

Matematikken på vej ind i cellerne?

Indtryk fra et samarbejde med diabeteslæger

Booss-Bavnbeek, Bernhelm

Published in:
Matilde

Publication date:
2012

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):

Booss-Bavnbeek, B. (2012). Matematikken på vej ind i cellerne? Indtryk fra et samarbejde med diabeteslæger. *Matilde*, (44), 4-10.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

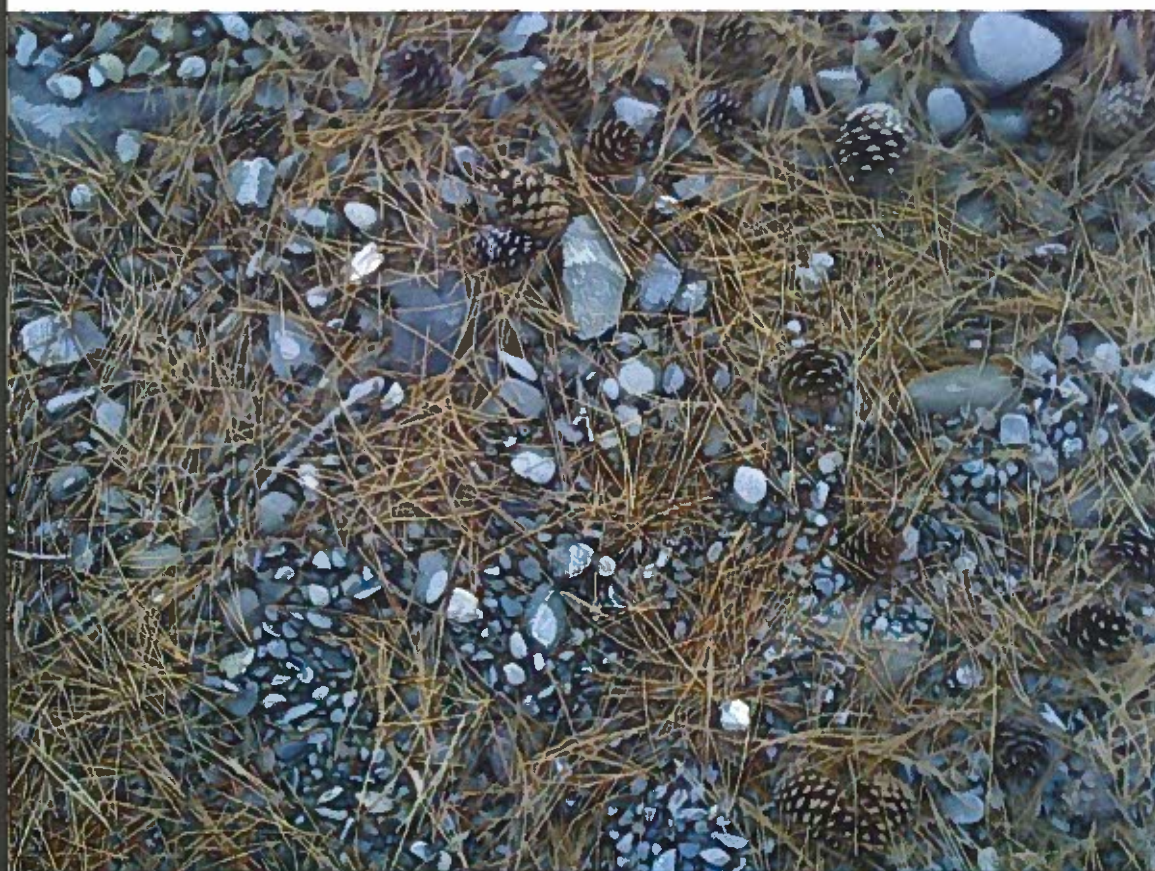
- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain.
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact rucforsk@ruc.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

mat

M A T I L D E



NYHEDSBREV FOR DANSK MATEMATISK FORENING

NR 44 APRIL 2012

Matematikken på

Avanceret apparatur og grundlæggende uvidenhed

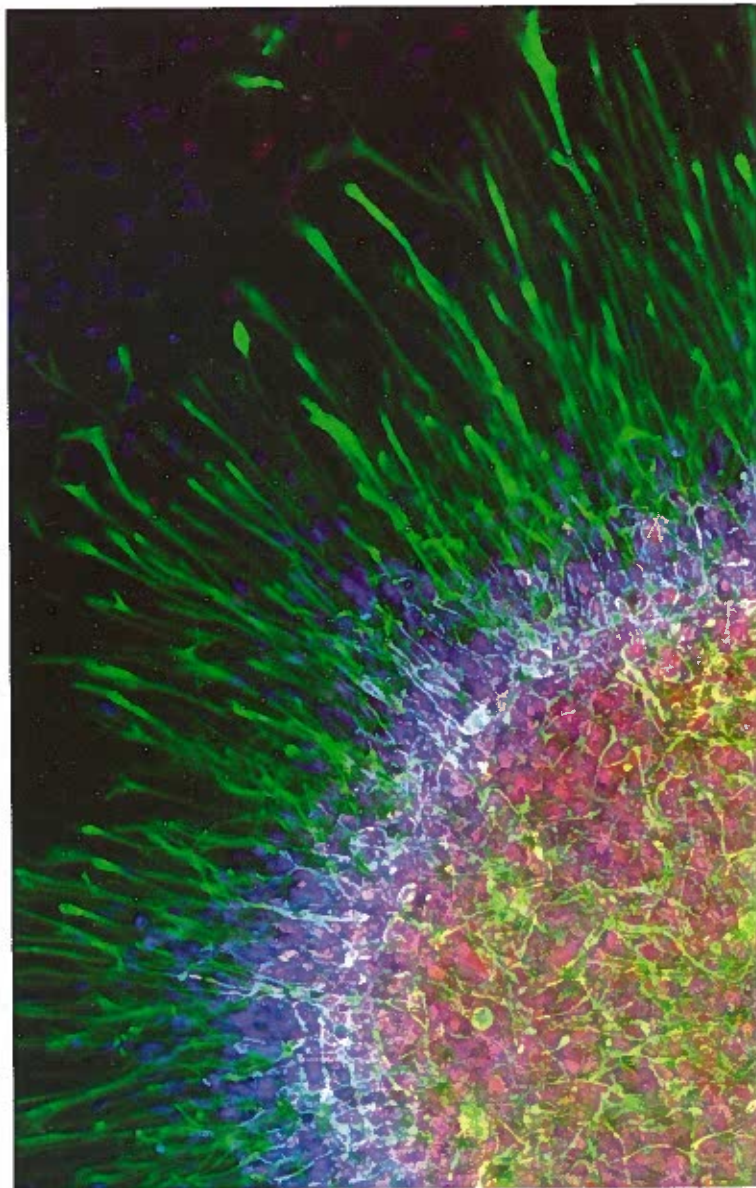
Medicinsk udstyr hører, sammen med rumfarten og designet af militære og civile atomkraft, blandt de matematiske mest sofistikerede områder af moderne teknologi. Der findes f. eks. ikke mange matematiske forskningsfelter, der ikke har eller kunne have haft bidraget til billedannelsen ved magnetisk spinresonans scanning (MRI) og næppe en eneste matematiker, der rummer al matematik som indgår. Det samme gælder for elektrontomografi, flerstråle konfokal lasermikroskopi og mange andre avancerede apparater. Medicin er siden længe 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 der angår en konkret diagnose eller behandling vil nok de fleste patienter, i hvert fald når man kommer fra matematisk fysik, forbavses over, hvor lidt tilsyneladende lægevidenskaben virkelig ved og forstår om de enkelte sygdomme. Det er ganske normalt, at en læge må prøve sig frem – eller holde sig bar til etableret symptomdiagnose og symptombehandling, uden at en nærmere virkelige identifikation af årsagerne for den individuelle patientens skavank er muligt og ofte en terapi, forstået som helbredelse, forekommer uopnåelig.

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

Særlig karakter af matematikbrug i celleforskning

Den stærke medicinske træk. Fra ren matematisk forskning kender vi følelsen af at blive trukket frem ved en overordnet problemstilling: forholdet mellem lokale og globale egenskaber; mellem glat og kontinuert; mellem analytiske og algebraiske metoder; Firefarve Problemet; Poincaré Conjecture; Riemann Formod-



ning; Clay Millennium Problems. Vi vil hellere bide tungen af end at indrømme sådan personlige ambitioner. Men for mig er der ingen tvivl, at de store velformulerede problemer spiller og har spillet en rolle i udformning af mange en 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. Glasklar står hele tiden den kaskade af medicinske spørgsmål, der trækker forskningen frem: i snart 90 år ved vi, at manglende udskillelse af hormonet insulin er et af de mange graverende aspekter både ved juvenil og gammelmands sukkersyge (diabetes type 1 og 2). Ved en stor gruppe af disse patienter bliver in-

vej ind i cellerne?

Indtryk fra et samarbejde med diabeteslæger



af Bernhelm Boos-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*, hvor et bredt sammensat internationalt team laver status af vores nyeste viden om de cellefysiologiske begivenheder ved vellykket eller skadet insulinsekretion. Matilde har bedt ham om at beskrive nogle af hans erfaringer af sit samarbejde som matematiker med diabetesspecialister.

sulinet faktisk produceret i bugspytkirtlens β -celler og opmagasineret i tusindvis af miniposer, *vesikler*, i cellens indre. Men cellerne svarer ikke korrekte med udskillelsen, *regulerede eksocytose*, på eksterne stimuli. Det viser sig i forhøjet blodsukker, der kan smages og måles ved urinprøve. Det gør man nu i mere end firetusind år i følge nogle kileskrifttekster på babylonske lertavler. 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 kun-

stige tilføjelse af insulin ved injektion flere gange om dagen. Vi kalder det en *symptombehandling*, fordi endda ikke et forsøg ligger deri til at helbrede patienten, ikke en anstrengelse til at genetablere kroppens egen insulin udskillelse. 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 ved at blive permanent trukket frem af veldefinerede medicinske problemstillinger. Her handler det sig simpelthen om afdækning af funktionsmåden af den regulerede eksocytose i raske β -celler og om alt det der kan stå i vejen ved svækkede β -celler. Formålet er klart: hjælp med at finde vejen til en tidligere og mere specifikke 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 matematiske fortryk- og anmeldelse-samlinger, effektive numeriske softwarepakker, hjemmelavede LaTeX-redigering kan sætte os som matematikere under pres. 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 længdeskala. 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 at beskrives i momentanbilleder ved elektrontomografi eller i forløbssekvenser ved sporing af præparerede nanopartikler i levende celler.

Trykkende overvægt af ad-hoc forestillinger. Det mangler ikke af heroiske forsøg af enkelte forskere til at bringe en smule orden og oversigt i denne veritable vildt voksende urskov af data. De fleste forsøg nøjes dog med ad-hoc tømrede forestillinger og ubegrænset kreativitet: "det må nok være cellekernen, der styrer processen" eller "der er en vis rate, der bestemmer overgangen mellem den ene stadie og den anden stadie" eller "sammenhæng mellem den ene proces og den anden proces er uomtvistelig". Forklaringer holder lige så længe indtil de bliver overhalet af nye data og skal så "tilpasses". De bliver dog aldrig falsificeret, fordi de er fritstående og variable og ikke, som vi er vant til fra fysikkens verden, bundet ved hoved og lemmer til fysiske grundlove og den tredimensionale rummets geometriske egenskaber. Eneste kvalitetskriteriet er, om det *ligner*. Det er modellerernes frihedsrige, men et mareridt, når man søger efter beskrivelser og forklaringer, der tilbyder en vis holdbarhed og model-interne fejlvurderinger.

Det fylogenetiske arv. Vore insulinproducerende β -celler hører blandt menneskers mest udviklede celler. De er tæt pakket af en zoo af forskellige typer af organeller. Insulinlignende peptider kan påvises allerede ved vore fjerne hvirvelløse forfædre for mere end 600 millioner år siden. Noget der ligner bugspytkirtler med en slags insulinproducerende β -celler findes allerede ved slimål, der har været omkring 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 har ingen betydning længere. Den type af forvirring skete selvfølgelig også i fysikkens historie. Hvor længe har det taget til at anvise meteorerne og kometerne deres plads i vor opfattelse af solsystemet,

at udsondre Pluto af listen af de i vores solsystem dannede planeter? Mens ruiner og relikter skærper forstanden i idealt enkle forskningsområder så som fysikken, kan de ikke blot forvirre men 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 og vi endelig kan begynde med det seriøse arbejde.

Fravær af universalitet. Hvad der slår mig mest i matematisk cellefysiologi er fravær af enhver *universalitet* eller *skalainvarians*. 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 opførelse. F. eks. bliver netop genetiske data indsamlet ved epidemiologiske undersøgelser af store populationer og tilbagekoblingen er vel undersøgt mellem næringsindtag, leverens og hjernens reaktion og sekretionssignalisering. Men bortset fra universaliteten ved de anvendte statistiske metoder til parameterestimering og hypotesetest -er alle mødte metoder fast knyttet til et bestemt biologisk niveau, en bestemt længdeog tidsskala. Vi kender sådan en håbløs situation også fra matematisk fysik med den tilsyneladende matematiske uforenelighed mellem gravitationsteorien og kvantemekanikken. Det kan måske betragtes som sår i fysikken, men det er et enestående sår. I diabetesforskning har vi hundrede af sådan kløfter, hvor ingen aner, om der er en bro og hvordan den så skulle bygges.

Flygtighed. Medicinsk biologi, som det bedrives i dag, er et kæmpe fortagende med myriader af artikler der udkommer hvert år. Ikke mange af dem bliver citeret når to år er gået. Det er nok grunden til, at en nøgleparameter for bibliometrisk information, den *impact factor*, kun undersøger de løbende henvisninger til afhandlinger der ikke har mere end netop disse to år på bagen. Rigtig nok, er de overordnede mål, forståelsen af liv og død, af sundhed og sygdom, langtidsholdbare. Men angrebsvinklerne skifter hele tiden og virker tit som dikteret af nogle observationsteknikker, der lige nu er kommet til anvendelse. Faget synes præget af fravær af etablerede og overordnede traditioner. Sådan som den bedrives i dag er cellefysiologi et ungt fag, der er først ved at etablere sig. Tilfældigt gjort 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 19xx næppe kunne karakteriseres som resultat af dybe teoretiske overvejelser, men tilfæl-

dige gennembrud forekommer uden tvivl mere tit 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 jeg 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 tilgang byder rige arbejdsmuligheder til en matematiker. For mig personligt ligger den mest lovende retning et sted i midten: Måske vil *fokuseret systembiologi* vise sit evne til at røre på væggen og slå hul i væggen, dvs. at nå et gennembrud. Det er ikke sket endnu. Håbet er dog en medicin og en biologi, der ser bort fra nogle sikkert relevante aspekter, fokuserer på et begrænset udsnit af processer og lader sig til gengæld 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 omfelt?

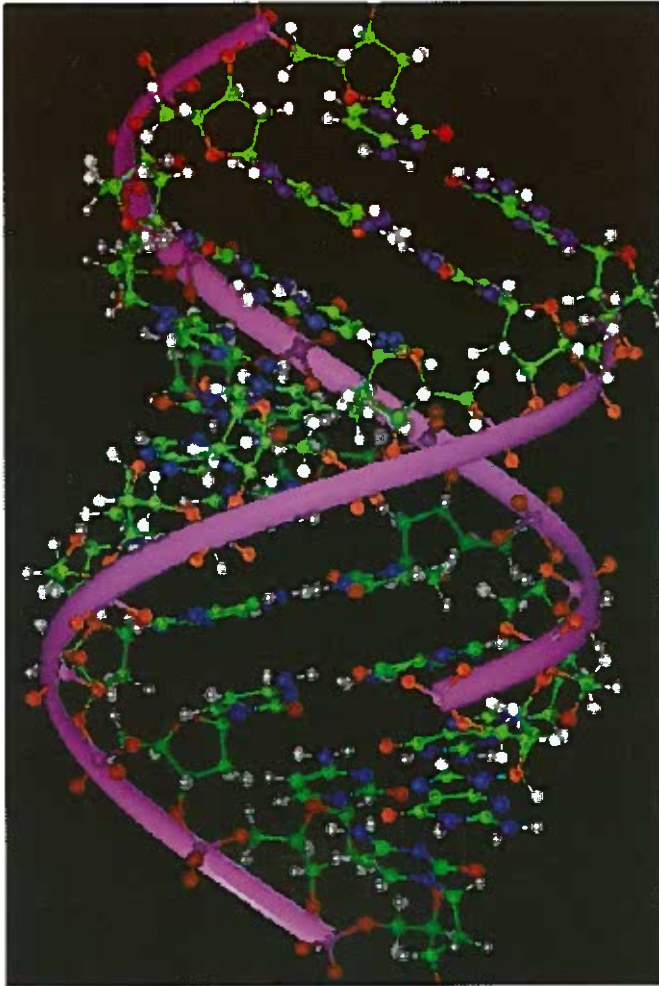
Den daglige praksis. På samme måde som i ingeniørfagene, i økonomi eller hvor som helst, består den daglige matematiske øvelse også i cellefysiologien af estimering af nogle parametre, signifikantest for nogle hypoteser og simple kassemodeller for dynamikken af koblede størrelser. Matematikkens rolle er tit at kontrollere, om en tilfældigt gjort opdagelse holder hvad den lovede. Numeriske problemer kan straks tårne sig op, når man vil simulere f.eks. den fusionsproces af et enkelt insulinvesikel til plasmamembran med hele forløbet, indbøjning af plasmamembran i et smilehul, koblingen af bolden til smilehullet, sammensmeltning af vesikel- og plasmamembran i hemifusion, dannelsen af fusionspore til udstødning af insulin, og opløsning af vesikelresterne i plasmamembran. De numeriske problemer skyldes at vi er ved en *mesoskala*, de karakteristiske længder varierer mellem 1 for lipidhovederne, 7nm for styrken af membranernes dobbeltlag af lipider -til 100-250 nm for insulinboldenes diameter og 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 en enkel glukosestimulans gerne med en insulinudskillelse over 25-30 minutter. Og alt det i

tre dimensioner. Det krævede udvikling af særlig software for at aggregere både rum- og tidsintervaller til noget, hvad eksisterende nutidige computere kan arbejde med.

Matematikerens dobbeltrolle. På en måde skal man som udefra kommende matematiker være ydmyg over for det uhyre stort kalibrerings- og programmeringsarbejde, der ligger til grunde for sådan modeller, og det er svært ikke at give efter for fascinationen af den "levende" grafiske output af sådan simulationer. Respektfuld og ydmyg skal vi stille vores *værktøjskasse* til rådighed og frygtløs give et hånd til når der er brug for. Men vi må heller ikke opgive vor *matematiske anskuelsesmåde*, vor erhvervede kompetence til at spørge efter grundlag for de modelleringer og simulationer, vore tværkontrolberegninger om noget overhovedet kan være rigtig, vor insisteren på at relatere beslægtede fænomener med hinanden og 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 spidsnæsede matematiker, 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 et ryg af smålighed og pedanteri, men det er måske vort vigtigste bidrag til alle områder af medicinsk biologi. Med sådan bedreviddende kontrolberegninger falsificerede William Harvey mellem 1616 og 1628 dengang gængse forestillinger om hjerte-kår systemet og opdagede blodkapillarenes aritmetiske eksistens, der forbinder arterier og vener -40 år før Marcello Malpighis lysmikroskop kunne bekræfte deres histologiske virkelighed.

På lignende måde kan f.eks. en harmoniske analyse af observerede elektriske svingninger (calcium oscillationer) i β -cellerne umiddelbart før sekretionen påpege, at de svingninger ikke alene er udtryk for pulserende indstrømning af calciumioner gennem plasmamembranen, men -stik i mod denne gængse forestilling, må også skyldes et pulserende voldsomt "plasken" af disse ioner mellem celleinterne calcium-forrådsorganeller så som mitokondrier og det endoplasmisk retikulum. En rent matematiske inkonsistenskonstatering kan således flytte fokus fra de, jeg må indrømme, nemmer 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 exocytoseforskningen en ny tilgang.



En model DNA molekulet

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. Lige som i fysikken siden Galilei Galileos 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 tusind tæt pakkede insulinbolde 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 cellecytosols viskositet. Fra målinger af vævets (afdød) protoplasma kender vi størrelsesorden af viskositeten, nemlig omkring 1 millipascal-secund, dvs. af samme størrelsesorden som vand ved rumtemperatur. Men nu vil vi måle viskositeten i levende celler, før og efter stimulationen, i cellens indre og tæt ved plasmamembranen, for raske celler og stressede.

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

Den matematiske nemmeste metode til at bestemme cytosolens viskositet ville være blot at trække de magnetiserbare partikler med deres nogenlunde vel-definerede 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 vær lille for ikke at trække partiklerne ud af cellen før hastigheden er målt og blevet konstant. Kollisionen med insulinboldene og andre organeller skal undgås. Det kan kun realiseres med lavfrekvent vekselfelt. Men så må Stokes Lov skrives om til variabel hastighed og matematikken begynder med at blive avanceret. Derud over skal der ved lav hastighed korrigeres for den spontane Brownske bevægelse af partiklerne. Det kan alt lade sig gøre matematisk: skrive den tilhørende stokastiske Langevin Ligning ned og løse den analytisk eller tilnærmelsesvis ved Monte Carlo simulation. Men vi når hurtig til apparatmæssige begrænsninger, både m.h.t. lasermikroskopens 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 cytosol! Som vist i en af de tre berømte 1905-afhandlinger ved Einstein, er der en simpel sammenhæng mellem bevægelens varians (den middel kvadratiske afvigelse) $\sigma^2 = \langle x^2 \rangle$ for en partikel opløst i en væske af viskositet η , givet ved $\sigma^2 = 2D\tau$, hvor τ betegner længden af iagttagelsens tidsinterval og

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

diffusionskoefficienten med Boltzmannkonstanten k_B , absolut temperatur T og partikelradius a . I termodynamikken regnes med 10^{21} kollisioner per sekund mellem en enkelt kolloid af 1 μm diameter og væskens molekyler. For nanopartikler med en diameter af måske kun 30 nm skal vi tilsvarende kun regne med omkring 10^3 kollisioner per sekund, stadigvæk et tal så stort, at det udelukker registreringen. Der er simpelthen ingen fysisk observerbar størrelse $\langle r^2 \rangle$. 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 holde eksperimentlisten i mod, hvis den kræver ustandselig bedre og meget mere kostbare apparatur.

Det kan smukt anskuelig gøres ved et simpelt MatLab-program (se Boks nnn), 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 hver anden eller hver fjerde. Strengt taget skulle σ^2 estimeres ud fra de 2D-projektioner af de 3D-orbits, sådan som eksperimentelt udstyr også vil gøre det. En simpel øvelse i stokastisk geometri viser at den gennemsnitlige afkortning af en 2D-projektion af en Wienerproces i forhold til den ægte 3D-længde er med en faktor $2/\pi$, som man så skulle korrigere for i laboratoriet.

Smukt, men fortsat utilstrækkeligt for laboratoriebrug: der må vi også tage hensyn til den ikke-Newtonsske karakter af cytosol for β -cellerne. Disse celler er, som bemærket, tæt pakket med insulinbolde og diverse organeller og strukturer. Siden den elektriske ladning af jernoxid-partikler er neutrale kan vi i første approksimation antage blot ren elastiske stød mellem partiklerne og forhindringerne. Det ændrer ikke variansen i specielle tilfælde, som M. Soluchowski allerede regnede ud for 100 år siden for stærke afvisning af partikler ved spejling ved en uendelig plan væg. Her har også computersimulationer deres plads til at udforske virkningen af forskellige frastødningsog tiltrækningsmekanismer på variansen.

Nu kan man næppe bringe blot en enkel nanopartikel ind i en celle. Der vil 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 tilbage-regning til viskositeten fra optælling af partiklerne i et specificeret "vindue".

Fælles for modelbaserede målinger er både målet at genvinde de ønskede størrelser fra tilgængelige hhv. realiserbare observationerne og optræning af laboratoriebetingelserne ved computersimulation, dels for at blive fortroligt med forventede resultater, dels for at udforske en vifte af på forhånd ukendte betingelser og dels for at anbefale den bedste valg af frie parametre så som partikeldiameter, temperatur, fokusområde mm.

Brug for nye matematiske ideer? Jeg har beskrevet, hvor vigtigt et bredt solidt matematisk kompetence er for en succes i daglig praksis, ved efterprøvning af gængse antagelser og ved modelbaseret modellering og simulation. Oversigten og litteraturstudiet er krævet, ikke originaliteten, denne *mor til banaliteten*, som det siges i et ukrainsk talesprog. Men der er også brug for radikalt nye matematiske ideer, først og fremmest ideer, der kan bringe de ellers isolerede og lokale observationer og opfattelser, der præger molekylærbiologien, tilsammen. Hvordan forplanter sig lokalt begrænsede begivenheder fra et sted ved plasmamembranen til en global proces, der inddrager myriader af ioner, proteiner og organeller langt borte og over hele cellen og virker så til at lade det afgørende, sekretionen, ske tilbage ved plasmamembranen? Hvordan foregår kommunikationen, udbredelsen af en singularitet, signalforstørrelsen og slutendelig dannelsen af nye former? Mange matematiske discipliner har deres bud, fra algebraisk geometri, stokastiske processer og kompleks dynamik til parabolske og hyperbolske differentiaalligninger og frie randværdiproblemer.

Konklusion

Hvor dybt er kløften mellem matematik og medicin? De fleste matematikere, der har prøvet at arbejde sammen med læger, vil kunne bekræfte, at det er nemt i den mening, at man finder hurtigt et fællessprog og forståelse til trods for den fuldstændig forskellige baggrund.

Forholdet mellem matematik og medicin har været lidt omtumlet i videnskabernes historie. Vigtige matematikere og fysikere som Descartes, D. Bernoulli, d'Alembert, Helmholtz, Schrödinger, Gelfand, Thom har været tiltrukket af biomedicinske spørgsmål og observationer, men har også udtrykt deres forbehold. Vigtige 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 anskuelsermåder.

Måske har den gode forståelse mellem læger og matematikere dybe rødder i fortiden: Mens at tælle

og hele var, efter alt at dømme, magikernes og medicinmændenes hemmelighedsfulde privilegium i forvidenskabelige kulturer, blev begge fag båret af den samme rationalistiske ånd gennem hele den europæiske antikke, stik modsat til den tidligere besværgelsesånd, i mod troen på magi og gode eller onde ånder. Geometriske og aritmetiske forhold skulle forklares og ikke bandes eller tilbedes! I samme ånd havde den græske medicin etableret sig som et strengt materialistisk fag, der beskrev

⁸ M. von Smulochowski, '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 en polsk internetside.⁹ 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.

sygdomsforløb i ren objektive, observerbare termer og ligeledes forestillede sig udelukkende objektive årsag og rent fysisk behandling.

Opgaver for matematikstudiet. Alle steder, hvor der uddannes matematikere, har oplevet over de sidste år, at ofte mere end halvdelen af deres færdige kandidater blev ansat i finanssektor, især til den matematisk delikate værdifastsættelse af optioner

og andre derivater. Nogle universitetslærere har glædet sig med deres studenter over disse hurtige ansættelser. Nogle gik så længe til at pege på dette nye jobmarked som et argument for at tiltrække nye matematikstudenter til deres universitet.

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

Tak

Jeg takker lægerne Hans-Georg Mannherz (Universität Bochum und Max-Planck-Institut Dortmund), Flemming Pociot (Regionshospitalet Glostrup) og Erik Renström (Universitetshospitalet Malmö) for flerårig inspiration - og tålmodighed med mig som novice. Jeg takker journalisterne Camilla Buchardt (RUC) og Kristian Sjøgren (videnskab.dk) for deres insisterende nysgerrighed, der hjalp at skubbe den foreliggende rapport i gang.

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]

² Se nærmere teksts boks *Harvey's arithmetical microscope* i J. T. Ottesen, *The mathematical microscope - making the inaccessible accessible*, i: [1], s. 97-118, her s. 99.

³ L. E. Fridlyand and L. H. Philipson, *What drives calcium oscillations in β -cells? New tasks for cyclic analysis*, i: [1], s. 475-488.

⁴ D. Apushkinskaya et al., *Geometric and electromagnetic aspects of fusion pore making*, i [1], s. 505-538.

⁵ F. Schwabl, *Statistical Mechanics*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2006.

⁶ M. von Smoluchowski, 'Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen', *Ann. Phys.* **21** (1906), 756-780. §9 giver uden begrundelse en korrekturfaktor $\pi/4$.

⁷ M. von Smoluchowski, 'Einige Beispiele Brownscher Molekularbewegung unter Einfluß äußerer Kräfte', *Bull. Int. Acad. Sc. Cracovie, Mat.-naturw. Klasse A* (1913), 418-434.

⁸ M. von Smulochowski, '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 en polsk internetside.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.