

11. MODELIRANJE HORMOSKIH CIKLUSA

Samoorganizacija na nivou celog organizma je najsloženiji oblik samoorganizacije koji ćemo izučavati u ovoj knjizi. Cilj nam je da pokažemo da je teorijski pristup izveden na primerima veoma jednostavnih hemijskih reakcija primenljiv za analizu veoma složenih sistema, kao što su to živi organizmi, u kojima su biohemijski procesi spregnuti u prostoru i vremenu na svim nivoima organizacije – u ćelijama, tkivima, organima i organizmu.

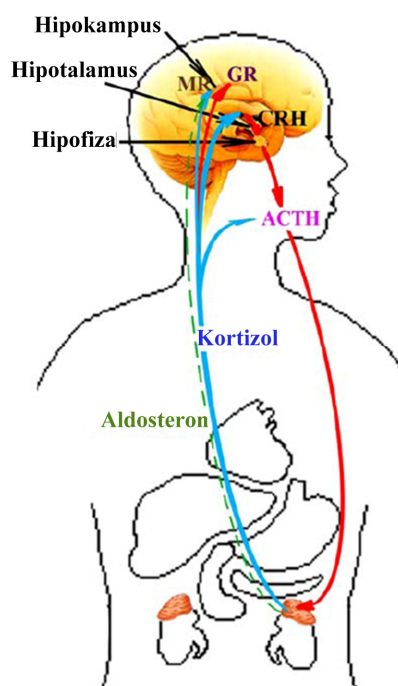
Jedan od osnovnih načina sinhronizacije biohemijskih procesa na nivou celog organizma ostvaruje se preko endokrinog sistema. Endokrini sistem čine žlezde sa unutaršnjim lučenjem (epifiza, hipofiza, štitna žlezda (tireoidea), grudna žlezda (timus), nadbubrežne žlezde, pankreas i polne žlezde (jajnici ili testisi). U njima se pod uticajem unutaršnjih signala ili signala iz spoljnje sredine sintetisaju hormoni koji se oslobađaju direktno u krv, limfu ili cerebrospinalnu tečnost i na taj način dospevaju do odgovarajućih organa u organizmu. Hormoni regulišu važne funkcije u organizmu (metabolizam, rast, količinu vode, količinu minerala, seksualnu aktivnost itd.) ali i odgovor organizma na uticaje iz spoljnje sredine, na primer stres. Mehanizam hormonske regulacije na nivou celog organizma je složen i sastoji se iz više organizacionih jedinica, odnosno podsistema. Detaljni opis hormonskih sistema izlazi iz granica ove knjige. Zainteresovane čitaoce stoga upućujemo na opštu medicinsku literaturu. [1-6] U nastavku ćemo se baviti analizom jednog podsistema, takozvane hipotalamo-hipofizo-adrenalne (HPA) osovine, koji je sprega između nervnog i endokrinog sistema.

11.1. Model mehanizma hipotalamo-hipofizo-adrenalnog (HPA) sistema

Neuroendokrini sistem obuhvata delove endokrinog sistema koji se aktiviraju pod dejstvom signala iz nervnog sistema, mozga ili nervnih ćelija. Neuroendokrina regulacija koja se ostvaruje uzajamnim delovanjem hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne (adrenalne) žlezde zove se hipotalamo-

hipofizo-adrenalna (HPA) osovina (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis). [1-6] U najkraćim crtama, ovaj oblik regulacije se uspostavlja tako što hipotalamus luči kortikotropin-oslobađajući hormon (corticotropin releasing hormone – CRH), koji, kada dospe do hipofize, stimuliše lučenje adrenokortikotropnog hormona (adrenocorticotrophic hormone – ACTH). Ovaj hormon deluje na sve periferne endokrine žlezde, a u kori nadbubrežne žlezde preko složenog mehanizma aktivira lučenje glukokortikoidnog hormona kortizola (cortisol – CORT) i mineralokortikoidnog hormona aldosterona (aldosterone – ALDO).¹

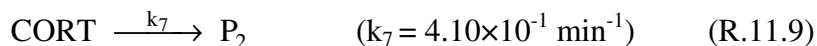
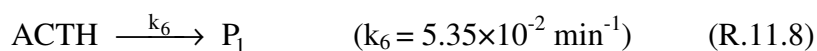
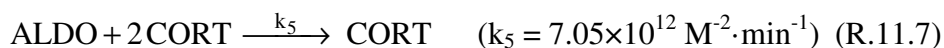
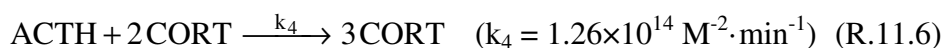
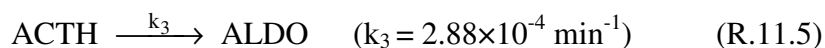
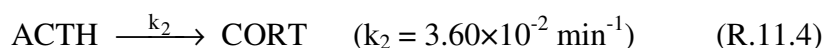
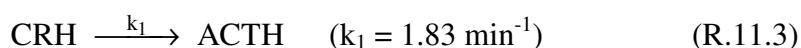
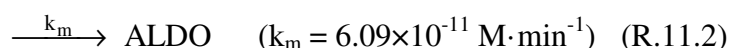
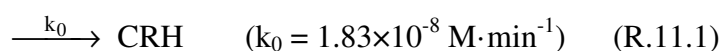
Važnu ulogu u HPA sistemu imaju i receptori za vezivanje odgovarajućih hormona koji su prevashodno locirani u hipokampusu, ali i u kori nadbubrežne žlezde. Aldosteron se vezuje za mineralokortikosteroidne receptore (MR), dok se kortizol vezuje za glukokortikoidne receptore (GR) i MR, s tim što ima oko 10 puta veći afinitet za MR nego za GR, ali još uvek manji afinitet za MR od aldosterona. Uloga receptora je važna, ali nije do kraja razjašnjena. Smatra se da su oni uzročnici postojanja autokatalitičkog i autoinhibicionog koraka. [7] Shematski prikaz osnovnih elemenata koji čine HPA osovину dat je na slici 11.1.



Slika 11.1. Shematski prikaz osnovnih elemenata koji čine HPA osovину.

¹ Pored navedenih, u kori nadbubrežne žlezde se pod dejstvom ACTH luče i drugi endokrini hormoni. Pošto ovi hormoni ne vrše odlučujući uticaj na regulaciju HPA sistema, možemo ih u ovom trenutku zanemariti.

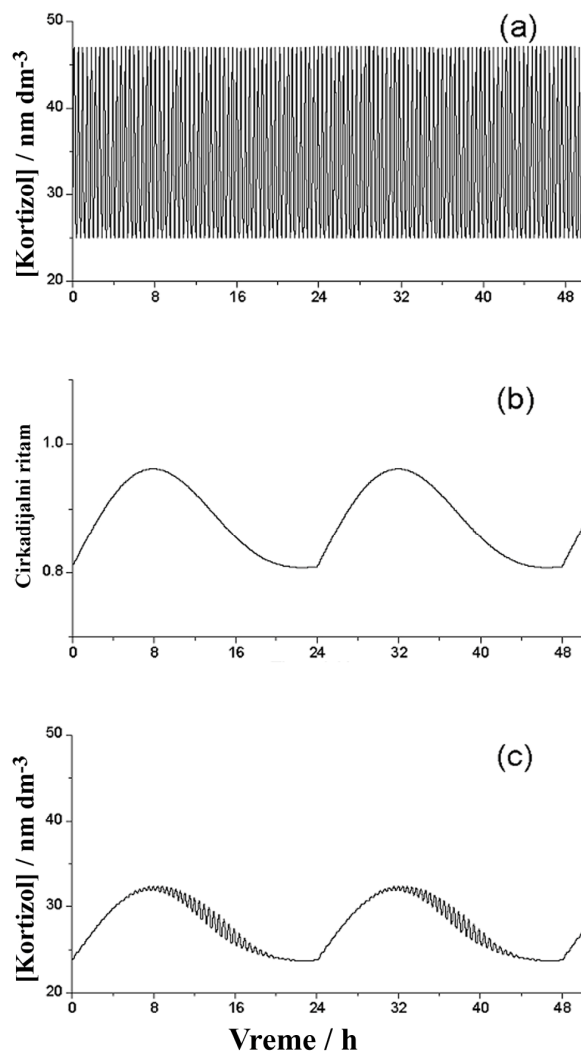
Postoji više modela mehanizam ovog procesa, ali se skoro svi baziraju na skupu diferencijalnih jednačina sa naknadno dodatim nelinearnim članom koji, na prilično veštački način uvodi nelinearnost u model.[8-24] Ovakav sistem diferencijalnih jednačina se ne može jednostavno pretvoriti u skup hemijskih reakcija iz kojih bi trebalo da proističu. Najjednostavniji model koji opisuje relacije između svih navedenih hormona, uzimajući u obzir poznate eksperimentalne informacije, obuhvata sledeće stehiometrijske jednačine u kojima se javljaju i autokatalitički i autoinhibicioni koraci [25]:



U gornjem modelu, reakcije (R.11.1) i (R.11.2) opisuju nastajanje CRH i ALDO, u delovima tela, koji ne ulaze u sastav HPA-osovine. Reakcija (R.11.3) opisuje lučenje ACTH u hipofizi pod dejstvom CRH. Reakcije (R.11.4) i (R.11.5) opisuju lučenje ALDO i CORT u kori nadbubrežne žlezde pod dejstvom ACTH. Uloga MR i GR je u modelu data indirektno, preko autokatalitičkog (R.11.6) i autoinhibicionog koraka (R.11.7), odnosno preko pozitivne i negativne povratne sprege kortizola. Reakcije (R.11.8) i (R.11.9) opisuju nestajanje (degradaciju i odlazak u ostale delove tela) ACTH i CORT iz HPA sistema. Važno je naglasiti da reakcije (R.11.1)-(R.11.9) nisu elementarne, već opisuju krajnji ishod niza složenih biohemijskih procesa. Samoorganizacija HPA sistema je rezultat uzajamnog delovanja uvedenih povratnih sprege i ostalih procesa, koji su na uprošćen način predstavljeni reakcijama (R.11.1)-(R.11.9).

Dnevni ritam HPA sistema je složen i sastoji se od unutardnevnih (ultradijalnih) oscilacija sa periodom od 20 minuta do 2 sata i dnevnih (cirkadijalnih) oscilacija nivoa hormona sa periodom od 24 h. Srednja vrednost koncentracije i amplituda unutardnevnih oscilacija zavise od celokupnog hormonskog stanja sistema, pa tako i od doba dana. Na primer, srednja

koncentracija i noćne oscilacije kortizola u krvi imaju niže vrednosti od dnevnih. [26-29]



Slika 11.2. Vremenska evolucija kortizola kao reprezenta dinamičkog stanja HPA sistema. (a) Unutardnevne oscilacije koncentracije kortizola dobijene integracijom jednačina (11.1) – (11.4). Početni uslovi su: $x_0 = 1,0 \times 10^{-8}$ M, $y_0 = 9,66 \times 10^{-8}$ M, $z_0 = 9,76 \times 10^{-9}$ M, $w_0 = 2,76 \times 10^{-8}$ M. Konstante brzina su date u Tabeli 1. (b) Dnevni ritam prosečne koncentracije kortizola opisan funkcijom D (videti u daljem tekstu). (c) Promene koncentracije kortizola simulirane na bazi sumarnog efekta unutardnevnog i dnevnog ritma.[30]

Rešavanjem seta diferencijalnih jednačina za opisivanje vremenske promene koncentracija analiziranih hormona CRH, ACTH, ALDO i CORT, označenih redom sa x , y , z i w ,

$$\frac{dx}{dt} = k_0 - k_1 x \quad (11.1)$$

$$\frac{dy}{dt} = k_1 x - k_2 y - k_3 y - k_4 y w^2 - k_6 y \quad (11.2)$$

$$\frac{dz}{dt} = k_m + k_3 y - k_5 z w^2 \quad (11.3)$$

$$\frac{dw}{dt} = k_2 y + k_4 y w^2 - k_5 z w^2 - k_7 w \quad (11.4)$$

uz korišćenje konstanti brzina datih uz odgovarajuće reakcije (R11.1) - (R11.9), vidi se da je na bazi ovog modela moguće simulirati unutarodnevnu, tj. ultradijalnu oscilatornu evoluciju HPA sistema (Slika 11.2(a)). Da bi se opisala složena dnevna dinamika HPA sistema, potrebno je dopuniti model uvođenjem funkcije koja opisuje dnevni ritam uslovljen smenom dana i noći. Dnevni ritam se kontroliše lučenjem CRH. Zato se uvodi funkcija D u obliku $D = d_1 - 0.079145093 d_2 + \{0.064 \sin(2\pi t/1440) + 0.12 \text{abs}[\sin(\pi t/1440)]\} d_2$ koja menja samo brzinu ulaska CRH u sistem transformišući k_0 u jednačini (11.1) u $k_D = k_0 \times D$ [25, 30, 31]. Komplikovani oblik ove funkcije potiče od zahteva da koncentracija CRH mora biti pozitivna i da funkcija mora biti asimetrična kako bi adekvatno opisala ritam prosečnog čoveka, koji spava oko 8 sati, počevši od otprilike 22 h.

11.2. Ispitivanje stabilnosti modela

Izbor konstanti brzina i parametara dnevne funkcije urađen je na bazi ispitivanja stabilnosti modela (R.11.1)-(R.11.1.9). Za ispitivanje stabilnosti modela korišćena je analiza stehiometrijskih mreža (Glava 8). Po proceduri objašnjenjnoj u toj glavi, izračunali smo matricu stehiometrijskih koeficijenata \mathbf{S} i matricu redova reakcija \mathbf{K} . U pomenutim matricama nezavisne interne vrste date sledećim redom: CRH, ACTH, ALDO i CORT, odgovaraju njihovim vrstama, a reakcije (R.11.1) - (R.11.9) njihovim kolonama.

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 \end{bmatrix} \quad (11.5)$$

$$\mathbf{K} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 2 & 2 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (11.6)$$

Sistem diferencijalnih jednačina (11.1) - (11.4) može sada biti zapisan u matričnom obliku:

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \\ \frac{dz}{dt} \\ \frac{dw}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 & -1 & -1 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & -1 & 0 & -1 \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \\ v_7 \\ v_8 \\ v_9 \end{bmatrix} \quad (11.7)$$

Po postupku objašnjenom u Glavi 8, izračunata je matrica ekstremnih struja \mathbf{E} u kojoj redovi odgovaraju reakcijama (R.11.1) – (R.11.9), a kolone ekstremnim strujama E_i označenim brojevima od 1 do 7, odnosno reakcionim putevima u neravnotežnom stacionarnom (ustaljenom) stanju:

$$\mathbf{E} = \begin{matrix} & E_1 & E_2 & E_3 & E_4 & E_5 & E_6 & E_7 \\ \begin{matrix} E_1 \\ E_2 \\ E_3 \\ E_4 \\ E_5 \\ E_6 \\ E_7 \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 1 & 2 & 2 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \end{matrix} \quad (11.8)$$

Ekstremna struja E_1 označava sumu reakcija (R1) + (R2) + (R3) + (R4) + (R7), E_2 sumu reakcija (R1) + (R3) + (R8) i tako redom. Zastupljenosti reakcionih puteva u celokupnom procesu su obično različite. Stabilnost stacionarnog stanja se izvodi iz matrice brzina struja koja u posmatranom modelu ima oblik:

$$\mathbf{V}(j) = \begin{bmatrix} j_1 + j_2 + j_3 + j_4 + j_5 + 2j_6 + 2j_7 & 0 & 0 & 0 \\ -j_1 - j_2 - j_3 - j_4 - j_5 - 2j_6 - 2j_7 & j_1 + j_2 + j_3 + j_4 + j_5 + 2j_6 + 2j_7 & 0 & 2j_4 + 2j_5 + 2j_7 \\ 0 & -j_6 - j_7 & j_1 + j_4 + j_6 + j_7 & 2j_1 + 2j_4 + 2j_6 + 2j_7 \\ 0 & -j_1 - j_3 - j_4 - j_5 - j_6 - j_7 & j_1 + j_4 + j_6 + j_7 & 2j_1 + j_3 - j_5 + 2j_6 \end{bmatrix} \quad (11.9)$$

Stacionarno stanje je nestabilno ako postoji najmanje jedan negativni dijagonalni minor. U ovom slučaju ima ih više. Nađeno je da svi negativni minori sadrže jezgro nestabilnosti u obliku $(j_3 + j_5) - 2(j_4 + j_5 + j_7)$, gde je $-2(j_4 + j_5 + j_7)$ jedini negativni sabirak u tim minorima. Kada je ustaljeno stanje nestabilno, taj negativni sabirak mora biti veći od sume svih pozitivnih, odnosno, ustaljeno stanje je nestabilno kada je

$$2(j_4 + j_5 + j_7) > j_3 + j_5 \quad (11.10)$$

Ovaj izraz za nestabilnost u funkciji od brzina struja, može se prevesti u odgovarajući izraz u funkciji brzina, ako iskoristimo jednakosti koje slede iz jednačine:

$$\mathbf{v}_{ss} = \mathbf{E} \mathbf{j}. \quad (11.11)$$

Konkretno 48

$$v_{1,ss} = k_0 = j_1 + j_2 + j_3 + j_4 + j_5 + 2j_6 + 2j_7 \quad (11.12)$$

$$v_{2,ss} = k_m = j_1 + j_4 \quad (11.13)$$

$$v_{3,ss} = k_1 x_{ss} = j_1 + j_2 + j_3 + j_4 + j_5 + 2j_6 + 2j_7 \quad (11.14)$$

$$v_{4,ss} = k_2 y_{ss} = j_1 + j_3 + j_6 \quad (11.15)$$

$$v_{5,ss} = k_3 y_{ss} = j_6 + j_7 \quad (11.16)$$

$$v_{6,ss} = k_4 y_{ss} w_{ss}^2 = j_4 + j_5 + j_7 \quad (11.17)$$

$$v_{7,ss} = k_5 z_{ss} w_{ss}^2 = j_1 + j_4 + j_6 + j_7 \quad (11.18)$$

$$v_{8,ss} = k_6 y_{ss} = j_2 \quad (11.19)$$

$$v_{9,ss} = k_7 w_{ss} = j_3 + j_5. \quad (11.20)$$

Tada se jezgro nestabilnosti može zapisati u obliku

$$v_{9,ss} < 2v_{6,ss}. \quad (11.21)$$

Navedeni kriterijum nestabilnosti se može izraziti i u funkciji drugih brzina što je veoma važno kada nemamo dostupne eksperimentalne podatke za

sve njih. Prebacivanje iz jednih brzina u druge vrši se korišćenjem relacija (11.12) – (11.20). Brzine u ustaljenom stanju su povezane sledećim relacijama:

$$v_{1,ss} = v_{3,ss} \quad (11.22)$$

$$v_{7,ss} = v_{2,ss} + v_{5,ss} \quad (11.23)$$

$$v_{1,ss} = v_{4,ss} + v_{5,ss} + v_{6,ss} + v_{8,ss} \quad (11.24)$$

$$v_{3,ss} = v_{5,ss} + v_{7,ss} + v_{8,ss} + v_{9,ss} . \quad (11.25)$$

Korišćenjem relacija (11.12) – (11.20) mogu se izračunati i koncentracije pojedinih vrsta u ustaljenom stanju. Tako je:

$$x_{ss} = k_0 / k_1 \quad (11.26)$$

$$z_{ss} = \frac{k_m + k_3 y_{ss}}{k_5 w_{ss}^2} \quad (11.27)$$

$$y_{ss} = \frac{k_0}{(k_2 + k_3 + k_6) + k_4 w_{ss}^2} = \frac{k_0 - k_m - k_7 w_{ss}}{2k_3 + k_6} \quad (11.28)$$

$$k_4 k_7 w_{ss}^3 - (k_0 - k_m) k_4 w_{ss}^2 + k_7 (k_2 + k_3 + k_6) w_{ss} + [k_m (k_2 + k_3 + k_6) - k_0 (k_2 - k_3)] = 0 \quad (11.28)$$

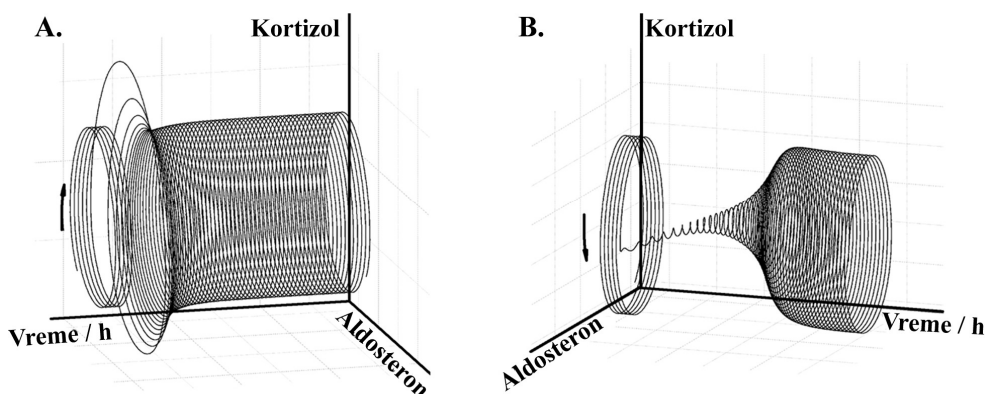
Pomoću izraza (11.17), (11.20) i (11.28), kriterijum nestabilnosti ustaljenog stanja (11.21), odnosno oblast u kojoj se mogu pojaviti oscilacije, može biti napisan i u funkciji koncentracije kortizola:

$$2k_4 k_7 w_{ss}^2 - (k_0 - k_m) 2k_4 w_{ss} + (2k_3 + k_6) k_7 < 0 . \quad (11.30)$$

Svi ovi različiti izrazi za prelaz sistema iz stabilnog u nestabilno stanje pomažu nam da podesimo parametre sistema u cilju provere modela, simulacije realne evolucije sistema i predviđanja njegovog ponašanja pod novim stresnim uslovima.

11.3. Uticaj stresa na aktivnost HPA sistema

Da bismo razumeli uticaj stresa na HPA sistem i stanje hormona u organizmu, moramo proučiti uticaj spolja izazvanih poremećaja, odnosno ispitati promene dinamike HPA sistema izazvane njegovim perturbovanjem. Perturbovanje sistema se može vršiti bilo kom supstancijom, ali je najlogičnije da to uradimo sa CRH, jer se stres odražava, pre svega, na promenu njegove koncentracije, pa preko njega i na koncentracije ostalih hormona. Jednostavnosti radi, proučavaćemo prvo uticaj poremećaja na unutarnevne oscilacije, bez dnevnog oscilatornog ritma, pa tek onda na celokupni HPA sistem.



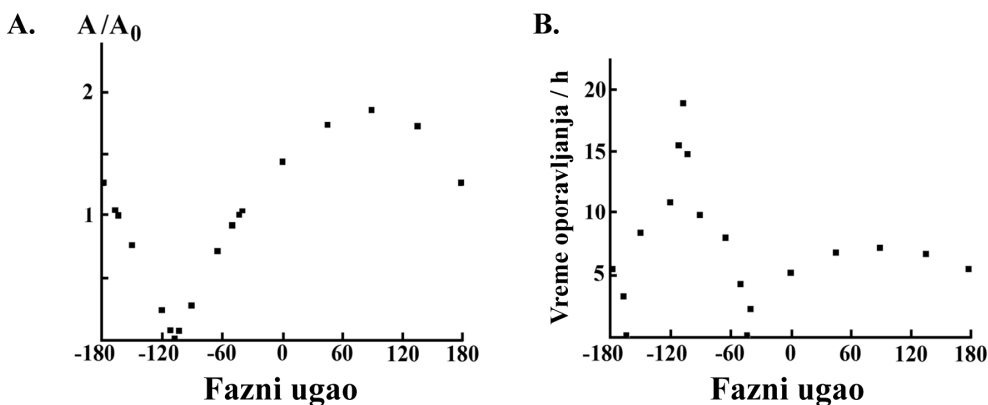
Slika 11.3. Vremenska evolucija unutarnevne oscilacije posle perturbovanja sistema sa CRH koncentracije $1,5 \times 10^{-8} \text{ mol/dm}^3$. Ako je minimum oscilacije označen kao 0° , onda je ugao perturbovanja **A.** $\varphi = 72,4^\circ$; i **B.** $\varphi = 252,4^\circ$. Početni uslovi integracije su isti kao i u slučaju datom na slici 11.2.

11.3.1. Perturbacije unutarnevne oscilacije

Kao što ćemo kasnije videti, odziv HPA sistema na poremećaj izazvan spolja (perturbaciju) zavisi od toga u kom trenutku je poremećaj izazvan i koliki je intenzitet poremećaja. Zato je celishodno da prvo definišemo fazu unutarnevne oscilacije i intenzitet, odnosno količinu supstancije kojom se perturbuje sistem. Da bismo definisali fazu, uočićemo jednu punu oscilaciju koja ima minimum, maksimum i dve prevojne tačke, uzlaznu između minimuma i

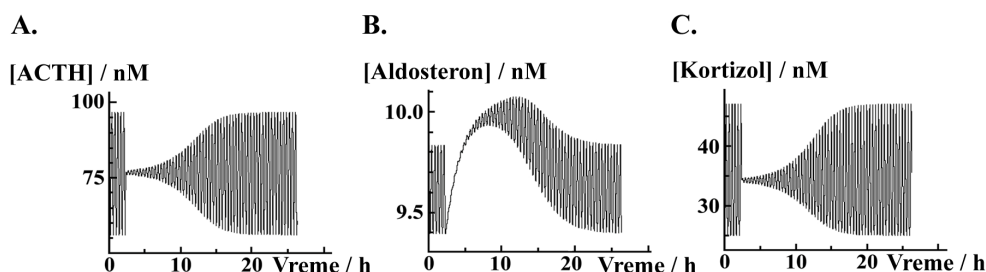
maksimuma i silaznu između maksimuma i minimuma. Jednu punu oscilaciju možemo posmatrati i kao krug od 360° , gde je referentna tačka minimum na 0° . Oscilacije nisu potpuno simetrične tako da je maksimum na $178,3^\circ$, a prevojne tačke su izabrane na sredini između minimuma i maksimuma, odnosno maksimuma i minimuma. Posmatrajmo prvo šta se dešava kada ravnomerne unutardnevne oscilacije prikazane na slici 11.2 (a) perturbujemo jednom istom količinom CRH ($1,5 \times 10^{-8} \text{ mol/dm}^3$), ali u različitim fazama (Slika 11.3).

Osim očekivanog povećanja koncentracije kortizola i aldosterona, koje je usledilo trenutno nakon dodavanja CRH (Slika 11.2 (levo)), dobili smo i njihova smanjenja (Slika 11.2(desno)). Ovaj fenomen gašenja oscilacija je već uočen pri ispitivanju hemijskih reakcionih sistema. [32-35] Retko se javlja jer je potrebno naći i povoljan ugao perturbovanja i povoljnu koncentraciju perturbatora za prigušenje oscilacija. Na slici 11.4 se vidi kako odgovor sistema dat preko promene amplitude oscilovanja i vremena potrebnog da se sistem vrati u polazno stanje, zavisi od ugla perturbacije. Očigledno amplituda oscilacija posle perturbovanja sistema mogu biti i veće i manje od neperturbovanih, slika 11.4 (a), a i skoro potpuno prigušene. Međutim postoje dve jasno definisane tačke u kojima amplituda oscilovanja ne zavise od perturbovanja. Vreme potrebno da se sistem vrati u polazno stanje je najduže u slučaju koji daje maksimalno prigušenje amplitude oscilovanja, 11.4(b).



Slika 11.4. Odgovor HPA sistema na perturbacije u funkciji faznog ugla. Koncentracija CRH kao perturbatora je $1,5 \times 10^{-8} \text{ mol/dm}^3$. (a) Relativni odnos amplituda prve cele oscilacije posle perturbacije i one neperturbovane, A/A_0 , (b) Vreme oporavljanja oscilacija u satima.

Na slici 11.5 prikazane su simultane promene koncentracija ACTH, aldosterona i kortizola pri uglu perturbovanja $\varphi = 252,4^\circ$.



Slika 11.5. Odgovor **A.** ACTH, **B.** aldosterona i **C.** kortizola na perturbacije sistema sa CRH koncentracije $1,5 \times 10^{-8} \text{ mol/dm}^3$, pri faznom uglu od $252,4^\circ$.

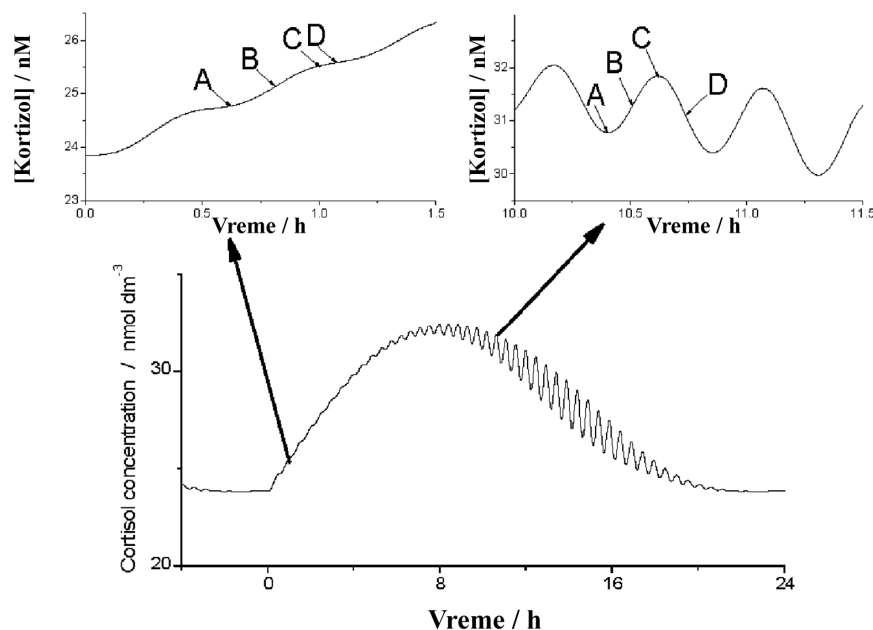
11.3.2. Uticaj perturbacija na dinamičko stanje HPA sistema

U cilju ispitivanja ispravnosti postavljenog modela i njegove relacije sa eksperimentalnim rezultatima, odgovor HPA sistema na različite perturbacije treba analizirati pomoću funkcije koja opisuje nivo hormona u toku celog dana, (Slika 11.2(c)). I tada moramo definisati momenat perturbovanja sistema koji, u ovom slučaju, zavisi, ne samo od oblika unutardnevne oscilacije, već i od doba dana unutar svih 24 h. Drugim rečima, odgovor sistema zavisi i od dnevnih oscilacija. Na slici 11.6. su naznačeni trenuci perturbovanja sistema predstavljeni u odnosu na jednu oscilaciju kortizola u toku dana (desno) i u toku noći (levo). Oscilacije su izabrane proizvoljno. Minimum, maksimum i prevojne tačke noćne „oscilacije“ su određeni po analogiji sa odgovarajućim veličinama dnevne oscilacije.

Rezultati perturbovanja ovog sistema sa uvek istom količinom CRH su dati na slikama 11.7 i 11.8. Slika 11.7 pokazuje odgovor sistema na perturbacije u toku dana kada bi trebalo da je čovek budan, a slika 11.8. u toku noći. Oblik celodnevne funkcije je karakteristika pojedinca sa uvek naglašenim maksimumom u jutarnjim satima i minimumom uveče. Neuredno spavanje utiče na tu funkciju, ali se smatra da je ne menja suštinski.

Analiza slika 11.7 i 11.8 pokazuje da isti poremećaj izaziva različite odgovore sistema tokom dana i noći. Zatim, isti poremećaji HPA dinamike izazvani tokom dana mogu proizvesti različite efekte (povećanje i smanjenje amplituda oscilovanja) što nije slučaj u toku noći. Osim toga, amplituda oscilacija nastalih posle noćnog poremećaja su daleko veće od odgovarajućih u toku dana. U toku noći je i period povratka sistema u prvobitno stanje mnogo

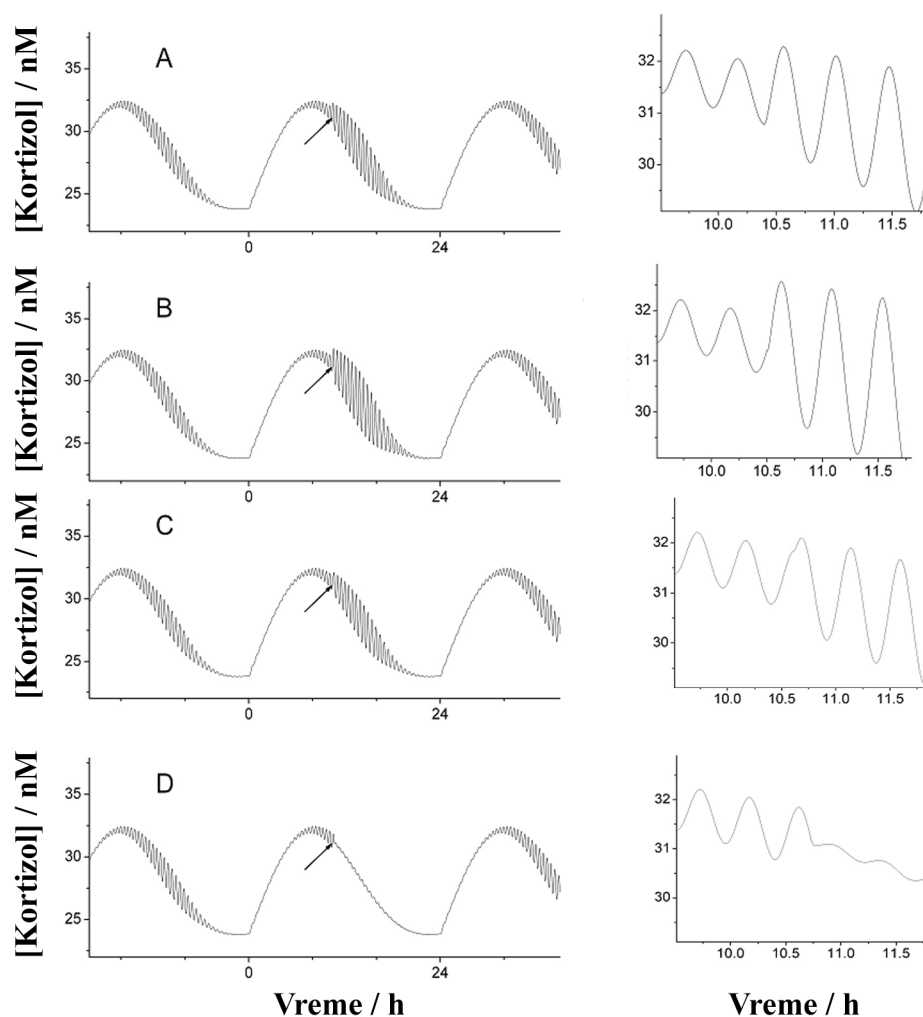
duži. U svim posmatranim slučajevima sistem se vratio u polazno stanje u toku sledeće noći. Posebno treba naglasiti da se prigušenje oscilacija javlja u silaznom delu unutardnevnih oscilacija neovisno od toga da li je dnevna funkcija bila u uzlaznom ili silaznom toku. Takođe se vidi da je sistem kada se nalazi u dinamičkom stanju sa većim amplitudama oscilovanja „otporniji“ na stres, odnosno da tada izazvani poremećaji manje utiču na celokupno stanje sistema.



Slika 11.6. Simulirane oscilacije kortizola u toku dana sa dve uvećane unutardnevne oscilacije gde su strelicama naznačeni momenti perturbovanja. [30]

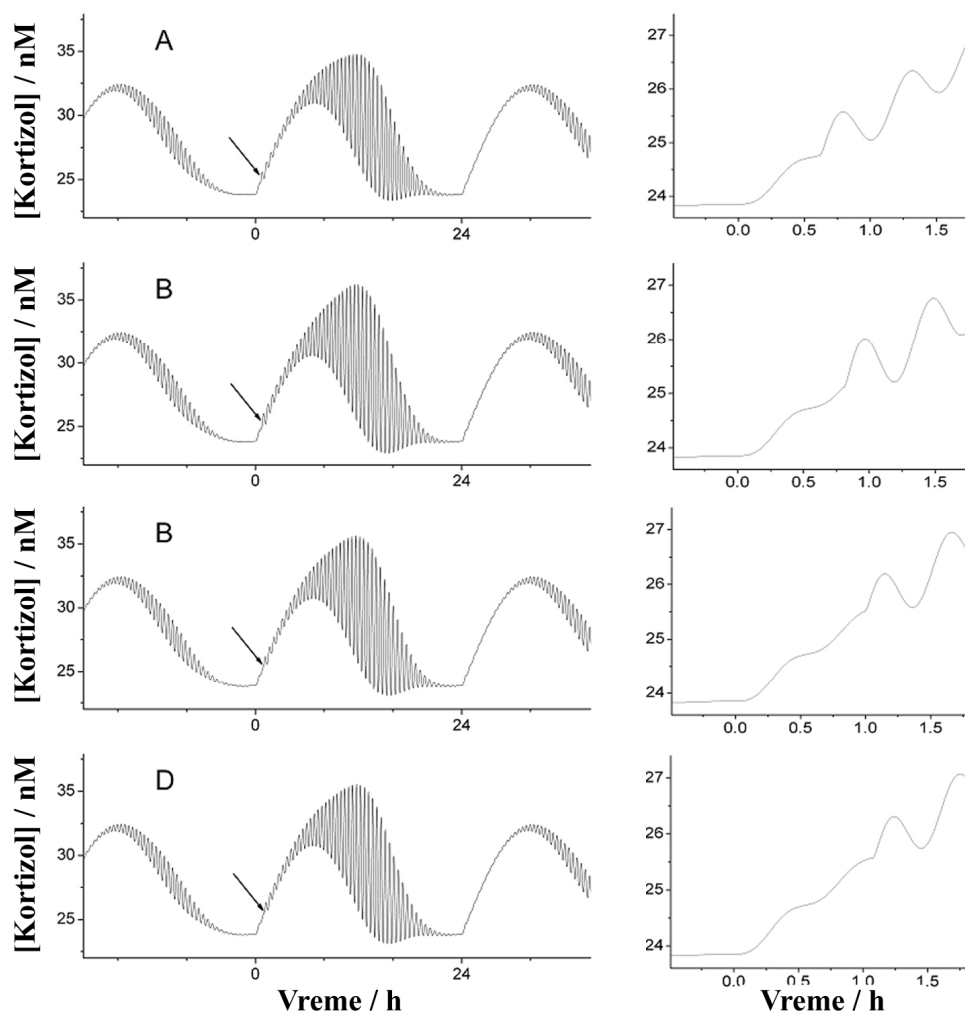
Ovi rezultati otvaraju seriju novih pitanja. Kako će se ponašati sistem ako ga perturbujemo nekom drugom količinom CRH-a? Šta će se desiti ako promenimo intenzitet poremećaja? Šta će se desiti ako se poremećaj odigra više puta?

Odgovor sistema na perturbacije različitim količinama perturbatora u toku dana i noći, s tim što je uvek cela količina data u jednom jedinom impulsu, prikazan je na slici 11.9. Perturbacije se mogu analizirati u različitim dinamičkim stanjima, ali su radi bogatstva rezultata ovde prikazane samo one u prevojnoj tački između maksimuma i minimuma izabrane unutardnevne



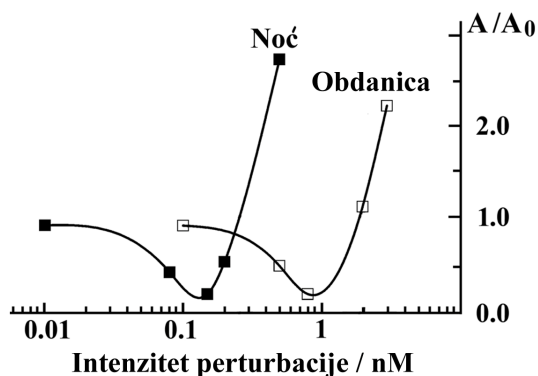
Slika 11.7. Odgovor sistema na perturbacije u toku dana. Na slikama A, B, C i D su date perturbacije u odgovarajućim fazama jednog kortizolskog pulsa (Slika 11.6). Na desnoj strani su prikazani uvećani delovi leve slike. Intenzitet primenjene perturbacije je $1.0 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$. Ostale konstante su iste kao na slici 11.2.[30]

oscilacije (tačka D na slici 11.6). Stalna promena amplitude unutardnevnih oscilacija u toku jednog dana (slika 11.1(c)) zahteva poseban način normiranja sistema pre i posle perturbovanja. Zato je na ordinati predstavljen odnos amplitude izabrane referentne dnevne oscilacije posle (A) i pre (A_0) perturbovanja. Referentna oscilacija se mora nalaziti posle poslednje posmatrane perturbacije. Prepoznaje se po vremenu pojavljivanja. Kada dođe

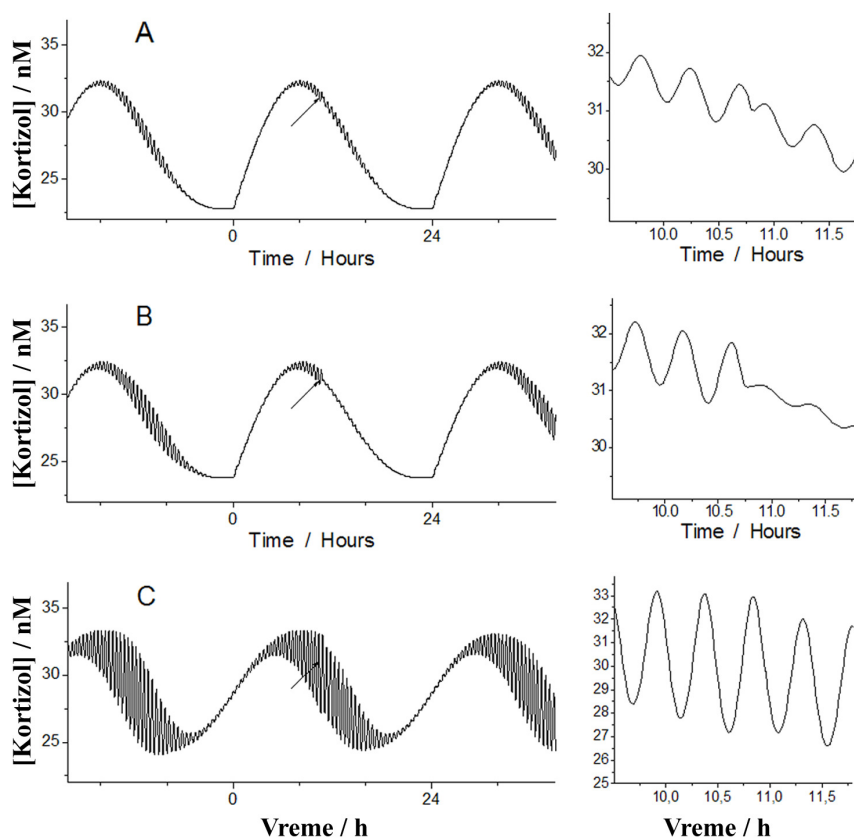


Slika 11.8. Odgovor sistema na perturbacije u toku noći. Na slikama A, B, C i D su date perturbacije u odgovarajućim fazama jednog kortizolskog pulsa (Slika 11.6). Na desnoj strani su prikazani uvećani delovi leve slike. Intenzitet primenjene perturbacije je $1,0 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$. Ostale konstante su iste kao na slici 11.2.[30]

do smicanja položaja unutardnevnih oscilacija posle perturbovanja, bira se najbliža oscilacija. Amplituda unutardnevne oscilacije se definiše kao aritmetička sredina razlike između maksimuma i dva najbliža minimuma.[31] U svim posmatranim slučajevima, odgovor sistema na stres je intenzivniji noću nego danju. Maksimalno prigušenje oscilacija se izaziva noću sa količinom perturbatora manjom za otprilike celu jednu potenciju.



Slika 11.9. Odgovor sistema na perturbacije različitim količinama perturbatora u toku dana (\square) i noći (\blacksquare). Perturbacije su izvršene u prevojnoj tački između maksimuma i minimuma izabrane unutardnevne oscilacije.



Slika 11.10. Promena osetljivosti HPA sistema na perturbacije u zavisnosti od oblika dnevne funkcije lučenja hormona. Sa desne strane su prikazani uvećani delovi slike kada je u sistem dodato $1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ CRH.

(A) $D = 0.7904 + 0.0689 \times \sin(2\pi t/1440) + 0.1292 \times \text{abs}[\sin(\pi t/1440)]$,

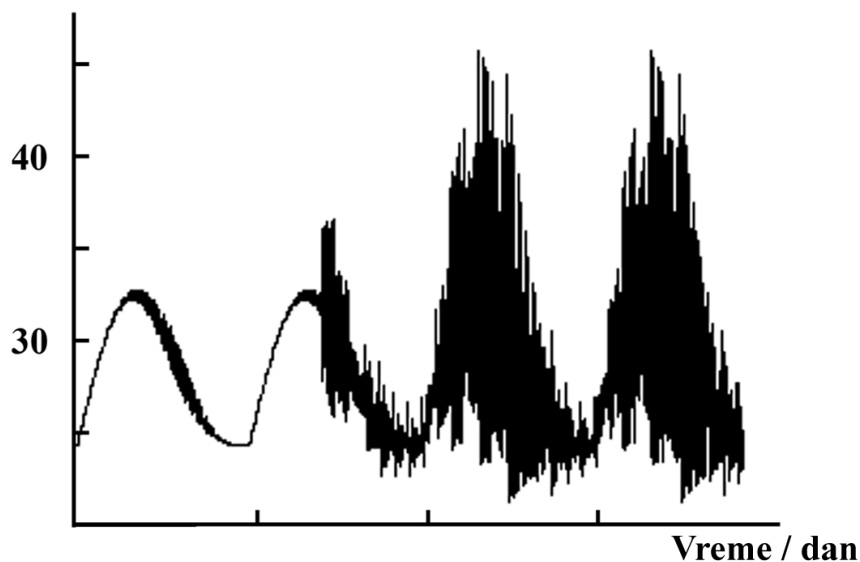
(B) $D = 0.8095 + 0.0612 \times \sin(2\pi t/1440) + 0.1148 \times \text{abs}[\sin(\pi t/1440)]$,

(C) $D = 0.8980 + 0.0640 \times \sin(2\pi t/1440)$. [36]

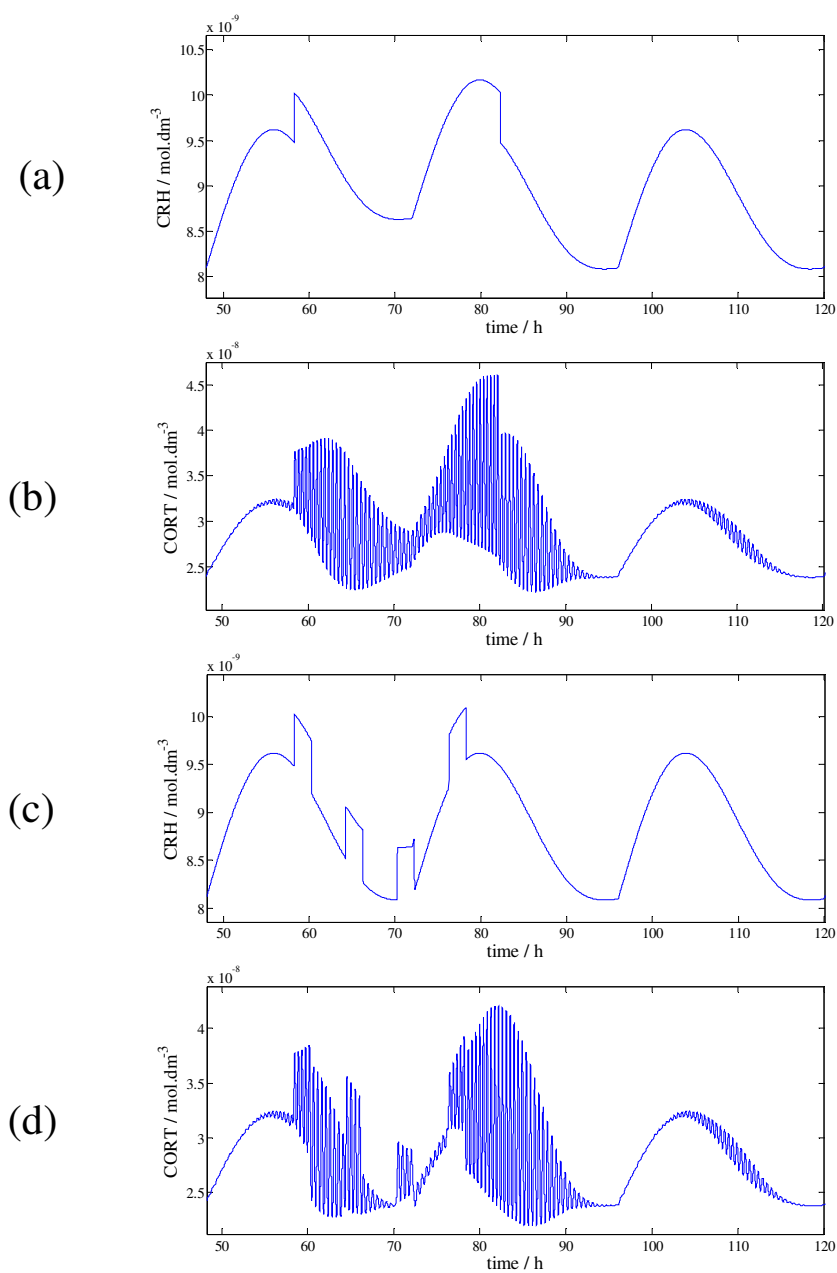
Svi zapaženi efekti perturbacija modeliranog mehanizma HPA sistema se veoma dobro slažu sa eksperimentalnim rezultatima. Sistem se mnogo bolje brani od stresa u toku dana, nego u toku noći. Odbrana sistema najviše zavisi od amplitude unutarodnevnih oscilacija, odnosno od prečnika graničnog kruga po kome se sistem kreće u faznom prostoru bežeći od svog nestabilnog neravnotežnog stacionarnog stanja. Brzina kretanja po graničnom krugu utiče na brzinu odgovora sistema na perturbaciju. Visina amplitude unutarodnevnih oscilacija je funkcija dnevnog ritma lučenja hormona. Ona nije ista kod svih ljudi, a ni kod jedne osobe u toku života.

Uticaj dnevnog ritma lučenja kortizola na opšti nivo kortizola u sistemu i na amplitudu unutarodnevnih oscilacija, dat je na slici 11.10. To je posebno važno zato što postoje takozvani noćni tipovi ljudi koji imaju zaravnjeniju dnevnu funkciju kortizola. Oni su aktivni u periodu najveće osetljivosti sistema na stres. Model predviđa, a praksa potvrđuje, da noćni rad i noćni život mogu imati trajne posledice na dinamičko stanje hormona, pa samim tim i na celi organizam. Učestali stres dovodi sistem u haotično stanje, jer on ne uspeva da se relaksira između dve uzastopne perturbacije. Na slici 11.11, prikazano je šta se dešava u sistemu posle serije uzastopnih perturbacija na svakih dva sata sa uvek istom količinom CRH.

[Kortizol] / nM



Slika 11.11. Odgovor sistema na hronični stres. Simulacija hroničnog stresa urađena je perturbovanjem sistema na svakih dva sata sa uvek istom koncentracijom CRH (5×10^{-9} M).[31]



Slika 11.12. Odgovor sistema na dugotrajne perturbacije. Slike (a) i (b) prikazuju ponašanje sistema kada se povisi koncentracija CRH u trajanju od 24 h. Slike (c) i (d) prikazuju ponašanje sistema kada se četiri puta uzastopce povisi koncentracija CRH u trajanju od 2 h, a sa pauzom od 4 h. Intenzitet perturbacije: $[\text{CRH}] = 1 \times 10^{-9} \text{ mol dm}^{-3}$ CRH u trajanju od 24 h (a) i 2 h (b). Početna perturbacija je bila u silaznoj prevojnoj tački u 10,265 h.

Odziv sistema na perturbaciju, zavisi i od njenog trajanja. Na slikama 11.12. (a) i (b) prikazano je ponašanje sistema kada se povisi koncentracija CRH u trajanju od 24 h. Na slikama 11.12. (c) i (d) prikazano je ponašanje sistema kada se četiri puta uzastopce povisi koncentracija CRH u trajanju od 2 h, a sa pauzom od 4 h. Ponovljene perturbacije istom količinom CRH, u istom trajanju i posle istih pauza, proizvode različite odgovore sistema u funkciji faznog ugla dnevnih i unutar dnevnih oscilacija. Po prestanku delovanja poslednje perturbacije sistem se vraća u polazno stanje u toku sledeće noći. Dugotrajne perturbacije sa i bez ponavljanja simuliraju posledice hroničnog stresa.

Različita osetljivost sistema na stres u funkciji momenta perturbovanja i intenziteta perturbacije, kao i u funkciji njenog ponavljanja i njenog trajanja, ima ogroman značaj. Na primer, od toga će zavisiti doza primenjenog leka i vreme primene terapije, kao i efikasnost imunobiološkog sistema.

Literatura

1. Felig, P, Frohman, L. A, *Endocrinology and Metabolism* (Fourth Edition), McGRAW-HILL, Inc, 2001.
2. Bolander, F. F, *Molecular Endocrinology* (Second Edition), Academic Press, 2004.
3. Lovejoy, D, *Neuroendocrinology: An Integrated Approach*, Wiley, 2005.
4. Conn, P. M, Freeman, M. E, *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*, Humana Press Inc, 2000.
5. Babskij, E. B, Zubkov, A. A, Kosickij GI, Hodorov BI, *Fiziologija čoveka*, Naučna knjiga, Beograd, 1971
6. Paunović, V, Babinski, T, *Biološka psihijatrija: Molekularna osnova mentalnih procesa*, Medicinski fakultet u Beogradu, 1995.
7. de Kloet, E, R, Vreugdenhil, E, Oitzl, M. S, Joels, M, Brain Corticosteroid Receptors Balance in Health and Disease, *Endocrine Reviews* 19 (1998) 269-301.
8. Bing-Zheng, L, Gou-Min, D, An Improved Mathematical Model of Hormone Secretion in the Hypothalamo-Pituitary-Gonadal Axis in Man, *J. Theor. Biol.* 150 (1991) 51-58.
9. Sekula, L. K, Lucke, J. F, Heist, E. K, Czambel, R. K, Rubin, R. T, Neuroendocrine Aspects of Primary Endogenous Depression XV: Mathematical Modeling of Nocturnal Melatonin Secretion in Major Depressives and Normal Controls, *Psychiatry Res.* 69 (1997) 143-153.
10. Keenan, D. M, Veldhuis, J. D, A Biomathematical Model of Time-Delayed Feedback in the Human Male Hypothalamo-pituitary-Leydig Cell Axis, *Am. J. Physiol.* 275 (1998) E157-E176.

11. Londergan, C, Peacock-Lopez, E, Dynamic Model of Hormonal Systems Coupled by Negative Feedback, *Biophysical Chem.* 73 (1998) 85-107.
12. Brown, E. N, Meehan, P. M, Dempster, A. P, A Stochastic Differential Equation Model of Diurnal Cortisol Patterns, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280 (2001) E450-E461.
13. Lenbury, Y, Ruktamatakul, S, Amornsamarnkul, S, Modeling Insulin Kinetics: Responses to a Single Oral Glucose Administration or Ambulatory-Fed Conditions, *Bio. Systems.* 59 (2001) 15-25.
14. Massoud, T. F, Hademenos, G. J, Young, W. L, Gao, E, Pile-Spellman, J, Vinuela, F, Principles and Philosophy of Modeling in Biomedical Research, *FASEB J.* 12 (1998) 27-54.
15. Hatzimanikatis, V, Lee, K, Dynamical Analysis of Gene Networks Requires Both mRNA and Protein Expression Information. *Metabolic Engineering*, 1 (1999) 275-281.
16. Gonze, D, Leloup, J. C, Goldbeter, A, Theoretical Models for Circadian Rhythm in Neurospora and Drosophila, *Life Sci.* 323 (2000) 57-67.
17. Tyson, J. J, Novak, B, Regulation of the Eucariotyc Cell Cycle: Molecular Antagonism, Hysteresis and Irreversible Transitions, *J. Theor. Biol.* 210 (2001) 249-263.
18. Ueda, H. R, Hagiwara, M, Kitano, H, Robust Oscillations within the Interlocked Feedback Model of Drosophila Circadian Rhythm, *J. Theor. Biol.* 210 (2001) 401-406.
19. Kurosawa, G, Mochizuki, A, Iwasa, Y, Comparative Study of Circadian Clock Models, in Search of Processes Promoting Oscillation, *J. Theor. Biol.* 216 (2002) 193-208.
20. Gonze, D, Halloy, J, Leloup, J. C, Goldbeter, A, Stochastic Models for Circadian Rhythms: Effect of Molecular Noise on Periodic and Chaotic Behavior, *C. R. Biologies* 326 (2003) 189-203.
21. Weis, J. N, Qu, Z, Garfinkel, A, Understanding Biological Complexity: Lessons from the Past, *FASEB J.* 17 (2003) 1-6.
22. Kyrylov V, Severyanova L. A, Vieira, A, Modeling Robust Oscillatory Behavior of the Hypothalamic-Pituitaryadrenal Axis. *IEEE Trans Biomed Eng.* 52 (2005) 1977-1983.
23. McAuley, M. T, Kenny, R. A, Kirkwood, T. B.L, Wilkinson, J. D, Jones, J. J. L, Miller, V. M, *A Mathematical Model of Aging-Related and Cortisol induced Hippocampal Dysfunction*, *BMC Neuroscience* 2009, 10:26, doi:10.1186/1471-2202-10-26
24. Bairagi, N, Samrat Chatterjee, J, Chattopadhyay, Variability in the Secretion of Corticotropin-Releasing Hormone, Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisol and Understandability of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dynamics—A Mathematical Study based on Clinical Evidence, *Mathematical Medicine and Biology* 25 (2008) 37–63.

25. Jelić, S, Čupić, Ž, Kolar-Anić, Lj, Modelling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System Activity Based on the Stoichiometric Analysis, *Math Biosci.* 197 (2005) 173-187.
26. Felig, P, *Endocrinology and Metabolism*, McGraw-Hill, 1995.
27. Tsigos, C, Chrousos, G. P, Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Neuroendocrine Factors and Stress, *Journal of Psychosomatic Research* 53 (2002) 865-871.
28. Balsalobre, A, Brown, S. A, Marcacci, L, Tronche, F, Kellendonk, C, Reichardt, H. M, Scuty, G, Schibler, U, Reseting of Circadian Time in Peripheral Tissues by Glucocorticoid Signaling, *Science* 289 (2000) 2344-2349.
29. Cermakian, N, Boivin, D. B, A Molecular Perspective of Human Circadian rhythm Disorders, *Brain Res. Review* 42 (2003) 204-220.
30. Jelić, S, Čupić, Ž, Kolar-Anić, Lj, Modeling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System Activity Based on the Stoichiometric Analysis, in Romano, E, De Luca, S (Eds.), *New Research on Neurosecretory Systems*, Nova Science Publishers Inc, New York, 2008, 225-245.
31. Jelić, S, Čupić, Ž, Kolar-Anić, Lj, Vukojević, V, Predictive Modelling of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) function. Dynamic Systems Theory Approach by Stoichiometric Network Analysis and Quenching Small Amplitude Oscillations, *Int. J. Nonlin. Sci. Num.* 10 (2010) 1451-1472.
32. Hynne, F, Sørensen, P. G, Quenching of Chemical Oscillations, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6573-6575.
33. Hynne F, Sørensen, P. G, Nielsen, K, Quenching of Chemical Oscillations – General Theory, *J. Chem. Phys.* 92 (1990) 1747-1757.
34. Vukojević, V, Sørensen P. G, Hynne. F, Quenching Analysis of the Briggs-Rauscher Reaction, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 4091-4100.
35. Vukojević, V, Sørensen, P. G, Hynne, F, Predictive Value of a Model of the Briggs-Rauscher Reaction fitted to Quenching Experiments, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 17175-17185.
36. Jelić, S, Čupić, Ž, Kolar-Anić, Lj, Influence of the Form of the Periodic Function that describes the Circadian Rhythm of the HPA System Activity, in Antić-Jovanović, A (ed.), *Physical Chemistry 2006*, DFHS, Belgrade, 2006, 264-266.