

# *Calorische Restriktion und Lebenserwartung*

## *Ein mathematisches Modell*

*Joachim Türk*

*Fachbereich Mathematik, TU Kaiserslautern*

### **Abstract**

Caloric Restriction (CR) is the only intervention proven to retard aging and extend maximum lifespan in mammals.

A possible mechanism for the beneficial effects of CR is that the mild metabolic stress associated with CR induces cells to express stress proteins that increase their resistance to disease processes.

In this article we therefore model the retardation of aging by dietary restriction within a mathematical framework.

The resulting model comprises food intake, stress proteins, body growth and survival. We successfully applied our model to growth and survival data of mice exposed to different food levels.

### **1. Einleitung**

Calorische Restriktion (CR) ohne Fehlernährung ist die einzige Intervention, die mittlere und maximale Lebenserwartung von Lebewesen zu erhöhen. Insbesondere werden hierdurch altersabhängige Krankheiten abgeschwächt bzw. verzögert [1], [2], [3].

Unklar ist jedoch der Wirkungsmechanismus der hinter CR steckt. Physiologische Studien haben gezeigt, dass die katabolische Rate pro Kilogramm Körpermasse durch CR nicht abfällt [4], [5].

Ferner zeigte sich, dass eine calorische Restriktion auch nicht die freien Radikalen vermindert, die zu stochastischen Schäden im Organismus führen sollen [6], [7].

Aus evolutionärer Sicht ist CR vielmehr ein Signal, das zu einer Verschiebung der r-/K-Strategie eines Lebewesens führt, d.h. die Fortpflanzung ist zu Gunsten der Erhaltung reduziert. Wenig Nahrung bedeutet, dass die Zeit für eine Fortpflanzung ungünstig ist. Um diese Zeit zu überbrücken, darf sich ein Lebewesen nicht sehr verändern (altern), damit es später noch zur Fortpflanzung fähig ist [8].

Unterstützt wird diese „Signal-Theorie“ durch folgende Tatsachen:

- Zwei Tage nach Anwendung von CR bei Drosophila ist die Sterberate genauso groß wie bei Fliegen, die lange Zeit unterernährt waren [9].

- Füttert man Ratten ein über den anderen Tag (24 Stunden keine Nahrung, 24 Stunden Nahrung) (EOD), ad libitum (AL) , so führt dieses Fasten-Regime zu gleichen Effekten bei der Langlebigkeit wie bei CR [10], [11]. Das Gewicht der EOD-Ratten unterschied sich dabei nicht signifikant von AL-Ratten.

Die ROS-Produktion war an den Fütterungstagen bei EOS-Ratten sogar bedeutend größer als bei CR-Ratten.

- Bei Wistar-Ratten fiel unter CR der Testosteronspiegel um 68%, die Androgenrezeptoren um 74%, die Kopulations-Effizienz um 26% und die Ejakulations-Latenz um 62% [12].

Hungern ist eine Art von Stress, der über das Eigennutzprinzip der einzelnen Zellen zu einer aktiven Anpassung führt. Dies zeigt sich in einer veränderten Genexpression [8], [13].

Durch die Stressantwort wird die Wahrscheinlichkeit des Organismus erhöht die Fortpflanzung zu erreichen. Der Eigennutz der einzelnen somatischen Zelle besteht in der Vererbung ihres genetischen Materials.

Energiemangel führt bei Zellen zur Induktion von Hitze-Schock-Faktoren (HSF), die an die Hitze-Schock-Elemente (HSE) binden und die Transkription von Hitze-Schock-Proteinen (HSP) bewirken [14], [15].

HSPs kommen in Prokaryonten und in Eukaryonten vor. Dieser hohe Grad an Erhaltung zeigt die wichtige Bedeutung von HSPs im Stoffwechsel von Zellen an.

HSPs besitzen vielfältige Funktionen. So wirken sie pro- und anti-apoptotisch, verhindern die Aggregation von denaturierten Proteinen, wirken cytoprotektiv, regulieren Steroid Hormon Rezeptoren und sind bei der Proteinfaltung beteiligt, die für den Alterungsprozess von großer Bedeutung ist [8].

HSPs und insbesondere die Familie HSP70 stabilisieren Zellen unter Stressbedingungen. Sie sind also geeignete Kandidaten bei Unterernährung die Stressantwort zu induzieren. Schränkt man z.B. die Nahrung bei Sprague-Dawley Ratten um 30% ein, so steigt HSP70 nach drei Monaten in den cordialen Synapsen um ungefähr 50% an [16], [17].

Ziel der Arbeit ist es ein mathematisches Modell für die lebensverlängernde Wirkung durch Unterernährung mit Hilfe von Stressproteinen zu erstellen, und das Modell mit Daten von C3B10RF<sub>1</sub>-Mäusen zu überprüfen.

Wir gehen hierbei davon aus, dass das Altern durch die Defektion von Zellen ausgelöst wird, d.h. Zellen kooperieren nur solange, bis ihr gemeinsames Ziel, nämlich die Fortpflanzung, erreicht ist. Danach überwiegen die „egoistischen“ Merkmale somatischer Zellen. Diese werden durch Konkurrenz und Selektion innerhalb der Population der Zellen gefördert. Der

Rückfall auf die Ebene von Einzellern ist die natürliche Antwort auf den Stress, der durch den Zusammenschluss zu einem Organismus prinzipiell entsteht. Dieser Stress führt zur Anpassung der einzelnen somatischen Zelle in Abhängigkeit von ihrem Differenzierungszustand. Hierdurch werden die „altruistischen“ Merkmale der Zellen abgeschwächt. Als Folge exprimiert die Zelle verstärkt p16<sup>INK4a</sup>, Arf und p53, die den Zellzyklus stoppen, d.h. die Zelle kann sich nicht mehr replizieren (Seneszenz). Diese seneszenten Zellen häufen sich in Organen und Geweben an. Dadurch wird die Regenerationskapazität in den entsprechenden Organen und Geweben vermindert. Gleichzeitig wird durch die Veränderung der „altruistischen“ Merkmale die Apoptose verstärkt, die zum Zelltod führt. Hierdurch werden bösartige Prozesse (Krebs) zum Teil unterdrückt. Beide Prozesse, Seneszenz und Zelltod, bestimmen somit den Alterungsprozess eines Organismus [8], [18].

Da das Modell recht komplex ist, gehen wir, der besseren Lesbarkeit wegen, auf Details der Modellierung hier nicht ein.

## 2. Mathematisches Modell der Transkription des Stressproteins mit Stella<sup>®</sup>

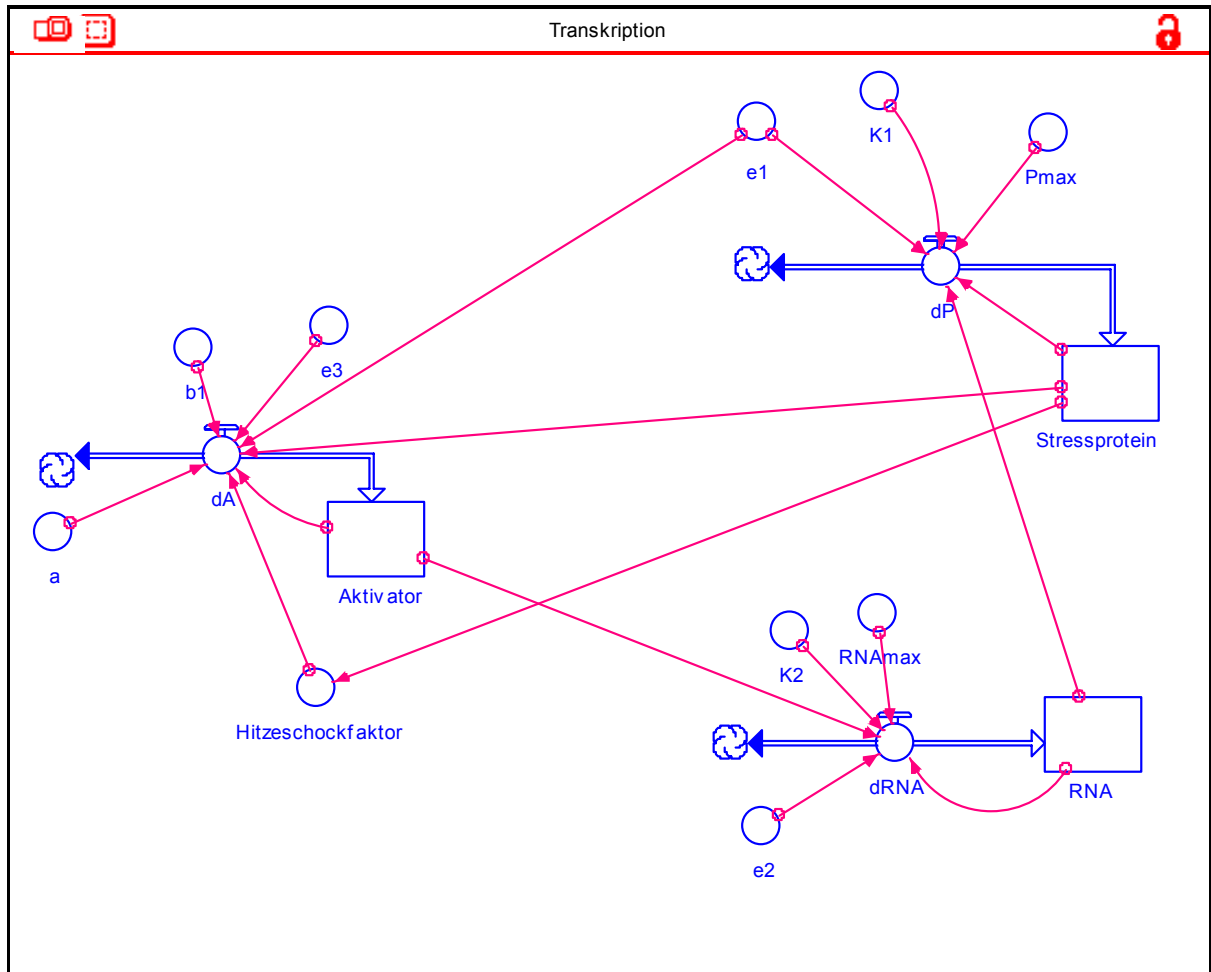


Bild 1 : *Transkription des Stressproteins*

## Transkription

- $Aktivator(t) = Aktivator(t - dt) + (dA) * dt$   
INIT Aktivator = 0.11157 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dA = e1*b1*Stressprotein+(a/Stressprotein)+Hitzeschockfaktor-(e3*Aktivator)$   
{concentration/month}
- $RNA(t) = RNA(t - dt) + (dRNA) * dt$   
INIT RNA = 13.01 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dRNA = (RNAm_{ax}/(1+K2/Aktivator))-e2*RNA$  {concentration/month}
- $Stressprotein(t) = Stressprotein(t - dt) + (dP) * dt$   
INIT Stressprotein = 13.945 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dP = (Pmax/(1+K1/RNA))-e1*Stressprotein$  {concentration/month}
- $a = 0.001$  {concentration<sup>2</sup>/month}
- $b1 = 0.01$
- $e1 = 150$  {1/month}
- $e2 = 150$  {1/month}
- $e3 = 200$  {1/month}
- $Hitzeschockfaktor = Stressor*Stressprotein$  {concentration}
- $K1 = 10$  {concentration}
- $K2 = 0.1$  {concentration}
- $Pmax = 3700$  {concentration/month}
- $RNAm_{ax} = 3700$  {concentration/month}

Bei diesem Modell machen wir folgende Annahmen:

- (i) Der Abbau der Zustandsgrößen

Protein  $P$ , Messenger RNA und Aktivator  $A$

wird durch eine Kinetik 1. Ordnung beschrieben.

- (ii) Die Bildungsraten von  $P$  und RNA werden durch die Michaelis-Menten-Gleichungen



beschrieben. Für den Steady-State-Fall erhält man Bildungsraten der Zustandsgrößen

$$x_{\text{Bildungsrate}}(S) = \frac{x_{\text{max}}}{1 + \frac{K}{S}}$$

mit der maximalen Aktivierungsrate  $x_{\text{max}}$  und der Michaelis-Menten-Konstanten  $K$ .

Für  $S = K$  ergibt sich  $x_{\text{Bildungsrate}}(S) = \frac{x_{\text{max}}}{2}$  [19].

(iii) Die Grundaktivierung von  $P$  wird das Feedforward Element  $b k_1 P$ ,  $0 < b \leq 1$ , erreicht, d.h. der Zerfall von  $P$  führt zum Aufbau von  $P$ . Dies hat den Vorteil, dass man für die Aktivierung der Transkription keine weiteren Regulatorproteine benötigt, die wiederum durch „irgend etwas“ aktiviert werden müssen [20].

Der Aktivator hat auch den Vorteil, dass damit ein Gen-Netzwerk modelliert werden kann.

Auf einen Translations-Regelkreis haben wir in diesen Stadium des Modells verzichtet, da die Transkription die entscheidende Rolle bei der Protein-Steuerung spielt.

Da Feedforward-Mechanismen zur Instabilität führen können, enthält der Aktivator ein Feedback-Element  $\frac{a}{P}$ , das das System stabilisiert.

Bevor wir das eigentliche Modell formulieren, wollen wir eine Stabilitätsanalyse der Transkription durchführen.

### 3. Stabilitätsanalyse der Transkription des Proteien-Systems

Nach 2. haben wir ein nichtlineares Differentialgleichungssystem

$$\dot{x}_1 = \frac{dx_1}{dt}(t) = \frac{x_{1\max}}{1 + \frac{K_1}{x_2}} - k_1 x_1 \quad (3.1)$$

$$\dot{x}_2 = \frac{dx_2}{dt}(t) = \frac{x_{2\max}}{1 + \frac{K_2}{x_3}} - k_2 x_2 \quad (3.2)$$

$$\dot{x}_3 = \frac{dx_3}{dt}(t) = b k_1 x_1 + \frac{a}{x_1} - k_3 x_3 \quad (3.3)$$

mit  $0 < b$ ,  $a > 0$ ,  $K_i, k_i > 0$ .

Die Gleichgewichtspunkte ergeben sich aus

$$\dot{x}_1 = \dot{x}_2 = \dot{x}_3 = 0 .$$

Der Gleichgewichtszustand  $x_1$  erfüllt die Gleichung

$$\alpha x_1^3 + \beta x_1^2 + \gamma x_1 + \rho = 0 \quad (3.4)$$

mit

$$\begin{aligned}\alpha &= K_1 k_1^2 k_2 b + x_{2\max} k_1^2 b \\ \beta &= K_1 K_2 k_1 k_2 k_3 - x_{1\max} x_{2\max} k_1 b \\ \gamma &= K_1 k_1 k_2 a + x_{2\max} k_1 a \\ \rho &= -x_{1\max} x_{2\max} a\end{aligned}\tag{3.5}$$

Nach Voraussetzung ist

$$\alpha > 0, \gamma > 0 \text{ und } \rho < 0.\tag{3.6}$$

Es sei  $\beta \leq 0$ , d.h.

$$b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3 > 0\tag{3.7}$$

und

$$\begin{aligned}p(x_1) &= x_1^3 + \frac{\beta}{\alpha} x_1^2 + \frac{\gamma}{\alpha} x_1 + \frac{\rho}{\alpha} \\ &= x_1^3 + a_2 x_1^2 + a_1 x_1 + a_0\end{aligned}$$

Die Folge  $1, a_2, a_1, a_0$  besitzt daher einen Vorzeichenwechsel, falls

$$b = \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3\tag{3.8}$$

oder drei Vorzeichenwechsel, falls

$$b > \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3.\tag{3.9}$$

Nach der Regel von Descartes, besitzt  $p(x)$  daher eine reelle, positive Nullstelle  $x_1^0$ .

Es sei

$$\begin{aligned}q &= \frac{a_2^3}{27} - \frac{a_1 a_2}{6} + a_0 \\ p &= \frac{a_1}{3} - \frac{a_2^2}{9}\end{aligned}$$

Nun gilt für die Diskriminante

$$T = p^3 + q^3 > 0 \quad , \quad (3.10)$$

falls

$$b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3 \quad (3.11)$$

(siehe Anhang), d.h.  $p(x)$  besitzt genau eine positive reelle Nullstelle  $x_1^0$  und zwei konjugiert komplexe Nullstellen.

Mit  $x_1^0 > 0$  ist aber auch  $x_2^0 > 0$  und  $x_3^0 > 0$ , d.h. das System (3.1)-(3.3) hat also den einzigen Fixpunkt

$$\underline{x}^0 = (x_1^0, x_2^0, x_3^0) \in \mathbb{R}_+^3 \quad . \quad (3.12)$$

Um die Stabilität des Systems zu untersuchen, linearisieren wir (3.1)-(3.3):

$$\dot{\underline{x}} = J\underline{x} + o(\|\underline{x}\|) \quad . \quad (3.13)$$

Hierbei ist  $J$  die Jacobi-Matrix, die an der Stelle  $\underline{x}^0$  ausgewertet wird.

Das Differentialgleichungssystem ist dann asymptotisch stabil, falls für die Eigenwerte  $\lambda_1, \dots, \lambda_n$  der komplexifizierten Matrix  $J$

$$\operatorname{Re} \lambda_k < 0 \quad , \quad k = 1, \dots, n \quad (3.14)$$

gilt [21].

Die Eigenwerte erhält man aus

$$\det(J - \lambda E_n) = 0 \quad .$$

Das charakteristische Polynom ergibt sich zu

$$P(\lambda) = \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 \quad (3.15)$$

mit

$$a_2 = k_1 + k_2 + k_3 \quad (3.16)$$

$$a_1 = k_1 k_2 + k_1 k_3 + k_2 k_3$$

$$a_0 = k_1 k_2 k_3 - \frac{x_{1\max} x_{2\max} K_1 K_2}{(K_1 + x_2^0)^2 + (K_2 + x_3^0)^2} \left( b k_1 - \frac{a}{(x_1^0)^2} \right) \quad (3.17)$$



Nach dem Hurwitz-Kriterium besitzen die Eigenwerte der Matrix  $J$  genau dann sämtlich negative Realteile, wenn für die Koeffizienten von  $p(\lambda)$  gilt

$$(i) \quad a_0 > 0 \text{ und } a_2 > 0 \quad (3.18)$$

$$(ii) \quad \det \begin{pmatrix} a_2 & a_1 \\ 1 & a_1 \end{pmatrix} > 0$$

Wegen  $a_2 > 0$  muss also

$$k_1 k_2 k_3 > \frac{x_{1\max} x_{2\max} K_1 K_2}{(K_1 + x_2^0)^2 + (K_2 + x_3^0)^2} \left( bk_1 - \frac{a}{(x_1^0)^2} \right) \quad (3.19)$$

$$\text{d.h.} \quad Aa^2 + (2Aabk_1 + a)(x_1^0)^2 + (Ab^2k_1^2 - bk_1)x_1^4 > 0 \quad (3.20)$$

mit

$$A = \frac{x_{1\max} x_{2\max}}{K_1 K_2 k_1 k_2 k_3} \quad (3.21)$$

gelten. Wegen

$$b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3$$

ist (3.18)(i) erfüllt.

Die Bedingung (3.18)(ii) ist gleichwertig zu

$$A_1 a^2 + (2A_1 abk_1 - a)(x_1^0)^2 + (b^2 k_1^2 + bk_1)(x_1^0)^4 > 0 \quad (3.22)$$

mit

$$A_1 = \frac{a_2 a_1 - k_1 k_2 k_3}{k_1 k_2 k_3} \cdot A .$$

Fordert man

$$b \geq \frac{1}{2A_1 k_1} = \frac{1}{k_1 A} \left( \frac{k_1 k_2 k_3}{2(a_2 a_1 - k_1 k_2 k_3)} \right)$$

so ist (3.18)(ii) erfüllt.

Es ist aber

$$\frac{k_1 k_2 k_3}{2(a_2 a_1 - k_1 k_2 k_3)} < 1 .$$

Damit erhalten wir folgenden Satz:

**Satz:** Das nichtlineare Differentialgleichungssystem (3.1)-(3.3) ist für

$$b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3, \quad a > 0 \quad (3.23)$$

asymptotisch stabil.

**Bemerkung:** Die Abschätzung für den Feedforward-Parameter  $b$  lässt sich sicherlich noch verbessern, da der Fixpunkt  $\underline{x}^0$  explizit nicht benutzt wurde. Mit Mathematica<sup>®</sup> kann dieser berechnet werden.

Die Darstellung ist jedoch vollkommen unübersichtlich. Auch die Auswertung der Jacobi-Matrix an der Stelle  $\underline{x}^0$  ist äußerst schwierig. Wir benutzen in dieser Arbeit die einfache Abschätzung (3.23), da sie nur von kinetischen Parametern abhängt.

Wendet man (3.23) auf das konkrete Proteinsystem an, so muss

$$1 \geq b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3, \quad a > 0 \quad (3.24)$$

gelten, d.h. es muss auch

$$x_{1\max} x_{2\max} \geq K_1 K_2 k_2 k_3 \quad (3.25)$$

gelten.

Nimmt man zusätzlich an, dass  $k_3 \gg k_1, k_2$ , d.h. die Halbwertszeit  $T_3 = \frac{\ln 2}{k_3}$  von

$x_3$  (Aktivator) viel kleiner ist als die von  $x_2$  (RNA) und  $x_1$  (Protein). so kann man das Differentialgleichungssystem durch eine adiabatische Näherung [22] untersucht werden. Der Fixpunkt und die Eigenwerte der Jacobi-Matrix lassen sich dann einfacher berechnen.

#### 4. Calorische Restriktion und die Lebenserwartung bei C3B10RF<sub>1</sub>-Mäusen

Das mathematische Modell besteht aus vier Stella®-Sektoren

1. Calorische Restriktion
2. Transkription
3. Energiehaushalt
4. Sterben

Die Unterernährungsversuche von Weindruch und Walford bei C3B10RF<sub>1</sub>-Mäusen [23] bestanden aus drei Fütterungsregimen:

AL (113 kcal/Woche)

25% Restriktion (85 kcal/Woche) und

55% Restriktion (50 kcal/Woche) .

Wir kodieren diese Nahrungsmengen durch die Zahlen 1, 0.75 und 0.45. Diese Nahrungsmengen induzieren über einen Modulator, den wir im Stella®-Programm durch eine graphische Funktion Modulator (Nahrungsmenge) darstellen, einen Stressor, der den Aktivator des Stressproteins HSP70 beeinflusst. Bei einer Nahrungsmenge 1 ist das Stressprotein im Gleichgewicht. Die Fastenzeit von einem Tag stellt sicher, dass der Stressor nicht durch kurzfristiges Hungern induziert wird.

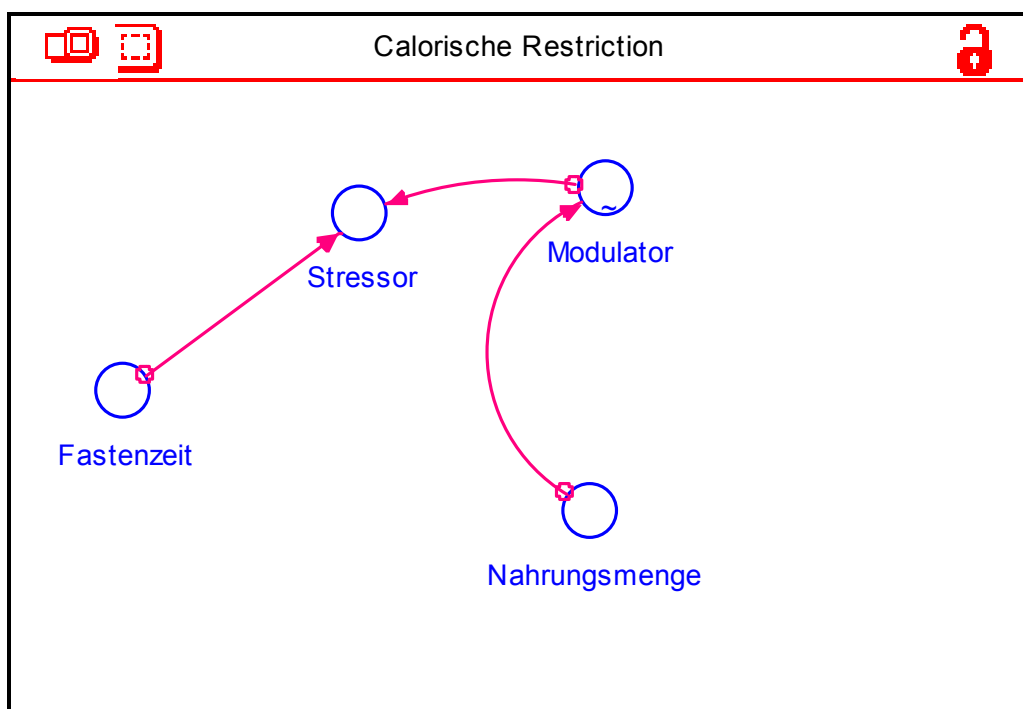


Bild 2 : Induktion des Stressors durch Nahrungsmenge

Für den Energiehaushalts-Sektor benutzen wir das Dynamic Energy Budget (DEB) [24], [25]. Dieses Modell verknüpft die Nahrungsmenge mit der Speicherung von Energie, die Benutzung für Wachstum, Wärmeerzeugung, Entwicklung und Reproduktion in einem Organismus.

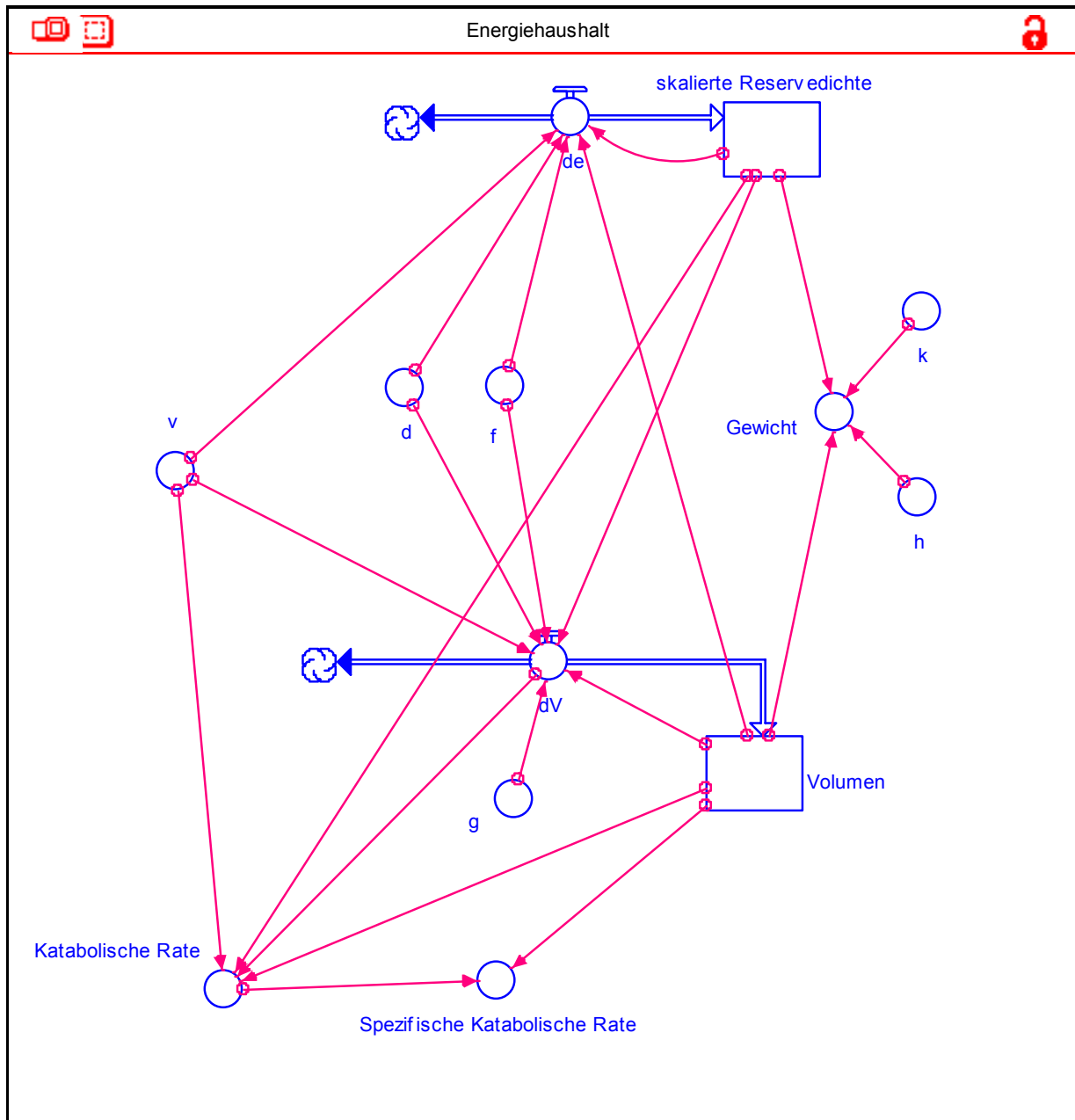


Bild 3 : Energiehaushalt bei C3B10RF<sub>1</sub>-Mäusen



## 5. Gesamtmodell

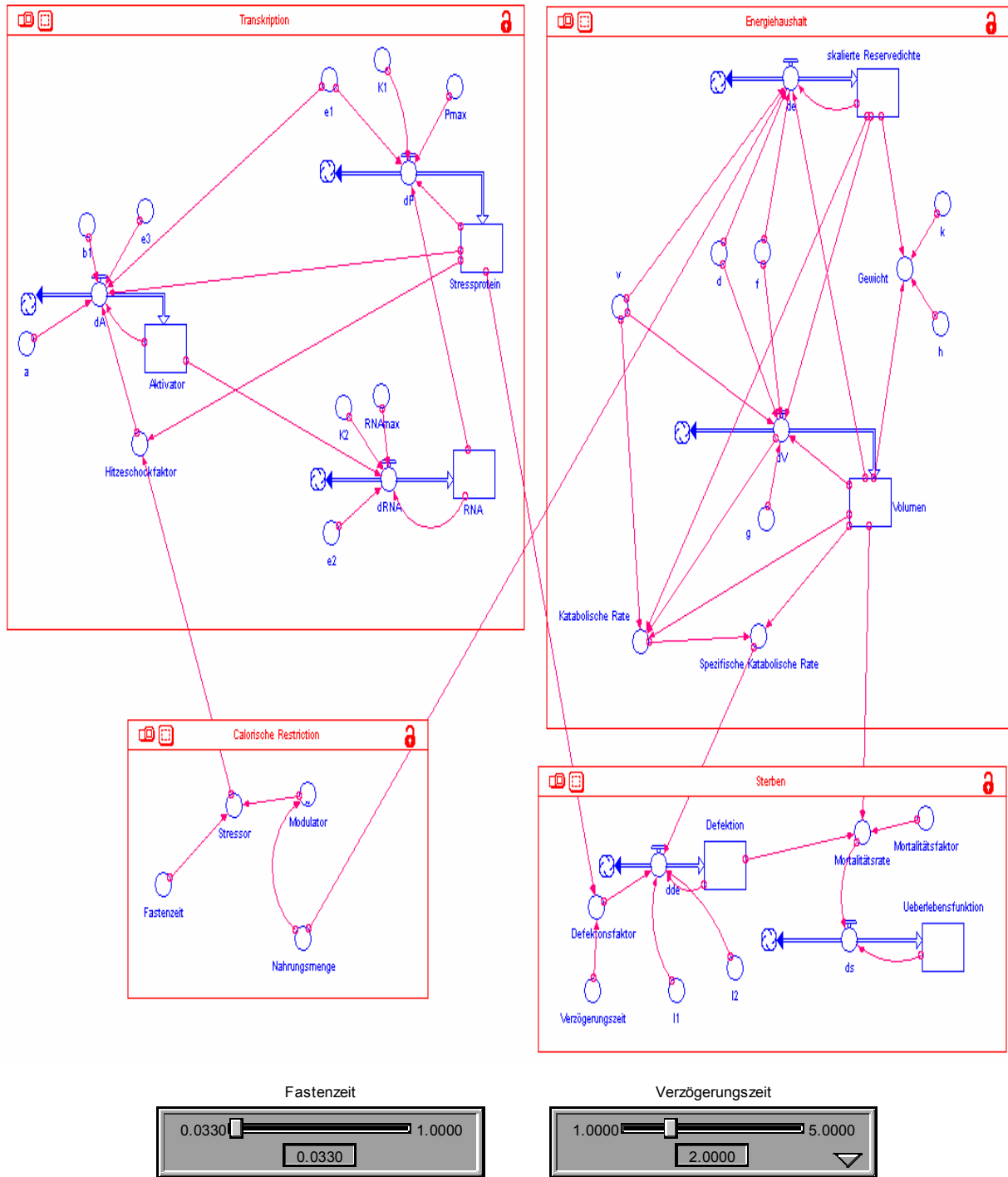


Bild 5 : Calorische Restriktion und Lebenserwartung bei *C3B10RF1*-Mäusen

## 6. Gleichungen und Parameter

### Calorische Restriction

- Fastenzeit = 0.033 {month}
- Nahrungsmenge = 1
- Stressor = IF Time>Fastenzeit THEN Modulator/Nahrungsmenge ELSE 0.1 {1/month}
- Modulator = GRAPH(Nahrungsmenge)  
(0.00, 0.00), (0.1, 0.00), (0.2, 0.01), (0.3, 0.05), (0.4, 20.0), (0.5, 20.0), (0.6, 5.50), (0.7, 1.00), (0.8, 1.00), (0.9, 0.5), (1, 0.1)

### Energiehaushalt

- $\text{skalierte\_Reservedichte}(t) = \text{skalierte\_Reservedichte}(t - dt) + (de) * dt$   
INIT  $\text{skalierte\_Reservedichte} = 1$   
INFLOWS:
  - $de = \frac{v}{\text{Volumen}^{1/3}} * (\text{Nahrungsmenge} / (\text{Volumen}^{2/3}) * ((f^{1/3}) - (d^{1/3}))^2 - \text{skalierte\_Reserve dichte})$  {1/month}
- $\text{Volumen}(t) = \text{Volumen}(t - dt) + (dV) * dt$   
INIT  $\text{Volumen} = 8.40$  {cm<sup>3</sup>}  
INFLOWS:
  - $dV = \frac{v}{(\text{skalierte\_Reservedichte} + g)} * (\text{skalierte\_Reservedichte} - ((df^{1/3}) - (\text{Volumen}/f)^{1/3}) * \text{Volumen}^{2/3})$  {cm<sup>3</sup>/month}
- $d = 1.4 * 10^{-7}$  {cm<sup>3</sup>}
- $f = 42.05$  {cm<sup>3</sup>}
- $g = 6.43$
- $\text{Gewicht} = k * (1 + h * \text{skalierte\_Reservedichte}) * \text{Volumen}$  {g}
- $h = 0.19$
- $k = 1$  {g/cm<sup>3</sup>}
- $\text{Katabolische\_Rate} = \text{skalierte\_Reservedichte} * ((v * \text{Volumen}^{2/3}) - dV)$  {cm<sup>3</sup>/month}
- $\text{Spezifische\_Katabolische\_Rate} = \text{Katabolische\_Rate} / \text{Volumen}$  {1/month}
- $v = 5.71$  {1/month}

### Sterben

- $\text{Defektion}(t) = \text{Defektion}(t - dt) + (dde) * dt$   
INIT  $\text{Defektion} = 0.094$   
INFLOWS:
  - $dde = (I1 + I2 * \text{Spezifische\_Katabolische\_Rate}) * \text{Defektionsfaktor} * \text{Defektion}$  {1/month}
- $\text{Ueberlebensfunktion}(t) = \text{Ueberlebensfunktion}(t - dt) + (ds) * dt$   
INIT  $\text{Ueberlebensfunktion} = 100$   
INFLOWS:
  - $ds = \text{Ueberlebensfunktion} * (-\text{Mortalitätsrate})$  {1/month}
- $\text{Defektionsfaktor} = \text{IF}(\text{Time} > \text{Verzögerungszeit}) \text{ AND } \text{Stressprotein} > 13.945 \text{ THEN } (89 / \text{Stressprotein}^{2.49}) \text{ ELSE } 0.1275$
- $I1 = 0.5$  {1/month}
- $I2 = 0.9$
- $\text{Mortalitätsfaktor} = 0.018$  {cm<sup>3</sup>/month}
- $\text{Mortalitätsrate} = \text{Mortalitätsfaktor} * (\text{Defektion} / \text{Volumen})$  {1/month}
- $\text{Verzögerungszeit} = 2$  {month}

## Transkription

- $Aktivator(t) = Aktivator(t - dt) + (dA) * dt$   
INIT Aktivator = 0.11157 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dA = e1*b1*Stressprotein+(a/Stressprotein)+Hitzeschockfaktor-(e3*Aktivator)$   
{concentration/month}
- $RNA(t) = RNA(t - dt) + (dRNA) * dt$   
INIT RNA = 13.01 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dRNA = (RNAmax/(1+K2/Aktivator))-e2*RNA$  {concentration/month}
- $Stressprotein(t) = Stressprotein(t - dt) + (dP) * dt$   
INIT Stressprotein = 13.945 {concentration}  
INFLOWS:
  - $dP = (Pmax/(1+K1/RNA))-e1*Stressprotein$  {concentration/month}
- $a = 0.001$  {concentration<sup>2</sup>/month}
- $b1 = 0.01$
- $e1 = 150$  {1/month}
- $e2 = 150$  {1/month}
- $e3 = 200$  {1/month}
- $Hitzeschockfaktor = Stressor*Stressprotein$  {concentration}
- $K1 = 10$  {concentration}
- $K2 = 0.1$  {concentration}
- $Pmax = 3700$  {concentration/month}
- $RNAmax = 3700$  {concentration/month}

Die Parameter für den Energiehaushaltssektor, also für das DEB Modell, konnten von [24] übernommen werden.

Die Parameter für den Sektor Calorische Restriktion und den Sektor Sterben sind durch das Fitten an die Maus-1 Daten errechnet worden.

Die Halbwertszeiten von Stressproteinen und zugehöriger RNA sind sehr kurz und liegen im Stundenbereich [26]. In unserem Modell wird  $T_P = T_{RNA} = 3,3$  Stunden gewählt.

Die Halbwertszeit des Aktivators haben wir mit  $T_A = 2,5$  Stunden noch kürzer gewählt, da er für die aktive Anpassung der Stressproteine verantwortlich ist.

Der Feedforward Parameter  $b_1 = 0,01$  wurde in Übereinstimmung mit (3.23) gewählt.  $b_1 = 0,01$  bedeutet biologisch, dass nur ein Bruchteil der zerfallenden Proteine zum Aufbau der Stressproteine beitragen.

Die Verzögerungszeit im Sterbesektor modelliert die Vorstellung, dass die Auswirkungen der veränderten Gen-Expression, die durch CR induziert werden, erst nach einer gewissen Zeit erfolgen, im Modell nach zwei Monaten.



## 7. Ergebnisse

Bild 7, 8 und 9 zeigen das Gewicht in Gramm und die Überlebenskurve von Maus-1, Maus-0.75 und Maus-0,45.

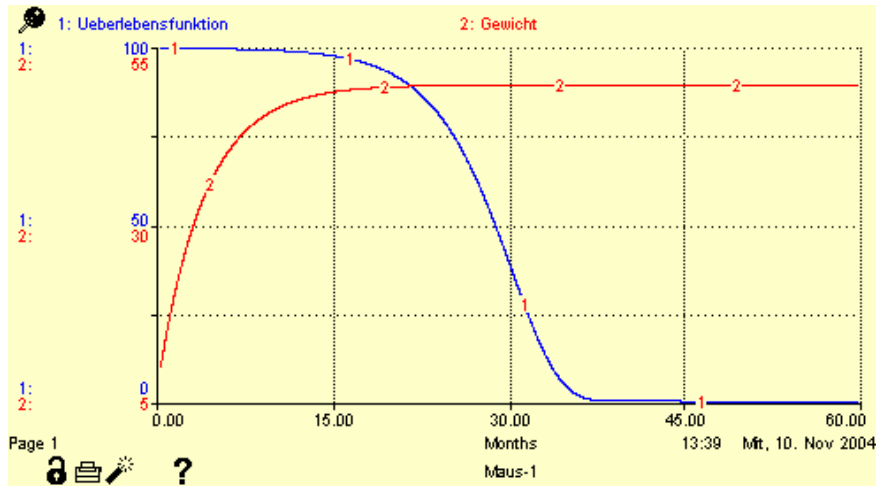


Bild 7

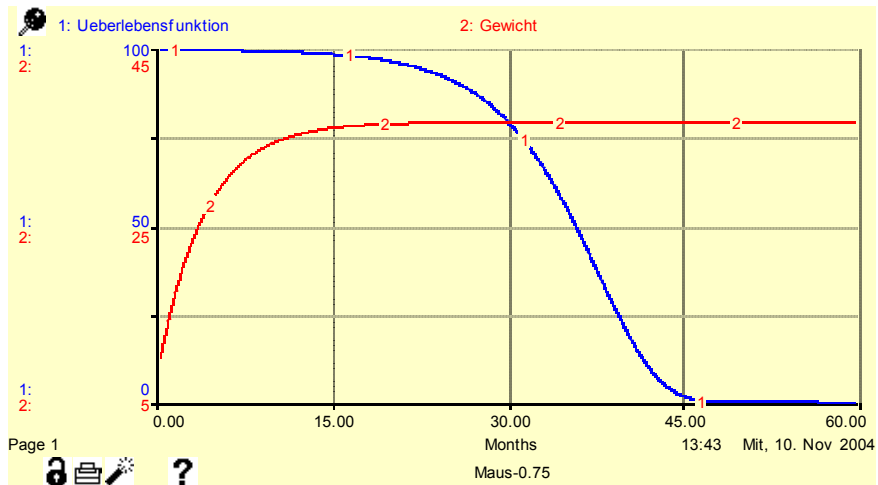


Bild 8

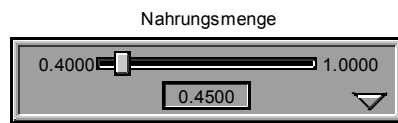
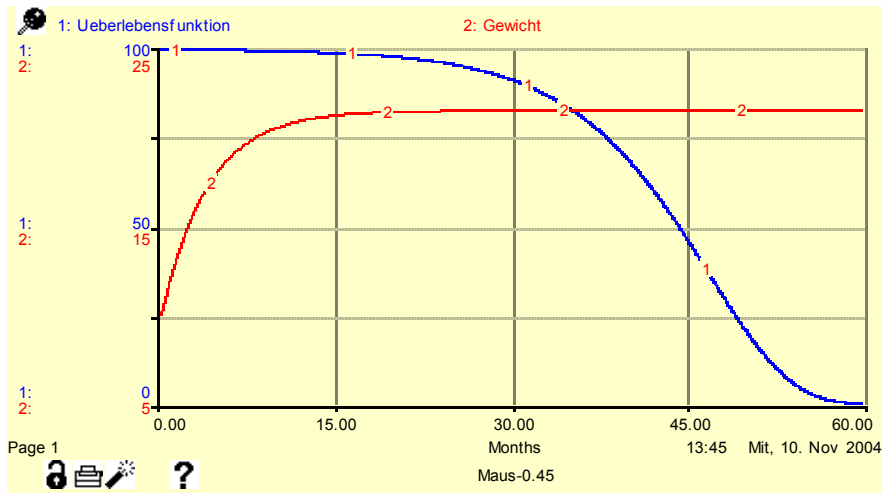


Bild 9

Bild 10 zeigt den Vergleich der Überlebenskurven.

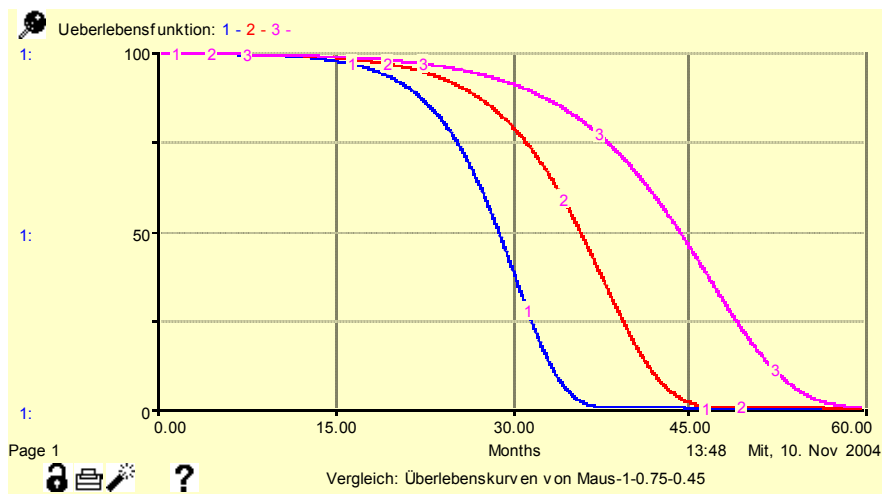


Bild 10

Bild 11, 12 und 13 zeigen den Vergleich von Modell und Messdaten.

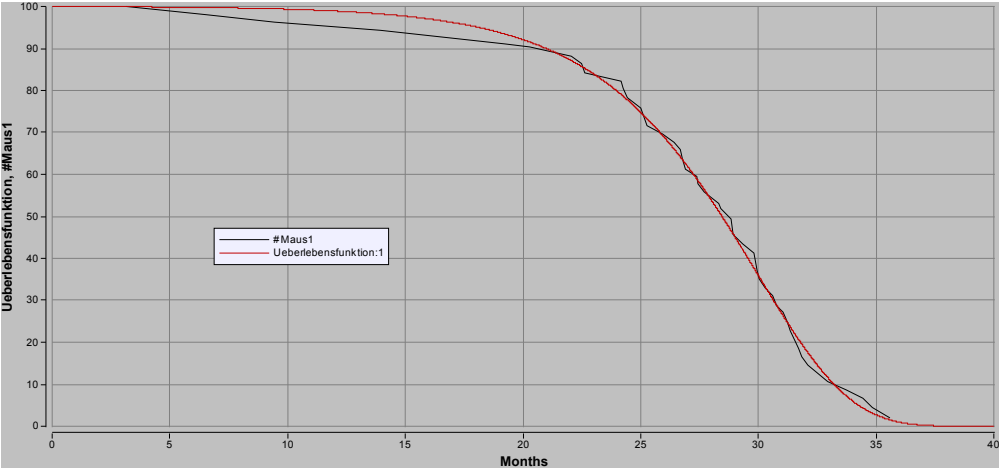


Bild 11

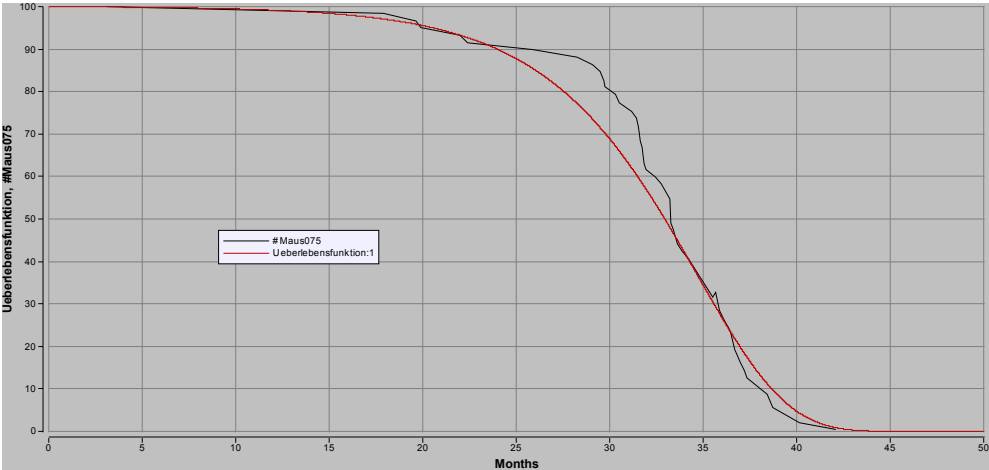


Bild 12

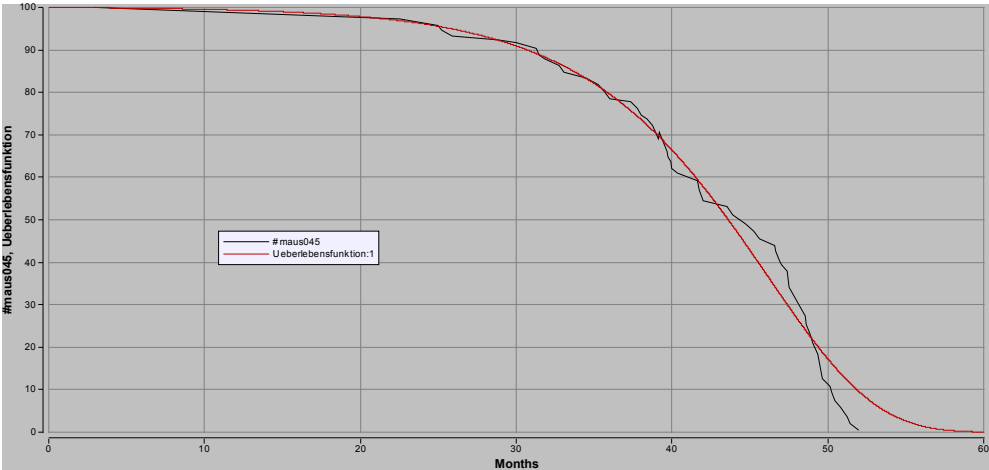


Bild 13

Bild 14 zeigt den Vergleich des Stressproteins bei einer Rechenzeit von ungefähr 8 Tagen. Aufgrund der Fastenzeit von einem Tag ( $\hat{=} 0,033$  Monate) wird das Protein erst nach einem Tag aktiviert und ist nach drei Tagen voll aktiviert. Bei Maus-0.75 ist das Stressprotein dabei um ungefähr 11%, bei Maus-0.45 um 25% angestiegen.

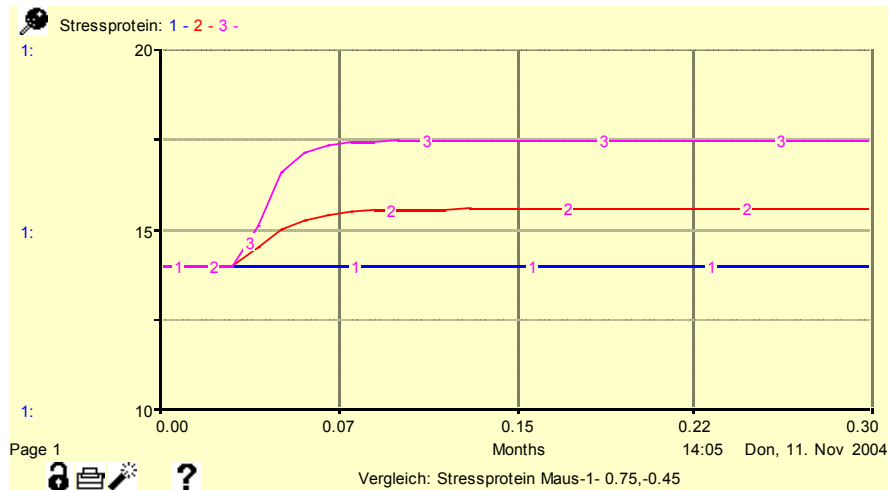


Bild 14

Die Bilder 15, 16 und 17 zeigen die Mortalitätsraten von Maus-1, Maus-0.75 und Maus-0.45. Im Alter von 30 Monaten ist die Mortalitätsrate von Maus-1 ungefähr 5 mal so groß wie die von Maus-0.75 und 18 mal so groß wie die von Maus-0.45.

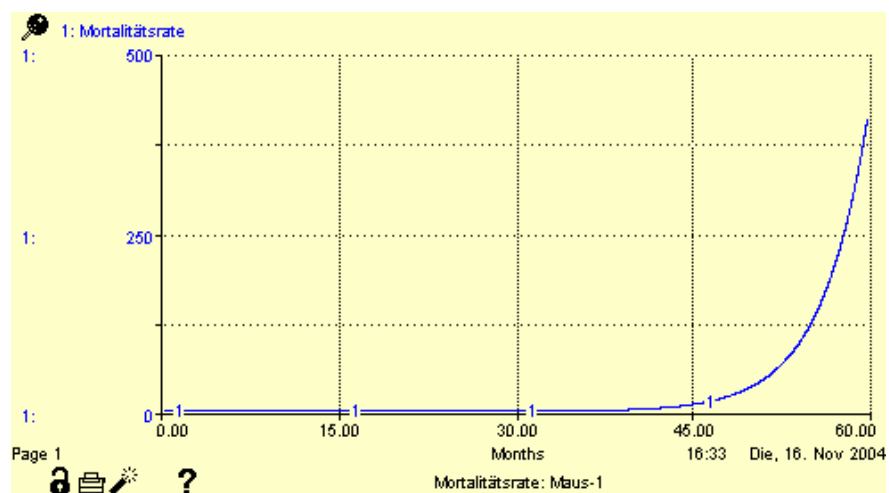


Bild 15

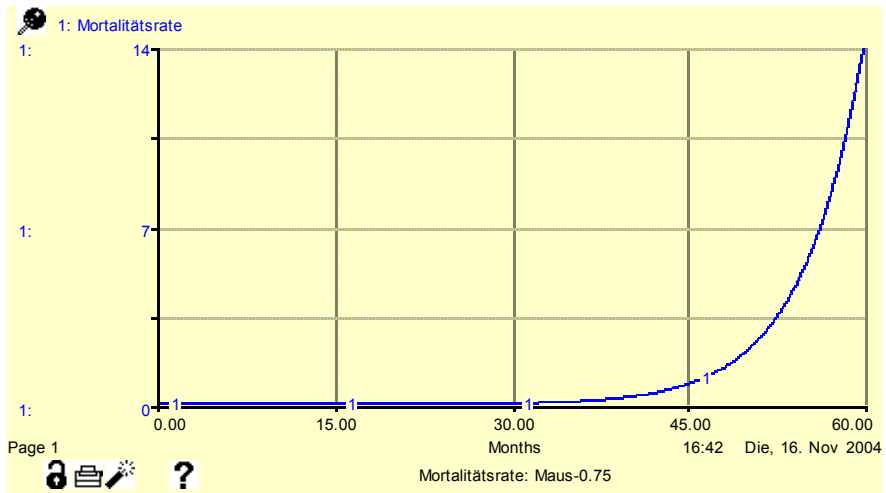


Bild 16

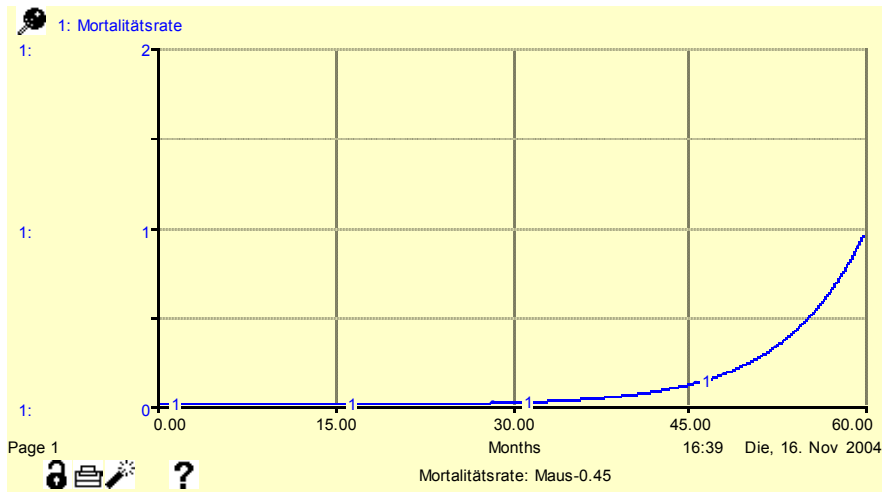


Bild 17

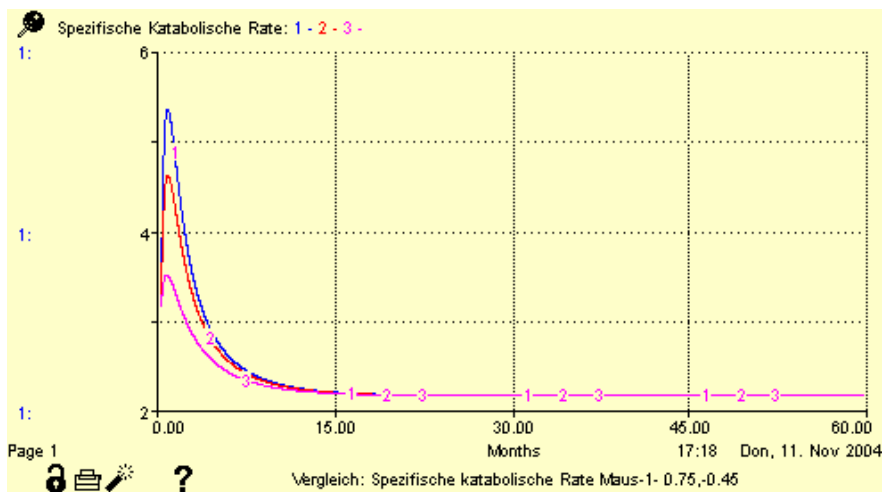


Bild 18

Bild 18 zeigt den Vergleich der spezifischen (auf das Körpervolumen bezogen) katabolischen Rate der Mäuse. Man erkennt, dass nach ungefähr 10 Monaten die Fastenart keine Rolle mehr spielt, d.h. hat ein Tier abgenommen, dann sind die Stoffwechselaktivitäten bezogen auf das Volumen (Körpergewicht) gleich, das bedeutet insbesondere, dass eine Unterernährung nicht die möglichen Schäden, die durch den Stoffwechsel entstehen, signifikant vermindern kann.

## 8. Simulationsprobleme

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von P, RNA und A ist das Differentialgleichungssystem steif.

Ein Vergleich von Runge-Kutta und Rosenbrock zeigt jedoch keine wesentlichen Unterschiede.

Eine Sensitiv-Analyse von Parametern und Anfangsbedingungen zeigt ebenfalls keine prinzipielle Änderung in den Simulationen.

## 9. Fazit

Unser Modell stützt die These, dass Unterernährung nicht die Fehler im Organismus vermindert, sondern durch eine veränderte Genexpression zu einer verminderten Mortalitätsrate führt. Diese Verminderung wird in unserem Modell durch die Induktion von Stressproteinen (HSPs) erzielt. Stressproteine stabilisieren somatische Zellen auf vielfältige Weise. Hierdurch wird der Organismus als gesamtes stabiler, und die Wahrscheinlichkeit zu sterben geringer.

Das Signal spiegelt den Zustand der Umgebung wider, in der sich das Lebewesen befindet. Eine ungünstige Umgebung ist für die Fortpflanzung nicht geeignet. Daher ist es nur sinnvoll, diese schlechte Zeit zu überbrücken, um sich zu einem späteren Zeitpunkt verstärkt fortzupflanzen.

Da Unterernährung für Menschen keine praktikable Methode ist, muss man versuchen, das Stresssignal mit Hilfe von Medikamenten zu induzieren. Hieran wird zur Zeit sehr intensiv geforscht [27]. Die Ergebnisse scheinen vielversprechend.

## 10. Anhang

Mit Hilfe von Mathematica® wurde die Diskriminante  $T = p^3 + q^3$  für

$$q = \frac{a_2^3}{27} - \frac{a_1 a_2}{6} + a_0, \quad p = \frac{a_1}{3} - \frac{a_2^2}{9} \quad \text{berechnet:}$$

```

g1 = (x1max / (1 + K1 / x2)) - k1 * x1;
g2 = (x2max / (1 + K2 / x3)) - k2 * x2;
g3 = b * k1 * x1 + a / x1 - k3 * x3;
s2 = Eliminate[{g1 = 0, g2 = 0, g3 = 0}, {x2, x3}];
a2 = (k1 * K1 * k2 * K2 * k3 - b * k1 * x1max * x2max) / (b * K1 * k2 * k1^2 + b * x2max * k1^2);
a1 = (a * k1 * K1 * k2 + a * k1 * x2max) / (b * K1 * k2 * k1^2 + b * x2max * k1^2);
a0 = -a * x1max * x2max / (b * K1 * k2 * k1^2 + b * x2max * k1^2);

P = Collect[-a * (-k1 * K1 * k2 * x1 - k1 * x2max * x1 + x1max * x2max) + k1 * x1^2 *
  (K1 * k2 * K2 * k3 + b * k1 * K1 * k2 * x1 + b * k1 * x1 * x2max - b * x1max * x2max), x1];
q = ((a2^3) / 27) - (a2 * a1 / 6) + a0;
p = (a1 / 3) - (a2^2) / 9;
T = p^3 + q^2 // FullSimplify

```

$$\frac{(a (4 a^2 b k_1^2 (K_1 k_2 + x_{2\max})^4 + 8 x_{1\max} x_{2\max} (-K_1 k_2 K_2 k_3 + b x_{1\max} x_{2\max})^3 - a k_1 (K_1 k_2 + x_{2\max})^2 (K_1^2 k_2^2 K_2^2 k_3^2 - 38 b K_1 k_2 K_2 k_3 x_{1\max} x_{2\max} - 71 b^2 x_{1\max}^2 x_{2\max}^2)))}{(108 b^4 k_1^5 (K_1 k_2 + x_{2\max})^4)}$$

Da  $b \geq \frac{K_1 K_2}{x_{1\max} x_{2\max}} k_2 k_3$  gilt, ist der 2. und 3. Summand im Zähler von  $T$  positiv und damit  $T$

größer Null.



## Literatur

- [1] Masaro E.: Caloric restriction: A key to understanding and modulating aging. Research profiles in aging, Volume 1, Elsevier Science B.V. 2002.
- [2] Walford R., Weindruch R.: The retardation of aging and disease. Thomas Springfield, 1988.
- [3] Masoro E.J.: Dietary restriction and aging. J Am Geriatr Soc 41: 994-999, 1993.
- [4] Mc Carter RJ, Palmer J: Energy metabolism and aging: a lifelong study of Fischer 344 rats. Am J Physiol, 263: E 448-452, 1992.
- [5] Houthoofd K., Braeckman B.P., Lenaerts J., Brys K., De Kreese A., van Eygen S. and Vanfleteren J.R.: No reduction of metabolic rate in food restricted *Caenorhabditis elegans*. Experimental Gerontology 37, 1359-1369, 2002.
- [6] Pamplona R., Porero-Otin M., Requena I. and Barca G.: Oxidative, glycoxidative and lipoxidative damage to rat heart mitochondrial proteins is lower after 4 months of caloric restriction than in age-matched controls. Mech Ageing Dev 123: 1437-1346, 2002.
- [7] Miwa S., Riyahi K., Partridge L. and Brand M.D.: Lack of correlation between mitochondrial reactive oxygen species production and lifespan in *Drosophila*, Ann. NY Acad Sci 1019: 388-391, 2004.
- [8] Türk J.: Theoretische Alternsmechanismen II. Preprint Nr. 335, Fachbereich Mathematik, Technische Universität Kaiserslautern, 2003.
- [9] Mair W., Goymer P., Pletcher S.D. and Partridge L.: Demography of dietary restriction and death in *Drosophila*. Science, Vol 301, 2003.
- [10] Bergammi E., Cavallini G., Del Roso A., et al.: Different circadian variations of plasma glucose and insulin concentrations in rats submitted to 60% food restriction or intermittent feeding. In: Segal HL, Rothstein M, Bergammi E, eds. Protein metabolism in aging. New York: Wiley-Liss; 295-300, 1990.
- [11] Anson R.M., Guo Z., de Cabo R., Iyun T., Rios M., Hagepanos A., Ingram D.K., Laue M.A. and Mattsson M.P.: Intermittent fasting disassociates beneficial effects of dietary restriction glucose metabolism and neuronal resistance to injury from caloric intake. Proc Nat Acad Sci, Vol. 100: 6216-6220, 2003.
- [12] Santos A., Ferraz M.R., Teixeira C.V., Sampoio F.J.G. and Ramos C.: Effects of undernutrition on serum and testicular testosterone levels and sexual function in adults rats. Hom Metab Res 36: 27-33, 2004.

- [13] Higami Y., Pugh T.D., Page G.P., Allison D.B., Prolla T.A. and Weindruch R.: Adipose tissue energy metabolisms: altered gene expression profile of mice subjected to long caloric restriction. *The FASEB express article* 10, 1096, 2003.
- [14] Morimoto R, Tiessières A. and Georgopoulos C.: *The biology of heat shock proteins and molecular chaperones*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994.
- [15] Kregel K.C.: *Molecular Biology of Thermoregulation: Invited Review: Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance*. *J Appl Physiol* 92: 2177-2186, 2002.
- [16] Guo Z.H., Ersoz A., Butterfield A. and Mattson M.P.: Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals. *Journal of Neurochemistry*, Vol. 75, No 1, 314-320, 2000.
- [17] Ehrenfried J.A., Evers B.M., Kyo U., Chu M.D., Townsend C.M. and Thompson J.C.: Caloric restriction increases the expression of heat shock protein in the gut. *Annals of Surgery*, Vol. 223, No 5, 592-599, 1996.
- [18] Krishnamurthy J., Torrice Ch., Ramsey M.R. et al.: Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *The Journal of Clinical Investigation*, Vol. 114, No 9, 1299-1307, 2004.
- [19] Türk J.: *Computersimulator des Cholesterinstoffwechsels*. Preprint Nr. 217, Technische Universität Kaiserslautern, 1992.
- [20] Darnell J.H., Lodish, D. Baltimore: *Molecular cell biology*. New York. Scientific American Books Inc, 1986.
- [21] Jetschke G.: *Mathematik der Selbstorganisation*. DVW Berlin, 1989.
- [22] Haken H.: *Synergetik*. Springer Verlag 1989.
- [23] Weindruch R., Walford R.L., Fligiel S. and Guthrie D.: The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* 116: 641-654, 1986.
- [24] van Leeuwen, I.M.M., Kelpin, F.D.L. and Kooijman, S.A.L.M.: A mathematical model that accounts for the effects of caloric restriction on body weight and longevity. *Biogerontology* 3: 373-381, 2002.
- [25] Kooijman, S.A.L.M.: *Dynamic energy and mass budgets in biological systems. Theory and applications*, Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
- [26] Fehrenbach, E., Niess, A.M., Schlotz, E., Passek, F., Cickhuth, H.-H., Northoff, H.: Transcriptional and translation regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *J Appl Physiol* 89: 704-710, 2000.

[27] Mark, A.L., Ingram, D.K. and Roth, G.S.: The serious search for an anti-aging pill.  
Scientific American, 24-28, August 2002.

Ich danke Frau Cornelia Kranz für die gute Zusammenarbeit und die wertvollen  
Diskussionen.

Dr. Joachim Türk  
TU Kaiserslautern  
Fachbereich Mathematik  
Erwin-Schrödinger-Str.  
67663 Kaiserslautern  
e-mail: [jtuerk@mathematik.uni-kl.de](mailto:jtuerk@mathematik.uni-kl.de)

Dezember 2004