

In de verdediging

| In defence

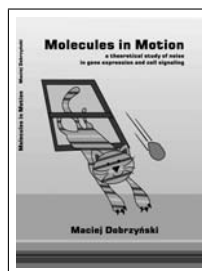


Foto: Katarzyna Korza

Molecules in Motion

Maciej Dobrzyński

If you'd be visiting Dublin and see someone on a Dutch granny bike, it may very well be Maciej Dobrzyński. He was a Ph.D. student in Amsterdam until about half a year ago. In his own words, his strong addiction to biking is one of the positive outcomes of his Amsterdam episode. He is still resisting the four-wheel lifestyle; instead, he owns three bikes. Dobrzyński: "One of the numerous advantages of having a bike is that it's immediately ready to ride in both right- and left-hand traffic. Very handy indeed since I currently live in Ireland."

Gene expression and cell signaling

On January 13th, 2011, Dobrzyński successfully defended his Ph. D. thesis *Molecules in Motion: a theoretical study of noise in gene expression and cell signaling*, written under guidance of Jan Verwer (CWI and UvA) and Hans Westerhoff (VU).

In order to develop certain mathematical tools he analysed two important parts of the biological cellular machinery: (i) gene expression — a process of synthesis of a protein (an essential building block of every organism) from its genetic code; and (ii) cell signaling — a set of biochemical processes that allow organisms to sense, among others, the presence of nutrients or toxins in the environment.

Randomness

The background of his analysis is biomedical. Designing personalised medicine, using microorganisms to neutralise toxic waste or to produce human insulin, requires understanding of complex biochemical processes in living organisms. Until recently, such understanding could only be obtained by experiments. However, nowadays large quantities of high quality data are available, while computing power has exploded, making sufficiently realistic models possible. Codification of biological knowledge into mathematical equations can help to predict organism's behaviour using computers rather than experiments. The task is not easy though. Even a single minuscule biological cell contains millions of molecules interacting in thousands of chemical reactions.

The biochemistry that is crammed in tiny cells must be well coordinated in both time and space in order for an organism to develop and to function. A mistake in recognising a food source or the presence of a toxic chemical may be catastrophic for an organism. Some of the errors or inaccuracies stem from random effects that are inevitable for a system that small.

It is this randomness in a biological cell that is the focus of Dobrzyński's thesis. He used his analysis of gene expression and cell signaling to develop mathematical tools to study problems like the mistakes described above. His aim was to assess under what circumstances random effects can be avoided, and when organisms can benefit from them. It is for instance biochemical randomness that allows bacteria to resist antibiotics or cancer cells to survive chemotherapy.

Pas gepromoveerden brengen hun werk onder de aandacht.

Redacteur: Geertje Hek

la Voie-du-Coin 7

1218 Grand-Saconnex

Zwitserland

verdediging@nieuwarchief.nl

Being able to affect and disrupt these processes requires theories like the one presented in the thesis.

Analytical model and simulations fitted exactly

The last project for his thesis was the theoretical analysis of a simple biological system giving microbes a way to sense the physicochemical conditions outside of the cell, a so called two-component signaling system. Together with his co-workers and friends Frank Bruggeman and Jordi Vidal Rodríguez, Dobrzyński did some computer simulations to get an idea of how the system performs in the presence of molecular fluctuations. The simulations were quite long: they involved explicit simulations for random walk of individual molecules in the cell. Then he set out to derive analytical expressions starting from (biological) first principles. The equations were quite complex but matched the simulations exactly! Looking back at this now, it was not that surprising but at that time they were extremely happy to see that a lengthy mathematical expression could reproduce their painstakingly long simulations. Not a very common situation in life-science, Dobrzyński supposes. With that result in hand they could draw many interesting conclusions about the system.

Best and hardest moments coincided

Dobrzyński thinks that for every scientist understanding is always a very satisfying state of mind. Not surprisingly, that moment of understanding came at the end of his Ph.D. programme. At some point, he had two accepted papers, two more in preparation, and he was making plans for the next step. Things he was working on suddenly became much clearer: a great period. Ironically, the hardest period coincided with the best. The last mile turned out to be the hardest for him. Even though the content was there he found it difficult to wrap things up in an elegant manner and to produce a booklet. Nonetheless, the process of writing was very didactic. It proved that having something almost done is very far from actually having it done.

Java Eiland and Rembrandt

Originally from Poland, Dobrzyński didn't have any specific expectations regarding working in the Netherlands. Overall, he found living in the Netherlands really great. In fact it was a fulfillment of one of his earlier dreams. Back in the late nineties he was sightseeing the Eastern Docklands (Oostelijk Havengebied) in Amsterdam; a project partly still under development at the time. He literally fell in love with the architecture of Java Eiland. Only a few years later he was enjoying the surroundings as a resident (!). The sight of water from his window and the laid-back atmosphere at the cafes is something to remember for a long time.

Moreover, Dobrzyński has been a hobbyist photographer since long, but got really inspired in Amsterdam (see www.macdobry.net). Especially the modern architecture and the lighting conditions that change almost every hour were really stimulating for him. He guesses this is exactly why Rembrandt really "saw the light of day".

Stochastic models and laboratory experiments

A couple of months ago, Dobrzyński started as a postdoc at Systems Biology Ireland in Dublin. The institute is headed by two renowned scientists, Walter Kolch and Boris Kholodenko and it is located on the premises of University College Dublin. The lab was founded about a year ago and is developing into a very dynamic centre for research on the interface between biology, mathematics, physics, chemistry and computing.

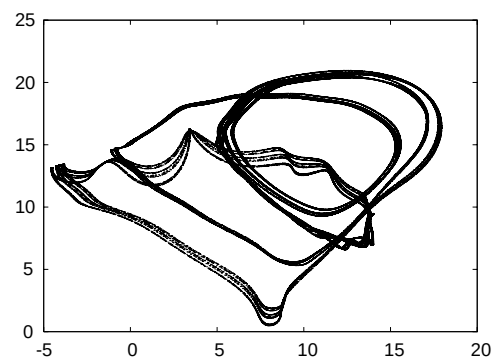
In his project he is continuing stochastic modelling of cell biology. At the same time he is taking advantage of the proximity of experimental labs. His colleagues have patiently introduced him to some of the basic experimental techniques. Dobrzyński hopes to be a much more frequent visitor of the laboratory part of the institute soon. He is certainly not a standard mathematician!



Atmospheric variability and the atlantic multidecadal oscillation Alef Sterk

Oceanen zijn bepalend voor het klimaat op aarde. Door juiste doorgroning van de werking van een oceaan, proberen wetenschappers greep te krijgen op het huidige en toekomstige klimaat. Het promotieonderzoek van Alef Sterk richtte zich op één bepaald aspect van de oceaancirculatie: de Atlantische Multidecadale Oscillatie. Op 1 oktober 2010 promoveerde hij aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift *Atmospheric Variability and the Atlantic Multidecadal Oscillation: Mathematical Analysis of Low-Order Models*. Vanwege het multidisciplinaire karakter van het onderzoek had hij maar liefst vier begeleiders, ieder met hun eigen expertise: Henk Broer (RUG) voor de theorie van dynamische systemen, Henk Dijkstra (UU) voor de fysische oceanografie, Carles Simó (Barcelona) voor de numerieke analyse van dynamische systemen en Renato Vitolo (Exeter) voor de atmosferische dynamica.

Sterk was opgeleid als zuiver wiskundige: zijn afstudeeronderzoek ging over zelfgeadjungeerde uitbreidingen van verstoorde Sturm-Liouville operatoren. Toen hij aan zijn promotieonderzoek begon had hij vrijwel geen enkele kennis van atmosferische dynamica en fysische oceanografie. Gaandeweg heeft hij dat op moeten pikken, maar het was niet altijd even eenvoudig om met een wiskundige geest de fysisch relevante vraagstukken te herkennen. Het kwam echter allemaal goed. Een hoogtepunt was dat hij voor zijn twee ingezonden



Figuur 1 Een vreemde aantrekker die ontstaat na een cascade van periodeverdubbelingen van een periodieke baan.

artikelen hele positieve reacties kreeg van de reviewers. Aan beide artikelen had hij inmiddels al meer dan twee jaar gewerkt. De positieve reviews voldeden echt als een erkenning voor het harde werken.

Eenvoudige modellen

Observaties van de oppervlaktetemperatuur van de Noord-Atlantische Oceaan bevatten aanwijzingen voor schommelingen met een tijdschaal van enkele decennia. Deze variabiliteit wordt de Atlantische Multidecadale Oscillatie (AMO) genoemd. Modellen voor de grootschalige oceaancirculatie suggereren dat het patroon van de oppervlaktetemperatuur en de tijdschaal van de AMO worden verklaard door variaties in de thermohaliene circulatie, een grootschalige oceaanstrooming die ontstaat door dichtheidsverschillen ten gevolge van verschillen in temperatuur en zoutconcentratie op verschillende plaatsen. (De warme golfstroom is een onderdeel van de thermohaliene circulatie.) De amplitude van de AMO wordt echter vermoedelijk bepaald door de bovenliggende atmosfeer.

In zijn proefschrift ontwikkelde Sterk 'eenvoudige' modellen voor de AMO en voor de atmosferische variabiliteit op gemiddelde noorderbreedte. Op een grove manier vertonen deze modellen de zeer specifieke tijdschalen en ruimtelijke patronen die de AMO kenmerken. Sterk bestudeerde de dynamica van deze modellen. Preciezer, hij bestudeerde de *strange attractors* die je kunt associëren met de laagfrequente variabiliteit van de atmosfeer op gemiddelde noorderbreedte, en de bifurcaties die tot deze vreemde aantrekkers leiden. Vervolgens analyseerde hij het effect daarvan op de AMO.

De 'eenvoudige' modellen zijn zogenaamde *lage-orde modellen*: stelsels van gewone differentiaalvergelijkingen. Deze modellen worden afgeleid door de (onbekende) oplossing van een stelsel partiële differentiaalvergelijkingen (PDV) te projecteren op een geschikt gekozen eindig-dimensionale functieruimte. Vaak wordt die functieruimte verkregen door Proper Orthogonal Decomposition, waarbij de basis wordt bepaald door een numerieke simulatie van de gediscretiseerde PDV. Daarbij moeten de parameters vooraf vastgelegd worden.

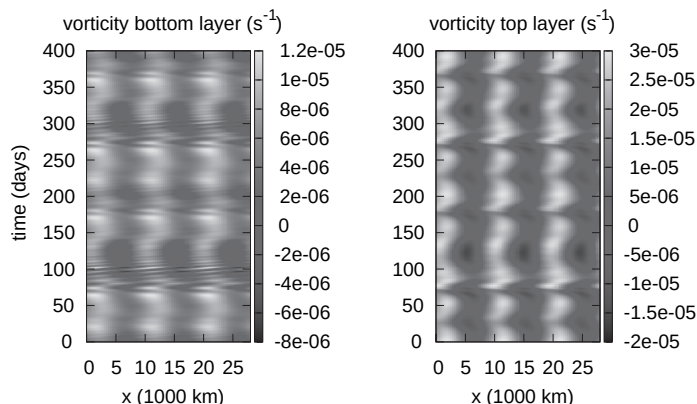
Sterk projecteerde de PDV echter op Fourier modes. Het voordeel van projectie op Fourier modes is dat de fysische parameters van de PDV behouden blijven in de projectie, zodat ook een bifurcatieanalyse een duidelijke fysische interpretatie heeft. De vraag welke Fourier modes (golfgetallen) je moet behouden in de projectie is uiteraard niet-triviaal. Sterk heeft de modes zo gekozen dat de geprojecteerde velden (druk, temperatuur en cetera) patronen kunnen representeren die in grote lijnen overeenkomen met observaties.

Sterk wil zeker niet beweren dat een projectie op Fourier modes altijd beter is, maar het was wel de methode die het beste paste bij de doelstellingen van zijn promotieonderzoek.

Een belangrijke open wiskundige vraag is natuurlijk hoe representatief de lage-orde modellen eigenlijk zijn voor de dynamica van de PDV. Helaas heeft hij daar in zijn proefschrift geen antwoord op kunnen geven, al heeft hij wel plannen om dit vraagstuk in een eenvoudigere context te bestuderen.

Een nieuw dynamisch scenario

De dynamica van de aldus verkregen modellen bestudeerde Sterk binnen het raamwerk van de theorie van dynamische systemen. De lage-orde modellen hebben 46 dimensies voor de atmosfeer, 27 voor de oceaan en 73 voor de koppeling van beide modellen. Klein voor klimaatmodellen, maar groot voor een gedegen analyse in het kader van dynamische systemen! Door het systematisch bestuderen van aantrekkers en hun bifurcaties verkreeg hij echter wel een coherent beeld van



Figuur 2 Een Hovmöller-diagram van de vreemde aantrekker in Figuur 1. In dit diagram is de grootte van de vorticeit geplot als functie van de geografische lengte (op de horizontale as) tegen de tijd in dagen (op de verticale as). De gebieden met positieve en negatieve vorticeit (de hoge en lage drukgebieden) op onregelmatige wijze sterker en zwakker worden.

de dynamica. Van bijzonder belang waren daarbij de overgangen van ordelijke naar meer gecompliceerde of zelfs chaotische dynamica.

Het naar Sterks mening mooiste resultaat is een nieuw dynamisch scenario voor atmosferische laagfrequente variabiliteit. In dit scenario worden onregelmatige atmosferische planetaire golven gerepresenteerd door vreemde aantrekkers. Sterk legt uit: "Het beste is om bij planetaire golven te denken aan de grootschalige meanders in de straalstroom. Deze meanders kunnen heel zwak zijn (een voornamelijk westelijke stroming), maar ze kunnen ook heel sterk zijn (dan is er veel meer stroming van noord naar zuid en omgekeerd). In ons model worden deze meanders in eerste instantie op een regelmatige wijze versterkt en verzwakt omdat het model een stabiele periodieke baan heeft. Via een route naar chaos (bijvoorbeeld periode verdubbelings-cascade) worden de periodieke banen onstabiel en krijgen we een vreemde aantrekker met chaotische dynamica. Als we dan weer naar de velden kijken, dan zien we dat de meanders op onregelmatige manier versterkt en verzwakt worden."

Dit scenario verschilt heel sterk van scenario's die gebaseerd zijn op theorieën die veronderstellen dat verschillende atmosferische regimes worden gerepresenteerd door evenwichtstoestanden in klimaatmodellen.

Loopbaan binnen de wetenschap

Het leven als aio beviel Sterk zeer goed. Hij roemt de ruimte om eigen interesses na te jagen, ook buiten het eigen vakgebied. De vele werkbezoeken en conferenties in het buitenland bevielen hem goed. Daarnaast is hij een enthousiast docent. Hij heeft veel onderwijs gegeven (Analyse, Complexe Analyse, Fourier Analyse en Partiele Differentiaalvergelijkingen) en vond dit altijd een hele welkome afwisseling op het dagelijkse onderzoekswerk. Sterk: "Zelfs na drie jaar achter elkaar is het nog steeds niet vervelend om studenten de subtiliteiten van het begrip 'uniforme convergentie' uit te leggen."

Het is dan ook niet verrassend dat Sterk afgelopen najaar is begonnen aan zijn eerste post-doc positie in Exeter en hoopt dat dit het begin zal zijn van een loopbaan binnen de wetenschap. Hij hoopt met zijn wiskundige achtergrond een bijdrage te kunnen leveren aan de wat meer wiskundig georiënteerde vragen binnen het klimaatonderzoek.

Tot slot poneert Sterk de volgens hemzelf twee leukste stellingen bij zijn proefschrift: "Een vetgemest spaarvarken wordt door de Nederlandse belastingdienst al snel in een box geplaatst om te voorkomen dat het nog dikker wordt." En "Een *calculus* is bij uitstek geschikt om studenten mee 'dood te gooien.'" Zonder verdere toelichting, want dan is de lol er vanaf.