

La Modélisation de la Modularité Temporelle du Vivant : Le Temps est à la fois Plus et Moins que la Somme de ses Parties.

(*The Modelling of the Time Modularity of the Living Systems^{1*} :
the Time Delay², the Time Duration³, the Time Lag, and the Rhythms*)

Pierre BRICAGE

Biologie, Faculté des Sciences, Université de Pau, FRANCE,

pierre.bricage@univ-pau.fr

Résumé : Tout organisme est indissociable de son écoexotop⁴ dans lequel il est intégré, "accueilli".
Son organisation spatiale et temporelle, modulaire, détermine sa capacité d'y "être accueilli".
Sa survie et son ontogénèse⁵ résultent des interactions entre son écoexotop et son endo-physiotop⁶ dont les structures temporelles peuvent être différentes.
Le temps est une information à la fois extérieure et intérieure aux systèmes vivants.
La modularité temporelle est révélée par l'existence de rythmes à différentes échelles.
Ces rythmes sont caractérisables par leur temps de latence, leur périodicité et leur temps de réponse. Il existe des phases réfractaires d'inexcitabilité (unexcitable but not inert), d'insensibilité au temps (proof against time)
Toute modélisation doit les prendre en compte :
- "Avant l'heure, ce n'est pas l'heure. Après l'heure, ce n'est plus l'heure."
- "Il faut laisser du temps au temps."
- "Il y a un temps pour chaque chose. Et chaque chose a sa place, et a lieu, en son temps."
- "Le Tout temporel est à la fois plus et moins que la somme de ses parties."
- "La flèche du temps structure les réseaux du vivant. Et, les réseaux du vivant structurent la flèche du temps."

Abstract : Whatever its level of organisation, a living system is always integrated into an ecoexotope.⁷

* **For Complementary Data and Supplementary References, quoted * into the text and figures, please look at :**
<http://www.minilien.com/?X8Db8nnL16>

¹ **Key words & word roots:** compartmentation, **ecoexotope** (EXO), emergence, **endophysiotop** (ENDO), **ecophysiotop** (ECO), **ergodicity**, integration, network, non-linearity, organisation, rhythms, time modularity.

² **time DELAY :** the time during which something is delayed, or being to merge, caused to be late, to postpone,

³ **time DURATION :** continuance in time, the time module during which something exists or lasts

⁴ <http://www.afscet.asso.fr/heritage.pdf>

du grec : **tope** espace, **exo** externe, **eco** d'habitat, d'accueil

du grec : **tope** espace, **endo** interne, **physio** (de) ce qui est engendré et croît

du grec : **integer** entier, qui ne fait qu'un avec son écoexotop, qui est inséparable de son écoexotop

CAILLEUX A. & KOMORN J. (1981). *Dictionnaire des Racines Scientifiques*. CDU-SEDES, Paris, 263 p.

⁵ <http://www.abbayeslaiques.asso.fr/BIOsystemique/ANLEA05PauPB.pdf>

morphogénèse, ontogénèse, phylogénèse, épigénèse, génèse, avec des accents, seront toujours employés à la place de genèse, par cohérence scientifique et linguistique (dysgénésie, génésiaque, génésique, génétique, gène), car issus du grec genesis (naissance), qui a donné initialement génésie (et génération) attestée(s) en 1120, mais qui est devenu genèse, en théologie, en 1860.

DELAUNAY A. (2000). (*l'*)Épigénèse. CD-ROM Encyclopedia Universalis, Paris, 219 mots.

DUBOIS J. & al. (1995). *Dictionnaire Étymologique et Historique du Français*. Larousse, Bordeaux, 822 p.

LACROIX & al. (2004). *Dictionnaire des synonymes*. Institut National de la Langue Française & Union Européenne,

<http://www.crisco.unicaen.fr/>

CRISCO CNRS, UMR 6170 Université de Caen & LaTTICe, ENS, Université de Paris VII.

⁶ <http://www.afscet.asso.fr/Decision.pdf>

Each organism is inseparable from its ecoexotope in which it is welcomed.

The interactions between its ecoexotope and its endophysiotope shape its morphogenesis.

Its "capacity to be welcome" results from its modular, spatial and temporal, organisation.

Both its survival and its ontogenesis result from the interactions between its ecoexotope and its endophysiotope, whose the temporal structures can be different. The clocks of the living systems result from both external and internal time informations. Their time modularity is revealed by the existence of rhythms at different scales. These rhythms are unique by their latency⁸, their periodicity⁹, their lag time¹⁰ of organisation and their time shift of regulation.¹¹

All modelling has to take into account simultaneously the concepts of

- the temporal window : "Before the time, this is not the time. After the time, this no longer is the time.",
- the time latency and the time shifting¹² : "It is necessary to give some time to the time."
- the compartmentation of the time : "There is a time for each event. And each event is located into its time place.", and
- the non-linearity and the non-summation of the time : "The temporal Whole is both more and less than the sum of its parts."

The arrow of the time structures the clocks of the living systems.

But, the living systems structure back the arrow of their time.

Tout organisme est indissociable de son écoexotope dans lequel il est accueilli.

Son organisation spatiale et temporelle, modulaire, détermine sa capacité d'y être accueilli.

Sa survie et son ontogénèse résultent des interactions entre son écoexotope et son endophysiotope¹³ dont les structures temporelles peuvent être différentes. Le temps est une information à la fois extérieure et intérieure aux systèmes vivants.

La modularité temporelle est révélée par l'existence de rythmes¹⁴ à différentes échelles.

Ces rythmes sont caractérisables par leur temps de latence, leur périodicité et leur temps de réponse.

Toute modélisation doit les prendre en compte :

- "Avant l'heure, ce n'est pas l'heure. Après l'heure, ce n'est plus l'heure."
- "Il faut laisser du temps au temps."
- "Il y a un temps pour chaque chose. Et chaque chose a place, et lieu, en son temps."
- "Le Tout temporel est à la fois plus et moins que la somme de ses parties."

La flèche du temps structure les réseaux du vivant, et ceux-ci structurent la flèche du temps.

1. Écoexotope, endophysiotope, intégration et organisation.¹⁵

1a. Émergence et niveau d'organisation.

1a1. L'écoexotope terrestre est structuré en **modules temporels "reference times"** :

⁷ <http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf>

⁸ **LATENCE**, du latin LAT caché, LATENS qui se cache, LATENT hidden, concealed : durée qui s'écoule entre l'instant d'application d'un stimulus et l'instant du début de la **réponse** associée à celui-ci. **LATENCY** : the time delay between a stimulus and its corresponding response.

⁹ **PERIODICITY** : the time duration between two successive identical repeats.

¹⁰ **time LAG** : a space of time between related events that become shifted in attaining their respective maximum values. **décalage temporel** : **DÉPHASAGE** imposé, passif ou **d'origine externe**.

¹¹ the reset of the time lag, through an advance or a delay.

¹² **to SHIFT** décaler, décalé : out of phase, **time SHIFT** ou **recalage temporel**, rephasage **actif, d'origine interne**.

FRANK K.D. & ZIMMERMAN W.F. (1969) *Action Spectra for Phase Shifts of a Circadian Rhythm in Drosophila.*, p. 688-9. Science n° 163.

¹³ BRICAGE P. (2001a) La nature de la décision dans la nature ? Systèmes biologiques : production, consommation, croissance et survie. Quelles règles ? Quels degrés d'exigence ? Quels bilans ?, 16 p. *La décision*. Coll. Afscet (Andé, France). <http://www.afscet.asso.fr/Decision.pdf>

¹⁴ **RYTHME** : module temporel caractérisé par sa durée temporelle fixe (time **duration**) ou période, et son amplitude; en conditions constantes, il se répète identique à lui-même.

¹⁵ **écoexotope** (EXO) du grec : tope **espace**, exo **externe**, eco **d'habitat**, d'accueil,

endophysiotope (ENDO) du grec : tope **espace**, endo **interne**, physio (**de**) **ce qui est engendré et croît**,

intégration du grec : integer entier, **qui ne fait qu'un avec son écoexotope**, qui est inséparable de son EXO,

BRICAGE P. (2002a) Héritage génétique, héritage épigénétique et héritage environnemental : de la bactérie à l'homme, le transformisme, une systémique du vivant., 28 p. *Évolution du vivant & du social* Coll. Afscet (Andé, France). <http://www.afscet.asso.fr/heritage.pdf>

- **l'alternance jour/nuit** ou nycthémère*, qui dure 24 h (**time duration**), mais dont la durée a changé au cours du temps géologique. En tout point de la surface terrestre, la lumière apparaît avant que le soleil ne soit visible, il existe un délai temporel (**time delay**) entre l'apparition de l'aube et la visibilité du soleil. D'un nycthémère à l'autre, la durée de la phase diurne lumineuse (photophase) change (**time lag**),
- **l'alternance des saisons***, marquée par les changements de la hauteur du soleil, liée à la rotation annuelle, d'environ 365 jours (**period**), de la terre autour du soleil,
- des **cycles climatiques** d'une périodicité de plusieurs milliers d'années*
- des **cycles géologiques** et **astronomiques***, caractérisables par leur temps latence (ou d'inertie).*

Ces phénomènes périodiques jouent le rôle de donneurs de temps (**zeitgeber, synchroniseur**)

1a2. L'endophysiotope du vivant est structuré en **modules temporels "intrinsic"** :

- des **rythmes** de période égale à 24 h (**circadiens**), présents quel que soit le niveau d'organisation*,
- des rythmes de période voisine de 28 jours* (**circamensuels**), liés ou non aux cycles sexuels.

Ils sont révélés par leur maintien en libre cours, en conditions constantes d'isolement des synchroniseurs externes.* Selon l'endroit où est porté un stimulus et selon la voie de transmission du message du récepteur à l'effecteur, le temps de latence (**time latency**) est différent.*

Il existe des décalages temporels entre les rythmes circadiens internes.* Ces différences de phase structurent l'organisation fonctionnelle du vivant.* Une cellule ne peut pas tout faire en même temps.*

1a3. Endophysiotope et écoexotope sont en interactions : **"epigenetic time"**.

Des cycles géologiques, d'environ 65 millions d'années responsables d'extinctions¹⁶ massives, structurent la diversité du vivant en permettant des fluctuations de la biodiversité. La survie et la reproduction des organismes¹⁷ structurent l'organisation des populations¹⁸ et l'intégration de l'espèce à son écosystème.¹⁹ L'homme peut même changer la structure temporelle de son EXO²⁰, mais pas de son ENDO²¹ ! Et il reste dépendant de son EXO pour **les remises à l'heure** de ses horloges internes !²²

1b. Réseaux et mode d'intégration.

Le temps intrinsèque de l'ENDO (1a2) est lié au temps extrinsèque de l'EXO (1a1) dans un champ spatio-temporel²³ créateur de l'ECO.* Le vieillissement résulte des agressions de l'EXO, mais la sénescence de l'ENDO est programmée par l'expression de gènes spécifiques (chronogénétique).²⁴

L'organisation circadienne²⁵ de l'ENDO des cyanobactéries (monères ayant un ancêtre commun avec les chloroplastes, niveau d'organisation²⁶ **i-1**) est maintenue, **en l'absence de "gènes* du temps"**, par l'existence de boucles de rétro-action²⁷ (de changement d'état de protéines, niveau **i-2**), entretenues par l'EXO. Ce type de rythme s'ajuste aisément à tout changement de l'EXO, c'est un avantage. Les Cyanobactéries survivent depuis 3,5 milliards d'années. L'organisation spatiale de leur ENDO est même un marqueur de l'organisation temporelle de l'EXO.²⁸ Ce type de régulation est modélisable.²⁹ On peut donc

¹⁶ ROHDE R.A. & MULLER R.A. (2005) *Cycles in fossil diversity*. p. 208-10. Nature n° 434.

¹⁷ BRICAGE P. (1984b) *Lathyrus macrorhizus : influence des facteurs stationnels sur la floraison in situ.*, p. 241-5. Can. J. Bot. n° 62.

¹⁸ BRICAGE P. (1980b) *Étude des phénotypes pigmentaires du bissap, Hibiscus sabdariffa L., Malvacées. II. Résistance aux agressions climatiques et biologiques.*, p. 679-701. Bull. IFAN A n° 42.

¹⁹ 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.*, p. 17-41. Bull. AASNS n° 55.

²⁰ BRICAGE P. (1998a) *Effet du passage à l'heure d'été ou à l'heure d'hiver sur le sommeil et la performance.* 2 p. Coll. Internat. Activités physiques & Environnements Extrêmes. École InterArmées Sports (Fontainebleau, France).

²¹ BRICAGE P. (1999) *Variabilité individuelle de la périodicité des crises migraineuses et des circonstances les favorisant (études longitudinales).*, p. 3. Bull. Soc. Francophone Chronobiologie n° 31.

²² OREN D. & TERMAN M. (1998) *Tweaking the Human Circadian Clock with Light.*, p. 333-4. Science n° 5349.

²³ VALLÉE R. (2001) *Time and Dynamical Systems.*, p. 97-101. Systems Science n° 27.

²⁴ HARTMANN C. (1977) *La sénescence des végétaux.* 160 p. Hermann éditeur (Paris, France).

²⁵ XU Y. & al. (2003) *Cyanobacterial circadian clockwork : roles of KaiA, KaiB and the KaiBC promoter in regulating KaiC.*, p. 2117-26. EMBO J. n° 22.

²⁶ BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems: The Associations for the Reciprocal and Mutual Sharing of Advantages and of Disadvantages.* 10 p. Figure 3. Homing of a new partner through the changing of the spatial dimension of the whole. 6th SSEC, ENSAM (Paris, France).

²⁷ BRICAGE P. (2004a) *La gouvernance du vivant : les acteurs et les systèmes.*, 26 p. *La gouvernance*. Coll. Afsctet (Andé, France). <http://www.afsctet.asso.fr/pbAnde04GV.pdf>

²⁸ McNAMARA K. (1990) *Survivors from the primordial soup.*, p. 50-2. New Scientist n° 1746.

²⁹ VINCENT J.C. & al. (1983) *pH Feedback Control of Enzyme Membranes.*, p. 369-80. Biophys. Chem. n° 18.

croire, "en admettant que le tout est la somme de ses parties", que, connaissant le fonctionnement des parties (les membranes³⁰ (niveau **i-2**), puis les organites³¹ (niveau **i-1**)) on peut connaître le fonctionnement du tout (la cellule, niveau **i**). Cette croyance est confortée par le fait que, - au niveau adjacent supérieur, l'organisation circadienne de l'ENDO des cellules (niveau **i**) des nodules de Légumineuses (niveau **i+1**) est également maintenue en l'absence de "gènes du temps", par l'existence de boucles de rétro-action entre les compartiments cellulaires (niveau **i-1**)³², et que, de même - au niveau adjacent inférieur, il existe des variables de contrôle additives, de type rhéostat.³³

Et, en effet, des modèles des oscillations glycolytiques (intervenant dans la régulation de la glycémie) ont été développés avec succès³⁴: ils rendent compte des phénomènes de sensibilité aux conditions initiales et mettent en évidence **des invariants** fonctionnels. **La modularité** est habituellement prise en compte en termes d'organisation spatiale³⁵ du réseau³⁶, et d'émergence d'une organisation temporelle³⁷, mais le plus souvent l'organisation temporelle est oubliée.*

1c. **Symbiose**³⁸ : à nouveau mode d'intégration, nouveau type d'organisation.³⁹

Tout organisme est placé au sein d'un réseau trophique, où il est en interaction avec les rythmes d'autres organismes.⁴⁰ Tous ses rythmes font partie d'un réseau d'interactions rythmiques⁴¹ qui le rend inséparable⁴² de son EXO⁴³ et qui lui donne un comportement temporel spécifique.⁴⁴

1c1. Déterminisme génétique de l'organisation et de l'intégration.⁴⁵

L'obésité peut être une des conséquences de l'**altération des "gènes du temps"**.⁴⁶

Des agressions répétées, rythmiques, qui altèrent le réseau⁴⁷ d'intégration temporelle du vivant, sont à l'origine d'une autre altération, celle des cycles cellulaires, la cancérisation.⁴⁸

Une cellule cancéreuse peut redevenir normale par **changement d'un "gène du temps"**.⁴⁹

³⁰ VAN DEN DRIESSCHE T. & al. (1995) *Membranes and Circadian Rhythms*. 230 p. Springer Verlag (Bruxelles, Belgique).

³¹ "The making of a simple timepiece" NAKAJIMA M. & al. (2005) *Reconstitution of Circadian Oscillation of Cyanobacterial KaiC Phosphorylation in Vitro.*, p. 414-5. Science n° 5720.

³² RAINBIRD R.M. & al. (1983) *Effect of Temperature on Nitrogenase Functioning in Cowpea Nodules.*, p. 392-4. Plant Physiol. n° 73.

³³ PUFALL M.A. & al. (2005) *Variable Control of Ets-1 DNA Binding by Multiple phosphates in an Unstructured Region.*, p. 142-5. Science n° 5731.

³⁴ INGALIS B.P. (2004) *Autonomously oscillating biochemical systems: parametric sensitivity of extrema and period.*, p. 62-70. Syst. Biol. n° 1.

³⁵ LEVCHENKO A. & al. (2004) *Regulatory modules that generate biphasic signal response in biological systems.*, p. 139-48. Syst. Biol. n° 1.

³⁶ WANG R. & al. (2004) *Modelling periodic oscillation of biological systems with multiple timescale networks.*, p. 71-84. Syst. Biol. n° 1.

³⁷ CHAVEZ F.P. & al. (2003) *From anchovies to sardines and back: multidecadal change in the Pacific Ocean.*, p. 217-21. Science n° 5604.

³⁸ BRICAGE P. (2005b) La durabilité contractuelle du vivant. Seules perdurent les associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés., p. 111-7. *Anthropo-politique et gouvernance des systèmes complexes territoriaux.*, Presses de l'Université des Sciences Sociales de Toulouse, (Toulouse, France).

³⁹ BRICAGE P. (2005c) *The Cell originated through Successive Outbreaks of Networking and Homing into Associations for the Mutual and Reciprocal Sharing of Advantages and of Disadvantages, between the partners, with a benefit only for their wholeness.* 10 p. 6th SSEC, ENSAM (Paris, France).

⁴⁰ BRICAGE P. & al. (1990) *Appraisalment of the defoliator Lepidoptera associations in a hardwood forest.*, p. 5-26. *Ikartzaleak (Acta Entomologica Vasconae 1)* n° 13.

⁴¹ *Ibid* BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

⁴² BRICAGE P. (1998b) *Connaître son agenda du sommeil pour améliorer ses performances.*, 2 p. Coll. Internat. Activités physiques & Environnements Extrêmes. École InterArmées Sports (Fontainebleau, France).

⁴³ BRICAGE P. (1993a) Are the lunar, radiative and position, cycles responsible for the entrainment of the periodic awakenings of the man night sleep ?, p. 183-90. *Biological Rhythms : from cell to man.* Polytechnica (Paris, France).

⁴⁴ ROBERTS S.C. & al. (2004) *Women look best once a month.* Proc. R. Soc. London B (Suppl.).

[doi:10.1098/rsbl.2004.0174](https://doi.org/10.1098/rsbl.2004.0174).

⁴⁵ *Ibid* BRICAGE P. (2002a) <http://www.afsct.asso.fr/heritage.pdf>

⁴⁶ TUREK F.W. & al. (2005) *Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice.*, p. 1043-45. Science n° 5724.

⁴⁷ *Ibid* BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

⁴⁸ BEACHY P.A. & al. (2004) *Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis.*, p. 324-31. Nature n° 432.

⁴⁹ ROSBASH M. & TAKAHASHI J.S. (2002) *Circadian rhythms: The cancer connection.*, p. 373. Nature n° 420.

1c2. Déterminisme épigénétique de la métamorphose temporelle.

Au cours de l'évolution du vivant, l'émergence d'associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés⁵⁰, par juxtapositions et emboîtement* dans un nouveau niveau d'organisation⁵¹, change les références temporelles : l'ENDO de l'hôte d'accueil (hébergeant) devient l'EXO des accueillis (hébergés), avec changement à la fois des références spatiales et du réseau des interactions dans l'EXO.*

Ce changement d'échelle explique **les paradoxes du temps** :

- 1- des temps finis sont contenus dans un temps infini, qu'ils créent ! (conséquence de l'organisation),
- 2- un temps infini peut être contenu dans un temps fini !⁵² (conséquence de l'intégration),
- 3- un rythme continu peut produire un phénomène discontinu.⁵³

De même que l'espace est ergodique, le temps est ergodique, il présente une organisation de micro-états permettant l'émergence de macro-états.⁵⁴

Lorsque des échelles de temps différentes sont juxtaposées et emboîtées,

1- soit un recalibrage s'opère avec un rephasage (en avançant ou en retardant certains déroulements du temps) pour que les temps des **modules** internes soient des sous-multiples du temps externe, et que le temps externe soit un multiple (plus petit commun multiple) des temps internes, c'est le cas de la semi-autonomie des organites cellulaires* :

"Il y a un temps pour chaque chose. Et chaque chose a place, et lieu, en son temps."*

"Les temps ne s'ajoutent pas, ils s'ajustent, par juxtapositions et emboîtement !"*

"Le nombre de modules spatiaux et de modes temporels⁵⁵ donne sa robustesse⁵⁶ au système."

2- soit l'EXO s'impose, ses synchroniseurs imposent leurs cycles temporels, **le temps interne devient identique au temps externe** (cas des cycles liés à l'alternance jour/nuit⁵⁷ et des cycles sexuels) :

"Le temps physique structure le temps biologique."

3- soit l'ENDO s'impose, par ses gènes⁵⁸ (cas des cycles métaboliques) :

"Le vivant structure le temps."^{59*}

4- soit un déséquilibre s'installe⁶⁰,

5- soit un nouveau rythme émerge, un nouvel équilibre s'installe.⁶¹

6- dans certaines situations exceptionnelles de survie, un régime temporel transitoire s'installe.⁶²

Comment se met en place le rythme collectif d'une communauté de cellules⁶³ ou d'horloges* ?

Les différentes échelles temporelles peuvent "cohabiter". La mise en place de l'association Rhizobium-Légumineuse obéit à une organisation temporelle stricte.⁶⁴ Tout se passe comme si elle dépend à la fois de l'organisation spatiale de l'EXO, de l'organisation spatiale de l'ENDO de la plante hôte, de leurs

⁵⁰ BRICAGE P. (2001b) A new evolutionary paradigm: the Associations for the Mutual Sharing of Advantages and of Disadvantages. 1 p. *The creation of a sustainable society depends on Innovative Systems Thinking* (Vienna, Austria).

⁵¹ BRICAGE P. (2002b) *The Evolutionary "Shuttle" of the Living Systems.*, 6 p. 5th ESSC (Heraklion, Creta, Greece).

<http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf>

⁵² VALLÉE R. (2002) *Temps et Systèmes.*, 7 p. 5th ESSC (Heraklion, Creta, Greece).

<http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Vallee.pdf>

⁵³ WINFREE A. (1994) *Les Horloges de la vie.* 187 p. Pour La Science, Belin (Paris, France).

⁵⁴ BRICAGE P. (2001c) *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.*, 11 p. Afscet, IIAP (Paris, France).

<http://www.afscet.asso.fr/ergodiqW.pdf>

⁵⁵ **Ibid** BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

⁵⁶ WILHELM T. & al. (2004) *Analysis of structural robustness of metabolic networks.*, p. 114-20. Syst. Biol. n° 1.

⁵⁷ STAVINOHA M.A. & al. (2004) *Diurnal variations in the responsiveness of cardiac and skeletal muscle to fatty acids.*, Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab. n° 287. [doi:10.1152/ajpendo.00189.2004](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00189.2004).

⁵⁸ YAGITA K. & al. (2001) *Molecular Mechanisms of the Biological Clock in Cultured Fibroblasts.*, p. 278-81. Science n° 5515.

⁵⁹ **Ibid** BRICAGE P. (2004a) <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde04GV.pdf>

⁶⁰ BRICAGE P. (1993b) *Le syndrome du jet-lag, une perturbation des éveils nocturnes, sous la dépendance de cycles lunaires ?*, 12 p. Coll. Internat. Activités physiques & Situations Extrêmes. École InterArmées Sports (Fontainebleau, France).

⁶¹ **Ibid** BRICAGE P. (2004a) <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde04GV.pdf>

⁶² LYAMIN O. & al. (2005) *Animal behaviour: Continuous activity in cetaceans after birth.*, p. 1177. Nature n° 435.

⁶³ KOHLER W.C. & al. (1972) *Circadian Variation of RNA in Human Leucocytes.*, p. 94-6. Nature n° 238.

⁶⁴ **"home sweet home"** : UDVARDI M.K. & SCHEIBE W.R. (2005) *GRAS Genes and the Symbiotic green Revolution.*, p. 1744-50. Science n° 5729.

interactions⁶⁵, et de l'organisation, spatiale et temporelle, de l'association à mettre en place⁶⁶ : **"Le passé modèle le présent en cours, qui dépend du futur à venir !"**

"Le temps est à la fois plus et moins que la somme de ses parties."

Comment faire pour s'assurer de l'efficacité d'un médicament ?

Comment prévoir l'apparition d'un phénomène émergent, comme une épidémie⁶⁷ ?

2. **"Il y a un temps pour chaque chose. Et chaque chose a lieu, à sa place, et en son temps."***

Le délai d'action d'un médicament avant soulagement est défini par le concept de seuil.⁶⁸ Mais, un traitement de fond peut échouer, s'il y a discordance entre le cycle thérapeutique (externe, imposé par l'EXO) et le cycle physiologique (interne, commandé par l'ENDO).

Habituellement, l'évaluation de l'efficacité d'un traitement est guidée par la notion de dose-dépendance : il y a proportionnalité (sommation, additivité) entre l'effet observé et la dose active, il y a une relation linéaire simple entre la réponse et le stimulus "plus forte est..., plus grande est...".

Mais l'additivité n'est plus réalisée au sein d'un réseau d'interactions⁶⁹ entre plusieurs niveaux d'organisation⁷⁰ : "le tout est à la fois plus et moins que la somme de ses parties", un comportement temporel nouveau émerge⁷¹ (**figure 1**). Il faut trouver une autre stratégie temporelle (**figure 2b**).

2a. **"Il faut laisser du temps au temps." (figure 1)**

Pour qu'un rythme se maintienne en régime stable (amplitude et période constantes), il faut **attendre un délai temporel égal à au moins une période** de ce rythme. De même, la réponse à un stimulus affectant ce rythme (changement de période ou d'amplitude) **n'apparaît qu'après un temps de latence égal à au moins une période**.

2b. **L'organisation temporelle dépend du passé temporel. (figure 1B)**

Lorsque le stimulus qui a changé la période du rythme disparaît, le rythme modifié est remplacé par un nouveau rythme, qui n'est pas le rythme initial avant le stimulus, mais un autre. Il n'y a pas de retour en arrière. Tout traitement, ou tout changement de traitement⁷², peut changer l'organisation temporelle des interactions entre un virus (niveau **i-2**)⁷³, comme celui du SIDA⁷⁴, et son organisme hôte (niveau **i+1**)⁷⁵ donnant des oscillations temporelles statistiquement inattendues (blips)⁷⁶ associées à une résistance nouvelle du virus : **"survivre c'est manger et ne pas être mangé."**⁷⁷

"La flèche du temps structure les réseaux du vivant." (figure 1^{78, 79, *})

⁶⁵ ZAHNAN H.H. (1999) *Rhizobium-Legume Symbiosis and Nitrogen Fixation under Severe Conditions and in an Arid Climate.*, p. 968-89. Microbiol. & Molecul. Biol. Rev. n° 63.

⁶⁶ VAN'T HOF J. & al. (1987) *Replication of the rRNA and legumin genes in synchronized root cells of pea (Pisum sativum): evidence for transient EcoRI sites in replicating rRNA genes.*, p. 133-43. Plant Mol. Biol. n° 8.

⁶⁷ SONIGO P. (1993) *Pourquoi l'épidémie du SIDA a-t-elle récemment explosé ?*, p. 95. Pour La Science n° 188.

⁶⁸ JEAN C. (2005) *Douleur digestive fonctionnelle : comprendre pour mieux traiter.*, p. 20-2. Act. Innov. Médecine n° 106.

⁶⁹ **Ibid** BRICAGE P. (2004a) <http://www.afscet.asso.fr/pbAnde04GV.pdf>

⁷⁰ DONNADIEU G. & KARSKY M. (2002) *La Systémique, penser et agir dans la complexité.*, 269 p. Entreprise & Carrières (Paris, France).

⁷¹ **Ibid** BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...* Figure 3.

⁷² TRKOLA A. & al. (2005) *Delay of HIV-1 rebound after cessation of antiretroviral therapy through passive transfer of human neutralizing antibodies.*, p. 615-22. Nature Medicine n° 11.

⁷³ **Ibid** BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

⁷⁴ LUND O. & al. (1993) *Period doubling route to chaos in a model of HIV infection of the immune system.*, p. 49-55. Simulation Practice & Theory n° 1.

⁷⁵ **niveaux d'organisation adjacents définis par rapport au niveau cellulaire (i) :**

BRICAGE P. (2000) *La Survie des Organismes Vivants*. Afscet Systémique & Biologie., 44 p. Fac. Médecine (Paris, France). <http://www.afscet.asso.fr/SURVIVRE.pdf>

définition structurale et fonctionnelle d'un niveau d'organisation :

BRICAGE P. (2002b) *The Evolutionary "Shuttle" of the Living Systems.*, 6 p. 5th ESSC (Heraklion, Crete, Greece).

<http://www.afscet.asso.fr/resSystemica/Crete02/Bricage.pdf>

⁷⁶ NETTLES R.E. & al. (2005) *Intermittent HIV-1 Viremia (Blips) and Drug Resistance in Patients receiving HAART.*, p. 817-29. JAMA n° 293.

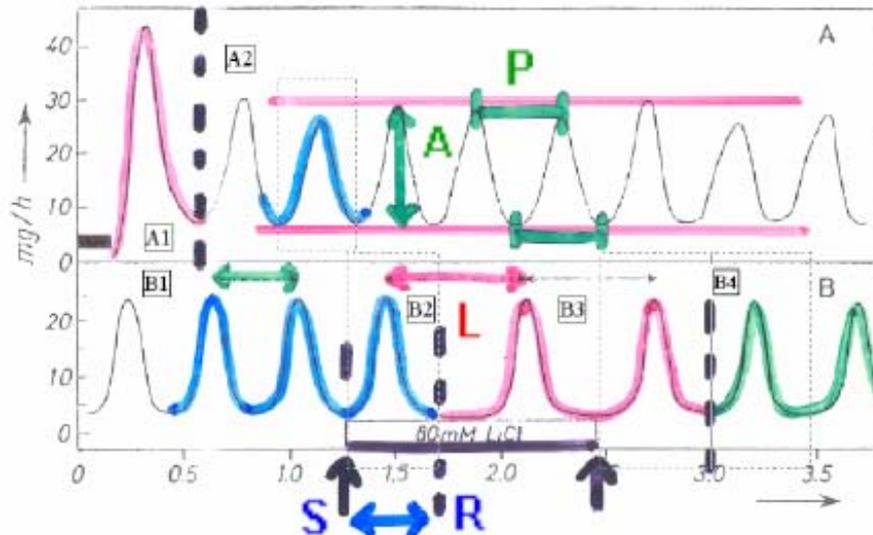
⁷⁷ **Ibid** BRICAGE P. (2005c) *The Cell originated through Successive Outbreaks of Networking and Homing...*

⁷⁸ (Adapted from) REINBERG A. (1994) *Les rythmes biologiques*. 128 p. Que Sais-Je ?, PUF (Paris, France).

⁷⁹ BRUGUEROLLE B. (2002) *Rythmes biologiques, aliments et médicaments.*, p. 72-4. Rythmes n° 34.

Figure 1. Rhythm's changes in responsetolithium salt stimulus.*

Transpiration rhythm (mg of water per hour) of Avena plants, before and after a lithium treatment (80 mM LiCl). Only after a **time delay**, that is a first **atypical cycle** [A1] with a different amplitude (in red), a continuous **constant rhythm** [A2] (in blue), with invariants (in green) **A** rhythm's amplitude and **P** rhythm's period, is running. [B1] A2-like rhythm (A, P), in blue, before the stimulus S (the black arrows quote the start and the end of the stimulus), R start of the response (in red, after the black dottedline), SR latency, L time Lag, [B2] no change in A & P, [B3] no change in amplitude A but P doubled ($P=2 \times P$), [B4] after an other latency, an other period ($P=1.5 \times P$) is running. (time in hours h).⁷⁵



When⁷⁶, and with what biological objective, would a drug be used ?
 And what **time duration** is it imperative to wait before to observe an effect ?
What minimal time duration must a treatment last ?

2c. Les réseaux du vivant structurent la flèche du temps (figure 2).

Le moment d'un événement (le phénotype à venir) est déterminé à la fois par le présent (le phénotype actuel), par le potentiel génétique (le génotype exprimable⁸⁰) et les interactions dans l'ECO entre ENDO et EXO. Pour soigner le diabète on peut empêcher l'élévation de la glycémie (consécutive à la digestion) soit par des injections d'insuline soit en inhibant la glucosidase intestinale par un médicament (figure 2b). Même si l'inhibiteur est efficace in vitro, au niveau moléculaire, sur l'enzyme, il ne l'est pas forcément in situ, au niveau de l'organisme. En effet, les changements de la glycémie sont contrôlés en suivant toujours le même décours temporel (figure 2a) : - étant en a, le phénomène ne peut passer qu'en b, une injection d'insuline est donc inutile, voire dangereuse, même en situation d'hyperglycémie, - pour aller de b en a, il faut obligatoirement faire le tour, en passant par c puis d, une injection d'insuline aurait le contraire de l'effet attendu.

On se trouve dans une situation typique des stratégies paradoxales⁸¹:

- l'effet biologiquement observé peut être le contraire de l'effet logiquement attendu,
- la décision biologique à prendre est le contraire de la décision logique.

C'est une situation courante en chronobiologie, le même produit peut avoir un effet bénéfique, pas d'effet ou un effet toxique, selon le moment de son utilisation⁸²:

"Avant l'heure, ce n'est pas l'heure. Après l'heure, ce n'est plus l'heure." (figure 2a).

"Ce qui est un inconvénient peut être un avantage" et inversement : survivre c'est "transformer les inconvénients en avantages" et "éviter que les avantages deviennent des inconvénients".⁸³ Trouver de

⁸⁰ GEDDA L. & al. (1977) *The chronogenetics of caries in primary dentition.*, p. 17-20. Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma) n° 26.

⁸¹ BERNARD-WEIL E. (2002) *Stratégies Paradoxaes en Bio-Médecine et Sciences Humaines.* p. L'Harmattan (Paris, France).

⁸² ROBERT L. (1989) *Les horloges biologiques.* 295 p. Flammarion (Paris, France).

⁸³ BRICAGE P. (1998c) *La Survie des Systèmes Vivants.*, 3 p. *Prendre soin de l'homme.* MCX20, CHG Pau (Pau, France).

nouveaux remèdes n'est qu'une solution temporaire ("une fuite en avant") qui déplace temporellement le problème, et sans être dénuée d'effets secondaires de plus en plus lourds.⁸⁴

Figure 2. Interactions between adjacent levels of organisation.

2a. The rhythm's way of life's control.⁸²

I blood insulin concentration (in $\mu\text{U/ml}$), **G** blood glucagon concentration (in pg/ml)

The interactive controls of **I** and **G** are **dose dependent** of the blood glucose concentration (glycaemia),

but, from the resulting "through the time" variations of each ones, a new global **"one way" co-variation** is merging :

> response to a provoked hyperglycaemia **HYPER** (in black points), >> (in white points) return towards the normal

blood glucose concentration **normo** (elliptic domain), **HYPO** hypoglycaemia

(plotted with the results of UNGER R., 1970, *New England J. Med.*, 283 : 109.)

"The endophysiotope network of interactions structures the time's arrow of the system."

2b. Why improvement of glucosidases inhibition with drugs is not a remedy ?

V rate of hydrolysis of saccharide polymers (**initial velocity in % of V_{max}** maximum reaction rate), **Glu**

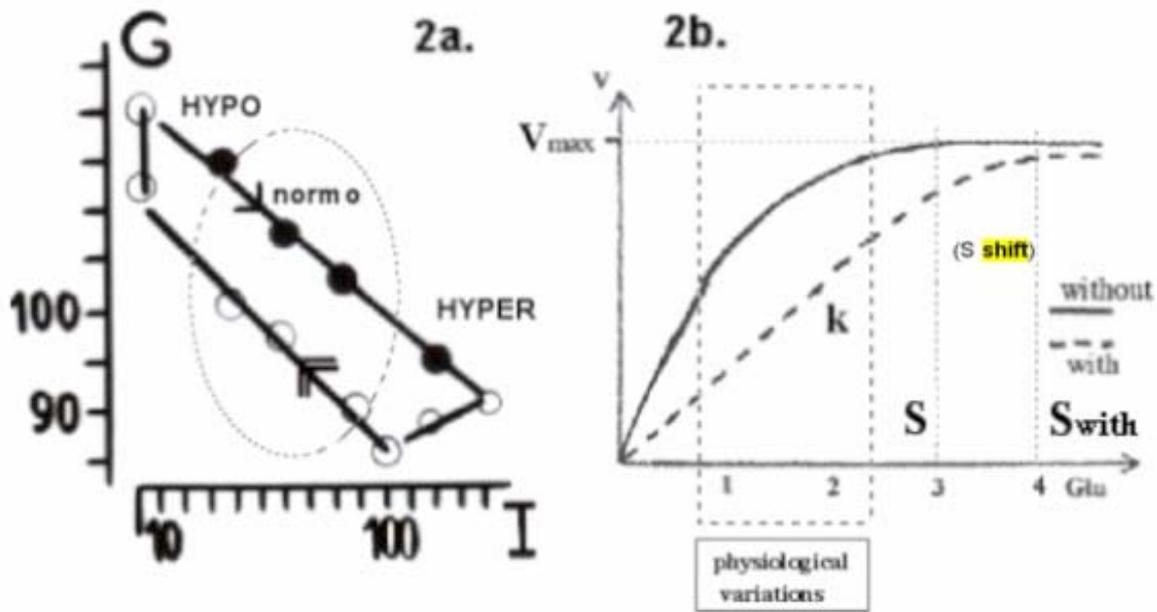
substrate concentration (arbitrary unit), with an enzyme's inhibitor (**with** dotted line) or without it (**without** continuous

line), **k** **dose-dependent** rate (under **S**, rheostat-like regulation⁸³) of the inhibitory reaction (depending on inhibitor

concentration), above **S** the substrate concentration is no more limiting, **Glu** is in excess, the saturation substrate

concentration **Swith** is higher (**S shift**) in the presence of the enzyme's inhibitor. But the upper limiting velocity does

not change. And the (in vivo) **physiological variations** are only a limited set of the in vitro data.



La solution biologique (figure 2^{85,86}) n'est pas dans la solution mathématique d'un changement d'échelle graphique, pour se ramener à une situation linéaire, additive, décidable après changement d'axes ! Quelle est la signification biologique du logarithme⁸⁷ ou de l'inverse d'un paramètre biologique ? Cela permet de prévoir, voire d'agir, mais pas de comprendre le réseau global non-linéaire des interactions ! Même si l'additivité ("quorum sensing"⁸⁸) peut être à l'origine d'un phénomène cyclique. La solution n'est pas de soigner avec autre chose, mais autrement⁸⁹, en prenant en compte l'organisation temporelle du vivant (figure 1), par un changement de comportement⁹⁰ (régime⁹¹, habitudes de vie nouvelles⁹²), pendant un nombre suffisant de cycles temporels⁹³, voire pendant toute la durée de vie.

⁸⁴ DE FRONZO R.A. & al. (2005) *Effects of exenatide (exendin-4) on glycaemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.*, p. 1092-100. *Diabetes Care* n° 28.

⁸⁵ *Ibid* BRICAGE P. (2004a) <http://www.afsct.asso.fr/pbAnde04GV.pdf>

⁸⁶ *Ibid* PUFALL M.A. & al. (2005) *Variable Control of Ets-1 DNA Binding...*

⁸⁷ TRAYNIER R.M.M. (1970) *Sexual Behaviour of the Mediterranean Flour Moth, Anagasta kuehniella: Some Influences of Age, Photoperiod, and Light Intensity.*, p. 534-40. *Can. Ent.* n° 102.

⁸⁸ BALAGADDÉ F.K. & al. (2005) *Long-Term Monitoring of Bacteria Undergoing Programmed Population Control in a Microchemostat.*, p. 137-40. *Science* n° 5731.

⁸⁹ *Ibid* BRICAGE P. (1999) *Variabilité individuelle de la périodicité des crises migraineuses...*

⁹⁰ *Ibid* BRICAGE P. (1998b) *Connaître son agenda du sommeil pour améliorer ses performances...*

⁹¹ RICHARDSON A.J. & MONTGOMERY P. (2005) *The Oxford-Durham Study: A randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder.*, p. 1360-6. *Pediatrics* n° 115.

3. L'organisation du temps et les interactions temporelles : les acteurs et les systèmes.

Un système biologique, de même qu'un geste⁹⁴, est une construction modulaire dans le temps, dans laquelle la mémorisation⁹⁵ du temps est indissociable de la perception du temps.⁹⁶

Selon le moment d'action (avant, pendant ou après une autre action) et la durée du fonctionnement (temps de contact*, turnover) des modules "acteurs du temps", les effets biologiques observés peuvent être opposés (interactions médicamenteuses*, décalages temporels*).

3a. Juxtapositions et emboîtement : contraintes temporelles et spatiales (figure 3).

Les différentes étapes du développement d'un organisme sont juxtaposées les unes à la suite des autres et emboîtées dans un même tout temporel. Le temps est ergodique.⁹⁷

Les changements de stade et de forme sont la conséquence de **brisures de symétrie** qui arrêtent l'écoulement du temps ou en changent l'échelle. Ces arrêts ou ces changements peuvent être empêchés, ou accélérés, par l'action d'hormones.⁹⁸ Une hypercroissance est alors la conséquence d'une hypertrophie du temps⁹⁹ (qui peut être la conséquence d'une hyperexpression temporelle d'un gène !). La cancérisation (pour la survie de l'organisme, c'est un inconvénient) est une altération du temps¹⁰⁰ : une cellule, normale ou endommagée, survit et se survit alors qu'elle aurait dû mourir (c'est un avantage pour elle). L'histogénèse, lors d'une métamorphose, est une cancérisation organisée qui permet la mise en place de 2 types successifs d'organisation (spatiale et temporelle) dans un même module spatial et temporel (l'organisme).

C'est un avantage pour l'organisme qui, en changeant d'ENDO, peut changer d'EXO.¹⁰¹

Ce qui est un inconvénient à un niveau d'organisation peut être un avantage au niveau d'organisation adjacent (supérieur ou inférieur), et réciproquement. "Survivre c'est transformer les inconvénients en avantages et éviter que les avantages deviennent des inconvénients."

3b. La semi-autonomie : les avantages et les inconvénients de la modularité.

Seules survivent les associations à avantages et inconvénients réciproques et partagés, dans le temps, qui rendent les partenaires plus indépendants de l'EXO de survie de leur tout. **Le partage du temps implique une modularité spatiale.** La compartimentation permet la création d'échelles de temps différentes. En fait c'est le contraire qui a lieu. Au cours du temps, c'est **l'emboîtement et la juxtaposition de modules** qui permet de conserver les acquis passés et de faire émerger un nouveau tout, imprévisible..., imprévisible a priori, même s'il est compréhensible et explicable a posteriori !

L'organisme est **une endosyncénose temporelle**. Tout ce qui est un avantage pour la survie des parties, les cellules, est un inconvénient pour la survie du tout, l'organisme, et réciproquement. Mais, pour que l'un survive (survivre c'est "manger et ne pas être mangé"), il faut d'abord que l'autre survive (survivre c'est "ne pas tuer et ne pas être tué") et se survive, et réciproquement. Les cellules "à tuer" jouent le rôle d'emballage (protection de la forme et du contenu, du tout), le rôle de réserve (de matériaux accumulés, recyclables, et recyclés par apoptose), et le rôle de mémoire d'un futur à venir..., il faut qu'elles existent pour que le futur existe. La **capacité d'accueil** de l'ENDO (niveau **i+1**) de l'organisme, et la capacité d'accueil de l'EXO, (niveau **i+2**) pour l'organisme, doivent être suffisantes pour la survie des cellules (niveau **i**). Et, réciproquement, la **capacité d'être accueilli** de l'ENDO des cellules doit être suffisante pour permettre la survie de l'ENDO de l'organisme et de son EXO.

⁹² JOFFE A. (2005) *Pharmacotherapy for adolescent obesity: A weighty issue.*, p. 2932-4. JAMA n° 293.

⁹³ BROWN P. (1990) *Could 'rhythmic' doses improve cancer drugs ?*, p. 39. New Scientist n° 1733.

⁹⁴ RIA B. & al. (1993) *La vitesse instantanée: un critère individuel d'évaluation des techniques de nage.*, p. 9-16. Science & Sports n° 8.

⁹⁵ VALLÉE R. (1980) *Memorization in systems theory and the perception of time.*, p. 697-700. Appl. Syst. & Cyber. n° 2.

⁹⁶ KYRIACOU C.P. & HALL J.C. (1980) *Circadian rhythm mutations in Drosophila melanogaster affect short-term fluctuations in the male's courtship song.*, p. 6729-33. Proc. Natl. Acad. Sci. USA n° 77.

⁹⁷ *Ibid* BRICAGE P. (2001c) <http://www.afscet.asso.fr/ergodiqW.pdf>

⁹⁸ LAUGA-REYREL F. (1984) *Instauration et rupture expérimentales de l'Ecomorphose d'Hypogastrura tullbergi (Collemboles) par l'apport exogène de préconène ou d'hormone juvénile.*, p. 61-73. Bull. Soc. Hist. Nat. Toulouse n° 120.

⁹⁹ RÉMY C. (1964) *L'hormone somatotrope provoque le gigantisme chez le têtard d'Alytes obstetricans (Laur.) hypophysectomisé.*, p. 1233-6. C. R. Acad. Sci. Paris n° 259.

¹⁰⁰ BAEHRECKE E.H. (2002) *How Death Shapes Life During development.*, p. 779-87. Nature Rev. Mol. Cell Biol. n° 3.

¹⁰¹ La mise en place de l'amnios des Vertébrés, du placenta des Mammifères, ou des nodules des racines de Légumineuses, est la **conséquence d'une tumorigénèse contrôlée**.

Figure 3. Interactions between modules and emergence.

3a. Simultaneously juxtaposed and encased retroactions

Levels of organisation : i cell, $i+1$ organism (but the same is true with i as organelle (monere) and $i+1$ as cell, or i as organism and $i+1$ as ecosystem : **autosimilarity**), "**agoantagonism**" between 2 actors : at the local level, one actor (in red) has an inhibitory effect - and the other one (in green) has an excitatory one +. In the dotted area, **the local processes are locally additive** and thus dose-dependent (figure 2b).

Each system is considered as an **I/O monotone system with steady state responses**.⁹⁹

But the 2 actors are simultaneously subjected at **both local and global control inputs**, which differ both in their times of latency and their threshold concentrations (C global concentration value, C_m concentration value below which the local process gives birth to a stimulatory local output, C_{mi} concentration value above which the local process gives birth to an inhibitory local output), they are only half-autonomous (**not autonomous**)¹⁰⁰.

The time lag between the local singled feedback and the global doubled feedback (interbalance coordinated system) gives rise to a cycle of interactions in the organism (like in figure 2a), or in a cell¹⁰¹, or in an ecosystem.¹⁰²

3b. Alternative exclusive juxtaposed and encased retroactions:

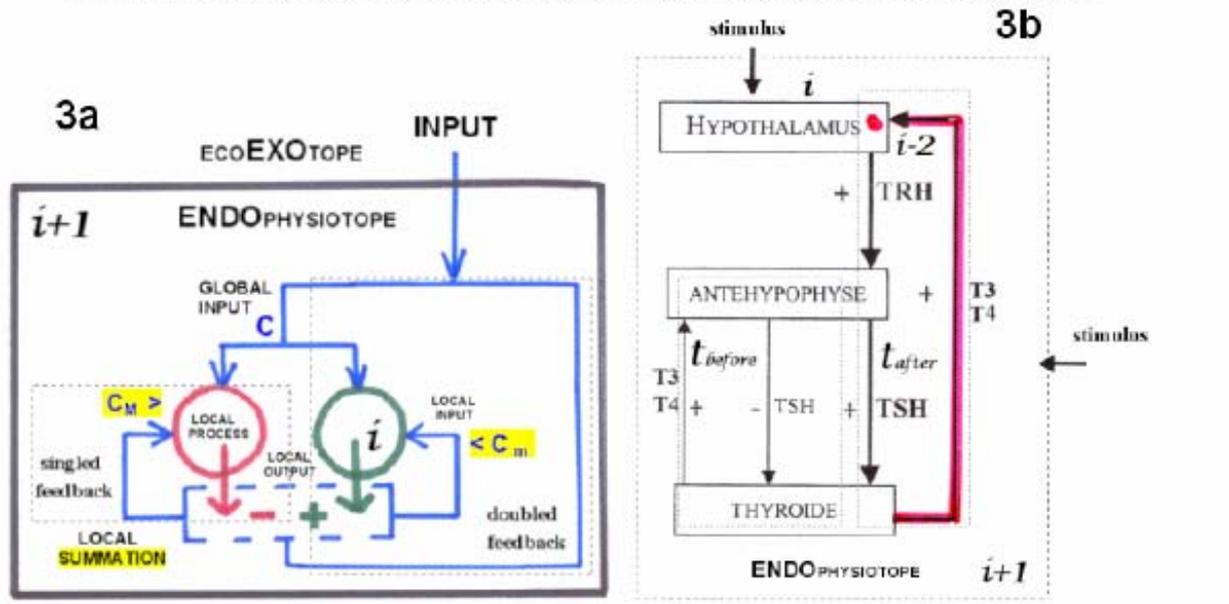
"all or nothing" effect, through the "homing in to act on its target".

T3, T4 thyroid hormones, **TSH** ThyreoStimulin Hormone, **TRH** TSH control Releasing Hormone, + positive effect, - negative one, **arrow** direction of action, **t** time, **before** before the metamorphosis, **after** after it. 2 types of stimuli from the **ecoEXOtope** may affect, directly (on the actor at the organisation level $i-2$), or indirectly (at the organisation level $i+1$), the 2 types of retroactions (i cell level). The light is the most powerful of these stimuli.¹⁰³

The steady state feedback control (no effect), before the amphibian metamorphosis, is shifted to an **amplification cascade** that triggers the metamorphosis, through the dose-dependence changing action¹⁰⁴ of the same hormone (TSH). **The outbreak** is the result of **the merging** of only one new type of molecular actor (**red point**).

A similar process is running through the woman sexual rhythm. From the puberty to the menopause, each day of her natural monthly calendar is unique and different from the past day and the following day.

The fluctuating concentrations of interacting hormones structure the time of the living being.



Le développement du tout (figure 3^{102, 103, 104, 105, 106, 107}), l'organisme ou l'écosystème¹⁰⁸, n'est durable que s'il est **soutenable pour, et soutenu par, les parties** du tout.¹⁰⁹

¹⁰² SONTAG E.D. (2004) *Some New Directions in Control Theory Inspired by Systems Biology.*, p. 9-18. Syst. Biol. n° 1.

¹⁰³ MESAROVIC M.D. & al. (2004) *Search for organising principles: understanding in systems biology.*, p. 19-27. Syst. Biol. n° 1.

¹⁰⁴ ROCKS O. & al. (2005) *An Acylation Cycle Regulates Localization and Activity of Palmytoylated Ras Isoforms.*, p. 1746-52. Science n° 5716.

¹⁰⁵ 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.*, p. 5-21. Acta Entomologica Vasconae n° 2.

¹⁰⁶ MAJERCAK J. & al. (2004) *Splicing of the period Gene 3'-Terminal Intron Is Regulated by Light, Circadian Clock Factors, and Phospholipase C.*, p. 3359-72. Mol. Cell. Biol. n° 24.

¹⁰⁷ A similar **feedback regulation at the cellular level** may explain the **dose-dependency of plant hormones** action : PACIOREK T. & al. (2005) *Auxin inhibits endocytosis and promotes its own efflux from cells.*, p. 1251-6. Nature n° 435.

¹⁰⁸ RUHL H.A. & SMITH K.L. (2004) *Shifts in Deep-Sea Community Structure Linked to Climate and Food Supply.*, p. 513-5. Science n° 5683.

3c. Le tout est à la fois plus et moins que la somme de ses parties.

Tout système inclut des cycles temporels qu'il contient (dans son ENDO) et est inclus dans les cycles temporels de l'espace qui le contient (son EXO).¹¹⁰

La juxtaposition et l'emboîtement de ces espace-temps permettent des sauts d'échelle dans l'espace et dans le temps : - les rythmes d'activité des monères (**i-1**) ont des périodes d'environ 1 h, - ceux des cellules (**i**) sont de périodes voisines de 24 h, et contiennent des cycles d'environ 1 h, - les organismes (**i+1**) ont des rythmes circadiens mais expriment aussi les rythmes précédents.

Le décours temporel peut être réversible¹¹¹, mais il est fixé quand son contexte est fixé.¹¹²

La vitesse d'écoulement du temps biologique n'est pas immuable, en situation d'agression, elle peut changer.¹¹³

Quel que soit le niveau d'organisation¹¹⁴, quelle que soit l'échelle temporelle, de nouveaux niveaux d'organisation naissent par synchronisation temporelle.¹¹⁵

La **domestication** des êtres vivants par l'homme a abouti à la mise en place de "blocs d'interactions temporelles" semblables entre leur ENDO (leur génome) et leur EXO (l'**agrosystème** dont ils font partie), le même ensemble de gènes permettant l'accueil de l'organisme.¹¹⁶ La métamorphose¹¹⁷ de la domestication permet à l'animal, ou au végétal, d'éviter les dangers de l'EXO, grâce à l'**homme**, qui joue le rôle d'une **espèce clé-de-voûte**¹¹⁸ créatrice d'un nouvel ECO.

Survivre c'est "manger et ne pas être mangé", pour se survivre.

Tant que la proie domestiquée (cultivée ou élevée) survit, l'homme, prédateur (agriculteur ou éleveur), survit. Et la proie domestiquée ne peut survivre que si l'homme survit. Pour que l'un survive, il faut d'abord que l'autre survive et réciproquement. Pour cela il faut que leurs rythmes, d'occupation de l'espace et du temps, soient compatibles entre eux, et, que leurs capacités d'être accueillis, ensemble, soient compatibles avec la capacité d'accueil de leur EXO commun.

La flèche du temps d'un virus et la polarité spatiale de son EXO dépendent du passé du virus.¹¹⁹

Avant de cheminer les chemins sont déjà construits (chronogénétique¹²⁰). Mais le cheminement réalisé¹²¹, le chronophénotype, dépend du contexte¹²², il est contingent aux interactions entre EXO et ENDO¹²³ et à l'espace-temps, lieu de ces interactions (génétiques, écologiques et physiologiques¹²⁴), l'**écophysiotope**.¹²⁵

"Le cheminement est, à la fois, la cause et la conséquence du chemin."

¹⁰⁹ **Ibid** BRICAGE P. (2005b) La durabilité contractuelle du vivant...

¹¹⁰ DELCOUR J. & LINTS F.A. (1966) *Environmental and genetic variation of wing size, cell size and cell division rate, in Drosophila melanogaster.*, p. 543-56. *Genetica* n° 37.

¹¹¹ ROBERTS S. & TURNER N. (1990) *The greening of chemistry.*, p. 38-43. *New Scientist* n° 1713.

¹¹² FRAMPTON A.R. & al. (2005) *HSV trafficking and development of gene therapy vectors with applications in the nervous system.*, p. 891-901. *Gene Ther.* n° 12.

¹¹³ CLIFFE L.J. & al. (2005) *Accelerated Intestinal Epithelial Cell Turnover : A New Mechanism of Parasite Expulsion.*, p. 1463-65. *Science* n° 5727.

¹¹⁴ KRAMER C. & al. (2003) *Role for antisense RNA in regulating circadian clock function in Neurospora crassa.*, p. 948-52. *Nature* n° 421.

¹¹⁵ CATTADOR I.A. & al. (2005) *Parasites and climate synchronize red grouse populations.*, p. 737-41. *Nature* n° 433.

¹¹⁶ WRIGHT S.I. & al. (2005) *The Effects of Artificial Selection on the Maize Genome.*, p. 1310-14. *Science* n° 5726.

¹¹⁷ **Ibid** BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

¹¹⁸ C'est plus que du mutualisme "état d'organismes de natures différentes qui vivent les uns avec les autres dans un but d'intérêt commun" (du latin mutuus : mutuel, réciproque), c'est un contrat "d'avenir partagé" pour le meilleur et le pire !

¹¹⁹ **Ibid** FRAMPTON A.R. & al. (2005)

¹²⁰ GEDDA L. & al. (1990) *A stochastic model of the genetic predisposition to ageing: an application to twin data.*, p. 419-25. *Acta. Genet. Med. Gemellol. Roma.* n° 39.

¹²¹ **Ibid** BRICAGE P. (2005a) *The Metamorphoses of the Living Systems...*

¹²² **Ibid** FRAMPTON A.R. & al. (2005)

¹²³ NI W. & TRELEASE R.N. (1991) *Post-transcriptional Regulation of Catalase Isozyme Expression in Cotton Seeds.*, p. 737-44. *Plant Cell* n° 3.

¹²⁴ BRICAGE P. (2004b) *La Nature de la Violence dans la Nature.* 9 p. *Res-Systemica* n° 4.

<http://www.afsctet.asso.fr/resSystemica/Violence04/bricage.pdf>

¹²⁵ **Ibid** BRICAGE P. (2005c) *The Cell originated through Successive Outbreaks of Networking and Homing...*