

Groupe de travail : Bioinformatique, plateformes, séquençage et génotypage

Les questions biologiques auxquelles s'intéresse l'ITMO ont traditionnellement fait appel à la génétique, à la génétique des populations, à l'évolution puis à la biologie moléculaire. La détermination de la séquence des génomes introduit un changement d'échelle. L'annotation des génomes à partir de la séquence permet l'identification de « tous » les gènes et donc la possibilité de mesurer la contribution de chacun d'eux à la réalisation du phénotype. Le séquençage a également eu un impact majeur dans l'appréhension de la diversité biologique des microorganismes. Par ailleurs la disponibilité des séquences de génomes a permis le développement de méthodologies, utilisant notamment les puces à ADN, visant à décrire le fonctionnement cellulaire par des approches globales. Ces méthodes ont par exemple permis de mesurer la variation génétique par l'analyse de SNPs, les analyses de l'expression des gènes ou de l'organisation épigénétique du génome. Ces techniques puissantes trouvaient jusqu'à présent leurs limites pour des raisons de coûts lorsque l'étude portait sur des génomes de grande taille (mammifères, plantes...).

L'utilisation efficace des méthodes de la génomique structurale et fonctionnelle a requis le développement de méthodes de biostatistiques et de bioinformatique pour permettre l'exploitation de la masse de données produites. On notera également que malgré la relative maturité des méthodes de génomique fonctionnelle, nombre de laboratoires ne les utilisent pas encore pleinement du fait de la nécessité d'avoir de bonnes connaissances en bioinformatique et biostatistique et pour des raisons de coût.

Les séquenceurs de seconde génération, apparus récemment, ont un impact majeur dans la résolution de nombreux problèmes en biologie et santé. Ils ont maintenant une capacité de séquençage de l'ordre de 100 gigabases (Gb) par cycle d'exploitation et celle-ci double tous les 6 mois. Pour mémoire, le génome humain, dont la séquence est longue de 3 Gb, a été établi en 2002 pour un coût de 2,7 milliards de dollars. Les séquenceurs actuels permettent d'ores et déjà de déterminer la séquence d'un génome humain pour un coût d'environ 20 k€. Une autre caractéristique importante des nouvelles technologies est qu'elles fonctionnent à partir de seulement quelques nanogrammes d'ADN permettant l'analyse d'échantillons particulièrement précieux provenant par exemple de patients ou d'ADN ancien.

Ces machines ont déjà conduit à des découvertes originales et inattendues, comme par exemple, l'existence d'une transcription divergente de la majorité des gènes chez les eucaryotes. Ces nouvelles technologies permettent également d'explorer en profondeur l'organisation épigénétique des génomes eucaryotes dont on prédit que des anomalies pourraient être responsables de nombre de maladies qui ne s'expliquent pas complètement par la génétique. Enfin, l'augmentation radicale de la capacité de séquençage permet d'explorer en profondeur la biodiversité des microorganismes au travers d'analyses métagénomiques et d'évaluer l'impact des activités humaines sur l'environnement.

Le séquençage de seconde génération produit des volumes de données inhabituels en biologie. L'analyse des données primaires requiert une grande puissance de calcul et le raccordement des machines et ordinateurs par un réseau informatique à très haut débit. Enfin, l'exploitation des données secondaires nécessite le développement ou l'utilisation de méthodes bioinformatiques qui ne sont pas standardisées à ce stade. Cette situation critique ne constitue qu'un avant-goût du futur. Les séquenceurs dits de troisième génération (disponibles d'ici un an) seront capables de déterminer en parallèle la séquence d'un grand nombre de molécules uniques sur de grandes longueurs. Ces séquenceurs vont avoir un double impact sur les analyses bioinformatiques : (i) une simplification des stratégies d'assemblage pour le séquençage *de novo* par exemple ; (ii) une complexification et une augmentation vertigineuses de la quantité des données à traiter car on s'intéressera à un nombre croissant d'espèces différentes, d'organes, de pathologies, etc. On peut parier que

les problèmes d'informatique et de bioinformatique se poseront de manière encore plus aiguë avec les appareils de troisième génération.

Les thématiques de l'ITMO GGB bénéficient déjà de la révolution en cours dans les technologies de séquençage mais la France a pris du retard par rapport à ses concurrents. Nous préconisons que les budgets consacrés aux nouvelles technologies de séquençage soient fortement augmentés et comportent systématiquement trois volets indissociables pour la cohérence du dispositif (i) une part consacrée à l'achat d'appareils ; (ii) une part consacrée au fonctionnement des machines ; (iii) une part en support de l'analyse bioinformatique et biostatistique des données. Ce dernier point implique : (i) le développement de services de bioinformatique et de biostatistique dans les instituts de biologie et au sein de plate-formes centralisées par région; (ii) un accroissement de la formation initiale des jeunes chercheurs et la formation continue des chercheurs dans ces matières ; (iii) la promotion d'une recherche en bioinformatique forte destinée à développer de nouveaux outils capables d'exploiter la capacité des générations à venir de séquenceurs.

Analyse stratégique

Séquençage

Avant de faire l'état des lieux en France, nous voudrions présenter brièvement quelques exemples de grands centres de séquençage étrangers. Le principal centre de séquençage en Europe est le Sanger Centre¹ installé en Grande-Bretagne. Environ 500 chercheurs et techniciens y travaillent. Cependant, tous ne sont pas impliqués dans des projets de génomique. Le centre dispose d'une quarantaine de machines de seconde génération. Un tiers des collaborateurs du centre est constitué de bioinformaticiens. En outre, l'Institut de Bioinformatique Européen² (EBI), situé sur le même campus que le Sanger Centre, dispose de 400 collaborateurs dont les thématiques sont en articulation forte avec celles du centre. Récemment, le gouvernement chinois s'est doté d'un centre de séquençage de classe mondiale au Beijing Genomics Institute³ (BGI). Celui-ci va disposer à lui seul de 128 séquenceurs Solexa et constituer la plus grande plateforme mondiale de séquençage. 500 bioinformaticiens y travaillent. Il existe également aux Etats-Unis plusieurs grands instituts dévolus à la génomique et disposant de plateformes de séquençage importantes.

En France, il existe deux centres, localisés à Evry, dont les missions sont différentes : -Le Génoscope⁴ a pour mission de faire du séquençage de génomes et de la génomique environnementale. Le Génoscope joue un rôle remarquable dans le séquençage *de novo* de génomes entiers avec 3% du total mondial. Cependant, il faut souligner en le regrettant, que le Génoscope ne dispose plus des moyens financiers lui permettant de rester au niveau de la compétition internationale. Il dispose actuellement de trois machines Solexa, une machine Solid et trois machines 454. Il faut noter que le Génoscope n'augmente pas la taille de son parc de machines du fait que son budget ne le lui permet pas de faire fonctionner plus de machines.

-Le Centre National de Génotypage⁵ (CNG) a pour mission principale l'utilisation des techniques de génomique pour l'identification de gènes impliqués dans les pathologies humaines. Bien que les programmes de génotypage fassent auparavant appel aux méthodes utilisant les puces à ADN, le CNG utilise maintenant massivement le séquençage de seconde génération (12 séquenceurs de type Solexa et d'un 454) pour ses programmes comme en particulier l'identification de gènes impliqués dans les cancers par le séquençage du génome d'un grand nombre d'échantillons provenant de patients.

¹<http://www.sanger.ac.uk/research/projects/>

²<http://www.ebi.ac.uk/>

³<http://english.big.cas.cn/>

⁴<http://www.cns.fr/>

⁵<http://www.cng.fr/>

Avant l'apparition de la seconde génération de séquenceurs les technologies utilisées par les deux centres étaient distinctes. Actuellement, ils mettent en œuvre les mêmes types de machines. Il serait donc très pertinent d'étudier un rapprochement des centres pour augmenter la cohérence et l'impact du dispositif.

Outre les deux centres cités, il existait en mai 2010 au moins dix-huit autres plateformes, dont neuf en Régions, disposant d'un ou deux appareils de séquençage de seconde génération. Il faut toutefois remarquer que dans un tiers à la moitié des cas, l'environnement bioinformatique de l'appareil est minimal. On peut se demander quelle sera la capacité des instituts disposant de ces équipements à exploiter les données produites et à conseiller les chercheurs souhaitant faire appel au séquençage massif pour leurs expériences, ceci dans une situation à évolution extrêmement rapide. Pour accompagner ce mouvement, il faut rapidement imaginer comment recruter et faire progresser le personnel spécialisé dédié au fonctionnement efficace de ces sites. Dans cette optique, il est indispensable de proposer une liaison/coordination de ces sites en réseau et avec le Génoscope qui constitue une tête de pont pour la diffusion des avancées technologiques dans le cadre de l'analyse génomique et de la génomique comparative.

Bioinformatique et Biostatistique

Plate-formes

Les plates-formes (PF) de bioinformatique fournissent un service aux chercheurs en biologie pour les accompagner dans la réalisation de leurs projets. Alors que l'Institut Européen de Bioinformatique (EBI) est un grand centre de ressources généralistes, qui offre des accès anonymes génériques et des services d'intégration de données, les PF de bioinformatique ont vocation à faciliter l'accès et l'utilisation des ressources (données et logiciels) et constituent un réseau d'experts locaux interlocuteurs des utilisateurs biologistes et médiateurs entre chercheurs de disciplines différentes. Les laboratoires doivent bien sûr continuer à embaucher des bioanalystes pour traiter en routine leur données haut débit. Cependant, il est nécessaire d'établir des centres de compétences qui développent, organisent et diffusent le savoir-faire nécessaire dans ce domaine extrêmement dynamique. Les PF de bioinformatique françaises sont regroupées dans une structure de concertation et de coordination, le réseau ReNaBi (Réseau National de Bioinformatique)⁶ dont les principales sont labellisées par le GIS IBISA. Il faut noter que les moyens de ReNaBi sont extrêmement faibles (30 k€/an). Contrairement aux autres domaines technologiques couverts par le GIS IBISA, les développements méthodologiques et les prestations en bioinformatique nécessitent avant tout des moyens en termes de ressources humaines. Dans le cadre de la constitution des futures infrastructures européennes pour les sciences biologiques, la France a l'opportunité de proposer une contribution ambitieuse pour la bioinformatique via l'appel d'offre Elixir paru fin avril 2010.

Formation

On peut faire la distinction entre la formation initiale réalisée dans les cursus universitaires/écoles et la formation permanente à construire face à une évolution très rapide de ce secteur. La formation initiale dans la maîtrise des méthodes et des techniques requises pour l'analyse des données génomiques produites à grande échelle est présente dans l'enseignement universitaire, mais reste très nettement insuffisante. Ce déficit de formation souffre entre autres de l'existence d'un nombre limité d'enseignants-chercheurs-formateurs. La formation continue dans analyses génomiques est une demande très forte des chercheurs et enseignant-chercheurs qui relèvent de notre ITMO. Ce qui domine alors, c'est un apprentissage très ciblé : connaissance, utilisation et maîtrise des outils bioinformatiques. Quelques solutions existent mais ne recouvrent souvent que très partiellement les attentes des scientifiques. En voici quelques exemples :

⁶Ancien site <http://www.renabi.fr/> et version en construction <http://renabi.genouest.org>

-Les cours créés par l'EMBO ou la FEBS sont de grande qualité, mais ils s'adressent surtout aux jeunes chercheurs. Leur vocation est européenne et ils ne peuvent accueillir qu'un nombre restreint des participants d'un même pays, en général sur une période courte (10 jours maximum).

-Les ateliers gérés par l'INSERM, des formations gérées par le CNRS ou des plateformes régionales. Elles durent le plus souvent moins d'une semaine.

De manière générale les formations sont courtes avec trop peu de places, peu de possibilités de « feed-back » et peu de perspectives de mettre en pratique les connaissances acquises. On trouvera comment l'Allemagne ou la Grande Bretagne ont essayé de résoudre ce problème dans les références en annexe⁷

Recherche

L'apparition de la bioinformatique à l'intérieur de la biologie est une mutation de grande ampleur. La recherche en bioinformatique s'effectue dans nombre d'organismes de recherche (Universités, CNRS, INRA, INRIA, INSERM, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, etc.), mettant la France au 3^{ème} rang dans le domaine en Europe après L'Allemagne et l'Angleterre, avec une forte originalité dans les développements méthodologiques. Le GdR de Bioinformatique Moléculaire (www.gdr-bim.u-psud.fr) fédère un grand nombre des équipes de cette communauté, dans les différentes disciplines : Biologie, Informatique, Mathématiques, Physique principalement. Il rassemble environ 100 équipes, totalisant plus de 1000 chercheurs et enseignants-chercheurs (50% statutaires, 50% doctorants, post-doctorants).

L'enjeu majeur de la recherche en bioinformatique est de comprendre comment assister le biologiste, l'agronome ou le médecin dans la modélisation et la compréhension au niveau moléculaire d'un comportement particulier sur lequel on dispose de données brutes massives et également de connaissances plus ou moins bien formalisées que l'on doit intégrer dans les méthodes d'analyse. L'opportunité de disposer d'un cadre rationnel pour expliquer les grands équilibres physiologiques et leurs déplacements au sein des cellules, jusqu'au niveau moléculaire, en élucidant les différents types d'interaction qui interviennent entre les éléments cellulaires et avec l'environnement ne deviendra une réalité qu'en multipliant les recherches méthodologiques sur ces systèmes extrêmement complexes, en relation avec les laboratoires de biologie. Les notions de robustesse et de régulation sont des enjeux de formalisation importants si l'on veut à plus long terme espérer effectuer un contrôle stable, voire une réparation des dysfonctionnements du vivant. Les recherches visant à exploiter au mieux les infrastructures informatiques (calcul distribué, many cores, GPU, FPGA) vont également s'imposer en bioinformatique pour faire face au déferlement des données. Les sources de connaissances du vivant se multiplient également et posent cette fois des questions d'organisation, de normalisation et d'intégration.

Propositions d'action

Les recommandations qui suivent visent à permettre à la recherche Française en génomique, génétique et bioinformatique de participer à la course internationale grâce à un effort massif qui mettra à disposition de la communauté des moyens de séquençage importants adossés à une bioinformatique forte aussi bien dans le développement de nouveaux outils que dans l'analyse des données. L'autre axe sur lequel devront porter les efforts est celui de la formation (i) des biologistes et des bioinformaticiens dans les écoles et les universités et (ii) la formation permanente des chercheurs en activité dans les laboratoires. Les différentes actions détaillées ci-dessous, bien que déclinées en thèmes différents, doivent se voir comme un tout indissociable.

⁷ [Counsell \(2003\) Briefings Bioinformatics 4:7-21; Koch et Fuellen \(2008\) Briefings Bioinformatics 9:232-242.](#)

Séquençage

Il est impératif que la communauté scientifique Française dispose toujours d'un centre de séquençage de taille européenne, voire mondiale. Il faut donc accroître la force de frappe du Génoscope en augmentant très fortement son budget destiné au séquençage proprement dit (machines et fonctionnement), et en renforçant ses équipes de bioinformatique. L'allocation d'une part plus importante de cette augmentation budgétaire, aux grands projets soumis à la procédure d'appel d'offre, suscitera, dans la communauté ITMO GGB l'émergence de projets novateurs, beaucoup d'entre eux devant se situer à l'échelle de l'Europe. Comme indiqué plus haut, la mission du Génoscope est de faire du séquençage de génomes et de la génomique environnementale à grande échelle, la génomique fonctionnelle relevant plus de la responsabilité des équipes en association avec les plateformes locales de séquençage. Le Génoscope, grâce à la visibilité qu'il a acquise au cours des ans, sert de « beta-testeur » d'instruments en Europe. En renforçant l'assise budgétaire du Génoscope, celui-ci pourra continuer, et encore plus fortement, à participer aux développements technologiques et expérimentaux et les diffuser dans la communauté française. Son rôle de référence et son impact pour la dissémination de l'information au niveau des plateformes régionales seront là aussi plus importants. Le Génoscope doit être l'un des supports technologiques forts à une recherche d'excellence en biologie et en médecine.

On peut parier que les coûts baissant, un nombre toujours plus important de sites disposeront de séquenceurs. Il est en effet relativement facile d'obtenir des financements pour des équipements mais pas pour le fonctionnement. Cependant, le nombre de sites où ces machines se trouveront dans un environnement permettant leur pleine exploitation et capables d'évoluer vers la troisième génération de séquenceurs est restreint. Nous préconisons de ne soutenir que les sites ayant la capacité à exploiter pleinement les séquenceurs de seconde génération, grâce à un dispositif intégrant à la fois des aspects d'analyse (lien avec la communauté bioinformatique) et d'interprétation (lien avec la communauté des biologistes). Ces centres auront vocation à développer des programmes à façon, d'échelle intermédiaire, proposés par les biologistes. Les principales applications seront notamment celles destinées à l'exploration fonctionnelle des génomes, leur évolution et à la caractérisation de la biodiversité, dont les méthodes doivent être adaptées au problème posé. Il est indispensable que les sites choisis pour constituer les plateformes de taille intermédiaire soient associées étroitement à des forces en bioinformatique, bioanalyse et biostatistique importantes car les applications traitées en biologie en haut débit sont par nature complexes et exigeantes en calculs. Un lien étroit entre bioinformaticiens et biologistes pour l'exploitation des données est un point essentiel pour le succès des projets de génomique. Ces sites devront former un réseau entre eux et travailler en lien avec le Génoscope pour partager leurs expériences, méthodes et développements aussi bien pour la production de séquence que pour leur exploitation.

Certains instituts de recherche pourraient être tentés de se doter de séquenceurs à haut débit malgré la difficulté à mettre en œuvre ces instruments, leur coût de fonctionnement et la difficulté à faire évoluer les technologies. Une alternative possible pourrait être de placer des machines achetées par les instituts qui le souhaiteraient au Génoscope ou dans des centres de séquençage sélectionnés pour la qualité de leur environnement. L'avantage serait de permettre de meilleurs plans de charge des instruments et de faire évoluer ces machines au sein de parcs.

Les coûts de fonctionnement du séquençage sont importants, cela malgré la diminution des prix car le nombre d'échantillon augmente. Il nous semble important que ceux-ci soit pris en compte par les équipes lors de leur demande de financement.

Bioinformatique et Biostatistique

Plate-formes

Les besoins en Bioinformatique sont critiques, à tous les niveaux, et malgré les efforts concédés, la Biologie souffre d'un sous-dimensionnement chronique des structures

d'analyse et de calcul à associer à une production massive de données. Le but doit être de recruter plusieurs centaines de bioinformaticiens dans les 10 ans à venir, pas quelques dizaines comme dans les dix dernières années.

La constitution d'un pôle national de bioinformatique n'est pas la réponse au besoin de bioinformatique des biologistes (même si un institut français pourrait avoir des retombées positives sur la communauté). En revanche la constitution de plates-formes locales (respectant : composante recherche, masse critique, implantation locale forte, activités de formation) est un modèle qui a fait ses preuves à condition de veiller à la coordination de l'ensemble. Les moyens devraient selon nous être affectés en priorité à la consolidation du réseau ReNaBi, en lui adossant une structure juridique (Etablissement porteur, GIP, ...) et une structure de gouvernance claire, capable d'être active dans le cadre européen et gérer des financements et du personnel temporaire (Elixir). Ceci supposera, en plus des investissements, un engagement des instituts en termes de personnel permanent pour assurer la coordination (prioritaire) et la consolidation du dispositif. Les plate-formes de ReNaBi doivent bénéficier d'une labellisation nationale et viser la certification qualité Iso9001. Elles doivent également être adossées à une structure de recherche en bioinformatique et se situer dans un environnement de laboratoires de biologie et plate-formes haut débit avec lesquels elle établit des projets, condition sine qua non pour maintenir son niveau d'excellence (créativité, attractivité, formation...).

Au niveau des équipements, un dispositif comme le grand emprunt devrait favoriser la mise à niveau des plate-formes, à condition de prévoir un volant d'ingénieurs à hauteur de 30% des sommes engagées, nécessaire pour l'exploitation des machines. Le fonctionnement en réseau doit être favorisé (aspects grilles et calcul distribué), en lien avec des structures comme l'IDG en France et EGI (ex EGEE) au niveau européen. Nous suggérons que l'ANR veille à ce que les projets relevant de l'analyse des données génomiques associent les plates-formes de bioinformatique au montage des dossiers, en particulier pour les demandes de CDD (par ex. lien au niveau de l'appel d'offre ANR vers le site WEB ReNaBi permettant aux biologistes de prendre connaissance des compétences des PF et rapidement identifier les plus pertinentes, overhead standard à 10 ou 15% des coûts pour la partie bioinformatique). Les plate-formes devraient également proposer des partenariats avec les industriels, soit en tant que clients des services (club utilisateurs comme à l'EBI) ou en accompagnement de start-ups en bioinformatique.

Les formations

Pour inverser graduellement le déficit d'enseignement en bioinformatique, on peut suggérer des stratégies d'actions :

- Le Ministère n'accorderait la validation des cursus de Biologie offerts par chaque Université que si un nombre minimal d'ECTS sont consacrées à la bioinformatique et à la biostatistique au niveau L et au niveau M.
- Le nombre d'ECTS requises par les ED pour obtenir le doctorat serait assujetti à une règle similaire.
- L'augmentation du nombre d'enseignants-chercheurs sur des profils « analyses génomiques », bioinformatique et biostatistique doit être accélérée.

Comme signalé ci-dessus, la formation continue dans analyses génomiques est une demande très forte des chercheurs et enseignant-chercheurs qui relèvent de notre ITMO. Ce qui domine alors, c'est un apprentissage très ciblé : connaissance, utilisation et maîtrise des outils bioinformatiques. Les universités peuvent jouer un rôle centralisateur utile dans ce domaine face à la disparité de fonctionnement des instituts. L'effort de formation permanente devra également s'appuyer sur ReNaBi.

Quelques pistes à explorer :

- Mise en place de formations locales sous forme de cours à raison d'un jour par semaine sur une période de 3 à 4 mois ; ceci donnerait un temps raisonnable pour l'assimilation, une possibilité de feed-back, une acquisition progressive des connaissances une mise en pratique de ces connaissances sur les thématiques biologiques de l'équipe.

- Enseignement à distance qui pourrait permettre peut-être d'augmenter le nombre d'élèves par professeur. L'enseignement à distance aurait également l'avantage d'éviter les déplacements. Une possibilité est de se baser sur ce qui existe déjà aux US (voir par exemple le cours de la NYU <http://www.med.nyu.edu/rcr/rcr/btr/complete.html>) et de l'adapter aux besoins des chercheurs.

Recherche :

D'une manière générale, l'interdisciplinarité est mise en avant de façon positive dans la politique scientifique actuelle. Toutefois, il y a un réel problème de reconnaissance de l'activité pluridisciplinaire des chercheurs, en particulier des jeunes, dans des commissions d'évaluation et de recrutement disciplinaires. Il est donc nécessaire de soutenir la pluridisciplinarité dans les instances, en particulier de conserver et généraliser les commissions pluridisciplinaires.

Au niveau des appels ANR, dans la majorité des cas, il faut s'adresser au programme blanc, qui est structuré en comités d'évaluation disciplinaires, le projet n'étant alors jamais évalué dans sa globalité ou de manière aléatoire. Nombre de chercheurs du domaine militent pour un appel spécifique pour la bioinformatique, à l'interface biologie-informatique-mathématiques sans limitation thématique, afin de donner clairement la priorité au développement de cette recherche. Même si l'on reste dans le cadre d'un appel blanc ouvert, il faudrait prévoir une commission spécifique à l'ANR.

A haut niveau, quelques mots clés à mettre en avant pour cette recherche : analyse de données de séquençage haut débit, biologie intégrative, biologie des systèmes, biologie synthétique, génomique comparative, annotation fonctionnelle, calcul intensif.

Annexe : Besoins correspondant à des problèmes critiques en bioinformatique

- 1) Gestion et stockage de masses de données : indexation, standardisation des formats, interopérabilité, + intégration, ontologies, confidentialité et sécurité, visualisation, curation.
- 2) Recherche avancée en analyse de séquences et structures : génomique comparative (de l'espèce à l'individu), comparaison intensive, prédiction de structures (petits ARN, docking..), pharmacogénomique.
- 3) Analyse statique et dynamique de réseaux : multi échelle, grande taille, couplages modélisation/ expérimentation, Inférence de topologie et reconstruction de réseaux à partir de données, raisonnement automatique, lien avec l'évolution, environnement de programmation pour des modèles de dynamique cellulaire, design de contrôleurs biologiques.
- 4) Du génotype au phénotype : Mise en correspondance images / données génomiques (RMN/SNP, QTL), prédiction des phénotypes cliniques, couplage de modèles (ex : régulation génétique et écologique).
- 5) Génomique environnementale : métagénomique, modéliser l'interaction avec l'environnement, des individus aux populations, Analyser la fonction à l'échelle de la communauté (niches).
- 6) Biologie synthétique et Laboratoires sur puces : nano et micro-technologies, expérimentation sur puces.
- 7) Modéliser l'évolution.