



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Gegroeid in Leiden

Metz, J.A.J.

Citation

Metz, J. A. J. (2009). Gegroeid in Leiden. In . Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/19693>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/19693>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Prof.dr. J.A.J. Metz

Gegroeid in Leiden



Universiteit Leiden

Gegroeid in Leiden

Rede uitgesproken door

Prof.dr. J.A.J. Metz

ter gelegenheid van zijn afscheid als hoogleraar in de

Mathematische Biologie

aan de Universiteit Leiden

op maandag 7 december 2009



Universiteit Leiden

Mijnheer de decaan, zeer gewaardeerde toehoorders,

Inleiding

Gegroeid in Leiden?

‘Gegroeid in Leiden’. U zult voor u hier kwam wellicht gedacht hebben, wat een vreemde titel, eigenlijk geen goed Nederlands. En inderdaad, er valt een anglicisme in te proeven: ‘Grown in Leiden’.

‘Opgegroeid in Leiden’ zou beter Nederlands zijn geweest, maar zou te veel naar mijzelf hebben verwezen (in deze plaats geboren en gebleven) en ik wil het niet over mijzelf hebben maar over de Leidse school van theoretische biologie. De Leidse theoretische biologie en ik hebben de afgelopen veertig jaar wel iets met elkaar te maken gehad, maar ik was maar één deel van een geheel. Wel zal ik dat geheel bezien vanuit mijn persoonlijk perspectief. Als je afscheid neemt mag dat.

Nog een andere mogelijkheid was geweest ‘Tot wasdom gekomen in Leiden’. Want de theoretische biologie is vergeleken met de jaren waarin ik begon, zichtbaar tot wasdom gekomen. Maar dat was meer dan een Leidse aangelegenheid. We hebben wel bijgedragen. Een administratieve indicatie is dat van de 31 doctores die de Leidse theoretische biologie tot nu toe heeft afgeleverd, al 13 het tot hoogleraar hebben gebracht.¹

Dan de echte reden voor de titel. Er was vanmorgen ook een kleinere bijeenkomst, met enkele van die voormalige promovendi als spreker, met de pendant titel ‘Gegroeid vanuit Leiden’. Want dat is waar dit college over zal gaan, de groei van theoretische biologie in en vanuit Leiden. Een greep uit onderwerpen waarvan ik verwacht dat ons werk daarop nog geruime tijd invloed zal hebben.

Maar eerst wat geschiedenis.

Ups en downs

De Leidse Theoretische Biologie als instelling begint in 1935 met de oprichting van de Prof. dr. Jan van der Hoeven Stichting voor Theoretische Biologie van Dier en Mensch verbonden aan de Rijksuniversiteit te Leiden.² Deze stichting geeft nog steeds de Acta Biotheoretica uit, het oudste theoretisch biologische tijdschrift ter wereld.

In 1953 wordt binnen de Zoölogie een afdeling Theoretische Biologie gestart onder leiding van de mathematisch bioloog H.R. van der Vaart. In 1957 wordt deze afdeling omgezet in een Instituut en in 1958 wordt Van der Vaart hoogleraar. Organisatorisch heeft hij heel veel voor elkaar gekregen. Zo werd door hem onder meer, als onderdeel van de theoretische biologie, begonnen met wat later het Centraal Reken Instituut zou worden. Daarnaast deed hij veel advieswerk. Misschien is het daardoor dat zijn publicaties vooral wijzen op fouten in biologische concepten en onderzoek. Een andere reden kan zijn geweest dat de wiskunde nog niet ver genoeg was om de gesignaleerde problemen meer positief aan te pakken. In 1961 vertrekt Van der Vaart naar Raleigh, North Carolina.³

Hierna volgt een periode van kalmte. Mensen verdwijnen, de bibliotheek blijft bestaan.

In 1966 wordt Evert Meelis aangesteld voor de statistische adviezen en Marius Jeuken om het Instituut te leiden. In 1968 wordt de laatste tot hoogleraar benoemd. Jeuken was opgeleid als dierfysioloog. Daarnaast had hij als Jezuïet een priesteropleiding gevolgd, waar hij was getraind in de Scholastiek. Bij zijn aanstelling had hij bovendien meegekregen dat hij tenminste de helft van zijn tijd experimenten moest blijven doen omdat hij anders te veel van de werkelijkheid losgezongen zou raken. Hij heeft echter manmoedig stand gehouden en het instituut stevig ontwikkeld. In 1983 is hij overleden.⁴

Na enkele jaren touwtrekken volgt dan in 1986 een dubbel-aanstelling van Odo Diekmann en mijzelf.⁵ Wij begonnen met het voordeel dat Evert Meelis het advieswerk deed en dat de wiskunde zo veel verder was dat allerlei problemen van een positiever antwoord konden worden voorzien. Odo is in 1995 overgestapt naar de leerstoel Toegepaste Wiskunde in Utrecht, en ik sta nu voor u.

Niet alleen stap ik op, voor één van de oudste eigenstandige theoretische biologie groepen ter wereld is dit jaar het doek gevallen. Maar onze wetenschap gaat verder. Voorlopig mede elders, maar ook in Leiden. Alleen hier op een veel zachter pitje. Zo blijven de essentiële delen van onze bibliotheek behouden bij de Wiskunde, blijft de Jan van der Hoeven Stichting vanuit Leiden haar stimulerend werk doen, en is men bij de Wiskunde meer dan ooit geïnteresseerd in biologische theorie-ontwikkeling.

4

Wat is die wetenschap? Hier heb ik een wat persoonlijker selectie gemaakt, omdat ik nu eenmaal meer vertrouwd ben met werk waar ik direct bij betrokken was.

Methodologische achtergrond

Mijn leeropdracht was mathematische biologie. Dat wil zeggen het maken en uitwerken van wiskundige modellen en het bedrijven van meer overkoepelende wiskundige theorievorming.

Modellen zijn wiskundige structuren met interpretatie-regels. Theorieën zijn regels voor het maken en analyseren van modellen. Extensioneel zijn theorieën verzamelingen van modellen samen met een gereedschapskist voor het analyseren daarvan.

Binnen de biologie heeft eigenlijk alleen de populatiebiologie autonome theorieën, stevig genoeg om regelmatig een voortrekkersrol te spelen. De rest van de biologie kent alleen theorieën, met een beperkte omvang en veelal direct stoevend in de schei- en natuurkunde. Theorieën die alleen zinnig

ontwikkeld kunnen worden in voortdurende interactie met experimenten. In de populatiebiologie kun je na jaren werken zonder direct contact met experimenten nog steeds dingen doen die zinvol aan de biologie blijken bij te dragen. Het is wel van belang dat je een goed, door ervaring bijgesteld, gevoel hebt voor de onderliggende biologische werkelijkheid en de vragen waarmee populatiebiologen worstelen.

De oorzaak van die relatieve autonomie van de theoretische populatiebiologie is dat populaties zijn opgebouwd uit objecten waar we directe ervaring mee hebben: biologische individuen. Individuen gedragen zich en oefenen zo invloed uit op hun omgeving, planten zich voort, en gaan dood. Samen maken ze zo het gedrag van een populatie.

Natuurlijk is geen enkel model voor een werkelijke populatie geheel in overeenstemming met die werkelijkheid. Bovendien zijn er vele van zulke werkelijkheden, nu hier in de duinen, de Kagerplassen, de Noordzee, op het Groot Barrière rif, in het tropisch regenwoud van de Congo, en weer andere van zulke werkelijkheden ware er in het Pliocen, het Boven Krijt, het Onder Carboon. Toch is het zo dat Darwin met zijn evolutietheorie uitspraken wist te doen die voor al deze domeinen gelden. Dat kon doordat hij verstandig wist te abstraheren over de onderliggende specificiteiten.

Darwin gebruikte enkel woorden en redeneerde in metaforen. Tegenwoordig abstraheren we die metaforen tot wiskundige structuren. Dat maakt alles een stuk minder ambigu, maar eist wel meer precisie in de formuleringen en een zwaarder logisch apparaat.

Het probleem van veel wiskundige modelvorming is dat ze, om die precisie te bereiken, de biologie vereenvoudigt. Dat is nu juist niet wat Darwin deed. En ook wat wij in Leiden hebben proberen te vermijden. Ons motto is altijd geweest: niet weg vereenvoudigen maar weg abstraheren, dat wil zeggen werken met ruime klassen van modellen die zowel simpele eenvoudig

te hanteren modellen bevatten alsook realistischer aandoende structuren die beter kunnen aansluiten bij de werkelijkheid.

Numeriek werk of simulatie blijft noodzakelijk beperkt tot maar heel kleine, in alle detail gespecificeerde, klassen van modellen. Het leuke van de wiskunde is dat je, als het meezit, stellingen kunt bewijzen die opgaan voor grote klassen van modellen. Maar om dat te doen is het wel nodig nieuwe klassen van modelstructuren te ontwerpen die voldoende omvatten en toch nog net wiskundig hanteerbaar zijn. Dat is waar we ons in Leiden vooral mee hebben bezig gehouden.

Die modelstructuren vormen het onderwerp van de rest van dit verhaal.

Populatie dynamica

Toestanden en gedrag

Centraal bij veel van dat werk is het begrip *toestand*. We noemen een wiskundig object, meest een lijstje met getallen, toestand als (1) kennis van dat object nu samen met kennis van de tussenliggende omstandigheden, *input of omgeving* genoemd, ons in staat stelt dat object enige tijd later zo goed als maar mogelijk te voorspellen, en (2) kennis van dat object nu en de input nu ons in staat stelt om het gedrag nu zo goed als maar mogelijk te voorspellen.⁶

Voor een goed gemengd chemisch reactorvat kan die toestand een lijstje zijn van concentraties van diverse stoffen, en de input de door ons bepaalde toevoer van stoffen.

Dat toestand-denken ook een rol speelt in het dagelijks leven valt te zien aan zinsneden als “Mientje is wel erg zenuwachtig, bij elk onverwacht geluid springt ze een gat in de lucht”. Toestand en input resulteren in gedrag. “Ze was daarnet nog rustig maar je hebt haar zenuwachtig gemaakt met dat spookverhaal”. Huidige toestand en tussenliggende input leveren de toekomstige toestand.

Toestanden zijn op twee manieren bij elkaar te bedenken. Bij dat vat met chemicaliën komt de toestandsbeschrijving voort uit kennis over het soort van zaken die zich in dat vat afspelen. In het geval van Mientje deduceren we die toestanden uit haar gedrag.

Ook als het om populatiedynamisch relevant gedrag gaat, komen we die twee soorten toestanden tegen. Lichaamsgrootte, vetreserves, en maaginhoud zijn voorbeelden van op mechanistische gronden ingevoerde toestandsgrootheden. Leeftijd en ontwikkelingsindex zijn voorbeelden van op basis van gedrag ingevoerde grootheden. Het gedrag waar het dan om gaat is voortplanten, sterven, en invloed uitoefenen op de omgeving, zoals het weg eten van voedsel.

Omdat de voornaamste hulpmiddelen voor het analyseren van toestandsmodellen van meetkundige aard zijn noemen we de verzameling van alle mogelijke toestanden *toestandsruimte*. En zo'n lijstje met getallen noemen we *vector of punt*.

Eén van de eerste stukken modelvorming waar ik me op heb geworpen, was het reconstrueren van toestandsruimten uit gedrag.⁷ Dat leverde ook direct resultaat voor de experimentele kant, ontwikkeld in samenwerking met de Leidse ethologen en met Herman Dienske op het toenmalig Primaten Centrum.⁸ De statistische kant van dat werk is in huis opgepakt door Patsy Haccou en Evert Meelis, die op die basis ook een goed verkocht leerboek⁹ hebben geschreven over de verwerking van gedragsgegevens.

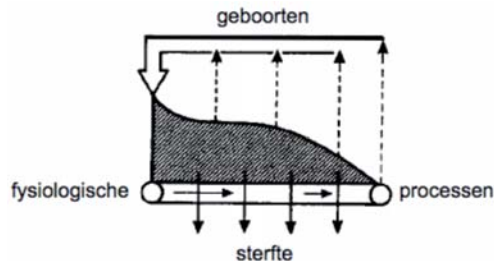
Fysiologisch gestructureerde populaties

Dat gedragsonderzoek heeft ook de opmaat geleverd voor de ontwikkeling van een algemene wiskundige theorie van fysiologisch gestructureerde populaties. Populaties worden hier gezien als frequentieverdelingen over individutoestandsruimten.

Voor deterministisch veranderende individutoestanden kunt u zich zo'n populatie voorstellen als een hoop zand op een

transportband, met de positie op de band gelijk gesteld aan de toestand en de plaatselijke hoogte van de hoop gelijk aan de hoeveelheid individuen met zulke toestanden.¹⁰ Dat die transportband zich vaak in meerdere richtingen uitstrekt laat ik hier even buiten beschouwing. Ik neem voor het gemak aan dat we maar met één enkele toestandsvariabele van doen hebben, bijvoorbeeld de lichaamsgrootte van een vis.

Die transportband loopt niet altijd en overal even snel. De groeisnelheid van een vis hangt af van zowel het voedselaanbod als zijn grootte. Hierdoor veranderen zowel de positie als de vorm van de hoop in de loop van de tijd. Daarnaast wordt er zand verwijderd door sterfte, en toegevoegd door voortplanting. Al die processen, de snelheid van de band, het tempo waarmee zand verdwijnt, en waarmee zand erbij komt, hangen af van de omgeving. En die wordt op haar beurt weer beïnvloed door de vulling van de band.¹¹



Gestructureerde populatie voorgesteld als een hoop zand op een transport band.

Waar de toestandsruimte voor een klassiek populatiedynamisch model met maar een paar coördinaten te beschrijven valt, is die van een fysiologisch gestructureerde populatie oneindig dimensionaal. De hoogte van het zand op elke positie op de band vormt een aparte coördinaat. Over zulke modellen stellingen bewijzen vergt zwaardere wiskunde. Daar zijn nog steeds flink wat wiskundigen mee bezig, met als gangmaker mijn vroegere leerstoeldeleer Odo Diekmann. Ik was al in mijn studententijd met dit soort modelvorming begonnen omdat

de biologie dat leek te eisen¹², maar Odo heeft gezorgd dat er wiskundig vaart in kwam.

Voor deterministische populatiemodellen hebben we inmiddels allerlei abstracte resultaten, zoals bewijzen van het bestaan en uniek zijn van populatiegedrag in overeenstemming met de beschrijvingen zoals we die op individuniveau gewend zijn te geven, eenvoudige rekenmethoden om evenwichten uit te rekenen, en veel minder eenvoudige, maar vaak nog wel hanteerbare, methoden om hun stabiliteit te bepalen.¹³

Dat een algemene wiskundige theorie begint rond te komen is mooi, maar voor toepassingen zijn we toch al snel aangewezen op efficiënte numerieke methoden waarmee we de vergelijkingen bij benadering met de computer kunnen oplossen. Deze zijn al vroeg in het project ontwikkeld door onze toenmalige promovendus André de Roos.¹⁴

André's groep bij de UvA en die van Roger Nisbet in Santa Barbara lopen voorop met het analyseren van de ingewikkelde dynamische verschijnselen die populatiestructuur kan opleveren.¹⁵ Dat dit ook praktische consequenties kan hebben, wordt bewezen door het feit dat André sinds kort door de Zweedse regering wordt ingehuurd om het beheer van de Baltische kabeljauw in goede banen te leiden.

Invasiefitness

De theorie heeft ook een aantal heel algemene resultaten opgeleverd, en daarmee een reeks verdere ontwikkelingen in gang gezet.

De belangrijkste daarvan hangen allemaal op een begrip dat we aanduiden als voorwaardelijke lineariteit: Als we net doen alsof de omgeving a priori is gegeven in plaats van veroorzaakt te zijn door interactie van de populatie met fysische en chemische hulpbronnen en de eigen en andere populaties, dan zijn daarmee ook de individuen in een populatie niet meer met elkaar gekoppeld. Hun toestand ontwikkelt zich dus onafhankelijk

van elkaar. Een direct gevolg is dat, zoals dat in wiskundig jargon heet, de ontwikkeling van de populatietoestand in de tijd een lineair proces is. En bovendien nog eens een proces waarbij die toestand zich enkel in de, weer jargon, positieve kegel kan ontwikkelen. Je kunt nu eenmaal geen negatieve aantallen individuen hebben. Daarmee komen we terecht in een goed ontwikkeld domein van de wiskunde.

Als de omgeving constant is, zal een populatie op den duur exponentieel gaan groeien (waarbij ik krimp aanmerk als negatieve groei). Dit generaliseert naar omgevingen die zoals dat heet *ergodisch* zijn, wat in de praktijk betekent dat zij mogen fluctueren maar geen langdurige trends mogen vertonen. Alleen moeten we dan naar een gemiddelde groei kijken.¹⁶

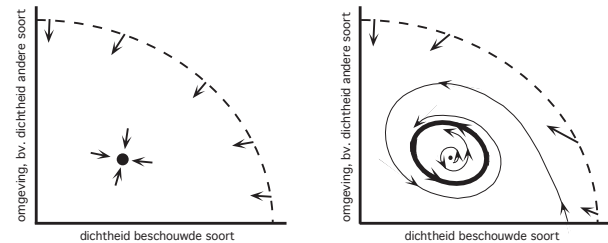
Hierbij moet ik wel zeggen dat ik hier, en ook verderop, enigszins generaliseer over wat wiskundig al hard bewezen is. Ik behandel mijn materiaal met een zogeheten fysische mate van striktheid: bewezen voor een interessant grote collectie van gevallen, en voor zover tegenvoorbeelden bekend zijn doen die biologisch niet ter zake.

De snelheid van die zojuist genoemde gemiddelde exponentiële groei noemen we *fitness*. Deze algemene definitie van fitness en de daarop opgebouwde wiskundige structuren zijn Leidse ontwikkelingen.¹⁷

Voor een gegeven populatie en omgeving is die fitness één enkel getal. Maar als we ruimer kijken dan moeten we die fitness zien als een getal dat afhangt van zowel de eigenschappen van de individuen als van hun omgeving. Een functie van twee variabelen dus, waarbij overigens die twee variabelen nog heel ingewikkeld van aard kunnen zijn!

Natuurlijk blijven werkelijke populaties binnen de, soms ruime, perken in plaats van exponentieel te blijven groeien. Dit komt omdat hun omgeving in werkelijkheid niet a priori is gegeven maar mede wordt bepaald door de populatie zelf.

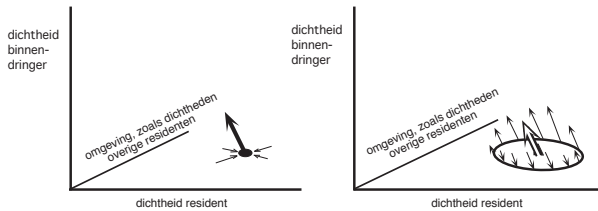
Nestholten raken op, eten wordt schaars, of hoge dichtheden vormen de voedingsbodemp voor epidemieën. Nu is er een algemene stelling dat er dan zogeheten keten-*aantrekkers* bestaan, beperkte deelverzamelingen van toestanden waar de populatie en omgeving vlak in de buurt van gaan bewegen.¹⁸ Een voorwaarde is wel dat de gekoppelde dynamica onderhevig is aan iets ruis. Maar welke werkelijke dynamica is dat niet?



Voorbeelden van aantrekkers: links een stabiel evenwicht, rechts een limietcyclus. De pijlen geven de bewegingsrichting van de toestand aan. De onderbroken getekende kromme is zo gekozen dat pijlen van daar alle naar binnen wijzen. De toestand blijft dus opgesloten in het gebied tussen die kromme en de assen.

Niet alle ketenaantrekkers leveren ergodische omgevingen op. Maar heel veel doen dat wel.¹⁹ In ieder geval is dat zo als die ruis groter is. Ik zal me verder beperken tot situaties met zulke ergodische aantrekkers. De eenvoudigste daarvan zijn *stabiele evenwichtspunten* waar de omgeving constant is, en limietcycli waar de omgeving periodisch fluctueert.

De twee net genoemde overwegingen, het bestaan van een fitness en van ergodische aantrekkers, combineren bij het bestuderen van de mogelijkheden tot invasie van nog niet aanwezige soorten, of van nieuwe mutanten, in een langer bestaande levensgemeenschap. De toestand van die laatste beweegt zich bij een aantrekker. De potentiële indringer is aanvankelijk aanwezig in aantallen die verwaarloosbaar zijn vergeleken met die van de eerder aanwezigen. De omgeving wordt dan dus effectief die van de residentaantrekker. De fitness van potentiële indringers in die omgeving wordt hun *invasiefitness* genoemd.²⁰



Schematische illustratie van het idee van invasiefitness. Wanneer de omgeving, c.q. de toestand van de residentgemeenschap (op de aantrekker in het grondvlak), fluctueert, dan wordt de invasiefitness gedefinieerd als het tijdsgemiddelde van de hoofdelijke groeisnelheid van de binnendringer.

Soorten of mutanten met een positieve invasiefitness kunnen binnen dringen in een gemeenschap, soorten of mutanten met een negatieve invasiefitness kunnen dat niet. En een gemeenschap kan alleen enkele soorten verliezen als die in de gemeenschap die zonder hen ontstaat geen positieve invasiefitness hebben.²¹

Basis reproductiegetal

In constante omgevingen wordt het rekenwerk een stuk makkelijker. De invasiefitness is positief, en invasie dus mogelijk, als het gemiddeld aantal nakomelingen van een individu groter is dan één, en negatief, en invasie onmogelijk, als dit kleiner is dan één. (In geval van geslachtelijke voortplanting moet het aantal nakomelingen door twee gedeeld.)

Dit gemiddeld aantal nakomelingen staat bekend als het **basis reproductiegetal R_0** .

Het bepalen van R_0 is soms lastiger dan het misschien lijkt. Vaak zijn namelijk niet alle nakomelingen gelijkwaardig. Denk bijvoorbeeld aan een ruimtelijk opgedeelde populatie met op de diverse plekken andere levensomstandigheden. De plaats van geboorte vormt dan een onderdeel van de individutoestand van de boreling. Maar ook dan zijn er recepten om R_0 uit te rekenen. Voor de wiskundigen onder u: R_0 is de dominante eigenwaarde (algemener Perron wortel) van de volgende generatie operator.²²

Ook deze uitwerking van het R_0 -begrip is een Leidse ontwikkeling. Een ontwikkeling met ruime inzetbaarheid: Onze voormalige promovendus Hans Heesterbeek runt nu vanuit Utrecht mede een Europees netwerk dat R_0 -berekeningen uitvoert om te zien hoe we allerlei ziekten buiten de deur kunnen houden.²³ En ook onze voormalige promovendi Frank van den Bosch en Mart de Jong leiden groepen, in respectievelijk Rothamstead (UK) en Wageningen, die zich bezighouden met zulke epidemiologische problematiek.²⁴

Evolutie

Fitnesslandschappen

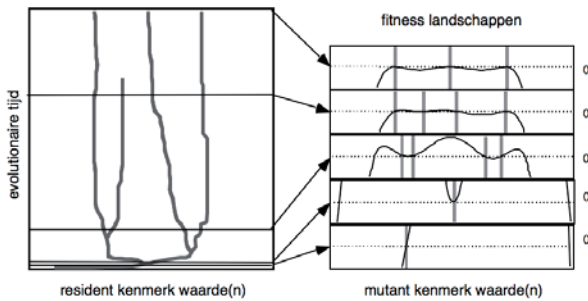
De invasiefitness van potentiële mutanten is ook de kerngrootheid in berekeningen over evolutie. (In diploïden moet fitness dan worden gezien als een eigenschap van een mutant heterozygoot, die zich door terugkruising met de in overmaat aanwezige ouderpopulatie getrouw voortplant.)

Het verschil met soorten die proberen binnen te dringen is dat mutanten meest niet zo heel veel van hun ouders verschillen. Bovendien kunnen we vaak doen of die verschillen optreden langs maar een paar kenmerkassen. Denk bv. aan beenlengte of lichaamsgrootte bij geslachtsrijp worden. Dat betekent dat we onze gedachten over evolutie kunnen ordenen in termen van de mogelijke vormen van grafieken van invasiefitnessfuncties. Allerlei eigenschappen van evolutieprocessen hangen op de meetkunde van die grafieken.

De grafiek van de fitness als functie van de kenmerken van de potentiële mutanten noemen we het **fitnesslandschap**. We trekken die metafoor ook verder door en noemen bijvoorbeeld de verzameling van punten waar de fitness nul is kust.

Per omgeving hebben we een ander fitnesslandschap. Omdat de omgevingen weer gemaakt worden door de aantrekkers van populatiedynamica's van zogeheten **residenten**, typen die op dat moment van het evolutionair gebeuren aanwezig zijn, kunnen we dus ook kijken hoe die de fitnesslandschappen afhangen van de kenmerken van residenten.

Eén gegeven is alvast dat residenten zich op de kust bevinden. Immers, mutanten die hetzelfde zijn als een resident hebben ook hetzelfde populatiedynamisch gedrag. Residentpopulaties bevinden zich op een aantrekker, wat maakt dat zij op de lange duur groeien noch krimpen, met andere woorden gemiddeld een hoofdelijke groeisnelheid nul hebben. Die mutanten hebben dus ook een gemiddelde hoofdelijke groeisnelheid nul. En die groeisnelheid is precies wat we fitness noemen.²⁵



Links: Op basis van een populatiedynamisch model gesimuleerd evolutionair pad. Alleen de in de populatie dominant aanwezige kenmerkwaarden zijn aangegeven. De tweede opgaande tak eindigt doordat de betreffende deelpopulatie uitsterft. Rechts: De fitnesslandschappen voor een vijftal samenstellingen van de residentpopulatie zoals die op de aangegeven tijdstippen gerealiseerd waren. De verticale balkjes geven de op dat moment in de populatie vigerende kenmerkwaarden aan. Op het tweede geselecteerde tijdstip bevindt de populatie zich op een vertakkingspunt (zie betreffende sectie). Op het eindtijdstip bevinden de drie deelpopulaties zich elk op een ESS (zie betreffende sectie). Deze co-ESS is een evolutionaire aantrekker.

De invasiefitness van mutanten in afhankelijkheid van hun kenmerken en van de kenmerken van de residenten noemen we de *invasiefitnessfunctie*.

Een voorwaarde voor het kunnen werken met zo'n invasiefitnessfunctie is dat voordelige mutaties schaars zijn. Op de momenten dat een mutant substitueert bevindt de levensgemeen-

schap zich namelijk niet op een aantrekker, en is er dus ook geen ergodische omgeving, en daarmee geen welgedefinieerde fitness voor een volgende mutant die het zou proberen.

Het is echter de vraag of gunstige mutaties in werkelijkheid wel altijd zo schaars zijn. De redding is dat mutatiestappen meest maar klein zijn. In dat geval vindt er tijdens het substitueren van een mutant meest maar een kleine verstoring van de aantrekker plaats, die niet genoeg is om de resultaten van onze op de zeldzaamheid van mutaties gebaseerde berekeningen in de war te sturen.²⁶

Bovendien kan bewezen worden dat in het algemeen een binnendringende nabije mutant het overneemt van zijn ouder: *invasie impliceert substitutie*.²⁷ (Meer in het algemeen geldt dat typen die te veel op elkaar lijken niet samen kunnen voorkomen.²⁸) De uitzonderingen treden op bij maar enkele welgedefinieerde punten in de kenmerkruimte, de zogeheten evolutionair singuliere punten (en eventueel ook bij kenmerkwaarden waar het patroon van aantrekkers van de residentendynamica radicaal verandert). Het bestuderen van die punten levert een groot aantal inzichten over het mogelijk verloop van de evolutie.

Meer hierover later.

De canonische vergelijking

De aanname van kleine mutatiestappen maakt het ook mogelijk om een differentiaalvergelijking af te leiden voor de evolutionaire verandering van de kenmerkvector, die geldt zolang deze vector niet te dicht bij een singulier punt komt.

Deze zogeheten *canonische vergelijking* van de adaptieve dynamica was een vinding van Richard Law en Ulf Dieckmann, toen allebei verbonden aan het Atomforschungszentrum Jülich.²⁹ Omdat wij op dat gebied het internationale zwaartepunt vormden is Ulf voor zijn promotie op dit materiaal naar Leiden gekomen.

Richard en Ulf leidden hun resultaat af in de context van de uiterst eenvoudige zogeheten **Lotka-Volterra modellen**.³⁰ Het resultaat blijkt echter generaliseerbaar naar zich Mendels voortplantende populaties met willekeurig ingewikkelde structuur.³¹

In de zo veralgemeende canonische vergelijking wordt de snelheid van bewegen van de kenmerkvector gegeven als een product van drie termen, een **effectieve populatiegrootte**, bestaande uit de populatiegrootte maal een structuurfactor, een term die de aard van het mutatieproces samenvat, en de zogeheten **selectiegradiënt**. De laatste is een vector die, van de positie van de resident, wijst in de richting van de steilste helling van het fitnesslandschap, met die steilheid als lengte. Doordat de kenmerkvector verandert, verandert ook de omgeving en daarmee het fitness landschap en daarmee de grootte en richting van de selectiegradiënt.

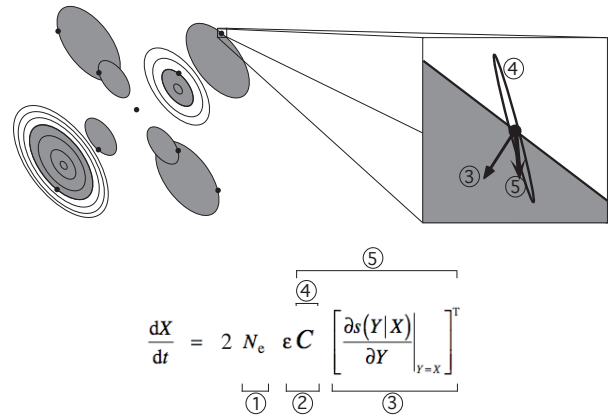
10

Een ruwe mechanische analogie is dat u, steeds zo goed mogelijk in helling opwaartse richting, langzaam met kleine stapjes over een wat slap luchtkussen loopt, waarbij uw voeten elke keer toch weer op het niveau van de onderliggende grond terecht komen.

Evolutionair singuliere punten

De resident kenmerkwaarden waar de selectiegradiënt nul is zijn de **evolutionair singuliere punten** waar ik het eerder over had.

Die evolutionair singuliere punten waren al eerder door Stefan Geritz en mij ten tonele gevoerd, en wiskundig geclassificeerd voor het geval van enkelvoudige kenmerken.³² De classificatie voor meerdimensionale kenmerken is een buitengewoon lastig probleem, maar we beginnen er wel steeds meer greep op te krijgen. Het is één van de dingen waar ik in de toekomst met Stefan verder aan hoop te werken.



Links boven: Een aantal fitness landschappen voor telkens andere residenten (zwarte stippen; de stip in het midden is een ESS, d.w.z. een resident voor welke het overige fitness landschap zich onder zee uitstrekt, zie betreffende sectie). Van twee van de landschappen zijn hoogtelijnen ingetekend, van de andere is alleen aangegeven welk deel boven zeeniveau uitsteekt. Rechtsboven: Uitvergroting van het kustgebied rond de resident voor een van die fitnesslandschappen. Pijl 3 is de selectiegradiënt. De ellips 4 symboliseert de kansverdeling van mutatiestappen. Doordat mutatiestappen niet alle kanten uit even waarschijnlijk zijn resulteert een evolutionaire beweging in de richting van pijl 5. Onder: De canonische vergelijking van de adaptieve dynamica. De snelheid waarmee de kenmerkvector X evolutionair beweegt is gelijk aan twee maal het product van (1) de effectieve populatiegrootte, (2) een term die de aard van het mutatieproces samenvat, bestaande uit de kans op een mutatie per geboorte maal de zogeheten mutationale covariantiematrix als samenvatting van de verdeling van de mutatiestappen, en (3) de selectiegradiënt (met $s(Y|X)$ het fitness landschap voor potentiële mutanten Y bij een resident X).

Een recent, met Michel Durinx, behaald resultaat is dat, ongeacht de aard van de populatie-structuur, het evolutionair gedrag van een populatie in de omgeving van een singulier punt bijna altijd één op één valt te transformeren tot het gedrag van een geschikt gekozen, eenvoudig, Lotka-Volterra model.³³ De berekeningen om dat resultaat te bereiken brengen ons al wat nader tot het oplossen van het classificatie probleem. Het resultaat zelf heeft ook directe waarde voor het met de computer analyseren van speciale modellen.

Waarom zijn die singuliere punten zo belangrijk? De punten waar evolutionair iets interessants gebeurt zijn allemaal speciale soorten singuliere punten. De overige soorten singuliere punten vormen een soort raamwerk dat helpt de aantrekkingsgebieden van de voor een model mogelijke evolutionaire aantrekkers in kaart te brengen.

Ja, de *adaptieve dynamica's*³⁴ waar we het hier over hebben zijn ook dynamica's, en hebben dus ook aantrekkers. En de belangrijkste soorten van singuliere punten trekken allemaal aan.

ESSen

Allereerst zijn daar de punten waarvoor het fitnesslandschap een top heeft bij de kenmerkwaarde van de resident. Omdat daar de fitness ook nog eens nul is, is dus de fitness van alle mutanten in de omgeving negatief. Er kunnen dus geen mutanten binnen dringen. Vanuit zo'n punt is dus geen evolutionaire verandering mogelijk.

Het is de gewoonte dit soort punten Evolutionair Stabiele Strategieën of ESSen te noemen. Het woord Strategie is hier een andere, meer aansprekende, term voor kenmerkvector. Het epitheton Stabiel is echter heel ongelukkig gekozen. Het gaat enkel om evenwichten van het evolutie proces maar niet noodzakelijk om stabiele, d.w.z. aantrekkende, evenwichten. Het is dus beter om de afkorting ESS te interpreteren als *Evolutionair Stationaire Strategie*. Alleen de aantrekkende ESSen zijn werkelijk Evolutionair Stabiel.³⁵

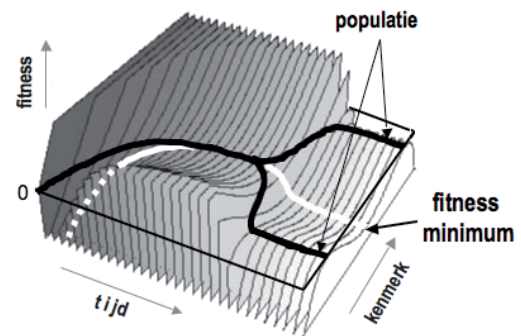
De moderne evolutietheorie kent een statica en een dynamica. De, al langer bestaande, ESS-theorie is die statica. Deze is door ons ingebed in de hier geschetste adaptieve dynamica. Die adaptieve dynamica vormt nu de ruggengraat van de technieken voor het bestuderen van *meso-evolutie*. Dit in contrast met *micro-evolutie*, een term gereserveerd voor verschuivingen in relatieve aantallen van genen op een populatiedynamische tijdschaal, en *macro-evolutie*, een term die dan gereserveerd kan blijven voor grotere veranderingen zoals anatomische vernieuwingen.³⁶

Vertakkingspunten

Mogelijk nog interessanter dan ESSen zijn zogeheten *vertakkingspunten*. Dit zijn singuliere punten rond welke het fitnesslandschap in tenminste één richting naar beide kanten omhoog gaat, terwijl er in die richting varianten zijn die in elkaars populaties kunnen binnendringen, zodat ze samen in de levensgemeenschap kunnen voorkomen, en terwijl ook nog eens de evolutionaire paden zich naar dat singuliere punt toe bewegen. Het verschil met een ESS is dat die paden, in de buurt van een vertakkingspunt gekomen, niet stoppen maar diversiteit gaan opbouwen.

Voor enkelvoudige kenmerken is het allemaal wat makkelijker. Vertakkingspunten zijn dan te karakteriseren als punten waar evolutionaire paden zich naar toe bewegen en die daarenboven op de bodem van een fitnessdal liggen.

Het is natuurlijk niet zo dat evolutionaire paden zich een fitnessdal in bewegen. Die paden gaan altijd in helling opwaartse richting. Maar ondertussen verandert het landschap, en wel zo dat er een dal ontstaat dat het pad inhaalt.



Voorbeeld van hoe het fitnesslandschap verandert wanneer het evolutionaire pad zich eerst naar en vervolgens door een vertakkingspunt heen beweegt.

Dat komt door de populatiedynamica. De volgende metafoor moge dit verduidelijken. Er is ergens goud gevonden. Iedereen gaat daar op af om er snel rijk te worden. Maar dat lukt maar kort, want al gauw komen er te veel delvers en loont het om te spreiden.

Soortsvorming

Die opbouw van diversiteit kan verschillende vormen aannemen. Het begint altijd met een breder worden van de variatie in een populatie. Het fitnesslandschap heeft echter lokaal de vorm van een dalparabool. Dat betekent dat individuen aan de uiteinden van de variatie een grotere fitness hebben dan individuen in het midden. Het is dus voordeliger vooral kinderen te krijgen met de meer naar buiten gelegen kenmerkwaarden.

De Mendelse mixer zorgt er in het algemeen voor dat uit ouderparen met uiteenlopende kenmerkwaarden weer kinderen worden geboren met tussenliggende kenmerkwaarden. Maar er zijn allerlei mechanismen die dat kunnen voorkomen.³⁷ De meest interessante daarvan is **soortsvorming**. Doordat typen aan de uiteinden partners nemen die op henzelf lijken splitst de soort op in genetisch gescheiden nieuwe eenheden.³⁸

Een heel eenvoudig mechanisme dat zo'n partnerkeuze teweeg brengt is te vinden bij insecten die opsplitsen in hun keuze van waardplantsoorten, waarbij tevens de partners op de waardplant worden gevonden. Het ontwikkelen van een kruisingsbarrière is hier een direct neveneffect van de ecologische opsplitsing.

Het onderzoek naar mechanismen die op andere manieren een kruisingsbarrière kunnen opleveren is een industrie op zich, met veel vuurwerk. Eén van de redenen voor het venijn is dat de biologie gebukt gaat onder het dogma van Ernst Mayr dat soortsvorming het gevolg is van het genetisch uit elkaar drijven van populaties die geografisch zover gescheiden zijn geraakt dat uitwisseling onmogelijk werd. Als neveneffect zou er dan incompatibiliteit ontstaan tussen partners afkomstig uit ver-

schillende deelpopulaties. Dit scenario, compleet met *deus ex machina*, staat bekend als **allopatrische** soortsvorming. Over de zogeheten **sympatrische** soortsvorming, waar ik het eerder over had, wordt zelfs gezegd dat het iets is als mazelen: iedereen krijgt het, maar we komen er vanzelf overheen.³⁹

Eén van de redenen voor deze houding is dat in de vroegere modellen met gecombineerde genetica en ecologie maar in een verwaarloosbaar klein deel van de kenmerkruijme soortsvorming kan optreden. In die modellen ging men echter uit van maar enkele, gegeven, kenmerkwaarden.⁴⁰ De bijdrage van de adaptieve dynamica is dat we kenmerkwaarden niet zien als vaste, maar als evoluerende grootheden. En dan blijkt dat deze kunnen evolueren naar precies die zeldzame punten in de kenmerkruijme die de ecologische voorwaarden scheppen voor soortsvorming.⁴¹

Macro-evolutie

De laatste jaren zijn we in de groep ook gaan kijken naar de ontwikkelingsbiologische kant van evolutie. Eén reden hiervoor is dat in de canonische vergelijking van de adaptieve dynamica een term voorkomt die betrekking heeft op het genereren van nieuwe variatie. Het was dus van belang om een gevoel te krijgen voor de processen die die variatie vorm geven.

De enige harde resultaten over die term die tot nu toe in de literatuur zijn opgedoken, zijn voor heel specifieke problemen waarvoor met veel computergeweld het ontwikkelingssysteem werd gemodelleerd.⁴² Meer dan een gevoel zal het voorlopig dus wel niet worden. Maar er is bij ons wel op andere manieren voortgang geboekt.

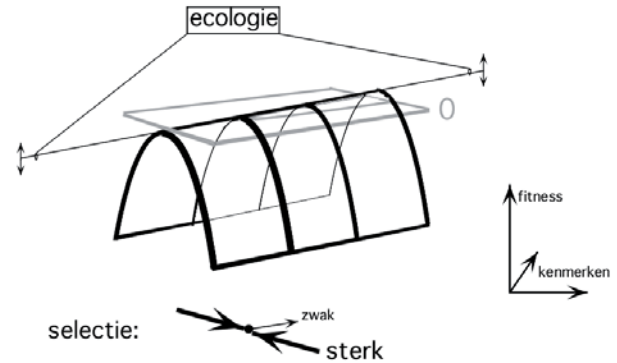
Frietson Galis heeft, teneinde daarmee macro-evolutionaire patronen te verklaren, op allerlei manieren hard weten te maken hoe het grootste deel van de variatie die aan de ecologische filter wordt blootgesteld nog daarvoor door een veel hardere filter van zogeheten **interne selectie** gaat, bv. in de vorm van miskramen.⁴³

Meer in het algemeen zijn er vaak overheersende vormaspecten van het fitnesslandschap die zo goed als onafhankelijk zijn van ecologische details. Denk maar aan het hebben van ongelijke benen. Wanneer we het in de ecologie over beenlengte hebben, denken we er niet eens aan om apart de lengte van het linker en het rechterbeen te beschouwen. Dit komt omdat een enorme selectiedruk het lengteverschil op nul houdt.

Als we ook maar een beetje compleet proberen te zijn in onze beschrijvingen van werkelijke kenmerkruimten dan wordt deze beschrijving meteen heel hoog dimensionaal, en daarmee volstrekt onhanteerbaar. Gelukkig hoeft dat niet, want, om bij het voorbeeld van die beenlengte te blijven, we kunnen gerust aannemen dat die twee benen even lang zijn.

Dit lijkt een veel algemener principe. De ontwikkelingsbiologie, fysiologie, morfologie, enzovoorts, kijken in principe naar heel hoogdimensionale kenmerkruimten, en naar fitness als het wel of niet functioneren van een organisme.⁴⁴ Ecologen beperken zich tot maar enkele dimensies daarvan, richtingen waarin verandering er niet toe leidt dat het organisme er meteen echt slecht aan toe is, en bestuderen hoe daar de kenmerken evolueren. Door die evolutie verandert de omgeving en daarmee de fitness, maar zonder de door interne selectie opgelegde grove landschapskenmerken veel te verstoren.

Samenvoegen van die twee perspectieven⁴⁵ leidt tot een beeld van evolutie als een wandeling in een zeer hoogdimensionale ruimte, over een doolhof van nauwe goeddeels onderzeese richels, die bovenop zich in grote lijnen rondom zeeniveau uitstrekken, omringd door diepe troggen. De geografie bovenaan die richels is redelijk laagdimensionaal, terwijl in de zéér vele overige richtingen zich eerst diepzee uitstrekt met hoogstens in de verte weer een volgende richel. Waar richels zijn en waar diepzee is zo goed als onafhankelijk van de ecologische feedback loop. Die beïnvloedt enkel de helling van het landschap rond en boven zeeniveau. Mutanten die al te grote veranderingen veroorzaken laten de drager bijna altijd in de diepzee belanden.



Fitnesslandschap boven een tweedimensionale kenmerkruimte, met in één richting sterke stabiliserende inwendige selectie en in de andere richting zwakkere door ecologische interacties gedreven selectie. De residentpopulatie bevindt zich bovenop de richel aan het uiteinde van de parabolische doorsnijding van de richel met het fitness is nul vlak.

In dit beeld zijn goede mutanten dus inderdaad schaars en hebben een klein effect. Adaptieve dynamica speelt zich af op de top van de richels, macro-evolutie wordt vooral bepaald door de geografie van het doolhof.⁴⁶

Genetica

Intragenomische conflicten

Met zo'n welhaast mystieke overpeinzing durf ik niet te eindigen. Daarom nog even terug naar de aarde, naar de tegenwoordig ruim met het betreffende slijk gezegende genetica.

In het voetspoor van Tom van Dooren, later overgestapt naar de, ook al opgeheven, sectie Dierenecologie, hebben we ook gewerkt aan adaptief dynamische methoden om de evolutie van genomen te bestuderen. Eén grappig recent resultaat, behaald met Carolien de Kovel, wil ik u niet onthouden⁴⁷.

In de klassieke populatiegenetica wordt altijd aangenomen dat genetische variatie hetzelfde doorwerkt op de kindertallen via

de micro- en macro-gameten, bij ons zaad en eitjes. In principe werkt die genetische variatie door via kenmerken. En nadaken over gestructureerde populaties laat zien dat er bijna geen kenmerk is dat bij verandering precies hetzelfde effect heeft op die twee fitnesscomponenten.⁴⁸ We laten die standaardnaam dus even varen.

Stelt u zich voor dat in de populatie op een bepaald locus stabiel genetische variatie aanwezig is, bijvoorbeeld als gevolg van evolutionair vertakken. De weerslag van die variatie in de kenmerken kan veranderen door evolutie van de allelen op dat locus, of door evolutie van de rest van het genoom.

Nu blijkt dat de evolutionaire richting en eindpunten voor die twee soorten evolutie in het algemeen anders uitpakken. De weinige uitzonderingen bevatten merkwaardigerwijs ook precies de in de literatuur meest gangbare modellen.

14

In het algemeen zal de rest van het genoom het winnen. Maar zo nu en dan grijpt één van de allelen op het beschouwde locus zijn kans, waarna de rest van het genoom terug slaat om alles weer bij het oude te brengen. Dit verschijnsel, waarbij er uiterlijk niets verandert, maar er op genoomniveau voortdurend bewogen wordt, staat bekend als **Red Queen evolutie**, naar de uitspraak van de betreffende dame in *Through the Looking Glass*: “It takes all the running you can do, to keep in the same place”.

Dat dit soort van verschijnselen een naam heeft laat zien dat dit niet het eerst ontdekte geval van Red Queen evolutie is.⁴⁹ Maar anders dan bij de meeste andere voorbeelden betreft het hier een mechanisme dat door het hele genoom actief zou moeten zijn.

Iets verder denken laat zien dat in het geval van gescheiden geslachten er een uitweg mogelijk is doordat het daar niet nodig is dat bij mutatie een kenmerk in beide geslachten op dezelfde manier verandert.



De Red Queen zoals verbeeld door John Tenniel in de eerste editie van Lewis Carroll's *Through the Looking Glass* [1871, MacMillan].

Ik voorspel daarom, bij deze, dat hermafrodieten, zoals de meeste bloemplanten, een snellere turnover van hun genoom hebben dan organismen met gescheiden geslachten.

Effectieve populatie grootten

Een ander recent resultaat is een onverwachte verbinding tussen de adaptieve dynamica en de klassieke populatiegenetica.

Hopelijk herinnert u zich nog dat één van de factoren die voorkwamen in de canonische vergelijking van de adaptieve dynamica een effectieve populatiegrootte is. Nog maar pas hebben we gevonden dat die effectieve populatiegrootte precies gelijk is aan de effectieve populatiegrootte die door genetica is ingevoerd om het toevallig fluctueren van genetische samenstellingen van populaties te karakteriseren; toevallig doordat de genen van een volgende generatie enkel een eindige steekproef vormen uit die van de huidige generatie.⁵⁰ Alleen zijn die fluctuaties juist omgekeerd evenredig met de effectieve populatiegrootte.

Bij een ook maar ietsje grotere populatie geldt dus dat selectie ruim de overhand heeft op die zogeheten **toevalsdrift**.

Onze nieuwe manier om tegen effectieve populatiegroottes aan te kijken levert ook eenvoudige manieren om die grootte te berekenen uit de werkelijke populatiegrootte en een paar eigenschappen van het gedrag van individuen.

De zo berekende effectieve groottes zijn meestal veel groter dan die welke geschat worden uit moleculaire gegevens. De rekenmethoden om uit moleculaire gegevens het gezochte getal te voorschijn te toveren gaan er echter van uit dat veranderingen in frequentie van de gebruikte genen geheel aan toevalsdrift zijn te wijten. Ik denk dat aan die laatste aanname wat schort.⁵¹

Slotwoord

Mijnheer de decaan, zeer gewaardeerde toehoorders.

Toen Odo Diekmann en ik hier stonden voor onze gezamenlijke inaugurale rede lagen een aantal zaken zo gevoelig dat we besloten enkel onze promovendi te bedanken. Er is dank zij de reorganisatie wel nieuw zeer, maar daar is toch vooral de minister van onderwijs debet aan.

(Ronald, ik heb je, in je promotietijd, nog geholpen met modelletjes over bacteriële schakelgenen, en later achter de schermen een beetje bij het krijgen van je eerste grote beurs. Maar als minister heb je mijn Theoretische Biologie wel in de verdrukking gebracht!)

De mensen die ik ga bedanken konden daar minder aan doen. Eerst enige overledenen. Die kunnen het niet meer horen maar hun belang is daarom niet minder.

Mijn vader, Toon Metz, omdat hij me bijbracht hoe je niet enkel met getallen maar ook met x , y , a en b kon rekenen, wat die vermaledijde ingeklede sommen van de lagere school tenminste een beetje hanteerbaarder maakte.

Mijn moeder, Edith Tarenskeen, omdat ze thuis een debat cultuur handhaafde waar alles bespreekbaar was, en omdat ze me mee naar buiten nam om naar beestjes en plantjes te kijken en me bijstond met alle rare beesten die ik thuis in leven probeerde te houden.

De conservatoren Van Rechteren Altena en Holthuis, voor de gastvrijheid die ze me in mijn gymnasiummiddagen boden op het Rijksmuseum voor Natuurlijke Historie, zodat ik me daar temidden van de rijke collecties in mijn hobby kon verdrinken.

De hoogleraren Piet Dullemeijer en Jan van Iersel, voor de discussiecultuur die zij handhaafden. Piet omdat hij je in alle vriendelijkheid hielp in welk onderwerp dan ook een ingang te vinden, en Jan omdat hij je genadeloos afmaakte als je daarover maar even te vaag was.⁵²

En dan een, beperkte, keuze uit de levenden.

Mijn wiskundeleraar Oosterholt, die het probleem van de zinloosheid van een bestaan zonder religie oploste door te vragen of die zinbeleving verschil zou maken voor mijn concrete handelen.

De Nederlandse Jeugdbond voor Natuurstudie: voor de excursies gedurende mijn gymnasiumtijd die verder mijn gevoel voor de levende natuur hebben ontwikkeld.

Mijn vroegere leerstoeldeler, Odo Diekmann: Ik mag veel praten, maar val daarbij eigenlijk altijd terug op eerder ontwikkelde routines. Als er ogen op me zijn gericht en ik over een onderwerp niet eerder heb nagedacht, sla ik dicht. Odo, jij bent een van de weinige mensen waarmee ik samen voor het bord over dingen kan denken waarover ik me nog onzeker voel. Dat betekent nog steeds veel voor me!

Onze statisticus, Evert Meelis: Jij hebt mijn hele loopbaan bij de theoretische biologie begeleid. Vanaf de student-assistent die voor iedereen veel te moeilijke colleges gaf tot de hoogleraar die dat nog steeds doet. Dat niet alleen, je hebt ook steeds op links liberale basis de sociale structuur van de groep gehoord. Ik ben meer een eenzaat. Ik ben heel blij dat jij steeds weer die taken voor mij hebt waargenomen.

Mijn medetheoretici Patsy Haccou en Diedel Kornet, voor het in Leiden smeulend houden van het theoretisch biologisch vuur. Patsy bij het Centrum voor Milieuwetenschappen en de Wiskunde, en als hoedster van onze bibliotheek aldaar, en Diedel als directeur van de Jan van der Hoeven Stichting.

En ook nu weer, net als toen met Odo, de promovendi die door de jaren heen mee hebben gewerkt aan het onderzoek. Niet alleen om het werk dat jullie hebben gedaan, maar ook omdat het, hoewel soms ook frustrerend, toch altijd weer heerlijk was om samen wetenschap te doen.

Ineke van der Sar: Omdat je mijn leven weer leuk hebt gemaakt toen dat geheel dreigde vast te lopen. Dat je ook nog eens met me hebt willen trouwen beschouw ik als een groot voorrecht. Het blijft heerlijk.

En ook Toeno: Toen ik in jouw leven kwam leek jij voor anderen misschien een beetje een toegift. Zelf heb ik altijd het gevoel gehad dat ik met twee mensen tegelijk in zee ging, met totaal verschillende karakters. Jou zien opgroeien was een prachtige ervaring, en de moeite die ik moest doen om mijn interactie met je in redelijke banen te leiden heeft veel bijgedragen aan mijn opvoeding.

En dan zijn er nog een groot aantal mensen die ik niet heb genoemd: Frietson, Rino, Eke, Sacha, Jacques, Maus, Tom, Eddy, Peter, andere Tom, Sjoerd, Frank, Sander, Bas, Paulien, Franjo, Herman, Felix, andere Peter, Marcel, Jan-Carel, Rob, Richard, Roger, Horst, André, Cor, Giovanna, Antonia, Claire, Mats, Stefan, Eva, Geza, Liz, Karl, Ulf, Mikko, Sergio, Fabio, Minus, David, Olof, Jacob, Palmyre, Wilbert, Vincent, Carolien, andere Frank, Nicolas, Femke, Sylvie, enzovoorts, enzovoorts, allemaal bedankt. Dankzij jullie heb ik me altijd goed vermaakt!

Dames en heren, ik dank u voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Noten

Omdat dit pamflet door de opheffing van de groep een mogelijk laatste stukje geschiedschrijving van de Leidse Theoretische Biologie is, en het ook een beetje om mijn persoonlijk wetenschappelijk testament gaat, heb ik een relatief uitgebreid notenapparaat toegevoegd. Met de reorganisatie en daarop volgende verhuizing is helaas ook het archief van de sectie uit mijn zicht verdwenen. De gegevens hieronder zijn op allerlei manieren zo goed mogelijk gereconstrueerd.

1 Promoties waarbij de Leidse Theoretisch Biologie betrokken was (een * geeft aan dat de betreffende persoon het naar ik op het moment van schrijven weet tot hoogleraar heeft gebracht; waar de promotie buiten Leiden plaats vond is dit achter de promotores aangegeven):

jaar	gepromoveerde promotores titel
05-07-1962	P. Smit (Piet) H.R.van der Vaart Adult age
25-05-1977	S.A.L.M. Kooijman (Bas)* M. Jeuken Inference about dispersal patterns
10-09-1980	H.Verhoog (Henk) M. Jeuken Science and the social responsibility of naturel screentests; a meta-scientific analysis of recent literature about the role of natural science in society
10-06-1981	J.A.J. Metz (Hans)* M. Jeuken Mathematical representations of the dynamics of animal behaviour; an expository survey

19-01-1983	H.A.M.J. ten Have (Henk)* M. Jeuken Geneeskunde en filosofie; de invloed van Jeremy Bentham op het medisch denken en handelen
29-01-1987	J.A.M. Snoek (Jan)* L. Leertouwer (& J.A.J. Metz) Initiations
16-09-1987	P. Haccou (Patsy) J.A.J. Metz Statistical methods for ethological data
06-10-1988	S.M. Verduijn Lunell (Sjoerd)* O. Diekmann Exponential type calculus for linear delay equations
02-11-1988	M.J.M. de Jong (Mart)* J.A.J. Metz & M.W. Sabelis Evolutionary approaches to insect communication systems
14-12-1988	F.H.D. van Batenburg (Eke) J.A.J. Metz & G.A. Blaauw APL in biologica research
31-05-1989	M.W. Zawolek (Marek) J.C. Zadoks & J.A.J. Metz (LUW) A physical theorie of focus development in plant disease
14-09-1989	A.M. de Roos (André)* O. Diekmann & J.A.J. Metz Daphnids on a train; development and application of a new numerical method for physiologically structured populations
23-11-1989	H. Inaba (Hisashi)* O. Diekmann Functional analytic approach to age-structured populations

27-09-1990	F. van den Bosch (Frank) J.A.J. Metz & J.C. Zadoks The velocity of spatial population expansion	09-12-1994	E. Nuyts (Erik) J.A.J. Metz & E. Schockaert (LUC) Modelling in behavioural ecology; the optimal copulation duration in insects and the fighting strategy in the black-headed gull
22-05-1991	G.J.J. Driesen (Gerard) & A. Hemerik (Lia) K. Bakker & J.A.J. Metz Studies on larval parasitoids of <i>Drosophila</i> : from individuals to populations	15-09-1994	V.A.A. Jansen (Vincent)* O. Diekmann & M.W. Sabelis Theoretical aspects of metapopulation dynamics
19-07-1992	J.M.A.M. van Neerven (Jan)* O. Diekmann The adjoint of a semigroup of linear operators	16-03-1994	M.J. Sjerps (Marjan)* J.A.J. Metz & E. van der Meijden ESS's at different life stages; applied to the Cinnabar Moth
11-06-1992	W.J.van Zijll Langhout (Bas) T.M. Konijn & J.A.J. Metz Enzyme distribution patterns in <i>Drosophila</i> ; analyses of a pattern forming system	03-12-1996	J. Verboom-Vasiljev (Jana) J.A.J. Metz Modelling fragmented populations: between theory and application in landscape planning
17-09-1992	J.A.P. Heesterbeek (Hans)* O. Diekmann & J.A.J. Metz R_0	23-01-1997	U. Dieckmann (Ulf) J.A.J. Metz The dynamical theory of coevolution
17-12-1992	J.G. Sevenster (Jan) K. Bakker & J.A.J. Metz The community ecology of frugivorous <i>Drosophila</i> in a neotropical forest	06-01-1998	S.A.H. Geritz (Stefan) J.A.J. Metz & E. van der Meijden The evolutionary significance of variation in seed size
01-06-1993	J. Val (John) K.R. Libbenga, J.A.J. Metz & J.J. Heijnen Modelling the physiology of plant cells in suspension culture	26-05-1999	S.D. Mylius (SiDo) J.A.J. Metz The good, the bad and the fittest; evolutionary games in structured populations
06-10-1993	D.J. Kornet (Diedel)* J.A.J. Metz Reconstructing species; demarcations in genealogical networks	12-05-1999	M. Schipper (Maria) J.A.J. Metz Towards a sequential analysis of environmental monitoring data

- 29-11-2000 M.G.P. van Veller (Marco)
D.J. Kornet
Unveiling vicariant methodologies in vicariance biogeography; not anything goes
- 21-10-2004 J.B. Beltman (Joost)
J.A.J. Metz
Evolution by learning; consequences of choosing like your mother
- 01-06-2005 Th.A.C. Reydon (Thomas)
D.J. Kornet
Species as units of generalization in biological science: a philosophical analysis
- 27-03-2006 C. Rueffler (Claus)
J.A.J. Metz
Traits traded off
- 25-10-2008 M. Durinx (Michel)
J.A.J. Metz
Life amidst singularities

Bij Marek Zawolek, Gerard Driesen, Lia Hemerik en Jan Sevenster zijn we pas zo laat in het traject bij de begeleiding betrokken dat ik het niet redelijk vond deze mee te tellen (hoe plezierig ik het ook vond om aan het eind nog even mee te mogen doen). Bij Jan Snoek (Theologie) heb ik het grootste deel van de begeleiding gedaan, maar was ik enkel co-promotor. LUC staat voor Limburgs Universitair Centrum, België. Erik Nuyts was daar aangesteld, maar de begeleiding heeft geheel vanuit Leiden plaats gevonden.

Vanaf 2001 deelden we, door de toen ingezette reorganisatie, niet meer in de promovendi-pool van het instituut. Ook ons tegoed, opgebouwd doordat we een aantal jaren niet van ons recht gebruik hadden gemaakt omdat we zoveel extern geld hadden, is toen verbeurd verklaard. Doordat we vanaf 2001 met enige regelmaat behandeld werden alsof onze enige waarde zat in de service die we aan het moleculaire onderzoek zouden kunnen leveren, was bovendien het animo om onze wel aanwezige expertise te gelde te maken danig ingezakt.

- 2 Zie [ThAC Reydon, P Dullemeijer & L Hemerik (2005) The History of *Acta Biotheoretica* and the nature of theoretical biology. Pp 1-8 in ThAC Reydon & L Hemerik (eds) Current themes in theoretical biology: a Dutch perspective. Springer, Dordrecht].
- 3 Zie ook [P Dullemeijer (1976). Van zoötomie tot zoölogie: een historische schets van de Leidse algemene dierkunde. Universitaire Pers Leiden, Leiden].
- 4 Ik heb nog de volgende namen en data kunnen achterhalen (periodes bij het Instituut/ Groep/Sectie, niet van de aanstelling bij de Universiteit):
Hoogleraren: H.R. van der Vaart (Theoretische Biologie), september 1958 – dec 1962; Marius Jeuken (Wijsgerige Biologie), augustus 1968 - maart 1983; Hans (=J.)A.J. Metz (Mathematische Biologie), januari 1986 – december 2009; Odo Diekman (Mathematische Biologie), januari 1986 - december 1995; hoogleraren vanwege het LUF: Wim J. van der Steen (Wijsgerige Biologie), juni 1987 – mei 1992; Diedel Kornet (Wijsgerige Biologie), januari 1995 – december 2004. Medewerkers: Hans (=J.) R. Zweerus, ±1958 – ±1962; Hans (=J.) Reddingius, ±1958 – ±1962; Wim van Laar, ±1962 – ±1983; Marius Jeuken, 1966 – maart 1983; Evert Meelis, september 1966 – december 2006; Henk Verhoog, februari 1968 – oktober 1999; Paulien Hogeweg ±1968 – ±1970; Hans (=J.)A.J. Metz, juli 1971 – februari 2009; Eke (=F.)H.D. van Batenburg, februari 1979 – december 2008, Rino (=M.) Zandee, januari 1983 – februari 2009; Patsy Haccou, februari 1983 – februari 2009, Frietson Galis, juli 2008 – februari 2009. Behuizingen: Kaiserstraat 63, januari 1957 → Stationsweg 32, april 1961 → Stationsweg 46, december 1962 → Stationsweg 25, september 1967 → Groenhovenstraat 5, augustus 1978 → Kaiserstraat 63, april 1989.
- 5 De benoeming kwam af in september 1985, de eigenlijke aanstelling vond op ons verzoek plaats per 1-1-1986. Het ging hier nog om een kroonbenoeming, een met de verzelfstandiging der universiteiten afgeschaft instituut. (Gewone hoogleraren werden in die tijd ook wel aangeduid als kroondocenten.) Dit hield in dat de aanstelling

door het ministerie moest worden goedgekeurd, dat je een slecht gekopieerd papier kreeg thuisgestuurd dat je aanstelling bevestigde, voorzien van een mee gereproduceerde handtekening van Hare Majesteit, en dat je voor de secretaris van de universiteit aan diezelfde Majesteit trouw moest beloven of zweren al naar gelang je religieuze achtergrond.

- 6 Hier moet ik mijn klasgenoot Addy Richters bedanken, die mij met de opmerking “niets van aantrekken, zijn tandenborstel haarde vanmorgen” (na een boze opmerking van een leraar) in de vierde klas van het gymnasium mijn ogen ervoor opende dat de emotie getoond door mensen naar aanleiding van hun huidige stimulusituatie mede bepaald kan worden door hun stimulusverleden. Het toestandsbegrip kreeg voor mij zijn natuurwetenschappelijke vorm in mijn eerste studiejaar door het boek “Introduction to cybernetics” van de hand van de psychiater W. Ross Ashby [1956, Chapman & Hall, London]. Dat je er ook nuttig (en mooi!) mee kunt rekenen heb ik in mijn vierde studiejaar geleerd uit [LA Zadeh & CA Desoer (1963) Linear systems theory, the state space approach. McGraw-Hill, New York, NY].
- 7 Samengevat in mijn proefschrift [JAJ Metz (1981) Mathematical representations of the dynamics of animal behaviour: an expository survey. Mathematisch Centrum, Amsterdam]. Mijn interesse ging in eerste instantie uit naar het kentheoretische probleem hoe die toestandsvoorstellingen zich verhouden tot de werkelijkheid als ons contact met die werkelijkheid zich beperkt tot gedragswaarnemingen. De wiskundige achtergrond werd gevormd door de theorie van meetschalen en het zogeheten realisatieprobleem van de systeemtheorie zoals o.m. beschreven in respectievelijk [D Krantz, RD Luce, P Suppes and A Tversky (1971) Foundations of measurement. Vol. I: Additive and polynomial representations. Academic Press, New York.] en [RE Kalman, PL Falb and MA Arbib (1969) Topics in mathematical system theory. McGraw-Hill, New York]. Mijn eerste poging tot promotieonderzoek richtte zich op de berekening van eigenwaarden en eigenvectoren van

Markov-modellen voor het toevallig fluctueren van de genetische samenstelling van populaties in afwezigheid van selectie, d.w.z. wanneer het verwisselen van ouders geen enkele invloed heeft op hun nakomelingschap. Toen ik na een jaar aan een boekhoofdstuk over diergedrag te hebben gewerkt begon de verschillende resultaten samen te rapen in eenzelfde notatie verschenen er twee artikelen van Chris Cannings met precies diezelfde resultaten. [C Cannings (1974) The latent roots of certain Markov chains arising in genetics: A new approach, I. Haploid models. Adv Appl Prob 6: 260-290] en [C Cannings (1975) The latent roots of certain Markov chains arising in genetics: A new approach, II. Further haploid models. Adv Appl Prob 7: 264-282]. Aanvankelijk bleef het verrassend stil rond deze modellen, maar de laatste jaren staan ze, onder de naam Cannings-modellen, volop in de belangstelling.

- 8 De samenwerking met Herman Dienske heeft geleid tot het ontwikkelen van een collectie aan toestandsmodellen gerelateerde statistische hulpmiddelen die voor zijn onderzoek belangrijke aspecten van het gedrag van resusapen meetbaar maakten ([H Dienske & HAJ Metz (1977) Mother-infant body contact in macaques: a time interval analysis. Biol Behav 2: 3-37], [H Dienske, HAJ Metz, PJCM van Luxemburg & G de Jonge (1980) Mother-infant body contact in macaques II: Further steps towards a representation as a continuous time Markov chain. Biol Behav 5, 61-94] en [HAJ Metz, H Dienske, G de Jonge & FA Putters, (1983) Continuous time Markov chains as models for animal behaviour. Bull Math Biol 45, 643-658]). Bij de Leidse ethologie was al een deterministisch model ontwikkeld dat de tijdspatronen in het gedrag van driedoorn stekelbaarzen tot in onverwacht detail voorpelde [K Nelson (1965). After effects of courtship in the male three-spined stickleback. Z vergl Physiol 50: 569-597]. Dit model heeft als testcase gediend voor de ontwikkeling van het op deterministische representaties gerichte deel van de theorie, zie [HAJ Metz (1977) State space models for animal behaviour. Ann Syst Res 6: 65-109]. Daarnaast heb ik het Nelson model uitgebreid om

daarmee de regelmatigheden in een verder aantal gedragscomponenten kwantitatief in kaart te brengen [HAJ Metz (1974) Stochastic models for the temporal fine structure of behaviour sequences. Pp 5-86 in DJ McFarland, editor, Motivational control systems analysis. Academic Press, London]. Het feit dat het met wat masseren van een aan de literatuur ontleend model voor zelf-facilitatie mogelijk bleek de frequentie van vacuüm-zigzaggen kwantitatief correct te voorspellen, gaf me het gevoel dat a priori theorievorming in de biologie niet zo onmogelijk is als men mij had willen doen geloven.

- 9 [P Haccou & E Meelis (1992) Statistical analysis of behavioural data, an approach based on time-structured models. Oxford University Press]
- 10 Ik heb het hier impliciet over deterministische modellen met de p (opulatie)-toestand gerepresenteerd als een dichtheid over de i (individu)-toestandsruime. Die dichtheid heeft dan de dimensie aantal per oppervlakte-eenheid (of volume-eenheid) per eenheid van toestandsruimte-volume. We krijgen zulke modellen uitgaande van stochastisch individu-gedrag door te doen alsof onze individuen zich in een navenant aantal in een groot terrein bevinden, waarbij ook de invloed die ze op hun omgeving uitoefenen gelijkelijk over dat terrein wordt verdeeld. In dit stochastische model nemen we daarna de limiet voor de grootte van het terrein gaat naar oneindig. Voor de praktijk moeten we die limiet zien als benadering voor het meer realistische stochastische model waarin de individuen nog expliciet zijn gerepresenteerd. Het correct zijn van deze limiet-overgang is hard bewezen voor het geval van eindige i -toestandsruimten en voor enkele speciale modelklassen met i -toestandscontinua door Tom Kurtz [TG Kurtz (1981) Approximation of population processes. CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics 36. SIAM, Philadelphia]. Daarnaast zijn door Sylvie Méléard en medewerkers bewezen geleverd voor weer andere speciale modelklassen [N Fournier & S Méléard (2004) Microscopic probabilistic description of a locally regulated population and macroscopic approxi-

mations. Ann Appl Prob 14: 1880-1919], [S Méléard & Viet Tran (2009) Trait substitution sequence process and canonical equation for age-structured populations. J Math Biol 58: 881-921] en [N Champagnat & S Méléard (2007) Invasion and adaptive evolution for individual-based spatially structured populations. J Math Biol 55: 147-188]. Het plan is dat de groep van Sylvie, Frank Redig en ik volgend jaar samen gaan kijken hoe deze resultaten uit te breiden zijn naar meer algemene gestructureerde populatie modellen.

- 11 Voor een korte kijk op de bijbehorende vergelijkingen zie bijvoorbeeld [JAJ Metz, AM de Roos & F van den Bosch (1988) Population models incorporating physiological structure: a quick survey and an application to size structured population dynamics in waterfleas. Pp 106-124 in B Eberman & L Persson, eds: Size-structured populations: ecology and evolution. Springer, Berlin]. Een meer omvattende uitleg valt te vinden in de "green bible" [JAJ Metz & O Diekmann, eds (1986) The dynamics of physiologically structured populations. Springer Verlag, Lecture Notes in Biomathematics 68. Springer, Heidelberg].
- 12 Dat kwam door een correspondentie met Hans (=J.) Reddingius, een vroegere medewerker van Van der Vaart, toen werkende in Groningen. Als onderdeel van die discussie heb ik in 1969 vergelijkingen opgesteld voor de i -toestand van de bidsprinkhaan uit het simulatiemodel van Bud Holling [CS Holling (1966) The functional response of invertebrate predators to prey density. Mem Ent Soc Canada 48]. Door Odo Diekmann's inzet ben ik daar na mijn promotie weer verder aan gaan werken. Mijn vermoedens over die vergelijkingen zijn op Odo's instigatie bewezen door Henk Heijmans [HJAM Heijmans (1984) Holling's "hungry mantid" model for the invertebrate functional response considered as a Markov process. Part III: Mathematical elaborations. J Math Biol 21: 115143]. Dat, en het feit dat Maus (=M.W.) Sabelis inmiddels in Wageningen zowel experimenteel als theoretisch had voortgeborduurd op het werk van Holling, gaf mij de moed om de rest

van onze resultaten ook op te schrijven. Zie [JA] Metz & FHD van Batenburg (1984) Holling's "hungry mantid" model for the invertebrate functional response considered as a Markov process. Part 0: A survey of the main ideas and results. Pp 29-41 in S Levin & TG Hallam, eds: *Mathematical Ecology*, Springer-Verlag, Lecture Notes in Biomathematics 54], [JAJ Metz & FHD van Batenburg (1985) Holling's "hungry mantid" model for the invertebrate functional response considered as a Markov process. Part I: The full model and some of its limits. *J Math Biol* 22: 209-238], [JAJ Metz & FHD van Batenburg (1985) Holling's "hungry mantid" model for the invertebrate functional response considered as a Markov process. Part II: Negligible handling time. *J Math Biol* 22: 239-257] en [JAJ Metz, MW Sabelis & JH Kuchlein (1988) Sources of variation in predation rates at high prey densities: an analytic model and a mite example. *Exp & Appl Acarology* 5: 187-205]. Ook dit was weer een voorbeeld waar op a priori gronden gedane kwantitatieve voorspellingen een goede overeenkomst vertoonden met het resultaat van onafhankelijke experimenten op populatieniveau (waarbij de in dit geval benodigde parameters op individuniveau werden gemeten).

Na mijn studententijd was het weer een uitwisseling met Hans Reddingius die me er toe bracht om een artikel te schrijven over integraalvergelijking-representaties van epidemiemodellen [JA] Metz (1978) The epidemic in a closed population with all susceptibles equally vulnerable; some results for large susceptible populations and small initial infections. *Acta Biotheoret* 27: 75-123]. Eén van de daarin beschreven vermoedens legde de eerste basis voor Odo's belangstellingen voor integraalvergelijkingen en epidemiemodellen, zie [O Diekmann (1977) Limiting behaviour in an epidemic model. *Nonlin Anal, Theor Meth Appl* 1:459-470], en de latere samenwerking. Het eerste contact vond plaats op het toenmalige Mathematisch Centrum (het latere Centrum voor Wiskunde en Informatica) in Amsterdam in de door Hans A. Lauwerier geleide groep

Toegepaste Wiskunde. Ik was daar de eerste keer naar toe gegaan om een werkbespreking bij te wonen van Michiel Jansen over putval-vangsten (wiens werk inderdaad gedeels bleek neer te komen op een deterministische variant van een stochastisch model dat ik in mijn studententijd op instigatie van Gert-Jan de Bruyn had ontwikkeld, zie [MJW Jansen & JAJ Metz (1979) How many victims will a pitfall make? *Acta Biotheoret* 28: 98-122]), en was daar blijven terugkeren om de vriendelijke open sfeer en omdat ik daar precies datgene leerde waar ik me op wilde toeleggen. Odo heeft in zijn promotieonderzoek die integraalvergelijking-modellen uitgebreid door er verspreiding in de ruimte aan toe te voegen (zie noot 24). Na mijn promotie heeft hij me in 1983 binnen gehaald als adviseur bij die afdeling Toegepaste Wiskunde (later samengevoegd in de grotere afdeling Algebra & Geometry) om hem te helpen daar een onderzoeksprogramma over fysiologisch gestructureerde populaties op te zetten.

- 13 Zie achtereenvolgens [O Diekmann, M Gyllenberg, JAJ Metz & HR Thieme (1998) On the formulation and analysis of general deterministic structured population models: I. Linear theory. *J Math Biol* 36: 349-388], [O Diekmann, M Gyllenberg, H Huang, M Kirkilionis, JAJ Metz & HR Thieme (2001) On the Formulation and Analysis of General Deterministic Structured Population Models: II. Nonlinear Theory. *J Math Biol* 43: 157-189], [O Diekmann, M Gyllenberg & JAJ Metz (2003) Steady State Analysis of Structured Population Models. *Theor Pop Biol* 63: 309-338] en [O Diekmann, M Gyllenberg, JAJ Metz, S Nakaoka & AM de Roos (2009) *Daphnia* revisited: local stability and bifurcation theory for physiologically structured population models explained by way of an example. *J Math Biol Online first*. DOI 10.1007/s00285-009-0299-y] met voor de laatste bewijzen in [O Diekmann, P Getto & M Gyllenberg (2007) Stability and bifurcation analysis of Volterra functional equations in the light of suns and stars. *SIAM J Math Anal* 39: 1023-1069]. Voor een overzicht van onze verdere resultaten en hun

- historische inbedding zie [M Gyllenberg (2007) Mathematical aspects of physiologically structured populations: the contributions of J.A.J. Metz. *J Biol Dyn* 1: 3-44].
- 14 Zie [AM de Roos (1988) Numerical methods for structured populations: the escalator boxcar train. *Num Meth PDE* 4: 173-195], [AM de Roos & JAJ Metz (1991) Towards a numerical analysis of the escalator boxcar train. Pp 91-113 in: JA Goldstein, F Kappel & W Schappacher, eds: *Differential Equations with Applications in Biology, Physics and Engineering*. Lecture Notes in Pure and Applied Mathematics 133. Marcel Dekker, New York] en [AM de Roos, O Diekmann & JAJ Metz (1992) Studying the dynamics of structured population models: a versatile technique and its application to *Daphnia*. *Am Nat* 139: 123-147]
 - 15 Zie <http://staff.science.uva.nl/~aroos/> en <http://www.lifesci.ucsb.edu/eemb/faculty/nisbet/>.
 - 16 Voor een overzicht zie [R Ferrière & M Gatto (1995) Lyapunov exponents and the mathematics of invasion in oscillatory or chaotic populations. *Theor Pop Biol* 48: 126-171].
 - 17 Zie [JAJ Metz, RM Nisbet & SAH Geritz (1992) How should we define “fitness” for general ecological scenarios? *TREE* 7: 198-202] en de latere update [JAJ Metz (2008) Fitness. Pp 1599-1612 in SE Jørgensen & BD Fath, eds: *Evolutionary Ecology*. Vol. 2 of *Encyclopedia of Ecology*. Elsevier, Oxford].
 - 18 Zie bv. [D Ruelle (1989) *Chaotic Evolution and Strange Attractors*. Cambridge University Press]. Een tweede in de literatuur gebruikte naam is Conley-Ruelle aantrekkers. In modellen voor levensgemeenschappen kunnen we niet zo maar alle kleine ruis toelaten, zoals dat in de standaard theorie gebeurt, omdat dat zou leiden tot wederopstanding van uitgestorven soorten. Het standaard begrip moet daarom een beetje aangepast. Dit hebben we gedaan in [FJA Jacobs & JAJ Metz (2003) On the concept of attractor in community-dynamical processes: I. The case of unstructured populations. *J Math Biol* 47: 222-234] en [M Gyllenberg, FJA Jacobs & JAJ Metz (2003) On the concept of attractor in community-dynamical processes II: The case of structured populations. *J Math Biol* 47: 235-248].
 - 19 Zie bv. Ruelle (1989) [zie noot 18].
 - 20 Deze naam is een samentrekking van de terminologie in Metz et al. (1992) [zie noot 17] en [DA Rand, HB Wilson & JM McGlade (1994) Dynamics and evolution; evolutionarily stable attractors, invasion exponents and phenotypic dynamics. *Phil Trans R Soc Lond B* 343: 261-283].
 - 21 Met de volgende uitzonderingen: discrete tijd modellen waarin de dichtheid van een soort van een afstand direct naar de nul springt, en continue tijd modellen waarvoor het mogelijk is dat individuen in slechte omstandigheden geheel ophouden met voortplanten en waar bovendien individuen boven een zekere leeftijd niet meer voortplanten. Wanneer de dynamica van een gemeenschap zo in elkaar zit dat geen van de soorten daarin kan uitsterven, dan spreken biologen van een beschermd samen voorkomen. In deterministische modellen sterven soorten nooit echt uit. Waar we naar refereren is dat ze op den duur een lagere en lagere dichtheid krijgen, Voor toevalsmodellen voor aantallen individuen geldt weer dat soorten in een beperkte wereld altijd op de héél lange duur uitsterven. Waar het mij hier om gaat is dat ze uitsterven op eenzelfde tijdschaal als waarop de dynamica van de gemeenschap naar zogeheten quasi-stationariteit gaat. Bij de bijbehorende deterministische modellen moeten we daartoe kijken of dichtheden op een zekere minimale afstand van nul blijven. Voor een zorgvuldige uitwerking van de bijbehorende begrippen voor deterministische modellen zie [J Hofbauer & K Sigmund (1998) *Evolutionary games and replicator dynamics*. Cambridge University Press]. De frasen ‘enkele’ en ‘de gemeenschap die zonder hen ontstaat’ staan voor de impliciete aanname dat die gemeenschap met één soort minder op wat langere termijn kan voortbestaan. Dit is nodig om meer exotische potentiële uitsterf-routes uit te sluiten (zoals bijvoorbeeld het bij elke volgende wisseling van de wacht weer kleiner worden van

de dichtheden van drie elkaar circulair wegconcurrerende soorten).

- 22 Zie [O Diekmann, JAP Heesterbeek & JAJ Metz (1990) On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol* 28 (1990): 365-382].
- 23 Zie <http://www.narcis.info/person/RecordID/PRS1243308/query/Heesterbeek/Language/nl/> voor Hans' activiteiten, en <http://www.eden-fp6project.net/> voor het genoemde Europese netwerk.
- 24 Zie <http://www.rothamsted.ac.uk/bab/index.php?folder=home&page=people&people=17> en <http://www.qve.wur.nl/UK/>. Frank's werk gaat onder meer over het zich ruimtelijk uitbreiden van nieuw binnen gebrachte plantenziekten. Dat werk gaat terug op de promotieonderzoeken van Odo Diekmann en Horst Thieme [O Diekmann (1979) Run for your life: a note on the asymptotic speed of propagation of an epidemic. *J Dif Equ* 33: 58-73] en [HR Thieme (1979) Asymptotic estimates of the solutions of non-linear integral equations and asymptotic speeds for the spread of populations. *J reine angew Math* 3116: 94-121]. Voor overzichten zie [F van den Bosch, JAJ Metz & O Diekmann (1990) The velocity of spatial population expansion. *J Math Biol* 28: 529-565], [JAJ Metz & F van den Bosch (1995) Velocities of epidemic spread. Pp 150-186 in: D Mollison, ed: *Epidemic models: their structure and relation to data*. Cambridge University Press], [JAJ Metz, D Mollison & F van den Bosch (2000) *The Dynamics of Invasion Waves*. Pp 482-512 in: U Dieckmann, R Law & JAJ Metz, eds: *The geometry of ecological interactions: simplifying spatial complexity*. Cambridge University Press] en [LV Madden, G Hughes & F van den Bosch (2007) *The study of plant disease epidemics*. The American Phytopathological Society Press, St. Paul MN]. Ook dit werk leidde tot een heel aantal succesvolle kwantitatieve a priori voorspellingen op populatieniveau op basis van op individuniveau gemeten parameters. Het promotieonderzoek van Mart had niets met ziekten te maken. Van zijn

huidige werk ken ik vooral die delen waar wij op een of andere manier bij betrokken zijn geweest. Zo bleek bv. de berekening van de R_0 voor een veeziekte in een populatie boerderijen precies te passen in een speciaal rekenschema dat we om puur wiskundige redenen eerder hadden uitgewerkt in Diekmann et al. (1990) [zie noot 22]. Een ander stuk werk van Mart samen met ons is samengevat in (de titel spreekt voor zich) [O Diekmann, MCM de Jong & JAJ Metz (1998) A deterministic epidemic model taking account of repeated contacts between the same individuals. *J Appl Prob* 35: 448-462]. Bovendien houden Mart en recent ook Frank zich bezig met de evolutie van vee- resp. plantenziekten. Voorbeelden van werk dat ik door de Leidse betrokkenheid iets beter ken zijn [MCM de Jong & LLG Janss (2002) Virulence Management in Veterinary Epidemiology. Pp 425-435 in U Dieckmann, JAJ Metz, MW Sabelis & K Sigmund, eds: *Adaptive dynamics of infectious diseases: in pursuit of virulence management*. Cambridge University Press] en [IM Demon, P Haccou & F van den Bosch (2007) Introgression of resistance genes between populations: A model study of insecticide resistance in *Bemisia tabaci*. *Theor Pop Biol* 72: 292-304] en [F van den Berg, N Bacaer, JAJ Metz, C Lannou & F van den Bosch (in revisie) Periodic host absence can select for higher or lower parasite transmission rates. *EVEC*].

- 25 Daarnaast hebben we nog een heel aantal consistentievoorwaarden, waaronder: (1) de functie is in het algemeen glad (enige malen differentieerbaar) in de mutantkenmerken, (2) voor mutanten die er net zo uit zien als een van de residenten is de fitness nul, (3) als er meerdere residenten zijn dan verandert de invasiefitness-functie niet als we de bijbehorende argumenten van volgorde wisselen. Deze eigenschappen blijken voldoende voor het afleiden van een heel aantal evolutionaire conclusies. Het invoeren van het begrip 'evolutionair singuliere kenmerkwaarde' evenals de classificatie van de mogelijke typen daarvan (zie verderop in dit verhaal) hangt wiskundig enkel op die eigenschappen (1) – (3). Zie [JAJ Metz, SAH Geritz, G

Meszéna, FJA Jacobs & JS van Heerwaarden (1996) Adaptive dynamics, a geometrical study of the consequences of nearly faithful reproduction. Pp 183-231 in: SJ van Strien & SM Verduyn Lunel, eds: Stochastic and spatial structures of dynamical systems. North-Holland, Amsterdam] of de eenvoudigere [SAH Geritz, É Kisdi, G Meszéna & JAJ Metz (1998) Evolutionarily singular strategies and the adaptive growth and branching of the evolutionary tree. *Evol Ecol* 12: 35-57]. Naast (1) – (3) blijken er nog veel meer natuurlijke beperkingen te zijn aan de mogelijke dynamica's van kenmerkvectoren door herhaalde substitutie van zeldzame mutaties met gering effect, door ons Adaptieve Dynamica's genoemd. De oogst is nog steeds niet helemaal binnen: we vinden telkens nog nieuwe.

- 26 Zie [G Meszéna, M Gyllenberg, FJA Jacobs & JAJ Metz (2005) Dynamics of similar populations: the link between population dynamics and evolution. *Phys Rev Letters* 95: 078105(4)].
- 27 Zie [SAH Geritz, M Gyllenberg, FJA Jacobs & K Parvinen (2002) Invasion dynamics and attractor inheritance. *J Math Biol* 44: 548-560], [SAH Geritz (2005) Resident-invader dynamics and the coexistence of similar strategies. *J Math Biol* 50: 67-82], en appendix B van [F Dercole & S Rinaldi (2008) Analysis of evolutionary processes: the adaptive dynamics approach and its applications. Princeton University Press].
- 28 Zie [G Meszéna, M Gyllenberg, L Pásztor & JAJ Metz (2006) Competitive exclusion and limiting similarity: a unified theory. *Theor Pop Biol* 69: 68-87].
- 29 Zie [U Dieckmann & R Law (1996) The dynamical theory of coevolution: a derivation from stochastic ecological processes. *J Math Biol* 34: 579-612].
- 30 Dit zijn modellen van de vorm

$$\frac{dn_i}{dt} = \left(r(x_i) - \sum_{j=1}^k a(x_i, x_j) n_j \right) n_i, \quad i = 1, \dots, k,$$

met n_i de populatiedichtheid van de individuen met kenmerkwaarde x_i , $r(x_i)$ is hun hoofdelijke groeisnelheid

als ze verder nog geen last van concurrentie hebben, a vertelt hoe de concurrentie tussen de verschillende typen uitwerkt in een reductie van die hoofdelijke groeisnelheid. Dit soort modellen mogen biologisch niet erg realistisch zijn maar er is wiskundig een boel over bekend, zie Hofbauer & Sigmund (1998) [zie noot 21]. Bovendien is de invasiefitness voor potentiële indringers y eenvoudig uit te rekenen als

$$s_{x_1, \dots, x_k}(y) = r(y) - \sum_{j=1}^k a(y, x_j) \bar{n}_j$$

met de \bar{n}_j de oplossingen van $\sum_{j=1}^k a(x_i, x_j) \bar{n}_j = r(x_i)$.

onafhankelijk van de aard van de aantrekker van de gemeenschapsdynamica.

- 31 Zie [M Durinx, JAJ Metz & G Meszéna (2008) Adaptive dynamics for physiologically structured models. *J Math Biol* 56: 673-742] voor het geval van enkel clonale voortplanting en [Metz J.A.J. (in press) Invasion fitness, canonical equations, and global invasion criteria for Mendelian populations, In: U Dieckmann & JAJ Metz, eds: Elements of Adaptive Dynamics. Cambridge University Press] en [JAJ Metz & C de Kovel (in prep) The canonical equation of adaptive dynamics for diploid and haplo-diploid Mendelian populations] voor de uitbreiding naar Mendelse populaties.
- 32 Zie Metz et al. (1996) en Geritz et al. (1998) [zie noot 25].
- 33 Zie Durinx et al. (2008) [zie noot 31].
- 34 De naam komt van [J Hofbauer & K Sigmund (1990) Adaptive dynamics and evolutionary stability. *Appl Math Lett* 3: 75-79], de concrete invulling zoals in dit college beschreven uit Dieckmann & Law (1996) [zie noot 29] en Metz et al. (1996) [zie noot 25].
- 35 Zie [I Eshel (1983) Evolutionary and continuous stability. *J Theor Biol* 103: 99-111] en Metz et al. (1996) en Geritz et al. (1998) [zie noot 25].
- 36 Zie [JAJ Metz (in prep) The Geometry of Macro-evolution: links between Adaptive Dynamics and Evo-Devo. In: FA da Costa Carvalho Chalub & JF Rodrigues, eds: The

- Mathematics of Darwin's Legacy. Birkhauser, Basel].
- 37 Zie bv. [C Rueffler, TJM van Dooren, O Leimar & PA Abrams (2006) Disruptive selection and then what? *TREE* 21: 238-245]
- 38 Zie bv. [U Dieckmann & M Doebeli (1999) On the origin of species by sympatric speciation. *Nature* 400: 354-357], [SAH Geritz & É Kisdi. 2000. Adaptive dynamics in diploid, sexual populations and the evolution of reproductive isolation. *Proc R Soc Lond B* 267: 1671-1678] en [U Dieckmann JAJ Metz, M Doebeli & D Tautz, eds: (2004) *Adaptive Speciation*. Cambridge University Press].
- 39 Theodosius Dobshanski na een lezing van Guy Bush in 1966, zie [GL Bush (1998) The conceptual radicalization of an evolutionary biologist. Pp 425-438 in D Howard & S Berlocher, eds: *Endless Forms: Species and Speciation*. Oxford University Press]: "Sympatric speciation is like measles: everyone gets it and we all get over it".
- 26 40 Zie [J Maynard Smith (1966) Sympatric speciation. *Am Nat* 100: 637-650] en [RF Hoekstra, R Bijlsma & J Dolman (1985) Polymorphism from environmental heterogeneity: Models are only robust if the heterozygote is close in fitness to the favoured homozygote in each environment. *Genet Res Camb* 45: 299-314].
- 41 Zie bv. [É Kisdi & SAH Geritz (in druk). Evolutionary branching and speciation: Insights from few-locus models. In U Dieckmann & JAJ Metz, eds: *Elements of adaptive dynamics*. Cambridge University Press].
- 42 Het werk van Isaac Salazar Ciudad samen met Jukka Jernvall aan knaagdierkiezen springt er hier uit. Zie bv. [I Salazar Ciudad (2006) On the origins of morphological disparity and its diverse developmental bases. *Bioessays* 28: 1112-22] en [I Salazar Ciudad (2006) Developmental constraints vs. variational properties: How Pattern formation can help to understand evolution and development. *J Exp Zool B: Mol Dev Evo* 306B: 107-125]. Zie http://bioinf3.uab.cat/grupgbe/index.php?option=com_content&task=view&id=64&Itemid=104
- 43 Zie bv. [F Galis & JAJ Metz (2001) Testing the vulnerability of the phylotypic stage: on modularity and evolutionary conservation. *J exp Zool (Mol Dev Evol)* 291: 195-204], [F Galis, JJM van Alphen & JAJ Metz (2001) Why do we have five fingers? The evolutionary constraint on digit numbers. *TREE* 16: 637-646], [F Galis, T van Dooren & JAJ Metz (2002) Conservation of the segmented germband stage: modularity and robustness or pleiotropy and stabilizing selection? *TIG* 18: 504-509], [F Galis & JAJ Metz (2003) Anti-cancer selection as a source of developmental and evolutionary constraints. *Bioessays* 25: 1035-1039] en [F Galis, TJM van Dooren, JD Feuth, JAJ Metz, A Witkam, S Ruinard, M Steigenga & LC Wijnaendts (2006) Extreme selection against homeotic transformations of cervical vertebrae in humans. *Evolution* 60: 2643-2654].
- 44 Ik heb dit geleerd uit het proefschrift van Arno Wouters [AG Wouters (1999) *Explanation without a cause; verklaren zonder oorzaken te geven. Questiones Infnitae*, Publications of the Zeno Institute of Philosophy, XXIX, Utrecht].
- 45 Vanaf hier tot het einde van het wetenschappelijk deel van dit verhaal zijn de resultaten zo recent dat ze nog niet tot artikelen zijn verwerkt. Hoogstens wordt er in de discussie van artikelen over aanpalende onderwerpen kort melding van gemaakt.
- 46 Zie Metz (in prep) [zie noot 36] en, voor een eerste korte vermelding, [JAJ Metz (2005) Eight personal rules for doing science. *J Evol Biol* 18: 1178-1181].
- 47 Zie [CGF de Kovel & JAJ Metz (in prep) The evolution of a genetic polymorphism when male and female interests conflict]. Op de een of andere manier ligt adaptieve dynamica wat moeilijk bij populatiegenetici. Zie bv. het target review [D Waxman & S Gavrillets (2005) 20 questions on adaptive dynamics. *J Evol Biol* 18: 1139-1154] en de reacties daarop (waaronder Metz (2005) [zie noot 45]). De voornaamste reden is dat in de adaptieve dynamica de ecologische complicaties worden benadrukt waarbij de genetica schaaamteloos eruit wordt vereenvoudigd, terwijl populatiegenetici gericht zijn op ingewikkeldheden die

vast zitten aan het overervingsstelsel en juist de ecologie er uit vereenvoudigen, waarbij beide partijen uitstralen dat het weg vereenvoudigde deel nauwelijks van belang is. Het is mede om aan die populatiegenetici te laten zien dat wij op hun gebied ook van wanten weten dat wij aan deze onderzoekslijn zijn begonnen. Het stemde dus tot tevredenheid dat onze methoden al meteen genetische resultaten opleverden die de populatiegenetica wel over het hoofd moest zien.

- 48 Zie bv. [U Dieckmann & JAJ Metz (2006) Surprising evolutionary predictions from enhanced ecological realism. *Theor Pop Biol* 69: 263-281].
- 49 Zie bv. [A Burt & R Trivers (2006) *Genes in conflict: the biology of selfish genetic elements*. Harvard University Press].
- 50 Zie [JAJ Metz, VAA Jansen & U Dieckmann (in prep) A general canonical equation of adaptive dynamics for Mendelian genetics: relating the speed of evolution to the effective population size].
- 51 Er zijn ook andere argumenten om dit te denken. Zo zou bv. bij neutrale evolutie de variantie van het aantal substituties over een zekere tijd gelijk moeten zijn aan het gemiddelde. Ook daar is vaak een discrepantie, soms wel met een factor in de orde van tien. De meest voor de hand liggende oorzaak is dat voortdurend genen worden geselecteerd, meest in richtingen die in tijd en ruimte wisselen, maar soms ook gericht en dan leidend tot een volledige substitutie, waarbij de aanliggende delen van chromosomen mee liften. Zie bv. [JH Gillespie (1991) *The causes of molecular evolution*. Oxford University Press].
- 52 Dat waren de heerlijke 60er jaren, waar problemen nog enkel om wille van het betere begrip konden worden uitgeplozen, en nog niet werd gevraagd wat dat onderzoek geldelijk opbracht, of hoe het paste bij het soort onderzoek dat bij de laatste beslissing door een beperkte groep politiek vaardigen als meest veelbelovend en/of maatschappelijk gewenst werd aangemerkt.

PROF.DR. J.A.J. (HANS) METZ (LEIDEN, 8 DECEMBER 1944)



- 1962 -1971 Studie Biologie, Rijksuniversiteit Leiden
1981 Promotie op het proefschrift: Mathematical Representations of the Dynamics of Animal Behaviour, Rijksuniversiteit Leiden
1971 - 1983 Wetenschappelijk medewerker, Instituut voor Theoretische Biologie, Rijksuniversiteit Leiden
1983 - 1986 Wetenschappelijk hoofdmedewerker, Instituut voor Theoretische Biologie, Rijksuniversiteit Leiden
1986 - 2009 Hoogleraar Mathematische Biologie, Universiteit Leiden
1996 - 2001 Group leader, Adaptive Dynamics Network, International Institute for Applied Systems Analysis, Laxenburg, Oostenrijk
2001 - Senior adviser, Evolution and Ecology Program, International Institute for Applied Systems Analysis, Laxenburg, Oostenrijk
2006 - 2007 Gasthoogleraar, Ecole Normale Supérieure en Paris VI
2006 - 2007 Gasthoogleraar, Universiteit van Helsinki
2010 Gasthoogleraar, Ecole Polytechnique, Parijs



Universiteit Leiden