

6th European Congress on SYSTEMS SCIENCE,
19th September 2005, PARIS



U.E.S
Union Européenne
de Systémique



AFSCET
Association Française
de Science des Systèmes

Pierre BRICAGE

Biologie, Faculté des Sciences, Université de Pau, avenue de l'Université, 64000 Pau FRANCE,
pierre.bricage@univ-pau.fr

The Metamorphoses of the Living Systems: The Associations for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and of Disadvantages.¹

10 p. Available at <http://minilien.com/?R9E2rFXJlc>

**Les Métamorphoses du Vivant :
Les Associations à Avantages et Inconvénients Réciproques et Partagés.**

COMPLEMENTARY DATA & SUPPLEMENTARY REFERENCES.

(They were quoted with * in the main text and figures)

+ 9 p. Available at <http://minilien.com/?LUeZbdsNCH>

¹ **Key words:** cell, ecoexotope, endophysiotope, emergence, "hosting capacity", "keystone partner", level of organisation, metamorphosis, mode of integration, moneres, parceners, "to eat" and "not to be eaten", "to host" and "to be hosted", virus.

Complementary Data & Supplementary References : 1. Text.

Ces associations émergent d'une adéquation, pour chaque partenaire et par sa chaque partenaire, entre la capacité d'être accueilli de son ENDO et la capacité d'accueil de son EXO. Cela n'est possible que par la perte, et simultanément par chaque "parçonnier"², de la capacité de détruire l'autre.

1. Écoexotopie, endophysiotopie, intégration et organisation.

Un neurone³ résulte de la juxtaposition d'une cellule (à l'origine du corps cellulaire) et d'une population de cellules (à l'origine de la gaine de Schwann). **Un neurone n'est pas une cellule !**

1a. Émergence et niveau d'organisation.

1b. Réseaux et mode d'intégration.

Une bactérie, compartiment délimité par 1 membrane frontière, interface entre EXO et ENDO est une monère (de niveau⁴ d'organisation i-1). **Une bactérie n'est pas une cellule !**

1c. Symbiose : à nouveau mode d'intégration, nouveau type d'organisation.

Un lichen est une "union indissociable" ...

C'est une association "**pour le meilleur et pour le pire**", à bénéfice uniquement global, qui existe depuis 600 millions d'années.⁵ !

Et, chaque fois que ce type d'association est recherché..., il est trouvé !⁶

2. Survivre c'est "transformer les inconvénients en avantages" et "éviter que les avantages deviennent des inconvénients"

2a. Ce qui est un inconvénient peut être un avantage et inversement.

Les mutations rendant les ailes vestigiales⁷ sont **un inconvénient pour la survie** d'une mouche. Les balanciers qui doublent la paire d'ailes normales sont indispensables à l'équilibre du vol. Au cours de l'évolution, ces ailes vestigiales, inaptées au vol, métamorphosées en un organe nouveau qui apparaît par apoptose⁸, sont devenues **un avantage pour la survie**.

2b. Survivre c'est "manger et ne pas être mangé".

Sur l'île de Florès ont coexisté des espèces, maintenant disparues, d'homme "nain"⁹ (de la taille d'un enfant), d'éléphant nain (de la taille d'un buffle) et de rat géant (plus gros qu'un lapin). Le rat était géant car une grande taille est un avantage en présence d'un prédateur¹⁰ (comme l'homme ou un varan).

2c. Les associations à partenaires à survies solidaires et réciproques.

3. Les métamorphoses¹¹ permettent de contenir les dangers de l'écoexotopie.

² BRICAGE P. (1993) *Au même pot au même feu : Las Claveries.*, p. 5-8. Bull. ass. ALBA n° 1.

<http://www.abbaveslaiques.asso.fr/bulletinsALBA/bullALBA01p0508.PDF>

³ LÉNA C. (2005) *Neurone.*, p. 2754-60. Encyclopédie thématique n° 19, Encyclopedia Universalis (Paris, France).

⁴ Tout niveau d'organisation est défini par **7 capacités fonctionnelles, mutuellement nécessaires et suffisantes** :

- la mobilisation de la matière et de l'énergie, - la réponse à des stimulations, - l'organisation (de l'endophysiotopie), - l'intégration (dans l'écoexotopie), - le mouvement, - la croissance, qui permettent de survivre, et - la reproduction (la capacité de se survivre).

BRICAGE P. (2002a) <http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf>

⁵ YUAN X. & al. (2005) *Lichen-Like Symbiosis 600 Millions Years Ago.*, p. 1017-20. Science n° 5724.

⁶ BRICAGE P. (2003) *Organisation, intégration et espace-temps des systèmes vivants.*, 31 p. Coll. Afscet (Andé, France). <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde03.pdf>

- La symbiose gingko-algue

Anonyme (2002a) *L'algue du gingko.*, p. 27. Pour La Science n° 297.

- La symbiose orchidée-champignon-arbre (et insecte)

Anonyme (2002b) *L'arbre, le champignon et l'orchidée.*, p. 10-1. Pour La Science n° 298.

SELOSSE M.A. & JULOU T. (2005) *Ménage à trois.*, p. 12. Pour La Science n° 331.

⁷ DAVID J. (1964) *Influence d'un inhibiteur de l'acide folique sur la morphogénèse de l'aile des hétérozygotes vestigial chez Drosophila melanogaster.*, p. 67-70. Annales de Génétique n° 7.

⁸ MORENO E. & al. (2002) *Cells compete for Decapentaplegic survival factor to prevent apoptosis in Drosophila wing development.*, p. 755-9. Nature n° 416.

⁹ "nain" mais pas forcément moins apte à la survie car "les petits cerveaux sont mieux câblés" ...

TIMSON J. (1990) *Miniature brains are wired more efficiently.*, p. 30. New Scientist n° 1727.

¹⁰ C'est un fait banal de l'évolution...

McNEILL A. (2003) *A Rodent as Big as a Buffalo.*, p. 1678-9. Science n° 5640.

¹¹ Une **métamorphose** associe 3 types d'événements :

- des **disparitions** de propriétés anciennes (définitivement perdues),
- des **apparitions** de propriétés nouvelles (**émergence**),

Le passage du stade larvaire (capacité de survivre) au stade adulte reproducteur (capacité de se survivre) peut être associée à **une réponse à une agression contenue**.

Cette métamorphose¹² affecte tous les niveaux d'organisation, de l'organisme à la cellule¹³ et à ses organites¹⁴.

Mais "Tout ne peut pas être, et les variations possibles sont limitées." Buffon (**figures 1 & 2**)

3a. La métamorphose du Rhizobium, l'ontogénie des nodules de légumineuses.

De nombreuses protéobactéries établissent des interactions à long terme avec des cellules eucaryotes.¹⁵ Il existe des bactéries libres fixatrices d'azote atmosphérique, mais elles sont à vie anaérobie. Elles tirent l'énergie dont elles ont besoin, pour cette très coûteuse fixation, de la fermentation¹⁶ de la cellulose (qui est la molécule la plus abondante de la biosphère terrestre). La structure de leur enveloppe est différente de celle des autres bactéries Gram-négatives anaérobies, elle ressemble à la fois à celle des bactéries Gram-positives (comme c'est le cas pour d'autres bactéries cellulolytiques), sans membrane externe doublant la membrane plasmique, et à celle des Gram-négatives, mais avec un peptidoglycane peu épais.

Au moins 3 gènes de la plante contrôlent la mise en place de l'association symbiotique.¹⁷

La synthèse de la leghémoglobine (protéine qui ressemble à la myoglobine du muscle) est une **propriété émergente de l'association**... En étant déposée entre les bactéroïdes séquestrés et les mitochondries (dont la membrane externe est une membrane de séquestration), elle **permet à la fois** la respiration mitochondriale qui fournit l'énergie indispensable à la fixation de l'azote (et qui nécessite de l'oxygène en abondance) et la vie strictement anaérobie des bactéroïdes¹⁸ (l'oxygène étant un poison toxique pour la réduction de l'azote).

Le bactéroïde **se comporte à la fois** comme un hydrogénosome¹⁹ et un peroxyosome²⁰, contrôlé par la cellule. Des plasmides²¹ et un génome composite²² lui donne **un potentiel de métamorphose, et d'exaptation, avec un faible fardeau génétique**.

Le dépôt de leghémoglobine disparaît avec la sénescence des bactéroïdes.²³

La séquestration des bactéroïdes permet leur retour à la vie libre (à la mort de la plante), ou le recyclage de leur matière par digestion par la cellule (à leurs morts).²⁴

3a1. L'invasion et la survie intra-cellulaire peuvent se faire selon 3 stratégies :

1 - Celle des Brucella et des Wolbachia, qui intégrées dans un endosome, séquestrées dans ce nouvel EXO, résistent à l'acidification lytique.

- Les Brucella, parasites responsables de la fièvre de Malte (la zoonose la plus répandue dans le monde, responsable d'avortements chez les Mammifères), empêchent l'activation des gènes d'apoptose

- des **remaniements** de propriétés anciennes modifiées.

Lors du passage de l'état larvaire (spécialisé dans la croissance en masse, capable de survivre mais pas de se survivre) à l'état adulte (capable de se survivre, spécialisé dans la croissance en nombre), chez les amphibiens ou les insectes, des changements moléculaires, physiologiques et anatomiques de l'ENDO de l'organisme permettent le changement d'EXO.

ABELOOS M. (1956) *Les métamorphoses*, 208 p. Armand Colin (Paris, France).

¹² GILBERT L. & al. (1996) *Metamorphosis*, 687 p. Academic Press (New York, USA).

¹³ TIKKU K. & SAXENA B.P. (1984) *Electron Microscopic studies on Metamorphosing Spermatids and Sperm in Red Cotton Bug Dysdercus koenigii F. (Heteroptera)*, p. 30-3. Zoologica Orientalis.

¹⁴ DEL RIO L.A. & al. (2002) *Reactive oxygen species, antioxidant systems and nitric oxide in peroxisomes*, p. 1255-72. J. Experimental Bot. n° 372.

¹⁵ BATUT J. & al. (2004) *The Evolution of Chronic Infection Strategies in the α -Proteobacteria*, p. 933-45. Nature Rev. Microbiol. n° 2.

¹⁶ LESCHINE S.B. & al. (1988) *Nitrogen Fixation by Anaerobic Cellulolytic Bacteria*, p. 1157-9. Science n° 242

¹⁷ LIE A.T. (1984) *Host genes in Pisum sativum L. conferring resistance to European Rhizobium leguminosarum strains*, p. 415-25. Plant and Soil n° 82.

¹⁸ BIROT A.-M. & al. (1983) *Nitrogen fixation in French-bean nodules in relation to ageing: role of bacteroids*, p. 715-22. Physiol. Vég. n° 21.

¹⁹ DREVON J.J. & SALSAC L. (1984) *Relations entre le métabolisme de l'hydrogène et la fixation d'azote par les nodosités de légumineuses*, p. 263-75. Physiol. Vég., n° 22.

²⁰ PUPPO A. (1986) *Peroxidatic activities of legume root nodules. Molecular and Physiological Aspects of Plant Peroxidases*, p. 396-404. Univ. Geneva (Genève, Suisse).

²¹ MERCADO-BLANCO J. & OLIVARES J. (1993) *Stability and transmissibility of the cryptic plasmids of Rhizobium meliloti GR4*, p. 477-85. Arch. Microbiol. n° 160.

²² GALIBERT F. & al. (2001) *The composite genome of the legume symbiont Sinorhizobium meliloti*, p. 668-72. Science n° 5530.

²³ VANCE C.P. & al. (1981) *Birdsfoot trefoil (lotus corniculatus) root nodules: morphogenesis and the effect of forage harvest on structure and function*, p. 505-18. Can. J. of Bot., n° 60.

²⁴ PFEIFFER N.E. & al. (1983) *Proteolytic Activity in Soybean Root Nodules*, p. 797-802. Plant Physiol. n° 71.

(dont l'expression entraîne la destruction de l'ENDO de la cellule, donc la disparition de l'EXO de survie de la bactérie), comme le font aussi les Bartonella.

- Les Wolbachia, parasites obligatoires d'Arthropodes et de Nématodes, transmises par les femelles, favorisent leur propagation en détournant le système hormonal de contrôle du sexe, elles féminisent les mâles (ou les tuent) et elles stérilisent les femelles non infectées.²⁵

2 - Celle des Rickettsia (parasites transmis par les tiques) qui s'échappent de leur endosome et s'établissent à l'état libre dans le hyaloplasme, en détournant à leur profit l'expression des gènes qui permettent la production des facteurs de croissance,

- comme R. prowazekii, responsable du typhus humain (utilisée comme arme biologique),

- comme le font aussi les Bartonella, et les Agrobacterium, responsables de tumeurs.

En plus, les Agrobacterium transfèrent dans le génome de la plante une partie de leur génome, un plasmide, qui s'intègre dans le génome cellulaire. Ce plasmide se comporte un viroïde, spécifique du noyau, inoffensif pour la bactérie, mais mortel pour la cellule, dont il détourne le fonctionnement au profit de la bactérie.

3 - Celle des Rhizobium, symbiotes²⁶ des Légumineuses, qui induisent aussi une tumeur, à cellules géantes dans lesquelles elles survivent, en établissant une association à avantages et inconvénients réciproques et partagés qui permet l'émergence de propriétés nouvelles au bénéfice de l'association (**figure 1**).

3a2. Chacune de ces stratégies est liée à un génome et à une métamorphose spécifiques.

Le génome des Brucella, et Bartonella, a la taille de celui d'une bactérie libre. Celui des Rickettsia, et Wolbachia, associées aux Arthropodes, est 2x à 3x plus petit. Leur vie parasitaire s'accompagne d'une perte génétique. Une partie des gènes utiles à la survie est, définitivement (Wolbachia) ou transitoirement (Agrobacterium), localisée dans le génome de l'hôte. Celui des Rhizobium est 2x à 3x plus volumineux. **La vie symbiotique s'accompagne d'une amplification génétique.**²⁷

Les mitochondries et les Rhizobium ont un ancêtre commun de type protéobactérien.

3b. Survivre c'est "manger et ne pas être mangé", pour se survivre : les virus.

Pour de nombreux virus cancérogènes²⁸, la destinée de la cellule infectée dépend à la fois des protéines du virus "accueilli" (protéines transformantes²⁹ reprogrammatriques³⁰), de celles de l'hôte "accueillant", leurs interactions³¹, et des protéines nouvelles nées de leur association, voire des interactions avec d'autres virus.³²

- La même protéine virale peut bloquer un canal membranaire, en position ouverte ou fermée (comme un chewing-gum qui en bloquant une serrure bloque la porte dans sa position préexistante³³).

- La même protéine cellulaire peut être impliquée dans la réplication d'un virus et l'apoptose ou la cancérisation de la cellule, selon le contexte viral.³⁴

Ce qui explique l'hétérogénéité de la maladie³⁵, des devenir observés, et la diversité des hôtes potentiels... (**figure 1**).

Pour que l'organisme survive, il faut que simultanément la cellule et le virus perdent (apoptose). Si l'un ou l'autre gagne (la cellule devenant tumorale, ou le virus lytique) l'organisme perd.³⁶

²⁵ VAVRE F. (2002) *La bactérie Wolbachia, parasite féministe.*, p. 34-9. Pour la Science n° 297.

²⁶ symbiote = **partenaire** dans l'association, "module", symbionte = l'association, l'organisme, nouvelle forme de vie.

²⁷ **Ibid** BATUT J. & al. (2004) *The Evolution of Chronic Infection Strategies in the α -Proteobacteria...*

²⁸ **virus d'Epstein-Barr** TAMURA S. & al. (1993) *Genotypic Analysis of Epstein-Barr Virus Associated with Nasopharyngeal Carcinoma of Japanese Patients.*, p. 246-9. Jpn J. Cancer Res. n° 84.

adénovirus FRISCH S.M. & MYMRYK J.S. (2002) *Adenovirus-5 E1A: Paradox and Paradigm.*, p. 328-38. Nature Rev. of Mol. Cell Biol. n° 3.

herpès virus de Kaposi CHANG Y. & al. (1994) *Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma.*, p. 1865-9. Science n° 266.

²⁹ SUZUKI T. & al. (2002) *New genes involved in cancer identified by retroviral tagging.*, p. 166-74. Nature Genet. n° 32.

³⁰ **Ibid** FRISCH & MYMRYK (2002)

³¹ KELLY G. & al. (2002) *Epstein-Barr virus-associated Burkitt lymphomagenesis selects for downregulation of the nuclear antigen EBNA2.*, p. 1098-104. Nature Medicine N° 8

³² **Ibid** CHANG & al. (1994)

³³ WANG G. & al. (2004) *Myxoma Virus M11L Prevents Apoptosis through Constitutive Interactions with Bak.*, p. 7097-111. J. Virol. n° 78.

³⁴ GRANJA A.G. & al. (2004) *Modulation of p53 Cellular Function and Cell Death by African Swine Fever Virus.*, p. 7165-74. J. Virol. n° 78.

³⁵ TRÉDANIEL J. (1995) *Maladie de Hodgkin: les gènes et le virus.*, p. 19-20. JIM n° 345.

³⁶ **Un traitement anticancéreux peut être à l'origine d'une infection virale.**

La cellule et le virus **ne peuvent gagner qu'ensemble**, en donnant éventuellement un nouveau type cellulaire³⁷ ou un nouveau type d'organisme s'il s'agit d'une cellule germinale.

3c. Toutes les combinaisons sont possibles (figure 1)

4. Les associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés.

Les organites, comme la mitochondrie, sont la cible de "phages" comme les potyvirus.³⁸

4a. "capacité d'accueil" et "capacité d'être accueilli".

4b. Le tout est à la fois plus et moins que la somme de ses parties.

- un troisième "larron"³⁹ vient à l'aide du virus...

La cytolysine produite, par le prédateur qui attaque une proie, ou par la proie attaquée qui se défend, peut faciliter l'action d'un virus fusionnant de la proie ou du prédateur. Les cytolysines bactériennes sont facilitatrices de l'infection du SV40.⁴⁰

Le tropisme d'un virus pour une cellule dépend aussi de son passé.⁴¹

4c. Les dangers⁴² peuvent être "contenus" ou "libérés" de multiples façons (fig. 2).

En détruisant les cellules, le virus détruit son EXO, dont la capacité d'accueil diminue.⁴³ Pour restaurer une capacité d'accueil suffisante, il faut que le virus change d'EXO ou change sa capacité d'être accueilli⁴⁴ : **il faut qu'il se métamorphose**. C'est ce que font bactériophages et rétrovirus à ARN, en s'intégrant sous forme ADN2 dans l'ADN de l'hôte, **hôte dont ils permettent la survie** contre les anciens virus, libres, ayant gardé l'ancienne capacité "de ne pas être accueilli".⁴⁵

Le danger viral "contenu" dans l'ENDO, protège contre les dangers similaires "libres" dans l'EXO.⁴⁶ Une nouvelle forme de vie est née.⁴⁷

Pour que l'association soit durable, il faut qu'il y ait métamorphoses simultanées des partenaires, avec perte définitive par chacun de la capacité de détruire l'autre, ce dans toutes les situations possibles :

- lors de l'expression, normale ou accidentelle, d'un gène

(Les PPAR, qui contrôlent la prolifération des peroxysomes, interviennent dans la régulation du cycle du virus de l'hépatite B⁴⁸, les RNA proviraux cytoplasmiques peuvent échapper aux exosomes.⁴⁹),

- lors d'une interaction entre génomes (par cosuppression)⁵⁰,

- lors d'un transfert de gène (par induction lysogène d'un autre virus intégré lors d'un transfert de gène(s)⁵¹ par voie virale),

PARAN N. & al. (2001) *HBV infection of cell culture: evidence for multivalent and cooperative attachment.*, p. 4443-53. EMBO J. n° 20.

Et, réciproquement, un traitement antiviral peut être à l'origine d'une tumorigénèse. L'inhibition de l'apoptose par les produits d'oncogènes ou de gènes viraux est à l'origine de cellules cancéreuses.

³⁷ Dans le cadre d'une thérapie génique efficace, il ne suffit donc pas simplement de maintenir le virus endormi !

LI Y. & al. (2000) *Inhibition of HIV-1 replication in chronically infected cell lines and peripheral blood mononuclear cells by retrovirus-mediated antitumor gene transfer.*, p. 321-8. Gene Ther. n° 4.

³⁸ **IBID** BRICAGE (2005) *The Cell originated through Successive Outbreaks of Networking and Homing...*

³⁹ CHAMBON P. (1992) *Le sida sans virus ?*, p. 30-4. Sciences et Avenir n° 646.

⁴⁰ RIEDINGER H.J. & al. (2004) *Replication of simian virus 40 (SV40) DNA in virus-infected CV1 cells selectively permeabilized for small molecules by Staphylococcus aureus α -toxin: Involvement of mitochondria in the fast 02-dependent regulation of SV40 DNA replication.*, p. 557-66. Biochem. J. n° 386. [doi:10.1042/BJ20040492](https://doi.org/10.1042/BJ20040492)

⁴¹ BORZA C.M. & HUTT-FLETCHER L.M. (2002) *Alternate replication in B cells and epithelial cell switches tropism of Epstein-Barr virus.*, p. 594-9. Nature Medicine n° 8.

⁴² BRICAGE P. (1980) *La biologie moléculaire au secours de Lamarck.*, p. 28-30. Bull. AASNS n° 72.

⁴³ BASCOMPTE J. & SOLÉ R.V. (1996) *Habitat fragmentation and extinction thresholds in spatially explicit models.*, p. 465-73. J. An. Ecol. n° 65.

⁴⁴ TEYCHENEY P.Y. & ISKRA-CARUANA M.L. (2002) *Bananier: l'ennemi intérieur.*, p. 34-8. La Recherche n° 353.

⁴⁵ **IBID** BRICAGE P. (2003) *Organisation, intégration et espace-temps des systèmes vivants.*

<http://www.afsct.asso.fr/pbAnde03.pdf>

⁴⁶ LECCELLIER C.H. & al. (2005) *A Cellular MicroRNA Mediates Antiviral defense in Human Cells.*, p. 557-60. Science n° 5721.

⁴⁷ MURAD L. & al. (2002) *The origin of tobacco's T genome is traced to a particular lineage within Nicotiana tomentosiformis (Solanaceae).*, p. 921-8. Am. J. Bot. n° 89.

⁴⁸ GUIDOTTI L.G. & al. (1999) *In vivo regulation of hepatitis B virus replication by peroxisome proliferators.*, p. 10377-86. J. Virol. n° 73.

⁴⁹ HAILE S. & al. (2003) *A role for the exosome in the in vivo degradation of unstable mRNAs.*, p. 1491-501. RNA n° 9.

⁵⁰ SHEEHY A. & al. (2002) *Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein.*, p. 646-50. Nature n° 418.

⁵¹ FLAMANT F. (2001) *L'escroc, le mythomane et le menteur.*, p. 105. *De l'œuf à la poule*. Belin, Pour La Science, (Paris, France).

- par complémentation, ou intégration, ou lors d'une recombinaison génétique (en raison de la parenté entre les transposons, comme gypsy⁵², et les rétrovirus),
- par l'apparition d'un troisième "larron" "facilitateur" (mycoplasme, HIV) de cette libération.

L'association ne peut être robuste que si **ni l'un ni l'autre ne perd ou ne gagne**, que si quand l'un perd l'autre perd (apoptose), et que s'il n'y a **de bénéfique que global, pour la seule association**.

Les domaines SET, présents en grande quantité, qui contrôlent l'expression des gènes de l'hôte, sont d'origine virale.⁵³ Équivalents de génomes viraux, les rétrotransposons et les transposons, sont **amplifiés chez les organismes adaptés à des écoexotopes difficiles**.⁵⁴ Leurs positions et leurs déplacements contrôlent, qualitativement et quantitativement, la nature du génome et son expression.⁵⁵

La résistance à une toxine peut être assurée par l'amplification dans un génome de fragments d'ADN.⁵⁶ Non seulement la structure du génome, mais aussi le type des gènes présents, sont sélectionnés, "modélés", par les virus intégrés.⁵⁷ **En même temps que la cellule se métamorphose** (sa prolifération est contrôlée à distance par le virus), **le virus se métamorphose** en "endovirus" intégré, par des pertes de gènes (indispensables à la vie libre, mais pas à la vie endosyncénétique) et des remaniements génétiques (en relation avec le nouveau mode de survie).

Les transposons des moustiques sont des virus sans capsid, qui sont amplifiés par rétrotranscription d'un intermédiaire à ARN.⁵⁸ Ce sont soit des virus⁵⁹ devenus endogènes, internalisés, sans phase libre, soit des ARN, d'origine quelconque⁶⁰, dispersés, tronqués, répétés⁶¹, emboîtés et juxtaposés, potentiellement à l'origine de provirus.⁶²

La technologie du **prélèvement in vivo de cellules souches**, de leur **culture in vitro**, puis de leur **réimplantation in situ**⁶³, **au même individu**⁶⁴, est maintenant maîtrisée. Cultivons une grande quantité, renouvelée, de cellules mères de la lignée lymphocytaire, saines, prélevées chez un individu contaminé (mais en dessous du seuil de contamination assurant l'existence de cellules viables⁶⁵ intactes, non infectées⁶⁶), en présence d'une quantité limitée, contrôlée, de virions HIV. Tôt ou tard, les seules cellules survivantes, sélectionnées in vitro, seront **des cellules souches** modifiées génétiquement⁶⁷,

⁵² KIM A.C. & al. (1994) *Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of D. melanogaster.*, p. 1285-9. Proc. Natl. Acad. Sci. USA n° 91.

⁵³ MANZUR K.L. & al. (2003) *A dimeric viral SET domain methyltransferase specific to Lys27 of histone H3.*, p. 187-96. Nature Struct. Biol. n° 10.

⁵⁴ JIANG N. & al. (2003) *An active DNA transposon family in rice.*, p. 163-7. Nature n° 421.

⁵⁵ NAKAZAKI T. & al. (2003) *Mobilization of a transposon in the rice genome.*, p. 170-2. Nature n° 421.

⁵⁶ MOUCHES C. & al. (1985) *Association entre l'amplification de séquences d'ADN, l'augmentation quantitative d'estérases et la résistance à des insecticides organophosphorés chez les moustiques du complexe Culex pipiens.*, p. 695-700. C. R. Acad. Sci. Paris, Sér. D n° 16.

⁵⁷ **Des virus intégrés, "fossiles", décelables dans les génomes, sont actifs et utiles à la survie de la cellule :**

- **des homologues fonctionnels de protéines d'enveloppe, qui peuvent jouer un rôle, de fusion entre cellules**

GABUS C. & al. (1998) *The yeast Ty3 retrotransposon contains a 5'-3' bipartite primer-binding site and encodes nucleocapsid protein NCp9 functionally homologous to HIV-1 NCp7.*, p. 4873-80. EMBO J. n° 17.

- **ou de protection des dangers de l'endophysiotope ou de l'écoexotope**

GABUS C. & al. (2001) *The Prion Protein Has RNA Binding and Chaperoning Properties Characteristic of Nucleocapsid Protein NCp7 of HIV-1.*, p. 19301-9. J. Biol. Chem. n° 276.

- **Ces dangers contenus se révèlent indispensables à la survie.**

⁵⁸ SALVADO J.C. & al. (1994) *Transposable elements in mosquitoes and other insect species.*, p. 531-44. Comp. Biochem. Physiol. n° 109B.

⁵⁹ LERSCH R.A. & FRIESEN P.D. (1992) *The baculovirus integrated retrotransposon TED encodes gag and pol proteins that assemble into virus-like particles with reverse transcriptase.*, p. 1590-600. J. Virol. n° 66.

⁶⁰ FESCHOTTE C. & al. (2001) *Birth of a retroposon: the Twin SINE family from the vector mosquito Culex pipiens may have originated from a dimeric tRNA precursor.*, p. 74-84. Mol. Biol. Evolution n° 18.

⁶¹ MOUCHES C. & al. (1992) *Characterization of a LINE retroposon dispersed in the genome of three non-sibling Aedes mosquito species.*, p. 183-90. Gene n° 120.

⁶² CONRAD N.K. & STEITZ J.A. (2005) *A Kaposi's sarcoma virus RNA element that increases the nuclear abundance of intronless transcripts.*, p. 1831-41. The EMBO J. n° 24.

⁶³ LEONIE C.M. & al. (1993) *Bone marrow gene therapy for adenosine deaminase deficiency.*, p. 335-45. Immunodeficiency n° 4.

⁶⁴ HWANG W.S. & al. (2005) *Patient Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts.*, p. 1777-83. Science n° 5729.

⁶⁵ FAVRE D. (1992) *Le SIDA : une mort cellulaire programmée ?*, p. 108-9 La Recherche n° 1239.

⁶⁶ Le principe est le même que celui de la vaccination contre la rage :

- **seul l'individu contaminé est traité, ses cellules souches clonées lui sont réinjectées,**

- **les médicaments, utilisés comme "retardateurs" in vivo, donnent le temps pour "prendre de vitesse", in vitro, le virus.**

⁶⁷ **Les cellules souches acceptent plus facilement l'insertion d'ADN.**

ayant intégré le virus (état 4, figure 2) sous une forme endogène stable (état E, figure 1). Réimplantées, chez le même individu contaminé⁶⁸, elles donneront naissance à une lignée résistante⁶⁹ à la lyse par le même type de virus.⁷⁰ Le procédé est applicable à tout "couple" cellule/rétrovirus.⁷¹

Les dangers contenus sont des avantages.⁷²

Les dangers s'ils sont "décontenus", ou perdus, deviennent des inconvénients.⁷³

L'homme n'est pas une exception.⁷⁴ Mais l'individu ne peut pas n'être pénalisé que pour un avantage ne profitant seulement qu'à la communauté.⁷⁵

5. Les acteurs et les systèmes (figure 3).

5a. Juxtapositions et emboîtement : contraintes temporelles et spatiales.

Pour qu'un développement soit durable⁷⁶, il faut qu'il soit "soutenable pour", et "soutenu par", chaque partenaire.⁷⁷ Seules survivent les associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés qui rendent les partenaires plus indépendants de leur ancien EXO mais plus dépendants de l'ENDO de leur association.

5b. La semi-autonomie : les avantages et les inconvénients de la modularité.

Sa structure contient un module⁷⁸ fonctionnel⁷⁹ (ce qu'il fait), un de modulation (comment il le fait, qualitativement et quantitativement), un de positionnement (il le fait **au bon endroit**), un de régulation (il le fait **au bon moment**) et un de coordination (qui contient, emboîtés en lui, les autres, juxtaposés).

La modularité permet la compartimentation et l'assemblage approprié c'est son avantage.⁸⁰ Elle est à l'origine d'une homothétie entre l'organisation du génome et celle de l'organisme.⁸¹

C'est une **thérapie génique du HIV par le HIV...** (et non par un autre vecteur) !

COTTON P. (1994) *High-tech assault on HIV : gene therapy.*, p. 1235-6. JAMA n° 272.

⁶⁸ **Ce qui permet de contourner les éventuelles différences épidémiologiques liées au sexe**

LONG M. & al. (2000) *Gender differences in HIV-1 diversity at time of infection.*, p. 71-5. Nat. Med. n° 6.

et d'éviter les risques de restauration génétique intergénérationnels, liés à l'hérédité cytoplasmique

LOLLE S.J. & al. (2005) *Genome-wide non-mendelian inheritance of extra-genomic information in Arabidopsis.*, p. 505-9. Nature n° 434.

⁶⁹ **On peut espérer un avantage clonal en leur faveur.**

KUSTIKOVA O. & al. (2005) *Clonal Dominance of Hematopoietic Stem Cells Triggered by Retroviral Gene Marking.*, p. 1171-4. Science n° 5725.

⁷⁰ **La technologie est certes coûteuse**

BARTLETT J. & MOORE R. (1998) *L'amélioration des traitements contre le VIH.*, p. 30-9. Pour La Science n° 251.

mais sans doute moins que l'actuel traitement, pluri-annuel, très lourd en effets secondaires, qui n'aboutit qu'à retarder la mort de l'individu, et sélectionne des variants viraux résistants aux médicaments,

NANICHE D. (2002) *Sida : quelle résistance aux médicaments ?*, p. 16-7. La Recherche n° 349.

et encore plus virulents !

MARKOWITZ M. & al. (2005) *Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: A case report.*, p. 1031-8. Lancet n° 365.

On peut ainsi espérer créer "technologiquement" un des phénotypes "naturels" de résistance au SIDA.

O'BRIEN S. & DEAN M. (1997) *Pourquoi certaines personnes résistent au SIDA.*, p. 82-9. Pour La Science n° 240.

⁷¹ "Le virus peut même passer plusieurs fois."

JOST S. & al. (2002) *A Patient with HIV-1 Superinfection.*, p. 731-6. N. Engl. J. Med. n° 347.

⁷² CLAY K. (2003) *Parasites lost.*, p. 585-6. Nature n° 421.

⁷³ MITCHELL C.E. & POWER A.G. (2003) *Release of invasive plants from fungal and viral pathogens.*, p. 625-7. Nature n° 421.

TORCHIN M.E. & al. (2003) *Introduced species and their missing parasites.*, p. 628-30. Nature n° 421.

⁷⁴ Anonyme (2005) *Hôtes indésirables.*, p. 20-1. Pour La Science n° 329.

⁷⁵ EKELANDI. (2002) *Oui, mais pas chez moi !*, p. 8. Pour La Science n° 297.

⁷⁶ **Ibid** BRICAGE P. (2002c) <http://www.afscet.asso.fr/heritage.pdf>

⁷⁷ **Ibid** BRICAGE P. (2002b)

<http://spitswww.uvt.nl/globus/morales/conference/second/contributions/bricage1.htm#bricage1>

⁷⁸ BAR-JOSEPH Z. & al. (2003) *Computational discovery of genes modules and regulatory networks.*, p. 1337-42. Nature biotechnology n° 21.

⁷⁹ TAKADA K.D. & al. (2004) *Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus.*, p. 703-7. Nature n° 431.

⁸⁰ **Ibid** BRICAGE P. (2001b) <http://www.afscet.asso.fr/ergodiqW.pdf>

⁸¹ KMITA M. & al. (2002) *Serial deletions and duplications suggest a mechanism for the collinearity of Hoxd genes in limbs.*, p. 145-50. Nature n° 420.

Complementary Data & Supplementary References : 2. Figures.

Fig 1. "The life's game" : the fate of cells and viruses.

"The one that wins, the one losses !" "The ones that simultaneously lost, the wholeness wins !"

"All things come to the ones that are waiting !"

Le cycle viral est orienté. Dans un EXO permissif, le virus est capable de reconnaître une cellule "douée" d'une capacité d'accueil suffisante, "une cellule hôte" "capable de l'accueillir".

Le cycle viral dans l'ENDO de l'hôte est "orientable". Le danger interne est définitivement contenu quand le génome viral intégré n'est plus libérable et que le génome viral externe n'est plus nocif.

Cette "séquestration du danger" est sous la dépendance des interactions entre ARN polymérase⁸², ARN et ADN (figure 2), les médicaments ayant plutôt l'effet contraire de "déséquestration des dangers contenus".⁸³

L'immortalisation peut être réalisée en l'absence d'oncogène.⁸⁴

Figure 2. Integration and de-sequestration of domesticated⁸⁵ or hijacking dangers.

2a. RNA1+ viruses

RNA1+ viruses (Poliovirus, Coronavirus) correspond to **mRNA**, thus do survive in the cytosol. But the RNA genomes always specify enzymes that replicate RNA1+ via an **RNA1- intermediate**. Most known plant viruses contain RNA1+. The human poliovirus life cycle is one of the most rapid (within 6 or 8 hours), and one of the most prolific (cell releases about 100,000 progeny virions).

The high error rates of viral RpRd create heterogeneous viral populations whose disparate RNA genomes affect each other's (cell/virus or virus/virus) survival. Viral products that, when defective, dominantly interfere with growth of nondefective viruses will help to prevent other viruses dangers.⁸⁶

But retroviruses do not use their RNA1+ as mRNA but rather to serve as a template for DNA2 synthesis.

Thus the **DpRd reverse transcriptase** must be carried inside the virion. The first product of synthesis is linear DNA. The reverse transcriptase is also an RNAase, which degrades the RNA in the RNA/DNA heteroduplex. The DNA2, completed with the **DpDd replicase**, nests into the host DNA2 to serve as template for mRNA (RNA1+) transcription (and replication). Retroviruses cause cancer in birds and mammals.

The retroviral integration is similar to the recombination that gives birth to the immunoglobulin chain's genes. ⁸⁷

1 : predominantly cytoplasmic (and **RpRd**) viruses of vegetables with a nude icosahedral capsid (Bromovirus, Comovirus, Cucumovirus, Ilarvirus, Luteovirus, Nepovirus, Tobravirus, Tombusvirus, Tymovirus) or an helicoidal one (Carlavirus, Closterovirus, Hordeivirus, Potexvirus, Potyvirus),

with **intermediary replicative forms** (Poliovirus, Tobamovirus),

with an enveloped helicoidal capsid : cytoplasmic Coronavirus (SARS),

from 1 to 4 : (Retrovirus, like **HIV**) cytoplasmic viruses of mammals with an icosahedral capsid enveloped into 2 membranes. They contain a **DpRd** (reverse transcriptase) which is also a **RNAase of the H** heteroduplex. With their LTR, they are able to nest into the nuclear **DNA2**

2b. RNA1- viruses

2 : predominantly cytoplasmic viruses of mammals with a helicoidal capsid enveloped into 1 membrane (Arenavirus, Bunyavirus, Paramyxovirus, Rhabdovirus)

RNA1- and RNA2 are not normal templates for replication or transcription. Cells lack enzyme to copy RNA, thus **RNA1- viruses** (Respiratory Syncytial Virus **RSV**, Influenza virus) cannot be translated nor replicated, they are functionally dead. To survive, RNA1- viruses must encode a **RpRd transcriptase** that can make mRNA (RNA1+) and then RNA2, and it must be packed in the virion.

Influenza Virus is dependent on the host nucleus, because its replication needs **RpDd polymerase** to furnish the influenza transcriptase (like the poliovirus replicase) a primer. The Influenza Virus, like the **HIV** retrovirus, robs an RNA as primer.

2c. RNA2 viruses

RNA2 viruses (Reovirus, plant Wound Tumour Virus) must also carry a **RpRd transcriptase**. Only RNA1+ is made, and then converted to RNA2.

2d. DNA1 viruses (Linear : Parvovirus, Circular : Geminivirus, Inovirus, Microvirus)

DNA1 viruses (geminivirus with circular DNA1, or Parvovirus⁸⁸ with linear one) become **DNA2** after infection. But DNA viruses face a special problem. DNA synthesis takes place in a restricted period of the cell cycle.

⁸² HERR A.J. (2005) *RNA Polymerase IV Directs Silencing of Endogenous DNA.*, p. 118-20. Science n° 5718.

⁸³ SHARKEY M.E. & al. (2000) *Persistence of episomal HIV-1 infection intermediates in patients on highly active anti-retroviral therapy.*, p. 76-81. Nat. Med. n° 6.

⁸⁴ PAIN A. & al. (2005) *Genome of the Host-Cell transforming Parasite Theileria annulata Compared with T. parva.*, p. 131-3. Science n° 5731.

⁸⁵ **domestication**, du grec dom : maison, ou/et dom : dompter. Le chien est un loup dompté par l'homme préhistorique et qui fait partie de sa maison. **Les 2 ont perdu, par métamorphoses réciproques, la capacité de détruire l'autre.**

La capacité d'accueil de l'homme était suffisante pour nourrir le chien, dont **la capacité d'être accueilli** était suffisante pour se nourrir des déchets alimentaires de l'homme. Pour que le mouton domestiqué **survive et se survive**, face au loup, il faut **d'abord** que l'homme et le chien survivent et se survivent, **et réciproquement.**

⁸⁶ CROWDER S. & KIRKEGAARD K. (2005) *Trans-dominant inhibition of RNA viral replication can slow growth of drug-resistant viruses.*, p. 701-9. Nature Genetics n° 37.

⁸⁷ VAN GENT D.C & al. (1996) *Similarities Between Initiation of V(D)J Recombination and Retroviral Integration.*, p. 1592-4. Science n° 5255.

⁸⁸ Parvoviruses grow only in cells soon infected with Adenovirus or in tumour cells.

RNA viruses do not face a comparable problem. To have RNA genome **is an advantage, but is also a disadvantage**, because free RNA is rapidly degraded by free RNAases.

DNA1- viruses (Hepadnavirus) must have a **DpDd polymerase** to make the DNA1+.

2e. DNA2 viruses (Linear : Adenovirus, Poxvirus, Circular : Caulimovirus, Hepadnavirus, Papovavirus)

DNA2 viruses (Herpesvirus, Papovavirus⁸⁹) replicate in the nucleus, where they have access to the cell's **RpDd polymerase** for mRNA synthesis. Except Poxviruses that replicate in the cytoplasm instead of the nucleus.

But DNA viruses face another special problem with replication. DNA polymerase cannot initiate synthesis of new DNA strands, but can only extend from primers. Solutions involve circular genome (like the precursor for integration⁹⁰ of the HIV) and terminal self-complementary structures (like in the **LDNA2** of Adenovirus, or the LTRs⁹¹ of the DNA2 of the retroviruses) or hairpin structures.

Once the virus is integrated into the cell DNA, it is stable and is replicated along with the host's DNA.

Unlike bacteriophage proviruses, they are not excised, although they could be lost. Retrovirus infections usually do not harm the cell, and infected cells continue to divide with the integrated "**endovirus**" as a template. If the DNA of a retrovirus enters the DNA of a germ cell, it can be passed on to the progeny and inherited as if it were a normal cellular gene "that is build up to prevent viral dangers".⁹²

Hepatitis B Virus is a **LDNA1/2** virus that replicates like a retrovirus. The genome is circular but both of its DNA strands are linear. The DNA1- is bridged by an incomplete complementary DNA1+. Infected cells contain a large amount of DNA1- that is synthesised from an RNA template (that is simultaneously degraded). The DNA1+ is synthesised using the DNA1- as template and a RNA1+ as primer. The DNA replication, of the DNA2 Cauliflower Mosaic Virus, **starts** by reverse transcription of a mRNA transcript (like HIV, like HBV) to yield a DNA-RNA hybrid, that is converted to DNA2.

A class of **RpDd** is unique to plants. RNA-directed DNA methylation is one of several RNA interference-mediated pathways, that in the nucleus may help repression of integrated viral genomes.⁹³

"A good virus is not at all a dead one." "It is a nucleus integrated one !"

At least 1% of the human genome⁹⁴ is made of human endogenous retrovirus (**HERV**) sequences.⁹⁵ Some ones are transcribed, and HERV proteins, as well as defective virus particles, have been **detected in tissues under either pathological or physiological circumstances**, like in many other organisms⁹⁶. The human genome does not contain replication-competent HERV provirus but, for example, HERV-W envelope glycoproteins⁹⁷ are abundantly expressed in placental tissue, their precursor are cleaved (like the cells proteins, such as Prions do⁹⁸) by a Golgi protease and their subunits participate in syncytiotrophoblast differentiation (like normal proteins) by fusing the trophoblast cells.

One point mutation is sufficient for the loss of infectivity.⁹⁹

Fig 3. Homing of a new partner through the changing of the spatial dimension of the whole.

1. Considérons 3 acteurs de niveau d'organisation **i** (endophysiotope d'espace-temps **i**), qui sont juxtaposés dans un espace-temps **i+1** qui les contient, dans lequel ils sont intégrés. Dans ce nouveau niveau d'organisation (spatiale et temporelle), les liens temporels au sein de leur écoexotope commun peuvent être agencés en 1 cycle, tel que, partant d'un acteur quelconque on revient à lui en ayant passé par tous les autres, une fois et une seule, et le cycle recommence.

Le réseau optimal a le nombre minimal de liens et tous les liens sont présents.¹⁰⁰

⁸⁹ SV40 (Simian Virus n° 40) belongs to the **papovavirus** family, which includes the **papilloma** viruses. It was isolated as a contaminant in poliovirus vaccines, which were prepared using monkey cells instead of human ones. The SV40 genome resembles cellular DNA in that it is associated with cellular histones and packaged into nucleosomes.

⁹⁰ An endonuclease, the viral integrase, is essential for the irreversible integration process.

⁹¹ The LTRs (Long Terminal Repeats) **not** only provide ends for integration, **but** also supply transcriptional signals.

In a cell infected with a retrovirus, as much as 10 percent of the mass of the mRNA can be viral RNA.

L'intégrase du virus s'associe à la séquence LTR Des médicaments anti-intégrases ont donc été développés.

HAZUDA D.J. & al. (2000) *Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells.*, p. 646-650. Science n° 5453.

⁹² There are thousands of **endogenous integrated viruses**... as much as 0.5 percent of the mouse DNA !

And many transposable elements have striking similarities to viruses.

⁹³ KANNO T. & al. (2005) Atypical RNA polymerase subunits required for RNA-directed DNA methylation., p. 761-5. Nature Genetics n° 37.

⁹⁴ LÖWER R. & al. (1996) *The viruses in all of us: characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences.*, p. 5177-84. Proc. Natl. Acad. Sci. USA n° 93.

⁹⁵ DE PARSEVAL N. & al. (2003) *Survey of human genes of retroviral origin: identification and transcriptome of these genes with coding capacity for complete envelope proteins.*, p. 10414-22. J. Virol. n° 77.

⁹⁶ **Ibid** GABUS C. & al. (1998) *The yeast Ty3 retrotransposon contains ... functionally homologous to HIV-1 NCp7.*

⁹⁷ BLOND J.L. & al. (2000) *An Envelope Glycoprotein of the Human Endogenous Retrovirus HERV-W Is Expressed in the Human Placenta and Fuses Cells Expressing the Type D Mammalian Retrovirus Receptor.*, p. 3321-9. J. Virol. n° 74.

⁹⁸ **Ibid** GABUS C. & al. (2001) *The Prion Protein Has ... Characteristic of Nucleocapsid Protein NCp7 of HIV-1.*

⁹⁹ BLAISE S. & al. (2004) *Identification of an Enveloped Protein from the FRD Family of Human Endogenous Retroviruses (HERV-FRD) Conferring Infectivity and Functional Conservation Among Simians.*, p. 1050-4. J. Virol. n° 78.

Dans ce cas, **la stabilité du réseau dépend uniquement de la flèche temporelle et non du type d'échange**, qui peut être uni- ou bi-directionnel, mais toujours entre 2 acteurs seulement. Cet espace-temps est un espace des phases. S'il y a plusieurs solutions temporelles possibles (2b, 2c), **elles peuvent coexister, mais à tour de rôle. À chaque révolution temporelle, 1 seul cycle spatial s'impose, celui "dont le chemin se construit en cheminant"**, quelle que soit la vitesse du cheminement¹⁰¹. C'est ce qui se passe au cours du cycle cellulaire, avec la mitose ou la méiose. Il faut que le temps soit ordonné. **De même que l'espace est partagé, le temps doit être partagé.** "Chacun son tour" : il y a un temps pour chaque chose et chaque chose a lieu en son temps. L'organisation temporelle stable est rythmique. La stabilité est certaine s'il n'y en a qu'un seul cycle temporel possible.

2. Comment en permettre plusieurs en conservant la stabilité ?

3. Lorsque le nombre des acteurs points (**i**) augmente, au sein d'un écoexotopie plan (**i+1**) tous les liens entre les acteurs, toutes les combinaisons 2 à 2 entre les acteurs, avec retour au point de départ dans l'espace **i+1**, ne sont plus possibles, certains acteurs sont exclus¹⁰² ou certains liens temporels sont impossibles, ou pour que tous les liens aient lieu certains doivent être répétés (**3a**). L'unicité des liens et la totalité des liens ne peuvent être maintenues que par le passage (**3b**) au niveau d'organisation adjacent supérieur (**i+2**) ici le volume (**3D**). L'organisation temporelle des liens entre espace-temps **i** n'est pas toujours possible ou stable dans un espace-temps **i+1**, elle l'est toujours dans un espace-temps **i+2**. Tous les acteurs sont alors présents, quel que soit leur nombre. Et c'est **le nouveau protagoniste, initialement exclu, qui en devenant inclus, dans le nouveau réseau qu'il crée par sa présence, permet l'inclusion des anciens protagonistes, qui auraient été exclus sans sa présence**. Ce protagoniste est **l'acteur clé-de-voûte**. Sans lui le réseau ne peut naître, et grâce à lui tous les acteurs peuvent rester présents.

Et c'est effectivement ce qui se passe : - pour inclure les liens de cause à effet dans un espace à trois dimensions, il faut créer un espace à 4 dimensions,¹⁰³ - pour relier des acteurs dans un plan, sans croisement des liens, le graphe des liens ne peut rester planaire, **il faut créer une dimension supplémentaire**.

Ainsi tout système possède **un espace-temps (une organisation, son endophysiotopie)** qui inclut les cycles temporels qu'il contient et il est inclus (intégration) dans les cycles temporels de l'espace-temps dans lequel il est contenu (son écoexotopie). Pour les organites (volumes de niveau d'organisation **i**, intégrés dans le hyaloplasme), la cellule est **un hyper-espace (et un hyper-temps)** de niveau **i+2**, dans lequel(s) ils sont juxtaposés et emboîtés (**3b**). La juxtaposition permet les liens et crée l'espace de liaison, l'emboîtement permet tous les liens, sans exclusion ni répétition. **La juxtaposition et l'emboîtement permettent un saut d'échelle**, dans l'espace et dans le temps. Une population de monères, un film monocouche, n'est qu'un niveau d'organisation transitoire (**i+1**). La cellule est une endosyncénose, dans laquelle l'endophysiotopie (du niveau **i+2**) est l'écoexotopie du niveau **i**. L'organisation du niveau **i+2** émerge des interactions entre acteurs de niveaux **i**, de leurs métamorphoses dans **i+1** pour donner **i+2**.

Tout niveau d'organisation étant défini par la capacité de se survivre, seuls les degrés pairs de ces réseaux ont un sens biologique :

- monères et organites	<u>réseau de degré i</u>	= <u>organisation de niveau i</u>
- cellules	réseau de degré i+2	= niveau d'organisation i+1
- bactériophages	réseau de degré i-2	= niveau d'organisation i-1
- organisme	réseau de degré i+4	= niveau d'organisation i+2 .

Lors du changement d'échelle, consécutif à un changement de niveau d'organisation, tout se passe comme si le volume **3D (sphère)** était assimilable à **un point (1D)**. En effet, si les dimensions linéaires des monères varient de 0,1 à 1,0 micromètre, comme la dimension linéaire moyenne de la cellule est de 10 micromètres, le rapport de leurs volumes varie de mille fois (10x10x10) à un million de fois (100x100x100).

¹⁰⁰ McCULLOCH K.A. & al. (2003) *Water transport in plants obeys Murray's law.*, p. 939-42. Nature n° 421.

On crée ainsi **un optimum collectif**, au sens de Pareto :

on ne peut pas améliorer l'espace global des liens d'échanges sans nuire à l'un quelconque des acteurs.

¹⁰¹ STROGATZ S. & I. STEWART (1995) Oscillateurs couplés et synchronisation biologique., p. 114-20. *Le Chaos*. Pour la Science H.S. janvier.

¹⁰² Il s'agit d'un **graphe eulérien** (graphe que l'on peut dessiner d'un seul trait, sans jamais lever le crayon, ni repasser sur un trait existant), **cyclique** (avec retour imposé au point de départ) **et orienté**.

RITTAUD B. (2002) Tous les chemins mènent à Königsberg., p. 2-5. *Les graphes*. Tangente HS n° 12.

¹⁰³ BALL Ph. (08 October 2004) *How to build the Universe*. Nature online [doi:10.1038/news041004-17](https://doi.org/10.1038/news041004-17).