

Week 3 thema 8

Sam Nelen

2023-06-14

Contents

1	Introductie	1
1.1	Doel	1
1.2	Theorie	1
2	Methods	3
2.1	The software model	3
2.2	Model configuration	4
3	Results	4
3.1	Opdracht 1	4
3.2	Opdracht 2	6
4	Discussion and Conclusion	6
4.1	Discussion	6
4.2	General conclusion and perspective	6

1 Introductie

In dit onderzoek worden de waardes van het model vergeleken met de waardes van het fysieke onderzoek bij de ratten. Dit zorgt ervoor dat de werking van het model word bepaald en of deze goed werkt. Om dit te vergelijken worden met behulp van verschillende grafieken de resultaten van het model en het experiment vergeleken. Nu is dus de vraag of dit te behalen is met de verschillende grafieken en of dit een goed beeld geeft.

1.1 Doel

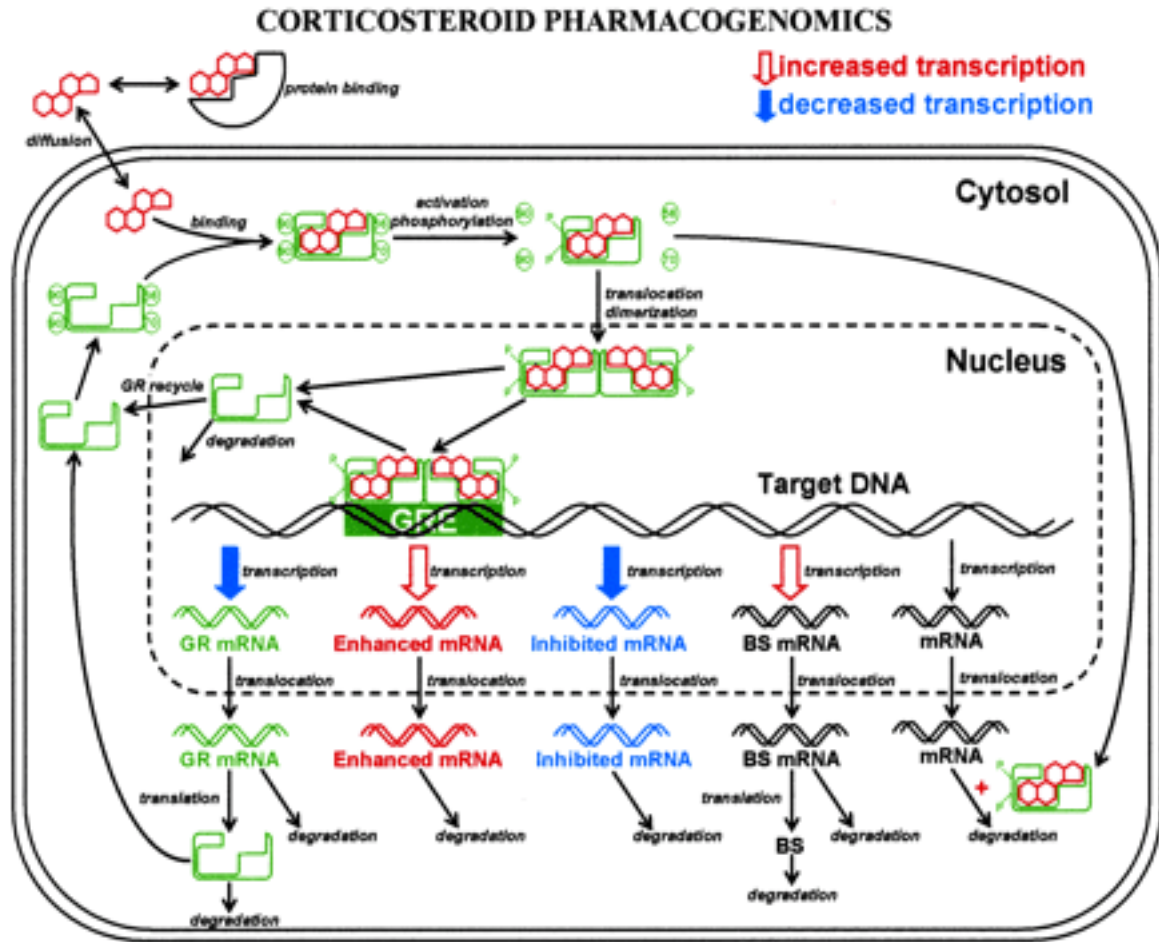
Met dit onderzoek word dus vooral gekeken naar de werking van het model ten opzichte van de resultaten uit de echte wereld. Dit doel word behaald door de verschillende waardes uit het model en het onderzoek te vergelijken. Door grafieken te maken worden ze het best vergeleken en is het ook op een overzichtelijke manier te zien. De verwachting zal zijn dat het model in grote lijnen overeen zal komen met het experiment. Bij het experiment is er natuurlijk altijd een mogelijkheid op uitschieters en meetfouten. Hierdoor kan het zijn dat op sommige punten de waardes niet overeen komen.

- 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

1.2 Theorie

In figuur 1 wordt een biologisch model weergegeven van de werking van corticosteroïden. De eerste stap is via diffusie de corticosteroïden binnen krijgen in de cel. Deze corticosteroïden binden zich dan aan een

receptor, waarna dit receptorcomplex de nucleus van een cel binnentreedt. Dit bindt zich aan het target DNA waardoor de transcriptie van sommige onderdelen wordt verlaagd of verhoogd. Een van die onderdelen is een vermindering in de aanmaak van receptoren. Hierdoor wordt er op een bepaald moment een evenwicht bereikt. Dit is te zien in de resultaten die uit het model komen.



Functions

##

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

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

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

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

```
data_MPL <- read.csv("MPL.csv", na.strings = "NA")
median_MPL_01 <- median(data_MPL$MPL_conc[data_MPL$dose==0.1], na.rm=TRUE)
median_MPL_03 <- median(data_MPL$MPL_conc[data_MPL$dose==0.3], na.rm=TRUE)
```

Voor de concentratie van methylprednisolon (MPL) wordt de mediaan van alle concentraties over de tijdstippen berekend, zoals hierboven in het code blok te zien is. Dit gebeurt voor elke doses apart waarbij de volgende waarden uitkomen: 14.59 ng/ml en 39.925 ng/ml. Deze waarden voor respectievelijk de 0.1 en 0.3 doses worden gebruikt bij het omzetten naar de juiste eenheden voor de concentratie MPL in het model.

```
medians <- aggregate(data_MPL[,c("MPL_conc", "mRNA", "Free_receptor")],
                     list(data_MPL$dose, data_MPL$time),
                     median, na.rm=TRUE)
names(medians)[1:2] <- c("dose", "time")
```

Verder wordt de dataset nog wat opgeschoond zodat die wat makkelijker in gebruik is. Op elk tijdstip in de dataset zijn namelijk vier metingen om de kans op meetfouten te verkleinen. Ook hier wordt daarom weer de mediaan per doses per tijdstip gepakt van de metingen, waarna deze worden samengevoegd in een nieuwe dataset. De manier waarop dit gebeurt wordt hierboven beschreven.

2 Methods

2.1 The software model

Het model wordt 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 wordt 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 tijdstip berekend en is er in dit geval een biologisch proces gemodelleerd.

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

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

volume_D0.1 <- 14.59
molar_mass <- 374.471
nmol0.1 <- volume_D0.1 * 1000 * (1/ molar_mass)
parameters0.1 <- 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 = nmol0.1)

volume_D0.3 <- 39.925
nmol0.3 <- volume_D0.3 * 1000 * (1/ molar_mass)
parameters0.3 <- 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 = nmol0.3)

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, 168, by = 1)

output0.1 <- as.data.frame(ode(y = state, times = times, func = model,
                              parms = parameters0.1, method = "euler"))
output0.3 <- as.data.frame(ode(y = state, times = times, func = model,
                              parms = parameters0.3, method = "euler"))

```

2.2 Model configuration

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	
$D0.1$	38.9616285	nmol/L
$D0.3$	106.6170678	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 Results

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

3.1 Opdracht 1

```

if (!require("ggplot2", quietly = TRUE))
  install.packages("ggplot2")
if (!require("cowplot", quietly = TRUE))
  install.packages("cowplot")
library(ggplot2)
library(cowplot)

```

```

#code to generate figures with title, subscripts, legenda etc
plot0.1 <- ggplot(data = output0.1, aes(x=time, y=mRNA.R)) +
  geom_line() +
  geom_line(data = subset(medians, dose %in% c(0.0, 0.1)), aes(x=time, y=mRNA),
    color="red") +
  geom_point(data = subset(data_MPL, dose %in% c(0.0, 0.1)), aes(x=time, y=mRNA))

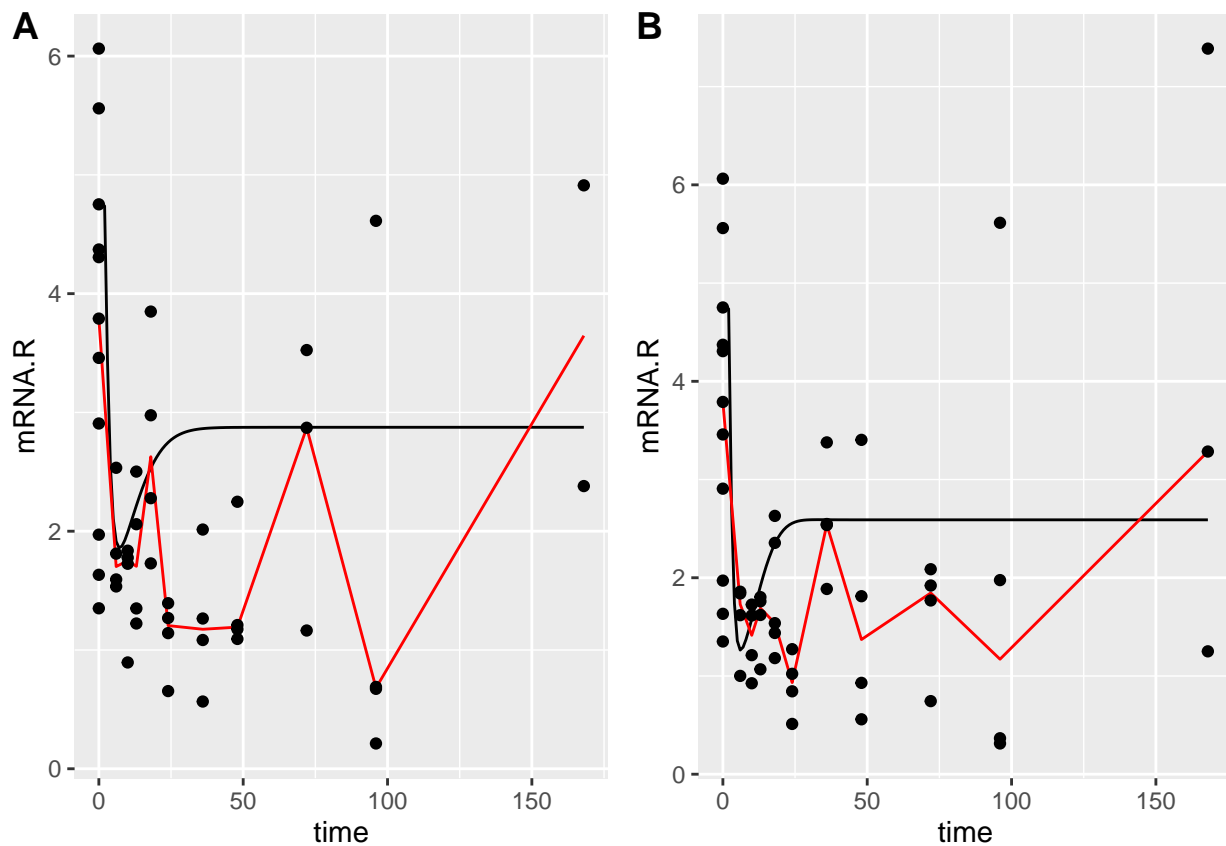
plot0.3 <- ggplot(data = output0.3, aes(x=time, y=mRNA.R)) +
  geom_line() +
  geom_line(data = subset(medians, dose %in% c(0.0, 0.3)), aes(x=time, y=mRNA),
    color="red") +
  geom_point(data = subset(data_MPL, dose %in% c(0.0, 0.3)), aes(x=time, y=mRNA))

plot_grid(plot0.1, plot0.3, labels = "AUTO")

```

Warning: Removed 5 rows containing missing values (`geom_point()`).

Warning: Removed 2 rows containing missing values (`geom_point()`).



```

# ggplot(data = output0.1, aes(x=time, y=R)) +
#   geom_line() +
#   geom_line(data = subset(medians, dose %in% c(0.0, 0.1)), aes(x=time, y=Free_receptor),
#     color="red") +
#   geom_point(data = subset(data_MPL, dose %in% c(0.0, 0.1)), aes(x=time, y=Free_receptor))
#
# ggplot(data = output0.3, aes(x=time, y=R)) +
#   geom_line() +

```

```
# geom_line(data = subset(medians, dose %in% c(0.0, 0.3)), aes(x=time, y=Free_receptor),
#           color="red") +
# geom_point(data = subset(data_MPL, dose %in% c(0.0, 0.3)), aes(x=time, y=Free_receptor))
```

Als is te zien in de figuren 1 en 2 geeft de rode lijn de mediaan aan van de gemeten resultaten van het fysieke onderzoek. Dit geeft een beter beeld van de verschillende metingen omdat er op elk tijdstip 4 metingen zijn gedaan. Door deze dan weer te geven met de mediaan worden uitschieters en bijvoorbeeld meetfouten er beter uit gehaald. Dit geeft dan weer een beter beeld van de verkregen resultaten. Als er dan verder gekeken wordt naar het verschil in doseringen is er een groot verschil te zien. Bij een lagere dosering van het medicijn is duidelijk te zien dat de verlaging in vrije receptoren langzamer en minder groot is. Wat ook vrij logisch is aangezien er minder methylprednisolon aanwezig is om aan de receptoren te binden.

Verder lijkt het model goed overeen te komen op de meeste punten met de resultaten van het onderzoek. Op sommige tijdstippen en bij bijvoorbeeld receptor mRNA lijken de waarden wat af te wijken van elkaar. Dit kan aan meerdere dingen gelegen hebben. Zo kunnen er bijvoorbeeld wat meetfouten zijn geweest, maar kunnen het ook dingen zijn die moeilijk in een model zijn weer te geven. In het echt kan natuurlijk een deel van het medicijn nooit binden aan de receptor en meteen afgevoerd worden. Deze dingen zijn natuurlijk moeilijk weer te geven in een model en kan de verschillen in sommige resultaten verklaren. Maar over het algemeen lijken het model en de onderzoeksresultaten goed overeen te komen.

3.2 Opdracht 2

- 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 Discussion and Conclusion

4.1 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.

4.2 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.