

Reflexiones sobre complejidad en biología

A. Marcos / M. Bertolasso

Sesión de seminario en la *Università Campus Biomedico* (Roma)

26-09-2008

1. *È vero che l'irriducibilità dei livelli altro non è che una manifestazione dell'insufficienza del riduzionismo? Sarebbe vero quindi che l'emergentismo possa essere la risposta definitiva al problema della complessità biologica?*

En mi opinión el reduccionismo es verdaderamente insuficiente. No obstante, un trabajo que pretenda señalar los defectos del reduccionismo debería también reconocer los méritos de dicha perspectiva, al menos como metodología que ha llevado a descubrimientos importantes. El reconocimiento de los defectos y también de los méritos del reduccionismo permite abogar por un pluralismo metodológico. El pluralismo metodológico, a su vez, evita la identificación entre metodología y ontología. La transformación de recomendaciones metodológicas en restricciones ontológicas ha constituido, a mi modo de ver, un grave defecto del pensamiento científico moderno. Por ejemplo, una metodología mecanicista puede ser útil en ciertas investigaciones. Pero eso no constituye una base suficiente para la afirmación ontológica de que el universo *es en realidad* una gran máquina. Estudiar el cerebro humano como si fuera un computador puede ser metodológicamente adecuado en algunos casos. Pero eso no nos autoriza para afirmar que *en realidad no es más que* un computador. Mi recomendación, en resumen: reconocimiento de méritos y defectos del reduccionismo; argumentación a favor del pluralismo metodológico; argumentación en contra de la simple identificación entre metodología y ontología.

A mio parere, il riduzionismo è davvero insufficiente. Tuttavia, un lavoro che mira a sottolineare le carenze del riduzionismo deve anche riconoscere i meriti di tale prospettiva, almeno come una metodologia che ha portato a importanti scoperte. Il riconoscimento dei limiti e anche dei meriti permette auspicare un pluralismo metodologico che, a sua volta, impedisce l'identificazione tra ontologia e metodologia. La trasformazione delle raccomandazioni metodologiche in restrizioni ontologiche è diventato, a mio avviso, un grave difetto del pensiero scientifico moderno. Ad esempio, una metodologia meccanicistica può essere utile in determinate ricerche, ma non costituisce una base sufficiente per l'affermazione ontologica che l'universo è *in realtà* una grande macchina. Studiare il cervello umano come un computer può essere metodologicamente valido in alcuni casi. Ma questo non ci permette di dire che *in realtà* non è nulla più ((nient'altro che un computer)) di un computer. La mia raccomandazione, in breve: riconoscimento dei meriti e delle carenze del riduzionismo; argomento a favore del pluralismo metodologico; argomento contro la semplice identificazione tra ontologia e metodologia.

Respecto del emergentismo. Es una tesis atractiva, pero se ha señalado ya que tiene un riesgo. Puede convertirse en un mero nombre para algo que se ignora. De las relaciones entre moléculas surge algo más que la mera suma de las mismas o de sus propiedades. No sabemos nada de ese proceso de surgimiento de lo complejo a partir de lo simple. Pero al darle un nombre, emergencia, nos parece que hemos avanzado algo. No digo que las cosas tengan que ser así necesariamente. Señalo únicamente un riesgo del concepto de emergencia: que puede ser utilizado como velo de nuestra ignorancia (permitidme hacer un poco de abogado del diablo).

Per quanto riguarda l'emergentismo: Si tratta di una proposta attraente, ma già è stato evidenziato che presenta un rischio. Può infatti diventare un semplice nome di qualcosa che si ignora. Dalle

relazioni tra molecole emerge *qualcosa di più* della somma delle stesse o delle loro proprietà. Non sappiamo nulla di quel processo per cui il complesso sorge da ciò che è più semplice ((processo di "creazione" del complesso da ciò che è più semplice). Tuttavia, dandogli un nome, emergenza, riteniamo di aver compiuto qualche progresso. Non sto dicendo che le cose debbano necessariamente essere così. Vorrei soltanto sottolineare un rischio del concetto di emergenza, che può essere utilizzato come un velo della nostra ignoranza (permettetemi di fare un po' l'avvocato del diavolo).

Para mí la respuesta el debate sobre el reduccionismo nos lleva necesariamente al plano ontológico. La cuestión es: qué existe, qué tipo de cosas hay en el universo. Si pensamos que los constituyentes primeros de la realidad son sólo las partes simples, átomos o moléculas, incluso partículas subatómicas o fuerzas elementales, entonces será muy difícil, tal vez imposible, construir, vía emergencia o de cualquier otro modo, los organismos complejos. En mi opinión, deberíamos admitir una ontología pluralista, con partículas y fuerzas elementales, pero también con vivientes complejos como componentes primigenios de la realidad. Si reconocemos que cada viviente es una sustancia, una entidad por sí mismo, entonces será posible explicar la relación entre sus partes y la relación de las partes con el todo. Si vemos cada viviente sólo como el resultado de la agregación de partes, resultará muy difícil justificar ese *algo más* a que hace referencia la hipótesis emergentista. Porque ese *algo más* es la propia sustancia, el viviente como tal, que se ha formado por diferenciación, no por agregación de partes preexistentes. Su reconocimiento como sustancia explica también su capacidad causal (causalidad top-down). Esto conecta ya con la siguiente pregunta.

Per me la risposta del dibattito sul riduzionismo ci porta necessariamente al livello ontologico. La domanda è: cosa esiste, che tipi di cose ci sono in l'universo. Se pensiamo che i primi componenti della realtà sono solo le parti semplici, atomi o molecole, comprese le particelle subatomiche e le forze elementari, sarà allora molto difficile, forse impossibile, costruire, attraverso l'emergenza o in qualunque altro modo, i organismi complessi. A mio parere, dovremmo ammettere una ontologia pluralista, con particelle e forze elementari, ma anche con viventi complessi come componenti della realtà primordiale. Se si riconosce che ogni essere vivente è una sostanza, un ente di per sé, allora sarà possibile spiegare il rapporto tra le loro parti, e il rapporto tra le parti e l'insieme. Se vediamo ogni vivente solo come il risultato della somma delle parti, sarà difficile giustificare questo "qualche cosa di più" a cui l'emergentismo fa riferimento. Perché questa cosa di più è la sostanza stessa, il vivente, che si è formato mediante un processo di differenziamento ((per differenziamento)), non da aggregazione di parti pre-esistenti. Il suo riconoscimento come sostanza spiega anche la sua capacità di divenire ((essere)) causa a sua volta (causalità "top-down"). Questa idea si connette già con la prossima domanda.

2. Il "problema della complessità" si pone a livello del "problema della causalità" (top-down causality VS bottom-up causality) o della finalità/organizzazione/programmazione degli organismi viventi (olismo)?

Cada viviente, como sustancia que es, actúa sobre sus partes. Las organiza y coordina de modo que resulten funcionales, es decir, que actúen a favor del conjunto, de la totalidad, del viviente como tal. En este sentido la causalidad top-down está vinculada a la finalidad y funcionalidad. Existen actualmente dos teorías principales de la funcionalidad biológica. Una teoría sistémica (Cummins, 1975) y

una teoría seleccionista (Wright, 1973). Esta segunda se pregunta más bien por la génesis o el origen de la funcionalidad en organismos vivos. La respuesta es que la funcionalidad aparece por el efecto de la selección natural. Es funcional lo que resulta de un proceso selectivo. La teoría sistémica se pregunta por la contribución de una parte al funcionamiento del sistema al que pertenece. La teoría sistémica de la funcionalidad, aplicada a los seres vivos, presenta aspectos positivos y también defectos. Puede ser considerado como un defecto su sesgo relativista. Es decir, para esta teoría las funciones no están ahí, en la realidad, porque no lo están los sistemas como tales. Es el observador el que decide delimitar una cierta parte de la realidad como un sistema, y en consecuencia establece lo que son sus funciones. Por ejemplo, puedo considerar un automóvil como un sistema, cuya función es el transporte. Dentro de este sistema, el motor tiene su función, así como las ruedas. Su función consiste en la contribución que hacen a la función del sistema. La función del motor es impulsar y la de las ruedas convertir ese impulso en desplazamiento. Pero puedo considerar el automóvil como parte de una orquesta de música contemporánea. Aquí su función es producir un sonido. La función del motor es generar ese sonido y la de las ruedas meramente soportar el peso del "instrumento". Esta visión de las funciones no parece muy adecuada para los seres vivos, cuya existencia como totalidades funcionales es objetiva. Cuando hablamos de *Systems Biology*, de la aplicación de la teoría de sistemas a la comprensión de los seres vivos como totalidades funcionales y de las funciones de sus partes, habría que considerar (y tratar de evitar) el sesgo relativista de la teoría sistémica de las funciones. De nuevo aparece el problema ontológico: las funciones de las partes son entidades reales si lo es el viviente como sustancia.

Ogni essere vivente, come sostanza è che, agisce sulle proprie parti. Le organizza e coordina in modo che risultino funzionali, cioè, che agiscano a favore della totalità del vivente in quanto tale. In questo senso la causalità "top-down" è legata alla finalità e alla funzione. Ci sono attualmente due principali teorie di la funzionalità biologica. Una teoria sistemica (Cummins, 1975) e una teoria selezionistica (Wright, 1973). Questa seconda si pone, principalmente, la domanda sulla genesi o sull'origine della funzionalità negli organismi viventi. La risposta è che la funzionalità appare come risultato della selezione naturale. È funzionale quello che è effetto ((prodotto)) di un processo selettivo. La teoria sistemica si domanda quale sia il contributo di una parte rispetto al funzionamento dell'insieme, del sistema a cui appartiene. La teoria della funzionalità sistemica, applicata agli esseri viventi, presenta aspetti positivi e anche limiti: l'inclinazione verso il relativismo può venire considerata uno di questi. Cioè, secondo questa teoria le funzioni non sono lì, nella realtà, perché non vi stanno i sistemi come tali. È l'osservatore che decide di delimitare una certa parte della realtà come un sistema e, quindi, determina quali sono le sue funzioni. Ad esempio: posso considerare un'automobile come un sistema, la cui funzione è il trasporto. In questo sistema, il motore ha il suo ruolo, così come le ruote. La loro funzione consiste nel contributo che danno alla funzione del sistema nel suo insieme. La funzione del motore è d'impulso e le ruote trasformano tale impulso in locomozione ((movimento, spostamento)). Ma posso considerare l'auto come parte di un'orchestra di musica contemporanea. Qui, il suo ruolo è quello di produrre un suono. La funzione del motore è quella di generare il suono, e le ruote si limitano a sostenere il peso dello "strumento". Questa visione delle funzioni non sembra essere molto adatta per gli organismi viventi, la cui esistenza come totalità funzionali ((FUNZIONANTI?)) è chiaramente obiettiva. Quando si parla di *System Biology*, cioè dell'applicazione della teoria dei sistemi alla comprensione degli esseri viventi come unità funzionali ((cfr. sopra)) e delle funzioni delle loro parti, sarebbe necessario

considerare (per cercare di evitare) la distorsione relativistica della teoria sistemica delle funzioni. Ancora una volta appare qui il problema ontologico: le funzioni delle parti sono delle vere e proprie entità se il vivente, in se stesso, viene trattato come una sostanza reale.

3. La complessità, assunta come peculiarità (modo tipico) degli organismi viventi, rimanda in ultima analisi all'autopoiesi o anche ad altri elementi tipici/definitivi della vita biologica?

Aquí se pregunta por la relación entre complejidad y vida. Creo que hay que aclarar en primer lugar el tipo de implicación del que hablamos. Qué queremos afirmar, ¿que todos los seres vivos son complejos?, ¿qué todos los seres complejos son vivos? Creo que la segunda afirmación sería demasiado fuerte y difícil de sostener. Hay sistemas físicos no vivos muy complejos, también sistemas conceptuales, lógicos o matemáticos. Nos quedamos, pues, con la primera. Los seres vivos están todos ellos dotados de complejidad. Pero existen diferentes conceptos de complejidad. La complejidad computacional de Kolmogoroff, por ejemplo, no parece ser lo que caracteriza a los seres vivos. Si lo que se dice es que la complejidad *biológica* es una característica esencial de la vida, entonces se afirma muy poco, estamos ante una tautología. Es decir, antes de afirmar la complejidad de los seres vivos, necesitamos aclarar el propio concepto de complejidad y sus tipos. Tenemos que aclarar también, dado que el concepto es polisémico, qué tipo de complejidad se encuentra en los vivientes. Por otro lado, la complejidad no es la única característica distintiva de los vivientes. Su unidad, su intimidad (cierre incompleto respecto del medio que los rodea), son también características de los vivientes. Qué relación hay entre ellas y la complejidad sería también un tema interesante de estudio: ¿Se pueden reducir todas las características fenomenológicas de los vivientes a la complejidad, o son independientes entre sí?

Qui la domanda è sul nesso tra complessità e vita. Io credo che dobbiamo prima chiarire il tipo di implicazioni a cui si vuol fare riferimento. Cosa vogliamo dire?, che tutti gli esseri viventi sono complessi?, che tutti gli esseri complessi sono viventi? Credo che la seconda affermazione sarebbe troppo forte e difficile da sostenere. Ci sono sistemi fisici non vivi ma complessi, e sistemi concettuali, matematici o logici anche molto complessi. Quindi, consideriamo soltanto la prima affermazione. Tutti gli esseri viventi sono dotati di complessità. Ma ci sono diversi concetti di complessità. La complessità computazionale di Kolmogorov, per esempio, non sembra essere quella che caratterizza le cose viventi. Se ciò che viene detto è che la complessità *biologica* è un elemento essenziale della vita, allora si dice molto poco, questa è una tautologia. Prima di affermare la complessità del vivente, abbiamo bisogno di chiarire il concetto di complessità e i suoi tipi. Dobbiamo anche chiarire, dato che il concetto è polisemico, che tipo di complessità è presente nei viventi. D'altro canto, la complessità non è l'unica caratteristica che caratterizza i viventi. La sua unità, la sua "intimità" (la chiusura incompleta in relazione all'ambiente che li circonda), sono anche delle caratteristiche dei viventi. Quale rapporto ci sia tra di loro e la complessità sarebbe anche un interessante argomento di studio: È possibile ridurre tutte le caratteristiche fenomenologiche della vita alla complessità, o sono indipendenti le une dalle altre?

4. Si può parlare della complessità come attributo della patologia neoplastica? È questa complessità legata al cancro, alla sua natura, o al fatto che, in quanto patologia, compromette meccanismi che sono relazionati alla complessità dell'organismo vivente e alla sua peculiare organizzazione unitaria?

El cáncer como patología de la complejidad. Aquí todo lo que puedo aportar son preguntas. ¿Qué queremos decir? ¿Que el cáncer afecta a la complejidad del organismo, que la destruye o la deteriora? ¿O bien que el cáncer es una entidad compleja, una complejidad emergente, una especie de organismo en sí mismo? ¿O las dos cosas? Y si nos referimos a las dos cosas, cabe preguntar ¿Siempre se dan ambas en todo proceso neoplásico? ¿O bien existen dos tipos de cáncer: *i)* el que simplemente destruye o deteriora la complejidad del organismo, y *ii)* el que además se constituye como una nueva complejidad como un nuevo organismo o cuasi-organismo con funciones de crecimiento (proliferación) y reproducción (metástasis)?

Il cancro come una malattia della complessità. Qui tutto quello che posso fornire sono domande. Che cosa significa? *i)* Che il cancro colpisce la complessità dell'organismo, che la distrugge o la danneggia? O bene *ii)* che il cancro è un'entità complessa, una complessità emergente, una sorta di organismo in sé stesso? O entrambe le cose? E se ci riferiamo a questi due aspetti, possiamo chiederci se tutto il processo neoplastico presenta queste due facce? Oppure ci sono due tipi di tumore: *i)* uno che semplicemente distrugge o danneggia la complessità dell'organismo, e *ii)* un'altro che costituisce anche una nuova complessità, un nuovo organismo o quasi-organismo con le sue funzioni di crescita (proliferazione) e riproduzione (metastasi)?

Bioinformation and Complexity

Another approach to information appeared recently, based on the work of Kolmogorov (1965) and Ray Solomonoff (2003): the algorithmic or computational theory. Here, information is viewed as a special kind of complexity. Any sequence describing a text, image, or musical composition, etc., may be generated by means of a program and a suitable computer. If the sequence shows any regularity, symmetry, or redundancy, the program could be shorter than the sequence itself. If the sequence is more complex, or even chaotic, it will be less susceptible to compression, so the greater the complexity, the lesser the compressibility. Moreover, a general measure of complexity can be obtained by taking a universal Turing machine as the relevant computer, in which case a triadic relation could easily be detected: the algorithm or program is a message to a receiver based on the universal Turing machine, on a system of reference, viz., the compressed sequence.

It must be remembered that information, unlike complexity, is not a property of a single thing, but a relation among between at least three entities, so some remarks may be made on the relationship between Kolmogorov's complexity and bioinformation. First, the relationship between information and the complexity of a sequence is not a direct

one, that is, complexity cannot be simply equated with information. The need for a long program to generate a sequence does not translate directly into that sequence "having" a great deal of information. It would be counter-intuitive, for chaotic sequences would be the most informational ones. Kolmogorov's measure of complexity can distinguish between a crystal and a protein, but a relevant concept of bioinformation must also distinguish between a functional protein and a random peptidic compound.

Second, Kolmogorov's notion of complexity has also been used to calculate the informational content of an individual object as a direct function of the length of the shortest program describing or producing it. Here, we must remember the difference between things and words. When complexity is assessed from the compressibility of a description encoded/codified in a binary sequence, it could normally be referred to a universal Turing machine. The input into such a computer is a binary sequence, as is the output, so the computer cannot relate the description to the object itself. Therefore, a measure of the complexity of sequences is available, but this does not mean that we can calculate the complexity of the object described, because the information that a description gives about an object is always referred to a certain receiver in a concrete subject. For example, a DNA sequence is a good description of the three-dimensional structure of a protein to certain cytoplasmic machinery, but it would not make sense to say that it is generally, or for a Turing machine (see Rosen, 1985).

Third, there are doubts as to whether natural selection can explain the increase in complexity throughout evolution (Marcos, 1991a, 1992). After all, organisms exist that are very simple but seem perfectly adapted, a classic objection to Darwinism (Bertalanffy, 1968). The connection we have established between complexity and information may clarify the issue. Later variants in evolutionary succession may "take into account" those already existing, but not vice versa (Darwin, 1859; Rosen, 1985). Once an organism A is settled into its environment, any other organism B will adapt to this environment more effectively if it is equipped to relate informationally with A. This informational asymmetry means that both the environment and organisms become more and more complex, and so maintain their adaptational dynamics throughout evolution. In this regard, complex systems could be indicative of a complex environment, for more information is required to adapt to a complex environment than to exist in a simple one. The existence of living beings that adapt to an environment in which others already exist may ensure the survival of the latter, rather than threaten it, since the environment to which the new system adapts is also that on which they depend. Humanity's

acceptance of this idea is not unconnected with the increase in ecological awareness.

Il matematico britannico Babbage, nel XIX secolo, ha proposto questo argomento: una macchina programmabile è in grado di produrre un output di uno, due, tre, e così successivamente fino a uno milione. L'osservatore si aspetta che, dopo il numero uno milione, uscirà un milione e uno. Ma la macchina può produrre il numero 1.010.000 sempre seguendo lo stesso algoritmo.

Babbage ha applicato l'argomento al caso dell'origine delle specie. La natura sempre produce un organismo della stessa specie, come i loro genitori. Tuttavia, a volte vi è una nuova specie, un salto. Per l'osservatore vi è stata una violazione delle leggi della natura, o un miracolo. Tuttavia, la natura è sempre stata in grado di seguire lo stesso programma. Le nuove macchine programmabili hanno suggerito a lui quest'analogia.