

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В БИОФИЗИКЕ

Лекция 9

Тема:

Математическое моделирование секреции инсулина.

Раздел 2.1 Экспериментальные результаты.

Характеристики экспериментально наблюдаемых колебаний концентрации инсулина и глюкозы. Физиологические механизмы регуляции секреции инсулина на уровне организма в целом и поджелудочной железе. Быстрые, средние и медленные типы колебаний концентрации инсулина.

Раздел 2.2. Медленный (100-минутный) ритм авторегуляции.

Переменные модели: инсулин плазмы, глюкоза плазмы, инсулин в тканях. Аппроксимация нелинейных зависимостей. Моделирование времени реакции печени. Колебательная динамика модели.

Раздел 2.3. Моделирование 10-минутного ритма колебаний уровня инсулина.

Механизмы авторегуляции в кластере бета-клеток. Приближения модели. Уравнения и управляющие параметры. Механизм возбуждения и поддержания колебаний.

Раздел 2.4. Быстрые колебания уровня инсулина.

Процесс выработки инсулина бета-клетками. Кластеры бета-клеток. Режим пачечной активности бета-клеток. Свидетельства взаимодействия между альфа- и бета-клетками.

Обзор имеющихся математических моделей. Модель Шермана и ее динамика при вариации управляющих параметров.

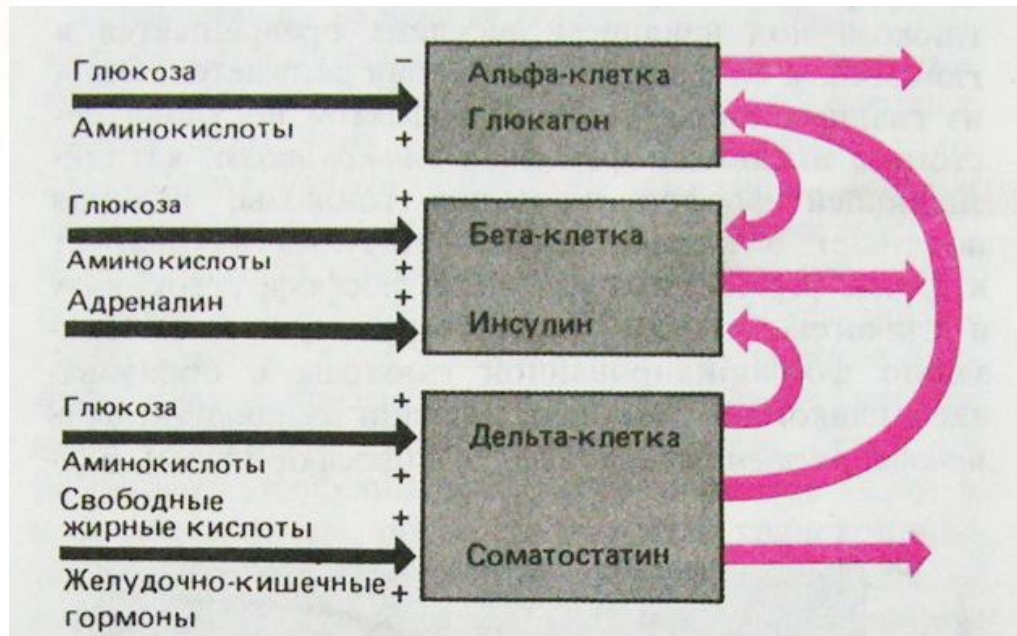
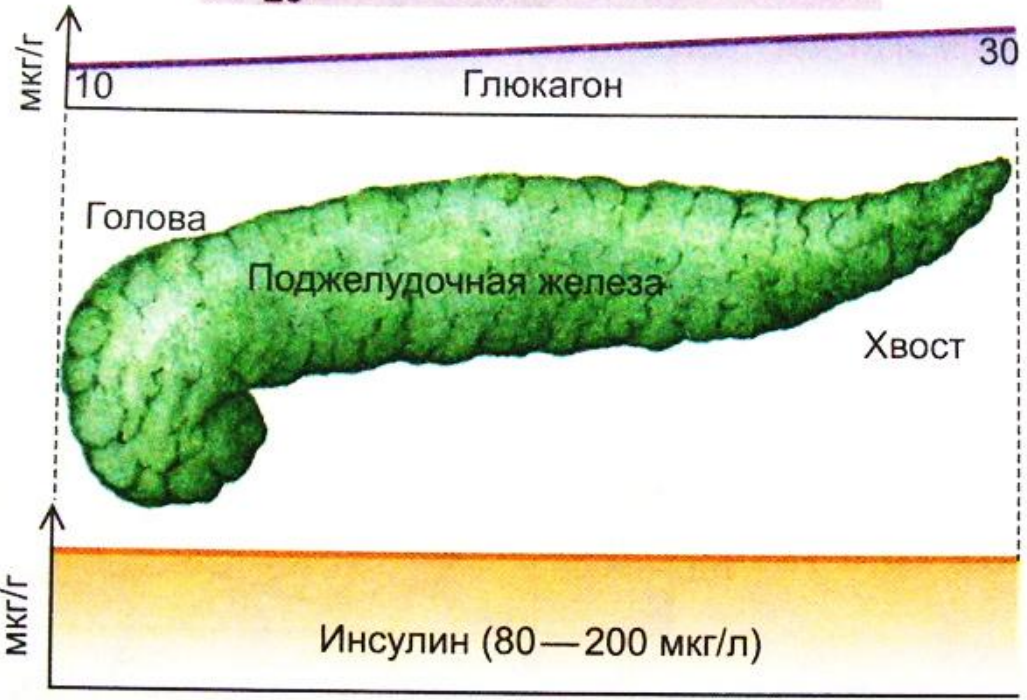
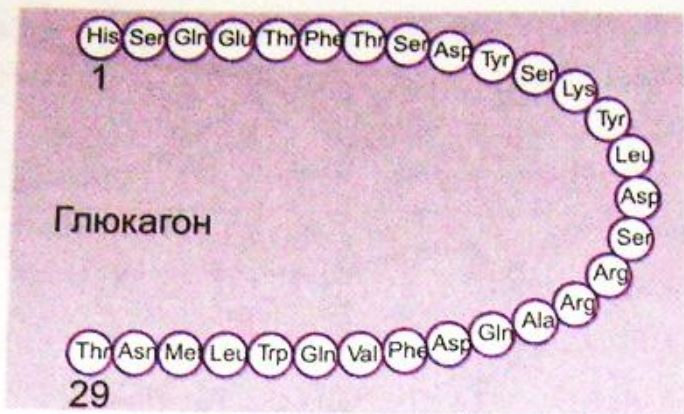


Рис. 17.19. Регуляция активности островковых клеток. Продуктами секреции клеток островков Лангерганса являются глюкагон, инсулин и соматостатин, секретируемые альфа-, бета- и дельта-клетками соответственно. Секреция инсулина стимулируется высокой концентрацией в крови глюкозы и аминокислот и угнетается адреналином. Секреторная активность альфа-клеток, вырабатывающих глюкагон, подавляется высокой концентрацией глюкозы в крови и стимулируется ее падением; аминокислоты оказывают противоположное действие. Секретируемый альфа-клетками глюкагон, действуя паракринным путем, угнетает секрецию инсулина бета-клетками. Секреция соматостатина дельта-клетками стимулируется высоким уровнем глюкозы, аминокислот и жирных кислот, а также гормонами желудочно-кишечного тракта. Паракринным путем соматостатин угнетает секрецию инсулина бета-клетками

Инсулин

Поджелудочная железа

Бета-клетки

Островки Лангерганса
(*insula* (лат.) -остров)

Функции:

Поглощение и использование глюкозы
мышечными и жировыми клетками

Блокирование образования глюкозы в
печени

Запасание глюкозы в форме гликогена

Секреция управляется уровнем глюкозы в крови.

Поджелудочная железа

Вес: 80-90 грамм

Два типа ткани, выполняющие разные функции

Эндокринная и экзокринная функции

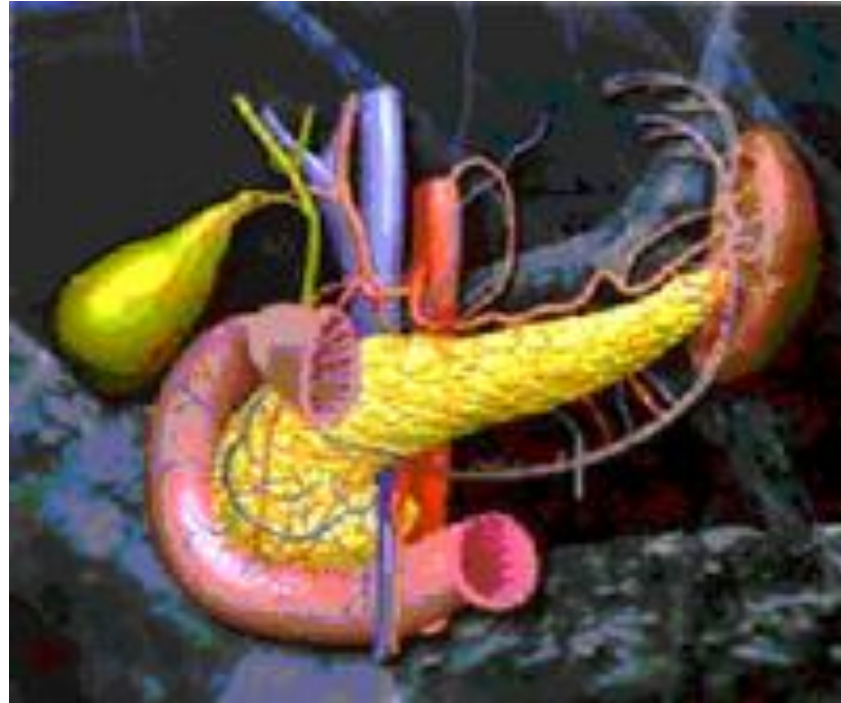
(генерация гормонов и пищеварение)

Альфа-клетки

Бета-клетки

Д-клетки (соматостатин)

F-клетки (панкреатический полипептид)



Островки Лангерганса как железы внутренней секреции:

Глюкагон и инсулин.

Действие инсулина

Мышечные клетки, печень, жировая ткань

Мышечные клетки:

При малом кол-ве инсулина непроницаемы для глюкозы, для получения энергии используется окисление жирных кислот

Инсулин активизирует транспорт глюкозы через мембрану

Печень:

Запасает глюкозу, превращая ее в гликоген, а также в жир.

Жировая ткань:

При низкой концентрации инсулина – активизируется высвобождение свободных жирных кислот.

Глюкагон и соматостатин

Глюкагон:

Генерируется в альфа-клетках поджелудочной железы

Антагонист инсулина. Стимулирует расщепление гликогена в печени.

Соматостатин:

Генерируется в дельта-клетках.

Угнетает секрецию глюкагона.

Секреция возрастает при высоких концентрациях глюкозы, аминокислот и жирных кислот в крови.

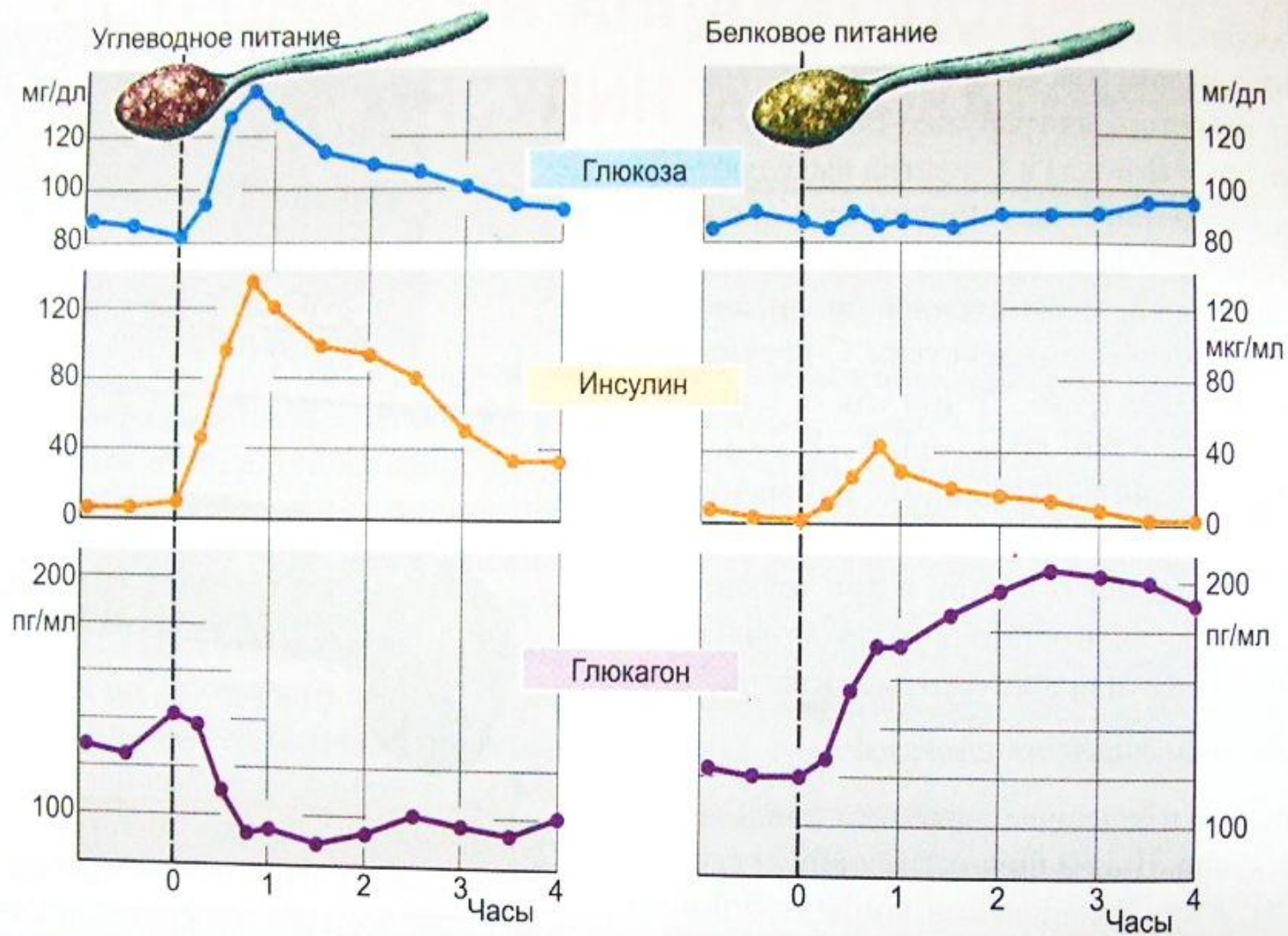
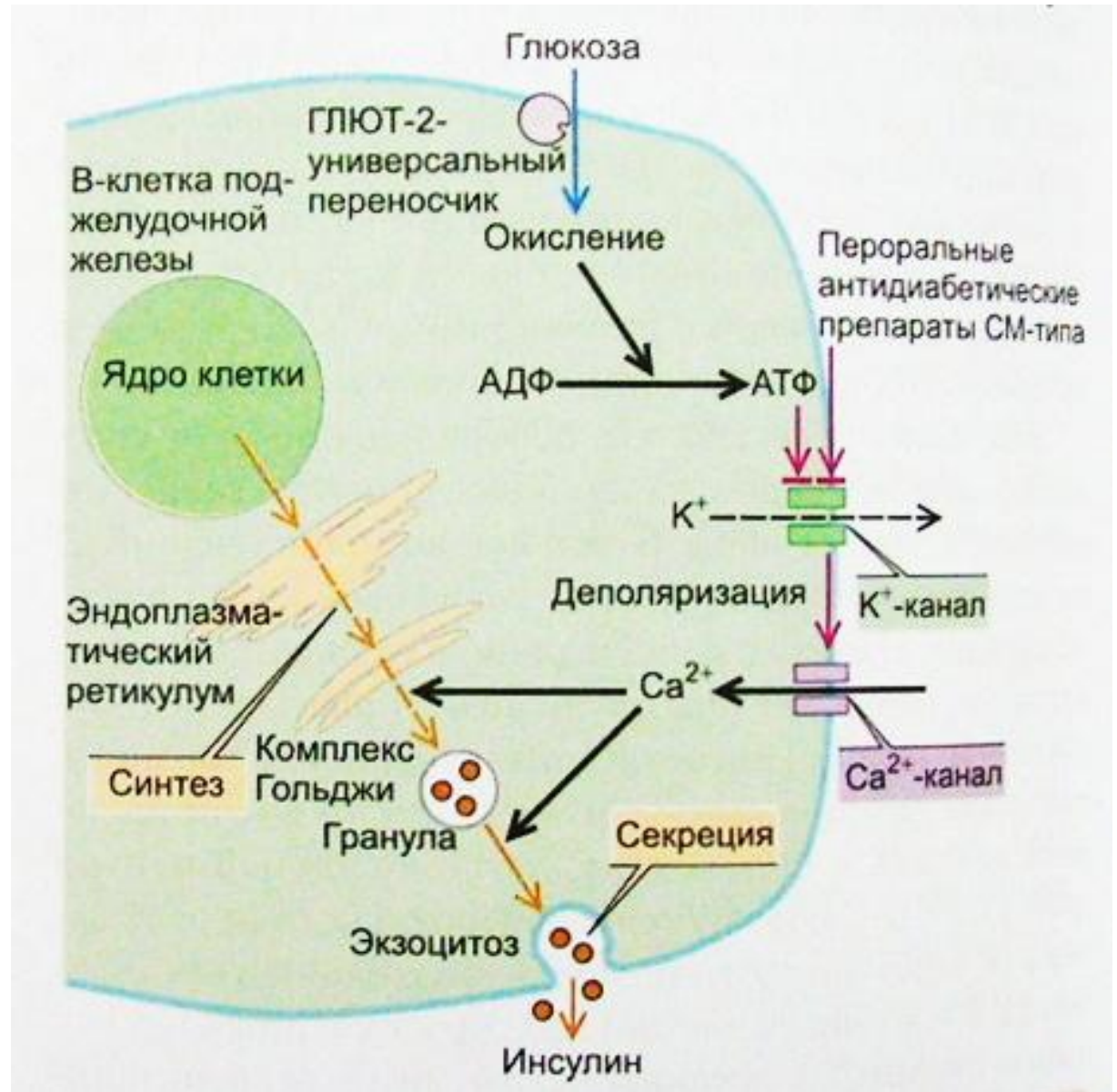


Рис. 89.2. Секреция инсулина и глюкагона после приема пищи. При питании чистыми углеводами (увеличение концентрации глюкозы в плазме) концентрация инсулина в плазме сильно возрастает, тогда как глюкагона — падает (левая сторона рисунка). При преимущественно белковом питании стимулируется секреция и инсулина, и глюкагона

Влияния на секрецию инсулина. Решающим является **прямая стимуляция** глюкозой. Действие глюкозы усиливают или тормозят различные факторы: **эндокринные** (ГПП-1, секретин, адреналин, норадреналин, ГИП), **паракринные** (соматостатин, амилин, панкреостатин) и **нейрональные** (вегетативная нервная система, галанин)

Прямая стимуляция	Усиление	Торможение
Глюкоза, фруктоза, аминокислоты (аргинин, лейцин), жирные кислоты, кетоны	ГПП-1, ГИП, секретин, ацетилхолин, β -адренорецепторы	α -адренорецепторы, соматостатин, галанин, амилин, панкреостатин

Синтез и выделение инсулина β -клеткой



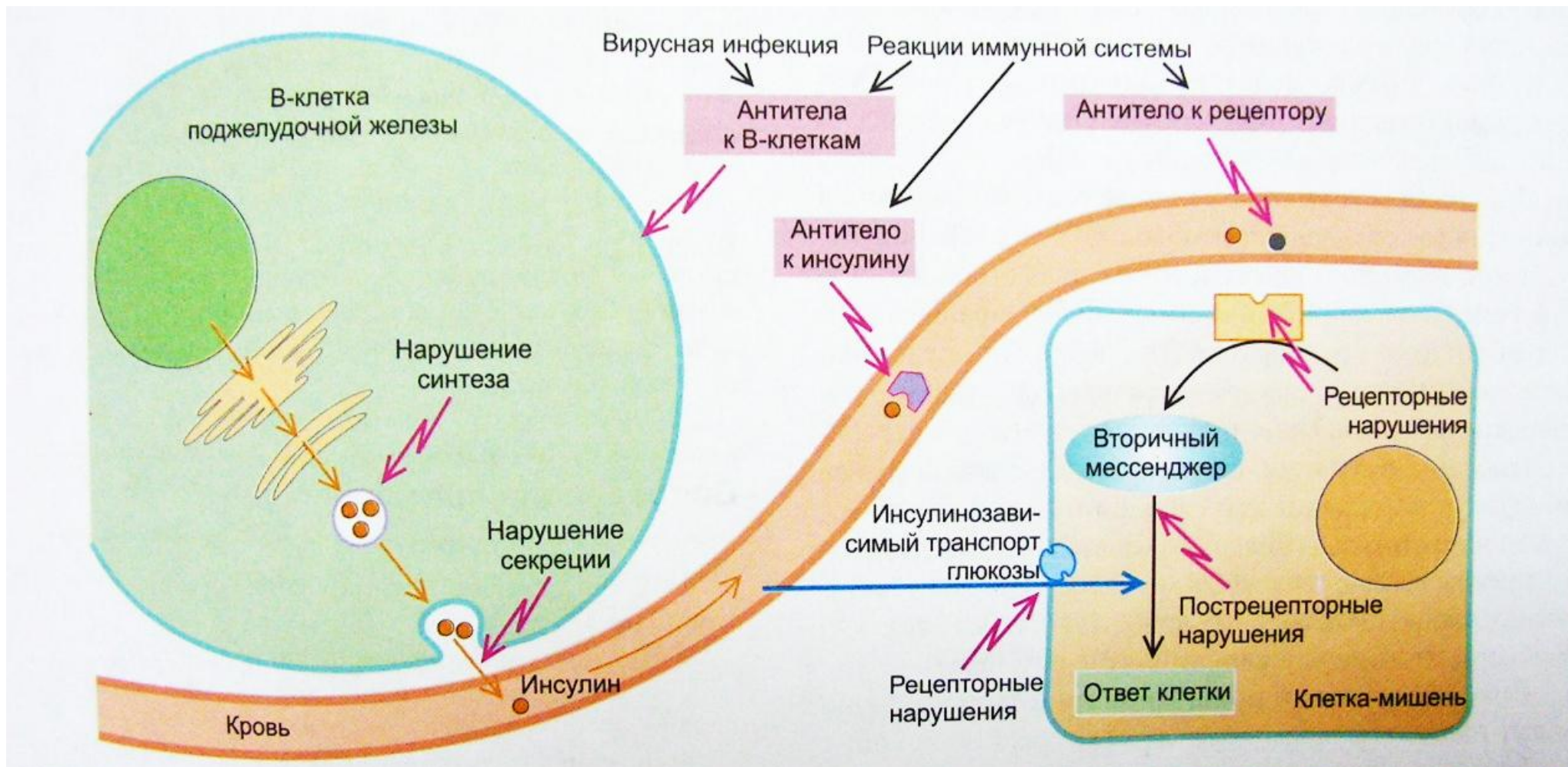


Рис. 89.5. Патогенетические механизмы возникновения сахарного диабета. Нарушения, приводящие к сахарному диабету, могут происходить на различных этапах: биосинтеза, секреции, транспорта и действия на клетки-мишени

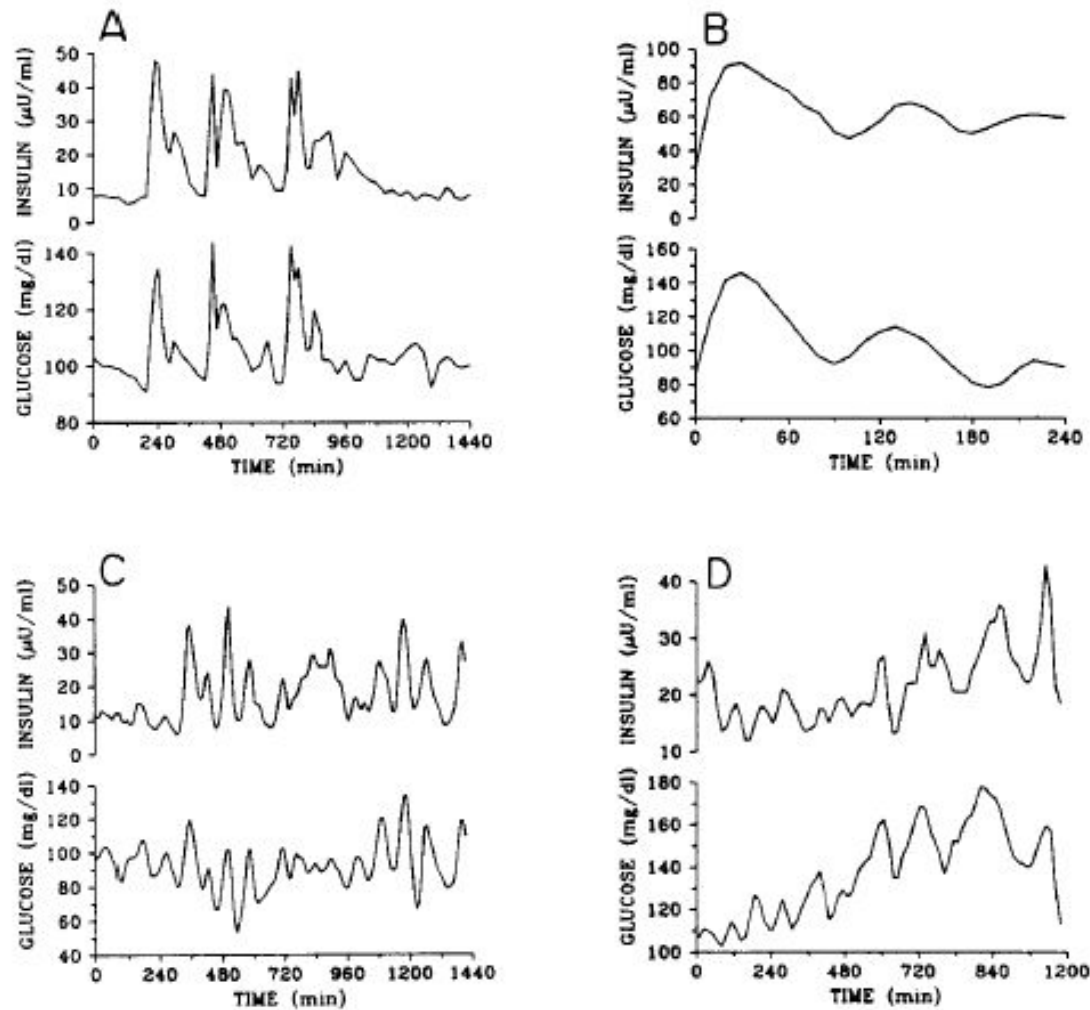


Figure 19.10 Oscillations of insulin and glucose. A: During the ingestion of 3 meals. B: During oral glucose. C: During continuous nutrition. D: During constant glucose infusion. Oscillations with a period of around 120 minutes occur even during constant stimulation (i.e., constant glucose infusion), and occur in a damped manner after a single stimulus such as ingestion of a meal. (Sturis et al., 1991, Fig. 1.)

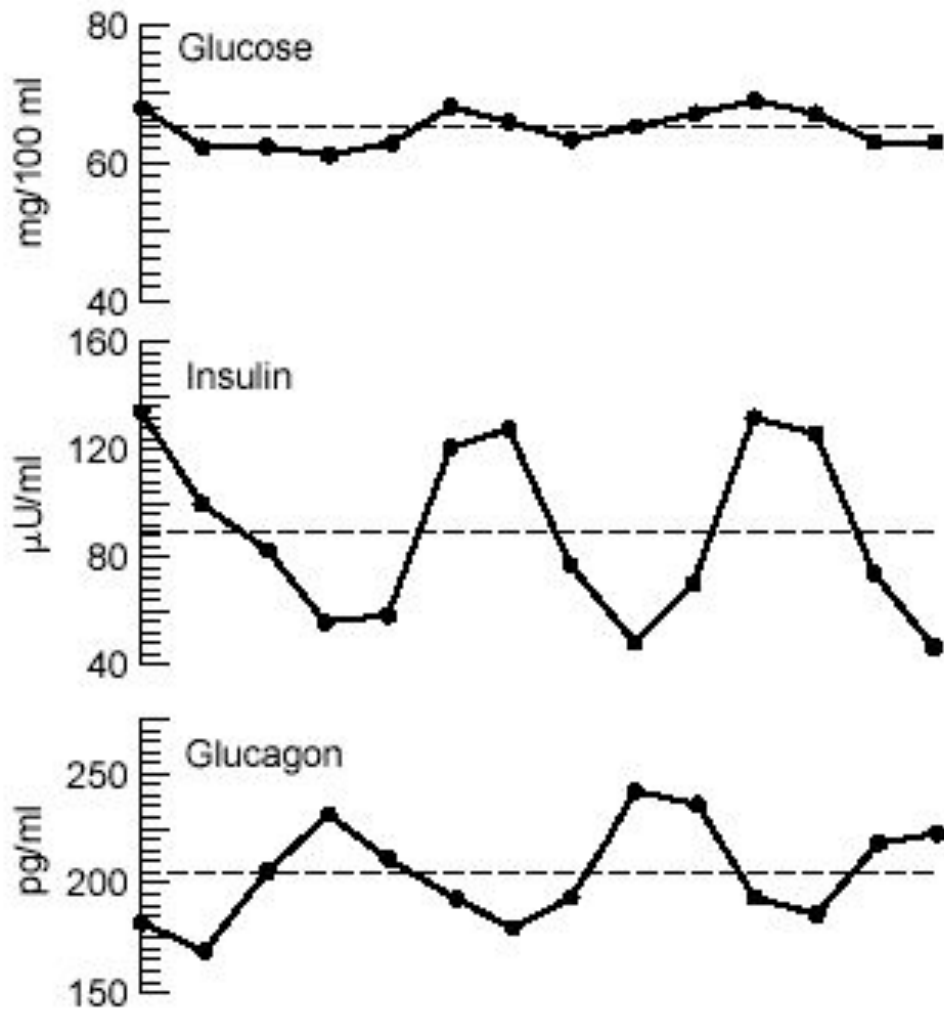


Figure 19.11 Intermediate frequency oscillations of glucose, insulin, and glucagon in monkeys. (Goodner et al., 1977, Fig. 1A.)

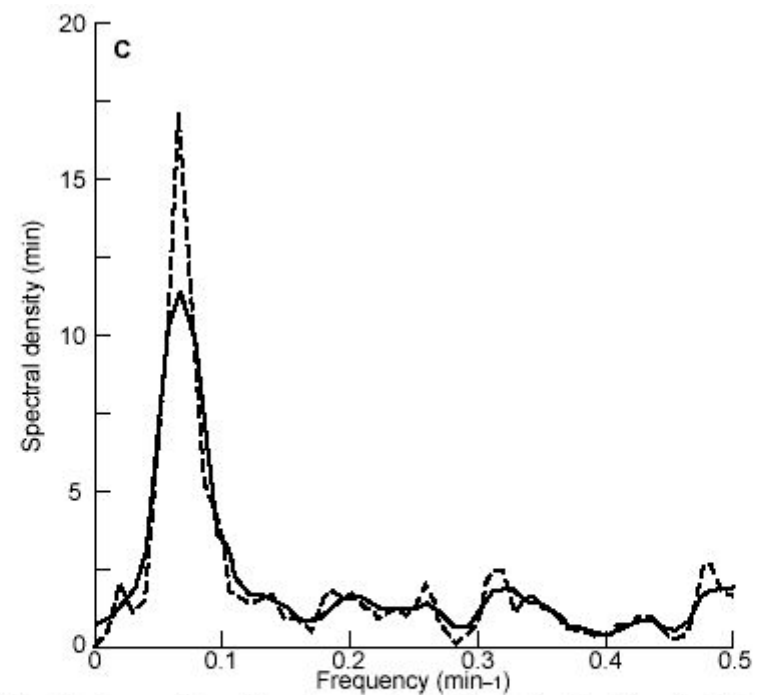
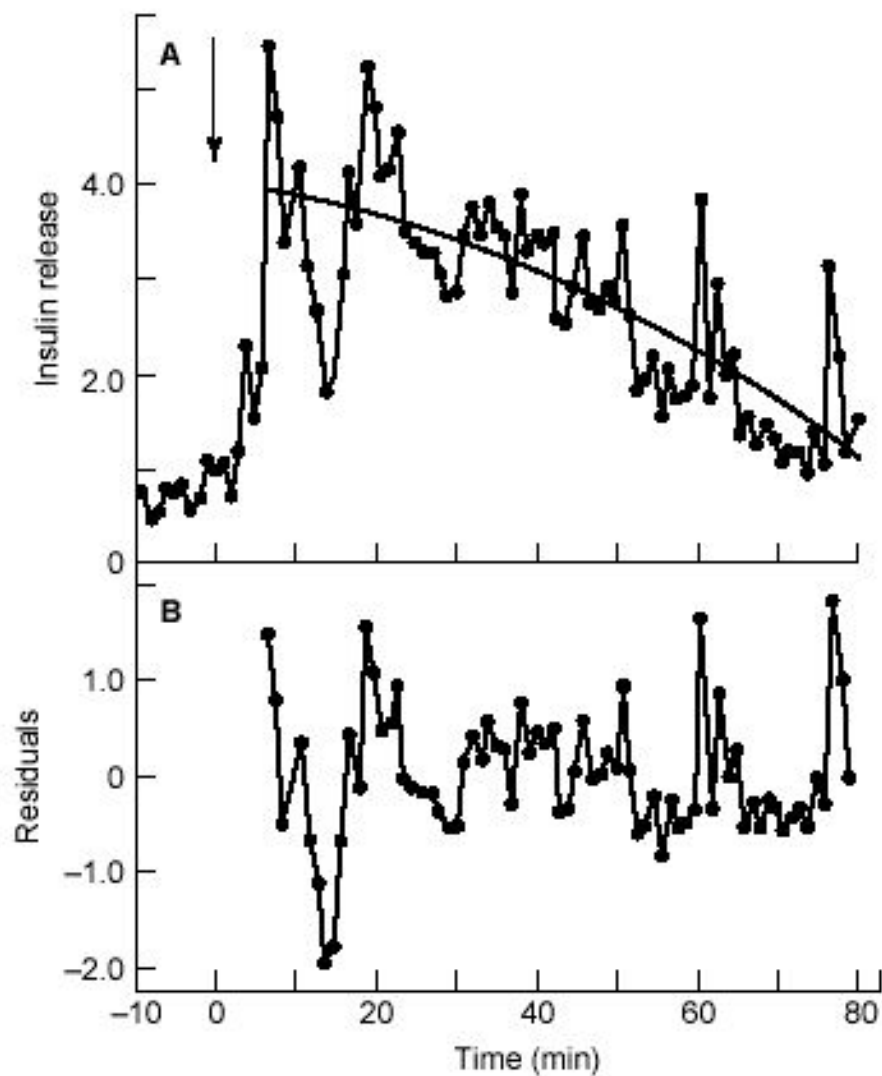


Figure 19.12 A: Oscillations of insulin release in perfused islets. The data indicate a slow time scale decreasing trend (the smooth line) upon which are superimposed faster time scale oscillations. B: When the slow decrease is removed from the data, the residuals exhibit oscillations around 0. C: Spectral analysis of the residuals shows a frequency peak at about 0.07 min⁻¹, corresponding to oscillations with a period of 14.5 minutes. The dashed and continuous lines correspond to two different filters used in the spectral analysis. (Bergstrom et al., 1989. Figs. 1A, C and 2)

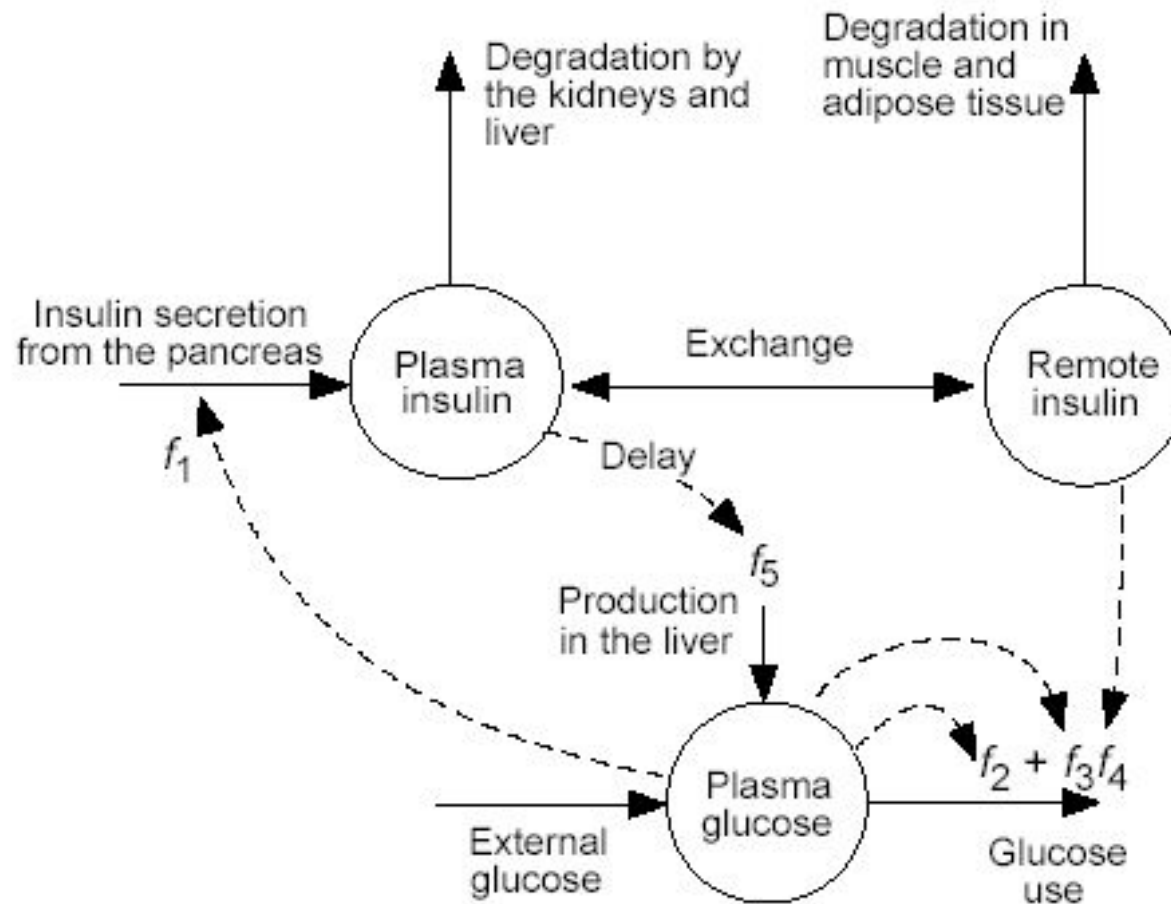


Figure 19.13 Schematic diagram of the model of ultradian insulin oscillations.

Колебания с большим периодом: ultradian insulin oscillations

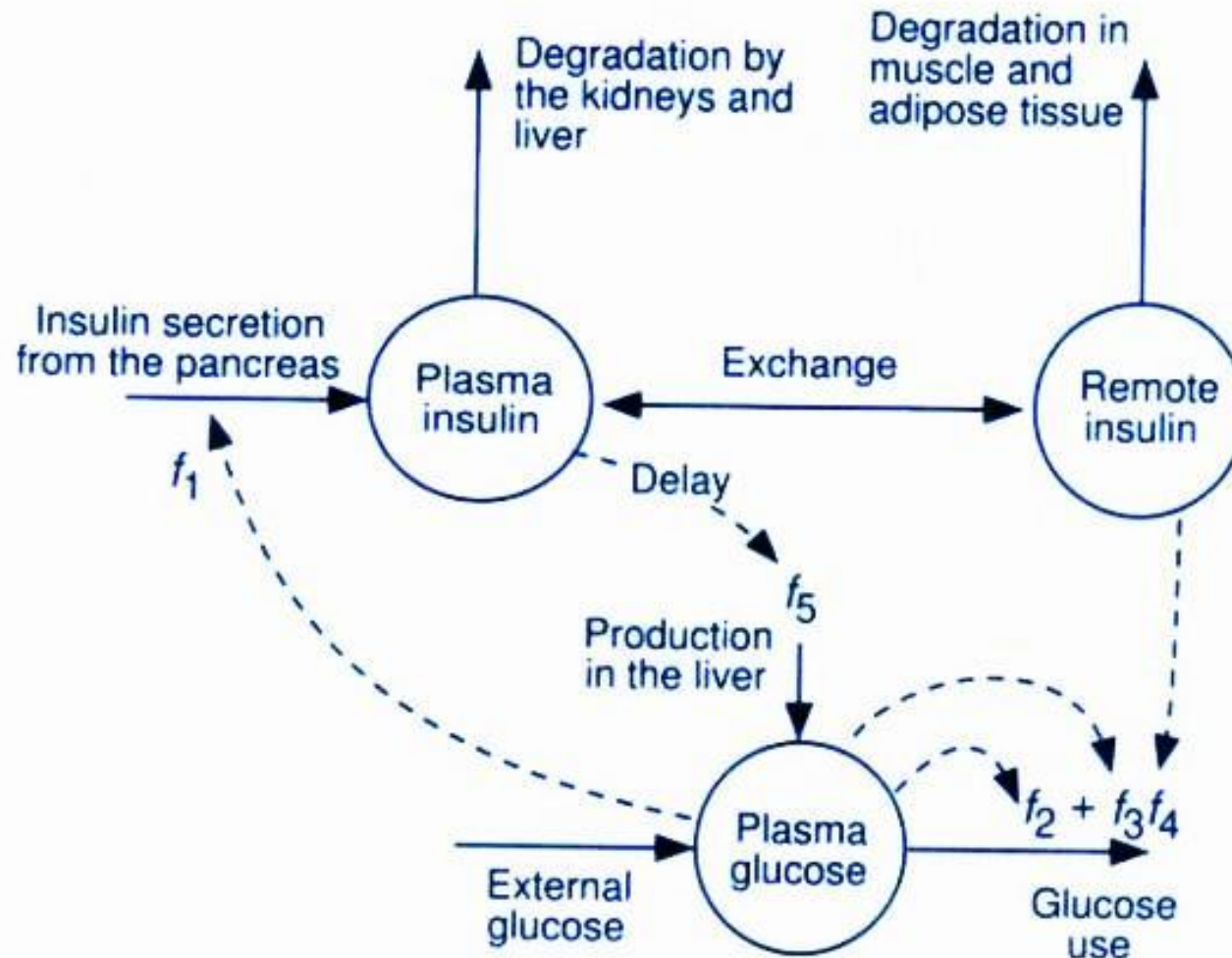


Figure 19.13 Schematic diagram of the model of ultradian insulin oscillations.

$$\frac{dx}{dt} = f_1(z) - \left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2} \right) E - \frac{x}{t_1}.$$

$$\frac{dy}{dt} = \left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2} \right) E - \frac{y}{t_2}.$$

$$\frac{dz}{dt} = f_5(h_3) + I - f_2(z) - f_3(z)f_4(y).$$

$$t_3 \frac{dh_1}{dt} = (x - h_1),$$

$$t_3 \frac{dh_2}{dt} = (h_1 - h_2),$$

$$t_3 \frac{dh_3}{dt} = (h_2 - h_3).$$

Уравнения модели

Инсулин в плазме:

$$\frac{dx}{dt} = f_1(z) - \left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2} \right) E - \frac{x}{t_1}$$

Инсулин в тканях

$$\frac{dy}{dt} = \left(\frac{x}{V_1} - \frac{y}{V_2} \right) E - \frac{y}{t_2}$$

Глюкоза в плазме:

$$\frac{dz}{dt} = f_5(h_3) + I - f_2(z) f_4(y)$$

Уравнения модели:
моделирование задержки

$$t_3 \frac{dh_1}{dt} = (x - h_1)$$

$$t_3 \frac{dh_2}{dt} = (h_1 - h_2)$$

$$t_3 \frac{dh_3}{dt} = (h_2 - h_3)$$

$$f_1(z) = \frac{209}{1 + \exp(-z/(300V_3) + 6.6)},$$

$$f_2(z) = 72 \left[1 - \exp\left(\frac{-z}{144V_3}\right) \right],$$

$$f_3(z) = \frac{0.01z}{V_3},$$

$$f_4(y) = \frac{90}{1 + \exp\left(-1.772 \log \left\{ y \left[\frac{1}{V_2} + \frac{1}{Et_2} \right] \right\} + 7.76\right)} + 4,$$

$$f_5(h_3) = \frac{180}{1 + \exp(0.29h_3/V_1 - 7.5)},$$

Уравнения модели: **нелинейности**

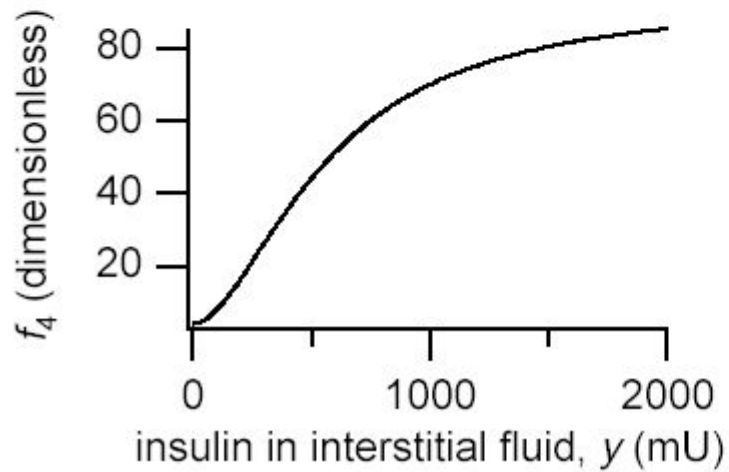
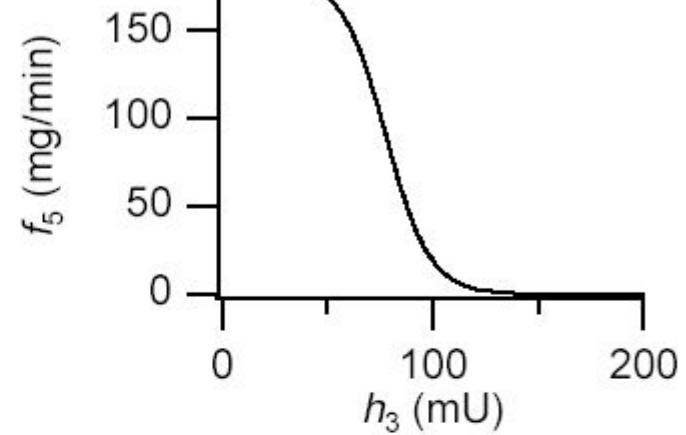
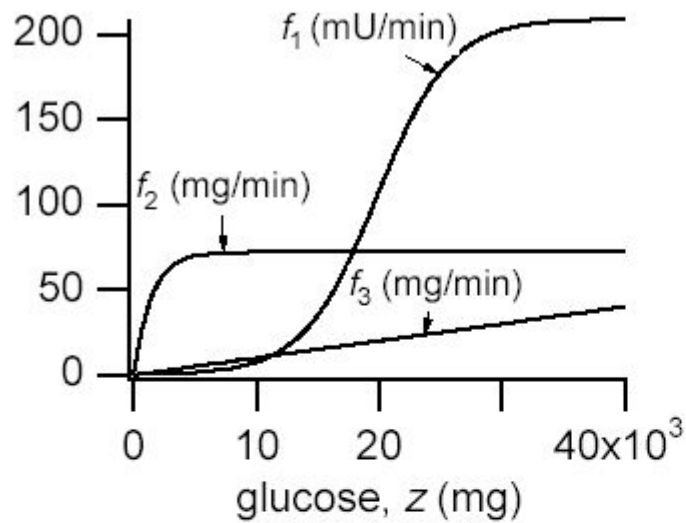
$$f_1(z) = \frac{209}{1 + \exp(-z/300V_3) + 6.6}$$

$$f_2(z) = 72 \left[1 - \exp\left(\frac{-z}{144V_3}\right) \right]$$

$$f_3(z) = \frac{0.01z}{V_3}$$

$$f_4(y) = \frac{90}{1 + \exp(-1.772 \log\{y [\frac{1}{V_2} + \frac{1}{Et_2}]\} + 7.76)} + 4$$

$$f_5(h_3) = \frac{180}{1 + \exp(0.29 h_3 / V_1 - 7.5)}$$



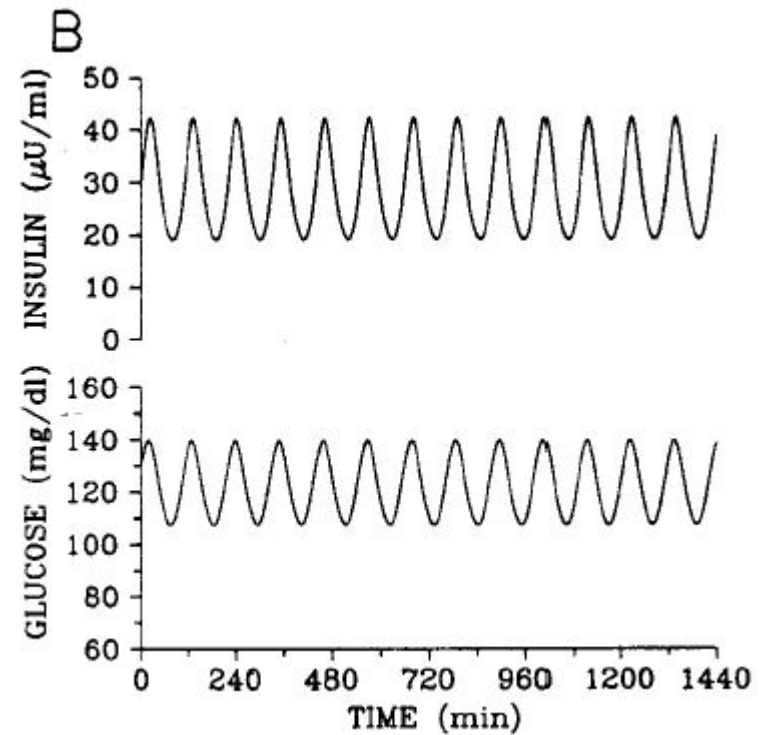
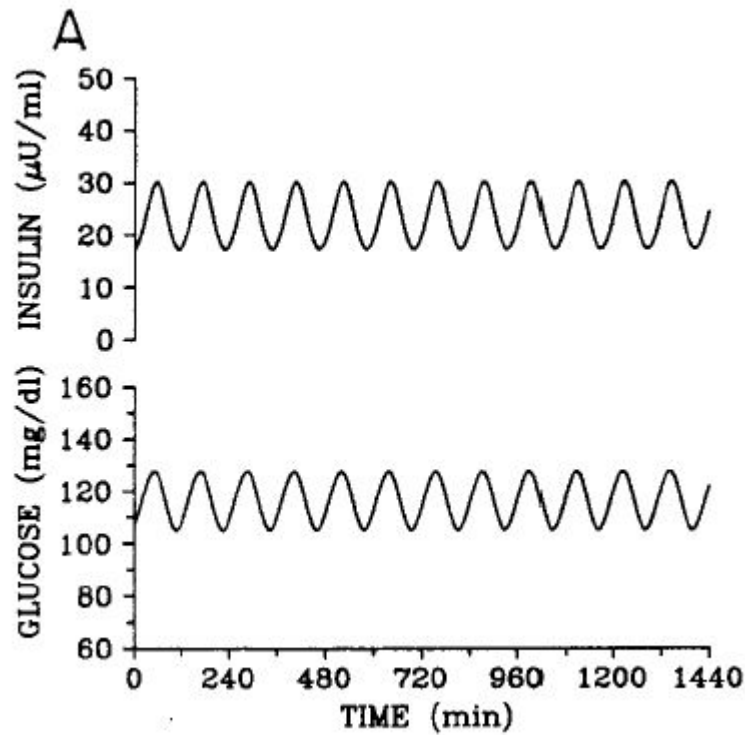
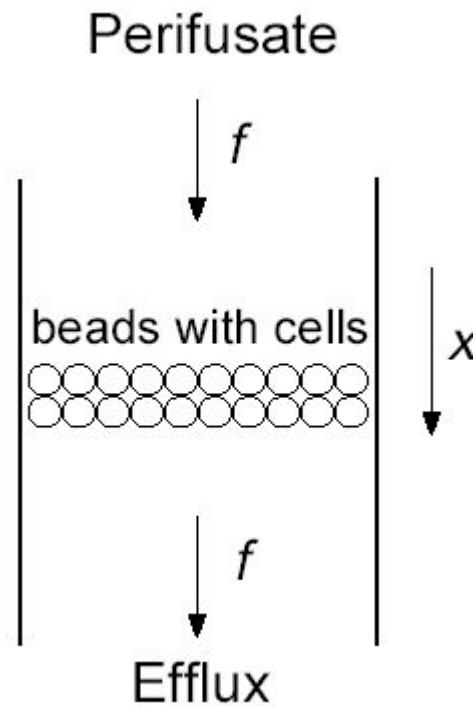


Figure 19.15 Ultradian insulin oscillations in the model. The glucose infusion rates are A: $I = 108$ mg/min, and B: $I = 216$ mg/min. Note that insulin and glucose are expressed in units of concentration. An amount is easily converted to a concentration by dividing by the volume of the appropriate space. Parameter values are $V_1 = 3$ liters, $t_1 = 6$ min, $V_2 = 11$ liters, $t_2 = 100$ min, $V_3 = 10$ liters, $t_3 = 12$ min, $E = 0.2$ liter/min. (Sturis et al., 1991, Fig. 5.)



$$\frac{dG}{dt} = -R_1 - R_2 - k_0(G - G_0),$$

$$\frac{dI}{dt} = R_s - k_0(I - I_0),$$

$$\frac{dG_i}{dt} = R_1 + R_2 - R_m.$$

$$G = G_0,$$

$$I = I_0 + \frac{R_s}{k_0}.$$

$$\tau \frac{dJ}{dt} = J_\infty - J,$$

$$G = G_0,$$

$$I = I_0 + \frac{R_s}{k_0},$$

$$\frac{dG_i}{dt} = R_1 + R_2 - R_m,$$

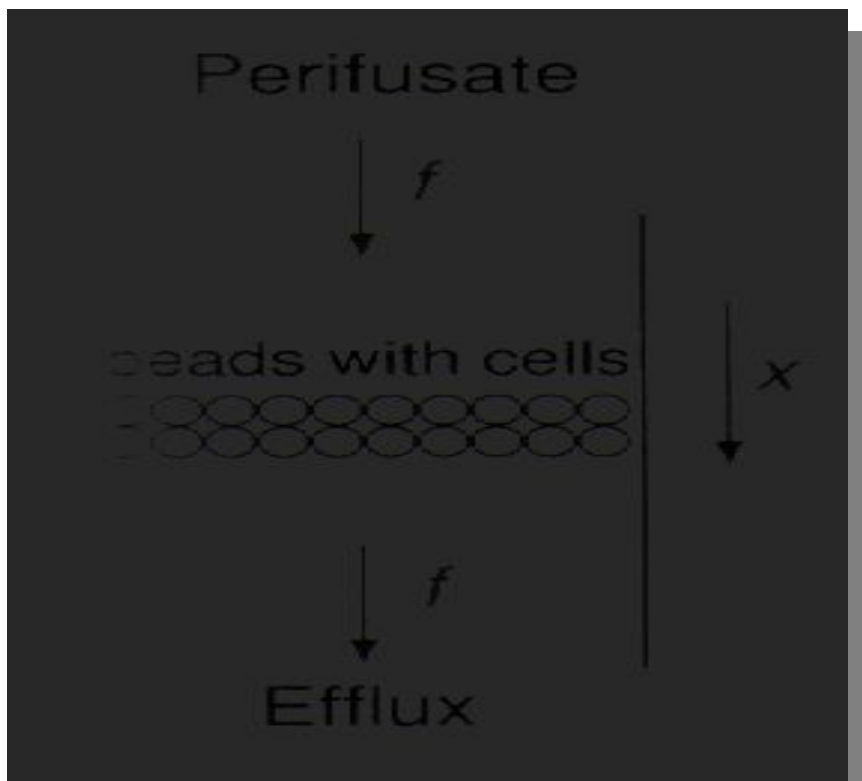
$$\tau \frac{dJ}{dt} = J_\infty - J.$$

$$R_m = \frac{V_m G_i}{K_m + G_i},$$

$$R_1 = \left(\frac{V_1 G_0}{K_1 + G_0} \right) \left(\frac{I}{K_i + I} \right).$$

$$R_2 = \left(\frac{V_2 G_0}{K_2 + G_0} \right) \left(\frac{I}{K_i + I} \right).$$

$$J_\infty = \frac{K_{inh}}{K_{inh} + I}.$$



GLUT-транспортеры

GLUT-

1

GLUT-

2

колебания концентрации инсулина с
промежуточной частотой

(период 10-12 минут)

Уравнения баланса концентраций
глюкозы G и инсулина I :

$$\begin{aligned}\frac{dG}{dt} &= -R_1 - R_2 - K_0(G - G_0) \\ \frac{dI}{dt} &= R_s - K_0(I - I_0)\end{aligned}\quad (1)$$

Приближение большой скорости потока:

$$\begin{aligned}G &= G_0 \\ I &= I_0 + \frac{R_s}{K_0}\end{aligned}\quad (2)$$

Внутренняя динамика глюкозы:

$$\frac{dG_i}{dt} = R_1 + R_2 - R_m \quad (3)$$

Переменная активации J:

$$\tau \frac{dJ}{dt} = J_\infty - J, \quad \text{где} \quad J_\infty = \frac{K_{inh}}{K_{inh} + I} \quad (4)$$

Итоговая система уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l} \vartheta = \vartheta_0 \\ I = I_0 + \frac{R_s}{K_0} \\ \frac{dG_i}{dt} = R_1 + R_2 - R_m \\ \tau \frac{dJ}{dt} = J_\infty - J \end{array} \right. \quad (5)$$

Вид нелинейностей:

$$R_m = \frac{V_m G_i}{K_m + G_i}, \quad R_1 = \left(\frac{V_1 G_0}{K_1 + G_0} \right) \cdot \left(\frac{I}{K_i + I} \right),$$

$$R_2 = j^m \frac{V_2 G_0}{K_2 + G_0} - L_g G_i \quad (6)$$

$$R_s = \frac{V_s (R_m^4 + L)}{R_m^4 + K_s^4 + L} j^n$$

Fixed by experiment	V_m	0.24 mM/min
	K_m	9.8 mM
	V_s	0.034 mM/min
	K_s	0.13 mM/min
	V_1	34.7 mM/min
	K_1	1.4 mM
	V_2	32 mM/min
	K_2	17 mM
Experimentally variable	k_0	550/min
	l_0	0 mM
	G_0	8–19 mM
Adjustable	K_{inh}	1×10^{-7} mM
	K_i	6×10^{-8} mM
	τ	20 min
	L_g	20/min

$$R_s = \frac{V_s(R_m^4 + L)}{R_m^4 + K_s^4 + L} J^n.$$