

Моделирование функционирования железы внутренней секреции гранулярного типа

(С) 2006 Мамедова М. В.
mehriban@mamedova.com

Цель настоящей работы заключается в составлении математической модели и осуществлении численного моделирования функционирования железы внутренней секреции гранулярного типа. К гранулярному типу желез относятся: гипофиз, поджелудочная железа, мозговой слой надпочечников, парашитовидные железы. У подобных желез функциональным элементом является клетка, в которой синтезируется и собирается в гранулы гормон.

Цикл работы клетки железы гранулярного типа состоит из трех фаз:

- 1 Синтез (фаза 1).
- 2 Готовность к секреции (фаза 2).
- 3 Восстановление (фаза 3)

Рассмотрим более подробно весь цикл работы клетки.

Синтез (фаза 1) гормона осуществляется с использованием набора веществ (преимущественно аминокислот), находящихся во внеклеточной жидкости и проникающих в клетку. Скорость синтеза уменьшается по мере накопления в клетке гормона. Синтез требует затрат энергии и исходных веществ, и одновременно с синтезом соответствующего гормона происходит образование побочных продуктов. В соответствии с предлагаемой нами моделью, в этот период клетка, вообще говоря, *может* реагировать на сигналы инициации секреции. Предлагаемая модель, однако, может быть легко модифицирована для учёта ситуации, описанной в [1], когда в течение всего периода синтеза гормона в отдельной клетке секреция не может быть вызвана внешним сигналом.

Фаза готовности к секреции (фаза 2) характеризуется упаковкой гормона в гранулы. Этот процесс требует затрат энергии, и поэтому в клетке продолжают образовываться побочные продукты, скорость выведения которых в данной фазе ниже скорости образования. Клетка может реагировать на сигнал к выбросу гормона в окружающую среду, причем порог этого реагирования зависит от степени упаковки гормона в гранулы. Если на клетку длительное время не приходит сигнал на секрецию, синтезированный гормон разрушается ферментом лизосом, а клетка переходит в фазу восстановления. Если в фазе готовности к секреции на клетку приходит сверхпороговый сигнал, то клеткой выполняется секреция гормона.

На секрецию требуется затраты энергии, и поэтому происходит добавочное накопление побочных продуктов. Акт секреции по сравнению с предыдущими фазами и фазой восстановления весьма краткосрочный, его считают мгновенным.

В фазе восстановления (фаза 3) происходит восстановление синтезирующих структур и накопление энергии, необходимых для синтеза веществ и выведения побочных продуктов. По мере выведения побочных продуктов в конце фазы восстановления клетка становится чувствительной к сигналам инициации синтеза гормона.

Синтез и секреция включаются **специальными сигналами**, а переход из фазы готовности к секреции и восстановлению совершается автоматически.

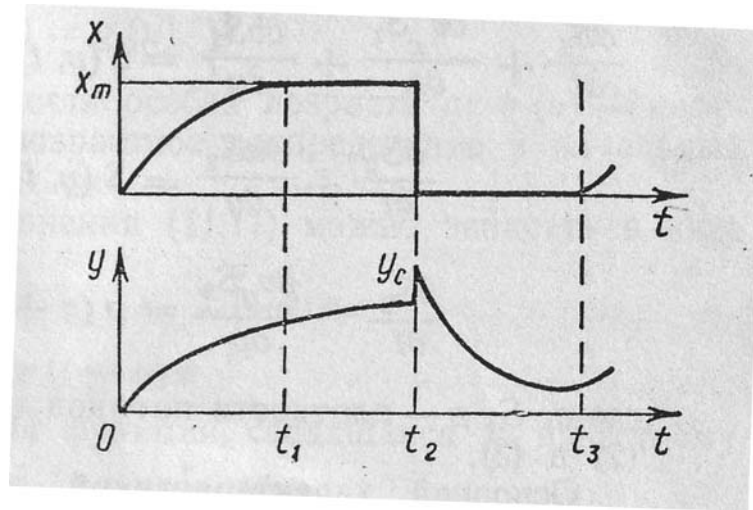


Рис. 1.

Концептуальные графики изменения концентрации гормона (величина x) и побочных продуктов в клетке (величина y) на протяжении одного цикла работы секреторной клетки (заимствовано из [1]). Обозначения: t_1 - конец синтеза, t_2 - секреция, t_3 - конец восстановления, x_m - максимальная концентрация гормона, y_s - увеличение концентрации побочных продуктов при секреции.

Зависимости, определяющие работу клетки

Скорость синтеза гормона v_x – убывающая функция количества выработанного гормона, и эта зависимость может быть описана убывающей экспонентой

$$v_x = A \exp\{-\alpha * x\} - B \quad (1)$$

где A, B, α - некоторые параметры.

Скорость образования побочных продуктов b в фазе синтеза гормона пропорциональна скорости синтеза гормона в этой фазе v_x , а в фазе готовности к секреции постоянна. В общем случае для v_y справедливо соотношение:

$$b = \alpha_1 v_x + a \quad (2)$$

α_1 - коэффициент пропорциональности, a - постоянная скорость образования побочных продуктов за счет упаковки и хранения гормона с учетом выведения этих продуктов из клетки.

Скорость выведения побочных продуктов в фазе восстановления v_y в случае, если концентрация этих продуктов велика, равна постоянной величине b_m , и пропорциональна их концентрации, в противном случае - справедливо следующее соотношение:

$$v_y = \begin{cases} b_m, y \geq b_m / \mu, \\ \mu y, y < b_m / \mu \end{cases} \quad (3)$$

где μ - коэффициент выведения.

Формулы (1-3) описывают простейшую модель работы *одиночной* секреторной клетки, в которой формализованы физиологические процессы ее секреторного цикла (см. [1]).

Однако, нашей целью является построение модели функционирования **всей** железы внутренней секреции, как многоклеточного органа. В железу входит большая популяция секреторных клеток, причем каждая из клеток может находиться в любой из трех фаз: синтеза, готовности к секреции или восстановления, и переходы клеток из фазы в фазу определяются сигналами и концентрациями гормонов.

Модель, описывающая данный биологический объект, может быть представлена сложной системой дифференциальных уравнений в частных производных с негладкой правой частью (см. [1]), однако решение такой системы, будь-то точное или численное, представляет большие трудности. Мы предлагаем альтернативную методику, основанную на параллельном решении большого числа уравнений, описывающих процесс в одиночной клетке в сочетании с методом Монте-Карло моделирования случайного распределения параметров синтеза гормона (в том числе фазы состояния индивидуальной клетки).

Новизна предлагаемой модели многоклеточного органа заключается в применении метода Монте-Карло в случайном выборе параметров индивидуальных клеток, усреднении полученных величин секреции каждой клетки и параллельном численном моделировании каждой клетки согласно уравнениям (1-3). Применяется генератор псевдослучайных чисел для порождения наборов параметров состояния индивидуальных клеток органа эндокринной системы. Псевдослучайным образом также выбираются и «отклонения» от регулярной периодичности посылки сигналов синтеза и секреции. Каждая клетка моделируется, как индивидуальный организм, причем моделирование всех клеток органа одновременно осуществляется средствами параллельного программирования в соответствии с открытым стандартом **OpenMP**, что позволяет полностью реализовать преимущества многопроцессорных вычислительных архитектур. В качестве показателей функционирования моделируемого органа в целом выдаются суммарные значения концентрации гормона и побочных веществ во всех клетках, а также концентрация (количество) выделяемого гормона в результате секреции.

Реализовано программное обеспечение для численного моделирования органа секреции на языке Фортран 95 (см. [2]). Программные листинги, приведённые на рис 2-4, демонстрируют реализацию первоначального псевдослучайного распределения параметров и следующий за тем основной цикл моделирования (в листинги включены директивы компилятора, начинающиеся с **!\$OMP** и предназначенные для распределения расчётов по отдельным нитям на многопроцессорной системе).

```

C
!$OMP PARALLEL DO PRIVATE(I,TEMP)
DO I=1,N
    CELL_X_MAX(I) = X_MAX*(1. + MAXDEV_X_MAX*RAND(0.))
C
C    Рассчитать параметры A и B экспоненциальной зависимости
C    скорости синтеза горнона от концентрации
C
    TEMP = VX_MAX*(1. + MAXDEV_VX_MAX*RAND(0.))
    CELL_VX_ALPHA(I)= VX_ALPHA*(1. + MAXDEV_VX_ALPHA*RAND(0.))
    A(I)=TEMP/(1.-EXP(-CELL_VX_ALPHA(I)*CELL_X_MAX(I)))
    B(I)=A(I) - TEMP
C
C    и прочие индивидуальные параметры функционирования
C    каждой клетки
C
C    Сущность применения метода Монте-Карло в данной задаче
C    сводится к случайному выбору параметров начального состояния
C    и фазы каждой клетки
C
    CELL_YC(I) = YC*(1. + MAXDEV_YC*RAND(0.))
    CELL_VY_TO_VX_SYNTH(I) = VY_TO_VX_SYNTH*(1. +
1      MAXDEV_VY_TO_VX_SYNTH*RAND(0.))
    CELL_VY_READY_SECR(I) = VY_READY_SECR*(1. +
1      MAXDEV_VY_READY_SECR*RAND(0.))
    CELL_VY_RECOVERY(I) = VY_RECOVERY*(1. +
1      MAXDEV_VY_RECOVERY*RAND(0.))
    CELL_MU(I) = MU*(1. + MAXDEV_MU*RAND(0.))
    CELL_MAX_READY_PHASE(I)= MAX_READY_PHASE*(1. +
1      MAXDEV_MAX_READY_PHASE*RAND(0.))
C
C    Начальное случайное распределение состояний клеток
C
    PHASE(I)=RAND(0.)*4.
    IF (PHASE(I). GT. 3) THEN
        PHASE(I)=0.
    END IF
    IF (PHASE (I) .EQ. 0) THEN
C        Состояние ожидания после восстановления
        X(I)=0.
        Y(I)=0.
        CELL_READY_PHASE(I)=0.
    ELSEIF (PHASE (I) .EQ. 1) THEN
C        Синтез
        X(I)=CELL_X_MAX(I)*RAND(0.)
        Y(I)=CELL_VY_TO_VX_SYNTH(I)*X(I)
        CELL_READY_PHASE(I)=0.
    ELSEIF (PHASE (I) .EQ. 2) THEN
C        Подготовка к секрции
        X(I)=CELL_X_MAX(I)
        CELL_READY_PHASE(I) = RAND(0.)*CELL_MAX_READY_PHASE(I)
        Y(I)=X(I)*CELL_VY_TO_VX_SYNTH(I)+
1      CELL_READY_PHASE(I)*CELL_VY_READY_SECR(I)
    ELSE
C        Восстановление
        X(I)=0.
        Y(I)=CELL_X_MAX(I)*CELL_VY_TO_VX_SYNTH(I)+
1      RAND(0.)*CELL_MAX_READY_PHASE(I)*CELL_VY_READY_SECR(I)-
2      RAND(0.)*CELL_MAX_READY_PHASE(I)*CELL_VY_RECOVERY(I)
        CELL_READY_PHASE(I)=0.
    ENDIF
END DO
!$OMP END PARALLEL DO

```

Рис. 2. Цикл инициализации – все названия переменных соответствуют описаниям соответствующих параметров выше.

```
C
C      T=0.
C
C      Проинициализировать (псевдослучайные) периоды появления сигналов
C      синтеза и секреции, а также их продолжительность
C
      TIME_TO_SECR_SIGNAL = MEAN_SECR_SIGNAL_DELTA*
1      (1.+MAXDEV_SECR_SIGNAL_DELTA*RAND(0.))
      TIME_TO_SYNTH_SIGNAL = MEAN_SYNTH_SIGNAL_DELTA*
1      (1.+MAXDEV_SYNTH_SIGNAL_DELTA*RAND(0.))

      DURATION_SECR_SIGNAL = 0.
      DURATION_SYNTH_SIGNAL = 0.

C
C      основной цикл моделирования
C
      DO WHILE (T .LT. MAX_T)
          T = T + DT
C      Количество гормона, выбрасываемое в данный
C      промежуток времени DT
          HORMONE = 0.

C      Проверить необходимость выброса гормона
          IF (TIME_TO_SECR_SIGNAL .GT. 0.) THEN
C      Сигнал секреции ещё не поступил, продолжен ожидание...
              TIME_TO_SECR_SIGNAL = TIME_TO_SECR_SIGNAL - DT
          ELSE
              IF (DURATION_SECR_SIGNAL .GT. 0) THEN
C      Клетки продолжают получать сигнал о секреции
                  DURATION_SECR_SIGNAL = DURATION_SECR_SIGNAL - DT
C      Выбросить гормон...
                  DO I=1,N
                      IF ((PHASE (I) .EQ. 2) .OR. (PHASE (I) .EQ. 1)) THEN
C      Выпустить гормон в кровь
C      и перейти в состояние восстановления,
C      если клетка находилась в состоянии синтеза или подготовки
C      к секреции
                          HORMONE = HORMONE + X(I)
                          X(I)=0.
                          Y(I)=Y(I)+CELL_YC(I)
                          PHASE (I) = 3
                          CELL_READY_PHASE(I) = 0.
                      END IF
                  END DO
              ELSE
C      Сигнал о секреции прекратился - возобновить отсчёт
C      времени до следующего сигнала секреции
                  TIME_TO_SECR_SIGNAL = MEAN_SECR_SIGNAL_DELTA*
1                  (1.+MAXDEV_SECR_SIGNAL_DELTA*RAND(0.))
                  DURATION_SECR_SIGNAL = SECR_SIGNAL_LEN*
1                  (1.+MAXDEV_SECR_SIGNAL_LEN*RAND(0.))
              END IF
          END IF

C      Проверить необходимость синтеза гормона
          IF (TIME_TO_SYNTH_SIGNAL .GT. 0.) THEN
C      Сигнал синтеза ещё не поступил, продолжен ожидание...
              TIME_TO_SYNTH_SIGNAL = TIME_TO_SYNTH_SIGNAL - DT
          ELSE
              IF (DURATION_SYNTH_SIGNAL .GT. 0) THEN
C      Клетки продолжают получать сигнал о синтезе
                  DURATION_SYNTH_SIGNAL = DURATION_SYNTH_SIGNAL - DT
                  DO I=1,N
                      IF (PHASE (I) .EQ. 0) THEN
C      Перейти в фазу синтеза, если клетка находится
C      в ожидании...
```

Рис. 3. Первая часть часть основного цикла моделирования.

```

C          перейти в фазу синтеза, если клетка находится
C          в ожидании...
          PHASE(I)=1
        END IF
      END DO
    ELSE
C          Сигнал о синтезе прекратился - возобновить отсчет
C          времени до следующего сигнала синтеза

          TIME_TO_SYNTH_SIGNAL = MEAN_SYNTH_SIGNAL_DELTA*
1          (1.+MAXDEV_SYNTH_SIGNAL_DELTA*RAND(0.))
          DURATION_SYNTH_SIGNAL = SYNTH_SIGNAL_LEN*
1          (1.+MAXDEV_SYNTH_SIGNAL_LEN*RAND(0.))
        END IF
      END IF

!$OMP PARALLEL DO PRIVATE(I,TEMP)
DO I=1,N

  IF (PHASE (I) .EQ. 1) THEN
C          Синтез
    TEMP = A(I)*EXP(-CELL_VX_ALPHA(I)*X(I))-B(I)
    X(I)=X(I)+DT*TEMP
    Y(I)=Y(I)+DT*CELL_VY_TO_VX_SYNTH(I)*TEMP
C          IF (X(I) .GE. CELL_X_MAX(I)) THEN
C            перейти в состояние готовности к секреции
            PHASE(I) = 2
            CELL_READY_PHASE(I) = 0
          END IF

  ELSEIF (PHASE (I) .EQ. 2) THEN
C          Подготовка к секреции
    X(I)=CELL_X_MAX(I)
    Y(I)=Y(I)+DT*CELL_VY_READY_SECR(I)
    CELL_READY_PHASE(I)=CELL_READY_PHASE(I)+DT
    IF (CELL_READY_PHASE(I) .GE. CELL_MAX_READY_PHASE(I)) THEN
C          уничтожить гормон в отсутствии сигнала секреции
C          и перейти в состояние восстановления
      X(I)=0.
      Y(I)=Y(I)+CELL_YC(I)
      PHASE (I) = 3
      CELL_READY_PHASE(I) = 0.
    END IF

  ELSEIF (PHASE (I) .EQ. 3) THEN
C          Восстановление
    X(I)=0.
    IF (Y(I) .GE. CELL_VY_RECOVERY(I)/CELL_MU(I)) THEN
      Y(I)=Y(I) - DT*CELL_VY_RECOVERY(I)
    ELSE
      Y(I)=Y(I) - DT*CELL_VY_RECOVERY(I)
    END IF

    IF (Y(I) .LE. 0.) THEN
C          Восстановление завершено - перейти в состояние
C          ожидания сигнала синтеза
      Y(I) = 0.
      PHASE(I) = 0
    END IF
  ENDIF
END DO
!$OMP END PARALLEL DO

```

Рис. 4. Вторая часть основного цикла моделирования. По завершении работы этого участка кода выводится суммарная величина элементов массивов X и Y (концентраций гормона и побочных веществ), после чего основной цикл возобновляется для следующего значения времени T.

Ниже приводятся результаты моделирования популяции из 10000 клеток в течение 1000 секунд с временным шагом в 1 секунду, средним интервалом между сигналами одного типа 30 секунд, продолжительность сигнала в 1 секунду, и следующими параметрами модели (все параметры в условных единицах): максимальная скорость синтеза 1 (из которой выводятся параметры соотношения (1)), максимальная концентрация в клетке 1, $\alpha = 0.1$, $a = 0.2$, $\alpha_1 = 0.1$, $b_m = 0.2$, $\mu = 2$. Все параметры индивидуальных клеток случайным образом распределены вокруг вышеуказанных; случайным и зависящим от времени пертурбациям также подвержены ожидание и продолжительность сигналов.

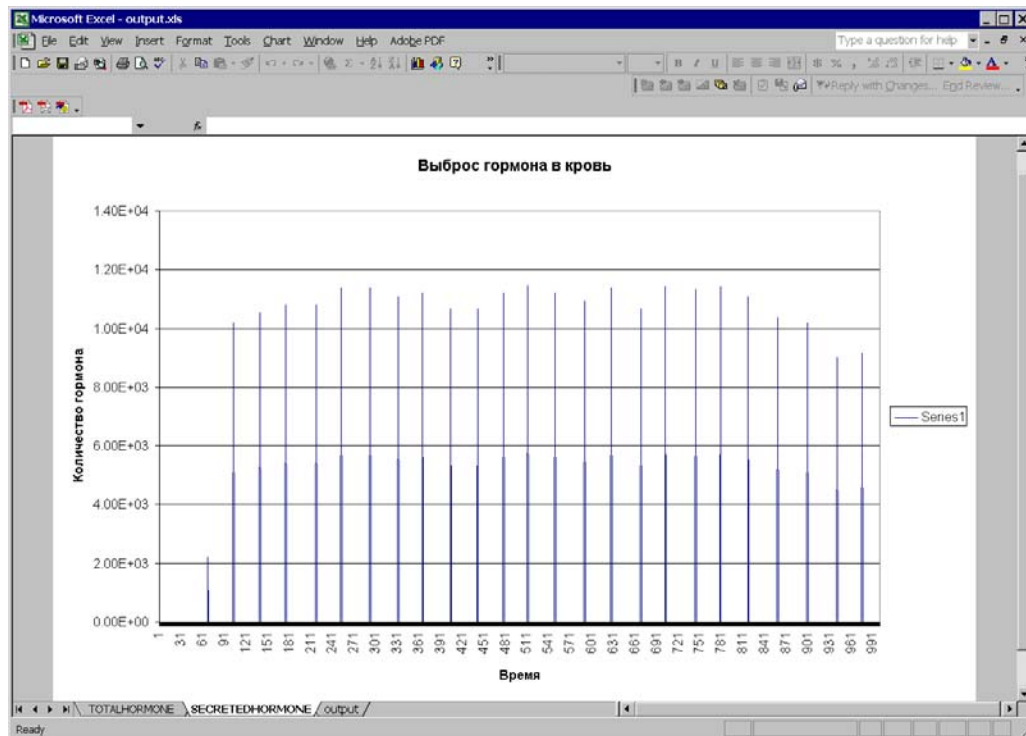


Рис. 5. Динамика выброса гормона в кровь (величины условные).

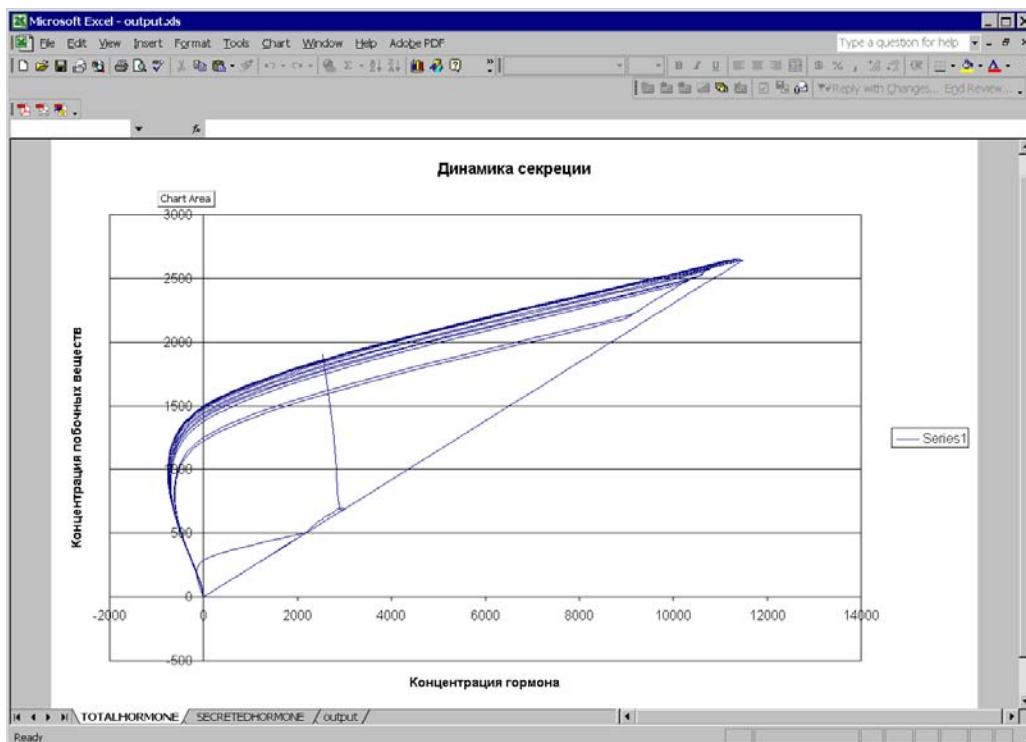


Рис. 6. Колебательный режим изменения концентраций гормона и побочных веществ.
(величины условные).

Литература

1. Ю Г Антомонов. Моделирование биологических систем. Киев. «Наукова думка» 1977.
2. Stephen J. Chapman. Fortran 90/95 for Scientists and Engineers. McGraw Hill 2004.

Аннотация

В работе предлагается математическая модель функционирования органа эндокринной системы. Разработана методика численного моделирования функционирования железы гранулярного типа, основанная на параллельной эмуляции работы большого количества клеток с различными параметрами состояния. Приводится программная реализация расчётов.

Summary

In this paper, we propose a mathematical model of an endocrine organ. A technique is developed for numerical simulation of a granulated gland based on a parallel emulation of a great number of cells with varying state parameters. Simulation computer software is provided.