

Expressie van glucocorticoid receptoren

Week 2: Glucocorticoid receptor dynamica

Deze opdracht wordt uitgevoerd in **tweetallen**.

Deze week implementeer je een model voor de expressie van glucocorticoid receptoren (GR), waarbij er remming (down-regulation) optreedt door corticosteroiden. De globale werking van glucocorticoid kun je zien in onderstaande figuur:

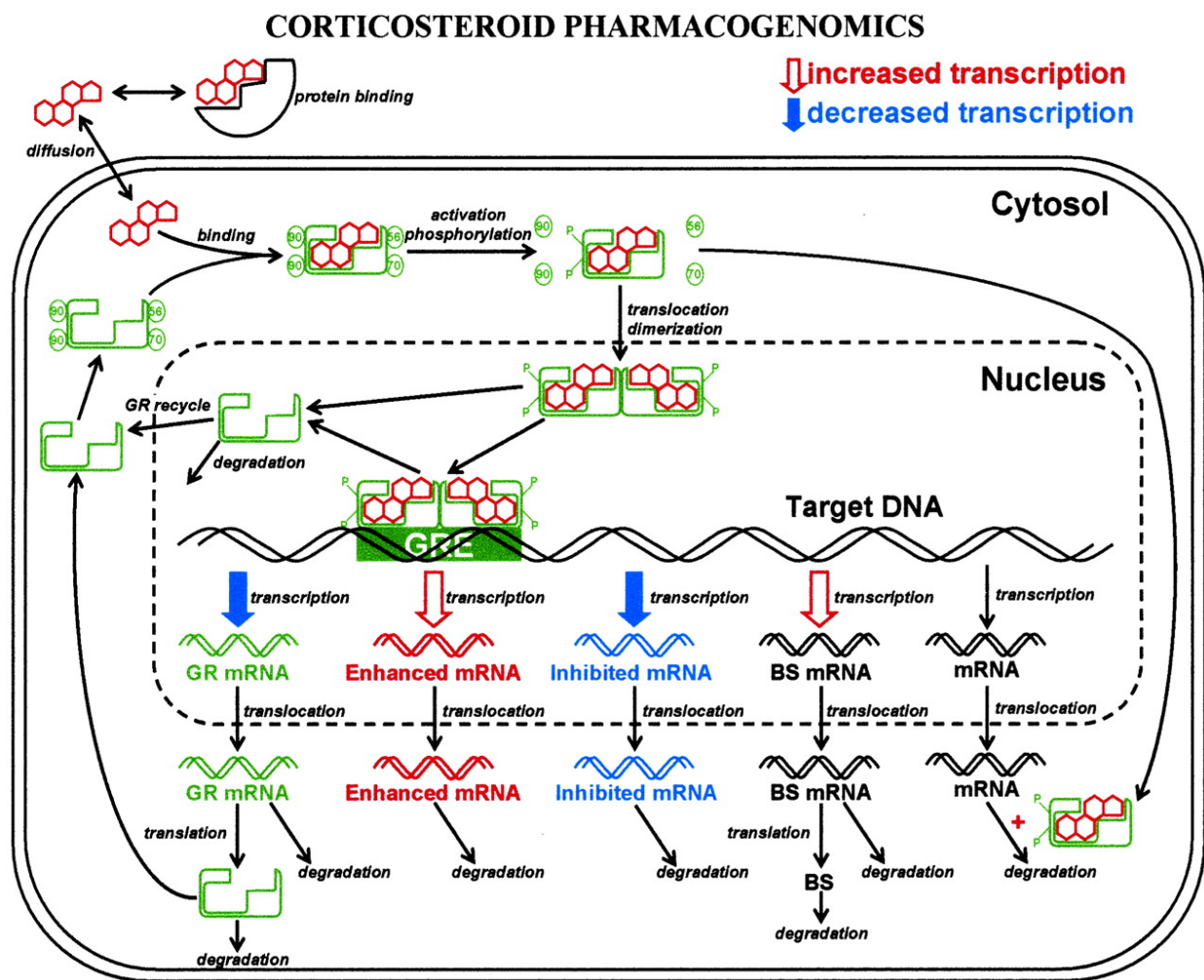


Figure 1: Corticosteroid pharmacokinetics (bron: Journal of pharmacology and experimental therapeutics vol 307, No.1)

Lees eerst het artikel “Glucocorticosteroids: current and future directions” (Barnes, 2011)

Glucocorticosteroiden spelen een belangrijke rol in beïnvloeding van de mate van transcriptie van ontstekingsfactoren. Daarnaast hebben ze een remmend effect op de transcriptie van de eigen receptoren door binding van

het geactiveerde steroïde-receptor complex aan het glucocorticoïd respons element. In deze opdracht wordt methylprednisolon (MPL) gebruikt als corticosteroïde. Het model voor glucocorticoïde receptor dynamica is gedefinieerd door onderstaande flow-diagram en de bijbehorende differentiaalvergelijkingen.

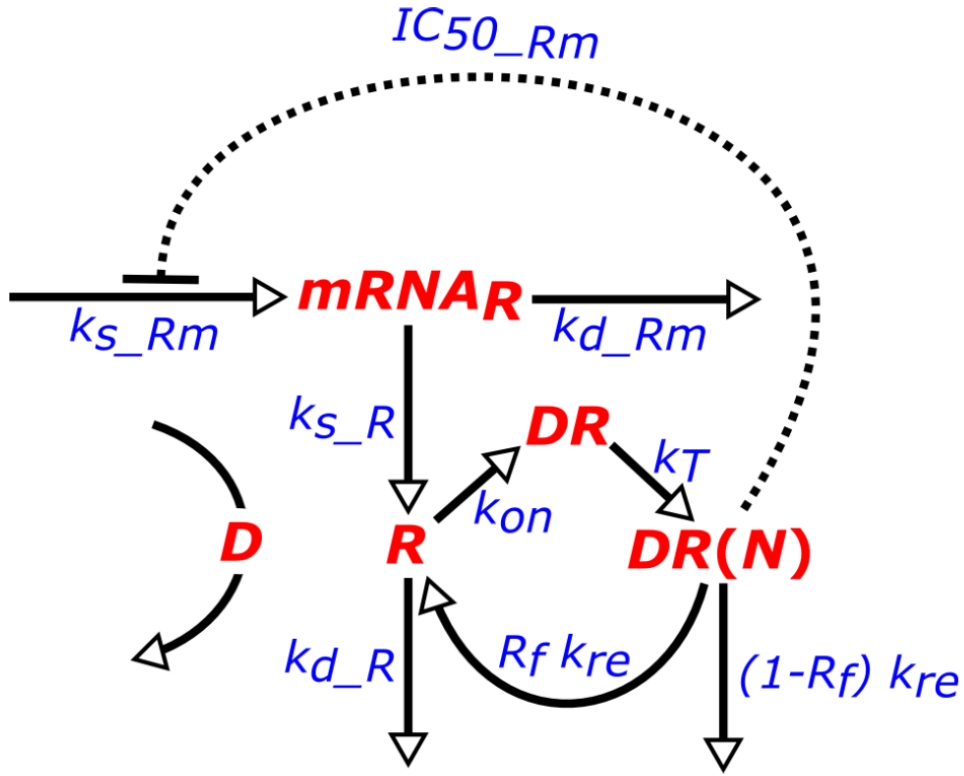


Figure 2: flowdiagram glucocorticoïde receptor dynamica

$$\begin{aligned}
 \frac{dmRNA_R}{dt} &= k_{s_Rm} \cdot \left(1 - \frac{DR(N)}{IC_{50_Rm}}\right) - k_{d_Rm} \cdot mRNA_R \\
 \frac{dR}{dt} &= k_{s_R} \cdot mRNA_R + R_f \cdot DR(N) - k_{on} \cdot D \cdot R - k_{d_R} \cdot R \\
 \frac{dDR}{dt} &= k_{on} \cdot D \cdot R - k_T \cdot DR \\
 \frac{dDR(N)}{dt} &= k_T \cdot DR - k_{re} \cdot DR(N)
 \end{aligned}$$

In het schema is D de plasma concentratie van MPL in molair, $mRNA_R$ is de hoeveelheid receptor mRNA, R is de vrije glucocorticoïd receptor dichtheid in het cytosol, DR de dichtheid van het MPL-receptor complex en $DR(N)$ de hoeveelheid MPL-receptor complex in de celkern. k_{s_RM} is de nulde orde snelheidsconstante voor GR mRNA synthese en k_{d_Rm} is de eerste orde snelheidsconstante voor GR mRNA afbraak. k_{s_R} en k_{d_R} zijn de eerste orde snelheidsconstanten voor respectievelijk aanmaak en afbraak van de receptor en k_T en k_{re} zijn de eerste orde snelheidsconstanten voor translocatie van het MPL-receptor complex naar de nucleus en 'recovery' van de receptor van de celkern naar het cytosol. k_{on} is de tweede orde snelheidsconstante voor vorming van het MPL-receptor complex. R_f is de fractie vrije receptor die gerecycled wordt en IC_{50_Rm} is de concentratie $DR(N)$ waarbij de aanmaak van receptor mRNA daalt tot 50% van de basis waarde.

Op basis van een aantal experimenten met methylprednisolon in ratten zijn de parameters van het model bepaald als volgt:

Parameter	Value
k_{s_Rm} (fmol/g liver/h)	2.90
IC_{50_Rm} (fmol/mg protein)	26.2
k_{on} (L/nmol/h)	0.00329
k_T (1 / h)	0.63
k_{re} (1 / h)	0.57
Rf	0.49
k_{d_R} (1 / h)	0.0572
k_{d_Rm}	0.612
k_{sr}	3.22
D (nmol/L)	

Variable	Initial Value
R_{m0} (fmol / g liver)	4.74
R_0 (fmol/mg protein)	267
DR (fmol/mg protein)	0
$DR(N)$ (fmol/mg protein)	0

In deze tabel is R_{m0} het basisniveau van de concentratie receptor mRNA en R_0 is het basisniveau van de concentratie vrije receptor.

Opdracht week 2

Maak in R Markdown:

- Schrijf een korte introductie over corticosteroiden, het gebruik ervan en het werkingsmechanisme.
- Beschrijf op basis van het model hoe de interactie verloopt tussen het geneesmiddel en de productie van receptor.
- Implementeer het model in R, waarbij je er van uit kunt gaan dat de concentratie MPL constant is (een parameter) en gelijk is aan 20 ng/mL. Denk er om dat de eenheid omgerekend moet worden om de vergelijkingen kloppend te maken. Dus $20 \text{ ng/ml} * 1000 \text{ ml/L} * 1 \text{ mol/molgewicht g}$ geeft nmol/L.
- Simuleer het model voor een duur van twee dagen. Let op: de snelheidsconstante is per uur, dus de tijdsframe moet hier rekening mee houden
- Beschrijf de resultaten: Wat gebeurt er in de tijd en hoe kun je dit verklaren aan de hand van de interacties tussen de variabelen? Welke veranderingen treden op in (a) de concentratie vrije receptor, (b) de concentratie cytosol MPL-receptor complex, (c) de concentratie geactiveerd MPL-receptor complex, de totale concentratie receptoren en de concentratie receptor mRNA. Bepaal welke variabele het belangrijkste is voor de werking van het geneesmiddel en beschrijf deze in detail.