

# Week\_Opdracht2

Muniru & Sam

11/05/2022

## WEEK OPDRACHT 2

### Introductie

Corticosteroïden zijn er in twee vormen: glucocorticoïden en mineralocorticoïden. De glucocorticoïden bevorderen de omzetting van eiwitten en vetten naar glucose, dit heeft dan ook weer invloed op het bloedsuikergehalte. Daarnaast hebben ze een belangrijke functie bij het reguleren van het immuunsysteem, worden ze afgegeven bij stress en onderdrukken ze ontstekingsreacties. De mineralocorticoïden zijn vooral belangrijk voor de bloeddruk, water- en zouthuishouding, de terugresorptie in de nieren van water en natrium en de excretie van kalium in de nieren. In deze opdracht wordt vooral gefocust op de glucocorticoïden en dan specifiek methylprednisolon, vanwege het onderdrukken van ontstekingsreacties.

Wanneer het geneesmiddel wordt toegediend. Deze bindt zich aan het MPL-receptor, wat een MPL-receptor complex vormt. Dit complex verplaatst zich naar de nucleus. Als de concentratie in nucleus een waarde bereikt dan wordt de aanmaak van de receptor mRNA geremd tot 50% van de beginwaarde.

### Functions

$$\frac{dmRNA_R}{dt} = k_{s\_Rm} \left( 1 - \frac{DR(N)}{IC_{50\_Rm} + DR(N)} \right) - k_{d\_Rm} * mRNA_R$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{s\_R} * mRNA_R + R_f * k_{re} * DR(N) - k_{on} * D * R - k_{d\_R} * R$$

$$\frac{dDR}{dt} = k_{on} * D * R - k_{\tau} * DR$$

$$\frac{dDRN(N)}{dt} = k_{\tau} * DR - k_{re} * DR(N)$$

## Code

```
library(deSolve)

# Define the parameters
volume_D <- 20
nmol <- volume_D * 1000 * (1 / 374.477)
parameters <- c(Kd_Rm = 0.612, Kre = 0.57, Ks_Rm = 2.90, IC50_Rm = 26.2,
                Kd_R = 0.0572, Rf = 0.49, Kon= 0.00329,
                Kt = 0.63, D=nmol, Ks_r = 3.22)

# The model we will use
model <- function(t, y, parms){
  with(as.list(c(y, parms)),{
    # Concentratie Receptor mRNA
    dmRNA.R_dt <- Ks_Rm * (1 - (DRN/(IC50_Rm+DRN))) - Kd_Rm * mRNA.R

    # Het basisniveau van de concentratie vrije receptor
    dR_dt <- Ks_r* mRNA.R + Rf * Kre * DRN - Kon * D * R - Kd_R * R

    # De dichtheid van het MPL-receptor complex
    dDR_dt <- Kon * D * R - Kt * DR

    # De hoeveelheid MPL-receptor complex in de celkern
    dDRN_dt <- Kt * DR - Kre * DRN

    return(list(c(dmRNA.R_dt, dR_dt, dDR_dt, dDRN_dt)))
  })
}

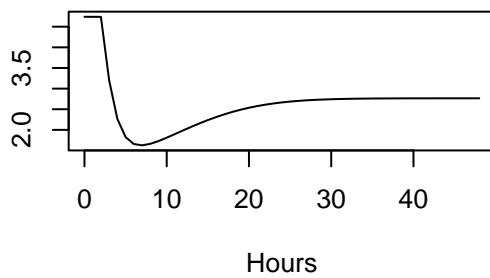
# Initial values
state <- c(mRNA.R = 4.74,
          R = 267,
          DR = 0,
          DRN = 0)

times <- seq(0,
            48,
            by = 1)

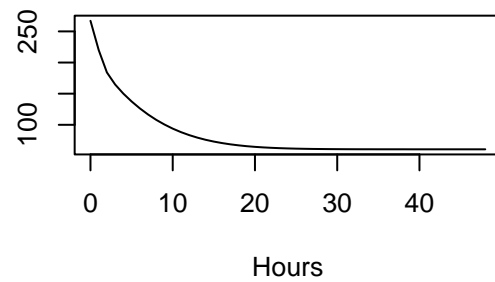
# Using the model with our parameters and initial values
out <- ode(times = times,
          y = state,
          parms = parameters,
          func = model,
          method = "euler")

# Plotting the values
plot(out, main=c("Concentratie receptor mRNA",
                "Concentratie vrije receptor",
                "Dichtheid receptor complex",
                "Hoeveelheid\nreceptor complex in celkern"),
      xlab="Hours")
```

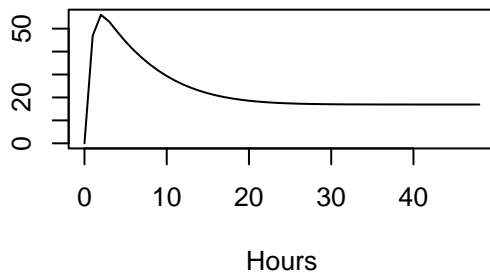
**Concentratie receptor mRNA**



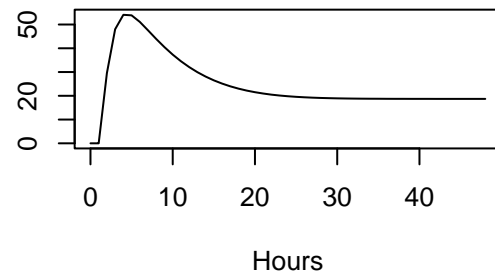
**Concentratie vrije receptor**



**Dichtheid receptor complex**



**Hoeveelheid  
receptor complex in celkern**



## Conclusie

Wanneer het MPL in de cel komt wordt dit gebonden aan het aan de MPL-receptoren om een MPL-complex te vormen. Hierdoor schiet de dichtheid van receptor complexen in het cytosol omhoog. Deze complexen worden getransporteerd naar de nucleus waar het een invloed heeft op verschillende factoren. Één van die factoren is de aanmaak van nieuwe receptoren. Wanneer de concentratie MPL-receptor complexen stijgt in de nucleus wordt de aanmaak van de receptoren verminderd, doordat het DNA minder wordt afgeschreven. Dit is ook te zien in de concentratie mRNA wat aanwezig is. Wanneer de hoeveelheid complexen in de cel afneemt komt de concentratie mRNA ook weer omhoog. Hier wordt het dus minder geïnhibeerd.