

UNIVERSITÄT KAISERSLAUTERN

COMPUTERSIMULATION DES
CHOLESTERINSTOFFWECHSELS

Joachim Türk

Preprint Nr. 217



FACHBEREICH MATHEMATIK

**COMPUTERSIMULATION DES
CHOLESTERINSTOFFWECHSELS**

Joachim Türk

Preprint Nr. 217

Ideen, wie absolute Gewißheit, absolute Genauigkeit, endgültige Wahrheit und so fort, sind Erfindungen der Einbildungskraft und haben in der Wissenschaft nichts zu suchen

Max Born

UNIVERSITÄT KAISERSLAUTERN
Fachbereich Mathematik
Erwin-Schrödinger-Straße
6750 Kaiserslautern

März 1992

1. Einleitung

Seit den fünfzigern Jahren ist die Korrelation zwischen Hypercholesterinämie und koronarer Herzkrankheit bekannt. Grundlegende Einsichten brachten die Framingham-Studie. Das Risiko eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln, steigt von niedrigsten bis zu höchsten Serumcholesterinwerten kontinuierlich an.

Durch die Arbeiten von Brown, Dana und Goldstein, [1], [2], [3] konnten wesentliche Teile des Cholesterinstoffwechsels aufgeklärt werden.

Zelloberflächenrezeptoren und ihre Apolipoproteine spielen bei der Homöostase des Fettstoffwechsels eine zentrale Rolle. Sie gewährleisten einen spezifischen Transport der Lipoproteine als Träger der mit der Nahrung aufgenommen und der im Körper synthetisierten Lipide zu den Orten des Metabolismus. Entscheidend für die Feinregulation des zellulären Cholesteringehalts sind die LDL-Rezeptoren und die endogene Cholesterinsynthese.

Die Steuerung der Rezeptorproteine erfolgt bei unserem Modell über die Aktivierung der Transkription durch intrazelluläres Cholesterin. Die Regulierung der endogenen Cholesterinproduktion geschieht durch Überführung von inaktiver HMG-CoA-Reductase in aktive, die wiederum durch intrazelluläres Cholesterin gesteuert wird. Grundlegend für unser Modell ist das "Flaschenhalsprinzip" (bottle-neck-principle): In einer Kette von Prozessen spielt der langsamste Schritt die Rolle des bestimmenden Kettengliedes. In unserem Fall ist dies das Enzym HMG-CoA, das die endogene Cholesterinproduktion steuert. Mathematisch beschreiben wir die Syntheseleistungen durch Hill-Gleichungen, den Abbau durch kinetische Reaktionen erster beziehungsweise zweiter Ordnung. Das aus zwölf nichtlinearen Differentialgleichungen bestehende dynamische System modelliert somit den Metabolismus des Cholesterins in Leber und extrahepatischen Gewebe. Da die Differentialgleichungen steif sind benutzen wir zur Integration das Runge-Kutta-Verfahren 4. Ordnung mit variabler Schrittweitensteuerung zur Minimierung des Fehlers. Mit Hilfe des Rechners untersuchen wir dann das Verhalten des Systems bei verschiedenen Belastungen. Insbesondere simulieren wir die Wirkungen von Cholesterinhemmern (Ionenaustauscher Harze und CSE-Hemmer) und die Veränderungen, die durch den Alterungsprozess erfolgen.

2. Wortmodelle

a. Intrazellulärer Cholesterinstoffwechsel.

Wenn eine Zelle Cholesterin für ihre Membransynthese benötigt, stellt sie Rezeptormoleküle für LDL her und setzt sie in ihre Plasmamembrane ein. Durch die Rezeptor-vermittelte Endocytose kommen die LDL-Partikel in das Zellinnere zu den Lysosomen. Dort werden die Cholesterol-Ester hydrolysiert. Das dabei freiwerdende Cholesterin steht dann der Zelle zur Verfügung. Auf der anderen Seite hat die Zelle aber auch die Möglichkeit Cholesterin direkt zu synthetisieren. Die körpereigene Herstellung erfolgt in drei Schritten.

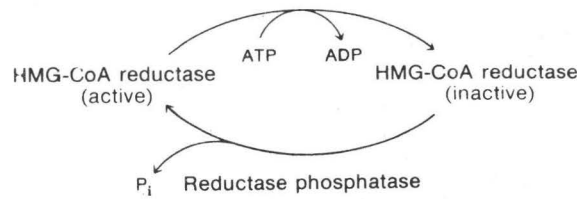
- Synthese von Isopentenylpyrophosphat
- Kondensation von Isopentenylpyrophosphat zu Squalen
- Umwandlung von Squalen zu Cholesterin [4].

Das Schlüsselenzym ist hierbei das mikrosomale Enzym HMG-CoA-Reductase, das den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt katalysiert: Steigt der LDL-Spiegel zum Beispiel durch familiäre Hypercholesterinämie oder durch fettreiche Ernährung, so steigt auch die Konzentration des intrazellulären Cholesterins. Dies droht dort auszukristallisieren und die Zelle zu schädigen. Sie schützt sich davor, indem sie die Zahl ihrer LDL-Rezeptoren herunterreguliert. Gleichzeitig schränkt sie die eigene Cholesterinproduktion ein, indem sie die Synthese des dazu nötigen aktiven Enzyms HMG-CoA-Reductase reduziert [5].

b. Regulation der Enzymaktivität von HMG-CoA-Reductase.

Änderungen von Enzymaktivitäten können einerseits durch Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Enzymsynthese oder durch Eingriffe am Enzymprotein selbst erzielt werden. Induktions- bzw. Repressionsprozesse verlaufen langsamer als die allosterische Hemmung oder Aktivierung. Allosterische Enzyme besitzen neben dem katalytischen Zentrum ein regulatorisches Zentrum an das ein Effektor (Modulator, Regulator) reversibel und nicht-kovalent gebunden werden kann. Über Konformationsänderung am Enzym kann die Wirkung des Modulators hemmend (negative Effektoren) oder fördernd (Aktivatoren) sein. Hemmende Substanzen erschweren, aktivierende Substanzen fördern die Substratbindung und damit den Umsatz [4], [6].

HMG-CoA-Reductase ist ein allosterisches Enzym, dessen Effektor Cholesterin ist [1]. Dieser Feedback-Mechanismus erfolgt biochemisch durch die Phosphorylierung von Hydroxylgruppen durch Proteinkinasen.



Wie schon erwähnt ist HMG-CoA-Reductase das Schlüsselenzym des Cholesterinstoffwechsels, das bedeutet, daß bei der Anpassung an veränderte Bedingungen nicht die Aktivität aller an der Sequenz beteiligten Enzyme verändert wird, sondern nur die von HMG-CoA-Reductase. Dadurch ist die Bildungsgeschwindigkeit von Cholesterin innerhalb der Zelle nur durch die Kapazitätsänderung des aktiven HMG-CoA-Reductase Enzyms bestimmt.

c. Genetische Kontrolle von Rezeptorproteinen.

Die Regulation der Genexpression ist grundsätzlich auf allen Ebenen möglich oder denkbar. Heute wird jedoch die Auffassung vertreten, [7], [8], daß die Proteinsynthese durch die Transkription geregelt wird. Durch die Transkription wird der Code für die Aminosäuresequenz eines Eiweißmoleküls von der DNA der entsprechenden Gene abgelesen und auf das Boten-RNA-Molekül (m-RNA) übertragen. Nach der Aufbereitung im Kernbereich (RNA-Processing) wird die auf der m-RNA gespeicherte Information außerhalb des Zellkerns an den Ribosomen sequentiell abgelesen, wobei jeweils eine Kombination von nur drei Basen die an das Proteinmolekül anzuhängende Aminosäure bestimmt (Codon-Anticodon-Basenpaarung).

Generell kann man heute annehmen, daß die Mehrzahl aller Gene über die Interaktion zwischen einem Signalmolekül und einer Enhancersequenz reguliert wird.

Für die Induktion sowie für die Repression der Proteinsynthese kann man eine gemeinsame Deutung geben, [7], [9]. Die Strukturgene, welche die Information für die Proteinsynthese beinhalten, werden durch die Operatorgene in ihrer Wirksamkeit gesteuert. Zusammen bilden sie eine funktionelle Einheit, das Operon. Das Operatorgen selbst steht unter dem Einfluß der Regulatorgene. Diese steuern die Synthese der Repressoren, die spezifische Proteine sind. Sie treten in Wechselbeziehung mit niedermolekularen Metaboliten in der Zelle.

Zunächst wird das Operatorgen durch einen Repressor blockiert. Kommt es nun zu einer Reaktion mit einem Metaboliten, so kann der Repressor in zweierlei Weise beeinflusst werden. Einmal kann der Repressor den niedermolekularen Metaboliten binden und inaktivie-

ren; dadurch wird das Operatorgen wirksam und die Synthese vom m-RNA setzt ein. Hierdurch wird die Proteinsynthese gestartet. Im anderen Fall wird der Repressor durch den Metaboliten erst voll wirksam und unterdrückt die Funktion des Operatorgens. Als Folge wird keine m-RNA an den Strukturgenen hergestellt, d.h. die Proteinsynthese wird gestoppt. Durch einen Abfall der Metabolitenkonzentration in der Zelle wird ein Teil des Repressors unwirksam und das Operatorgen kann wieder in Aktion treten. Die Wirkung besteht in erneuter m-RNA Proteinsynthese. Die Metabolitenkonzentration und damit die Konzentration an aktivem Repressor nimmt zu; eine erneute Verlangsamung der Proteinsynthese ist die Folge.

Nach [1], [2], [3] kann bei der Proteinsynthese der LDL-Rezeptoren als Metabolit das Plasma- und das intrazelluläre Cholesterin betrachtet werden:

Ist viel Cholesterin vorhanden, wird der Repressor voll wirksam und die Proteinsynthese der LDL-Rezeptoren wird herunterreguliert. Ist wenig Cholesterin vorhanden, wird der Repressor zum Teil unwirksam und die Proteinsynthese der LDL-Rezeptoren steigt, d. h. die Zahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelle steigt.

d. Makroskopischer Cholesterinstoffwechsel.

Das einzige Organ, das Cholesterin in quantitativ bedeutenden Mengen ausscheiden kann, ist die Leber. Dies geschieht hauptsächlich über die Galle. (Enterohepatischer Kreislauf), [6]. Deshalb muß ein Rücktransport aus den extrahepatischen Geweben stattfinden. Die Transportsysteme für Cholesterin und die Regulation der endogenen Synthese sind mehrfach geregelt: Durch die Chylomikronen wird das mit der Nahrung aufgenommene bzw. im Dünndarm synthetisierte Cholesterin in mehreren Schritten der Leber zugeführt. Die VLDL enthalten das von der Leber abgegebene Cholesterin und werden bei der Abgabe der Triglyceride schrittweise in die LDL umgewandelt. 75% dieser LDL-Partikel werden wieder von der Leber aufgenommen. Die Aufnahme erfolgt durch rezeptorvermittelte Endocytose. Es besteht also ein Kreislauf Leber-VLDL-LDL-Leber, der für den Triglycerintransport erforderlich ist.

Das restliche Viertel der LDL-Teilchen wird durch eine Vielzahl extrahepatischen Gewebes mittels Rezeptoren aufgenommen [6].

Der größere Teil des benötigten Cholesterins in extrahepatischen Zellen wird durch lokale Synthese und nicht durch Aufnahme aus dem Plasma bereitgestellt [6].

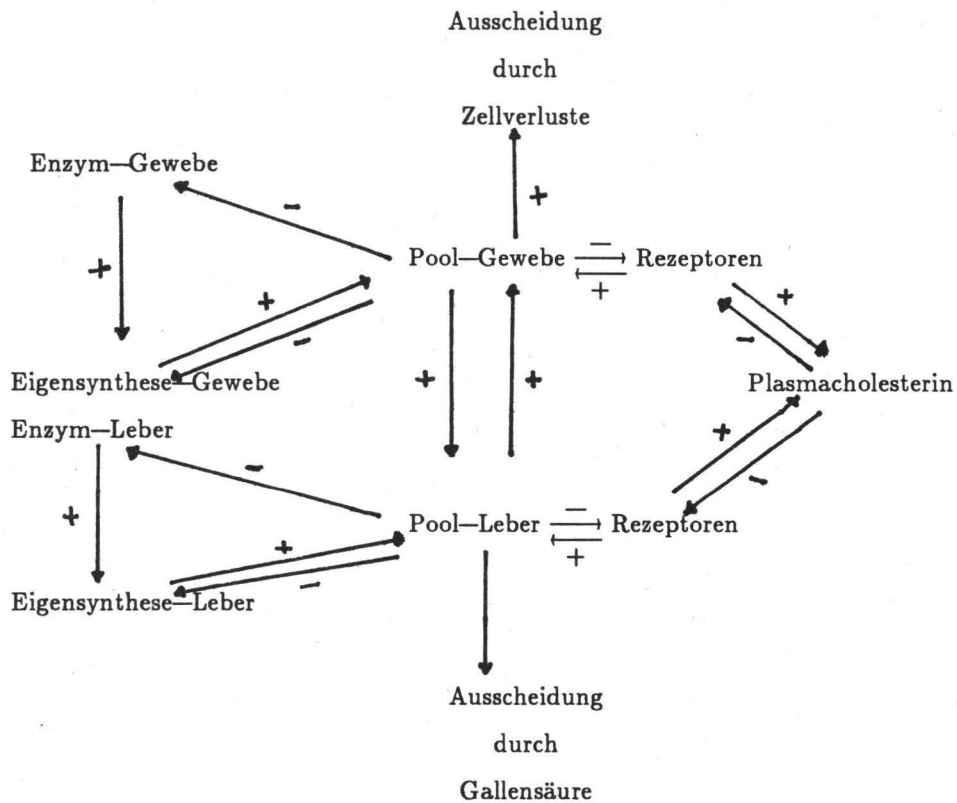
Da extrahepatische Zellen keinen Abbaumechanismus für Cholesterin haben, muß ein der aufgenommenen und neusynthetisierten Menge adäquater Betrag abgegeben werden. Dies geschieht über die HDL-Partikel, die letztendlich in die Leber eingebaut werden [6].

Neben den zellulären Steuerelementen Rezeptor und Enzym gibt es weitere Regulationsmechanismen die den Cholesterinstoffwechsel stabilisieren: Bei fettreicher Ernährung wird

(mit großer Wahrscheinlichkeit, [5]) mehr VLDL gebildet. Gleichzeitig wird die Umwandlung bzw. Ausscheidung von Gallensäure erhöht [10].

3. Wirkungsdiagramm

Das folgende Wirkungsdiagramm verknüpft die wesentlichen Steuerungselemente des Cholesterinstoffwechsels.



Das Vorzeichen + bedeutet dabei eine gleichsinnige Veränderung der Nehmergröße bei einer Veränderung der Gebergröße. Eine gegensinnige Veränderung wird mit einem Minuszeichen gekennzeichnet.

4. Funktionale Beziehungen

Die folgende Tabelle enthält alle Größen des Modells.

x_1	= Cholesterinkonzentration des Leber-Pools.
x_7	= Cholesterinkonzentration des Gewebe-Pools.
x_2	= Leber-Enzymkonzentration der aktiven HMG-CoA-Reduktase.
x_8	= Gewebe-Enzymkonzentration der aktiven HMG-CoA-Reduktase.
x_3	= Konzentration des Enzymaktivators in der Leber.
x_9	= Konzentration des Enzymaktivators im Gewebe.
x_4	= Rezeptorkonzentration in der Leber.
x_{10}	= Rezeptorkonzentration im Gewebe.
x_5	= Konzentration der Leber-Messenger-Ribonukleinsäure.
x_{11}	= Konzentration der Gewebe-Messenger-Ribonukleinsäure.
x_6	= Konzentration des Leber-Transkriptionsaktivators.
x_{12}	= Konzentration des Gewebe-Transkriptionsaktivators.
$x_{i\max}$	= Maximale Bildungsrate der Zustandsgröße x_i , $i = 1, \dots, 12$.
k_{x_i}	= Zeitkonstante des normalen Abbaus der Zustandsgröße x_i , $i = 1, \dots, 9$.
K_{x_i}	= 50%-ige Aktivitätskonstante der Größen x_i , $i = 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10$.
n_{x_i}	= Exponent der Steady-state- x_i -Rate, $i = 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12$.
C_R^G	= Cholesterinmenge, die ein LDL-Rezeptor im Gewebe im Gleichgewichtszustand pro Tag aufnimmt.
C_R^L	= Cholesterinmenge, die ein LDL-Rezeptor in der Leber im Gleichgewichtszustand pro Tag aufnimmt.
p_L	= Parameter zur Berechnung der intrazellulären Leber-Cholesterinsynthese.
p_G	= Parameter zur Berechnung der intrazellulären Gewebe-Cholesterinsynthese.
k_{g_1}	= Zeitkonstante für den Transport von der Leber in die Galle.
k_{g_2}	= Zeitkonstante für den Transport von der Galle in die Leber.
k_H	= Zeitkonstante des HDL-Rückflusses aus extrahepatischem Gewebe in die Leber.
α_{x_i}	= Konstante für die normale Unterdrückung des Aktivators x_i , $i = 3, 6, 9, 12$.
γ_L	= Zeitkonstante für den Rückfluß des LDL-Cholesterins in die Leber.

- γ_G = Zeitkonstante für den LDL-Transport von der Leber in extrahepatisches Gewebe.
- A = Cholesterinaufnahme pro Tag.

Bei den folgenden funktionalen Verknüpfungen der Systemelemente machen wir folgende Annahmen [1], [4], [11], [12], [13]:

- (i) Der Abbau der Zustandsgröße x_i ist proportional zu Konzentration.
- (ii) Die Bildungsraten für Cholesterin, Enzym, Rezeptorprotein und m-RNA werden durch Gleichungen beschrieben, wie man sie bei "Enzym" mit "Substrat" kennt. Diese Methode ist auch die für die Reaktion von m-RNA und Rezeptorprotein anwendbar, da die m-RNA als Katalysator des Rezeptorproteins zu betrachten ist. Ferner werden die Bildungsraten als Steady-state Funktionen angesehen, d.h. wir setzen die Michaelis-Menten-Bedingungen voraus.
- (iii) Die Bildungsraten werden durch Hill-Gleichungen



beschrieben. Für den Steady-state Fall erhält man hieraus

$$y = \frac{y_{\max}}{1 + K/S^n}$$

n ist dabei der Hill-Koeffizient. Er ist ein Maß für die Interaktion der Reaktionspartner.

- (iv) Nach [2] muß die Cholesterinsynthese und damit die Enzymaktivität von HMG-CoA-Reduktase ständig durch Cholesterin unterdrückt werden. Ausschlaggebend für die Veränderung des Aktivators ist somit die Veränderung des intrazellulären Cholesterinpools. Nach [4] ist die Aktivität des Enzyms umgekehrt proportional zur Änderung des Pools. Den gleichen Sachverhalt nehmen wir für den Aktivator des Rezeptorproteins an. [11]

- (v) Da HMG-CoA das Schlüsselenzym bei der Cholesterinsynthese ist, nehmen wir an, daß der Aktivator für die Cholesterinsynthese in Leber und Gewebe ein p -faches, $p \in \mathbb{R}$ der Enzymaktivität ist.
- (vi) Die Bindungsaktivität des LDL an die Rezeptoren ist nach kurzer Zeit (2–4 Stunden) nahezu konstant [1].
- (vii) Beim enterohepatischen Kreislauf nehmen wir an, daß die Ausscheidung von Cholesterin durch Gallensäure proportional zum Quadrat der Cholesterin–Leber–Pool–Konzentration ist [6]. Den Rückfluß von der Galle in die Leber setzen wir proportional zur Cholesterin–Leber–Pool–Konzentration an, da es keine Information darüber gibt, ob der Rückfluß einer Steuerung unterliegt. Beim Transport des Cholesterins durch VLDL benutzen wir den selben funktionalen Zusammenhang wie bei der Ausscheidung des Cholesterins durch Gallensäure [10].

Wir haben damit folgendes nicht–lineare Differentialgleichungssystem.

$$(1) \quad \frac{dx_1}{dt} = C_R^L x_4 + k_{g_2} x_1 + \frac{x_{1 \max}}{K_x} + A + k_H x_7 - k_x x_1^2 - k_{g_1} x_1^2 \cdot \frac{1}{1 + \frac{1}{p_L (x_2)^{n_x_2}}}$$

Die Änderung des intrazellulären Cholesterinspiegels pro Tag ergibt sich durch die Aufnahme von LDL durch Rezeptoren, den Rückfluß aus der Galle, der Eigensynthese, der Aufnahme durch Nahrung und den Rücktransport durch HDL–Partikel. Die Abnahme erfolgt über die Ausscheidung durch VLDL in extrahepatisches Gewebe und über die Galle.

$$(2) \quad \frac{dx_2}{dt} = \frac{x_{2 \max}}{K_{x_2}} - k_{x_2} x_2 \cdot \frac{1}{1 + \frac{1}{(x_3)^{n_{x_3}}}}$$

$$(3) \quad \frac{dx_3}{dt} = \frac{x_{3 \max}}{\alpha_{x_3} + (x_1 - x_1(0)) + \gamma_L (x_1^2 - x_1^2(0))} - k_{x_3} x_3.$$

Die Aktivität des Enzymaktivators wird im Gleichgewichtszustand durch α_{x_3} unterdrückt.

Aus Gleichung (1) geht hervor, daß sich der intrazelluläre Cholesterinspiegel genau dann ändert, wenn sich einer der auf der rechten Seite der Gleichung stehenden Summanden

ändert. Der Term $\gamma_L(x_1^2 - x_1^2(0))$ gibt die Änderung der durch die LDL-Teilchen transportierten Cholesterinmenge wieder, die durch die Rezeptoren aufgenommen werden. Der Term $x_1 - x_1(0)$ gibt die Änderung des Cholesterin-Pools durch die Cholesterinmenge wieder, die nicht durch die Rezeptoren aufgenommen wird (z.B. Eigensynthese, Gallenrückfluß u.s.w.).

$$(4) \quad \frac{dx_4}{dt} = \frac{x_{4 \max}}{K_{x_4}} - k_{x_4} x_4 \cdot \frac{1}{1 + \frac{4}{(x_5)^{n_{x_5}}}}$$

Die Differentialgleichung für die Rezeptorenzahl kommt wie folgt zustande: Ist M das Molekulargewicht eines Rezeptors, dann wiegen die Rezeptoren in einem Gramm Lebergewebe $x_4 M =: P$, d. h. für die Änderung der Proteinmenge gilt

$$\frac{dP}{dt} = \frac{P_{\max}}{1 + \frac{K_p}{(x_5)^{n_{x_5}}}} - k_p P$$

Hierbei ist k_p der Koeffizient des natürlichen Proteinabbaus. Also ergibt sich hieraus (4), falls $k_{x_4} = k_p$, $P_{\max}/M = x_{4\max}$ und $k_p = K_{x_4}$.

$$(5) \quad \frac{dx_5}{dt} = \frac{x_{5 \max}}{K_{x_5}} - k_{x_5} x_5 \cdot \frac{1}{1 + \frac{5}{(x_6)^{n_{x_6}}}}$$

$$(6) \quad \frac{dx_6}{dt} = \frac{x_{6 \max}}{\alpha_{x_6} + (x_1 - x_1(0)) + \gamma_L(x_1^2 - x_1^2(0))} - k_{x_6} x_6$$

Wie bei Gleichung (3) bestimmt der erste Term von (6) im Modell die Fähigkeit zur aktiven Anpassung bezüglich der aktiven Enzymkonzentration und der Rezeptorenzahl: Fällt der Cholesterinspiegel im Pool, so werden die Aktivatoren induziert und die Syntheseleistungen steigen. Ähnliches gilt, wenn der intrazelluläre Cholesterinspiegel fällt.

$$(7) \quad \frac{dx_7}{dt} = C_R^G x_{10} + \frac{x_{7 \max}}{K_{x_7}} - k_H x_7 - k_{x_7} x_7 \cdot \frac{1}{1 + \frac{7}{p_G (x_8)^{n_{x_8}}}}$$

Gleichung (7) beschreibt die Änderung des Gewebe-Pools, wobei der erste Term auf der rechten Seite diejenige Cholesterinmenge ist, die durch die Geweberezeptoren aufgenommen wird. Der dritte Term gibt den Rückfluß des Cholesterins aus extrahepatischem

Gewebe in die Leber an. $-k_{x_7} x_7$ steht für den natürlichen Abbau durch Zellverluste.

$$(8) \quad \frac{dx_8}{dt} = \frac{k_{8 \max}}{K_{x_8}} - k_{x_8} x_8 \frac{1}{1 + \left(\frac{x_8}{x_9}\right)^{n_{x_9}}}$$

$$(9) \quad \frac{dx_9}{dt} = \frac{x_{9 \max}}{\alpha_{x_9} + (x_7 - x_7(0)) + \gamma_G (x_1^2 - x_1^2(0))} - k_{x_9} x_9$$

Gleichung (9) ist analog zur Gleichung (3) gebildet. Der Term $\gamma_G (x_1^2 - x_1^2(0))$ beschreibt die Änderung der Cholesterinmenge, die von den (VLDL \rightarrow LDL) transportiert und durch rezeptorvermittelte Endocytose aufgenommen wird.

$$(10) \quad \frac{dx_{10}}{dt} = \frac{x_{10 \max}}{K_{x_{10}}} - k_{x_{10}} x_{10} \frac{1}{1 + \left(\frac{x_{10}}{x_{11}}\right)^{n_{x_{11}}}}$$

$$(11) \quad \frac{dx_{11}}{dt} = \frac{x_{11 \max}}{K_{x_{11}}} - k_{x_{11}} x_{11} \frac{1}{1 + \left(\frac{x_{11}}{x_{12}}\right)^{n_{x_{12}}}}$$

Gleichung (11) beschreibt die Änderung der Messenger-RNA-Konzentration, die für die Transkription verantwortlich ist.

$$(12) \quad \frac{dx_{12}}{dt} = \frac{x_{12 \max}}{\alpha_{x_{12}} + (x_7 - x_7(0)) + \gamma_G (x_1^2 - x_1^2(0))} - k_{x_{12}} x_{12}$$

Im Anpassungsgleichgewicht (singuläre Punkte) haben wir die Bedingung

$$\frac{dx_i}{dt} = 0, \quad i = 1, 2, \dots, 12.$$

Für die intrazelluläre Gewebe-Cholesterin-Konzentration gilt z.B.

$$C_R^G x_{10} + \frac{x_{7 \max}}{K_{x_7}} = (k_H + k_{x_7}) x_7 \frac{1}{1 + \frac{1}{p_G} \left(\frac{x_7}{x_8}\right)^{n_{x_8}}}$$

5. Systemparameter

Mit der Nahrung wird etwa 1 gd^{-1} Cholesterin aufgenommen, davon wird ungefähr $0,5 \text{ gd}^{-1}$ neu synthetisiert. Die VLDL-Teilchen transportieren $1,2 \text{ gd}^{-1}$ aus der Leber, davon gelangen $0,3 \text{ gd}^{-1}$ durch LDL in extrahepatisches Gewebe. Die restlichen $0,9 \text{ gd}^{-1}$ gelangen mit den LDL-Teilchen an die Leberrezeptoren. Aus extrahepatischem Gewebe gelangen über HDL-Partikel ungefähr $0,8 \text{ gd}^{-1}$ in die Leber zurück. Außerhalb der Leber werden etwa $0,6 \text{ gd}^{-1}$ Cholesterin neu synthetisiert. Durch Zellverluste gehen $0,1 \text{ gd}^{-1}$ verloren. Über die Galle wird primär $1,5 \text{ gd}^{-1}$ Cholesterin drei mal pro Tag ausgeschieden, davon 3 gd^{-1} rückresorbiert, d.h. es gehen $1,5 \text{ gd}^{-1}$ Cholesterin über die Gallenausscheidung verloren (endohepatischer Kreislauf) [6].

Nach [14] beträgt der Körper-Pool an Cholesterin $1,5 \text{ g}$ pro kg Körpergewicht.

Nach [7] bindet ein LDL-Molekül genau an einen Rezeptor. In jedem LDL-Molekül befinden sich ungefähr 1500 Cholesterylester und 500 nicht veresterte Cholesterinmoleküle.

Der menschliche LDL-Rezeptor ist ein Glycoprotein mit einem Molekulargewicht von 115-kd [15]. Die Lebensdauer beträgt ungefähr 24 Stunden [7], [15]. Die Rezeptorenzahl pro Zelle liegt zwischen 15 000 und 70 000 [4]. Pro Gramm Organengewicht befinden sich in den Nebennieren und in den Corpusluteum Zellen die meisten LDL-Rezeptoren. Bezogen auf das Gesamtorgangewicht befinden sich jedoch in der Leber die meisten Rezeptoren [5]. Die Enzymaktivität von HMG-CoA-Reductase beträgt in der Rattenleber ungefähr $1\,500 \text{ pmol min}^{-1} \text{ mg protein}^{-1}$ [16]. In Fibroblasten beträgt sie nur den 10-ten Teil des Leberwertes [3]. Die Halbwertszeiten von HMG-CoA-Reductase betragen in der Rattenleber 4 Stunden [4]. In extrahepatischen Zellen ist sie größer [4].

Die Halbwertszeiten von Messenger-RNA ist bei Eukaryonten größer als bei Prokaryonten. Sie kann von Minuten bis Tagen betragen [17]. In einer ersten Näherung kann man annehmen, daß der m-RNA-Abbau in derselben Größenordnung liegt wie der des Proteinabbaus. Die Syntheserate von m-RNA hängt von der Translationsrate ab. Das Verhältnis von minimaler zu maximaler Translationsrate beträgt beim Rezeptorenprotein ungefähr 1:3. Dieses Verhältnis kann man daher auch für die Transkription annehmen.

Für die Halbwertszeiten der Aktivatoren kann man dieselbe Größenordnung annehmen wie für die der zu aktivierenden Bestandteile.

Die Leber des Menschen wiegt $1,5 \text{ kg}$. Für das extrahepatische Gewebe (z.B. Ovarien, Milz), [14] nehmen wir 5 kg an.

Die folgende Tabelle zeigt die Systemparameter des Modells, für 1 g Leber und $3,34 \text{ g}$ extrahepatisches Gewebe.

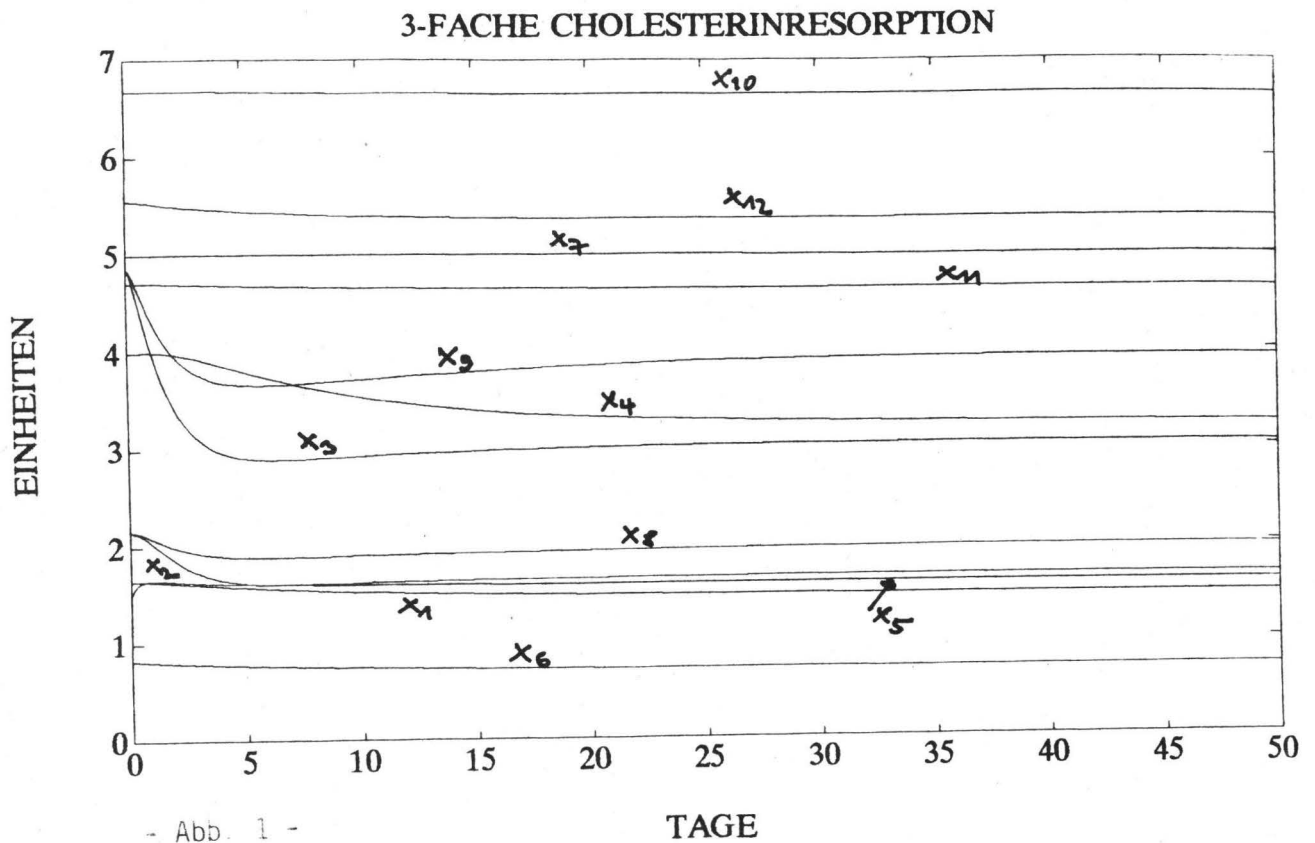
Die folgende Tabelle die Systemparameter des Modells

$x_{1\max}$	= 0,6 [Einheiten d],	$x_{2\max}$	= 10,8 [Einheiten d]
$x_{3\max}$	= 0,7275 [Einheiten d],	$x_{4\max}$	= $7 \cdot 10^{14}$ [Einheiten d]
$x_{5\max}$	= 6,6 [Einheiten d],	$x_{6\max}$	= 0,099 [Einheiten d]
$x_{7\max}$	= 0,534 [Einheiten d],	$x_{8\max}$	= 10,8 [Einheiten d]
$x_{9\max}$	= 0,7275 [Einheiten d],	$x_{10\max}$	= $13,36 \cdot 10^{14}$ [Einheiten d]
$x_{11\max}$	= 18,852 [Einheiten d],	$x_{12\max}$	= 0,2777 [Einheiten d]
K_{x_1}	= 0,3 [Einheiten],	K_{x_2}	= 5,4 [Einheiten]
K_{x_4}	= 6,68 [Einheiten],	K_{x_5}	= 3,3 [Einheiten]
K_{x_7}	= 0,267 [Einheiten],	K_{x_8}	= 5,4 [Einheiten]
$K_{x_{10}}$	= 4,03 [Einheiten],	$K_{x_{11}}$	= 9,43 [Einheiten]
k_{x_1}	= 0,356 [1 d],	k_{x_2}	= 4,08 [1 d]
k_{x_3}	= 0,5 [1 d],	k_{x_4}	= 0,7 [1 d]
k_{x_5}	= 0,8 [1 d],	k_{x_6}	= 0,1 [1 d]
k_{x_7}	= 0,0134 [1 d],	k_{x_8}	= 4,08 [1 d]
k_{x_9}	= 0,5 [1 d],	$k_{x_{10}}$	= 0,7 [1 d]
$k_{x_{11}}$	= 0,8 [1 d],	$k_{x_{12}}$	= 0,1 [1 d]
n_{x_2}	= 5,	n_{x_3}	= 2,
n_{x_5}	= 3	n_{x_6}	= 1,
n_{x_8}	= 1	$n_{x_{10}}$	= 0,5
$n_{x_{11}}$	= 0,5,	$n_{x_{12}}$	= 0,5
C_R^L	= $1,5 \cdot 10^{-15}$ [Einheiten d]	C_R^G	= $0,3 \cdot 10^{-15}$ [Einheiten d],
p_L	= 0,00798 [Einheiten]	p_G	= 0,791 [Einheiten],
k_{g_1}	= 1,33 [1 d],	k_{g_2}	= 1,33 [1 d]
k_H	= 0,1069 [1 d],	α_{x_3}	= 0,3,
α_{x_6}	= 1,2,	α_{x_9}	= 0,3,
$\alpha_{x_{12}}$	= 0,7,	γ_L	= 0,267 [1 d],
γ_G	= 0,089 [1 d]	A	= 0,334 [Einheiten d]

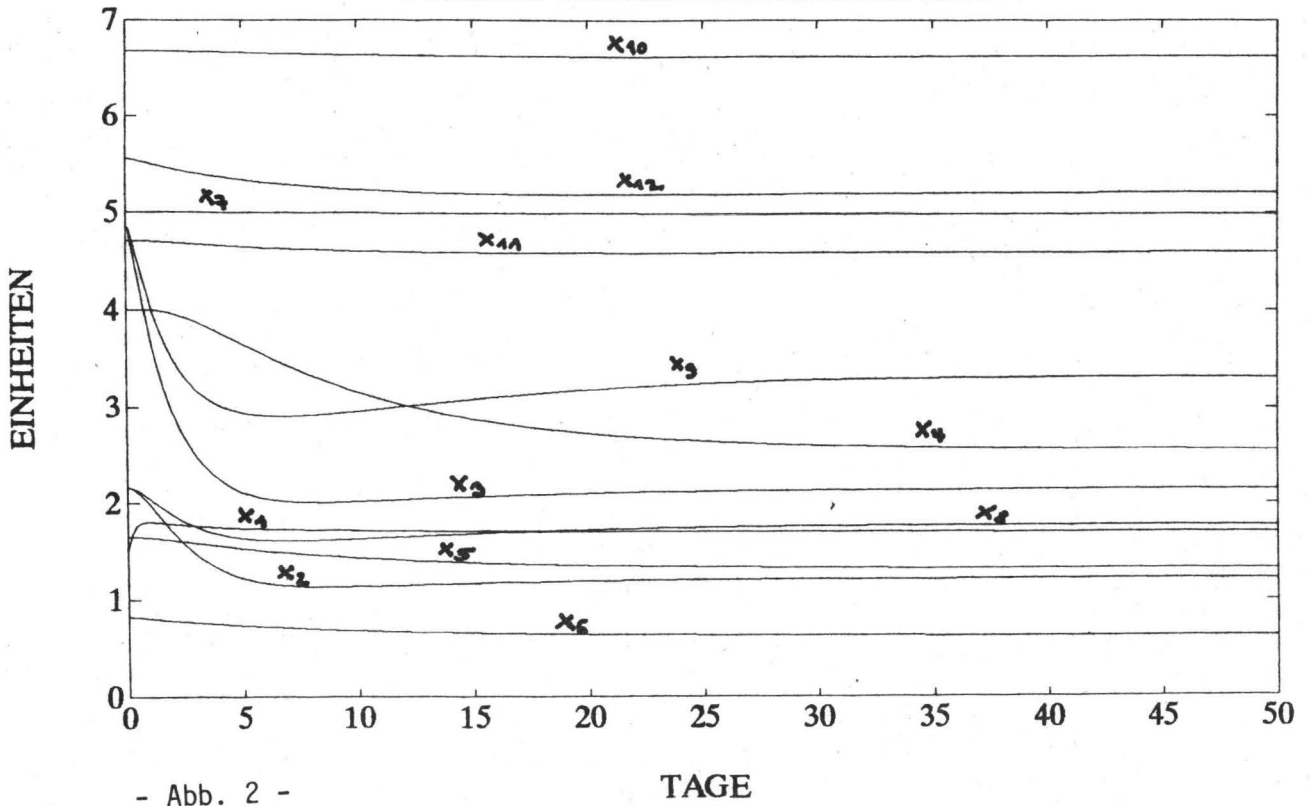
6. Simulationsergebnisse

Da das Differentialgleichungssystem steif ist, benutzen wir für die numerische Integration das Runge-Kutta-Fehlberg-Verfahren 4. Ordnung mit Schrittweitensteuerung zur Minimierung des Fehlers.

Die Abbildungen 1–3 zeigen das Verhalten des Systems bei einer Verdreifachung, Verfünffachung bzw. Drittelung der Resorption von Cholesterin. Die Abbildung 4 gibt die Reaktion des Systems wieder, wenn die Verfünffachung der Zufuhr auf Normalwert gesenkt wird.

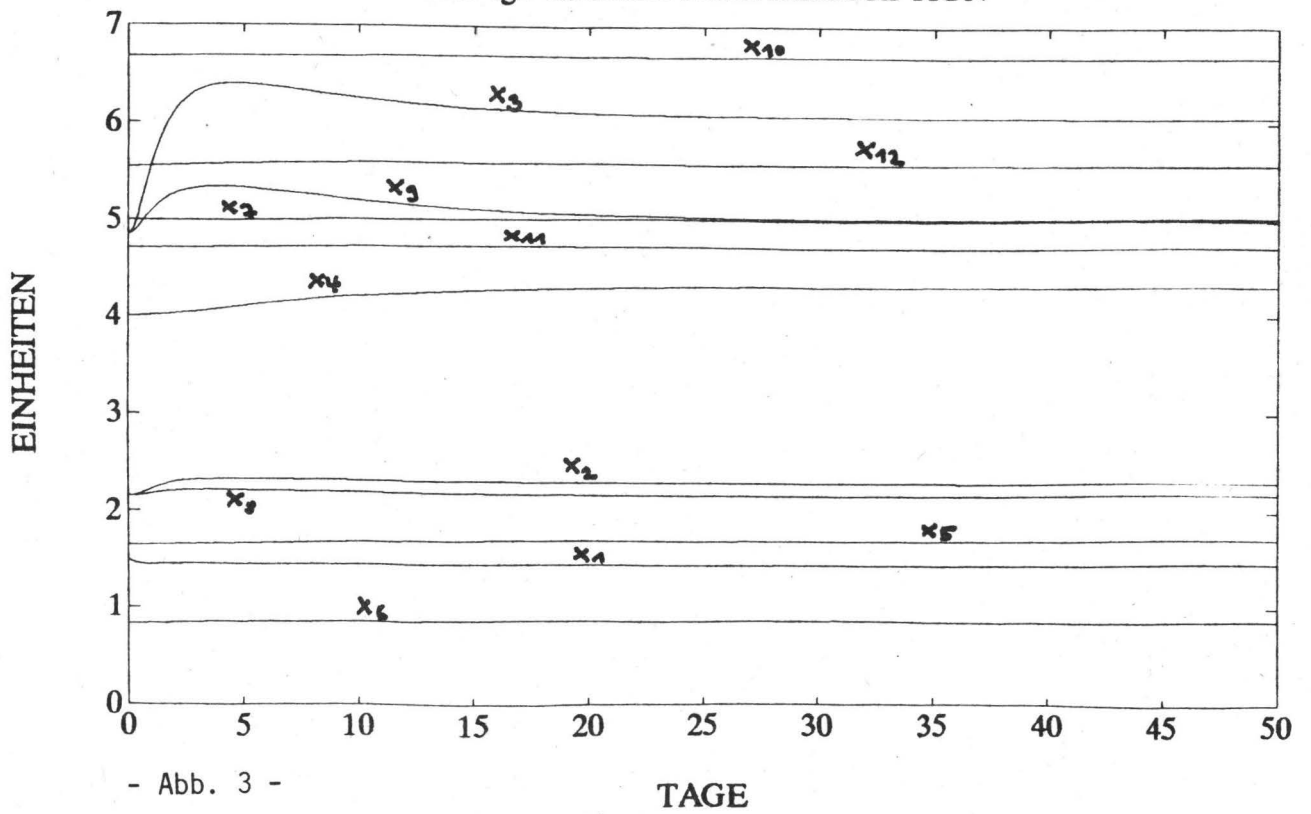


5-FACHE CHOLESTERINRESORPTION

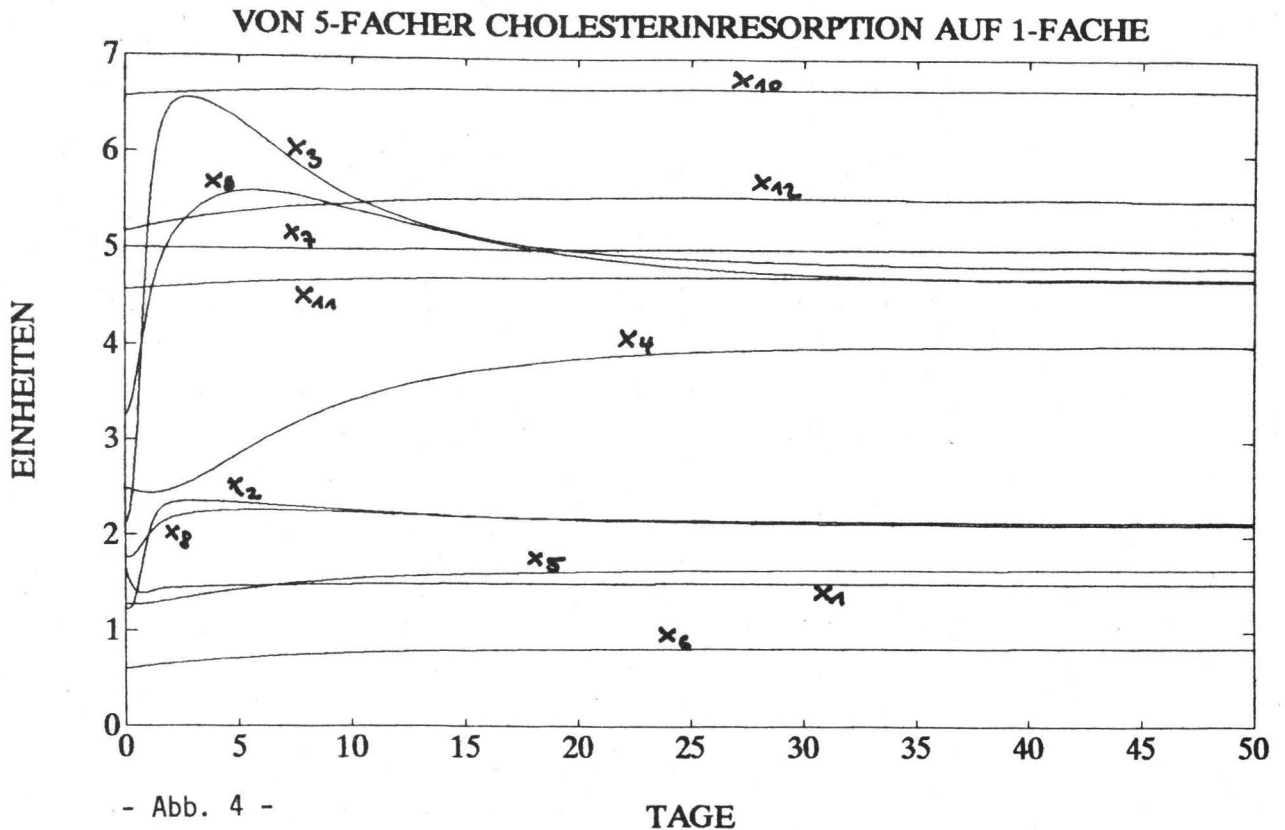


- Abb. 2 -

30%-ige CHOLESTERINRESORPTION



- Abb. 3 -



7. Diskussion

Die Abbildungen 1, 3 und 4 zeigen, daß bei diesen Eingriffen in das System der intrazelluläre Cholesterinspiegel ($= x_1(t)$) nahezu konstant ist. Dies wird dadurch erreicht, daß bei einer Verdreifachung der Cholesterinresorption sowohl die Leber-HMG-CoA-Reductase-Aktivität ($= x_2(t)$) als auch die Leber-Rezeptorenanzahl ($= x_4(t)$) um ungefähr 20% fällt. Die Gewebe-HMG-CoA-Reductase-Aktivität ($= x_8(t)$) und die Gewebe-Rezeptorenanzahl ($= x_{10}(t)$) fallen nur unbedeutend. Dieses Ergebnis stimmt mit den Meßergebnissen überein [18], [19]. Insbesondere zeigt der Abfall der HMG-CoA-Reductase-Aktivität das gleiche charakteristische Verhalten, wie er bei Fibroblasten gemessen wurde [1], [2] [3]. Er wird durch die Reduzierung der Aktivatoren-Aktivität ($= x_3(t)$, $x_8(t)$) verursacht, welche durch die vermehrte Cholesterinaufnahme bewirkt wird.

Bei einer 30%-igen Zufuhr an Cholesterin verhält es sich genau umgekehrt.

Bei einer Verfünffachung der Cholesterinzufuhr (Abb.2) steigt der intrazelluläre Cholesterinspiegel in der Leber um 10% an. Dies bedeutet, daß die regulativen Kräfte (vermehrte Ausscheidung über die Galle, Enzym-Rezeptor-Aktivitätsverminderung) nicht

ausreichen um den intrazellulären Cholesterinspiegel auf dem ursprünglichen Niveau zu halten. Für die Praxis bedeutet dies, daß bei sehr hoher Cholesterinzufuhr, trotz Gegenregulation, das Cholesterin in der Zelle auszukristallisieren droht und die Zelle damit schädigen kann. Zusammenfassend kann man aus unserem Modell erkennen, daß der alles regulierende intrazelluläre Cholesterinspiegel bei nicht zu hoher Cholesterinzufuhr äußerst konstant gehalten wird. Dies wird jedoch nur dadurch erreicht, daß die LDL-Konzentration im Blut ansteigt. Dies wiederum bedeutet ein erhöhtes Risiko für Arteriosklerose.

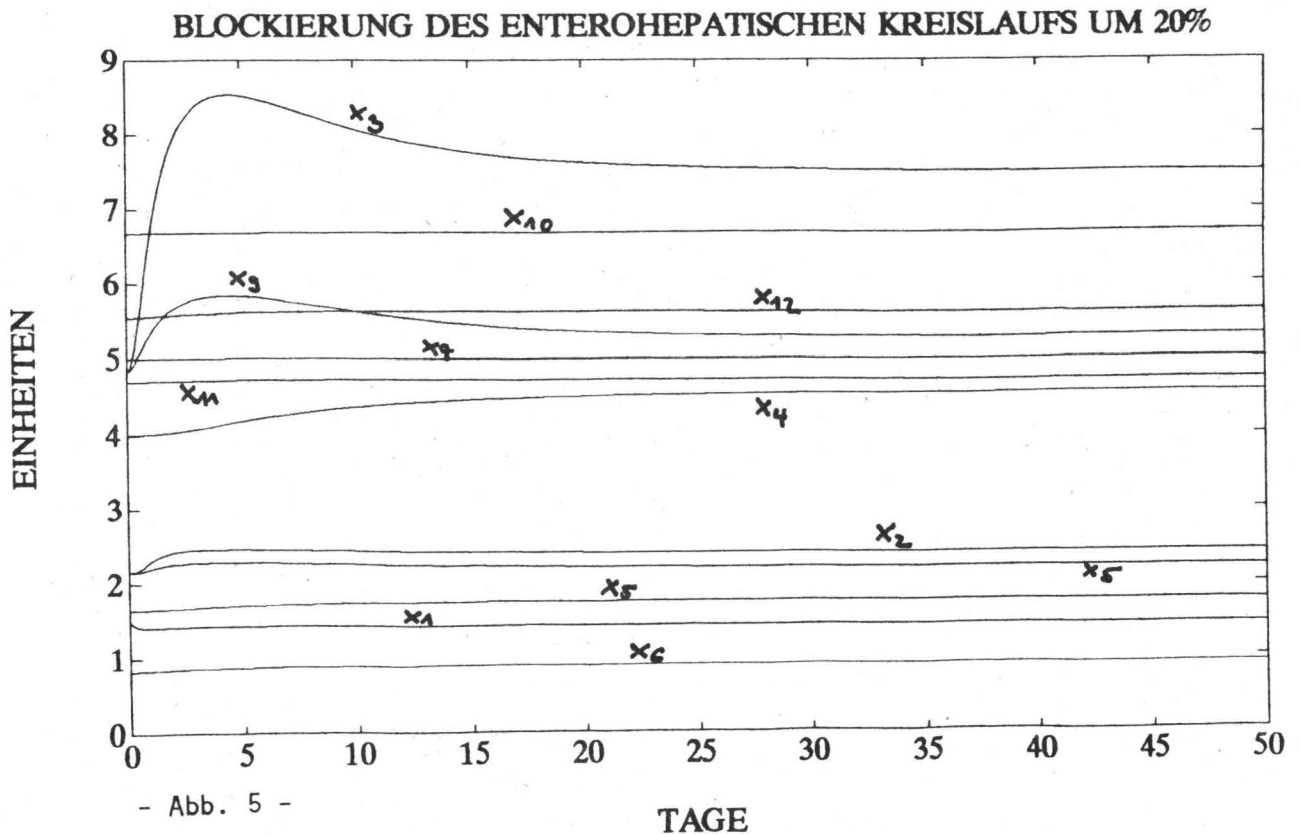
8. Simulation von Cholesterinhemmern

Bei einer Hypercholesterinämie stehen zur Therapie heute zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Ionenaustauscher-Harze.

Ionenaustauscher-Harze blockieren das Recycling der Gallensäure und damit das Cholesterin durch den enterohepatischen Kreislauf. Um diese zu ergänzen synthetisiert und exprimiert die Leberzelle mehr LDL-Rezeptoren, die die Lipoproteine aus dem Blut abfangen. Ionenaustauscher-Harze senken die LDL-Konzentration um ungefähr 20% [21].

Die Abbildung 5 zeigt die Reaktion des Modells bei einer 20%-igen Blockierung des enterohepatischen Kreislaufs.



Man erkennt, daß die Leber-Rezeptorenzahl und die Leber-Enzymaktivität ansteigt um den Cholesterinverlust durch den enterohepatischen Kreislauf auszugleichen. Die Gewebe-Aktivitäten steigen ebenfalls an, jedoch in viel geringerem Maße als in der Leber.

2. CSE-Hemmer.

CSE-Hemmer (CSE für Cholesterin-Synthese-Enzym) inhibieren aufgrund einer Strukturähnlichkeit zum natürlichen Substrat kompetitiv und reversibel das Enzym HMG-CoA-Reductase, das den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt – die Umwandlung vom HMG-CoA-Reductase in Mevalonsäure kontrolliert [21]. Bei einer kompetitiven Hemmung konkurriert der Inhibitor mit dem Substrat um die Bindung am aktiven Zentrum des Enzyms



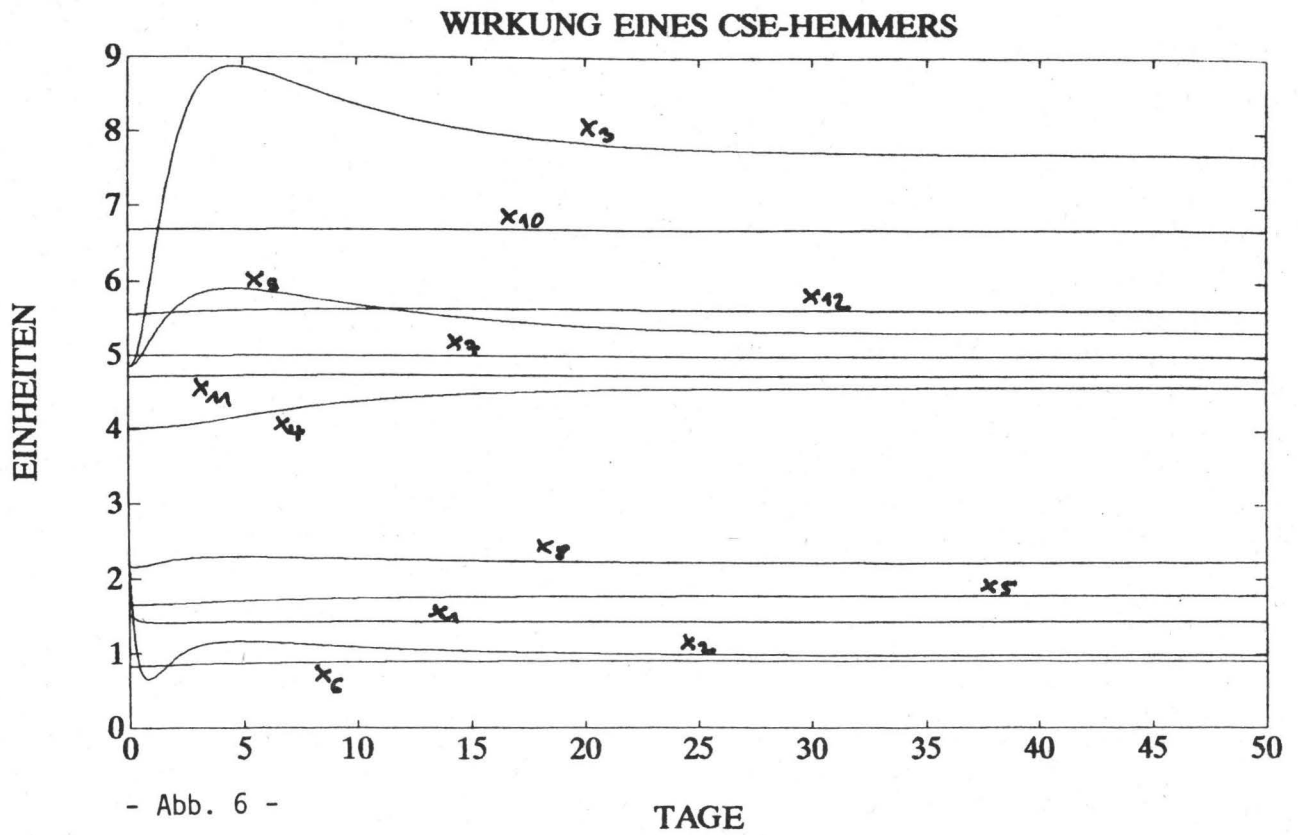
Im Gleichgewichtszustand erhält man für die Bildungsrate

$$V = \frac{V_{\max}}{1 + \frac{K_M \cdot I}{K_I \cdot S^n}}$$

Die Inhibitorkonstante K_I ist mit der Dissoziationskonstante des ES-Komplexes vergleichbar. Der Inhibitor wird durch das Enzym nicht chemisch verändert. Seine Anwesenheit vergrößert aber den scheinbaren K_M -Wert eines Enzyms, d. h. das Enzym benötigt eine höhere Substratkonzentration um V_{\max} zu erreichen.

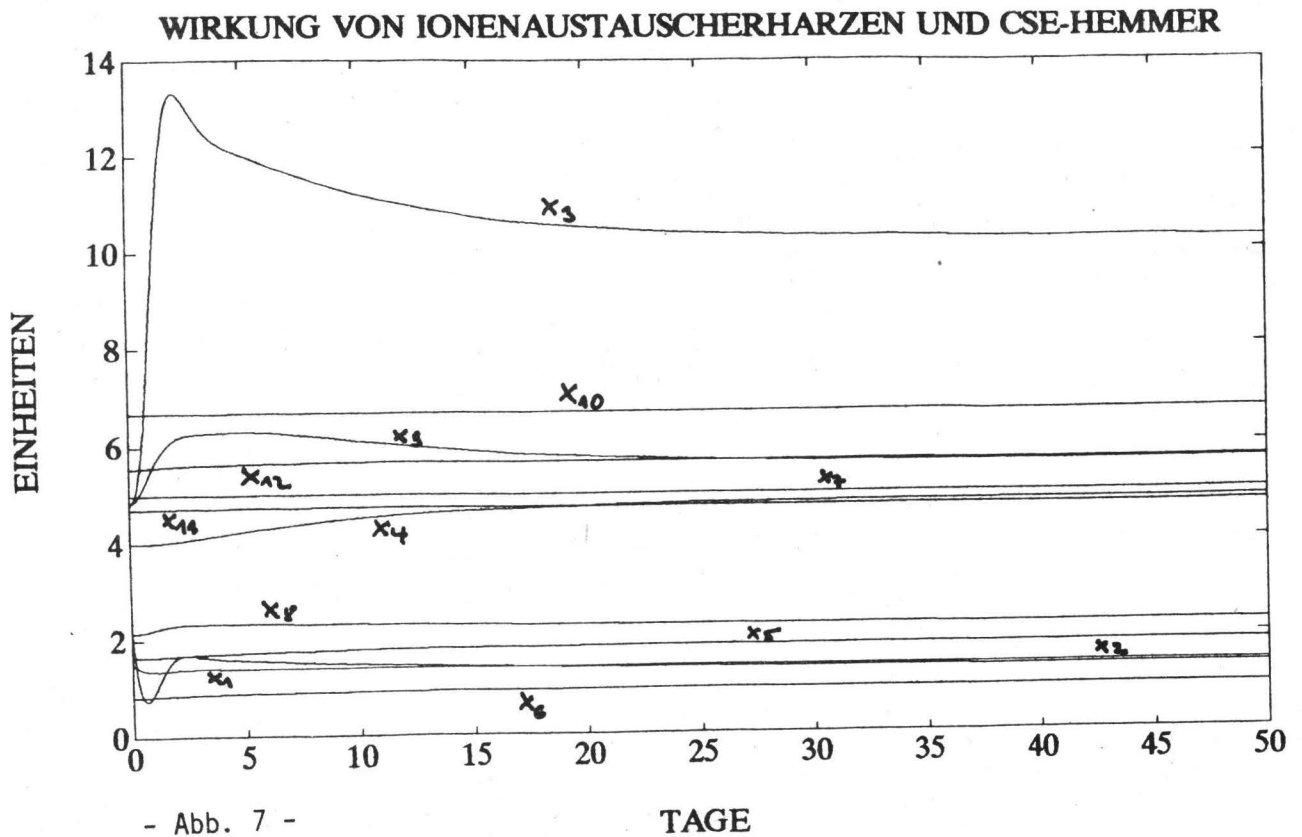
Die heutigen CSE-Hemmer sind hydrophil, das heißt die Cholesterinproduktion wird hauptsächlich in der Leber gehemmt und nicht im extrahepatischen Geweben [22].

Im Vordergrund des Wirkprofils steht die ausgeprägte Senkung des atherogenen LDL-Cholesterins. Gleichzeitig wird das gefäßprotective HDL-Cholesterin leicht erhöht, so daß insgesamt eine sehr effektive Beeinflussung des für das Koronarrisiko entscheidenden LDL/HDL-Quotienten ermöglicht wird. Die Abbildung 6 zeigt das Verhalten des Systems bei einer zwanzigfachen Erhöhung des K_M -Wertes.



Man erkennt, daß es zu einem starken Abfall der Enzym-Aktivität in der Leber kommt, mit einem gleichzeitigen Anstieg der LDL-Rezeptoren.

Die unter einer Monotherapie mit Ionenaustauscher-Harzen auftretende, effektlimitierende Gegenregulation in Form einer vermehrten Cholesterin-Neusynthese (Anstieg des Enzyms) wird durch den CSE-Hemmer verhindert [22]. CSE-Hemmer und Ionenaustauscherharz gilt als ideale Kombinationstherapie, da sie auf verschiedenem Wege das intrazelluläre Cholesterin reduzieren, so daß es zu einer Zunahme der LDL-Rezeptor-Dichte kommt. Die Abbildung 7 zeigt das synergetische Verhalten von Ionenaustauscher-Harzen und CSE-Hemmern.

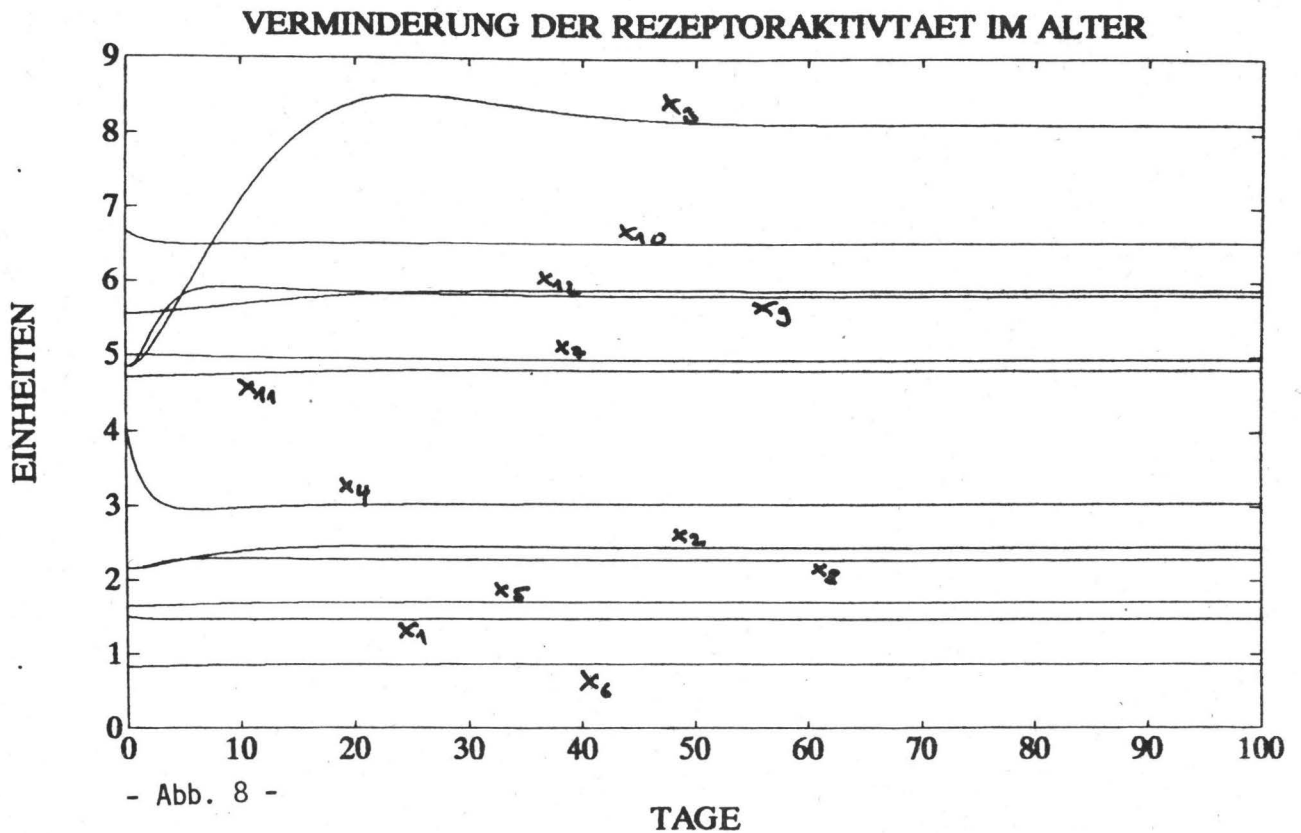


Der HMG-CoA-Anstieg wird weitgehend verhindert. Insbesondere kommt es bei dieser Therapieform zu einem vermehrten Anstieg der LDL-Rezeptordichte.

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen, daß die Leber-Enzym-Aktivität in Form einer gedämpften Schwingung erfolgt. Solche dissipativen Strukturen treten in der Biologie bei nicht-linearen Gesetzen auf, die sich in einem kritischen Abstand zum Gleichgewicht befinden [23], [24].

9. Alter und Rezeptorprotein

In den meisten Populationen beobachtet man einen Anstieg von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin mit zunehmendem Alter. Dies wird zum Teil darauf zurückgeführt, daß die LDL-Rezeptor-Aktivität im Alter abnimmt [25]. Die Aktivitäten der Rezeptoren wird in unserem Modell durch die Aktivierungsexponenten n_{x_5} und $n_{x_{11}}$ bestimmt. Die Abbildung 8 zeigt, daß bei einer Verminderung von n_{x_5} von 3 auf 2 und von $n_{x_{11}}$ von 0,5 auf 0,4 die Rezeptordichte abfällt und Enzymaktivitäten ansteigen.



Dies ist insofern eine interessante Tatsache, da die meisten Enzymaktivitäten im Alter abfallen [26]. Es gibt jedoch auch Enzyme bei denen das nicht der Fall ist, so steigt die Aktivität der DNA-Topoisomerase II in Wachteloviduktzellkernen signifikant mit dem Alter an [27]. Über die Ursachen wird noch spekuliert. Eine mögliche Erklärung für das Ansteigen einer Enzymaktivität mit dem Alter ist die Adaption in einem Regelkreis durch veränderte Bedingungen. Altert z.B. das Rezeptorprotein schneller, d.h. nimmt die Proteinaktivität schneller ab als die des Enzymproteins, so kommt es reflektorisch zu einem Anstieg der Enzymaktivität.

Abschlußbemerkung

Das hier vorgestellte Modell des Cholesterinstoffwechsels ist sehr einfach. Es gibt zwar für viele Eingriffe "vernünftige" Antworten, jedoch sollte man sich davor hüten zu "glauben", daß die Verhältnisse im menschlichen Körper so einfach sind. In der Lipid Research Clinic Prevalence Studie, [28] mit 4374 weißen Teilnehmern wurde gezeigt, daß 34 Variablen (z.B. Körpergewicht, Kalorien, Cholesterin, Cholesterin|1000 kcal, Kohlenhydrate, Protein, Fett, usw.) mehr oder minder Einfluß auf das LDL-Totalcholesterin haben. Neben

diesen Variablen gibt es aber auch noch andere Größen, die in einem Zusammenhang mit dem Cholesterinspiegel stehen. So gibt es z.B. eine positive Korrelation zwischen der Plasmakonzentration von Ascorbinsäure und des HDL-Cholesterins, jedoch nur bei Männern. Dies läßt wiederum einen Zusammenhang von HDL-Cholesterin und weiblichen-männlichen Hormonen schließen. Man könnte die Zusammenhänge zwischen Cholesterin und anderen Variablen fast beliebig fortsetzen.

Vollkommen unberücksichtigt bei unserem Modell ist ein Translationsregelkreis, der die Ribosomenkonzentration steuert. Berücksichtigt man noch diese Steuerung, so kommen zu unseren 12 nicht-linearen Differentialgleichungen noch 4 weitere hinzu. Wir haben ein solches Modell durchgerechnet. Die Ergebnisse zeigen jedoch, daß die Auswirkungen auf den Proteingehalt nur minimal sind. Wir haben daher auf diesen Regelkreis verzichtet.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß unser Modell nur eine qualitative Aussage über den "wahren" Sachverhalt geben kann. Wir stellen uns jedoch auf den folgenden Standpunkt: Will man bei einer Sache jede Ausnahme ernst nehmen, so riskiert man den Verlust allgemeiner Regeln. Ferner ist auch die mathematische Beschreibungsweise nur das Produkt unseres ratiomorphen Apparates. Mit den Worten von Werner Heisenberg: "Die Gesetze der Mathematik sind nicht die Gesetze der Natur, sondern eines ganz bestimmten Mechanismus menschlichen Erkennens."

Literatur

- [1] Brown, M.; Dana, S.; Goldstein, J.: Receptor-dependent hydrolysis of cholesteryl esters contained in plasma low density lipoprotein. Proc. Nat. Acad. Sci. Vol. 72 No.8 1975
- [2] Brown, M.; Dana, S.; Goldstein, J.: Regulation of 3 hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity in human fibroblasts by lipoproteins. Proc. Nat. Acad. Sci. Vol.70 No.7 1973
- [3] Brown, M.; Goldstein, J.: Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase activity. Proc. Nat. Acad. Sci. Vol.71 No.3 1974
- [4] Zubay, G.: Biochemistry, Addison-Wesley 1984
- [5] Steinmetz, A; Kaffarnik, H.: Lipoproteinrezeptoren und Apolipoproteine: in Diagnose und Labor 4/89. 157-171
- [6] Kleber, H.-P.; Schlee, D.: Biochemie I, II, Gustav-Fischer Verlag, Stuttgart, 1987, 1988
- [7] Alberts, B.: Molekularbiologie der Zelle. VCH 1990
- [8] Lewin, B.: Genes II. New York John Wiley and sons 1985
- [9] Strickberger, M.: Genetik. Carl Hauser-Verlag München 1988
- [10] N. Engl. J. Med. 324, S.896 und 912, 1991
- [11] Banks, H.T.: Modelling and control in the biomedical sciences. Springer Verlag 1975
- [12] Segel, L.: Mathematical models in molekular and cellular biology, Cambridge University Press 1980
- [13] Schmid, R.; Sapunow, V.N.: Nonformal kinetics in search for chemical reaction pathways, Weinheim: Verlag Chemie 1982
- [14] Dietschy, J.M.: Regulation of cholesterol metabolism in man and other species. Klin. Wochenschrift 1984, 338-345
- [15] Stryer, L.: Biochemistry. Freeman and Company, New York 1988
- [16] Brown, M.; Goldstein, J.; Dietsch, J.: active and inactive forms of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in the liver of the rat, Journal of biol. Chemistry, Vol. 254, 1979
- [17] Darnell, J.; Baltimore, D.: Molecular cell biology, New York
- [18] Intestinum 3/90. Seite 6. Einfluß des Nahrungscholesterins auf Lipidspiegel bei hoher körperlicher Belastung
- [19] Die Neue. Ärztliche Nr. 91, 1988

- [20] Fachpressgespräch "Cholesterin 200; Prävention und Therapie". 8. Nov. 1990, Frankfurt
- [21] Symposium "The challenges of atherosclerosis from research to clinical practice", 25. Mai 1991, Lissabon,
- [22] Deutsches Ärzteblatt, Aktuelle Beilage Nr. 5/91
- [23] Prigogine, I.: Structure, dissipation and life. In theoretical physics and Biology. Pub. Company
- [24] Jetschke, G.: Math. der Selbstorganisation, Vieweg und Sohn, Braunschweig, 1989
- [25] Miller, N.E.: Why does plasma low density lipoprotein concentration in adults increase with age? The lancet. Feb. 4. 1984
- [26] Prozesse des Alterns, Akademie-Verlag Berlin, 1989, S.185
- [27] Schröder, H.C.; Steffen, R.: Altersabhängige Änderungen der Aktivität und post-translationalen Modifizierung der DNA-Topoisomerase II im Wachtelovidukt. Zeitschrift für Gerontologie Band 23, Heft 3 1990
- [28] Gordon, T.; Fisher, M.: Relation of diet to LDL cholesterol VLDL cholesterol, and plasma total cholesterol and triglycerides in white adults. Arteriosclerosis. Vol. 2 No.6, 1982