



**HAL**  
open science

# PLAN D'ACTION POUR LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT APT/INRA EN BIOLOGIE DES SYSTEMES ET DE SYNTHESE

Jean-Denis Faure, Matthieu Jules

► **To cite this version:**

Jean-Denis Faure, Matthieu Jules. PLAN D'ACTION POUR LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT APT/INRA EN BIOLOGIE DES SYSTEMES ET DE SYNTHESE . [Rapport de recherche] AgroParisTech - INRA. 2014. hal-01528033

**HAL Id: hal-01528033**

**<https://agroparistech.hal.science/hal-01528033>**

Submitted on 31 May 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **PLAN D'ACTION POUR LA RECHERCHE ET L'ENSEIGNEMENT APT/INRA EN BIOLOGIE DES SYSTEMES ET DE SYNTHÈSE**

**Rédacteurs:**

**Jean-Denis Faure** (Professeur AgroParisTech, IJPB, Versailles)

**Matthieu Jules** (CR INRA, Pr. consultant APT, Micalis, Jouy-en-Josas)

## Sommaire

<b>Avant-propos .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Biologie des Systèmes .....</b>	<b>4</b>
1.1 Historique .....	4
1.2 La Biologie des Systèmes 0.1: la Biologie Intégrative.....	5
1.3 La Biologie des Systèmes 1.0.....	5
<b>2 Biologie de Synthèse .....</b>	<b>8</b>
2.1 Historique .....	8
2.2 La Biologie de Synthèse 0.1: la Biotechnologie.....	9
2.3 La Biologie de Synthèse 1.0 .....	10
<b>3 Un enjeu dans le contexte National et International.....</b>	<b>12</b>
<b>4 Etat des lieux de la recherche en Biologie des Systèmes .....</b>	<b>14</b>
4.1 En ile de France .....	14
4.1.1 Les laboratoires affiliés APT et/ou INRA .....	14
4.1.2 Les laboratoires dans le paysage de la future UPSay .....	16
4.1.3 Le projet IDEX IMSV .....	16
4.1.4 Les autres laboratoires franciliens.....	17
4.2 En France .....	18
4.3 A l'étranger.....	19
<b>5 Etat des lieux de la recherche en Biologie de Synthèse.....</b>	<b>20</b>
5.1 En ile de France .....	20
5.1.1 Les laboratoires affiliés APT et/ou INRA.....	20
5.1.2 Les laboratoires dans le paysage de la future UPSay .....	20
5.1.3 Les autres laboratoires franciliens.....	20
5.1.4 Laboratoires académiques .....	21
5.1.5 Toulouse White Biotechnology (TWB) .....	21
5.2 Un réseau national en BSS: le GDR BioSynSys .....	22
5.3 Les alliances .....	22
5.3.1 L'alliance Aviesan .....	22
5.3.2 L'alliance AllEnvi.....	23
5.4 A l'étranger.....	23
5.5 Le concours iGEM.....	23
<b>6 Etat des lieux des formations spécifiques en BSS.....</b>	<b>25</b>
6.1 A l'étranger .....	25
6.2 En France.....	25
<b>7 Potentiels et axes prioritaires de formation et recherche en BSS .....</b>	<b>27</b>
7.1 Forces et faiblesses en recherche.....	27
7.1.1 Biologie des Systèmes.....	27
7.1.2 Biologie de Synthèse .....	28
7.2 Forces et faiblesses en formation.....	28
7.3 Potentiel d'action.....	29
7.4 Plan d'action possible.....	31
<b>Conclusion.....</b>	<b>33</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>34</b>

## Avant-propos

Ce rapport sur la Biologie de Synthèse et des Systèmes (BSS) fait suite à une demande de la direction scientifique d'AgroParisTech et du département Microbiologie et Chaîne Alimentaire de l'INRA. Les points principaux de cette mission étaient : (i) d'évaluer les équilibres et/ou priorités à établir entre les aspects fondamentaux et disciplinaires de la biologie des systèmes et les champs d'application à l'ingénierie du vivant; (ii) de valoriser une analyse des formations en place sur le sujet pour une offre de formation forte et attractive et (iii) de proposer une stratégie concrète et cohérente pour les deux établissements, de court terme pour la microbiologie et de moyen terme pour l'ensemble des systèmes vivants d'intérêt pour l'AgroParisTech et l'INRA (plantes et animaux).

Ce rapport se fonde sur l'expertise de ses deux auteurs, de nombreuses données bibliographiques (référéncées en ANNEXE 1 et ANNEXE 8) ainsi que de plusieurs entretiens et discussions avec des collègues biologistes, mathématiciens, statisticiens et modélisateurs (remerciés en ANNEXE 1). Au vu du contexte, une articulation intégrée BSS autour des microbes et des plantes sera proposée pour favoriser la recherche et la formation des deux institutions mais aussi leur visibilité au niveau national et international.

Dans ce rapport, les auteurs ont fait des choix arbitraires mais référencés quant à l'histoire de la naissance de ces disciplines dans l'objectif de donner au lecteur un cadre historique des questions quelquefois vieilles de plusieurs siècles auxquelles les scientifiques d'aujourd'hui s'attèlent à répondre. Comme on le verra dans la suite de ce document, la Biologie des Systèmes et la Biologie de Synthèse sont des extensions naturelles de la biologie au sens strict (*bios logos*). Au cours de l'histoire, l'étude du vivant s'est retrouvée confronté à des obstacles conceptuels insurmontables par les chercheurs isolés et a nécessité l'intégration de connaissances issues de disciplines très variées. En ce sens, les BSS regroupent des concepts et des outils communs et promeuvent une vision multidisciplinaire de la biologie, en interaction constante avec les différentes matières scientifiques: Biologie (génie génétique, biochimie, biologie moléculaire, bioingénierie, *etc.*), Chimie (chimie organique, chimie de synthèse, *etc.*), Mathématiques (statistiques, modélisation mathématique, automatique, *etc.*), Informatique (bioinformatique, algorithmique, *etc.*) et Physique (thermodynamique, nanotechnologies, matériaux, *etc.*).

La Biologie des Systèmes apporte une vision multidisciplinaire et multi-échelle du fonctionnement global des organismes vivants afin de comprendre les réseaux de régulation et d'interactions d'un organisme dans son ensemble. La Biologie de Synthèse, quant à elle, regroupe deux approches complémentaires de la compréhension et manipulation du vivant: la déconstruction des systèmes et phénomènes biologiques complexes en éléments simples et la conception de systèmes biologiques nouveaux à partir de ces éléments caractérisés. **La Biologie des Systèmes propose ainsi des principes pour expliquer la logique du vivant alors que la Biologie de Synthèse teste et exploite ces principes en appliquant des méthodes d'ingénierie.** Ces deux disciplines sont donc en interaction constante, se nourrissent l'une de l'autre et permettent à la fois l'acquisition de connaissances très fondamentales dans le fonctionnement des systèmes biologiques mais également le développement de concepts et d'outils pour les biotechnologies.

# 1 Biologie des Systèmes

## 1.1 Historique

Si nous devons arbitrairement dater la naissance de la Biologie des Systèmes, ce serait peut-être en février 1943 au Trinity College de Dublin quand le physicien autrichien Erwin Schrödinger (1887-1961, Prix Nobel de Physique en 1933) donna une série de trois conférences intitulées, *What is life? The Physical Aspects of the Living Cells*<sup>1</sup>. Au cours de ces exposés qui furent répétés à plusieurs reprises les années suivantes, il argumenta que la vie doit obéir aux lois de la physique, et que, en corollaire, chacun pourrait utiliser ces lois pour tirer des conclusions majeures sur la nature de la vie.

*"How can the events in space and time, which take place within the boundaries of a living organism, be accounted for by physics and chemistry?... The obvious inability of present-day physics and chemistry to account for such events is no reason at all for doubting that they will be accounted for by those sciences."*

- Erwin Schrödinger, *What is Life?* (1944) -

Erwin Schrödinger proposa à ces occasions qu'une sorte de "code-script" déterminait entièrement le développement des êtres vivants et fut le premier à émettre l'hypothèse qu'une telle information se devait d'être implémentée dans un "cristal aperiodique". Quelques années plus tard en 1953, le biologiste britannique Francis Crick (1916-2004) et le biochimiste américain James Watson (1928-...) confirmèrent cette hypothèse en publiant leur découverte sur la structure de l'ADN<sup>2</sup> pour laquelle ils reçurent conjointement avec le physicien britannique Maurice Wilkins (1916-2004) le Prix Nobel de médecine en 1962.

Parallèlement, en 1947 le mathématicien américain Norbert Wiener introduit le terme de cybernétique pour promouvoir une vision unifiée des domaines naissants de l'automatique, de l'électronique et de la théorie mathématique de l'information. Son ouvrage intitulé, *Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine* (1948)<sup>3</sup> traita entre autre de l'auto-organisation en biologie (homéostasie, morphogénèse, etc.). La cybernétique avait pour but de décrire les machines et les animaux en utilisant les théories de l'information et du contrôle. Malheureusement, en l'absence de connaissance en biologie moléculaire, uniquement des analyses phénoménologiques furent possibles.

De manière concomitante, ces deux écoles de pensées ont posés les bases de ce qui va devenir la Biologie des Systèmes. Toutefois les organismes vivant ne sont pas encore dans les années cinquante directement définis comme des systèmes composés de sous-systèmes, chacun pouvant être modélisé. En 1961, une conférence intitulée, *Mathematical Problems in the Biological Sciences*, réunit un grand nombre de biochimistes reconnus mondialement (Shapiro, Delbrück...); un d'entre eux le Dr. A.B. Pardee conclut en ces termes: *"Eventually, we biochemists would hope to describe many of the essentials of biochemistry - the network of life - in mathematical terms. But I find it inconceivable that this mathematical treatment will be central to the thinking and language of biochemistry in the near future"*. Dans les années qui suivirent, l'américain Michael Savageau (1940-...) développa un cadre de modélisation mathématique des systèmes biochimiques basé sur des équations différentielles ordinaires. L'intégralité de ses travaux furent récapitulés dans son livre intitulé, *Biochemical Systems*

*Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology* (1976)<sup>4</sup>. Cet ouvrage peut être vu comme une théorie générale du contrôle métabolique et considéré comme un repère marquant l'avènement de la discipline.

## 1.2 La Biologie des Systèmes 0.1: la Biologie Intégrative

Suite à la révolution génomique des années 1980-1990, la cellule et l'organisme sont enfin appréhendés dans leur globalité et l'intégralité de leurs composants ainsi que de leurs interactions semblent précisément quantifiables. Il est ici important de préciser qu'au delà des avancées historiques dans les sciences "formelles" (mathématiques, physique, automatique et informatique), le développement de technologies de biologie permettant la description moléculaire des systèmes dans leur ensemble était un pré-requis au développement de la Biologie des Systèmes. La Biologie Intégrative qui suivit l'avènement des technologies "omiques" en fut le premier pas. En Biologie Intégrative, l'objectif est de combiner de nombreuses disciplines pour adresser des questions complexes (génomique fonctionnelle, *etc.*) mais bien que l'aspect statistique soit nécessaire pour traiter et interpréter les données, la modélisation mathématique des processus moléculaires ou plus largement des systèmes reste peu développée. On peut considérer que les approches de biologie intégrative sont maintenant largement utilisées par les laboratoires de biologie fondamentale comme appliquée.

## 1.3 La Biologie des Systèmes 1.0

La Biologie des Systèmes est l'étude de systèmes composés d'éléments biologiques, qui peuvent être des molécules, des cellules, des organismes ou des espèces entières et de leurs interactions. Les systèmes vivants sont complexes et dynamiques et leur comportement peut être difficile à prédire à partir des propriétés intrinsèques de chacune des parties prises individuellement. La Biologie des Systèmes est donc une discipline intégrative qui veut expliquer les propriétés et le comportement de systèmes biologiques complexes à partir de ses composants et de leurs interactions. Au-delà de cette définition générique, les personnalités reconnues et impliquées dans ce front de science proposent des définitions convergentes qui diffèrent légèrement en fonction de la discipline dont ils sont issus (Biochimie, Physiologie, Génétique, Mathématiques, Automatique, Physique, Electronique, *etc.*). Nous avons choisi de citer (et traduire) quelques unes de ces définitions ci-dessous:

- Selon l'informaticien et automaticien japonais Hiroaki Kitano (1961-...), la Biologie des Systèmes comprend la connaissance des composants et de leurs relations structurales, leurs comportements et leurs caractéristiques dans différents environnements ou conditions, la régulation du système pour conserver son état d'équilibre ou en trouver un autre, et les processus qui permettent de construire un système adapté à une fonction donnée<sup>5-6</sup>.

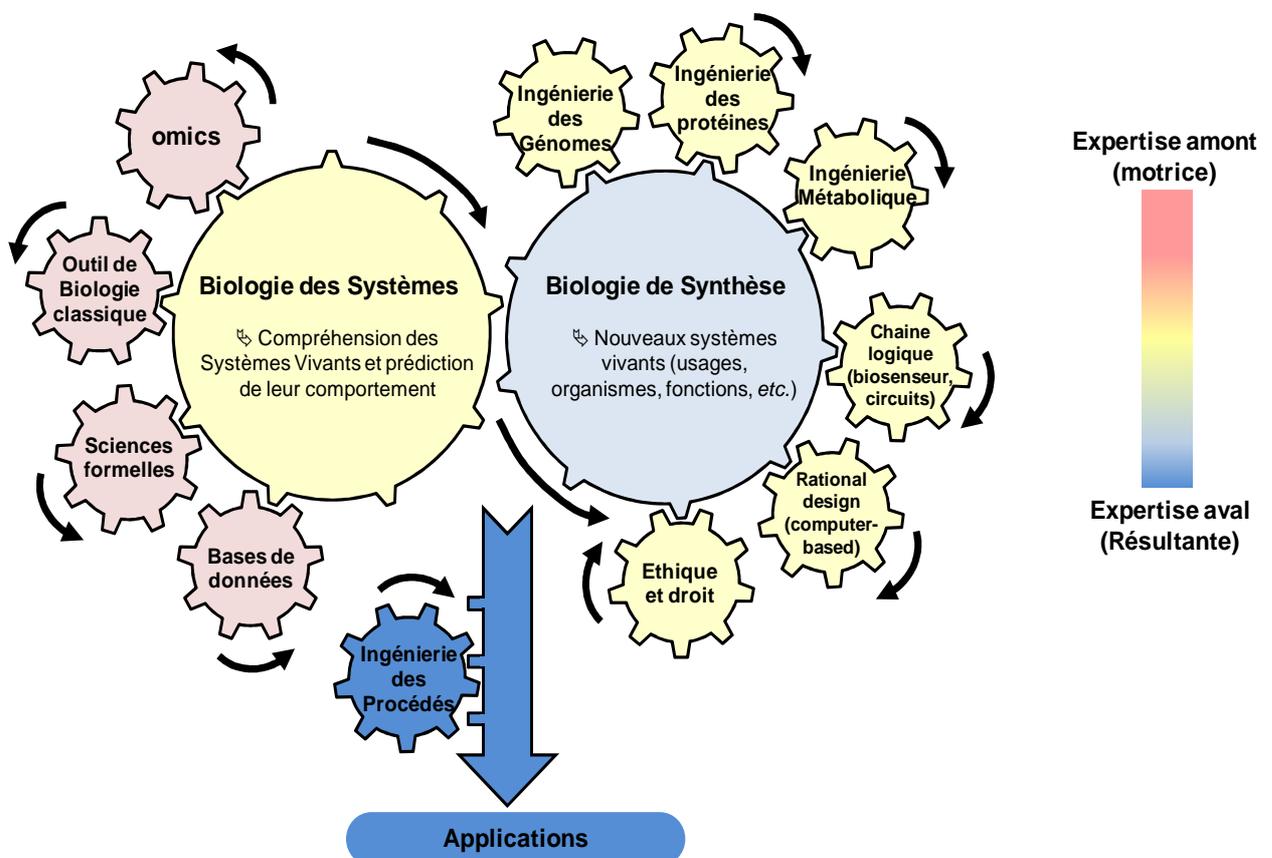
*"To understand complex biological systems requires the integration of experimental and computational research — in other words a systems biology approach."*

- Hiroaki Kitano (2002) -

- La Biologie des Systèmes étudie les systèmes biologiques en les perturbant de manière systématique (biologiquement, génétiquement, ou chimiquement); en suivant l'expression des gènes, protéines, et l'information transitant par la voie; en intégrant

ces données; et en fin de compte, en formulant des modèles mathématiques qui décrivent la structure du système et sa réponse aux perturbations individuelles<sup>7</sup>.

- L'objectif de la Biologie des Systèmes [peut être] définie comme la compréhension du comportement d'un réseau, et en particulier ses aspects dynamiques, ce qui nécessite l'utilisation de modèles mathématiques étroitement liée à l'expérimentation<sup>8</sup>.
- En découvrant comment la fonction émerge des interactions dynamiques, la Biologie des Systèmes adresse la question des liens manquants entre molécules et physiologie. La Biologie des Systèmes "Top-down" identifie les réseaux d'interactions moléculaires sur la base des comportements moléculaires observés au niveau "genome-wide" par les études "omiques". La Biologie des Systèmes "Bottom-up" examine les mécanismes par lesquels les propriétés fonctionnelles émergent des interactions entre les composants<sup>9</sup>.



**Figure 1: Les rouages disciplinaires qui permettent d'entraîner la biologie des systèmes et biologie de synthèse vers des visées appliquées.**

Mais en dépit de la diversité des opinions et des points de vue, il pourrait y avoir deux aspects principaux qui sont conservés selon ces définitions: **a) une approche systémique qui tente de tenir compte de tous les composants d'un système; b) les propriétés et les interactions entre les composants sont liés par des fonctions exécutées par le système entier via un modèle.**

Ce n'est que depuis récemment qu'une analyse au niveau du système dans son intégralité peut soutenir des découvertes au niveau moléculaire. Avec les progrès du séquençage du génome et de la biologie moléculaire, nous avons maintenant la possibilité de nous pencher

sérieusement sur la compréhension du vivant au niveau systémique par des approches moléculaires (**Figure 1**). Il y a un nombre de questions qui sont activement étudiées en Biologie des Systèmes pour comprendre les propriétés des systèmes vivants (l'**ANNEXE 3** fournie par discipline les activités majeures nourrissant la biologie des systèmes), telles que la robustesse des systèmes biologiques, la structure et la dynamique des réseaux (*e.g.* adaptation des cellules à leur environnement) leurs modularités, ou encore les cibles potentielles de nouveaux médicaments, *etc.* Ces questions se déclinent à l'échelle d'un génome et/ou d'un organisme entier, à une échelle plus réduite d'un processus cellulaire ou subcellulaire, et au niveau de la cellule unique par des approches globales ("omiques") et spécifiques (biochimie et biologie moléculaire) couplées à des approches formelles (simulation, modèles stoechiométrique et/ou dynamique, *etc.*). Dans ce contexte, (1) la compréhension de la structure du système, tels que les réseaux de régulation génétique et biochimique, ainsi que sa structure physique, (2) la compréhension de la dynamique du système, à la fois quantitative et qualitative (dans l'espace et le temps), couplée à la construction d'une théorie et/ou d'un modèle avec forte capacité de prédiction, et (3) la compréhension des méthodes de contrôle du système sont les principales étapes qui vont permettre d'évaluer la profondeur de notre compréhension du système biologique. Bien évidemment, la Biologie des Systèmes n'en est qu'à ses balbutiements, mais c'est ce nouveau champ disciplinaire devrait prévaloir au sein des sciences biologiques de ce siècle.

## 2 Biologie de Synthèse

### 2.1 Historique

Le terme « Biologie Synthétique » fut pour la première fois formulé par le Professeur Stéphane Leduc de l'Ecole de Médecine de Nantes en 1912 par lequel il nomma son traité de Biophysique<sup>10</sup>. Dans cet ouvrage précurseur, Stéphane Leduc aborda les méthodes en biologie, les lois générales de la vie, la synthèse des structures et des éléments essentiels à la création d'une cellule, la dynamique du vivant, la bioénergétique ou encore la multiplication des systèmes vivants. Toutefois, la vision de la Biologie de Synthèse qui émerge de nos jours est encore très éloignée de la vision discutée dans ce traité.

La publication de François Jacob et Jacques Monod en 1961<sup>11</sup> est un tournant majeur qui peut être vu comme l'origine lointaine de la discipline. Leur étude sur l'opéron lac chez *E. coli* les amena à postuler l'existence de circuits de régulation permettant l'adaptation cellulaire à son environnement. De là à utiliser les propriétés de ces régulations pour en créer des circuits synthétiques, il ne restait qu'un pas qui résidait dans la capacité à reconstruire des éléments biologiques. Ce pas fut en partie franchi dans les années 1970-1980 avec les développements majeurs en biologie moléculaire que sont l'ingénierie génétique (clonage) et la PCR. La **Figure 2** détaille plus précisément les découvertes fondamentales qui ont amené à l'émergence de cette discipline (découverte des régulations, enzymes de restrictions, *etc.*). De manière identique à la Biologie des Systèmes, le séquençage automatique des génomes dans les années 1990 et l'accroissement constant des capacités de calculs (informatique) permit de graduellement envisager la manipulation rationnelle de systèmes biologiques, soit en réarrangeant soit en modifiant systématiquement les constituants moléculaires et modulaires.

Le premier congrès de Biologie Synthétique s'est tenu aux Etats Unis du 10 au 12 juin 2004 (The first International Meeting on Synthetic Biology, Synthetic Biology 1.0, MIT, Cambridge, MA, USA). Parmi les fondateurs modernes de cette discipline, la totalité des orateurs et organisateurs de ce colloque provenaient des grandes universités américaines et représentaient des disciplines aussi diverses que l'ingénierie biomédicale, l'électronique ou l'intelligence artificielle : James Collins (Boston University, Center for BioDynamics & Department of Biomedical Engineering), Jay Keasling (University of California Berkeley, Chemical Engineering & LBL Synthetic Biology), Tom Knight (MIT, Computer Science & Artificial Intelligence Laboratory), Michael Savageau (University of California Davis, Department of Biomedical Engineering), Ron Weiss (Princeton University, Department of Electrical Engineering), *etc.* Le colloque avait pour but de réunir pour la première fois les chercheurs travaillant sur le design et la construction des « biological parts » et des dispositifs et systèmes biologiques intégrés, ainsi que sur le développement des technologies permettant ces approches.

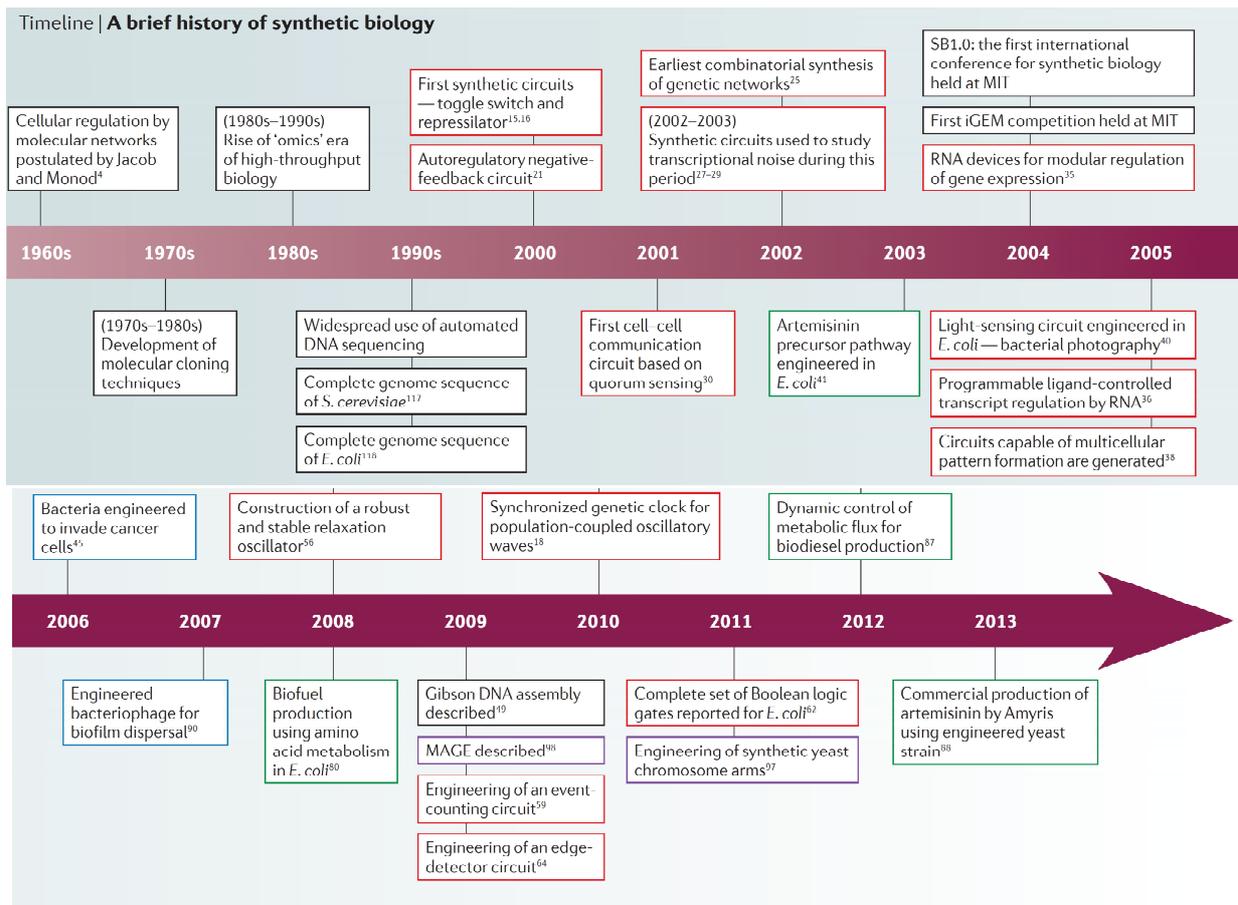


Figure 2: Historique des développements à l'origine de la Biologie de Synthèse<sup>12</sup>.

## 2.2 La Biologie de Synthèse 0.1: la Biotechnologie

L'OCDE définit la biotechnologie comme "l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services". La biotechnologie, ou « technologie de bioconversion » comme son nom l'indique, résulte d'un mariage entre la science des êtres vivants – la biologie – et un ensemble de techniques nouvelles issues d'autres disciplines telles que la microbiologie, la biochimie, la biophysique, la génétique, la biologie moléculaire, l'informatique, *etc.*

Au sein du **département SVS** d'AgroParisTech, une définition plus large a été adoptée à savoir les biotechnologies consistent à manipuler créer, modifier, caractériser et/ou évaluer un système biologique en utilisant des méthodes de biologie cellulaire et moléculaire. Les méthodes définissant les biotechnologies sont :

- L'ingénierie moléculaire des biomolécules *via* les acides nucléiques et les protéines
- La génétique moléculaire
- La biologie à grande échelle ou sciences des omics (génomique, génomique fonctionnelle, protéomique, métabolomique, métagénomique *etc.*)
- La bioinformatique (statistique, algorithmique, mathématiques et modélisation)
- L'imagerie cellulaire et moléculaire
- Les manipulations cellulaires *in vitro* et *in vivo* (culture, isolement, tri, *etc.*)

Pour le département SVS, les biotechnologies sont aussi caractérisés par leurs applications dans les domaines de l'agriculture et de l'alimentation (sélection et amélioration, productions molécules d'intérêts, l'environnement (biosenseurs, biodépollution, ...), le domaine médical (cellules souches, biomatériaux, anticorps, xénotransplantations, thérapies cellulaires), l'analyse (senseurs/decteurs, séquenceurs, appareillage purification et identification pour micro/macromolécules), ainsi que l'éthique et la réglementation. Les biotechnologies peuvent ainsi aussi se distinguer de la biologie au sens large par les technologies de laboratoire utilisées.

### 2.3 La Biologie de Synthèse 1.0

*"Les méthodes spécifiques aux biotechnologies "classiques" sont artisanales: on extrait un gène spécifique du patrimoine génétique d'un organisme naturel et on le transfère dans un autre organisme, qui peut produire la protéine associée à ce gène avec une vitesse et un rendement supérieur. C'est en combinant les concepts de la biologie des systèmes, dont le but est de comprendre les systèmes biologiques complexes dans leur globalité, avec les biotechnologies, qui ont des objectifs technologiques, que la biologie de synthèse a vu le jour. Cette dernière vise non seulement la synthèse directe d'un gène par des techniques chimiques, de génie génétique ou spécifiques aux nanotechnologies, mais aussi l'utilisation des méthodes issues des sciences de l'ingénieur comme l'informatique ou l'automatique pour concevoir de façon rationnelle de nouveaux systèmes biologiques"* (Ministère de l'Economie Française ; <http://www.biologie-de-synthese.fr>).

Le terme de « biologie de synthèse » a émergé dans la communauté scientifique au début des années 2000. Il désigne un champ scientifique interdisciplinaire, aux contours et aux objets en constante évolution, alliant les techniques de l'ADN recombinant, la chimie, les sciences de l'ingénieur et l'informatique (cf. **Figure 1**). La biologie de synthèse peut être définie comme un ensemble d'approches expérimentales qui visent :

- i. à la **conception et à la fabrication de nouveaux systèmes biologiques** (partiellement ou totalement artificiels) pour mieux comprendre le vivant.
- ii. au **développement de technologies pour produire des objets ou services** répondant à des enjeux de société : énergétiques, environnementaux, médicaux, alimentaires.

Les sous-domaines de la disciplines sont principalement (**ANNEXE 3**):

- l'ingénierie métabolique
- l'ingénierie des génomes
- la construction de circuits synthétiques
- l'ingénierie des protéines et la création de nouvelles activités
- le développement de biosenseurs

Depuis, la majorité des travaux qui ont fondé ce champ disciplinaire a été réalisée dans les modèles microbiens *Escherichia coli* et *Saccharomyces cerevisiae*, et ces systèmes microbiens par leur relative simplicité constituent le plus souvent les objets biologiques privilégiés à plusieurs sous-domaines de la discipline, tel que la conception de circuits complexes, l'ingénierie métabolique, la construction de génomes minimaux et les stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de cellules vivantes. En d'autres termes, *"la biologie de*

*synthèse se définit par la conception intentionnelle de systèmes biologiques artificiels, en couplant modélisation, ingénierie et méthodes biomoléculaires" (ANR ; <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/biologie-sante/era-net-erasynbio-biologie-de-synthese/>).*

Dans un contexte de croissance de la population mondiale et de diminution des ressources naturelles, la biologie de synthèse se présente comme une option parmi d'autres pour répondre à ces défis, en lien avec d'autres disciplines. A ce jour, la biologie de synthèse constitue surtout un potentiel, qui ne se verra validé que par les réalisations qui seront effectives et autorisées. Leur évolution sera accompagnée de débats éthiques, juridiques, socio-économiques. A ce jour, "*La biologie de synthèse reste empirique*" d'après Jean Weissenbach (BioSynSys, Toulouse, 2014). En effet, la biologie de synthèse est un domaine scientifique qui n'a pas encore atteint son but ultime (la synthèse de la vie), mais qui permet déjà de modifier le génome des êtres vivants et dont la synthèse d'un génome artificiel et son introduction dans une cellule hôte (*Mycoplasma*) fut le premier point d'orgue<sup>13-15</sup>.

Les organismes modifiés peuvent se révéler utiles dans la production d'énergie (plus efficace que la photosynthèse naturelle, qui n'a un rendement que de 1 à 2%), la transformation chimique (par exemple, la dégradation de polluants), la reconnaissance de signaux (détecter des explosifs comme le plastique par exemple, ou de l'arsenic dans de l'eau), ou encore pour cibler des cellules afin de leur transmettre des composants particuliers (idéal pour certains médicaments).

### 3 Un enjeu dans le contexte National et International

L'étroitesse du lien entre recherche, innovation et brevet est confirmée par le diagnostic d'un récent rapport du Conseil d'analyse économique<sup>16</sup>, qui constate, malheureusement, le retard constant de la France dans le secteur de l'innovation au regard de pays comparables. Les indicateurs sont alarmants : notre pays est passé de la 8<sup>ème</sup> à la 22<sup>ème</sup> place dans le monde en 10 ans<sup>17</sup>, notre pourcentage de PIB dédié à la R&D plafonne à 2,2 % depuis 10 ans, bien loin de l'objectif des 3 % fixé par l'Union Européenne à Lisbonne en 2002 (un objectif dépassé par les pays scandinaves, l'Allemagne, la Corée, le Japon, les États-Unis...). Par ailleurs, si la qualité de notre recherche est reconnue, il n'en est pas de même de sa valorisation, l'Office Européen des Brevets constatant que les laboratoires et entreprises françaises déposent trois fois moins de brevets que les entreprises allemandes, la France se situant au 12<sup>ème</sup> rang pour l'innovation<sup>18</sup>, soit au même niveau que la Hongrie ou l'Estonie...

Nous ne citerons ci-dessous que quelques initiatives remarquables initiées depuis plusieurs années dans quelques pays de l'OCDE autour de la valorisation BSS:

- **Allemagne : 328 M€ de 2004 à 2015**(dont 54M€ ces 5 dernières années). Programme FORSYS (4 centres).
- **USA** : National Institute for General Medical Sciences (NIGMS) du NIH 15 centres; Institute for system biology of Seattle (44M\$ revenus en 2013); MIT (400M\$ en 2008); *etc.*
- **UK** : Institute of System and Synthetic Biology (Imperial College London), Applied mathematics (Oxford), Warwick system Biology (11M£), Manchester centre for integrative systems biology (6.4M£).
- **Suisse** : Swiss initiative in System Biology **100MCHF 2013-2016** pour 300 groupes de recherche (SystemX).

Dans son rapport sur les enjeux de la Biologie de Synthèse, Geneviève Fioraso écrit "*Comparé à d'autres pays comme les États-Unis, le Canada, l'Allemagne, la Suisse, la Chine et quelques autres, le retard de la France est préoccupant, alors que nous disposons de laboratoires de biologie moléculaire exceptionnels, d'une école de mathématiques et d'informatique de très haut niveau et de physiciens toujours à la recherche de nouveaux champs de découvertes. Les programme des Investissements d'avenir et, singulièrement, le fleuron que représente Saclay, n'intègre (si l'on exclut Jouy-en-Josas) aucune véritable recherche, fondamentale comme appliquée, en biologie de synthèse.*" Le temps presse, car la France prend du retard. Les équipes Françaises de recherche en BSS (cf. § suivants) sont pourtant bien représentées à l'international, par leurs contributions aux conférences internationales (SB X.0, conférences Gordon en Biologie de Synthèse, conférences européennes spécifiques), leur présence forte en termes de publications (quatrième rang mondial) et leur participation aux différents concours iGEM (champion mondial 2013, troisième rang européen pour le nombre d'équipes présentées). Malgré cette bonne représentation, la France n'est pas encore reconnue comme leader international en BSS. En particulier, la France n'a pas encore entrepris comme les acteurs majeurs européens et nord américains un programme d'appui aux thématiques BSS afin de fédérer et structurer les forces en présence. Encourager une telle structuration ne pourra que renforcer notre compétitivité

internationale en recherche fondamentale, mais également économique grâce aux applications issues de ces recherches. C'est dans ce cadre que s'inscrit la réflexion issue d'une volonté présidentielle de structuration de la recherche et formation en BSS (Rapport de Gendre/Thiébaud/Weissenbach). L'enjeu de cette réflexion est de définir les contours d'un investissement national à hauteur de 100M€. En se plaçant dans une hypothèse d'un budget total de 100 M€ sur 5 ans, la répartition suivante est envisagée :

- Formation 10 M€ (dont 7,2 M€ de contrats doctoraux)
- Biologie des Systèmes 55 à 60 M€
- Biologie Synthétique 30 à 35 M€ (dont ~5 M€ pour des développements méthodologiques hors projets)

*"Les recommandations formulées dans ce plan pourraient être considérées comme suivies d'effets si les objectifs à 5 ans suivants sont atteints :*

- *Création de 2 à 3 IsM en Biologie des Systèmes chacun activement engagé dans un des grands projets formulés par l'alliance Aviesan.*
- *Création de l'IsM de Biologie Synthétique sous l'égide duquel se réaliseront 3 à 6 grands projets formulés par l'alliance AllEnvi.*

*.....Au terme des 5 premières années, le fonctionnement effectif et la visibilité des IsM devront être attestés par un premier ensemble de publications, des brevets, des contrats de recherche avec des entités publiques et des entreprises privées.*

*Sur le plan de la formation, les objectifs à atteindre devront témoigner d'une activité collaborative multidisciplinaire mobilisant différentes expertises présentes au niveau de l'offre de formation et des étudiants en thèses formés. L'atteinte des objectifs devra comprendre :*

- *Au moins 200 étudiants formés en biologie des systèmes/biologie de synthèse à raison de 10 étudiants par an pendant 4 ans (un an de mise en place) dans chaque centre.*
- *Thèses d'université soutenues dans le cadre des centres de formations : 30 thèses soutenues, 30 thèses en cours à raison de 3 thèses par centre sur 5 centres.*

*Sur le plan de la recherche, devront être obtenues, des preuves de concept montrant le succès de ce type d'approche dans des applications industrielles pré-compétitives (notamment de la Biologie Synthétique) ou dans des applications biologiques et médicales (issues de la Biologie des Systèmes). Les preuves de concept pourront aussi intégrer des travaux d'amont de conception modélisation/ développement d'outils et des applications exemplaires réalisées (attestée par des publications et/ou brevets)....."*

*- Plan d'action pour la Biologie des Systèmes et la Biologie Synthétique, 2014*

- F. Gendre, R. Thiébaud, J. Weissenbach -<sup>19</sup>

## 4 Etat des lieux de la recherche en Biologie des Systèmes

### 4.1 En ile de France

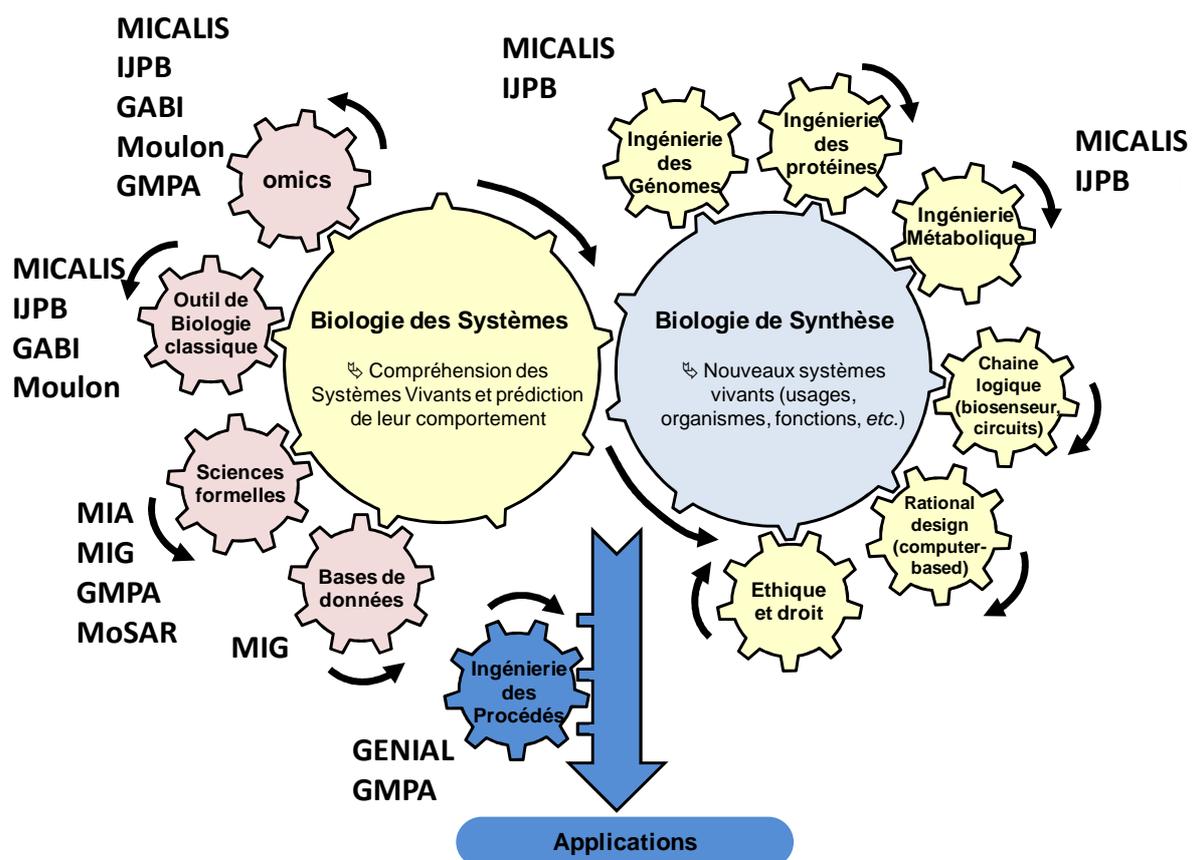
#### 4.1.1 Les laboratoires affiliés APT et/ou INRA

Au niveau **microbiologie**, les compétences disciplinaires requises pour développer des approches de biologie des systèmes se retrouvent dans 3 instituts : l'institut Micalis (Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé), l'unité MIG (Mathématiques, Informatiques et Génomomes, qui fusionne avec l'unité MIA et deviendra l'unité MIAGE au 1<sup>er</sup> janvier 2015) et l'unité GMPA (Génie et Microbiologie des Procédés Alimentaires). Ces différents instituts regroupent ainsi des expertises en omics (Micalis, GMPA, ces deux unités s'appuyant également sur des plateformes dédiées), en génomique fonctionnelle (Micalis), en microscopie et imagerie (Micalis), en modélisation mathématiques des processus cellulaire (MIG, Micalis), de la cellule bactérienne dans son intégralité (MIG) ou de population microbienne (GMPA) et des réseaux métaboliques des levures et des bactéries (Micalis, MIG). En particulier, le pôle BioSys de l'institut Micalis et l'unité MIG ont pour ambition de révéler les principes généraux gouvernant les réseaux biologiques chez les bactéries, de construire des modèles intégrant tous les processus cellulaires qui soient prédictifs et explicatifs (bactérie virtuelle), et de démontrer qu'une recherche interdisciplinaire combinant expérience et modélisation permet de concevoir (design) des microorganismes ayant des propriétés prédéterminée. En étroite collaboration avec l'unité MIG (V. Fromion, P. Nicolas), Micalis se focalise sur la compréhension systémique de l'expression des gènes, le contrôle de la transcription et de la traduction en fonction des conditions environnementales (S. Aymerich, M. Jules, P. Noirot) et de la synthèse de la paroi (R. Carballido-Lopez, lauréate ERC) à la fois au niveau "population" et "cellules individuelles" par des approches de modélisation spatiales, stochastiques ou déterministes. Il est à noter que Micalis a coordonné (P. Noirot) un projet européen collaboratif de biologie des systèmes, **BaSysBio**, (FP6, 2006-2010, 12.1 millions d'euros) impliquant 15 organismes de recherche européen (INRA, CNRS, Institut Pasteur, ETHZ, Trinity College Dublin, University of Groningen, Denmark Technical University, *etc.*) et un organisme de recherche australien (Newcastle University). L'unité GMPA quant à elle s'intéresse à la représentation de la dynamique de systèmes complexes alimentaires et biologiques (tel que les écosystèmes microbiens des fromages), systèmes pour lesquels l'émergence de propriétés globales résulte de l'imbrication de comportements à différentes échelles (P. Bonnarne, N. Perrot). Ces trois instituts ont également pour source de financement des projets ANR liés à la compréhension des systèmes microbiens.

Au niveau **biologie végétale**, les compétences disciplinaires requises pour développer des approches de biologie des systèmes se retrouvent dans 3 instituts : l'institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB), l'institut des plantes de Saclay (IPS2) et le laboratoire de Génétique végétale (Moulon). Ces différents instituts regroupent ainsi des expertises en omics (IJPB, IPS2, Moulon) en génomique fonctionnelle (IJPB, IPS2), mais aussi en modélisation en particulier pour la métabolomique (IPS2, IJPB), la génétique quantitative (Moulon, IJPB) et l'imagerie (IJPB). Alors que les "rouages" disciplinaires sont bien présents et que des collaborations ont été établis entre les 3 instituts ou avec d'autres (MIG), il reste que le "rouage" système reste encore sous développé en particulier par la faiblesse du formalisme mathématique et de son

interface avec les données biologiques. Un exemple d'interaction mathématique/biologie réussie est la création d'une équipe modélisation et imagerie numérique au sein de l'IJPB. Cette équipe animée par Philippe Andrey (UPMC) a ainsi développé la modélisation spatiale de la structure de la chromatine (V Gaudin), de la distribution des systèmes endomembranaires (S Vernhettes, JD Faure), des bases cellulaires du développement précoce de l'embryon (JC Palauqui) et de la forme de la feuille (P Laufs).

Au niveau **animal**, les compétences disciplinaires requises pour développer des approches de biologie des systèmes se retrouvent dans les unités GABI (Génétique Animale et Biologie Intégrative) et MoSAR (Modélisation Systémique Appliquée aux Ruminants). Les orientations scientifiques de GABI visent à mieux connaître les bases de la variabilité génétique des fonctions biologiques et à développer des méthodes et des outils d'amélioration génétique et de conservation des populations animales. L'unité MoSAR est impliquée dans la modélisation de la physiologie de la reproduction, de l'interaction entre le microbiote et l'animal hôte ou encore la modélisation systémique de la partition des ressources entre fonctions vitales (N. Friggens). Ces deux unités sont également financées par l'UE et/ou l'ANR. Il est à noter que ces unités sont impliquées dans le montage de l'Institut des Sciences Animales sur le site INRA de Jouy-en-Josas sur le thème de la modélisation de la capacité adaptative (et en discussion avec l'IMSV pour un volet animal).



**Figure 3: Les unités de recherche APT et/ou INRA adossées aux différents champs disciplinaires entraînant les rouages BSS.** Les unités citées sur la figure dépendent des départements AgroParisTech SVS (Micalis, IJPB, MoSAR, GABI, Moulon), SPAB (Micalis, GMPA, GENIAL) et MMIP (MIA) et des départements INRA MICA (Micalis, MIG, GMPA), BAP (IJPB, Moulon), CEPIA (GMPA, GENIAL, IJPB), GA (GABI), MIA (MIG, MIA).

#### 4.1.2 Les laboratoires dans le paysage de la future UPSay

Un Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC) est en cours de création. L'I2BC résulte de la convergence du CNRS, du CEA et de l'Université Paris Sud pour devenir un centre de visibilité internationale comportant différents départements :

- Le département de biochimie, biophysique et biologie structurale : B3S
- Le département Génome
- Le département de Biologie Cellulaire (Biocell)
- Le département de Microbiologie
- Le Département de Virologie

L'I2BC correspond au regroupement de huit unités (CGM, IBBMC, IGM, ISV, LEBS, SB2SM, SBIGeM et VMS) sur le campus de Gif-sur-Yvette et vise à rassembler sur le périmètre de l'Université Paris-Saclay les expertises et moyens technologiques en Biologie Moléculaire et Cellulaire. Cette réorganisation permettra de créer les synergies pour caractériser et comprendre les mécanismes du vivant à l'échelle de la cellule, de l'atome aux structures cellulaires, en utilisant une variété de modèles biologiques et d'approches méthodologiques. Au sein de l'I2BC, plusieurs équipes (pour la plupart déjà existantes) regrouperont les expertises nécessaires à des approches de biologie des systèmes (pour ne citer qu'un exemple l'IGM est très présent sur ces questions).

Un autre acteur dans le paysage de la future UPSay est le CEA qui s'intéresse à la compréhension des mécanismes moléculaires responsables de la coordination des grands processus cellulaires, la croissance (métabolisme) et la division, ainsi que leurs reprogrammations en réponse aux stress, chez la cyanobactérie modèle *Synechocystis* (C. Cassier-Chauvat & F. Chauvat).

Nous pouvons également citer l'Ecole Centrale qui s'intéresse à la modélisation de la croissance de la plante.

#### 4.1.3 Le projet IDEX IMSV

L'Institut de Modélisation des Systèmes Vivants (IMSV) est un institut sans mur financé par l>IDEX UPSay et qui implique de nombreux laboratoires de recherche franciliens. L'IMSV est co-coordonné par V. Fromion (MIG, INRA, Jouy-en-Josas) et O. Martin (URGV, INRA, Le Moulon). Le premier programme stratégique de l'IMSV porte sur l'intégration verticale des processus subcellulaires (1), le second sur la modélisation intégrée des processus biologiques à des niveaux différents d'organisation (2).

- 1) **Intégration verticale des processus subcellulaires.** Cette intégration est rendue possible suite à deux mouvements complémentaires dans la biologie (i) les progrès considérables réalisés dans la compréhension des mécanismes élémentaires à l'œuvre dans les cellules (ii) l'apparition de moyens d'investigation à l'échelle de la cellule entière qui conduit aujourd'hui à la question de leur intégration à travers des modèles adéquats. Un des objectifs principaux est d'obtenir une représentation et une modélisation intégrée de la cellule. **Le système « bactérie » a été un système biologique de choix** car sa modélisation systémique (qui émerge actuellement) est rapidement « partageable » par plusieurs communautés, et permet par là une

acclimatation des communautés « non biologistes » aux objets biologiques ainsi et surtout aux problématiques rencontrées dans ce domaine. En outre du point de vue des systèmes, les points communs entre les cellules bactériennes et les cellules eucaryotes sont plus importants que ceux qui les séparent. En d'autres termes, une partie des efforts faits autour de la bactérie sera transposable aux cellules eucaryotes (unicellulaires), même si bien entendu de nombreux développements en modélisation restent spécifiques aux eucaryotes.

- 2) La **modélisation intégrée des processus biologiques à des niveaux différents d'organisation (organe, cellulaire et subcellulaire)** d'organismes eucaryotes supérieurs. La **plante est utilisée comme système de référence** car la plante est un système "simple" et facilement accessible expérimentalement, sachant que certaines approches et modèles seront en partie transposable à l'animal et à l'homme. De façon parallèle, les connaissances concernant les composantes élémentaires des plantes et leur fonctionnement s'accroissent chaque jour davantage, permettant de comprendre à l'échelle de la plante, d'un organe ou d'une cellule, les mécanismes appelés face à des conditions changeantes. Sur cette base, les objectifs à 5 ans de l'IMSV sont *i-* d'obtenir un modèle systémique de la plante allant de la cellule à la plante entière et permettant de simuler les dynamiques lentes de la croissance à travers l'intégration (temporelle et spatiale) des contraintes en quasi-équilibres, *ii-* d'obtenir sur la base d'une description systémique de la plante, un modèle intégrant au mieux des connaissances actuelles autour de la gestion fine des ressources en régime établi, *iii-* d'identifier ce qui relève des contraintes intrinsèques du système de ce qui relève des stratégies spécifiques de la plante (« choix » phénotypiques), et *iv-* d'identifier le « poids des gènes » dans la définition des caractères phénotypiques de la plante en évaluant sa contribution au regard de son rôle dans les contraintes intrinsèques et sur la stratégie spécifique de la plante (lien avec les QTL).

#### 4.1.4 Les autres laboratoires franciliens

La biologie des systèmes en **microbiologie** est bien représentée en Ile de France. Ne pouvant pas être exhaustif, nous ne citerons que quelques exemples d'acteurs majeurs du domaine:

- L'Institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (iSSB, UEVE et CNRS, Evry, DU: J.L Faulon) qui possède deux équipes (F. Keppes, N. Pollet) impliquées dans le développement de modèles et d'approches expérimentales pour étudier la structure, l'architecture et l'évolution des génomes.
- L'Institut de Biologie Physico-Chimique (IBPC, CNRS et UPMC et/ou Paris Descartes, Paris) regroupe des chercheurs, biologistes, physiciens et chimistes au sein de cinq unités de recherche. L'IBPC s'intéresse tout particulièrement aux bases structurales, génétiques et physico-chimiques du vivant et à leurs différents niveaux d'intégration, de la molécule à l'organisme.
- L'Institut Pasteur (IP, CNRS/INRA/INSERM, Paris) s'affiche clairement sur ces thématiques et regroupe plusieurs groupes de renommée internationale développant des approches systémiques sur différents modèles bactériens (tel que les groupes

"Systems Biology" de B. Schwikowski, "Bacteria-Cell Interactions" de P. Cossart, le "Bacterial Genome Plasticity" de D. Mazel, *etc.*).

- Le Tamara's lab (F. Taddei, I. Matic et M. Radman, INSERM et Paris Descartes, Paris) s'intéresse au vieillissement cellulaire, aux réponses bactériennes à des stress et aux mécanismes fondamentaux de l'adaptation cellulaire (réparation ADN, mutagenèse, *etc.*) par des approches pluridisciplinaires de biologie, physique et mathématiques.
- L'Ecole des Mines ParisTech possède un centre de bio-informatique (J.P. Vert) qui développe des méthodes mathématiques et informatiques pour la post-génomique notamment.
- Le Laboratoire Jean Perrin (LJP, UPMC, Paris) est un laboratoire de physique (D. Chatenay). L'ensemble des activités du laboratoire est tourné vers la physique à l'interface avec la biologie et la médecine.
- Les laboratoires INRIA (Paris, Rocquencourt) sont également très actifs sur les aspects de modélisation des systèmes vivants.
- *etc.*

Le regroupement des 3 instituts IJPB, IPS2 et Moulon regroupent déjà la majorité des forces en **biologie végétale** au niveau francilien. Il existe néanmoins des équipes à l'UPMC et en particulier à l'ENS Ulm avec les équipes de C Bowler, V Colot et L Navarro qui développent des approches systémiques en génomique et épigénétique.

## 4.2 En France

En **microbiologie**, plusieurs unités INRA et/ou CNRS et/ou INRIA et/ou INSERM développent avec succès la biologie des systèmes et la modélisation. Comme pour le paragraphe précédent et ne pouvant fournir une liste exhaustive, nous ne citerons que quelques acteurs du domaine :

- Le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et Procédés (LISBP, INRA/CNRS/INSA, Toulouse) se positionne à l'interface entre sciences du vivant et sciences des procédés. Le LISBP, en propre et/ou en étroite collaboration avec le Laboratoire d'Analyse et d'Architecture des Systèmes (LAAS, CNRS, Toulouse) et/ou l'INRIA (Grenoble), développe des approches systémiques pour promouvoir les applications dans les secteurs de la santé, des biotechnologies, de l'eau et de l'environnement, *etc.* Le LISBP (P. Monsan, J.M. François, M. Remaud-Simeon, J.C. Portais, *etc.*) s'intéressent à la régulation de l'expression génique, à la compréhension des réseaux métaboliques et leur ingénierie, à la catalyse enzymatique, *etc.* Il est à noter que le LISBP est porteur de TWB (cf. § 5.1.5).
- Les centres INRA de Sciences Pour l'Enologie (SPO, Montpellier) et le Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement (LBE, Narbonne) se focalise sur la physiologie intégrative des levures (S. Dequin, J.M. Sablayrolles) et l'écologie microbienne.
- Le Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes (en cours de restructuration, CNRS-UJF, Grenoble, H. Geiselman et D. Schneider) en étroite collaboration avec l'INRIA (Grenoble, H. de Jong) s'intéresse à l'adaptation des

microorganismes à leur environnement en développant des approches combinées "modélisation/expériences".

- Le Centre de Biochimie Structurale (CBS, CNRS/INSERM/Universités, Montpellier) a pour objectif de caractériser les mécanismes physiques fondamentaux sous-tendant la fonction biomoléculaire. Des projets "systèmes" sont menés au niveau de la molécule unique (*eg* bruit dans l'expression génique) au sein du CBS (N. Declerck) en étroite collaboration avec des physiciens de l'université Montpellier II (O. Radulescu)
- *etc.*

En **biologie végétale**, plusieurs unités INRA/CNRS développent avec beaucoup de succès la biologie des systèmes et la modélisation en particulier. Les instituts phares sont le laboratoire de Reproduction et Développement des Plantes (ENS Lyon, CNRS, INRA, Université Claude Bernard), le laboratoire de Biochimie et Physiologie Moléculaire des Plantes (INRA, CNRS, Université Montpellier, SupAgro), l'équipe Plante Virtuelle (INRIA, CIRAD, INRA). Ces trois laboratoires sont leaders en particulier dans la modélisation des réseaux biologiques en particulier au niveau transcriptionnel et dans la modélisation au niveau cellulaire et subcellulaire de la croissance et organogénèse végétale. La force de ces instituts est d'avoir regroupé directement au sein de leurs unités ou dans l'environnement immédiat biologistes et mathématiciens/modélisateurs autour de thématiques communes.

### **4.3 A l'étranger**

De nombreux laboratoires et instituts sont identifiables en biologie des systèmes (Voir ANNEXE 4).

## 5 Etat des lieux de la recherche en Biologie de Synthèse

### 5.1 En ile de France

#### 5.1.1 Les laboratoires affiliés APT et/ou INRA

Au niveau **microbiologie**, les compétences disciplinaires requises pour développer des approches de biologie de synthèse se retrouvent dans l'institut Micalis. En étroite collaboration avec l'unité MIG (V. Fromion, P. Nicolas), l'institut Micalis, entre autres, *i-* développe des usines cellulaires dédiées à la production de composés d'intérêt (lipides, vitamines, *etc.*) par ingénierie génomique et métabolique (S. Aymerich, M. Jules, J.M. Nicaud, P. Noirot), *ii-* minimise des génomes bactériens (P. Noirot), *iii-* recherche de nouvelles activités (*eg* issus des données métagénomique) pour les exploiter dans des systèmes bactériens simples (E. Maguin, J. Doré, P. Langella, P. Noirot), *iv-* crée des collections de "biobriques" synthétiques pour précisément contrôler l'expression génique en vue d'optimiser la production de protéines hétérologues (M. Jules) et/ou de circuits métaboliques (M. Jules, J.M. Nicaud), *v-* modifie des enzymes d'intérêt à radical SAM pour production hétérologue (O. Berteau, lauréat ERC), *etc.* Il est à noter que Micalis a coordonné un projet collaboratif européen de biologie de synthèse, **BaSynthec**, (FP7, 2010-2013, 3 millions d'euros) impliquant 7 organismes de recherche européen (INRA, ETHZ, University of Groningen, EMAU Greifswald, *etc.*) dont deux industriels (DSM et Novozymes) et un organisme de recherche américain (Argonne National Laboratory, Chicago). Les activités "synthèse" de l'institut Micalis sont soutenues par des financements européens et ANR, des projets ITN, des financements de TWB et d'autres industriels. Malgré des activités "synthèse" nombreuses, l'institut Micalis souffre d'une intégration assez faible de l'aspect "système", c'est à dire de la compréhension du vivant, dans la réalisation de certains des projets précités.

A notre connaissance, aucun laboratoire de **biologie végétale** ou de **biologie animale** en France ne s'est clairement engagé dans la biologie de synthèse. Le contexte légal mais surtout sociétal français ne favorise pas l'émergence de projets nécessitant la création d'organismes génétiquement modifiés.

#### 5.1.2 Les laboratoires dans le paysage de la future UPSay

De même qu'en biologie des systèmes, l'Institut de Biologie Intégrative de la Cellule (I2BC, cf. § 4.1.2) se positionnera certainement sur la biologie de synthèse. En effet, l'IGM (membre à part entière du futur I2BC) est actif et fortement reconnu sur la synthèse protéique non ribosomale (J.L. Pernodet).

#### 5.1.3 Les autres laboratoires franciliens

Au niveau **microbiologie**, très peu d'acteurs franciliens sont clairement identifiables. Nous ne citerons donc que les deux acteurs majeurs que sont le Génoscope et l'institut de Biologie des Systèmes et de Synthèse (cf. 4.1.4) qui s'intéressent à l'exploitation de fonctions nouvelles par la conception rationnelle de circuits synthétiques (P. Herdewijn, J.L. Faulon).

#### 5.1.4 Laboratoires académiques

Au niveau national, plusieurs laboratoires de recherche **en microbiologie** se positionnent sur la biologie de synthèse, il nous semble que la majorité d'entre eux sont affiliés à l'INRA, à l'exception de quelques cas. En voici une courte liste (non exhaustive) :

- Le Laboratoire de B Biologie du F Fruit et P Pathologie (BFP, UMR1332 INRA, Bordeaux) à travers le groupe "Mollicutes" (A. Blanchard, C. Lartigues) est très actif sur l'ingénierie des génomes, en particulier sur la synthèse et la transplantation de génomes chez *Mycoplasma sp.*
- Le L Laboratoire d'I Ingénierie des S Systèmes B Biologiques et P Procédés (LISBP, INRA/CNRS/INSA, Toulouse) possèdent des activités de "synthèse" (P. Monsan, D. Pompon, M. Remaud-Simeon G. Truan), en particulier pour le développement de nouvelles activités enzymatiques et l'ingénierie des protéines (et métabolique) chez les bactéries et la levure. Le LISBP est également porteur de TWB (cf. § suivant).
- Le Centre de Biochimie Structurale (CBS, CNRS/INSERM/Universités, Montpellier) à travers le recrutement récent d'un nouveau groupe (J. Bonnet) se positionne également sur le développement de portes logiques chez *Bacillus subtilis*.
- *etc.*

#### 5.1.5 Toulouse White Biotechnology (TWB)

**TWB est un démonstrateur préindustriel** qui a pour vocation de favoriser le développement d'une bioéconomie (*i.e.* production de molécules chimiques, de biopolymères, de biomatériaux et de biocarburants) l'implémentation de nouvelles filières de production, basées sur l'utilisation du carbone renouvelable pour compléter ou remplacer efficacement et durablement les filières industrielles qui s'appuient sur l'exploitation de carbone fossile. **TWB n'est pas à proprement parler un institut de Biologie de Synthèse** mais développera sans aucun doute à l'avenir des approches qui s'y apparenteront de plus en plus.

TWB a un statut d'Unité Mixte de Service (UMS), sous la triple tutelle de l'INRA, de l'INSA de Toulouse et du CNRS (UMS INRA 1337; UMS CNRS 3582). L'UMS est portée par l'INRA qui soutient résolument le démonstrateur au travers, notamment, des ressources affectées à l'entité. TWB est également labellisé par l'Institut Carnot 3BCar.

TWB a trois principales missions, 1) promouvoir les biotechnologies blanches (*i.e.* biotransformations et fermentations pour la fabrication de produits pour la chimie, les matériaux, l'énergie à l'échelle industrielle), 2) catalyser l'innovation scientifique (*i.e.* par le financement de projets de recherche pré-compétitifs très amont qui peuvent générer de la propriété intellectuelle) et 3) consolider les liens Recherche/Industrie. Pour atteindre ce troisième objectif TWB s'appuie sur un consortium qui regroupe notamment 20 industriels et 9 institutions publiques.

TWB repose sur une synergie avec le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP, 300 personnes) de l'INSA de Toulouse pour faire émerger des technologies innovantes multi-échelles (du gène au produit et au procédé). Des collaborations avec d'autres laboratoires publics de pointe sont également développées de façon complémentaire (*eg* Micalis UMR1319 Inra/AgroParisTech). La rapidité de développement

est un critère déterminant de la compétitivité pour une entreprise. La gestion en mode projet des collaborations permet de planifier au plus court les programmes de recherche et de les réajuster régulièrement grâce aux fréquentes réunions de pilotage.

## **5.2 Un réseau national en BSS: le GDR BioSynSys**

Un GDR (Groupement De Recherche) "Biologie de Synthèse et des Systèmes" est en cours de création et sera opérationnel dès le début de l'année 2015 sous la co-animation de Gilles Truan (LISBP, Toulouse) et Jean-Loup Faulon (iSSB, Evry). Le GDR est porté par le CNRS et associé à un ensemble d'instituts nationaux tel que l'INRA. Le GDR aura plusieurs missions pour promouvoir la BSS:

- Afficher une organisation de la communauté scientifique française académique et industrielle européen et mondial (à l'instar de la «Road-Map» sur la biologie de synthèse publié par le Royaume-Uni).
- Accroître la présence française dans les programmes de recherche européens et mondiaux (eg ERASynBio, Horizon 2020).
- Préparer des programmes de recherche spécifiques (en négociant auprès des diverses instance décisionnelles comme les alliances (cf. § suivant), MESR, *etc.* et la mise en place de programmes interdisciplinaires spécifiques sur la BSS)
- Promouvoir un réseau de collaborations privilégiées au niveau français
- Faciliter pour la communauté l'accès à des outils communs lourds au niveau de plateformes technologiques.
- Diffuser rapidement l'information scientifique et technique
- Faciliter la formation des étudiants, doctorants et post-doctorants (des initiatives comme les concours iGEM favorisent l'entrée des étudiants dans des filières de recherche, notamment par un apprentissage de la recherche sur des projets extrêmement innovants et compétitifs. Un accès facilité aux différentes manifestations scientifiques du GDR aux étudiants iGEM serait probablement de nature à amplifier l'attraction de ces étudiants pour les métiers de la recherche, notamment par la connaissance des thèmes abordés dans les différentes équipes mais également pour accéder aux éventuels financements pour des études doctorales et postdoctorales que proposeront les laboratoires participants).
- Promouvoir et améliorer le rapprochement et les échanges entre partenaires académiques et industriels.

Toutefois, il est à noter que le GDR BioSynSys focalise principalement ses efforts sur le développement d'approches BSS en lien avec les microbes (bactérie et levure).

## **5.3 Les alliances**

### **5.3.1 L'alliance Aviesan**

Créée en avril 2009, Aviesan rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France. Aviesan est née de la volonté d'accroître les performances de la recherche française, en favorisant sa cohérence, sa créativité et son excellence. Cette mission appelle une coordination scientifique des grandes thématiques de recherche, transversales à tous les organismes, et une coordination opérationnelle des projets, des ressources et des moyens.

La mise en œuvre de ces objectifs se fera au sein des 10 instituts multi-organismes, ITMO, dont le rôle principal sera d'animer la réflexion stratégique au sein de leur propre communauté scientifique (l'ITMO BMSV inclut explicitement BSS dans sa feuille de route). Les instituts représentés sont le CEA, le CHRU, le CNRS, le CPU, l'INRA, l'Inria, l'Inserm, l'Institut Pasteur, l'IRD ainsi que d'autres membres associés (<http://www.aviesan.fr/>).

### **5.3.2 L'alliance AllEnvi**

AllEnvi (Alliance nationale de recherche pour l'environnement) fédère, programme et coordonne la recherche environnementale française pour relever les grands défis sociétaux de l'alimentation, de l'eau, du climat et des territoires.

AllEnvi est constituée de 12 membres fondateurs: le BRGM, le CEA, le Cirad, le CNRS, la CPU, l'Ifremer, l'Ifstarr, l'Inra, l'IRD, l'Irstea, Météo-France et le MNHN et de 16 membres associés (<http://www.allenvi.fr/>).

## **5.4 A l'étranger**

Une liste non-exhaustive des pionniers de la Biologie de Synthèse est fournie en **ANNEXE 5**. Ces personnalités reconnues à l'international sont issues de formations aussi diverses que la génétique, la bio-ingénierie, l'ingénierie, l'électronique, la chimie, l'informatique, la physique des matériaux et l'automatique (en **ANNEXE 5** est fournie une liste de journaux scientifiques publiant fréquemment des travaux BSS).

## **5.5 Le concours iGEM**

L'iGEM, ou International Genetically Engineered Machine, est une compétition sur la biologie synthétique qui est tenue chaque année depuis 2004. A l'origine organisée comme un concours interne pour les étudiants au MIT, l'événement fut ensuite porté à l'échelle mondiale. Les équipes doivent concevoir des systèmes biologiques innovants. Concrètement, l'objectif est de faire en sorte que les cellules exécutent certaines fonctions, à la manière d'une machine comme indiqué dans le nom de la compétition. Des séquences standards d'ADN, aussi appelée BioBricks, sont à la disposition des équipes. Ces BioBricks peuvent dicter différentes fonctions. Le réarrangement de ces dernières permet la création de nouveaux systèmes biologiques. Les équipes peuvent aussi rajouter de nouvelles BioBricks au registre.

Le format de l'iGEM regroupant des phases de conception et de construction est très motivant et constitue une méthode d'apprentissage efficace. Une des principales caractéristiques de l'iGEM est que les participants commencent leurs projets avec des connaissances scientifiques relativement restreintes, la plupart étant en première et deuxième année d'université. À noter que le niveau bac +5 est la limite pour participer à iGEM comme membre de l'équipe. Après avoir obtenu un bac +5 il reste toujours possible de participer en tant que conseiller ou superviseur. Jusqu'en 2010, les étudiants se retrouvaient à l'automne aux États-Unis au MIT pour le jamboree, une grande fête où chaque équipe présente son travail devant un jury composé de chercheurs et ingénieurs de différents domaines : biologie, physique, chimie, informatique. Les jurys désignent les meilleurs projets dans différentes catégories : médecine, recherche fondamentale, environnement.

Face à l'augmentation du nombre d'équipes (164 en 2011), il a été décidé que des jamborees régionaux seraient mis en place (Europe, Asie, Amérique), puis les équipes sélectionnées par

région, se retrouveront pour un "Jamboree" final au MIT à Boston. Différentes disciplines sont impliquées dans un projet iGEM : biologie, chimie, et informatique pour ne citer que celles-ci. Les projets intègrent également des aspects de SHS comme l'économie, la sociologie ou l'éthique. La compétition est aussi une grande opportunité pour rencontrer des personnes du monde entier. L'objectif principal de l'iGEM est de promouvoir le développement de la biologie synthétique.

L'AgroParisTech peut envoyer ses étudiants par l'intermédiaire de M. Jules et le mSSB d'Evry. D'ici quelques années il faudra envisager une infrastructure de financement pour envoyer plus d'équipes et rendre visible l'école au niveau international dans ce domaine.

## 6 Etat des lieux des formations spécifiques en BSS

### 6.1 A l'étranger

Une liste non exhaustive mais très fournie est renseignée en **ANNEXE 7**. Nous ne citerons donc ci-dessous que deux exemples illustrant l'intégration BSS au niveau de la formation grâce à un réseau de laboratoire de recherche bien implanté sur les thématiques BSS:

- Le Master "Bioinformatics and Systems Biology" de l'université d'Amsterdam (Pays-Bas) qui s'appuie sur un réseau de laboratoires reconnus en BSS et participe fortement au concours iGEM.
- Le Master "Computational Biology and Bioinformatics" de l'ETH (Zürich, Suisse) qui est s'appuie sur un programme doctoral "Systems Biology / Functional Genomics" et l'Institut "Molecular Systems Biology".

### 6.2 En France

Les différentes formations de Master et Ingénieurs dans ces disciplines sont listées dans le tableau ci-dessous.

Intitulé	Responsable	Créé depuis	Lieu
<b>BIM</b> : Bioinformatique et Modélisation	A. Carbone et M. Weigt	4 ans	Paris VI
<b>AIV</b> : Approches Interdisciplinaires du Vivant	A. Lindner (F. Taddei ED)	10 ans	Paris Descartes
<b>Math SV</b> : Mathématiques pour les sciences du vivant	C. Giraud (L. Desvillettes, S. Meleard, S. Robin, M. Lavielle)	2 ans	Université Paris-Sud, Ecole Polytechnique et Ecole Normale Supérieure de Cachan
<b>mSSB</b> : Systems & Synthetic Biology	JL Faulon (M. Jules)	5 ans	Evry (co-habilité AgroParisTech)
<b>ImaLiS</b> (Interdisciplinary master in life sciences)	D. Thieffry		Institut de Biologie ENS Ulm
<b>Master ISM</b> : Ingénierie pour la Santé et le médicament	M. Seve	16 ans	Grenoble
<b>Dominante BIOTECH</b> : Ingénierie pour le vivant	D. Foucques	3 ans	AgroParisTech
<b>Dominante IODAA</b> : De l'Information à la Décision par l'Analyse et l'Apprentissage	A. Cornuejols et C. Martin	1 an	AgroParisTech

Au niveau école doctorale, il n'existe pas de formation spécifique pour les disciplines BSS. On retrouve des écoles doctorales plus ou moins généralistes. Les formations les plus impliquées sont **ABIES**, Agriculture Alimentation Biologie Environnement Santé (AgroParisTech); **GO**, des Génomes aux organismes (UEVE); **GGC**, Gènes Génomes Cellules (UPSud); **SV**, Sciences du Végétal (UPSud), **I-ViV**, interdisciplinarité du Vivant (Paris Diderot) et **FdV**, Frontières du vivant (Paris Descartes).

Il est aussi important de rappeler ici l'initiative doctorale interdisciplinaire 2014 de l'**IDEX Paris-Saclay** pour promouvoir l'approche interdisciplinaire à travers le financement d'une trentaine de contrats doctoraux. Trois axes prioritaires ont été définis pour cet appel à projet: un axe "science et innovation", un axe "climat/énergie/environnement" et un axe "les sciences de la vie à leurs interfaces".

Deux constats se dégagent de ces données:

- La **composante formation est bien représentée en France et quasi-uniquement en île de France** avec néanmoins un flux d'étudiant très limité en sortie
- AgroParisTech propose une **formation d'ingénieur « proche » avec un objectif Biotechnologie/Ingénierie et une ouverture vers BSS (Figure 4).**

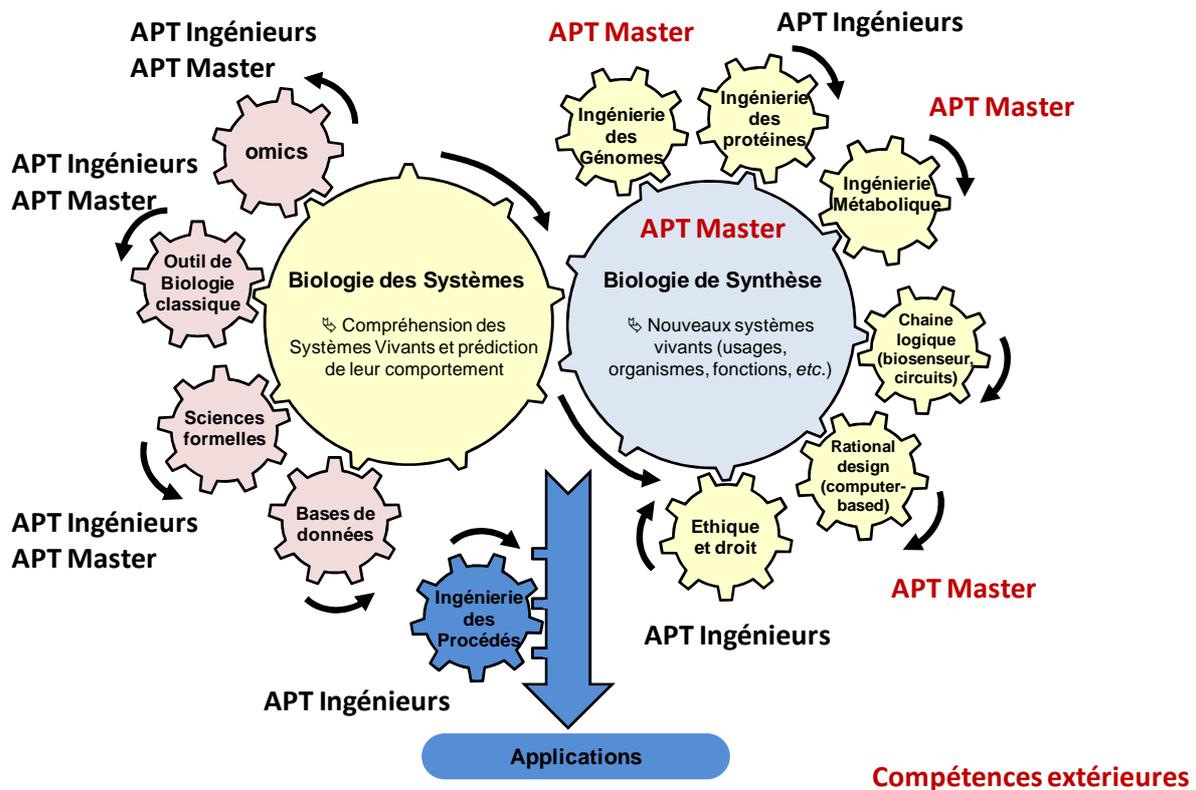


Figure 4: Intégration des champs disciplinaires BSS dans les formations spécifiquement liées à l'AgroParisTech.

## 7 Potentiels et axes prioritaires de formation et recherche en BSS

Dans le périmètre de la biologie des systèmes et de synthèse comme défini en introduction et au vu du contexte francilien, national et international, nous avons essayé d'analyser les forces et faiblesses du dispositif AgroParisTech/INRA à la fois au niveau recherche et formation. Il s'agit d'une analyse qui n'engage que les auteurs et qui résulte de leur connaissance du dispositif mais aussi des entretiens menés en amont de cette synthèse.

### 7.1 Forces et faiblesses en recherche

Le contexte AgroParisTech/INRA Ile de France présente une importante concentration de compétences en particulier dans les disciplines de biologie et mathématiques/statistiques qui nourrissent la biologie de synthèse et des systèmes (**Figure 3**). Néanmoins le dispositif montre des faiblesses criantes dans la mise en œuvre de démarches systémique ou synthétique liés à des verrous disciplinaires et/ou méthodologiques. Ces verrous sont associés voire causés par une structuration de la recherche qui limite le développement de thématiques pluridisciplinaires comme la biologie de synthèse et des systèmes. En particulier, nous avons noté :

- **un cloisonnement des disciplines et instituts** (biologie/math, microbes/végétaux, *etc.*) à l'exception de cas trop rares. Une plus grande proximité physique et l'irrigation par des étudiants et jeunes chercheurs formés de manière pluridisciplinaires favoriseront la formulation de questionnements « systémiques » - il ne suffit pas d'avoir les moyens de « l'intégration », il faut savoir formuler les objectifs pertinents de celle-ci ;
- **une complexité réelle à transformer la science fondamentale en ingénierie ;**
- **une difficulté à accéder à certains outils d'analyse de données** (*i.e.* interfaces – logiciel, programmes, outils mathématiques, *etc.*) pour les biologistes ;
- **un manque flagrant de « profil double compétences »** (math/bio; physique/bio, ...).

#### 7.1.1 Biologie des Systèmes

Les expertises en "omics", dans les outils de biologie classique comme la génomique fonctionnelle mais aussi en mathématiques/statistiques sont très bien implantées au sein de différents laboratoires et constituent un environnement très favorable pour la biologie des systèmes dans le dispositif APT/INRA. Toutefois, nous avons identifié quatre verrous limitant son développement:

- **Interfaçage Mathématiques/Biologie.** Cet interfaçage est le parent pauvre de ces deux disciplines qui vivent souvent de façon autonome. La bioinformatique pourrait très partiellement remplir ce rôle, tout comme le recrutement de profils à "double compétences".
- **Modèles dynamiques et théorie des systèmes** (Intégration d'objets biologiques différents - modèles des réseaux)
- **Modélisation spatiale et physique** des composants de la cellule à l'organisme et à la population
- **Traitement de grands jeux de données** – statistiques des grandes dimensions (« big data » imagerie 4D)

### 7.1.2 Biologie de Synthèse

La situation est différente pour la biologie de synthèse. En effet, plusieurs "rouages" disciplinaires sont faibles voir absents dans le dispositif APT/INRA. D'autre part, les applications potentielles de ces approches sont sources de débat à la fois philosophique (nature du vivant, responsabilité de l'espèce humaine vis-à-vis de son environnement), juridique (brevet, statut des nouveaux organismes vivants) et sociologique (technologie et acceptation par la société). Cela constitue une limitation évidente du déploiement de cette discipline qui devrait constituer le fer de lance des approches d'ingénierie. Nous avons ainsi identifié six leviers potentiels pour développer la biologie de synthèse :

- **Ingénierie des génomes** (recombinaison, ciblage génique et modification ADN, ingénierie génomique)
- **Ingénierie des protéines** (rational design - évolution moléculaire dirigée)
- **Chaînes logiques et développement de biosenseurs**
- **Ingénierie des populations cellulaires** (organogénèse & tissus artificiels - usines multicellulaires & biofilms - régénération & transgénèse)
- **Nouveaux systèmes animaux** pour l'ingénierie (insectes)
- *Nécessité d'une recherche en droit du vivant et éthique? Dans le contexte de création de nouveaux organismes pouvant interagir étroitement avec l'homme ou son environnement, il nous semble important d'avoir une réflexion éthique, juridique ou sociologique sur ces champs de recherche. Néanmoins la forme (juridique, philosophique, sociologique) et le contexte (laboratoire de sciences humaines ou de biologie) de la recherche et formation dans ce domaine doit être le fruit d'une réflexion spécifique avec tous les acteurs concernés.*

### 7.2 Forces et faiblesses en formation

AgroParisTech présente une formation unique d'ingénieurs biologistes avec des compétences en mathématiques/statistiques. La mise en œuvre de cursus Master permet en plus d'ouvrir et de spécialiser les étudiants dans des champs disciplinaires plus spécifiques comme la génétique et la physiologie animale ou végétale, mais aussi très spécifiquement dans la biologie des systèmes et de synthèse avec le M2 mSSB (cohabilité UEVE-APT). Néanmoins ce dispositif répond mal à deux objectifs/enjeux futurs:

#### Enjeu 1 - Amener les biologistes aux mathématiques appliqués

**Constat** : faible intégration et interfaçage Bio-Math

**Objectif** : former les biologistes aux mathématiques appliquées à la biologie

**Risque** : attractivité de la formation

**Champs d'actions possibles** :

- Bioinformatique et analyse des données biologiques
- Traitement des grand jeux de données en biologie - grandes dimensions (*eg big data*)?
- Modèles dynamiques et théorie des systèmes (*eg réseaux*)

- Modélisation spatiale et physique (eg intégration d'objets biologiques différents)

## Enjeu 2 - Assurer la transition de l'ingénierie à la biologie de synthèse

**Constat** : la recherche est excellente, l'ingénierie et l'appliqué en retard

**Objectif** : développer les méthodes et les objets d'ingénierie du vivant

**Risque** : contexte légal et sociétal français (pas étranger)

**Champs d'actions possibles** :

- Ingénierie des génomes
- Ingénierie métabolique
- Chaîne logique et rational design dans le vivant (microbes & plantes)
- Droit du vivant et éthique

Ces deux enjeux sont clairement au centre des champs de compétences des ingénieurs AgroParisTech mais ils ne nous semblent pas assez développés dans le cursus actuel au regard des débouchés potentiels dans le court et moyen terme. Il n'y a aucun doute à ce jour quant au besoin grandissant de ces compétences dans les industries pharmaceutiques et de biotechnologie blanche, et nous pensons que ces approches vont être au cœur de tous les développements futurs en lien avec des objets biologiques.

- Le premier exemple est l'intégration et l'analyse de données systémiques **se retrouve déjà dans les filières de sélection animale et végétale**. Par exemple, intégrer les données de génétique quantitative et de génomique avec le phénotypage (transcriptome, métabolome, et les caractères de croissance/rendement/qualité) représente un défi que beaucoup d'entreprises doivent ou devront relever.
- Le second exemple concerne les métiers de l'ingénierie avec la mise en place de nouveaux systèmes métaboliques pour la productions de molécules d'intérêt. Les succès de la **production de l'antipaludéen artémisine de la plante artesemia par un microorganisme** ou de **l'anticorps anti-Ebola par les plantes** illustrent à la fois la demande et le succès de ces approches.

Enfin le dernier exemple de métiers associés à ces disciplines de BSS concerne le développement du "Data meaning" (au-delà du mining) et de la veille technologique. Le "data mining" consistait à chercher et cataloguer les ressources biologiques existantes. Le "data meaning" consiste en l'exploitation de ces données pour lui en donner du sens. Ainsi les bases de données génomiques, transcriptomiques, structurales, *etc.* sont des ressources à la fois publiques et souvent sous-exploitées. Cela constitue des ressources pour les entreprises et laboratoires publics qui sont valorisables avec des connaissances de biologie et des compétences en formalisme mathématique de type biologie des systèmes. Cela constitue maintenant un nouvelle activité de veille scientifique qui représente aujourd'hui un enjeu stratégique dans le domaine des grands jeux de données ou "big data".

### 7.3 Potentiel d'action

Face à ces différents constats, plusieurs solutions sont possibles pour répondre aux limitations présentées ci-dessus.

- **recruter sur un profil partagé** à 50% par un laboratoire « Bio » et 50% par un laboratoire « Math ». Le succès de ce type de profil mixte sera fortement dépendant de la personnalité et de l'expérience du candidat et nécessitera une coordination spécifique des instituts concernés.

- **recruter un Pr/Dr reconnu pour structurer la discipline** (couplage à une chaire d'excellence IDEX UPSay par exemple pour améliorer l'attractivité du poste). Par exemple dans une équipe de biologie, un Pr/Dr « Biologiste » mais ayant de fortes compétences « Math » (voire plutôt « Math ou Physique » avec de fortes compétences en biologie). L'intérêt de cette option est d'apporter dans le système un "leader" (porteur de projets) qui peut structurer à la fois la recherche et l'enseignement. Cette option est encore plus fortement dépendante de la personnalité et de l'expérience du candidat. De plus, elle nécessite de mettre en œuvre des moyens supplémentaires pour rendre le poste attractif et stable.

- **recruter des ingénieurs** (enseignement/recherche) **pour développer l'interfaçage** entre sciences et ingénierie et/ou entre le développement des concepts et outils d'analyse mathématiques et les applications en biologie. Ainsi pour Sven Panke (professeur à l'Université des sciences et techniques, ETH, de Zürich, l'un des centres de recherche les plus prestigieux dans le domaine), "*la Biologie de Synthèse doit opérer comme une « vraie » discipline d'ingénierie*". Traditionnellement, les ingénieurs avaient un rôle relativement technique dans la maîtrise et l'exploitation de méthodes au cœur de dispositifs de recherche, de développement ou de production pour le vivant. Les ingénieurs ont l'opportunité de jouer maintenant un rôle essentiel dans la traduction par l'ingénierie du vivant de question de recherche en réponse d'innovation. Il s'agit d'une demande évidemment très forte dans le domaine privé mais qui devient d'actualité pour les laboratoires publics. La demande sociétale et économique pour une meilleure valorisation de la recherche amène à mieux profiler des métiers d'interfaces entre recherche fondamentale et appliquée. Ce développement appelé du néologisme anglais recherche "translationnelle" est au cœur de métiers auxquels AgroParisTech devrait former. Ces "nouveaux " ingénieurs pourraient par exemple :

- Développer l'interfaçage informatique pour rendre les outils mathématiques accessibles et répondre aux questions de recherche et développement
- Exploiter tous les outils (existants et les nouveaux) pour créer de nouvelles ressources biologiques (enzymes, organismes,...) avec l'innovation comme objectif d'ingénierie.

Au niveau formation, le **dispositif de l'université Paris-Saclay (UPSay)** présente des opportunités uniques. En premier lieu, il favorise les discussions entre établissements acteurs dans la formation BSS (AgroParisTech, SupElec, Polytechnique, Ecole Centrale, UEVE, UPSud) pour la mise en place de cursus mutualisés. Dans ce contexte, la mise en place d'un enseignement interdisciplinaire pour BSS sera réalisée avec le projet plateforme M1 Biologie des Systèmes et Modélisation pour l'Ingénierie du Vivant (coord. M Jules) dans la mention Biologie Intégrative et Physiologie (coord. JD Faure) de la school Biologie Agriculture

Alimentation, Société et Environnement (BASE). *L'objectif sera d'amener les étudiants L3 mathématiques/physique vers la biologie type BSS.*

Il existe une opportunité pour AgroParisTech de se positionner plus nettement sur le thème de l'ingénierie du vivant. Il serait nécessaire de renforcer la formation ingénieur des DA BIOTECH et IODAA vers ces disciplines. Nous pensons aussi qu'un leadership dans ces disciplines passent par une formation expérimentale forte à la fois au plus prêt des nouvelles technologies et favorisant l'esprit d'entreprendre. Cette idée n'est pas nouvelle car en 2003 au MIT Drew Endy (Professeur à Stanford, California, USA) disait déjà: "we didn't know how to teach it (*i.e.* BSS), but we thought that maybe working with students we could figure out how to learn it." It would be learning-by-building" et ainsi est né le concours iGEM. Dans la même ligne de pensée, les moyens apportés par les Initiatives d'excellence (I dex et Labex) doivent être des opportunités pour proposer des nouveaux modes de formation comme par exemple des espaces d'expérimentations ouvert sur le modèle des "fabrication laboratory ou Fab labs" ou les étudiants peuvent mettre en œuvre des projets personnels mais aussi en encourageant et soutenant l'initiative étudiante comme dans le modèle iGEM ([http://igem.org/Main\\_Page](http://igem.org/Main_Page)). Dans ce cadre, nous encouragerons les étudiants APT à développer ces projets dans une structure articulée autour de 4 unités de recherche (cf. § suivant) ce qui devrait également être un vecteur favorisant l'implication des personnels chercheurs (INRA) dans l'enseignement. Grâce à l'articulation proposée, nous pensons que ces projets seront structurants pour de futures collaborations "recherche" entre les instituts "plantes" et "microbes" (par exemple pour le développement de biosenseurs de métaux lourds chez les plantes basés sur les connaissances et compétences issus des microorganismes). Enfin, mettre en œuvre des discussions pour associer, voire mutualiser les différentes formations de BSS pour un meilleur affichage serait une opportunité qu'AgroParisTech pourrait coordonner.

#### **7.4 Plan d'action possible**

Les différentes faiblesses et opportunités détaillées ci-dessus pourraient se traduire dans le renforcement d'un réseau enseignement-recherche centré autour de 4 unités INRA-APT (MICALIS, MIG/IMSV, IJPB, Moulon). L'objectif serait de mettre en œuvre une politique de recrutement concertés INRA/APT avec des profils partagés pour favoriser la coordination et le dialogue entre disciplines. Nous pensons que l'enseignement pourrait être très structurant car piloté par un seul département (SVS) ce qui permettrait de favoriser les interactions par des cursus mutualisés.

Ce réseau serait fondé sur un ensemble de 7 profils détaillés ci-dessous (l'ordre de citations des profils n'est en aucun cas lié à une priorisation particulière).

- **Interfaçage « Math-Bio »**
  - a. **Bioinformatique** (informatique?, modélisation?, *etc.*) (MIG/MIA) – Ingénieur APT ou INRA? Pour faciliter l'interfaçage.
- **Microbes**
  - b. **Computer-aided design pour l'ingénierie métabolique** (Micalis) – DR INRA (*en cours de recrutement*) ;

- c. **Intégration « Systèmes/Synthèse »** (Micalis) – Pr/DR (**Bio-Math**) intégré à (ou à la tête d’) une équipe de biologiste en étroite collaboration avec MIG/IMSV ;
- d. **Ingénierie métabolique et/ou circuits synthétiques** (Micalis/SVS et MIG/IMSV) – profil 50/50 et/ou MC/CR.

➤ **Plantes**

e. **Chaînes logique et rational design** (Biosenseurs et plantes sentinelles) (IJPB-MICALIS) – Ingénieur APT ou INRA ;

f. **Génétique quantitative et biologie des systèmes** (MIG-IJPB-Moulon) - profil 50/50 et/ou Pr/DR ;

g. **Ingénierie des génomes** (recombinaison – transgénèse sans transgène) (IJPB-Moulon) – profil 50/50 et/ou Pr/DR.

## Conclusion

Ce rapport a présenté une analyse succincte de la biologie des systèmes et de synthèse en se focalisant sur le dispositif APT/INRA en ile de France. Il nous semble opportun et stratégique de le faire maintenant car cela sera structurant pour le dispositif actuel à la fois en recherche et en enseignement. En effet, les suggestions proposées devraient permettre de :

- Renforcer la biologie des systèmes en développant l'interfaçage mathématique/biologie au travers des compétences MICALIS-IJPB-Moulon-MIAGE/IMSV
- Développer la biologie de synthèse dans un axe MICALIS-IJPB. Favoriser la collaboration microbes/plantes dans l'axe 1 stratégique de SVS en transférant le savoir-faire microbien aux plantes et en élargissement le spectre d'applications de la biologie de synthèse pour les microbes.
- Permettre le renforcement et la coordination des projets BSS avec une meilleure visibilité pour
  - o attirer les étudiants dans BSS (biologistes et sciences formelles)
  - o renforcer la formation d'ingénierie du vivant en apportant une vraie compétence en biologie des systèmes et de synthèse.
  - o favoriser des collaborations nationales avec des structures d'application comme par exemple TWB ou des chaires d'entreprises comme le Centre Agro Biotechnologie Blanche Reims Métropole ou PIVERT Picardie Innovation Végétales Enseignement Recherches Technologiques.
  - o permettre d'émarger à des programmes nationaux (ANR) ou européen (ITN, ERAsynBio).

Enfin, nous nous sommes volontairement limités à des suggestions de renforcement d'instituts ou de laboratoire qui ont la capacité de porter ces thématiques. La mise en œuvre pratique aux niveaux des équipes nécessitera des discussions et un arbitrage au niveau des départements APT et INRA en accord avec les schémas stratégiques de chaque institution.

## ANNEXES

### ANNEXE 1: Documents génériques utilisés

#### ❑ France,

- ANR: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/biologie-sante/era-net-erasynbio-biologie-de-synthese/>
- Ministère de l'Economie Française ; <http://www.biologie-de-synthese.fr/>
- *IMSV : Un Institut pour la Modélisation des Systèmes Vivants*. Vincent Fromion, 2012.
- *Plan d'action pour la Biologie des Systèmes et la Biologie Synthétique*. F. Gendre, R. Thiébaud et J Weissenbach. 2014.

#### ❑ Royaume-Uni, <http://www.rcuk.ac.uk/publications/reports/syntheticbiologyroadmap/> 2013

#### ❑ Europe,

- EU definition; <http://www.erasynbio.eu/>
- La vision <https://www.erasynbio.eu/>
- La road map  
[https://www.erasynbio.eu/lw\\_resource/datapool/items/item\\_59/erasynbiostrategic\\_vision.pdf](https://www.erasynbio.eu/lw_resource/datapool/items/item_59/erasynbiostrategic_vision.pdf)
- OCDE, <http://www.oecd.org/>
- <http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?K=5K3TS3P0CH9N&LANG=EN>
- <http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?K=5KG8GHMXH2XN&LANG=EN>
- [http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?K=5KZ99WHJB123&lang=EN&sort=sort\\_date%2Fd&stem=true&sf1=Title&st1=bioeconomy&sf3=SubjectCode&sp1=not&st4=E4+or+E5+or+P5&sf4=SubVersionCode&ds=bioeconomy%3B+Al+Subjects%3B+&m=2&dc=2&plang=en](http://www.oecdbookshop.org/oecd/display.asp?K=5KZ99WHJB123&lang=EN&sort=sort_date%2Fd&stem=true&sf1=Title&st1=bioeconomy&sf3=SubjectCode&sp1=not&st4=E4+or+E5+or+P5&sf4=SubVersionCode&ds=bioeconomy%3B+Al+Subjects%3B+&m=2&dc=2&plang=en)

## **ANNEXE 2: Personnes ayant contribué aux réflexions**

- **Institut MICALIS** : Stéphane Aymerich (INRA), Matthieu Jules (INRA), Philippe Noirot (INRA)
- **Institut GABI** : Thomas Heams (APT)
- **Institut IJPB** : Jean-Denis Faure (APT), Herman Hofte (INRA), Olivier Loudet (INRA), Fabien Nogué (INRA), Marc Tepfer (INRA)
- **Institut ISMV/MIG** : Vincent Fromion (INRA)
- **Département SPAB/GMPA** : Catherine Béal (APT)
- **Département MMIP/MIA** : Liliane Bel (APT), Céline Levy-Leduc (APT), Stéphane Robin (INRA)
- **Département SVS**: ensemble du comité BIOTECH (19 membres; UFR PV, UFR MGM, UFR GAP, UFR Biochimie, UFR Nutrition)

### ANNEXE 3: Les disciplines et questions scientifiques qui soutiennent les rouages BSS

	<i>Expertises</i>	<i>Disciplines / Approches</i>	<i>Finalités / questions scientifiques</i>
<b>Biologie des Systèmes</b>	Technologie "omics" de la cellule au tissu	Génomique, transcriptomique, protéomique, métabolomique, interactomique, Technologies "single-cell", <i>etc.</i>	Identification et quantification de l'ensemble des composants cellulaires ( <i>eg</i> protéines phosphorylés) ou caractérisation fine d'un processus cellulaire particulier ( <i>eg</i> stochasticité dans l'expression) en état d'équilibre ou au cours d'une réponse dynamique du système; système compris comme une cellule ou une population cellulaire.
	Analyse fonctionnelle	Génétique moléculaire Phénotypage, <i>etc.</i>	Association gènes/fonctions ( <i>eg</i> construction de mutants), caractères/phénotypes ( <i>eg</i> marqueurs physiologiques), <i>etc.</i>
	Sciences formelles	Mathématiques, Automatisation, Statistiques, Physique, <i>etc.</i>	Formalisation de l'allocation des ressources et des flux à travers l'ensemble du réseau, de la cellule au tissu (modélisation à base de contraintes) ou de processus cellulaires, de cellules et de tissus en réponse à des changements de conditions environnementales (modélisation dynamique), Formalisation de structures des objets vivants (organismes, cellules, molécules), <i>etc.</i>
	Gestion des données	Informatique, Statistiques, Bioinformatique, <i>etc.</i>	Développement de bases de données de connaissance (information "omics", réseaux métaboliques, <i>etc.</i> ) questionnables manuellement ou automatiquement; de programmes et logiciels permettant l'automatisation de tâches ("data mining", annotation des génomes, <i>etc.</i> ); et de langages de programmation pour permettre l'universalisation des logiciels, des outils et des modèles utilisés en Biologie des Systèmes ( <i>eg</i> Systems Biology Programming Languages ou SBML), <i>etc.</i>
<b>Biologie de Synthèse</b>	Ingénierie des génomes	Génétique moléculaire, <i>etc.</i>	Développement d'outils nécessaire à la modification ciblée des génomes. Cellule et réseau de gène minimalisés. Développement de nouveaux outils moléculaires ( <i>eg</i> chassis strains, CRISPR)
	Ingénierie des protéines	Biochimie, Chimie, Biophysique, <i>etc.</i>	Modification des activités, structure / interactions, protéines immobilisées
	Ingénierie métabolique	Génétique moléculaire, Biochimie, <i>etc.</i>	Implémentation de nouvelles voies de production de composés d'intérêt en Biotech, "amélioration" de voie naturelle (photosynthèse)
	Chaîne logique		Développement d'outils moléculaires permettant l'identification et l'intégration de signaux extracellulaire et leur conversion en une réaction biologique intelligible (mécanique, enzymatique, biophysique, <i>etc.</i> )
	Computer-aided design (CAD)		Machine learning et rational design: optimisation de voies métaboliques ( <i>eg</i> RetroPath), de séquences ( <i>eg</i> RBS calculator), conception de réseaux (par exemple développement de logiciel optimisant les paramètres thermodynamiques pour faciliter la conception)
	Ethique, droit et sociologie		Devenir des organismes modifiés, aspects juridiques, et « moral »
	Ingénierie des Procédés	Mécanique, Thermodynamique, Techniques de l'ingénieur, Procédés de fermentation	Développement de procédés de fermentation, contrôleurs, et de techniques de séparation/extraction adaptés aux composés d'intérêt.

**ANNEXE 4: Liste non exhaustive des laboratoires et instituts en Biologie des Systèmes**  
(source <http://www.nature.com/focus/systemsbiologyuserguide/appendices/institutes.html>)

**EUROPE**

- Biosystems Informatics Institute, Newcastle upon Tyne, UK <http://www.biiuk.com>
- Centre for Modelling and Simulation in the Biosciences (BIOMS), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany <http://www.bioms.de>
- Centre for Systems Biology, Trinity College, Dublin, Ireland <http://www.systemsbiologyireland.org/>
- Centre for Plant Integrative Biology, Nottingham UK (<https://www.cpiib.ac.uk>),
- Computational Medicine, Linköping University & Karolinska Institute, Linköping & Stockholm, Sweden <http://www.computationalmedicine.se>
- Computational Neurobiology Group, European Bioinformatics Institute, Hinxton, UK <http://www.ebi.ac.uk/compneur-srv>
- Computational Systems Biology, University of Edinburgh, Edinburgh, UK <http://www.bioinformatics.ed.ac.uk/csb>
- Computational Systems Biology, University of Sheffield, Sheffield, UK <http://www.shef.ac.uk/dcs/research/groups/compbio>
- Computational Systems Biology of Cell Signalling (COSBICS), Europe <http://www.sbi.uni-rostock.de/cosbics/index.html>
- Department of Plant Systems Biology, University of Ghent, Ghent, Belgium <http://www.psb.ugent.be>
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL) - Cell Biology and Biophysics Unit, Heidelberg, Germany [http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsHD/p\\_9.html](http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsHD/p_9.html)
- EMBL - Structural and Computational Biology, Heidelberg, Germany [http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsHD/p\\_7.html](http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsHD/p_7.html)
- EMBL/Centre for Genomic Regulation (CRG) Research Unit in Systems Biology, Barcelona, Spain. <http://www.embl.org/aboutus/news/press/2006/07sept06>
- European Systems Biology Initiative combating complex diseases (ESBIC-D), Europe <http://pybios.molgen.mpg.de/ESBIC-D/index.html>
- Freiburg Center for Data Analysis and Modeling (FDM), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Germany <http://www.fdm.uni-freiburg.de/groups/timeseries/biocs/index.php>
- HepatoSys, Systems biology of hepatocytes, Germany <http://www.systembiologie.de/de/index.html>
- Institute for Atomic and Molecular Physics (AMOLF), Amsterdam, the Netherlands <http://www.amolf.nl/index.html>
- Institute of Molecular Systems Biology, Swiss Federal Institute of Technology Zurich, Zurich, Switzerland <http://www.imsb.ethz.ch>
- Intelligent Bioinformatics Systems (iBioS), The German Cancer Research Institute, Heidelberg, Germany <http://www.dkfz-heidelberg.de/tbi>
- Interdisciplinary Research Institute, Institut de Biologie de Lille, Lille, France <http://iri.ibl.fr>
- Manchester Centre for Integrative Systems Biology, University of Manchester, Manchester, UK <http://www.mcisb.org>
- Max-Planck Institute for Physics of Complex Systems, Dresden, Germany [http://www.mpipks-dresden.mpg.de/pages/institut/frames\\_institut.html](http://www.mpipks-dresden.mpg.de/pages/institut/frames_institut.html)
- Physical Chemistry 'Curie' - UMR 168 CNRS/Institute Curie, Paris, France [http://www.curie.fr/recherche/themes/detail\\_unites.cfm/lang/\\_gb/id/45.htm](http://www.curie.fr/recherche/themes/detail_unites.cfm/lang/_gb/id/45.htm)
- Systems Biology, Hamilton Institute, National University of Ireland, Maynooth, Ireland <http://www.hamilton.ie/SystemsBiology>
- Systems Biology, University of Stuttgart, Stuttgart, Germany <http://www.sysbio.de>

- Systems Biology and Bioinformatics, Academy of Finland, Finland <http://www.aka.fi/sysbio>
- SystemsX, The Swiss Initiative in Systems Biology, ETH Zurich, University of Basel and University of Zurich, Switzerland  
[http://www.systemsx.ch/M1\\_WhatIsSystemsX?menu\\_id=90](http://www.systemsx.ch/M1_WhatIsSystemsX?menu_id=90)
- The Quantitative Analysis of Molecular and Cellular Biosystems Center (BIOQUANT), University of Heidelberg, Heidelberg, Germany <http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/proposal.php>
- Warwick System Biology Centre (<http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/systemsbiology/>)
- Yeast Systems Biology Network (YSBN), Europe <http://www.ysbn.org>

## USA AND CANADA

- Bio-X Program, Stanford University, Stanford, CA, USA <http://biox.stanford.edu>
- California Institute for Quantitative Biomedical Research, CA, USA <http://www.qb3.org>
- Cell Signaling Team, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, USA  
<http://bionetgen.lanl.gov>
- Center for Cell Decision Processes, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA <http://www.cdpcenter.org>
- Center for Cell Dynamics, University of Washington Friday Harbor Laboratories, Friday Harbor, WA, USA <http://raven.zoology.washington.edu/celldynamics>
- Center for Genome Dynamics, The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA  
<http://www.genomedynamics.org>
- Center for Modeling Integrated Metabolic Systems, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA <http://www.csuohio.edu/mims/contact.htm>
- Center for Modular Biology, Harvard University, Cambridge, MA, USA  
<http://www.cgr.harvard.edu/cmb>
- Center for Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine, McGill University, Montreal, Canada <http://www.cnd.mcgill.ca>
- Center for Plant Cell Biology, University of California, Riverside, CA, USA  
<http://www.cepceb.ucr.edu>
- Center for Quantitative Biology, Princeton University, Princeton, NJ, USA  
<http://quantbio.princeton.edu>
- Center for Systems Biology, Institute for Systems Biology, Seattle, WA, USA  
<http://www.systemsbiology.org>
- Center for Systems Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA <http://www.utsouthwestern.edu/GCSB>
- Center for Systems & Synthetic Biology, University of Texas, Austin, TX, USA  
<http://cssb.icmb.utexas.edu>
- Computational Systems Biology, Keck Institute, Claremont, CA, USA <http://sbw.kgi.edu/>
- Computational Systems Biology Group, Carnegie Mellon University, University of Pittsburgh, University of West Florida Institute for Human and Machine Cognition, USA  
<http://www.phil.cmu.edu/projects/genegroup>
- Department of Systems Biology, Harvard Medical School, Boston, MA, USA  
<http://sysbio.med.harvard.edu/faculty/index.html>
- Kaern Dynamical Systems Biology, University of Ottawa, Ottawa, Canada  
<http://www.sysbiolab.uottawa.ca>
- Molecular Sciences Institute, Berkeley, CA, USA <http://www.molsci.org>
- Ottawa Institute of Systems Biology, Ottawa, Canada <http://mededu.med.uottawa.ca/oisb>
- Systems Biology, Pacific Northwest National Laboratory, Richland, WA, USA  
<http://www.sysbio.org>
- Systems Biology Research Group, University of California San Diego, San Diego, CA, USA  
<http://systemsbiology.ucsd.edu>

## ASIA

- Cellular Systems Biology Team, RIKEN Genomic Sciences Center (GSC), Kanagawa, Japan

- <http://csb.gsc.riken.jp>
- Chinese Academy of Science (CAS)/Max-Planck-Gesellschaft (MPG) Partner Institute for Computational Biology, Shanghai, China <http://www.icb.ac.cn/snews3.htm>
  - Computational Biology Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tokyo, Japan <http://www.cbrc.jp/index.eng.html>
  - Department of Computational Biology, University of Tokyo, Tokyo, Japan <http://www.cb.k.u-tokyo.ac.jp/cb>
  - Genome Institute of Singapore, Singapore <http://www.gis.a-star.edu.sg/internet/site/>
  - Laboratory for Bioinformatics, Keio University, Kanagawa, Japan <http://www.bioinfo.sfc.keio.ac.jp>
  - Laboratory for Molecular Cell Network, Waseda University, Tokyo, Japan <http://www.f.waseda.jp/hideo-iwasaki>
  - RIKEN Genomic Sciences Center, Yokohama, Japan <http://www.gsc.riken.go.jp/indexE.html>
  - Systems Biology Laboratory, Seoul National University, Seoul, Korea <http://systemsbiology.snu.ac.kr/index.html>
  - The Systems Biology Institute, Tokyo, Japan <http://sbi.jp>

### **REST OF THE WORLD**

- The Kahn Family Research Center for Systems Biology of the Human Cell, The Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel [http://www.weizmann.ac.il/centers/system\\_biology.html](http://www.weizmann.ac.il/centers/system_biology.html)

**ANNEXE 5: Liste non exhaustive des "Principal Investigators" en Biologie de Synthèse hors France** (adapté de <http://syntheticbiology.org/>)

**Boston University**

- Jim Collins, Biomedical Engineering
- Doug Densmore, Electrical and Computer Engineering
- Ahmad 'Mo' Khalil, Biomedical Engineering
- Wilson Wong, Biomedical Engineering

**Caltech**

- Francis Arnold, Chemical Engineering
- Michael Elowitz, Biology & Applied Physics
- Richard Murray, Control & Dynamical Systems and Bioengineering

**Duke**

- Lingchong You, Biomedical Engineering
- Jingdong Tian

**Harvard Medical School**

- George Church, Genetics
- Pamela Silver, Systems Biology

**MIT**

- Angela Belcher, Biological Engineering & Materials Science
- Domitilla del Vecchio, Mechanical Engineering
- Jones-Prather, Chemical Engineering
- Tom Knight, EECS and CSAIL
- Timothy Lu, Electrical Engineering and Computer Science
- Alexander van Oudenaarden, Physics
- Chris Voigt
- Ron Weiss

**Stanford**

- Drew Endy, Biological Engineering
- Christina Smolke, Chemical Engineering & Bioengineering

**UC Berkeley**

- Adam Arkin, Bioengineering
- Jay Keasling, Bioengineering & Chemical Engineering

**UC San Francisco**

- Tanja Kortemme
- Wendell Lim

**UT Austin**

- Andy Ellington
- Edward Marcotte

**Vanderbilt University**

- Anthony Forster, Pharmacology and Vanderbilt Institute of Chemical Biology

**ANNEXE 6: Une liste non exhaustive de journaux scientifiques impliqués dans les thématiques BSS.**

- Molecular Systems Biology (IF<sup>2013</sup>: 14.1)
- PNAS (IF<sup>2013</sup>: 9.8)
- Nature Biotechnology (IF<sup>2013</sup>: 39.1)
- Nature (IF<sup>2013</sup>: 42.4)
- Cell (IF<sup>2013</sup>: 33.1)
- Science (IF<sup>2013</sup>: 31.5)
- Metabolic Engineering (IF<sup>2013</sup>: 8.3)
- Journal of Theoretical Biology (IF<sup>2013</sup>: 2.3)
- BMC Systems Biology (IF<sup>2013</sup>: 2.9)
- PloS Computational Biology (IF<sup>2013</sup>: 4.8)
- Bioinformatics (IF<sup>2013</sup>: 4.6)
- BMC bioinformatics (IF<sup>2013</sup>: 2.7)
- Molecular Biosystems (IF<sup>2013</sup>: 3.2)
- OMICS: A Journal of Integrative Biology
- Systems and Synthetic Biology

*etc.*

**ANNEXE 7: Une liste non exhaustive des formations BSS à travers le monde** (adaptée de <http://syntheticbiology.org/Graduate.html>)

**Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

- Biosystems Engineering (Undergraduate Program)

**University of Stuttgart**

- Engineering Cybernetics - Systems Biology research option (Bachelor and Master Program)

**Jacobs University Bremen**

- Bioinformatics and Computational Biology (Undergraduate Program)

**University of Tokyo**

- Undergraduate Program for Bioinformatics and Systems Biology

**UC Davis**

- Interdisciplinary Minor in Quantitative Biology and Bioinformatics (Undergraduate Program)

**UCLA**

- Computational And Systems Biology - Undergraduate Interdepartmental Program
- Biomedical Engineering Interdepartmental Program - Biocybernetics research option (Master and Doctoral Program)

**Princeton University**

- "Integrated Science" (Undergraduate Program)
- Undergraduate Certificate in Quantitative and Computational Biology

**Iowa State University**

- Bioinformatics and Computational Biology (Undergraduate Program)

**Brown University**

- Computer Sciences Department - Undergraduate Concentration in Computational Biology

**Cornell University**

- Computational Biology Undergraduate Program
- Tri-Institutional Training Program in Computational Biology and Medicine
- College of Engineering - Biomedical Engineering Department - Systems Biology option
- Physiology, Biophysics and Systems Biology Graduate Program

**Florida State University**

- Undergraduate Program in Computational Biology

**McGill University**

- Bachelor of Science, Minor in Computational Molecular Biology
- Human Systems Biology Graduate Track
- Physiology PhD Program (Quantitative & Computational Concentration)

**Case Western Reserve University**

- Undergraduate Program in Systems Biology
- Complex Systems Biology Center (Graduate Training Program)

**SUNY Binghamton University**

- Bioengineering Department (Undergraduate and Graduate Program)

**Drexel University**

- Center for Integrated Bioinformatics (Bachelor, Master And Doctoral Program)

**The University of North Carolina at Chapel Hill**

- Bioinformatics and Computational Biology Training Program

**Johns Hopkins University**

- Biomedical Engineering Program (Bachelor, Master and PhD Program)

**Ghent University**

- Department of Plant Systems Biology

**University of Toronto**

- Department of Cell and Systems Biology

**Freiburg**

- Freiburg Initiative for Systems Biology

**The Microsoft Research - University of Trento**

- Centre for Computational and Systems Biology (Master and PhD program)

**Keio University**

- Center for Biosciences and Informatics (Master and PhD Program)

**Kyoto University**

- Department of Molecular and Systems Biology

**Tokyo Medical and Dental University**

- School of Biomedical Science (Master and PhD Program)

**Kanazawa University**

- Bioinformatics and Robotics - Systems Biology research option (Master Program)
- Intelligent Systems and Information Mathematics - Systems Biology research option (Doctoral Program)

**Tokyo Tech- Department of Computational Intelligence and Systems Science**

- Genomic Cybernetics and Synthetic Biology research options (Master and Doctoral Program)

**University of Tokyo**

- Graduate School of Frontier Sciences - Department of Computational Biology
- Graduate School of Frontier Sciences - Department of Complexity Science and Engineering - Complex Systems Group - Complexity and Active Intelligence research option
- Graduate School of Frontier Sciences - Department of Frontier Informatics - Evolution and Complex Systems research option

**NAIST**

- Graduate School of Information Science - Systems Biology research option

**Osaka University**

- Graduate School of Frontier Biosciences
- Graduate School of Information Science and Technology - Department of Bioinformatic Engineering

**Kyushu University**

- Graduate School of Systems Life Sciences
- Graduate School of Computer Science and Systems Engineering - Department of Bioscience and Bioinformatics

**Waseda University**

- Graduate School of Science and Engineering - Multidisciplinary Studies - Major in Integrative Bioscience and Biomedical Engineering

**Tohoku University**

- Graduate School of Information Sciences - Intelligent Control Systems research option

**Weizmann Institute**

- Bioinformatics-Biology Track

**KAIST**

- Department of Bio and Brain Engineering

**POSTECH**

- Graduate School of Interdisciplinary Bioscience and Bioengineering

**Universität Rostock**

- Computational Engineering - Systems Biology research option (Master of Science Program)

**Technical University of Denmark**

- Biocentrum - MSc in Systems Biology

**Telemark University College**

- Systems and Control Engineering Master Program - Systems Biology research option

**Vrije University**

- Systems Biology (Master Program)

**Universiteit van Amsterdam**

- Bioinformatics and Systems Biology Master Programme

**University of London**

- MSc Bioinformatics with Systems Biology

**Chalmers University of Technology And Göteborg University**

- Complex Adaptive Systems (Master Program)
- Bioinformatics and Systems Biology (Master Program)

**The Royal Institute of Technology**

- Master Program in Computational and Systems Biology
- Ph.D. program in Automatic Control - Systems Biology research option

**University of Turku**

- Biological Interactions - Graduate School

**Glasgow University**

- Department of Computer Sciences - Master Program - Systems Biology and Bioinformatics research option

**University of Birmingham**

- MSc Natural Computation - Systems Biology research option

**University College Cork**

- MSc in Applied Science (Computational Systems Biology)

**Universidad Complutense de Madrid**

- Máster en Bioinformática y Biología Computacional

**Universidad CEU San Pablo**

- Master on Computational Biotechnology

**University of Ulster**

- Bioinformatics (Master program)
- The System Biology Regional Network - PhD projects on Systems Biology

**Universidad de Navarra**

- Máster y Doctorado en Ingeniería Biomédica

**UNAM**

- Center for Genomic Sciences - Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas - Computational Genomics Program

**SUNY Stony Brook University**

- BioSystems Group - research opportunities leading to the Ph.D. degree
- Physiology and Biophysics Graduate program

**ETHZ and the University of Zurich**

- Master program in Computational Biology and Bioinformatics
- University Research Priority Program Systems Biology / Functional Genomics - PhD projects on Systems Biology
- Life Sciences Zurich Graduate School (PhD Programs)
- Department of Biosystems Science and Engineering

**Manchester Centre for Integrative Systems Biology**

- Doctoral Training Centre
- Manchester Interdisciplinary Biocentre

**Warwick Systems Biology**

- Doctoral Training Centre

**University College London**

- CoMPLEX (PhD Programme)

**Oxford University**

- Systems Biology Doctoral Training Centre

**The University of Sheffield**

- Computational Systems Biology Group - PhD Opportunities

**International Research Training Group (Berlin-Boston-Kyoto)**

- Genomics and Systems Biology of Molecular Networks

**Max Planck Research School**

- Computational Biology and Scientific Computing

**Harvard University**

- Department of Systems Biology (PhD Program)

**MIT**

- Computational and Systems Biology PhD Program

**Princeton University**

- Graduate Program in Quantitative and Computational Biology

**UC Irvine**

- Mathematical, Computational and Systems Biology (Master and Doctoral Program)

**UC Merced**

- Quantitative and Systems Biology (Master and Doctoral Program)

**UCSD**

- Systems Biology (Graduate Education and PostDoctoral Training)
- Salk Institute and Scripps Research Institute - Plant Systems Biology PhD Program

**UCSF**

- Integrative Program in Complex Biological Systems (Graduate Program)

**CalTech**

- Bioengineering Graduate Program - Synthetic and Systems Biology Sub-Option
- Control and Dynamical Systems Graduate Program - Systems Biology research option

**University of Nebraska, Lincoln**

- Plant Systems Biology Graduate Program

**Virginia Tech**

- Interdisciplinary PhD Program in Genetics, Bioinformatics, and Computational Biology

**Vanderbilt University**

- Department of Molecular Physiology and Biophysics

**University of Chicago**

- Ph.D. program in Biophysical Sciences - Systems Biology and Synthetic Biology options

**Emory University**

- The Computational and Life Sciences Strategic Initiative

**Texas A&M Health Science Center - The College of Medicine**

- Department of Systems Biology and Translational Medicine (MD/PhD Program)

**UT Southwestern Medical Center**

- Molecular Biophysics Graduate Program - Emphasis in Quantitative Biology

**Stanford University**

- Chemical and Systems Biology Department
- BIO-X program

**UCSB**

- Integrative Graduate Education and Research Traineeship Program - Systems Biology research option

**University of Pennsylvania**

- Interdisciplinary PhD Program in Genomics and Computational Biology

**CMU-Pitt**

- Ph.D. Program in Computational Biology

**Arizona State University**

- Computational Biosciences (Master and PhD Program)

**Texas Medical College**

- Interdisciplinary And Cross-Institutional PhD Program in Structural and Computational Biology and Molecular Biophysics

**Boston University**

- Graduate Training Program in Quantitative Biology and Physiology

**Brandeis University**

- Interdepartmental Graduate Program in Quantitative Biology

**Claremont Graduate University**

- PhD in Computational and Systems Biology

**Columbia University**

- Integrated Program in Cellular, Molecular and Biophysical Studies

**Duke University**

- PhD Program in Computational Biology and Bioinformatics

**Rutgers University**

- PhD Program in Computational Biology and Molecular Biophysics

**Indiana University**

- Systems Biology Graduate Program

**Michigan State University**

- Quantitative Biology and Modeling PhD Program

**New York University**

- PhD Program in Computational Biology

**University of Rochester Medical Center**

- Department of Biostatistics and Computational Biology (Graduate Program)

**Northwestern University**

- Master of Science in Computational Biology and Bioinformatics

**UC San Francisco and UC Berkeley**

- Bioengineering Graduate Program - Computational Biology, Bioinformatics and Genomics research option
- Graduate Group in Computational and Genomic Biology

**Rice University**

- Bioengineering Graduate Program - Computational and Theoretical Bioengineering Track

**UC Riverside**

- Bioengineering Graduate Program - BioCellular Engineering research option

**University of Virginia**

- Biomedical Engineering Graduate Program - Computational Systems Bioengineering research option

**University of Washington**

- Bioengineering Graduate Program - Computational and Integrative Bioengineering research option

**Purdue University**

- Biomedical Engineering Graduate Program - Computational and Systems Biology research option

## ANNEXE 8: Références supplémentaires

1. Schrödinger, E. What is life? The Physical Aspects of the Living Cells. [http://whatislife.stanford.edu/LoCo\\_files/What-is-Life.pdf](http://whatislife.stanford.edu/LoCo_files/What-is-Life.pdf) (1944).
2. Watson, J.D. & Crick, F.H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**, 737-738 (1953).
3. Wiener, N. Cybernetics or Control and Communication in the Animal and the Machine. <http://homes.esat.kuleuven.be/~maapc/static/files/CACSD/wiener-cybernetics-excerpts.pdf> (1948).
4. Savageau, M. Biochemical Systems Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology. <http://web.udl.es/usuaris/pg193845/Books/Savageau1976text.pdf> (1976).
5. Kitano, H. Computational systems biology. *Nature* **420**, 206-210 (2002).
6. Kitano, H. Systems biology: a brief overview. *Science* **295**, 1662-1664 (2002).
7. Ideker, T., Galitski, T. & Hood, L. A new approach to decoding life: systems biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **2**, 343-372 (2001).
8. Cassman, M. Barriers to progress in systems biology. *Nature* **438**, 1079 (2005).
9. Bruggeman, F.J. & Westerhoff, H.V. The nature of systems biology. *Trends Microbiol* **15**, 45-50 (2007).
10. Leduc, S. La Biologie Synthétique. <http://www.peiresc.org/bstitre.htm> (1912).
11. Monod, J. & Jacob, F. General conclusions: Telenomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation. [http://llama.mshri.on.ca/courses/Biophysics205/Papers/Monod\\_Jacob.pdf](http://llama.mshri.on.ca/courses/Biophysics205/Papers/Monod_Jacob.pdf) (1961).
12. Cameron, D.E., Bashor, C.J. & Collins, J.J. A brief history of synthetic biology. *Nat Rev Microbiol* **12**, 381-390 (2014).
13. Gibson, D.G., *et al.* Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* **319**, 1215-1220 (2008).
14. Gibson, D.G., *et al.* Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* **329**, 52-56 (2010).
15. Lartigue, C., *et al.* Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science* **317**, 632-638 (2007).
16. Aghion, P., Cette, G., Cohen, E. & Lemoine, M. Crise et croissance : une stratégie pour la France. *Conseil d'analyse économique* (2011).
17. Furhead. Global Innovation Index. (2011).
18. Index-Euro-Metrics. Innovation Union Scoreboard 2010. (2011).
19. Gendre, F., Thiébaud, R. & Weissenbach, J. Plan d'action pour la Biologie des Systèmes et la Biologie Synthétique. (2014).