

Matematikken på vej ind i cellerne?

Indtryk fra et samarbejde med diabeteslæger

Bernhelm Booß-Bavnbek, RUC, NSM, IMFUFA

Forfatteren har sammen med en anden matematiker, en biofysiker og to diabeteslæger lige udgivet en lærebog *BetaSys - Systems Biology of Regulated Exocytosis in Pancreatic β -Cells*¹, hvor et bredt sammensat internationalt team laver status over vores nyeste viden om de cellefysiologiske begivenheder ved vellykket - eller skadet – insulinsekretion. *Matilde* har bedt Bernhelm Booß-Bavnbek om at beskrive nogle af sine erfaringer af sit samarbejde som matematiker med diabetesspecialister.

Avanceret apparatur og grundlæggende uvidenhed

Medicinsk udstyr hører sammen med rumfarten og militært og civilt atomkraftsdesign, til blandt de matematiske mest sofistikerede områder af moderne teknologi. Der findes f. eks. ikke mange matematiske forskningsfelter, der ikke har eller kunne have bidraget til billedannelsen ved magnetisk spinresonans scanning (MRI) og ingen matematiker behersker antagelig på egen hånd al den matematik, som indgår i teknologien. Det samme gælder for elektrontomografi, flerstråle konfokal lasermikroskopi og mange andre avancerede apparater. Medicin er blevet en matematisk disciplin. Den ominøse militær-industrielle kompleks har vokset sig til en eminent matematisk *sick-and-health industry*.

Men matematikken er kapslet ind i apparatur. Hvad enten det handler om en konkret diagnose eller behandling, vil de fleste patienter nok, i hvert fald når man kommer fra matematisk fysik, forbavses over, hvor lidt lægevidenskaben tilsyneladende virkelig ved og forstår om de enkelte sygdomme. Det er ganske normalt, at en læge må prøve sig frem – eller bare holde sig til den etablerede symptomdiagnose og symptombehandling. Uden en nærmere identifikation af de virkelige årsager til den enkelte patients skavanker forekommer ofte en terapi, forstået som helbredelse, uopnåelig.

Fysik kan også være indviklet og i mange tilfælde uden etablerede svar. Men i fysikken er der trods alt kun en meget kort liste over ”First Principles”, man skal holde sig til. Der er forholdsvis veldefinerede grænseflader mellem sikker viden, begrundet eller vag formodning og uvidenhed. Og typisk kan vores uvidenhed i fysikken nedfældes i nogle matematiske ligninger, som vi dog måske ikke med det samme forstår fuldstændigt. Sådan er det ikke i medicinen.

Særlig karakter af matematikbrug i celleforskning

Det stærke medicinske træk. Fra ren matematisk forskning kender vi følelsen af at blive ledt fremad af en overordnet problemstilling: forholdet mellem lokale og globale egenskaber, mellem den glatte og den kontinuerede kategori, mellem analytiske og algebraiske metoder, Firefarve Problemet, Poincaré Conjecture, Riemann Formodning, Clay Millennium Problems. Vi vil hellere bide tungen

¹ Booß-Bavnbek, B.; Klösgen, B.; Larsen, J.; Pociot, F.; Renström, E. (red.), *BetaSys - Systems Biology of Regulated Exocytosis in Pancreatic β -Cells*, Tekstrækken: Systems Biology, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2011, XVIII, 558 sider, 104 illustr., 53 i farve. Med online videos og updates. ISBN 978-1-4419-6955-2 [1]. Udførlig anmeldelse i *Diabetologia*, DOI 10.1007/s00125-011-2269-3.

af end at indrømme sådan personlige ambitioner. Men for mig er der ingen tvivl om, at de store velformulerede problemer spiller og har spillet en rolle i udformningen af mange matematikers livsveje. I det mindste indirekte og i dagdrømme. Med mange tvivl, glemsel af formål - og en vedvarende følelse af selvbedrag og en kamp mod vindmøller.

Sådan er det ikke, når man som matematiker arbejder sammen med diabeteslæger. Krystalklart står der hele tiden en kaskade af medicinske spørgsmål, der skubber forskningen fremad: i snart 90 år har vi vidst, at manglende udskillelse af hormonet insulin er et af de mange graverende aspekter både ved juvenil og gammelmands sukkersyge (diabetes type 1 og 2). For en stor gruppe af disse patienters vedkommende bliver insulinet faktisk produceret i bugspytkirtlens β -celler og opmagasineret i tusindvis af miniposer, *vesikler*, i cellens indre. Men cellerne svarer ikke korrekt på eksterne stimuli med udskillelse, *reguleret eksocytose*. Det viser sig i forhøjet blodsukker, der kan smages og måles ved urinprøve. Det har man nu gjort i snart firetusind år.² Vi kalder det en *symptomdiagnose*, fordi diagnosen intet siger om den vifte af årsager, der kan ligge bag det manglende optag af blodsukker i musklerne.

Tidligere førte svigt ved insulinudskillelsen automatisk til afkræftelse af musklerne, betændelse i ekstremiteterne, tab af synet og kroppens endelige forfald. Siden opdagelsen af insulins betydning kan denne tragiske udvikling modvirkes gennem kunstig tilføjelse af insulin ved injektion flere gange om dagen. Vi kalder det en *symptombehandling*, fordi der ikke engang forsøges at helbrede patienten eller at anstrenge sig for at genetablere kroppens egen insulinudskillelse. Nogle vil nok mene, at den relative succes af den generelle symptomdiagnose og symptombehandling ved sukkersyge har blokeret for patientorienteret, individualiseret diagnose og behandling.

I hvert fald er det en stærk oplevelse for en matematiker i samarbejde med diabeteslæger løbende at blive skubbet fremad af veldefinerede medicinske problemstillinger. Her handler det simpelthen om afdækning af funktionsmåden af den regulerede eksocytose i raske β -celler og om alt det der kan stå i vejen for svækkede β -celler, se Fig. 1. Formålet er klart: matematiker, kom og hjælp med at finde vejen til en tidligere og mere specifik diagnose og til en helbredelse eller lindring af det specifikke svigt!

Den teknologiske pression. Den mener vi at kende indenfor matematikken. Let tilgængelige elektroniske tidsskrifter, store brugervenlige samlinger af matematiske fortryk og anmeldelser, effektive numeriske softwarepakker, hjemmelavet LaTeX-redigering kan sætte os under pres som matematikere. Men det er intet sammenlignet med den uhyre teknologiske pression celleforskning er underlagt: Med hver ny generation af måleudstyr vælter det ind med oceaner af nye data på ret så forskellige længdeskalaer. Det handler f.eks. om enkelte gener i DNA, om proteiner og om elektriske cellemembranprocesser, men også strukturen og funktionen af en β -celle i sin helhed forsøges beskrevet i momentانبilleder ved elektrontomografi eller i forløbssekvenser ved sporing af præparerede nanopartikler i levende celler.

Trykkende overvægt af ad-hoc forestillinger. Der mangler ikke heroiske forsøg fra enkelte forskeres side på at bringe en smule orden og oversigt i denne veritabelt vildt voksende urskov af data. De fleste forsøg nøjes dog med ad-hoc tømrede forestillinger og ubegrænset kreativitet à la: "det må nok være cellekernen, der styrer processen" eller "der er en vis rate, der bestemmer overgangen

² Den tidligste bevarede rapport (i Bendex Ebbells københavner fortolkning fra 1937) er fra den egyptiske *Ebers Papyrus* fra 1536 f.Kr., instruktion 197, spalte 39, linje 7, gengivet i al sin uklarhed på [http://biology.bard.edu/ferguson/course/bio407/Carpenter_et_al_\(1998\).pdf](http://biology.bard.edu/ferguson/course/bio407/Carpenter_et_al_(1998).pdf).

mellem det ene stadie og det andet stadie" eller "sammenhæng mellem den ene proces og den anden proces er uomtvistelig". Forklaringer holder indtil de bliver overhalet af nye data og så skal "tilpasses". De bliver dog aldrig falsificeret, fordi de er fritstående og varierbare og ikke, som vi er vant til fra fysikkens verden, bundet på hænder og fødder til fysiske grundlove og det tredimensionale rums geometriske egenskaber. Det eneste kvalitetskriterium i matematisk cellefysiologi er tilsyneladende, om det *ligner*. Det er modellerernes frihedsrige, men et mareridt, når man søger efter beskrivelser og forklaringer, der tilbyder en vis holdbarhed og mulighed for teoretiske fejlurderinger.

Den fylogenetiske arv. Vore insulinproducerende β -celler hører til blandt menneskers mest udviklede celler. De er tæt bepakket med en zoo af forskellige typer af organeller. Insulinlignende peptider kan påvises allerede i vore fjerne hvirvelløse forfædre for mere end 600 millioner år siden. Noget der ligner bugspytkirtler med en slags insulinproducerende β -celler findes allerede i slimål, der har eksisteret i mere end 500 millioner år. Ved hver eneste opdagelse må man frygte, at en ny observeret proces, en ny målt størrelse er ganske uden betydning. Måske har man blot ramt en relik, en udviklingshistorisk ruin, der ingen betydning har længere. Den type af forvirring er selvfølgelig også indtruffet i fysikkens historie. Hvor længe tog det, at anvise meteorerne og kometerne deres plads i vor opfattelse af solsystemet? Hvor længe tog det, at udsondre Pluto fra listen af planeter, der er dannet i vores solsystem? Mens ruiner og relikter ideelt skærper forstanden i enkle forskningsområder, f.eks. fysikken, kan de ikke blot forvirre men også totalt blokere for medicinsk forskning. Igen og igen fornemmer man som udefra kommende matematiker, at vi måske er kommet for tidligt, at vi hellere må vente 150 eller 200 år indtil forskningen har skilt væsentlige fra uvæsentlige processer inden vi endelig kan begynde på det seriøse arbejde.

Manglende universalitet. Hvad der slår mig mest i matematisk cellefysiologi er fraværet af enhver *universalitet* eller *skalainvarians*. I fysikkens verden gælder Maxwells Ligninger både for højfrekvente radiobølger og lavfrekvent stærkstrøm i kraftværkerne, og Navier-Stokes-Ligningen gælder både for kontinentale atmosfæriske fænomener og for hvirvler omkring et skibsskrog. Vi har feltbegrebet, der knytter punktmålinger sammen med rumligt udbredte begivenheder. Det findes ikke (endnu?) i cellefysiologien.

Der er selvfølgelig tværforbindelser mellem det vi ved om β -cellernes funktion og vore genetiske data, vore forestillinger om organets (her bugspytkirtlens) og organismens virkemåde og en hel populations opførsel. F. eks. bliver netop genetiske data indsamlet ved epidemiologiske undersøgelser af store populationer. Tilbagekoblingen er vel undersøgt mellem næringsindtag, leverens og hjernens reaktion og sekretionssignalisering. Så, der findes nogle få tværforbindelser mellem forskellige niveauer også i den biomedicinske litteratur. Men - bortset fra disse få eksempler og, selvfølgelig, universaliteten af de anvendte statistiske metoder til parameterestimering og hypotesetest - er alle eksisterende metoder fast knyttet til et bestemt biologisk niveau, en bestemt længde- og tidsskala. Vi kender en sådan håbløs situation også fra matematisk fysik med den tilsyneladende matematiske uforenelighed mellem gravitationsteorien og kvantemekanikken. Det kan måske betragtes som et sår i fysikken, men det er et enestående sår. I diabetesforskning har vi hundreder af sådan kløfter, hvor ingen aner, om der er en bro og hvordan den så skulle bygges.

Flygtighed. Medicinsk biologi, som den bedrives i dag, er et kæmpefortagende med myriader af artikler, der udkommer hvert år. Ikke mange af dem bliver citeret efter to år. Det er nok grunden til, at en nøgleparameter for bibliometrisk information, *impact factor*, kun undersøger de løbende

henvisninger til afhandlinger der ikke har mere end netop disse to år på bagen. De overordnede mål, forståelsen af liv og død, af sundhed og sygdom, er ganske vist langtidsholdbare. Men angrebsvinklerne skifter hele tiden og virker tit som dikteret af nogle observationsteknikker, der lige nu er kommet til anvendelse. Faget synes at bære præg af manglen på etablerede og overordnede traditioner. Sådant som den bedrives i dag er cellefysiologien et ungt fag, der først er ved at etablere sig. Tilfældige opdagelser spiller tilsyneladende en stor rolle. Vi kender det også fra fysikken, hvor opdagelsen af høj-temperatur supraledning af traditionelt isolerende porcelæn-materialer ved Bednorz og Müller i 1986 næppe kunne karakteriseres som resultat af dybe teoretiske overvejelser. Tilfældige gennembrud forekommer dog uden tvivl tiere i biomedicin.

Systemtænkning contra reduktionisme. Det siger sig selv, at et strengt reduktionistisk program er påkrævet i medicinsk forskning, hvis den gængse indpakning af medicinsk uvidenhed i ad-hoc antagelser skal udskiftes med falsificerbare referencer til fysiske grundlove. Men man må også erkende, at de fleste kropsfunktioner og -processer inddrager mange forskellige cellekomponenter, nabocellerne, adskillige organer og hele organismen i et samvirke. Forståeligt nok er den holistiske parole om *systembiologi* blevet populær, og store forventninger er knyttet til den. Begge programmer vil afsløre nye spændende fakta og forhold. Begge tilgange byder matematikeren rige arbejdsmuligheder. For mig personligt ligger den mest lovende retning et sted i midten: Måske vil en *fokuseret systembiologi* vise sin evne til at røre på væggen og slå hul i den, dvs. at nå et gennembrud. Det er ikke sket endnu. Håbet er at udvikle en medicin og en biologi, der reduktionistisk simplificerer, frygtløst ser bort fra nogle sikkert relevante aspekter og fokuserer på et begrænset udsnit af processer, men til gengæld holistisk og lige så frygtløst lader sig konfrontere med en mangfoldighed af niveauer og en diversitet af længde- og tidsskalaer – alt på en gang.

Matematisk håndsrækning

Hvilken plads har så en matematiker i dette område?

Den daglige praksis. På samme måde som i ingeniørfag, i økonomi eller hvor som helst, består den daglige matematiske øvelse også i cellefysiologien af estimering af nogle parametre, signifikantest for nogle hypoteser og udformning af simple kassemodeller for dynamikken af koblede størrelser. Matematikkens rolle er tit at kontrollere om en tilfældig opdagelse holder hvad den lovede.

Numeriske problemer kan straks tårne sig op, når man vil simulere f.eks. en fusionsproces af en enkel insulinpose (vesikel) til plasmamembran i hele forløbet: indbøjningen af plasmamembranen i et "smilehul", koblingen af posen til smilehullet, sammensmeltningen af vesikel- og plasmamembranen i hemifusionen, dannelsen af fusionsporen til udstødningen af insulinet, og opløsningen af vesikelresterne i plasmamembranen. De numeriske problemer skyldes, at vi er ved en *mesoskala*: de karakteristiske længder varierer mellem 1 Å for lipidhovederne, 7nm for styrken af membranernes dobbeltlag af lipider - og 100-250 nm for insulinboldenes diameter. Længderne ligger dermed betydeligt over de længder, kemikere behersker i *Molecular Dynamics (MD)*. Endnu værre er det med tidsskalaen, fordi en enkel β -celle reagerer på glukosestimulans med en insulinudskillelse over 25-30 minutter. Og alt det i tre dimensioner, se Fig. 2. Det kræver udvikling af særlig software til at aggregere både rum- og tidsintervaller til noget, som p.t. eksisterende computere kan arbejde med.³

³ J. Shillcock, *Probing cellular dynamics with mesoscopic simulations*, i [1], s. 459-473.

Matematikerens dobbeltrolle. På en måde skal man som udefra kommende matematiker være ydmyg over for det uhyre store kalibrerings- og programmeringsarbejde, der ligger til grund for sådanne modeller, og det er svært ikke at give efter for fascinationen ved det "levende" grafiske output af sådanne simulationer. Respektfuldt og ydmygt skal vi stille vores *værktøjskasse* til rådighed og frygtløs give en hånd når der er brug for det. Men vi må heller ikke opgive vor *matematiske anskuelsesmåde*, vor erhvervede kompetence til at spørge efter grundlaget for disse modelleringer og simulationer. Vi må være skeptiske og betvivle alt ved tværkontrolberegninger, insistere på at relatere beslægtede fænomener til hinanden, og bruge vor fantasi til at udtænke ganske simple mekanismer der har evnen til at frembringe den komplekse fænomenverden vi observerer.

Matematikkens falsificerende, heuristiske funktion. Der går mange vittigheder om de højnæsedede matematikere, der regner noget efter og bagefter, nogle gange misfornøjet, nogle gange smilende eller hånende konstaterer, at biologernes tal og antagelser ikke passer sammen. Det giver matematikerne ry for smålighed og pedanteri, men det er måske vort vigtigste bidrag til alle biomedicinske områder. Med sådanne bedrevidende kontrolberegninger falsificerede William Harvey mellem 1616 og 1628 de gængse forestillinger om hjerte-kar systemet og opdagede blodkapillarenes *aritmetiske* eksistens, der forbinder arterier og vener - 40 år før Marcello Malpighis lysmikroskop kunne bekræfte deres *histologiske* virkelighed.⁴

På lignende måde kan f.eks. en harmonisk analyse⁵ af observerede elektriske svingninger (calcium oscillationer) i β -cellerne umiddelbart før sekretionen vise, at disse svingninger ikke alene er udtryk for pulserende indstrømning af calciumioner gennem plasmamembranen, men - stik imod denne gængse forestilling, også må skyldes et pulserende voldsomt "plasken" af disse ioner mellem celle-interne calcium-organelle såsom mitokondrier og det endoplasmisk retikulum. En rent matematisk inkonsistenskonstatering kan således flytte fokus fra de, må jeg indrømme, nemmere og direkte målelige lokale elektriske membranprocesser (måling af ændring af statisk potentiale over tid vha. *patch clamp*) til celle-interne globale og langtrækkende elektrodynamiske processer (måling af svingende *magnetiske feltstyrker*) og give eksocytoseforskningen en ny tilgang.⁶

Modelbaserede og simulerede målinger. Mange biomedicinske størrelser kan ikke måles direkte. Det ligger i sagens, her livets natur, dels fordi de fleste direkte målinger vil kræve en eller anden type af fiksering, nedfrysning eller drab af cellerne, dels p.g.a. den lille længdeskala og den stærke vekselvirkning mellem forskellige komponenter i cellen. Ligesom i fysikken siden Galileo Galileis bestemmelse af faldloven ved at regne "baglæns" fra det skæve plan, må man også i cellefysiologien mestre kunsten af modelbaseret eksperimentdesign. Lad os f.eks. se på de otte- til tolv tusinde tæt pakkede insulin-"poser" i en enkel β -celle, som skal komme hen til plasmamembranen i løbet af maksimalt 30 minutter efter stimulationen, for at udgyde deres indhold. Lad os se bort fra de mange processer der foregår samtidig i cellen og se alene på den fysiske grundparameter for transport i væsken, nemlig cellecytosolets viskositet. Fra målinger af vævets (afdøde) protoplasma kender vi viskositetens størrelsesorden, nemlig omkring 1 milliPascal-sekund (mPa s), dvs. samme størrelsesorden som vands ved stuetemperatur. Men nu vil vi måle

⁴ Se nærmere tekstboks *Harvey's arithmetical microscope* i J. T. Ottesen, *The mathematical microscope – making the inaccessible accessible*, i: [1], s. 97-118, her s. 99.

⁵ L. E. Fridlyand and L. H. Philipson, *What drives calcium oscillations in β -cells? New tasks for cyclic analysis*, i: [1], s. 475-488.

⁶ D. Apushkinskaya et al., *Geometric and electromagnetic aspects of fusion pore making*, i [1], s. 505-538.

viskositeten i levende celler: før og efter stimulationen; i cellens indre og tæt ved plasmamembranen; for raske celler og stressede.

Det tjener ikke formålet at aflive cellerne og så ekstrahere deres cytosol. Vi skal foretage undersøgelsen *in vivo* og *in loco*, ved levende celler og helst der hvor de befinder sig. Det medicinske spørgsmål er entydigt. Det er den mulige teknologiske tilgang også, siden der foreligger første erfaringer med, hvordan vi kan bringe jernoxyd-nanopartikler med en diameter på op til 100 nm ind i disse højst sårbare β -celler uden at ødelægge dem. Det sker med en lavfrekvent (omkring 10 Hz) elektrodynamisk feltgenerator, der får nanopartiklerne til, så at sige, at "rulle" på overfladen af cellerne, indtil de rammer en villig receptor og får adgang. Disse partikler præpareres med passende antigener og med et udvalgt farveprotein, således at deres bevægelser inden for cellen kan observeres med et flerstrålet konfokalt lasermikroskop, der kan frembringe op til 40 optagelser per sekund. Tidsrummet for observationerne er kun forholdsvis kort, måske maksimalt 8-10 minutter - før partiklerne bliver indfanget af cellernes endosomer og afleveret til cellernes lysosomer til destruktion og fortæring af deres farveproteiner.

Den nemmeste matematiske metode til at bestemme cytosolens viskositet ville være blot at trække de magnetiserbare partikler med deres nogenlunde veldefinerede radius a med konstant hastighed v gennem væsken og måle den anvendte elektromagnetiske kraft F . Så fås viskositeten η fra Stokes' Lov $F = 6\pi a \eta v$. Kraften og hastigheden skal være lille for ikke at trække partiklerne ud af cellen før hastigheden er målt og blevet konstant. Kollisionen med insulin-"poserne" og andre organeller skal undgås. Det kan kun realiseres med et lavfrekvent vekselfelt. Men så må Stokes' Lov skrives om til variabel hastighed og matematikken begynder at blive avanceret. Derudover skal der ved lav hastighed korrigeres for den spontane Brownske bevægelse af partiklerne. Alt kan lade sig gøre matematisk: at skrive den tilhørende stokastiske Langevin Ligning ned og løse den analytisk eller tilnærmelsesvis ved Monte Carlo simulation.⁷ Men vi når hurtig til apparatmæssige begrænsninger, både m.h.t. lasermikroskopets opløsning og feltgeneratorens laveste realiserbare frekvens.

Så kan vi lige så godt slukke for feltgeneratoren og nøjes med at registrere den pure Brownske bevægelse af en enkel nanopartikel i cytosolet! Som vist i to berømte afhandlinger fra 1905/06 af Einstein⁸, er bevægelsens varians (den middel kvadratiske forskydning over et tidsinterval τ) $\sigma^2 = \langle \mathbf{x}^2 \rangle = E(|\mathbf{x}(t_0+\tau) - \mathbf{x}(t_0)|^2)$ for en partikel opløst i en væske af viskositet η , givet ved $\sigma^2 = 2D\tau$, hvor

$$D = \frac{k_B T}{6\pi a \eta}$$

betegner diffusionskoefficienten med Boltzmannkonstanten k_B , absolut temperatur T og partikelradius a . I termodynamikken regnes der med 10^{20} kollisioner per sekund mellem en enkelt kolloid af 1 μm diameter og væskens molekyler. For nanopartikler med en diameter på måske kun 30 nm skal vi tilsvarende kun regne med omkring 10^{17} kollisioner per sekund, stadigvæk et tal så stort, at det udelukker fortløbende registrering. Der er simpelthen ingen fysisk observerbar

⁷ F. Schwabl, *Statistical Mechanics*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2006; A. R. Leach, *Molecular modelling - principles and applications*, Pearson Education Ltd., Harlow, 2001, Chapter 7.8.

⁸ A. Einstein, 'Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen', *Ann. Phys.* **17** (1905) 549-561; 'Zur Theorie der Brownschen Bewegung', *Ann. Phys.* **19** (1906) 371-381. Begge afhandlinger er gentrykt og oversat flere hundred gange.

størrelse $\langle \mathbf{x}^2 \rangle$ for $\tau = 10^{-17}$ sekunder. Men siden den Brownske bevægelse er en Wienerproces med selvsimilaritet får vi tilnærmelsesvis den samme varians ved, f.eks., blot at registrere 40 positioner per sekund. Få målinger per sekund er nok. *Nok er nok*, kan vi forklare eksperimentlisten, hvis han/hun ustandselig kræver bedre og meget mere kostbare apparaturer.

Det kan smukt anskueliggøres ved et lille MatLab-program (se Boks 1), der først genererer en Wienerproces med givet varians σ^2 og så estimerer variansen ud fra de frembragte siksak-kurver ved at tage alle punkter eller hvert andet eller hvert fjerde. Læg mærke til, at σ^2 kan også estimeres ud fra den tilsvarende 2-dimensionale Wienerproces med variansen $3/2 \sigma^2$, bestående af 2D-projektionerne af de tredimensionale orbits, sådan som eksperimentelt udstyr også vil gøre det.⁹

Smukt, men det er fortsat utilstrækkeligt for laboratoriebrug: der må vi også tage hensyn til den ikke-Newtonske karakter af β -cellernes cytosol. Disse celler er, som bemærket, tæt pakket med insulinposer og diverse organeller og strukturer. Siden jernoxyd-partikler er elektrisk neutrale, kan vi i første approksimation antage blot rent elastisk stød mellem partiklerne og forhindringerne. Det ændrer ikke variansen i specielle tilfælde, som M. Smoluchowski allerede regnede ud for 100 år siden for stærk afvisning af partikler ved *spejling* ved en uendelig plan væg.¹⁰ Her har også computersimulationer deres plads til at udforske virkningen af forskellige frastødnings- og tiltrækningsmekanismer på variansen.

Det er svært at bringe blot en enkel nanopartikel ind i en celle uden at ændre på cellevæsken; med skånsom teknik vil der altid være mange samtidig. Således kan det være svært eller umuligt at følge en enkelt partikels siksak-kurs i en sky af partikler ved intermitterende observation. Også her hjælper nu stringente matematiske overvejelser, nemlig tilbageregning til viskositeten fra periodisk optælling af partiklerne i et specificeret "vindue".¹¹

Målet for modelbaserede målinger og computersimulationer er både indvinding af de ønskede størrelser fra tilgængelige hhv. realiserbare observationer og at man bliver fortrolig med de forventede laboratoriebetingselser. Regnestykker og simulationer skal gøre os hjemmevant med forventede resultater, skal hjælpe os til at udforske en vifte af på forhånd ukendte betingelser, og pege på det bedste valg af frie parametre som partikel-diameter, temperatur, fokusområde mm.

Er der brug for nye matematiske ideer? Jeg har beskrevet, hvor vigtigt en bred solid matematisk kompetence er for succes i daglig praksis, ved efterprøvning af gængse antagelser og ved modelbaseret modellering og simulation. Oversigt og litteraturstudium er krævet, ikke originalitet, denne *mor til banaliteten*, som det siges i et ukrainsk *bon mot*.

Men der er også brug for radikalt nye matematiske ideer, først og fremmest ideer, der kan sammenbringe de ellers isolerede og lokale observationer og opfattelser, der præger

⁹ M. von Smoluchowski, 'Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen', *Ann. Phys.* **21** (1906), 756-780, §9 giver – tilsyneladende misvisende – den korrekturfaktor $4/\pi$, dvs. den reciprok værdi for den gennemsnitlige afkortning af en 2D-projektion for en 3D-længde.

¹⁰ M. von Smoluchowski, 'Einige Beispiele Brownscher Molekularbewegung unter Einfluß äußerer Kräfte', *Bull. Int. Acad. Sc. Cracovie, Mat.-naturw. Klasse A* (1913), 418-434.

¹¹ M. von Smoluchowski, 'Studien über Molekularstatistik von Emulsionen und deren Zusammenhang mit der Brownschen Bewegung', *Sitzber. Kais. Akad. Wiss. Wien, Mat.-naturw. Klasse* **123/IIa** (Dez. 1914), 2381-2405. Alle tre her citerede Smoluchowski-afhandlinger findes på den polske internetside <http://matwbn.icm.edu.pl/spis.php?wyd=4&jez=en>.

molekylærbiologien: Hvordan forplanter lokalt begrænsede begivenheder på et sted ved plasmamembranen sig til en global proces, der inddrager myriader af ioner, proteiner og organeller langt borte og over hele cellen og lade det afgørende, sekretionen, ske tilbage ved plasmamembranen? Hvordan foregår kommunikationen, udbredelsen af en singularitet, signalforstørrelsen og den endelige dannelse af nye former? Mange matematiske discipliner har deres bud, fra algebraisk geometri, stokastiske processer og kompleks dynamik til paraboliske og hyperbolske differentialligninger og frie randværdiproblemer.¹²

Konklusion

Hvor dyb er kløften mellem matematik og medicin? De fleste matematikere, der har prøvet at arbejde sammen med læger, vil kunne bekræfte, at samarbejdet er nogenlunde gnidningsløst. Man finder hurtigt et fællessprog og en fælles forståelse til trods for de vidt forskellige baggrunde. Naturligvis må man ikke overanstrenge tålmodigheden hos en klinisk læge, der står med en patient her og nu.

Forholdet mellem matematik og medicin har været lidt omtumlet i videnskabernes historie. Vigtige matematikere og fysikere som R. Descartes, D. Bernoulli, J. d'Alembert, H. Helmholtz, E. Schrödinger, I. Gelfand, R. Thom har været tiltrukket af biomedicinske spørgsmål og observationer, men har også udtrykt deres forbehold. Betydningsfulde læger, man behøver kun at gå gennem listen af Nobelpristagere, har tilsyneladende ikke lidt under matematikfobi, men tværtimod beholdt en livslang forkærlighed for matematiske ideer og anskuelsesmåder.

Måske har den gode forståelse mellem læger og matematikere dybe rødder i fortiden: Det at tælle og hele var, efter alt at dømme, magikernes og medicinmændenes hemmelighedsfulde privilegium i førvidenskabelige kulturer. Begge fag blev dog, i modsætning til den tidligere besværgelsesånd og troen på magi og gode eller onde ånder, båret af den samme rationalistiske ånd gennem hele den græske og romerske oldtid (måske med undtagelse af asklepiaderne). Geometriske og aritmetiske forhold skulle forklares og ikke forbandes eller tilbedes! I samme ånd havde den græske medicin i Hippokrates-Galen-traditionen etableret sig som et strengt materialistisk fag, der beskrev sygdomsforløb i rent objektive, observerbare termer og ligeledes forestillede sig udelukkende objektive årsager og ren fysisk behandling.¹³

Opgaver for matematikstudiet. Alle uddannelsesinstitutioner indenfor matematik har over de sidste år oplevet, at mere end halvdelen af deres færdiguddannede kandidater blev ansat til finanssektoren, især til den matematisk delikate værdifastsættelse af optioner og andre derivater. Nogle universitetslærere har glædet sig med deres studerende over disse hurtige ansættelser. Nogle gik så vidt som til at pege på dette nye jobmarked som et argument for at tiltrække nye matematikstuderende til deres universitet.

¹² For sidst nævnte tilgang se D. Apushkinskaya et al. 2012, loc. cit. For en mere grundlæggende tilgang til geometrien af biologiske amplifikationsprocesser se også M. Gromovs mange tilsvarende, men meget varierende bidrag fra den sidste dekade.

¹³ Paul Diepgen, *Geschichte der Medizin. Die historische Entwicklung der Heilkunde und des ärztlichen Lebens*, bind 1, Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1949, s. 67-158; Fridolf Kudlien, *Der Beginn des medizinischen Denkens bei den Griechen, Von Homer bis Hippokrates*, Artemis, Zürich and Stuttgart, 1967; Fritz Jürss, *Geschichte des wissenschaftlichen Denkens im Altertum*, Akademie-Verlag, Berlin, 1982.

Jeg er enig med den serie af kritiske bidrag i *Mathematical Intelligencer*, at der ingen grund er til at være stolt over at have udannet nogle af vore bedste studerende netop til det hverv.¹⁴ Et alternativ er at træne de unge i ren matematik, når den er bedst. Måske kunne et endnu bedre alternativ være at rette de unges opmærksomhed mod de mange fascinerende samarbejdsmuligheder i lægeverden, på populationsniveau f.eks. i studiet af smitsomme sygdomme og antibiotika-resistente bakterier, på organisme- og organniveau, f.eks. i studiet af hjerte-kar-sygdomme, eller på celleniveau, f.eks. i studiet af β -celler og andre højt differentierede celletyper.

Tak

Jeg takker lægerne Hans-Georg Mannherz (Universität Bochum og Max-Planck-Institut Dortmund), Pierre de Meyts (NovoNordisk's Hagedorn Laboratorier Gentofte), Flemming Pociot (Regionshospital Glostrup) og Erik Renström (Universitetshospital Malmö) for flerårig inspiration - og tålmodighed med mig som novice. Ingeniør Martin Koch har vækket min interesse for området og introduceret mig til litteraturen og elektrodynamisk laboratorietechnik. Mine andenårs studerende Anton Gyurov og Radina Tokin har udviklet en vifte af modelbaserede simulationer for målingen af cytosolets sejhed ved sporing af nanopartikler.¹⁵ Også det lille program i boks 1 er deres.

¹⁴ M. Rogalski, 'Mathematics and finance: An ethical malaise', *Mathematical Intelligencer* **32/2** (2010), 6-8; I. Ekeland, 'Response to Rogalski', *Mathematical Intelligencer* **32/2** (2010), 9-10; J. Korman, 'Finance and mathematics: A lack of debate', *Mathematical Intelligencer* **33/2** (2011), 4-6. Beslægtede spørgsmål har været omtalt i *SIAM-News* og *Mitt. Deutsch. Math.-verein.*, men ikke i vor egen *Matilde*, hvor Bert Øksendal fik lov i maj 2009 (!) at skamrose "the short - but highly successful - history of mathematical finance" og at fabulere om nødvendigheden af en endnu tættere sammensmeltning mellem matematik og finansverden.

¹⁵ AG, RT, *Modeling the measurements of cytosol viscosity of pancreatic beta-cells by nano-particle tracing in vivo*, Basic Studies in Natural Sciences, RUC, Spring 2011.

Illustrationer:

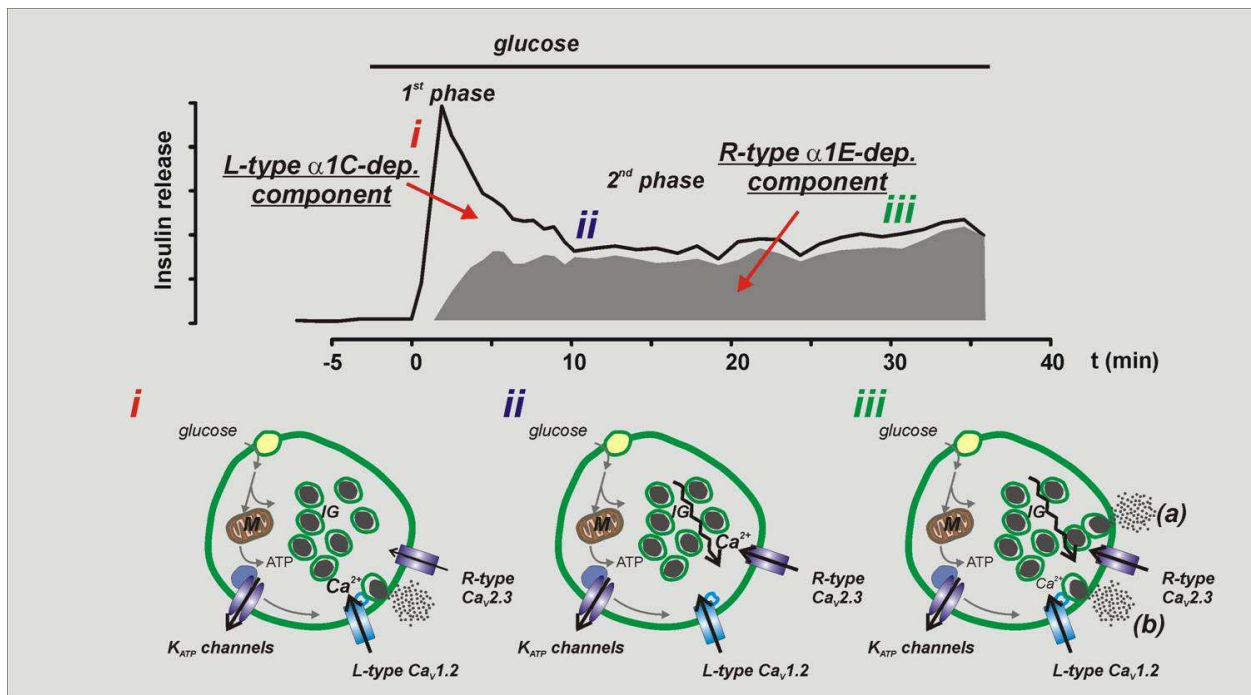


Fig. 1 To-fase udskillelse af insulin med tre forskellige β -celle tilstand. På figuren ses nederst tre β -celler i tre forskellige tilstande. De mindre cirkler symboliserer insulin-'poserne'. Grafen øverst viser insulinudskillelsen over tid. Som det fremgår af grafen er insulinudskillelsen eksplosionsartet i den korte første fase (tilstand **i**). I den længerevarende anden fase (tilstand **iii**) er udskillelsen vedvarende og mere ligeligt fordelt. Mellem de to faser ligger ventetilstand **ii**. Som det ses af β -cellerne nederst i figuren, ligner de tre molekylærbiologiske tilstande hinanden. De forklarer altså ikke ordenen i rækkefølgen af faserne. Det er den, der nu søges forklaret ved hjælp af matematiske modeller, som inddrager sammenspil mellem alle processer. Efter Renström (2011) i [1], s. 40

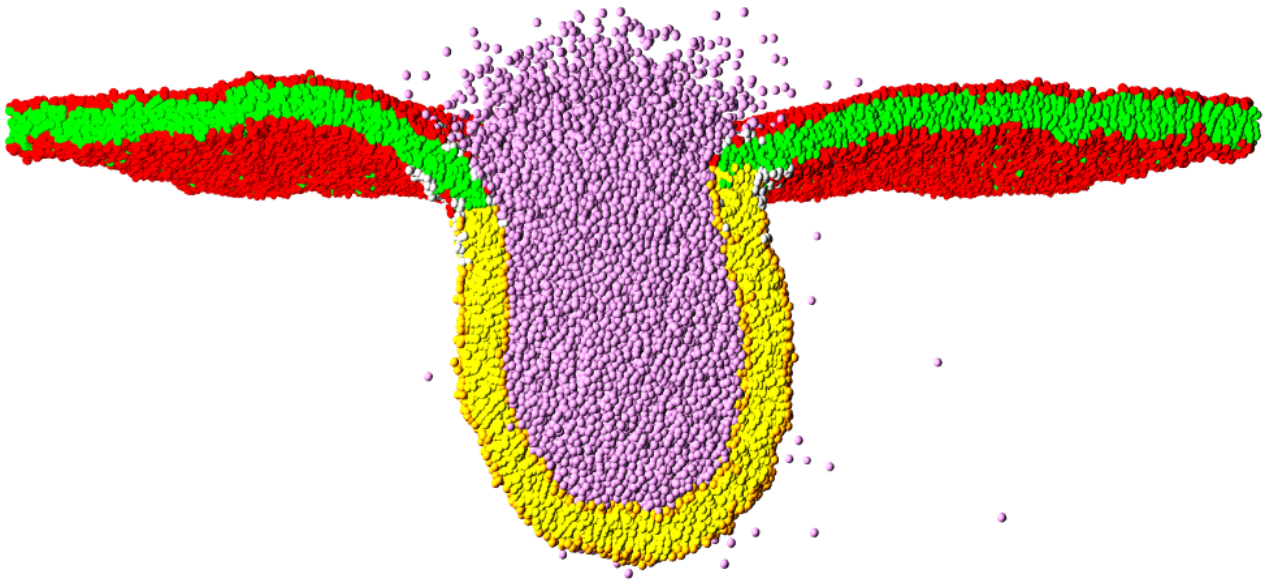


Fig. 2 Tværsnit af sammensmeltning af en bold af 28 nm diameter og et $100 \times 100 \text{ nm}^2$ plan lipid-dobbeltlag i computersimulation, momentoptagelse 300 ns efter første bold-membran-kontakt. Simulation af en fuldstændig sammensmeltningsbegivenhed kræver 4 CPU dage på en processor. Fra Shillcock (2011) i [1], s. 468

```

% codel_2Dto3D_v2, , ag&rt, RUC NatBas, modified 8 August, 2011, bbb & jørgen larsen
% This program explores the most primitive way of estimating the viscosity of a fluid,
% e.g., the cytosol of pancreatic beta-cells in vivo, by tracing the Brownian motion {P(i)}
% of a single suspended nanoparticle by intermitting laser microscope registration.
%
% Problem: by computer simulation, to determine the expected precision of viscosity estimation in laboratory,
% depending (i) on the time resolution of the applied laser microscope, (ii) on the
% duration of possible observation, (iii) on the temperature: viscosity eta_temp = A exp(b/temp)
%
% Program design: Block I specifies laboratory parameters and calculates the corresponding
% diffusion constant D. Block II generates a sequence of Brownian 3D-motions, based on the
% calculated diffusion constant and a normal random generator. Each Brownian motion comes
% in three versions: all 40 frames per second, half of the frames, and a quarter of the
% frames. Block III calculates the observed square displacement between consecutive
% positions; derives estimates of D, and determines the viscosity eta on that basis. Block IV provides
% a graphical illustration of the self-similarity and of the considerable average maximal displacement
%
% Note: "clear" the command window before each run.
%% Block I: Input data-----
M=100; % number of tests of estimation quality
obs=4*60; % basic time length of a single video clip [sec]
N=obs*40; % number of measurements in high resolution
h=1/40; % time step in high resolution [sec]
t=(0:h:obs); % used for various resolutions
kb=1.38*10^(-23); % Boltzmann constant
temp=310; % temperature [degrees K] = 37 [C]
visc=1; % viscosity [mPa s]
npr=0.02*10^(-6); % NP radius [m]
D=1000*kb*temp/(6*pi*npr*visc) % diffusion constant; recall the Einstein relation:
% 2*D*tau=MSD_tau=E(|P(i+tau)-P(i)|^2) for each time interval tau
% Input MSD_h=E(|P(1)-P(0)|^2) mean square displacement per time unit h
MSD_h=2*D*h % 2 * diffusion constant * unit time; OBS: h = 1/40
sigma_3D=sqrt((MSD_h)/3); % factor for randn in coordinates to generate
% three-dimensional Wiener process of variance MSD_1
%
%%
% Block II: Generation of Brownian path in 3D with given variance sigma^2=MSD_h=2*D*h
for j=1:M
x(1)=0.0; y(1)=0.0; z(1)=0.0; % Initial position of the Brownian nanoparticles
for i=1:N % generating NP positions
x(i+1)=x(i)+sigma_3D*randn; y(i+1)=y(i)+sigma_3D*randn; z(i+1)=z(i)+sigma_3D*randn;
L(i)=norm([x(i+1)-x(i) z(i+1)-z(i)]); % array of displacements in x-z plane
end
% 1/2th of the initial resolution
x2=x(1:2:end); y2=y(1:2:end); z2=z(1:2:end);
for k=1:N/2 % generating vector with 1/2 jump-lengths
L2(k)=norm([x2(k+1)-x2(k) z2(k+1)-z2(k)]);
end
% 1/4th of the initial resolution
x4=x2(1:2:end); y4=y2(1:2:end); z4=z2(1:2:end);
for m=1:N/4 % generating vector with 1/4 jump-lengths
L4(m)=norm([x4(m+1)-x4(m) z4(m+1)-z4(m)]);
end
% Block III: MSD observed in x-z plane, to be corrected by factor 3/2
MSDout=sum(L.^2)/length(L); MSD2out=sum(L2.^2)/length(L2);
MSD4out=sum(L4.^2)/length(L4);
% Estimated diffusion constant for different time resolution
D_obs=(3/2)*MSDout/(2*h); % 40 slides/s
D2_obs=(3/2)*MSD2out/(2*2*h); % 20 slides/s
D4_obs=(3/2)*MSD4out/(2*4*h); % 10 slides/s
coef=1000*kb*temp/(6*pi*npr);
% Estimated viscosity for total observation time obs
% based on [40 20 10] slides/s
visc_est(j)=coef/D_obs; visc2_est(j)=coef/D2_obs; visc4_est(j)=coef/D4_obs;
end
% Predicted error of viscosity estimates
visc_StandD=[sqrt(mean((visc_est-visc).^2)) sqrt(mean((visc2_est-visc).^2)) sqrt(mean((visc4_est-visc).^2))]
% Typical results for naive estimation, based only on the analysis of subsequent pairs of positions
% obs=1 sec: visc_variance = [0.1306 0.1611 0.2739] useless for all resolutions
% obs=10 sec: visc_variance = [0.0491 0.0738 0.0883] useless, expected error too large for all time resolutions
% obs=60 sec: visc_variance = [0.0184 0.0265 0.0380] still useless for wanted distinctions \pm few percent
% obs=4*60 sec: visc_variance = [0.0093 0.0137 0.0205] useless for low time resolution
% obs=10*60 sec: visc_variance = [0.0078 0.0081 0.0128] yields meaningful viscosity estimation
% even for low time resolution, i.e., greater obs can compensate for lower resolution.
% Block IV: Illustration of self-similarity for [40 20 10] slides/s, best for obs=1
hold on
plot3(x,y,z) plot3(x2,y2,z2,'r') plot3(x4,y4,z4,'g') xlabel('x') ylabel('y') zlabel('z')

```

Boks 1 Stump af MatLab-program til at visualisere Wiener processens selvsimilaritet og til udbygning for mere realistiske og udforskende formål. Fra A. Gyurov, R. Tokin (2011)