

model validity

Jorick Baron, Pascal Visser

12/5/2021

Doel.

het valideren van het model uit voorgaande onderzoeken en dit model te gebruiken om te simuleren met andere parameters.

Model validatie.

een belangrijke stap in het wetenschappelijke proces is het valideren van theorie/resultaten met de werkelijkheid. Dit gaan wij doen door de resultaten van het model te vergelijken met resultaten van experimenten.

Vergelijking met experimenten.

In het experiment (verstrekken door F.Feenstra) waren ratten MPL toegediend over een periode van 7 dagen op 2 verschillende dosissen. En op verschillende tijdstippen waren metingen gedaan naar het niveau van: vrije receptoren, mRNA en MPL concentratie. (deze data is terug te vinden in de data folder van de repository.)

De data van het experiment wijst dat de mediaan MPL dosis van een dosis waarde van 0.1 14.59 ng/ml is, en de mediaan van dosis waarde 0.3 is 39.925 ng/ml. De mediaan wordt gebruikt omdat deze minder vatbaar is voor meetfouten dan het gemiddelde. Omgerekend heeft de dosis waarde van 0.1 een mediaan van 38.962 nmol/L. En voor dosis waarde 0.3 is het 106.617 nmol/L.

Methode.

Om het model te kunnen valideren gebruiken wij het eerder gebruikte model gebaseerd op dit onderstaande biologische model.

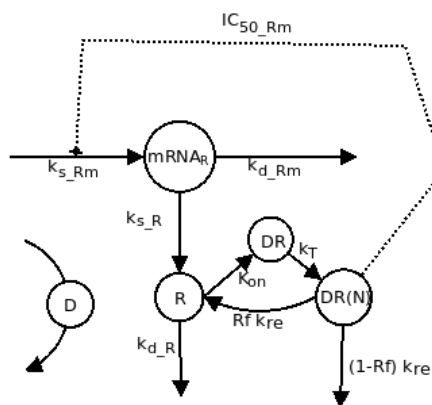


Figure 1: volledig model

initiale waarden.

Table 1: Initiale waarden

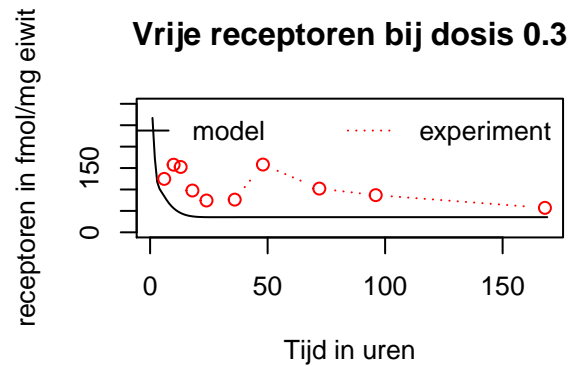
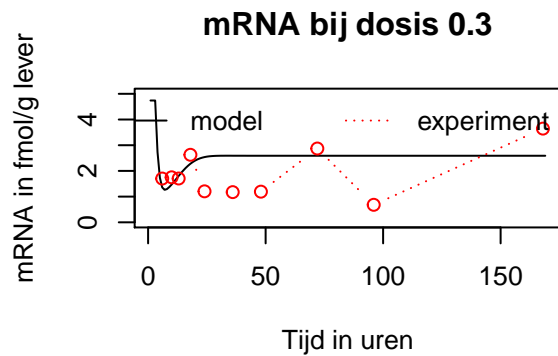
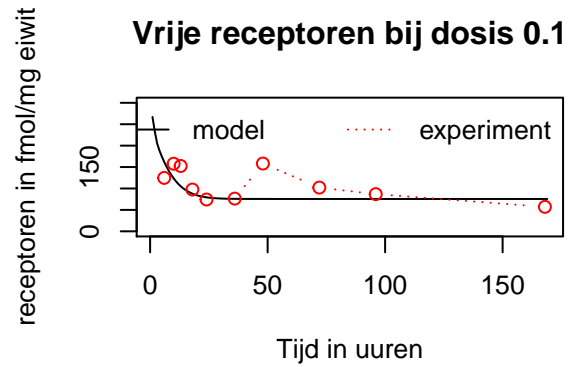
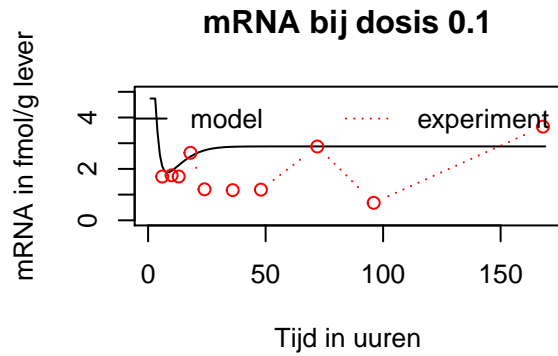
Symbool	Waarde
$mRNA_R$	4.74(fmol/g lever)
R	267(fmol/mg eiwit)
DR	0(fmol/mg eiwit)
$DR(N)$	0(fmol/mg eiwit)

Table 2: Parameters

Symbool	Waarde
k_{s_Rm}	2.90(fmol/g lever/u)
IC_{50_Rm}	26.2(fmol/mg eiwit)
k_{on}	0.00329(L/nmol/u)
k_T	0.63(u ⁻¹)
k_{re}	0.57(u ⁻¹)
Rf	0.49(49%)
k_{d_R}	0.0572(u ⁻¹)
k_{d_Rm}	0.612(u ⁻¹)
k_{s_r}	3.22(u ⁻¹)
D	38.962(nmol/L) / 106.617(nmol/L)

Resultaten.

Na het laten lopen van het model op de aangepaste D waarde zijn de onderstaande grafieken gegenereerd met de waarden uit het experiment in het rood.



zoals te zien is in deze grafieken zijn de waarden uit het experiment en de waarden uit het model zeer afwijkend van elkaar. Maar mogelijk kunnen de waarden uit het model wel valide zijn ten opzichte van het experiment. Want de rode lijn is het mediaan en meestal liggen de waarden uit het model tussen data punten uit het experiment, waardoor het misschien mogelijk is dat de waarde uit het model tussen de kwartielen liggen en het wel statistisch gezien valide is.

Conclusie.

Op basis van de data uit de experimenten is de data gegenereerd door het model binnen de interkwartielafstand waarden uit het experiment. Hieruit is te concluderen dat het model valide is.

Appendix.

Code.

```
#Read data
data <- read.csv("../data/MPL.csv", na.strings = "NA")
median_dose_01 <- median(data$MPL_conc[data$dose==0.1], na.rm = T)
median_dose_01p <- round((median_dose_01*1000)/374.471, digits = 3)
median_dose_03 <- median(data$MPL_conc[data$dose==0.3], na.rm = T)
median_dose_03p <- round((median_dose_03*1000)/374.471, digits = 3)

# Model
# Parameters
parameters <- c(ks_Rm = 2.90, # fmol/g liver/h
                IC50_Rm = 26.2, # fmol/mg protein
                kon = 0.00329, # L/nmol/h
                kT = 0.63, # 1/h
                kre = 0.57, # 1/h
                Rf = 0.49,
                kd_R = 0.0572, # 1/h
                kd_Rm = 0.612,
                ks_R = 3.22,
                D = median_dose_01p) # nmol/L

# Initial state
state <- c(Rmo = 4.74, # fmol/g liver
          Ro = 267, # fmol/mg protein
          DR = 0, # fmol/mg protein
          DRN = 0) # fmol/mg protein

# Model
GR <- function(t, y, parms){
  with(as.list(c(parms)),{
    dmRNAR <- ks_Rm * (1 - y[4]/(IC50_Rm + y[4])) - kd_Rm * y[1]
    dR <- ks_R * y[1] + Rf * kre * y[4] - kon * D * y[2] - kd_R * y[2]
    dDR <- kon * D * y[2] - kT * y[3]
    dDRN <- kT * y[3] - kre * y[4]
    return(list(c(dmRNAR, dR, dDR, dDRN)))
  })}

# Timeframe
times <- seq(0, 168, by = 1)

# Run model
out_dose_01 <- ode(y = state, times = times, parms = parameters, func = GR, method = "euler")
parameters$D <- median_dose_03p
out_dose_03 <- ode(y = state, times = times, parms = parameters, func = GR, method = "euler")

#median
medians <- aggregate(data[,c("MPL_conc", "mRNA", "Free_receptor")], list(data$dose, data$time), median,
names(medians)[1:2] <- c("dose", "time"))

# Plots
par(mfrow=c(2,2))
out_dose_01 <- as.data.frame(out_dose_01)

#plot 1
```

```

plot(out_dose_01$Rmo, ylim = c(0, 5), type = "l",
     main = "mRNA bij dosis 0.1", xlab = "Tijd in uren", ylab = "mRNA in fmol/g lever")
lines(x = medians$time[medians$dose==0.1], y = medians$mRNA[medians$dose==0.1], lty = "dotted", col = "black", bty = "n")
legend("topright", c("model", "experiment"), lty = c("solid", "dotted"), col = c("black", "red"), bty = "n")

#plot 2
plot(out_dose_01$Ro, type = "l", ylim = c(0, 300),
     main = "Vrije receptoren bij dosis 0.1", xlab = "Tijd in uren", ylab = "receptoren in fmol/mg eiwit")
lines(x = medians$time[medians$dose==0.1], y = medians$Free_receptor[medians$dose==0.1], lty = "dotted", col = "black", bty = "n")
legend("topright", c("model", "experiment"), lty = c("solid", "dotted"), col = c("black", "red"), bty = "n")

out_dose_03 <- as.data.frame(out_dose_03)

#plot 3
plot(out_dose_03$Rmo, ylim = c(0, 5), type = "l",
     main = "mRNA bij dosis 0.3", xlab = "Tijd in uren", ylab = "mRNA in fmol/g lever")
lines(x = medians$time[medians$dose==0.1], y = medians$mRNA[medians$dose==0.1], lty = "dotted", col = "black", bty = "n")
legend("topright", c("model", "experiment"), lty = c("solid", "dotted"), col = c("black", "red"), bty = "n")

#plot4
plot(out_dose_03$Ro, type = "l", ylim = c(0, 300),
     main = "Vrije receptoren bij dosis 0.3", xlab = "Tijd in uren", ylab = "receptoren in fmol/mg eiwit")
lines(x = medians$time[medians$dose==0.1], y = medians$Free_receptor[medians$dose==0.1], lty = "dotted", col = "black", bty = "n")
legend("topright", c("model", "experiment"), lty = c("solid", "dotted"), col = c("black", "red"), bty = "n")

```