

สำนักหอสมุดกลาง พระจอมเกล้าลาดกระบัง

รายงานการวิจัยงบประมาณประจำปี 2541

โครงการวิจัย

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ กับ เซลล์ในตับอ่อน

Mathematical Model for a pancreatic cell

แผนงานวิจัย

เพื่อพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

แผนงานย่อย

วิจัยเพื่อพัฒนาโครงสร้างพื้นฐานทางด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

หน่วยงานที่รับผิดชอบงานวิจัยและที่อยู่

ทบวงมหาวิทยาลัย

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

คณะวิทยาศาสตร์

ภาควิชาคณิตศาสตร์และวิทยาการคอมพิวเตอร์

3269982 - 4 ต่อ 247

RCH
OH

หัวหน้าโครงการวิจัย นางสาวกาญจนา คำนึ่งกิจ

329.5
กท425ธ

7372500 - 47 ต่อ 6196

เลขหน้.....

เลขทะเบียน..... 32072

วัน, เดือน, ปี..... 1-8 ก.ค. 2542



T032072 อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า

ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทคัดย่อ

แบบจำลองทางคณิตศาสตร์กับเซลล์ในตับอ่อน ประกอบด้วยสมการแสดงศักย์ไฟฟ้าของเนื้อเยื่อ ปัจจัยกระตุ้นที่มีต่อความต่างศักย์ไฟฟ้าของโปรแตสเทียมเซลล์ และความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์การวิเคราะห์ โดยใช้ระบบสมการเชิงอนุพันธ์ 3 สมการ และการวิเคราะห์เชิงจำนวน ซึ่งจะแสดงให้เห็นถึง dynamics activities ของเซลล์ในตับอ่อน ซึ่งพบว่าขึ้นอยู่กับพฤติกรรมกรรมการแกว่งไกว และพฤติกรรมที่ซับซ้อน ที่สอดคล้องกับข้อมูลที่สังเกตจากการทดลอง ซึ่งในการวิจัยนี้ ทำให้สามารถกำหนดช่วงของพารามิเตอร์ที่เกิดจากพฤติกรรมที่ซับซ้อนได้



ABSTRACT

There is a mathematical model for the phenomenon in the pancreatic. Consisting of three coupled first-order differential equations , the model describes the dynamics of the membrane potential , the activation parameters for the voltage – gated potassium channel , and the intracellular calcium concentration. The electrical activity depends on processes with distinctly different time scale which allows for the application of numerical analysis. Computer simulations are then presented in support of our predictions.



คำนำ

การวิจัยนี้เป็นการนำคณิตศาสตร์ที่อยู่ในรูปแบบของทฤษฎีมาประยุกต์ ใช้กับแบบจำลองการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน (B - cells) แต่ก่อนที่จะนำมาประยุกต์ใช้ได้นั้น ต้องศึกษาการทำงานของตับอ่อน และเลือกแบบจำลองที่สามารถปรับแต่งให้อยู่ในรูปแบบที่สามารถจะนำมาวิเคราะห์ตามทฤษฎีที่เราต้องการได้ ซึ่งการปรับแต่งค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ นั้น ต้องใช้ความละเอียดเป็นอย่างมาก เพราะการเปลี่ยนแปลงค่าพารามิเตอร์ ถ้าไม่เหมาะสมจะทำให้ไม่สามารถ Simulate ผลทาง Computer ได้ เพราะทำให้ค่าที่ได้ไม่เป็นจำนวนจริง (คือตัวหารเป็นศูนย์) ผู้วิจัยหวังว่ารายงานการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์แก่ท่านผู้สนใจในสาขาคณิตศาสตร์ไปใช้ประโยชน์



สารบัญ

บทคัดย่อ (ภาษาไทย)	i
บทคัดย่อ (ภาษาอังกฤษ)	ii
คำนำ	iii
สารบัญ	iv
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 แบบจำลองของเซตในดับอ่อนและการวิเคราะห์	3
บทที่ 3 การวิเคราะห์เชิงตัวเลขที่นำมาใช้	7
บทที่ 4 ผลการวิจัย	14
บทที่ 5 สรุป และวิจารณ์	34

บรรณานุกรม



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของหัวข้อโครงการวิจัย

คณิตศาสตร์เป็นพื้นฐานสำคัญ ในการศึกษาไม่ว่าจะเป็นทางด้านใดก็ตามในที่นี่ จะนำคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์ โดยจะศึกษาลักษณะการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน ซึ่งตับอ่อนเป็นอวัยวะในร่างกายมนุษย์ที่มีหน้าที่สำคัญ คือผลิตอินซูลิน ซึ่งในที่นี่จะให้หลักการในการผลิตอินซูลินในตับอ่อนนี้ มาสร้างเป็นแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ และศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์นั้น พร้อมทั้งนำทฤษฎีต่าง ๆ ทางคณิตศาสตร์มาศึกษา วิเคราะห์ และสรุปผลที่เป็นไปตามหลักการทางคณิตศาสตร์ และเมื่อได้ข้อสรุปที่เป็นในแนวทางคณิตศาสตร์แล้ว จึงนำมาสรุปผลอีกครั้ง ในการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน

ลักษณะการวิจัยนี้เป็นการสร้าง หรือศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวกับการทำงานของตับอ่อน ซึ่งตับอ่อนมีหน้าที่หลักในการผลิตน้ำตาลให้กับร่างกายมนุษย์เรา และเมื่อได้ทางจำลองแล้วจะนำแบบจำลองดังกล่าวมาศึกษา และวิเคราะห์ในทางคณิตศาสตร์ โดยจะนำทฤษฎีทางคณิตศาสตร์และการคำนวณต่าง ๆ มาช่วย โดยเฉพาะเครื่องมือคอมพิวเตอร์มาใช้ในการแก้ปัญหาให้ได้สะดวกเร็วยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. เพื่อเสริมสร้างความเข้าใจในการศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์
2. เพื่อนำคณิตศาสตร์มาประยุกต์ใช้กับวงการแพทย์ได้แขนงหนึ่งอย่างเห็นได้ชัด
3. เพื่อศึกษาและวิเคราะห์ แบบจำลองทางคณิตศาสตร์กับเซลล์ในตับอ่อน

ขอบเขตของการวิจัย

1. ศึกษา / ค้นคว้าการทำงานของเซลล์ที่สำคัญในตับอ่อน
2. สร้าง / ศึกษาแบบจำลองของเซลล์ในตับอ่อนในเชิงคณิตศาสตร์
3. วิเคราะห์แบบจำลองทางคณิตศาสตร์ดังกล่าว
4. แก้ไขและสรุปผลการวิจัย

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นการสร้างความเข้าใจในเรื่องแบบจำลองทางคณิตศาสตร์
2. สามารถนำคณิตศาสตร์มาใช้ในการวิจัยได้
3. ผลจากการวิเคราะห์จากแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ สามารถนำมาเป็นประโยชน์ในทางการแพทย์ได้

ขั้นตอนของการวิจัย

1. ศึกษาการทำงานของเซลล์ที่สำคัญในระดับอ่อน
2. สร้าง / ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเซลล์ในระดับอ่อน
3. วิเคราะห์แบบจำลองคณิตศาสตร์
4. แก้ไขและปรับปรุงแบบจำลองคณิตศาสตร์
5. สรุปและรายงานผลการวิจัย

แผนการดำเนินการตลอดโครงการ

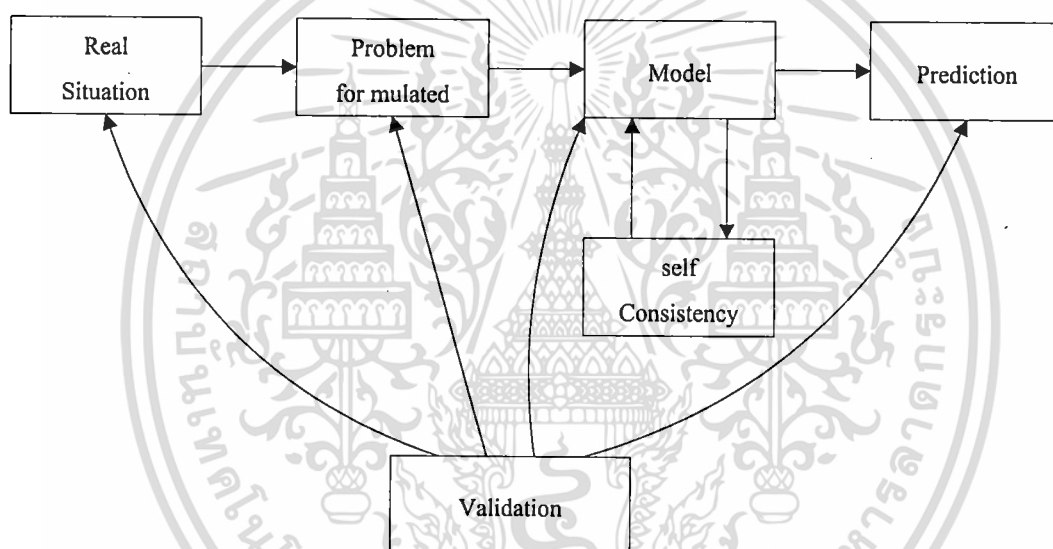
ตุลาคม – ธันวาคม	พ.ศ. 2540	ศึกษาการทำงานของเซลล์ที่สำคัญในระดับอ่อน
มกราคม – กุมภาพันธ์	พ.ศ. 2541	ศึกษาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเซลล์ในระดับอ่อน
มีนาคม – พฤษภาคม	พ.ศ. 2541	วิเคราะห์แบบจำลองคณิตศาสตร์
มิถุนายน – กรกฎาคม	พ.ศ. 2541	แก้ไขและปรับปรุงแบบจำลองคณิตศาสตร์
สิงหาคม – กันยายน	พ.ศ. 2541	สรุปและรายงานผลการวิจัย

บทที่ 2

แบบจำลองของเซลล์ในตับอ่อนและการวิเคราะห์

ปัจจุบันการพัฒนาของเทคโนโลยี มีเกิดขึ้นมากและรวดเร็ว ซึ่งการเกิดเทคโนโลยีใหม่ ๆ นี้ เป็นการผสมผสานระหว่างวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ซึ่งการอธิบายโดยการอาศัยคณิตศาสตร์นั้น บ่อยครั้งจะพบว่าปัญหาส่วนใหญ่ จะเป็นระบบสมการเชิงอนุพันธ์ และเป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองทางคณิตศาสตร์

รูปแบบทั่วไปของแบบจำลองทางคณิตศาสตร์



ในการวิจัยนี้ก็เช่นกัน จะเป็นการพิจารณาแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน โดยศึกษาถึงพฤติกรรมการแตกตัว ประจุไฟฟ้าในตับอ่อน (β - cells) โดยที่การศึกษาพฤติกรรมการแตกตัวของประจุไฟฟ้าในตับอ่อน พบว่าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นลักษณะ silent phase และ active phase

β - cells เป็นกลุ่มเซลล์ที่อยู่ในตับอ่อน ที่ทำหน้าที่ผลิตอินซูลิน จะพบในกลุ่มเนื้อเยื่อที่เรียกว่า Islets of Langerhans ที่อยู่ในตับอ่อน อินซูลินเป็นสารที่ β - cells ในตับอ่อน ผลิตขึ้นมาเพื่อเป็นส่วนหนึ่งที่ประกอบในกระแสเลือด ในเลือดจะประกอบด้วยสารกลูโคส , กรดอะมิโน , กรดไขมัน และ ketone bodies และอื่น ๆ . โดยที่การทำงานจะเป็นการถ่ายเทระหว่างประจุในเนื้อเยื่อ โดยใช้การแตกตัว ในบริเวณที่มีความต่างศักย์ที่ต่างกัน

แบบจำลองของเซลล์ในตับอ่อนที่นำมาใช้

แบบจำลองการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน (β - cells) ของ SRK มาใช้ในการพิจารณาและวิเคราะห์ ซึ่งเป็นการศึกษาถึงพฤติกรรมทางไฟฟ้า โดยพิจารณาจากการไหลของประจุไฟฟ้า และการสมดุลของความเข้มข้นของ Ca^{2+} และ K^+ ระหว่างเนื้อเยื่อ พิจารณาการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} และ K^+ ในความต่างศักย์ , เวลา และความเข้มข้นที่ตัวมันที่ผ่าน channels ต่าง ๆ ประกอบด้วยระบบสมการ คือ

$$C_m \frac{dV}{d\tau} = \bar{g}_{Ca} m_\infty(V) \bar{h}(V) (V_{Ca} - V) - \bar{g}_K n (V - V_K) - g_{K-Ca}(Ca_i)(V - V_K) \quad (1)$$

$$\frac{dn}{d\tau} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n(V)} \quad (2)$$

$$\frac{dCa_i}{d\tau} = f \left[\alpha \bar{g}_{Ca} m_\infty(V) \bar{h}(V) (V_{Ca} - V) - k_{Ca} Ca_i \right] \quad (3)$$

ขณะที่

$$\alpha = \frac{1}{2V_{cell}F}, F = 965485 \text{ coul/mole is the Faraday's constant}$$

และ

$$g_{K-Ca}(ca_i) = \bar{g}_{K-Ca} \frac{Ca_i}{K_d + Ca_i} \quad (4)$$

$$m_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{(V_m - V)/S_m}} \quad (5)$$

$$\bar{h}(V) = \frac{1}{1 + e^{(V - V_h)/S_h}} \quad (6)$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

$$n_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + e^{(V_n - V)/S_n}} \quad (7)$$

$$\tau_n(V) = \frac{\bar{\tau}_n}{e^{(V - V_b)/S_a} + e^{(V - V_b)/S_b}} \quad (8)$$

การวิเคราะห์

สมการที่ (1) แสดงความต่างศักย์ของเนื้อเยื่อ โดยพิจารณาการเท่ากันของประจุ ซึ่งเทอมทางซ้ายเป็นการเก็บประจุของเนื้อเยื่อ (Cm) ในขณะที่เทอมทางขวามือเป็นการอธิบายถึงกระแสการไหลของประจุแคลเซียม, ประจุโปรแตสเซียม และประจุโปรแตสเซียม-แคลเซียม ที่ไหลผ่าน channel โดยพิจารณาจาก Voltage ของ Ca, K และ K-Ca ตามลำดับ ซึ่งจะได้ผลเป็น (4), (5) และ (6) ตามลำดับ

สมการที่ (2) เป็นสมการที่แสดงถึง activation variable, n ที่อธิบายถึง ฟังก์ชันการทำงานของ channel โดยได้จากการ fit data, $N_{\alpha}(v)$ และ relaxation time, $\tau_n(v)$ ซึ่งแสดงโดย (7), (8) ตามลำดับ เนื่องจาก relaxation time สำหรับตัวแปร calcium channels activation, m จะสั้นกว่า $\tau_n(v)$ ดังนั้นจึงแทน channel activation function, ด้วย (5)

สมการที่ (3) เป็นสมการแสดงถึงการสมดุลของความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ เมื่อ f คืออัตราส่วนของ calcium ions ที่เป็นอิสระ (ไม่ถูก bound) กับ Calcium

เพื่อความสะดวกในการพิจารณาการทำงานของประจุต่าง ๆ ใน เซลล์นี้ ที่อยู่ในรูปแบบของ active phase และ silent phase และรวมถึงแบบจำลองดังกล่าวข้างต้น มีตัวแปรที่ยุ่งยากและซับซ้อนมาก ดังนั้น เมื่อมีการปรับเปลี่ยน variable เสียใหม่ ดังนี้

$$\dot{v} = i_{Ca}(v) - w(v+1) - g(c)(v+1) \equiv f(v, w, c) \quad (9)$$

$$\dot{w} = \frac{w_{\infty}(v) - w}{\tau_w(v)} \equiv g(v, w, c) \quad (10)$$

$$\dot{c} = \varepsilon[\beta i_{Ca}(v) - c] \equiv h(v, w, c) \quad (11)$$

ขณะที่

$$i_{Ca}(v) = \frac{\gamma_{Ca}(v_{Ca} - v)}{(1 + \exp[(v_m - v)/s_m])(1 + \exp[(v - v_h)/s_h])}$$

$$g(c) = \frac{c}{1 + c/\gamma_{K-Ca}}$$

$$w_\infty(v) = \frac{\gamma_K}{1 + \exp[(v_n - v)/s_n]}$$

$$\tau_w(v) = \frac{1}{\exp[(v - v_b)/s_a] + \exp[-(v - v_b)/s_b]}$$

$$v \equiv -V/V_K$$

$$w \equiv \gamma_K n$$

$$\gamma_K \equiv \frac{\bar{g}_K \bar{\tau}_n}{C_m}$$

$$c \equiv C_{Ca}/K_d$$

$$K_d \equiv \frac{C_m K_d}{\bar{g}_{K-Ca} \bar{\tau}_n}$$

$$t \equiv \tau/\bar{\tau}_n$$

จากแบบจำลองข้างต้น เราจะมาพิจารณา โดยนำไปใช้หาผลเฉลยของการวิเคราะห์เชิงตัวเลข ซึ่งจะกล่าวในเนื้อหาของบทต่อไป

บทที่ 3

การวิเคราะห์เชิงตัวเลขที่นำมาใช้

ปัญหาที่เกี่ยวกับสมการเชิงอนุพันธ์ทั้งเชิงเส้นและไม่เชิงเส้นนั้น พบว่า จะเป็นปัญหาที่เกี่ยวกับด้านฟิสิกส์, เคมี, ชีววิทยา, วิศวกรรม, แพทยศาสตร์และเศรษฐศาสตร์ ซึ่งในบางครั้งพบว่า การแก้ปัญหาที่เกี่ยวกับสมการหรือระบบสมการดังกล่าวไม่สามารถแก้ปัญหาโดยวิธีการตรงๆตามแบบฉบับการหาผลเฉลยของสมการหรือระบบสมการได้ หรือถ้าสามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้จะต้องเสียเวลาและนำความซับซ้อนในการแก้ปัญหาต่างๆได้ สำหรับการวิจัยนี้เห็นว่า แบบจำลองการทำงานของเซลล์ในตับอ่อนนี้ เป็นระบบสมการเชิงอนุพันธ์ที่มีความซับซ้อนในเรื่องของตัวแปรเป็นอย่างมาก ดังนั้นจึงพิจารณาการหาผลเฉลยของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ที่เป็นการทำงานของเซลล์ในตับอ่อนนี้ จึงได้นำวิธีการวิเคราะห์เชิงตัวเลข(Numerical Analysis) มาใช้ในการแก้ปัญหาระบบสมการนี้ด้วย

ในการวิจัยได้พิจารณาการหาผลเฉลยของระบบสมการเชิงอนุพันธ์ของแบบจำลองของเซลล์ในตับอ่อน ได้พิจารณาวิธีการ Modifications and Improvements of Euler's Method โดยวิธี Heun Method และอีกวิธีหนึ่งคือ Runge-Kutta-Fehberg Method

MODIFICATIONS AND IMPROVEMENTS OF EULER'S METHOD

ที่มาที่สำคัญอย่างหนึ่งของค่าคลาดเคลื่อนของวิธีของ Euler Method ซึ่งสืบเนื่องมาจากการเริ่มต้นของระยะที่ถูกสมมติถึงการประยุกต์ใช้หากการเปลี่ยนแปลงระยะห่างง่าย ๆ 2 แห่งหาค่าได้โดยการหาค่าระหว่างการเปลี่ยนแปลงที่แท้จริง เป็นส่วนหนึ่งของเทคนิคการแก้ปัญหาเรียกว่า วิธีของ Runge-Kutta Method อย่างไรก็ตามมีการแสดงโดยเส้นกราฟโดยตรง เราจะเสนอสสูตรต่างๆเป็นลำดับซึ่งสืบเนื่องมาจากวิธี Runge-Kutta Method

Heun Method

วิธีการหนึ่งที่ใช้การประมาณค่าที่ดีขึ้นของความชันนำไปสู่การกำหนดของ 2 derivative สำหรับระยะห่างซึ่งคือ จุดเริ่มต้นและจุดสิ้นสุด 2 derivative เป็นค่าเฉลี่ยซึ่งบรรจุกการประมาณ ที่ดีขึ้นของความชันสำหรับระยะห่างทั้งหมด การเข้าใกล้นี้เรียกวิธีของ Heun Method

เรียกในวิธีของ Euler Method ความชันจะเริ่มต้นที่ระยะห่างช่วงหนึ่ง

$$y'_i = f(x_i, y_i)$$

ใช้ extrapolate linearly ที่ y_{i+1}

$$y_{i+1}^0 = y_i + f(x_i, y_i)h$$

สำหรับมาตรฐานวิธีของ Euler Method จะหยุดที่จุดนี้ อย่างไรก็ตามใน Heun Method โดย y_{i+1}^0 คำนวณในสมการไม่สามารถหาคำตอบสุดท้ายได้ แต่มันเป็นการทำนายในระดับกลาง เราแบ่งมันได้ด้วยสัญลักษณ์ 0 ถูกเรียกว่า *predictor equation* มันเตรียมการประมาณค่าของ y_{i+1} ที่อนุญาตให้การคำนวณของการประมาณค่าความชันที่สุดท้ายของระยะห่าง

$$y'_{i+1} = f(x_{i+1}, y_{i+1}^0)$$

ความจริง ความชันทั้งสอง สามารถรวมกันเป็นค่าความชันเฉลี่ยสำหรับระยะห่าง

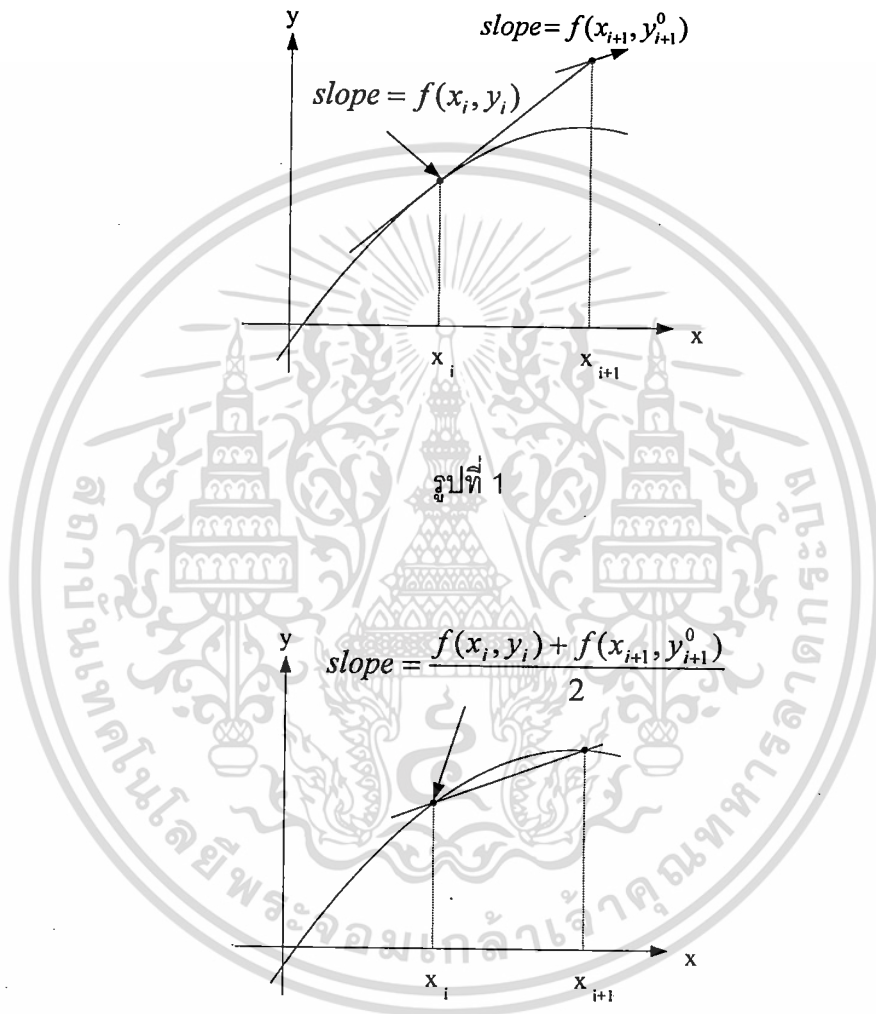
$$\bar{y}' = \frac{y'_i + y'_{i+1}}{2} = \frac{f(x_i, y_i) + f(x_{i+1}, y_{i+1}^0)}{2}$$

ความชันเฉลี่ยนี้ใช้ใน extrapolate linearly จาก y_i ไปยัง y_{i+1} ใช้ในวิธีของ Euler Method

$$y_{i+1} = y_i + \frac{f(x_i, y_i) + f(x_{i+1}, y_{i+1}^0)}{2}h$$

ซึ่งเรียกว่า *corrector equation*

วิธีของ Heun Method คือ predictor-corrector approach วิธีการทั้งหมดของวิธีการนี้จะพิจารณาภายหลังซึ่งวิธี Heun Method เป็นวิธีการหนึ่งเท่านั้น วิธี predictor-corrector สามารถอธิบายและสามารถแสดงได้ ดังนี้



รูปที่ 2

Predictor (รูปที่ 1) : $y_{i+1}^0 = y_i + f(x_i, y_i)h$

Corrector (รูปที่ 2) : $y_{i+1} = y_i + \frac{f(x_i, y_i) + f(x_{i+1}, y_{i+1}^0)}{2}h$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เพราะว่าสมการมี y_{i+1} อยู่ทั้งสองข้างของเครื่องหมายเท่ากับ มันสามารถใช้ประโยชน์ใน "correct" ในวิธีการกล่าวซ้ำ นั่นคือ การประมาณค่าเก่าสามารถใช้ได้หลายครั้ง ในการจัดการการประมาณค่าที่ดีขึ้นของ y_{i+1} วิธีการคือการทำนาย มันจะเข้าใจว่านี่คือ วิธีการซ้ำๆ จะไม่มีทางรวมกันได้บนคำตอบที่ถูกต้องแต่จะรวมกันได้บนการประมาณค่าด้วยความคลาดเคลื่อนของการแกว่งที่แน่นอน

ด้วยวิธีการทำซ้ำๆ ในทำนองเดียวกันการสิ้นสุดสำหรับ convergence ของ corrector แสดงโดย

$$|\varepsilon_a| = \left| \frac{y_{i+1}^j - y_{i+1}^{j-1}}{y_{i+1}^j} \right| 100\%$$

ที่ y_{i+1}^{j+1} และ y_{i+1}^j เป็นผลจากลำดับและการแสดงซ้ำๆ ของ corrector ตามลำดับ

นอกจากนี้ในการวิจัยนี้เราใช้วิธีการของ Runge-Kutta-Fehlberg Method ซึ่งเป็นวิธีหนึ่งที่ใช้กันอย่างกว้างขวางและโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีนี้ ขณะที่การคำนวณของ higher derivative ที่ซับซ้อน มันสามารถใช้สำหรับสมการของ arbitrary order โดยความหมายของการเปลี่ยนแปลงไปยังระบบหนึ่งของสมการ first-order และในที่นี้ได้พิจารณาการหาค่าโดยวิธีนี้ด้วย The forth-order Runge-Kutta-Fehlberg และ The sixth-order Runge-Kutta-Fehlberg

Fourth-order Runge-Kutta-Fehlberg Method

เราจะพิจารณาการแก้ไข ปัญหาของระบบสมการ first-order โดยให้ระบบสมการนี้ คือ

$$y' = f(x, y)$$

ด้วยจุดเริ่มต้น (x_0, y_0) และความยาวของระยะห่าง h

วิธีของ Runge-Kutta-Fehlberg สำหรับหาค่าประมาณของ y โดยแสดงแต่ละขั้นตอน ดังนี้

$$y_{n+1} = y_n + \left(\left[\frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 3k_3 + k_4) \right] * h \right)$$

ขณะที่

$$k_1 = f(x_n, y_n)$$

$$k_2 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_1\right)$$

$$k_3 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hk_2\right)$$

$$k_4 = f(x_n + h, y_n + hk_3)$$

Sixth-order Runge-Kutta-Fehberg Method

เราจะพิจารณาการแก้ไขปัญหาของระบบสมการ 2 first-order โดยให้ระบบสมการนี้ คือ

$$x' = f(x, y, t)$$

$$y' = g(x, y, t)$$

ด้วยจุดเริ่มต้น (x_0, y_0, t_0) และความยาวของระยะห่าง h

วิธีการของ Runge-Kutta-Fehlberg สำหรับหาค่าประมาณของ x และ y โดยแสดงแต่ละขั้นตอน ดังนี้

$$x_{n+1} = x_n + \frac{(2375k_1 + 11264k_3 + 10985k_4 - 4104k_5)}{20520}$$

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

$$y_{n+1} = y_n + \frac{(2375r_1 + 11264r_3 + 10985r_4 - 4104r_5)}{20520}$$

ขณะที่

$$k_1 = hf(x_n, y_n, t_n)$$

$$k_2 = hf\left(x_n + \frac{k_1}{4}, y_n + \frac{r_1}{4}, t_n + \frac{h}{4}\right)$$

$$k_3 = hf\left(x_n + \frac{(3k_1 + 9k_2)}{32}, y_n + \frac{(3r_1 + 9r_2)}{32}, t_n + \frac{3h}{8}\right)$$

$$k_4 = hf\left(x_n + \frac{(192k_1 - 7200k_2 + 7296k_3)}{2197}, y_n + \frac{(192r_1 - 7200r_2 + 7296r_3)}{2197}, t_n + \frac{12h}{13}\right)$$

$$k_5 = hf\left(x_n + \frac{(834k_1 - 32832k_2 + 29440k_3 - 845k_4)}{4140}, y_n + \frac{(834r_1 - 32832r_2 + 29440r_3 - 845r_4)}{4140}, t_n + h\right)$$

$$k_6 = hf\left(x_n + \frac{(-6080k_1 + 41040k_2 - 28352k_3 + 9295k_4 - 5643k_5)}{20520}, y_n + \frac{(-6080k_1 + 41040k_2 - 28352k_3 + 9295k_4 - 5643k_5)}{20520}, t_n + \frac{h}{2}\right)$$

และค่าคลาดเคลื่อนของแต่ละขั้นตอนจะเป็น

$$\varepsilon_x = \frac{k_1}{360} - \frac{128k_3}{4275} - \frac{2197k_4}{75240} + \frac{k_5}{50}$$

r_1, \dots, r_6 และค่าคลาดเคลื่อนของ y สามารถหาค่าได้จากสมการ k_1, \dots, k_6 และค่าคลาดเคลื่อนของ x โดยการแทนที่ฟังก์ชัน f ด้วยฟังก์ชัน g

วิธีการของ Runge-Kutta-Fehlberg Method สามารถใช้ประโยชน์ในระบบสมการเชิงอนุพันธ์ N first-order

จากการนำ Numerical Analysis มาใช้กับการหา Computer Simulation กับระบบสมการที่ใช้ในงานวิจัยนี้ จะได้แสดงผลที่ได้ในบทต่อไป



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์

การกำหนดช่วงของพารามิเตอร์ที่เหมาะสมต่างๆ ดังข้อมูลข้างล่างนี้จะทำให้ได้ Computer Simulation ดังผลที่แสดงเป็นลำดับดังนี้

รูปที่ 3(ก), 3(ข), 3(ค)

แสดงถึง Computer Simulation ของระบบสมการที่กำหนดค่าพารามิเตอร์ดังนี้ $\mathcal{E} = 0.0015$

$$\delta = 0.0267 \quad \beta = 2.58 \quad \gamma_k = 0.4705 \quad \gamma_{Ca} = 0.26 \quad v_0 = -0.4 \quad w_0 = 1.4 \quad c_0 = 1.18$$

$$v_s = -0.7689 \quad v_b = -1 \quad s_a = 0.865 \quad s_b = 0.265 \quad s_m = 0.1685 \quad v_m = 0.0533$$

$$\Delta T = 0.075 \quad s_h = 0.13 \quad v_h = -0.13 \quad v_{Ca} = 1.467 \quad s_n = 0.0745 \quad v_n = -0.2$$

รูปที่ 4(ก), 4(ข), 4(ค) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างทุกๆ ตัวแปร กับเวลาว่ามีลักษณะอย่างไร

รูปที่ 5(ก), 5(ข), 5(ค)

แสดงถึง Computer Simulation ของระบบสมการที่กำหนดค่าพารามิเตอร์ดังนี้ $\mathcal{E} = 0.0015$

$$\delta = 0.0267 \quad \beta = 3.38 \quad \gamma_k = 0.4708 \quad \gamma_{Ca} = 0.2637 \quad v_0 = -0.4 \quad w_0 = 1.5$$

$$c_0 = 1.15 \quad v_s = -0.7689 \quad v_b = -1 \quad s_a = 0.866 \quad s_b = 0.266 \quad s_m = 0.186$$

$$v_m = 0.0533 \quad s_h = 0.133 \quad v_h = -0.133 \quad v_{Ca} = 1.467 \quad s_n = 0.0746 \quad v_n = -0.2$$

รูปที่ 6(ก), 6(ข), 6(ค) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างทุกๆ ตัวแปร กับเวลาว่ามีลักษณะอย่างไร

รูปที่ 7(ก), 7(ข), 7(ค)

แสดงถึง Computer Simulation ของระบบสมการที่กำหนดค่าพารามิเตอร์ดังนี้ $\mathcal{E} = 0.001125$

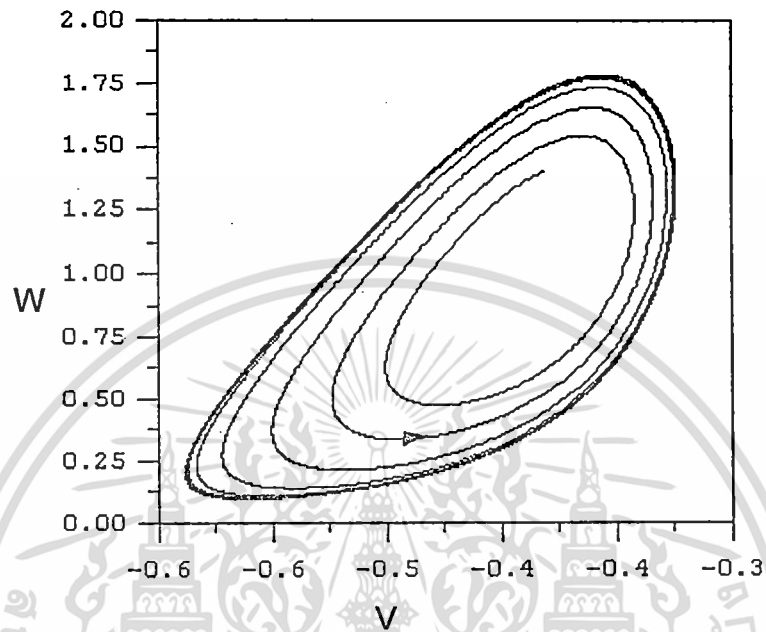
$$\delta = 0.0267 \quad \beta = 3.38 \quad \gamma_k = 17.655 \quad \gamma_{Ca} = 9.88 \quad v_0 = -0.4 \quad w_0 = 1.5 \quad c_0 = 1.15$$

$$v_s = -0.7689 \quad v_b = -1 \quad s_a = 0.866 \quad s_b = 0.266 \quad s_m = 0.186 \quad v_m = 0.0533$$

$$s_h = 0.133 \quad v_h = -0.133 \quad v_{Ca} = 1.47 \quad s_n = 0.075 \quad v_n = -0.2$$

รูปที่ 8(ก), 8(ข), 8(ค), 8(ง) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างทุกๆ ตัวแปร กับ เวลา

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง W และ V



รูปที่ 3 (ก)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลคือ $\mathcal{E} = 0.0015$ $\delta = 0.0267$ $\beta = 2.58$

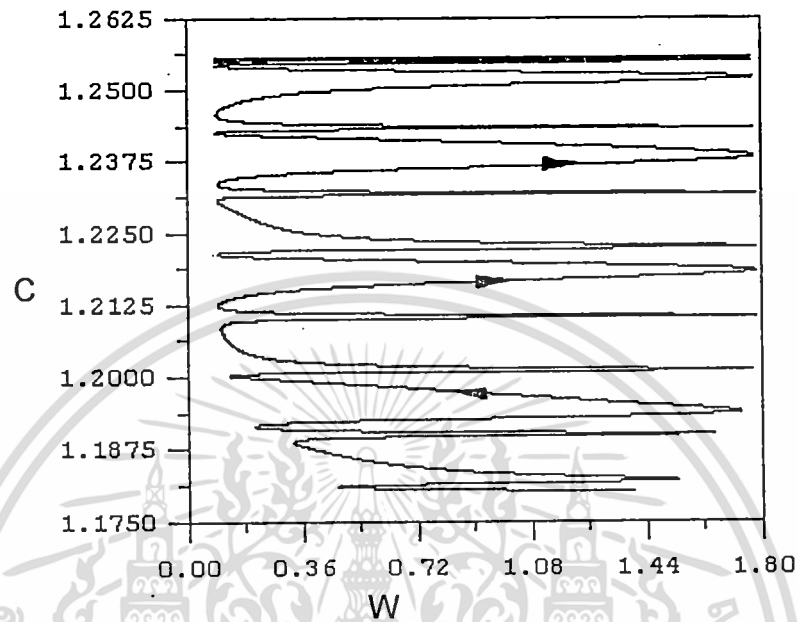
$\gamma_k = 0.4705$ $\gamma_{Ca} = 0.26$ $v_0 = -0.4$ $w_0 = 1.4$ $c_0 = 1.18$ $v_s = -0.7689$

$v_b = -1$ $s_a = 0.865$ $s_b = 0.265$ $s_m = 0.1685$ $v_m = 0.0533$ $\Delta T = 0.075$

$s_h = 0.13$ $v_h = -0.13$ $v_{Ca} = 1.467$ $s_n = 0.0745$ $v_n = -0.2$ และแสดงผลใน

vw-plane

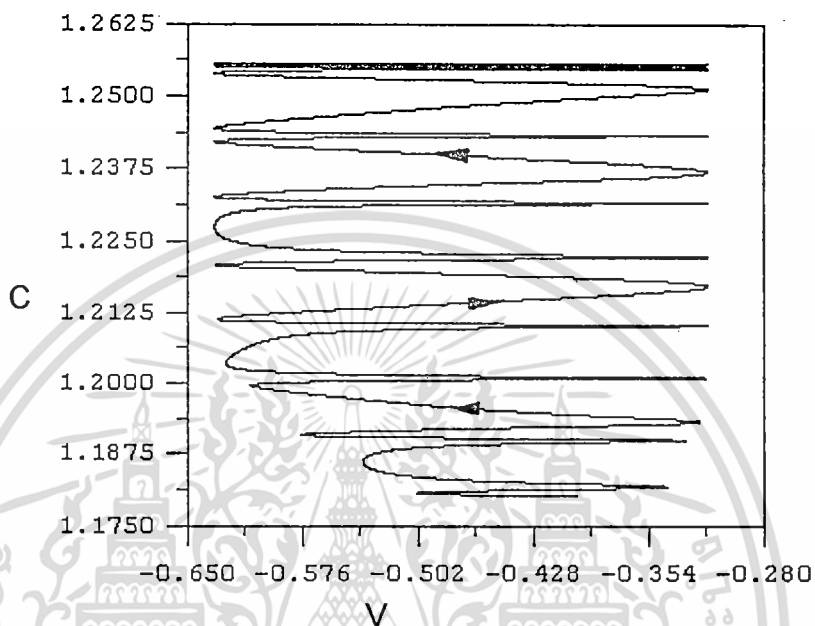
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ W



รูปที่ 3 (ข)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 3 (ก) และแสดง
ผลใน wc-plane

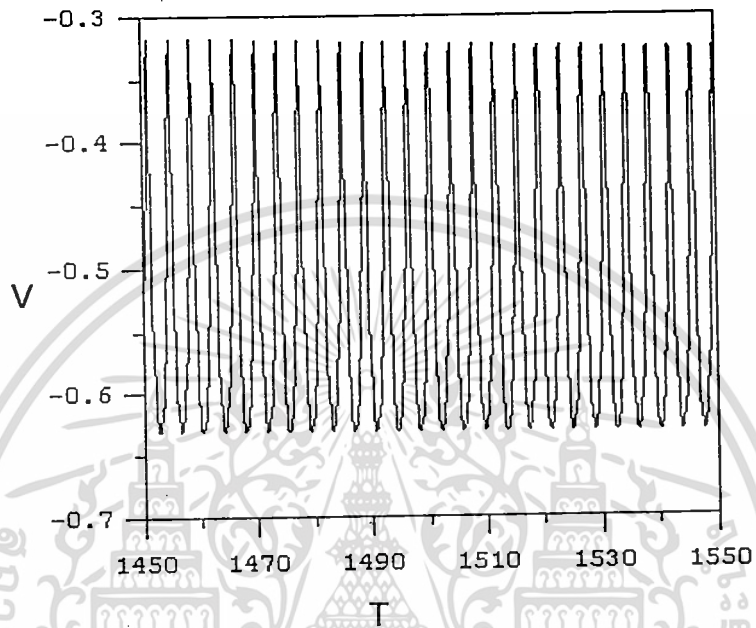
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ V



รูปที่ 3 (ค)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 3 (ก) และแสดง
ผลใน vc-plane

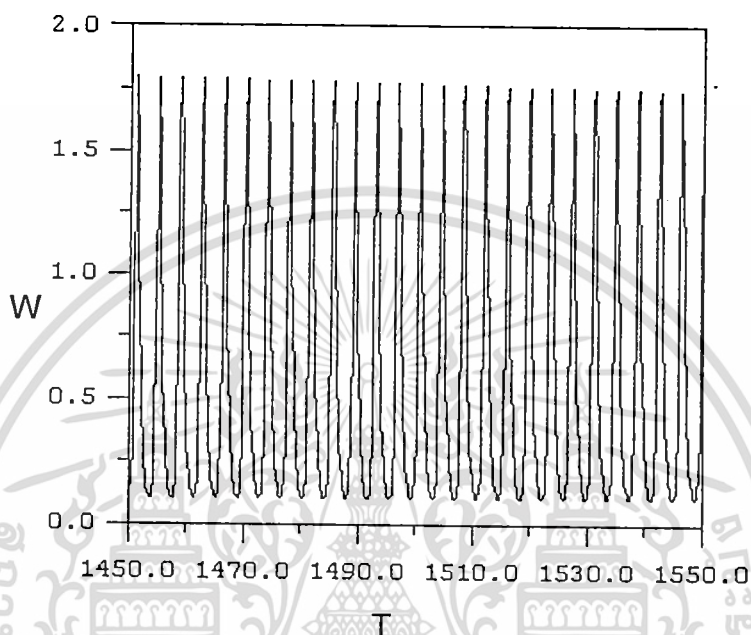
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ T



รูปที่ 4 (ก)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 3 (ก) และแสดงผลใน vt-plane

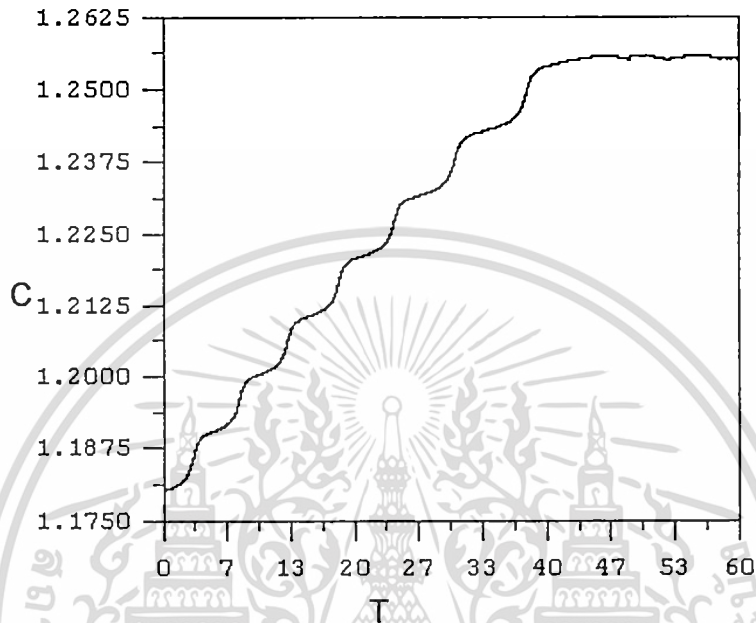
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง W และ T



รูปที่ 4 (ข)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 3 (ก) และแสดง
ผลใน wt-plane

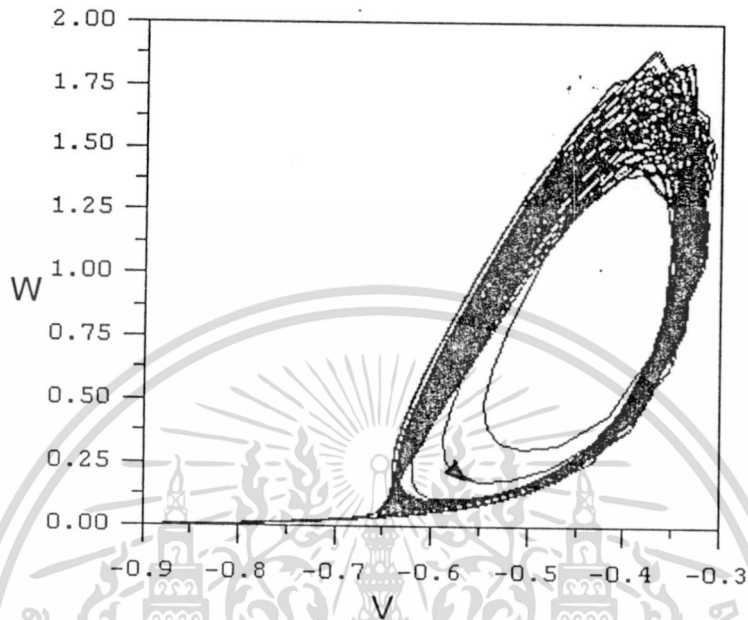
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ T



รูปที่ 4 (ค)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 3 (ก) และแสดงผลใน ct-plane

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง W และ V

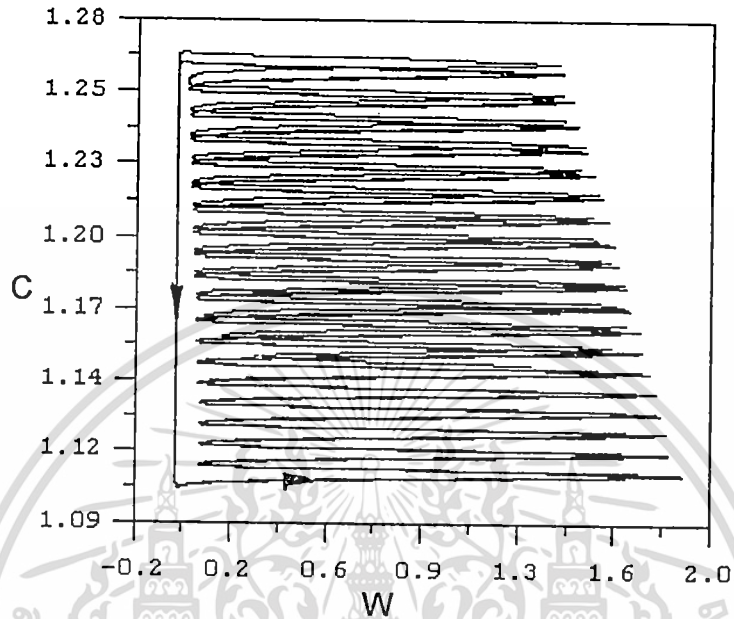


รูปที่ 5 (ก)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลคือ $\mathcal{E} = 0.0015$ $\delta = 0.0267$ $\beta = 3.38$ $\gamma_k = 0.4708$
 $\gamma_{Ca} = 0.2637$ $v_0 = -0.4$ $w_0 = 1.5$ $c_0 = 1.15$ $v_s = -0.7689$ $v_b = -1$ $s_a = 0.866$
 $s_b = 0.266$ $s_m = 0.186$ $v_m = 0.0533$ $s_h = 0.133$ $v_h = -0.133$ $v_{Ca} = 1.467$
 $s_n = 0.0746$ $v_n = -0.2$ และแสดงผลใน vw-plane

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
 ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา. และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

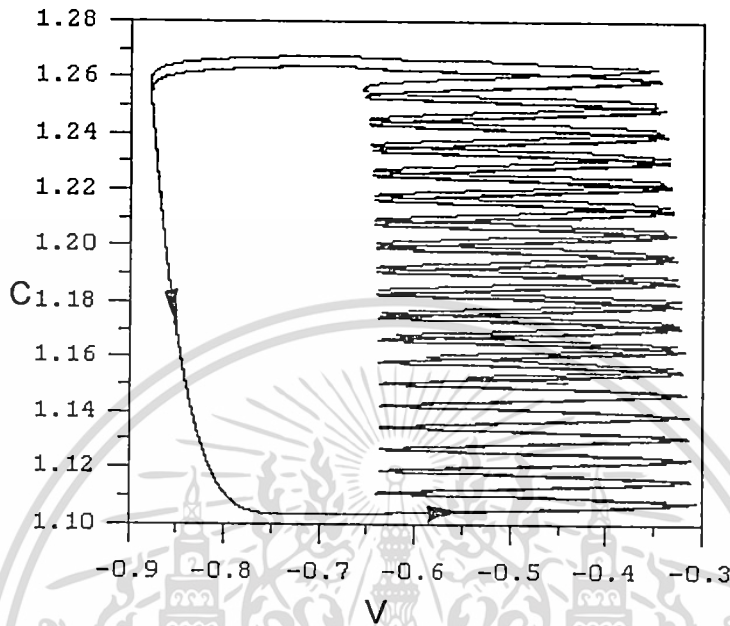
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ W



รูปที่ 5 (ข)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 5 (ก) และแสดงผลใน wc -plane

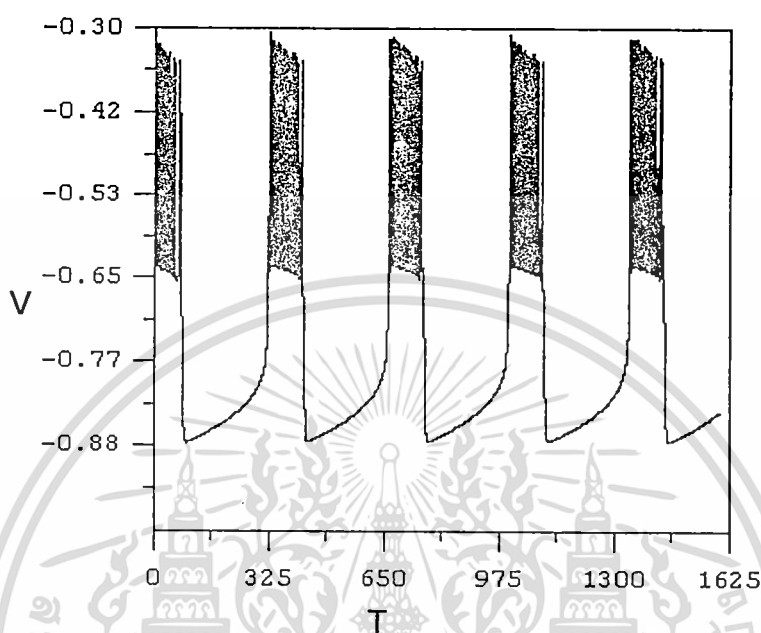
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ V



รูปที่ 5 (ค)

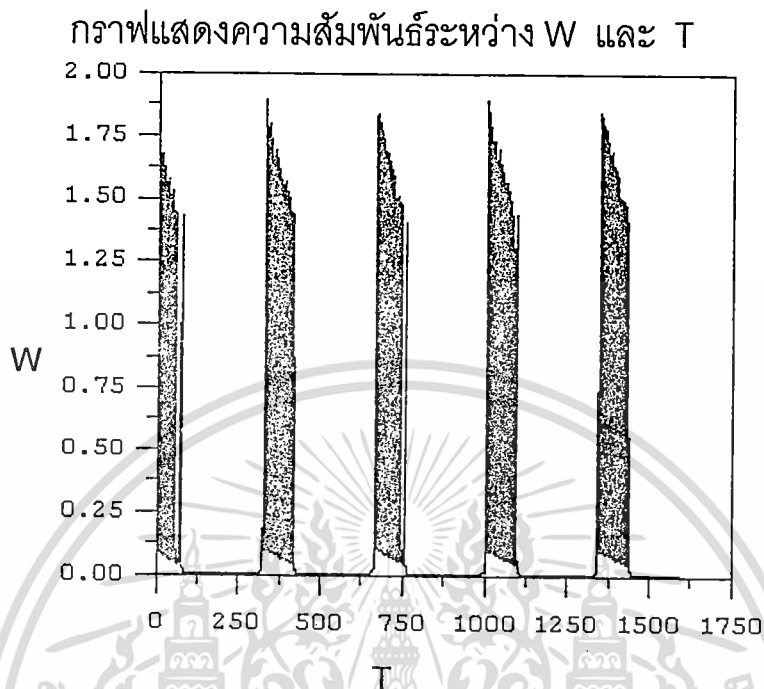
Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 5 (ก) และแสดงผลใน vc-plane

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ T



รูปที่ 6 (ก)

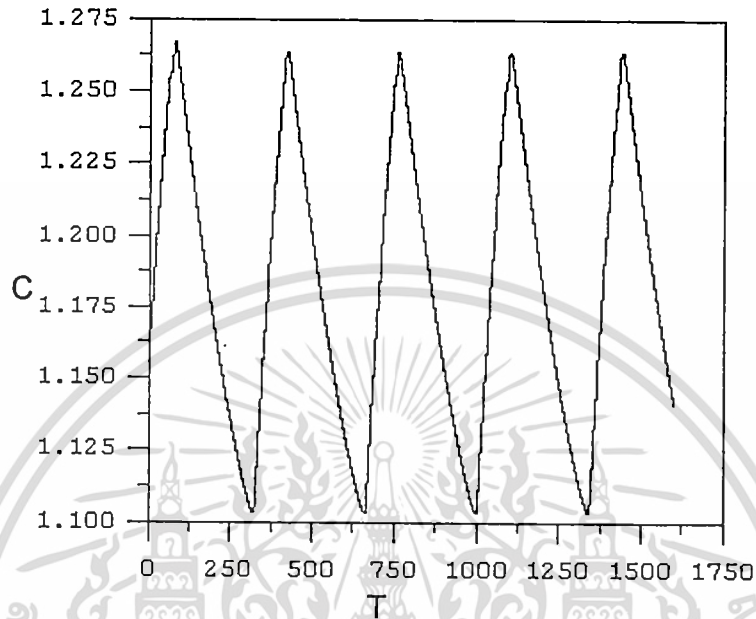
Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 5 (ก) และแสดงผลใน vt-plane



รูปที่ 6 (ข)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 5 (ก) และแสดงผลใน wt-plane

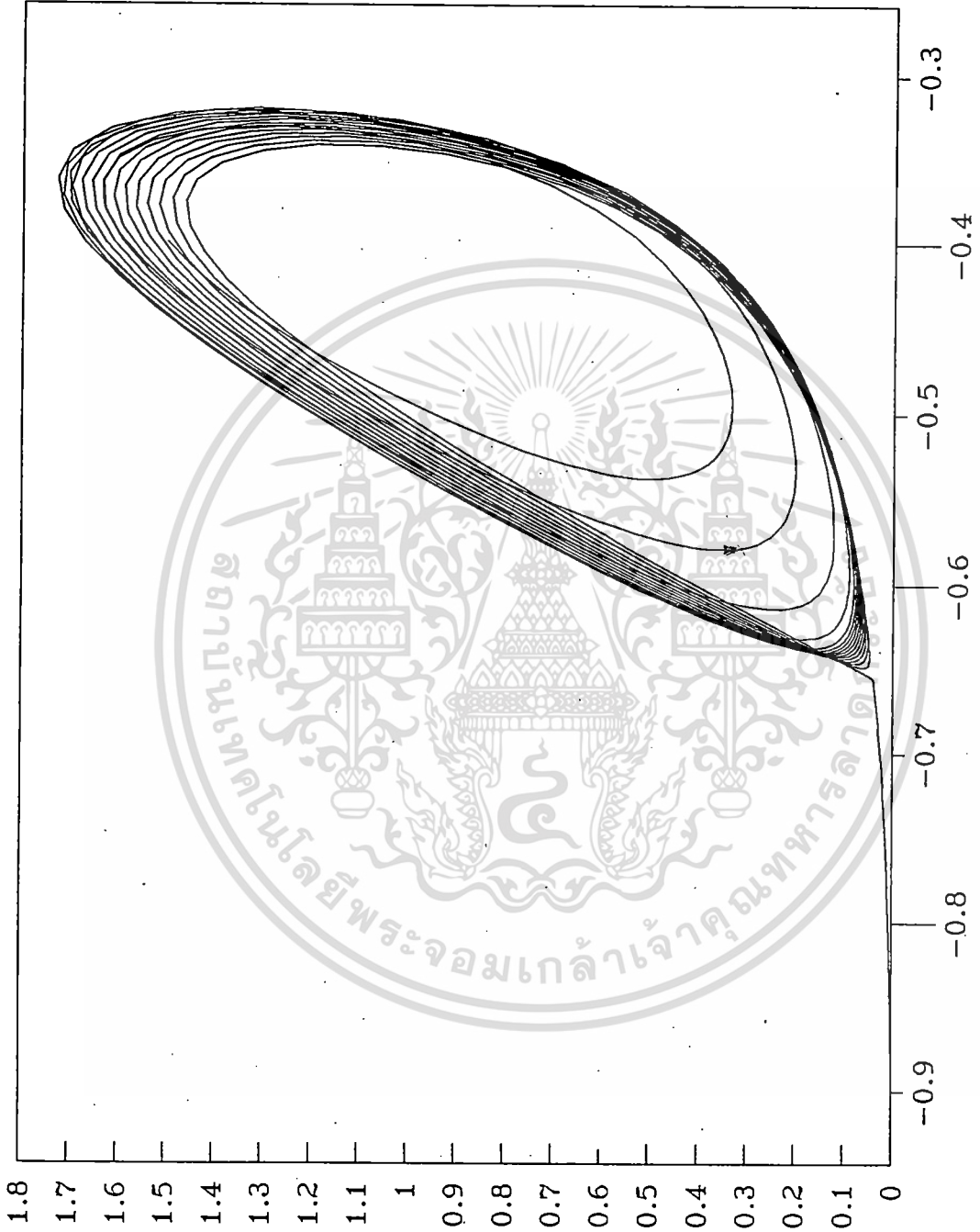
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ T



รูปที่ 6 (ค)

Computer Simulation ที่ใช้ข้อมูลเป็นข้อมูลชุดเดียวกับรูปที่ 5 (ก) และแสดงผลใน ct-plane

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ W

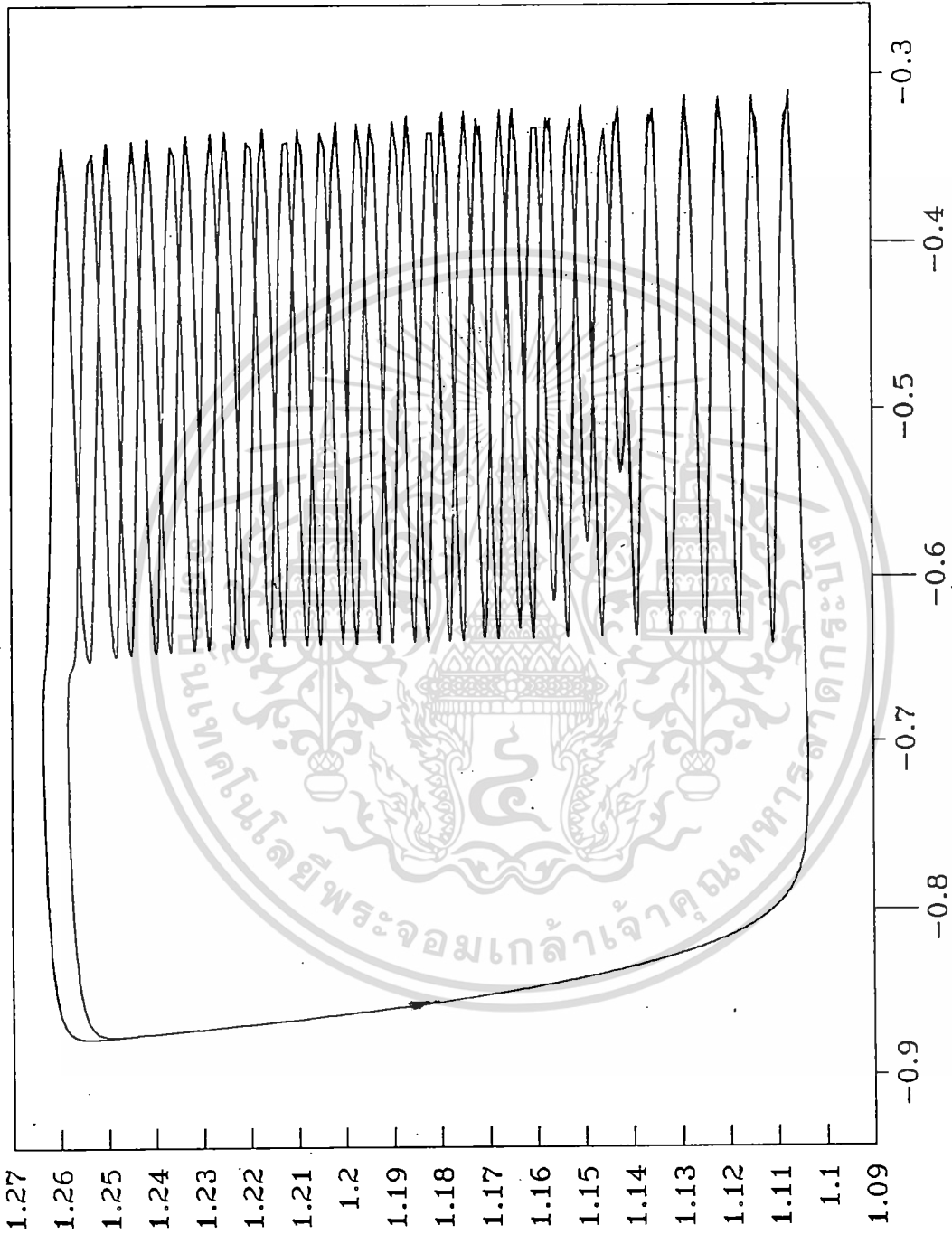


V
รูปที่ 7(ก)

M

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ C

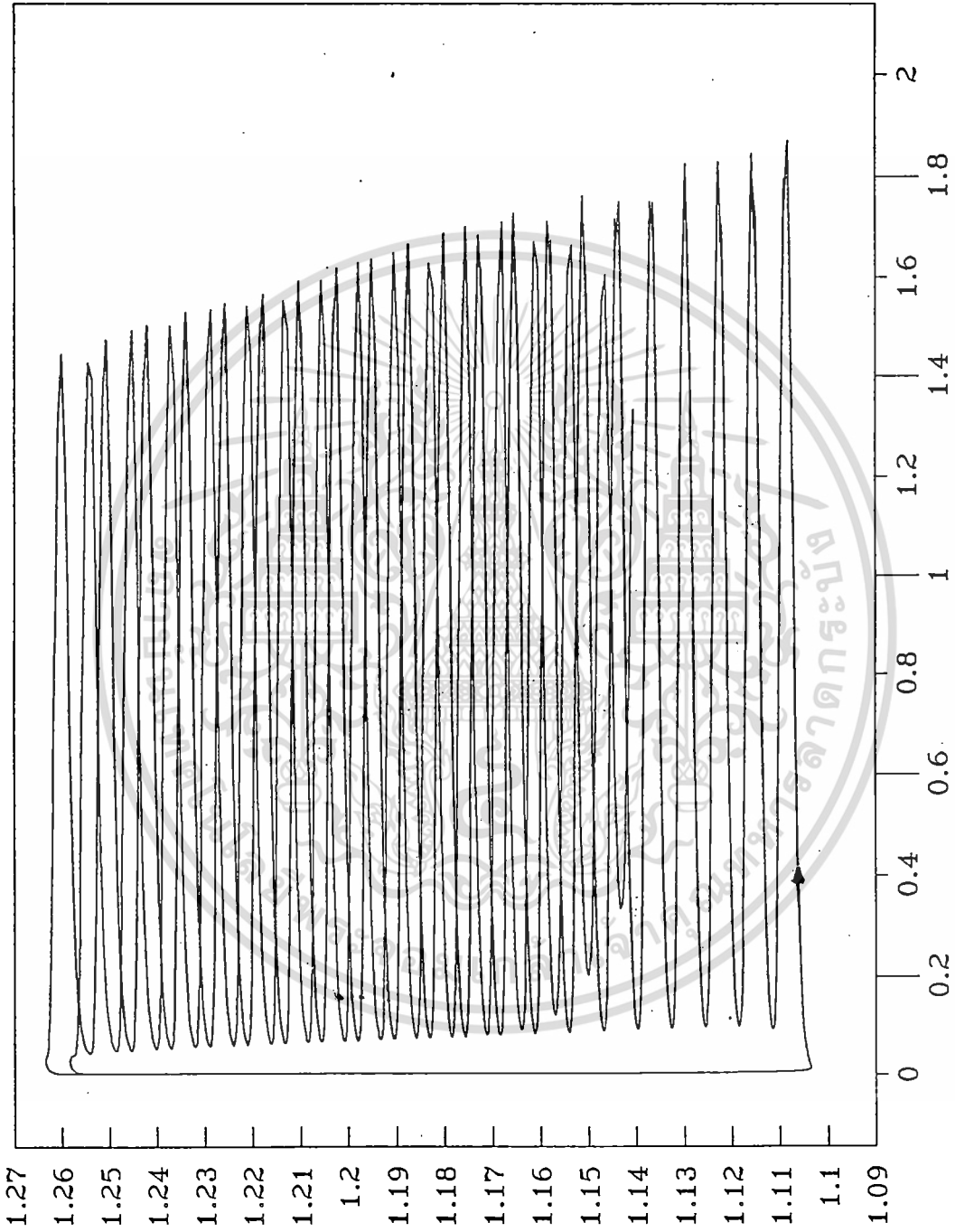


V
รูปที่ 7(ข)

๐

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

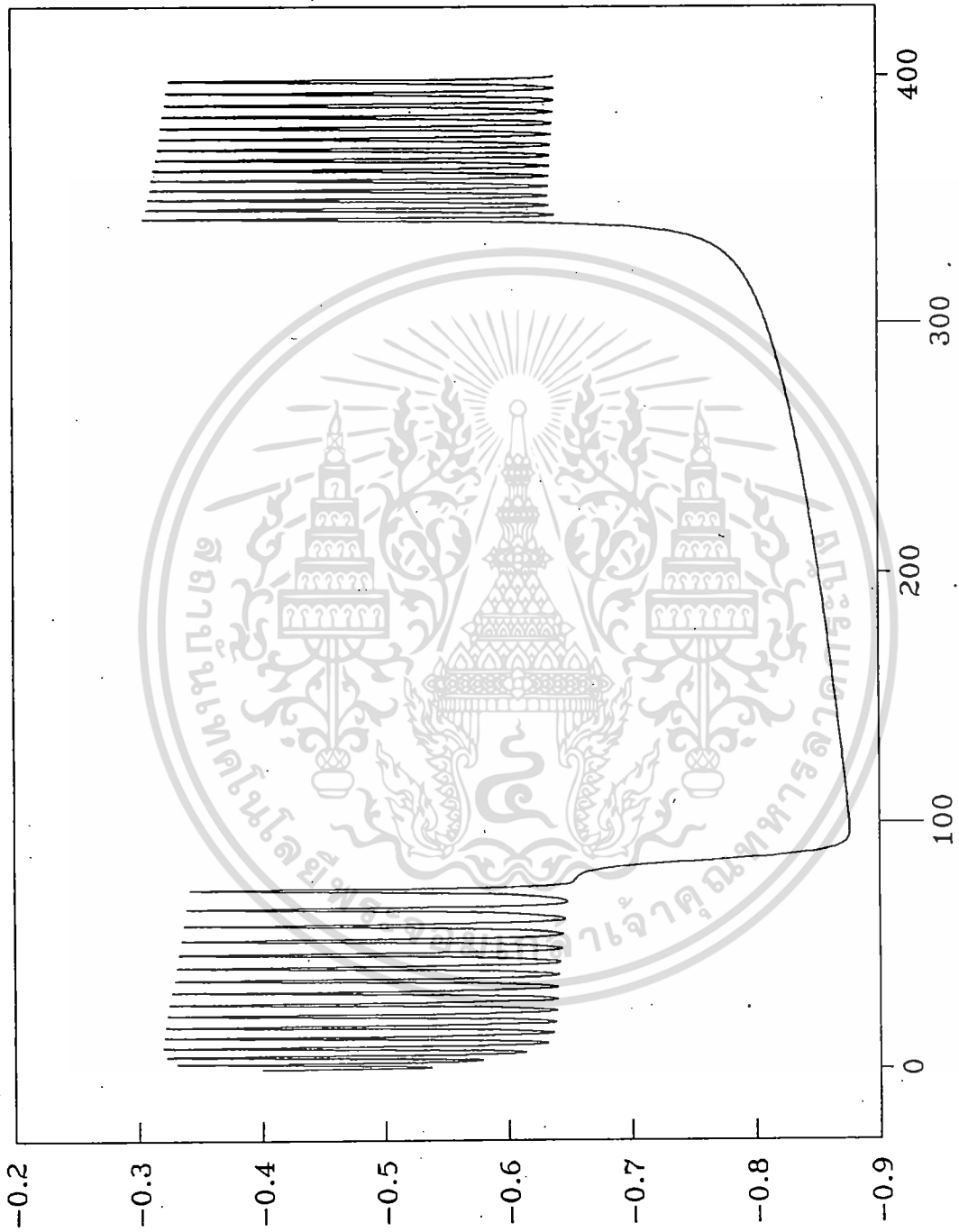
กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง W และ C



รูปที่ 7(ค)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ T

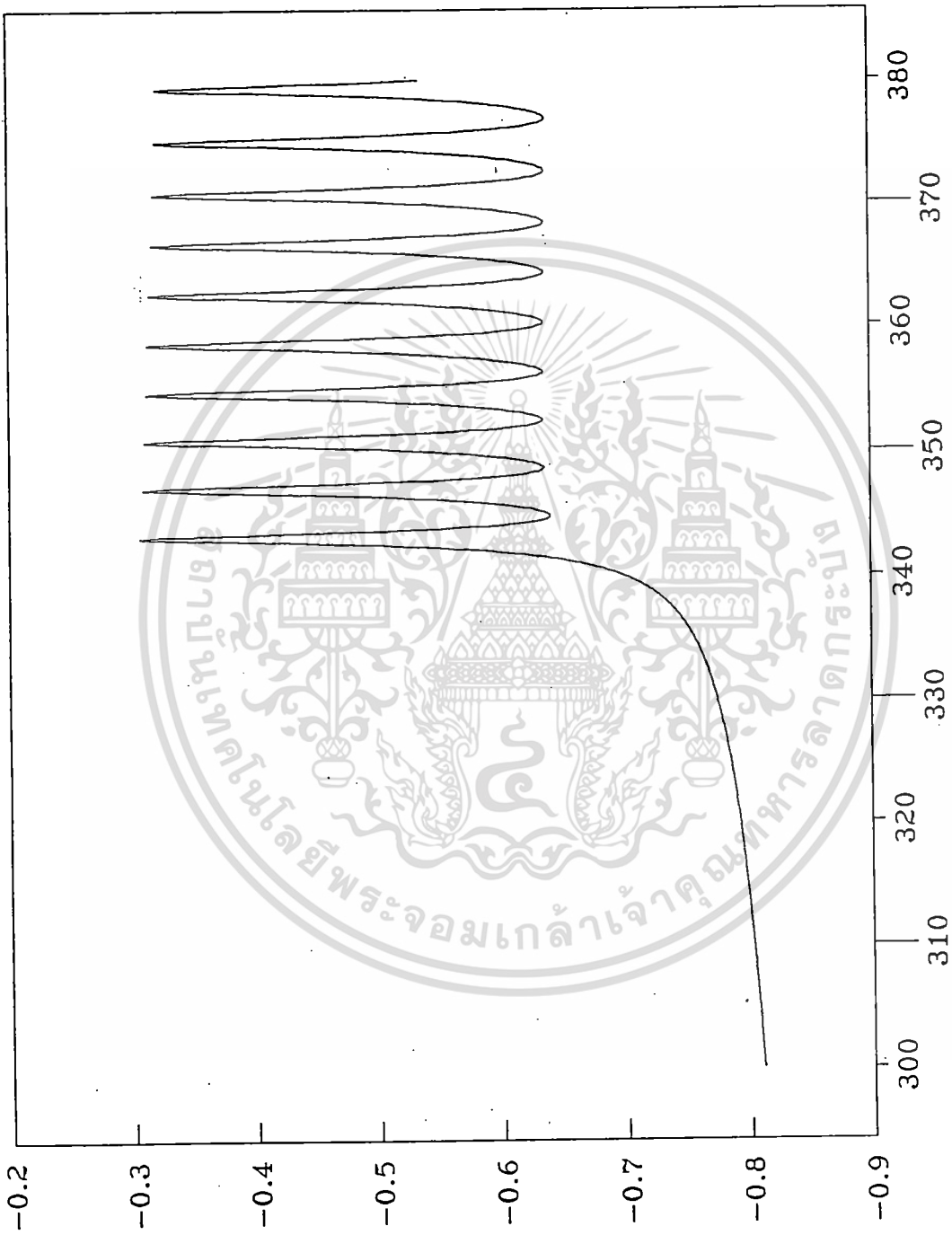


รูปที่ 8(ก)

Δ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง V และ T

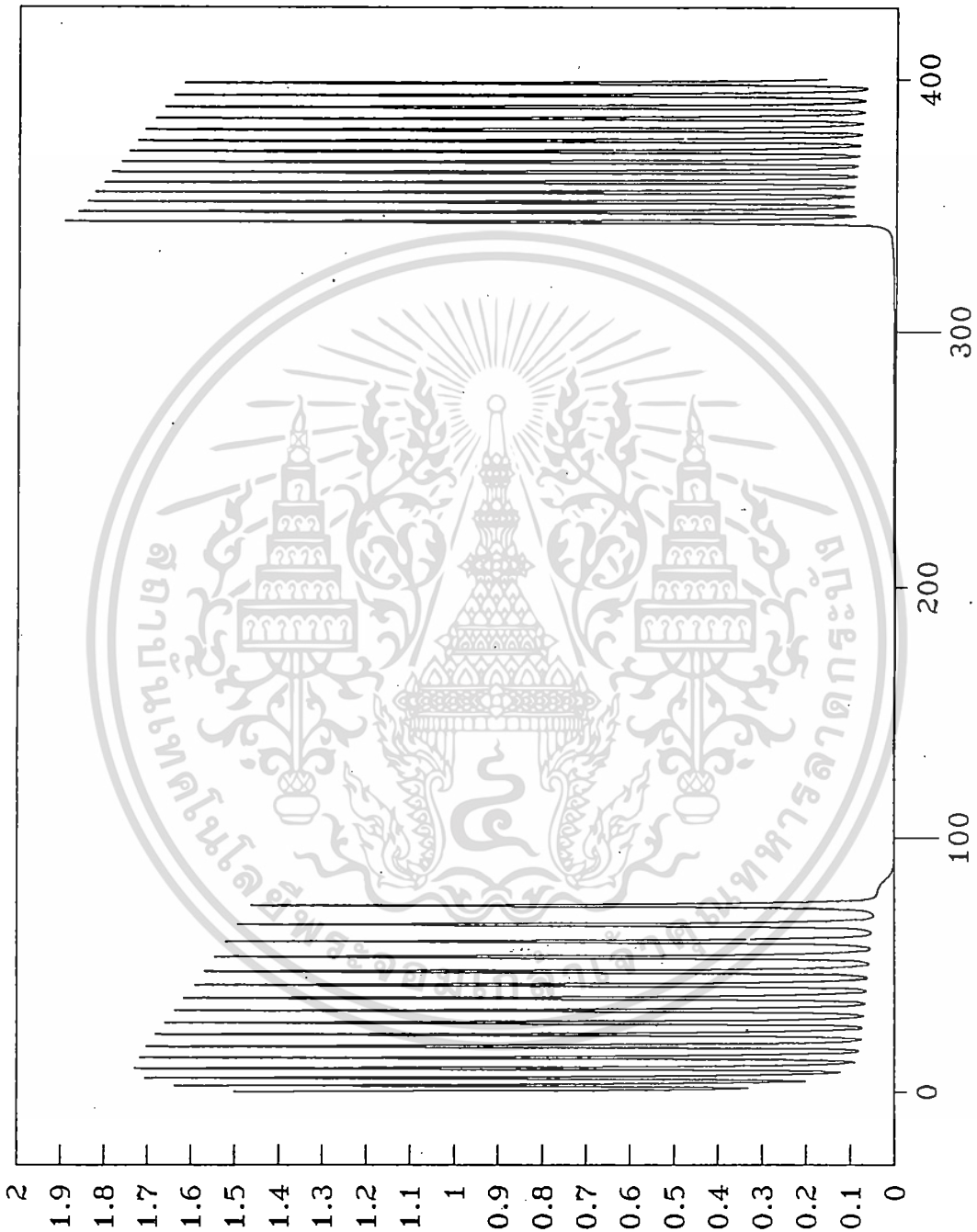


T

รูปที่ 8(ข)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง W และ T

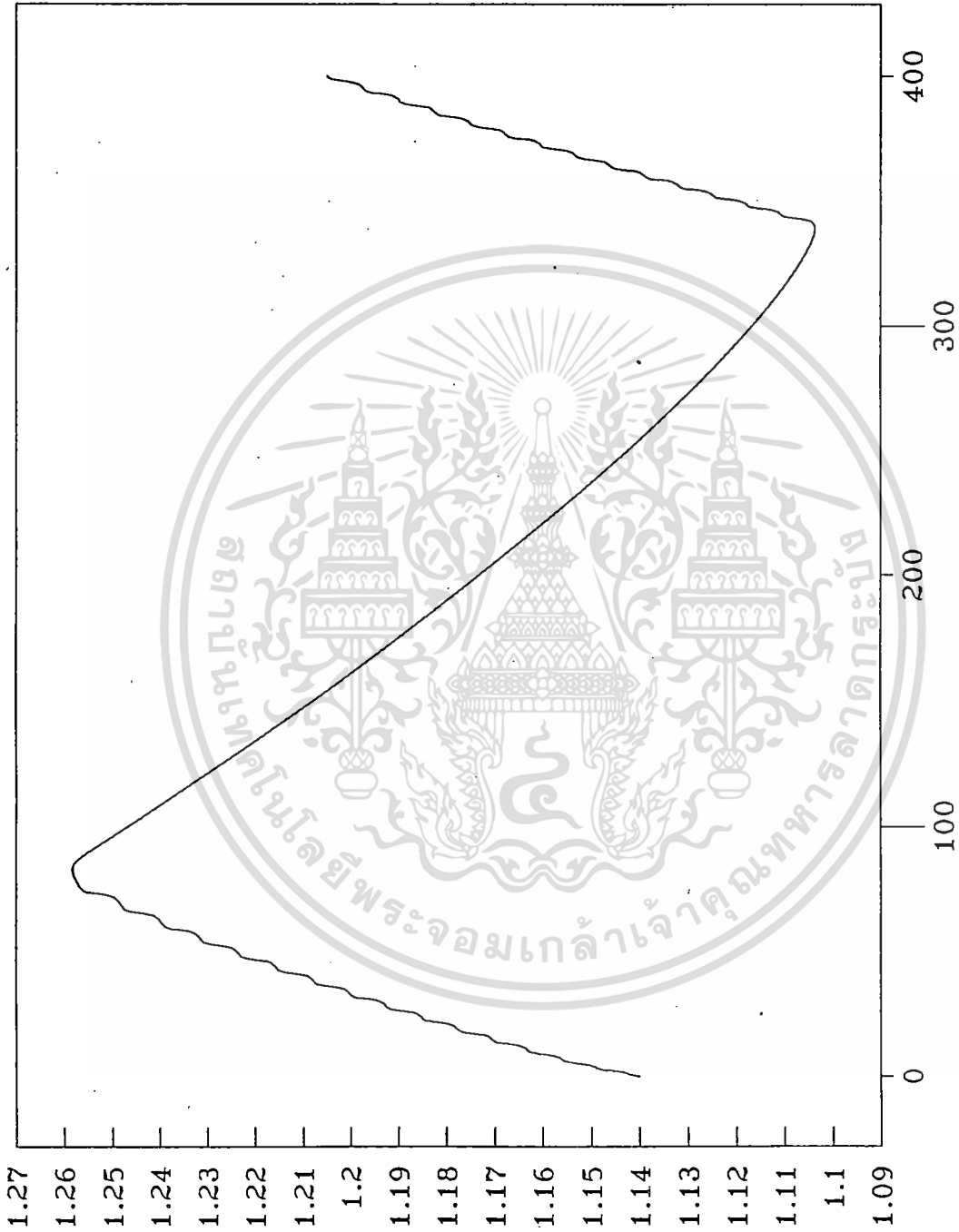


T
รูปที่ 8(ค)

M

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง C และ T



T
รูปที่ 8(ง)

๐

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหา และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 5

สรุปและวิจารณ์

การวิจัยนี้เป็นแบบจำลองการทำงานของเซลล์ในตับอ่อน (β - cells) โดยใช้แบบจำลองของ SRK ซึ่งอธิบายได้ในสมการที่ (1) – (3) และประกอบกับ (4) – (8) ขณะที่เราหาขอบเขตพฤติกรรมการณ์ โลดแล่น ในลักษณะที่เป็นวงจำกัด การวิเคราะห์นี้จะพิจารณาเฉพาะช่วงที่มีกวดแกว่งที่เป็นไปได้ในขอบเขตของ active silent phase โดยพิจารณาเฉพาะขอบเขต ที่เกิดปฏิกริยาระหว่างความต่างศักย์ของเนื้อเยื่อ และความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งพบว่าขึ้นอยู่กับพฤติกรรมการณ์แกว่งไกว และพฤติกรรมที่ซับซ้อนที่เราสามารถกำหนดช่วงของพารามิเตอร์ที่เกิดจากพฤติกรรมที่ซับซ้อนได้ โดยที่ผลของการใช้ Numerical Analysis ได้แสดงผลในรูปแบบของ Computer Simulation ในบทที่ 4 ซึ่งจะประกอบด้วยพฤติกรรมการณ์แตกตัว และพบว่าจะอยู่ในรูปแบบของ sawtooth ซึ่งอธิบายได้จากกราฟของ v , w และ c ตามลำดับ และพบว่ามีความเป็นคาบด้วยแสดงว่า ถ้าเป็นการทำงานจริง ๆ นั้น การที่มีการให้อาหาร หรือยาที่ให้กับบุคคลใด ๆ แล้วถ้าปริมาณของส่วนผสมของ Ca^{2+} , K^+ ในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่เป็น limit (ในช่วง active silent phase) แล้วไม่ว่าจะปรับเปลี่ยนอาหารหรือยาที่อยู่ในช่วงนี้อย่างไร พฤติกรรมหรือปฏิกริยาของเซลล์ในตับอ่อนก็ยังมีลักษณะการทำงานที่เหมือนเดิม คือ รูปแบบจะอยู่ในลักษณะ sawtooth นั่นเอง

บรรณานุกรม

1. Dean, P.M., Matthews, E.K. Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cell. J. Physiol. 210(1970) 255-264.
2. Atwater, I., Dawson, C.M., Scott, A., Eddlestone, G., Rojas, E. The nature of the oscillatory behavior in electrical activity from pancreatic β -cell. Hormone and Metabolic Research, supp. 10(1980) 100-107.
3. Muratori, S. An Application of the Separation Principle for Detecting SlowFast Limit Cycles in a Three - Dimensional System. Applied Mathematics and Computation. 43(1991) 1-18.
4. Hoppensteadt, F. Asymptotic Stability in Singular Perturbation Problems II : Problems Having Matched Asymptotic Expansion Solutions. Journal of Differential Equations. 15(1974) 510-521.
5. Muratori, S., Rivaldi, S. Low - and High - Frequency Oscillations in Three Dimensional Food Chain Systems SIAM J. Appl. Math. 52(1992) 1688-1706.