

Week2_opdracht

Sam Nelen

2023-05-17

Contents

1	Introductie	1
1.1	Doel	1
1.2	Theorie	2
1.3	Functions	2
2	Methodes	3
2.1	Het software model	3
2.2	Model configuratie	3
3	Resultaten	4
4	Discussie en Conclusie	5
4.1	Discussie	5
4.2	Conclusie	5

1 Introductie

Corticosteroiden zijn er in twee vormen: glucocorticoiden en mineralocorticoiden. De glucocorticoiden 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 mineralocorticoiden 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 word vooral gefocust op de glucocorticoiden en dan specifiek methylprednisolon, vanwege het onderdrukken van ontstekingsreacties.

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

1.1 Doel

Het doel van dit onderzoek is om een model te implementeren die de expressie van glucocorticoid receptoren toont. Hierbij word vooral gekeken naar de remming door middel van corticosteroiden. In dit onderzoek wordt naar methylprednisolon (MPL) als corticosteroiden, en de werking met het MLP-receptor complex.

Dit model is opgezet met verschillende differentiaalvergelijkingen die verder worden omschreven in [Theorie](#). Verder worden de resultaten in grafieken getoond die de werking van het model laten zien. Het verwachte resultaat van dit model is dat er op een gegeven moment een evenwicht word bereikt in het aantal mRNA receptors.

1.2 Theorie

In figuur 1 wordt een biologisch model weergegeven van de werking van corticosteroiden. De eerste stap is via diffusie de corticosteroiden binnen krijgen in de cel. Deze corticosteroiden binden zich dan aan een receptor, waarna dit receptorcomplex de nucleus van een cel binnentreedt. Dit bind zich aan het target DNA waardoor de transcriptie van sommige onderdelen word verlaagd of verhoogd. Een van die onderdelen is een vermindering in de aanmaak van receptoren. Hierdoor word er op een bepaald moment een evenwicht bereikt. Dit is te zien in de resultaten die uit het model komen.

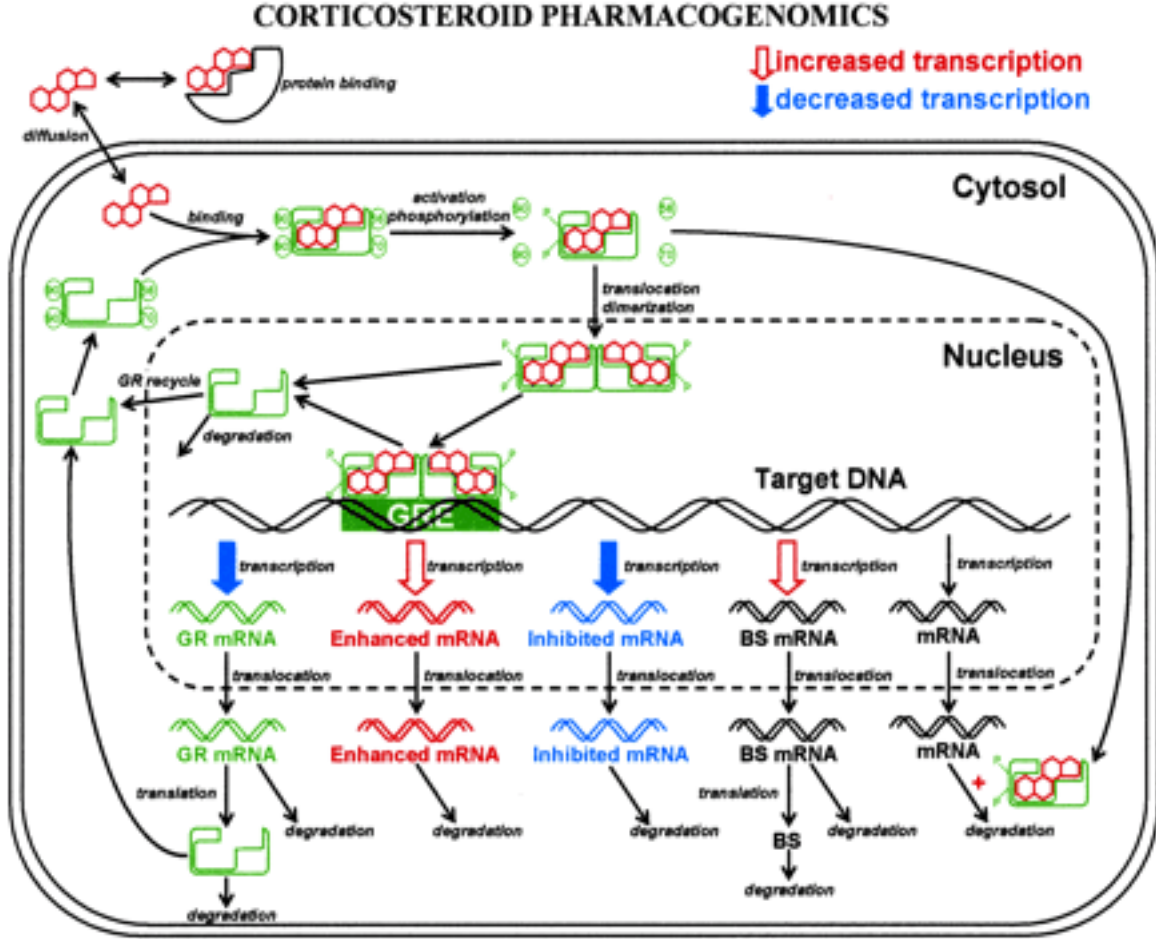


Figure 1: Overzicht van een biologisch model over de expressie van glucocorticoid receptoren

1.3 Functions

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

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

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

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

2 Methodes

2.1 Het software model

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

Het model word gesimuleerd met verschillende formules. Dit gebeurt doormiddel van de r (versie 4.3.0) programmeer taal. De gebruikte IDE is RStudio (versie 2023.03.0) met de deSolve (versie 1.35) library. Om door het model heen te lopen word er een functie opgezet waarbij alle wiskundige formules worden ingevoerd. Door de deSolve functie ode() aan te roepen kan er door de model functie heen gelopen worden. Aan deze deSolve functie worden alle parameters, de startwaarde en de looptijd meegegeven. Op deze manier worden de verschillende waarden op een bepaald tijdpunt berekend en is er in dit geval een biologisch proces gemodelleerd.

```
if (!require("deSolve", quietly = TRUE))
  install.packages("deSolve")
library(deSolve)

volume_D <- 20
molar_mass <- 374.471
nmol <- volume_D * 1000 * (1/ molar_mass)
parameters <- c(ks_Rm = 2.90, IC50_Rm = 26.2, kon = 0.00329, kT = 0.63, kre = 0.57,
                Rf = 0.49, kd_R = 0.0572, kd_Rm = 0.612, ksr = 3.22, D = nmol)

model <- function(t, y, parms){
  with(as.list(c(y, parms)),{
    dmRNA.R_dt <- ks_Rm * (1-(drn/(IC50_Rm + drn))) - kd_Rm * mRNA.R

    dR_dt <- ksr * mRNA.R + Rf * kre * drn - kon * D * R - kd_R * R

    dDR_dt <- kon * D * R - kT * dr

    dDRN_dt <- kT * dr - kre * drn

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

state <- c(mRNA.R = 4.74, R = 267, dr = 0, drn = 0)
times <- seq(0, 48, by = 1)

output <- ode(y = state, times = times, func = model, parms = parameters, method = "euler")
```

2.2 Model configuratie

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

De verschillende parameters en variabelen zijn op basis van een aantal experimenten met methylprednisolon in ratten bepaald. Deze parameters en variabelen zijn hieronder in tabel 1 en 2 te zien. De variabelen worden als startwaarden meegegeven aan het model.

Table 1: Parameter Waardes

Parameter	Value	Unit
k_{s_Rm}	2.90	fmol/g liver/h
IC_{50_Rm}	26.2	fmol/mg protein
k_{on}	0.00329	L/nmol/h
k_T	0.63	1 / h
k_{re}	0.57	1 / h
R_f	0.49	
k_{d_R}	0.0572	1 / h
k_{d_Rm}	0.612	
k_{s_R}	3.22	
D	53.4086752	nmol/L

Table 2: Variabele Waardes

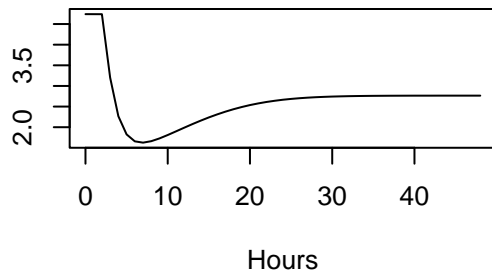
Variabele	Value	Unit
R_{m0}	4.74	fmol / g liver
R_0	267	fmol/mg protein
DR	0	fmol/mg protein
$DR(N)$	0	fmol/mg protein

3 Resultaten

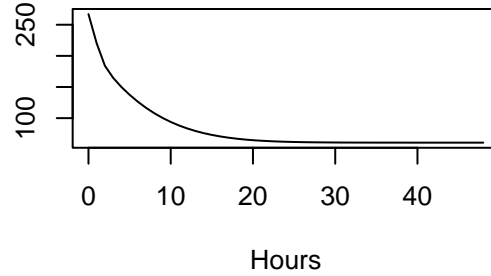
Introduction of results, how does it answer your research questions.

```
plot(output, main=c("Concentratie receptor mRNA",
                    "Concentratie vrije receptor",
                    "Dichtheid receptor complex",
                    "Hoeveelheid\nreceptor complex in celkern"),
      xlab="Hours")
```

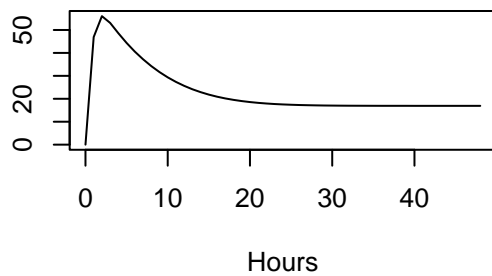
Concentratie receptor mRNA



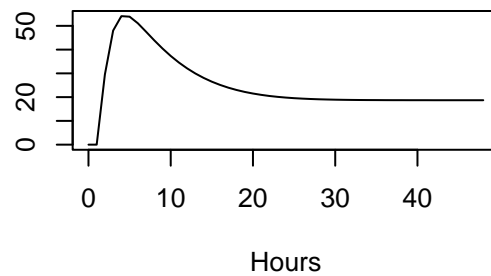
Concentratie vrije receptor



Dichtheid receptor complex



**Hoeveelheid
receptor complex in celkern**



- 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 Discussie en Conclusie

4.1 Discussie

- 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 Conclusie

Discuss what your goal was, what the end result is and how you could continue working from here.

References

- [1] Elizabeth K. Johnsrud, Sevasti B. Koukouritaki, Karthika Divakaran, Laura L. Brunengraber, Ronald N. Hines and D. Gail McCarver: Human Hepatic CYP2E1 Expression during Development , 33, 1-25, 2010.