

Поддержание гомеостаза и
энергетика.
Модель регуляции гомеостаза

Романюха А.А.

Институт вычислительной математики РАН Москва

***Современные проблемы математики, информатики и
биоинформатики»***

г.Новосибирск

Определения гомеостаза

(точка зрения биолога и кибернетика)

- **Гомеостаз – способность организма поддерживать функционально значимые переменные в пределах, обеспечивающих его оптимальную жизнедеятельность.**

В широком понимании *Г.* охватывает реакции компенсации, регулирования и саморегулирования физиологических функций. К функционально значимым показателям *Г.* относятся различные биохимические и структурные субстраты.

- Живой организм представляет собой пример ультрастабильной системы, которая осуществляет активный поиск наиболее оптимального и наиболее устойчивого состояния, что выражается в адаптации, т. е. в удержании переменных показателей организма в физиологических пределах, несмотря на изменения условий существования [Горизонтов, 1976].

Гомеостаз и здоровье

- Связь понятия гомеостаза и здоровья
 - С физиологической точки понятия эквивалентны;
- Постоянство физиологических характеристик и веса как признак здоровья и адаптированности
 - Потребление энергии как характеристика (мера) активности физиологических процессов;
 - На какие процессы расходуется энергия в состоянии здоровья ?
- Представление о «среднем человеке»
 - взрослый, здоровый, 70 – 75 кг, умеренная физическая активность

Статьи энергетического бюджета на разных уровнях описания

- Организменный
- Клеточный
- Типы биохимических процессов

Энергетические расходы организма

- Основной обмен (BMR) 80 W (**гомеостаз**)
- Физическая нагрузка 200 – 800 W
- Иммунная система 2 W

- Основной обмен 7100 кДж/день
- Небольшая активность 9600 кДж/день (**77%**)
- Макс. Активность 20100 кДж/день (35%)

- Энергетические резервы человека с массой 75 кг в кДж
 - АТФ - 4;
 - КФ (креатинфосфат) - 15;
 - Гликоген -- 4600 ;
 - Жиры - 300 000

Оценки энергетических расходов органов

• Базовая скорость метаболизма	80 W	100%	
• печень	1.5 kg 20 W	25%	
• Мозг	1.4 kg 14 W	17%	
• Сердце	0.3 kg 7 W	9%	
• почки	0.3 kg 5 W	7%	
	2.1 kg	32 W	41%
• Мышцы	28 kg 20 W	25%	
• остальные органы	38.5 kg 14 W	17%	

Основными потребителями энергии являются органы связанные с поддержанием гомеостаза и энергетического метаболизма. В остальных тканях также доминируют процессы поддержания гомеостаза.

Процессы базового метаболизма в клетке

Локализация процесса окисления (доля от BMR)	Механизм преобразования энергии	Потребляющий энергию процесс	доля от BMR
цитоплазма, 10%	синтез высокоэнергетических соединений	синтез макромолекул	10%
митохондрии 90%	ток протонов 18%	термогенез	18%
	синтез АТФ 72 %	синтез белка	22-27(25)%
		перенос ионов	21-32(26)%
		сокращение мышц	1.8-7(4)%
		глюконеогенез	6-9(8)%
		урогенез	3%
		синтез мРНК,	6 %

Отличие клетки от многоклеточного организма

- Организм имеет внутреннюю среду
- Организм включает специализированные ткани и органы
- Необходимо разделять интерпретацию биохимических процессов на уровне клетки и организма
 - Клетки почек (поддерживают свой гомеостаз, внешняя работа – поддержание гомеостаза организма;
 - Все процессы в почках приводят (кроме внешней работы) приводят к нарушению гомеостаза, внешняя работа тоже нарушает гомеостаз

Особенность конструкции метаболической машины

- Продукция АТФ должна быть локализована в клетках и тканях потребляющих энергию
- Интенсивность использования, мощность потребления энергии может быстро меняться в широких пределах.
- Следовательно, необходимо поддерживать **резервные мощности внутриклеточной молекулярной машины синтеза и использования АТФ** во всех органах и тканях.
- Оптимальный уровень резервирования мощности и энергетического субстрата определяется характеристиками экологической ниши.

Особенности эксплуатации метаболической машины (1)

- Любые процессы потребления энергии приводят к давлению на гомеостаз внутренней среды и увеличивают скорость повреждения структур метаболической машины:
 - *использование глюкозы, O_2 , накоплению CO_2 и др.*
 - *образование окислительных как побочный процесс при продукции АТФ приводит к повреждению макромолекул*
- Следовательно, энергия расходуется на
 - *компенсацию потребления глюкозы, O_2 , удаление CO_2 ...*
 - *репарация и синтез поврежденных макромолекул,*
 - *поддержание градиентов и восстановление водно-электролитного баланса.*

Особенности эксплуатации метаболической машины (2)

- Следствием отклонения гомеостаза внутренней среды является снижение доли полезной мощности и увеличение продукции тепла.

Доля энергии (мощности) которую организм может использовать на внешнюю работу

- Внешняя работа – рост, мышечная активность, репродукция, мозг? (частично), иммунная система
- Коэффициент полезного действия метаболической машины многоклеточного организма можно определить как долю метаболизированной энергии которую организм может использовать для внешней работы составляет для человека около 5-10% (5%)
- Surpluse (доход, остатток)

Encyclopedia of Human Nutrition. 2nd Ed. Caballero B, Allen L, Prentice A, (eds.), England: Elsevier Press, Ltd. (2005).

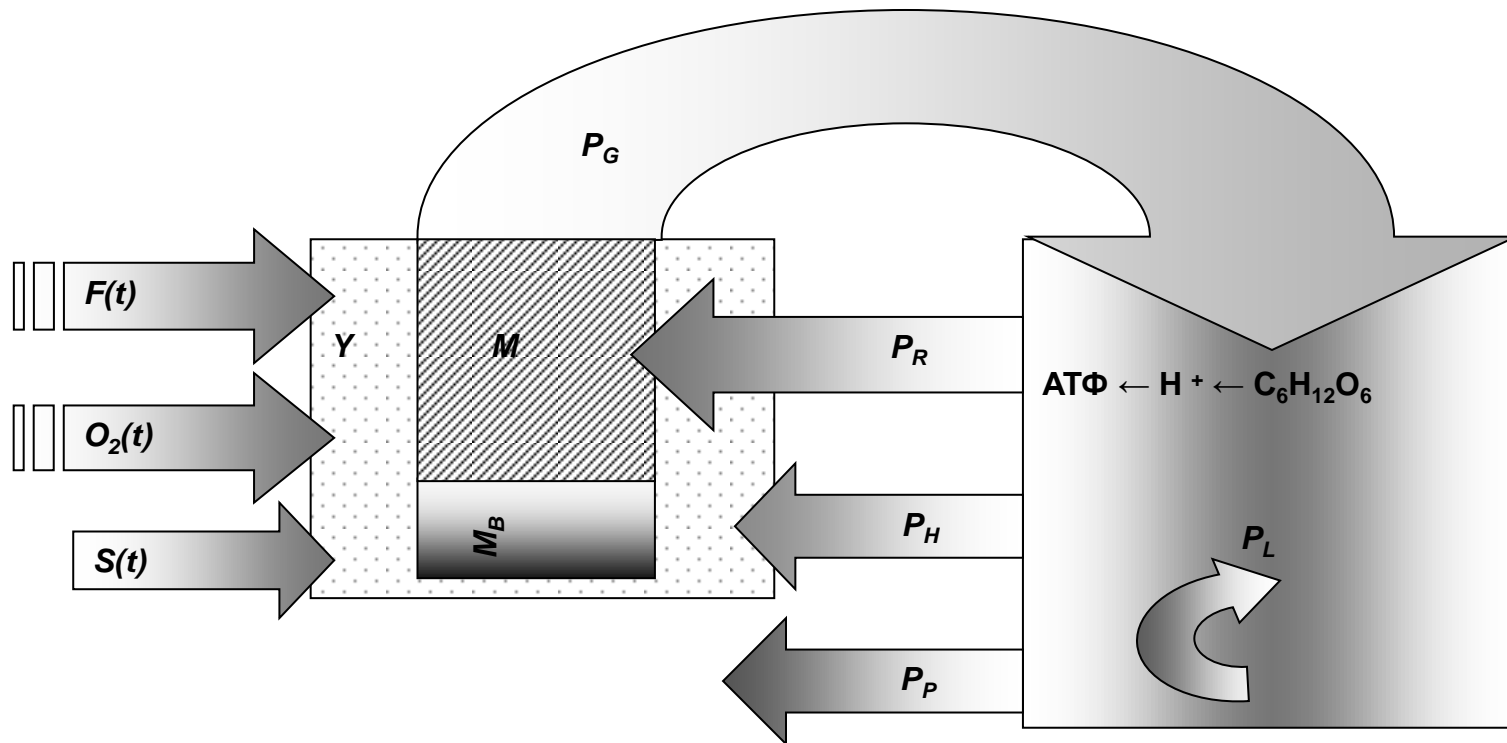
Увеличение потребления энергии

- Существует ограничение по удельной интенсивности метаболических процессов,
- следовательно нужно увеличивать относительную массу печени сердца: изменять физиологические пропорции между органами и тканями
- Младенец
- крыса
- бодибилдер

Идеи для модели

- Разделить возможности (структуру) системы и текущую мощность. Это позволит рассмотреть
 - влияние резервирования тканей на функционирование всего организма;
 - влияние характеристик среды обитания и образа жизни на физиологические особенности строения и пропорции систем организма;
 - связь адаптации (изменений структуры) с активностью и состоянием организма.
- Выделить структуру и мощность связанные с поддержанием гомеостаза внутренней среды (как основных потребителей энергии и как основное условие жизни)
- Разным функциям соответствуют свои структуры и связанные с этими структурами мощности (многоклеточность)
- Все мощности «нагружают» систему поддержания гомеостаза.

M - концентрация метаболически активных макромолекул;
 M_B - концентрация метаболически инертных макромолекул;
 P_G - общая мощность метаболических процессов организма;
 P_H - мощность, расходуемая на поддержание гомеостаза внутренней среды;
 Y - характеристика гомеостаза внутренней среды организма;
 P_R - мощность процессов синтеза и репарации макромолекул;
 P_P - удельная мощность метаболических процессов связанных с внешней работой;
 P_L - удельная мощность, расходуемая на ток протонов



Переменные модели

- M_i – характеристики структурного состояния метаболической машины организма, эти переменные описывают изменения **способности** соответствующих клеток, тканей и органов использовать энергию для выполнения своих функций.
- P_i – характеристики уровней функциональной активности метаболической машины различных систем и тканей организма, эти переменные описывают изменения текущей мощности (скорости производства АТФ) соответствующих клеток, тканей и органов.
- S – количество энергетического субстрата (глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК)) во внутренней среде организма и
- R – количество энергетического субстрата в резервной форме (жировые запасы).

Переменные модели (2)

- M_1 - максимальная мощность метаболических процессов, связанных с выполнением функции размножения;
- M_2 - максимальная мощность метаболических процессов, связанных с выполнением функции поддержания (репарация, обновление белков, поддержание гомеостаза среды, резервирование энергии и веществ);
- M_4 - максимальная мощность системы энергетического обеспечения, связанная с физической активностью;
- S - текущая концентрация ресурса S (энергетического субстрата) во внутренней среде организма;
- R - количество энергетического резерва (жира) в организме.

Параметры модели 1

- M_1^n - номинальная мощность метаболических процессов, связанных с выполнением функции размножения;
- M_2^n - номинальная мощность метаболических процессов, связанных с выполнением функции поддержания;
- M_4^n - номинальная мощность метаболических процессов, связанная с физической активностью;
- S^* - максимальная допустимая концентрация ресурса S в организме;
- S^{**} - минимальная концентрация ресурса S в организме, допускающая резервирование энергетического субстрата.

Переменные модели (3)

- P_1 – мощность, расходуемая на размножение;
- P_2 – мощность, расходуемая на поддержание гомеостаза;
- P_3 – мощность, расходуемая на резервирование энергии;
- P_4 – мощность, расходуемая на физическую активность.

Уравнения модели (1)

$$\frac{dM_1}{dt} = k_{M1}P_2(M_1^n - M_1) - \mu_{OX}P_1M_1 - \mu_M M_1$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{M2}P_2(M_2^n - M_2) - \mu_{OX}(k_E(P_1 + P_4) + P_2)M_2 - \mu_M M_2$$

$$\frac{dM_4}{dt} = k_{M4}P_2(M_4^n - M_4) - \mu_{OX}P_4M_4 - \mu_M M_4$$

$$\frac{dS}{dt} = k_{S1}(S^{**} - S)I_S - k_S((1 + k_E)(P_1 + P_4) + P_2 + P_3) - k_A(S - S^*) + k_K R / q_{SR}$$

$$\frac{dR}{dt} = k_A q_{SR}(S - S^*) - k_K R$$

Уравнения модели (2)

$$P_1 = k_{P1}M_1(S - k_{R1}S^*)$$

$$P_3 = k_{P3}M_2(S - k_{R3}S^*)$$

$$P_2 = k_{P2}M_2(S - k_{R2}S^*)$$

$$P_4 = k_{P4}M_4(S - k_{R4}S^*)$$

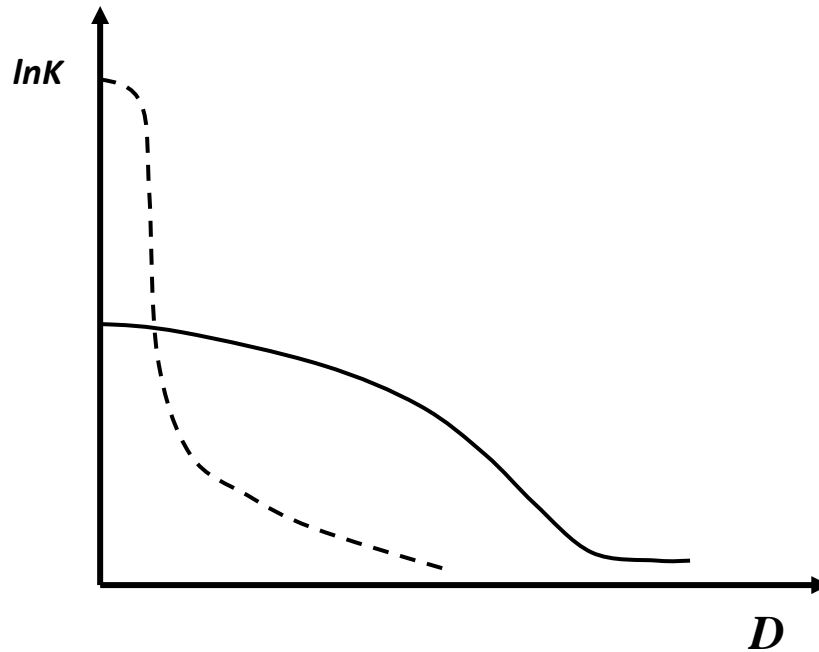
- Параметры $k_{P1}, k_{P2}, k_{P3}, k_{P4}$ характеризуют относительную важность (значимость для приспособленности) соответствующей функции в условиях хорошего энергетического обеспечения (число рецепторов)
- Параметры $k_{R1}, k_{R2}, k_{R3}, k_{R4}$ характеризуют относительную важность (значимость для приспособленности) соответствующей функции в условиях недостаточного энергетического обеспечения (аффинность рецепторов)
- эти параметры могут меняться в зависимости от возраста, и/или гормональной регуляции

Как определять целевое значение X^* ?

$$\dot{X} = \alpha(X^* - X) - N(t)$$

- Целевое значение может быть задано генетически
 - Уодингтон гомеорез (изменение характеристик гомеостаза во времени, заданное генетической программой)
- Может ли целевое значение являться результатом адаптационной реакции? Является ли целевое значение обычным физиологическим параметром который может меняться в зависимости от других факторов, или это «парижский эталонный метр»?

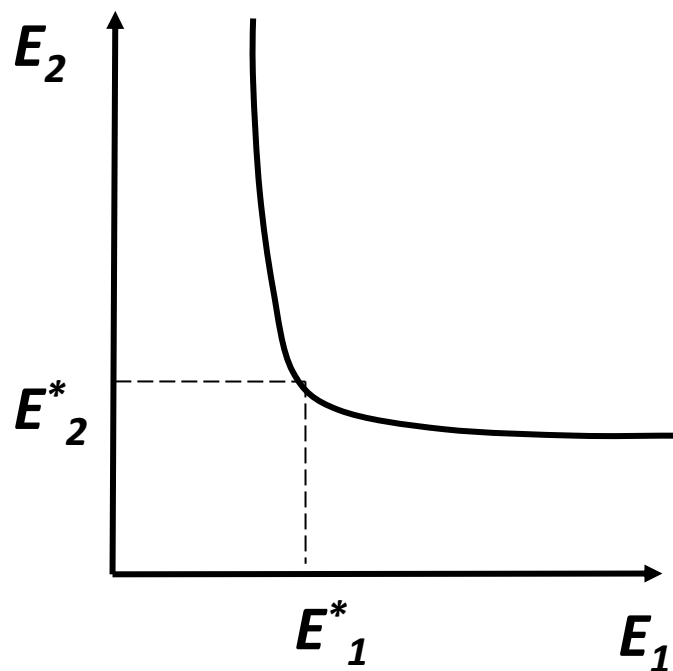
Зачем нужно поддерживать гомеостаз?



Следствием отклонения гомеостаза внутренней среды является снижение доли полезной мощности и увеличение продукции тепла. ■

Проблема оптимальности поддержания гомеостаза

- Цена поддержания гомеостаза E_1
- Цена нарушений гомеостаза E_2



Определение гомеостаза

- Гомеостаз является состоянием в котором организм наиболее эффективно использует метаболическую машину, так что
 - свободный остаток мощности максимален или
 - потери резервов энергии минимальны.

$$E_0^*(S^*, \alpha^*, C) = \min(E_1(S, \alpha, C) + E_2(S, \alpha, C))$$

величины C, α зависят от времени, следовательно и S^* также зависит от времени

Условия использования энергетического критерия эффективности (1)

- Мерой эффективности физиологических систем является приспособленность, измеряемая по завершению жизненного цикла.
- Приспособленность особи, реализующей i -ю стратегию использования физиологических ресурсов, зависит от внешних условий.
- В природных популяциях в разных особях реализуется спектр стратегий, приспособленных к различным условиям. (примеры мухи, иммунитет) и нельзя говорить, что особь расходующая меньше энергии на поддержание гомеостаза более приспособлена чем другие.

Условия использования энергетического критерия эффективности (2)

- Сравнить эффективность использования энергии особей приспособленных к разным условиям некорректно, так как разные условия среды предполагают разную чувствительность приспособленности к функции одних и тех же физиологических систем.

(голод ↔ изобилие)

(недостаток жидкости ↔ ad libitum)

Условия использования энергетического критерия эффективности (3)

- Применение энергетического критерия эффективности для оценки функции физиологических систем корректно, если сравнивать затраты энергии сходных организмов в одинаковых условиях.
- Тогда можно утверждать, что физиологическая функция выполняется более эффективно, если одинаковый эффект достигается с меньшими затратами энергии.
- Сомнения:

Спасибо за
внимание