**Growth, innovation, scaling, and the pace of life in cities**

Luís M. A. Bettencourt\*†, Jose´ Lobo‡, Dirk Helbing§, Christian Ku¨ hnert§, and Geoffrey B. West

Los modelos matemáticos propuestos para estudiar la autofagia consisten en sistemas complejos cuya complejidad radica en la jerarquía del sistema que va desde el nivel de las células hasta el nivel del organismo completo. Cada nivel de jerarquía es dinámico. Incluso si estos niveles parecen tener comportamientos predecibles, se pueden dar saltos abruptos estocásticos en cualquier momento y cambiar el ambiente celular. Hay experimentos que se enfocan en un gen único pero no son adecuados para entender la naturaleza compleja del sistema. Los modelos matemáticos incorporan esta complejidad al estudiar los genes o proteínas cruciales para guiar al sistema.

Además de los sistemas de EDO, también se han empleado ecuaciones diferenciales de retraso (DDE) pues el retraso en el tiempo es una propiedad inherente que ocurre naturalmente en los sistemas biológicos, y que representa la duración de procesos escondidos entre dos procesos principales, por ejemplo, el tiempo entre la infección de una célula por algún patógeno y la subsecuente producción de nuevos patógenos.

Un sistema biológico conlleva la incertidumbre de que no está completamente entendido. Para simular esto se agrega ruido estocástico, como oscilaciones hormonales, respiración, variaciones en la presión sanguínea, metabolismo celular, etc. Estos modelos pueden llevar al sistema a donde sea, pero deben seguir ciertas restricciones en la biología de sistemas, por ejemplo, una concentración negativa de una proteína o una población negativa no tendrán sentido. También debe haber una cota superior para la concentración de una proteína dentro de una célula.

Cada uno de los cinco pasos de la autofagia ejerce un efecto distinto en el sistema, y las reacciones bioquímicas son no lineales. La autofagia es un puente entre la supervivencia y la muerte de la células, las cuales dependen de las señales extracelulares e intracelulares, y que son dos distintos atractores del sistema que se pueden modelar junto con puntos fijos y ciclos límite.

Los modelos basados en agentes capturan la complejidad del sistema al generar los fenómenos emergentes que surgen al aplicar reglas básicas a los entes que autónomos que toman decisiones con respecto a las interacciones que existen entre ellos. Estos modelos existen en versión discreta, como en los autómatas celulares, pero también en versión continua, como en el estudio de la densidad de células tumorales y de la distribución de nutrientes. El modelo híbrido tridimensional de Voronoi-Delaunay utiliza ecuaciones de reacción-difusión para describir la distribución espacio-temporal del oxígeno y la glucosa, y para determinar los mecanismos que inducen la necrosis.

En la red de Petri hay dos tipos de nodos: los lugares, que representan especies químicas como metabolitos, proteínas, enzimas, ADN, ARN, etc., y las transiciones, que se refieren a las reacciones químicas como la activación, inhibición, fosforilación, etc. Los arcos conectan a los nodos y están pesados para representar la estequiometría de las reacciones.

Los sistemas biológicos pueden ser representados como redes que describen la organización física y espacial de los organismos. La biología de sistemas emplea un enfoque pragmático para explicar las propiedades emergentes de tales redes y así entender los procesos biológicos a nivel molecular, celular, de tejido, órganos, y del cuerpo completo. La biología de sistemas busca explicar en qué medida la conectividad intermodular modula la autofagia.

Se han empleado técnicas de machine learning para clasificar al carcinoma de las células renales usando proteínas de la autofagia. También se ha estudiado el efecto que tienen las alteraciones en el ARNm de algunos genes autofágicos: uno pro apoptosis y otro anti apoptosis, en pacientes de VIH tratados con antirretrovirales.