

Models per entendre l'evolució biològica*

JOAN SALDAÑA

Dedicat a Carles Perelló, en el seu 70è aniversari.

1 La controvèrsia entre darwinisme i mendelisme

A començament del segle xx hi va haver dues discussions científiques d'allò més apassionants. La primera, i potser la més ben coneguda per tothom, fou el debat en el si de la física motivat per la revolució que va representar l'aparició de la física quàntica amb noms d'un prestigi que va més enllà de la mateixa física, com ara Bohr, Einstein, Heisenberg, Planck o Dirac. El segon gran debat, que tingué lloc simultàniament, va girar al voltant de la validesa de la teoria de l'evolució de Darwin, qüestionada pel (re)descobriment l'any 1900 de les lleis de Mendel de segregació genètica que aquest monjo austríac havia publicat en una petita revista local d'història natural l'any 1866 (per cert, poc després que aparegués, el 1859, la primera edició del llibre de Darwin *On the origin of species by means of natural selection*). En aquest segon debat, els noms de Ronald A. Fisher i Sewal Wright sobresurten d'entre tots els altres, entre els quals també cal destacar el de J. B. S. Haldane. Aquests tres investigadors són considerats fundadors de la genètica de poblacions pel fet que van sintetitzar darwinisme, mendelisme i biometria.

Curiosament, ambdues controvèrsies tenien com a raó de fons dues visions contraposades, la contínua i la discreta, d'aspectes fonamentals de la naturalesa i, per tant, de gran transcendència filosòfica: l'energia, en el cas de la física, i la variació dels caràcters hereditaris, en el cas de la biologia. En aquest darrer cas, que és el que ens interessarà, la paradoxa venia, d'una banda, del fet que hi havia una variació contínua de caràcters quantitativs observada ja per

* Amb finançament parcial de BFM2002-04613-C03-03.

Darwin i per Wallace, variació que ja Galton havia demostrat que era hereditària, on les petites diferències serien la matèria primera del canvi adaptatiu que tenia lloc sota l'acció de la selecció natural. D'altra banda, hi havia les lleis de Mendel de l'herència, de naturalesa clarament discreta, i que, consegüentment, entraven clarament en conflicte amb les observacions anteriors defensades pels anomenats «biòmetres», perquè comportaven una visió discontinua del canvi evolutiu. En aquest debat participà un altre nom insigne de l'estadística, K. Pearson, que defensà, en la dotzena de les seves *Mathematical contributions to the theory of evolution* publicades el 1904, la possibilitat que les correlacions observades entre parents en caràcters quantitius, com ara l'alçada, podien ser interpretades satisfactòriament amb el supòsit de l'acció simultània de molts gens amb la condició que els seus efectes fossin additius. Tanmateix, no fou fins al 1918 ([15]) quan R. A. Fisher demostra la versemblança d'aquesta interpretació i que, de fet, les lleis de Mendel impliquen el tipus de correlacions observades. A més, les lleis de Mendel permeten a Fisher descompondre la variància poblacional d'un caràcter quantitatiu en termes de variabilitat ambiental i de variabilitat genètica, subdividint aquesta última en dos components més: la variància genètica additiva —explicada per regressió lineal sobre les freqüències gèniques—, i la variància genètica deguda a la dominància (interacció entre els al·lels¹ o versions d'un mateix gen) i a l'epistasi (interacció entre diferents gens). Quedava, doncs, explicat el mecanisme genètic subjacent en la variació contínua dels caràcters quantitius i, per tant, quedava resolt el primer conflicte entre darwinisme i mendelisme. Poc després, durant els anys vint, S. Wright posava els fonaments teòrics de la genètica en poblacions petites definint conceptes com *coeficients d'endogàmia*, l'*heretabilitat*, la *probabilitat de fixació d'un al·lel*, o introduint l'anomenada *anàlisi de camins* per establir correlacions entre descendents (vegeu, entre d'altres, [41], [42]).

Però Fisher va molt més enllà i, el 1930, apareix el llibre *The genetical theory of natural selection*, una obra fonamental per a la formalització de la teoria de l'evolució i on es defineixen conceptes bàsics com la taxa de creixement maltusià i el valor reproductiu, o es planteja el problema de la proporció òptima entre mascles i femelles, l'anomenat *problema de la sex-ratio*. Però pel que resulta tan important aquesta obra és perquè Fisher aborda i resol el dilema que existia aleshores entre el principi darwinian de la selecció natural i el mecanisme mendelià de l'herència, el segon dels conflictes entre darwinisme i mendelisme.

La crítica més important que rebia el darwinisme a començament del segle XX era que el seu concepte fonamental per explicar l'evolució de les espècies, la *selecció natural*, comporta una disminució dràstica de la variabilitat genètica de les poblacions en presència d'un mecanisme de l'herència que fos homogeneïtzador, com així ho suposava Darwin. Per tant, el potencial adaptatiu de les poblacions inherent a l'existència de variabilitat genètica es feia

1 Al final de l'article trobareu una breu explicació del vocabulari específic.

difícil d'explicar, si no era impossible. La raó és l'accepció que tenia la selecció natural com a mecanisme «purificador» de les variants amb una menor *eficàcia biològica* i, com a tal, eliminador de gran part de la variabilitat que hi pugui haver. El mateix Darwin, conscient del problema, buscà una font alternativa de variació: l'ambient, i trencava així la simplicitat del principi del canvi adaptatiu a partir de la selecció natural.

D'altra banda, el 1908 i de manera independent, el matemàtic britànic Hardy i el físic alemany Weinberg publiquen en sengles articles la des d'aleshores coneguda com a *lleï de Hardy-Weinberg*, deduïda a partir de les lleis de Mendel i que es pot considerar com l'inici de la genètica evolutiva i de poblacions (Weinberg, el 1909, publica la generalització de la llei per al cas amb n al·lells). La conseqüència més important d'aquest resultat, que prediu la constància de les freqüències gèniques i genotípiques en condicions d'aparellament aleatori en poblacions infinites i en absència de selecció i mutació, és que amb el mecanisme mendelià de l'herència no existeix pèrdua de variabilitat. Ans el contrari, en absència de qualsevol procés selectiu, el procés de segregació al·lèlica garanteix que les freqüències dels diferents al·lells es mantinguin constants en les diferents generacions; es tracta, per tant, d'un mecanisme conservador de la variabilitat. Així doncs, els principis de l'herència de Mendel, més que contradir Darwin, eren el complement perfecte per superar les dificultats conceptuals del darwinisme.

L'entesa o síntesi entre ambdues teories la van dur a terme a principi de la dècada dels anys trenta els mateixos Fisher, Haldane i Wright (vegeu [17], [21], [43], respectivament), síntesi que hom anomenà *neodarwinisme* o *teoria sintètica de l'evolució*, i que va constituir els fonaments de la teoria moderna de la genètica de poblacions. Un dels resultats més coneguts d'aquesta síntesi és l'anomenat *Teorema Fonamental de la Selecció Natural de Fisher* (TFSN), que aquest enuncia com a: *la taxa d'augment de l'eficàcia biològica de qualsevol organisme en qualsevol moment és igual a la variància genètica de l'eficàcia biològica en aquell mateix moment.*² Per tant, com que tota variància és no negativa, la conclusió que es deriva del teorema és que l'eficàcia biològica és no decreixent com a funció del temps. El fet que l'enunciat del teorema no estigués basat en cap model dinàmic per al canvi de les freqüències gèniques, sinó que partís de la pròpia definició d'eficàcia biològica, donà lloc a ambigüitats en la seva interpretació. La interpretació clàssica manté que es tracta d'un teorema per a l'increment de l'eficàcia biològica mitjana d'una població, i que la variabilitat genètica a què fa referència és l'anomenada *additiva*, un dels diferents components en què es descompon la variabilitat genètica.

Aquesta interpretació del TFSN és deguda, de fet, a la introducció feta el 1932 per Wright del concepte de *topografia adaptativa*, en què a cada combinació gènica se li associa un valor adaptatiu. El canvi evolutiu és vist, doncs, com un procés guiat per la maximització de l'eficàcia biològica mitjana de les poblacions, tot escalant en aquest procés els pics d'aquest paisatge adapta-

² En la versió original, l'enunciat apareix en el seu llibre com a: «The rate of increase in fitness of any organism at any time is equal to its genetic variance in fitness at that time».

tiu. Fisher, però, a diferència del genetistes de poblacions de la seva època, no va estar mai d'acord amb aquesta visió de l'evolució ni, en particular, del seu teorema. Ell creia que, en general, aquest paisatge adaptatiu no es podia considerar constant perquè les eficàcies biològiques dels genotips canviaven a mesura que la composició de la població també ho feia i, a més, perquè els equilibris no sempre es corresponen a màxims de l'eficàcia biològica mitjana. Aquesta darrera situació és ben coneguda en models de selecció en dos o més gens o *loci* (vegeu [3]). De fet, només sota algunes restriccions com són l'aparellament aleatori, la consideració d'un sol gen o *locus* i la selecció independent de les freqüències gèniques i constant al llarg del temps, l'eficàcia biològica és una funció creixent al llarg de trajectòries.

D'altra banda, el grau de generalitat que Fisher donava al TFSN no és el que realment té quan considera altres interaccions entre *loci*, a més dels efectes additius (vegeu [19]). Tot i així, a final dels anys cinquanta i començament dels seixanta varen aparèixer les primeres demostracions de l'increment de l'eficàcia biològica mitjana en dinàmiques on hi havien implicats n al·lels d'un mateix gen, i, més recentment, el 1989, Ewens dóna una interpretació del TFSN per a la qual aquest és cert sota condicions més generals ([14]).

Reconciliats darwinisme i mendelisme, el punt següent que calia abordar era l'estudi de l'acció de la selecció natural.

2 La paradoxa de la variació

La idea preponderant del canvi evolutiu durant la primera meitat del segle xx era que les poblacions eren pràcticament homogènies, que de tant en tant hi apareixia alguna que altra mutació, i que la majoria de les vegades aquestes mutacions eren desfavorables, en el sentit que el seu efecte era el de disminuir l'eficàcia biològica dels individus portadors. En aquests casos, la selecció natural s'encarregava d'eliminar la mutació de la població. En els pocs casos en què se suposava que la mutació era avantatjosa, la selecció natural s'encarregava de fer augmentar la seva freqüència en la població mitjançant una reproducció diferencial que afavoria els individus portadors. Per tant, d'acord amb aquesta visió, l'evolució comportava el canvi gradual dels caràcters hereditaris caracteritzats pel pas d'un estat poc o molt uniforme a un altre estat que, amb el temps, acabaria també essent uniforme.

Un exemple que reflecteix perfectament aquesta visió és el treball que Fisher publicà el 1937 per a la modelització de l'avanç geogràfic d'un al·lel avantatjós. Aquest treball parteix del supòsit d'una població genèticament homogènia repartida de manera uniforme en un hàbitat unidimensional (una línia de costa, per exemple), on hi apareix en un lloc determinat una mutació (lleugerament) favorable de manera que, al llarg del temps (mesurat per generacions), la freqüència $p(t, x)$ d'individus portadors de la mutació avantatjosa a temps

t i a la posició x va augmentant d'acord amb l'equació de reacció i difusió

$$\frac{\partial p}{\partial t} = m p (1 - p) + k \frac{\partial^2 p}{\partial x^2}, \quad x \in (-\infty, +\infty),$$

essent $m > 0$ un coeficient que mesura la intensitat de selecció a favor de l'al·lel avantatjós i k el coeficient de difusió anàleg al que apareix a l'equació de la calor. La propagació de la mutació es modelitza en forma d'ona viatgera que es desplaça a velocitat c , de manera que cerquem solucions del tipus $p(t, x) = p(x - ct)$. Curiosament, en aquell mateix any, el 1937, Kolmogorov, Petrovskij i Piskunov publiquen el seu treball seminal sobre la mateixa equació que, amb el pas del temps, ha esdevingut tot un referent en la literatura de les equacions de reacció i difusió. Per tant, i com ja havia succeït amb treballs anteriors de Fisher, la novetat d'aquest torna a ser doblement valuosa, tant pel seu vessant en genètica de poblacions com pel vessant purament matemàtic.

Aquest caràcter «purificador» i «direccional» de l'acció de la selecció (purga de les mutacions menys favorables en la direcció d'augment de l'adaptació al medi) era l'element central del pensament darwinista el qual, de fet, no va veure afectada la descripció que feia del canvi adaptatiu amb l'aparició del mendelisme. És més, com ja hem dit, aquest últim ajudà a superar certs problemes conceptuals inherents a la selecció purificadora perquè oferia un mecanisme conservador de la variabilitat apareguda per mutació. Tanmateix, el fet que molts organismes tinguin una reproducció sexual i siguin, per tant, diploides, juntament amb les lleis de segregació al·lèlica de Mendel, posava damunt la taula la possibilitat que la selecció natural també pogués tenir una acció «conservadora» de les mutacions i no únicament purificadora; és el que hom coneix com a *selecció estabilitzadora*. D'aquesta manera, el mendelisme tornà a oferir una visió alternativa del canvi adaptatiu a la del darwinisme, visió que rebia el nom de *teoria de l'equilibri*. Com escriu Lewontin en el seu ja clàssic llibre ([31]): «que la selecció natural pugui al mateix temps preservar i destruir la variació intrapoblacional, hauria constituït una autèntica sorpresa per a Darwin».

El punt clau per entendre aquesta doble acció de la selecció natural rau en el fet que aquesta actua sobre els *fenotips* (manifestació física de la informació codificada pel *genotip*) i, com que la relació fenotip $\leftrightarrow$ genotip no és gairebé mai una relació 1 a 1, la selecció poques vegades actua directament sobre els genotips. En altres ocasions, a més, es presenta el fenomen de l'*heterosi* o superioritat de l'heterozigot (respecte dels homozigots), de manera que la selecció actuarà en contra tant dels individus homozigots A_1A_1 com dels homozigots A_2A_2 , quedant-hi sempre un reservori d'al·lells A_1 i A_2 en la població en forma d'individus heterozigots A_1A_2 . En aquest darrer cas i sota les hipòtesis més simples d'aparellament aleatori, generacions no solapades, un sol gen o *locus* amb dos únics al·lells, i poblacions infinites, la variació de la freqüència p de l'al·lel A_1 d'una generació a la següent és (vegeu la taula 1)

$$\Delta p = \frac{pqs(ph + q(1 - h))}{\bar{w}_r} \quad (1)$$

essent $q = 1 - p$ la freqüència de l'allel A_2 , $0 < s < 1$ és l'anomenat coeficient de selecció, $\bar{w}_r$ l'eficàcia biològica relativa mitjana, i h un paràmetre que defineix les relacions de dominància entre ambdós al·lells: si $h = 0$, A_1 domina A_2 (el fenotip de A_1A_1 és igual al fenotip de A_1A_2 i, per tant, tenen la mateixa eficàcia biològica); si $h = 1$, A_2 domina A_1 ; si $0 < h < 1$, hi ha dominància incompleta; si $h < 0$, hi ha heterosi; i si $h > 1$, hi ha inferioritat de l'heterozigot.

	Genotips			Eficàcies biològiques
	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	mitjanes
freqüències inicials	p^2	$2pq$	q^2	
eficàcia biològica	w_{11}	w_{12}	w_{22}	$\bar{w} = p^2w_{11} + 2pqw_{12} + q^2w_{22}$
freq. després de la selecció	$p^2w_{11}/\bar{w}$	$2pqw_{12}/\bar{w}$	$q^2w_{22}/\bar{w}$	
eficàcia biològica relativa	1	$1 - hs$	$1 - s$	$\bar{w}_r = 1 - 2pqhs - q^2s$
freq. després de la selecció	$p^2/\bar{w}_r$	$2pq(1 - hs)/\bar{w}_r$	$q^2(1 - s)/\bar{w}_r$	
variació freq. de l'allel A_1				$\Delta p = pqs(ph + q(1 - h))/\bar{w}_r$

TAULA 1. Variació de la freqüència gènica en poblacions diploides amb aparellament aleatori, generacions no superposades i sota l'acció de la selecció natural en un model d'un sol locus i dos al·lells.

De l'expressió anterior amb $h < 0$, se segueix que hi ha equilibri en les freqüències gèniques quan $\Delta p = 0$, és a dir, quan $hp + (1 - h)q = 0$. Així doncs, les freqüències d'equilibri són $p^* = (1 - h)/(1 - 2h)$ i $q^* = -h/(1 - 2h)$. A més, es pot veure que aquest equilibri és globalment estable: $p(t) \rightarrow p^*$ amb t . En altres paraules, malgrat suposar una selecció en contra dels individus homozigots i que aquest sigui l'únic mecanisme de canvi, el resultat final és una població genèticament heterogènia, polimòrfica, on hi són presents ambdós al·lells i els tres genotips.

Fixem-nos que de l'expressió anterior de Δp també se segueix immediatament que si $h = 0$, és a dir, A_1 domina sobre A_2 i només hi ha selecció contra A_2A_2 , llavors la freqüència de l'allel A_2 sempre disminueix ($\Delta p > 0$), malgrat que en la població sempre hi hagi individus heterozigots (A_1A_2) portadors

d'al·lells A_2 que no pateixen els efectes de la selecció natural, que en aquest cas s'anomena *direccional*. Això últim es tradueix en el fet que la desaparició d'aquest al·lel de la població s'acabarà fent a un ritme molt lent, ja que, com Δp és proporcional a q^2 , $\bar{w} \approx 1$ i $\Delta p \approx 0$ per a valors de $q \ll 1$. En qualsevol cas, el resultat final és que, en absència de mutacions que ho impedeixin, l'al·lel A_1 acabarà «fixant-se» en la població després d'un nombre infinit de generacions, en teoria, però molt abans, a la pràctica, quan es té present la mida finita de les poblacions.

Una darrera situació es presenta quan hi ha inferioritat dels heterozigots, és a dir, quan $h > 1$. En aquest cas, l'equilibri anterior de les freqüències gèniques, p^* i $q^* = 1 - p^*$, esdevé inestable de manera que, quan el nombre t de generacions es fa molt gran, o bé $p(t) \rightarrow 0$ si $p(0) < p^*$, o bé $p(t) \rightarrow 1$ si $p(0) > p^*$. En aquest cas, hom parla d'un tercer tipus de selecció: la *selecció disruptiva*, tot i que cal dir que hi ha poca base empírica de la seva existència en la naturalesa (vegeu [19]).

Una manera més unificadora de presentar la descripció de les tres formes de selecció natural que acabem de veure és la que proposà S. Wright ([44]) reescriuint (1) com a

$$\Delta p = \frac{pq}{2\bar{w}_r} \frac{d\bar{w}_r}{dp}. \quad (2)$$

Aquesta expressió permet de presentar els tres tipus anteriors de selecció natural com a casos particulars d'una dinàmica evolutiva més general. A més, de (2) se segueix que l'acció de la selecció sempre es fa en el sentit d'augmentar l'eficàcia biològica relativa mitjana $\bar{w}_r$, ja que, si $d\bar{w}_r/dp < 0$, llavors $\Delta p < 0$ i, per tant, $\bar{w}_r$ augmentarà d'una generació a la següent. Per tant, si ens restringim al cas $0 < p < 1$, els valors d'equilibri ($\Delta p = 0$) de p seran punts crítics de $\bar{w}$.

Ara bé, fins i tot assumint una relació de dominància ($h = 0$) entre els al·lells A_1 i A_2 , la presència de mutacions fa que la desaparició de l'al·lel A_2 pugui aturar-se i s'arribi al que es coneix com a *equilibri selecció-mutació*. Aquest equilibri s'assoleix quan la pèrdua per generació d'un al·lel A_2 a causa de la selecció natural (Δq) s'iguali amb la incorporació de nous al·lells per mutació a partir de l'al·lel A_1 , μp . En l'exemple anterior, posem per cas, hem vist que si $h = 0$ i $q \ll 1$, llavors $\Delta q \approx -s p q^2$, d'on se segueix que $q^* = \sqrt{\mu/s}$ serà la freqüència de l'al·lel A_2 en l'equilibri selecció-mutació. En canvi, si la situació és de dominància incompleta ($0 < h < 1$), llavors se segueix que la freqüència d'equilibri de A_2 és $q^* = \mu/(sh)$ per a $p \approx 1$.

És important adonar-se que les situacions que acabem de descriure, i d'altres iguals o més rellevants com poden ser aquelles on actua una *selecció dependent de freqüències* —a l'exemple anterior, els coeficients de selecció s i h no serien constants sinó funció de p —, permeten mantenir una variabilitat en la població gràcies al mecanisme mendelià de l'herència, tot i la presència de la selecció natural.

Encara hi ha, però, un tercer mecanisme fonamental que actua sobre la variació genètica existent en una població, que no té res a veure amb cap

procés de selecció i sí amb el fet que les poblacions són finites, i, per tant, amb l'error de mostreig associat al pas del material genètic d'una generació a la següent. Aquest mecanisme de naturalesa estocàstica rep el nom de *deriva genètica* i fou introduït en els anys trenta per S. Wright. En particular, el primer model de deriva genètica, conegut com a *model de Wright-Fisher*, està basat en les probabilitats d'extraccions amb reemplaçament, i va ser escrit per primer cop per Wright el 1931 ([43]), tot i que Fisher ja l'havia emprat implícitament el 1922 ([16]). Per veure la importància que l'error de mostreig pot tenir en el moment en què apareix una nova mutació en forma d'allel A_2 , suposem que el nombre de famílies amb k fills segueix una distribució de Poisson de mitjana 2. A més, considerem els aparellaments $A_1A_2 \times A_1A_1$ dels individus portadors de la nova mutació A_2 i que, per tant, seran heterozigots (A_1A_2), amb individus homozigots A_1A_1 . Un senzill càlcul ens dona que la probabilitat total que l'allel A_2 no es transmeti a la generació següent és $1/e \approx 0,37$. I si la calculem per a la tercera generació, la probabilitat de pèrdua augmenta fins a un 0,63. Així, malgrat que la nova mutació pugui ser beneficiosa, les possibilitats que desaparegui de la població per atzar són realment altes. En aquest sentit, malgrat que Fisher ([16]), el 1922, ja va apuntar que el problema de donar una estimació del nombre de generacions necessàries perquè una nova mutació es fixés en una població podia ser resolt mitjançant l'equació de la calor, no fou fins al 1955 que Kimura donà la solució aproximant el procés de Markov que descriu el model de Wright-Fisher per un procés de difusió en poblacions prou grans ([25], [26], [29]).

La conclusió és que la deriva genètica és un mecanisme que elimina variabilitat molecular de les poblacions però que, a diferència de la selecció direccional, ho fa de manera aleatòria, no adaptativa. Tanmateix, Fisher, com a darwinista convençut, no era gaire partidari de considerar-la com un procés determinant del canvi evolutiu. Així, per exemple, com es comenta a [40], Fisher concedia poca importància a la noció de *probabilitat de fixació* d'un allel per deriva genètica introduïda per Wright. La raó que Fisher adduïa era que, tard o d'hora, i malgrat les possibles pèrdues que hi puguin haver, la mutació tornaria a aparèixer i, finalment, s'acabaria fixant en la població. Aquesta objecció de Fisher reflecteix una concepció profundament determinista del canvi evolutiu que, entenc, és paradigmàtica perquè, poc o molt, continua essent vigent entre molts investigadors en genètica de poblacions i els enfronta amb aquells partidaris d'una visió més estocàstica d'aquest canvi (vegeu, per exemple, [1, capítols 6 i 8]). Però la història no acabava aquí, ni de bon tros!

La pregunta clau en els anys seixanta i setanta era, per tant, saber *quina proporció de la variabilitat genètica de les poblacions és la que es manté per selecció i quina es manté per altres mecanismes no selectius*, com la deriva genètica, el lligament entre diferents gens, recombinació cromosòmica, etc. Feia falta, doncs, un estudi de la variabilitat present a les poblacions naturals i la seva confrontació amb les prediccions de les diferents teories. Així, durant la dècada dels seixanta, amb l'avenç de les tècniques moleculars per quantificar la variabilitat de les proteïnes, productes de l'expressió dels gens, es va

descobrir un fet sorprenent: les variants d'una mateixa proteïna en les poblacions naturals eren molt més elevades del que hom esperaria, tant d'una acció purificadora de la selecció natural com de l'acció de la selecció estabilitzadora.

3 La teoria neutralista o de l'evolució no darwiniana

L'explicació d'aquesta gran variabilitat que més d'un investigador va oferir de manera independent en els anys seixanta ([19]) era que la variabilitat molecular que s'anava descobrint no tenia valor selectiu, és a dir, les diferents variants al·lèliques presents a la població eren selectivament neutres. No va ser, però, fins al 1971 que no va aparèixer el clàssic treball de M. Kimura i T. Ohta ([30]) on es desenvoluparen les conseqüències que la teoria, des d'aleshores anomenada *teoria neutralista de l'evolució molecular*, tenia en la genètica de poblacions. De fet, malgrat que el seu nom pugui indicar el contrari, la teoria neutralista admet que la majoria de les mutacions seran desfavorables i que la selecció natural serà la responsable de mantenir aquestes variants genètiques a freqüències molt baixes. D'altra banda, la teoria també assumeix que les mutacions favorables seran tan poc freqüents que gairebé no tindran efecte en el ritme evolutiu de substitució de nucleòtids en l'ADN i d'aminoàcids en la proteïnes. Per tant, el que el neutralisme proposà era que la majoria de les variants al·lèliques eren pràcticament equivalents pel que fa al grau d'adaptació que confereixen als seus portadors. En aquest cas, les freqüències dels al·lells no quedaran afectades per la selecció natural i, en conseqüència, el canvi evolutiu a nivell molecular serà a causa, principalment, de l'acció aleatòria de la deriva genètica. És, doncs, l'èmfasi en el paper que té la deriva genètica en el procés evolutiu de canvi de freqüències gèniques, allò que distingeix la teoria neutralista del que podríem anomenar *teoria seleccionista de l'evolució*.

Com a teoria ben formalitzada des d'un punt de vista matemàtic, el neutralisme permetia de fer prediccions ben concretes amb vista a validar els seus postulats. La primera d'aquestes era l'existència d'un «rellotge molecular» del ritme evolutiu. Si el canvi evolutiu es bàsicament a causa de l'acció de la deriva genètica, les substitucions de nucleòtids en l'ADN (i, per tant, d'aminoàcids en una proteïna) al llarg d'un llinatge (per exemple, el dels vertebrats) es faran a un ritme constant. Concretament, la teoria predeu que el ritme de substitució dels al·lells neutres ha de ser igual al seu ritme d'aparició per mutació, amb independència de la mida de la població i de qualsevol altre paràmetre ([19], [27]). Així doncs, avaluant les diferències en la composició d'una proteïna concreta (per exemple, l'hemoglobina) en diferents organismes, podríem saber en quin moment dues espècies varen començar a divergir a partir d'un avantpassat comú, perquè el nombre d'aquestes diferències és proporcional al temps transcorregut des de la divergència. La segona predicció, força òbvia, és que poblacions de la mateixa espècie tindran freqüències al·lèliques molt diferents, ja que no podem parlar d'una freqüència òptima des del punt de vista de l'adaptació. Altres prediccions, com el grau d'heterozigosi i la mida efectiva de les poblacions que hom esperaria trobar sota un canvi evolutiu dominat per

l'acció de la deriva genètica, requereixen conceptes que cauen fora de l'abast d'un article com aquest i les deixem de banda, malgrat la seva importància en genètica de poblacions.

En qualsevol cas, després de gaudir d'un paper predominant com a teoria explicativa de l'evolució de l'ADN durant els anys setanta, al llarg dels anys vuitanta la teoria neutralista va anar perdent bona part del prestigi que havia tingut per culpa, entre altres coses, de les troballes que s'anaven fent sobre el ritme de substitucions d'aminoàcids en proteïnes. Una de les raons principals va ser que si bé es va observar una taxa d'evolució molecular constant en l'ADN no-codificador de proteïnes (i, per tant, selectivament neutre), aquesta constància apareixia prenent com a unitat temporal el temps de generació de cada organisme, però no en termes d'un temps fix donat, com en un principi proposaven Kimura i Ohta. La qual cosa implicava que organismes amb vides més curtes han d'acumular diferències més ràpidament i, per tant, quedava invalidada la idea del rellotge molecular. I el que és pitjor, aquesta constància en el ritme de les substitucions per generació no s'observà en l'evolució de les proteïnes, cosa que posava seriosament en dubte el principi de neutralitat dels diferents al·lels de gens codificadors de proteïnes, els quals sí que poden estar sotmesos a l'acció de la selecció natural. Per acabar, malgrat la gran variabilitat observada, les poblacions naturals d'una mateixa espècie no eren genèticament tan diferents entre si com calia esperar de l'acció de la deriva genètica (vegeu [1]). Tot i així, la controvèrsia entre neutralistes i seleccionistes sembla que encara no està resolta.

La situació ja la resumia de manera molt encertada Lewontin en els anys setanta, abans de l'esclat i caiguda del neutralisme, amb la pregunta següent ([31]): *com pot una estructura teòrica tan rica com la genètica de poblacions fracassar tan estrepitosament en el seu enfrontament amb els fets?*

Sigui quina sigui la resposta a aquesta pregunta (i se n'han proposat diverses), avui dia el procés evolutiu es presenta, seguint el símil de la física, com el resultat de l'acció d'un conjunt de forces: la selecció (amb les seves diferents variants, direccional, conservadora i disruptiva), la mutació, la deriva genètica, i una darrera força de la qual no parlarem i que té un efecte homogeneïtzador: la migració.

A partir d'ara, ens centrarem en l'estudi de models basats en l'acció de dues d'aquestes forces i pensats per descriure l'evolució en organismes haploides (és a dir, amb una única dotació cromosòmica), o bé per a l'evolució de caràcters quantitius, on es troben implicats diferents gens, i que es caracteritzen per presentar una variació contínua. Per tant, deixarem de banda aspectes importants com l'herència mendeliana, la recombinació cromosòmica, o la mateixa deriva genètica.

4 Models d'evolució haploide: evolució prebiòtica

Malgrat que, des dels treballs pioners dels anys trenta de Fisher, Wright i Haldane, ja era coneguda la importància de la selecció natural i de la mutació

com a motors bàsics del canvi evolutiu, no fou fins a començament dels anys setanta quan van començar a aparèixer els primers models de selecció i mutació on es consideraven múltiples al·lels d'un mateix gen. La versió més senzilla d'aquests models, formulada per primer cop el 1970 per Crow i Kimura ([9]), és la que considera la dinàmica a temps discret (generacions separades) de n al·lels, $A_1, \dots, A_n$, d'un sol gen en poblacions d'organismes haploides, i sense considerar cap interacció amb cap altre gen. Sota aquestes hipòtesis l'equació que en resulta és

$$p_i(t+1) = \frac{w_i}{\bar{w}(t)} p_i(t) + \frac{1}{\bar{w}(t)} \sum_{j=1}^n (w_j \mu_{ji} p_j(t) - w_i \mu_{ij} p_i(t)) \quad (3)$$

on $\bar{w}(t) = \sum_i p_i(t) w_i$ és l'eficàcia biològica mitjana de la població, i μ_{ij} és la taxa de la mutació $i \rightarrow j$, és a dir, la probabilitat que un individu portador de l'al·lel A_i tingui un descendent portador de l'al·lel A_j . Fixem-nos que, com en el cas de dos al·lels (vegeu la taula 1), la freqüència de l'al·lel A_i després de la selecció és donada pel primer terme de la part dreta de l'equació. El balanç entre les aportacions i les pèrdues d'al·lels A_i a causa de les mutacions $j \rightarrow i$ i $i \rightarrow j$, respectivament, correspon al segon terme.

En aquesta mateixa època, els anys setanta, va tenir lloc el desenvolupament d'una teoria química de l'origen de la vida gràcies als treballs de M. Eigen i P. Schuster, que va portar a l'estudi de models per a la dinàmica de molècules amb capacitat d'autoreplicar-se, com són les molècules d'ARN. Són els models de l'anomenada *evolució prebiòtica*. Formalment, alguns d'aquests models són equivalents a la versió a temps continu de l'equació (3), ja que la determinació del fenotip feta pel genotip en organismes haploides és molt més directa. En el context de les molècules d'ARN, la característica fenotípica que ens interessa és la *taxa d'autoreplicació*, la qual serà determinada per la seqüència de nucleòtids que constitueix cada molècula. És aquesta taxa de autoreplicació la que hom prendrà com a mesura de l'eficàcia biològica de la seqüència. Aquesta estreta relació entre fenotip i genotip en organismes haploides i seqüències gèniques, fa que avui dia aquesta mena de models s'estigui aplicant també a l'estudi de la dinàmica de virus i del càncer ([35]).

El punt de partida d'aquesta mena de models el podem fixar en la introducció per part de Maynard Smith el 1970 del concepte d'*espai de seqüències*. Els models suposen l'existència de n tipus de seqüències diferents que s'autorepliquen amb una certa probabilitat d'error (mutació). Per simplificar, podem pensar en seqüències de «0» i «1» de longitud N que s'autocopien de manera que, de tant en tant, algun 0 passa a ser un 1 i viceversa. En aquest cas, la dimensió de l'espai de seqüències és igual a la longitud de les seqüències, N , i el nombre de punts que conté és igual a 2^N . En el cas de l'ARN, la dimensió seria la mateixa, N , però com que a cada posició de la seqüència hi pot haver un de quatre possibles símbols (A,U,G,C), el nombre total de punts de l'espai és igual a 4^N . La distribució de totes les possibles variants d'una longitud donada en aquest espai es fa de manera que els veïns d'una seqüència

donada només difereixen d'aquesta en una sola substitució. La distància entre dos punts d'aquest espai rep el nom de *distància de Hamming* i és donada pel nombre de substitucions entre les seqüències corresponents a aquests punts. És important adonar-se que, al voltant de cada variant, hi ha concentrada una gran quantitat de variants veïnes. D'aquesta manera, tot i l'elevada dimensió de l'espai, unes poques substitucions puntuals (mutacions) poden conduir-nos d'una regió de l'espai de seqüències a una altra regió completament diferent ([35]).

Fixem-nos que si, com hem dit abans, a cada punt de l'espai de seqüències li assignem un valor d'eficàcia biològica (la taxa d'autoreplicació de la seqüència), arribem de manera natural al concepte introduït per S. Wright de *paisatge adaptatiu*. En aquest context i com que l'eficàcia biològica és inherent a cada seqüència i independent de les freqüències de la resta, la imatge del canvi evolutiu donada per Wright és correcta, és a dir, la selecció natural és el mecanisme que permet descriure el procés evolutiu de les poblacions com un camí d'escalada cap als pics d'un paisatge adaptatiu invariant al llarg del temps. De fet, en termes matemàtics, el que veurem més endavant és que la *fitness* mitjana de la població constitueix una funció de Liapunov del sistema d'equacions definit per certs models d'evolució prebiòtica.

El model de quasiespècies

El model a temps continu més senzill que podem pensar per a la dinàmica d'un conjunt de n seqüències que muten i es repliquen de manera independent és

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j=1}^n f_j \mu_{ji} y_j \quad (4)$$

on y_i és la freqüència absoluta de la seqüència i , f_i és la seva taxa d'autoreplicació (o *fitness*), i, com abans, μ_{ij} és la probabilitat que en la replicació de la seqüència i aparegui (per error) una seqüència j , i, per tant, compleix $\sum_j \mu_{ij} = 1 \ \forall i$.

Si ara escrivim l'equació anterior en termes de les freqüències relatives $x_i = y_i / \sum_j y_j$, resulta

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n f_j \mu_{ji} x_j - x_i \bar{f}(\vec{x}) \quad (5)$$

on $\bar{f}(\vec{x}) = \sum_{i=1}^n f_i x_i$ és l'eficàcia biològica mitjana de la població de seqüències.

El nom que rep el model descrit per (5) és el de *model de quasiespècies*, introduït per Eigen i Schuster el 1977 (vegeu [12], [13]). El terme *quasiespècie*, però, sol ser sovint mal entès per molts biòlegs. La raó és l'accepció que el concepte d'espècie té en química, a saber, la d'un conjunt de molècules idèntiques. En aquest sentit, una quasiespècie és un conjunt de variants moleculars

molt semblants entre si, distribuïdes en l'espai de seqüències al voltant del que es coneix com a *seqüència mestra* o *canònica*, que està present en la població amb una freqüència molt més alta que la resta de variants.

Malgrat ser una equació no lineal, la solució i el comportament asimptòtic de (5) poden ser fàcilment determinats si pensem que prové d'una equació lineal per a les freqüències absolutes. De fet, tant (5) com altres models de selecció i mutació, que tot seguit veurem, poden ser escrits com a

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x} - a\vec{x} \quad (6)$$

on $A = (a_{ij})$ és una matriu $n \times n$, no negativa, que suposem irreductible, i $a = \vec{1} \cdot A\vec{x} \in \mathbb{R}^+$. En el cas de (5), $a_{ij} = f_j \mu_{ji}$ i $a = \bar{f}(\vec{x})$. Fixem-nos que, tot i que (6) està definida a $\mathbb{R}^n$, quan es treballa amb freqüències relatives, l'espai d'estats natural és el simplex $(n-1)$ -dimensional, $S_n = \left\{ \vec{x} \in \mathbb{R}_+^n : \sum_{i=1}^n x_i = 1 \right\}$. De fet, sumant les n equacions que apareixen a (6), se segueix que $S(t) = \sum_i x_i(t)$ compleix l'equació $dS/dt = a(1-S)$. Per tant, $S(t) \equiv 1$ per a qualsevol condició inicial $\vec{x}(0)$ tal que $\sum_i x_i(0) = 1$.

En cas que no hi hagi mutació ($\mu_{ij} = \delta_{ij}$), (5) es redueix al model de selecció donat per

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(f_i - \bar{f}(\vec{x})). \quad (7)$$

D'aquesta equació se segueix immediatament que l'única seqüència que a la llarga tindrà una freqüència relativa diferent de zero és aquella que tingui associada la taxa d'autoreplicació, f_i , més alta. En altres paraules, hi ha un únic equilibri $\vec{e}_i \in \partial S_n$ globalment atractiu de totes les òrbites a S_n . Així doncs, en absència de mutació, i tal com ja hem comentat anteriorment en la discussió entre darwinisme i mendelisme, la selecció per si sola porta a una dràstica disminució de la variabilitat en la població i, per tant, acaba essent un fre per al futur canvi evolutiu. A més, en el cas de poblacions haploides com les que ara ens interessen, no hi ha cap mecanisme mendelià de l'herència que ajudi a mantenir una certa variabilitat protegida de l'acció de la selecció.

Si contemplem l'existència de mutacions, llavors els elements de fora de la diagonal principal de la matriu A seran positius però molt petits, perquè les taxes de mutació, en general, són petites. En aquest cas, i sota les hipòtesis que A sigui no negativa i irreductible (i, per tant, som en les hipòtesis del teorema de Perron-Frobenius) el comportament asimptòtic de (6) és també ben conegut: hi continua havent un equilibri $\vec{e}_* \in \text{int } S_n$ globalment atractiu donat pel vector propi normalitzat a 1 associat al vector propi dominant de A , $\lambda^* = \vec{1} \cdot A\vec{e}_*$. És aquesta distribució d'equilibri de les diferents variants d'una seqüència molecular amb les freqüències donades pel vector propi normalitzat $\vec{e}_*$ associat a λ^* el que, des d'un punt de vista matemàtic, constitueix una quasiespècie. Ara bé, el fet que la mutació sigui petita fa que $\vec{e}_*$ sigui proper a $\vec{e}_1$ i, per tant, la majoria de les variants que hi siguin presents tindran freqüèn-

cies molt baixes, la qual cosa dóna lloc al que alguns autors han anomenat la *paradoxa de l'evolució prebiòtica* ([11], [22]).

Aquesta paradoxa té a veure amb els mecanismes moleculars implicats en l'autoreplicació de les molècules d'ARN i ADN —polinucleòtids—, i amb la probabilitat d'error que hi ha a cada cas. El patró que s'observa és que, a mesura que augmenta la complexitat dels organismes (virus, bacteris, organismes unicel·lulars, organismes pluricel·lulars de diferents tipus), augmenta la complexitat del control del procés de còpia i, per tant, la probabilitat d'error disminueix diversos ordres de magnitud. De manera paral·lela a aquesta disminució de l'error de còpia, s'observa un augment en la longitud de les molècules autoreplicants (15 nucleòtids en les molècules primitives d'ARN, 4.500 nucleòtids en alguns ARN-virus complexos, 4×10^6 nucleòtids en l'ADN de bacteris com *E. Coli*, 3×10^9 nucleòtids en l'ésser humà). Aquest augment de la complexitat és possible perquè la disminució de la probabilitat d'error permet que molècules d'ARN (i ADN) més llargues puguin mantenir, amb mínimes variacions, la informació codificada de la qual són portadores durant les successives replicacions. Això es tradueix en el fet que aquestes molècules poden codificar proteïnes més complexes (enzims) que ajudin a augmentar la fidelitat de les còpies i, per tant, que permetin l'existència de molècules d'ARN (i ADN) encara més llargues, i així successivament.

En general, s'observa que l'ordre de magnitud de la longitud dels polinucleòtids és inversament proporcional a la probabilitat d'error de còpia per nucleòtid (mutació). Així doncs, podem dir que la taxa de mutació determina la longitud del missatge (seqüència) i, per tant, posa límits a la quantitat d'informació que les molècules poden dur. En altres paraules, la taxa de mutació defineix l'anomenat *llindar de la complexitat* ([11], [22]). Aquesta situació ens porta al fet paradoxal que *no hi ha una millora de la fidelitat de la replicació sense seqüències més llargues (que puguin codificar un enzim), i no hi poden haver seqüències més llargues sense millorar la replicació (amb enzims)*. Aquesta situació constitueix un autèntic «coll d'ampolla» de l'evolució prebiòtica ([11]) que, com ja hem dit, el model de quasiespècies no ajuda a superar.

L'equació del replicador: el model continu de selecció

La solució d'aquest impediment la va donar el mateix Eigen el 1971 i passa per assumir que la replicació de les diferents seqüències no es fa de manera independent sinó que, entre aquestes, hi ha interaccions catalítiques, de manera que la presència de certs tipus de seqüències ajudi a la replicació d'altres tipus de seqüències. Aquesta hipòtesi va guanyar força quan, als anys vuitanta, s'observà que alguns tipus de polinucleòtids d'ARN podien facilitar la replicació d'altres en condicions semblants a les que hom suposa que hi havia en un principi de l'evolució de la vida a la Terra.

Des d'un punt de vista matemàtic això es tradueix a admetre que les taxes f_i d'autoreplicació són funcions de les freqüències x_i de les seqüències. Aquesta hipòtesi sobre les f_i correspon al que en seccions anteriors hem ano-

menat *selecció dependent de freqüències*, ja que, en aquest cas, l'eficàcia biològica de cada seqüència depèn de les freqüències de les altres. Per tant, la idea d'un paisatge adaptatiu prefixat introduïda per S. Wright deixa de ser una eina de pensament vàlida.

Sense tenir presents les mutacions, el model de selecció corresponent és

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(f_i(\vec{x}) - \bar{f}(\vec{x})), \quad (8)$$

on $\bar{f} = \sum_i x_i f_i(\vec{x})$. Aquesta expressió rep el nom d'*equació del replicador* i fou introduïda en el context de la teoria de jocs i per a f_i lineals l'any 1978 per Taylor i Jonker ([38]). Com (6), aquest model defineix un sistema dinàmic a S_n .

El terme *replicador* va ser introduït, el 1982, per R. Dawkins ([10]) per designar qualsevol entitat que s'autorepliqui sense error, de manera que les seves propietats afectin la probabilitat de ser copiada. Constitueix, doncs, una unitat abstracta de selecció, que tant pot fer referència a un gen al llarg de tota una línia germinal, com a tota una espècie on les poblacions constituïrien còpies de la pròpia entitat. Aquesta generalitat que té el concepte de *replicador* fa que l'equació (8) aparegui en molts camps diferents de la biologia. En particular, resulta interessant observar que les equacions de Lotka i Volterra per a les abundàncies y_i de $n - 1$ espècies, $dy_i/dt = y_i f_i(\vec{y})$, $i = 1, \dots, n - 1$, amb les f_i lineals, siguin equivalents a l'equació del replicador per a n seqüències. Més precisament, hi ha un difeomorfisme de $\{\vec{x} \in S_n : x_n > 0\}$ en $\mathbb{R}_+^{n-1}$ entre les òrbites de (8) i les òrbites de l'equació de Lotka-Volterra. Per veure-ho, només cal rescriure les equacions en termes de les variables $x_i = y_i / (1 + y)$ ($i = 1, \dots, n - 1$) amb $y = \sum_{i=1}^{n-1} y_i$, i $x_n = 1 / (1 + y)$ (vegeu [23, teorema 7.5.1]).

Evidentment, el comportament asimptòtic de les solucions de (8) no és, ni de bon tros, tan simple com el de les solucions de (5). Entre d'altres coses, això permetrà la coexistència de diferents seqüències, fins i tot en absència de mutació. Tot i així, hi ha resultats força generals que permeten obtenir informació de la dinàmica per a alguns casos particulars com, per exemple, quan les $f_i(\vec{x})$ són lineals en les x_j . Un d'aquests resultats és que si $dx_i/dt = f_i(\vec{x}) = \partial V / \partial x_i$ és un sistema gradient a $\mathbb{R}^n$ amb la mètrica euclidiana, llavors (8) és un sistema gradient sobre S_n amb la mètrica de Shahshahani i amb la mateixa funció potencial V (vegeu [23, teorema 19.5.1]). Una conseqüència d'aquest fet és que si $f_i = f_i(x_i) \forall i$, i, a més, són funcions monòtones decreixents, llavors existeix un únic punt d'equilibri $\vec{x}_* \in S_n$ globalment atractor.

Un altre cas particular de (8), un dels més senzills però de molta importància en la teoria de l'evolució prebiòtica d'Eigen i Schuster, és l'anomenada *equació de l'hipercicle*, que ve donada per

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i \left(k_i x_{i-1} - \sum_{j=1}^n k_j x_j x_{j-1} \right), \quad (9)$$

on $i \bmod n$ (de manera que $x_0 = x_n$). Aquest model, on la seqüència $i - 1$ catalitza la replicació de la seqüència i formant, en conjunt, un cicle tancat

de replicacions, ofereix un possible mecanisme per superar el coll d'ampolla abans esmentat. La raó és que la permanència de les òrbites de (9) a $\text{int } S_n$ està garantida perquè ∂S_n és repulsor de la dinàmica de (9), i, per tant, garanteix que totes les freqüències x_i de les seqüències es mantinguin sempre amb valors estrictament positius. Més precisament, amb l'ajut d'una funció de Liapunov mitjana es pot veure que, si $\vec{x}(0) \in \text{int } S_n$, llavors $\vec{x}(t) \in \text{int } S_n \forall t > 0$ i $\exists \delta > 0$ tal que $x_i(t) > \delta \forall i$ per a t prou gran. Malgrat aquest resultat de permanència de les òrbites i de tractar-se d'un sistema gradient, una descripció del comportament asimptòtic de les solucions de (9) no és una tasca senzilla ja que aquest depèn del nombre n d'equacions. Així, mentre que l'únic equilibri interior de (9) resulta ser globalment estable per a $n = 2, 3, 4$, aquest mateix equilibri és inestable per a $n \geq 5$. En aquest darrer cas, s'ha demostrat l'existència de cicles límit estables ([24]).

El cas de l'equació del replicador (8) amb una taxa d'autoreplicació lineal, $f_i(\vec{x}) = (M\vec{x})_i$, amb M una matriu $n \times n$ es pot escriure com a

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i((M\vec{x})_i - \vec{x} \cdot M\vec{x}), \quad i = 1, \dots, n. \quad (10)$$

Si hi afegim que M és una matriu simètrica, l'equació rep el nom de *model de selecció a temps continu*. Aquest model ha estat molt utilitzat, no només en genètica de poblacions, sinó també en teoria de jocs, on una estratègia equival formalment a un fenotip ([23], [38]).

Aquesta equació és la generalització a temps continu de (3) sense incloure la mutació (és a dir, de $p_i(t+1) = p_i(t) w_i / \bar{w}(t)$) ja que, a diferència d'aquesta, a (10) l'eficàcia biològica de cada seqüència no és constant. Per tant, (10) descriu la dinàmica de la freqüència de n al·lells en organismes haploides amb generacions superposades. Cal dir, però, que aquesta equació també descriu la dinàmica al·lèlica d'una població diploide, sempre que les freqüències dels diferents al·lells es trobin en equilibri Hardy-Wienberg i la població total experimenti un creixement exponencial. Mentre que la darrera d'aquestes implicacions la podem evitar fàcilment si admetem que els elements de M són funcions decreixents de la població total, la hipòtesi de l'equilibri Hardy-Weinberg, necessària per calcular l'aparició de nous al·lells a partir dels genotips presents, és força discutible i mereix una discussió més extensa que la que podem oferir en aquest article. Una derivació detallada de (10) a partir de (3) la podem trobar, per exemple, a [3], [23].

En qualsevol cas, en l'àmbit dels models d'evolució prebiòtica, (10) és l'equació clàssica per modelitzar el procés de selecció natural i, per la seva simplicitat, ens permet d'il·lustrar molt fàcilment el TFSN de Fisher. En efecte, per a aquest model, l'eficàcia biològica mitjana de la població $\bar{f}(t) = \sum_i x_i(t) f_i(\vec{x}(t)) = \vec{x}(t) \cdot M\vec{x}(t)$ és una funció de Liapunov estricta. Així, si

avaluem $d\bar{f}/dt$, resulta

$$\begin{aligned} \frac{1}{2} \frac{d\bar{f}}{dt} &= \sum_i (Mx)_i \frac{dx_i}{dt} = \sum_i x_i (Mx)_i^2 - \left(\sum_i x_i (Mx)_i \right)^2 \\ &= \sum_i x_i [(M\vec{x})_i - \vec{x} \cdot M\vec{x}]^2 \geq 0, \quad (11) \end{aligned}$$

on la igualtat s'assoleix per a aquelles $\vec{x} > 0$ tals que $(M\vec{x})_i = \vec{x} \cdot M\vec{x}$, és a dir, en els punts d'equilibri de (10). En altres paraules, quan no s'ha assolit cap equilibri, la taxa d'augment de l'eficàcia biològica d'una població és proporcional a la variància de les eficàcies biològiques dels fenotips presents en la població: exactament l'enunciat del TFSN de Fisher!

La dinàmica del model de selecció és, doncs, prou senzilla. De fet, és fàcil veure que tota solució tendeix a algun punt d'equilibri i, en cas que n'existeixi un a int S_n , aquest seria l'únic i, a més, seria un atractor global de la seva dinàmica. D'altra banda, quan els equilibris es troben a ∂S_n , tots són asimptòticament estables. Vegeu [23] per a una fita superior del nombre d'equilibris de (10).

Models clàssics de selecció i mutació a temps continu

Una manera d'obtenir una versió a temps continu del model de selecció i mutació a temps discret (3) és afegir un terme que representi el procés de mutació a l'equació del replicador. Això suposa que, per a la derivació del model a temps continu, hom ha fet ús del fet que les accions simultànies de la selecció i de la mutació en un interval de temps Δt seran d'ordre $(\Delta t)^2$ quan actuïn ambdues forces de manera independent l'una de l'altra ([3], [22], [23]). D'aquesta manera, l'equació que en resulta és

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i((M\vec{x})_i - \vec{x} \cdot M\vec{x}) + \sum_{j=1}^n (\mu_{ji}x_j - \mu_{ij}x_i), \quad i = 1, \dots, n. \quad (12)$$

El caràcter conservatiu de la mutació respecte al conjunt de les freqüències ($\sum_j \mu_{ij} = 1$), fa que aquesta equació defineixi, com tots els models anteriors expressats en termes de freqüències relatives, un sistema dinàmic a S_n .

La dinàmica d'aquesta equació, estudiada al llarg dels anys setanta i vuitanta, no resultarà tan senzilla com la de (10), malgrat el caràcter lineal del terme de selecció. Una prova d'això és el resultat següent sobre una família de models a la qual pertany (12) (vegeu [22, teorema 24.6]): *Suposeu l'equació*

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i((M\vec{x})_i - \vec{x} \cdot M\vec{x}) + \hat{f}(\vec{x}), \quad i = 1, \dots, n,$$

definida a S_n . Si $\hat{f}(\vec{x})$ no és un camp gradient de Shahshahani a S_n , llavors existeixen matrius simètriques M per a les quals hi ha solucions $\vec{x}(t)$ periòdiques. Així doncs, per al cas $\hat{f}(\vec{x})$ lineal definida per la matriu de mutacions

—segons terme de la part dreta de (12)— i com que, en general, aquesta matriu no serà simètrica, se segueix que $\tilde{f}(\vec{x})$ no definirà un sistema gradient de Shahshahani a S_n . Per tant, la convergència cap a un punt d'equilibri no serà el comportament que caldrà esperar dels models de selecció i mutació donats per (12). De fet, per al cas $m_{ij} = m \delta_{ij}$ i $\mu_{ij} = \mu_{i-j}$ es demostra l'existència d'una bifurcació de Hopf supercrítica per a $n = 3$ prenent m com a paràmetre i, per tant, l'existència de cicles límit estables (vegeu [23, secció 20.4]).

Tanmateix, hi ha una excepció, important des del punt de vista de la genètica de poblacions, que és donada pel model basat en l'anomenada *selecció additiva*, segons la qual els elements de la matriu $M = (m_{ij})$ són de la forma $m_{ij} = m_i + m_j$. En cas que el model sigui de poblacions diploides, la hipòtesi de l'additivitat dels coeficients de selecció suposa l'absència de dominància entre al·lells i, per tant, la dinàmica resultant es redueix a una d'haploide. Així, si introduïm aquesta hipòtesi i fem ús que $\sum_i x_i = 1$ i $\sum_j \mu_{ij} = 1$, llavors (12) resulta

$$\frac{dx_i}{dt} = x_i(m_i - \bar{m}) + \sum_{j=1}^n \mu_{ji} x_j - x_i, \quad i = 1, \dots, n, \quad (13)$$

amb $\bar{m} = \sum_{i=1}^n x_i m_i$, equació formulada per Crow i Kimura el 1970 ([9]).

El comportament de les solucions d'aquest model selecció i mutació és prou senzill i completament equivalent al del model de quasiespècies (5), ja que ambdós poden ser escrits en la forma més general donada per (6). Per tant, se segueix que si la matriu de mutacions (μ_{ij}) és no negativa i irreductible, aleshores (13) té un únic punt d'equilibri $\vec{e}_* \in \text{int } S_n$ que, a més, és atractor global de la dinàmica. Cal dir que aquesta mateixa dinàmica, de fet, també se segueix per al model selecció i mutació a temps discret (3), però ara la matriu de mutació cal que, a més d'irreductible, sigui primitiva ([3], [23]).

La conclusió que podem treure és que, sigui quina sigui l'aproximació que fem als processos de selecció i mutació (temps discret, replicador i quasiespècies), l'absència d'interacció en la reproducció de les seqüències autoreplicants (polinucleòtids d'àcid nucleic ARN o ADN) fa que no es pugui superar el coll d'ampolla que constitueix el que anteriorment hem anomenat *llindar de la complexitat*. En aquest sentit, la inclusió de la interacció en la replicació en el model de quasiespècies (5) dóna lloc a l'anomenat *model del replicador-mutador*

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^n f_j(\vec{x}) \mu_{ji} x_j - x_i \tilde{f}(\vec{x}). \quad (14)$$

A diferència de (12), on la selecció dependent de freqüències i la mutació estan desacoblades, a (14) ambdós processos apareixen acoblats en el terme de naixements. Aquest model ha estat emprat en molts estudis de processos subjectes a evolució, tant en genètica de poblacions ([20]), com en xarxes de reaccions autocatalítiques ([37]), així com en teoria de jocs ([2]) i en l'evolució del llenguatge ([34]), entre d'altres.

5 Models de selecció-mutació per a caràcters quantitatius

Les aproximacions als processos de selecció i mutació donades a la secció anterior, l'aproximació per a quasiespècies amb selecció dependent de freqüències i la més clàssica del replicador, on s'afegeix un terme per a la mutació, tenen la seva traducció en els models per a l'evolució de caràcters quantitatius o continus, també anomenats *models d'evolució fenotípica*. La motivació per abordar aquests models ha estat molt diversa, i va des d'abordar les qüestions clàssiques de la genètica de poblacions, fins a la generalització del concepte d'estratègies en teoria de jocs, passant per models de competència en ecologia.

Els primers a plantejar un model d'aquest tipus van ser M. Kimura i J. F. Crow ([8], [27]). Com ja hem dit anteriorment, els anys seixanta era l'època on s'estava descobrint la gran variabilitat molecular que hi ha en les poblacions naturals. Per tant, un dels punts clau per decidir la importància de les diferents forces que condueixen el canvi evolutiu de les poblacions, era establir quanta variació genètica podia ser mantinguda pel balanç entre l'acció dispersiva de la mutació i una selecció natural estabilitzadora quan el nombre d'alelles d'un mateix gen és molt elevat. En aquests primers treballs es formula el que avui dia es coneix com a *model d'un continu d'alelles*.

La proposta de Crow i Kimura fou la de considerar un caràcter quantitatiu a l'expressió fenotípica del qual contribueix un cert gen o *locus*. Si la seqüència de nucleòtids del material genètic que constitueix el locus és molt llarga, es pot considerar que cada mutació origina un nou alel, sempre diferent dels que abans hi havia a la població, amb un efecte sobre el caràcter quantitatiu lleugerament diferent dels efectes dels alelles dels quals prové per mutació. Així, si x representa l'efecte d'un alel sobre un cert caràcter, i $p(\xi)$ és la densitat de probabilitat que, un cop produïda una mutació, un alel amb efecte x muti en un alel amb efecte $x + \xi$, l'estat d'una població haploide a temps t és donat per una densitat $u(x, t)$ d'efectes al·lèlics, la dinàmica de la qual serà governada per

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = (m(x) - \bar{m}(t)) u(x, t) + \mu \left(\int_{-\infty}^{\infty} p(x - y) u(y, t) dy - u(x, t) \right), \quad (15)$$

on el terme de selecció és del tipus replicador i, per tant,

$$\bar{m}(t) = \int_{-\infty}^{\infty} m(x) u(x, t) dx$$

és l'eficàcia biològica mitjana de la població a temps t . Per la seva banda, μ és la taxa de mutació, i va multiplicada pel balanç entre les aportacions al canvi de freqüència de l'alel amb efecte x provinents per mutació d'alelles amb efecte y , representades per una integral de convolució, i les pèrdues causades per la mutació d'un alel d'efecte x a un alel d'efecte $y \neq x$. Com

ha estat el cas en tots els models que hem vist fins ara per a la dinàmica de freqüències relatives al·lèliques, si la condició inicial $u(x, 0)$ és integrable amb $\|u(\cdot, 0)\|_{L_1} = 1$, llavors $\|u(\cdot, t)\|_{L_1} = 1$ per a tot $t > 0$.

La primera hipòtesi pel que fa al procés de mutació que hom pot fer és suposar que la probabilitat que aparegui una mutació que provoqui un al·lel amb efecte $x + y$ a partir d'un al·lel d'efecte x sigui una funció decreixent del valor absolut de la diferència y entre els efectes. Això, en particular, comporta la consideració de densitats de probabilitat $p(x)$ simètriques respecte de l'origen i, a més, que la integral que apareix a (15) sigui una convolució entre la densitat de població $u(x, t)$ i $p(x)$.

Els equilibris de (15) són els que hem anomenat amb anterioritat *equilibris de selecció-mutació*, i seran les funcions de densitat $u^*(x)$ que compleixin l'equació integral

$$\mu \int_{-\infty}^{\infty} p(x - y) u^*(y) dy = (\mu + \bar{m}^* - m(x)) u^*(x) \quad (16)$$

amb $\bar{m}^* = \int_{-\infty}^{\infty} m(x) u^*(x) dx$. Les condicions que garanteixen l'existència i estabilitat (global) de solucions (estrictament) positives d'aquesta equació són ben conegudes (vegeu [3]). Ara bé, com que no és possible obtenir $u^*(x)$ explícitament, caldrà aproximar la integral si es vol obtenir una estimació de la variància de $u^*(x)$ i, per tant, poder donar una resposta (aproximada) a la pregunta que motivà el plantejament d'aquesta mena de models: *quanta variabilitat genètica es pot mantenir per acció únicament de la selecció i de la mutació?*

Kimura, a [27], va aproximar (15) desenvolupant $u^*(x)$ en sèrie de Taylor. D'aquesta manera, s'obté una estimació de la variància de l'equilibri $u^*(x)$ en funció de la variància de $p(x)$. Més concretament, si introduïm el canvi $y \rightarrow y + x$ dins de la integral i desenvolupem $u^*(x + y)$ en sèrie de Taylor al voltant de x , resulta

$$\begin{aligned} \int_{-\infty}^{\infty} p(x - y) u^*(y) dy &= u^*(x) + \frac{du^*(x)}{dx} \int_{-\infty}^{\infty} y p(-y) dy \\ &\quad + \frac{1}{2} \frac{d^2 u^*(x)}{dx^2} \int_{-\infty}^{\infty} y^2 p(-y) dy + \dots \end{aligned}$$

on les integrals que apareixen en el desenvolupament són els moments centrals de la densitat de probabilitat $p(x)$ de les mutacions. Si ara prenem per $p(x)$ una $N(0, \sigma_p^2)$ —com a [27]—, la primera integral del desenvolupament val zero, i si, a més, la variància σ_p^2 és petita, la resta de termes d'ordre més gran a dos els podem ignorar. Finalment, l'equació dels equilibris que en resulta és

$$\frac{1}{2} \mu \sigma_p^2 \frac{d^2 u^*(x)}{dx^2} = (m(x) - \bar{m}) u^*(x).$$

Per poder donar una estimació de la variància de u^* , encara cal dir alguna cosa sobre la funció de replicació $m(x)$, que mesura l'eficàcia biològica de l'al·lel d'efecte x . L'elecció de $m(x)$ dependrà del tipus de selecció que es vulgui

considerar. En cas de suposar una selecció estabilitzadora, caldrà donar preferència a al·lels amb efectes intermedis (vegeu la secció 2) i, per tant, l'exemple estàndard, ja considerat a [27], és prendre $m(x) = -s x^2$, $-\infty < x < \infty$, essent s la intensitat de selecció. En aquest cas, els equilibris compleixen l'equació

$$\frac{1}{2} \mu \sigma_p^2 \frac{d^2 u^*(x)}{dx^2} = s \left(x^2 - \int_{-\infty}^{\infty} y^2 u^*(y) dy \right) u^*(x).$$

De la simetria de $p(x)$ i $m(x)$ respecte de l'origen, se segueix que $u^*(x)$ serà també simètrica respecte de $x = 0$. De fet, una comprovació directa mostra que $u^*(x)$ de tipus gaussià de mitjana zero i variància

$$\sigma_{u^*}^2 = \sqrt{\frac{\mu \sigma_p^2}{s} \frac{2}{2}}$$

és l'única solució positiva amb $\int_{-\infty}^{\infty} u^* = 1$ (vegeu [3] per a més detalls). Així doncs, s'obté de manera força elegant una estimació de la variància genètica que pot ser mantinguda en les poblacions sota l'acció d'una selecció estabilitzadora i la hipòtesi d'una distribució gaussiana dels efectes de les mutacions. Com és d'esperar, $\sigma_{u^*}^2$ decreix quan augmenta la intensitat de selecció s , i augmenta quan així ho fa la taxa de mutació μ i/o la variància σ_p^2 de la densitat de probabilitat de les mutacions.

Aquesta aproximació al problema de l'estimació de la variància de l'equilibri de selecció-mutació, anomenada *aproximació al·lèlica gaussiana*, va ser feta per Kimura el 1965 i tingué una gran influència en el desenvolupament posterior de la genètica de poblacions quantitativa. En particular, durant els anys setanta i vuitanta, va ser generalitzada emprant altres distribucions no gaussians per a la densitat de mutacions $p(x)$ (com, per exemple, distribucions Γ), i es van considerar models amb múltiples *loci*, tant amb presència de lligament genètic en poblacions diploides com sense. A més, aproximacions diferents que permeten obtenir altres estimacions de $\sigma_{u^*}^2$ varen ser formulades durant els anys vuitanta i noranta (vegeu [3, capítol 4]).

Amb una motivació diferent, A. Calsina i C. Perelló publiquen els seus primers treballs sobre models d'evolució fenotípica a final dels vuitanta ([4], [5]), amb la idea de donar una explicació del mecanisme d'aparició de noves espècies, prenent com a punt de partida els models de presa i depredador i els models de competència en ecologia. La idea central d'aquests treballs, i dels que apareixeran durant els anys noranta ([6], [7]), és suposar una població descrita per una densitat $u(x, t)$ respecte d'una característica fenotípica contínua, hereditària i amb influència en l'eficàcia biològica dels individus, i modelitzar l'aparició de noves mutacions com un procés de difusió en l'espai de característiques fenotípiques $I = [a, b] \subset \mathbb{R}$. El terme de mutació, doncs, serà donat per $\frac{\partial}{\partial x} \left(\mu \frac{\partial}{\partial x} u \right)$, interpretant $\mu(x)$ com la taxa de mutació. D'altra banda, el terme de selecció en els models és un terme de competència (per un recurs) de tipus logístic.

L'equació bàsica sobre la qual Calsina i Perelló construeixen els models és

$$\frac{\partial u(x, t)}{\partial t} = \left(r(x) - \int_a^b c(y) u(y, t) dy \right) u(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \left(\mu(x) \frac{\partial}{\partial x} u(x, t) \right), \quad (17)$$

amb condició de frontera $u(a, t) = u(b, t) = 0$. En aquest model $r(x)$ és la taxa intrínseca de reproducció dels individus amb característica fenotípica $x \in [a, b]$; $c(x)$ és el coeficient de competència; i $u(x, t)$ és la densitat d'individus respecte d'una determinada característica fenotípica, els valors de la qual es consideren hereditaris i subjectes a mutació. En la majoria dels casos, $c(x) \equiv c$ i la taxa de reproducció $r(x)$ se suposa creixent amb x i, per tant, acaba prenent-se simplement com a x . La variable x és una característica fenotípica amb una relació directa amb l'eficàcia biològica dels individus. Per exemple, en models semblants de selecció i mutació sobre evolució en virus, la característica que es considera és el grau de virulència o infectivitat de les diferents soques víriques (vegeu [36], [39]).

A diferència del que succeeix amb l'equació del continu d'al·lells, la norma L_1 de les solucions de (17) amb condició inicial $u_0(x)$ amb $\|u_0\|_{L_1} = 1$ no és mantindrà constant i igual a 1. Això és degut al fet que no s'està pensant en l'evolució temporal de les freqüències fenotípiques relatives. D'una banda, el terme de selecció modelitza la competència entre els diferents individus i, en general, no es restringeix al tipus replicador. De l'altra, les condicions de frontera del problema de valor inicial són de Dirichlet homogènies i, per tant, dissipatives. Aquest darrer fet comporta que, per tenir garantida l'existència d'un equilibri positiu de (17), cal suposar una taxa de mutació $\mu(x)$ prou petita per tal d'evitar una pèrdua massa gran d'individus per les fronteres $x = a$ i $x = b$ a causa de la dispersió que introdueix la mutació (vegeu [6]). Aquesta condició desapareix quan es consideren condicions de frontera de Neumann homogènies o de flux zero (com a [7], [33]), més adients en el context de la genètica de poblacions.

Sota hipòtesis adients, el comportament asimptòtic de les solucions de (17) és ben conegut gràcies al fet que aquesta equació, com també l'equació (15) de Kimura, es pot escriure en forma abstracta com a

$$u'(t) = A u(t) - u(t) \int_a^b c u(t) \quad (18)$$

essent A un operador lineal amb un valor propi positiu, simple i estrictament dominant λ^* , i generador infinitesimal d'un semigrup e^{At} de classe C_0 en un espai de funcions X adient. En aquest cas, les solucions poden expressar-se com a $u(t) = T(t) e^{At} u_0$, essent $T(t)$ la solució de l'equació diferencial que resulta de substituir $u(x, t)$ a (18) amb $T(0) = 1$. Aquest fet permet a Calsina i Perelló obtenir una descripció completa de la dinàmica de (18) i, en particular,

de la de (17). En efecte, sota condicions prou generals, existeix un únic equilibri positiu $u^*(x)$ de (18), múltiple de la funció pròpia de A associada al valor propi λ^* , que és atractor global a X de tota solució amb condició inicial $u_0 > 0$.

És interessant adonar-se de la semblança de les equacions (6) i (18), així com de les respectives dinàmiques. En ambdós casos, a més, la part lineal de les equacions és la que determina la forma de l'equilibri u^* al qual tendeixen totes les solucions amb condició inicial positiva, ja que u^* és proporcional al vector propi associat al valor propi dominant de la matriu A , $n \times n$, en el cas de (6), i proporcional a la funció pròpia de l'operador lineal A , generador d'un semigrup C_0 , en el cas de (18).

La principal contribució d'aquests treballs de Calsina i Perelló és la formulació de models de sistemes ecològics tipus presa i depredador, i d'espècies en competència, en què una de les espècies evoluciona respecte a una determinada característica fenotípica com pot ser, per exemple, la capacitat defensiva en el cas de les preses, o l'habilitat depredadora per a un cert recurs en el cas dels depredadors (vegeu [6]). Aquests models permeten abordar la qüestió de l'aparició de noves espècies d'una manera diferent de la tradicional de la genètica de poblacions, que sol considerar l'aïllament geogràfic de les poblacions com a raó principal. En particular, en el cas d'un sistema amb una presa i un depredador, el model és descrit per les equacions

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \left(x - \int_a^b u\right) u - \gamma(x) u v + \mu \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \\ \frac{dv}{dt} &= \left(-m + \int_a^b u\right) v,\end{aligned}$$

on, per simplicitat, $c(\gamma) \equiv 1$ i $\mu(x) \equiv \mu$, i on se suposa que la presa és l'espècie que evoluciona i que, sense la presència del depredador, té una dinàmica donada per (17). La taxa de captures, $\gamma(x) u v$, és funció de la pressió de depredació $\gamma(x)$ que se suposa funció creixent de la taxa de reproducció x : a una millor capacitat reproductiva li correspondrà una pitjor capacitat defensiva davant del depredador. De manera semblant, aquests autors també plantegen models en què el depredador és el que evoluciona davant l'opció de dues preses diferents ([7]), i models d'espècies en competència en què les dues espècies estan sotmeses a mutació. En aquest darrer cas, però, una de les espècies en competència es considera també distribuïda respecte d'una segona característica fenotípica contínua, la mutació de la qual es modelitza d'acord amb el corresponent terme de difusió ([4], [5], [6]).

La forma dels equilibris quan la taxa de mutació μ es fa molt petita, tant de (17) com dels sistemes presa-depredador, ha estat també objecte d'estudi a [6], [7]. Un dels objectius era veure la seva relació amb els equilibris anomenats *evolutivament estables* dels sistemes límit sense mutació. En particular, per a un model amb un depredador que muta respecte d'una característica fenotípica x i dues preses que no, a [7] es demostra que la densitat d'equilibri $u^*(x)$ del depredador es concentra al voltant de l'equilibri u_* del sistema

sense mutació amb el valor de x que correspon a una estratègia evolutiva estable (vegeu [23] per a definicions). Un segon objectiu era l'obtenció d'equilibris que fossin bimodals, de manera que els valors òptims de x , des d'un punt de vista evolutiu, serien aquells on se situen els màxims locals de u^* . Aquests màxims serien, doncs, l'origen d'una possible futura divergència evolutiva entre els individus d'una mateixa població.

Traslladats a un context diferent, però per al qual aquests models són igualment vàlids, aquests equilibris bimodals serien els que ajudarien a superar la «paradoxa de l'evolució prebiòtica» comentada en la secció 4, ja que serien precursors de dues quasiespècies diferents. En altres paraules, considerar la competència de les seqüències d'ARN pels diferents elements (nucleòtids) que les formen podria ser una manera alternativa a la replicació amb interaccions catalítiques proposada per Eigen per superar el llindar de complexitat. Fixem-nos, en canvi, que els termes de selecció a (15) i (17) són la versió contínua de (7), el model de quasiespècies sense mutació, i, per tant, són aplicables les mateixes objeccions fetes, en el context de l'evolució prebiòtica, als models que tan sols tenen en compte la replicació sense interacció de les diferents seqüències. Una qüestió apareix, doncs, de manera natural: com hauríem de pensar la versió contínua de (6), és a dir, una versió que inclogués la interacció en la replicació de diferents tipus d'individus, per tenir equilibris bimodals en models d'evolució fenotípica plantejats amb una sola equació? Un terme de selecció on les taxes de replicació fossin una convolució de la densitat $u(x, t)$ amb un nucli $k(x, y)$ podria ser una manera d'abordar el problema. El nucli $k(x, y)$ representaria la interacció en la replicació d'individus amb un valor x de la característica fenotípica per part dels individus amb un valor $y \neq x$.

D'altra banda, l'estudi de la dinàmica dels models d'evolució fenotípica representats per sistemes d'equacions tipus presa i depredador no està del tot tancat. Per exemple, les condicions generals per a l'estabilitat asimptòtica de l'equilibri de coexistència (u^*, v^*) del sistema presa i depredador anterior, és encara una qüestió oberta quan la taxa de mutació μ pren valors allunyats del valor de bifurcació que origina l'aparició de (u^*, v^*) a partir de l'equilibri $(u_0^*, 0)$, on només és present la presa. És possible que (u^*, v^*) es torni inestable i origini per bifurcació un cicle límit estable, com sol ser el cas en els sistemes de presa i depredador sense mutació?

Per acabar, cal esmentar l'aparició recent de models d'evolució fenotípica en què, a més dels termes de mutació anteriors, s'afegeix un terme de recombinació genètica (vegeu [3], [33], [32]), una altra font important de variació en les poblacions, de naturalesa i conseqüències evolutives diferents de les de les mutacions puntuals. L'explicació i comentaris d'aquests models, però, es queden (de moment) al tinter.

Glossari de termes

Gen	Unitat bàsica de l'herència que ocupa una regió específica en el cromosoma i que té una funció específica (per exemple, conté la informació per a la síntesi d'una proteïna determinada).
Al·lel	Una de les diferents versions d'un gen presents en una població.
Locus	Regió específica d'un cromosoma on es troba un gen. Sovint s'utilitza com a sinònim de gen.
Genotip	Constitució genètica d'un organisme.
Fenotip	Conjunt de característiques observables d'un organisme produïdes per la interacció del seu genotip amb l'ambient. És la manifestació física de la informació continguda en el genotip.
Eficàcia biològica	Traducció de la paraula anglesa <i>fitness</i> que fa referència a una mesura quantitativa de la capacitat d'un organisme per sobreviure i transmetre els seus gens a la generació següent.
Espècie haploide	Aquella en què els seus individus només tenen una sola còpia dels seus cromosomes.
Espècie diploide	Aquella en què els seus individus tenen dues còpies dels seus cromosomes autosòmics i dos cromosomes per a la determinació sexual (XX/XY).
Individu homozigot/heterozigot	Individu diploide que té les mateixes/diferents versions d'un gen en els seus dos locus.

Referències

- [1] AYALA, F. J. *La naturaleza inacabada: Ensayos entorno a la evolución*. Col·lecció Salvat/Ciència, núm. 10. Barcelona: Editorial Salvat, 1994.
- [2] BOMZE, I.; BÜRGER, R. «Stability by maturation in evolutionary games». *Games and Economic Behaviour*, 11, (1995), 46-172.
- [3] BÜRGER, R. *The mathematical theory of selection, recombination, and mutation*. Wiley, 2000.
- [4] CALSINA, A.; PERELLÓ, C. «Modelos matemáticos de evolución darwiniana». *Actas de la Reunión Matemática en honor a A. Dou*. Universidad Complutense de Madrid, 1989, 63-75.
- [5] CALSINA, A.; PERELLÓ, C. «La matemática de la evolución biológica». *Actes del XI CEDYA*. Universidad de Málaga, 1989, 73-82.

- [6] CALSINA, A.; PERELLÓ, C. «Equations for biological evolution». *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh*, 125A (1995), 939–958.
- [7] CALSINA, A.; PERELLÓ, C.; SALDAÑA, J. «Non-local reaction-diffusion equations modelling predator-prey coevolution». *Publicacions Matemàtiques*, 38, (1994), 315–325.
- [8] CROW, J. F.; KIMURA, M. «The theory of genetic loads». *Proc. XI Int. Conf. Genetics*, v. 2, 495–505. Oxford: Pergamon Press, 1965.
- [9] CROW, J. F.; KIMURA, M. *An introduction to population genetics theory*. Nova York: Harper and Row, 1970.
- [10] DAWKINS, R. *The extended phenotype*. Oxford: Freeman, 1982.
- [11] EIGEN, M. «Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules». *Die Naturwissenschaften*, 58, (1971), 465–523.
- [12] EIGEN, M.; SCHUSTER, P. «The hypercycle. A principle of natural self-organisation. Part A: Emergence of the hypercycle». *Naturwissenschaften*, 64, (1977), 541–565.
- [13] EIGEN, M.; MCCASKILL, J.; SCHUSTER, P. «The molecular quasispecies». *Adv. Chem. Phys.*, 75, (1989), 149–263.
- [14] EWENS, W. J. «An interpretation and proof of the fundamental theorem of natural selection». *Theoretical Population Biology*, 36, (1989), 167–180.
- [15] FISHER, R. A. «The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance». *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52, (1918), 399–433.
- [16] FISHER, R. A. «On the dominance ratio». *Proceedings of the Royal Society of Edinburgh*, 42, (1922), 321–341.
- [17] FISHER, R. A. *The genetical theory of natural selection. A complete variorum edition*. Oxford University Press, 1930.
- [18] FISHER, R. A. «The wave of advance of advantageous genes». *Annals of Eugenics*, 7, (1937), 355–359.
- [19] GILLESPIE, J. H. *Population Genetics: A concise guide*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998.
- [20] HADELER, K. P. «Stable polymorphisms in a selection model with mutation». *SIAM Journal of Applied Mathematics*, 41, (1981), 1–7.
- [21] HALDANE, J. B. S. *The causes of evolution*. Londres: Longsman, Green, 1932.
- [22] HOFBAUER, J.; SIGMUND, K. *The theory of Evolution and dynamical systems*. Cambridge: LMSST 7, Cambridge University Press, 1988.
- [23] HOFBAUER, J.; SIGMUND, K. *Evolutionary games and population dynamics*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
- [24] HOFBAUER, J.; MALLET-PARET, J.; SMITH, H. L. «Stable periodic solutions for the hypercycle system». *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 3, (1991), 423–436.

- [25] KIMURA, M. «Solution of a process of random genetic drift with a continuous model». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 41, (1955), 144-150.
- [26] KIMURA, M. «Diffusion models in population genetics». *Journal of Applied Probability*, 1, (1964), 177-232.
- [27] KIMURA, M. «A stochastic model concerning the maintenance of genetic variability in quantitative characters». *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 54, (1965), 731-736.
- [28] KIMURA, M.; CROW, J. F. «The number of alleles that can be maintained in a finite population». *Genetics*, 49, (1964), 725-738.
- [29] KIMURA, M.; OHTA, T. «On the probability of fixation of mutant genes in a population». *Genetics*, 47, (1962), 713-719.
- [30] KIMURA, M.; OHTA, T. «Protein polymorphism as a phase of molecular evolution». *Nature*, 229, (1971), 300-301.
- [31] LEWONTIN, R. C. *The genetic basis of evolutionary change*. Nova York: Columbia University Press, 1974. [Traducció a l'espanyol d'Edicions Omega, Barcelona, 1979.]
- [32] MAGAL, P. «Mutation and recombination in a model of phenotype evolution». *Journal of Evolution Equations*, 2, (2002), 21-39.
- [33] MAGAL, P.; WEBB, G. F. «Mutation, selection, and recombination in a model of phenotype evolution». *Discrete and Continuous Dynamical Systems*, 6, (2000), 221-236.
- [34] NOWAK, M. A.; KOMAROVA, N. L.; NIYOGI, P. «Evolution of universal grammar». *Science*, 291, (2001), 114-118.
- [35] NOWAK, M. A.; MAY, R. M. *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- [36] SALDAÑA, J.; ELENA, S. F.; SOLÉ, R. V. «Coinfection and superinfection in RNA virus populations: A selection-mutation model». *Mathematical Biosciences*, 183, (2003), 135-160.
- [37] STADLER, P. F.; SCHUSTER, P. «Mutation in autocatalytic reaction networks -An analysis based on perturbation theory». *Journal of Mathematical Biology*, 30, (1992), 597-632.
- [38] TAYLOR, P.; YONKER, L. «Evolutionarily stable strategies and game dynamics». *Mathematical Biosciences*, 40, (1978), 145-156.
- [39] TSIMRING, L. S.; LEVINE, H.; KESSLER, D. «RNA virus evolution via a fitness-space model». *Physical Review Letters*, 76, (1996), 4440-4443.
- [40] YATES, F.; MATHER, K. «Ronald Aylmer Fisher 1890-1962». *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society of London*, 9, (1963), 91-120.
- [41] WRIGHT, S. «Systems of mating». *Genetics*, 6, (1921), 111-178.
- [42] WRIGHT, S. «Coefficients of inbreeding and relationship». *American Naturalist*, 56, (1922), 330-338.

- [43] WRIGHT, S. «Evolution in Mendelian populations». *Genetics*, 16, (1931), 97-159.
- [44] WRIGHT, S. «Evolution in populations in approximate equilibrium». *Journal of Genetics*, 30, (1935), 257-266.

DEPARTAMENT D'INFORMÀTICA I MATEMÀTICA APLICADA
ESCOLA POLITÈCNICA SUPERIOR
UNIVERSITAT DE GIRONA
AV. LLUÍS SANTALÓ, S/N
17071, GIRONA
jsaldana@ima.udg.es