

x_1 y_1 z_1
 x_2 y_2 z_2
 x_3 y_3 z_3
 x_4 y_4 z_4

$\frac{dx}{dt} = f(x)$ $\int_0^{+\infty} e^{g(x)}$
 $\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$ $b_{n+1} = h(b_n)$

$\frac{dx}{dt} = f(x)$ $\int_0^{+\infty} e^{g(x)}$
 $e^{\pi i} = -1$

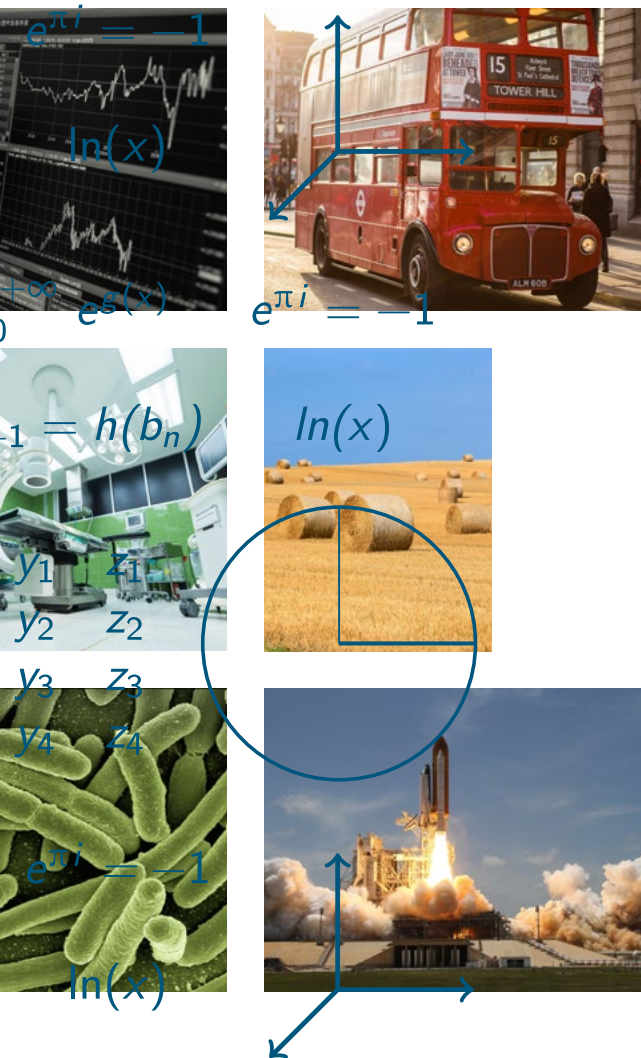
$\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$ $b_{n+1} = h(b_n)$

$\ln(x)$ $\frac{dx}{dt} = f(x)$ $\int_0^{+\infty} e^{g(x)}$
 $\begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{pmatrix}$ $b_{n+1} = h(b_n)$

x_1 y_1 z_1
 x_2 y_2 z_2
 x_3 y_3 z_3
 x_4 y_4 z_4

FOTOS: PIXABAY & PEXELS

CELLERNE TEOREMER



Kig rundt i rummet. Jeg ser farverige legoklodser spredt ud over gulvet, en tom mælkeflaske, en lampe, og ud ad vinduet ser jeg månen, der gemmer sig bag skyerne, træer indhyllet i uendelig mange brune blade, to biler og et busstop, der fortæller mig, at 1A kommer om tre minutter. Hvad har de mon alle tilfælles? *Matematik.*

ELISENDA FELIU

LEKTOR VED INSTITUT FOR MATEMATISKE FAG, KØBENHAVNS UNIVERSITET

Vores nuværende forståelse af verden støttes i høj grad af matematiske formler og modeller. Enhver legoklods har en gennemtænkt eksakt form og præcise mål. Udløbsdatoerne på vores madvarer stammer fra matematiske modeller, der forudsiger bl.a. bakterievæksten. Vi beskriver universets bevægelse med geometriske former, og man kan altid angive nøjagtige koordinater for, hvor månen er, selv om den ikke kan ses. Oversigten ved busstoppet fortæller mig, hvornår bussen kommer, ud

fra en gennemsnitlig beregning af den tid det tager at køre fra punkt A til B, og den tid bussen bliver ved hvert stop.

Vores hektiske, industribaserede, økonomiske og teknologiske verden ville ikke eksistere uden det matematiske sprog med tal og geometri. Men også vores forståelse af naturen ville være markant anderledes uden vores evne til at fremstille en abstrakt repræsentation af fænomenerne. Nogle matematiske

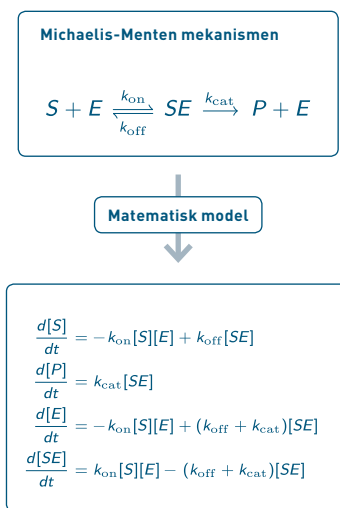
modeller er så nøjagtige, at man kan få det indtryk, at modellen var der først: beskrivelsen af solopgangs- og solnedgangstider, Newtons love osv. Andre modeller indebærer en større usikkerhed: vejrudsigten, buskøreplanen osv. Og selv om det ikke er rart at vente på en forsinket bus i uventet regnvej, er det svært at forestille sig, at det kan blive meget bedre, da disse modeller markant afhænger af det uforudsigelige eller er for komplekse.

Astronomi, fysik og kemi er gået hånd i hånd med matematik lige fra begyndelsen. Udviklingen i matematik stammer netop fra et ønske om at forstå vores univers ud fra tilgængelige, fysiske og kemiske observationer. Matematik har også været brugt inden for biologi til modellering af mange forskellige biologiske og økologiske systemer. Gennem de sidste 20 år er der dog sket en markant og betydningsfuld stigning i interessen for at anvende matematik i biologi. Specielt relevant er det, at mange avancerede matematiske metoder har fundet anvendelse. Det er her, min forskning hører til. Modeller anvendes til

at beskrive, hvordan smitte spredes, og til at forudsige hvornår epidemier opstår. Økosystemer undersøges også ved hjælp af modeller, som er uundværlige inden for madproduktion og bioteknologi.

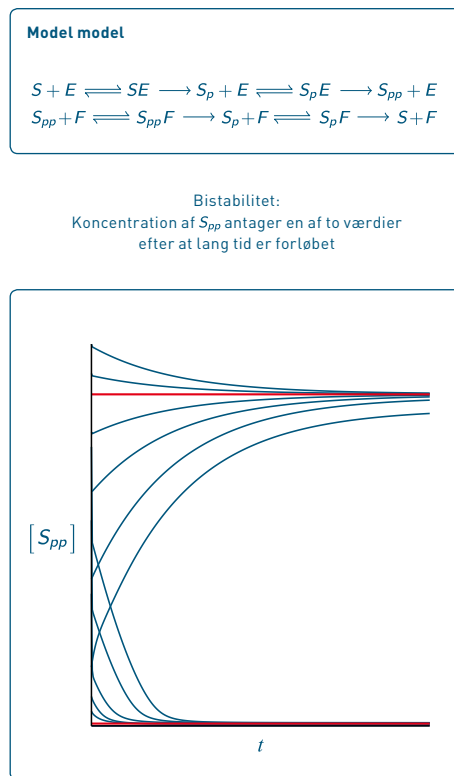
Min forskning fokuserer på matematiske modeller, der anvendes til at forstå cellernes funktion, og hvordan celler opfatter og behandler signaler, der kommer udefra. Jeg kigger specielt på en bestemt type modeller, der kaldes *deterministiske*. Det betyder, at modellerne er beskrevet tidsafhængigt, men uden at tage tilfældige hændelser i betragtning. Disse modeller bygges ud fra biokemiske reaktioner, der repræsenterer de interaktioner, vi ønsker at undersøge i cellerne. For eksempel viser figur 2 et lille netværk af biokemiske reaktioner. Der er et substrat S, der omdannes til et produkt P, og transformationen foregår ved hjælp af et protein E (enzym). Det betyder, at når S og E kommer i kontakt med hinanden, danner de et kompleks, og når de adskilles igen, så er S blevet omdannet til P, og E er upåvirket. Når reaktionerne finder sted, ændrer koncentrationer

FIGUR 2



[S], [P], [E], [SE] betegner koncentrationerne af hhv S, P, E, SE. k_{on} , k_{off} og k_{cat} er parametre.

FIGUR 3



onerne af S, P, E og SE sig. For eksempel hver gang S og E danner SE, bliver der et molekyle færre af S og E og et mere af SE. For at analysere hvordan disse koncentrationer ændrer sig med tiden, kan man formulere en matematisk model baseret på den såkaldte antagelse om "mass-action" kinetik. Denne model er et eksempel på en differentiaalligning.

Ved at analysere modellen kan vi forudsige, hvordan koncentrationerne opfører sig over tid *in silico*, og derefter bruge denne viden til at designe, guide, bekræfte eller analysere eksperimenter. Som det ses i figur 2, indeholder modellen parametre. Deres værdi afhænger på den ene side af de specifikke typer af molekyler og reaktioner, vi betragter, og på den anden side af individet og miljøet. Det er svært at vide med sikkerhed, hvad parameter-værdierne er, da disse er vanskelige at måle eksperimentelt og kan afhænge af ukendte størrelser. Derfor fokuserer min forskning på at analysere modellerne for *generelle* parameter-værdier (dvs. alle) og på at forstå, hvordan modellens egenskaber afhænger af dem.

Som matematiker er jeg optaget af at give matematiske redskaber til at undersøge generelle klasser af modeller. I stedet for at vælge en bestemt model som beskriver et specifikt system, leder jeg efter, hvad de forskellige modeller har til fælles. Dvs. jeg laver teoremer eller sætninger og generelle resultater, som gælder for mange modeller, der deler fælles karakteristika. Når en bestemt model skal analyseres, skal vi derfor blot tjekke, om modellen hører til en af de generelle klasser, vi allerede har undersøgt, og hvis svaret er ja, så *Heureka!* Vi får dermed uden ekstra indsats en række egenskaber, som modellen opfylder.

Figur 3 viser et mere komplekst netværk, som er en del af mange essentielle signalprocesser i celler. Ud over dens relevans inden for molekylærbiologi, er denne model blevet anvendt som en testmodel for nye matematiske teknikker og teoremer. Det er matematikernes *model model*, på samme måde som biologer har modelorganismer. Modellen er særlig interessant, fordi den udviser *bistabilitet*. Det betyder, at koncentrationerne af de forskellige arter af molekyler antager en af to forskellige værdier (tilstande) efter at lang tid er forløbet, og hvilken tilstand, der bliver valgt, afhænger kun af koncentrationerne, systemet starter i (se figur 3). Nogle modeller ender altid i den samme tilstand (monostabile), mens andre,

”Vores hektiske, industribaserede, økonomiske og teknologiske verden ville ikke eksistere uden det matematiske sprog med tal og geometri.”

som vores *model model*, har to forskellige muligheder. Et fokusområde inden for min forskning i de sidste år har været at afgøre, hvorvidt og hvornår en model udviser bistabilitet.

En stor udfordring i min forskning er, at relevante modeller opstilles ud fra komplicerede reaktionsnetværk med mange interaktioner, arter af molekyler og parametre. Jo større modellen er, jo mindre kan vi generelt sige om den. For eksempel er opførelsen af modellen i figur 2 fuldstændig velbeskrevet, mens der stadigvæk er mange åbne spørgsmål om modellen i figur 3. Den underliggende matematiske teori, som jeg primært anvender, kaldes for *algebraisk geometri*. Dens objekt er at undersøge nulpunkterne for et system af polynomier. De tilgængelige matematiske redskaber inden for dette felt er baseret på symbolske beregninger vha. computere, som kun kan gennemføres, når antallet af variable og parametre er meget lille. Det ser man dog sjældent i biologi. Ikke desto mindre har vi været i stand til at udvikle nye metoder, der kan anvendes på rimelig store modeller. Min strategi er at udnytte den specifikke form, modellerne som dem i figur 2 og figur 3 har, og at tilpasse ideer fra algebraisk geometri.

Selvom min drivende motivation er at forstå generelle klasser af modeller, har jeg også en genuin interesse i biologi. Det er derfor, at jeg alternerer udviklingen af matematik med analysen af bestemte relevante modeller, ofte med biologiske samarbejdspartnere.