

Termodinámica de la evolución biológica

David Lurié y Jorge Wagensberg

Los seres vivos son unos sistemas termodinámicamente abiertos que intercambian materia y energía con el mundo exterior para adquirir y mantener estructuras que, a su vez, son susceptibles de evolucionar

El siglo XIX contempló el apogeo de una ciencia determinista que culminó con la formalización más perfecta de la mecánica newtoniana. Esta ciencia exhibe un concepto de "orden" inspirado en la observación de los fenómenos astronómicos y proporciona una imagen armónica y preestablecida de la naturaleza. El tiempo constituye un parámetro sin dirección, todas las ecuaciones son reversibles y no existe privilegio alguno entre las nociones de pasado y de futuro. En este ambiente nació la termodinámica con su célebre "segundo principio", que aporta la irreversibilidad del tiempo y, con ella, una dirección bien definida para las evoluciones. La nueva ciencia fue aceptada dentro de la familia de la física como una entidad extraña y molesta. Pero a partir de entonces se han venido desarrollando nuevas disciplinas protagonizadas por el nuevo concepto del tiempo. Hoy la termodinámica se nos ofrece como una ciencia clave para la comprensión y descripción del concepto general de "cambio". En biología, la termodinámica ha encontrado no sólo un dominio inagotable de aplicación sino también una fuente de inspiración que ha sido decisiva para su propio progreso durante los últimos decenios. Las razones han sido fundamentalmente dos. Por un lado, el alto grado de complejidad que los sistemas vivos muestran en sus estructuras a todos los niveles (muy alejado ya del concepto de orden astronómico); por otro, la necesidad de un tiempo irreversible que describa la evolución y la interrelación de dichas estructuras.

La termodinámica interesa al problema de la vida desde sus mismos cimientos, léase primer y segundo principios, que rigen el conjunto de transformaciones fisicoquímicas que

tienen lugar en el seno de los sistemas observables. El primer principio afirma la conservación de la energía total de un sistema en el transcurso de dichas transformaciones. Un sencillo ejemplo: el trabajo que mueve un automóvil más las pérdidas (en forma de calor, por ejemplo) equivale a la energía química de combustión de la gasolina liberada en el interior de los cilindros del motor. El segundo principio, en su versión original, describe la evolución de un sistema aislado (que no intercambia materia ni energía con su vecindad): existe una magnitud S , llamada "entropía", que no puede hacer más que crecer durante el desarrollo de cualquier transformación de energía, de forma que, transcurrido un tiempo suficientemente largo, alcanzará un valor máximo, que caracteriza al estado final, llamado de equilibrio termodinámico, estado en el que ningún proceso que altere el valor de S es posible. El segundo principio aporta, con esta primera formulación, un criterio de evolución hacia el futuro y adquiere una fuerza especial con la interpretación estadística de Boltzmann: la entropía es una medida del desorden molecular. El segundo principio se convierte así en una ley de desorganización progresiva y los sistemas que la obedecen, en contraste con los sistemas mecánicos, se olvidan de sus condiciones iniciales (véase la figura 1).

De acuerdo con la teoría clásica del equilibrio, la evolución natural es una sucesión de estados cada vez más desordenados. El segundo principio habla de sistemas aislados y de equilibrio. Está claro que para aproximarnos a los sistemas vivos es necesario relajar estas dos fuertes limitaciones. En efecto, los sistemas vivos

son, ante todo, sistemas termodinámicamente abiertos, es decir, intercambian materia y energía con su ambiente. Abrir esta posibilidad supone una situación muy diferente incluso en el mundo inanimado; existe ya la oportunidad para la existencia de estados ordenados de baja entropía a una temperatura suficientemente baja. Se trata de estructuras de equilibrio como los cristales. Esta generalización permite la descripción del crecimiento de un cristal hasta una situación estable; pero, aunque más cerca, todavía está lejos de explicar cómo, a temperaturas ordinarias, las moléculas puedan organizarse hasta formar complejas estructuras que a su vez realicen las coordinadas funciones de los procesos vitales. Las estructuras de equilibrio citadas se mantienen indefinidamente sin el concurso de ningún proceso de transformación energética.

Hay que hacer, además, una nueva concesión: los sistemas abiertos tienen que evitar las situaciones de equilibrio. Se trata de otro aspecto evidente que los organismos muestran a todos los niveles. Basta pensar en los fuertes gradientes de energía o en los intensos gradientes de potencial químico que se dan en las células. En estas condiciones un sistema puede llegar a una situación estable de no equilibrio, llamada estado estacionario. En tales casos se produce una cierta entropía positiva $d_i S$ que el sistema, dada su condición de abierto, puede disipar totalmente al exterior $d_e S (= -d_i S)$. Mantiene de esta forma una estructura constante, ya que el balance de entropía global es nulo: $dS = d_i S + d_e S = 0$.

El gas de Knudsen es un ejemplo de sistema cerrado (no intercambia materia) pero no aislado (intercambia energía). En este caso se observa

una evolución del sistema hacia un estado estacionario de no equilibrio, caracterizado por una separación de fases; es decir, ilustra cómo en una situación de no equilibrio se consigue la transición de un estado homogéneo a otro diferenciado —impuesto por las ligaduras exteriores— en el que se mantiene.

Si se aísla un sistema vivo, privándole de intercambio de materia y de energía, el segundo principio se aplica con toda su fuerza; el sistema se dirige entonces al estado de equilibrio, que es sinónimo de muerte biológica. Se necesita, pues, una termodinámica de no equilibrio para sistemas no aislados.

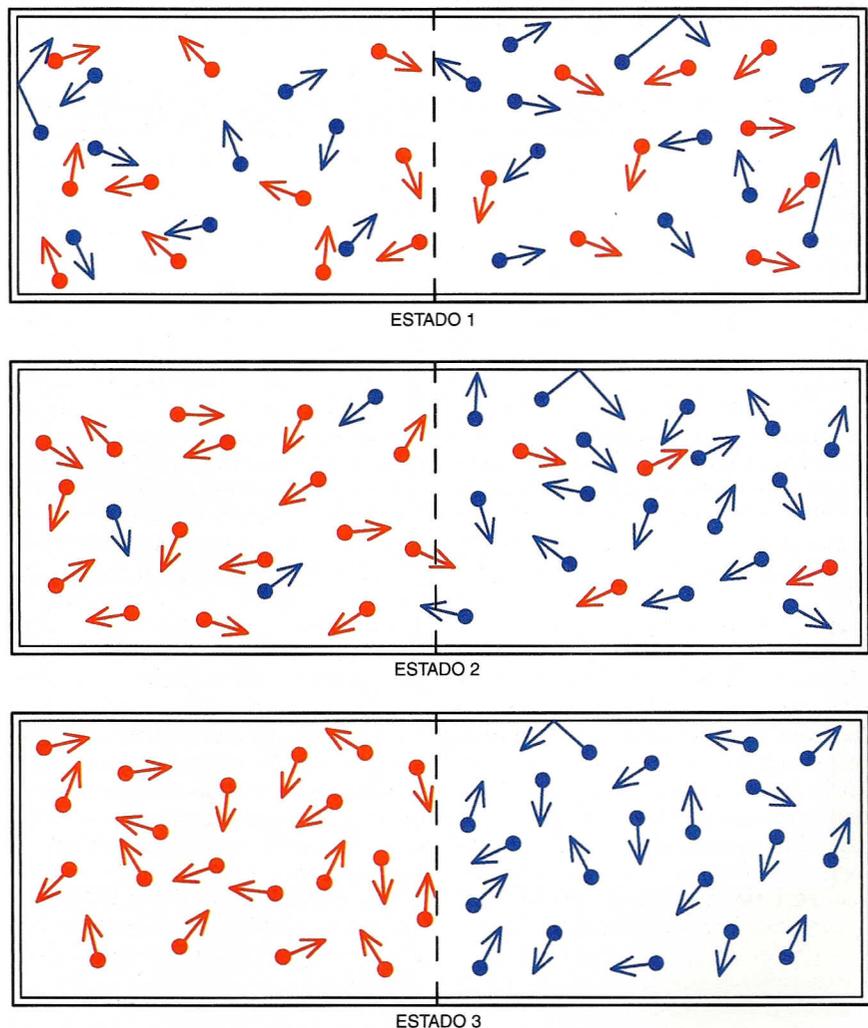
Hemos conservado hasta aquí el concepto de orden entrópico de Boltzmann y cabe preguntarse hasta qué punto puede extenderse esta idea a los sistemas vivos. [La ecuación de Boltzmann relaciona la entropía de un sistema con su grado de desorden o su probabilidad termodinámica W ; es decir, $S = f(W)$.] El precedente más importante está en la obra de Erwin Schrödinger *¿Qué es la vida?* (1945). Si se admite que un aumento en el nivel de organización tiene asociado un descenso en el valor de la entropía del sistema, se obtiene un atractivo sentido biológico para el balance entrópico: la diferenciación de los organismos se consigue disipando más entropía de la que en su interior se produce. Dicho de otra manera, los sistemas vivos roban orden a su ambiente por medio de un flujo negativo de entropía, término que Schrödinger bautizara como “neguentropía”. Pero, como tantas veces ocurre en un problema científico, un concepto que es satisfactorio a determinado nivel pierde consistencia en otros más finos. La biología es rica en un amplio espectro de niveles de observación, que van desde el molecular hasta el de poblaciones de individuos. La sospecha de que el sencillo y arquitectural orden de Boltzmann sea insuficiente para explicar el orden complejo y funcional de los procesos bioquímicos está justificada. Pero la misma termodinámica de los procesos irreversibles ofrece nuevas alternativas: el orden por fluctuaciones y el concepto de estructura disipativa. Cuando los sistemas se alejan mucho del equilibrio, la situación deja de describirse como una prolongación lógica de dicho estado. Abandonan el llamado régimen “lineal” de la termodinámica para entrar en el “no lineal”. En este régimen aparecen discontinuidades e inestabilidades, el estado estacionario compatible con

las condiciones que impone el ambiente ya no es único y las fluctuaciones espontáneas —antes siempre condenadas a regresar— pueden amplificarse y arrastrar los sistemas a nuevos estados estables: las estructuras disipativas. Numerosos casos de autoorganización se explican según el nuevo concepto de orden termodinámico.

La evolución natural de la termodinámica de los procesos irreversibles tiene una interesante proyección en los conceptos biológicos de crecimiento, diferenciación y evolución. Como primer paso hay que establecer el dominio de aplicabilidad de cada uno de los niveles termodinámicos a los sistemas vivos. A pesar de nuestra insistencia en el no equi-

librio, importa dar cuenta de la presencia de estructuras de equilibrio en los niveles más elementales de la vida. Así, en el virus. El virus es una estructura de equilibrio cuya formación y estabilidad recuerda mucho la de ciertas estructuras cristalinas inorgánicas. Un virus aislado se mantiene como un cristal sin necesidad de ninguna clase de intercambio con el ambiente; mas para realizar una función específicamente vital, como es la reproducción, no tiene otro remedio que hospedarse en una célula, que no es sino un sistema abierto y de no equilibrio. Se trata, pues, de un caso límite. La estructura se forma fuera del equilibrio, pero es capaz de mantenerse en él.

La termodinámica del no equili-



1. SEGUNDO PRINCIPIO DE LA TERMODINAMICA, que dice: la entropía de un sistema aislado aumenta en el transcurso de cualquier transformación fisico-química. Dos gases diferentes están en un principio confinados en las dos mitades de un volumen aislado (estado 1). Si se deja evolucionar el sistema, los gases se mezclan (estado 2) y el sistema tiende a alcanzar el estado de máximo desorden (estado 3). A medida que el carácter aleatorio de la distribución de las moléculas crece, la entropía aumenta. La evolución hacia el estado 3 de equilibrio (*abajo*) es irreversible; la mezcla no se separará espontáneamente para recuperar el estado 1 inicial. El tiempo tiene aquí un sentido bien definido.

brio parte del concepto de balance de entropía, introducido por Ilya Prigogine. Consideremos en primer lugar un sistema aislado. El segundo principio de la termodinámica expresa que la entropía producida en el interior del sistema es positiva durante el desarrollo de procesos irreversibles y nula en el equilibrio ($dS = d_i S \geq 0$). Si el sistema no está aislado, se debe completar la expresión con un término de flujo de entropía $d_e S$, que representa el intercambio entrópico con el ambiente. Se establece así una ecuación de balance de entropía $dS = d_e S + d_i S$. Es importante que sólo el término de producción tenga un signo bien definido. Si se acepta la entropía como una medida del desorden, está claro que los sistemas aislados tienen su evolución comprometida hacia el máximo caos; pero en los sistemas abiertos existe la posi-

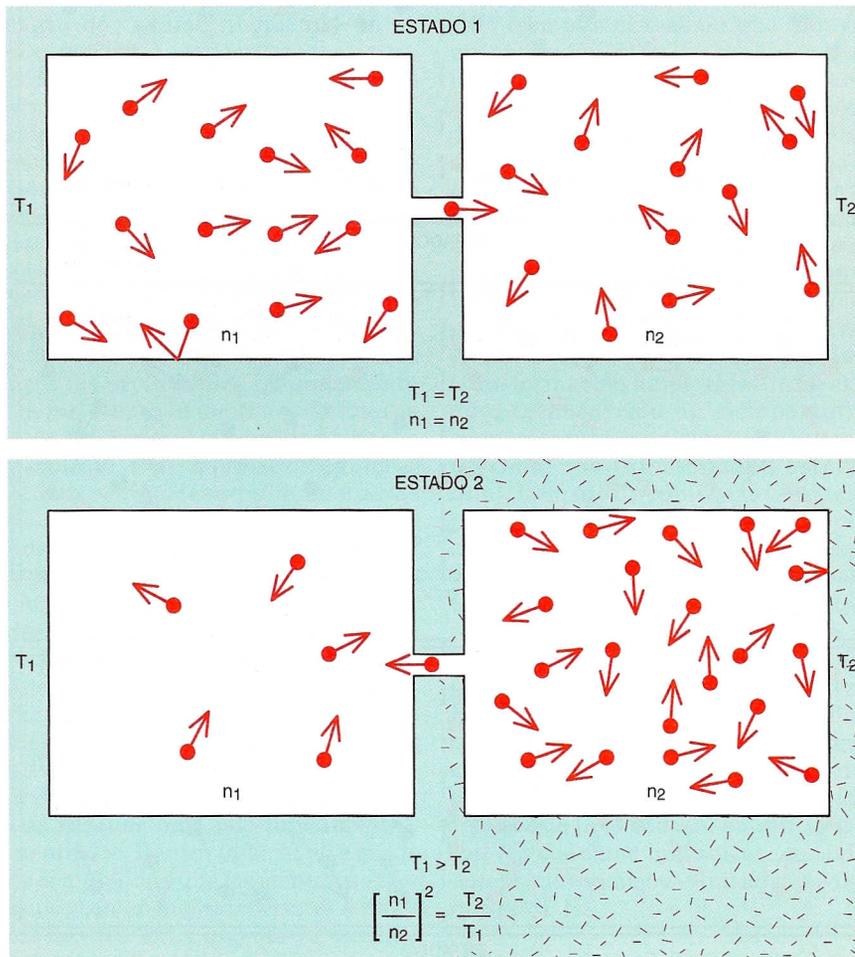
bilidad de una estructuración interior si la competencia entre los términos de producción y de flujo de entropía se resuelve favorablemente (véase la figura 2).

La producción de entropía se expresa en una forma muy simple y general en términos de los llamados "fuerzas" y "flujos" termodinámicos asociados al desarrollo de un conjunto de procesos irreversibles. A cada fuerza X le corresponde un flujo conjugado J . Ejemplos de estas magnitudes correspondientes son gradiente térmico y flujo de calor, afinidad química y velocidad de las reacciones, potencial eléctrico y flujo de cargas, gradiente de densidad y flujo de masa, etcétera. La producción de entropía para un conjunto de n procesos simultáneos se escribe como la suma de los n términos formados por los productos de las fuerzas y flujos correspon-

dientes: $dtS/dt = \sum_{i=1}^n J_i X_i$ (Conviene distinguir la i subíndice de la entropía, que significa que la entropía de que hablamos es interna, de la i subíndice de fuerza, X , o flujo, J , que representa un número natural.)

En las situaciones próximas al equilibrio, flujos y fuerzas conjugados se relacionan entre sí por leyes empíricas lineales que en los ejemplos anteriores corresponden a las leyes de Fourier para la conducción de calor, de Hartley-Fick para la difusión, etc. En una superposición de procesos el flujo i -ésimo se expresa como una combinación lineal de todas las fuerzas, donde los coeficientes (llamados de Onsager) cumplen una condición de simetría: $J_i = \sum_{j=1}^n L_{ij} X_j$, con $L_{ij} = L_{ji}$. Esta formulación permite definir el concepto estacionario de no equilibrio y determinar los criterios de estabilidad y de evolución que a él se refieren. Los estados estacionarios ocupan un lugar de interés práctico dentro de la termodinámica por su accesibilidad al tratamiento matemático y por el gran número de situaciones reales que representan. Un sistema está en un estado estacionario si sus parámetros microscópicos tales como temperatura, presión, entropía o composición son independientes del tiempo. Esto es compatible con el desarrollo de procesos irreversibles en el interior del sistema y con que los parámetros intensivos sean función de las coordenadas especiales. La introducción de las fuerzas termodinámicas permite una clasificación muy útil de los estados estacionarios.

Consideremos un sistema caracterizado por n fuerzas X_1, X_2, \dots, X_n , k de las cuales se mantienen fijas mediante ligaduras impuestas al sistema desde el exterior. Experimentalmente se observa que, con independencia de la configuración inicial de las $n-k$ fuerzas libres, el sistema alcanza tarde o temprano un estado en que todas las fuerzas —y, por tanto, todos los flujos que de ellas se componen linealmente— son constantes en el tiempo. Un estado estacionario preparado de esta manera se llama estado estacionario de orden k . El equilibrio queda entonces como el estado estacionario de orden cero, o bien, como el que corresponde a no imponer ninguna ligadura termodinámica. Ocurre además que, en un estado estacionario, los flujos asociados a las fuerzas libres son no solamente constantes sino nulos, y el sistema en dicho estado queda perfectamente caracterizado por el nú-

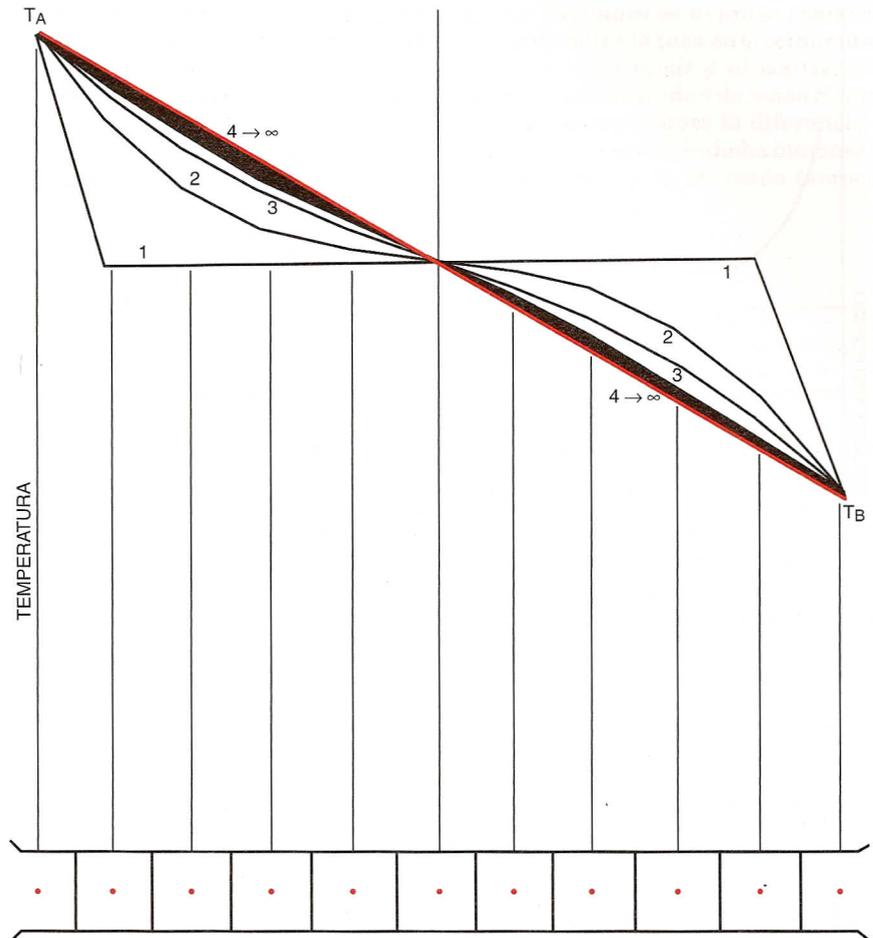


2. GAS DE KNUDSEN. Consiste en un gas encerrado en dos vasijas comunicadas por un tubo capilar. El conjunto constituye un sistema cerrado pero no aislado. Si el sistema está sumergido en un baño de temperatura uniforme, las moléculas se distribuyen de forma homogénea en el estado 1 de equilibrio. En un sistema no aislado puede establecerse un gradiente térmico fijando las temperaturas de las vasijas en $T_1 > T_2$. Se observa entonces que el sistema evoluciona hacia un estado 2 estacionario de no equilibrio que presenta una separación de fases; las moléculas que pueblan las vasijas están ahora en la relación $n_2/n_1 = \sqrt{T_1/T_2}$. Se demuestra que la entropía del estado 2 es menor que la del estado 1.

mero y la intensidad de las fuerzas fijadas. Estas fuerzas miden de alguna manera la distancia del estado al equilibrio y su debilidad garantiza la aplicabilidad de la formulación lineal.

El balance entrópico refleja en qué forma puede mantenerse un estado estacionario. El sistema envía al ambiente toda la entropía que en su interior se produce, precio ineludible de cualquier proceso irreversible según el segundo principio. Como consecuencia, el sistema mantiene su entropía constante. La persistencia de un sistema en un estado estacionario equivale entonces a la conservación de una determinada estructura o grado de organización. Por otro lado, la evolución hacia ese estado estacionario desde una configuración inicial supone la adquisición de dicha estructura final, o si se quiere, la acomodación interna del sistema a las condiciones impuestas por el ambiente. Dentro del régimen lineal, la estabilidad del estado estacionario está asegurada; esto es, cualquier perturbación fortuita que suponga un desplazamiento del mismo es vencida por el sistema que tiende a restituir la situación estacionaria. En otras palabras, las fluctuaciones que pueden aparecer no tienen oportunidad de progresar, se amortiguan y no trascienden microscópicamente. Se puede demostrar que esto es una consecuencia directa de la estabilidad del equilibrio. La ley de evolución hacia los estados estacionarios fue enunciada y demostrada por Prigogine; se trata del célebre principio de la mínima producción de entropía. Dicho principio establece que el estado estacionario se caracteriza por un valor mínimo de la producción de entropía compatible con las ligaduras impuestas: la producción de entropía es una magnitud no negativa que decrece durante cualquier evolución y que se hace constante y mínima una vez se ha alcanzado el estado estacionario.

Inmediatamente después del establecimiento de este principio, Prigogine y Wiame propusieron su aplicación al crecimiento y desarrollo de sistemas biológicos. Desde entonces se planteó una controversia no del todo resuelta hasta el momento. Pero veamos primero un ejemplo físico muy simple descrito por la aproximación lineal de la termodinámica: el caso de la conducción de calor en una barra metálica. Sea una barra homogénea de metal, de sección fija, longitud 1 y aislada en todo su entorno excepto en sus extremos A y B que están en con-

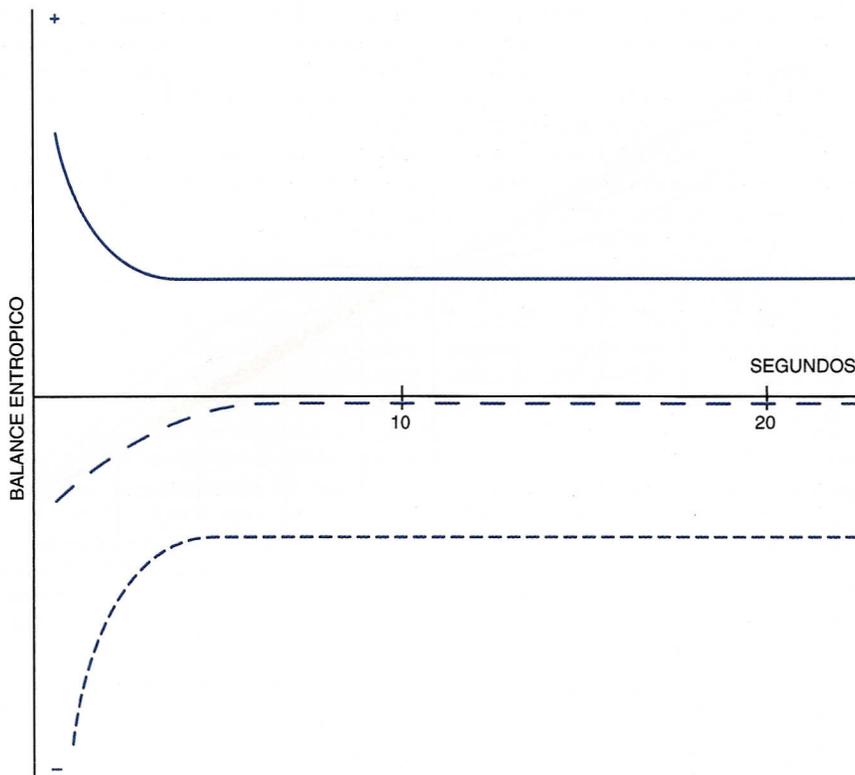


3. EVOLUCION de una configuración de temperaturas en una barra aislada en todo su contorno excepto en los extremos donde se ha fijado la temperatura T_A y T_B . La configuración inicial 1 está representada a intervalos regulares de tiempo 2, 3, 4... ∞ (infinito) hasta alcanzar el estado estacionario (rojo) impuesto por las temperaturas extremas. La discretización de la barra inferior en n celdas iguales permite una cómoda simulación numérica de la evolución de las temperaturas y del balance entrópico.

tacto con baños a temperatura mantenida constante, T_A y T_B respectivamente. Podemos dividir longitudinalmente la barra en n celdas idénticas de longitud $1/n$ cada una. La hipótesis del equilibrio local permite hacer una discretización de la distribución de temperaturas que tanto más se aproximará al caso continuo cuanto mayor sea n . La estructura del sistema en cada instante vendrá dada por las dos temperaturas mantenidas fijas T_A y T_B y las $n - 2$ restantes. Si $T_A = T_B$, la distribución será independiente de la posición y del tiempo, esto es, todas las celdas tendrán siempre la temperatura de los extremos. Se trata del equilibrio termodinámico como corresponde a la ausencia de ligaduras exteriores. Si T_A es mayor que T_B el sistema evolucionará hacia un estado estacionario en que las temperaturas serán independientes del tiempo pero no de la posición.

La configuración final de temperaturas y los correspondientes valores de la producción e intercambio de entropía dependen únicamente de las ligaduras termodinámicas exteriores (en este caso T_A y T_B). La evolución hacia dicho estado final de la configuración y del balance entrópico depende de la configuración inicial de temperaturas y cumple el teorema de la mínima producción de entropía (véase la figura 3).

El primer problema a afrontar en el caso de los seres vivos reside en saber qué término del balance entrópico puede evaluarse experimentalmente durante el desarrollo de un organismo. Uno de los casos más discutidos es la descripción temporal del metabolismo expresado por termogramas específicos obtenidos por técnicas de calorimetría, esto es, la medida de la disipación de calor por



4. EVOLUCION DEL BALANCE ENTROPICO correspondiente a la ilustración anterior. La curva sólida indica producción de entropía; la curva punteada, intercambio de entropía con el exterior y la curva a trazos, la variación de entropía. En el estado estacionario la entropía es constante.

unidad de masa y de tiempo a temperatura constante. En la figura 5 aparece el termograma específico continuo de un sapo, según Gayda, desde el instante de la fertilización del huevo; el de una rata desde su alumbramiento, según Prat y Calvet; y la evolución del calor liberado durante el crecimiento de un cultivo de bacterias *Citrobacter intermedium* C3, calculado por unidad de célula viable, según Wagensberg y Torra. El carácter específico de estas medidas es imprescindible si se desea aproximar estos registros a los criterios termodinámicos de evolución. En la figura 6 tenemos el registro térmico total de la población bacteriana en el que destacan dos fases respiratorias (aeróbica y anaeróbica) bien diferenciadas, pero que desaparecen al dividir por el número total de individuos. Tradicionalmente se ha considerado una buena aproximación el considerar dichos termogramas específicos como la producción de entropía por unidad de masa. Así lo han supuesto Prigogine, Zotin y Trintscher, entre otros. Basta una ojeada a los dos primeros casos para ver que el teorema de la mínima producción de entropía se satisface una vez se ha superado la fase de embriogéne-

sis; y que se cumple siempre en el tercer caso, donde no puede decirse que dicho período se dé en el estricto sentido de la palabra. Existen dos interpretaciones del aumento de disipación durante esta fase. Una debida a Zotin, según el cual las ligaduras no tienen por qué mantenerse constantes durante el período de embriogénesis, requisito imprescindible en la deducción del teorema de la mínima producción de entropía. Una segunda explicación más atractiva se debe a Prigogine y ha sido materializada a nivel de modelo matemático por dos investigadores de su escuela, Hieraux y Babloyantz: durante la embriogénesis, etapa que incluye los fenómenos de diferenciación y crecimiento, los sistemas vivos escapan del equilibrio atravesando incluso la frontera del régimen lineal. Esta interpretación salva también la contradicción, ya que el principio de la mínima producción de entropía limita su validez a las situaciones próximas al equilibrio.

Según este último punto de vista los sistemas vivos utilizan procesos no lineales para aumentar su disipación al tiempo que forman estructuras disipativas espaciotemporales en los primeros pasos a través de una

sucesión de inestabilidades. Y sólo una vez dicha fase se ha superado se encara una evolución hacia un estado estacionario que se caracteriza por un mínimo valor de la producción de entropía.

Aunque quizá pueda llegarse a demostrar que las dos imágenes se aproximan a la realidad, existe una tercera posibilidad igualmente sugestiva que proponemos para la interpretación termodinámica de un organismo (Lurié y Wagensberg, 1977). Se trata de prescindir, en primer lugar, de la aproximación habitual que identifica el flujo de calor, del organismo al ambiente, con una medida de la producción de entropía y tomarlo en su acepción real de intercambio de entropía. Rechazar dicha aproximación tiene el inconveniente de que no se puede argumentar directamente sobre los termogramas utilizando el principio de evolución que afecta al término de producción y no al de intercambio. Sin embargo, permite construir una nueva imagen del desarrollo, a nivel de analogía, sin necesidad de prescindir de las hipótesis de la descripción lineal de la termodinámica. Es importante destacar que aproximar un índice experimental de intercambio a uno de producción es equivalente a anular el término de variación neta de entropía, es decir, equivale —si seguimos asignando a la entropía una cierta representación del grado de estructura— a imponer al organismo una evolución a estructura constante; y eso es tanto más cierto cuanto más cerca se está de la edad adulta, allí donde la diferenciación y el crecimiento tienden a desaparecer, y tanto menos cierto cuanto más cerca se está de la fertilización, allí donde el crecimiento y la diferenciación se imponen y donde el principio de la mínima producción de entropía parece violarse.

Recuperemos, pues, las hipótesis de las que nos serviremos para reconstruir la historia de un organismo desde la fecundación: a) los datos calorimétricos suponen una información cuantitativa de la variación temporal de intercambio específico de entropía; b) existen ciertas leyes fenomenológicas lineales entre fuerzas y flujos; c) las ligaduras exteriores se mantienen constantes desde la fecundación.

Deben hacerse dos comentarios en relación con la tercera hipótesis. En primer lugar cabe esperar una relajación de las ligaduras exteriores superpuesta a la evolución del sis-

tema, pero muy lenta en relación con los efectos de crecimiento y diferenciación. Bajo este punto de vista, el envejecimiento, en su sentido estricto, empieza inmediatamente y se manifiesta, una vez se ha alcanzado el estado estacionario, por el progresivo debilitamiento de las ligaduras que corresponde a la evolución gradual desde dicho estado, caracterizado por una producción de entropía positiva, hasta el de equilibrio donde aquella se anula.

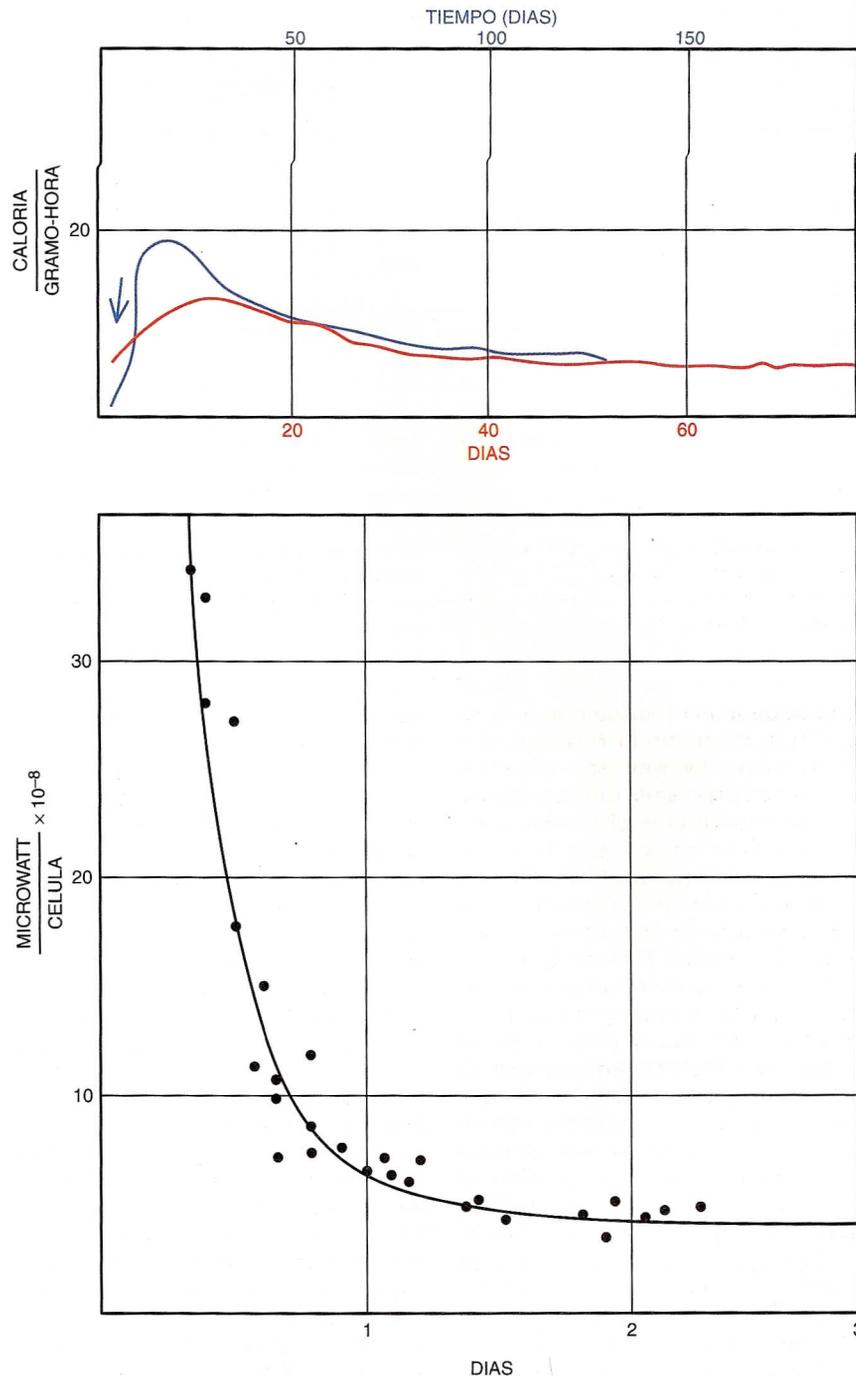
En segundo lugar, una justificación de dicha hipótesis. En la termodinámica lineal de los procesos irreversibles, un estado estacionario queda determinado —de manera única— una vez se han fijado las ligaduras exteriores. En biología, por otro lado, el estado adulto de una especie dada viene en gran parte determinado por la información contenida en el código genético. Es, por tanto, tentador suponer que, para cada organismo, las ligaduras termodinámicas exteriores quedan fijadas desde el momento de la concepción al completarse la información genética y que la degeneración del individuo se explica por una serie de errores no corregibles en el código que, como hemos dicho, suponen un olvido gradual de las ligaduras iniciales y que, en definitiva, conduce al organismo hacia el estado final de máximo desorden.

Admitiendo las tres hipótesis nos hemos armado de la siguiente información con respecto al balance de entropía que, para la evolución de un organismo, vamos a reconstruir en la figura 8. Por un lado, la experiencia proporciona el comportamiento cuantitativo del intercambio específico de entropía. (Se trata de un termograma generalizado del tipo de los mostrados en la figura 5 y que aparece en la figura 7 —curva punteada— reflejada por el eje de abscisas, para señalar que la disipación de calor corresponde a un flujo negativo de entropía para el organismo.) Por otro lado, la termodinámica propone un comportamiento cualitativo de la producción específica de entropía como una cantidad positiva y decreciente. El término resultante del balance, la variación específica de entropía, es el objetivo de nuestro análisis, ya que representa, según la sugerencia original de Schrödinger, la trayectoria estructural del organismo. Se observa que, en general, este término puede adoptar sucesivamente los signos positivo y negativo durante la evolución. ¿Cómo interpretar este hecho?

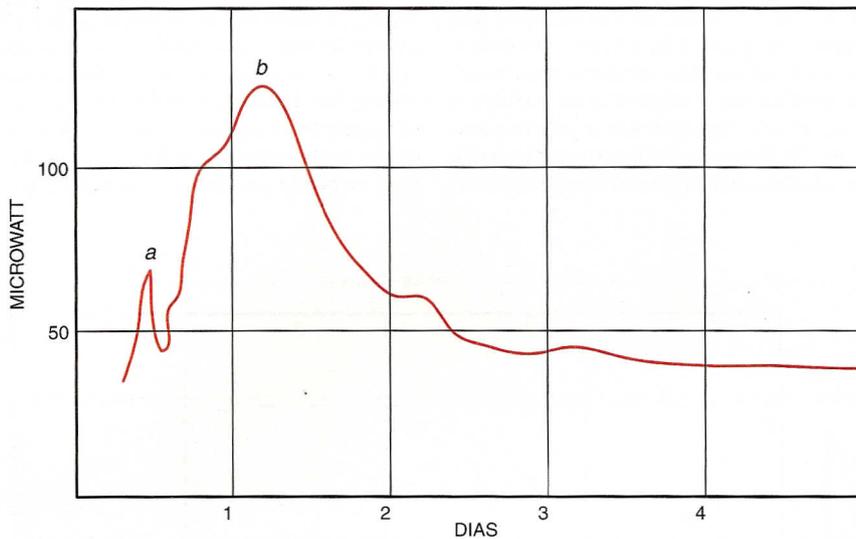
Es importante comprobar que el

término de variación de entropía por unidad de masa $1/m dS/dt$ es el resultado de otros dos términos en competencia, con un significado biológico muy claro: crecimiento y diferenciación. El primero representa el efecto de producción de nueva biomasa y su

aporte entrópico se expresa como el producto entre la tasa de crecimiento relativo $1/m dm/dt$ y el contenido entrópico de la unidad de masa S/m ; el segundo representa la diferenciación y organización de dicha biomasa, y se expresa por la derivada tempo-



5. TERMOGRAMAS ESPECIFICOS de sistemas vivos. En la ilustración superior, la curva azul representa el termograma de un anfibio según Gayda desde el instante de fertilización del huevo (la flecha designa el momento de la eclosión), la curva roja representa el de una rata desde el momento de alumbramiento. En la figura inferior se registra la evolución del calor liberado durante el crecimiento de un cultivo de bacterias *Citrobacter intermedium* C 3 calculado por unidad de célula viable, según Wagensberg y Torra. Los datos se han obtenido mediante un microcalorímetro de flujo especialmente sensible.



6. TERMOGRAMA GLOBAL correspondiente a toda la población del cultivo de *Citrobacter*, representada en la ilustración precedente. Se distinguen las dos fases respiratorias: aerobia (a) y anaerobia (b).

ral del contenido entrópico de masa $d(S/m)/dt$, esto es,

$$\frac{1}{m} \frac{dS}{dt} = \left(\frac{1}{m} \frac{dm}{dt} \right) \frac{S}{m} + \frac{d}{dt} \left(\frac{S}{m} \right)$$

La idea de Schrödinger se refiere, pues, al segundo término, que debe esperarse que sea negativo durante un proceso de diferenciación. El primer término es, en cambio, positivo durante un proceso de crecimiento. En definitiva, el signo del término de variación específica de entropía depende del peso relativo de los dos anteriores. A pesar de que no se dispone de un conocimiento directo de los flujos y fuerzas termodinámicos, dada la gran complejidad de los sistemas biológicos, resulta relevante el hecho de que la evolución temporal del término intercambio específico de entropía observado por vía experimental sea esencialmente el mismo para todos los organismos vivos estudiados. Esto sugiere la existencia de un denominador común relacionado con las configuraciones estructurales iniciales. En este aspecto es difícil resistirse a la tentación de investigar la naturaleza de dichas configuraciones, aunque sea recurriendo a analogías con fenómenos físicos sencillos, que presenten perfiles similares en las curvas de evolución temporal de intercambio y producción de entropía. Basta atender al caso de conducción de calor en una barra metálica, comentando antes (véase la fi-

gura 3), para encontrar configuraciones iniciales que proporcionen una evolución del balance entrópico en el sentido de lo que puede ocurrir en el desarrollo de un organismo vivo. Estas configuraciones iniciales resultan ser de un tipo de “estados estacionario-perturbados” especiales que dan lugar, durante su posterior evolución, a dos efectos en competencia: uno que tiende a aumentar la entropía y otro que tiende a disminuirla. Se trata de un efecto paralelo al del conflicto crecimiento-diferenciación que sugiere la siguiente interpretación del desarrollo de los seres vivos. La fertilización transmite al sistema las ligaduras exteriores y establece su estructura inicial como una “perturbación” o “fluctuación” con respecto al estado estacionario adulto. En este aspecto, la recién creada biomasa debe contemplarse como un sistema inestable e imperfecto que requiere de la subsiguiente evolución para ir ajustándose progresivamente a las ligaduras impuestas. El estado adulto no puede mantenerse eternamente y el envejecimiento se interpreta como una aproximación gradual del estado estacionario hacia el de equilibrio por una relajación paralela de las ligaduras externas. Puede decirse que en cierto sentido el sistema se olvida de las órdenes recibidas en la fertilización a causa de una sucesión de errores moleculares que no se corrigen, es decir, de una progresiva pérdida de la información inicial.

La evolución biológica adquiere, bajo esta óptica, cierta coherencia en lo que a crecimiento, diferenciación e información se refiere. La aplica-

ción de la teoría de la información a la biología arrancó con mucho entusiasmo después de los primeros trabajos de Shannon (1948); la razón era obvia: ofrecía aquello que necesitaba la biología, a saber, una teoría cuantitativa de la organización. Así, por ejemplo, una molécula de ADN extraída de una célula de mamífero tiene una capacidad de 2×10^{10} bits (unidades de información) que puede compararse al contenido informático de cien frases de la Enciclopedia Británica. De esta forma puede evaluarse la complejidad de un organismo completo. Morowitz calculó en 1955 el valor informático de las instrucciones que serían necesarias para construir una célula de *Escherichia coli* a partir de un conjunto desordenado de moléculas. Encontró 2×10^{11} bits. Este resultado coincide bien con un cálculo que hemos realizado a partir de la entropía puesta en juego para la formación de la célula, detectada por microcalorimetría y que proporciona un valor de $3,5 \times 10^{11}$ bits.

Horton A. Johnson ha expresado su decepción por el hecho de que la teoría de la información y biología no acaban de converger claramente, en el sentido de que aquella no ha permitido todavía programar o interpretar experiencias concretas en el laboratorio, que es la única medida de relevancia para cualquier teoría. Para Johnson, el organismo es una consecuencia operacional, una “deducción” de una parte de la información contenida en el huevo. Esta imagen es coherente con el supuesto de unas ligaduras termodinámicas impuestas desde el tiempo cero de la concepción a través del código genético. La información original se almacena en las células en una forma redundante, lo que supone una cierta protección, pero no se puede evitar que aquella se pierda en el transcurso del tiempo o que se produzcan errores en el material genético. La degeneración de esta información asociada a las ligaduras heredadas no puede restituirse extrayendo información del ambiente a través de un flujo neguentrópico. El sistema es en este aspecto aislado y el caos final imparable. El individuo, incapaz de reponer parte de la información, está condenado a una pérdida continua de orden. Esto se refleja termodinámicamente por el hecho de que el estado adulto de un organismo no sea sino una ilusión de estado estacionario y, como hemos visto en nuestra analogía, el envejecimiento equivale a la progresiva horizontalidad de dicho estado en el dia-

grama hasta el fatal equilibrio final. La reproducción es la mejor solución (y la más económica desde el punto de vista entrópico) para garantizar la persistencia de la vida: hacer copias a tiempo y a bajo precio, esto es, desencadenar la formación de nuevos sistemas fuera del equilibrio por transmisión de las ligaduras pertinentes.

Hasta aquí la interpretación termodinámica —a nivel de organismo— es determinista como corresponde al dominio lineal. Quedan otros aspectos de la evolución por describir: auto-organización, mutación y selección, entre varios. Es el momento de atravesar la frontera que separa el dominio lineal del no lineal en la termodinámica de los procesos irreversibles, de dar un salto que permita descender hasta los niveles subcelular y bioquímico, que es donde se originan los acontecimientos de la evolución, e interpretar fenómenos no deterministas que aparecen en niveles superiores. En esta frontera termodinámica encontramos una discontinuidad en el concepto de orden y estructura, así como en la forma en que éstos se adquieren.

Superada una distancia crítica del equilibrio, las ecuaciones cinéticas se hacen no lineales y sus soluciones pierden unicidad. Llegamos de este modo a nuevos estados de organización espaciotemporales, que Prigogine ha llamado "estructuras disipativas". Estos estados responden a un principio de orden bien diferente del principio de Boltzmann: "el principio de orden por fluctuaciones". El diagrama inferior de esta página ayuda a comprender la esencia de la nueva idea de orden sin necesidad de recurrir al complicado aparato matemático que lo describe. Sea ξ una medida de la distancia al equilibrio y η una medida de la estructura relacionada con el número de soluciones (estados estables) accesibles al sistema y compatibles con las condiciones de contorno. Para un alejamiento suficiente aparecen puntos de inestabilidad que representan una bifurcación matemática de la solución.

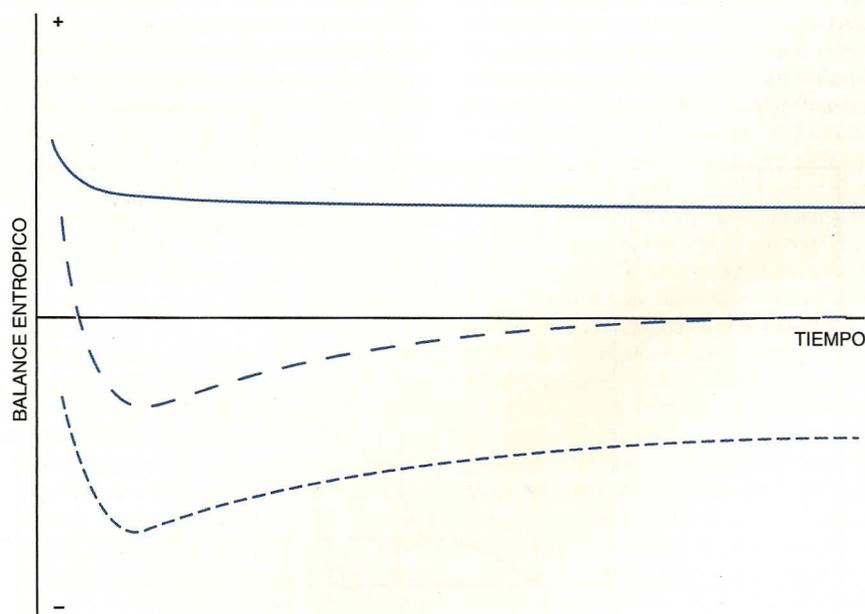
La multiplicidad de estados posibles se enriquece, en general, con la distancia al equilibrio. A un valor ξ_1 , corresponde una solución única. Desde el punto de vista de la estabilidad del sistema, puede decirse que las fluctuaciones espontáneas, entendidas como desviaciones aleatorias de las medidas estadísticas, tienden a regresar. Su papel no llega a incidir en la evolución del sistema. Sin embargo, un valor mayor del pará-

metro ξ , por ejemplo $\xi_2 > \xi_1$, tiene soluciones múltiples asociadas. En este caso, las fluctuaciones deciden el camino a tomar en cada bifurcación. Resulta interesante resaltar aquí la reconciliación entre azar y determinismo. La descripción de un sistema con bifurcaciones implica la coexistencia de elementos probabilísticos y deterministas: entre dos puntos de bifurcación reinan las leyes deterministas —como las ecuaciones cinéticas químicas—, pero en la vecindad de cada uno de esos puntos prevalecen las fluctuaciones. Esta colaboración entre azar y determinismo introduce un nuevo concepto de historia dentro de la física, tradicionalmente reservado a fenómenos biológicos, sociales o culturales. En efecto, llegar al estado IV del diagrama por un aumento de la disipación —y, por tanto, del parámetro ξ — conlleva el conocimiento de que las visitas a los puntos de bifurcación I, II y III se han realizado.

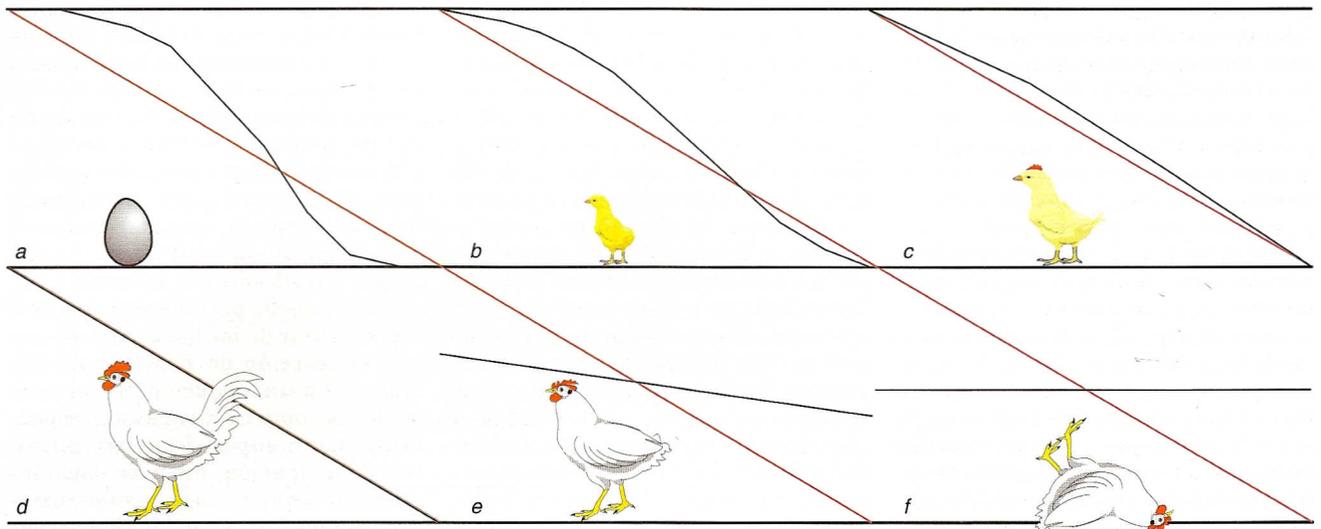
La formación de una estructura disipativa, auténticos nuevos estados físicos de la materia, requiere tres elementos fundamentales: 1) Función, esto es, la actividad fundamental descrita por ecuaciones deterministas no lineales; 2) estructuración espaciotemporal de dicha función, y 3) fluctuaciones.

Es fácil encontrarse con situaciones experimentales y teóricas de esta clase: las reacciones autocatalíticas en química, la inestabilidad de Bénard en hidrodinámica, el láser según la interpretación de Haken en física y la teoría de Eigen para la evolución prebiótica, entre otras. La química ha sido, sin duda, un campo pionero de trabajo en este sentido, profundamente estudiado por la escuela de Bruselas. A ella pertenece el caso más espectacular de los hasta hoy descritos: la reacción de Zhabotinski-Belousov. En una solución homogénea de ciertos compuestos aparecen espontáneamente, superado un umbral crítico de disipación, unas oscilaciones alternativamente rojas y azules (excesos de iones Ce^{+3} y Ce^{+4} indicados por ferroína) que derivan gradualmente hacia una estructura en el espacio formada por estratos horizontales estables rojos y azules. Esta especie de bandera azulgrana puede mantenerse en un tubo de ensayo de 10 mililitros durante una hora, e indefinidamente en un sistema abierto en el que se establezca un flujo apropiado de reactivos. (véase la figura 11).

Recuperando en síntesis lo expuesto cabe insistir en el hecho de que dentro de la termodinámica puede concebirse la creación de



7. EVOLUCION DEL BALANCE ENTROPICO para un ser vivo desde su concepción hasta su estado adulto compatible con los datos calorimétricos y con la termodinámica de los procesos irreversibles en su aproximación lineal. La curva sólida designa la producción específica de entropía (función positiva y decreciente de acuerdo con el segundo principio y con el teorema de Prigogine); la curva punteada, un intercambio de entropía específico con el exterior (según los registros experimentales de disipación de calor); y la curva a trazos describe variación específica de entropía (función que representa el proceso de crecimiento-diferenciación). La estructura inicial determina el perfil del diagrama.



8. IMAGEN TERMODINAMICA de la evolución de un ser vivo (*curvas en negro*). El estado adulto (*color*) se consigue por la adaptación del sistema a las ligaduras termodinámicas transmitidas por la fecundación e impuestas por el

ambiente. La degeneración de dicho estado (envejecimiento) aparece por una lenta relajación de dichas ligaduras. El estado final de muerte equivale al equilibrio termodinámico.

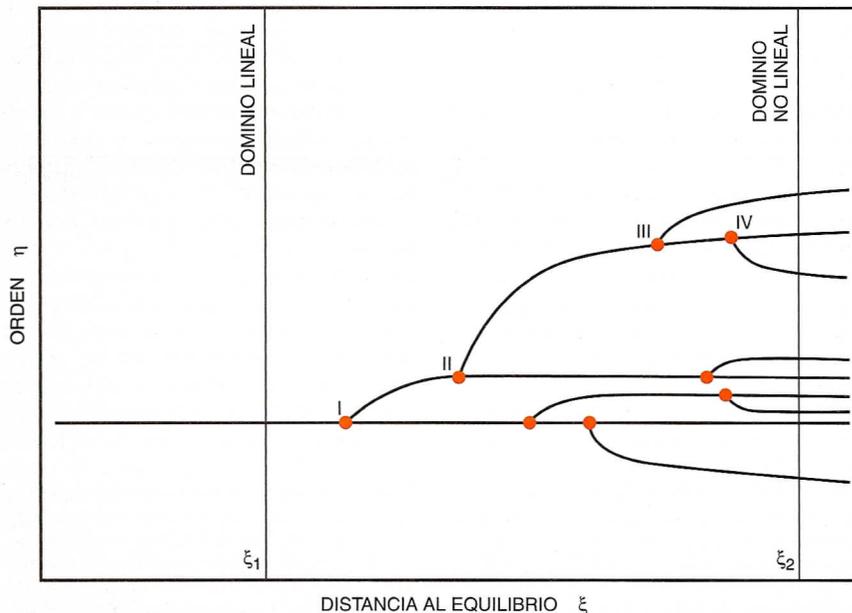
estructuras en tres sentidos: de equilibrio, cerca del equilibrio y lejos de él. Pero la gran diferencia es la que separa los dos primeros del tercero. En el dominio lineal, la creación de estructuras está gobernada por el principio de orden de Boltzmann: el estado estacionario final está estrictamente determinado por el extremo (un mínimo o un máximo) de un potencial termodinámico apropiado; las fluctuaciones desempeñan un papel secundario. Lejos del equilibrio ocurre todo lo contrario, la existencia de un potencial termodinámico está comprometido y son las

fluctuaciones quienes inducen nuevas estructuras amplificándose y arrastrando al sistema; rige el principio de orden por fluctuaciones. La diferencia que separa ambos principios puede resumirse cualitativamente en la propiedad siguiente. En la proximidad del equilibrio un sistema se *ajusta* a las ligaduras impuestas, con la obsesión de acomodarse en un estado lo más próximo posible al equilibrio. Lejos del equilibrio, un sistema se *reorganiza* mediante la amplificación y posterior estabilización de fluctuaciones en presencia de los intensos flujos de materia y ener-

gía que el ambiente impone. Adaptación en un caso y reestructuración en el otro.

El orden por fluctuaciones plantea numerosos interrogantes en biología. ¿Cuál es su impacto en la evolución biológica y en la prebiótica? ¿Cuál es su convergencia con la teoría de Darwin? ¿Cómo se hace compatible con la imagen lineal ofrecida para el crecimiento y desarrollo a nivel de organismo? Antes de aventurar cualquier respuesta, merece hacerse una revisión rápida de las pruebas experimentales más importantes registradas y de las especulaciones propuestas a nivel de modelo.

La química del metabolismo reúne todas las características para la aparición de estructuras disipativas, léase reacciones complejas no lineales con etapas catalizadas por enzimas, fenómenos de transporte por difusión, paso de iones a través de membranas, etcétera. Una de las cadenas bioquímicas mejor estudiadas, desde este punto de vista, es la glicólisis. La experiencia muestra cómo ciertos intermediarios metabólicos presentan oscilaciones temporales no amortiguadas en su concentración, con períodos y amplitudes reproducibles. El comportamiento del NADH, por ejemplo, se visualiza por fluorimetría. No es difícil construir modelos basados en los pasos fundamentales de dicho ciclo y en datos conocidos. Goldbeter y Lefever han demostrado con simulaciones numéricas que los resultados experimentales pueden interpretarse cuantitativamente como una estructura disipativa temporal a la que se llega

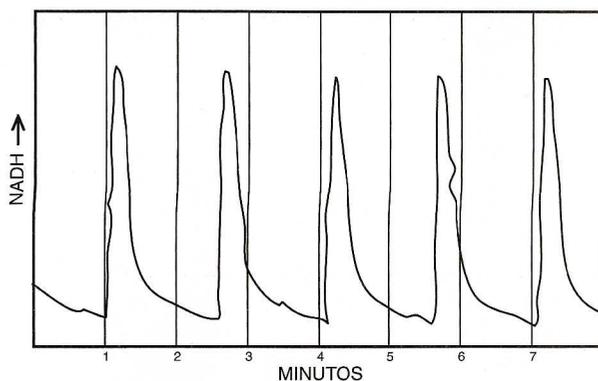


9. DETERMINISMO E INDETERMINISMO según la distancia al equilibrio. En los puntos de bifurcación (*que aparecen, más gruesos, en color*), las fluctuaciones deciden el futuro del sistema.

tras superar ciertas inestabilidades. Cabe esperar que una gran parte de los procesos de regulación metabólica respondan a la misma interpretación termodinámica. Existen también interesantes convergencias numérico-experimentales en el control de síntesis de proteínas en las células —donde una inestabilidad separa los efectos de activación e inhibición—, en el funcionamiento del sistema nervioso —donde la diferencia de densidad de carga es la fuerza que conduce al sistema a la zona de inestabilidades—, en la agregación de seres unicelulares para formar colonias, etcétera.

La autoorganización temporal por fluctuaciones adquiere una especial importancia en ciertos sincronismos observados a un nivel muy superior, el de poblaciones de individuos. En el sudeste asiático, las luciérnagas *Luciola* se reúnen en gran número en árboles del género *Sonneratia* donde, al anochecer, emiten luz a intervalos progresivamente regulares y sincrónicos. La biofotogénesis tiene, en este caso, una motivación de convocatoria sexual y los machos consiguen con esta organización temporal enviar un mensaje más potente, que reduce el número de hembras que se despistan en el bosque.

Hemos detectado un fenómeno similar en el crecimiento de un cultivo de bacterias marinas, aisladas en el noreste de Africa por la expedición ATLOR VII del Instituto de Investigaciones Pesqueras. El estudio microcalorimétrico de dicha cepa, identificada como un *Flavobacterium*, se resume en los puntos siguientes: 1) La serie de termogramas obtenidos exhiben una evolución que tiende a mostrar una capacidad creciente para realizar la fase de respiración anaerobia. 2) Se observa un ritmo energético temporal asociado con este fenómeno. Si los termogramas se examinan localmente (véase la figura 12) se puede ver cómo ciertos picos energéticos, que aparecen en la fase aerobia A, tienden a alcanzar una organización temporal de período constante durante la culminación de la fase anaerobia B. Durante la fase de muerte C, en la que el sistema se aproxima a un sistema termodinámicamente cerrado (dada la hermeticidad del recinto-laboratorio), la estructura temporal degenera aumentando progresivamente la distancia entre picos consecutivos. Estas osci-



10. ORGANIZACION temporal de no equilibrio. Oscilaciones del intermedio metabólico de la glicólisis. NADH registradas por fluorimetría. La tasa de entrada de glucosa era de 18 mm por hora.

laciones de relajación, detectadas por calorimetría, han sido identificadas como oscilaciones glicolíticas, registrando por fluorimetría la concentración de un intermedio metabólico: el NADH. 3) Las poblaciones que muestran este comportamiento exhiben agregaciones de células visualmente observables, cuyo tamaño está en relación con el perfil del termograma y, por tanto, con la amplitud y período de los picos.

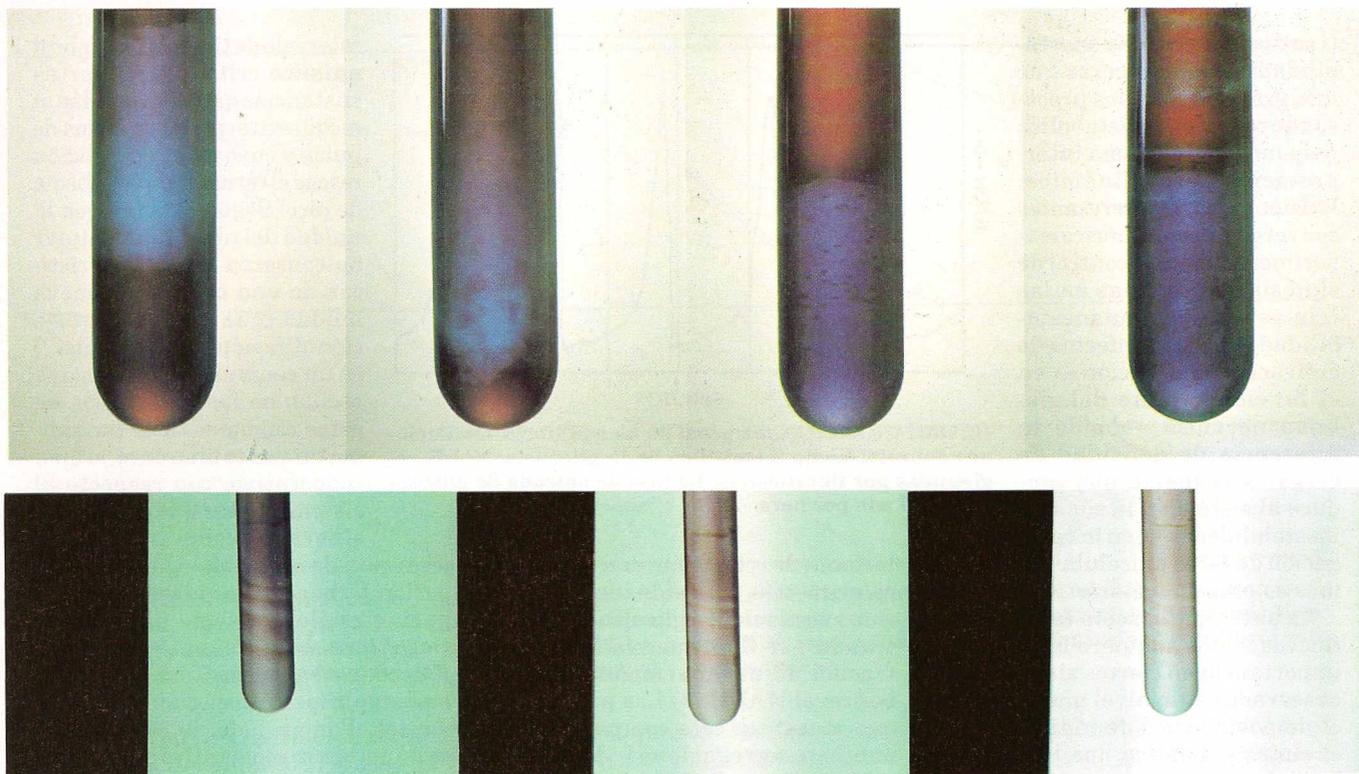
¿Qué sentido tiene aquí la formación de una estructura en el tiempo? ¿Tiene siquiera un sentido? En el caso de las *Luciola* la bondad de la organización resultante parece clara: mediante la sincronización aumenta la interacción entre los machos, con lo que se consigue atraer a un mayor número de hembras. Ello redundaría positivamente en el futuro de la especie. La sincronización celular no está, en este momento, tan clara. Existe, sin embargo, una atractiva interpretación que servirá para describir el mecanismo por el cual el orden por fluctuaciones incide en la evolución biológica.

Un análisis de la estabilidad de las ecuaciones cinéticas no lineales del modelo alostérico de Goldbeter para el ciclo de la glicólisis, muestra que la organización de la onda química que representa al producto es especialmente sensible a la longitud del sistema. Para un valor suficientemente grande de dicha distancia (distancia supracelular) nacen ondas de concentración en el contorno del sistema que se propagan en el espacio hasta colisionar en su centro. En dicho punto, el pico resultante desaparece lentamente hasta que nuevos frentes de onda vuelven a nacer en el contorno. Este efecto resulta ser periódico en el tiempo. Puede obtenerse que en el punto central se supere, en un pequeño

intervalo de tiempo, un umbral químico crítico para ciertas sustancias que son vertidas al medio extracelular en forma de pulso y cuyo calor de dilución recoge el termograma en forma de pico. Según esta imagen la unidad del nivel supracelular no conserva las características de una célula. La nueva unidad (una unidad de reacción-difusión "macroscópica") es un conjunto de células que oscilan en fase. Cada una de estas unidades tiene un comportamiento diferente, si bien cooperativo, con respecto al sistema global que puede considerarse como una nueva

jerarquía de orden biológico: la agregación. Se han advertido casos de agregación análogos, como el del *Dyctiostelium discoideum*. El caso del *Flavobacterium* descrito contiene, sin embargo, aspectos especialmente relevantes. Por un lado, la evolución y éxito del efecto cooperativo se ha registrado en el laboratorio desde un estado "salvaje" hasta otro "educado". Por otro lado, resulta sugestivo el hecho de que estas organizaciones de no equilibrio y no lineales (solución de las leyes cinéticas) provean el mecanismo por el cual crece la interacción entre las células —inicialmente independientes— a través de la comunicación química (propagación de ondas). Esta situación podría representar perfectamente un estado de la evolución biológica intermedio entre una población de células libres (interacción débil) y una población de células con una fuerte y armoniosa interdependencia: el tejido (interacción fuerte).

En el nivel molecular y dentro de la evolución prebiótica, el concepto de orden por fluctuaciones y la teoría no lineal hallan su aplicación más importante en el modelo de Manfred Eigen. El modelo pretende describir la evolución de una población de polímeros que se supone existía ya en las condiciones de la tierra primitiva. Los polímeros tienen la propiedad de catalizar su propia replicación, pero el juego de azar puede intervenir para sustituir uno de los monómeros de la cadena por otro. Un error así se llama mutación y puede ser considerado como una fluctuación en el sentido termodinámico. Estas fluctuaciones se expresan como un término de ruido añadido a las ecuaciones cinéticas químicas que rigen las reacciones de autorreplicación. Si la mutación creada por una de esas fluctuaciones consigue catalizar su propia replicación con mayor fidelidad, tomará ventaja



11. DEL CAOS AL ORDEN en la reacción de Zhabotinski-Belousov. Formación de organizaciones espaciotemporales de iones Ce^{+3} (rojo) y Ce^{+4} (azul) realizadas en el Departamento de Termología de Barcelona por los alumnos de quinto curso

de Física. En la serie superior se observan oscilaciones temporales previas al asentamiento de la estructura espacial. En un sistema abierto ésta podría mantenerse indefinidamente en el tiempo.

sobre los demás polímeros y, con el tiempo, tenderá a sustituirle por completo. Es lo que hemos llamado ampliación de una fluctuación. Las ecuaciones de Eigen aseguran, de hecho, el éxito de la población de macromoléculas que mejor se autorreplica. Se trata de un ejemplo de supervivencia darwiniana con un criterio de selección bien definido. La evolución de la población de polímeros se visualiza como una sucesión de inestabilidades provocadas por fluctuaciones, que no son sino los errores que sobrevienen en el proceso de replicación autocatalítica. Cada estado estacionario alcanzado quedará caracterizado por la especie de polímeros dominante.

Del modelo de Eigen se desprende que un sistema formado por proteínas sin polinucleótidos nunca termina en sucesión de inestabilidades. Nunca se llega a un estado estacionario estable con respecto a los errores de replicación. Sin embargo, en un sistema mixto de proteínas y polinucleótidos, en que se pueden generar los unos con la ayuda de los otros (mecanismos de catálisis mutua), sí se alcanzan estados estacionarios de gran estabilidad con respecto a los errores. Un sistema así correspondería a un precursor del código genético.

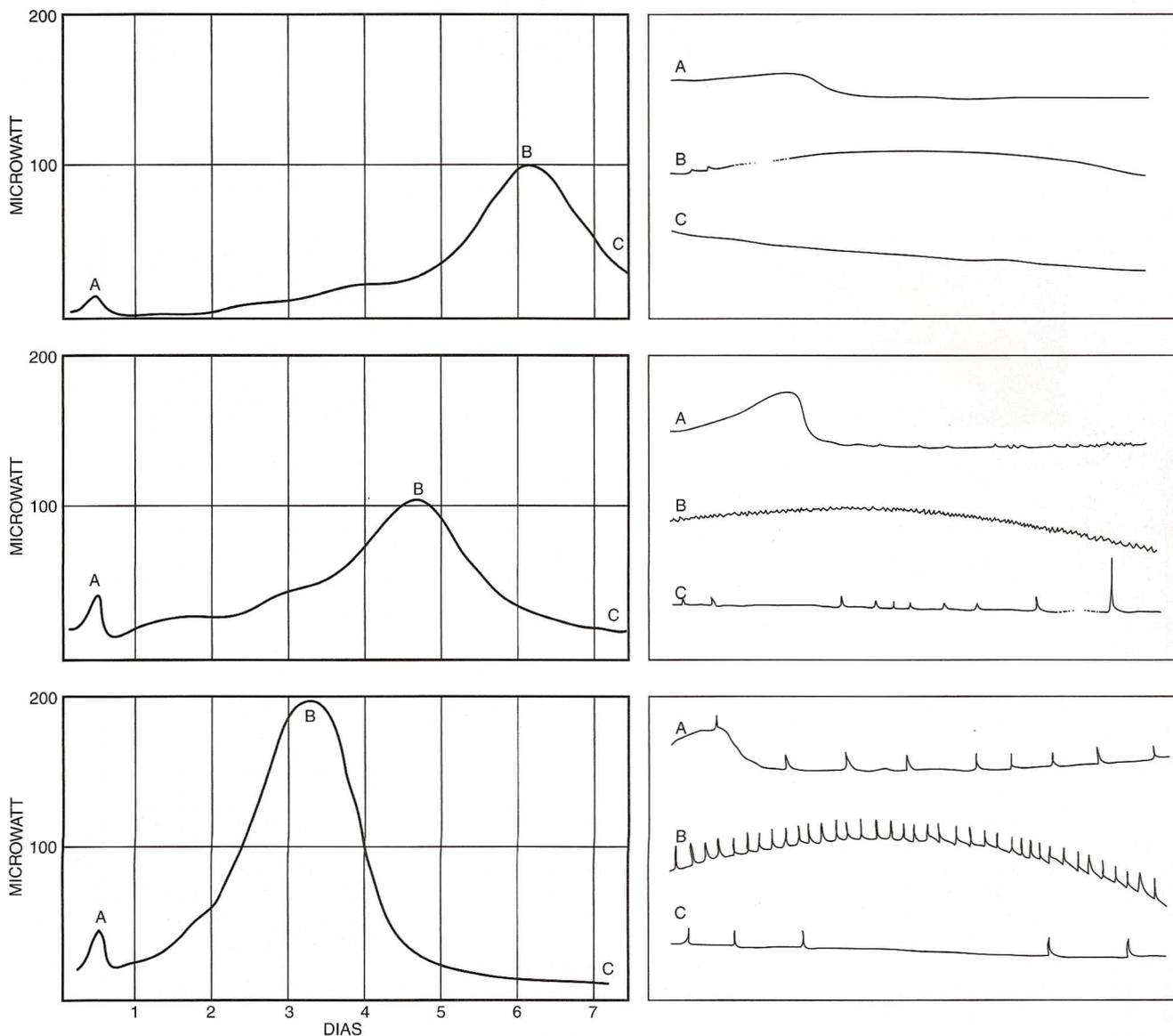
El modelo de Eigen muestra la íntima armonía en la colaboración azar-determinismo. Las fluctuaciones (azar) tienen un papel principal: arrastran el sistema de un estado estacionario a otro. Las ecuaciones cinéticas no son menos importantes (determinismo): determinan si la fluctuación se impone o no. La evolución y la selección darwiniana aparecen así como un proceso aleatorio operando dentro de un armazón de leyes deterministas.

Esta imagen de la evolución incide en el problema del origen de la vida. Se opone al punto de vista, compartido por muchos científicos, de que la aparición de la vida se explica como una combinación de sucesos enormemente improbables, hipótesis de la que Jacques Monod es sin duda el máximo exponente. A una visión puramente indeterminista, la termodinámica del no equilibrio opone la idea de que la creación de los sistemas vivos es inevitable bajo las leyes de la cinética química, del transporte y de unas condiciones mínimas de alejamiento del equilibrio. Lo que no es posible es predecir en qué forma surge la vida y cuál va a ser su posterior evolución. En el caso del modelo de Eigen, por ejemplo, el estado estacionario no puede predecirse en razón del número vertiginosamente astronómico de polí-

meros posibles que pueden obtenerse por errores de replicación.

La noción del azar de Monod responde a una prolongación un tanto ingenua de la mentalidad de la termodinámica o mecánica estadística del equilibrio. La misma existencia de las estructuras disipativas advierte hasta qué punto es imposible extrapolar la relación orden-probabilidad desde el equilibrio hasta situaciones muy alejadas de él. La configuración de celdas hexagonales que aparece en el fenómeno de Bénard tiene, si calculamos según la mecánica estadística del equilibrio, una probabilidad infinitamente pequeña. No obstante, lo cierto es que aparece y se mantiene en condiciones mínimas de disipación. El orden por fluctuaciones y las grandes distancias del equilibrio parecen ser el soporte físico más sólido del orden biológico. ¿Dónde queda el orden de Boltzmann y las situaciones próximas al equilibrio?

El caso de la cepa marina es un buen ejemplo para poner de manifiesto la coexistencia de los dos principios, pero en niveles diferentes. Los picos comentados y el orden por fluctuaciones es un fenómeno local dentro del desarrollo de toda la población, en el sentido de que afecta a una observación de corto período. Dicho de otro modo, el mismo termograma expuesto por



12. EL CASO DEL *FLAVOBACTERIUM MARINO* según Rodelar y Wagensberg. Los termogramas (izquierda) muestran la adaptación de esta cepa (aislada en condiciones favorables de oxígeno) para la realización de la fase anaerobia. A la dere-

cha, tres detalles de los mismos que muestran la organización temporal asociada a la formación de agregaciones. Esta estructura del no equilibrio tiene un sentido en el campo de la evolución biológica.

unidad de masa tiene un aspecto análogo al de la figura 5, que hemos descrito dentro del régimen lineal y, por tanto, acorde con el orden de Boltzmann. Es un buen ejemplo de cómo la componente rutinaria de la evolución en un nivel está confiada a un reajuste determinista, al tiempo que el orden por fluctuaciones trabaja en una subestructura temporal. Se trata de dos comportamientos superpuestos de diferente orden de magnitud.

El orden biológico parece tener una imagen termodinámica que depende del tamaño del escenario que se observa. Un orden de Boltzmann para los sistemas grandes, donde pocas novedades pueden observarse, y un orden por fluctuaciones en los sistemas microscópicos, que continua-

mente aporta "ideas nuevas". La incidencia de la componente estocástica a nivel molecular garantiza a la larga lo que el ecólogo Ramón Margalef llama "lo barroco del mundo natural" cuando se refiere al hecho de que los ecosistemas contienen muchas más especies de las que harían falta si se atendiese simplemente al principio de la eficacia biológica. Huir del equilibrio predispone a la intervención del orden por fluctuaciones a modo de fábrica continua de estructuras, cuya persistencia depende de una selección posterior —en el sentido darwiniano de la palabra— según una funcionalidad medida por un criterio bien convincente: la supervivencia. En este hecho descansa la seguridad de una evolución que nunca tendrá fin.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

SELFORGANIZATION IN NON-EQUILIBRIUM SYSTEMS. G. Nicolis y L. Prigogine, John Wiley and Sons, Nueva York, 1977.

A COOPERATIVE EFFECT WITH SIGNIFICANCE IN BIOLOGICAL EVOLUTION. J. Wagensberg en *Lectures Notes in Physics*, volumen 84, páginas 350. Springer-Verlag, Nueva York, 1978.

ENTROPY BALANCE IN BIOLOGICAL DEVELOPMENT AND HEAT DISSIPATION IN EMBRYOGENESIS. D. Lurié y J. Wagensberg en *Journal of Non-Equilibrium Thermodynamics* núm. 4, página 120, 1979.

NON-EQUILIBRIUM THERMODYNAMICS AND BIOLOGICAL GROWTH AND DEVELOPMENT. D. Lurié y J. Wagensberg en *Journal of Theoretical Biology*.