

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE  
Fakulta elektrotechnická

# Biokybernetika

doc.Ing.Vladimír Eck, CSc.

doc.Ing.Miroslav Razím, CSc.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod do biokybernetiky</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Modelování v biologických systémech</b>	<b>5</b>
2.1	Matematické modely biologických systémů . . . . .	5
2.1.1	Deterministické modely biologických systémů . . . . .	5
2.1.2	Stochastické modely biologických systémů . . . . .	9
2.2	Metodika modelování a simulace biologických systémů . . . . .	10
2.2.1	Postup při vytváření modelu . . . . .	11
<b>3</b>	<b>Vybrané partie z biofyzikální chemie</b>	<b>14</b>
3.1	Skupenské (fázové) přeměny . . . . .	14
3.2	Disperzní systémy . . . . .	15
3.2.1	Pravé roztoky (roztoky nízkomolekulárních látek) . . . . .	15
3.3	Termodynamika živých systémů (biotermodynamika) . . . . .	16
3.4	Transportní jevy . . . . .	19
3.4.1	Difúze . . . . .	19
3.4.2	Osmóza . . . . .	21
<b>4</b>	<b>Chemická kinetika</b>	<b>24</b>
4.1	Základní pojmy . . . . .	24
4.2	Matematické modely jednoduchých reakcí . . . . .	25
4.3	Autokatalytické reakce . . . . .	29
4.4	Enzymová kinetika . . . . .	31
4.5	Oscilační a vlnové jevy v chemických soustavách . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Buňka a buněčné regulace</b>	<b>35</b>
5.1	Vlastnosti živé hmoty . . . . .	35
5.2	Základní látky živé hmoty . . . . .	35
5.3	Funkční organizace buňky . . . . .	37
5.4	Genetická informace v buňce . . . . .	37
5.5	Buněčné regulace a jejich matematické modely . . . . .	38
5.5.1	Regulace na úrovni enzymů . . . . .	38
5.5.2	Regulace syntézy enzymů . . . . .	39

5.5.3	Modely represe enzymové syntézy . . . . .	41
<b>6</b>	<b>Populační dynamika</b>	<b>43</b>
6.1	Modely jednodruhových společenstev . . . . .	43
6.1.1	Spojité modely jedné populace . . . . .	43
6.1.2	Vliv prostředí na hustotu populace a řízení hustoty populace . . . . .	45
6.1.3	Diskrétní modely jedné populace . . . . .	46
6.1.4	Diskrétní modely věkové struktury populace . . . . .	47
6.2	Růst a kultivace mikroorganismů . . . . .	48
6.2.1	Bioreaktory a jejich řízení . . . . .	48
6.2.2	Modely růstu mikroorganismů . . . . .	49
6.3	Společenstva dvou druhů . . . . .	53
6.3.1	Typy interakcí mezi dvěma druhy . . . . .	53
6.3.2	Spojité modely typu dravec-kořist . . . . .	54
<b>7</b>	<b>Farmakokinetika</b>	<b>58</b>
7.1	Modely průniku léčiv biologickými membránami . . . . .	58
7.2	Lineární farmakokinetické modely . . . . .	61
7.2.1	Kinetika distribuce léčiv po podání nitrožilní injekcí . . . . .	61
7.2.2	Kinetika distribuce léčiv po podání intravenózní infúzi . . . . .	62
7.2.3	Kinetika distribuce léčiva po extravaskulárním podání . . . . .	63
7.3	Nelineární farmakokinetické modely . . . . .	64
<b>8</b>	<b>Neurokybernetika</b>	<b>65</b>
8.1	Přenos signálů v neuronech . . . . .	65
8.2	Matematické modely neuronu . . . . .	67
8.2.1	Deterministické modely neuronu . . . . .	67
8.2.2	Stochastické modely neuronu . . . . .	68
8.3	Umělé neuronové sítě a neuropočítače . . . . .	69
8.3.1	Učení neuronových sítí . . . . .	70
8.3.2	Architektury umělých neuronových sítí . . . . .	71
8.3.3	Asociativní neuronové sítě . . . . .	72
8.3.4	Vícevrstvé neuronové sítě . . . . .	73
8.3.5	Obecnější neuronové sítě . . . . .	74
8.3.6	Technické realizace neuronových sítí . . . . .	75
<b>9</b>	<b>Model regulace dýchání</b>	<b>76</b>
9.1	Fyziologický úvod . . . . .	76
9.2	Popis modelu . . . . .	78
9.2.1	Základní koncepce . . . . .	78
9.2.2	Plicní kompartment . . . . .	79
9.2.3	Mozkový kompartment . . . . .	80

9.2.4	Kompartment ostatních tkání . . . . .	81
9.2.5	Popis segmentů krevního oběhu . . . . .	82
9.2.6	Toky krve . . . . .	83
9.2.7	Fyziologický regulátor . . . . .	84
9.2.8	Celkové schema modelu . . . . .	84
9.3	Výsledky simulace . . . . .	85
<b>10</b>	<b>Model baroreflexu</b>	<b>88</b>
10.1	Fyziologický úvod . . . . .	88
10.2	Popis modelu . . . . .	89
10.3	Výsledky simulace . . . . .	91
<b>11</b>	<b>Pulsní model krevního oběhu</b>	<b>93</b>
11.1	Fyziologický úvod . . . . .	93
11.2	Popis modelu . . . . .	95
11.2.1	Základní koncepce . . . . .	95
11.2.2	Základní rovnice pro popis modelu . . . . .	96
11.2.3	Popis pulsace srdce . . . . .	97
11.2.4	Popis chlopní . . . . .	98
11.2.5	Popis toku tepnami . . . . .	99
11.2.6	Popis žil . . . . .	99
11.2.7	Celkové schéma modelu . . . . .	100
11.3	Výsledky simulace . . . . .	100
<b>12</b>	<b>Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži</b>	<b>105</b>
12.1	Fyziologický úvod . . . . .	105
12.2	Popis modelu . . . . .	105
12.3	Výsledky simulace . . . . .	107
<b>13</b>	<b>Model regulace glykémie</b>	<b>109</b>
13.1	Fyziologický úvod . . . . .	109
13.2	Popis modelu . . . . .	110
13.3	Výsledky simulace . . . . .	111
<b>14</b>	<b>Model regulace žaludeční kyselosti</b>	<b>115</b>
14.1	Fyziologický úvod . . . . .	115
14.2	Popis modelu . . . . .	116
14.3	Výsledky simulace . . . . .	118
<b>15</b>	<b>Model funkce ledvin při stabilizaci krevního tlaku</b>	<b>121</b>
15.1	Fyziologický úvod . . . . .	121
15.2	Popis modelu . . . . .	122

15.3 Výsledky simulace . . . . .	124
<b>16 Model izometrické kontrakce kosterního svalu</b>	<b>126</b>
16.1 Fyziologický úvod . . . . .	126
16.2 Popis modelu . . . . .	127
16.3 Výsledky simulace . . . . .	128
<b>17 Analýza a syntéza systémů člověk – stroj</b>	<b>131</b>
17.1 Základní vlastnosti . . . . .	131
17.2 Rozhraní člověk – stroj . . . . .	133
17.3 Modely chování člověka . . . . .	136
17.4 Vliv prostředí na chování člověka . . . . .	138
17.5 Hlediska návrhu systému člověk – stroj . . . . .	139
<b>18 Příloha</b>	<b>143</b>

# Kapitola 1

## Úvod do biokybernetiky

V současné době se v biologických a lékařských oborech velmi intenzivně uplatňují nejnovější poznatky matematických, fyzikálních, chemických a technických věd. Využívají se zde prakticky všechny matematické disciplíny, které jsou nutné pro vytváření modelů nejrůznějších biologických a fyziologických systémů, integrují se nové poznatky z teorie systémů, teorie informace, kybernetiky, nerovnovázné termodynamiky, synergetiky, umělé inteligence, počítačů atd. Velké množství moderních lékařských přístrojů využívá nejnovějších výzkumů z oblasti fyziky, technologie, elektroniky, i počítačové techniky. Objevují se nové materiály pro konstrukci přístrojů, funkčních náhrad tělesných orgánů apod.

Všechny tyto aplikace matematických, fyzikálních a technických věd v biologii a lékařství se dnes obvykle zahrnují pod společný pojem *biomedicínské inženýrství*, tak jak to odpovídá pojetí Mezinárodní federace medicínského a biologického inženýrství.

Do biomedicínského inženýrství lze zahrnout mnoho oborů, z nichž nejdůležitější jsou:

- a) snímání, přenos, zpracování a záznam biologických signálů (analýza a zpracování jedno-  
rozměrných biologických signálů, analýza obrazové informace)
- b) biokybernetika, modelování, simulace systémů
- c) umělá inteligence, expertní systémy, automatická diagnostika
- d) přístroje pro diagnostiku a monitorování, přístroje pro terapii, stimulátory, funkční ná-  
hrady, laboratorní přístroje, chirurgické přístroje aj.
- e) nové materiály v lékařství
- f) lékařská informatika a automatizované systémy řízení  
databázové systémy v lékařství, laboratorní informační systémy, klinické a nemocniční in-  
formační systémy, specializované územní a celostátní zdravotnické informační systémy a mnohé  
další obory.

Jedním z mnoha těchto moderních odvětví biomedicínského inženýrství, který je v současné době intenzivně využíván v biologii a lékařství, je *kybernetika*. Její zakladatel Norbert Wiener ji definoval jako vědu o řízení a sdělování v živých organismech a strojích. Dnes je obvykle pojímána širěji jako věda o obecných principech vzniku, přenosu, zpracování a uchování informace ve složitých živých a neživých systémech. Kybernetika se ovšem zabývá také obecnými zákonitostmi řízení těchto systémů.

Jako každou vědu lze i kybernetiku dělit na část teoretickou, technickou (experimentální) a aplikovanou. Využitím poznatků teoretické a technické kybernetiky ke zkoumání biologických systémů se zabývá *biokybernetika*. Aplikací teoretické a experimentální biokybernetiky v lékařských oborech je pak *lékařská kybernetika*. *Bionika* využívá poznatků z biologie a lékařství pro

konstrukci nových technických zařízení. V rámci širšího pojetí se zabývá i výzkumem informačních procesů v receptorech, neuronech a neuronových sítích a výzkumem chování, učení a adaptace biologických systémů z hlediska možnosti konstrukce nových technických zařízení.

**Hlavní náplní biokybernetiky** je tedy studium obecných principů vzniku, přenosu, zpracování a uchování informace v živých systémech, modelování biologických systémů a studium způsobů jejich řízení za fyziologických a patologických podmínek. Tyto problémy jsou ovšem prvotně zkoumány v různých biologických a lékařských oborech, pro něž je kybernetika jen pomocnou disciplínou, jejímž hlavním cílem je formulace dosavadních biologických znalostí novým systémovým přístupem a získáváním nových poznatků na základě analogie, modelování a zobecňování.

Při sestavování matematických modelů v biologii se dnes využívá prakticky všech **matematických disciplín**, především matematické logiky, teorie diferencních a diferenciálních rovnic (obyčejných i parciálních), statistiky a pravděpodobnosti, teorie rozhodování, teorie her a mnoha dalších směrů.

Pro sestavení modelu jsou samozřejmě nezbytné i znalosti z **obecné a speciální biologie**, anatomie a fyziologie, biochemie, biofyziky, fyzikální chemie atd. Některé nejdůležitější pojmy a teorie těchto neinženýrských oborů budou uvedeny v dalších kapitolách v nejstručnějším rozsahu potřebném pro sestavování jednoduchých modelů biologických systémů.

Pro studium biologických problémů využívá biokybernetika především **obecných kybernetických oborů** jako jsou např. teorie signálů a systémů, teorie informace, teorie algoritmů a automatů, teorie automatického řízení, teorie modelování, synergetika a dále všech disciplín, které se dnes obvykle zařazují do **umělé inteligence**, jako jsou např. teorie klasifikace a rozpoznávání, **expertní systémy**, **automatická diagnostika** apod. S většinou těchto oborů jsou posluchači elektrotechnické fakulty seznámeni ve specializovaných přednáškách a není možno se jimi v rámci omezeného rozsahu tohoto skriptu podrobně zabývat. Všimneme si proto jenom některých problémů těchto oborů z hlediska jejich využití v biologii a lékařství a problematiky některých novějších disciplín, které nejsou ještě všeobecně známé. Problematice modelování a simulace v biologii a lékařství je věnována samostatná kapitola 2.

**Obecná teorie systémů** se v biologii uplatňuje výrazným způsobem. Na živém objektu je možno definovat nejrůznější typy systémů podle toho, jakou kvalitu vztahů stanovíme a jaké hledisko vezmeme v úvahu.

1. Zajímá-li nás způsob vzniku, přenosu, transformace a uchování informace, definujeme na objektu **informační (kybernetický) systém**. Ten je dán množinou prvků a množinou vazeb mezi nimi a mezi prvky a okolím. Chceme-li sledovat přenos a transformaci energie, definujeme na živém objektu vhodný **termodynamický systém**, který je obvykle obecnější než systém kybernetický, neboť apriorně nepředpokládá přesné vymezení prvků a vztahů mezi nimi (podrobněji v čl.3.3).

2. Podle vazby k okolí se rozlišují tři druhy systémů.

a) **izolovaný systém**, u něhož nedochází k výměně energie a hmoty s okolím. Izolovaný systém dosahuje časově nezávislého ustáleného stavu, který se nazývá **rovnovážný**. V něm všechny makroskopické procesy ustanou a všechny makroskopické veličiny zůstávají konstantní.

b) **uzavřený systém**, který umožňuje pouze výměnu energie s okolím, k výměně hmoty nedochází.

c) **otevřený systém**, který vyměňuje s okolím energii i hmotu.

Uzavřené a otevřené systémy mohou za určitých podmínek dosáhnout časově nezávislého ustáleného stavu, v němž makroskopické veličiny zůstávají konstantní, ale makroskopické procesy příjmu a výdeje energie a hmoty probíhají. Takový ustálený stav se nazývá **stacionární**.

3. Z hlediska struktury můžeme rozdělit systémy na **jednostupňové a vícestupňové** (víceúrovňové, hierarchické).

4. Podle chování v čase rozlišujeme systémy **statické**, které se nemění v čase a **dynamické**, u nichž se

stav v čase mění.

5. Podle dalších kritérií můžeme dělit systémy např. na deterministické a stochastické, lineární a nelineární, neadaptivní a adaptivní, řízené nebo neřízené, bez cílového chování nebo s cílovým chováním, bez učení a s učením, samoorganizující se, s reprodukcí nebo autoreprodukci apod.

Vzhledem k uvedenému dělení lze říci, že živý organismus je otevřený a ohraničený systém s vysokým stupněm uspořádanosti a hierarchie, s autoregulací, s adaptivním a cílovým chováním a se schopností autoreprodukce a vývoje. Živý objekt je hierarchicky organizován, takže při definování systému je třeba zvolit vhodnou rozlišovací úroveň, která nás při analýze zajímá. Nejnižší příslušný subsystém (prvek) studujeme pak pouze z hlediska jeho chování a nezajímáme se již o jeho podstrukturu, i když víme, že existují jeho další subsystémy. Hierarchické uspořádání systémů je velmi výhodné, protože umožňuje uplatnění stavebního principu, který je vysoce ekonomický. Např. z dvaceti hlavních aminokyselin lze sestavit prakticky neomezené množství bílkovin (čl.5.2), podobně čtyři nukleotidy umožňují kódovat celou genetickou paměť.

**Teorie řízení** má v biokybernetice stěžejní význam, protože regulace je charakteristická pro všechny životní procesy. Regulační vztahy jsou v živých systémech organizovány hierarchicky. Regulačními vazbami jsou jednak navzájem propojeny subsystémy na stejné organizační hladině a jednak subsystémy, které leží na různých hierarchických úrovních. Na úrovni buňky jsou to např. regulační sítě aktivity enzymů a regulace syntézy enzymů (čl.5.5). Kromě těchto základních mechanismů jsou v buňce regulace transportu látek z prostředí do buňky a naopak, regulace syntézy DNA, regulace dělení buňky a mnohé další.

Na úrovni *mnohobuněčného organismu* je důležitá regulace mezibuněčných vztahů, regulace ontogenetického vývoje od rýhování vajíčka až po procesy stárnutí, řízení diferenciací buněk, regenerace tkání, řízení imunity organismu apod. Tyto uvedené případy regulací nemají vyhraněný centralizovaný charakter a vyznačují se určitým stupněm samostatnosti. Kromě nich jsou však u vyššího organismu ústředně řízené regulační systémy, které jsou specializovány pouze na uskutečňování regulačních zásahů. Jedná se o *nervový a hormonální systém*. Tyto systémy jsou podrobně probírány ve fyziologii a v tomto textu budou uvedeny pro ilustraci jen některé vlastnosti nervového systému a základní modely neuronů a neuronových sítí (kap.8) a jako příklad hormonální regulace model stabilizace glykémie pomocí hormonů pankreatu.

*Matematický aparát* teorie řízení je dnes dostatečně zpracován jen pro lineární systémy. Regulační obvody v živých systémech jsou však převážně nelineární a jejich analýza i syntéza jsou matematicky velmi náročné. Stručný přehled problematiky nelineárních systémů bude uveden v kap.2 u modelů popsaných nelineárními diferenciálními a diferenčními rovnicemi a konkrétní problémy budou řešeny v dalších kapitolách u uvedených příkladů.

**Synergetika** je moderní disciplína, která úzce souvisí s mnoha obory kybernetiky a má četné aplikace v biologii a lékařství. Její název je odvozen z řeckého *synergeia*, které znamená kooperativní činnost. **Německý fyzik H.Haken** použil toto slovo na označení *obecné disciplíny, která se zabývá kooperativními jevy, kdy společnou akcí velkého počtu subsystémů vzniknou jevy nové kvality, které nelze získat prostou sumací vlastností podsystémů*.

Synergetika se obvykle projevuje v systémech obsahujících velké množství individuálních podsystémů. Jejich kooperací pak mohou vzniknout nové prostorové, časové a funkční struktury. Stimulací pro rozvoj této obecné disciplíny bylo poznání, že vznik nových kvalit v různých systémech (fyzikálních, chemických, biologických a jiných) probíhá podobně a že tento mechanismus lze popsat jednotným formalismem.

Ve fyzice řeší synergetika např. vznik oscilací v mechanických systémech, prostorové struktury v hydrodynamice, fázové přechody v termodynamice, zmagnetování látek, přechod z vodivého do supravodivého stavu, vznik koherentního záření v laserech, problémy oscilací v plazmě atd. V chemii a biochemii se synergetika zabývá otázkami vzniku chemických oscilací a prostorových struktur, *v biologii se uplatňuje při objasňování kooperativní činnosti svalových buněk, vzniku periodických procesů (biorytmy, srdeční*



činnost), při řešení problémů evoluce, selekce, diferenciacce, vzniku genetického kódu apod. Některé výsledky synergetiky v biologii budou uvedeny v dalších kapitolách. Synergetické metody se uplatňují i v ekologii, ekonomii, při modelování různých procesů v sociálních systémech a jinde.

Synergetika je tedy nauka o kooperativní činnosti, která vede ke vzniku nových kvalit a struktur v systémech s nelineární dynamikou. Vysvětluje např.

- vznik časových struktur (systém, který je ve stacionárním stavu začne vlivem malé změny parametru nebo poruchy vykazovat periodické oscilace v čase)
- vznik časových struktur impulsního charakteru (laser pracující v konstantním režimu se při určitém kritickém výkonu mění na pulsně pracující zdroj)
- vznik deterministického chaosu (systém ve stacionárním nebo periodickém režimu přejde na chaotické chování)
- vznik prostorových struktur (původně homogenní systém začne vykazovat určitou prostorovou strukturu)
- vznik nových jevů v biologických systémech (např. vznik nových druhů, nových tvarů, selekce, evoluce apod.)

## Literatura

- [1] Babloyantz A.: Molecules, dynamics and life. J.Wiley, New York, 1986.
- [2] Beier W.: Biofyzika. Academia, Praha, 1974.
- [3] Ganong W.F.: Přehled lékařské fyziologie. Avicenum, Praha, 1976.
- [4] Haken H.: Synergetics. An Introduction. Springer, Berlin, 1978.
- [5] Hála E., Reiser A.: Fyzikální chemie I.,II. Academia, Praha, 1971.
- [6] Hrazdira I. a kol.: Biofyzika. Učebnice pro lékařské fakulty. Avicenum, Praha, 1983.
- [7] Karlson P.: Základy biochemie. Academia, Praha, 1971.
- [8] Klír G.J.: An Approach to General Systems Theory. Van Nostrand Reinhold, New York, 1969.
- [9] Krempaský J. a kol.: Synergetika. SAV, Bratislava, 1988.
- [10] Kubík S., Kotek Z., Strejc V., techa J.: Teorie automatického řízení I. SNTL, Praha, 1982.
- [11] Kubík S., Kotek Z., Razím M., Hrušák J., Branžovský J.: Teorie automatického řízení II. SNTL, Praha, 1982.
- [12] Moore W.J.: Fyzikální chemie. SNTL, Praha, 1979.
- [13] Nečas O. a kol.: Biologie. Učebnice pro lékařské fakulty. Avicenum, Praha, 1989.
- [14] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1984.
- [15] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskoje modelirovanije v biofyzike. Nauka, Moskva, 1975.
- [16] Sborník: Metody matematičeskoj biologii, svazek 1 až 8. Kijev, 1981.
- [17] Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka. Avicenum, Praha, 1984.
- [18] techa J., Havlena V.: Teorie dynamických systémů. Skripta FEL ČVUT, Praha, 1993.
- [19] Talbot S.A.: Systems Physiology. J.Wiley, N.Y., 1973.
- [20] Vodrážka Z.: Obecná a fyzikální chemie pro lékaře a biology. Avicenum, Praha, 1972.
- [21] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.
- [22] Wünsch Z., Dostál C., Veselý A.: Základy lékařské kybernetiky. Avicenum, Praha, 1977.

## Kapitola 2

# Modelování v biologických systémech

Modelování a simulace jsou v biologii velmi častým prostředkem studia vlastností živých systémů. Teorie modelování je dnes podrobně rozpracována a proto si všimneme jen některých základních problémů biologického modelování.

*Modelování lze chápat jako metodu zkoumání struktury a chování určitého objektu (originálu) založenou na záměně originálu jiným podobným objektem (modelem) a to stejné nebo jiné fyzikální podstaty, případně modelem abstraktním (slovním popisem, grafem chování, matematickým modelem apod.). V tomto obecném pojetí jsou v biologii modelem buď živé objekty, např. laboratorní zvířata (myši, králíci, moucha octomilka v genetice apod.), různé mikroorganismy (viry, bakterie, kvasinky, plísňe), buněčné kultury atd. nebo různé neživé objekty (fyzikální, fyzikálně chemické), např. elektronické modely neuronů, hydrodynamický modely krevního systému, formalistova membrána pro studium transportu látek apod. Poznatky získané pomocí takových modelových objektů se zobecňuje a vztahují se na vyšší organismy i na člověka, u nichž je výzkum některých problémů obtížný nebo nemožný.*

### 2.1 Matematické modely biologických systémů

Z hlediska biokybernetiky jsou nejdůležitější *matematické modely* systémů definovaných na živém objektu. V dalších kapitolách skriptů jsou podrobněji studovány různé modely biologických systémů, které můžeme z hlediska použitého matematického aparátu zařadit do některé z dále uvedených skupin.

#### 2.1.1 Deterministické modely biologických systémů

##### 1. Modely statických systémů

Mnoho jednoduchých prvků biologických modelů nezávisí na čase nebo mají tyto prvky ve srovnání s ostatními mnohem rychlejší a proto zanedbatelnou dynamiku. Jejich výstupy v závislosti na vstupních signálech lze pak popsat pomocí algebraických nebo transcendentních funkcí jedné nebo více nezávislých (vstupních) proměnných.

**Algebraické funkce** jsou určeny algebraickými rovnicemi mezi nezávisle proměnnou  $x$  (vstupem) a závisle proměnnou  $y$  (výstupem) ve tvaru

$$\sum_{i=1}^k a_i x^n y^m = 0.$$

Nejčastěji používané funkce jsou polynomy typu  $y = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_nx^n$  a racionální lomené funkce. Velmi často se v modelech vyskytují i **transcendentní funkce** (exponenciální, logaritmické, goniometrické aj). Identifikace neznámých parametrů statických modelů se provádí z experimentálně naměřených hodnot metodami interpolace, extrapolace, metodami lineární a nelineární regrese (metodami nejmenších čtverců), metodami faktorové analýzy aj.

## 2. Modely dynamických systémů se soustředěnými parametry

Systémy se soustředěnými parametry se modelují pomocí lineárních nebo nelineárních obyčejných diferenciálních rovnic s konstantními nebo časově proměnnými parametry (systémy se spojitým časem a spojitými stavovými proměnnými) nebo pomocí diferenčních rovnic (systémy s diskretním časem).

*Teorie lineárních systémů* popsaných lineárními diferenciálními nebo diferenčními rovnicemi s konstantními nebo časově proměnnými parametry je dostatečně známa a její aplikace na biologické modely jsou uvedeny v mnoha dalších kapitolách. Zde si všimneme podrobněji jen základní problematiky modelů popsaných nelineárními obyčejnými diferenciálními rovnicemi, protože jejich teorie je náročná, není v základních přednáškách na FEL ČVUT dostatečně probírána a pro biologické modely, které jsou převážně nelineární, je zcela prvotní.

### Modely popsané obyčejnými nelineárními diferenciálními rovnicemi

Biologické systémy jsou velmi často popsány obyčejnou nelineární diferenciální rovnicí prvního nebo vyššího řádu nebo systémem nelineárních rovnic 1. řádu ve tvaru

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(\mathbf{x}) \\ \dot{x}_2 &= f_2(\mathbf{x}) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= f_n(\mathbf{x}) \end{aligned} \tag{2.1}$$

nebo ve zkráceném zápisu  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ , kde  $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^n$ ,  $\mathbf{x} = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$ . Jedná se o nebuzený systém s konstantními parametry, zvaný také autonomní systém. Některé problémy jsou popsány nelineárními rovnicemi s proměnnými parametry, v obecném zápisu  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$ , kde parametry jsou často periodicky proměnné. Řízené nelineární systémy jsou popsány obecným vztahem  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}, t)$ , kde  $\mathbf{u}$  je vektor řízení (buzený systém). Často je řízený systém možno zapsat v jednodušší formě

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) + \mathbf{g}(\mathbf{x})\mathbf{u}. \tag{2.2}$$

Je to tzv. affinní systém (lineární v řízení), který je mnohdy při řešení výhodnější.

V dalších kapitolách se seznámíme s mnoha modely, které jsou popsány pouze dvěma nelineárními diferenciálními rovnicemi, např. typu

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_1x_1 + b_1x_2 + c_1x_1x_2 + u_1 \\ \dot{x}_2 &= a_2x_1 + b_2x_2 + c_2x_1x_2 + u_2, \end{aligned} \tag{2.3}$$

kde konstanty  $a_1, a_2, b_1, b_2, c_1, c_2$  mohou mít různá znaménka. Také řídicí veličiny  $u_1, u_2$  mohou být kladné nebo záporné a konstantní nebo časově proměnné. Uvidíme v dalších kapitolách, že i tento relativně jednoduchý systém může vykazovat nejrůznější typy chování a bude vhodným modelem pro řadu biologických systémů. Na pravých stranách rovnic (2.3) se mohou ovšem objevit i vyšší mocniny nebo jiné funkce stavových proměnných  $x_i$  a typy chování budou velmi rozmanité a komplikované.

Pokud je systém popsán jen malým počtem diferenciálních rovnic, používáme často jednodušší označení  $x_1 = x, x_2 = y, x_3 = z$  atd. Např. autonomní systém se dvěma stavovými proměnnými zapíšeme ve tvaru

$$\dot{x} = f(x, y) \qquad \dot{y} = g(x, y)$$

### Řešení přechodných jevů nelineárních systémů

a) **analytické řešení** spočívá v integraci nelineární diferenciální rovnice, ve které ovšem musí být nelineární členy vyjádřeny vhodnou analytickou funkcí. Z matematiky je známo, že analyticky lze řešit jen velmi málo typů nelineárních rovnic a ty se v praxi obvykle nevyskytují.

V čl.4.2 je příklad analytického řešení jednoduché nelineární rovnice chemické kinetiky.

b) **grafické řešení** se dnes již prakticky neprovádí

c) **numerické řešení** na číslicovém počítači je běžně používáno pro řešení přechodných jevů nelineárních systémů a je základní metodou pro integraci při

d) **modelování** nelineárních systémů na počítačích.

### Ustálené stavy nelineárních systémů

U nelineárních systémů mohou vzniknout různé typy ustálených stavů. Jsou to:

a) **stacionární (rovnovážné, klidové) stavy**

Po doznění přechodného jevu se systém dostane ve stavovém prostoru do pevného bodu  $\bar{x}$ , který je stacionárním nebo rovnovážným stavem daného systému (rozdíl mezi rovnovážným a stacionárním stavem byl vysvětlen v kap.1). Stacionárních stavů může být libovolný počet a mohou být stabilní nebo nestabilní.

Stacionární stavy určíme, položíme-li pravé strany systému rovnic (2.1) rovny nule (ve stacionárních stavech jsou derivace nulové). Tím získáme soustavu algebraických nebo transcendentních rovnic, které můžeme v jednodušších případech řešit analyticky nebo graficky, při složitější soustavě je třeba využít numerických metod. Reálné kořeny této soustavy rovnic pak určí souřadnice stacionárních stavů.

b) **periodické ustálené stavy (periodická řešení)**

U autonomních systémů  $\dot{x} = f(x)$  druhého a vyššího řádu mohou vzniknout periodické ustálené stavy, tzv. **samobuzené kmity (autooscilace)**, které jsou ve stavovém prostoru reprezentovány uzavřenými trajektoriemi nazývanými **mezní (limitní) cykly**. Ty mohou být zase **stabilní nebo nestabilní**. U neautonomních systémů (časově variantních nebo buzených) mohou být periodická řešení velmi rozmanitá. Např. **harmonicky buzený nelineární systém může mít na výstupu kmity málo se lišící od harmonických nebo kmity vyšších frekvencí (ultraharmonické kmity), eventuelně nižších frekvencí než je frekvence budícího signálu (subharmonické kmity)**. Obecné nesinusové kmity lze rozložit do Fourierovy řady a určit spektrum výstupního signálu.

Určení existence periodických řešení, jejich počtu, tvaru a stability je obtížné a kromě jednoduchých systémů, které lze řešit analyticky, je třeba hledat periodická řešení pomocí počítače.

c) *kvaziperiodické ustálené stavy*

U harmonicky buzených systémů, u nichž v nebuzeném případě vznikají autooscilace, může dojít k různým jevům. Je-li frekvence  $\omega_1$  budícího signálu blízká základní frekvenci autooscilací  $\omega_2$  (nebo frekvenci některé vyšší harmonické), převládne často jedna z těchto frekvencí a výstup systému kmitá s jednou základní frekvencí (dojde k synchronizaci). Při konfliktu mezi  $\omega_1$  a  $\omega_2$  však nemusí žádná frekvence zvítězit a vzniknou *kvaziperiodické kmity*. Ty se objeví také např. jako výstup z nelineárního prvku typu násobičky, jsou-li na vstupu dva harmonické signály s různou frekvencí.

Kvaziperiodické kmity lze rozložit na součet periodických řešení  $x(t) = \sum_i h_i(t)$ , kde každé  $h_i(t)$  představuje množinu harmonických kmitů se základní frekvencí  $\omega_i$ , přičemž poměry  $\omega_i/\omega_j$  jsou iracionální.

*Chaotické chování*

Některé nelineární systémy nemají při určitých hodnotách parametrů stacionární nebo periodické ustálené stavy, ale neustále nepravidelným způsobem (chaoticky) mění svoje stavové veličiny. Chování je podobné náhodnému, ale systém je popsán striktně deterministicky a neuvažuje se nejistota ani ve vstupu ani v modelu systému. Proto se tento typ chování nazývá *deterministický chaos*. U autonomních systémů se spojitým časem může nastat u 3. a vyššího řádu, u neautonomních systémů již od 2.řádu. Chaotické chování bylo pozorováno u nejrůznějších systémů, např. v hydrodynamice (turbulence), v atmosférické dynamice, ve vázaných chemických soustavách, v biologických systémech (v populační dynamice, neurobiologii) a jinde. Chaotické chování je ohraničené, není periodické, podobá se náhodnému. Je vysoce citlivé na změnu počátečních podmínek, i při nepatrné změně se *odezvy* po určité době značně liší. Dlouhodobé chování nelze tedy spolehlivě predikovat.

*Vyšetřování stability stacionárních stavů*

Vyšetřování stability stacionárních stavů a periodických řešení je u složitějších nelineárních systémů obtížné. Existuje mnoho definic různých typů stability a určení oblastí počátečních podmínek, ve kterých je systém stabilní, je matematicky náročné. Pro naše biologické modely je často postačující určit stabilitu stacionárních stavů a to alespoň v malém okolí tohoto stavu. Tím se určí *lokální stabilita (stabilita v malém)*, která však neřeší otázku, jak velká je množina počátečních podmínek, ze které všechny trajektorie systému směřují do stacionárního stavu. Pro posouzení vlastností systému by zjištění takové oblasti bylo výhodné, je to však často spojeno s náročným matematickým řešením.

*Lokální stabilitu* určujeme podle první *Laminátový* metody *linearizací* systému kolem stacionárního stavu. Např. u systému

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= f_1(x_1, x_2) & \dot{x}_2 &= f_2(x_1, x_2), \end{aligned} \quad (2.4)$$

pro který známe stacionární řešení  $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2)$ , rozvedeme pravé strany v *Taylorovy řady* kolem stacionárního stavu (pokud je to přípustné) a vezmeme z rozvoje jen lineární členy. Zavedme nové souřadnice ve stacionárním stavu

$$\begin{aligned} \xi_1 &= x_1 - \bar{x}_1 & \xi_2 &= x_2 - \bar{x}_2. \end{aligned}$$

Po rozvoji se systém (2.4) změní na lineární systém 2. řádu

$$\begin{aligned}\dot{\xi}_1 &= \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_1} \xi_1 + \frac{\partial f_1(\bar{x})}{\partial x_2} \xi_2 = a_{11}\xi_1 + a_{12}\xi_2 \\ \dot{\xi}_2 &= \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_1} \xi_1 + \frac{\partial f_2(\bar{x})}{\partial x_2} \xi_2 = a_{21}\xi_1 + a_{22}\xi_2\end{aligned}\tag{2.5}$$

čili  $\dot{\xi} = \mathbf{J}(\bar{x})\xi$ , kde  $\mathbf{J}$  je Jacobiova matice parciálních derivací

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} \end{bmatrix},$$

do které dosadíme nyní hodnoty stacionárního stavu  $\bar{x}$ .

Kořeny charakteristické rovnice  $\lambda^2 - (a_{11} + a_{22})\lambda + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0$  určují stabilitu v malém pro vyšetřovaný stacionární stav. Leží-li oba kořeny v levé komplexní polorovině, je stacionární stav stabilní, leží-li alespoň jeden kořen v pravé polorovině, je stacionární stav nestabilní. Leží-li jeden nebo oba kořeny na imaginární ose, nelze metodou linearizace o stabilitě rozhodnout. Pro nelineární systémy 2. řádu můžeme určit i tvar trajektorií v blízkém okolí stacionárního stavu, protože víme jak vypadají typy trajektorií pro různé polohy kořenů charakteristické rovnice lineárního systému 2. řádu.

Má-li systém více stacionárních stavů, vyšetříme jejich stabilitu postupným dosazováním hodnot  $\bar{x}$  do Jacobiovy matice systému a výpočtem kořenů charakteristické rovnice. Postup lze rozšířit na systém vyššího řádu, zde však můžeme určit jen stabilitu stacionárních stavů. Tvary trajektorií v blízkém okolí už většinou neodhadneme a je třeba je hledat řešením na počítači. Výpočet stacionárních stavů a jejich stability je proveden v mnoha biologických modelech v dalších kapitolách.

### 3. Modely dynamických systémů s rozloženými parametry

Systémy s rozloženými (rozprostřenými) parametry jsou popsány lineárními nebo nelineárními parciálními rovnicemi prvního a druhého řádu se dvěma, třemi nebo čtyřmi nezávisle proměnnými (jednou nezávisle proměnnou je obvykle čas). Parciálními rovnicemi 1.řádu jsou např. popsány spojité modely populační dynamiky s uvažováním věkové struktury populace.

Parabolické parciální diferenciální rovnice 2.řádu popisují jevy difúze (odvození a řešení difúzní rovnice je uvedeno v čl. 3.4), přenos tepla v organismu, postupující vlny v dvojdrohových společenstvech (tzv. ekologické vlny - např. šíření dravce a kořisti migrací v jednorozměrném nebo dvojrozměrném teritoriu), difúzně vázané chemické a biologické oscilátory, modely samoorganizace a vzniku nových morfologických struktur (modely morfogeneze), šíření zánětlivých procesů v organismu, šíření epidémií, šíření dominantních genů v populaci, transport kyslíku a mnohé další jevy.

Hyperbolické parciální diferenciální rovnice 2.řádu popisují např. šíření vln v krevním řečišti, šíření vzruchu v axonu neuronu aj.

#### 2.1.2 Stochastické modely biologických systémů

V biologii a medicíně jsou velmi rozšířeny pravděpodobnostní a statistické metody. Používají se převážně při zpracování biologických signálů, při vyhodnocování různých experimentů a

při identifikaci systémů, při řešení úloh diagnostiky apod. Kromě těchto aplikací je využívána teorie náhodných (stochastických) procesů a systémů při modelování a simulaci. Vzhledem ke složitosti biologických systémů, velkému počtu parametrů, mnoha vzájemným vazbám a mnohostrannému vlivu okolního prostředí je stochastické model biologického systému často velmi užitečný nebo dokonce nutný. Dynamické chování systémů můžeme pak modelovat stochastickými (náhodnými) procesy, které vystihují vývoj náhodné nebo neurčité situace v čase.

Stochastické procesy můžeme rozdělit do mnoha skupin. Nejčastější je dělení podle spojitosti veličin na:

a) *procesy diskrétní v úrovni i čase*. V biologii se těmito procesy modelují např. funkce neuronů (čl. 8.2), některé typy učení aj.

b) *procesy diskrétní v úrovni a spojité v čase* slouží např. jako model radioaktivního rozpadu, kinetiky chemických reakcí, procesů rození a úmrtí u populační dynamiky apod.

c) *procesy spojité v úrovni a diskrétní v čase* jsou nejčastěji aproximací procesů spojitých v čase, které pozorujeme (měříme) jen v diskrétních (obvykle ekvidistantních) časových okamžicích.

d) *procesy spojité v úrovni i čase* modelují chování stochastických systémů se spojitými stavy a vstupy. V biologii se studují tyto náhodné procesy u modelů růstu a diferenciacie tkání, u modelů složitých difúzních systémů a jinde.

Vzhledem k malému rozsahu skripta a složitosti teorie stochastických systémů se nebudeme v dalších kapitolách stochastickými modely zabývat.

## 2.2 Metodika modelování a simulace biologických systémů

Sestavení vhodného a prakticky použitelného matematického modelu biologického systému představuje obtížnou a časově náročnou činnost, která probíhá v mnoha etapách, v nichž se střídá experimentování na reálném objektu s experimenty na modelu. Aby bylo možno pokusy s modelem účelně provádět, realizují se matematické modely na počítačích, dnes převážně číslicových. *Experimentování s těmito modely na počítačích se obvykle nazývá simulace*. Vymezení přesného obsahu termínu simulace naráží na řadu potíží, které mají za následek celou řadu definic a různých pojetí simulace. Pro naše účely bude postačující *pojetí Shannonovo*, který *definuje simulaci jako proces tvorby modelu reálného systému a provádění experimentů s tímto modelem za účelem lepšího pochopení struktury a chování studovaného systému*.

*Hlavní výhody modelování a simulace v biologii jsou:*

a) *shrnutí velkého množství nahromaděných dílčích experimentálních poznatků* a teoretických představ o struktuře a funkci systému do obecného závěru (např. popis studovaného systému pomocí soustav diferenciálních rovnic). Zde se uplatňuje zejména poznávací význam modelu

b) *možnost prověření většího počtu hypotéz* o činnosti systému volbou různých modelů a různých parametrů těchto modelů

c) *možnost realizovat na modelu složité experimenty*, které buď nelze provést na živém organismu nebo které by byly velmi nákladné

d) *využití zkušeností se simulací pro další plánování experimentů* na živém objektu a postupné zdokonalování modelu

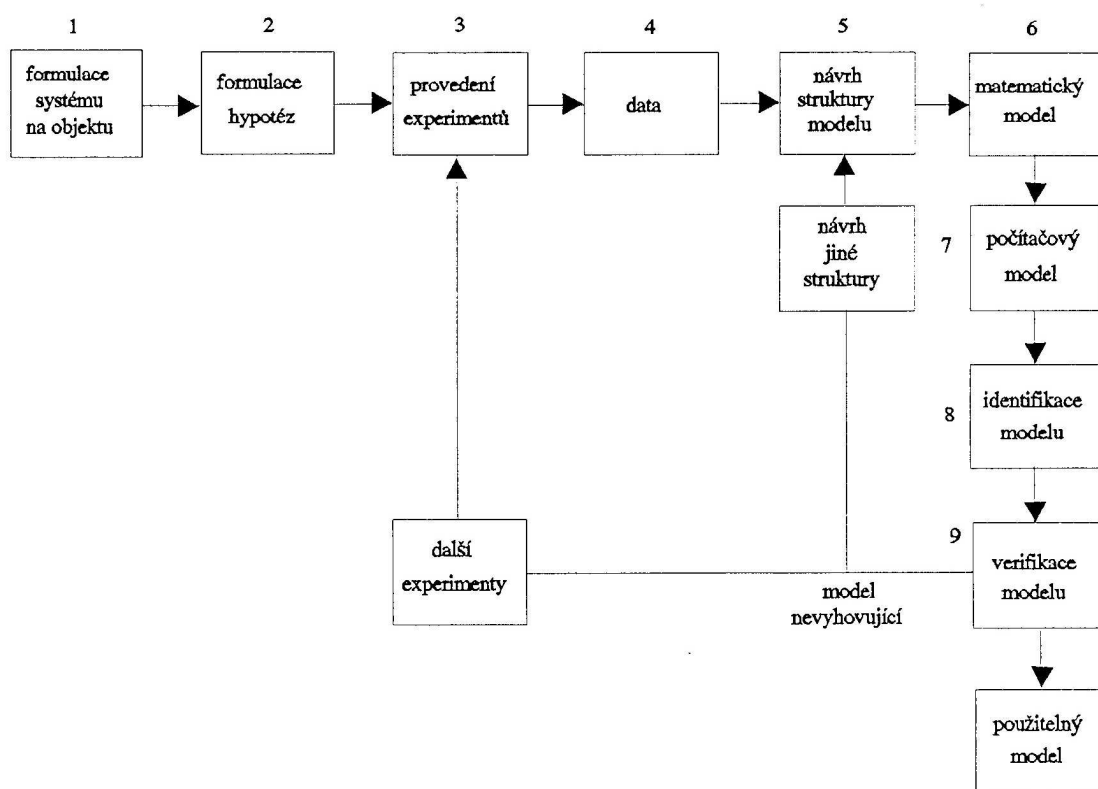
e) *využití modelu pro prognózy* (např. průběhu léčby, vývoje epidemie apod.). Na modelu je eventuelně možno objevit i vlastnosti, které nebyly dosud na objektu pozorovány

f) *využití modelu pro stanovení optimálních variant léčebných postupů*, pro výuku biologů

a lékařů aj.

### 2.2.1 Postup při vytváření modelu

Konstrukce úspěšného simulačního modelu vyžaduje speciální znalosti a zkušenosti z řady oblastí a je obvykle výsledkem týmové práce mezi tvůrci a uživateli modelu. Postupy při vytváření modelů se mohou v různých odvětvích značně lišit podle složitosti problému a zkušenosti realizačního týmu. Základní etapy konstrukce modelu jsou u různých problémů podobné, v dílčích krocích se však mohou podstatně lišit. Na obr. 2.1 je pro ilustraci zakresleno jednoduché blokové schéma, které znázorňuje v hrubých rysech postup tvorby modelu.



Obr.2.1. Postup tvorby simulačního modelu.

1. **Formulace systému na biologickém objektu** je první fází vývoje modelu. Na objektu je třeba nejprve definovat určitý systém, který je předmětem zájmu a stanovit cíle modelování.

2. **Lékař nebo biolog zhodnotí všechny jemu známé empirické poznatky a formuluje jednu nebo více hypotéz o struktuře a chování systému.** Tyto hypotézy mohou být vyjádřeny ve velmi jednoduché formě (verbálně, graficky, schematicky apod.) nebo již v jednoduché matematické formě, pokud je lékař matematicky fundován. Na základě předložených informací se realizátor modelu (nejčastěji technik nebo matematik) vyjádří k předloženým hypotézám a jejich realizovatelnosti.

3. **Je-li málo experimentálních faktů, známých z literatury nebo z vlastních měření, nebyla by identifikace modelu úspěšná a realizátor modelu pak doporučí provedení doplňujících experimentů.** To je někdy velmi obtížné, protože se jedná o pokusy na živých organismech, často na lidech.



4. Všechna získaná experimentální data je třeba pečlivě vyhodnotit a porovnat výsledky získané z různých zdrojů. Vlastní experimenty, které jsou většinou zatíženy náhodnými vlivy, je třeba nejprve zpracovat statistickými metodami.

5. V další fázi se navrhne jedna nebo více možných struktur modelu ve formě vhodného zápisu jako jsou např. blokové schema, kompartmentové schema (kap.7), grafy signálových toků, vazební grafy apod. Přitom je třeba vyjít od známých a vysvětlených podstruktur a ty modelovat dílčími bloky v předpokládané složitější struktuře.

6. Navržené struktury se převedou na odpovídající matematické modely (jejich různé formy jsme popsali v čl. 2.1). V této fázi se mohou provést některé předběžné úvahy o určitelnosti parametrů, o říditelnosti a pozorovatelnosti modelu aj. Vhodná experimentální data se použijí pro číselné stanovení některých parametrů modelů, jiné parametry zůstávají neznámé a cílem simulace bude určení jejich hodnot pomocí identifikačních metod.

7. Jedna z navržených struktur modelu se převede do počítačového modelu pomocí vhodných simulačních jazyků. Pro modely ve tvaru obyčejných lineárních nebo nelineárních diferenciálních rovnic je výhodný např. systém SIMULINK, který pracuje pod programovacím systémem MATLAB.

8. *Identifikace neznámých parametrů modelu.* Pro identifikaci parametrů různých typů matematických modelů existuje velké množství metod. Je-li modelem soustava diferenciálních rovnic 1.řádu

$$\dot{x}_i = f_i(\mathbf{x}, \mathbf{u}, a_{i1}, a_{i2}, \dots, a_{ik}) \quad i = 1, \dots, n, \quad (2.6)$$

kde  $a_{ij}$  jsou neznámé parametry, lze jejich identifikaci provést např. hledáním minima kritéria shody mezi změřenými průběhy stavových veličin  $x_i(t)$  na objektu a jejich průběhy  $\hat{x}_i(t)$  na modelu při stejných vstupních signálech a počátečních podmínkách. Jako kritérium lze např. volit

$$J(a_{11}, \dots, a_{nk}) = \sum_{s=1}^N \sum_{i=1}^n [\hat{x}_i(t_s) - x_i(t_s)]^2, \quad (2.7)$$

kde  $t_s$  ( $s = 1, \dots, N$ ) jsou okamžiky pozorování. Při libovolném nastavení hodnot parametrů  $\hat{a}_{ij}$  modelu nebudou průběhy  $\hat{x}_i(t)$  a  $x_i(t)$  souhlasit a hodnota kritéria  $J$  nebude dostatečně malá. Pak je třeba podle vhodného optimalizačního algoritmu měnit parametry modelu tak dlouho, až hodnota kritéria (2.7) bude minimální. Z tohoto příkladu je patrné, že pro řešení problému identifikace používáme většinou numerické optimalizační metody, které hledají extrém (obvykle minimum) vhodně zvoleného kritéria.

9. *Verifikace modelu* (ověřování věrohodnosti modelu) je souhrnný pojem pro mnoho postupů, jimiž je možno ověřit, zda navržený model vystihuje podstatu zkoumaného problému, tj. je-li přiměřený (adekvátní).

Pro testování adekvátnosti se užívají statistické metody, jako je např. testování hypotéz, výpočet intervalů spolehlivosti, analýza rozptylu, reziduální analýza, spektrální analýza, faktorová analýza apod. Jedním z nejdůležitějších problémů při verifikaci modelu je studium vlivu malých změn parametrů na chování systému. Tím se zabývá citlivostní analýza, která formuluje tzv. citlivostní funkce, na základě jejichž průběhů lze určovat vliv malých změn parametrů na chování a stabilitu modelu. Důležité je také posouzení identifikovaných hodnot parametrů modelu biologem nebo lékařem, protože některé hodnoty mohou vyjít v nebiologických mezích (problém biologické realizovatelnosti).

Jestliže výsledky některých testů jsou nevyhovující, není realizovaný model prakticky použitelný a je nutno buď provést další experimenty, které umožní zpřesnit identifikaci parametrů nebo volit jinou strukturu modelu a provést novou simulaci od bodu 6. Jsou-li výsledky testů vyhovující a model se jeví prakticky použitelný, je možno s ním provádět další experimenty,

kteří buď potvrdí použitelnost modelu nebo ukáží jeho neadekvátnost. Objeví-li se při experimentování s modelem nečekané vlastnosti, které se pak naleznou i na biologickém systému, je to výborným potvrzením adekvátnosti modelu a jeho poznávací význam obzvláště stoupne.

Blokové schéma na obr. 2.1 je pouze příkladem jednoduché varianty procesu vytváření modelu. U komplexních modelů je postup složitější, mezi jednotlivými etapami je třeba provést mnoho dalších dílčích kroků, dochází k návratům do předchozích etap a modely jsou novými informacemi neustále zdokonalovány.

### Literatura

- [1] Hebák P., Hustopecký J.: Vícerozměrné statistické metody s aplikacemi. SNTL, Praha, 1987.
- [2] Holodniok M., Klíč A., Kubíček M., Marek M.: Metody analýzy nelineárních dynamických modelů. Academia, Praha, 1986.
- [3] Klír J., Valach J.: Kybernetické modelování. SNTL, Praha, 1965.
- [4] Korál V., Valenta J.: Analogové modely v biologii a medicíně. Academia, Praha, 1972.
- [5] Kotek Z., Kubík S., Razím M.: Nelineární dynamické systémy. SNTL, Praha, 1973.
- [6] Likeš J., Machek J.: Počet pravděpodobnosti. SNTL, Praha, 1982.
- [7] Likeš J., Machek J.: Matematická statistika. SNTL, Praha, 1983.
- [8] Machek J.: Teorie odhadu. SPN, Praha, 1980.
- [9] Talbot S.A.: Systems physiology. J.Wiley, N.Y., 1973.
- [10] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.
- [11] Wünsch Z., Dostál C., Veselý A.: Základy lékařské kybernetiky. Avicenum, Praha, 1977.

## Kapitola 3

# Vybrané partie z biofyzikální chemie

### 3.1 Skupenské (fázové) přeměny

Změny, jako jsou např. vypařování vody, tání ledu, rozpouštění cukru ve vodě apod., se nazývají skupenské nebo fázové přeměny. Podle vnějších podmínek (teploty a tlaku) se každá látka může vyskytovat ve třech odlišných skupenských stavech - plynném, kapalném a tuhém. Změny skupenství se vyznačují nespojitou změnou některé vlastnosti soustavy nastávající při přesně určených hodnotách teploty a tlaku. Hranice mezi jednotlivými skupenskými stavy nejsou však vždy zcela ostré, např. kapalinu nelze v kritickém stavu rozlišit od její páry.

Systémy lze dělit na homogenní a heterogenní. Jestliže systém je v celém svém objemu jednotný a to nejen po stránce chemického složení, ale i po stránce fyzikálního stavu, říkáme, že je homogenní nebo že se skládá z jedné fáze. U homogenního systému jsou vlastnosti ve všech částech systému stejné.

Heterogenní systém je složen ze dvou nebo více homogenních oblastí (fází), oddělených ostrým rozhraním, kde se vlastnosti mění skokem. Přitom každá fyzikálně nebo chemicky odlišná, homogenní a mechanicky oddělitelná část takové soustavy představuje samostatnou fázi.

Fáze je tedy homogenní soubor molekul, který je v příslušném systému ostře ohraničen od jiných souborů molekul tvořících jiné fáze. Po chemické stránce může být každá fáze obecně směsí většího počtu chemicky čistých látek. Nejmenší počet chemických individuí, který dovoluje jednoznačně vyjádřit složení každé fáze soustavy, představuje *složky soustavy*.

*Fázové rovnováhy* jsou rovnováhy, které se nastaví mezi jednotlivými fázemi téže látky nebo různých spolu nereagujících látek. K charakterizaci těchto heterogenních rovnováh se používá *Gibbsův fázový zákon*. Ten udává vzájemný vztah mezi počtem fází  $f$ , počtem nezávislých složek  $k$  a počtem stupňů volnosti  $v$  při rovnováze v uzavřené soustavě

$$v = k - f + 2$$

Počet stupňů volnosti  $v$  je počet intenzivních stavových veličin (teplota, tlak, hustota), které lze nezávisle měnit, aniž se tím změní počet fází v soustavě.

Příkladem jednosložkové soustavy ( $k=1$ ) je např. uzavřená nádoba naplněná vodou, její parou a ledem. Je-li nádoba zcela vyplněna pouze vodou, vznikne homogenní soustava ( $f=1$ ). Ta má tedy dva stupně volnosti ( $v=2$ ) a proto se mohou dvě intenzivní vlastnosti (např. teplota a tlak) v širokém rozmezí měnit, aniž se změní počet fází. Je-li nádoba naplněna vodou jen zčásti, vznikne po ustavení rovnováhy mezi kapalnou a parní fází dvojfázový systém ( $v=1$ ) a teplota a tlak již nebudou navzájem nezávislé. Všechny tři fáze (voda, pára a led) pak mohou současně existovat jen za určité teploty a tlaku, protože tento systém nemá žádný stupeň volnosti.

V soustavách, které se skládají výhradně z plynů, může za rovnováhy existovat pouze jediná fáze, neboť všechny plyny jsou spolu mísitelné ve všech poměrech pokud mezi nimi nedochází k chemické reakci. U kapalin může vzniknout jedna nebo více fází, podle toho jak jsou tyto kapaliny spolu mísitelné. Tuhé látky se spolu mísí většinou jen omezeně, takže v soustavě může za rovnováhy společně existovat mnoho různých tuhých fází.

## 3.2 Disperzní systémy

U systému složeného ze dvou fází může být jedna fáze souvislá (obvykle v přebytku vůči fázi druhé) a nazývá se disperzní prostředí nebo dispergens, druhá fáze je rozptýlená (dispergovaná, disperzní podíl). Kombinací tří základních skupenství vzniká 9 základních variant disperzních systémů. Zavede-li se další rozlišující hledisko, např. velikost dispergované fáze, počet systémů se podstatně rozroste. Podle velikosti dispergovaných částic se rozlišují

a/ *hrubé disperze* (velikost částic > 1000 nm)

Částice jsou viditelné okem nebo mikroskopem, neprocházejí membránami ani filtračním papírem. Jsou to např. mlha, pěny, emulze, suspenze apod. Tyto systémy jsou hrubě heterogenní.

b/ *koloidní disperze* (velikost částic 1 - 1000 nm)

Jsou jemně heterogenní, jejich částice procházejí běžnými filtračními papíry, ale jsou zadržovány různými typy membrán. Nazývají se také koloidní roztoky.

1. Biologicky nejdůležitější jsou roztoky vysokomolekulárních látek přirozených nebo umělých (lyosoly), u nichž disperzním prostředím je kapalina (nejčastěji voda).

2. Další skupinu tvoří tzv. asociační neboli micelární koloidy, které vznikají samovolnou reverzibilní agregací (shlukováním) nízkomolekulárních látek v pravém roztoku mezimolekulárními silami (např. roztoky mýdel).

c/ *analytické disperze* (velikost částic < 1 nm)

Částice procházejí membránami, difundují rychle. Analytické disperze se pokládají za homogenní soustavy. Nazývají se také pravé roztoky. Jsou opticky čiré, dispergovaná látka je velikosti malých molekul a iontů a je stanovitelná pouze chemickými metodami.

### 3.2.1 Pravé roztoky (roztoky nízkomolekulárních látek)

Za roztok se pokládá dvousložková nebo vícesložková soustava složená ze dvou nebo více druhů molekul, která je co do chemických a fyzikálních vlastností ve všech částech dokonale stejnorodá, přičemž složení takovéto homogenní soustavy lze spojitě měnit alespoň v určitém rozmezí. Roztok je tedy jednofázová soustava, pevná, kapalná nebo plynná, která se skládá nejméně ze dvou čistých látek.

U pravých roztoků je nejčastějším případem kapalina jako disperzní prostředí a pevná látka jako disperzní podíl. Základní disperzní prostředí živé hmoty představuje voda, která s rozpustnými látkami vytváří pravé roztoky. Rozpuštěné látky jsou buď na úrovni molekulární nebo disociují na ionty (iontové roztoky).

#### Vyjadřování složení vícesložkových soustav

Základní fyzikálně chemickou veličinou je *látkové množství*  $n$ . Jednotkou SI je mol. Číselně je roven tolika gramům látky, kolik činí relativní molekulová (atomová) hmotnost  $M_r$ . V biologii a biochemii se používá menších jednotek mmol,  $\mu$ mol.

Např. u NaCl je rel.mol.hmotnost  $22,99 + 35,45 = 58,44$ . Jeden mol je tedy 58,44 g NaCl.

*Složení roztoku* se vyjadřuje různým způsobem. Je možno např. udat počet gramů nebo molů všech složek v každé fázi uvažované soustavy. Nejčastější je však relativní vyjádření pomocí *koncentrace*, která je obecně definována jako množství látky dělené velikostí soustavy. Podle toho v jakých jednotkách se vyjádří obě tyto veličiny, bude mít koncentrace různou hodnotu a různý rozměr.

*Molarita* roztoku (molární koncentrace)  $c_m = n/V$  je počet molů složky v jednotce objemu roztoku. Jednotkou SI je mol m<sup>-3</sup> (v praxi mol dm<sup>-3</sup>, mol l<sup>-1</sup> (zkráceně M)). Roztok, v němž koncentrace rozpuštěné látky např. NaCl je 1,2 mol l<sup>-1</sup> se obvykle označuje jako 1,2 molární roztok nebo zkráceně 1,2 M - NaCl. Molarita roztoku se poněkud mění s teplotou, protože objem rozpouštědla závisí na teplotě. Pro přesnější výpočty se vylučuje vliv teploty na koncentraci tím, že se počet molů rozpuštěné látky vztahuje na hmotnost rozpouštědla.

*Molalita* roztoku  $c_{m'}$  je počet molů složky na 1000 g rozpouštědla [mol kg<sup>-1</sup>].

*Molární zlomek* (označení  $N$  nebo  $x$ ) je dán poměrem počtu molů složky, dělený počtem molů všech složek roztoku (bezrozměrná veličina). Je-li v roztoku přítomno  $k$  látek, je molární zlomek každé z nich včetně rozpouštědla dán vztahem

$$N_i = \frac{n_i}{n_1 + \dots + n_k} \quad \sum_{i=1}^k N_i = 1 \quad (3.1)$$

Index 1 se používá pro rozpouštědlo, další indexy pro rozpuštěné látky. V literatuře se ještě vyskytují některé další způsoby vyjadřování koncentrací, ty se však podle současných norem již běžně nepoužívají.

*Příklad* [8]. Při 18°C se ve 100 g vody ( $m_1$ ) rozpustí 53,84 g ( $m_2$ ) bezvodého CaCl<sub>2</sub>. Vzniklý roztok má hustotu 1,342 g ml<sup>-1</sup>. Objem roztoku  $V$  [ml] = hmotnost roztoku [g] / hustota.  $V = 153,84/1,342$ . (Ca:  $M_r = 40,08$ , Cl:  $M_r = 35,45$ )

Molarita  $c_m = n_2/V$

$$c_m = \frac{1000 \cdot n_2}{V} = \frac{1000 \cdot 53,84 \cdot 1,342}{110,98 \cdot 153,84} = 4,23 \text{ mol l}^{-1}$$

Molalita  $c_{m'} = 4,8 \text{ mol/1000 g}$ .

Molární zlomek ( $M_1, M_2$  jsou relativní molekulové hmotnosti vody a CaCl<sub>2</sub>)

$$N_2 = \frac{n_2}{n_1 + n_2} = \frac{m_2/M_2}{m_1/M_1 + m_2/M_2} = \frac{53,846/110,98}{100/18 + 53,846/110,98} = 0,08$$

### 3.3 Termodynamika živých systémů (biotermodynamika)

Termodynamika se zabývá vzájemnými přeměnami různých druhů energie, pojednává o směru fyzikálních a chemických dějů a o jejich rovnováze. Při studiu vlastností termodynamických systémů se vzájemně doplňují dva rozdílné přístupy - statistický a fenomenologický.

*Statistická termodynamika* vysvětluje makroskopické tepelné jevy neuspořádaným, tzv. tepelným pohybem atomů a molekul. Statistický popis umožňuje exaktně zavést makroskopické veličiny na základě znalosti dějů probíhajících na mikroskopické úrovni. Vzhledem k matematické náročnosti statistického popisu si dále všimneme pouze fenomenologického pojetí.

*Fenomenologická termodynamika*, která se nezajímá o podstatu a o vnitřní mechanismy procesů, je založena na definici několika základních stavových funkcí a na třech obecně platných větách, vyslovených axiomatically ve shodě se zkušeností.

**Stav** termodynamického systému je v určitém okamžiku určen souborem vhodně volených přímo měřitelných fyzikálních veličin, které se nazývají *stavové proměnné*. Jsou dvojího druhu:

a) *globální (extenzivní)* -  $I_{ex}(t)$ . Popisují systém jako celek a jsou aditivní. Hodnota dané proměnné pro celý systém je rovna součtu hodnot pro jednotlivé podsystémy. Extenzivní proměnné jsou např.: hmotnost  $m$ , objem  $V$ , celkový počet částic  $N$ , látkové množství  $n$ , molární koncentrace  $c$ , vnitřní energie  $U$ , entropie  $S$  a jiné. Extenzivní veličiny jsou závislé pouze na čase, nikoliv na prostorových souřadnicích.

b) *lokální (intenzivní)* -  $I_{in}(\mathbf{r}, t)$ . Tyto stavové proměnné závisejí nejen na čase, ale také na prostorových souřadnicích. Patří mezi ně např. teplota, tlak, chemický potenciál, hodnoty vnějších polí uvnitř systému aj. Lokálními veličinami jsou také hmotnostní hustoty globálních veličin.

Pro účelný popis termodynamického systému se zavádějí funkce zvané *termodynamické potenciály*. Pro systém o konstantním složení se používají tyto funkce:

a) *vnitřní energie*  $U(S, V)$   $dU = TdS - pdV$

Tento vztah platí pro vratnou infinitezimální změnu jakéhokoliv systému o konstantním složení, u něhož nedochází k výměně jiné práce než objemové.

b) *entalpie*  $H(S, p)$

$$H = U + pV \quad dH = TdS + Vdp$$

c) *Helmholtzova energie* (volná energie)  $F(T, V)$

$$F = U - TS \quad dF = -SdT - pdV$$

d) *Gibbsova energie* (Gibbsova funkce, volná entalpie)  $G(T, p)$

$$G = H - TS \quad dG = -SdT + Vdp$$

Všechny uvedené funkce jsou termodynamickými potenciály, jestliže jsou dány jako funkce své přirozené sady nezávisle proměnných, uvedených v závorkách u jednotlivých potenciálů. Gradienty všech těchto potenciálů můžeme považovat za obecné termodynamické síly.

Pro popis chování termodynamických systémů jsou důležité dvě hlavní věty. První věta termodynamická vyjadřuje princip zachování energie, který říká, že celková energie izolovaného systému je konstantní. Energie může být přeměněna z jedné formy do druhé, ale nemůže být nově stvořena ani zničena. Celková vnitřní energie uzavřeného systému  $U$  se změní o  $dU$  tehdy, dodá-li se systému zvnějšku tepelná energie  $dQ$  nebo mechanická energie  $dW$  prací vnějších sil. Pak  $dU = dQ + dW$ . Elementární změna vnitřní energie  $dU$  libovolného systému je úplným diferenciálem, takže při přechodu systému z jednoho stavu do druhého nezávisí změna  $dU$  na způsobu přechodu (na integrační cestě).

Druhá hlavní věta termodynamická upřesňuje, jaké děje v přírodě skutečně probíhají. Je např. možno beze zbytku přeměnit práci v teplo, není však možno veškeré teplo přeměnit beze zbytku v práci. Clausius to vyjádřil formulací: Teplo nemůže samovolně přecházet ze studenějšího tělesa na teplejší. Druhá věta charakterizuje tedy směr samovolných přírodních procesů a ukazuje, že všechny tyto děje probíhají jen určitým směrem, jsou nevratné (ireverzibilní) a směřují do stavu rovnováhy. Při všech reálných procesech, které jsou provázány jakoukoliv přeměnou energie, se vždy uvolní menší nebo větší množství tepla, které představuje odpadní, degradovanou energii, která se už nikdy nemůže plně přeměnit na jinou formu energie.

Podobně jako první termodynamická věta zavádí funkci stavu - vnitřní energii  $U$ , zavádí i druhá hlavní věta zvláštní funkci stavu - entropii. *Entropie*  $S$  je stavová funkce, která určuje

směr vývoje termodynamických procesů. Je to globální (aditivní) veličina, pro jejíž přírůstek  $dS$  (úplný diferenciál) platí při vratných procesech vztah  $dS = dQ/T$ , kde  $dQ$  je množství energie dodané systému zvnějšku a  $T$  je absolutní teplota. Vzhledem k aditivitě je u termodynamického systému složeného z více částí celková změna entropie  $dS$  rovna součtu změn entropií jednotlivých podsystémů:  $dS = dS_1 + dS_2 + \dots + dS_n$ .

Entropii lze zavést i pro *otevřené systémy*, ve kterých probíhají nevratné děje. Celkovou změnu  $dS$  můžeme zapsat jako součet dvou členů

$$dS = d_eS + d_iS,$$

kde  $d_eS$  je změna entropie, kterou vyvolá vstup vnější entropie z okolí do systému nebo naopak (tok entropie) a  $d_iS$  je změna entropie, která vzniká uvnitř systému (produkce entropie). Změna entropie  $d_iS$  vlivem změn uvnitř systému je vždy nezáporná,  $d_iS \geq 0$ .

Hlavní význam zavedení entropie spočívá v tom, že se jasně rozliší vratné procesy od nevratných. Produkce entropie mizí, když v systému jsou jen reverzibilní změny a přírůstek je vždy pozitivní, když v systému probíhají nevratné procesy (např. chemické reakce). Proto

$$d_iS = 0 \text{ (reversibiln)} \qquad d_iS > 0 \text{ (ireversibiln)}$$

Vstupující nebo vystupující entropie  $d_eS$  může být kladná, nulová nebo záporná v závislosti na typu interakce s okolím. V důsledku toho mohou u otevřených systémů při nerovnovážných podmínkách probíhat procesy, při kterých je výsledná změna  $dS$  záporná. Záporným tokem entropie  $d_eS$  z okolního prostředí mohou tedy živé systémy vytvářet složité struktury s vysokou uspořádaností a tedy s nízkou entropií. Dosáhne-li systém stacionárního stavu, při němž je  $dS = 0$ , může se stav s nízkou entropií udržovat libovolně dlouho.

Živý systém může tedy snižovat svoji entropii pouze interakcí s okolím a může tak zvyšovat svou uspořádanost na úkor uspořádanosti vnějšího prostředí. Např. fotosyntéza u zelených rostlin probíhá jen pomocí záporného toku entropie přinášeného slunečním zářením. Aby se lokálně v určité oblasti termodynamického systému mohla vytvořit uspořádaná struktura se sníženou entropií, musí nutně jinde probíhat procesy, které celkovou entropii zvyšují. Protože entropie je mírou neuspořádanosti systému, lze říci, že řád vzniká z neuspořádanosti jen za cenu toho, že jinde (v okolí) se neuspořádanost ještě více zvětšuje. Živé systémy se tedy mohou udržet a organizovat jen na účet růstu vesmírné entropie. Biologické procesy nejsou tedy v rozporu s druhou větou termodynamiky, která má obecnou platnost.

U *izolovaného systému* není výměna hmoty a energie s okolím, proto  $d_eS = 0$  a  $dS = d_iS \geq 0$ , kde  $>$  platí pro ireversibilní proces a  $=$  pro reversibilní proces. Entropie izolovaného systému nemůže nikdy klesat, s probíhajícími nevratnými procesy pouze stoupá a systém směřuje do rovnovážného stavu, který se vyznačuje maximem entropie (nulovým přírůstkem  $dS$ ).

Vzhledem k dosud uvedeným základním poznatkům z termodynamiky je patrné, že živé systémy, v nichž probíhají procesy daleko od rovnovážných stavů, nemohou být studovány v rámci klasické termodynamiky. Ta se totiž zabývá chováním izolovaných a uzavřených systémů v rovnovážných stavech a vratnými přechody od jednoho stavu k druhému. Pro zkoumání nevratných dějů, které probíhají v systémech vzdálených od termodynamické rovnováhy bylo třeba klasickou termodynamiku rozšířit a vybudovat nerovnovážnou nevratnou termodynamiku.

V současné době lze termodynamiku dělit na několik skupin. Jsou to:

1. *Rovnovážná termodynamika*, která odpovídá současné klasické termodynamice. Protože studuje téměř výlučně rovnovážné stavy, byl by pro ni vhodnější název termostatika.

2. *Nerovnovážná termodynamika* (termodynamika nevratných dějů), kterou můžeme rozdělit na dvě skupiny.

a) *lineární nerovnovážná termodynamika*

Základním předpokladem je zde lineární závislost mezi termodynamickými silami a toky, která platí v blízkosti rovnovážného stavu.

b) *nelineární nerovnovážná termodynamika*, která studuje vlastnosti systémů daleko od termodynamické rovnováhy v oblasti, kde děje jsou nelineární, často silně nelineární. Tato teorie je zvláště důležitá pro živé systémy.

3. *Strukturální termodynamika*, která spojuje metody termodynamiky a biokybernetiky, čímž vzniká vhodná teorie pro popis živých systémů na molekulární i vyšší úrovni.

Vzhledem k omezenému rozsahu skriptu není možno se těmito problémy podrobněji zabývat, k dispozici je však rozsáhlá literatura, např. [1,2,9].

### 3.4 Transportní jevy

V živém organismu je přenášeno mnoho látek nejrůznějšími mechanismy. Ve velkém měřítku jsou látky transportovány hydrodynamickými toky (krví, lymfatickým systémem, močí apod.). Krví jsou např. dopravovány jednotlivé živné látky, metabolity, kyslík, oxid uhličitý, hormony aj. Většina těchto látek prostupuje buněčnými membránami, které jsou selektivně propustné, takže některé látky procházejí velmi snadno, jiné jen velmi pomalu a některé látky neprostupují vůbec. Transport přes membrány se uskutečuje jednak volnou difúzí a osmózou, které jsou čistě fyzikálními jevy a buňka je nemůže regulovat, jednak pomocí pasivních a aktivních přenašečů, kdy průchod látek membránami může být regulován. Všimněme si podrobněji především jevů difúze a osmózy, které jsou pro živé systémy velmi důležité.

#### 3.4.1 Difúze

Difúze je transportní děj, který se projevuje v plynech, kapalinách i pevných látkách. *Obyčejná difúze* (prostá, pasivní) je samovolný přechod částic látky z prostředí o její vyšší koncentraci do prostředí o nižší koncentraci. Rychlost difúze závisí především na hustotě uvažované látky. U plynů proběhne samovolné promísení za normálního tlaku v nádobě objemu 1 litr během několika minut, při snížených tlacích během několika sekund. U kapalných systémů je difúze proces pomalý, trvá týdny až měsíce. Velmi pomalá je rychlost difúze v pevných látkách.

Difúzní jevy v plynech a kapalinách popisují *Fickovy zákony*. Pro jejich odvození uvažujme jednoduchý jednorozměrný systém podle obr. 3.1. V dlouhé trubici o průřezu  $S$  jsou obsaženy dva různé plyny A a B o konstantní teplotě a tlaku. Plyn A je uzavřen ve velmi úzkém prostoru kolem  $x = 0$ , plyn B vyplňuje zbytek soustavy. Odstraníme-li náhle přepážky, které od sebe oddělují oba plyny, začnou se A i B spolu okamžitě mísit vlivem difúze a to tak dlouho, až se v celém objemu vytvoří směs stejného složení. Představíme-li si v libovolném místě  $x$  tenkou vrstvičku plynu o šířce  $dx$ , pak okamžitý celkový difúzní tok  $dn/dt$  molekul plynu A procházejících plochou  $S$  je úměrný velikosti plochy a koncentračnímu gradientu vyjadřujícímu úbytek koncentrace  $dc_A$  plynu A na vzdálenosti  $dx$ . To vyjadřuje tzv. *1. Fickův zákon*, který můžeme zapsat ve tvaru

$$\frac{dn}{dt} = -SD_{AB} \frac{\partial c_A}{\partial x} \quad (3.2)$$

Záporné znaménko vyjadřuje, že tok látky je ve směru klesající koncentrace. Obvykle se neuvažuje celkový tok, ale hustota toku  $J_A$ , tj. množství látky prošlé jednotkou plochy za jednotku času

$$J_A = -D_{AB} \frac{\partial c_A}{\partial x} \quad (3.3)$$



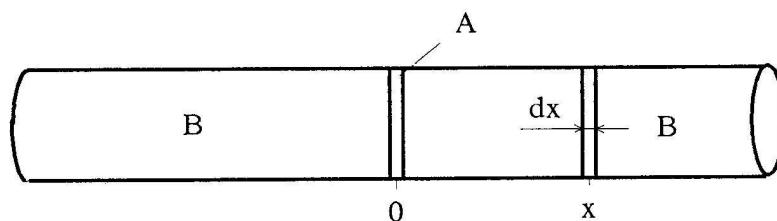
Konstanta úměrnosti  $D_{AB}$  se nazývá difúzní koeficient. Pro  $J_B$  platí obdobný vztah

$$J_B = -D_{AB} \frac{\partial c_B}{\partial x} \quad (3.4)$$

Při konstantní teplotě a tlaku v celé soustavě je celkový počet molekul na jednotku objemu nezávislý na poloze  $x$ , takže platí

$$\frac{\partial(c_A + c_B)}{\partial x} = \frac{\partial c_A}{\partial x} + \frac{\partial c_B}{\partial x} = 0 \quad (3.5)$$

Má-li zůstat celkový počet molekul na jednotku objemu v celé soustavě stejný, musí být součet toků molekul A i B kteroukoliv rovinou roven nule,  $J_A = J_B = 0$ . Porovnáním uvedených rovnic pak vyplývá, že  $D_{AB} = D_{BA} = D$ . U dvousložkové soustavy se tedy uplatňuje jen jeden difúzní koeficient, který ovšem závisí obvykle na složení směsi, na teplotě a dalších parametrech.



Obr.3.1. Jednorozměrný případ difúze.

Difúzní koeficient v plynech při atmosférickém tlaku je asi 0,1 až 1  $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ , u kapalin  $10^4$  až  $10^5$  krát menší než pro plyny, tj. řádově  $\text{cm}^2 \text{den}^{-1}$ . V tuhé fázi je difúze velmi pomalá,  $D$  je řádově  $\text{cm}^2 \text{rok}^{-1}$  a zvyšuje se exponenciálně se vzrůstající teplotou.

V obecném případě, kdy koncentrace  $c$  je funkcí všech tří prostorových souřadnic, je hustota toku látky vektorovou veličinou

$$\mathbf{J} = -D \text{grad } c_A = -D \left[ \frac{\partial c_A}{\partial x}, \frac{\partial c_A}{\partial y}, \frac{\partial c_A}{\partial z} \right]^T. \quad (3.6)$$

První Fickův zákon vystihuje poměry při ustálené difúzi, kdy je (pro jednorozměrný případ) koncentrační gradient  $\partial c_A / \partial x$  konstantní. Pak je ho možno nahradit poměrem  $(c_{A2} - c_{A1}) / \Delta x$ , kde  $c_{A1}, c_{A2}$  jsou koncentrace složky A v příčných průřezích vzdálených od sebe o hodnotu  $\Delta x$ .

Vrátíme-li se k našemu příkladu, vidíme, že poměry jsou složitější, neboť s postupem difúze se mění koncentrace  $c_A$  v jednotlivých profilech a je tedy funkcí polohy i času  $c_A(x, t)$ . Je-li podle obr. 3.1. v určitém čase  $t$  v místě  $x$  koncentrační gradient  $\partial c_A / \partial x$ , pak počet molů, které projdou za jednotku času průřezem  $S$  je dán 1. Fickovým zákonem

$$\frac{dn}{dt} = -SD \frac{\partial c_A}{\partial x} \quad (3.7)$$

Koncentrační gradient v místě  $x + dx$  se liší o hodnotu

$$\frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial c_A}{\partial x} \right) dx = \frac{\partial^2 c_A}{\partial x^2} dx \quad (3.8)$$

Za předpokladu, že koeficient  $D$  je nezávislý na  $x$ , je počet molů  $dn'$ , které projdou za jednotku času průřezem  $S$  v místě  $x + dx$

$$\frac{dn'}{dt} = -SD \left( \frac{\partial c_A}{\partial x} + \frac{\partial^2 c_A}{\partial x^2} \right) dx \quad (3.9)$$

Časový přírůstek počtu molů ve vrstvičce tloušťky  $dx$  je tedy

$$\frac{dn - dn'}{dt} = SD\left(\frac{\partial^2 c_A}{\partial x^2}\right)dx \quad (3.10)$$

Protože  $Sdx$  je objem uvažované vrstvičky, lze psát

$$\frac{dn - dn'}{Sdxdt} = \frac{\partial c_A}{\partial t}$$

Pak

$$\frac{\partial c_A}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c_A}{\partial x^2} \quad (3.11)$$

Uvedený vztah (3.11) představuje *2. Fickův zákon*. Je dán parabolickou diferenciální rovnicí druhého řádu, jejímž řešením je závislost koncentrace  $c_A(x, t)$  na vzdálenosti a čase. Pro konkrétní řešení je třeba stanovit počáteční a okrajové podmínky. Rovnice (3.11) má stejný tvar jako parciální diferenciální rovnice pro vedení tepla, proto lze všechna známá řešení tepelných systémů použít pro obdobné případy difúze.

Řešení parciální diferenciální rovnice (3.11), které vyhovuje daným počátečním a okrajovým podmínkám, lze nalézt různými metodami. V našem příkladě uvažujme zidealizovaný případ, kdy v nekonečně tenké vrstvě v poloze  $x = 0$  je  $N_0$  molekul (okamžitý rovinný zdroj v počátku), pro všechny hodnoty  $x \neq 0$  je  $c_A = 0$ . Řešení rovnice (3.11) má pak tvar

$$c_A(x, t) = \frac{N_0}{2\sqrt{\pi Dt}} e^{-x^2/4Dt}, \quad (3.12)$$

jak se lze přesvědčit dosazením parciálních derivací vztahu (3.12) do rovnice (3.11). Na obr. 3.2 jsou zakresleny čtyři závislosti  $c_A(x, t)$  pro čtyři zvolené časové okamžiky. Je patrné, že křivky mají stejný tvar jako normální rozdělení pravděpodobnosti pro  $\sigma = \sqrt{2Dt}$ .

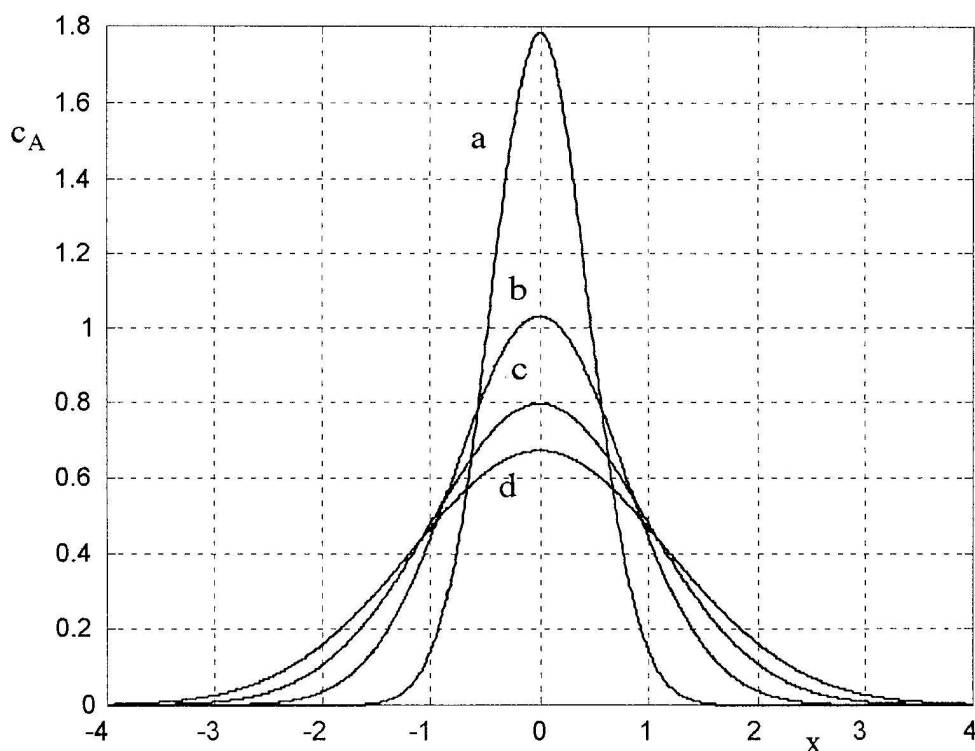
Dosavadní úvahy o difúzi se týkaly jen obyčejné difúze, kdy ve vyšetřovaném prostředí existuje pouze rozdíl koncentrací při konstantních nebo jen velmi málo se měnících teplotách a tlacích. Existuje-li kromě rozdílu koncentrací v prostředí také gradient teploty  $T$  a tlaku  $p$ , pak přejde vztah (3.6) pro hustotu difúzního toku na

$$\mathbf{J} = -D(\text{grad } c + k_t \text{ grad } T + k_p \text{ grad } p) \quad (3.13)$$

Přenos látky při rozdílu teplot je *termodifúze*, při existenci gradientu tlaku *barodifúze*. Koeficienty  $Dk_t$  a  $Dk_p$  jsou koeficienty termodifúze a barodifúze. Pohyb iontů membránou, vyvolaný společným působením elektrických polí a koncentračních gradientů, vede k jevu *elektrodifúze*, která se uplatňuje při přenosu iontů a metabolitů buněčnými membránami, při šíření elektrických impulsů nervovými buňkami a jinde.

### 3.4.2 Osmóza

Osmóza je jev, při němž molekuly rozpouštědla přecházejí polopropustnou (semipermeabilní) membránou z roztoku o nižší koncentraci rozpouštědla do roztoku o vyšší koncentraci. Je to tedy zvláštní případ difúze molekul rozpouštědla, nejčastěji vody. Jev osmózy můžeme demonstrovat tímto pokusem (obr. 3.3). Na rozšířený okraj nálevky s dlouhým stonkem připevníme polopropustnou membránu, naplníme nálevku roztokem nějaké látky, pro kterou je membrána nepropustná a ponoříme ji do nádržky s vodou. Množství roztoku v nálevce můžeme zvolit tak velké, aby hladiny v nádržce a nálevce byly na stejné úrovni. Protože membrána je nepropustná pro rozpouštěnou látku, nenastane difúze vlivem koncentračního spádu, ale naopak voda začne



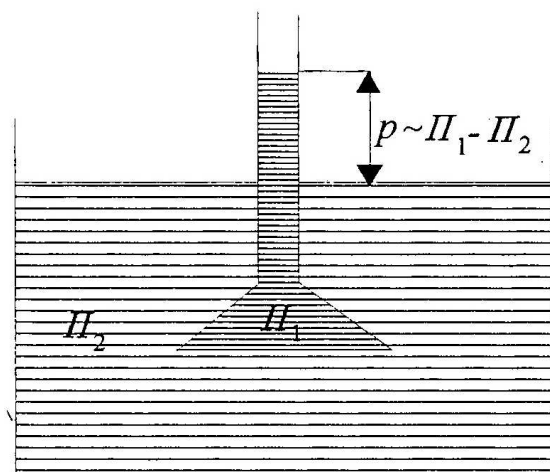
Obr.3.2. Závislost koncentrace na polohové souřadnici pro difúzi z okamžitého rovinného zdroje (pro čtyři hodnoty  $Dt$ )

pronikat do roztoku a hladina v nálevce bude stoupat tak dlouho, až hydrostatický tlak vyrovná rozdíl tzv. osmotických tlaků obou tekutin na začátku pokusu.

*Osmotický tlak roztoku* je vlastností roztoku a je dán koncentrací rozpuštěných částic (molekul, iontů). Proto látka, která plně disociuje v ionty, má při stejné molaritě větší osmotický tlak než látka, která nedisociuje. Osmotický tlak je přímým důsledkem přítomnosti rozpuštěné látky a existuje tedy v každém roztoku. Projevuje se ovšem jen tehdy, může-li docházet k osmóze. Roztoky mohou být charakterizovány v jednotkách osmolarity. Roztoky látek, které nedisociují, mají osmolaritu stejnou jako molaritu. Při disociaci, např. na dva ionty, je osmolarita dvojnásobná proti molaritě. Osmotický tlak  $\pi$  se u zředěných roztoků řídí vztahem

$$\pi = cRT \quad [Pa], \quad (3.14)$$

kde  $c$  je osmolarita roztoku,  $T$  absolutní teplota a  $R$  univerzální plynová konstanta  $R=8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ . Koloidní roztoky mají velmi malý osmotický tlak, protože koloidní částice jsou relativně velké a je jich tedy v roztoku poměrně málo. Osmotický tlak koloidních roztoků se nazývá také onkotický. *Izotonické* roztoky mají stejný osmotický tlak, *hypotonický* roztok má menší osmotický tlak vůči danému roztoku, *hypertonický* má větší osmotický tlak.



Obr.3.3. Závislost koncentrace na polohové souřadnici pro difúzi z okamžitého rovinného zdroje (pro čtyři hodnoty  $Dt$ )

Osmóza je důležitým jevem u živých organismů. Plazmatická membrána buňky se fyzikálními vlastnostmi blíží vlastnostem polopropustné membrány a vytváří tzv. osmotickou bariéru buňky. Umístí-li se buňka do hypotonického prostředí, např. do čisté vody, bude vstupovat voda do buňky, objem buňky se zvětší a může dojít k prasknutí (např. hemolýza červených krvinek). V hypertonickém prostředí proudí voda z buňky ven, buňka se srašťuje. Osmóza zabraňuje u člověka nadměrnému hromadění tekutiny v tkáních, vlivem osmózy se na žilním konci kapilárních cév nasává tkáňový mok zpět do krevního řečiště.

Izotonii organismu udržují ledviny, které regulují množství vyloučené vody i rozpuštěných látek v moči. Osmotický tlak krve je při  $37^{\circ}\text{C}$  ( $310\text{ K}$ ) asi  $740\text{ kPa}$ . Velikostí odpovídá přibližně osmotickému tlaku  $\text{NaCl}$  o koncentraci  $9\text{ g/l}$  (molarita  $150\text{ mol m}^{-3}$ ).  $\text{NaCl}$  disociuje na dva ionty, takže podle rovnice (3.14) bude osmotický tlak

$$\pi = 2 \cdot 150 \cdot 8,314 \cdot 310 = 744\text{ kPa}.$$

### Literatura

- [1] Babloyantz A.: Molecules, dynamics and life. J.Wiley, New York, 1986.
- [2] Dvořák I., Maršík F., Andrej L.: Biotermodynamika. Academia, Praha, 1982.
- [3] Hála E., Reiser A.: Fyzikální chemie I.,II. Academia, Praha, 1971.
- [4] Kotyk A., Horák J.: Enzymová kinetika. Academia, Praha, 1977.
- [5] Moore W.J.: Fyzikální chemie. SNTL, Praha, 1979.
- [6] Nečas O. a kol.: Biologie. Avicenum, Praha, 1989.
- [7] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1984.
- [8] Vodrážka Z.: Obecná a fyzikální chemie pro lékaře a biology. Avicenum, Praha, 1972.
- [9] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.

# Kapitola 4

## Chemická kinetika

### 4.1 Základní pojmy

V živém organismu probíhá složitý komplex chemických reakcí. Při studiu těchto reakcí je třeba vědět, kam tyto reakce směřují a jak rychle probíhají. První otázka se týká chemické rovnováhy a patří do chemické termodynamiky, druhá se týká rychlosti, kterou se tato rovnováha ustavuje a tím se zabývá chemická kinetika.

*Chemická kinetika studuje rychlosti chemických reakcí a vliv faktorů, na kterých tato rychlost závisí.*

Základní veličinou chemické kinetiky je *reakční rychlost*  $r$ . Je definována jako počet molů výchozí látky zreagovaných nebo počet molů produktu vzniklých za jednotku času v jednotce objemu

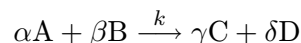
$$r = \frac{1}{V} \frac{dn}{dt}$$

Rozměr reakční rychlosti je  $\text{mol m}^{-3} \text{s}^{-1}$  nebo  $\text{mol dm}^{-3} \text{s}^{-1}$ . Nemění-li se objem během reakce, lze reakční rychlost vyjádřit jako změnu koncentrace v časové jednotce  $r = dc/dt$ .

Reakční rychlost závisí na mnoha faktorech, především na koncentraci reagujících látek, dále na teplotě, tlaku, vlivu katalyzátorů aj. řada metabolického reakcí v živých systémech probíhá za tak malých změn teploty a tlaku, že lze tyto veličiny považovat za konstantní.

Nejdůležitější je závislost reakční rychlosti na koncentraci reagujících látek. Je vyjádřena tzv. *zákonem o působení hmot* (Guldberg, Waage), který říká, že reakční rychlost je úměrná součinu koncentrací reagujících látek umocněných na své stechiometrické koeficienty.

Uvažujme jako příklad jednoduchou reakci, kdy  $\alpha$  molekul látky A reaguje s  $\beta$  molekulami látky B za vzniku  $\gamma$  molekul látky C a  $\delta$  molekul látky D



Rychlost reakce je v tomto případě dána vztahem

$$r = kc_A^\alpha c_B^\beta \tag{4.1}$$

kde  $k$  je *rychlostní konstanta* reakce závisící na vlastnostech soustavy, především na povaze látek a na teplotě. Reakce, u nichž je součet mocnitelů koncentrací stejný, mají z kinetického hlediska mnoho společných rysů. Tento součet mocnitelů se nazývá (*úhrnný*) *řád reakce*. Mocnitel koncentrace určité složky ve vztahu (4.1) se označuje jako *řád reakce vůči této složce*.

Jakmile je znám řád reakce vzhledem k jednotlivým složkám, je možno sestavit diferenciální rovnice popisující kinetiku chemické reakce. Integrací pak získáme závislosti koncentrací na čase. V jednoduchých případech lze tyto rovnice řešit analyticky, častěji je však třeba použít numerických metod a počítač.

### Přehled typů reakcí

Reakce dělíme např. podle řádu na reakce

- nultého řádu  $A \xrightarrow{k^0} B$
- 1.řádu  $A \xrightarrow{k^1} B$
- 2.řádu  $A + A \xrightarrow{k^2} B$  nebo  $A + B \xrightarrow{k^2} C$
- vyššího řádu

Jiné dělení je na reakce

- jednosměrné např. všechny výše uvedené
- zvratné např.  $A \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} B$ ,  $A + B \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} C$
- bočné např.  $A \begin{array}{l} \nearrow^{k_1} B \\ \searrow_{k_2} C \end{array}$
- následné
- složené

Rychlostní konstanty  $k$  se v literatuře označují různě, buď jen malé  $k$  s různými kladnými indexy nebo  $k$  s kladnými indexy pro reakce jednosměrné a se zápornými indexy pro reakce zvratné. Pokud je třeba rozlišit řád reakce (např. nultý od prvního), je možno použít dalšího indexu vlevo nebo vpravo nahoře (obvykle se nepoužívá). Rozměr rychlostních konstant závisí na řádu reakce.

### Sestavení matematického modelu reakce

Pro každou proměnnou napíšeme jednu diferenciální rovnici, která má na levé straně časovou změnu koncentrace reagující látky (např.  $da/dt$  pro látku A), pravá strana obsahuje členy, které popisují syntézu (s kladným znaménkem) a rozpad (se záporným znaménkem). Reakce dvou látek vytváří členy, které obsahují součin obou proměnných (zákon o působení hmot). Např. rozpad látky A při reakci  $A + B \xrightarrow{k} C$  vede na člen  $-kab$  a nikoliv na  $k(a+b)$ , protože člen musí být nulový, když kterákoliv z obou proměnných je nulová.

## 4.2 Matematické modely jednoduchých reakcí

### 1. Reakce nultého řádu $A \xrightarrow{k} B$

Jde o zidealizovaný případ, kdy koncentrace látky A se udržuje trvale konstantní. Pak

$$\frac{da}{dt} = -k \quad \frac{db}{dt} = k \quad (4.2)$$

Řešení je  $b(t) = kt + konst$ . Při počáteční podmínce  $b(0) = b_0 = 0$  je  $b(t) = kt$ . Je-li třeba odlišit reakci nultého řádu od reakce prvního řádu, můžeme rychlostní konstantu označit např.  $k^0$ .

V dalších kapitolách uvidíme, že diferenciální rovnici typu (4.2) lze popsat mnoho jiných fyzikálních a biologických systémů, jako je přítok látky do nádržky konstantní rychlostí, přítok

živné látky do kontinuální kultury, trvalá infúze léčiva do krve (kap.7), eliminace alkoholu z krve nebo katalytické a enzymové reakce, když koncentrace reagujících látek je vysoká vzhledem ke koncentraci katalyzátorů nebo se udržuje konstantní, atd.

## 2. Reakce prvního řádu $A \xrightarrow{k} B$

Rovnice pro změnu koncentrací jsou nyní ve tvaru

$$\frac{da}{dt} = -ka \quad \frac{db}{dt} = ka \quad (4.3)$$

Látková bilance:  $a + b = a_0 + b_0$ , kde  $a_0, b_0$  jsou počáteční hodnoty koncentrací látek A, B v čase  $t = 0$ . Vyřešíme-li jednu diferenciální rovnici, udává látková bilance řešení i druhé rovnice.

Řešení diferenciální rovnice 1.řádu např. pro  $a$  je

$$a(t) = a_0 e^{-kt} \quad (4.4)$$

a pro  $b_0 = 0$  je pak

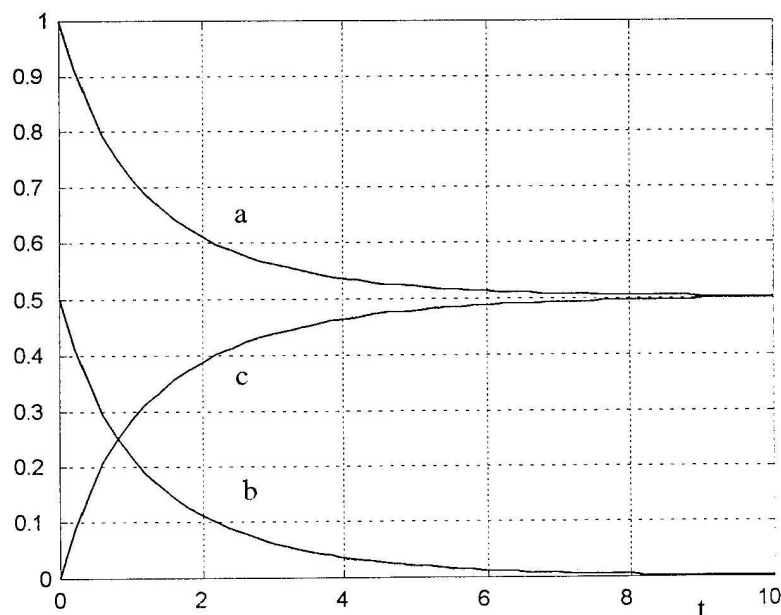
$$b(t) = a_0 - a = a_0(1 - e^{-kt}). \quad (4.5)$$

Tento typ diferenciální rovnice se rovněž často vyskytuje při popisu různých biologických jevů.

## 3. Reakce druhého řádu $A + B \xrightarrow{k} C$

Uvažujme počáteční hodnoty koncentrací  $a_0, b_0, c_0$  a látkovou bilanci  $a+c = a_0+c_0, b+c = b_0+c_0$ . Reakci lze popsat rovnicemi

$$\frac{da}{dt} = \frac{db}{dt} = -kab \quad \frac{dc}{dt} = kab \quad (4.6)$$



Obr.4.1.Průběh koncentrací u reakce 2.řádu.

Rovnice jsou nelineární, ale tento typ lze řešit analyticky. Zvolíme-li pro jednoduchost např.  $c_0 = 0$ , pak

$$\frac{dc}{dt} = kab = k(a_0 - c)(b_0 - c) \quad (4.7)$$

Rozložíme na částečné zlomky a integrujeme

$$\frac{1}{a_0 - b_0} \left[ \int \frac{dc}{b_0 - c} - \int \frac{dc}{a_0 - c} \right] = \int k dt \quad (4.8)$$

Po integraci dostaneme

$$kt = \frac{1}{a_0 - b_0} \ln \frac{b_0(a_0 - c)}{a_0(b_0 - c)} \quad (4.9)$$

Pro hledanou závislost koncentrace  $c$  na čase upravíme na tvar

$$c = \frac{a_0 b_0 (1 - e^{-(a_0 - b_0)kt})}{a_0 - b_0 e^{-(a_0 - b_0)kt}} \quad (4.10)$$

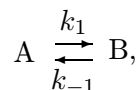
Volíme-li např. počáteční hodnoty  $a_0 = 1$ ;  $b_0 = 0,5$ ;  $c_0 = 0$  a  $k = 1$ , dostaneme vztah

$$c = \frac{0,5(1 - e^{-0,5t})}{1 - 0,5e^{-0,5t}} \quad (4.11)$$

Z látkové bilance lze získat průběhy koncentrací  $a(t)$  a  $b(t)$ . Časové závislosti jsou zakresleny na obr.4.1.

#### 4. Zvratné reakce

Většina chemických reakcí neprobíhá do konečných produktů, ale zastavuje se v určitém stacionárním stavu, kdy dochází k rovnováze mezi jednosměrnými reakcemi. Zvratný pochod lze tedy uvažovat jako dvě současně probíhající protisměrné reakce, např.



kde  $k_1$  je rychlostní konstanta přímé přeměny a  $k_{-1}$  konstanta zpětné přeměny. Reakci lze popsat rovnicemi

$$\frac{da}{dt} = -k_1 a + k_{-1} b \quad (4.12)$$

$$\frac{db}{dt} = k_1 a - k_{-1} b = -\frac{da}{dt} \quad (4.13)$$

Rovnováha nastane pro  $da/dt = db/dt = 0$ .

Označíme-li rovnovážné koncentrace pruhem, platí pro rovnováhu

$$-k_1 \bar{a} + k_{-1} \bar{b} = k_1 \bar{a} - k_{-1} \bar{b}$$

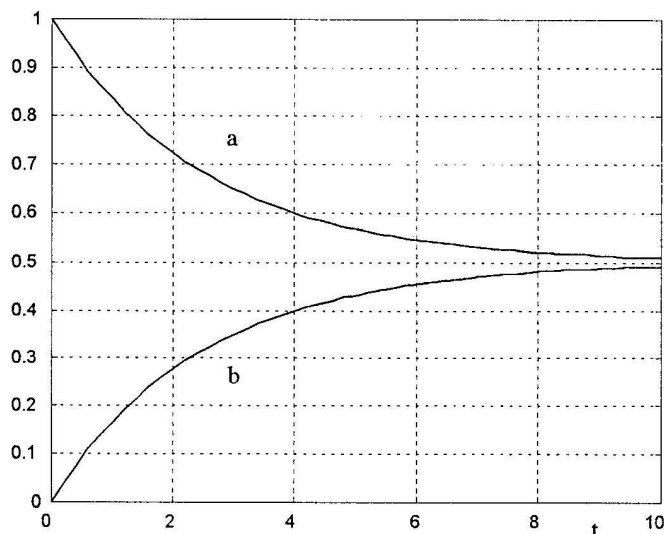
$$\frac{\bar{b}}{\bar{a}} = \frac{k_1}{k_{-1}} = K$$

kde  $K$  je tzv. rovnovážná konstanta.

Lineární diferenciální rovnice (4.12) a (4.13) lze řešit např. pomocí Laplaceovy transformace. Volíme-li pro jednoduchost  $b_0 = 0$ , získáme pro  $a(t)$  vztah

$$a(t) = \frac{a_0}{k_1 + k_{-1}} \left[ k_{-1} + k_1 e^{-(k_1 + k_{-1})t} \right] \quad (4.14)$$



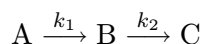


Obr. 4.2. Průběhy koncentrací u zvratné reakce.

a z látkové bilance  $b(t) = a_0 - a(t)$ . Na obr. 4.2 jsou zakresleny průběhy koncentrací  $a(t), b(t)$  pro  $a_0 = 1, b_0 = 0, k_1 = k_{-1} = 0, 2$ .

### 5. Následné reakce

Často se produkt jedné reakce sám stává výchozí látkou reakce další. Mohou vzniknout složité řetězce takových reakcí, analytické řešení problému lze však získat jen v nejjednodušších případech, např. u reakčních schémat složených z nezvratných následných reakcí 1.řádu. Např. reakci



lze popsat soustavou lineárních diferenciálních rovnic 1.řádu

$$\frac{da}{dt} = -k_1 a \quad \frac{db}{dt} = k_1 a - k_2 b \quad \frac{dc}{dt} = k_2 b \quad (4.15)$$

Zvolme např.  $a_0 \neq 0, b_0 = 0, c_0 = 0$ . První rovnici lze přímo integrovat

$$a(t) = a_0 e^{-k_1 t} \quad (4.16)$$

Dosazením  $a(t)$  do druhé rovnice získáme (např. Laplaceovou transformací)

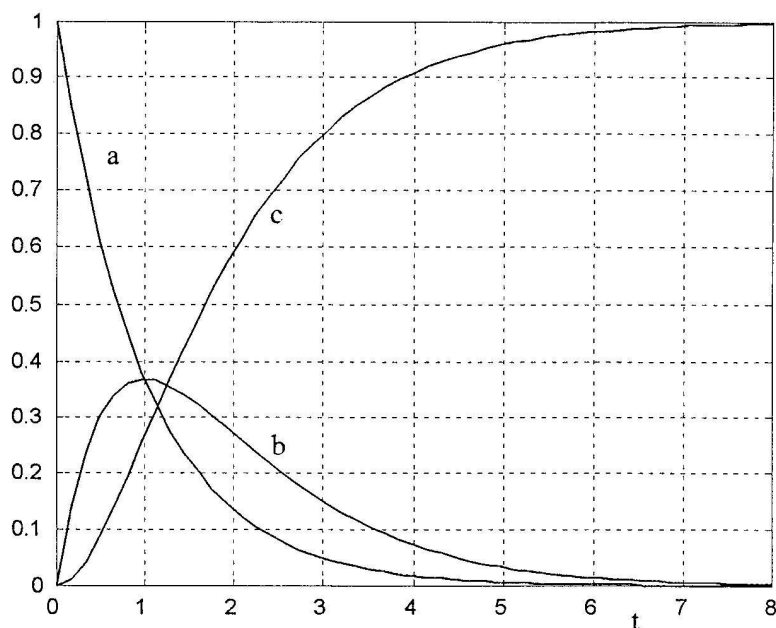
$$b(t) = \frac{k_1 a_0}{k_2 - k_1} \left( e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t} \right). \quad (4.17)$$

Pomocí tohoto výsledku lze integrovat i třetí diferenciální rovnici. Dostaneme vztah

$$c(t) = a_0 \left( 1 - \frac{k_2}{k_2 - k_1} e^{-k_1 t} + \frac{k_1}{k_2 - k_1} e^{-k_2 t} \right). \quad (4.18)$$

Vzniká meziprodukt, který prochází maximem. Na obr.4.3 jsou znázorněny průběhy koncentrací při srovnatelných rychlostních konstantách  $k_1 \approx k_2$  a  $a_0 = 1$ .

Na průběhu této reakce lze názorně ilustrovat jeden z nejobecnějších principů chemické kinetiky, tzv. *princip řídicího děje*. Je-li první reakce  $A \xrightarrow{k_1} B$  řádově rychlejší než druhá  $B$



Obr.4.3. Průběhy koncentrací u následné reakce.

$\xrightarrow{k_2} C$ , tj. pro  $k_1 \gg k_2$ , lze ve výrazu pro  $c(t)$  zanedbat člen s exponentem  $(-k_1 t)$  a  $k_2$  proti  $k_1$  ve zlomku, takže (4.18) přejde na tvar

$$c(t) = a_0(1 - e^{-k_2 t}), \quad (4.19)$$

což je rovnice pro reakci 1.řádu s rychlostní konstantou  $k_2$ . To znamená, že meziprodukt se vytvoří rychle a pomalu se rozpadá. Tvorba látky C probíhá tak, jako kdyby vznikala z látky A přímo rychlostí pomalejší reakce  $A \xrightarrow{k_2} C$ . Stejnou úvahu můžeme provést při  $k_2 \gg k_1$ . Pak platí přibližně

$$c(t) = a_0(1 - e^{-k_1 t}). \quad (4.20)$$

Vznikající meziprodukt rychle mizí, dosáhne se proto jen velmi malé koncentrace látky B.

Z této úvahy vyplývá obecný princip, který lze vyjádřit takto: *V řadě následných reakcí, které se liší řádově svou rychlostí, je řídicím dějem reakce nejpomalejší.* Tohoto principu se v chemické kinetice (ale i jinde) velmi často používá pro snížení počtu diferenciálních rovnic systému.

*Vliv teploty na reakční rychlost.* Dosud jsme uvažovali, že reakční rychlost závisí jen na koncentraci reagujících látek. Reakční rychlost se však podstatně mění také při změnách teploty, což lze respektovat teplotní závislostí rychlostní konstanty  $k$  vztahem

$$k = k_\infty e^{-\frac{E}{RT}}, \quad (4.21)$$

kde  $k_\infty$  je konstanta (frekvenční faktor),  $T$  teplota [K],  $R$  plynová konstanta a  $E$  aktivační energie reakce. Vztah (4.21) je znám jako Arrheniova rovnice pro rychlostní konstantu [5].

### 4.3 Autokatalytické reakce

V čl.4.2 jsme popisovali *obyčejné* chemické reakce. Předpokládali jsme, že v chemickém reaktoru se syntezují nebo rozpadají látky  $A_i$  s koncentracemi, které označíme nyní obecně  $x_i$ ,

$i = 1, 2, \dots, n$ . Uvažujeme-li vzájemné působení maximálně 2.řádu, lze pro každou látku napsat diferenciální rovnici v obecném tvaru

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{k=1}^n \alpha_{ik} x_k + \sum_{k,m=1}^n \beta_{ikm} x_m x_k \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (4.22)$$

Systém (4.22) se nazývá *uzavřený* systém obyčejných chemických reakcí, platí-li: [8]

a) všechny veličiny  $x_i$  mají význam koncentrací a jsou tedy kladné

b) v systému je

$$\alpha_{ii} \leq 0, \quad \beta_{iim} \leq 0, \quad \beta_{iii} \leq 0$$

c) je splněna rovnost

$$\sum_{i=1}^n \nu_i x_i = konst.$$

kde koeficienty  $\nu_i$  mají význam molekulárních hmotností veličin  $x_i$  (zákon zachování hmotnosti).

V otevřených systémech není tato podmínka splněna, ale pak je vždy formálně možno uzavřít systém, vezmeme-li v úvahu i rezervoár odpovídajících látek.

Při jednoduché chemické reakci nemůže tedy nikdy vznikat tím víc určité látky, čím více jí je, pro rozpad to naopak platí. Nelze tedy jednoduše realizovat reakci

$$\frac{dx}{dt} = ax \quad a > 0.$$

Tato reakce se nazývá *autokatalytická* a daná látka slouží při ní jako katalyzátor své vlastní syntézy. Lze tedy učinit závěr, že obyčejná chemická reakce nemůže být autokatalytická.

Podle mnoha teorií se však zdá, že autokatalýza je základním fenoménem vzniku a existence života. Biologické systémy, zejména vysoce rozvinuté, vykazují mnoho forem pohybu, např. výměnu látek mezi organismem a okolím, samoreprodukci, selekci, periodické rytmy, prostorovou a časovou organizaci apod. Všechny tyto vlastnosti se v určité formě projevují už na molekulární úrovni organismu a jak uvidíme později u různých biologických modelů, jsou jejich základem autokatalytické reakce. Je třeba proto ukázat možnost, jak lze pomocí obyčejných chemických reakcí generovat autokatalytický proces.

Korzhuchin formuloval tento teorém: *Vždy je možno nalézt systém paralelně probíhajících chemických reakcí, který s libovolnou přesností simuluje proces generace jisté látky podle rovnice*

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n),$$

kde  $f_i$  je libovolný polynom s celými kladnými mocninami [8].

V praxi to znamená, že vždy je možno sestavit takový systém obyčejných chemických reakcí, aby se ve funkci  $f_i$  vyskytl i člen  $ax_i$  při  $a > 0$ . Z toho vyplývá, že komplex obyčejných chemických reakcí může generovat autokatalytickou reakci.

Jako příklad uvažujme jednoduchou autokatalytickou reakci popisující exponenciální růst  $dx/dt = x$ . Tato rovnice nepopisuje obyčejnou chemickou reakci. Uvažujme proto reálný chemický systém vyššího řádu takový, aby splňoval výše uvedené podmínky a aby jedno z jeho řešení dostatečně přesně odpovídalo řešení rovnice  $dx/dt = x$ .

Uvažujme dvě obyčejné chemické reakce



A, B jsou substráty, C produkt,  $X_1$  a  $X_2$  intermediární složky. Označíme-li koncentrace malými písmeny, pak

$$\frac{dx_1}{dt} = k_2bx_2 - k_1ax_1 \quad \frac{dx_2}{dt} = 2k_1ax_1 - k_2bx_2 \quad (4.23)$$

Nechť zásoby substrátů A, B jsou velké, pak  $a = konst.$ ,  $b = konst.$  Vyberme  $a, b$  tak, aby  $k_1a/k_2b = \epsilon$ , kde  $\epsilon$  je malý parametr (tj.  $k_1a \ll k_2b$ ). Zvolme novou časovou proměnnou  $\tau = k_1at$ . Pak

$$\frac{1}{k_1a} \frac{dx_1}{dt} = -x_1 + \frac{k_2b}{k_1a} x_2 \quad \frac{1}{k_1a} \frac{dx_2}{dt} = 2x_1 - \frac{k_2b}{k_1a} x_2 \quad (4.24)$$

$$\frac{dx_1}{d\tau} = -x_1 + \frac{1}{\epsilon} x_2 \quad \frac{dx_2}{d\tau} = 2x_1 - \frac{1}{\epsilon} x_2 \quad (4.25)$$

Označme dále  $x_1 = x$ ,  $x_2 = 2y$

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + \frac{2}{\epsilon} y \quad \frac{dy}{d\tau} = x - \frac{1}{\epsilon} y \quad (4.26)$$

Vynásobením  $\epsilon$  dostaneme

$$\epsilon \frac{dx}{d\tau} = -\epsilon x + 2y \quad \epsilon \frac{dy}{d\tau} = \epsilon x - y \quad (4.27)$$

Derivujeme první rovnici, použijeme druhé a vyloučíme  $y$  a  $dy/d\tau$ . Pak

$$\epsilon \frac{d^2x}{d\tau^2} = x - (\epsilon + 1) \frac{dx}{d\tau} \quad (4.28)$$

Pro libovolně malé  $\epsilon \rightarrow 0$  rovnice libovolně přesně simuluje rovnici  $dx/d\tau = x$ . Vidíme, že při podmínce  $k_1a \ll k_2b$  (zásoba látky B mnohonásobně převyšuje zásobu látky A) dvě chemické reakce pracují jako jedna autokatalytická reakce.

Autokatalýza je základem autooscilačních, klopných a jiných modelů, které hrají velkou roli v biologii. Tím se Korzuchinův teorém stává určitým mostem mezi chemií a biologií a ukazuje, že biologické formy pohybu mohou vzniknout z fyzikálně chemické formy.

## 4.4 Enzymová kinetika

V živých soustavách probíhá neustále velké množství chemických reakcí, z nichž většina by byla nesmírně pomalá, kdyby nebyla urychlována pomocí katalyzátorů - enzymů. Téměř všechny chemické reakce v buňce probíhají za enzymové katalýzy. Enzymy urychlují průběh reakcí o několik řádů vzhledem k průběhu reakce nekatalyzované a umožňují, aby probíhaly i ty chemické reakce, které by např. v rozmezí biologických teplot vůbec probíhat nemohly. Pomocí enzymů mohou být chemické reakce také velmi citlivě regulovány.

Chemicky jsou enzymy jednoduché bílkoviny (proteiny) nebo složené bílkoviny (proteidy). Enzymy patřící mezi proteidy se skládají z bílkovinné části (apoenzymu) a prostetické skupiny (koenzymu). Enzym má složitou prostorovou strukturu, za katalytickou funkci odpovídá pouze část povrchu molekuly, která se označuje jako *aktivní centrum*. Některé enzymy mají na povrchu molekuly vedle aktivního centra ještě další vazebné místo, na které se může specificky vázat nějaká látka, která mění aktivitu enzymu. Toto místo se nazývá *alosterické centrum* a má velký význam pro regulaci *enzymové aktivity* (čl.5.5).

Nejvyšší aktivitu mají enzymy jen za optimálních podmínek. Na rychlost enzymové reakce má vliv mnoho faktorů, např. teplota (se stoupající teplotou roste rychlost reakce, dosahuje

maxima a pak prudce klesá), koncentrace vodíkových iontů (pH), nasycení enzymu substrátem, přítomnost aktivátorů a inhibitorů.

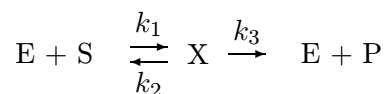
*Aktivátory* jsou látky, které přispívají ke katalytické účinnosti enzymu, ale vlastní reakce se nezúčastňují. Působení aktivátoru se vysvětluje tak, že aktivní centrum váže substrát jedinež tehdy, jestliže na alosterické centrum je navázán aktivátor.

*Inhibitory* jsou látky, které brzdí průběh enzymové reakce. Často se inhibitor váže přímo v aktivním centru a soutěží tak o enzym se substrátem. Vzniká tzv. *kompetitivní inhibice*. Obecným předpokladem je podobnost inhibitoru a substrátu. Jestliže je inhibitor přítomen v dostatečně vysoké koncentraci, může substrát úplně vytěsnit a reakci blokovat.

Jestliže se inhibitor váže na jiném místě enzymu než substrát, jedná se o *alosterickou inhibici*. Příčinou této inhibice je reverzibilní vazba inhibitoru na alosterické centrum, které způsobí takovou změnu konformace molekuly, že se znesnadní nebo úplně znemožní navázání substrátu. Alosterickými inhibitory bývají často konečné produkty v řadě enzymových reakcí. Tím se uskutečňuje negativní zpětnovazební regulace (čl.5.5). Je-li dostatek produktu, zabrzdí se např. aktivita prvního enzymu metabolické dráhy a ustane syntéza produktu.

### Matematické modely enzymové kinetiky

Základní model reakce, při níž se substrát S mění na produkt P za enzymové katalýzy navrhli Michaelis a Mentenová v r.1913. V tomto modelu se předpokládá, že substrát S a enzym E vytvářejí nejprve vratně komplex enzym-substrát (označme jej X), který se potom prakticky nevratně rozpadá na volný enzym E a produkt P. Tomu odpovídá schema



Označíme-li koncentrace odpovídajícími malými písmeny, lze reakci popsat rovnicemi

$$\frac{ds}{dt} = -k_1es + k_2x \quad (4.29)$$

$$\frac{de}{dt} = -k_1es + (k_2 + k_3)x \quad (4.30)$$

$$\frac{dx}{dt} = k_1es - (k_2 + k_3)x \quad (4.31)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_3x \quad (4.32)$$

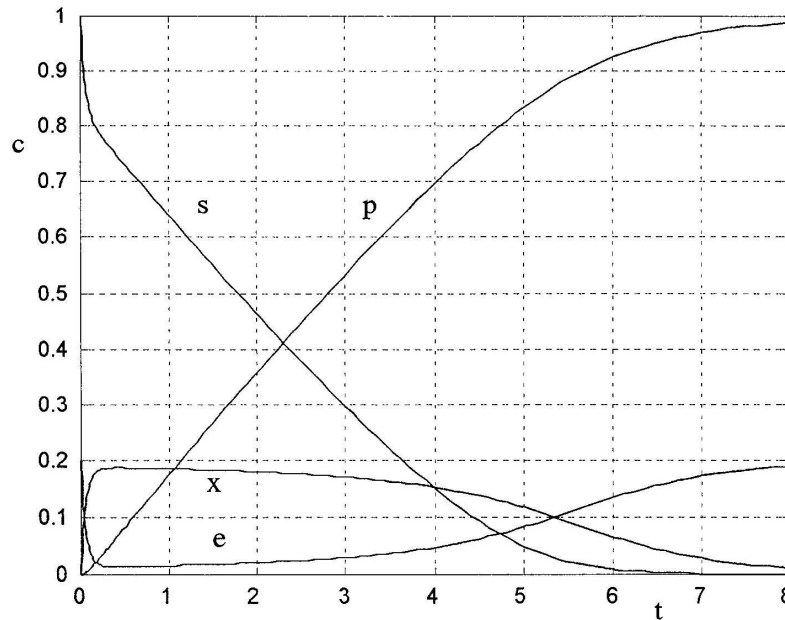
Zvolíme-li počáteční podmínky  $s(0) = s_0, e(0) = e_0, x(0) = 0, p(0) = 0$ , pak při uvažování látkové bilance  $s = s_0 - x - p, e = e_0 - x$  ( $e$  je okamžitá koncentrace volného enzymu) stačí řešit poslední dvě rovnice, které přejdou na tvar

$$\frac{dx}{dt} = k_1(e_0 - x)(s_0 - x - p) - (k_2 + k_3)x \quad (4.33)$$

$$\frac{dp}{dt} = k_3x \quad (4.34)$$

Po vyřešení  $x(t)$  a  $p(t)$  získáme časové průběhy  $s(t)$  a  $e(t)$  z rovnic látkové bilance.

Na obr. 4.4 jsou zakresleny časové průběhy koncentrací při relativních konstantách  $k_1 = 20$ ;  $k_2 = 0,1$ ;  $k_3 = 1$  a při nadbytku substrátu  $s_0 = 1, e_0 = 0,2$ . Je patrné, že volný enzym nejprve reaguje se substrátem na komplex, rychle se dosáhne nasyceného stavu a na konci reakce, když se všechny substrát přemění na produkt, se enzym opět uvolní.



Obr.4.4. Průběhy koncentrací u enzymové reakce.

Budeme-li uvažovat časový interval, kdy koncentrace komplexu zůstává přibližně konstantní (rychlost tvorby X se rovná jeho rozpadu), pak  $dx/dt = 0$  a pro *stacionární koncentraci*  $x$  platí

$$k_1 e s = (k_2 + k_3) x. \quad (4.35)$$

To lze zapsat ve tvaru  $x = es/K_m$ , kde  $K_m = (k_2 + k_3)/k_1$  se nazývá Michaelisova konstanta. Protože  $e = e_0 - x$ , lze (4.35) vyjádřit ve tvaru

$$\frac{e_0}{x} = \frac{K_m}{s} + 1 \quad (4.36)$$

Z rovnice (4.32) vyplývá pro rychlost  $v$  tvorby produktu v oblasti stacionárního stavu

$$\frac{dp}{dt} = v = k_3 x. \quad (4.37)$$

Maximální rychlosti  $v_{max}$  se dosáhne tehdy, je-li veškerý enzym  $e_0$  ve formě komplexu. Pak  $v_{max} = k_3 x_{max}$ ,  $x_{max} = e_0$ ,  $v_{max} = k_3 e_0$  a  $v_{max}/v = e_0/x$ . Dosazením z rov. (4.36) je

$$\frac{v_{max}}{v} = \frac{K_m + s}{s}, \quad v = v_{max} \frac{s}{K_m + s} \quad (4.38)$$

Experimentálně lze získat hodnoty  $K_m$ ,  $v_{max}$ , změřením celkové koncentrace enzymu  $e_0$  v reakční směsi lze určit  $k_3$ . V kombinaci s konstantou  $K_m$  je pak možno stanovit i rovnovážnou konstantu tvorby komplexu X. Funkce  $s/(K_m + s)$  je často používána jako statická charakteristika s nasycením, která má využití i v mnoha jiných oblastech (viz např. čl.6.2).

Uvedený rozbor je příkladem možnosti zjednodušeného řešení složitých nelineárních dynamických systémů v časovém intervalu, ve kterém některá proměnná zůstává konstantní.

## 4.5 Oscilační a vlnové jevy v chemických soustavách

V dosud uvedených příkladech chemických a enzymových reakcí probíhala přeměna reagujících látek monotonně. Některé reakční soustavy, pokud jsou v dostatečné vzdálenosti od rovnováhy, vykazují však složitější typy chování. Vznikají stabilní oscilace, hysterezní jevy, chaotické chování a složité prostorové struktury, tzv. chemické vlny.

Periodické oscilace v chemických systémech byly pozorovány již od začátku 19. století při periodickém vylučování a rozpouštění stříbra v kyselém roztoku dusičnanu stříbrného a od té doby u mnoha jiných chemických reakcí. Soustavné sledování těchto jevů se však datuje až od r. 1958, kdy byla objevena Bělousovova - Žabotínského reakce [8,10], dnes nejlépe prozkoumaný typ oscilační chemické soustavy. Jedná se o oxidaci malonové kyseliny ve vodném roztoku za přítomnosti bromidů a dále iontů cesia (nebo železa), které působí jednak jako katalyzátor, jednak jako barevný indikátor. Při reakci vznikají netlumené oscilace, při nichž indikátor mění barvu roztoku, např. z modré na červenou a naopak.

Teoretické i experimentální výzkumy dále ukázaly, že systém je možno zjednodušeně popsat několika chemickými reakcemi, které vedou na soustavu nejčastěji čtyř diferenciálních rovnic. Tento zjednodušený model byl formulován na oregonské univerzitě a nazván *oregonátor*. Podrobnými rozbory a experimenty (zejména v průtočných reaktorech - viz odst. 6.2.1) se zjistilo, že se v systému mohou vyskytovat i chaotická řešení a *periodické prostorové struktury*, tzv. chemické vlny. Vleje-li se roztok vhodné koncentrace reagentů Bělousovy - Žabotínského reakce na plochou misku, pak původně homogenní směs se po několika minutách strukturalizuje a objeví se v ní modré a červené prstence, odpovídající oxidačním a redukčním zónám. Tyto prstence se v čase mění a vytvářejí různé cirkulární, spirálové a svitkové vlny [1,8]. K matematickému popisu těchto jevů je již třeba použít parciální diferenciální rovnice s difúzními členy, většinou parabolické nelineární rovnice 2. řádu.

### Literatura

- [1] Babloyantz A.: Molecules, dynamics and life. J.Wiley, New York, 1986.
- [2] Hála E., Reiser A.: Fyzikální chemie I.,II. Academia, Praha, 1971.
- [3] Karlson P.: Základy biochemie. Academia, Praha, 1971.
- [4] Kotyk A., Horák J.: Enzymová kinetika. Academia, Praha, 1977.
- [5] Moore W.J.: Fyzikální chemie. SNTL, Praha, 1979.
- [6] Nečas O. a kol.: Biologie. Učebnice pro lékařské fakulty. Avicenum, Praha, 1989.
- [7] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1984.
- [8] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskoje modelirovanije v biofyzike. Nauka, Moskva, 1975.
- [9] Vodrážka Z.: Obecná a fyzikální chemie pro lékaře a biology. Avicenum, Praha, 1972.
- [10] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.

# Kapitola 5

## Buňka a buněčné regulace

### 5.1 Vlastnosti živé hmoty

Živé soustavy mají mnoho společných základních vlastností, např.: jsou prostorově a časově ohraničené, jsou hierarchicky organizovány, mají (v principu) velmi podobné chemické složení, mají stejné základní metabolické procesy, mají stejný princip genetické paměti, chování směřuje k udržení existence a k reprodukci, mají schopnost evoluce aj.

Živý jedinec je otevřený a ohraničený systém s vysokým stupněm uspořádanosti a hierarchie, s autoregulací, s adaptivním a cílovým chováním a se schopností autoreprodukce a vývoje.

Živé systémy se liší především složitostí organizace jedinců. Podle této složitosti se organismy dělí obvykle do tří velkých skupin

- a) organismy podbuněčné (subcelulární) - viry
- b) organismy jednobuněčné (mikroorganismy)
  - skoro všechny prokaryontní organismy (baktérie, sinice)
  - některé eukaryontní organismy (prvoci, některé řasy a houby)
- c) organismy mnohobuněčné (většina druhů rostlin a živočichů).

Základní funkční jednotkou živých organismů je buňka. Je minimální strukturní, funkční a reprodukční jednotkou, která vykazuje všechny znaky živé soustavy. Je otevřeným systémem s cílovým chováním, autoregulací a autoreprodukci. S okolím vyměňuje látky, energii a informaci.

Strukturně lze odlišit dva typy buněk. *Prokaryontní buňky* mají jádro tvořené jedním chromozómem uloženým volně v cytoplazmě, buňky jsou obvykle menší ( $\phi$  1 - 10  $\mu\text{m}$ ), dělí se binárně, RNA a bílkoviny se syntetizují ve stejném oddílu (cytoplazmě), buněčné organely jsou ojedinelé. Naproti tomu *eukaryontní buňky* jsou obvykle větší ( $\phi$  10 - 100  $\mu\text{m}$  i více), jádro vytváří samostatný kompartment oddělený jadernou membránou, chromozómů je víc, RNA se tvoří v jádře, bílkoviny v cytoplazmě, existuje více druhů organel.

### 5.2 Základní látky živé hmoty

Živé soustavy obsahují v souhrnu tisíce různých chemických sloučenin, které jsou nezbytné pro jejich existenci. Nejvýznamnější z nich jsou však biopolymery, především bílkoviny, nukleové kyseliny a polysacharidy.

#### 1. Bílkoviny (proteiny)

Jsou v živé hmotě nejvíce zastoupeny. Podle funkce v buňce je můžeme rozdělit na

- strukturální (tvoří základní stavební součásti buněčných struktur)
- metabolické (např. enzymy katalyzující biochemické reakce)



- informační (působí jako signály a regulují buněčné procesy; jsou to např. hormony, speciální represory, protilátky aj.)

Základními stavebními kameny bílkovin jsou *aminokyseliny*. V bílkovinách se pravidelně vyskytuje 20 aminokyselin, jako jsou např. glycin, alanin, tryptofan, valin, leucin, prolin, serin, asparagin, lyzin, histidin aj. Aminokyseliny se spojují peptidovou vazbou na peptidy, ty dále na polypeptidy a bílkoviny.

Molekuly bílkovin vytvářejí různé struktury.

a) *primární struktura* je sled jednotlivých druhů aminokyselin v molekule bílkoviny. Dnes je primární struktura stanovena u mnoha set bílkovin včetně enzymů, hormonů aj.

b) *sekundární struktura* je uspořádání dané obvykle vlastnostmi postranních řetězců. Velmi časté je např. šroubovicové uspořádání, tzv.  $\alpha$  - helix.

c) *terciární struktura* je konečné prostorové uspořádání (např. helix je zprohýbán nebo svinut ve šroubovici vyššího řádu). Terciární struktura má zásadní význam pro biologickou funkci bílkovin.

d) *kvarterní struktura* - některé bílkoviny jsou ve tvaru komplexů vytvořených identickými podjednotkami

Rozlišení sekundární a terciární struktury bývá mnohdy velmi obtížné a proto se pro obě struktury používá častěji společný pojem *konformace* řetězce. Kromě jednoduchých bílkovin se v buňce vyskytují i složené bílkoviny (proteidy), např. nukleoproteiny, lipoproteiny, glykoproteiny aj.

## 2. Nukleové kyseliny

Mají základní význam pro uchování a přenos genetické informace v buňce. Rozlišují se dva druhy těchto kyselin

- DNA - kyselina deoxyribonukleová

- RNA - kyselina ribonukleová

Jejich obrovské molekuly jsou tvořeny kondenzací monomerů, které se nazývají nukleotidy. Každý nukleotid se skládá z dusíkaté zásady (báze), z cukru pentózy (ribóza nebo deoxyribóza) a kyseliny fosforečné. Dusíkaté báze jsou buď puriny nebo pyrimidiny. U DNA to jsou: cytosin (C), guanin (G), adenin (A), thymín (T), u RNA cytosin, guanin, adenin a uracil (U). Báze A-T, A-U a C-G jsou navzájem komplementární.

*Struktura nukleových kyselin*

a) *primární* - sled čtyř různých nukleotidů (několik set až statisíce). Nukleové kyseliny se navzájem liší počtem a sledem bází a jejich různým poměrem. Báze jsou 4, ale vytvářejí obrovský počet možných kombinací (teoreticky  $4^n$ , kde n je počet nukleotidů v molekule).

b) *sekundární* - dva řetězce nukleotidů se spojují vodíkovými můstky tak, že se navzájem váží komplementárními bázemi. Oba řetězce jsou stočeny do šroubovice, která vzniká automaticky, protože předstává stav s nejnižší volnou energií (sekundární strukturu objevili r. 1953 Watson a Crick).

c) *terciární* (konformace molekuly) - dvojšroubovice zaujímají v buňce složitou prostorovou strukturu, ve které mohou být vázány další látky, např. bílkoviny.

DNA je rozhodujícím nositelem genetické informace a je obsažena převážně v chromozómech. U prokaryontních buněk (např. u bakterií) jsou chromozómy tvořeny jednou kruhovou molekulou DNA v cytoplazmě (průměrná molekulová hmotnost  $2,5 \cdot 10^9$ , délka molekuly téměř 1 mm). Eukaryontní buňky mají chromozómy soustředěny do jádra. V každém chromozómu je jediná lineární molekula DNA délky až několik desítek cm (u lidských chromozómů asi 5 cm) a obsahuje řádově  $10^8$  párů bází.

RNA se podle funkce dělí na tři základní druhy:

a) *informační* RNA (také mediátorová) - zkráceně mRNA nebo iRNA. Molekulová hmotnost je 100000 - 500000, je druhově specifická. Přenáší genetickou informaci z DNA do cytoplazmy, kde se po ukončení syntézy proteinů (čl.5.5) relativně rychle rozkládá.

b) *ribosomální* RNA (rRNA) - je v ribozomech, je druhově specifická. Její molekul. hmotnost je asi 60000 - 120000.

c) *transferová* RNA (přenosová, tRNA). Má molekul. hmotnost asi 25 000 - 30 000 (tj. asi 80 nukleotidů). Je druhově nespecifická, existuje velký počet typů.

### 3. Sacharidy (cukry)

Tvoří většinu organických sloučenin vyskytujících se na Zemi a představují jako nejdůležitější zdroj energie hlavní součást výživy. Dělí se na jednoduché cukry (monosacharidy) jako je např. glukóza, galaktóza, fruktóza aj. a na složené cukry (polysacharidy), např. celulóza. Polysacharidy jsou součástí řady funkčně důležitých makromolekul, součástí buněčných stěn a slouží jako energetická zásoba v buňce.

## 5.3 Funkční organizace buňky

Buňka je velmi složitá soustava, která se skládá z ohromného množství molekul. Odhaduje se, že průměrně velká eukaryotní buňka obsahuje řádově 4000 miliard molekul různých chemických sloučenin a asi 200 biliónů molekul vody [4]. Všechny tyto molekuly jsou organizovány do složitých hierarchických struktur, které realizují potřebný tok látek, energie a informace a zajišťují reprodukci buňky.

Jednotlivé struktury v buňce jsou dostatečně známy z biologie. Jsou to především nejrůznější typy *biomembrán*, které realizují regulovaný přechod látek z okolí do buňky a naopak a přechod látek mezi kompartmenty uvnitř buňky. Membránové organely jsou plazmatické membrány, endoplazmatické retikulum, Golgiho aparát, mitochondrie, jaderný obal, různé sekreční měchýřky aj. Kromě membránových struktur jsou v buňce vláknité struktury, které se souhrnně označují jako cytoskeletární soustava. Patří k nim mikrotubuly, mikrofilamenta a intermediární filamenta. Zbývající hmota buňky, která má v podstatě tekutý charakter se obvykle označuje jako základní cytoplazma.

Podrobný popis morfologie a funkce uvedených struktur se vymyká z rámce tohoto textu a lze ho nalézt v učebnicích moderní obecné biologie [4].

## 5.4 Genetická informace v buňce

Jak je všeobecně známo, genetická informace je v buňce zapsána v primární struktuře molekuly DNA (kromě některých virů, kde je zakódována v primární struktuře RNA) v úsecích, které se nazývají *geny*. Gen je posloupnost nukleotidů, která kóduje primární strukturu bílkoviny (strukturní gen) nebo se přepisuje do primární struktury tRNA nebo rRNA (geny pro RNA).

Největší počet genů je soustředěn v chromozómech, které jsou u eukaryotických buněk situovány v jádře. Genetická informace zapsaná v DNA určuje strukturu bílkovinných molekul buňky. První stupeň exprese genetické informace je přepis z DNA do RNA (*transkripce*), další krok tvoří překlad z kódu mRNA do primární struktury bílkovin (*translace*). Z hlediska teorie informace jsou dvě různé abecedy:

- a) nukleové kyseliny - 4 písmena C,G,A,T (nebo U místo T u RNA)
- b) aminokyseliny - 20 písmen (20 různých aminokyselin)

Určitý sled nukleotidů tedy musí kódovat určitou aminokyselinu. Na její určení nestačí posloupnost dvou nukleotidů (různých dvojic nukleotidů je jen  $4^2$ ). Teprve sled tří po sobě následujících bází (tzv. *kodon* nebo *triplet*) postačuje k určení aminokyseliny. Protože je však  $4^3 = 64$  možných kombinací, lze teoreticky vytvořit více způsobů kódování. V živých systémech se vyvinul degenerovaný kód, kdy jedna aminokyselina může být kódována jedním tripletem nebo větším počtem tripletů. Např. RNA kóduje dvěma různými triplety UUU, UUC aminokyselinu fenylalanin, libovolným tripletem ze skupiny GUU,GUC,GUA,GUG aminokyselinu valin atd. Celkem 61 tripletů kóduje 20 aminokyselin, zbývající 3 tripletety UAA,UAG,UGA označují konec translace genetické informace. Nazývají se také *terminační kodony*.

### Expres genetické informace

Syntéza bílkovin v buňce probíhá tak, že jedno vlákno dvojšroubovice (duplexu) DNA, tzv. kódující vlákno, slouží jako matrice, podle které se vytvoří nejprve molekula RNA. Její řetězec je svou nukleotidovou sekvencí komplementární ke kódujícímu vláknu DNA (v RNA je místo thyminu uracil). Syntézu RNA katalyzuje enzym RNA polymeráza, který nasedne na specifické místo duplexu DNA zvané promotor a vyvolá zde lokální rozvinutí dvojšroubovice DNA a zpřístupnění krátké sekvence kódujícího řetězce. Pak RNA polymeráza postupuje po DNA a přiřazuje komplementární nukleotidy k DNA. Tím se postupně vytvoří řetěz RNA.

Jakmile se dosáhne ukončující sekvence na DNA (tzv. terminátor), uvolní se vytvořená molekula RNA a různými enzymaticky řízenými procesy se dále upravuje a zbavuje se některých vložených úseků, které nemají význam pro syntézu bílkoviny. Tak postupně vzniká zralý transkript mRNA, který pak opouští jádro (u eukaryontů) a přechází do cytoplazmy, kde se váže na ribozomy. Genetická informace je zde nyní překládána z jazyka nukleových kyselin do jazyka bílkovin. Tento překlad se nazývá *translace* a je uskutečňován pomocí transferových RNA. Ty mají ve své molekule dvě aktivní místa, z nichž jedno umožňuje navázání konkrétní aminokyseliny a druhé obsahuje sled tří nukleotidů (antikodon), který je komplementární k příslušnému kodonu mRNA.

Jednotlivé aminokyseliny v cytoplazmě se aktivují, vážou se na svou odpovídající tRNA a ta je přenáší k ribozómům, po nichž se postupně posouvá mRNA. K jejím kodonům se vážou příslušnými antikodony tRNA, které přinášejí jednotlivé aminokyseliny. Ty se vzájemně navazují peptidovou vazbou a postupně vzniká řetězec polypeptidu, který může tvořit úplnou molekulu bílkoviny nebo její podjednotku. Po ukončení syntézy polypeptidový řetězec odpadne a po dalším větším počtu chemických úprav vznikne biologicky funkční protein.

## 5.5 Buněčné regulace a jejich matematické modely

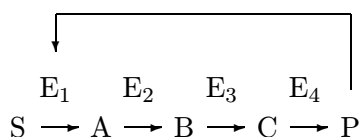
V buňce existuje velké množství regulačních mechanismů, které můžeme interpretovat z hlediska teorie systémů a kybernetiky. Genetická informace se přenáší ve třech stupních: DNA → RNA → bílkovina. Na všech těchto stupních může být proces regulován.

### 5.5.1 Regulace na úrovni enzymů

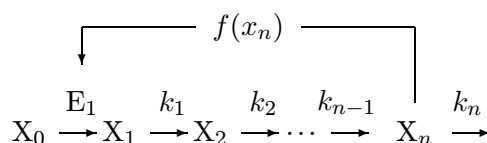
Jedná se v podstatě o regulaci *aktivity* enzymů, které již byly syntezovány. Přitom se mohou uplatňovat různé mechanismy, které ovlivňují buď jen rychlost enzymových reakcí nebo mění strukturu enzymu nebo zasahují nepřímou, např. změnou buněčných struktur, na které jsou enzymy vázány.

V čl.4.4 byly popsány různé způsoby aktivace a inhibice enzymů. Produkt enzymové reakce  $S \rightarrow P$  může např. inhibovat činnost příslušného enzymu E, takže aktivita enzymu a množství produktu se udržují v rovnováze na optimální hodnotě.

Produkt je často výsledkem činnosti určitého metabolického řetězce a pak je výhodné, když inhibuje činnost prvního enzymu. Tím se přeruší i syntéza meziproductů, které nejsou v daném okamžiku potřebné (obr.5.1).



Obr.5.1.



Obr.5.2.

V buňce současně probíhá velké množství chemických reakcí a různých metabolických cest. Celý systém enzymů k tomu potřebných si můžeme představit z funkčního hlediska jako *síť*, kde probíhají podobné logické operace jako v síti nervových mozkových buněk. Produkty jedné enzymové řady mohou ovlivňovat produkty jiných enzymových řad pomocí aktivace a inhibice, tj. kladné a záporné zpětné vazby. Tato síť není ovšem tvořena přímým propojením, enzymy jsou spojeny jen nepřímo prostřednictvím svých produktů, které se v buňce pohybují tepelným pohybem a hledají svůj enzymový cíl.

### Modely regulace aktivity enzymů

Jako příklad matematického modelu inhibice enzymu konečným produktem uvažujme systém následných reakcí podle obr.5.2, kdy substrát  $X_0$  se pomocí enzymu  $E_1$  mění s rychlostí reakce  $r_1$  na meziprodukt  $X_1$ , ten dále na  $X_2$  atd. Výsledný produkt  $X_n$  s rychlostní konstantou rozpadu  $k_n$  je inhibítorem enzymu  $E_1$  a ovlivňuje rychlost  $r_1$  syntézy  $X_1$  nelineárním způsobem  $r_1 = f(x_n)$ .

Dynamické chování systému závisí na tvaru funkce  $f$ . Typická je sigmoidní inhibiční charakteristika. Jestliže koncentrace produktu  $x_n$  je nulová, není inhibice a rychlost  $r_1 = 1$  (maximální v relativních hodnotách). Se vzrůstajícím množstvím produktu je stále více molekul enzymu inhibováno a při dostatečně vysoké koncentraci  $x_n$  (v relativních hodnotách  $x_n = 1$ ) je rychlost syntézy  $r_1 = 0$ .

Označme koncentrace malými písmeny a předpokládejme, že koncentrace vstupního substrátu  $x_0$  je konstantní. Metabolický řetěz lze popsat soustavou rovnic 1.řádu

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_0}{dt} &= 0 \\
 \frac{dx_1}{dt} &= f(x_n) - k_1 x_1 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= k_1 x_1 - k_2 x_2 \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_n}{dt} &= k_{n-1} x_{n-1} - k_n x_n
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

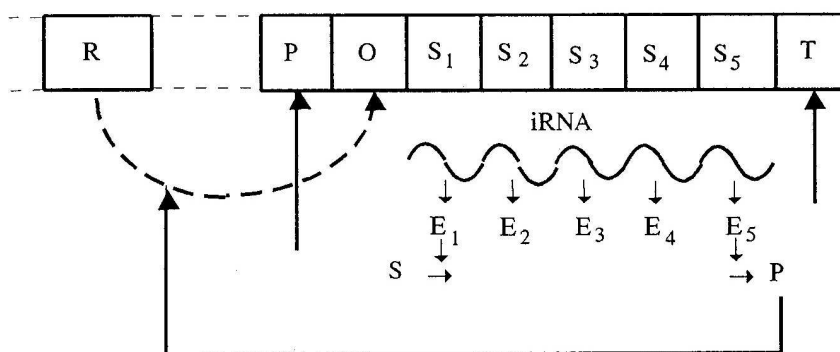
Z hlediska teorie řízení se jedná o lineární soustavu s nelineárním regulátorem a chování systému závisí podstatně na tvaru nelineární funkce a počtu diferenciálních rovnic.

### 5.5.2 Regulace syntézy enzymů

Pokud je v buňce dostatek produktu, není třeba syntezovat enzymy, které metabolický řetěz katalyzují. Pak může dojít k regulaci syntézy enzymů a to na úrovni transkripce nebo translace. Základním mechanismem je *regulace transkripce* strukturních genů, která je poměrně dobře prozkoumána v bakteriálních buňkách (především zásluhou Monoda a Jacoba, kteří získali za tyto objevy r.1965 Nobelovu cenu za lékařství).

V bakteriálních buňkách je k dispozici značné množství genů. Např. chromozóm bakterie *Escherichia coli* tvoří asi  $3 \cdot 10^6$  párů bází, což snad stačí k zakódování 2500 různých proteinů. Z nich jen malá část je syntezována neustále, většinu proteinů syntetizuje buňka pouze podle aktuální potřeby (adaptivní proteiny).

Na úrovni transkripce je syntéza regulována pomocí nízkomolekulárních proteinů, zvaných *repressory*. V mnoha případech se reguluje současně systém více enzymů, které katalyzují celý metabolický řetězec. Např. k syntéze aminokyseliny tryptofanu je třeba 5 reakcí, které jsou katalyzovány pěti různými enzymy. Je-li živné prostředí bakterie bez tryptofanu, syntetizují se enzymy, je-li tryptofanu nadbytek, syntéza se zastaví. Geny řídící syntézu těchto pěti enzymů leží na chromozómu těsně za sebou a tím je dána možnost, aby činnost všech byla řízena současně.



Obr.5.3. Funkční jednotka pro syntézu tryptofanu.

Funkční jednotka, která řídí syntézu, obsahuje tyto podsystémy (obr.5.3) :

- gen regulátor R - kóduje nízkomolekulární protein, který se nazývá represor
- promotor P - zde se váže RNA polymeráza a případné aktivátory transkripce
- gen operátor O - v tomto místě se váže aktivní represor
- geny strukturní S - kódují strukturální bílkoviny a enzymy (např. v případě tryptofanu je to 5 genů za sebou)
- terminátor - úsek DNA, kde končí transkripce

Pokud je syntezovaný represor aktivní, rozeznává specifickou sekvenci v DNA, která se nazývá operátor a váže se na ni. Tím je znemožněn přístup RNA polymerázy k promotoru a transkripce neprobíhá. Je-li gen operátor volný (represor není navázán), syntéza mRNA se může uskutečnit.

Při regulaci syntézy enzymů může dojít ke dvěma různým variantám:

- regulace syntézy enzymů konečným produktem (represe)*

Represor kódovaný genem regulátorem je *neaktivní*, neváže se na operátor a syntéza probíhá. Jestliže se nahromadí dostatek produktu, je třeba syntézu enzymu zastavit. Produkt v tomto případě funguje jako *korepresor (efektor)*, váže se s represorem a vytváří se aktivovaný represor, který dosedá na operátor a zablokuje další syntézu.

- regulace syntézy enzymu substrátem (indukce)*

Gen regulátor syntetizuje v tomto případě *aktivní* represor, který se váže s genem operátorem a blokuje syntézu mRNA a tím i syntézu příslušných enzymů, které nejsou právě v buňce zapotřebí. Objeví-li se vhodný substrát, působí na represor (jako induktor) a inaktivuje jej. Neaktivní represor pak uvolní gen operátor a syntéza může probíhat.

Jako příklad indukce může sloužit syntéza enzymu beta-galaktosidázy u bakterie *Escherichia coli* pěstované v živném roztoku, který obsahuje jako zdroj uhlíku a energie cukry glukózu a laktózu. Naočkují-li se bakterie do roztoku, ihned se množí až do vyčerpání glukózy (enzymy potřebné na rozklad glukózy se tedy syntezují trvale). Pak kolonie po dobu latence dále neroste, po určité době však bakterie získají schopnost zužitkovat laktózu a rostou stejně dobře jako s glukózou.

Adaptace na zužitkování laktózy je podmíněna syntézou enzymu beta-galaktosidázy, který katalyzuje štěpení laktózy na jednodušší cukry. V normálních podmínkách buňka tento enzym nesyntezuje, ale gen pro beta-galaktosidázu má. Ten je však za nepřítomnosti laktózy blokován odpovídajícím aktivním represorem vázaným k operátoru. Laktóza působí jako induktor, váže se s aktivním represorem, inaktivuje jej a ten pak uvolňuje operátor pro syntézu.

Řízení syntézy enzymů je pro buňku výhodné a ekonomické. Při represi konečným produktem buňka nesyntezuje zbytečně enzymy, jestliže je produktu dostatek. Při indukci nějakou živinou (substrátem) začne buňka syntezovat enzym nutný pro zpracování tohoto substrátu a přestane, jakmile tento substrát zmizí.

Tento mechanismus ovšem předpokládá, že v buňce je velký počet různých represorů kontrolujících syntézu různých bílkovin. Každý z nich musí rozeznávat určitý operátor a musí mít schopnost vazby se zcela určitým korepresorem nebo induktorem. Je patrné, že korepresorem bývá konečný produkt, induktorem substrát.

### 5.5.3 Modely represe enzymové syntézy

V literatuře, např. [6], jsou podrobně rozpracovány matematické modely syntézy enzymů a řízení této syntézy. Uvedme jen velmi zjednodušený model, který navrhl Goodwin [1]. Označme  $x$  koncentraci mRNA a  $y$  koncentraci enzymu (a současně produktu). Předpokládejme pro jednoduhost, že produkt působí přímo jako aktivní represor na gen operátor. Budeme-li dále uvažovat, že represe syntézy mRNA se řídí stejnou zákonitostí povrchové adsorpce jako inhibice enzymu, která je dána hyperbolickou inhibiční křivkou, lze pro koncentraci  $x$  a  $y$  napsat rovnice

$$\frac{dx}{dt} = \frac{A}{B + y} - cx \quad \frac{dy}{dt} = ax - by, \quad (5.2)$$

kde všechny konstanty  $A, B, a, b, c$  jsou výsledné hodnoty, které lze získat podrobnou analýzou problému [6]. Rychlost syntézy mRNA je konstantní, je-li koncentrace enzymu (a tím i produktu) nulová, při rostoucí koncentraci enzymu se rychlost syntézy snižuje. U enzymu je rychlost syntézy úměrná koncentraci mRNA.

Z počátečních podmínek přechází systém aperiodicky nebo tlumenými oscilacemi do jednoho stacionárního stavu. Použijeme-li jinou nelineární závislost pro syntézu mRNA, může mít systém více stacionárních stavů, charakter klopného obvodu nebo autooscilační chování aj.

Uvedený model charakterizuje chování jednoho genu, zajímavější je však zkoumat vliv určitého genu na jiný gen. V tomto případě mohou produkty jednoho genu regulovat syntézu mRNA a produktu druhého genu a naopak. Důležité jsou zejména takové vazby, které umožňují klopný charakter činnosti celé soustavy. Jacob a Monod modelovali systém vzájemné vazby dvou genů, kde korepresorem prvního systému je produkt druhého systému a naopak. Ukázalo se, že za určitých podmínek může tento vázaný systém dlouhodobě setrávat v jednom ze dvou možných stavů nebo vlivem vnějších signálů přejít z jednoho stavu do druhého. Podle autorů může tento klopný mechanismus vysvětlit (velmi zjednodušeně) řízení činnosti genomu v průběhu diferenciace buňky [6]. Dvě stabilní stacionární řešení vzniknou např. u systému rovnic

$$\frac{dx_1}{dt} = \frac{A}{B + y_2^2} - cx_1 \quad \frac{dy_1}{dt} = ax_1 - by_1 \quad (5.3)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \frac{A}{B + y_1^2} - cx_2 \quad \frac{dy_2}{dt} = ax_2 - by_2 \quad (5.4)$$

při vhodně zvolených hodnotách parametrů. Pokud je exponent  $m$  ve výrazech  $A/(B+y^m)$  roven jedné, má systém jen jedno stacionární řešení a klopný efekt nevzniká. Teprve pro  $m = 2$  mohou vzniknout dva stacionární stavy. Protože  $m$  značí počet molekul produktu (obecně korepresoru), které vstupují do reakce s represorem [6], je patrné, že klopný efekt vznikne teprve při složitějším typu reakce (ten byl také experimentálně potvrzen).

Diferenciace představuje určité vývojové změny, při nichž buňky mění svoji strukturu i funkci. Některé projevy tohoto procesu lze vysvětlit pomocí uvedených mechanismů represe a indukce v buňce, problém je však komplexnější, existuje více teorií diferenciace a celý složitý proces se plně projevuje až v systému vzájemně se ovlivňujících buněk.

*Ontogenetický vývoj mnohobuněčného organismu* od rýhování vajíčka až po procesy stárnutí je řízen velkým množstvím regulačních mechanismů, které na sebe navazují a navzájem se ovlivňují. Lze je zhruba rozdělit na regulace, které nemají vyhraněný centralizovaný charakter a na regulace ústředně řízené. Do první skupiny lze řadit regulace růstu, diferenciace buněk a tkání, regulace vzniku různých tvarů organismu (morfogeneze), řízení regenerace, imunity, stárnutí apod. Do druhé skupiny patří *hormonální regulace*, které jsou zajišťovány činností žláz s vnitřní sekrecí a *nervové regulace*, které představují nejsložitější systém řízení v živém organismu (kap. 8).

Pro pochopení *fylogenetického vývoje* je třeba studovat regulační mechanismy zajišťující vznik života a jeho evoluci, vliv prostředí a vnitřních faktorů na funkci biologických regulátorů, možnosti řízeného výběru z více alternativ atd. V literatuře bylo publikováno velké množství experimentálních poznatků a matematických modelů těchto problémů, některé z nich jsou uvedeny např. v [5,6,7,8,10,11].

## Literatura

- [1] Goodwin B.C.: An entrainment model for timed enzyme synthesis in bacteria. *Nature*, 209, s.479, 1966.
- [2] Karlson P.: *Základy biochemie*. Academia, Praha, 1971.
- [3] Moore W.J.: *Fyzikální chemie*. SNTL, Praha, 1979.
- [4] Nečas O. a kol.: *Biologie*. Učebnice pro lékařské fakulty. Avicenum, Praha, 1989.
- [5] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: *Matematiceskaja biofyzika*. Nauka, Moskva, 1984.
- [6] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: *Matematiceskoje modelirovanije v biofyzike*. Nauka, Moskva, 1975.
- [7] Sborník: *Metody matematiceskoj biologii*, svazek 1 až 8. Kijev, 1981.
- [8] Volkenštejn M.V.: *Obščaja biofyzika*. Nauka, Moskva, 1978.
- [9] Wünsch Z., Dostál C., Veselý A.: *Základy lékařské kybernetiky*. Avicenum, Praha, 1977.
- [10] Kauffman S.A.: *The origins of order. Self-organization and selection in evolution*. Univ. Press, Oxford, 1993.
- [11] Krempaský a kol.: *Synergetika*. SAV, Bratislava, 1988.

## Kapitola 6

# Populační dynamika

Živé organismy jednoho biologického druhu nežijí jednotlivě, ale vytvářejí skupiny, které se nazývají populace. Populace různých druhů organismů vytvářejí biologické společenství a to spolu s prostředím tvoří ekologický systém. Modely růstu a vzájemného vztahu různých populací jsou dnes využívány v obecné biologii, mikrobiologii, ekologii, ale i v ekonomii a jinde. Proto si v rámci této kapitoly uvedeme alespoň základní modely a jejich výsledky. Velký počet dnes existujících a mnohdy velmi složitých modelů je předmětem rozsáhlé literatury. Některé práce vhodné pro další studium jsou uvedeny v závěru kapitoly.

### 6.1 Modely jednodruhových společenstev

Zabývejme se nejprve společenstvím jednoho druhu a matematickými modely jeho růstu. Velikost populace lze vyjádřit počtem jedinců daného druhu nebo jejich celkovou biomasou nebo nejčastěji pomocí *hustoty populace*  $x(t)$ , což je velikost populace na jednotku délky, plochy nebo objemu teritoria.

Počet jedinců  $\Delta x_b$  v dané populaci, kteří se narodí za jednotku času  $\Delta t$  se nazývá *rodívnost* (množivost, natalita)  $B = \Delta x_b / \Delta t$ . Podobně *úmrtí* (mortalita)  $D = \Delta x_d / \Delta t$  je počet jedinců  $\Delta x_d$ , kteří zahynou za jednotku času  $\Delta t$ .  $B$  a  $D$  nejsou obecně konstantní, ale závisí na hustotě populace, na její věkové struktuře, na podmínkách existence, genetických vlastnostech apod. Populační hustota v čase  $t + \Delta t$  je dána vztahem

$$x(t + \Delta t) = x(t) + (B - D)\Delta t, \quad (6.1)$$

kde  $B$  a  $D$  jsou závislé na mnoha veličinách.

#### 6.1.1 Spojité modely jedné populace

V těchto modelech budeme předpokládat, že hustota populace  $x(t)$  je spojitou funkcí času. To je splněno tehdy, jestliže populace je dostatečně velká a generace se překrývají (populace obsahuje jedince různých generací). Není-li splněn některý z těchto předpokladů, je třeba použít diskrétní model populační dynamiky.

Zavedme *relativní rodívnost*  $b = B/x$  a *relativní úmrtí*  $d = D/x$ . Pak z rov.(6.1) dostaneme

$$\frac{x(t + \Delta t) - x(t)}{\Delta t} = (b - d)x(t)$$



V limitě pro  $\Delta t \rightarrow 0$  je

$$\frac{dx}{dt} = \mu x, \quad (6.2)$$

kde  $\mu = b - d$  je relativní rychlost rozmnožování (v mikrobiologii se nazývá obvykle specifická rychlost růstu). Parametr  $\mu$  závisí obecně na mnoha faktorech.

V literatuře bylo publikováno velké množství rovnic růstu. Nejstarší z nich je

a) **Malthusova rovnice** ( $\mu = \text{konst.} = r$ )

$$\frac{dx}{dt} = rx, \quad (6.3)$$

kde  $r$  je relativní rychlost rozmnožování (růstu). Řešení této rovnice je

$$x(t) = x(0)e^{rt}. \quad (6.4)$$

Pro  $x(0) \neq 0$  a  $r > 0$  hustota populace s časem exponenciálně roste, pro  $r = 0$  zůstává konstantní a pro  $r < 0$  klesá exponenciálně k nule. Stacionární řešení  $\bar{x} = 0$  je pro  $r > 0$  nestabilní, pro  $r < 0$  stabilní. Malthusův model lze použít pouze pro menší hustoty, protože při větších hustotách je populace limitována kapacitou daného prostředí.

b) **logistická rovnice** (Pearlova-Verhulstova rovnice)

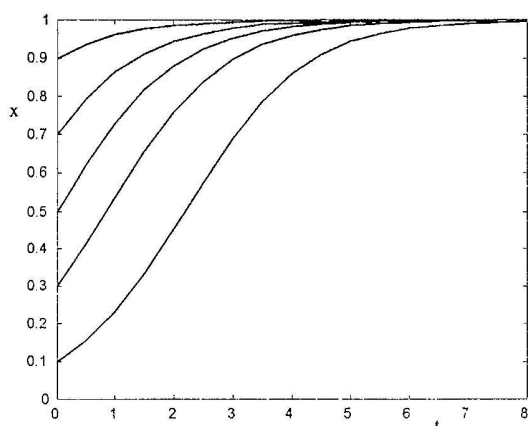
Tento velmi známý a často používaný model růstu má tvar

$$\dot{x} = r\left(1 - \frac{x}{K}\right)x, \quad (6.5)$$

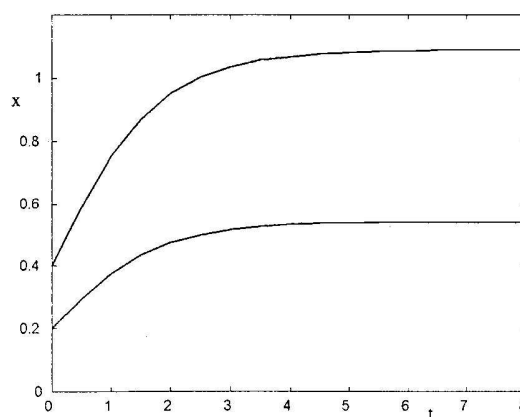
kde  $K$  je kapacita prostředí, tj. maximální populační hustota, která se může v daném prostředí dlouhodobě udržet. Řešení rovnice (6.5) má tvar

$$x(t) = \frac{Kx(0)e^{rt}}{K + x(0)(e^{rt} - 1)} \quad (6.6)$$

Na obr. 6.1 jsou zakresleny přechodné jevy pro různé počáteční podmínky a  $r > 0$ . Stacionární řešení jsou dvě:  $\bar{x}_1 = 0$  a  $\bar{x}_2 = K$  (pro  $r \neq 0$ ).



Obr.6.1.



Obr.6.2.

Pro  $r > 0$  je nulové stacionární řešení nestabilní, řešení  $\bar{x}_2 = K$  je asymptoticky stabilní (pro každou kladnou počáteční hodnotu  $x(0)$  platí  $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = K$ ). Tento model má smysl

uvažovat jen pro  $x(0) < K$ . Dosadíme-li  $x(0) > K$ , hustota populace klesá, i když relativní rychlost rozmnožování je kladná.

c) **Gompertzova rovnice**

Dosti často používanou rovnicí růstu je

$$\dot{x}(t) = \mu(x)x(t) = \left[ a - k \ln \frac{x(t)}{x(0)} \right] x(t). \quad (6.7)$$

Řešením je rostoucí funkce  $x(t) = x(0) \exp((a/k)(1 - e^{kt}))$

Rovnice má asymptoticky stabilní stacionární řešení  $\bar{x} = x(0) \exp(a/k)$ , které je násobkem počáteční hustoty populace. Číslo  $x(0) \exp(a/k)$  odpovídá kapacitě prostředí. Na obr. 6.2 jsou vyneseny časové závislosti  $x(t)$  pro hodnoty  $a = 1$ ,  $k = 1$ ,  $x(0) = 0, 2$  a  $0, 4$ .

d) **jiné rovnice růstu**

V mnoha oborech se používají jiné růstové funkce, např.  $\dot{x} = rx^k$ ,  $\dot{x} = r(k-x)^k$ ,  $\dot{x} = Ax^m - ax^k$  (Bertalanffyho model),  $\dot{x} = Kx^k(B - x^k)$  (Weibullův model),  $\dot{x} = Kx\sqrt{\ln(B/x)}$  (ekologická růstová funkce) a jiné. Tyto modely lépe vystihují v příslušných aplikacích skutečné vlastnosti růstu organismů. Při modelování růstu mikroorganismů v bioreaktorech se používají ještě mnohé jiné růstové funkce, které berou v úvahu vlivy substrátů, produktů, teploty reakcí apod. (viz odst.6.2.2).

Rovnice typu  $\dot{x} = \mu(x)x$  má všechna řešení monotonní. Periodické kolísání populační hustoty nemůže modelovat. Periodické řešení lze získat např. zavedením časového zpoždění.

### 6.1.2 Vliv prostředí na hustotu populace a řízení hustoty populace

Doposud jsme v modelech růstu populace uvažovali stacionární prostředí, které bylo reprezentováno konstantní hodnotou kapacity  $K$ . Vliv proměnného prostředí můžeme např. uvažovat v logistické rovnici (6.5) časově závislými hodnotami  $K(t)$  a  $r(t)$

$$\dot{x} = r(t) \left( 1 - \frac{x}{K(t)} \right) x. \quad (6.8)$$

Velmi častým případem je konstantní  $r$  a periodicky proměnné  $K(t)$ . Lze odvodit [1], že limitní řešení  $x(t)$  pro  $t \rightarrow \infty$  bude rovněž periodická funkce, přičemž čím větší bude  $r$ , tím rychleji bude řešení  $x(t)$  konvergovat k ustálenému periodickému řešení. To znamená, že rychleji rostoucí populace se rychleji dovede přizpůsobit změně kapacity prostředí. Změna kapacity představuje tedy určitý způsob řízení hustoty populace. Avšak na rozdíl od běžně používané řídicí veličiny jako vstupní veličiny do systému u technických regulací je zde řízení prováděno změnou parametru v diferenciální rovnici systému.

Jiný jednoduchý způsob řízení populace představuje např. odchyt u zvěře nebo výlov ryb apod. Model růstu, např. ve tvaru logistické funkce, je doplněn kladnou konstantou  $c$ , která popisuje snížení rychlosti rozmnožování a kterou můžeme interpretovat jako konstantní vnější řídicí veličinu populačního systému. Model má tvar

$$\dot{x} = r \left( 1 - \frac{x}{K} \right) x - c. \quad (6.9)$$

Stacionární stavy jsou kořeny rovnice

$$rx^2 - Krx + Kc = 0 \quad (6.10)$$

a) pro  $c < Kr/4$  má (6.10) 2 kořeny

$$\bar{x}_{1,2} = \frac{Kr \pm \sqrt{K\sqrt{Kr^2 - 4rc}}}{2r}$$

b) pro  $c = Kr/4$  je jeden dvojnásobný kořen  $\bar{x} = K/2$

c) pro  $c > Kr/4$  není reálný kořen.

Proveme linearizaci rovnice (6.9) zavedením proměnné  $\xi = x - \bar{x}$  Pak

$$\dot{\xi} = \left(r - \frac{2r\bar{x}}{K}\right)\xi \quad (6.11)$$

Stabilitu stacionárních stavů lze posoudit dosazením hodnot  $\bar{x}_1, \bar{x}_2$  do rovnice (6.11). Zjistíme, že v případě a) je  $\bar{x}_1$  asymptoticky stabilní,  $\bar{x}_2$  je nestabilní. Z toho lze dedukovat tento závěr: Aby populace následkem exploatace nezačala vymírat, je třeba, aby rychlost odchytu nebo výlovu  $c$  byla menší než  $Kr/4$  a aby počáteční hustota populace  $x(0)$  byla větší než  $\bar{x}_2$ . V případě  $c > Kr/4$  vymře populace bez ohledu na to, při jaké počáteční hustotě se začne lovit.

### 6.1.3 Diskrétní modely jedné populace

V některých populacích se generace navzájem nepřekrývají, žijí vždy jen jedinci jedné generace (např. u některých druhů hmyzu). Pak není splněna podmínka překrývání generací pro spojitý model a populační dynamiku je třeba modelovat diferenční rovnicí (obecně nelineární) ve tvaru

$$x_{k+1} = f(x_k) \quad k = 0, 1, 2, \dots \quad (6.12)$$

Stavová proměnná  $x_k$  zde udává počet jedinců nebo jejich hustotu v  $k$ -té generaci. Podle volby funkce  $f$  získáme různý počet jedinců v další generaci v závislosti na počtu v předchozí generaci. Protože  $x_k$  je vždy kladné, musí mít funkce v intervalu  $\langle 0, \infty \rangle$  nezáporné hodnoty a  $f(0) = 0$ . Při malém počtu jedinců  $x_k$  musí funkce růst, pro velké  $x_k$  klesat, protože zdroje jsou ohraničené. Pro modelování konkrétní populace je možno volit různé typy funkcí  $f$ , podobně jako u spojitých modelů.

Např. diferenční rovnice analogická logistické rovnici (6.5) má tvar

$$x_{k+1} = x_k + r\left(1 - \frac{x_k}{K}\right)x_k, \quad (6.13)$$

kde  $K > 0$  je kapacita prostředí.

Rovnici (6.13) můžeme psát v jednodušším tvaru

$$x_{k+1} = Ax_k\left(1 - \frac{x_k}{C}\right), \quad (6.14)$$

kde  $A = 1 + r$ ,  $C = K(1 + r)/r$ . Volíme-li pro jednoduchost  $C = 1$ , dostaneme vztah

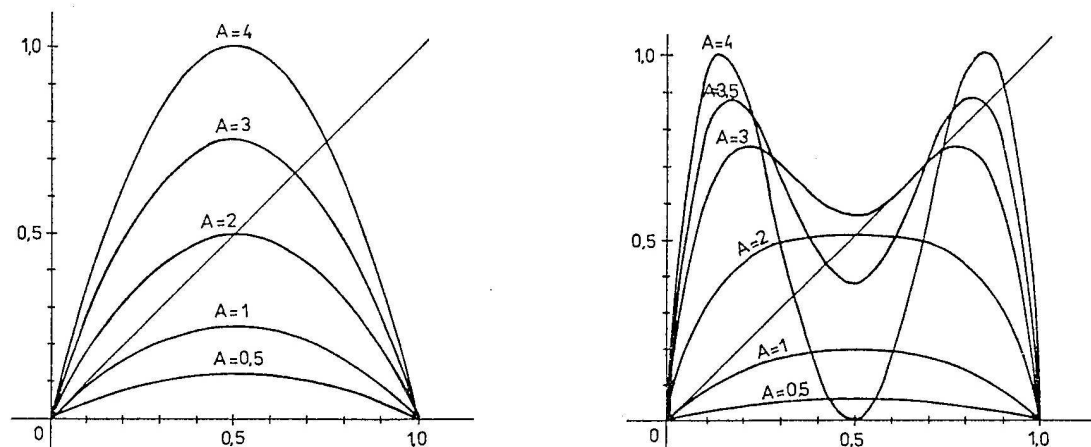
$$x_{k+1} = Ax_k(1 - x_k). \quad (6.15)$$

Funkce  $f = Ax(1 - x)$  zobrazuje interval  $\langle 0, 1 \rangle$  do sebe, jestliže  $A \in \langle 0, 4 \rangle$ . Tato funkce je velmi dobře prozkoumána v teorii nelineárních diskretních systémů a dává různé druhy řešení diferenční rovnice (6.15) podle velikosti konstanty  $A$ . Řešením rovnice (6.15) je posloupnost hodnot  $x_0, x_1, x_2, \dots$ , pro které platí

$$x_1 = f(x_0), \quad x_2 = f(x_1) = f^2(x_0), \dots, x_k = f(x_{k-1}) = f^k(x_0), \dots$$

kde  $f^k(x_0)$  je  $k$ -tá iterace funkce  $f$ . Protože funkce  $f$  je spojitá, jsou spojitě i všechny její iterace.

Funkce  $f$  a její druhá iterace  $f^2$  jsou pro různé hodnoty  $A$  zakresleny na obr. 6.3 a, b. Pevné body funkce  $f$  jsou dány řešeními rovnice  $x = Ax(1-x)$ . V grafu na obr. 6.3a jsou to průsečíky funkce  $f$  s přímkou  $f(x) = x$ . Je patrné, že pro  $A \in \langle 0, 1 \rangle$  je jeden pevný bod  $\bar{x} = 0$ , který je stabilní. Pro  $A \in (1, 3)$  jsou dva pevné body, z nichž  $\bar{x} = 0$  je nestabilní, druhý je stabilní.



Obr.6.3 a,b.

Pro hodnoty  $A > 3$  má systém také periodická řešení a počínaje hodnotou  $A = 3,82$  existuje také pro vhodné počáteční podmínky chaotické řešení. Je patrné, že i jednoduché nelineární diskrétní modely mohou vést na velmi složité chování populační hustoty. Podrobný rozbor těchto modelů lze nalézt v literatuře, např. [3,8].

#### 6.1.4 Diskrétní modely věkové struktury populace

Každý organismus projde během života různými vývojovými stádii, v nichž rodivost  $b$  a úmrtnost  $d$  je různá. Zvolíme-li v populačním modelu konečný počet věkových skupin  $n$  a budeme-li uvažovat  $b$  i  $d$  konstantní v dané věkové skupině, lze sestavit diskrétní model (bez uvažování vnitrodruhové konkurence) ve tvaru

$$\begin{aligned} x_1(k+1) &= \sum_{i=1}^n b_i x_i(k) \\ x_2(k+1) &= d_1 x_1(k) \\ &\vdots \\ x_n(k+1) &= d_{n-1} x_{n-1}(k), \end{aligned} \quad (6.16)$$

kde  $x_i(k)$  je hustota  $i$ -té věkové struktury a  $k$  je diskrétní čas, počítaný v okamžicích, které odpovídají času přechodu z jedné věkové skupiny do následující. Hustota první věkové skupiny se skládá z potomků všech věkových skupin. V dalších skupinách budou vždy jedinci z předchozí skupiny, kterým se podařilo přežít ( $d_i \leq 1$ ). Tento model ve tvaru  $n$ -rozměrné diferenční rovnice se nazývá *Leslieho model* a má obecný tvar

$$\mathbf{x}(k+1) = \mathbf{L}\mathbf{x}(k), \quad (6.17)$$

kde matice  $L$  je

$$L = \begin{bmatrix} b_1 & b_2 & b_3 & \dots & b_{n-1} & b_n \\ d_1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & d_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & d_{n-1} & 0 \end{bmatrix}$$

a  $b_i \geq 0$  ( $i = 1, \dots, n$ ),  $0 < d_j \leq 1$  ( $j = 1, \dots, n-1$ ). Hodnota  $b_n > 0$  znamená, že v poslední skupině jsou jedinci ještě schopni rozmnožování. Je-li zadána počáteční hustota  $\mathbf{x}(0)$  ve všech věkových skupinách, je

$$\mathbf{x}(1) = L\mathbf{x}(0) \qquad \mathbf{x}(2) = L\mathbf{x}(1) = L^2\mathbf{x}(0)$$

obecně

$$\mathbf{x}(k) = L^k\mathbf{x}(0) \qquad (6.18)$$

Stacionární řešení (pevné body) získáme ze vztahu  $\bar{\mathbf{x}} = L\bar{\mathbf{x}}$ . Tato rovnice má vždy nulové řešení  $\bar{\mathbf{x}} = 0$ , které je stabilní právě tehdy, když všechna vlastní čísla matice  $L$  jsou v absolutní hodnotě menší než jedna. Je-li některé z vlastních čísel v absolutní hodnotě větší než jedna, je nulové řešení nestabilní. V modelu to znamená, že buď populace vymírá nebo neomezeně roste. Realistický model musí proto uvažovat např. vnitrodruhovou konkurenci, kdy  $b_i$  a  $d_i$  nejsou konstantní, ale závisí na hustotě populace. Tím vznikne ovšem model popsáný nelineárními diferenčními rovnicemi a řešení je obtížné. Podrobnější rozbor přesahuje již rámec tohoto textu.

## 6.2 Růst a kultivace mikroorganismů

V článku 6.1 jsme se zabývali obecnými matematickými modely růstu populací, nyní si jako příklad všimneme konkrétního problému růstu a kultivace mikroorganismů. Bude nás zajímat především použití dynamických modelů pro optimální řízení syntézy organismů. Modely růstu buněčných populací v kultivačních zařízeních (bioreaktorech) mají svá specifika, kterými se odlišují od obecných modelů. Kromě koncentrace biomasy je třeba uvažovat také další dynamické proměnné, jako jsou koncentrace různých substrátů, enzymů, produktů apod. Aby bylo možno popsat systém spojitými dynamickými modely, je třeba, aby množství buněk v populaci bylo dostatečně velké.

### 6.2.1 Bioreaktory a jejich řízení

*Chemický reaktor* je zařízení k technickému provedení chemické reakce. *Bioreaktor* je reaktor, ve kterém dochází k látkovým přeměnám prostřednictvím mikroorganismů nebo enzymů. V průmyslu se používá velké množství typů reaktorů, které lze dělit podle různých kritérií, např.

1) podle způsobu přívodu a odvodu jednotlivých látek

a) *vsádkové (statické) reaktory* (všechny složky se přivedou najednou před začátkem reakce a reakční směs se odvádí po jejím skončení)

b) *průtočné reaktory* (jsou charakterizovány ustáleným tokem látek reaktorem)

c) *poloprůtočné reaktory* (patří sem ostatní typy, u nichž se např. jedna složka přidává kontinuálně během reakce nebo všechny vstupní látky se přivedou najednou a z reakční směsi se nepřetržitě odstraňuje produkt destilací nebo extrakcí apod.)

2) podle způsobu míchání reakční směsi

a) *míchané* (pomocí míchadla nebo recirkulačního čerpadla)

b) *trubkové* (míchání má lokální charakter)

3) podle způsobu výměny tepla (izotermické, adiabatické, neizotermické)

4) podle počtu a druhu fází reagující směsi

a) *homogenní* (reakce probíhá v jedné fázi)

b) *heterogenní* (reakce probíhá ve více fázích)

Při sestavování matematického modelu pro řízení reaktoru se uvažuje látková a entalpická (energetická) bilance.

*Látková bilance* se sestavuje pro zvolenou složku reakční směsi. Nejčastěji je to jedna z výchozích látek, která není v nadbytku. Je-li možno popsat chemickou přeměnu jednou stechiometrickou rovnicí, obsah ostatních složek se určí na základě této rovnice. V případě, že na vyjádření procesu je potřebný větší počet stechiometrických rovnic, je třeba sestavit tolik bilančních rovnic, kolik je rovnic stechiometrických. Bilanci nějaké složky A lze vyjádřit obecně ve tvaru: akumulace = přívod - spotřeba nebo rozepsaně: (změna množství A v reaktoru za časovou jednotku) = (množství A přivedené do reaktoru za čas.jednotku) - (množství A odvedené z reaktoru za čas.jednotku) - (množství A spotřebované při reakci za čas.jednotku).

Uvažujme např. *průtočný reaktor s dokonalým mícháním*, kdy přiváděná tekutina se prakticky ihned rovnoměrně rozptýlí v celém objemu, takže složení a teplota mají v celém reaktoru stejné hodnoty. Látkovou bilanci lze pak popsat *obyčejnou* diferenciální rovnicí.

$$\frac{d(Vc_A)}{dt} = F_0c_{A0} - Fc_A - Vr_A, \quad (6.19)$$

kde  $V$  je objem reakční směsi,  $c_{A0}$  koncentrace látky A v nástríku,  $c_A$  koncentrace látky A v reaktoru a na jeho výstupu,  $F_0$  objemový přítok nástríku,  $F$  výtok z reaktoru,  $r_A$  reakční rychlost (moly přeměněné látky A na jednotku objemu reakční směsi). Probíhá-li v systému víc chemických reakcí, je  $r_A$  algebraickým součtem rychlostí těchto reakcí vzhledem k látce A.

Je-li přítok roven odtoku  $F_0 = F$ , pak objem reakční směsi zůstává konstantní a rovnici (6.19) lze psát ve tvaru

$$\frac{dc_A}{dt} = \frac{F}{V}(c_{A0} - c_A) - k_\infty c_A \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \quad (6.20)$$

uvažujeme-li reakci 1.řádu, u níž je rychlostní konstanta závislá na teplotě podle Arrheniova vztahu.

*Entalpická bilance* (pro izobarický proces) je vyjádřena obecně zase ve tvaru: akumulace = přívod - spotřeba. Jestliže se tepelná energie při reakci uvolňuje nebo spotřebovává a k přenosu tepla dochází pouze vedením a prouděním, lze sestavit bilanci:

(časová změna tepla v reaktoru) = (teplo přivedené za jednotku času) - (teplo odvedené výstupním proudem za jednotku času) - (teplo vyměněné stěnou reaktoru za jednotku času) + (teplo uvolněné při chemické přeměně za jednotku času). Pro konstantní reakční objem  $V$  a konstantní hustotu  $\rho$  lze psát entalpickou bilanci

$$\rho V c_p \frac{dT}{dt} = \rho F c_p (T_0 - T) - k S (T - T_c) - \Delta H_r k_\infty c_A V \exp\left(-\frac{E}{RT}\right), \quad (6.21)$$

kde  $T_0$  je teplota na vstupu do reaktoru,  $T$  teplota v reaktoru a na jeho výstupu,  $T_c$  teplota chladiwa,  $c_p$  měrné teplo při konstantním tlaku,  $k$  součinitel přestupu tepla,  $S$  plocha přestupu a  $\Delta H_r$  reakční entalpie.

Rovnice (6.20) a (6.21) představují soustavu dvou nelineárních diferenciálních rovnic pro stavové proměnné  $c_A, T$ .

### 6.2.2 Modely růstu mikroorganismů

Růst biomasy buněk je dán základním vztahem  $dX/dt = \mu X$ , kde specifická rychlost růstu  $\mu$  je ovlivněna řadou fyzikálně chemických a biologických faktorů. Obecně závisí  $\mu$  na koncentraci biomasy  $X$ , na koncentracích substrátu  $S$  a produktu  $P$ , na teplotě  $T$ ,  $pH$ , intenzitě světla  $L$ , na inhibitech  $I$  aj. Pak  $\mu = \mu(X, S, P, T, pH, L, I, \dots)$ . Nejdůležitější je závislost na koncentracích substrátu a produktu, na hustotě biomasy a na teplotě.

V nejjednodušším případě, kdy teplota, pH a některé další veličiny jsou konstantní a substrát je stále nadbytek, lze uvažovat  $\mu = \text{konst.}$  To vede k exponenciálnímu růstu kultury buněk. V praxi však dojde k omezení, např. vlivem vyčerpání substrátu.

Vliv koncentrace substrátu lze vyjádřit různými závislostmi, nejčastěji se však uvažuje  $\mu(S)$  ve tvaru, který formuloval Monod

$$\mu(S) = \frac{\mu_m S}{K_S + S}, \quad (6.22)$$

kde  $\mu_m$  je maximální rychlost růstu a  $K_S$  Michaelisova konstanta. Rovnice růstu jsou v tomto případě podobné vztahům, které odvodili Michaelis a Mentenová pro enzymovou kinetiku.

V některých případech závisí rychlost růstu také na koncentraci produktu  $P$ . Pak lze napsat pro  $\mu$  výsledný tvar

$$\mu(S, P) = \frac{\mu_m S}{(K_S + S)(1 + P/K_P)} \quad (6.23)$$

Vliv koncentrace biomasy vede na logistickou rovnici růstu, kde

$$\mu(X) = \mu_m(1 - aX) \quad \text{tj.} \quad \frac{dX}{dt} = \mu_m(1 - aX)X \quad (6.24)$$

Pro  $t \rightarrow \infty$  směřuje hustota populace ke konstantní hodnotě  $X(\infty) = 1/a$ . Vezmeme-li v úvahu současnou závislost na koncentraci biomasy i substrátu lze vytvořit různé modely, např. model, který publikoval Contois

$$\mu(S, X) = \frac{\mu_m S}{K_C X + S} \quad (6.25)$$

## 1. Průtočné bioreaktory

Kontinuální kultivace mikroorganismů v průtočných bioreaktorech má široké využití v průmyslu, protože vytváří nepřetržitý výstup homogenní masy buněk. Při tomto způsobu kultivace je také možno měnit v určitém rozmezí parametry systému a optimalizovat řízení syntézy. V kontinuálních zařízeních lze dosáhnout stabilního ustáleného stavu, jestliže množství odváděných buněk se právě kompenzuje jejich růstem. Změna rychlosti průtoku nebo koncentrace živného substrátu může vést k novému stacionárnímu stavu. V literatuře je shromážděno velké množství modelů růstu biomasy v průtočných bioreaktorech a zde uvedeme jen některé nejjednodušší. Za předpokladu kvalitního míchání budeme uvažovat, že v reaktoru je homogenní směs buněk, substrátů a produktů a systém lze tedy popsat obyčejnými diferenciálními rovnicemi.

### Model 1

Velmi častý model využívá pro  $\mu(S)$  Monodovu závislost (6.22). Změny hustoty buněk a koncentrace substrátu lze vyjádřit rovnicemi

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \mu(S)X - D_1 X & \mu(S) &= \frac{\mu_m S}{K_S + S} \\ \frac{dS}{dt} &= -\alpha \mu(S)X + D_1(S_0 - S), \end{aligned} \quad (6.26)$$

kde  $D_1$  je rychlost průtoku,  $S_0$  koncentrace substrátu vstupujícího do reaktoru,  $\alpha$  koeficient udávající, jaká část vstupujícího substrátu se využije na růst biomasy.

Je výhodné převést systém (6.26) do bezrozměrného tvaru substitucemi  $x = \alpha X/K_S$ ,  $y = S/K_S$ ,  $\tau = \mu_m t$ ,  $y_0 = S_0/K_S$ ,  $D = D_1/\mu_m$ . Tím dostaneme rovnice

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{xy}{1+y} - Dx \quad (6.27)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = -\frac{xy}{1+y} + D(y_0 - y).$$

Systém (6.27) má dva stacionární stavy  $(\bar{x}_1, \bar{y}_1)$  a  $(\bar{x}_2, \bar{y}_2)$

$$\bar{x}_1 = 0, \quad \bar{y}_1 = y_0 \quad (6.28)$$

$$\bar{x}_2 = y_0 - D/(1-D) \quad \bar{y}_2 = D/(1-D). \quad (6.29)$$

Stacionární stavy závisí na obou parametrech  $y_0$  a  $D$ . Řešení (6.29) má smysl jen při  $0 \leq \bar{x}_2 \leq y_0$  a  $0 \leq \bar{y}_2 \leq y_0$ , tj. v oblasti parametrů  $D$ :  $0 \leq D \leq D_B = y_0/(1+y_0)$ . Mezní hodnota rychlosti průtoku

$$D_{1m} = \mu_m D_B = \mu_m S_0/(K_S + S_0)$$

se nazývá *rychlost vymývání*. Je-li  $D_1 > D_{1m}$ , přírůstek biomasy už nemůže kompenzovat její odtok a kultura se z reaktoru úplně vymyje.

Stabilitu stacionárních stavů určíme metodou linearizace. Jacobiova matice je

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{y}{1+y} - D & \frac{x}{(1+y)^2} \\ -\frac{y}{1+y} & -\frac{x}{(1+y)^2} - D \end{bmatrix}.$$

Dosažením hodnot prvního stacionárního stavu (6.28) dostaneme

$$\mathbf{J}_1 = \begin{bmatrix} \frac{y_0}{1+y_0} - D & 0 \\ -\frac{y_0}{1+y_0} & -D \end{bmatrix}.$$

Z charakteristické rovnice najdeme  $\lambda_1 = -D$ ,  $\lambda_2 = D_B - D$ . V podmínkách vymývání je  $D > D_B$ , oba kořeny jsou záporné a stacionární bod s nulovou koncentrací biomasy je stabilní uzel. Pro  $D < D_B$  je stacionární bod nestabilní sedlo. Podobně získáme pro druhý stacionární stav

$$\lambda_1 = -D, \quad \lambda_2 = -(D_B - D)(1 - D)(1 + y_0)$$

Protože  $D \leq D_B \leq 1$ , jsou oba kořeny vždy záporné a stacionární bod je stabilní uzel. Pokud tedy  $D < D_B$ , je první stacionární bod nestabilní sedlo, druhý stacionární bod stabilní uzel. Ve fázové rovině směřuje zastupující bod v čase  $t \rightarrow \infty$  do druhého stacionárního stavu.

## Model 2

Při kultivaci dochází často ke snižování specifické rychlosti růstu, jestliže koncentrace substrátu přesáhne nějakou kritickou hodnotu. To lze modelovat závislostí

$$\mu = \frac{\mu_m S}{K_S + S + aS^2} = \mu_m \frac{S/K_S}{1 + S/K_S + (a/K_S)S^2}. \quad (6.30)$$



Při zavedení stejných substitucí jako u modelu č.1 a pro  $\gamma = K_S a$  se rovnice (6.27) změní na

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= \frac{xy}{1+y+\gamma y^2} - Dx \\ \frac{dy}{d\tau} &= -\frac{xy}{1+y+\gamma y^2} + D(y_0 - y)\end{aligned}\tag{6.31}$$

Rozborem rovnic lze ukázat, že systém může mít až tři stacionární stavy, z nichž jeden má zase hodnoty  $\bar{x}_1 = 0$ ,  $\bar{y}_1 = y_0$ . Pokud existují všechny tři stacionární stavy, jsou dva z nich stabilní a jeden nestabilní. Systém se chová jako klopný obvod. Při spojitě změně parametrů jsou možné skoky koncentrací a nastává i hysterezní jev.

### Model 3

Při kultivaci mikroorganismů se často objevuje případ, kdy rychlost růstu biomasy závisí nejen na koncentraci substrátu, ale také na koncentraci metabolitu (produktu), který vzniká činností buněk. Model bude tedy kromě rovnic (6.26) obsahovat také rovnici pro časovou změnu koncentrace produktu

$$\frac{dP}{dt} = \alpha_1 \mu(S, P)X - D_1 P,$$

kde  $\mu(S, P)$  můžeme uvažovat např. podle vztahu (6.23) ve tvaru

$$\mu = \frac{\mu_m S}{(K_S + S)(1 + P/K_P)}$$

Předpokládáme, že zvětšení koncentrace produktu  $P$  je přímo úměrné přírůstku biomasy. Koeficient úměrnosti  $\alpha_1 \leq \alpha - 1$ , jestliže všechny koncentrace  $X, S, P$  jsou vyjádřeny ve stejných jednotkách. Zavedením proměnné  $z = P\alpha/K_S\alpha_1$  a koeficientu  $\kappa = K_S\alpha_1/K_P\alpha$  dostaneme bezrozměrné rovnice

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= \mu(y, z)x - Dx \\ \frac{dy}{d\tau} &= -\mu(y, z)x + D(y_0 - y) \\ \frac{dz}{d\tau} &= \mu(y, z)x - Dz, \\ \mu(y, z) &= \frac{y}{(1+y)(1+\kappa z)}\end{aligned}\tag{6.32}$$

Existují dva stacionární stavy, z nichž jeden opět odpovídá nulové koncentraci biomasy  $\bar{x}_1 = 0, \bar{y}_1 = y_0, \bar{z}_1 = 0$  a je pro  $D < D_B$  nestabilní sedlo. Druhý stacionární stav je vždy stabilní uzel. Podrobným rozбором lze zjistit, že inhibující vliv produktu vede ke značnému snížení stacionárních koncentrací při všech hodnotách průtočné rychlosti.

## 2. Vsádkové bioreaktory

Při kultivacích organismů nastávají často případy, kdy jinak velmi výhodné průtočné reaktory nelze použít. Je to např. tehdy, vzniká-li velká kolonie, kterou nelze kontinuálně odstraňovat, ale je třeba ji odebírat periodicky po dosažení určité koncentrace biomasy.

Kultivace se pak provádí v uzavřeném vsádkovém reaktoru, kam se na začátku procesu přivede jednorázově živný substrát. Pokud je třeba dodávat také kyslík, přivádí se do reaktoru kontinuálně vzduch, který zabezpečuje při růstu organismů konstantní koncentraci kyslíku.

**Model 1**

Nejjednodušší model dostaneme, když v rovnicích (6.26) pro kultivaci v průtočných reaktorech položíme  $D_1 = 0$ . Pak

$$\frac{dX}{dt} = \mu X \quad \frac{dS}{dt} = -\alpha \frac{dX}{dt} \quad \mu = \frac{\mu_m S}{K_S + S} \quad (6.33)$$

Počáteční podmínky jsou  $X(0) = X_0, S(0) = S_0$ . Zavedením stejných bezrozměrných veličin jako pro rovnici (6.26) se (6.33) převede na

$$\frac{dx}{d\tau} = \frac{xy}{1+y} \quad \frac{dy}{d\tau} = -\frac{xy}{1+y} \quad (6.34)$$

Tyto nelineární rovnice lze řešit analyticky. Pro počáteční podmínky  $x(0) = x_0$  a  $y(0) = y_0$  je řešení

$$\tau = \frac{1+x_0+y_0}{x_0+y_0} \ln \frac{x}{x_0} + \frac{1}{x_0+y_0} \ln \frac{y_0}{y_0+x_0-x}. \quad (6.35)$$

Tento poněkud nezvyklý tvar je ovšem možno transformovat na běžný tvar  $x(\tau)$ . Pro  $\tau \rightarrow \infty$  limituje hustota biomasy k hodnotám  $x(\infty) = x_0 + y_0, y(\infty) = 0$ . Tento stacionární stav je stabilní. Fázové trajektorie v rovině  $(x, y)$  jsou přímky o sklonu  $-45^\circ$ . Je to okamžitě zřejmé, vydělíme-li druhou rovnici systému (6.34) první rovnicí. Dostaneme vztah  $dy/dx = -1$ , kde  $dy/dx$  udává směrnici trajektorie v libovolném bodě roviny  $(x, y)$ .

Stejným způsobem bychom dostali modely obdobné rovnicím (6.31) a (6.32) pro  $D_1 = 0$ . V literatuře je uvedeno ještě mnoho dalších modelů. Např. při uvažování vzájemného vlivu buněk je

$$\frac{dX}{dt} = \mu X - \beta X^2,$$

kde  $\mu$  může být závislé zase na koncentracích substrátu, produktu apod.

**6.3 Společenstva dvou druhů****6.3.1 Typy interakcí mezi dvěma druhy**

Populace dvou druhů mohou navzájem na sebe působit různými způsoby. Charakter vlivu jednoho druhu na jiný druh je možno vyjádřit znaky  $+$  (stimulace),  $-$  (potlačení) nebo  $0$  (neutralita). Hlavní typy vzájemného působení jsou:

1. *Neutralismus*  $(0, 0)$  - populace obou druhů se vzájemně neovlivňují.
2. *Komensalismus*  $(+, 0)$  - populace prvního druhu má ze vztahu prospěch, druhá populace není nijak postižena.
3. *Amensalismus*  $(-, 0)$  - jedna populace je potlačována, druhá zůstává nedotčena.
4. *Mutualismus (symbióza)*  $(+, +)$  - vzájemný vztah je prospěšný oběma druhům a je nutný; žádná z populací nemůže bez druhé za přirozených podmínek přežít.
5. *Predace*  $(+, -)$  - jedna populace nepříznivě ovlivňuje druhou (interakce typu dravec-kořist).
6. *Parazitismus*  $(+, -)$  - podobný typ jako predace, populace prvního druhu je obvykle menší než populace druhého druhu (hostitele).
7. *Konkurence*  $(-, -)$  - oba druhy se vzájemně brzdí (např. růst dvou druhů s kompeticí o společnou potravu).

Existuje velké množství matematických modelů dvojdruhových společenstev, nejčastěji se studují modely typu dravec-kořist.

### 6.3.2 Spojité modely typu dravec-kořist

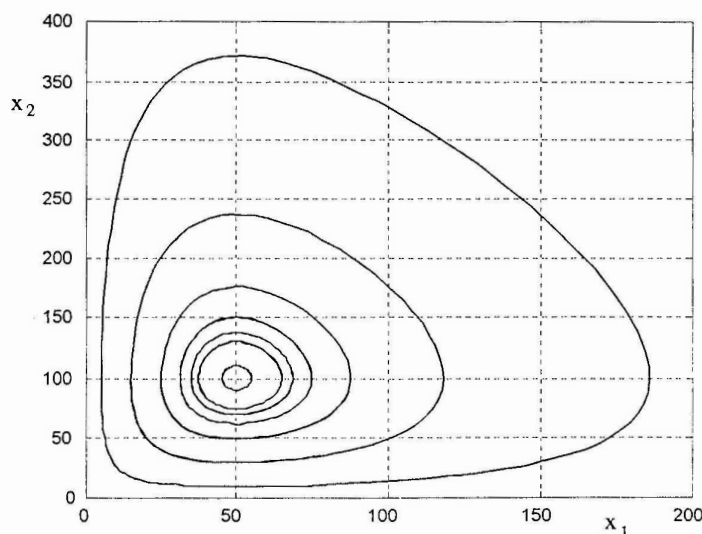
#### 1. Klasický model (Lotka-Volterra)

Stav společenstva v čase  $t$  charakterizuje hustota populace kořisti  $x_1(t)$  a hustota populace dravce  $x_2(t)$ . Budeme-li nejprve předpokládat, že dravec (např. rys) hubí kořist (např. zajíce) už v exponenciální fázi vývoje, lze vytvořit jednoduchý, i když ne příliš realistický model, který je popsán rovnicemi

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= a_1x_1 - b_1x_1x_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= -a_2x_2 + b_2x_1x_2\end{aligned}\tag{6.36}$$

kde  $a_1, a_2, b_1, b_2 > 0$ .

Rychlost růstu  $\dot{x}_1$  hustoty zajíců závisí na jejich počtu (předpokládejme, že zajíci se živí trávou, které je trvale dostatek), úbytek zajíců je přímo úměrný součinu hustot obou populací. U dravců závisí přírůstek na počtu střetnutí s kořistí, úbytek závisí na počtu dravců (přirozené vymírání). Klesne-li hustota kořisti na nulu, dravec vymře. Okamžitou hustotu populace předpokládáme stejnou v celém teritoriu, které společenstvo obývá.



Obr.6.4. Trajektorie klasického modelu dravec-kořist.

Systém (6.36) má dva stacionární stavy:  $\bar{x}_{(1)} = (0, 0)$ ,  $\bar{x}_{(2)} = (a_2/b_2, a_1/b_1)$ . Linearizujeme-li rozvedením pravých stran do Taylorova rozvoje, získáme Jacobiovu matici

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} a_1 - b_1x_2 & -b_1x_1 \\ b_2x_2 & -a_2 + b_2x_1 \end{bmatrix}.$$

Dosadíme-li souřadnice stacionárního stavu  $(0, 0)$ , je  $\mathbf{J}(\bar{x}_{(1)}) = \begin{bmatrix} a_1 & 0 \\ 0 & -a_2 \end{bmatrix}$  a charakteristická rovnice  $(\lambda - a_1)(\lambda + a_2) = 0$ . Kořeny jsou  $a_1, -a_2$ , stacionární stav je *nestabilní* (sedlo). Osa  $x_1$  je nestabilní varieta, osa  $x_2$  je stabilní varieta.

Dosadíme-li do Jacobiovy matice souřadnice druhého stacionárního stavu, dostaneme charakteristickou rovnici

$$\lambda^2 + a_1 a_2 = 0 \quad \lambda_{1,2} = \pm j \sqrt{a_1 a_2}$$

Kořeny leží na imaginární ose, z linearizace nelze tedy o stabilitě stacionárního stavu rozhodnout. Podrobnějším rozbořem, např. [8], lze ukázat, že každá trajektorie procházející libovolným bodem  $x_1 > 0$ ,  $x_2 > 0$  (kromě stacionárního bodu) je uzavřená orbita, která leží celá v 1.kvadrantu. Tvary trajektorií jsou zakresleny v obr.6.4.

Z tohoto jednoduchého modelu je patrné, že zvolená interakce mezi dvěma druhy vyvolává periodické změny populačních hustot. Hustoty vždy znovu stoupnou i když jsou na začátku libovolně nízké a pak zase klesnou. Systém nemá asymptoticky stabilní stacionární stav. V analogii s mechanikou se jedná o konzervativní systém. I tento jednoduchý model však může vysvětlit některá pozorování [8].

## 2. Model s vnitrodruhovou konkurencí

Při velkém přemnožení populace, která je kořistí (zající), se může objevit tzv. efekt těsnosti. Jedinci si začnou překážet při získávání potravy, zdroje se vyčerpávají, např. tráva se rychle spase. Jedná se o vnitrodruhovou konkurenci. Počet vzájemných párových interakcí subsystémů daného systému je přímo úměrný druhé mocnině jejich počtu, lze proto přidat člen  $cx_1^2$ . Pak se rovnice (6.36) změni na tvar

$$\frac{dx_1}{dt} = a_1 x_1 - b_1 x_1 x_2 - c_1 x_1^2 \quad (6.37)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -a_2 x_2 + b_2 x_1 x_2$$

Systém může mít až tři stacionární stavy  $(0, 0)$ ,  $(a_1/c_1, 0)$ ,  $(a_2/b_2, (a_1 b_2 - c_1 a_2)/b_1 b_2)$ . Linearizací systému lze provést analýzu stability stacionárních stavů. Zjistíme, že první a druhý stacionární stav jsou nestabilní, třetí je stabilní, dokonce globálně asymptoticky stabilní v  $\mathbf{R}^2$ , takže nemohou vzniknout periodická řešení. Na obr.6.5 jsou zakresleny fázové trajektorie tohoto systému pro hodnoty  $a_1 = 1$ ,  $a_2 = 1$ ,  $b_1 = 0, 1$ ;  $b_2 = 0, 02$ ;  $c_1 = 0, 01$  a pro několik počátečních stavů. Stabilní stacionární stav je v bodě  $(50, 5)$ .

V přírodě se však často pozorují periodické změny hustot dravce a kořisti a proto není pro některá společenstva uvedený model adekvátní. Pak je třeba vytvořit jiný model, který by vznik oscilací umožňoval. Zobecněný model takového typu lze popsat např. rovnicemi

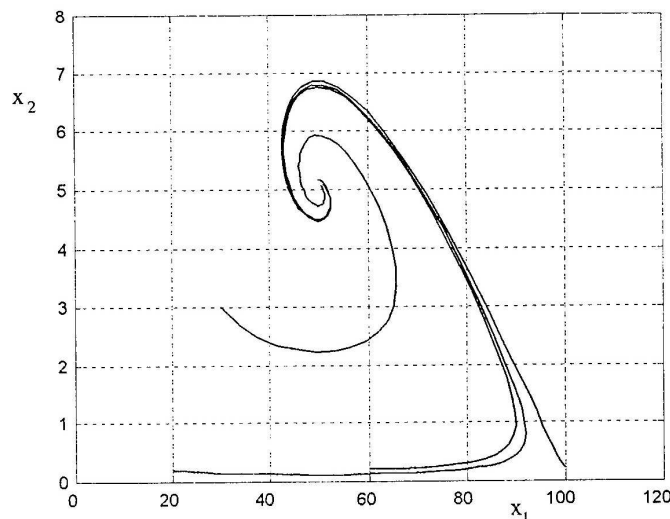
$$\frac{dx_1}{dt} = a_1 x_1 - b_1 \frac{x_1 x_2}{r + x_1} - c x_1 x_1 \quad (6.38)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -a_2 x_2 + b_2 \frac{x_1 x_2}{r + x_1}$$

Člen  $b x_1 x_2$  dobře modeluje vzájemnou interakci jen při malých a přibližně stejných hodnotách  $x_1, x_2$ . Je-li např. počet zajíců příliš vysoký v porovnání s počtem rysů, přírůstky rysů už nemohou záviset od počtu zajíců. Každý rys má totiž omezené možnosti spotřeby potravy a když jí má dost ve svém blízkém okolí, vůbec neinteraguje s ostatními zajíci.

Tuto skutečnost lze vyjádřit úpravou členu  $b x_1 x_2$  na tvar  $(b x_1 x_2)/(r + x_1)$ , kde  $r = \text{konst.}$  Při malém počtu zajíců  $x_1 < r$  lze  $x_1$  ve jmenovateli proti  $r$  zanedbat, čímž dostaneme  $(b/r) x_1 x_2$ . Při velkém počtu zajíců je  $x_1 > r$  a člen se blíží hodnotě  $b x_2$ . Přírůstek rysů je pak tím větší,

čím jich je víc. Rozborem diferenciálních rovnic (6.38) lze ukázat, že při určitých hodnotách parametrů může vzniknout stabilní limitní cyklus (periodické řešení).



Obr.6.5. Trajektorie modelu dravec-kořist s vnitrodruhovou konkurencí.

### 3. Regulované Lotkovo-Volterrovy modely

Ukažme si, jaký je vliv vstupních veličin (tedy řídicích veličin) na vlastnosti modelu dravec-kořist. Uvažujme rovnice (6.36) s řídicími veličinami  $u_1, u_2$

$$\frac{dx_1}{dt} = a_1x_1 - bx_1x_2 + u_1 \quad (6.39)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -a_2x_2 + bx_1x_2 + u_2,$$

kde jsme pro zjednodušení zvolili  $b_1 = b_2 = b$ .

Uvažujme nejprve  $u_1, u_2$  konstantní. Zavedením nových proměnných  $y_1 = bx_1/a_2, y_2 = bx_2/a_1, A = a_1/a_2, \tau = a_2t, U = bu_1/a_2^2, V = bu_2/a_1a_2$  dostaneme zjednodušené rovnice ve tvaru

$$\frac{dy_1}{d\tau} = A(1 - y_2)y_1 + U \quad (6.40)$$

$$\frac{dy_2}{d\tau} = (y_1 - 1)y_2 + V$$

Stacionární řešení určíme, položíme-li pravé strany rovny nule. Pak

$$\bar{y}_1 = \frac{1}{2A} \left[ (A - AV - U) \pm \sqrt{(A - AV - U)^2 + 4AU} \right] \quad (6.41)$$

$$\bar{y}_2 = \frac{1}{2A} \left[ (A + AV + U) \pm \sqrt{(A + AV + U)^2 - 4A^2V} \right] \quad (6.42)$$

Linearizací systému (6.40) dostaneme Jacobiovu matici

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} A(1 - y_2) & -Ay_1 \\ y_2 & y_1 - 1 \end{bmatrix}$$

Kořeny charakteristické rovnice jsou dány výrazem

$$\lambda_{1,2} = -\alpha \pm \sqrt{\alpha^2 - \beta},$$

kde

$$\alpha = \frac{1}{2} [(1 - \bar{y}_1) - A(1 - \bar{y}_2)] \quad \beta = A(\bar{y}_1 + \bar{y}_2 - 1)$$

Je patrné, že při různých hodnotách řídicích signálů může mít systém různé stacionární stavy a ty mohou být stabilní nebo nestabilní. Fázové trajektorie systému mohou mít v blízkosti stacionárních stavů všechny tvary odpovídající případům pro lineární systém 2. řádu (stabilní a nestabilní ohnisko, stabilní a nestabilní uzel, nestabilní sedlo a oscilace kolem stacionárního stavu). Nestabilní ohnisko vyvolá periodické změny populačních hustot, jejichž amplitudy a frekvence je možno ovládat řídicími veličinami  $u_1$  a  $u_2$ , které vystupují ve vztazích (6.41) a (6.42).

Další zajímavé výsledky lze získat, budou-li řídicí veličiny  $u_1$  a  $u_2$  periodicky proměnné v čase, např. při periodické změně parametrů prostředí v závislosti na denním nebo ročním období apod.[3].

### Literatura

- [1] Krempaský J. a kol.: Synergetika. SAV, Bratislava, 1988.
- [2] Nečas O. a kol.: Biologie. Učebnice pro lékařské fakulty. Avicenum, Praha, 1989.
- [3] Poluektov P.A., Pych Ju.A., vitov I.A.: Dinamičeskije modeli ekologičeskich sistěm. Gidrometeo-izdat, Leningrad, 1980.
- [4] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1984.
- [5] Romanovskij Ju.M., Stěpanova N. V., Černavskij D.S.: Matematičeskoje modelirovanije v biofyzike. Nauka, Moskva, 1975.
- [6] Sborník: Matematičeskije modeli v ekologii i genetike. Nauka, Moskva, 1981.
- [7] Sborník: Metody matematičeskoj biologii, svazek 1 až 8. Kijev, 1981.
- [8] Smítalová K., Šujan .: Dynamické modely biologických spoločenstiev. Veda, Bratislava, 1989.
- [9] Smith M.: Models in Ecology. Cambridge Univ.Press, Cambridge, 1974.
- [10] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.

## Kapitola 7

# Farmakokinetika

Farmakokinetika studuje rozdělení léčiv (farmak) v organismu v průběhu času po podání. Léčivo, které je přivedeno v určité lékové formě, je v organismu distribuováno, vstřebává se, na různých místech se váže, metabolicky se transformuje a různými cestami odchází z organismu. Kvantitativní obraz o průběhu těchto dějů se snaží podat právě farmakokinetika, která analyzuje na základě matematických modelů časové průběhy distribuce léčiva v organismu. Tyto modely se ovšem dají použít i pro distribuci jiných látek, např. různých živin, látek značených radionuklidy apod.

Léčiva jsou do organismu podávána různými cestami:

- 1) *přímo do krevního oběhu* (aplikace intravaskulární)
  - a) rychlá nitrožilní injekce
  - b) dlouhodobá nitrožilní infúze
- 2) *mimo krevní oběh* (aplikace extravaskulární)  
aplikace perorální (ústy), podkožní, nitrosvalová apod.

V prvním případě je léčivo krevním oběhem transportováno k příslušným farmakologickým receptorům, které jsou lokalizovány buď na povrchu buněčných membrán nebo uvnitř buněk. Molekuly léčiva musí při svém průchodu organismem projít různými membránami, např. kapilární membránou z krve do intersticiální tekutiny, odtud buněčnou membránou do buňky apod. Molekuly léčiva se mohou vázat nejen na receptorech, ale i jinde, např. v krevním oběhu na některých bílkovinách plasmu, metabolicky se mohou transformovat na jiné látky a různými procesy se z organismu vylučovat (exkrece močí, žlučí, dýchacími cestami apod.). Při extravaskulární aplikaci se léčivo musí dostat nejprve z místa podání, např. ze zažívací soustavy, do krevního oběhu. Tato absorpce nebývá vždy úplná, takže k receptorům se dostane pouze část léčiva.

### 7.1 Modely průniku léčiv biologickými membránami

Z výše uvedeného přehledu je patrné, že v průběhu distribuce musí léčivo v organismu prostoupit různými biologickými membránami. U většiny léčiv se uskutečňuje tento přestup prostou difúzí, takže při matematickém modelování lze vyjít z prvního Fickova zákona (rov.3.2). Uvažujme dva fyziologické kompartmenty oddělené membránou (obr.7.1) a předpokládejme, že v každém kompartmentu je léčivo homogenně rozptýleno a jeho okamžité koncentrace jsou  $c_1$  a

$c_2$ . Za těchto podmínek lze 1. Fickův zákon (3.2) psát ve tvaru

$$\frac{dM_1}{dt} = -PS(c_1 - c_2) \quad \frac{dM_2}{dt} = -PS(c_2 - c_1), \quad (7.1)$$

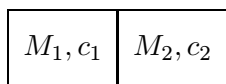
kde  $M_1$ ,  $M_2$  jsou okamžitá množství léčiva v kompartmentech 1 a 2 a  $S$  je plocha membrány. Koncentrační gradient  $dc/dx$  je zde nahrazen poměrem rozdílu koncentrací  $c_1 - c_2$  ke vzdálenosti, dané tloušťkou membrány. Protože tyto tloušťky nejsou obvykle známy, zahrnují se spolu s difúzním koeficientem  $D$  do nové konstanty  $P$ , která se nazývá koeficient permeability. Položíme-li  $c_1 = M_1/V_1$  a  $c_2 = M_2/V_2$ , pak

$$\frac{dM_1}{dt} = -\frac{PS}{V_1}M_1 + \frac{PS}{V_2}M_2 \quad \frac{dM_2}{dt} = -\frac{PS}{V_2}M_2 + \frac{PS}{V_1}M_1 \quad (7.2)$$

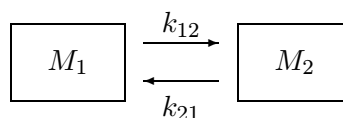
Při farmakokinetické analýze nejsou většinou známy velikosti objemů, v nichž je látka distribuována (distribuční objemy) a proto se obvykle zahrnují spolu s  $P$  a  $S$  do jedné konstanty zvané rychlostní konstanta průniku  $k_{ij}$  (přenos z  $i$ -tého kompartmentu do  $j$ -tého). Označíme-li  $PS/V_1 = k_{12}$  a  $PS/V_2 = k_{21}$ , pak se (7.2) změní na lineární transportní rovnice

$$\frac{dM_1}{dt} = -k_{12}M_1 + k_{21}M_2 \quad \frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2, \quad (7.3)$$

kteří jsou obdobné např. rovnicím chemické kinetiky pro jednoduché zvrtné reakce (rov.4.12). Oba procesy lze považovat za procesy s kinetikou prvního řádu. Rychlostní konstanty představují relativní podíl z celkového počtu molekul přítomných v daném kompartmentu, který pronikne membránou za jednotku času (obr.7.2).



Obr.7.1.



Obr.7.2.

Řešení rovnic (7.3) odpovídá výsledkům, které jsme získali např. u řešení chemické kinetiky (rov. 4.14). Bude-li  $M_0 = M_1(0)$  celkové množství látky vpravené do prvního kompartmentu v čase  $t = 0$  a počáteční podmínka v druhém kompartmentu např.  $M_2(0) = 0$ , pak řešení pro první kompartment má tvar

$$M_1(t) = \frac{k_{21}M_0}{k_{12} + k_{21}} \left[ 1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} e^{-(k_{12} + k_{21})t} \right]. \quad (7.4)$$

Z hmotnostní bilance  $M_0 = M_1(t) + M_2(t)$  okamžitě vyplývá

$$M_2(t) = \frac{k_{12}M_0}{k_{12} + k_{21}} \left[ 1 - e^{-(k_{12} + k_{21})t} \right]. \quad (7.5)$$

Za předpokladu, že permeabilita membrány je v obou směrech stejná, rozdělí se v ustáleném stavu pro  $t \rightarrow \infty$  celkové množství látky v obou kompartmentech v poměru

$$\frac{\overline{M}_2}{\overline{M}_1} = \frac{k_{12}}{k_{21}} = \frac{V_2}{V_1}, \quad (7.6)$$

kde  $\overline{M}_1$ ,  $\overline{M}_2$  jsou rovnovážná množství látky.

**Určení rychlostních konstant průniku z experimentálního měření**



Pro praktické využití těchto modelů je třeba experimentálně určit rychlostní konstanty  $k_{12}, k_{21}$ . Protože nejsou obvykle známy objemy kompartmentů, v nichž je látka distribuována, lze zjišťovat vhodným časovým odběrem vzorků tělesných tekutin (např. krve, moči aj.) pouze okamžité koncentrace sledované látky v příslušných kompartmentech.

Rovnice pro koncentrace získáme ze vztahů (7.4) a (7.5) vydělením odpovídajícími distribučními objemy  $V_1, V_2$ . Např.

$$c_2(t) = \frac{k_{12}}{k_{12} + k_{21}} \frac{M_0}{V_2} \left[ 1 - e^{-(k_{12} + k_{21})t} \right] = c_2(\infty) \left[ 1 - e^{-(k_{12} + k_{21})t} \right], \quad (7.7)$$

kde  $c_2(\infty) = k_{12}M_0/(k_{12} + k_{21})V_2$  je rovnovážná koncentrace. Ze vztahu (7.6) je patrné, že  $c_1(\infty) = c_2(\infty)$  za předpokladu stejné permeability membrány v obou směrech.

Logaritmováním vztahu (7.7) dostaneme

$$\ln \left( \frac{c_2(\infty)}{c_2(\infty) - c_2(t)} \right) = (k_{12} + k_{21})t. \quad (7.8)$$

Bude-li se např. v pravidelných časových intervalech odebírat tekutina z druhého kompartmentu po dostatečně dlouhou dobu, zjišťovat koncentrace a vynášet do grafu

$$\ln \left( \frac{c_2(\infty)}{c_2(\infty) - c_2(t)} \right)$$

v závislosti na čase odběru  $t$ , získá se bodový průběh, který by bylo možno v ideálním případě proložit přímkou o sklonu  $k_{12} + k_{21}$ . Protože naměřené hodnoty jsou zatíženy statistickou chybou, určí se optimální sklon přímky metodou nejmenších čtverců. Tím se stanoví velikost součtu obou rychlostních konstant průniku.

Abychom mohli jednoznačně určit obě konstanty, je nutno sledovat ještě časový průběh změny poměru koncentrací v obou kompartmentech. Z rovnice (7.1)

$$\frac{dM_2}{dt} = PS(c_1 - c_2) \quad (7.9)$$

dostaneme po vydělení objemem  $V_2$

$$\frac{dc_2}{dt} = k_{21}(c_1 - c_2). \quad (7.10)$$

Okamžitá rychlost změny poměru koncentrací  $c_2/c_1$  je dána rovnicí

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{c_2}{c_1} \right) = k_{21} \left( 1 - \frac{c_2}{c_1} \right). \quad (7.11)$$

Po integraci

$$\frac{c_2}{c_1} = 1 - e^{-k_{21}t}. \quad (7.12)$$

Zlogaritmováním dostaneme

$$\ln \left( \frac{c_1}{c_1 - c_2} \right) = k_{21}t \quad (7.13)$$

Měřením obou koncentrací, vnesením uvedeného logaritmu v závislosti na čase a použitím metody nejmenších čtverců získáme optimální odhad konstanty  $k_{21}$ . Z prvního měření pak můžeme vypočítat  $k_{12}$ .

Při praktických měřeních nemusí být však vždy poměr rovnovážných koncentrací roven jedné. Obvykle to znamená, že permeabilita membrány není v obou směrech přestupu látky

stejná, jak je tomu často např. u elektrolytů a látek nesoucích náboj, kdy v důsledku polarizace neklade membrána v obou směrech pronikajícím molekulám stejný odpor. Pak je třeba psát Fickův zákon ve tvaru

$$\frac{dM_2}{dt} = P_1 S c_1 - P_2 S c_2, \quad (7.14)$$

kde koeficienty  $P_1$  a  $P_2$  vyjadřují permeability v různých směrech.

## 7.2 Lineární farmakokinetické modely

Rovnice (7.3) jsou příkladem jednoduchého lineárního systému, který popisuje přestup látky mezi dvěma kompartmenty prostou difúzí. Stejným postupem lze popsat kinetiku distribuce léku nebo nějaké jiné látky ve složitějším vícekompartmentovém modelu. Je-li splněn předpoklad proporcionality mezi rychlostí přenosu látky z  $i$ -tého kompartmentu do  $j$ -tého a jeho množstvím v  $i$ -tém kompartmentu, je farmakokinetický model lineární a je obecně popsán soustavou lineárních obyčejných diferenciálních rovnic. Jako příklady si uvedeme některé jednoduché lineární modely.

### 7.2.1 Kinetika distribuce léčiv po podání nitrožilní injekcí

#### 1. Jednokompartmentový model

Léčivo se jednorázově podá přímo do krevního oběhu, přičemž se předpokládá, že se dávka prakticky okamžitě rovnoměrně rozptýlí v celém distribučním objemu. U modelu podle obr. 7.3 uvažujeme organismus jako homogenní jednokompartmentový systém, ze kterého se lék vylučuje do okolí rychlostí určenou eliminační konstantou  $k_e$ . Eliminace se může uskutečnit jednak různými způsoby exkrece, jednak transformací léčiva na jinou, farmakologicky neúčinnou látku. Model je popsán rovnicemi

$$\frac{dM}{dt} = -k_e M \quad \frac{dc}{dt} = -k_e c, \quad (7.15)$$

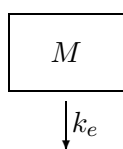
jejichž řešení jsou ve známém tvaru

$$M(t) = M_0 e^{-k_e t} \quad c(t) = c_0 e^{-k_e t}, \quad (7.16)$$

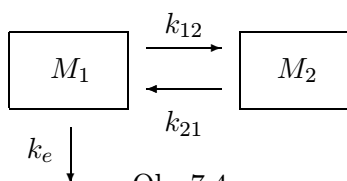
kde  $M_0$  je zavedená dávka a  $c_0$  je počáteční koncentrace, tj. dávka dělena velikostí distribučního objemu  $V$ . Zlogaritmováním vztahu pro koncentraci dostaneme

$$\ln c(t) = \ln c_0 - k_e t. \quad (7.17)$$

Eliminační konstantu  $k_e$  lze určit vynesením logaritmu koncentrace léku z odebrané krve v závislosti na čase odběru a regresní analýzou pomocí metody nejmenších čtverců.



Obr.7.3.



Obr.7.4.

## 2. Vícekompartmentové modely

V řadě případů nepostačuje uvažovat organismus jako homogenní jednotku popsanou jedno-kompartmentovým modelem s eliminací látky do okolí. Při požadavku větší přesnosti je třeba organismus chápat jako systém skládající se z konečného počtu mezi sebou propojených kompartmentů.

Příklad dvoukompartmentového systému s jednou eliminací je na obr.7.4. Lék vstupuje do prvního kompartmentu (např. krevního oběhu), vratně se z něho přenáší do druhého (do ostatních tkání) a nevratně se vylučuje pouze z prvního. Systém je popsán rovnicemi

$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_e + k_{12})M_1 + k_{21}M_2 \quad \frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2. \quad (7.18)$$

Jejich řešení lze snadno získat např. Laplaceovou transformací.

U některých léčiv je účinek závislý nikoliv na vstupujícím množství původního léku, ale na množství metabolitu, který se v organismu vytváří z podaného léku nějakou metabolickou transformací. Takový systém je zakreslen na obr. 7.5.  $M_1$  je množství léčiva v organismu v nezměněné formě,  $M_2$  množství metabolitu,  $k_1$  rychlostní konstanta transformace původního léku na metabolit (nevratný proces),  $k_{e1}$  a  $k_{e2}$  eliminační konstanty léku a jeho metabolitu. Pro systém platí rovnice

$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_1 + k_{e1})M_1 \quad \frac{dM_2}{dt} = k_1M_1 - k_{e2}M_2. \quad (7.19)$$

Za předpokladu  $M_1(0) = M_0$ ,  $M_2(0) = 0$  lze řešení systému (7.18) snadno nalézt Laplaceovou transformací. Např. pro  $M_2(t)$  platí

$$M_2(t) = \frac{k_1 M_0}{k_{e2} - k_{e1} - k_1} \left( e^{-(k_1 + k_{e1})t} - e^{-k_{e2}t} \right). \quad (7.20)$$

Časový průběh má maximum, v čase  $t \rightarrow \infty$  klesne  $M_2$  na nulu (lék i metabolit se zcela vyloučí). Všimněme si analogie s průběhy koncentrací meziprojektu u následné chemické reakce (rov. 4.17).

### 7.2.2 Kinetika distribuce léčiv po podání intravenózní infúzi

Jestliže je třeba použít relativně velkého množství léku, podává se obvykle do krevního oběhu postupně dlouhodobou intravenózní infúzí. Rychlost přívodu do organismu je většinou konstantní a nelze ji již zanedbat jako v případě injekce. Rovnice pro změnu množství léčiva v jednodokompartmentovém systému je

$$\frac{dM}{dt} = k_0 - k_e M, \quad (7.21)$$

kde  $k_0$  je rychlost přívodu infúzi a  $k_e$  eliminační konstanta. Časové průběhy pro množství a koncentraci jsou

$$M(t) = \frac{k_0}{k_e} (1 - e^{-k_e t}) \quad c(t) = \frac{k_0}{k_e V} (1 - e^{-k_e t}) \quad (7.22)$$

U dlouhodobé nitrožilní infúze limituje při  $k_0 = \text{konst.}$  koncentrace léčiva v kompartmentu k maximální hodnotě  $c_{max} = k_0/(k_e V)$ .

V odstavci 7.2.1 jsme viděli, že po nitrožilní injekci lze dosáhnout téměř okamžitě žádané koncentrace léku, ale tuto hladinu nelze udržet, protože koncentrace podle vztahu 7.16 exponenciálně klesá. Proto je výhodné kombinovat nitrožilní injekci s dlouhodobou infúzí. Koncentrace

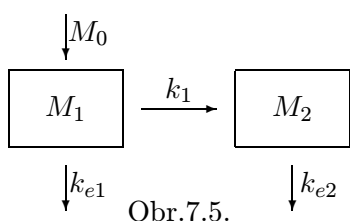
léčiva se budou v jednotlivých okamžicích sčítat, takže podle (7.16) a (7.22) platí

$$c(t) = c_0 e^{-k_e t} + \frac{k_0}{k_e V} (1 - e^{-k_e t}) \quad (7.23)$$

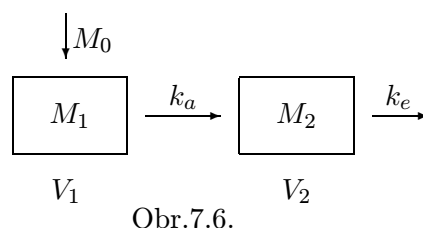
nebo jednoduchou úpravou

$$c(t) = \left( c_0 - \frac{k_0}{k_e V} \right) e^{-k_e t} + \frac{k_0}{k_e V}. \quad (7.24)$$

Koncentrace léčiva v čase  $t = 0$  je určena injekcí, po uplynutí dostatečně dlouhé doby se projeví vliv infúze a  $c(\infty) = k_0/(k_e V)$ . Bude-li  $c_0 = k_0/(k_e V)$ , dosáhne se konstantní koncentrace v čase.



Obr.7.5.



Obr.7.6.

### 7.2.3 Kinetika distribuce léčiva po extravaskulárním podání

Velmi často se léky podávají perorálně a pak je třeba ještě uvažovat proces absorpce ze zažívacího traktu do krevního oběhu. Tento proces se považuje prakticky za ireverzibilní a kinetiku distribuce lze pak popsat dvoukompartimentovým modelem podle obr. 7.6, kde  $M_1$  je množství léku v zažívací soustavě,  $M_2$  v krevním oběhu,  $k_a$  je konstanta absorpce a  $k_e$  konstanta eliminace. Model vede na rovnice

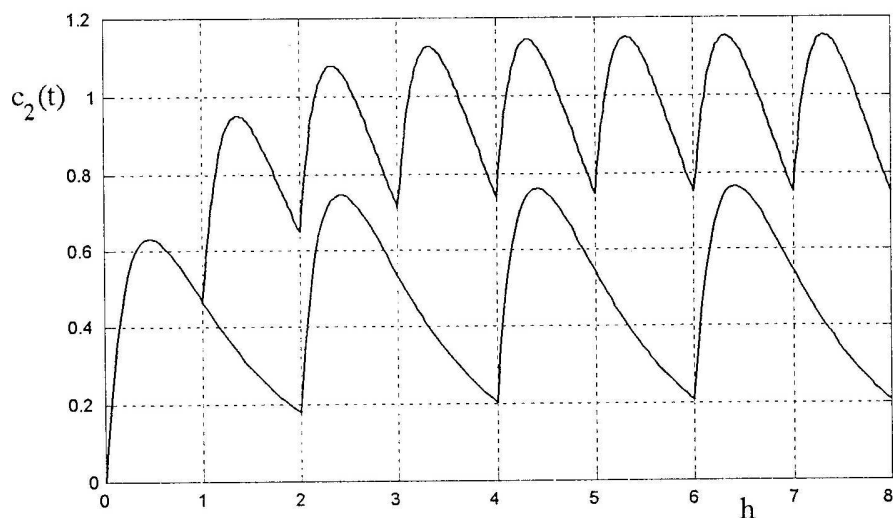
$$\frac{dM_1}{dt} = -k_a M_1 \quad \frac{dM_2}{dt} = k_a M_1 - k_e M_2. \quad (7.25)$$

Řešení pro  $c_2(t) = M_2(t)/V_2$  je

$$c_2(t) = \frac{M_0}{V_2} \frac{k_a}{k_a - k_e} \left( e^{-k_e t} - e^{-k_a t} \right). \quad (7.26)$$

Hladina léčiva v krevním oddílu nejprve stoupá, v okamžiku, kdy rychlost vylučování se rovná rychlosti absorpce, je dosaženo maxima a hladina pak klesá.

K úspěšnému léčení většiny nemocí se podává léčivo opakovaně ve vhodných časových okamžicích tak, aby při novém podání nebyla předchozí dávka ještě úplně vyloučena. Tím se může léčivo v organismu hromadit, což je z terapeutického hlediska mnohdy výhodné, pokud ovšem nedojde k překročení toxické hladiny. Protože rychlost eliminace léčiva z organismu je v každém okamžiku úměrná přítomnému množství léčiva, vyvolává vzrůstající akumulace i vzrůst rychlosti eliminace a postupně se vytvoří periodický ustálený stav. Během něho koncentrace kolísá kolem žádané střední hodnoty, kterou lze udržovat po celou dobu léčení. To je důležité zejména při terapii pomocí antibiotik, sulfonamidů, salicylanů aj. O výši dosažené hladiny léku v organismu nerozhoduje jen velikost podané dávky  $D$ , ale také velikost dávkovacího intervalu o periodě  $T$ . Na obr. 7.7 jsou zakresleny časové průběhy poměrné koncentrace  $c_2(t)$  v závislosti na dvou různých periodách aplikace dávek (po jedné hodině a po dvou hodinách).



Obr.7.7. Průběhy koncentrací léčiva při opakovaných dávkách.

### 7.3 Nelineární farmakokinetické modely

Předpoklady pro použití lineárních farmakokinetických modelů nejsou často splněny, protože některé procesy distribuce léčiva mají nelineární charakter. Zdrojem nelinearity je např. nasycení procesu rozdělení preparátu v tkáních nebo nasycení jeho aktivní sekrece, nelineární procesy metabolických přeměn, vázání léků bílkovinami krve nebo tkání apod.

Jako příklad mohou sloužit farmakokinetické modely používané při sledování funkční aktivity jater a ledvin. V klinické praxi se používají u funkčního hodnocení jater testy, při nichž je určována schopnost jaterního parenchymu vychytávat molekuly příslušných látek pomocí snadno indikovatelného barviva, např. indocyaninové zeleně (ICG) nebo bromsulftaleinu (BSP) aj. Zjistilo se např., že existuje kvadratická závislost mezi vychytáváním barviva ICG jaterními buňkami a jeho koncentrací v plasmě. U kinetiky BSP závisí na jeho koncentraci v játrech. Nad určitou maximální hranicí má BSP kinetiku nultého řádu, tedy nezávislou na koncentraci, pod ní je pak eliminace BSP nelineární a objevuje se závislost Michaelisova typu (rov. 4.38).

Soustava farmakokinetických rovnic je tedy často nelineární, identifikace parametrů je obtížná a řešení je třeba hledat pomocí počítače.

#### Literatura

- [1] Atkins G.L.: Multicompartmental Models for Biological Systems. Methuen Co., London, 1969.
- [2] Jacquez J.A.: Compartmental Analysis in Biology and Medicine. Elsevier, Amsterdam, 1972.
- [3] Janků J., Krebs V.: Distribuce léčiv v organismu a její modelování na analogových počítačích. SNTL, Praha, 1973.
- [4] Moore W.J.: Fyzikální chemie. SNTL, Praha, 1979.

# Kapitola 8

## Neurokybernetika

Neurokybernetika studuje neurony, neuronové sítě, jednotlivé analyzátoři i nervový systém jako celek z hlediska vzniku, přenosu, transformace a uchování informace. Důležitým metodickým prostředkem neurokybernetiky je modelování a simulace. Modely nervového systému můžeme dělit podle různých kritérií. Nejčastější je dělení podle rozlišovací úrovně a umístění zkoumaného systému v hierarchické struktuře nervové soustavy. Z tohoto hlediska můžeme uvažovat tyto problémy:

a) modelování morfologických, metabolických a funkčních vlastností neuronu. Sem patří modelování na molekulární úrovni (mechanismy přenosu informace v elementárních strukturách, např. šíření informačních vln po povrchu mikrotubulů), modely membránových dějů, časoprostorová sumace postsynaptických potenciálů, vznik akčního potenciálu, šíření vzruchu po axonu, transformace elektrického signálu na chemický v synapsích aj.

b) modelování redaktorových buněk a fyzikálně chemických principů transformace signálů vnějšího prostředí (světlo, zvuk, teplota aj.) na frekvenčně modulovaný impulsní signál

c) modelování biologických neuronových sítí pomocí umělých sítí vytvořených matematickými nebo fyzikálními modely

d) modelování strukturně funkční organizace mozku

e) modelování vyšší nervové činnosti, např. modely principů rozpoznávání složitých obrazů nebo zvukových signálů, způsoby prostorové orientace a navigace biosystémů v různých podmínkách, modelování mechanismů tvorby podmíněných reflexů, různých způsobů chování, učení, mechanismů paměti atd.

Velmi omezený rozsah skriptu nám dovoluje všimnout si jen některých základních modelů, především modelů neuronů (čl. 8.2) a neuronových sítí (čl. 8.3), které jsou významné nejen pro studium chování nervové soustavy živých organismů, ale i pro využití v technických aplikacích.

### 8.1 Přenos signálů v neuronech

Základním prvkem nervové soustavy vyšších organismů jsou neurony. Mají velmi různé tvary, velikosti a funkce. Typický míšní motorický neuron má tělo buňky (soma), četné vstupní výběžky (dendrity) a jediný dlouhý, vláknitý a obvykle velmi silně rozvětvený výstup (axon, neurit). *Dendrity* tvoří rozsáhlou oblast, ve které dochází ke styku s obvykle velkým počtem spolupracujících neuronů. Na dendritech jsou vytvořena krátká boční ramena - trny, kterých je až o několik řádů více než dendritů. Tyto trny se vytvářejí během celého života neuronu a jejich počet a velikost závisejí pravděpodobně na průběhu procesu učení organismu. *Axon* je u vět-

šiny savčích neuronů obalen myelinovou pochvou, s výjimkou jeho rozvětvené koncové části, kde jednotlivá vlákna přecházejí v koncové uzlíky (terminální knoflíky, butony). Pomocí synapsí je pak zprostředkováno spojení s jinými neurony.

Neurony jsou dlouhým fylogenetickým vývojem specializovány na příjem, zpracování, uchování a přenos informace. Vlivem chemických, elektrických nebo mechanických podnětů vzniká v nervové buňce *vzruch* (impuls), který se šíří podél axonu s konstantní amplitudou a rychlostí k synapsím. Synapse tvoří mezineuronové spojení, které je uskutečňováno nejčastěji chemickým přenosem. Koncové uzlíky axonu obsahují synaptické váčky, z nichž přicházející impulsy uvolňují chemický přenašeč (transmitter, mediátor). Ten přechází do synaptické štěrbině (šířky asi 10-40 nm), kde se jeho část enzymaticky rozkládá, část se vrací zpět a zbytek reaguje s receptorovými kanály v postsynaptické membráně dalšího neuronu. Přenašeč podle své chemické podstaty může vyvolat buď excitační nebo inhibiční účinek. Jednotlivé impulsy nevyvolají obvykle vzruch v postsynaptickém neuronu, ale způsobí jen přechodnou částečnou depolarizaci nebo hyperpolarizaci membrány (budivý nebo tlumivý vliv).

**Elektrické vlastnosti neuronu.** U živých buněk vzniká mezi vnějším (extracelulárním) prostředím a vnitřkem buňky elektrická nerovnováha, vyplývající z rozdílné distribuce elektricky nabitých iontů na obou stranách buněčné membrány. Membrána je *selektivně propustná* jen pro některé ionty ( $K^+$ ,  $Cl^-$ ) a pro jiné, hlavně pro sodné, představuje difúzní překážku, značně znemožňující jejich volný pohyb podél koncentračního gradientu.

Uvnitř buňky je hlavně  $K^+$ , venku  $Na^+$  a  $Cl^-$ . Iontům  $Na^+$  brání ve vstupu do buňky malá propustnost membrány, chloridové ionty jsou drženy vně elektrostatickou silou, která jim nedovoluje vzdálit se od svých  $Na^+$ , které nemohou dovnitř. Totéž platí pro kaliové ionty uvnitř buňky, jimž odchod nedovolí objemné organické anionty (především negativně nabitě bílkoviny a fosfáty). Elektrostatické síly však nemohou zcela zabránit pohybu iontů přes membránu podél koncentračního spádu. Část  $K^+$  iontů teče ven a část  $Cl^-$  dovnitř, takže vnější povrch se stává pozitivnější proti vnitřku. To se děje tak dlouho, dokud se nevytvoří dostatečně velký náboj neprůchodných iontů, který zabráni dalšímu pohybu  $K^+$  a  $Cl^-$ . Ustaví se potenciální rozdíl (napětí) mezi vnějškem a vnitřkem membrány, který se ve fyziologii poněkud nepřesně nazývá **klidový membránový potenciál**. U většiny neuronů je přibližně -70 mV (vnitřek je vzhledem k povrchu elektricky negativní). Tento potenciální rozdíl  $\Delta\phi$  lze teoreticky vypočítat, jsou-li známy koncentrace iontů uvnitř a vně buňky a koeficienty permeability  $P$  homogenní membrány pro tyto ionty.

Goldman, Hodgkin a Katz odvodili např. pro tři hlavní ionty Na,K,Cl vztah pro membránový potenciál ve tvaru

$$\Delta\phi = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_e}{P_K[K]_e + P_{Na}[Na]_e + P_{Cl}[Cl]_i}, \quad (8.1)$$

kde v hranatých závorkách jsou koncentrace iontů, indexy  $e, i$  označují vnějšek a vnitřek buňky,  $R$  je univerzální plynová konstanta,  $T$  absolutní teplota a  $F$  Faradayův náboj.

Mediátory uvolňované do synaptické štěrbině vyvolávají na postsynaptických membránách excitační nebo inhibiční postsynaptické potenciály (EPSP, IPSP). Výsledkem prostorové a časové sumace postsynaptických potenciálů a jejich šíření k tělu neuronu je budící potenciál, který po překročení jisté prahové úrovně vyvolá na vzrušivé membráně axonového hrbolku impuls, tzv. **akční potenciál**. Ten se pak šíří po axonu směrem k synapsím, přičemž jeho amplituda zůstává konstantní. šíření potenciálové vlny od synapsí spolupracujících neuronů k tělu neuronu však probíhá s úbytkem amplitudy, závislým na poloze synapsí vůči vzrušivé membráně. Toto šíření lze modelovat parciálními diferenciálními rovnicemi 2. řádu (podobně jako u telegrafního nebo kabelového vedení) nebo při určitém zjednodušení pomocí soustavy obyčejných diferenciálních rovnic. Membrána neuronu se při tomto postupu rozdělí na krátké úseky a prostorové

parametry jsou v každém úseku nahrazeny konstantními parametry, které odpovídají středním hodnotám v tomto úseku. Tímto přístupem je možno dosti věrně zobrazit morfologické i elektrické vlastnosti neuronu a simulovat šíření potenciálů v jeho dendritických zónách nebo netlumené šíření akčního potenciálu podél axonu.

Akční potenciál je náhlá změna náboje membrány, během níž se membrána po dosažení spouštěcí úrovně nejprve pomalu a pak rychle depolarizuje (obrábí se polarita), čímž vznikne ostrý impuls (hrotový potenciál, spike), který se šíří po axonu směrem k synapsím. Za hrotem se membrána opět repolarizuje a potenciální rozdíl na membráně se vrací k výchozí hodnotě (může na několik ms dosáhnout i zápornějších hodnot než v klidové úrovni - hyperpolarizace). Během akčního potenciálu se mění práh dráždivosti, kdy v tzv. absolutní refrakterní fázi (od dosažení spouštěcí úrovně asi do jedné třetiny repolarizace) žádný libovolně silný podnět neuron nepodráždí. Po uplynutí určité relaxační doby vznikne nový akční potenciál, pokud ovšem trvá vstupní podnět. Neuron začne tedy generovat celý sled impulsů o určitém kmitočtu (maximálně asi 1000 impulsů za sekundu). Bylo zjištěno, že tento kmitočet je úměrný integrálu z té části potenciálové vlny, která přesahuje prahovou úroveň. Při malých intenzitách vstupních podnětů je frekvence nízká, pak prudce roste a při silných podnětech se blíží určité maximální hodnotě. Tuto závislost lze vyjádřit např. sigmoidální křivkou, která dobře vystihuje nelineární charakter přenosové funkce neuronu.

## 8.2 Matematické modely neuronu

Biologické neurony jsou složité objekty a lze proto vytvořit velké množství jejich modelů, které více či méně respektují známá dílčí fyziologická fakta. Pro realizaci umělých neuronových sítí je třeba zvolit vhodný model, který by byl dostatečně jednoduchý a přitom zachovával podstatné vlastnosti biologického neuronu. Modely neuronů mohou být matematické nebo fyzikální (viz odst.8.3.6). Zde se budeme zabývat pouze jednoduchými matematickými modely, které popisují jen podstatné vlastnosti neuronů (nazývají se někdy také formální modely neuronů).

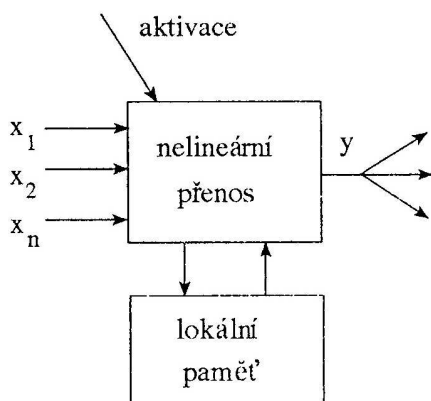
### 8.2.1 Deterministické modely neuronu

Základní, ale velmi zjednodušený formální model neuronu navrhli již v r. 1943 McCulloch a Pitts. Jejich model byl postupně rozšiřován a doplňován dalšími autory tak, aby mohl být použit jako výkonný prvek v neuronových sítích. Obecná struktura formálního modelu neuronu je uvedena na obr.8.1. Do neuronu přicházejí jako vstupy  $x_1, \dots, x_n$  signály od spolupracujících neuronů a jsou transformovány na výstupní signál  $y$ . Součástí neuronu je také lokální paměť. U neuronů pracujících se signály, které jsou nespojitě v čase, se přivádí také aktivační (synchronizační) vstup.

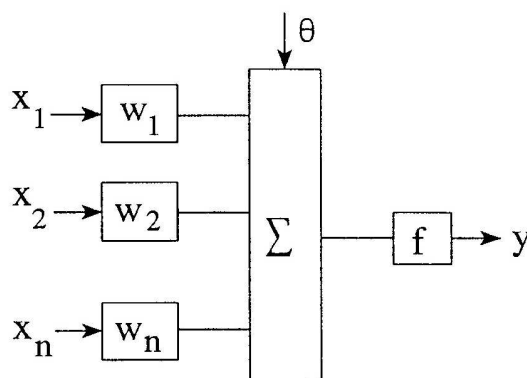
Časoprostorovou sumaci postsynaptických potenciálů lze zjednodušeně nahradit jejich algebraickým součtem. Tuto sumaci lze uvažovat buď jako lineární nebo jako nelineární. Také závislost frekvence akčních impulsů na velikosti podnětu je nelineární, takže výsledná přenosová funkce  $f$  celého neuronu je obecně rovněž nelineární.

Lokální paměť je v souladu s dosavadními znalostmi o biologickém neuronu nejčastěji realizována synaptickými váhovými koeficienty  $w_i$ , které reprezentují průchodnost jednotlivých synapsí. Tato průchodnost není konstantní, ale může se velmi značně adaptivně měnit při každém průchodu signálu v závislosti na době trvání a intenzitě podnětů. Říká se proto, že synapse mají velkou plasticitu. Změna váhy  $w_i$  se projevuje při procesu učení, při kterém dochází k opakovanému průchodu signálu synapsí a tím i ke změně její průchodnosti.





Obr. 8.1.



Obr. 8.2.

Činnost tohoto formálního modelu lze pak vyjádřit vztahem

$$y = f\left(\sum_{i=1}^n w_i x_i - \theta\right), \quad (8.2)$$

kde  $f$  je přenosová funkce neuronu a  $\theta$  jeho práh. Neuron je znázorněn na obr. 8.2. V dalších schématech nebudeme pro jednoduchost zakreslovat váhové koeficienty jako samostatné bloky, ale vyznačíme je pouze symboly  $w_i$  v příslušných vstupech.

**Lineární modely neuronu** jsou nejčastějšími prvky umělých neuronových sítí. Jako příklad je na obr. 8.3 zakreslen tzv. adaptivní lineární element (ADALINE), který zavedl prof. Widrow. Vstup  $\underline{x} = (x_0, x_1, \dots, x_n)^T$  je tvořen reálným vektorem  $\underline{x}$ , který je rozšířen o pevné předpětí  $x_0 = 1$  (nahrazuje práh), okamžitý výstup prvku je reálné číslo  $\hat{y}$ , které je lineární kombinací vstupů,  $\hat{y} = w_0 + w_1 x_1 + \dots + w_n x_n$ . Přenosová funkce  $f = 1$ , práh je nulový. Jeden tento prvek již umožňuje jednoduché aplikace, např. klasifikaci reálných vektorů do dvou tříd, pokud jsou tyto třídy lineárně separovatelné.

**Nelineární modely neuronu.** U lineárních modelů se předpokládá, že působení synapsí na procházející signál je lineární, tj. že váhy  $w_i$  jsou nezávislé na vstupech a přenosová funkce  $f$  celého neuronu je rovněž lineární. Při přesnějším modelování biologických neuronů je však třeba uvažovat nelineární jevy. Vliv synapsí na průchod signálu je nelineární, frekvence akčních impulsů závisí nelineárně na velikosti vstupního podnětu. Výsledné působení nelinearit je nejčastěji vyjádřeno v rov. 8.2 nelineární přenosovou funkcí  $f$  sigmoidálního charakteru.

*Ivachněnkův nelineární model neuronu* je založen na zcela jiném principu než dosud uvažované modely McCullochova a Pittsova typu. Každý prvek má dva vstupy  $x_1$  a  $x_2$ , výstupní signál je dán jejich kvadratickou kombinací

$$y = ax_1^2 + bx_1x_2 + cx_2^2 + dx_1 + ex_2 + f.$$

V neuronových sítích jsou pak tyto prvky uspořádány ve vrstvách tak, že každý prvek vyšší vrstvy má právě dva vstupy přivádějící signály z výstupů prvků vrstvy nižší.

### 8.2.2 Stochastické modely neuronu

Počet kvant mediátoru uvolněných vzruchem v postsynaptické oblasti je stochastickou veličinou, o níž se obvykle předpokládá, že má Poissonovo nebo binomické rozložení pravděpodobnosti.

Také rozložení intervalů mezi jednotlivými impulsy akčního potenciálu má stochastický charakter. Označíme-li časové okamžiky vzniku dvou po sobě následujících impulsů (spiků)  $t_k$  a  $t_{k+1}$ , pak velikost odpovídajícího interspikového intervalu  $\tau_k$  je  $\tau_k = t_{k+1} - t_k$ , ( $k = 1, 2, \dots$ ). Protože impuls v daném okamžiku buď vznikne (s konstantní amplitudou) nebo nevznikne, je výstupní proces bodovým stochastickým procesem s diskrétními změnami stavu v diskrétních časových okamžicích  $t_k$ . V literatuře je uvedeno mnoho modelů neuronu, které respektují tyto stochastické jevy. Jejich stručný přehled je např. v [8]. Vzhledem k prudkému rozvoji integrované číslicové techniky je dnes možno realizovat i poměrně složité stochastické modely neuronu.

### 8.3 Umělé neuronové sítě a neuropočítače

Mezi hlavní úkoly neurokybernetiky patří studium biologických neuronových sítí a jejich modelování umělými neuronovými sítěmi. Dříve než budeme definovat a podrobněji popisovat různé typy neuronových sítí a jejich realizace, všimněme si rozdílů mezi konvenčními počítačovými systémy a systémy budovanými na principech neuronových sítí.

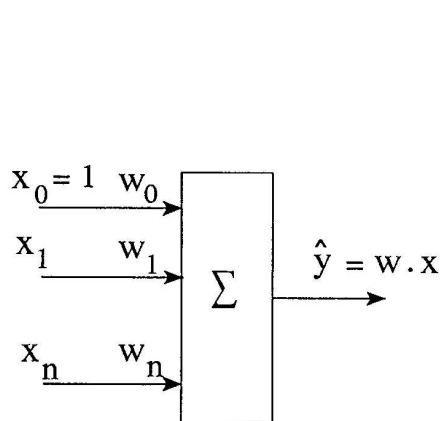
*Konvenční počítačové systémy* pracují převážně podle předem daného přesného postupu - algoritmu, podle něhož se sériově zpracovávají jednotlivé dílčí operace. Tyto systémy jsou výhodné při řešení úloh vyžadujících velmi rychlé a přesné zpracování velkého počtu numerických nebo logických úkonů. Naproti tomu *neuronové systémy* uskutečňují velmi vysoký počet dílčích operací současně a pracují bez předem zadaného přesného algoritmu. Činnost neuronové sítě je založena na procesu učení a probíhá ve dvou etapách. V *etapě učení* (trénování, adaptace) se sítě postupně předkládají určité vzory z trénovací množiny a nastavují se vlastnosti výkonných prvků tak, aby se neuronová síť postupně adaptovala k optimálnímu řešení dané úlohy. Po adaptaci sítě se přejde na *pracovní etapu*, ve které naučená síť realizuje dané požadavky.

Neuronové systémy jsou výhodné především pro zpracování neúplných, nepřesných, rozporných a neurčitých informací za obtížných, často časově proměnných podmínek. Takových úloh je v praxi velmi mnoho. Typické aplikace neuronových sítí jsou např. adaptivní metody pro analýzu složitých neperiodických signálů (např. v biologii EEG a EKG), analýza a komprese dat, adaptivní filtrace signálů ze šumu, predikce časových řad, analýza a zpracování obrazu (např. snímky z počítačové tomografie, nukleární magnetické rezonance aj.), klasifikace objektů do tříd, rozpoznávání písma a řeči, adaptivní řízení a optimalizace, učící se expertní systémy a další problémy. Úlohy tohoto druhu se vyskytují v mnoha oborech jako jsou např. plánování a řízení podniků, účetnictví, skladové hospodářství, doprava, řízení technologických operací, řízení zdravotnické péče, zpracování biologických dat atd.

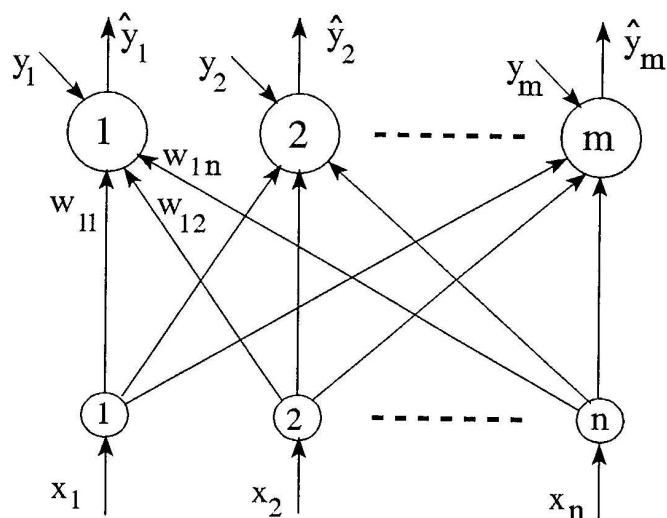
Přejdeme nyní k definici a podrobnějšímu popisu neuronových sítí, přičemž hlavní oblastí našeho zájmu budou umělé neuronové sítě, jejich struktura a metody jejich učení. *Neuronová síť* je distribuovaná struktura pro paralelní zpracování informací, která je složena z určitého (obvykle vysokého) počtu výkonných prvků (neuronů). Topologii sítě lze definovat orientovaným grafem, jehož uzly tvoří výkonné prvky a hrany grafu spoje mezi nimi. Každý výkonný prvek může mít libovolný počet vstupů pro příjem informace a má jeden výstup, který však může být rozvětven a přiveden na libovolný počet dalších prvků. Výkonný prvek má také lokální paměť, která je nejčastěji reprezentována hodnotami váhových koeficientů u jednotlivých vstupů. Každý prvek transformuje svůj vstupní signál na signál výstupní podle určité přenosové funkce  $f$ , která může být lineární nebo nelineární a spojitá nebo diskrétní. V diskrétním případě obsahuje prvek také synchronizační vstup, který řídí transformační proces. Působení vstupních a výstupních signálů může probíhat v různých časových okamžicích. Signály přenášené po spojích mezi výkonnými prvky mohou mít různý charakter, např. celá čísla, reálná čísla, komplexní čísla, neurčitá čísla v daném intervalu apod.

- Podle způsobu propojení výkonných prvků lze neuronové sítě dělit např. na
- jednorozměrné (lineární), dvourozměrné (plošné) a vícerozměrné (prostorové)
  - jednovrstvé a vícevrstvé (vrstevnaté)
  - jednosměrné (dopředné) a rekurentní (s vnitřními zpětnými vazbami)
  - s deterministickými nebo stochastickými výkonnými prvky aj.

Další dělení je podle způsobu učení sítě. Metod učení bylo publikováno velmi mnoho a jsou stručně shrnuty v dalším článku. Je patrné, že různými kombinacemi typů neuronů, struktur sítí, druhu signálů a metod učení lze vytvořit množství různých variant umělých neuronových sítí.



Obr.8.3.



Obr.8.4.

### 8.3.1 Učení neuronových sítí

Nejdůležitější vlastností neuronových sítí je schopnost učení. Učení sítě se děje podle zvolených zákonitostí (algoritmů) a zajišťuje nastavení sítě a jejich prvků podle požadovaných vztahů mezi vstupními a výstupními signály. Učení neuronové sítě může vést k modifikaci paměti nebo velikosti prahu výkonných prvků, ke změně přenosové funkce prvků i transformační funkce celé sítě nebo dokonce i ke změně topologie sítě. Nejčastěji jsou změny ve výkonných prvcích uskutečňovány pomocí vhodného nastavení *váhových koeficientů* (vektoru  $w$ ) jednotlivých vstupů (synaptické váhy). Výsledkem učení je schopnost rozpoznávat různé vstupní konfigurace a přiřazovat k nim zapamatované žádané výstupní konfigurace. Tato paměť spočívá v nastavených vahách všech pracovních neuronů, není tedy lokalizovaná v nějaké paměťové buňce, ale je distribuovaná v celé síti. Stejně tak i signály se v síti nešíří po izolovaných drahách, ale jsou rozptýleny do celé sítě.

Proces učení může probíhat různými způsoby. Podle časové následnosti jde buď o *učení jednorázové*, kdy se síť po určitou dobu učí a pak následuje aktivační etapa, během které již síť řeší požadovaný úkol nebo o *učení opakované*, kdy se síť po určité pracovní době znovu vrátí do etapy učení. Podle jiného kritéria lze procesy učení dělit na *učení s učitelem* (ke každému vstupnímu signálu  $x$  se připojí i informace o správném výstupu  $y$ ), *ohodnocené učení* (dílejší výsledky procesu učení jsou průběžně hodnoceny a po určitém počtu vložených trénovacích vektorů se síti předá číselná informace, která představuje dosaženou hodnotu nějakého zvoleného

kritéria (účelové funkce) v uplynulém intervalu) a *učení bez učitele*, kdy síť si sama volí svoje optimalizační kritérium, nejčastěji vyhodnocením statistických vztahů mezi vstupními signály.

Pro všechny tyto typy učení byly publikovány různé algoritmy, které lze zhruba rozdělit do těchto kategorií:

a) *Koincidenční metody učení* představují jednoduchou variantu učení s učitelem. Změny vah jsou vyvolány odezvami na signály, které působí na jednotlivé výkonné prvky současně. Zákony učení mají v této kategorii zcela lokální časový i prostorový charakter. Nejznámějším algoritmem v této skupině je *Hebbovo učení*, které bude podrobněji popsáno u asociativních sítí v odst.8.3.3a.

b) *Účelové učení* spočívá v nalezení takového váhového vektoru  $w$ , který minimalizuje (nebo někdy maximalizuje) vhodně zvolenou účelovou funkci. Nejznámější algoritmus této skupiny publikoval prof. B. Widrow. Podrobněji ho uvedeme rovněž v odst. 8.3.3a. Algoritmus patří mezi nejúčinnější, protože konverguje k optimálním hodnotám  $w$  z libovolné počáteční volby.

c) *Kompetitivní (soutěžní) učení* se liší od Hebbova nebo Widrowova algoritmu především tím, že je to učení bez učitele. Je založeno na tom, že po každém přiloženém vstupním vektoru ve fázi učení je proveden podle vhodného kritéria výběr mezi výkonnými prvky. Ten prvek, který v soutěži zvítězí, může provést modifikaci svých vah. Nejznámějším způsobem učení tohoto typu je Kohonenovo učení vícevrstevných neuronových sítí.

d) *Časoprostorové učení* je založeno na modifikaci vah nejen podle velikosti vstupních signálů, ale také podle jejich časových derivací. To umožňuje, aby váhy reprezentovaly také dynamické vlastnosti sítě. Algoritmy učení tohoto typu rozpracovali především Kosko a Klopff a lze je nalézt ve specializované literatuře, např. [2,4].

e) *Jiné algoritmy učení*. V současnosti se rozpracovávají neustále nové, účinnější, rychlejší a složitější algoritmy učení, zejména v souvislosti s rozvojem sítí, u nichž se používají výkonné prvky, respektující pulsní charakter a stochastické vlastnosti biologických neuronů.

### 8.3.2 Architektury umělých neuronových sítí

V literatuře je publikováno velké množství různých struktur neuronových sítí. Zhruba lze rozlišit čtyři etapy vývoje těchto struktur.

První etapa zahrnuje struktury z počátečního období rozvoje neuronových sítí. Jsou to především perceptrony a lineární asociativní sítě. Mnohé struktury těchto typů mají již jen historický význam, některé lze však ještě použít pro velmi jednoduché aplikace.

Do druhé etapy lze zařadit zejména Hopfieldovy sítě a sítě se zpětným šířením. Tyto struktury se již dají použít pro řadu složitějších aplikací a dosud se plně osvědčují.

Do třetí etapy je možno zahrnout tzv. samoorganizující se neuronové sítě (Kohonenovy mapy), sítě se vstřícným šířením, časoprostorové sítě a hierarchické sítě.

Čtvrtá etapa je charakterizována rozvojem sítí budovaných zejména na jiných modelech neuronu než jsou modely McCullochova a Pittsova typu, které tvoří základní prvky sítí prvních tří etap. Prvky nových typů sítí jsou např. modely neuronů, které respektují pulsní charakter a stochastické vlastnosti signálů v biologických neuronech.

Vzhledem k malému rozsahu skriptu si v dalších odstavcích všimneme podrobněji jen některých jednodušších typů neuronových sítí, vlastnosti složitějších sítí je možno studovat v bohaté literatuře.

### 8.3.3 Asociativní neuronové sítě

Jsou to jednoduché síťové architektury, které vznikly převážně v první etapě vývoje neuronových sítí. Mají však i dnes svůj význam, a to nejen pro pochopení činnosti složitějších struktur, ale i pro použití v jednodušších aplikacích.

Asociativní síť je neuronová síť, která navzájem přiřazuje (asociuje) dva různé soubory vektorů. Má obvykle (kromě vstupní vrstvy) jednu pracovní vrstvu neuronů, zobrazující podle požadované transformační funkce vybrané vektory  $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_L$  ( $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^n$ ) na vektory  $\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_L$  ( $\mathbf{y} \in \mathbf{R}^m$ ). V trénovací fázi se přivádějí na síť postupně páry vektorů  $(\mathbf{x}_1, \mathbf{y}_1), (\mathbf{x}_2, \mathbf{y}_2), \dots, (\mathbf{x}_L, \mathbf{y}_L)$  a síť se učí zobrazit na výstupu správný vektor  $\mathbf{y}$  k přivedenému odpovídajícímu vstupu  $\mathbf{x}$ . Učení se provádí postupnou změnou váhového vektoru  $\mathbf{w}$  po každém vstupu  $\mathbf{x}$ .

a) **Nerekurentní asociativní sítě** patří mezi nejjednodušší typy sítí. Řadí se k nim lineární asociátory, sítě z neuronových prvků typu ADALINE, Steinbuchova učící se matice aj. Nerekurentní sítě nemají vnitřní zpětné vazby a jsou vždy stabilní. Mají však omezené možnosti svého chování.

*Dvouvrstvý lineární asociátor* je jako příklad uveden na obr. 8.4. Vstupní neurony, jejichž počet  $n$  je roven počtu složek vstupního vektoru  $\mathbf{x}$ , rozvádějí složky postupně přiváděných vektorů  $\mathbf{x}_k$  na  $m$  pracovních neuronů, jejichž okamžité výstupy  $\hat{y}_i$  jsou lineárními kombinacemi vstupních signálů (složek právě přiváděného vektoru  $\mathbf{x}_k$ ). Během trénování se na výstupy přivádějí také složky  $y_i$  žádaného výstupního vektoru  $\mathbf{y}_k$ . Učení lineárního asociátoru se provádí obvykle podle Hebbovy strategie (koincidenční učení)

$$w_{ij}^{(2)} = w_{ij}^{(1)} + y_{ki}x_{kj}, \quad (8.3)$$

kde  $w_{ij}^{(1)}$  je stará a  $w_{ij}^{(2)}$  nová hodnota synaptické váhy mezi výkonným prvkem  $i$  a vstupem  $j$  a  $x_{kj}, y_{ki}$  jsou odpovídající složky dvojice  $(\mathbf{x}_k, \mathbf{y}_k)$ . Pro váhovou matici, jejíž řádky tvoří váhové vektory jednotlivých pracovních neuronů, tedy platí

$$\mathbf{W}^{(2)} = \mathbf{W}^{(1)} + \mathbf{y}_k \mathbf{x}_k^T. \quad (8.4)$$

Učení lineárního asociátoru se provádí tak, že se všechny váhy nastaví na začátku na nulovou hodnotu a pak se postupně přivádějí trénovací dvojice  $(\mathbf{x}_1, \mathbf{y}_1), \dots, (\mathbf{x}_L, \mathbf{y}_L)$ . Po každém kroku se váhy přestaví o přírůstek  $(\mathbf{y}_k \mathbf{x}_k^T)$  podle vztahu (8.4). Po aplikaci  $L$  trénovacích dvojic bude tedy

$$\mathbf{W} = \mathbf{y}_1 \mathbf{x}_1^T + \mathbf{y}_2 \mathbf{x}_2^T + \dots + \mathbf{y}_L \mathbf{x}_L^T. \quad (8.5)$$

Budou-li vektory  $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_L$  *ortonormální* (navzájem kolmé a jednotkové délky), pak  $\mathbf{y}_k = \mathbf{W} \mathbf{x}_k$  a lineární asociátor bude přesný, tj. na vstupní vektor  $\mathbf{x}_k$  odpoví přesně požadovaným vektorem  $\mathbf{y}_k$ . Platí totiž

$$\begin{aligned} \mathbf{W} \mathbf{x}_k &= (\mathbf{y}_1 \mathbf{x}_1^T + \mathbf{y}_2 \mathbf{x}_2^T + \dots + \mathbf{y}_L \mathbf{x}_L^T) \mathbf{x}_k = \\ &= \mathbf{y}_1 (\mathbf{x}_1^T \mathbf{x}_k) + \dots + \mathbf{y}_k (\mathbf{x}_k^T \mathbf{x}_k) + \dots + \mathbf{y}_L (\mathbf{x}_L^T \mathbf{x}_k) = \mathbf{y}_k (\mathbf{x}_k^T \mathbf{x}_k) = \mathbf{y}_k, \end{aligned}$$

protože u ortonormálních vektorů  $(\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_j) = (\mathbf{x}_j^T \mathbf{x}_i) = 0$  pro  $i \neq j$  a  $\mathbf{x}_i^T \mathbf{x}_i = 1$ .

Podmínka ortonormálnosti je velmi přísná, protože musí platit  $L \leq n$  (maximální možný počet ortonormálních vektorů v  $n$ -rozměrném prostoru je  $n$ ) a vektory musí mít jednotkovou délku. Nebudou-li ve skutečnosti vektory ortonormální nebo jich bude více, nelze síť naučit přesně. To je závažným nedostatkem lineárního asociátoru s Hebbovým učením. Výhodnější by byla možnost konstruovat sítě a algoritmy učení tak, aby si síť mohla zapamatovat libovolný počet obecných dvojic vektorů, tj. aby mohla realizovat libovolné transformace  $\mathbf{y} = \psi(\mathbf{x})$ . To

lze uskutečnit složitějšími sítěmi i algoritmy učení, které jsou velmi zjednodušeně popsány v odstavci 8.3.1.

Učení s volbou vhodné *účelové funkce* lze demonstrovat na asociativní neuronové síti s prvky typu ADALINE prof. Widrowa podle obr. 8.3. Úkolem učení je nastavit váhový vektor  $\mathbf{w}$  tak, aby minimalizoval střední kvadratickou odchylku

$$F(\mathbf{w}) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (y_k - \hat{y}_k)^2 = E[(y_k - \hat{y}_k)^2], \quad (8.6)$$

kde  $y_k$  je žádaný výstup pro vstupní vektor  $\mathbf{x}_k$  a  $\hat{y}_k = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_k$  je skutečný výstup ADALINE pro tento vektor. Funkce  $F(\mathbf{w})$  představuje parabolickou plochu a její minimum je možno nalézt např. iterační gradientní metodou podle algoritmu

$$\mathbf{w}_{k+1} = \mathbf{w}_k - \alpha \text{grad}_{\mathbf{w}} F(\mathbf{w}). \quad (8.7)$$

Záporný vektor gradientu  $\text{grad}_{\mathbf{w}} F$  směřuje ve směru maximálního klesání a z rov. (8.6) lze odvodit

$$\text{grad}_{\mathbf{w}} F = \frac{dF}{d\mathbf{w}} = - \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N 2\delta_k \mathbf{x}_k = -2E[\delta_k \mathbf{x}_k], \quad (8.8)$$

kde  $\delta_k = y_k - \hat{y}_k$ . Pro určení gradientu je tedy třeba zprůměrovat velký počet vektorů  $\delta_k \mathbf{x}_k$ . Widrow a Hoff ukázali, že k minimu lze dospět také iteračně, jestliže po přiložení každého testovacího vzorku  $\mathbf{x}_k$  se změni váhy podle vztahu

$$\mathbf{w}_{k+1} = \mathbf{w}_k + \alpha \delta_k \mathbf{x}_k \quad (8.9)$$

při vhodné volbě konstanty  $\alpha$  (Widrowův algoritmus učení, delta pravidlo).

b) **Rekurentní asociativní sítě** mají kromě dopředných vazeb také systém vnitřních zpětných vazeb, které již teoreticky připouštějí nejen stabilní, ale také nestabilní stavy sítě. Proces učení vycházející z určitého počátečního stavu sítě musí postupně probíhat tak, aby byl dosažen některý z konečného počtu stabilních stavů.

Nejnámějším typem sítě této kategorie je *Hopfieldova síť*, u níž výstupy z výkonných prvků jsou vedeny zpět na jejich vstupy (kromě vstupu vlastního). Dalším typem jsou tzv. *bidirekční asociativní paměti*, které mají dva navzájem propojené soubory výkonných prvků se stejnými přenosovými funkcemi. Oba typy sítí mohou pracovat jak se spojitými tak diskretními veličinami.

### 8.3.4 Vícevrstvé neuronové sítě

Pro realizaci *obecné transformační funkce*, která převádí vstupní  $n$ -rozměrný vektor  $\mathbf{x}$  na výstupní  $m$ -rozměrný vektor  $\mathbf{y}$ , je třeba použít neuronovou síť, která má alespoň tři vrstvy s dopřednými vazbami. První z nich je vstupní (distribuční) vrstva s  $n$  prvky, která uskutečňuje pouze rozdělení vstupních signálů na všechny prvky druhé vrstvy. Tato vrstva (vnitřní, skrytá) má  $2n+1$  výkonných prvků, třetí (výstupní) vrstva má  $m$  prvků. Bylo dokázáno [2], že tato struktura sítě umožňuje realizovat obecnou transformaci  $\mathbf{x} \in \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{y} \in \mathbf{R}^m$ . Při praktickém použití se ukazuje mnohdy výhodnější vytvořit síť s větším počtem vnitřních vrstev, které pak mohou mít méně prvků než  $2n+1$  při jedné vnitřní vrstvě.

**1. Síť se zpětným šířením** jsou nejdůležitějším typem vícevrstevných neuronových sítí. Jsou to hierarchicky uspořádané sítě s plně propojenými vrstvami. V etapě učení po připojení

vstupního vektoru  $\mathbf{x}_k$  se signál šíří až k výstupní vrstvě, na jejíž neurony jsou současně připojeny složky žádaného výstupního signálu  $\mathbf{y}_k$ . Stanoví se odchylka  $\boldsymbol{\delta} = \mathbf{y}_k - \hat{\mathbf{y}}_k$  a ta se přenáší sítí zpět, přičemž se současně provádí odpovídající změna hodnot vah podobným způsobem jako při Widrowově učení. Po naučení jsou již váhy pevně nastaveny a v pracovní etapě postačí tedy pouze dopředná cesta šíření signálu. Tyto sítě a jejich algoritmy učení jsou neustále zdokonalovány a dnes existuje celá řada variant těchto sítí.

**2. Sítě se vstřícným šířením** se používají pro aproximaci funkce  $g : A \subset \mathbf{R}^n \rightarrow B \subset \mathbf{R}^m$ , kde  $\mathbf{y}_k = g(\mathbf{x}_k)$ . Tyto sítě mají více vrstev, z nichž dvě jsou vstupní (na opačných stranách sítě) a ostatní jsou vnitřní (např. tři). Při učení vstupují vzorky  $(\mathbf{x}_k, \mathbf{y}_k)$  funkce  $g$  na neurony vstupních vrstev, jejich složky se pak šíří sítí proti sobě navzájem a na dvou vhodných vnitřních vrstvách poskytují výstupní vektory  $\hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{y}}$ , které jsou aproximací vstupních vektorů  $\mathbf{x}$  a  $\mathbf{y}$ . Tyto sítě jsou velmi účinné pro aproximaci spojitých funkcí a relativně rychle se učí.

**3. Samoorganizující se neuronové sítě** jsou složeny obvykle z dvojrozměrného pole výkonných prvků a jejich cílem je naučit se nějakému zobrazení  $g : A \subset \mathbf{R}^2 \rightarrow B \subset \mathbf{R}^2$  (obecně z  $m$ -rozměrného prostoru do  $m$ -rozměrného). Tyto sítě se učí bez učitele a používají kompetitivní Kohonenovo učení, při němž nastavuje své váhy jen ten výkonný prvek, který zvítězí v soutěži s ostatními.

### 8.3.5 Obecnější neuronové sítě

**1. Časoprostorové sítě** jsou zobecněním zobrazujících sítí. U všech dosud uvažovaných architektur neuronových sítí byly vstupy i výstupy časově neproměnné, takže sítě modelovaly pouze statickou závislost mezi  $\mathbf{x}$  a  $\mathbf{y}$ . Je to dáno tím, že mezi jednotlivými výkonnými prvky uvnitř téže vrstvy nebyly uvažovány vnitřní spoje nebo byly zcela symetrické (jako např. u Hopfieldovy sítě). Ukázalo se, že zavedením nesymetrických vnitřních spojů mezi výkonnými prvky téže vrstvy může síť zpracovávat časově proměnné signály.

U časoprostorových sítí jsou vstupy  $\mathbf{x}(t)$  i výstupy  $\mathbf{y}(t)$  vektorové funkce času. Většina sítí tohoto typu se používá buď pro klasifikaci obrazů měnících se v čase nebo pro účely řízení dynamických systémů. Při klasifikaci je vstupem časově proměnná konfigurace (např. mluvená řeč) a výstupem sítě je obvykle číslo třídy, do které klasifikovaný objekt (např. slovo) náleží. Při řízení systémů jsou složky vstupního vektoru  $\mathbf{x}(t)$  např. stavové proměnné řízené soustavy a složky výstupního vektoru  $\mathbf{y}(t)$  jsou řídicí signály (akční veličiny). Pro účely řízení se používají *rekurentní sítě se zpětným šířením*, které jsou časoprostorovým zobecněním sítí se zpětným šířením (odst.8.3.4). Učení těchto sítí probíhá podobně jako u sítí s prvky typu ADALINE minimalizací vhodně zvolené účelové funkce  $F(\mathbf{w})$ .

**2. Hierarchické sítě** patří k nejsložitějším sítím, které byly dosud publikovány. Jejich tvůrcem je K.Fukushima, který vyvinul tzv. neocognitron. U hierarchických sítí jsou výkonné prvky každé vrstvy propojeny jen s omezenou lokalizovanou podmnožinou předcházející vrstvy. To znamená, že každý výkonný prvek má přístup jen k částečné informaci, reprezentované určitou podmnožinou vstupního signálu. Rozdělení vstupního vektoru umožňuje jednodušší činnost jednotlivých výkonných prvků a snižuje jejich celkový počet v porovnání se sítí, která zpracovává vstupní signál jako celek. Fukushimův neocognitron má 20 vrstev se 156 oblastmi, celkem 50732 výkonných prvků a více než 14 milionů synaptických vah. Síť umožňuje rozpoznávat různé obrazce, především ručně psané číslice, které mohou být i značně zkresleny.

### 8.3.6 Technické realizace neuronových sítí

Neuronové sítě mohou být konstruovány jako analogové, číslicové nebo hybridní. Z hlediska fyzikálních principů mohou být výkonné prvky (neurony) elektronické, optické, mechanické, fluidické, chemické aj. Mohou být také vytvořeny kombinací těchto technologií. V současné době se neuronové sítě realizují převážně z elektronických číslicových prvků. Číslicové neuropočítače jsou řešeny v podstatě dvojnásobem.

1. *Neuropočítače simulované na konvenčních počítačích* představují dosud nejčastější řešení. Umělé neuronové sítě jsou simulovány programem, jehož podstatou je rychlé numerické řešení soustavy rovnic popisujících činnost zvolené sítě. Používají se buď běžně známé jazyky (C, LISP apod.) nebo jazyky speciálně vyvinuté pro neuronové sítě. Např. programový soubor NNET pracující pod systémem MATLAB umožňuje syntézu a učení různých typů sítí a je vybaven mnoha zajímavými demonstračními úlohami. Program NESP vytvořený v ÚIVT AV ČR umožňuje simulovat vícevrstvé neuronové sítě se zpětným šířením, které jsou schopny analyzovat složité jednorozměrné signály a klasifikovat jejich vymezené úseky do několika tříd. Složitější neuronové sítě lze řešit na konvenčních počítačích vybavených přídatnými *koprocesory*, které dnes dodává na trh již mnoho firem.

2. *Specializované číslicové neuropočítače* jsou sestavovány buď z jednotlivých standardních součástek a integrovaných obvodů nebo ze speciálně navržených neuročipů. Na trhu je k dispozici mnoho typů specializovaných neuropočítačů.

### Literatura

- [1] Griffith J.S.: Mathematical neurobiology. Academic Press, London, 1971.
- [2] Hecht-Nielsen R.: Neurocomputing. Addison-Wesley, N.Y., 1991.
- [3] Katz B.: Nerve, muscle and synapse. McGraw Hill, New York, 1966.
- [4] Kosko B.: Neural networks and fuzzy systems. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1992.
- [5] Kotek Z., Chalupa V., Brůha I., Jelínek J.: Adaptivní a učící se systémy. SNTL, Praha, 1980.
- [6] Němeček S., Lodin Z. aj.: Neurobiologie. Avicenum, Praha, 1972.
- [7] Novák M.: Neuronové sítě a neuropočítače. Senzo, Praha, 1992.
- [8] Novák V., Svačina .: Současné směry modelování stochastické aktivity neuronů. Československá fyziologie, sv.30, č.6, 1981.
- [9] Talbot S.A.: Systems physiology. J.Wiley, N.Y., 1973.
- [10] Volkenštejn M.V.: Obščaja biofyzika. Nauka, Moskva, 1978.
- [11] Wünsch Z., Dostál C., Veselý A.: Základy lékařské kybernetiky. Avicenum, Praha, 1977.
- [12] Wünsch Z.: Základy biokybernetiky a modelování. SPN, Praha, 1991.



## Kapitola 9

# Model regulace dýchání

### 9.1 Fyziologický úvod

Základním úkolem *dýchání* [1],[2],[3] je příjem kyslíku a jeho transport do jednotlivých orgánů, v nichž se spotřebovává, a odvádění produkovaného oxidu uhličitého. Vlastní výměna plynů probíhá v organismu na několika úrovních:

- *plicní ventilace* tj. výměna plynů mezi atmosferickým vzduchem a vzduchem v plicních alveolech,
- výměna dýchacích plynů mezi *alveolárním vzduchem* a krví,
- výměna dýchacích plynů mezi krví a *intersticiálním mokem*,
- výměna mezi intersticiálním mokem a buňkami.

První a druhá úroveň dýchání je souhrnně označována jako *vnější dýchání*, třetí a čtvrtá jako *dýchání vnitřní*.

Průměrná *frekvence dýchání* je v klidu mezi 12 a 16 vdechy za minutu. Při každém vdechu a výdechu se vymění s vnějším prostředím přibližně 500 ml vzduchu, *minutová ventilace* tedy činí 6-8 litrů. Během jedné minuty organismus spotřebuje přibližně 250 ml kyslíku za současné produkce 200 ml oxidu uhličitého. Poměr mezi produkcí  $CO_2$  a spotřebou  $O_2$  se nazývá *respirační kvocient*. Jeho hodnota závisí na skladbě metabolizovaných živin a je nižší než 1. Proto je i množství vydechovaného vzduchu nižší, než objem vzduchu vdechovaného.

Na ventilaci plicních alveol se nepodílí celý vdechovaný objem, je od něj třeba odečíst objem *mrtvého prostoru*, který je tvořen dýchacími cestami a zaujímá přibližně 150 ml. Krev se v alveolech nesetkává přímo s atmosferickým vzduchem, neboť při každém vdechu se do alveol dostává plyn z mrtvého prostoru, který představuje závěr expirovaného vzduchu z předchozího dýchacího cyklu. To je také hlavní příčinou odlišnosti mezi složením atmosferického a alveolárního vzduchu.

V alveolárním vzduchu je oproti atmosferickému obsaženo menší množství kyslíku - přibližně 14 % objemu (v atmosferickém vzduchu je to cca. 21 %) a vyšší množství oxidu uhličitého - 5 % (oproti 0.04 %). Dále obsahuje alveolární vzduch přibližně 75 % dusíku (oproti 78 %) a 6 % vodních par (v atmosferickém vzduchu je to méně než 1 %). Z toho vyplývají i hodnoty parciálních tlaků jednotlivých frakcí alveolárního vzduchu - 100 mmHg pro  $O_2$ , 39 mmHg pro  $CO_2$ , 574 mmHg pro  $N_2$  a 47 mmHg pro vodní páry. Uvedené údaje je třeba považovat pouze za orientační, konkrétní hodnoty závisí na metabolismu, prokrvení plic a mnoha dalších faktorech.

Uvedená hodnota parciálního tlaku oxidu uhličitého v alveolech je nižší, než parciální tlak  $CO_2$  v žilní krvi, naopak hodnota parciálního tlaku kyslíku ve *venzní krvi* je nižší než alveolární parciální tlak. Takto vzniklý tlakový gradient umožňuje difúzi  $CO_2$  z krve stěnou kapilár do alveol a difúzi  $O_2$  opačným směrem. Přestup plynů je ovlivňován zejména ventilací alveolů, průtokem krve plicemi a difuzní schopností plicní tkáně. V arteriální krvi, která opouští plice jsou za normálních okolností parciální tlaky dýchacích plynů (včetně dusíku) shodné s jejich parciálními tlaky v alveolech.

*Kyslík* je krví *transportován* ve dvou formách :

- *volně rozpuštěný* v plazmě. Podle *Henryho zákona* je množství rozpuštěného kyslíku přímo úměrné jeho parciálnímu tlaku, 100 ml krve obsahuje přibližně 0.3 ml rozpuštěného  $O_2$ , což je množství, které je ve srovnání s druhou formou transportu zanedbatelné,
- *reverzibilně vázaný na hemoglobin*. *Hemoglobin* - červené krevní barvivo obsažené v *erytrocytech* je složeno z bílkoviny - *globinu* a čtyř subjednotek, z nichž každá obsahuje *hem* s centrálním atomem dvojmocného železa  $Fe^{2+}$ , který je schopen *oxygenací* reverzibilně vázat jednu molekulu  $O_2$ . Množství kyslíku, vázaného na hemoglobin je určováno *disociační křivkou* v závislosti na parciálním tlaku  $O_2$  ( $pO_2$ ). Tato křivka má *sigmoideální* tvar, při nízkých hodnotách  $pO_2$  strmě stoupá a při vysokých hodnotách, kdy se sycení hemoglobinu blíží úplné saturaci, se zplošťuje. Tvar a poloha křivky je závislá na parciálním tlaku  $CO_2$  a pH prostředí. Vyšší parciální tlak oxidu uhličitého ( $pCO_2$ ) a nižší pH ve tkáních posouvá křivku doprava, snižuje afinitu hemoglobinu vůči kyslíku a usnadňuje tak jeho uvolňování. V plicích kapilárách se naopak  $CO_2$  uvolňuje, pH krve roste, disociační křivka se posouvá doleva, a tím dochází k snadnějšímu sycení hemoglobinu kyslíkem. Vliv pH resp.  $pCO_2$  je znám jako *Bohrův efekt*.

Jeden litr krve obsahuje přibližně 150 gramů hemoglobinu, z nichž každý může vázat maximálně 1.38 ml  $O_2$ . Pro průměrnou saturaci hemoglobinu v arteriální krvi 97 % vychází koncentrace kyslíku přibližně 200 ml na litr arteriální krve.

Běžná hodnota parciálního tlaku kyslíku ve tkáních je okolo 40 mmHg, tedy výrazně nižší než v přitékající krvi. Za těchto okolností dochází k rychlému uvolňování kyslíku z hemoglobinu a jeho difúzi do tkáňového moku a buněk.  $pO_2$  v krvi se snižuje až k hodnotě okolní tkáně za současné *disociace* asi 30 % *oxyhemoglobinu*. Koncentrace kyslíku klesá v klidu na 14-15 ml na 100 ml venzní krve, při velmi namáhavé fyzické práci však může klesnout i pod 5 ml  $O_2$ /100 ml krve. Klidová arteriovenózní diference je tedy 5-6 ml $O_2$ /100 ml krve.

Opačným směrem než kyslík postupují molekuly  $CO_2$ , tvořeného ve tkáních ( $pCO_2 \approx 47\text{mmHg}$ ). Z buněk snadno difundují do intersticiálního moku a stěnou kapilár do krve ( $pCO_2 \approx 40\text{mmHg}$ ), kde tak dochází k vyrovnávání parciálního tlaku  $CO_2$  s úrovní tkání. Vzhledem k mnohonásobně vyšší rozpustnosti  $CO_2$  v krvi než u kyslíku a vyšší krevní kapacitě pro  $CO_2$  je i koncentrace  $CO_2$  v krvi vyšší (cca. 55 ml/100 ml arteriální krve a 60 ml/100 ml venzní krve). Z kapilár jsou molekuly *oxidu uhličitého* dopravovány do plic některou z následujících forem *transportu*:

- chemické *rozpuštění* v krvi nebo erytrocytech. Na tento způsob transportu  $CO_2$  ze tkání připadá asi 10% arteriovenózní diference v koncentraci  $CO_2$ ,
- *vytvoření karbaminosloučenin*, tj. navázání na hemoglobin v plazmě za vzniku *karbaminohemoglobinu* případně na některou bílkovinu plazmy za vzniku *karbaminoproteinu* (představuje 13% arteriovenózní diference),

- *transport ve formě  $\text{HCO}_3^-$ .  $\text{CO}_2$ , který vnikl do erytrocytů, se při katalytické reakci za účasti karboanhydrázy spojuje s molekulou vody za vzniku  $\text{HCO}_3^-$  a  $\text{H}^+$ . Kationt  $\text{H}^+$  je neutralizován navázáním na hemoglobin, zatímco  $\text{HCO}_3^-$  difunduje po koncentračním gradientu z krvinek. Tato reakce je stejně jako reakce v předchozích typech transportu reverzibilní, připadá na ni 79 % arteriovenózní diference.*

Množství  $\text{CO}_2$  rozpuštěného v krvi je přímo úměrné jeho parciálnímu tlaku, v ostatních případech chemicky vázaného  $\text{CO}_2$  se řídí závislost mezi  $p\text{CO}_2$  a koncentrací  $\text{CO}_2$  v krvi disociační křivkou. Její tvar je dán omezenou schopností hemoglobinu vázat  $\text{H}^+$  ionty a vytvářet karbamínovazby.

Tyto schopnosti jsou ovlivňovány stavem hemoglobinu resp. jeho saturací kyslíkem. Pro nižší saturaci ve venzní krvi je disociační křivka strmější, při daném  $p\text{CO}_2$  může být vázáno a transportováno vyšší množství  $\text{CO}_2$ , naopak sycení hemoglobinu kyslíkem v krvi podporuje uvolňování  $\text{CO}_2$ . Jedná se o *Haldaneův efekt*.

Dýchání je jako jedna ze základních životních funkcí řízeno řadou *regulačních mechanismů*. Volní změny dýchání jsou regulovány mozkovou kůrou, dýchací automatika je zajišťována dýchacími centry v prodloužené míše a mostu. Je nezbytné, aby aktivita dýchacích center byla v souladu s metabolickou situací v organismu resp. aby reagovala na změny obsahu dýchacích plynů ve vnitřním prostředí organismu. Hovoříme o *chemickém řízení dýchání*, jehož základním úkolem je udržovat relativně stabilní parciální tlaky kyslíku a oxidu uhličitého, a to zejména v arteriální krvi.

Potřebné informace pro řízení získává centrální nervová soustava pomocí *periferních a centrálních chemoreceptorů*. Hlavním periferním receptorem je *glomus caroticum*, uložený v místě větvení karotid. Tento receptor reaguje zvýšenou frekvencí vysílaných impulsů především na pokles  $p\text{O}_2$ , ale i na růst  $p\text{CO}_2$  a koncentrace  $\text{H}^+$  iontů. Centrální receptory, lokalizované v oblasti prodloužené míchy a mozkového kmene, reagují na změny  $p\text{CO}_2$  a pH faktoru mozkomíšního moku.

## 9.2 Popis modelu

### 9.2.1 Základní koncepce

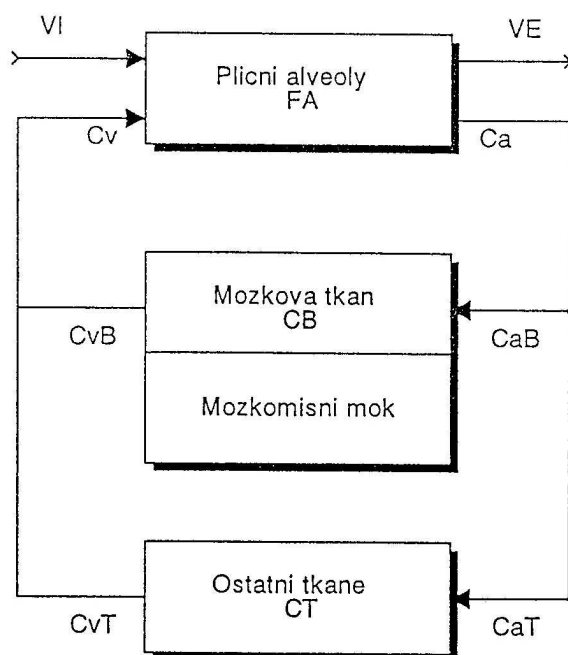
Model se skládá ze dvou základních částí:

- *modelu distribuce dýchacích plynů v organismu, který představuje řízenou soustavu,*
- *fyziologického regulátoru.*

Řízená soustava je modelována třemi základními kompartmenty:

- *plicním,*
- *mozkovým, jehož součástí je subkompartiment mozkomíšního moku,*
- *kompartimentem, který modeluje výměnu dýchacích plynů v ostatních tkáních.*

Jednotlivé kompartmenty jsou spojeny cirkulující krví. Součástí modelu je rovněž výpočet toku krve jednotlivými větvemi krevního řečiště v závislosti na obsahu dýchacích plynů. Obr.9.1. zobrazuje blokově strukturu této části modelu, pro snadnější orientaci v jeho matematickém popisu je u jednotlivých kompartmentů resp. segmentů krevního řečiště uvedeno značení koncentrací dýchacích plynů v dané části.



Obr.9.1. Struktura modelu řízené soustavy.

Mechanika dýchání a výměna plynů v plicích je v modelu zjednodušena, plíce jsou modelovány jako nádoba konstantního objemu s homogenní koncentrací plynů ventilovaná jednosměrným proudem vzduchu.

Určovat ventilaci plic je úkolem druhé části modelu - *fyzilogického regulátoru*. V předkládaném modelu je simulován vliv periferních i centrálních chemoreceptorů, konkrétně jejich citlivost na parciální tlak kyslíku v arteriální krvi a pH této krve a mozkomíšního moku.

### 9.2.2 Plicní kompartment

Plicní kompartment je charakterizován objemovými zlomky jednotlivých dýchacích plynů v alveolárním vzduchu a jejich parciálními tlaky. Pro změny objemových frakcí jednotlivých plynů platí rovnice (9.1)-(9.3), které vyjadřují jejich závislost na ventilaci a kapilární difúzi:

$$\begin{aligned} \dot{F}_A(CO_2) = & \frac{1}{K_L} \cdot (V_I \cdot F_I(CO_2) - V_E \cdot F_A(CO_2) + \\ & + (\frac{863}{B-47}) \cdot Q \cdot (C_v(CO_2) - C_a(CO_2))) \quad \left[ \frac{1}{min} \right] \end{aligned} \quad (9.1)$$

$$\begin{aligned} \dot{F}_A(O_2) = & \frac{1}{K_L} \cdot (V_I \cdot F_I(O_2) - V_E \cdot F_A(O_2) + \\ & + (\frac{863}{B-47}) \cdot Q \cdot (C_v(O_2) - C_a(O_2))) \quad \left[ \frac{1}{min} \right] \end{aligned} \quad (9.2)$$

$$\begin{aligned} \dot{F}_A(N_2) = & \frac{1}{K_L} \cdot (V_I \cdot F_I(N_2) - V_E \cdot F_A(N_2) + \\ & + (\frac{863}{B-47}) \cdot Q \cdot (C_v(N_2) - C_a(N_2))) \quad \left[ \frac{1}{min} \right] \end{aligned} \quad (9.3)$$

kde je  $K_L$  - objem alveol  $[L]$ ,  $V_I$  - inspirační tok vzduchu  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $V_E$  - expirační tok vzduchu  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $F_I(X)$  - objemový zlomek plynu X v inspirovaném vzduchu,  $Q$  - celkový tok krve  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $C_v(X)$  - objemový zlomek plynu X ve venzní krvi,  $C_a(X)$  - objemový zlomek plynu X v arteriální krvi,  $863/(B - 47)$  je empirická konstanta, která charakterizuje přestup plynů mezi krví a alveoly.

Parciální tlaky plynů v alveolech jsou přímo úměrné jejich objemovým zlomkům :

$$p_A(\text{CO}_2) = (B - 47) \cdot F_A(\text{CO}_2) \quad [\text{mmHg}] \quad (9.4)$$

$$p_A(\text{O}_2) = (B - 47) \cdot F_A(\text{O}_2) \quad [\text{mmHg}] \quad (9.5)$$

$$p_A(\text{N}_2) = (B - 47) \cdot F_A(\text{N}_2) \quad [\text{mmHg}] \quad (9.6)$$

kde  $(B - 47)$  je barometrický tlak snížený o parciální tlak vodních par v alveolech.

Sečtením rovnic (9.1)-(9.3) s přihlédnutím k tomu, že součet změn objemových frakcí musí být nulový a součet podílů plynů ve vdechovaném vzduchu jednotkový, získáme vztah mezi inspiračním a expiračním tokem:

$$\begin{aligned} V_E = V_I + \left( \frac{863}{B - 47} \cdot Q \cdot ((C_v(\text{CO}_2) - C_a(\text{CO}_2)) + (C_v(\text{O}_2) - C_a(\text{O}_2)) + \right. \\ \left. + (C_v(\text{N}_2) - C_a(\text{N}_2))) \right) \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \end{aligned} \quad (9.7)$$

### 9.2.3 Mozkový kompartment

Koncentrace jednotlivých dýchacích plynů v mozkové tkáni (množství obsažené v litru tkáně) jsou ovlivňovány metabolismem mozku, výměnou plynů mezi tkání a kapilárami resp. tkání a cerebrospinalní tekutinou. Pro změny koncentrací platí :

$$\begin{aligned} \dot{C}_B(\text{CO}_2) = \frac{1}{K_B} \cdot (MR_B(\text{CO}_2) + Q_B \cdot (C_{aB}(\text{CO}_2) - C_{vB}(\text{CO}_2)) - \\ - D_{\text{CO}_2} \cdot (p_B(\text{CO}_2) - p_{\text{CSF}}(\text{CO}_2))) \quad \left[ \frac{1}{\text{min}} \right] \end{aligned} \quad (9.8)$$

$$\begin{aligned} \dot{C}_B(\text{O}_2) = \frac{1}{K_B} \cdot (-MR_B(\text{O}_2) + Q_B \cdot (C_{aB}(\text{O}_2) - C_{vB}(\text{O}_2)) - \\ - D_{\text{O}_2} \cdot (p_B(\text{O}_2) - p_{\text{CSF}}(\text{O}_2))) \quad \left[ \frac{1}{\text{min}} \right] \end{aligned} \quad (9.9)$$

$$\begin{aligned} \dot{C}_B(\text{N}_2) = \frac{1}{K_B} \cdot (Q_B \cdot (C_{aB}(\text{N}_2) - C_{vB}(\text{N}_2)) - \\ - D_{\text{N}_2} \cdot (p_B(\text{N}_2) - p_{\text{CSF}}(\text{N}_2))) \quad \left[ \frac{1}{\text{min}} \right] \end{aligned} \quad (9.10)$$

kde je  $K_B$  - objem mozku  $[L]$ ,  $MR_B(\text{CO}_2)$  - metabolická produkce  $\text{CO}_2$  mozkiem  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $MR_B(\text{O}_2)$  - metabolická spotřeba  $\text{O}_2$  mozkiem  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $Q_B$  - průtok krve mozkiem  $[L \cdot \text{min}^{-1}]$ ,  $C_{aB}(X)$  - objemový zlomek plynu X v krvi na vstupu do mozku,  $C_{vB}(X)$  - objemový zlomek plynu X v krvi na výstupu z mozku,  $D_X$  - difuzní koeficient bariery mozek-krev pro plyn X  $[L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}]$ ,  $p_B(X)$  - parciální tlak plynu X v mozkové tkáni  $[\text{mmHg}]$ ,  $p_{\text{CSF}}(X)$  - parciální tlak plynu X v mozkomíšním moku  $[\text{mmHg}]$ .

Koncentrace  $CO_2$  v mozkové tkáni je určena standardním bikarbonátovým obsahem, absorpčními schopnostmi tkáně a rozpuštěným množstvím plynu podle rovnice (9.11), která v modelu slouží k určení parciálního tlaku  $CO_2$ . Vztah mezi parciálním tlakem kyslíku a dusíku a koncentracemi těchto plynů v mozkové tkáni je podle (9.12) a (9.13) určen pouze jejich fyzikálním rozpuštěním.

$$C_B(CO_2) = -0.62 \cdot \left( \log\left(\frac{C_B(CO_2) - \alpha_B(CO_2) \cdot p_B(CO_2)}{0.01 \cdot p_B(CO_2)}\right) - 0.14 \right) + (BHCO_3)_B + \alpha_B(CO_2) \cdot p_B(CO_2) \quad (9.11)$$

$$C_B(O_2) = \alpha_B(O_2) \cdot p_B(O_2) \quad (9.12)$$

$$C_B(N_2) = \alpha_B(N_2) \cdot p_B(N_2) \quad (9.13)$$

kde je  $C_B(X)$  - objemový zlomek plynu X v mozkové tkáni,  $(BHCO_3)_B$  - standardní bikarbonátový obsah mozkové tkáně,  $\alpha_B(X)$  - rozpustnost plynu X v mozkové tkáni [ $mmHg^{-1}$ ].

Součástí mozkového kompartmentu je i subkompartment mozkomíšní tekutiny. Pro změny parciálních tlaků dýchacích plynů v cerebrospinnální tekutině platí :

$$\dot{p}_{CSF}(CO_2) = \frac{D_{CO_2}}{K_{CSF} \cdot \alpha_{CSF}(CO_2)} \cdot (P_B(CO_2) - p_{CSF}(CO_2)) \left[ \frac{mmHg}{min} \right] \quad (9.14)$$

$$\dot{p}_{CSF}(O_2) = \frac{D_{O_2}}{K_{CSF} \cdot \alpha_{CSF}(O_2)} \cdot (P_B(O_2) - p_{CSF}(O_2)) \left[ \frac{mmHg}{min} \right] \quad (9.15)$$

$$\dot{p}_{CSF}(N_2) = \frac{D_{N_2}}{K_{CSF} \cdot \alpha_{CSF}(N_2)} \cdot (p_B(N_2) - p_{CSF}(N_2)) \left[ \frac{mmHg}{min} \right] \quad (9.16)$$

kde je  $K_{CSF}$  - objem cerebrospinnální tekutiny [ $L$ ],  $\alpha_{CSF}(X)$  - rozpustnost plynu X v mozkomíšním moku [ $mmHg^{-1}$ ].

Význam ostatních parametrů je stejný, jako v rovnicích (9.8)-(9.10).

#### 9.2.4 Kompartment ostatních tkání

Koncentrace dýchacích plynů v ostatních tkáních jsou v modelu určovány jejich metabolismem a výměnou plynů mezi tkání a krví. Pro změny koncentrací platí:

$$\dot{C}_T(CO_2) = \frac{1}{K_T} \cdot (MR_T(CO_2) + (Q - Q_B) \cdot (C_{aT}(CO_2) - C_{vT}(CO_2))) \quad [min^{-1}] \quad (9.17)$$

$$\dot{C}_T(O_2) = \frac{1}{K_T} \cdot (-MR_T(O_2) + (Q - Q_B) \cdot (C_{aT}(O_2) - C_{vT}(O_2))) \quad [min^{-1}] \quad (9.18)$$

$$\dot{C}_T(N_2) = \frac{1}{K_T} \cdot ((Q - Q_B) \cdot (C_{aT}(N_2) - C_{vT}(N_2))) \quad [min^{-1}] \quad (9.19)$$

kde je  $K_T$  - objem ostatních tkání [ $L$ ],  $MR_T(CO_2)$  - metabolická produkce  $CO_2$  ostatními tkáněmi [ $L \cdot min^{-1}$ ],  $MR_T(O_2)$  - metabolická spotřeba  $O_2$  ostatními tkáněmi [ $L \cdot min^{-1}$ ],  $Q - Q_B$  -

průtok krve ostatními tkáněmi [ $L \cdot \text{min}^{-1}$ ],  $C_{aT}(X)$  - objemový zlomek plynu X v krvi na vstupu tkání,  $C_{vT}(X)$  - objemový zlomek plynu X v krvi na výstupu tkání.

Závislosti mezi parciálními tlaky a koncentracemi dýchacích plynů ve tkáních jsou modelovány stejně, jako v případě mozku. Potřebné vztahy získáme pouhou záměnou indexů v rovnicích (9.8)-(9.10) z B na T.

### 9.2.5 Popis segmentů krevního oběhu

Základním předpokladem při modelování koncentrací dýchacích plynů v arteriální krvi je shoda jejich parciálních tlaků s parciálními tlaky v alveolech, určenými podle (9.4)-(9.6). Obsah kyslíku v arteriální krvi je dán rozpuštěným množstvím a zejména množstvím vázaným na hemoglobin:

$$C_a(O_2) = \alpha(O_2) \cdot p_a(O_2) + C_a(HbO_2) \quad (9.20)$$

kde je  $p_a(X)$  - parciální tlak dýchacího plynu X v arteriální krvi [ $\text{mmHg}$ ],  $\alpha(X)$  - rozpustnost plynu X v krvi [ $\text{mmHg}$ ],  $C_a(HbO_2)$  - množství kyslíku, vázaného na hemoglobin. Toto množství se řídí v závislosti na  $pO_2$  disociační křivkou, která je včetně Bohrova efektu modelována následujícími empirickými vztahy:

$$C_a(HbO_2) = Hb \cdot (1 - \exp(-S \cdot p_a(O_2)))^2 \quad (9.21)$$

$$S = 0.44921 \cdot pH_a - 0.10098 \cdot (pH_a)^2 + 0.0066815 \cdot (pH_a)^3 - 0.454 \quad (9.22)$$

$$pH_a = 9 - \log(C_a(H^+)) \quad (9.23)$$

kde je  $Hb$  - kyslíková kapacita krve [ $LCO_2/Lkrve$ ],  $pH_a$  - pH arteriální krve,  $C_a(H^+)$  - koncentrace  $H^+$  iontů v arteriální krvi [ $\text{nmol}/Lkrve$ ], určovaná v modelu Henderson-Hasselbalchovým vztahem:

$$C_a(H^+) = Kc \cdot \frac{\alpha(CO_2) \cdot p_a(CO_2)}{C_a(CO_2) - \alpha(CO_2) \cdot p_a(CO_2)} \quad \left[ \frac{\text{nmol}}{L} \right] \quad (9.24)$$

kde je  $Kc$  - disociační konstanta kyseliny uhličité [ $\text{nmol}/Lkrve$ ].

Při popisu koncentrace  $CO_2$  v krvi je třeba vzít v úvahu všechny způsoby jeho transportu tak, jak byly popsány ve fyziologickém úvodu. Následující rovnice modeluje fyzikální rozpouštění  $CO_2$  i jeho chemické vazby, včetně působení Haldaneova efektu na polohu disociační křivky:

$$C_a(CO_2) = (BHCO_3)_b + 0.375 \cdot (Hb - C_a(HbO_2)) + \alpha(CO_2) \cdot p_a(CO_2) + \\ + (0.16 + 2.3 \cdot Hb) \left( \log \left( \frac{C_a(CO_2) - \alpha(CO_2) \cdot p_a(CO_2)}{0.01 \cdot p_a(CO_2)} \right) - 0.14 \right) \quad (9.25)$$

kde je  $(BHCO_3)_b$  - standardní bikarbonátový obsah krve.

Množství dusíku v arteriální krvi je určeno pouze jeho rozpouštěním:

$$C_a(N_2) = \alpha(N_2) \cdot p_a(N_2) \quad (9.26)$$

Rovnice (9.20)-(9.26) určují složení arteriální krve na výstupu z plic. V modelu je pomocí příslušných časových zpoždění  $\tau_{aB}$  a  $\tau_{aT}$  zohledněna doba, za kterou se tato krev dostane na vstup mozku resp. ostatních tkání:

$$C_{aB}(X) = C_a(X) \cdot (t - \tau_{aB}) \quad (9.27)$$

$$C_{aT}(X) = C_a(X) \cdot (t - \tau_{aT}) \quad (9.28)$$

Při popisu složení venzní krve vycházíme z předpokladu, že jednotlivé dýchací plyny mají stejný parciální tlak, jako ve tkáních. Množství kyslíku obsaženého v žilní krvi je modelováno stejně jako v případě arteriální krve rovnicemi (9.20)-(9.24). Pro koncentrace  $CO_2$  a  $N_2$  v žilní krvi platí analogicky rovnice (9.25) a (9.26), index  $a$  je nahrazen v případě žilní krve, opouštějící mozek, indexem  $vB$ . Modelování koncentrací dýchacích plynů v ostatních tkáních je zcela shodné, pro odlišení jsou v modelu příslušné veličiny a parametry označovány indexem  $vT$ .

Mísením žilní krve z mozku a ostatních tkání vzniká krev, vstupující do plic. Při uvažování dopravních zpoždění pro koncentrace jednotlivých plynů v této krvi platí:

$$C_v(X) = \frac{1}{Q} \cdot (Q_B \cdot C_{vB}(X) \cdot (-\tau_{vB}) + (Q - Q_B) \cdot C_{vT}(X) \cdot (t - \tau_{vT})) \quad (9.29)$$

### 9.2.6 Toky krve

Součástí modelu je i výpočet toku krve jednotlivými větvemi krevního oběhu v závislosti na parciálních tlacích  $CO_2$  a  $O_2$  v arteriální krvi. Obecně platí, že přebytek  $CO_2$  stejně jako nedostatek  $O_2$  má vazodilatační účinky a snižuje průtok krve. Celkový tok krve resp. tok mozkem je modelován jednoduchými rovnicemi 1. řádu:

$$\dot{Q} = (f_Q - Q)/r_1 \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \quad (9.30)$$

$$\dot{Q}_B = (f_{Q_B} - Q_B)/r_2 \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \quad (9.31)$$

kde je  $r_1, r_2$  - časové konstanty odezvy toků [ $\text{min}$ ],  $f_Q, f_{Q_B}$  - empiricky získané funkce parciálních tlaků

$$f_Q = Q_N + dQ_{O_2} + dQ_{CO_2} \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \quad (9.32)$$

$$dQ_{O_2} = 9.6651 - 0.2885 \cdot p_a(O_2) + 2.9241 \cdot 10^{-3} \cdot (p_a(O_2))^2 - 1.0033 \cdot 10^{-3} \cdot (p_a(O_2))^3, \quad p_a(O_2) < 104 \quad (9.33)$$

$$\begin{aligned} dQ_{O_2} &= 0, \quad p_a(O_2) \geq 104 \\ dQ_{CO_2} &= 0.3 \cdot (p_a(CO_2) - 40), \quad 40 \leq p_a(CO_2) \leq 60 \\ dQ_{CO_2} &= 0, \quad 60 < p_a(CO_2), p_a(CO_2) < 40 \end{aligned} \quad (9.34)$$

$$f_{Q_B} = Q_{N_B} + dQ_{BO_2} + dQ_{BCO_2} \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \quad (9.35)$$



$$\begin{aligned}
dQ_{BO_2} &= 2.785 - 0.1323 \cdot p_a(O_2) + 2.6032 \cdot 10^{-3} \cdot (p_a(O_2))^2 - \\
&\quad - 2.324 \cdot 10^{-5} \cdot (p_a(O_2))^3 + 7.6559 \cdot 10^{-8} \cdot (p_a(O_2))^4, \quad p_a(O_2) < 104 \quad (9.36) \\
dQ_{BO_2} &= 0, \quad p_a(O_2) \geq 104 \\
dQ_{BCO_2} &= 0.02323 - 0.03107 \cdot (p_a(CO_2)) + 8.0163 \cdot 10^{-4} \cdot (p_a(CO_2))^2, \quad p_a(CO_2) < 38 \\
dQ_{BCO_2} &= 0, \quad 38 \leq p_a(CO_2) \leq 44 \\
dQ_{BCO_2} &= -1558 + 0.7607 \cdot p_a(CO_2) - 1.2947 \cdot 10^{-2} \cdot (p_a(CO_2))^2 + 9.3918 \cdot 10^{-5} \cdot \\
&\quad \cdot (p_a(CO_2))^3 - 2.1748 \cdot 10^{-7} \cdot (p_a(CO_2))^4, \quad 44 < p_a(CO_2) \quad (9.37)
\end{aligned}$$

### 9.2.7 Fyziologický regulátor

Chemická regulace dýchání je modelována vztahem mezi složením arteriální krve resp. mozkomíšního moku a ventilací. Tento vztah je vyjádřen pouze statickou charakteristikou, neboť dynamika regulačního obvodu, který zahrnuje chemické receptory, aferentní nervové dráhy, dýchací centra, motorické nervy a dýchací svaly, je ve srovnání s časovými konstantami regulované soustavy velmi rychlá, a je ji tedy možné zanedbat. Autoři modelu nabízejí několik variant regulace, nejčastěji používaná je závislost na parciálním tlaku kyslíku v arteriích  $p_a(O_2)$  a koncentraci  $H^+$  iontů v mozkomíšním moku  $C_{CSF}(H^+)$  a arteriální krvi  $C_a(H^+)$ :

$$V_1 = KC_{CCSFH} \cdot C_{CSF}(H^+) + KC_{CaH}(H^+) \cdot (t - \tau_{ao}) + TERM - 91.2 \quad [L \cdot \text{min}^{-1}] \quad (9.38)$$

$$TERM = KC_{paO_2} \cdot (104 - p_a(O_2)) \cdot (t - \tau_{ao})^{4.9}, \quad p_a(O_2) \cdot (t - \tau_{ao}) < 104 \quad (9.39)$$

$$TERM = 0, \quad p_a(O_2) \cdot (t - \tau_{ao}) \geq 104 \quad (9.40)$$

kde jsou  $KC_{CCSFH}$ ,  $KC_{CaH}$ ,  $KC_{paO_2}$  - konstanty vyjadřující vliv jednotlivých složek na ventilaci a  $\tau_{ao}$  - dopravní zpoždění mezi výstupem plic a periferními receptory v karotidách.

Pro koncentraci  $H^+$  iontů v cerebrospinální tekutině platí:

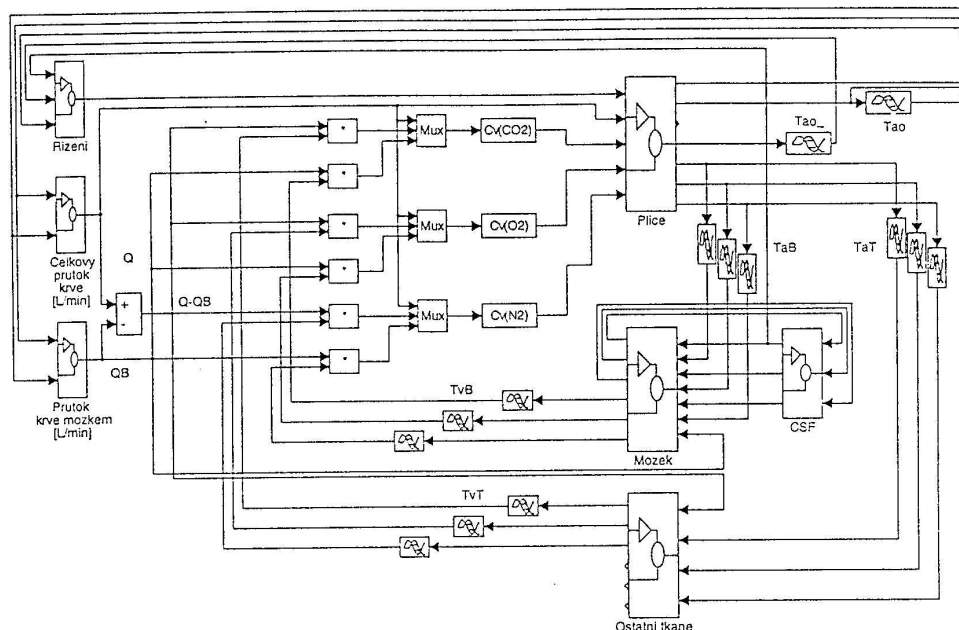
$$C_{CSF}(H^+) = Kc \cdot \frac{\alpha_{CSF}(CO_2) \cdot p_{CSF}(CO_2)}{(BHCO_3)_{CSF}} \quad \left[ \frac{\text{nmol}}{L} \right] \quad (9.41)$$

kde je  $\alpha_{CSF}(CO_2)$  - rozpustnost  $CO_2$  v mozkomíšním moku [ $\text{mmHg}$ ],  $(BHCO_3)_{CSF}$  - standardní bikarbonátový obsah mozkomíšního moku

### 9.2.8 Celkové schema modelu

Na obr. 9.2 je celkové schema modelu v Simulinku, jedná se, podobně jako v případě modelu krevního oběhu, o nejvyšší úroveň v celkové hierarchii bloků, které tvoří model. Na této úrovni jsou modelována pouze dopravní zpoždění toku krve mezi jednotlivými kompartmenty (rovnice 9.27 a 9.28) a výpočet složení žilní krve (9.29), všechny ostatní výpočty modelují dílčí bloky.

Blok označený "Plice" slouží k výpočtu objemových zlomků a parciálních tlaků dýchacích plynů v alveolárním vzduchu (rovnice 9.1-9.6), expirovaného objemu (9.7) a složení krve na výstupu plic (9.20-9.26). Bloky "Mozek" a "Ostatní tkane" určují koncentrace a parciální tlaky dýchacích plynů v těchto segmentech (9.8-9.13, 9.17-9.19) a složení žilní krve na jejich výstupu



Obr.9.2. Celkové schéma modelu regulace dýchání.

(rovnice analogické s 9.20-9.26). Rovnice 9.11 slouží v modelu k výpočtu parciálního tlaku  $CO_2$  v mozku a ostatních tkáních, který však nelze explicitně vyjádřit. Proto je v modelu zjednodušena náhradou logaritmického členu konstantou. Blok "CSF" slouží k výpočtu parciálních tlaků dýchacích plynů v mozkomíšním moku (9.14-9.16). Bloky "Celkový prtok krve" a "Přetok krve mozkem" modelují rovnice (9.30-9.37). Blok "Rizení" určuje inspiracní tok vzduchu (rovnice 9.38-9.40).

Hodnoty parametrů modelu jsou uvedeny v příloze.

### 9.3 Výsledky simulace

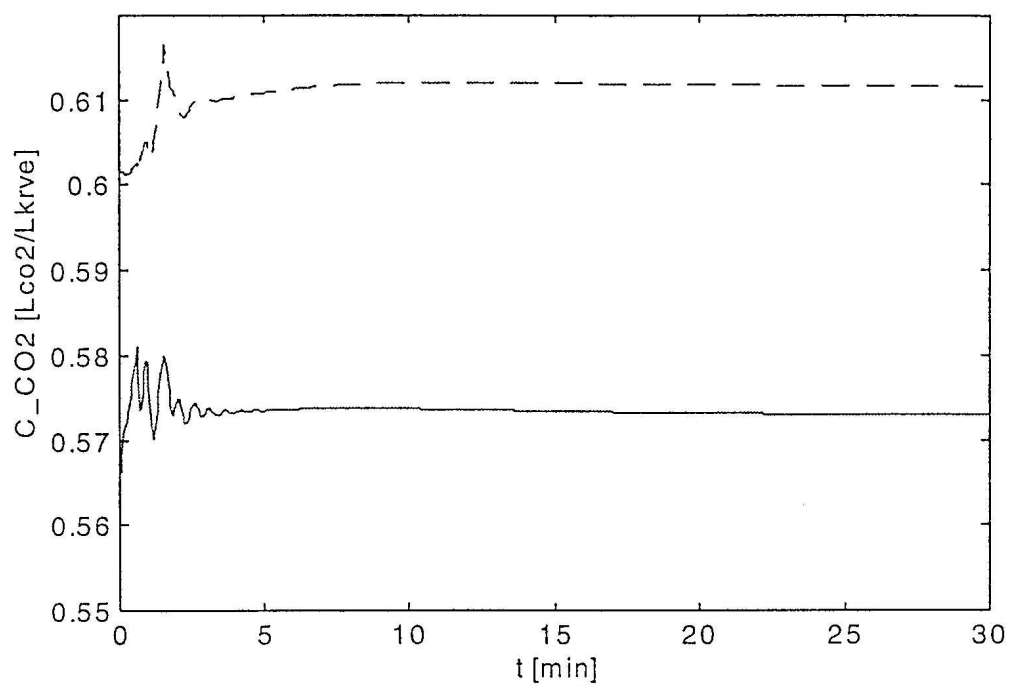
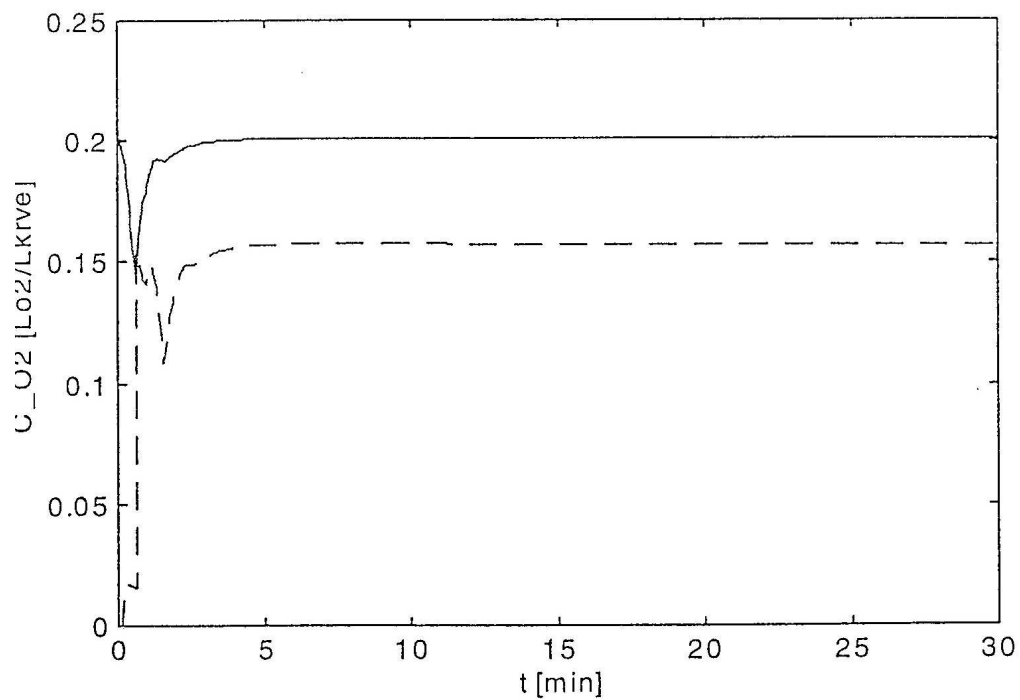
Díky značné složitosti předloženého modelu lze při simulaci dosahovat velmi věrných výsledků ve shodě s fyziologickými poznatky (např. [2], [3] a [6]). Vybrané výsledky simulace při standardním nastavení parametrů (viz. příloha) jsou na obr. 9.3-9.6.

Na obr. 9.3 je srovnání koncentrace  $CO_2$  v žilní (zobrazeno čárkovaně) a tepenné krvi (plnou čarou). Množství  $CO_2$  v žilní krvi je díky metabolické produkci vyšší, arteriovenózní diference činí přibližně 40 ml  $CO_2$  na litr krve.

Obr.9.4. srovnává koncentrace  $O_2$  v žilní a tepenné krvi. Množství  $O_2$  v žilní krvi je díky jeho metabolické spotřebě nižší, arteriovenózní diference činí přibližně 40 ml  $O_2$  na litr krve.

Obecně platí, že parciální tlak  $CO_2$  ve tkáních je vyšší, než v alveolech, zatímco v případě  $O_2$  je tomu naopak. Vzhledem ke specifikám svého metabolismu se mozková tkáň odlišuje od ostatních vyšším  $pCO_2$  a nižším  $pO_2$ .

Kromě simulace za standardních podmínek je možné model využít pro sledování reakce organismu v mimořádných situacích. Příkladem takové simulace může být ověření funkčnosti fyziologické regulace při změně složení vdechovaného vzduchu. Například průběhy ventilace a podílu kyslíku resp. oxidu uhličitého na složení alveolárního vzduchu při nulovém množství  $CO_2$  ve vdechovaném vzduchu a jeho zvyšování (na úkor obsahu kyslíku) na 1, 2 a 3%.

Obr.9.3. Srovnání koncentrace  $CO_2$  v žilní (čárkovaně) a tepenné krvi (plnou čarou).Obr.9.4. Srovnání koncentrace  $O_2$  v žilní (čárkovaně) a tepenné krvi (plnou čarou).

Fyziologická regulace na tyto změny reaguje zvýšenou ventilací. Díky tomu se při vdechování 3%  $CO_2$  (což je téměř stokrát více než v normálním vzduchu) nezvýší podíl tohoto plynu na alveolárním vzduchu více než o 0.5% (obr.9.8.), což je základním předpokladem udržení normální hladiny  $CO_2$  v krvi a zabránění hyperkapnii. Ze simulace plyne, že se i při takto změněných podmínkách podíl  $O_2$  na alveolárním vzduchu prakticky nemění.

### Literatura

- [1] Trojan S. a kol.: Fyziologie 1,2 - učebnice pro lékařské fakulty, Avicenum, Praha, 1988.
- [2] Mourek J.: Fysiologie dýchání, Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 1979.
- [3] Kočí B., Mikulenka V., Stoilov S.: Fyziologie dýchání, Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 1975.
- [4] Grodins F., Buell J., Bart A.: Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system, Journal of Applied Physiology vol. 22, No.1, pp. 260-275, 1967
- [5] West J. B.: Bioengineering Aspects of the Lung, Dekker, New York, 1977.
- [6] Šimek J.: Fyziologické hodnoty u člověka, Avicenum, Praha, 1981.

# Kapitola 10

## Model baroreflexu

### 10.1 Fyziologický úvod

*Krevní tlak* je řízen celou řadou regulačních mechanismů [1], [2]. Zejména to platí pro tlak arteriální, jehož hodnota je rozhodujícím faktorem správného prokrvení tkání. Baroreflex patří mezi nejznámější a nejlépe prozkoumané způsoby jeho regulace. Uspořádáme-li jednotlivé typy řízení podle reakce na skok arteriálního tlaku, zjistíme [1], že odezva baroreflexu je nejrychlejší a má jedno z nejvyšších zesílení.

*Mechanismy baroreflexu* jsou výhradně nervové. Reflex je zprostředkován *baroreceptory* (napínacími receptory), které jsou umístěny prakticky ve všech velkých tepnách hrudníku a krku, zejména ve stěnách vnitřních karotid a oblouku aorta. Jsou-li tyto receptory drážděny normálním arteriálním tlakem, vysílají do centrální nervové soustavy po nervových drahách vzruchy o standardní frekvenci. Při růstu tlaku (přesněji řečeno při napínání arteriálních stěn) se frekvence vzruchů zvyšuje, při poklesu tlaku frekvence klesá. Citlivost baroreceptorů ve smyslu změny frekvence pulsů při jednotkové změně tlaku je maximální v okolí normálního středního arteriálního tlaku.

Signály z baroreceptorů jsou zpracovávány v *kardioinhibičním a vazokonstrikčním centru prodloužené míchy*. Vyšší dráždění kardioinhibičního centra vede ke zvýšení jeho aktivity, což se projeví poklesem srdeční činnosti, zejména srdeční frekvence. Eferentní drahou je v tomto případě vagus a jeho zakončení v sinoatriálním a atrioventrikulárním uzlu. Zvýšená aktivita baroreceptorů rovněž snižuje tonus vazomotorického centra, a tím způsobuje vazodilataci na periférii, snížená aktivita vede k vazokonstrikci. Schopnost měnit svůj průsvit má většina středních a malých arterií a muskulárních vén. To je dáno tím, že v jejich stěnách jsou v kruhových vrstvách uložena vlákna hladké svaloviny, která jsou specifickými synapsemi napojena na tu část sympatické větve autonomního nerstva, která je ovládána vazomotorickým centrem.

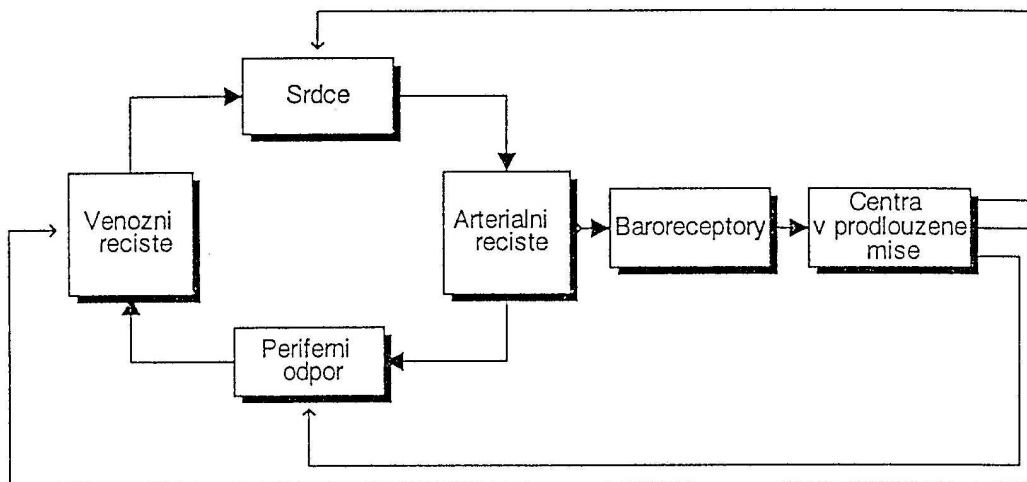
Baroreceptory tak spolu s příslušnými centry v prodloužené míše a eferentními orgány tvoří reflexní *autoregulační obvod* (schematicky znázorněno na obr.10.1.). Rostoucí arteriální tlak dráždí více baroreceptory, hojnější přívod vzruchů zesiluje činnost kardioinhibičního centra a tlumí vazomotorické centrum. Snížená srdeční frekvence a zvětšený průsvit cév způsobí návrat tlaku ke standardní hodnotě. Tlakový pokles naopak vyvolává menší dráždění baroreceptorů, útlum kardioinhibičního a vybuzení vazomotorického centra, růst srdeční frekvence a cévního tonu a následný růst tlaku.

Přestože baroreflex je krátkodobě schopen velmi účinně stabilizovat arteriální tlak, pozorujeme při zkoumání tlakových průběhů během denního cyklu rytmické změny, což je v rozporu se stabilizační funkcí baroreflexu, hovoříme o *baroreflexním paradoxu*. V současné době je za

příčinu této tlakové variability považována *baromodulace*, schopnost organismu měnit zesílení zpětnovazební regulační smyčky baroreflexu.

## 10.2 Popis modelu

Nezbytnou součástí modelu [3], který má demonstrovat funkci baroreflexu, musí být zjednodušený model krevního oběhu. V předloženém modelu je krevní oběh omezen pouze



Obr.10.1. Schema regulačního okruhu baroreflexu

na systémový okruh, plicní oběh je zanedbán. Základem jsou dva kompartmenty, představující poddajné části arteriálního a venózního řečiště, schopné měnit svůj objem (obr.10.2.). Pro jejich objemy platí:

$$V_a(t) = V_a(0) + \int_0^t (F_H - F) dt \quad [ml] \quad (10.1)$$

$$V_v(t) = V_v(0) + \int_0^t (F - F_H) dt \quad [ml] \quad (10.2)$$

kde jsou  $V_a, V_v$  - objemy arteriálního a venózního segmentu  $[ml]$ ,  $V_a(0), V_v(0)$  - počáteční objemy segmentů  $[ml]$ ,  $F$  - periferní tok  $[ml \cdot s^{-1}]$ ,  $F_H$  - srdeční výdej  $[ml \cdot s^{-1}]$ .

Pro tlak v žilní části platí :

$$p_v = \frac{V_v}{C_v} \quad [mmHg] \quad (10.3)$$

kde je  $C_v$  - poddajnost žilního segmentu  $[ml \cdot mmHg^{-1}]$ .

Tlak v arteriální části je modelován jako nelineární funkce objemu tepenného segmentu zadaná tabulkou, kterou příslušný blok ve schématu (označen  $V_a \rightarrow p$ ) lineárně interpoluje.

Tok krve periferiemi je zjednodušeně modelován rovnicí :

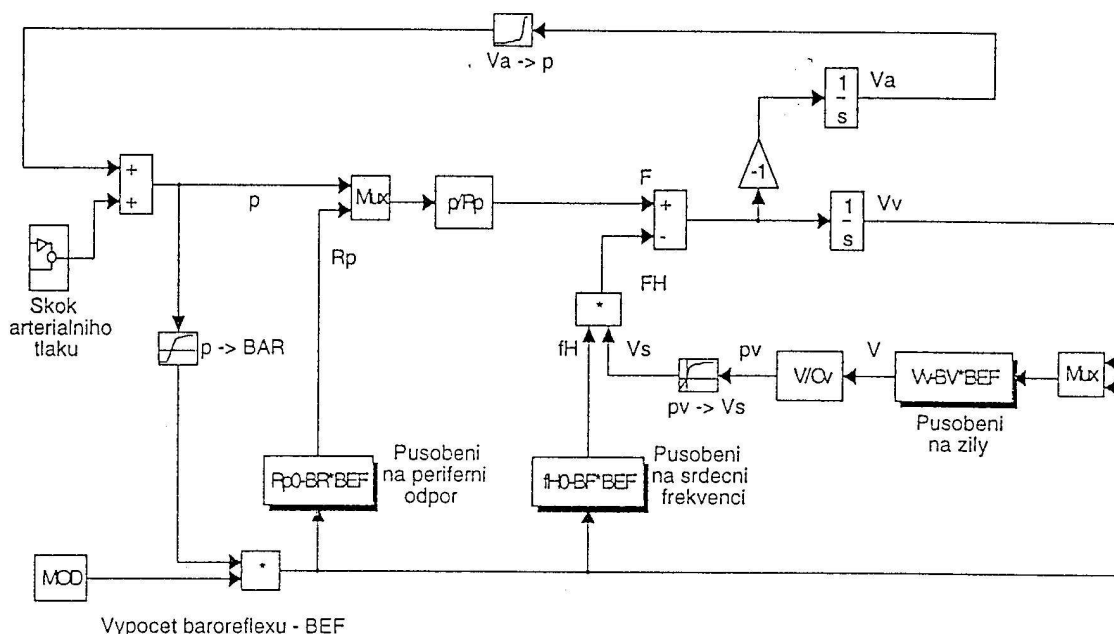
$$F = \frac{p}{R_p} \quad \left[ \frac{ml}{s} \right] \quad (10.4)$$

kde je  $p$  - arteriální tlak [ $mmHg$ ],  $R_p$  - periferní odpor [ $mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}$ ].

Srdeční výdej je roven součinu srdeční frekvence a tepového objemu :

$$F_H = f_H \cdot V_s \quad \left[ \frac{ml}{s} \right] \quad (10.5)$$

Tepový objem  $V_s$  je určován jako nelineární funkce venózního tlaku (blok označený  $pV \rightarrow V_s$ ). Pro nízké hodnoty venózního tlaku platí téměř přímá úměrnost mezi tepovým objemem a venózním tlakem. Při vyšších hodnotách venózního tlaku dochází k nasycení tepového objemu.



Obr.10.2. Schema modelu baroreflexu

Na Obr.10.2. je zobrazeno celkové schéma modelu baroreflexu. Model krevního oběhu podle rovnic (10.1)-(10.5) je doplněn bloky, které modelují baroreflex. Jak vyplývá z fyziologických poznatků, je baroreflex určen nelineární funkcí arteriálního odporu s maximální strmostí v okolí normální hodnoty středního arteriálního tlaku (blok označený  $p \rightarrow \text{BAR}$ ). Takto získaný signál je násoben modulací baroreflexu ( $\text{BEF} = \text{MOD} \cdot \text{BAR}$ ). To, že je modulace modelována na tomto místě modelu nemá přesné fyziologické opodstatnění, neboť lokalizace místa, kde dochází ke změně zisku regulační smyčky, není dosud známa. Funkce baroreflexu je v modelu simulována třemi základními změnami:

- srdeční frekvence,
- periferního odporu,
- venózního tonu (resp. objemu)

podle rovnic:

$$f_H = f_{H0} - BF \cdot BEF \quad [Hz] \quad (10.6)$$

$$R_p = R_{p0} - BR \cdot BEF \quad [mmHg \cdot s \cdot ml^{-1}] \quad (10.7)$$

$$V = V_v - BV \cdot BEF \quad [ml] \quad (10.8)$$

kde BF, BR, BV jsou konstanty, vyjadřující vliv baroreflexu na parametry krevního oběhu.

Pro vyšší přehlednost jsou bloky, ve kterých dochází v důsledku baroreflexu ke změnám parametrů krevního oběhu graficky zvýrazněny.

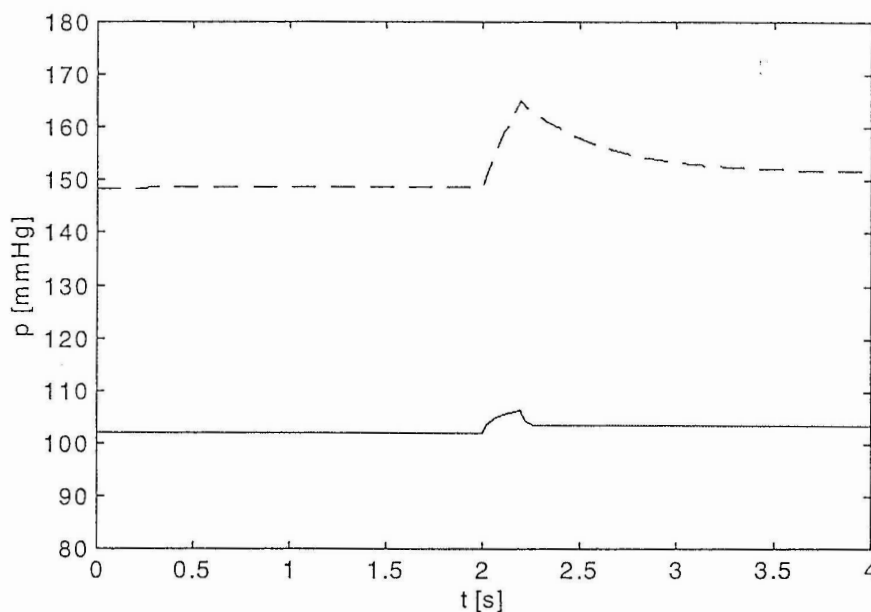
Hodnoty parametrů modelu jsou uvedeny v příloze.

### 10.3 Výsledky simulace

Model umožňuje sledovat odezvu tepenného tlaku a ostatních veličin modelu při jeho skokové změně (která může například modelovat změny polohy těla), generované speciálním blokem. Kromě toho je možné studovat změny odezvy modelu při změnách jeho parametrů, zejména modulace baroreflexu.

Na Obr.10.3.-10.5. jsou uvedeny průběhy arteriálního tlaku, srdeční frekvence a periferního odporu za působení baroreflexu (jednotková modulace) a při jeho vyřazení (MOD=0). V čase  $t=2$  s došlo ke skokovému zvýšení arteriálního tlaku o 20 mmHg (skok nebyl modelován jako pravoúhlý, od idealizovaného průběhu se lišil omezenou rychlostí náběhu).

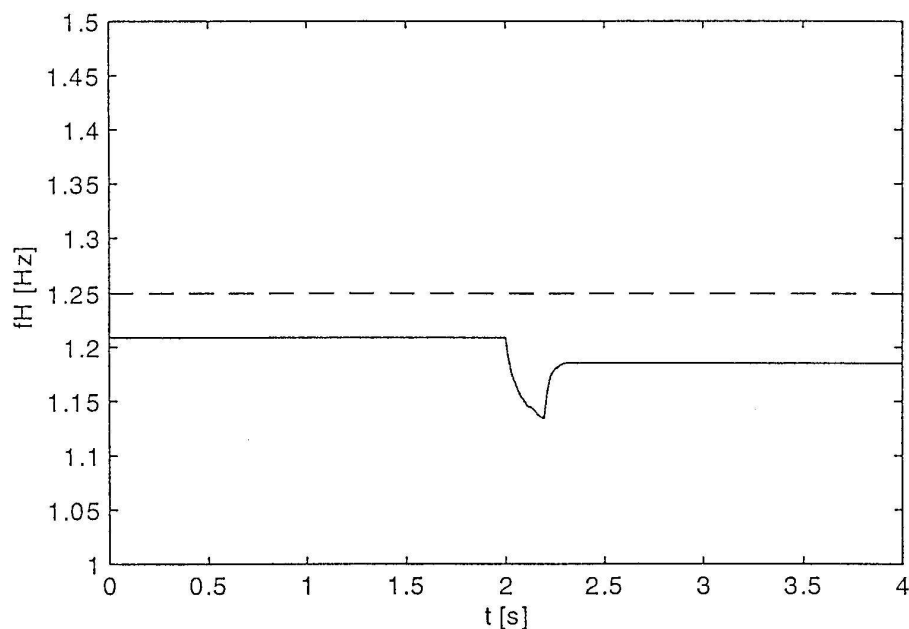
Obr.10.3. ukazuje, že díky baroreflexu je arteriální tlak stabilizován na nižší hodnotě, reakce na skokovou změnu je rychlejší a rozdíl ustálené hodnoty tlaku před a po skokové změně je menší, než u průběhu simulovaného bez baroreflexu.



Obr.10.3. Průběhy arteriálního tlaku bez baroreflexu (čárkovaně) a s baroreflexem (plnou čarou)



Obr.10.4. a 10.5. přibližují mechanismus baroreflexu; oproti konstantním hodnotám, které odpovídají neřízenému stavu, vede baroreflex k nižším hodnotám srdeční frekvence a periferního odporu, které se po skokovém zvýšení arteriálního tlaku ještě snižují. Modelovaná funkce baroreflexu tedy odpovídá teoretickým předpokladům.



Obr.10.4. Průběhy periferního odporu  $R_p$  bez baroreflexu (čárkovaně) a s baroreflexem (plnou čarou)

### Literatura

- [1] Vokrouhlický L., Kvasnička J. : Klinická fyziologie krevního oběhu, Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 1986.
- [2] Trojan S. a kol. : Fyziologie 1,2 - učebnice pro lékařské fakulty, Avicenum, Praha, 1988.
- [3] Müller D., Wesseling K. : A Model of the Baroreflex - Controlled Circulation with Emphasis on the Baromodulation Hypothesis, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 11, Springer - Verlag, New York, 1993.

# Kapitola 11

## Pulsní model krevního oběhu

### 11.1 Fyziologický úvod

*Kardiovaskulární soustava* [1] je jedním ze základních systémů lidského organismu. Jejím úkolem je zejména zásobování tkání kyslíkem, živinami a humorálními působky v souladu s jejich potřebami a odvádění odpadních produktů metabolismu. Dále se krevní oběh uplatňuje při obranných reakcích, vedení tepla a celkovém udržování *homeostázy*.

*Kardiovaskulární systém* člověka (dále KVS) rozdělujeme do dvou obvodů zapojených v sérii:

- *malý* (plicní) *oběh*
- *velký* (tělní, systémový) *oběh*.

Úkolem *plicního oběhu* je zajistit okysličování krve v plicích, zahrnuje pravé srdce, odkud je odkysličená krev vedena arteriemi do plicních kapilár a čtyřmi plicními žilami do levé srdeční síně. Ve srovnání s tělním oběhem je krevní tlak v plicním oběhu výrazně nižší, jeho hodnoty jsou přibližně 3 kPa v systole a 1.3 kPa v diastole oproti 16 resp. 10.7 kPa v systémovém oběhu. Také množství krve v plicním oběhu je nižší, tvoří zhruba 12% celkového objemu.

*Systémový oběh* rozvádí okysličenou krev do jednotlivých orgánů. Začíná v levém srdci, odkud je krev odváděna aortou, která se větví do sítě arterií zásobujících orgány. Jako první se odděluje tepna zásobující mozek, který má z hlediska příjmu kyslíku nejvyšší prioritu. Ostatní tepny zásobují okysličenou krví srdeční sval (*koronární oběh*), ledviny, trávicí soustavu, svaly, kůži a ostatní orgány, odkud se krev nevrací do srdce přímo, ale je odváděna *portálním oběhem* do jater. Požadavky trávicí soustavy a svalů na přísun okysličené krve mohou být v součtu vyšší, než je KVS schopen uspokojit, dochází proto k přerozdělování toku krve těmito dvěma orgánovými soustavami podle momentální metabolické aktivity. Stejně jako v případě plicního oběhu, i zde se jednotlivé tepny větví na soustavu *tepének (arterioli)* a dále *kapilár*. Odkysličená krev je sbírána soustavou *žilek (venuli)* a *žil (ven)* a vrací se dolní a horní dutou žilou do pravé síně.

Zvláštností KVS je spojení srdce a plic *bronchiálním oběhem*, jehož úkolem je vyživovat plicní struktury. Probíhá mezi aortou a levou srdeční síní, řadí tedy obě části srdce paralelně, což je významné zejména za patofyziologických stavů.

Jak vyplývá z předchozího popisu, můžeme KVS rozdělit ještě jiným způsobem na dva základní oddíly:

- *centrální* (srdce)

- *periferní* (tvořený cévami).

*Srdce* je tvořeno příčně pruhovanou svalovinou podobně jako kosterní svaly. Vzhledem k tomu, že levé srdce musí překonávat periferní odpor, který je mnohem vyšší než odpor kladený toku krve v plicích, je i jeho svalovina několikrát mohutnější než u pravého srdce.

Srdce obsahuje dva typy buněk:

1. *buňky převodního systému*, které vytvářejí a vedou vzruchy. Vzruch vzniká za normálních okolností v *sinoatriálním uzlu*, který se nachází v pravé síni. Šíří se oběma síněmi do *atrioventrikulárního uzlu*, *Hisovým svazkem* do pravého a levého *Tawarova raménka*, která vedou vzruch do komor. *Terminální rozvětvení* převodního systému ve svalovině komor tvoří *Purkyňova vlákna*. Vzruch se šíří v převodním systému mnohem rychleji, než ve svalovině. To spolu s vhodnými časovými zpožděními signálu v převodním systému umožňuje správné časování srdečního cyklu.
2. *svalové buňky*, které na tyto podněty reagují kontrakcí.

Základním funkčním rysem lidského srdce je jeho úplné rozdělení na pravou a levou část a tím způsobené oddělení plicního a systémového oběhu. Obě části srdce jsou příčně rozděleny na *síň* a *komoru*. Mezi síněmi a komorami jsou uloženy it cípate chlopně, které brání zpětnému toku. V pravém srdci je to chlopně *trojčípá*, v levém *dvojčípá*. Komory jsou od vystupujících tepen (aorty resp. plicnice) odděleny chlopněmi *poloměsíčitými*.

*Srdeční cyklus* (revoluci) dělíme na dvě základní části:

1. *systolu*, což je stah komor a vypuzení krve,
2. *diastolu*, což je relaxace komor a jejich plnění krví.

Srdeční revoluce začíná stahem síní, krev proudí otevřenými cípatými chlopněmi do komor dokud tlak v komorách nepřevyšší tlak síní. V tomto okamžiku se cípaté chlopně uzavřou a *diastola komor* končí. Nastává období *izovolumické kontrakce komor*, všechny chlopně jsou uzavřeny a tlak v komorách se rychle zvyšuje až převyšší tlak ve výstupních tepnách a otevřou se poloměsíčité chlopně. Objem komor klesá, tlak v komorách a výstupních tepnách roste (*časná systola*) až k maximu, ale v důsledku poklesu objemu komor začne klesat i jejich tlak (*pozdní systola*). Když komorový tlak klesne pod úroveň výstupních tepen, uzavřou se poloměsíčité chlopně a končí *systola komor*. Začíná fáze *izovolumické relaxace*, všechny chlopně jsou uzavřeny. Srdeční sval ochabuje a tlak v komorách klesá pod úroveň síní, otevírají se cípaté chlopně, začíná plnění komor podle tlakového gradientu a celý cyklus se opakuje. Průběh tlakových a oběmových změn srdečních komor (případně síní) se často názorně zobrazuje pomocí pracovního (p - V) diagramu.

Výkon srdce jako čerpadla je charakterizován *srdeční frekvencí*, která obvykle činí 70-80 tepů za minutu, a *tepovým objemem*, který se pohybuje okolo 70 ml. Z těchto hodnot vyplývá hodnota minutového srdečního objemu průměrného zdravého člověka mezi 5 a 5.5 litry.

*Arterie* a *arterioly* bývají označovány také jako odporové cévy, v jejich stěnách je uložena hladká svalovina řízená neurohumorálními vlivy, která přispívá k regulaci krevního tlaku, v předkapilárních tepénkách jsou navíc uloženy *sfinktery*, které citlivě řídí průtok krve kapilárami a chrání je před příliš vysokým arteriálním tlakem. Tyto cévy proto soustřeďují většinu z celkového odporu, který je kladen průtoku krve. Arterie mají kromě toho vzhledem ke své vysoké elasticitě schopnost se při rostoucím krevním tlaku napnout a uchovat tak potenciální energii, kterou vrací

krvi při tlakovém poklesu a pomáhají ji tak udržet v pohybu. Tento jev se nazývá *pružňákový efekt*.

*Kapiláry* jsou drobné cévy o průměru cca.  $9\mu\text{m}$ , jejich stěny jsou tvořeny pouze jednou buňkou, a proto umožňují výměnu látek mezi krví a *intersticiálním prostorem*. I přes malý průměr jednotlivých vlásečnic je celková plocha průřezů značná (asi  $3500\text{ cm}^2$ ), tedy 700 krát vyšší než průřez aorty na výstupu levé komory. Úměrně tomu je nižší i rychlost průtoku krve kapilárami (asi  $0.4\text{ mm/s}$ ), která přispívá k výměně látek.

*Vény* jsou na rozdíl od arterií označovány jako cévy kapacitní. Spolu s plicním oběhem tvoří nízkotlakou část KVS, vysokotlaká část je tvořena levou srdeční komorou, systémovými tepnami a tepénkami. Vény kladou toku krve mnohem menší odpor a díky své vysoké poddajnosti fungují jako rezervoár krve, za normálního stavu je v nich uložena více než polovina objemu krve. Jestliže tok krve arteriemi je způsobován zejména tlakovým gradientem, na žilním návratu krve se významně podílejí další pomocné mechanismy, jako je svalová pumpa končetin, žilní chlopně a záporný vnitrohruční tlak při nádechu.

Vzhledem k tomu, že prezentovaný model je vhodný i k simulaci některých nemocí, které mají původ v *prenatálním vývoji*, zmíníme se ještě krátce o *fetálním oběhu*. Okysličená krev matky je přiváděna z placenty pomocí *ductus venosus* do pravé síně srdce plodu, kde se mísí s žilní krví plodu. Větší část jejího objemu nepostupuje do pravé síně, ale dostává se díky otvoru mezi síněmi (*foramen ovale*) do levé síně srdce plodu. Vzhledem k velkému arteriálnímu odporu nefunkčních plic plodu do nich vstupuje pouze menší část krve z pravé komory a zbytek se mísí v aortě krátce za odstupem cév zásobujících mozek plodu s krví z levé komory. Spojení plicnice a aorty plodu, které toto mísení umožňuje, se nazývá *ductus arteriosus*. Část smíšené krve slouží k výživě orgánů plodu, zbytek je odváděn *umbilikálními arteriemi* do placenty.

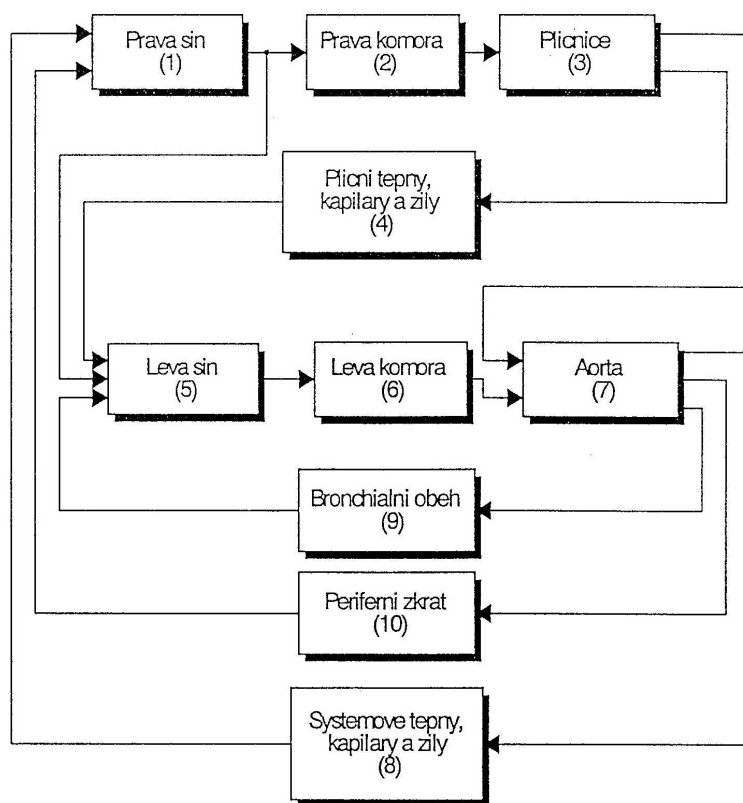
Při narození dítěte se zvýší periferní odpor, tlak v aortě a v levém srdci se nastaví tlakový spád tak, jak je to běžné u dospělého člověka. To vede k uzavření chlopně ve *foramen ovale* a obrácení toku v *ductus arteriosus*, ten se začne funkčně uzavírat a během tří týdnů dojde k jeho plnému anatomickému uzavření. Otevření zkratů může někdy přetrvávat i v dospělosti, jedná se o anatomické vady.

## 11.2 Popis modelu

### 11.2.1 Základní koncepce

Na základě předchozího fyziologického rozboru byl navržen zjednodušený desetikompartmentový model krevního oběhu. Jeho struktura je schematicky znázorněna na Obr.11.1. Plicní oběh je modelován bloky 1 - 4, které představují pravou srdeční síň a komoru, plicnici a ostatní tepny, vlásečnice a žíly plicního oběhu. Systemový oběh je modelován zcela analogicky bloky 5-8. Je třeba vzít v úvahu, že bloky 4 resp. 8 souhrnně modelují vlastnosti tepenných, kapilárních a žilních segmentů krevního řečiště. Model je proto vhodný zejména pro studium funkce lidského srdce za nejrůznějších podmínek, což bylo také cílem jeho vzniku na ústavu termomechaniky AV ČR. V případě zájmu o detailnější modelování cévních segmentů je možné odpovídající bloky 4 a 8 popsat sériovou kombinací několika dílčích bloků.

Na modelu je možné zkoumat vliv jednotlivých zkratů v krevním řečišti na práci obou komor. Proto je model doplněn dalšími bloky; blok 9 slouží k modelování bronchiálního oběhu, blok 10 modeluje periferní zkrat. Tato část oběhu, která spojuje aortu s pravou srdeční síní, nemá konkrétní fyziologický význam neboť za normálních okolností neexistuje. Může však vzniknout například úrazem nebo při dialýze. Tuto část modelu lze také využít jako zástupnou větev v případě, že si přejeme vyčlenit některý orgán ze souhrnu představovaného blokem 8 a sledovat vliv



Obr.11.1. Schematické znázornění modelu krevního oběhu.

průtoku krve tímto orgánem na celkové poměry v oběhu odděleně. Model dále umožňuje zkoumat vliv zkratů, které modelují vady, mající původ ve fetálním oběhu. Spojení obou srdečních síní modeluje *foramen ovale*, spojení plicnice a aorty představuje *ductus arteriosus*.

### 11.2.2 Základní rovnice pro popis modelu

V tomto odstavci budou zavedeny základní vztahy pro popis bloků modelu, které zahrnují jak jednotlivé segmenty krevního oběhu, tak i toky mezi nimi.

Každý segment je charakterizován svým tlakem a objemem. Vzhledem k tomu, že segmenty lze považovat za elastické nádoby, vztah mezi těmito dvěma veličinami je možno vyjádřit na základě *Hookova zákona* rovnicí :

$$p_j = \frac{V_j - VU_j}{C_j} \quad [Pa] \quad (11.1)$$

kde je  $p_j$  - objem j-tého segmentu [Pa],  $V_j$  - objem j-tého segmentu [ $m^3$ ],  $VU_j$  - zbytkový objem j-tého segmentu [ $m^3$ ], je to minimální objem segmentu v situaci, kdy není pod tlakem,  $C_j$  - poddajnost stěn segmentu [ $m^3 \cdot Pa^{-1}$ ].

Objem segmentů je dán rovnicí kontinuity. Z této rovnice plyne, že změna objemu j-tého kompartmentu je dána rozdílem přítoku a odtoku kapaliny do resp. z tohoto segmentu. Platí:

$$\frac{dV_j}{dt} = \sum F_{ij} - \sum F_{jk} \quad \left[ \frac{m^3}{s} \right] \quad (11.2)$$

Tok krve cévami se řídí *Poiseuilleovým zákonem*. Podle něj pro intenzitu toku krve cévou platí:

$$I = \frac{\pi \cdot r^4 \cdot p}{8 \cdot \eta \cdot l} \quad \left[ \frac{m^3}{s} \right] \quad (11.3)$$

kde je I - intenzita proudění [ $m^3 \cdot s^{-1}$ ], r - poloměr cévy [m], p - tlakový spád mezi začátkem a koncem cévy [Pa],  $\eta$  - viskozita krve [ $kg \cdot s^{-1} \cdot m^{-1}$ ], l - délka cévy [m].

Vztah (11.3) platí pouze za předpokladu laminárního proudění kapaliny. Přechod laminárního proudění na turbulentní je dán překročením kritické hodnoty Reynoldsova čísla, které lze pro každou cévu určit podle vztahu:

$$Re = \frac{\rho \cdot r \cdot \bar{v}}{\eta} \quad (11.4)$$

kde je  $\rho$  - hustota krve [ $kg \cdot m^{-3}$ ],  $\bar{v}$  - střední rychlost proudění [ $m \cdot s^{-1}$ ].

Pro tok krve cévami nedosahuje hodnota Reynoldsova čísla kritické hodnoty, proudění je tedy laminární a lze vycházet ze vztahu (11.3). Ten se pro účely modelování přepisuje do tvaru pro tok mezi i-tým a j-tým kompartmentem:

$$F_{ij} = \frac{p_i - p_j}{R_{ij}} \quad \left[ \frac{m^3}{s} \right] \quad (11.5)$$

kde jsou  $p_i, p_j$  - tlaky v kompartmentech [Pa],  $R_{ij}$  - odpor, kladený proudění krve [ $Pa \cdot s \cdot m^{-3}$ ]

Z rovnice (11.3) plyne vztah pro odpor:

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4} \quad \left[ \frac{Pa \cdot s}{m^3} \right] \quad (11.6)$$

Výhodou rovnice (11.5) oproti Poiseuilleovu vztahu je kromě jednoduchosti i možnost vytvořit si názornější představu o jejím významu pomocí analogie mezi hydrodynamickými a elektrickými veličinami.

Rovnice (5.5) je obdobou Ohmova zákona, tok odpovídá elektrickému proudu, rozdíl tlaků odpovídá napětí a hydrodynamický odpor elektrickému odporu. Stejně tak poddajnost segmentů odpovídá kapacitě a indukčnost arterií, která bude zavedena později, odpovídá indukčnosti elektrické.

### 11.2.3 Popis pulsace srdce

Vzhledem k tomu, že srdeční síně a komory jsou aktivními segmenty (generují tlakový spád), je třeba pro jejich popis modifikovat rovnici (5.1) do tvaru

$$P_j = a(t) \cdot (V_j - VU_j) \quad [Pa] \quad (11.7)$$

Veličina a(t) je tak zvaný spouštěcí mechanismus vnější síly, má rozměr převrácené hodnoty poddajnosti. Význam ostatních veličin je stejný jako v (5.1).

Pro srdeční síně je veličina  $a(t)$  definována vztahem :

$$a_A(t) = x \cdot (a_{AS} - a_{AD}) + a_{AD} \quad \left[ \frac{Pa}{m^3} \right] \quad (11.8)$$

kde je  $a_{AS}$  - maximální amplituda při systole síní,  $a_{AD}$  - minimální amplituda při diastole síní,  $x$  - funkce, která tvarově a časově vyjadřuje systolu síní

$$\begin{aligned} x &= \sin(\pi/T_{as} \cdot t) \quad \text{pro } 0 < t < T_{as} \\ x &= 0 \quad \text{pro } t \geq T_{as} \end{aligned} \quad (11.9)$$

Doba trvání systoly síní  $T_{as}$  je definována vztahem:

$$T_{as} = 0.1 + 0.09 \cdot T \quad [s] \quad (11.10)$$

kde je  $T$  - doba trvání jednoho tepu [s]

Pro srdeční komory platí analogicky:

$$a_V(t) = y \cdot (a_{VS} - a_{VD}) + a_{VD} \quad \left[ \frac{Pa}{m^3} \right] \quad (11.11)$$

kde je  $a_{VS}$  - maximální amplituda při systole komor,  $a_{VD}$  - minimální amplituda při diastole komor,  $y$  - funkce, která tvarově a časově vyjadřuje systolu komor

$$\begin{aligned} y &= \sin(\pi/T_{vs} \cdot (t - T_{av})) \quad \text{pro } T_{av} < t < (T_{av} + T_{vs}) \\ y &= 0 \quad \text{mimo tento interval} \end{aligned} \quad (11.12)$$

Pro dobu trvání systoly komor  $T_{vs}$  a časový posun začátku systoly komor oproti síním  $T_{av}$  platí:

$$T_{vs} = 0.2 \cdot T + 0.16 \quad [s] \quad (11.13)$$

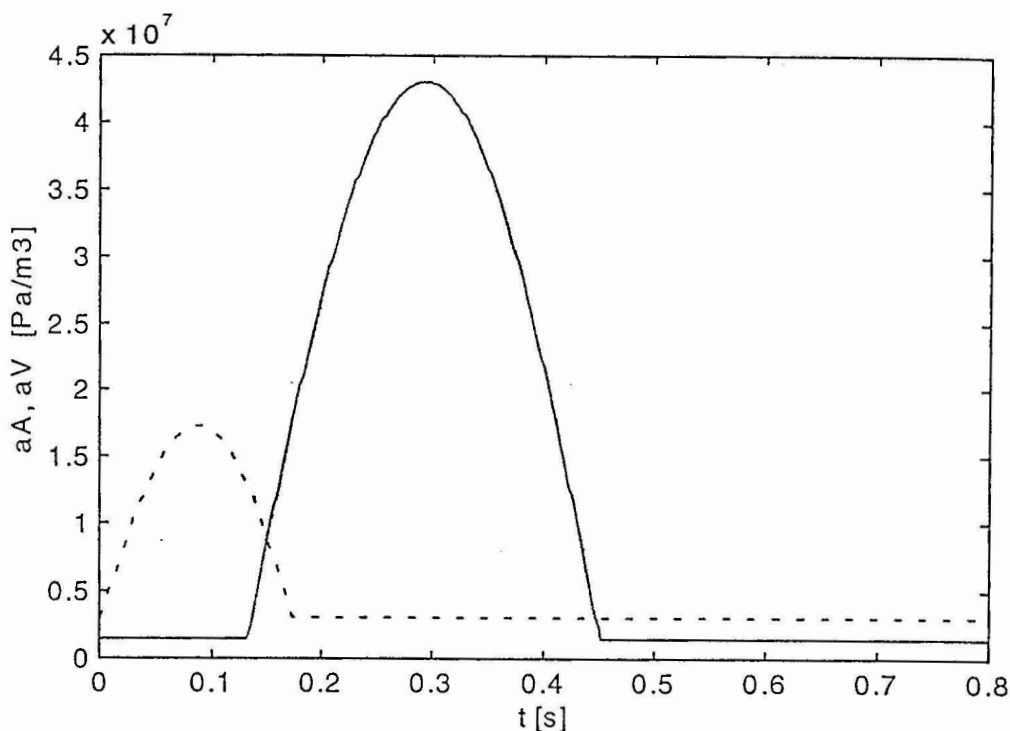
$$T_{av} = T_{as} - 0.04 \quad [s] \quad (11.14)$$

Průběh veličin  $a_A(t)$  (tečkovaně) a  $a_V(t)$  (plnou čarou) pro srdeční frekvenci 75 tepů za minutu, která je v modelu nastavena standardně, je na Obr.11.2. Konkrétní průběhy se pro pravé a levé srdce liší. Vzhledem k tomu, že levé srdce musí překonávat vyšší periferní odpor tkání, jsou i hodnoty  $a_{VS}$  a  $a_{VD}$  levé komory výrazně vyšší než u pravé komory.

#### 11.2.4 Popis chlopní

Úkolem srdečních chlopní je zabránit zpětnému toku krve z komor do síní v případě chlopní cípatých a toku z výstupních tepen do komor v případě chlopní poloměsíčitých. Například pro chlopeň mezi pravou síní a komorou platí:

$$\begin{aligned} F_{RARV} &= (p_{RA} - p_{RV})/R_{RARV} \quad \text{pro } p_{RA} > p_{RV} \\ F_{RARV} &= 0 \quad \text{pro } p_{RA} < p_{RV} \end{aligned} \quad (11.15)$$



Obr.11.2. Pulsace síní(čárkovaně) a komor(plnou čarou).

kde je  $p_{RA}$  - tlak v pravé síni [Pa],  $p_{RV}$  - tlak v pravé komoře [Pa],  $R_{RARV}$  - odpor mezi pravou síní a komorou [ $Pa \cdot s/m^3$ ]

Tok mezi síní a komorou levého srdce je modelován zcela analogicky. Kromě toho se chlopníový mechanismus uplatňuje i při modelování výstupního toku z komor.

### 11.2.5 Popis toku tepnami

Jak bylo vysvětleno ve fyziologickém úvodu, vyznačují se stěny tepen značnou elasticitou, která vyvolává pružnickový efekt. Setrvačnost toku krve tepennými segmenty je modelována rovnicí:

$$p_i - p_j = R_{ij} \cdot F_{ij} + L_j \cdot \frac{dF_{ij}}{dt} \quad (11.16)$$

kde  $L_j$  je indukčnost tepny [ $Pa \cdot s^2 \cdot m^3$ ].

Význam ostatních veličin je stejný jako v předchozích vztazích.

I v případě této rovnice je možné si vytvořit představu o jejím významu pomocí analogie hydrodynamických a elektrických veličin. Z tohoto pohledu je rovnice (11.16) analogií popisu sériového RL článku.

### 11.2.6 Popis žil

Žíly jsou na rozdíl od tepen velmi poddajné cévy s poměrně nízkým tlakem. Vztah mezi tlakem a objemem žilních segmentů se řídí rovnicí (11.1), klesne-li však objem kompartmentu pod zbytkový objem, zvýší se poddajnost žíly dvacetkrát:



$$p_j = \frac{V_j - VU_j}{C_j}, \quad C_j = C_j, \quad V_j > VU_j \quad (11.17)$$

$$C_j = 20 \cdot C_j, \quad V_j < VU_j$$

S objemem žilních segmentů se mění i odpor, který kladou průtoku krve. Podle rovnice:

$$F_{ij} = \frac{(p_i - p_j) \cdot V_j^2}{R_{ij} \cdot VU_j^2} \left[ \frac{m^3}{s} \right] \quad (11.18)$$

klesá odpor s druhou mocninou poměru skutečného a zbytkového objemu žilního segmentu.

### 11.2.7 Celkové schéma modelu

Spojením koncepčního diagramu z Obr.11.1. s popsányými matematickými vztahy vzniklo podrobné blokové schéma krevního oběhu. Jeho celková reprezentace v Simulinku je na Obr.11.3. Na tomto místě je vhodné vyzdvihnout, že Simulink umožňuje přistoupit ke tvorbě modelu modulárně, sdružovat jednotlivé elementární bloky do skupin a ty libovolně vnořovat a vytvářet tak přehlednou hierarchickou strukturu i v případě velmi složitých modelů. Obr.11.3. je tedy také jen schematický, odpovídá nejvyšší úrovni v hierarchii.

Schema obsahuje dva základní typy bloků, bloky označené 1-10 odpovídají jednotlivým segmentům krevního oběhu podle Obr.11.1. slouží k výpočtu jednotlivých tlaků a objemů podle předchozích vztahů. Ostatní bloky označené "tok." slouží pro výpočet toků mezi kompartmenty. Bloky, které modelují základní krevní okruh složený z malého a velkého oběhu jsou pro odlišení od bloků, které modelují zkratky, graficky zvýrazněny.

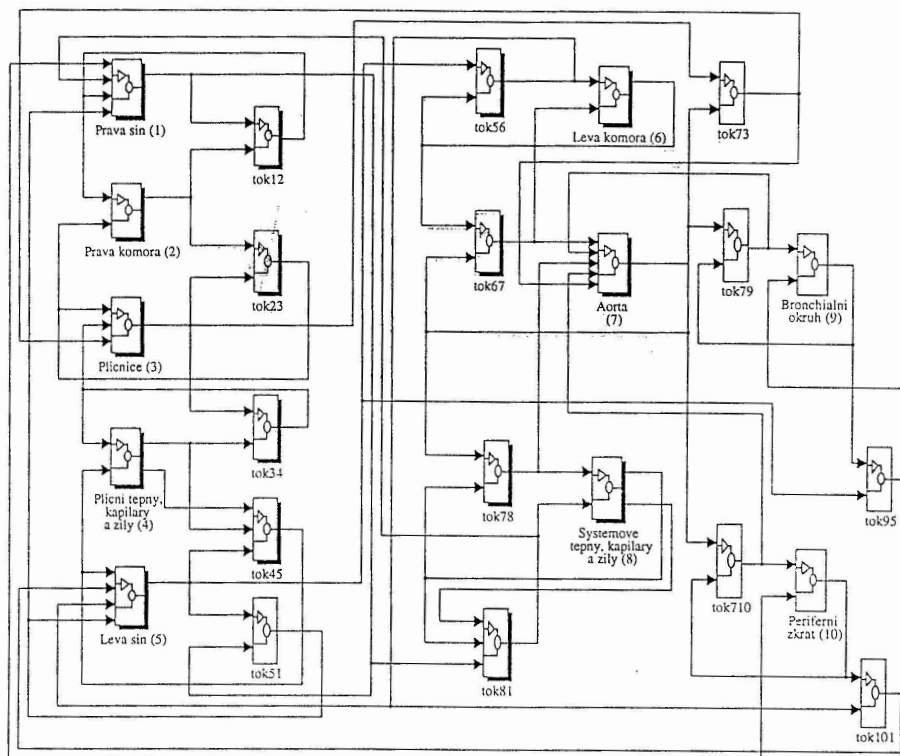
Objemy jednotlivých segmentů (1-10) jsou určovány na základě rovnice (11.2), jejíž tvar se nemění. Na základě objemu je odvozován tlak v kompartmentech. Pro srdeční síně (bloky 1 a 5) jsou použity rovnice (11.7) - (11.10) a pro srdeční komory (bloky 2 a 6) rovnice (11.7) a (11.11) - (11.14). Závislost mezi tlakem a objemem v plicnici a aortě (bloky 3 a 7) je modelována základní rovnicí (11.1). Bloky 4 a 8 sdružují tepenné, kapilární a žilní segmenty krevního řečiště. Vzhledem k tomu, že převážná část objemu těchto segmentů připadá na žíly, jsou tyto bloky modelovány rovnicí (11.17). Bloky 9 a 10, odpovídající bronchiálnímu a perifernímu zkratu, jsou opět jednoduše popsány základní rovnicí (11.1.).

Toky krve mezi segmenty jsou modelovány různými modifikacemi základní rovnice (11.5). Pro popis toku mezi síněmi a komorami (tok12 a tok56) slouží rovnice (11.15). Výtok z komor a tok velkými tepnami (tok23 a tok67) je popsán rovnicí (11.16) v kombinaci s chlopňovým mechanismem podle rovnice (11.15). Žilní návrat do síní (tok45 a tok81) je modelován rovnicí (11.18). K popisu toku mezi aortou a systémovými cévami (tok78) resp. plicnicí a plicními cévami (tok34) a všech toků zkratky je použit základní tvar rovnice (11.5). Toky zkratů jsou navíc modelovány tak, aby mohl uživatel modelu snadno zadávat čas jejich zapojení do krevního řečiště, resp. čas jejich odpojení.

Hodnoty parametrů modelu jsou v příloze. Při standardním nastavení parametrů jsou všechny zkratky uzavřeny, alternativně jsou uváděny doporučené časy pro jejich otevření.

## 11.3 Výsledky simulace

Přesto, že předložený model nutně popisuje krevní oběh pouze velmi zjednodušeně (zanedbány jsou mimo jiné veškeré regulační mechanismy, vliv dýchání, atd.), lze s jeho pomocí dosáhnout



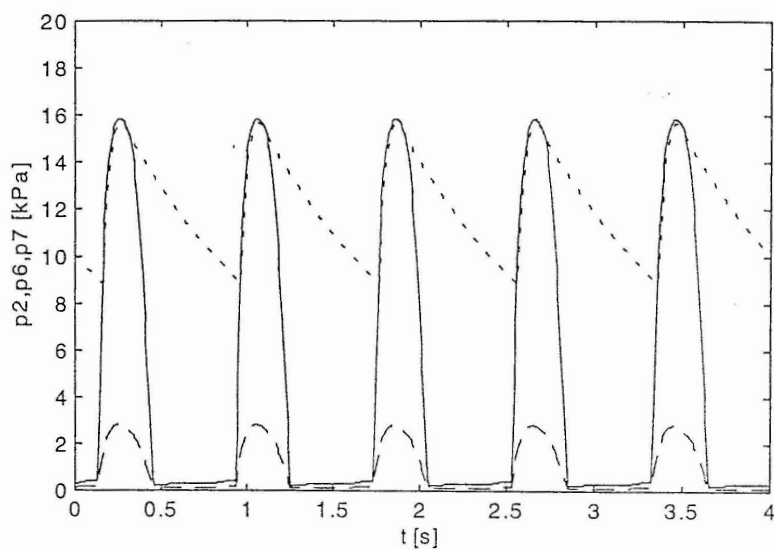
Obr.11.3. Celkové schéma modelu krevního oběhu v Simulinku.

velmi věrných výsledků ve shodě s fyziologickými poznatky [4],[6]. Výjimkou jsou kompartmenty označené (4) a (8), které sdružují tepenné, kapilární a žilní segmenty plicního resp. systémového oběhu a jejich tlak je váženým průměrem skutečných tlaků jednotlivých segmentů (9) (kap. 11.2.1)

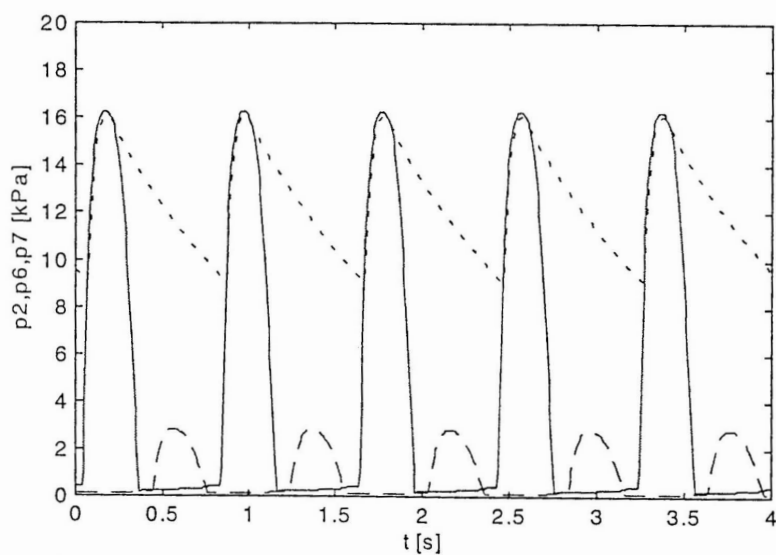
Na Obr.11.4 jsou průběhy vybraných základních veličin krevního oběhu - tlaků v pravé a levé komoře a v aortě. Tlakové průběhy v komorách (zobrazeny čárkovaně resp. plnou čarou) jsou synchronní, vzhledem k několikanásobně vyššímu perifernímu odporu však dosahuje tlak v levé komoře mnohem vyšších hodnot. Průběh tlaku v aortě (tečkovaně) kopíruje během systoly komor tlak v levé komoře a dosahuje své maximální (systolické) hodnoty. Po uzavření poloměsíčitých chlopní tlak v aortě klesá ke své minimální (diastolické) hodnotě.

Model umožňuje provádět velké množství nejrůznějších experimentů, a» je jejich cílem výuka nebo výzkum. Zajímavým experimentem může být například simulace fibrilace síní, modelovaná vyřazením systolického pulsu v jejich spouštěcím mechanismu. Model ukázal, že při dané srdeční frekvenci poklesne minutový srdeční objem až o jeden litr, což je opět plně ve shodě s fyziologickou literaturou. Jinou možností je ověření funkčnosti perspektivní konstrukce umělého srdce podle [5]. Jeho princip je založen na tom, že obě komory zaujímají společný konstantní objem a změny jejich objemu je dosahováno mechanickým pohybem přepážky, umístěné mezi nimi. Systoly komor jsou tedy posunuty o polovinu srdečního cyklu. Výsledky simulace pro tuto konfiguraci jsou na Obr.11.5. Význam čar je shodný s předchozím obrázkem. Pomocí modelu lze ověřit, že tato změněná konfigurace vede jen k mírnému zvýšení tlakového i objemového zatížení srdečních komor, které za normálních okolností fyziologická regulace snadno odstraní.

Při simulačních experimentech je možné analyzovat vliv jednotlivých zkratů v krevním řečišti, které narušují průtokovou symetrii pravého a levého srdce, na funkci komor. Výsledky jsou

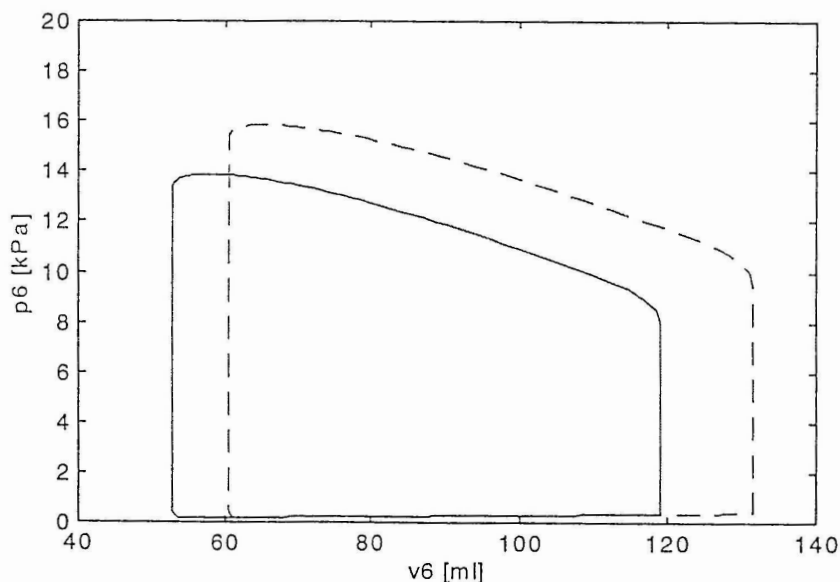


Obr.11.4. Průběhy vybraných veličin modelu - tlak v levé komoře (plnou čarou), pravé komoře (čárkovaně) a aortě (tečkovaně).

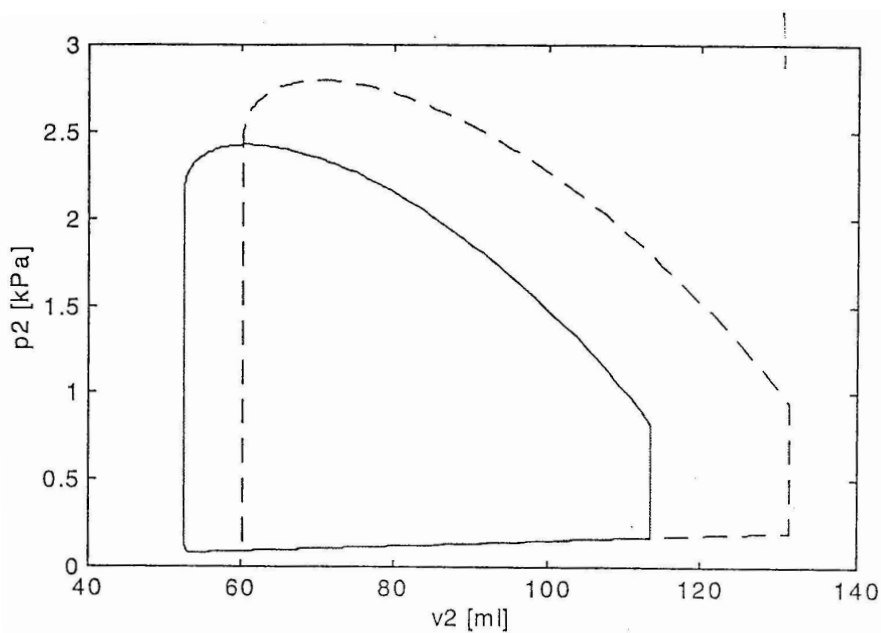


Obr.11.5. Průběhy vybraných veličin modelu při alternujících komorách, tlak v levé komoře zobrazen plnou čarou, v pravé komoře čárkovaně a v aortě tečkovaně.

formou pracovních diagramů uveden na obr. 11.6 - 11.13. Průběhy, odpovídající zapojeným zkratům jsou zobrazeny plnou čarou a pro srovnání jsou doplněny průběhy za standardních podmínek (čárkovaně). Odpory větví modelujících zkratů jsou nastaveny tak, aby každým ze zkratů při jeho samotném otevření protékalo přibližně 10% hlavního toku. Výsledky (tlakové a objemové tendence) shrnuje Tab.11.1.



Obr.11.6. pV diagram levé komory při otevřeném bronchiálním okruhu (plnou čarou). Referenční průběh simulovaný při uzavření všech zkratů je zobrazen čárkovaně.



Obr.11.7. pV diagram pravé komory při otevřeném bronchiálním okruhu (plnou čarou). Referenční průběh simulovaný při uzavření všech zkratů je zobrazen čárkovaně.

Typ zkratu	Objem pravé komory	Tlak pravé komory	Objem levé komory	Tlak levé komory
Bronchiální oběh	pokles	pokles	růst	pokles
Periferní zkrat	růst	růst	růst	pokles
Foramen ovale	růst	růst	pokles	pokles
Ductus arteriosus	pokles	růst	růst	růst

Tab.11.1. Přehled působení zkratů na zatížení srdečních komor

### Literatura

- [1] Silbernagl S, Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Avicenum, Praha, 1984.
- [2] Musil J.,Převorovská S.,Maršík F.: Dynamické vlastnosti srdečně cévního systému člověka a jeho numerická simulace, ústav termomechaniky AV ČR, Praha, 1995.
- [3] Musil J.,Převorovská S.,Maršík F.: Recirkulační jev v srdečním systému a jeho počítačová simulace, Lékař a technika č.5, ročník 25, ss. 108 - 112, 1994.
- [4] Valenta. J, klimeš F., Komárek P., Kittnar O.: Biomechanika srdečně cévního systému, ústav pro hydrodynamiku ČSAV, Praha, 1992.
- [5] Nosé Y.: Is a totally implantable artificial heart realistic, Artificial Organs vol. 16, Febr., pp. 19-44, 1992.
- [6] šimek J. : Fyziologické hodnoty u člověka, Avicenum, Praha, 1981.

## Kapitola 12

# Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži

### 12.1 Fyziologický úvod

Při fyzickém zatížení organismu [1],[2] se zvyšují požadavky pracujících svalů na zásobení kyslíkem a odvádění odpadních produktů metabolismu. Krevní oběh se musí těmto požadavkům přizpůsobit. Děje se tak pomocí dvou základních mechanismů:

- zvýšením minutového objemu
- redistribucí roku krve tj. zvýšením jejího průtoku pracujícími svaly a kůží, která zajišťuje ochlazování organismu. Tok krve je redistribuován obvykle na Úkor trávicí soustavy za podmínky udržení konstantního toku krve mozkem.

*Minutový srdeční objem* je součinem *srdeční frekvence* a objemu, vypuzovaného srdcem při každém stahu. Tento parametr je velmi individuální; jedinci s dobrou fyzickou kondicí mají *tepový objem* vyšší a tedy při stejné spotřebě kyslíku nižší srdeční frekvenci, než průměrný člověk. Srdeční frekvence proto není jediným ukazatelem výkonu srdce, její výhodou však je snadné měření a fakt, že její ustálena hodnota je v určitých mezích lineárně závislá na zatížení resp. spotřebě kyslíku.

Studium dynamických vlastností frekvence srdce jako odezvy na zvýšenou fyzickou zátěž ukázalo, že reakci tvoří dvě složky:

- rychlá – její velikost je nezávislá na velikosti fyzické zátěže. Předpokládá se, že tato složka je způsobována snížením aktivity vágu a tím i jeho inhibičního vlivu na srdeční frekvenci,
- pomalejší – s velikostí zatížení roste. Má komplexní neuro-humorální charakter, založený na zvýšené nebo snížené sympatické aktivitě. Kromě toho se uplatňují cirkulační katecholaminy, vlivy termoregulačních a dýchacích center na kardioexcitační centrum, biochemické vlivy (např. parciální tlaky dýchacích plynů v krvi) a další.

### 12.2 Popis modelu

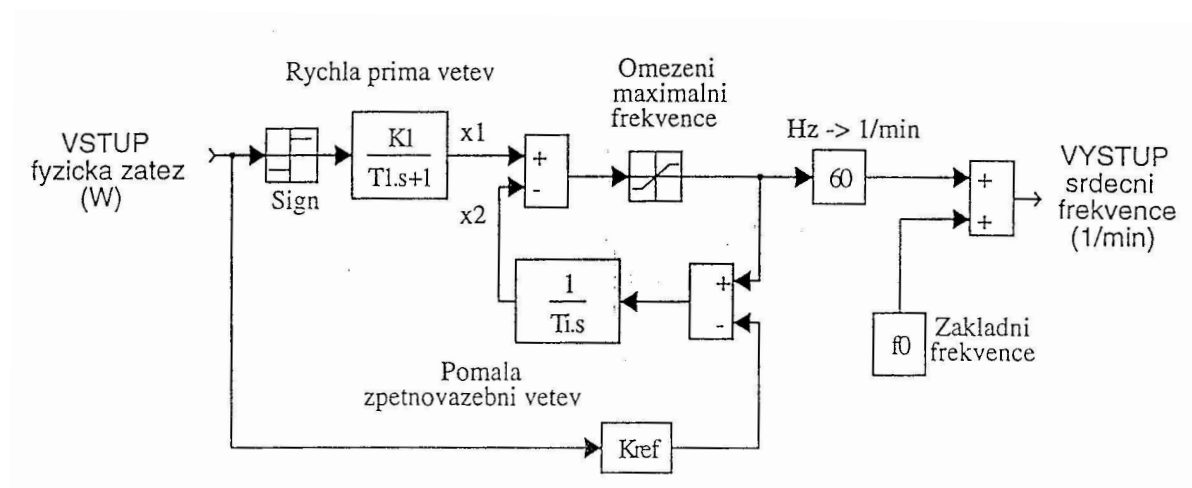
Na základě fyziologického rozboru byl v [2],[3] navržen počítačový model, který nejen exaktně vyjadřuje fyziologické poznatky, ale má i své praktické uplatnění při určování fyzické kondice. Struktura modelu je zobrazena na obr.12.1.

Stavové proměnné  $x_1$  a  $x_2$  odpovídají "rychlé" resp. "pomalé" složce odezvy modelu. Veličina  $u_1$  na vstupu "pomalé" části modelu odpovídá přímo fyzické zátěži ve wattech, veličina  $u_2$  na vstupu "rychlé" části nabývá pouze dvou hodnot,  $u_2 = 1$  při nenulové zátěži,  $u_2 = 0$  pro nulovou zátěž.

Model je popsán pomocí čtyř základních konstant:

- $K_{ref}$  je přírůstek srdeční frekvence v ustáleném stavu při zvýšení fyzické zátěže organismu o 1W [ $Hz \cdot W^{-1}$ ],
- $K_1$  je zesílení "rychlé" větve modelu [Hz]. Fyziologicky významná je veličina  $W_r = K_1/K_{ref}$  [W], jež odpovídá zatížení, které je možno vyrovnat pouze pomocí inhibice vágu [3],
- $T_i$  je časová konstanta sympatické části modelu [s],
- $T_1$  je časová konstanta vágové části modelu [s].

Časová konstanta  $T_i$  sympatické části modelu bývá několikanásobkem časové konstanty  $T_1$  vágové části. Konstanty  $K_1$  a  $T_1$  vágové části jsou rozhodující pro odezvu organismu během první minuty fyzického zatížení, naopak konstanty  $K_{ref}$  a  $T_i$  se uplatňují až po této době. Konstanta  $K_{ref}$  určuje hodnotu srdeční frekvence v ustáleném stavu.



Obr.12.1. Blokové schéma modelu závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži

Parametry modelu jsou v úzkém vztahu s fyzickou kondicí zkoumaného člověka. Základním ukazatelem vysoké trénovanosti je konstanta  $K_{ref}$ , nižším hodnotám odpovídá vyšší trénovanost. Dalším ukazatelem je výkon, vyrovnatelný pouze inhibicí vágu ( $W_r$ , vyšší hodnota odpovídá vyšší trénovanosti). Znakem dobré fyzické kondice jsou také kratší časové konstanty, zejména  $T_i$ .

Blok saturace (omezení maximální frekvence) v modelu (Obr.12.1.) vyjadřuje skutečnost, že lineární závislost srdeční frekvence na zatížení organismu platí jen v určitém rozsahu vstupního zatížení. Mez nasycení odpovídá maximální srdeční frekvenci, která úzce souvisí s dosažením

kyslíkového stropu. Nad touto hranicí je energetická potřeba organismu kryta anaerobně a srdeční frekvence se nezvyšuje.

Určité anomálie vykazuje závislost srdeční frekvence na zatížení také v oblasti malých zatížení. Výsledky modelu proto odpovídají skutečnosti jen v určitém rozmezí vstupních hodnot, konkrétně pro 0.5-1.5 W/kg tělesné hmotnosti u běžných lidí; u sportovců lze zátěž zvýšit až na hranici dosažení kyslíkového stropu.

Je třeba si uvědomit, že model určuje pouze přírůstek srdeční frekvence vůči frekvenci klidové. Proto je model doplněn bloky, které k vypočtenému přírůstku přičítají tuto základní frekvenci ( $f_0$ ).

Hodnoty parametrů modelu jsou v příloze.

## 12.3 Výsledky simulace

Autor modelu [2],[3] provedl měření parametrů modelu na několika skupinách lidí. Měření probíhala na ergometrickém bicyklu, zatížení bylo obvykle zvyšováno ve dvou krocích (50 W po dobu jedné minuty a 100-200 W po dobu následujících 4-5 minut). Hodnoty parametrů pak byly určeny minimalizací kvadratického kritéria rozdílu naměřených a modelovaných hodnot.

V programu jsou prezentovány simulace s parametry následujících skupin:

- Referenční skupina lidí s průměrnou fyzickou kondicí,
- skupina atletů,
- skupina pacientů s ischemickou chorobou srdeční,
- skupina lidí hodinu po požití 2 mg atropinu. Atropin je látka, která blokuje muskarinové receptory pro acetylcholin v srdci a hladkém svalstvu (působí jako parasympatolytikum).

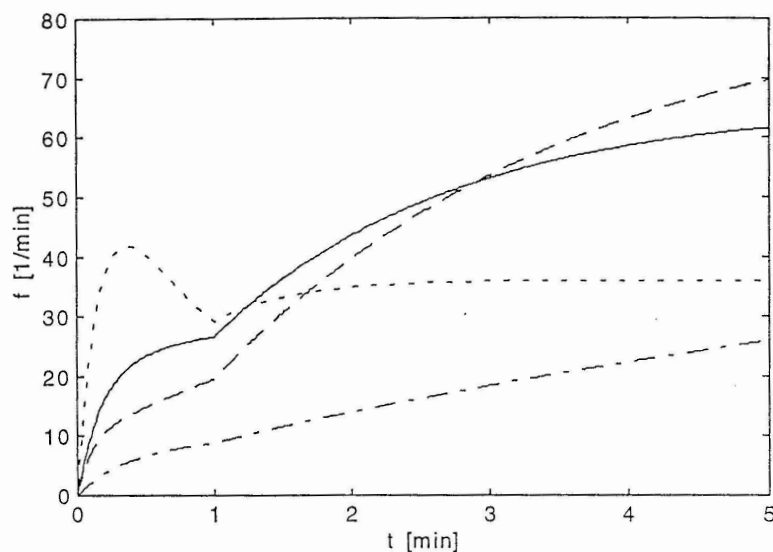
Odpovídající hodnoty základních parametrů modelu shrnuje tabulka 12.1, kompletní seznam parametrů včetně hodnot základní srdeční frekvence a jejího maximálního přírůstku je v příloze.

Skupina	$K_{ref}[Hz \cdot W^{-1}]$	$K_1[Hz]$	$W_r[W]$	$T_i[s]$	$T_1[s]$
Referenční	0.011	0.33	30.2	105	10.3
Atleti	0.006	0.95	158.3	35	10.5
Ischemici	0.014	0.15	10.7	160	5.5
Požítí atropinu	0.009	0.11	11.9	531	17.9

Tab.12.1. Hodnoty základních parametrů modelu pro sledované skupiny 5

Obr.12.2. porovnává simulované odezvy modelu pro všechny jmenované skupiny, zobrazeny jsou pouze přírůstky vůči základní frekvenci. Během první minuty je na vstupu zátěž 50 W a mezi první a pátou minutou zátěž 100 W. Ve srovnání s referenční skupinou (zobrazena plnou čarou) je u průběhu, který simuluje odezvu na fyzickou zátěž u atletů (tečkované), patrný rychlejší růst srdeční frekvence (v důsledku vyššího zesílení parasympatické části) a nižší hodnota v ustáleném stavu (určená nízkou hodnotou parametru  $K_{ref}$  jako základního ukazatele dobré fyzické kondice). Nižší srdeční frekvence při shodné fyzické zátěži je u trénovaných osob umožněna zejména větším tepovým objemem, vyšší arteriovenózní diferencí v koncentracích dýchacích plynů a případně i větším objemem srdce. Od ostatních sledovaných skupin se parametry atletů odlišují také nejvyšší hodnotou zátěže, která může být vyrovnána pouze inhibicí váhu ( $W_r$ ).





Obr.12.2. Srovnání průběhů srdeční frekvence u jednotlivých skupin - referenční skupina plnou čarou, skupina atletů tečkovaně, nemocní ischemickou chorobou čárkovaně, skupina po požití atropinu čerchovaně

Z průběhu simulované odezvy pacientů s ischemickou chorobou srdeční (zobrazeno čárkovaně) je zjevná jejich nižší fyzická kondice, způsobená poškozením koronárního řečiště, což dokumentuje vyšší hodnota parametru  $K_{ref}$  a nižší hodnota parametru  $W_r$ .

Simulovaná odezva srdeční frekvence u lidí po požití atropinu (zobrazena čerchovaně) postřádá podle očekávání rychlou složku, která se v důsledku inhibice vágu za normálních okolností objevuje ihned po začátku námahy. Druhým důsledkem vyřazení vágu je vyšší hodnota klidové srdeční frekvence (82/min ve srovnání s 65/min u referenční skupiny viz. příloha). Důsledkem narušení rovnováhy mezi sympatickou a parasympatickou větví autonomního nervstva je i prodloužení časové konstanty  $T_i$  a snížení hodnoty  $K_{ref}$ , což v tomto případě nelze přisuzovat lepší fyzické kondici.

## Literatura

- [1] Widimský J.: Kardiovaskulární systém a tělesná námaha, Avicenum, Praha, 1975.
- [2] Potůček J.: Heart Rate Regulation During Physical Load, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 13, Springer - Verlag, New York, 1993.
- [3] Potůček J.: Modelování biologických objektů na hybridním počítači, Disertační práce, Praha, 1976.

## Kapitola 13

# Model regulace glykémie

### 13.1 Fyziologický úvod

Glukóza [1], [2] je hlavním zdrojem metabolické energie organismu. Koncentrace této látky v krvi (*glykémie*) je díky součinnosti několika hormonů, které udržují rovnováhu mezi její utilizací a produkcí, udržována na relativně stálé hodnotě (4.4 - 6.7 mmol na litr kapilární krve), při vyšších koncentracích hovoříme o *hyperglykémii*, při nižších naopak o *hypoglykémii*.

Rozhodující funkci při stabilizaci glykémie mají dva hormony produkované *Langerhansovými ostrůvky* slinivky břišní

- *inzulín* (vzniká v  $\beta$  - buňkách) a
- *glukagon* (vzniká v  $\alpha$  - buňkách).

Hlavním podnětem pro vyplavování většího množství inzulínu je zvýšená glykémie, u glukagonu je to naopak glykémie snižená.

Podstatou účinku *inzulínu* je řízení *utilizace glukózy* ve většině tkání, zejména ve svalech, játrech a tukové tkáni. Pouze některé tkáně (například mozková) spotřebovávají glukózu nezávisle na inzulínu. Inzulín podporuje zvýšený přestup glukózy (a aminokyselin) do buněk a mění aktivitu některých enzymů. To má za následek tvorbu *glykogenu* (*glykogenezi*) ve svalech, játrech a ledvinách. Přebytková glukóza je uložena do této zásobní látky. Krevní hladina glukózy je pospaným způsobem ochráněna před zvýšením. Hovoříme o hypoglykemizujícím účinku inzulínu. V tukové tkáni zabraňuje inzulín štěpení tuku a *triglyceridů* (*lipolýze*) a podporuje *lipogenezi*, ve svalech podporuje *proteosyntézu*. V této souvislosti hovoříme o anabolických účincích inzulínu, jeho přítomnost je ve většině buněk nezbytným předpokladem normální syntézy *proteinů*, *lipidů*, *sacharidů* a *nukleových kyselin*.

*Glukagon* působí ve většině tkání jako antagonist inzulínu. Z hlediska stabilizace glykémie je podstatná jeho schopnost mobilizovat *glukózu* stimulací jaterní *glykogenolýzy* a *glukoneogeneze* (novotvoření glukózy zejména ze zbytků aminokyselin), jeho účinek je tedy hyperglykemizující. Dále má glukagon účinky *kalorigenní* a v tukové tkáni *lipolytické*. V neposlední řadě je významný jeho vliv na syntézu inzulínu, a to jak přímý, tak i nepřímý (prostřednictvím rostoucí glykémie). Oproti tomu inzulín stimuluje sekreci glukagonu pouze nepřímo.

Poruchy regulačního mechanismu, který stabilizuje glykémii, mohou způsobit některé vážné onemocnění, nejznámějším z nich je *diabetes mellitus*. Rozeznáváme dva základní typy této nemoci, jejich společným znakem je hyperglykémie, liší se však jejími příčinami:

- *diabetes mellitus I. typu* je způsoben nedostatkem inzulínu v krvi, který je vyvolán poruchou jeho sekrece. Rozlišujeme dvě formy tohoto typu diabetu:
  - *těžká forma (juvenilní diabetes)* je charakterizovaná úplnou absencí inzulínu,
  - *lehká forma* charakterizovaná omezenou sekrecí inzulínu.
- *diabetes mellitus II. typu* je způsoben poruchou působení inzulínu v tkáních, přičemž jeho koncentrace v krvi je dostatečná.

Příliš vysoká produkce inzulínu  $\beta$  - buňkami (způsobená například nádorem) způsobuje jeho nadbytek v krvi a následnou hypoglykémii, s vážnými následky zejména na centrální nervovou soustavu. V současné době nejsou známa žádná onemocnění, způsobovaná nedostatkem glukagonu, jeho nadbytek se uplatňuje při vzniku diabetu.

Předložený popis regulace glykémie je přizpůsobený předkládanému modelu, ve kterém je celá řada ostatních faktorů, ovlivňujících glykémii, zanedbána. Jedná se například o hyperglykemizující účinky *adrenalinu*, *glukokortikoidů* nebo somatotropního hormonu a funkci autonomního nervstva. Stejně tak jsou zanedbány hormonální a nervové vlivy na sekreci inzulínu a glukagonu. Zjednodušený model však obsahuje všechny mechanismy, které ovlivňují glykémii rozhodujícím způsobem.

## 13.2 Popis modelu

Model [3] se skládá ze tří kompartmentů, ve kterých sledujeme koncentrace glukózy, inzulínu a glukagonu v extracelulární tekutině.

*Změna koncentrace glukózy* je určena jejím získáváním v trávicím traktu případně infuzí, produkcí, stimulovanou v játrech koncentrací glukagonu, ukládáním ve svalech a játrech (řízeným inzulínem), spotřebou v ostatních tkáních a případným výstupem močí :

$$V_g \cdot \frac{dcG}{dt} = ig_g + ig_i + K_1 \cdot cGA - K_{gu} \cdot cG - K_{1m} \cdot cI - eg_k \quad \left[ \frac{mmol}{min} \right] \quad (13.1)$$

kde je  $V_g$  - rozpustný objem glukózy, inzulínu a glukagonu (objem extracelulární tekutiny)  $[L]$ ,  $cG$  - koncentrace glukózy  $[mmol \cdot L^{-1}]$ ,  $ig_g$  - příjem glukózy trávicí soustavou  $[mmol \cdot min^{-1}]$ ,  $ig_i$  - příjem glukózy infuzí  $[mmol \cdot min^{-1}]$ ,  $K_1$  - koeficient uvolňování glukózy v játrech v závislosti na koncentraci glukagonu  $[mmolG \cdot min^{-1} \cdot nmolGA^{-1} \cdot L]$ ,  $cGA$  - koncentrace glukagonu  $[nmol \cdot L^{-1}]$ ,  $K_{gu}$  - míra utilizace glukózy ve tkáních  $[L \cdot min^{-1}]$ ,  $K_{1m}$  - míra ukládání glukózy v játrech a svalech v závislosti na koncentraci inzulínu  $[mmolG \cdot min^{-1} \cdot jedn.I^{-1} \cdot L]$ . (Snížením hodnoty této konstanty lze modelovat diabetes mellitus II. typu),  $cI$  - koncentrace inzulínu  $[jedn.I \cdot L^{-1}]$ ,  $eg_k$  - výstup glukózy močí  $[mmol \cdot min^{-1}]$ . Za normálních okolností je nulový, překročí-li však glykémie určitou mez, začíná být glukóza vylučována :

$$\begin{aligned} eg_k &= K_k \cdot (cG - cG_k), & \text{kdy } cG > cG_k \\ eg_k &= 0, & \text{kdy } cG \leq cG_k \end{aligned} \quad (13.2)$$

kde je  $cG_k$  - kritická hodnota glykémie  $[mmol \cdot L^{-1}]$ ,  $K_k$  - míra výstupu do moči  $[L \cdot min^{-1}]$ .

*Změna koncentrace inzulínu* je modelována

- bazální produkci,
- infuzí,

- produkci v pankreatu,
- deaktivaci v játrech a ledvinách.

Přímý vliv koncentrace glukagonu na uvolňování inzulínu není modelováno.

$$V_g \cdot \frac{dcI}{dt} = ii_b + ii_i + ii_g - K_i \cdot cI \quad \left[ \frac{\text{jedn.} \cdot I}{\text{min}} \right] \quad (13.3)$$

kde je  $ii_b$  - bazální produkce inzulínu [ $\text{jedn.} \cdot I \cdot \text{min}^{-1}$ ]. (Za normálních okolností je tato hodnota zanedbatelná, v modelu slouží k simulaci hyperinzulinie),  $ii_i$  - příjem inzulínu infuzí [ $\text{jedn.} \cdot I \cdot \text{min}^{-1}$ ],  $K_i$  - míra deaktivace inzulínu [ $L \cdot \text{min}^{-1}$ ],  $ii_g$  - produkce inzulínu v závislosti na glykémii [ $\text{jedn.} \cdot I \cdot \text{min}^{-1}$ ]. Inzulín je produkován až v okamžiku, kdy glykémie překročí mezní hodnotu, při hypoglykémii je produkce nulová:

$$\begin{aligned} ii_g &= K_b \cdot (cG - cG_b), & \text{kdy } cG > cG_b \\ ii_g &= 0, & \text{kdy } 0 \leq cG \leq cG_b \end{aligned} \quad (13.4)$$

kde je  $cG_b$  - kritická hodnota glykémie pro tvorbu inzulínu [ $\text{mmol} \cdot L^{-1}$ ],  $K_b$  - míra tvorby inzulínu v závislosti na glykémii [ $\text{jedn.} \cdot L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmol} G^{-1}$ ]. Snížením hodnoty tohoto parametru je možné simulovat diabetes mellitus I. typu.

Změny koncentrace glukagonu jsou modelovány analogicky s rov.(13.3):

$$V_g \cdot \frac{dcGA}{dt} = iga_b + iga_i + iga_g - K_{ga} \cdot cGA \quad \left[ \frac{\text{nmol}}{\text{min}} \right] \quad (13.5)$$

kde je  $K_{ga}$  - míra deaktivace glukagonu [ $L \cdot \text{min}^{-1}$ ],  $iga_g$  - produkce glukagonu v závislosti na glykémii [ $\text{nmol} \cdot \text{min}^{-1}$ ]. Produkce glukagonu je nejvyšší při hypotetické nulové glykémii, s rostoucí glykemií klesá (s konstantou úměrnosti  $K_a$  [ $\text{nmol} \cdot L \cdot \text{min}^{-1}$ ]) a po překročení mezní hodnoty glykémie ( $cG_a$  [ $\text{mmol} \cdot L^{-1}$ ]) zcela mizí viz. rovnice (13.6). Konstanty fyziologické regulace  $cG_a$ ,  $cG_b$  jsou nastaveny tak, že vzniká prostor pro sekreci a působení inzulínu i glukagonu ( $cG_b < cG_a$ ).

$$\begin{aligned} iga_g &= K_a \cdot (cG_a - cG), & \text{kdy } 0 \leq cG \leq cG_a \\ iga_g &= 0, & \text{kdy } cG > cG_a \end{aligned} \quad (13.6)$$

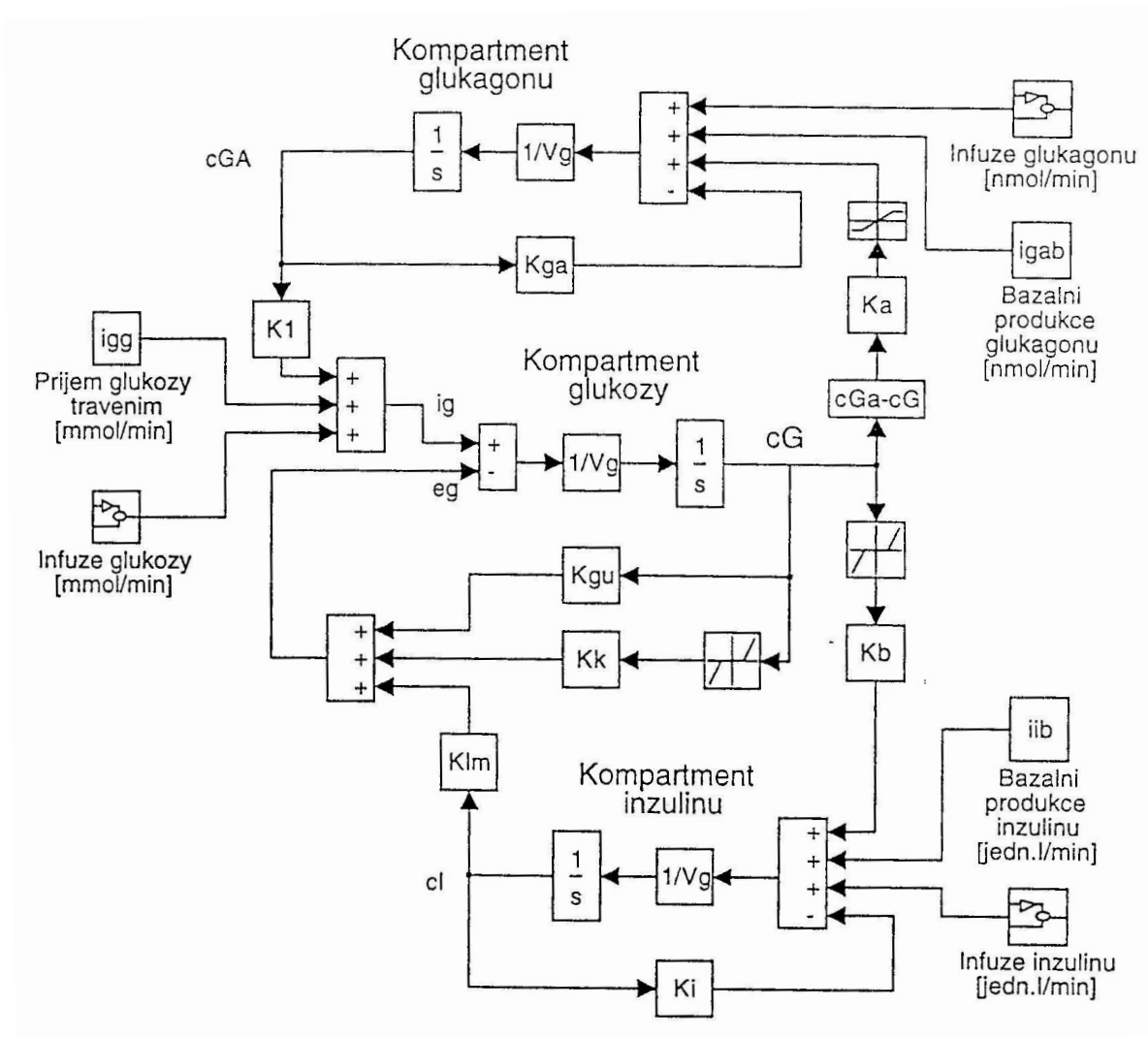
Význam parametrů  $iga_b$  a  $iga_i$  je shodný s rovnicí (13.4).

Blokové schéma modelu v Simulinku je na obr. 13.1, hodnoty parametrů jsou uvedeny v příloze.

### 13.3 Výsledky simulace

Na Obr.13.2. - 13.4. jsou zobrazeny simulované průběhy koncentrace glukózy, inzulínu a glukagonu. V čase 0-150 minut probíhá přechodný děj (odezva na nulové počáteční podmínky), ustálené hodnoty sledovaných veličin jsou ve shodě s fyziologickou literaturou (např. [1], [2] a [4]).

V čase  $t=150$  min začala infúze glukózy  $1 \text{mmol}/\text{min}$  (zobrazeno plnou čarou), inzulínu  $0.05$  jednotky/ $\text{min}$  (zobrazeno čárkovaně) resp. glukagonu  $0.1 \text{nmol}/\text{min}$  (zobrazeno tečkovaně) Infúze glukózy stejně jako hyperglykemizujícího glukagonu zvyšuje glykémii, infúze inzulínu ji

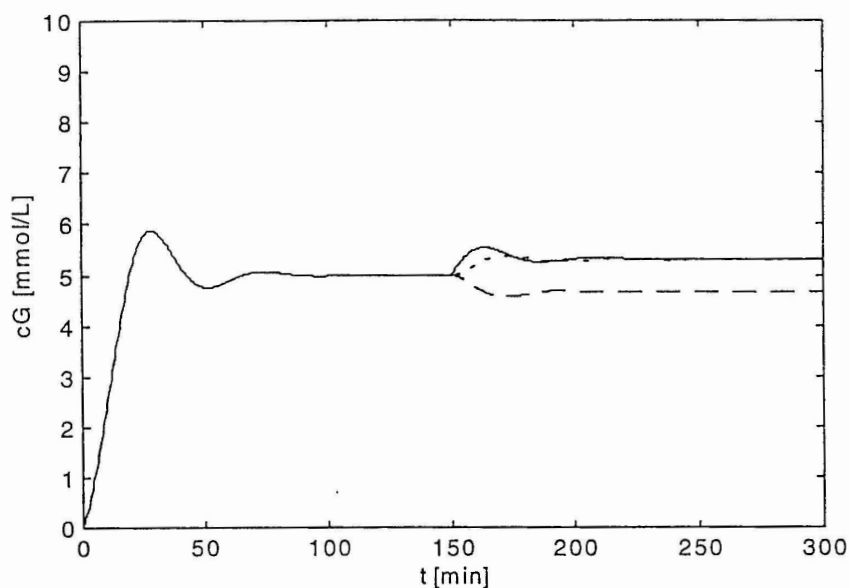


Obr.13.1. Blokové schéma modelu regulace glykémie.

naopak snižuje. Podle obr. 12.3 způsobuje infuze všech tří látek zvýšení hladiny inzulínu, ať už se jedná o růst způsobený přímo jeho infuzí, nebo vyvolaný nepřímo růstem glykémie. Koncentrace glukagonu (Obr.13.4.) roste při jeho infuzi i při poklesu glykémie, způsobeném inzulínem, klesá při infuzi glukózy. Z Obr.13.3. a 13.4. je patrné, že na zvýšenou koncentraci jednoho z hormonů, způsobenou jeho infuzí, reaguje fyziologická regulace růstem koncentrace druhého tak, aby omezila jeho vliv na glykémii.

Na Obr.13.5. a 13.6. jsou průběhy glykémie a koncentrace inzulínu při simulované hyperinzulínii, modelované hodnotou bazální produkce inzulínu 0.15 jedn./min. Průběhy, odpovídající hyperinzulínii, jsou zobrazeny čárkovaně, referenční průběh při normálních parametrech plnou čarou. Tečkovaně je zobrazena kompenzace vzniklé hypoglykémie infuzí 3 mmol glukózy za minutu. Z Obr.13.6. je patrné zvýšení hladiny inzulínu v krvi, které se při kompenzaci v důsledku rostoucí glykémie ještě zvyšuje.

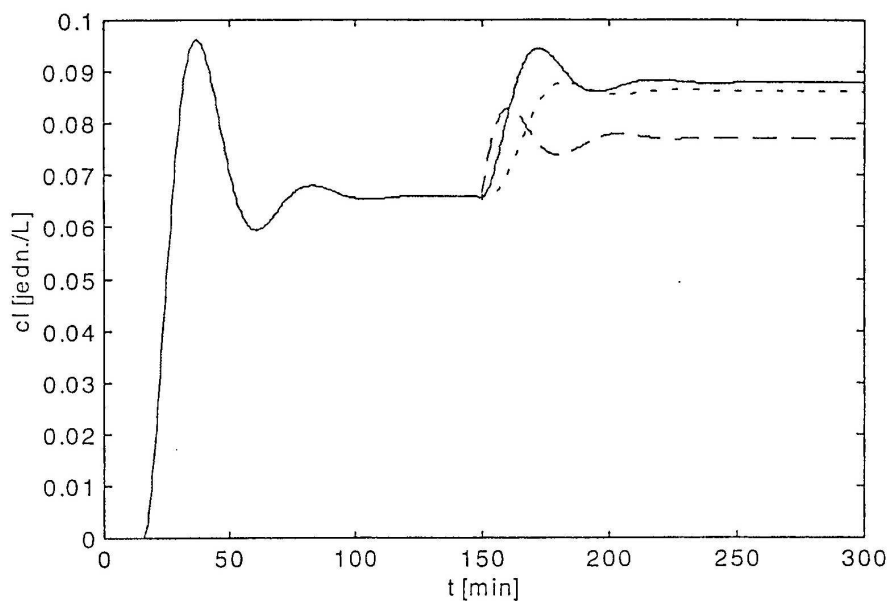
Na Obr.13.7. a 13.8. jsou simulované průběhy, odpovídající diabetu prvního typu. Snížená produkce inzulínu je modelována desetinásobným zmenšením hodnoty parametru  $K_b$ . Ze srovnání koncentrace glukózy s normálním stavem (Obr.13.7. - zobrazeno plnou čarou) je zřejmá vzniklá hyperglykémie (zobrazeno čárkovaně), dále je tečkovaně zobrazena její možná kompenzace infuzí 0.09 jednotky inzulínu za minutu.



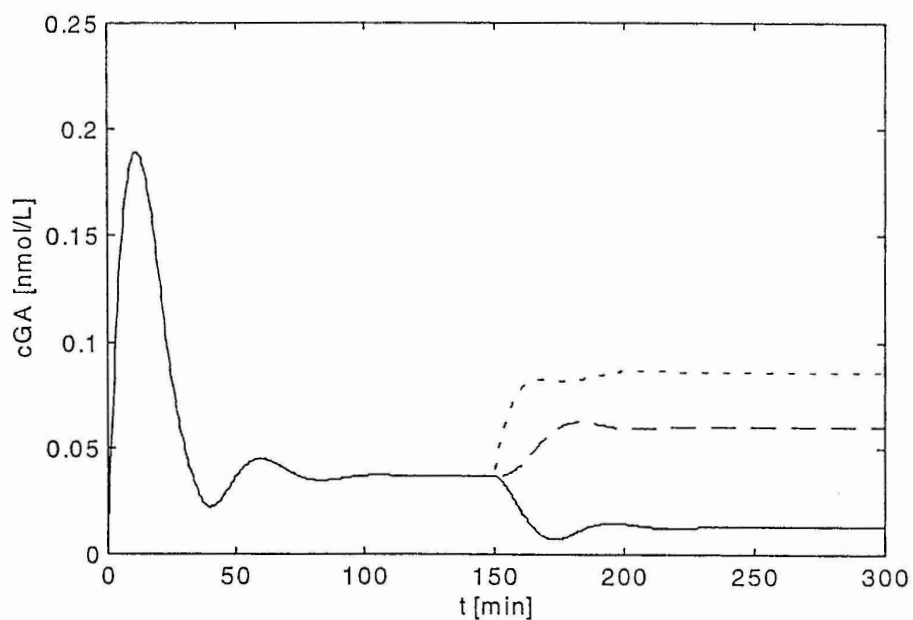
Obr.13.2. Srovnání průběhů glykémie. V čase  $t=150$  min začala infuze glukózy 1mmol/min (plnou čarou), inzulínu 0.05 jednotky/min (čárkovaně) resp. glukagonu 0.1 nmol/min (tečkovaně).

### Literatura

- [1] Silbernagl S, Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Avicenum, Praha, 1984.
- [2] Trojan S. a kol.: Fyziologie 1,2 - učebnice pro lékařské fakulty, Avicenum, Praha, 1988.
- [3] Ypey D.L., Verveen A.A., van Duijn B.: Blood Glucose Regulation by the Pancreas and the Kidney, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 23, Springer-Verlag, New York, 1993.
- [4] Šimek J.: Fyziologické hodnoty u člověka, Avicenum, Praha, 1981.



Obr.13.3. Srovnání průběhů koncentrace inzulínu. V čase  $t=150$  min začala infuze glukózy 1 mmol/min (plnou čarou), inzulínu 0.05 jednotky/min (čárkovaně) resp. glukagonu 0.1 nmol/min (tečkovaně).



Obr.13.4. Srovnání průběhů koncentrace glukagonu. V čase  $t=150$  min začala infuze glukózy 1 mmol/min (plnou čarou), inzulínu 0.05 jednotky/min (čárkovaně) resp. glukagonu 0.1 nmol/min (tečkovaně).

## Kapitola 14

# Model regulace žaludeční kyselosti

### 14.1 Fyziologický úvod

*Trávicí soustava* [1] průběžně zásobuje organismus vodou, živinami a elektrolyty, jejím úkolem je rozložit přijímanou potravu na elementární sloučeniny, vhodné pro následovné vstřebávání do krve.

Důležitou roli v tomto procesu hraje žaludek, který funguje jako rezervoár přijímané potravy, jejíž pevné části jsou zde zkapalňovány, a produkuje *žaludeční šťávu*, přispívající k trávení. Jejími hlavními složkami jsou *pepsinogeny*, *kyselina chlorovodíková* (HCl), *mucin* (chrání žaludeční sliznici před účinky ostatních složek) a *vnitřní faktor*, který je nezbytný pro resorpci vitamínu  $B_{12}$ . V kyselém prostředí (optimální hodnota pH je 2) vytvářeném žaludeční kyselinou dochází k aktivaci pepsinogenů na *pepsiny*, což jsou enzymy schopné hydrolyzovat peptidické vazby bílkovin a rozkládat je na nízkomolekulární peptidy. Pepsinogeny vznikají v *hlavních žaludečních buňkách*, kyselinu produkují *buňky parietální*. Oba typy buněk jsou uloženy ve stěnách fundu - horní třetině žaludku.

Vytvářet prostředí pro aktivaci pepsinogenu je sice hlavním, nikoli však jediným úkolem žaludeční kyseliny. HCl se dále uplatňuje při metabolismu vápníku (mění uhličitan vápenatý na chlorid), zabraňuje znehodnocení vitamínů  $B_1$ ,  $B_2$  a  $C$  a chrání zbytek trávicí soustavy před většinou choroboplodných zárodků. žaludeční kyselina je produkována jako značně koncentrovaná ( $\text{pH} < 1$ ), potrava kyselinu ředí a neutralizuje, výsledné pH v žaludku stoupá na 2-4. Dosažení optimální hodnoty je úkolem složité *neurohumorální regulace*.

*Sekreci žaludečních šťáv* resp. kyseliny dělíme do tří etap:

- *Fáze cefalická* - má reflexní charakter, sekrece je vyvolána vzhledem, chutí a vůní potravy nebo různými emocemi. Eferentní drahou je vagus, dochází k uvolňování hormonu gastrinu, zvyšování citlivosti parietálních buněk a sekreci HCl.
- *žaludeční fáze* - v důsledku přítomnosti potravy v žaludku dochází k podstatnému zvýšení produkce kyseliny. Roztažení stěn žaludku a chemická změna jeho obsahu podněcuje G-buňky žaludeční stěny ke zvýšené produkci gastrinu. Krevním oběhem se dostává gastrin do parietálních buněk, kde stimuluje produkci HCl.
- *Střevní fáze* - přítomnost tráveniny v duodenu a tenkém střevě tlumí sekreci HCl. Uplatňuje se především hormonální řízení, zprostředkované sekretinem a gastrickým inhibičním hormonem.

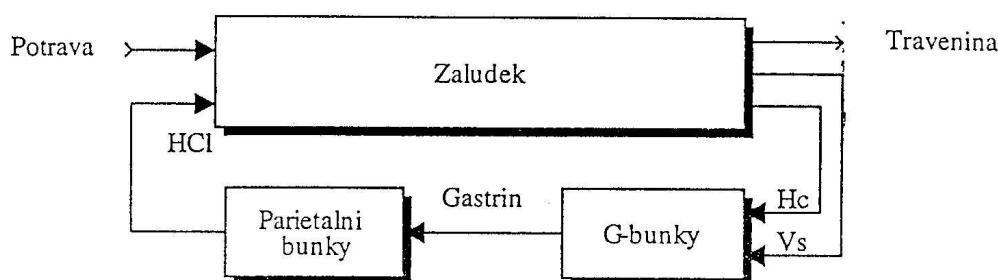
Je třeba zdůraznit, že předložený popis funkce žaludku a řízení kyselosti je značně zjedno-



dušený, ve skutečnosti se uplatňuje celé řada dalších nervových i humorálních regulačních vlivů, z nichž některé dosud nejsou podrobně prozkoumány. Předložený model je navíc zjednodušen tím, že se omezuje pouze na žaludeční fázi produkce HCl, což je umožněno tím, že na tuto etapu připadá většina produkce kyseliny.

## 14.2 Popis modelu

Regulace žaludeční kyselosti popsána v předchozí kapitole je blokově znázorněna na Obr.14.1. Jedná se v podstatě o jednoduchý regulační obvod, pokles žaludeční kyselosti resp. zvětšení objemu žaludku způsobené příjmem potravy zvyšuje produkci gastrinu v G-buňkách a ten stimuluje sekreci HCl v parietálních buňkách.



Obr.14.1. Schema regulace žaludeční kyselosti

Ze schématu také vyplývá logické členění modelu [2] do tří oddílů:

- první oddíl slouží ke sledování objemu žaludku,
- ve druhém je sledována koncentrace gastrinu v krvi,
- ve třetím pH v žaludku resp. koncentrace  $H^+$  iontů.

Pro *objem žaludku* platí:

$$\frac{dV_s}{dt} = Q + Q_s + iv - \frac{V_s}{R} \quad \left[ \frac{L}{s} \right] \quad (14.1)$$

kde je  $V_s$  - objem žaludku  $[L]$ ,  $Q$  - příjem potravy  $[L \cdot s^{-1}]$ ,  $Q_s$  - příjem slin  $[L \cdot min^{-1}]$ ,  $iv$  - příjem žaludečních šťáv  $[L \cdot s^{-1}]$ , je dán produkcí žaludeční kyseliny, množství produkovaného roztoku je rovno podílu množství produkované kyseliny a její molární koncentrace ( $iv = i_{hr}/H_0^+$ ),  $R$  - časová konstanta vyprazdňování žaludku  $[s]$ .

Pro *koncentraci gastrinu* v krvi platí:

$$V_b \frac{dG_c}{dt} = ig_h + ig_v - k \cdot G_c \quad \left[ \frac{ng}{s} \right] \quad (14.2)$$

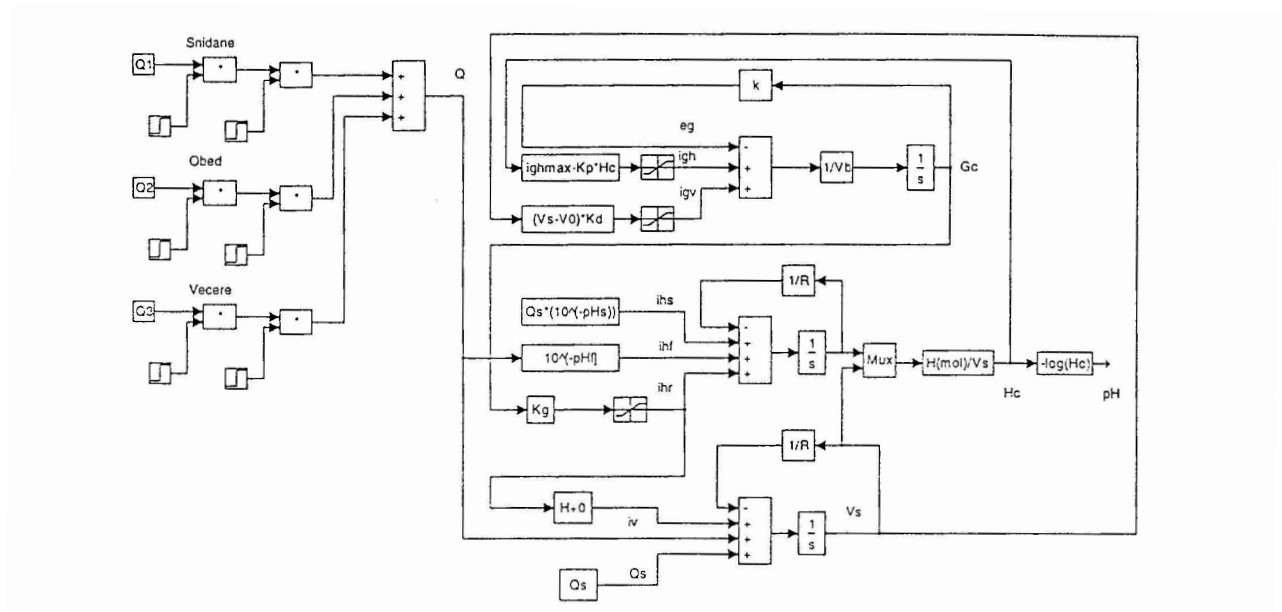
kde je  $G_c$ -koncentrace gastrinu v krvi  $[ng \cdot L^{-1}]$ ,  $V_b$ -objem krve  $[L]$ ,  $ig_h$ -produkce gastrinu ovlivněná koncentrací  $H^+$  iontů v žaludku. Při nulové koncentraci je produkce maximální, s rostoucí koncentrací klesá podle vztahu:

$$ig_h = ig_{h_{max}} - K_p \cdot H_c^+, \quad 0 \leq ig_h \leq ig_{h_{max}} \quad (14.3)$$

kde je  $K_p$ -míra produkce gastrinu [ $ng \cdot L \cdot s^{-1} \cdot mol^{-1}$ ],  $H_c^+$ - koncentrace  $H^+$  iontů [ $mol \cdot L^{-1}$ ],  $k$ -míra deaktivace gastrinu [ $L \cdot s^{-1}$ ],  $ig_v$ -produkce gastrinu ovlivněná objemem žaludku začíná při dosažení prahového objemu  $V_0$ , po jeho překročení je modelována přímou úměrností:

$$\begin{aligned} ig_v &= K_d \cdot (V_s - V_0), & V_s > V_0 \\ ig_v &= 0, & V_s \leq V_0 \end{aligned} \quad (14.4)$$

kde je  $K_d$ -míra produkce gastrinu [ $ng \cdot L^{-1} \cdot s^{-1}$ ]



Obr.14.2. Blokové schéma modelu regulace žaludeční kyselosti

Pro koncentraci  $H^+$  iontů v žaludku platí:

$$\frac{d(V_s \cdot H_c^+)}{dt} = ih_f + ih_s + ih_r - \frac{V_s \cdot H_c^+}{R} \quad \left[ \frac{mol}{s} \right] \quad (14.5)$$

kde je  $ih_f$ -příjem vodíkových iontů v potravě, určí se jako součin celkového příjmu potravy a koncentrace  $H^+$  iontů v potravě:

$$ih_f = Q \cdot H_{cf}^+ \quad (14.6)$$

kde je  $ih_s$  -příjem vodíkových iontů ve slinách, určí se jako součin příjmu slin a koncentrace  $H^+$  iontů v nich:

$$ih_s = Q \cdot H_{cs}^+ \quad (14.7)$$

kde je  $ih_r$ -produkce HCl resp.  $H^+$  iontů stimulovaná gastrinem. Produkce je přímo úměrné koncentraci gastrinu až do určité meze, při které dojde k nasycení:

$$\begin{aligned} ih_r &= K_g \cdot G_c, & 0 \leq G_c \leq G_{c_{max}} \\ ih_r &= K_g \cdot G_{c_{max}}, & G_{c_{max}} < G_c \end{aligned} \quad (14.8)$$

kde je  $K_g$ -míra produkce HCl [ $mol \cdot L \cdot ng^{-1} \cdot s^{-1}$ ].

Význam ostatních členů v (14.5) je stejný, jako v předchozím textu, poslední člen vyjadřuje exponenciální pokles množství  $H^+$  iontů resp. jejich koncentrace analogicky s vyprazdňováním žaludku v rovnici (14.1).

Podle rovnic (14.1)-(14.8) je možné sestavit schema Obr.14.2. Model je doplněn o bloky, které umožňují simulovat 24 hodinový cyklus příjmu potravy.

Hodnoty parametrů modelu jsou uvedeny v příloze.

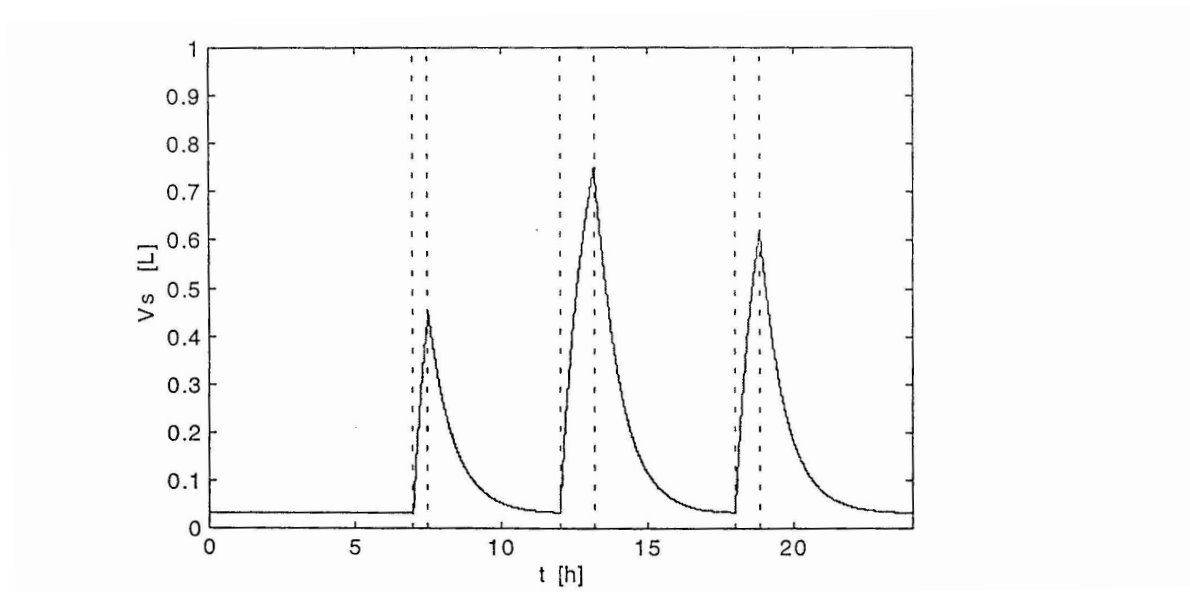
### 14.3 Výsledky simulace

Na Obr.14.3.-14.5. jsou zobrazeny průběhy základních veličin modelu - objemu žaludku, koncentrace gastrinu v krvi a pH v žaludku během 24 hodinového cyklu (ve shodě např. s [3]). Příjem potravy je modelován třemi impulsy v době 7-7:30, 12-13:10 a 18-18:50 hod. Během těchto impulsů je na vstupu modelu konstantní příjem potravy  $0.3 \text{ ml} \cdot \text{s}^{-1}$ . Pro vyšší přehlednost jsou začátky a konce příjmu potravy naznačeny svislými tečkovanými čarami.

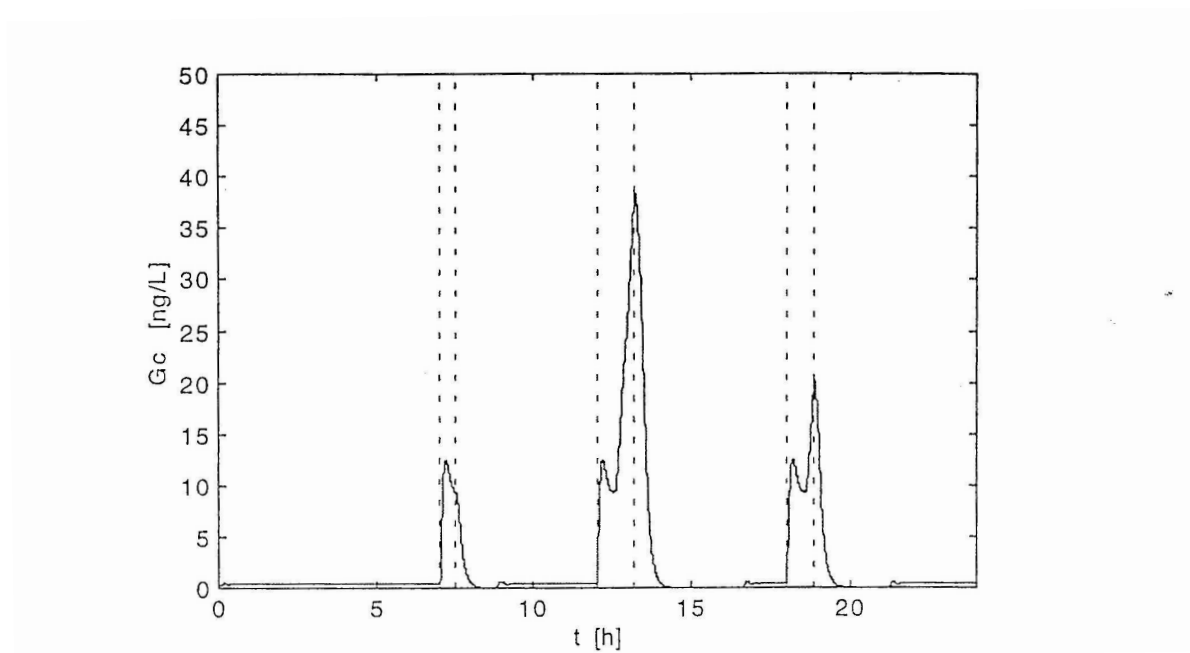
Objem žaludku dosahuje maximálních hodnot vždy po skončení jídla, následuje exponenciální pokles. Hladina gastrinu v krvi prudce roste ihned po začátku jídla, produkce se ještě zvyšuje při dosažení meze pro tvorbu stimulovanou objemem žaludku (standardně nastaveno 0.5 L). Hodnota pH v žaludku je maximální po začátku příjmu potravy, vlivem vysoké koncentrace gastrinu rychle klesá, své minimální hodnoty dosáhne až po skončení jídla. Minimální hodnota je nižší než klidová.

#### Literatura

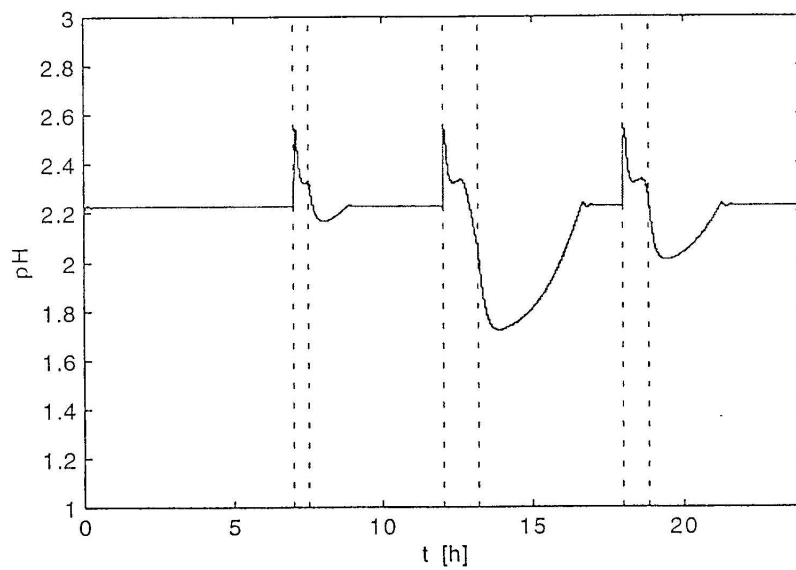
- [1] Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Avicenum, Praha, 1984.
- [2] van Duijn B., Ypey D.L., de Goede J.: Regulation of Gastric Acidity, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 24, Springer-Verlag, New York, 1993.
- [3] Šimek J.: Fyziologické hodnoty u člověka, Avicenum, Praha, 1981.



Obr.14.3. Průběh objemu žaludku během 24 hodinového cyklu



Obr.14.4. Průběh koncentrace gastrinu během 24 hodinového cyklu



Obr.14.5. Průběh pH v žaludku během 24 hodinového cyklu

## Kapitola 15

# Model funkce ledvin při stabilizaci krevního tlaku

### 15.1 Fyziologický úvod

Primární *funkcí ledvin* [1] je udržovat *stálé složení extracelulární tekutiny* (ECT) resp. krve a pomocí proměnlivého vylučování vody a solí *stabilizovat její osmolaritu a objem*. Díky schopnosti udržovat stálý objem krve jsou ledviny důležitou složkou souboru regulačních mechanismů organismu, které mají za úkol stabilizovat arteriální tlak. Na rozdíl od výše popsaného způsobu regulace pomocí baroreflexu je odezva funkce ledvin na zvýšení tepenného tlaku relativně pomalá, dostavuje se během několika desítek minut až hodin. Od rychlých typů řízení se působení ledvin liší i tím, že je dlouhodobé a stabilní. Nedochozí zde k adaptaci receptorů tak, jako je tomu u nervových regulací.

Podle [2] tvoří ledviny spolu s ECT a kompartmenty krevního oběhu jednoduchou *regulační smyčku*. Na zvýšený arteriální tlak reagují ledviny zvýšenou produkcí moči, snížený objem ECT resp. krve způsobí pokles hlavního systémového tlaku. Snížení tohoto tlaku sníží i žilní návrat krve do pravé síně, kterému se musí vyrovnat i pokles minutového objemu krve, vypuzované srdcem. Pokles toku krve arteriemi při jejich přibližně stejném odporu vede k poklesu tlaku. Při příliš nízkém tepenném tlaku pracuje regulační mechanismus opačně. Snížená produkce moči působí růst objemu ECT a krve, systémového tlaku, žilního návratu, minutového srdečního objemu, a tím i návrat arteriálního tlaku na běžnou hodnotu. Automatická funkce této regulační smyčky je ještě podpořená činností *volumoreceptorů*, umístěných v srdečních síních. Získaná informace o objemu krve je cestou autonomního nervového systému a hormonálním působením vedena do ledvin, kde žádoucím způsobem upravuje vylučování.

Renální ztráty jsou popsáným způsobem automaticky nastavovány tak, že se vyrovnají příjmům tekutin, i při jejich značné denní proměnlivosti jsou objemy ECT resp. krve a krevní tlak velmi dobře stabilizovány.

Popsaný regulační obvod není jediným faktorem, který v organismu zodpovídá za stabilizaci objemu krve. K jeho udržování přispívá například i působení *antidiuretického hormonu* (ADH) a *aldosteronu*. Za normálních okolností je však jejich role poměrně malá, neboť jejich primárním úkolem je *regulace osmolarity*.

Schopnost ledvin regulovat krevní tlak změnou objemu krve je dána průběhem *renální křivky vylučování*. Tato křivka určuje množství vyloučené vody a solí v závislosti na arteriálním tlaku. Začíná na x-ové ose přibližně při tlaku 80 mmHg a s rostoucím tlakem prudce stoupá. Značný sklon křivky způsobuje, že i malé změny arteriálního tlaku, které trvají dostatečně dlouho, aby

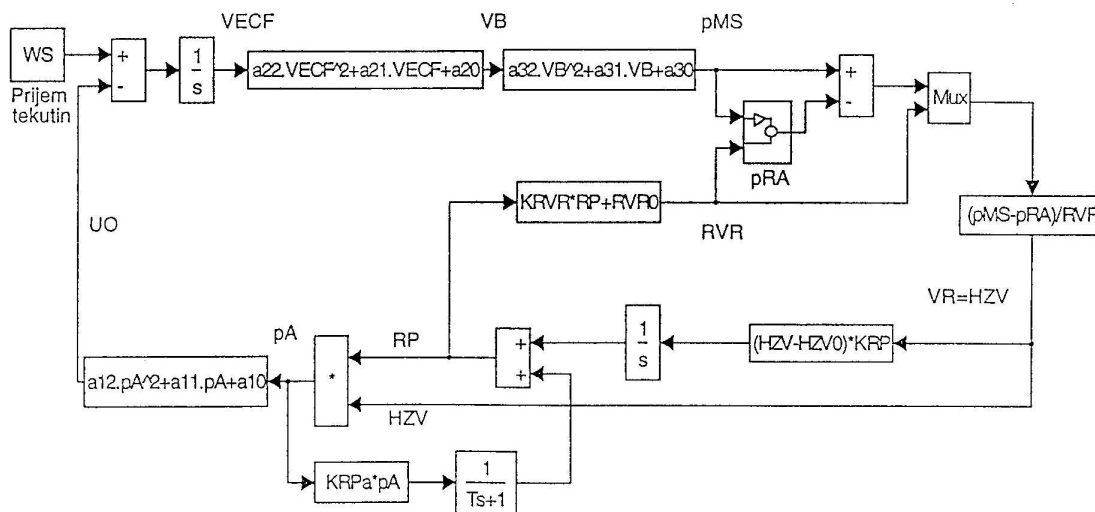
se mechanismus regulace aktivoval, způsobují značné změny v objemu vylučované tekutiny. Změněný tvar renální křivky vylučování ve smyslu snížení jejího sklonu a celkového posunu k vyšším hodnotám tepenného tlaku je příčinou některých druhů *hypertenze*. Může se jednat například o:

- *Goldblattovu hypertenzi*, která je způsobována zvýšenou renální arteriální rezistencí,
- hypertenzi způsobenou zmenšením objemu ledvinové tkáně,
- hypertenzi vyvolanou sníženou glomerulární filtrací.

Kromě popsaného mechanismu dlouhodobého udržování arteriálního tlaku cestou stabilizace objemu krve je s ledvinami spojen ještě jeden způsob řízení tlaku. Při poklesu arteriálního tlaku je z juxtaglomerulárních buněk uvolňován enzym *renin*, který umožňuje přeměnu krevní bílkoviny *angiotenzinu* na *angiotenzin II*. Ten působí v krvi jako silný *vazokonstriktor*, což spolu s jeho vlivem na zvýšení objemu krve vede k růstu tlaku. Tento způsob regulace se od předchozího liší zejména rychlostí. Po náhlém skoku tlaku se vybavuje během několika minut, částečně se však uplatňuje i během dlouhodobé stabilizace krevního tlaku.

## 15.2 Popis modelu

Na základě představy o stavbě regulační smyčky stabilizující pomocí změn ve vylučování krevní tlak tak, jak je popsána v předchozí kapitole, byl sestaven model [2] [3], který umožňuje sledovat účinnost stabilizace v závislosti na množství simulovaného příjmu tekutin. Blokové schéma modelu je na Obr.15.1.



Obr.15.1. Blokové schéma modelu dlouhodobé stabilizace krevního tlaku.

Model zahrnuje pouze základní mechanismus regulace, působení volumoreceptorů, vylučovacích hormonů, reninu i všech ostatních způsobů regulace krevního tlaku, které s činností ledvin nesouvisí, je zanedbáno. To je také důvodem, proč nemá význam zkoumat dynamiku simulovaných průběhů, ale naopak (s přihlédnutím k tomu, že se jedná o stabilizaci dlouhodobou) jsou velmi významné ustálené hodnoty jednotlivých veličin.

Průběh křivky renálního vylučování ( $U_0$ ) v závislosti na arteriálním tlaku  $p_A$  je modelován polynomem druhého řádu podle (15.1). Změnou parametrů křivky  $a_{12}, a_{11}, a_{10}$  je možné

simulovat různé typy hypertenze, které mají původ ve změně funkci ledvin.

$$U_0 = a_{12} \cdot p_A^2 + a_{11} \cdot p_A + a_{10} \quad [ml \cdot min^{-1}] \quad (15.1)$$

Změna objemu extracelulární tekutiny  $V_{ECF}$  je určena rozdílem mezi přijímaným množstvím tekutin  $WS$  (předpokládá se izotonický roztok sodíku ve vodě) a výstupem ledvin  $U_0$  podle (15.2)

$$\frac{dV_{ECF}}{dt} = WS - U_0 \quad \left[ \frac{ml}{min} \right] \quad (15.2)$$

Na základě objemu  $ECT$  je v modelu rovnicí (15.3) určen objem krve  $V_B$  a z něj následovně střední systémový tlak (plnicí tlak pravé síně)  $p_{MS}$  (15.4). V obou případech jsou nelineární statické závislosti aproximovány kvadratickými funkcemi s empiricky získanými koeficienty podobně jako v případě výstupu ledvin.

$$V_B = a_{22} \cdot V_{ECF}^2 + a_{21} \cdot V_{ECF} + a_{20} \quad [L] \quad (15.3)$$

$$p_{MS} = a_{32} \cdot p_{MS}^2 + a_{31} \cdot p_{MS} + a_{30} \quad [mmHg] \quad (15.4)$$

Žilní návrat krve do pravé síně  $VR$  je určen rozdílem plnicího tlaku  $p_{MS}$  a tlaku v pravé komoře  $p_{RA}$ , jeho objem je nepřímo úměrný odporu žilního návratu  $R_{VR}$

$$VR = \frac{p_{MS} - p_{RA}}{R_{VR}} \quad \left[ \frac{ml}{s} \right] \quad (15.5)$$

V ustáleném stavu musí platit rovnost mezi srdečním výdejem a žilním návratem  $HZV = VR$ . Z určeného toku a periferního odporu  $R_p$  je podle (15.6) určován arteriální odpor, který je vstupem ledvinového kompartmentu a uzavírá tak regulační obvod.

$$p_A = HZV \cdot R_p \quad [mmHg] \quad (15.6)$$

Modelovaný periferní odpor je součtem dvou složek, změna první je určena rozdílem srdečního výdeje a jeho standardní hodnoty (15.7), velikost druhé složky je přímo úměrná arteriálnímu tlaku (15.8). Touto složkou je modelována autoregulační schopnost cév reagovat na růst tlaku zvýšeným odporem a touto cestou stabilizovat průtok tkáněmi (*Baylissův efekt*). V modelu je tato složka doplněna sériově zařazenou jednoduše kapacitní soustavou s časovou konstantou  $T$ , která modeluje dynamiku autoregulace.

$$\frac{dR_{p1}}{dt} = KR_p \cdot (HZV - HZV_0) \quad \left[ \frac{mmHg}{ml} \right] \quad (15.7)$$

$$R_{p2} = KR_{Pa} \cdot p_A \quad \left[ \frac{mmHg \cdot min}{ml} \right] \quad (15.8)$$

kde  $KR_p$ - vyjadřuje vliv chemického složení krve na periferní odpor  $[mmHg \cdot min \cdot ml^{-2}]$ ,  $HZV_0$ - standardní srdeční výdej  $[ml \cdot min^{-1}]$ ,  $KR_{Pa}$ - koeficient autonomní regulace odporu cév  $[min \cdot ml^{-1}]$  Odpor žilního návratu je modelován konstantní složkou  $R_{VRO}$  a přímou úměrností na hodnotě periferního odporu (konstanta  $KR_{VR}$ ) (15.9)

$$R_{VR} = R_{VRO} + KR_{VR} \cdot R_p \quad [mmHg \cdot min \cdot ml^{-1}] \quad (15.9)$$



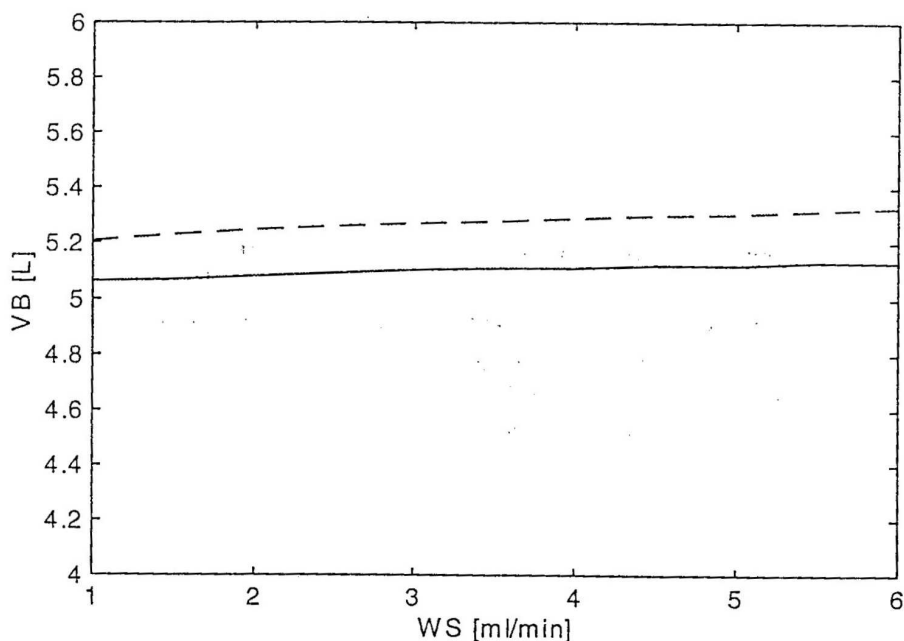
Z vypočtených hodnot středního plicního tlaku a odporu žilního návratu je v modelu podle empiricky získaného vztahu (15.10) s koeficienty  $a_{41}$ ,  $a_{40}$ ,  $Kp_{RA}$  určován tlak v pravé srdeční síni.

$$p_{RA} = \frac{p_{MS} \cdot \frac{a_{41}}{R_{VR}} - a_{40}}{Kp_{RA} + \frac{a_{41}}{R_{VR}}} \quad [mmHg] \quad (15.10)$$

Hodnoty parametrů modelu jsou uvedeny v příloze, koeficienty křivky renálního vylučování jsou uvedeny ve dvou variantách, modelujících normální průběh a Goldblattovu hypertenzi.

### 15.3 Výsledky simulace

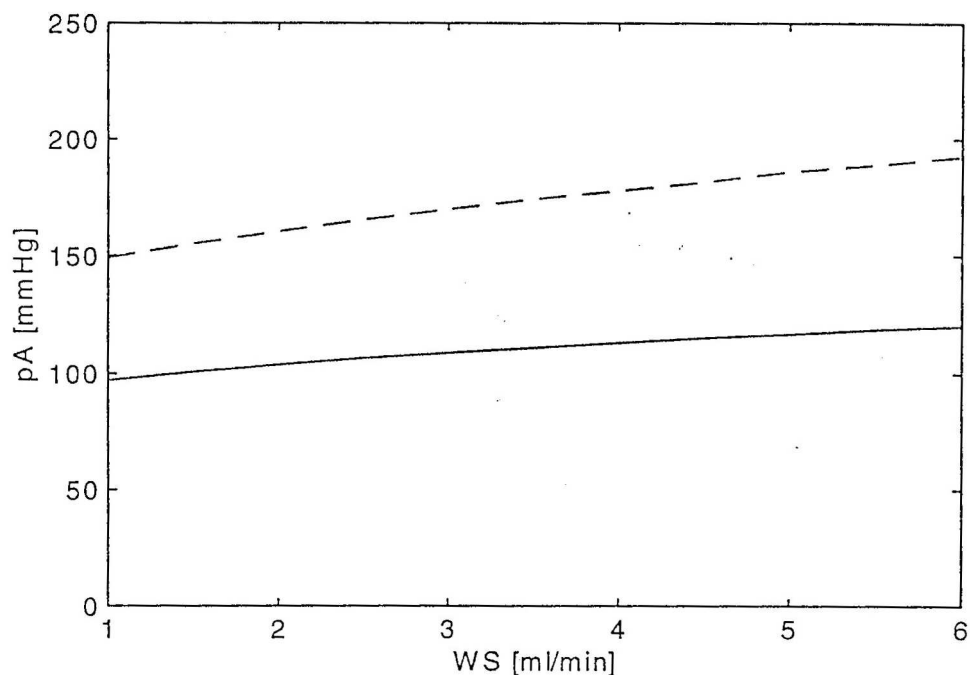
Účinnost stabilizace objemu krve v ustáleném stavu v závislosti na množství přijímané tekutiny ukazuje Obr.15.2. Hodnoty odpovídající simulaci s normálními parametry renální funkce (zobrazeny plnou čarou) jsou přibližně o 150 ml nižší, než v případě Goldblattovy hypertenze, s rostoucím množstvím přijímané tekutiny rostou přibližně lineárně. Díky regulaci roste i při značném zvýšení příjmu objem krve velmi zvolna.



Obr.15.2. Srovnání ustálených hodnot objemu krve při normálních parametrech (plnou čarou) a Goldblattově hypertenzi (čárkovaně).

Obr.15.3. zobrazuje limitní hodnoty arteriálního tlaku. V ustáleném stavu, kdy je produkce moči v rovnováze s příjmem tekutin, jsou tyto hodnoty určeny průběhem vylučovací křivky ledvin. V souladu s teoretickými předpoklady jsou hodnoty odpovídající Goldblattově hypertenzi v důsledku zploštění a posunu této křivky vpravo (k vyšším hodnotám tlaku) vyšší, hovoříme o renální hypertenzi. S růstem arteriálního tlaku roste i střední systémový tlak (Obr.15.4).

Obr.15.4. Srovnání ustálených hodnot plicního tlaku při normálních parametrech (plnou čarou) a Goldblattově hypertenzi (čárkovaně).



Obr.15.3. Srovnání ustálených hodnot arteriálního tlaku při normálních parametrech (plnou čarou) a Goldblattově hypertenzi (čárkovaně).

S rostoucím příjmem tekutin roste i arteriální tlak (v případě hypertenze strměji). Na tyto změny reaguje autonomní cévní regulace růstem periferního odporu (Obr.15.5.), čímž stabilizuje průtok krve tkáněmi.

### Literatura

- [1] Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Avicenum, Praha, 1984.
- [2] Vokrouhlický L., Kvasnička J.: Klinická fyziologie krevního oběhu, Státní pedagogické nakladatelství, Praha, 1986 .
- [3] Müller D.: Renal Function and Blood Pressure Stabilization, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 17, Springer-Verlag, New York, 1993.

## Kapitola 16

# Model izometrické kontrakce kosterního svalu

### 16.1 Fyziologický úvod

Základní stavební jednotkou kosterního svalu [1] je *svalové vlákno* (svalová buňka), několik vláken tvoří *svalové snopečky*, *snopce* a konečně *svalová bříška*. Každá z těchto anatomických struktur je obklopena vazivovou tkání, která na konci svalu přechází ve šlachy.

Jeden sval obsahuje  $10^4$  až  $10^6$  svalových buněk, každá z nich obsahuje jeden až dva tisíce paralelně uložených *myofibril*. Myofibrily (každá o průměru cca.  $1\mu m$ ) jsou složeny ze sériově uspořádaných *sarkomer* oddělených *Z – liniemi*, jejich přibližný počet je 4000/cm myofibrily. Sarkomery jsou základními kontraktilními jednotkami svalu. Jsou složeny zejména ze svalových bílkovin - *aktinu a myozinu*, které tvoří tenké *fibrily*. Molekuly aktinu jsou v myofibrilách uloženy tak, že každá z nich je rozdělena *Z – linií* na dvě poloviny, každá z nich zasahuje do jiné sarkomery. *Myozinové fibrily* jsou uloženy uprostřed mezi dvěma *Z - liniemi* paralelně s *aktinovými fibrilary* tak, že se s nimi na obou koncích částečně překrývají. Molekuly aktinu a myozinu mohou existovat samostatně nebo spojené příčnými můstky v komplex zvaný *aktomyozin*. Kromě těchto látek obsahuje sarkomery ještě další bílkoviny - *tropoin* a *tropomyozin*, které se uplatňují při řízení svalové kontrakce.

Popsaná struktura svalové buňky umožňuje vysvětlit vznik síly na základě *teorie posunu filament*. Podle ní je kontrakce nebo napětí svalu následkem paralelního posouvání filament aktinu a myozinu. Jsou-li aktivována, klouzají jedno podél druhého pomocí cyklického připojování a odpojování můstků, vyčnívajících z myozinových filament a reagujících s aktinovými filamenty. Filamenta přitom nemění svou délku. Pomocí této představy je možné například vysvětlit závislost aktivní svalové síly na délce svalu. Velikost napětí je určena počtem můstků vytvořených mezi aktinem a myozinem. Maximální napětí je vyvíjeno při takové délce, kdy je překrytí filament úplné. Při prodlužování i zkracování sarkomer resp. svalu dochází ke zmenšení styčné plochy, a tím i generované síly.

Aktivaci kontraktilního aparátu zahajují vzruchy, přiváděné do svalu *motorickými nervy*. Z pohledu řízení kontrakce nejsou funkčními jednotkami svalu jednotlivá vlákna, ale *motorické jednotky*, které u jednotlivých svalů obsahují jeden *eferentní motoneuron* a jednotky až tisíce svalových vláken. Spojení mezi motoneurony a svalovými buňkami je zprostředkováno *nervosvalovou ploténkou*, ve které se při dostatečné stimulaci nervovým vzruchem (při dosažení kritické hodnoty depolarizace) vybaví akční potenciál, který se šíří jako vzruchová aktivita od ploténky k okrajům svalových vláken. Takto vzniklé podráždění svalové buňky je omezeno pouze na její

membránu, svalová kontrakce však probíhá uvnitř.

Spojovacím článkem mezi ději podráždění a kontrakce jsou vápníkové ionty  $Ca^{2+}$ , akční napětí buněčné membrány je pomocí *transverzálních tubulů* předáván *terminálním cisternám sarkoplazmatického retikula*. Odtud jsou uvolněny molekuly  $Ca^{2+}$ , které se v aktivovaném svalu váží na *troponin*, a tím brání jeho vazbě s *tropomyozinem*. Volný tropomyozin zprostředkovává vznik vazeb mezi aktinem a myozinem za vzniku *svalové kontrakce*. Kontrakce  $Ca^{2+}$  iontů potřebná k zahájení kontrakce je přibližně  $10\mu\text{mol}$  na litr svalové tkáně. Vápníkové ionty jsou ihned po uvolnění čerpány zpět do terminálních cisteren za současné spotřeby energie, obsažené v *kyselině adenosintriřosforečné*.

Z hlediska průběhu výsledné kontrakce svalu resp. jeho napětí je velmi důležitá frekvence přiváděných vzruchů. Osamocený vzruch vyvolává *svalové trnutí*. Je-li prodleva mezi několika vzruchy dostatečně dlouhá, dojde k vybavení nezávislých trnutí. Při zkracování této doby dochází k vybuzení nové kontrakce před ukončením předchozí a sčítání odezev svalu. Čím kratší je interval mezi podněty, tím větší je sumační odpověď až je dosaženo maximálního napětí svalu, které může být i čtyřnásobkem napětí, dosažovaného při jednom trnutí. V případě buzení svalu vzruchy dostatečně vysokou frekvencí hovoříme o *tetanickém stahu*.

Kontrakce svalu je obvykle měřena a studována při dodržování dvou typů podmínek :

1. *izometrických*, kdy se sval napíná, ale jeho délka se nemění. Tímto způsobem je modelována statická činnost svalu např. působení antigravitačních svalů nebo překonávání odporu,
2. *izotonických*, kdy se sval zkracuje, ale jeho napětí zůstává konstantní. Tímto způsobem je modelována činnost kinetická, např. pohyby končetin.

## 16.2 Popis modelu

Kosterní sval je často modelován pomocí mechanických analogií [2]. Tyto modely jsou složeny z bloků, které

- generují sílu a představují tak kontraktilní aparát,
- pružin a elementů viskózního tření, které modelují plastické a elastické vlastnosti svalu.

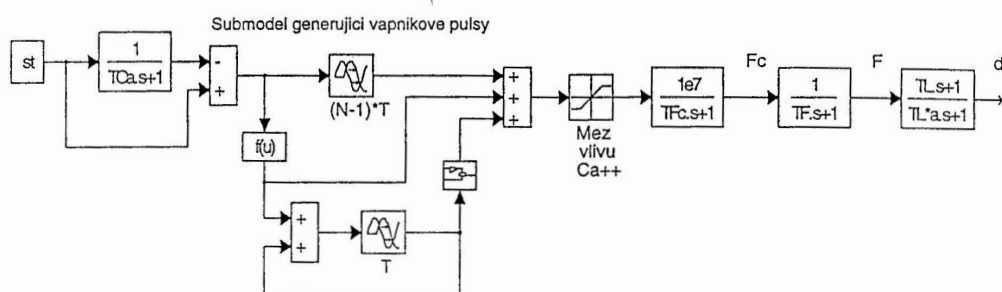
Společným nedostatkem těchto modelů je obtížná měřitelnost a fyziologická interpretovatelnost jejich parametrů. Autoři předkládaného modelu [4] proto zvolili maximálně zjednodušený způsob modelování lineárními bloky, jejichž parametry sdružují aktivní i pasivní vlastnosti svalu (bez pokusu o přímou korespondenci s fyziologií resp. anatomií) a jsou snadněji identifikovatelné. Blokové schéma modelu izometrické kontrakce kosterního svalu je na Obr.16.1.

Je třeba mít na paměti, že v obou typech modelů je použito lineárního popisu, ačkoliv závislosti mezi jednotlivými veličinami (jako je např. napětí, délka svalu, rychlost kontrakce) jsou ve skutečnosti silně nelineární. Výsledky jsou proto platné pouze v okolí pracovního bodu, který autoři modelu zvolili, některé vypočtené hodnoty (velikost celkové síly) je třeba chápat jako odchylky od tohoto stavu.

První částí modelu je oddíl, který simuluje průběh impulsů koncentrace  $Ca^{2+}$  iontů. Jednotlivé impulsy jsou zjednodušeně modelovány skokovou změnou koncentrace (její velikost je určena parametrem  $st$ ) a jejím následovným exponenciálním poklesem s časovou konstantou  $TCa$ . Model je řešen tak, že jeho uživatel může zadávat amplitudu, počet impulsů (včetně možnosti

studovat samotné svalové trhnutí) a případnou periodu. Následující blok saturace vyjadřuje fakt, že určité nadkritické množství  $Ca^{2+}$  iontů již nemá vliv na svalovou kontrakci.

Průběh síly, která je generovaná kontraktilním aparátem svalu, je modelován jednodukapacitní soustavou s časovou konstantou  $TF_c$ , na jejímž vstupu je koncentrace vápníkových iontů. Tím je zjednodušeně vyjádřen tvar náběhu generované síly a určité časové zpoždění za skokem v koncentraci  $Ca^{2+}$  ( $cCa^{2+}$ ) tak, jak je popsáno ve fyziologii. Je třeba upozornit na význam konstanty v čitateli přenosu ( $1e7$ ), která pouze upravuje velikost simulované síly a nelze ji v žádném případě chápat jako zesílení mezi  $cCa^{2+}$  a generovanou silou (koncentrace  $Ca^{2+}$  iontů má ve svalu funkci spínače. Odvozovat od ní velikost kontrakce by bylo nesprávné, neboť ta je dána jinými faktory, zejména energetickými poměry ve tkáni). Tento fakt je kromě velkých individuálních rozdílů mezi jednotlivými svaly hlavním důvodem toho, že při modelování svalu má smysl se zajímat pouze o dynamiku jeho chování.



Obr.16.1. Schema modelu izometrické kontrakce kosterního svalu

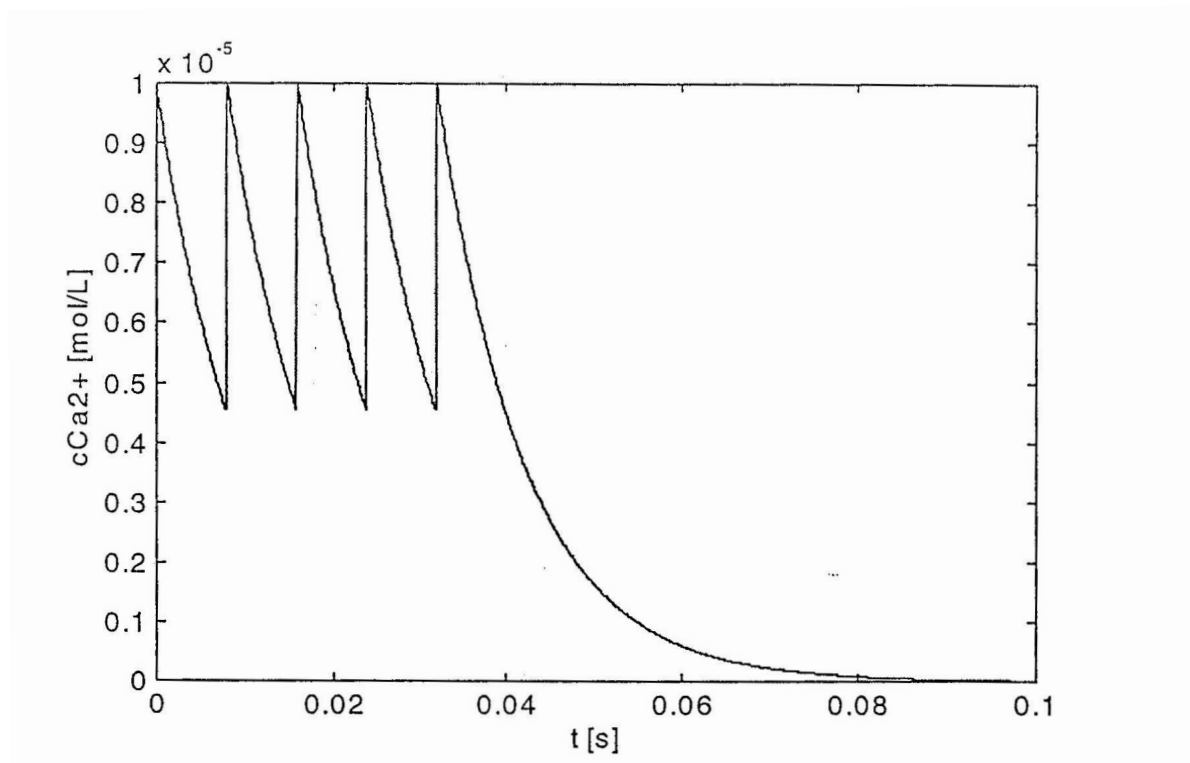
Z průběhu generované síly je v modelu dále odvozován průběh celkové síly  $F$  svalu a zkrácení kontraktilního aparátu  $dl$  resp. prodloužení seriových poddajných částí svalu při jeho izometrické stimulaci. Celková síla svalu je určována opět pomocí jednodukapacitní soustavy, hodnota časové konstanty  $TF$  je dána pasivními vlastnostmi svalu, které určují vliv pojivové tkáně, uložené paralelně i sériově s kontraktilním aparátem. Podobným způsobem (soustavou prvního řádu se stabilní nulou) jsou z průběhu celkové síly určovány příslušné změny délek, způsob odvození těchto závislostí z mechanického modelu je naznačen v [3].

Číselné hodnoty parametrů modelu jsou uvedeny v příloze.

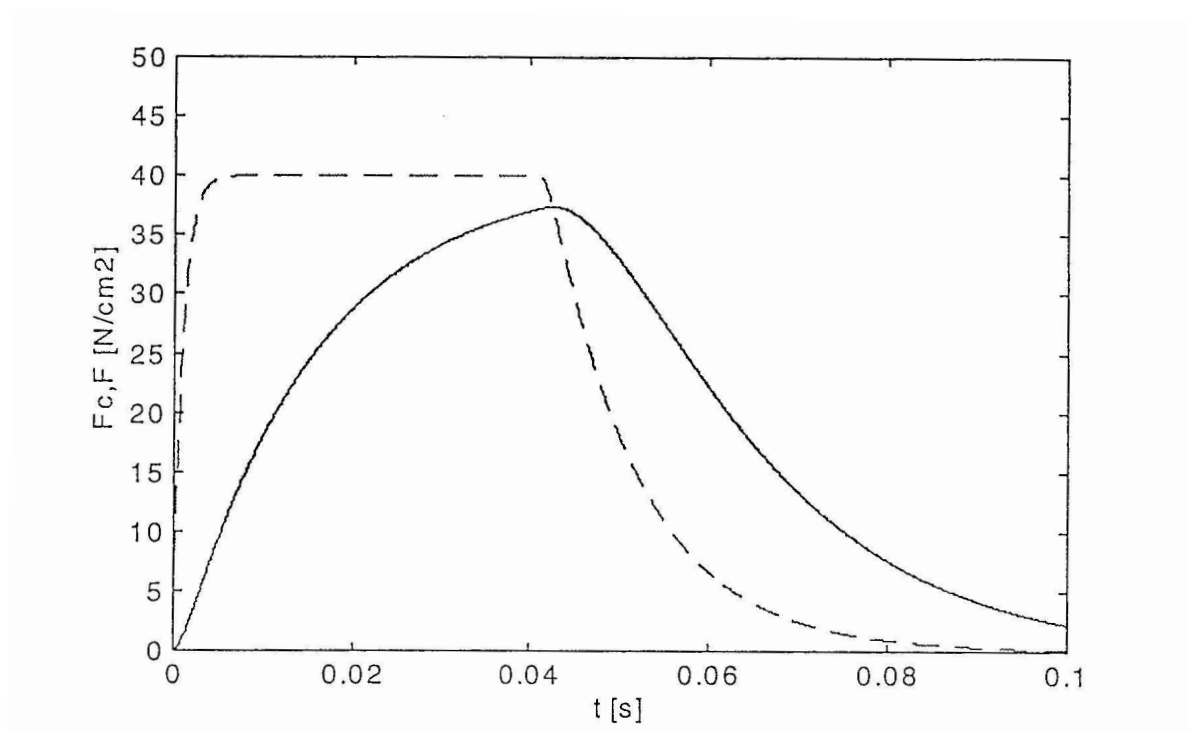
### 16.3 Výsledky simulace

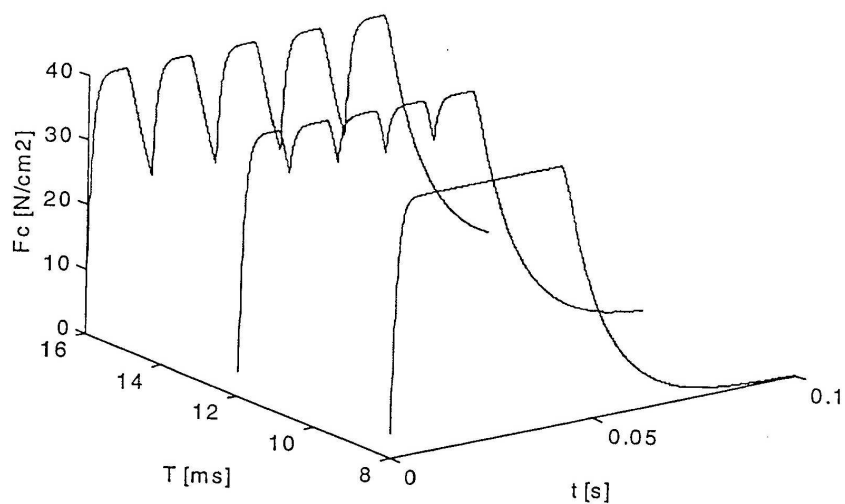
Obr.16.2. ukazuje průběh koncentrace  $Ca^{2+}$  iontů ve svalu. Vstupní signál je tvořen šesti vzruchy s periodou 0.008 s. Obr.16.3. srovnává průběhy síly (vztažené na  $cm^2$  průřezu svalu) generované kontraktilním aparátem  $F_c$  (zobrazeno čárkovaně) a celkové síly svalu  $F$  (zobrazeno plnou čarou). Průběh celkové síly je v důsledku působení elastických komponent svalu "vyhlazenější". Vzhledem k tomu, že hodnoty parametrů  $TL$  resp. a bloku, který modeluje zkracování kontraktilního aparátu, jsou autory modelu určeny tak, že průběh zkracování má stejnou dynamiku, jako celková síla, nemá význam tuto veličinu sledovat.

Zajímavým způsobem využití modelu je sledování vlivu periody vstupních vzruchů na průběh generované síly  $F_c$  a celkové síly  $F$  tak, jak je to na Obr.16.4 resp. 16.5. Při frekvencích budících vápníkových impulsů 12 a 16 ms, kdy není průběh celkové síly  $F$  ještě zcela hladký, hovoříme o vlnitém tetanu. Při zkrácení periody na 8 ms již pozorujeme tetanus hladký.



Obr.16.2. Průběh koncentrace vápníkových iontů ve svalu.

Obr.16.3. Průběh síly  $F_c$  generované svaem (čárkovaně) a celkové síly  $F$  (plnou čarou).



Obr.16.4. Srovnání průběhů síly  $F_c$  generované svalem při různých periodách  $T$  budícího signálu.

### Literatura

- [1] Silbernagl S., Despopoulos A.: Atlas fyziologie člověka, Avicenum, Praha, 1984.
- [2] Wünsch Z.: Analogový nelineární model svalu, Sborník lékařský, vol. 74, 1972-1.
- [3] Armstrong S.: Systems physiology, Talbot, New York, 1973.
- [4] van Wijk R.: Muscle Control, Biomedical Modeling and Simulation on PC, chapt. 26, Springer-Verlag, New York, 1993.

## Kapitola 17

# Analýza a syntéza systémů člověk – stroj

### 17.1 Základní vlastnosti

Z biokybernetického hlediska jsou velmi zajímavé systémy, ve kterých mezi sebou komunikují a vzájemně se ovlivňují živý a neživý systém. Jedním z takových systémů jsou i systémy *člověk – stroj*.

Spolupráce člověka se strojem se obvykle týká řízení stroje a pokud má splňovat náročnější požadavky, vyžaduje hlubší analýzu. Název člověk – stroj je vžitý, zejména v angličtině, strojem se v této souvislosti rozumí technický systém. Velmi pokročilý je výzkum systémů člověk – stroj v oblasti řízení dopravních prostředků jako jsou letadla, automobily, lodě, dále při řízení technologických procesů jako jsou jaderné elektrárny, ale i jiné rizikové výrobní procesy, dále při řízení provozu sítí dopravních, zejména letecké dopravy, sítí informačních, energetických a pod. Společným znakem je řízení stroje v reálném čase, časové měřítko může být přítom velmi různé. Výzkum se zabývá také dílčími úlohami jako jsou způsoby přenosu informace ze stroje k člověku nebo opačně.

Chování stroje jako zařízení vytvořeného člověkem dovedeme zpravidla dosti dobře popsat, hlavním problémem je popis chování člověka a jeho interakce se strojem. Cílem je nalézt popis kvantitativní, někdy se podaří nalézt popis semikvantitativní, pouhý kvalitativní popis by dovoľoval jen velmi omezené závěry o chování celého systému.

V období vývoje teorie automatického řízení v 60. a 70. letech se metody popisu chování technických systémů aplikovaly také na člověka jako na součást regulačního obvodu. Člověk měl zpravidla jeden regulační úkol: vyrovnávání odchylek nebo sledování cíle. Metody identifikace vedly k vytvoření nejrůznějších modelů chování člověka, od jednoduchých *lineárních modelů* s použitím přenosů, k modelům *nelineárním* respektujícím omezení senzomotorických schopností člověka, až ke složitým modelům s parametry závislými na výběru a výcviku osob, psychologickém a fyziologickém stresu a dalších činitelích. Kromě *analytických modelů* se používají také *modely simulační*. O takových modelech existuje početná literatura [1], [2], [3], [4], [5], [6].

Zásadní význam pro popis chování člověka měla hierarchická reprezentace zavedená Rasmussenem na počátku 80.let [6]. Autor zavádí tři úrovně činnosti interakce mezi člověkem a strojem založené na:

- dovednostech, kdy činnost se provádí téměř podvědomě a automaticky,
- pravidlech, kdy se činnost řídí pravidly v paměti,



- znalostech, které jsou neodmyslitelné při neočekávaných událostech.

Činnosti založené na *dovednostech* lze označit jako *automatizované senzomotorické reakce*, které jsou vztaženy více k fyzické reprezentaci stroje. Informaci o fyzickém stavu vnímá operátor ve tvaru signálů v čase a v prostoru. Signály obecně nenesou přímou symbolickou informaci, podávají obraz stavu a časově prostorového uspořádání stroje a jeho okolí.

*Pravidla* pro činnost na nich založenou byla uložena do paměti člověka při instruktáži, nebo která se ukázala úspěšná při dřívějších zkušenostech. Tato pravidla obecně pokrývají všechny situace, které se uvažovaly v procesu návrhu jako běžné stavy stroje. Reakce založené na pravidlech se vyvolávají znaky. Znaky také nenesou přímou symbolickou informaci, ale jsou to druhy jmen pro běžné stavy nebo podmínky, které lze ovládat běžnými reakcemi operátora.

Činnosti založené na *znalostech* jsou zapotřebí při neočekávaných událostech jako je selhání systému, kdy nejsou pravidla pro zvládnutí situace. Operátor musí spoléhat na svou znalost o cíli, kterého má být dosaženo strojem, a o funkčním rozložení a fyzickém tvaru stroje. Na této pojmové úrovni musí být schopen vytvořit plán pro řešení úlohy a následně tento plán uskutečnit. Reakce založené na znalostech vyžadují symbolickou informaci, která se chápe jako symboly, které vypovídají o pojmech jako jsou cíle, funkční vlastnosti atd. a jsou základem pro procesy zdůvodňování.

Rozdíly mezi interakcemi člověka se strojem založenými na *dovednostech, pravidlech a znalostech* stejně jako mezi *signály, znaky a symboly* nejsou absolutní. Například činnosti založené na znalostech často prováděné se mohou stát rutinami a nabýt tvaru nového pravidla. Podobně činnosti založené na pravidlech se mohou stát dovednostmi.

Stejně jako pro člověka používá autor také tři úrovně popisu stroje:

- *Symbolická reprezentace* popisuje účel a cíle, pro které byl stroj sestaven.
- *Funkční reprezentace* popisuje funkční rozložení stroje.
- *Fyzická reprezentace* popisuje součásti, konstrukční materiály atd.

Znalost o stroji a jeho okolí, "svět", existuje ve *fyzickém, funkčním a symbolickém tvaru*. Dosud se zkoumá, zda člověk jako operátor používá podobné reprezentace ve svých *mentálních modelech*. Zdá se, že lidé mají schopnost přepnout mezi modely různé struktury a různé úrovně abstrakce, jak to situace vyžaduje.

Automatizovaný systém člověk – stroj může pracovat při různých úrovních spoluúčasti člověka. Kromě přímého řízení člověkem a automatického řízení bez účasti člověka je běžné dohlížecí řízení, kdy člověk má určitý podíl na řízení, zpravidla na vyšší úrovni. Rozhraní mezi člověkem a strojem bývá uspořádáno tak, že dovoluje jak automatické, tak ruční řízení. Optimální regulátor lze doplnit *umělou inteligencí*, která duplikuje schopnosti člověka na základě znalostí a pravidel. Inteligentní rozhraní ovládá komunikaci mezi člověkem a umělou inteligencí. Rozhraní musí mít inteligenci, protože musí rozumět záměrům operátora, například zvolené úrovni automatizace.

Příklad pěti různých úrovní rozdělení pravomocí mezi operátora a umělou inteligenci [7]:

- Člověk plánuje, rozhoduje mezi vhodnými plány a provádí rozhodnutí (ruční režim).
- Stroj plánuje, nabízí omezenou množinu vhodných plánů člověku, člověk rozhoduje o jednom z nich a provádí jej.
- Stroj plánuje, navrhuje plán člověku a provádí jej, když člověk souhlasí.

- Stroj plánuje, rozhoduje o plánu, provádí jej a informuje člověka po uskutečnění.
- Stroj plánuje, rozhoduje mezi alternativními plány a provádí rozhodnutí (autonomní režim).

Úroveň automatizace může nastavovat člověk – operátor nebo ”meta – regulátor”. Meta – regulátor musí mít znalosti o člověku – operátorovi, o stroji a okolním světě. Na základě těchto znalostí rozhoduje o optimálním podílu práce mezi člověkem – operátorem a strojem a přiděluje jejich úkoly. Meta – regulátor může být člověk nebo ”meta – intelligence” zavedená na počítači.

Rozvoj metod umělé inteligence v posledním desetiletí se významně projevil i v systémech člověk – stroj. Vznikly nové přístupy k problémům, byly navrženy nové koncepce modelů chování člověka. Některé z nich budou v dalším popsány.

## 17.2 Rozhraní člověk – stroj

Chování člověka můžeme popisovat pouze podle jeho projevů v dané situaci bez uvažování vnitřních mechanismů vedoucích k těmto projevům. To je *behaviouristický přístup* používaný například v modelech teorie automatického řízení. Takový přístup je použitelný pro jednoduché úkoly. Novější *kognitivní přístup* se snaží identifikovat a modelovat kognitivní funkce prováděné operátorem ve složitém pracovním prostředí.

Přístup *kognitivního inženýrství* k automatizaci v systémech člověk – stroj musí být založen na vhodném koncepčním modelu, který popisuje jak chování člověka, tak chování automatizovaného systému v integrovaném konzistentním tvaru. Johannsen [8] navrhl perspektivní systém správy rozhraní uživatele k dynamickým úkolům s kombinací řízení založeného na znalostech a konvenčního řízení uvnitř integrovaného rámce.

Dvě základní kategorie úkolů mohou zahrnovat všechny činnosti člověka v systémech člověk – stroj, totiž řízení a řešení úloh. Všechny ostatní úkoly jako monitorování a komunikace mohou být klasifikovány jako podúkoly nebo podpůrné úkoly.

Obr.17.1. ukazuje schematické blokové schéma koncepčního modelu činnosti člověka spolu s automatizovaným technickým systémem a s jejich interakcemi. Řízení zahrnuje spojitě a diskrétní úkoly činnosti otevřené a uzavřené smyčky. Vyšší kognitivní úkoly řešení úloh zahrnují ošetření selhání s detekcí selhání, diagnostikou, kompenzací a korekcí, stejně jako plánování. Dvě kategorie úkolů vyžadují odlišné oddělení informace o cílech a výstupech systémů a odpovídají dvěma kategoriím použití počítačů, totiž řízení počítačem a podpoře počítačem.

Tabulka 17.1. klasifikuje chování lidí – operátorů a v principu také automatizačních systémů na tři fáze zpracování informace:

- kategorizaci,
- plánování
- akci.

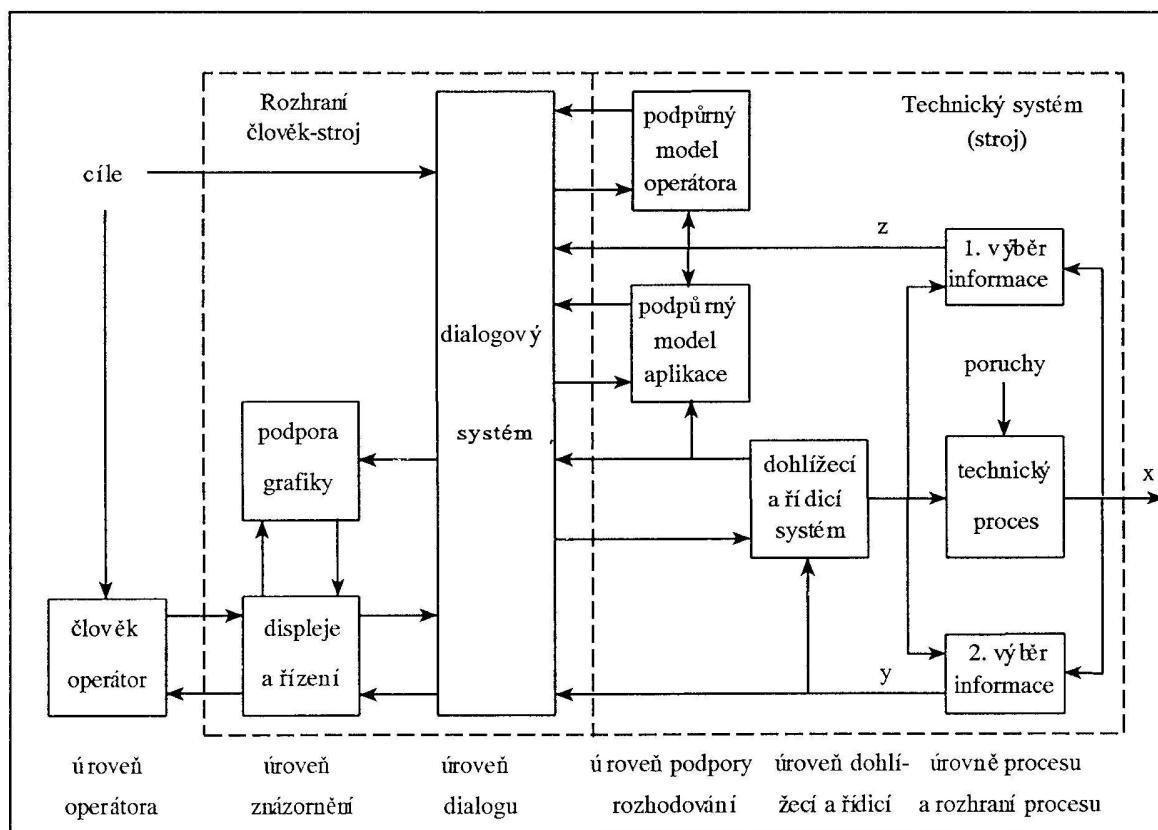
Tyto tři fáze se mají uskutečňovat cyklickým způsobem ve všech úkolech řízení a řešení úloh, buď na úrovni stavově orientované, kontextově orientované, nebo strukturálně orientované. Kontext se týká oblastí obsažené informace. Tři úrovně odpovídají kognitivním úrovním chování založeného na:

- dovednostech,

- pravidlech
- znalostech podle Rasmussena [6].

Automatizační systémy pracují ve většině případů na stavově orientované úrovni, zatímco lidé – operátoři mohou řídit systémy a přistupovat k úlohám snáze také na úrovni kontextově orientované a strukturálně orientované. Operátoři automatizovaných technických systémů musí proto dodatečně provádět překlady a transformace ze stavů na kontexty nebo struktury a naopak.

Teorii estimace a řízení lze použít pro všechny fáze zpracování informace stavově orientované úrovně v tradičních automatizačních systémech. Mohou být doplněny postupy pro kategorizační fázi kontextově a strukturálně orientovaných úrovní. Spojování těchto dvou typů technologií s číselnou informací o signálech a stavech v tradičních automatizačních systémech a symbiotickou informací o kontextech a strukturách ve znalostních systémech vyžaduje automatické překlady a transformace podobné těm, které mají provádět operátoři.



Obr.17.1. Systém správy rozhraní operátora pro dynamické technické systémy [Johannsen/92].

Strukturu systému organizace rozhraní uživatele znázorňuje Obr.17.1. Součástí systému jsou podsystémy znázornění, dialogu, modelu uživatele nebo operátora, modelu aplikace a úkolů, které se mají provádět.

	Stavově orientovaná úroveň (dovednosti)	Kontextově orientovaná úroveň (pravidla)	Strukturálně orientovaná úroveň (znalosti)
Kategorizace	Detekce signálů Estimace stavů	Rozpoznávání a shoda obrazů Analýza sekvenčních pozorování	Identifikace situací a systémů
Plánování	Pevné relace mezi kategorizací a akcí	Výběr scénáře	Generování a adaptace plánu
Akce	Stereotypní automatické řízení	Použití příznakového pravidla	Použití topografického pravidla

Tab.17.1. Různé úrovně a fáze automatického řízení, řízení člověkem a řešení úloh.

Úroveň podpory rozhodování odpovídá jak modelu operátora, tak modelu aplikace. Úkoly, které se mají provádět, se týkají interakcí člověka s aplikací, která zahrnuje technický proces a jeho podprocesy stejně jako dohlížecí a řídicí systém. Model aplikace je explicitní reprezentace znalostí o aplikaci, zatímco model operátora představuje znalost o potřebách informace a kognitivních strategiích lidí – operátorů.

Technický systém nebo stroj na obr.17.1. sestává z úrovní:

- procesu a rozhraní procesu,
- dohlížecí a řídicí,
- pro podporu rozhodování.

Úroveň rozhraní procesu obsahuje dva oddělovače informace a akční členy (na obrázku ne-nakreslené).

Řídicí smyčky nižších úrovní technického systému se uzavírají oddělovači informace 1, nižšími úrovněmi dohlížecího a řídicího systému a akčními členy. Představují tak tradiční automatizaci. Oddělovač informace 1 zjišťuje hlavně odchylky mezi skutečnými a žádanými hodnotami. Moduly pro podporu rozhodování modelu aplikace a modelu operátora vyžadují více kognitivní oddělení informace, totiž interpretaci výstupů a vstupů technického procesu. To se také vztahuje k vyšším úrovním lidského kognitivního chování. Oddělovač informace 2 interpretuje vstupy a výstupy procesu pomocí transformací signálu na symbol stejně jako kontextově a strukturálně orientovanými kategorizacemi.

Úkoly předepsané pro celý systém člověk – stroj se buď přenášejí k člověku – operátorovi, nebo se mohou přenášet automaticky, například do dialogového systému. Dohlížecí a řídicí systém má často hierarchickou decentralizovanou strukturu s počítači interaktivními s procesem a člověkem. Uvnitř takové struktury lze rozlišovat nejméně tři horizontální úrovně, jmenovitě úroveň součástí, skupin a dohlížení. Tyto úrovně se také nazývají stabilizace, řízení a navigace u dopravních prostředků nebo úroveň pohonu, bloku a technologického celku u průmyslových procesů a elektráren.

### 17.3 Modely chování člověka

Lineární model chování ve tvaru přenosu se všeobecně používá od 60. let. Empiricky se zjistilo, že člověk ve funkci operátora přímo řídicího regulačního obvodu, se chová jako v podstatě lineární prvek. Předpokládá se, že řídicí veličina je náhodná nebo se jako náhodná jeví operátorovi, že řízený regulační obvod je lineární, a že operátor plně věnuje pozornost regulačnímu úkolu. Vstup je zřakový, operátor vyrovnává regulační odchylku znázorněnou na displeji. Výstup je poloha ruky s ovládacím prvkem. Přenos má tvar

$$F(p) = K \cdot e^{-T_d \cdot p} \cdot \frac{1 + T_A \cdot p}{(1 + T_N \cdot p) \cdot (1 + T_L \cdot p)} \quad (17.1)$$

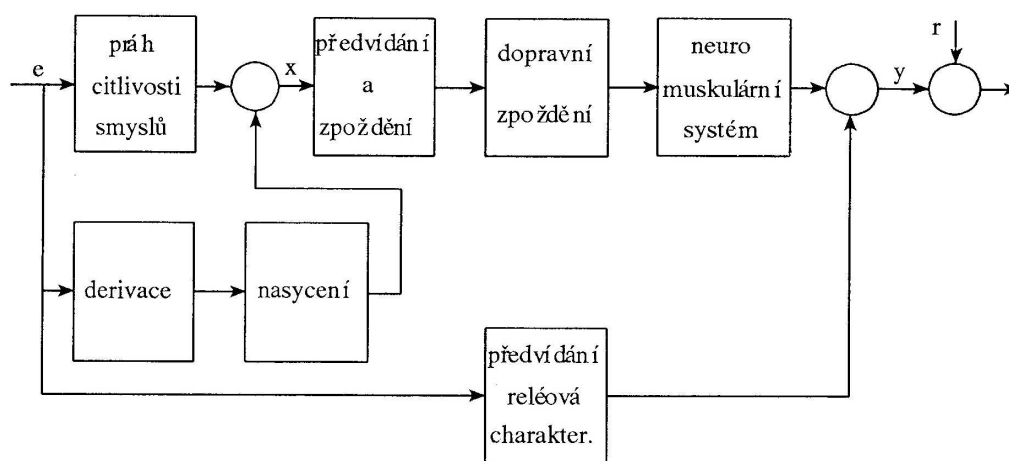
kde  $K$  - statické zesílení,  $T_d$  - dopravní zpoždění,  $T_A$  - časová konstanta předvídání,  $T_N$  - neuromuskulární časová konstanta,  $T_L$  - časová konstanta vyhlazování chyb.

Za splnění uvedených i dalších omezujících podmínek lze model považovat za přijatelnou aproximaci charakteristik operátora v oblasti kmitočtů, kde absolutní hodnota přenosu rozpojené smyčky je blízká 1. Parametry modelu musí mít vhodně zvolené hodnoty a operátor musí být pro daný úkol vycvičen.

Parametry se obvykle udávají v těchto mezích:

$K : 1 - 10$ ,  $T_A : 0 - 2.5s$ ,  $T_L : 0 - 20s$ ,  $T_N : 0.08 - 0.12s$ ,  $T_d : 0.16 - 0.24s$

Obecněji lze uvažovat model kvazilineární, kde se k uvedenému přenosu ještě přičítá složka, která není lineárně korelovaná se vstupním signálem operátora. Pokusy ukázaly, že tuto složku nazývanou zbytek lze popsat jako nekorelovaný stochastický signál se spojitým a dosti hladkým spektrem. Pokud je zbytková složka příliš velká, může být výhodnější použití modelu nelineárního. Příklad takového modelu je na obr.17.2.

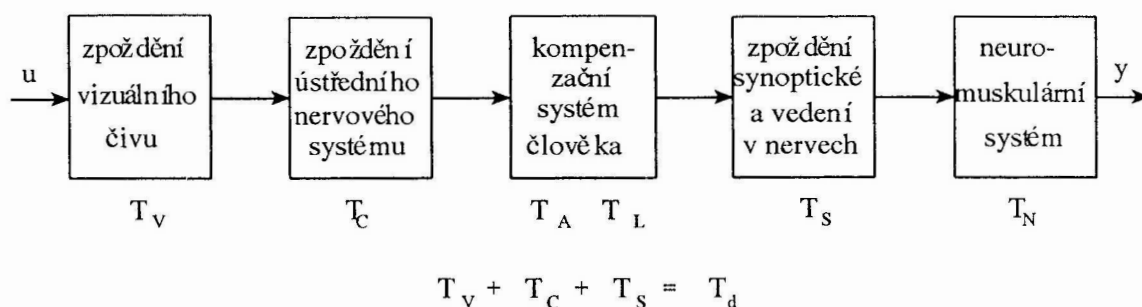


Obr.17.2. Blokové schéma nelineárního modelu operátora.

Obr.17.3. znázorňuje fyziologické součásti modelu člověka jako operátora. Kvantitativní popis jednotlivých bloků modelu je ovšem velmi obtížný.

Člověk má v systémech člověk – stroj častěji úkoly typu řešení úloh. S tím související modely využívají informační technologii a mohou být orientovány na podporu rozhodování při dohlížecím řízení. Některé modely jsou založeny na kognitivní teorii a mají interakci se simulovaným dynamickým prostředím. Jiné modely vycházejí z dat sebraných v reálných situacích a formalizují model na tomto základě. V literatuře popsané modely jsou většinou určeny pro diagnostiku

nebo plánování a pracují na principu *expertních systémů*.



Obr.17.3. Fyziologické součásti lineárního modelu operátora.

*Fuzzy modely* dovolují popisovat neurčitost jako typickou vlastnost chování člověka. Místo ostře oddělených intervalů kvalitativních hodnot se zavádějí fuzzy intervaly, které se mohou překrývat. Numerická veličina se vyjadřuje stupněm příslušnosti k jednotlivým kvalitativním veličinám, lingvistickým proměnným. Pro tyto veličiny se pak napíše pravidla typu *if, then* a vytvoří se fuzzy model. Podle potřeby lze opět přejít k numerickým hodnotám. Fuzzy modely se velmi osvědčily mimo jiné při použití v regulátorech jednoduchých i složitějších systémů. Jejich použití pro modely chování člověka je omezeno na méně složité modely.

COSIMO (COgnitive SIMulation MOdel) [9] je rozsáhlý kognitivní simulační model vyvinutý pro identifikaci a modelování kognitivních funkcí prováděných operátorem ve složitém pracovním prostředí při řešení mimořádných situací. Tyto funkce spočívají ve vyhledávání informace, rozpoznávání obrazů a diagnostice, monitorování, plánování a působení na systém. Existující modely jsou orientovány na jednotlivé funkce, v modelu COSIMO jsou tyto kognitivní funkce integrovány a uvádějí se v činnost v modelujícím prostředí podle některých základních kognitivních pravidel. Informační struktura má poskytovat dostatek pružnosti a modularity, aby modelovala celkový stav člověka a pracovního prostředí. K tomu účelu byla zvolena architektura *tabule* pro popis a umožnění interakce různých zdrojů znalostí a mechanismů požadovaných pro simulaci rozhodovacího procesu.

Kognitivní model operátora COSIMO předpokládá architekturu zpracování informace složenou ze dvou částí: pracovní paměti a báze znalostí. Bázi znalostí lze považovat za virtuálně neomezený prostor pro ukládání informace obsahující jak deklarativní, tak procedurální znalostní struktury. Tyto struktury uchovávají zkušenost získanou operátorem v průběhu jeho práce. Pracovní paměť je omezená, sériová, pracovní oblast spojená s výkonnými výpočetními prostředky pro správu a dočasné ukládání dat požadovaných kognitivními procesy. *Kognitivním procesem* se rozumí každé operátorovo chování a rozhodovací činnost prováděna ve složitém pracovním prostředí. Úkolem pracovní paměti je analyzovat a odhadovat informaci o prostředí vzhledem k obsahu báze znalostí, generovat hypotézy, rozhodovat, zda tyto hypotézy jsou vhodné, a podle potřeby opakovat prohledávání s opravenými předpoklady.

Základní součástí báze znalostí jsou rámce založené na pravidlech a rámce založené na znalostech. Rámce založené na pravidlech se původně uvažovaly jako statické rámce pro diagnostiku a zotavení z mimořádné situace. V těchto rámcích se používají dva typy příznaků:

- fyzické, vztahující se k hodnotám parametrů řízeného systému,
- logické, vztahující se k boolským indikačním proměnným.

Pro reprezentaci dynamického vývoje procesu je definován dynamický rámec jako časově závislé rozšíření statického rámce závislého na pravidlech. Rámce závislé na znalostech jsou balíky znalostí obsahující pouze heuristická pravidla stejně jako obecné zákony inženýrství a fyziky týkající se činnosti řízeného systému. Obvykle se vytvářejí v průběhu výcviku, pomocí zkušeností a teoretického zázemí. Na rozdíl od rámců založených na pravidlech, rámce založené na znalostech neobsahují organizované množiny činností zotavení a příznaků přiřazených dobře definovaným situacím. Vyvolávají se v pracovní paměti, když se má vyvinout plánovací proces buď adaptací na novou situaci známých součástí plánů nebo znalostí, které pracovaly správně v analogických okolnostech, nebo vytvořením zcela nové strategie činností.

Model COSIMO používá kognitivní principy nebo mechanismy, pomocí kterých se vybírají rámce báze znalostí a zavádějí do pracovní paměti pro další zpracování. Princip porovnávání podobnosti porovnává informaci, povely přicházející z pracovního prostředí, s diagnostickými příznaky popsány v bázi znalostí. Výsledek vybírání je buď jediná hypotéza, nebo množina částečně odpovídajících hypotéz, v závislosti na rozlišovací schopnosti uvažovaných povelů. Princip frekvenčního vybírání řeší konflikt, který může nastat mezi částečně odpovídajícími hypotézami vybranými porovnávacím mechanismem, ve prospěch nejčastěji se vyskytující a dobře známé mimořádné situace. Všechny činnosti člověka při řešení úloh nevedou pouze na rozpoznávání obrazů, a proto se také musí uvažovat třetí kognitivní zákon, *zákon přímé inference*, kterým se popisují rozhodovací a plánovací procesy založené na analogii a induktivním nebo deduktivním zdůvodňování. Tento zákon se aktivuje pouze když kognitivní omezení a prostředí dovolují provádění takových procesů a když výsledku předchozích dvou zákonů se nepodařilo identifikovat již sestavený plán činnosti. V těchto případech má řešitel úloh vypracovat strategii používající většinou sériový inferenční proces, který vyžaduje hodně prostředků ošetření, a který se ukázal jako pomalý, únavný a obtížný.

Současný stav prostředků informační technologie, nezbytnost uvažovat kognitivní hlediska při studiu bezpečnosti systémů a vysoká úroveň vzájemného porozumění dosažená mezi inženýry, ergonomy a psychology jsou jasné příznaky toho, že takový typ modelování lze vyvinout a užitečně aplikovat, aspoň pro dobře definované pracovní situace.

## 17.4 Vliv prostředí na chování člověka

Cílem návrhu rozhraní v systému člověk – stroj není ani tak usnadnit interakci člověk – počítač, jako spíše použít počítač v úloze prostředníka pro usnadnění interakce člověka s prostředím. Jakost rozhraní ve složitých technologických systémech se měří podle jeho schopnosti rozšířit interakci člověka s prostředím za rozhraní, otázky návrhu se proto musí klást podle širší perspektivy. Tento požadavek klade silná omezení na modely a metody užitečné pro návrh rozhraní systému člověk – stroj. Návrh rozhraní musí být omezen jak kognitivní schopností operátora, tak pro úkol důležitými vlastnostmi prostředí. *Psychologické modely* pro návrh a vyhodnocení systému musí mít schopnost explicitně vyjadřovat jak člověka a prostředí, tak jejich dynamickou interakci [10].

Psychologicky zaměřený výzkum chování při dohlížecím řízení ve složitých dynamických systémech se zabýval dvěma obecnými třídami psychologických otázek.

První je zaměřena na mechanismy řešení úloh řídkých jevů vyskytující se v diagnostice poruch a v povaze chyby člověka. Motivována je problémy návrhu v prostředí řízení procesů, kde možné následky poruch a chyb mohou být nákladné a katastrofické. Automatizace bývá na vysoké úrovni a operátor je mimo primární řídicí smyčku po dlouhou dobu. Nejdůležitější odpovědností operátora v takových systémech je konfigurace a rekonfigurace systému v mimořádných situacích.

Druhá je zaměřena na mechanismy dovedností ve složitých mnohaúkolových prostředích motivované problémy spojenými s návrhem řídicích systémů dopravních prostředků. Tyto systémy také mohou mít vysokou úroveň automatizace a možné katastrofické následky chyby, ale v této třídě systémů je člověk podstatnou součástí primární řídicí smyčky. Hlavní omezení výkonosti systému se týkají schopnosti operátora efektivně určit a zavést činnosti koordinující mnoho stupňů volnosti pro řízení systému a splnění požadavků mnoha úkolů při podstatné časové tísní. Toto rozdělení lze považovat za velmi hrubé, u většiny dohlížecích řídicích systémů lze nalézt položky týkající se jak chování při řešení úloh, tak činnosti s dovednostmi. s dovednostmi.

Teorie interakce člověk – prostředí musí zahrnovat jak člověka, tak prostředí. Součástí teorie týkající se prostředí určuje charakteristiky světa psychologicky významné pro sledované chování a poskytuje popisný jazyk pro reprezentaci těchto charakteristik. Popisný jazyk může reprezentovat pouze poměrně jednoduché, nestrukturované charakteristiky prostředí. Na druhé straně tento popisný jazyk může být více propracovaný v tom, aby mohl reprezentovat složitou strukturu prostředí. Na druhé straně tento popisný jazyk může být více propracovaný v tom, aby mohl reprezentovat složitou strukturu prostředí jako při reprezentacích problémového prostoru nebo rozhodovacích stromů.

Pro návrh může být užitečná jen psychologická teorie s jasně určenou reprezentací prostředí, aby poskytovala prostředky pro vyjádření citlivosti poznání nebo činnosti vůči vlivům prostředí. Bez podrobného uvažování prostředí úkolu je chování člověka příliš neomezené, aby mohlo být efektivně modelováno.

Vliv fyziologických parametrů na chování člověka je téma příliš široké a na několika řádcích nelze problematiku popsat. Budou uvedeny pouze dva příklady výzkumu v této oblasti. Vývoj pilotní kabiny je trvalý proces ovlivňovaný dostupností nové technologie a novými úkoly. Zjišťuje se, jak nejlépe zlepšit pracovní prostředí pilota v rámci realistických omezení v letadle. Nejdůležitější uvažované činitele ovlivňující volbu řešení jsou efektivnost a průmyslová realizovatelnost, jedním z prvořadých parametrů je bezpečnost. Firma Airbus Industrie provedla výzkumný program zajišťující ergonomické, fyziologické a operační činitele ovlivňující letovou posádku v jejím pracovním prostředí. Postupně byly propracovány metody pro sběr a analýzu dat týkající se měření pracovního zatížení. V letectví má takový výzkum mnohaletou tradici a provádí se také na tuzemských pracovištích.

V Institute of Atomic Energy, Kyoto University, vyvinuli [15] systém BIOCYS (BIOCYbernetics analysis System) pro biokybernetickou analýzu. Systém má zjišťovat kognitivní charakteristiky pro analýzu chování člověka na rozhraní člověk – stroj. Byly vyvinuty prostředky pro zpracování dat ke získání různých biokybernetických ukazatelů, součástí systému je expertní systém pro estimaci kognitivních charakteristik člověka pomocí fyziologických ukazatelů [15].

## 17.5 Hlediska návrhu systému člověk – stroj

Návrh systému člověk – stroj předpokládá uplatnění známého systémového přístupu, metodiky využívající poznatky teorie systémů pro řešení jednotlivých úloh návrhu systému. Tento systematický přístup jednak uvažuje systém jako celek složený z částí, jednak zkoumá vazby mezi jeho částmi a všechny možné vlivy prostředí. Uplatnění metodiky směřuje k dosažení požadovaného cílového chování systému.

Současné dynamické technické systémy vyžadují navrhovat způsob součinnosti s člověkem – operátorem s větším ohledem na schopnosti a možnosti člověka. Návrhář koncepce automatického nebo dohlížecího řízení předpokládá určité struktury cíle, které určují nejvýhodnější, na situaci závislé rozložení funkce mezi tradiční automatické systémy pro dohlížení a řízení, zna-



lostní systémy pro podporu rozhodování, stejně jako operátory. Pro tento přístup jsou nezbytné tři předpoklady:

- dobré porozumění chování člověka při řízení a řešení úloh,
- pružné a kooperativní znalostní systémy,
- koncepce a postupy pro integrování a vytváření vzájemných vztahů funkcí a úkolů operátorů, tradičních automatických systémů a znalostních systémů [8].

Současný výzkum systémů člověk – stroj lze rozdělit do pěti oblastí [11]:

1. Modelování výkonnosti a mentálního zatížení člověka.  
Základním problémem při modelování je sestavení teorie umožňující hladce a konzistentně přecházet od charakteristik člověka k charakteristikám stroje. Matematické formalismy používané pro popis chování strojů se dobře nehodí pro popis chování člověka. Modelování je dosti úspěšné pro ruční řízení, pro dohlížecí řízení je zatím předmětem výzkumu.
2. Přidělení úkolu a podpora rozhodování.  
řada problémů se týká vyhodnocování a ověřování používaných expertních systémů, návrhu systému pro podporu rozhodování používajícího vnitřní reprezentaci chování uživatele, kooperace mezi návrhy úkolů stroje a úkolů člověka, zavádění metod pro diagnostiku chyb člověka, používání systémů s učením, distribuované rozhodování v týmech lidí s podporou počítače a další.
3. Rozhraní člověk – stroj.  
Kromě dříve uvedených problémů sem patří návrh displejí a ovládacích prvků, znalostní podpora grafiky, návrh dialogového systému, který také může obsahovat znalostní moduly a systémy pro podporu rozhodování.
4. Problémy návrhu.  
Kromě důsledného systémového přístupu vyžaduje návrh dobře definovaný úkol. Rozdělení úkolů mezi člověka a stroj závisí na množství zavedené umělé inteligence. Volba stupně umělé inteligence má být založena na kognitivních procesech, které je člověk jako dohlížitel schopen provádět.
5. Vyhodnocení a experimentální ověření.  
V této oblasti je dosud velmi málo zkušeností. Vyhodnocování rozhraní systémů člověk – stroj a všech systémů pro podporu rozhodování je velmi nesnadné z mnoha důvodů. Následkem toho se provádí zřídka, pokud se provádí vůbec.

Spolehlivost a bezpečnost je jedním z důležitých hledisek návrhu systémů člověk – stroj. Charakteristiky spolehlivosti a bezpečnosti technických systémů lze dosti dobře předpovědět, hlavním problémem zůstává stanovení těchto charakteristik pro člověka. Metoda THERP (Technique for Human Error Rate Prediction) vyvinutá začátkem 80. let se používá v jaderné energetice. Metoda modeluje chyby člověka pomocí stromů pravděpodobností a modelů závislosti, uvažuje také činitele vlivu prostředí. Databáze metody THERP obsahuje chyby dvou typů:

- chyby vynechání, při kterých je vynechán jeden krok nebo celý úkol,
- chyby provedení, které zahrnují chyby výběru, sekvenční chyby nebo kvalitativní chyby.

Metoda není schopna vyhodnocovat chyby spojené s diagnostikou nebo rozhodnutími na vyšší úrovni. Podobná omezení mají i jiné behaviouristické metody [12].

Spolehlivost systémů člověk – stroj s uvažováním vlivů prostředí lze popisovat pomocí fuzzy modelů. Pravděpodobnostní analýza spolehlivosti požívá základní intenzitu poruch pro stroj a základní intenzitu chyb pro člověka, jejich závislosti na vlivech prostředí se zjišťují empiricky. Kvantitativní vyjádření těchto závislostí je obtížné, protože vztah mezi spolehlivostí stroje a spolehlivostí člověka není jasný. Fuzzy přístup dovoluje vyjádřit tuto závislost kvalitativně. Spolehlivost stroje a spolehlivost člověka se vyjadřuje pomocí *possibilistické míry poruchy* a *míry poruchy*. Tyto míry lze odvodit z odhadů nejen *základní intenzity poruch* a *základní intenzity chyb*, ale také činitelů ovlivňujících spolehlivost. Za činitele ovlivňující stroj se považuje prostředí, ve kterém stroj pracuje, jakost údržby a délka provozu. Činitelé ovlivňující člověka pak jsou podmínky prostředí úkolu, únava, kompetence a psychologický stres. Zavedením lingvistických proměnných pro uvedené veličiny a použitím fuzzy pravidel lze vytvořit model respektující uvažované činitele [13].

Kognitivní klasifikace chyb člověka má přihlížet k organizaci znalostí, kognitivnímu řízení a k charakteristikám prostředí. Pro používané tři úrovně chování můžeme zavést:

- Chybu v dovednostech – záměr správný, činnost neprovedena jak plánováno
- Chybu v pravidlech – chybné použití známých pravidel při identifikaci situace nebo při přijetí plánu
- Chybu ve znalostech – vybrané plány neodpovídají úloze, která má být řešena.

Pro každou z kategorií lze nalézt několik činitelů ovlivňujících vznik chyby.

Metodu *kognitivní simulace* lze použít také pro zjištění chyby v systémech člověk – stroj. DREAMS (Dynamic REalibility technique Error Assessment in Man – machine Systems) [14] je navržená metodika vysoké úrovně pro analýzu chyb člověka, která určuje počátek chyb člověka v dynamické interakci operátora a řídicího systému stroje. Předpokládá se, že chování operátora závisí na pracovním prostředí, vnějším světě, ve kterém operátor zasahuje, a na vnitřním světě, kterým jsou jeho psychické podmínky vztahující se ke stresu, emočním činitelům, fixacím, stejně jako k nedostatku vnitřní znalosti. Logickým důsledkem dynamické interakce člověka s řízeným strojem může být buď tendence ke zvětšování chyby nebo schopnost zotavení z kritické situace. Pravděpodobnost chybných činností a zotavení je tak funkcí účinku vnitřního a vnějšího světa na chování operátora. To vede k vyhodnocení okamžitých pravděpodobností chyby člověka nebo zotavení, které se dynamicky vyhodnocují v průběhu vývoje posloupnosti interakcí člověk – stroj. Na základě toho lze stanovit celkovou pravděpodobnost bezpečnosti stroje vzhledem k chybným činnostem člověka.

Fuzzy modely spolehlivosti stejně jako kognitivní modely spolehlivosti jsou zatím ve stadiu vývoje. Prakticky používané metody vycházejí z pravděpodobnostního přístupu a empirického zjišťování závislostí v daném prostředí.

**Literatura**

- [1] Sheridan T.B.- Ferrell W.R.: Man-Machine Systems. The MIT Press, Cambridge, Mass., 1974.
- [2] Johannsen G.: Development and optimization of a nonlinear multiparameter human operator model. IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, sv. SMC-2, 1972, č. 4, s. 494-512.
- [3] Gerlach O.H.: Developments in mathematical models of human pilot behaviour. Aeronautical Journal, July, 1977, s. 293-305.
- [4] Eck V.: Identifikace a modelování. ČVUT, Praha, 1989.
- [5] Cannon D.J.: Experiments with a target-threshold control theory model for deriving Fitts law parameters for human - machine systems. IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, sv. SMC-24, 1994, č. 8, s. 1089-1098.
- [6] Rasmussen J.: Skills, rules and knowledge. Signals, signs and symbols, and other distinctions in human performance models. IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, sv. SMC-13, 1983, č. 3, s. 257-266.
- [7] Winter H.(Editor): Artificial Intelligence and Man - Machine Systems (Lecture Notes in Control and Information Sciences, sv. 80), Springer, Heidelberg, 1986.
- [8] Johannsen G.: Towards a new quality of automation in complex man - machine systems. Automatica, sv. 28, 1992, č. 2, s. 355-373.
- [9] Cacciabue P.C., Decortis F., Drozdowicz B., Masson M., Nordvik J.P.: COSIMO: A cognitive simulation model of human decision making and behavior in accident management of complex plants. IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, sv. 22, 1992, č.5, s. 1058-1074.
- [10] Kirlik A., Miller R.A., Jagacinski J.: Supervisory control in a dynamic and uncertain environment: A process model of skilled human - environment interaction. IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics, sv. 23, 1993, č.4, s. 929-952.
- [11] Johannsen G. - Levis A.H. - Stassen H.G.: Theoretical problems in man - machine systems and their experimental validation. Automatica, sv. 30, 1994, č. 2, s. 217-231.
- [12] Cacciabue P.C.: Evaluation of human factors and man - machine problems in the safety of nuclear power plants. Nuclear Engineering and Design, sv. 109, 1988, č. 3, s.417-31.
- [13] Onisawa T.: Fuzzy reliability assessment considering the influence of many factors on reliability. International Journal of Approximate Reasoning, sv. 5, 1991, č. 3, s. 265-280.
- [14] Cacciabue P.C., Carpignano A., Vivalda C.: A dynamic reliability technique for error assessment in man - machine systems. Int. J. Man-Machine Studies sv. 38, 1993, s. 403-428.
- [15] Japonský projekt BIOCYS: Yoshikawa,H. - Kitamura,M. - Takahashi,M.: Development of biocybernetic analysis system (BIOCYS) for MMI - related cognitive factor analysis, Lékař a technika č.3, 1995, ročník 26, str. 51 - 55.

# Kapitola 18

## Příloha

Příloha obsahuje parametry modelů, které jsou předkládány formou výpisů částí programů v Matlabu (znaky % označují komentář). Pomocí těchto M-souborů je pro každý z modelů vytvořen datový soubor, obsahující hodnoty jeho parametrů, který se v systému nahrává vždy před nahráním vlastního blokového schématu modelu. Uvedené názvy proměnných se shodují s jejich jmény v blocích schématu. Znalost názvů proměnných umožňuje další způsob (vedle připraveného editačního okna a přímého zápisu číselné hodnoty do bloku schématu), jak změnit hodnotu parametrů modelu - přímou změnu obsahu příslušné proměnné v Matlabu.

### Pulsní model krevního oběhu

```
f=75;% [1/min] tepová frekvence
T=60/f;% [s] doba jednoho tepu

% charakteristika srdce - spouštěcí mechanismus
as1=1.3*1.15*1.16e7;% [Pa/m3] systola pravé síně
ad1=3*1e6;% [Pa/m3] diastola pravé síně
as2=1.128*1.04*3.67e7;% [Pa/m3] systola pravé komory
ad2=3*5e5;% [Pa/m3] diastola pravé komory
as5=1*1.32e7;% [Pa/m3] systola levé síně
ad5=1.2*3*1.5e6;% [Pa/m3] diastola levé síně
as6=1.05*1.2*2.03e8;% [Pa/m3] systola levé komory
ad6=3*1e6;% [Pa/m3] diastola levé komory

% blok c.1 - pravá síň
VU1=5e-5;% [m3] zbytkový objem

% blok c.2 - pravá komora
VU2=0;% [m3] zbytkový objem

% blok c.3 - plicnice
VU3=7e-5;% [m3] zbytkový objem
C3=0.5*3.6e-8;% [m3/kPa] poddajnost

% blok c.4 - plicní tepny, kapiláry a žíly
VU4=0.2*(2.2475e-3);% [m3] zbytkový objem
C4=0.5*4.2e-8;% [m3/kPa] poddajnost

% blok c.5 - levá síň
```

$VU5=5e-5; \% [m3]$  zbytkový objem  
 % blok c.6 - levá komora  
 $VU6=0; \% [m3]$  zbytkový objem  
 % blok c.7 - aorta  
 $VU7=7e-5; \% [m3]$  zbytkový objem  
 $C7=1.2*5.8e-9; \% [m3/kPa]$  poddajnost  
 % blok c.8 - systémové tepny, kapiláry a žíly  
 $VU8=1.8*2.2475e-3; \% [m3]$  zbytkový objem  
 $C8=0.4*6.2e-9; \% [m3/kPa]$  poddajnost  
 % blok c.9 - bronchiální oběh  
 $VU9=0; \% [m3]$  zbytkový objem  
 $C9=1e-8; \% [m3/kPa]$  poddajnost  
 % blok c.10 - periferní zkrat  
 $VU10=0; \% [m3]$  zbytkový objem  
 $C10=1e-9; \% [m3/kPa]$  poddajnost  
 % tok12 (tok pravá síň → pravá komora)  
 $R12=7e4; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok23 (tok plicnicí)  
 $R23=8e4; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 $L2=0.5*1e2; \% [kPa*s^2/m3]$  indukčnost  
 % tok34 (tok plicním řečištěm)  
 $R34=2*2e6; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok45 (tok plicními žilami do levé síně)  
 $R45=3*4.3e6; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok56 (tok levá síň → levá komora)  
 $R56=1.8e5; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok67 (tok aortou a tepnami)  
 $R67=1e6; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 $L6=0.5*4e3; \% [kPa*s^2/m3]$  indukčnost  
 % tok78 (tok vlásečnicemi)  
 $R78=2e7; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok81 (tok dutými žilami do levé síně)  
 $R81=12e7-3e6; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok79 (tok aorta → bronchiální oběh)  
 $R79=0.5*1.5e9; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok95 (tok z bronchiálního okruhu do levé síně)  
 $R95=0.5*1.5e9; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok710 (tok do periferního zkratu)  
 $R710=0.5*1.5e9; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok101 (tok z periferního zkratu do pravé síně)  
 $R101=0.5*1.5e9; \% [kPa*s/m3]$  odpor  
 % tok51 (tok zkratem 51 - foramen ovale)

$R_{51}=0.01 \cdot 1.5e9; \%$  [kPa\*s/m<sup>3</sup>] odpor  
 % tok73 (tok zkratem 73 - ductus arteriosus)  
 $R_{73}=0.4 \cdot 1.5e9; \%$  [kPa\*s/m<sup>3</sup>] odpor  
 % časování zkratů - standardně všechny zkraty uzavřeny  
 % alternativně jsou uvedeny možnosti jejich otevření  
 % (v násobcích periody srdečního cyklu)  
 $t_{brz}=0; \%8 \cdot T; [s]$  otevření bronchiálního okruhu  
 $t_{brk}=0; \%30 \cdot T; [s]$  uzavření bronchiálního okruhu  
 $t_{shz}=0; \%8 \cdot T; [s]$  otevření periferního zkratu  
 $t_{shk}=0; \%30 \cdot T; [s]$  uzavření periferního zkratu  
 $t_{51z}=0; \%8 \cdot T; [s]$  otevření foramen ovale  
 $t_{51k}=0; \%30 \cdot T; [s]$  uzavření foramen ovale  
 $t_{73z}=0; \%8 \cdot T; [s]$  otevření ductus arteriosus  
 $t_{73k}=0; \%30 \cdot T; [s]$  uzavření ductus arteriosus

### Model závislosti srdeční frekvence na fyzické zátěži

% parametry průměrného člověka  
 $K_1=0.33; \% [Hz]$  zesílení v "pomalé" větvi modelu  
 $T_1=10.3; \% [s]$  časová konstanta "rychlé" větve modelu  
 $K_{ref}=K_1/30.2; \% [Hz/W]$  zesílení "pomalé" větve modelu  
 $T_i=105; \% [s]$  časová konstanta "pomalé" větve modelu  
 % parametry vstupu modelu, fyzická zátěž se mění skokově ve dvou krocích  
 $t_1=60; \% [s]$  čas prvního skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St_1=50; \% [W]$  fyzická zátěž po prvním skoku  
 $t_2=120; \% [s]$  čas druhého skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St_2=150; \% [W]$  fyzická zátěž po druhém skoku  
 $f_{max}=115; \% [1/min]$  maximální růst srdeční frekvence  
 $f_0=65; \% [1/min]$  základní srdeční frekvence  
 % parametry špičkového atleta  
 $K_1=0.95; \% [Hz]$  zesílení v "pomalé" větvi modelu  
 $T_1=10.5; \% [s]$  časová konstanta "rychlé" větve modelu  
 $K_{ref}=K_1/158.3; \% [Hz/W]$  zesílení "pomalé" větve modelu  
 $T_i=35; \% [s]$  časová konstanta "pomalé" větve modelu  
 $t_1=60; \% [s]$  čas prvního skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St_1=50; \% [W]$  fyzická zátěž po prvním skoku  
 $t_2=120; \% [s]$  čas druhého skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St_2=200; \% [W]$  fyzická zátěž po druhém skoku  
 $f_{max}=135; \% [1/min]$  maximální růst srdeční frekvence  
 $f_0=55; \% [1/min]$  základní srdeční frekvence  
 % parametry pacienta s ischemickou chorobou srdeční  
 $K_1=0.15; \% [Hz]$  zesílení v "pomalé" větvi modelu  
 $T_1=5.5; \% [s]$  časová konstanta "rychlé" větve modelu  
 $K_{ref}=K_1/10.7; \% [Hz/W]$  zesílení "pomalé" větve modelu  
 $T_i=160; \% [s]$  časová konstanta "pomalé" větve modelu  
 $t_1=60; \% [s]$  čas prvního skoku fyzické zátěže na vstupu modelu

$St1=50; \% [W]$  fyzická zátěž po prvním skoku  
 $t2=120; \% [s]$  čas druhého skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St2=100; \% [W]$  fyzická zátěž po druhém skoku  
 $f_{max}=80; \% [1/min]$  maximální růst srdeční frekvence  
 $f_0=80; \% [1/min]$  základní srdeční frekvence  
 % parametry po požití 2 mg atropinu  
 $K1=0.11; \% [Hz]$  zesílení v "pomalé" větvi modelu  
 $T1=17.9; \% [s]$  časová konstanta "rychlé" větve modelu  
 $K_{ref}=K1/11.9; \% [Hz/W]$  zesílení "pomalé" větve modelu  
 $Ti=531; \% [s]$  časová konstanta "pomalé" větve modelu  
 $t1=60; \% [s]$  čas prvního skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St1=50; \% [W]$  fyzická zátěž po prvním skoku  
 $t2=120; \% [s]$  čas druhého skoku fyzické zátěže na vstupu modelu  
 $St2=100; \% [W]$  fyzická zátěž po druhém skoku  
 $f_{max}=78; \% [1/min]$  maximální růst srdeční frekvence  
 $f_0=82; \% [1/min]$  základní srdeční frekvence

### Model baroreflexu

$RP0=1; \% [mmHg*s/ml]$  základní periferní odpor  
 $HR0=1.25; \% [Hz]$  základní srdeční frekvence  
 $Cv=10; \% [ml/mmHg]$  podajnost žilního segmentu  
 $MOD=1; \%$  modulace baroreflexu  
 $BR=1.5; \%$  vliv baroreflexu na periferní odpor  
 $BF=1; \%$  vliv baroreflexu na srdeční frekvenci  
 $BV=1500; \%$  vliv baroreflexu na žilní segment  
 $sp=20; \% [mmHg]$  skok arteriálního tlaku  
 $tz=3; \% [s]$  začátek skoku  
 $tk=5; \% [s]$  konec skoku  
 % nelineární závislost mezi tlakem žilního segmentu a tepovým objemem  
 % srdce  
 % nelinearita je zadána tabulkou hodnot  
 $v_{spvx}=[-10 \ 0:4:40];$   
 $v_{spvy}=[-100 \ 0,102,120,129,135,140,144,147,150,152,153];$   
 % nelineární závislost mezi arteriálním tlakem a baroreflexem  
 $p_{barx}=[0:28:280];$   
 $p_{bary}=[0,0,0.01,0.23,0.715,0.92,0.995,1.03,1.06,1.08,1.09]-0.5*ones(1,11);$   
 % nelineární závislost mezi objemem a tlakem v arteriálním segmentu  
 $v_{apfx}=[0:45:540];$   
 $v_{apfy}=[0,0,0,3,25,39,52,64,79,102,200,600,600];$

### Model regulace dýchání

% koeficienty rozpustnosti shodné pro tkáň, mozek i CSF  
 $alco2=0.51; \% [L_{co2}/L_{krve}*atm]$   
 $alo2=0.024; \% [L_{o2}/L_{krve}*atm]$

$a_{n2}=0.013$ ; % [Ln2/Lkrve\*atm]  
 $k=0.00132$ ; % prepocet atm -j, mmhg  
 $K_c=795$ ; % [nmol/L] disociační konstanta H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
 $K_B=1$ ; % [L] objem mozku  
 $K_{CSF}=0.1$ ; % [L] objem cerebrospinální tekutiny  
 $K_T=39$ ; % [L] objem ostatních tkání  
 $K_L=3$ ; % [L] objem alveol  
 $B=760$ ; % [mmHg] barometrický tlak  
 $BHCO3b=0.547$ ; % [Lco2/Lkrve] standardní bikarbonátový obsah krve  
 $BHCO3B=0.585$ ; % [Lco2/Lmozku] standardní bikarbonátový obsah mozku  
 $BHCO3T=0.585$ ; % [Lco2/Ltkáně] standardní bikarbonátový obsah tkání  
 $BHCO3CSF=0.585$ ; % [Lco2/Lcsf] standardní bikarbonátový obsah CSF  
 $DCO2=81.99e-7$ ; % [Lco2/min\*mmHg] difusní koeficient bariery mozek - krev % pro CO<sub>2</sub>  
 $DO2=4.361e-7$ ; % [Lo2/min\*mmHg] difusní koeficient bariery mozek - krev % pro O<sub>2</sub>  
 $DN2=2.524e-7$ ; % [Ln2/min\*mmHg] difusní koeficient bariery mozek - krev % pro N<sub>2</sub>  
 $FICO2=0$ ; % objemový zlomek CO<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu  
 $FIO2=0.21$ ; % objemový zlomek O<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu  
 $FIN2=0.79$ ; % objemový zlomek N<sub>2</sub> ve vdechovaném vzduchu  
 $Hb=0.2$ ; % [Lo2/Lkrve] krevní kyslíková kapacita  
 $MRBCO2=0.05$ ; % [Lco2/min] míra metabolické produkce CO<sub>2</sub> mozkiem  
 $MRBO2=0.05$ ; % [Lo2/min] míra metabolické spotřeby O<sub>2</sub> mozkiem  
 $MRTCO2=0.182$ ; % [Lco2/min] míra metabolické produkce CO<sub>2</sub> tkáněmi  
 $MRTO2=0.215$ ; % [Lo2/min] míra metabolické spotřeby CO<sub>2</sub> tkáněmi  
 $QN=6$ ; % [Lkrve/min] základní minutový tok krve  
 $QBN=0.75$ ; % [Lkrve/min] základní minutový tok krve mozkiem  
 $r1=0.1$ ; % [min] časová konstanta změny minutového toku krve  
 $r2=0.1$ ; % [min] časová konstanta změny minutového toku krve mozkiem  
 $tab=0.197$ ; % [min] dopravní zpoždění mezi výstupem plic a vstupem % mozku  
 $tvb=0.1113$ ; % [min] dopravní zpoždění mezi mozkiem a vstupem plic  
 $tvt=0.5913$ ; % [min] dopravní zpoždění mezi ostatními tkáněmi a vstupem % plic  
 $tat=0.317$ ; % [min] dopravní zpoždění mezi výstupem plic a vstupem % tkání  
 $tao=0.1876$ ; % [min] dopravní zpoždění mezi výstupem plic a karotidami  
 $T=0.01$ ; % pomocné časové zpoždění pro CaCO<sub>2</sub>, CvBCO<sub>2</sub> a CvTCO<sub>2</sub>  
 $TT=0.3$ ; % pomocné časové zpoždění pro Vi  
 $K_{Ccsfh}=1.138$ ; % [L/min\*nmol\*Lkrve-1] citlivost regulace na CcfsH+  
 $K_{Ccah}=1.154$ ; % [L/min\*nmol\*Lkrve-1] citlivost regulace na CaH+  
 $K_{Cpao2}=23.6e-9$ ; % [L/min\*mmHg] citlivost regulace na PaO<sub>2</sub>

### Model regulace žaludeční kyselosti

% regulace množství gastrinu  
 $k=1e-2$ ; % [s] časová konstanta deaktivace  
 $V_b=5$ ; % [l] objem krve  
 $K_d=1.8$ ; % [ng/s\*L] míra produkce ovlivněné objemem žaludku



$V_0=0.5$ ; % [L] počátek produkce ovlivněné objemem žaludku  
 $ig_{max}=0.42$ ; % [ng/s] maximální produkce ovlivněná pH žaludku  
 $K_p=70$ ; % [ng\*L/ng\*s] míra produkce ovlivněné pH žaludku  
 % produkce  $H^+$  iontu  
 $i_{hrmax}=1.1e-5$ ; % [mmol/s] maximální produkce HCl  
 $K_g=1.5e-7$ ; % [mol\*L/ng\*s] míra produkce HCl způsobené gastrinem  
 $pH_f=7$ ; % pH potravy  
 $Q_s=1e-5$ ; % [L/s] produkce slin potravy  
 $pH_s=7$ ; % pH slin  
 % objem žaludku  
 $R=3000$ ; % [s] časová konstanta vyprazdňování žaludku  
 $H_{00}=0.150$ ; % [mol/L] molární koncentrace produkované kyseliny  
 % příjem potravy  
 $Q_1=3e-4$ ; % [L/s] míra příjmu potravy během snídane  
 $t_{1zac}=7$ ; % [h] počátek snídane  
 $t_{1kon}=7.5$ ; % [h] konec snídane  
 $Q_2=3e-4$ ; % [L/s] míra příjmu potravy během oběda  
 $t_{2zac}=12$ ; % [h] počátek oběda  
 $t_{2kon}=13.166$ ; % [h] konec oběda  
 $Q_3=3e-4$ ; % [L/s] míra příjmu potravy během večere  
 $t_{3zac}=18$ ; % [h] počátek večere  
 $t_{3kon}=18.833$ ; % [h] konec večere

### Model vlivu funkce ledvin na stabilizaci krevního tlaku

% nelineární vyjádření křivky vylučování. Závislost je modelována % kvadratickou funkcí.  
 % standardní hodnoty parametřů  
 $a_{10}=23.96$ ;  
 $a_{11}=-0.5999$ ;  
 $a_{12}=3.749e-3$ ;  
 % hodnoty odpovídající Goldblattově hypertenzi  
 $\%a_{10}=6.579$ ;  
 $\%a_{11}=-0.156$ ;  
 $\%a_{12}=7.9365e-4$ ;  
 % nelineární závislost objemu krve na objemu ECF  
 $a_{20}=-1.75$ ;  
 $a_{21}=0.6$ ;  
 $a_{22}=-1e-2$ ;  
 % nelineární závislost středního plnicího tlaku na objemu krve  
 $a_{30}=24.86$ ;  
 $a_{31}=-15.48$ ;  
 $a_{32}=2.38$ ;  
 % nelineární závislost tlaku v pravé síni na plnicím tlaku a odporu % žilního návratu  
 $a_{40}=2.3$ ;  
 $a_{41}=5.8e-4$ ;  
 $K_{pRA}=1$ ;

HZV0=5000;% [ml/min] standardní minutový výdej srdce  
 KRP=5e-9;% [mmHg\*min/ml<sup>2</sup>] vztah mezi arteriálním odporem a chemickým % složením krve  
 KRPa=1.1e-4;% [min/ml] koeficient autonomní regulace odporu cév  
 T=5;% [min] časová konstanta autonomní regulace periferního odporu  
 KRVR=2.6e-2;% vztah periferního odporu a odporu žilního návratu  
 RVR0=8.7984e-4; % [mmHg\*min/ml] základní odpor žilního návratu  
 WS=1;% [ml/min] příjem tekutin

### Model izometrické kontrakce kosterního svalu

N=6;% počet svalových trhnutí  
 T=0.008;% perioda svalových trhnutí  
 st=1e-5;% [mol/L] maximální koncentrace Ca<sup>++</sup> iontu  
 TCa=0.01;% [s] časová konstanta návratu Ca<sup>++</sup> iontu  
 Ca2max=4e-6;% omezení vlivu Ca<sup>++</sup>  
 TFc=1e-3;% [s] časová konstanta náběhu Fc  
 TF=1.5e-2;% [s] časová konstanta náběhu F  
 TL=1e-3;% [s] časová konstanta zkracování  
 a=1;% faktor náběhu zkrácení

### Model regulace glykémie

% kompartment glukózy

Vg=14;% [L] objem extracelulární tekutiny  
 kgu=0.1;% [L/min\*mM] koef. úbytku glukózy  
 cGk=10;% [mM] mez výstupu do moči  
 Kk=0.1;% [L/min\*mM] míra výstupu do moči  
 igg=2;% [mmol/min] bazální produkce  
 igi=1;% [mmol/min] infuze glukózy  
 tglukz=300;% [min] začátek infuze  
 tglukk=300;% [min] konec infuze

% kompartment inzulínu

Klm=30;% [mmolG/min\*jednI] inzulínem stimulovaný úbytek glukózy  
 ki=1.5;% [L/min\*mM] koef. úbytku inzulínu  
 cGb=4;% [mM] mez počátku produkce  
 Kb=0.1;% [L/min\*mM] míra produkce  
 iib=0;% [jedn/min] bazální produkce  
 iii=0.05;% [jedn/min] infuze inzulínu  
 tinsz=300;% [min] začátek infuze  
 tinsk=300;% [min] konec infuze

% kompartment glukagonu

K1=13;% [mmolG/min\*nM Glukagonu] glukagonem stimulovaný přírůstek % glukózy  
 Kga=1.4;% [L/min\*mM] koef. úbytku glukagonu  
 cGa=5.5;% [mM] mez konce produkce  
 Ka=0.1;% [L/min\*mM] míra produkce  
 igab=0;% [nmol/min] bazální produkce  
 igai=0.1;% [nmol/min] infuze glukagonu  
 tglz=300;% [min] začátek infuze  
 tglk=300;% [min] konec infuze

