

## BIOLOGIA TEÒRICA

RICARD V. SOLÉ

*Departament de Física i Enginyeria Nuclear. Grup de Sistemes Complexos. Universitat Politècnica de Catalunya.*

Adreça per a la correspondència: Departament de Física i Enginyeria Nuclear. Grup de Sistemes Complexos. Universitat Politècnica de Catalunya. Campus Nord. Edifici B4. Jordi Girona, 1-3. 08034 Barcelona. Telèfon: 34-93 401 69 67. Adreça electrònica: [ricard@complex.upc.es](mailto:ricard@complex.upc.es)

### INTRODUCCIÓ

Sir William Bragg aconsellà una vegada a un dels seus col·legues: «no et refiïs dels resultats experimentals si no els recolza una teoria». Aquesta afirmació és comprensible dins del camp de la física, on els triomfs de la teoria són nombrosos i de vegades sorprenents. No és difícil trobar exemples dins la física on els teòrics qüestionen resultats experimentals pel fet que aquests no coincideixen amb la predicció teòrica ... i encerten!

La potència del marc teòric que trobem dins la física és de vegades difícil d'assimilar en altres àrees on la mateixa dificultat que apareix en la descripció dels sistemes experimentals fa difícil fins i tot formular hipòtesis generals. En biologia aquesta dificultat és gran i és conseqüència del fet que els sistemes estudiats impliquen moltes escales diferents i són el resultat d'un procés històric. El procés històric és també present en la física, en la mesura que la nostra comprensió de l'univers passa per compren-

dre'n els orígens i com la matèria i l'energia han assolit la seva composició i distribució finals. Però en el procés d'evolució biològica (amb uns principis bàsics que tenen més a veure amb la informació que amb la matèria i l'energia) els canvis són sovint el resultat d'innovacions revolucionàries en les quals la preservació i el processament de la informació presenten canvis radicals difícilment explicables (reduïbles) en termes de processos originals.

Aquest capítol té a veure amb una aproximació a la biologia basada en la formulació de models teòrics. Sovint aquesta aproximació —la dels models teòrics— és considerada estranya pels biòlegs amb formació experimental. Però de fet sempre estem formulant models. Rarament fem experiments sense que darrere hi trobem un conjunt coherent d'idees i una hipòtesi que construïm com una simplificació del problema i on és ben segur que no tindrem totes les peces. Les seccions següents intenten presentar alguns exemples del paper dels mo-

dels en biologia. Alguns models han contribuït a canviar la nostra visió dels problemes. D'altres han servit de forma crucial per modificar o evitar decisions polítiques relacionades amb la conservació d'ecosistemes. D'altres, finalment (com és el cas de la recerca en la sida), han permès modificar radicalment la visió d'una malaltia. Alguns models han fracassat i han estat invalidats pels experiments però en el camí han permès dissenyar de manera clara i inequívoca protocols que han donat llum a problemes difícils. Els models, en definitiva, no són altra cosa que construccions simplificades de la realitat que ens permeten aproximar-nos al món d'una manera clara i comprovable. Són, en definitiva, una part essencial del mètode científic.

## VIRUS, SIDA I LLINDARS D'INFORMACIÓ

Els efectes devastadors del virus de la sida (i d'altres virus emergents, en menor escala) són ben coneguts. L'aparició d'aquesta pandèmia ha desencadenat una cursa científica amb pocs precedents dins les ciències de la vida. El virus de la sida és possiblement un dels virus de RNA millor coneguts. La seva capacitat de variació és, com succeeix amb la majoria dels retrovirus, un resultat de les pressions evolutives imposades pel sistema immunitari. En aquesta secció considerarem dues aportacions teòriques essencials en la nostra comprensió dels virus de RNA i de la dinàmica de la sida.

A principis dels anys setanta, Manfred Eigen (Premi Nobel de Química) i Peter Schuster varen formular una teoria matemàtica sobre la dinàmica de conjunts de seqüències amb capacitat d'autoreplicació i amb mutació. L'objectiu d'aquest model era comprendre millor el possible escenari que

va conduir a l'origen de la vida i també les seves implicacions en l'evolució de conjunts de molècules de RNA.

El model d'Eigen-Schuster és un model senzill i fàcilment formulable. Imaginem que cada seqüència possible es pot imaginar com un conjunt de  $L$  zeros i uns, corresponents a les unitats nucleotídiques bàsiques: 00101010001011 (estrictament això no és cert, ja que l'alfabet del codi té quatre lletres, però el resultat és bàsicament el mateix). Imaginem que cada seqüència (n'hi ha  $2^L$  possibles) es pot replicar amb certa probabilitat. Per simplicitat, imaginem que la seqüència 1111111 11111111 es replica amb probabilitat unitat ( $P=1$ ) i que totes les altres ho fan amb una probabilitat inferior, diguem  $P=0,05$ . La seqüència 11111111111111 s'anomena *seqüència mestra* i correspondria a un virus seleccionat amb una alta capacitat infectiva. La resta de seqüències, en principi mutants de la seqüència mestra, són netament menys infectives. Introduïrem finalment un factor addicional: la taxa de mutació  $m$ . Cada cop que decidim replicar una seqüència, cadascuna de les seves unitats pot canviar (i. e.  $1 \rightarrow 0$  o bé  $0 \rightarrow 1$ ) amb probabilitat  $mu$ . Sabem que les polimerases encarregades de replicar l'RNA viral no tenen mecanismes de correcció, característics de la maquinària molecular encarregada de replicar el DNA. Aquesta és en part l'explicació de les altes taxes d'error associades als genomes de RNA. Molts virus de RNA, en particular els retrovirus (com és el cas del virus de la sida, l'HIV) utilitzen altes taxes de mutació per escapar del reconeixement específic del sistema immunitari. Aquesta observació ens fa pensar que potser l'estratègia ideal és assolir les taxes de mutació mes grans possibles. És aquesta intuïció correcta?

Considerem una població de  $N$  seqüències i apliquem-hi les regles anteriors. Supo-

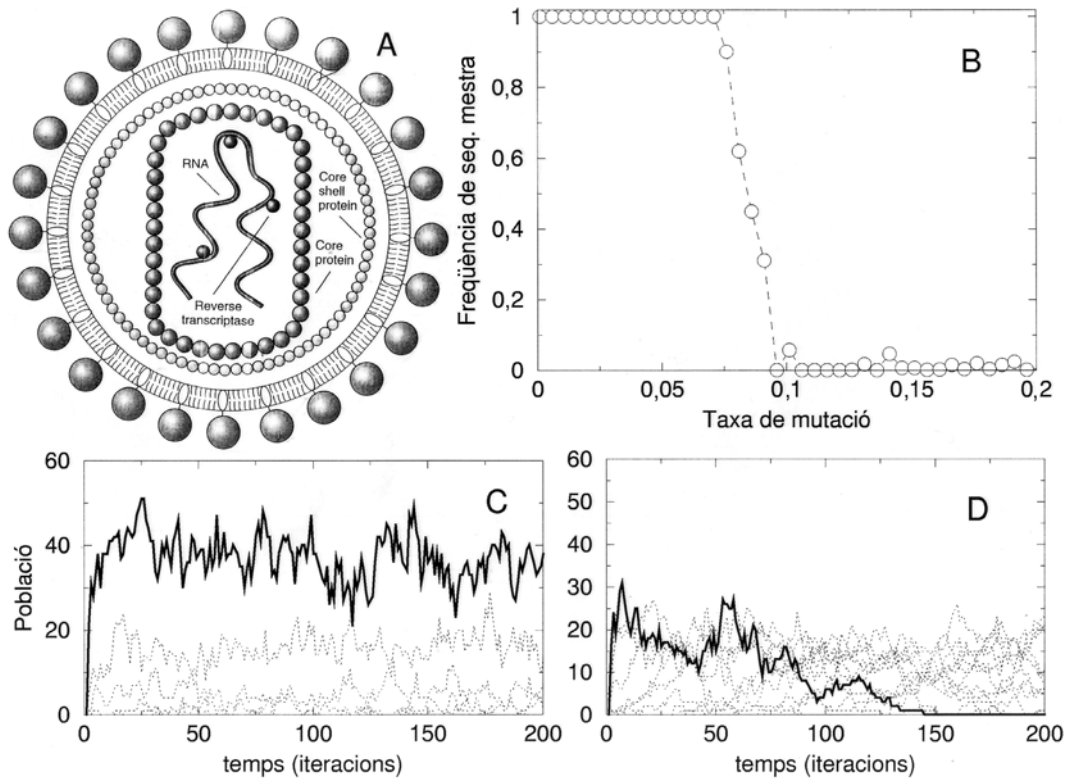


FIGURA 1: un virus d'RNA, com l'HIV (A) pot representar-se mitjançant un «genoma» definit per una seqüència de bits. Si prenem una població de seqüències finita i fem evolucionar aquesta població sota unes regles simples de replicació i mutació, descobrim que existeix una taxa de mutació crítica (aquí  $m=0,1$ ) per la qual es dona una pèrdua d'informació i la selecció darwiniana deixa d'operar (B, vegeu el text). Per sota de la mutació crítica (figura C), la seqüència amb la taxa de replicació més alta (línia gruixuda) domina, però mes enllà de la mutació crítica, aquesta seqüència es perd (D).

sem que la seqüència inicial està formada únicament per seqüències 11111111. Escollim una taxa de mutació donada ( $m$ ) i fem evolucionar el sistema. Per taxes de mutació petites ( $m \ll 1/2$ ) la nostra intuïció ens diu que apareixeran poques seqüències mutants que, donada la seva baixa taxa de replicació, desapareixen ràpidament. En augmentar  $m$  aparentment tindrem un augment del nombre de seqüències mutants, però sempre dominades per la seqüència mestra. Més concretament, suposem que utilitzem  $N=100$  seqüències mestres de longitud  $L=15$  (tenim  $n=2^{15} = 32.768$  seqüències diferents possibles). Fem cent vegades l'experiment

numèric amb l'ordinador. Cada cop, repliquem totes les seqüències (una seqüència que es replica ho fa eliminant-ne una altra escollida a l'atzar entre la població). Introdurem mutació i farem  $T=1.000$  iteracions. Al final de cada simulació, mirem si existeix almenys una seqüència mestra. Finalment, per cada taxa de mutació mesurem amb quina freqüència trobem, al final de cada simulació, alguna seqüència mestra. El resultat d'aquest experiment de simulació es mostra a la figura 1B-D. Si seguim l'evolució de l'experiment a taxes de mutació petites (figura 1C) i indiquem amb una línia gruixuda la dinàmica de la seqüència mestra, veiem

que aquesta presenta una població estacionària amb fluctuacions al voltant d'una mitjana  $N(111...111) = 40$ , clarament per sota del màxim  $N = 100$ . Però és clar que al final de la simulació ens trobarem seqüències 11111111 presents. Això no succeeix, però, un cop superem un cert valor crític de la taxa de mutació  $m = m_c$ . Un exemple el veiem a la figura 1D: per a una taxa de mutació  $m = 0,12$  la població de seqüències mestres desapareix. Malgrat que són les seqüències que es repliquen més ràpidament, també ho fan amb error gairebé segur. Això comporta que les noves seqüències presentaran sistemàticament errors i tendiran a escampar-se per l'espai de seqüències com un núvol que es difon a l'atzar. La informació genètica s'ha perdut i cap pressió de selecció pot actuar de manera efectiva.

Aquest fenomen, conegut com la *catàstrofe d'error*, imposa un límit a la màxima quantitat d'informació en la replicació de molècules simples. Aquest resultat (demostrat per Eigen i Schuster i experimentalment comprovat posteriorment en virus de RNA) suggereix l'existència d'un límit a la capacitat de mutació imposat per la conservació de la informació. Com veiem en el model, la pèrdua d'informació es produeix de forma abrupta (catastròfica) i això suggereix que els virus reals, sota la pressió del sistema immunitari, evolucionaran en el sentit d'augmentar la taxa de mutació però amb un límit superior definit pel llindar anterior. Els estudis experimentals varen demostrar la validesa d'aquest model: els virus de RNA es repliquen típicament prop de la catàstrofe d'error, i el concepte d'espècie, que és l'habitualment utilitzat en genètica de poblacions, s'ha de substituir pel de *quasiespècie*. La quasiespècie es el núvol de seqüències que es generen al voltant de la seqüència mestra i constitueix la unitat bàsica de selecció. Els estudis d'Eigen i Schuster varen conduir a formular una teoria explicativa de l'a-

parició del codi genètic i de mecanismes capaços de superar la catàstrofe de la informació representada pel llindar  $m_c$ . El problema fonamental apareix quan introduïm la hipòtesi d'un escenari prebiòtic basat en un món de RNA. Aquest sistema podria generar molècules amb capacitat d'autoreplicació i sotmeses a la selecció darwiniana. Però existiria un límit superior clar, imposat pel fet que fins i tot minimitzant les taxes de mutació, existirà un límit superior al nombre de nucleòtids per seqüència i per tant un límit a la complexitat màxima assolible. Aquest és un capítol a part, però assenyallem que dins de l'àrea de les teories que intenten explicar els orígens de la vida sobre la Terra, la teoria d'Eigen-Schuster es en l'actualitat una de les millors candidates.

Un pas més enllà en la nostra comprensió dels virus de RNA implica la consideració del sistema immunitari com a part essencial d'una visió completa. En aquest sentit, l'alta variabilitat dels retrovirus els fa difícils de combatre pel sistema immunitari i és en gran mesura la responsable de la dinàmica característica de moltes malalties cròniques. Aquest és el cas del virus de la sida (HIV). Les estratègies d'atac contra els efectes de l'HIV han estat variades, però les més efectives són essencialment aquelles basades en la utilització de còctels de fàrmacs (qui sap quina serà la teràpia d'aquí trenta anys). La contribució de la biologia teòrica en aquest problema és un bon exemple de la rellevància dels models quan es construeixen de manera simple però amb capacitat d'ésser comprovats. Una contribució de gran importància al problema de la comprensió de la dinàmica de la sida com a resultat de la interacció del virus amb el sistema immunitari va ser formulada per Robert May i Martin Nowak (i altres teòrics del grup d'Oxford) a principis dels noranta. Aquest model intentava explicar un conjunt d'observacions relacionades amb la pro-

gressió de la resposta immunitària i l'aparició final de la síndrome d'immunodeficiència. La teoria, coneguda com el *llindar de diversitat* postulava que la interacció del virus amb el sistema immunitari donava com a resultat un increment lent (però molt variable, tal i com es veia en la realitat) on la caiguda progressiva dels CD4 anava de costat amb un increment en la diversitat antigènica del virus, que a poc a poc aniria acumulant més i més mutants als quals el sistema immunitari s'hauria d'enfrontar. Aquesta acumulació progressiva portaria finalment al col·lapse, que es traduiria en l'aparició de la sida.

Els resultats preliminars obtinguts fins aleshores donaven plausibilitat al model. Les implicacions del model eren que durant la fase asimptomàtica, quan l'individu no mostra les característiques típiques de la sida, es donaria una cursa d'armaments entre els mutants successius (seleccionats sota la pressió del sistema immunitari) i els clons específics de limfòcits. La teoria de fet incloïa també la resposta no específica, és a dir, associada al reconeixement de regions poc variables del virus. Però l'èmfasi estava clarament posat en el llindar de diversitat. Les prediccions eren clarament comprovables. Vull remarcar aquest aspecte: la mateixa teoria es podria formular en termes purament verbals, sense cap mena de formalisme matemàtic. Però els models matemàtics (en contra del que de vegades es suposa) permeten, si es formulen en termes simples i biològicament consistents, presentar les hipòtesis amb tota claredat i sense ambigüitats. El model de Nowak-May va permetre comprovar les seves prediccions amb tota claredat. Avui sabem de fet que l'escenari presentat és lluny de ser general. Malgrat que sovint era clar que es produïa un procés de selecció darwiniana al llarg de la malaltia, alguns pacients que acabaren presentant la sida no varen mostrar un increment es-

sencial de la variabilitat antigènica. En aquest cas possiblement el resultat final del procés és la selecció d'un mutant especialment virulent. És aquest un fracàs del model? Certament el model general va demostrar ser incorrecte, però la seva formulació (com varen destacar alguns dels principals experts del camp) va obrir línies de recerca que, al final, varen permetre entendre millor alguns dels processos bàsics associats a les diferents fases de la malaltia i la interacció virus-sistema immunitari. Això és, al meu entendre, un èxit i no un fracàs. Molt sovint, gran part de l'èxit de la recerca està en la formulació adequada de les qüestions.

La història final acaba bé. Els models desenvolupats durant els darrers anys sobre la dinàmica de la interacció virus-sistema immunitari van tenir un paper crucial en la comprensió de la dinàmica de la infecció per l'HIV. L'any 1995, dos articles ja clàssics van aparèixer a la prestigiosa revista *Nature*. Tots dos abordaven el problema de la cinètica del virus i les poblacions de limfòcits en la fase asimptomàtica. Alguns investigadors havien deixat caure la possibilitat que el virus no fos l'agent causal de la malaltia. Com que la fase asimptomàtica té l'aparença d'un quasiaquilibri on el virus sembla estar controlat (la seva presència en sang pot semblar aparentment massa baixa) no quedava gaire clar quin era l'estat dinàmic del sistema ni quines eren les seves implicacions. Aquests articles (figura 2) varen canviar totalment la nostra perspectiva i coneixement sobre la sida. Varen demostrar que la fase asimptomàtica és en realitat un període on es dona un reemplaçament gairebé complet de la soca del virus present en un moment donat i també un reemplaçament de les cèl·lules que produeixen virus. Demostraven que l'HIV posseeix un enorme potencial per evolucionar sota la pressió del sistema immunitari i que aquesta renovació constant i ràpida era la principal força

---

## Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection

David D. Ho, Avidan U. Neumann<sup>\*†</sup>, Alan S. Perelson<sup>†</sup>, Wen Chen, John M. Leonard<sup>†</sup> & Martin Markowitz

Aaron Diamond AIDS Research Center, NYU School of Medicine, 455 First Avenue, New York, New York 10016, USA

<sup>\*</sup> Santa Fe Institute, Santa Fe, New Mexico 87501, USA

<sup>†</sup> Theoretical Division, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, New Mexico 87545, USA

<sup>‡</sup> Pharmaceutical Products Division, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois 60064, USA

---

**Treatment of infected patients with ABT-538, an inhibitor of the protease of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), causes plasma HIV-1 levels to decrease exponentially (mean half-life,  $2.1 \pm 0.4$  days) and CD4 lymphocyte counts to rise substantially. Minimum estimates of HIV-1 production and clearance and of CD4 lymphocyte turnover indicate that replication of HIV-1 *in vivo* is continuous and highly productive, driving the rapid turnover of CD4 lymphocytes.**

---

---

## Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection

Xiping Wei<sup>\*</sup>, Sajal K. Ghosh<sup>\*</sup>, Maria E. Taylor<sup>\*</sup>, Victoria A. Johnson<sup>†</sup>, Emilio A. Emini<sup>‡</sup>, Paul Deutsch<sup>§</sup>, Jeffrey D. Lifson<sup>||</sup>, Sebastian Bonhoeffer<sup>||</sup>, Martin A. Nowak<sup>||</sup>, Beatrice H. Hahn<sup>\*</sup>, Michael S. Saag<sup>†</sup> & George M. Shaw<sup>\*#</sup>

Divisions of <sup>\*</sup> Hematology/Oncology and <sup>†</sup> Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, 613 Lyons-Harrison Research Building, 701 South 19th Street, Birmingham, Alabama 35294, USA

Departments of <sup>‡</sup> Antiviral Research and <sup>§</sup> Clinical Pharmacology, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486, USA

<sup>||</sup> Division of HIV and Exploratory Research, Genelabs Technologies Inc., Redwood City, California 94063, USA

<sup>#</sup> Department of Zoology, University of Oxford, Oxford OX1 3PS, UK

---

**The dynamics of HIV-1 replication *in vivo* are largely unknown yet they are critical to our understanding of disease pathogenesis. Experimental drugs that are potent inhibitors of viral replication can be used to show that the composite lifespan of plasma virus and virus-producing cells is remarkably short (half-life  $\sim 2$  days). Almost complete replacement of wild-type virus in plasma by drug-resistant variants occurs after fourteen days, indicating that HIV-1 viraemia is sustained primarily by a dynamic process involving continuous rounds of *de novo* virus infection and replication and rapid cell turnover.**

---

FIGURA 2: capçaleres dels dos articles apareguts a la revista *Nature* (1995) sobre la dinàmica del virus de la sida (HIV-1). Tots dos articles van ser el resultat de la col·laboració entre grups experimentals i teòrics.

implicada en la patogènesi d'aquesta malaltia.

Aquests articles compartien no només el tema, sinó el tipus d'equip científic: ambdós articles eren el resultat del treball entre experimentadors i teòrics. Els teòrics eren el grup

de Nowak a Oxford i a l'equip americà hi trobem Alan Perelson (del Laboratori Nacional de Los Alamos, New Mexico) i Avidan Neumann, aleshores al Santa Fe Institute. Pocs exemples ens serveixen tan bé d'il·lustració del poder dels models dins la biologia.

## FRAGMENTACIÓ D'ECOSISTEMES I BIODIVERSITAT

Dins l'àmbit de l'ecologia, les aproximacions teòriques tenen una llarga tradició que ha fet de l'ecologia «teòrica» un camp de recerca força important. Els models en ecologia cobreixen un ventall molt ampli de fenòmens i aproximacions, des dels sistemes constituïts per una sola espècie als ecosistemes diversos, com les selves tropicals. Dins l'àmbit ecològic, la idea que existeixen propietats emergents, és a dir, no reduïbles a les propietats de les unitats bàsiques, ha estat més o menys acceptada tàcitament. Entendre una comunitat implica entendre les interaccions entre espècies i això comporta obligatòriament un estudi del sistema com una xarxa d'interaccions.

Els problemes oberts en ecologia són nombrosos; destaca en particular el problema de la diversitat d'espècies: com es genera aquest «barroc de la natura», com l'anomena Ramon Margalef?, quins factors són responsables de les regularitats observades?, per què hi ha tantes espècies rares?, existeix un límit superior a la diversitat? Des d'un punt de vista de recerca bàsica, el problema dels límits i del manteniment de la diversitat és de gran importància (i encara no està resolt) però les seves implicacions pràctiques són igualment importants. En particular, la resposta del sistema a la destrucció o a la fragmentació de l'hàbitat és especialment actual, ja que gran part dels efectes de l'acció humana sobre els ecosistemes arreu del món està lligada a la fragmentació.

El problema de la fragmentació ens permet il·lustrar molt clarament: a) l'existència de fenòmens no lineals que sovint no es tenen en consideració en la gestió dels recursos naturals, i b) la importància pràctica d'una bona formulació de models amb capacitat predictiva. Considerem en primer lloc el problema de la fragmentació de l'hàbitat en

un ecosistema amb una sola espècie. Imaginem un espai format per un conjunt de  $L \times L$  quadrats que representen petites fraccions de l'hàbitat total. Imaginem que cadascuna d'aquestes unitats està connectada a les seves quatre veïnes més properes en el sentit que una espècie que pot ocupar aquestes parcel·les té la capacitat (en certa escala de temps) d'ocupar aquestes quatre parcel·les properes amb certa probabilitat  $c$ . Imaginem també que dins de la mateixa escala de temps l'espècie pot extingir-se en una parcel·la donada amb certa probabilitat  $e$ .

Podem formular un model molt simple associat a la dinàmica d'aquest sistema simplificat. Aquest model, conegut com model de Levins, està definit per una variable  $X$  que indica la fracció de llocs ocupats per l'espècie. És clar que la dinàmica queda definida per una expressió del tipus:

$$[\text{variació de } X] = [\text{creixement}] - [\text{extinció}]$$

El creixement serà logístic: proporcional al nombre d'individus ja presents i a la taxa de colonització  $c$ . Existeix però una limitació evident a la població màxima: el nombre total de llocs ocupables. L'extinció tanmateix serà proporcional a la població present i al valor de  $e$ . Matemàticament això s'escriu com una equació diferencial:

$$\frac{dX}{dt} = cX(1 - X) - eX$$

Aquesta equació té un parell de punts d'equilibri, que obtindrem d'igualar a zero  $dX/dt = 0$ , és a dir, aquells punts pels quals el sistema no canvia. Seran doncs  $X^* = 0$  i  $X^* = 1 - e/c$ . Clarament, si  $e > c$  tindrem població zero també en el segon cas (la colonització no té capacitat de compensar l'extinció local). Podem introduir l'efecte de la fragmentació en aquest sistema de manera molt simple: si una fracció  $1 > D > 0$  de les parcel·les és destruïda, només tindrem una

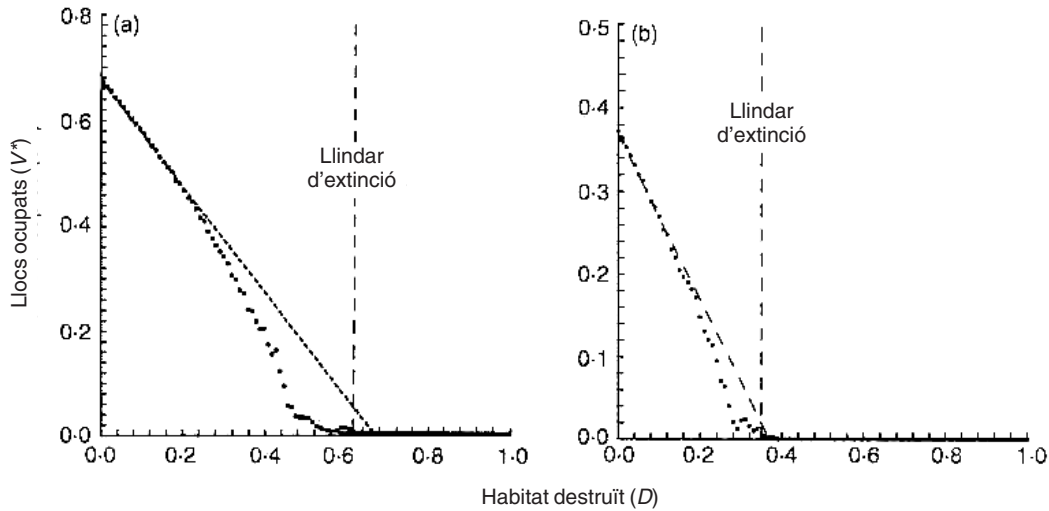


FIGURA 3. Models de fragmentació de l'hàbitat. Indiquem dues situacions diferents, definides pels paràmetres a)  $e = c = 0,2$  i b)  $e = 0,6, c = 0,3$ , respectivament. Amb línia discontinua indiquem el resultat teòric obtingut del model de Levin i amb cercles negres el resultat de la simulació amb el model espacialment explícit, que difereix considerablement del teòric quan ens apropem al llindar d'extinció.

fracció  $1 - D$  efectiva de llocs potencialment ocupables. Això vol dir que l'equació anterior s'escriurà com:

$$\frac{dX}{dt} = cX(1 - D - X) - eX$$

i ara el nou punt d'equilibri no-zero és

$$X^* = 1 - D - e/c$$

I és fàcil demostrar que la població es farà zero si la destrucció assoleix un valor crític  $D_c = 1 - e/c$ . Això vol dir que de fet la màxima població sostenible sempre serà inferior al màxim, ja sigui  $M = 1$  o  $M = 1 - D$ , ja que típicament serà superior a zero i  $e$  inferior a 1.

Imaginem ara que fem un model d'aquesta dinàmica sobre un domini espacial explícitament definit amb  $L \times L$  parcel·les. Ara, el que farem es introduir una simulació per ordinador definida amb un conjunt de regles simples. L'estat  $S$  de cada parcel·la quedarà definit per  $S = -1$  si està destruïda

(i per tant no pot ser mai ocupada),  $S = 0$  si està desocupada però no destruïda i finalment  $S = 1$  si està ocupada per l'espècie. Començarem la nostra simulació amb un hàbitat sense destrucció ( $D = 0$ ) i definirem per  $D$  el nombre de llocs destruïts dividit pel nombre de llocs total. Ocuparem a l'atzar un cert nombre de parcel·les i deixarem que la població creixi utilitzant dues regles bàsiques:

- Si una casella està ocupada, pot passar a estar buida ( $S = 1 \rightarrow S = 0$ ) amb probabilitat  $e$ .
- Una parcel·la desocupada pot ésser ocupada ( $S = 0 \rightarrow S = 1$ ) amb probabilitat  $c$  per una parcel·la veïna que estigui ocupada.

Aquestes regles són fàcilment implementables i permeten simular la dinàmica en el temps de l'espècie. Si no hi ha fragmentació, podem fer una estimació del nombre de cases ocupades. Aquesta aproximació resulta prou exacta per validar el model de Levins



sense destrucció de l'hàbitat. Ara, si incrementem la destrucció (fem passar parcel·les escollides a l'atzar a l'estat  $S = -1$ ) progressivament, veurem que la fracció de llocs ocupats per l'espècie disminueix progressivament d'acord amb el model de Levins, però es desvia notablement d'aquest a mesura que incrementem la destrucció (figura 3). Aquesta diferència és resultat de les correlacions a l'espai que no es donen en el model més simple, on de fet assumim que tots els punts de l'hàbitat es poden connectar entre si.

El model de Levins i la seva extensió a l'espai són interessants però aparentment massa simples per tenir utilitat directa. Aquesta simplicitat però, ha estat la clau de l'aplicació dels models de fragmentació a la gestió de parcs naturals. En un estudi molt elegant (Moffat, 1994) Russell Lande va aplicar els conceptes anteriors al problema de la persistència del *gamarús piguella* (*Strix occidentalis caurina*, un rapinyaire nocturn en perill d'extinció). Aquest ocell estava amenaçat per un conjunt de plans d'urbanització dels boscos que constituïen el seu hàbitat natural. Lande demostrà amb contundència — utilitzant models simples — que l'espècie estava abocada a la desaparició si la destrucció continuava (malgrat que bona part dels boscos originals es mantinguessin en bon estat). Aquest estudi teòric va ésser incorporat finalment a les directrius del Servei Forestal dels Estats Units, que van modificar totalment els seus plans originals.

## EVOLUCIÓ, CAOS I EXTINCIÓ

El gran evolucionista T. Dobzhanski va assenyalar que «res no te sentit en biologia si no és sota la llum de l'evolució». És una afirmació molt certa: els organismes i en general l'organització de la vida sobre la Terra són el resultat d'un procés on les formes d'organització apareixen, de vegades pro-

gressivament o de tant en tant de forma sobtada. Poques àrees de la biologia han estat tan explorades des del punt de vista teòric com la genètica de poblacions i de fet el segle xx serà recordat dins de la teoria de l'evolució com el de l'aparició de la teoria sintètica, una teoria general que incorpora els desenvolupaments principals de la genètica dins d'un marc teòric on les poblacions i les freqüències genètiques són els protagonistes fonamentals. La síntesi neodarwiniana és un edifici imponent.

Ara bé, la genètica de poblacions i el concepte de *fitness* (eficàcia biològica) d'una espècie són aplicables dins d'una escala temporal donada. El fet d'assumir que les espècies poden considerar-se objectes separats amb certa *fitness* associada a un ambient extern és en si mateix problemàtic. Tots sabem que les espècies són (excepte en el laboratori) part d'un ecosistema i que interaccionen entre si. Quin és el valor general de la teoria si tenim en compte aquest fet? És possible que, sota certes condicions, una espècie estigui prou «desacoblada» de la resta d'espècies per fer que certes propietats que traduïm en freqüències gèniques es comportin de manera compatible amb el que esperariem de la genètica de poblacions. Però aquest escenari ideal és de fet un cas excepcional: les espècies interaccionen i a llarg termini són les interaccions les responsables de la sort final de cada element (espècie) de l'ecosistema.

La informació bàsica de què disposem per entendre la dinàmica a gran escala de la biosfera (la macroevolució) procedeix del registre fòssil i de les inferències que podem fer a partir de filogènies moleculars (amb tots els problemes associats). El registre fòssil que coneixem dels darrers sis-cents milions d'anys (el període fanerozoic) i on trobem parts fossilitzades d'organismes multicel·lulars ens dóna una informació fragmentada i parcial del drama evolutiu. En certa manera el registre fòssil fa que, en lloc d'espectadors

que assisteixen a l'obra, ens limitem a escoltar-la darrere d'una porta.

Un aspecte especialment interessant del registre fòssil és la presència d'extincions: de fet, s'estima que el 99,9 % de totes les espècies que han aparegut sobre la Terra s'han extingit. Aquest fet ens recorda que cap grup biològic no té una duració indefinida. La dinàmica de les extincions és en si mateixa un procés de gran complexitat i suggereix que la biosfera és un sistema força allunyat de l'equilibri. En la figura 4 observem grans extincions i petites extincions: cinc d'aquestes grans extincions han estat anomenades «extincions en massa», de la més popular (però no la més devastadora), la que correspon a la transició cretàcic-triàsic (K-T), fa seixanta-cinc milions d'anys. Aquesta extinció en massa va eliminar una gran quantitat de grups d'organismes en hàbitats terrestres i marins. Els dinosaures i

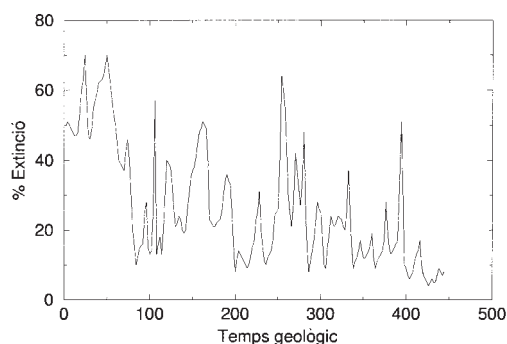


FIGURA 4. Fluctuacions en la intensitat d'extinció (estimada dins famílies) dins del període fanerozoic.

els ammonits són només dos exemples a esmentar. La transició K-T marca la desaparició d'una biota que és substituïda per una nova biosfera on la radiació dels mamífers representa un dels fets crucials en el desenvolupament de les comunitats terrestres posteriors.

L'observació de la presència d'una capa

d'iridi associada a la transició K-T va generar una hipòtesi apassionant: l'extinció en massa que es donà al final del mesozoic seria el resultat de l'impacte d'un objecte astronòmic (asteroide o cometa) de prou grandària per provocar uns canvis a gran escala. Un escenari molt plausible es l'anomenat efecte hivernacle, proposat entre d'altres per l'astrònom Carl Sagan. El refredament del planeta resultant de la injecció de grans quantitats de pols i cendra a l'atmosfera tindria uns efectes espectaculars sobre les xarxes tròfiques i «explicaria» una extinció d'aquesta escala.

Cal assenyalar que la proposta és certament atractiva: la teoria disposa d'una evidència experimental molt favorable (l'iridi apareix en molts llocs arreu del món i és un element molt poc freqüent a l'escorça terrestre, però habitual en meteorits) i fins i tot d'una predicció contrastada. La predicció era que l'autor del crim hauria deixat les seves empremtes en algun lloc de la Terra (possiblement encara visibles) i donava una estimació del rang de la mida de l'objecte i del cràter d'impacte. Aquest cràter és molt possiblement el que s'ha trobat a Yucatan, que correspon a l'edat de la transició K-T i que està dins de l'interval de diàmetre esperat. Tot un èxit, certament.

Una conclusió d'aquest treball (i del coneixement sobre extincions i cràters d'impacte) és que potser totes o gran part de les grans extincions estarien causalment lligades a l'impacte d'asteroides. Els principals defensors d'aquesta idea són David Raup i John J. Sepkoski. Aquests autors fins i tot proposaren que els impactes seguien una periodicitat aproximada d'uns 26 milions d'anys i suggeriren un possible causant necessàriament de tipus astronòmic. A la literatura especialitzada van aparèixer tot un seguit de treballs on semblava que l'evidència d'una distribució periòdica de cràters d'impacte era clara. Amb el temps també les erup-

cions volcàniques apareixien associades i també les inversions de camp magnètic. Més recentment, però, l'evidència de la periodicitat ha anat quedant arraconada a mesura que els mètodes de datació i l'acumulació de noves dades milloraven el registre fòssil i el registre d'impactes. Ara disposem de proves que apunten, en alguns casos (i no amb total seguretat) a connexions entre fenòmens de caràcter físic i extincions en massa.

Ara bé, també existeixen cràters d'impacte associats a moments on el registre no indica una resposta proporcional de la biosfera. En general, les explicacions externalistes, que intenten reduir el problema de l'extinció a una sola causa externa, tenen problemes associats al fet que la resposta dels ecosistemes pot ser altament no lineal. La no-linealitat va directament lligada a l'estructura de les interaccions en les comunitats (que poden implicar escales molt grans). Podria un mecanisme bàsicament intern (però possiblement pertorbat per esdeveniments externs aleatoris) donar lloc a les observacions accessibles al registre fòssil? Ara considerarem un possible escenari on un model simple basat fonamentalment en interaccions internes (però que també inclou les pertorbacions externes) permet recuperar de manera consistent un cert nombre de propietats bàsiques de l'estructura i de la dinàmica del procés de macroevolució.

En primer lloc, considerem les evidències qualitatives i quantitatives. La gràfica anterior (figura 4) és una corba altament fluctuant, sense periodicitats aparents. De fet, aquest comportament és característic d'una família de sistemes que presenten l'anomenat *soroll 1/f* i que es caracteritzen per la seva complexitat interna. Les fluctuacions d'alguns índexs macroeconòmics, la música clàssica o els terratrèmols són exemples d'aquest comportament. De fet, aquest tipus de senyal és fractal, i això vol dir que existeixen propietats estadístiques que es

repeteixen a diferents escales. D'altra banda, si analitzem l'histograma de freqüències d'extincions (és a dir, el nombre d'extincions  $N(E)$  de mida  $E$  agrupades en períodes de certa duració) obtenim una llei  $N(E) = \text{aprox. } E^{-2}$ . Aquesta distribució s'anomena distribució potencial i és característica també dels sistemes fractals. Suposem ara que calculem la distribució de duracions de gèneres amb el temps: també ens dóna una distribució  $N(T) = \text{aprox. } T^{-\alpha}$  on  $1,7 < \alpha < 2$ . I finalment considerem la taxonomia obtinguda a partir de les dades del registre fòssil: el nombre de gèneres  $G(S)$  que inclouen  $S$  espècies segueix també una distribució potencial:  $G(S) = \text{aprox. } S^{-2}$ .

Una observació addicional procedeix de l'estudi de la taxa d'extinció d'un grup d'organismes donat al llarg del temps. Si explorem aquest problema seguint la informació que ens dóna el registre fòssil, arribem a un resultat sorprenent: la taxa d'extinció és bàsicament constant i afecta igualment qualsevol grup. Una conclusió sorprenent si s'admet la idea que aquells grups que han durat més temps haurien d'estar més adaptats i per tant serien menys propensos a extingir-se. Això no és el que observem, i d'alguna manera aquesta observació suggereix que a llarg termini la (possible) adaptació a l'ambient de les espècies individuals no té un paper important. Leigh Van Valen va interpretar aquest resultat formulant una teoria coneguda com la «hipòtesi de la Reina Roja». Van Valen imagina les espècies com a part d'un ecosistema on l'ambient físic és una part de l'ambient total, del qual forma part l'anomenat ambient biòtic. L'ambient biòtic d'una espècie és el conjunt d'espècies amb les quals interacciona (preses, depredadors, paràsits, etc.). Si imaginem aquest conjunt total (l'ecosistema) com un joc on cada espècie és un jugador, Van Valen suggereix que cada espècie està obligada a variar en resposta a les variacions d'aquelles espècies

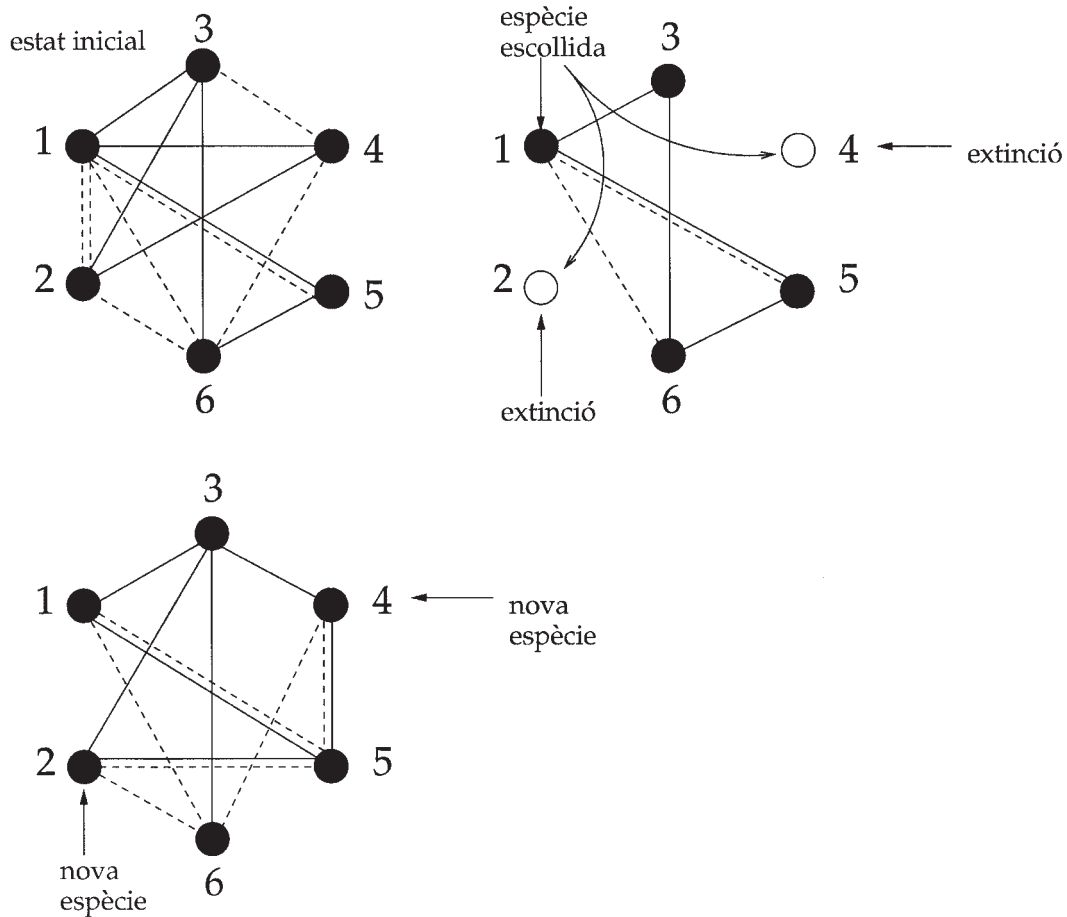


FIGURA 5. Model d'evolució i extinció.

amb les quals interacciona directament. Una població de preses on apareix un variant que pot escapar amb més efectivitat de l'atac d'un depredador o d'un paràsit obligava a la coevolució del paràsit o del depredador. Però en aquesta teoria els canvis no milloren l'adaptació sinó que actuen amb l'únic resultat de mantenir cada jugador dins del joc. Si algun d'aquests jugadors no té la suficient variabilitat genètica per respondre, s'extingeix. El nom de la teoria procedeix del llibre de Lewis Carroll (*A través del mirall*, segona part d'*Alícia al país de les mera-*

*velles*). En algun lloc de la història, la Reina Roja agafa la mà d'Alícia i totes dues corren, cada cop «mes ràpid, mes ràpid!», crida la reina. Alícia comprova que no es mouen de lloc i li pregunta a la Reina Roja el motiu. La Reina contesta que: «aquí, saps, per no arribar enlloc, cal córrer molt».

Una teoria consistent del procés de macroevolució ha d'incorporar necessàriament el procés d'extinció, assumir-ne el nombre mínim de paràmetres i generar resultats quantitativament consistents amb les observacions. Aquests resultats no es poden limi-

tar a una distribució o a un aspecte concret, sinó que haurien de cobrir el màxim nombre de propietats. Sovint, en revistes d'evolució trobem «teories» del procés macroevolutiu que amb massa freqüència assoleixen «resultats» purament qualitatius o molt parcialment quantitius. I massa sovint també s'afirma que el procés de macroevolució es pot, de fet, reduir al de microevolució. A continuació presentarem un model d'evolució a gran escala (Solé *et al.*, 1996) que permet obtenir d'una forma simple i quantitativa diferents aspectes implicats en l'anàlisi del registre fòssil i donar una interpretació a la llei d'extinció constant observada per Van Valen i reinterpretar de manera nova aquest efecte. El model no té paràmetres i ens donarà també un mecanisme de desacoblament entre micro – i macroevolució.

Imaginem el nostre sistema format per un conjunt de  $N$  espècies (figura 5). Aquestes espècies interaccionen entre si a través de certes «connexions». L'espècie  $I$  enviarà un *input*  $W(I,J)$  a l'espècie  $J$  i al revés, tindrem una connexió  $W(J,I)$  de  $J \rightarrow I$ . Aquestes connexions poden ser positives o negatives, i suposarem  $-1 < W(I,J) < +1$ . El signe positiu indica una interacció favorable i el negatiu desfavorable. Indicarem per  $S(I)$  l'estat de l' $I$ -èssima espècie:  $S(I) = 0$  si està extingida i  $S(I) = 1$  si està present. Considerem la dinàmica resultant del conjunt de regles següent:

- 1) Per a cada espècie  $I$ , escollim una connexió a l'atzar, p. ex.  $W(I,J)$  i en modifiquem el valor (amb total independència del seu estat) a un nou valor  $-1 < W(I,J) < +1$ . Aquesta modificació pot estar associada a un procés d'evolució d'una de les espècies ( $I$  o  $J$ ) o pot resultar de canvis en el medi físic.
- 2) Com a resultat d'un d'aquests canvis, alguna espècie pot extingir-se. El criteri d'extinció és: si la suma d'entrades a una espècie donada és menor o igual que zero,

l'espècie desapareix (és a dir  $S(I) = 1 \rightarrow S(I) = 0$ ). La mida de l'extinció,  $E$ , serà el nombre d'espècies tal que  $S(I) = 0$ .

- 3) La regla 2 pot donar lloc a un cert nombre d'espècies extingides. Ara, les noves espècies podran «omplir» els espais (nínxols) vacants per diversificació dels supervivents. Per fer-ho, ens limitem a «copiar» les connexions dels supervivents als llocs ara desocupats i hi afegim una petita modificació de les connexions de procedència (figura 5). Concretament, si  $S(K) = 0$ , escollim una nova espècie,  $r$ , present  $S(r) = 1$  i fem:  $S(K) = 1$ ,  $W(I,K) = W(I,r)$  i  $W(K,I) = W(r,I)$ .

Aquest model simple (on les iteracions tenen lloc en una escala temporal molt gran, on les dimensions poblacionals són poc rellevants) permet explorar les conseqüències de la dinàmica interna en l'evolució d'un sistema ecològic. En primer lloc podem explorar l'aspecte qualitatiu de la dinàmica de les extincions, que resulta ser molt fluctuant i que dóna una corba similar a la que hem vist abans per al registre fòssil. El mateix mecanisme dóna lloc de fet a extincions de grans dimensions i a extincions petites. La distribució d'extincions resulta ser precisament una corba potencial  $N(E) = CE^2$  tal com indica el registre fòssil. Però encara hi ha més qüestions: després de l'extinció d'una espècie, les espècies presents tenen l'oportunitat de diversificar-se i generar-ne de noves. Això permet establir una filogènia i veure com s'agrupen les espècies dins de gèneres. Observem que el model de partida no defineix gèneres i que per tant les propietats estadístiques d'aquests últims seran una conseqüència de la dinàmica. De fet, es pot seguir en el temps la manera en què els gèneres apareixen i desapareixen. Podem fer un còmput en el temps i obtenir una corba amb la dinàmica de la diversitat (mesurada en termes de nombre de gèneres). Aquesta corba presenta un aspecte molt similar a les grà-

fiques del registre: una acumulació progressiva puntuada per episodis d'extinció.

El model anterior és un model simplificat del comportament a gran escala de la biosfera, representada aquí com un ecosistema o conjunt d'ecosistemes interconnectats. Els efectes d'un canvi en una espècie (que poden ser el resultat d'una modificació ambiental) poden donar lloc a canvis molt importants en el sistema com a resultat d'un allau de perturbacions que es propaguen per la xarxa. La importància d'aquesta xarxa d'interaccions es fa molt evident si pensem en el fet que la teoria darwiniana ens parla sovint de coevolució, de les respostes coevolutives com a motor del canvi en les espècies. Aquesta idea es pot contrastar amb facilitat: l'observació de la natura ens dona molts exemples de coevolució (el cas de plantes amb flors i els seus polinitzadors n'és només un exemple). Així, els canvis en una espècie obliguen a una altra espècie amb la qual està connectada directament (és a dir, amb la qual manté algun tipus d'interacció directa) a canviar, sempre i quan disposi de la variabilitat genètica suficient. Si no pot canviar, aleshores pot arribar a extingir-se. Aquest escenari clàssic ens diu, doncs, que existeix un cert grau de predicció potencial: si podem mesurar una tendència al canvi en una espècie i identifiquem clarament aquelles espècies amb les quals interacciona, podrem fer —en principi— una predicció del seu comportament futur. És aquesta predicció possible en general? Probablement no. El coneixement de què disposem en l'actualitat sobre la resposta dels ecosistemes a les perturbacions ens indica que existeixen trets bàsics que es reproduïxen i que els ecosistemes que apareixen després de la perturbació presenten regularitats estadístiques clares. Però el destí final d'una espècie donada, allò que constituiria una veritable predicció, està condemnat a la impredicció imposada per l'estructura en

xarxa dels ecosistemes. També en biologia, com ja en la física i en d'altres camps de la ciència, el caos imposa les seves regles: podem entendre els sistemes globalment, però no podem fer prediccions sobre el comportament dels seus elements a llarg termini.

## CONCLUSIONS I PERSPECTIVES

En les seccions anteriors hem presentat tres exemples de diferents aproximacions teòriques a tres aspectes de la biologia que impliquen escales i mecanismes diferents. Però aquests són només tres exemples. En cada cas, el nivell d'aproximació i les capacitats d'explicació/predicció són diferents (tal i com passa en cadascuna de les àrees implicades). Però la biologia és molt més àmplia i els èxits dels models teòrics nombrosos. Les properes dècades, si la tendència actual es confirma, seran molt fructíferes per a la biologia teòrica. Només comencem a explorar noves aproximacions, com la vida artificial. Aquesta àrea d'estudi analitza sistemes (de vegades molt abstractes) buscant regularitats fonamentals que tard o d'hora ens donaran una idea del perquè la vida sobre la Terra ha aparegut i s'ha organitzat en la forma actual. Ja disposem de resultats (com el model «Tierra» de Thomas Ray) que ens permeten començar a entendre el perquè de l'aparició de paràsits i la seva contribució a la diversitat dels ecosistemes o bé com la multicel·lularitat podria emergir com a resultat d'un increment de l'estabilitat enfront de mutacions.

Algunes idees de la biologia teòrica, com és la teoria de jocs aplicada a l'evolució del comportament, ja són part integrant dels llibres de text. Altres idees són fa temps part de la teoria bàsica dels manuals d'ecologia i evolució. I un nou corrent molt poderós apareix dins l'àrea de les neurociències, on la introducció de les xarxes neurals ha mo-

dificat substancialment les aproximacions a problemes d'enorme importància com són la percepció, la memòria o els mecanismes d'atenció. En aquest sentit, cada cop es reconeix amb més claredat que l'aproximació reduccionista és insuficient per comprendre el món. És cert que un coneixement detallat dels mecanismes moleculars dels processos biològics és necessari. No podríem formular teories basades en el nostre desconeixement de les unitats bàsiques. Sovint, les implicacions biomèdiques del descobriment del mecanisme d'expressió gènica d'un sol gen poden ser enormes. Però no és menys cert que els sistemes vius són entitats que integren un cert nombre d'estructures que interaccionen i que no podem entendre per separat. No entendrem el mecanisme de la memòria en termes moleculars si no traslladem aquest mecanisme (adequadament simplificat) a una escala més gran on els circuits neuronals són la unitat bàsica (i no les neurones). No entendrem completament l'emergència de les societats d'insectes si no entenem i assumim que les propietats d'aquests col·lectius depenen fortament de la interacció entre els seus elements. La genètica hi té quelcom a dir, sens dubte, però l'existència de propietats emergents (que no entendrem per molt que mirem els gens) és una part intrínseca del problema. El com i el perquè s'han donat les grans transicions en biologia (des de l'origen de la vida, del codi genètic, de la cèl·lula, la cèl·lula eucariota, la multicel·lularitat, el sexe o el llenguatge) seran grans reptes per als Darwins del futur.

Una lectura que sempre recomano als meus estudiants és *La doble hèlix*, de James Watson. Descriu una veritable aventura científica, que va culminar amb un dels descobriments més importants de la història de la ciència: la dilucidació de l'estructura del DNA. El llibre és emocionant i la meva experiència mostra que emociona igualment

biòlegs i físics. Ens parla de fet de la cursa cap a un descobriment que va canviar la nostra visió del món viu i que va obrir les portes de la biologia moderna. La van portar a terme un físic (Francis Crick) i un biòleg (James Watson) i van atacar el problema amb eines simples, imaginació i models moleculars, aparentment massa simples per ésser útils. Una associació fructífera, sens dubte. Aquesta i altres associacions han estat en el passat font d'idees innovadores. Avui, la biologia viu una situació sense precedents en relació amb la quantitat d'informació de què disposem. És molt el que sabem però dins l'enorme biblioteca del coneixement encara estem obrint els llibres dels primers prestatges. Les fronteres estan per explorar. A l'equipatge cal portar l'artilleria dels coneixements acumulats i la constatació que sovint els detalls són importants. Però cal no deixar de costat la nostra capacitat d'abstracció i el fet que els models, sempre més simples que la realitat, són finestres indispensables per entendre-la. Com va dir un altre famós científic: «la teoria sense els experiments és pura fantasia, però els experiments sense teoria són el caos».

*Aquest treball està dedicat als meus mestres Ramon Margalef i Jaume Baguñà, i a la memòria de Pere Alberch.*

## BIBLIOGRAFIA

- BASCOMPTE, J.; R. V. SOLÉ (1996). «Habitat fragmentation and extinction thresholds in spatially explicit models». *J. Anim. Ecol.*, núm. 65, pàg. 465-473.
- DOMINGO, E.; J. J. HOLLAND (1994). «Mutation rates and rapid evolution of RNA viruses». A: MORSE, S. [ed.] *The Evolutionary Biology of RNA Viruses*. Raven Press, pàg. 118-121.
- NOWAK, M. A. (1992). «What is a Quasispecies?». *Trends in Ecology and Evolution*, núm. 7, pàg. 118-121.
- LANDE, R. (1988). «Demographic models of the northern spotted owl». *Oecologia*, núm. 74, pàg. 601-607.

- RAUP, D. (1993). *Extinction: Bad Genes or Bad Luck?* Oxford: Oxford U. Pres.
- SCHUSTER, P. (1994). «How RNA molecules and viruses explore their worlds?». A: COWAN [et al.] [ed.] *Complexity: Metaphors, Models and Reality*. Santa Fe: Santa Fe Institute Series. Addison-Wesley, pàg. 383-418, .
- SOLÉ, R. V.; J. BASCOMPTE; S. C. MANRUBIA (1996). «Extinction: Bad Genes or Weak Chaos?». *Proceedings of the Royal Society*, B 263, pàg. 1407-1413.
- SOLÉ, R. V.; S. C. MANRUBIA ; M. BENTON ; P. BAK (1997). «Self-similarity of extinction statistics in the fossil record». *Nature*, núm. 388, pàg. 764-767.
- SOLÉ, R. V. [et al.] (1999). «Criticality and scaling in evolutionary ecology». *Trends in Ecology and Evolution*, núm. 14, pàg. 156-160.