



مدل سازی ریاضی برهمکنش هورمون ها و متابولیت ها در گامه تعادل منفی انرژی گاوهای شیری

محمد حسن ناطق احمدی^۱، *مصطفی قادری زفره‌یی^۲، مهرداد معمار^۲، مجتبی کافی^۳، مهدی قنبری^۴،

فرهاد صمدیان^۲ و علی حقدل^۵

^۱ دانش آموخته کارشناسی ارشد و ^۲ استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه یاسوج، ^۳ استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، ^۴ مهندسی شیمی، دانشکده مهندسی شیمی و نفت، دانشگاه شیراز، ^۵ استادیار دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه شیراز

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۲۷؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۹/۶

چکیده

سابقه و هدف: در طی چند دهه گذشته، پیشرفت‌هایی در توسعه مدل‌های ریاضی به‌عنوان ابزارهای پژوهش و مدیریت وجود داشته است که می‌توانند دانش فعلی ما از رویدادهای تولید مثلی را تلفیق نمایند و آن‌گاه در پیش‌بینی بازده تولید مثلی حیوانات مزرعه‌ای کمک‌بخش باشند. این مقاله یک مدل‌سازی ریاضی مفهوم‌گرا از برهمکنش‌های هورمونی و متابولیت‌ها در گامه عدم فعلی و تعادل منفی انرژی در گاو شیری را ارائه می‌دهد. در گاوهای شیری عدم فعلی به‌طور سالیانه و پس از هر گوساله‌زایی رخ می‌دهد. این دوره بی‌فعلی در گاوهای شیری پرتولید به واسطه رخداد موازنه منفی انرژی ناشی از تولید شیر بالا در چند ده روز اول پس از زایمان، چالشی همیشگی در صنعت نوین گاو شیری در سراسر جهان است. به همین دلیل، کوشش‌های علمی فراوانی به منظور کشف ابعاد گوناگون زیست‌شناختی این گامه زیستی پراهمیت صورت گرفته است. به سبب پیچیدگی روابط موجود میان فرسنگ‌های اثرگذار، تحلیل‌های زیستی توصیفی-تشریحی، توفیق چندانی در گره‌گشایی از این سامانه نداشته‌اند. در این پژوهش تلاش شد که برای ساده‌سازی و در عین حال تحلیل قدرتمند سازه‌های اثرگذار شناخته شده بر این گامه، از دریچه زیست‌سامانه‌ها مدل‌سازی ریاضی به مسأله نگاه شود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ابتدا اطلاعات پراکنده در مورد وجه‌های گوناگون اثرگذاری موازنه منفی انرژی پس از زایمان بر تولیدمثل گاو شیری پرتولید به صورت مجتمع درآمد. سپس با استفاده از علم کاربرد ریاضیات در علوم زیستی و توانایی معادلات دیفرانسیل در همسان‌سازی سازوکارهای زیستی و فرمول‌نویسی، این اطلاعات به صورت برابران ریاضی خود درآمدند. کوشش شد تا معادلات طولانی و پیرایش نشده‌ی تولید شده برای سازه‌های مؤثر شناخته شده‌ی این گامه شامل گلوکز کبد، گلوکز خون، انسولین پانکراس و انسولین خون، IGF-1 کبد و خون و GnRH هیپوتالاموسی به معادلات دیفرانسیل معمولی کوتاهی، ساده‌سازی شوند.

یافته‌ها: با استفاده از داده‌های منتشرشده در مقالات علمی معتبر و بسط آن‌ها با استفاده از نرم‌افزار Curve Expert، فرآیند شبیه‌سازی رایانه‌ای با کمک نرم‌افزار MATLAB (Version 9.1) انجام شد و مدل‌های پیش‌بینی‌کننده‌ای برای برخی متغیرهای سامانه که قابلیت شبیه‌سازی را داشتند توسعه داده شدند.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که سامانه معادلات دیفرانسیل معمولی به‌دست آمده، توان پیش‌بینی خوبی برای گلوکز خون

* نویسنده مسئول: mghaderi@yu.ac.ir, Mosmos741@yahoo.com

(AARD%=0.388) و انسولین خون (AARD%=0.638) داشته اما قادر نبودند که پیش‌بینی دقیقی برای انسولین پانکراس و IGF-1 خون ارایه دهند. مدل حاضر آغازی بود به سوی یک مدل جامع که باید به تدریج کامل و کامل‌تر شود. در مدل حاضر سعی بر آن بود که تا حد امکان از داده‌های تجربی موجود در منابع گوناگون به منظور شبیه‌سازی مدل استفاده شود که این امر تا حد قابل قبولی با موفقیت در این پژوهش همراه بود.

واژه‌های کلیدی: گاو شیری، گامه تعادل منفی انرژی، معادلات دیفرانسیل معمولی، هورمون

مقدمه

موفقیت تولیدمثلی در حیوانات مزرعه‌ای وابسته به چندین گامه زیستی متمایز اما دنباله‌رو و وابسته به هم می‌باشد. سازه‌های اثرگذار بر این رخدادها مسیرهای سوخت و سازی و هورمونی هستند. چنین وابستگی‌های پیچیده‌ای نمی‌توانند تنها به وسیله آزمایش‌ها درک شوند و تحلیل‌های کمی و یکپارچگی داده‌های آزمایشی ضروری هستند. در سالیان اخیر، مدل‌های ریاضی پویایی فرآیندهای تولیدی و تولیدمثلی در نشخوارکنندگان، نه تنها برای خلاصه‌سازی داده‌های موجود مورد استفاده قرار گرفته است، بلکه جاهایی را نشان داده است که هنوز دانش بشری در آن‌ها دارای نقاط مبهم است و باید روی آن‌ها تمرکز بیشتری شود (۴). هدف نهایی عملکرد یک چرخه تخمدانی، رشد یک فولیکول تا رسیدن به بلوغ و در نهایت آزاد شدن یک تخمک زنده‌مان با قابلیت باروری می‌باشد (۱۵). مدل‌سازی ریاضی می‌تواند در آسان‌سازی اثرات سازه‌های چندگانه مؤثر بر عملکرد تولیدمثلی یا به عکس، در یکپارچه‌سازی ویژگی‌های تولیدمثلی حیوان بسیار کارآمد جلوه کند (۱۷). چنانچه ذکر شد سازه‌هایی که بر عملکرد تولیدمثلی گاو شیری اثرگذار هستند شامل مسیرهای پیچیده سوخت‌وسازی و هورمونی می‌باشند (۸). با توجه به همبستگی‌ها و پیوستگی‌های پیچیده‌ای که به طور معمول میان سازوکارهای تولیدمثلی وجود دارد، فهم این روابط و نحوه اثرگذاری آنها بر یکدیگر تنها با استفاده از آزمایشات

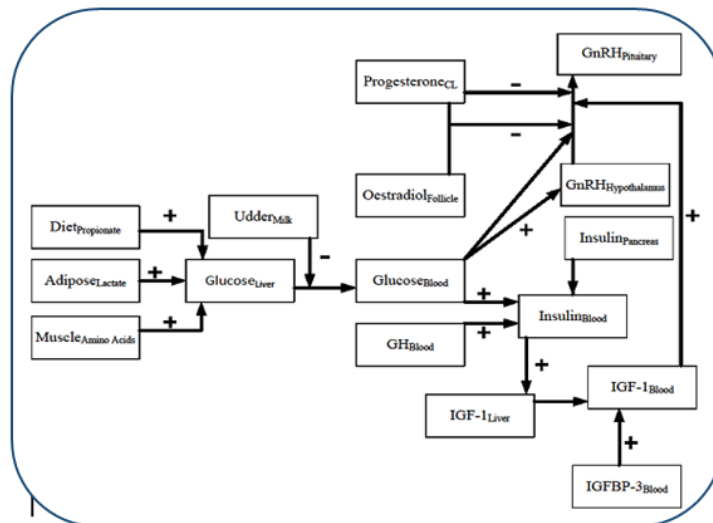
میدانی، آزمایشگاهی و قیاس‌های معمول آماری نمی‌تواند به دست آید (۱۱) و بنابراین نگرشی کمی و اتحادی به منظور مرتبط ساختن تمام داده‌های شناخته شده در خصوص عملکرد یک سامانه تولیدمثلی مورد نیاز است (۱). مدل‌سازی ریاضی می‌تواند در درک انفرادی اثرات سازه‌های چندگانه بر کارایی تولیدمثلی و یا بالعکس، در یکی کردن این خصوصیات به ظاهر جدا از هم به صورت کارآمد به منظور توصیف وضعیت تولیدمثلی یک حیوان مؤثر باشد (۱۷). در مدل‌سازی ریاضی فرآیندهای تولیدمثلی، تمرکز اصلی بر روی وقایع و مراحل از تولیدمثل است که به پیوندهای این سامانه و سازه‌های محیطی و مدیریتی مرتبط می‌شوند (۱). در حوزه فرآیندهای تولیدمثلی، زمانی می‌توان یک سامانه معادلات دیفرانسیل را مدل ریاضی نامید که این سامانه بتواند پویایی هورمون‌ها، آنزیم‌ها، گیرنده‌ها و گامه‌های فولیکولی را به خوبی توصیف کند. از آنجایی که این فرآیندها در قسمت‌های گوناگونی از بدن صورت گرفته و با یک فاصله زمانی و تأخیر مشخص بر یکدیگر اثر می‌گذارند، به منظور گذر از این عدم تطابق ظاهری باید از معادلات دیفرانسیل تأخیری (lag) استفاده کرد (۶). بررسی عملکرد سامانه‌های زیستی، وابسته به اندازه‌گیری‌های دقیق فراسنجه‌های هورمونی، آنزیمی و مولکولی است. به تدریج و با پیشرفت روش‌های اندازه‌گیری دقیق، این فراسنجه‌ها شبکه‌های پیچیده‌ای از روابط میان اجزای گوناگون یک موجود زنده را ایجاد کردند. پیدایش چنین پیچیدگی‌هایی درک

ارتباط بین متغیرها ترسیم و سعی گردد که معادلات دیفرانسیلی استخراج شوند که این ارتباطها را مفهوم وار توجیه کنند. باید توجه داشت که استفاده از داده‌های غیرواقعی یا سنتتیک به منظور برآزش در مدل‌سازی ریاضی امری کاملاً مرسوم و طبیعی است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش ابتدا با بررسی منابعی که در ارتباط با گامه تعادل منفی انرژی روی متابولیت‌ها و هورمون‌های تولیدمثلی گاو شیری انجام شده بودند، سازوکارهای هورمونی مؤثر در این گامه و عوامل سوخت و سازی که در تعامل با هورمون‌ها بودند، به دست آمد.

چگونگی و چرایی این ارتباطها را غیرممکن و یا بسیار سخت و پیچیده می‌کند (۱۲). از جمله بخش‌هایی که با وجود پژوهش‌ها و بررسی‌های فراوان میدانی از لحاظ مدل‌های ریاضی کمتر به آن پرداخته شده است و در عین حال دوره بسیار مهمی در زندگی گاو به شمار می‌آیند، دوره موازنه منفی انرژی پس از زایمان است. مدل پویایی قابل توجه و گسترده‌ای برای این دوره یافت نشده است. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر مدل‌سازی ریاضی و استخراج مفهوم‌گرای غیرمتکی به داده‌های واقعی معادلات دیفرانسیل معمولی برای آن سری از متغیرهای متابولیسمی و هورمونی بوده است که در دوره انتقال در گاو شیری دستخوش دگرگونی زیادی می‌شوند. مفهوم‌گرا به این معنی که بر اساس دانش متخصص،



شکل ۱: چگونگی ارتباط میان اجزای مدل در بافت‌های گوناگون در گاو شیری به همراه اثرات تحریک‌کنندگی و ممانعت‌کنندگی اجزاء بر روی یکدیگر

Figure 1. Interrelationship among model compartments in several tissues of dairy cow along with stimulatory and inhibitory effects on each other

تأثیرپذیر در این گامه و روش تعاملی بین آن‌ها را نشان می‌دهد. در ارتباطهای استخراج شده از تعامل هورمون‌ها و متابولیت‌ها از منابع (شکل ۱) روشن است که متابولیت‌ها و هورمون‌ها دارای اثرات

یافته‌های موجود از مقالات و منابع معتبر و بر اساس روابط زیستی موجود میان فراسنجه‌های تأثیرپذیر در این گامه به صورت شکل ۱ در قالب بافت‌ها تقسیم‌بندی شدند که در واقع، اندام‌های

طور کلی در معادلات استخراج شده از حروف مخفف متغیرهای درگیر در تولید، مصرف یا آزاد شدن ماده‌ها استفاده شده است (مثلاً Lac در معادله ذیل به معنی لاکتات است). نشان داده شده است که در شرایط موازنه منفی انرژی، پروپیونات حدود ۶۸ درصد، لاکتات حدود ۲۰ درصد و اسیدهای آمینه حدود ۸ درصد از سهم پیش‌سازهای گلوکز را به عهده دارند (۱۶). از میان اسیدهای آمینه پیش‌ساز گلوکز، اسید آمینه آلانین بیشترین سهم را دارد و حدود ۷۵ درصد از سهم اسیدهای آمینه را به تنهایی به عهده دارد (۱۵). لذا، معادله ساخت گلوکز از رابطه زیر به دست آمد:

$$\text{Syn Glucose}_{\text{liver}} = C_1 \cdot \text{Pro}(t) + C_2 \cdot \text{Lac}(t) + C_3 \cdot \text{AA}(t) \quad (1a)$$

در این معادله $C_1 \cdot \text{Pro}$ نشان‌دهنده سهم ثابت پروپیونات، $C_2 \cdot \text{Lac}$ بیانگر سهم ثابت لاکتات و $C_3 \cdot \text{AA}$ نشان‌دهنده سهم ثابت اسیدهای آمینه می‌باشد. در نتیجه معادله کلی دیفرانسیل گلوکز کبدی را می‌توان به صورت زیر بازنویسی کرد:

$$\frac{d}{dt} \text{Glucose}_{\text{liver}}(t) = (C_1 \cdot \text{Pro}(t) + C_2 \cdot \text{Lac}(t) + C_3 \cdot \text{AA}(t)) - \text{Rel Glucose}_{\text{liver}}(t) = 0 \quad (2)$$

در شرایط موازنه منفی انرژی در اوایل پس از زایمان، به دلیل وجود پدیده مقاومت به انسولین، گلوکز اضافی در جریان خون وجود دارد، اما این گلوکز توسط انسولین پاک نمی‌شود تا به رفع نیاز غده پستانی برای تولید شیر بیشتر کمک شود. بدین سبب در این جا برای مدل کردن تغییرات غلظت قند خون از نقش غلظت انسولین و اثر بر گلوکز خون صرف نظر گردید و معادله دیفرانسیل تغییرات غلظت گلوکز به صورت زیر نوشته شد:

$$\frac{d}{dt} \text{Glucose}_{\text{blood}}(t) = \text{Rel Glucose}_{\text{liver}}(t) - C_4 \cdot \text{Milk}(t) \quad (3)$$

که در این معادله Milk سهم ثابت میزان شیر تولیدی

بازخوردی مثبت و منفی هستند که این خود نشان‌دهنده روابط منظم میان آن‌ها است. این روابط تنظیمی، در برهمکنش‌های سوخت‌وسازی به صورت معادله هیل^۲ نشان داده می‌شوند که با کمک آن‌ها معادلات استخراج می‌شوند. چنانچه در استخراج معادلات دیفرانسیل یک زیست‌سامانه، وجود معادله هیل در آن اجبار ناپذیر باشد، به طور زیستی به این معنی است که زیست‌سامانه‌ی مورد نظر با گذشت زمان بازخوردهای منفی و مثبت را نشان خواهد داد که این سبب پیچیدگی مدل استخراج شده می‌شود، چرا که به شدت تعداد فراسنجه‌های مدل را می‌افزاید. به طور کلی یافته‌های حاصل از بررسی و مرور منابع رهنمون‌کننده این نکته بود که سه هورمون انسولین، IGF-1 و GnRH از اهمیت نسبی بالاتری نسبت به سایر هورمون‌ها برخوردار بودند. علاوه بر این، گلوکز نیز نقش اساسی در این مرحله داشت. بنابراین، معادلات ذیل برای هر یک از آن‌ها تعریف شد. معادلات دیفرانسیل تعریف شده، همه در ساده‌ترین شکل خود یعنی پایا (Steady state) تعریف شدند.

استخراج معادلات گلوکز: بررسی‌ها نشان می‌دهند که میزان گلوکز در کبد نتیجه ساخت و آزادسازی آن است. طی مدت زمانی که گاو در شرایط موازنه منفی انرژی به سر می‌برد، گلوکز به صورت گلیکوژن در کبد تجمع نمی‌یابد و هر چقدر گلوکز در کبد تولید شود به گردش خون آزاد می‌شود. بنابراین، معادله دیفرانسیل متابولیت گلوکز به صورت زیر نوشته شد:

$$\frac{d}{dt} \text{Glucose}_{\text{liver}}(t) = \text{Syn Glucose}_{\text{liver}}(t) - \text{Rel Glucose}_{\text{liver}}(t) = 0$$

در این پژوهش چنانچه Syn در معادله ظاهر گردد به معنی تولید (Synthesis) آن ماده است و چنانچه Rel ظاهر گردد به معنی آزاد شدن^۳ آن ماده است. به

2 - Hill equation

3 - Release

خون می‌گذارد. مقدار انسولین در خون تابعیتی از خود انسولین دارد. انسولین با ضریب خاصی از جریان خون پاک می‌شود. معادله دیفرانسیل تغییرات انسولین خون طی گذشت زمان به صورت زیر نوشته شد:

(۸)

$$\frac{d}{dt} \text{Insulin}_{\text{Blood}}(t) = (C_1 \text{Insulin}_{\text{base}} + C_2 \left(\frac{\text{Glucose}_{\text{Blood}}(t)}{\text{Glucose}_{\text{Bloodbase}}} - 1 \right) - c_3) \text{Insulin}_{\text{Blood}}.$$

تفسیر ضرایب این معادله نیز مانند بالا می‌باشد.

استخراج معادلات فاکتور رشد شبه انسولین: این هورمون در کبد ساخته شده و از آن آزاد می‌شود. تجمع IGF-1 در کبد وجود ندارد و بلافاصله آن‌چه ساخته می‌شود به داخل خون آزاد می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که تغییرات این هورمون در هر لحظه برابر با صفر می‌باشد. با توجه به این فرض، معادله دیفرانسیل این هورمون به صورت زیر نوشته می‌شود:

(۹)

$$\frac{d}{dt} \text{IGF} - 1_{\text{Liver}}(t) = \text{Syn IGF} - 1_{\text{Liver}} - \text{Rel IGF} - 1_{\text{Liver}} = 0.$$

هورمون IGF-1 در کبد تابعی از اثرات تحریکی غلظت هورمون رشد و غلظت انسولین در خون است. بنابراین ساخت هورمون IGF-1 کبدی در معادله بالا را می‌توان به‌طور کلی به صورت زیر نوشت:

(۹a)

$$\text{Syn IGF} - 1_{\text{Liver}} = H^+ (\text{GH})_{\text{Blood}} + H^+ (\text{Ins})_{\text{Blood}}.$$

بنابراین، حالت کلی ساخت و ترشح IGF-1 در کبد به صورت زیر نوشته شد:

(۱۰)

$$\frac{d}{dt} \text{IGF} - 1_{\text{Liver}}(t) = H^+ (\text{GH})_{\text{Blood}} + H^+ (\text{Ins})_{\text{Blood}} - \text{Rel IGF} - 1_{\text{Liver}} = 0.$$

همچنین زدودگی IGF-1 از خون به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

(۱۱)

$$\frac{d}{dt} \text{IGF} - 1_{\text{Blood}}(t) = \text{Rel IGF} - 1_{\text{liver}}(t) - C_7 \text{IGF} - 1_{\text{Blood}}(t).$$

گاو بود.

استخراج معادلات هورمون انسولین: با مرور منابع روشن شد که مقدار انسولین موجود در غده پانکراس با مقدار آزادسازی آن از پانکراس به خون با هم برابر نیستند. بنابراین فرض شد که

(۵)

$$\frac{d}{dt} \text{Insulin}_{\text{pancreas}}(t) = \text{Syn Insulin}_{\text{pancreas}}(t) - \text{Rel Insulin}_{\text{Pancreas}}(t)$$

به بیان دیگر، فرض شد که تغییرات مقدار انسولین در پانکراس برابر با مقدار تولید آن منهای میزان ترشح آن به خون است. مقدار تولید انسولین در پانکراس متناسب با اثر تحریکی گلوکز خون است (۱۴)، بنابراین معادله بالا را می‌توان به صورت زیر نوشت:

(۶)

$$\frac{d}{dt} \text{Insulin}_{\text{pancreas}}(t) = H^+_1 (\text{Glucose}_{\text{Blood}}) - \text{Rel Insulin}_{\text{Pancreas}}(t)$$

فرض می‌شود که یک رابطه تحریکی میان میزان غلظت گلوکز در خون و تولید انسولین وجود دارد که با علامت H^+_1 نشان داده می‌شود. از طرفی دیگر میزان گلوکز نباید از یک حد آستانه‌ای بالاتر رود. بنابراین، معادله کلی که بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرد به صورت زیر خواهد بود:

(۷)

$$\frac{d}{dt} \text{Insulin}_{\text{pancreas}}(t) = H^+_1 (\text{Glucose}_{\text{Blood}}) - (C_5 \text{Insulin}_{\text{base}} + C_6 \left(\frac{\text{Glucose}_{\text{Blood}}(t)}{\text{Glucose}_{\text{Bloodbase}}} - 1 \right)).$$

در این معادله C_5 و C_6 مقادیر ثابت ذکر شده هستند. C_5 مربوط به مقدار پایه‌ای ترشح انسولین است و C_6 مربوط به گامه سریع افزایش قند خون و در نتیجه گامه سریع ترشح هورمون انسولین به درون خون می‌باشد. این مقادیر می‌توانند توسط کاربر و یا بر اساس آزمایش‌ها تعیین گردند و یا آن قدر در مدل ریاضی تغییر یابند تا مقدار زیستی آن‌ها با توجه به نتایج تعیین شوند. انسولین تولیدی توسط پانکراس به جریان خون ریخته می‌شود و اثر خود را بر گلوکز

هورمون داشته و همچنین گلوکز و IGF-1 دارای اثرات تحریکی هستند، معادله آن را می توان به صورت زیر نوشت:

(۱۲b)

$$\text{Rel GnRH}_{\text{Hypothalamus}} = H_4(P_4 \text{ and } E_2) + H_5(P_4) + H_6^+(\text{Glucose}) + H_7^+(\text{IGF-1}) \text{ GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t).$$

بدین ترتیب، H_4 نشانگر اثر بازدارندگی همزمان پروژسترون و استرادیول، H_5 نشانگر اثر بازدارندگی پروژسترون به تنهایی، H_6^+ نشانگر اثر تحریکی گلوکز و H_7^+ نشانگر اثر تحریکی IGF-1 می باشد. در نتیجه معادله کل تغییرات این هورمون به صورت زیر نوشته شد:

(۱۳)

$$\frac{d}{dt} \text{GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t) = C_8 \text{GnRH}_{\text{Hypothalamus}} \left(1 - \frac{\text{GnRH}_{\text{Hypo}}}{\text{GnRH}_{\text{max Hypo}}}\right) - (H_4(P_4 \text{ and } E_2) + H_5(P_4) + H_6^+(\text{Glucose}) + H_7^+(\text{IGF-1}) \text{ GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t)$$

همچنین به منظور انجام فرآیند معتبرسازی و به دست آوردن جواب معادلات دیفرانسیل تولیدی، به بررسی منابع داده در میان مقالات معتبر پرداخته شد که در این بین داده های جدول های ۱ و ۲ و ۳ انتخاب گردید.

در معادله بالا C_7 نشان دهنده ضریب پاک شدن این هورمون از خون می باشد که به صورت یک فرآیند در نظر گرفته شد.

استخراج معادلات GnRH: معادله دیفرانسیل برای

این هورمون به صورت زیر تعریف شد:

(۱۲)

$$\frac{d}{dt} \text{GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t) = \text{Syn GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t) - \text{Rel GnRH}_{\text{Hypothalamus}}(t).$$

به عبارتی دیگر، مانند سایر هورمون های مورد بررسی فرض گردید که تغییرات آن در هیپوتالاموس تابعی از تولید و ترشح آن به خون است. تولید این هورمون در هیپوتالاموس زمانی که به یک حد آستانه ای برسد متوقف می شود. لذا تولید هورمون GnRH را می توان به صورت ذیل نوشت:

(۱۲a)

$$\text{Syn GnRH}_{\text{Hypothalamus}} = C_8 \text{GnRH}_{\text{Hypothalamus}} \left(1 - \frac{\text{GnRH}_{\text{Hypo}}}{\text{GnRH}_{\text{max Hypo}}}\right)$$

آزاد سازی GnRH از هیپوتالاموس پیچیده است. از آنجایی که آزاد شدن این هورمون تابع غلظت پروژسترون به صورت مجزا است و استرادیول و پروژسترون به صورت همگام اثر بازدارندگی بر این

جدول ۱: مقادیر پذیرفته شده متغیرهای پروپیونات، لاکتات، آلانین، گلوکز، انسولین و تولید شیر به منظور استفاده در فرآیند معتبرسازی مدل از رینالد و همکاران (۲۰۰۳).

Table 1. Accepted amounts of variables for Propionate, Lactate, Alanine, Glucose, Insulin and milk production for using in the process of model validating from Reynolds et al., (2003)

روز بر اساس زایش						متغیر
Days based on parturition						Variable
-19	-9	11	21	33	83	
60.5	52.5	96.1	94.7	92.6	84.9	پروپیونات (mmol lit ⁻¹) Propionate
0.372	0.361	0.280	0.259	0.286	0.375	لاکتات (mmol lit ⁻¹) Lactate
0.200	0.189	0.180	0.203	0.215	0.243	آلانین (mmol lit ⁻¹) Alanine
3.53	3.51	3.03	3.23	3.24	3.45	گلوکز (mmol lit ⁻¹) Glucose
0.094	0.076	0.037	0.044	0.059	0.081	انسولین (mmol lit ⁻¹) Insulin
0	0	36.4	413	43.1	40.7	تولید شیر (kg day ⁻¹) Milk Production

جدول ۲: مقادیر پذیرفته شده متغیرهای هورمون رشد و IGF-1 به منظور استفاده در فرآیند معتبرسازی مدل از رینالد و همکاران، ۲۰۰۳

Table 2. Accepted amounts of variables for Growth Hormone and IGF-1 for using in the process of model validating from Reynolds et al., 2003

روز بر اساس زایش					متغیر
Days on the basis of parturition					Variable
-28	-7	7	21	56	
6.7	6.0	8.3	8.5	8.8	هورمون رشد (ng ml ⁻¹) Growth Hormone
124	77	40	36	40	فاکتور رشد شبه انسولین (ng ml ⁻¹) Insulin like Growth factor

جدول ۳: مقادیر پذیرفته شده متغیرهای استرادیول و پروژسترون به منظور استفاده در فرآیند معتبرسازی مدل از رادکلیف و همکاران، ۲۰۰۳.

Table 3. Accepted amounts of Estradiol and Progesterone 1 for using in the process of model validating from Radcliff et al., 2003

روز بر اساس زایش															متغیر
Days on the basis of parturition															Variable
-14	-12	-10	-8	-6	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	
40	62	50	95	85	105	155	175	12	10	9	9	8	10	10	استرادیول (pgml ⁻¹) Estradiol
4.2	5.4	4.0	3.3	3.8	4.5	3.0	0.4	0.1	0.08	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	پروژسترون (pgml ⁻¹) Progesterone

تجربی مقایسه شد. مطلوب آن است که نمودارهای جواب معادلات دیفرانسیل و داده‌های تجربی بر هم منطبق شوند. هر چه شباهت این دو نمودار از لحاظ شکل، جهت، اندازه و سایش به یکدیگر بیشتر باشد، نشانگر آن است که معادلات بر اساس سازوکارهای زیستی با دقت بالاتری ساخته شده‌اند و به واقعیت نزدیک‌ترند. بر این اساس، چهار معادله مربوط به تغییرات گلوکز خون، انسولین پانکراس، انسولین خون و IGF-1 خون مورد ارزیابی قرار گرفت تا اعتبار این معادلات بر اساس سازه‌های اثرگذار بر شکل نمودارها به نمایش درآید.

با استفاده از نرم‌افزار Curve Expert 1.4 برازش منحنی داده‌های مورد استفاده، به منظور به دست آوردن نقاط بین نقاطی که در منابع داده‌ای مورد استفاده برای سامانه وجود نداشتند، انجام شد. (جدول ۴). معادلات به دست آمده نتیجه انجام فرآیند برازش منحنی برای داده‌ها می‌باشند.

نتایج

شبیه‌سازی و معتبرسازی مدل: به منظور انجام فرایند شبیه‌سازی و معتبرسازی مدل، ابتدا نتایج معادلات دیفرانسیل را به دست آورده و سپس نتایج با داده‌های

جدول ۴: فرآیند نقطه یابی در روند شبیه سازی مدل براساس متغیرهای مورد استفاده در سامانه

Table 4. Interpolating process over model simulation based on used variables in the system

روز	هورمون	تولید شیر	آلانین خون	لاکتات	پروپیونات	IGF-1	انسولین	انسولین	گلوکز
Day	Blood Growth Hormone	Milk Production	Blood Alanine	Blood Lactate	Blood Propionate	Blood IGF-1	Blood Insulin	Pancreatic Insulin	Blood Glucose
1	8.202629	19.99302	0.11471	0.275465	99.58678	45.89001	0.017652	0.0001598	2.95427
6	8.284227	30.89579	0.161375	0.275568	98.1483	40.67096	0.028525	0.0002002	2.98355
11	8.361189	36.4000	0.1803	0.276176	96.80507	38.03844	0.036013	0.0002149	3.02947
16	8.433212	39.48837	0.192584	0.277785	95.551	36.65914	0.042037	0.0002239	3.08103
21	8.500000	41.3000	0.201637	0.280851	94.38059	36.00000	0.047138	0.0002303	3.13228
26	8.561276	42.3633	0.208734	0.285679	93.28892	35.80862	0.051579	0.000235	3.18013
31	8.616776	42.95626	0.214504	0.292327	92.27154	35.95241	0.055519	0.0002386	3.22327
36	8.66626	43.2387	0.219307	0.300559	91.32441	36.35746	0.05906	0.0002414	3.26141
41	8.709506	43.30867	0.22337	0.3099	90.44392	36.98176	0.062273	0.0002437	3.29478
46	8.746319	43.22947	0.226848	0.319751	89.62677	37.8024	0.065213	0.0002456	3.32384
51	8.776531	43.04361	0.229847	0.329533	88.87001	38.80894	0.067921	0.000247	3.34911
56	8.800000	42.78056	0.23245	0.33879	88.17095	40.00000	0.070428	0.0002482	3.37109
61	8.816618	42.46126	0.234717	0.347228	87.52718	41.38145	0.07276	0.0002491	3.39027
66	8.826305	42.10097	0.236695	0.354711	86.93652	42.96572	0.074938	0.0002497	3.40705
71	8.829017	41.71094	0.238423	0.361213	86.39702	44.77178	0.076979	0.0002502	3.42178
76	8.82474	41.29963	0.239932	0.366788	85.90693	46.82574	0.078898	0.0002506	3.43476
81	8.813494	40.87347	0.241247	0.371526	85.46467	49.16208	0.080708	0.0002508	3.44625
86	8.795333	40.4374	0.24239	0.375532	85.06887	51.82562	0.082418	0.0002509	3.45645
91	8.770342	39.99522	0.243377	0.378913	84.71829	54.87435	0.084039	0.0002508	3.46555

بودن روابط، معادله به صورت زیر بازنویسی می شود:

$$Y_1 = \int_0^t (W_1(t)) dt + Y_1(0).$$

که در آن W_1 اجزای معادله اول و $Y_1(0)$ مقدار Y_1 گلوکز در زمان صفر است. بدین ترتیب و با جای گذاری فراسنجه های معادله اول، عبارت زیر به دست آمد:

$$Y_1 = \int c_1.E dt + c_2.F dt + c_3.G dt - c_4.H dt + Y_1(0).$$

در معادله فوق، E : پروپیونات، F : لاکتات، G : اسیدهای آمینه و H : تولید شیر است. ضرایب ثابت از زیر انتگرال خارج شده و معادله به شکل زیر در آمد:

$$Y_1 = c_1 \int E dt + c_2 \int F dt + c_3 \int G dt - c_4 \int H dt + Y_1(0).$$

همچنین می توان این معادله را بدین صورت نوشت:

$$Y_1 = c_1.I.E(t) + c_2.I.F(t) + c_3.I.G(t) - c_4.I.H(t) + Y_1(0).$$

حال با بهره گیری از داده های تجربی مورد استفاده

گلوکز خون: با توجه به آزاد شدن بلافاصله ی گلوکز از کبد به جریان خون در هنگام موازنه منفی انرژی، می توان معادله ساخت گلوکز در کبد و آزادسازی آن را برابر در نظر گرفت. با توجه به این که داده های تجربی در مورد میزان گلوکز در خون قابل توجه و گلوکز کبدی اندک است، معادله گلوکز خون در فرایند شبیه سازی مورد استفاده قرار گرفت. تغییرات گلوکز خون در واحد زمان تابعی از اثرات خطی پروپیونات، لاکتات، اسیدهای آمینه ی پیش ساز گلوکز و تولید شیر می باشد که هر یک با ضریبی خاص اثر دارند. این ضرایب در دسترس نمی باشند و به منظور حل این معادله نیاز بود که مقادیر ضرایب مورد نظر به دست آورده شود. بدین منظور و با توجه به خطی

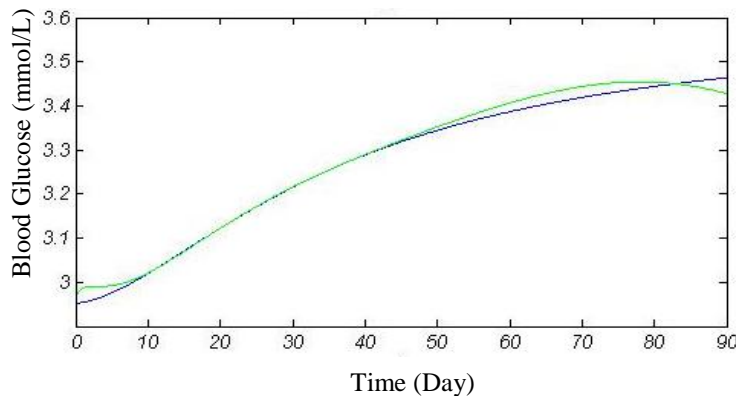
منظور حل معادله بالا که به یک «چهار معادله چهار مجهولی» تبدیل شده است، رابطه به شکل روابط ماتریسی زیر در آمد:

$$\begin{bmatrix} IE(11) + IF(11) + IG(11) - IH(11) \\ IE(22) + IF(22) + IG(22) - IH(22) \\ IE(32) + IF(32) + IG(32) - IH(32) \\ IE(83) + IF(83) + IG(83) - IH(83) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c1 \\ c2 \\ c3 \\ c4 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y1(11) - Y1(0) \\ Y1(22) - Y1(0) \\ Y1(32) - Y1(0) \\ Y1(83) - Y1(0) \end{bmatrix}$$

تجربی با استفاده از نرم افزار MATLAB به صورت شکل ۲ به دست آمد:

که نتایج رینالد و همکاران (۲۰۰۳) در روزهای ۱۱، ۲۲، ۳۲ و ۸۳ موجود بودند و با استفاده از جبر ماتریسها ضرایب ثابت استخراج شد (۱۶). بدین سبب برای بهره گیری از نرم افزار MATLAB به

حال این معادله به صورت قابل حل در نرم افزار MATLAB درآمده است. بدین ترتیب برازش جواب معادله اول بر داده های



شکل ۲: برازش معادله دیفرانسیل تغییرات گلوکز خون در واحد زمان بر داده های تجربی. نمودار سبز رنگ نشانگر برازش داده های تجربی و نمودار آبی رنگ نشانگر جواب معادله می باشد.

Figure 2. Fitting of the differential equation of blood glucose on its empirical data per time unit. The green line represents empirical data fitting and the blue line is referring to the equation solution.

انسولین پانکراس: به منظور شبیه سازی پیش بینی روند تغییرات انسولین پانکراس، برازش جواب معادله دیفرانسیل تغییرات انسولین پانکراس بر حسب زمان و روند تغییرات داده های تجربی مطلوب می باشد. همان طور که قبلا بیان شد معادله دیفرانسیل تغییرات انسولین پانکراس بر حسب زمان به شکل زیر می باشد:

$$Y_2(t) - Y_2(0) = m \cdot I.I(t) - c5 - \frac{c6}{c7} IY_1(t) + c6$$

پارامتر $\frac{c6}{c7}$ با $c8$ تعریف می شود. بنابراین $c7 = \frac{c6}{c8}$ و معادله به صورت زیر در آمد:

$$Y_2(t) - Y_2(0) - I.I(t) = -c5 - c8.IY_1(t) + c6$$

همان طور که در شکل ۲ مشاهده می شود، گلوکز خون در روزهای نخستین پس از زایمان پایین بوده و به تدریج با مثبت شدن موازنه انرژی افزایش می یابد. این نتیجه گیری از روی هر دو نمودار این نگاره قابل درک است که نشان دهنده دقت بالای این معادله و همچنین ضرایب اجزای مؤثر بر معادله به منظور توصیف روند تغییرات گلوکز خون می باشد. از جمله دلایل برازش خوب این معادله می توان به شناخت خوب از روند ساخت و آزادسازی گلوکز از کبد اشاره کرد که تاکنون به میزان خوبی توسط دانش بشری مورد اکتشاف قرار گرفته است.

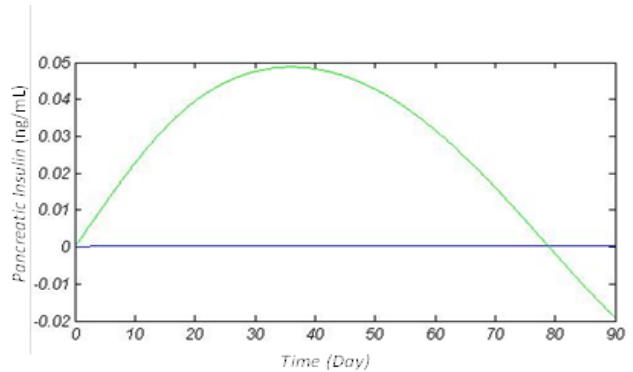
شکل زیر درآمده و حل آن انجام گرفت

حال این معادله به صورت «سه معادله و سه مجهول» در آمد که با استفاده از جبر ماتریس ها تابع آن به

$$\begin{bmatrix} Y2(11) - Y2(0) \\ Y2(33) - Y2(0) \\ Y2(83) - Y2(0) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Pi(11) + \Pi(33) + \Pi(83) \\ \Pi(11) + \Pi(33) + \Pi(83) \\ \Pi(11) + \Pi(33) + \Pi(83) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} c5 \\ c6 \\ c8 \end{bmatrix}$$

نتیجه شبیه سازی انسولین پانکراس به تصویر کشیده شده است.

بدین ترتیب جواب معادله به دست آمده و با استفاده از داده های تجربی فرایند برازش انجام شد. در شکل ۳



شکل ۳: نتیجه شبیه سازی پیش بینی روند تغییرات انسولین پانکراس و برازش منحنی جواب معادله ایجاد شده (منحنی سبز رنگ) برای پانکراس و تابع داده های تجربی (خط آبی رنگ) بر یکدیگر.

Figure 3. Simulation result of pancreatic insulin changes trend prediction and the curve fitting of its equation solution (the green line) for pancreas and the empirical data function (the blue line) on each other.

را به معادله یا معادلات متفاوتی بر حسب نوع سازوکار اثرگذار خواهد داد که سبب دقیق تر شدن پاسخ خواهد شد. همچنین با توجه به کمبود داده های تجربی در خصوص موجودی انسولین در پانکراس در روزهای مختلف دوره مورد نظر، احتمال ایجاد بدگمانی در استفاده از داده های مورد استفاده وجود دارد که راه کار پیشنهادی این است که میزان انسولین پانکراس با دقت بالا در روزهای گوناگون پس از زایمان اندازه گیری و مورد استفاده قرار گیرد.

انسولین خون: معادله دیفرانسیلی که برای تغییرات انسولین خون بر حسب زمان در هنگام موازنه منفی انرژی تعریف شد به صورت زیر بود:

$$Y3 = c5 + \frac{c6}{c7} Y1 - c6 - c8Y3 \frac{d}{dt}$$

این معادله برابر است با:

همانطور که در شکل ۳ مشاهده می شود حرکت دو خط در یک جهت است که نشان از هم سو بودن پیش بینی دارد. دو منحنی در دو نقطه یکدیگر را قطع کرده اند که معنی آن این است که در این دو نقطه دو منحنی بر یکدیگر منطبق بوده اند؛ اما در فاصله دو نقطه تقاطع، منحنی پاسخ معادله دیفرانسیل ابتدا روند صعودی و سپس روند نزولی طی می کند. از جمله دلایلی که می توان ذکر کرد یکی به استفاده از تابع هیل اثر گلوکز بر ساخت انسولین در پانکراس بر می گردد که به سبب شناخت نه چندان قوی از سازوکار این اثر، تابع هیل برای آن تعریف شده است که خود باعث ایجاد مشکل در برآورد دقیق و برازش خوب دو منحنی بر یکدیگر می کند. بدیهی است با افزایش دانسته ها در خصوص سازوکار اثر گلوکز بر ساخت انسولین در پانکراس، این تابع هیل جای خود

$$Y3(t) - Y3(0) = (c5 - c6)t + \frac{c6}{c7} \int_0^t Y1 dt - c8 \int_0^t Y3 dt.$$

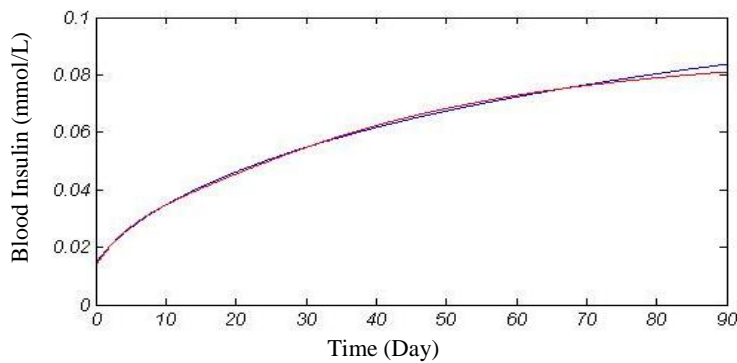
این معادله ظرفیت حل شدن و تعیین ضرایب ثابت در نرم افزار MATLAB را داشت. نتیجه شبیه سازی و برازش معادله انسولین خون و برازش داده های تجربی و نتیجه معادله انسولین خون به صورت شکل ۴ ارائه می گردید:

$$Y3 = (c5 - c6) + \left(\frac{c6}{c7} Y1 - c8 Y3\right) \frac{d}{dt}$$

بار دیگر به منظور حل این معادله در نرم افزار متلب، معادله بالا به شکل انتگرالی آن نوشته شد:

$$\int Y3(t) - Y3(0) = \int (c5 - c6) + \left(\frac{c6}{c7} Y1 - c8 Y3\right)$$

بر اساس قوانین حاکم بر انتگرال، معادله به صورت زیر در آمد:



شکل ۴: شبیه سازی هورمون انسولین در گردش خون عمومی در گاو شیری.

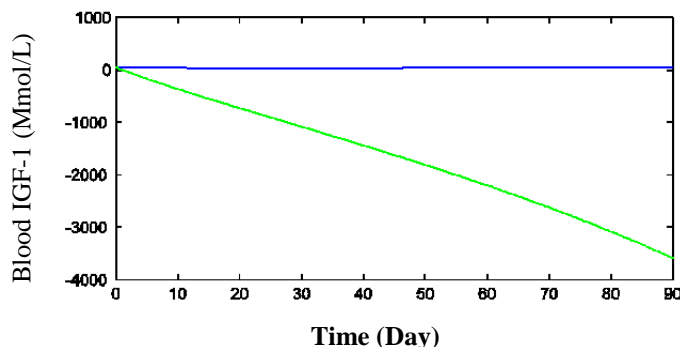
Figure 4. Simulating of insulin in general blood circulation in dairy cow

ثابت پاک شدن IGF-1 از خون است. تعداد فراسنجه های مؤثر در تشکیل این معادله ۱۰ عدد است که این بدین معنی است که به منظور انجام فرایند شبیه سازی آن، برای هر ۱۰ فراسنجه باید نقطه یابی انجام شود که این کار از سختی بسیار زیادی برخوردار است. با این وجود تلاش گردید که جوابی نسبی برای این معادله پیدا شده و فرایند شبیه سازی آن در نرم افزار MATLAB انجام شود. شکل ۵ نشانگر نتیجه شبیه سازی و برازش معادله دیفرانسیل تغییرات IGF-1 در خون با داده های تجربی آن می باشد.

در شکل ۵ نوار آبی رنگ نشان دهنده روند تغییرات IGF-1 در خون و نوار سبز رنگ نشانگر ترسیم جواب معادله دیفرانسیل IGF-1 در خون می باشد. همانطور که ملاحظه می شود جهت تغییرات هر دو نمودار در یک جهت است و همچنین نقطه آغازین دو نمودار هم بر یکدیگر منطبق هستند.

مواردی که این نگاره برآورد می کند شامل روند تغییرات انسولین خون با استفاده از معادله دیفرانسیل تولید شده، داده های تجربی و برازش نمودار آن ها بر یکدیگر می باشد. همانطور که نگاره ۴ نشان می دهد روند تغییرات جواب معادله دیفرانسیل تغییرات انسولین در خون (نوار قرمز رنگ) و روند تغییرات داده های تجربی انسولین در خون (نوار آبی رنگ) به خوبی بر یکدیگر منطبق شده اند. نگاره نشان می دهد که میزان انسولین در خون پس از زایمان به تدریج افزایش می یابد و پس از طی یک شیب نسبتاً تند، روند صعودی آن کاهش پیدا کرده که این نتیجه همزمان با گذر گاو شیری از موازنه منفی انرژی به مثبت انرژی است که نشانگر تطابق معادلات ایجاد شده با حقیقت است.

IGF-1 خون: همانطور که ملاحظه می شود میزان IGF-1 در خون تابع پیچیده ای از اثر تحریک کنندگی هورمون رشد و انسولین خون و همچنین تابعی از



شکل ۵: شبیه سازی روند تغییرات IGF-1 در خون با استفاده از جواب معادله دیفرانسیل و داده‌های تجربی.

Figure 5. Simulating of IGF-1 changes in blood by using the solution of differential equation and empirical data.

مدل‌های ریاضی اغلب بر اهمیت رسیدن به یک راه‌حل صریح و محکم پافشاری می‌کنند، حال آن‌که سامانه‌ی تولیدمثل، رفتار دقیق چرخه‌ای ندارد و در واقع هر چرخه تخمدانی ادامه چرخه قبلی نیست، بلکه از یک جمعیت جدید فولیکولی متفاوت به وجود می‌آید. تعداد و اندازه فولیکول‌های در حال رشد در هر لحظه از زمان، بین چرخه‌های فحلی مختلف یک فرد متفاوت است. بنابراین، نمایه هورمونی آن چرخه نیز می‌تواند تفاوت‌هایی را به همراه داشته باشد. مدل‌سازی ریاضی ابزاری در اختیار قرار می‌دهد تا بتوان افزون بر یافته‌های اثبات شده از طریق آزمایشات، صحت فرضیات به‌دست‌آمده از سازوکارهای طبیعی را کاوش نمود. همچنین مدل‌سازی پدیده‌های زیستی این توان را در اختیار می‌گذارد که در بسیاری از موارد بتوان از طریق ایجاد مدل برای یک سری روابط قطعی، به افق‌هایی در مورد برخی روابط و برهمکنش‌های احتمالی بین سازوکارهای مرتبط پی برد. مدل‌های موجود در بررسی چرخه‌های فحلی حیوانات و چرخه قاعدگی انسان مجزا از یکدیگر و هر کدام با نگرش‌های متفاوت در رابطه با یک مرحله یا یک سری مراحل از کل چرخه تولیدمثل می‌باشند و به همین سبب ممارست فراوانی به منظور کشف نحوه ارتباطات بین

نمودار جواب معادله با گذشت زمان در حال دور شدن از نمودار تغییرات داده‌های تجربی است که نشانگر اثر تجمعی عوامل مؤثر بر تعریف ضرایب استفاده شده برای این معادله است. برآزش نمودار حاصل از پاسخ معادله دیفرانسیل تغییرات IGF-1 بر نمودار حاصل از داده‌های تجربی، نیازمند انجام فریندهای پیچیده‌تر مانند استفاده از الگوریتم‌های ژنتیکی می‌باشد که از حوصله این فراسنجه خارج بود.

بحث

یک نگرش کمی در رابطه با فرایندهای سلولی و مولکولی که اجازه می‌دهد داده‌های اندازه‌گیری شده در روش‌های سنتی و مرسوم بتواند پدیده‌های زیستی را مورد تجزیه و تحلیل قرار دهد مدل‌های ریاضی احتمالی است. این مدل‌ها بر اساس یک سری نظریه‌های عمل‌گر، درک و برآورد رفتار سامانه‌های پیچیده را ممکن می‌سازد (۱۰). مدل‌سازی در چرخه قاعدگی انسان نسبت به مطالعات انجام شده بر روی مدل‌سازی‌های چرخه فحلی در حیوانات مزرعه‌ای از فراوانی بیشتری برخوردار است (۱۶). باید این نکته را ذکر کرد که یک دوگانگی بین برخی بیان‌ها در مدل‌های ریاضی و رخدادهای زیستی وجود دارد.

شیری وجود داشته است نگرشی استقلال‌گرا در حوزه‌های سازوکارهای بیوشیمیایی، سوخت‌وسازی، هورمونی و مولکولی بوده است. بدین معنی که در بیشتر مدل‌های مرتبط، تنها یکی از این حوزه‌ها برای کار مدل‌سازی انتخاب شده است و کمتر مدلی است که ترکیبی از معادلات مولکولی و بازتاب بیوشیمیایی آن در بدن گاو را با هم پوشش داده باشد. دلایلی که می‌توان برای آن ذکر کرد بدین ترتیب است: ۱- اختلاف نظر میان میزان بیان ژن‌های گوناگون مرتبط با تولید متغیرهای تولیدمثلی به سبب نداشتن اشراف کامل بر سازوکار آن‌ها. ۲- کاهش دقت در برآوردهای مدلی با افزایش تعداد معادلات و عدم توانایی در کنترل دریافت نتایج دلخواه. ۳- طاقت‌فرسا بودن مرتبط نمودن معادلات گوناگون بر اساس نحوه اثرگذاری آن‌ها بر روی یکدیگر در یک مدل واحد. ۴- ناکافی بودن اطلاعات از سازوکارهای مولکولی، بیوشیمیایی، سوخت و سازی و هورمونی سامانه‌های این‌چنینی با وجود پیشرفت‌های بسیار در حوزه شناخت آن‌ها. با توجه به موارد ذکر شده، مدل‌هایی که تا زمان حاضر در رابطه با تولیدمثل گاو شیری ایجاد شده‌اند نه به صورت تمام و کمال بلکه به صورتی ساخته شده‌اند که توانایی پاسخ‌گویی محدودی در تعریف و پیش‌بینی برخی فراسنجه‌ها را از خود نشان دهند. بر این اساس می‌توان مدل‌هایی با یک معادله دیفرانسیل ساده در رابطه با موازنه انرژی در گاو (۵)، تا بیش از ۱۰۰ معادله دیفرانسیل در خصوص تعداد زیادی از فراسنجه‌های تولیدمثلی در چرخه قاعدگی انسان (۱۵) را در مدل‌های مجزا ذکر کرد. اما در بیشتر مدل‌های ساخته شده در زمینه تولیدمثل، تعداد معادلات دیفرانسیل به دست آمده در هر مدل بین ۴ تا ۱۲ معادله بوده و بر حسب هدف تعدادی معادله کمکی نیز برای برآورده کردن نیاز تعریفی معادلات دیفرانسیلی به دست آمده است. در

مراحل مختلف تولیدمثل و زندگی یک حیوان مورد نیاز است (۲).

استفاده از معادلات دیفرانسیل، مسیر قدرتمندی را به منظور مدل کردن سامانه‌های زیستی پویا فراهم می‌آورد که شاید به جرأت بتوان گفت از لحاظ تخمین کمی برهمکنش‌های بیوشیمیایی، مولکولی و سلولی در یک سامانه‌ی زیستی پویا، بهترین انتخاب باشد (۷). طی دو دهه اخیر کوشش‌های فراوانی به منظور مدل کردن ویژگی‌های تولیدمثلی در حیوانات گوناگون انجام شده است. کلارک و همکاران (۲۰۰۳)، هورمون‌های LH, FSH, E2, Inh و P4 را در غالب یک سامانه معادلات دیفرانسیل تأخیری غیرخطی ۱۳ معادله‌ای در رابطه با چرخه طبیعی قاعدگی زنان ایجاد کردند (۲). در این سامانه برای FSH, LH, فولیکول و جسم زرد معادلات دیفرانسیل غیرخطی و برای E2, P4, Inh معادلات خطی به دست آمد. همچنین به منظور به دست آوردن جواب معادلات دیفرانسیل و شبیه‌سازی از نرم‌افزار DDE-BIFTOOL استفاده شد. کلمنت و همکاران (۲۰۰۲)، اثر هورمون FSH بر ازدیاد، تمایز و مرگ برنامه ریزی شده سلولی را به صورت مدل درآوردند که در آن بیشتر به سازوکارهای مولکولی توجه شده بود و تعداد ۱۳ معادله دیفرانسیل معمولی استخراج شد که از این بین شش معادله به منظور توصیف FSH و هفت معادله برای توصیف تغییرات سلولی سلول‌های گرانولوزای فولیکول در گوسفند ایجاد شد (۳). هاینتزه و همکاران (۱۹۹۸) با استفاده از سامانه معادلات دیفرانسیل تأخیری غیرخطی، اثرگذاری GnRH بر آزادسازی هورمون LH در گوسفند را مدل‌سازی نمودند و برآوردهای مدل را با استفاده از داده‌های تجربی در مقالات و با استفاده از نرم‌افزار RIANAL به دست آوردند (۹). نگرشی که تا به امروز پیرامون مدل‌سازی ریاضی پویایی تولیدمثل در گاو

شناسانده شده است. مدل به دست آمده برخی فرایندهای فیزیولوژیک پس از زایمان در گاو شیری را توصیف می‌کند. نقش اصلاح نژاد در ایجاد این پدیده به تغییر میزان هورمون رشد در گاوهای پرتولید بر می‌گردد. در واقع جهت‌دهی ژنتیکی گاوهای شیری به سمت تولید شیر بیشتر، تعادل هورمونی را به هم زده و سبب ایجاد برخی اختلالات در رابطه با فرایندهای سوخت و سازی شده است. افزایش نیاز به گلوکز در شرایطی که گاو در یک دوره کوتاه، توانایی برآورده کردن آن را ندارد سبب می‌شود که گاو به اجبار تولید شیر را به تولیدمثل ترجیح دهد. سلسله رخدادهایی که از این کمبود گلوکز ایجاد می‌شود حالتی چرخه‌ای پیدا کرده که از طریق کاهش انسولین خون اثرات بعدی خود را بر جای می‌گذارند. مدل به دست آمده در این پژوهش توانایی شبیه‌سازی عملکرد انسولین، IGF-1 و GnRH را دارد. براساس روابط ریاضی به دست آمده در مدل حاضر، می‌توان به پیش‌بینی مقادیر برخی فراسنجه‌ها و یا متغیرها با استفاده از رابطه آن‌ها با دیگر اجزای مدل پرداخت. در مقابل، موازنه منفی انرژی از راه‌های دیگری نیز اثر منفی خود را بر تولیدمثل گاو بر جای می‌گذارند که از آن جمله می‌توان به اثر افزایش NEFA و BOHB و کاهش لپتین بر تولیدمثل اشاره کرد. از آنجایی که کاهش عملکرد تولیدمثل در رابطه با میزان انرژی دریافتی، تابعی از تعداد بسیار زیادی از فراسنجه‌ها است، کامل کردن مدل به صورتی که تقریباً تمامی این فراسنجه‌ها را تحت پوشش قرار دهد، تلاش و ممارست بسیار جدی را می‌طلبد تا بتوان از آن برای پیش‌بینی دقیق متغیرهای مؤثر به نحو راضی‌کننده‌ای استفاده کرد. از مشکلاتی که در این راه وجود دارد می‌توان به تفاوت در نتایج به دست آمده از اندازه‌گیری متغیرهای مورد نیاز در آزمایش‌های مختلف اشاره نمود. به عبارتی دیگر، از لحاظ مقادیر

حقیقت تا به امروز مدل‌های پویایی تولیدمثل نه مجزا از یکدیگر بلکه به صورت قطعات پازل بسیار بزرگی هستند که به آهستگی سر جای خود گذاشته شده و به کامل شدن تابلوی تولیدمثل در حیوانات گوناگون کمک می‌کنند. در واقع تا به حال مدلی به صورت مجتمع، از نقطه آغازین شروع اثرگذاری موازنه منفی انرژی بر تعادل سوخت و سازی گاو و ارتباط دادن آن با کاهش کارایی تولیدمثل در گاوهای پرتولید در پس از زایمان نمایش داده نشده است. در پژوهش حاضر معادلات در واقع ترجمه‌ی سازوکار فیزیولوژیکی پدیده‌های مرتبطی بود که به زبان ریاضی ترجمه شده بودند. نکته ظریف کار این بود که معادلات به گونه‌ای چیده شدند تا بتوانند برابری خود با سازوکارهای فیزیولوژیک در دنیای واقعی را به شکل قابل قبولی نشان دهند و بتوانند شرایط کرانی^۴ را ارضا کنند. برای رسیدن به این هدف و به منظور پاسخ دادن به پرسش‌های گوناگون در خصوص در نظرگیری شرایط واقعی توسط مدل، بازنویسی چندین باره معادلات به منظور افزایش توانایی معادلات مدل به منظور افزایش قدرت پاسخ‌دهی به سؤالات فیزیولوژیک انجام شد. اثرگذاری کمبود انرژی پس از زایمان در گاوهای شیری، پدیده‌ای بسیار پیچیده است که شناخت تمامی قسمت‌های آن در یک زمان کوتاه و تعیین معادلات آن بسیار طاقت‌فرسا می‌باشد. در نتیجه در مدل حاضر تلاش بر آن شد که تعدادی از قسمت‌های مهم تأثیرگذار در یک مدل جمع‌آوری و سامانه معادلات دیفرانسیل به گونه‌ای چیده شود که در آینده قسمت‌های مؤثر دیگری به آن اضافه شوند. از نقاط قوت این مدل این است که در آن تعدادی از نقاط دقیق در رابطه با اثرگذاری میزان انرژی بر فراسنجه‌های تولیدمثل و نحوه ارتباط آن‌ها با تولیدمثل در گاو شیری پرتولید

4. Boundary condition

و فقر شدیدی در این زمینه احساس می‌شد. این در حالی بود که برای استفاده از مقادیر متغیرهای دیگر به دلیل تعداد فراوان مقادیر، تصمیم‌گیری برای انتخاب گیج‌کننده می‌نمود. دسته دیگری از چالش‌های پیش رو که در زمینه مدل‌سازی سامانه‌های مرتبط با تولیدمثل گاو شیری با آن مواجه هستیم، عدم شناخت کافی از سازوکار دقیق این سامانه‌ها است. بعضی اوقات پیچیدگی این سامانه‌ها به حدی است که اشراف روی آن سامانه را بسیار سخت و طاقت‌فرسا می‌کند. از جمله چالش‌های دیگری که می‌توان بدان اشاره کرد عدم شناخت ریاضی از سامانه‌های زیستی با توجه به حقیقت کمبود اطلاعاتی از برخی قسمت‌های آن‌ها می‌باشد. در واقع نگاه ریاضی به سامانه‌های زیستی یک نگاه جامع و استاندارد است، در حالی که نگاه معمول یک نگاه از پایین به بالا است که نمی‌تواند به طور کامل زوایای گوناگون سازوکارها را برای ما روشن کند. با وجود تمامی مشکلات پیش رو در ساخت یک مدل پویای مورد پژوهش، معادلات راضی‌کننده‌ای در پیش‌بینی فراسنجه‌های تولیدمثلی گاو شیری پس از زایمان به دست آمد. این برای اولین بار در ایران بود که با چنین دیدگاهی به تولیدمثل و موازنه انرژی در گاو شیری پرداخته شد. با بررسی مدل‌های ریاضی به دست آمده توسط گروه‌های گوناگون در نقاط مختلف دنیا در زمینه چرخه تولیدمثلی در گاو شیری، به وضوح می‌توان دریافت که اغلب این مدل‌ها بر روی چرخه طبیعی گاو شیری تنظیم و متمرکز شده‌اند. طی دوره شیرواری و آبستنی در گاو، مدت زمان زیادی حیوان در شرایط مطلوبی از لحاظ تغذیه و تعادل هورمون‌ها و متابولیت‌ها به سر می‌برد؛ اما در یک دوره زمانی کوتاه رخدادهای بسیار بزرگی از قبیل رشد تصاعدی جنین در اواخر دوره آبستنی، زایمان گاو، شروع فرآیند شیردهی و تلاش شدید حیوان به منظور تأمین نیازهای ایجاد شده در

آغازین، کمینه و بیشینه تفاوت‌های چشمگیری میان نتایج پژوهش‌های مشابه وجود دارد که این مسأله تصمیم‌گیری برای انتخاب یک دسته از داده‌ها را با چالش مواجه می‌سازد. از جمله مواردی که سبب ایجاد این چالش می‌شود، می‌توان تفاوت در روش‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری متغیرها و تفاوت در حساسیت روش‌های مورد استفاده را نام برد. خوشبختانه در موارد بسیاری روند تغییرات مقادیر به دست آمده از آزمایشگاه‌های گوناگون، شباهت‌های خوبی با یکدیگر نشان می‌دهند که این نکته تا حدی به رفع این نقیصه کمک می‌کند. مشکل بزرگ دیگری که در ایجاد تفاوت در بین مقادیر داده‌های حاصل از آزمایشات مشابه ولی در مناطق مختلف نقش دارد، تفاوت در خزانه ژنتیکی گاوهای هر منطقه و همچنین تفاوت در شرایط محیطی، آب و هوایی و سطح امکانات مورد استفاده در صنعت گاوداری‌ها است. مورد بعدی که فرایند معتبرسازی مدل را با مشکلاتی روبرو می‌کند عدم دسترسی به داده‌های مورد نیاز برای انجام این فرایند است. چند دلیل برای این مشکل می‌توان ذکر کرد: الف) هزینه‌های گزاف به منظور اندازه‌گیری تعداد زیادی متغیر در یک زمان ب) عدم توانایی در انجام اندازه‌گیری‌های همزمان برای تعداد زیادی متغیر با همدیگر که به سبب ایجاد تداخل عمل بین برخی از فراسنجه‌ها اجتناب‌ناپذیر می‌نماید. ج) آزمایشات میدانی ترتیب داده شده نه با اتکا به مدل ریاضی از پیش تعیین شده، بلکه بر اساس ذهنیت‌های پژوهش‌گر نسبت به تصمیم‌گیری برای انتخاب متغیرهای مورد اندازه‌گیری و براساس تجربه و احساس نیاز انجام می‌پذیرد که این چالش، سبب ایجاد بیش‌بود فراوان در اندازه‌گیری‌های مکرر برخی فراسنجه‌ها و کمبود چشمگیر در برخی دیگر می‌شود. در پژوهش حاضر دسترسی به برخی از مقادیر متغیرهای بسیار مهم در مدل بسیار سخت جلوه نمود

- hormonal control of the menstrual cycle. *Bulletin of Mathematical Biology*. 65(1): 157-173.
3. Clément, F., Monniaux, D., Thalabard, J.C. and Claude, D. 2002. Contribution of a mathematical modeling approach to the understanding of the ovarian function. *Comptes Rendus Biologies*. 325(4): 473-485.
 4. Dijkstra, J., Forbes, J.M. and France, J. 2005. *Quantitative aspects of ruminant digestion and metabolism*. 2nd ed. CAB International, Wallingford, UK, 727p.
 5. Ellis, J.L., Qiao, F. and Cant, J.P. 2006. Prediction of dry matter intake throughout lactation in a dynamic model of dairy cow performance. *Journal of Dairy Science*. 89: 1558-1570.
 6. France, J. and Kebreab, E. 2008. *Mathematical modeling in animal nutrition*. CAB International. Wallingford, UK, 588p.
 7. Fu, G., Wang, Z., Li, J. and Wu, R. 2011. A mathematical framework for functional mapping of complex phenotypes using delay differential equations. *Journal of Theoretical Biology*. 289: 206-216.
 8. Garnsworthy, P.C., Sinclair, K.D. and Webb, R. 2008. Integration of physiological mechanisms that influence fertility in dairy cows. *Animal*. 2(8): 144-1152.
 9. Heinze, K., Keener, R.W. and Midgley, J.R. 1998. A mathematical model of luteinizing hormone release from ovine pituitary cells in perfusion. *Journal of Animal Physiology*. 275: 61-71.
 10. Ingalls, B. 2012. *Mathematical modeling in systems biology: An Introduction*. Applied Mathematics book, University of Waterloo. 396p.
 11. Kitano, H. 2002. Computational systems biology. *Nature*. 420: 206-210.
 12. Lazebnik, R.S., Weinberg, B.D., Breen, M.S., Lewin, J.S., and Wilson, D.L. 2002. Three-dimensional model of lesion geometry for evaluation of MR-guided thermal ablation therapy. *Academic Radiology*. 9(10): 1128-1138.
 13. Namjo, M., Farhangfar, H., Bashteni, M. and Eghbal, A.R. 2016. Assessment of the impacts of different factors on the

این دوره وجود دارد که سبب انجام تغییرات حیرت آور در شرایط فیزیولوژیک حیوان می شود. با وجود این، تعداد مدل های ریاضی متمرکز بر این دوره بسیار ناچیز است.

نتیجه گیری کلی

همراه با افزایش پیچیدگی در ساختار یک سامانه زیستی، کنترل و احاطه همه جانبه بر آن نیز دشوارتر می شود و تنها راهکار کنترل یک سامانه زیستی پیچیده مدل های ریاضی آن سامانه می باشد. چالش موازنه منفی انرژی پس از زایمان در گاوهای شیری از مهم ترین سامانه های تأثیرگذار بر صنعت گاو شیری جهان است که باید به تدریج مدل ریاضی کامل آن ایجاد شود تا خسارت های مالی هنگفت آن را بتوان بیشتر و بیشتر کاهش داد. مدل حاضر آغازی بود به سوی یک مدل جامع که باید به تدریج کامل و کامل تر شود. در مدل حاضر سعی بر آن بود که تا حد امکان از داده های تجربی موجود در منابع گوناگون به منظور شبیه سازی مدل استفاده شود که این امر تا حد قابل قبولی با موفقیت همراه بود. در ادامه روند برای بهبود مدل به دست آمده پیشنهاد می شود که متغیرهای مؤثر دیگر از قبیل لپتین، استروژن، NEFA، BOHB و LH نیز در سامانه معادلات دیفرانسیل مدل گنجانده و فرایند شبیه سازی آن ها در کارهای آینده نیز مورد بررسی قرار گیرد. انتظار می رود در آینده نزدیک نگاه کمی و ریاضی به فرایندهای زیستی و تولید مثلی، شکل غالب پژوهش های زیستی - اصلاح نژادی گردد.

منابع

1. Blanc, F., Martin, G.B. and Bocquier, F. 2001. Modeling reproduction in farm animals: a review. *Reproduction, Fertility and Development*. 13: 337-353.
2. Clark, L.H., Schlosser, P.M. and Selgrade, J.F. 2003. Multiple stable periodic solutions in a model for

- human menstrual cycle. *Journal of Theoretical Biology*. 247(2): 303-330.
16. Reynolds, C.K., Aikman, P.C., Lupoli, B., Humphries, D.J. and Beever, D.E. 2003. Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation. *Journal of Dairy Science*. 86: 1201-1217.
17. Vetharanim, A.J., Peterson, K.P., McNatty, T.K. and Soboleva, M. 2010. Modelling female reproductive function in farmed animals. *Animal Reproduction Science*. 122: 164-173.
- occurrence of negative energy balance in Iranian dairy cows using a logistic generalised linear model. *Journal of Ruminant Research*. 4(3): 93-116
14. Radcliff, R.P., McCormack, B.L., Crooker, B.A. and Lucy, M.C. 2003. Plasma hormones and expression of growth hormone receptor and insulin-like growth factor-I mRNA in hepatic tissue of periparturient dairy cows. *Journal of Dairy Science*. 86: 3920-3926.
15. Reinecke, I. and Deuflhard, P. 2007. A complex mathematical model of the



Gorgan University of Agricultural
Sciences and Natural Resources

J. of Ruminant Research, Vol. 6(3), 2018
<http://ejrr.gau.ac.ir>

Mathematical modeling of interaction of hormones and metabolites in the negative energy balance phase in dairy cows

M.H. Nategh Ahmadi¹, *M. Ghaderi Zofrhei², M. Meamar², M. Kafi³, F. Samadian², M. Ghanbari⁴, A. Haghdel⁵

¹M.Sc. Graduated and ²Assistant Prof., Dept. of Animal Sciences, College of Agriculture, Yasouj University, Yasouj, Iran, ³Professor, Dept. of Clinical Studies, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran, ⁴Chemical engineer, Dept. of Chemical Engineering, School of Chemical and Petroleum Engineering, Shiraz University, Shiraz, Iran, ⁵Assistant Prof., Dept. of Electronics and Communication Engineering, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 17/05/2018; Accepted: 27/11/2018

Abstract

Background: During the last few decades, there has been an increase in the development of mathematical models, as both research tools and management tools that can integrate our current knowledge of reproductive events and then would be helpful in predicting the reproductive efficiency of farm animals. This paper presents a conceptualized mathematical modeling of hormonal and metabolites interactions over non-estrous and negative energy balance phase in dairy cow. Anestrus occurs annually and after each calving. The anestrus period in high milk-producing cows due to the negative balance of energy produced by high milk production in the first few days after parturition is a constant challenge in the modern world of dairy cow worldwide. For this reason, many scientific efforts have been made to explore the biological aspects of this phase. Due to the complexity of the existing relationships between effective parameters, descriptive-analytical biological analyses have not succeeded in elucidating this biological system. In this research, it was attempted to look at the elaborating factors playing in this phase, at same time, it was tried to pinpoint and explore this phase from biological system perspective.

Material and Methods: In the present study, first diverse information on the various aspects of the factors affecting on the postpartum negative balance of energy and reproduction performance of dairy cows were initially collected. Then, this information was converted to their sound mathematical equations. Efforts have been made to simplify the long and unprocessed equations from well-known factors including liver glucose, blood glucose, pancreatic insulin and blood insulin, IGF-1 liver and blood, and hypothalamic GnRH affecting on this biological phase to be simplified using ordinary differential equations.

Findings: By using the data published in the scientific articles and expanding them by using Curve Expert software, the computer simulation process was performed by MATLAB software (Version 9.1) and the predictive models were developed for some system parameters.

Conclusion: The results showed that the system of ordinary differential equations was able to predict good blood glucose (AARD = 0.388) and insulin (AARD% = 0.638), but they were not able to provide accurate predictions for pancreatic insulin and blood IGF-1. The present model was a starting point to reach a comprehensive model which should be completed gradually. In this model, it was tried to use empirical data from reliable sources in simulation model, a matter that was more or less successful in this research.

Keywords: Dairy cattle, Negative energy balance phase, Ordinary differential equations, Hormone.

Corresponding author; mghaderi@yu.ac.ir, Mosmos741@yahoo.com