

Termodinámica de no-equilibrio en sistemas pequeños

J. Ricardo Arias-González

Instituto Madrileño de Estudios Avanzados en Nanociencia (IMDEA Nanociencia), y
Centro Nacional de Biotecnología, CSIC. Cantoblanco 28049. Madrid.

ricardo.arias@imdea.org

1. Introducción

El siglo XX ha sido un siglo de teorías revolucionarias: Einstein y la teoría de la relatividad, Planck y la cuantización de la luz, Heisenberg y el desarrollo de la Mecánica Cuántica, entre otras. Sin embargo, una de las teorías fundamentales que queda prácticamente intacta es la de la Mecánica Estadística. Esta teoría clásica, que generalmente describe sistemas macroscópicos en equilibrio, es muy fructífera en la predicción del comportamiento de la materia y su interacción con la energía. Aunque se ha realizado una extensión para incluir sistemas cerca del equilibrio, ha sido en la última década cuando ha crecido el interés por el estudio de sistemas fuera de equilibrio a nivel microscópico.

Llamamos *sistemas pequeños* (o mesoscópicos) a aquellos en los que la energía intercambiada con los alrededores es sólo unas cuantas veces $k_B T$ ^(*), y la energía de las fluctuaciones es un valor observable en esta escala. Unas cuantas veces puede ser 10 ó 1000 dependiendo del sistema. Un sistema pequeño es, típicamente, de tamaño molecular o compuesto por unas cuantas moléculas, aunque no son los únicos. Por ejemplo, una cadena polimérica se puede comportar como un sistema pequeño aunque contenga millones de monómeros unidos covalentemente. En la Fig. 1 se muestran dos ejemplos de sistemas pequeños. Llamamos *fluctuaciones* a las desviaciones del comportamiento promedio de un sistema físico. Las fluctuaciones en sistemas macroscópicos, como por ejemplo, un cubito de hielo, son muy pequeñas y raramente pueden ser observadas. Por el contrario, los sistemas pequeños exhiben grandes desviaciones del comportamiento promedio.

El equilibrio termodinámico es una idealización que se da en el laboratorio bajo condiciones muy específicas, por lo que los procesos en la naturaleza, estrictamente hablando, se dan fuera de equilibrio. Sin embargo, mientras que la termodinámica ampliamente desarrollada hasta hoy es la de procesos en equilibrio, todavía no disponemos de una teoría general de procesos fuera de equilibrio. La teoría de Onsager (sección §4) es probablemente el avance más notorio en la termodinámica de procesos fuera de equilibrio, aunque su dominio de validez es el de los sistemas de respuesta lineal. Los sistemas pequeños suelen quedar fuera de la respuesta lineal; los complejos biomoleculares, por ejemplo, operan lejos del equilibrio de manera que la posible relación entre el comportamiento de no-equilibrio y la función biológica es desconocida. En los últimos años, se ha descubierto un conjunto de resultados teóricos conocidos como *teoremas de fluctuaciones*, §5, que hacen predicciones específicas sobre procesos energéticos en sistemas pequeños, y que han conseguido aplicarse con éxito a los experimentos surgidos con el advenimiento de las técnicas de nanomanipulación y la nanotecnología. Estas tecnologías están permitiendo medir energías diminutas en sistemas físicos en condiciones de no-equilibrio.

2. Sistemas pequeños en biofísica

Una forma pictórica de entender gran parte de las proteínas y enzimas de la célula es asumiendo que se encuentran organizadas como un conjunto correlacionado de pequeños motores (o *nanomotores*), capaces de funcionar individualmente y de consumir ATP como moneda energéti-

* k_B : constante de Boltzmann, $1.38 \times 10^{-23} \text{ J/K}$; T : temperatura.

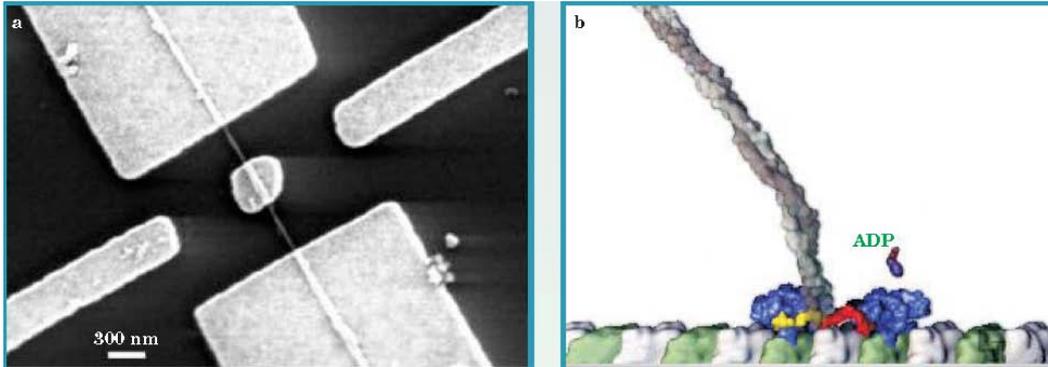


Fig. 1: Sistemas pequeños fuera de equilibrio. (a) En esta imagen de microscopía electrónica se muestra un actuador sintético integrado, donde el rotor central de metal está pegado a un nanotubo de carbono multicapa que actúa como eje y soporte. El contacto eléctrico al rotor se hace mediante el nanotubo de carbono y sus plataformas de anclaje. Una fuerza electrostática sincronizada puede inducir movimiento rotatorio al eje del nanotubo de carbono (adaptado de Ref. 1). (b) En esta interpretación de un artista a partir de datos cristalográficos, se muestra un motor kinesina caminando a lo largo de un microtúbulo (regiones blancas y verdes) con un movimiento "mano a mano" para transportar orgánulos y otros cargamentos desde una zona de la célula a otra. Cada paso del motor implica la conversión hidrolítica de energía química de adenosintrifosfato, ATP, en trabajo mecánico. El ciclo de la reacción se completa con la liberación del producto de la hidrólisis, adenosindifosfato, ADP. Cada "mano" del motor (regiones azules) es de unos 5 nm de largo.

ca de cambio. Esta representación *maquinística*, sin embargo, dista mucho de corresponderse con la imagen clásica que tenemos de un motor macroscópico, puesto que los alrededores en donde una máquina molecular funciona no varían suavemente. El ambiente de la célula es violento y estocástico; las proteínas y enzimas habitan en unos alrededores de fluctuaciones térmicas que afectan a su comportamiento dinámico. Lejos de ser un problema, las fluctuaciones experimentadas por estas moléculas constituyen una parte integral de su mecanismo. Las proteínas motoras aprovechan el perfil de energía libre del entorno de dos maneras (que pueden venir combinadas): 1), rectificando grandes desplazamientos difusivos (a la manera de *trinquete browniano*), y 2), redirigiendo pequeños pasos difusivos (como en un *motor de explosión*). La eficiencia de estas máquinas moleculares, en términos de energía consumida frente a trabajo desarrollado, está muy por encima de la de cualquier máquina termodinámica que podamos diseñar hoy (Fig. 2).

Desde un punto de vista termodinámico, estamos estudiando un sistema –una macromolécula individual o célula– cuyo tamaño es mucho mayor que el de una molécula de agua, pero aún muy inferior al de un objeto macroscópico. La energía térmica produce agitación de las moléculas del solvente, empujando a las estructuras de mayor tamaño de manera aleatoria. Las macromoléculas y células están, así, sujetas a movimientos estocásticos, describiendo trayectorias deterministas (desde un punto de vista de mecánica clásica) aunque impredecibles. Es el llamado movimiento browniano, y es de primordial importancia en los procesos celulares. No solamente afecta a las trayectorias moleculares en su difusión en el interior de la célula. También, localmente y mediado por interacciones electrostáticas, la agitación térmica permite, por ejemplo, los cambios conformacionales de una proteína, o el plegamiento y curvatura de ácidos nucleicos. La energía media de una fluctuación térmica –por el teorema de equipartición de la energía– es $k_B T$, en donde k_B es la constante de Boltzmann y T es la temperatura. A 25 °C, esta energía tiene un valor de, aproximadamente, $4.1 \times 10^{-21} J$, que es un número significativo si consideramos la energía libre producida en la hidrólisis de una molécula de ATP en condiciones fisiológicas, que es aproximadamente de 20-24 $k_B T$.

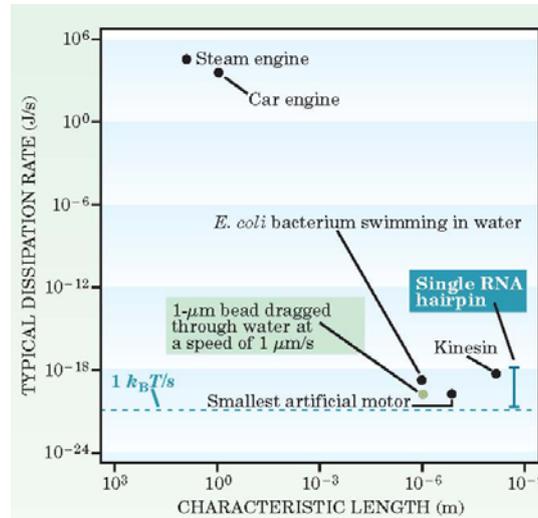


Fig. 2: Sistemas termodinámicos caracterizados de acuerdo a las escalas de tamaño y tasas de disipación de energía típicas. Los dos sistemas en recuadros azules han sido usados para testar los teoremas de fluctuaciones y la igualdad de Jarzynski, como se describe en §5.

3. Estados de no-equilibrio

Un concepto importante en termodinámica es el de variable de estado. Las variables de estado son aquellas que una vez determinadas, especifican de manera única el estado termodinámico del sistema. Ejemplos son la temperatura, presión, volumen y masa de los diferentes componentes en el sistema dado. Para especificar las variables de un sistema es común ponerlo en contacto con un *baño*. El baño es cualquier conjunto de fuentes (de energía, volumen, masa, etc.) lo suficientemente grande como para no ser afectado por la interacción con el sistema de estudio. El baño hace posible que un sistema pueda alcanzar una temperatura, presión, volumen y concentraciones de masa determinados. Los estados de equilibrio del sistema pueden entonces alcanzarse cuando éste es puesto en contacto térmico con el baño (con todas las fuentes relevantes) y se espera hasta que las propiedades del sistema hayan relajado hasta los valores de equilibrio. Bajo tales condiciones, las propiedades del sistema no cambian con el tiempo y los valores netos promedio de calor/trabajo/masa intercambiados entre el sistema y el baño son cero.

En general, un estado de no-equilibrio se produce cada vez que las propiedades del sistema cambian con el tiempo y/o el calor/trabajo/masa intercambiados entre el sistema y el baño son distintos de cero. Podemos distinguir al menos tres tipos de estados de no-equilibrio:

- **Transitorios.** El sistema se prepara inicialmente en un estado de equilibrio y después se lleva fuera del equilibrio activando una perturbación externa. El sistema regresa rápidamente a un nuevo estado de equilibrio una vez que la perturbación externa deja de cambiar.
- **Estacionario.** El sistema es llevado mediante fuerzas externas (dependientes del tiempo o no conservativas) a un estado de no-equilibrio en donde sus propiedades macroscópicas no cambian con el tiempo. El estado estacionario es un proceso irreversible de no-equilibrio que no puede ser descrito por la distribución de Boltzmann-Gibbs (o canónica). En el estado estacionario, el calor medio disipado por el sistema (igual a la entropía producida por el baño) es positivo.

Existen otras categorías de estados de no-equilibrio estacionario. Por ejemplo, los estados de *no-equilibrio estacionario transitorio*, en los que el sistema empieza en un estado estacionario y efectúa transiciones entre diferentes estados estacionarios.

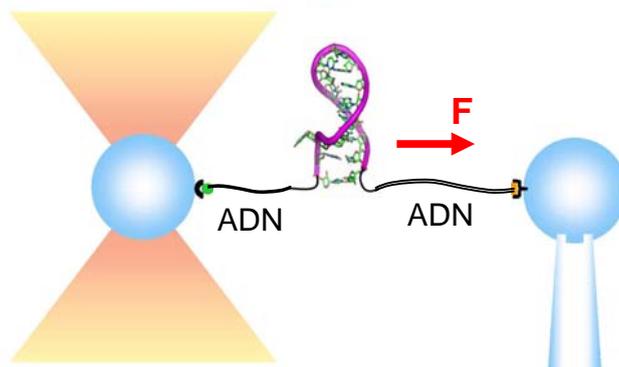


Fig. 3: Despliegue mecánico de una horquilla de ARN. En el experimento, la horquilla era extendida mediante asas moleculares de ADN, que a su vez estaban conectadas a sendas microesferas de poliestireno. Una de las esferas es atrapada rígidamente por succión en una micropipeta. La otra microesfera es atrapada mediante unas pinzas ópticas, que permiten medir la fuerza que se ejerce sobre la horquilla de ARN cuando se mueve la micropipeta hacia la derecha con una fuerza F .

- **De envejecimiento.** El sistema se prepara en un estado de no-equilibrio y se pone en contacto con las fuentes. Entonces, se le deja evolucionar por sí solo pero no alcanza el equilibrio termodinámico en una escala temporal observable o de laboratorio. En este caso el sistema se encuentra en un estado que tiende lentamente al equilibrio, y se denomina *estado de envejecimiento*. Se caracteriza por una producción muy pequeña de entropía de las fuentes. En el estado de envejecimiento las correlaciones a dos tiempos decaen conforme el sistema va evolucionando. Las funciones de correlación dependen de ambos tiempos y no simplemente de su diferencia.

Al establecer las diferentes clases de estados de no-equilibrio no hemos considerado si el sistema era macroscópico o pequeño. En los sistemas pequeños es común hablar del *parámetro de control* para enfatizar la importancia de las ligaduras impuestas por el baño, que se controlan externamente y no fluctúan. El parámetro de control, λ , representa un valor (en general, un conjunto de valores) que define el estado del baño. Su valor determina las propiedades de equilibrio del sistema, es decir, la ecuación de estado. En sistemas macroscópicos no es necesario discernir qué valor es controlado externamente puesto que las fluctuaciones son pequeñas y todas las colectividades de equilibrio dan lugar a la misma descripción termodinámica, es decir, a la misma ecuación de estado. Las diferencias aparecen sólo cuando se incluyen las fluctuaciones en la descripción. El comportamiento de no-equilibrio de los sistemas pequeños es entonces fuertemente dependiente del protocolo usado para conducirlo fuera del equilibrio. El protocolo está generalmente definido por la evolución temporal del parámetro de control $\lambda(t)$. Como consecuencia, la caracterización del protocolo $\lambda(t)$ es un paso esencial para definir sin ambigüedades el estado de no-equilibrio. Tras la repetición del mismo experimento un número infinito de veces con el mismo protocolo $\lambda(t)$, se llega a una distribución de calor/trabajo que caracteriza al protocolo $\lambda(t)$. Este parámetro puede indicar cualquier clase de variable controlada externamente que determine el estado del sistema, como por ejemplo, el valor de un campo magnético externo aplicado en un sistema magnético, el valor de una fuerza mecánica aplicada en los extremos de una molécula (véase la Fig. 3), la posición de un pistón que contiene un gas o las concentraciones de ATP y ADP en una reacción molecular acoplada a la hidrólisis. Su variación temporal, $\dot{\lambda}$, se usa como parámetro sintonizable para determinar cuán irreversible es el proceso de no-equilibrio.

4. Termodinámica lineal

Los procesos metabólicos del cuerpo humano, la combustión de la gasolina en un motor de un automóvil, o los procesos que tienen lugar cuando en un sistema hay diferencias de presión, temperatura o concentración, son ejemplos de procesos irreversibles cuyo tratamiento escapa a la termodinámica de equilibrio. No obstante, al menos en las proximidades del equilibrio, la aproximación de los métodos termodinámicos, con ayuda de las *relaciones recíprocas de Onsager*, puede darnos una amplia información. Así surgió la termodinámica lineal fuera del equilibrio. Ejemplos de estos procesos son los fenómenos de transporte: conducción térmica, conducción eléctrica y transporte de masa por difusión.

4.1. Fuerzas y flujos

En los sistemas no equilibrados es costumbre utilizar los conceptos de *flujos*, J_i , y de *fuerzas*, X_i . Los primeros son, en general, derivadas respecto al tiempo de variables extensivas de estado: flujo de materia, flujo de calor o flujo eléctrico. Las fuerzas que impulsan estos flujos pueden ser la diferencia de presiones (flujo de masa), la diferencia de temperaturas (flujo de calor) o la diferencia de potencial eléctrico (flujo eléctrico), y, en general, las diferencias de variables intensivas de estado. La magnitud de las fuerzas X_i es una medida de la desviación del equilibrio.

Matemáticamente hablando, los flujos dependerán de las fuerzas en la forma general:

$$J_i = J_i(X_0, X_1, \dots, X_n) \quad [1]$$

En el equilibrio $X_0 = X_1 = \dots = 0$ y $J_i(0, 0, \dots, 0) = 0$. Algunos ejemplos de esta dependencia entre flujos y fuerzas se observó antes de que se desarrollara la teoría de los procesos irreversibles:

- Ley de Fourier de la conducción del calor: $J_Q = -k \frac{\partial T}{\partial x}$
 J_Q : flujo de calor por unidad de superficie, $\partial T/\partial x$: gradiente de temperatura y k : coeficiente de conductividad interna.
- Ley de Ohm de los conductores eléctricos: $J_e = -k_e \frac{\partial V}{\partial x}$
 J_e : densidad de corriente, $\partial V/\partial x$: gradiente de potencial y k_e : coeficiente de conductividad eléctrica.
- Ley de Fick de la difusión: $J_i = -D \frac{\partial C_i}{\partial x}$
 J_i : flujo de la especie química i , en una solución libre; $\partial C_i/\partial x$: gradiente de concentración y D : coeficiente de difusión, característico del fluido.
- Ley de Newton de la viscosidad: $J_{p_{xz}} = -\eta \frac{\partial u_x}{\partial z}$
 $J_{p_{xz}}$: flujo de cantidad de movimiento en la dirección z causada por un flujo de fluido en la dirección x , con una velocidad de componente u_x ; η : coeficiente de viscosidad.

Estos fenómenos son irreversibles por su propia naturaleza, ya que todos ellos se realizan bajo la influencia de un gradiente. En todos ellos se presenta una relación lineal entre una fuerza o *gradiente*, X , y un *flujo conjugado*, J , de tal modo que en general pueden representarse por una relación del tipo

$$J = LX \quad [2]$$

en donde L es un coeficiente de transporte que determina la velocidad con que el sistema se aproxima al equilibrio. Esta relación es, en general, tensorial.

4.2. Relaciones fenomenológicas

Pueden darse conjuntamente varias causas que separen a nuestro sistema del equilibrio de un modo lineal, de manera que se den efectos cruzados o de interferencia, y que resulten de la interacción entre diversos fenómenos irreversibles. Si todos estos fenómenos son lineales, se pueden tratar matemáticamente mediante la adición de nuevos términos en las leyes fenomenológicas. Así, por ejemplo, si se considera la difusión térmica, la ecuación que expresa la ley de Fick debe completarse con la adición en el segundo miembro de un término proporcional al gradiente de temperatura. La nueva ley expresará así que un flujo de materia puede estar causado por un gradiente de concentración (*difusión ordinaria*) o por un gradiente de temperatura (*difusión térmica*).

En general, si designamos por J_1 y J_2 los flujos acoplados, y por X_1 y X_2 las causas que originan estos flujos, puede preverse que no lejos del equilibrio se tendrán leyes experimentales de forma lineal:

$$\begin{cases} J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2 \\ J_2 = L_{21}X_1 + L_{22}X_2 \end{cases} \quad [3]$$

en donde L_{11} , L_{12} , L_{21} , L_{22} se denominan *coeficientes fenomenológicos*. Estas ecuaciones, llamadas *relaciones fenomenológicas lineales*, pueden escribirse en la forma más general:

$$J_i = L_{i1}X_1 + L_{i2}X_2 + \dots + L_{in}X_n = \sum_{k=1}^n L_{ik}X_k \quad (i = 1, 2, \dots, n) \quad [4]$$

en donde i y k varían de 1 a n y pueden ser iguales o diferentes. El subíndice i se refiere al flujo y el subíndice k a la fuerza. Los coeficientes $L_{ik} = (\partial J_i / \partial X_k)_{X_i}$ son flujos por unidad de fuerza y poseen las características de conductancias generalizadas o movilidades. Con frecuencia, [4] se escribe con notación vectorial:

$$\begin{bmatrix} J_1 \\ J_2 \\ \vdots \\ J_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} L_{11} & L_{12} & \dots & L_{1n} \\ L_{21} & L_{22} & \dots & L_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ L_{n1} & L_{n2} & \dots & L_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_n \end{bmatrix} \quad [5]$$

Los coeficientes fenomenológicos del tipo L_{ii} corresponden a los efectos simples (más familiares) y se llaman coeficientes *primarios*. Los coeficientes del tipo L_{ik} con $i \neq k$ corresponden a efectos cruzados que resultan de los flujos acoplados y se llaman coeficientes *mutuos* o de acoplamiento. En ocasiones se representa la ecuación vectorial anterior con los gradientes como función de los flujos. A los coeficientes de la matriz inversa de la (L_{ik}) de [5] se les denota R_{ik} y se les llama *coeficientes de resistencia*, por analogía con la resistencia eléctrica de la ley de Ohm, cuyas dimensiones son las de una fuerza (*diferencia de potencial*) dividida por un flujo (I).

4.3. Teorema de Onsager

Si el conjunto de los flujos J_i y de las fuerzas asociadas X_k se elige de modo conveniente, la matriz de los coeficientes fenomenológicos es simétrica, es decir, se satisface la relación de reciprocidad:

$$L_{ik} = L_{ki} \quad (i \neq k) \quad [6]$$

es decir, si un proceso natural se verifica con acoplamiento, este acoplamiento es simétrico. Este teorema es una ley de la naturaleza, no deducible de las leyes de la termodinámica clásica, y se cumple en los fenómenos físicos dentro del dominio lineal de los procesos irreversibles.

En estado estacionario (cerca del equilibrio), todas las magnitudes de las ecs. [4] son independientes del tiempo. Si el sistema se aproxima al equilibrio, las J y las X son funciones del tiempo (pero no las L). En el equilibrio, todas las J y las X son iguales a cero.

Puede demostrarse que la producción de entropía se puede escribir siempre como una suma de productos de flujos generalizados por sus correspondientes fuerzas generalizadas:

$$\dot{S}_{in} = \frac{dS_{in}}{dt} = \sum_{i=1}^n J_i X_i \geq 0 \quad [7]$$

en donde el subíndice in indica producción local de entropía por el sistema de estudio. Como sabemos por el segundo principio de la termodinámica, el signo igual es sólo válido en el equilibrio termodinámico. En ese caso se verificaría simultáneamente para todos los procesos irreversibles: $J_i=0$, $X_i=0$, lo que hace suponer que, al menos cerca del equilibrio, existen relaciones lineales entre los flujos y las fuerzas generalizadas, hipótesis que nos devuelve a las relaciones fenomenológicas de Onsager.

El requisito de que la producción de entropía debe ser positiva condiciona los signos de los coeficientes de las ecuaciones de Onsager. En efecto, combinando las Ecs. [7] con las relaciones fenomenológicas [4], resulta

$$\dot{S}_{in} = \frac{dS_{in}}{dt} = \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^n L_{ik} X_i X_k \geq 0 \quad [8]$$

que nos dice que la producción local de entropía es una función homogénea de segundo grado respecto a las fuerzas termodinámicas generalizadas. Considerando el teorema de Onsager para un sistema de dos flujos y dos fuerzas se puede ver que $L_{11}, L_{22} \geq 0$ y que $L_{11}L_{22} \geq L_{12}^2$, es decir, los coeficientes primarios (L_{11}, L_{22}) son siempre positivos, mientras que los coeficientes mutuos (L_{12}, L_{21}) pueden ser positivos o negativos. Esto está de acuerdo con el hecho de que los coeficientes de conductividad térmica o eléctrica son siempre positivos, mientras que el coeficiente de termodifusión no tiene signo definido.

4.4. Procesos de transporte en régimen estacionario. Teorema de Prigogine

Hasta ahora no hemos impuesto ninguna restricción a las fuerzas y los flujos. Sin embargo, hay casos que merecen consideración especial por su importancia, tanto en la naturaleza como en la tecnología. De ellos, los más importantes son los estados estacionarios, que se alcanzan siempre que las fuerzas aplicadas sean constantes. En estas condiciones, los parámetros de estado son independientes de tiempo. El estado de equilibrio es un caso extremo del estado estacionario que se presenta cuando los flujos entre el sistema y sus alrededores se anulan.

Los estados estacionarios son típicos de las máquinas que funcionan uniformemente e incluso constituyen los estados estables de los organismos vivos. Como todas las variables intensivas del sistema permanecen constantes en un sistema estacionario, la entropía será constante también permaneciendo invariable con el tiempo, lo cual significa que la entropía creada por el flujo estacionario será igual a la entropía cedida a los alrededores:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_{ex}}{dt} + \frac{dS_{in}}{dt} = 0; \quad \frac{dS_{ex}}{dt} = -\frac{dS_{in}}{dt} < 0 \quad [9]$$

(en donde ex indica producción de entropía del sistema por el contacto con el exterior o el baño). Por ello, sólo los sistemas abiertos al intercambio de entropía con sus alrededores podrán alcanzar un régimen estacionario.

Un sistema aislado no puede evolucionar hacia un estado estacionario, ya que $dS_{ex}/dt=0$ y el sistema finalizará sólo en equilibrio termodinámico, en cuyo momento

$$\frac{dS}{dt} = \frac{dS_{ex}}{dt} = \frac{dS_{in}}{dt} = 0 \quad [10]$$

es decir, la velocidad de producción de entropía es cero.

El estado estacionario posee un significado teórico considerable. Es el estado ideal invariante con el tiempo para un sistema abierto. Es la contrapartida del estado ideal invariante para un sistema cerrado: el estado de equilibrio.

En biología, el equilibrio es sinónimo de muerte. La vida huye del equilibrio buscando estabilidad en estados estacionarios no equilibrados, lo cual exige un flujo continuo de materia y energía entre el ser vivo y sus alrededores. Las condiciones fuera del equilibrio en que se desarrolla la vida son una fuente desorden.

Teorema de Prigogine: Los estados estacionarios irreversibles producen entropía a un ritmo mínimo.

Este notable resultado nos lleva a interpretar la vida como una lucha constante contra la producción entrópica de los procesos irreversibles. La síntesis de grandes macromoléculas y la formación de células muy estructuradas son poderosas fuerzas anti-entrópicas. Pero como no hay posibilidad de escapar al destino entrópico impuesto a los fenómenos naturales por el segundo principio, los organismos vivos escogen el mal menor: producen entropía a un ritmo mínimo, manteniéndose en régimen estacionario.

Este principio exige que: a) los sistemas obedezcan leyes fenomenológicas lineales; b) las relaciones recíprocas de Onsager sean válidas; c) los coeficientes fenomenológicos sean independientes de las fuerzas. Este teorema constituye un criterio de evolución para sistemas abiertos que tienden a estados estacionarios no lejanos del equilibrio. En estas condiciones, la producción de entropía desempeña el mismo papel que los potenciales termodinámicos en los sistemas en equilibrio.

En un ser vivo la evolución hacia el estado estacionario tiene lugar bajo cierto número de restricciones que vienen fijadas por las condiciones externas. Esto equivale a mantener constantes determinadas fuerzas, lo que conduce al organismo a alcanzar el estado estacionario o estado final del desarrollo con una producción mínima de entropía. En consecuencia, los seres vivos durante su desarrollo muestran un decrecimiento en el metabolismo por unidad de masa hacia el valor más bajo compatible con las condiciones externas, es decir, hacia un estado estacionario con producción mínima de entropía. Pero el funcionamiento de los seres vivos no se reduce al del régimen estacionario, ni siquiera al de respuesta lineal termodinámica. Los fenómenos de metabolismo y de crecimiento, por ejemplo, dependen de gran número de reacciones químicas y de fenómenos de transporte cuyo control implica elementos altamente no lineales (activación, inhibición, autocatálisis, etc.). Por último, los aportes de energía y de materia se realizan en condiciones de no-equilibrio, y los productos de reacción son asimilados, rechazados o transportados a otros emplazamientos de la célula para cumplir distintas funciones.

5. Teoremas de fluctuaciones en dinámicas estocásticas

Como se explicó en la introducción y en §2, los sistemas pequeños son aquellos en los que las fluctuaciones térmicas pueden dar lugar a desviaciones significativas del comportamiento promedio del sistema. La mayor parte de los sistemas pequeños se caracterizan por escalas de longitudes entre el nanómetro y el micrómetro, y tasas de disipación de energía de $10-1000 k_B T/s$ (ver Fig. 2). La termodinámica lineal puede ser válida en determinados casos, pero en general, estos sistemas se apartan bastante del régimen de respuesta lineal. Los teoremas de fluctuaciones realizan afirmaciones sobre intercambios de energía que tienen lugar entre un sistema y sus alrededores bajo condiciones muy generales de no-equilibrio (2).

Tanto las relaciones fenomenológicas de Onsager como los teoremas de fluctuaciones parten de la hipótesis de reversibilidad microscópica[†]. Es, por tanto, natural esperar que las relaciones de

[†] la cual proviene de la invariancia bajo inversión temporal de las ecuaciones del movimiento en dinámicas deterministas (las ecuaciones de Newton, en mecánica clásica, y la ecuación de Schrödinger, en mecánica cuántica), o viene expresada a través de la *condición del balance detallado* en dinámicas estocásticas. Esta última condición supone también ergodicidad.

Onsager sean deducibles de los teoremas de fluctuaciones en condiciones lineales, es decir, cerca del equilibrio. Esto es fácil de demostrar en el régimen estacionario –que es cuando sobre todo se usan estas relaciones fenomenológicas–, usando el *teorema de fluctuación*, que es una relación genérica para la disipación total de un sistema estocástico (3). La deducción y presentación del teorema de fluctuación escapa a los contenidos del presente tema; nosotros nos centraremos en presentar las principales deducciones del teorema de fluctuación en los dos primeros casos de no-equilibrio introducidos en §3. Estas deducciones son conocidas como *teoremas de fluctuaciones*.

En los sistemas pequeños, la ecuación de estado y el espectro de fluctuaciones quedan totalmente determinados por los llamados parámetros de control, como se discutió al final de §3. Las fluctuaciones aleatorias dominan el comportamiento térmico de estos sistemas. Si consideramos, por ejemplo, un polímero estirado entre sus extremos por una fuerza mecánica (como en la horquilla de ARN mostrada en la Fig. 3), el sistema es llevado fuera del equilibrio por la acción de una perturbación externa. En esta situación, el parámetro de control es la distancia entre los dos extremos, y el protocolo de no-equilibrio está totalmente especificado por dicha distancia como función del tiempo $x(t)$. Puesto que la fuerza es una cantidad fluctuante, W , Q y ΔU (trabajo, calor y cambio de energía interna, respectivamente) también van a fluctuar dependiendo de la trayectoria. Asimismo, la cantidad de trabajo o calor intercambiado con el baño fluctuará en magnitud y signo. Dado un protocolo de no-equilibrio, las distribuciones de probabilidad de trabajo y calor, $P(W)$ y $P(Q)$, caracterizarán dichas variables en cualquier experimento. En general, estas distribuciones dependerán de los detalles del protocolo experimental.

Los teoremas de fluctuaciones engloban recientes desarrollos dirigidos a obtener un tratamiento unificado de las fluctuaciones arbitrariamente grandes en sistemas pequeños. En los sistemas en equilibrio e invariantes bajo inversión temporal, no hay calor neto transferido del sistema al baño. Por lo tanto, la probabilidad de absorber una cantidad de calor debe ser idéntica a la de perderla, y la fracción $P(Q)/P(-Q)$ es 1. Esta fracción empieza a diferir de 1 en el momento en que alejamos al sistema de las condiciones de equilibrio. Para sistemas equilibrados y no invariantes –si, por ejemplo, hay campos magnéticos presentes– las probabilidades que manejamos son las totales de absorción y cesión de calor.

5.1. Sistemas de no-equilibrio estacionario. Teorema de Gallavotti-Cohen.

La tasa de calor intercambiado por un sistema en contacto con un baño se conoce como la producción de entropía, $\dot{S}_{in} = Q/T$, donde t es el intervalo de tiempo en el que se intercambia el calor Q . Para sistemas que evolucionan desde el equilibrio hasta un estado de no-equilibrio estacionario, se puede establecer una relación matemática explícita para la distribución de probabilidad dependiente del tiempo de la producción de entropía (Evans, Searles, Gallavotti y Cohen (4, 5)):

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{k_B}{t} \ln \left[\frac{P_t(\dot{S}_{in})}{P_t(-\dot{S}_{in})} \right] = \dot{S}_{in} \quad [11]$$

Esta expresión es válida, en general, para tiempos finitos siempre que t sea mucho más grande que el tiempo de decorrelación, que es, en términos generales, el tiempo que necesitaría el sistema para recuperar el estado estacionario tras ser perturbado ligeramente. La ecuación nos indica que en estado estacionario es más probable que el sistema ceda calor al baño (\dot{S}_{in} positivo) que lo absorba (\dot{S}_{in} negativo). El estado estacionario de no-equilibrio siempre disipa calor en promedio. Para sistemas macroscópicos, el calor es una cantidad extensiva y por lo tanto la razón de las probabilidades $P(\dot{S}_{in})/P(-\dot{S}_{in})$ crece exponencialmente con el tamaño del sistema. Es decir,

la probabilidad de absorción de calor por un sistema macroscópico es insignificante. Nuestros cuerpos, por ejemplo, se mantienen en un estado de no-equilibrio por procesos metabólicos que disipan calor todo el tiempo. Sin embargo, en los sistemas pequeños tales como los motores moleculares que se mueven a lo largo de raíles moleculares (por ejemplo, la kinesina en los microtúbulos), la probabilidad de absorber calor puede ser significativa. En promedio, los motores moleculares producen calor, pero también son capaces de rectificar fluctuaciones térmicas, moviéndose, de esta manera, mediante la captura ocasional de calor del baño. Estas “capturas” son violaciones ocasionales del Segundo Principio de la Termodinámica, puesto que se está obteniendo una energía útil de un solo foco térmico (el baño).

Los teoremas de fluctuaciones ayudan a desvelar la paradoja de Loschmidt (1876), quien planteó una objeción a la derivación que Boltzmann hizo de la segunda ley de la termodinámica a partir de las ecuaciones del movimiento de Newton. De acuerdo con Loschmidt, al ser las leyes microscópicas de la mecánica invariantes bajo inversión temporal, debería ser posible que existiesen evoluciones temporales de entropía decreciente que aparentemente violasen el segundo principio. Los teoremas de fluctuaciones muestran cómo la irreversibilidad macroscópica surge de las ecuaciones microscópicas del movimiento reversibles bajo inversión temporal. Las trayectorias temporalmente inversas ocurren, pero son cada vez más raras conforme incrementamos el tamaño del sistema. La segunda ley emerge entonces para sistemas macroscópicos.

5.2. Sistemas de no-equilibrio transitorio.

5.2.1. Igualdad de Jarzynski.

La energía libre de un sistema es una función de estado, es decir, su variación a lo largo de un proceso termodinámico sólo depende de los estados inicial y final, y, por lo tanto, es independiente de la forma en que se ha transferido al sistema entre dichos estados de equilibrio. Para calcular la diferencia de energía libre entre dos estados de equilibrio, lo más usual es elegir una trayectoria termodinámica reversible, es decir, infinitamente lenta, aunque sea hipotética. En tales trayectorias, el trabajo realizado sobre el sistema para llevarlo al nuevo estado de equilibrio es igual a la diferencia de energía libre entre el estado inicial y final. Sin embargo, en sistemas pequeños es muy difícil tener un protocolo experimental que me transfiera mi sistema de un estado de equilibrio a otro mediante una trayectoria reversible, de manera que puede darse la circunstancia de que sólo seamos capaces de conectar dos estados de equilibrio por trayectorias irreversibles. En tales procesos el trabajo promedio es una sobreestimación de la energía libre real del sistema:

$$\langle W \rangle \geq \Delta F \quad [12]$$

donde $\langle W \rangle$ es el trabajo promedio realizado, y ΔF la diferencia en energía libre de Helmholtz[‡]. Esta ecuación representa el segundo principio de la termodinámica en sistemas macroscópicos, en términos de trabajo y energía libre. Si escribimos el trabajo disipado en el proceso irreversible, $W_{dis} = W - \Delta F$, la ecuación anterior expresa que $\langle W_{dis} \rangle \geq 0$.

La igualdad de Jarzynski permite determinar energías libres entre dos estados de equilibrio mediante medidas del trabajo realizado en trayectorias irreversibles, $\lambda(t): t_i \rightarrow t_f$

$$\exp\left(-\frac{\Delta F}{k_B T}\right) = \left\langle \exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right) \right\rangle \quad [13]$$

ΔF es la diferencia en energía libre entre los estados de equilibrio i y f , y $\langle \dots \rangle$ denotan el promedio sobre un número infinito de experimentos fuera de equilibrio repetidos según el

[‡] Función de Helmholtz, $F = U - TS$. Su valor es mínimo en las transformaciones a T y V constantes. Su significado físico es el de energía aprovechable.

protocolo $\lambda(t)$. En general, el estado final, λ_f , del sistema no tiene necesariamente que ser de equilibrio; pero el sistema evolucionará hasta el estado de equilibrio final si se le deja en dicho λ_f un tiempo suficiente.

El promedio exponencial implica que $\langle W \rangle \geq \Delta F$ o, equivalentemente, $\langle W_{dis} \rangle \geq 0$. Una consecuencia importante de la igualdad de Jarzynski es que, aunque en promedio $W_{dis} \geq 0$, la igualdad sólo puede ser cierta si existen trayectorias con $W_{dis} \leq 0$. Estas trayectorias, que son, de nuevo, violaciones ocasionales del Segundo Principio, representan fluctuaciones en el trabajo, y aseguran que las ecuaciones microscópicas del movimiento son invariantes bajo inversión temporal.

Demostración: La igualdad de Jarzynski se deriva (6, 7) a partir de conceptos termodinámicos básicos, lo que la hace todavía más llamativa. Se parte de un sistema en contacto con un baño térmico a temperatura constante T . En lo que sigue, etiquetaremos al sistema con S , al baño con b y al sistema combinado con Tot . Se asume que los sistemas parten del equilibrio y son llevados fuera de equilibrio a través del protocolo λ . Este parámetro, puede ser, por ejemplo, una variable termodinámica intensiva o extensiva, tal como la presión, temperatura o volumen. También se asume que los sistemas interactúan sólo débilmente, de manera que la energía de interacción entre ambos es despreciable. Se puede escribir por tanto su Hamiltoniano como:

$$H_{Tot}^{(\lambda)}(\vec{r}, t) = H_S^{(\lambda)}(\vec{r}, t) + H_b(\vec{r}, t) \quad [14]$$

Todos los hamiltonianos dependen de la posición y del tiempo. El hamiltoniano S depende del protocolo λ . El sistema combinado puede ser descrito por una función de distribución:

$$\rho(\vec{r}_0, t_0) = \frac{\exp[-\beta \cdot H_{Tot}^{(0)}(\vec{r}_0, t_0)]}{Z_{Tot}^{(0)}} \quad [15]$$

que se le dejará evolucionar durante un tiempo t . β es $1/K_B T$. Aquí $Z_{Tot}^{(0)}$ es la función de partición (suma de todos los estados permitidos del sistema) de Tot inicialmente (a tiempo cero), y está dada por,

$$Z_{Tot}^{(0)} = Z_S^{(0)} \cdot Z_b \quad [16]$$

donde $Z_S^{(0)}$ y Z_b son las correspondientes funciones de partición del sistema y del baño, respectivamente. Nótese que se está asumiendo que el hamiltoniano de interacción es pequeño, es decir, se supone un acoplamiento débil.

La conservación de la energía dice que el trabajo realizado ha de ser igual al incremento de energía de Tot , por lo que,

$$W = H_{Tot}^{(\lambda)}(\vec{r}, t) - H_{Tot}^{(0)}(\vec{r}_0, t_0) \quad [17]$$

Ahora, el promedio de cualquier magnitud se puede obtener por la integral del producto de dicha magnitud por la función de distribución. Usando las ecuaciones derivadas anteriormente se obtiene:

$$\begin{aligned} \langle \exp(-\beta W) \rangle &= \int \rho(\vec{r}_0, t_0) \exp(-\beta W) = \\ &= \int d\vec{r}_0 dt_0 \frac{\exp[-\beta \cdot H_{Tot}^{(0)}(\vec{r}_0, t_0)] \cdot \exp[-\beta \cdot (H_{Tot}^{(\lambda)}(\vec{r}, t) - H_{Tot}^{(0)}(\vec{r}_0, t_0))]}{Z_{Tot}^{(0)}} \end{aligned} \quad [18]$$

Simplificando la ecuación,

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = \int d\vec{r}_0 dt_0 \frac{\exp[-\beta \cdot H_{Tot}^{(\lambda)}(\vec{r}, t)]}{Z_{Tot}^{(0)}} \quad [19]$$

Según el teorema de Liouville, el volumen en el espacio de fases ocupado por los sistemas que evolucionan de acuerdo con la mecánica hamiltoniana es constante en el tiempo. Por lo tanto, el jacobiano de la transformación es 1 y se puede escribir: $d\vec{r}_0 dt_0 = d\vec{r} dt$

Usando este resultado, se obtiene,

$$\langle \exp(-\beta W) \rangle = \int d\vec{r} dt \frac{\exp[-\beta \cdot H_{Tot}^{(\lambda)}(\vec{r}, t)]}{Z_{Tot}^{(0)}} = \frac{Z_{Tot}^{(\lambda)}}{Z_{Tot}^{(0)}} \quad [20]$$

De la mecánica estadística clásica tenemos la relación $F = -\beta^{-1} \ln Z$, donde \ln representa el logaritmo natural; entonces, la diferencia de la energía libre de Helmholtz es:

$$\Delta F = -\beta^{-1} [\ln Z_{Tot}^{(\lambda)} - \ln Z_{Tot}^{(0)}] = -\beta^{-1} \ln \frac{Z_{Tot}^{(\lambda)}}{Z_{Tot}^{(0)}} \quad [21]$$

que puede reescribirse como,

$$\exp(-\beta \cdot \Delta F) = \frac{Z_{Tot}^{(\lambda)}}{Z_{Tot}^{(0)}} \quad [22]$$

Finalmente, vemos que

$$\left\langle \exp\left(-\frac{W}{k_B T}\right) \right\rangle = \exp\left(-\frac{\Delta F}{k_B T}\right) \quad [23]$$

que prueba la igualdad de Jarzynski. Se puede argumentar que en la derivación se ha usado la colectividad canónica, cuando la microcanónica sería más natural ya que estamos tratando un sistema térmicamente aislado. Sin embargo, se puede demostrar (7) que es permisible usar la canónica. Cualitativamente, podemos decir que incluso si S es un sistema microscópico, Tot es macroscópico y por lo tanto la colectividad canónica puede aplicarse.

Es importante mencionar que la igualdad de Jarzynski es válida también para sistemas macroscópicos e incluso para procesos termodinámicos tradicionales. Sin embargo, su aplicabilidad está limitada a sistemas para los cuales las fluctuaciones del trabajo, W , no son mucho mayores que $K_B T$ (6). Experimentalmente, estos son los microscópicos. Esto es así porque si las fluctuaciones en W son mucho mayores que $k_B T$, entonces el promedio sobre colectividades de la exponencial, a la derecha de la igualdad [23], estará dominada por valores de W que estén a varias desviaciones estándar de $\langle W \rangle$. Tales valores del trabajo representan sucesos estadísticamente raros, lo que requeriría un número impracticable de medidas de W para determinar $\langle \exp(-\beta W) \rangle$ con precisión.

5.2.2. Teorema de Crooks

Gavin Crooks proporcionó una importante generalización al teorema de fluctuaciones obtenido anteriormente por Christopher Jarzynski. Las premisas para esta generalización son las mismas que para la igualdad anterior: el sistema está inicialmente en equilibrio pero es forzado fuera del equilibrio por la acción de un agente externo. Sea $x_F(s)$ el proceso directo, dependiente del tiempo y de no-equilibrio, para el cual la variable s va de 0 a un tiempo final t . El proceso directo ocurre inicialmente partiendo de un estado A de equilibrio, y termina en un estado B fuera del equilibrio. En el proceso inverso, el estado inicial, B , se deja alcanzar el equilibrio y el sistema evoluciona a un estado de no-equilibrio A . El protocolo de no-equilibrio $x_R(s)$ es el inverso temporalmente con respecto al directo, $x_R(s) = x_F(t-s)$, de manera que ambos procesos duran el mismo tiempo t . Sea $P_F(W)$ y $P_R(W)$ las distribuciones de probabilidad de trabajo a lo largo de las trayectorias directa e inversa, respectivamente. El teorema de Crooks afirma:

$$\frac{P_F(W)}{P_R(-W)} = \exp\left(\frac{W - \Delta F}{k_B T}\right) \quad [24]$$

El teorema de Crooks puede manipularse hasta llegar a la igualdad de Jarzynski. También se parece a la ecuación de Gallavotti-Cohen, que, como dijimos, es para sistemas en estado estacionarios, si se identifica $\dot{S}_{int} t$ con $W_{dis}/T=(W-\Delta F)/T$. La única diferencia es que la relación de Gallavotti-Cohen es válida asintóticamente, mientras que el teorema de Crooks es correcto para cualquier tiempo finito.

En el régimen no lineal, la distribución de probabilidad de trabajo $P(W)$ tiene una componente gaussiana y unas colas no gaussianas que representan procesos poco comunes. Esta mezcla de componentes se ha observado en las fluctuaciones de potencia en resistencias eléctricas, la relajación de los sistemas vítreos, convección de Rayleigh-Bénard, fluidos turbulentos y las fluctuaciones de energía en los sistemas granulares. La existencia de procesos lineales y no lineales que ocurren en diferentes escalas temporales guarda reminiscencias con los fenómenos de intermitencia en flujos turbulentos y sugiere una interesante relación entre fenómenos físicos aparentemente no relacionados.

Los físicos hoy entienden que ni los detalles sobre qué número de variables se mantienen constantes durante la dinámica ni las diferentes interpretaciones de la producción de entropía, tasa de producción de entropía, trabajo disipado, calor intercambiado, etc., deben llevar a distintos teoremas de fluctuaciones.

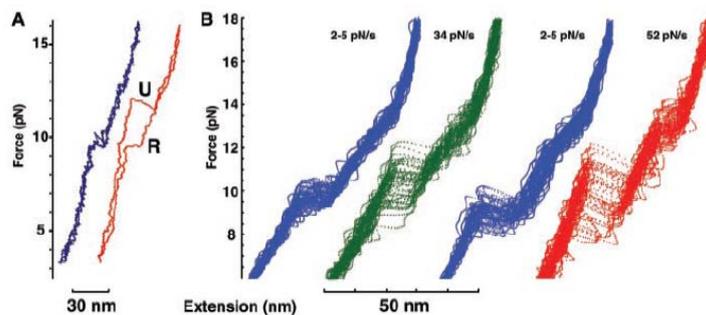


Fig. 4: Curvas de fuerza-extensión en las trayectorias de despliegue (U) y repliegue (R) de una horquilla de ARN (ver Ref. (12)). (a) Línea azul, proceso reversible; línea roja, proceso irreversible. (b) Curvas de fuerza extensión para dos experimentos diferentes en los cuales la molécula de ARN era estirada lentamente (2-5 pN/s) y rápidamente (34-52 pN/s).

5.3. Tests experimentales

En la última década ha habido un gran progreso en la comprensión de las leyes de la termodinámica en las diferentes escalas temporales y de tamaño. Pero todavía hay un largo camino hasta que se pueda desarrollar una teoría general. En particular, las verificaciones experimentales de los teoremas de fluctuaciones son hasta hoy escasas y la mayor parte se han realizado considerando microesferas en trampas ópticas (8). Los avances en nanomanipulación han sido muy relevantes puesto que hacen posible medir las fluctuaciones de no-equilibrio de la energía. En el futuro próximo se espera que se establezcan aplicaciones de estos teoremas a los motores moleculares y nanomáquinas.

A continuación, se describen las principales verificaciones experimentales de los teoremas de no-equilibrio estudiados (o de sus derivaciones). Esta información puede completarse consultando las referencias facilitadas al final del capítulo.

- Ciliberto y Laroche, 1998, estudiaron la convección de Rayleigh-Bénard, realizando el primer test experimental de la ecuación de Gallavotti-Cohen (9).

- El grupo de Evans, 2002, verificó una forma integral de la ecuación de Gallavotti-Cohen en un experimento que usaba una trampa óptica para arrastrar microesferas en agua (10). Calcularon la producción de entropía para la trayectoria de cada microesfera y encontraron que la probabilidad de las trayectorias que consumían entropía con respecto a las que producían entropía era precisamente tal y como la teoría predice. Para tiempos cortos, en el rango de milisegundos, observaron que las probabilidades de trayectorias con consumo de entropía y las de producción de entropía se hacían comparables. Y como era de esperar, el comportamiento macroscópico clásico se recuperaba para tiempos largos, esto es, del orden de segundos.
- Hummer y Szabo, 2001, comprobaron la relevancia biofísica de la igualdad de Jarzynski y mostraron cómo las energías libres podían ser extraídas de experimentos de molécula individual llevados a cabo en condiciones de no-equilibrio (11). Poco después, el grupo de Bustamante, 2002, testó la misma igualdad estirando mecánicamente una horquilla de ARN (Fig. 3), de manera reversible e irreversible, entre sus conformaciones abierta y cerrada (12). Cuando la horquilla de ARN era abierta lentamente, las trayectorias directa e inversa se superponían, es decir, la reacción era reversible (Fig. 4). Cuando el ARN era desplegado más rápidamente, la fuerza promedio de apertura aumentaba y la fuerza promedio de relajación de la horquilla hasta su conformación plegada disminuía. El ciclo de pliegue-despliegue mostraba, pues, histéresis, indicando que había disipación de la energía. Cuando Bustamante y sus colaboradores aplicaron la igualdad de Jarzynski a las trayectorias irreversibles, recuperaron la energía libre del proceso de despliegue del ARN con un error menor de $k_B T/2$ respecto a la mejor estimación independiente, que es la del trabajo necesario para estirar la horquilla reversiblemente. Este test experimental es un ejemplo de cómo la igualdad de Jarzynski conecta la mecánica estadística de sistemas en y fuera de equilibrio.
- Garnier y Ciliberto, 2005, usaron circuitos eléctricos como sistema disipativo (13). Introdujeron una corriente eléctrica pequeña (correspondiente a una potencia de unas pocas $k_B T$) para mantener un dipolo eléctrico –compuesto por una resistencia y un condensador– en un estado de no-equilibrio disipativo. Midiendo las fluctuaciones en la corriente de la resistencia, pudieron calcular la potencia disipada y transformarla en calor disipado multiplicándola por la duración total de la medida. Mostraron que las distribuciones de probabilidad de trabajo y calor estaban en muy buen acuerdo con el teorema de fluctuación adecuado. Observaron también que mientras que las distribuciones de trabajo obtenido eran gaussianas, las distribuciones de calor revelaban claramente un comportamiento no gaussiano para escalas temporales pequeñas.
- Takahiro y Sasa, 2001, generalizaron la igualdad de Jarzynski para transiciones arbitrarias entre estados de no-equilibrio estacionarios (14). Su trabajo fue testado y confirmado (Bustamante y colaboradores, 2004) midiendo microesferas guiadas ópticamente en agua (15).

Referencias:

Artículos y revisiones científicas

- (1) Fennimore, A.M., Yzinsky, T.D., Han, W.-Q., Fuhrer, M.S., Cumings, J., Zettl, A. (2003). Rotational actuators based on carbon nanotubes. *Nature* 424:408-410.
- (2) Bustamante, C., Liphardt, J., and Ritort, F. (2005). The Nonequilibrium Thermodynamics of Small Systems. *Physics Today* 58: 43-48.
- (3) Ritort, F. (2007). Nonequilibrium fluctuations in small systems: From physics to biology. *Advances in Chemical Physics* 137:31-123.
- (4) Evans, D.J., and Searles, D.J. (1994). Equilibrium microstates which generate second law violating steady states. *Phys. Rev. E* 50:1645-1648.
- (5) Gallavotti, G. and Cohen, E.G.D. (1995). Dynamical Ensembles in Nonequilibrium Statistical Mechanics. *Phys. Rev. Lett.* 74:2694-2697
- (6) Jarzynski, C. (1997). Nonequilibrium equality for free energy differences. *Phys. Rev. Lett.* 78: 2690-2693.
- (7) Park, S., and Schulten, K. (2004). Calculating potentials of mean force from steered molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.* 120:5946-5961.
- (8) Hormeño, S., and Arias-González, J.R. (2006). Exploring mechanochemical processes in the cell with optical tweezers. *Biol. Cell* 98: 679-695.
- (9) Ciliberto, S., and Laroche, C. (1998). An experimental test of the Gallavotti-Cohen fluctuation theorem. *J. Physique IV* 8:215.

- (10) Wang, G.M., Sevick, E.M., Mittag, E., Searles, D.J., Evans, D.J. (2002). Experimental Demonstration of Violations of the Second Law of Thermodynamics for Small Systems and Short Time Scales. *Phys. Rev. Lett.* 89:050601.
- (11) Hummer, G., and Szabo, A. (2001). Free energy reconstruction from nonequilibrium single-molecule pulling experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:3658-3661.
- (12) Liphardt, J., Dumont, S., Smith, S.B., Tinoco, I. Jr, and Bustamante, C. (2002). Equilibrium information from non-equilibrium measurements in an experimental test of Jarzynski's equality. *Science* 296:1832-1835.
- (13) Garnier, N., and Ciliberto, S. (2005). Nonequilibrium fluctuations in a resistor. *Phys. Rev. E* 71:060101.
- (14) Hatano, T., and Sasa, S. (2001). Steady-State Thermodynamics of Langevin Systems. *Phys. Rev. Lett.* 86:3463-3466.
- (15) Trepagnier, E.H., Jarzynski, C., Ritort, F., Crooks, G.E., Bustamante, C., Liphardt, J. (2004). Experimental test of Hatano and Sasa's nonequilibrium steady-state equality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:15038-15041.

Libros de apoyo

- (16) Aguilar, J. (1989). Curso de termodinámica. Editorial Alhambra, Madrid.
- (17) Chandler, D. (1987). Introduction to Modern Statistical Mechanics. Editorial Oxford University Press, Inc.
- (18) Berg, H.C. (1934). Random walks in Biology. Editorial Princeton University Press.
- (19) Daune M. (1999). Molecular Biophysics. Structures in motion. Editorial Oxford University Press.
- (20) Hill, T.L. (1963-1964). Thermodynamics of small systems (Part I and II). Editorial Dover publications, Inc.