

**BIOLOGIE 2.0**  
**EPISODE 2**  
**SCRIPT**

**02 00 08 00 : NARRATEUR**

De la cellule à l'organisme, de la molécule à l'écosystème, le vivant foisonne... Jusqu'ici la Biologie s'est attachée à l'observer, pour mieux le comprendre, le maîtriser, voire même l'utiliser.

Aujourd'hui des chercheurs veulent inventer et fabriquer de nouveaux organismes, bref, synthétiser le vivant.

C'est le pari d'une nouvelle techno-science, la Biologie de synthèse.

Une biologie 2.0, qui promet de résoudre tous nos problèmes.

S'agit-il d'une nouvelle et ultime révolution industrielle ?

Ou est-ce le contraire ? En touchant au vivant dans de telles proportions, ne prenons-nous pas des risques inédits ?

Et c'est pour répondre à ces questions que je suis parti à travers le monde, pour rencontrer les plus grands chercheurs dans le domaine... pour apprendre, découvrir, jusqu'à parfois ne plus rien comprendre.

**02 01 04 00 RON WEISS**

Synthetic biology is almost like genetic engineering on steroids. We wanna be able to program cells as easily as we program computers.

La biologie de synthèse, c'est le génie génétique sous stéroïdes. On veut pouvoir programmer des cellules aussi facilement qu'on programme des ordinateurs.

**02 01 15 00 CHRIS VOIGT**

Every product of synthetic biology is something that hasn't existed, every genome that we engineer hasn't existed before.

Tout ce que nous faisons en Biologie de synthèse est nouveau. Chaque génome que nous fabriquons est inédit.

**02 01 23 00 ELEONORE PAUWELS**

Synthetic is really not a word that sounds great these days. There are concerns about long term implications, government failures : failure to control, failure to ethics.

Le mot « synthétique » n'a pas bonne presse aujourd'hui. Il y a des inquiétudes sur les conséquences à long terme, sur les défaillances des instances dirigeantes : défaillance de contrôle, défaillances éthiques.

**02 01 38 00 NARRATEUR**

Ma première surprise est de découvrir qu'avec la Biologie de Synthèse ce ne sont plus seulement les biologistes qui peuvent travailler sur le vivant, mais aussi désormais les ingénieurs. Après les ponts, les bâtiments, les machines les voilà qui s'intéressent à la vie ! Voici le temps des Ingénieurs du vivant.

Etonnant... Tout de suite ça excite ma curiosité...

Je tombe par exemple sur l'histoire d'un Américain qui transforme des bactéries en module de calcul, en machine, qu'on pourrait re-programmer comme on re-programme un ordinateur.

Comment ? Et bien...Pour le savoir, direction la côte Est des Etats-Unis...

L'homme est l'un des pionniers de la discipline, paraît-il l'un des plus brillants de ces nouveaux ingénieurs, mais aussi peut-être aussi l'un des plus singuliers...Rendez-vous est fixé dans un marécage du Massachusetts.

### **02 02 38 00 CHRIS VOIGT**

My name is Christopher Voigt and I'm a professor of biological engineering at the Massachusetts Institute of Technology and I'm the co-director of the synthetic biology center.

Mon nom est Christopher Voigt. Je suis professeur de bio-ingénierie et co-directeur du Centre de Biologie Synthétique au MIT, le Massachusetts Institute of Technology.

### **02 03 00 00 IN**

*N: Hello*

**Bonjour**

### **02 03 05 00 NARRATEUR**

Le laboratoire de Chris Voigt est à Boston, mais il a décidé cet autre décor pour m'expliquer le point de départ de ses travaux.

### **02 03 12 00 CHRIS VOIGT**

One of my hobbies or guilty pleasures is to go crabbing, they're one of the most delicious things that you could imagine eating.

Une de mes passions, je devrais presque dire...un de mes plaisirs coupables, c'est la pêche au crabe. C'est la chose la plus délicieuse au monde....

02 03 21 00

When we look out at the natural world, we see all of the sophistication that living biology can perform.

In synthetic biology...we're trying to build new biology that hasn't before existed.

But we're so far behind that that's what's motivating me in my career.

Quand on regarde le monde qui nous entoure, on réalise à quel point la nature, la vie peut produire des choses sophistiquées. Avec la biologie de synthèse nous essayons de fabriquer des objets biologiques inédits mais similaires à ceux de la nature. Mais nous en sommes très loin du but, et c'est ça ce qui me motive.

02 03 43 00

Crabs are the essence of what biology can do. even though you think of a crab as being kind of a dumb animal, when you see it in its environment, you can see it's making decisions, it's thinking about what it's doing, it's being very careful and cautious. It can survive incredible conditions, Its ability to act as a defense, to swim. The materials that are on the crab are incredible. Everything is just perfect.

Le crabe est une des merveilles de la biologie. Au premier abord, on peut penser que c'est un animal stupide, mais quand on l'observe dans son environnement, on peut le voir prendre des décisions. Il pense à ce qu'il fait. Il est attentif et prudent... Il est capable de survivre aux pires conditions. Il est composé de matériaux incroyables. Ses capacités de défense, ses performances de nageur... Tout est juste parfait.

02 04 13 00

In my own journey towards biology one of the most remarkable things has been understanding that cells make decisions. And it's not something that we think of, because we think - Well, we make decisions that's part of our consciousness.

L'une des choses les plus importantes que j'ai apprises grâce à la biologie, c'est de comprendre que les cellules prennent des décisions. Et ce n'est pas évident, car on pense que pour prendre des décisions, il faut une conscience....

02 04 26 00

If you cut your finger and you bleed onto a coverslip. And you look at all the cells, you'll see white blood cells. Those cells have the capability to chase after invading bacteria, hunt them down, consume them and then look for additional bacteria.

Mais si vous vous coupez le doigt, que vous déposez du sang sur une lamelle et que vous regardez, vous verrez des globules blancs. Ces cellules ont la capacité de repérer les bactéries étrangères, de les pourchasser, de les dévorer... avant de repartir à nouveau à la chasse.

02 04 52 00

So you'll see your own cells, chasing after this bacteria. It runs that way, it makes the decision to follow. And all that's encoded in its DNA. So you can have circuitry and decision making capability, sensing capability within individual cells, all encoded in the DNA.

Donc vous verrez vos cellules à la chasse aux bactéries. Si l'une change de route, la cellule décide de la suivre. Et cette capacité est inscrite dans leur ADN. Dans chaque cellule, il y a des circuits de détection, de prise de décision, codés dans l'ADN.

02 05 28 00

What crabbing does is that you have to be so focused at the moment that it clears your mind. And so I have a lot of the ideas for what we do in my lab immediately after crabbing, sometimes on the drive back home, I'm thinking very carefully about new ideas and that's where a lot of that can occur.

La pêche aux crabes, ça permet de me vider la tête. Et beaucoup d'idées me viennent là, juste après la pêche. Parfois dans ma voiture en rentrant à la maison, je réfléchis à de nouvelles idées et c'est comme ça que beaucoup de nouveaux projets naissent.

**02 05 54 00 NARRATEUR**

Malheureusement la pêche n'a pas été aussi bonne qu'escomptée... mais Chris Voigt m'entraîne tout de même à déguster une autre merveille locale de la nature, histoire de

prendre le temps de m'expliquer un peu plus le pari de cette discipline : « designer » le vivant, comme on le ferait pour une machine...C'est possible. Car il faut comprendre que chaque organisme, chaque cellule vivante a une ou plusieurs fonctions.

Certaines cellules aident à la digestion, d'autres convertissent la lumière en énergie pour les plantes, ou transforment le sucre en alcool comme le fait la levure, surprenant petit champignon unicellulaire ...

Mais ces cellules, comment connaissent-elles la nature du travail qu'elles doivent accomplir ? Elles ont tout simplement un mode d'emploi, un programme, inscrit dans leur noyau : c'est leur génome.

Ce génome, c'est le livre de la vie : il décrit l'ensemble des fonctions d'un être vivant. Ce génome, ce livre est composé de chapitres - on les appelle des chromosomes.

Les chromosomes sont eux-mêmes composés de gènes. Ce sont les phrases du livre.

Chaque gène - chaque phrase donc - se lit comme une instruction. L'ensemble des gènes, disent à la cellule ce qu'elle doit faire.

Et tout cela est écrit avec un alphabet, l'ADN, composé par les fameuses molécules A - G - T - C , pour Adénine, Guanine, Thymine, Cytosine, toujours organisées par paires, le A avec le T, le C avec le G, qu'on appelle les paires de base.

Les gènes se transmettent de génération en génération à l'identique, ou se modifient pour répondre à de nouvelles fonctions nécessaires, aux nouveaux besoins de la cellule pour survivre. C'est ce qu'on appelle l'évolution.

Et si on sait les modifier, les assembler, on sait en transformer les fonctions des plus simples aux plus complexes.

Aborder le vivant sous cet angle, change totalement le travail des chercheurs. Considérer le vivant comme une somme de fonctions, comme un système, voilà une démarche qui n'est plus celle d'un biologiste mais bien celle de l'ingénieur.

Chris Voigt est de ceux là. Il m'accueille cette fois au MIT. Pour lui le vivant est une machine, qui doit permettre de rendre des services à l'humanité.

J'ai hâte de découvrir son laboratoire.

**IN** : 02 08 28 00

N : Hi Chris

**Bonjour Chris!**

CV : Welcome to MIT

**Bienvenu au MIT**

N : Thank you!

**Merci**

Y aura-t-il des machines crabes dans son bureau ?

**IN** : 02 08 34 00

CV : This is the Synthetic Biology Center

**Ça c'est le centre de biologie de synthèse**

N : Has all the area been built recently, or...?

**Ça été construit récemment ou...**

CV: The Synthetic Biology Center is about three years old.

**Le centre de biologie de synthèse a environ 3 ans.**

### **02 08 46 00 CHRIS VOIGT**

What we're trying to do in my lab is really create the foundation of tools that allow you to think bigger with respect to how to use cells in order to create new materials or new chemicals or to create a living system that's able to think and respond to its environment in a way that we find useful.

Ce qu'on essaie de faire dans mon laboratoire, c'est vraiment d'inventer les nouveaux outils qui vont nous permettre d'utiliser des cellules pour fabriquer de nouveaux matériaux, de nouveaux produits chimiques; ou pour créer à notre profit des systèmes biologiques capables d'analyser leur environnement et d'y répondre.

02 09 10 00

Every product of synthetic biology is something that hasn't existed, every genome that we engineer hasn't existed before.

Tout ce que nous faisons en Biologie de synthèse est nouveau. Tous les génomes que nous ingénierons n'ont jamais existé auparavant.

### **02 09 17 00 NARRATEUR**

Pour construire ces génomes inédits, Chris regarde décidément le vivant avec un autre regard que le mien. Sa vision est celle d'un concepteur, d'un architecte de système.

### **02 09 28 00 CHRIS VOIGT**

So to synthetic biologists cells are like machines. They contain all of these different working parts that collectively work together so the biology can do all the things that we see around us.

And one of our roles as engineers is to be able to get in and understand how to manipulate these machines so that we can re-engineer it with them to do other things. Everything that's in that cell is encoded in the DNA sequence. And so if we want to go in and design it to do something new it always comes down to manipulating the genes that are required in order to have the code that does that new thing.

Pour nous qui faisons de la biologie de synthèse, les cellules sont comme des machines. Elles sont constituées de pièces qui fonctionnent de concert pour que la biologie puisse fabriquer tout ce qui nous entoure.

Notre objectif en tant qu'ingénieur, c'est de comprendre comment manipuler ces machines, afin de les modifier pour leur donner d'autres missions. Et tout leur mode

d'emploi est écrit dans leur ADN. Donc si on veut re-designer une cellule pour lui donner une nouvelle fonction, on doit manipuler les gènes qui codent cette fonction.

02 10 21 00

So there's a real pleasure in being able to engineer biology. Trying to create an algorithm that runs inside a living cell where it's alive and doing all of the things that it has to do to survive but in the background it's just running one of these programs that you've put inside. It is an incredibly challenging problem.

Il y a un réel plaisir à réussir à ingénierer le vivant. À essayer de créer un programme que la cellule va exécuter en arrière-plan tandis qu'elle fait de son côté tout ce qui est nécessaire à sa survie. C'est un défi incroyablement stimulant.

02 10 44 00

For a long time in synthetic biology you had to do it by hand, it was very low tech. It was just trying to break down genetics into these more fundamental functions. In the last couple of years we've been able to develop some computer-aided design techniques that allow us to have new algorithms apply to the problem so that the computer can design the DNA sequence.

Longtemps, on a du faire ça à la main, avec une technologie très rudimentaire. On essayait juste de décomposer une à une les fonctions de chaque gènes... Ces dernières années, nous avons réussi à développer des techniques de conception assistée par ordinateur. Nous avons inventé des programmes qui nous permettent de concevoir à l'aide d'un ordinateur la séquence d'ADN.

02 11 12 00

For example, a big part of the effort in my lab is to design the computer software where somebody can go in and using a high-level language, the same language that's used to design a computer chip, they can create an algorithm where instead of having it turn into an Intel processor, it actually, automatically takes that and turns it into a DNA sequence.

Ainsi dans mon laboratoire par exemple, nous avons essentiellement travaillé à concevoir un logiciel qui utilise un langage de programmation du même type que ceux utilisés pour la conception des puces d'ordinateur. Mais au lieu de concevoir une puce intel, il compose automatiquement une séquence d'ADN.

### **02 11 40 00 NARRATEUR**

D'accord. En bref, Chris et ses collègues créent à travers un programme informatique des séquences d'ADN virtuelles, et ça c'est encore de l'ingénierie... Mais comment passe-t-on de l'ordinateur - à la réalité... ?

Chris m'apprend que c'est sur un autre continent que sont physiquement assemblées les séquences virtuelles d'ADN qu'il conçoit. Il les commande par email à une entreprise allemande GeneArt, dont c'est la spécialité. Les entreprises de ce type sont surnommées des fonderies de gènes. Elles fabriquent de l'ADN à partir de simples flacons de produits chimiques contenant chacun l'une des 4 molécules de base.

### **02 12 16 00 CHRIS VOIGT**

When we order a sequence of DNA, we send a file that can be tens of thousands of base pairs of A, Ts, Gs and Cs. And they have a number of robots just dedicated to physically build DNA sequence. And they guarantee that they'll send back that exact DNA sequence where every single base pair is exactly as you ordered it.

Lorsque nous commandons une séquence d'ADN, nous envoyons un fichier constitué de dizaines de milliers des paires de base de A, de T, de G et de C. Et là-bas ils ont des robots qui vont assembler les séquences d'ADN. Et ils nous renvoient une séquence d'ADN exacte, où chaque paire de base correspond parfaitement à celle commandée.

### **02 12 54 00 NARRATEUR**

De l'ADN parfois virtuel, parfois bien réel qui circule partout dans le monde, par email ou dans de petites fioles, par la poste... Je dois bien avouer qu'à priori ça m'inquiète : Chris ou les autres chercheurs en biologie de synthèse peuvent-ils passer commande de n'importe quelle séquence génétique, celles de virus ou autres pathogènes ?

Il me rassure, toutes les entreprises fabriquant des gènes à la demande répondent à des contrôles internes et externes sévères et à des règles strictes. En revanche, il s'alarme d'autres dérives potentielles liées à la biologie de synthèse.

### **02 13 33 00 CHRIS VOIGT**

One of my biggest concerns is around illicit economic interest. Currently it's relatively straightforward for a student from one of these labs to be able to build an organism that can make illegal drugs for example. So if you can make yeast, make heroin or make methamphetamine or any of other of these compounds you're really looking at an innovation that completely changes globally the way that we think about drug propagation and it affects politics and world conflict and everything, that's a capability that's gonna come online very soon, like in the next five years.

And I don't necessarily see people really engaging that risk or thinking through what the implications are gonna be.

Je suis particulièrement inquiet de problèmes liés au trafic de produits illicites. Aujourd'hui, c'est très simple, pour un étudiant dans un labo, de réussir à construire un organisme qui fabriquerait par exemple de la drogue. Donc si en reprogrammant une levure, on peut fabriquer de l'héroïne, de la méthamphétamine, cela change complètement la donne en terme de circuit de distribution de la drogue, et ça affecte la politique internationale, les conflits, tout... Et ce genre de chose va arriver très vite, dans les cinq prochaines années.

Et je ne vois pas les gens s'intéresser à ce risque ni réfléchir à ces implications.

### **02 14 27 00 NARRATEUR**

Là on a un vrai problème. J'espère que le message de Chris sera entendu.

Pour lui en tout cas, quelles que soient les dérives... le XXI<sup>ème</sup> siècle sera bien « bio technologique ».

## **02 14 40 00 CHRIS VOIGT**

We're just scratching the surface as to what's possible if you can engineer biology. And the real question is when are we gonna get to the point where we can design and build an entire genome from scratch using fundamental principles, just understanding how the different genetic components click together. I think it's one of the biggest challenges right now in science.

02 15 17 00

The last century in large part was defined by electronics and computers and so on, I think this century and the economy of this century, are gonna be around the possibility of engineering biology.

On ne fait qu'effleurer les possibilités qu'ouvrent l'ingénierie de la biologie.

Reste la question ultime, celle de savoir quand nous serons capables de designer un génome complet à partir de rien, juste en connaissant les principes fondamentaux, et en comprenant comment les différents composants génétiques s'assemblent.

Je pense que c'est l'un des plus importants défis de la science aujourd'hui.

Le siècle dernier a été en grande partie celui de l'électronique et des ordinateurs, et je pense que ce siècle, ainsi que son économie, tourneront autour des possibilités qu'offre l'ingénierie de la biologie.

## **02 15 32 00 NARRATEUR**

Chris Voigt me parle d'enjeux futurs, et moi je comprends à quel point les progrès ont été fulgurants depuis la découverte de l'ADN dans les années 50, les premiers pas du génie génétique dans les années 1960 et 70.

Génie...Ingénieurs...Je réalise que si l'on parle de génie c'est bien parce que c'est à cette époque que les premiers ingénieurs ont fait leur entrée dans le monde de la biologie. Et leurs contributions ont également permis l'étonnante aventure du décodage du génome humain au début du XXI<sup>ème</sup> siècle.

Aujourd'hui les ordinateurs permettent encore d'accélérer leurs avancées en démultipliant la vitesse d'exécution et les possibilités de conception d'un génome.

En entendant Chris Voigt me parler de cette possibilité de construire un organisme vivant entièrement nouveau en laboratoire, j'ai le sentiment d'avoir déjà entendu ça quelque part.

Je repense à cette annonce qui avait fait l'effet d'une bombe en 2010, bien au-delà des frontières de la communauté scientifique.

## **02 16 37 00 Archives Craig Venter**

We're here today to announce the first synthetic cell. This is the first self-replicating species that we've had on the planet whose parent is a computer.

Je suis ici pour vous annoncer la réalisation de la première cellule synthétique. C'est la première espèce auto reproductrice au monde dont le géniteur est un ordinateur.

## **02 16 51 00 NARRATEUR**

A l'époque, l'histoire racontait que des scientifiques avaient réussi à fabriquer à partir de 4 bouteilles de produits chimiques et d'un programme informatique une forme de vie synthétique.

Mais tout de suite certains ont tenu à contredire cette version des faits. Comme Jim Collins que je rencontre à Boston.

Lui aussi est ingénieur, plus exactement, professeur d'ingénierie biomédicale à Boston.

## **02 17 12 00 JIM COLLINS**

I'm concerned by the hype that surrounds synthetic biology. The hype is problematic at times. We, for example, have seen many, many more media pieces on synthetic biology than we have original papers. I don't think we need to generate buzz to generate funding. I think the media needs to generate buzz to sell magazines and sell newspapers.

Je m'inquiète du buzz autour de la biologie synthétique. Cette frénésie est problématique... Il y a eu plus de papiers dans la presse que de parutions scientifiques. Je ne pense pas qu'un tel buzz soit nécessaire pour trouver des financements. Par contre les médias, eux, en ont besoin pour vendre des magazines et des journaux.

## **02 17 39 00 NARRATEUR**

Jim Collins m'explique que selon lui, la biologie de synthèse ne peut travailler qu'à partir d'organismes déjà existants, et qu'elle est tout à fait incapable, pour le moment, de créer la vie à partir de rien.

Il me donne donc sa version des travaux de l'équipe de Craig Venter en 2010.

## **02 18 00 00 JIM COLLINS**

They had taken a natural mycoplasma bacteria and they sequenced its genome; they've made some slight modifications to the genome on the computer, they synthesized it chemically and introduced this synthesized natural genome into a related mycoplasma and were effectively able to reboot it so that organism was able to take up that genome.

Ce qu'ils ont fait, c'est prendre une bactérie, un mycoplasme... ils ont lu son génome, ils ont apporté quelques légères modifications à ce génome par ordinateur, ils l'ont synthétisé chimiquement et ils ont ré-introduit ce génome naturel synthétisé à l'intérieur d'un autre mycoplasme. Et ils ont réussi à faire repartir la cellule qui a accepté ce nouveau génome.

08 18 32 00

I think that what Craig's team has done is a technological marvel. They did not create from scratch a new organism or life, they modified an existing one.

Je pense que ce que l'équipe de Craig Venter a fait, c'est une prouesse technologique. Mais ils n'ont pas créé à partir de zéro un nouvel organisme, ou une nouvelle vie, ils ont modifié quelque chose qui existait déjà.

#### **02 18 45 00 NARRATEUR**

C'est certain, dit comme ça, pas sûr que cette annonce aurait fait la Une de la presse internationale.

Au-delà de la publicité que cette histoire a faite à la biologie de synthèse, ce que je retiens, c'est à nouveau la place que tient désormais l'ingénierie. La recherche passe aujourd'hui par un surprenant va et vient constant entre biologie et informatique.

#### **02 19 05 00 JIM COLLINS**

Synthetic biology has been dominated by analogies from information theory and computer science. So you'll hear people talking about the cell as a programmable unit, you'll hear about DNA as being the software for a cell. I think this helps engineers to understand where they can actually impact molecular biology, but these analogies can only go so far, in that a naturally evolved organism is not an engineered system.

En biologie de synthèse, on abuse d'analogies tirées des théories de l'information et de l'informatique. On vous dira que la cellule est une unité programmable, on vous dira que l'ADN est le logiciel de la cellule. Je pense que cela aide les ingénieurs à comprendre comment ils peuvent agir sur la biologie moléculaire. Mais ces analogies ne doivent pas être prises pour autre chose que ce qu'elles sont... un organisme vivant n'est en rien un système ingénieré.

#### **02 19 42 00 NARRATEUR**

C'est sans doute pour cela, qu'avant de me parler de résultats, Jim Collins préfère m'expliquer l'état de l'art dans le domaine. Il met l'accent sur les difficultés qu'il affronte tous les jours en tant qu'ingénieur du vivant.

#### **02 19 56 00 JIM COLLINS**

In synthetic biology we've got pretty good at coming up with the circuit schematics pretty quickly, we've gotten pretty good now at finding the parts, we've got pretty good at putting together and making them. Where we're not very good is that invariably the circuit is not behaving the way you like and it typically takes many months if not years to get even a simple circuit to behave at the level of quality of function that you like.

En biologie de synthèse, nous sommes devenus assez bons pour élaborer rapidement le schéma d'un circuit organique, pour en trouver les éléments, et pour les assembler.

Là où on a encore des progrès à faire, c'est que ce circuit ne se comporte jamais comme on le souhaite...et cela prend plusieurs mois, voire plusieurs années, pour qu'un circuit, même tout simple, exécute efficacement la fonction que vous lui avez assignée.

#### **NARRATEUR**

Ce manque de fiabilité de résultat, n'empêche pourtant pas les recherches : pas besoin de connaître parfaitement tous les rouages d'une machine pour l'utiliser.

Depuis plusieurs années, Jim Collins travaille à des applications dans le domaine de la santé. Comme souvent chez les chercheurs que je rencontre, c'est son histoire personnelle qui a orienté ses choix.

### **02 20 55 00 JIM COLLINS**

I was a collegiate runner and in my junior year, my third year in college, I actually had a persistent strep infection and it more or less ended my running career. My lab recently has actually been motivated to use engineering approaches to address persistent infections; And we were able to use an engineering approach to actually figure out how do persistent bacteria behave, and how we can actually then exploit that to change its state, to make it vulnerable to the antibiotic.

Je faisais de la course à pied à haut niveau dans ma jeunesse. Lors de ma troisième année d'université, j'ai eu une infection chronique qui a plus ou moins mis fin à ma carrière de coureur. Mon laboratoire a justement travaillé sur les approches d'ingénierie pour lutter contre les infections à répétition.

Nous avons réussi avec cette approche à comprendre le comportement d'une bactérie persistante et comment nous pouvons en réalité l'exploiter pour la modifier, pour la rendre vulnérable à l'antibiotique.

### **02 21 28 00 NARRATEUR**

C'est donc parce qu'il est capable de comprendre en partie comment fonctionne la machinerie de certaines bactéries que Jim sait comment les détruire. Ses recherches portent en particulier sur des organismes que l'on retrouve un peu partout sous une forme redoutablement résistante : les biofilms.

### **02 21 44 00 JIM COLLINS**

Biofilm is a community of bacteria that is surrounded by an extracellular matrix and they're attached to a surface. So the plaque on your teeth, the stuff on the side of a ship, is an example of a biofilm. Most bacteria exist in biofilms and are not free-swimming. Why a bio-engineer like myself is interested in biofilms is that bugs in biofilms are a thousand times more resistant to antibiotics.

And bugs love to form biofilms on anything we put inside somebody's body and so now, if you're going to get an artificial knee or artificial hip, a pacemaker for your heart, the risk is not the surgery, the risk is that you're going to get a biofilm infection. And if that happens, they then just open you back up, remove your device, let the infection clear and then reintroduce the device.

Un biofilm c'est une colonie de bactéries, entourée d'une matrice extra-cellulaire, et attachée à une surface. La pellicule sur la coque d'un bateau est un bon exemple de biofilm. La plupart des bactéries ne se déplacent pas librement, elles forment des biofilms. Si un bio-ingénieur comme moi s'intéresse aux biofilms c'est parce que les bactéries dans les biofilms sont mille fois plus résistantes aux antibiotiques que les autres.

Et ces bêtes-là adorent former des biofilms sur tout ce que nous implantons à l'intérieur de notre corps. Si on vous met un genou ou une hanche artificielle, un pacemaker pour le cœur, le risque n'est pas la chirurgie, le risque c'est de développer une infection liée à un biofilm. Et si ça arrive, on est obligé de vous ouvrir à nouveau, pour enlever votre dispositif, éliminer l'infection puis réintroduire le dispositif.

#### **02 22 39 00 JIM COLLINS**

We decided we wanted to take a synthetic biology approach to eradicate biofilms. And what we did was we re-engineered bacteriophage. Bacteriophage viruses that specifically infect bacteria. We engineered the bacteriophage so that they would express enzymes that would break up the biofilm.

Nous avons décidé d'utiliser la biologie de synthèse pour éradiquer les biofilms. Nous avons modifié un bactériophage. Les bactériophages sont des virus qui infectent spécifiquement des bactéries. Nous avons modifié ces bactériophages pour qu'ils fabriquent des enzymes capables de détruire le biofilm.

#### **02 23 06 00 NARRATEUR**

Les organismes configurés par Jim ne s'attaquent plus uniquement aux bactéries mais également à la structure même du biofilm, une matrice épaisse qui lui permet d'être très résistante. En attaquant cette matrice, les bactériophages éliminent couche après couche les bactéries. Une approche nouvelle et terriblement efficace.

#### **02 23 20 00 JIM COLLINS**

The phage infects the bacteria, they'll make multiple copies of themselves using the machine of the bacteria and then they explode the cell. Our approach is able to go in and allow the phage to penetrate and infect the top layer of the biofilm but then break down the bio-film to expose more and more bugs and we're able to show that this approach could eradicate greater than 99.99 percent of the bio-films in various settings, be they clinic and/or industrial.

Le bactériophage infecte les bactéries, il s'y multiplie tellement en utilisant la machinerie cellulaire, qu'ensuite il fait éclater la cellule. Cette approche permet au bactériophage de pénétrer et d'infecter la couche supérieure du biofilm, de la détruire, et ce faisant de s'enfoncer dans les couches suivantes qu'il infecte à leur tour.... On a démontré que cette méthode permettait de détruire plus de 99.99% des biofilms et ce dans tous les contextes, qu'ils soient cliniques ou industrielles.

#### **02 23 58 00 NARRATEUR**

Merveilleux. Bravo...

Mais j'ai quand même un doute. Ce petit bactériophage aux extraordinaires pouvoirs de destruction pourrait-il être le précurseur d'autres organismes modifiés aussi virulents et qui risqueraient d'échapper à tout contrôle ? Lorsque je m'en inquiète, Jim me rassure...ou presque...

#### **02 24 13 00 JIM COLLINS**

We don't have extensive capabilities to re-engineer organisms just yet. Most of the organisms that we make are much weaker than anything you'll find in nature and one

of my points to the public is they really should be concerned about what nature has out there, because it is incredibly powerful and it's going to get us.

Nous n'avons pas pour le moment la capacité infinie de concevoir et de fabriquer tout et n'importe quoi. La plupart des organismes que nous construisons sont beaucoup plus faibles que tout ce qu'on peut trouver dans la nature. Comme je le dis souvent, c'est de ça qu'il faut s'inquiéter...La nature héberge des choses terriblement puissantes et on va se les chopper de plein fouet un jour ou l'autre.

### **02 24 36 00 NARRATEUR**

C'est vrai: la puissance de certains de nos prédateurs naturels, microscopiques ou pas, fait froid dans le dos. La grande avancée du XXème siècle a été certainement de réussir à les contenir et même à les faire reculer. Les ingénieurs du vivant pourront-ils les repousser encore plus loin...

En attendant, j'ai compris grâce à Chris Voigt que les cellules sont capables de prendre des décisions. Et qu'en modifiant le génome des cellules, on modifie leurs décisions et leurs comportements.

J'ai compris avec Jim Collins qu'on ne peut pas tout faire pour autant : malgré les immenses possibilités d'explorations que permet l'informatique en matière de simulation et de calcul, on est encore loin de savoir créer un organisme vivant à partir de rien. On est, en revanche, capable de travailler sur des systèmes vivants relativement simples, nous permettant, et ça n'est pas rien, de concevoir d'ores et déjà des cellules aux fonctions utiles dans le domaine de la santé, par exemple. Mais qu'en est-il de systèmes plus complexes, combinant plusieurs fonctionnalités ?

C'est le domaine de recherche de l'ingénieur que je m'apprête à rencontrer sur la plage de Manhattan Beach à Los Angeles.

### **02 25 47 00 RON WEISS**

My name is Ron Weiss, I'm a professor in biological engineering at MIT.

Je m'appelle Ron Weiss, je suis professeur en bio-ingénierie au MIT, l'Institut de Technologie du Massachusetts.

### **02 25 54 00 IN**

*CA : Hi!*

**Bonjour!**

*RW : Hi, How are you?*

**Bonjour: çava?**

*CA : Nice to meet you.*

**Ravi de vous rencontrer**

*RW : nice meeting you too*

**Moi aussi**

### **02 25 59 00 NARRATEUR**

Ron Weiss codirige avec Chris Voigt le Centre de Biologie Synthétique du MIT. Il partage aussi avec lui le même plaisir à réfléchir en plein air.

### **02 26 11 00 RON WEISS**

Ever since I was a little kid, I was interested in programming things and computers. Halfway through my PhD I was working on this project called "Amorphous Computing". And the notion was that we'd like to be able to program very small entities that might be even the size of a grain of sand and get them to do things.

Depuis que je suis tout petit, je m'intéresse à la programmation, et aux ordinateurs. J'ai passé la moitié de mon doctorat sur un projet dont l'idée était de pouvoir programmer de très petites unités informatiques qui pouvaient être de la taille d'un grain de sable, et de les amener à faire des choses.

02 26 34 00

I was looking at biology as a way to get inspired, because you have millions or billions of little computing elements that interact with one another and are working towards a particular task or a set of behaviors.

La biologie a été une source d'inspiration pour moi. En biologie, des millions, voire des milliards de petits calculateurs vivants interagissent entre eux, et visent un objectif particulier, ou définissent un ensemble de comportements.

### **02 26 50 00 NARRATEUR**

Pour Ron, l'analogie entre ses deux passions, l'informatique et la biologie, fonctionne parfaitement.

Son objectif est donc finalement d'arriver à programmer une cellule aussi simplement qu'un ingénieur informaticien programmerait un ordinateur pour lui donner plusieurs tâches.

### **02 27 07 00 RON WEISS**

So when we wanna design behavior in a cell, usually what we do is we first come up with some kind of a high level idea. There's some specific behavior that we want a cell to be able to accomplish and then we start decoupling them, meaning we start decomposing it to smaller pieces that we may be able to then genetically engineer inside the cell.

Quand nous voulons introduire un comportement dans une cellule, nous commençons par déterminer une sorte d'idée directrice. Nous voulons que la cellule agisse selon un comportement spécifique. Ce comportement, nous le scindons en sous-fonctions que nous sommes capables de fabriquer, d'assembler génétiquement dans la cellule.

### **02 27 33 00 NARRATEUR**

Ron Weiss fait une analogie entre son objectif, et celui des surfers du coin : il peut se décomposer en plusieurs sous - problématiques.

Pour réussir à « surfer » il faut 1/ flotter & glisser sur la vague 2/ contrôler sa trajectoire, mais aussi 3/ garder l'adhérence sur sa planche, et encore 4/ en cas de chute ne pas la perdre dans les vagues...

Pour mettre en oeuvre chacune de ces sous-fonctions, il faut utiliser, cumuler plusieurs outils spécifiques...

Pour m'expliquer comment donner ces différentes fonctions à une cellule-surfeuse, Ron m'invite à l'accompagner à la recherche des différentes pièces nécessaires à sa construction. En d'autres termes, il est temps d'aller faire un peu de shopping.

#### **02 28 17 00 IN**

*RW : How's it going?*

**Comment ça va?**

*Surfshopemployee : How's it going?*

**Comment ça va**

#### **02 28 33 00 NARRATEUR**

Si je poursuis son analogie, pour la fonction « flotter et glisser », l'outil est celui de la planche ; pour « se diriger » il faut choisir entre différents modèles d'ailerons, pour « adhérer » entre différents types de Wax; et pour « être certain de ne pas perdre sa planche » il existe différents modèles de leaches.

#### **02 28 45 00 RON WEISS**

We say, we have this gene, which can do something, and we have this other part that can regulate the production of this protein, and then we can glue together, for example, ten pieces to create a large DNA circuit.

En bref, on a un gène capable de faire une chose. Et puis on peut y associer un autre gène qui, lui, peut réguler par exemple la production d'une protéine. De cette manière on peut aussi coller ensemble 10 gènes pour créer un grand circuit d'ADN.

02 29 01 00

What we do is we usually go to the freezer and we look to see what parts, what generic circuit we have available to build something.

Généralement on va regarder dans notre congélateur, pour voir de quelles pièces détachées, de quels circuits de base on dispose pour construire quelque chose.

02 29 11 00

One of the important goals in synthetic biology is to be able to have a huge library of parts in circuits that are just available for us and for everyone else in the world to be able to engineer with.

Un de nos premiers objectifs en biologie de synthèse est donc de pouvoir disposer d'une énorme bibliothèque de pièces, de circuits, avec laquelle on peut tous travailler.

02 29 30 00

There has been really an explosion in the number of parts and devices and circuits that are available. So for example, the « Registry of Standard Biological Parts » is the world's biggest collection of genetic parts, and I think it has on the order of 10 000 or 15 000 parts that are available for people to experiment with, and to build other circuits and components with.

Le nombre de pièces, de dispositifs, de circuits génétiques disponibles est en pleine explosion. Par exemple, l'une des collections s'appelle le « Registre des éléments de Biologie de Synthèse », c'est la plus grande collection de composants génétiques au monde. Elle comporte environ 10 à 15 000 pièces disponibles dont se servent les scientifiques pour construire et tester d'autres circuits et d'autres composants.

### **02 30 04 00 NARRATEUR**

Ces pièces, ces modules de construction, ces bouts d'ADN, ces ingénieurs du vivant les appellent naturellement des « bio briques ».

Ramenées encore à la construction du surf idéal, elles permettent à Ron de disposer de la technologie la plus pointue pour s'assurer flottaison, glisse, stabilité... Reste à prendre en compte le facteur humain, et celui-là est naturellement beaucoup plus complexe à contrôler....!

Pour Ron, le fait de ne pas tout comprendre du vivant n'empêche aucunement les ingénieurs d'avancer dans leurs recherches.

### **02 30 36 00 RON WEISS**

We definitely want to be able to program the cell before having a full and complete understanding of it. In as we're programming the cell, we're also trying to discover more about it to refine and re-optimize the programs. So it's a continuous cycle of programming-learning-programming-learning programming-learning.

Nous voulons vraiment être capables de programmer une cellule, bien avant de la comprendre. En fait, quand nous programmons une cellule, nous cherchons en même temps à en savoir plus sur elle, pour affiner et optimiser nos programmes. C'est un processus de programmation –apprentissage - programmation – apprentissage - programmation –apprentissage.

### **02 31 01 00 NARRATEUR**

Avec cette technique, de quoi est capable aujourd'hui Ron Weiss ? Dans son laboratoire, il peut fabriquer 300 circuits biologiques en parallèle en 3, 4 jours qui chacun peut contenir jusqu'à 15 gènes... Mais ce n'est rien par rapport à ce qu'il faudrait être capable de faire pour fabriquer les circuits d'une cellule au fonctionnement complexe. En effet le circuit d'une bactérie nécessite 4 000 gènes ; Ou celui d'une cellule humaine 80 000 gènes.

### **02 31 30 00 RON WEISS**

For simple behaviors, we now are able to engineer the cells to be able to perform them reliably. But what about more complex behaviors?

Nous sommes capables de fabriquer des cellules fiables au comportement simple. Mais qu'en est-il des comportements plus complexes ?

02 31 41 00

My dream in Synthetic Biology is to be able to type for example a genetic program or use some kind of a 3D modelling tool that allows me to think about the behavior that I

want, and press a button, and then a few hours later get a tube of DNA that contains a genetic circuit that will exactly carry out that program when I put it inside the cells. It's not quite there yet. We haven't quite reached this scenario, that we can program the cell to do anything that we want.

Mon rêve en Biologie de synthèse, serait d'être capable de taper sur mon clavier un programme génétique ou de modéliser un comportement qui m'intéresse, puis d'appuyer sur un bouton pour obtenir quelques heures plus tard la fiole d'ADN contenant le circuit génétique capable d'exécuter exactement mon programme quand je le mettrais à l'intérieur des cellules. On n'en est pas encore tout à fait là. Nous n'avons pas tout à fait atteint ce scénario selon lequel nous pourrions programmer la cellule pour lui faire faire tout ce qu'on veut.

### **02 32 26 00 NARRATEUR**

En quittant Ron et le campus du MIT, je ne peux m'empêcher de constater que la recherche en biologie de synthèse est essentiellement nord-américaine. Ici, plus de moyens, plus de labos, plus de capitaux,... Le prestige et l'argent des universités américaines drainent tous les étudiants et les post-docs du monde entier qui pour beaucoup s'installent sur place.

En Europe comme en France, il y a quelques centres dédiés à la Biologie de Synthèse, mais aussi des équipes indépendantes.

Jérôme Bonnet anime l'une de ces dernières. Après un long séjour à Stanford, il s'est réinstallé dans le sud de la France pour poursuivre ses recherches grâce à des fonds privés. Lui aussi veut maîtriser la complexité des circuits cellulaires, et lui aussi considère que le vivant est un instrument... un instrument qu'il veut contrôler...

### **02 33 12 00 JEROME BONNET**

Je suis Jérôme Bonnet. Je suis chercheur en biologie synthétique au centre de biochimie structurale à Montpellier. Et ce qui m'intéresse c'est d'appliquer des principes d'ingénierie en particulier d'électronique aux cellules. On peut résumer ça à programmer des cellules comme on programme un ordinateur.

### **02 33 30 00 IN**

CA : *Hello Jérôme*

JB : *Salut Charles-Antoine*

CA : *Ça va bien ?*

JB : *Oui et toi ?*

CA : *Ouais*

### **02 33 38 00 JEROME BONNET**

La musique d'Afrique de l'ouest, on a des rythmes qui sont très très simples avec des éléments très définis qui s'imbriquent les uns dans les autres d'une manière complexe. On peut comparer une cellule avec cette somme de petites actions qui sont finalement simples mais qui misent ensemble font quelque chose de très complexe. Dans la biologie synthétique, on est limité par la complexité qu'on peut manipuler du fait de tous les effets de contexte qu'on peut avoir, des interactions qu'on ne comprend pas entre tous les composants donc on est obligé de commencer avec des systèmes vraiment très simples et ensuite, une fois qu'on a compris avec un système simple on peut rajouter des morceaux et complexifier.

### **02 34 19 20 00 NARRATEUR**

Ancien disciple d'un certain Drew Endy, l'un des père fondateur de la Biologie de Synthèse, Jérôme Bonnet a décidé d'appliquer à ses recherches la maxime de son mentor : « la complexité m'emmerde ».

Il mise sur le fait que si on est capable de construire, on sera bientôt capable de comprendre. Et ce qu'il veut construire devrait servir aux systèmes biologiques complexes imaginés par Chris Voigt, Ron Weiss ou Jim Collins.

### **02 34 53 00 JEROME BONNET**

Ma recherche ça consiste à fabriquer des composants génétiques qui permettent à des cellules, en l'occurrence des bactéries, d'effectuer des opérations de logiques, des additions, des multiplications, et aussi de stocker de l'information, donc d'avoir une mémoire qu'on puisse programmer. Et le but c'est arriver à programmer une cellule avec un langage qui est proche du langage informatique.

Il y a des fonctions qui sont beaucoup plus difficile à faire en électronique et qu'on arrive à réaliser en biologie dans une architecture qui est beaucoup plus simple et notamment parce qu'en électronique, on a ces cartes mères où l'on met des composants c'est un système en 2 dimensions, en biologie, on est dans une espèce de soupe de molécules en 3 dimensions et donc ça permet des interactions qui sont différentes.

Ce que j'ai développé au départ dans mon travail, c'était des interrupteurs génétiques qui sont basés sur la manipulation des molécules d'ADN dans les cellules.

### **02 35 48 00 NARRATEUR**

Les interrupteurs conçus par Jérôme permettent de contrôler l'expression des gènes, c'est à dire la mise en œuvre ou non de la fonction prévue de ces gènes. Comme je ne suis pas sûr de parfaitement comprendre...

### **02 35 02 00 IN**

*CA : une logicgate, c'est plusieurs...*

*JB: transistors*

*CA : Transistors, c'est ça...*

02 36 11 00

...Jérôme Bonnet tente une analogie osée avec le canal à proximité.

### **02 36 19 00 JEROME BONNET**

Ce qu'on a fait avec ces séquences, ces interrupteurs, c'est de contrôler l'ADN. Comme on contrôle le flot d'eau dans le canal avec les vannes.

Ce qu'on a construit c'est l'équivalent génétique du transistor.

### **02 36 44 00 NARRATEUR**

Je comprends à peine qu'un transistor est un genre d'interrupteur contrôlant le passage d'un courant, mais bien sûr Jérôme Bonnet me bombarde déjà d'autres mots poétiques comme ARN polymérase, porte logique, tête de lecture, enzymes...Ce que

j'en retiens moi, c'est que comme en informatique, en combinant ces transistors, on peut créer des fonctions de plus en plus complexes à l'intérieur d'une cellule.

#### **02 37 00 00 JEROME BONNET**

Ça permet de mettre du calcul dans la biologie. Le monde a complètement changé. Ce qui coûtait 3 millions à faire séquencer un génome humain, il y a 15 ans, maintenant on le fait pour 1000 euros en 2 jours.

On fait des progrès énormes mais là encore on pourrait comparer avec l'électronique on est à peu près dans les années 50 quand les gens commençaient à construire des ordinateurs, et peut être même avant l'invention du transistor.

Nous, on fournit les outils aux gens et ensuite les gens ils l'appliquent à leur problème. Donc ça peut être fabriquer une molécule thérapeutique par exemple une molécule anti malaria, ça peut être programmer une cellule, par exemple un lymphocyte pour détecter des bio marqueurs de cancer, des choses comme ça.

#### **02 37 47 00 NARRATEUR**

Les outils comme ceux développés par Jérôme Bonnet doivent d'abord remplir une fonction.

Et en biologie de synthèse comme partout dans la recherche, il faut des applications, et le plus vite possible. C'est bien sûr dans le domaine de la santé que ces ingénieurs du vivant ont d'abord concentré leurs efforts.

Et s'il y a un lieu en Europe, où sont regroupés les plus grands laboratoires pharmaceutiques, c'est Bâle, au carrefour de trois pays...

C'est ici que je rencontre Martin Fussenegger, professeur de biotechnologie et d'ingénierie biologique à l'École Polytechnique fédérale dite ETH, qui, s'il utilise et assemble lui aussi des bio briques, vise des applications médicales très précises.

#### **02 38 28 00**

**IN**

*MF : Hi Charles...*

***Salut Charles!***

#### **02 38 37 00 MARTIN FUSSENEGGER**

Here in Basel, people produce blockbuster drugs, which are on the market saving thousands of people's lives.

So it was most natural to expand this technology using designer cells, so cells which are engineered at multiple levels.)

Bâle est une ville où on produit des médicaments à succès ; ces médicaments sont sur le marché et sauvent la vie de milliers de patients.

Il était naturel d'étendre cette technologie en passant à des cellules conçues et fabriquées sur mesure, modifiées à plusieurs niveaux.

#### **02 39 09 00 NARRATEUR**

Sur la route de son laboratoire, Martin Fussenegger tient à me montrer un lieu qui est devenu l'un des symboles de la ville et qui dans son esprit symbolise également la logique de ses travaux. La fontaine créée par Jean Tinguely.

## **02 39 23 00 MARTIN FUSSENEGGER**

What Tinguely did is he took rubbish parts, parts which people threw away and from these components he reassembled machines, which are not useful but they are beautiful.

So, the analogy with synthetic biology is take the parts, biology parts, we reassemble them so they can work like machines. Unlike Tinguely who does something beautiful, synthetic biology's also a piece of art but has the ambition by assembling new components to do something useful, for example in a treatment strategies. I think artists and scientists, they're pretty similar. An artist needs to be a crazy guy, the creative guy who invents and innovates to put ideas which are not common sense.

Ce que Tinguely a fait c'est qu'il a pris des déchets, des pièces que les gens jetaient. Et à partir de ces composants, il a conçu ces machines, des machines sans utilité réelle, sinon qu'elles sont belles.

On peut faire l'analogie avec la biologie de synthèse : nous aussi, nous prenons des pièces, des pièces biologiques, on les assemble pour qu'elles puissent fonctionner comme des machines. Mais contrairement à Tinguely qui fait quelque chose de beau, la biologie de synthèse, si elle produit aussi une œuvre d'art, a d'abord pour ambition de faire quelque chose d'utile, comme par exemple une thérapie ciblée. Je pense que les artistes et les scientifiques sont des personnes du même genre qui ont besoin d'être différents, d'inventer, d'innover, de proposer des idées qui sortent de l'ordinaire.

## **02 40 26 00 NARRATEUR**

Rien d'extraordinaire dans les bureaux de l'ETH. C'est ici comme ailleurs, tous les espaces de travail, tous les laboratoires du monde se ressemblent... On est censé être ici à la pointe de la recherche. Mais l'innovation, elle est d'abord dans le cerveau de ceux qui la font.

Et Martin Fussenegger a vraiment une approche unique au monde.

## **02 40 51 00 MARTIN FUSSENEGGER**

What we're trying to develop is a so-called prosthetic networks. Now, we are very familiar with the word prosthetics: if we have a problem with the heart, we get a prosthetic heart, if we have a problem with our arms, we have prosthesis for that.

So, meaning mechanical prosthesis which replace a mechanical part of our body.

Now we transform this, transferred this complex form of mechanical world into the metabolic and molecular world.

Nous essayons de développer des circuits biochimiques qui servent de prothèses. Aujourd'hui, parler de prothèses est devenu presque banal. Si par exemple on a un problème de cœur, on reçoit une prothèse cardiaque, et si on a un problème de bras, il y a aussi une prothèse pour ça. En bref, les prothèses médicales remplacent les parties mécaniques de votre corps.

Et nous, maintenant, nous allons plus loin, en transférant cette idée d'objets mécaniques complexes dans le monde métabolique et moléculaire. Nous voulons fabriquer des espèces de prothèses cellulaires.

## **02 41 23 00**

We call it designer cell and we engineer the bio-sensor which constantly senses the metabolite in the blood. If it's obesity, it's blood fat levels and if it's diabetes, of

course, it's glucose. So, in any of these cases, the designer cells can precisely sense the metabolite in the blood, it processes this information and produces a protein, which is then released back into the bloodstream.

So, if your blood fat levels are too high, the sensor recognizes that, produces a satiety hormone what tells your brain you've eaten enough, you should stop feeding.

Nos prothèses sont des cellules architecturées, et nous fabriquons des "bio capteurs"surveille dans le sang, en permanence, le métabolisme du patient. Si le problème, c'est l'obésité, nos cellules surveillent les niveaux de lipides, et si c'est le diabète, bien sûr, on surveille le glucose. Dans chacun de ces cas nos cellules sont capables de détecter avec précision les changements métaboliques, de traiter ces informations, et enfin de produire une protéine thérapeutique, qui se propagera alors dans le système sanguin.

Ainsi, si vous avez par exemple trop de gras dans le sang, le capteur le perçoit, et il produit une hormone de satiétéqui dit àvotre cerveau que vous avez assez mangé, qu'il faut arrêter de vous nourrir.

02 42 09 00

There's nothing artificial behind that. The sensor which looks at the blood fat levels constantly is actually just a derivative of a sensor which we have in the liver. So, it's just the linkage and the fact that this was engineered into cells which are then implanted into the body, which makes this device unique.

Il n'y a rien d'artificiel dans ce qu'on fait. Le capteur qui examine constamment les taux de lipides dans le sang n'est qu'un dérivé d'un capteur naturel que nous avons dans le foie. C'est juste le réassemblage et le fait que tout ça a étéingénieuràl'intérieur de cellules qui sont ensuite implantées dans le corps qui rend ce dispositif unique.

#### **02 42 38 00 NARRATEUR**

Martin Fussenegger me montre les souris dans lesquels sont déjàimplantées ses cellules architecturées. Ces cellules sont la preuve des progrès déjàréalisés et de l'imminence de la prochaine étape : l'implantation dans le corps humain. Pour atteindre cet objectif il faudra produire ces cellules en suivant des procédures qui sont celles des normes réglementaires.

#### **02 43 08 00 MARTIN FUSSENEGGER**

We need to control therapeutic transgenes very precisely. So, we thought about the best way to control transgene in your implants, was to control transgenes in your body through the skin just by shining light onto the skin.

Il est indispensable de contrôler nos gènes thérapeutiques avec précision. Nous avons donc réfléchi àla meilleure manière de les contrôler dans les implants. Et nous avons eu l'idée de les contrôler àtravers la peau, en l'éclairant avec de la lumière bleue.

#### **02 43 29 00 NARRATEUR**

Dans les applications futures, la lumière bleue sera remplacée par un système de déclenchement organique, à l'intérieur du corps. Cette lumière bleue ne sert pour le moment qu'à établir la preuve de concept et Martin m'en explique le fonctionnement.

#### **02 43 41 00 MARTIN FUSSENEGGER**

The blue light penetrates the skin, reaches your designer cells implanted onto the skin and can fine-tune the expression of a gene inside your body, inside the implant. So, the sensor we used at that time was just a blue light sensor we all have in our eyes ; it's called melanopsin, and this reacts to the blue light we shine onto the skin. So, this again is a beautiful example on how synthetic biology has nothing to do with being synthetic or artificial, it's just by placing a natural human receptor from the eye into another cell.

Cette lumière bleue pénètre la peau, atteint les cellules implantées sous la peau et peut ajuster avec précision l'expression d'un gène à l'intérieur de l'implant.

Le capteur de lumière bleue que nous utilisons est tout simplement le même que celui que nous avons tous dans les yeux et qui s'appelle "mélanopsine". Il réagit quand nous éclairons la peau avec cette lumière bleue.

Cet exemple montre à nouveau bel et bien que la biologie de synthèse n'a rien à voir avec le synthétique ou l'artificiel : nous avons juste placé un récepteur naturel existant dans l'œil, à l'intérieur d'une autre cellule.

#### **02 44 33 00 MARTIN FUSSENEGGER**

Prosthetic networks cannot only get the regulation dynamics right, it can already detect the onset of a disease. So, which means it automatically diagnoses a problem and already counteracts it. Your implant will supervise your body at any time and you don't need to do anything, it takes care of diagnosis and first intervention.

Les circuits biochimiques qu'on implante ne se limitent pas à réguler les choses, ils sont déjà capables de détecter le début d'une maladie. Ce qui veut dire qu'ils diagnostiquent automatiquement un problème et qu'ils le neutralisent. L'implant supervise votre corps à chaque instant et vous n'avez rien à faire, il prend soin du diagnostic et de la première intervention.

#### **02 45 02 00 NARRATEUR**

Quand on écoute les scientifiques, l'arrivée des applications semble imminente. En réalité elle l'est beaucoup moins car le imminent du vocabulaire de scientifique traduit en le langage de tous les jours signifie au mieux dans dix ans...

J'ai encore de beaux jours à manger du chocolat à moins qu'une lumière bleue...

Mais il est peut-être déjà temps de s'inquiéter des « effets secondaires » - comme on dit dans le jargon médical pour rester politiquement correct... Là entrent en compte d'autres enjeux comme l'économie et d'autres moyens d'actions comme la politique. Un lieu plutôt pas mal sur le plan politique, c'est Washington. Et c'est donc là que je pars à la recherche d'informations.

J'y retrouve Eléonore Pauwels, une belge vivant aux USA depuis des années, et qui travaille au Woodrow Wilson Center, lieu de rencontres et de débats entre universitaires, chercheurs, et politiciens.

La première chose sur laquelle travaille Eléonore, c'est la perception par le public : elle cherche à savoir comment les gens considèrent cette techno science quand ils en ont entendu parler.

#### **02 46 30 00 ELEONORE PAUWELS**

Synthetic biology. It's a big term.« Synthetic »is really not a word that sounds great these days.

La biologie synthétique. L'expression est forte. « Synthétique »ce n'est pas un mot qui a une bonne connotation de nos jours.

Why are people more comfortable with some technologies and really scared of other ones? I think, in the case of synthetic biology, first of all, there was a problem with playing with something that's alive, something that's similar to our genetic code. You know, it's close to our identity in a way.

Pourquoi les gens se sentent à l'aise avec certaines technologies et sont vraiment effrayés par d'autres ? Je pense que, dans le cas de la biologie synthétique, avant tout, il y a l'idée de jouer avec le vivant, avec quelque chose qui a comme nous un code génétique. Quelque chose de proche de notre identité en un sens...

#### **02 47 02 00 NARRATEUR**

Pour mieux savoir comment les gens perçoivent le travail des ingénieurs du vivant, Eléonore invite régulièrement un panel de citoyens à participer à des « réunions de groupe ». La première question qui se pose est de savoir ce qu'ils connaissent véritablement du sujet.

#### **02 47 18 00 ELEONORE PAUWELS**

Most of the time, people don't know about synthetic biology.

They don't know the term. They usually don't like it. But, you know, they are actually able to make quick analogies, quick heuristics to notions like cloning, stem cells and genetic engineering.

15% of our participants are concerned about the risk of synthetic biology before information, and it moves to 33% post information.

La plupart du temps, les gens ne savent rien de la biologie synthétique.

Ils ne connaissent pas le terme. En général, ils n'aiment pas ça. En fait, ils font immédiatement des associations d'idées avec le clonage, les cellules souches et les manipulations génétiques, ce genre de choses.

15% de nos participants sont préoccupés par les risques de la biologie synthétique avant même qu'ils aient été informés. Et on passe à 33% après.

02 47 50 00

Which means that when you start to explain to them what you do with biology on a computer, DNA is the software of life, what kind of application we could have for the energy system, for the food system...The discussion becomes more complex.

They are concerned about long term implications, they are concerned about governance failures. So failure to control, failure to anticipate, failure to ethics.

Quand vous commencez à leur expliquer qu'il s'agit de faire de la biologie avec un ordinateur, que l'ADN serait le logiciel de la vie, que les applications concernent l'énergie, l'alimentation... Les discussions deviennent alors plus complexes.

Ils sont inquiets des effets à long terme, des défaillances de gouvernance : Défaillance de contrôle, défaillance d'anticipation, défaillances éthiques.

02 48 23 00

They want oversight regulation transparency. But if you look at our technological history there is always failures to control and failures to anticipate. You always have a form of accident or a form of surprise with new technologies. A great humanist said that technology gives you a gift in one hand and stabs you in the back with the other. And that's kind of what happens.

Les gens veulent une réglementation gouvernementale et de la transparence. Car si vous regardez notre histoire technologique il y a toujours eu des défaillances de contrôle, et des erreurs de prévision. Il y a toujours des accidents et des surprises avec les nouvelles technologies. Un grand humaniste a dit : la technologie vous tend un cadeau d'une main et vous poignarde dans le dos avec l'autre. Etc'est ce genre de chose qui se passe.

02 49 05 00

I'm not really afraid of the technology itself. The problem is that science is part of an economic enterprise. It's supposed to produce growth, you need to go fast, as fast as possible, to the market with great applications. I think we should sometimes go fast, when it comes to health research, for example. But we need to be mindful each time, it's gonna have implications on larger systems. And policy-making is definitely behind. So from the lab, to the federal agencies, we need to get better at anticipating potential bio-safety and bio-security implications, before commercialization. But we have time to do risk research, because most of the promises are gonna be realized only in 10, 15, 20, 30 years.

Je ne suis pas vraiment effrayée par la technologie elle-même. Le problème est que la science est liée à l'économie. Pour produire de la croissance, elle est supposée aller vite, aussi vite que possible, et arriver sur le marché avec de super applications. Nous devons parfois aller vite, quand cela concerne la santé par exemple. Mais nous devons aussi être très attentifs car cela peut avoir des répercussions et sur plus de larges domaines... Et le régulateur politique est toujours en retard. Du laboratoire aux agences fédérales, nous devons faire de notre mieux pour anticiper les problèmes de bio-sûreté et de bio-sécurité, avant toute commercialisation. Mais nous avons le temps d'identifier les risques, car la plupart des promesses ne seront réalisées seulement que dans 10, 15, 20, 30 ans.

### **02 50 02 00 NARRATEUR**

Et Eléonore soulève aussi d'autres problématiques moins grand public, moins inquiétantes mais tout aussi importantes.

Toutes ces découvertes touchent à notre bien commun, la vie... Qui va être propriétaire de ce vivant 2.0...

### **02 50 15 00 ELEONORE PAUWELS**

You have 2 obvious cultures that are actually fighting each other, in synthetic biology.

Il y a deux cultures qui s'affrontent en biologie de synthèse.

So you have the culture asking for much more open source systems. So they come from computer design, and they know that innovation comes from sharing, comes from openness,

Il y a la culture qui milite pour l'open source. C'est celle qui vient du design informatique...et ceux-là savent que l'innovation vient du partage, vient de l'ouverture.

And you have the most traditional culture that comes from molecular biology, they are used to patents.

Some companies are actually keeping huge libraries of genetic variations, closed from the public and from other universities. That's a huge problem, I think. It could definitely stifle innovation.

Et il y a celle de la biologie moléculaire qui a l'habitude de déposer des brevets. Des entreprises déposent et protègent ainsi d'énormes pans de variations génétiques, et empêche toute utilisation par le public ou les universités. C'est un grave problème. Cela pourrait définitivement entraver l'innovation.

## **NARRATEUR**

Les intérêts particuliers peuvent-ils prévaloir sur l'intérêt commun ?...Energie, santé, alimentation, les implications sont telles, et si lucratives que l'on peut parfois en douter. Les ingénieurs en considérant le vivant d'une manière radicalement nouvelle, en assemblant ses parties comme des briques, en le rendant modifiable à volonté pour qu'il devienne utile et rentable, ont initié une révolution technologique qui dépasse toutes celles que notre monde a connues.

Et je vois bien que si certaines de mes inquiétudes, partagées par Éléonore Pauwels, sont légitimes, d'autres viennent souvent de mon incompréhension face à ce que font concrètement les chercheurs en biologie de synthèse : que comptent-ils fabriquer et quelles sont leurs méthodes ? Ces scientifiques d'un genre nouveau sont aussi, bien souvent, d'audacieux entrepreneurs ; certaines de leurs applications sont-elles déjà sur le marché ? Et ces applications en cours ou à venir – vont-elles bouleverser notre quotidien ?

Mon voyage dans l'univers de la biologie de synthèse se poursuit.