

titel

my_name

2023-05-12

1 Introduction

Introduction of the research and introduction research questions

1.1 Goal

- Describe Goal (not the educational goal but the research goal)
- Describe how you reach the goal (e.g. make model and figures, use different setting)
- formulate hypothesis

1.2 Theory

- Describe biological model

In het biologische model wordt de samenhang van vier vergelijkingen getoond, waar Drug (D) reageert met receptor (R) tot een Glucocorticoidereceptorcomplex (DR), waar D dus glucocorticoïde is.

De formule waar in dit onderzoek interesse op ligt berekent de verandering in hoeveelheid mRNA dat getranscribeerd wordt tot receptoren afhankelijk van de verandering in tijd. Hieronder is de ‘formule 1’ te zien.

$$\frac{dmRNA_R}{dt} = ks_{Rm} \cdot (1 - \frac{DR(N)}{IC50_{Rm}}) - k_{d_{Rm}} \cdot mRNA_R$$

De volgende ‘formule 2’ bepaald hoe de verandering in hoeveelheid receptoren afhankelijk is van tijd.

$$\frac{dR}{dt} = ks_{Rm} \cdot mRNA_R + Rf \cdot DR(N) - k_{on} \cdot D \cdot R - k_{d_{Rm}} \cdot R$$

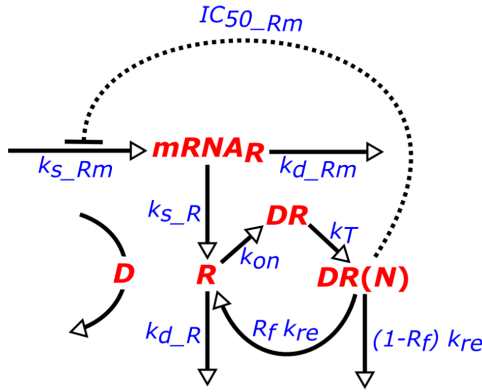
Verder wordt er gekeken naar hoe de verandering in glucocorticoïde (D) dat reageert met het aantal receptoren (R) afhankelijk is van de verandering in tijd. Hieronder ‘formule 3’

$$\frac{dDR}{dt} = k_{on} \cdot D \cdot R - k_T \cdot DR$$

Als laatste ‘formule 4’ wordt de verandering in hoeveelheid D en R berekend dat met elkaar reageert in de nucleus gezet tegen verandering in tijd.

$$\frac{dDR(N)}{dt} = k_T \cdot DR - k_{re} \cdot DR(N)$$

- Picture of the biological model



Give an explanation of the model with citations of source [1] (replace this with actual source) and formula explanation

In de bovenstaande formules komen veertien variabelen voor. Wanneer er een kleine ‘d’ voor een variabele staat, dan betekent het verschil of de verandering in zijn waarde, bijvoorbeeld dDR(N) zegt de verandering in hoeveelheid MPL-complex binnen de nucleus.

Alle variabelen waar ‘k’ voor staat zoals k_{s_Rm} , k_{d_Rm} , k_{re} , k_T , k_{on} en k_{d_R} zijn constantes. Hier in formule 1 zijn k_{s_Rm} , k_{d_Rm} de snelheidsconstanten voor aanmaak en afbraak van mRNA dat codeert voor receptoren (mRNA.R). Aan de linker kant van de minus wordt nieuwe mRNA aangemaakt door het tempo van aanmaak k_{s_Rm} maal de procentuele aanmaak van het MPL-complex binnen de nucleus (‘DR(N)’) dat afhankelijk is van de helft van de concentratie mRNA ($IC50_Rm$) Rechts van de minus wordt mRNA afgebroken, door de tempo van afbraak keer de hoeveelheid receptor mRNA te doen. Deze regel van aanmaak links en afbraak rechts geldt voor iedere formule, alleen de context verschilt.

Vervolgens zijn in de tweede formule op receptor niveau de snelheidsconstanten ‘ k_{s_r} ’ en ‘ k_{d_r} ’ voor aanmaak van receptoren en afbraak van receptoren. In deze formule is de hoeveelheid mRNA (mRNA.R) afhankelijk van de keersom met k_{s_r} . Tijdens het proces worden ook receptoren hergebruikt in de vorm van R_f. De hoeveelheid DR(N) is hier afhankelijk van en de som met de vorige keersom tussen k_{s_r} en mRNA.R bepaalt de aanmaak van aantal receptoren. Daartegenover wordt de afbraak van receptoren bepaalt door de keersom van hoeveelheid D en R dat afhankelijk is van de snelheid dat een MPL-receptor complex gemaakt wordt (‘ k_{on} ’) minus de hoeveelheid receptoren (R) dat afhankelijk is van k_{d_r} .

In formule 3 zijn k_{on} en ‘ k_T ’ ook snelheidsconstanten. De keersom tussen k_{on} , hoeveelheid D en R zoals in formule 2 hierboven bepaalt nu de aanmaak per tijdeenheid van het MPL-receptor complex. Aan de rechterkant van de minus (de) geeft k_T het tempo aan dat het MPL-receptor complex verplaatst richting de nucleus, wat invloed heeft op de afbraak van het MPL-complex (DR).

In formule 4 is wederom constante k_T , maar nu van invloed bij aanmaak van het MPL-complex. Tevens is bij de afbraak van het MPL-complex in de nucleus constante ‘ k_{re} ’ van invloed. k_{re} geeft het tempo aan dat een MPL-receptor vanuit de nucleus naar het cytosol terug wordt getransporteerd.

2 Methods

2.1 The software model

- Describe the software tools used, as well as the libraries
- Describe the software implementation (note: code below is an example)

```
library(deSolve)
# code
```

2.2 Model configuration

```
# load library for pretty table
library(pander)
```

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

```
Categorie <- c(rep("Initiële waarden", 4),
               rep("Konstantes", 7), rep("Parameters", 3))
Waarden<- c("mRNAr"=4.74, "DR_N"=0, "R"=267, "DR"=53e-9 * 267, "ks_Rm"=2.90,
            "kd_Rm"= 0.612, "k_re"=0.57, "k_T"=0.63, "k_on"= 0.00329, "k_d_R"=0.0572, "k_s_r"=3.22,
            "IC50_Rm"=26.2, "RF"=0.49, "D"=53e-9)

Eenheden <- c("fmol / g liver", rep("fmol/mg protein", 3),
              rep("fmol/g liver/h", 2), rep("1 / h", 2),
              "(L/nmol/h", rep("1 / h", 2), "fmol/mg protein",
              "", "nmol/L")

Tijd_in_s <- c(rep(24, 14))
model.conf <- data.frame(Waarden, Categorie, Eenheden, Tijd_in_s)
pander(model.conf)
```

	Waarden	Categorie	Eenheden	Tijd_in_s
mRNAr	4.74	Initiële waarden	fmol / g liver	24
DR_N	0	Initiële waarden	fmol/mg protein	24
R	267	Initiële waarden	fmol/mg protein	24
DR	1.415e-05	Initiële waarden	fmol/mg protein	24
ks_Rm	2.9	Konstantes	fmol/g liver/h	24
kd_Rm	0.612	Konstantes	fmol/g liver/h	24
k_re	0.57	Konstantes	1 / h	24
k_T	0.63	Konstantes	1 / h	24
k_on	0.00329	Konstantes	(L/nmol/h	24
k_d_R	0.0572	Konstantes	1 / h	24
k_s_r	3.22	Konstantes	1 / h	24
IC50_Rm	26.2	Parameters	fmol/mg protein	24
RF	0.49	Parameters		24
D	5.3e-08	Parameters	nmol/L	24

3 Results

Introduction of results, how does it answer your research questions.

```
#plot(out)
#code to generate figures with title, subscripts, legenda etc
```

- 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.

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.