

Liste des Annexes :

1. *Mieux comprendre les stratégies adaptatives des plantes cultivées aux conditions de nutrition azotée* [B. NEY et F.VEDELE] P 2
2. *Approche intégrée des bases biologiques de la qualité du fruit de la tomate* [M.CAUSSE et coll.] P 5
3. *L'efficacité d'utilisation de l'eau : un concept intégrateur* [JM GUEHL et C. PLOMION] P 7
4. *Evolution de la diversité des espèces forestières* [A. KREMER] P 8
5. *Interaction Génotype x Environnement* [Extrait du CR du groupe F. TARDIEU, M. LEFORT] P 10
6. *Utilisation des approches écophysiologiques pour le phénotypage à l'échelle de la plante entière : approche comparative et modélisation* [J. LECOEUR] P 11
7. *La théorie du contrôle métabolique : une démarche exemplaire de biologie intégrative* [D. de VIENNE] P 13
8. *Liste des IFR en Biologie intégrative (végétale)* P 15
9. *Liste des Ecoles doctorales de Biologie* P 16
10. *Projet ORYZON* [J-C. GLASZMANN] P 17
11. *Liste de revues de Biologie Intégrative* P 19
12. *Quelques Workshops et Conférences en 2005* P 20
13. *Liste des Instituts/Départements en Biologie intégrative (Classement par pays)* P 21
14. *Quelques formations internationales en Biologie intégrative* P 26
15. *La recombinaison homologue* P 29
16. *Questions en débat* P 30

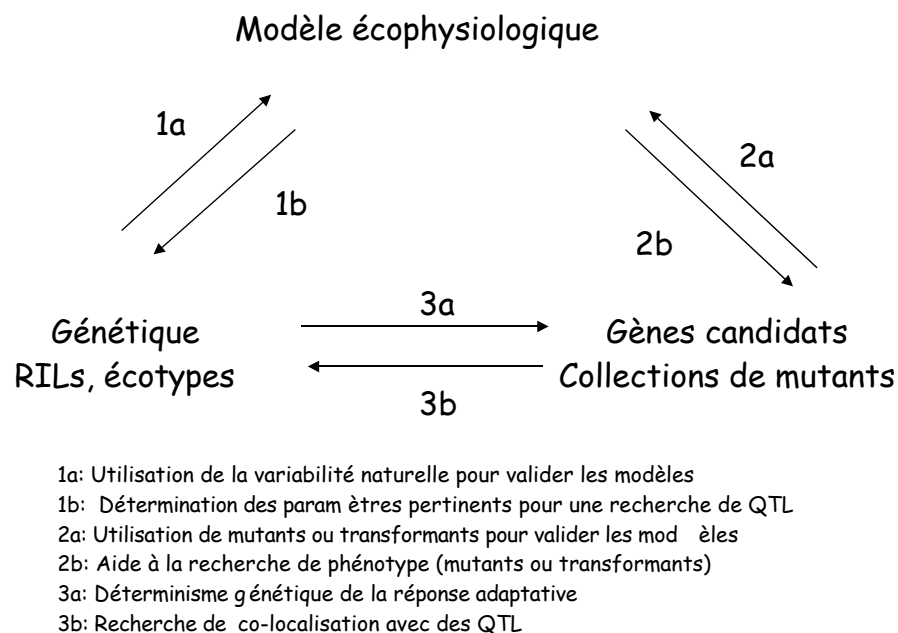
Annexe 1

Mieux comprendre les stratégies adaptatives des plantes cultivées aux conditions de nutrition azotée

B. NEY, UMR EGC et F. VEDELE, UR NAP, Centre Versailles - Grignon

L'azote est l'un des éléments majeurs de la production agricole. Son utilisation pour fertiliser les cultures a permis une amélioration quantitative et qualitative des cultures après la deuxième guerre mondiale. L'émergence de problèmes environnementaux (nitrates, gaz à effet de serre...), la recherche de sources de compétitivité (nos blés par exemple sont peu compétitifs pour leur faible taux en protéines) et la diminution corrélative des coûts de production en font une cible importante des recherches agronomiques. Il est nécessaire de comprendre son action pour innover en création variétale et dans les pratiques agricoles (outils plus performants de diagnostic...).

Un programme pluridisciplinaire a été construit mêlant des compétences en génomique, génétique et écophysiologie, avec pour objectif de mieux cerner les différentes stratégies adaptatives des plantes aux conditions de nutrition azotée. Cette conjonction de compétences nous permet d'éclairer la plante dans son environnement de plusieurs points de vue complémentaires comme en témoigne le diagramme suivant :



Trois axes de recherche ont donc été construits sur la plante modèle *Arabidopsis thaliana*, choix justifié à la fois par les connaissances acquises sur cette espèce en génomique et par son caractère de médiateur transdisciplinaire évident.

1 – LA GENOMIQUE FONCTIONNELLE: LE GENE, LA CELLULE ET LA PLANTE

Les bases moléculaires de la voie de l'assimilation de l'azote ont été en partie identifiées par des approches classiques de génétique directe et plus récemment de génétique inverse. L'obtention de mutants ou de plantes transformées sur-exprimant un gène cible a permis d'établir un lien gène-fonction dans de nombreux cas. Ce rôle n'est cependant décrit pour l'instant que dans le cas de la plante isolée, cultivée dans des conditions environnementales précises.

Ce type d'étude, qui fait l'objet de la majeure partie des recherches menées dans l'unité de Nutrition Azotée des Plantes, est bien avancé pour les enzymes de structure de cette voie (nitrate et nitrite

réductase, glutamine synthétase, glutamate synthase, glutamate déshydrogénase) mais est encore loin d'être complet pour les gènes plus récemment identifiés comme les transporteurs de nitrate ou d'ammonium. De plus, à l'heure actuelle aucun gène de régulation de cette voie métabolique complexe n'a été identifié. D'autres approches sont donc nécessaires pour lever ce verrou. Une étude des reprogrammations génétiques en réponse à un stress azoté a par exemple été entreprise en analysant les variations du transcriptome par puces Affymetrix.

2 – LA GENÉTIQUE : VARIABILITÉ NATURELLE ET PLANTES ENTIÈRES

L'existence d'une importante variabilité naturelle d'*Arabidopsis* pour l'utilisation de l'azote nous a conduit à mener une étude sans *a priori*, destinée à identifier des régions du génome impliquées dans cette variabilité.

Une collection de lignées recombinantes a été construite à partir de deux accessions géographiquement et génétiquement éloignées, Bay-0 et Shahdara (B et S). Cette collection, génotypée par marqueurs microsatellites, a été phénotypée dans deux conditions de culture contrastées pour l'azote, l'une limitante, l'autre pléthorique. La recherche de QTL responsables de variation quantitative de paramètres intégrateurs comme la biomasse ou l'azote total, ou plus simples comme le contenu en nitrate ou en acides aminés libres, a désigné plusieurs régions du génome. La puissance des outils disponibles dans l'espèce *Arabidopsis* nous permet maintenant d'approfondir cette étude en recherchant les gènes responsables de ces variations quantitatives et leurs bases moléculaires. Dans le même temps, des lignées très contrastées pour leur comportement face à un apport d'azote limitant ont été identifiées. Un travail de caractérisation physiologique et écophysiologique de ces lignées apportera des renseignements précieux sur les processus d'adaptation des plantes à un environnement limitant.

3 – L'ÉCOPHYSIOLOGIE : INTÉGRATION DES PROCESSUS, PHÉNOTYPAGE ET HIÉRARCHIE DES GÈNES IMPLIQUÉS

3.1 - Méthodologie

Les conditions environnementales d'obtention des résultats (hétérogénéité des conditions de culture entre les différents dispositifs, notamment différence des conditions lumineuses de culture – différences dans le bleu) ont été caractérisées et des dispositifs expérimentaux originaux permettant une analyse des fonctions et des structures des plantes (rhizotrons adaptés à la culture, culture en peuplement dense...) ont été construits.

Des outils ont été élaborés :

- Courbe de dilution critique de l'azote dans la biomasse pour un diagnostic rapide du statut nutritionnel des plantes
- Modèle plante entière rendant compte du fonctionnement de la plante en peuplement sous le double contrôle de l'azote et du carbone assimilés. Ce modèle a pour variable d'entrée l'absorption racinaire de l'azote par unité de masse de racine et pour variable de sortie les biomasses respectives des racines et parties aériennes, surfaces foliaires... Le modèle au-delà des prédictions de fonctionnement qu'il propose permet d'élaborer une grille d'analyse du comportement variétal à partir des variables intermédiaires qu'il développe.

3.2 – Le modèle, grille d'interprétation du comportement des lignées et des mutants

La courbe de dilution a permis de choisir un ensemble de lignées (des RILs précédents) aux réponses contrastées et de les « phénotyper » à l'aide du modèle.

Les premiers résultats montrent que le modèle rend bien compte du comportement des lignées et qu'aucune différence ne les caractérise au-delà de l'absorption unitaire racinaire de N. Les différences observées (croissance racinaire par exemple) ne sont qu'une conséquence de la variable précédente à travers les relations entre C et N dans la plante.

L'utilisation de mutants sur les paramètres du modèle (pour le moment de l'absorption), fournis par la génomique, nous permet ensuite de suivre l'impact d'une telle mutation dans le système étudié, de hiérarchiser cet impact et de valider certaines hypothèses de fonctionnement.

La démarche pluridisciplinaire engagée ici est itérative. L'ensemble des connaissances élaborées par l'Ecophysiologie peut être mobilisée pour une recherche plus précise de QTL à partir des paramètres pertinents issus du modèle de fonctionnement. Celles de la génomique permettront à travers la fonction de nouveaux gènes détectés de mieux comprendre la diversité des stratégies adaptatives aux contraintes liées à la nutrition azotée des plantes.

Annexe 2

Approche intégrée des bases biologiques de la qualité du fruit de la tomate

M. CAUSSE et coll., UR 1052 UGAFL, Avignon

Les recherches mises en place ces dernières années sur les bases biologiques de qualité du fruit de la tomate relèvent de la Biologie Intégrative. En effet, dans un premier temps, nous avons disséqué les caractéristiques sensorielles globales en composantes physiologiques et moléculaires et analysé l'impact de différents facteurs de variations, génotypiques, environnementaux et leur interaction, pour, dans un second temps, intégrer ces aspects dans différents modèles (analytique, génétique et écophysiologique), qu'il s'agit ensuite de faire dialoguer.

Enjeux socio-économiques

Après avoir répondu aux besoins des producteurs en fournissant des variétés productives, adaptées aux différentes conditions de culture, aux fruits à l'apparence attractive, les sélectionneurs ont répondu à l'attente de la distribution en matière de fermeté et de durée de conservation, sans se préoccuper de qualité organoleptique. Les professionnels et plus largement la société, ont de nouvelles attentes relatives aux caractéristiques organoleptiques et à la valeur nutritionnelle des fruits, auxquelles il convient maintenant de répondre.

Enjeux scientifiques

Les chercheurs visent à une **approche aussi exhaustive que possible de la qualité des fruits de la tomate**, caractère particulièrement complexe. En effet, la qualité ne peut être appréciée qu'en prenant en compte simultanément de nombreux critères (calibre, forme, couleur, fermeté, texture, goût...) eux-mêmes résultats de processus biologiques complexes et parfois antagonistes. De plus, c'est la **perception sensorielle** de ces critères qui est déterminante *in fine*. D'où la nécessité d'approches à ce niveau (préférences des consommateurs, profils sensoriels), certaines seulement pouvant être relayées par des **analyses physiques et biochimiques**. Enfin le fruit est un organe en évolution, et cet aspect **dynamique** doit être pris en compte, en interaction avec les pratiques de culture, de récolte et de conservation.

Il existe une importante variabilité de la qualité des fruits à la récolte qui dépend des variétés cultivées et des conditions de croissance du fruit. Les recherches visent une approche analytique de l'élaboration de la qualité au cours du développement de l'organe cible en liaison avec son activité métabolique, les flux d'eau, de minéraux et de sucres qui l'alimentent, et sous le contrôle des pratiques culturales, de l'environnement physique et du génome, parallèlement aux approches de cartographie de gènes/QTL qui permettent d'explorer le déterminisme génétique des composantes de la qualité. Il s'agit désormais d'intégrer les différentes approches, afin qu'elles s'enrichissent mutuellement.

Les objectifs de cette étude interdisciplinaire de la qualité des fruits sont doubles :

- *approfondir la connaissance des bases génétiques des critères de qualité par des approches de génomique intégrant les deux sources de variations, environnementales (culturales et post récolte) et génotypiques;*
- *intégrer les connaissances physiologiques et génétiques acquises dans des modèles utiles pour la maîtrise de la qualité à la fois par la sélection variétale et par les pratiques culturales et post récolte.*

L'espèce modèle et les cibles étudiées

Compte tenu des recherches, tant à l'INRA qu'à l'échelle internationale et de sa biologie (cycle court, possibilités de transgénèse, petit génome, densité de sa carte génétique, nombreux gènes séquencés), la **tomate** est devenue l'espèce modèle pour l'ensemble des fruits charnus. Les bases génétiques de sa qualité organoleptique sont étudiées dans leur globalité, sous des aspects fondamentaux de déterminisme génétique et d'expression du génome (transcriptome et protéome), mais aussi sous des aspects plus appliqués, par l'optimisation et la mise en oeuvre de la sélection assistée par marqueurs. L'écophysiologie de la tomate a été très étudiée et des modèles de fonctionnement de la plante et du fruit sont disponibles.

Les composantes classiques de la qualité (**sucres, acides**) sont évidemment prises en compte, mais depuis plusieurs années l'attention s'est également focalisée sur les **métabolites secondaires**. Ces derniers, par leurs propriétés physico-chimiques ou anti-oxydantes jouent un rôle déterminant dans l'attractivité visuelle (pigments), la flaveur (composés volatils) et la **valeur santé** (vitamine C, caroténoïdes). De même, figurent dans les caractères d'intérêt ceux qui sont liés à la texture et au **comportement après récolte** (biosynthèse d'éthylène, modifications pariétales, vitesse d'évolution, réponse physiologique aux modifications d'atmosphères de conservation).

Orientations scientifiques

Les orientations scientifiques du projet concernent :

- (1) la compréhension des bases biologiques et physico-chimiques de la qualité et de son maintien après récolte avec la **mise au point d'outils**, si possible non destructifs et à haut débit permettant de la mesurer

(2) **l'identification et la caractérisation des gènes** responsables de variations du niveau de qualité, via le marquage des régions chromosomiques (QTL) impliquées dans les composantes de qualité, parallèlement au clonage et à la cartographie de gènes susceptibles d'être impliqués dans ces critères. L'identification des gènes/QTL passe par une série d'étapes, impliquant des analyses du transcriptome, du protéome et la validation fonctionnelle par l'étude de plantes transgéniques;

(3) la **modélisation** de la croissance du fruit et de l'élaboration de sa qualité dans des modèles prenant en compte explicitement la variabilité génétique et son interaction avec l'environnement.

Les niveaux d'approche

Trois niveaux d'approche sont abordés en collaboration:

- le niveau de la **plante**, avec la modélisation de l'élaboration de la qualité du fruit et la prise en compte de l'impact des interactions génotype x environnement sur la qualité.
- le niveau du **fruit** : par la caractérisation des composantes de la qualité dans toute leur complexité et la maîtrise des outils permettant leur évaluation;
- le niveau du **gène** : par l'identification et la caractérisation des gènes en jeu, le suivi de leur expression au cours du développement du fruit et sous l'effet de variations génétiques et environnementales, ou en modifiant leur expression par transgénèse;

Un réseau de recherches sur la qualité des fruits de tomate

Ces travaux sont le fruit de collaborations entre plusieurs groupes INRA associant des compétences et des disciplines complémentaires. Sur le Centre d'**Avignon**, ces recherches mobilisent les équipes de 3 unités rattachées à 3 départements : **GAP**, "Unité de Génétique et Amélioration des Fruits et Légumes" (GAFL), **E&A**, "Unité Plantes et Systèmes de culture Horticoles" (PSH), et **CEPIA**, "UMR Sécurité et Qualité des Produits d'Origine Végétale" (SQPOV). L'équipe de l'UMR SQPOV joue un rôle essentiel dans la caractérisation des composantes de qualité et l'élaboration d'outils pour ces mesures, par le pilotage du plateau technique d'analyse de la qualité des fruits. Cette équipe étudie également la caractérisation fonctionnelle des gènes en jeu. Les deux principales sources de variation, génétiques et environnementales, sont abordées dans les équipes de GAFL et de PSH. La texture est abordée en collaboration avec l'UR Polysaccharides Organisation et Interactions de Nantes. Les analyses sensorielles sont sous-traitées à la Maison de l'Alimentation (CCI Vaucluse)

Le développement de ces activités scientifiques a bénéficié des synergies réalisées grâce au cadre des transversalités (projet structurant "qualité de la tomate"). Des relations privilégiées sont à signaler avec l'équipe de **physiologistes** de la tomate de l'UPBV de Bordeaux et celle de Toulouse qui s'intéresse aux mécanismes moléculaires de la maturation. Plusieurs projets ont été réalisés en collaboration avec les **professionnels**, qu'il s'agisse de l'interprofession (le CTIFL, la SONITO) ou des sociétés semencières (Vilmorin et Cie, Gautier, Seminis, Syngenta,...).

Au niveau international, un programme européen sur la qualité de la tomate est en cours de construction, tandis qu'aux USA des liens informels sont établis avec des laboratoires de l'Université Cornell.

Synthèse des différents niveaux d'approche et de modélisation

	Phénotype	Génotype	Environnement
Niveaux de variation larges	- perception sensorielle - composition primaire des fruits (sucres, acides, pigments, vitamines, profils infrarouge)	- variétés, Ressources Génétiques - populations en ségrégation - lignées quasi-isogéniques	- conditions de culture (serre, champ) - conditions post récolte (stade de récolte, conservation)
Facteurs de variations explorés	- Métabolome : RMN, GC/MS - Texture : composition des parois, microscopie, FIR	- expression du génome : transcriptome, métabolome - gènes stades spécifiques; clonage positionnel	- impact de la température, de la lumière, de la charge en fruits
←----- Dimension cinétique -----→			
Modèles	Modèle prédictif de l'appréciation hédonique	Modèle génétique	Modèle écophysio-logique
Génomique (EST fruits spécifiques, BAC, séquençage génomique...)			

Annexe 3

L'efficacité d'utilisation de l'eau : un concept intégrateur

JM GUEHL, UMR 1137 EEF, Nancy et C. PLOMION, UMR BIOGECO, Bordeaux

- *L'efficacité d'utilisation de l'eau (WUE)*, définie aux échelles plante et peuplement comme le rapport biomasse accumulée/consommation d'eau par évapo-transpiration, est une grandeur dont la variabilité inter – et intra – spécifique a été établie de longue date pour des plantes cultivées. Cette variabilité est liée de façon étroite à celle du rapport assimilation de CO₂/conductance stomatique pour la vapeur d'eau qui peut être considéré comme un 'point de consigne' du métabolisme foliaire, reflétant pour un environnement donné le compromis entre assimilation de CO₂ et pertes d'eau transpiratoires. Ce dernier rapport traduit également la balance entre limitations diffusionnelles et chloroplastiques de l'assimilation de CO₂ et détermine de ce fait la discrimination isotopique (δ) contre ¹³CO₂ lors de l'assimilation de CO₂. Par une simple mesure de la composition isotopique en C de la matière végétale on obtient ainsi évaluation intégrée dans le temps de WUE. Nous avons validé et mis à profit (criblages d'individus *in situ*) cette propriété remarquable pour étudier la variabilité intraspécifique de WUE dans le cas de plusieurs espèces d'arbres forestiers. L'ensemble de ces travaux fait l'objet d'une collaboration suivie entre le groupe d'écophysiologie de Nancy et le groupe de génétique de Bordeaux-Pierroton et de 2 projets européens Treesnips et Digenfor.
- *Variabilité inter-population de δ*. L'utilisation de plantations comparatives de pin maritime établies sur des sites d'aridité contrastée a permis d'étudier l'interaction entre les composantes génétique et environnementale du déterminisme de δ et de traits écophysiologiques associés. Les résultats montrent de façon très reproductible une relation négative entre aridité du climat d'origine et WUE. Ces différences sont engendrées par des différences de conductance stomatique et de taux de transpiration foliaire. Ainsi les populations soumises à un stress hydrique chronique (comme celles d'Afrique du Nord) ont une efficacité d'utilisation de l'eau moindre que celles des zones plus humides de l'ouest et du nord de l'aire de distribution. Autrement dit, sous un climat donné, les premières présenteront des stomates beaucoup plus ouverts que les secondes. En situation aride, cette propriété permet le maintien d'un niveau d'acquisition de C viable, mais elle implique un investissement spécifique en C pour la mise en place de systèmes racinaires denses et profonds facilitant l'acquisition de l'eau.
- *Variabilité intra-population et détection de locus (QTL) contrôlant δ*. L'utilisation des outils de génétique quantitative (tests de descendance en plantations) permet de mettre en évidence le caractère héritable de δ dans le cas du pin maritime et du chêne pédonculé, suggérant le fort contrôle génétique de ce caractère et le fait que ce caractère est soumis à la sélection naturelle. L'utilisation conjointe d'informations phénotypiques et moléculaires (génotypes aux marqueurs placés sur une carte génétique) dans des pedigrees de chêne et de pin, permet d'obtenir des résultats originaux concernant la 'dissection' de l'architecture génétique de δ. Pour ces deux espèces, le déterminisme moléculaire de δ semble faire intervenir un faible nombre de gènes à effet fort. Ainsi dans le cas du chêne, plusieurs QTL à effet majeur (jusqu'à 35% de variance phénotypique expliquée) ont été détectés pour δ sur trois groupes de liaisons distincts. Par ailleurs, nous avons mis en évidence des coïncidences positionnelles entre des QTL de δ et d'autres paramètres fonctionnels ou structuraux des arbres. Chez le pin des colocalisations de QTL de gs et delta ont été identifiées.
- *Caractérisation de la diversité de caractères adaptatifs*. Partant de ces premiers résultats, il faut détecter les gènes impliqués dans la variation de δ sur la base d'études de génomique fonctionnelle, c'est-à-dire les transcrits/protéines différenciellement exprimés pour des génotypes/populations contrasté(e)s. Le but est d'attribuer à chaque QTL détecté pour δ un mécanisme moléculaire sous-jacent. Ces gènes candidats 'expressionnels' s'ajouteront à une liste d'autres gènes candidats pertinents par rapport au fonctionnement stomatique, à la photosynthèse et à la tolérance à la sécheresse (gènes candidats 'fonctionnels'). L'objectif ultime est de revenir à l'échelle des populations naturelles en développant une approche conjointe des variations individuelles et inter-populations de δ et du polymorphisme de séquence des gènes candidats (marqueurs SNP) permettant de détecter les variants alléliques expliquant une partie de la variation phénotypique.

Annexe 4

Evolution de la diversité des espèces forestières

DIVERSITE BIOLOGIQUE ET BIOLOGIE INTEGRATIVE

Antoine KREMER, UMR Biodiversité Gènes & Ecosystèmes (INRA, Université de Bordeaux I)

Le programme de recherches de l'UMR BIOGECO est orienté vers l'analyse des mécanismes régissant l'évolution de la diversité à différents niveaux hiérarchiques (espèces, populations, gènes) dans une perspective de gestion durable des ressources et des milieux. Les recherches développées au sein de l'UMR ont pour vocation de promouvoir une analyse plus intégrée de la diversité biologique, en considérant les interactions entre espèces, populations et individus comme moteurs de son évolution. Cette volonté d'**intégration** de situe à **trois niveaux** .

Les échelles biologiques d'organisation hiérarchique de la diversité, du gène au phénotype et à l'écosystème

La diversité biologique est répartie entre différents niveaux hiérarchiques, qui ont souvent été étudiées par des disciplines scientifiques différentes, ayant chacune leur propre approche. Notre volonté est de regrouper ces approches dans une démarche plus intégrative allant du gène à l'écosystème, profitant de la rencontre de génomiciens, généticiens des populations, généticiens quantitatifs, et écologistes.

Les échelles de distribution spatiale de la diversité, du peuplement au paysage et à l'aire de distribution d'une espèce

L'organisation de la diversité actuelle résulte de processus agissant à différents échelles spatiales. L'intégration entre échelles passera inévitablement par des modèles et des simulations informatiques, qui nécessiteront elles-mêmes d'être validées. Les approches théoriques seront renforcées au sein de l'UMR et les modèles d'intégration spatiale des processus pourront être testés sur les nombreuses données expérimentales disponibles, notamment sur la diversité intraspécifique.

Les étapes historiques qui ont façonné la diversité, de l'holocène à la période actuelle et au siècle suivant

Parallèlement à l'analyse spatiale, les reconstructions historiques de l'évolution de la diversité feront l'objet de confrontations entre données génétiques (notamment ADN chloroplastiques) et données historiques (pollens et autres restes fossiles). Un prolongement original des ces recherches consistera à utiliser ces reconstructions pour prédire l'évolution de la diversité dans la perspectives des changements climatiques futurs.

Même s'il est ambitieux dans ses objectifs notre projet reste cependant limité dans ses modèles expérimentaux. Notre champ d'investigation est réparti sur un nombre restreint de modèles biologiques. D'une part la composante intraspécifique de la diversité ne sera abordée que sur un faible nombre d'espèces (principalement les chênes, le pin maritime et leurs insectes et champignons associés). D'autre la part la composante interspécifique et plus généralement l'analyse de la biodiversité concernera principalement trois écosystèmes: la pinède landaise, l'interface forêt-agriculture, et la forêt tropicale humide (en Guyane, et en se limitant aux arbres). Enfin, parmi les trois niveaux d'intégration évoqués précédemment, la priorité sera donnée à l'intégration entre les niveaux biologiques d'organisation de la diversité depuis les gènes jusqu'à l'écosystème.

Au plan des méthodes, une place importante sera accordée aux approches théoriques, associant modèles analytiques et simulation. Ces approches seront utilement confrontées aux données expérimentales pour faire émerger des conclusions aussi génériques que possibles facilitant ainsi leur transfert auprès des utilisateurs, gestionnaires des milieux et des forêts.

Une interrogation centrale autour de laquelle se cristallisent plusieurs actions de recherches est la suivante : « Est-ce que, au niveau d'un écosystème donné, les différents niveaux d'organisation de la diversité biologique sont indépendants ? Y-a-t-il une régulation de la diversité, résultant de l'interaction entre ces différents niveaux ? ». Elle est à l'origine de la structuration du projet scientifique de l'UMR autour de quatre axes de recherches. Le premier axe concerne les aspects descriptifs d'organisation de la diversité. Le second aborde les facteurs d'évolution de la diversité. Le troisième s'intéresse principalement à l'impact de l'action anthropique. Le quatrième constitue l'enjeu principal de l'UMR et s'interroge sur le rôle fonctionnel de la diversité. A l'intérieur de chaque axe, des actions de recherches (au total une douzaine) ont été affichées qui définissent notre programme pour les quatre prochaines années.

Annexe 5

Interaction Génotype x Environnement

(Extrait du Compte rendu du groupe de travail F. TARDIEU, M. LEFORT)

Mécanismes et modèles de l'interaction GE

On cherche à élaborer des modèles d'interactions qui traitent de la réponse à un seul élément (eau, N) ou d'un seul stress (froid, pathogène), ou de combinaisons simples de ces stress, en plus des caractéristiques qui s'imposent aux plantes comme la lumière et la température. L'échelle est pour l'essentiel celle de la plante, mais suivant les cas concerne aussi, soit l'organe, soit le peuplement végétal.

L'objectif est de décomposer l'interaction de façon aussi mécaniste que possible et de hiérarchiser les mécanismes impliqués. On s'appuie pour cela (i) sur les connaissances actuelles dans les domaines de la physiologie (moléculaire et cellulaire), de l'écophysiologie et de la physique des transferts, (ii) sur des expérimentations spécifiques visant à tester des hypothèses de hiérarchie de mécanismes, avec des matériels végétaux de nature diverse (variabilité naturelle, mutants, transgéniques) dans des conditions environnementales contrastées. Une approche possible est de représenter l'interaction sous forme d'un modèle où les conditions environnementales sont des variables d'entrée et les caractères génotypiques des paramètres du modèle. Une analyse génétique peut être réalisée sur ces paramètres dans certaines actions (génétique quantitative, mutants, génétique d'associations). L'objet d'étude est donc ici le modèle en lui-même, avec des sorties de type génétique (QTLs, caractérisation de matériel génétique) qui sont à traiter conjointement entre écophysiologistes et généticiens.

Analyse de l'interaction GE dans des réseaux d'essais.

Dans ces actions, on s'intéresse à des fonctions plus intégratives que dans le cas précédent, à l'échelle de la portion de cycle ou du cycle entier. L'objet d'étude est donc l'interaction GE en elle-même, étudiée au travers de réseaux d'essais multilocaux - multi génotypes autour de deux types d'objectifs de natures assez différentes suivant les cas :

- Identifier une composante "milieu", une composante "génotype" et une composante "interaction" dans les analyses phénotypiques à l'aide de modèles de régression factorielle. Cette application a été largement poursuivie pour l'analyse du comportement des génotypes, en particulier avec le concept des génotypes révélateurs. Elle a des prolongements pour estimer des QTL de sensibilité des génotypes aux caractéristiques du milieu.
- Avec l'aide de modèles de fonctionnement écophysiologiques, chercher à répondre à des questions comme "Sur quelles variables phénotypiques a porté le progrès génétique ?", "Les idéotypes construits dans une action de recherche génétique (tolérance, caractéristique particulière) répondent-ils à l'objectif poursuivi, "Quelles combinaisons de caractéristiques phénologiques privilégier dans un programme de sélection pour répondre à un objectif donné, par exemple avoir des variétés ayant une qualité stable ?".

Annexe 6

Utilisation des approches écophysiological pour le phénotypage à l'échelle de la plante entière : approche comparative et modélisation

J. LECOEUR, UM 759 LEPSE, Montpellier

Les développements récents en écophysiological ont permis de vérifier le caractère générique de concepts permettant la caractérisation de la variabilité phénotypique des plantes. Ces concepts sont basés sur l'analyse et la modélisation des interactions entre les variables physiques de l'environnement et les régulations physiologiques de la plante. Ils ont permis d'identifier des processus biologiques présentant de la variabilité phénotypique. L'écophysiological arrive donc à maturité dans la définition de ses concepts fondateurs. Cette maturité est concomitante d'une amélioration de la performance des outils d'analyse. Ils peuvent maintenant passer du stade d'objets d'étude à celui d'outils d'analyse à grande échelle en terme de modalités étudiées (génotypes, situations expérimentales, gamme d'environnements). La compréhension et la modélisation des interactions génotype-environnement représentent un enjeu important pour mieux exploiter la variabilité génétique dans les recherches en biologie fonctionnelle des plantes et pour l'ingénierie des plantes adaptées aux contextes agronomiques du futur. Elles permettront également d'identifier les stratégies d'adaptation des plantes pour l'utilisation des ressources du milieu. De plus, face une montée en puissance des outils d'analyse génotypique qui génèrent de grandes quantités d'informations génétiques, il est nécessaire de développer et de proposer des approches d'analyse fonctionnelle.

Une des missions de l'écophysiological pourrait être de contribuer à l'évaluation, à grande échelle, de la variabilité phénotypique de plantes modèles ou d'intérêt agronomique. Il s'agit d'identifier l'origine des différences phénotypiques, puis, de quantifier l'impact de cette variabilité sur le fonctionnement de la plante ou du couvert végétal à l'échelle de la phase du cycle ou du cycle. Il ne s'agit pas simplement de lister les caractères morphologiques ou les variables phénotypiques présentant de la variabilité mais de faire une analyse fonctionnelle. Les phénotypes sont caractérisés au travers de courbes de réponses à l'échelle de la plante qui doivent être stables pour une large gamme de conditions environnementales. A cette condition, ces courbes de réponse prennent le statut de caractéristiques phénotypiques d'une espèce ou d'un génotype. Il est alors possible de rechercher le lien physique entre la caractéristique phénotypique et le génome par le calcul de l'héritabilité de cette caractéristique ou la recherche de QTLs et de gènes candidats. Si le déterminisme génétique de la caractéristique phénotypique est avéré, il devient alors possible, à l'aide de modèles, de tester le comportement de ces génotypes pour des scénarios pédo-climatiques variés. Cette démarche permet de compléter les approches expérimentales, limitées pour des raisons matérielles, avec des comparaisons de génotypes *in silico* pour un grand nombre de sites, d'années ou de modes de conduite.

Cette démarche générale s'articule autour de 3 étapes :

(i) la première étape est le diagnostic des différences phénotypiques à l'échelle de la plante entière et du cycle. Il s'agit de comparer le comportement de génotypes se développant dans des conditions environnementales identiques afin d'identifier des différences phénotypiques reproductibles. Pour cette première étape, les formalismes utilisés dans les modèles de culture pour estimer le rendement sont bien adaptés. Ils permettent d'identifier rapidement où se font les principales différences : phénologie, expansion et sénescence des organes, production de biomasse, régulations des flux d'assimilats vers les différentes parties de la plante. Ces formalismes sont, pour l'essentiel, basés sur l'approche énergétique de la production de biomasse proposée par Monteith (1977) couplée à l'estimation des bilans radiatif, d'énergie, d'eau et d'azote. Trois termes de cette approche permettent de faire ce premier diagnostic, l'efficacité d'interception de la lumière, l'efficacité de conversion du rayonnement intercepté en biomasse et l'indice de récolte de la biomasse. L'évolution dynamique de ces 3 termes permet une première identification de la variabilité phénotypique. Il est ensuite assez rapide de décomposer chacun de ces termes en processus élémentaires déterminants comme, par exemple, la production d'organes par un méristème, l'expansion ou la durée de vie d'un organe ou certaines étapes de la photosynthèse.

(ii) une fois, l'origine des différences phénotypiques identifiées, l'objectif de la seconde d'étape est d'estimer l'évolution quantitative des caractéristiques phénotypiques avec les conditions environnementales. La structure des modèles écophysologiques se prête bien à cet objectif. Ils sont constitués de deux types de relations, des relations physiques qui décrivent les flux de masse et de chaleur dans le système et des équations de régulations biologiques qui décrivent la réponse du génotype aux conditions environnementales ou à une signalétique de la plante liée aux conditions environnementales. L'état des connaissances actuelles sur les mécanismes moléculaires permet de bâtir les modèles écophysologiques sur des hypothèses physiologiques. Des travaux récents ont montré que les mécanismes moléculaires sont coordonnés au travers des phénomènes de canalisation du métabolisme. Ces phénomènes génèrent des propriétés émergentes stables et prévisibles à des niveaux d'organisations supérieures comme ceux de l'organe, de la plante ou du couvert. La stabilité de ces réponses leur confère le statut de caractéristiques génétiques. Ces propriétés émergentes sont caractérisées expérimentalement au travers de courbes de réponses aux conditions environnementales ou à une signalétique de la plante. La fédération de jeux de données obtenus dans de larges gammes de conditions environnementales permet d'établir ces courbes de réponses pour différents génotypes. La caractérisation des génotypes se fait alors au travers de l'estimation d'un jeu de paramètres génotypiques décrivant ces courbes de réponses.

(iii) Les deux premières étapes permettent d'identifier les origines de la variabilité phénotypique et de caractériser chaque génotype avec un jeu de paramètres. Elle constitue l'approche comparative des génotypes. L'objectif de la dernière étape est de quantifier l'impact des différences phénotypiques observées et d'éviter les confusions d'effets. En effet, il n'est pas possible d'estimer leur impact sur le fonctionnement du couvert par la simple intuition ou par la combinaison de classements statistiques basés sur les courbes de réponses. Des études récentes ont montré que pratiquement toutes les combinaisons de différences phénotypiques pouvaient être rencontrées. Il est possible de combiner ces courbes de réponses au sein de modèles afin d'en évaluer l'impact sur les bilans de biomasse ou d'eau de la plante ou du couvert. Cet assemblage de courbes de réponse devient un outil d'analyse fonctionnelle du phénotype. Afin d'être opérationnel, un effort doit être fait pour estimer toutes les variables microclimatiques déterminant le développement et la croissance des organes à partir des données météorologiques standards.

Ces approches ouvrent un vaste champ d'investigation pour la biologie fonctionnelle des plantes au travers de l'analyse des phénotypes complexes comme l'architecture d'une plante, sa transpiration à l'échelle du cycle ou sa production de biomasse. Il s'agit essentiellement de progresser dans l'analyse et la modélisation de l'interaction génotype-environnement et de son déterminisme génétique, notamment par une meilleure prise en compte du milieu. Outre ses applications cognitives en appui de la génomique, la modélisation écophysologique pourrait aider la sélection variétale dans l'exploration de nouvelles voies.

Annexe 7

La théorie du contrôle métabolique : une démarche exemplaire de biologie intégrative

Dominique de Vienne, UMR de Génétique Végétale du Moulon, Gif-sur-Yvette

Le réseau métabolique cellulaire, avec ses innombrables ramifications, ses rétroactions, sa régulation, ses compartiments et les échanges entre eux, est actuellement très loin de pouvoir donner lieu à une modélisation explicite. Quand bien même celle-ci serait possible, un vaste champ d'investigation resterait ouvert. En raison du phénomène d'*émergence* (présence, à un niveau d'organisation donné, de propriétés non réductibles à celles des niveaux sous-jacents), il n'est ni nécessaire, ni suffisant, de connaître *tous* les éléments d'un système pour en étudier et comprendre certaines propriétés. C'est sur cette base épistémologique que s'est construite la *théorie du contrôle métabolique* (TCM), qui, depuis plus de 30 ans maintenant, apporte des concepts extrêmement utiles dans le contexte de ce que l'on appelle aujourd'hui la biologie intégrative. Fondée indépendamment en 1973-74 par une équipe écossaise et une équipe allemande, elle a depuis fait l'objet de nombreux travaux (voir références d'articles généraux ou d'ouvrages de synthèse ci-dessous).

Deux des propriétés essentielles de la TCM seront présentées.

– *Non-linéarité de la relation entre les paramètres des enzymes et les variables systémiques.* La réponse d'un flux à l'augmentation de la valeur d'un paramètre enzymatique est toujours hyperbolique ou quasi-hyperbolique : le flux commence par augmenter, puis atteint un plateau. Cette relation, observée mainte fois expérimentalement et théoriquement modélisée, explique la fréquente impossibilité, en ingénierie métabolique, d'augmenter la production d'un métabolite en jouant sur la concentration d'une seule enzyme. Elle fournit également une base biochimique à la théorie neutraliste de l'évolution moléculaire : de nombreux polymorphismes peuvent cohabiter au sein des populations sans incidence notable sur les valeurs sélectives, car la physiologie des cellules est en général peu ou pas affectée par la variation des activités des enzymes (il existe naturellement des polymorphismes non-neutres, sans lesquels aucune évolution, adaptation ou amélioration d'espèces ne serait possible, mais ceux-ci sont minoritaires). Elle permet enfin de comprendre pourquoi les mutations défavorables sont si souvent récessives. Si l'homozygote double mutant a une valeur de flux nettement inférieure à celle du plateau de la courbe (mutation défavorable), et que l'homozygote sauvage se trouve assez loin sur le plateau, alors l'hétérozygote, même s'il y a additivité pour la valeur du paramètre enzymatique en cause, présentera un flux nettement plus proche de celui du parent sauvage que du parent muté.

– *Propriété de sommation des coefficients de contrôle.* La notion de *coefficient de contrôle* est au centre de la TCM. Ce coefficient quantifie la manière dont un flux (ou un pool de métabolite) varie en réponse à la variation de la vitesse d'une étape du système. Comme on l'exprime en faisant le rapport des variations relatives du flux et de la vitesse, son interprétation est immédiate. Une valeur de 0,2 signifie par exemple qu'une variation de 1% de la concentration d'une enzyme se traduit par une variation du flux de 2‰. Comme la relation est hyperbolique, le coefficient de contrôle est proche de 1 lorsque la vitesse de la réaction est très faible (relation quasi-linéaire entre la vitesse de l'étape et le flux), et tend vers 0 lorsque la vitesse devient élevée (contrôle négligeable). Ce coefficient de contrôle présente une particularité générale remarquable, qui a des conséquences majeures tant en biochimie qu'en génétique ou évolution : quelles que soient la complexité du réseau et sa régulation, *la somme des coefficients de contrôle de toutes les enzymes vis-à-vis d'un flux donné vaut 1*. Le contrôle est donc *distribué* entre les étapes, ce qui a été pleinement confirmé par des mesures sur des systèmes métaboliques variés. S'il y a n enzymes dans le réseau, le coefficient de contrôle est, en moyenne, de $1/n$, c'est-à-dire que plus le réseau est grand, moins une enzyme particulière est susceptible de le contrôler. Cette propriété met à mal le vieux concept d'étape limitante, qui, étant intuitif, est très ancré dans les esprits. Nombre d'enzymes réputées « limitantes », « clés » ou « régulatrices » présentent des valeurs de coefficient de contrôle parfois loin de 1, ce qui signifie qu'une partie significative du contrôle est reportée sur d'autres enzymes. Sur le plan génétique, cette propriété de sommation se traduit en termes d'épistasie, puisqu'elle implique

qu'une substitution en un locus modifie nécessairement les effets d'une substitution en un autre locus. Si l'on cherche à augmenter la valeur d'un flux, cette épistasie est en outre « synergique » : la variation de flux obtenue lorsque les activités de plusieurs enzymes augmentent conjointement est supérieure à la somme des variations de flux observées pour chacune des enzymes individuellement. Cette particularité importante a déjà été exploitée en ingénierie métabolique, et a pu représenter une pression de sélection au cours de l'évolution pour mettre en place des co-régulations entre enzymes.

Qui travaille sur la TCM à l'INRA ?

L'équipe *Génétique Quantitative Fondamentale* de l'UMR de Génétique Végétale du Moulon (INRA-UPS-CNRS-INA PG, Gif-sur-Yvette) s'appuie sur la TCM pour modéliser la variation quantitative et son évolution. Ses contributions concernent la distribution « en L » des effets des QTL (qui s'est révélée être une conséquence de la propriété de sommation des coefficients de contrôle), une généralisation de la TCM qui lève l'hypothèse d'indépendance entre les concentrations d'enzymes (ce qui permet d'intégrer les co-régulations entre concentrations d'enzymes dans les modèles de variation quantitative), et une généralisation du modèle de dominance, qui a débouché sur un modèle d'hétérosis métabolique validé par la reconstruction *in vitro* d'une chaîne métabolique. Les recherches actuelles concernent l'évolution expérimentale des régulations d'un réseau, en utilisant la glycolyse de levure comme système modèle.

Annexe 8

Liste des IFR en biologie intégrative (végétale)

IFR 40	Signalisation cellulaire et biotechnologie végétale (Toulouse)
IFR 41 (pp)	Ecologie Génétique, Evolution (Lyon 1)
IFR 83	Biologie intégrative (Paris 6)
IFR 63	Contrôle de l'expression génique (Paris)
IFR 87	La plante et son environnement (Paris 11)
IFR 101	Ecologie fondamentale et appliquée (Paris 6)
IFR 103	Biologie végétale moléculaire (Bordeaux)
IFR 110	Génétique, physiologie et écologie des interactions microbiennes (Nancy 1)
IFR 115	Génome : structure, fonction, évolution (Paris 11)
IFR 117	Biologie systémique (Paris 7)
IFR 119	Biodiversité continentale, méditerranéenne et tropicale (Montpellier 2)
IFR 127	Génomique et biologie intégrative des plantes (Montpellier 2)
IFR 128 pp	Biosciences (Lyon 1)
IFR130	Ingénierie pour le vivant (Grenoble)

Annexe 9

- Liste des Ecoles doctorales de Biologie

- ED 62 Sciences de la Vie et de la Santé (Aix-Marseille 2)
- ED 65 Sciences de la Vie et de la Santé (Clermont-ferrand)
- ED 85 Sciences de la Vie et de la Santé (Nice)
- ED 92 Vie Agronomie Santé (Rennes1)
- ED 145 Sciences du Végétal : du Gène à l'Ecosystème (Paris 11)
- ED 151 Biologie Santé Biotechnologies (Toulouse 3)
- ED 154 Sciences biologiques et médicales (Bordeaux 2)
- ED 167 Biologie des Systèmes Intégrés Agronomie/Environnement (Montpellier 2)
- ED 174 Sciences de la Vie et de la Santé (Dijon)
- ED 218 Chimie et Sciences du Vivant (Grenoble 1)
- ED 223 La Logique du Vivant (Paris 6)
- ED 227 Sciences de la Nature et de l'Homme (MNHN)
- ED 266 Biologie Santé Environnement (Nancy 1)
- ED 305 Biologie, Environnement et Sciences pour l'Ingénieur (Perpignan)
- ED 340 Biologie Moléculaire Intégrée et Cognitive (Lyon 1)
- ED 341 Evolution, Ecosystèmes, Microbiologie, Modélisation (Lyon 1)
- ED 363 Ecole doctorale d'Angers
- ED 392 Diversité du Vivant (Paris 6)
- ED 402 Sciences de la Vie et de la Santé (Paris 12)
- ED 410 Sciences et Ingénierie des Ressources procédés, Produits, Environnement (Nancy 1)
- ED 414 Sciences de la Vie et de la Santé (Strasbourg 1)
- ED 423 Des Génomes aux Organismes (Versailles/St Quentin)
- ED 426 Genes, Génomes, Cellules (Paris 11)
- ED 435 Agriculture, Alimentation, Biologie, Environnement et Santé (INA-PG)
- ED 446 Biologie-Santé (Lille 2)

Annexe 10

Projet ORYZON

J-C GLASZMANN, UMR PIA ,CIRAD Montpellier

Le projet Oryzon est né d'une volonté partagée par des chercheurs de différentes disciplines répartis dans différents programmes du Cirad (programmes Agronomie, Amap (modélisation de l'architecture des plantes), Biotrop (Biotechnologies et ressources génétiques végétales) et Culture alimentaires) de confronter et coordonner leurs approches autour du modèle constitué par le riz (*Oryza sativa* L. en Asie et *Oryza glaberrima* Steud en Afrique)

Le projet Oryzon réunit des chercheurs CIRAD spécialisés en biologie moléculaire, génétique, écophysiologie, sélection variétale, agronomie et modélisation dans un effort pour intégrer les différentes échelles d'étude considérées, de la génomique fonctionnelle du riz à l'étude du comportement de la culture au champ. Il s'agit de développer les connaissances et les outils de prédiction du comportement phénotypique de la plante et des peuplements de riz, en fonction du génome et de l'environnement, en vue de concevoir et de réaliser des idéotypes de riz.

La mise en place du projet a été relativement lente. La complexité liée à la dimension interdisciplinaire est apparue rapidement et il a été décidé de limiter les contours de l'initiative aux seuls chercheurs Cirad, par souci de simplification. De nombreuses réunions ont eu lieu, qui visaient à rapprocher les points de vue disciplinaires, mais qui souvent ont vu les tenants –et passionnés- de chaque discipline tenter de rallier les autres à leur point de vue et ainsi conforter leur construction conceptuelle spécifique. Il est devenu clair que seule l'action était susceptible de transformer la bonne volonté en dynamique collective.

Une porte d'entrée thématique unique a été identifiée. Il s'agit de la vigueur au départ, ou la capacité de la culture à s'implanter rapidement, c'est-à-dire à coloniser les ressources et espaces à sa disposition. Ce choix, motivé par sa pertinence agronomique (compétitivité face aux adventices, meilleure utilisation des ressources nutritives et hydriques...), nécessite l'étude de la morphogenèse de la plante et de son phénotype, résultat complexe d'interactions entre le génome et l'environnement. Sur cette base, de nouveaux idéotypes seront développés, caractérisés par leur morphologie et leur adaptabilité à des milieux variés grâce à leur plasticité phénotypique.

Le projet est divisé en quatre sous projets complémentaires. Les trois premiers se situent aux échelles de la molécule, de la plante et du peuplement:

1. Découverte et caractérisation fonctionnelle de gènes: trois voies sont explorées, à partir de mutants pour l'architecture de l'appareil racinaire et/ou aérien, de gènes induits par l'adaptation et de gènes orthologues de gènes identifiés sur d'autres modèles
2. Analyse de la plasticité phénotypique de la plante: plusieurs descendance en ségrégation sont étudiées pour analyser le contrôle génétique de la vigueur au départ et, plus généralement, décrire l'ontologie, la plasticité phénotypique (architecturale, organo- et morphogénétique) et les processus physiologiques d'allocation des assimilats à l'origine de cette plasticité (sucres, phosphore); une attention particulière est portée sur le phénomène de tallage et sur la structure et l'activité des méristèmes.
3. Etude du comportement des génotypes à l'échelle du peuplement végétal. Plusieurs volets sont développés, incluant une caractérisation du développement racinaire de variétés de riz pluvial d'altitude, avec l'étude de l'impact des pratiques culturales (compaction du sol) et les implications pour la sélection de variétés à forte vigueur racinaire. L'échelle du peuplement est prise en compte avec l'analyse de l'implantation du peuplement en culture à faible niveau d'intrants, l'étude de l'impact des variations de densité sur les caractéristiques de la plante, la caractérisation des compétitions intra-

et inter-plante avec quantification des conséquences sur la répartition des ressources carbonées dans la plante, le tallage et l'élaboration du rendement de trois types variétaux de riz.

Le dernier doit permettre le passage entre ces échelles par modélisation, utilisant différentes approches (cognition, intégration des connaissances, extrapolation...). L'approche de modélisation individualise les constituants de la plante dans une représentation architecturale. L'organogenèse et la croissance des organes initiés sont dépendants des offres et demandes en carbone. Sur ces bases, le travail de modélisation doit permettre d'évaluer l'effet du milieu sur la croissance des plantes et de dégager des paramètres fonctionnels et architecturaux des variétés plus directement reliés au génome que des observations brutes *in situ*. La première étape consiste à tester et paramétrer un modèle architectural et fonctionnel à l'échelle de plantes individuelles pour un nombre limité de variétés ou lignées. Ce travail de test et validation est le préalable à l'extension à d'autres conditions de culture et sur un matériel végétal plus diversifié. Quatre activités sont conduites, qui s'adossent sur des systèmes existants: modélisation mathématique de la plasticité phénotypique – modèle Greenlab; adaptation du modèle écophysologique Sarrah au riz (Sarrah-riz); développement d'un modèle architecture vs. génotype x environnement (Sarrah-Meristem); développement des outils informatiques nécessaires pour l'extension de Sarrah-H-Meristem

Le projet est mis en œuvre à Montpellier, en liaison avec trois terrains aux Philippines, en Camargue et à Madagascar représentatifs respectivement des rizicultures irriguée tropicale, irriguée tempérée et pluviale. Les premières expériences montrent l'importance de ressources biologiques que seul le riz offre aujourd'hui. Le projet a aujourd'hui le statut de projet fédérateur du Cirad et bénéficie à ce titre de financements incitatifs pour son animation. Le groupe mobilisé (une trentaine de chercheurs représentant une dizaine d'équivalents temps-plein) est unique en Europe, mais il a vocation à établir des coordinations avec d'autres groupes français et européens travaillant sur les céréales, par des moyens de recherche significatifs et se traduire par un programme d'envergure nationale, dans une perspective européenne.

Annexe 11

Liste des revues

1. Bioinformatics
<http://www3.oup.co.uk/jnls/list/bioinformatics/scope/>
2. Biology international (IUBS)
<http://www.iubs.org>
3. Ecological complexity
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/701873/description
4. Journal of Integrative Plant Biology (Acta Botanica Sinica)
<http://www.chineseplantscience.com/>
5. Journal of Biological Systems (JBS)
http://www.worldscinet.com/jbs/mkt/aims_scope.shtml
6. Journal of Computational Biology
http://www.liebertpub.com/publication.aspx?pub_id=31
7. Metabolic engineering
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/622913/description#description
8. Molecular Systems Biology
http://www.natura.com/msb/aims_scope.html
9. OMICS : A Journal of Integrative Biology *Published Quarterly*
http://www.liebertpub.com/publication.aspx?pub_id=43
10. SICB Journal: "Integrative and Comparative Biology".
<http://www.sicb.org/az/index.php3>
11. Systems Biology
<http://www.iee.org/Publish/Journals/ProfJourn/Sb/index.cfm>
12. The Journal of Bioinformatics and Computational Biology
<http://www.worldscinet.com/jbcb/jbcb.shtml>

Annexe 12

Quelques Workshops et Conférences en 2005

1. UK, Sheffield, Janvier 2005 :
http://www.biochemistry.org/meetings/programme.cfm?Meeting_No=SA038
Systems Biology: Will it Work?
2. UK, Sheffield, Mars 2005 : Plant frontier meeting : 4) Plant systems biology
3. Autriche, FEBS – SysBio, Mars2005 : <http://www.febsysbio.net/febs-sysbio2005-finalflyer1.pdf>
Systems Biology : From Molecules & Modeling To Cells“
4. USA, Bloomington (In), Mai 2005 : <http://www.biocomplexity.indiana.edu/events/ws.php>
Workshops Biocomplexity VII
“Unravelling the Function and Kinetics of Biochemical Networks:
from Experiments to Systems Biology”
5. USA, Boston (Ma), Octobre 2005 : www.icsb-2005.org
The 6th International Conference on Systems Biology.
6. Finlande, Turku : http://www.btk.utu.fi/News/new_trends_in_proteomics_and_s.html
New trends in proteomics and systems biology symposium programm
7. USA, University of California, Santa Barbara. Cours doctoral 2004-2005
http://www.cse.ucsb.edu/IGERT/groups/IGERT_biology.html
IGERT / Integrative Graduate Education & Research Traineeship Program

Annexe 13

Liste des Instituts/Départements en Biologie intégrative (Classement par pays)

Allemagne :

- **Max Planck Institute Kinetic Modelling Group, Berlin** : http://www.molgen.mpg.de/~ag_klipp/
Our group deals with the modelling of complex biological phenomena and diseases using various mathematical tools. The realization of genomic information in a biological instance is ensured by a complex network of processes. The behavior of such dynamic processes cannot be understood by intuition. We use mathematical models to describe and investigate cellular processes and regulatory links from gene expression to metabolism. One of our main interests is the integrations of high-throughput data generated in the Max Planck Institute for Molecular Genetics. The group is part of the Berlin Center for Genome Based Bioinformatics funded by the BMBF and participates in the NGFN (National Genome Research Network).
- **Max Planck Institute Systems Biology Group – Magdebourg**
<http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/research/groups/sb/>
After starting research work in Magdebourg, the Systems Biology group has continuously extended its activities by taking up studies on a number of additional aspects of metabolic regulation and signal-transduction including both prokaryotic and eukaryotic systems.
Although the research group itself is composed of researchers from different disciplines, all activities are based on a close cooperation with external biological groups, with the main focus of their work on the specific research area of cooperation. The group has built up a well-equipped fermentation laboratory to perform experiments with isogenic mutant strains of E. coli and other microorganisms.
- **Munich Systems Biology Forum** : http://www.sysbio-muenchen.de/ho_msbf.html
In the Munich region, a number of research groups in different disciplines are active in areas relevant to the emerging field of [systems biology](#). The region can build on these activities, its strong scientific and technology base, especially in the life sciences, and its active entrepreneurial environment, to play a leading role in the field. A forum for information and collaboration, especially between experimental and modelling groups, would significantly accelerate the region's impact. The objective of MSBF is to initiate such an open forum for information and enable contact and collaboration between teams interested in systems biology research, applications and education. Groups can join the initiative by providing links to their relevant research work and a research activity profile to the [MSBF Contact](#).
- **Université de Rostock** : <http://www.sbi.uni-rostock.de>
Cette équipe est plutôt atypique, dans la mesure où elle est restreinte à une seule chaire d'enseignement. « Bioinformatics & Systems Biology »
“While bioinformatics has been closely involved in the creation of biological databases and the analysis of data stored therein, systems biology is an emerging area of research. Systems biology is about an understanding of the organisation and dynamics of those components that make up a living system. We develop theoretical, computational, and experimental concepts to investigate the complex dynamic interactions of genes, transcripts, proteins, and cells.”

Autriche :

- **University of Natural Resources and Applied Life Sciences, (Vienna), Department of Integrative Biology** <http://www.dib.boku.ac.at/131.html?&L=1>
Il s'agit d'un deuxième exemple en matière d'approche sur les végétaux avec une certaine dispersion.

“The Department for Integrative Biology wants to be a platform for (1) a synoptic view of biology, ecology and mathematics, fostering integration among these sciences; (2) scientific contributions dealing with the conservation of nature and natural resources, the shaping of the natural environment and man-made landscape; (3) research projects pertaining to this overall program, in pure as well as in applied sciences; (4) the presentation, in academic courses and in the public, of the subjects and concerns involved.”

Belgique :

- **Université de Gand, Computational Biology Division <http://www.psb.ugent.be/cbd/>**
Il s'agit ici d'une des rares équipes affichant une orientation « Systems Biology » sur les végétaux.
“The mission of the Computational Biology Division is to enable a "Systems" approach for gene function analysis. A Systems Biology approach hinges on the capability to produce, manage, mine and model large volumes of (functional genomics) data, and to be able to derive new hypotheses about the function of genes and networks. The division is exploring different approaches to allow the modelling of large, compendium-type microarray datasets, and to integrate these data with other types of data (phenotype, protein, GO). We are also occupied with the implementation and development of software tools that assist the biologist in data interpretation. Today we are focusing on three main topics that are biologically closely connected: Cell Cycle Control, Leaf Development, and Heterosis/Biomass Production. For data mining and modelling we team up with the subsequent 'wet-lab' research groups in our department. The aim of our research is two-fold: to identify novel genes involved in these biological processes, and to develop functional models that provide qualitative description with predictive power. These models thus can be seen as 'hypothesis-generating engines' that drive wet-lab experiments to provide additional data.”

Canada :

- **Sunnybrook & Women's Research Institute (Toronto) Clinical Integrative Biology Home <http://swri.ca/disciplines/cib/>**
“Clinical Integrative Biology at Sunnybrook & Women's Research Institute (SWRI) is diverse. It seeks to understand the functioning of the human organism and its response to internal or external environmental factors. The integrative biologist considers how people function at the levels of the cell, organ and whole system, using a range of research methods from basic laboratory science to clinical trials and applied research. Clinical Integrative Biology can be seen as a bridge between two other disciplines at SWRI: Molecular and Cellular Biology, which explores the cell and its sub-components and Clinical Epidemiology, which researches health and disease in populations of people. Twenty-two scientists and 45 associate scientists are members of Clinical Integrative Biology.”

Danemark :

- **Approche industrielle au Danemark <http://www.investindk.com/1024/visArtikel.asp?artikelID=9616>**
Il s'agit aussi d'une présentation atypique, puisque c'est le Ministère des Affaires Etrangères du Danemark qui fait la promotion de ses scientifiques dans le domaine de la Biologie intégrative pour développer un ensemble industriel international.
“Denmark is one of the few countries with world-class core competencies in functional genomics, proteomics, nanotechnology, physics and IT, which are now being deployed in a new wave of post-genomics companies. With this array of strengths, Denmark is likely to play a leading role in the future integration of these technologies into the next generation of tools for deployment in intelligent drug discovery platforms and new diagnostic tools. »

Etats-Unis :

- **MIT CSBi** : <http://csbi.mit.edu/>
The MIT Computational and Systems Biology Initiative (CSBi) is a campus-wide education and research program that links biologists, computer scientists and engineers in a multi-disciplinary approach to the systematic analysis of complex biological phenomena. CSBi places equal emphasis on computational and experimental methods and on molecular and systems views of biological function. Multi-investigator research in CSBi is supported through a sophisticated research infrastructure, the CSBi Technology Platform.
CSBi includes about eighty faculty members from over ten academic units across MIT's Schools of Science and Engineering, the Sloan School of Management, and the Whitehead Institute for Biomedical Research
- **US Department of Energy** : <http://doegenomestolife.org/compbio/index.shtml>
The Genomics:GTL program is an integrative approach to biology. It combines large experimental data sets with advanced data management, analysis, and computational simulations to create predictive models of microbial function and of the protein machines and pathways that embody those behaviors.
- **Harvard Department of Systems Biology (incl. CSBi)** : <http://sysbio.med.harvard.edu/>
Boston's rich biomedical community is home to several organizations and labs working on systems biology, systems neuroscience and systems physiology.
- **Institute for Systems Biology (Seattle)** : <http://www.systemsbiology.org/>
The mission of the Institute for Systems Biology is two-fold: revolutionizing biology through a systems approach; and predictive, preventive and personalized medicine. Comparative genomics will be one of the keys to deciphering human biological complexity.
- **University of California, San Francisco** : <http://biosystems.ucsf.edu/>
A primary site for systems biology research at UCSF is the Biosystems group -- the Hunt Lab. Research in the Biosystems group can be broadly characterized as a blend of Bioengineering, Computational Biology (including Bioinformatics and Computational Therapeutics), Systems Biology, and Therapeutic Engineering. It is uniquely interdisciplinary. Our goal is to use and create computational and informatic approaches to discover useful new biological knowledge. We seek novel approaches that will accelerate drug development and enable therapeutic advances. We all know that a drug treatment will not produce the same effect in all people. We believe that optimally individualized treatments are essential for improved, more cost-effective health care.
- **University of Berkeley, Département de Biologie intégrative** : <http://ib.berkeley.edu/about.html>
« Our name, “Integrative Biology”, reflects our belief that the study of biological systems is best approached by incorporating many perspectives, bringing together a diversity of disciplines that complement one another to unravel the complexity that is biology. Our broad range of expertise -- behaviorists, cell/ developmental biologists, ecologists, evolutionary biologists, geneticists, morphologists, paleontologists, physiologists, and systematists -- serves to better educate and prepare students to pursue careers in the biological sciences. Further, we incorporate the physical sciences and engineering, and the social sciences, as appropriate, to the problems that we are addressing.”
“The Department's focus is on structure and function in the evolution of diverse biological systems: organismal morphology and physiology, development, genetics, animal behavior, biomechanics, ecology, systematics, extinct life forms and paleoenvironments, and the evolution of life. We work with animals, plants and other organisms employing molecular and organismal approaches to questions of biological organization and diversity. Our work spans the levels of the biological hierarchy from molecules to ecosystems. The research of several of our faculty and the content of many of our courses deal specifically with the origins and biology of humans and our relationship to other life forms on this planet.”

- **NSF – Division of Integrative Organismal Biology** : <http://www.nsf.gov/bio/iob/start.htm>
 “The Division of Integrative Organismal Biology (IOB) supports research aimed at integrative understanding of organisms as units of biological organization, with particular emphasis on their development, form, function, and evolution.
 An underlying theme in IOB is the use of a wide diversity of organisms both in identifying unifying principles common to all organisms and in understanding the variety of mechanisms that have evolved in specific organisms.”
- **University of Texas, Austin** : <http://www.biosci.utexas.edu/IB/info/index.htm#ib>
 The Section of Integrative Biology is an academic unit whose faculty have teaching and research interests in Behavior, Ecology, Evolution, Population Biology, and Systematics. The section is one of four that comprises the newly formed School of Biological Sciences and it includes 33 faculty who work on a wide diversity of organisms including animals, bacteria, and plants.
- **NSF –FIBR** : <http://www.nsf.gov/pubs/2004/nsf04596/nsf04596.htm>
 Présentation d’un programme subventionné par le NSF sur la Biologie intégrative, pour démarrage en 2005. Comme dans les cas précédents, on notera la diversité des disciplines (jusqu’aux sciences sociales).
 Program Title: Frontiers in Integrative Biological Research (FIBR)
 The Frontiers in Integrative Biological Research (FIBR) Program supports integrative research that addresses major questions in the biological sciences. FIBR encourages investigators to identify major under-studied or unanswered questions in biology and to use innovative approaches to address them by integrating the scientific concepts and research tools from across disciplines including biology, math and the physical sciences, engineering, social sciences and the information sciences. Proposers are encouraged to focus on the biological significance of the question, to describe the integrative approaches, and to develop a research plan that is not limited by conceptual, disciplinary, or organizational boundaries. Particularly encouraged are the inclusion of young scientists trained in an interdisciplinary environment or in non-biological disciplines, and partnerships with underrepresented minority serving and primarily undergraduate institutions and community colleges.
- **University of California, San Diego** : <http://www.sdsc.edu/bio/>
 SDSC’s programs in the computational sciences lie at the intersection of traditional fields such as biology and chemistry with emerging cyberinfrastructure, where researchers are developing state-of-the-art tools and techniques that have increased the rate and scope of discovery in biochemical and biomedical science. Funded by the NIH, NSF, DOE, and other agencies, the computational science programs at SDSC house and support the efforts of several laboratories at the University of California, San Diego. In particular, SDSC’s programs in Integrative Biosciences and Computational Chemistry provide resources for a number of internationally recognized projects in areas as diverse as neuroscience, systems and structural biology, and science education.

Grande-Bretagne :

- **CMB Group** : <http://www.maths.ox.ac.uk/cmb/index.html>
 The Centre for Mathematical Biology (CMB) at the University of Oxford is part of the Mathematical Institute and was established in 1983 as the first centre of its kind in Britain, under the directorship of Professor James D. Murray, FRS, designed specifically to foster interdisciplinary research in the area. Since 1992, the CMB has been under the leadership of Professor Philip K. Maini.
- **University College London et autres Universités Integrative Biology**
http://grid.ucl.ac.uk/Integrative_Biology.html
 Integrative Biology is an e-Science pilot project, involving 7 academic institutions. It will investigate cardiac dynamics and tumour growth through multiscale modelling and simulation methods (from the molecular to the macroscopic). UCL will be involved in the high performance computing aspects, visualisation and computational steering (where capabilities already available from RealityGrid will be deployed) and in attempting to make the bridge from micro to meso to macro scales.

Finlande :

- **Turku University Finland : <http://sysbio.vtt.fi/> Systems Biology and Bioinformatics**
The systems biology platform at VTT is aimed at integrating a broad range of in-house expertise in various domains of biotechnology. We also work closely with other domains of VTT, such as Information Technology and Processes, as well as with our collaborators, in developing new life science and biotechnological applications.
The key components of the systems biology platform are computational biology, metabolomics, proteomics, directed evolution, and high-content screening. The in-house application development domains are bioprocesses, drug discovery & diagnostics, and food technology.

Pays Bas :

- **L'approche néerlandaise : From System Biology to the Silicon Cell**
<http://www.systembiology.net/sbnl/TSB.htm>
Where previously System Biology employed modeling to examine which system properties might occur in Biology, now one can 'simply' calculate which system properties actually occur in biological systems. This is accomplished by making a computer replicon of (part of) a living cell. At the moment this can only be accomplished for cellular subsystems of limited complexity, such as glycolysis and EGF-initiated signal transduction; for most parts of living cells the components are incompletely known molecularly under the relevant *in vivo* conditions.

Annexe 14

Quelques formations internationales en Biologie intégrative

A. En Europe :

1. **Amsterdam vrije Universiteit : Topmaster Programme Biomolecular Sciences: System Biology**
http://www.falw.vu.nl/Aankomende_students/index.cfm?home_subsection.cfm?subsectionid=DB4B7536-3245-4404-B63C448C9D5733B3

Short description of programme System Biology : Current topics in systems biology (3 credits), taught by the international special professors. Including: silicon cell, mathematical modelling of cellular networks, single molecule fluorescence, essential molecular dynamics.

2. **Université de Gand**
<http://aivwww.rug.ac.be/Studentenadministratie/Studiegids/2004/EN/FACULTY/WE/MABA/CMB/IBI/INDEX.HTM>

Mise en place d'un Master of Biochemistry and Biotechnology, avec 3 options : Biochemistry and Structural Biology
Molecular and Physiological Biotechnology
Bio-Informatics

Le tronc commun préopose 135 heures sur "Genome and System Biology in Model Organisms" :

	GENERAL COURSES		Heures	Crédit
1	Product Development and Issuing in Biotechnology	Dirk Iserentant	140	5
2	Genome and System Biology in Model Organisms	Marcus Zabeau	135	5

3. **Wageningen : National Systems Biology Course**

Modules "From ~omics to integrative networks" : data generation, data mining, data analysis, data visualisation, data integration.

B. Aux Etats-Unis

1. **Site complet pour les formations pré-doctorales aux USA**
Systems and Integrative Biology Predoctoral Research Training Program Institutions
http://www.nigms.nih.gov/funding/SIB_Predoc.html

2. **MIT PhD Computational and Systems Biology**

Students will take foundational classes in modern biology, computational biology, experimental approaches and computer algorithms, and perform a literature-based inquiry into the emerging field of computational and systems biology. They also will make rotations in research groups to gain a deeper appreciation for work at the frontier of this field. Core classes will be supplemented by advanced electives in science and engineering to enhance the breadth and the depth of education.

The new approach emphasizes the functional behavior of collections and builds on the more traditional approach of studying the roles of components.

3. **Université de l'Illinois (Urbana-Champaign) : School of Integrative Biology**
<http://www.life.uiuc.edu/sib/graduate.htm>

Les programmes pour les doctorants sont en fait spécialisés et recouvrent un champ très étendu :

- [Animal Biology](#)
- [Ecology and Evolutionary Biology](#)
- [Physiological and Molecular Plant Biology](#)
- [Entomology](#)
- [Plant Biology](#)

4. University of Texas Southwestern medical center at Dallas

<http://www8.utsouthwestern.edu/utsw/home/education/integrativebiology/index.html>

The Integrative Biology Graduate Program fosters training in research areas focused on understanding the molecular and cellular basis of integrated biological systems. Principles and techniques used to study multicellular biological preparations are applied to investigate hypotheses arising from knowledge of molecular and cellular biology. Multicellular preparations may include co-cultures of different cell types, isolated tissues, organ systems, or whole animals. Thus, cells and tissues are studied in their "social" context.

The Integrative Biology Graduate Program (IBGP) promotes effective cross-disciplinary research involving approximately sixty faculty members in basic science and clinical departments with the goal of training students for careers as independent investigators.

5. Florida Atlantic University <http://www.science.fau.edu/intbio/>

- Integrative Biology is a College-wide multidisciplinary doctoral program in the biological and biomedical sciences at Florida Atlantic University, with the administrative office housed in the Department of Biological Sciences. The Program admitted its first students in fall semester 2003.

- Integrative Biology refers to cross-disciplinary, multilevel approaches to education and research in biology and medicine. Achieving an understanding of biological phenomena through scientific inquiry is becoming increasingly cross-disciplinary. Hence, a perspective that cuts across disciplinary boundaries and views biological phenomena as integrative processes that span levels of biological organization is considered timely.

- The program takes advantage of current faculty strengths in biological subdisciplines such as cell/molecular biology, physiology, and ecology to provide academic leadership and mentor graduate students. The research conducted by faculty in the program contribute to fields such as marine biology, biomedical science, molecular biology, plant pathology, and environmental science. While the student's dissertation research may be highly focused in one of the subdisciplines, the program curriculum will provide a context for viewing this research in light of its relationship to other levels of biological organization and processes.

- The curriculum will be individually tailored to each students research interests and will be built around a set of core courses that emphasize the theme of Integrative Biology, plus statistics; elective courses decided by the student and his/her advisory committee; seminar courses; and dissertation research.

6. Harvard Phd <http://sysbio.med.harvard.edu/index.html>

Systems Biology Ph.D. Program at Harvard University

We are delighted to announce that the Harvard Ph.D. program in Systems Biology is now accepting applications for entry in September 2005. We aim to recruit students from a variety of different backgrounds, who will work together to forge a new approach to biology that combines theoretical and experimental approaches. Our focus is to explain how the higher level properties of complex systems materialize from the interactions among their parts. Because both the field and the program are new, this program will require unusual levels of independence and creativity from its participants. The program faculty will offer several

courses that are intended to prepare students to use appropriate experimental and theoretical approaches to develop physical and quantitative models of biological processes. Each of these will emphasize concepts, unsolved problems and novel technology. The goal is to develop an understanding of how and why theoretical approaches can drive new experiments and deliver novel insight.

La recombinaison homologue

(Fabien NOGUE, Versailles)

Les événements de recombinaison, qu'ils soient méiotiques ou mitotiques ont tous pour origine une cassure double brin de l'ADN. C'est lors de la réparation de ces lésions que se fait le choix entre recombinaison homologue ou illégitime. Dans les cellules somatiques, la réparation a lieu soit par recombinaison homologue soit par recombinaison illégitime. Chez les plantes supérieures et chez les mammifères la réparation se fait majoritairement par recombinaison illégitime (Vergunst and Hooykaas 1999, Crit. Rev. in Plant Sci. 18:1-31; Karran 2000, Curr. Opin. Genet. Develop. 10:144-150). Au contraire, chez *Saccharomyces cerevisiae* et dans le domaine végétal chez *Physcomitrella patens*, le mécanisme prépondérant est la réparation par recombinaison homologue (Haber 2000 ; TIG 16 :259-263, Schaefer 2001, Curr. Opin. Plant Biol. 4 :143-150). Les mécanismes qui gouvernent ces choix entre recombinaison homologue et illégitime sont très mal connus que ce soient chez les plantes ou chez les autres organismes modèles.

En ce qui concerne les plantes, les études portant sur la recombinaison sont encore très peu nombreuses. Un certain nombre de tentatives de ciblage génique ont été réalisées, sans arriver à développer une technique suffisamment efficace pour être utilisée en routine. L'influence de divers facteurs (longueur de la séquence d'homologie, induction de cassures double brin, mode de transformation) a été testée de façon à améliorer ces résultats sans que l'on arrive ne serait-ce qu'à établir un lien entre les efficacités de recombinaisons homologue intrachromosomique, extrachromosomique ou le ciblage proprement dit. Chez *Arabidopsis thaliana*, trois groupes ont rapporté le ciblage de loci endogènes (Kempin 1997, Nature, 389 :802-803, Miao 1995, Plant J., 7 :359-365, Hanin 2001, Plant J., 28 :671-677). La fréquence optimale de ciblage n'est que de 0,072% des événements d'intégration dans le génome avec 2 ou 3 kb d'homologie répartie de part et d'autre d'une cassette de sélection. Par conséquent, même si des événements de recombinaison homologue peuvent être mis en évidence chez les plantes, ils restent rares. La mousse, *Physcomitrella patens*, représente à ce sujet une exception notable puisque l'introduction dans des protoplastes en culture de molécules d'ADN contenant des séquences homologues, génomiques ou ADNc, conduit majoritairement à une recombinaison ciblée au locus (jusqu'à 90% des événements de transformation, Schaefer and Zryd, 1997, Plant J., 11: 1195-1206).

Annexe 16

Questions en débat

1. Définitions de la biologie intégrative.
2. Concepts associés à la biologie intégrative.
3. Champs scientifiques/disciplines concernées.
4. Objectifs de la biologie intégrative.
5. Questions de recherche prioritaires en biologie intégrative.
6. Verrous méthodologiques au développement de la biologie intégrative.
7. Outils/plates-formes recherche/dispositifs expérimentaux pour la biologie intégrative.
8. Compétences à développer ou à renforcer en biologie intégrative.
9. Besoins en formation.
10. Partenariats structurants à rechercher (INRA national/UE/international).
11. Espèces végétales choisies (espèce-modèle, espèces d'intérêt agronomique).
12. Organisation fonctionnelle interdépartements INRA à mettre en place.