

Fysiologiske reguleringsmekanismer

T. Drengstig, I. W. Jolma, K. Thorsen og P. Ruoff

T. Drengstig, K. Thorsen
(Institutt for data- og elektroteknikk, Universitet i Stavanger)

I. W. Jolma, P. Ruoff
(Senter for organelleforskning (CORE), Universitet i Stavanger)

I alle organismer finnes det forskjellige typer av regulering, alt fra kroppstemperatur- og blodsukkerregulering i pattedyr til regulering av nitratkonsentrasjon i planteceller. Å beskrive disse egenskapene med matematiske modeller bidrar til økt kunnskap om de fysiologiske mekanismene som sørger for slik regulering. I denne artikkel knyttes begreper fra reguleringsteknikk sammen med begreper fra fysiologi/reaksjonskinetikk, og det vises hvordan en matematisk modell for blodsukkerregulering kan utvikles.

Homeostase
– å holde noe (tilnærmet) konstant.

Homeostase

Det å holde en egenskap (for eksempel konsentrasjonen av blodsukker) innenfor visse grenser eller nært til en bestemt verdi kalles *homeostase* i fysiologien (se faktaboks). Kunnskap om hvordan enkeltstoffer som proteiner, enzymer og hormoner påvirker hverandre og gir homeostase har vært gjennomgående tema i forskningen i over hundre år. I den senere tid er det også blitt mer og mer aktuelt å beskrive disse reguleringsmekanismene med matematiske modeller. Interessen for matematiske modeller skyldes at biologer begynner å se nytteverdien av slike betraktninger, mye grunnet hvordan bruken av matematiske modeller har drevet utviklingen av forskjellige andre teknologiske fagfelt. En av fordelene med å ha matematiske modeller som beskriver homeostase, er at slike modeller kan benyttes i syntetisk biologi, hvor målet er å konstruere biokjemiske reaksjonsnettverk eller forandre en organisme for å oppnå

gitte mål. Et eksempel på dette er å konstruere bakterier som kan produsere store mengder biobrensel. En annen fordel er at matematiske modeller ofte kan beskrive/forklare cellulære prosesser som ikke nødvendigvis kan forstås intuitivt ut fra eksperiment.

I begrepet homeostase ligger det at levende vesener tilpasser seg varierende påvirkninger eller forstyrrelser som kommer enten utenfra eller innenfra selve organismen. Eksempelvis er kroppstemperaturen ca. 37.5 °C selv om man er ute en kald vinterdag, eller sitter i en varm badstu. Et annet eksempel er konsentrasjonen av blodsukker som hos en frisk person ligger mellom 4 og 8 mmol glukose pr. liter uansett om personen spiser veldig mye søt mat eller løper maraton. Dette kalles å være *homeostatisk regulert*. Dette er vist i Figur 1 hvor en person småspiser en kjærlighet på pinne langsomt over 1.5 timer (panel a). Hos en frisk person som er homeostatisk regulert vil blodsukkerkonsentrasjo-

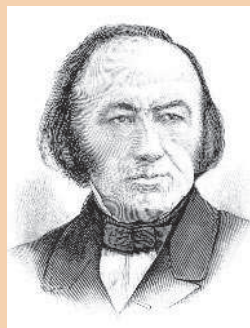
Homeostasens historie

Begrepet «milieu intérieur» eller «det indre miljø» ble først introdusert av den franske fysiologen Claude Bernard på 1800-tallet. Bernard forsto at en rekke fysiologiske prosesser kontinuerlig jobber for å holde vårt indre miljø stabilt. Ved at vi er i stand til å vedlikeholde en slik indre stabilitet, argumenterte han for at vi dermed har frigjort oss fra de ytre omgivelser. Han kategoriserte liv i tre former:

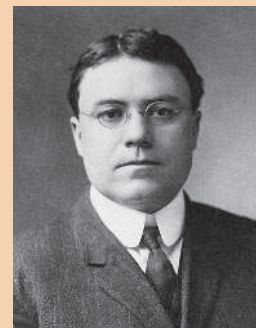
- *la vie latente*, en livstilstand hvor ingen fysiologiske endringer finner sted
- *la vie oscillante*, livsformer som er under påvirkning av det ytre miljø (i denne kategorien plasserte han alt planteliv, alle invertebrater samt alle kaldblodige virveldyr)
- *la vie constante ou libre*, «det frie liv», hvor det indre miljø holdes stabilt uavhengig av det ytre miljø (varmblodige virveldyr ble plassert i denne kategorien)

Begrepet homeostase (fra gresk: homois, «liknende», og stasis, «stillestående») ble innført av en annen fysiolog, Walter B. Cannon på 1920-tallet. Cannon er kanskje best kjent for sitt arbeid med den såkalte fight or flight-responsen, men han utviklet også homeostase som et fysiologisk konsept basert på Bernards ideer om

et stabilt indre miljø. Bernards arbeider var i stor grad sentrert rundt forståelsen av selve stabilitets-tilstanden (steady state) forbundet med homeostase. Cannon tok dette arbeidet videre ved å fokusere på *kontrollfaktorene* som gir opphav til en slik stabilitet. Omkring 1930 ble Cannon kollega med Arturo Rosenblueth, en anerkjent fysiolog som også hadde et nært samarbeid med Norbert Wiener (se egen faktaboks). Gjennom Rosenblueth oppsto dermed en bro mellom forståelsen av kontroll av fysiologisk homeostase og kybernetikk.



Claude Bernard, 1813–1878
(fra wikipedia)



Walter Bradford Cannon, 1871–1945 (gjengitt med tillatelse fra American Physiological Society (APS))

nen typisk få en stigning før kroppens regulerings-mekanismer sørger for å redusere blodsukkeret mens personen enda spiser (panel b). Hos en person med diabetes type 1 vil ikke kroppens reguleringsmekanisme fungere, og blodsukkeret vil dermed stige og legge seg på et høyere nivå (panel c).

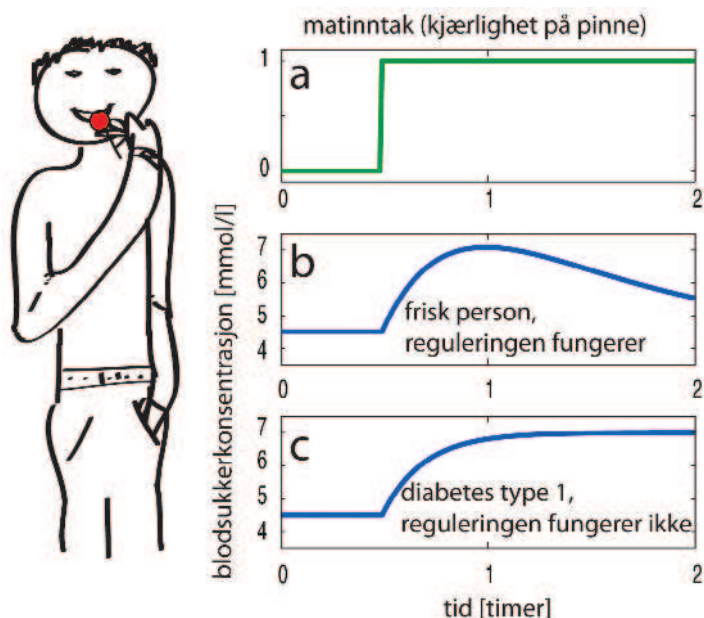
Det at homeostatisk regulering foregår i alle levende organismer viser at denne egenskapen gir en stor evolusjonsmessig fordel, og innenfor evolusjon snakker man ofte om evnen til å tilpasse seg endringer. De molekylære komponentene som er ansvarlige for reguleringen i de forskjellige organismene er ofte svært forskjellige,

men det er måten komponentene jobber sammen på som er avgjørende for å oppnå homeostase. For å identifisere og analysere potensielle fysiologiske reguleringsstrukturer, har vi derfor valgt å ta utgangspunkt i generiske/universelle stoffer som virker som «plassholdere» for de forskjellige stoffene som inngår i homeostasen i de ulike organismene.

Introduksjon til kybernetikk og reguleringsteknikk

Ordet *kybernetikk* kommer opprinnelig fra gresk og betyr styrmann, og benyttes i dag til å beskrive styring og regulering av mekaniske/industrielle

Homeostatisk regulering foregår i alle levende organismer.



Figur 1
Eksempel på fungerende og ikke fungerende regulering av blodsukker. Personen begynner å spise på en kjærlighet på pinne etter 0.5 timer og småspiser i 1.5 timer (panel a). Blodsukkerkonsentrasjonen til en frisk person vil typisk bli regulert tilbake til utgangspunktetsverdien (settpunktet), selv om personen fortsatt spiser (panel b). For en person med diabetes type 1 vil ikke denne reguleringmekanismen fungere, og blodsukker legger seg på et høyere nivå (panel c).

systemer og i levende systemer (se faktaboks). Kjente eksempler på dette er regulering av temperatur i rom ved bruk av oljeovn med termostat eller temperatur på badet ved bruk av varmekabler og gulvvarmeregulator (Finn Haugen, 2003). Slike industrielle regulatorer er sammensatt av elektroniske (eller mekaniske) komponenter, og har som oppgave å holde det de regulerer så nært som mulig den oppgitte/ønskede verdien, selv i nærvær av forstyrrelser fra omverdenen. Hvor god en regulator er avgjøres ved hvor godt den klarer å holde den regulerede verdien lik den ønskede verdien. Et eksempel på dette er cruisekontroll i en bil, se Figur 2. Sjåføren stiller inn ønsket hastighet (kalles settpunkt og tilsvarer typisk fartsgrensen på stedet) ved å trykke på knappen som ofte er plassert ytterst på blinklysbyrter. Disse signalene går inn til selve cruisekon-

trolleren (som inneholder en regulator) som også mottar elektronisk informasjon om hastigheten til bilen (kalles måling). Inne i cruisekontrolleren sammenlignes ønsket hastighet med målt hastighet, og basert på denne sammenligningen bestemmes nødvendig drivstofftilførsel til motoren (kalles pådrag) slik at bilens hastighet blir den samme som ønsket hastighet (settpunktet). I Figur 2 er pådraget koplet til forgasserspildet slik at mer eller mindre bensin blir tilført motoren ved å vri på dette spjeldet. Gasspedalen er selvfølgelig ikke i bruk når cruisekontrolleren benyttes.

Reguleringsstrukturen i Figur 2 kan skjematisk og forenklet presenteres som vist i Figur 3, hvor det detaljert vises hva som skjer inne i cruisekontrolleren. Målingen føres tilbake og trekkes fra settpunktet (sammenlignes) og ut fra avviket beregnes pådraget. Denne strukturen kalles *negativ tilbakekopling* og er basisstrukturen i de fleste former for regulering. I tillegg er det indikert at cruisekontrolleren også har en tilleggsfunksjon i å kompensere for forstyrrelser som bilen utsettes for. Dette kan være at bilen har en campingvogn på slep eller at bilen kjører oppover eller nedover bakker. Under alle disse situasjoner/betingelser skal cruisekontrolleren holde ønsket hastighet.

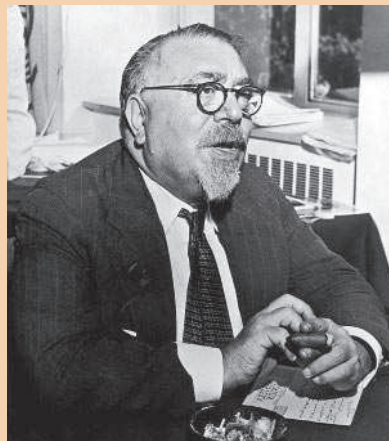
Integralvirkning

En god cruisekontroller klarer å regulere hastigheten slik at det ikke er noe avvik mellom ønsket verdi (settpunktet) og oppnådd verdi (målingen). Regulatorer som klarer å senke avviket til 0 karakteriseres ved at de har *integralvirkning*. Pådraget i slike regulatorer er matematisk sett proporsjonalt med integralet av tidligere

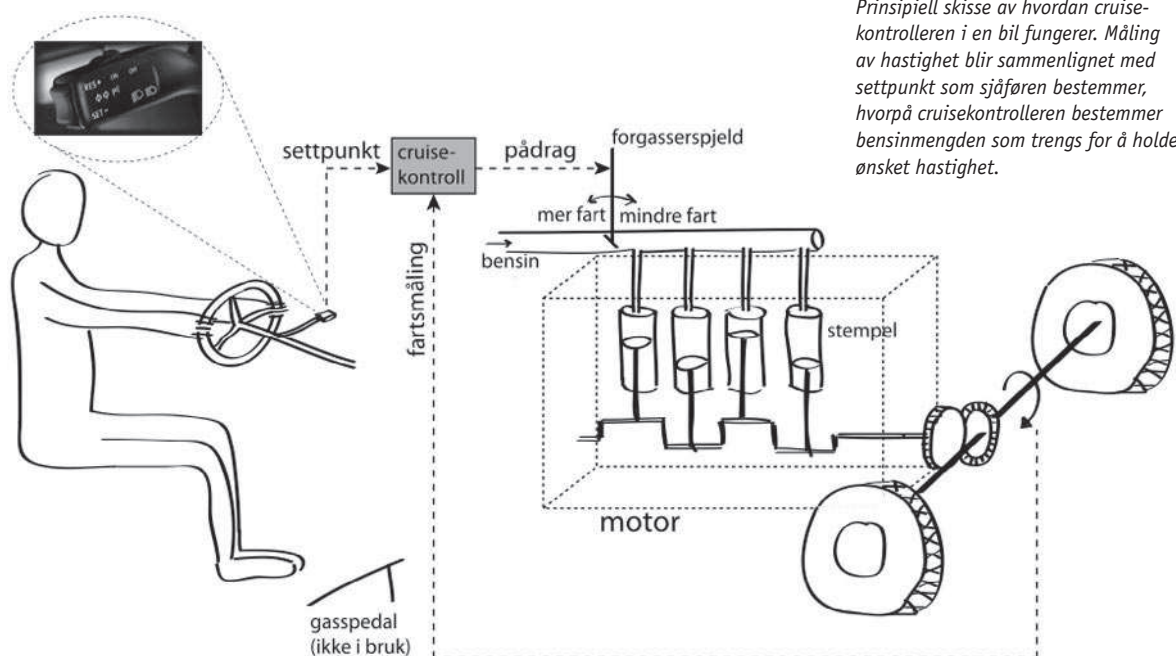
Kybernetikkens historie

I dag er det kanskje kommunikasjon, styring og kontroll av elektriske eller elektromekaniske maskiner som forbindes sterkest med kybernetikk. Kybernetikkens far, Norbert Wiener, hadde et annet syn da han lanserte begrepet med boka «Cybernetics» i 1948. Bokas fullstendige tittel lyder «Cybernetics, or Control and Communication in the Animal and the Machine». Wiener så koblingen mellom kybernetikk- og homeostasebegrepet som så vidt hadde begynt å få innpass i de biofysiologiske fagene. Han poengterte at alle levende vesener inneholder en rekke termostater og regulatorer, der styringssignaler sendes via nerveimpulser og molekyler, for eksempel hormoner, mye på samme måte som slike signaler sendes via elektriske forbindelser i maskiner. Wiener advarte sterkt mot det han kalte den klassiske tendensen til å se på kroppen som en ren termodynamisk maskin, og han gikk faktisk så langt som å uttale at synet til konservative fysiologer kunne sammenlignes med at elektrisitet ikke var nyttig til annet enn å overføre energi (elkraft). Et utsagn som i ettertid har fått enda mer styrke. Det er

lett å se at et slikt syn innenfor elektriske fagfelt ville umuliggjort den utviklingen vi har sett de siste 100 årene, en utvikling som allerede var godt i gang da Wiener utgav «Cybernetics».



Norbert Wiener, 1894–1964 (fra wikipedia)

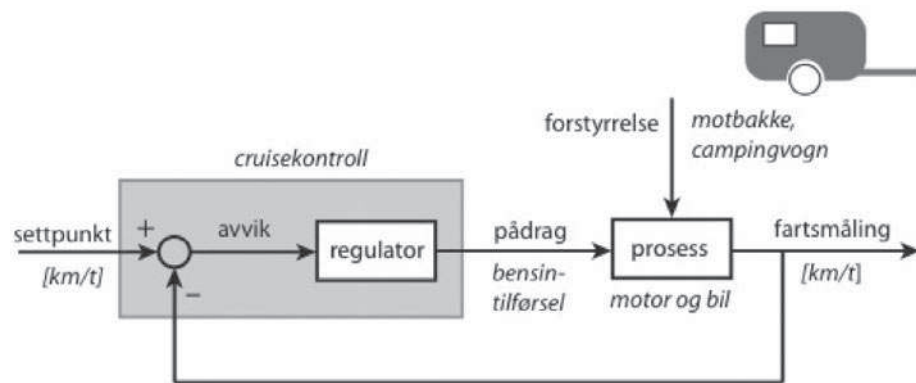


Figur 2

Prinsipiell skisse av hvordan cruisekontrolleren i en bil fungerer. Måling av hastighet blir sammenlignet med settpunkt som sjåføren bestemmer, hvorpå cruisekontrolleren bestemmer bensinmengden som trengs for å holde ønsket hastighet.

Figur 3

Standard fremstilling av en regulatorstruktur ved bruk av negativ tilbakekopling (engelsk: negative feedback control), i dette tilfelle en cruisekontroller i en bil. Regulatoren har to oppgaver, nemlig å følge settpunkt og samtidig kompensere for forstyrrelser. Det som blir regulert kalles «prosess».



Integralvirkning gjør at avviket blir 0.

avvik mellom ønsket og målt verdi. Denne egenskapen bidrar til at pådraget (bensintilførselen) har en verdi som er større enn 0 selv om avviket er 0 (fordi integralet av tidligere avvik er større enn 0). I en regulator uten integralvirkning, der pådraget er proporsjonalt med avviket, vil pådraget bli 0 dersom avviket er 0. Dette betyr i praksis at motoren ville mistet bensintilførselen når hastigheten er kommet opp i ønsket hastighet, og ergo ville ikke bilen kunne holde farten oppe. For å analysere og konstruere slike industrielle reguleringssystemer blir den matematiske modellen (dvs. ligningene som beskriver den fysiske oppførselen til systemet) benyttet.

Det er utført mye forskning med den hensikt å finne ut hvordan kroppens regulatorer fungerer, og hvordan de fysiologisk kan bygges opp av stoffer og signalering mellom stoffer (kalles *molekylær signaloverføring*, se faktaboks). Det er opplagt at kroppen ikke inneholder regulatorer i industriell forstand, men er basert på biokjemiske/fysiologiske prosesser. Disse prosessene lar seg likevel beskrive matematisk på samme måte som in-

dustrielle regulatorer, med blant annet integralvirkning og settpunkt.

Kontrollmotiver

Som nevnt ovenfor benytter vi generiske stoffer som «plassholdere» for stoffene som inngår i homeostase. Disse generiske stoffene kan både produseres og forbrukes, samt påvirke hverandre, og utgjør på denne måten strukturer vi kaller *kontrollmotiv*. De enkleste kontrollmotivene består av 2 stoffer, *A* og *E*, som tilsvarer henholdsvis «prosess» og «regulator» i Figur 3. Ved matematisk analyse kan vi vise på hvilke måter *A* og *E* kan påvirke hverandre for å oppnå homeostase i *A*, og hvilke betingelser som må oppfylles for at stoffet *E* virker på samme måte som en industriregulator med integralvirkning.

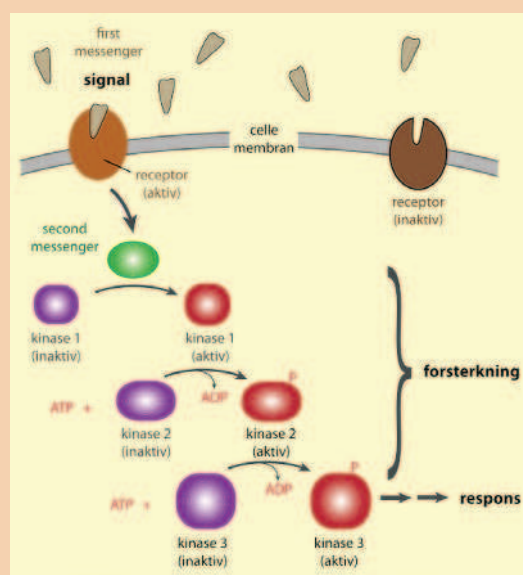
For å ha grunnlag for å forstå hvordan kontrollmotivene virker, må vi definere noen begreper fra kjemisk reaksjonskinetikk. Dersom et stoff *A* påvirkes av et annet stoff *E* på en slik måte at dannelseshastigheten (syntesen) av *A* øker med økende mengde av *E*, kalles dette *aktivering* (forsterkende virkning) og indikeres med en pil og

Molekylær signaloverføring

De stiplede linjene i kontrollmotivene representerer aktiverende eller inhiberende signaler som antyder hvordan et molekyl (for eksempel blodglukose) har innvirkning på et annet molekyl/sted i cellen eller kroppen (for eksempel aktivere insulin-utsendelse fra β -celler). Innen biologi/fysiologi kalles overføring av slike signaler for *signaltransduksjon*. En form for lokal signaloverføring skjer ved nerveceller som ved enden (synapser) utskiller neurotransmittere, dvs. molekyler som kan stimulere celler i kontakt med synapsene. For langdistanse signaloverføring bruker dyr og planter signalstoffer som kalles *hormoner*. Insulin som vi har beskrevet er et hormon som deltar (sammen med glukagon og andre stoffer) i kontroll av blodsukknivået (se Figur 7).

Vi kan skille mellom tre faser i signaloverføringen. I første fasen vil et signalmolekyl («first messenger», for eksempel et hormon) bindes til en reseptor (se bildet til høyre). Reseptoren som har bundet signalstoffet vil i andre fasen gjennomgå en kjemisk forandring som påvirker en serie av molekyler. Disse molekylene danner selve signaloverføringskjeden (signaltransduksjon) som i tredje fase fører til en bestemt cellulær respons (for eksempel vekst/celledeling). Mange molekyler i signaloverføringskjeder er små, vannløselige ikke-proteinforbindelser som betegnes som «second messenger». De mest brukte second messengers er syklisk AMP og kalsium-ioner, Ca^{2+} . Den mest brukte kjemiske forandringen i signaloverføringskjeden er å sette på (eller fjerne) en fosfatgruppe på et protein ved bruk av

ATP, en prosess som kalles for *fosforylering* (eller *defosforylering* når en fosfatgruppe fjernes). Enzymer som katalyserer fosforylering av proteiner kalles *protein-kinaser*, mens de som fjerner en fosfatgruppe kalles for *fosfataser*. Kinaser er ofte koblet i serie hvor en kinase fosforylerer og aktiverer en annen kinase i kjeden (se bildet). Denne serielle koblingen av flere kinaser i signalkjeden fører til en *forsterkning* av det første signalet som resulterer i en passende styrke av responsen.



et pluss tegn i en sirkel, se Figur 4, panel a.

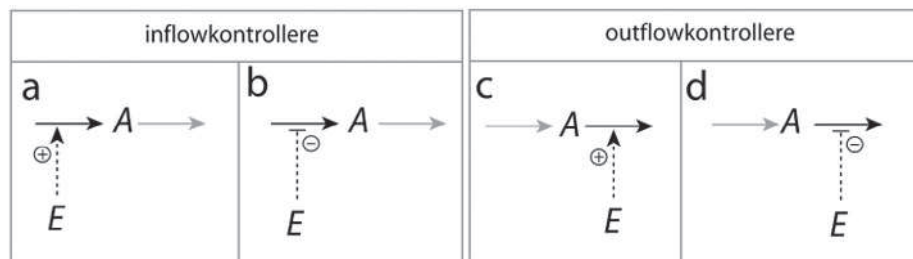
Motsatt er det slik at dersom dannelseshastigheten av *A* reduseres med økende mengde av *E*, kalles dette *inhibering* (strupende virkning) og indikeres med en flat pil og et minustegn i en sirkel, se Figur 4, panel b. Siden regulatorstoffet *E* i begge tilfeller virker inn på *innstrømmen* av *A*, kalles disse strukturene for *inflowkontrollere*. På samme måte som syntesen av et stoff kan aktiveres/inhiberes,

kan også fjerningen (degradasjonen) av et stoff aktiveres (Figur 4, panel c) og inhiberes (Figur 4, panel d). Siden regulatorstoffet *E* nå virker inn på *utstrømmen* av *A*, kalles disse strukturene for *outflowkontrollere*. Ved å ta utgangspunkt i strukturene i Figur 4, og samtidig tillate at også *A* kan påvirke enten syntesen eller degradasjonen av *E*, gir dette 8 forskjellige kombinasjoner/kontrollmotiv, det vil si 4 inflow- og 4 outflowkontrollere. Et eksempel på

Inflowkontroller og outflowkontroller.

Figur 4

Eksempler på aktivering og inhibering av syntese (inflowkontrollere) og degradasjon (outflowkontrollere) av A fra regulatorstoffet E.



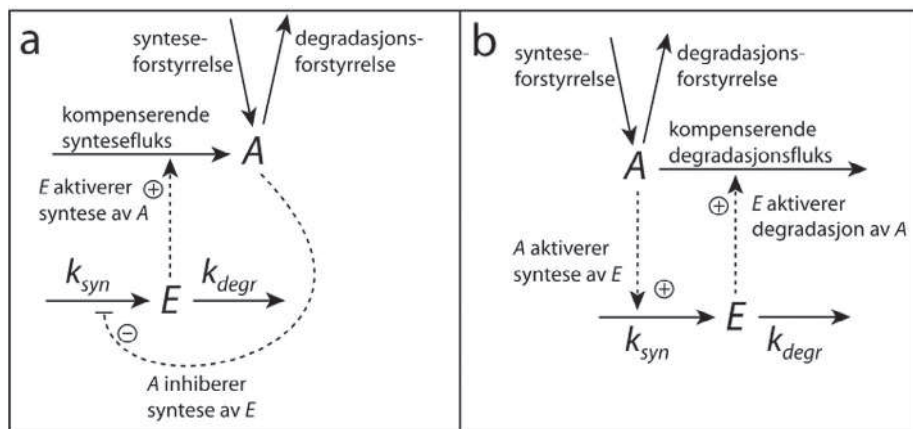
De matematiske modellene består av differensialligninger.

en inflow- og en outflowkontroller er vist i Figur 5, henholdsvis panel a og b, hvor vi har innført forstyrrelser i stoffet A (prosessen) som stoffet E (regulatoren) skal kompensere for slik at konsentrasjonen av A holdes konstant uavhengig av forstyrrelsene.

Alle de 8 kontrollmotivene kan individuelt representeres som regulatorer med negativ tilbakekopling som vist i Figur 3, og et eksempel på dette

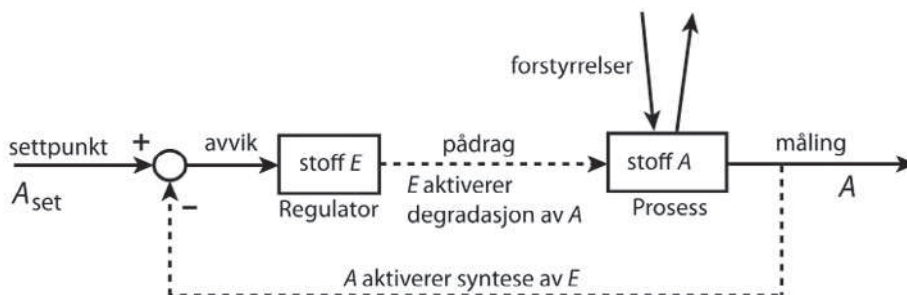
er vist i Figur 6 hvor beskrivelsen av pådrag, måling, regulator og prosess er knyttet opp mot begrepene benyttet i inflowkontrolleren i Figur 5 (panel a). For lettere å se sammenhengen er de stiplede og heltrukne pilene fra Figur 5 (panel a) også benyttet i Figur 6.

Den matematiske modellen for et kontrollmotiv består av en differensialligning for hvert stoff som er med, hvor differensialligningen be-



Figur 5

Eksempler på inflow- og outflowkontrollere med de reaksjonskinetiske hastighetskonstanter for syntese (k_{syn}) og degradasjon (k_{degr}) av regulatorstoffene E. Panel a: Inflowkontroller hvor E aktiviserer kompenserende syntese av A, og A inhiberer syntesen av E. Dersom degradasjonsforstyrrelsen er større enn syntese-forstyrrelsen, vil nivået av A synke. Redusert mengde av A betyr at den inhiberende virkningen A har på syntesen av E reduseres, og nivået av E øker. På denne måten øker den E-aktiverte syntesen av A, slik at nivået av A øker igjen, og det oppstår en balanse mellom stoffene A og E, og A holdes på en konstant verdi. Panel b: Outflowkontroller hvor E aktiviserer kompenserende degradasjon av A, og A aktiviserer syntesen av E. Dersom syntese-forstyrrelsen er større enn degradasjonsforstyrrelsen, vil nivået av A stige. Økt mengde av A betyr at den A-aktiverte syntesen av E økes, slik at nivået av E øker. På denne måten øker den E-aktiverte degradasjonen av A, slik at nivået av A synker igjen, og som for inflow-kontrolleren oppstår det en balanse mellom stoffene A og E, og A holdes på en konstant verdi.



Figur 6
Eksempel på hvordan inflowkontrolleren i **Figur 5** (panel a) kan presenteres som en standard reguleringsstruktur tilsvarende **Figur 3**. Egenskapene «A aktiverer syntese av E» og «E aktiverer degradasjon av A» kan matematisk vises å fungere som henholdsvis måling med negativ tilbakekopling og pådrag.

skriver hvordan mengden av hvert av disse stoffene endres som funksjon av syntese og degradasjon av stoffet.

Hvordan bestemmes settpunktet og hvordan oppnås integralvirkning?

I Figur 6 indikeres eksplisitt et settpunkt A_{set} for reguleringsløyfen, mens i Figur 5 er ingen eksplisitte settpunkt beskrevet. Settpunktet A_{set} fremkommer imidlertid ved å analysere de matematiske ligningene bak kontrollmotivet, og settpunktet er bestemt av forholdet mellom hastighetskonstantene k_{syn} og k_{degr} til regulatorstoffet E. For inflowkontrolleren er settpunktet $A_{set} = k_{syn}/k_{degr}$, mens settpunktet for outflowkontrolleren er $A_{set} = k_{degr}/k_{syn}$. Dette betyr at dersom disse hastighetskonstantene endres, endres også settpunktet.

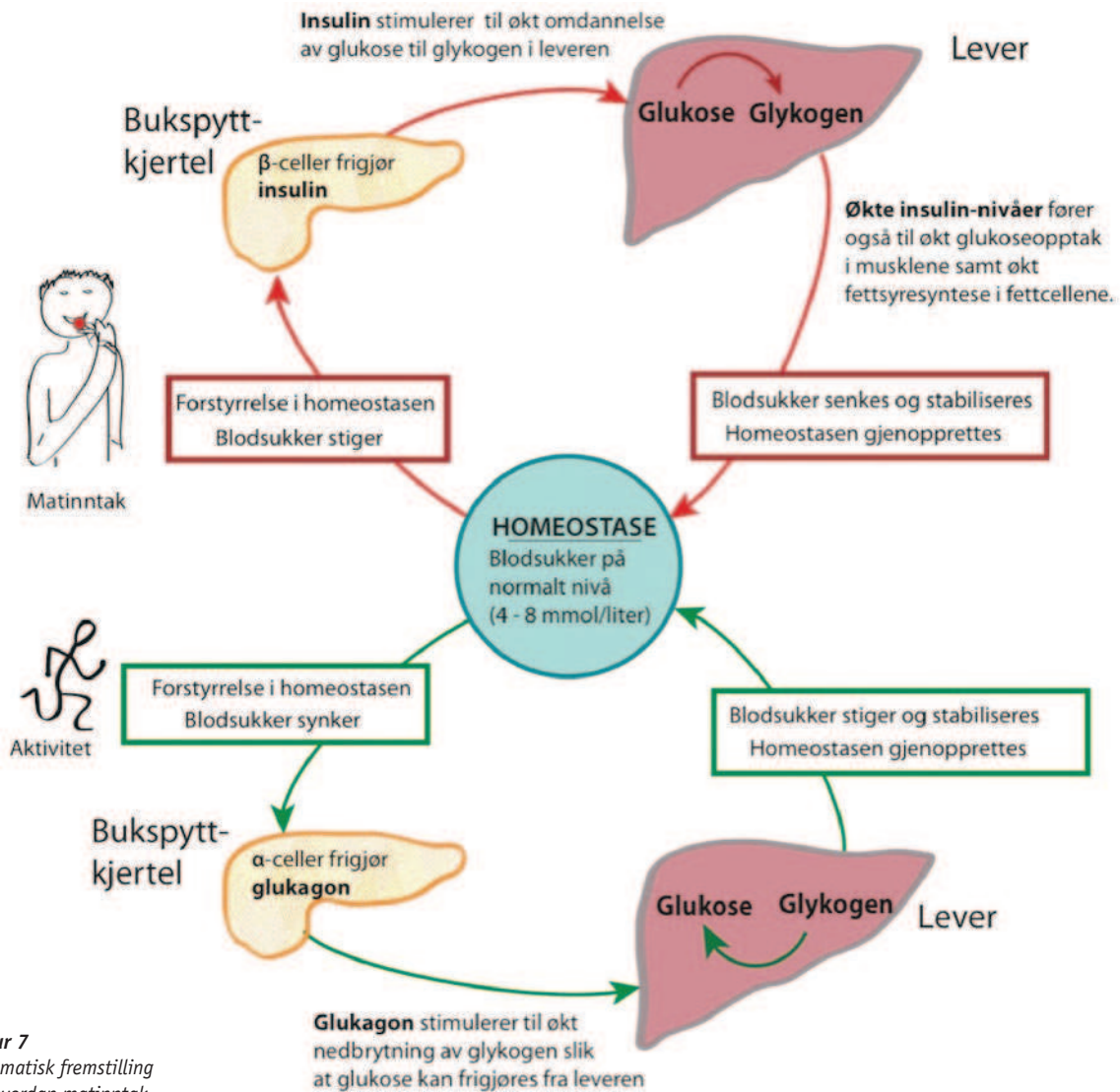
For å oppnå integralvirkning er det essensielt at degradasjonen av reguleringsstoffene E skjer ved såkalt nullte ordens kinetikk. Nullte ordens kinetikk betyr at degradasjonen av E er uavhengig av nivået av E. Selv om dette kan virke som et uoppnåelig krav i fysiologien, finnes det enzymkinetiske modeller som gir tilnærmet nullte orden kinetikk, for eksempel når degradasjon av et stoff skjer ved hjelp av et enzym som er met-

tet allerede ved lave konsentrasjoner (Michaelis-Menten kinetikk med høy affinitet). Et kjent eksempel på en slik prosess er nedbrytningen av alkohol i leveren gjennom alkohol dehydrogenase, som skjer ved en konstant rate (typisk 0.10-0.15 promille/time) uavhengig av hvor mye alkohol det er i blodet.

Kroppen som kybernetisk system

For å beskrive mer sammensatte og kompliserte systemer kan flere kontrollmotiver kombineres og på den måten utføre mer helhetlig regulering. For eksempel har mange systemer et kontrollmotiv som styrer syntesen av et kjemisk stoff og et kontrollmotiv som styrer degradasjon av det samme stoffet. I tillegg kan det eksistere andre kontrollmotiver som styrer for eksempel lagring av stoffet internt i organismen/cellen. Et slikt eksempel er blodsukkerregulering, hvor karbohydrater i maten vi spiser blir brutt ned og tatt opp som glukose i tynntarmen. I leveren kan glukose lagres som glykogen som igjen kan omformes til glukose for bruk i tider på døgnet hvor man ikke har tilgang på glukose, men likevel trenger dette. For å lagre glukose i leveren og for å levere glukose til muskelcellene trengs

Nullte ordens kinetikk er essensielt for integralvirkning.



Figur 7
Skjematisk fremstilling av hvordan matinntak og aktivitet påvirker blodsukkerkonsentrasjonen som igjen påvirker utskillelse av enten insulin (rød bane) eller glukagon (grønn bane) fra bukspyttkjertelen, og hvordan insulin og glukagon påvirker forholdet mellom glykogen og glukose i leveren, som igjen påvirker blodsukkeret.

hormonet *insulin* som produseres av β-cellene i bukspyttkjertelen (for de som har diabetes type 1 har β-cellene sluttet å virke). For å hente ut glukose fra leveren (fra glykogen) er hormonet *glukagon* nødvendig, og dette hormonet produseres av α-cellene i

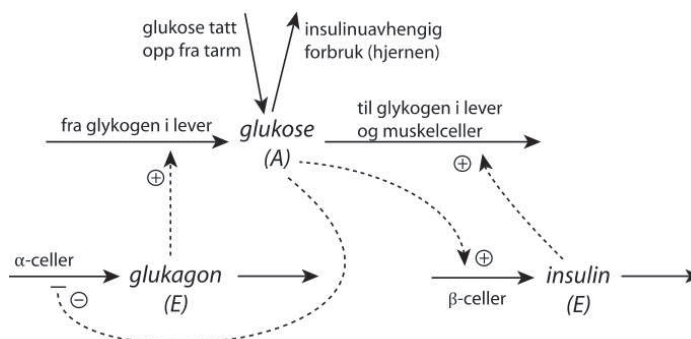
bukspyttkjertelen. Dette er skjematisk vist i Figur 7.

Relatert til kontrollmotivene, fungerer hormonene insulin og glukagon som to generiske regulatorstoffer *E*, mens blodsukkeret fungerer som stoffet *A* som reguleres. Ved å

Dette motivet fungerer på følgende måte: Når mattilgangen er stor, øker blodsukkeret (glukose). Dette inhiberer glukagonproduksjonen siden det nå ikke er nødvendig å hente glukose fra glykogenlagrene i leveren. Videre aktiveres insulin siden glukosen skal både brukes i muskelceller og lagres i leveren som glykogen. Når det er lenge siden du har spist og blodsukkeret synker, vil inhiberingen av glukagon opphøre samtidig som aktivering av insulin synker. Det betyr at glukagon frigjør glukose fra glykogenlagrene i leveren, og det oppstår balanse i blodsukkernivået.

Veien videre

Homeostatisk kontroll er viktig for at organismer skal fungere optimalt, og dersom homeostasen bryter sammen, kan det gi opphav til sykdom. Forståelsen av homeostatiske kontrollmekanismer er viktig for å øke kunnskapen om hvordan kroppen fungerer og hva som kan gjøres dersom det oppstår sykdom som følge av at homeostasen ikke lenger fungerer. Et slikt eksempel er diabetes type 1 hvor reguleringen av blodsukkeret ikke lenger fungerer på grunn av mangel på insulin. Ved å tilføre individuelt tilpassede mengder insulin, opprettholdes reguleringen og man kan leve et normalt liv til tross for en ikke-funksjonell reguleringsmekanisme. Arbeidet som er presentert her danner grunnlag videre for å analysere organismers regulatorstruktur og disse kan bidra til forståelsen av hvordan og hvorfor homeostasen noen ganger bryter sammen.



Videre lesning

Norbert Wiener, *Cybernetics: or Control and Communication in the Animal and the Machine*, second edition, MIT Press, 1965. (hovedsagelig side 42–43 og 114–115).

J. Clancy and A.J. McVicar, Physiology and anatomy – A homeostatic approach, second edition, 2002, kap. 10.

F. Haugen, Praktisk regulerings-
teknikk. Tapir forlag. 2003

N. A. Campbell, J. B. Reece, Biology, Eight edition, Pearson, 2008, kap. 11.

L. L. Langley, *Homeostasis: Origins of the Concept*. Dowden, Hutchinson & Ross, 1973.

W. B. Cannon, *The Wisdom of the Body*. Norton, 1967.

T. Drengstig, I. W. Jolma, X. Y. Ni, K. Thorsen, X. M. Xu and P. Ruoff (2012), A Set of Basic Homeostatic Controller Motifs. *Biophys. J.*, **103**, pp. 2000–2010.

X. Y. Ni, T. Drenth, and P. Ruoff (2009). The control of the controller: Molecular mechanisms for robust perfect adaptation and temperature compensation. *Biophys. J.*, 97, pp. 1244–1253.

Figur 8

Kombinasjon av en inflowkontroller (glukagon) og en outflowkontroller (insulin) for regulering av blodsukkerkonsentrasjon (glukose). Matinntak og insulinuavhengig forbruk er eksempler på forstyrrelser som påvirker blodsukkerkonsentrasjonen. Den matematiske modellen for dette kontrollmotivet består av 3 differensialligninger som kan implementeres i et program og simuleres.