

**Évolution du vivant et du social : Analogies et différences.
AFSCET , Andé, 8 & 9 juin 2002.**

**Héritage génétique, héritage épigénétique et héritage environnemental :
de la bactérie à l'homme,
le transformisme, une systémique du vivant.**

Pierre BRICAGE, Faculté des Sciences & Techniques, Université de Pau & des Pays de l'Adour,
avenue de l'Université, 64000 PAU, France

Sciences Biologiques & Sciences Sanitaires et Sociales

pierre.bricage@univ-pau.fr

abstract

Each living organism is **an organised system**, which is not extractable from its environment of survival because it is **integrated into food chains**. In order **to survive**, each living system inherits, from one generation to the other, the capacities of automatism (**self-movement**), **self-productivity** (mobilisation of matter and energy), and **self-growth** (in weight and in number). It possesses an inborn **self-reactivity** (specific reactions in response to stimulations), and an inborn **self-organisation** (organisation in the space and through the time, and self-regulation). It becomes clearly marked by its unique mode of **self-integration** to its special environments of survival (its ecological occupation).

And, **it survives itself** through **self-reproduction**.

These **7 capacities** are the result of the expression of **3 heritages**: genetic, epigenetic and environmental. During the course of the evolution, the **quantitative and qualitative increases** of the possible diversity of the 7 capacities, through the qualitative and quantitative increases of the possible diversity of the 3 heritages, have allowed the emergence of new forms of species, more complex, and increasingly independent of their external environment of survival, but also increasingly more weaker in facing the environmental dangers.

And the only ones that have survived are those that have increased their degree of integration, in their surrounding environment, but

**not through the increase of the carrying capacity of their host environments,
but, through their capacity of to be welcome by their biological environments.**

As all organisms, the man is contingent to the space-time of the biological environment (whatever are its scales of space or of time), within which he is **a guest and an host, a partner and an hostage, and a lodger and a lodgement** for the other life forms. A **partnership** should be considered as a whole. The partners should have benefits (**advantages**) but they have also **to share** the benefits between them. A partnership implies also **disadvantages, to assume and to share**. The "Symbiosis" ("vivre ensemble en formant un tout unique", a "unity through diversity" as a whole) is **an Association for the Mutual (reciprocal) Sharing of Advantages and of Disadvantages**, and not at all a benefits sharing !

In the contingent context of development of the earth life forms, the man species is only a new degree of integration that can allow a best survival of the integration degrees that have preceded it. And it is only by making this possible, that he can hope to increase its own integration degree, and therefore the survival of its life form !

résumé

De la bactérie à l'homme, tout système vivant **survit, et se survit**, grâce à un **triple héritage, génétique, épigénétique et environnemental**. L'histoire évolutive des formes de vie est inscrite dans les transformations de ces héritages, **non réductibles, non additifs, et en interactions**.

Survivre c'est **transformer les inconvénients** (apportés par ces héritages) **en avantages et éviter que les avantages** (apportés par ces héritages) **deviennent des inconvénients**. Ce qui est un inconvénient à un niveau d'organisation peut être un avantage aux **niveaux d'organisation adjacents** (inférieur ou supérieur), et réciproquement, ce qui est un avantage peut être un inconvénient. **Seules perdurent les interactions à avantages et inconvénients réciproques et partagés, qui rendent les héritages à la fois plus en adéquation les uns avec les autres et plus adaptables aux changements**.

L'augmentation de la **capacité d'accueil de l'environnement permet de survivre**, car l'héritage environnemental du niveau inférieur d'intégration est l'héritage épigénétique du niveau supérieur d'organisation. L'héritage épigénétique du niveau inférieur d'organisation est l'héritage environnemental d'un niveau supérieur d'intégration. **Seule l'augmentation de la capacité d'être accueilli par l'environnement permet de se survivre.**

mots clés : cancer, capacité d'accueil, capacité d'être accueilli, écoexotope, émergence, endophysiotope, environnement, épigénétique, génétique, héritage, hôte, intégration, organisation.

introduction

En biologie on constate une rupture, conceptuelle et expérimentale, réductionniste, entre les chercheurs préoccupés des organismes entiers et ceux qui sont préoccupés du niveau d'organisation cellulaire ou moléculaire. Cette cassure n'a pas de sens conceptuel:

- pour appréhender le fonctionnement d'un organisme il est nécessaire, mais pas suffisant, de connaître les mécanismes potentiels en action aux niveaux moléculaire et cellulaire (34),
- mais leur rôle effectif réel est **exprimé dans le contexte global** de l'organisme, inséparable des contraintes de son environnement de survie (31, 32).

L'attitude systémique est un état d'esprit qui se caractérise par le souci permanent de **situer tout niveau d'organisation** étudié (molécule, cellule, organisme, espèce) **par rapport aux niveaux d'organisation qu'il contient** (les cellules sont les parties, les sous-systèmes d'un tout, l'organisme, qui est le système étudié) **et par rapport aux niveaux d'organisation dans lesquels il est contenu**.

Tout organisme est un système intégré dans un écoexotope (figure 1), au sein duquel ses populations présentent une organisation dans l'espace et dans le temps (31, 32) qui définit un niveau d'organisation adjacent supérieur: l'espèce (46).

Et, **le tout est à la fois plus et moins que la somme de ses parties** (41) !

Tout système vivant est caractérisable par son niveau d'organisation, dans l'espace et dans le temps, et par son **mode d'intégration à un écoexotope** (38).

Pourquoi parmi les individus, d'une même espèce végétale, apparemment identiques, plantés dans le même sol, alimentés en eau et en lumière, qualitativement et quantitativement, de la même façon, certains survivent-ils et d'autres non ?

Est-ce parce qu'ils possèdent, et peuvent mettre en œuvre, des potentialités différentes permettant à certains de survivre aux mêmes agressions ? (23)

Pourquoi parmi les espèces d'êtres vivants qui ont peuplé la terre certaines **survivent-elles encore, sans changement**, alors que d'autres ont disparu ? Pourquoi, et comment, parmi celles qui **ont disparu**, certaines se sont-elles survécues en donnant naissance à d'autres espèces ?

Ovide, constatant la permanence, la métamorphose et la transformation des formes de vie, avait eu le projet de dire "comment les corps changent de forme(s) et comment les formes changent dans les corps."

Mais c'est avec **Lamarck** qu'est apparu le **paradigme du transformisme** (24).

Les bactéries sont les organismes vivants les plus divers et les plus abondants de la terre, depuis 3,5 milliards d'années. Elles sont présentes partout, autour de nous, sur nous et dans nous. Sur la peau et dans l'intestin d'un individu en bonne santé, il y a cent fois plus de bactéries qu'il n'y a de cellules humaines. Certaines utilisent l'homme comme milieu hôte (19). Au laboratoire, une espèce bactérienne est capable de survivre dans un milieu approprié qui lui est spécifique, ce qui permet de l'isoler et de l'identifier (123). L'organisme bactérien ne comporte qu'un compartiment, délimité par une membrane (et une paroi) qui l'isole(nt) de son milieu externe de survie (figure 1). Par rapport à cette limite du système, les structures fonctionnelles internes de survie constituent l'endophysiotope^{1 2}. Comme tout organisme vivant, il est intégré dans un milieu de survie dont il est indissociable. Le biotope et la biocénose de l'écosystème dont il fait partie, et dont il est partie, constituent l'écoexotope³. C'est parce qu'il est capable de mobiliser de la matière et l'énergie, dans son écoexotopie et dans son endophysiotopie, qu'il peut **maintenir son organisation, être permanent, survivre**. Si les conditions de survie permettent une croissance en masse suffisante (21), après atteinte d'une **masse minimale critique**, il se divise, il croît en nombre et "se continue", se perpétue, dans sa descendance (figures 1 & 2).

Sa forme de vie se survit, uniquement si sa descendance survit (41).

Survivre c'est d'abord manger et ne pas être mangé, pour croître et éventuellement se survivre (43).

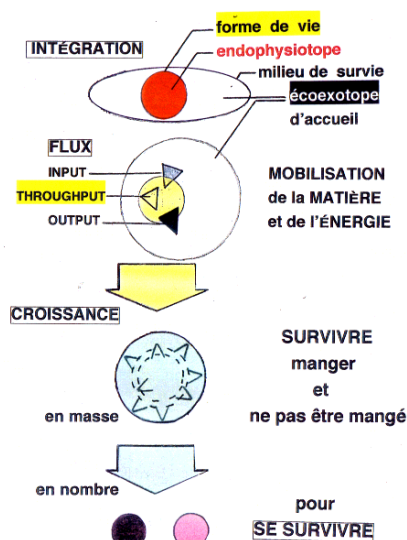


figure1. Survivre et se survivre.

Par l'exercice de sa "profession" dans diverses niches écologiques, en consommant des aliments et en rejetant des déchets, tout système vivant met en jeu **des flux de matière et d'énergie qui modifient l'écoexotopie** (22, 29) dont l'organisation change au cours du temps.

¹ **endo**: (qui se trouve) à l'intérieur (par rapport à la limite de séparation), **physio**: ce qui croît, qui engendre et est engendré, la **physiologie** est l'étude du fonctionnement des formes de vie.

² **tope**: lieu de l'espace (défini géométriquement: topologie, ou biologiquement: biotope).

³ **exo**: (qui se trouve) à l'extérieur (par rapport à la limite de séparation), l'**écologie** (20, 155) est l'étude du fonctionnement du milieu de survie hébergeant (et des habitudes dans cet habitat) des êtres vivants hébergés ("oikos"=éco: maison, demeure, habitat).

Les aliments disponibles sont moins nombreux, les déchets inutiles, encombrants ou toxiques s'accumulent. Des êtres vivants, proies ou prédateurs, disparaissent; d'autres, prédateurs ou proies, apparaissent. Les changements de l'écoexotopie hôte modifient **la capacité d'accueil** pour tous les systèmes vivants qui y sont hébergés (37).

Les relations de dépendance trophiques entre les organismes changent (43), la compétition pour la nourriture augmente la violence des interactions, à la fois entre espèces et au sein d'une même espèce (26, 38). Des **associations** nouvelles entre organismes vivants apparaissent, tandis que des associations anciennes disparaissent (45). Les organismes co-évoluent ensemble et avec leur écoexotopie commun (44). **Tout changement entraîne une adéquation différente entre les capacités d'intégration et le potentiel d'organisation** (22, 23, 27, 28).

L'intégration rétro-agit sur l'expression de l'organisation (33, 46).

Au niveau d'un micro-écosystème, comme un fromage (115) ou au niveau d'un macro-écosystème comme une forêt (132), on peut identifier des sous-parties du système impliquées dans chacune des caractéristiques précédentes. Mais quel que soit l'écosystème, excepté l'organisation (20), ce sont encore les relations trophiques (les flux de matière et d'énergie) qui sont presque exclusivement étudiées (14, 136). Dans le réseau des interactions, l'homme privilégie toujours les flux de matière et d'énergie (l'aspect économique), "facilement" quantifiables et modélisables, en oubliant les aspects "sociologiques".

Or, ce sont les interactions entre **l'organisation et l'intégration** qui sont les éléments fondateurs du réseau car ils sont **à la fois la cause et la conséquence des transformations**.

Pour survivre l'organisme doit s'adapter à la fois aux changements qu'il provoque dans son écoexotopie et aux changements que provoquent les autres organismes qui partagent ce même écoexotopie avec lui (co-évolution).

Est-ce un autre processus que l'intégration qui "pousse" les systèmes vivants vers une complexité croissante d'organisation ? (137)

Tout **système** vivant, quel que soit son niveau d'organisation (cellule, organisme, espèce) est **indissociable de son milieu de survie**, dans lequel il est intégré (37, 45) :

- un dauphin ne survit **que** dans l'eau, bien que respirant de l'air, échoué à terre l'animal meurt,
- sur la surface lunaire ou sous la surface de l'eau, l'homme ne survit **que** dans un scaphandre **autonome**, qui recrée autour de lui les paramètres habituels de son milieu aérien de survie;
- il est impossible de détruire une fourmilière en tuant les fourmis une à une, mais elles peuvent l'être toutes en détruisant l'écoexotopie, soit par inondation, soit en empoisonnant le champignon qu'elles cultivent et dont elles se nourrissent, s'il s'agit de fourmis champignonnistes (74).

L'intégration d'un système vivant à son écoexotopie n'est possible que par ce qu'il présente une **organisation**, dans l'espace et dans le temps (25, 32). Elle lui permet d'occuper sa place dans une chaîne alimentaire (de manger, et de ne pas être mangé), d'exercer sa profession (**à la fois** de prédateur de certaines proies et de proie de certains prédateurs), d'exprimer sa spécialisation (et sa spécialité) écologique

L'organisation permet l'intégration, et réciproquement (46).

La génétique étudie **la variation et l'hérédité** des phénotypes individuels, au sein d'une population d'organismes, de la même espèce, qui se transmettent, de génération en génération, un **héritage génétique**. Des propriétés influençant le fonctionnement des gènes peuvent être héritées sans entraîner de changement dans l'héritage génétique, il s'agit d'un **héritage épigénétique**. Ainsi, l'ovule transmet, à l'organisme nouveau dont il est à l'origine, à la fois son héritage génétique (ses gènes nucléaires et mitochondriaux) et son héritage épigénétique (les facteurs morphogénétiques présents dans son cytoplasme), dont la répartition au cours des divisions cellulaires va déterminer la **mise en place de différences** entre cellules filles (164).

Est-ce que l'édification d'un système vivant (l'ensemble des **transformations successives de son phénotype**, son ontogénèse) n'est-elle pas la conséquence des interactions entre son héritage génétique et son héritage épigénétique **dans le contexte de leurs interactions avec l'héritage environnemental** ?

I. L'héritage environnemental.

Le système biologique c'est l'organisme et son milieu de survie, l'environnement. Et, la génération future reçoit de sa génération parentale un héritage environnemental **en même temps** qu'elle reçoit un héritage génétique et un héritage épigénétique.

Survivre c'est occuper une niche écologique, être intégré dans un écoexotopie, hôte, qui permet de manger, et où il est possible, éventuellement, de ne pas être mangé (39). Le manchot mange des poissons et il est mangé par les orques (42).

Survivre c'est manger, et ne pas être mangé (39).

I.1. L'héritage environnemental permet de manger.

L'organisme hérite d'une **capacité d'accueil dans un environnement hôte** (88).

Et, il **ne peut survivre et se survivre que tant que se maintient cette capacité d'accueil limitée** (45).

Ainsi, la fabrication ou le maintien de chaque gramme de matière d'un animal carnivore nécessite la disponibilité, et entraîne la disparition, de 111 grammes de matière de ses proies (57).

Survivre c'est d'abord "manger".

La prédation requiert à la fois une bonne connaissance du territoire et des stratégies adaptées au biotope et à la biocénose où les proies survivent (72). Les Hommes de Neandertal vivaient en petits groupes de chasseurs-cueilleurs. Les restes de leurs repas permettent de reconstituer leur environnement naturel et de connaître les variations de l'abondance des ressources disponibles (124). Ces chasseurs n'abattaient pas leurs proies au hasard, mais en respectant la capacité d'accueil de leur écoexotopie. Le respect de l'héritage environnemental, par la mise en pratique d'une culture **en adéquation** avec cet héritage, guidait les stratégies de chasse.

La culture fait partie de l'héritage environnemental collectif, "accumulé" par les générations précédentes et reçu par les générations futures (144).

C'est l'héritage épigénétique de l'espèce humaine.

I. 2. L'héritage environnemental est la conséquence d'une histoire.

La destruction d'un milieu de survie entraîne aussitôt celle de toutes les formes vivantes qui sont **les hôtes habituels de ce milieu de survie** (38) :

- l'assèchement d'un étang, ou l'empoisonnement au cyanure d'une rivière, entraîne la mort, non seulement de tous les poissons (et c'est ainsi que certains pêchent...), mais aussi de toutes les formes de vie sensibles au cyanure (l'homme y compris), ou pour lesquelles le milieu de survie habituel est le milieu aquatique,
- ainsi meurent **à la fois** les poissons, et les êtres vivants mangés par les poissons, et les êtres vivants qui mangent les poissons.

Un changement de l'écoexotopie peut entraîner un changement **phénotypique** immédiat nécessaire à la survie des individus, **adaptation non-héritable**, et, éventuellement un changement de l'héritage génétique, mutation qui seule peut être éventuellement transmise à la génération future. Un changement de l'héritage génétique peut éventuellement entraîner un changement des **potentialités d'action sur le milieu** environnant, perte partielle ou totale de potentialités anciennes, ou/et gain de potentialités nouvelles, émergentes (**figure 3a & b**).

Dans tout système biologique, les changements du milieu de survie (biotique ou abiotique) et les changements de l'organisme (héritable ou non) rétro-agissent l'un sur l'autre, et leurs interactions entraînent la survie ou la disparition d'une espèce sans que l'on sache pourquoi (101) !

Même si on peut construire des modèles explicatifs a posteriori (120) le devenir d'un système biologique est le plus souvent imprévisible (50) !

I. 3. Il existe différentes versions de l'héritage environnemental.

Le milieu n'est jamais conservé à l'identique au fil des générations. Des sources de matière et d'énergie, **consommées et non-renouvelées, disparaissent**. Des déchets, **produits et non-recyclés, s'accumulent**. Ainsi, pour l'humanité, la mer est à la fois, "un grenier et une poubelle".

Les animaux domestiques et les plantes cultivées font partie de cet héritage environnemental, dont il existe différentes versions d'une civilisation à une autre. L'homme intègre dans cet héritage les héritages génétiques d'autres formes de vie qu'il modifie par la sélection artificielle ! La technologie permet à certaines populations humaines **de transformer l'héritage génétique** non seulement des autres espèces, mais le sien propre (118) et de le breveter à leur profit.

Toute activité exagérée, agressive vis-à-vis de l'écoexotopie, peut le transformer trop pour que la survie y soit encore possible (36). L'organisme, si le milieu change trop, peut "se conserver" en retrouvant ailleurs le même milieu. Son salut est dans la fuite, s'il est capable de mouvement, si le même milieu existe ailleurs et s'il est capable de l'atteindre, en survivant momentanément dans des milieux intermédiaires défavorables.

Sinon, pour permettre à sa génération future de survivre aux transformations de l'écoexotopie, dont il est en partie à l'origine, l'organisme doit transmettre **un héritage génétique transformé et en adéquation avec l'environnement transformé transmis en héritage**.

Est-ce uniquement en modifiant leur morphologie, leur anatomie ou/et leur physiologie (155) que les animaux et les végétaux (20) se protègent des éléments adverses ?

Est-ce qu'ils se cantonnent uniquement à des territoires où la **capacité d'accueil** de tous les facteurs externes, climatiques, édaphiques et biotiques **est la moins défavorable** ? (112)

I. 4. L'héritage environnemental présente des avantages et des inconvénients.

Tout organisme fait partie d'une chaîne alimentaire : "il mange et il est mangé...". Lorsqu'un rhinocéros se baigne, des tortues d'eau douce mangent les parasites de ses parties dans l'eau, et, en même temps le corbeau-pie mange les parasites de ses parties terrestres.

En même temps que **l'organisme reçoit** un héritage environnemental, **il est reçu comme** héritage environnemental par d'autres organismes souvent indésirables dont il est le milieu hôte de survie.

L'homme n'est pas une exception.

Prédateur, pour manger il consomme une multitude d'êtres vivants, animaux (proies, qu'il chasse, pêche ou élève et tue) et végétaux (qu'il cueille ou cultive et tue), **qu'il prélève dans son écoexotopie hôte**. Mais, il est aussi mangé. Des insectes comme les moustiques femelles se nourrissent de son sang, et lui inoculent en même temps des micro-organismes (comme ceux du paludisme) **dont il est le milieu hôte de survie**, il est aussi la proie de virus (24), comme ceux de la grippe ou du SIDA, ou de bactéries, comme celles du charbon, de la tuberculose ou de la lèpre (19). Au cours de l'histoire humaine, à chaque fois que l'homme a éradiqué un de ses prédateurs, qu'une maladie a disparu, une autre est apparue (maladies émergentes), **un autre prédateur a occupé la place laissée vacante** (41).

I. 5. L'héritage environnemental ne permet pas de ne pas être mangé.

Les maladies humaines nouvelles sont la conséquence des transformations de cet héritage environnemental. Plus de 20 types différents de Papillomavirus humains ont été identifiés dans 93% des cas de cancers du col utérin. Les individus ayant reçu un don d'organe ont plus fréquemment un cancer d'origine virale (dû à un Papillomavirus, au virus d'Epstein-Barr ou au virus de l'Herpès) que le reste de la population (67).

En modifiant son héritage environnemental, l'homme **accumule un fardeau environnemental**, biologique et culturel, à l'origine de catastrophes sanitaires (122) ou technologiques (13), de plus en plus graves, et qui se répètent !

Épidémies du SIDA, de la vache folle, fièvres hémorragiques... c'est l'action de l'homme sur son héritage environnemental qui est à l'origine de l'émergence de **nouvelles agressions de l'héritage environnemental contre l'espèce** humaine. La victoire contre les maladies infectieuses virales est une illusion. Les virus font partie de notre héritage environnemental ! (149).

II. L'héritage génétique.

Comme toute forme de vie, quel que soit son niveau d'organisation, le système bactérien possède les 7 caractéristiques fonctionnelles du vivant (38, 46). Pour **survivre**,

- il est intégré dans un milieu externe de survie dont il est indissociable (**intégration**),
- il possède une **organisation** interne, spatiale et temporelle, indicatrice de son niveau d'évolution,
- il est le lieu d'une **mobilisation de la matière et de l'énergie** pour maintenir son organisation,
- il possède la capacité de **croissance** en masse. Ces propriétés sont la cause et la conséquence de
- la capacité de **réaction à des stimulations**, et de
- la capacité de **mouvement**.

Toutes sont nécessaires et suffisantes pour permettre la survie du système, et lui permettre, éventuellement de **se survivre**, par la mise en place de

- la capacité de **reproduction**. (figure 2)

Au niveau de l'organisme bactérien, ces capacités sont la conséquence d'un **potentiel génétique transmis et hérité d'une génération à la suivante**. Chez le bacille pyocyanique (*Pseudomonas aeruginosa*), la connaissance complète du génome permet l'identification des gènes codants (151). Leurs "cadres de lecture" identifiés (ORF Open Reading Frames) peuvent être classés en utilisant cette "typologie des capacités" (46).

L'héritage génétique le mieux connu (35% des ORF) est celui relatif à la mobilisation de la matière et de l'énergie qui renseigne sur **les écoexotopes capables d'accueillir l'organisme** bactérien.

Seulement 1% des ORF identifiés interviennent dans la capacité d'intégration, 2% interviennent dans la reproduction, 2% dans le mouvement, 3% dans les réactions aux stimulations, 4% dans la permanence et le changement de l'organisation, 5% dans la croissance, 46 % des ORF sont hypothétiques ou inconnus. L'héritage génétique correspondant à ces capacités est celui qui est le moins bien identifié. On connaît donc bien peu de choses sur le fonctionnement de l'endophysiotope (organisation) et sur **les interactions**, entre l'endophysiotope et l'écoexotope (intégration, réactions aux stimulations), **qui déterminent le phénotype** sur lequel agissent les contraintes de l'écoexotope de survie.

La bactérie, comme la mouche ou l'homme, présente **deux phases de survie**. D'abord une **phase de croissance**, phase juvénile ou larvaire, pendant laquelle survivre c'est manger et ne pas être mangé. Puis une **phase de reproduction**, ou phase adulte, consécutive à une métamorphose de son organisation, pendant laquelle il faut se survivre (avoir une descendance) pour permettre la survie de sa forme de vie (l'espèce), avant de mourir.

Comment, au cours de sa croissance puis de sa reproduction, un système vivant enregistre-t-il dans son **organisation**, dans son phénotype, les fluctuations de l'**intégration** à son écoexotope ?

II. 1. Survivre c'est d'abord "manger" pour disposer de matière et d'énergie.

Chez l'homme, la maladie de Pompe affecte toutes les cellules de l'organisme. Elle est due à **un déficit** en maltase, enzyme qui, en hydrolysant le maltose, permet de manger. Au moins un gène responsable a été identifié sur le chromosome 17 (140).

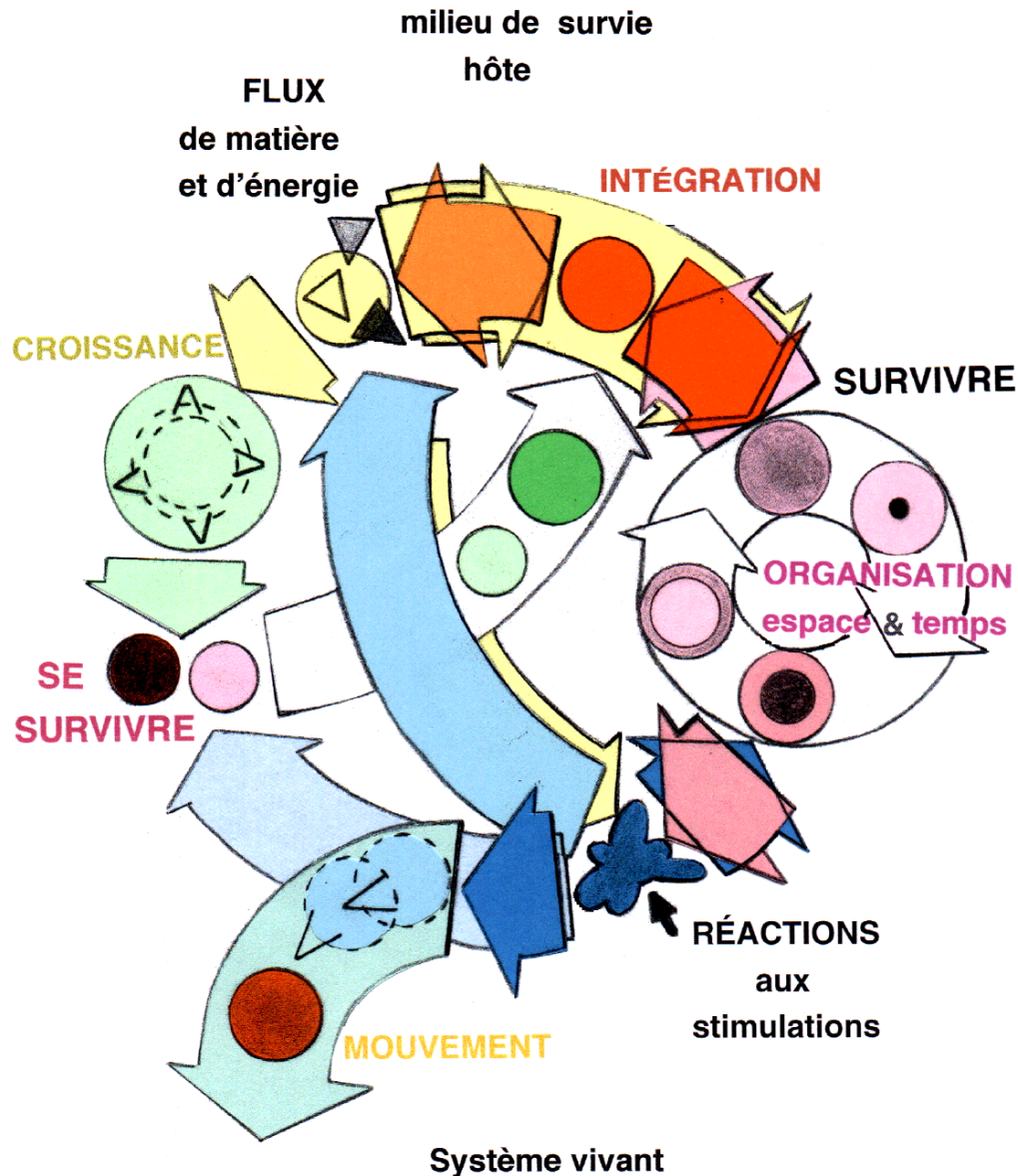


figure 2. Le “cycle de développement” des propriétés caractéristiques du vivant et leurs interactions.

Pour “manger”, les organismes disposent de **systèmes enzymatiques** qui leur permettent de “tuer”, puis de digérer leur nourriture et de l'utiliser pour en tirer leur matière et leur énergie. Au cours des temps géologiques, certaines protéines de ces systèmes, codés génétiquement, ont perduré. Ainsi le cycle des acides tricarboxyliques, présent dans les mitochondries des cellules, est aussi présent dans les systèmes bactériens (109).

C'est un **héritage génétique** “commun”, “adapté” à la fois à l'endophysiotope et à l'écoexotope, de multiples formes de vie.

II. 2. L'héritage génétique est transformé au cours de l'histoire du vivant.

L'**histoire de toutes les espèces**, de la bactérie à l'homme, est inscrite dans celle de leurs gènes, en particulier de ceux qui commandent leur croissance et leur développement. (98)

Elle est inscrite, **à la fois**, mais différemment, dans l'histoire de leurs gènes chromosomiques et dans celle de leurs gènes mitochondriaux (141). Et, les différences entre héritages génétiques sont utilisées pour mesurer des distances entre espèces dues à l'évolution (147). Ces comparaisons permettent de construire des arbres généalogiques, représentatifs **de suites d'apparitions ou de disparitions, dans le temps**, de phénotypes morphologiques ou fonctionnels, et d'établir une classification des formes de vie (114).

L'œil de l'homme ne ressemble en rien à celui d'une mouche, mais, un même "supergène", situé au sommet d'**une cascade d'événements impliquant des milliers de gènes**, contrôle leur développement (99). On trouve de l'hémoglobine aussi bien chez l'homme que chez les Légumineuses (petit pois, haricot, soja). Les gènes codants **se ressemblent**. (156)

Le déterminisme de leur expression est différent. Pourquoi ?

II. 3. Survivre, c'est aussi "ne pas être mangé", pour pouvoir se survivre.

Un organisme peut **"être mangé"** aussi bien de l'extérieur, que de l'intérieur (**cancers, virus**).

De nombreux gènes contrôlent la résistance d'un organisme à ses prédateurs, ou à ses parasites, pour lesquels il est un écoexotopie de survie.

Chez l'homme, un gène contrôle la **résistance à la bilharziose**, deuxième épidémie parasitaire mondiale avec 300 millions de personnes infectées (3). Un autre contrôle la **résistance à la maladie de Creutzfeldt-Jakob** due à la nouvelle variante du prion (130).

De nombreux gènes interviennent **simultanément** dans le déterminisme d'apparition (ou de non-apparition) de maladies. Le gène BRCA1, impliqué dans l'apparition de la moitié des cancers du sein, code pour une protéine qui a 3 fois la taille de l'hémoglobine. Sa structure comporte au moins 3 domaines fonctionnels, codés par au moins 3 gènes différents chez d'autres organismes. Le domaine de son extrémité N s'associe à une autre protéine pour former une enzyme, qui accroche une molécule d'ubiquitine sur d'autres protéines (54). (Les protéines "marquées" à l'ubiquitine sont "condamnées" à être détruites.) Le domaine de son extrémité C a la structure fonctionnelle d'une enzyme de réparation de l'ADN (162). Sa modification est responsable de cancers précoces et très agressifs. Au cours de l'évolution, les 3 gènes correspondants ont **fusionné en un seul gène**.

Deux types de gènes sont impliqués dans l'apparition d'une tumeur.

Les oncogènes (du grec onkos: grosseur, tumeur) lorsqu'ils sont altérés, transforment la cellule qui les contient en cellule cancéreuse. Ces gènes, agonistes du cancer, codent souvent pour des facteurs de **croissance**, indispensables à la cellule pour **se survivre**. Mais l'avantage de leur présence, en situation habituelle d'intégration de la cellule dans un organisme sain, peut devenir un inconvénient en situation inhabituelle d'intégration dans un organisme altéré. Les anti-oncogènes, ou gènes suppresseurs de cancer, antagonistes, empêchent la transformation cancéreuse tant qu'ils sont présents et fonctionnels (153).

II. 4. Il existe différentes versions de l'héritage génétique.

La maladie chronique granulomateuse est un désordre immunitaire dû à la déficience des cellules phagocytaires. Elles ont perdu la capacité de générer des superoxydes toxiques, qui sont produits pour tuer les microbes pathogènes, mais qui peuvent aussi tuer les cellules saines de l'organisme. Le complexe protéique déficient comporte au moins 5 sous-unités différentes. Elles sont codées par des gènes différents répartis sur le chromosome sexuel X, commun aux 2 sexes chez l'homme, et au moins 1 autre chromosome. Plus de 22 altérations différentes de l'un ou l'autre de ces gènes sont identifiées (131).

La différence de **phénotype** entre une cellule cancéreuse et une cellule normale (16) résulte d'une différence d'expression de 5000 gènes (sur 25000 gènes analysés), dont 250 sont caractéristiques du type de tumeur.

Il existe **1001 chemins** conduisant au même type de cancer.

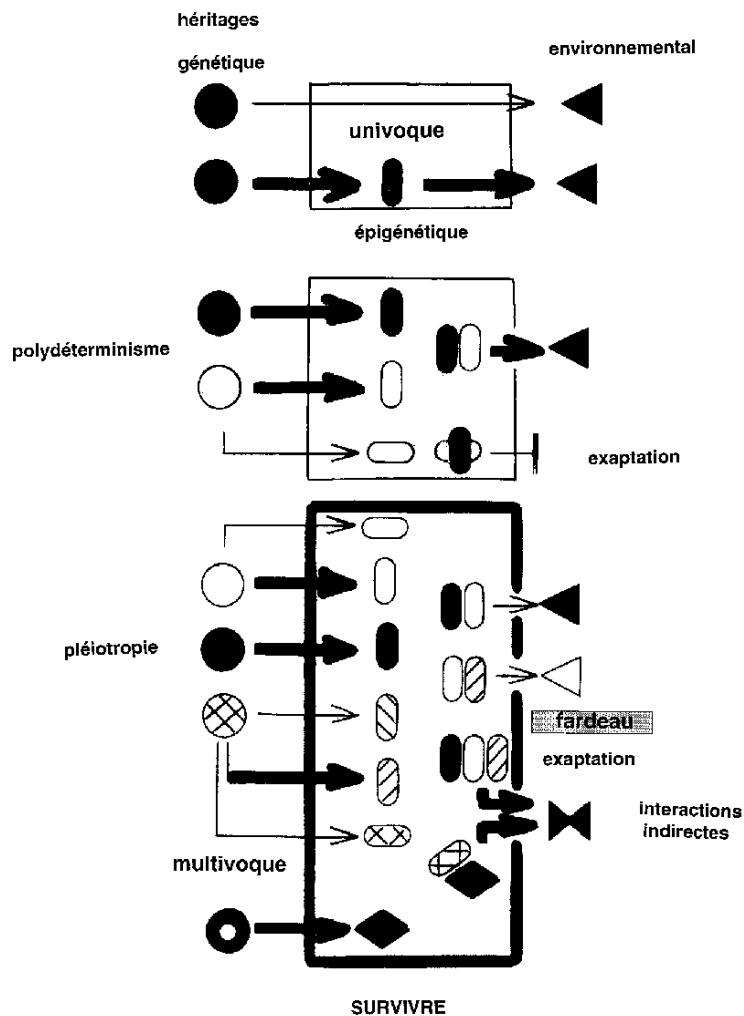


figure 3a. L'héritage épigénétique espace-temps des interactions combinatoires.

relations entre **hérédité génétique** (ronds), **hérédité épigénétique** (ovales et losanges) et **hérédité environnemental** (triangles): en noir les éléments actifs, en blanc les éléments inactifs ou inactivés, en hachures les éléments à activation ou inactivation conditionnelles.

Les flèches indiquent le sens des interactions: univoques directe ou indirecte (1 gène pour 1 caractère), les plus rares; **polydéterminisme** (plusieurs gènes pour 1 caractère), avec possibilité d'exaptation et **pléiotropie** (1 gène plusieurs caractères), interactions multivoques les plus fréquentes.

Au moment de l'ovulation, chez les mammifères, l'ovule n'a pas terminé la mise en place de son héritage génétique (sa différenciation génétique par méiose). Et, c'est seulement la fécondation (l'union avec un spermatozoïde) qui déclenche la reprise de cette maturation, dont l'arrêt met en jeu **une protéine**. Les ovules de souris mutantes dont **le gène correspondant** est inactivé continuent leur maturation et se divisent spontanément sans fécondation. Les souris porteuses du gène mutant présentent en outre une plus grande fréquence de kystes ovariens. **Le même gène est à la fois**, un gène antiparthénogénèse et "anti"-formation de kystes, dans une version, et, un gène promoteur de kystes et "promoteur" de parthénogénèse, dans une autre version. Il agit sur l'expression de plusieurs sous-systèmes fonctionnels (**pléiotropie**). (**figure 3a**)

La mucoviscidose, ou fibrose kystique du pancréas, est caractérisée par la production d'un mucus épais. Au niveau des poumons, elle entraîne des difficultés respiratoires, mortelles, pour plus de la moitié des hommes atteints, avant l'âge de 25 ans (110). **Le gène**, dont l'altération est responsable de la maladie, **n'est pas exprimé que** dans les voies respiratoires, mais aussi dans les glandes sudoripares, le pancréas, le foie et le colon. La protéine, qu'il code, a les caractéristiques d'un canal ionique trans-membranaire, impliqué dans les flux de matière et d'énergie. Elle ressemble aux protéines de transport ionique, qui interviennent

dans la nage des bactéries et des spermatozoïdes, et à la protéine de multi-résistance aux drogues qui permet aux cellules (normales et cancéreuses) de se débarrasser des substances toxiques pour elles. De la bactérie à l'homme, un même gène **conservé, mais transformé** au cours de l'évolution, code pour des protéines différentes, qui se ressemblent, et interviennent dans des processus différents indispensables à la survie.

Certains gènes ne sont utiles **qu'à certaines étapes du cycle de vie** (71) mais il faut qu'ils soient présents dans l'héritage génétique reçu et transmis pour que la forme de vie correspondante puisse se survivre. Certains gènes ne sont utiles **que dans certaines conditions de survie**, mais il faut qu'ils soient présents dans l'héritage génétique reçu et transmis pour que la forme de vie correspondante puisse se survivre, tant que ces conditions font partie du cycle de développement.

II. 5. L'héritage procure à la fois des avantages et des inconvénients.

Les ressemblances entre gènes conservés entre espèces au cours de l'évolution sont à l'origine de ressemblances moléculaires qui peuvent être à l'origine de maladies auto-destructrices. La ressemblance, entre les protéines du Trypanosome (parasite responsable de la maladie de Chagas, transmis par les piqûres de punaises hématophages) et les protéines du cœur humain, explique la mort par **auto-destruction** de l'individu contaminé. Le cœur est infiltré de cellules immunitaires dirigées à la fois contre une protéine parasitaire et une protéine cardiaque qui se ressemblent (142).

Mais la mort de l'individu entraîne aussi celle des parasites contaminants.

Ce qui est **un inconvénient pour l'individu** est **un avantage pour l'espèce**.

Survivre, au niveau de l'espèce, c'est transformer les inconvénients pour l'individu en avantages pour l'espèce, et éviter que ces avantages pour l'espèce deviennent des inconvénients pour l'espèce.

Le paludisme est une maladie humaine infectieuse et mortelle. Elle est due à un parasite interne du sang, le Plasmodium. Il est transmis par la piqûre d'un parasite externe, un moustique Anophèle femelle, qui se nourrit de sang. L'hémoglobine S, **variant moléculaire** de l'hémoglobine "normale" (hémoglobine A), est codée par une **autre version du gène** de l'hémoglobine. Ce gène est **responsable à la fois** d'une résistance au paludisme des individus hétérozygotes (qui possèdent à la fois les hémoglobines A et S) et d'une léthalité des homozygotes (qui ne possèdent que l'hémoglobine S). Ils sont atteints d'une anémie sévère responsable de leur mort avant d'acquérir la capacité de se survivre. (Seule une greffe, de moelle osseuse ou de sang de cordon ombilical, peut permettre leur survie.)

La présence de ce gène est un **avantage pour l'espèce**, elle permet, dans des conditions défavorables, la survie d'un effectif suffisant d'individus qui se survivent. Mais elle est un **inconvénient pour l'individu** qui reçoit un héritage léthal et qui en meurt.

La survie d'une espèce a pour conséquence **l'accumulation d'un fardeau génétique** chez certains individus. Des gènes rares et défavorables, comme celui responsable de la phénylcétonurie (125), se maintiennent dans les populations. Les individus homozygotes malades ne se survivent pas. Mais le nombre des porteurs sains hétérozygotes, qui se survivent et permettent la transmission du gène défavorable), dépasse très largement celui des individus atteints qui meurent.

Ce n'est pas toujours le cas. Chez les membres de l'ethnie des Mossis, au Burkina Fasso, la transmission d'un gène codant pour l'hémoglobine C confère à l'individu qui en hérite une protection vis-à-vis du paludisme sans apparemment avoir les inconvénients de l'hémoglobine S.

III. L'héritage épigénétique

Des bactéries peuvent être **modifiées durablement** (de génération en génération) par un séjour dans un écoexotopie inhabituel. Le milieu ne modifie pas l'héritage génétique des bactéries, mais seulement les **conditions de fonctionnement** de leurs gènes, notamment en raison d'une altération durable de leurs membranes (78).

Des réarrangements semblables ont lieu au cours de nombreux processus de régulation (30) et au moment de la fécondation (65). L'œuf, cellule géante, recrée un organisme pluricellulaire en se segmentant en cellules de plus en plus petites **entre lesquelles elle répartit son héritage épigénétique**.

À l'intérieur d'un organisme pluricellulaire (ou dans une colonie de bactéries) certaines cellules (certaines bactéries), **pour survivre**, sont **contraintes de devenir différentes** des autres, en réponse à des stimulations provenant de substances de leur **écoexotope commun**.

Les réactions qui se produisent dans une cellule sont déterminées à la fois par l'**héritage génétique** qu'elle a reçu, et par les substances internes présentes au moment où une stimulation externe est perçue. La nature et les concentrations de ces substances caractérisent son **héritage épigénétique**. Cet héritage, reçu de la cellule-mère, ensuite continuellement transformé, détermine son **phénotype**. À chaque instant de sa survie, la cellule se le transmet à elle-même. Elle peut le transmettre à ses cellules-filles si elle se survit.

À chaque génération, tout organisme à reproduction sexuée est **recréé** à partir du niveau cellulaire (l'œuf). Les caractères épigénétiques, acquis au cours de la phase de survie par les cellules somatiques, ne peuvent pas être transmis à sa descendance... sauf, si les cellules germinales (à l'origine des spermatozoïdes ou des ovules) sont modifiées, de la même façon, en même temps, ou **que la modification leur soit transmise** par un vecteur comme un rétrovirus (78). Les cellules somatiques sont mortelles, elles cessent de se multiplier après un nombre limité de divisions. Les cellules germinales sont potentiellement immortelles. La mortalité cellulaire est la conséquence de la modification de l'héritage épigénétique par la présence, ou l'absence, des produits d'expression de certains gènes (85).

III. 1. Les flux de matière et d'énergie structurent et modifient l'héritage épigénétique.

La phagocytose dépend de réarrangements locaux du cytosquelette cellulaire. Elle intervient à la fois dans l'ingestion des proies (manger), la destruction des agresseurs (ne pas être mangé) et la résorption des fragments des cellules détruites par apoptose. Une famille de protéines cytoplasmiques, dont **la présence et la nature sont déterminées par l'héritage génétique**, est spécialisée dans les interactions correspondantes (61). Leur activité **dépend du contexte** extra-cellulaire (**l'héritage environnemental**) et du contexte intra-cellulaire (**l'héritage épigénétique**) dans lequel elles agissent, en interaction avec d'autres protéines, pour déterminer la version du phénotype cellulaire (**figure 3a**).

Les fibres cellulodiques végétales, non-digérables par les ruminants et l'homme, le sont par des bactéries qu'ils hébergent dans leur intestin. Leur transformation libère de l'acide butyrique qui est, **à la fois**, un aliment pour l'homme et un stimulus pour les bactéries. Capable d'interagir avec les protéines G bactériennes, il peut exercer un effet sur l'expression du potentiel génétique bactérien. En s'alimentant, la vache et l'homme, modifient l'écoexotope commun, **qui les héberge**, et aussi celui des bactéries **qu'ils hébergent**, et dont ils sont l'écoexotope. La modification de l'héritage environnemental de l'homme entraîne **à la fois** une modification de l'héritage environnemental et de l'héritage épigénétique des bactéries (52).

L'héritage épigénétique résulte de **l'expression passée de l'héritage génétique** de la cellule. Il est **la conséquence de son histoire de survie**, de son fonctionnement. Les substances externes à la cellule constituent son **héritage environnemental**, qui est aussi l'héritage épigénétique de l'organisme dont elles sont parties. **Le phénotype présent** de la cellule **dépend** donc à la fois **du phénotype passé** de la cellule et du phénotype présent de l'organisme dans lequel elle survit.

III. 2. L'héritage épigénétique est transformé au cours de l'histoire du système vivant.

L'**héritage épigénétique interne** est déterminé par l'expression présente de l'**héritage génétique**, dans le **contexte** de l'héritage épigénétique passé, compte tenu des **contraintes** imposées par l'**héritage environnemental externe**. De même que les variations de l'écoexotope transforment l'**endophysiotope**, et que l'écoexotope est transformé par les variations de l'endophysiotope, l'héritage épigénétique est transformé par les variations de l'héritage environnemental et ses variations transforment l'héritage environnemental, par **des rétro-actions continues, mutuelles et réciproques**.

La nature des gènes exprimés dans une cellule dépend de la nature des substances présentes à chaque instant dans la cellule, que ces substances aient été produites par la cellule ou qu'elles proviennent de l'extérieur. La nature des substances produites par une cellule, et présentes à l'intérieur ou à l'extérieur de cette cellule, est la conséquence, à chaque instant, de la composition antérieure de la cellule et de celle de son écoexotope externe.

La glucosamine, à la fois sucre et acide aminé, modifie le niveau d'expression (transcription et traduction) du potentiel génétique. L'expression de l'héritage génétique reçu dépend des variations de l'héritage épigénétique en réponse aux variations de l'héritage environnemental.

Des réponses génomiques peuvent être déclenchées, ou modifiées, à la suite de l'ingestion de métaux comme le zinc, élément constitutif des protéines en doigt de zinc, qui en s'attachant à l'ADN jouent le rôle de **commutateurs** génétiques (52).

L'expression de cet héritage est organisée dans l'espace et dans le temps (86).

Cette organisation détermine le phénotype au niveau cellulaire.

III. 3. L'héritage épigénétique est un amortisseur de violence entre héritages.

Des fragments de paroi d'une cellule végétale, libérés lors de sa destruction par un champignon, commandent non seulement les réactions de défense contre le champignon, mais aussi la croissance et la reproduction, des autres cellules (5).

Aux niveaux d'organisation cellulaire ou bactérien, l'héritage épigénétique est constitué à la fois des protéines (potentiel exprimé de l'héritage génétique (87)), de toutes les molécules de l'endophysiotope qui peuvent être la conséquence d'activités enzymatiques (161) et de toutes les molécules échangées qui font partie **à la fois** de l'héritage épigénétique et de l'héritage environnemental (148).

Les **inhibiteurs** ou les **activateurs**, intervenant dans l'expression du matériel génétique ou dans la régulation des activités enzymatiques, font partie de cet héritage épigénétique (86). Le pH cytoplasmique contrôle l'activité d'enzymes qui modifient ce pH: **le phénotype modifie le phénotype** (30). Une enzyme, acétylase des protéines histones (qui contrôlent la structure et l'expression de l'héritage génétique), forme avec une protéine inhibitrice de la croissance, un complexe suppresseur de la tumeur du rétinoblastome (59). La liaison de ce complexe avec un adénovirus **entraîne ou empêche** la tumorigénèse cancéreuse.

L'héritage épigénétique se transforme lui-même au cours de son fonctionnement

L'héritage épigénétique joue le rôle de **filtre** et de **tampon**, dans l'expression de l'héritage génétique, et le rôle de **lien** entre l'héritage génétique et l'héritage environnemental (**figure 3b**).

III. 4. Il existe différentes versions de l'héritage épigénétique.

L'expression de l'héritage génétique est **variable dans l'espace et dans le temps**. Au cours de la mise en place des tissus dans un organisme (116), elle diffère d'un sexe à l'autre (139). Les hormones, qui imbibent l'organisme, modifient **à la fois** l'expression de l'héritage génétique et la composition de l'héritage épigénétique, aussi bien des cellules somatiques qui ne peuvent se survivre, que des cellules germinales éventuellement à l'origine d'un nouvel organisme. Cet héritage épigénétique est, sinon un facteur déclenchant, au moins un facteur influençant l'apparition d'une tumeur (100).

Toute cellule, quels que soient son origine ou son devenir, est toujours hétérogène.

Avant la fécondation, l'ovule contient déjà une matrice intra-cellulaire anisotrope. Cette hétérogénéité est la conséquence, **à la fois**, des processus de mise en réserve de matière et d'énergie, et de maturation, qui lui donnent naissance. Au moment de la fécondation, à l'héritage génétique de l'ovule se superpose celui, différent, apporté par le spermatozoïde (68). Au cours de la division de l'œuf issu de leur fusion, les 2 cellules-filles reçoivent simultanément, mais **de façon inégale**, les matériaux et les organites nécessaires à leur survie future (60).

La répartition de l'héritage épigénétique est toujours "inéquitable" !

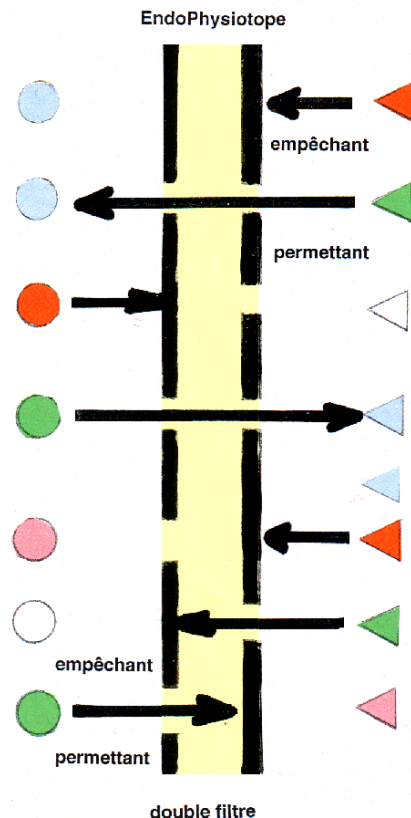


figure 3b. L'héritage épigénétique est la mémoire vive (throughputs) qui structure les relations entre l'héritage génétique (mémoire morte) et l'héritage environnemental (inputs et outputs).

héritage génétique (ronds), **héritage environnemental** (triangles), les flèches indiquent les inputs et les outputs, avec en vert les éléments actifs dont l'action se manifeste sur un héritage, en rouge les éléments actifs empêchés par le filtre constitué par l'**héritage épigénétique** (en jaune), en rose les éléments inactivés, en bleu les éléments activés, après action du filtre épigénétique, en blanc les éléments absents ou perdus.

Chez les végétaux, la même molécule peut exprimer plusieurs activités enzymatiques différentes. C'est le cas des peroxydases (34) et des phosphoénolpyruvate-carboxylases (113).

Un même héritage épigénétique peut avoir des rôles différents, d'un type cellulaire à un autre, ou d'une condition environnementale à une autre pour le même type cellulaire.

L'héritage épigénétique modifie l'héritage épigénétique, de façon différente, selon le passé (163) et le présent (65) de la vie du système vivant (35).

III. 5. Tout héritage procure à la fois des avantages et des inconvénients.

Au niveau de l'organisme humain, la maladie de Pompe, déterminée génétiquement, existe sous trois formes, infantile, juvénile et adulte, qui dépendent **à la fois** de l'héritage épigénétique et de l'héritage environnemental (140). La forme infantile entraîne la mort pendant le tout début de la phase de croissance, **l'individu ne survit pas**. La forme juvénile entraîne la mort en fin de croissance, au moment de la métamorphose de l'organisme, processus de passage au phénotype adulte. Après avoir survécu, **l'individu ne se survit pas**. La forme adulte entraîne la mort après l'acquisition par l'individu de la capacité de se survivre. L'individu peut se survivre, en transmettant, éventuellement, l'héritage génétique porteur de l'anomalie responsable de la maladie. Les conditions environnementales qui facilitent la reproduction des individus porteurs entraînent **l'accumulation d'un fardeau génétique au niveau de l'espèce**.

L'héritage épigénétique de l'espèce humaine est **l'héritage technologique**. Il permet une extension des potentialités de transformation ou de conservation de l'écoexotopie.

C'est **un avantage** pour la survie de l'individu, lorsqu'il mange mieux ou plus longtemps (11), ou lorsqu'il résiste à des agresseurs qui le mangent (12). Mais **cet avantage peut devenir un inconvénient** pour les autres espèces qui partagent le même biotope que l'homme (127) et pour l'homme lui-même... si des populations humaines ne possèdent pas cet avantage, ou si cet avantage est retourné contre elles (106). **Survivre c'est transformer les inconvénients en avantages et éviter que les avantages deviennent des inconvénients** (39). Et l'éducation, particulièrement **l'éducation à l'environnement**, est le meilleur moyen pour survivre et se survivre, en préservant ou en augmentant la capacité d'accueil de son écoexotopie (90).

Encore faut-il faire **l'effort de mettre en œuvre les acquis de la connaissance** (40, 133).

III. 6. L'héritage épigénétique est la cause et la conséquence de l'intégration globale de l'endophysiotopie dans l'écoexotopie.

Les globules blancs du système de défense de l'organisme, ou les cellules cancéreuses qui échappent à ce système de défense, ne se déplacent **pas au hasard** dans l'organisme. Ils remontent des courants de concentration en substances nutritives pour **"manger et ne pas être mangé"** (39). Pour cela les cellules cancéreuses se couvrent de récepteurs membranaires chargés de reconnaître des chémokines, hormones dont le rôle habituel est d'orienter, dans l'espace de l'organisme, les cellules immunitaires (9). Détournées de leur fonction habituelle, les chémokines facilitent la dissémination de la tumeur.

L'avantage de leur présence est devenu un inconvénient.

La méthode qui consiste à découper l'organisme en morceaux pour étudier le fonctionnement de chacun d'eux et pour en déduire ensuite le fonctionnement global ne marche pas. Tous les constituants **concourent simultanément à la dynamique du comportement global**. On ne peut étudier un système, quel que soit son niveau d'organisation, que comme un tout et non pas comme un ensemble de parties indépendantes. Les propriétés émergentes (165) n'apparaissent qu'au niveau global, elles ne sont pas directement accessibles au niveau des interactions élémentaires entre les parties du tout.

Aux Etats-Unis, la productivité moyenne des champs de maïs a augmenté de 0,63 q/ha/an jusque vers 1950. Cette croissance en masse des populations de maïs a été la conséquence d'une **modification par l'homme** de leur héritage génétique avec la création des hybrides doubles. Depuis, elle a augmenté du double (1,12 q/h/an), non pas par une nouvelle modification **de l'héritage génétique** (passage aux hybrides simples), mais par une modification **de l'héritage environnemental** (utilisation des fertilisations azotées).

La technologie (l'héritage épigénétique) de l'homme fait maintenant partie de l'héritage environnemental du maïs. En France, depuis 50 ans, l'augmentation globale des rendements, peut être attribuée pour moitié aux modifications de l'héritage génétique du maïs et pour moitié aux modifications de l'héritage épigénétique humain.

III. 7. L'héritage épigénétique est la cause et la conséquence de l'organisation, dans l'espace et dans le temps.

La morphogénèse du système nerveux d'un mammifère est assurée par des milliards de connexions entre des milliards de cellules. Au cours de la mise en place de cette organisation dans l'espace, des neurones se frayent des passages à travers les autres tissus pour aboutir à la bonne adresse, c'est-à-dire au muscle ou à la glande qu'ils doivent innervier. Des protéines sécrétées par d'autres cellules assurent la croissance orientée, responsable du mouvement des neurones (121). La mise en place des facteurs épigénétiques des neurones est la conséquence de la présence dans leur écoexotopie, **au bon endroit et au bon moment**, de facteurs épigénétiques produits par les autres cellules de l'organisme.

C'est l'héritage épigénétique de certaines cellules qui est **à l'origine** des attractions et des répulsions, **des facteurs ago-antagonistes**, qui structurent les interactions responsables de l'organisation dynamique de l'organisme dans l'espace et dans le temps. Il est responsable à la fois des propriétés de la cellule, à court terme et à long terme, et de tout ou partie de celles de l'organisme (145).

À tous les niveaux d'organisation, c'est le ballet des molécules constitutives de l'héritage épigénétique qui structure, dans le temps, et dans l'espace, le **fonctionnement rythmique** du vivant (58).

Sur un épi de maïs, **quel que soit l'héritage génétique** (le cultivar) **quel que soit l'héritage environnemental** (les conditions de culture), toujours, les grains du bas de l'épi sont plus gros que ceux du haut. La position du grain sur l'épi détermine son héritage épigénétique. La survie de l'individu, dans la population de la génération future, est en partie déterminée par cet **effet (maternel) de position**.

IV. Interactions entre héritages épigénétiques.

La polarité d'une cellule détermine le devenir de ses cellules filles. Elle dépend de la nature des protéines présentes (**qualité**), de leur niveau d'expression (**quantité**) (135) et de leurs **interactions**.

IV. 1. au même niveau d'organisation

Émergence de propriétés nouvelles

Des cancers du sein sont la conséquence de la **surexpression** de la protéine Grb7, qui se lie à une protéine récepteur d'un facteur de croissance. La protéine p53 commande le déclenchement de la mort cellulaire programmée, ou apoptose, de toute cellule dont l'héritage génétique est endommagé. Mais, elle **ne peut agir qu'en interaction** avec 2 autres protéines, p63 et p73, **qui lui ressemblent** (93).

L'apoptose est une **propriété nouvelle qui émerge de leurs interactions**.

Comme les protéines ont des **durées de vie différentes**, et **qui dépendent de leurs interactions** avec d'autres protéines, différentes versions temporelles de l'héritage épigénétique se succèdent, avec des vitesses de modification différentes, **dans un même compartiment spatial**, où elles sont en interactions. Dans le cas des encéphalopathies spongiformes, bovines et humaines, ces changements sont extrêmement rapides, moins d'une minute (2). Ils sont liés à la capacité de mouvement des protéines prions, qui changent de conformation en moins d'un millième de seconde.

Chez la souris, plus de 1200 gènes sont exprimés simultanément dans les cellules du foie et du cœur. Seulement 10% de ces gènes sont spécifiques du (phéno)type cellulaire (150). Ils peuvent avoir des fonctions similaires dans d'autres cellules, mais ils y sont exprimés ailleurs (compartimentation dans l'espace) ou autrement (compartimentation dans le temps). Ils ont le même synchroniseur (la prise de nourriture) et la même horloge hypothalamique repère (donneur de temps de 24h) (75).

Des rythmes biologiques, dépendants de l'âge ou du sexe, émergent des interactions entre héritages épigénétiques (105). Ils sont **la cause et la conséquence** d'une "compartimentation des interactions dans le temps", et leur altération est une cause, parmi d'autres, de cancérisation (91).

La compartimentation spatiale **"une place pour chacun"** et la compartimentation temporelle **"un temps pour chacun"** permettent la **cohabitation dans le même espace-temps, en évitant la compétition** pour les mêmes ressources ("manger"), et les violences de la prédation ("être mangé") ou de l'accumulation des déchets (42). **Chaque espace crée son propre temps et chaque temps crée son propre espace.**

"Labyrinthe spatio-temporel" qui se transforme et se recompose en permanence, tout système vivant est "inconnaissable", car pour en connaître l'organisation spatiale il faut y figer le temps, et, pour en connaître l'organisation temporelle il faut en figer l'espace.

IV. 2. entre niveaux d'organisation adjacents :

émergence de rôles différents, dans des interactions épigénétiques différentes, émergence d'avantages et d'inconvénients, fardeau d'interactions épigénétiques.

La différenciation sexuelle de l'organisme d'un mammifère (à la fois, le développement des structures embryonnaires indifférenciées, la sécrétion des hormones sexuelles et la maturation des gamètes) est sous l'influence **à la fois** de contrôles épigénétiques **locaux**, au niveau des cellules

somatiques des gonades, et de contrôles épigénétiques **globaux**, provenant d'autres types de cellules somatiques de l'organisme (159). Le résultat de ces interactions **dépend du sexe**.

Les phénotypes passés, des cellules et de l'organisme, influent sur la réalisation des phénotypes futurs, de l'organisme et des cellules. Les phénotypes futurs sont dépendants des interactions entre des niveaux d'organisation et d'intégration adjacents.

Le couplage entre la croissance et la différenciation des cellules du système immunitaire résulte d'une interaction entre des facteurs de croissance et des facteurs de différenciation (138). Les facteurs de croissance proviennent de **l'héritage épigénétique, libéré dans l'environnement**, d'autres types cellulaires. C'est par leurs **interactions avec l'héritage épigénétique** de leurs cellules cibles qu'ils déclenchent la production de facteurs de différenciation. Des cellules peuvent devenir cancéreuses à la suite de modifications de leur héritage génétique entraînant une altération de l'héritage épigénétique. La malignité peut être **supprimée par la mise en place d'interactions nouvelles** entre héritages génétique et épigénétique. L'inversion de la malignité par la différenciation cellulaire court-circuite les changements génétiques. L'héritage génétique reste anormal, mais la cellule adopte un phénotype normal qui émerge d'interactions nouvelles au sein de l'héritage épigénétique (138, 152).

Les protéines de la famille APC sont des suppresseurs de tumeurs dont l'altération, ou la disparition, entraîne l'apparition de polypes du colon chez l'homme. Très mobiles, elles se déplacent d'un compartiment cellulaire à un autre. Très conservées au cours de l'évolution des systèmes vivants elles sont responsables **des mêmes fonctions, ou de fonctions différentes, d'une cellule, cancéreuse ou non, à une autre** (15). Elles déclenchent la cancérisation, chez les rongeurs. Inversement, chez l'homme, elles sont suppresseurs de tumeurs, et déclenchent la reprogrammation des cellules tumorales en cellules normales (95).

Elles interviennent dans "une mêlée d'interactions" (figure 3a & b). Selon les complexes protéiques auxquels elles prennent part, elles ont un rôle activateur, inhibiteur, modulateur ou informatif. Elles interviennent à la fois dans des processus de mouvement, de réactions à des stimulations ou de mobilisation de la matière et de l'énergie, en interaction avec d'autres familles protéiques. **Les mêmes protéines peuvent avoir des rôles différents dans des interactions épigénétiques différentes.**

Les interactions épigénétiques jouent le rôle d'amortisseurs de violence (42).
Elles existent à tous les niveaux d'organisation du vivant (77).

V. Interactions globales entre héritages.

Chez les Vertébrés, l'arrêt de la maturation de l'ovule, pendant sa division, empêche la parthénogénèse (développement de l'ovule sans fécondation). Seule la pénétration d'un spermatozoïde réactive l'ovule (et empêche sa mort). C'est **une cascade d'inhibition** par un facteur cytotatique (117) qui entraîne cet arrêt. La fécondation a pour conséquence l'entrée d'un flux de calcium qui provoque, en 2 minutes, **une cascade d'activation** (comme celle qui entraîne la coagulation sanguine) qui permet la reprise de vie active (134). Chez l'homme, un traitement chimique crée le même flux de matière et déclenche la parthénogénèse (62).

V.1. Les différentes versions, d'équilibre, des interactions entre héritages, sont les causes et les conséquences de l'intégration globale dans l'écoexotopie.

L'œuf issu de la fécondation est structuré par les molécules maternelles de l'ovule.

Au cours des expériences de clonage, la destruction du noyau de l'ovule et le transfert d'un noyau non-reproducteur entraînent **des altérations de l'héritage épigénétique** d'origine maternel qui **retentissent sur l'expression de l'héritage génétique** (62). Ce d'autant plus que, chez les mammifères, l'homme y compris, c'est le point d'entrée du spermatozoïde dans l'ovule qui, par ses conséquences locales sur le squelette intra-cellulaire **détermine le devenir des cellules filles** issues de l'ovule fécondé (107, 129).

L'une des 2 cellules donne toutes celles de l'embryon, elle est à l'origine du nouvel organisme. L'autre donne les cellules des annexes extra-embryonnaires (128, 129) qui, par leur comportement tumoral invasif, permettent la fixation puis l'implantation et l'alimentation de l'embryon, en parasite sur l'organisme maternel. Tout se passe comme si, la lésion déclenchée par la pénétration du spermatozoïde, dont l'endroit détermine le plan de division cellulaire, entraînait **une brisure de symétrie** (46) entre les 2 cellules filles.

Les interactions entre héritages déterminent, à la fois, l'intégration du nouvel organisme dans son écoexotope et la mise en place de l'organisation de son endophysiotope.

V.2. Les flux de matière et d'énergie sont structurés par, et structurent, les interactions entre les héritages génétique, épigénétique et environnemental.

La phagocytose dépend elle aussi de réarrangements locaux du squelette intra-cellulaire. Elle intervient à la fois dans l'ingestion des proies ("manger"), la destruction des agresseurs ("ne pas être mangé") et la résorption des fragments des cellules détruites par apoptose. Une famille de protéines cytoplasmiques, dont **la présence et la nature sont déterminées par l'héritage génétique**, est spécialisée dans les interactions correspondantes (61). Leur activité **dépend du contexte** extra-cellulaire (l'héritage environnemental) et du contexte intra-cellulaire (l'héritage épigénétique) dans lequel elles agissent en interaction avec d'autres protéines, pour déterminer les différentes versions du phénotype au niveau cellulaire.

V.3. Les interactions entre héritages sont maintenues, ou transformées, au cours de l'évolution d'un système vivant.

Chez la mouche drosophile, c'est la division cellulaire avec brisure de symétrie qui est aussi responsable de la mise en place du tissu nerveux de l'embryon. Le destin cellulaire est déterminé par l'orientation du plan de division par rapport au contexte spatial au sein de l'organisme en formation (107). Des capacités, de mouvement et de réactions aux stimulations, différentes, orientent la mise en place de l'organisation future des cellules. Elles sont la conséquence d'une répartition inégale de l'héritage épigénétique entre cellules filles, dans un écoexotope de survie anisotrope.

Le phénotype, **conséquence de l'expression passée de l'héritage génétique** (déterminisme génétique), est la **cause de l'expression à venir de l'héritage génétique**, conditionnée par le contexte constitué à la fois par l'héritage épigénétique présent, le phénotype (déterminisme physiologique), et l'héritage environnemental futur (déterminisme écologique) (42).

V.4. L'équilibre dynamique des interactions entre héritages, génétique, épigénétique et environnemental, est celui des moindres violences.

Les maladies humaines à prions, ou encéphalopathies spongiformes (comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob), sont, soit sporadiques (dus à une anomalie de l'héritage épigénétique, formes les plus fréquentes), soit héréditaires (dus à une anomalie de l'héritage génétique), soit infectieuses (dus à une anomalie de l'héritage environnemental) (157).

Elles ont un **déterminisme, à la fois, écologique physiologique et génétique**.

Les embryons de souris issus de clones ne survivent que quelques jours, parce qu'(au moins) un gène n'est exprimé **ni au bon moment ou/et ni au bon endroit**, ou n'est pas exprimé (17). Dans un embryon viable, son expression dépend du stade de l'embryon et du type cellulaire, qui dépendent eux-mêmes de l'héritage épigénétique de l'ovule fécondé. Tout matériel génétique transféré artificiellement dans un ovule doit être "reprogrammé". Cette reprogrammation dépend des interactions entre héritages génétiques paternel et maternel et héritage épigénétique maternel. Il n'y a pas deux cellules filles ou deux ovules fécondés qui naissent "égaux" (53).

Depuis un siècle, les biologistes savent que, chez les grenouilles, une hormone déclenche un processus extraordinaire et irréversible, **la métamorphose** (146). Elle **change l'espace-temps** de l'organisation de survie (l'endophysiotope), et le mode d'intégration de l'organisme. Elle lui permet d'acquérir la capacité de se survivre. Des types cellulaires (juvéniles) se suicident par apoptose (histolyse), pendant que d'autres, simultanément, acquièrent transitoirement des potentialités tumorales (histogénèse) et que certains sont changés par des remaniements.

Les mêmes phénomènes qui, isolément, aboutissent à la destruction d'un organisme (apoptose, cancérogénèse, sénescence), **ensemble, aboutissent à la mise en place d'une forme nouvelle de survie** qui permet une meilleure utilisation des capacités de l'écoexotopie.

V. 5. Survivre, et se survivre, c'est "transformer" les inconvénients en avantages, et, éviter que les avantages deviennent des inconvénients.

a. Au niveau individuel de l'organisme.

À l'intérieur de l'organisme, l'attachement à un support est indispensable à la survie des cellules saines. Leur libération les tue (par apoptose). Inversement, la libération est indispensable à la survie des cellules cancéreuses, dont l'héritage génétique (et épigénétique) est endommagé. L'attachement les tue (103).

Le complexe protéique p53-p63-p73, composante de l'héritage épigénétique responsable de l'apoptose, agit, en interaction avec l'héritage génétique, en déclenchant l'expression de gènes spécifiques (93). Selon certaines interactions entre certaines versions de ces héritages, la même situation environnementale aboutit pour la survie de l'organisme, à un avantage (destruction des cellules pré-cancéreuses) ou un inconvénient (prolifération de cellules cancéreuses).

La couleur d'une fleur dépend, **à la fois**, de la présence de pigments (fabriqués par d'autres organes de la plante), de sels minéraux et de métaux (absorbés et transportés par d'autres organes de la plante), du pH du sol et du pH des cellules florales. Elle peut changer avec l'âge de la fleur et son devenir (51). Elle est la conséquence d'une **adéquation phénotypique entre héritages** environnemental (contingence écologique), génétique (sélection génétique), et épigénétique (adaptation phénotypique) (31, 96). Différents équilibres d'interactions, entre héritages génétique, épigénétique et environnemental, peuvent aboutir, par des voies différentes, au même phénotype **"plusieurs chemins permettent d'arriver au même résultat"** (31, 32).

b. Au niveau collectif de l'espèce.

Le **fardeau d'exaptation**, porté par l'héritage génétique (et l'héritage épigénétique ?), peut entraîner l'évolution d'une espèce ancienne (qui survit, ou disparaît) vers une espèce nouvelle, si ce fardeau (cet inconvénient), "subitement", entraîne une intégration nouvelle, avantageuse dans un nouveau contexte de l'héritage environnemental. L'espèce se survit dans une espèce nouvelle. Le même fardeau, dans un autre contexte environnemental, peut entraîner l'involution (la disparition de l'espèce, sans formation d'espèce nouvelle) si l'inconvénient devient trop lourd, compte tenu de l'inutilisation du fardeau. L'espèce ne se survit pas et ne survit pas (55).

Au cours des temps géologiques, ce processus d'**adéquation entre l'organisation et l'intégration au milieu de survie** (33) a donné naissance à des organismes "chimères génétiques et écophysiologiques" comme l'ornithorynque ou l'hoazin. L'ornithorynque est un mammifère, comme l'homme. Mais il détecte ses proies comme les poissons, à l'aide de récepteurs mécaniques et électriques, de son bec "d'oiseau"... Et il survit grâce à un système de régulation thermique plus perfectionné que celui de l'homme (104). L'hoazin est un oiseau, peu capable de voler, qui rumine comme une vache (81). Hôte de chaînes alimentaires, il nourrit, avec les feuilles qu'il consomme, des amibes qui détruisent les toxines de ces aliments, et des bactéries, des protozoaires et des champignons, qui digèrent ces aliments. Lui-même digère ces habitants qu'il héberge et dont la survie permet la sienne. C'est **une association à avantages et inconvénients, mutuels, réciproques et partagés** ou symbiose (39, 44, 45, 47, 48, 49).

V.6 . L'équilibre dynamique des interactions entre héritages, génétique, épigénétique et environnemental, est-il celui du moindre coût ?

La comparaison des héritages génétiques de bactéries pathogènes, apparentées (du même genre, mais d'espèces différentes), qui diffèrent par leur spectre d'hôtes (par les environnements biologiques de survie qu'elles peuvent pénétrer et coloniser), montre que l'héritage génétique commun est conservé, non seulement en quantité et en qualité, mais aussi dans son organisation (76).

Très peu de différences génétiques permettent des différences épigénétiques très importantes qui permettent d'utiliser la capacité d'accueil d'écoexotopes de survie nouveaux.

Ce sont les interactions globales entre les héritages qui, en "reconditionnant" l'héritage épigénétique, sont responsables des nouvelles formes de survie. Ainsi, chez certaines bactéries, la seule différence, entre la forme à vie libre et la forme symbiotique, réside dans la capacité de celle-ci de sur-exprimer des protéines de choc thermique. Ces protéines qui stabilisent l'héritage épigénétique dans le nouveau contexte de l'héritage environnemental symbiotique, sont celles-là même qui permettent le maintien d'un fardeau génétique dans l'ancien contexte de la vie libre (89).

L'accumulation de mutations délétères, d'un fardeau dans l'héritage génétique, peut donc conduire à l'endosymbiose (39).

L'endosymbiose est une situation de stress phénotypiquement compensée (42).

V.7. La symbiose, association à avantages et inconvénients, réciproques et partagés, permet la mise en place d'interactions entre les héritages, génétique, épigénétique et environnemental, rendant les partenaires plus indépendants du milieu et plus dépendants les uns des autres (37, 38, 39).

Le fœtus de mammifère est une "greffe naturelle réussie" qui correspond à une situation de parasitose de la génération future sur la génération précédente (108). Elle permet la survie de la génération future. C'est le coût à payer par la génération précédente (adjacente dans le temps) pour se survivre. C'est une situation de symbiose au niveau de l'espèce.

Toute cellule provient de la division et de la croissance d'une cellule préexistante.

Mais, même en conditions de survie optimale, la durée de survie d'une cellule et sa capacité de se survivre sont limitées. En situations de survie désastreuses, certaines cellules, pour survivre et se survivre, deviennent cancéreuses (97). Le cancer est une parasitose.

En situation normale de symbiose, le niveau d'organisation supérieur formé par l'organisme, qui est le milieu d'intégration des cellules en survie, impose une contrainte aux cellules qui, en limitant leur survie, permet une survie limitée de l'organisme. Les cellules saines survivent par elles, pour elles, et, pour l'organisme et par l'organisme; "contraintes", elles "perçoivent" qu'il existe. En situation cancéreuse, l'échappement, par le niveau d'organisation inférieur, à cette contrainte d'intégration, entraîne une meilleure survie à court terme pour le niveau inférieur, au détriment d'une survie abrégée du niveau supérieur d'organisation.

Les 2 niveaux adjacents (dans l'espace et dans le temps) sont perdants à long terme.

Les cellules cancéreuses ne survivent plus que pour elles, "libérées", elles ne perçoivent plus que la capacité d'accueil de l'environnement-hôte constitué par l'organisme.

Elles n'ont plus la capacité d'être accueillies.

Le maintien de l'organisme constitué par un essaim d'abeilles obéit à la même règle. C'est le "contrôle des naissances", "à l'intérieur" de la ruche, qui permet sa survie. La ponte anarchique par des ouvrières abrège la survie de la "société-mère" (92).

conclusions

Chez l'homme, le virus de l'hépatite G lorsqu'il envahit l'organisme, par sa présence, ralentit la progression de l'infection par le virus du SIDA (8). **Pourquoi ?**

1. Ce qui est un **avantage** à un niveau d'organisation est un **inconvenient** aux niveaux adjacents.

Le cholestérol, indispensable pour la fabrication des membranes, est nécessaire à la survie de la cellule. Mais, le cholestérol circulant dans le sang peut s'accumuler en plaques athéromateuses qui, bouchant les artères, entraînent la mort de l'organisme par infarctus. Or les cellules se protègent du cholestérol en excès en empêchant son entrée (111). Ce mécanisme qui permet la survie des cellules est préjudiciable à la survie de l'organisme quand celui-ci ne maintient pas des conditions de survie satisfaisante pour les cellules, c'est-à-dire **une capacité d'accueil favorable**.

La survie de l'un passe d'abord par celle de l'autre et réciproquement.

L'os est continuellement détruit, par des ostéoclastes "qui le mangent", et continuellement reconstruit, par des ostéoblastes. C'est ce renouvellement dynamique qui lui donne ses propriétés émergentes. L'ostéoporose est la conséquence d'une altération de cet équilibre. Elle peut être la conséquence d'une stimulation du système immunitaire par de l'interféron, produit en réponse à une invasion, virale ou cancéreuse, dangereuse pour la survie de l'organisme (56). Les bisphosphonates, utilisés dans la prévention de l'ostéoporose, et dans le traitement du cancer des os, ont des effets indésirables sur la survie de l'organisme (70).

Le facteur de nécrose des tumeurs (TNF Tumour-Necrosis Factor) peut avoir **un effet ou son contraire selon** le récepteur moléculaire auquel il se lie (119). Soit le TNF induit la mort cellulaire, soit il empêche la mort cellulaire, tout en rendant la cellule plus sensible à une mort cellulaire future.

La formation de cellules filles dépend d'une cellule-mère **tout autant que** la division d'une cellule-mère dépend de ses cellules-filles à venir ! (94)

2. Survivre : la **capacité d'être accueilli** augmente la **capacité d'accueil de l'écoexotope**.

Pour tout système vivant, l'espace est limité, la durée de survie est limitée, la matière et l'énergie disponibles sont limitées, les champs de perception et les champs de réaction sont limités.

Pour augmenter la **capacité d'accueil** de son écoexotope (80), depuis des milliers d'années, l'homme a construit une **capacité épigénétique** qui exploite l'héritage génétique des autres êtres vivants (1). Ce qui peut être la meilleure des choses, ou la pire, avec la disparition des races rustiques (7). L'homme détourne à son profit l'héritage génétique et environnemental de la biosphère qui lui a donné naissance. Ce qui, avec la diminution de la biodiversité qui en résulte, est la pire des choses, à la fois pour lui (maladies émergentes), les écosystèmes qu'il envahit (50) et la biosphère terrestre (112).

Comment faire pour préserver la biodiversité ?

La préservation "naturelle" de la biodiversité est "**la cause et la conséquence**" qui permet l'émergence des symbioses, dont celle à l'origine de la cellule eucaryote (39, 143). **Les associations symbiotiques**, associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés (Associations for the Mutual Sharing of Advantages and of DisAdvantages) sont des **modules de survie et d'évolution** à tous les niveaux d'organisation et d'intégration du vivant. (47)

La mise en place d'une association symbiotique est la conséquence d'une double perte, simultanée et réciproque, de la capacité de détruire l'autre (43): l'accumulation par chaque partenaire d'un **fardeau génétique qui ne permet pas la survie isolément** (l'incapacité pour le prédateur de détruire sa proie : impossibilité de manger, et, l'incapacité pour la proie de détruire son prédateur ou de lui résister: impossibilité de ne pas être mangé). La fusion de leurs héritages génétiques et épigénétiques permet la mise en place d'interactions nouvelles, qui permettent l'émergence d'un nouveau mode d'organisation (**endophysiotope**) et d'un nouveau type d'intégration à un nouvel **écoexotope** (39). Là où aucun n'aurait pu survivre, les 2 (ou les 3, voire plus) survivent en formant **une chimère** écophysio-logique et génétique:

“Unity through diversity.” (47). Des modules de survie bactériens, ancêtres du cytoplasme, des mitochondries et des chloroplastes, ont fusionné définitivement pour donner les cellules eucaryotes. Des organismes mycélien, algal et bactérien ont fusionné pour donner naissance aux lichens. Les Légumineuses et les Rhizobium sont “en cours” de fusion. L’orchidée, son champignon mycorhizien symbiote et son insecte pollinisateur ne forment déjà “plus qu’un”.

Le fardeau de l’héritage génétique ou/et environnemental est “compensé” par un héritage épigénétique au profit des autres espèces partenaires de l’association. Le “développement” de l’association est **durable parce qu’il est soutenu, et soutenable, par tous** les partenaires (45), **et pour tous** les partenaires (48): **“Un pour tous, et, tous pour un.”** (42). Ayant augmenté leurs capacités mutuelles réciproques d’être accueilli dans leur nouvel endophysiotope, les partenaires ont créé une nouvelle capacité d’accueil dans un nouvel écoexotopie : une nouvelle forme de vie émerge **et** les anciennes formes peuvent persister. L’homme de Neandertal, chasseur-cueilleur, puis, l’Homo sapiens éleveur-agriculteur (4), ont su faire cela. Des populations de Nouvelle-Guinée, qui survivent encore à l’âge de pierre savent toujours faire cela. Les Indiens d’Amérique, avant d’être exterminés, vivaient “en symbiose” avec leur biosphère de survie (45). Les conséquences de la modification de la biodiversité sont le plus souvent imprévisibles, mais, toujours, la réduction trop grande de cette biodiversité entraîne une catastrophe écologique pour l’écosystème concerné (37).

3. **Se survivre : rétrogression ou progression aux niveaux d’organisation adjacents ?**

La reproduction sexuée exige la formation de cellules sexuelles, ovules et spermatozoïdes. Lorsque l’environnement est favorable, le niveau d’organisation de l’organisme multicellulaire disparaît. **Tout se passe comme si** il était “disjoint” et remplacé par le niveau d’organisation adjacent inférieur. À l’inverse, lorsque l’écoexotopie est défavorable, les myxobactéries se rassemblent pour construire une organisation de niveau supérieur. La survie du niveau d’organisation supérieur passe par celle du niveau d’organisation inférieur **et réciproquement** (6, 63).

Cette capacité d’auto-organisation (**progression**) ou d’auto-désorganisation (**rétrogression**) est **la conséquence, et la cause**, des interactions entre héritages génétiques (10), épigénétique (84) et environnemental.

4. **Se survivre et se survivre : l’individu, c’est souvent le couple.**

Chez les Holothuries ou concombres de mer, les individus peuvent se survivre par reproduction **asexuée** (multiplication végétative ou clonage) et par reproduction **sexuée** (avec **2 phénotypes sexuels** : mâle et femelle, comme chez l’homme) (73). Seuls les individus de grande taille se reproduisent sexuellement et **uniquement si, à la fois**, la densité de leurs populations est faible et les conditions de croissance les plus favorables. Leur fécondité est faible. Les proportions des 2 types sexuels sont conservées. À l’inverse, la multiplication végétative est la façon de se survivre des individus de petite taille, des populations de forte densité, en conditions de croissance les moins favorables. La proportion des mâles y augmente sans que l’on sache pourquoi. Selon les populations les proportions des 2 modes de reproduction varient.

Même si l’ajustement des proportions entre mâles et femelles dépend **à la fois** de signaux du milieu de survie hôte (126) et de signaux internes (79) qui modifient l’expression de l’héritage génétique, même si les comportements des 2 sexes sont différents (18) **les interactions entre héritages** sont “validées” non pas par la survie d’un sexe ou de l’autre, mais par **la survie de l’espèce** (83).

Pour comprendre le fonctionnement d’un organisme, il faut prendre en compte **la totalité de son cycle de vie** (102). Un organisme à multiplication végétative peut se reproduire seul. Pour les espèces à reproduction sexuée, il faut 2 individus, différant par leurs héritages génétiques et épigénétiques, et partageant, au moins temporairement, le même héritage environnemental pour en créer 1 autre. Celui-ci hérite d’un **nouvel équilibre d’interactions entre héritages**, génétiques et épigénétiques, maternels et paternels. Ce qui est un avantage pour la survie de l’un des sexes peut être un inconvénient pour celle de

l'autre et réciproquement. Mais les 2 doivent survivre pour se survivre simultanément, **l'individu capable de survivre et de se survivre**, c'est le couple des phénotypes sexuels !

Chez les espèces à reproduction sexuée, **"l'indivisible est deux"**..., jusqu'à la fusion des deux en un chez les animaux (82).

L'individu peut être "un" chez les végétaux hermaphrodites capables d'auto-fécondation.

5. Survivre et se survivre: faire d'une pierre deux coups, et, transformer les inconvénients en avantages et éviter que les avantages deviennent des inconvénients.

La cancérogénèse d'origine virale, la tumorigénèse après implantation embryonnaire, la métamorphose, qui permettent une **nouvelle forme d'intégration à un nouvel écoexotop**, sont des conséquences des avantages et des inconvénients apportés par des gènes indispensables à la survie de la forme de vie qui les possède (69, 154). L'émergence d'organisations nouvelles valide des formes d'intégration nouvelles et réciproquement (64, 158).

Les sociétés humaines modernes s'infiltrant dans tous les écosystèmes, en détournent la matière et l'énergie à leur profit, et en réduisent la biodiversité. **Jusqu'à quand ?**

Quelle réduction de la biodiversité est supportable par un système "humanisé" ?

Qu'importe ce qui est donné au départ (héritage génétique, héritage épigénétique, héritage environnemental), ce qui importe c'est ce qui en est fait ! (66)

"Le sage est celui qui connaît ses limites !"

Mais avant tout, **il faut avoir de la chance... être là, au bon endroit, au bon moment** (160).

bibliographie

- (1) Aarssen L.W. 1983, Ecological combining ability and competitive combining ability in plants: towards a general evolutionary theory of coexistence in systems of competition. American Naturalist 122: 707-731.
- (2) Abdulla S. 1999, Extremely rapid folding of the C-terminal domain of the prion protein without kinetic intermediates. Nature 6: 550.
- (3) Abel L. 1991, Evidence for the segregation of a major gene in human susceptibility/resistance to infection by *Schistosoma mansoni*. American J. Human Genetics 48: 959-970.
- (4) Akazawa T. 1990, Les premiers riziculteurs du Japon. La Recherche 218: 142-148.
- (5) Albersheim P. & A. Darwill 1985, Les oligosaccharines. Pour La Science nov. 18-26.
- (6) Ameisen J.C. 2001, Le jeu de la vie et de la mort. La Recherche H.S. 5: 76-79.
- (7) Anonyme 1986, Génétique et races rustiques. Rustica 876: 28.
- (8) Anonyme 2001, Le virus GB-C protégerait les sujets infestés par le VIH. Actualités Innovations Médecine 74: 4.
- (9) Anonyme 2001, Comprendre et vaincre les métastases. Sciences & Avenir déc. p. 44.
- (10) Atlan A. 1998, La guerre froide des chromosomes sexuels. La Recherche 306: 42-44.
- (11) Baggieri G. & M. Di Giacomo 2001, Prothèses dentaires chez les Étrusques. Pour La Science 285: 60-65.
- (12) Barruyer C. 2001, Jenner, l'homme qui vainquit la variole. Tribune Santé 56: 42.
- (13) Baudet C. 2001, Toulouse : plus jamais ça. Alternative Santé 283: 14-16.
- (14) Beddington J. & R. May 1993, L'exploitation d'espèces interdépendantes dans un écosystème naturel. Pour La Science janv. p. 12.
- (15) Benz M. 2002, The subcellular destinations of APC proteins. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 3: 328-338.
- (16) Blottière L. 2002, Cancer du sein: des puces à la rescousse La Recherche 353: 14-15.
- (17) Boiani M. & al. 2002, Oct4 distribution and level in mouse clones: consequences for pluripotency. Genes and Development 16: 1209-1219.
- (18) Borgia G. 1986, La sélection sexuelle chez les oiseaux à berceau. Pour La Science août, p. 88-96.
- (19) Bricage P. 1975, Quelques aspects d'une maladie endémique: la lèpre. Bull. AASNS 51: 5-12.
- (20) Bricage P. 1976, Un aspect de la flore et de la faune de la côte sableuse et rocheuse des mamelles. Quelques aspects des rapports entre les êtres vivants et leur milieu de vie: exemples d'actions des facteurs du milieu sur les êtres vivants. Bull. AASNS 55: 17-41.

- (21) Bricage P. 1979, Les alcools, métabolites ou facteurs de croissance. Recherche d'activateurs de croissance pour une culture in vitro de Mycobactéries d'origine lépreuse. Ann. Ctr Rech. Biol. sur la Lèpre, Dakar, 1: 5-12.
- (22) Bricage P. 1980, Étude des phénotypes pigmentaires du bissap, Hibiscus sabdariffa L., Malvacées. I. Biométrie de la productivité. Bull. IFAN A 42: 440-480.
- (23) Bricage P. 1980, Étude des phénotypes pigmentaires du bissap, Hibiscus sabdariffa L., Malvacées. II. Résistance aux agressions climatiques et biologiques. Bull. IFAN A 42: 679-701.
- (24) Bricage P. 1980, La biologie moléculaire au secours de Lamarck. Bull. AASNS 72: 28-30.
- (25) Bricage P. 1982, Une plante d'intérêt biocénétique Conopodium denudatum pyrenaeum. Biotechnologie des Écosystèmes d'altitude, 2 panneaux, foire de Pau.
- (26) Bricage P. 1984, Étude des phénotypes pigmentaires du bissap, Hibiscus sabdariffa L., Malvacées. IV. Influence des phénotypes parentaux et des conditions stationnelles sur la germination et le développement des individus : compétition entre individus. Bull. IFAN A2 46: 140-166.
- (27) Bricage P. 1984, Biologie des populations de maïs : influence de la présence d'une pigmentation anthocyanique sur la productivité en grains et le choix de la densité culturale. 11 p. 1^{er} Coll. Entreprendre au Pays, Institut d'Études Régionales, Pau.
- (28) Bricage P. 1984, Lathyrus macrorhizus: influence des facteurs stationnels sur la floraison in situ. Can. J. Bot. 62: 241-245.
- (29) Bricage P. 1984, Phytohormones et rythmes de capacité enzymatique: auto-régulation des activités peroxydasiques par squatting ? Bull. G.E. Rythmes Biologiques, p. 75-77.
- (30) Bricage P. 1985, Mise en évidence d'une rétroaction entre activités peroxydasiques et acidité titrable impliquant la fixation membranaire d'un complexe multi-isozymique intracellulaire. Bull. GERB 17: 21-22.
- (31) Bricage P. 1985, Chronobiology of the multiple molecular steps and pathways of in situ anthocyanin biosynthesis in Lathyrus macrorhizus Wimm. Leaves. Bull. G.E.R.B. 18: 16.
- (32) Bricage P. 1985, Multiple molecular steps and pathways of in situ anthocyanin biosynthesis in Lathyrus macrorhizus Wimm. III. The end-product population pattern. p. 112-126. 1st Int. Coll. Lathyrus, Chemical aspects, Institut de Biocénétique Expérimentale des AgroSystèmes, Pau.
- (33) Bricage P. 1986, Organisation et niveaux d'intégration. p. 4. In Documents pour les travaux dirigés de biotechnologie. DEUG Études et Gestion des Ressources Naturelles, Fac. Sci., Univ. Pau, 55 p.
- (34) Bricage P. 1986, Isoperoxidases, markers of surrounding and physiological changes, in situ in leaves and in vitro in calli of Pedilanthus tithymaloides L. variegatus, Euphorbiaceae: cell compartmentation and polyfunctionality, control of activity by phenols and specific roles. In Molecular & Physiological Aspects of Plant Peroxidases, Univ. Genève, Suisse, p. 261-265.
- (35) Bricage P. 1988, The isoperoxidase pattern changes and the pigment changes of Pedilanthus tithymaloides L. variegatus calli as a result of sucrose concentration and phyto regulator content of the culture medium and daily temperature differences. Plant Science 55: 169-173.
- (36) Bricage P. 1988, Action des micro-ondes (fréquences, intensités, durées) sur les systèmes biologiques : quels effets et quand ? Systèmes bioénergétiques "Structure, contrôle et évolution" Congrès. Société Chimie Biologique, 44 p.
- (37) Bricage P. 1991, Évaluation des interactions entre les densité et diversité des chenilles de Lépidoptères et les diversité et degré de défoliation des feuillus d'un bois. Mesure de la polyphagie et prédiction des pullulations potentielles. Acta Entomologica Vasconae 2: 5-21.
- (38) Bricage P. 1991, Les Caractéristiques des Organismes Vivants. Fac. Sci. Univ. Pau A.P.I.D.S. 44 p.
- (39) Bricage P. 1998, La Survie des Systèmes Vivants. Atelier MCX20, Complexité des Systèmes sanitaires et Sociaux, Programme Européen Modélisation de la Complexité, Pau, 19 oct. 1998, 3 p. <http://www.mcxapc.org>
- (40) Bricage P. 1999, Variabilité individuelle de la périodicité des crises migraineuses et des circonstances les favorisant (études longitudinales). Bull. GERB 31: 3.
- (41) Bricage P. 2000, La Survie des Organismes Vivants. Atelier AFSCET groupe Systémique & Biologie, Paris, 4 fév. 2000, 44 p. <http://www.afscet.asso.fr>
- (42) Bricage P. 2000, La nature de la violence dans la nature : déterminismes écophysiologique et génétique de l'adaptation aux changements dans les écosystèmes végétaux. Coll. Afscet Andé 7 p. <http://www.afscet.asso.fr>
- (43) Bricage P. 2000, Systèmes biologiques: le jeu de la croissance et de la survie. Quelles règles ? Quelles décisions ? Quels bilans ? La décision systémique: du biologique au social. Afscet, Paris, 6 p. <http://www.afscet.asso.fr>
- (44) Bricage P. 2001, Du biologique au social Les associations à avantages et inconvénients partagés. Atelier MCX20, L'éthique de la prise en charge sanitaire et sociale. Arcachon, 21 p. <http://www.mcxapc.org>

- (45) Bricage P. 2001, La nature de la décision dans la nature ? Systèmes biologiques: Production, consommation, croissance et survie. (Déterminismes écologique, physiologique et génétique de l'adaptation aux changements et de la survie, aux différents niveaux d'organisation des systèmes vivants.) Comparaison entre le fonctionnement écologique du vivant et le fonctionnement économique des sociétés humaines. La décision systémique: du biologique au social. coll. AFSCET Andé, 16 p. <http://www.afscet.asso.fr>
- (46) Bricage P. 2001, Pour survivre et se survivre, la vie est d'abord un flux, ergodique, fractal et contingent, vers des macro-états organisés de micro-états, à la suite de brisures de symétrie. Atelier AFSCET Systémique & Biologie, Paris, 11 p. <http://www.afscet.asso.fr>
- (47) Bricage P. 2001, A new evolutionary paradigm: the Associations for the Mutual Sharing of Advantages and of Disadvantages. In The creation of a sustainable society depends on Innovative Systems Thinking. 100th Anniversary of Karl Ludwig von Bertalanffy's International Conference on Systems Thinking "Unity through Diversity" nov. 1-4, Vienna, Austria. 1 p.
- (48) Bricage P. 2002, Only sustainable development can ensure both care of the environment and intra-generational equity. (2.5. Environmental care, intra-generational equity, inter-generational justice... good governance leading to solidarity and equity.) 1 p. In Global Ethics for a Humane World. <http://fsw.kub.nl/globus/conference>.
- (49) Bricage P. 2002, continuous and mutual (reciprocal) sharing of advantages and of disadvantages (6.1. Global Ethics and Sustainable Development.) 1 p. In Global Ethics for a Humane World. <http://fsw.kub.nl/globus/conference>.
- (50) Bricage P. & al. 1990, Appraisal of the defoliator Lepidoptera associations in a hardwood forest. Ikartzaleak 13: 5-26.
- (51) Brouillard R. & O. Dangles 1993, La couleur des fleurs. Pour La Science 190: 22-23.
- (52) Brudnak M.A. 2001, Nutritional regulation of gene expression. Theory Biosci. 120: 64-75.
- (53) Brugge J.S. & al. 2001, Not all are born equal. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2: 3.
- (54) Brzovic P.S. & al. 2001, Structure of a BRCA1-BARD1 heterodimeric ring-ring complex. Nature Structural Biology 8: 833-837.
- (55) Budd G.E. 2002, A paleontological solution to the arthropod head problem. Nature 417: 271-275.
- (56) Bussell K. 2002, Bone homeostasis. Control yourself ! Nature Rev. Molecular Cell Biology 3: 310.
- (57) Carbone C. & Gittleman J.L. 2002, A common rule for the scaling of carnivore density. Science 299: 2273-2276.
- (58) Cermakian N. & P. Sassone-Corsi 2001, Rythmes biologiques: les secrets d'une horloge. La Recherche 338: 38-42.
- (59) Chan H. M. & al. 2001, Acetylation control of the retinoblastoma tumour-suppressor protein. Nature Cell Biology 3: 667-674.
- (60) Check E. 2002, Will the real golgi please stand up ? Nature 416: 780-781.
- (61) Chimini G. & Ph. Chavrier 2000, Function of Rho family proteins in actin dynamics during phagocytosis and engulfment. Nature Cell Biology 2: E191-E196.
- (62) Cibelli J.B. & al. 2001, Somatic cell nuclear transfer in humans: pronuclear and early embryonic development. J. Regenerative Medicine 2: 25-31.
- (63) Clark A.G. 2002, Sperm competition and the maintenance of polymorphism. Heredity 88: 148-153.
- (64) Claverie J.-M. 2002, Le séquençage et l'étude comparative du génome de deux rickettsies révèlent de nouveaux mécanismes d'évolution. Lettre Bio CNRS 93: 10.
- (65) Collas Ph. & al. 2000, Rearrangements of sea urchin egg cytoplasmic membrane domains at fertilization. Eur. J. Cell Biol. 79: 10-16.
- (66) Collectif 1994, Génétique: les dangers d'un totalitarisme ? La Recherche 25: 452-454.
- (67) Collectif 1995, Transplantation. Cancer utérin. Impact Médecin Hebdo 285:18.
- (68) Collectif 1999, La fécondation. Eurêka, n° spécial Fécondation in vitro p. 14-16.
- (69) Collectif 2001, Virologie. La Lettre de l'Institut Pasteur 34: 14-16. <http://www.pasteur.fr>
- (70) Collectif 2002, Des bisphosphonates à l'essai dans plusieurs domaines de la cancérologie. Actualités Innovations Médecine 78: 23.
- (71) Collectif 2002, Le canal des spermatozoïdes. Pour La Science 292: 25.
- (72) Combes C. 2001, Les associations du vivant. L'art d'être parasite. Flammarion, Paris, 348 p.
- (73) Conand Ch. 2002, La vie sexuelle des holothuries. Pour La Science 292: 19.
- (74) Currie & al. 1999, Fungus-growing ants use antibiotic-producing bacteria to control garden parasites. Nature 398: 701-704.
- (75) Czeisler C.A. & al. 1999, Stability, precision and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. Science 284: 2177-2181.

- (76) Da Silva A.C.R. & al. 2002**, Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities. Nature 417: 459-463.
- (77) Daido H. 2001**, Why circadian rhythms are circadian: competitive population dynamics of biological oscillators. Physical Review Letters 87: 98-101.
- (78) Danchin A. 1981**, Une révolution lamarckienne en immunologie. La Recherche 118: 84-85.
- (79) Dargouge O. 1989**, Les cascades du sexe chez la mouche. La Recherche 216: 1530-1532.
- (80) De Paoli D. 1998**, Charles Darwin évolutionniste ou idéologue ? Fusion 70: 8-27.
- (81) Deligeorges S. 1995**, Hoazin, l'oiseau qui rumine. La Recherche 280: 48-49.
- (82) Deligeorges S. 2001**, L'art suprême de la fusion. La Recherche 342: 50-51.
- (83) Deligeorges S. 2002**, Le canard phallique d'Argentine. La Recherche 349: 52.
- (84) Demarly Y. 1981**, Voies nouvelles en amélioration des plantes. In Les bases scientifiques de l'amélioration des ressources alimentaires. Rev. Palais Découverte n° spécial 21: 12-38.
- (85) Denis H. & Lacroix J.C. 1992**, L'origine de la lignée germinale et de la mortalité cellulaire. Médecine-Sciences 8: 695-702.
- (86) Dimitrova D.S. & D.M. Gilbert 2000**, Temporally coordinated assembly and disassembly of replication factories in the absence of DNA synthesis. Nature Cell Biology 2: 686-694.
- (87) Doolittle R. 1985**, Les protéines. Pour La Science 98: 54-65.
- (88) Enquist B.J. & K.J. Niklas 2002**, Global allocation rules for patterns of biomass partitioning in seed plants. Science 295: 1517-1520.
- (89) Fares M.A. & al. 2002**, Endosymbiotic bacteria: GroEL buffers against deleterious mutations. Nature 417: 398.
- (90) Fiquet B. 2001**, Grâce à la spiruline les femmes combattent la malnutrition. Alternative Santé 282: 36-37.
- (91) Filipski E. & al. 2002**, Experimental jet lag accelerates malignant growth and shortens survival in tumor-bearing mice. Rythmes 34: 13.
- (92) Fléaux R. 1995**, Révolte dans la ruche. Sciences & Avenir déc. p. 20-21.
- (93) Flores E.R. & al. 2002**, p63 and p73 are required for p53-dependent apoptosis in response to DNA damage. Nature 416: 560-564.
- (94) Frantz S. 2002**, Cell cycle. Daughter control. Nature Rev. Molecular Cell Biology 3: 313.
- (95) Frisch S.M. & J.S. Mymryk 2002**, Adenovirus-5 E1A: paradox and paradigm. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 3: 328-338.
- (96) Gantet P. & M. Dron 1993**, Les couleurs des fleurs. La Recherche 256: 794-803.
- (97) Gaurenne R. 1995**, Multiplication cellulaire et cancers. Rev. Palais Découverte 226: 37-42.
- (98) Gehring W. 1985**, Les molécules du développement. Pour La Science 98: 120-133.
- (99) Gehring W. 1995**, De la mouche à l'homme, un même supergène pour l'œil. La Recherche 280: 58-64.
- (100) Germain P. 2002**, Comprendre les récepteurs de l'acide rétinol pour mieux lutter contre le cancer. Lettre Bio CNRS 93: 15.
- (101) Glover E. 1995**, Requins. Les grands ancêtres. Sciences & Avenir avril p. 92-94.
- (102) Gould S.J. 2001**, Le triomphe des "racines-têtes". In Les coquillages de Léonard, Seuil, Paris, p. 371-389.
- (103) Greenwood E. 2002**, Apoptosis. Cancer cells come to a sticky end. Nature Reviews Molecular Cell Biology 3: 313-316.
- (104) Griffiths M. 1988**, L'ornithorynque. Pour La Science 129: 32-39.
- (105) Halzberg F. & al. 2001**, Chronomics complement, among many other fields, genomics and proteomics. Neuroendocrinology Letters 22: 63-73.
- (106) Jansen S. 2001**, Histoire d'un transfert de technologie. De l'étude des insectes à la mise au point du Zyklon B. La Recherche 340: 55-59.
- (107) Kaltschmidt J.A. & al. 1999**, Rotation and asymmetry of the mitotic spindle direct asymmetric cell division in the developing central nervous system. Nature Cell Biol. 2: 7-12.
- (108) Kanellopoulos-Langevin C. 1995**, Le fœtus : une greffe naturelle réussie ? Rev. Palais Découverte 226: 23-36.
- (109) Karr B. & al. 1984**, Enzymes of the Poly-Hydroxybutyrate and Citric Acid Cycles of *Rhizobium japonicum* bacteroids. Plant Physiol. 75: 1158-1162.
- (110) Kitzi A. & J.C. Chomel 1990**, L'identification du gène de la mucoviscidose. La Recherche 217: 104-106.
- (111) Kovanen P.T. 1985**, Le contrôle du cholestérol. La Recherche 172: 1472-1480.
- (112) Krebs Ch. J. 1988**, The message of Ecology. Harper & Row Publishers, New York, 195 p.
- (113) Latzko E. & G.J. Kelly 1983**, The manyfaceted function of phosphoenolpyruvate carboxylase in C3 plants. Physiol. Vég. 21: 805-815.
- (114) Lecointre G. & H. Le Guyader 2001**, Classification phylogénétique du vivant. Belin, Paris, 544 p.

- (115) Lenoir J., G. Lamberet & J.-L. Schmidt **1983**, L'élaboration d'un fromage : l'exemple du camembert. Pour la Science 69: 30-42.
- (116) Luchman H.A. & al **1999**, Gene expression pattern. Differential nuclear localization of ER1 protein during embryonic development in *Xenopus laevis*. Mechanisms of Development 80: 111-114.
- (117) Masui Y. **2000**, The elusive cytosstatic factor in the animal egg. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 1: 228-232.
- (118) Mater D. & N. Truffaut **2001**, Le génie génétique. La Recherche 342: 52-55.
- (119) Mitchell A. **2002**, Apoptosis. A death or death situation. Nature Rev. Molecular Cell Biology 3: 311.
- (120) Murilo Castro de Oliveira P. **2001**, Why do Evolutionary Systems stick to the edge of chaos ? Theory Biosci. 120: 1-19.
- (121) Noyer Ph. **1995**, Embryologie: comment font les axones pour se rendre aux bonnes adresses ? Actualités Innovations Médecine 19: 7.
- (122) Olivier V. **2001**, Sida: la rechute. L'Express 29/11/2001 p. 56-57.
- (123) Parès Y & P. Bricage **1977**, Étude du pouvoir antibiotique de bromures de phosphonium sur l'espèce mycobactérienne nouvelle régulièrement isolée des organismes lépreux et sur quelques autres mycobactéries. Comparaison avec les antilépreux classiques. IMPHOS, 1rst Internat Congr, Rabat, p. 485-494.
- (124) Patou-Mathis M. **1996**, Stratégies de chasse. Pour La Science 224: 21.
- (125) Paul D.B. **1998**, La trop belle histoire de la phénylcétonurie. La Recherche 311: 68-71.
- (126) Paul R. & P. Brey **2000**, Paludisme et parasite, une histoire de sexe. La Recherche 330: 52-54.
- (127) Pham-Delègue M.H. **2001**, Le Gaucho est-il l'ennemi des abeilles ? La Recherche 347: 70-73.
- (128) Piotrowska K. & al. **2001**, Blastomeres arising from the first cleavage division have distinguishable fates in normal mouse development. Development 128: 3739-3748.
- (129) Piotrowska K. & M. Zernicka-Goetz **2001**, Role for sperm in spatial patterning of the early mouse embryo. Nature 409: 517-521.
- (130) Prusiner S. **1984**, Les prions. Pour La Science déc. p. 92-103.
- (131) Rae J. & al. **2001**, Mutation analysis of patients with chronic granulomatous disease caused by mutations in CYBA. QUIAGEN News 3: 12-13
- (132) Ranger J. **2001**, Les besoins nutritifs des forêts. Pour La Science 284: 78-85.
- (133) Rapin J.R. **2002**, Chronopharmacologie. Est-il temps de passer à la pratique ? Actualités Innovations Médecine 77: 35-37.
- (134) Reimann J.D.R. & P.K. Jackson **2002**, Emi1 is required for cytosstatic factor arrest in vertebrate cells. Nature 416: 850-854.
- (135) Roh & al. **2002**, The Maguk protein, Pals1, functions as an adaptator, linking mammalian homologues of Crumbs and Discs Lost. J. Cell Biol. 157: 161-172.
- (136) Roques J. **1987**, Schématiser des relations trophiques. Bull. APBG 1: 127-133.
- (137) Ruthen R. **1993**, Complexité et organisation. Pour La Science 185: 32-38.
- (138) Sachs L. **1986**, Prolifération, différenciation et inversion de la malignité. Pour La Science mars p. 66-73.
- (139) Sage J. **1999**, Temporal and spatial control of the Sycp1 gene transcription in the mouse meiosis: regulatory elements active in the male are not sufficient for expression in the female gonad. Mechanisms of Development 80: 29-39.
- (140) Salomon J.-L. **2002**, La maladie de Pompe. Actualités Innovations Médecine 78: 38-39.
- (141) Sanchez-Mazas A. **2001**, Les origines de l'homme, au cœur de ses gènes. Pour La Science 289: 84-91.
- (142) Schalchli L. **1996**, Du nouveau sur la maladie de Chagas. La Recherche 286: 42-43.
- (143) Schenk H.E.A. & al. **1997**, Eukaryotism and Symbiosis. Intertaxonic Combination versus Symbiotic Adaptation. Springer Verlag, London, 530 p.
- (144) Schmidt M. **1996**, Les éléphants de trait. Pour La Science 221: 90-95.
- (145) Schwartz J.H. & S.M. Greenberg **1987**, Molecular Mechanisms for Memory: second messenger induced modifications of protein kinases in nerve cells. Ann. Rev. Neurosci. 10: 459-476.
- (146) Shi Y.B. & al. **1996**, Les gènes de la métamorphose. La Recherche 286: 58-64.
- (147) Sibley Ch. & J. Ahlquist **1986**, La classification des oiseaux d'après leur ADN. Pour La Science 79-90.
- (148) Snyder S. **1985**, Les molécules des échanges entre les cellules. Pour La Science 98: 94-105.
- (149) Sonigo P. **2000**, Les maladies virales. La Recherche 335: 70.
- (150) Storch K.F. **2002**, Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. Nature 744, advanced online publication, doi:10.1038. <http://www.nature.com>.

- (151) Stover J. & al. 2000**, Complete sequence of *Pseudomonas aeruginosa*, an opportunistic pathogen. Nature 406: 959-964.
- (152) Tambourin P. 1979**, La normalisation des cellules cancéreuses. La Recherche 106: 1271-1272.
- (153) Tambourin P. 1989**, Les Prix Nobel de Médecine 1989. La percée des gènes du cancer. La Recherche 216: 1517-1519.
- (154) Tsai K.Y. & al. 1998**, Mutation of E2f-1 suppresses apoptosis and inappropriate S phase entry and extends survival of Rb-deficient mouse embryos. Mol. Cell Biol. 2: 1-20.
- (155) Turmel F. & J.M. Turmel 1967**, Influence des facteurs climatiques, édaphiques et biotiques sur la répartition des végétaux. L'Information Scientifique 4: 151-172.
- (156) Uheda E. & K. Syono 1984**, Leghaemoglobin biosynthesis in a new single cell system from soybean root nodules. Physiol. Plant. 61: 337-343.
- (157) Vincent D. 1996**, Les maladies humaines à prions. La Gazette médicale 103: 15-18.
- (158) Vivarès Ch. 2002**, Premier séquençage du génome d'un parasite eucaryote. Lettre Bio CNRS 93: 7.
- (159) Vuaille B. 1999**, Un signal influe sur la différenciation sexuelle des mammifères. Le Quotidien du Médecin 6428: 13.
- (160) Wagensberg J. 2001**, Il y a des œufs pour le dîner. La Recherche 348: 91.
- (161) Weber K. & M. Osborn 1985**, Les molécules de la matrice cellulaire. Pour La Science 98: 80-93.
- (162) Williams .R.S. & al. 2001**, Crystal structure of the BRCT repeat region from the breast cancer-associated protein BRCA1. Nature Structural Biology 8: 838-842.
- (163) Wu Z.P. & D. Hilvert 1989**, Conversion of a protease into an acyltransferase: Selenolsubtilisin. J. Amer. Chem. Soc. 111: 4513-4514.
- (164) Wu T. & J. Morris 2001**, Un gène n'est-il qu'un simple segment d'ADN ? (Epigenetics Science 293: 1103). La Recherche 348: 57-60.
- (165) Zwin H. 2002**, Des agents pour prévoir l'imprévisible. La Recherche 353: 54-55.