

东南大学  
仿真实验大作业报告

课程名称：生物系统建模与分析

小组成员：

实验二：Glucose-Insulin-Model:

葡萄糖-胰岛素-胰高血糖素调节系统的基于生理学的全身模型

1，实验目的：临床生物化学/血糖浓度的调节

血液浓度能维持相对恒定是由于机体内存在一整套高效率的调节机制，精细地控制着血糖的来源与去路，使之达到动态平衡。

激素的调节作用：调节血糖浓度的激素可分为两大类，即降低血糖浓度的激素和升高血糖浓度的激素。

表3-1 激素对血糖浓度的调节作用

降低血糖的激素			升高血糖的激素		
激素	对糖代谢影响	促进释放的主要因素	激素	对糖代谢影响	促进释放的主要因素
胰岛素	1.促进肌肉、脂肪组织细胞膜对葡萄糖通透性，使血糖容易进入细胞内(肝、脑例外)	高血糖、高氨基酸、迷走神经兴奋、胰泌素、胰高血糖素	肾上腺素	1.促进肝糖分解为血糖	交感神经兴奋,低血糖
	2.促进肝葡萄糖激酶活性，使血糖易进入肝细胞内合成肝糖原				
	2.促进肌糖原分解				
	3.促进糖氧化分解		1.促进肝糖原分解成血糖 2.促进糖异生	低血糖、低氨基酸、促胰酶素(肝寒收缩素)	
	4.促进糖转变成脂肪				
	5.抑制糖异生				
	糖皮质激素	早期：有抗胰岛素作用(主要作用)	1.促进肝外组织蛋白质分解生成氨基酸	应激	
	生长素		2.促进肝内糖异生		
	晚期：有抗胰岛素作用(主要作用)		早期：有胰岛素样作用(时间很短)	低血糖,运动,应激	

(1) 胰岛素胰岛素是胰岛β细胞分泌的一种蛋白类激素，由51个氨基酸组成。

血中葡萄糖或氨基酸浓度高时，可促进胰岛素的分泌。

胰岛素对血糖的调节机制，首先是使肌肉和脂肪组织细胞膜对葡萄糖的通透性增加，利于血糖进入这些组织进行代谢。胰岛素还能诱导葡萄糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶的合成，加速细胞内葡萄糖的分解利用。胰岛素通过使细胞内cAMP含量减少，激活糖原合成酶和丙酮酸脱氢酶系，抑制磷酸化酶和糖异生关键酶等，使糖原合成增加，糖的氧化利用、糖转变为脂肪的反应增加，血糖去路增快；使糖原分解和糖异生减少或受抑制，使血糖来源减少，最终使

血糖浓度降低。

近年来从人血清中分离出的类胰岛素生长因子（insulin-like growth factor, IGF, 也称 somatomedins）其化学结构和生物学特性类似胰岛素，但 IGF 的免疫学性质与胰岛素完全不同。IGF 通过 IGF 受体和胰岛素受体而发挥作用。但 IGF 促进血糖降低的快速效应仅相当于胰岛素的一部分，例如：①促进脂肪细胞转变、摄取和氧化葡萄糖，并合成脂肪的强度仅为胰岛素的 1/50 或 1/100；②对心肌细胞摄取葡萄糖的作用为胰岛素的 1/2 或 1/5；对骨骼肌摄取、氧化葡萄糖及合成糖原的作用只有胰岛素的 1/20。IGF 的长期效应是促进生长。

（2）胰高血糖素是胰岛  $\alpha$  细胞合成和分泌的由 29 个氨基酸组成的肽类激素，分子量为 3500。其一级结构和一些胃肠道活性肽如胰泌素、肠抑制胃肽（GIP）等类似。血糖降时胰高血糖素分泌增加，高糖饮食后其分泌则减少。

胰高血糖素主要通过提高靶细胞内 cAMP 含量达到调节血糖浓度的目的。细胞内的 cAMP 可激活依赖 cAMP 的蛋白激酶，后者通过酶蛋白的共价修饰改变细胞内酶的活性，即激活糖原分解和糖异生的关键酶，抑制糖原合成和糖氧化的关键酶，使血糖升高。该蛋白激酶还激活脂肪组织的激素敏感性脂肪酶，加速脂肪的动员和氧化供能，减少组织对糖的利用，从而加重血糖升高。目前认为，胰高血糖素是使血糖浓度升高的最重要的激素。

胰高血糖素的前体为无活性的胰高血糖素原。由肠道上皮细胞生成和分泌的类似胰高血糖素的物质叫肠高血糖素。所以，用一般免疫法测得的高血糖素由胰高血糖素、胰高血糖素原、肠高血糖素 3 种形式组成，正常血浆中的基础浓度为 50–100 ng/L。

在激素发挥调节血浆浓度的作用中，最重要的是胰岛素和胰高血糖素。肾上腺

素在应激时发挥作用，而肾上腺皮质激素、生长激素等都可影响血糖水平，但在生理性调节中仅居次要地位。

综上所述，胰岛素和胰高血糖素是调节血糖浓度的主要激素。而血糖水平保持恒定则是糖、脂肪、氨基酸代谢协调的结果。

(3) 肝在糖代谢调节中的作用肝是调节血糖浓度的主要器官，这不仅仅是因为肝内糖代谢的途径很多，而关键还在于有些代谢途径为肝所特有。

餐后食物中糖类经消化吸收，以葡萄糖形式大量进入血液，使血糖浓度暂时轻度升高。此时葡萄糖直接促进肝等组织摄取葡萄糖，使肝细胞内糖原合成明显增加，同时也抑制肝糖原的分解，减少其向血中释放葡萄糖，同时还使糖转为脂肪，结果是餐后血糖浓度仅轻度升高，并很快恢复至正常范围。饥饿时肝通过自己特有的葡萄糖-6-磷酸酶，将贮存的肝糖原分解成葡萄糖以提供血糖，而肌糖原则不能转为葡萄糖。

肝还是糖异生的主要器官（表 3-2），在生理情况下，甘油、氨基酸等非糖物质主要在肝细胞内转变成葡萄糖，以补充血糖因空腹所致血糖来源不足。这是因为糖异生途径的关键酶：丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的活性似肝最高。饥饿或剧烈运动时，肝脏利用非糖物质转变成糖的作用尤为显著。此外，肝所具有的果糖二磷酸酶、葡萄糖-6-磷酸酶在其他单糖转化为葡萄糖的方面也起着重要作用。

表3-2 空腹和长期饥饿时的糖异生作用

葡萄糖的异生作用			
条件		异生器官	
	速率 (克/天)	肝	肾
空腹	150-300	> 90%	< 10%
饥饿5-6周后	86	50%	< 45%

2，实验内容：可结合代码绘制药室模型流图进行直观观察

(1) 首先，我们需要定义我们的常数和参数

```
% 参数
G0 = 100; % 初始血糖浓度 (mg/dL)
I0 = 10; % 初始胰岛素浓度 (μU/mL)
H0 = 100; % 初始胰高血糖素浓度 (pg/mL)
t_total = 1440; % 模拟总时间 (分钟)

% 常数
k1 = 0.1; % 葡萄糖消耗速率常数 (1/min)
k2 = 0.05; % 胰岛素释放速率常数 (1/min)
k3 = 0.05; % 胰高血糖素释放速率常数 (1/min)
k4 = 0.01; % 胰岛素抑制胰高血糖素的速率常数 (1/min)
k5 = 0.01; % 胰高血糖素抑制胰岛素的速率常数 (1/min)
k6 = 0.005; % 胰岛素促使葡萄糖进入细胞的速率常数 (1/min)
k7 = 0.02; % 胰高血糖素促使葡萄糖释放到血液的速率常数 (1/min)
```

参数具有生理学意义，具体设置值仅仅作为参考，换成其他任意值也可以作为一个生物学意义过程处理（单位归一化）

(2) 然后，我们需要定义我们的微分方程模型

```
% 定义模型
function dYdt = glucose_insulin_model(t, Y)
    G = Y(1);
    I = Y(2);
    H = Y(3);

    dGdt = k7 * H - k1 * G - k6 * I * G;
    dIdt = k2 * G - k3 * I - k5 * H * I;
    dHdt = k4 * G - k3 * H - k4 * H * I;

    dYdt = [dGdt; dIdt; dHdt];
end
```

(3) 接下来，我们需要解这个微分方程模型：

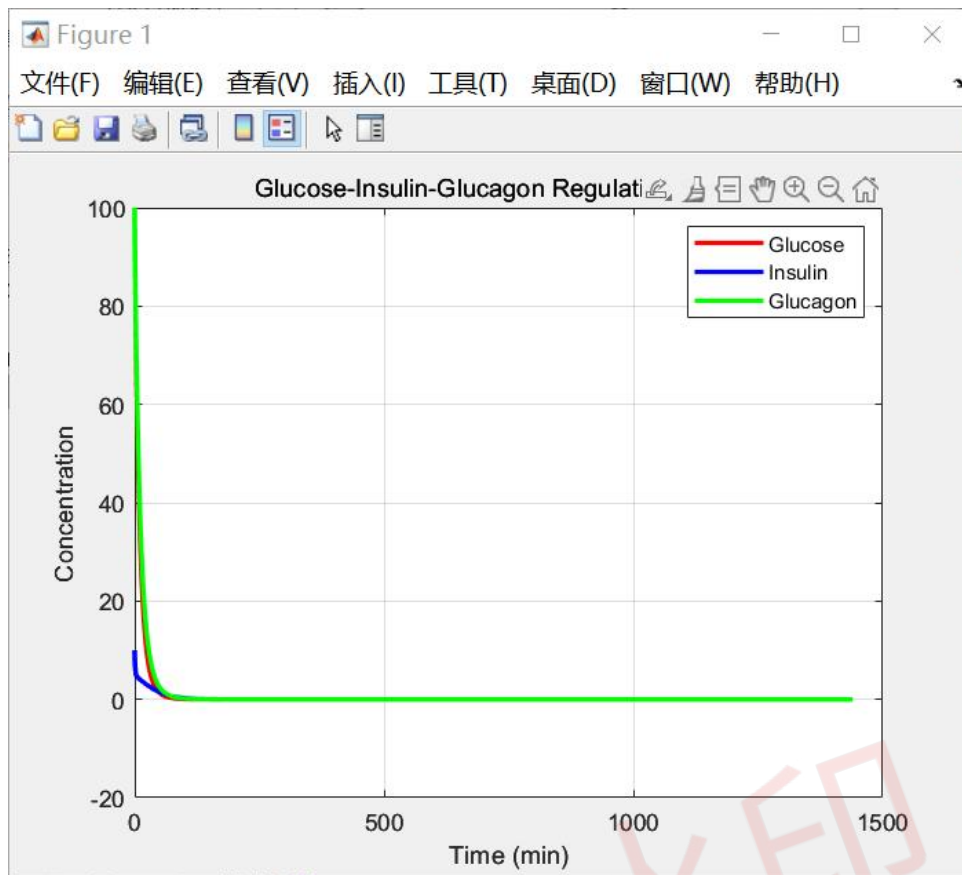
```
% 初始条件
init = [G0; I0; H0];

% 时间向量
t = 0:1:t_total;

% 解微分方程
[t, Y] = ode45(@glucose_insulin_model, t, init);
```

(4) 最后，我们可以可视化模拟结果：

```
% 绘制结果
figure;
plot(t, Y(:,1), 'r', 'LineWidth', 2); % 葡萄糖浓度
hold on;
plot(t, Y(:,2), 'b', 'LineWidth', 2); % 胰岛素浓度
plot(t, Y(:,3), 'g', 'LineWidth', 2); % 胰高血糖素浓度
xlabel('Time (min)');
ylabel('Concentration');
legend('Glucose', 'Insulin', 'Glucagon');
title('Glucose-Insulin-Glucagon Regulation System');
grid on;
```



建模再调整

### 3, 实验代码

glucose\_insulin\_model.m:

```
function dYdt = glucose_insulin_model(t, Y)
```

```
% 常数
```

```
k1 = 0.1; % 葡萄糖消耗速率常数 (1/min)
```

```
k2 = 0.05; % 胰岛素释放速率常数 (1/min)
```

```
k3 = 0.05; % 胰高血糖素释放速率常数 (1/min)
```

```
k4 = 0.01; % 胰岛素抑制胰高血糖素的速率常数 (1/min)
```

```
k5 = 0.01; % 胰高血糖素抑制胰岛素的速率常数 (1/min)
```

```
k6 = 0.005; % 胰岛素促使葡萄糖进入细胞的速率常数 (1/min)
```



$k_7 = 0.02$ ; % 胰高血糖素促使葡萄糖释放到血液的速率常数 (1/min)

$G = Y(1)$ ;

$I = Y(2)$ ;

$H = Y(3)$ ;

$dGdt = k_7 * H - k_1 * G - k_6 * I * G$ ;

$dIdt = k_2 * G - k_3 * I - k_5 * H * I$ ;

$dHdt = k_4 * G - k_3 * H - k_4 * H * I$ ;

$dYdt = [dGdt; dIdt; dHdt]$ ;

end

glucose.m:

% 参数

$G_0 = 100$ ; % 初始血糖浓度 (mg/dL)

$I_0 = 10$ ; % 初始胰岛素浓度 ( $\mu$ U/mL)

$H_0 = 100$ ; % 初始胰高血糖素浓度 (pg/mL)

$t_{total} = 1440$ ; % 模拟总时间 (分钟)

% 常数

$k_1 = 0.1$ ; % 葡萄糖消耗速率常数 (1/min)

$k_2 = 0.05$ ; % 胰岛素释放速率常数 (1/min)

$k_3 = 0.05$ ; % 胰高血糖素释放速率常数 (1/min)

$k_4 = 0.01$ ; % 胰岛素抑制胰高血糖素的速率常数 (1/min)

$k_5 = 0.01$ ; % 胰高血糖素抑制胰岛素的速率常数 (1/min)



```
k6 = 0.005; % 胰岛素促使葡萄糖进入细胞的速率常数 (1/min)

k7 = 0.02; % 胰高血糖素促使葡萄糖释放到血液的速率常数 (1/min)

init = [G0; I0; H0];

% 时间向量

t = 0:1:t_total;

% 解微分方程

[t, Y] = ode45(@glucose_insulin_model, t, init);

% 绘制结果

figure;

plot(t, Y(:,1), 'r', 'LineWidth', 2); % 葡萄糖浓度

hold on;

plot(t, Y(:,2), 'b', 'LineWidth', 2); % 胰岛素浓度

plot(t, Y(:,3), 'g', 'LineWidth', 2); % 胰高血糖素浓度

xlabel('Time (min)');

ylabel('Concentration');

legend('Glucose', 'Insulin', 'Glucagon');

title('Glucose-Insulin-Glucagon Regulation System');

grid on;
```

## 实验步骤

1. 从PDB数据库下载The  $\alpha$ -helical structure of human cathelicidin LL-37 (PDB entry: 2K6O)的结构文件。

```
wget https://files.rcsb.org/download/2K6O.pdb
```

1. 激活gmx运行环境

```
source ./usr/local/gromacs/bin/GMXRC
```

3. 用pdb2gmx 处理 pdb 文件，指定水的立场为TIP3P，因为蛋白测量方式为NMR，所以-**ignh**忽略氢原子

```
gmx pdb2gmx -ignh -f 2K6O.pdb -water tip3p
```

选择蛋白质力场AMBER99SB-ILDN

6: AMBER99SB-ILDN protein, nucleic AMBER94 (Lindorff-Larsen et al., Proteins 78, 1950-58, 2010)

得到3个数据文件

```
.
├── 2K6O.pdb
├── conf.gro
├── posre.itp
└── topol.top
```

4. 建立仿真盒子

```
gmx editconf -f conf.gro -d 0.75 -o box.gro
```

```
:-) GROMACS - gmx editconf, 2023.1 (-:
```

```
Executable:  /usr/local/gromacs/bin/gmx
Data prefix:  /usr/local/gromacs
Working dir:  /home/moomin/shiyan
Command line:
```

```
gmx editconf -f conf.gro -d 0.75 -o box.gro
```

Note that major changes are planned in future for editconf, to improve usability and utility.

Read 664 atoms

Volume: 0.001 nm<sup>3</sup>, corresponds to roughly 0 electrons

No velocities found

```
system size : 5.997 1.688 2.356 (nm)
center       : 0.262 0.013 0.006 (nm)
box vectors  : 0.100 0.100 0.100 (nm)
box angles   : 90.00 90.00 90.00 (degrees)
box volume   : 0.00 (nm^3)
shift        : 3.487 1.581 1.922 (nm)
new center   : 3.749 1.594 1.928 (nm)
new box vectors : 7.497 3.188 3.856 (nm)
new box angles : 90.00 90.00 90.00 (degrees)
new box volume : 92.16 (nm^3)
```

WARNING: No boxtype specified - distance condition applied in each dimension.  
If the molecule rotates the actual distance will be smaller. You might want to use a cubic box instead, or why not try a dodecahedron today?

GROMACS reminds you: "God is a DJ" (Faithless)

## 5. 在盒子中添加水溶剂

```
gmx solvate -cp box.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solvated.gro
```

## 6. 添加离子

```
gmx grompp -f ions.mdp -p topol.top -c solvated.gro -o ions.tpr
```

其中ions.mdp是空文件

设置100nM NaCl

```
gmx genion -s ions.tpr -neutral -conc 0.1 -p topol.top -o ions.gro
```

选择SOL

```
:-) GROMACS - gmx genion, 2023.1 (-:
```

```
Executable: /usr/local/gromacs/bin/gmx
Data prefix: /usr/local/gromacs
Working dir: /home/moomin/shiyan
```

Command line:

```
gmx genion -s ions.tpr -neutral -conc 0.1 -p topol.top -o ions.gro
```

Reading file ions.tpr, VERSION 2023.1 (single precision)

Reading file ions.tpr, VERSION 2023.1 (single precision)

Will try to add 6 NA ions and 12 CL ions.

Select a continuous group of solvent molecules

Group	0 (	System)	has	8629	elements
Group	1 (	Protein)	has	664	elements
Group	2 (	Protein-H)	has	318	elements
Group	3 (	C-alpha)	has	37	elements
Group	4 (	Backbone)	has	111	elements
Group	5 (	MainChain)	has	149	elements
Group	6 (	MainChain+Cb)	has	184	elements
Group	7 (	MainChain+H)	has	187	elements
Group	8 (	SideChain)	has	477	elements
Group	9 (	SideChain-H)	has	169	elements
Group	10 (	Prot-Masses)	has	664	elements
Group	11 (	non-Protein)	has	7965	elements
Group	12 (	Water)	has	7965	elements
Group	13 (	SOL)	has	7965	elements
Group	14 (	non-Water)	has	664	elements

Select a group: 13

Selected 13: 'SOL'

Number of (3-atomic) solvent molecules: 2655

Processing topology

Replacing 18 solute molecules in topology file (topol.top) by 6 NA and 12 CL ions.

Back Off! I just backed up topol.top to ./#topol.top.1#

Using random seed -218141957.

Replacing solvent molecule 206 (atom 1282) with NA

Replacing solvent molecule 181 (atom 1207) with NA

Replacing solvent molecule 1209 (atom 4291) with NA

Replacing solvent molecule 1713 (atom 5803) with NA

Replacing solvent molecule 1705 (atom 5779) with NA

Replacing solvent molecule 86 (atom 922) with NA

Replacing solvent molecule 459 (atom 2041) with CL

Replacing solvent molecule 2485 (atom 8119) with CL

Replacing solvent molecule 1933 (atom 6463) with CL

Replacing solvent molecule 848 (atom 3208) with CL

Replacing solvent molecule 349 (atom 1711) with CL

Replacing solvent molecule 827 (atom 3145) with CL

Replacing solvent molecule 655 (atom 2629) with CL

Replacing solvent molecule 1704 (atom 5776) with CL

Replacing solvent molecule 889 (atom 3331) with CL

Replacing solvent molecule 1077 (atom 3895) with CL

Replacing solvent molecule 781 (atom 3007) with CL

Replacing solvent molecule 640 (atom 2584) with CL

GROMACS reminds you: "Uh-oh .... Right Again" (Laurie Anderson)

## 7. 能量最小化预处理

创建配置文件em.mdp

```
integrator = steep
nsteps = 500
nstlist = 10
rlist = 1.0
coulombtype = pme
rcoulomb = 1.0
vdw-type = cut-off
rvdw = 1.0
nstenergy = 10
```

```
gmx grompp -f em.mdp -p topol.top -c ions.gro -o em.tpr
```

:-) GROMACS - gmx grompp, 2023.1 (-:

```
Executable: /usr/local/gromacs/bin/gmx
Data prefix: /usr/local/gromacs
Working dir: /home/moomin/shiyan
Command line:
  gmx grompp -f em.mdp -p topol.top -c ions.gro -o em.tpr
```

Setting the LD random seed to -1199734801

Generated 2145 of the 2145 non-bonded parameter combinations  
Generating 1-4 interactions: fudge = 0.5

Generated 2145 of the 2145 1-4 parameter combinations

Excluding 3 bonded neighbours molecule type 'Protein\_chain\_A'

Excluding 2 bonded neighbours molecule type 'SOL'

Excluding 1 bonded neighbours molecule type 'NA'

Excluding 1 bonded neighbours molecule type 'CL'

Analysing residue names:

There are: 37 Protein residues

There are: 2637 Water residues

There are: 18 Ion residues

Analysing Protein...

Number of degrees of freedom in T-Coupling group rest is 17865.00

The integrator does not provide a ensemble temperature, there is no system ensemble temperature

The largest distance between excluded atoms is 0.387 nm between atom 218 and 229  
Calculating fourier grid dimensions for X Y Z  
Using a fourier grid of 64x28x36, spacing 0.117 0.114 0.107

Estimate for the relative computational load of the PME mesh part: 0.25

This run will generate roughly 1 Mb of data

GROMACS reminds you: "The great tragedy of science - the slaying of a beautiful hypothesis by an ugly fact." (Thomas Henry Huxley)

## 8. 开始运行能量最小化

```
gmx mdrun -v -deffnm em
```

Energy minimization reached the maximum number of steps before the forces reached the requested precision  $F_{\max} < 10$ .

writing lowest energy coordinates.

Steepest Descents did not converge to  $F_{\max} < 10$  in 501 steps.

Potential Energy = -1.3109658e+05

Maximum force = 1.9229913e+03 on atom 189

Norm of force = 3.9780120e+01

GROMACS reminds you: "I spent a lot of money on booze, birds and fast cars. The rest I just squandered." (George Best)

## 9. 位置约束平衡

创建配置文件 `pr.mdp`

```
integrator = md
nsteps = 50000
dt = 0.002
nstenergy = 1000
nstlist = 10
rlist = 1.0
coulombtype = pme
rcoulomb = 1.0
vdw-type = cut-off
rvdw = 1.0
tcoupl = v-rescale
tc-grps = protein water_and_ions
tau-t = 0.5 0.5
```

```
ref-t = 300 300
pcoupl = parrinello-rahman
pcoupltype = isotropic
tau-p = 2.0
compressibility = 4.5e-5
ref-p = 1.0
cutoff-scheme = Verlet
define = -DPOSRES
refcoord_scaling = com
constraints = all-bonds
```

## 预处理

```
gmx grompp -f pr.mdp -p topol.top -c em.gro -o pr.tpr -r em.gro
```

## 开始运行

```
gmx mdrun -v -deffnm pr
```

## 10. 开始模拟

### 创建配置文件run.mdp

```
integrator = md
nsteps = 2000000
dt = 0.002
nstlist = 10
rlist = 1.0
coulombtype = pme
rcoulomb = 1.0
vdw-type = cut-off
rvdw = 1.0
tcoupl = v-rescale
tc-grps = protein water_and_ions
tau-t = 0.5 0.5
ref-t = 300 300
cutoff-scheme = Verlet
nstxtcout = 5000
nstenergy = 5000
```

## 预处理

```
gmx grompp -f run.mdp -p topol.top -c pr.gro -o run.tpr -maxwarn 2
```



## 开始运行

```
gmx mdrun -v -deffnm run -stepout 10000
```

```
:-) GROMACS - gmx mdrun, 2023.1 (-:
```

```
Executable:  /usr/local/gromacs/bin/gmx
Data prefix:  /usr/local/gromacs
Working dir:  /home/moomin/shiyan
Command line:
  gmx mdrun -v -deffnm run -stepout 10000
```

```
Back Off! I just backed up run.log to ./#run.log.1#
Reading file run.tpr, VERSION 2023.1 (single precision)
Changing nstlist from 10 to 50, rlist from 1 to 1.116
```

```
Using 1 MPI thread
Using 16 OpenMP threads
```

```
Back Off! I just backed up run.xtc to ./#run.xtc.1#
```

```
Back Off! I just backed up run.edr to ./#run.edr.1#
starting mdrun 'CATHELICIDIN ANTIMICROBIAL PEPTIDE'
2000000 steps, 4000.0 ps.
```

```
step 1990000, remaining wall clock time: 20 s
```

```
Writing final coordinates.
```

```
step 2000000, remaining wall clock time: 0 s
```

```
Core t (s) Wall t (s) (%)
```

```
Time: 65324.822 4082.802 1600.0
```

```
1h08:02
```

```
(ns/day) (hour/ns)
```

```
Performance: 84.648 0.284
```

```
GROMACS reminds you: "User-friendly, adj.: Programmer-hostile." (New Hacker's Dictionary)
```

## 11. 制作轨迹动画

### 制作轨迹动画文件

```
gmx trjconv -s run.tpr -f run.xtc -e 2500.0 -o movie.pdb
```

将该文件在PyMol打开

## 12. 计算分析模拟结果

试用水印