

## Dans l'ombre du génie génétique : le génie métabolique

Benjamin Raimbault\* 

Sociologie des sciences et des techniques, IFRIS, UMR Cermès 3, Champs-sur-Marne, France

Reçu le 7 janvier 2020. Accepté le 1<sup>er</sup> avril 2021

Dans son article, l'auteur part du constat que les sciences humaines et sociales ont essentiellement analysé la biologie moderne au travers d'une vision informationnelle centrée sur l'ADN et les techniques de l'ADN recombinant. Dans ce cadre, l'auteur décrit la façon dont un domaine scientifique peu étudié, l'ingénierie chimique, s'est développé, dans les années 1980, à partir de la biologie moléculaire. Cette discipline, qui peut être vue comme une prise de distance vis-à-vis de la biologie moléculaire, voire une revanche de la biochimie, se caractérise par son côté résolument applicatif, tourné vers l'industrie. Au-delà de cette étude de cas, ce travail de sociologie des sciences et des techniques a comme intérêt de montrer que la réduction de la biologie moderne à la biologie de l'ADN a conduit à négliger l'étude de disciplines reposant sur des ontologies différentes, comme celle étudiée ici ou la biologie structurale, par exemple.

La Rédaction

**Résumé** – Cet article se propose d'interroger la réduction du processus de molécularisation du vivant à sa dimension informationnelle à partir des années 1970-1980 en réintégrant une ontologie chimique du vivant qui se caractérise par la centralité des questions de production et une grande proximité avec l'industrie. La mise en visibilité et la caractérisation d'une molécularisation chimique du vivant sont enquêtées à partir de la naissance et la stabilisation d'un domaine scientifique peu connu : l'ingénierie métabolique. Pour cela, nous nous appuyons sur un travail associant analyse scientométrique d'un corpus de 6 288 articles scientifiques, traitement d'archives d'un centre de recherche ainsi qu'une série d'entretiens semi-directifs avec plusieurs figures fondatrices de l'ingénierie métabolique.

**Mots clés** : technologies / recherche / molécularisation du vivant / biochimie / relations sciences-industrie

**Abstract – Metabolic engineering. In the shadow of genetic engineering.** This article aims to question the reducing of the process of molecularization of life to its informational dimension from the 1970s and 1980s through reintegration of a chemical ontology of life. The characteristic feature of this chemical ontology is the centrality of production issues and a high proximity with industry. Our paper investigates the visibility and characterization of chemical molecularization of life from the birth and stabilization of a little-known scientific field, namely metabolic engineering. To this end our work combined a scientometric analysis of a corpus of 6,288 scientific papers, archives from a research center and a series of semi-structured interviews with several key figures in metabolic engineering. Through the study of this scientific field, we describe a chemical molecularization of life process, a) based on classical entities in biochemistry (enzymes, metabolic pathways), b) supported by innovation policies inspired from chemical engineering and c) involving scientists highly committed with industry, as in chemical engineering. Chemical molecularization has expanded in the shadow of informational molecularization, which is not ignored, but 'integrated' as resources for maintaining the competitiveness of existing industries, innovation policies and scientific practices.

**Keywords:** technologies / research / molecularization of life / biochemistry / relations between science and industry

\*Auteur correspondant :  
[raimbault.benjamin6@gmail.com](mailto:raimbault.benjamin6@gmail.com)

### Encadré 1. Vue d'ensemble du domaine à partir de l'analyse scientométrique

Parmi les 6 288 publications du corpus analysées, les deux tiers sont des articles académiques publiés en premier lieu dans *Metabolic Engineering*, le journal historique du domaine qui regroupe plus de 10 % des publications, et plus largement dans des revues internationales spécialisées (*Microbial Cell Factories*) ou et/ou prestigieuses (*PNAS*, *Current Opinion in Biotechnology* et dans une moindre mesure *Nature* ou *Science*). Les États-Unis, avec 2 269 publications (plus d'un tiers de la production totale), sont de loin le premier producteur d'articles suivis par la Chine (15 %), l'Allemagne (10 %) et la Corée du Sud (7 %). La France n'arrive qu'à la dixième position derrière l'Inde.

La population des 14 500 auteurs du corpus a été discriminée afin d'étudier la distribution du capital scientifique selon trois indicateurs : (1) la centralité des auteurs (un indicateur fréquemment utilisé dans l'analyse de réseau pour identifier dans quelle mesure un nœud est susceptible d'être un point de passage pour d'autres nœuds dans un réseau) ; (2) l'impact cumulatif de leurs publications dans le corpus ; (3) leur productivité (nombre d'articles dans le corpus) (Raimbault, 2018). Au regard du produit des deux premiers indicateurs, la population se révèle extrêmement stratifiée et il est possible de distinguer une frange supérieure d'une trentaine d'individus dotés d'un capital scientifique bien supérieur aux autres auteurs (sur les 14 500 auteurs environ, plus de 14 000 ont un score 1 000 fois inférieur au premier auteur). Comme dans bien d'autres domaines scientifiques émergents, ce résultat confirme que l'institutionnalisation d'un domaine est guidée par un petit groupe d'individus (Mullins, 1972). Les individus de cette frange supérieure ont principalement été formés à l'ingénierie chimique, même s'il faut également relever la présence de plusieurs scientifiques issus de domaines de la biologie appliquée (microbiologie, sciences de l'alimentation, agronomie, physiologie des plantes). Enfin, ces individus sont particulièrement actifs dans l'institutionnalisation du domaine (création de journaux, organisation de conférences internationales).

Tout au long de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, la biologie moléculaire s'impose progressivement comme la discipline scientifique reine, empruntant et renouvelant par la même occasion la forme de l'autorité scientifique détenue auparavant par la physique théorique<sup>1</sup>. On s'accorde aujourd'hui pour dire que l'origine de la biologie moléculaire est buissonnante en préférant parler d'un processus de molécularisation des sciences du vivant qui parcourt le siècle dernier et transforme en profondeur les ontologies, les pratiques, les organisations et les collectifs, les politiques des sciences, les économies [notamment morales] (Morange, 2013 ; Gaudillière, 2002). Les macromolécules (ADN, RNA, protéines) sont au cœur de ce processus, non seulement comme objets d'étude mais aussi comme entités fondamentales pour expliquer les phénomènes biologiques et reconfigurer l'habitus des biologistes. L'analyse récente de la molécularisation du vivant est ainsi souvent restreinte au déploiement d'une ontologie informationnelle du vivant, des infrastructures qui permettent son expression et des controverses associées (test génétique, bases de données, organismes génétiquement modifiés).

Cet article se propose d'interroger la réduction du processus de molécularisation du vivant à sa dimension informationnelle dans les travaux de sciences sociales en réintégrant une ontologie chimique du vivant qui se caractérise par la centralité des questions de production et une grande proximité avec l'industrie. Abondamment mobilisé en philosophie pour désigner l'étude de l'être en tant qu'être, le terme d'ontologie est ici pris dans

l'acception qu'on lui donne dans les études sociales des sciences pour désigner « des visions du monde partagées qui résultent des pratiques matérielles et techniques de différents groupes sociaux » (Sismondo, 2015) délimitant les entités pertinentes du vivant. Si le nombre des ontologies du vivant n'est pas infini, la littérature insiste sur leur pluralité (le vivant d'abord vu comme information, comme énergie ou comme matière, par exemple) mais aussi sur leur caractère historique et évolutif (Hacking, 2002). Après une rapide synthèse de la manière dont l'étude du processus de molécularisation a été réduite aux biotechnologies à ADN à partir des années 1980, nous montrerons la diversité des processus de molécularisation en retraçant les grandes étapes de développement d'un domaine scientifique – l'ingénierie métabolique. Nous proposons ainsi une analyse à l'échelle intermédiaire articulant de façon fine les dimensions épistémique, sociale et politique constitutives du processus de molécularisation.

Pour cela, nous nous appuyons sur un travail associant l'analyse scientométrique d'un corpus<sup>2</sup> de 6 288 articles scientifiques, le traitement d'archives d'un centre de recherche (le Biotechnology Process Engineering Center [BPEC] du Massachusetts Institute of Technology [MIT]) ainsi qu'une série d'entretiens semi-directifs avec plusieurs figures fondatrices de l'ingénierie métabolique (Encadré 1).

<sup>1</sup> Cette recherche est issue d'un travail de thèse sur la bioingénierie mené entre 2012 et 2018 (Raimbault, 2018). Une partie des résultats a été discutée lors de l'école doctorale de l'IFRIS organisée à Marseille en 2017.

<sup>2</sup> Le corpus est issu de la base de données *Web of Science* où il a été construit à partir de la requête simple « TS=metabolic engineering ». Les données ont ensuite été analysées grâce à la plateforme CorText et avec l'aide de Jean-Philippe Cointet sur la base d'une méthodologie détaillée dans nos travaux antérieurs (Raimbault *et al.*, 2016).

## Dans l'ombre du « tournant biotech » ? L'invisibilisation d'une ontologie chimique du vivant

Dans les études sociales des sciences concernant l'évolution des sciences du vivant au XX<sup>e</sup> siècle, il est commun de souligner qu'un basculement s'opère au tournant des années 1980 avec le développement des techniques de modification de l'ADN. Au-delà des aspects historiques, ce « tournant biotech » sépare deux manières d'analyser les sciences du vivant que nous résumons à grands traits ici. En ce sens, l'ambition n'est pas de tendre à l'exhaustivité mais de montrer qu'avec le développement des techniques de modification de l'ADN se développe une « myopie épistémique » (Claeys-Mekdade, 2006) qui délaisse la diversité des formes d'appropriation de la biologie moléculaire et participe paradoxalement à renforcer une ontologie informationnelle du vivant. Aussi, il s'agit de revenir sur les principaux travaux abordant l'essor de la biologie moléculaire et le développement du génie génétique pour mieux souligner en quoi l'historiographie a délaissé la tradition chimique du vivant au profit de la tradition informationnelle.

### De la découverte de la structure de l'ADN à la constitution de la biologie moléculaire

Les travaux étudiant la biologie à la sortie de la Seconde Guerre mondiale se concentrent principalement sur la genèse de la biologie moléculaire et de la constitution d'un nouveau paradigme informationnel pour la biologie. Leur objectif est de retracer les étapes de l'ascension fulgurante de la biologie moléculaire qui est consacrée par l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine à Watson et Crick en 1962 puis à Jacob, Lwoff et Monod trois années plus tard pour leurs travaux sur la régulation génétique. À travers des monographies fouillées, les historiens insistent alors sur la matérialité des pratiques, l'hétérogénéité des disciplines concernées et l'institutionnalisation d'une discipline aux frontières de la sphère politique (Abir-Am 1992). Bruno Strasser (2003) souligne ainsi que la publication en 1953 de Watson et Crick exposant la structure en « double hélice » de l'ADN fut loin de susciter un enthousiasme massif de la part des communautés scientifiques au moment de sa parution. Les historiens de cette période montrent que ce furent essentiellement des physiciens et des mathématiciens qui prirent au mot certaines métaphores de l'article des jeunes scientifiques britanniques pour proposer de véritables hypothèses fondées sur les

théories cybernétiques alors très en vogue<sup>3</sup>. Les diverses propositions échouent cependant à « craquer » le code et à intéresser les biologistes expérimentaux (microbiologistes, physiologistes, biochimistes). Entre 1953 et 1961, des biochimistes se familiarisent cependant au cadrage informationnel qui transforme leurs représentations traditionnelles des macromolécules : de substances chimiques, elles deviennent également inscriptions textuelles<sup>4</sup>.

Ces récits de l'avènement de l'informatisation du vivant à travers l'essor de la biologie moléculaire doivent être nuancés à deux niveaux. D'une part, les nombreuses études historiographiques sur cette période montrent que l'ontologie informationnelle du vivant ne s'impose pas d'elle-même indépendamment des ontologies existantes. Aux États-Unis, au Royaume-Uni et en France, on assiste à une convergence<sup>5</sup> des cadres et des objets<sup>6</sup> épistémiques entre biologistes moléculaires et biochimistes (on parlera alors de biochimie molécularisée) qui s'accompagne d'une autonomisation de la biochimie vis-à-vis des cliniciens. La molécule d'ADN devient alors le support chimique de l'information, entraînant également une

<sup>3</sup> Un des exemples les plus connus, décrit par l'historienne Lily Kay, est la fondation, par le cryptographe George Gamow, du RNA Tie Club, un groupe de 20 scientifiques qui cherche à résoudre le « *diamond code* » (Kay, 1998). Ce problème mathématique peut s'énoncer de la sorte : comment, à partir de la séquence de quatre bases azotées distinctes, on arrive à la synthèse de protéines composées de 20 acides aminés différents.

<sup>4</sup> Les travaux historiographiques montrent que ce second temps est marqué par l'appropriation du problème initialement formulé par le Tie Club par les biochimistes qui « cassent » le code génétique depuis la mise en place d'expériences de paillasse mettant en évidence la tension entre le concept d'information et celui de forme (structure de la molécule d'ADN) [Kay, 2000].

<sup>5</sup> Cette convergence est le fruit de stabilisations locales de la biologie moléculaire, que ce soit à Cambridge (De Chadarevian), entre Boston et Cambridge, à Berkeley (Creager, 1996), à Paris (Chadarevian et Gaudillière, 1996) ou encore à Genève (Strasser, 2006). De plus, cette convergence est simultanée pour les cas américains et britanniques, conjointe pour les Français.

<sup>6</sup> Gaudillière (2002) insiste notamment sur l'importance de l'ARN messager comme objet frontière pour la stabilisation de réseaux de pratiques français dans les années 1960, au-delà d'une détermination de l'action de la commission biologie moléculaire mise en place par la Délégation générale à la recherche scientifique et technique (DGRST).

matérialisation et une réduction du gène<sup>7</sup> à la séquence d'ADN au cœur du dogme central de la biologie (ADN->ARN->protéine) (Bonneuil, 2015). Cette convergence est jalonnée de conflits récurrents opposant des biologistes moléculaires, dont les manières de raisonner dérivent de la génétique et des mathématiques centrées sur le caractère informationnel des macromolécules, à des biochimistes membres d'une communauté établie qui donnent un poids considérable aux résultats de paillasse ainsi qu'aux petites molécules et au métabolisme. D'autre part, même si l'historiographie de la biochimie du XX<sup>e</sup> siècle est dominée par un intérêt pour les macromolécules (protéines, acides nucléiques, enzymes)<sup>8</sup>, l'étude du rôle des petites molécules n'est pas totalement désertée. Citons à cet égard le travail notable de Frederic Lawrence Holmes qui – avec une biographie de Hans Krebs au plus près des pratiques de laboratoires – offre le récit de la découverte du cycle de l'acide citrique dans l'entre-deux-guerres (Holmes, 1994).

### Tournant biotechnologique et réductionnisme autour de l'ADN

Le développement des sciences du vivant et leurs interactions avec les différents mondes sociaux à partir des années 1970-1980 attirent des sociologues et des historiens au-delà des spécialistes de la biologie. Le développement du génie génétique est un véritable laboratoire pour les sciences sociales pour caractériser les transformations des modes de production des savoirs dans un contexte de libéralisation et de globalisation de l'économie qui place les sciences au cœur de sa dynamique. Avec l'essor des biotechnologies à ADN, on parle alors de « tournant biotechnologique » en référence à la discontinuité qui s'opère conjointement dans les sciences du vivant et au sein des sociétés et que l'on peut résumer en quatre points. Premièrement, un ensemble de pratiques de manipulation de l'ADN associées à un champ lexical de l'ingénierie et au

développement massif de l'utilisation des bases de données et de l'informatique apparaissent et deviennent progressivement des compétences incontournables pour les laboratoires de biologie. Deuxièmement, un environnement réglementaire, institutionnel et politique encourageant l'application rapide de la recherche vers des problèmes appliqués et la commercialisation des inventions industrielles et académiques se développe. Troisièmement, on assiste à l'essor du financement des activités de recherche en biotechnologie via le capital-risque et/ou la mise en place d'une politique très incitative de la part des principaux pays industrialisés. La figure du scientifique qui s'impose dans la littérature est celle du scientifique entrepreneur promoteur des normes d'adaptabilité, de connectivité et de gestion des risques et incarnant la nouvelle alliance public/privé (Cooper, 2008). Enfin, quatrièmement, la biologie est décrite comme entrant dans la « *Big Science* », c'est-à-dire la constitution de grands collectifs de recherche centralisés, avec homogénéisation des pratiques, développement d'une instrumentation lourde et apparition de projets de politiques scientifiques d'ampleur (Peerbaye, 2004 ; Gaudillière et Rheinberger, 2004).

Le tournant biotechnologique est alors étudié comme révélateur d'un changement de régime de production de savoir et les travaux sur les pratiques scientifiques et les rivalités entre domaines se font plus rares. L'importance prise par l'analyse des manières dont les biotechnologies sont traitées s'accompagne d'une réduction du contenu des biotechnologies et du processus de molécularisation à l'ADN. Si la plupart des travaux évoqués un peu plus haut insistent sur le travail épistémique et politique ainsi que sur les pratiques effectives des scientifiques dans les tentatives de transformation de la biologie en science de l'information, les rivalités entre ontologies du vivant ne sont guère évoquées. Cette réduction est en partie liée aux caractéristiques institutionnelles des programmes des biotechnologies à ADN qui – à partir du projet Génome humain – mobilisent de manière systématique les sciences sociales en vue d'anticiper les conséquences sociales des nouvelles technologies<sup>9</sup>. Cette approche a un coût qui est de délaissier la diversité des savoirs et des modalités d'appropriation des différents domaines des sciences du vivant de la biologie moléculaire, alors même que les travaux sur l'origine de cette dernière ont montré l'importance des relations, souvent conflictuelles, entre disciplines. La rivalité entre biochimistes et

<sup>7</sup> Beurton *et al.* (2000) ajoutent que la biologie moléculaire entraîne une double rupture dans la notion de gène. La structure chimique de l'ADN permet de rendre compte des mécanismes de répllication et de la relation entre génotype et phénotype.

<sup>8</sup> En 1978, la New York Academy of Sciences organise un symposium rassemblant une vingtaine d'historiens spécialisés dans la biochimie moderne, dont P.R. Srinivasan, Joseph S. Fruton et John T. Edsall. L'événement rassemblant principalement des chercheurs anglosaxons aborde les développements récents de la biochimie en quatre thématiques : (1) structure des protéines, (2) métabolisme des protéines et des acides aminés, (3) synthèse des protéines et acides aminés essentiels, (4) détermination des acides nucléiques dans la structure des protéines.

<sup>9</sup> Ce projet – baptisé ELSI pour 'ethical, legal and social implications' – fournit des ressources importantes aux sciences sociales mais participe également à leur focalisation sur l'informatisation de la biologie et ses conséquences. Pour une analyse de ce programme dans les sciences sociales contemporaines, nous renvoyons aux travaux de Sara Angeli Aguiton (2014).

biologistes moléculaires, par exemple, ne marque pas seulement l'effacement d'une communauté de praticiens et de lieux mais également celui d'entités biologiques (le métabolisme, les petites molécules) et plus largement d'une ontologie du vivant fondée sur la structure chimique de la molécule non réduite à l'information, qui conserve pourtant toute sa pertinence, comme nous allons le montrer.

En résumé, l'intensité de la production historiographique sur l'émergence de la biologie moléculaire associée à la manière dont le génie génétique devient un cas paradigmatique pour la transformation des modes de production de savoirs conduit à occulter les travaux historiographiques existants sur la tradition chimique au sortir de la Seconde Guerre mondiale. Une des conséquences directes est que l'on sait peu de choses sur la mise en ingénierie du vivant lorsque ce dernier n'est pas saisi comme information. Il semblerait que l'historiographie soit muette face à l'intérêt des ingénieurs chimistes vis-à-vis de la biologie, là où les témoignages sur l'investissement des physiciens au sortir de la Seconde Guerre mondiale sont nombreux. La suite de cet article se propose de répondre en partie à cette invisibilisation en mettant à jour la genèse de l'ingénierie métabolique.

## Une molécularisation chimique du vivant : le cas de l'ingénierie métabolique

Au début des années 1990, alors que le tournant biotechnologique semble faire basculer les sciences du vivant vers les sciences de l'information, un groupe d'ingénieurs chimistes s'organise et publie une série d'articles programmatiques pour formaliser une nouvelle discipline scientifique qu'ils appellent ingénierie métabolique. Ce nouveau domaine est un espace où se donne à voir un processus de molécularisation fondé sur l'ontologie chimique du vivant. Cette molécularisation chimique du vivant n'est pas que conceptuelle, elle hérite du caractère « impur » de la chimie – plus particulièrement du génie chimique – qui se traduit par le dénigrement relatif des savoirs théoriques de la discipline vis-à-vis de la physique et de la biologie, le caractère indissociable de l'établissement des faits scientifiques et du développement d'applications technologiques ainsi que par la participation de l'industrie à l'élaboration de ces savoirs (Bensaude-Vincent et Simon, 2008, p. 3).

## L'enzyme contre l'ADN : biologiser le génie chimique et actualiser la théorie enzymatique du vivant

Le terme d'ingénierie métabolique est introduit par James Bailey (1991), ingénieur biochimiste de Caltech

qui, dans un article fondateur publié dans *Science*, définit l'ingénierie métabolique comme « l'amélioration des activités cellulaires par la manipulation des fonctions enzymatiques, de transport et de régulations de la cellule à travers l'utilisation des technologies d'ADN recombinant ». Cette définition place les fonctions enzymatiques au cœur du programme de recherche des ingénieurs du métabolisme et signe le fait que l'enzyme devient l'opérateur principal du travail d'articulation entre le génie chimique et la biologie qui prend forme au début des années 1990 autour de l'ingénierie métabolique.

D'une part, les ingénieurs du métabolisme – formés pour la plupart à l'ingénierie chimique – biologisent le paradigme fondateur du génie chimique en faisant de l'enzyme l'analogue biologique de l'opération unitaire, c'est-à-dire l'opération de base en chimie industrielle dont la combinaison permet de décomposer un procédé de fabrication industrielle en une série d'opérations simples et standardisées (Ndiaye, 2001). Pour les fondateurs de l'ingénierie métabolique, le vivant se définit par son métabolisme qui se décompose en différentes « voies » assurant les étapes de transformation de la matière depuis une molécule « entrée » vers une molécule « sortie ». Chacune de ces étapes biochimiques est catalysée de manière spécifique par une enzyme, une protéine produite par les micro-organismes via l'expression de certains gènes. La catalyse effectuée par l'enzyme est alors considérée comme le pendant biologique de l'opération unitaire même si elle est dotée d'une plus grande spécificité et d'une meilleure capacité de contrôle que ne peut l'être l'opération unitaire. Ainsi, comme le fait remarquer l'une des principales figures du domaine, Gregory Stephanopoulos :

« L'ingénierie métabolique offre l'un des meilleurs moyens d'engager utilement les ingénieurs chimistes dans la recherche biologique, car elle permet l'application directe des principaux thèmes de la cinétique, du transport et de la thermodynamique à l'analyse des réactions des réseaux métaboliques. Dans ce contexte, ces derniers peuvent être considérés comme des usines chimiques dont les unités sont les enzymes individuelles, avec des problèmes similaires de contrôle de la conception, et d'optimisation. »  
(Stephanopoulos G.N., 1998. *Metabolic engineering. Principles and methodologies*, p. 10-13).

En d'autres termes, les propriétés biologiques des enzymes (spécificité de réaction et de ligand) sont mobilisées pour autonomiser l'ingénierie métabolique vis-à-vis du génie chimique classique, tout comme la formalisation du paradigme des opérations unitaires fut déterminante dans l'autonomie conceptuelle de l'ingénierie chimique vis-à-vis de la chimie au début du XX<sup>e</sup> siècle (Ndiaye, 2001). Conjointement, en faisant de l'enzyme le socle conceptuel de leur approche, les ingénieurs du métabolisme réinvestissent le paradigme

fondateur de la biochimie tombé en disgrâce avec l'avènement du paradigme informationnel associé à la biologie moléculaire. Comme le rappellent [Bernadette Bensaude-Vincent et Isabelle Stengers \(2001, p.270\)](#) dans leur ouvrage *Histoire de la chimie* à propos des travaux de Pasteur sur la fermentation, il existe une vision chimique du vivant dans laquelle les propriétés de ce dernier sont portées par la capacité des enzymes à transformer de façon spécifique la matière. Cette vision chimique du vivant est définitivement formalisée au début du XX<sup>e</sup> siècle dans ce que l'on appelle la théorie enzymatique qui fait de l'enzyme l'objet épistémique central de ceux qui ne tarderont pas à se faire appeler biochimistes ([Kohler, 1973](#)).

D'autre part, l'enzyme offre une articulation originale entre biochimie et biologie moléculaire. En effet, dans les énoncés des ingénieurs du métabolisme, la biologie moléculaire est présente mais elle ne l'est que de façon secondaire en tant qu'elle permet l'expression des enzymes sans pour autant être totalement déterminante dans leur forme, qui est le cœur de leur spécificité. Aussi, le travail conceptuel des ingénieurs du métabolisme repose sur le fait de rendre productive la biologie moléculaire :

« De même que le génie chimique a émergé au tournant du siècle en tant qu'applications industrielles autour de la chimie, on peut envisager un nouveau domaine d'ingénierie biochimique (ou métabolique) évoluant dans le but de développer des applications de biologie moléculaire<sup>10</sup>. »

Les ingénieurs construisent ainsi un ensemble de correspondances entre phénomènes biologiques et infrastructures industrielles qui se déploie à trois niveaux. D'abord considérée comme la forme productive du gène, l'enzyme est l'agent analogue de l'opération unitaire. Ensuite, en tant qu'elles sont composées d'un ensemble d'enzymes, les voies métaboliques sont l'équivalent biologique des chaînes de production. Enfin, puisqu'il contient et délimite le réseau métabolique, l'organisme est assimilé à une usine comme l'indique la banalisation de l'expression « cellule-usine » durant les années 1990 dans le langage de ces ingénieurs. Pour les praticiens, il s'agit alors de construire des voies métaboliques en introduisant plusieurs séquences d'ADN (codantes pour des enzymes, non codantes pour des ARN interférents contrôlant l'expression de ces derniers) mais aussi de travailler à une conduite de fermentation qui garantit dans le temps la stabilité et la qualité du flux de production en mobilisant les savoirs de la microbiologie (viabilité des micro-organismes, dégénérescence génétique) et de l'enzymologie (cristallographie, analyse de cinétique).

## Faire produire la biologie moléculaire depuis le MIT : l'ingénierie métabolique dans la lignée du génie chimique

Si Jay Bailey est reconnu comme l'un des pionniers du domaine, son implication dans son institutionnalisation reste limitée ; ce sont davantage deux scientifiques du MIT, Gregory Stephanopoulos et, dans une moindre mesure, Anthony Sinskey, qui sont les véritables entrepreneurs de la discipline. Dans les années 1990, l'activisme de Stephanopoulos pour l'établissement de l'ingénierie métabolique ne se cantonne pas aux publications académiques. Le 6 octobre 1996 à Danvers (Massachusetts), il préside la première conférence internationale d'ingénierie métabolique, initiant ainsi un cycle de conférences biannuelles qui se prolonge jusqu'à aujourd'hui. En 1999, il cofonde la société internationale d'ingénierie métabolique (IMES), chapeauté par l'AICHE – l'association historique des ingénieurs chimistes –, qui donnera naissance à *Metabolic Engineering*, la première revue scientifique du domaine. Le rôle central joué par Stephanopoulos dans cette dynamique doit être toutefois replacé dans la trajectoire d'une politique d'innovation mise en place au milieu des années 1980 entre la National Science Foundation (NSF) et le MIT, laquelle est aussi marquée par la chimie et l'héritage du génie chimique.

En 1985, le programme Engineering Research Center (ERC) est lancé lors d'un symposium intitulé *The New Engineering Research Centers: purposes, goals, and expectations* rassemblant académiques, industriels et représentants politiques. Confié à la NSF sous l'impulsion de l'Organe de conseil en science et technologie auprès de la Maison-Blanche (OSTP), ce programme vise à la mise en place d'une vingtaine de centres de recherche et de formation sur le territoire américain. En 1985, seuls cinq centres tests, dont le Biotechnology Process Engineering Center (BPEC), dédiés aux biotechnologies et basés au MIT, sont créés. L'objectif du BPEC est d'utiliser les technologies d'ADN recombinant sur des cellules de mammifères pour mettre au point des procédés pour la production de nouvelles protéines thérapeutiques. La direction du centre est confiée à un petit groupe d'ingénieurs chimistes et de microbiologistes, dont Stephanopoulos qui prend la direction de la recherche. L'attribution du centre au MIT et l'orientation biochimique résultent de la convergence de deux dynamiques aux échelles et agendas distincts.

En premier lieu, le choix du MIT consacre le travail politique et scientifique d'un groupe d'ingénieurs chimistes et de microbiologistes de l'institut qui cherche à articuler génie chimique et biochimie. Tout au long des années 1970, ce groupe – mené par Daniel Wang – organise des écoles estivales et des programmes de recherche sur l'utilisation d'enzymes et les techniques de fermentation pour la nutrition et l'alimentation. Au début

<sup>10</sup> [Stephanopoulos \(1998, p. 10-13, op. cit.\)](#).

des années 1980, les réunions de préparation organisées par la NSF à Washington concernant le programme ERC sont l'occasion pour Wang de mettre sur pied un panel nommé « ingénierie chimique et des procédés pour les biotechnologies », rassemblant acteurs académiques et industriels. L'enjeu est clair : montrer que les promesses des biotechnologies ne peuvent être tenues sans le développement d'une ingénierie biochimique qui combine la biologie moléculaire et l'ingénierie chimique des procédés. Ainsi, dans une lettre adressée à Wang, le 23 mai 1983, l'une des plus éminentes figures de l'ingénierie chimique mondiale (Arthur Humphrey) écrit : « Ce sera l'ingénierie, pas les savoirs de la biologie moléculaire, le goulot d'étranglement d'applications prospères de l'ingénierie génétique. C'est là que l'argent doit être dépensé. Espérons que cet argument sera entendu par la NSF. » (Archives du BPEC). Il l'est : la NSF répond aux revendications des panelistes en confiant la direction du centre ERC dédié aux biotechnologies à Daniel Wang qui recrute dans la foulée Gregory Stephanopoulos.

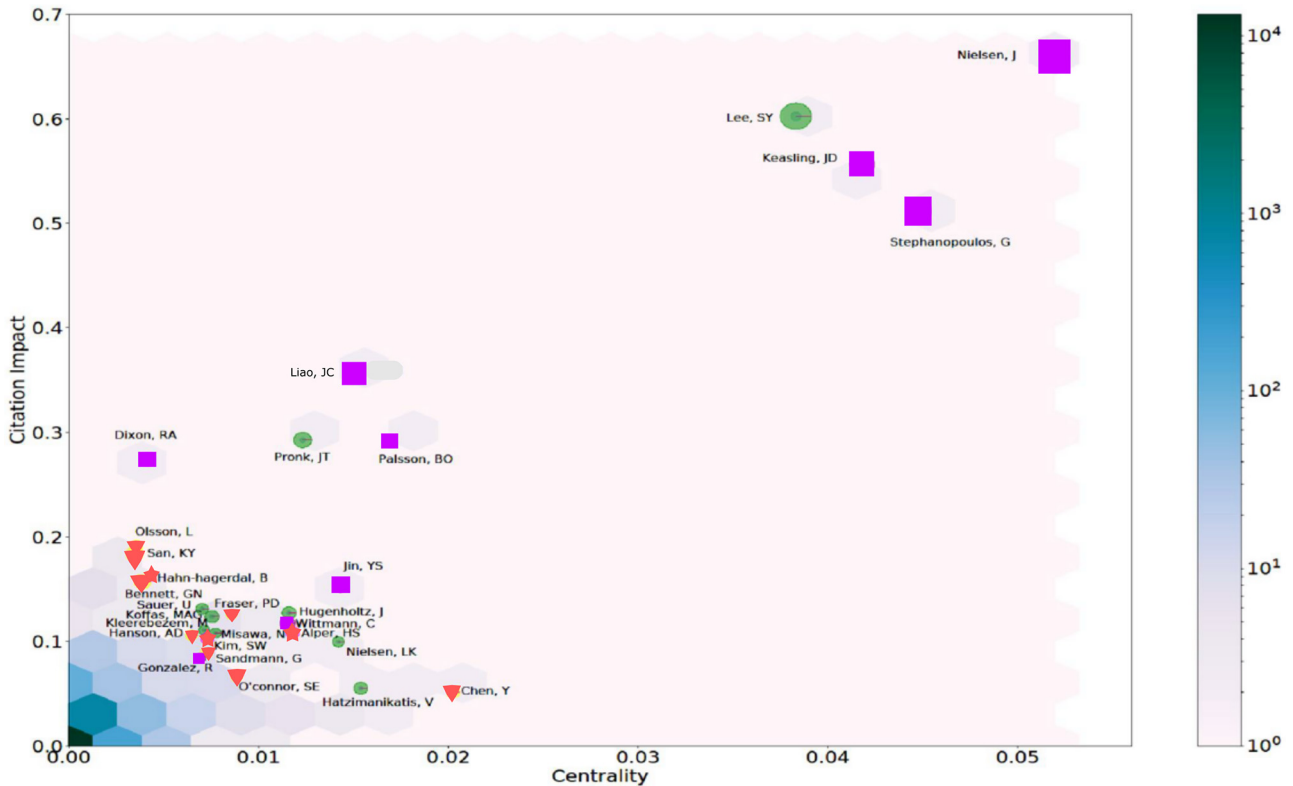
En second lieu, en choisissant de confier la direction du premier et unique centre ERC dédié aux biotechnologies à des membres du département d'ingénierie chimique du MIT, la NSF fait davantage que s'aligner sur le travail d'intéressement de quelques scientifiques. L'agence fédérale entend perpétuer une politique d'innovation issue du génie chimique visant à s'appuyer sur le MIT pour former les nouveaux professionnels de l'industrie biotechnologique, comme ce fut le cas, au début du XX<sup>e</sup> siècle, pour l'industrie chimique (Grossetti et Detrez, 2000 ; Ndiaye, 2001). L'établissement d'un ERC au sein de la prestigieuse école d'ingénieurs de Cambridge est un investissement symbolique très fort reposant sur une vision diffusionniste de l'innovation qui considère les usagers comme des consommateurs passifs plus ou moins réfractaires à l'adoption de nouveautés (y compris organisationnelles) selon leurs intérêts (Rogers, 1962).

Durant les 20 années durant lesquelles il est financé par la NSF, le BPEC devient un creuset où sont expérimentés plusieurs modes d'articulation entre génie chimique et biologie, d'où émergent les pratiques et les concepts de l'ingénierie métabolique. Il ne s'agit pas uniquement de la stabilisation de dispositifs expérimentaux mais également d'une forme d'engagement et de contribution envers l'industrie (chimique tout particulièrement) qui est d'emblée rendue explicite par la structure et la gouvernance du centre imposant aux scientifiques un horizon applicatif et la participation d'acteurs industriels aux choix des thématiques de recherche.

### **Une communauté engagée et soutenue par l'industrie chimique**

Ainsi, la molécularisation chimique du vivant par l'ingénierie métabolique s'exprime également à travers l'engagement des chercheurs en ingénierie métabolique

vis-à-vis de l'industrie qui trouve sa source dans la tradition du génie chimique. D'une part, le caractère hybride de l'ingénierie métabolique est constitutif de l'institutionnalisation du domaine. L'étude des programmes de la principale conférence internationale atteste de l'omniprésence de chercheurs industriels aux côtés de chercheurs académiques dans les comités organisateurs des conférences. On remarque une très forte implication de quelques très grandes entreprises de la chimie (DuPont) et de la pharmacie (Merck) qui président (ou coprésident) les six premières conférences internationales du domaine. De plus, la revue *Metabolic Engineering* accueille les articles de chercheurs industriels et un certain nombre d'éditoriaux de dirigeants de laboratoires industriels, par exemple ceux de Barry Buckland de l'entreprise pharmaceutique Merck, qui affichent leurs visions programmatiques. Les articles de cet ingénieur chimiste renommé oscillent entre la présentation de résultats obtenus au sein de la R&D de Merck et les prises de position pour l'avenir de l'ingénierie métabolique qui est appelée à collaborer avec l'industrie en ne se cantonnant pas à la mise au point d'une étape chimique réalisée par une enzyme (bioconversion) mais sur toute une voie métabolique. L'ingénierie métabolique permettrait alors de remplacer certains procédés chimiques qui constituent la base de la production des produits pharmaceutiques. La spécificité biologique – dont nous avons vu qu'elle était portée par l'enzyme – définie par les ingénieurs du métabolisme est ici fondamentale pour l'industrie. À la différence d'un procédé chimique, une synthèse réalisée entièrement par des enzymes permet de s'affranchir des mélanges dits racémiques où la molécule d'intérêt est produite en proportion égale avec une molécule identique. Or, la capacité de produire un mélange non racémique est l'une des premières propriétés attribuées aux enzymes et l'un des critères de distinction entre vivant et non-vivant dans la tradition biochimique inaugurée par Pasteur (Bensaude-Vincent et Stengers, 2001, p. 270). L'intérêt d'une synthèse biosynthétique pour l'industrie permet d'obtenir des mélanges purs, ce qui a pour conséquence une double simplification des procédés industriels et des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Enfin, l'espace de l'ingénierie métabolique est investi par les acteurs industriels historiques du génie chimique comme une manière de prolonger et de réaffirmer des modalités de collaboration avec le monde académique établies depuis des décennies. L'exemple de DuPont est le plus frappant. Tout comme il s'est montré déterminant dans la construction du génie chimique depuis le MIT au milieu du XX<sup>e</sup> siècle (Ndiaye, 2001), le géant de la chimie mondiale renouvelle sa collaboration avec le célèbre institut à travers le DuPont-MIT Alliance, un partenariat de 35 millions de dollars lancé en fanfare le 1<sup>er</sup> janvier 2001. Cet événement et le soutien de l'ingénierie



**Fig. 1.** Diagramme positionnant les auteurs du corpus en fonction de la centralité et de l'impact des citations. Les hexagones renvoient à la concentration des auteurs. On constate que la majorité de ces derniers (plus de 10 000) est positionnée proche de l'origine, témoignant de la forte stratification de la population. La position des membres du groupe cœur a été mise en évidence en introduisant manuellement les noms et une forme dont la surface est proportionnelle au nombre d'articles publiés. Enfin, ces formes renvoient à la typologie de leur engagement envers l'industrie : académiques marginaux (triangle), académiques brevetés (pentagone), scientifiques industriels non états-uniens (cercle), entrepreneurs institutionnels (carré). On constate que ce dernier groupe occupe les positions les plus centrales et à plus fort impact au sein du domaine, ce qui indique que le travail institutionnel est décisif dans la structuration du capital scientifique (Réalisation : B. Raimbault).

métabolique marquent plus largement une nouvelle étape dans l'implication de DuPont vis-à-vis des sciences du vivant. En effet, à la fin des années 1990, la firme crée une nouvelle unité de recherche dédiée aux « biosciences industrielles » qui se construit peu à peu, notamment en rachetant d'autres entreprises spécialisées dans la production d'enzymes, acquérant ainsi les compétences et la propriété intellectuelle nécessaires.

D'autre part, la porosité entre l'industrie et l'université s'illustre à travers la trajectoire des scientifiques obtenant le score le plus haut conformément à notre méthodologie. Le dépôt de brevets, la participation des scientifiques aux conseils scientifiques des entreprises (SAB), le fait de travailler une partie de sa carrière au sein de laboratoires industriels ou encore la création de start-up sont autant d'éléments qui montrent la pluralité et le caractère constitutif de l'industrie pour l'ingénierie métabolique. Sur les 30 premiers scientifiques<sup>11</sup> identifiés,

27 ont été amenés à déposer des brevets au cours de leur carrière et cela dans des proportions particulièrement importantes (18 ont déposé plus de 10 brevets). Quatre types d'engagements ont ainsi été distingués (Fig. 1).

Premièrement, un sous-groupe de huit scientifiques « académiques marginaux » (triangle) a été isolé du fait d'un engagement plus restreint envers le secteur privé. Le nombre de brevets déposés est limité (moins de 10), la participation à des SAB est quasi nulle, leur carrière a été intégralement réalisée au sein du monde académique sans qu'ils aient cherché à valoriser leurs travaux via la création d'entreprises. Les membres de ce sous-groupe sont également très peu impliqués dans les institutions du domaine. Deuxièmement, les « académiques-brevetés » (étoile) se caractérisent par une propriété intellectuelle relativement importante (plus de 10 brevets) sans que cela ne se traduise par la création d'entreprises ou par des collaborations étroites avec certaines compagnies. Le troisième groupe est composé de « scientifiques industriels non états-uniens » (cercle) majoritairement européens et asiatiques dont l'engagement envers les grandes industries est fort malgré un nombre de dépôts de brevets très

<sup>11</sup> Le choix de prendre les 30 premiers est arbitraire mais il permet de mener des analyses prosopographiques sur les parcours des scientifiques.



variable. Les ingénieurs chimistes de formation ont travaillé un temps pour des grandes entreprises des secteurs de la chimie (DuPont ou Cargill) alors que les microbiologistes se sont liés à des organisations de l'agroalimentaire (Coca Cola, ou Kirin). Cet engagement s'effectue le plus souvent depuis des institutions hybrides dont l'objectif est la mise en collaboration d'équipes universitaires et industrielles pour le développement de nouveaux procédés industriels<sup>12</sup>. Enfin, le quatrième et dernier sous-groupe identifié (carré) réunit neuf scientifiques que nous avons qualifiés « d'entrepreneurs institutionnels ». Ces individus sont les plus structurants compte tenu de leur position sur le graphe de la figure 1. La majorité a été formée à l'ingénierie chimique et est membre de l'IMES au travers de laquelle ils participent à l'organisation des conférences « Metabolic Engineering ». Ces scientifiques cumulent des relations souvent très fortes avec de grandes compagnies mais se distinguent par leur activité entrepreneuriale permise par le nouvel environnement réglementaire institué avec le tournant biotechnologique.

La typologie proposée et la prégnance de l'engagement industriel dans la construction de la crédibilité du domaine relativisent l'essor de la figure du biologiste-entrepreneur telle qu'elle a été documentée dans le cas des biotechnologies à ADN (Zucker et Darby, 1997 ; Shapin, 2008). D'un côté, on retrouve un engagement systématique et divers des ingénieurs du métabolisme dans le développement d'applications et de procédés industriels qu'ils ont pu développer directement au sein des entreprises, à la manière des ingénieurs chimistes (Grossetti et Detrez, 2000 ; Ndiaye, 2001). C'est l'occasion de rappeler – pour paraphraser le sociologue Maurice Cassier (2002) – que le caractère hybride des chercheurs entre l'académie et l'industrie est « au moins aussi vieux que Pasteur » et que les relations entre sciences du vivant et industrie s'inscrivent dans une longue durée. D'un autre côté, à partir des années 2000, la figure de l'ingénieur chimiste est aussi réinvestie dans la mesure où les partenariats avec de grandes industries chimiques ou agroalimentaires se doublent de la création de start-up et d'une augmentation du nombre du dépôt de brevets par les scientifiques. Cette dimension entrepreneuriale ainsi que les pratiques de brevetabilité sont néanmoins toujours liées à une dimension productive : le brevet est d'autant plus valorisé qu'il conduit à une licence de production et les start-up ne conduisent pas tant au développement de nouveaux produits qu'à de nouveaux procédés.

<sup>12</sup> NIZO Food Research ou encore le Centre for Genomics of Industrial Fermentation.

## Des frontières contestées par l'ontologie informationnelle

La dynamique d'autonomisation d'un domaine scientifique ne peut être pensée séparément de celle d'autres domaines partageant les mêmes terrains ou promesses (Gieryn, 1983). Ainsi, au cours des années 2000, et alors même que l'ingénierie métabolique s'affirme comme domaine autonome, un petit groupe d'ingénieurs, formés à l'ingénierie électronique pour la plupart, revendique l'ambition de faire de la biologie une « vraie » discipline ingénieure en important les principes et méthodes de l'informatique à la biologie<sup>13</sup>. Ce projet, baptisé biologie synthétique, s'appuie sur une ontologie informationnelle du vivant pour annoncer le développement d'une biologie standardisée, modulaire, où il s'agit d'assembler des séquences d'ADN entre elles de façon à construire des circuits génétiques à l'image des circuits électroniques. Les partisans de la biologie synthétique revendiquent une approche « rationnelle » fondée sur la modélisation, là où les méthodes de génie génétique classiques ne seraient que du bricolage de pailleasse. Mené par le jeune ingénieur fantasque, Drew Endy, un premier groupe s'établit au MIT. Face aux réticences des biologistes quant à la simplification informationnelle du vivant proposée par les biologistes de synthèse, ce n'est pas au sein du département de bioingénierie que le Synthetic Biology Group se déploie mais au MediaLab, un laboratoire entièrement dédié aux sciences et technologies de l'information, dépendant du département d'ingénierie électrique et informatique (EECS). Alors que les ingénieurs du métabolisme s'inspiraient du génie chimique, tel qu'il avait été développé au sein du département d'ingénierie chimique, les partisans de la biologie de synthèse construisent une ingénierie du vivant qui s'appuie sur les répertoires culturels de l'ingénierie informatique. Au-delà des représentations, le Synthetic Biology Group revisite l'esprit hacker, qui a fait la réputation du MediaLab, ainsi que des dispositifs de pédagogies innovantes pour diffuser son programme de recherche à travers un concours étudiant<sup>14</sup> et forger la notoriété de la biologie synthétique à l'international (Campos, 2012). Les deux visions de la

<sup>13</sup> La biologie synthétique a fait l'objet d'une abondante littérature dans les sciences sociales. Pour une sélection non exhaustive, nous renvoyons aux travaux suivants : (O'Malley et al., 2008), (Molyneux-Hodgson et Meyer, 2009), (Calvert, 2012), (Bensaude-Vincent, 2013), (Angeli Aguiton, 2014).

<sup>14</sup> L'iGEM, ou International Genetically Engineered Machine competition, est directement issu du cours d'ingénierie électronique du MIT donné par l'informaticienne Lynn Conway en 1978. Ce concours met en compétition des équipes interdisciplinaires de jeunes étudiants (licence et masters) qui disposent d'à peine quelques mois pour modifier des micro-organismes en leur introduisant des « appareils » génétiques construits à partir de biobrick<sup>TM</sup>.

bioingénierie s'ignorent royalement jusqu'à ce que Jay Keasling, l'une des figures les plus importantes de l'ingénierie métabolique (Fig. 1), cristallise les rivalités indissociablement épistémiques et institutionnelles en s'associant à Endy pour stabiliser la biologie synthétique.

D'un côté, la participation de Keasling à la biologie synthétique montre, sur le terrain de l'ingénierie, la reformulation de conflits entre ontologie chimique et ontologie informationnelle ainsi que la force de recodage de cette dernière. Les travaux de l'ingénierie métabolique sont intégrés comme les cas spécifiques d'un projet plus vaste de génie du vivant. Pour les biologistes de synthèse, il ne s'agit pas seulement d'assembler des gènes pour reconstruire une chaîne de production mais aussi de mettre au point des circuits génétiques capables de changer le « programme » génétique des êtres vivants dans lesquels ces circuits sont intégrés. À la différence de la stratégie différentialiste de Stephanopoulos, Keasling adopte une stratégie intégratrice qui vise à détourner les canaux institutionnels, les réalisations iconiques et les théories de l'ingénierie métabolique au profit du nouveau domaine. Professeur à l'Université de Berkeley, Jay Keasling est le principal coordinateur d'une série de travaux publiés en 2003 visant à construire une voie métabolique de biosynthèse d'artémisinine, un principe actif utilisé dans les traitements contre la malaria. Bien que membre actif de la communauté des ingénieurs du métabolisme, Keasling réinvestit son capital scientifique dans le développement de la biologie synthétique. En 2006, il s'appuie sur sa position au sein de l'ingénierie métabolique pour convaincre la NSF de fonder un nouveau centre ERC, le SynBERC, consacré à la biologie synthétique. Dans le même temps, ses travaux sur l'artémisinine apportent la crédibilité manquante aux promesses, souvent qualifiées d'utopiques, de la biologie synthétique (Hilgartner, 2015).

D'un autre côté, le développement de la biologie synthétique est aussi mobilisé par Stephanopoulos comme une ressource pour réaffirmer la spécificité et les frontières de l'ingénierie métabolique. À plusieurs reprises, il prend position pour défendre l'ingénierie métabolique contre la biologie synthétique. Durant l'année 2012, il publie deux articles, dans deux revues distinctes, avec pour objectif commun de distinguer l'ingénierie métabolique de la biologie synthétique. Le premier article, « Le futur de l'ingénierie métabolique et de la biologie synthétique : vers une pratique systématique », est publié dans *Metabolic Engineering*, revue phare de l'ingénierie métabolique qu'il a fondée en 1998. Le second, intitulé « Biologie synthétique et ingénierie métabolique », paraît dans *ACS Synthetic Biology*, revue fondée par Chris Voigt. Dans ce dernier article, l'enjeu de Stephanopoulos est d'établir une distinction conceptuelle qui séparerait les deux domaines. S'il concède à certains

travaux se revendiquant de la biologie synthétique une originalité certaine, elle est strictement cantonnée à une dimension « de biologie fondamentale » alors qu'il insiste sur la dimension appliquée de l'ingénierie métabolique :

« Au final, l'ingénierie métabolique est une question d'ingénierie, alors que la biologie synthétique concerne la biologie. [...] Le plus grand bénéfice serait l'adoption par la biologie synthétique du paradigme chimico-centrique basé sur les opérations unitaires de l'ingénierie métabolique qui reconnaît la "chimie comme science fondamentale de la plupart des processus biologiques". »

(Stephanopoulos, 2012. « Synthetic biology and metabolic engineering », *ACS Synthetic Biology*, 11, 1, 514-525.)

Il est rejoint en ce sens par Anthony Sinskey qui déclare :

« Vous pouvez faire rêver. Mais rappelez-vous en biologie, pour une grande partie des applications de la biologie synthétique, alimentaire, pharmaceutique ou chimique, vous devez avoir une voie de production et une voie vers le marché. »

(Entretien avec Anthony Sinskey, février 2016)

L'accent mis sur les applications est décisif car il permet d'ôter à la biologie synthétique la plus populaire de ces applications en la repositionnant au sein de l'ingénierie métabolique.

## Conclusion

En mobilisant la notion d'ontologie et en distinguant une ontologie informationnelle et une ontologie chimique du vivant, cet article montre deux choses. D'une part, il insiste sur l'hétérogénéité du processus de molécularisation du vivant. En effet, si ce dernier traverse les sciences biologiques durant le XX<sup>e</sup> siècle, il englobe une diversité de programmes de recherche trop souvent réduite à la biologie moléculaire et aux applications du génie génétique. En s'immisçant dans l'angle mort de l'historiographie des sciences concernant la tradition chimique du vivant à partir de la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, nous montrons comment cette tradition chimique est investie par des ingénieurs pour développer le génie métabolique. Bien que partageant un socle scientifique commun avec le génie génétique, le génie métabolique s'adosse sur l'enzyme pour bâtir un programme de recherche inspiré du génie chimique et opérer un ensemble de correspondances entre chimie et biologie. Cette mise en ingénierie du vivant ne se réduit pas à ses dimensions épistémiques et l'on a pu montrer comment l'appropriation de la biologie par le génie chimique s'appuyait sur une adaptation des dispositifs professionnels (journaux, associations) et des normes d'engagements envers l'industrie issues du génie chimique.

D'autre part, nous avons montré la dimension située de cette mise en ingénierie et l'importance de considérer les spécificités locales dans la stabilisation de domaines émergents. Ainsi, les modalités et les étapes de l'institutionnalisation du génie métabolique sont indissociables de l'idiosyncrasie du MIT. L'héritage de l'institut a été un élément décisif dans l'alignement entre les velléités d'autonomie du groupe de Daniel Wang et le programme expérimental de la NSF en matière d'ingénierie. De plus, la structure organisationnelle du célèbre institut, qui confère aux départements une grande autonomie, a permis à différents programmes de recherche de coexister et d'affirmer leurs spécificités. Enfin, l'hybridité de scientifiques partagés entre le monde académique et le monde industriel est en partie le produit de dispositifs pédagogiques orientés vers la mise en pratique de savoirs fondamentaux (Kaiser, 2010).

Plus largement, cet article invite à considérer les conséquences de la myopie épistémique d'une partie des sciences sociales concernant l'étude des biotechnologies depuis les années 1980 en interrogeant le développement de ces dernières au prisme de différentes ontologies du vivant. Ainsi, en étudiant la biologie structurale depuis plusieurs décennies, on peut imaginer retracer le déploiement d'une ontologie mécanique du vivant et de la manière dont cette dernière guide les possibilités des pratiques de laboratoire, les promesses d'applications (nanomachines) ou encore l'association dans des politiques scientifiques distinctes de celles du génome humain (synchrotron).

## Remerciement

Je tiens à remercier les reviewers de la revue NSS pour leurs commentaires éclairants ainsi que les participant.e.s de l'école thématique IFRIS de 2017 pour leurs retours très riches.

## Références

- Abir-Am P.G., 1992. The politics of macromolecules: molecular biologists, biochemists, and rhetoric, *Osiris*, 7, 1, 164-191, <https://doi.org/10.1086/368709>.
- Angeli Aguiton S., 2014. *La démocratie des chimères : gouvernement des risques et des critiques de la biologie synthétique, en France et aux États-Unis*. Thèse de doctorat en sociologie, Paris, Institut d'études politiques.
- Bailey J.E., 1991. Toward a science of metabolic engineering, *Science*, 252, 5013, 1668-1675, <https://doi.org/10.1126/science.2047876>.
- Bensaude-Vincent B., 2013. Discipline-building in synthetic biology, *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 441, 2, 122-129.
- Bensaude-Vincent B., Simon J., 2008. *Chemistry: the impure science*, London, Imperial College Press.
- Bensaude-Vincent B., Stengers I., 2001 [1<sup>re</sup> éd. 1993]. *Histoire de la chimie*, Paris, La Découverte.
- Beurton P.J., Falk R., Rheinberger H.-J. (Eds), 2000. *The concept of the gene in development and evolution: historical and epistemological perspectives*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Bonneuil C., 2015. Le siècle du gène, in Bonneuil C., Pestre D. (Eds), *Histoire des sciences et des saviors : le siècle des technosciences (depuis 1914)*, Paris, Seuil, 297-319.
- Calvert J., 2012. Ownership and sharing in synthetic biology: A 'diverse ecology' of the open and the proprietary?, *BioSocieties*, 7, 2, 169-187.
- Campos L., 2012. The biobrick™ road, *BioSocieties*, 7, 115-139, <https://doi.org/10.1057/biosoc.2012.6>.
- Cassier M., 2002. L'engagement des chercheurs vis-à-vis de l'industrie et du marché : normes et pratiques de recherche dans les biotechnologies, in Alter N. (Ed.), *Les logiques de l'innovation. Approche pluridisciplinaire*, Paris, La Découverte, 155-182.
- Claeys-Mekdada C., 2006. La participation environnementale à la française : le citoyen, l'État... et le sociologue, *Vertigo*, 7, 3, <https://doi.org/10.4000/vertigo.8446>.
- Cooper M.E., 2008. *Life as surplus. Biotechnology and capitalism in the neoliberal era*, Seattle, University of Washington Press.
- Creager A.N.H., 1996. Wendell Stanley's dream of a free-standing biochemistry department at the University of California, Berkeley, *Journal of the History of Biology*, 29, 331-360, <https://doi.org/10.1007/BF00127379>.
- Chadarevian S. de, Gaudillière J.-P., 1996. The tools of the discipline: biochemists and molecular biologists, *Journal of the History of Biology*, 29, 327-330, <https://doi.org/10.1007/BF00127378>.
- Gaudillière J.-P., 2002. *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant, 1945-1965*, Paris, La Découverte.
- Gaudillière J.-P., Rheinberger H.-J. (Eds), 2004. *Classical genetic research and its legacy: the mapping cultures of twentieth-century genetics*, London/New York, Routledge.
- Gieryn T.F., 1983. Boundary-work and the demarcation of science from non-science: strains and interests in professional ideologies of scientists, *American Sociological Review*, 48, 6, 781-795, <https://doi.org/10.2307/2095325>.
- Grossetti M., Detrez C., 2000. Science d'ingénieurs et sciences Pour l'ingénieur : l'exemple du génie chimique, *Sciences de la Société*, 49, 63-85.
- Hacking I., 2002. *Historical ontology*, Cambridge (Mass)/London (GB), Harvard University Press.
- Hilgartner S., 2015. Vanguard, visions and the synthetic biology revolution, in Hilgartner S., Miller C.A., Hagendijk R. (Eds), *Science and democracy: making knowledge and making power in the biosciences and beyond*, New York/London, Routledge, 33-56.
- Holmes F.L., 1994. *Hans Krebs: architect of intermediary metabolism 1933-1937*, New York, Oxford University Press.

- Kaiser D.I. (Ed.), 2010. *Becoming MIT: moments of decision*, Cambridge/London, MIT Press.
- Kay L.E., 1998. A book of life? How the genome became an information system and DNA a language, *Perspectives in Biology and Medicine*, 41, 4, 504-528, <https://doi.org/10.1353/pbm.1998.0038>.
- Kay L.E., 2000. *Who wrote the book of life? A history of the genetic code*, Stanford, Stanford University Press.
- Kohler R.E., 1973. The enzyme theory and the origin of biochemistry, *Isis*, 64, 2, 181-196, <https://doi.org/10.1086/351080>.
- Molyneux-Hodgson S., Meyer M., 2009. Tales of emergence-synthetic biology as a scientific community in the making, *BioSocieties*, 4, 2-3, 129-145.
- Morange M., 2013 [1<sup>re</sup> éd. 1994]. *Histoire de la biologie moléculaire*, Paris, La Découverte.
- Mullins N.C., 1972. The development of a scientific specialty: the phage group and the origins of molecular biology, *Minerva*, 10, 1, 51-82, <https://doi.org/10.1007/BF01881390>.
- Ndiaye P., 2001. *Du nylon et des bombes : Du Pont de Nemours, le marché et l'État américain, 1900-1970*, Paris, Belin.
- O'Malley A., Powell M., Davies A., Calvert J., 2008. Knowledge-making distinctions in synthetic biology, *BioEssays*, 30, 1, 57-65.
- Peerbaye A., 2004. *La construction de l'espace génomique en France : la place des dispositifs instrumentaux*. Thèse de doctorat en sociologie, Cachan, École normale supérieure de Cachan.
- Raimbault B., 2018. *À l'ombre des biotechnologies : reformuler la production de savoirs par la bio-ingénierie en France et aux États-Unis*. Thèse de doctorat en sociologie, Créteil, Université Paris-Est.
- Raimbault B., Cointet J.-P., Joly P.-B., 2016. Mapping the emergence of synthetic biology, *PLOS ONE*, 11, 9, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161522>.
- Rogers E.M., 1962. *Diffusion of innovations*, New York, Free Press of Glencoe.
- Shapin S., 2008. *The scientific life: a moral history of a late modern vocation*, Chicago/London, University of Chicago Press.
- Sismondo S., 2015. Ontological turns, turnoffs and roundabouts, *Social Studies of Science*, 45, 3, 441-448, <https://doi.org/10.1177/0306312715574681>.
- Stephanopoulos G.N., 1998. *Metabolic engineering. Principles and methodologies*, San Diego, Academic Press.
- Stephanopoulos G.N., 2012. Synthetic biology and metabolic engineering, *ACS Synthetic Biology*, 11, 1, 514-525, <https://doi.org/10.1021/sb300094q>.
- Strasser B.J., 2003. Who cares about the double helix?, *Nature*, 422, 803-804, <https://doi.org/10.1038/422803a>.
- Strasser B.J., 2006. *La fabrique d'une nouvelle science. La biologie moléculaire à l'âge atomique*, Firenze, Leo S. Olschki.
- Zucker L.G., Darby M.R., 1997. Individual action and the demand for institutions: star scientists and institutional transformation, *American Behavioral Scientist*, 40, 4, 502-513, <https://doi.org/10.1177/0002764297040004012>.

**Citation de l'article:** Raimbault B. Dans l'ombre du génie génétique : le génie métabolique. *Nat. Sci. Soc.* 29, 3, 262-273.