

Introduction

Laurent LOISON et Michel MORANGE

Le 14 octobre 1965, le prix Nobel de physiologie ou médecine fut attribué à François Jacob, André Lwoff et Jacques Monod « pour leurs découvertes concernant le contrôle génétique de la synthèse des enzymes et des virus ». Cette distinction venait couronner un ensemble de travaux réalisés à l'Institut Pasteur qui étaient déjà reconnus comme des contributions essentielles à la constitution d'une nouvelle science – la biologie moléculaire. Dans les combles du bâtiment Duclaux, où Lwoff dirigeait le service de physiologie microbienne, et au sein du service de biochimie cellulaire, dont Monod avait pris la tête en 1954, un groupe restreint de microbiologistes, de biochimistes et de généticiens, souvent en collaboration avec des collègues étrangers, participèrent de façon décisive à l'établissement d'une « nouvelle vision du vivant¹ ». Leurs découvertes les plus importantes, qui se succédèrent de manière ininterrompue entre 1950 et 1965, constituent une liste dont l'ampleur même est significative : l'induction du prophage, le mécanisme de la lysogénie et son déterminisme génétique, la cartographie du chromosome bactérien, la mise en évidence des perméases, la définition moléculaire du concept de virus, la distinction entre gènes de structure et gènes de régulation, la régulation négative de la transcription, la caractérisation de l'ARN comme intermédiaire entre l'ADN et les protéines, le modèle des transitions allostériques, etc.

Plus remarquable encore, ces résultats, loin de former un ensemble hétérogène, trouvèrent pour la plupart une place au sein d'un modèle

1. L. E. Kay, *The Molecular Vision of Life*.

général de régulation de l'expression des gènes – le modèle de l'opéron¹. Pour la première fois, ce modèle rendait compte dans le détail du mécanisme moléculaire de contrôle de l'expression des gènes, et reposait sur une base empirique particulièrement convaincante issue de l'étude du système lactose et du bactériophage λ . Les grands principes de la régulation génétique tels qu'ils avaient été conçus par Jacob, Lwoff et Monod furent rapidement intégrés à l'édifice de la biologie moléculaire et devinrent ainsi le point de départ obligé de toute recherche nouvelle sur ces questions.

Il n'est donc pas étonnant que le modèle de l'opéron n'ait cessé, depuis lors, d'attirer l'attention des philosophes et des historiens des sciences, puisque à l'évidence il représente un épisode particulièrement marquant dans la genèse de la biologie moderne. Aussi trouve-t-on d'ores et déjà de nombreuses études portant sur ce moment privilégié². Le projet de ce livre n'est pas de répéter ce qui a déjà été dit, mais d'offrir une nouvelle perspective sur cette histoire, dont nous espérons qu'elle vienne compléter la littérature existante.

Pour ce faire, nous avons pris le parti d'étendre le matériau à analyser. Cette extension doit s'entendre d'abord d'un point de vue chronologique car nous avons souhaité allonger la période à prendre en considération. La plupart des travaux qui portent sur l'histoire du modèle de l'opéron, ou même sur l'histoire de l'École française de biologie moléculaire, se concentrent sur les années 1950 et 1960, dont nous venons de rappeler qu'elles furent effectivement les plus riches en découvertes. Nous avons voulu remonter plus loin en amont de ces deux décennies, afin de montrer comment des lignes de recherche anciennes, issues parfois du XIX^e siècle, avaient pu converger de manière aussi remarquable au cours des années 1950. Symétriquement, nous avons aussi cherché à mesurer l'influence à plus long terme qu'avaient pu avoir les travaux pastoriens, dans le champ de la biologie moléculaire proprement dite, mais aussi dans d'autres disciplines, comme la biologie du développement ou la biologie des systèmes par

1. F. Jacob et J. Monod, « Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins ».

2. K. Schaffner, « Logic of discovery and justification in regulatory genetics »; M. D. Grmek et B. Fantini, « Le rôle du hasard dans la naissance du modèle de l'opéron »; M. Morange, *Histoire de la biologie moléculaire*; J.-P. Gaudillière, *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*.

exemple. Nous réinscrivons ainsi le modèle de l'opéron dans une temporalité plus longue, évitant de faire de ce moment une rupture simplement du fait de l'oubli de ce qui l'a précédé. En montrant comment il est aussi le fruit d'une authentique histoire dont il est nécessaire de faire apparaître les entrelacs, on s'autorise à saisir plus finement en quoi le modèle de l'opéron a constitué un jalon significatif dans l'épaisseur d'un cheminement. Ce qui permet, en retour, de mieux apprécier les inflexions imprimées par ce modèle sur le cours de la biologie, au-delà des controverses à court terme qui ont pu émailler les premières années de son existence.

Mais cette extension doit également s'entendre d'un point de vue synchronique. En effet, il nous a semblé tout aussi indispensable de ne pas restreindre ce moment à ses seules dimensions scientifiques : à bien des égards, le modèle de l'opéron fut plus qu'un modèle de régulation de l'activité des gènes. Jacob et Monod (en cela plus que Lwoff) décidèrent de leur propre chef d'entrer dans d'autres arènes. Ce qui se fit évidemment par la publication de leurs ouvrages phares, *La Logique du vivant* pour Jacob et *Le Hasard et la Nécessité* pour Monod. Ces œuvres placent d'emblée leurs auteurs sur le terrain de l'histoire des sciences et de la philosophie, voire de la métaphysique. Enfin, surtout du fait de Monod, ce moment a également été déterminant dans la nouvelle politique scientifique de la V^e République naissante.

C'est cette volonté d'élargissement du cadre interprétatif qui fut la ligne directrice du colloque qui s'est tenu à l'Institut Pasteur les 28 et 29 septembre 2015 pour le cinquantième anniversaire du prix Nobel, et que l'on retrouve dans ce livre.

La première partie, intitulée « les racines du modèle de l'opéron », est ainsi consacrée aux racines du modèle, c'est-à-dire à l'histoire des programmes de recherche qui se fécondèrent mutuellement à l'occasion de l'intense collaboration entre François Jacob et Jacques Monod (1957-1964). Il est connu que le modèle de l'opéron correspond à la convergence des travaux de l'équipe de Jacob portant sur la génétique de la lysogénie et du bactériophage et de ceux du laboratoire de Monod traitant de la biochimie et de la cinétique de l'adaptation enzymatique. Maxime Schwartz montre d'abord comment les phénomènes liés à l'adaptation enzymatique furent d'emblée – c'est-à-dire pour Pasteur lui-même – des objets privilégiés au

sein des thématiques développées par celui-ci au moment de l'essor de la microbiologie. Pasteur fut ainsi conduit à constater la variabilité du pouvoir fermentaire de différentes cultures en fonction de la composition chimique des milieux. À la suite de Pasteur, Émile Duclaux et son élève Frédéric Diénert furent, semble-t-il, les premiers à comprendre ce phénomène comme résultant d'une modification de l'équipement enzymatique des micro-organismes en question. Entre les travaux de Diénert (1900) et la mise en évidence du phénomène de « diauxie » par Monod, à la fin de l'année 1940, s'écoulaient près de quarante ans durant lesquels le problème de l'adaptation enzymatique fut approfondi en dehors du sérail pasteurien, principalement par le Finlandais Henning Karström (à qui l'on doit le terme d'« adaptation enzymatique ») et le groupe de Marjory Stephenson à Cambridge.

Si l'entre-deux-guerres correspondit à l'arrêt des recherches sur l'adaptation enzymatique au sein de la maison pasteurienne, il en fut tout autrement des travaux concernant le second programme de recherche portant sur la lysogénie. Peu de temps après la découverte du bactériophage (en 1915 par Frederick Twort puis, indépendamment, en 1917 par le pasteurien Félix d'Hérelle), différents microbiologistes constatèrent un phénomène étonnant : certaines populations bactériennes infectées n'étaient pas immédiatement détruites par cet agent lytique dont la nature demeurait controversée, mais conservaient un « pouvoir lysogène » susceptible d'être exprimé plusieurs générations après l'infection. Jean Gayon et Richard Burian détaillent ici les travaux d'Eugène et Élisabeth Wollman en ce qui concerne la nature de cette phase lysogène. Ils montrent comment les époux Wollman en vinrent rapidement à s'opposer aux deux conceptions régnantes concernant le bactériophage : celle qui en faisait un microbe parasite (défendue par d'Hérelle) et celle qui le concevait comme un phénomène résultant de l'autoproduction incontrôlée d'une enzyme bactérienne (défendue par Jules Bordet, un autre pasteurien). Au cours d'un travail acharné et minutieux sur plus de vingt ans, les époux Wollman parvinrent à accumuler un ensemble de résultats expérimentaux indiquant que le bactériophage était très certainement un élément génétique mobile, capable d'être perpétué de manière endomicrobienne au cours des générations en s'intégrant à

l'hérédité de la bactérie hôte. Le phénomène de lysogénie trouvait dans cette phase endomicrobienne « génétique » une explication riche de promesses.

Laurent Loison conteste ensuite l'idée selon laquelle ces deux programmes de recherche – celui sur l'adaptation enzymatique et celui sur la lysogénie – convergèrent de manière fortuite du fait de la collaboration entre Monod et Jacob. Sur la base d'un réexamen attentif des travaux de Lwoff, il montre comment celui-ci conçut, dès le début des années 1930, le projet d'un rapprochement entre ces deux classes de phénomènes afin de mieux comprendre la régulation de l'activité des gènes. Au moment même où Jacob faisait ses premières armes au sein du service de physiologie microbienne, et alors que Monod y travaillait depuis près de cinq ans, Lwoff continuait de penser que le phénomène d'« induction » concernait tout à la fois le mécanisme de formation du bactériophage au sein des bactéries lysogènes et celui de synthèse des enzymes adaptatives lorsque le milieu de culture contient le substrat adéquat. Ce faisant, et certainement bien au-delà de ce qu'avait pu imaginer le comité Nobel à l'époque, Lwoff redevient un acteur essentiel dans la genèse du modèle de l'opéron.

Cette première partie se termine par l'évocation d'un témoignage personnel de première importance, celui de François Gros. Celui-ci fut en effet, dès la fin de la Seconde Guerre mondiale, l'un des acteurs majeurs de la dynamique pasteurienne, au même titre que Melvin Cohn ou Élie Wollman. Il revient sur ces années, et en particulier sur les relations entre les trois récipiendaires du Nobel et sur leurs styles scientifiques. François Gros insiste notamment sur l'intensité des échanges quotidiens entre les différents protagonistes de cette histoire, l'un des traits certainement les plus marquants de la collaboration entre Jacob et Monod.