

Week 1: mRNA dynamic

Jurrien de Jong en Miguel Botter van Elburg

2021-04-23

notatie: Met de synthese als aantal nieuwe transcripties per seconde (m) en de afbraak is de ratio (r) vermenigvuldigt met het aantal transcripties (R). deze worden gevisualiseerd door figuren te knitten/genereren door het model met diverse parameters recursief aan te passen.

Introduction

Introduction of the research and introduction research questions Ons onderzoek zal een dynamisch mRNA synthese model. De onderzoeksvragen zijn; - Welke parameters moeten er geprogrammeerd worden? - Er moeten internet bronnen gevonden worden waar de formule $dR/dt = -rR + m$ vandaan komt. - We moeten een biologisch model tekenen en we leggen de formule door middel van een vertaling uit. - Achterhalen wat de return waarde van de model functie in R is, daarna deze verder toelichten (waarom we deze returnen en niet R zelf).

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 Het onderzoeksdoel is om een dynamisch mRNA proces te modelleren door te programmeren en visualiseren in R met behulp van simulaties. De onderzoekshypothese luidt; naarmate de r groter wordt (hellingsgetal) zal de uitkomst van de vergelijking $dR/dt = -rR + m$ groter worden (dus dR/dt wordt groter).

TEXT HERE

Theory

De tijdelijke dynamica van geactiveerde mRNA transcriptie is beschreven door de code die te vinden is onder Methods.

TEXT HERE - Describe biological model - Picture of the biological model

vr 3 hier beantwoorden en refereren naar bron artikel (theorie) In dit onderzoek worden de parameters R en m geprogrammeerd, omdat deze variabel per tijdseenheid zijn. Op internet is de volgende internet bron gebruikt die uitlegt waar de formule $dR/dt = -rR + m$ vandaan komt; @ref(fig:formule_uitleg_bron)

```
knitr::include_graphics("model_reference.png")
```

Problem 3: Sensitivity Analysis of Activated mRNA Transcription

mRNA temporal dynamics are typically described by the following equation.

$$\frac{d[mRNA]}{dt} = r - \gamma_m[mRNA]$$

Generally, the synthesis rate of mRNA (r) can be represented as

$$r = \frac{k[A]^n}{K^n + [A]^n} + k_0$$

r = Overall Rate of Transcription

k = Activated Transcription Rate Constant $\sim V_{Max}$

K = Promoter Dissociation Constant $\sim K_M$

$[A]$ = Transcription Activator Concentration

n = Hill Coefficient (> 1 leads to cooperativity)

k_0 = Leaky Transcription Rate

We can measure the strength of the activator in terms of the Fold Change in overall transcription rate with respect to the leaky transcription rate.

$$F = \frac{r}{k_0} = 1 + \frac{k[A]^n}{k_0 K^n + k_0[A]^n} = \frac{k_0 K^n + (k_0 + k)[A]^n}{k_0 K^n + k_0[A]^n}$$

$$F = \frac{\left(1 + \frac{k_0 + k}{k_0 K^n} [A]^n\right)}{1 + \frac{[A]^n}{K^n}} = \frac{1 + a_1 [A]^n}{1 + a_2 [A]^n}$$

$$a_1 = \frac{k_0 + k}{k_0} \frac{1}{K^n} > \frac{1}{K^n} = a_2$$

1. For the general case $n = n$ and for the specific case $n = 1$, derive the sensitivity for the general case $n = n$ and for the specific case $n = 1$, derive the sensitivity coefficient

$$s = \frac{d \ln(F)}{d \ln([A])} = \frac{[A]}{F} \frac{dF}{d[A]} \text{ for } n = 1, n$$

2. For $a_1 = 5, a_2 = 1$, and $n = \{1, 2\}$, plot the fold change F (log scale) against the concentration $[A]$ (log scale) and the sensitivity curve S (normal axis) against the concentration $[A]$ (log scale).
3. Comment on the effects of cooperativity ($n > 1$) on the overall fold change and the sensitivity. Why might cooperativity be beneficial for this system?

<https://d2vlcm6117u1fs.cloudfront.net/media%2Ffe7e%2Ffe7e23282-c3fd-4367-8a63-a13364e0c120%2FphpSLUnLT.png> (netjes in de bibliotheek bibtex).

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

$$\frac{\delta R}{\delta t} = -r * R + m$$

Describe each element and the transformations

Beantwoord de volgende vragen

- [1] Welke parameters moet je programmeren?
- [2] Zoek bronnen op internet die uitleggen waar de formule $dR/dt = -rR + m$ vandaan komt.
- [3] Teken het biologisch model en leg de vertaling naar de formule uit. (komt in het include_graphics)
- [4] Wat is de return waarde van de model functie in R? Waarom return je die en niet R zelf?

Methods

```
parameters <- c(r = 0.1, m = 150)

# Functie met de volgende parameters:
#   - t = Tijds lengte
#   - R = Het aantal transcripten
#   - parms = De "rate of decay" en het aantal nieuwe transcripten per tijdseenheid.

# Deze functie berekent de dR per tijdseenheid en returned deze in een lijst.
mRNA_func <- function(t, R, parms){
  with(as.list(c(parms)),{
    dR <- -r * R + m
    return(list(c(dR)))
  })
}

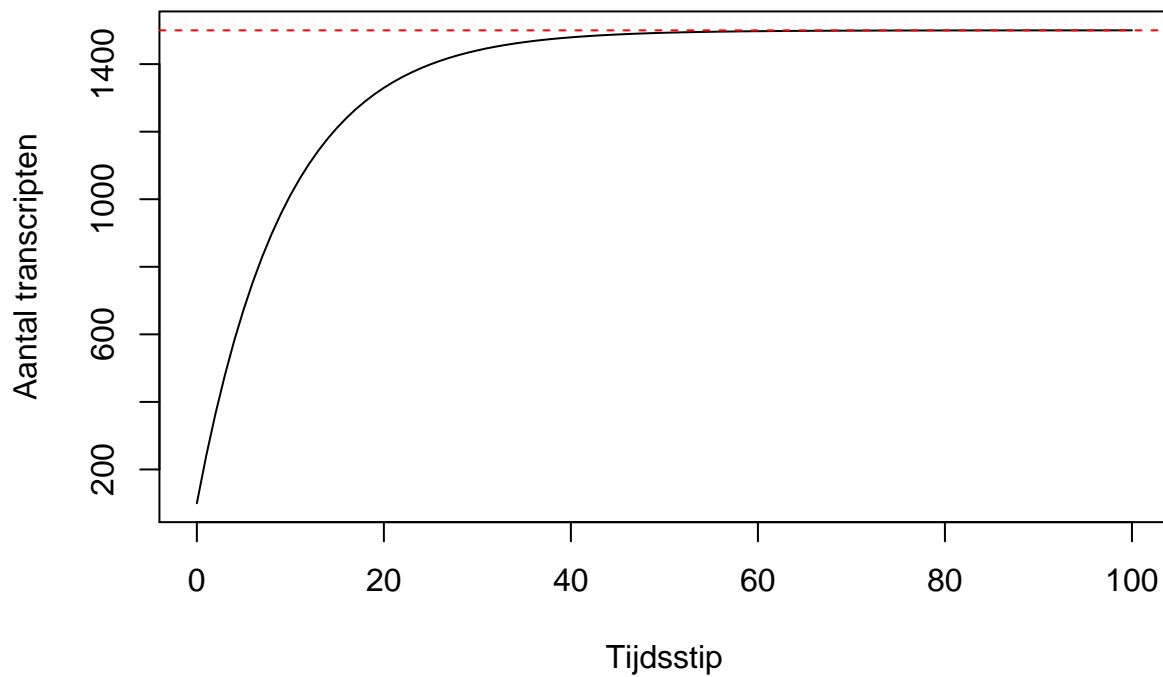
# We maken een tijds lengte van t = 0 tot t = 100.
t <- seq(0, 100)

# De beginwaarde van R is 100 transcripten
state <- c(R = 100)

# Run de "ode" functie die met bepaalde parameters een model kan weergeven
# En sla dit op in out
out <- deSolve::ode(times = t, y = state, parms = parameters, func = mRNA_func, method = "euler")
# Plot de verkregen values uit out.
plot(out, main = "mRNA model", xlab = "Tijdsstip", ylab = "Aantal transcripten")

max_value <- max(out)
abline(h = max_value, col = "red", lty = 2)
```

mRNA model



```
cat("Max Value :", max_value)
```

```
## Max Value : 1499.963
```

TEXT HERE

```
# Functie met de volgende parameters:
#   - t = Tijds lengte
#   - R = Het aantal transcripten
#   - parms = De "rate of decay" en het aantal nieuwe transcripten per tijdseenheid.

# Deze functie berekent de dR per tijdseenheid en returned deze in een lijst.
mRNA_func <- function(t, R, parms){
  with(as.list(c(parms)),{
    dR <- -r * R + m
    return(list(c(dR)))
  })
}

# We maken een tijds lengte van t = 0 tot t = 100.
t <- seq(0, 30)

# De beginwaarde van R is 100 transcripten
state <- c(R = 100)

# Run de "ode" functie die met bepaalde parameters een model kan weergeven
# En sla dit op in out

# -----
# We gaan 3 scenarios plotten
```

```

parameters <- c(r = 0.2, m = 5)
out_1 <- deSolve::ode(times = t, y = state, parms = parameters, func = mRNA_func, method = "euler")

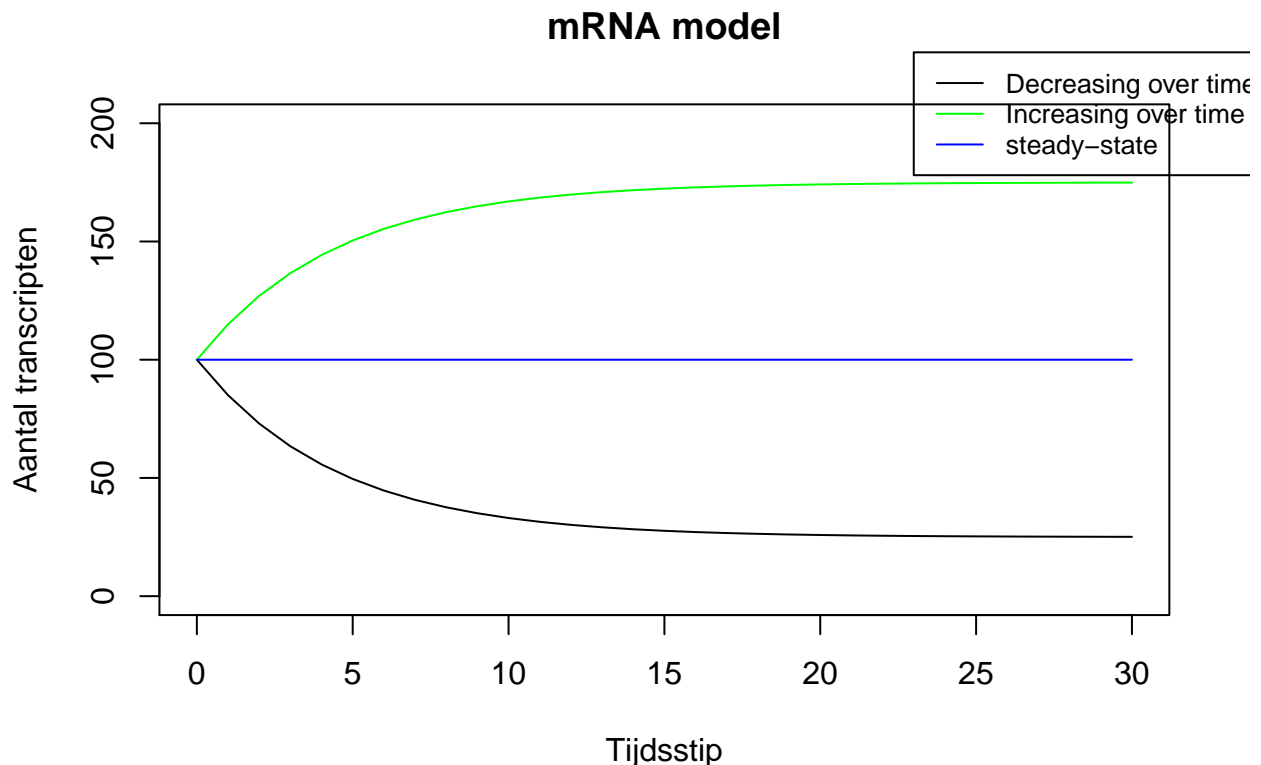
parameters <- c(r = 0.2, m = 35)
out_2 <- deSolve::ode(times = t, y = state, parms = parameters, func = mRNA_func, method = "euler")

parameters <- c(r = 0, m = 0)
out_3 <- deSolve::ode(times = t, y = state, parms = parameters, func = mRNA_func, method = "euler")

# Plot de verkregen values uit out.
plot(out_1, main = "mRNA model", xlab = "Tijdstip", ylab = "Aantal transcripten", ylim = c(0, 200))
lines(out_2, col = "green")
lines(out_3, col = "blue")

# Add a cool legend!
par(xpd=TRUE)
legend(23, 230, legend=c("Decreasing over time", "Increasing over time", "steady-state"),
      col=c("black", "green", "blue"), lty=1, cex=0.8)

```



The software model

Hier vr 4! Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van package deSolve (v1.28) met bijbehorende functies zoals de functie ode (ordinary differential equation, gewoonlijke differentiaal vergelijking). met de ode functie worden er tijds afhankelijke parameters gebruikt om de differentiele vergelijkingen op te lossen.

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

De code bevat een functie die per tijdstip de afgeleide bepaald, dR. Hij heeft daarvoor verschillende parameters nodig zoals, de decay per tijdseenheid en tijdslengte. ODE werkt als een soort loop, hij runt de gemaakte

functie mRNA_func per tijdstip en returned uiteindelijk de verkregen afgeleide waarden. Dit word op het laatst geplot in een grafiek zodat ook de evenwichtstoestand zichtbaar is.

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

Wat is de return waarde van de model functie in R? Waarom return je die en niet R zelf?

De return waarde van de functie mRNA_func geeft per tijdstip de afgeleide terug ingepakt in een list omdat de functie ode van deSolve een list nodig heeft als input. Wij returnen dit zelf omdat we niet willen dat de ode functie vaker loopt dan nodig is (want de return geeft all waarden terug, en is een soort van break uit de functie).

Model configuration

Hier antwoorden vr 1 invullen! Explain chosen initial state, parameter values and time sequence. Use tables with values as for example below

Table 1: Parameter Values

Parameter	Value	Unit
r	0.2	$AantalDecay'spertijdseenheid$
m	0.2	$hAantaltranscriptenpertijdseenheid$

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.

Discussion and Conclusion

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.

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. Soetaert, K., De Jong, T., and Woodrow Setzer, R.: *Solving differential equations in R: package deSolve*, J. Stat. Softw., 33, 1-25, 2010.