

TERMODINÁMICA DE LOS PROCESOS IRREVERSIBLES DE UN METABOLISMO

por

Edson Robles & Daniel Barragán¹

Resumen

Robles, E. & D. Barragán: Termodinámica de los procesos irreversibles de un metabolismo. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **30** (116): 419-434. 2006. ISSN 0370-3908.

La célula utiliza la glicólisis para obtener la energía que requiere para llevar a cabo procesos tan complejos como la digestión, la síntesis bioquímica, contracciones musculares, división celular, control de la temperatura corporal, etc. La glicólisis en extractos citoplasmáticos de células de levaduras y en extractos de levaduras libres de células es uno de los tres primeros osciladores bioquímicos descubiertos. A partir del análisis de las posibles rutas bioquímicas involucradas en la glicólisis, Selkov propuso un modelo matemático sencillo alrededor de la enzima PFK y de la pareja ATP-ADP, que permite mostrar algunos de los rasgos característicos del comportamiento oscilatorio. A pesar de que el comportamiento oscilatorio de la glicólisis en extractos citoplasmáticos de células ha sido objeto de amplio estudio experimental, muy pocos esfuerzos se han realizado para llevar a cabo estudios termodinámicos en este sistema. En este trabajo proponemos extender el modelo de Selkov a un sistema de reacción-difusión para ser estudiado en el marco de la termodinámica generalizada de los procesos irreversibles, con el propósito de mostrar como se comportan los niveles de disipación termodinámica ante variaciones en la temperatura.

Palabras clave: Calortropía, estructuras disipativas, termodinámica de los procesos irreversibles, glicólisis.

Abstract

Glycolysis is an alternative means that cells have to get energy for digestion and biochemical synthesis, for maintaining concentration gradients, for muscular contractions and cell division, and for maintaining body heat, and is a way to make the high-energy pyrophosphate bond of ATP. Most cells fall back on Glycolysis only when they have no better biological alternative. Glycolysis in the cytoplasm of yeast cells and in the cell-free extracts of yeast is one of the three biochemical oscillators

¹ Laboratorio de Calorimetría y Dinámica Química No Lineal (451-217). Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 # 45-03, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: dabarraganra@unal.edu.co

discovered. Though not Glycolysis, Selkov proposed a single enzyme oscillator built around PFK enzyme and the ADP-ATP couple to account for many of the facts of oscillating Glycolysis. Metabolism rhythms observed in Glycolysis seemed at first to offer the experimental biochemist a particularly favorable opportunity to study regulation. A few irreversible thermodynamics studies on Selkov model and reaction-diffusion Selkov scheme had been done. Our goal is to show in this paper a study on temperature as a dynamic parameter in the reaction-diffusion Selkov model, for that purpose we have used the extended generalized thermodynamics for irreversible processes in order to quantify the levels of energy-matter dissipation under isothermal and non-isothermal environments. The results show that temperature has a dynamic and thermodynamic control on the dissipative structures and on the level of associated thermodynamic dissipation. The irreversible thermodynamics itself is a valuable tool to understand the macroscopic phenomena and the results obtained in studies of nonlinear dynamics.

Key words: Calortropy, dissipative structures, irreversible thermodynamics, glycolysis.

Introducción

Todo organismo vivo requiere de un continuo suministro y consumo de energía para llevar a cabo todos los procesos biomecánicos, el transporte activo y la biosíntesis. Mediante procesos metabólicos que transforman unas moléculas en otras, un organismo obtiene energía del entorno y de los alimentos, siendo los procesos metabólicos complejas redes de reacciones químicas que continuamente degradan energía libre manteniendo el organismo en constante estado de no-equilibrio (ver figura 1).

El metabolismo de los alimentos que ingerimos usualmente sucede a través de tres etapas ⁽¹⁾: En la primera, los polímeros y macromoléculas se fragmentan en las respectivas sub-unidades constituyentes (monómeros). Una vez que los monómeros generados en la primera etapa entran en la célula, en el citoplasma continúan los procesos de degradación, donde la mayor parte de los átomos de carbono e hidrógeno de los azúcares son convertidos en piruvato, producto que luego en la mitocondria es convertido en los grupos acetil del acetil co-enzima A. En una tercera etapa el grupo acetílico del acetil CoA es completamente degradado en CO₂ y H₂O, generándose durante el proceso la mayor parte del ATP. A través de una serie

de reacciones acopladas, prácticamente la mitad de la energía que, en teoría, puede derivarse de la combustión de carbohidratos y grasas es usada para producir la reacción, energéticamente desfavorable, de fosforilación oxidativa del ADP en ATP.

La glicólisis es el proceso más importante de la segunda etapa. Durante este proceso anaeróbico una molécula de glucosa con seis átomos de carbono se convierte en dos moléculas de piruvato, cada una de ellas con tres átomos de carbono. Esta conversión involucra una secuencia de 10 pasos enzimáticos en los que se crean intermediarios que contienen grupos fosfato⁽²⁾. Durante el proceso la célula hidroliza dos moléculas de ATP para poner en marcha el metabolismo, pero al final produce cuatro moléculas de ATP, por lo que hay una ganancia neta de ATP. Los diez pasos de la glicólisis son una secuencia, termodinámicamente favorable, de reacciones químicas interconectadas, que comienzan con la transformación cinéticamente irreversible de la glucosa en glucosa 6-fosfato (G6P), y que terminan con la transformación cinéticamente irreversible de un enol en una cetona; a partir del enol fosfato del piruvato se obtiene piruvato y ATP. Del mecanismo de la glicólisis destacamos un tercer paso que también es cinéticamente irreversible, y es la obtención de fructosa 1,6-bifosfato (FBP) a partir de fructosa 6-fosfato (F6P), reacción catalizada por la enzima fosfofructoquinasa (PFK). Las restantes reacciones del mecanismo se consideran cinéticamente reversibles.

En esta breve descripción de la glicólisis hemos destacado las reacciones que se consideran cinéticamente irreversibles, ya que estas implican los mayores niveles de disipación de materia y energía en la descripción termodinámica del metabolismo, permitiéndonos ver la glicólisis como un proceso lejos del equilibrio termodinámico, que a la vez es cinética y termodinámicamente regulado por aquellos pasos que se consideren cinéticamente reversibles.

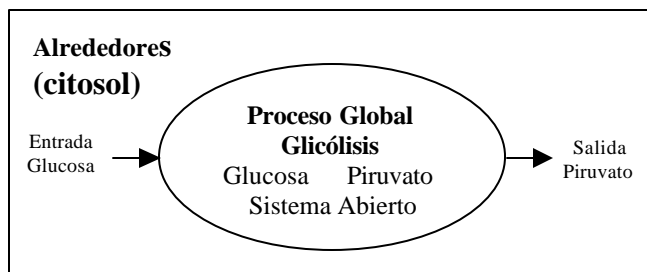


Figura 1. La glicólisis es un proceso lejos del equilibrio termodinámico, durante el cual la glucosa se transforma para producir piruvato y energía (almacenada como ATP).

Durante la biosíntesis de glucosa, la glicogénesis, se omiten los pasos cinéticamente irreversibles⁽¹⁾.

Para la mayoría de las células animales, la glicólisis es sólo una porción de la segunda etapa del catabolismo, ya que el ácido pirúvico que se genera al final, entra rápidamente en las mitocondrias para ser completamente oxidado y convertido en CO_2 y H_2O . En el caso de los organismos anaeróbicos o en tejidos tales como el de algunos músculos que funcionan en condiciones anaeróbicas, la glicólisis puede ser la principal fuente de ATP de la célula. En estos casos, las moléculas de piruvato permanecen en el citosol y, dependiendo del organismo, pueden convertirse en etanol (como en la levadura) o en lactato (como en el músculo).

Oscilaciones durante la glicólisis

Hace más de un siglo que se observó por primera vez la fermentación de azúcares a partir de extractos citoplasmáticos de levadura, y hace más de 50 años que se observó, también por primera vez, un comportamiento oscilatorio en el metabolismo de azúcares en extractos citoplasmáticos de levadura⁽³⁾. Desde entonces, oscilaciones metabólicas durante la glicólisis de azúcares hasta etanol o ácido láctico han sido observadas en una gran variedad de sistemas biológicos, tales como: extracto de corazón de bovino, células tumorales, fibroblastos murinos, extractos de músculos de ratas, extracto citoplasmático de levadura, células de levadura, etc., siendo el sistema biológico más estudiado el de extracto de levadura⁽³⁾. El comportamiento oscilatorio en este sistema se observa en condiciones muy estrictas y restringidas que dependen del método de obtención del extracto citoplasmático, de la temperatura y condiciones generales de manipulación de la levadura, así como de una fuente externa que continuamente suministre el azúcar, es decir que para que el metabolismo presente comportamiento oscilatorio se debe hacer bajo condiciones de sistema abierto⁽⁴⁾.

En suspensiones de levadura las oscilaciones glicolíticas son amortiguadas y se mantienen durante períodos de hasta 30 minutos, pero se pueden volver regulares y sostenidas en el tiempo al proporcionar una inyección permanente del sustrato glicolítico⁽⁵⁾,⁽⁶⁾. En primeros experimentos, esta condición podía satisfacerse si a la suspensión de levadura se le suministraba trehalosa, un metabolito que se transformaba lentamente en sustrato, por medio de la enzima trehalasa.

Los primeros estudios experimentales de oscilaciones metabólicas durante la glicólisis en levadura, permitieron establecer que todos los metabolitos y productos de reacción oscilaban con la misma frecuencia, pero no necesaria-

mente en la misma fase, además permitieron definir que tanto solo unos cuantos sustratos permitían el comportamiento oscilatorio y que la velocidad a la que debían suministrarse al sistema biológico se encontraba en un intervalo muy estrecho⁽³⁾. Así, cuando se utiliza como sustrato glucosa, glucosa 6-fosfato o fructosa 6-fosfato se observa comportamiento oscilatorio, pero el comportamiento oscilatorio no se da cuando se utiliza fructosa 1,6-bifosfato (FBP). Este último hecho permitió concluir que la obtención cinéticamente irreversible de la FBP a partir de fructosa 6-fosfato (F6P) era un paso directamente asociado al comportamiento oscilatorio, lo que se corroboró al observar experimentalmente que las oscilaciones se afectaban significativamente al incorporar en el medio activadores o inhibidores de la enzima PFK.

Por otro lado, se observó experimentalmente que al incorporar al medio PFK purificada se produce corrimiento de la fase oscilatoria permitiendo modular amplitud y frecuencia. La adición de PFK por encima de un valor umbral suprime las oscilaciones, pero las mismas reaparecen cuando se agrega hexoquinasa, enzima que cataliza la obtención de G6P. Esta observación es una indicación de que el comportamiento periódico en la glicólisis depende de un balance delicado de los procesos que producen y transforman el sustrato de la reacción catalizada por PFK, ya que a partir de la G6P se obtiene la F6P.

Durante el estudio cinético de la obtención de FBP a partir de F6P catalizada por la enzima se observó que la fase oscilatoria, frecuencia y amplitud eran sensiblemente dependientes de la concentración de ADP. Este hecho se explicó satisfactoriamente al establecer que el ADP activa la enzima PFK. A diferencia de la inhibición, no es común que una enzima se vea activada por productos de la reacción. Sin embargo, la activación por producto que experimenta la FPK tiene la siguiente explicación. Las enzimas que participan en rutas biosintéticas que consumen ATP se mantienen activas en la medida en que la concentración de ATP permanece por encima de la de ADP y AMP. Por el contrario, las enzimas que participan de procesos que generan ATP son inhibidas cuando el ATP está en exceso comparado con el ADP y el AMP. Este último mecanismo de regulación se conoce como efecto Pasteur.

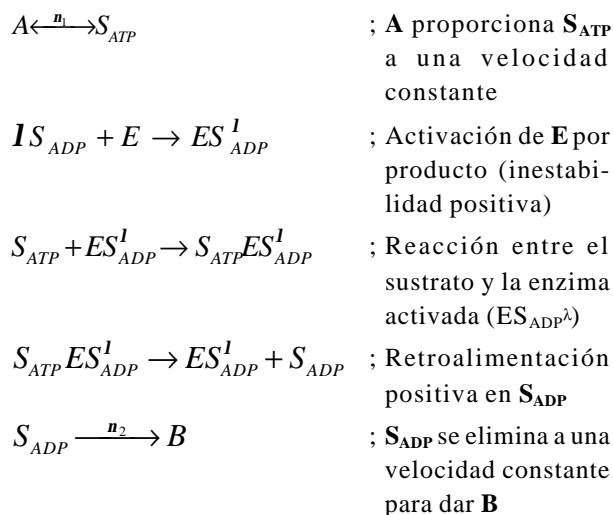
Como se mencionó antes, al final de la glicólisis se obtiene una producción neta de ATP a través de procesos que inicialmente requieren consumo de ATP y producción de ADP, así que la PFK durante la glicólisis participa de un proceso global que cinéticamente es autocatalítico: se consumen dos moléculas de ATP pero se producen cuatro.

En conclusión, las evidencias experimentales mostraron claramente que el comportamiento oscilatorio durante

la glicólisis se debe a que ciertos sustratos, en condiciones de sistema abierto, facilitan que procesos de retroalimentación positiva tengan lugar en complejos procesos químicos acoplados entre sí. Los experimentos con extractos citoplasmáticos de levadura permitieron establecer que la obtención de FBP a partir de F6P, con el consecuente consumo de ATP y producción de ADP es un paso relevante al comportamiento oscilatorio. Si bien el F6P y el FBP tienen efectos regulatorios en la dinámica de la glicólisis, son el ATP, el ADP y la PFK los que muestran un mayor poder regulatorio del proceso en cuanto a fase, frecuencia y amplitud. Estas son las cosas que se tienen en cuenta al momento de proponer modelos matemáticos.

Modelo de Selkov

Selkov propuso un modelo para explicar las oscilaciones glicolíticas describiendo el comportamiento autocatalítico de un modo sencillo (7). El modelo supone que la enzima PFK puede ligar λ moléculas de ADP (S_{ADP}) pasando de un estado inactivo (E) a uno activo (ES_{ADP}^λ). En el estado activo puede catalizar la reacción de hidrólisis que transforma ATP (S_{ATP}) en ADP (más fosfato inorgánico, P_i). El sustrato ATP (S_{ATP}) se inyecta a una velocidad constante (v₁) y el producto ADP (S_{ADP}) se remueve a una velocidad constante (v₂). El modelo propuesto por Selkov se describe con el siguiente conjunto de reacciones:



La esencia de las ecuaciones anteriores se resumen en el siguiente modelo matemático al considerar X≡ATP, Y≡ADP, λ=2 y A como la fuente que suministra constantemente X (ver figura 2):

(1.1) $A \leftrightarrow X$; R_a=k₁[A]-k₋₁[X],

(1.2) $X+2Y \rightarrow 3Y$; R_b=k₂[X][Y]²,

(1.3) $Y \rightarrow B$; R_c=k₃[Y],

donde R_a, R_b, R_c son las velocidades de reacción después de aplicar la ley de acción de masas, y donde asumimos que las constantes cinéticas k_i dependen de la temperatura según la ley de Arrhenius.

El balance cinético para X y Y conduce al siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales acopladas:

(2.1) $\frac{d[X]}{dt} = R_a - R_b,$

(2.2) $\frac{d[Y]}{dt} = R_b - R_c,$

las cuales se trabajan en forma reducida mediante el siguiente cambio de variables (8),(9):

$t \equiv k_3 \mathbf{t}$; $x \equiv \left(\frac{k_2}{k_3}\right)^{\frac{1}{2}} X$; $y \equiv \left(\frac{k_2}{k_3}\right)^{\frac{1}{2}} Y$;

$\mathbf{g} \equiv \left(\frac{k_{-1}}{k_3}\right)$; $\mathbf{a} \equiv \frac{k_1}{k_3} \left(\frac{k_2}{k_3}\right) A$

Obteniendo finalmente las ecuaciones cinéticas de trabajo para el modelo de Selkov que se utilizan para modelar el comportamiento oscilatorio temporal observado en la glicólisis, en un medio que se considera espacialmente homogéneo:

(3.1) $\frac{dx}{dt} = \mathbf{a} - \mathbf{g}x - xy^2,$

(3.2) $\frac{dy}{dt} = xy^2 - y$

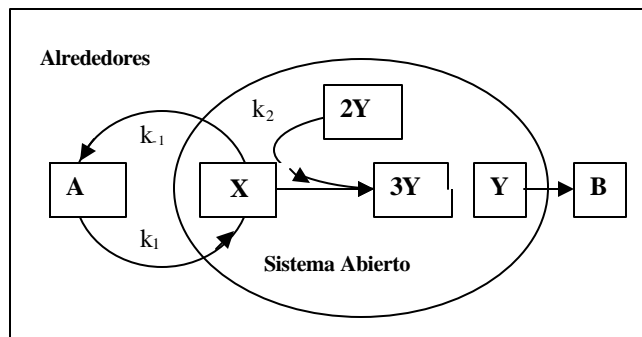


Figura 2. Esquema cinético de Selkov, donde la especie Y se considera autocatalítica. Bajo la concepción de sistema abierto, X es continuamente suministrada desde los alrededores a través de la especie A, mientras que Y se regula a través de la especie B.

El comportamiento dinámico del modelo de Selkov depende de la estabilidad de los estados estacionarios, ó puntos críticos, que el sistema de ecuaciones 3 posee ^{(10),(11),(12)}. Para llevar a cabo el análisis de estabilidad de los puntos críticos se linealiza la parte cinética de las ecuaciones 3, obteniendo:

$$(4.1) \frac{dx}{dt} = \mathbf{a} X + \mathbf{b} Y,$$

$$(4.2) \frac{dy}{dt} = \mathbf{e} X + \mathbf{k} Y,$$

donde $\mathbf{a} = -g - y^2$; $\mathbf{b} = -2yx$; $\mathbf{e} = y^2$;

$$\mathbf{k} = 2xy - 1; \text{ con } \beta < 0, \alpha < 0 \text{ y } \epsilon > 0,$$

y cuando las ecuaciones 4 se igualan a cero se obtienen las soluciones de estado estacionario, ecuaciones 5, las cuales quedan en función directa del parámetro γ . La figura 3 muestra las diferentes soluciones reales de las ecuaciones 5; la línea continua representa las soluciones al estado estacionario que obedece la ecuación 5.1 y la línea discontinua las soluciones al estado estacionario que obedece la ecuación 5.2.

$$(5.1) y_{ee,1} = \frac{\mathbf{a} - \sqrt{\mathbf{a} - 4\mathbf{g}}}{2},$$

$$(5.2) y_{ee,2} = \frac{\mathbf{a} + \sqrt{\mathbf{a} - 4\mathbf{g}}}{2}$$

El análisis de estabilidad para toda la colección de estados estacionarios se muestra en la diagrama de fases en la figura 4 en función de los parámetros cinéticos α y γ . Este diagrama es de gran utilidad ya que permite escoger el valor inicial de los parámetros según el comportamiento dinámico que se desee, así trayectorias en la vecindad de los focos o nodos estables convergerán a estos, mientras que trayectorias en la vecindad de los focos inestables evolucionaran a otros estados dinámicos.

Termodinámica de los procesos irreversibles

Para establecer el estado termodinámico de un metabolismo no es suficiente tener en cuenta factores tales como la temperatura, presión y las concentraciones, sino que también hay que considerar la direccionalidad del proceso, la naturaleza termodinámica de sistema abierto, la heterogeneidad espacial, los procesos acoplados y la condición de estar lejos del equilibrio. Sin embargo la aproximación de considerar sistemas cerrados en estado de equilibrio, permite obtener información termodinámica muy valiosa en

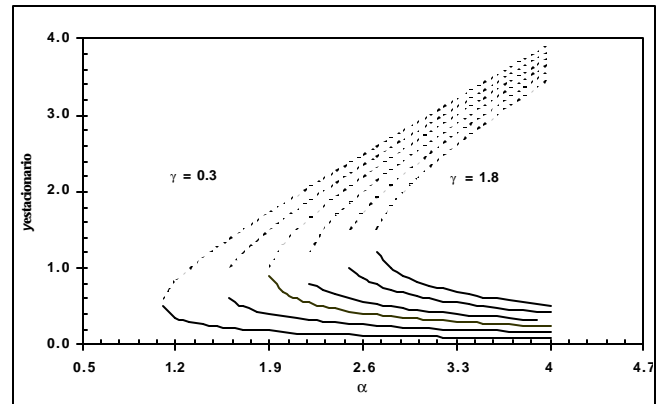


Figura 3. Soluciones de estado estacionario para la especie autocatalítica y en función del parámetro a , mostrando el fenómeno de histéresis² presente en el modelo de Selkov.

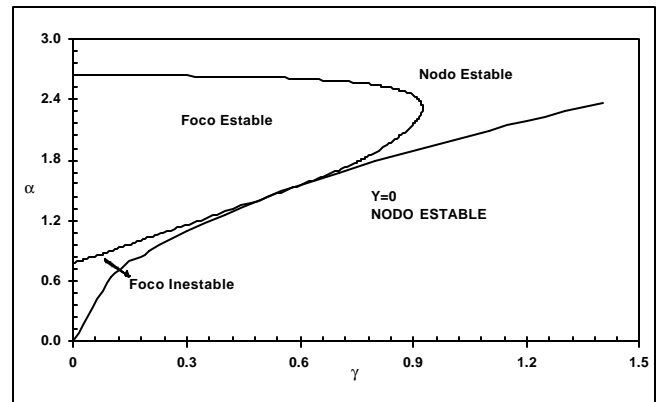


Figura 4. Diagrama de fases para el modelo de Selkov donde se muestran diferentes regiones de estabilidad en función de los parámetros γ y α .

lo relacionado a cambios energéticos y validación de mecanismos propuestos. Es el caso de un metabolismo donde el calor y trabajo involucrados durante el proceso miden el cambio en la energía interna y entalpía cuando cierta cantidad de sustrato es transformada en un producto final. Todo mecanismo propuesto para explicar un metabolismo debe justificar el cambio global en las cantidades termodinámicas energía interna y entalpía, donde dicha justificación se logra al aplicar la primera ley de la termodinámica y la ley de Hess a todas las etapas involucradas en el proceso; por ejemplo la termodinámica permite justificar el mecanismo del proceso metabólico responsable de mantener cierta temperatura en un determinado tejido.

Uno de los aspectos que hay que evaluar en un mecanismo propuesto es su viabilidad termodinámica o

2 Histéresis es un fenómeno donde el sistema puede tener dos estados estacionarios con el mismo valor de parámetros.

direccionalidad, lo cual no se puede establecer a través de las funciones energía interna y entalpía. La energía libre de Gibbs se utiliza para determinar la direccionalidad termodinámica de un proceso a partir de los cambios en la entalpía y entropía del sistema bajo la restricción de temperatura y presión constantes. Cuando se hace la idealización de proceso reversible en sistema cerrado, el cambio en la energía libre de Gibbs permite estimar el máximo de trabajo útil que se puede obtener de un sistema durante un proceso; así que cuando el proceso es termodinámicamente irreversible, el trabajo útil obtenido del sistema es menor que el cambio en la energía libre de Gibbs que tuvo lugar⁽¹³⁾.

Para sistemas en estado de equilibrio termodinámico el cambio en la energía libre de Gibbs es nulo y la energía libre de Gibbs estándar define el equilibrio; es importante hacer notar que todo proceso en estado de equilibrio termodinámico es tanto cinética como termodinámicamente reversible, situación que obviamente no corresponde a la realidad de los sistemas biológicos y de los procesos complejos que en el tienen lugar, como son los metabolismos.

En el estudio termodinámico de sistemas biológicos abiertos es usual considerar como buenas aproximaciones las de temperatura y presión constante y la de estado estacionario; las primeras soportadas por la llamada compensación térmica y la segunda por considerar que toda interacción entre sistema y alrededores es cinéticamente irreversible^{(14),(15)}. Si bien estas aproximaciones son de restringida validez, permiten obtener información de los procesos regulatorios que tienen lugar en ciertos metabolismos, al igual que permite hacer una primera estimación de la disminución del trabajo útil.

Es nuestro propósito mostrar en este trabajo un primer estudio termodinámico sobre un metabolismo en el que se considera la naturaleza irreversible del proceso, la característica de sistema abierto, la heterogeneidad y los procesos acoplados, todo lo anterior sin hacer restricción de estado estacionario. Para poder llevar a cabo el estudio visualizaremos un metabolismo como una estructura espacio-temporal que se mantiene a expensas de la continua disipación de materia y energía (*estructura disipativa*)⁽¹⁶⁾, la cual tiene asociado, en cada instante de tiempo, un nivel específico de disipación termodinámica⁽¹⁷⁾. La disipación termodinámica se cuantifica a través de la producción global de calortropía, y se puede entender en una primera aproximación como la disminución en la eficiencia de obtener trabajo útil a partir del gasto de energía libre⁽¹⁸⁾. Esta definición se deriva al generalizar la segunda ley en el marco de una teoría termodinámica generali-

zada de los procesos irreversibles⁽¹⁹⁾, en la cual la reversibilidad implica que la producción global de calortropía es cero.

Los estudios en termodinámica de procesos irreversibles tienen como principal objetivo desarrollar teorías que permitan incorporar en su descripción todo sistema macroscópico y los fenómenos espacio-temporales que en el ocurren, bajo la suposición de que todo proceso que ocurre en la naturaleza está legislado por las leyes de la termodinámica. Bajo la hipótesis del equilibrio local y una relación lineal constitutiva entre las fuerzas que actúan sobre un sistema y los flujos que estas generan, Prigogine desarrolló la Termodinámica Lineal de los Procesos Irreversibles (TLPI). Estas consideraciones llevan a que las ecuaciones diferenciales parciales evolutivas de segundo orden que describen el sistema sean parabólicas, es decir que los flujos permanecen constantes durante el proceso evolutivo y que toda perturbación infinitesimal que ocurre localizadamente al interior del sistema se propaga a velocidad infinita. La Termodinámica Generalizada elimina las hipótesis de la TLPI, postulando relaciones constitutivas no-lineales entre fuerzas y flujos que llevan a que las ecuaciones evolutivas sean hiperbólicas, como las mostradas en el sistema de ecuaciones 6⁽¹⁹⁾:

$$(6.1) \quad \frac{\partial x_a}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J}_{x_a} + f_{x_a}$$

$$(6.2) \quad \frac{\partial \mathbf{J}_{x_a}}{\partial t} = -\frac{k_B T}{m_{x_a}} \nabla x_a - L_{x_a x_a} \mathbf{J}_{x_a}$$

El sistema de ecuaciones 6 es hiperbólico ya que los flujos \mathbf{J} son dependientes del tiempo. La ecuación 6.1 corresponde a la cambio espacio-temporal de la especie x_a en un medio heterogéneo en el que la x_a sigue la regla evolutiva f_{x_a} . La ecuación 6.2 muestra como cambia el flujo a medida que el proceso de transporte ocurre. En el sistema de ecuaciones 4, ∇ es el laplaciano, k_B la constante de Boltzman, $L_{x_a x_a}$ el coeficiente fenomenológico de Onsager y m_{x_a} la masa molar de la sustancia x_a . Si bien la hiperbolicidad es una característica deseable en la descripción matemática de un sistema, más acorde con la realidad física, esta hace que el análisis matemático y la resolución numérica sean de mayor complejidad con respecto a los sistemas parabólicos. Hay que tener en cuenta en la discusión entre parabolicidad y hiperbolicidad el hecho de que si el sistema posee un estado estacionario estable, a largo plazo durante la evolución los flujos decaerán a este estado estacionario haciendo que toda distinción relevante entre estos dos tipos de ecuaciones desaparezca. La distinción

entre parabolicidad e hiperbolicidad se enfatiza en la medida en que en el sistema tiene que evolucionar a través de estados transitorios persistentes que hacen que los flujos sean dependientes del tiempo.

Si para determinado sistema objeto de estudio consideramos que este se encuentra libre de gradientes térmicos, que no hay convección, que el fluido es incompresible y que no está sometido a fuerzas de stress, entonces las ecuaciones evolutivas parabólicas resultan adecuadas.

En la teoría Termodinámica Generalizada de los Procesos Irreversibles la segunda ley de la termodinámica se replantea en términos de la cantidad llamada calortropía. La calortropía proporciona una superficie integral en el espacio termodinámico para todo proceso macroscópico sobre el cual el sistema evoluciona de un mínimo local estable a otro, a medida que alguno de los parámetros de control cambia, satisfaciendo que durante la evolución la producción global de calortropía tiene que ser positiva.

La ecuación 5 muestra el balance global de producción de calortropía para un sistema de volumen V , en términos de los procesos irreversibles tienen lugar al interior del sistema y que contribuyen a la producción de calortropía: $\frac{d\Theta}{dt}$, producción de calortropía por transporte de materia (difusión) y $\frac{d\Xi}{dt}$, producción de calortropía por reacción química:

$$\frac{d\Psi}{dt} = \int_V d\vec{r} T^{-1} \left(\frac{d\Theta}{dt} + \frac{d\Xi}{dt} \right). \quad (7)$$

La ecuación 7 representa la situación más sencilla en el estudio de sistemas de reacción-difusión (RD) y es cuando el sistema espacialmente heterogéneo está libre de gradientes internos de temperatura, transporte convectivo y ausencia de otros campos.

La forma explícita de la ecuación 7, según el sistema macroscópico objeto de estudio, es uno de los objetivos principales de la Termodinámica de los Procesos Irreversibles ya que permite cuantificar los niveles de disipación de materia y energía (transformación de la materia y de la energía de una forma útil a una menos útil bajo restricciones impuestas) durante el proceso evolutivo.

Para encontrar la forma explícita de la ecuación 7 se parte del hecho de que la masa es la única variable macroscópica sujeta al proceso evolutivo, ecuación 8:

$$\frac{d\Psi}{dt} = \left(\frac{\partial\Psi}{\partial M} \right)_{M',V} \frac{dM}{dt}, \quad (8)$$

y que el flujo de masa en algún elemento de volumen del sistema tiene dos contribuciones:

$$\frac{dM_a}{dt} = \frac{d_e M_a}{dt} + \frac{d_i M_a}{dt}, \quad (9)$$

donde $\frac{d_i M_a}{dt}$ corresponde al flujo de masa de la sustancia a por transporte y $\frac{d_e M_a}{dt}$ al cambio de masa por reacción química.

El cambio de masa se calcula a partir de la participación estequiométrica, ν_{al} , de la sustancia a en cada una de las l reacciones químicas, con velocidad de reacción R_l , que tienen lugar en el sistema, ecuación 10:

$$\frac{d_i M_a}{dt} = \int_V d\vec{r} \sum_{l=1}^m \mathbf{n}_{al} R_l. \quad (10)$$

Si tenemos en cuenta que la contribución de la masa a la variación de la calortropía, como función de estado, define el potencial químico bajo la restricción de volumen constante, $\left(\frac{\partial\Psi}{\partial M_a} \right)_{V,M} = -\frac{\mu}{T}$, y que la afinidad termodinámica se define por la siguiente ecuación 11:

$$A_l = \sum_{a=1}^r \mathbf{n}_{al} \mathbf{m}_a, \quad (11)$$

entonces la producción de calortropía por reacción química se calcula a partir de la ecuación 12:

$$\left(\frac{d\Xi}{dt} \right) = - \int_V d\vec{r} T^{-1} \sum_{l=1}^m A_l R_l. \quad (12)$$

En la ecuación 11 la afinidad termodinámica se puede relacionar directamente con las velocidades de reacción, como aparece en la ecuación 15.

Ahora, la producción de calortropía por transporte de masa queda definida de manera sencilla por la ecuación 13, en donde por simplicidad se puede asumir que la mezcla se comporta idealmente para el cálculo del potencial químico, ecuación 14:

$$\left(\frac{d\Theta}{dt} \right) = - \int_V d\vec{r} T^{-1} \sum_{a=1}^r \mathbf{m}_a \frac{d_e M_a}{dt} \quad (13)$$

$$\mathbf{m}_a(T, p, x_a) = \mathbf{m}_a^0(T, p) + RT \ln x_a, \quad (14)$$

donde $\mathbf{m}_a^0(T, p)$ es el potencial químico en el estado estándar y es la constante de los gases.

Finalmente, la ecuación 15 muestra la producción global de calotropía que tiene lugar en un sistema espacialmente heterogéneo en composición en el que tienen lugar reacciones químicas, y en el que no se presentan gradientes internos de temperatura, ni transporte convectivo^{(18), (19)}:

$$\frac{d\Psi}{dt} = R \int_V d\vec{r} T^{-1} \left(\sum_{a=1}^r \mathbf{b} \nabla \ln x_a + \sum_{l=1}^m (R_l^+ - R_l^-) \ln \frac{R_l^+}{R_l^-} \right) \quad (15)$$

En este trabajo utilizaremos la ecuación 15 para interpretar como responde, estructural y termodinámicamente, un metabolismo cuando el sistema es expuesto a cambios en la temperatura. Los cambios en la temperatura se incorporarán como un parámetro dinámico homogéneamente distribuido, para así evitar gradientes internos de temperatura y considerar solamente el acople entre los procesos de reacción química y transporte difusivo de materia.

Sistema reacción-difusión para el modelo de Selkov

En una primera aproximación a los sistemas de reacción-difusión (RD) se identifican dos componentes principales; el primero es una regla o función evolutiva que depende del modelo dinámico que se utilice y que especifica las diferentes estados dinámicos en que se puede encontrar el sistema, donde el estado dinámico se define a partir de las magnitudes que en un tiempo t tienen las variables presentes. En química y biología las funciones evolutivas o reglas utilizadas son ecuaciones cinéticas usualmente derivadas del principio de acción de masas⁽²⁰⁾. El segundo componente en un sistema RD corresponde a un proceso de transporte (difusión) para la velocidad de propagación de las especies a través de un medio heterogéneo. La combinación de la difusión y la reacción en un sistema global obedece el siguiente prototipo de ecuaciones:

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{q}(x,t) = F(\mathbf{q}) + D \frac{\partial^2 \mathbf{q}(x,t)}{\partial x^2} \quad (16)$$

La ecuación 16 fue introducida por R. A. Fischer y A. N. Kolmogorov en 1931. Fischer la introdujo en un modelo de despliegue de un gen y Kolmogorov en la evolución espacio-temporal de una población; en la ecuación 16 D es el coeficiente de difusión y $F(\theta)$ la función evolutiva que depende del modelo dinámico escogido⁽²⁰⁾. El modelo de Fischer-Kolmogorov tiene soluciones del tipo onda viajera, permitiendo así proponer alternativas para describir los fenómenos de propagación observados en la

naturaleza. A. Turing realizó un aporte valioso al modelo de Fischer-Kolmogorov al demostrar que un medio espacialmente homogéneo puede llevar a estructuras espacio-temporales inducidas por el componente difusivo a través de la amplificación de perturbaciones en la concentración. Prigogine denominó como *ruptura de la simetría espacial* al fenómeno mostrado por Turing⁽¹⁶⁾.

Las soluciones de la ecuación 16 se pueden catalogar como estacionarias o no estacionarias, dependiendo de si mantienen o no sus propiedades y características en el tiempo. Un frente de propagación o frente de onda es una solución que corresponde a una estructura no estacionaria y que se caracteriza por provocar transición entre estados estacionarios del sistema.

En este trabajo las ecuaciones RD del tipo de la ecuación 16 se obtienen al reemplazar las ecuaciones 3 en 6, asumiendo que los flujos difusivos permanecen constantes. Al hacer esto se obtiene el siguiente sistema parabólico de ecuaciones para el estudio cinético espacio-temporal de la glicólisis según el modelo reducido de Selkov:

$$(16.1) \quad \frac{dx}{dt} = \mathbf{a} - \mathbf{g}x - xy^2 + D \frac{\partial^2 x}{\partial x^2},$$

$$(16.2) \quad \frac{dy}{dt} = xy^2 - y + \frac{1}{d} \frac{\partial^2 y}{\partial x^2},$$

donde D es el coeficiente de difusión de la especie x , δ es la relación entre los coeficientes de difusión (D_x/D_y) de las especies x y y . En este trabajo consideramos que los coeficientes D y δ no dependen de la temperatura. Las ecuaciones 14 se interpretan de la siguiente manera al momento de integrar: mientras que \mathbf{X} y \mathbf{Y} reaccionan y se difunden a través del espacio, \mathbf{A} se encuentra distribuido de manera uniforme y manteniendo concentración constante, a la vez que \mathbf{B} es rápidamente removido, como se ilustra en la figura 5.

La temperatura como parámetro dinámico en sistemas de reacción-difusión

La temperatura es un parámetro de control que muy pocas veces es tenido en cuenta en el estudio evolutivo de sistemas macroscópicos. En particular, en los estudios realizados para sistemas RD hasta el momento se ha manejado de manera implícita la condición de temperatura constante⁽²⁰⁻²⁶⁾. En el modelo de Selkov planteado en el sistema de ecuaciones 3 los parámetros cinéticos g y a dependen de las constantes cinéticas de reacción, y si asu-

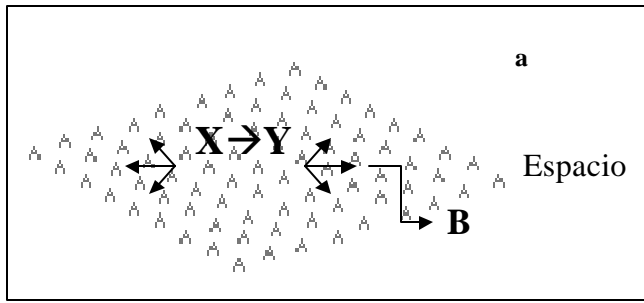


Figura 5. Esquema utilizado para la implementación del sistema reacción-difusión (RD) de Selkov. La especie A abarca todo el espacio, mientras que X y Y reaccionan y se difunden por todo el espacio. El exceso de Y se regula a través de un rápida transformación en B.

mimos que estas dependen de la temperatura según Arrhenius, ecuación 17:

$$(17) \quad a(t) = Ae^{-\left(\frac{E_a}{RT(t)}\right)},$$

donde E_a energía de Activación, R constante de los gases, A es el factor pre-exponencial de Arrhenius; entonces tenemos una forma directa de incorporar la temperatura en el modelo. En la ecuación 17 hemos incluido la temperatura como parámetro dinámico para poder realizar estudios en condiciones de temperatura constante, medio isotérmico, ó en condiciones de temperatura variable, medio no-isotérmico.

Las condiciones no isotérmicas se pueden modelar mediante perfiles dinámicos para la dependencia de la temperatura del tiempo, los cuales pueden ser lineal, exponencial ó sinusoidal. En este trabajo estudiamos como se comporta el modelo de Selkov en un sistema RD sometido a condiciones no-isotérmicas, de particular interés resulta explorar el intervalo de temperatura entre 308,15 y 317,15 K, ver figura 6. El efecto de la temperatura como parámetro dinámico que afecta el proceso evolutivo se aprecia en el recuadro de la figura 6, ya que al ir variando la temperatura, el parámetro α puede recorrer diferentes zonas de estabilidad según los valores que adquiera.

Frentes de Onda en el modelo RD de Selkov

Una de las características dinámicas del modelo de Selkov es la excitabilidad, es decir que una perturbación finita aplicada al sistema se amplifica, generando un frente de onda que se propaga a través del medio conectado diferentes estados estacionarios^{(8), (21)}. La figura 7 muestra los frentes de propagación para las especies x (ATP) y y (ADP) a lo largo de la coordenada espacial unidimensional,

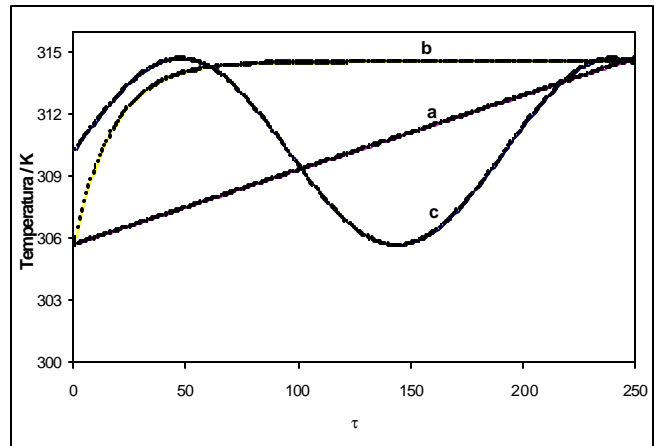


Figura 6. Variación de la temperatura en el intervalo de 306 a 315 K siguiendo un perfil, a. aumento lineal, b. logarítmico y c. sinusoidal. La figura en el recuadro muestra los perfiles dinámicos que adquiere el parámetro a (ecuación 17), según la variación de la temperatura mostrada.

luego de que el sistema de ecuaciones 16 se integró numéricamente bajo la restricción de temperatura constante de 310 K.

Los frentes de onda de la figura 7 muestran que el sistema RD de Selkov puede llegar a exhibir una dinámica compleja, y abre la posibilidad de obtener estructuras espacio-temporales más complejas dependiendo de las condiciones iniciales y de frontera. Un frente de onda como el que se muestra para el caso isotérmico crea una estructura espacial estacionaria que corresponde a una distribución no uniforme de la concentración, es decir que el sistema

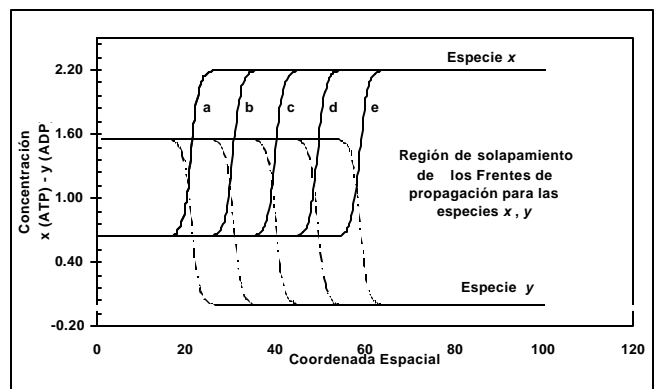


Figura 7. Frente de propagación isotérmico (a 310.15 K) de las especies x y y avanzando por el espacio unidimensional a diferentes tiempos τ (a. 100, b. 150, n 200, d. 250, e. 300) mostrando una región de concentración donde los frentes se solapan. Las condiciones de frontera ubican el modelo RD de Selkov inicialmente en la región de focos inestables de la figura 4 y para generar el frente de onda se provoca una respuesta excitable en uno de los extremos.

RD mantiene en el espacio unidimensional una región de baja concentración en $x(\text{ATP})$ y otra región con una alta concentración de $x(\text{ATP})$, igualmente sucede con el $y(\text{ADP})$.

El análisis de estabilidad lineal del modelo de Selkov mostró que los estados estacionarios dependen de parámetros cinéticos, que a su vez podemos hacer depender de la temperatura. Así, que si la temperatura se considera dependiente del tiempo, el sistema RD de Selkov durante un proceso dinámico puede acceder a múltiples estados estacionarios. Al estudiar la posibilidad de encontrar frentes de onda bajo condiciones no-isotérmicas, encontramos que no solo los frentes de onda existen en estas condiciones, sino que experimentan una serie de deformaciones en la medida en que el entorno experimenta, de una manera uniforme, cambios en la temperatura. En la figura 8 se muestra como la respuesta excitable del modelo RD de Selkov genera un frente de onda que se propaga a través de un medio que esta sometido a un aumento lineal en la temperatura. La deformación que experimenta el frente de onda, antes de lograr conectar dos estados estacionarios diferentes, se explica al cambio que siguen las constantes cinéticas de reacción y que a su vez implican diferentes fases en el diagrama 4.

Una forma de caracterizar los frentes de onda es determinar la velocidad de propagación a través del medio y la forma como esa velocidad depende de la temperatura. Este estudio lo dejamos para un trabajo posterior.

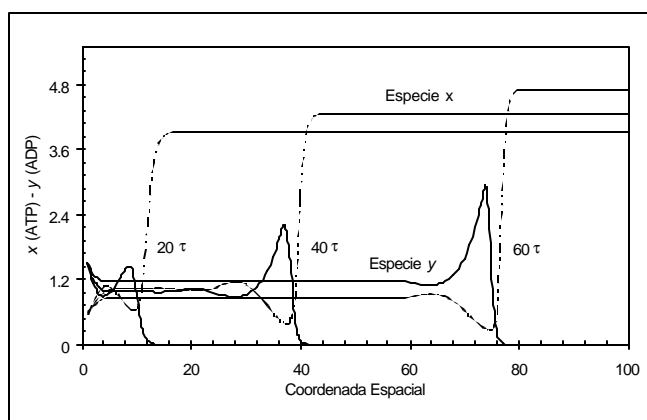


Figura 8. Deformación de los frentes de propagación debido a un aumento lineal de la temperatura (figura 6). La gráfica muestra como avanza el frente de onda a diferentes unidades de tiempo τ (20, 40, 60) a través del espacio unidimensional. Las condiciones iniciales de frontera ubican el modelo de Selkov en la región de focos inestables de la figura 4, y el aumento lineal en la temperatura hace que el sistema se mueva en el diagrama de fases desde la zona de focos inestables, pasando por los focos estables, hasta los nodos estables. El frente de onda se genera a partir de una respuesta excitable inducida en uno de los extremos.

Estructuras espacio-temporales y disipación termodinámica durante la dinámica no-isotérmica del sistema RD de Selkov

Disipación termodinámica

Uno de los objetivos de este trabajo es mostrar directamente la termodinámica del proceso a través del tiempo sin hacer ninguna restricción, de manera que podamos apreciar cuantitativamente la naturaleza irreversible de las transformaciones energéticas y de materia que tienen lugar durante un metabolismo. El proceso se sigue a través de la ecuación 15 que cuantifica la velocidad de producción global de calotropía (PGC) y que en el marco de la segunda ley debe ser una cantidad positiva. En el texto ya habíamos mencionado que la PGC se puede entender, en primera aproximación, como la disminución en la eficiencia de obtener trabajo útil a partir del consumo de energía libre, afirmación que es estrictamente válida bajo la restricción de temperatura y presión constantes. En la teoría termodinámica generalizada de los procesos irreversibles (TGPI) la PGC significa *disipación termodinámica*, queriendo decir con esto el costo energético requerido por un sistema para mantener determinado estado⁽¹⁹⁾. La palabra *disipación* hace referencia a que los cambios en los potenciales termodinámicos no se pueden evaluar a partir de las cantidades que son medibles o compensadas entre el sistema y el entorno.

El teorema de la mínima producción de entropía de Prigogine postula que⁽¹⁷⁾, bajo la restricción de que los flujos sean linealmente proporcionales a las fuerzas, todo sistema evoluciona naturalmente a un estado estacionario estable

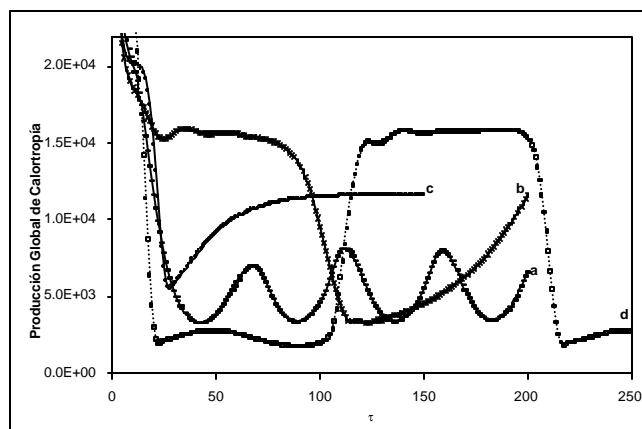


Figura 9. Disipación termodinámica en términos de la producción global de calotropía para el sistema RD de Selkov en las condiciones mostradas en la figura 6: **a.** temperatura constante de 310.15 K, **b.** aumento lineal en la temperatura, **c.** cambio logarítmico en la temperatura, y **d.** variación sinusoidal. Los resultados se muestran en variable reducida.

donde la velocidad de producción de entropía es mínima³, este estado, bajo las restricciones impuestas al sistema, corresponde al de máxima eficiencia en presencia de procesos irreversibles. En el marco de la teoría termodinámica generalizada de los procesos irreversibles podemos postular que todo sistema, bajo la restricción de unas condiciones iniciales y de frontera, evoluciona en la superficie definida por la producción global de calotropía y las parámetros de control, a un estado donde la disipación termodinámica es mínima; dicho estado puede ser de flujo constante (estado estacionario), flujo oscilatorio ó flujo caótico, y donde a cada estado le corresponde un nivel específico de disipación termodinámica. Una de las aplicaciones potenciales de la termodinámica de los procesos irreversibles consiste en establecer las condiciones iniciales y de frontera, bajo las cuales un sistema logra obtener el máximo de eficiencia con un mínimo de disipación termodinámica.

La figura 9 muestra como se afecta la PGC cuando el sistema RD de Selkov bidimensional, bajo las mismas restricciones iniciales y de frontera, experimenta cambios en la temperatura de hasta 9 Kelvin.

Los resultados de PGC se obtienen al integrar simultáneamente las ecuaciones 15 y 16. En la curva 9.a se observa que en condiciones isotérmicas el sistema RD de Selkov evoluciona a un estado de flujo oscilatorio que implica la presencia de estructuras espacio-temporales que se repiten a intervalos definidos de tiempo. Este comportamiento oscilatorio en condiciones isotérmicas se encuentra debidamente justificado por el hecho de que el sistema durante la evolución nunca salió de la zona de los focos inestables. Sin embargo cuando el sistema RD de Selkov es sometido a un aumento lineal de la temperatura, curva 9.b, pierde la evolución al estado de flujo oscilatorio, manteniendo inicialmente una serie de estructuras que requieren mayores niveles de PGC, pero que en la medida en la que la temperatura aumenta cambian a otras estructuras caracterizadas por una disminución en la PGC, hasta que finalmente el sistema llega a una región donde toda estructura que vaya apareciendo, a medida que la temperatura aumenta, requiere un aumento sucesivo en la PGC. Una situación similar a la descrita anteriormente sucede cuando la temperatura se hace variar en forma logarítmica, curva 9.c.

Finalmente, el sistema RD de Selkov fue expuesto a una variación sinusoidal de la temperatura, curva 9.d, y como era de esperarse el sistema evoluciona a un estado de flujo oscilatorio, pero esta vez con cambios dramáticos en la PGC. En estas condiciones encontramos un intervalo de

variación en la temperatura en el cual existen estructuras espacio-temporales que tienen asociado niveles de PGC por debajo de los niveles correspondientes al caso isotérmico. Otro aspecto a destacar en estas condiciones no-isotérmicas es que el período de oscilación en la PGC es mucho mayor al observado para el caso isotérmico.

En resumen hemos observado en la figura 9 que la evolución de un sistema de reacción-difusión cambia al incorporar la temperatura como parámetro dinámico, haciendo que durante el proceso evolutivo el sistema explore rutas que lo llevan a generar nuevas estructuras que implican modificaciones sustanciales en la *disipación termodinámica*, como las que se muestran en las siguientes secciones.

Estructuras espacio-temporales a temperatura constante

La figura 10 muestra como la concentración de la especie $x(\text{ATP})$ (coordenada r_3) varía a través de las coordenadas espaciales r_1 y r_2 . Bajo la restricción de condiciones isotérmicas, ecuación 16, el modelo de Selkov genera estructuras que se repiten con determinado periodo, siguiendo la curva de disipación mostrada en la curva 9.a. A los 40τ el sistema RD ha evolucionado a una estructura que demanda un máximo en la disipación termodinámica y que corresponde a una distribución espacial de máxima concentración en ATP, mientras que a los 70τ la distribución espacial en la concentración de ATP es mínima, implicando a la vez un mínimo en la disipación termodinámica o PGC.

Estructuras espacio-temporales bajo un aumento lineal de la temperatura

En la figura 11 observamos que cuando la temperatura comienza a aumentar el sistema RD evoluciona a través de diferentes estados estacionarios, hasta que llegar a una zona donde predomina un solo estado estacionario estable, que hace que en el tiempo se mantenga una sola estructura espacio-temporal. En estas condiciones el sistema RD de Selkov fue llevado irreversiblemente a una estructura que mantiene la concentración de ATP en un mínimo, pero que por efecto del continuo aumento de la temperatura implica un aumento considerable en la disipación termodinámica, ya que en estas condiciones los niveles de producción global de calotropía están entre 3000 y 15000. En la figura 11 se observa que el sistema inicialmente evoluciona desde estructuras con un mínimo en la concentración de ATP, el cual rápidamente cambia a un máximo, manteniendo asociado un alto nivel de disipación termodinámica. El

³ L. Onsager había postulado con anterioridad el teorema de la mínima disipación (27).

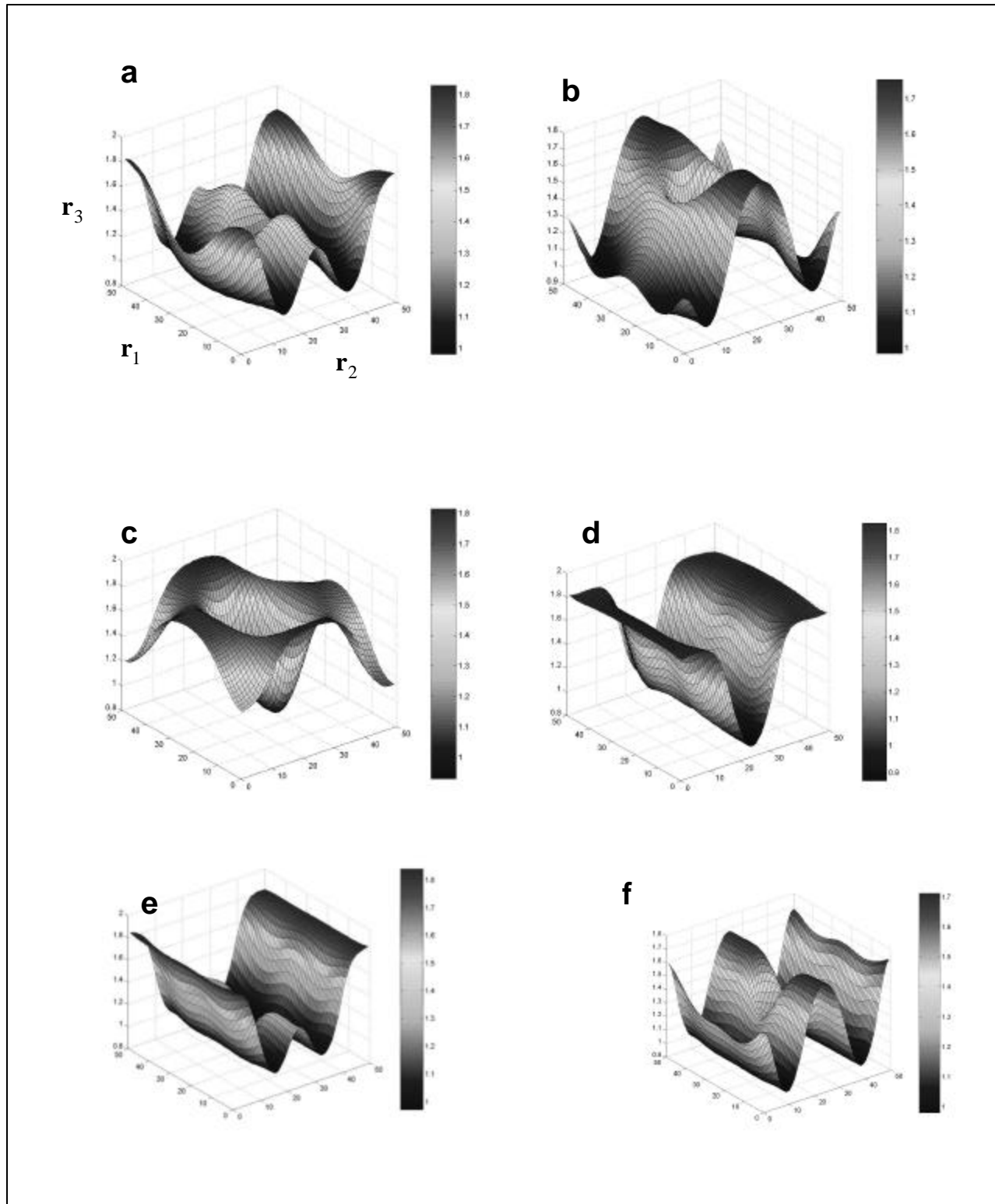


Figura 10. Patrones espacio-temporales RD de Selkov bajo condiciones isotérmicas a una temperatura de 310 K, obtenidos a diferentes unidades de tiempo τ . **a.** 40, **b.** 50, **c.** 60, **d.** 70, **e.** 80, **f.** 90, según la escala de tiempo que se muestra en la figura 9 para la curva a de producción global de calortropía.

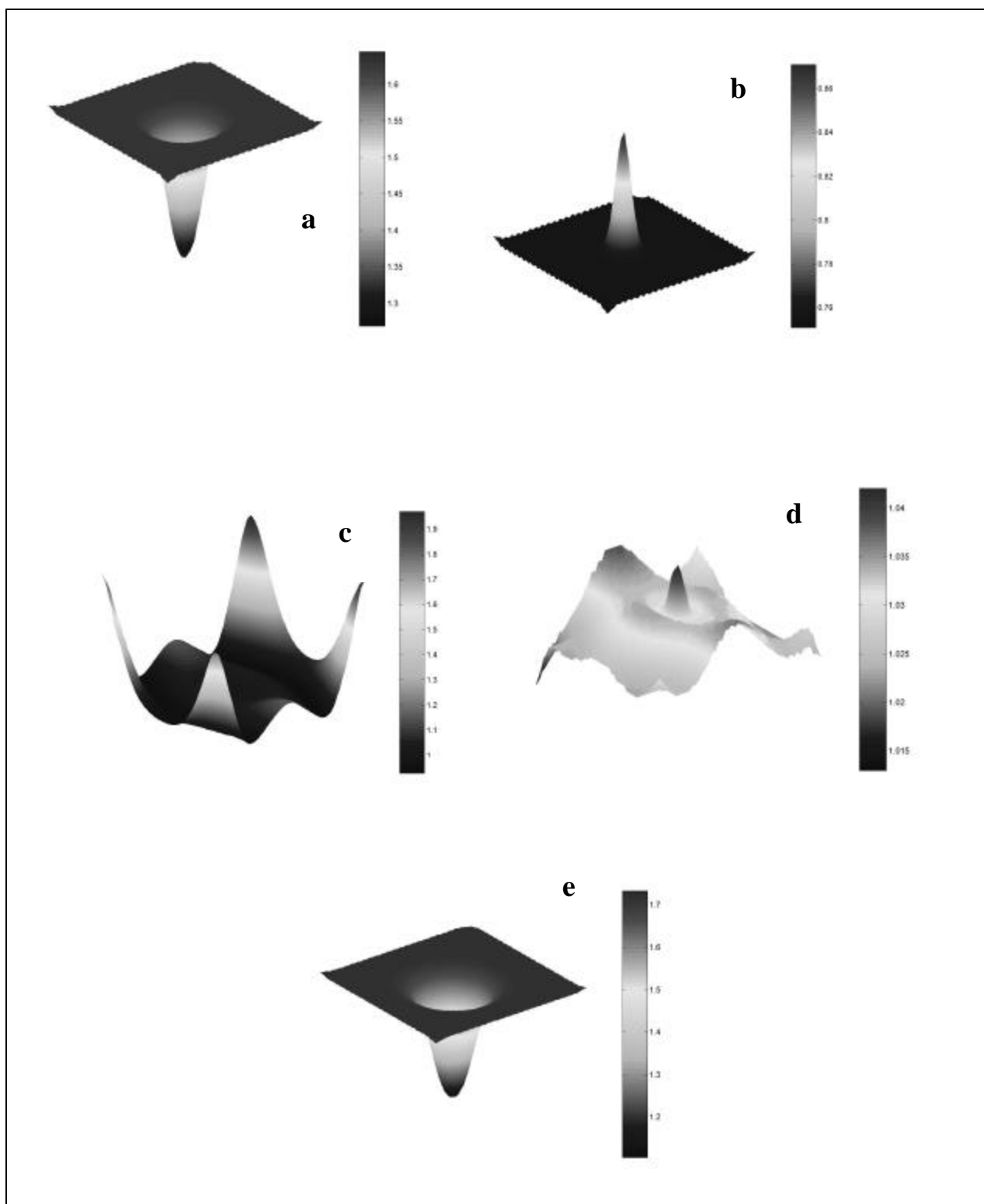


Figura 11. Patrones espacio-temporales RD Selkov obtenidos bajo condición no-isotérmica provocada por un aumento lineal en la temperatura. Los patrones corresponden a la escala de tiempo de la figura 9, para los siguientes tiempos τ : **a.** 12, **b.** 50, **c.** 100, **d.** 120, **e.** 150.

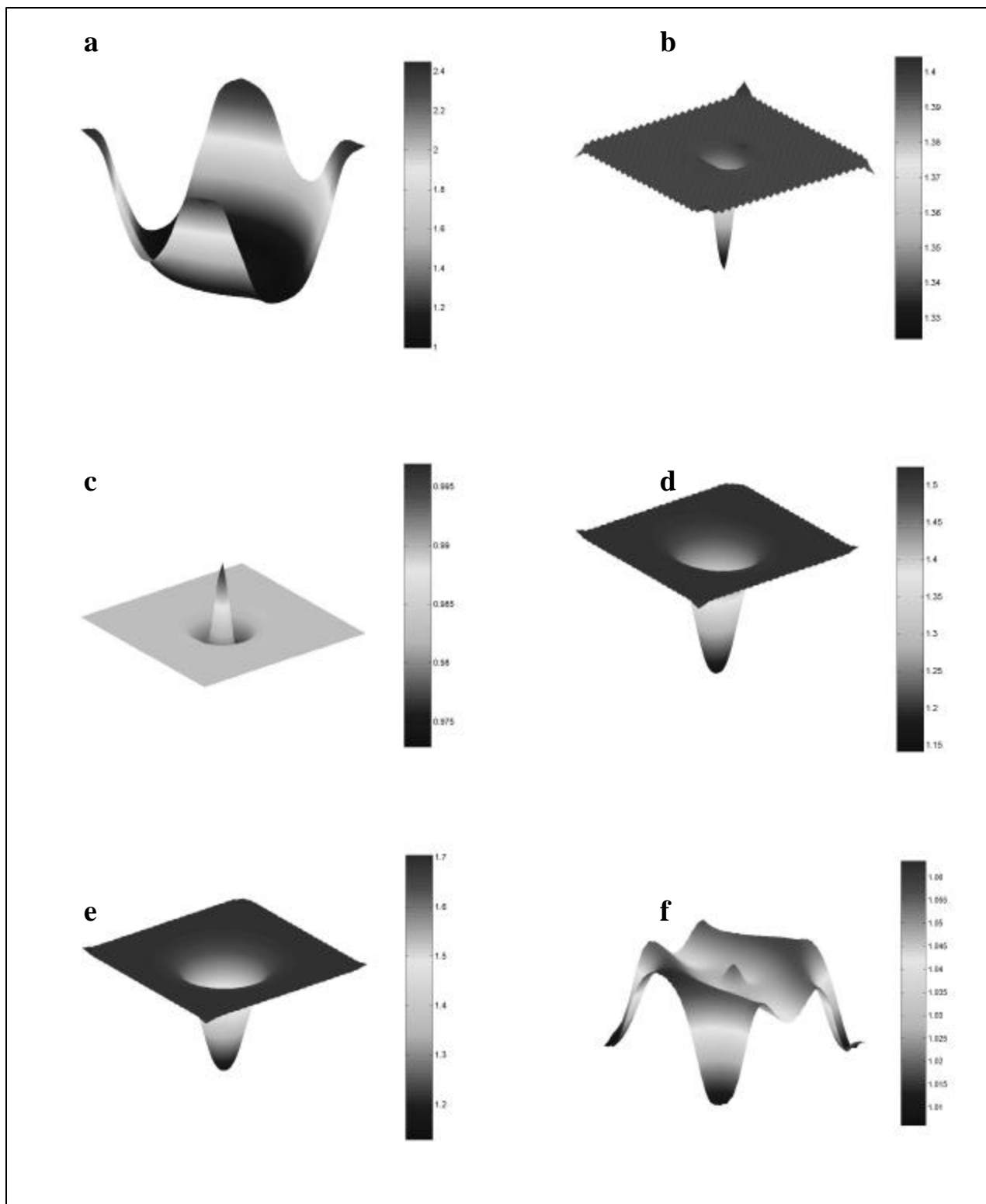


Figura 12. Patrones espacio-temporales para el modelo RD de Selkov obtenidos en condiciones no-isotérmicas generadas por una variación sinusoidal en la temperatura. Los patrones están asociados a la escala de tiempo de la figura 9, para los siguientes instantes de tiempo τ : **a.** 25, **b.** 50, **c.** 90, **d.** 110, **e.** 130, **f.** 200.

continuo aumento en la temperatura hace que esta estructura desaparezca provocando una transición hacia estructuras que procuran mantener la concentración de ATP en un valor bajo y uniformemente distribuido en el espacio, hasta que finalmente queda en un mínimo.

Estructuras espacio-temporales bajo una variación sinusoidal de temperatura

Ante una variación sinusoidal de la temperatura la evolución espacio-temporal del modelo RD de Selkov mantiene comportamiento periódico sostenido en los niveles de disipación termodinámica, figura 9.d, pero a diferencia del caso isotérmico, el perfil observado corresponde al de onda cuadrada, es decir que periódicamente el sistema hace transiciones entre dos niveles de producción global de calortropía. Durante la evolución el sistema genera estructuras que alternan máximos y mínimos en la concentración espacial del ATP, como se aprecia en la figura 12.

Conclusiones

Este trabajo muestra como se aplica la teoría termodinámica de los procesos irreversibles al estudio de sistemas dinámicos de reacción-difusión, siendo de especial interés el estudio del modelo matemático de Selkov el cual es ampliamente aceptado para la descripción del metabolismo de la glucosa. Así el trabajo realizado permite llegar a las siguientes conclusiones:

1. En condiciones isotérmicas y para el mismo valor de los coeficientes de difusión para las especies ATP y ADP, el modelo de Selkov acoplado a procesos difusivos de transporte de materia cambia en el tiempo generando estructuras espacio-temporales que se repiten a intervalos definidos. A cada una de las estructuras está asociado un nivel definido de disipación termodinámica, el cual depende directamente de la distribución espacial de la concentración de ATP. Las características principales de las estructuras obtenidas durante la evolución isotérmica son: alta simetría, gradientes significativos en la distribución espacial de la concentración de ATP y cambios igualmente significativos en los niveles de disipación termodinámica entre diferentes estructuras. Desde el punto de vista de la termodinámica de los procesos irreversibles las estructuras espacio-temporales isotérmicas muestran la ruta evolutiva del sistema hacia estados de mínima disipación en el espacio termodinámico definido por la producción global de calortropía y los parámetros de control. Así lo que se observa en la figura 10 es la dinámica de una estruc-

tura ubicada en un punto en el espacio termodinámico, este punto está definido por los siguientes parámetros: temperatura, coeficientes de difusión y concentraciones iniciales.

2. Al incorporar la temperatura como parámetro dinámico en el cambio espacio-temporal del modelo RD de Selkov, el sistema descubre nuevas estructuras que procuran compensar los cambios en la temperatura con una distribución espacial más homogénea de la concentración de ATP. En consecuencia, cuando el cambio en la temperatura corresponde a un aumento monótonico de la misma (aumento lineal o logarítmico), el sistema alcanza una estructura que se mantiene en el tiempo. Sin embargo cuando se incorpora un cambio periódico en la temperatura (sinusoidal), el sistema muestra nuevas estructuras acopladas rítmicamente a los cambios en la temperatura. Particularmente, cuando la temperatura aumenta aparece un tipo definido de estructuras, y cuando la temperatura disminuye aparece otro tipo diferente de estructuras.

Agradecimientos

A la Universidad Nacional de Colombia por la financiación a través del proyecto 20601002443 de la DINAIN.

Bibliografía

- (1) **Berg, J.M., Tymoczko, J. L., Stryer, L., 2002.** *Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman and Company, New York,
- (2) **Albers, E., Bakker, B. M., Gustafsson, L., 2002.** Modeling response of glycolysis in *S. Cerevisiae* cells harvested at diauxic shift., *Molecular Biology Reports*, **29**, 119-123.
- (3) **Winfree, A. T., 1980.** *The Geometry of Biological Time*, Springer-Verlag, NY, 1980.
- (4) **Drong, K., Lamprecht, I., Plessner, Th., 1989.** Calorimetric measurements of an intermittency phenomenon in oscillating glycolysis in cell-free extracts from yeast, *Thermochimica Acta*, **151**, 69-81.
- (5) **Grospietch, T., Drong, K., Lamprecht, I., 1995.** Experimental data on the energetic flux during glycolytic oscillations in yeast extracts, *Experientia*, **51**, 117-120.
- (6) **Lamprecht, I., 1999.** Microcalorimetric investigations of oscillating reactions, *Indian Journal of Technology*, **30**: 578-592.
- (7) **Field, R. J., Gyorgyi, L., 1993.** Editors. *Chaos in Chemistry and Biochemistry*, World Scientific, Singapore.
- (8) **Showalter, K., Tyson, J., 1987.** Luther's 1906 discovery and analysis of chemical Waves, *J. Chem. Educ.* **64**, 9.
- (9) **Vives, D., Armero, J., Martí, A., Ramírez-Piscina, L., Sagués, F., 1998.** Propagating fronts in reaction-diffusion system, *J. Math. Chem.* **23**, 239-260.

- (10) **Strogatz, S. H.**, 1994. *Nonlinear Dynamics and Chaos*, Addison-Wesley.
- (11) **Kaplan, D., Glass, L.**, 1995. *Understanding Nonlinear Dynamics*, Springer-Verlag.
- (12) **Zill, D. G.**, 1997. *Ecuaciones Diferenciales con Aplicaciones*, Tercera Edición, Grupo Editorial Iberoamérica.
- (13) **Katchalsky, A., Curran, P. F.**, 1967. *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics*, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts.
- (14) **Babloyantz, A.**, 1986. *Molecules, Dynamics, and Life: An Introduction to Self-Organization of Matter*, John-Wiley.
- (15) **Jou, D., Llebot, J. E.**, 1989. *Introducción a la Termodinámica de los Procesos Biológicos*, Editorial Labor, Barcelona.
- (16) (a) **Nicolis, G., Prigogine, I.**, 1952. *Self-Organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structure to Order Through Fluctuations*, John Wiley, 1977., (b) **Turing, A.** The Chemical Basis of Morphogenesis, Phil. Trans. Roy. Soc. London, Series B. **237** (641), 1-37.
- (17) **Glansdorff, P., Prigogine, I.**, 1971. *Thermodynamic Theory of Structure, Stability and Fluctuations*, Wiley-Interscience.
- (18) **Barragán, D., Gómez, A.**, 2004. Calotropía, Autoorganización y Evolución, Rev. Acad. Colomb. Cienc., **28** (108), 349-361.
- (19) (a) **Eu, Byung Chan.** 1999. *Generalized Thermodynamics: The Thermodynamics of Irreversible Processes and Generalized Hydrodynamics*, Kluwer Academic Publishers, 2002., (b) **Eu, B. C.**, Generalized Thermodynamics of Global Irreversible Processes in a Finite Macroscopic System. J. Phys. Chem. B., **103** (40), 8583-8594.
- (20) (a) **Britton, N. F.**, *Reaction-Diffusion Equations and Their Applications to Biology*, Academic Press, 1986., (b) **Fischer, R. A.** 1937. The Wave of Advance of Advantageous Genes, Annals of Eugenics, 1937, **7**, 355-369., (c) **Kolmogorov, A. N., Petrovsky, I. G., Piskunov, N. S.**, Etude de l'equation de la diffusion avec croissance de la quantité de matière et son application un problème biologique, Bulletin Universit d'Etat Moscou, Serie Internationale A. **1**, 1-26.
- (21) **Fife, P. C.**, 1976. Asymptotic States for Equations of Reaction and Diffusion, J. Chem. Phys. **64** (2), 554-564.
- (22) **Maini, P. K., Painter, K. J., Chau, H. P.** 1997. Spatial pattern formation in chemical and biological systems, J. Chem. Soc., Faraday Transac., **93**(20), 3601-3610.
- (23) **Vives, D., Careta, A., Sagués, F.**, 1997. Propagating fronts in chemical systems with coexisting multiple stationary states, J. Chem. Phys. **107**, 7894.
- (24) **Zhdanov, V. P.**, 2000. Model of oscillatory patterns in cells: Autocatalysis and transport via the cell membrane, PCCP, **2**, 5268-5270.
- (25) **Kaliadasis, S., Merkin, J. H., Scott, S. K.** 2000. Flow-distributed oscillation patterns in the Oregonator model, PCCP, **2**, 2319-2327.
- (26) **Kiss, Z., Merkin, J. H., Scott, S. K., Simon, L.**, 2003. Travelling waves in the Oregonator model for the BZ reaction, PCCP **5**, 5448-5453.
- (27) **Lavenda, B. H.**, 1978. *Thermodynamics of Irreversible Processes*, Dover, New York.

Recibido el 9 de marzo de 2005

Aceptado para su publicación el 27 de junio de 2006