Printed at the Mathematical Centre, 49, 2e Boerhaavestraat, Amsterdam.

The Mathematical Centre, founded the 11-th of February 1946, is a non-profit institution aiming at the promotion of pure mathematics and its applications. It is sponsored by the Netherlands Government through the Netherlands Organization for the Advancement of Pure Research (Z.W.O), by the Municipality of Amsterdam, by the University of Amsterdam, by the Free University at Amsterdam, and by industries.

MC SYLLABUS 23.1

J.W. DE ROEVER (red.)

COLLOQUIUM ONDERWERPEN UIT DE BIOMATHEMATICA

VOLUME 1

MATHEMATISCH CENTRUM AMSTERDAM 1976

AMS(MOS) subject classification scheme (1970): 92A05, 34B05, 34C15, 35K55, 94A20, 60J70

ISBN 90 6196 105X

INHOUD

inhoud v

voorwoord vii

INLEIDING 1

1. TWEE MODEL PROBLEMEN 4
J. Grasman & G.M. Willems

2. PERIODIEKE VERSCHIJNSELEN IN DE BIOLOGIE 17
J. Grasman

3. DIFFUSIE VERSCHIJNSELEN IN DE BIOLOGIE 46
G.M. Willems

4. TOEPASSINGEN VAN GRAFENTHEORIE IN DE BIOLOGIE 77
J.W. de Roever

5. PARINGSSYSTEMEN DIE EEN POPULATIE INVARIANT LATEN 103
J.H.B. Kemperman

VOORWOORD

In 1973 en 1974 organiseerde de afdeling Toegepaste Wiskunde van het Mathematisch Centrum een colloquium "Onderwerpen uit de biomathematica". Naast een keuze uit de literatuur werden ook resultaten van eigen onderzoek vermeld, dat veelal verricht werd in het kader van de werkgroep "Biomathematica".

Dit boek bevat de voordrachten die in 1973 gehouden werden. De hoofdstukken vertonen weinig onderlinge samenhang en kunnen desgewenst los van elkaar gelezen worden. Getracht is de onderwerpen zo te presenteren dat zij begrijpelijk zijn voor lezers met weinig wiskundige of biologische achtergrond. Aan het colloquium is dan ook meegewerkt door zowel wiskundigen als biologen. Naast de auteurs J. Grasman (M.C.), G.M. Willems (M.C.), J.W. de Roever (M.C.) en J.H.B. Kemperman (Univ. of Rochester) vermelden wij nog de bijdragen van A.C. Veldkamp die het computerprogramma behorende bij figuur 2.2 schreef en van Mevr. I.G. Sprinkhuizen-Kuyper die hoofdstuk 5 uit het engels vertaalde.

Het tweede deel zal de voordrachten die in 1974 gehouden werden bevatten.

maart 1976 J.W. de Roever

INLEIDING

Bij het voorgaande colloquium, "Stijve differentiaalvergelijkingen en toepassingen in de biomathematica", lag de nadruk op de numerieke methoden die gebruikt worden voor het oplossen van een klasse van differentiaalvergelijkingen, die men veelvuldig in de biomathematica ontmoet. In dit colloquium zal het accent verschoven worden en zullen wij ons meer bezighouden met het opstellen van differentiaalvergelijkingen behorende bij het model van een biologisch verschijnsel.

Tevens zullen wij, waar dat mogelijk is, de oplossing van zo'n differentiaalvergelijking analyseren. De volgende methoden zullen hierbij ter sprake komen:

a. de kwalitatieve analyse van de oplossing in de fase-ruimte, hierbij worden het richtingsveld van de trajectoriën en eventuele singuliere punten onderzocht NEMETSKII & STEPANOFF [5],
b. het stabiliteitsonderzoek met behulp van Lyapunof-funkties KRASOVSKII [3]; veelal kan uit een behoudswet behorende bij het biologisch model zo'n funktie afgeleid worden,
c. een asymptotische analyse, waarbij in eerste benadering een kleine parameter van het model gelijk aan nul gesteld wordt WASOW [6]. Wij onderscheiden hierbij twee groepen van problemen. Voor de ene groep geeft deze benadering reeds een redelijk globaal beeld van de oplossing (reguliere problemen). Voor de andere groep zal een bepaald aspekt van het model niet bevat zijn in de eerste benadering (singuliere problemen). Tot deze laatste groep behoren de grenslaagverschijnselen en relaxatietrillingen.

Naast de bovengenoemde toepassingen van de theorie van differentiaalvergelijkingen bestaan er nog andere wiskundige toepassingen in de biologie. In dit verband noemen wij verschijnselen die te beschrijven zijn door middel van stochastische processen of met behulp van grafentheorie.

In hoofdstuk 2 zullen wij nagaan in hoeverre periodieke verschijnselen uit de biologie in verband gebracht kunnen worden met periodieke oplossingen van differentiaalvergelijkingen. Begrippen zoals resonantie, synchronisatie en energiebalans van oscillatoren zullen ter sprake komen. Wij zullen relaxatietrillingen uit de biologie beschouwen, zoals deze door WINFREE [7]

beschreven worden. De wiskundige theorie van relaxatietrillingen zal ingeleid worden met een onderzoek van de Van der Pol vergelijking in het autonome geval en in het niet-autonome geval met een gegeven periodieke term. Verder zullen wij *struggle for life* problemen analyseren, die aanleiding geven tot differentiaalvergelijkingen van het Volterra-Lotka type.

Hoofdstuk 3 zal handelen over verschijnselen waarbij behalve tijdsafhankelijkheid ook plaatsafhankelijkheid een essentiële rol speelt. Wij zullen ons speciaal bezighouden met het geval, dat er transport door middel van diffusie plaatsvindt. Bij deze modellen wordt de toestand van het systeem beschreven door variabelen die zowel funkties van de tijd als van de plaats zijn. Zowel verschijnselen uit de biochemie als uit de populatiedynamika kunnen veelal beschreven worden door een diffusievergelijking met een niet-lineaire bronterm. Wij zullen speciale aandacht schenken aan stabiele stationaire oplossingen van dergelijke vergelijkingen. Bij het stabiliteitsonderzoek zal gebruik gemaakt worden van Lyapunof-funkties. Het model van Turing voor morphogenese en een model voor aktief transport vormen tesamen de toepassingen van de theorie van dit hoofdstuk.

In hoofdstuk 4 zullen we modellen van biologische systemen met behulp van de grafentheorie beschrijven. We zullen kwalitatieve relaties tussen de componenten van een systeem in grafen weergeven. Als eerste zullen we de M-R-systemen van ROSEN bespreken. Grafentheorie kan gebruikt worden om de rol van de componenten van het systeem afzonderlijk duidelijk te maken. Zo kan gemakkelijk beschreven worden, dat in enzymsystemen altijd componenten aanwezig zijn, die bij beschadiging niet te herstellen zijn en dat, als er slechts één zo'n component is, deze het hele systeem beïnvloedt. Een tweede type model is van RASHEVSKY afkomstig. We zullen deze theorie geven zoals die beschreven is door LAUE. Hier worden de invloeden van de verschillende onderdelen van een ecologisch systeem in grafen voorgesteld. Grafentheorie wordt gebruikt om de ingewikkelde structuren van relaties te analyseren.

In hoofdstuk 5 beschouwen wij populaties die in evenwicht zijn wat betreft de onderlinge verhoudingen tussen de verschillende soorten individuën. Men beschouwt in het bijzonder een populatie die door twee genen bepaald wordt. In zo'n populatie zijn drie soorten individuën te onderscheiden. Een evenwichtssituatie is afhankelijk van de voorkeur van bepaalde individuën om met zekere individuën te paren: het paringssysteem. O.a. wordt een random-paringssysteem beschouwt en een paringssysteem met een taboe.

In het eerste geval is de evenwichtssituatie al na één paartijd bereikt; in het tweede geval zal de populatie zuiver homozygoot worden. In praktijk blijkt er een tussenvorm op te treden.

Biomathematica is een sterk probleemgericht vak. Wij zullen een aanpak volgen, waarbij in hoofdstuk 1 begonnen wordt met twee eenvoudige problemen. In de volgende hoofdstukken zal aan de mathematische aspecten van een aantal problemen meer aandacht geschonken worden.

1. TWEE MODEL PROBLEMEN.

J. Grasman & G.M. Willems

In dit hoofdstuk wordt een model behandeld van een populatie die zichzelf door afgescheiden stoffen vergiftigt en verder een model over het optimaal toedienen van een medicijn, dat in het bloed werkzaam is en bovendien nog in een of ander orgaan kan worden opgeborgen.

1.1. EEN PROBLEEM UIT DE POPULATIEDYNAMICA.

Het is bekend dat brandnetels een stof afscheiden waar zij zelf niet tegen bestand zijn. Dit heeft zijn weerslag op de ontwikkeling van een brandnetelpopulatie. Wij geven dit als volgt in formule weer:

$$\frac{dB}{dt} = aB - (b+cT)B, \tag{1.1a}$$

waarin a, b en c positieve konstanten zijn.
B(t) is de omvang van de brandnetelpopulatie op het tijdstip t,
T(t) is de hoeveelheid toxine op het tijdstip t,
a is de aanwasfaktor van de populatie,
b is de faktor voor de natuurlijke sterfte,
c is de faktor voor de sterfte door vergiftiging.

De toename van de hoeveelheid toxine is evenredig met de grootte van de brandnetelpopulatie verondersteld. Dit geeft als tweede vergelijking:

$$\frac{dT}{dt} = v\,B, \tag{1.1b}$$

waarin v een positieve konstante is.
De vergelijkingen (1.1a) en (1.1b) vormen een gekoppeld stelsel van twee differentiaalvergelijkingen. Voor gegeven B en T op een tijdstip $t = t_0$ is de oplossing van dit stelsel bepaald. De oplossing geeft B en T als funktie van de tijd t. Het is ook mogelijk een vergelijking op te stellen, die het direkte verband geeft tussen B en T (zonder t). Zo'n verband wordt afgeleid met behulp van kettingdifferentiatie:

(1.2) $$\frac{dB}{dt} = \frac{dB}{dT}\frac{dT}{dt}.$$

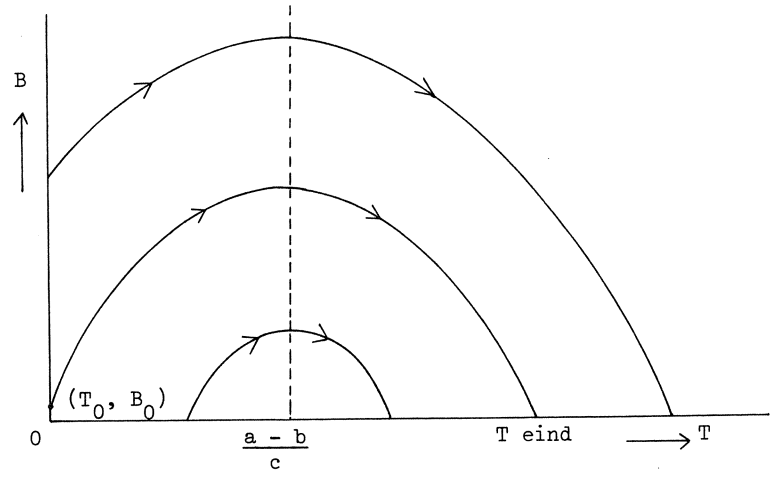
Substitutie van (1.1) in (1.2) levert

(1.3) $$\frac{dB}{dT} = \frac{a-b}{v} - \frac{c}{v}T.$$

Formule (1.3) geeft de richtingscoëfficient van de trajectoriën in het T,B-vlak (het fase-vlak), zie figuur 1.1. Integratie van (1.3) levert

(1.4) $$B = B_0 + \frac{a-b}{v}(T-T_0) - \frac{c}{2v}(T^2-T_0^2).$$

B_0 en T_0 zijn hierin de gegeven waarden van B en T op het tijdstip $t = t_0$. Door gebruik te maken van (1.1a) of (1.1b) kan afgeleid worden in welke richting de baankrommen voor toenemende t doorlopen worden.



figuur 1.1

Kiezen wij $T_0 = 0$ en voor B_0 een klein positief getal dan is bij het uitsterven van de brandnetelpopulatie de hoeveelheid toxine, $T = T_{eind}$, af te lezen uit figuur 1.1.

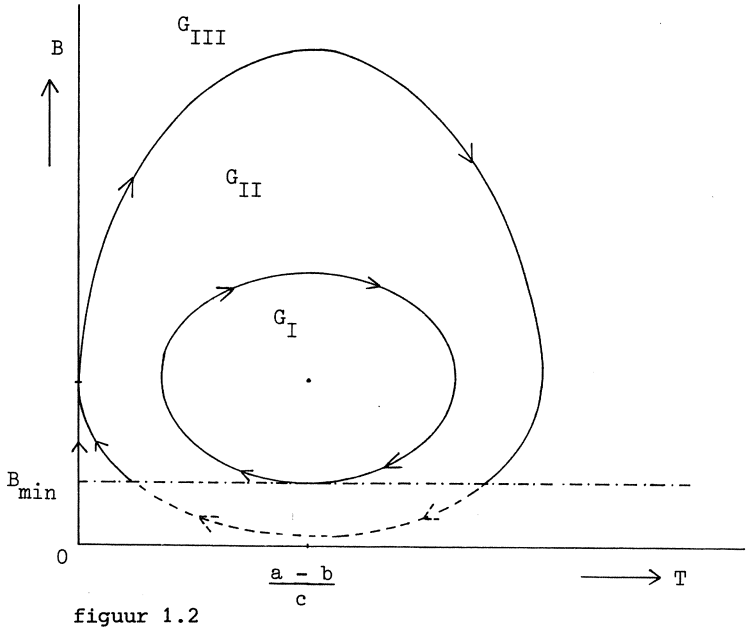
Wij gaan vervolgens een stapje verder en nemen aan dat de bodem in staat is het toxine af te breken. Wij wijzigen vergelijking (1.1b) als volgt

$$(1.1b') \qquad \frac{dT}{dt} = vB - k, \qquad k > 0 \text{ voor } T > 0, \quad k = 0 \text{ voor } T = 0.$$

Uit (1.1a) en (1.1b') volgt

$$(1.5) \qquad v(B-B_0) - k \log \frac{B}{B_0} = (a-b)(T-T_0) - \frac{c}{2}(T^2-T_0^2).$$

Uit een nadere analyse van (1.5) blijkt dat de baankrommen gesloten zijn, zodat de vergelijking periodieke oplossingen heeft. In figuur 1.2 is een schets van de baankrommen gemaakt. Voor kleine waarden van B kan men het gedrag van de populatie niet meer beschrijven door differentiaalvergelijkingen. Wij veronderstellen dat er een limietwaarde B_{min} bestaat, zodanig dat voor $B \geq B_{min}$ het gedrag van de populatie redelijk door (1.1a) en (1.1b') beschreven wordt en dat voor $B < B_{min}$ de populatie in korte tijd uitsterft. In gebied G_I is er een blijvende populatie van brandnetels mogelijk, deze zal enigszins fluktueren met de hoeveelheid toxine in de bodem. In gebied G_{II} zal de populatie uitsterven. Merk op dat bij bestrijding van de brandnetels in gebied G_{II} men in gebied G_I kan geraken. Gebied G_{III} is nimmer bereikbaar als B_0 klein is.



figuur 1.2

Brandnetels beïnvloeden de concentratie van nitraten in de bodem. Dit is weer van belang voor de ontwikkeling van andere plantensoorten. Ook hiervoor is het mogelijk in een konkreet geval een stelsel vergelijkingen op te stellen. Deze en andere voorbeelden van wisselwerking tussen planten en milieu worden gegeven in LE ROY [4].

1.2 EEN TWEE-COMPARTIMENTEN MODEL

Wij beschouwen het geval, dat een patiënt behandeld wordt met een medicijn. Het is van belang, dat de concentratie X in het deel van het lichaam, waar het medicijn werkzaam zal moeten zijn, een zeker optimaal niveau zo goed mogelijk benadert. Om te kunnen voorspellen, welke invloed een gekozen wijze van toedienen op de concentratie X(t) zal hebben, wordt een wiskundig model opgesteld. We zullen er van uitgaan, dat het medicijn direkt in het bloed toegediend wordt en daar ook werkzaam is. Wij nemen verder aan dat:

a. het medicijn homogeen verdeeld is over een zeker volume V, dat bestaat uit het bloed en eventueel nog een ander deel van het lichaam,
b. het medicijn uit het volume verwijderd wordt met een "snelheid" evenredig met de concentratie X(t). (Men kan zich voorstellen, dat dit gebeurt door secretie of een irreversibele chemische omzetting),
c. er geen medicijn uit een ander deel van het lichaam het volume V binnenstroomt.

In dit geval is er slechts één variabele nodig om de toestand van het systeem te beschrijven; namelijk de concentratie X(t).
De verandering in de tijd van X(t) wordt gegeven door de formule:

$$(1.6a) \qquad \frac{d}{dt} X(t) = - k_{el} X(t) + \frac{s(t)}{v}$$

Hierbij is:
s(t) de hoeveelheid medicijn, die per tijdseenheid in het bloed gebracht wordt,
v het volume van V,
k_{el} de evenredigheidskonstante uit bovenstaande aanname b.
Zij voor $t = t_0$:

$$(1.6b) \qquad X(t_0) = X_0.$$

Dan is X(t) de oplossing van het beginwaardeprobleem (1.6a), (1.6b). De differentiaalvergelijking (1.6a) is eenvoudig te integreren. Voor X(t) vinden we de uitdrukking:

$$(1.7) \qquad X(t) = e^{-k_{el}(t-t_0)} X_0 + \frac{1}{v} \int_{t_0}^{t} e^{-k_{el}(t-\tau)} s(\tau)\, d\tau.$$

Uit formule (1.7) kunnen wij onmiddelijk aflezen, dat X(t) evenredig is met

$$e^{-k_{el}(t-t_0)}, \quad t > t_1,$$

wanneer voor $t > t_1$ geldt:

$$s(t) = 0.$$

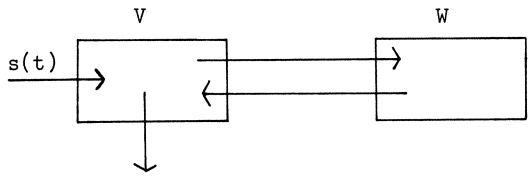
De bij experimenten gemeten concentratie $\overline{X}(t)$ blijkt echter een ander gedrag te vertonen; $\overline{X}(t)$ is goed te benaderen door een formule van de vorm

$$(1.8) \qquad X(t) = a\, e^{-\alpha t} + b\, e^{-\beta t}, \quad t > t_1,$$

voor geschikte constanten a, α, b en β.
Hieruit moet geconcludeerd worden, dat bij het opstellen van het model een essentiëel aspekt van de werkelijkheid verwaarloosd is.
Door de vorm van formule (1.8) wordt men ertoe geleid te veronderstellen, dat X(t) een component is van de oplossing van een 2x2 stelsel gekoppelde lineaire differentiaalvergelijkingen.
Het is nu zowel vanwege bovenstaande opmerking als om fysiologische redenen plausibel om te veronderstellen, dat er naast V nog een volume W in het lichaam bestaat dat medicijn kan uitwisselen met V. Wij nemen aan, dat het medicijn over elk van deze afdelingen homogeen verdeeld is.
Het is duidelijk, dat er slechts twee variabelen nodig zijn om de toestand van het systeem te beschrijven; namelijk de concentratie $X_1(t)$ in V en de concentratie $X_2(t)$ in W.
Wij nemen verder aan dat:

a. de stroom van V naar W evenredig is met $X_1(t)$,
b. de stroom van W naar V evenredig is met $X_2(t)$,
c. er medicijn verwijderd wordt uit de afdeling V en dat de hoeveelheid, die langs deze weg verdwijnt, evenredig is met $X_1(t)$.

In onderstaande figuur is het model schematisch weergegeven:



figuur 1.3

Uit bovenstaande aannamen volgt, dat de verandering van de vector $(X_1(t), X_2(t))$ in de loop van de tijd beschreven wordt door het stelsel differentiaalvergelijkingen

$$\frac{d}{dt} X_1(t) = -(k_{el}+k_{12})\, X_1(t) + k_{21}\, X_2(t) + \frac{s(t)}{\nu},$$

(1.9a)

$$\frac{d}{dt} X_2(t) = k_{12}\, X_1(t) - k_{21}\, X_2(t),$$

terwijl aan de beginvoorwaarden

(1.9b) $$X_1(t_0) = X_{10},\ X_2(t_0) = X_{20},$$

voldaan moet worden.
Hierbij is:

k_{el} de evenredigheidsconstante uit aanname c,

k_{12} de evenredigheidsconstante uit aanname a,

k_{21} de evenredigheidsconstante uit aanname b,

ν het volume van V,

$s(t)$ de hoeveelheid medicijn, die per tijdseenheid in V gebracht wordt.

Veelal zijn X_{10} en X_{20} gelijk aan nul. Uit de theorie van de lineaire differentiaalvergelijkingen (zie E.A. CODDINGTON & N. LEVINSON [1] pag. 75 e.v.) is bekend, dat het beginwaardeprobleem (1.9) dan de oplossing

(1.10a) $$X_1(t) = c_1 \int_{t_0}^{t} e^{-\beta(t-\tau)}\, s(\tau)d\tau + c_2 \int_{t_0}^{t} e^{-\alpha(t-\tau)}\, s(\tau)d\tau,$$

$$(1.10b) \qquad X_2(t) = c_1' \int_{t_0}^{t} .e^{-\beta(t-\tau)}\, s(\tau)d\tau + c_2' \int_{t_0}^{t} e^{-\alpha(t-\tau)}\, s(\tau)d\tau,$$

heeft, waarbij $-\alpha$ en $-\beta$ de eigenwaarden zijn van de matrix

$$\begin{pmatrix} -(K_{el} + k_{12}) & k_{21} \\ k_{12} & -k_{21} \end{pmatrix}$$

en waarbij c_1, c_2, c_1' zodanig zijn, dat aan de vergelijking (1.9a) voldaan is. Na enige berekeningen volgt

$$\alpha = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{el} - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{el}\, k_{21}}}{2}$$

$$\beta = \frac{k_{12} + k_{21} + k_{el} + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_{el})^2 - 4k_{el}\, k_{21}}}{2}$$

(1.11)

$$c_1 = \frac{1}{\nu} \frac{k_{12} + k_{el} - \alpha}{\beta - \alpha}, \quad c_2 = -\frac{1}{\nu} \frac{k_{12} + k_{el} - \beta}{\beta - \alpha}$$

$$c_1' = \frac{1}{\nu} \frac{k_{12}}{\beta - \alpha}, \quad c_2' = \frac{1}{\nu} \frac{k_{12}}{\beta - \alpha}$$

Uit het feit dat k_{12}, k_{21} enkel positief zijn volgt dat α en β beide positief zijn. Verder levert een eenvoudige berekening:

$$k_{12} + k_{el} - \alpha > 0, \text{ (d.w.z. } c_1 > 0),$$

$$k_{12} + k_{el} - \beta < 0, \text{ (d.w.z. } c_2 > 0).$$

Uit formule (1.10a) volgt dat, wanneer voor $t > t_1$ de functie $s(t)$ nul is, X_1 gelijk is aan

$$X_1(t) = a\, e^{-\alpha t} + b\, e^{-\beta t}, \quad t > t_1,$$

hetgeen in overeenstemming is met de al eerder genoemde experimentele resultaten.

Gebruikmakend van (1.10) zullen we nu een aantal gevallen analyseren:

A. Veronderstel, dat op het tijdstip $t = \bar{t}$ een intraveneuse injectie gegeven wordt. Dit correspondeert met

$$s(t) = d\ \delta(t-\bar{t}),$$

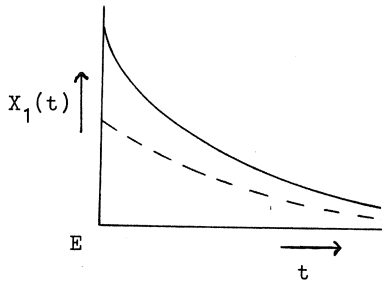
waarbij $\delta(t)$ de Dirac deltafunctie is en d de hoeveelheid ingespoten medicijn. Dan geldt volgens (1.10)

$$X_1(t) = d(c_1\, e^{-\beta(t-\bar{t})} + c_2\, e^{-\alpha(t-\bar{t})}),\ t > \bar{t},$$

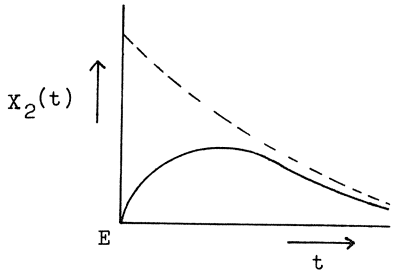
$$X_2(t) = d(c_1'\, e^{-\beta(t-t)} + c_2'\, e^{-\alpha(t-\bar{t})}),\ t > \bar{t},$$

$$X_1(t) = X_2(t) = 0,\ t_0 < t \leq \bar{t}.$$

In onderstaande figuren is een schets gemaakt van de funkties $X_i(t)$, $i = 1,2$.
De stippellijnen geven respektievelijk $d\, c_2\, e^{-\alpha(t-\bar{t})}$ en $d\, c_2'\, e^{-\alpha(t-\bar{t})}$ aan.



figuur 1.4a



figuur 1.4b

B. Veronderstel, dat er voor $t > t_0$ per tijdseenheid een konstante hoeveelheid medicijn door middel van een infuus toegediend wordt. Dit korrespondeert met

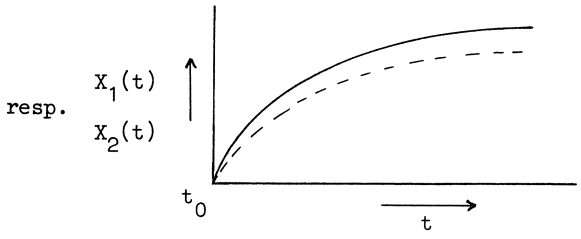
$$s(t) = d,\ t > t_0.$$

Uit (1.10) volgt dan

$$X_1(t) = d\left(\frac{c_1}{\beta} + \frac{c_2}{\alpha} - \frac{c_1}{\beta}\, e^{-\beta(t-t_0)} - \frac{c_2}{\alpha}\, e^{-\alpha(t-t_0)}\right),\ t \geq t_0,$$

$$X_2(t) = d\left(\frac{c_1'}{\beta} + \frac{c_2'}{\alpha} - \frac{c_1'}{\beta}\, e^{-\beta(t-t_0)} - \frac{c_2'}{\alpha}\, e^{-\alpha(t-t_0)}\right),\ t \geq t_0.$$

In onderstaande figuur is een schets gemaakt van de funkties $X_i(t)$, $i = 1,2$.
Met de getrokken lijn wordt $X_1(t)$ aangegeven, met de stippellijn $X_2(t)$.



figuur 1.5

C. We onderzoeken nu het geval, dat het medicijn zowel door een injectie als door een infuus met regelbare instroomsnelheid toegediend kan worden. Veronderstel, dat het gewenst is de concentratie $X_1(t)$ op het niveau $u(t)$ te houden voor $t > t_0$. In dat geval zal $s(t)$ de vorm

$$s(t) = d_0\,\delta(t-t_0) + s_1(t),\quad t \geq t_0,$$

hebben, met $s_1(t)$ nog nader te bepalen en

$$d_0 = \nu\, u(t_0).$$

De vraag is nu hoe $s_1(t)$ gekozen moet worden. Uit de formule (1.10a) volgt, dat moet gelden

$$(1.12)\quad u(t) = d_0(c_1\, e^{-\beta(t-t_0)} + c_2\, e^{-\alpha(t-t_0)}) + c_1 \int_{t_0}^{t} e^{-\beta(t-\tau)}\, s_1(\tau)d\tau + c_2 \int_{t_0}^{t} e^{-\alpha(t-\tau)}\, s_1(\tau)d\tau,$$

$$t > t_0.$$

Voor algemene $u(t)$ kan $s_1(t)$ bepaald worden door vergelijking (1.12) met behulp van Laplace transformatie op te lossen.
Een andere aanpak bestaat eruit, dat men in de differentiaalvergelijkingen (1.9) $u(t)$ in de plaats van $X_1(t)$ substitueert.

We zullen $s_1(t)$ op deze manier berekenen voor het geval, dat $u(t) = u_1$. Substitutie van u_1 voor $X_1(t)$ in (1.9) levert ons de vergelijkingen

(1.13a) $\quad 0 = (k_{12}+k_{el})\, u_1 + k_{21}\, X_2(t) + s_1(t),\ t > t_0$

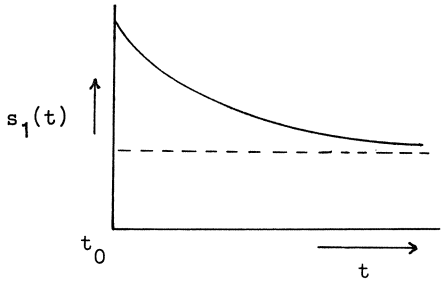
(1.13b) $\quad \frac{d}{dt} X_2(t) = k_{12}\, u_1 - k_{21}\, X_2(t),\ t > t_0,\ X_2(t_0) = 0.$

$$X_2(t) = \frac{k_{12}}{k_{21}} u_1 (1-e^{-k_{21} t}),\ t > t_0.$$

Nu volgt uit (1.13a)

$$s_1(t) = k_{el}\, u_1 + k_{12}\, u_1\, e^{-k_{21}\, t},\ t > t_0.$$

In onderstaande figuur is de functie $s_1(t)$ geschetst:



figuur 1.6

D. We beschouwen nu het geval, dat er op de tijdstippen $t_1, t_2, \ldots, t_n$ injecties gegeven worden. We nemen aan, dat er naar gestreeefd wordt de concentratie $X_1(t)$ op het niveau $u(t)$ te houden. We hebben nu een $s(t)$ van de vorm:

$$s(t) = \sum_{i=1}^{n} s_i\, \delta(t-t_i)$$

waarbij s_i de nog nader te bepalen dosis is, die op tijdstip $t = t_i$ ingespoten wordt, $i = 1,2,\ldots,n$. Met behulp van (1.10a) vinden we voor $X_1(t)$ de formule

(1.14a) $\quad X_1(t) = \sum_{i=1}^{n} S_i\, f_+(t-t_i),$

waarbij

(1.14b) $$f_+(t) = c_1 e^{-\beta t} + c_2 e^{-\alpha t}, \quad t > 0,$$
$$= 0 \qquad\qquad\qquad\qquad , \quad t \leq 0.$$

Uit formule (1.14a) blijkt, dat we in het algemeen niet mogen verwachten, dat $s_1,\ldots s_n$ zo gekozen kunnen worden, dat voldaan wordt aan:

$$X_1(t) = u(t), \quad t > t_0.$$

Het ligt voor de hand om s_i zo te kiezen, dat de "afwijking" $A(X_1,u)$ tussen $X_1(t)$ en $u(t)$ minimaal is.*) Men zal deze maat voor de afwijking zodanig moeten definiëren dat:

(1.15a) $A(X,u) \geq A(u,u)$

(1.15b) $A(X,u) \geq A(X',u)$ impliceert dat $X(t)$ een minder gunstige uitwerking heeft dan $X'(t)$.

Afgezien van farmacologische overwegingen zoals (1.15b) is

$$A(X,u) = \int_{t_0}^{t_{n+1}} (X(t) - u(t))^2 \, dt$$

een aantrekkelijke keuze. Voor deze keuze van A is het eenvoudig aan te geven hoe de optimale $s_1,\ldots s_n$ berekend kunnen worden.
Er geldt:

$$A(X_1,u)$$
$$= \sum_{i,j=1}^{n} s_i s_j \int_{t_0}^{t_{n+1}} f_+(t-t_i) f_+(t-t_j) \, dt +$$
$$+ \sum_{i+1}^{n} s_i \int_{t_0}^{t_{n+1}} f_+(t-t_i) u(t) \, dt + \int_{t_0}^{t_{n+1}} (u(t))^2 \, dt.$$

---

*) Wanneer de $s_1,\ldots,s_n$ zo gekozen zijn, dat $A(X_1,u)$ minimaal is, noemen wij de $s_1,\ldots,s_n$ optimaal.

Het minimaliseren van A komt neer op het bepalen van $\underline{s} = (s_1,\ldots,s_n)$ zodanig, dat

(1.17) $\quad (\underline{s},B\underline{s}) + 2\,(\underline{b}\underline{s}) + c = \text{minimaal},$

waarbij

$$B_{ij} = \int_{t_0}^{t_{n+1}} f_+(t-t_i)\, f_+(t-t_j)\, dt,\quad b_i = \int_{t_0}^{t_{n+1}} f_+(t-t_i)\, u(t)\, dt,$$

$$c = \int_{t_0}^{t_{n+1}} (u(t))^2\, dt.$$

Dit is een bekend probleem uit de lineaire algebra; de oplossing hiervan wordt bepaald door de vergelijking

(1.18) $\quad B\underline{s} + \underline{b} = 0.$

Vergelijking (1.18) kan men met behulp van numerieke methoden oplossen.

We hebben tot dusver een aantal mogelijke toepassingen van het model (1.9) besproken. Om deze toepassingen te kunnen maken zal men echter moeten beschikken over de parameters υ, α, β, e k_{12} en k_{el}. Aangezien deze veelal zowel per individu als per medicijn variëren, zullen deze voor elke toepassing opnieuw bepaald moeten worden. Door het feit, dat men geen van deze parameters afzonderlijk bepalen kan, is men genoodzaakt deze vier getallen uit observaties van $X_1(t)$ ($X_2(t)$ kan men gewoonlijk niet meten) te bepalen, zie P.W. HEMKER [2].
Voor concrete toepassingen van het hier behandelde model en varianten ervan, vewijzen wij naar publikaties in o.a. Journal of Pharmaceutical Sciences en Mathematical Biosciences.

LITERATUUR

[1] CODDINGTON E.A., & N. LEVINSON, *Theory of ordinary differential equations*. McGrawhill Book Company, New York (1955).

[2] HEMKER P.W., *Parameter estimation in non-linear differential equations.* Mathematisch Centrum Report MR 134/72, Amsterdam (1972).

[3] KRASOVSKII N.N., *Stability of motion.* Stanford University Press (1963).

[4] LE ROY L. *Natuur inschakelen, natuur uitschakelen.* Kluwer, Deventer (1972).

[5] NEMYTSKII V.V., & V.V. STEPANOF, *Qualitative theory of differential equations.* C.I.T.L., Moscow (1949).

[6] WASOW W.R., *Asymptotic expansions for ordinary differential equations.* Interscience, New York (1965).

[7] WINFREE A.T., *Biological rhythms and the behaviour of populations of coupled oscillators.* Journal of Theoretical Biology, vol. 16 (1967), 15-42.

2. PERIDIEKE VERSCHIJNSELEN IN DE BIOLOGIE

J. Grasman

2.1 INLEIDENDE OPMERKINGEN

Reeds door middel van een kwalitatieve analyse kan vastgesteld worden, of één of meerdere toestandsgrootheden van een biologisch systeem periodiek in de tijd doorlopen worden. Periodieke verschijnselen zijn daarom een dankbaar onderwerp van onderzoek.

Wij zullen in 2.2 een opsomming geven van verschijnselen, waarin, naar men verwacht, met behulp van wiskundige methoden meer inzicht verkregen kan worden. Wij noemen in dit verband het synchroniseren. In 2.3 zullen enkele oplossingsmethoden voor de autonome en de niet-autonome Van der Pol vergelijking behandeld worden, daarbij zal de niet-autonome vergelijking in het rechterlid een gegeven periodieke funktie bevatten. In 2.4 wordt een samenvatting gegeven van het werk van WINFREE [21] over biologische ritmen en het gedrag van grote stelsels gekoppelde oscillatoren. Tenslotte zal in 2.5 een wiskundige beschouwing gegeven worden over vergelijkingen uit de populatiedynamika, er zal dan speciale aandacht geschonken worden aan de Volterra-Lotka vergelijkingen.

Bij het bestuderen van dit hoofdstuk zal het de lezer opvallen, dat de beschikbare wiskundige methoden over het algemeen niet toereikend zijn om het biologisch probleem op bevredigende wijze te beschrijven.
Hiervoor zijn drie oorzaken te noemen:

a. De vergelijkingen die aan het biologisch probleem gerelateerd zijn, zijn meestal niet-lineair, zodat geen gebruik gemaakt kan worden van het superpositiebeginsel.
b. Biologische processen zijn vaak slechts beperkt gedetermineerd. Wij kunnen hierbij een onderscheid maken tussen beperkte gedetermineerdheid vanwege de eigenschappen van het biologisch systeem (b.v.een systeem

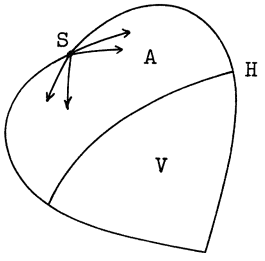
met statistisch verdeelde beginwaarden) en beperkte determineerbaarheid vanwege de technische onmogelijkheid om zekere grootheden van het systeem te bepalen. Ondanks deze beperkingen bestaan er zowel voor het ene geval als het andere toch wel wiskundige methoden die een zinvol hulpmiddel kunnen vormen bij de beschrijving van dergelijke processen. Voor het eerst genoemde geval zijn dat de stochastische methoden en voor het andere de cybernetica.

c. Een biologisch proces kan enorm complex zijn. Het stelsel vergelijkingen, waarop men uitkomt, kan meestal alleen numeriek opgelost worden. Het zijn echter de analytische methoden, die ons het inzicht verschaffen in het mechanisme dat aan het proces ten grondslag ligt.

2.2 ENIGE VOORBEELDEN VAN PERIODIEKE BIOLOGISCHE PROCESSEN

De hartslag

Eén van de eerste elektrische modellen van het hart werd opgesteld door VAN DER POL & VAN DER MARK [15]. De hartwerking werd door hen nagebootst door middel van een schakeling, die bestaat uit drie zogeheten *Van der Pol oscillatoren*. Deze stellen respektievelijk de sinusknoop, boezems (Atria) en de kamers (Ventriculi) voor. De hartwerking is globaal als volgt. Een impuls van de sinusknoop plant zich voort in de boezems en wordt via de bundel van His doorgegeven aan de kamers.



S = Sinusknoop
A = Boezems
H = Bundel van His
V = Kamers

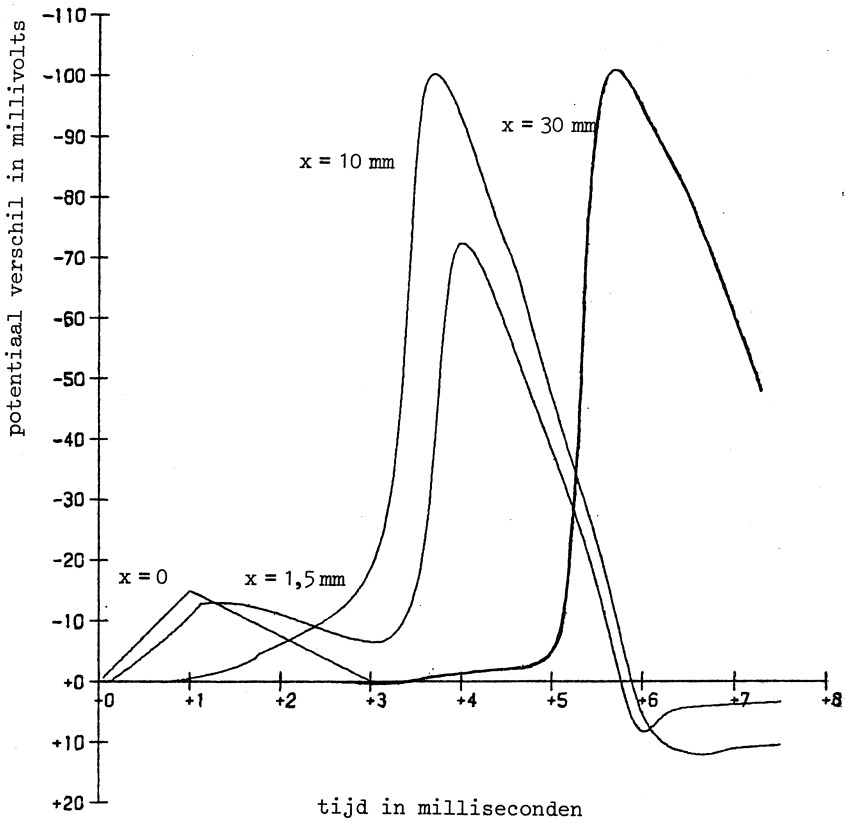
figuur 2.1

Wanneer de koppeling tussen de boezems en de kamers verzwakt, dan zullen de kamers samentrekken met een periode, die het dubbele is van de periode der boezems. Wordt de koppeling nog zwakker dan kan dit zelfs een faktor 3 of 4 worden (partiële A-V blok). Als de kamers in hun eigen frequentie samentrekken, is er sprake van een volledige A-V blok. Van der Pol en Van der Mark

waren in staat deze verschijnselen door middel van elektrische schakelingen te simuleren. In 2.3 zullen wij zien hoe dit past in de theorie van gedwongen relaxatietrillingen.

Een ander belangrijk verschijnsel, dat Van der Pol en Van der Mark ook konden nabootsen, was het refractair worden van de kamers. Als onmiddellijk na het begin van een samentrekking een nieuwe impuls aangeboden wordt, dan wordt daarop niet gereageerd. Dit verschijnsel is later intensief bestudeerd naar aanleiding van het werk van HODGKIN & HUXLEY [7]. Zij ontwikkelden een model voor de voortplanting van een elektrische puls door het axon van een zenuwcel. Daarbij werd geobserveerd, dat de aangeboden impuls een bepaalde drempel dient te overschrijden om een zich voortplantende golf teweeg te brengen (de regel van *all or nothing*). De amplitude van de golf blijkt onafhankelijk van de grootte van de aangeboden impuls, als deze maar boven de drempelwaarde ligt. Onder de drempelwaarde blijft de amplitude klein en dempt de golf zeer snel uit. In figuur 2.2 zijn de resultaten van een numerieke oplossing van de bijbehorende differentiaalvergelijkingen getekend, hierbij is gebruik gemaakt van de methode van LIEBERSTEIN [10].

Terugkerend naar het hart zullen wij nu een afwijking bespreken, waarvan misschien in de toekomst een wiskundig model ontwikkeld kan worden. Wij doelen hierbij op het fibrileren van de boezems of kamers. Het fibrileren van de kamers, dat minder vaak voorkomt, is vollediger dan dat van de boezems. Fibrileren is het ongecoördineerd samentrekken van de spiervezels van het hart of van een deel ervan. Wij kunnen ons de spiervezels of groepen spiervezels van de hartwand voorstellen als oscillatoren. Het kan nu gebeuren dat er een situatie onstaat, waarbij groepen van oscillatoren een eigen ritme aannemen. Wanneer vlak na het begin van een samentrekking van zo'n groep van vezels de normale impuls wordt aangeboden en de vezels blijken in de refractaire fase te verkeren, dan kan niet in het normale ritme teruggekeerd worden. Om deze toestand op te heffen kan men door het toedienen van een korte, sterke elektrische impuls in één klap alle spiervezels refractair maken. Dit dient op een zodanig tijdstip te geschieden, dat bij het weer ontvankelijk worden de eerste impuls, die binnen komt, die van het natuurlijke ritme is. Wij zullen in 2.4 zien dat een enigszins vergelijkbaar verschijnsel zich kan voordoen bij het synchroniseren van oscillatoren, die niet-lineair gekoppeld zijn. Bij het hart van een menselijk embryo en dat



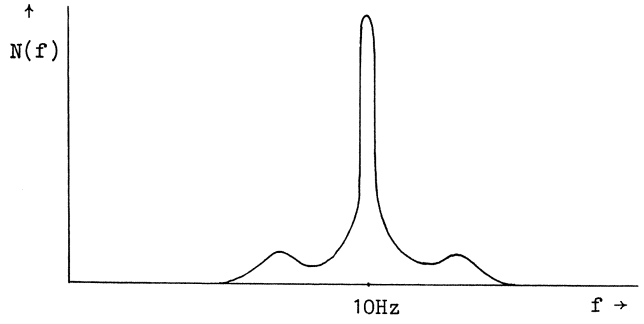
potentiaal verschil in een membraan van een zenuwcel als functie van de tijd in vier punten; x is de afstand tot het punt waar excitatie plaats vindt.

figuur 2.2

van sommige vissoorten ontbreekt een gangmaker (de sinusknoop). Dat het toch regelmatig samentrekt is te danken aan het onderling synchroniseren van de zich periodiek samentrekkende spiervezels van de hartwand, zie ook 2.4. Voor een overzicht van recente publikaties over hartmodellen verwijzen wij naar ROSENBERG, CHAO & ABBOTT [17].

Het EEG-spektrum

Wiener [20] had het vermoeden dat de elektrische stroompjes in de hersenen, welke men door middel van een EEG (elektro-encephalogram) kan vastleggen, veroorzaakt worden door een verzameling oscillatoren. Dit zou bijvoorbeeld een netwerk van neuronen kunnen zijn waarin zich fluktuerende kringstroompjes voordoen. Uit een EEG kan met Fourier-analyse de dichtheid van de frequenties van de aanwezige oscillaties bepaald worden. Zo'n frequentiespektrum bezit een aantal pieken. Beschouwen wij de piek die behoort bij een frequentie van 10Hz (het α-ritme), dan konstateert Wiener dat deze de vorm heeft als geschetst in figuur 2.3.



figuur 2.3

In 2.4 zullen wij een dergelijke frequentieverdeling ook tegenkomen bij een groot stelsel synchroniserende oscillatoren. Wij merken tenslotte op dat neurofysiologen het uitgangspunt van Wiener (de vorm van het spektrum) onvoldoende bevestigd vinden in de waarnemingen.

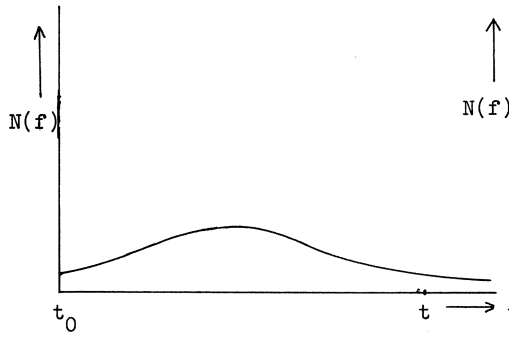
Dagritmen

Er zijn diverse voorbeelden bekend van organismen, die een inwendig 24-uur-ritme bezitten. Het blijkt echter niet zo te zijn dat het wel of niet hebben van dit ritme samenhangt met de graad van ontwikkeling van dat orga-

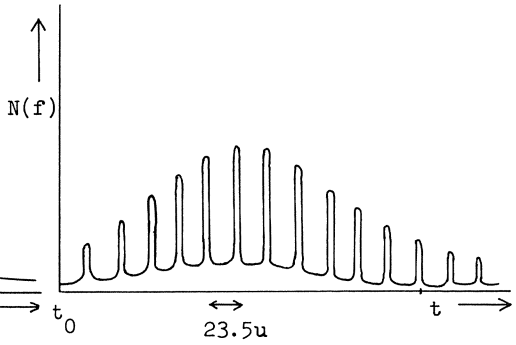
nisme, want zelfs op het niveau van één-celligen (protozoa en algen), kan er sprake zijn van een dagritme. Wij zullen hier een tweetal experimenten aanhalen, die het bestaan van een zogeheten circadisch ritme aannemelijk maken.

De ontwikkeling van de Drosophila larven WINFREE [22].

Wanneer een verzameling larven van het bananenvliegje in het donker geplaatst wordt, dan zal in de loop van twee weken de ene larf na de ander uitkomen, waarbij de verdeling is als in figuur 2.4a. Als men echter op het tijdstip $t = t_0$ de verzameling larven blootstelt aan een sterke lichtflits, dan zal de verdeling pieken vertonen met een onderlinge afstand van ongeveer 23.5 uur, zie figuur 2.4b.



figuur 2.4a



figuur 2.4b

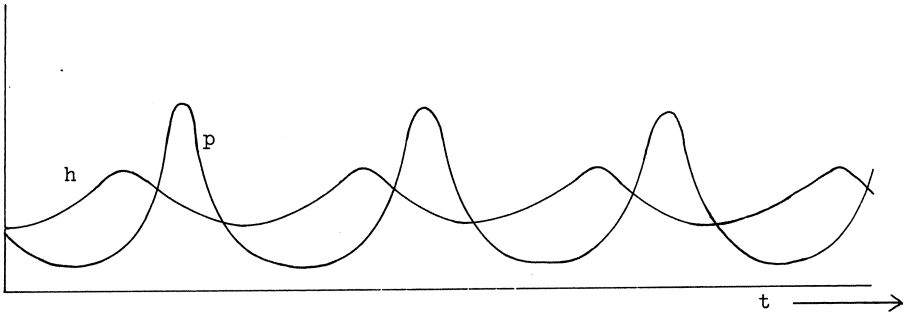
Dit zou als volgt te verklaren zijn. In de larven vindt één of ander chemisch proces plaats, dat in de tijd nauwkeurig bepaald is en dat periodiek zekere fasen doorloopt. Door de lichtflits worden alle larven in eenzelfde fase gezet en komen zij op de hierboven beschreven wijze uit.

De nichtinastische beweging van Carnavaliabladen KLEINHOORNTE [8].

De bladeren van de Carnavaliaplant bewegen zich op en neer met een periode van precies 24 uur. Wanneer men de plant onder konstante belichting, vochtigheidsgraad en temperatuur houdt, dan blijft dit ritme gehandhaafd. De periode kan dan echter wel iets verschuiven (22-26 uur). Het blijkt dus dat de plant een eigen ritme heeft, dat gesynchroniseerd wordt door uitwendige invloeden. Bij een periodieke belichting met een basisperiode van 12 of 6 uur synchroniseert de plant met betrekking tot de subharmonische van de belichting, zodat de bladen weer op en neer gaan met een periode van exact 24 uur.

Populatiefluktuaties

De bioloog D'Ancona ontdekte dat schommelingen in de dichtheid van verschillende vissoorten in de Adriatische Zee een zeker verband vertoont. In het bijzonder beschouwde hij twee vissoorten h en p, waarbij h als prooi voor p dient. Hij observeerde het volgende verloop van p en h als funktie van de tijd (zie figuur 2.5).



figuur 2.5

Naar aanleiding daarvan stelde VOLTERRA [19] een wiskundig model op dat wij in 2.5 zullen behandelen. Dit model blijkt ook redelijk toepasbaar te zijn op andere situaties, waarin twee soorten naast elkaar bestaan in de relatie prooi-roofdier. Wij noemen bijvoorbeeld de mijt en de roofmijt. Voor een beschrijving hiervan en voor verdere toepassingen verwijzen wij naar KLOMP [9].

Het model heeft een aantal beperkingen, waardoor het niet algemener toepasbaar is. Wij noemen de volgende punten:

a. De roofdier-populatie wordt direkt beïnvloedt door de omvang van de prooidier-populatie, in vele problemen speelt een tijdsvertraging hierin een belangrijke rol.
b. Het model is deterministisch; het blijkt echter dat stochastische verstoringen een grote invloed hebben op het gedrag van de populaties.
c. Er wordt verondersteld dat de voedselvoorraad van de prooidieren onuitputtelijk is.
d. Het model bevat geen verdeling van de populaties naar de plaats; het blijkt dat in de werkelijkheid clustering kan optreden, waarbij de prooidier-populatie zich lokaal sterk kan uitbreiden zolang zij nog niet ontdekt is door de roofdieren.

2.3 DE VAN DER POL VERGELIJKING

Wij zullen nu periodieke verschijnselen vanuit het standpunt van de wiskunde beschouwen en zullen daarbij speciale aandacht schenken aan de Van der Pol vergelijking. Eerst echter zullen wij de algemenere niet-lineaire vergelijking

$$\ddot{x} + f(x)\dot{x} + g(x) = 0 \tag{2.1}$$

behandelen; $x = x(t)$ stelt hierin een toestandsvariablele van een systeem voor. Dit kan bijvoorbeeld een mechanisch systeem zijn bestaande uit een oscillator met niet-lineaire wrijvingsterm; $x(t)$ is dan de uitwijking. Naar analogie van zo'n mechanisch systeem wordt aan het systeem (2.1) een energiefunktie $E(t)$ toegevoegd. Deze bestaat uit een potentiële energie $G(x)$ en een kinetische energie $K(\dot{x})$, die gedefinieerd worden door

$$E(t) = K(\dot{x}(t)) + G(x(t)) \ , \tag{2.2a}$$

$$K(\dot{x}) = \tfrac{1}{2}\dot{x}^2 \ , \tag{2.2b}$$

$$G(x) = \int_0^x g(\xi)d\xi \ . \tag{2.2c}$$

Een biologisch systeem is altijd onderhevig aan effekten, die energieverlies tot gevolg hebben. Een lineaire oscillator (een konservatief systeem) zal hierdoor altijd uitdempen. Dit in tegenstelling tot een niet-konservatief of dissipatief systeem dat een zodanige oscillatie kan uitvoeren dat er een evenwicht tussen afgestane en opgenomen energie onstaat.

Uit (2.2) en (2.1) volgt dat voor de afgeleide naar de tijd van de totale energie geldt

$$\frac{dE}{dt} = \frac{dK}{d\dot{x}}\ddot{x} + \frac{dG}{dx}\dot{x} = -f(\dot{x})x^2 \ . \tag{2.3}$$

Van $G(x)$ veronderstellen wij dat deze funktie een minimum aanneemt binnen het interval van mogelijke waarden van de toestandsvariabele x. Het hangt dan verder van het gedrag van $f(x)$ af hoe $x(t)$ zich gedraagt in de tijd. Als $f(x)$ positief definiet is, zal er energie dissipatie plaatsvinden totdat $\dot{x} = 0$ en hebben wij te maken met een stationaire toestand, waarbij x

een waarde aanneemt waarvoor G(x) minimaal is. Men zou hierbij kunnen denken aan een lineaire trilling met dempingsterm. Als f(x) van teken verandert, is het mogelijk dat x(t) periodiek wordt. Er moet dan een getal T bestaan zodanig dat

$$(2.4) \qquad \int_0^T \frac{dE}{dt}\,dt = -\int_0^T f(x)\,\dot{x}^2\,dt = 0\ ,$$

daar een noodzakelijke voorwaarde voor periodiciteit is, dat alle afgegeven energie ook weer opgenomen wordt in één periode. In de literatuur worden voldoende voorwaarden voor de funkties f(x) en g(x) gegeven, waaronder (2.1) een periodieke oplossing heeft, zie b.v. CESARI [3], hoofdstuk III, §9. De Van der Pol vergelijking is wel de bekendste niet-lineaire vergelijking van het type (2.1):

$$(2.5) \qquad \ddot{x} + \mu(x^2-1)\dot{x} + x = 0\ .$$

Bijna-lineaire trillingen

Als μ klein is ($0<\mu<<1$), is de vergelijking (2.5) bijna lineair. Het is dan tamelijk eenvoudig om met behulp van het voorgaande een benaderende periodieke oplossing te konstrueren. Voor $\mu \to 0$ gaat (2.5) over in de limietvergelijking

$$(2.6) \qquad \ddot{v} + v = 0\ .$$

Deze vergelijking bezit een periodieke oplossing van het type

$$(2.7) \qquad v(t) = A\cos(t+u)$$

Wanneer wij x(t) van (2.5) door v(t) willen benaderen, dan moet v(t) ook voldoen aan konditie (2.4):

$$(2.8) \qquad -\int_0^{2\pi} \mu\{A^2\cos^2(t+u)-1\}A^2\sin^2(t+u)\,dt = 0.$$

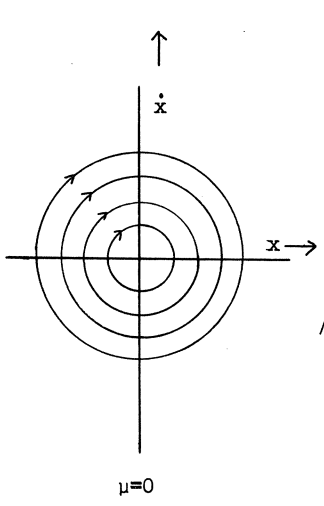
Voor de amplitude A volgt hieruit de waarde A = 2. Men kan aantonen dat de amplitude en de periode van x(t) en v(t) overeénstemmen tot op grootte orde $O(\mu^2)$, zie ECKHAUS [4].

Eventuele verstoringen hebben geen blijvende invloed op het gedrag van de oplossing. Na enkele omlopen (afhankelijk van μ) stelt de oplossing zich zodanig in dat de energiebalans van afgestane en opgenomen energie over één periode weer in evenwicht is, waarbij de amplitude gelijk is aan de berekende waarde A = 2. Dit is een gevolg van het asymptotisch baanstabiel zijn van de periodieke oplossing. In hoofdstuk 1 was reeds ter sprake gekomen dat een periodieke oplossing van een autonoom systeem door een gesloten baankromme gerepresenteerd wordt in het fasevlak. Voor dit probleem is dit het $x,\dot{x}$-vlak.

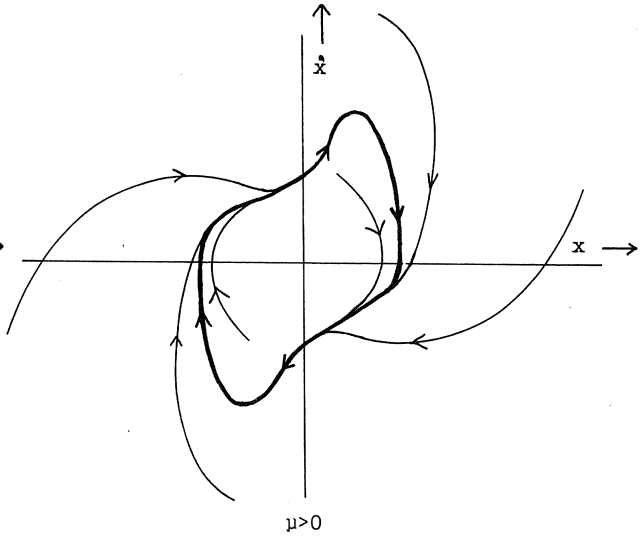
DEFINITIE 2.1. Een periodieke oplossing van (2.1) is baanstabiel, als bij ieder getal $\varepsilon > 0$ een getal $\delta > 0$ bestaat, zodanig dat voor $t > t_0$ de afstand van ieder punt $(z(t),\dot{z}(t))$ tot het dichtstbijzijnde punt van de gesloten baankromme kleiner is dan ε, indien de afstand van $(z(t_o),\dot{z}(t_0))$ kleiner is dan δ, waarbij $z(t)$ aan dezelfde vergelijking (2.1) voldoet.

DEFINITIE 2.2. Een periodieke oplossing is asymptotisch baanstabiel, als hij baanstabiel is en als bovendien de afstand van $(z(t),\dot{z}(t))$ tot de gesloten baankromme naar nul gaat voor $t \to \infty$.

In figuur 2.6a hebben wij te maken met periodieke oplossingen die baanstabiel zijn, maar niet asymptotisch baanstabiel. In figuur 2.6b is het gedrag van een asymptotisch baanstabiele periodieke oplossing geschetst.



figuur 2.6a



$$\ddot{x} + \mu(x^2-1)\dot{x} + x = 0$$

figuur 2.6b

Relaxatietrillingen

Wij zullen nu vergelijking (2.5) beschouwen voor $\mu >> 1$. Ook in dat geval bestaat er een asymptotisch stabiele periodieke oplossing. De oscillatie waar wij dan mee te maken hebben, wordt wel *relaxatietrilling* genoemd. Deze term werd geïntroduceerd door VAN DER POL [14]. De trilling heeft namelijk een periode die evenredig is met μ. De parameter μ is in feite de "relaxatietijd" van het systeem. Wij kunnen hierbij denken aan een opwarmtijd, diffusietijd, aflèktijd of een vollooptijd van een thermisch, chemisch, elektrisch of mechanisch systeem. Door de grote waarde van μ zal bij het passeren van $x = 1$ É abrupt van teken omslaan. Als x het gebied $-1 < x < 1$ binnen gaat, wordt plotseling een grote hoeveelheid energie door het systeem opgenomen; als x dit gebied verlaat, wordt gedurende een langere tijd een hoeveelheid energie van dezelde grootteorde afgegeven, zodat de oplossing een sterk discontinu karakter heeft. Er bestaan diverse methoden voor het konstrueren van benaderingen van de periodieke oplossing van (2.5) voor $\mu >> 1$. Voor een overzicht verwijzen wij naar BAVINCK & GRASMAN [1]. Wij zullen hier de methode van Liénard behandelen; deze geeft op snelle wijze een eerste orde benadering.

LIÉNARD [11] stelt $\dot{x} + \mu(\frac{1}{3}x^3 - x) = \mu y$, zodat (2.5) ook gerepresenteerd wordt door het stelsel van twee eerst orde differentiaalvergelijkingen

$$\dot{x} = \mu(y - \frac{1}{3}x^3 + x) , \tag{2.9a}$$

$$\dot{y} = -\frac{1}{\mu}x . \tag{2.9b}$$

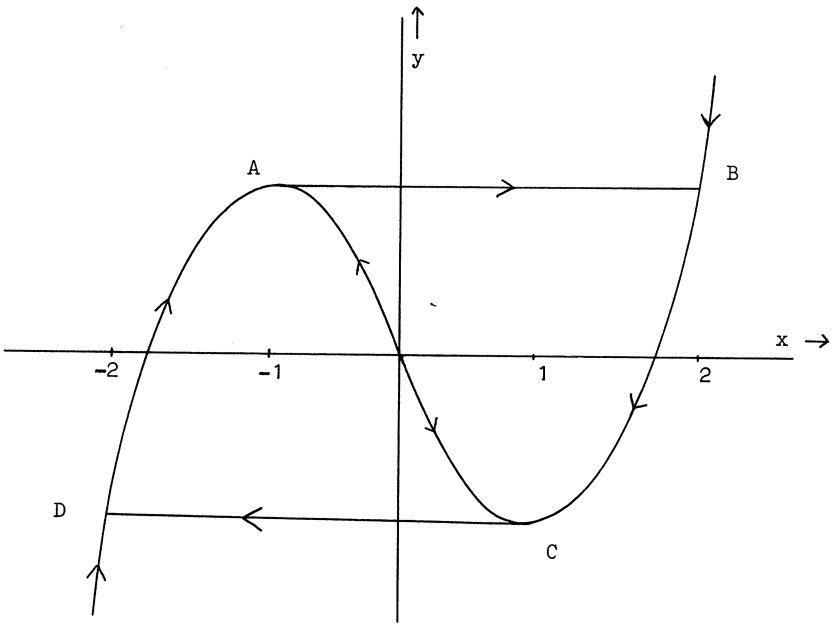
In het x,y-vlak voldoen de baankrommen aan

$$(y - \frac{1}{3}x^3 + x)\frac{dy}{dx} = -\frac{1}{\mu^2}x . \tag{2.10}$$

Als x begrensd blijft, dan is het rechterlid $0(\mu^{-2})$. Het is dus voldoende om baankrommen te beschouwen waarvoor

$$(y - \frac{1}{3}x^3 + x)\frac{dy}{dx} = 0 . \tag{2.11}$$

Hieraan wordt voldaan door $y = \frac{1}{3}x^3 - x$ en $y =$ konstant, zie figuur 2.7.



figuur 2.7

Uit (2.9) volgt de richting waarin de baankrommen doorlopen worden voor toenemende t. Er blijkt een asymptotisch stabiele periodieke oplossing te bestaan; deze wordt in het x,y-vlak gerepresenteerd door de gesloten kromme ABCD.

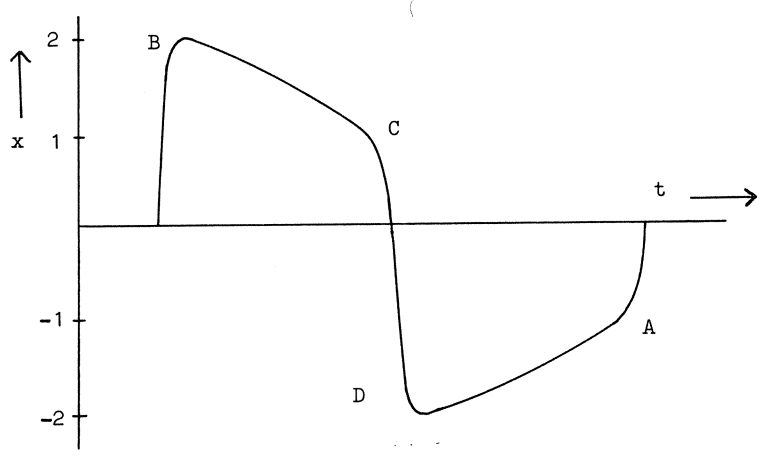
Wij kunnen met behulp van (2.9b) een eerste benadering voor de periode verkrijgen; de integraal

$$T = \mu \oint \frac{-1}{x}\, dy \tag{2.12}$$

genomen over de gesloten baankromme stelt de benodigde tijd voor één omloop voor. Het blijkt dat voor een eerste benadering alleen het gedeelte dat overeenkomt met BC en DA van belang is, zodat

$$T \approx -2\mu \int_B^C \frac{dy}{x} = -2\mu \int_2^1 \frac{x^2-1}{x}\, dx = (3-2\log 2)\mu \quad . \tag{2.13}$$

Figuur 2.8 geeft het gedrag van de oplossing in de tijd.



figuur 2.8

Tenslotte merken wij op dat als μ niet bepaald klein of groot is, bijvoorbeeld $0.1 < \mu < 5$, alleen met numerieke methoden de oplossing benaderd kan worden.

Wij beschouwen nu het geval dat de Van der Pol oscillator aangedreven wordt met een gegeven periodieke funktie, men zegt dan dat de oscillator een gedwongen trilling uitvoert; voor harmonische aandrijving wordt de vergelijking

$$\ddot{x} + \mu(x^2-1)\dot{x} + x = b\mu\cos t \quad . \tag{2.14}$$

Bijna-lineaire gedwongen trillingen

Voor $0 < \mu << 1$ verwachten wij dat (2.14) een periodieke oplossing heeft, die benaderd kan worden door

$$v(t) = A\cos(t+u) \quad . \tag{2.15}$$

Voor de afgeleide naar de tijd van de totale energie vinden wij nu

$$\frac{dE}{dt} = \mu\{-(x^2-1)\dot{x} + b\cos t\}\dot{x} \quad . \tag{2.16}$$

Integratie over één periode van de benaderende oplossing v(t) levert

$$(2.17)\qquad \mu\int_0^{2\pi}[-\{A^2\cos^2(t+u)-1\}\{-A\sin(t+u)\}+b\cos t]\{-A\sin(t+u)\}dt =$$

$$= 2\pi\mu\{-\tfrac{1}{2}A^2(\tfrac{1}{4}A^2-1) - \tfrac{1}{2}Ab\sin u\} .$$

Gezien de gekozen vorm van v(t), beschouwen wij naast (2.14) een benaderende lineaire vergelijking

$$(2.18)\qquad \ddot{v} + \mu c\dot{v} + v = b\mu\cos t .$$

Substitutie van (2.15) levert $c = b/A$ en $u = -\pi/2$, zodat volgens (2.17) voor A moet gelden

$$(2.19)\qquad A(\tfrac{1}{4}A^2-1) - b = 0 .$$

Voor het bewijs dat het verschil tussen de exacte oplossing x(t) en de bovenstaande benaderende oplossing v(t) klein is, verwijzen wij naar ECKHAUS [4], waar tevens aangetoond wordt dat de periodieke oplossing asymptotisch baanstabiel is voor $A > 2$. In genoemde referentie wordt het algemenere geval beschouwd waarvoor de frequentie van de autonome oscillatie en die van de aandrijvende term $O(\mu)$ verschillen. De oscillator neemt dan de frequentie van de aandrijvende term over (synchronisatie).

Gedwongen relaxatietrillingen

Ook voor $\mu >> 1$ kan de vergelijking (2.14) één of zelfs twee asymptotisch baanstabiele periodieke oplossingen hebben. De analyse wordt dan nogal gecompliceerd. Er is ons slechts één publikatie bekend van dit geval, zie LITTLEWOOD [12] en de samenvatting LITTLEWOOD [13]. Wij geven hier de belangrijkste conclusies:

a. Voor $b \geq 2/3$ bestaat er een periodieke oplossing met periode 2π (opgelegde trilling).
b. Als b afneemt van 2/3 tot δ met δ een willekeurig klein positief getal onafhankelijk van ε, dan onderscheidt Littlewood twee alternerende situaties: in de één is er één periodieke oplossing met periode $2\pi(2k-1)$ en in de volgende zijn er twee periodieke oplossingen met perioden $2\pi(2k-1)$ en $2\pi(2k+1)$ mogelijk afhankelijk van de gekozen beginwaarden ($k=1,3,5,\ldots$).

c. Verder konstateerde LITTLEWOOD [13] het bestaan van speciale periodieke oplossingen met een periode beduidend groter dan die van het autonome probleem voor zekere waarden van b en μ. Op het Mathematisch Centrum is men er echter tot nog toe niet in geslaagd dit verschijnsel te reproduceren bij simulaties op analoge en digitale computers. Wel werd gekonstateerd dat voor b voldoende klein, eventueel afhankelijk van μ, een periodieke oplossing met periode $2\pi(2n-1)$ of $2\pi(2n+1)$ mogelijk is, n is een geheel getal waarvoor $2\pi(2n-1) \leq T_0(\mu) < 2\pi(2n+1)$. $T_0(\mu)$ is hierin de periode van de autonome oscillatie. Wij hebben hier te maken met synchronisatie met betrekking tot een subharmonische van de aandrijvende term. Deze oplossing is de laatste van de onder b vermelde rij.

Beschouwen wij in plaats van vergelijking (2.14) de vergelijking

$$\ddot{x} + \mu(x^2-1)\dot{x} + x = b\cos t \ , \qquad \mu >> 1 \ , \tag{2.20}$$

dan is het mogelijk een periodieke oplossing te construeren, indien

$$T_0(\mu) \approx 2\pi(2n+1) \ . \tag{2.21}$$

Men kan daarbij geen gebruik maken van de representatie in het fasevlak, zoals bij de methode van Liénard, daar het niet mogelijk is t te elimineren uit het stelsel van twee eerste-orde differentiaalvergelijkingen dat uit (2.20) kan worden afgeleid. CARRIER & LEWIS [2] losten reeds het autonome probleem op in het x,t-vlak. In analogie met de door hen toegepaste methode kan men ook voor het niet-autonome probleem (2.20) een benaderende periodieke oplossing konstrueren, zie GRASMAN, VELING & WILLEMS [6].

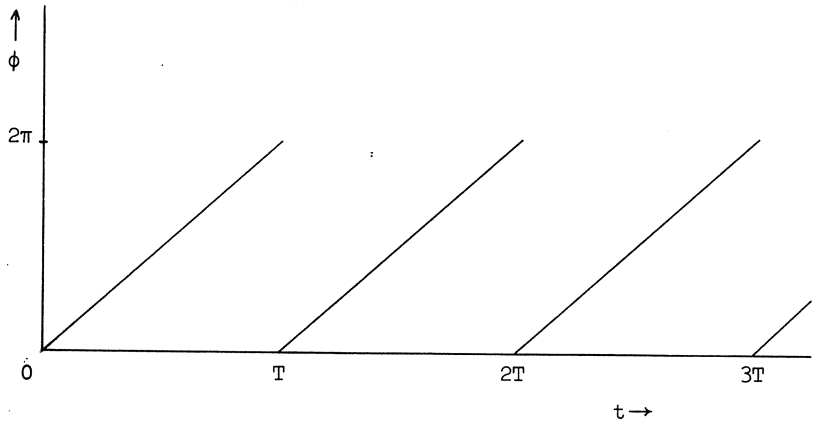
2.4 GROTE STELSELS VAN SYNCHRONISERENDE OSCILLATOREN

Huygens kende reeds het verschijnsel van synchronisatie van oscillatoren. Hij constateerde dat twee klokken, die vlak naast elkaar aan een wand hangen, elkaars ritme kunnen beïnvloeden. Wanneer deze klokken enigszins verschillende slingertijden hebben, dan zullen zij door wederzijdse beïnvloeding na enige tijd een ritme aannemen, dat tussen dat van de afzonderlijke klokken ligt.

De voorbeelden van grote stelsels synchroniserende oscillatoren, die

wij in 2.2 aangehaald hebben (de hartwerking en hersengolven), en andere verschijnselen met dergelijke eigenschappen waren voor WINFREE [21] aanleiding een onderzoek te verrichten naar een model van zulke systemen om op die wijze inzicht te krijgen in de noodzakelijke condities voor synchronisatie. Het blijkt bijvoorbeeld, dat synchronisatie alleen kan optreden bij niet-lineaire oscillatoren. Winfree doet geen uitspraak over het type differentiaalvergelijking waaraan de toestandsvariabelen van de oscillatoren moeten voldoen. Hij abstraheert voor een oscillator twee variabelen: namelijk de toestandsvariabele $X(\phi)$ met $0 \leq \phi < 2\pi$, waardoor een oscillator aan zijn omgeving (andere oscillatoren) kenbaar maakt in welke fase ϕ hij verkeert en $Z(\phi)$ de gevoeligheid van de oscillator voor de invloed X van andere oscillatoren. De fase ϕ wordt periodiek doorlopen, zie figuur 2.9.

Beschouwen wij het voorbeeld van Huygens, waarbij de klokken elkaar beïnvloeden door mechanische impulsen die via de wand doorgegeven worden, dan is de snelheid van de slinger de variabele X. De reactie van de klok, die de impuls ontvangt, zal afhangen van de stand van de slinger, deze komt in de beschrijving van Winfree overeen met de variabele Z.



figuur 2.9

Wij analyseren eerst het geval dat een oscillator A een oscillator B beïnvloedt. De frequentieverschuiving Δf_B ten gevolge van een beïnvloeding gedurende de tijd dat oscillator A een fractie $\Delta\phi_A$ van de fase doorloopt is

(2.22) $$\Delta f_B = X_A(\phi_A) Z_B(\phi_B) \Delta\phi_A \ .$$

Het faseverschil tussen de oscillator A en de oscillator B noemen wij ψ :

$$\phi_B = \phi_A + \psi \ .$$

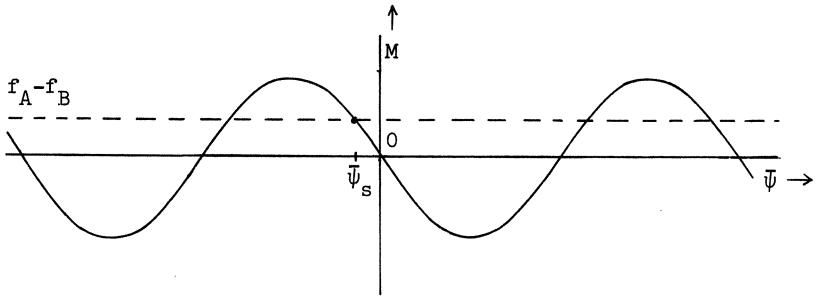
In het algemeen hangt ψ nog van de tijd af. Integratie van (2.22) over één periode van A levert voor B een frequentieverschuiving

(2.23) $$f_B' - f_B = \int_0^{2\pi} X_A(\phi_A) Z_B(\phi_A + \psi[t_A(\phi_A)]) d\phi_A \ ,$$

waarin $t = t_A(\phi_A)$ de inverse is van $\phi_A = \phi_A(t)$. Winfree definieert een over een periode gemiddeld faseverschil $\bar{\psi}$ en een functie $M(\bar{\psi})$, zodanig dat

(2.24) $$M(\bar{\psi}) = \int_0^{2\pi} X_A(\phi_A) Z_B(\phi_A + \bar{\psi}) d\phi_A = f_B' - f_B \ .$$

Een voorbeeld van een 2π-periodieke functie $M(\bar{\psi})$, welke overeenkomt met een stabiele synchronisatie-toestand, is geschetst in figuur 2.10.



figuur 2.10

In geval van volledige synchronisatie, waarbij de oscillator B de frequentie van oscillator A volledig overneemt, bestaat er een $\bar{\psi} = \bar{\psi}_s$ waarvoor

$$f_A - f_B = M(\bar{\psi}_s) \ .$$

Uit figuur 2.10 blijkt dat synchronisatie alleen mogelijk is, als de frequenties f_A en f_B voldoende dicht bij elkaar liggen of als de amplitude van $M(\bar{\psi})$ voldoende groot is (voldoende beïnvloeding).
De oscillatoren blijven synchroon lopen, als $\bar{\psi} = \bar{\psi}_s$ constant is in de tijd. Noodzakelijk daarbij is dat de gesynchroniseerde toestand stabiel is.

DEFINITIE 2.3. Een gesynchroniseerde toestand van een stelsel gekoppelde oscillatoren is stabiel, indien na een kleine verstoring van de frequentie van één of meerdere oscillatoren het stelsel in deze toestand weer terugkeert.

Wij zullen de stabiliteit nu nader onderzoeken. Voor de afgeleide van M naar de tijd vinden wij

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dM}{d\bar{\psi}} \frac{d\bar{\psi}}{dt} \ . \tag{2.25}$$

Voor het stabiel zijn van de gesynchroniseerde toestand is het noodzakelijk dat in een omgeving van $\bar{\psi} = \bar{\psi}_s$

$$\frac{dM}{d\bar{\psi}} < 0 \ . \tag{2.26}$$

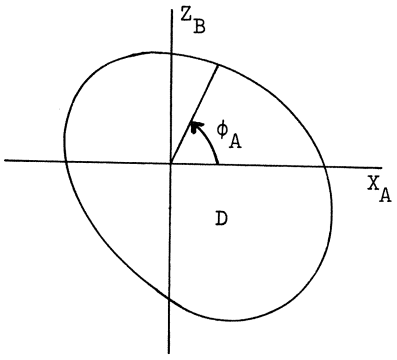
Als namelijk door verstoringen de oscillator B zou versnellen ($\frac{d\bar{\psi}}{dt} > 0$), dan neemt volgens (2.25) $M = f_B' - f_B$ af en keert terug naar de waarde $M(\bar{\psi}_s)$. Evenzo neemt M toe als de oscillator B gaat achterlopen ($\frac{d\bar{\psi}}{dt} < 0$).

Voor $f_A > f_B$ is $\bar{\psi}_s$ negatief en voor $f_A < f_B$ is $\bar{\psi}$ positief. De faseverschuiving ten gevolge van synchronisatie is dus zodanig dat de oorspronkelijk snellere oscillatoren in fase voor zullen lopen t.o.v. de langzamere. Differentiatie van (2.24) levert:

$$\frac{dM}{d\bar{\psi}} = \int_0^{2\pi} X_A(\phi_A) Z_B'(\phi_A + \bar{\psi}) d\phi_A \ . \tag{2.27}$$

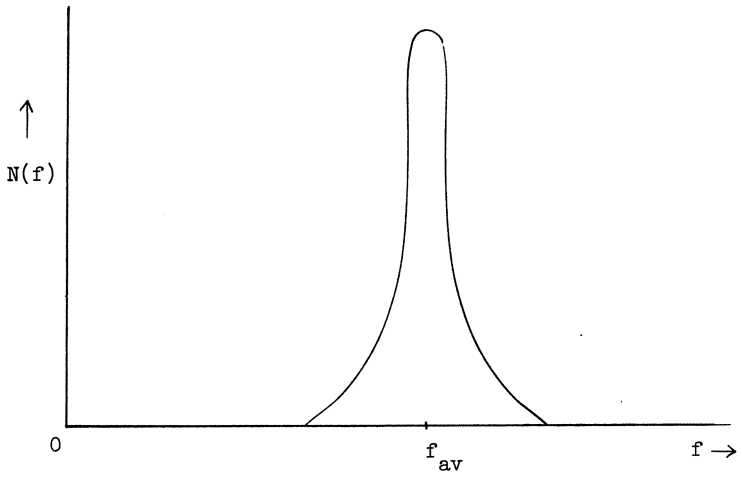
Wij beschouwen vervolgens het fasediagram voor $X_A(\phi_A)$ en $Z_B(\phi_A)$, zie figuur 2.11.

Als $\bar{\psi}_s$ klein is, dan kan volgens (2.27) $\frac{dM}{d\bar{\psi}}$ benaderd worden door de oppervlakte D van het ingesloten gebied van figuur 2.11, mits de gesloten baankromme tegen de klok in doorlopen wordt. Voor een stabiele gesynchroniseerde toestand moet de baankromme dus met de klok mee doorlopen worden.



figuur 2.11

Winfree analyseert vervolgens een stelsel van J identieke oscillatoren (J >> 1), welke een normaal verdeelde frequentie met kleine spreiding bezitten, zie figuur 2.12.

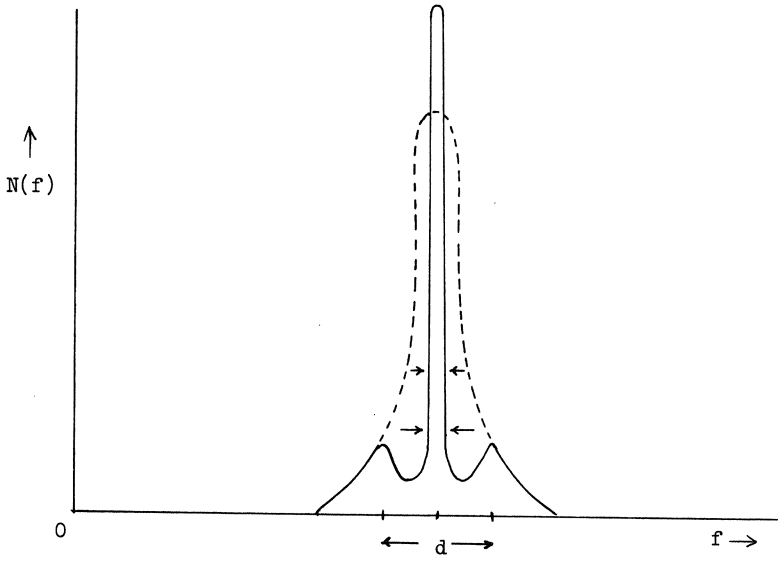


figuur 2.12

Er wordt verondersteld dat de invloed van het gehele stelsel op één oscillator additief werkt en dat alle oscillatoren elkaar even sterk beïnvloeden:

$$S = \sum_{i=1}^{J} X(\phi_i) \quad . \tag{2.28}$$

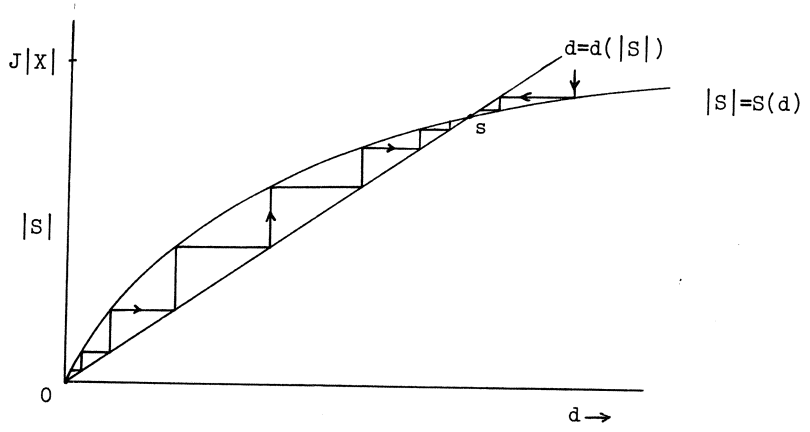
De functie $|S|$ is een indicatie voor de mate waarin het synchronisatie-proces gevorderd is. Het blijkt dat de oscillatoren, die het dichtst rond de top van de normale verdeling liggen, beginnen te synchroniseren met een frequentie f_s, zie figuur 2.13. Als de gesloten kromme in het X,Z-vlak (zie figuur 2.11) symmetrisch is t.o.v. de oorsprong dan is $f_s = f_{av}$.



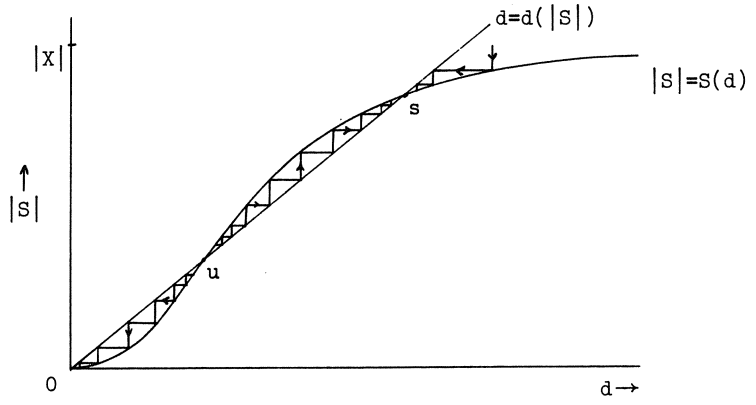
figuur 2.13

Noemen wij de breedte van de band van synchroniserende oscillatoren d, dan geeft figuur 2.14 de maximale $|S|$ bij gegeven d : $|S| = S(d)$.
Vanwege de lineaire koppeling (2.28) is de stijging in het begin lineair, daarna treedt een verzadiging op en buigt de kromme af met als asymptoot $|S| = J|X|$. Andersom hoort bij gegeven $|S|$ een zekere maximale bandbreedte, ook deze is in de figuur gegeven : $d = d(|S|)$.
De maximale bandbreedte hangt lineair van $|S|$ af. Er kunnen evenwichtstoestanden onstaan in de snijpunten van de twee krommen.

Als er sprake is van niet-lineaire koppeling, dan kan zich de situatie voordoen van figuur 2.15. In dat geval zijn de punten 0 en s stabiele gesynchroniseerde toestanden en is u instabiel. Het is dan niet mogelijk dat het systeem geleidelijk van 0 naar s gaat. De stabiele gesynchroniseerde toestand s kan dan alleen bereikt worden, als het systeem door een opgelegde impuls (van buiten) over u heen getild wordt



figuur 2.14



figuur 2.15

Vanuit wiskundig standpunt kan men het bezwaar maken dat de relatie tussen X en Z niet door een differentiaalvergelijking vastgelegd is. De belangrijkste voorwaarden waar men bij het opstellen van een differentiaalvergelijking rekening mee moet houden zijn de volgende:

a. De oscillatoren moeten in ontkoppelde toestand een asymptotische stabiele periodieke oplossing hebben. Deze moet zodanig zijn, dat eventuele verstoringen na één of hoogstens enkele omlopen weer uitgewerkt zijn.
b. De oscillatoren mogen slechts zwak gekoppeld zijn en ten opzichte van de autonome periodieke oplossing mag daardoor slechts een kleine verstoring optreden.
c. De spreiding van de normaal verdeelde eigen frequenties moet klein zijn.

Een stelsel gekoppelde Van der Pol-oscillatoren dat aan de gestelde voorwaarden voldoet heeft de vorm

$$\varepsilon\ddot{x}_i + (x_i^2 - 1)\,\dot{x}_i + x_i = \delta \sum_{j=1}^{J} a_{ji}x_j \,, \qquad i = 1,2,\ldots,J, \quad 0 < \delta,\ \varepsilon << 1. \tag{2.29}$$

Voor de periode van de ontkoppelde i^{de} oscillator kunnen wij afleiden

$$T_0^{(i)} \approx T_0 + (3-2\log 2)a_{ii}\delta \tag{2.30a}$$

$$T_0 \approx (3-2\log 2)\,, \tag{2.30b}$$

waarin T_0 de periode is van het autonome probleem met $a_{ii} = 0$.
Wij veronderstellen a_{ii} normaal verdeeld met gemiddelde waarde 0.
Omtrent oplossingsmethoden voor deze klasse van problemen is ons uit de literatuur niets bekend.

2.5 DE "STRUGGLE FOR LIFE" VERGELIJKINGEN

De situatie dat twee verschillende populaties in eenzelfde omgeving leven en elkaar wederzijds beïnvloeden kan veelal worden beschreven door de vergelijkingen

$$\frac{dN_1}{dt} = N_1K_1(N_1,N_2)\,, \tag{2.31a}$$

$$\frac{dN_2}{dt} = N_2K_2(N_1,N_2)\,, \tag{2.31b}$$

N_1 en N_2 stellen hierin de omvang van de twee populaties voor; K_1 en K_2 zijn gegeven functies die beide afhangen van N_1 en N_2.

Wij onderscheiden drie mogelijke situaties:

a. $\dfrac{\partial K_1}{\partial N_2} < 0, \quad \dfrac{\partial K_2}{\partial N_1} > 0,$

N_2 benadeelt N_1 en N_1 bevoordeelt N_2, als zij gezamenlijk voorkomen (prooi-roofdier relatie),

b. $\frac{\partial K_1}{\partial N_2} > 0, \quad \frac{\partial K_2}{\partial N_1} > 0,$

N_1 en N_2 bevoordelen elkaar als zij gezamenlijk voorkomen (symbiose),

c. $\frac{\partial K_1}{\partial N_2} < 0, \quad \frac{\partial K_2}{\partial N_1} < 0,$

N_1 en N_2 benadelen alkaar, als zij gezamenlijk voorkomen (competitie).

Voor een beschouwing over de mogelijke stabiele oplossingen in de drie gevallen verwijzen wij naar RESCIGNO & RICHARDSON [16]. Wij gaan alleen in op a, de prooi-roofdier relatie, en onderzoeken het speciale geval dat de vergelijkingen (2.31) de volgende vorm hebben

(2.32a) $\frac{dh}{dt} = h(a-\alpha p)$,

(2.32b) $\frac{dp}{dt} = p(-b+\beta h)$.

Deze vergelijkingen staan in de literatuur bekend als de Volterra-Lotka vergelijkingen. De twee populaties zijn in evenwicht in het punt $(h,p) = (b/\beta, a/\alpha)$. Om te onderzoeken hoe het systeem zich gedraagt voor kleine verstoringen van dit evenwicht voeren wij de nieuwe variabelen $\bar{h}(t)$ en $\bar{p}(t)$ in:

(2.33a) $h(t) = b/\beta + \bar{h}(t)$,

(2.33b) $p(t) = a/\alpha + \bar{p}(t)$.

Substitutie in (2.32) levert

(2.34a) $\frac{d\bar{h}}{dt} = -\frac{\alpha b}{\beta}\bar{p} - a\bar{h}\bar{p}$,

(2.34b) $\frac{d\bar{p}}{dt} = \frac{a\beta\bar{h}}{\alpha} + b\bar{h}\bar{p}$.

Als $\bar{h}$ en $\bar{p}$ klein zijn dan mogen wij in een eerste benadering de producttermen $\bar{h}\bar{p}$ verwaarlozen, zodat wij het stelsel van twee eerste orde lineaire differentiaalvergelijkingen

(2.35a) $$\frac{d\bar{h}_0}{dt} = -\frac{\alpha b}{\beta} p_0 ,$$

(2.35b) $$\frac{d\bar{p}_0}{dt} = \frac{a\beta}{\alpha} \bar{h}_0 ,$$

verkrijgen met als algemene oplossing

(2.36a) $$\bar{h}_0(t) = \frac{\alpha}{\sqrt{a}} c \sin(\sqrt{ab}t + \phi) ,$$

(2.36b) $$\bar{p}_0(t) = -\frac{\beta}{\sqrt{b}} c \cos(\sqrt{ab}t + \phi) .$$

De integratie constanten c en ϕ worden bepaald door de beginwaarden van het systeem. De periode van de oplossing bedraagt $T = 2\pi\sqrt{ab}$.
Zoals in de inleiding van dit hoofdstuk reeds opgemerkt is, mag men over het algemeen niet verwachten dat in de natuur periodieke processen door dergelijke lineaire vergelijkingen beschreven worden. Wij zullen daarom naast deze benadering ook een benaderende oplossing construren, waarin het niet-lineaire karakter van het systeem wel bevat is. Met behulp van de substituties

(2.37ab) $$h = \frac{b}{\beta} \bar{h} , \qquad p = \frac{a}{\alpha} \bar{p} ,$$

(2.37cd) $$\tau = \frac{t}{a} , \qquad a = \varepsilon b ,$$

wordt het stelsel (2.32) getransformeerd tot

(2.38a) $$\frac{d\bar{h}}{d\tau} = \bar{h}(1-\bar{p}) ,$$

(2.38b) $$\frac{\varepsilon d\bar{p}}{d\tau} = \bar{p}(-1+\bar{h}) .$$

Stellen wij als beginwaarden $\bar{h}(0) = h_1 < 1$ en $\bar{p}(0) = 1$, dan heeft in het fasevlak de oplossing de vorm

(2.39) $$\bar{h} - \log \bar{h} + \varepsilon(\bar{p}-\log\bar{p}) = h_1 - \log h_1 + \varepsilon .$$

Voor $0 < \varepsilon << 1$ is het mogelijk locaal geldende expliciete asymptotische oplossingen af te leiden. Wij onderscheiden vier gebieden (zie figuur 2.16), waar de volgende benaderingen gelden

(2.40a) I : $\bar{h} \approx h_l + \frac{h_l}{1-h_l}(\bar{p}-\log\bar{p}-1)\varepsilon$,

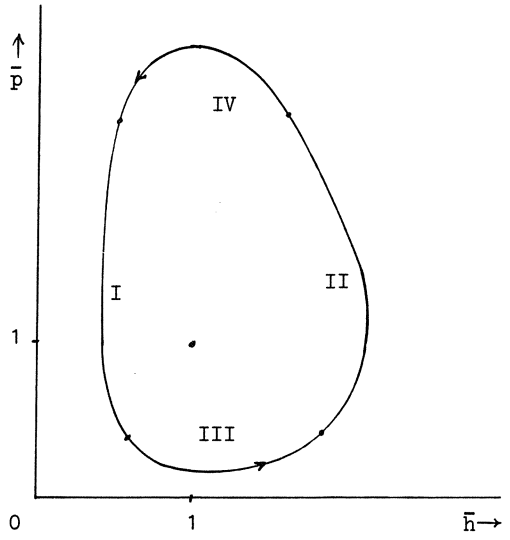
(2.40b) II : $p \approx \exp \frac{\bar{h} - \log\bar{h} - h_l + \log h_l - \varepsilon}{\varepsilon}$

(2.40c) III: $\bar{h} \approx h_r + \frac{h_r}{1-h_r}(\bar{p}-\log\bar{p}-1)\varepsilon$

(2.40d) IV : $\bar{p} \approx (\log\bar{h}-\bar{h}-\log h_l+h_l+\varepsilon)\varepsilon^{-1} - \log\varepsilon$,

waarin h_r voldoet aan

(2.41) $h_r - \log h_r = h_l - \log h_l$, $\quad 0 < h_l < 1 < h_r$.



figuur 2.16

Voor de periode van de oplossing kan de volgende uitdrukking afgeleid worden

(2.42) $T = (h_r - h_l) + (\frac{1}{1-h_l}+\frac{1}{1-h_r})\varepsilon \log\varepsilon + 0(\varepsilon)$.

Voor een nadere analyse van dit probleem verwijnzen wij naar GRASMAN & VELING [5].

Tenslotte willen wij in analogie met vergelijking (2.1) een soort behouden grootheid opstellen voor (2.32). Uit deze vergelijkingen volgt

$$\text{(2.43a)} \qquad \frac{d\log h}{dt} = a - \alpha p \ ,$$

$$\text{(2.43b)} \qquad \frac{d\log p}{dt} = -b + \beta h \ .$$

Deze vergelijkingen doen ons denken aan de vergelijkingen van Lagrange en suggereren een Hamilton functie

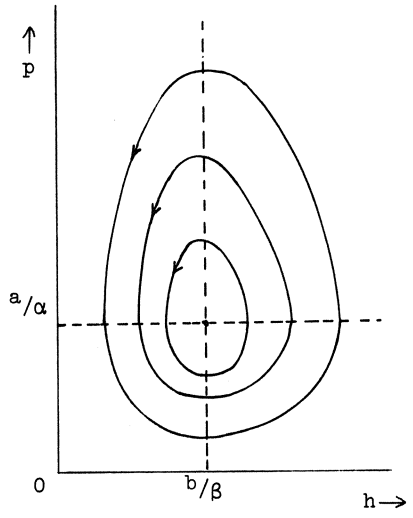
$$\text{(2.44)} \qquad H(h,p) = b \log h + a \log p - \alpha p - \beta h \ ,$$

waarvoor geldt

$$\text{(2.45)} \qquad \frac{dH}{dt} = \frac{\partial H}{\partial p}\frac{dp}{dt} + \frac{\partial H}{\partial h}\frac{dh}{dt} = 0 \ .$$

Uit (2.45) volgt dat het systeem zich instelt op verstoringen van H en niet naar de oude periodieke oplossing terugkeert. Wij kunnen dit ook zien aan de gesloten baankrommen, die het evenwichtspunt $(b/\beta, a/\alpha)$ omsluiten, zie figuur 2.17. Bij verstoring van het systeem springt de oplossing van de ene baankromme naar de ander. Wij hebben hier te maken met baanstabiliteit zonder dat er sprake is van asymptotische stabiliteit.

Wanneer wij met periodieke biologische verschijnselen te maken hebben, die door vergelijkingen van het Volterra-Lotka type beschreven worden, dan is het niet te verwachten dat deze een vaste, karakteristieke periode zullen hebben. Mocht zoiets wel het geval zijn, dan kan men te doen hebben met een gedwongen oscillatie. De voedselvoorraad van de populatie h kan bijvoorbeeld beperkt zijn en bovendien fluctueren, er geldt dan $a = a(t)$ met $a(t) = a(t-T_a)$, zodat het systeem als geheel een voorkeur kan hebben voor een periode, die past bij de fluctuerende voedselvoorraad.



figuur 2.17

Tenslotte vermelden wij een algemener systeem, waarvoor binnen de beide populaties zelf wederzijdse beïnvloeding mogelijk is (sociaal gedrag):

(2.46a) $\frac{dh}{dt} = h(a-bh-2cp)$,

(2.46b) $\frac{dp}{dt} = p(-a+2bh+cp)$.

Er is een evenwicht voor (h,p) = (a/3b, a/3c). Verstoringen van dit evenwicht geven aanleiding tot een periodieke oplossing, hetgeen is in te zien door integratie van (2.46) in het fasevlak, zie UTZ & WALTMAN [18].

LITERATUUR

[1] BAVINCK, H. & J. GRASMAN, *Relaxatietrillingen*, Mathematisch Centrum Syllabus 8 (1969).

[2] CARRIER, G.F. & J.A. LEWIS, *The relaxation oscillations of the Van der Pol oscillator*, Advances in Applied Mechanics, vol.3 (1953) 12-16.

[3] CESARI, L., *Asymptotic behaviour and stability problems in ordinary differential equations*, Springer-Berlijn (1963).

[4] ECKHAUS, W., *Niet-lineaire differentiaalvergelijkingen*, Mathematisch Centrum Cursus (1967).

[5] GRASMAN, J. & E. VELING, *An asymptotic formula for the period of a Volterra-Lotka system*, Mathematical Biosciences, vol. 18 (1973) 185-189.

[6] GRASMAN, J., E.J.M. VELING, & G.M. WILLEMS, *Relaxation oscillations for a Van der Pol equation with periodic forcing term*, Te verschijnen in SIAM Journal on Applied Mathematics.

[7] HODGKIN, A.L. & A.F. HUXLEY, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, Journal of Physiology, vol. 117 (1952), 500-544.

[8] KLEINHOORNTE, A., *De door het licht geregelde autonome bewegingen der Carnavalia bladeren*, Proefschrift, Delft 1928.

[9] KLOMP, H., *Experimenten en modellen in de populatie-dynamiek*, Uit: Populatiebiologie, ed. D.J. Kuenen. Centrum voor Landbouwdokumentatie (1967), 37-56.

[10] LIEBERSTEIN, H.M., *On the Hodgkin-Huxley partial differential equations*, Mathematical Biosciences, vol. 1 (1967), 45-69.

[11] LIÉNARD, A., *Etude des oscillations entretenues*, Revue Générale de l'électricité (1928), 901 e.v.

[12] LITTLEWOOD, J.E., *On non-linear differential equations of the second order III*, Acta Mathematica, vol. 97 (1957).

[13] LITTLEWOOD, J.E., *On the Van der Pol equation for large k*, Proceedings of a Symposium on Nonlinear problems (1963) Ed. R.E. Langer.

[14] VAN DER POL, B., *Biological rhythms considered as relaxation oscillations*, Voordracht op 2e conferentie voor onderzoek van biologische ritmen, Utrecht (1939).

[15] VAN DER POL, B. & J. VAN DER MARK, *De hartslag als relaxatietrilling en een electrisch model van het hart*, Voordracht voor Genootschap ter bevordering van Natuur-, Genees- en Heelkunde te Amsterdam (1928)

[16] RESCIGNO, A. & I.W. RICHARDSON, *The struggle for life: I, Two Species*, Bulletin of Mathematical Biophysics, vol. 29 (1967), 377-388.

[17] ROSENBERG, R.M., C.H. CHAO & J. ABBOTT, *A new mathematical model of electrical cardiac activity*, Mathematical Biosciences, vol. 14 (1972), 367-394.

[18] UTZ, W.R. & P.E. WALTMAN, *Periodicity and boundedness of solutions of generalized differential equations*, Bulletin of Mathematical Biophysics, vol. 25 (1963), 75-93.

[19] VOLTERRA, V., *Leçons sur le théorie mathematique de la lutte pour la vie*, Gauthiers-Villars, Parijs (1931).

[20] WIENER, N., *Nonlinear problems in random theory*, M.I.T. Press (1958).

[21] WINFREE, A.T., *Biological rhythms and the behaviour of populations of coupled oscillators*, Journal of Theoritical Biology, vol. 16 (1967), 15-42.

[22] WINFREE, A.T., Enige notities over gesynchroniseerde biologische systemen.

3. DIFFUSIE VERSCHIJNSELEN IN DE BIOLOGIE

G.M. Willems

3.1. INLEIDING

In dit hoofdstuk zullen we ons bezig houden met verschijnselen, waarbij niet alleen tijdsafhankelijkheid maar ook plaatsafhandelijkheid een rol speelt. In dergelijke gevallen treedt veelal een of andere vorm van transport op. Speciaal zullen we onze aandacht richten op systemen, waarbij transport door middel van diffusie plaats heeft. Het belang van dergelijke systemen voor de biologie is onmiddellijk in te zien, indien men bedenkt dat de concentraties van de verschillende stoffen van een biochemisch systeem voldoen aan een gekoppeld stelsel diffusievergelijkingen met niet-lineaire brontermen.

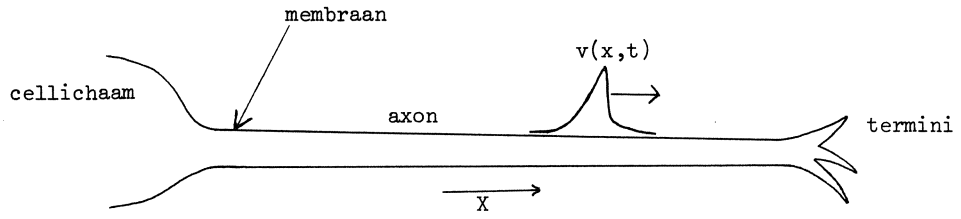
In de volgende paragraaf zullen we laten zien dat niet-lineaire diffusievergelijkingen oplossingen hebben, die totaal verschillen van hetgeen we gewend zijn van lineaire vergelijkingen. We zullen dit demonstreren aan de hand van het verschijnsel van golf- en pulsvoortplanting bij deze vergelijkingen. Paragraaf 3.3 zal handelen over een model van actief transport. Er zal aangetoond worden hoe men op basis van bekende eigenschappen van chemische reacties en membranen kan verklaren, dat er (ten koste van energiedissipatie) een stof tegen de concentratiegradiënt in door diffusie naar het inwendige van een membraan getransporteerd kan worden. Tenslotte zal in de laatste paragraaf het model van Turing voor morphogenese behandeld worden, samen met enige uitbreidingen ervan. Dit model geeft aan hoe het mogelijk is dat, uitgaand van een ruimtelijk homogene begintoestand, een ruimtelijke structuur ontstaat onder invloed van diffusie en chemische reacties.

3.2. PULSVOORTPLANTING

Het is reeds enige tijd bekend, zie COHEN [2], dat een diffusieverge-

lijking met een niet-lineaire bronterm oplossingen kan hebben die zich gedragen als een zich met constante snelheid voortplantend golffront. Een belangrijk voorbeeld van een overeenkomstig biologisch verschijnsel vindt men bij de geleiding van pulsen langs het axon van een zenuwcel.

In het artikel [5] van HODGKIN & HUXLEY wordt een beschrijving gegeven van experimenteel en theoretisch werk op dit terrein (zie ook 2.2). Bij experimenten is gevonden, dat de electrische potentiaal v(x,t) over het membraan van het axon veelal een zich met een constante snelheid voortplantende puls is (zoals in onderstaande figuur 3.1 geschetst is).



figuur 3.1

Het door bovengenoemde auteurs opgestelde model leidde tot het volgende stelsel differentiaalvergelijkingen voor de potentiaal:

$$c\,\frac{\partial v}{\partial t} + I_i(v,n,m,h) = \frac{a}{2R_i}\,\frac{\partial^2}{\partial x^2}\,v,$$

(3.1)
$$\frac{\partial m}{\partial t} = f_m(v,m),$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\,n = f_n(v,n),$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\,h = f_h(v,h),$$

waarbij

- n,m,h - grootheden zijn die de locale toestand van het membraan beschrijven,
- c - de capaciteit per lengte-eenheid van het membraan is,
- I_i - de stroom per lengte-eenheid door het membraan is, die van

v,n,m,h afhangt,

a/R_i - de weerstand per lengte-eenheid voor stroming langs het membraan is,

f_m, f_n, f_n - empirisch te bepalen functies zijn.

De oplossingen van de vergelijkingen zijn numeriek uitvoerig onderzocht en bleken inderdaad veel overeenkomsten met de experimenten te vertonen. Gezien de gecompliceerde niet-lineaire vorm van de vergelijkingen (3.1) bestaat er weinig hoop deze vergelijkingen met analytische methoden te kunnen onderzoeken. We zullen in de rest van deze paragraaf een aantal eenvoudigere vergelijkingen, die enige verwantschap met (3.1) vertonen, beschouwen in de hoop, dat de kwalitatieve eigenschappen van de oplossingen ervan enig inzicht geven in de hierboven aangehaalde biologische verschijnselen.

Laten wij eerst de vergelijking

$$v_t = f(v) + v_{xx}, \qquad -\infty < x < \infty,\ t \geq 0 \tag{3.2}$$

bezien.

Veronderstel, dat deze vergelijking een oplossing v(x,t) heeft, die als funktie van x een vaste vorm heeft en die zich in de loop van de tijd met een konstante snelheid langs de x-as voortplant. Dan geldt voor zekere konstante v:

$$v(x,t) = w(x-vt). \tag{3.3}$$

Zonder beperking van de algemeenheid mogen we veronderstellen dat v positief is. Uit vergelijking (3.2) volgt dan dat de functie $w(\xi)$ moet voldoen aan de tweede orde gewone differentiaalvergelijking

$$-v \frac{d}{d\xi} w = f(w) + \frac{d^2}{d\xi^2} w, \qquad -\infty < \xi < \infty. \tag{3.4}$$

Deze behoort tot de klasse die in 2.3 genoemd is. Ook nu zullen we de "energiefunktie" (zie 2.3)

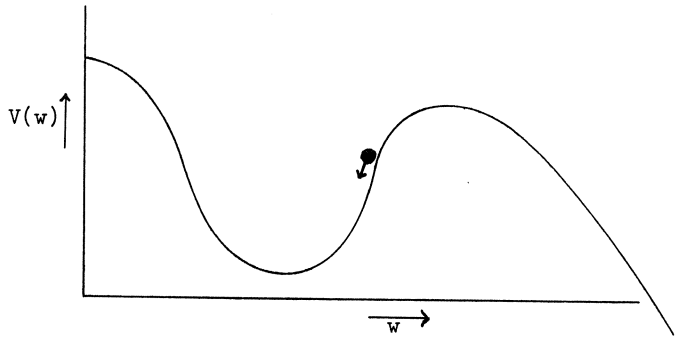
$$E\left(w, \frac{dw}{d\xi}\right) = \frac{1}{2}\left(\frac{dw}{d\xi}\right)^2 + V(w),$$

$$V(w) = \int_{w_0}^{w} f(u)\,du,$$

gebruiken. Er geldt

$$\frac{d}{d\xi} E\left(w, \frac{d}{d\xi} w\right) = -v\left(\frac{dw}{d\xi}\right)^2 \leq 0. \tag{3.6}$$

Ook van een ander uitgangspunt, dat ons meer inzicht kan verschaffen in de oplossingen die we kunnen verwachten, kunnen we tot vergelijking (3.4) komen. Veronderstel dat een puntmassa met massa 1 zich langs de w-as over een heuvellandschap met hoogte V(w) beweegt en een wrijving ondervindt evenredig aan zijn snelheid (zie onderstaande fig. 3.2).



figuur 3.2

Dan is onder de aanname, dat de zwaartekrachtskonstante gelijk aan 1 is, de bewegingsvergelijking voor het punt precies (3.4), waarbij v gelijk is aan de wrijvingskonstante en de variabele ξ de tijd is. We kunnen dus verwachten, dat er oplossingen van (3.4) zijn, die voor $\xi \to -\infty$ naar een lokaal maximum van V(w) gaan en voor $\xi \to \infty$ naar een lokaal minimum; dat wil zeggen het massapunt "rolt" van een heuveltop naar een dal.

Nu zullen we voor een tweetal keuzen van f(w) de oplossingen $w(\xi)$ bezien:

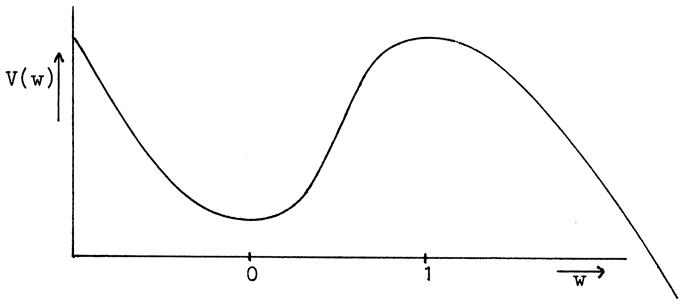
A. We beschouwen het geval

$$f(w) = w(1-w).$$

Dan geldt

$$V(w) = \frac{1}{2} w^2 - \frac{1}{3} w^3 + \text{constante},$$

(zie fig. 3.3)



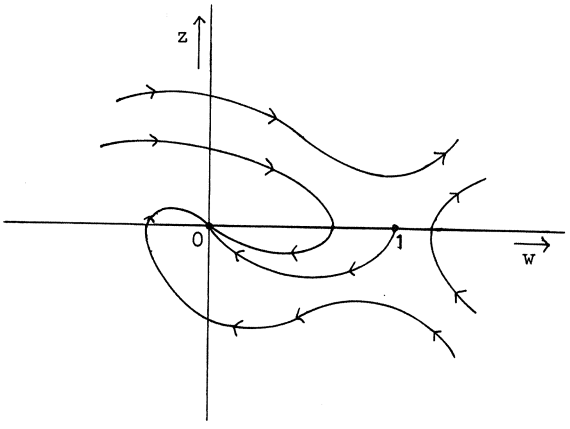
figuur 3.3

Door invoering van de variabele $z = w'$ (het accent staat voor differentiatie naar ξ) kunnen we (3.4) transformeren tot stelsel

(3.7) $\quad w' = z$

$$z' = -\nu z - w(1-w).$$

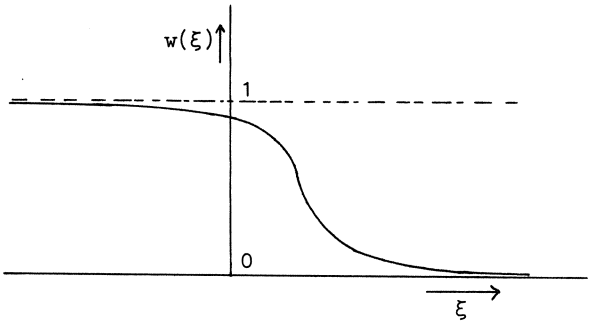
In onderstaande figuur 3.4 zijn in het (w,z)-vlak de baankrommen van het stelsel (3.7) geschetst voor $\nu \geq 2$.



figuur 3.4

De singuliere punten van het stelsel (3.7) zijn (0,0) en (1,0). Uit (3.5) volgt onmiddellijk dat (0,0) stabiel is. Uit een nadere analyse van het in de singuliere punten gelineairiseerde stelsel volgt het geschetste verloop van de baankrommen.

Aangezien de punten (0,0) en (1,0) stationaire punten zijn, zal de oplossing die de baankromme van (1,0) naar (0,0) doorloopt er als hieronder geschetst uitzien (zie fig. 3.5).



figuur 3.5

De oplossing $v(x,t) = w(x-vt)$ van vergelijking (3.4) gedraagt zich als een zich met constante snelheid voortplantend golffront.

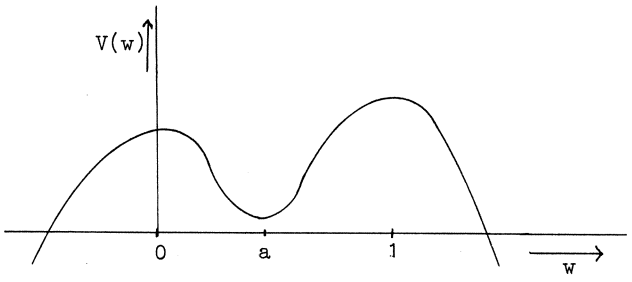
B. We beschouwen het geval dat

$$f(w) = -w(a+w)(1-w), \qquad 0 < a < \tfrac{1}{2},$$

geldt, dan is

$$V(w) = -\frac{a}{2}w^2 + \left(\frac{1+a}{3}\right)w^3 - \frac{w^4}{4},$$

zie fig. 3.6.



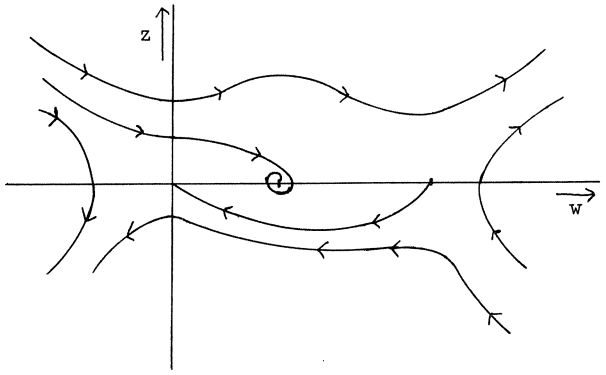
figuur 3.6

In dit geval kunnen we door invoering van de variabele z = w' het stelsel (3.4) transformeren tot

(3.8) $w' = z$

$z' = w(a-w)w - \nu z.$

Wanneer we denken aan het mechanische systeem dat door de vergelijkingen (3.8) beschreven wordt, kunnen we eenvoudig inzien dat twee typen oplossingen van (3.8) kunnen optreden. Voor voldoende grote wrijving ν zal de baankromme, die in (1,0) start, eindigen in (a,0). Voor precies één (kleinere) waarde van de wrijving ν_0 zal de baankromme, die in (1,0) start, eindigen in (0,0). In onderstaande figuur (3.7) zijn voor $\nu = \nu_0$ de baankrommen in het (w,z) vlak geschetst.



figuur 3.7

In dit geval bestaat er dus voor één uniek bepaalde v_0 een oplossing $v(x,t) = w(x-v_0t)$, die zich gedraagt als een zich met constante snelheid voortplantend golffront, terwijl $v(x,t)$ voldoet aan

$$\lim_{x\to-\infty} v(x,t) = 1, \qquad t \geq 0.$$

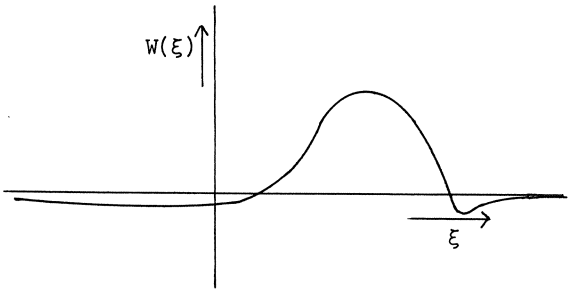
$$\lim_{x\to\infty} v(x,t) = 0, \qquad t \geq 0.$$

De vorm van de functie $w(\xi)$ is zoals in figuur 3.5 geschetst is. Tot dusver hebben we aan de hand van twee voorbeelden laten zien dat de differentiaalvergelijking (3.4) oplossingen van de vorm $v(x,t) = w(x-vt)$ kan hebben. We hebben in beide gevallen oplossingen gevonden, zoals in figuur 3.5 geschetst.

Er blijven nog twee belangrijke vragen onbeantwoord; namelijk:

a. Is het mogelijk, dat een vergelijking van het type (3.4) een zich met constante snelheid voortplantende puls tot oplossing heeft?
b. Zijn er stabiele oplossingen $v(x,t) = w(x-vt)$ van (3.4) mogelijk en zo ja, welke zijn dan stabiel?

Wat betreft het eerste probleem merken we op, dat wegens (3.6) er nooit een oplossing $w(\xi)$ van (3.4) kan bestaan, die de in figuur 3.8 geschetst gedaante heeft.



figuur 3.8

Om dergelijke pulsvormige oplossingen te vinden, zouden we vergelijkingen van de onderstaande gedaante moeten beschouwen:

(3.9) $$v_t = f(v,w) + d_v v_{xx}$$

$$w_t = g(v,w) + d_w w_{xx}$$

We verwijzen naar het artikel van COHEN [2] voor een discussie over een eenvoudig geval hiervan. Wat de stabiliteit betreft valt slechts op te merken, dat dit een lastig probleem is, waar zover wij weten weinig of niets over bekend is.

3.3. ACTIEF TRANSPORT

Het is welbekend dat in levende cellen bepaalde stoffen in een hogere concentratie voorkomen dan in de omgeving van de cel, terwijl de cel deze stoffen toch aan de omringende vloeistof onttrekt. Dit betekent dus dat er transport tegen de concentratiegradiënt in plaatsvindt; men noemt dit actief transport.

Bij nader onderzoek vond men dat membranen een belangrijke rol bij dit verschijnsel spelen. Ook bleek het mechanisme zeer selectief te zijn; door het systeem met drugs te behandelen bleek het mogelijk te zijn het transport van één stof te beïnvloeden. Voorts blijken locale, door membranen in stand gehouden concentratieverschillen binnen de cel een rol te spelen bij de regulering van metabolische processen.

Deze verschijnselen zijn reeds enige tijd een onderwerp van onderzoek in de biochemie en biofysica, zie BROWN, THOMAS & SELEGNY [1] en VAN DANTZIG [3] en de daarin genoemde referenties.

In bovengenoemde referenties kan men een aantal modellen voor deze verschijnselen vinden. Wij noemen slechts het carriermodel en modellen gebaseerd op membranen met structuur. In deze paragraaf zullen we gebruikmakend van eenvoudige eigenschappen van membranen en chemische reacties laten zien, dat actief transport mogelijk is. Het gepresenteerde model is niet bedoeld als beschrijving van een concreet mechanisme voor actief transport.

Er wordt echter in referentie [1] opgemerkt, dat systemen zoals hier in het model beschreven zijn, waarschijnlijk wel in de natuur voorkomen. We beschouwen het volgende model voor het actief transport voor een stof X.

Veronderstel dat:

a. er zich tussen twee niet doorlatende wanden A(r=-1) en B(r=2) een membraan met hieronder te specificeren eigenschappen bevindt,

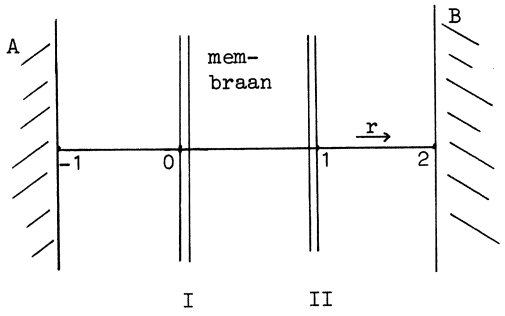
b. de stof X ongehinderd door het membraan in de ruimte tussen A en B kan diffunderen met diffusieconstante 1,

c. zich op de linkerzijde van het membraan (r=0) een dunne laag enzymen bevindt, die een omzetting van X in een stof Y (en omgekeerd) mogelijk maken,

c'. zich op de rechterzijde van het membraan (r=1) een dunne laag enzymen bevindt, die een omzetting van Y in X (en omgekeerd) mogelijk maken,

d. de stof Y binnen het membraan met diffusieconstante 1 kan diffunderen, maar niet daar buiten kan komen.

In figuur 3.9 is de configuratie geschetst.



figuur 3.9

De toestand van het hierboven geschetste systeem wordt beschreven door de concentratie X(r,t) van de stof X en Y(r,t) van de stof Y.

Wij nemen aan, dat de laag enzymen aan weerszijden van het membraan, waar de omzetting van X in Y en Y in X plaatsvindt oneindig dun is. Uit de diffusiewet is dan eenvoudig af te leiden dat de functies X(r,t) en Y(r,t) voldoen aan de partiële differentiaalvergelijkingen

$$(3.10a) \qquad \frac{\partial}{\partial t} X = \frac{\partial^2}{\partial r^2} X, \qquad -1 < r < 2,\ r \neq 0,1,$$

$$\frac{\partial}{\partial t} Y = \frac{\partial^2}{\partial r^2} Y, \qquad 0 < r < 1,$$

en aan de randcondities

$$\text{(3.10b)} \qquad \frac{\partial}{\partial r} X(-1) = \frac{\partial}{\partial r} X(2) = 0,$$

$$\lim_{r\downarrow 0} \frac{\partial}{\partial r} X(r) - \lim_{r\uparrow 0} \frac{\partial}{\partial r} X(r) = f_I(X,Y)$$

$$\lim_{r\downarrow 0} \frac{\partial}{\partial r} Y(r) = -f_I(X,Y),$$

$$\lim_{r\downarrow 1} \frac{\partial}{\partial r} X(r) - \lim_{r\uparrow 1} X(r) = f_{II}(X,Y),$$

$$\lim_{r\uparrow 1} \frac{\partial}{\partial r} Y(r) = -f_{II}(X,Y).$$

Hierbij representeren de functies f_I en f_{II} de brontermen tengevolge van de omzettingen $X \to Y$ en $Y \to X$. In het onderstaande zullen deze functies nader gespecificeerd worden.

De vergelijkingen (3.10) lenen zich over het algemeen niet voor analytische oplossingsmethoden, aangezien de functies f_I en f_{II} gewoonlijk niet-lineair zijn. Wij zijn echter voor een belangrijk deel geïnteresseerd in stationaire (d.i. tijdsonafhankelijke) oplossingen. Deze voldoen aan

$$\text{(3.11)} \qquad 0 = \frac{\partial}{\partial r^2} X_s, \qquad -1 < r < 2,\ r \neq 0,1,$$

$$0 = \frac{\partial}{\partial r^2} Y_s, \qquad 0 < r < 1,$$

en aan de randcondities (3.10b).

Hieruit volgt dat voor zekere constanten X_0, Y_0, b, c geldt:

$$\text{(3.12a)} \qquad X_s(r) = X_0, \qquad -1 < r < 0,$$

$$= X_0+br, \qquad 0 < r < 1,$$

$$= X_0+b, \qquad 1 < r < 2,$$

$$Y_s(r) = Y_0+cr, \qquad 0 < r < 1.$$

Tevens moet om aan de randcondities (3.10b) te voldoen, gelden

$$
\begin{aligned}
(3.12b) \qquad & b = f_I(X_0,Y_0), \\
& c = -f_I(X_0,Y_0), \\
& b = -f_{II}(X_0+b,Y_0+b), \\
& c = f_{II}(X_0+b,Y_0+b).
\end{aligned}
$$

Wanneer we bovendien veronderstellen, dat voor t = 0 geldt

$$
\begin{aligned}
& X(r,0) = \bar{X}, && -1 < r < 2, \\
& Y(r,0) = 0, && 0 < r < 1,
\end{aligned}
$$

dan volgt uit de wet van massabehoud (en ook uit (3.10))

$$
(3.13) \qquad \int_{-1}^{2} X(r,t)\,dr + \int_{0}^{1} Y(r,t)\,dt = 3\bar{X}, \qquad t > 0.
$$

Uit (3.12) en (3.13) is eenvoudig af te leiden, dat voor de stationaire toestand X_s, Y_s

$$
\begin{aligned}
(3.14) \qquad & b = -c, \\
& 3X_0 + Y_0 + b = 3\bar{X}, \\
& b = f_I(X_0, 3\bar{X}-3X_0-b), \\
& b = -f_{II}(X_0+b, 3\bar{X}-3X_0),
\end{aligned}
$$

geldt. Hieronder zullen we voor een eenvoudige keuze van f_I en f_{II} de vergelijkingen (3.14) nader bezien.

Wij nemen hierbij aan dat de functies f_I en f_{II} slechts van X afhangen. De enige reden hiervoor is, dat het de analyse vereenvoudigt. In dat geval zijn in de stelsels (3.10), (3.12) en (3.14) de vergelijkingen waar X aan moet voldoen onafhandelijk van Y en wanneer de X bepaald is, volgt de Y uit genoemde vergelijkingen.

Dit betekent in feite, dat aan de linkerzijde van het membraan (I) X in Y omgezet wordt met een snelheid evenredig met $f_I(X)$ en aan de rechterzijde van het membraan Y in X omgezet wordt met een snelheid $-f_{II}(X)$. De eerste

aanname is zeer realistisch; we hoeven slechts te denken aan de Michaelis Menten reactie

$$X \xrightarrow{E} Y$$

$$X + E \overset{\leftarrow}{\rightarrow} C \rightarrow Y + E,$$

waarbij in eerste benadering geldt

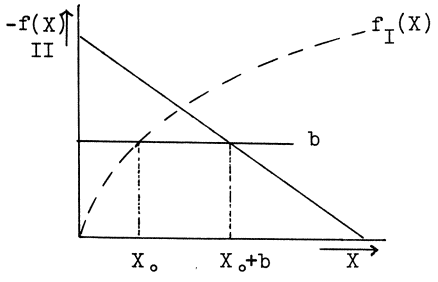
(3.15) $$-X = -Y = \frac{cX}{K_m + X} = f_I(X)$$ (zie WOO [12]).

De tweede aanname is minder natuurlijk. Maar, wanneer de stof Y enzymatisch omgezet wordt in X en wanneer de activiteit van het enzym in hoge mate bepaald wordt door de concentratie van X (bijvoorbeeld door coöperatieve effecten) dan zal in eerste benadering gelden

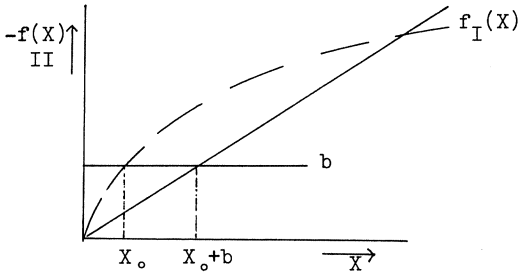
$$-X = Y = f_{II}(X),$$

waarbij er een groot aantal fysisch realiseerbare functies f_{II} voorhanden zijn (zie WOO [12]).

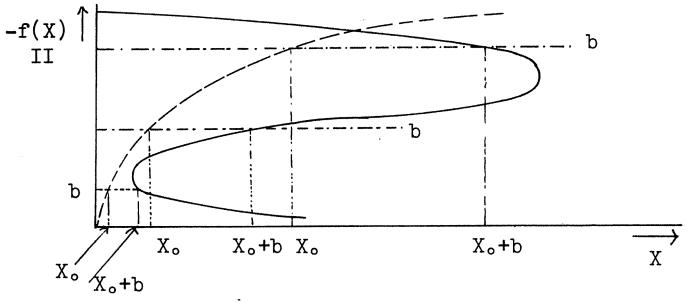
In onderstaande figuur (3.10) is een drietal voorbeelden geschetst.



figuur 3.10a



figuur 3.10b



figuur 3.10c

Tevens is in figuur 3.10 aangegeven welke oplossingen van vergelijking (3.12) er grafisch te vinden zijn bij de f_I gegeven door (3.15) en in de respectievelijke figuren 3.10a, b, en c geschetste f_{II}.

Een belangrijke voorwaarde voor het gedurende enige tijd bestaan van een toestand van een fysisch systeem is de stabiliteit ervan. We noemen de stationaire toestand X_s stabiel, indien er voor elke ε een δ bestaat, zodanig, dat voor elke oplossing $X(r,t)$ met

$$\int_{-1}^{2} (X_s(r) - X(r,0))^2 dt < \delta$$

de ongelijkheid

$$\int_{-1}^{2} (X_s(t) - X(r,t))^2 dt < \varepsilon$$

voor alle $t > 0$ geldt.

Voor het onderzoek van de stabiliteit maken we gebruik van de Lyapunov-functie

$$V(X-X_s) = \int_{-1}^{2} (X(r,t) - X_s(r))^2 dr.$$

Er geldt

$$\frac{d}{dt} V(X-X_s) = \int_{-1}^{0} + \int_{0}^{1} + \int_{1}^{2} 2 \frac{\partial^2}{\partial r^2} X(r,t)(X(r,t)-X_s(r))dr$$

$$= \int_{-1}^{0} + \int_{0}^{1} + \int_{1}^{2} 2 \frac{\partial^2}{\partial r^2} (X(r,t)-X_s(r))(X(r,t)-X_s(r))dr$$

(partiële integratie)

$$= -2 \int_{-1}^{2} \left(\frac{\partial}{\partial r}(X(r,t)-X_s(r))^2 dr - (X(0,t)-X_s(0))(f_I(X(0,t))- \right.$$

$$\left. -f_I(X_s(0))) - (X(1,t)-X_s(0))(f_{II}(X(1,t))-f_{II}(X_s(0))) \right)$$

(Taylor ontwikkeling)

$$= -2 \int_{-1}^{2} \Big(\frac{\partial}{\partial r}(X(r,t)-X_s(t))^2 dr - (X(0,t)-X_s(0))^2 \frac{d}{dx} f_I(X_s(0)) -$$

$$- (X(1,t)-X_s(1))^2 \frac{d}{dx} f_{II}(X_s(1)) + 0((X(0,t)-X_s(0))^2) +$$

$$+ 0((X(1,t)-X_s(1))^2) \Big).$$

Hieruit kunnen we concluderen dat

$$\frac{d}{dx} f_I(X_s(0)) > 0$$

(3.16) en

$$\frac{d}{dx} f_{II}(X_s(1)) > 0$$

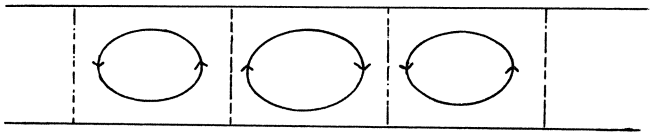
een voldoende voorwaarde voor stabiliteit is (het is geenszins een noodzakelijke voorwaarde voor stabiliteit).

Uit figuur 3.10 is direct af te lezen welke van de oplossingen van de vergelijkingen (3.14) voldoen aan het stabiliteitscriterium (3.16).

3.4. MORPHOGENESE

In de biologie hebben vorm en ruimtelijke structuur altijd al veel aandacht gehad. Een van de eerste zaken, waar de biologen zich mee bezig hielden, was de classificatie van de verschillende verschijningsvormen van het leven. Speciaal in de embryologie is de ontwikkeling van vorm en structuur, ook wel morphogenese genoemd, een onderwerp van onderzoek.

Ook in andere takken van de natuurwetenschappen ontmoet men het verschijnsel, dat er onder bepaalde voorwaarden een ruimtelijke gedifferentieërde (stationaire) toestand ontstaat, die veel complexer is dan aan de hand van de randvoorwaarden te verwachten is. Als voorbeeld hiervan noemen wij het Bénard probleem uit de hydrodynamica. In dit geval beschouwt men een laag vloeistof tussen twee horizontale platen, die een verschillende temperatuur hebben. Wanneer het temperatuurverschil tussen de twee platen een bepaalde kritische waarde overschrijdt, blijkt zich uitgaand van de oorspronkelijke toestand, waarbij de vloeistof stilstond, het in onderstaande figuur 3.11 geschetste stationaire stromingsveld te ontwikkelen.



figuur 3.11

Wat betreft de morphogenese in de biologie kan men op verschillende niveau's van abstractie hiervoor wiskundige modellen construeren; een aanpak, die gebruik maakt van automatentheorie levert bijvoorbeeld modellen op, die in eerste instantie geen relatie hebben met de onderliggende fysische processen, zie LINDENMAYER [6] en [7].

In deze paragraaf beschouwen we een klasse van modellen die door TURING (zie [9]) voorgesteld is. Bij deze modellen wordt een systeem beschouwd bestaande uit identieke cellen, waarin een aantal stoffen, morphogenen genoemd, kunnen diffunderen en aan chemische reacties kunnen deelnemen. Een verdere essentiële aanname is dat in elke cel de morphogenen een differentiatie kunnen induceren, waarvan de aard afhankelijk is van de concentraties van de morphogenen. Het ontstaan van een ruimtelijke structuur of vorm in een zich ontwikkelend organisme zou men dan kunnen verklaren, indien de concentraties van de morphogenen onder invloed van de diffusie en chemische reacties een overeenkomstige plaatsafhankelijkheid gaan vertonen.

Daarom zal in deze paragraaf onderzocht worden in hoeverre oplossingen van lineaire en niet-lineaire diffusievergelijkingen, die oorspronkelijk niet wezenlijk plaatsafhankelijk zijn in de loop van de tijd een interessante plaatsafhankelijkheid kunnen gaan vertonen. Speciaal zijn we geïnteresseerd in het geval, dat vanuit een instabiele homogene (niet plaatsafhankelijke) toestand een inhomogene stabiele stationaire toestand bereikt kan worden.

Een aantrekkelijk aspect van dit type verklaring van morphogenese is, dat aangegeven wordt, hoe onder invloed van de koppeling tussen de cellen door middel van diffusie en onder invloed van het in elke cel aanwezige chemische systeem een vorm van differentiatie in een groep van oorspronke-

lijk identieke cellen kan ontstaan.

Een eenvoudig één-morphogeen systeem

Als eerste illustratie van het voorgaande beschouwen we het geval van twee identieke cellen. We nemen aan dat slechts één morphogeen X van belang is en dat de concentratie van X binnen elke cel slechts van de tijd afhangt. De toestand van dit systeem wordt beschreven door de concentraties X_1 en X_2 van X in de respectievelijke cellen. Indien er diffusie tussen de cellen en chemische reacties binnen de cellen optreden, voldoen X_1 en X_2 aan het stelsel gewone differentiaalvergelijkingen:

$$\frac{dX_1}{dt} = f(X_1) + d(X_2-X_1), \tag{3.17}$$

$$\frac{dX_2}{dt} = f(X_2) + d(X_1-X_2).$$

Wij kiezen voor f de functie

$$f(X) = aX - X^3.$$

(We laten van nu af aan de restrictie, dat de concentraties positief moeten zijn, vallen; men kan veronderstellen, dat de gegeven stelsels vergelijkingen verkregen zijn uit de "echte" vergelijkingen door een affiene transformatie van de variabelen van de vorm

$$X = Y - A, \qquad A > 0,$$

en dat de vergelijkingen alleen geldig zijn in een omgeving van X = 0.)

Voor $a \leq 0$ is

$$(X_1,X_2) = (0,0)$$

het enige stationaire punt van (3.17) . Voor de analyse van de stabiliteit beschouwen we de Lyapunov-functie

$$V(X_1,X_2) = F(X_1) + F(X_2) - \frac{d}{2}(X_2-X_1)^2,$$

waarbij

$$F(X) = \int_0^X f(Z)\, dZ.$$

Voor oplossingen (X_1,X_2) van (3.16) geldt

$$\frac{d}{dt} V(X_1,X_2) = (f(X_1) + d(X_2-X_1))^2 + (f(X_2) + d(X_2-X_1))^2 \geq 0. \tag{3.18}$$

Aangezien V in het punt (0,0) een maximum aanneemt, mogen wij hieruit concluderen, dat (0,0) stabiel is.

Voor $a > 0$ is het stationaire punt (0,0) instabiel, aangezien (3.18) blijft gelden en (0,0) geen locaal maximum van V meer is.

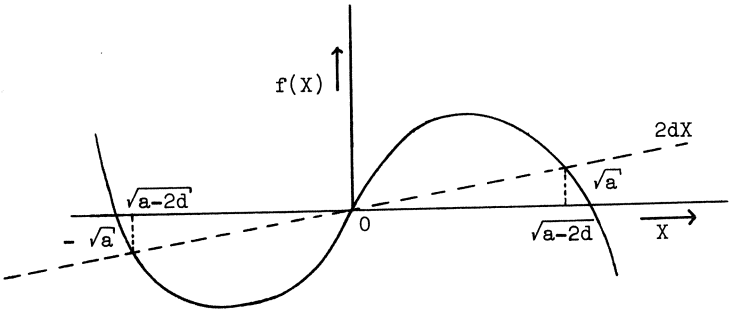
In dit geval zijn er voor $2\alpha < a$ echter nog minstens vier stationaire punten bijgekomen, namelijk (zie figuur 3.12):

$$X_1 = X_2 = \pm\sqrt{a}, \tag{3.19a}$$

$$X_1 = \sqrt{a - 2d}, \qquad X_2 = -\sqrt{a - 2d},$$

en

$$X_1 = -\sqrt{a - 2d}, \qquad X_2 = \sqrt{a - 2d}. \tag{3.19b}$$



figuur 3.12

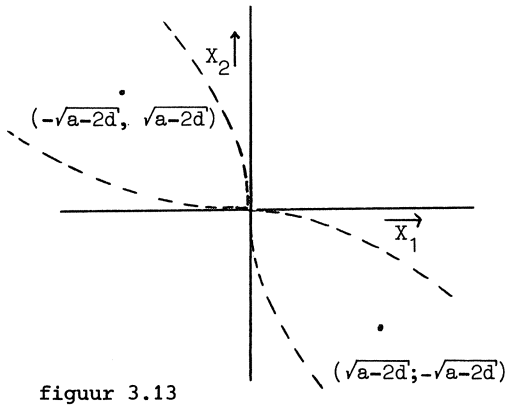
Aangezien V in de punten (3.19a) een locaal maximum aanneemt en (3.18) blijft gelden, zijn de punten (3.19a) stabiel.

Indien geldt

$$\frac{d}{dx} f(\sqrt{a - 2d}) < 0,$$

dan neemt V in de punten (3.19b) een locaal maximum aan en zijn deze punten

dus stabiel. In de figuur 3.13 is het attractiegebied van deze punten geschetst.



figuur 3.13

We kunnen uit de figuur aflezen, dat voor ongeveer de helft van de verstoringen van het instabiele punt (0,0) het systeem in één van de stabiele stationaire punten (3.19b) terecht zal komen; voor voldoend grote a zal het systeem (3.16) dus vanuit de homogene toestand (0,0) door verstoringen in de inhomogene toestand

$$(\sqrt{a - 2d}\,;\ -\sqrt{a - 2d}\,)$$

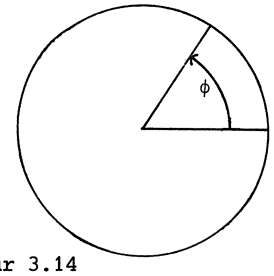
of

$$(-\sqrt{a - 2d}\,,\ \sqrt{a - 2d}\,)$$

terecht kunnen komen. Volgens de theorie van TURING zou deze verdeling van de concentratie van het morphogeen X dan een differentiatie van de oorspronkelijk identieke cellen kunnen veroorzaken.

Lineaire één- en twee-morphogeen systemen op de ring

We beschouwen een ring van cellen waarin de morphogenen X_i, $i = 1,\ldots, n$, kunnen diffunderen, zie figuur 3.14.



figuur 3.14

Indien de ring zeer dun is en door een zeer groot aantal cellen gevormd wordt, voldoen de concentraties $X_i(\phi,t)$ van de morphogenen X_i, $i = 1,\ldots,n$, in goede benadering aan het stelsel diffusievergelijkingen.

$$\text{(3.20a)} \qquad \frac{\partial}{\partial t} X_i = f_i(X_1,\ldots,X_n) + d_i \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X_i, \qquad 0 \le \phi \le 2\pi,\ i = 1,\ldots,n,$$

met als randcondities

$$\text{(3.20b)} \qquad \begin{aligned} X_i(0) &= X_i(2\pi), && i = 1,\ldots,n, \\ \frac{\partial}{\partial \phi} X_i(0) &= \frac{\partial}{\partial \phi} X_i(2\pi), && i = 1,\ldots,n. \end{aligned}$$

Hierbij zijn:

f_i - de brontermen tengevolge van de chemische reacties,
d_i - de diffusieconstanten van de morphogenen X_i,
ϕ - de plaatscoördinaat op de ring (zie figuur 3.14).

Allereerst bezien wij het geval dat n gelijk aan één is en dat f_1 een lineaire functie is.

De vergelijkingen (3.20a) reduceren dan tot

$$\text{(3.21)} \qquad \frac{\partial}{\partial t} X = aX + d \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X.$$

Via de methode van scheiding van variabelen vinden we dan dat de algemene oplossing van (3.21) met de randcondities (3.20b) van de vorm

$$X(\phi,t) = \sum_{m=1}^{\infty} e^{(a-m^2 d)t}(a_m \cos(m\phi) + b_m \sin(m\phi)) + a_0 e^{at}$$

is.

Hieruit kunnen we onmiddellijk aflezen, dat voor $a \le 0$ de stationaire oplossing

$$X_s(\phi) = 0$$

stabiel is en dat voor $a > 0$ de stationaire oplossing X_s instabiel is, zodanig dat voor $t \to \infty$

$$X(\phi,t) \approx a_0 e^{at}$$

geldt.

Dit gedrag van de oplossingen is voor morphogenese weinig interessant. Daarentegen geven lineaire twee-morphogeen systemen op de ring wel interessante verschijnselen te zien.

Het stelsel vergelijkingen (3.20a) reduceert in dit geval tot

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} X_1 &= a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + d_1 \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} X_2 &= a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + d_2 \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X_2. \end{aligned} \tag{3.22}$$

Scheiding van variabelen levert als bouwstenen voor de algemene oplossing van (3.22) bij de randcondities (3.20b) de functies

$$X_1^{m,\pm,c}(\phi,t) = a_m^{\pm} \cos m\phi \; e^{\lambda_m^{\pm} t},$$

$$X_2^{m,\pm,c}(\phi,t) = b_m^{\pm} \cos m\phi \; e^{\lambda_m^{\pm} t},$$

en

$$X_1^{m,\pm,s}(\phi,t) = a_m^{\pm} \sin m\phi \; e^{\lambda_m^{\pm} t},$$

$$X_2^{m,\pm,s}(\phi,t) = b_m^{\pm} \sin m\phi \; e^{\lambda_m^{\pm} t},$$

op. Hierbij gelden de relaties

$$(\lambda^{\pm} - a_{11} + d_1 m^2)(\lambda^{\pm} - a_{22} + d_2 m^2) = a_{12}a_{21}, \tag{3.23a}$$

en

$$\begin{aligned} \lambda^{\pm} a_m^{\pm} &= a_{11}a_m^{\pm} + a_{12}b_m^{\pm} - d_1 m^2 a_m^{\pm}, \\ \lambda^{\pm} b_m &= a_{21}a_m^{\pm} + a_{22}b_m^{\pm} - d_2 m^2 b_m^{\pm}. \end{aligned} \tag{3.23b}$$

Dat wil zeggen dat de vectoren

$$\begin{pmatrix} a_m^{\pm} \\ b_m^{\pm} \end{pmatrix}$$

eigenvectoren zijn van de matrix

$$A_m = \begin{pmatrix} a_{11} - d_1 m^2 & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} - d_2 m^2 \end{pmatrix}$$

bij de eigenwaarden $\lambda_m^{\pm}$. Het is welbekend, dat, indien $\lambda_m^+ \neq \lambda_m^-$, de vectoren e_m^+ en e_m^- onafhankelijk zijn. In dat geval is de algemene oplossing van (3.22) bij de randcondities (3.20b) van de vorm

$$X(\phi,t) = \sum_{m=1}^{\infty} \left(c_m e_m^+ e^{\lambda_m^+ t} + d_m e_m^- e^{\lambda_m^- t} \right) \cos m\phi + \tag{3.24}$$

$$+ \left(f_m e_m^+ e^{\lambda_m^+ t} + g_m e_m^- e^{\lambda_m^- t} \right) \sin m\phi + c_0 e_0^+ e^{\lambda_0^+ t} + d_0 e_0^- e^{\lambda_0^- t}.$$

Voor het speciale geval,dat

$$\begin{aligned} a_{11} &= \mu - 4, & a_{12} &= 5, & d_1 &= \left(\frac{1}{m_0}\right)^2, \\ a_{21} &= -2.5, & a_{22} &= \mu + 3, & d_2 &= \frac{1}{2}\left(\frac{1}{m_0}\right)^2, \end{aligned} \tag{3.25}$$

zullen wij nu de oplossingen (3.24) van de vergelijkingen (3.22) verder bezien. Het gedrag van $X(\phi,t)$ wordt voor grote t volledig bepaald door de $\lambda_m^{\pm}$, waarvan het reële deel het grootst is.

De vergelijking (3.23a) wordt nu:

$$(\lambda_m^{\pm} - \mu)^2 + \left(1 + \frac{3}{2}\frac{m^2}{m_0^2}\right)(\lambda_m^{\pm} - \mu) + \frac{1}{2}\left(\frac{m^2}{m_0^2} - 1\right)^2 = 0. \tag{3.26}$$

Voor $m = m_0$ heeft de vergelijking (3.26) de wortels

$$\lambda_{m_0}^+ - \mu = 0, \qquad \lambda_{m_0}^- - \mu = -2.5. \tag{3.27a}$$

Uit de relaties

$$\lambda_m^+ - \mu + \lambda_m^- - \mu = -\left(1 + \frac{3}{2}\frac{m^2}{m_0^2}\right),$$

en

$$(\lambda_m^+ - \mu)(\lambda_m^- - \mu) = \frac{1}{2}\left(\frac{m^2}{m_0^2} - 1\right)^2,$$

volgt onmiddellijk, dat voor het reële deel van $\lambda_m^{\pm} - \mu$ geldt

$$\mathrm{Re}\,(\lambda_m - \mu) < 0, \qquad m \neq m_0. \tag{3.27b}$$

en dat

$$(\lambda_m^+ - \mu) \neq (\lambda_m^- - \mu)$$

geldt.

Het is nu onmiddellijk in te zien, dat voor $\mu \leq 0$

$$X_s(\phi) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

een stabiele oplossing van (3.22) is en dat voor $\mu < 0$ alle oplossingen naar $X_s(\phi)$ convergeren voor $t \to \infty$.

Voor $\mu = 0$ bestaat er nog een schaar stationaire oplossingen van (3.22); namelijk

$$\bar{X}_s(\phi) = c_{m_0} e^{+}_{m_0} \cos m_0\phi + f_{m_0} e^{+}_{m_0} \sin m_0\phi.$$

Uit (3.27) volgt onmiddellijk, dat ook deze stabiel zijn.

Voor $\mu > 0$ is de stationaire oplossing

$$X_s(\phi) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

instabiel en door verstoringen zal het systeem uit deze instabiele toestand weglopen en voor $t \to \infty$ zal dan $X(\phi,t)$ zich gedragen als

$$X(\phi,t) \approx (c_{m_0} e^{+}_{m_0} \cos m_0\phi + f_{m_0} e^{+}_{m_0} \sin m_0\phi)\, e^{\lambda^+_{m_0} t}.$$

We zien dus dat in dit geval een verstoring er aanleiding toe is, dat de homogene begintoestand $X_s(\phi)$ zich ontwikkelt tot een inhomogene toestand

$$X(\phi,t) \approx c_{m_0} e^{+}_{m_0} \cos m_0(\phi-\phi_0)\, e^{\lambda^+_{m_0} t},$$

waarbij de m_0 afhangt van de constanten (3.25).

Voor een verdere discussie over lineaire twee en meer morphogeen systemen verwijzen wij naar TURING [9].

Niet-lineaire één-morphogeen systemen

Hoewel de lineaire twee morphogeen systemen een interessant gedrag ver-

tonen, zullen we toch onze aandacht richten op het niet-lineaire geval. En wel omdat we geinteresseerd zijn in systemen, waarbij een verstoring van de homogene stationaire toestand zich ontwikkelt tot een stabiele stationaire toestand, die inhomogeen is.

In het artikel [4] van HERMENS, HEMKER & HEMKER is zover ons bekend het eerst de vraag gesteld, wat de minimale condities zijn, waaraan een Turing systeem op de ring, dat een dergelijk gedrag vertoont, moet voldoen. Het ligt voor de hand om eerst een één-morphogeen systeem te onderzoeken. Dit correspondeert met het beginwaarde probleem

$$\frac{\partial}{\partial t} C = f(C) + \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} C, \tag{3.28}$$

$$C(\phi,0) = g(\phi),$$

waarbij C bovendien aan de randcondities (3.20b) moet voldoen.

Stationaire oplossingen C_s van (3.28) voldoen aan

$$0 = f(C_s) + \frac{d^2}{d\phi^2} C_s, \tag{3.29}$$

en aan de randcondities (3.20b).

De homogene stationaire toestanden

$$C_s(\phi) = c_s$$

worden bepaald door de vergelijking

$$f(C_s) = 0.$$

Uit een analyse van de in $C(\phi) = C_s$ gelineairiseerde vergelijking (of door de Lyapunov-functie

$$V(C) = \int_0^{2\pi} [F(C(\phi)) - \frac{1}{2} (\frac{\partial}{\partial \phi} C(\phi)^2] \, d\phi,$$

$$F(C) = \int_{C_s}^{C} f(C') \, dC',$$

te gebruiken) blijkt, dat voor

$$\frac{df}{dc}(C_s) < 0$$

de stationaire toestand C_s stabiel is en voor

$$\frac{df}{dc}(C_s) > 0$$

blijkt instabiliteit op te treden. In het geval, dat geldt

$$\frac{df}{dc}(C_s) = 0,$$

wordt de stabiliteit bepaald door het teken van de hogere afgeleiden van f in c_s. We zullen nu een voldoende voorwaarde voor de existentie van een inhomogene stationaire toestand van (3.28) afleiden.

Daarvoor moet aangetoond worden, dat de tweede orde gewone differentiaalvergelijkingen (3.29) 2π-periodieke oplossingen heeft (zie ook 2.3). Ook nu kunnen we weer ons voordeel doen met de "energiefunctie"

$$E\left(C, \frac{dC}{d\phi}\right) = \frac{1}{2}\left(\frac{dC}{d\phi}\right)^2 + F(C),$$

$$F(C) = \int_{C_0}^{C} f(Z)\, dZ.$$

Er geldt

$$\frac{d}{d\phi} E\left(C, \frac{dC}{d\phi}\right) = 0.$$

In een omgeving van een locaal minimum van F(C) bestaat er een schaar van gesloten baankrommen $b_p = (C_p(\phi), \frac{d}{d\phi} C_p(\phi))$ zodanig dat

$$E(C_p(\phi), \frac{d}{d\phi} C_p(\phi) = E_0 + p, \qquad 0 < p < p_0.$$

De omloopstijd (de periode) van de oplossing, die zo'n gesloten baankromme doorloopt, is

$$P(p) = \int_{b_p} d\phi = \int_{b_p} \frac{d\phi}{dC}\, dC = \int_{b_p} \frac{\pm 1}{\sqrt{E_0 + p - F(C)}}\, dC$$

$$= 2 \int_{C_p}^{C^1_p} \frac{1}{\sqrt{E_0 + p - F(C)}}\, dC$$

hierbij is

$$c_p^0 = \min C_p$$

en

$$c_p^1 = \max C_p.$$

Indien er dus getallen p_1 en p_0 bestaan zodanig, dat

$$P(p_1) \geq \frac{2\pi}{k} \geq P(p_0)$$

geldt, zal er wegens de continuïteit van $P(p)$ een p_2 bestaan zodanig dat

$$P(p_2) = \frac{2\pi}{k}.$$

In dat geval heeft (3.29) dus een 2π-periodieke oplossing. Dit is dan een stationaire oplossing van (3.28).

Stabiliteit van de inhomogene stationaire toestand

Voor het onderzoek van de stabiliteit van de stationaire toestand $C_s(\phi)$ beschouwen we de in C_s gelineairiseerde vergelijking

$$\frac{\partial}{\partial t} V_s = \frac{d}{dc} f(C_s)\, V_s + \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} V_s, \tag{3.30}$$

met de randcondities (3.20b).

Met behulp van de methode van scheiding van variabelen kan men inzien, dat de algemene oplossing van (3.30) gebouwd kan worden uit de bouwstenen

$$e^{\lambda t}\, v_\lambda(\phi).$$

Hierbij voldoen λ en de functie van v_λ aan

$$\lambda\, v_\lambda = \frac{df}{dc}(C_s)\, v_\lambda + \frac{d^2}{d\phi^2} v_\lambda \tag{3.31}$$

met de randcondities (3.20b); dat wil zeggen λ en v_λ zijn de eigenwaarde respectievelijk de eigenfunctie van de differentiaal operator

$$\frac{df}{dc}(C_s) \cdot + \frac{d^2}{d\phi^2} \tag{3.32}$$

met randcondities (3.20b).

Indien alle eigenwaarden λ een reëel deel kleiner dan nul hebben, noemt men de nuloplossing van (3.30) exponentiëel stabiel; indien één van de eigenwaarden een reëel deel groter dan nul heeft, noemt men de nuloplossing van (3.30) exponentiëel instabiel. Algemeen wordt aangenomen dat exponentiële stabiliteit respectievelijk exponentiële instabiliteit van de nuloplossing van (3.30) de stabiliteit respectievelijk instabiliteit van de stationaire oplossing C_s van (3.28) impliceren. (Dit is een generalisatie van de stelling van POINCARÉ-LYAPUNOV uit de theorie van de gewone differentiaalvergelijkingen. We kunnen geen referentie noemen, waar deze generalisatie voor een algemeen geval bewezen wordt.)

Met behulp van de karakterisering

$$\lambda_m = \sup_{u \neq 0} \frac{\int_0^{2\pi} \left(\frac{d}{dc} f(C_s(\phi))\, u^2(\phi) - \left(\frac{d}{d\phi} u(\phi)\right)^2\right) d\phi}{\int_0^{2\pi} u^2(\phi)\, d\phi}$$

van de grootste eigenwaarde λ_m van (3.32) kan aangetoond worden, dat voor elke stationaire oplossing C_s van (3.28), die niet constant is als functie van ϕ, geldt

$$\lambda_m > 0$$

(zie WILLEMS & HEMKER [10]). Hieruit concluderen we, dat (3.28) geen inhomogene stabiele stationaire oplossingen heeft.

Een niet-lineair twee-morphogeen systeem

Tenslotte willen we aan de hand van het twee morphogeen systeem

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} X_1 &= (1 - X_1^2 - X_2^2) + \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} X_2 &= (1 - X_1^2 - X_2^2) + \frac{\partial^2}{\partial \phi^2} X_2, \end{aligned} \tag{3.33}$$

met randcondities (3.20b), laten zien, dat er een twee morphogeen systeem op de ring bestaat, dat zich onder invloed van een verstoring van de homogene stationaire toestand naar een inhomogene stationaire kan bewegen. De stationaire toestanden van (3.33) zijn:

a. $X_1(\phi) = X_2(\phi) = 0,$

b. $X_1(\phi) = r_m \cos(m\phi + \phi_0), \qquad X_2(\phi) = r_m \sin(m\phi + \phi_0),$

$$r_m = \sqrt{1 - \varepsilon m^2}, \quad \varepsilon m^2 < 1, \quad m = 1,2,\ldots,$$

c. $X_1 = \cos\phi_0, \qquad X_2 = \sin\phi_0.$

Een analyse van de gelineairiseerde vergelijkingen wijst uit, dat de onder a genoemde homogene stationaire toestand instabiel is en de onder c genoemde stabiel zijn.

Om de stabiliteit van de onder b genoemde toestanden te onderzoeken gebruiken we de onderstaande kandidaat voor een Lyapunov-functie

$$V(X_1,X_2) = \int_0^{2\pi} (F(R) - \frac{\varepsilon}{2} ((\frac{\partial}{\partial\phi} X_1)^2 + (\frac{\partial}{\partial\phi} X_2)^2)) \, d\phi,$$

waarbij de relaties

$$R^2 = X_1^2 + X_2^2$$

en

$$F(R) = \frac{R^2}{2} - \frac{R^4}{4},$$

gelden.

Met behulp van partiële integratie volgt, dat voor een oplossing (X_1,X_2) van (3.33) de volgende ongelijkheid geldt

$$\frac{d}{dt} V(X_1,X_2) = \int_0^{2\pi} \left[\left((1-X_1^2-X_2^2)X_1 + \varepsilon \frac{\partial^2}{\partial\phi^2} X_1 \right)^2 + \left((1-X_1^2-X_2^2)X_2 + \right. \right.$$

$$\left. \left. + \varepsilon \frac{\partial^2}{\partial\phi^2} X_2 \right)^2 \right] d\phi \geq 0.$$

Vervolgens wordt aangetoond, dat de functie V op de invariante verzameling gevormd door de onder b genoemde oplossingen.

(3.34) $X_1(\phi) = r_1 \cos(\phi+\phi_0), \qquad X_2(\phi) = r_1 \sin(\phi+\phi_0), \qquad 0 < \phi_0 < 2\pi,$

een locaal maximum aanneemt voor voldoende kleine ε.

Na enige berekeningen (partiële integratie) volgt

$$\delta V = 0$$

voor de (X_1, X_2) uit (3.34).

Bij het onderzoek van de tweede variatie van V maken we gebruik van de representatie

$$\begin{pmatrix} \delta X_1(\phi) \\ \delta X_2(\phi) \end{pmatrix} = \delta f(\phi) \begin{pmatrix} \cos(\phi+\phi_0) \\ \sin(\phi+\phi_0) \end{pmatrix} + \delta g(\phi) \begin{pmatrix} \sin(\phi+\phi_0) \\ -\cos(\phi+\phi_0) \end{pmatrix}$$

voor $(\delta X_1, \delta X_2)$.

Bovendien kan afgeleid worden dat

$$\delta^2 V = \int_0^{2\pi} (-(1-\varepsilon)\delta f^2 - \frac{\varepsilon}{2}((\frac{d}{d\phi}\delta f)^2 + 4\delta f \frac{d}{d\phi}\delta g + (\frac{d}{d\phi}\delta g)^2))\, d\phi$$

$$= \int_0^{2\pi} (-(1-3\varepsilon)\delta f^2 - \frac{\varepsilon}{2}((\frac{d}{d\phi}\delta f)^2 + (2\delta f + \frac{d}{d\phi}\delta g)^2))\, d\phi$$

geldt.

Het is duidelijk dat deze kwadratische vorm voor $\varepsilon < 1/3$ negatief (semi-definiet) is.

Alleen voor de variaties

$$\delta f = 0,$$

$$\delta g = \text{constant},$$

geldt

$$\delta^2 V = 0.$$

Aangezien deze variaties echter parallel aan de invariante verzameling zijn, is hiermee aangetoond, dat V op de invariante verzameling een locaal maximum aanneemt.

Hieruit kunnen we concluderen, dat de stationaire toestanden (3.34) stabiel zijn.

Tenslotte is het nog mogelijk een verstoring van de stationaire toestand

$$(X(\phi), Y(\phi)) = (0,0)$$

aan te geven, die zich ontwikkelt tot één van de toestanden (3.34).

Zij namelijk

$$\delta X_1(\phi,0) = \delta r \cos\phi,$$
$$\delta X_2(\phi,0) = \delta r \sin\phi, \tag{3.35}$$

Dan is de oplossing $(\delta X_1(\phi,t), \delta X_2(\phi,t))$ van (3.33) met de beginvoorwaarden (3.35) gelijk aan

$$(\delta X_1(\phi,t), \delta X_2(\phi,t)) = r(t)(\cos\phi, \sin\phi).$$

Hierin is $r(t)$ een oplossing van de gewone differentiaalvergelijking

$$\frac{dr}{dt} = (1-r^2)r - \varepsilon r,$$

met beginvoorwaarde

$$r(0) = \delta r.$$

In het voorgaande hebben we aan de hand van een aantal voorbeelden laten zien, dat onder invloed van chemische reacties en diffusie een systeem, waarvan de concentraties (van de morphogenen) oorspronkelijk onafhankelijk van de plaatscoördinaten zijn, zich kan ontwikkelen tot een toestand, waarin de concentraties een plaatsafhankelijkheid vertonen, die niet bepaald wordt door de randcondities, maar door de waarde van de diffusieconstanten en de chemische kinetica. Hoewel er op dit type modellen voor morphogenese wel kritiek te leveren valt, zie WOLPERT [11], lijkt het ons, dat ze gezien de fysisch realistische aannamen een verder onderzoek waard zijn. Bovendien willen we nogmaals wijzen op de relevantie van de behandelde vergelijkingen in de biochemie. In dit verband moet nog het werk van PRIGOGINE, GLANSDORFF en medewerkers genoemd worden. Zij hebben deze modellen vanuit het standpunt van de thermodynamica bestudeerd, zie PRIGOGINE & GLANSDORFF [8].

LITERATUUR

[1] BROWN, G., D. THOMAS & E. SELEGNY, *Structured bienzymatical models formed by sequential enzymes bound into artificial supports: active glucose transport effect*. Journal of Membrane Biology, 8 (1972), 313-332.

[2] COHEN, H., *Nonlinear diffusion problems*. Verschenen in Studies in Mathematics, vol. 7, The Math. Assoc. of America (1971).

[3] DANTZIG, G. VAN, *Biomembranes and irreversible thermodynamics*. Doctoral thesis, Universiteit van Utrecht (1972).

[4] HERMENS, W.Th., P.W. HEMKER & H.C. HEMKER, *On the theory of the generation in stable inhomogeneous states in homogeneous mixtures*. Verschenen in Analysis and Simulation of Biochemical Systems, FEBS (1972).

[5] HODGKIN, A.L. & A.F. HUXLEY, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. Journal of Physiology, vol. 117 (1952), 500-544.

[6] LINDENMAYER, A., *Mathematical models for cellular interactions in development, parts I and II*. Journal of Theoretical Biology, vol. 18 (1968), 280-315.

[7] LINDENMAYER, A., *Developmental systems without cellular interactions, their languages and grammars*. Journal of Theoretical Biology, vol. 30 (1971), 455-484.

[8] PRIGOGINE, I. & P. GLAUSDORFF, *Thermodynamic theory of structure, stability and fluctuations*. Wiley-Interscience, New York (1971).

[9] TURING, A.M., *The chemical basis of morphogenesis*. Phil. Trans. Roy. Soc., London, Ser. B, 237 (1952), 37-72.

[10] WILLEMS, G.M. & H.C. HEMKER, *The necessary and sufficient requirements for the existence of dissipative structures in (bio)chemical systems*. TN 77/73, Mathematisch Centrum.

[11] WOLPERT, L., *Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation*. Journal of Theoretical Biology, 25 (1969), 1-47.

[12] WOO, K.B.,*Control characteristics of regulatory enzyme systems, I: Nonlinearities in regulatory enzym activities*. Mathematical Biosciences, 13 (1972), 9-32).

4. TOEPASSINGEN VAN GRAFENTHEORIE IN DE BIOLOGIE

J.W. de Roever

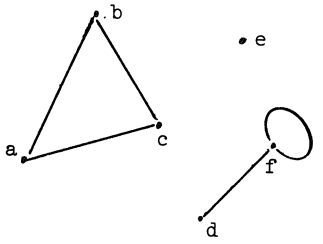
4.1. INLEIDING

In dit hoofdstuk houden we ons bezig met modellen van biologische systemen, die met behulp van grafentheorie te beschrijven zijn. Er worden alleen kwalitatieve relaties tussen biologische verschijnselen beschouwd.

We zullen twee relationele modellen bespreken: in paragraaf 4.2 de M-R systemen van ROSEN (zie [7]) en in paragraaf 4.3 en 4.5 de modellen van RASHEVSKY (zie [3]). We geven nu enige definities uit de grafentheorie

DEFINITIE 4.1. Een *graaf* G is een verzameling punten en een collectie van ongeordende puntenparen, *kanten* genaamd.

We kunnen een representatie van een graaf maken door de punten als punten in een vlak te tekenen en de kanten als lijnen tussen de punten van het paar, die de kant bepalen. Een voorbeeld wordt gegeven in figuur 4.1.



De puntenverzameling is {a,b,c,d,e,f}
en de collectie paren is
{(a,b), (a,c), (b,c), (d,f), (f,f)}

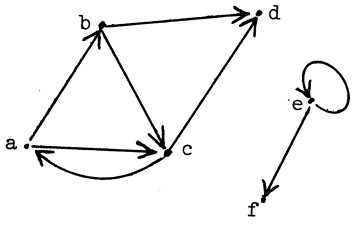
figuur 4.1

Het is mogelijk, dat een puntenpaar meerdere keren in de collectie paren voorkomt; in dat geval worden in bovenstaande representatie meerdere lijnen tussen de punten van het paar getrokken.

DEFINITIE 4.2. Een *gerichte graaf* G is een verzameling punten en een

collectie geordende puntenparen.

We kunnen weer een gerichte graaf representeren door de punten te tekenen en aan het puntenpaar (a,b) een pijl van a naar b toe te kennen. Een voorbeeld wordt gegeven in figuur 4.2.



De puntenverzameling is {a,b,c,d,e,f} en de collectie paren is {(a,b), (b,c) (c,a), (a,c), (b,d), (e,e), (e,f), (c,d)}.

figuur 4.2

Zij G een al dan niet gerichte graaf, dan definiëren we

DEFINITIE 4.3. Een *weg* in G is een rij kanten uit G, die geschreven kan worden als $(a_0,a_1),(a_1,a_2),(a_3,a_4),\ldots,(a_i,a_{i+1}),(a_{i+1},a_{i+2}),\ldots,(a_{r-1},a_r)$, waarbij a_i (i=0,1,...,r-1) tot de kantencollectie van G behoren. Het aantal kanten r wordt de *lengte* van de weg genoemd.

DEFINITIE 4.4. Een *cykel* is een weg met $a_0 = a_r$.

In een gerichte graaf G definiëren wer

DEFINITIE 4.5. Een *gerichte weg* in G is een rij kanten uit G die geschreven kan worden als $(a_0,a_1),\ldots,(a_i,a_{i+1}),(a_{i+1},a_{i+2}),\ldots,(a_{r-1},a_r)$, waarbij a_i (i=0,1,...,r) tot de puntenverzameling en (a_i,a_{i+1}) (i=0,1,...,r-1) tot de kantencollectie van G behoren.

DEFINITIE 4.6. Een *gerichte cykel* is een gerichte weg met $a_0 = a_r$.

In figuur 4.1 is (a,b),(b,c) een weg en zijn (a,b),(b,c),(c,a) en (f,f) cykels. In figuur 4.2 is (a,b),(b,d),(d,c) een weg, (a,b),(b,c),(c,d) een gerichte weg en zijn (a,b),(b,c),(c,a) en (a,c),(c,a) en (e,e) gerichte cykels.

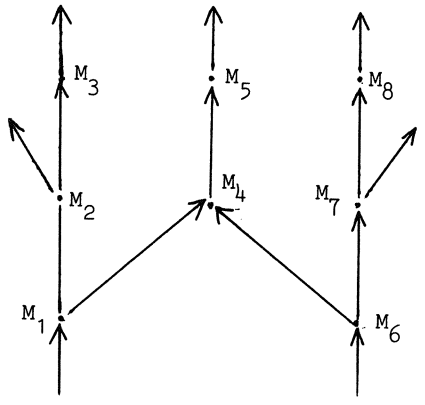
4.2. M-R-SYSTEMEN VAN ROSEN

M-systemen

We beschouwen systemen M, die onder invloed van inputs outputs kunnen leveren. Men kan denken aan enzymsystemen, die bepaalde chemische stoffen uit hun omgeving omzetten in andere. Hoe deze omzetting in zijn werk gaat, laten we buiten beschouwing. Een systeem M levert slechts dan zijn outputs, als al zijn inputs aanwezig zijn. We nemen aan dat bepaalde outputs van een zeker systeem M_i kunnen dienen als inputs van andere systemen M_j. Een eindig aantal M_i's (i=1,2,...,n) is op deze manier tot een groter systeem M verbonden. We noemen de M_i's de componenten van het systeem M. Zo'n systeem M gebruikt een aantal inputs uit de omgeving 0 en levert niet verder tot input dienende outputs, de omgevingsoutputs, aan 0 af. Een dergelijk systeem wordt *M-systeem* (metabolisch systeem) genoemd. We kunnen M-systemen als gerichte grafen voorstellen. Deze graaf wordt bepaald door de volgende eisen:

1. De punten van de graaf bestaan uit de componenten M_i en het punt 0 (i=1,...,n).
2. De gerichte kanten gaan van 0 naar punten M_j, tussen de punten M_j onderling en van punten M_k naar 0 (i,j,k $\in$ {1,2,...,n}).
3. In ieder punt M_i komt tenminste één kant aan en vertrekt tenminste één kant (i=1,...,n).

Meestal laten we in de tekening van de graaf het punt 0 weg. Een voorbeeld wordt gegeven in figuur 4.3, waar n = 8.



figuur 4.3

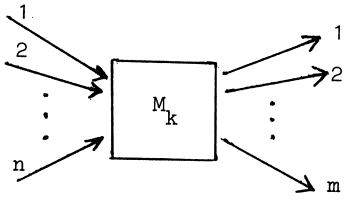
We zien dat dit M-systeem een systeem is, dat 2 inputs gebruikt en 5 outputs levert.
Elk M-systeem kan weer dienen als component van een groter M-systeem.
We kunnen in de graaf van een M-systeem zien, wat het effect is van de verwijdering van één component M_i, waardoor ook de ouputs, die deze component levert, verdwijnen. De componenten, die direct of indirect outputs van M_i nodig hebben, kunnen niet meer functioneren en vallen uit. Dit zijn de componenten,

die vanuit M_i over een gerichte weg bereikt kunnen worden. Deze componenten vormen de afhankelijkheidsverzameling of het beïnvloedingsgebied van de component M_i. Zo is bijvoorbeeld de afhankelijkheidsverzameling van de component M_1 in figuur 4.3 $\{M_2, M_3, M_4, M_5\}$, de afhankelijkheidsverzameling van M_8 is leeg.

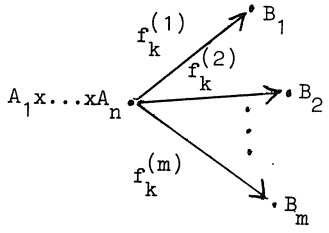
Zijn alle componenten uit het systeem van één component afhankelijk, dan wordt deze component *centraal* genoemd. Als een centrale component uitvalt, is het hele systeem lam gelegd.

OPMERKING. Er wordt hier niet gelet op de tijdsafhankelijkheid. Iedere component functioneert als het ware oneindig snel. Beschouwen we systemen als hier besproken, die in discrete tijdstapjes opereren, dan komen we in de theorie van de abstracte automaten.

Er is nog een tweede mogelijkheid om een M-systeem te beschrijven. Laat M_k een component zijn, die n inputs gebruikt en m outputs aflevert. Laat A_i (i=1,...,n) de verzameling inputs zijn, die M als i-de input kan gedogen en B_j (j=1,...,m) de verzameling van mogelijke j-de outputs. Dan kan M_k geschreven worden als een functie f_k van $A_1 \times A_2 \times \ldots \times A_n$ naar $B_1 \times B_2 \times \ldots \times B_m$, ofwel een m-tupel van functies f_k van $A_1 \times \ldots \times A_n$ naar B_j (j=1,...,m). Ook deze beschrijving kan in een graaf worden voorgesteld. De component M_k in figuur 4.4 gaat over in figuur 4.5.



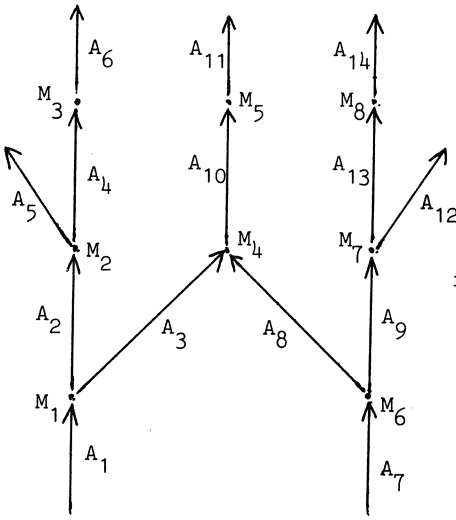
figuur 4.4



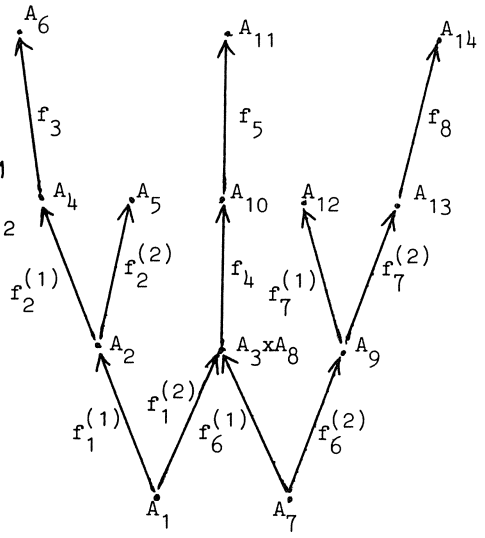
figuur 4.5

Cartesische producten van verzamelingen B dienen weer als definitiegebieden van functies f_j, die de andere componenten M_j van een M-systeem voorstellen. Op deze manier gaat de graaf van een M-systeem over in een andere graaf, de abstracte graaf van het systeem. Als voorbeeld geven we

in figuur 4.7 de abstracte graaf van het M-systeem van figuur 4.3. Eerst tekenen we figuur 4.3 nog eens over, waarbij we de kanten met de in de abstracte graaf gebruikte symbolen A_i genummerd hebben.

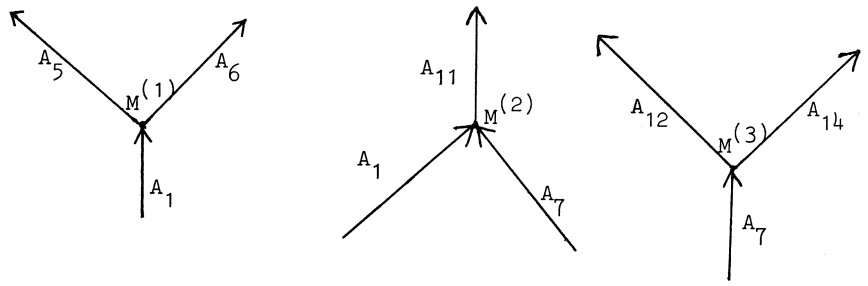


figuur 4.6



figuur 4.7

In de abstracte graaf zijn de punten M_i kanten f_i geworden. Laat men in de graaf van een M-systeem de pijlen weg, die de inputs voorstellen die het systeem uit de omgeving opneemt, dan is de overgebleven graaf, voorzien van punten aan het eind van de pijlen die de omgevingsoutputs voorstellen, grafentheoretisch hetzelfde als de abstracte graaf van het systeem.
Als een willekeurige component M voor het produceren van output j niet alle inputs nodig heeft, kan M verdeeld worden in deelcomponenten, die voor het produceren van hun outputs alle inputs nodig hebben. Vatten we het systeem van figuur 4.3 als één component M op, dan valt deze uiteen in drie deelcomponenten:



figuur 4.8

$M : A_1 \times A_7 \rightarrow A_5 \times A_6 \times A_{11} \times A_{12} \times A_{14}$

$M^{(1)} : A_1 \rightarrow A_5 \times A_6$

$M^{(2)} : A_1 \times A_7 \rightarrow A_{11}$

$M^{(3)} : A_7 \rightarrow A_{12} \times A_{14}$.

Zich herstellende systemen: M-R-systemen

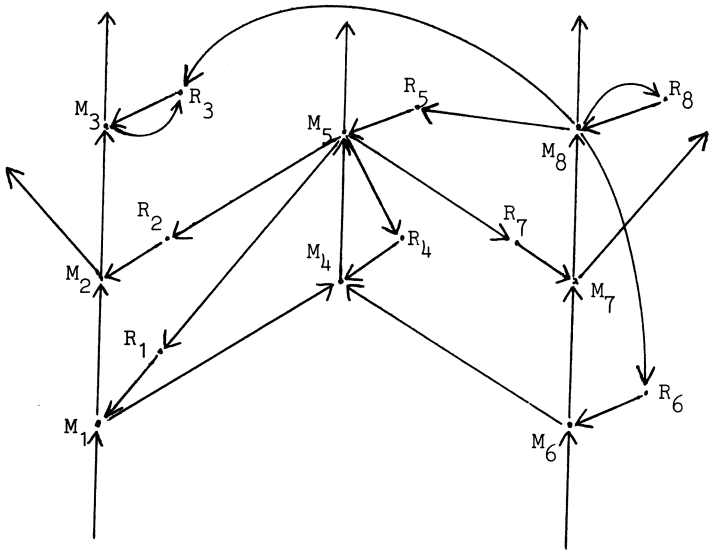
Als we een cel bekijken, die chemische stoffen uit zijn omgeving omzet in andere, dan blijkt, dat de levensduur van de cel veel langer is dan die van zijn delen. Beschouwd als M-systeem is dus de levensduur van het systeem groter dan die van de componenten afzonderlijk. Een cel is verdeeld in twee delen: de kern en het cytoplasma. In het cytoplasma vinden de metabolische omzettingen plaats, die als M-systemen beschreven kunnen worden. De functie van de kern is het herstellen van de componenten, de enzymen, die voor het metabolische proces verantwoordleijk zijn. Als inputs hiervoor worden producten gebruikt, die door het metabolische proces zelf geleverd worden, in het M-systeem dus de omgevingsoutputs.

Opdat een M-systeem langer blijft functioneren dan zijn componenten, is het dus noodzakelijk, dat deze componenten tijdig vervangen worden. Naar analogie van de situatie in cellen geven we dit in de graaf van een M-systeem als volgt aan:

Met iedere component M_i correspondeert een element R_i, dat als output copieën van de component M_i produceert. Ieder element R heeft hiervoor

tenminste één van de omgevingsoutputs van het M-systeem nodig. Deze inputs van de elementen R worden door gerichte kanten aangegeven. Tenslotte trekken we nog pijlen van iedere R_i naar de bijbehorende M_i. Zo ontstaat een *M-R-systeem.*

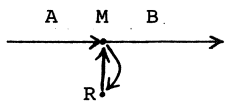
Als voorbeeld breiden we het M-systeem van figuur 4.3 uit tot een M-R-systeem in figuur 4.9.



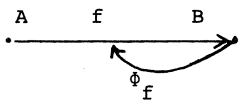
figuur 4.9

We gaan nu na wat dit voor de met het M-systeem corresponderende abstracte graaf betekent. Iedere component M_i wordt daar voorgesteld als een afbeelding f_i van $A_1 \times \ldots \times A_n = A$ naar $B_1 \times \ldots \times B_m = B$. We geven de ruimte van functies van A naar B aan met H(A,B), dus $M_i \leftrightarrow f_i \in H(A,B)$. Het element R_i wordt als afbeelding Φ_{f_i} weergegeven, die als definitiegebied $C = B_1 \times \ldots \times B_k$ heeft met de B_j's de verzamelingen van omgevingsoutputs van het M-systeem. De outputs van R_i zijn copieën M_i, dus C wordt door Φ_{f_i} afgebeeld in H(A,B).

Kortom met iedere afbeelding $f_i \in H(A,B)$ correspondeert een afbeelding $\Phi_{f_i} \in H(C,H(A,B))$. Het eenvoudige M-R-systeem



gaat over in het abstracte M-R-systeem



of ook $A \bullet \xrightarrow{f} \bullet B \xrightarrow[f]{\Phi} \bullet H(A,B)$.

Het is niet zinvol meer om een abstract M-R-systeem met grafen te beschrijven. ROSEN gebruikt voor deze beschrijving categorieën (zie [7]). We gaan hier niet verder op in.

Zoals we gezien hebben, ontbreekt het M_2,M_3,M_4 en M_5 bij verwijdering van M_1 in het M-systeem van figuur 4.3 aan input. In het corresponderende M-R-systeem van figuur 4.9 krijgt door het uitvallen van M_5 ook R_7 geen input meer, zodat, zodra M_7's levensduur voorbij is, M_7 en bijgevolg ook M_8 van het systeem wegvallen. Nu krijgt R_6 geen input meer, dus M_6 wordt niet gecopieërd. We zien dat M_1 nu een centrale componente geworden is, hetgeen het in het eenvoudiger M-systeem niet was. Het is een algemeen kenmerk van M-R-systemen, dat de afhankelijkheidsverzamelingen groter zijn dan die van het corresponderende M-systeem.

Er doet zich nog een ander verschijnsel voor. Voor het herstel van M_1 heeft R_1 input van M_5 nodig, die het door het uitvallen van M_5 niet meer krijgt. M_1 is nu een *niet-herstelbare* component geworden. Evenwel door het verwijderen van bijvoorbeeld M_2 wordt M_5 niet beïnvloed, zodat R_2 input kan ontvangen, waardoor de functie van M_2 hersteld wordt. We noemen M_2 een *herstelbare* component.

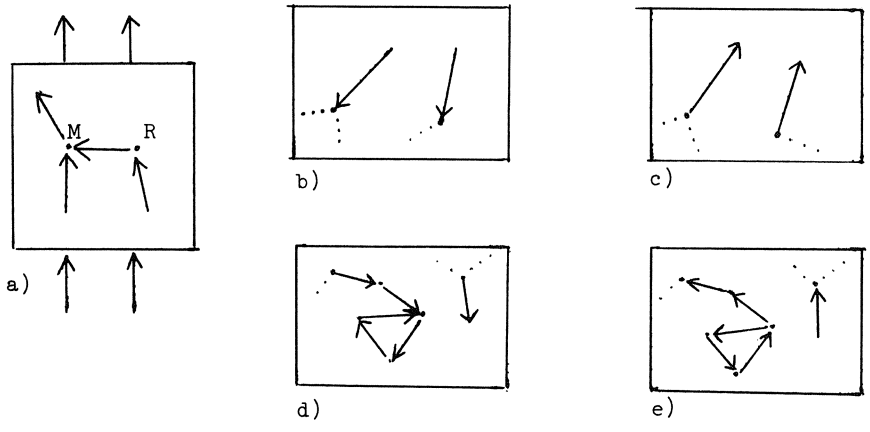
We formuleren nu twee interessante stellingen over M-R-systemen.

Stelling 4.1. Ieder M-R-systeem bevat minstens één niet-herstelbare component.

Deze stelling werd in 1958 door ROSEN (zie [8]) bewezen onder de restrictie, dat de corresponderende graaf samenhangend is. FOSTER bewees in 1966 de stelling algemeen (zie [2]). We geven hier een bewijs dat uitsluitend gebruik maakt van grafentheorie.

Zoals duidelijk is correspondeert een niet-herstelbare component met een gerichte cykel in de graaf van het M-R-systeem, die geen gebruik maakt van eventueel in de graaf van het oorsrponkelijke M-systeem voorkomende gerichte cykels. Wij verbreken deze cykels door er een geschikte kant van

weg te laten zó, dat de overgebleven graaf nog de graaf van een M-systeem is. De kans op een niet-herstelbare component wordt hierdoor alleen maar kleiner. We moeten nu dus bewijzen dat in de graaf van een M-R-systeem een gerichte cykel voorkomt, terwijl in de graaf van het oorsrponkelijke M-systeem geen gerichte cykels bestaan. We identificeren de punten R_i met M_i en laten de kanten (R_i,M_i) weg. We schrappen ook de kanten, die de aanvangs-omgevingsinputs en de niet door R's gebruikte omgevingsoutputs voorstellen. De dan ontstane graaf heeft de eigenschap, dat in ieder punt tenminste één kant binnenkomt, namelijk die, welke de input van de corresponderende R voorstelt. We draaien nu alle pijlen om, zodat vanuit ieder punt tenminste één kant weggaat. Deze opeenvolgende handelingen zijn schematisch in figuur 4.10 a), b) en c) weergegeven. Neem een willekeurig punt en volg een daar vertrekkende kant; in het dan aangekomen punt kunnen we weer een gerichte kant volgen, omdat ook daar een kant vertrekt en zo verder. Op deze manier ontstaat een oneindig lange gerichte weg, zodat er, aangezien de graaf eindig veel punten heeft, **een gerichte** cykel moet zijn. Als we de pijlen weer terugdraaien blijft de cykel natuurlijk bestaan. Omdat in de graaf van het oorspronkelijke M-systeem geen gerichte cykels voorkomen, moet in de nu gevonden gerichte cykel een kant voorkomen, die correspondeert met de input van een element R. De hiermee corresponderende component M is een niet-herstelbare component. Zie het schema in figuur 4.10. □



figuur 4.10

Er volgt nog een tweede stelling uit dit bewijs, namelijk

STELLING 4.2. *Is er in een* M-R-*systeem precies één niet-herstelbare component, dan is deze centraal.*

Het is omgekeerd duidelijk dat een centrale component niet-herstelbaar is.

BEWIJS. In fase d) van het bewijs van stelling 4.1 (zie figuur 4.10) is de aanwezige gerichte cykel de enige, zodat we van ieder punt waar we vertrekken, op deze cykel terecht komen. Draaien we nu de pijlen om, fase e), dan is ieder punt vanuit de cykel bereikbaar. □

De biologische betekenis van deze stellingen is duidelijk: als we een cel als een M-R-systeem voorstellen, dan moeten er alleen al vanwege de functionele relaties in de metabolische en reparerende structuur componenten bestaan, welks beschadiging door het systeem niet te herstellen zijn, ook al zijn de herstelcomponenten intact. Welke component dit is, hangt af van de specifieke relaties in het systeem; dezelfde component kan herstelbaar zijn in een M-R-systeem, maar niet in een ander, dat hetzelfde M-systeem ten grondslag heeft. Het lijkt duidelijk, dat een M-R-systeem het best functioneert als de relaties tussen metabolische en herstelcomponenten zo zijn, dat zoveel mogelijk componenten te herstellen zijn. In het grensgeval, waar slecht één component niet-herstelbaar is, is deze volgens stelling 4.2 centraal. Dus een systeem met een groot aantal herstelbare componenten kan vele soorten beschadigingen herstellen, maar de weinige niet te herstellen beschadigingen leggen nagenoeg het hele systeem lam. Het lijkt dus beter een groot aantal niet-herstelbare componenten toe te laten, die dan slechts weinig schade veroorzaken, als hun werking uitvalt.

4.3. DE MODELLEN VAN RASHEVSKY

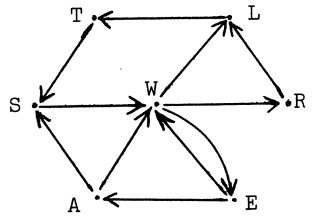
In de modellen van RASHEVSKY worden aan organismen abstracte eigenschappen en functies toegekend, die elkaar kunnen beïnvloeden. Ieder van deze abstracte begrippen kan verder ontleed worden in begrippen en eigenschappen op een "lager gelegen niveau van abstractie", en zo verder. Voor de relaties van beïnvloeding gelden de volgende regels:

REGEL 4.1. *Beïnvloedt een biologische functie* I *op het* n-de *abstractieniveau een andere biologische functie* II *op hetzelfde niveau, dan moet tenminste één van de functies op het* (n-1)*-ste niveau, die samen de functie* I *bepalen, invloed hebben op één van de functies op het* (n-1)*-ste niveau, die samen de functie* II *bepalen.*

REGEL 4.2. *Wordt een biologische functie* I *op het* n*-de niveau niet door een andere biologische functie* II *op hetzelfde abstractieniveau beïnvloed, dan geldt dit ook voor de functies van het* (n-1)*-ste niveau, die samen de functies* I *respectievelijk* II *bepalen.*

Bijvoorbeeld kent RASHEVSKY aan ieder organisme op het hoogste abstractieniveau de volgende biologische grondeigenschappen toe: A *absorptie,* S *sekretie,* W *stofwisseling,* T *transport,* R *prikkelgevoeligheid,* L *prikkelgeleiding* en E *ontwikkeling.*

Stelt men deze als punten voor en de relaties van beïnvloeding als gerichte kanten dan ontstaat een graaf, zie figuur 4.11.



figuur 4.11

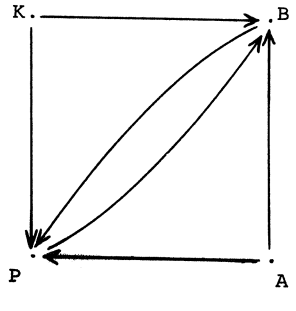
De opbouw van een dergelijk relationeel model bevat natuurlijk veel subjectieve elementen, zowel in de keuze van de biologische functies als in de relaties ertussen. Nu kan bijvoorbeeld A (absorptie) weer onderverdeeld worden in: AB *absorptie van bouwstoffen en water,* AS *absorptie van substanties ter verkrijging van energie en* AE *absorptie van stralingsenergie.*

Wederom kan tot een lager abstractieniveau afgedaald worden door bijvoorbeeld de volgende onderverdeling van AB: ABC *absorptie van* CO_2, ABH *absorptie van* H_2O, ABM *absorptie van voedingszouten en* ABO *absorptie van* O_2.

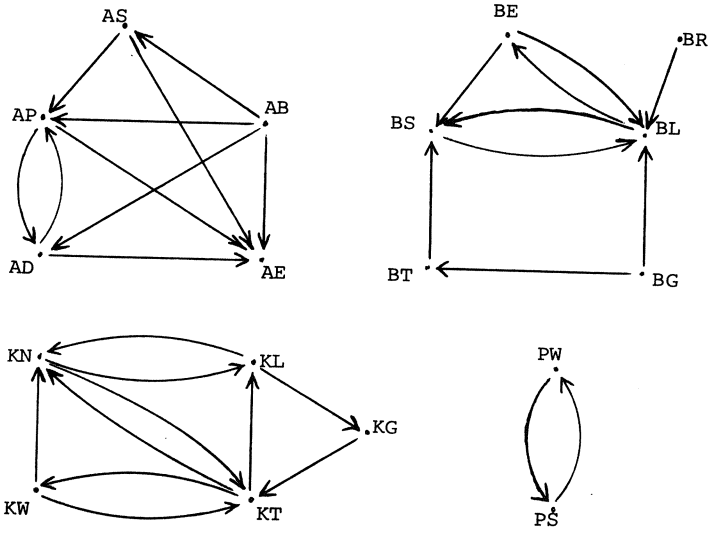
RASHEVSKY (zie [5]) en anderen zijn van mening dat een fundamentele eigenschap van alle biologische systemen het bestaan van kringprocessen is; bijvoorbeeld in een ééncellige: afbreken van voedsel-opname van het afgebroken voedsel in het protoplasma - synthese van de voedingsbestanddelen tot cel-eigen substanties - synthese van afbraak-enzymen - uitscheiding van de afbraak-enzymen in de vakuolen - afbreken van voedsel.

In de grafen van dergelijke systemen betekent dit het bestaan van gerichte cykels. Men kan van ieder punt de beïnvloedingsgebieden beschouwen en nagaan tot hoeveel cykels elk punt behoort, zodat bepaald kan worden welke cykels (dit zijn de fundamenteel biologische processen) door het uitvallen van de werking van zo'n punt verbroken worden. Het kan echter voorkomen, dat de te beschouwen grafen zeer groot zijn, zodat het niet eenvoudig is zonder meer cykels en beïnvloedingsgebieden op te sporen. Om wat voor grafen het in de praktijk kan gaan, is te zien in figuur 4.14.

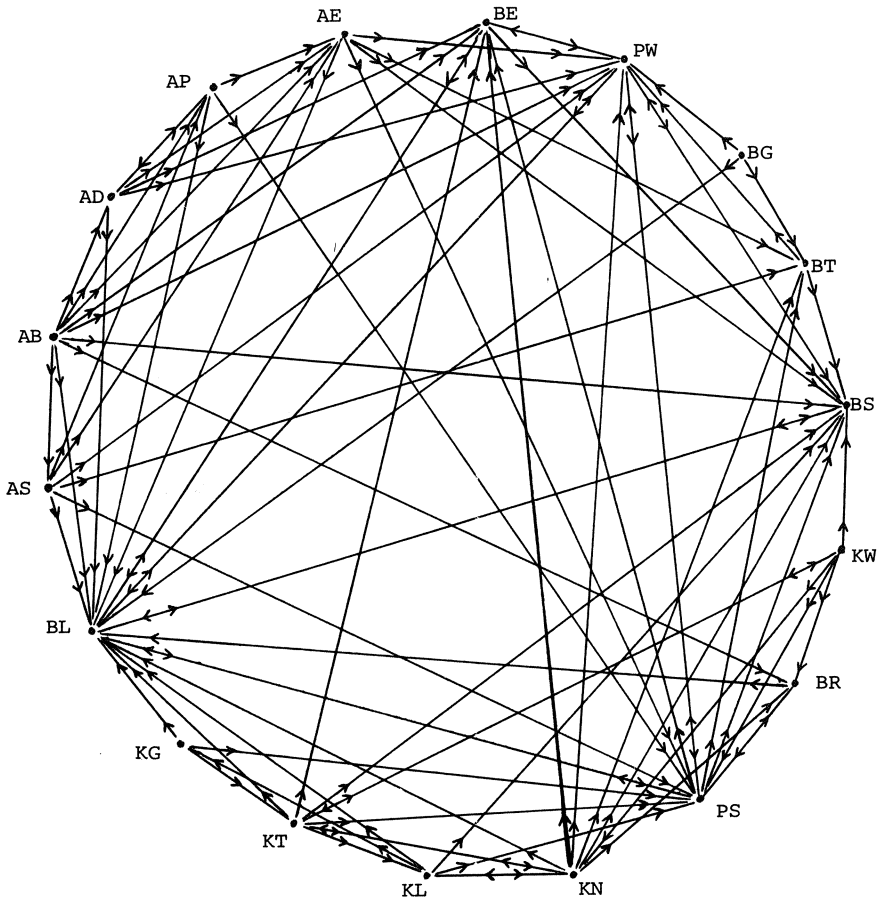
Dit model van LAUE en anderen (zie [4]) geeft de betrekkingen weer tussen plantengroei, klimaat, bodemgesteldheid en agrotechnische maatregelen. De betekenis van de gebruikte letters wordt in tabel 4.1 gegeven. Eerst worden op het hoogste abstractieniveau (figuur 4.12) de betrekkingen vastgesteld, daarna worden de componenten hiervan onderverdeeld in een lager abstractieniveau (figuur 4.13). De componenten van dit niveau worden volgens regels 4.1 en 4.2 met elkaar verbonden, zodat de graaf van figuur 4.14 ontstaat. Er dient opgemerkt te worden dat ieder punt en iedere gerichte kant door nadenken of ervaring bepaald moet worden, zodat de graaf van figuur 4.14 niets nieuws bevat. Het is alleen een manier om de van te voren bepaalde betrekkingen te onderzoeken. Gezien de ingewikkeldheid van de graaf is het van belang een systematische methode te ontwikkelen voor het analyseren van grafen.



figuur 4.12



figuur 4.13



figuur 4.14

Met behulp van deze methode kan men bepalen welke eigenschappen beïnvloed worden bij het variëren van een functie of welke functies gevarieerd moeten worden om een bepaalde eigenschap te veranderen. De grafentheorie wordt dan een onmisbaar hulpmiddel bij het opstellen van een experiment.

OPMERKING. In bovenstaande modellen wordt geen rekening gehouden met de grootte van de invloed, die de ene eigenschap op de andere heeft. Tevens is de bepaling van het bestaan van zo'n invloed een subjectieve kwestie. Dit heeft tot gevolg dat verschillende onderzoekers tot verschillende modellen komen; bij de een zouden meer cykels kunnen bestaan dan bij de ander. Door analyse van de bijbehorende grafen is het mogelijk zodanige verschillen op te merken, dat de modellen experimenteel geverifieerd kunnen worden.

K	klimaat	*bij alle grootheden gaat het om het klimaat op de akkers, gemiddeld over de totale groeiperiode.*
KG	globale straling	
KL	vochtigheid van de lucht	
KN	neerslag	
KT	temperatuur	
KW	wind	
B	bodem	
BL	levende organische substanties (levende wortels behalve die van de gekweekte planten, virussen, bacteriën en kleine diertjes)	
BE	dode organische substanties (wortels, spruiten en hun ontbindingsproducten, afgestorven dieren, dierlijke uitwerpselen en de ontbindingsproducten daarvan)	
BR	vorm van de bodem (reliëf)	
BT	weefsel	
BS	struktuur	
BG	geologie (oorsprong en ligging van de bodemlagen)	
P	planten	
PS	spruiten	
PW	wortels	
A	agrotechnische maatregelen	
AB	bodembewerking (mechanisch en chemisch; termijn)	
AS	zaaiïng (zaad, termijn, diepte, methode van uitzaaien)	
AP	verzorging (mechanisch, chemisch, biologisch, termijn)	
AE	oogst (termijn, methode)	

tabel 4.1

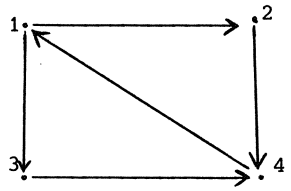
4.4. ANALYSE VAN GRAFEN

We geven een systematische methode om grote grafen te analyseren, in het bijzonder om cykels en beïnvloedingsgebieden op te sporen. De methode maakt gebruik van matrices, zodat de te verrichten handelingen met rekenmachines uitgevoerd kunnen worden.

Aan iedere gerichte graaf met n punten kan 1-1-duidig een n × n matrix van nullen en enen worden toegekend op de volgende manier: nummer de punten van de graaf; dan wordt het element a_{ij} van de n × n matrix A (*de aangrenzingsmatrix*) bepaald door:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{als er een kant van punt i naar punt j gaat,} \\ 0 & \text{anders.} \end{cases}$$

Twee grafen zijn dan en slechts dan gelijk wanneer hun punten zo genummerd kunnen worden dat hun aangrenzingsmatrices gelijk zijn. Ook bepalen twee aangrenzingsmatrices A_1 en A_2 dezelfde graaf, als $IA_1I^{-1} = A_2$ met I een n × n matrix, die uit de eenheidsmatrix ontstaat door verwisseling van kolommen. Kwadrateert men een aangrenzingsmatrix A van een graaf G, dan geeft het element $a'_{ij} = \sum_{k=1}^{n} a_{ik}a_{kj}$ het aantal gerichte wegen van lengte 2 van punt i naar punt j in G aan. Is namelijk $a_{ik}a_{kj} \neq 0$ voor een k dan betekent dit, dat er een kant van i naar k en een van k naar j bestaat, zodat deze samen een gerichte weg van lengte 2 vormen. Sommeren we over k dan krijgen we al zulke wegen. Evenzo bepaalt de matrix A^3 het aantal wegen van lengte 3 tussen de punten van G. Een voorbeeld wordt gegeven in figuur 4.15



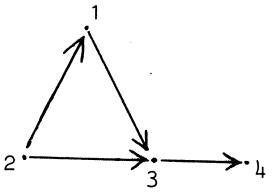
$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$A^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 2 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \end{pmatrix} \qquad A^3 = \begin{pmatrix} 2 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2 \end{pmatrix}$$

figuur 4.15

Uit A^3 kan men op de diagonaal-elementen aflezen dat punt 1 tot twee gerichte cykels van lengte drie behoort evenals punt 4; de punten 2 en 3 behoren tot één cykel van lengte drie. Komen in G geen cykels voor, dan gestaat er een langste weg, stel van lengte r. Iedere macht m > r van A is dan de nulmatrix. Bestaat er een getal m zodat $A^m = 0$, dan heet A *nilpotent*. Er geldt dus: In een graaf G bestaat een gerichte weg van de lengte r dan en slechts dan als $A^r \neq 0$ (r<n). Een graaf G bevat dan en slechts dan geen cykels als zijn aangrenzingsmatrix A nilpotent is. In dit geval is $A^n = 0$.

Nog een voorbeeld wordt gegeven in figuur 4.16.

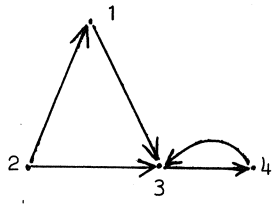


$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$A^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad A^3 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad A^4 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

figuur 4.16

In het volgende gebruiken we de Boolse optelling:
0 + 0 = 0, a + b = 1 dan en slechts dan als a en b niet beide nul zijn.
Als we met deze optelling de machten van A uitrekenen, dan geeft het element a_{ij} van A^k slechts aan of er wel of geen gerichte wegen van lengte k van i naar j gaat (a_{ij} is 1 respectievelijk 0). Veranderen we nu de graaf G uit figuur 4.16 zo, dat hij een gerichte cykel bevat, waardoor A niet nilpotent is, dan krijgen we een figuur 4.17.



$$A = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad A^2 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

$$A^3 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \quad A^4 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad A^5 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

figuur 4.17

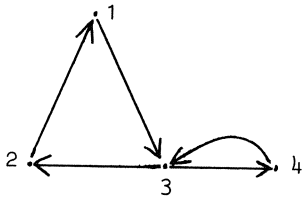
Nu blijkt dat $A^2 = A^4 = \ldots$ en $A^3 = A^5 = \ldots$ De kleinste exponent r_0 zodat A^{r_0+1} reeds voorkomt in $A, A^2, \ldots, A^{r_0}$, is hier drie. Algemeen geldt voor een graaf met n punten, die minstens één gerichte cykel bevat, dat $r_0 < n$. Alle A^{r_0+s} zijn dus periodiek (s=1,2,...).

De *bereikbaarheidsmatrix* R wordt gedefinieerd door $R = \sum_{s=1}^{r_0} A^s$, waarbij de Boolse optelling wordt gebruikt. Is r_{ij} hierin ongelijk nul, dan betekent dit, dat er minstens één gerichte weg is van punt i naar punt j. De i-de rij geeft dus op de plaatsen van de 1 aan welke punten in het beïnvloedingsgebied van i liggen. Evenzo kan men uit de j-de kolom lezen door welke punten het punt j beïnvloed wordt. Van de graaf uit figuur 4.17 is

$$R = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} .$$

We spiegelen nu de matrix R en vermenigvuldigen de elementen van de gespiegelde matrix R^T en R elementsgewijs (dus geen matrix-vermenigvuldiging). Zo ontstaat een matrix Z, die de *cykelmatrix* genoemd wordt. Een element z_{ij} van Z is ongelijk nul als in R zowel r_{ij} als r_{ji} ongelijk nul zijn; dat wil zeggen dat er een gerichte weg gaat van i naar j en een van j naar i, dus dat i en j op een gerichte cykel liggen. De cykelmatrix van de graaf van figuur 4.17 wordt

$$Z = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix} .$$ Van de graaf



wordt $Z = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \end{pmatrix}$;

de punten 1, 2 en 3 behoren tot een gerichte cykel en de punten 3 en 4 behoren tot een gerichte cykel. Natuurlijk behoren 3 en 4 ook tot een cykel die langs 1, 2 en 3 gaat, aangezien de beide blokken een 1 gemeen hebben op de plaats z_{33}. Het punt 3 behoort dan ook tot beide gerichte cykels

en kan deze aan elkaar koppelen.

Wij definiëren nog een *afstandsmatrix* D door

$d_{ii} = 0$,
$d_{ij} = \infty$ als in de bereikbaarheidsmatrix R $r_{ij} = 0$ voor $i \neq j$,
is $i \neq j$ en $r_{ij} \neq 0$ dan is d_{ij} gelijk aan de kleinste exponent r van de aangrenzingsmatrix A^r, waarvoor $a_{ij}^{(r)} > 0$ is.

De afstandsmatrix van de graaf van figuur 4.16 is

$$D = \begin{pmatrix} 0 & \infty & 1 & 2 \\ 1 & 0 & 1 & 2 \\ \infty & \infty & 0 & 1 \\ \infty & \infty & \infty & 0 \end{pmatrix}$$

$d_{ij} = \infty$ betekent, dat er geen gerichte weg van i naar j is en $d_{ij} = m$ betekent, dat de kortste gerichte weg van i naar j lengte m heeft. Het is mogelijk dat er nog langere gerichte wegen van i naar j gaan.

In een graaf kunnen we de verbondenheid van de punten als volgt klassificeren:

twee punten heten *0-verbonden*, als er geen ongerichte wegen tussen bestaan,

twee punten heten *1-verbonden*, als er een ongerichte weg tussen bestaat,

twee punten heten *2-verbonden*, als er een gerichte weg tussen bestaat,

twee punten heten *3-verbonden*, als ze op eenzelfde gerichte cykel liggen.

In de *verbondenheidsmatrix* C geeft c_{ij} aan hoe de punten i en j verbonden zijn. Zij (1) de n × n matrix met uitsluitend enen, dan is $C = R + R^T + (1)$ (nu de gewone optelling) voor samenhangende grafen.

De verbondenheidsmatrix van de graaf van figuur 4.17 is

$$C = \begin{pmatrix} 1 & 2 & 2 & 2 \\ 2 & 1 & 2 & 2 \\ 2 & 2 & 3 & 3 \\ 2 & 2 & 3 & 3 \end{pmatrix} .$$

We kunnen uit een graaf G een nieuwe graaf G^* construeren, door voor alle gerichte cykels in G de punten van eenzelfde gerichte cykel te identificeren en de kanten van de cykel weg te laten. G^* wordt de *gecondenseerde* graaf van G genoemd. De gecondenseerde graaf van een graaf bevat geen gerichte cykels meer.

Een *puntbasis* B is een minimaal aantal punten van een graaf G, van waaruit alle punten van G over een gerichte weg bereikt kunnen worden. Bevat G gerichte cykels en behoort een punt hiervan tot een puntbasis, dan kan dit punt door ieder ander punt van de cykel vervangen worden, waardoor ook een puntbasis ontstaat. De gecondenseerde graaf G^* heeft slechts één puntbasis. De punten in G^* waar geen kanten naar toe gaan vormen de puntbasis van G^*. In de aangrenzingsmatrix A^* van G^* betekent dit, dat dit de punten zijn, welks kolommen uitsluitend nullen bevatten.

Bij modellen van biologische experimenten kan men dus vanuit de punten van een puntbasis van het model het gehele systeem beïnvloeden. Een *fundamentaalverzameling* F(i) in een graaf G is een verzameling met een maximaal aantal punten, die vanuit een punt i over een gerichte weg bereikt kunnen worden. Er bestaat dus geen j zodat $F(i) \subset F(j)$.

Ieder punt i van een puntbasis is uitgangspunt van een fundamentaalverzameling F(i). F(i) is het beïnvloedingsgebied van i. Om de fundamentaalverzamelingen van een graaf G te vinden, bepalen we eerst de gecondenseerde graaf G^*, dan een puntbasis van G^* en vervolgens met behulp van de bereikbaarheidsmatrix R de fundamentaalverzamelingen van G^*. De fundamentaalverzamelingen van G zijn dan die van G^*, waarbij ieder punt van G^*, dat een gerichte cykel in G bepaalt, door een willekeurig punt van die cykel vervangen moet worden.

4.5. ENIGE VOORBEELDEN

In tabel 4.2 worden de aangrenzingsmatrix A en de bereikbaarheidsmatrix R van de graaf G van figuur 4.14 gegeven, in tabel 4.3 de cykelmatrix Z (met enen op de diagonaal), verbondenheidsmatrix C, de puntbasis B en de fundamentaalverzamelingen F. De gecondenseerde graaf G bestaat uit de punten

$S_1 = \{AD,AP\}$, $S_2 = \{BL,BE,BR,BT,BS,PS,PW\}$, $S_3 = \{KG,KL,KN,KT,KW\}$,
$S_4 = \{AB\}$, $S_5 = \{AE\}$, $S_6 = \{AS\}$ en $S_7 = \{BG\}$.

De afstandsmatrix D wordt in tabel 4.4 en G^* in figuur 4.18 gegeven.

A	AB	AD	AE	AP	AS	BE	BG	BL	BR	BS	BT	KG	KL	KN	KT	KW	PS	PW
AB	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
AD	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
AE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1
AP	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
AS	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
BE	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
BG	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
BL	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
BR	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
BS	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
BT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
KG	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
KL	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0
KN	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1
KT	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0
KW	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0
PS	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
PW	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0

R	AB	AD	AE	AP	AS	BE	BG	BL	BR	BS	BT	KG	KL	KN	KT	KW	PS	PW
AB	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
AD	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
AE	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
AP	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
AS	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BE	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BG	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BL	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BR	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BS	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BT	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KG	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KL	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KN	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KT	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
KW	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
PS	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
PW	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1

tabel 4.2

$\mathcal{B}$ = {KG, AB,BG},

F(KG) = {KG, KL, KN, KT, KW, BE, BL, BR, BS, BT, PS, PW},

F(AB) = {AB, AE, AS, AD, AP, BE, BL, BR, BS, BT, PS, PW},

F(BG) = {BE, BG, BL, BR, BS, BT, PS, PW}.

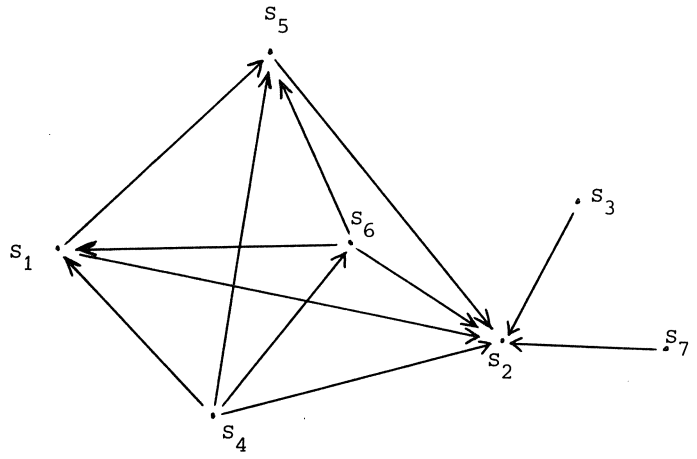
Z	AB	AD	AE	AP	AS	BE	BG	BL	BR	BS	BT	KG	KL	KN	KT	KW	PS	PW
AB	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AD	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AE	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AP	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AS	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BE	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BG	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BL	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BR	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BS	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
BT	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
KG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
KL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
KN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
KT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
KW	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
PS	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1
PW	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1

C	AB	AD	AE	AP	AS	BE	BG	BL	BR	BS	BT	KG	KL	KN	KT	KW	PS	PW
AB	3	2	2	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
AD	2	3	2	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
AE	2	2	3	2	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
AP	2	3	2	3	2	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
AS	2	2	2	2	3	2	1	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
BE	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
BG	1	1	1	1	1	2	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	2
BL	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
BR	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
BS	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
BT	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
KG	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	2	2
KL	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	2	2
KN	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	2	2
KT	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	2	2
KW	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	2	2
PS	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3
PW	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3

tabel 4.3

$\mathcal{D}$	AB	AD	AE	AP	AS	BE	BG	BL	BR	BS	BT	KG	KL	KN	KT	KW	PS	PW
AB	0	1	1	1	1	1	∞	1	1	1	2	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
AD	∞	0	1	1	∞	1	∞	1	3	2	2	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
AE	∞	∞	0	∞	∞	2	∞	1	2	1	1	∞	∞	∞	∞	∞	1	1
AP	∞	1	1	0	∞	2	∞	1	2	2	2	∞	∞	∞	∞	∞	1	2
AS	∞	2	1	1	0	2	∞	1	2	2	1	∞	∞	∞	∞	∞	1	1
BE	∞	∞	∞	∞	∞	0	∞	1	3	1	3	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
BG	∞	∞	∞	∞	∞	2	0	1	3	2	1	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
BL	∞	∞	∞	∞	∞	1	∞	0	2	1	2	∞	∞	∞	∞	∞	1	1
BR	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	1	0	2	2	∞	∞	∞	∞	∞	1	2
BS	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	1	3	0	3	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
BT	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	3	3	1	0	∞	∞	∞	∞	∞	2	1
KG	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	1	2	2	2	0	2	2	1	2	1	3
KL	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	1	2	1	2	3	0	1	2	3	1	2
KN	∞	∞	∞	∞	∞	1	∞	1	1	1	1	2	1	0	1	2	2	1
KU	∞	∞	∞	∞	∞	1	∞	1	2	1	2	2	1	1	0	1	1	2
KW	∞	∞	∞	∞	∞	2	∞	3	1	1	2	3	2	1	1	0	1	2
PS	∞	∞	∞	∞	∞	1	∞	1	1	1	1	∞	∞	∞	∞	∞	0	1
PW	∞	∞	∞	∞	∞	1	∞	1	2	1	2	∞	∞	∞	∞	∞	1	0

tabel 4.4

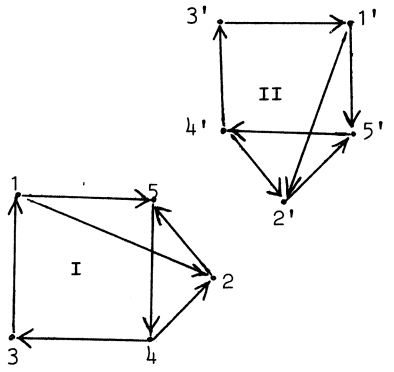


figuur 4.18

Vanuit de elementen van de puntbasis is het mogelijk het totale systeem te beïnvloeden. Echter KG (globale straling) en BG (bodemgesteldheid) zijn niet te beïnvloeden, zodat alleen AB (bodembewerking) overblijft om in experimenten te variëren. Uit F(AB) volgt dan welke eigenschappen beïnvloed worden en uit de matrices C en D van welke aard deze beïnvloeding is. Uit G^* ziet men dat alle punten S_2 beïnvloeden, zodat PS (spruiten) en PW(wortels), dus de hele plant, door alle componenten van het systeem beïnvloed worden.

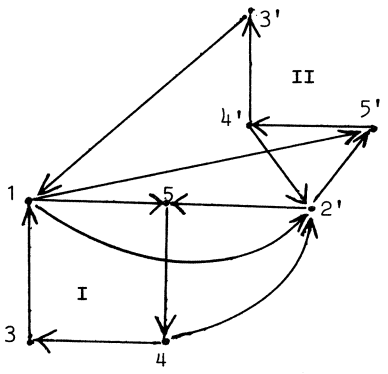
In de veronderstelling dat dit model juist is, betekent dit dat onderzoekingen naar de oogstopbrengst alle elementen van dit model in beschouwing moeten nemen.

We geven nog een voorbeeld van RASHEVSKY (zie [5]). Beschouw een kolonie van m identieke cellen, die door m identieke grafen weergegeven kunnen worden. In de ontwikkeling van deze cellen tot een organisme treedt differentiatie en specialisering van de cellen op. Sommige cellen verliezen een eigenschap i, maar specialiseren zich in eigenschap k, die zij dan ook voor andere cellen waarnemen. De eigenschap i wordt door andere cellen, die zich daarin gespecialiseerd hebben, voor het hele systeem waargenomen. De grafen van de gespecialiseerde cellen zijn niet meer gelijk en de graaf van het geheel bestaat uit de verbinding van de afzonderlijke grafen, doordat gespecialiseerde cellen bepaalde functies voor alle cellen verrichten.



figuur 4.19

Neem als voorbeeld twee identieke cellen I en II, welks grafen gegeven worden door figuur 4.19. Laat cel I zich in functie 1 en cel II zich in functie 2 specialiseren. De nieuwe graaf van het systeem wordt gegeven in figuur 4.20; de regels volgens welke de grafen van de cellen verbonden moeten worden staan op blz. 100.



Het is duidelijk dat dezelfde graaf zou ontstaan als cel I zich in functie 2 en cel II zich in functie 1 gespecialiseerd zou hebben.

figuur 4.20

Er gelden de volgende regels voor het verbinden van m gespecialiseerde cellen (we nemen aan dat iedere cel zich in precies één functie specialiseert):

1. teken m identieke grafen van n punten, die elk een ongedifferentieerde cel voorstellen (n>m);
2. verwijder uit iedere graaf i de eerste m punten, behalve i, met aangrenzende kanten (i=1,...,m); de cel van graaf i zal zich in functie i specialiseren;
3. verbind het punt i van de i-de graaf (noem dit punt $f_i^{(i)}$) op zo'n manier met alle punten $f_j^{(k)}$ van cel k (j=k,n-m+1,n-m+2,...,n) dat alle kanten $(f_j^{(k)},f_i^{(k)})$ of $(f_i^{(k)},f_j^{(k)})$ uit de graaf van de ongedifferentieerde cel k door kanten $(f_j^{(k)},f_i^{(i)})$ respectievelijk $(f_i^{(i)},f_j^{(k)})$ vervangen worden (k=1,...,i-1,i+1,...,m).

RASHEVSKY gaat nog verder met het vervormen van de grafen. Het blijkt namelijk, dat niet alleen arbeidsverdeling in organismen ontstaat, maar dat ook de organen, die gespecialiseerd zijn, hun taken beter verrichten door het ontstaan van nieuwe nog gespecialiseerdere functies. We kunnen dan een gespecialiseerde functie $f_1^{(i)}$ van een cel i vervangen door een aantal subfuncties $f_{1j}^{(i)}$ (j=1,...,g_1) met onderlinge relaties, die net zo met de overige punten van de graaf verbonden zijn als het punt $f_1^{(i)}$ was.

We merken op dat nooit alle biologische functies gespecialiseerd worden. De niet verloren gegane en niet gespecialiseerde functies noemen we *residuale biologische functies* en de bijbehorende graaf *residuale graaf*. De residuale functies worden door iedere cel en ieder orgaan verricht, zo-

als stofwisselings- en transportprocessen. We kunnen dus de subfuncties $f_{1_j}^{(i)}$ in de graaf afmaken door aan ieder van hen een residuale graaf te koppelen en de punten hiervan met de gespecialiseerde functies van de overige cellen te verbinden. Op deze manier ontstaan ingewikkelde grafen, die we met de methode van paragraaf 4.4 kunnen analyseren.

We merken nog op dat het aantal fundamentaalverzamelingen in de graaf van een ongedifferentieerde cel, die een te specialiseren functie bevatten, gelijk blijft als we de cellen door specialisatie aan elkaar koppelen. Ook blijven de cykels in de ongedifferentieerde cellen bestaan door de specialisatie. Omdat op deze manier de grafen te ingewikkeld worden om experimenten op te baseren, heeft RASHEVSKY aangegeven hoe we de modellen kunnen vereenvoudigen (zie [6]).

We geven tenslotte nog aan hoe de regels 1, 2 en 3 vertaald kunnen worden in operaties op de aangrenzingsmatrices A van de ongedifferentieerde cellen (zie [1]). De aangrenzingsmatrix A van de ongedifferentieerde cel van figuur 4.19 is

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

en de aangrenzingsmatrix van de graaf van de gekoppelde cellen I en II in figuur 4.20 is

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}$$

De operaties zijn de volgende, zoals gemakkelijk is na te gaan:
nummer de punten van de graaf zo, dat de m te specialiseren functies voorop staan; verdeel de n × n matrix A zo in rechthoekige matrices, dat linksboven de m × m matrix M van de relaties tussen de gespecialiseerde functies komt te staan:

$$A = \begin{pmatrix} M & I \\ II & III \end{pmatrix}$$

Zij 0 de (n-m) × (n-m) matrix, die uitsluitend uit nullen bestaat. Nu wordt de aangrenzingsmatrix A' van de gekoppelde cellen:

$$A' = \begin{array}{c} \overbrace{}^{m \quad x} \\ \begin{pmatrix} M & I & I & \ldots & I \\ II & III & 0 & \ldots & 0 \\ II & 0 & III & \ldots & 0 \\ \cdot & \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & & \cdot \\ II & 0 & 0 & & III \end{pmatrix} \end{array}$$

LITERATUUR

[1] BRAMSEN J., *A matrix approach to the theory of biotopological mapping*, Bull. Math. Biophysics 28 (1966) p. 107.

[2] FOSTER B.L., *Re-establishability in abstract biology*, Bull. Math. Biophysics 28 (1966) p. 371.

[3] LAUE R., *Elemente der Graphentheorie und ihre Anwendung in den biologischen Wissenschaften*, Frieder Viewey & Sohn, Braunschweig 1971.

[4] LAUE R., H. FÖRKEL und J. FORBERG, *Die Relationen zwischen Pflanze, Klima, Boden und agrotechnischen Massnahmen in einem Strukturmodell*, Studia Biophysica 11 (1968) p. 207.

[5] RASHEVSKY N., *Topology and Life. In search of general mathematical principles in biology and sociology*, Bull. Math. Biophysics 16, (1954) p. 317.

[6] RASHEVSKY N., *What type of emperically verifiable predictions can topological biology make?* Bull. Math. Biophysics 18 (1956) p. 173.

[7] ROSEN R., *Foundations of mathematical biology*, II, Academic Press, New York and London 1972.

[8] ROSEN R., *A relational theory of biological systems* I, Bull. Math. Biophysics 20 (1958) p. 245.

5. PARINGSSYSTEMEN DIE EEN POPULATIE INVARIANT LATEN

J.H.B. Kemperman

5.1 INLEIDING

De bedoeling van deze voordracht is om bepaalde problemen uit de populatiedynamica (*paringssystemen*) te beschouwen en deze wiskundig te formuleren. De uitgangspunten van het model van het probleem worden nauwkeurig omschreven en oplossingen worden in stappen gevonden. Bij iedere stap worden enkele van de oorspronkelijke veronderstellingen weggelaten om het model meer complex te maken, zodat het een betere benadering wordt van paringssystemen zoals ze in de natuur voorkomen. De gevolgtrekkingen die binnen het model gemaakt worden en de veronderstellingen waarop het berust worden zoveel mogelijk geïnterpreteerd in termen van het natuurlijke systeem dat beschouwd wordt. Het blijkt dat zelfs in die gevallen waarin het model van het systeem niet tot een exacte oplossing leidt, het mogelijk is belangrijke informatie te verkrijgen over het systeem.

Het algemene probleem waarin we geïnteresseerd zijn is hoe stabiele populatiepatronen ontstaan in grote populaties bij gegeven paringssystemen. Populaties bestaan uit groepen individuen met gemeenschappelijke kenmerken zoals bijv. de kleur van het haar of de ogen, rassen bij mensen, soorten bij honden enz. Deze groeperingen in de populatie worden *typen* genoemd. Met een *populatiepatroon* bedoelen we de verdeling van deze individuen over de verschillende typen. Een *stabiel* populatiepatroon is een populatiepatroon waarin het relatieve aantal individuen van elk type gelijk blijft van ouders op jongen. We zullen dit patroon ook aanduiden met de *evenwichtsdistributie* van typen van individuen. Het paringssysteem bepaalt de manier waarop leden van de populatie ouderparen vormen.

Bij wijze van introductie zullen wij nagaan hoe een zekere populatie bestaande uit drie typen individuen evenwicht bereikt (d.i. een stabiel populatiepatroon) bij gebruik van een "random"-paringssysteem ("random" houdt in dat de kans op paren met ieder van de andere sexe precies even

groot is). Vanuit dit beperkte geval zullen we een algemeen paringssysteem beschouwen voor een populatie van n typen individuen en laten zien welke evenwichtssituaties mogelijk zijn. We beschouwen ook zekere nevencondities die het paringssysteem "natuurlijker" maken.

5.2. MOGELIJKE EVENWICHTSSITUATIES

Beschouw een populatie bestaande uit N mannetjes en N vrouwtjes (N groot) waarin de individuen geklassificeerd worden door twee genen, A en a, die niet sex-gebonden zijn. Deze bepalen drie typen individuen zoals tabel 5.1 laat zien. Aangezien de genen niet sex-gebonden zijn mogen we aannemen dat de verdeling over de typen voor mannetjes samenvalt met die voor vrouwtjes.

Genotype:	AA	Aa	aa
	1	2	3
Aantal in iedere sexe:	N_1	N_2	N_3

tabel 5.1

Er geldt

$$\sum_{j=1}^{3} N_j = N \tag{5.1}$$

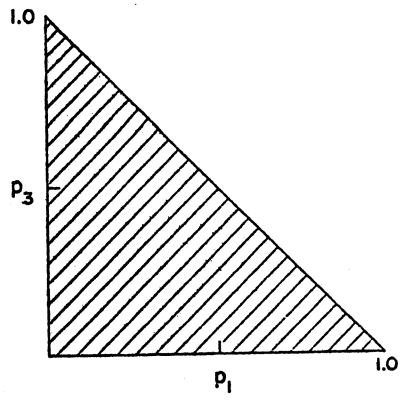
Het relatieve aantal individuen van type j in de groep wordt gegeven door

$$P_j = N_j/N \tag{5.2}$$

en dus

$$\sum_{j=1}^{3} P_j = 1 \tag{5.3}$$

De P_j's geven aan hoe de beschouwde genotypen verdeeld zijn binnen de populatie. Figuur 5.1 laat de verzameling van alle mogelijke distributies (P_1,P_2,P_3) zien d.m.v. het gearceerde gebied in het (P_1,P_3)-vlak



figuur 5.1

Om de evenwichtsdistributie te bepalen, merken we op dat bij ieder paringstype (random of niet-random) de verhoudingen tussen de genen behouden blijven van generatie op generatie (als tenminste alle individuen paren). Voor een willekeurige distributie (P_1,P_2,P_3) worden de verhoudingen van genen van type A en a gegeven door:

(5.4a) $$P_A = \frac{2N_1 + N_2}{2N} = P_1 + \tfrac{1}{2}P_2$$

(5.4b) $$P_a = \frac{2N_3 + N_2}{2N} = P_3 + \tfrac{1}{2}P_2$$

voor zowel de mannelijke als de vrouwelijke leden van de populatie. Bij een random paringssysteem ontvangen de jongen één gen (van type A of a met frekwentie P_A,P_a) van de ene ouder en, onafhankelijk daarvan, één gen van de andere ouder (eveneens van type A of a met frekwentie P_A of P_a respektievelijk).

De jongen zullen dus een A-gen ontvangen van beide ouders met een relatieve frekwentie P_AP_A, ofwel

(5.5a) $\quad P_1' = P_A^2$,

waar het accent de generatie van jongen aangeeft. Evenzo zullen ze een a-gen ontvangen van beide ouders met relatieve frekwentie $P_a P_a$, dus

(5.5b) $\quad P_3' = P_a^2$.

Tenslotte ontvangen ze een A-gen van de mannetjes en een a-gen van de vrouwtjes, of omgekeerd, met relatieve frekwentie

(5.5c) $\quad P_2' = 2\, P_A P_a$.

Merk op dat $P_1' + P_2' + P_3' = (P_A+P_a)^2 = 1$, terwijl $\sqrt{P_1'} + \sqrt{P_3'} = P_A + P_a = 1$. Dus na een random paring zijn de mogelijke type-distributies beperkt tot de punten van één enkele kromme, de z.g. Hardy-Weinberg-kromme, die voldoet aan de vergelijking

(5.6) $\quad \sqrt{P_1} + \sqrt{P_3} = 1$.

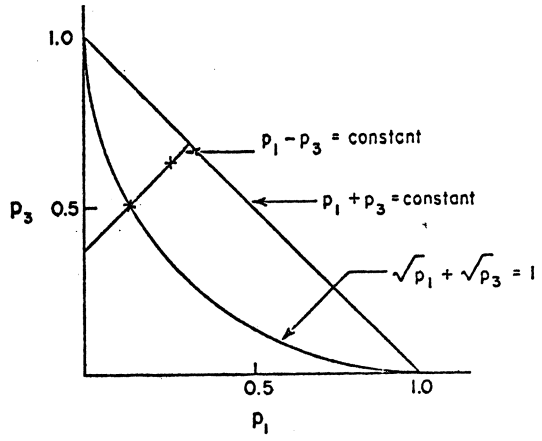
Voor iedere gen-verhouding P_A is er precies één punt op deze kromme. De distributies met een gegeven gen-verhouding P_A corresponderen met de punten van de rechte lijn met de vergelijking

$$P_1 - P_3 = P_A - P_a = \text{constant},$$

die een helling heeft van 45°. Het punt (P_1,P_3) moet op deze lijn blijven van generatie op generatie bij ieder paringstype (waarbij alle individuen paren). We hebben gezien dat na een random paring reeds de eerste generatie nakomelingen een Hardy Weinberg-distributie (5.6) bezit en deze distributie zal onveranderd blijven tijdens alle volgende generaties (bij random paring).

Stel bijvoorbeeld dat we beginnen met een willekeurige begindistributie $(P_1,P_2,P_3) = (0.2,0.2,0.6)$. We kunnen dan de waarden van P_A en P_a bepalen uit (5.4) : $P_A = 0.3$ en $P_a = 0.7$. Bij evenwicht zijn de waarden van P_1',P_2',P_3' dan gelijk aan 0.09, 0.42 en 0.49, volgens (5.5). D.w.z. bij random paring zal de distributie P_1,P_2,P_3 voorgesteld door het punt x in figuur 5.2 zich langs de lijn $P_1 - P_3 = \text{constant}$ bewegen naar de distributie

P_1', P_2', P_3' voorgesteld door het punt x' op de Hardy-Weinberg-kromme en daar zal deze blijven gedurende alle volgende generaties.



figuur 5.2

Men kan nu dezelfde problemen beschouwen voor een meer ingewikkelde populatie die n typen leden heeft. We zullen een natuurlijke verdeling aannemen van deze populatie van 2 N leden in N mannetjes en N vrouwtjes (N groot). Het aantal mannetjes (vrouwtjes) van type i zal aangegeven worden door

(5.7a) $\quad N_i = NP_i$.

Zij nu

(5.7b) $\quad N_{ij} = NP_{ij}$

het aantal paren van het type (i,j) (d.w.z. een paar waarvan het mannetje van type i is en het vrouwtje van type j). Voorlopig gaan we er van uit dat er geen vrijgezellen zijn, zodat alle individuen gepaard zijn. Er geldt dan

(5.8a) $\quad \sum_j N_{ij} = N_i \qquad$ en dus $\sum_j P_{ij} = P_i$,

(5.8b) $\quad \sum_i N_{ij} = N_j \qquad$ en dus $\sum_i P_{ij} = P_j$.

De eerste vergelijking bijvoorbeeld geeft aan dat het aantal (N_i) mannetjes van type i bepaald kan worden door alle paren met een mannetje van type i te tellen. Bij gegeven $N_i = NP_i$ is in principe iedere verzameling niet-negative gehele getallen $N_{ij} = NP_{ij}$ mogelijk, als tenminste voldaan is aan (5.8). Bij een gegeven getallenverzamiling N_{ij}, wordt het verwachte aantal jongen van type k gegeven door

$$(5.9a) \qquad N'_k = \sum_{i,j} N_{ij} f_{ijk} ,$$

waarin f_{ijk} de kans is dat een kind van type k is als de ouders van type (i,j) zijn.

De typedistributie van de kinderen zal zijn

$$(5.9b) \qquad P'_k = \sum_{i,j} P_{ij} f_{ijk} .$$

We denken hierbij aan zeer grote populaties zodat het toegestaan is ons te beperken tot het deterministische probleem dat alleen gebruik maakt van verwachtingswaarden, of gemiddelde waarden, voor de relatieve frekwenties van een gegeven type individuen. Verder stabiliseren we de afmetingen van de populatie door aan te nemen dat ieder ouderpaar precies één jongen en één meisje krijgt. Als de ouders van type (i,j) zijn, dan zal de jongen van type k zijn met waarschijnlijkheid f_{ijk}, hetzelfde geldt voor het meisje. In het bijzonder moet voor ieder paar (i,j) gelden:

$$(5.10) \qquad \sum_k f_{ijk} = 1.$$

Zoals blijkt uit (5.9) kan de typedistributie $P' = (P'_1,\ldots,P'_n)$ van de nakomelingen niet berekend worden uit de typedistributie $P = (P_1,\ldots,P_n)$ van de ouders tenzij men ook weet hoe de $N_i = NP_i$ mannetjes van type i en de $N_j = NP_j$ vrouwtjes van type j (i,j=1,...,n) in paren verdeeld zijn. Met andere woorden, men moet weten wat men moet kiezen voor de $N_{ij} = NP_{ij}$.

We definiëren nu een *paringssysteem* als een functie G die aan iedere typedistributie $P = (P_1,\ldots,P_n)$ een verzameling niet-negatieve getallen $P_{ij} = G_{ij}(P)$ toekent die aan (5.8) voldoet. Er moet gelden

$$(5.11) \qquad \sum_j G_{ij}(P) = P_i \text{ en } \sum_i G_{ij}(P) = P_j .$$

Een paringssysteem kan dus ook beschreven worden als een verzameling niet-negatieve functies $G_{ij}(P)$ die afhangen van $P = (P_1,\ldots,P_n)$ en voldoen aan (5.11). Indien een populatie zich houdt aan dit paringssysteem en als op een bepaald tijstip de populatie een typedistributie $P_i = N_i/N$ $(i=1,\ldots,n)$ bezit, dan geeft het paringssysteem aan dat de mannetjes en vrouwtjes zó gekoppeld worden, dat er precies $NG_{ij}(P)$ paren zijn waar het mannetje van type i is en het vrouwtje van type j, voor alle $i = 1,..,n$ en alle $j = 1,\ldots,n$. Met andere woorden een paringssysteem is een voorschrift voor de paarvorming

$$(5.12) \qquad G : P = (P_1,\ldots,P_n) \to (P_{ij}).$$

Voor een populatie die dit voorschrift volgt, kunnen we (5.9) herschrijven als

$$(5.13a) \qquad P'_k = \sum_{i,j} G_{ij}(P)\, f_{ijk},$$

of afgekort

$$(5.13b) \qquad P' = TP,$$

waarin T een continue transformatie aangeeft (als de functies $G_{ij}(P)$ continu zijn in P, wat redelijk lijkt). Beginnen we met een oorspronkelijke typedistributie $P^{(0)}$, dan zullen we na 1 generaties de distributie

$$(5.14) \qquad P^{(1)} = T^1 P^{(0)}$$

gekregen hebben, mits alle generaties zich houden aan het gegeven paringssysteem. Van speciaal belang zijn de distributies P die van generatie op generatie hetzelfde blijven, d.w.z. de distributies P die voldoen aan $TP = P$. Er kan bewezen worden dat bij ieder (continu) paringssysteem tenminste één zo'n evenwichtsdistributie hoort.

Laten we ons nu bezig houden met het volgende probleem dat me intrigeerde: wat kan men zeggen over de verzameling van alle mogelijke paringssystemen? Deze verzameling wordt aangegeven met Ω. Een distributie P behoort tot Ω dan en slechts dan als deze een evenwichtsdistributie is voor een of ander paringssysteem. Wanneer men in de natuur een populatie aan-

treft die een distributie heeft die niet tot Ω behoort, dan kan men er zeker van zijn dat de populatie niet in evenwicht is van generatie op generatie zelfs als men niets weet over het paringssysteem dat bij deze populatie in zwang is.

Bij beschouwing van (5.9) is het niet moeilijk te zien dat een distributie P (d.w.z. een verzameling niet-negatieve getallen $P_1,\ldots,P_n$ met $\Sigma_i P_i = 1$) tot Ω behoort dan een slechts dan als men niet-negatieve getallen P_{ij} kan vinden die niet alleen voldoen aan (5.8) maar ook aan

$$\text{(5.15a)} \qquad \sum_{i,j} P_{ij} f_{ijk} = P_k$$

of, wat hetzelfde is,

$$\text{(5.15b)} \qquad \sum_{i,j} N_{ij} f_{ijk} = N_k.$$

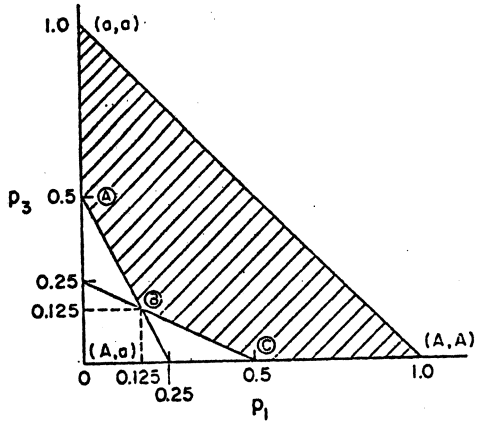
Hieruit volgt dat de verzameling Ω convex is. (Een *convexe* ruimte Ω is een verzameling punten in de n-dimensionale Euclidische ruimte zo, dat als $x \in \Omega$, $y \in \Omega$ dan ook $ax + (1-a)\,y \in \Omega$, voor $0 < a < 1$. Geometrisch betekent dit dat, als twee punten tot Ω behoren, dan ook het lijnstuk dat hen verbindt tot Ω behoort.) Laten we nu eens kijken hoe Ω eruit ziet voor onze oorspronkelijke populatie met typen 1,2,3 als de genotypen AA, Aa en aa. De verwachte verhouding $f_{ijk} = f_{jik}$ van kinderen van type k voor een paar van type (i,j) wordt gegeven in tabel 5.2.

ij =	11	22	33	23	31	12
f_{ij1}	1	1/4	0	0	0	1/2
f_{ij2}	0	1/2	0	1/2	1	1/2
f_{ij3}	0	1/4	1	1/2	0	0

tabel 5.2

We beweren dat in dit geval de verzameling Ω overeenkomt met het gearceerde gebied in figuur 5.3. We tonen eerst aan dat tenminste geldt dat het gearceerde gebied een deelverzameling is van Ω. Aangezien Ω convex is hoeft men alleen de 5 hoekpunten van het gearceerde gebied te beschouwen.
We moeten dus aantonen dat iedere hoekpunt overeenkomt met een evenwichts-

distributie voor een (geschikt gekozen) paringssysteem. De hoekpunten waar (P_1,P_2,P_3) gelijk is aan (1,0,0) of (0,0,1) geven geen moeilijkheden; zulke homozygote populaties kunnen niet anders dan zichzelf van generatie tot generatie copiëren. Nu resteert ons de hoekpunten aangegeven met A, B en C in figuur 5.3 te beschouwen.



figuur 5.3

A:	P_1	P_2	P_3
	0	1/2	1/2
	AA	Aa	aa

B:	P_1	P_2	P_3
	1/6	2/3	1/6
	AA	Aa	aa

C:	P_1	P_2	P_3
	1/2	1/2	0
	AA	Aa	aa

In een paringssysteem dat een distributie van type A reproduceert is vereist dat alleen Aa en aa kunnen paren; d.w.z. we staan alleen paren toe van type (2,3) of (3,2) en verbieden paren van type (2,2) of (3,3). Een dergelijk paringssysteem wordt ook gebruikt bij de verdeling C. Een paringssysteem, dat een distributie van type B reproduceert van generatie op generatie, verkrijgt men door een wet in te stellen dat AA alleen met aa mag paren en Aa alleen met Aa.

Het is dus mogelijk om aan te tonen dat de 5 hoekpunten van figuur 5.3 evenwichtsdistributies zijn. Het is echter nuttig om te herhalen dat de punten A, B en C de instelling van wetten vereisten om hun evenwicht te verzekeren. In de maatschappij kunnen deze wetten van de overheid uitgaan, of ze kunnen een kaste- of klasse-structuur en zelfs het instellen en propageren van vooroordeel met zich meebrengen. In de natuur echter zijn deze "wetten" eerder het gevolg van evolutie dan van een bewuste bedoeling van de leden van de populatie.

Nu moeten we nog bewijzen dat geen punten buiten het gearceerde gebied tot Ω kunnen behoren. Met andere woorden, we moeten aantonen dat een distributie (P_1,P_2,P_3) die tot Ω behoort aan de volgende ongelijkheden voldoet

(5.16) $\quad 4P_1 + 2P_3 \geq 1 \; ; \quad 2P_1 + 4P_3 \geq 1$

(deze vergelijkingen geven de benedengrens van het gearceerde gebied aan).

Het is gebruikelijk om aan te nemen dat de matrix (P_{ij}) symmetrisch is, d.w.z. $P_{ij} = P_{ji}$ voor alle i en j. Deze veronderstelling kan gemaakt worden zonder verlies van algemeenheid. Veronderstel dat we een typedistributie (P_1,P_2,P_3) hebben met overeenkomstige (mogelijk niet-symmetrische) matrix (P_{ij}) die voldoet aan (5.8); de typedistributie van de jongen wordt dan gegeven door (5.9). Beschouw nu de symmetrische matrix $P^*_{ij} = \frac{1}{2}(P_{ij}+P_{ji})$. Men gaat gemakkelijk na dat deze symmetrische manier van paren eveeens toelaatbaar is voor de gegeven typedistributie en verder dat dit paringssysteem resulteert in precies dezelfde typedistributie voor de jongen; hier wordt essentieel gebruik gemaakt van het feit dat $f_{ijk} = f_{jik}$ voor alle i, j en k.

Beschouw een typedistributie (P_1,P_2,P_3) die tot Ω behoort en de bijbehorende matrix (P_{ij}) die voldoet aan (5.8) en (5.15). Gezien het bovenstaande kunnen we aannemen dat $P_{ij} = P_{ji}$. Er moet aangetoond worden dat (5.16) geldt. Schrijven we (5.8) expliciet uit:

(5.8a) $\quad P_1 = P_{11} + P_{12} + P_{13}$

(5.8b) $\quad P_2 = P_{22} + P_{23} + P_{21}$

(5.8c) $\quad P_3 = P_{31} + P_{32} + P_{33}.$

Combineren van deze gelijkheden door (5.8a) met drie te vermenigvuldigen, (5.8b) ervan af te trekken en (5.8c) erbij op te tellen geeft:

$$3P_1 - P_2 + P_3 = 3P_{11} + 2P_{12} + 4P_{13} + P_{33} - P_{22}.$$

Er geldt dus, wanneer we gebruiken dat $P_1 + P_2 + P_3 = 1$,

$$4P_1 + 2P_3 - 1 = 3P_{11} + 2P_{12} + 4P_{13} + P_{33} - P_{22}. \qquad (A)$$

Analoog geldt

$$4P_3 + 2P_1 - 1 = P_{11} + 2P_{32} + 3P_{33} + 4P_{31} - P_{22}. \qquad (B)$$

Merk op dat in elk van deze laatste twee vergelijkingen de term $4P_{13} - P_{22}$ voorkomt ($P_{13}=P_{31}$).

Vervolgens hebben we de evenwichtsvoorwaarde dat $P_k = P'_k$ voor alle k. In het bijzonder geldt bij begruik van tabel 5.2

$$0 = P'_3 - P_3 = \sum_{i,j} P_{ij} f_{ij3} - \sum_i P_{i3} =$$

$$= (\tfrac{1}{4} P_{22}+P_{33}+ \tfrac{1}{2} P_{23}+ \tfrac{1}{2} P_{32}) - (P_{13}+P_{23}+P_{33}) =$$

$$= \tfrac{1}{4} P_{22} - P_{13}.$$

Hier hebben we ook gebruikt dat $P_{23} = P_{32}$. Uit (A) en (B) volgt nu dat er in een evenwichtstoestand (van generatie op generatie) moet gelden

$$4P_1 + 2P_3 - 1 = 3P_{11} + 2P_{12} + P_{33} \geq 0$$

$$4P_3 + 2P_1 - 1 = P_{11} + 2P_{32} + 3P_{33} \geq 0$$

en hieruit volgen de ongelijkheden (5.16).

We hebben dus aangetoond dat de evenwichtsdistributie voor een willekeurig paringssysteem aan (5.16) voldoet en ook dat iedere verdeling die aan (5.16) voldoet in evenwicht kan zijn, d.w.z. tot Ω behoort. Dus Ω wordt gegeven door het gearceerde gebied in figuur 5.3.

We maken ons probleem meer complex door de restrictie dat iedereen paart op te heffen; d.w.z. we staan nu vrijgezellen toe in ons model. Dit zal onze vroegere resultaten niet aantasten, maar wel eist het een generalisatie van onze vroegere definities. Zij, net als vroeger, N_{ij} het aantal paren waarin het mannetje van type i en het vrouwtje van type j is ($i=1,\ldots,n; j=1,\ldots,n$). Zij verder

N_{i0} = aantal ongepaarde mannetjes van type i

N_{0j} = aantal ongepaarde vrouwtjes van type j.

Dit leidt tot de volgende vergrote matrix

(5.17)

$N_{00} = 0$	$N_{01} \cdots N_{0n}$		$N_0 = (1-c)N$
N_{10}	$N_{11} \cdots N_{1n}$		$N_1 = NP_1$
⋮	⋮		
	$(N_{ij}=NP_{ij})$		
⋮	⋮		
N_{n0}	N_{n1}	N_{nn}	$N_n = NP_n$
N_0	N_1	N_n	$N + N_0$

Hier is $N_0 = \Sigma_i N_{i0}$ het totaal aantal (mannelijke) vrijgezellen; $N_{00} = 0$ volgens afspraak. Het totaal aantal mannelijke vrijgezellen is gelijk aan het totaal aantal $N_0 = \Sigma_j N_{0j}$ ongepaarde vrouwtjes. We stellen $N_0/N = 1-c$, zodat $(N-N_0)/N = c$ het percentage individuen is dat paart (dit is gelijk voor mannetjes en vrouwtjes). We zullen c de paringsverhouding noemen.

Zij $P_{ij} = N_{ij}/N$ (in het bijzonder $N_{i0}=NP_{i0}$ en $N_{0j}=NP_{0j}$), dan ziet men dat (5.7), (5.8) (5.9) en (5.15) geldig zijn als tenminste de sommaties over i en j lopen over de verzameling $\{0,1,\ldots,n\}$ en als we stellen $f_{ijk} = 0$, als óf i, óf j, óf k gelijk aan 0 is. In (5.9) en (5.15) moet iedere dubbelsom voorafgegaan worden door een factor 1/c of men kan ook (5.10) vervangen door $\Sigma_k f_{ijk} = 1/c$ (als $1 \leq i,j \leq n$). Verder $P_0 = N_0/N = 1-c$.

We zullen slechts geïnteresseerd zijn in de mogelijkheid van vrijgezellen en vrijgezellinnen als iets de vorming van paren van specifieke typen (i,j) verbiedt. Impliciet aan deze beperking wordt verondersteld dat een individu zal paren, tenzij er een reden is om het niet te doen. Voor een populatie die uit mensen bestaat kunnen gewoonte en vooroordeel e.d. zo'n reden zijn. Bij lagere vormen van leven zullen er andere oorzaken zijn, bijv. imprenting wat verderop besproken wordt.

N.B. We bespreken grote populaties en verwachtingswaarden, zodat een juistere formulering van het bovenstaande is dat gemiddeld een indivudu altijd zal paren tenzij er een reden is om het niet te doen.

We zullen alle redenen, die het verbieden dat zich paren van type (i,j) vormen, *taboe's* noemen. Zij Γ de verzameling van alle paren (i,j) met

$$(i,j) \in \Gamma \Rightarrow N_{ij} = NP_{ij} = 0 ,$$

wat in formule aangeeft dat er geen paren van het type (i,j) (N_{ij}=0) zijn als (i,j) een element is uit de verzameling van de taboe's Γ. Twee andere condities lijken redelijk bij dergelijke taboe's. Dit zijn de volgende:

(Ia) $(i,j) \notin \Gamma \Rightarrow P_{i0} = 0$ of $P_{0j} = 0$,

(Ib) $(i,j) \notin \Gamma \Leftarrow P_{i0} > 0$ èn $P_{0j} > 0$,

(IIa) $(i,j) \notin \Gamma$ en $P_i > 0$ èn $P_j > 0 \Rightarrow P_{ij} > 0$,

(IIb) $(i,j) \notin \Gamma \Leftarrow P_i > 0$ èn $P_j > 0$ èn $P_{ij} = 0$.

In woorden: volgens conditie (I) kan de paring niet zodanig zijn dat, als een bepaald paar (i,j) niet taboe is (niet in Γ zit), er dan zowel vrijgezellen van type i als vrijgezellinnen van type j zijn; dit zou niet logisch zijn aangezien er geen taboe is dat hen verhindert met elkaar te paren. Als een bepaald paringstype (i,j) niet taboe is en er mannetjes van type i zijn in de populatie en eveneens vrouwtjes van type j (d.w.z. $P_i>0$ en $P_j>0$), dan zijn er volgens conditie (II) zeker enkele paren (i,j) ($P_{ij}>0$). Anders zou (i,j) aanleiding geven tot een nieuw taboe.

N.B. We denken aan zeer grote populaties zoals boven reeds is vermeld.

5.3. EEN VOORBEELD MET DUIVEN

Een voorbeeld van een type paringssysteem met taboes werd een paar jaar geleden onder mijn aandacht gebracht door Professor Marvin SEIGER, en dit was in feite de prikkel voor dit onderzoek. Hij had waargenomen dat bepaalde duiven overwegend voorkomen in twee nuances, licht en donker, in tegenstelling tot een continuum van kleurschakeringen. Hij stelde als hypothese dat er een of ander inprentingsmechanisme is (dit is een zeer diepe indruk die door de ouders op de jongen gemaakt wordt tijdens een kritieke week in hun ontwikkeling), dat de volgende generatie dwingt een partner te zoeken die de kleur van tenminste één van zijn eigen ouders heeft. Eén taboe is in dit geval dat het nageslacht van twee donkere ouders nooit een lichte partner zal kiezen, terwijl het nageslacht van twee lichte ouders nooit een donkere partner zal kiezen. Hij vermoedde verder dat bij een bepaalde manier van random paren (die we hier niet zullen specificeren), die

in overeenstemming is met bovenstaande taboe's, de populatie op den duur volkomen homozygoot zal worden (alleen individuen AA en aa met ouders van hetzelfde type). Hier wordt verondersteld dat het kleurpatroon van de duif bepaald wordt door twee genen A en a, waar A dominant is, zodat de combinaties AA en Aa corresponderen met een donker (D) individu en aa met een licht (L) individu. Zijn vermoeden bleek juist. Maar laten we ons nu iets anders afvragen. Namelijk, veronderstel dat we alle mogelijke paringssystemen toelaten; bestaan er dan situaties waarin een populatie in evenwicht kan zijn van generatie op generatie zonder zuiver homozygoot te zijn?

Omdat het gedrag van een individu afhangt van de samenstelling van zijn ouderpaar, maken we de volgende klassifikatie voor dit individu:

1. genotype AA, ouders DD
2. genotype Aa, ouders DD
3. genotype Aa, ouders DL of LD
4. genotype aa, ouders DD
5. genotype aa, ouders DL of LD
6. genotype aa, ouders LL.

tabel 5.3

De taboe's zijn als volgt:

ouders	D-D		L-L	
jongen		L	D	
typen	[1,2,4]	[4,5,6]	[1,2,3]	[6],
	taboe		taboe	

Het eerste type taboe (tegen het paren met een lichtgekleurd individu) verbiedt 17 paren (i,j) (17=2·3·3-1 want alleen (4,4) heeft i=j). Het tweede type taboe (tegen het paren met een donker individu) verbiedt 6 paren waarvan alleen de paren (3,6) en (6,3) nieuw zijn. Bij elkaar zijn er 19 taboe-paren in de verzameling Γ en zijn er slechts 36 - 19 = 17 toegestane paren (i,j), die gegeven worden in tabel 5.4.

	totaal
type 1 kan alleen paren met de typen 1,2,3	3
type 2 kan alleen paren met de typen 1,2,3	3
type 3 kan alleen paren met de typen 1,2,3,4,5	5
type 4 kan alleen paren met type 3	1
type 5 kan alleen paren met de typen 3,5,6	3
type 6 kan alleen paren met de typen 5,6	2
	17

tabel 5.4

Laten we, om duidelijk te maken hoe men de mogelijke paren in tabel 5.4 bepaalt met het bovengenoemde taboe, kijken naar de paarmogelijkheden voor een doffer uit klasse 4. Hij is een licht exemplaar (genotype aa) terwijl zijn beide ouders donker zijn; hij wil dus alleen paren met een donker vrouwtje. Hij zal dus de exemplaren uit de klassen 4, 5 of 6 verwerpen want zij zijn licht en hij is uitsluitend geïnteresseerd om met leden van de klassen 1, 2 of 3 te paren aangezien die donker zijn. Het omgekeerde verschijnsel doet zich nu voor, dat hij op zijn beurt verworpen wordt door degenen uit de klassen 1 en 2, aangezien hij zelf licht is. Zijn enige keus voor een wijffe is dus een exemplaar uit klasse 3. Merk op dat exemplaren uit klasse 3 toevallig heel veel andere keuzemogelijkheden hebben (zie tabel 5.4).

We willen alle mogelijke evenwichtsoplossingen vinden (dit zijn distributies die tot Γ behoren) die voldoen aan de bovengenoemde taboe's en de twee bovenstaande condities (I) en (II). Dus Ω bestaat nu uit de type-distributies $P = (P_1, P_2, P_3, P_4, P_5, P_6)$, zodat men een (gewoonlijk niet symmetrische) matrix (P_{ij}) kan vinden, d.i. een paringssysteem met $i,j=0,\ldots,6$ $(P_{00}=0)$, zodat

$$P_{ij} \geq 0 \text{ en } P_{ij} = 0 \text{ als } (i,j) \in \Gamma$$

en verder

$$(5.18a) \qquad P_{ij} = \sum_{j=0}^{6} P_{ij} \quad ; \quad P_j = \sum_{i=0}^{6} P_{ij};$$

$$(5.18b) \qquad P_k = \frac{1}{c} \sum_{i=1}^{6} \sum_{j=1}^{6} P_{ij} f_{ijk},$$

waarin

$$(5.19a) \qquad c = \sum_{i,j=1}^{6} P_{ij}$$

dus

$$(5.19b) \qquad 1 - c = \sum_{i=1}^{6} P_{i0} = \sum_{j=1}^{6} P_{0j} .$$

Tenslotte leggen we nogmaals de nadruk op de condities (I) en (II).

Aangezien een fraktie c van de populatie jongen heeft (5.19) kunnen we de afmetingen van de populatie stabiliseren door te stellen dat ieder paar gemiddeld 1/c mannelijke en 1/c vrouwelijke jongen heeft, vgl. (5.18b). De typen van de jongen worden bepaald door de frekwentie-coëfficiënten f_{ijk} die gemakkelijk berekend kunnen worden.

Omdat een paring van een mannetje van type 6 met een vrouwtje van type 6 niet taboe is ($(6,6) \notin \Gamma$) volgt uit regel (Ia) dat er óf geen vrijgezellen, óf geen vrijgezellinnen van type 6 ($P_{60}=0$ of $P_{06}=0$) zijn. Laten we bijvoorbeeld veronderstellen dat $P_{60} = 0$, zodat alle mannetjes van type 6 gepaard zijn; de veronderstelling dat alle vrouwtjes van type 6 gepaard zijn is geheel gelijkwaardig. We zien als we de genotypen in tabel 5.3 nagaan, dat alle jongen van paren van type (5,5), (5,6), (6,5) en (6,6) van type 6 zullen zijn. In het bijzonder zullen de NP_6 mannetjes van type 6 $\frac{1}{c}$. NP_6 mannelijke jongen van type 6 voortbrengen. Opdat in de generatie van de jongen exemplaren van type 6 niet talrijker zijn dan in de generatie van de ouders, moet gelden dat of $P_6 = 0$ of $c = 1$, in beide gevallen zijn er geen ongepaarde mannetjes of vrouwtjes van type 6 ($P_{60}=P_{06}=0$). Verder geldt $\frac{1}{c}(P_{55}+P_{56}+P_{65}+P_{66}) = P_6 = P_{65} + P_{66} = P_{56} + P_{66}$ en hieruit volgt onmiddellijk

$$P_{55} = P_{56} = P_{65} = 0.$$

Aangezien het paren van mannetjes van type 5 met vrouwtjes van type 5 niet taboe is (zie tabel 5.4) volgt uit $P_{55} = 0$ en conditie (II) dat $P_5 = 0$; d.i. er zijn geen exemplaren van type 5. Nu worden exemplaren van type 3 en 5 alleen voortgebracht door paren van type (3,4) of (3,5) en in gelijke mate, zodat bij evenwicht $P_3 = P_5$. Deze bewering wordt bevestigd als men naar tabel 5.3 kijkt. Hier zien we dat een paar (3,4) (type DL) bestaat uit een Aa-type en een aa-type, zodat men zowel Aa(type 3) als aa (type 5) jongen krijgt met gelijke frekwentie. Hetzelfde geldt voor een (3,5) paar. Aangezien $P_3 = P_5$ en $P_5 = 0$, geldt ook $P_3 = 0$.

Maar nu, aangezien er geen individuen van type 3 zijn en individuen van type 4 alleen kunnen paren met type 3, zullen de mannetjes en vrouwtjes van type 4 (die er evenveel zijn) ongepaard moeten blijven. Zij zijn alle van genotype aa en de genen van type a zullen dus uitgeput raken als $P_4 > 0$. Dit moet gecompenseerd worden door een overeenkomstige uitputting

van A-genen veroorzaakt door ongepaarde mannetjes en vrouwtjes van één van de typen 1 of 2. Aangezien het totaal aantal ongepaarde mannetjes gelijk moet zijn aan het totaal aantal ongepaarde vrouwtjes, moeten er evenveel ongepaarde mannetjes van type 1 of 2 zijn als ongepaarde vrouwtjes van type 1 of 2. Maar dit is in strijd met conditie (I) aangezien mannetjes en vrouwtjes van type 1 of 2 met elkaar kunnen paren (er zijn geen taboe's (1,1), (1,2), (2,1) of (2,2)). En dus moet $P_4 = 0$ zijn. Nu zullen paren van type (2,2) enige jongen van type 4 voortbrengen; dus $P_{22} = 0$. Maar (2,2) is niet taboe; dus $P_2 = 0$.

Sameengevat: we hebben aangetoond dat er slechts de triviale evenwichtssituatie bestaat, waarvoor geldt $c = 1$ en $P_2 = P_3 = P_4 = P_5 = 0$; dus $P_1 + P_6 = 1$.

Dus iedere dynamische stiuatie die naar een evenwicht toegaat moet convergeren naar deze zuiver homozygote populatie; derhalve moeten alle heterozygoten uitsterven.

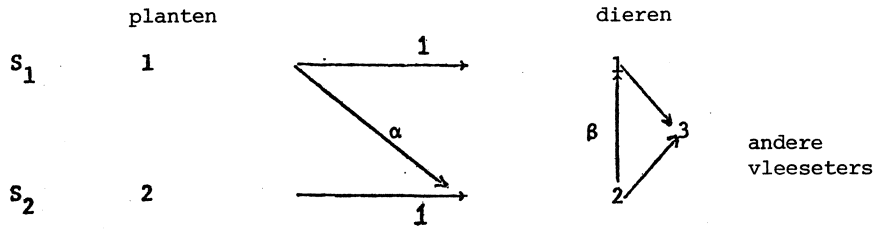
Dit vindt men niet altijd in de natuur, dus het bovenstaande resultaat suggereert dat ons model gewijzigd moet worden. Een bijzonder realistische situatie is die waarin alleen de mannetjes beïnvloed zijn, terwijl de vrouwtjes vrij zijn van taboe's. Ik heb dit geval uitgewerkt, maar de resultaten zijn te lang om hier te presenteren. Ik zal alleen zeggen dat er niet-triviale evenwichtssituaties bestaan voor dit geval (die voldoen aan beide condities (I) en (II)) in tegenstelling tot de triviale oplossing $P_1 + P_6 = 1$ die we hierboven gevonden hebben. Tenzij $P_1 + P_6 = 1$, is de paringsverhouding altijd kleiner dan één; exacter: er geldt

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{4}\sqrt{2} \leq c < 1$$

en deze grenzen kunnen niet verbeterd worden. Er blijft dus hoogstens 15% van de populatie vrijgezel in welke evenwichtssituatie dan ook.

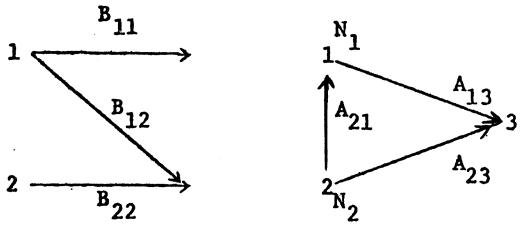
5.4. EEN VOORBEELD UIT DE ECOLOGIE

Als laatste voorbeeld, dat ons van de genetica naar de ecologie voert, beschouwen we een mogelijke interactie tussen twee typen planten en drie soorten dieren.



De pijlen geven de richting van de energiestroom aan. De getallen 1,1,α en β bij de pijlen geven de voedingswaarde van één eenheid voor het dier dat het opeet; deze voedingswaarden zijn genomen met betrekking tot de minimale dagelijkse behoeften. Dus een dier van type 1 kan leven op een dieet van één eenheid plantaardig materiaal van type 1 per dag en eveneens op een dieet van $1/\beta$ dierlijk materiaal van type 2 per dag, of op een convex mengsel van deze twee diëten. Verder, laat de i-de plant groeien met een gegeven bedrag S_i per dag. Laat tenslotte het geboortecijfer van het j-de dier gelijk zijn aan het gegeven getal ρ_j.

Beschouw een evenwichtssituatie waarin N_i dieren van type i zijn.



Veronderstel dat de dieren van type j gemiddeld A_{ij} dieren van type i eten, en een hoeveelheid B_{ij} van plant i per dag. Die leidt tot de noodzakelijke relaties:

$$
\begin{aligned}
&\rho_1 N_1 = A_{13} && S_1 \geq B_{11} + B_{12} \\
&\rho_2 N_2 = A_{21} + A_{23} \geq A_{21} && S_2 \geq B_{22} \\
&N_1 \leq B_{11} + \beta A_{21} && N_2 \leq \alpha B_{12} + B_{22} .
\end{aligned} \tag{5.20}
$$

Dus een paar (N_1,N_2) niet-negatieve getallen geeft mogelijke afmetingen

van de populaties van dieren van type 1 en 2 dan en slechts dan als men niet-negatieve getallen A_{ij} en B_{ij} kan vinden zodat alle bovenstaande ongelijkheden gelden. We zijn geïnteresseerd in de verzameling van alle mogelijke paren (N_1,N_2).

Het systeem (5.20) kan aanzienlijk vereenvoudigd worden. De relatie $\rho_1 N_1 = A_{13}$ kan even goed weggelaten worden, aangezien deze slechts dient als definitie voor A_{13}. De tweede relatie dient als definitie voor A_{23} als de ongelijkheid $\rho_2 N_2 \geq A_{21}$ blijft gelden, en vervolgens kan deze ongelijkheid ook weggelaten worden, nadat de derde relatie (5.20) geschreven is als $N_1 \leq B_{11} + \beta\rho_2 N_2$. Eveneens kan $N_2 \leq \alpha B_{12} + B_{22}$ samen met $B_{22} \leq S_2$ vervangen worden door $N_2 \leq \alpha B_{12} + S_2$. Dit leidt tot de drie ongelijkheden:

$$N_1 \leq B_{11} + \beta\rho_2 N_2$$

$$N_2 \leq \alpha B_{12} + S_2$$

$$B_{11} + B_{12} \leq S_1.$$

In het bijzonder is $B_{11} = 0$ alleen mogelijk als $N_1 \leq \beta\rho_2 N_2$, terwijl $B_{12} = 0$ alleen mogelijk is als $N_2 \leq S_2$. Na eliminatie van de niet-negatieve onbekenden B_{11} en B_{12}, krijgen we uiteindelijk de volgende noodzakelijke en voldoende voorwaarden, opdat (N_1N_2) hoort bij afmetingen van een evenwichtspopulatie:

$$\max(0,N_1-\beta\rho_2N_2) + \max(0,(N_2-S_2)/\alpha) \leq S_1.$$

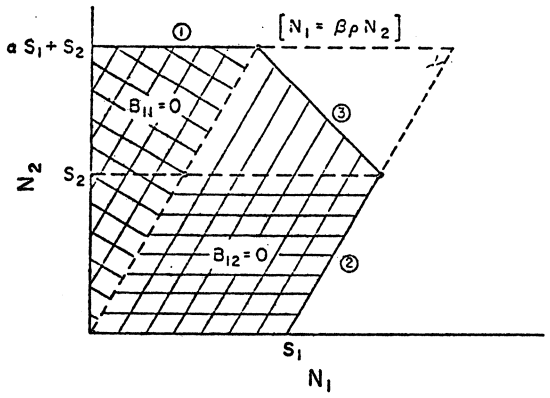
Dit is equivalent met de drie ongelijkheden

$$N_2 \leq \alpha S_1 + S_2 \tag{5.21}$$

$$N_1 \leq S_1 + \beta\rho_2 N_2 \tag{5.22}$$

$$N_1 + \frac{1}{\alpha} N_2 \leq S_1 + \frac{1}{\alpha} S_2 + \beta\rho_2 N_2. \tag{5.23}$$

We kunnen nu een grafische oplossing van het stelsel vergelijkingen (5.21) - (5.23) krijgen door bepaling van de uiterste punten van het systeem, zoals getoond wordt in figuur 5.4.



figuur 5.4

De met (1) aangegeven grens van figuur 5.4 wordt verkregen uit (5.21). Het horizontaal gearceerde gebied correspondeert met de keuze $B_{11} = 0$. Evenzo wordt de grens, die met 2 aangegeven is, verkregen uit (5.22). De keuze $B_{12} = 0$ geeft de deelverzameling $N_2 \leq S_2$. De derde grens 3 is afkomstig van (5.23). Deze heeft een positieve helling, juist als $\beta\rho_2\ \alpha > 1$. In dat geval is het efficiënter voor de dieren van type 1 om de dieren van type 2 de planten van type 1 te laten eten, aangezien de uiteindelijke voedingswaarde (nl. door dieren van type 2 te eten) dan groter is dan de voedingswaarde die ze binnen zouden krijgen als ze de planten van type 1 meteen op zouden eten. Spoedig zal een onderzoek verricht worden dat betrekking heeft op het meer algemene geval. nl. dieren 1,2,...,m en planten 1,2,...,n. De ongelijkheden van het systeem zijn hier $A_{ij} \geq 0$, $B_{ij} \geq 0$ en verder

$$N_j \leq \sum_i A_{ij}\, a_{ij} + \sum_i B_{ij}\, b_{ij},$$

$$S_i \geq \sum_j B_{ij},$$

$$\rho_i\, N_i = \sum_j A_{ij}.$$

Het is ook mogelijk het eerder ingevoerde begrip taboe in te bouwen door te stellen $a_{ij} = 0$ of $b_{ij} = 0$ voor zekere paren (i,j). Dit lijkt een interessante richting voor verder onderzoek.

LITERATUUR

[1] KEMPERMAN, J.H.B., *On Systems of Mating*, Indag. Math., 29 (1967), I (245-261; II (262-276); III (277-290); IV (291-304).

[2] SEIGER, M.B., *A Computer Simulation of the Influence of Imprinting on Population Structure*, The American Naturalist.

UITGAVEN IN DE SERIE MC SYLLABUS

Onderstaande uitgaven zijn verkrijgbaar bij het Mathematisch Centrum, 2e Boerhaavestraat 49 te Amsterdam-1005, tel. 020-947272.

MCS 1.1 F. GÖBEL & J. VAN DE LUNE, *Leergang Besliskunde, deel 1: Wiskundige basiskennis*, 1965. ISBN 90 6196 014 2.

MCS 1.2 J. HEMELRIJK & J. KRIENS, *Leergang Besliskunde, deel 2: Kansberekening*, 1965. ISBN 90 6196 015 0.

MCS 1.3 J. HEMELRIJK & J. KRIENS, *Leergang Besliskunde, deel 3: Statistiek*, 1966. ISBN 90 6196 016 9.

MCS 1.4 G. DE LEVE & W. MOLENAAR, *Leergang Besliskunde, deel 4: Markovketens, en wachttijden*, 1966. ISBN 90 6196 017 7.

MCS 1.5 J. KRIENS & G. DE LEVE, *Leergang Besliskunde, deel 5: Inleiding tot de mathematische besliskunde*, 1966. ISBN 90 6196 018 5.

MCS 1.6a B. DORHOUT & J. KRIENS, *Leergang Besliskunde, deel 6a: Wiskundige programmering 1*, 1968. ISBN 90 6196 032 0.

MCS 1.7a G. DE LEVE, *Leergang Besliskunde, deel 7a: Dynamische programmering 1*, 1968. ISBN 90 6196 033 9.

MCS 1.7b G. DE LEVE & H.C. TIJMS, *Leergang Besliskunde, deel 7b: Dynamische programmering 2*, 1970. ISBN 90 6196 055 X.

MCS 1.7c G. DE LEVE & H.C. TIJMS, *Leergang Besliskunde, deel 7c: Dynamische programmering 3*, 1971. ISBN 90 6196 066 5.

MCS 1.8 J. KRIENS, F. GÖBEL & W. MOLENAAR, *Leergang Besliskunde, deel 8: Minimaxmethode, netwerkplanning, simulatie*, 1968. ISBN 90 6196 034 7.

MCS 2.1 G.J.R. FÖRCH, P.J. VAN DER HOUWEN & R.P. VAN DE RIET, *Colloquium stabiliteit van differentieschema's, deel 1*, 1967. ISBN 90 6196 023 1.

MCS 2.2 L. DEKKER, T.J. DEKKER, P.J. VAN DER HOUWEN & M.N. SPIJKER, *Colloquium stabiliteit van differentieschema's, deel 2*, 1968. ISBN 90 6196 035 5.

MCS 3.1 H.A. LAUWERIER, *Randwaardeproblemen, deel 1*, 1967. ISBN 90 6196 024 X.

MCS 3.2 H.A. LAUWERIER, *Randwaardeproblemen, deel 2*, 1968. ISBN 90 6196 036 3.

MCS 3.3 H.A. LAUWERIER, *Randwaardeproblemen, deel 3*, 1968. ISBN 90 6196 043 6.

MCS 4 H.A. LAUWERIER, *Representaties van groepen*, 1968. ISBN 90 6196 037 1.

MCS 5 J.H. VAN LINT, J.J. SEIDEL & P.C. BAAYEN, *Colloquium discrete wiskunde*, 1968. ISBN 90 6196 044 4.

MCS 6 K.K. KOKSMA, *Cursus ALGOL 60*, 1969. ISBN 90 6196 045 2.

MCS 7.1 *Colloquium Moderne rekenmachines, deel 1*, 1969. ISBN 90 6196 046 0.

MCS 7.2 *Colloquium Moderne rekenmachines, deel 2*, 1969. ISBN 90 6196 047 9.

MCS 8 H. BAVINCK & J. GRASMAN, *Relaxatietrillingen*, 1969. ISBN 90 6196 056 8.

MCS 9.1 T.M.T. COOLEN, G.J.R. FÖRCH, E.M. DE JAGER & H.G.J. PIJLS, *Elliptische differentiaalvergelijkingen, deel 1*, 1970. ISBN 90 6196 048 7.

MCS 9.2 W.P. VAN DEN BRINK, T.M.T. COOLEN, B. DIJKHUIS, P.P.N. DE GROEN, P.J. VAN DER HOUWEN, E.M. DE JAGER, N.M. TEMME & R.J. DE VOGELAERE, *Colloquium Elliptische differentiaalvergelijkingen, deel 2*, 1970. ISBN 90 6196 049 5.

MCS 10 J. FABIUS & W.R. VAN ZWET, *Grondbegrippen van de waarschijnlijkheidsrekening*, 1970. ISBN 90 6196 057 6.

MCS 11 H. BART, M.A. KAASHOEK, H.G.J. PIJLS, W.J. DE SCHIPPER & J. DE VRIES, *Colloquium Halfalgebra's en positieve operatoren*, 1971. ISBN 90 6196 067 3.

MCS 12 T.J. DEKKER, *Numerieke algebra*, 1971. ISBN 90 6196 068 1.

MCS 13 F.E.J. KRUSEMAN ARETZ, *Programmeren voor rekenautomaten; De MC ALGOL 60 vertaler voor de EL X8*, 1971. ISBN 90 6196 069 X.

MCS 14 H. BAVINCK, W. GAUTSCHI & G.M. WILLEMS, *Colloquium Approximatietheorie*, 1971. ISBN 90 6196 070 3.

MCS 15.1 T.J. DEKKER, P.W. HEMKER & P.J. VAN DER HOUWEN, *Colloquium Stijve differentiaalvergelijkingen, deel 1*, 1972. ISBN 90 6196 078 9.

MCS 15.2 P.A. BEENTJES, K. DEKKER, H.C. HEMKER, S.P.N. VAN KAMPEN & G.M. WILLEMS, *Colloquium Stijve differentiaalvergelijkingen, deel 2*, 1973. ISBN 90 6196 079 7.

MCS 15.3 P.A. BEENTJES, K. DEKKER, P.W. HEMKER & M. VAN VELDHUIZEN, *Colloquium Stijve differentiaalvergelijkingen, deel 3*, 1975. ISBN 90 6196 118 1.

MCS 16.1 L. GEURTS, *Cursus Programmeren, deel 1: De elementen van het programmeren*, 1973. ISBN 90 6196 080 0.

MCS 16.2 L. GEURTS, *Cursus Programmeren, deel 2: De programmeertaal ALGOL 60*, 1973. ISBN 90 6196 087 8.

MCS 17.1 P.S. STOBBE, *Lineaire algebra, deel 1*, 1974. ISBN 90 6196 090 8.

MCS 17.2 P.S. STOBBE, *Lineaire algebra, deel 2*, 1974. ISBN 90 6196 091 6.

MCS 18 F. VAN DER BLIJ, H. FREUDENTHAL, J.J. DE IONGH, J.J. SEIDEL & A. VAN WIJNGAARDEN, *Een kwart eeuw wiskunde 1946-1971, Syllabus van de Vakantiecursus 1971*, 1974. ISBN 90 6196 092 4.

MCS 19 A. HORDIJK, R. POTHARST & J.TH. RUNNENBURG, *Optimaal stoppen van Markovketens*, 1974. ISBN 90 6196 093 2.

MCS 20 T.M.T. COOLEN, P.W. HEMKER, P.J. VAN DER HOUWEN & E. SLAGT, *ALGOL 60 procedures voor begin- en randwaardeproblemen*, 1976. ISBN 90 6196 094 0.

MCS 21 J.W. DE BAKKER (red.), *Colloquium Programmacorrectheid*, 1974. ISBN 90 6196 103 3.

* MCS 22 R. HELMERS, F.H. RUYMGAART, M.C.A. VAN ZUYLEN & J. OOSTERHOFF, *Asymptotische methoden in de statistiek*, 1976. ISBN 90 6196 104 1.

MCS 23.1 J.W. DE ROEVER (red.), *Colloquium Onderwerpen uit de biomathematica, deel 1*, 1976. ISBN 90 6196 105 X.

* MCS 23.2 J.W. DE ROEVER (red.), *Colloquium Onderwerpen uit de biomathematica, deel 2*, 1976. ISBN 90 6196 115 7.

MCS 24.1 P.J. VAN DER HOUWEN, *Numerieke integratie van differentiaalvergelijkingen, deel 1: Eenstapsmethoden*, 1974. ISBN 90 6196 106 8.

MCS 25 *Colloquium Structuur van programmeertalen*, 1976. ISBN 90 6196 116 5.

MCS 26.1 N.M. TEMME (red.), *Nonlinear Analysis, volume 1*, 1976. ISBN 90 6196 117 3.

MCS 26.2 N.M. TEMME (red.), *Nonlinear Analysis, volume 2*, ISBN 90 6196 121 1.

MCS 27 M. BAKKER, P.W. HEMKER, P.J. VAN DER HOUWEN, S.J. POLAK & M. VAN VELDHUIZEN, *Colloquium Discreteringmethoden*, 1976. ISBN 90 6196 124 6.

De met een * gemerkte uitgaven moeten nog verschijnen.