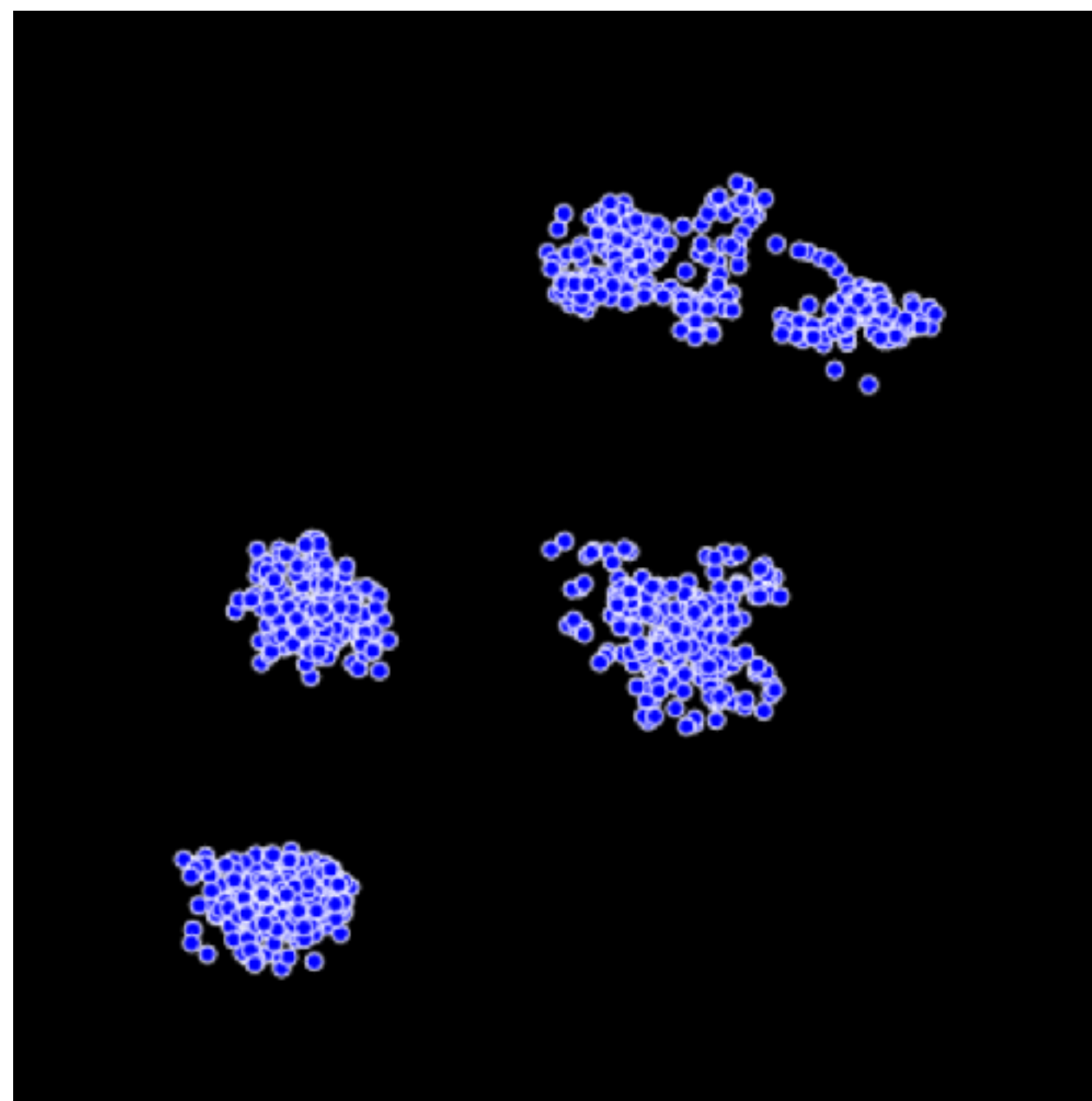


- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig omzetten tot ODEs
- **Hysterese**: zadelpunten in een faseruimte kunnen “tipping points” opleveren. Door hysterese kan het moeilijk zijn om van het ene naar het andere evenwicht te komen.
- Hysterese zien we in verschillende biologische systemen: gen-expressie, overbegrazing, eutroficatie, uitdroging door klimaatverandering, *etc.*
- Diffusie werkt patronen vaak tegen, zoals je zou verwachten.
- Maar: **Turing patronen** hebben juist diffusie nodig!



- Omdat **reactievergelijkingen** vaak snelheden omschrijven, kun je deze eenvoudig **omzetten tot ODEs**
- **Hysterese**: zadelpunten in een faseruimte kunnen “tipping points” opleveren. Door hysterese kan het moeilijk zijn om van het ene naar het andere evenwicht te komen.
- Hysterese zien we in verschillende biologische systemen: gen-expressie, overbegrazing, eutroficatie, uitdroging door klimaatverandering, *etc.*
- Diffusie werkt patronen vaak tegen, zoals je zou verwachten.
- Maar: **Turing patronen** hebben juist diffusie nodig!
- Reactie-diffusie systemen (ookwel: PDEs) kunnen nog veel meer patronen opleveren. Morgen gaan we zien we dat dit enorme medische consequenties heeft!

Werkcollege = 17.1 t/m 17.3



Daarna mini-project!