

Glucocorticoid receptor dynamica

L T Stein & M van de Streek

2023-05-12

1 Introductie

Tijdens dit onderzoek wordt er gekeken naar glucocorticosteroiden. En in het speciaal naar de dynamica hiervan. Glucocorticosteroiden zijn hormonen die worden geproduceerd in de bijnierschors. Het is een samenstelling van glucose, cortex en stereoïde. Glucocorticosteroiden worden ook vaak gebruikt in de remming van ontstekingen. Voor bepaalde ziekten zijn ze zeer geschikt, maar voor een aantal ziekten hebben ze geen effect.

De glucocorticosteroiden binden aan receptoren, er ontstaat dan een glucocorticoidereceptorcomplex (GR). Dit complex verplaatst naar de celkern en bindt hier aan het DNA. De transcriptie van genen die ontstekingen veroorzaken worden tegengehouden door de complexen. Tegelijkertijd worden de genen die ontsteking remmen juist gepromoveerd. Er komen dus meer eiwitten die de ontsteking onderdrukken.

De receptor is een belangrijke speler in het model. Want bij een toenemende hoeveelheid drug zal er een hogere hoeveelheid complex ontstaan, wat weer resulteert in een hogere onderdrukking van de ontsteking.

Omdat de werking zeer specifiek is, werkt het uitstekend bij een ziekte als astma. Echter zijn er ook ziekten waar het helemaal geen invloed heeft. Helaas hangen er ook nadelen aan het gebruik van deze drug. Er ontstaan veel bijwerkingen. Zo kan er bijvoorbeeld diabetes ontstaan, een toename van de witte bloedcellen of er kan een bacteriële infectie ontstaan.

Het is dus noodzakelijk dat de juiste hoeveelheid glucocorticosteroiden wordt gebruikt, want bij een te hoog aantal kunnen de bijwerkingen de overhand nemen.

Glucocorticosteroiden zit in veel medicijnen. In dit onderzoek gaan we kijken naar methylprednisolon, dit is een specifieke vorm van een glucocorticosteroïde. We gaan kijken naar een model die het gebruik van methylprednisolon weergeeft. We kunnen aan de hand van dit model bijvoorbeeld bekijken wat er gebeurt met het aantal mRNA, als het gebruik van de stereoïden toeneemt.

1.1 Doel

Het doel van dit onderzoek is om een juiste hoeveelheid glucocorticosteroiden te ontdekken, als toepassing van medicijn. Dit betekent dus ook een lage hoeveelheid bijwerkingen. Dit doel willen we bereiken door te kijken naar de vergelijkingen van het model. Door te kijken naar verschillende tijdschema's, kunnen de verlopen van verschillende factoren weergegeven worden. Aan de hand van deze visualisaties kan het beste aantal bepaalt worden.

De verwachting zal zijn dat het aantal glucocorticosteroïden niet te hoog zal zijn, want dit zal direct resulteren in veel bijwerkingen. Het aantal zal dus eerder rond het midden liggen, d.w.z een middenweg tussen geen effect en veel bijwerkingen.

1.2 Theorie

- Describe biological model
- Picture of the biological model

Give an explanation of the model with citations of source [?] (replace this with actual source) and formula explanation

$$\frac{\delta R}{\delta t} = -r * R + m$$

Describe each element and the transformations

2 Methode

2.1 Het software model

Om de juiste verlopen van factoren weer te geven, moeten de differentiaal vergelijkingen worden uitgevoerd met verschillende waarden. Dit zal gedaan worden met het deSolve pakket [1] (versie 1.35) in R (versie 4.2.2).

Onderstaand zal de code voor alle vier de vergelijkingen weergegeven worden. Tussen de code door zal commentaar gegeven worden.

```
# Inladen van het deSolve pakket
library(deSolve)
```

```
# Definieren van de parameters
parameters <- c(Ks_Rm = 2.90, IC50_Rm = 26.2,
                Kon = 0.00329, KT = 0.63,
                Kre = 0.57, RF = 0.49,
                Kd_R = 0.0572, Kd_Rm = 0.612,
                Ksr = 3.22, D = 53.4)
```

```
# Tijdstpunten definiëren
times <- 0 : 48
```

```
# Het definiëren van de initiële waarden
initial.values <- c(DR_N = 0, mRNAr = 4.74, R = 267, DR = 0)
```

```
verandering_dt <- function (time, parameters, initial.values) {
  with(as.list(c(parameters, initial.values)),{
    # Vergelijking van mRNAr
    mRNAr.dt <- Ks_Rm * (1 - (DR_N / (IC50_Rm + DR_N))) - Kd_Rm * mRNAr
    # Vergelijking van R
    R.dt <- Ksr * mRNAr + RF * Kre * DR_N - Kon * D * R - Kd_R * R
    # Vergelijking van DR
    DR.dt <- Kon * D * R - KT * DR
    # Vergelijking van DR(N)
    DR_N.dt <- KT * DR - Kre * DR_N

    # Retourneren van de initiële waarden
    return(list(c(DR_N.dt, mRNAr.dt, R.dt, DR.dt)))
  })
}
```

```

    })
  }

# Het aanroepen van de ode functie met de juiste waarden
verloop.dataset <- ode(initial.values, times, verandering_dt, parameters)

```

2.2 Model configuratie

Explain chosen initial state, parameter values and time sequence. Use tables with values as for example below

Table 1: Parameter Values

Parameter	Value	Unit
<i>a</i>	0.08	<i>hour</i> ⁻¹
<i>b</i>	0.06	<i>hour</i> ⁻¹
<i>c</i>	0.06	<i>hour</i> ⁻¹

3 Results

De verloop van alle initiële waarden is in bovenstaand onderdeel uitgebreid berekent. De resultaten zijn opgeslagen in een variabele. We kunnen deze resultaten onderstaand weergeven in de vorm van een grafiek. Er zijn vier waarden, en er komen dus ook vier grafieken.

```
# TODO figure cap toevoegen
plot(verloop.dataset,
     lwd = 2.5,
     main = c("Verloop MPL-complex (in celkern)",
              "Verloop mRNA receptoren",
              "Verloop vrije receptoren",
              "Verloop MPL-complex"),
     xlab = "Tijd (in uren)",
     ylab = c("Aantal stof (in fmol/mg eiwit)",
              "Aantal stof (in fmol/g lever)",
              "Aantal stof (in fmol/mg eiwit)",
              "Aantal stof (in fmol/mg eiwit)"),
     col = "darkblue")
```

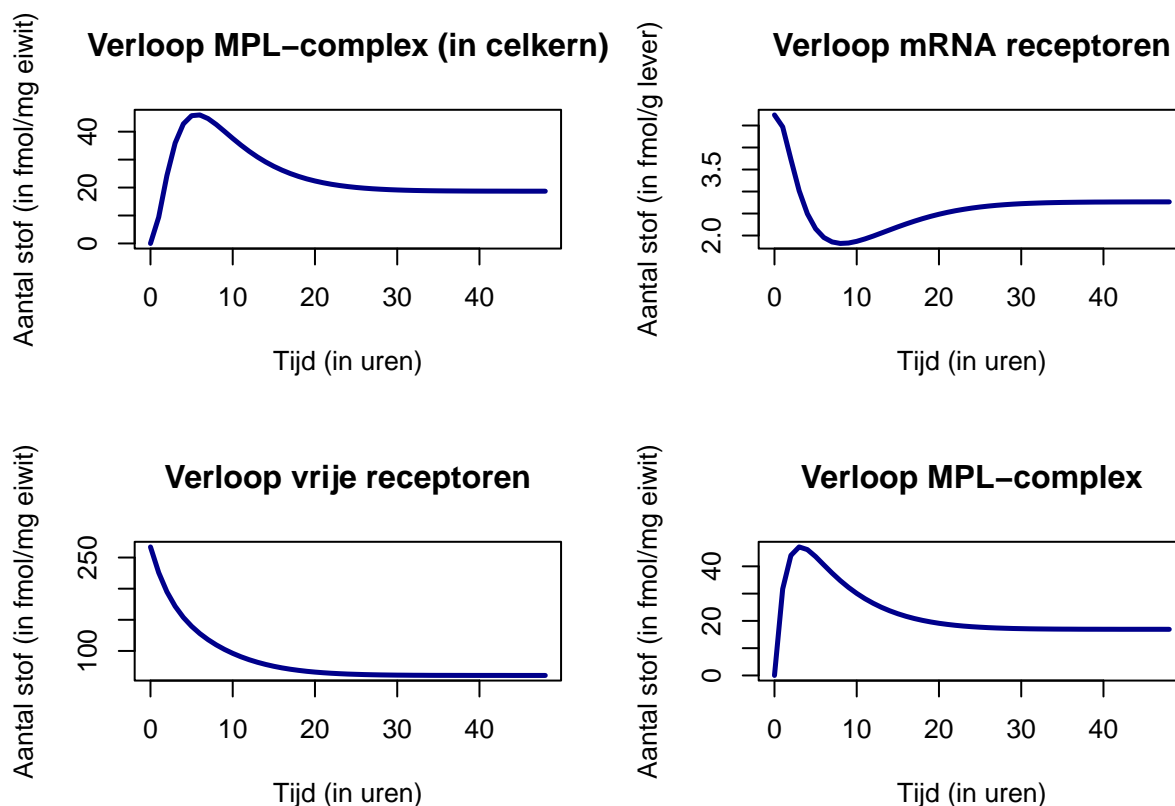


Figure 1: Figuren die het verloop van de concentraties weergeven over tijd. Bij elke figuur is op de x-as de tijd (in uren) zichtbaar. Op de y-as staat de concentratie in de juiste eenheid. Figuur 1 geeft het verloop van de concentratie MPL-complex in de celkern weer. Figuur 2 geeft de concentratie mRNA receptoren weer. Figuur 3 geeft het verloop van vrije receptoren weer. En het laatste figuur (4) geeft het verloop van het MPL-complex weer wat niet geactiveerd is.

- Describe what can be seen in such way that it leads to an answer to your research questions
- Give your figures a number and a descriptive title.
- Provide correct axis labels (unit and quantity), legend and caption.
- Always refer to and discuss your figures and tables in the text - they never stand alone.

In de bovenstaande figuren zijn de verlopen te zien van DR_N, mRNA_r, R en DR. Alle vier de grafieken hebben een ander verloop en worden onderstaand beschreven. Goed om op te merken dat alle variabelen na verloop van tijd richting constant gaan. Dus zal er dan ook geen verandering meer optreden.

Allereerst de concentratie vrij receptor (R). Deze neemt exponentieel af in de loop van de tijd. Op het begin is er 267 fmol/mg eiwit aan vrije receptoren. Deze receptoren kunnen allemaal ‘ingenomen’ worden door het MPL. Hoe meer receptoren er vrij zijn, hoe meer MPL er aan kan binden. De concentratie vrije receptoren zal dus snel afnemen in het begin. Vervolgens verzwakt de afname, doordat er minder vrije receptoren zijn waaraan het MPL kan binden. Er zullen altijd vrije receptoren aanwezig blijven, omdat sommige hergebruikt worden.

Vervolgens de concentratie MPL-receptor complex (DR). Zoals figuur “DR” aantoont stijgt snel aan het begin en neemt vervolgens langzaam af in de loop van de tijd. Dit is omdat er aan het begin vrij veel R aanwezig is, dat met MPL (D) reageert tot een DR-complex. Daarna zullen er steeds minder vrije receptoren in de omgeving zijn waarmee D kan binden. De concentratie neemt dus langzaam af.

Tot slot de concentratie DR_N, totale concentratie receptoren en de concentratie mRNA_r. De concentratie van geactiveerd MPL-receptor complex (DR_N) heeft een vergelijkbaar verloop met DR. Omdat eerst veel DR gevormd wordt, zal er ook veel DR de celkern binnentreden. De concentratie DR_N zal dus aan het begin snel stijgen. Zoals te zien in het figuur. Bovenstaand werd al beschreven dat de concentratie vrije receptor zal afnemen. Hierdoor zal de concentratie DR afnemen en dit betekent dat er minder DR geactiveerd kan worden. De concentratie DR_N zal dus licht afnemen in de loop van de tijd. In de celkern zal DR_N worden afgebroken, dit verklaart een afname van de concentratie. De totale concentratie receptoren zal afnemen over de tijd, maar zal op een gegeven moment relatief gelijk blijven.

De concentratie van de receptoren mRNA neemt eerst af. Dit komt omdat er van een mRNA-molecuul meerdere aantallen receptoren getransleerd kunnen worden. Er is dus niet extra mRNA nodig aan het begin. Daarom neemt de concentratie af. Maar in de loop van de tijd neemt de concentratie R af, waardoor er meer receptoren nodig zijn en dus ook mRNA. mRNA_r zal vervolgens weer meer worden afgeschreven.

Aan de hand van de hoeveelheid vrije receptoren kan bepaald worden hoe effectief

De belangrijkste variabele in de dynamica van MPL is het aantal vrije receptoren. Dit is te verklaren doordat de vrije receptoren de methylprednisolon (MPL) ‘invangen’. Deze ingevangen complexen worden vervolgens geactiveerd in de celkern, die de ontstekingsremmende mechanisme in werking zet. Het aantal R bepaald hoeveel MPL er kan binden en reguleert dus indirect de werking van het beschermingsmechanisme. Bij een te kort aan R, worden er te weinig MPL-complexen gevormd en zal de ontstekingsremmende reactie minder zijn.

4 Discussion and Conclusion

4.1 Discussion

- Compare your results with what is expecting from the literature and discuss differences with them.
- Discuss striking and surprising results.
- Discuss weaknesses in your research and how they could be addressed.

4.2 General conclusion and perspective

Discuss what your goal was, what the end result is and how you could continue working from here.

References

- [1] Soetaert, K., Petzoldt, T., and Woodrow Setzer, R.: *Solving differential equations in R: package deSolve*, J. Stat. Softw., 33, 1-25, 2010.