Trabajo Práctico 2

Toda la programación relativa a este trabajo debe ser realizada en Matlab u Octave.

El presente trabajo se centra en el artículo de Lemaire *et al.* [1]. En dicho artículo, los autores presentan un modelo de crecimiento óseo basado en un balance entre osteoblastos y osteoclastos. Un entendimiento completo de biología detrás del modelo no es necesario. El modelo está resumido en los apéndices A.2, A.3 y A.4 y consiste en un sistema de tres ecuaciones diferenciales para las concentraciones molares de los osteoblastos activos, los osteoblastos responsivos y los osteoclastos activos. Otros factores involucrados son: la hormona paratiroidea (PTH), el factor de crecimiento transformate beta (TGF-β), la osteoprogerina (OPG), el receptor activador del factor nuclear κB (RANK) y el ligando de receptor activador del factor nuclear κB (RANKL).

1. Escriba una función que resuelva numéricamente sistemas de ecuaciones diferenciales del tipo

$$\dot{\vec{x}} = f(t, \vec{x}, p\vec{a}r) \qquad t \geq t_0, \tag{1}$$

$$\vec{x}(t_0) = \vec{x}_0. \tag{2}$$

   Para resolverlo utilice:

   - Grupo 1: Heun.
   - Grupo 2: Runge-Kutta 4.
   - Grupo n con $n > 2$: lo mismo que fue especificado para el grupo $\mathrm{mod}(n, 3) + 1$.

   La función debe tener el prototipo:

   ```
   [x,t] = miode(f,x0,t0,tf,dtmax,tol,par)
   ```

   donde

   - `x`: Es la una matriz de $n \times K$ correspondiente aproximación numérica a la solución del sistema de ecuaciones diferenciales, donde K es el número de ecuaciones diferenciales (variables) y n es el número de pasos temporales de integración (= longitud de `t`).
   - `t`: Vector de instantes de tiempo de longitud n.
   - `f`: Función $f(t, \vec{x}, p\vec{a}r)$.
   - `x0`: Condición inicial.
   - `t0`: Tiempo inicial.
   - `tf`: Tiempo final.
   - `dtmax`: Máximo paso de integración.
   - `tol`: Tolerancia.
   - `par`: Parámetros para la función $f(t, \vec{x}, p\vec{a}r)$.

   El paso de integración utilizado se debe definir a partir de la tolerancia. La tolerancia es una cota superior para el máximo error absoluto. Para ello, deberá encontrar una forma de estimar el error absoluto.

   Pruebe el correcto funcionamiento de su programa con al menos un ejemplo.

2. Utilice la función `miode()` para reproducir los gráficos en la Fig. 2 del [1]. Especifique el paso de integración en cada caso, usando una tolerancia de 10^{-6}. Envíe un script de Matlab u Octave que realice las simulaciones y genere todos los gráficos correspondientes. Para ello, resuelva las ecuaciones diferenciales (A.1):

$$\frac{dR}{dt} = D_R \cdot \pi_C - \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R + I_R,$$
$$\frac{dB}{dt} = \frac{D_B}{\pi_C} \cdot R - k_B \cdot B + I_B,$$
$$\frac{dC}{dt} = D_C \cdot \pi_L - D_A \cdot \pi_C \cdot C + I_C.$$

Para cada figura debe utilizar los parámetros:

- Fig. 2(A)-1:
$$I_B(t) = \begin{cases} 0{,}0001 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_R(t) = I_C(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$
- Fig. 2(A)-2:
$$I_C(t) = \begin{cases} 0{,}0001 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_R(t) = I_B(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$
- Fig. 2(A)-3:
$$I_R(t) = \begin{cases} 0{,}0001 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_C(t) = I_B(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$
- Fig. 2(B)-1:
$$I_B(t) = \begin{cases} -8{,}3 \times 10^{-5} & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_R(t) = I_C(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$
- Fig. 2(B)-2:
$$I_C(t) = \begin{cases} -0{,}00029 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_R(t) = I_B(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$
- Fig. 2(B)-3:
$$I_R(t) = \begin{cases} -0{,}00012 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$
$$I_C(t) = I_B(t) = I_L(t) = I_O(t) = I_P(t) = 0$$

- Fig. 2(C)-1:

$$I_P(t) = \begin{cases} 1000 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$

$$I_C(t) = I_B(t) = I_R(t) = I_L(t) = I_O(t) = 0$$

- Fig. 2(C)-2:

$$I_O(t) = \begin{cases} 2{,}5 \times 10^5 & t \in [20, 80] \\ 0 & t \notin [20, 80] \end{cases}$$

$$I_C(t) = I_B(t) = I_R(t) = I_L(t) = I_P(t) = 0$$

- Fig. 2(C)-3:

$$I_L(t) = \begin{cases} 0 & t < 20 \\ 10^4 & t \geq 20 \end{cases}$$

$$I_O(t) = \begin{cases} 0 & t < 80 \\ 9 \times 10^4 & t \geq 80 \end{cases}$$

$$I_C(t) = I_B(t) = I_R(t) = I_P(t) = 0$$

El resto de los parámetros son como figuran en la Sección A.4 del artículo.

Nota: Para la última figura, no utilice una tasa de 10 pM/día de administración de RANKL (como dice en el artículo), sino de 10^4 *pM/día.*

Referencias

[1] Vincent Lemaire, Frank L. Tobin, Larry D. Greller, Carolyn R. Cho, and Larry J. Suva. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. 229:293–309, 2004.