

Pub. Mat UAB
Nº 19 Abril 1980
Actas II Congreso de Ecuaciones Diferenciales y
Aplicaciones- Valldoreix, Mayo 1979

JERARQUIAS BIOLÓGICAS Y LA CINÉTICA DE REACCIÓN-DIFUSIÓN

Xavier Mora Giné
Y
Jorge Wagensberg Lubinski

Dpto. Termología. Facultad de Física
Universidad de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El lenguaje matemático de la dinámica cualitativa presenta un notable interés para el estudio de las estructuras disipativas, es decir, para el tratamiento de los fenómenos de morfogénesis y organización que aparecen en situaciones alejadas del estado de equilibrio termodinámico (Nicolis & Prigogine, 1977). La autoorganización de los seres vivos parece explicarse cada vez más claramente a través de estos conceptos típicamente de no-equilibrio, estado que se mantiene mediante el flujo continuo de masa y energía que puede establecerse en los sistemas termodinamicamente abiertos. El aspecto más sobresaliente de la organización biológica lo constituye sin duda el conjunto de sus estructuras jerárquicas, esto es; la existencia de diferentes niveles de organización caracterizados por diferentes escalas espaciales y temporales que se contienen o que se interaccionan mutuamente para formar la intrincada complejidad de los sistemas vivos. La biología destaca en el mundo de la naturaleza por exhibir el conjunto más rico y diverso de jerarquías. En ella se puede distinguir por ejemplo la siguiente secuencia de

niveles de organización: el molecular, el subcelular, el celular, la población de organismos unicelulares, el tejido, el órgano, el individuo pluricelular, la población de organismos pluricelulares, ... (Ver por ejemplo Bradley 1968, Koestler & Smythies (eds) 1969, White, Wilson & Wilson (eds) 1969, Mesarović, Macko & Takahara 1970 y Milsum 1972).

En el presente trabajo nos proponemos abordar el problema de la transición de los sistemas unicelulares a los pluricelulares. En la sección 1 se hace un balance de los casos experimentales más importantes observados en nuestro laboratorio y seleccionados de la literatura del tema. En la sección 2 se da una perspectiva de los modelos propuestos y en la sección 3 proponemos un método para introducir y estudiar el concepto de jerarquía a través de la cinética de reacción-difusión. Completa el trabajo una amplia bibliografía que quiere ser una invitación para aquellos matemáticos, físicos, químicos y biólogos que se sientan atraídos por este tipo de problemas.

1. CASOS EXPERIMENTALES

1.1. Agregación de los mohos del barro ("Slime moulds")

Fenómeno. Estos organismos siguen un ciclo vital con una fase unicelular y otra multicelular unidas por una de agregación. La fase unicelular está constituida por amebas que se alimentan de bacterias por fagocitosis y se dividen por mitosis ordinaria. Se trata en esencia de una fase de crecimiento mientras exista suficiente alimento en el medio. Cuando éste se agota las amebas dejan de dividirse y transcurridas unas seis horas, comienza la fase de agre-

gación. La agregación tiene lugar en torno a ciertos centros atractores que aparecen espontáneamente y distribuidos al azar. El movimiento de las amebas hacia estos puntos se manifiesta según diferentes formas espaciales. En primer lugar se observan ondas concéntricas y espirales (fig. 1) que poco a poco derivan en unas corrientes de tipo radial.

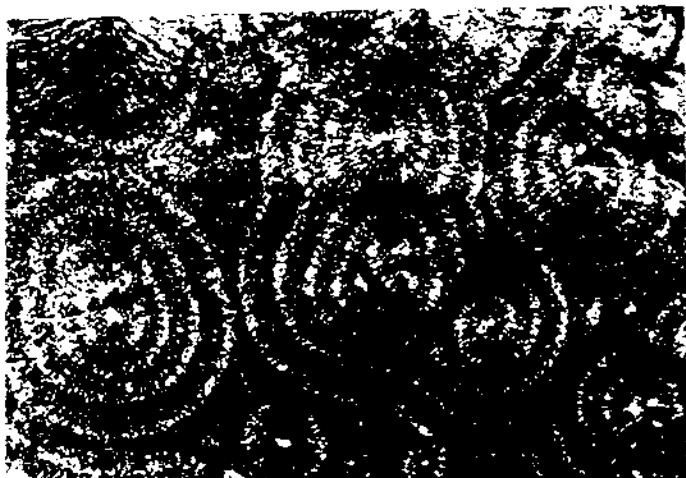


Fig. 1.- Ondas espirales y concéntricas de la ameba *D. discoideum*.

Mecanismo. El mecanismo, relativamente bien conocido actualmente, comprende los siguientes elementos fundamentales:

- Quimiotaxis. El movimiento de congregación de las amebas responde a la atracción ejercida por una sustancia química segregada por las mismas amebas. Este hecho fue postulado por Bonner (1947). Bonner llamó a dicha sustancia "acrasina".

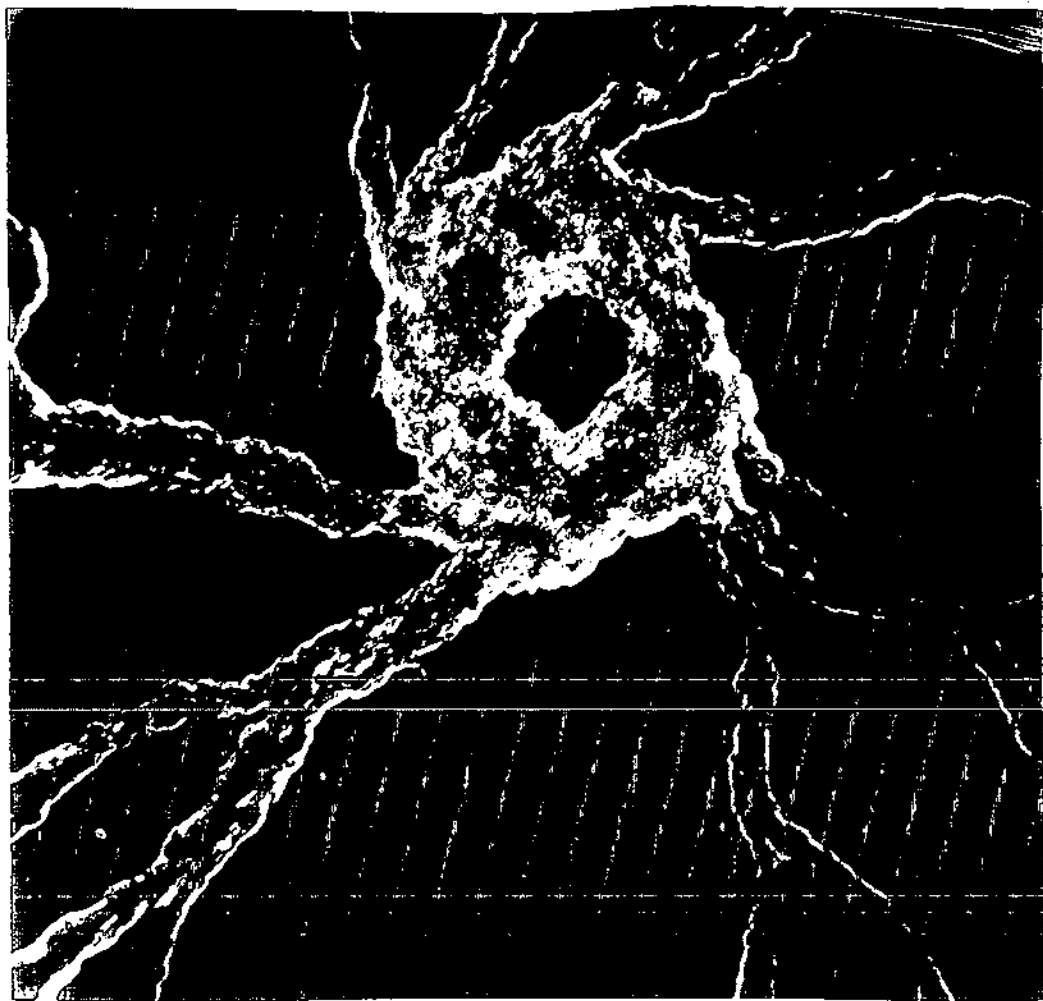


Fig. 2.- Corrientes radiales del mismo organismo.

- Degradación enzimática. Las amebas también producen unos enzimas que van degradando la acrasina existente en el medio (las "acrasinas").

- Producción oscilatoria. Las amebas fundadoras de los centros emiten acrasina en forma de pulsos periódicos.

- Reemisión de los pulsos. Las amebas que se dirigen hacia la fuente de la que reciben los pulsos reemiten la señal amplificada. Los tres últimos elementos del mecanismo fueron postulados por Shafer (1957). El efecto de la reemisión permite que la señal se propague por todo el medio a pesar de la presencia de las acrasinas la cual es necesaria para evitar la saturación de señales acrasina en el medio. Estos fenómenos periódicos son típicos de ondas de excitación como lo es la conducción de un impulso nervioso, el latido del corazón (Zeeman, 1972) o la reacción de Belousov - Zhabotinskii (Winfree 1974, 1978).

Pruebas experimentales. Todos los elementos del mecanismo se han ido comprobando experimentalmente. Así, en el caso del *Dictyostellium discoideum* se ha establecido que la acrasina es el AMP cíclico, (Konijn, Van der Meene, Bonner, Backley, 1967) una substancia muy importante en numerosos procesos bioquímicos. Las acrasinasas, por otro lado, fueron identificadas como fosfodiesterasas (Chang, 1968). Recientes experiencias realizadas con estas amebas en suspensiones agitadas han mostrado claramente la dinámica oscilatoria y excitable de la producción de pulsos en la agregación. Así Gerish y Hess (1974) y Gerish y Wick (1975) han observado oscilaciones en la concentración del AMP cíclico. También se ha demostrado (Roos, Nanjundiah, Malchow y Gerish (1975), Shaffer (1975) y Gingle (1976)) que una pequeña perturbación externa de AMP cíclico superior a un cierto valor crítico puede excitar la producción de esta substancia por parte de las amebas dando lugar a un pulso notablemente amplificado.

Modelos de fenómenos temporales. Tanto las oscilaciones como la excitabilidad han sido descritos por modelos de ecuaciones diferenciales. A Goldbeter se debe (1975) un modelo para el metabolismo intracelular basado en un mecanismo enzimático propuesto con anterioridad y que muestra el comportamiento del ciclo límite. Posteriormente Goldbeter y Segel (1977) obtuvieron el comportamiento del ciclo límite y de la excitabilidad con un modelo que incluye la producción de AMP cíclico y su transporte a través de la membrana. El esquema y ecuaciones del modelo son:

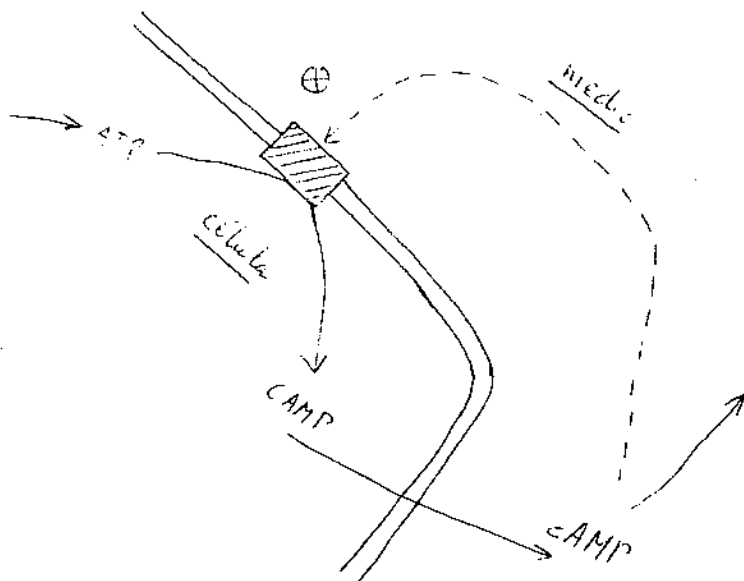


Fig. 3 Esquema del modelo de Goldbeter y Segel

$$\frac{da}{dt} = \sigma - \phi(a, \delta)$$

$$\frac{d\beta}{dt} = q\sigma(a, \delta) - k_t\beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \mu w k_t\beta - k\gamma$$

donde α es el ATP intracelular, β el cAMP intracelular, δ el cAMP extracelular y w la concentración de células. La función ϕ tiene la expresión no lineal:

$$\phi(\alpha, \delta) = \frac{\alpha(1-\alpha)(1+\delta)^2}{L + (1+\alpha)^2(1+\delta)^2}$$

Modelos de fenómenos espaciales. Los fenómenos pueden ser descritos por ecuaciones diferenciales del tipo:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{w f(u)}_{\text{producción por amebas}} - \underbrace{k(u) u}_{\text{destrucción enzimática}} + \underbrace{D_u \nabla^2 u}_{\text{difusión}}$$

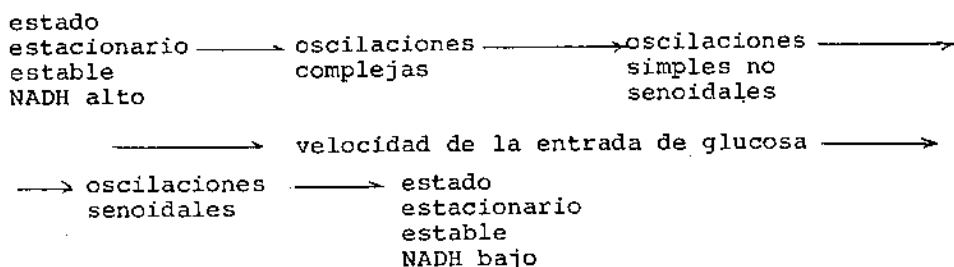
$$\frac{\partial w}{\partial t} = \underbrace{-\nabla \left(\delta \frac{w}{u} \nabla u \right)}_{\text{quimiotaxis}} + \underbrace{D_w \nabla^2 w}_{\text{difusión}}$$

donde u es la concentración del cAMP y w la de las amebas. Keller y Segel (1970) obtuvieron con este tipo de ecuaciones ciertas condiciones para las cuales un estado estacionario puede volverse inestable frente a perturbaciones no uniformes. Modelos similares han sido estudiados posteriormente por Keller y Segel (1971), Robertson y Cohen (1974) Keller (1975) y Segel (1976). Simulaciones numéricas de los fenómenos espaciales del proceso de agregación han sido obtenidas por Novak y Seelig (1976), Parnas y Segel (1977) y Mackay (1978).

1.2. Oscilaciones glucolíticas

Fenómeno. Las oscilaciones glucolíticas, uno de los casos mejor co-

nocidos actualmente, fueron descubiertas en suspensiones de la levadura *Saccharomyces carlsbergensis* en un medio con glucosa y en la transición de la aerobiosis a la anaerobiosis. Gosh y Chance (1964) observaron cómo dicha transición provocaba oscilaciones amortiguadas en la concentración del intermediario metabólico NADH. Las mismas oscilaciones se pueden obtener añadiendo glucosa a una suspensión que no la contiene si ésta se encuentra ya en unas condiciones anaeróbicas. También se presentan en extractos sin células (Chance, Hess, Bets, 1964 y Hess, Chance, Betz, 1964). Pueden obtenerse oscilaciones sostenidas (no amortiguadas) si se impone una entrada continua de glucosa para lo que existen diversos procedimientos (Chance, Schoner y Elsasser, 1965, Pye, Chance, 1966, Hess, Brand y Pye, 1966, Boiteaux, Hess, 1967 a, b y Hess y Boiteaux 1968 a,b). El siguiente esquema ilustra la evolución del comportamiento cuando se aumenta la velocidad de la inyección de glucosa (Hess, Boiteaux, 1968 a y Hess, Boiteaux y Kruger, 1969).

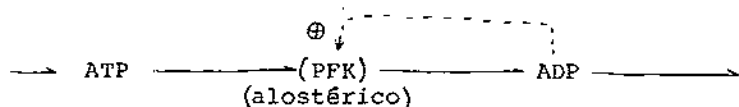


Las oscilaciones se presentan pues dentro de un intervalo crítico para la velocidad de entrada de la glucosa en el que la amplitud exhibe un máximo y donde el periodo va disminuyendo gradualmente.

Mecanismo. La posibilidad experimental de observar las oscilaciones en extractos ha permitido establecer la etapa más trascendente de la vía glucolítica: la etapa de la fosforitoquinasa (PFK). Los elementos esenciales de esta reacción productora de oscilaciones son los siguientes:

- activación de la PFK por el ADP directamente o a través del AMP.
- carácter alostérico de la PFK.

El esquema básico del proceso es entonces:



Modelo. El comportamiento oscilatorio se ha descrito con diversos modelos cinéticos (una buena revisión se puede encontrar en Gibbs y Murray, 1976). El modelo más estudiado quizás sea el de Goldbeter y Lefever (1972 a,b) (revisión en Goldbeter y Nicolis, 1976) que se basa en las ecuaciones diferenciales siguientes:

$$\frac{d\alpha}{dt} = \sigma_1 - \sigma_M \phi(\alpha, \gamma)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = q \sigma_M \phi(\alpha, \gamma) - k_3 \gamma$$

donde

$$\phi(\alpha, \gamma) = \frac{\left(\frac{\alpha}{\xi+1}\right) \left(1 + \frac{\alpha}{\xi+1}\right) (1+\gamma)^L + L \theta \left(\frac{\xi\alpha}{\xi^2+1}\right) \left(1 + \frac{\xi\alpha}{\xi^2+1}\right)}{\left(1 + \frac{\alpha}{\xi+1}\right)^2 (1+\gamma)^L + L \left(1 + \frac{\xi\alpha}{\xi^2+1}\right)^L}$$

y donde el significado de las variables y parámetros más importantes son: α concentración de sustrato ATP, γ concentración de pro-

ducto ADP, \bar{v}_i velocidad de entrada ATP, \bar{v}_m velocidad máxima de conversión enzimática proporcional a la concentración del enzima PFK y k_s constante a la velocidad de reacción del consumo de ADP.

Este modelo describe un gran número de experiencias incluso desde el punto de vista cuantitativo. Los valores límite (inferior y superior) de la velocidad de entrada del substrato, la disminución del valor del período y el valor máximo de la amplitud constituyen un ejemplo de la buena aproximación predicha por el modelo Goldbeter & Lefever, 1972 b).

Acoplamiento intercelular. Existen algunos hechos experimentales que constatan la comunicación y coordinación intercelular en las suspensiones de células.

- El sincronismo de las oscilaciones es imprescindible para que éstas trasciendan macroscopicamente (en el nivel supracelular); sin una cierta comunicación cada célula oscilaría independientemente con su propia fase.
- La eficacia de la sincronización ha sido observada en una suspensión donde oscilan dos poblaciones con fases diferentes (Pye 1969, Ghosh, Chance y Pye, 1976).
- Un aspecto importante del acoplamiento intercelular es la relación que existe entre las oscilaciones y la densidad celular (Aldrige y Pye, 1976), Othmer y Aldrige, 1978).

Estructuras espaciales en modelos de reacción-difusión Los modelos dinámicos de los mecanismos oscilatorios en extractos prevén la formación de estructuras espaciales si se les añade un término de

difusión (Prigogine, Lefever, Goldbeter, Llerkowits-Kaufman, 1969, Goldbeter y Lefever, 1972a, Goldbeter, 1973 y Goldbeter y Nicolis 1976). Para unas condiciones fijas de contorno la variación del tamaño del sistema proporciona la siguiente evolución del comportamiento:

estructuras espaciales estacionarias → ondas viajantes → ondas viajantes → oscilaciones quasiuniformes



La figura 4 muestra un ejemplo de ondas viajantes en el modelo de Goldbeter

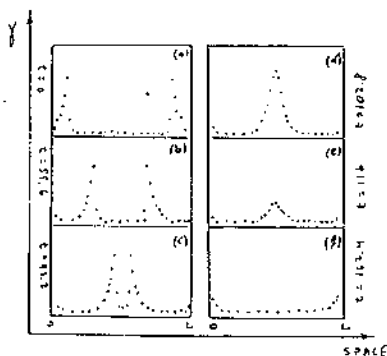


fig. 4

Existen recentísimas evidencias experimentales (Hess y Boiteaux, 1979) de ondas viajantes y otras estructuras espaciales del modelo.

1.3. Oscilaciones en agregaciones de bacterias marinas

Este caso fue detectado en el Dpto. de Termología durante

el estudio microcalorimétrico del metabolismo de bacterias marinas (Wagensberg, Castel, Torra, Rodellar, Vallespinós, 1978). Las experiencias se realizaban en un recinto hermeticamente cerrado donde el agotamiento del oxígeno se traducía en dos fases metabólicas (aerobia y anaerobia) claramente diferenciadas. Una de las cepas estudiadas presenta una organización temporal en forma de picos energéticos superpuestos en el termograma y que se optimiza durante la culminación de la fase anaerobia (ver figura 5). Un hecho relevante en este ejemplo es la formación de películas de bacterias fuertemente agregadas. Diversas circunstancias experimentales (Wagensberg, 1978) sugieren que este efecto cooperativo se consigue mediante una comunicación intercelular vía glucolítica.

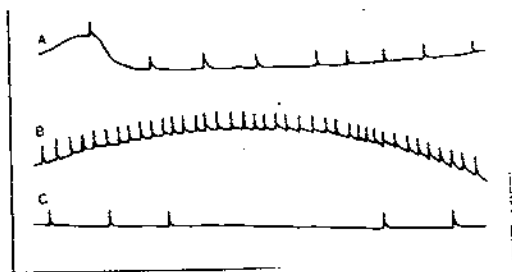


fig. 5

2. MODELOS

Los modelos destinados a describir este tipo de fenómenos cooperativos deben incluir lógicamente dos elementos básicos, uno que se refiere a la dinámica individual de cada célula (en general se trata de un esquema de reacciones químicas) y otro que represente el acoplamiento intercelular (transporte a través de membrana

y difusión). En lo que sigue utilizaremos el subíndice k para indicar cada célula y el vector para expresar el conjunto de concentraciones de las sustancias químicas implicadas en las reacciones que tienen lugar dentro de la célula k .

2.1. Modelos de tejido (células en contacto)

Este tipo de modelos considera un mosaico de células en contacto en cuyo interior se desarrollan las reacciones químicas, el transporte se tienen en cuenta entre células adyacentes. El comportamiento de estos sistemas se describe por un sistema de -- ecuaciones diferenciales cuya forma general es:

$$\frac{d\tilde{u}_k}{dt} = \bar{F}[\tilde{u}_k] + \sum_l \alpha_{kl} \bar{P}(\tilde{u}_l - \tilde{u}_k)$$

donde \bar{F} recoge la cinética intracelular, \bar{P} es la matriz cuadrada de las distintas permeabilidades (en general diagonal) y donde los coeficientes α_{kl} valen 1 si las células k y l son adyacentes y cero en caso contrario. El estudio de tales modelos (Turings, 1952, Othmer y Scriven, 1971, 1974 y Ashkenazi y Othmer 1978) han mostrado la posibilidad de obtener fenómenos de morfogénesis.

2.2. Modelos de suspensiones agitadas

En estos modelos se considera la química intracelular, el transporte entre cada célula y el medio agitado y, eventualmente, reacciones en el medio. Designando \tilde{u}_k al conjunto de las concen

tracciones dentro de cada una de las N células ($1 \leq k \leq N$) y \tilde{u}_c a las concentraciones en el medio, la forma general de este caso se expresa mediante el sistema:

$$\frac{d\tilde{u}_k}{dt} = \bar{F}[\tilde{u}_k] + \bar{P}(\tilde{u}_c - \tilde{u}_{k,c})$$

$$\frac{d\tilde{u}_c}{dt} = G[\tilde{u}_c] + \varepsilon \bar{P} \left[\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (\tilde{u}_k - \tilde{u}_c) \right]$$

donde \bar{F} y G representan las cinéticas intra y extracelulares respectivamente, donde \bar{P} es la matriz de permeabilidades y donde ε expresa una medida de la densidad de población celular. (Goldbeter y Segel, 1977 y Othmer y Aldridge, 1978).

2.3. Modelos de suspensiones no agitadas

En estos casos se consideran las células como centros localizados de reacción en el seno de un medio de difusión en el que se admite la posibilidad de reacciones químicas distintas a las que tienen lugar en el interior de las células. El vector de las concentraciones es ahora una función espacio-temporal que satisface el sistema de ecuaciones diferenciales en derivadas parciales:

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial t} = \delta [r - r_k] \bar{F}[\tilde{u}] + G[\tilde{u}] + D \nabla^2 \tilde{u}$$

donde \bar{F} y G recogen las cinéticas intra y extracelulares, donde las r_k indican las posiciones de las células (δ es la

delta de Dirac) y donde \mathbf{D} es la matriz de difusión (en general diagonal). Las organizaciones espaciales obtenidas con estos modelos resultan ser sensibles a la densidad y a la distribución de la población celular (Glass y Kaufman, 1972, Thames, 1973, Bimpong-Nota, 1974, 1974 y 1977, Ortoleva, 1977 y Othmer, 1975, 1977, 1978).

3. JERARQUIAS

El panorama teórico-experimental recorrido en los apartados precedentes ofrece organizaciones supracelulares como la aparición de fenómenos ondulatorios cuya longitud de onda es muy superior a las dimensiones celulares. El concepto de unidad no tiene por qué conservarse a través de los sucesivos niveles de organización - las gerarquías - que pueden observarse según diferentes escalas espacio-temporales. El ejemplo de la agregación de bacterias marinas sirve de ilustración a esta afirmación: el elemento de volumen donde se aplica la hipótesis de equilibrio local y que se considera unidad en la simulación numérica del modelo glucolítico incluye un conjunto de unas 500 células. Este hecho sugiere la necesidad de un procedimiento que permita conectar las cinéticas químicas detalladas (como las contenidas en las funciones vectoriales \mathbf{F} y \mathbf{G} de los modelos expuestos anteriormente) con las observaciones realizables a escalas espaciotemporales de mayor orden. La no linealidad de tales funciones aseguran la no trivialidad del problema. El objetivo está pues en garantizar la bondad de unos modelos basados hipótesis estructurales bioquímicas mi-

croscópicas para describir sistemas tan lejanos (en el sentido jerárquico) como pueda ser por ejemplo un tejido y proveernos, al -- tiempo, de unos criterios para la definición y clasificación del concepto de jerarquía.

El problema puede abordarse a través de operadores integrales que proyectan los valores del vector de las concentraciones pertenecientes a un intervalo espacial de tamaño a (parámetro que caracteriza el nivel de observación en el caso espacial unidimensional) en uno sólo correspondiente a una jerarquía superior y asignable al centro de dicho intervalo (nuevo punto representativo). La forma general de un proyector espacial unidimensional de nivel a se expresa:

$$\mathcal{M} \tilde{u}(r) = \int ds \, K \left[\frac{1}{a} \|s-r\| \right] \tilde{u}(s)$$

donde el núcleo K es una cierta distribución normalizada y centrada en r y donde la integral se extiende al intervalo de longitud a .

La aplicación de estos operadores reduce el número de puntos representativos según una relación que depende del parámetro a de observación y supone, por lo tanto, una pérdida de información. Se plantean entonces dos cuestiones sumamente interesantes. La primera: dadas unas ecuaciones de evolución para \tilde{u} ¿cuáles son las ecuaciones que describen la evolución de $\mathcal{M}\tilde{u}$? La segunda: dado que la variación de a actúa como un "zoom" en la

observación del sistema ¿cómo varían las nuevas ecuaciones con el nivel de observación seleccionado?.

Responder a estas preguntas supone aplicar el operador al sistema de ecuaciones de los distintos modelos y estudiar las correspondientes conmutaciones con los operadores espaciales y temporales y con las funcionales que representan a las cinéticas químicas. Consideremos por ejemplo una cinética de reacción difusión unidimensional. Este modelo que representa un gran número de situaciones biológicas se escribe:

$$\frac{\partial \tilde{u}}{\partial t} = F[\tilde{u}] + D \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial x^2}$$

con \tilde{u} vector de concentraciones y D matriz cuadrada de los coeficientes de difusión. El operador más sencillo se obtiene para un núcleo integral uniforme:

$$M \tilde{u}(x) = \frac{1}{a} \int_{x-a/2}^{x+a/2} ds \tilde{u}(s)$$

En este caso el operador conmuta trivialmente con las derivadas espaciales y temporales por lo que,

$$M \frac{\partial \tilde{u}}{\partial t} = M F(\tilde{u}) + M D \frac{\partial^2 \tilde{u}}{\partial x^2}$$

$$\frac{\partial M \tilde{u}}{\partial t} = M F(\tilde{u}) + D \frac{\partial^2 M \tilde{u}}{\partial x^2}$$

El problema se reduce entonces a expresar el término $M F$ como una función de $M \tilde{u}$. Esto se consigue mediante desarrollos de Tay

lor para \bar{F} y para \tilde{u} centrados en los intervalos de tamaño a . El resultado es una expresión asintótica en la que únicamente aparecen las potencias pares del parámetro a :

$$\begin{aligned} \mathcal{H}\bar{F}(\tilde{u}) &= \bar{F}(\mu\tilde{u}) + \\ &+ \frac{a^2}{24} [D^2\bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x\mu\tilde{u})^2] + \\ &+ \frac{a^4}{5760} [4D^3\bar{F}(\mu\tilde{u})[(\partial_x\mu\tilde{u})^2 - 2(\partial_x\mu\tilde{u})(\partial_x^2\mu\tilde{u})] + \\ &+ 8D^3\bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x\mu\tilde{u})^2(\partial_x\mu\tilde{u}) + 3D^4\bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x\mu\tilde{u})^3] + \\ &+ O(a^6) \end{aligned}$$

donde

$$D^k \bar{F}(\tilde{u}) \tilde{v}_1 \tilde{v}_2 \dots \tilde{v}_k \equiv \sum_{i_1, i_2, \dots, i_k=1}^n D_{i_1} D_{i_2} \dots D_{i_k} \bar{F}(\tilde{u}) v_{1i_1} v_{2i_2} \dots v_{ki_k}$$

lo que proporciona las nuevas ecuaciones de evolución para el vector "macroscópico".

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathcal{H}\tilde{u}}{\partial t} &= \bar{F}(\mu\tilde{u}) + D \frac{\partial \mu\tilde{u}}{\partial x^2} + \frac{a^2}{24} D^2 \bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x \mu\tilde{u})^2 + \\ &+ \frac{a^4}{5760} [4D^2 \bar{F}(\mu\tilde{u}) (\partial_x^2 \mu\tilde{u})^2 - 2(\partial_x \mu\tilde{u})(\partial_x^3 \mu\tilde{u})] + \\ &+ 8D^3 \bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x \mu\tilde{u})^2(\partial_x^2 \mu\tilde{u}) + 3D^4 \bar{F}(\mu\tilde{u})(\partial_x \mu\tilde{u})^3] + \\ &+ O(a^6) \end{aligned}$$

Si las hipótesis estructurales son lo suficientemente detalladas el supuesto de la ley de acción de masas para las velocidades es

viable y la probabilidad de reacciones uni- y bi-moleculares mucho más probables que las de orden superior. Esto hace que $D=0 \forall k \geq 2$ y que el desarrollo no contenga términos más allá del $D^2 F$. Comparando las ecuaciones de evolución de \tilde{u} y de $K\tilde{u}$ se advierte que ambas coinciden si la cinética es lineal. En el caso contrario, F no lineal, las nuevas ecuaciones dependen del parámetro de observación a . Una atractiva posibilidad reside en el estudio de los valores críticos de dicho parámetro en el espíritu de la teoría de bifurcaciones. Transiciones asociadas a un cambio cualitativo de las ecuaciones deben tener una gran significado en el concepto de transición jerárquica.

REFERENCIAS

1. Aldridge J y Pye E.K. (1976) Nature 259 : 670
2. Ashkenazi M y Othmer H.G. J.Math.Biol. 5:305
3. Bimpong-Bota K. Ortoleva P y Roes J (1974) J. Chem.Phys. 60: 3124.
4. Bimpong-Bota K., Nitzan A, Ortoleva P y Ross J. (1977) J.Chem. Phys. 66 : 3650.
5. Boiteaux A y Hess B (1967a), FEB S Meet. abstr. 398
6. Boiteaux A y Hess B (1967b), Z. Physiol. Chem. 348 : 1228
7. Boiteaux A (1977) FEBS Meet. (11 th., Copenage 1977)
8. Bonner J.T. (1947), J. Exp. Zool. 106 : 1
9. Bradley D.F. (1968) System Theory and Biology, Springer, N.Y.
10. Chance B., Hess B. y Bets A (1964) Biochem. Biophys. Res. Commun. 16: 182.
11. Chance B, Schoner B y Elssasser S. (1965) J. Biol.Chem. 240 : 3170.
12. Gerish G., Hess B (1974) Proc.Nat.Acad.Sci.USA 71 : 2118
13. Gerish G. y Wick U. (1975) Biochem. Biophys. Res. Commun. 65 : 364
14. Ghosh A y Chance B (1964) Biochem.Biophys.Res.Comm. 16: 174
15. Ghosh A., Chance B. y Pye E.K. Arch. Biochem.Biophys.145:319
16. Gibbs R.G. y Murray J.D. (1977) "On models of Oscillations in the glycolitic pathways" (Preprint).
17. Gingle A.R. (1976) J. Cell. Sci. 20:1
18. Glass L. y Kauffman S.A. (1972) J.Theor.Biol. 34 : 219
19. Goldbeter A y Lefever R. (1972a) Biophys. J. 12 : 1302
20. Goldbeter A y Lefever R. (1972B) FEBS Meet. 25:163

21. Goldbeter A (1973) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70 : 3255
22. Goldbeter A. (1975) Nature 253 : 540
23. Goldbeter A y Nicolis (1976) Proc. Theor.Biol. 4 : 65
24. Goldbeter A y Segel L.A. (1977) Proc.Nat.Acad.Sci.USA 74:1543
25. Hess B., Brand K. y Pye E.K. (1966) Biochem.Biophys.Res.Commun.
23 : 102
26. Hess B., Boiteaux A (1968a) Biochem.Biophys.Acta Library 11:148
27. Hess B. y Boiteaux A (1968b) Z.Physiol.Chem.349:1567
28. Hess B., Boiteaux A. y Kruger J. (1969) Adv. Enz. Regul. 7:149
29. Hess B. y Boiteaux A. (1979) Proc.Nat.Acad.Sci.USA 7:167
30. Keller E.F. y Segel L.A. J.Theor.Biol. 26 : 399 (1970).
31. Keller E.F. y Segel L.A. (1971) J.Theoret.Biol. 30: 225
32. Keller E.F. (1975) "Mathematical Aspects of Bacterial 'Chemo-
taxis" Karger. Basel
33. Kostler y Smythies (1969) "Beyond Reductionism" Wutchinson.N.Y.
34. Konjn T.M. et al. (1967) Proc.Nat.Acad.Sci.USA. 58: 1152
35. Krapelin G. y Frank G. (1973) Int.J.Chronobiol. 1:163
36. Kuramoto Y. (1977) en "Synergetics" (ed. Haken) Springer.Berlin
37. Mackay S.A. (1978) J.Cell Sci. 33:1
38. Mesarović M.D., Macko DD. y Takahara Y. (1970) "Theory of Hie-
rarchical Multilevel Systems" Academic N.Y.
39. Milsum J. (1972) "La base jerárquica para los sistemas vivien-
tes" Alianza Universidad. Madrid
40. Nicolis G. y Prigogine I. (1977) "Selforganization in Nonequi-
librium Systems". Wiley. N.Y.
41. Novak B. y Seeling F.F. (1976) J. Theor.Biol. 56 :301
42. Othmer H.G. y Scriven L (1971) J.Theor.Biol. 32:507
- 42b. Othmer H.G y Scriven L. (1974) J.Theor.Biol. 43:83

43. Othmer H.G. (1977) Lect.Math.Life.Sci. 9
44. Othmer H.G. y Aldridge J.A. (1978) J.Math.Biol. 5:169
45. Parnas H. y Segel. L.A. (1977) J.Cell.Sci. 25 :191
46. Progogine I. et al. (1969) Nature 223: 913
47. Pye E.K. y Chance B. (1966) Proc. Nat.Acad.Sci.USA, 55:888
48. Pye. E.K. (1969) Can J.Bot. 47:271
49. Robertson A. (1972) Lect.Math.Life.Sci. 6: 44
50. Roos W. et al. (1975) FEBS Lett.53 : 139
51. Shaffer B.M. (1957) Amer. Natur. 91 :19
52. Shaffer B.M. (1975) Nature 255 : 549
53. Turing A.M. (1952) Phil.Trans.Roy.Soc.London B 237:37
54. Wagensberg J. et al. (1978) Inv.Pesq. 42:178
55. Wagensberg J. (1978) Lect.Notes Phys. 84:350
56. Whyte L.L. et al. "Las estructuras jerárquicas" Alianza Univer
sidad (41) Madrid.
57. Winfree A.T. (1974) Sci.Amer. 230 (6) : 82
58. Winfree A.T. (1978) Theor.Chem. 4:1
59. Zeeman E. (1972) en "Towards a Theoretical Biology" Waddington
CH" 4:8 y en "Dynamical Systems" Peixoto. Academic. 1 : 683.