

Invloed van hoeveelheid afbraak op mRNA levels

L T Stein & M van de Streek

2023-05-07

Contents

1	Introductie	3
1.1	Doel	3
1.2	Theorie	3
2	Methode	4
2.1	Het software model	4
2.2	Model configuratie	6
3	Resultaten	7
4	Discussie en Conclusie	9
4.1	Discussie	9
4.2	Algemene conclusie en perspectief	9

List of Figures

1	Verandering in transcripts door drie verschillen in productie transcripts per seconde.	8
---	--	---

1 Introductie

Tijdens dit onderzoek gaan we kijken naar de hoeveelheid mRNA in een biologisch model. We gebruiken hiervoor een model die onderstaand nader wordt uitgelegd.

1.1 Doel

Dit onderzoek heeft als doel om aan te tonen hoeveel mRNA er aanwezig is tijdens het biologisch model. We willen niet precies vertellen op welke punten er een x aantal mRNA aanwezig is, maar we willen het verloop laten zien. Dit willen we laten zien door een grafiek te maken van ons model. Deze grafiek kunnen we vervolgens aflezen en conclusies mee trekken.

De verwachting voor het onderzoek is dat de hoeveelheid mRNA na het verloop van tijd constant zal zijn. Als de mRNA toeneemt, wordt er na een verloop van tijd ook meer afgebroken. En als de hoeveelheid mRNA afneemt, zal er na verloop van tijd juist minder worden afgebroken.

1.2 Theorie

Het model kan worden gebruikt om weer te geven hoe het aantal mRNA zal veranderen in de loop van de tijd. Er wordt rekening gehouden met het aantal transcripts, afbraaksnelheid en het aantal transcripts. Het model kan gebruikt worden om het mRNA te voorspellen en factoren te onderzoeken op het mRNA.

In het model zijn drie variabelen aanwezig. Allereerst de afbraak van mRNA. Dit is een rate die aangeeft hoeveel mRNA er per tijdseenheid wordt afgebroken. Het gaat hier om een afname, daarom is het dus -afname. Verder heb je ook een aantal mRNA. De afname rate is natuurlijk veel hoger bij een grote hoeveelheid mRNA. Vandaar dat deze ook belangrijk is de vergelijking. Tot slot is er ook nog een variabele die aangeeft hoeveel mRNA er per tijdseenheid bijkomt. Deze waarde is ook weer een rate. In dit geval spreek je van aantallen die erbij komen, dus + mRNA toename. Alle variabelen in de vergelijking zijn van invloed op het level mRNA. Als er een verandering plaatsvindt in één van deze variabelen, zal uiteindelijk het aantal/samenstelling van de eiwitten ook anders zijn. Dit stelt ook een onderzoek naar mRNA levels. [1] “The mRNA level is regulated by the transcription rate, mRNA degradation rate, and translation rate. Changes in any of these parameters can lead to alterations in mRNA levels and subsequent changes in protein expression.”

$$\frac{dR}{dt} = -rR + m$$

Hierin is:

- r = Aantal afgebroken mRNA per seconde
- R = Het aantal transcripts
- m = Aantal geproduceerde mRNA per seconde

2 Methode

2.1 Het software model

Resultaat:

- dR/dt geeft de nieuwe populatie grootte aan dat afhankelijk is van tijd.

Transformaties:

- De initiële waarde is R is gelijk aan 100 transcripts
- $-r$ en m blijven constant.
- De tijdsframe begint bij $t=0$ en eindigt op $t=10$
- Het evenwichtsmoment wordt bereikt wanneer $(-r * R) = m$
- r is het tempo van afbraak en deelt dus de initiële waarde op, daarom moet de r waarde tussen 0 en 1 om in delen af te trekken bij de keersom.

Om een eigen simulatie te maken van een scenario, wordt de *Desolve* library gebruikt. Op basis van de functie die je opgeeft een de parameters en waardes berekent de functie *ode()* uit Desolve coördinaten per tijdseenheid.

```
library(desolve)
```

Hieronder wordt er een initiële waarde verwacht van honderd verspreid over 100 tijdeenheden (s).

```
# elementen opzetten als variabelen
state <- c(R = 100)
times <- 0:100
```

Om een nieuwe mRNA populatie te berekenen worden de volgende variabele gepasseerd naar functie *new.mRNA.population*:

- $t = \text{times}$
- $R = \text{initiële waarde}$
- $\text{parms}(r, m) = \text{parameters}$

De volgende formule wordt toegepast op deze waardes:

- $r \cdot R + m$
- Waar r negatief zal zijn.
- De resultaten worden geretourneerd.

```
new.mRNA.population <- function(t, R, parms){
  with(as.list(c(parms)),{
    delta.R.d.t <- r * R + m
    return(list(c(delta.R.d.t)))
  }
)
```

In dit onderzoek worden drie scenario's gesimuleerd een evenwichts in het systeem, een toename en een afname.

Run drie scenario's.

- a) syteem is in evenwicht
- b) hoeveelheid mRNA stijgt over tijd
- c) hoeveelheid mRNA daalt over tijd

Er is sprake van evenwicht door r en m gelijk te maken. Waarin $r = 0.10$ * de initiële waarde van honderd resulteert in 10, dit is gelijk aan $m = 10$.

```
# evenwichtstoestand
parameters <- c(r = -0.10, m = 10)

# simuleer scenario (a) met de aanname dat de parameters hetzelfde blijven
evenwicht <- ode(times = times, y = state,
parms = parameters, func = new.mRNA.population, method = "euler")
```

Er is sprake van toename door m groter dan r te maken. Waarin $r = 0.10$ * de initiële waarde van honderd resulteert in 10, dit is kleiner dan $m = 12$.

```
# toename mRNA
parameters <- c(r = -0.10, m = 12)

# simuleer scenario (b) met de aanname dat de parameters hetzelfde blijven
toename <- ode(times = times, y = state,
parms = parameters, func = new.mRNA.population, method = "euler")
```

Er is sprake van afname door r groter dan m te maken. Waarin $r = 0.10$ * de initiële waarde van honderd resulteert in 10, dit is groter dan $m = 8$.

```
# afname mRNA
parameters <- c(r = -0.10, m = 8)

# simuleer scenario (c) met de aanname dat de parameters hetzelfde blijven
afname <- ode(times = times, y = state,
parms = parameters, func = new.mRNA.population, method = "euler")
```

2.2 Model configuratie

Table 1: Parameter Values

Parameter	m (n)	r (n)
<i>evenwicht</i>	10	0.10
<i>toename</i>	12	0.10
<i>afname</i>	8	0.10

In tabel 2 zijn de waarden m en r te zien voor drie scenario's in mRNA levels, namelijk evenwicht, toename en afname.

Zoals besproken in hoofdstuk Methode moet m gelijk zijn aan (r^*R) voor een evenwicht en is dus gekozen voor $m = 10$ en $r = 0.10$.

Verder voor toename moet er een grotere m dan (rR) zijn, dus is er gekozen voor $m = 12$ en $r = 0.10$ en voor afname juist een kleinere m dan (rR) met $m = 8$ en $r = 0.10$.

De initial state of initiële waarde is **R=100**. Hiermee valt makkelijker te rekenen en het is een groot rond getal. Tevens is er gekozen voor time sequence van **times=100** tijdeenheden, zodat het verloop in tijd beter te zien is in een lijn grafiek.

3 Resultaten

Hieronder zijn de coördinaten te zien die laten zien in welke richting de populatie beweegt.

```
head(evenwicht)
```

```
##      time    R
## [1,]    0 100
## [2,]    1 100
## [3,]    2 100
## [4,]    3 100
## [5,]    4 100
## [6,]    5 100
```

Tabel 2: evenwicht in transcripts van mRNA populatie.

In tabel 2 is te zien dat de hoeveelheid (n) mRNA transcripts gelijk blijft over tijd.

```
head(toename)
```

```
##      time      R
## [1,]    0 100.0000
## [2,]    1 102.0000
## [3,]    2 103.8000
## [4,]    3 105.4200
## [5,]    4 106.8780
## [6,]    5 108.1902
```

Tabel 3: toename in transcripts van mRNA populatie.

In tabel 3 is te zien dat de hoeveelheid (n) mRNA transcripts toeneemt in verminderende mate richting tijdseenheid $t = 6$.

```
head(afname)
```

```
##      time      R
## [1,]    0 100.0000
## [2,]    1  98.0000
## [3,]    2  96.2000
## [4,]    3  94.5800
## [5,]    4  93.1220
## [6,]    5  91.8098
```

Tabel 4: afname in transcripts van mRNA populatie.

In tabel 4 is te zien dat de hoeveelheid (n) mRNA transcripts afneemt in verminderende mate richting tijdseenheid $t = 6$.

Hieronder worden drie scenario's geplot met lijnen.

- Waar de evenwichtstoestand rood kleurt.
- Waar de toenametoestand groen kleurt.
- Waar de afnametoestand blauw kleurt.

```
#code to generate figures with title, subscripts, legenda etc
plot(evenwicht, main = "Aantal transcripts (mRNA) afhankelijk van afbraak en productie",
     xlab = "tijd", ylab = "(n) aantal mRNA transcripts", col = "red")
lines(toename, col = "green")
lines(afname, col = "blue")
legend('topright', c("toename", "evenwicht", "afname"),
     fill = c("green", "red", "blue"), cex = 0.80)
```

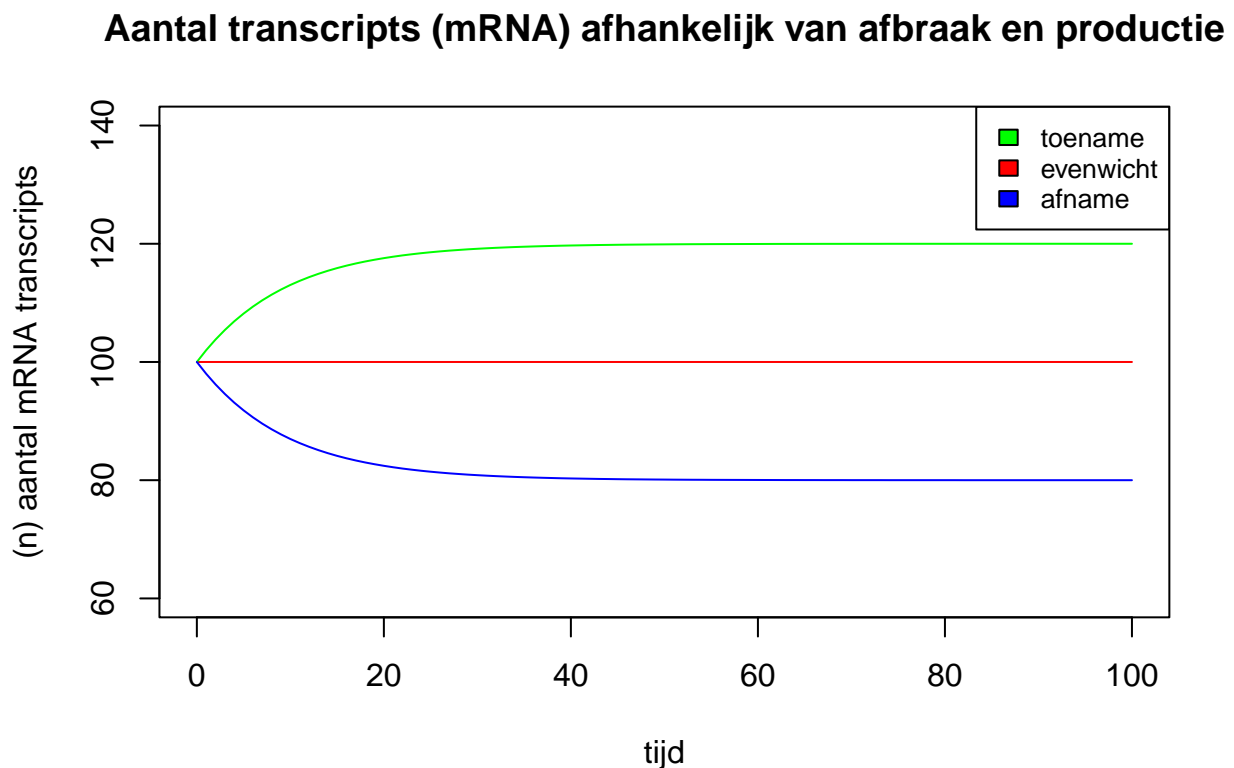


Figure 1: Verandering in transcripts door drie verschillen in productie transcripts per seconde.

In figuur 1 verandert de hoeveelheid mRNA transcripts in toename, evenwicht en afname, met op de x-as de tijd en op de y-as de hoeveelheid mRNA transcripts.

1. In het geval van toename in transcripts is er eerst een berg stijging vanaf de initiële waarde van honderd richting honderdtwintig. Vervolgens zwakt de stijging af tot ongeveer een tijd van $t = 40$ en blijft de hoeveelheid constant.
2. In het geval van evenwicht blijft de hoeveelheid mRNA transcripts gelijk.
3. In het geval van afname in transcripts vind een vergelijkbaar verloop plaats als geval 1 van toename. Echter gaat deze berg naar beneden (afname) en de daling zwakt af tot ongeveer $t = 40-50$, waarna de hoeveelheid constant blijft.

4 Discussie en Conclusie

4.1 Discussie

Op basis van de gevonden resultaten kan er worden geconcludeerd dat de toename en afname verzwakken over tijd tot een constant verloop, dit bevestigt het begin van de hypothese dat *De verwachting voor het onderzoek is dat de hoeveelheid mRNA na het verloop van tijd constant zal zijn.*

In alle drie scenario's wordt er een evenwicht bereikt in hoeveelheid mRNA transcripts. Eerst bij evenwicht met $t = 0$, vervolgens bij toename en afname ongeveer vanaf $t = 40$.

Verder omdat $m = \text{productie mRNA transcripts}$ hetzelfde blijft, zal dus over tijd de afbraak $/r \cdot R/$ toenemen, zodra R groter wordt en dus er sprake is van toename.

Daartegenover ontstaat bij een afname een steeds kleinere R en dus steeds kleinere afbraak. De twee bovenstaande veranderingen zorgen direct voor alteratie in mRNA levels, zoals de artikel [1] inderdaad ook aanduidt en te lezen is bij hoofdstuk Theorie.

In het onderzoek waren geen verrassende aspecten als vervolg van de hypothese.

Echter wordt in het onderzoek niet direct laten zien dat afbraak r inderdaad toeneemt of afneemt afhankelijk van de scenario in vorm van e.g. een tabel. Deze visuele representatie van verandering in afbraak zou de bovenstaande wiskundige beredenering nog kunnen beïnvloeden en dus de conclusie.

4.2 Algemene conclusie en perspectief

Uit de drie tabellen en de grafiek uit hoofdstuk resultaten en de bovenstaande wiskundige beredenering wordt er geconcludeerd dat de volledige hypothese *De verwachting voor het onderzoek is dat de hoeveelheid mRNA na het verloop van tijd constant zal zijn. Als de mRNA toeneemt, wordt er na een verloop van tijd ook meer afgebroken. En als de hoeveelheid mRNA afneemt, zal er na verloop van tijd juist minder worden afgebroken.* inderdaad klopt. Met de resultaten van dit onderzoek zou gekeken kunnen worden of de expressie van eiwitten inderdaad gelijk gedraagt aan de gesimuleerde mRNA levels van de drie opgezette scenario's.

References

- [1] Christian, Rosemund, et al.: *Regulation of mRNA Translation in Neurons-A Matter of Life and Death.*