
CUASIESPECIES VÍRICAS. VIDA, EVOLUCIÓN Y CATÁSTROFES

HERNÁN ANDRÉS BURBANO ROA
JUAN CARLOS VEGA GARZÓN

ABSTRACT. This paper, based on some discussions concerning the concepts of life and virus, analyzes the dynamics of viral populations and the pre-biotic molecular evolution from the point of view of the quasispecies and the hypercycle theoretical models. It explores the quasispecies behavior inside the sequence space and its competitive processes. At the end of the paper, the aforementioned theoretical models are complemented with some thermodynamics concepts and the function of the quasispecies as an Information Gathering and Using System (IGUS) is discussed.

KEY WORDS. Quasispecies, hypercycle, virus, molecular-evolution, catastrophe, thermodynamics, IGUS.

I. ¿QUÉ ES LA VIDA?

El fenómeno vivo ha sido siempre pasión de estudio de científicos y filósofos. La biología se ha constituido en el pilar del estudio de las ciencias de la vida. Sin embargo, “la ‘nueva’ biología adopta la forma de una ciencia exacta de los sistemas complejos concerniente a la dinámica y el orden emergente” (Goodwin 2000), incluyendo de forma integral a la física y las matemáticas.

La biología, entonces, con la incursión de la matemática y la física, se dedica al estudio de los fenómenos biológicos, o mejor aún, de la vida. Y aunque existe consenso respecto a la materia de estudio de las ciencias biológicas, no lo hay para la definición del fenómeno *vida*. Preguntarse ¿Qué es la vida?, “no es sólo una pregunta difícil; y quizá ni siquiera sea la pregunta adecuada. Las cosas que calificamos de ‘vivas’ tienen características y facultades demasiado heterogéneas para encajar en una definición común que dé siquiera una idea de la variedad contenida en ese

Departamento de Ciencias, Gimnasio la Montaña y Programa de Maestría en Ciencias Biológicas, Departamento de Biología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia. / ilcelivago@yahoo.co.uk / haburbanor@unal.edu.co
Grupo Biología Teórica, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia. / biojvg@yahoo.es

término. Esta plenitud, variedad y complejidad es precisamente uno de los rasgos esenciales de la vida" (Eigen 1999).

La pregunta "¿Qué es la vida?" no es nueva y ha sido durante años estímulo fuerte en la mente de muchos pensadores. La pregunta ha sido respondida desde los puntos de vista más disímiles y complementarios, por parte de físicos, matemáticos, biólogos y filósofos.

Uno de los trabajos más conocidos en este campo fue el realizado por el físico austriaco Schrödinger (1944). Este trabajo pretendía identificar el orden subyacente en las moléculas transmisoras de la herencia. Schrödinger propuso que el orden macroscópico observado en los seres vivos tendría que provenir de un orden molecular (microscópico), y que las macromoléculas portadoras de la herencia (componentes de la fibra cromosómica) debían estar organizadas en forma de un cristal aperiódico. Los trabajos de Schrödinger ejercieron gran influencia en la dilucidación de la estructura molecular del DNA por Watson y Crick en 1953 y en el surgimiento de la biología molecular como ciencia. El mismo Watson reconoce que fue Schrödinger "el primer autor que él leyó afirmando que debería existir alguna clase de código que permitiera a las moléculas de las células almacenar información" (Watson 2003).

Para Eigen (1999) la diferencia entre un sistema químico acoplado arbitrariamente complejo y un sistema en el que no encontramos otra cosa que una profusión de reacciones químicas, es que "en un sistema vivo todas las reacciones siguen un programa controlado ejecutado desde un centro de información". El objetivo de este programa es autorreproducirse de forma total junto con sus componentes estructurales. Existen, según Eigen (1999), tres características esenciales en este comportamiento en los sistemas vivos:

1. Autorreproducción, sin la cual la información se perdería tras cada generación.
2. Mutación, sin la cual la información sería "inmutable" y por lo tanto ni siquiera se originaría.
3. Metabolismo, sin el cual caería hacia el equilibrio desde el cual no es posible cambio ulterior alguno.

En su síntesis de las teorías recientes sobre sistemas vivos, Capra (1996; 2003) utiliza tres criterios:

1. Patrón de organización, definido como la configuración de relaciones que determina las características esenciales del sistema.
2. Estructura, la corporización física del patrón de organización del sistema.
3. Proceso vital, la actividad que involucra la corporización continua del patrón de organización del sistema.

En la visión de Capra, el patrón de organización de los sistemas vivos es la autopoiesis¹ tal como fue definida por Maturana y Varela. La estructura es una estructura disipativa², tal como fue definida por Prigogine. Y el proceso vital es la cognición³, definida en forma inicial por Bateson y complementada por los trabajos de Maturana y Varela.

Integrando de cierta forma las visiones ya descritas de Eigen y Capra, Wagensberg (1999) entiende por vida

un pedazo de la materia empeñada en conservarse parecida a sí misma, independientemente de la suerte del resto del universo. Exhibe ciertas curiosísimas funciones, funciones fáciles de reconocer pero difíciles de definir como un conjunto compacto de condiciones necesarias y suficientes. Todas ellas, sin embargo, están relacionadas con el prefijo "auto": autorreplicación, autorganización, automoción... la unidad de la materia viva no coincide, necesariamente, con el concepto de *individuo vivo*. En efecto, la unidad es la *célula* y el *individuo vivo* podría definirse como aquel conjunto de células dotadas de un mismo "texto" genético inscrito en su DNA.

La única excepción a este concepto de individuo vivo y su diferencia con la célula es un organismo unicelular. Por otro lado, en un organismo pluricelular, una célula aislada no tiene la complejidad interna (bioquímica) suficiente para tener un grado alto de simplicidad ecológica (pocas aportaciones químicas provenientes de su entorno externo) y ser entonces considerada un organismo vivo.

Todas las visiones descritas en este capítulo son inacabadas, pero a la vez complementarias. Buscan entender el ente vital como un proceso activo de su devenir evolutivo más que como una estructura estática. Además, la idea de sistema abierto está de forma tácita o explícita en todas las visiones.

Por sistema abierto se entiende a un sistema que intercambia con el entorno energía, materia e información. Este intercambio se realiza a través de una frontera, ya que "cualquier objeto real divide el mundo en dos partes: él mismo y el resto del mundo. Ambas porciones pueden influirse a través de una superficie común real o imaginaria: la frontera. Cambios en uno inducen cambios en el otro. Algunos objetos de este mundo, muy pocos, exhiben una rarísima propiedad: tienden a independizarse de la incertidumbre de su entorno" (Wagensberg 1999b). Son éstos, los individuos vivos.

Después de preguntarse a lo largo de este apartado ¿Qué es la vida?, describiendo y analizando ciertas visiones, pasemos a preguntarnos ¿Qué es un virus?, y analicemos si está o no vivo.

II. ¿QUÉ ES UN VIRUS?

Cuenta la mitología griega que, cuando la curiosa Pandora abrió una caja prohibida, todos los males y miserias se esparcieron por el mundo. Entre esas

calamidades se encontraban, sin duda, los virus, vocablo que en latín significa cieno, veneno y hedor (Eigen 1993).

Cuando la teoría de los gérmenes como agentes etiológicos de las enfermedades se estableció como un paradigma central de la ciencia médica al final del siglo XIX, ocurrió un florecimiento de la microbiología médica. Los agentes causales de muchas enfermedades fueron aislados, observados bajo el microscopio, cultivados en medios artificiales y se demostró su implicación directa en patologías particulares. Sin embargo, los agentes causales de algunas enfermedades no pudieron ser estudiados siguiendo esta metodología. Dentro de éstos se encontraban los virus. Debido a que ellos no “siguen reglas”, estas misteriosas entidades fueron descritas en términos negativos tanto en construcción como en connotación (Voyles 2002).

Biológicamente,

los virus son paquetes de ácido nucleico infeccioso rodeados de cubiertas protectoras. Son complejos supramoleculares que en sus formas más simples están constituidos por ácidos nucleicos (DNA o RNA pero no ambos) y proteínas. Se constituyen en los más eficientes parásitos intracelulares autorreproductivos. El ácido nucleico puede ser en algunos virus de una sola banda y en otros de doble banda. El producto final extracelular de la multiplicación viral se denomina virión o partícula viral infectiva (Peñaranda 1996).

Para Eigen (1993), “a grandes rasgos, el virus es un programa genético que lleva un mensaje muy simple de una célula a otra: ¡reprodúceme!” Desde un punto de vista físico y termodinámico,

el virus es una estructura de equilibrio, cuya formación y estabilidad recuerdan mucho las de ciertas estructuras cristalinas inorgánicas. Un virus aislado se mantiene como un cristal sin necesidad de intercambio alguno con el ambiente, pero, para realizar una función específicamente vital, como lo es la reproducción, no tiene otro remedio que hospedarse en una célula, que no es sino un sistema abierto y de no equilibrio. Se trata, pues, de un caso límite. La estructura se forma fuera del equilibrio, pero es capaz de mantenerse en él (Wagensberg 1988).

Por esta particularidad es difícil entrar a discutir si un virus está vivo o no, debido a que cuando se encuentra extracelularmente (aislado de un contexto bioquímico) funciona como un sistema termodinámicamente cerrado, mientras que cuando está dentro de una célula hospedera lo hace como un sistema termodinámicamente abierto.

Por todas estas razones, cuando el premio Nóbel en medicina y fisiología André Lwoff fue interrogado sobre qué es un virus, ofreció la siguiente respuesta: “un virus es un virus”.

III. ¿QUÉ ES UNA CUASIESPECIE?

Hace mucho tiempo la vida en la Tierra emergió como una forma simple, que iniciando con redes químicas autocatalíticas sometidas a procesos selectivos y evolutivos, dio origen a las primeras células y por tanto a los primeros individuos vivos.

La forma exacta de cómo la vida inició en nuestro planeta es materia de intenso debate y ha dado paso a un nuevo campo de investigación llamado astrobiología. Las propuestas en torno a los orígenes de la vida han sido múltiples, empezando con propuestas basadas en el pensamiento mítico y en creencias religiosas.

Uno de los primeros y más conocidos trabajos científicos en torno al origen de la vida lo realizó el bioquímico Stanley Miller. Desde el tiempo del trabajo de Miller, a mediados del siglo XX hasta nuestros días, numerosas propuestas se han formulado, entre las que se destaca la hipótesis del "mundo de RNA" (Orgel 1994).

Uno de los modelos teóricos para abordar el problema del origen de la vida en general y el origen de la información genética en particular, así como su evolución a nivel molecular, fue introducido en 1977 por los químicos teóricos Eigen y Schuster, quienes acuñaron el término *cuasiespecie* para describir la evolución molecular, de conjuntos primitivos de moléculas replicadoras. Su trabajo involucra una aproximación al origen de la vida en términos de procesos selectivos bajo condiciones alejadas del equilibrio (Solé y Goodwin, 2000).

Para entender en qué consiste el concepto de cuasiespecie, se analizará primero el modelo matemático empleado en su concepción y realizado por el grupo de investigación dirigido por Eigen (Eigen *et al.* 1981):

La química prebiótica del RNA provee un modelo para la evolución darwiniana. En este modelo, moléculas autorreplicantes de RNA con diferentes secuencias compiten por monómeros ricos en energía. La generación continua de secuencias mutantes, algunas teniendo propiedades ventajosas, llevan a la revaluación evolucionaria de la especie mejor adaptada (*fittest*). Una teoría cuantitativa de esta competición darwiniana molecular ha sido desarrollada.

Sea i una secuencia cualquiera formada por N_i nucleótidos, en donde p es la posición de un nucleótido en la secuencia i , y puede tener valores entre 1 y N_i . La secuencia i es una molécula de RNA autorreplicante. Esta secuencia i puede ser copiada de dos formas. En la primera la autorreplicación se realiza libre de error, siendo q_{ip} la probabilidad de que un nucleótido p en una secuencia i sea copiado correctamente. De esta forma, q_{ip} se podría considerar un indicativo de calidad o fidelidad de la copia.

En la segunda existen errores en el copiado de la secuencia i , siendo $(1 - q_{ip})$ la tasa de error para una posición p en una secuencia i .

Lo analizado hasta aquí nos permite evaluar la fidelidad de la copia de cada posición nucleotídica. Para analizar la probabilidad de que toda la secuencia i sea copiada correctamente tenemos el término Q_i siendo este término el producto de las fidelidades de copia de cada posición:

$$Q_i = q_{i1} \times q_{i2} \times \dots \times q_{iN_i} = \bar{q}_i^{N_i}$$

Donde \bar{q}_i es la media geométrica de las fidelidades de copia en una secuencia i .

El crecimiento neto está gobernado por x_i , que es la fracción de todas las secuencias presentes, que son exactamente iguales a la secuencia i , y cambia con el tiempo.

$$\frac{dx_i}{dt}$$

Existen dos causas de cambio de x_i . La primera es el copiado libre de error. La segunda es la replicación con error de secuencias estrechamente relacionadas con i , designadas colectivamente como j , que pueden dar lugar a i por mutación. Tomando en cuenta ambas contribuciones, la tasa de cambio de x_i es la siguiente:

$$(W_{ii} - \bar{E})x_i + \text{la suma de } W_{ij}x_j$$

En esta ecuación W_{ij} es la tasa de replicación correcta de la secuencia i . \bar{E} es la tasa promedio de exceso de producción de todas las secuencias presentes. Ambas tasas denotadas en base por copia. W_{ij} es la tasa de producción de la secuencia i por copia errónea de las secuencias j . En la ecuación las contribuciones de todas las secuencias designadas como j son sumadas. Entonces el primer término $(W_{ii} - \bar{E})x_i$ es la tasa a la cual la secuencia i compite con las otras secuencias. Y el segundo término $W_{ij}x_j$ es la tasa a la cual i es producida por mutación de otras secuencias.

Estas tasas determinan cómo cualquier conjunto arbitrario de secuencias se organiza a sí mismo. El primer término puede ser positivo o negativo, dependiendo de si W_{ij} es mayor o menor que \bar{E} . Si W_{ij} es mayor, x_i crece; si es menor, x_i disminuye hasta que la secuencia i desaparece o sólo es producida por mutación de otras secuencias.

$$\text{Si } W_{ij} > \bar{E} \Rightarrow x_i > 0 \text{ (} x_i \text{ crece)}$$

Si $W_{ij} < \bar{E} \Rightarrow x_i = 0$ (x_i desaparece) o sólo se produce por mutación de otras secuencias (j).

La competición autorreplicativa se parece a una prueba de salto alto, en la cual la barra es elevada hasta que un solo competidor sobrevive. En la

competición molecular, sin embargo, un único ganador nunca emerge. Debido al término de mutación $W_{ij}x_j$, el competidor más fuerte produce constantemente mutantes, con los cuales debe seguir compitiendo.

En este estado constante que es alcanzado eventualmente por el mejor competidor se designa la secuencia maestra (*master*), la cual coexiste con todas las secuencias mutantes derivadas de ésta por copiado erróneos. Esta distribución de secuencias se denomina una cuasiespecie.

Las poblaciones con reproducción asexual tienen distribuciones de genotipos en lugar de estados homogéneos. Después de periodos de tiempo suficientemente largos y a tasas de mutación por debajo de un umbral que será discutido más adelante, la población se acerca a mezclas estacionarias de genotipos llamados "cuasiespecies moleculares". Una cuasiespecie consiste en el genotipo más adaptado, la secuencia maestra y sus variantes estrechamente relacionadas (Schuster 1998).

Convirtiéndose en

una población compleja de entidades afines, que actúan como un todo y se autoperpetúan (Eigen 1993).

La noción de cuasiespecie ha mostrado ser útil en virología. Las poblaciones virales se parecen estrechamente a las cuasiespecies. Ellas representan el repertorio genético viral del cual la evolución escoge durante una infección, para escapar al sistema inmune del hospedero. La teoría de cuasiespecies provee un concepto poderoso para el desarrollo de nuevas estrategias antivirales (Schuster 1998).

Las cuasiespecies virales son un reservorio rico en mutantes fenotípicamente relevantes.

Los tipos de variantes genotípicas que han sido identificados en cuasiespecies virales naturales incluyen: mutantes que escapan a los anticuerpos y células T citotóxicas, variantes que producen respuesta alterada al interferón y mutantes con un amplio rango de células hospederas. Muchos problemas prácticos importantes en el control de enfermedades originadas por virus se originan del comportamiento como cuasiespecies de las poblaciones de virus RNA (Domingo 1998).

Según Eigen (1993), respecto a los virus el concepto de cuasiespecie puede abordarse desde tres puntos de vista:

1. Biológico: la cuasiespecie constituye el objeto de la selección. Todos los miembros de una cuasiespecie —no sólo la secuencia maestra— coadyuvan a perpetuar la estabilidad de la población. Lo que interesa es la aptitud o eficacia de la población entera, no la de sus individuos uno a uno.
2. Químico: la cuasiespecie es una multitud de polímeros de ácidos nucleicos relacionados aunque distintos. Su tipo silvestre es la secuen-

cia maestra, que representa una media de todos los mutantes, debidamente ponderada para tener en cuenta sus frecuencias individuales.

3. Físico: la cuasiespecie es una distribución localizada en un espacio de secuencias, que se forma y disuelve cooperativamente de una manera muy parecida a las transiciones de fase que se observan cuando el agua se congela o se evapora.

Para entender de forma completa la definición física de una cuasiespecie, se debe definir qué es un espacio de secuencias.

Los espacios de secuencias representan las secuencias posibles de ácidos nucleicos en un espacio N dimensional, donde a cada una corresponde un punto definido por tantas coordenadas como número de símbolos tenga la secuencia. Cada punto está conectado a N puntos que representan los posibles mutantes que se pueden obtener a partir de una sola sustitución. El número de líneas, que conectan dos puntos cualesquiera, corresponde a la distancia o número de mutaciones puntuales necesarias para obtener una secuencia a partir de otra. Todas las secuencias accesibles por una mutación corresponden a los N puntos que están conectados por una línea. Esta idea fue desarrollada por Richard Hamming a partir de la teoría de la información, y la posibilidad de aplicarla al trabajo con ácido nucleico fue sugerida, por primera vez por Maynard Smith (Eigen 1992).

IV. CUASIESPECIES Y CATÁSTROFES

Uno de los resultados más interesantes del estudio de Eigen y Schuster es que existe un límite crítico a la longitud del genoma, el cual disminuye cuando la tasa de mutación se incrementa: esta es la llamada "catástrofe por error" (Solé y Goodwin 2000).

Para entender qué es la "catástrofe por error" se analizará un modelo expuesto por Solé y Goodwin (2000), pero desarrollado inicialmente por Swetina y Schuster.

En el modelo se utilizan cadenas binarias (compuesta por 0s y 1s) en lugar de secuencias nucleotídicas, aunque las conclusiones obtenidas son extrapolables a éstas.

El éxito evolutivo (*fitness*) de cada secuencia está dado por la tasa de replicación r_i . Esta tasa será de 1.0 para la secuencia 111...1111 (la secuencia maestra aquí) y $r_i = 0.01$ para el resto de cadenas binarias. Dos reglas serán usadas involucrando replicación y mutación.

A cada tiempo acordado se escoge aleatoriamente una cadena, y con probabilidad se hace una copia de ésta. Debido a que el número total de cadenas (N) es fijo, cada vez que se remueve una cadena, ésta se reemplaza por una nueva. La segunda regla es que cada vez que una cadena se reemplaza se pueden introducir mutaciones en la nueva cadena. Cada *bit* puede ser modificado (de 1 a 0, o de 0 a 1) con una probabilidad μ , la cual

influencia la tasa de error ($1 - q_{ip}$) utilizada en el modelo expuesto en el apartado III.

La intuición diría que para μ bajas la secuencia maestra dominaría la población. Sólo algunas secuencias con uno o dos ceros aparecerían, pero sus poblaciones serían muy pequeñas. Si la tasa de mutación se incrementa, la frecuencia de la secuencia maestra disminuiría lentamente. La cuasiespecie estaría formada por una nube de mutantes alrededor de la secuencia maestra y a medida que la tasa de mutación creciera la nube se expandiría continuamente.

Sin embargo, los experimentos de simulación mostraron una cosa totalmente distinta. Estos experimentos se realizaron con un $N=100$, incrementándose progresivamente la tasa de error. Al final de cada experimento se calculaba cuántas veces se observaba la secuencia maestra. Esto permitía calcular una curva que describiera la probabilidad de encontrar esa cadena particular a medida que la tasa de mutación se incrementaba.

La mencionada curva (figura 1) no mostraba una disminución progresiva de la probabilidad de encontrar una secuencia como la intuición hacía prever. Al contrario, mostraba una disminución abrupta a una tasa de mutación crítica $\mu_c \approx 0.1$, después de la cual casi ninguna secuencia maestra era encontrada.

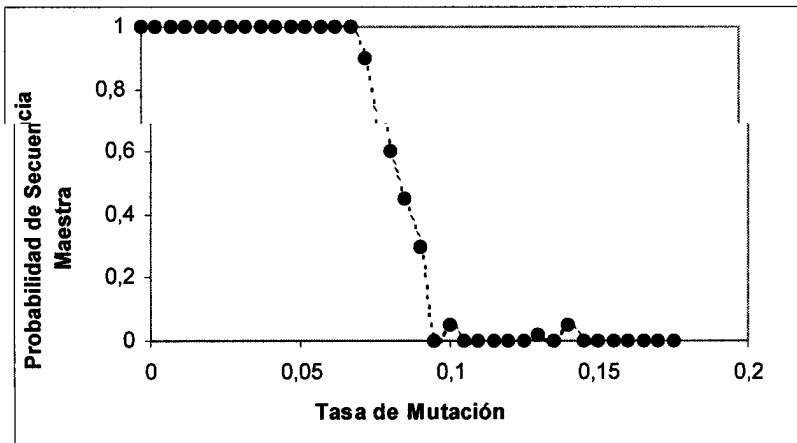


Figura 1
Disminución abrupta de la probabilidad de encontrar la secuencia maestra cuando la tasa de mutación va más allá de la tasa de mutación crítica $\mu_c \approx 0.1$. Tomada y modificada de (Solé y Goodwin 2000).

Por debajo de la tasa de mutación crítica opera la selección de las secuencias que se repliquen más rápido. Pero más allá de la criticabilidad el sistema se vuelve aleatorio y las fuerzas selectivas no pueden operar. Cruzar el umbral de error significa para un virus desaparecer.

A conclusiones similares llegó Eigen (1982) modelando un sistema de moléculas de RNA replicante, con un $N=50$ en un sistema binario. El modelo tenía una fidelidad de replicación de 95 por ciento y una tasa de error = 0.05. Cuando la tasa de error es cero hay selección de la secuencia original, pero a medida que se incrementa la tasa de error la población de la secuencia original disminuye rápidamente, encontrándose más especies mutantes. Los mutantes se distribuyen de manera uniforme alrededor de la secuencia original. Cuando se alcanza el umbral de error (0.05 por ciento), el patrón cambia repentinamente y la secuencia maestra desaparece, desapareciendo así la cuasiespecie.

Lo encontrado, tanto en los modelos de Swetina y Schuster como en el de Eigen, con respecto al umbral de error, puede inscribirse dentro de una teoría más general conocida como "criticabilidad autorganizada". En ésta, "los grandes sistemas interactivos se organizan perpetuamente a sí mismos, hasta llegar a un estado crítico, en el que un acontecimiento banal da inicio a una reacción en cadena capaz de producir la catástrofe" (Bak y Chen 1991). Esto es posible debido a que los sistemas compuestos jamás alcanzan el equilibrio durante su devenir, sino que al contrario, evolucionan de un sistema metaestable al siguiente.

V. LA DANZA DE LAS CUASIESPECIES

En esta sección se analizará la dinámica de cuasiespecies actuando de forma cooperativa y/o competitiva en una verdadera danza evolutiva. Para ello se tomarán los modelos desarrollados por Eigen (1981) y Solé (1999) respectivamente.

1. El hiperciclo.

Como se planteó en el apartado anterior, la cuasiespecie se enfrenta con el problema de la catástrofe por error, y más allá de ese umbral la cuasiespecie está condenada a desaparecer. Según el modelo desarrollado, el tamaño del genoma es determinante para que la cuasiespecie no sobrepase ese umbral. A mayor tamaño, mayor variabilidad y mayor posibilidad de desaparecer.

Aquí la cuasiespecie se encuentra con un problema informativo, ya que a mayor tamaño del genoma, mayor posibilidad de almacenamiento de información, pero si la más importante limitante es el tamaño del genoma, ¿cómo puede aumentar el almacenamiento de información sin desaparecer? y, ¿cómo los genomas complejos pudieron emerger en la biosfera?

Según Eigen (1981), la respuesta está en la cooperación y el modelo se denomina hiperciclo: "En el hiperciclo cada cuasiespecie contribuye a la replicación de la siguiente especie en el ciclo a través de una tasa de reacción... el hiperciclo no es exactamente un organismo, es una población de moléculas con relaciones ecológicas" (Solé y Goodwin 2000).

El hiperciclo soluciona el problema del umbral de información de forma elegante: cada cuasiespecie molecular permanece por debajo del umbral de error, pero debido a que la replicación depende de la cooperación entre todas las cuasiespecies del hiperciclo, la cantidad total de información es más grande de la que una sola cuasiespecie puede soportar (Solé y Goodwin 2000).

Lo anterior en cuanto a moléculas; en lo que se refiere a partículas virales, "la replicación vírica toma la forma de un hiperciclo: una serie de bucles entrelazados y retroactivados que describe la coevolución dirigida, en el interior celular, de genes víricos y proteínas víricas esenciales para la replicación, cifradas por esos genes" (Eigen, 1993).

En el modelo inicial propuesto por Eigen (1981), para que un conjunto de diferentes secuencias maestras sea estable y retenga la cantidad total de información, éste debe cumplir con tres condiciones:

1. Cada cuasiespecie debe permanecer estable por sí misma, lo que significa que cada secuencia maestra debe competir satisfactoriamente con sus mutantes para evitar la acumulación de errores.
2. Las distintas secuencias maestras, cada una con diferentes valores selectivos, deben tolerarse unas a otras debido a los mutuos acoplamientos catalíticos.
3. El conjunto acoplado debe permanecer estable, regulando la población de sus miembros y compitiendo como un conjunto con otros conjuntos alternativos.

El hiperciclo es un modelo que permite entender las interacciones dinámicas de un conjunto de cuasiespecies por medio de un análisis topológico, donde sólo conclusiones cualitativas pueden ser obtenidas. Dentro del hiperciclo se pueden seguir las trayectorias seguidas por las diferentes cuasiespecies, y éstas pueden ser de tipo constante, oscilatorio o caótico.

2. Dinámica de la reina roja y exclusión competitiva.

Como ya se expuso, los virus RNA ofrecen la oportunidad de estudiar la evolución a nivel molecular. Lo que se expondrá en esta parte es el resultado de experimentos con poblaciones clonales de virus de RNA realizados por el grupo dirigido por Solé (1999).

La dinámica de las poblaciones virales puede ser visualizada como un proceso de crecimiento dinámico, competición y selección que tiene lugar en el espacio de secuencias.

Aunque el espacio de secuencias está compuesto por un conjunto multidimensional de puntos astronómicamente largo, se puede usar una superficie tridimensional como simplificación del paisaje adaptativo. “El paisaje adaptativo se define en términos de algunas características particulares que están implícitas en el fenotipo de la partícula viral y usualmente se describen en términos de tasa de replicación o ineffectividad” (Solé *et al.* 1999).

Estos experimentos proveen una perfecta ilustración, al nivel de la evolución molecular, de dos principios básicos de la evolución ecológica: la llamada “dinámica de la reina roja” y la exclusión competitiva. Los experimentos, que se desarrollaron con dos cuasiespecies de virus de estomatitis vesicular, mostraron al inicio una ganancia neta de *fitness* por parte de las dos cuasiespecies, consistente con la dinámica de la reina roja, hasta llegar a un punto en que una cuasiespecie excluía a la otra, siendo esta segunda parte consistente con el principio de exclusión competitiva. A continuación se explicará en qué consiste cada principio y qué causa la transición de una dinámica a la otra.

Así como la reina roja en *Through the Looking Glass* de Lewis Carrol, cada especie es forzada a mantenerse corriendo sólo para permanecer en el mismo sitio; mantenerse cambiando para ajustarse a las siempre cambiantes condiciones de la existencia. En el contexto de las cuasiespecies, los nuevos mutantes que surgen con *fitness* elevado pueden vencer a los de bajo *fitness* llevando eventualmente a un cambio en la estructura de la cuasiespecie (Solé *et al.* 1999).

En este análisis se usa la dinámica de la reina roja en un contexto distinto a la idea original, aquí se considera a la especie

como un conjunto que ocupa una parte coherente del espacio de secuencias que es continuamente poblada, por prolongados periodos de tiempo y bajo una gran variedad de condiciones ambientales...En este contexto, una mutación favorable dentro de una cuasiespecie desencadena respuestas evolutivas en la segunda, forzándola a evolucionar (Solé *et al.* 1999).

En cuanto a la exclusión competitiva, ésta se refiere al principio de Gause, el cual dice que dos especies no pueden ocupar igual nicho al mismo tiempo, por lo que en algún punto, una especie domina excluyendo a la otra. “El principio de exclusión competitiva puede ser formulado en términos matemáticos para un modelo de dos especies, el llamado modelo de Lotka-Volterra” (Solé *et al.* 1999).

En los años veinte, los biomatemáticos Lotka y Volterra introdujeron su famoso modelo de competencia entre conejos y zorros. Era un modelo simple, en donde el medio ambiente se consideraba infinito y neutral... El significado de las dos ecuaciones de este modelo puede expresarse como sigue: los zorros aumentan cuando el número de conejos crece, pero los conejos disminuyen cuando el de los zorros aumenta... Cualquier cambio que no provenga del

interior del mismo modelo condena a este mundo simple a una fluctuación cíclica y nunca puede volver a una condición estable (Lovelock 1990).

Lo cíclico se refiere a cuál población prevalece, a veces los zorros y otras los conejos, dependiendo de la fluctuación que afecte al modelo. Como ejemplo de fluctuación externa podemos citar una epidemia que mate un número considerable de conejos.

¿Qué hace que la dinámica de la reina roja que siguen dos cuasiespecies virales se cambie por el modelo de exclusión competitiva?

En este punto nos encontramos con algo parecido a lo ya analizado sobre la catástrofe por error, donde por encima de un umbral el virus pierde su identidad como cuasiespecie.

En el caso de las poblaciones virales analizadas el umbral se relaciona con el aumento de la llamada “tasa de competición”. Cuando la tasa está por encima de uno (por encima del umbral), el sistema se vuelve altamente sensitivo a fluctuaciones, tal como se mencionó en el modelo de zorros y conejos, por lo que cualquier fluctuación —por pequeña que sea— puede ser amplificada por el sistema, generando un proceso conocido como “ruptura de simetría”, excluyendo de forma definitiva una de las cuasiespecies.

El umbral de error dentro de estos modelos competitivos de cuasiespecies también se conoce como “punto crítico” (un punto desde el cual la competición viral puede seguir diferentes trayectorias; Solé *et al.* 1999). El punto crítico hace referencia a la predictibilidad del modelo, ya que más allá de éste, la exclusión competitiva puede favorecer a cualquiera de las cuasiespecies sin permitir la formulación de predicciones acertadas. Sin embargo, dentro de los mismos experimentos y simulaciones computarizadas se encontró que la duración de la fase predecible (durante la cual impera la dinámica de la reina roja) depende del tamaño de la población: a mayor tamaño de población, mayor duración de la fase predecible, esto debido a una mejor amortiguación de las fluctuaciones por poblaciones virales grandes.

Lo anterior muestra un comportamiento no lineal altamente predecible, y sugiere un componente determinista en la dinámica subyacente a las cuasiespecies, lo cual está en aparente contradicción con la visión estándar, donde se pensaba que la evolución de los virus RNA era un proceso casi impredecible (Solé *et al.* 1999).

VI. CRÍTICAS AL MODELO

Según Betancourt-Morales (2004),

los modelos de evolución molecular prebiótica de cadenas de RNA elaborados por Eigen y su equipo fueron planteados desde un paradigma completamente darwinista: la variación es al azar y la evaluación de la variación se da a través de un proceso selectivo que obra por medio de la competencia por el recurso escaso (o en cualquier caso limitado).

La analogía de la que se origina la postura darwiniana proviene de las ciencias sociales, exactamente de las ciencias económicas. Es bien sabido que uno de los trabajos que inspiró a Darwin fue el de Malthus, en el que se planteaba una lucha por la supervivencia, ya que éste pensaba que la población se incrementaría más rápido que el suministro de alimentos, lo que desencadenaría la mencionada lucha, en este caso particular por el recurso comida.

Las teorías científicas se encuentran repletas de analogías, como sucede también en el caso darwiniano. Estas son particularmente útiles en la explicación de los fenómenos naturales, sin embargo pueden generar inconvenientes cuando se agotan; en palabras de Bronowsky (1979) “toda teoría se basa en una analogía, y tarde o temprano la teoría se derrumba porque la analogía resulta ser falsa”.

Refiriéndose al darwinismo, particularmente a su versión moderna, Wicken (1980) considera que una de las debilidades del neodarwinismo es su estado incompleto, que “nació de su aislamiento conceptual de la embriología por una parte y de la física y la química por la otra”.

¿Qué pasaría si se analiza el modelo de evolución eigeniano desde una perspectiva no malthusiana? Esto es, considerar un ambiente en el que no exista la mencionada lucha por la supervivencia causada por la escasez de recursos. Más aún, ¿es que existe en la naturaleza un recurso ilimitado, por el que no exista competencia, en sentido malthusiano, por parte de los organismos?

A estas preguntas da respuesta la aproximación termodinámica de la evolución molecular. Sí existe un recurso que llega de forma continua e ilimitada a la biosfera: este recurso es la energía (más exactamente el gradiente energético) proveniente del sol.

La consideración de la energía como principal recurso a utilizar modifica la perspectiva malthusiana, ya que el exceso de ésta no generaría la tan mencionada lucha por un recurso escaso.

Los modelos evolutivos darwinianos y neodarwinianos no consideran la disponibilidad y el uso de la energía por parte de los organismos.

El mismo Boltzmann intuyó la importancia de la energía en la estructuración de la vida: “el gradiente de energía solar impulsa los procesos de la vida, y sugirió una competenciaseudodarwiniana por la entropía en los sistemas vivos” (Schneider *et al.* 1999).

Lo que sucede, sin embargo, no es una lucha por la energía como Boltzmann la planteaba, sino una optimización interna del uso del gradiente energético por parte de cada entidad al servicio de la creación de nuevos gradientes. La eficiencia en el uso de la energía —que genera mayor estructuración y complejidad— es lo que produce las diferencias entre entidades. Aquí es donde la metáfora cambia, “en vez de metáforas de conflicto, competencia, genes egoístas o picos dentro de relieves adaptativos,

lo que tenemos es una danza evolutiva... no es cuestión de ser 'mejor que'; es simplemente cuestión de encontrar un lugar donde poder ser uno mismo" (Goodwin 2000).

Wicken (1980) sostiene que "el flujo direccional de información macroscópica⁴ puede considerarse la flecha termodinámica de la biosfera", y que "la evolución total de la biosfera, desde sus inicios prebióticos a través de la emergencia de la vida mediante progresivos movimientos filogenéticos de evolución biológica, es impulsada por esta flecha termodinámica", uniendo de esta forma las teorías darwinistas con la física y la química.

Según este autor, la evolución prebiótica sería una consecuencia directa de procesos estructurantes de complejidad ascendente. Estos procesos propenden por la independencia de la materia respecto al ambiente y generan mecanismos disipadores del mencionado gradiente (información macroscópica), que buscan mantener por más tiempo la energía disponible en la biosfera.

Todo esto se logra a través de procesos de máxima estructuración y mínima disipación, parafraseando a Wicken (1980), "la biosfera es esencialmente un transformador de información termodinámica... que da su evolución por medio de estados de incremento en complejidad y estructura".

El modelo Eigeniano de cuasiespecies e hiperciclos, netamente darwiniano, da explicación a preguntas de "cómo" se realiza la dinámica evolutiva de moléculas autorreplicantes de RNA o de poblaciones virales. Por su parte, el complemento al modelo Eigeniano por parte de Wicken contribuye a dar respuesta a preguntas del tipo "por qué" de dicha dinámica, situando la explicación en el campo de la utilización y disipación de gradientes energéticos, y donde las respuestas wickenianas están más acordes con lo que Salthe (2002) considera "filosofía de la naturaleza".

Es paradójico pensar que el mismo Eigen se aleja del modelo malthusiano en su análisis de la crisis informativa a la que da respuesta con el hiperciclo. En lugar de una lucha encarnizada por la subsistencia, el hiperciclo fuerza a la cooperación entre cuasiespecies, pudiendo éste incluirse dentro de lo que Margulis y Sagan (2001) llaman "simbiogénesis" (la formación de nuevas formas de vida mediante acomodados simbióticos permanentes).

Las propuestas termodinámicas de Wicken (1979, 1980) han hecho que autores como Betancourt-Morales (2004) consideren que al nivel de la evolución prebiótica la elección termodinámica deba ser considerada como la nueva metáfora: "este marco referencial permite ahora mostrar la selección dentro de la cuasiespecie como un proceso no competitivo sino termodinámico" (Betancourt-Morales 2004).

En lo discutido hasta el momento queda manifiesto que la cuasiespecie es un sistema termodinámicamente abierto (al menos en el interior celular) que intercambia materia, energía e información con el entorno. También

es un sistema alejado del equilibrio termodinámico, como se hizo manifiesto cuando se explicó el estado crítico autorganizado en el que se mantiene bordeando la frontera del caos (cercano a la experimentación de la catástrofe por error).

Estas dos características son, según Zurek, requisitos para que se pueda decir que un sistema se comporta como un IGUS (*Information Gathering and Using System*). “Un IGUS puede imaginarse como un observador [interno] que sondea su entorno por medio de la ejecución de una serie de mediciones y que procesa los resultados con el fin de definir las acciones que conducen a una optimización de la cantidad de trabajo útil” (Andrade, 2003).

Según Kauffmann (2003) y Andrade (2004) a medida que el observador interno obtiene información (realiza mediciones) sobre el sistema del cual requiere obtener trabajo, la ignorancia (incertidumbre) respecto al entorno por parte del IGUS disminuye. Sin embargo, dentro del régimen en equilibrio, dicha disminución está casi a la par con el aumento de la longitud del registro de la información obtenida por el sistema, y por esta razón la extracción de trabajo es nula.

Por lo contrario, en un sistema que realiza mediciones alejado del equilibrio, la longitud de la descripción más compacta crece más lentamente que el ritmo al que el conocimiento obtenido reduce la incertidumbre del IGUS con respecto al entorno. “Medir un sistema fuera del equilibrio es útil, porque tales medidas especifican los desplazamientos respecto a dicho equilibrio, que constituyen fuentes de energía de las que es posible extraer trabajo” (Kauffmann, 2003). La obtención de trabajo por un IGUS en sistemas alejados del equilibrio se ajusta al pensamiento de Prigogine cuando dice que “en el equilibrio la materia es ciega; lejos del equilibrio podría comenzar a ver” (Prigogine, 1996).

Sin embargo, el ser un sistema abierto y el estar alejado del equilibrio son condiciones necesarias pero no suficientes para considerar a un sistema dado como IGUS. La última condición que debe ser cumplida es que el sistema tenga memoria, entendida como el registro de las respuestas del sistema a perturbaciones anteriores. Entonces, el sistema estaría de cierta forma (pero no totalmente) determinado históricamente, refiriéndose esto “al papel del trayecto histórico recorrido por el sistema como determinante en las ‘elecciones’ a tomar por parte de éste” (Burbano, 2003).

En estudios experimentales realizados por Ruiz-Jarabo *et al.* (2000) se muestra cómo la cuasiespecie viral actuando como un todo posee memoria. En estas investigaciones se ve cómo después de someter a una determinada cuasiespecie a repetidos pasajes en contextos (cultivos celulares) diferentes del que es obtenida inicialmente, ésta se modifica cambiando la distribución de secuencias en torno a una nueva secuencia maestra. Si después la cuasiespecie es retornada a su contexto original, dicha cuasiespecie

revierte al estado original del cual partió; así, la secuencia maestra original se convierte otra vez en la mejor adaptada, desplazando a la secuencia maestra que estaba ocupando ese lugar, pero dejando a ésta como arsenal para posibles nuevas eventualidades y adicionándola a su memoria. La cuasiespecie como un todo podría comportarse como un IGUS cumpliendo todos los requerimientos exigidos por Zurek.

¿El que un sistema se comporte como un IGUS implica que esté vivo?

En la aproximación a los sistemas biológicos realizada por Andrade (2003) se aborda este problema. Este autor considera que la analogía de los seres vivos como demonios de Maxwell ⁵ (IGUS) deja sin resolver un gran número de interrogantes ⁶ que sólo pueden ser resueltos asignándole a los IGUS capacidad cognitiva ⁷. El problema reside en que aunque los IGUS realizan medidas y sus correspondientes registros en aras de obtener trabajo útil, no puede considerarse que éstos tengan una capacidad interpretativa del mismo orden jerárquico de un individuo vivo convencional. Entonces, se pueden establecer niveles jerárquicos que incluyan IGUS con diferentes niveles cognitivos (interpretativos) que vayan desde una cuasiespecie hasta un ser humano.

En el apartado uno se definió a la autopoiesis como el patrón de organización de los seres vivos. Según Varela (2002) para que un sistema se considere autopoietico debe tener un borde semipermeable (límite) que le permita diferenciar entre lo interno y lo externo; una red de reacciones por medio de la cual obtenga todos los componentes necesarios para hacerse a sí mismo, y también debe ser interdependiente, es decir, la producción del borde semipermeable debe estar incluida dentro de la red de reacciones autocatalíticas.

El virus satisface el primer criterio (borde semipermeable), sin embargo, no se produce a sí mismo ni es interdependiente, ya que los componentes para fabricar el nuevo material genético y la cápside viral provienen del metabolismo celular, o sea del exterior. Sin embargo, cuando la cuasiespecie viral como un todo infecta un determinado tipo celular, ésta de cierta forma "controla" la célula infectada, haciendo que produzca material viral; entonces se podría decir que la cuasiespecie viral se produce a sí misma, tomando partida de la maquinaria metabólica del tipo celular infectado, tal vez una forma de *esclavitud celular*.

Los virus, o mejor, la cuasiespecie viral, parecen haber sobrepasado lo que Gould (1994) llama "el límite inferior de la complejidad retenible e imaginable de la vida, el 'muro izquierdo' de una arquitectura de la complejidad", y a lo largo de la historia evolutiva éstos han mostrado ser eficientes en su desenvolvimiento por debajo de esa barrera. El virus como unidad no está vivo; ¿podría estarlo la cuasiespecie viral?

AGRADECIMIENTOS

A Eugenio Andrade por sugerencias y lectura crítica del documento.

NOTAS

- 1 “La red metabólica de una célula implica dinámicas muy particulares, que difieren sorprendentemente del entorno sin vida de la célula. Al tomar sus nutrientes del mundo exterior, la célula se sustenta a sí misma por medio de una red de reacciones químicas que tienen lugar en su interior y que producen la totalidad de sus componentes, incluyendo los del perímetro que la limita... La función de cada componente de esta red consiste en transformar o sustituir a los demás, de modo que la red entera se genera a sí misma de manera continua... La dinámica de la autogénesis fue identificada como una característica clave de la vida por los biólogos Humberto Maturana y Francisco Varela, que le dieron el nombre de ‘autopoiesis’ (literalmente, ‘que se hace a sí misma’)” (Capra 2003).
- 2 “Una estructura disipativa...es un sistema abierto que permanece en un estado alejado del equilibrio, pero que, al mismo tiempo, conserva la estabilidad: se mantiene la misma estructura general, a pesar del flujo incesante y del cambio continuo de sus componentes” (Capra 2003), “contrariamente a las estructuras en equilibrio como los cristales, la estructura disipativa sólo se mantiene por el hecho de que se nutre continuamente con un flujo de energía y de materia, por ser la sede de procesos disipativos permanentes” (Prigogine 1997).
- 3 Maturana y Varela desarrollaron una aproximación a la cognición conocida como “teoría de Santiago”. Según ellos “la cognición es la actividad implicada en la autogénesis y la autoperpetuación de redes vivas. En otras palabras, la cognición es el proceso mismo de la vida. La actividad que organiza los sistemas vivos, en todos los niveles de vida, es la actividad mental. Las interacciones de un organismo vivo —planta, animal o humano— con su entorno son interacciones cognitivas. Vida y cognición están, por consiguiente, indisolublemente vinculadas. La mente —o más exactamente, la actividad mental— es inmanente a la materia, en cualquier nivel de vida” (Capra 2003). “La cognición biológica en general no tiene que entenderse exclusivamente como una representación del mundo exterior, sino más bien como una generación continua del mundo a través del proceso vital mismo” (Varela 2000).
- 4 Wicken (1979, 1980) considera a la información termodinámica como información macroscópica, que depende de probabilidades de estado. El contenido de información de un estado termodinámico está relacionado con su probabilidad estadística a través de la ecuación: $I_M = -k \ln P_i$ donde k es la constante de Boltzmann. El mencionado flujo de información macroscópica puede considerarse como el gradiente energético proveniente del sol.

5 “Para poder formular la segunda ley [de la termodinámica] desde el punto de vista de un observador interno, hay que tener en cuenta tanto la ignorancia remanente como la aleatoriedad de los datos recolectados. Para tal efecto, Zurek definió la entropía física como la suma de la entropía de Boltzmann-Shannon y la algorítmica de Chaitin.

$$S (\text{Entropía física}) = H (\text{ignorancia remanente}) + K (\text{aleatoriedad algorítmica})$$

“En este caso el observador sería un tipo de demonio de Maxwell o sistema colector y usuario de la información (IGUS en inglés). H corresponde a la ignorancia en el observador que decrece a medida que ejecuta mediciones. K equivale a la longitud del registro que codifica los microestados detectados a consecuencia de las mediciones ejecutadas, y por esta razón aumenta. La suma de las dos magnitudes corresponde a la entropía física o cantidad de trabajo que puede ser extraída por un demonio de Maxwell” (Andrade 2003).

6 El paso de H a K es el producto de una decisión tomada por el agente cognitivo o IGUS; este fenómeno pone de manifiesto la imposibilidad de formalizar su actividad o de explicarla en términos de reglas sintácticas. Es decir, la analogía entre demonios de Maxwell y seres vivos no nos ayuda a resolver las siguientes preguntas:

- a. ¿Cómo escogen los sistemas vivientes los dispositivos que utilizan para capturar la energía?
- b. ¿Cómo seleccionan los patrones de medición con los cuales han de sondear su entorno?
- c. ¿Qué elementos del entorno van a constituirse en el conjunto de observables?
- d. ¿Hasta cuándo debe ir el proceso de medición?
- e. ¿Cómo deciden que la medición se ha completado?
- f. ¿Cómo saben que la información recibida es suficiente?
- g. ¿Cuándo un registro codificado, en forma de una secuencia de símbolos, adquiere significado?
- h. ¿Cómo se interpretan los registros de información?
- i. ¿Cómo definen los sistemas vivientes la acción a ejecutar?

Estas inquietudes están relacionadas con la actividad cognitiva propia de un sistema material que es irreductible a la leyes mecánicas, puesto que la elección de la varas de medición impone de hecho una restricción sobre los aspectos del mundo exterior que se tienen en cuenta. Pero la elección misma de la vara de medición no es formalizable (Andrade 2003).

7 Actividad cognitiva en el mismo sentido que en la nota número 3.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrade, E. (2004), "On Maxwell's demons and the origin of evolutionary variations: an internalist perspective," *Acta Biotheoretica* 52: 17-40.
- Andrade, E. (2003), *Los demonios de Darwin: semiótica y termodinámica de la evolución biológica*. Bogotá: Unibiblos.
- Bak, P. y Chen, K. (1991), "Criticabilidad autorganizada", *Investigación y Ciencia*. Marzo: 18-25.
- Betancourt-Morales, A. (2004), "La elección termodinámica como una nueva metáfora para la evolución molecular prebiótica", en Ramírez F., Balbín, O.A., Betancourt-Morales, A., Mora-Oberlaender, J. Angel-Rodriguez, M., Vega, J.C. *Biólogos lejos del equilibrio: nuevas metáforas evolutivas*. Grupo Biología Teórica. Bogotá: División de Publicaciones, Universidad Nacional de Colombia, pp. 17-38.
- Burbano H.A. (2003), "El emerger puntual de la indeterminación en el seno de la triada determinista (estructura, historia y entropía)", *Ludus Vitalis* 11(19): 25-52.
- Bronowski, J. (1979), *El ascenso del hombre*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano.
- Capra, F. (1996), *The Web of Life*. London: Flamingo.
- Capra, F. (2003), *Las conexiones ocultas*. Barcelona: Anagrama.
- Domingo, E. (1998), "Molecular evolution of pathogens," *The Infectious Disease Review* 1(1):38-39.
- Eigen, M., Gardiner, W., Schuster, P., and Winkler-Oswatitsch, R. (1981), "The origin of genetic information," *Scientific American*: 88-118
- Eigen, M. and Winkler-Oswatitsch, R. (1982), *Steps Toward Life: A Perspective to Evolution*. New York: Oxford University press.
- Eigen, M. (1993), "Cuasiespecies víricas", *Investigación y Ciencia*. Septiembre: 14-22.
- Eigen, M. (1999), "¿Qué quedará de la biología del siglo XX?", en M.P. Murphy y A.J. O'Neill (ed.), *La biología del futuro. ¿Qué es la vida? Cincuenta años después*. Barcelona: Tusquets. pp. 15-40.
- Goodwin, B. (2000), "La biología es una danza", en J. Brockman (ed.), *La tercera cultura*. Barcelona: Tusquets, pp. 89-102.
- Gould, S.J. (1994), "La evolución de la vida en la Tierra", *Investigación y Ciencia*. Diciembre: 55-61.
- Kauffman, S. (2003), *Investigaciones: complejidad, autorganización y nuevas leyes para una biología general*. Barcelona: Tusquets.
- Lovelock, J. (1998), *Las edades de Gaia: una biografía de nuestro planeta vivo*. Barcelona: Tusquets.
- Margulis, L. (2001), "Gaia es una pícara tenaz", en J. Brockman (ed.), *La tercera cultura*. Barcelona: Tusquets, pp. 120-136.
- Orgel, L. (1994), "Origen de la vida sobre la tierra," *Investigación y Ciencia*, Diciembre: 47-53.
- Peñaranda, J. (1999), *Biología molecular de virus: tópicos seleccionados*. Bogotá: Universidad Nacional.
- Prigogine, I. (1997), *¿Tan solo una ilusión? Una exploración del caos al orden*. Barcelona: Tusquets.
- Prigogine, I. (1996), "Enfrentándose con lo irracional", en J. Wagensberg, (ed.), *Procesos al azar*. Barcelona: Tusquets, pp. 155-186.
- Ruiz-Jarobo, C., Arias, A., Baranowski, E., Escarmís, C., Domingo, E. "Memory in viral quasispecies," *Journal of Virology* 74 (8): 3543-3547

- Salthe, S. N. (2002), "The natural philosophy of entropy," *SEED Journal (Semiosis, Evolution, Energy Development)* 2(3): 29-41. Disponible en internet: <http://www.lib.utoronto.ca/see>
- Schneider, E. D. y Kay, J. J. (1999), "Orden a partir del desorden", en M.P. Murphy y A.J. O'Neill (ed.), *La biología del futuro. ¿Qué es la vida? Cincuenta años después*. Barcelona: Tusquets, pp. 221-238.
- Schrödinger, E. (1997), *¿Qué es la vida?* (1944). Barcelona: Tusquets.
- Schuster, P. (1998), *Molecular Insights into Life and Evolution*. 4th Schrödinger lecture, Trinity College, Dublin. Disponible en internet: <http://www2.tcd.ie/Physics/Schrödinger/Lecture4/lecture4.html>
- Solé, R., Ferrer, R., González-García, I., Quer J. and Domingo, E. (1999), "Red Queen dynamics, competition and critical points in a model of RNA virus quasispecies," *J. Theor. Biol.* 198:47-59.
- Solé, R. and Goodwin, B. (2000), *Signs of Llife: How Complexity Pervades Biology*. New York: Basic Books.
- Varela, F. (2002), *El fenómeno de la vida*. Santiago de Chile: Dolmen Ediciones.
- Varela, F. (2000), "El yo emergente", en J. Brockman (ed.), *La tercera cultura*. Barcelona: Tusquets, pp. 196-208.
- Voyles, B. (2002), *The Biology of Viruses*. New York: McGraw-Hill
- Wagensberg, J. (1988), *Ideas sobre la complejidad del mundo*. Barcelona: Tusquets.
- Wagensberg, J. (1999), *Ideas para la imaginación impura: 53 reflexiones en su propia sustancia*. Barcelona: Tusquets.
- Wagensberg, J. (1999b), "Complejidad e incertidumbre", *Mundo Científico*, mayo: 41-60.
- Watson, J. (2003), "A conversation with James D. Watson," *Scientific American*, March.
- Wicken, J. (1979), "The generation of complexity in evolution: A thermodynamic and information-theoretical discussion," *J. Theor. Biol.* 77:349-365.
- Wicken, J. (1980), "A thermodynamic theory of evolution," *J. Theor. Biol.* 87:9-23.