

LE SCIENZE

MONOD JACOB, LWOFF

i moschettieri della nuova biologia

di Michel Morange



ISSN 1126-5450



PREU IN AGG. FUSI - 45% CUMMA 200 LEGGE E 002/96 - FILIALE DI MILANO - C 0,2U

L'inatteso successo francese

Nel 1965, colpo di scena: la scuola francese di biologia molecolare sale alla ribalta grazie all'attribuzione del premio Nobel per la fisiologia e per la medicina ad André Lwoff, François Jacob e Jacques Monod, dell'Istituto Pasteur di Parigi, per i loro lavori sulla regolazione dell'attività dei geni.

Fra il 1930 e il 1960, le conoscenze in campo biologico erano radicalmente cambiate. In quei tre decenni, i biologi avevano descritto i meccanismi molecolari alla base dell'organizzazione e della continuità degli esseri viventi: avevano determinato la struttura dei geni e il modo in cui essi regolano la sintesi delle proteine, agenti essenziali nel funzionamento degli organismi.

Nel 1961, la scuola francese forniva all'edificio la pietra mancante, spiegando in che modo le proteine regolino a loro volta l'attività dei geni. Il cerchio era chiuso.

Queste scoperte francesi sono apprezzate per la loro «eleganza» e la loro portata: sono il risultato dell'associazione mirata fra le tecniche della biochimica, della genetica e della microbiologia, discipline che, attraverso il loro avvicinamento, hanno dato vita alla biologia molecolare. Inoltre, sebbene condotti su un organismo semplice – il batterio *Escherichia coli* – questi lavori hanno aperto la strada per lo studio di organismi superiori e, in particolare, per lo studio dello sviluppo embrionale e del differenziamento cellulare che lo accompagna.

I successi della scuola francese di biologia molecolare appaiono paradossali agli occhi dello storico: i biologi francesi completarono l'edificio della biologia molecolare, sebbene avessero contribuito ben poco a gettarne le fondamenta. La soluzione di questo paradosso sta in una «tradizione francese», che non solo portò i nostri scienziati a studiare il batterio piuttosto che un altro organismo, ma li spinse anche a interrogarsi sull'aspetto universale dei loro studi e a proporre un modello generale del controllo dell'espressione genica, valido «per il batterio come per l'elefante».

La loro riflessione non si fermò a quel punto. Attraverso i loro scritti e i loro interventi pubblici, i membri della Scuola pasteuriana presero in esame anche la portata filosofica, epistemologica ed etica di una tale scoperta. L'arrivo sulla scena pubblica diede loro voce anche in numerosi avvenimenti politici. Essi non persero occasione: l'analisi dei contributi scientifici della Scuola francese di biologia molecolare e l'evoluzione della società francese fra gli anni quaranta e gli anni settanta spesso vanno di pari passo.

Il rude Porthos era diverso dal sottile Aramis, e dal malinconico e nobile Athos. Sono queste distinzioni il sale de *I tre moschettieri* di Dumas. I nostri tre eroi biologi non erano certo meno originali per stile, convinzioni e carisma: insieme con un gran numero di «d'Artagnan», con pazienza, dedizione e genialità, seppero trarre le basi della nuova biologia da dati biologici complessi... Il loro modello dell'operone, sebbene non sempre menzionato, è un fondamento di tutta la biologia moderna.

MICHEL MORANGE
docente all'Ecole Normale Supérieure

*François Jacob, Jacques Monod
e André Lwoff nell'ottobre 1965.*



Madeline Brunerie

i grandi della scienza

direttore Enrico Bellone
Monod, Jacob, Lwoff:
i moschettieri
della nuova biologia

di Michel Morange
Progetto grafico
Marco Cattaneo
Redazione
Mara Venturini
Impaginazione e copertina
Arti Grafiche New Litho

Stampa
Arti Grafiche Amilcare Pizzi S.p.A.
via A. Pizzi 14, Cinisello Balsamo (MI).
Marchio e denominazione SCIENTIFIC
AMERICAN e relativo logotipo sono
di esclusiva proprietà della società
Scientific American, Inc.

Copyright © 2003 by Le Scienze S.p.A.
Piazza della Repubblica 8, 20121, MILANO

Printed in Italy - febbraio 2003.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte dell'opera può essere riprodotta in qualsiasi forma o rielaborata con l'uso di sistemi elettronici o diffusa senza l'autorizzazione scritta dell'editore.

Direttore Responsabile: Carlo Caracciolo;
Registrazione del Tribunale di Milano
n. 39 del 24 gennaio 1998.

LE SCIENZE

collana italiana di SCIENTIFIC
AMERICAN

Piazza della Repubblica, 8 - 20121 MILANO
Telefono: (02) 29001753 r.a. Fax: 6552908

Direttore
Enrico Bellone
Redazione
Marco Cattaneo (vice direttore),
Adriana Giannini (caporedattore),
Elena Bernacchi, Gianbruno Guerrieri,
Giovanna Salvini (grafica)
Massimo Scaglione
Segreteria di redazione
Luisa Degli Esposti (responsabile)
Giovanna Corona
Direttore generale
Giovanni Ceschi
Responsabile dei servizi pubblicitari
Luigi Costa

Pubblicità:
A. Manzoni & C. S.p.A.
Via Nervesa, 21 - 20139 MILANO
Telefono: (02) 574941.

Distribuzione per l'Italia
S.O.D.I.P. Società di Diffusione Periodici
«Angelo Patuzzi» S.p.A. Via Bettola, 18
20092 Cinisello Balsamo (MI).
Copyright © 2003 by Le Scienze S.p.A.
Piazza della Repubblica 8, 20121 MILANO

1 L'inatteso successo francese

4 La nascita di una nuova biologia

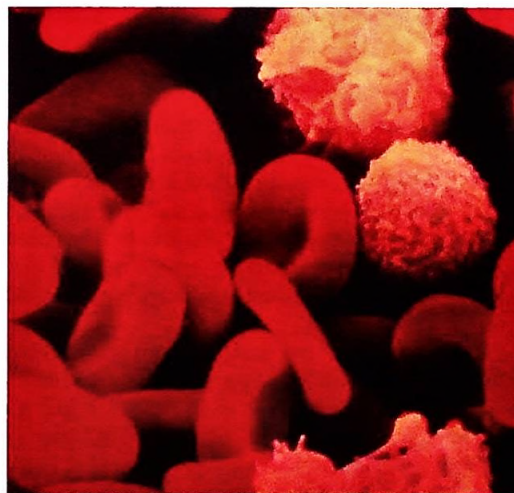
Il premio Nobel per la medicina e per la fisiologia conferito nel 1965 a André Lwoff, François Jacob e Jacques Monod, svela bruscamente al pubblico francese la rivoluzione avvenuta nella biologia.

12 Il modello dell'operone

Il modello premiato nel 1965 è la soluzione a un paradosso sollevato dai genetisti fin dagli anni '30: come possono cellule che hanno gli stessi geni svolgere funzioni diverse?

16 Dal virus batterico al cromosoma

Studiando il comportamento di un virus e la sessualità dei batteri, Elie Wollman e François Jacob disegnano, negli anni cinquanta, la mappa del cromosoma batterico, posando la prima pietra del modello dell'operone.



24 L'«adattamento» dei batteri

Nel 1953, Jacques Monod ribattezza l'adattamento enzimatico dei batteri in induzione enzimatica, e dimostra... la falsità dei modelli proposti fino allora per spiegare il processo.

30 La «grande collaborazione»

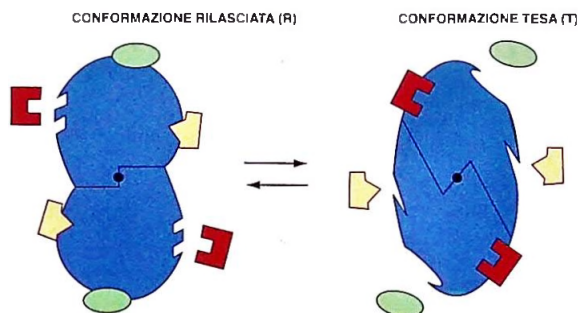
L'esperimento «Pajamo», realizzato da Pardee, Jacob e Monod nel 1958, è il catalizzatore del modello dell'operone: mette sotto una nuova luce le osservazioni fatte in precedenza dai due biologi francesi.

40 Le alterne fortune del modello dell'operone

Dopo un'accoglienza entusiastica, il modello dell'operone viene criticato. Diventa, per molti biologi, l'archetipo dei modelli riduzionisti, e il suo valore non sarà riconosciuto fino agli anni novanta.

50 La regolazione della vita

Nel 1965, Jacques Monod, Jeffries Wyman e Jean-Pierre Changeux propongono la teoria allosterica («dell'altra forma») per spiegare le straordinarie capacità di regolazione delle proteine.



59 La guerra delle biologie

Il rapido sviluppo della biologia molecolare in Francia negli anni sessanta suscita una forte resistenza. Il suo approccio ai fenomeni della vita sembra troppo riduzionista.

65 Quattro «aristocratici» della scienza

I successi francesi nella biologia molecolare sono legati alla personalità «straordinaria» dei loro autori: Jacques Monod e François Jacob, ma anche André Lwoff ed Elie Wollman.

84 L'influenza intellettuale della Scuola pasteuriana

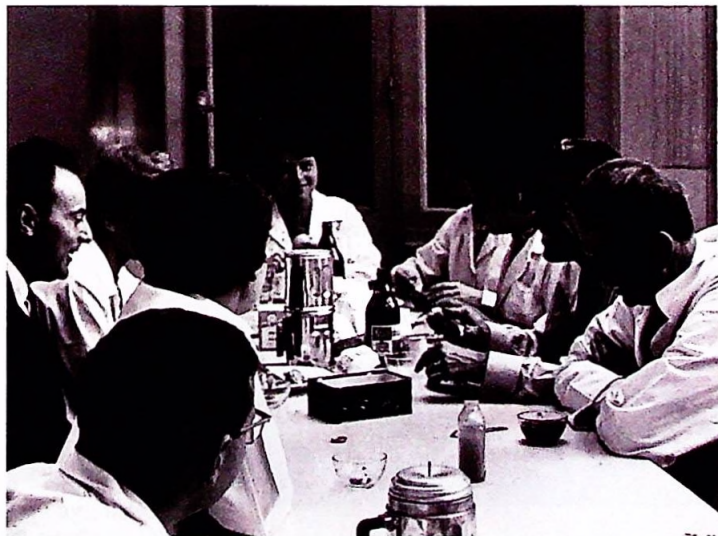
Gli scritti e le dichiarazioni dei tre premi Nobel hanno avuto un considerevole impatto mediatico. E, se le polemiche si sono spente, la riflessione epistemologica di François Jacob rimane.

93 Un luogo di vita

I successi della scuola pasteuriana sono anche frutto della buona atmosfera che regna nei laboratori di André Lwoff e di Jacques Monod. È la «Belle Époque»... Leggenda o realtà?

94 Cronologia

95 Letture consigliate



In copertina

L'editore si scusa per eventuali involontarie omissioni o errori di attribuzione delle illustrazioni e dichiara la propria disponibilità nei confronti degli aventi diritto.

La struttura a elica del DNA e, dall'alto in basso, i ritratti di Jacques Monod, François Jacob e André Lwoff.

La nascita di una nuova biologia

Il premio Nobel conferito nel 1965 a André Lwoff, François Jacob e Jacques Monod, svela bruscamente al pubblico francese la rivoluzione che si era verificata nella biologia

Il 14 ottobre 1965 il premio Nobel per la medicina o la fisiologia venne attribuito a François Jacob, André Lwoff e Jacques Monod per i loro studi sulla regolazione genica della sintesi degli enzimi e dei virus e per l'elaborazione del «modello dell'operone». André Lwoff, 63 anni, era il più anziano dei tre. Da più di trent'anni dirigeva il dipartimento di fisiologia microbica dell'Istituto Pasteur. Jacques Monod, 55 anni, era probabilmente il più conosciuto, per il suo impegno e per il suo sostegno alla ricerca e per le sue prese di posizione pubbliche. François Jacob, 45 anni, il più giovane, iniziò a lavorare nella ricerca molto tardi, dopo una difficile riconversione seguita a quattro anni di guerra nelle formazioni di Resistenza delle *Forces Françaises Libres* agli ordini del generale De Gaulle. Il premio Nobel ricompensava i «tre moschettieri» dell'Istituto Pasteur di Parigi, aggiungendosi alla già lunga lista dei Nobel assegnati in precedenza a ricercatori di quell'Istituto.

La motivazione per l'assegnazione del premio era piuttosto oscura: si parla di enzimi, di virus e di regolazione genetica, tutti termini che andrebbero definiti, e le cui correlazioni sono tutt'altro che evidenti. Era il riconoscimento per un grande contributo francese ai progressi recenti in campo biologico.

La nuova biologia

Negli anni 1930-1960 prese piede una nuova forma della biologia, denominata biologia molecolare. Non si trattava di una nuova scienza, bensì della convergenza fra varie discipline biologiche fino ad allora distinte: biochimica, genetica, microbiologia, virologia. Anche numerosi chimici e fisici si interessarono a questa materia.

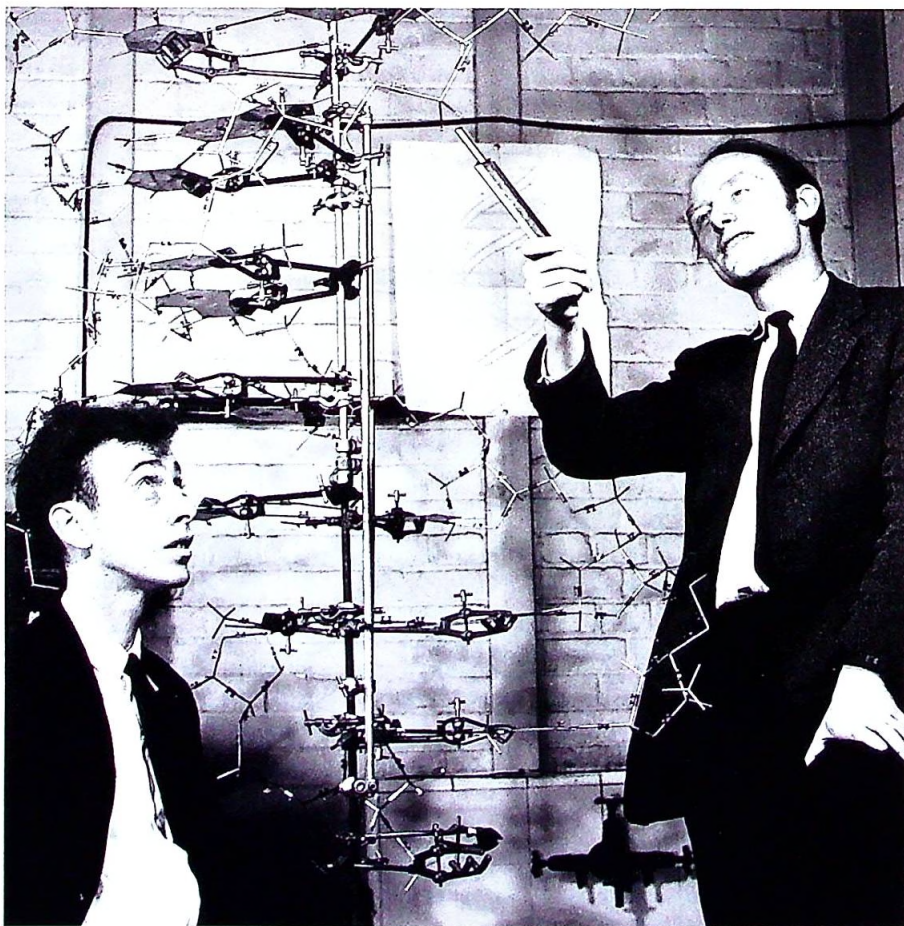
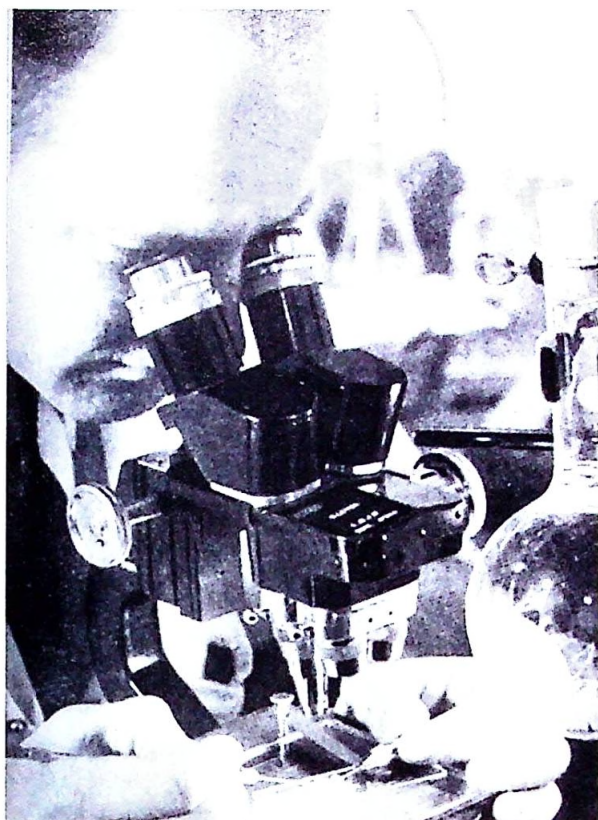
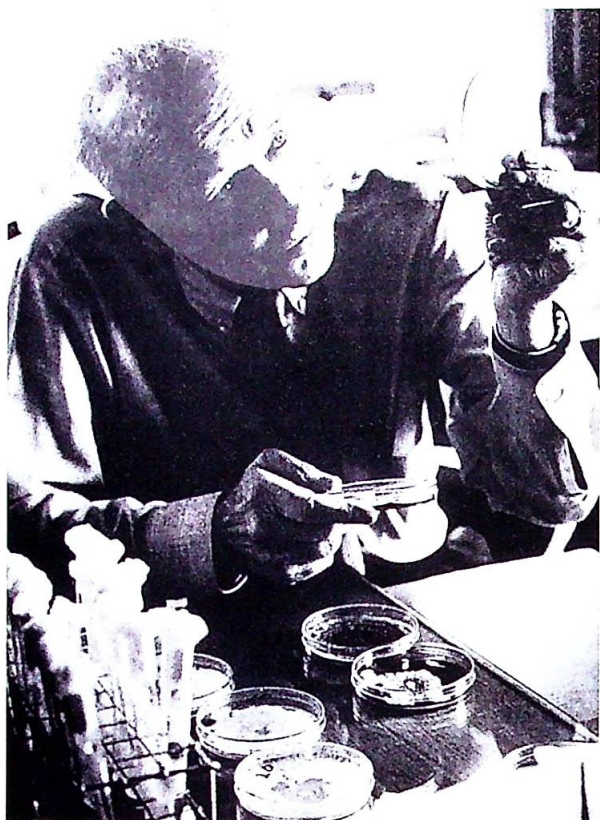
Come indica il nome, questa nuova biologia spiega i fenomeni del vivente a partire dalle proprietà delle macromolecole che li provocano. Due categorie di macromolecole in particolare attiravano l'attenzione dei biologi molecolari: gli acidi nucleici, fra cui il DNA, che è il costituente dei geni, e le proteine, che sono gli agenti attivi negli organismi. Scopo della biologia molecolare è quindi di caratterizzare la struttura, la funzione e le relazioni fra questi due tipi di macromolecole. Questa definizione, più limitata, consente di datare la rivoluzione molecolare, o almeno di stabilire una cronologia degli avvenimenti fondamentali.

Nel 1940, George Beadle ed Edward Tatum dimostrarono che esiste una relazione precisa fra i geni e le proteine. Nel 1944, Oswald Avery, che lavorava al Rockefeller Institute di New York, dimostrò che i geni sono costituiti da DNA. Nel 1952, William Hershey e Martha Chase confermarono che il materiale genetico del batteriofago, il virus dei batteri, è costituito da DNA. Nel 1953, Jim Watson e Francis Crick determinarono la struttura a doppia elica della molecola del DNA. Nel 1961, François Jacob e Jacques Monod ipotizzarono l'esistenza di un intermediario fra il DNA e le proteine, e lo denominarono «RNA messag-



Archivi Istituto Pasteur

Volo per la gloria: da sinistra a destra, André Lwoff, François Jacob e Jacques Monod prendono il volo Parigi-Stoccolma il 5 dicembre 1965 per recarsi a ritirare il premio Nobel.



Nel 1940, George Beadle (1903-1989) ed Edward Tatum (1909-1975), fecero un grande passo nello studio del ruolo dei geni dimostrando che a ogni gene corrisponde una proteina.

A sinistra in alto, Edward Tatum mentre osserva alcune colture della muffa Neurospora, verso il 1960. A destra in alto, George Beadle durante un esperimento di trapianto su larve di drosophila.

Nel 1953, Jim Watson e Francis Crick scoprirono la struttura a doppia elica del DNA. Questa scoperta permise di condurre le ricerche in campo genetico sotto un nuovo aspetto: lo studio delle proprietà delle molecole che costituiscono i geni.

Le macromolecole della vita

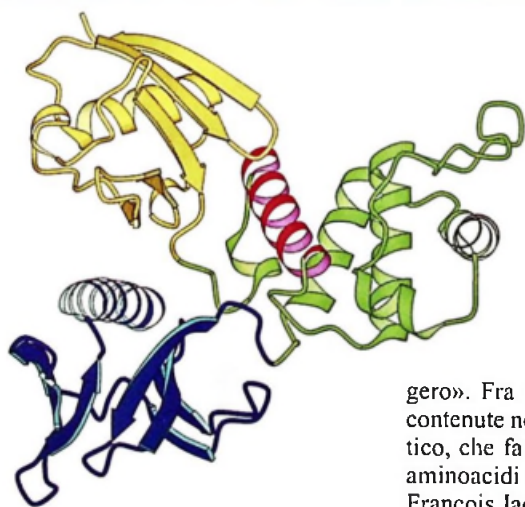
I biologi molecolari studiano due classi di macromolecole presenti negli organismi viventi: gli acidi nucleici e le proteine.

Gli acidi nucleici sono le molecole portatrici dell'informazione genetica. Sono lunghi polimeri, formati dalla concatenazione di anelli elementari denominati nucleotidi. Esistono due grandi gruppi di acidi nucleici: il DNA e l'RNA. Il DNA, il costituente dei geni, è formato da due catene di nucleotidi avvolte in doppia elica. L'RNA è costituito da una sola catena di nucleotidi. Gli RNA svolgono la funzione di intermediari fra il DNA e le proteine.

Le proteine sono gli «agenti attivi» delle cellule. Alcune sono enzimi, che catalizzano le varie reazioni

chimiche del metabolismo. Altre partecipano alla formazione e al mantenimento delle strutture cellulari costruendo, per esempio, lo scheletro delle cellule. Altre ancora compongono i canali di segnalazione che consentono alle cellule di comunicare fra di loro e con l'ambiente. Infine, alcune proteine si legano sul DNA e regolano l'attività (l'espressione) dei geni.

Le proteine sono, come gli acidi nucleici, polimeri formati dalla concatenazione di molecole semplici, gli amminoacidi. Dopo la sintesi, la lunga catena proteica si ripiega su se stessa per acquisire la struttura tridimensionale indispensabile alla propria attività, chiamata «conformazione nativa».



Le proteine, come gli acidi nucleici, sono polimeri costituiti da una concatenazione di molecole elementari. Qui a lato, la struttura della miosina, una proteina che, in particolare, collega lo scheletro delle cellule eucariote alla loro membrana. Questa interazione consente di regolare la forma delle cellule in funzione dei segnali provenienti dall'ambiente esterno.

gero». Fra il 1961 e il 1965, fu determinata la relazione tra le informazioni contenute nel DNA e la struttura delle proteine: esiste un codice, il codice genetico, che fa corrispondere alla successione di nucleotidi nel DNA una serie di amminoacidi nelle proteine. All'inizio degli anni sessanta, Jacques Monod e François Jacob dimostrarono anche come proteine dette «regolatrici» si fissino sul DNA a monte dei geni e controllino la trascrizione di quei geni in RNA messaggero, ovvero ne dirigano l'«espressione».

Le principali scoperte della biologia molecolare avvennero in soli 25 anni. Si dovettero poi attendere ancora quasi quindici anni prima che facessero la loro comparsa nuove tecniche riunite sotto il nome di ingegneria genetica, che permette oggi di isolare e caratterizzare i geni, in particolare quelli degli organismi superiori.

L'esplorazione di un dominio molecolare ignoto

Se valutiamo il significato della rivoluzione molecolare nell'insieme della storia della biologia, ci accorgiamo che questa rivoluzione è il culmine di un lungo processo cominciato con le prime osservazioni al microscopio nel XVII secolo: lo scopo è capire il funzionamento degli organismi viventi descrivendone – al

Ordini di grandezza

Il genoma umano è costituito da 23 cromosomi, i quali contengono circa 30.000 geni, composti a loro volta da un minimo di 5000 a un massimo di 100.000 coppie di nucleotidi (o coppie di basi).

livello della risoluzione del microscopio – l'organizzazione. A partire dalla fine del XVIII secolo, la caratterizzazione delle molecole chimiche che costituiscono gli esseri viventi guadagnò uno spazio sempre maggiore, insieme alla nascita della chimica fisiologica nel XIX secolo, sviluppata dal chimico tedesco Justus von Liebig, e in seguito alla nascita della biochimica all'inizio del XX secolo, grazie all'altro chimico tedesco Eduard Büchner. Fra le molecole studiate dai chimici e le più piccole strutture visibili al microscopio ottico, quali il nucleo cellulare o i cromosomi, c'è una zona oscura, «il mondo delle dimensioni trascurate» come lo chiamò il fisico-chimico Wolfgang Ostwald. Quel mondo è popolato dai colloidi, composti chimici la cui struttura e le cui proprietà non sono ben definite.

I successi della biologia molecolare derivarono dall'esplorazione di quel mondo ignoto per mezzo delle nuove tecniche messe a punto da chimici e fisici: la diffrazione ai raggi X, la microscopia elettronica, l'ultracentrifugazione, l'elettroforesi. Quegli studi rivelarono la struttura e la funzione delle macromolecole (si veda la finestra a pag. 10).

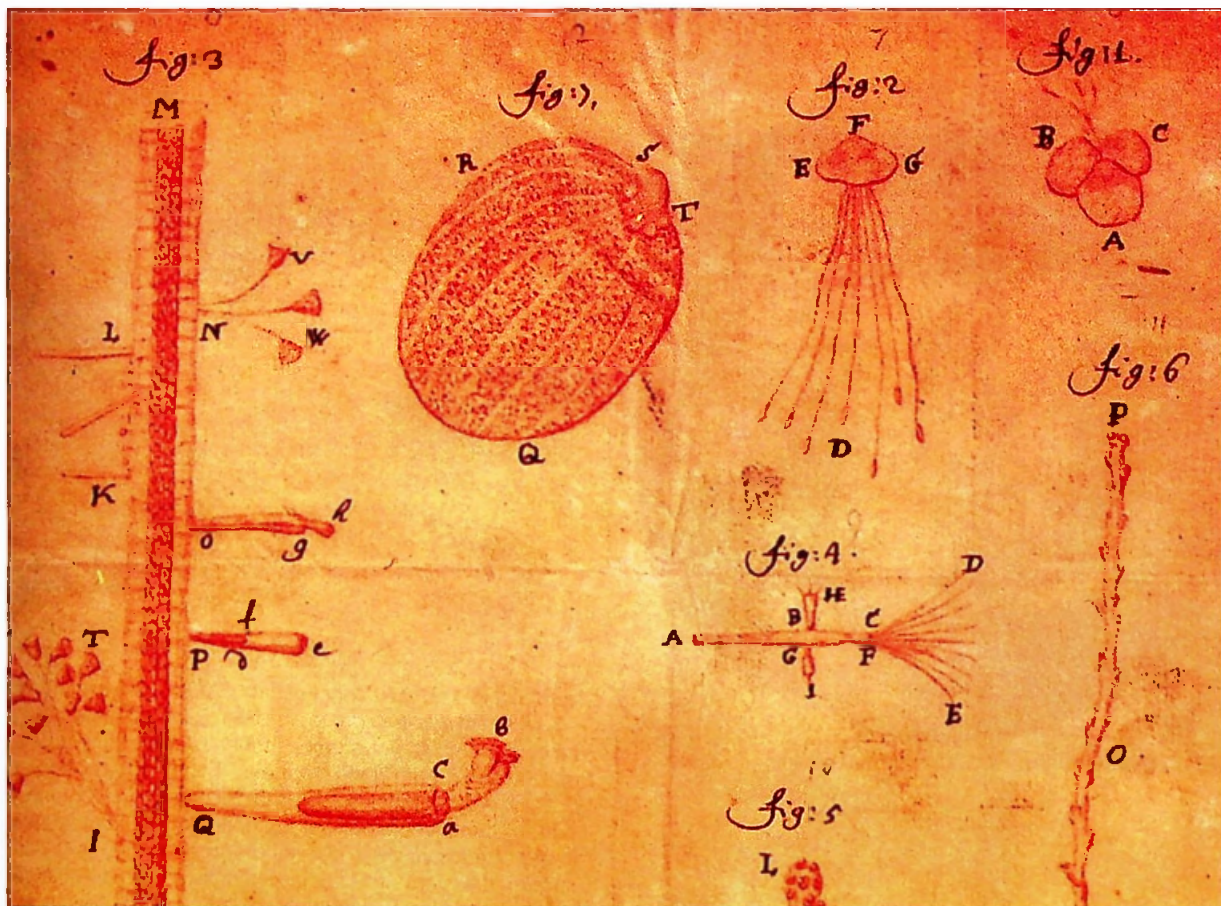
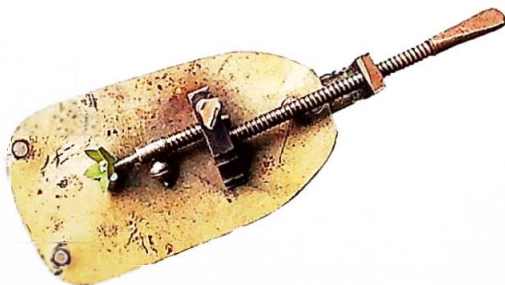
L'incontro fra biochimica e genetica

Lo sviluppo della biologia molecolare è anche – questa seconda lettura degli avvenimenti è complementare alla prima – l'incontro tra due discipline che hanno fatto considerevoli progressi nel corso dei primi trent'anni del XX secolo, ossia la biochimica e la genetica. La prima studia la struttura e la funzione delle molecole che costituiscono gli esseri viventi. Fra il 1900 e il 1940 furono descritte le tappe centrali del metabolismo, ovvero il processo di digestione e assorbimento degli elementi nutritivi derivati dall'alimentazione, quali gli zuccheri: ognuna di quelle tappe è catalizzata da un enzima particolare. Gli enzimi sono proteine, come gli anticorpi presenti nel sangue o le proteine responsabili della contrazione muscolare. Di conseguenza, lo studio delle proteine, della loro struttura e sintesi divenne l'obiettivo principale dei biochimici.

La seconda disciplina-guida della biologia sviluppata all'inizio del XX

Nella seconda metà del XVII secolo, il naturalista olandese Antonie Van Leeuwenhoek (1632-1723) osservò e disegnò, con l'aiuto di un microscopio rudimentale con una sola lente, gli animali microscopici che popolano gli stagni (in basso).

Qui sotto, un microscopio del 1670. La lente è posta sotto il campione (la foglia verde). Quest'ultimo, che si osserva girando lo strumento, viene messo in posizione grazie a due barre filetate.



secolo è la genetica. Dopo la riscoperta delle leggi di Mendel attraverso gli studi di Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak nel 1900, questa scienza cominciò a strutturarsi grazie all'adozione da parte di Thomas Morgan, nel 1910, di un organismo modello per gli studi di genetica, cioè il moscerino della frutta o drososila. Poco tempo dopo, Thomas Morgan dimostrò che i geni sono localizzati sui cromosomi. In seguito i suoi lavori, come pure quelli di numerosi gruppi di ricerca, sia sulla drososila, sia su altri organismi come il mais, confermarono l'importanza dei geni nella vita e nello sviluppo degli organismi. Tuttavia, la natura chimica dei geni e i loro meccanismi d'azione rimasero ignoti. I biologi molecolari si impegnarono per determinare la struttura dei geni e descrivere le complesse relazioni fra geni e proteine.

Lo sviluppo della biologia molecolare non è solo il frutto di una «necessità» intrinseca alla storia delle idee, ma soprattutto un fenomeno storico, con tutte le sue incognite e le sue contingenze: i notevoli sviluppi della fisica all'inizio del XX secolo resero ancor più evidente il ritardo della biologia, che divenne la «nuova frontiera» della conoscenza. Inoltre, lo sviluppo della teoria dell'informazione e della cibernetica negli anni quaranta, in risposta alle esigenze belliche, apportò alla nuova biologia un certo numero di idee, o meglio, di «metafore».

La scelta del batterio e dei suoi virus, i batteriofagi, come modelli per lo studio dei meccanismi fondamentali della vita fu quasi naturale – sono i più piccoli organismi viventi conosciuti – e al contempo frutto di scelte individuali. Questo modello dovette il suo successo soprattutto alla fama e al senso dell'organizzazione di Max Delbrück, fisico di origine tedesca, che negli Stati Uniti seppe creare un gruppo di ricerca dinamico sul batteriofago, denominato «Scuola del fago».

Il quadro geografico dello sviluppo della nuova biologia fu condizionato innanzitutto dai lavori precedenti. Gli Stati Uniti, dove la genetica si era sviluppata nel modo più rapido, e la Regno Unito, dove coesistevano una genetica e una biochimica molto avanzate, erano ai primi posti. La Germania, culla delle rivoluzioni nella fisica, con le migliori équipes di biochimici e laboratori di genetica molto attivi, avrebbe dovuto avere un ruolo di primo piano. La storia però decise diversamente: l'arrivo al potere dei nazisti nel 1933 – e, in misura minore, l'ulteriore irrigidimento del regime fascista in Italia – causò l'emigrazione di

Stabilendo, nel 1865, le leggi dell'ereditarietà nei piselli, Gregor Mendel (1822-1884) svelò ai biologi il vasto mondo della genetica. Si dovrà però attendere la «riscoperta» dei suoi risultati, nel 1900, da parte di Hugo de Vries in Olanda, Karl Correns in Germania ed Erich von Tschermak in Austria perché l'importanza delle sue conclusioni venga riconosciuta in tutta la sua portata dalla comunità scientifica. A destra, l'orto botanico in cui Mendel condusse i propri esperimenti.



un gran numero di scienziati ebrei e non. La maggior parte di essi fuggirono negli Stati Uniti o in Regno Unito, dando così un ulteriore impulso al dinamismo scientifico di quei Paesi. Questi spostamenti fecero della biologia molecolare una scienza internazionale fin dalla sua nascita.

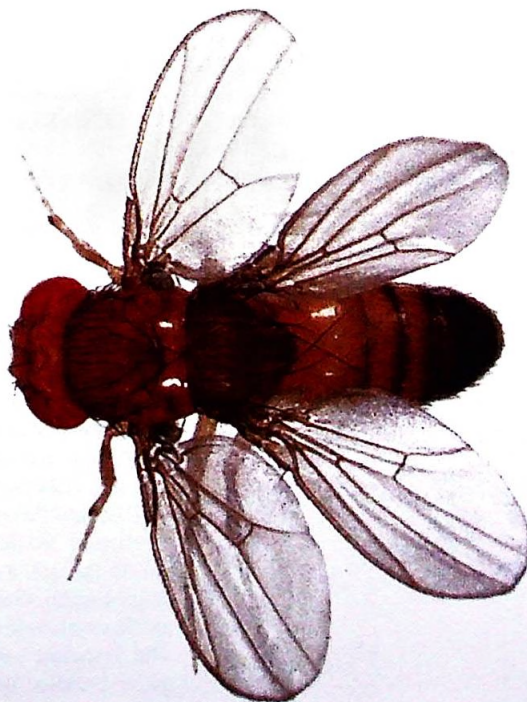
La Francia e la biologia molecolare

Nulla sembrava indicare che la Francia potesse avere un ruolo importante nella rivoluzione molecolare. Lo sviluppo della genetica dovette scontrarsi con l'esistenza di una forte corrente neo-lamarckiana. Il neo-lamarckismo era una reazione al darwinismo, non quale l'aveva presentato Darwin stesso ne *L'origine delle specie*, ma quale era stato poi sviluppato dai suoi successori. Contrariamente a Darwin che, oltre al ruolo del caso, nell'evoluzione ammetteva anche l'ereditarietà dei caratteri acquisiti, i suoi successori pensavano che esistesse, nel profondo degli esseri viventi, un materiale genetico stabile e intangibile, e che solo il caso potesse essere l'origine delle trasformazioni degli organismi. Per i neo-lamarckiani, gli esseri viventi si adattano all'ambiente, e gli adattamenti possono essere trasmessi alla loro discendenza: questa capacità di adattamento sarebbe quindi il motore dell'evoluzione. I biologi francesi non rigettavano completamente i risultati di Mendel e di Morgan, ma pensavano che le leggi della genetica si applicassero solo a caratteri secondari: insieme ai caratteri ereditari determinati dai geni cromosomici, definiti secondari, dovevano esistere numerosi altri fenomeni ereditari più importanti, nella fattispecie controllati dal citoplasma, ossia da altri elementi cellulari diversi dai geni.

A priori, il ritardo della biochimica francese è più difficile da spiegare. Louis Pasteur e Claude Bernard contribuirono fortemente allo sviluppo della chimica fisiologica, di cui la biochimica è un'estensione. Il successore di Louis Pasteur alla direzione dell'Istituto, Émile Duclaux, era egli stesso uno specialista nello studio degli enzimi; accolse con entusiasmo la dimostrazione fatta da Eduard Büchner di una fermentazione *in vitro* – esperimento che, per molti, segna la nascita della biochimica.

Il ritardo della biochimica francese era soprattutto legato a un generale assopimento della ricerca scientifica nel Paese durante la prima metà del XX secolo. Le cause erano molteplici. Un sistema universitario rigido, poco favorevole allo

Il genetista americano Thomas Morgan (1866-1945) fu il primo a utilizzare la drosofila per le sue ricerche. A destra, un mutante di drosofila con quattro ali invece di due.



Le tecniche della fisica al servizio della biologia

All'inizio del XX secolo, i fisici avevano inventato diversi metodi per lo studio delle macromolecole biologiche: la diffrazione ai raggi X, la microscopia elettronica, l'ultracentrifugazione e l'elettroforesi. Ognuna di queste tecniche fisiche ha una propria storia e ha contribuito in modo particolare all'affermazione della biologia molecolare.

I principi dell'analisi delle strutture molecolari attraverso la diffrazione ai raggi X su cristalli di molecole furono enunciati fin dall'inizio del XX secolo. Tuttavia, i primi cristalli di proteine pure, di dimensioni e di qualità sufficienti per tale analisi, non furono ottenuti fino all'inizio degli anni trenta, e furono necessari diversi anni di ricerca teorica e l'aiuto dei computer perché fosse possibile la ricostruzione delle strutture molecolari a partire dai dati delle diffrazioni. Il chimico Linus Pauling, negli Stati Uniti, e il Cavendish Laboratory di Cambridge, nel Regno Unito, svolsero un ruolo fondamentale in questo campo. Nel laboratorio inglese avvenne la più importante scoperta della biologia molecolare, ossia quella della struttura a doppia elica del DNA, per merito di Jim Watson e Francis Crick, nel 1953.

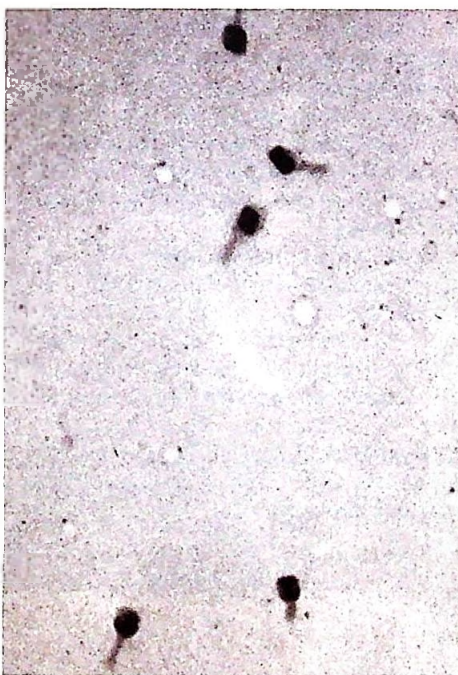
La microscopia elettronica fu messa a punto in Germania alla fine degli anni trenta, poi negli Stati Uniti all'inizio degli anni quaranta. In questo metodo, un fascio di elettroni sostituisce il fascio di luce impiegato nella microscopia ottica. Gli elettroni vengono messi a fuoco, grazie a

una lente elettromagnetica, sul campione da osservare. Nella microscopia elettronica «a trasmissione», gli elettroni trapassano il campione e vengono visualizzati su uno schermo. Quando si ricoprono alcuni composti del campione con sostanze dense agli elettroni, come l'oro o l'osmio, esse diffrangono gli elettroni incidenti, che non vanno quindi più a colpire lo schermo. Si ottiene così un'immagine del campione in cui le parti «opacizzate» risultano più scure delle altre.

Fra le prime immagini ottenute vi furono quelle dei batteriofagi, i virus dei batteri (*si veda l'immagine qui a fianco*). Tuttavia, per ottenere un'immagine in microscopia elettronica è necessario sottoporre il campione biologico a trattamenti «violenti», e spesso è difficile interpretare le immagini. Quindi, la microscopia elettronica permette di visualizzare fenomeni... concepiti senza il suo aiuto.

Ultracentrifugazione ed elettroforesi sono due tecniche che consentono di separare le macromolecole biologiche, in particolare le proteine e gli acidi nucleici, le prime in base a dimensioni, massa e densità (*si veda la finestra a pag. 37*) e i secondi attraverso la carica elettrica e la loro massa. Il chimico The Svedberg inventò, a Uppsala in Svezia, le due tecniche, con l'aiuto di Arne Tiselius nel caso dell'elettroforesi.

La Fondazione Rockefeller sovvenzionò questi lavori e, soprattutto fra il 1930 e il 1950, l'installazione di ultracentrifughe e apparecchiature per l'elettroforesi nei laboratori americani.



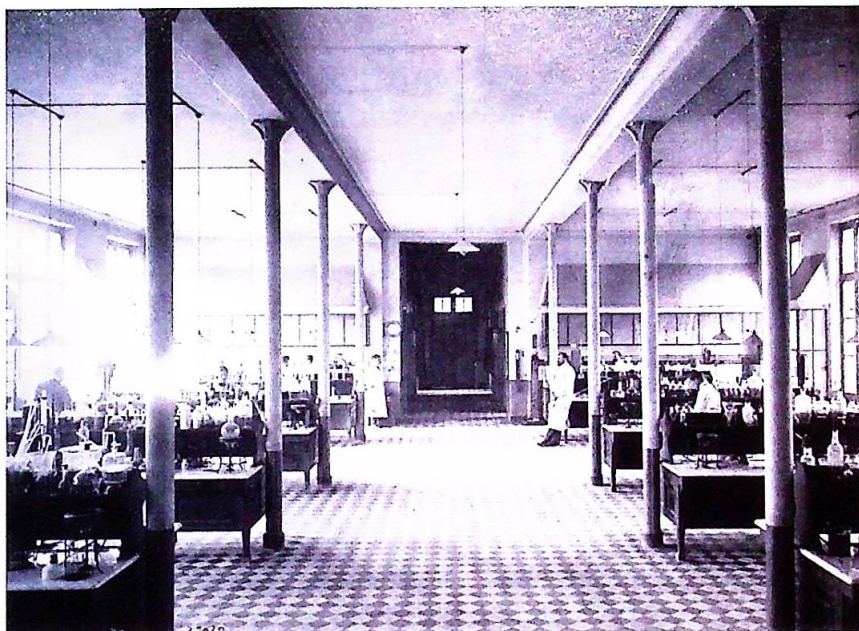
Osservazione di batteriofagi in microscopia elettronica, fatta nel 1942 da Thomas Anderson e Salvador Luria, due membri della scuola del fago americana.

sviluppo delle nuove discipline, il cui malfunzionamento era aggravato dalle difficoltà finanziarie dello Stato; la penuria di giovani ricercatori, dovuta all'ecatombe della prima guerra mondiale; una certa presunzione degli scienziati francesi, che li spingeva a riposarsi sugli allori del secolo precedente e a disinteressarsi degli sviluppi scientifici internazionali: a queste ragioni più generali si aggiunsero scelte scientifiche sbagliate, le cui conseguenze furono aggravate dall'elitarismo universitario.

Così, Gabriel Bertrand, direttore del Dipartimento di chimica biologica presso l'Istituto Pasteur e titolare della stessa cattedra alla Sorbona realizzò, alla fine degli anni '90 del XIX secolo, i primi lavori su una particolare famiglia di enzimi, le laccasi, e sui fenomeni di ossidoriduzione che accompagnano l'attività degli enzimi. Gabriel Bertrand concluse, sulla base delle sue osservazioni, che il ruolo essenziale nell'attività enzimatica viene svolto dalle molecole non proteiche associate agli enzimi, i «coenzimi», fra i quali in particolare i metalli: la parte proteica dell'enzima gli parve di poca importanza. Il risultato dei suoi

Alla fine dell'Ottocento, Gabriel Bertrand (1867-1962), direttore del Dipartimento di chimica biologica all'Istituto Pasteur e docente alla Sorbona, dimostrò l'importanza degli oligoelementi nella crescita degli organismi viventi, ma trascurò lo studio delle proteine. Seguendo il suo esempio, numerosi gruppi abbandonarono le proprie ricerche sulle proteine, tralasciando quindi uno degli elementi fondamentali della vita.

A destra, il suo laboratorio, che diventò, nel 1955, quello di Jacques Monod.



Fototeca storica - Istituto Pasteur

lavori fu l'evidenziazione del ruolo di altri coenzimi, gli oligoelementi, nella crescita degli organismi, sia vegetali sia animali, la cui importanza non è trascurabile. Questa scelta di privilegiare, in modo esclusivo, lo studio delle molecole non proteiche non avrebbe avuto conseguenze per la biochimica se non fosse stato per la posizione egemonica di Gabriel Bertrand; in termini pratici, la sua decisione segnò un arresto quasi totale delle ricerche francesi sulla struttura delle proteine, proprio nel momento in cui questo tipo di ricerca esplose in Germania, Regno Unito e Stati Uniti.

Solo la microbiologia e la virologia rimasero attive in Francia, soprattutto grazie all'Istituto Pasteur. Fu dunque in un «deserto» scientifico che la scuola francese di biologia molecolare svelò bruscamente, all'inizio degli anni sessanta, la sua esistenza e i suoi successi.

François Jacob, Jacques Monod e André Lwoff nel 1965 (a sinistra). Jacques Monod e Francis Crick al Salk Institute, nel febbraio 1964 (a destra).



Fototeca storica - Istituto Pasteur



Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia

Il modello dell'operone

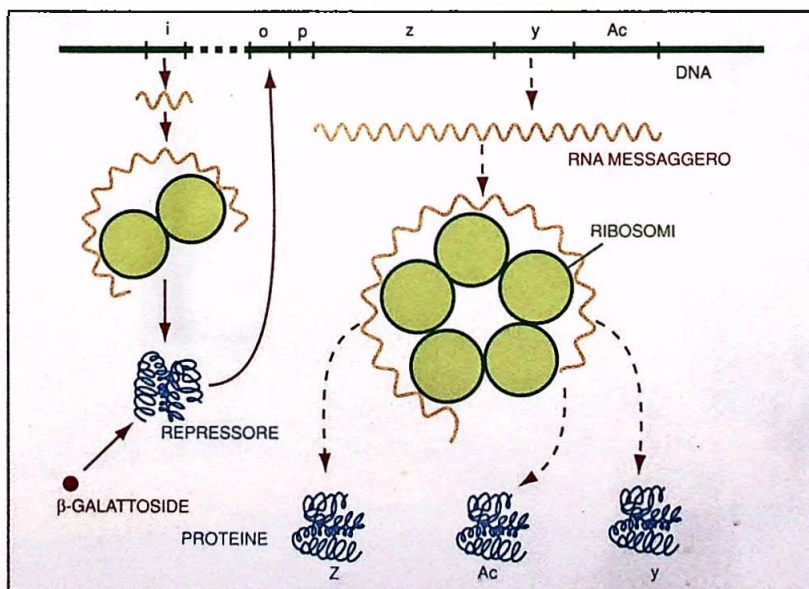
Il modello premiato nel 1965 è la soluzione a un paradosso sollevato dai genetisti fin dagli anni trenta: come possono cellule che hanno gli stessi geni svolgere funzioni diverse?

Operone è il nome dato a un insieme di geni raggruppati su un cromosoma e sottoposti alla stessa regolazione. Grazie ad alcuni semplici schemi, il modello dell'operone proposto dal gruppo francese fu in breve tempo noto anche al grande pubblico ed ebbe diffusione internazionale.

Esaminiamo uno di quegli schemi che, a seguito del premio Nobel nel 1965, inondarono gli articoli scientifici e le riviste di divulgazione (vedere schema in basso): si vede innanzitutto una lunga molecola, il DNA, che costituisce i geni. Il DNA è formato da due catene di nucleotidi, avvolte l'una sull'altra in forma elicoidale, ma viene generalmente rappresentato come un lungo segmento suddiviso in diversi geni (*Ac*, *y*, *z*). Poiché gli esperimenti del gruppo francese riguardarono l'utilizzo del lattosio (lo zucchero del latte) da parte dei batteri, i geni rappresentati sono spesso quelli coinvolti nella sintesi degli enzimi e delle proteine necessarie a quel processo. Questi enzimi e proteine sono rappresentati sotto forma di piccole matasse (*in azzurro nello schema in basso*). Tra il DNA, i geni e le proteine si frappone una lunga molecola denominata RNA messaggero, che è una copia semplificata di una delle catene di DNA (*in arancione nello schema*). Alcune particelle subcellulari, i ribosomi (*in verde*), trascrivono poi l'RNA messaggero in proteine.

La trascrizione del DNA in RNA non è automatica. Può essere bloccata dalla presenza sul DNA, appena a monte dei geni del metabolismo del lattosio, di una proteina detta «repressore», essa stessa sintetizzata a partire da un altro gene chiamato gene «regolatore» (il gene *i* nello schema). Il repressore è una proteina particolare, detta «allosterica», poiché può assumere due stati diversi: spontaneamente, il repressore è in uno stato che gli consente di fissarsi al DNA e di

Il modello dell'operone, come venne divulgato dopo il premio Nobel del 1965. Il DNA è rappresentato sotto forma di lunga molecola in cui si succedono i geni. L'espressione dei geni *z*, *y* e *Ac* in proteine è controllata dallo stesso segmento genetico, chiamato operatore *o*, situato a monte: in assenza di β -galattoside, una proteina detta repressore si lega all'operatore *o*, bloccando l'espressione dei geni situati a valle. In presenza di β -galattoside, il repressore non può più legarsi al DNA e i geni a valle dell'operatore o si esprimono: vengono prima trascritti in RNA messaggero, poi tradotti in proteine da organuli cellulari chiamati «ribosomi». Jacob e Monod definirono «operone» l'insieme dei geni sottoposti a una stessa regolazione.



bloccare l'attività dei geni situati più a valle, ma in presenza di un composto simile al lattosio, un β -galattoside, il repressore cambia forma e si stacca dal DNA. Quest'ultimo, liberato, viene quindi trascritto in RNA messaggero.

L'RNA messaggero viene a sua volta trascritto in proteine che permettono ai batteri di metabolizzare il lattosio. Perciò, grazie a questo sistema di regolazione genetica, le proteine necessarie ai batteri per digerire e assorbire il lattosio vengono sintetizzate solo quando quello zucchero è presente nell'ambiente.

Se questi schemi rivelarono al grande pubblico la struttura dei geni e il loro ruolo nella sintesi delle proteine e degli enzimi, i biologi conoscevano già la prima dal 1953, e i secondi da quasi vent'anni. La novità, per gli specialisti, stava nel ruolo dell'RNA messaggero come intermediario fra i geni e le proteine, e nella descrizione precisa dei meccanismi che controllano l'attività – l'espressione – dei geni.

La forza esplicativa del modello

Il merito principale del gruppo francese sta nell'aver dimostrato il valore generale del modello: i meccanismi che regolano l'utilizzo del lattosio intervengono anche nel controllo del metabolismo di altri composti, come il galattosio, oppure nella sintesi di amminoacidi come il triptofano. Hanno anche un ruolo nelle complesse relazioni fra i batteri e alcuni dei loro virus, detti batteriofagi «temperati». Questi virus possono attaccare i batteri in due modi diversi: possono moltiplicarsi all'interno del batterio, distruggendolo, oppure attaccarsi al cromosoma batterico passando silenziosamente di generazione in generazione. In questo caso un repressore – analogo a quello che controlla la sintesi degli enzimi del metabolismo del lattosio – si fissa sul materiale genetico del fago, inibendone l'attività.

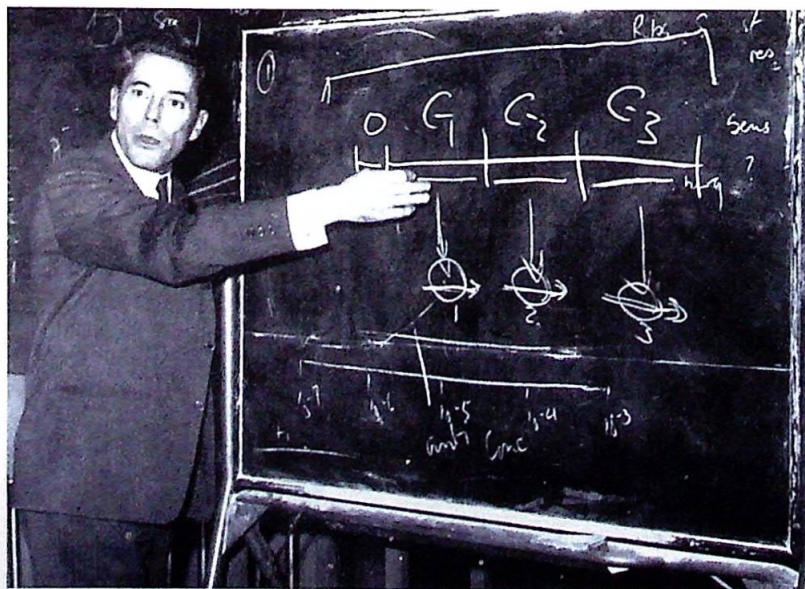
Proponendo un meccanismo generale di regolazione dell'espressione genica, il gruppo francese diede risposta a una questione sollevata dai genetisti fin dagli anni trenta. La riscoperta delle leggi di Mendel all'inizio del secolo, la localizzazione dei geni sui cromosomi e il rapido sviluppo dei lavori di genetica avevano posto in evidenza il ruolo centrale dei geni nella determinazione delle caratteristiche strutturali e funzionali degli organismi viventi. Tuttavia, quegli stessi studi davano anche origine a un paradosso: tutte le cellule di un organismo complesso, come l'uomo, per esempio, hanno lo stesso numero di cromosomi e gli stessi geni. Ora, queste cellule hanno caratteristiche molto diverse, il che fa pensare che i geni che esse contengono non abbiano la stessa attività. Di conseguenza, devono esistere meccanismi capaci di regolare l'attività dei geni all'interno delle diverse cellule che compongono un organismo superiore, meccanismi in grado di giustificare il differenziamento delle cellule nel corso dello sviluppo embrionale.

Grazie alla scelta dei batteri come oggetto di studio, tali meccanismi vennero



Per infettare i batteri, i batteriofagi – i virus dei batteri – aderiscono alla superficie del batterio e iniettano in esso il loro materiale genetico.

Qui sopra, una micrografia elettronica realizzata nel 1953 da Thomas Anderson, in cui si vedono batteriofagi attaccati al batterio.



Jacques Monod, mentre presenta il modello dell'operone nell'ottobre 1965, dopo l'annuncio dell'attribuzione del premio Nobel per la fisiologia e per la medicina.

L'Istituto Pasteur

L' Istituto Pasteur fu fondato da Louis Pasteur nel 1887, su terreni paludosi nella piana di Vaugirard, in Francia, con lo scopo di sviluppare la vaccinazione contro la rabbia, le ricerche sulle malattie infettive e l'insegnamento della microbiologia.

Fino ad allora, Louis Pasteur aveva svolto quasi tutte le sue ricerche all'École Normale Supérieure, in Rue d'Ulm, in locali angusti e con poche risorse. Il suo obiettivo era associare, nella nuova istituzione, la ricerca teorica con la ricerca applicata, e assicurare loro l'indipendenza finanziaria e amministrativa dallo Stato e dall'Università. Diversi istituti stranieri, come il Rockefeller Institute di New York, «copiarono» in seguito questa organizzazione.

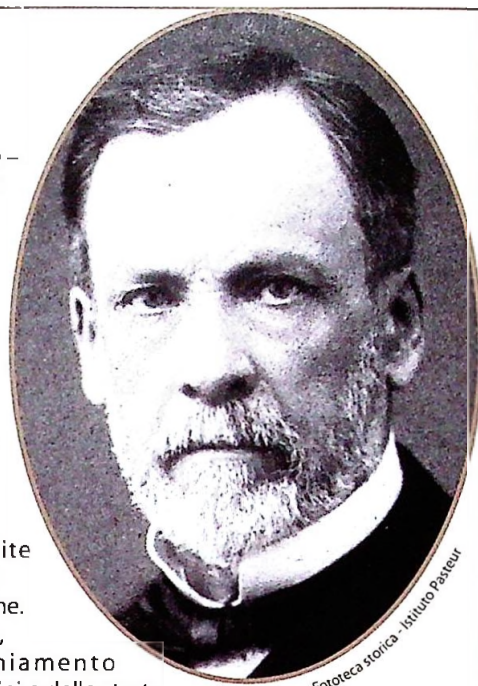
Sotto la direzione di Louis Pasteur stesso, poi di Émile Duclaux, e infine di Émile Roux, i primi anni dell'istituto furono brillanti. Esso si fece portavoce di nuovi approcci scientifici, come l'immunologia cellulare sviluppata da Elie Metchnikoff, e la parasitologia, grazie all'apporto di Alphonse Laveran. La sieroterapia antidifterica, messa a punto da Émile Roux nel 1894, ebbe un impatto sulla sanità pubblica molto più ampio rispetto alla vaccinazione antirabbica. Nuove sedi dell'Istituto vennero rapidamente create, sia in Francia (a Lille, nel 1895), sia nelle colonie (a Saigon e a Saint-Louis in Senegal) e vari Paesi subirono l'influenza francese (Iran, Grecia, Romania).

L'attività dell'Istituto Pasteur iniziò a rallentare a partire dalla prima guerra mondiale. Ci furono altre scoperte e nuovi sviluppi importanti, come la messa a punto del vaccino antitubercolare BCG da parte di Albert Calmette, lo sviluppo di nuovi vaccini a partire da forme attenuate delle tossine microbiche – le

anatossine – da parte di Gaston Ramon, o ancora la produzione, dopo la seconda guerra mondiale, di un vaccino contro la poliomielite da parte di Louis Lépine.

Tuttavia, l'invecchiamento degli uomini e delle strutture, le difficoltà finanziarie legate alla crisi economica mondiale, ma anche a un cattivo sfruttamento commerciale delle scoperte fatte all'Istituto e, infine, scelte scientifiche sbagliate impedirono nella prima metà del XX secolo all'Istituto Pasteur di partecipare da protagonista alle grandi trasformazioni della biologia, in particolare all'affermazione della biochimica e della genetica.

Nonostante tutto, l'Istituto Pasteur rimane un'istituzione prestigiosa grazie al suo fondatore, ai suoi numerosi premi Nobel e ai suoi vaccini: come disse il generale De Gaulle, esso è, insieme alla Tour Eiffel e al Collège de France, una delle istituzioni più care ai francesi, e che quindi non devono, in nessun caso, essere toccate.

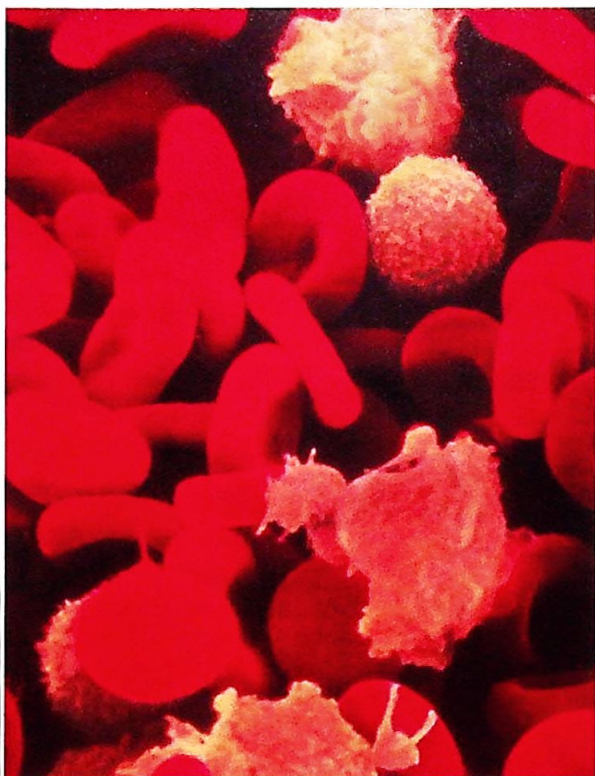


Fototeca storica - Istituto Pasteur

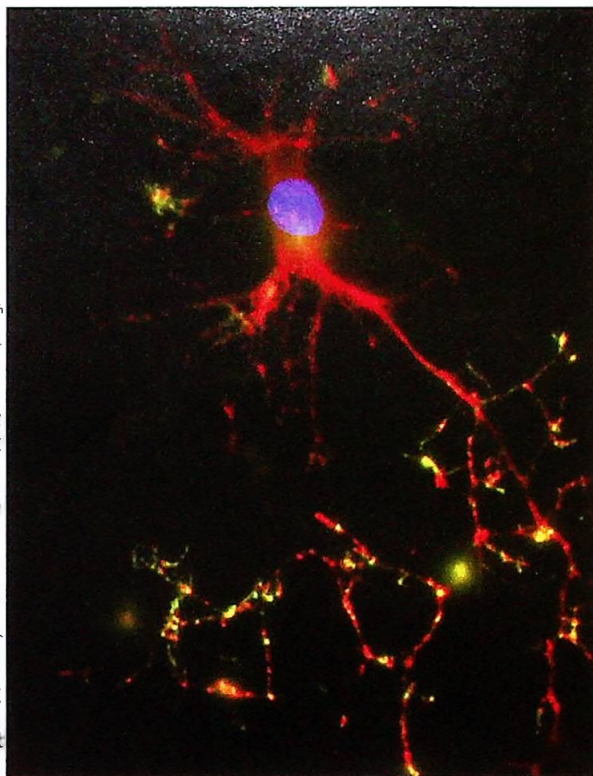


Fototeca storica - Istituto Pasteur

Il palazzo concepito nel 1887 da Louis Pasteur (1822-1895, in alto) per viverci e installarvi il suo laboratorio. Oggi, l'Istituto Pasteur conta numerosi altri edifici che circondano l'abitazione del fondatore, riconvertita in museo.



Philippe Alberts/Thierry Galli - INSERM U536 - Istituto di Fera-Moulin, Parigi



finalmente scoperti. Nessuno – almeno fra i genetisti – dubitava che i meccanismi messi in evidenza nei batteri fossero analoghi a quelli che controllano il differenziamento cellulare e lo sviluppo embrionale. Lo studio di processi apparentemente specifici dei batteri, l'utilizzo di fonti nutritive particolari o le loro interazioni con i virus svelarono i meccanismi universali della vita.

Attraverso questa rapida descrizione si può capire il valore delle scoperte degli scienziati francesi. Per il grande pubblico, esse rivelarono questa nuova visione del mondo vivente, che si era progressivamente formata nel corso dei decenni precedenti, e che va sotto il nome di «biologia molecolare». In Francia l'impatto fu ancora più grande, in quanto i biologi francesi fino ad allora avevano contribuito poco a quella rivoluzione, di conseguenza passata inosservata fino a quel momento. Questa nuova visione modificò bruscamente la biologia e i suoi rapporti con le altre scienze. Essa portava nuovi concetti, come quelli d'informazione o di codice, scacciando in modo definitivo qualsiasi traccia di vitalismo (dottrina secondo cui un'entità non materiale instillava la vita negli esseri viventi) e qualsiasi spiegazione finalista. Per gli specialisti, le scoperte del gruppo francese apportarono finalmente gli strumenti concettuali che consentirono loro di avvicinarsi, con qualche speranza di successo, allo studio degli organismi superiori, del loro funzionamento e del loro sviluppo. La rapida attribuzione del premio Nobel – nell'arco di appena quattro anni dalla prima pubblicazione completa del modello – dimostra l'importanza di questa scoperta.

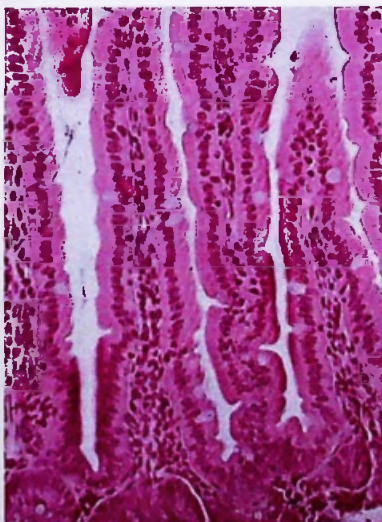
Alcune domande per gli storici

Questa breve presentazione suggerisce alcune delle domande alle quali cercheremo di dare risposta: come hanno potuto alcuni studi specializzati, sui virus dei batteri o sul metabolismo degli zuccheri, portare a una scoperta così fondamentale? Perché questa scoperta venne fatta all'Istituto Pasteur, in Francia, quando fino a quel momento questo Paese era rimasto ai margini della rivoluzione molecolare? Quale fu il vero impatto di questa scoperta, sia dal punto di vista scientifico, sia da quello filosofico? In che misura l'impatto della scoperta fu dovuto ai suoi autori, in particolare a Jacques Monod e a François Jacob? Come ha fatto il modello a resistere alla prova del tempo, e quanto ne resta al giorno d'oggi? E infine, in che misura si può parlare di una scuola francese di biologia molecolare?

Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia

Le cellule di un mammifero contengono tutte lo stesso materiale genetico e, tuttavia, hanno strutture e funzioni molto diverse. Paradosso? No: regolazione dell'espressione genica.

In alto a sinistra, linfociti (in giallo) fotografati in microscopia elettronica. In alto a destra, un neurone embrionale osservato in microscopia ottica: una proteina delle vescicole sinaptiche è marcata in verde, una proteina della membrana esterna in rosso e il nucleo della cellula in blu. In basso, una sezione d'intestino tenue di un topo: ogni villo è ricoperto da uno strato di cellule dette epiteliali, che assorbono le sostanze nutritive. Se ne distinguono qui i nuclei (le parti più scure) che seguono i bordi dei villi.



Sylvie Rabine - CNRS UMR144, Istituto Curie, Parigi

Dal virus batterico al cromosoma

Negli anni cinquanta Elie Wollman e François Jacob disegnano la mappa del cromosoma batterico, posando la prima pietra del modello dell'operone



Félix d'Hérelle (1873-1949).

Il modello dell'operone è frutto di diversi anni di ricerche in due campi: la descrizione del fenomeno della lisogenia (possibilità, per un virus batterico o batteriofago, di rimanere latente all'interno del batterio che lo ospita), e lo studio approfondito dell'adattamento enzimatico dei batteri al loro ambiente. Ripercorreremo le tappe della creazione di questo modello.

La scoperta del batteriofago

Il batteriofago fu scoperto nel 1915 all'Istituto Pasteur di Parigi da Félix d'Hérelle, uno scienziato canadese di origine francese: egli osservò, nelle feci di pazienti convalescenti da una dissenteria, la presenza di un «materiale» che passava attraverso i filtri (tali organismi vengono definiti virus «filtrabili») e che distruggeva i bacilli responsabili della dissenteria.

Félix d'Hérelle non fu il solo studioso a fare tale osservazione: a Londra, Frederick Twort osservò fenomeni simili nel medesimo periodo. Dopo la guerra si susseguirono anni di violente polemiche: Félix d'Hérelle affermava che Frederick Twort aveva osservato un fenomeno diverso da quello che egli stesso aveva descritto.

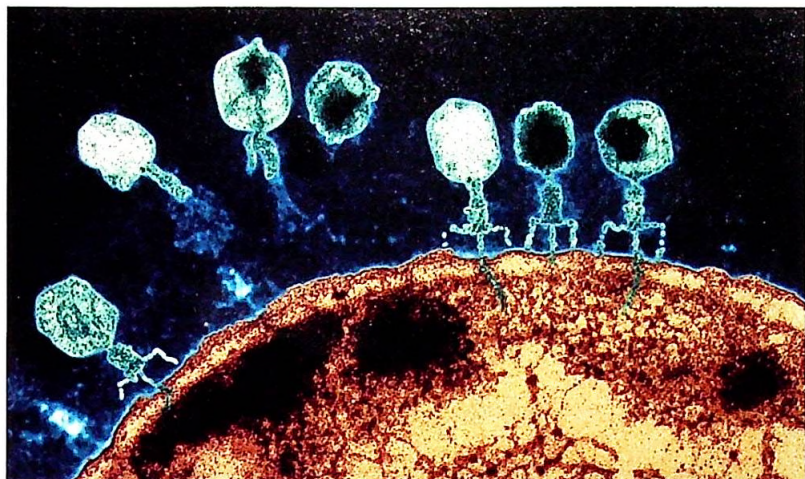
Tralasciamo queste dispute su chi fosse arrivato primo: il merito di aver fatto del batteriofago un importante oggetto di ricerca biologica spetta senz'altro a Félix d'Hérelle.

LE LABORATOIRE DU BACTÉRIOPHAGE
Laboratoire de recherches dont les bénéfices sont destinés à des fins scientifiques
sous le contrôle du
PROF. d'HERELLE

Bacté-coli-phage Colibacilluries - Pyelonephrites - Cystites	Bacté-rhino-phage Grippe - Coryza - Rhino-pharyngites
Bacté-intesti-phage Entérites - Colites - Diarrhées infantiles	
Bacté-pyo-phage Ponaris - Phlegmons - Plaies Infectées	Bacté-staphy-phage Furunculose - Anthrax

AGENTS GÉNÉRAUX
LABORATOIRES ROBERT & CARRIÈRE - 37, rue de Bourgogne - Paris

16 Pubblicità del Laboratorio del batteriofago di Félix d'Hérelle, apparsa nel 1936 sul giornale «La Médecine». Questa rivista caldeggiava la terapia con il batteriofago, «potente» arma biologica antibatterica.



Oliver Meckes, MPI-Tubingen/Photo Researchers, Inc.

Invasione di un batterio da parte dei batteriofagi, osservata ai giorni nostri in microscopia elettronica: i batteriofagi (in turchese) si ancorano alla membrana del batterio (colorata in giallo) e disperdono, all'interno del batterio, il loro materiale genetico (filamenti verdi); oggi si sa che quel materiale genetico è una molecola di DNA.

Per Félix d'Hérelle, il principale interesse del batteriofago stava nel fatto che esso rappresentava uno strumento nella lotta alle infezioni batteriche. Egli infatti era un fautore della lotta biologica. Prima di lavorare all'Istituto Pasteur di Parigi, aveva attraversato l'America Latina e il Maghreb con lo scopo di caratterizzare i batteri che, essendo capaci di attaccare le cavallette, avrebbero potuto essere impiegati nella lotta a quel flagello.

In un'epoca in cui non c'era ancora nessun composto chimico efficace contro i batteri, il batteriofago sembrava un'arma biologica antibatterica promettente. Félix d'Hérelle moltiplicò i tentativi. Lavorò diversi anni in India per cercare di dimostrare l'efficacia dei batteriofagi nella profilassi e nella terapia anticolerica; poi fondò a Parigi un laboratorio privato che produsse diversi tipi di batteriofagi, ognuno adatto a una patologia batterica particolare.

L'uso terapeutico dei batteriofagi cessò quando, alla fine della seconda guerra mondiale, gli antibiotici diedero dimostrazione di tutta la loro efficacia.

Il batteriofago: un sistema modello

Il batteriofago era anche un oggetto biologico curioso per le sue piccole dimensioni – circa 0,1 micrometri – che lo situano ai confini fra vita e materia inanimata. Per Félix d'Hérelle, il batteriofago era un organismo vivente, probabilmente il più piccolo che esistesse: la traccia dei primi passi della vita.

Questa visione dei virus in generale, e dei batteriofagi in particolare, come forme di vita elementari corrispondeva a quella del genetista americano Hermann Muller. Questi oggetti biologici, seppure invisibili, furono i candidati scelti per lo studio della vita nella sua forma più semplice.

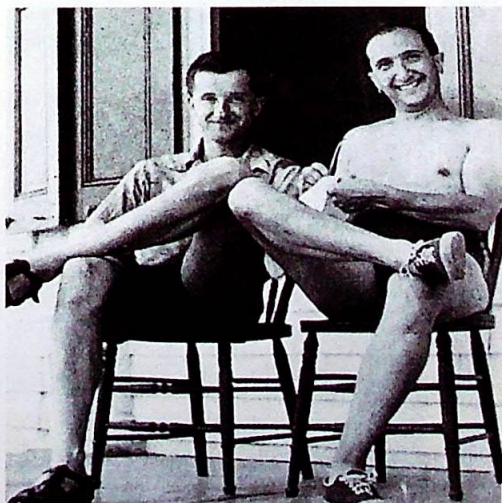
Il fisico di origine tedesca Max Delbrück, anch'egli attratto da questa sempli-

A sinistra, alcuni membri della Scuola americana del fago nel 1949.

Da sinistra a destra, Jean Weiglè, Ole Maaloe, Elie Wollman (allora in stage),

Gunther Stent, Max Delbrück e Giorgio Soli.

A destra, Max Delbrück e Salvador Luria a Cold Spring Harbor, negli anni cinquanta.



Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia



Fotografia scientifica Istituto Pasteur

I genitori di Elie Wollman, Eugène (1883-1944) ed Elisabeth Wollman (1888-1943), in una loro fotografia negli anni venti. Furono essi stessi brillanti biologi dell'Istituto Pasteur.

H. Rickenberg e G. Cohen mentre compiono una manipolazione, nella soffitta dell'Istituto Pasteur. In primo piano, si distingue un bagno agitatore, detto «bagno Monod», bagno a temperatura costante a 37 gradi agitato da movimenti rapidi, che consente la coltura di grandi quantità di batteri. I batteri si moltiplicano nei recipienti che contengono un mezzo di coltura liquido e che sono immersi nel bagno agitatore.



Archivio Istituto Pasteur

cià, iniziò nel 1938 a studiare il batteriofago. Max Delbrück è spesso considerato il padre della biologia molecolare: negli Stati Uniti creò, insieme a Salvador Luria e Alfred Hershey, la scuola del fago. Grazie al suo carisma e alla sua esigenza di rigore, attirò verso la nuova disciplina numerosi fisici.

Il paradosso, per colui che molti accusano di aver «ridotto» la biologia alle macromolecole che costituiscono gli esseri viventi, era che Delbrück era egli stesso quasi un vitalista: era convinto che gli esseri viventi fossero retti da principi di funzionamento diversi da quelli che determinano le proprietà della materia inanimata. Secondo lui, questi principi si sarebbero rivelati attraverso lo studio delle forme di vita più semplici... fra cui i batteriofagi.

Senza nulla togliere a Max Delbrück per il suo ruolo essenziale nello sviluppo della biologia molecolare, è chiaro che Félix d'Hérelle aveva visto ben prima di lui il batteriofago come oggetto-limite. Inoltre, aveva messo a punto i metodi semplici, ma quantitativi, per lo studio del batteriofago, che saranno ripresi dalla scuola americana e utilizzati proficuamente da François Jacob e Elie Wollman a Parigi.

Il batteriofago può essere studiato abbastanza facilmente su una capsula Petri, piccolo contenitore cilindrico di vetro o plastica sul cui fondo viene versato e fatto gelificare uno strato di mezzo di coltura. I batteri depositati su quell'ambiente si riproducono fino a formare uno strato sulla superficie del gel. Se si aggiunge una goccia di composto contenente batteriofagi, essi si fissano ai batteri, si moltiplicano in essi, ne provocano la lisi e infettano i batteri vicini. Nell'arco di poche ore, un solo batteriofago avrà causato la lisi di un numero di batteri sufficiente a far apparire una zona chiara, senza batteri, sulla superficie della capsula Petri. Il numero di zone chiare consente di determinare direttamente il numero di batteriofagi aggiunti.

I biologi tuttavia non accettarono l'interpretazione di quei fenomeni data da d'Hérelle e, in seguito, da Max Delbrück. Secondo Jules Bordet, dell'Istituto Pasteur di Bruxelles, all'inizio degli anni venti, e poi secondo John Northrop negli anni trenta al Rockefeller Institute di New York, il batteriofago non era un organismo vivente autonomo, bensì un semplice prodotto dei batteri di cui provoca la lisi. Queste due concezioni del batteriofago, esogena ed endogena, si affrontarono per quasi vent'anni prima che la concezione esogena, cioè virale, avesse definitivamente la meglio. La visualizzazione dei batteriofagi grazie alla microscopia elettronica, alla fine degli anni trenta in Germania, e all'inizio degli anni quaranta negli Stati Uniti ebbe un peso determinante.

Un fenomeno disturbante: la lisogenia

Nel campo degli studi sul batteriofago abbiamo sinora tralasciato un fenomeno, la lisogenia, che complicava ulteriormente le osservazioni e la loro interpretazione. Il batteriologo belga Jules Bordet – premio Nobel nel 1919 per i suoi lavori d'immunologia – fu il primo a dimostrare, nel 1920, che, nel caso di un'infezione da batteriofago, alcuni batteri sopravvivono e sembrano immuni. Eppure, dopo diverse generazioni, quei batteri possono a loro volta subire la lisi e liberare il materiale genetico del fago contro il quale essi sembravano immuni. Questa osservazione suggeriva che il materiale genetico del fago fosse rimasto latente all'interno di quei batteri, detti lisogeni, per diverse generazioni.

All'Istituto Pasteur di Parigi, Eugène ed Elisabeth Wollman confermarono quei primi risultati attraverso lavori condotti con estrema cura. Essi dimostrarono che, in un batterio lisogeno, il materiale genetico del batteriofago si mantiene in uno stato di quiescenza. Proposero il concetto di «paraeredità» per descrivere questa capacità ereditaria, ma acquisita, dei batteri lisogeni di sintetizzare batteriofagi. André Lwoff prestò grande attenzione a queste osservazioni, che confrontò con altri fenomeni, per esempio l'adattamento enzimatico: come un batterio lisogeno ha la capacità di «produrre» un batteriofago, allo stesso modo un batterio è capace di fabbricare nuovi enzimi in risposta a una nuova fonte nutritiva.

La seconda guerra mondiale, con la deportazione e la morte di Eugène ed Elisabeth Wollman, avrebbe potuto provocare l'arresto delle ricerche sulla lisogenia all'Istituto Pasteur di Parigi. Non fu così: piccato dalla poca considerazione da parte del gruppo americano del fago per queste osservazioni, André Lwoff decise di riprendere lo studio.

Molti consideravano che l'induzione spontanea dei batteri lisogeni fosse un artefatto, il risultato probabile della contaminazione di batteri fino allora indenni



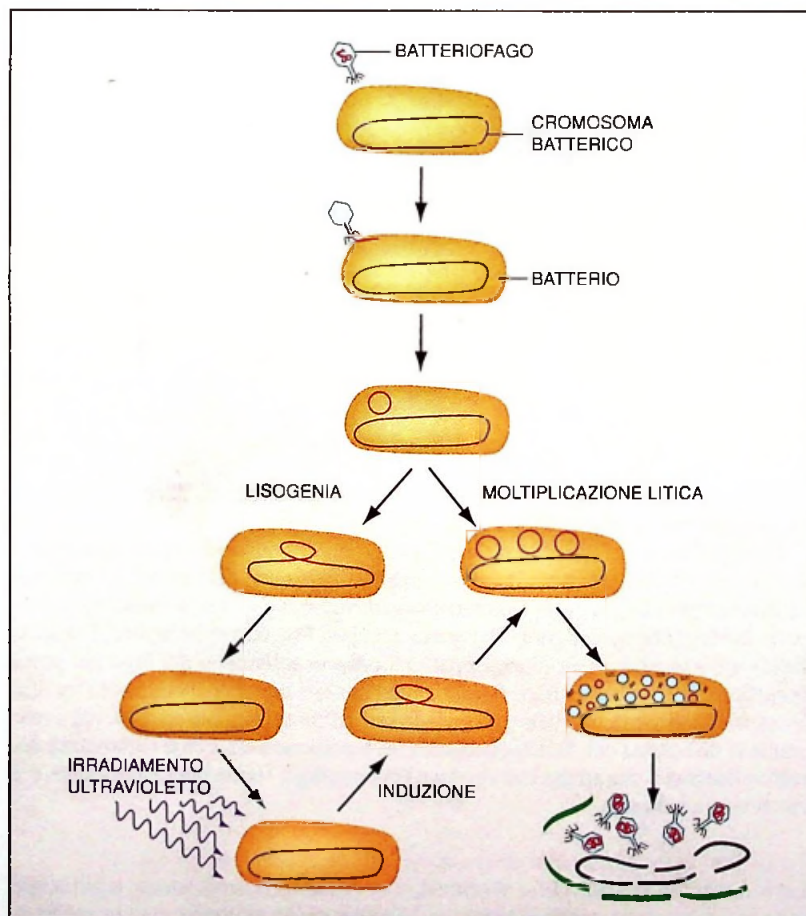
da parte di batteriofagi esterni. Grazie a un apparecchio di micromanipolazione messo a punto da De Fonbrune all'Istituto Pasteur di Garches, vicino Parigi, e all'impiego di un batterio lisogeno di dimensioni particolarmente grandi, il *Bacillus megatherium*, André Lwoff isolò dei batteri, poi osservò direttamente sotto la lente le divisioni successive, come pure la lisi spontanea di alcuni di essi, confermando le ipotesi dei coniugi Wollman.

Per studiare la lisogenia, bisognava ancora imbrigliare la lisi apparentemente spontanea dei batteri lisogeni. Con i suoi collaboratori Nils Kjeldgaard e Louis Siminovich, André Lwoff passò in rassegna vari trattamenti fisici o chimici potenzialmente in grado di produrre il fenomeno. Dopo molti tentativi, l'irradiazione con raggi ultravioletti si rivelò il sistema giusto: dopo il trattamento, la quasi totalità dei batteri lisogeni subivano la lisi, liberando nell'ambiente i fagi che fino a quel momento avevano ospitato in condizione di quiescenza.

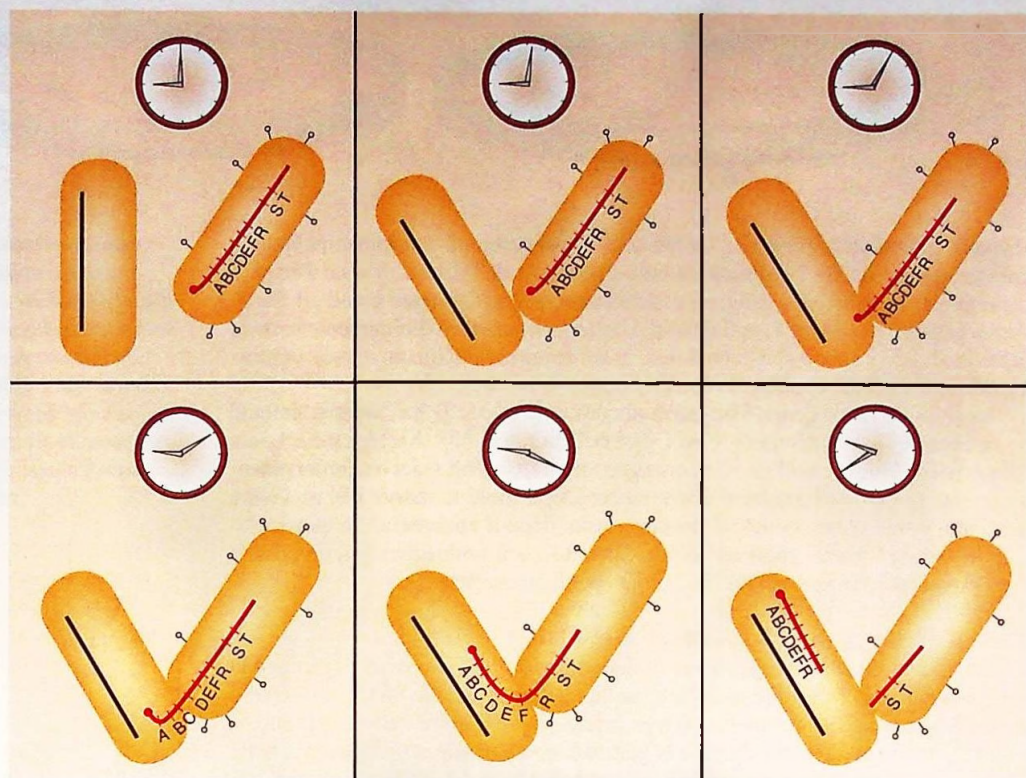
François Jacob entra nella squadra di André Lwoff

Questa induzione del profago, come fu denominata allora – essendo il profago la forma latente del batteriofago all'interno dei batteri – aprì la strada allo studio della lisogenia e portò André Lwoff a prendere con sé l'allora trentenne François Jacob, giovane medico che durante la guerra aveva partecipato, inquadrato nelle *Forces françaises libres*, a tutte le campagne d'Africa ed era stato gravemente ferito durante lo sbarco in Normandia. Avendo rinunciato a diventare chirurgo, a

Quando si introducono batteriofagi in una coltura di batteri su mezzo di coltura solido, essi provocano la lisi dei batteri contigui, finché creano delle chiazze circolari senza batteri sulla coltura. Qui è illustrato, un esempio di colture batteriche in capsule Petri ricoperte da mezzo di coltura solido in assenza (a sinistra) e in presenza (a destra) di batteriofagi.



Quando un batteriofago infetta un batterio trasmettendogli il proprio materiale genetico (in rosso), possono accadere due cose: o il materiale genetico del batteriofago si integra nel cromosoma batterico e vi resta latente (lisogenia, a sinistra), oppure il materiale genetico del fago rimane libero all'interno del batterio, che inizia a sintetizzare batteriofagi e muore (moltiplicazione litica, a destra). I batteriofagi vengono quindi dispersi e infettano nuove cellule. Irradiando un batterio lisogeno con raggi ultravioletti, si «risveglia» il materiale genetico del batteriofago, che diventa così letale per il batterio. Tale schema rappresenta le conoscenze alla fine degli anni sessanta, dopo le grandi scoperte della Scuola pasteuriana.



A sinistra, la «coniugazione batterica», osservata in microscopia elettronica. Il batterio donatore è stato marcato con batteriofagi (le piccole sfere indicate dalle frecce sul batterio a destra) resi innocui per irradiazione.

A destra, l'esperimento di Elie Wollman e François Jacob che dimostra l'organizzazione sequenziale dei geni batterici in un cromosoma unico. La coniugazione inizia poco dopo che i batteri accettori e donatori vengono mischiati, e il trasferimento del materiale genetico del donatore inizia pochi minuti dopo. Le lettere rappresentano la localizzazione sul cromosoma dei geni specifici conosciuti. L'interruzione sperimentale della coniugazione in momenti diversi dimostra che i geni del donatore entrano nel batterio accettore sempre nello stesso ordine. Così, il passaggio del cromosoma del donatore al batterio accettore è un processo regolare, che può essere seguito in funzione del tempo.

Alla fine della coniugazione, quando l'intero cromosoma è stato trasferito o, più spesso, quando il cromosoma del donatore si è spezzato e la coniugazione s'interrompe, il batterio accettore è parzialmente diploide, contiene cioè due esemplari dello stesso gene. Tornerà a essere aploide – un solo cromosoma e un solo corredo genico – al termine di un processo di ricombinazione genetica, che mescolerà i geni del donatore e dell'accettore. Questa rappresentazione della coniugazione batterica fatta da Elie Wollman e François Jacob nel 1956 sarà poi ulteriormente corretta: il fattore sessuale, che svolge un ruolo fondamentale nel processo di coniugazione, viene aggiunto all'estremità del cromosoma, che ha forma circolare. Infine, essendo la coniugazione legata alla replicazione del cromosoma batterico, il batterio donatore conserva una copia del proprio cromosoma, contrariamente a quanto rappresentato in questa figura!



Elie Wollman negli anni quaranta.

causa delle ferite, e deluso dall'ambiente medico, François Jacob desiderava orientarsi verso la ricerca.

Durante la sua tesi di dottorato, fra il 1950 e il 1954, François Jacob caratterizzò il fenomeno della lisogenia, il meccanismo dell'induzione del profago e i fenomeni immunitari che rendono i batteri lisogeni resistenti a una sovrainfezione da parte dei fagi che contengono. Per portare a buon fine un simile lavoro, François Jacob utilizzò tutti i metodi sviluppati dal gruppo americano del fago per poter specificare le interazioni fra il fago e il suo ospite, il batterio. Il confronto tra fagi lisogeni e fagi virulenti svelò una grande somiglianza fra i due sistemi, ma svelò anche la differenza che fa della lisogenia un fenomeno a sé, e cioè l'immunità dei batteri lisogeni e una stretta correlazione fra il profago, forma inattiva del fago, e il cromosoma batterico.

La sessualità batterica: uno strumento per lo studio della lisogenia

I primi risultati spinsero Elie Wollman, e in seguito François Jacob, a utilizzare tutte le risorse della genetica batterica, allora in pieno sviluppo, con lo scopo di

precisare le relazioni fra il fago e il batterio. Per poter compiere un'analisi genetica, era necessario che ci fosse uno scambio di geni, come quello che avviene nella riproduzione sessuale. Infatti, si deduce la posizione dei geni sui cromosomi a partire dalla loro frequenza di scambio (*si veda la finestra nella pagina a fronte*). L'assenza di tali fenomeni nei batteri aveva fatto dubitare a lungo persino dell'esistenza dei geni in questi organismi. Eppure, nel 1946, con l'impiego di «marcatori» genetici particolari – che consentivano, per esempio, di distinguere i batteri in funzione della loro capacità di svilupparsi su una determinata fonte nutritiva piuttosto che su un'altra, o a resistere all'aggiunta di questo o quell'antibiotico – Joshua Lederberg ed Edward Tatum avevano dimostrato l'esistenza di una forma di scambio genetico all'interno della popolazione batterica. Questo scambio però era raro e limitato a pochi geni. Quando i genetisti vi applicarono le metodologie già ben sperimentate della genetica per disegnare, sulla base delle frequenze di trasmissione e ricombinazione dei geni, delle mappe genetiche, i risultati furono discontinui: Joshua Lederberg dovette immaginare un cromosoma a quattro rami per rendere conto dell'insieme delle sue osservazioni.

Il genetista William Hayes fu il primo a descrivere le particolarissime caratteristiche della sessualità batterica, detta anche «coniugazione». Dimostrò, all'inizio degli anni cinquanta, che essa non era un processo simmetrico: si distinguevano batteri «maschi», che erano «donatori» di geni – in genere di una parte minima del loro materiale genetico – e batteri «femmina», che li ricevevano. Dopo una fase transitoria di diploidia parziale, durante la quale i batteri accettori esprimevano contemporaneamente il proprio materiale genetico e quello ricevuto dal batterio «maschio», essi ricombinavano i due materiali genetici tenendo solo una copia di ogni gene.

Le complessità non impedirono a Joshua Lederberg di utilizzare il fenomeno della coniugazione per dimostrare che il materiale genetico del profago è «attaccato» al cromosoma batterico, nell'immediata vicinanza dei geni del metabolismo del galattosio.

Elie Wollman e François Jacob svelano i misteri della sessualità batterica

Mentre l'obiettivo iniziale di Elie Wollman e François Jacob era di utilizzare le risorse della genetica batterica per precisare il fenomeno della lisogenia, presto le loro osservazioni diedero esito contrario, facendo della lisogenia uno strumento privilegiato per capire la forma particolare di sessualità messa in opera dai batteri.

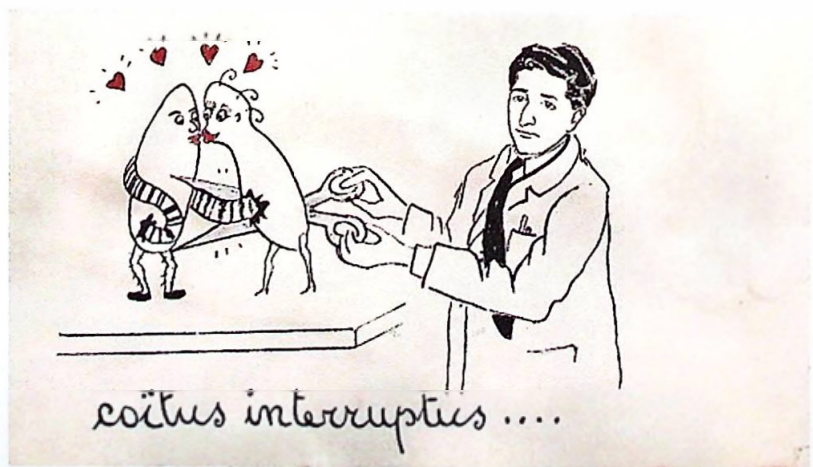
L'osservazione che provocò questo cambiamento – ed ebbe conseguenze importanti, dato che fu all'origine del modello dell'operone – fu la scoperta dell'induzione per coniugazione, o induzione «zigotica», del profago: se si incrociano batteri di cui una sola metà contiene il materiale genetico di un profago, il risultato dell'incrocio può essere molto diverso a seconda del «sesso» del batterio portatore di quel materiale genetico. Se i batteri portatori sono batteri «maschi», i batteri derivanti dal loro incrocio con batteri sani non hanno mai il materiale genetico del profago e di conseguenza non sono mai lisogeni; se i batteri portatori sono batteri «femmina», tutti i batteri discendenti dal loro incrocio con batteri sani sono lisogeni.

Che cos'è uno studio genetico?

Compiere uno studio genetico vuol dire, innanzitutto, distinguere i geni e localizzarli su uno o più cromosomi. Il principio generale è che due geni sono trasmessi insieme tanto più facilmente quanto più sono vicini sui cromosomi. Nella pratica sperimentale, non si osservano i geni in sé, ma la trasmissione dei caratteri che essi regolano.

Uno stesso gene può esistere sotto varie forme, producendo caratteri diversi. Se le due forme geniche coesistono in uno stesso organismo – detto per questo diploide – uno studio genetico potrà confrontare la loro attività determinando in particolare se una delle due è dominante sull'altra.

Questa informazione è utile, per esempio, per conoscere il tipo di azione esercitata dai geni.



Elie Wollman mentre interrompe la coniugazione batterica, in una caricatura di Francine Lavallée, del 1957.

Una prova dello scambio di geni fra batteri

Nel 1946, Joshua Lederberg ed Edward Tatum dimostrarono che i batteri si scambiano materiale genetico.

Incubando insieme due ceppi batterici diversi per sensibilità a un fago e per la capacità di crescere in assenza di diversi amminoacidi e vitamine, Joshua Lederberg isolò batteri con proprietà miste, ossia che possedevano caratteristiche provenienti dai due ceppi: questa osservazione dimostrava che c'era stato uno scambio di geni.

Il fattore F, piccolo frammento circolare di DNA a doppio filamento (in rosso), determina la sessualità dei batteri.

Un batterio che possiede il fattore F è un batterio «maschio» (I e I').

Il fattore F può essere integrato (batterio Hfr) o meno (F⁻) nel cromosoma batterico. Un batterio maschio produce protuberanze che gli consentono di agganciarsi a un batterio «femmina» (batterio F⁻) e di dare inizio alla coniugazione batterica (II e II').

Qui sono possibili due situazioni: quando il fattore F non è integrato nel cromosoma maschio (via a sinistra), solo il materiale genetico viene trasmesso al batterio femmina, che diventa maschio (III); quando il fattore F è integrato nel cromosoma maschio (I', via a destra), un frammento del cromosoma maschio viene trasmesso al batterio femmina (II'), ma il fattore F, che determina la parte del cromosoma che s'introdurrà nel batterio femmina, viene trasmesso molto raramente (III'). Nell'esempio scelto, il cromosoma maschio è portatore di un gene a attivo (a⁺), mentre lo stesso gene a del cromosoma del batterio femmina è inattivo (a⁻). Al termine della coniugazione, il frammento di cromosoma maschio trasmesso al batterio femmina si ricombina con quello di quest'ultimo generando un batterio femmina o con il gene a attivo, oppure con il gene a inattivo (IV').

Elie Wollman e François Jacob diedero rapidamente un'interpretazione di queste osservazioni. Quando il materiale genetico di un profago penetra in un batterio «femmina» che non ne contiene, viene immediatamente indotto, si moltiplica e provoca la lisi del batterio accettore; allo stesso modo, sopravvivono solo i batteri che, durante la coniugazione, non hanno ricevuto il materiale genetico di un profago. In realtà, la coniugazione è in generale incompleta (si veda figura a p. 20), e solo una parte del cromosoma del batterio «maschio» viene trasmessa al batterio «femmina».

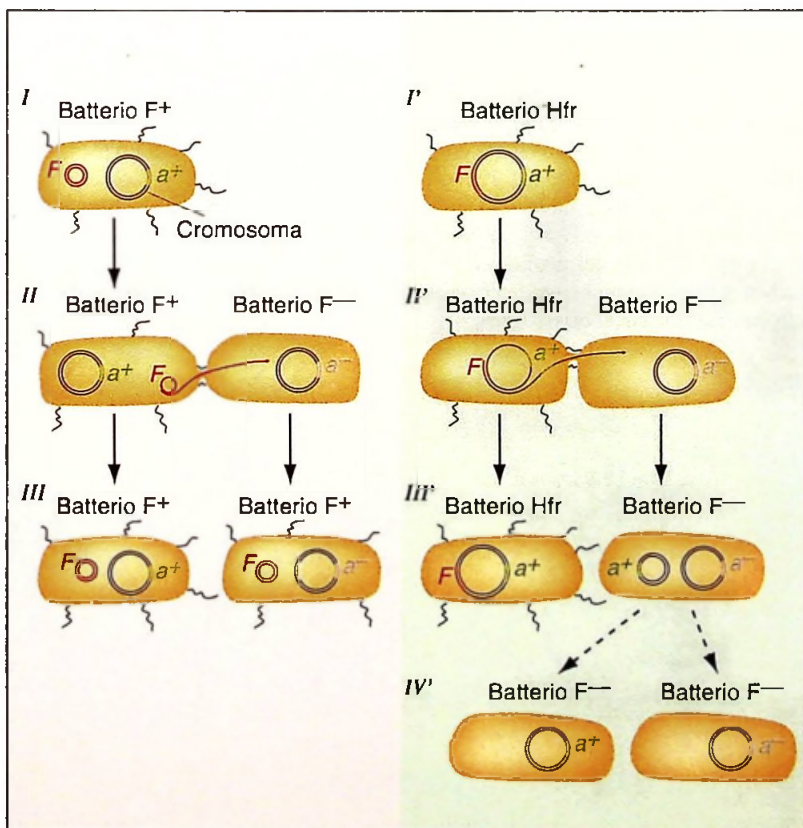
Questo fenomeno d'induzione erotica, come veniva familiarmente chiamata nel laboratorio – il termine «induzione zigotica» era riservato alle manifestazioni ufficiali – fornì varie informazioni, tutte ugualmente importanti per l'ulteriore sviluppo delle ricerche di Elie Wollman e François Jacob.

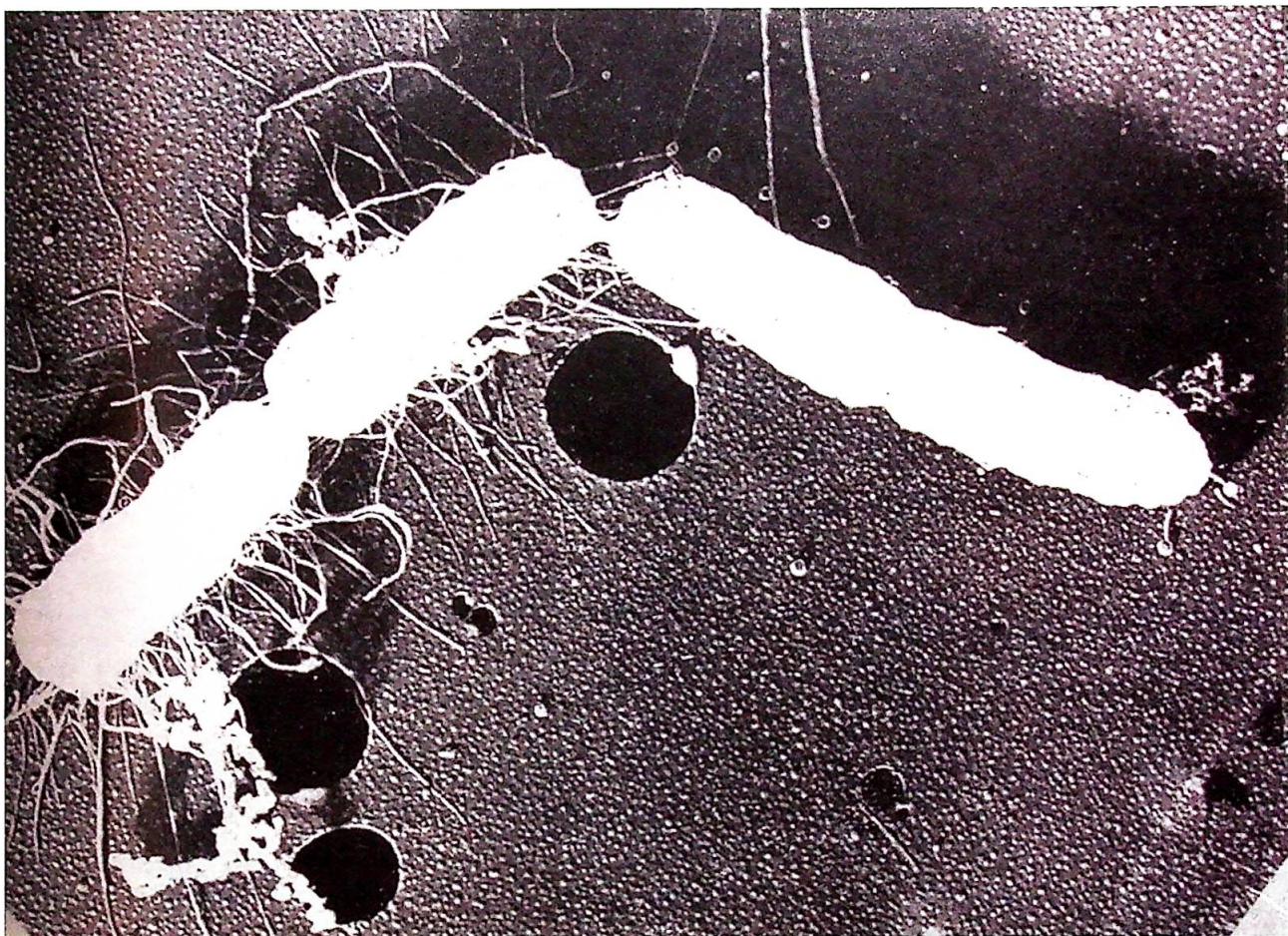
La prima fu che sin dalla loro inserzione in un batterio accettore i geni, come quelli portati dal profago, si «esprimono» molto rapidamente, ossia compiono le loro funzioni: i geni apportati dal profago, per esempio, producono nuovi fagi.

L'entrata del profago nel batterio «femmina» tuttavia non è immediata, ed esiste un intervallo di tempo, assolutamente riproducibile da un esperimento all'altro, fra l'inizio della coniugazione batterica e la trasmissione del profago: se si interrompe la coniugazione batterica in momenti diversi dopo il suo inizio, agitando, secondo un'idea di Elie Wollman, la coltura batterica in un frullatore da cucina, si può stimare il tempo necessario perché un gene venga trasmesso da un batterio «maschio» a uno «femmina».

Vennero quindi elaborate delle mappe genetiche temporali; il confronto con le pochissime mappe disegnate in precedenza rivelò una buona corrispondenza, il che faceva pensare alla probabile esistenza di un cromosoma batterico unico trasmesso «a velocità costante» dal batterio «maschio» a quello «femmina» (si veda lo schema p. 20).

Il confronto fra diversi ceppi batterici mostrò tuttavia qualche differenza nell'ordine di trasmissione dei marcatori genetici. Queste differenze non erano trascurabili: erano di facile interpretazione se il materiale genetico del batterio, il cromosoma, non era lineare, bensì circolare. Infatti, il trasferimento di un cromo-





Un batterio donatore (a sinistra) durante la coniugazione con un batterio accettore (alla sua destra). Su quest'immagine di microscopia elettronica a scansione, i due batteri si stanno anche dividendo.

soma circolare necessita la sua rottura, cui segue l'ingresso di una delle estremità all'interno del batterio «femmina», come fosse uno «spaghetto». L'ordine di trasmissione dei marcatori genetici dipende dalla rottura, che può avvenire in diversi punti del cromosoma.

Il motore della coniugazione è un fattore chiamato «fattore sessuale» capace, come il profago, di restare autonomo nella cellula oppure d'integrarsi al cromosoma batterico. I batteri che lo ospitano sotto forma autonoma sono definiti F^+ , e quelli in cui è integrato al cromosoma batterico Hfr , sigla di «alta frequenza di ricombinazione» (questi batteri Hfr furono scoperti dal genetista italiano Luca Cavalli-Sforza). Durante la coniugazione, solo i batteri Hfr trasmettono il cromosoma batterico; gli altri trasmettono solo il fattore sessuale F . Nel caso di una coniugazione fra un batterio Hfr e un batterio F^+ , che non possiede il fattore F , il cromosoma del batterio Hfr si rompe nel punto d'attacco del fattore sessuale F e una delle estremità si introduce nel batterio F^+ . Il fattore F , tuttavia, non viene trasmesso se non alla fine di una coniugazione completa: agisce da «propulsore» del cromosoma batterico, ma non da «trattore» (non è però esso a fornire energia per il trasferimento).

In quattro anni, Elie Wollman e François Jacob fecero luce sui misteri della coniugazione batterica, fornendo agli studiosi di genetica batterica strumenti nuovi. Questi successi valsero ai due ricercatori il riconoscimento internazionale. Senza essere del tutto dimenticato, lo studio dei meccanismi che controllano la lisogenia era stato un po' messo da parte. Grazie ai primi risultati della collaborazione con Jacques Monod, le osservazioni sulla lisogenia tornarono in primo piano.

Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia

Gli episomi

Nel 1958, Elie Wollman e François Jacob introdussero, in una breve nota ai «Comptes rendus de l'Académie des Sciences», il concetto di episoma. Un episoma è un elemento genetico capace sia di restare autonomo all'interno della cellula, sia d'integrarsi al cromosoma dell'ospite.

Il batteriofago temperato e il fattore sessuale F sono episomi. Secondo François Jacob ed Elie Wollman, gli episomi erano numerosi e diversi, e dovevano svolgere un ruolo di regolazione importante, soprattutto durante il differenziamento cellulare e nella formazione di neoplasie.

Sebbene esistano vari episomi, il concetto di episoma non ha mantenuto tutte le sue promesse. Il loro ipotetico ruolo nel differenziamento cellulare o nella formazione di neoplasie è stato attribuito in seguito ai geni regolatori.

L'«adattamento» dei batteri

Nel 1953, Monod ribattezza l'adattamento enzimatico dei batteri in induzione enzimatica e dimostra la falsità dei modelli proposti fino ad allora per spiegare il fenomeno



Madeline Brunerie

Jacques Monod e Georges Cohen mentre misurano l'attività enzimatica della β -galattosidasi per mezzo di uno spettrofotometro. Per dosare l'attività della β -galattosidasi, al mezzo di coltura viene aggiunto un composto chimico leggermente colorato, chiamato ONPG, che la β -galattosidasi trasforma in una molecola di un intenso colore giallo, facilmente misurabile in spettrofotometria.

Il secondo fondamento del modello dell'operone fu lo studio dell'adattamento enzimatico dei batteri, intrapreso da Jacques Monod al suo arrivo all'Istituto Pasteur di Parigi, subito dopo la Seconda guerra mondiale. Questo studio fornì infatti un'informazione basilare: le proteine sono in grado di regolare la produzione di altre proteine.

Il fenomeno dell'adattamento enzimatico era stato descritto sin dalla fine del XIX secolo: quando un batterio o un lievito viene messo in presenza di una nuova fonte nutritiva, questa viene utilizzata solo dopo un certo lasso di tempo, necessario alla formazione degli enzimi che consentono al batterio o al lievito di utilizzarla. Per esempio, un lievito in presenza di lattosio, lo zucchero del latte, produce β -galattosidasi: un enzima che scinde il lattosio in glucosio e galattosio, due zuccheri immediatamente assimilabili dal batterio.

Un sistema modello

Sin dagli anni trenta, la biochimica inglese Marjory Stephenson dimostrò che il sistema semplice dell'adattamento enzimatico poteva essere usato come modello per lo studio di fenomeni più complessi che avvenivano nell'adattamento fisiologico all'ambiente degli organismi superiori. Inoltre, quando alla fine degli anni trenta e all'inizio degli anni quaranta i meccanismi della sintesi delle proteine e il ruolo dei geni in quel processo attirarono l'attenzione di un numero sempre maggiore di biochimici, gli enzimi adattativi si rivelarono ancora particolarmente... adatti per lo studio di questi fenomeni. Gli studiosi potevano fruire di un mezzo semplice e riproducibile per provocare la sintesi di alcuni enzimi e proteine ben precisi; dato che il tasso di sintesi era alto, questi enzimi e proteine andavano a costituire velocemente una larga parte delle proteine batteriche, il che ne facilitava la purificazione.

Infine, l'adattamento enzimatico conferiva alle cellule batteriche (o di lievito) proprietà nuove. Si vedeva in esso un modello, sicuramente semplice ma non per questo meno valido, dei fenomeni molecolari che avvenivano durante il differenziamento cellulare e lo sviluppo embrionale: per esempio, nel corso del differenziamento muscolare, le cellule iniziano a sintetizzare le proteine miosina e actina che sono, insieme ad altre, le componenti delle fibre muscolari.

Fu questo accostamento fra l'adattamento enzimatico e il differenziamento cellulare a spingere Jacques Monod a studiare questo processo. Prima della guerra, nel laboratorio della Sorbona dove era assistente, Jacques Monod studiò l'effetto delle diverse fonti nutritive sulla crescita batterica: osservò che se si aggiungono contemporaneamente a una coltura batterica due zuccheri diversi, glucosio e lattosio, oppure glucosio e xilosio, i batteri utilizzano prima il glucosio, e poi, dopo un certo intervallo di tempo, il secondo zucchero, il che conferisce alla curva della crescita batterica una forma originale, con due plateau successivi. Incuriosito da questa osservazione, Jacques Monod consultò, nel dicembre 1940, André Lwoff, dell'Istituto Pasteur di Parigi, microbiologo di

fama mondiale, esperto delle esigenze nutritive dei microrganismi; i due si conoscevano da quando avevano lavorato insieme alla stazione marina di Roscoff, in occasione di uno stage estivo, diversi anni prima. André Lwoff gli aveva in particolare consigliato, qualche anno dopo, di scegliere il batterio *Escherichia coli* per i suoi studi, piuttosto che organismi complessi come i ciliati. André Lwoff interpretò questo fenomeno, battezzato «diauxia», come un processo di adattamento enzimatico: i batteri utilizzano prima lo zucchero più semplice, quello per il quale dispongono già degli enzimi necessari alla trasformazione. Quando questa prima fonte nutritiva si esaurisce, i batteri non si dividono più e producono gli enzimi necessari al metabolismo del secondo zucchero, lattosio o xilosio: dopo questa fase di latenza, i batteri riprendono la divisione utilizzando il secondo zucchero.

Jacques Monod smonta uno per uno i modelli di adattamento enzimatico

Dopo la guerra, Jacques Monod abbandonò senza rimpianto la polverosa Sorbona per raggiungere la «soffitta» di André Lwoff all'Istituto Pasteur, piccolo laboratorio mansardato disposto sotto il tetto dell'edificio Duclaux. Privilegiò il lattosio rispetto ad altri zuccheri, poiché era più semplice misurare le quantità della β -galattosidasi, l'enzima impiegato nel suo metabolismo. Insieme a Melvin Cohn, immunologo americano che si unì al gruppo dell'Istituto Pasteur, mise a punto nuove tecniche con lo scopo di caratterizzare i fenomeni molecolari associati al processo di adattamento enzimatico: ottenimento di anticorpi che riconoscessero specificamente la β -galattosidasi, impiego di amminoacidi radioattivi per seguire l'enzima nel corso della fase di adattamento, sintesi (o recupero) dei diversi analoghi chimici del lattosio per confrontare le funzioni di quella molecola in quanto substrato della β -galattosidasi e induttore della sua attività.

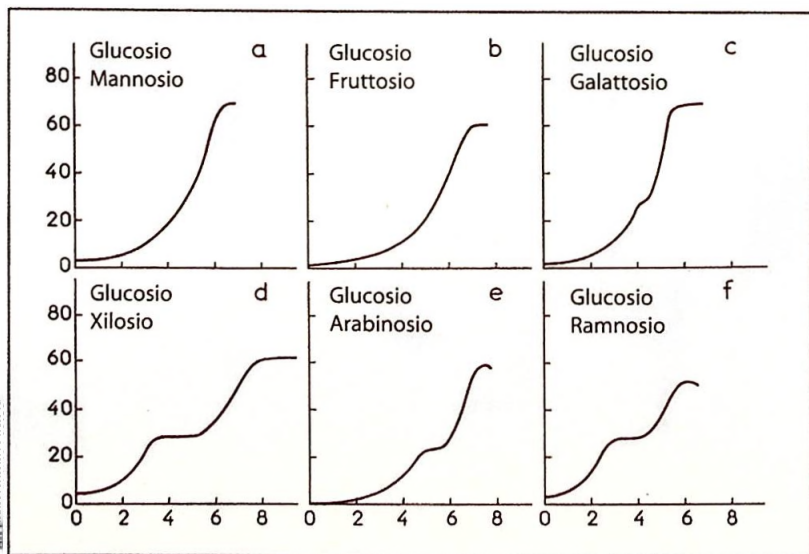
Durante questi primi lavori, Jacques Monod aveva in mente un modello molecolare, derivato da quello proposto pochi anni prima dal biochimico inglese John Yudkin, che spiegava semplicemente gli effetti d'inibizione rivelati dal fenomeno della diauxia e i processi di adattamento: la β -galattosidasi viene sintetizzata sotto forma di precursore proteico, chiamato *Pz*. *Pz* è multipotente: cambiando forma, può dar vita a vari enzimi diversi fra loro, capaci di metabolizzare l'uno o l'altro zucchero. Questo precursore inattivo viene convertito in β -galattosidasi attiva quando interagisce con il lattosio. Una variante di questo modello presuppone che l'enzima sia formato da diverse sub-unità, parte sotto il controllo dei geni, altre sotto il controllo degli induttori. Questo modello s'ispira a un altro proposto nel 1940 dal chimico americano Linus Pauling per spiegare come un organismo vivente produca anticorpi che riconoscono efficacemente la grande diversità di agenti patogeni con i quali entra in contatto: secondo Pauling, questi anticorpi assumerebbero la loro forma e la loro funzione modellandosi sulle molecole che incontrano. Oggi sappiamo che non è così: tutti gli anticorpi hanno, fin dalla loro sintesi, una struttura ben definita, che non ha nulla a che fare con la struttura delle molecole con cui essi reagiscono.

DI AUXIE: 1941

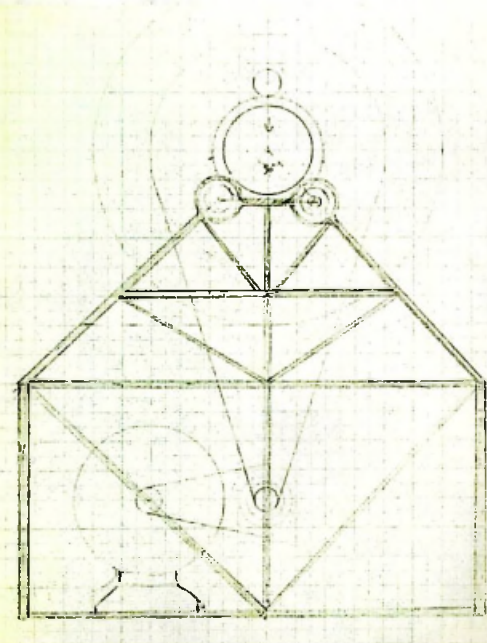


Crescita batterica in due fasi, secondo il pennello di Francine Lavallée.

Il lattosio viene consumato solo dopo il completo esaurimento del glucosio: è il fenomeno della diauxia.



Curve di crescita batterica in presenza di due zuccheri. Si distinguono in certi casi due plateau che corrispondono, secondo André Lwoff, all'esaurimento del primo zucchero e alla produzione degli enzimi necessari al metabolismo del secondo zucchero, e poi all'esaurimento di quest'ultimo.



Archivio Istituto Pasteur

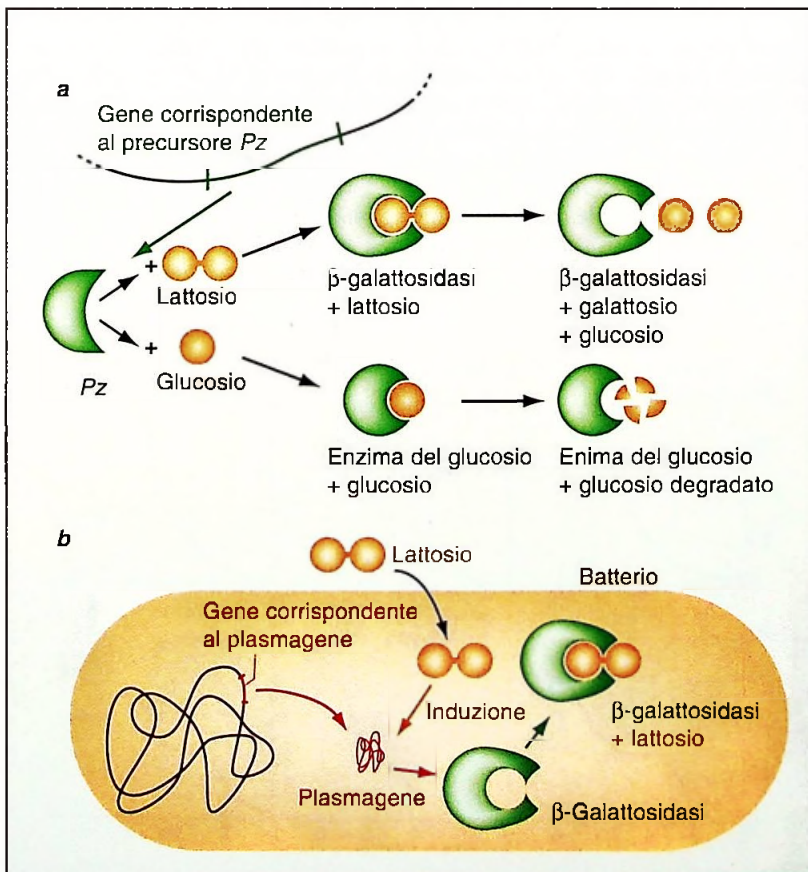
Schema del chemostato, dispositivo ideato da Jacques Monod e Annamaria Torriani all'Istituto Pasteur per avere colture batteriche ad alto rendimento. Un'apparecchiatura analoga fu messa a punto nello stesso momento e in modo indipendente da Aaron Novick e Leo Szilard negli Stati Uniti.

Il merito di Jacques Monod sta nell'aver dimostrato, negli anni seguenti, tutta la falsità del modello iniziale, grazie a esperimenti controllati e rigorosamente analizzati. Insieme ad Annamaria Torriani mise a punto un'apparecchiatura, chiamata «chemostato», che consente una coltura batterica continua. La scoperta di composti chimici che, seppure ottimi induttori della β -galattosidasi, sono mal trasformati dall'enzima, al contrario del lattosio, diede il primo colpo al modello. Inoltre, le proprietà della β -galattosidasi sono sempre uguali, qualunque sia la natura dell'induttore utilizzato, il che sarebbe difficile da spiegare se l'enzima assumesse la propria struttura al contatto con l'induttore.

I primi esperimenti immunologici sembravano confermare l'esistenza di un precursore Pz. In realtà, gli anticorpi diretti contro la β -galattosidasi rilevano la presenza nel batterio, prima dell'induzione, di una proteina senza attività enzimatica, ma simile alla β -galattosidasi. Tuttavia, aggiungendo aminoacidi radioattivi al mezzo di coltura dei batteri, Melvin Cohn dimostrò senza ambiguità che la β -galattosidasi viene sintetizzata completamente *ex novo* durante la fase di adattamento a partire esclusivamente dai suoi componenti di base, gli aminoacidi.

Al contempo, Jacques Monod scartò un altro modello proposto da Sol Spiegelman, il cui laboratorio era anch'esso impegnato nello studio degli enzimi adattativi. Sol Spiegelman aveva ipotizzato che questi enzimi fossero sintetizzati nel citoplasma partendo da particelle autoreplicanti chiamate «plasmageni», a loro volta sotto il controllo dei geni. Alla fine degli anni quaranta e all'inizio degli anni cinquanta, i plasmageni erano spesso chiamati in causa per spiegare un gran numero di fenomeni e, in particolare, il differenziamento cellulare. Alvin Pappenheimer, Germaine Cohen-Bazire e Jacques Monod riuscirono a distinguere la crescita batterica dovuta all'aggiunta di un induttore in presenza di una nuova fonte nutritiva dall'effetto d'induzione propriamente detto, semplicemente utilizzando una nuova forma di rappresentazione, chiamata «grafico di Monod»: non osservavano più l'attività della β -galattosidasi in funzione del tempo, ma il rapporto fra incremento dell'attività enzimatica e crescita della massa batterica (si veda l'immagine in basso).

I modelli di adattamento enzimatico proposti da John Yudkin (a) e Sol Spiegelman (b) negli anni quaranta. Secondo Yudkin (a), la β -galattosidasi è sintetizzata sotto forma di un precursore inattivo, Pz. Interagendo con il lattosio, il precursore viene convertito in β -galattosidasi attiva che scinde il lattosio in galattosio e glucosio. In presenza di un altro zucchero, come il glucosio, Pz prenderebbe la conformazione dell'enzima attivo corrispondente. Secondo Spiegelman (b), i geni dirigono la sintesi di plasmageni, particelle autoreplicanti presenti nel citoplasma. I plasmageni produrrebbero gli enzimi adattativi, come la β -galattosidasi. Il ruolo dell'induttore (il lattosio) sarebbe quello di stimolare la replicazione dei plasmageni. I lavori condotti da Jacques Monod alla fine degli anni quaranta bocciarono questi modelli, senza tuttavia proporre di nuovi per spiegare il fenomeno dell'induzione enzimatica.





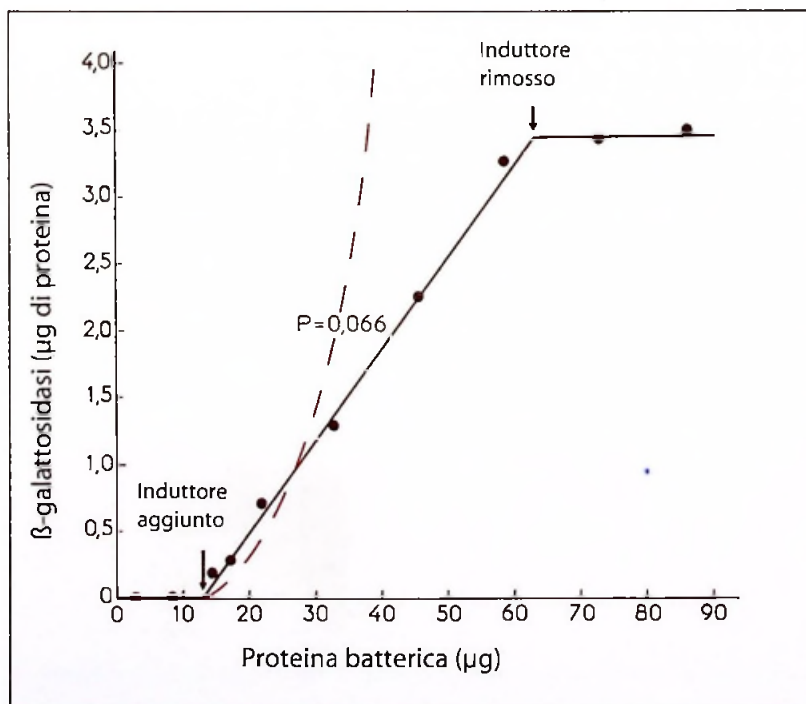
Il chimico americano Linus Pauling (1901-1994), premio Nobel per la chimica nel 1954 e per la pace nel 1962, mentre tiene una lezione sulla struttura delle proteine, verso il 1960.

Linus Pauling propose, nel 1940, che gli anticorpi prodotti da un organismo diverrebbero funzionali modellandosi sulle molecole che incontrano. Dalla scoperta che la concatenazione dei nucleotidi determina la struttura delle proteine, è noto che il sistema immunitario produce in continuazione numerosi anticorpi diversi: in presenza di una molecola estranea, gli anticorpi che si adattano alla molecola vengono selezionati e viene stimolata la divisione delle cellule che li sintetizzano.

Attraverso questo semplice cambiamento nella rappresentazione, gli effetti auto-catalitici scomparivano e il modello del plasmagene crollava.

La β -galattosidasi non è l'unica proteina indotta dal lattosio

Cercando l'obiettivo dell'induttore lattosio, ormai considerato distintamente dalla β -galattosidasi, Georges Cohen e Howard Rickenberg scoprirono la lattosio permeasi, proteina che consente l'entrata del lattosio nei batteri. Come la sintesi della β -galattosidasi, quella della lattosio permeasi non è «costitutiva» –

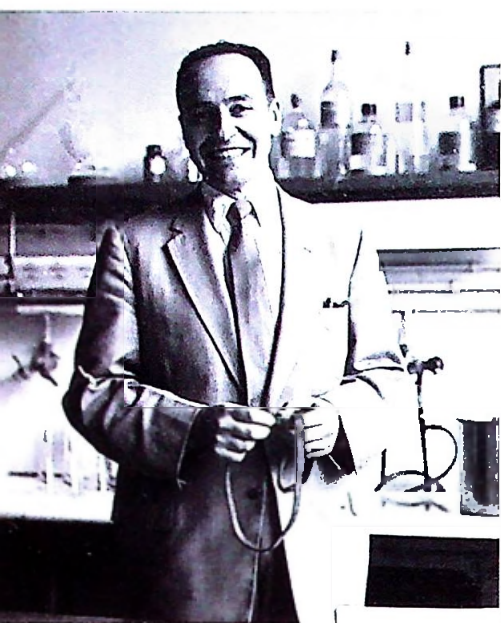


Studio della sintesi della β -galattosidasi indotta dal lattosio nei batteri *Escherichia coli* con l'aiuto di un «grafico di Monod».

La rappresentazione tradizionale considerava l'attività specifica della β -galattosidasi in funzione del tempo.

La curva ottenuta aveva forma sigmoideale che suggeriva una auto-amplificazione dell'attività, che Sol Spiegelman spiegava attraverso il suo modello del plasmagene.

Esprimendo l'attività enzimatica in funzione della massa batterica, Jacques Monod dimostrò che gli effetti di auto-amplificazione erano solo apparenti, legati alla crescita del numero di batteri. Il tasso di sintesi di β -galattosidasi è in realtà proporzionale alla massa batterica, mentre il modello di auto-amplificazione di Spiegelman avrebbe dato una curva esponenziale (in rosso).



L'immunologo americano Melvin Cohn all'Istituto Pasteur, nell'ottobre 1956.

intrinseca – ma inducibile: il lattosio penetrato nella cellula induce la sintesi di lattosio permeasi (...che è responsabile dell'entrata del lattosio, come mostra la finestra in basso). I due scienziati dell'Istituto Pasteur dimostrarono anche l'esistenza di permeasi specifiche per i diversi amminoacidi. L'individuazione delle permeasi è una scoperta importante, un capitolo fin lì ignorato della fisiologia cellulare.

La ricerca di mutazioni che perturbano il processo di adattamento enzimatico fu condotta, con l'aiuto di Madeleine Jolit, in parallelo a questi studi sugli enzimi. Dopo un soggiorno che fece presso il laboratorio di Thomas Morgan al Caltech (California Institute of Technology) a Pasadena, nel 1936, Jacques Monod era convinto che gli studi genetici potessero fornire elementi essenziali alla comprensione dei fenomeni fisiologici. Se pure i ricercatori dell'Istituto Pasteur avevano scoperto mutazioni che riguardano direttamente il gene della β -galattosidasi e quello della permeasi (ribattezzati rispettivamente z^- e y^-), altre mutazioni studiate e chiamate i^- , già descritte da Joshua Lederberg, erano di più difficile interpretazione: esse provocano la sintesi permanente, «costitutiva» per riprendere il termine utilizzato, di β -galattosidasi (e di permeasi) in assenza d'induttore.

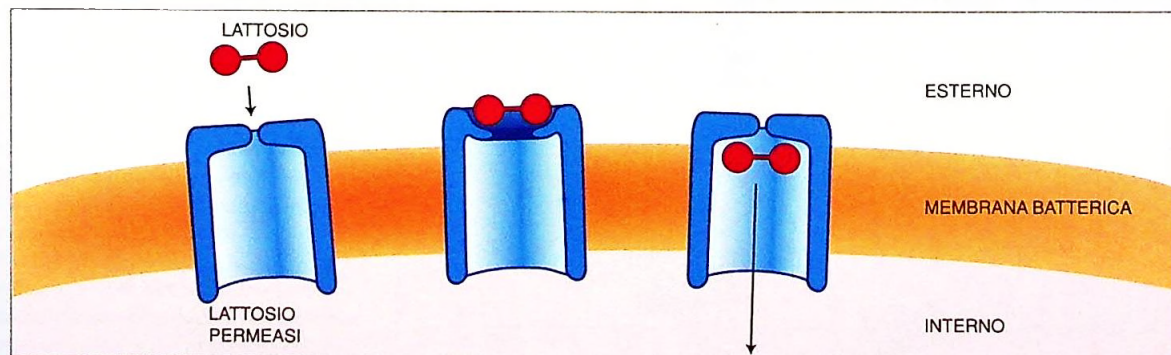
E Jacques Monod creò l'«induzione enzimatica»...

Dall'insieme di queste osservazioni, da questa rimessa in discussione del modello iniziale, Jacques Monod trasse un certo numero di conclusioni. La prima fu la rinuncia a usare il termine «adattamento enzimatico» per descrivere il fenomeno osservato: la sintesi della β -galattosidasi non è affatto adattativa, poiché può essere attivata da composti chimici artificiali che il batterio non è in

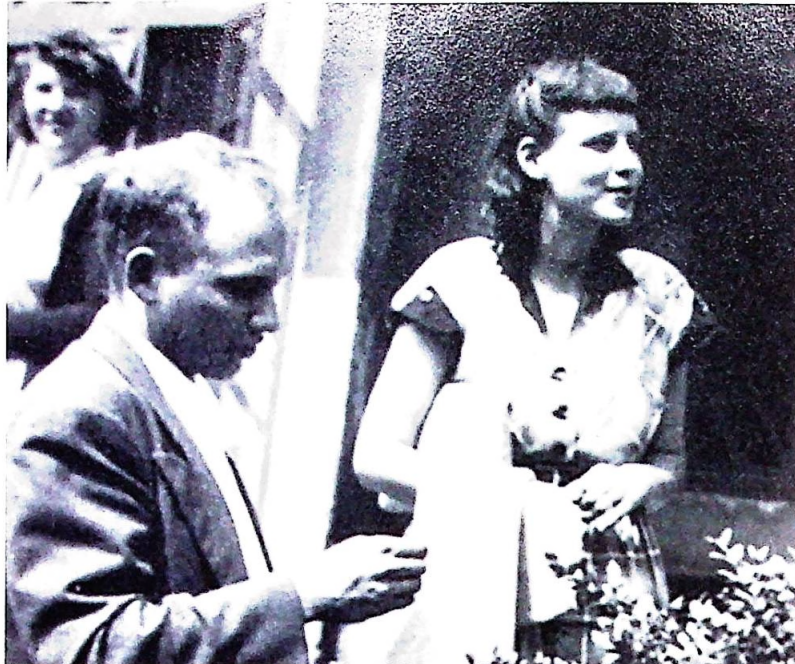
Un modello sbagliato

Secondo Jacques Monod, le permeasi erano interessanti al di là del loro ruolo primario: esse consentivano d'immaginare come cellule con lo stesso patrimonio genetico possano comunque trasmettere alla loro discendenza funzioni diverse. Come abbiamo visto, la sintesi della permeasi è inducibile. Tuttavia, per l'induzione è necessario che del lattosio sia già penetrato nella cellula, ossia... che la permeasi fosse già presente nella cellula per farlo entrare. Se la concentrazione di lattosio nell'ambiente è alta, la molecola si diffonderà passivamente attraverso la membrana cellulare in quantità sufficiente per l'induzione. Se la concentrazione di lattosio è bassa, la possibilità d'induzione dipende esclusivamente dal tasso di permeasi presente nell'istante zero nella membrana batterica. Se il tasso è elevato, il batterio si moltiplicherà in presenza di lattosio.

Se il tasso è insufficiente, il batterio non si dividerà. Quando una cellula nasce per divisione, il fatto che essa sia inducibile o meno da parte del lattosio dipende anche non dallo stato del proprio genoma, bensì dalla quantità di permeasi presente nella membrana, che essa ha ereditato dalla cellula madre. L'attività dei geni sembra quindi dipendere da uno stato funzionale, trasmesso in modo ereditario ma non per via genetica. Con Melvin Cohn, Jacques Monod vide in questo un buon modello per spiegare il differenziamento cellulare, ossia il fatto che cellule con gli stessi geni possano acquisire e, soprattutto, conservare nel corso delle generazioni stati funzionali diversi. Jacques Monod abbandonò questo tipo di modello per il differenziamento quando, qualche anno più tardi, egli stesso propose insieme a François Jacob il modello dell'operone.



La lattosio permeasi, enzima della membrana, consente l'ingresso del lattosio nei batteri.



Joshua ed Esther Lederberg nel 1947.

Joshua Lederberg scoprì a 21 anni l'esistenza della sessualità nei batteri e aprì in questo modo la strada allo sviluppo della genetica batterica.

Fu anche, con sua moglie Esther, il primo a localizzare il profago sul cromosoma batterico e a scoprire le mutazioni costitutive (λ) della β -galattosidasi. Mente originale e innovatrice, era un pessimo oratore, spesso confuso. Nella concorrenza con il gruppo dell'Istituto Pasteur, come nel caso della struttura del cromosoma batterico, raramente fu in vantaggio.

grado di metabolizzare. Nel 1953, Jacques Monod e i principali esperti di enzimi adattativi inviarono alla rivista scientifica inglese «Nature» una breve nota in cui solennemente domandavano che si rinunciassero al termine «adattativo», a favore di «inducibile», più neutro. Se questa domanda si fondava sulle osservazioni che abbiamo descritto, fatte da Jacques Monod e dai suoi collaboratori, la sua urgenza era probabilmente dovuta alla volontà di Monod di distinguere nettamente il suo approccio sperimentale da quello dei neo-lamarckiani e dei seguaci di Lyssenko, che mettevano al primo posto le capacità adattative degli organismi viventi (si vedano i capitoli *La guerra delle biologie* e *Quattro «aristocratici» della scienza*).

L'importanza che Jacques Monod attribuiva al fenomeno d'induzione enzimatica lo portò a un cambiamento totale, ed errato, di prospettiva: secondo lui, l'induzione enzimatica non era propria di qualche sistema enzimatico particolare, bensì era una caratteristica comune a tutti i sistemi di sintesi proteica. Tuttavia, aggiunse Monod, nella maggior parte dei casi l'induttore è endogeno e non esogeno, presente in permanenza nelle cellule, cosa che conferisce a queste sintesi un carattere falsamente costitutivo.

Inoltre, se gli esperimenti all'Istituto Pasteur avevano distrutto il precedente modello del precursore, non avevano dato soluzioni alternative per descrivere il meccanismo dell'induzione. Così, fino all'inizio del 1958, Jacques Monod continuò a proporre modelli che riprendevano, sotto varie forme, l'idea di un precursore della β -galattosidasi che l'induttore avrebbe fatto evolvere in una forma attiva di enzima. E questo avveniva nello stesso momento in cui gli esperimenti condotti insieme a François Jacob avevano già fornito un punto di vista assolutamente nuovo sul fenomeno dell'induzione enzimatica e avevano permesso di dare inizio all'elaborazione di quello che sarebbe stato il modello dell'operone.

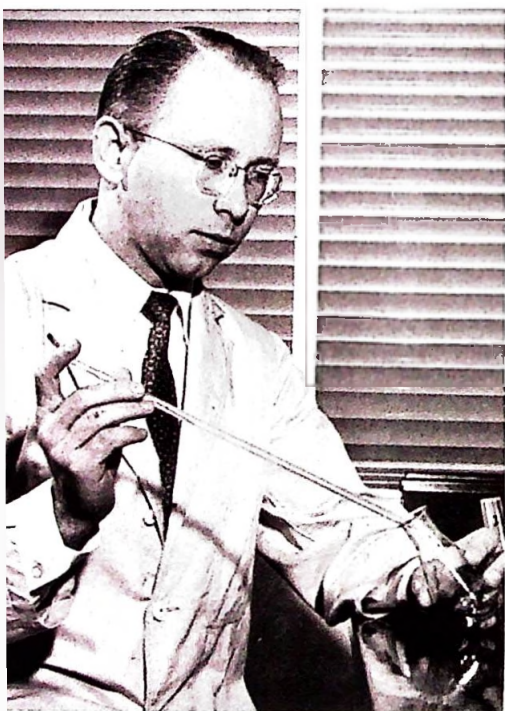
Un punto era chiaro: la soluzione sarebbe venuta dalla caratterizzazione delle varie mutazioni isolate, in particolare delle mutazioni t^- che rendono costitutiva la sintesi di β -galattosidasi. I progressi compiuti in pochi anni nella genetica batterica e, in particolare, i lavori portati a termine da Elie Wollman e François Jacob nel laboratorio di André Lwoff, fornirono gli strumenti che fino allora erano mancati. Elie Wollman e François Jacob avevano focalizzato i propri studi su un batteriofago particolare, il fago β , e sul ceppo lisogeno corrispondente di *Escherichia coli*, K12, caratterizzato da Joshua ed Esther Lederberg: questo ceppo K12 era proprio quello in cui Jacques Monod isolava, dal 1956, mutazioni che perturbavano il processo d'induzione da parte del lattosio. A quel punto era possibile studiare se le varie mutazioni fossero dovute a uno o più geni, localizzarle sul cromosoma batterico e caratterizzare le relazioni fra le varie forme, naturali e mutate, dei geni. Nel 1957, tutto era pronto per la «grande collaborazione».

Caricatura di Francine Lavallé (1957): Monod insegna il principio della permeasi al suo studente Robert Lavallé.



La grande collaborazione

L'esperimento «Pajamo», realizzato da Pardee, Jacob e Monod nel 1958, mette sotto una nuova luce le osservazioni fatte in precedenza dai due biologi francesi



Arthur Pardee, professore americano: uno dei tre protagonisti dell'esperimento Pajamo, nel 1960.

La caratterizzazione dei diversi geni e delle mutazioni del sistema lattosio attraverso i nuovi strumenti della genetica batterica iniziò nel 1957 grazie all'arrivo di Arthur Pardee, professore americano in anno sabbatico, nel laboratorio di Jacques Monod.

Come abbiamo visto, dopo la coniugazione di un batterio «maschio» con un batterio «femmina» si ottengono, per un periodo di qualche ora, organismi portatori di due copie dello stesso gene, ossia organismi diploidi. Arthur Pardee studiò, durante il suo soggiorno, il periodo transitorio e in particolare i geni dopo la coniugazione: quando diverse copie di un gene erano presenti in un batterio, quale di esse dominava?

Nel caso del sistema lattosio, una simile ricerca poteva dare risposta a un certo numero di domande: mutazioni come i^- (che provoca la sintesi permanente di β -galattosidasi, anche in assenza d'induttore) e z^- (che blocca la sintesi di β -galattosidasi) sono dovute allo stesso gene oppure a due geni distinti? Quali sono le caratteristiche di un batterio che possiede due geni i , uno sotto la forma i^+ , che rende il batterio inducibile, e l'altro sotto la forma i^- , che rende il batterio costitutivo? Quale forma genica si rivela dominante?

Per intraprendere questo studio, bisognava prima preparare ceppi di batteri «maschi» e «femmine» portatori delle mutazioni giuste, e poi imparare a misurare la β -galattosidasi nei batteri risultanti dalla coniugazione, dopo aver eliminato specificamente i batteri maschi in eccesso.

Arthur Pardee, aiutato da François Jacob, passò diversi mesi a familiarizzare con il sistema sperimentale. Si rivelò, a detta dei suoi collaboratori, uno sperimentatore senza pari. L'esperimento che ne risultò, chiamato «Pajamo» dalle prime due lettere dei nomi degli autori, è uno dei più famosi nella storia della biologia molecolare (probabilmente, complice anche il fatto che la pronuncia inglese di Pajamo è quasi identica a quella di pigiama). Si tratta infatti non di un solo esperimento, ma di diversi esperimenti, nei quali gli autori seguivano in particolare la comparsa dell'attività della β -galattosidasi in cellule femminili F^- portatrici delle mutazioni z^- e i^- (ossia cellule femmine la cui sintesi di β -galattosidasi sarebbe stata permanente, non inducibile a causa della mutazione i^- , ma bloccata dalla presenza della mutazione z^-), dopo l'incrocio con batteri maschi $z^+ i^+$ (che possono cioè sintetizzare β -galattosidasi, ma solo in presenza dell'induttore).

Quando, poco tempo dopo, i due biologi ottennero un fattore F portatore dei geni z e i del metabolismo del lattosio, gli esperimenti furono più facili: nei batteri maschi F^+ , il fattore F è autonomo (si veda lo schema a p. 22). Quando un batterio femmina si coniuga con un batterio F^+ , riceve necessariamente il fattore F e, di conseguenza, i geni del metabolismo del lattosio che esso porta.

Un messaggero indispensabile

La lunga preparazione necessaria per l'esperimento Pajamo fu ricompensata: i tre ricercatori ottennero due risultati importanti. Il primo fu che, sin dall'ingresso del gene z^+ nel batterio femmina, la sintesi della β -galattosidasi avviene a velocità massima. Spontaneamente si verifica una condizione d'induzione, ma in assenza d'induttore. Questa velocità d'espressione del gene z dopo il suo ingresso nel batterio femmina non fu una sorpresa per François Jacob: con Elie Wollman aveva

osservato quella stessa espressione veloce del profago dopo il suo ingresso in un batterio femmina non lisogeno. Ritrovò così la famosa induzione zigotica/erotica già descritta.

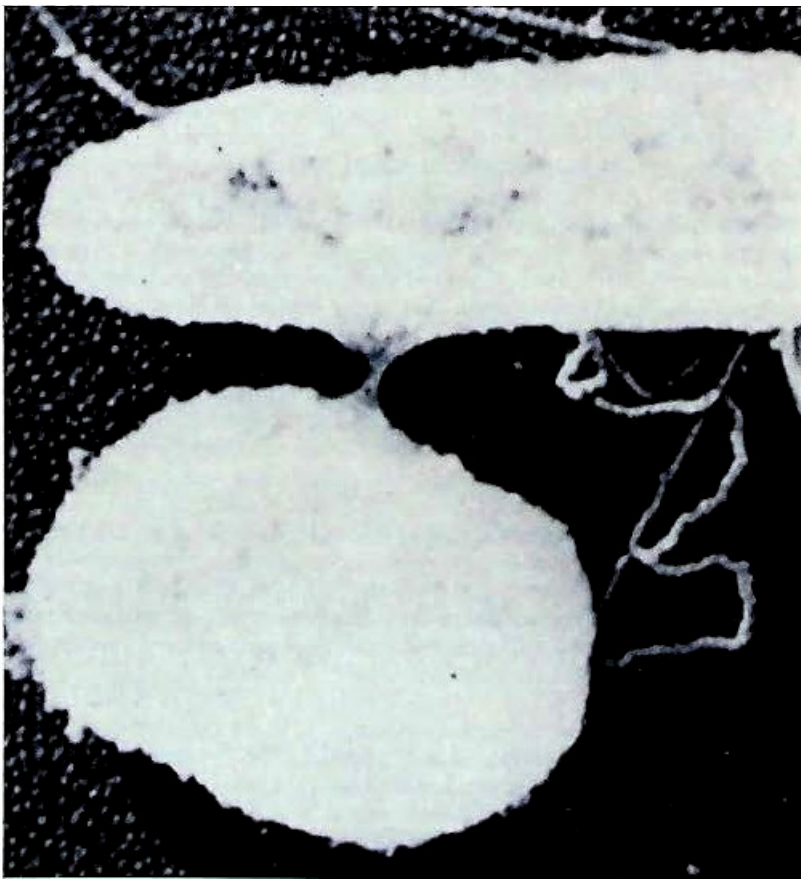
In compenso, questa osservazione stupì Jacques Monod: dopo i lavori di Beadle e Tatum nel 1940, si riconosceva che i geni regolano la sintesi delle proteine e che ogni gene ha sotto la sua «responsabilità» la sintesi di una proteina particolare. Tuttavia, questa regolazione avviene a distanza: prova ne è che, nelle cellule degli organismi superiori, i geni sono contenuti nel nucleo delle cellule, mentre la sintesi delle proteine avviene all'esterno del nucleo, nel citoplasma delle cellule stesse (si veda la figura a p. 33).

Dall'inizio degli anni cinquanta, grazie all'impiego di molecole marcate e a nuovi metodi d'osservazione delle cellule (con la microscopia elettronica) e di frazionamento dei componenti cellulari (per ultracentrifugazione), il ruolo fondamentale dell'RNA nella sintesi delle proteine era stato ampiamente confermato: la sintesi avviene su piccole particelle cellulari, chiamate ribosomi, composte da RNA e proteine. L'ipotesi più semplice supponeva che ogni ribosoma fosse incaricato di sintetizzare una proteina: il ribosoma doveva essere il «banco da lavoro» sul quale una specifica proteina veniva «assemblata».

Eppure, il risultato dell'esperimento Pajano era discordante da questa ipotesi. Con l'aiuto di specialisti di microscopia elettronica, Elie Wollman e François Jacob ottennero alcune immagini della coniugazione batterica: i batteri maschio e femmina non univano le loro membrane per un'ampia superficie, ma costruivano fra loro un ponte molto stretto, che lasciava passare solo il materiale genetico del batterio maschio. Il ponte era troppo sottile perché il contenuto citoplasmatico del batterio maschio passasse nel batterio femmina.

D'altra parte, i semplici dosaggi delle attività enzimatiche dimostravano che le proteine presenti nel batterio maschio, sebbene molto più piccole dei ribosomi, non passavano nel batterio femmina nel corso della coniugazione. Su quali ribosomi avveniva dunque la sintesi di β -galattosidasi dopo la coniugazione, visto che questi non potevano né essere prodotti dal batterio femmina (che, ricordiamolo,

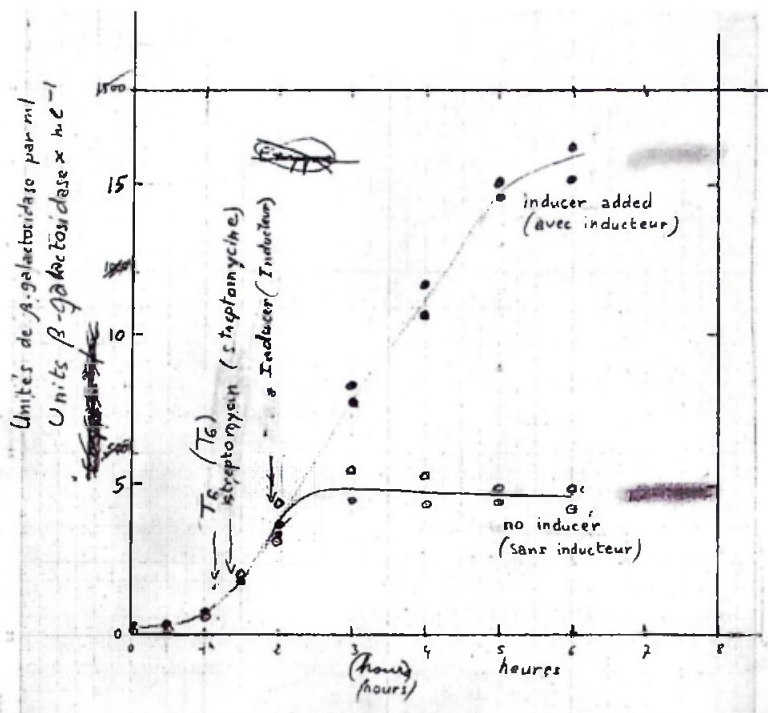
z^+	La sintesi di β -galattosidasi è possibile.
z^-	La sintesi di β -galattosidasi è impossibile.
i^+	La sintesi di β -galattosidasi necessita induzione.
i^-	La sintesi di β -galattosidasi avviene anche senza induzione.



La coniugazione di due batteri, osservata in microscopia elettronica, in cui viene messo in evidenza il «ponte» molto sottile che collega il batterio maschio al batterio femmina durante l'accoppiamento.

L'esperimento Pajamo, dai quaderni sperimentali di Arthur Pardee. Su questa curva disegnata il 25 marzo 1958, si distinguono bene le due fasi dell'attività della β -galattosidasi: l'induzione rapida dell'attività enzimatica dopo l'ingresso del gene z nel batterio accettore, poi l'arresto della sintesi dell'enzima nel giro di due ore, in assenza d'induttore (curva con punti chiari). Il prodotto del gene i trasmesso dal donatore è stato sintetizzato e agisce come un repressore; questa inibizione può essere rimossa aggiungendo l'induttore (curva con punti scuri).

Archivio Istituto Pasteur



era stato selezionato z^- , ossia incapace di sintetizzare da sé la β -galattosidasi), né provenire dal batterio maschio?

Come considerò Jacques Monod in una conferenza che tenne nella grande aula magna dell'Istituto Pasteur nel marzo 1960, esistevano solo due soluzioni: o la β -galattosidasi veniva prodotta direttamente sui geni, oppure esisteva fra i geni e i ribosomi un intermediario a vita breve che conferiva ai ribosomi le loro capacità specifiche di sintesi.

La seconda osservazione sorprendente fatta nel corso dell'esperimento Pajamo si rivelava solo dopo qualche decina di minuti: nei batteri accettori, l'espressione di β -galattosidasi, fino ad allora massima, si arrestava in assenza dell'induttore. La mutazione i^- , che era dominante, diventava recessiva davanti alla forma i^+ del gene proveniente dal cromosoma del batterio donatore: avendo il gene i^+ il sopravvento sul gene i^- , l'espressione della β -galattosidasi nei batteri accettori non era più costitutiva e necessitava l'induzione. Jacques Monod all'inizio cercò d'interpretare queste osservazioni dando al gene i un ruolo particolare nel metabolismo dell'induttore. Tuttavia, sotto l'influenza di François Jacob e del fisico Leo Szilard, in visita al laboratorio, egli accettò l'ipotesi più semplice per spiegare le osservazioni: il gene i dirigeva la produzione di un repressore che bloccava l'espressione del gene della β -galattosidasi. Dopo la coniugazione, l'effetto inibitore compariva solo dopo qualche decina di minuti, il tempo necessario al batterio accettore per sintetizzare il repressore. L'induzione enzimatica quindi non era che una de-repressione, ossia il risultato di una doppia negazione (si veda lo schema a p. 35).

Così, nel giro di pochi mesi, l'esperimento «Pajamo» aveva fornito i suoi due principali esiti: contrariamente a quanto si pensasse, il ribosoma non è responsabile della specificità di sintesi delle proteine. Deve esistere un intermediario di vita breve fra il gene e i ribosomi; questi non sono altro che i banchi di lavoro su cui vengono assemblate le proteine sulla base delle istruzioni fornite dall'intermediario. Inoltre, l'attività dei geni inducibili è inibita da un repressore, e la funzione dell'induttore è di rimuovere questa inibizione.

La costruzione del modello pezzo dopo pezzo

Nessuno di questi risultati era del tutto inaspettato. Nello stesso laboratorio di Jacques Monod, François Gros aveva dimostrato che se si aggiunge ai batteri un composto, il 5-fluoro-uracile, che viene incorporato all'RNA al posto dei costituenti normali, si perturba immediatamente la sintesi di β -galattosidasi: la velocità di questa perturbazione fece pensare all'esistenza di un RNA di vita breve fra il

gene e le proteine, e in effetti l'inibizione avrebbe dovuto essere molto più lenta se gli unici RNA modificati fossero stati quelli dei ribosomi, strutture a basso tasso di rinnovamento. Durante una discussione a Cambridge tra François Jacob, Sydney Brenner e Francis Crick, tutti e tre si accorsero che RNA simili erano già stati osservati da Elliot Volkin e Lazarus Astrachan nello studio della replicazione del batteriofago. Allo stesso modo, l'esistenza di repressori era stata proposta da diversi ricercatori, Henry Vogel, Luigi Gorini, Werner Maas, così come pure dal laboratorio stesso di Jacques Monod, sulla base degli studi sulle vie biosintetiche dei metaboliti essenziali, in particolare quelle degli amminoacidi: l'aggiunta del prodotto terminale di queste vie metaboliche blocca la formazione degli enzimi che a esse partecipano, formando così un anello di retroazione.

Il merito di François Jacob e Jacques Monod va dunque oltre la semplice scoperta di un RNA intermediario fra geni e proteine, o del fenomeno di repressione dell'espressione genica. Esso sta innanzitutto nell'aver dato sostegno e nell'aver precisato passo dopo passo il modello, con una «elegante» combinazione di approccio biochimico e genetico. Sta anche nell'aver proposto che il controllo dell'espressione genica possa avvenire direttamente a livello del cromosoma, attraverso il legame del repressore in prossimità dei geni che esso controlla.

Per dimostrare l'esistenza di RNA messaggeri, François Jacob realizzò, con Sydney Brenner, un esperimento in cui si combinava l'uso di un'ultracentrifuga e di diversi marcatori chimici. Dimostrarono così che, quando il batterio è infettato da un batteriofago, gli RNA trascritti dal materiale genetico del batteriofago si fissano sui ribosomi già presenti nel batterio prima dell'infezione per dirigere la sintesi copiosa delle proteine del batteriofago. Parallelamente, nel laboratorio di Jim Watson, François Gros mise allo stesso modo in evidenza – questa volta in cellule batteriche normali, non infette – una popolazione di RNA a vita breve in grado di fissarsi sui ribosomi (si veda p. 36 per la descrizione puntuale di questi esperimenti).

Il meccanismo di repressione fu anch'esso descritto. La prima tappa era determinare l'obiettivo del repressore: il repressore agiva direttamente sul gene oppure

Qui in basso, un batterio in fase di divisione (a) e una cellula eucariota (b) osservati in microscopia elettronica a trasmissione. Nell'ingrandimento (c) della cellula, si distinguono mitocondri (M), frammenti del reticolo endoplasmatico (R), componenti sulle quali alcuni ribosomi si legano per tradurre determinate proteine, e un microtubulo (MT, si veda anche p. 56).

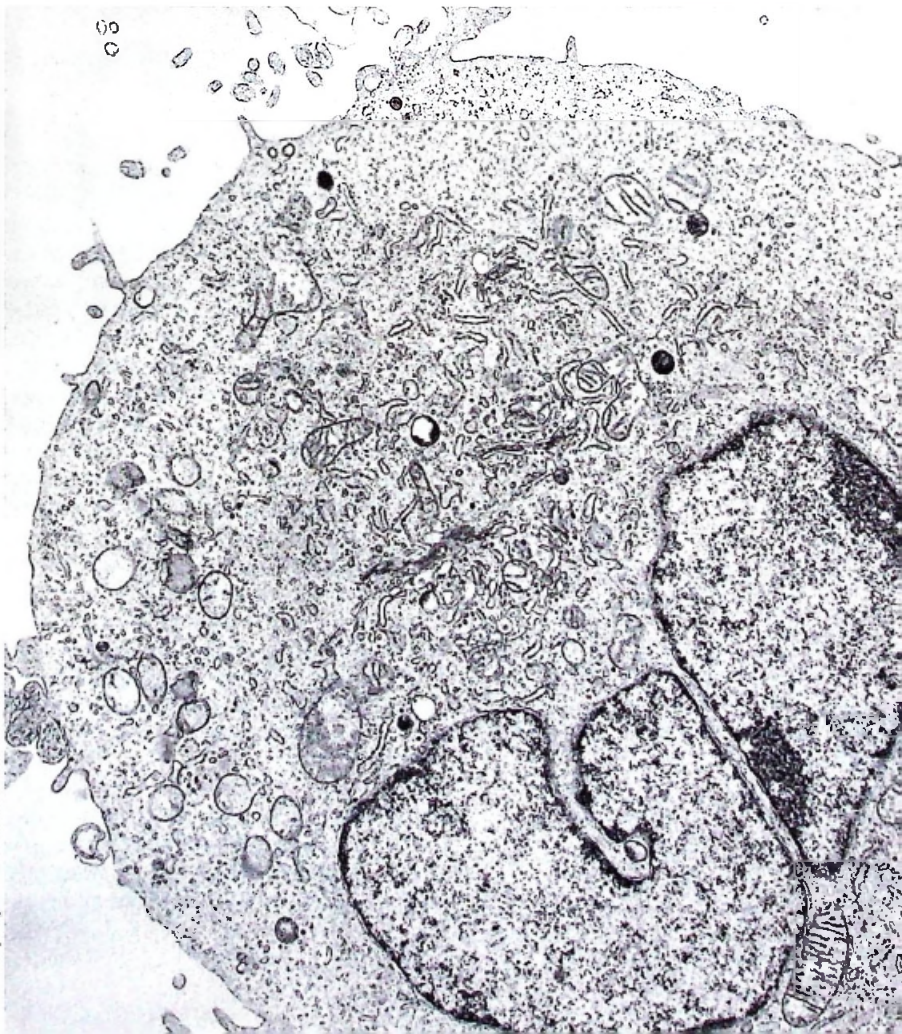
Contrariamente ai batteri, le cellule di organismi superiori hanno un nucleo (N), che contiene il loro materiale genetico (a seconda della sezione di cellula in analisi, può accadere che si osservino, come in questo caso, pieghe della membrana cellulare che danno l'impressione di essere due nuclei). In queste cellule, la sintesi di proteine avviene all'esterno del nucleo, nel citoplasma. Come riescono i geni a controllare la sintesi «a distanza»? Gli scienziati dell'Istituto Pasteur risponderanno a questa domanda con l'RNA messaggero.



Fototeca scientifica - Istituto Pasteur



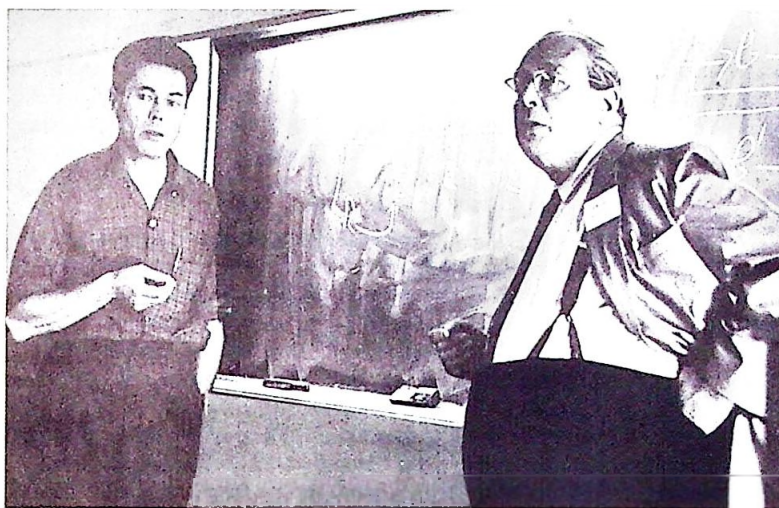
Gracia Raposo-CNRS UMR144 - Istituto Curie



Curriculum di un fisico biologo

Leo Szilard fu uno di quei fisici che, dopo la seconda guerra mondiale, si interessarono allo studio degli organismi viventi: da un lato, la biologia sembrava essere la nuova frontiera delle conoscenze ed era ricca di sviluppi prevedibili, mentre dall'altro quei fisici rifiutavano l'uso militare delle proprie scoperte.

Di origine ungherese, Leo Szilard fu il primo fisico a dimostrare, all'inizio degli anni trenta, la possibilità di una reazione nucleare a catena per la disintegrazione degli atomi radioattivi. All'inizio della seconda guerra mondiale, mise in guardia Albert Einstein sul pericolo di una Germania nazista in possesso dell'arma atomica. La lettera che Einstein scrisse all'allora presidente Franklin D. Roosevelt fu all'origine del Progetto Manhattan per la costruzione della bomba. Leo Szilard si oppose invano, negli ultimi mesi della guerra, all'impiego della bomba contro il Giappone. Egli fu, fino alla morte, un fervente oppositore delle armi nucleari e militò attivamente per il loro controllo e per la loro eliminazione.



Abbandonò la fisica alla fine della guerra dedicandosi allo studio dei batteri e della loro crescita. Contribuì alla caratterizzazione dei meccanismi di regolazione del metabolismo batterico. Mente originale, vulcano d'idee, Leo Szilard lasciò il segno nella neonata biologia molecolare. La sua ultima grande opera fu la partecipazione alla realizzazione, all'inizio degli anni sessanta, dell'Organizzazione europea di biologia molecolare (EMBO).

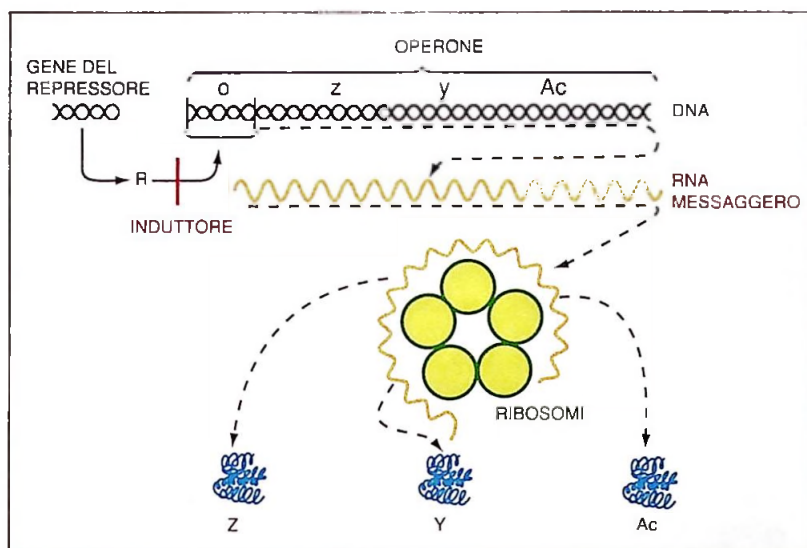
Jacques Monod e Leo Szilard (1898-1964) a Parigi nel 1961. Dopo la seconda guerra mondiale, il fisico Leo Szilard si dedicò alla biologia. Si interessò anche all'esperimento Pajamo e partecipò all'elaborazione delle sue conclusioni.

da qualche altra parte fra il gene e la proteina che ne derivava? Per François Jacob, il repressore doveva agire direttamente sul materiale genetico. Questa conclusione non scaturiva tanto dal sistema lattosio, quanto dall'analogia con il sistema del fago: era l'unico modo per spiegare come un solo repressore potesse bloccare tutte le funzioni del profago e conferire a un batterio lisogeno l'immunità contro i fagi sovrainfettanti. Se questa ipotesi fosse stata vera, sarebbe dovuto esistere un frammento di DNA sul quale il repressore si sarebbe dovuto fissare. Avrebbe quindi dovuto essere possibile isolare, in questa sequenza di DNA, mutazioni che impedissero la sua interazione con il repressore. François Jacob si rese conto allora che tali mutazioni erano già state descritte nel caso del batteriofago temperato, senza che le loro proprietà fossero analizzate più approfonditamente. Jacob e Monod cercarono quindi – e trovarono – mutazioni simili nel sistema lattosio, e denominarono «operatore» la sequenza di DNA corrispondente.

Il fenomeno dell'inducibilità non riguarda solo il gene della β -galattosidasi, z , ma anche quello della permeasi, y , e come è stato dimostrato in tempi più recenti, anche un terzo gene che regola la sintesi di una acetilasi. Come spiegare che il repressore, fissandosi a una sequenza unica, l'operatore, può controllare simultaneamente l'espressione di tre geni? L'ipotesi più semplice stava nell'immaginare che questi geni venissero copiati sotto forma di un'unica molecola di RNA messaggero e che il repressore, fissandosi sull'operatore posto a monte di quei geni, impedisse simultaneamente la loro espressione. François Jacob e Jacques Monod diedero all'insieme dei geni controllati da uno stesso operatore e copiati, «trascritti», sotto forma di un unico RNA messaggero, il nome di «operone», che sarà poi il nome dell'intero modello. Il già noto raggruppamento sul cromosoma da parte dei geni che intervengono in una stessa via metabolica acquistava un senso con l'esistenza degli operoni.

Dal modello dell'operone alla sua generalizzazione

Un altro merito del gruppo francese di biologia molecolare fu di aver dato al modello dell'operone un valore generale. Gli scienziati stessi se n'erano convinti dopo la scoperta che gli stessi principi di regolazione spiegano il controllo del fago β , la sua repressione allo stato lisogeno e la sua de-repressione al momento



Il modello dell'operone come fu presentato dai suoi scopritori negli anni sessanta. Un operone è un'insieme di geni (qui z, y, Ac) regolati nello stesso modo. Il repressore R si fissa sull'operatore o e impedisce così l'espressione dei geni dell'operone. Quando l'induttore blocca il repressore, i geni dell'operone vengono trascritti in una molecola unica di RNA messaggero, che viene poi tradotta sui ribosomi in proteine (Z, Y, Ac). La natura del repressore (RNA o proteina) non è precisata in questo schema.

dell'induzione. Di nuovo, l'esperimento Pajamo fu la molla che fece scattare tutto, rivelando l'analogia fra i due sistemi. L'espressione rapida della β -galattosidasi al momento dell'ingresso del gene z^- in batteri z^- è analoga all'induzione zigotica del profago quando entra in un batterio non lisogeno. L'idea di un repressore che potesse mantenere il profago in condizione inattiva e che fosse responsabile dei fenomeni d'immunità era già stata proposta da Elie Wollman e François Jacob: solo un'azione diretta del repressore a livello del DNA del fago avrebbe potuto spiegare l'inibizione totale delle numerose funzioni espresse dal materiale genetico del fago. L'analogia fra i due sistemi contribuì in questo modo all'elaborazione del modello. Come abbiamo visto, i diversi tipi di mutazioni la cui esistenza e le cui proprietà confermano il modello di regolazione vennero trovati in uno o nell'altro sistema.

Attraverso l'analisi dei lavori di altri gruppi, come pure attraverso gli studi che essi stessi compivano, in collaborazione con Georges Cohen, su altri sistemi genetici come l'operone triptofano – l'operone responsabile della sintesi dell'amminocido triptofano – Jacques Monod e François Jacob confermarono la generalità del modello che proponevano. A partire dal 1959, essi introdussero una distinzione e una gerarchia fra due categorie di geni: i geni strutturali, il cui ruolo è permettere la produzione dei costituenti cellulari, enzimi, proteine, e i geni regolatori la cui «sola» funzione è controllare l'azione dei geni strutturali, e formano il programma genetico degli organismi viventi.

Sebbene i risultati dell'esperimento Pajamo, la descrizione dell'operatore o la distinzione fra geni strutturali e geni regolatori fossero già pubblicati, il modello dell'operone non fu completamente svelato e non divenne celebre fino al 1961, grazie alla pubblicazione sul «Journal of Molecular Biology» di un articolo stranamente lungo per una rivista scientifica (quasi 40 pagine): questo articolo presentava il sistema lattosio e il modello dell'operone, e descriveva tutti i dati, in particolare quelli genetici, a sostegno del modello. L'articolo proponeva l'esistenza dell'RNA messaggero e il suo ruolo d'intermediario fra i geni e le proteine. Nelle conclusioni, gli autori introdussero, per la prima volta, la nozione di «programma genetico».

Lo stesso anno, i risultati del gruppo dell'Istituto Pasteur furono presentati al congresso di Cold Spring Harbor vicino a New York, luogo di riunione preferito dai biologi molecolari. L'importanza dei loro risultati era già riconosciuta, al punto che l'onore di tenere la conferenza di chiusura fu fatto a François Jacob e a Jacques Monod. Nel corso della conferenza, essi generalizzarono le osservazioni fatte sui batteri all'insieme di tutti gli organismi viventi, e proposero i loro modelli come base per capire le variazioni dell'espressione genica indotte dagli ormoni o osservate nel corso del differenziamento cellulare e dello sviluppo embrionale.

Dimostrarono essi stessi come la combinazione semplice di modelli elementari di regolazione porti variazioni stabili e irreversibili dell'espressione genica, come quelli osservati nel differenziamento cellulare.

Trasposone contro operone



Barbara McClintock ricevette il premio Nobel per la medicina e per la fisiologia nel 1983 per la sua scoperta dei «trasposoni», ossia della mobilità dei geni all'interno dei cromosomi. Nel 1961, poco dopo la pubblicazione del modello dell'operone di François Jacob e Jacques Monod, ella rivendicò, in un articolo sull'«American Naturalist», la scoperta dei meccanismi di regolazione dell'espressione genica: secondo Barbara McClintock, lo spostamento dei trasposoni spiegava la variazione di espressione dei geni nel corso del differenziamento cellulare e dello sviluppo embrionale. Anche se l'attività dei geni può effettivamente essere modificata dallo spostamento dei trasposoni, le ricerche seguenti non confermarono la sua ipotesi, favorendo invece quella dell'operone, proposta dal gruppo francese.

Come dimostrare l'esistenza di un RNA messaggero?

Come abbiamo visto, l'esperimento Pajamo aveva demolito il modello secondo cui un gene permetterebbe la sintesi di un tipo particolare di ribosomi, che servirebbero da sito di assemblaggio per la produzione di una certa proteina. Osservazioni precedenti suggerivano che l'RNA che costituisce i ribosomi non potesse essere responsabile della sintesi di proteine specifiche: la sua composizione in nucleotidi è chiaramente costante in organismi diversi, e non ha relazioni con quella del DNA.

D'altra parte, Jacques Monod e François Jacob dimostrarono, in collaborazione con Arthur Pardee e Monica Riley che, dal momento in cui un gene viene distrutto, la sintesi della proteina corrispondente (in questo caso, la β -galattosidasi) si interrompe (la distruzione era prodotta dall'assorbimento di fosforo 32 - isotopo radioattivo - nei nucleotidi che costituiscono il gene). La rapidità di questo processo suggeriva ancora una volta che i geni controllassero direttamente la sintesi delle proteine, e quindi i ribosomi. Bisognava dunque immaginare l'esistenza di un intermediario di vita breve fra i geni e i ribosomi. Lo stesso problema si poneva nel caso delle cellule eucariote. Infatti, nelle cellule eucariote, i geni racchiusi nel nucleo non possono comunicare direttamente con i ribosomi, posti all'esterno del nucleo, se non attraverso un intermediario. Perché non avrebbe dovuto esserci un sistema analo-

go anche nei batteri? L'intermediario doveva essere probabilmente un RNA: in caso d'infezione del batterio da parte di un batteriofago, la sintesi delle proteine batteriche si arresta per far posto alla sintesi delle proteine del fago. Ora, questo cambiamento è accompagnato dalla produzione di una piccola quantità di RNA a vita breve, la cui composizione corrisponde a quella del DNA del fago.

Questo insieme di osservazioni condusse a un modello abbastanza semplice: doveva esistere, fra il DNA che costituisce i geni e i ribosomi, un RNA intermediario effimero, che poco tempo dopo fu chiamato RNA messaggero.

Questo RNA viene copiato sui geni e trasporta ai ribosomi le istruzioni che consentono loro di sintetizzare la proteina corrispondente. L'immagine che venne presto utilizzata per descrivere questo modello fu quella del mangianastri, in cui il ribosoma sarebbe la testina di lettura, e l'RNA il nastro magnetico.

Questo schema risolveva bene le contraddizioni sperimentali: tuttavia, bisognava provarlo. Ma che cosa vuol dire «provarlo»? Secondo i biologi molecolari, due serie di esperimenti hanno dimostrato la verità di questo schema in modo definitivo: quelli realizzati da Sydney Brenner, François Jacob e Matthew Meselson da un lato, e quelli di François Gros, H. Hiatt, Walter Gilbert, C. Kurland, R. Riseborough e Jim Watson dall'al-

AN UNSTABLE INTERMEDIATE CARRYING INFORMATION FROM GENES TO RIBOSOMES FOR PROTEIN SYNTHESIS

By DR. S. BRENNER

Medical Research Council Unit for Molecular Biology, Cavendish Laboratory,
University of Cambridge

DR. F. JACOB

Institut Pasteur, Paris

AND

UNSTABLE RIBONUCLEIC ACID REVEALED BY PULSE LABELLING OF ESCHERICHIA COLI

By Drs. FRANCOIS GROS and H. HIATT

The Institut Pasteur, Paris

DR. WALTER GILBERT

Departments of Physics, Harvard University

AND

DR. C. G. KURLAND, R. W. RISEBROUGH and DR. J. D. WATSON

The Biological Laboratories, Harvard University

WHEN *Escherichia coli* cells are infected with T even bacteriophage particles, synthesis of host proteins stops¹, and much if not all new protein synthesis is phage specific². This system thus provides an ideal model for observing the synthesis of new proteins following the introduction of specific information. In particular, we should expect the appearance

During these years, evidence³ accumulated that the sites of much, if not all, protein synthesis are the ribosomal particles, and it was thought most likely that ribosomal RNA was genetically specific, with each ribosome possessing a base sequence which coded for a specific amino-acid sequence (one ribosome-one protein hypothesis). Direct verification

tro, pubblicati contemporaneamente sul numero di «Nature» del 13 maggio 1961.

Tuttavia, la domanda rimane: da dove viene la forza dimostrativa delle due serie di esperimenti? E ci si può anche domandare: come si passa da un insieme di supposizioni a quello che la comunità scientifica considera una dimostrazione?

La prima serie di esperimenti, intrapresi al California Institute of Technology di Pasadena (Caltech), mirava ad analizzare una delle conseguenze del modello proposto: se i ribosomi sono i banchi di lavoro su cui l'RNA messaggero dirige la sintesi di questa o quella proteina, un brusco cambiamento nella sintesi delle proteine – come ne avvengono quando un batteriofago infetta un batterio – non lascerebbe tempo sufficiente alla sintesi di nuovi ribosomi. I vecchi ribosomi già presenti nella cellula batterica dovrebbero quindi associarsi ai nuovi RNA messaggeri per realizzare la sintesi delle proteine del batteriofago: i ribosomi verrebbero «riprogrammati». Doveva quindi essere possibile isolare, in quei batteri, ribosomi vecchi associati a nuove molecole di RNA o a nuove proteine in corso di sintesi.

La forza di questi esperimenti derivava soprattutto dall'eleganza delle tecniche utilizzate per la loro realizzazione. Si mettevano in evidenza molecole di RNA e proteine di nuova sintesi, in modo abbastanza classico, inserendo nei batteri, per tempi brevi, precursori di nucleotidi o di amminoacidi in cui un isotopo stabile era stato sostituito da un isotopo radioattivo, per esempio lo zolfo 32 rispetto allo zolfo 35. I ribosomi già presenti nella cellula venivano marcati con isotopi pesanti, il che consentiva poi, grazie all'ultracentrifugazione, di separarli dagli eventuali ribosomi che potevano essere sintetizzati dopo il cambiamento del

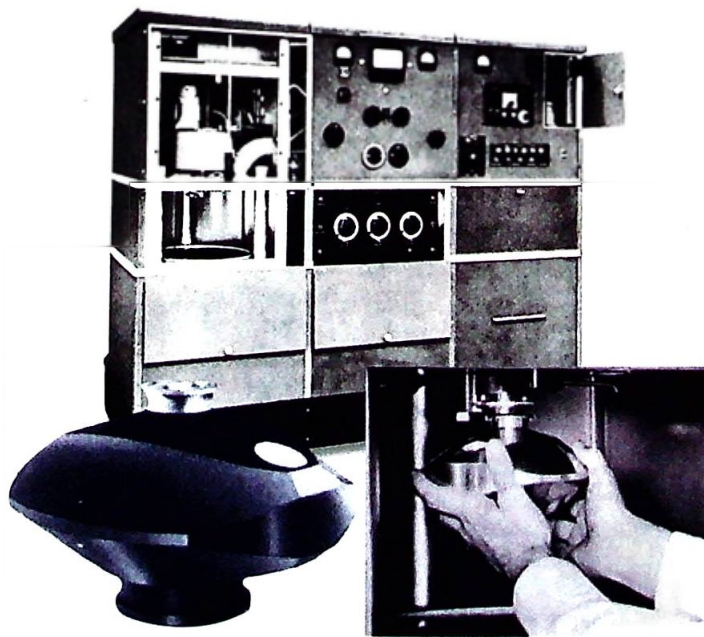
segue a pag. 38

Separare i ribosomi pesanti da quelli normali

Gli esperimenti di Sydney Brenner, François Jacob e Matthew Meselson si fondavano sulla possibilità di separare i ribosomi normali dai ribosomi detti pesanti (poiché contengono carbonio 13 e azoto 15 al posto del carbonio 12 e dell'azoto 14). Questa separazione non avveniva con l'aiuto della differenza di massa (che era minima), ma della differenza di densità.

Il sistema di centrifugazione utilizzato è particolare: la centrifugazione avviene a velocità altissima (37.000 giri al minuto, ossia più di 600 giri al secondo) per tempi molto lunghi (diverse decine di ore). Si è quindi in una condizione detta di equilibrio: la posizione delle diverse molecole nel tubo di centrifugazione non cambierebbe anche se si prolungasse la centrifugazione di qualche giorno. Si potrebbe credere che, durante un simile esperimento, a causa dell'intensità della forza centrifuga, tutte le molecole si trovino sul fondo della cuvetta di centrifugazione. Non è così, perché la cuvetta è riempita di una soluzione di cloruro di cesio, un sale pesante che è esso stesso sensibile alla centrifugazione e forma, nella cuvetta di centrifugazione, un gradiente di densità lungo il quale si ripartiscono i ribosomi pesanti e leggeri, e gli RNA liberi.

Il principio di tale separazione è notevole: era stato messo a punto appena quattro anni prima della separazione dei ribosomi, da Matthew Meselson e Franklin Stahl, per separare le catene di nuova sintesi di DNA dalle catene originarie sulle quali esse venivano copiate e così confermare il modello di replicazione del DNA proposto pochi anni prima da Jim Watson e Francis Crick. La bellezza di tale esperimento colpì tutti gli osservatori: era il punto di convergenza fra una tecnologia sofisticata e un modello semplice. Esso convinse la comunità scientifica del valore del modello di replicazione del DNA e divenne presto uno degli esperimenti emblematici della biologia molecolare, uno degli esperimenti più citati nelle opere divulgative e nei manuali scolastici.



Un'ultracentrifuga analitica e il suo rotore, nel quale vengono inseriti tubi di centrifugazione, in posizione simmetrica rispetto all'asse di rotazione.

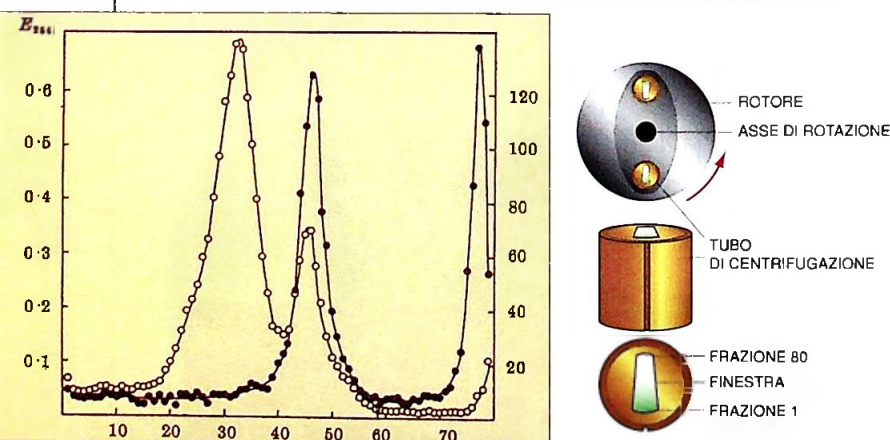
Dove si dimostra che i ribosomi sono solo uno strumento dell'espressione dei geni in proteine

(Esperimento realizzato da Sydney Brenner)

Per dimostrare che i ribosomi non vengono rinnovati ogni volta che il batterio deve sintetizzare nuove proteine, ma vengono invece «riprogrammati», Sydney Brenner, François Jacob e Matthew Meselson separarono i ribosomi vecchi dagli altri composti presenti nei batteri e osservarono se le nuove proteine in via di sintesi erano legate a quei ribosomi.

I batteri erano coltivati in presenza di isotopi pesanti incorporati nei ribosomi. Poi, al momento dell'infezione, si aggiungevano zolfo radioattivo (S^{35}), che andava a incorporarsi nelle proteine in corso di sintesi, e un mezzo di coltura che non conteneva più isotopi pesanti. Ai batteri veniva quindi fatta subire la lisi e poi la centrifugazione. Dopo il trattamento, il contenuto della cuvetta di centrifugazione veniva diviso in circa 80 frazioni. Le prime erano quelle di maggior densità.

Si determinava la posizione dei ribosomi lungo il gradiente (curva con punti bianchi) misurando l'assorbimento, da parte delle diverse frazioni, di una luce ultravioletta a lunghezza d'onda di 254 nanometri. Essa veniva assorbita dalle proteine e dai loro acidi nucleici, ma poiché i ribosomi sono i composti più abbondanti nei batteri, erano questi ultimi a essere messi in evidenza. Si osservavano due picchi che, secondo esperimenti precedenti, corrispondono alla forma attiva (a destra) e inattiva (a sinistra) dei ribosomi. Le posizioni di questi due picchi sono esattamente quelle che ci si aspettava per i ribosomi pesanti. La radioattività misurata nelle diverse frazioni (curva con punti neri) corrisponde alle proteine sintetizzate, nelle quali è contenuto lo zolfo radioattivo. In tale gradiente, le proteine, che hanno bassa densità, sono normalmente localizzate nelle ultime frazioni (a destra sul grafico). Ora, in questo modo si osserva un picco di radioattività verso la metà del gradiente, che coincide con il picco dei ribosomi attivi: corrisponde quindi alle proteine in corso di sintesi, sempre attaccate ai ribosomi. I ribosomi pesanti sono vecchi ribosomi, poiché sono marcati da isotopi pesanti aggiunti al campione prima dell'inizio dell'infezione. Questo esperimento dimostra quindi che le proteine vengono sintetizzate su ribosomi vecchi che esistevano già prima dell'infezione: la sintesi di nuove proteine non esige la sintesi di nuovi ribosomi.



A sinistra, distribuzione dei ribosomi pesanti, quindi vecchi (○), nel gradiente di densità, e delle proteine di nuova sintesi (●). Il picco che corrisponde alle proteine in corso di sintesi rientra nelle stesse frazioni di quello relativo ai ribosomi pesanti attivi: le proteine quindi sono sintetizzate sui ribosomi vecchi, e non su nuovi ribosomi. Il tubo di centrifugazione (a destra) ha una finestra che consente di controllare la formazione del gradiente. Le prime frazioni analizzate, quelle più lontane dall'asse di rotazione e dal rotore, sono quelle più dense.

programma di sintesi proteica (si veda la finestra a p. 37). L'ultima tappa consisteva nella determinazione delle condizioni di centrifugazione che consentissero di stabilizzare la struttura dei ribosomi, come pure la loro associazione con gli RNA messengeri e le proteine di nuova sintesi.

Il risultato di tali esperimenti era chiaro: i nuovi RNA messengeri, come le nuove proteine sintetizzate durante l'infezione, sono presenti nelle frazioni del gradiente che corrispondono ai ribosomi «pesanti», prodotti ben prima dell'infezione (poiché la massa del ribosoma è molto più grande di quella dell'RNA messaggero e delle proteine di nuova sintesi, la loro posizione sul gradiente è fissata dal ribosoma). Inoltre, nel corso degli stessi esperimenti, Sydney Brenner e i suoi collaboratori confermarono che non aveva luogo alcuna sintesi di nuovi ribosomi durante l'infezione da batteriofago. Così, il merito di Sydney Brenner e di François Jacob non era di aver messo a punto una nuova tecnologia (già impiegata quattro anni prima per dimostrare il processo di replicazione del DNA), ma di averla utilizzata per raggiungere un obiettivo nuovo. Tale pratica era piuttosto normale per François Jacob e per la scuola francese di biologia molecolare. L'astuzia fondamentale nell'intrufolarsi in una tecnica elegante e ben sperimentata sta nel far ricadere sui nuovi esperimenti tutto il valore dimostrativo che era stato attribuito ai primi esperimenti.

L'approccio utilizzato da François Gros e dai suoi collaboratori era diverso: essi marcavano gli RNA per tempi brevi con precursori radioattivi dei nucleotidi, separavano i diversi RNA a

Nella pagina a fronte, da sinistra a destra, in primo piano, Max Delbrück e Gunther Stent; in secondo piano, François Jacob, Matthew Meselson, Ronald Rolfe e Sydney Brenner nel giardino di Delbrück, a Pasadena, nel giugno 1960.

seconda delle loro dimensioni e gli RNA liberi da quelli legati ai ribosomi, attraverso un'altra tecnica di centrifugazione, più semplice, detta «in gradiente di saccarosio» (anch'essa messa a punto poco tempo prima).

Le conclusioni di questi esperimenti indicano che esiste una popolazione eterogenea di RNA a vita breve. Questi RNA sono molto più fragili degli RNA ribosomiali. Si fissano sui ribosomi e permettono la sintesi delle proteine. RNA simili si trovano sia nelle cellule batteriche infettate da batteriofagi, sia in cellule batteriche normali.

Nonostante una certa confusione sulle dimensioni degli RNA e delle sub-unità ribosomiali, questa seconda serie di esperimenti completò quella condotta da Sydney Brenner, François Jacob e Matthew Meselson. Grazie alla somiglianza fra i risultati ottenuti, essa annientava una critica che avrebbe potuto essere mossa alla prima serie di esperimenti: osservando la sintesi delle proteine in condizioni particolari – quando un batteriofago sconvolge a proprio vantaggio la macchina della sintesi batterica – non si rischia forse di osservare una sintesi «anormale» delle proteine, cioè diversa da quella che si riscontrerebbe in una cellula «normale», non infetta? François Gros e i suoi collaboratori dimostravano che non era così.

La riuscita di tali esperimenti non era del tutto sicura. François Jacob ha fatto una descrizione pittoresca dell'esperimento condotto al Caltech ne *La statua interiore*. Ogni speranza sulla riuscita degli esperimenti sembrava perduta a causa dell'instabilità della struttura dei ribosomi quando, all'ultimo momento prima del loro ritorno in Europa, Sydney Brenner ebbe una nuova idea: propose di aggiungere del magnesio per stabilizzare i ribosomi come pure i loro complessi con l'RNA. Da quel momento, tutto andò a meraviglia e i numeri dei colpi che lentamente si sommarono sul contatore di radioattività producevano esattamente le curve attese.

Si era all'inizio dell'estate del 1960. Sullo schermo del televisore che Sydney Brenner e François Jacob guardavano durante i lunghi tempi morti della centrifugazione passavano in quel periodo le immagini della campagna elettorale per le elezioni presidenziali americane. Il mondo, come noi lo conosciamo oggi, e come sarà domani, è probabilmente la conseguenza degli sforzi disperati di Sydney Brenner e di François Jacob per imparare a usare proficuamente la centrifugazione e vincere l'instabilità delle molecole biologiche, come pure del duello che si consumava allora sul piccolo schermo fra John F. Kennedy e Richard Nixon.



Le alterne fortune del modello dell'operone

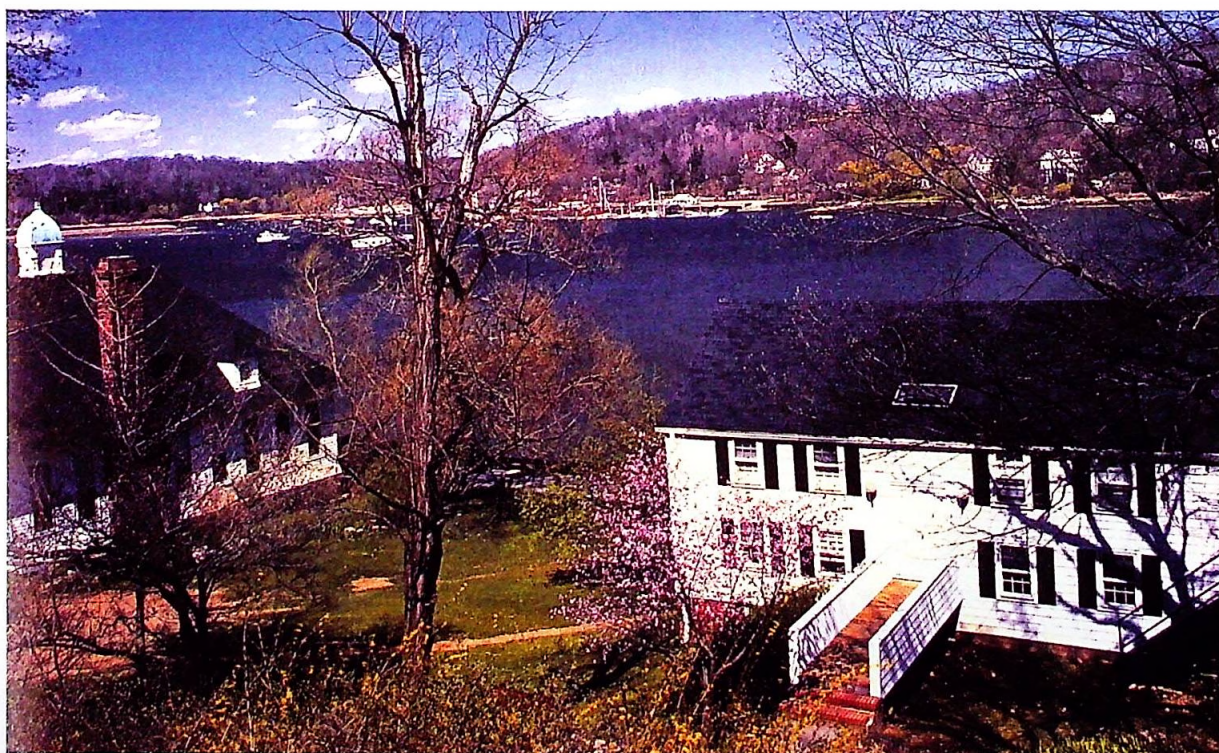
Dopo i primi entusiasmi il modello dell'operone diventa, per molti biologi, l'archetipo dei modelli riduzionisti, e il suo valore non sarà riconosciuto fino agli anni novanta

L'edificio Wawepex di Cold Spring Harbor in cui François Jacob e Jacques Monod presentarono i loro risultati nel 1961, durante l'omonimo congresso internazionale annuale. Questo luogo di riunione era uno dei preferiti dai biologi molecolari dell'epoca.

L'accoglienza riservata al modello fu entusiastica, come dimostrano il grande numero di citazioni, nella letteratura scientifica, dell'articolo pubblicato sul «Journal of Molecular Biology» e degli articoli di Cold Spring Harbor. Le ragioni di questo successo furono due: i risultati ottenuti erano di grande eleganza e mettevano fine a una lunga attesa da parte della comunità scientifica.

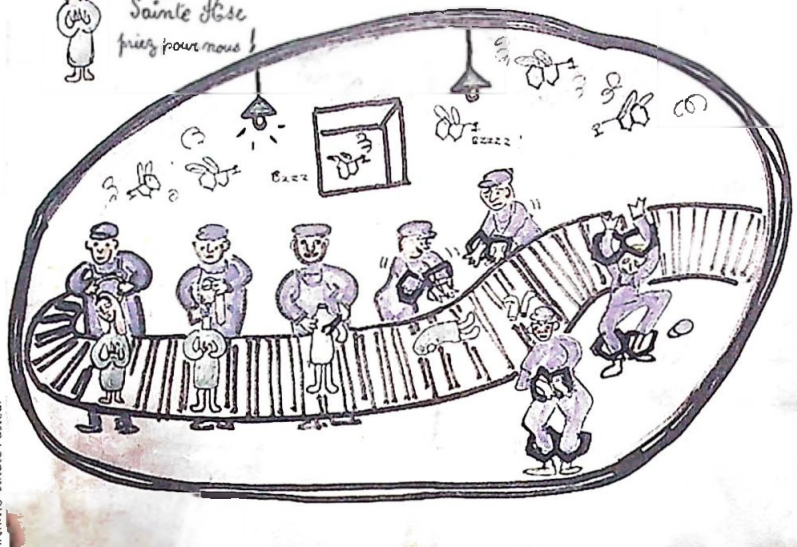
In effetti, tutti riconoscono che i risultati del gruppo francese siano frutto dell'attenta combinazione fra le tecniche biochimiche e genetiche più all'avanguardia. La presentazione stessa dei risultati era curata, scritta in un inglese eccellente; quello di Jacques Monod, di madre americana. Questi articoli erano tuttavia atipici nell'insieme delle pubblicazioni scientifiche: i loro autori non si accontentarono di una presentazione fredda e distaccata dei risultati sperimentali, ma li organizzarono in modo logico e «cartesiano», spingendo così il lettore a convenire con le loro conclusioni.

Al di là della finezza della dimostrazione, gli stessi risultati suscitarono gran-



1953 "Feedback".

La tryptophane
Sainte Ase
priez pour nous!



silence on raythionne !!



de impressione. La scoperta dell'RNA messaggero permise finalmente di descrivere le relazioni fra le tre grandi classi di macromolecole depositarie delle informazioni presenti negli organismi viventi: DNA, RNA e proteine. L'esistenza dell'RNA messaggero fu confermata poco dopo nei batteri e dimostrata negli organismi superiori; in questi ultimi, tuttavia, la sua stabilità è molto più alta che nei batteri.

Così, lo schema semplice proposto da Jacques Monod e François Jacob sostituì un insieme eterogeneo d'ipotesi più o meno incoerenti. Aggiungiamo che la scoperta del repressore chiudeva anche il ciclo degli scambi fra macromolecole biologiche (acidi nucleici e proteine), dimostrando come le proteine possano, a loro volta, interagire direttamente con il DNA per modulare la propria espressione.

Soprattutto, però, il modello dell'operone fu il primo modello preciso, verosimile, che dimostrasse come l'attività dei geni possa essere regolata, in particolare sotto l'azione dei fattori ambientali. Fornì gli strumenti per caratterizzare i fenomeni che avvengono nel corso dell'embriogenesi degli organismi superiori. Gli embriologi non si sbagliarono: nonostante le reticenze mostrate da molti di essi nei confronti dell'approccio riduzionista dei biologi molecolari, essi salutarono i risultati del gruppo francese come la prima tappa verso la comprensione dello sviluppo embrionale a livello molecolare.

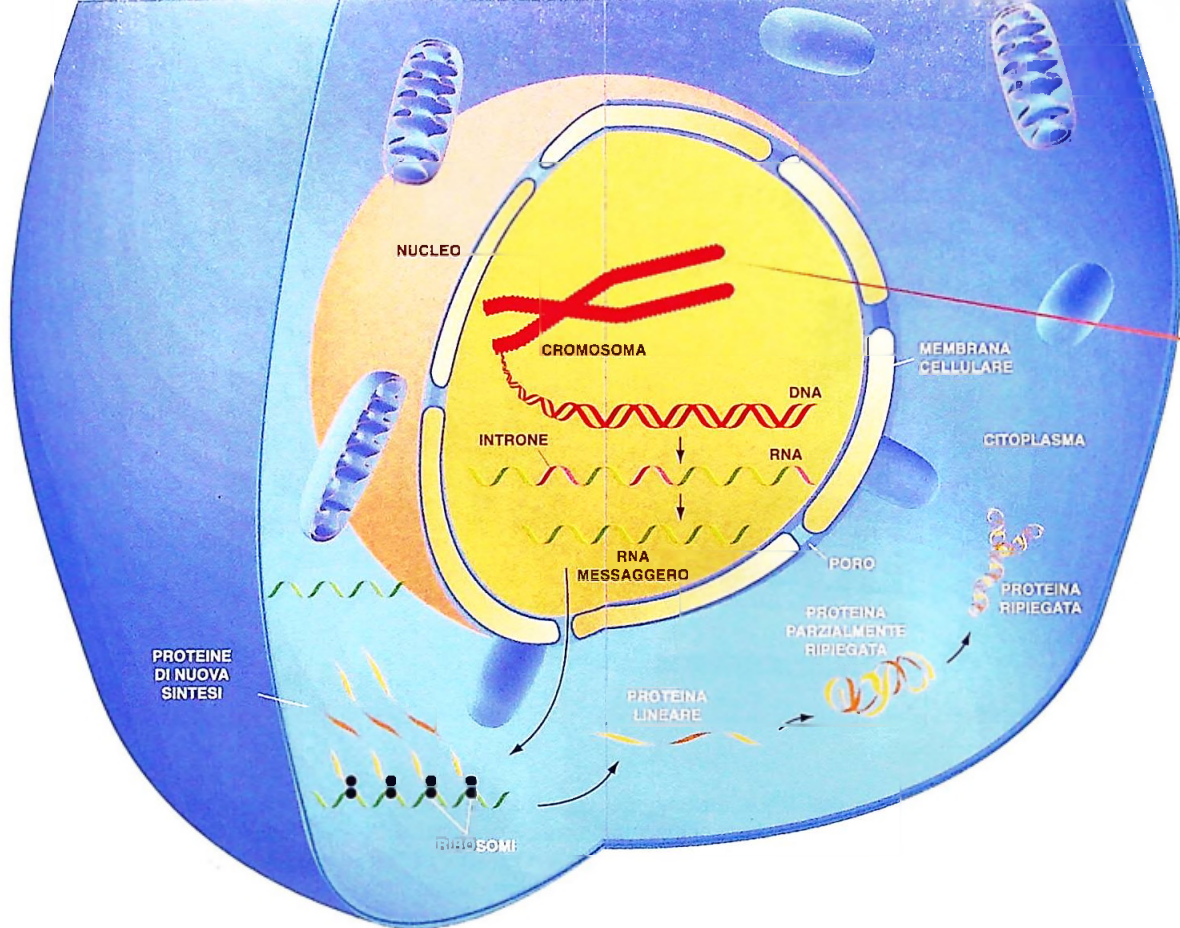
Il modello venne subito rimesso in discussione

Tuttavia, la luna di miele non durò. Presto il modello dell'operone venne criticato, e la sua generalità negata; si proposero altri modelli. Si dovettero attendere gli anni novanta perché l'importanza dei risultati ottenuti dal gruppo dell'Istituto Pasteur venisse pienamente riconosciuta.

L'atteggiamento nei confronti del modello dell'operone è legato alle trasformazioni della biologia nel corso di questi ultimi quarant'anni. Caratterizzare le critiche che gli furono rivolte o la riconoscenza tardiva che alla fine ricevette permette di capire in che cosa la biologia attuale derivi dalla biologia molecolare degli anni sessanta, ma allo stesso tempo ne differisca.

Il modello dell'operone, così come fu presentato all'inizio degli anni sessanta, conteneva un certo numero di errori e imprecisioni. Per esempio, la posizione sul cromosoma batterico dei diversi elementi genetici che formano l'operone lattosio non era corretta. Inoltre, mancava un elemento genetico essenziale, il «promotore»: una sequenza di DNA sulla quale si fissa un enzima, l'RNA polimerasi, che trascrive il DNA in RNA messaggero; le caratteristiche di questo promotore sarebbero state descritte dal gruppo dell'Istituto Pasteur solo nel

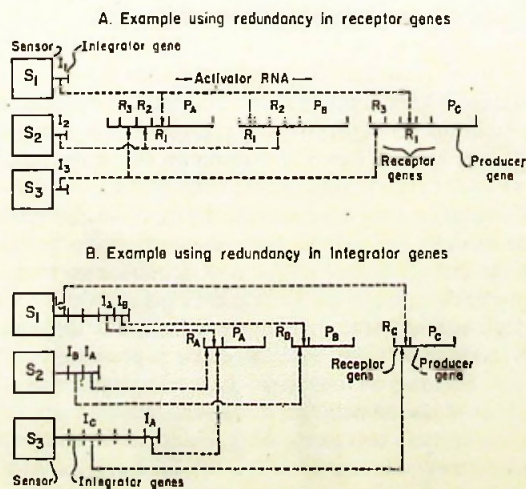
A sinistra, Francine Lavallé illustra la regolazione della sintesi di un enzima, «Sainte Ase», da parte del prodotto finale della reazione che esso catalizza, il triptofano (uno dei 20 amminoacidi che compongono le proteine, qui rappresentato con ali e una chiave).
A destra, Francine Lavallé ricorda il duro trattamento che si fa subire ai batteri per recuperarne i componenti: essi vengono disintegrati con un apparecchio a ultrasuoni.

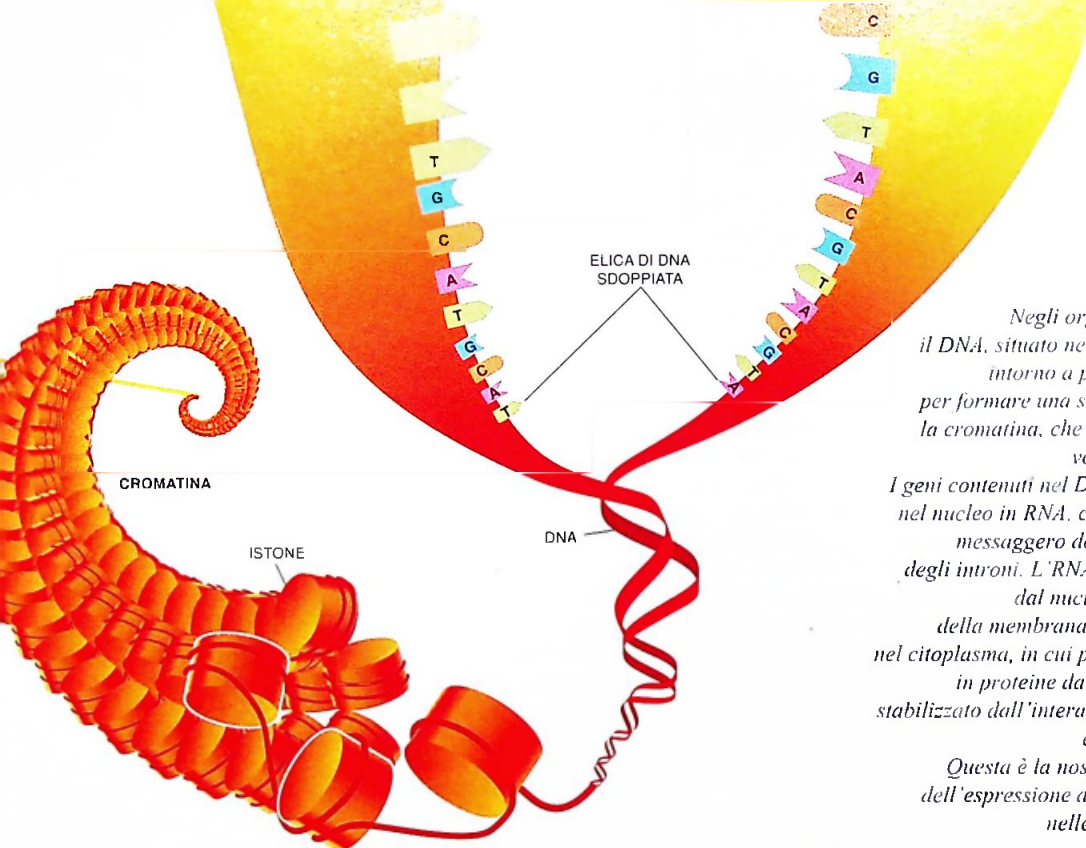


1964. Allo stesso modo, gli effetti di polarità saranno descritti e compresi solo successivamente: in un operone, un gene situato sul lato in cui avviene la sintesi dell'RNA messaggero ha più possibilità di generare una proteina rispetto a un gene situato all'estremità opposta dell'operone, poiché il ribosoma può accidentalmente staccarsi dall'RNA messaggero che esso trascrive. Soprattutto, nel 1961, si pensò che il repressore fosse un RNA; divenne la proteina regolatrice che noi oggi conosciamo solo più tardi. D'altra parte, la sua purificazione,

Fenomeno di moda

Nel 1969, Roy Britten ed Eric Davidson proposero sulla rivista «Science» il loro modello di regolazione genetica. L'origine di questa rimessa in discussione fu la scoperta che una quantità notevole di RNA contenuto nel nucleo delle cellule eucariote non passa nel citoplasma (oggi sappiamo che questi RNA corrispondono agli introni, che vengono eliminati alla maturazione degli RNA messaggeri). Qui a lato, il modello di Roy Britten e Eric Davidson; essi distinguevano quattro tipi di geni: i geni produttori – l'equivalente dei geni strutturali –, i geni recettori, i geni integratori – che permettono la sintesi di RNA attivatori – e i geni sensori. A partire da questi dati, elaborarono un modello complesso, che attribuiva agli RNA un ruolo più importante nella regolazione. Questo modello ottenne un grande successo. Oggi, non ne rimane nulla. Il favore con cui fu accolto era probabilmente dovuto alla notorietà di Eric Davidson. Tuttavia, il successo che ebbe si può spiegare solo con la considerazione minima in cui era tenuto, alla fine degli anni sessanta, il modello dell'operone.





Negli organismi superiori, il DNA, situato nel nucleo, è avvolto intorno a proteine, gli istoni, per formare una struttura compatta, la cromatina, che si organizza a sua volta in cromosomi. I geni contenuti nel DNA sono trascritti nel nucleo in RNA, che matura in RNA messaggero dopo l'eliminazione degli introni. L'RNA messaggero esce dal nucleo attraverso pori della membrana nucleare ed entra nel citoplasma, in cui può essere tradotto in proteine dai ribosomi, oppure stabilizzato dall'interazione con proteine e tenuto in riserva. Questa è la nostra visione attuale dell'espressione dei geni in proteine nelle cellule eucariote.

cominciata senza grande convinzione all'Istituto Pasteur, fu realizzata nel 1966 da due laboratori americani.

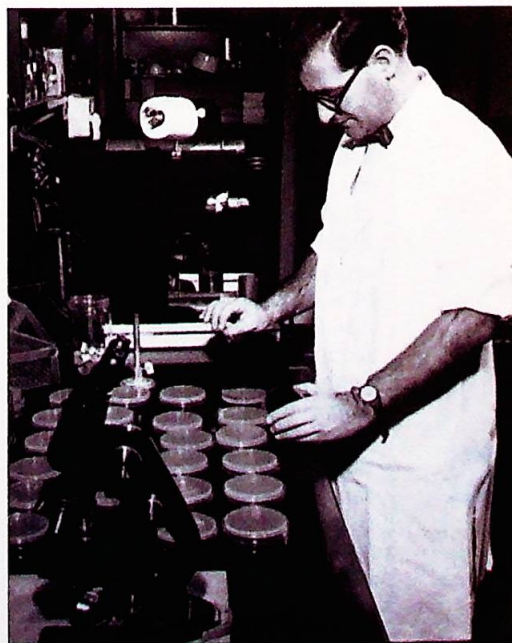
Questi «errori di gioventù» del modello dell'operone sono, tutto sommato, abbastanza normali. Uno dei grandi meriti di François Jacob e di Jacques Monod, aiutati dai loro collaboratori, è di aver corretto, negli anni che ne seguirono l'elaborazione, un gran numero di tali imperfezioni.

La critica più forte, quella che fece quasi dimenticare il modello dell'operone per diversi decenni, fu la messa in discussione del suo valore generale. Essa si fece sentire molto presto, sin dal 1963, poiché alcune osservazioni fatte da Ellis Englesberg – poi, poco dopo, da Maxime Schwartz e Maurice Hofnung nel laboratorio stesso di Jacques Monod – dimostravano che in parallelo alla regolazione negativa esiste una regolazione positiva dell'espressione genica: il prodotto di un gene chiamato «attivatore» si fissa sul DNA e stimola l'espressione di geni situati più a valle, anziché reprimerla.

Se l'osservazione di una regolazione positiva non poneva nessun problema a François Jacob, pronto ad ammettere che il modello dell'operone era solo un tentativo, votato al fallimento, di conoscere approfonditamente i fenomeni di regolazione dell'espressione genica, Jacques Monod non la pensava allo stesso modo, e per diversi anni rifiutò di considerare i dati sperimentali a sostegno di una regolazione positiva. Non c'è dubbio che la reticenza di Jacques Monod, il tono a volte scontroso che utilizzava con i suoi avversari e la sua presentazione dogmatica del modello dell'operone abbiano contribuito a esacerbare le critiche contro questo modello e a stimolare gli sforzi di tutti quelli che desideravano dimostrarne i limiti. Un'altra caratteristica del modello dell'operone – il fatto che il livello principale di regolazione della sintesi delle proteine sia la trascrizione del DNA in RNA – fu rimessa in discussione. A partire dal 1964, Gunther Stent propose, con un'interpretazione del tutto eterodossa dei dati sui quali si fonda il modello dell'operone, che il livello principale della regolazione fosse quello della traduzione degli RNA in proteine. Per quanto riguarda i batteri, questa proposta fu presto confutata: il livello principale di regolazione dell'espressione genica è proprio la trascrizione, ossia la copia del DNA in RNA

continua a pag. 47

Nel 1964, Gunther Stent rimise in causa il modello dell'operone proponendo che la tappa principale della regolazione della sintesi proteica fosse la traduzione dell'RNA in proteine, e non la trascrizione del DNA in RNA.



Gene di struttura e gene regolatore

L'articolo la cui prima pagina è riprodotta qui in basso fu presentato durante la seduta dell'Académie des Sciences del 5 ottobre 1959 da Jacques Monod e François Jacob.

Per un lettore abituato agli articoli scientifici contemporanei, questo ha diverse caratteristiche piuttosto sorprendenti. La prima è di essere scritto in francese e non in inglese. Non è in sé un'eccezione: oltre la metà degli articoli degli «anni d'oro» della Scuola francese di biologia molecolare sono in francese. Questo non sembra averne limitato la diffusione: le riviste scientifiche francesi, fra cui i «Comptes rendus» delle sedute dell'Académie des sciences, erano molto diffusi e il numero di scienziati stranieri in grado di leggere in francese sufficientemente alto perché gli autori dell'articolo non dovessero temere che i loro lavori passassero inosservati. Che crollo per il francese come lingua scientifica, negli ultimi quarant'anni!

La seconda caratteristica dell'articolo è la sua brevità – due pagine e mezza – e il fatto che esso non contiene alcun dato sperimentale nuovo. La distinzione fra i due tipi di geni è una reinterpretazione di dati precedenti.

Ancora una volta, questa non è un'eccezione nella produzione scientifica della scuola francese: vi sono numerosi altri articoli dedicati alla descrizione di nuovi concetti o nuovi modelli, come, per esempio, la nozione di episoma.

In fondo, questo articolo fu una tappa essenziale nell'elaborazione del modello dell'operone, ancor più dell'articolo pubblicato sei mesi dopo sui «Comptes rendus», che introdusse il termine «operone». François Jacob e Jacques Monod vi generalizzarono la distinzione fra geni regolatori e geni strutturali sulla base delle osservazioni in tre sistemi: il sistema lattosio, il batteriofago delta e gli enzimi della

via di biosintesi del triptofano, studiati in collaborazione con Georges Cohen.

Quest'ultimo sistema si distingue da quello del lattosio poiché è reprimibile e non inducibile: l'aggiunta di triptofano blocca la sintesi degli enzimi che intervengono nella sua sintesi.

I geni strutturali consentono la sintesi degli enzimi e delle proteine che assicurano le varie funzioni della cellula. I geni regolatori dirigono la sintesi di repressori il cui unico compito è modulare l'attività dei geni strutturali. François Jacob e Jacques Monod constatarono che i geni strutturali controllati da uno stesso gene regolatore sono raggruppati sul genoma. Essi proposero vari modelli capaci di spiegare la co-regolazione dei geni strutturali da parte del prodotto di un gene regolatore: quello che preferivano giustificava il raggruppamento dei geni (e risultò essere quello giusto), e suppose l'esistenza di una struttura genetica unica, denominata «operatore», che doveva essere il sito d'azione del prodotto del gene regolatore.

Questo articolo fu una delle tappe centrali nell'elaborazione del modello dell'operone: mancavano ancora la localizzazione dell'operatore e la dimostrazione del fatto che questo elemento genetico controlla la trascrizione dei geni in una molecola di RNA messaggero.

Questo articolo mostra bene l'andirivieni fra il processo di elaborazione del modello e l'ideazione degli esperimenti a sostegno: se un operatore sensibile al repressore dirige l'espressione di un gruppo di geni, deve essere possibile isolare, nella sua sequenza, mutazioni che ne annullino la sensibilità al repressore. Il genetista doveva quindi ricercare l'esistenza di tali mutazioni (e/o farle apparire se, spontaneamente, esse erano troppo rare).

GÉNÉTIQUE BIOCHIMIQUE. — *Gènes de structure et gènes de régulation dans la biosynthèse des protéines.* Note de MM. FRANÇOIS JACOB et JACQUES MONOD, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Il est aujourd'hui admis que la structure d'une protéine est déterminée par un gène qui perpétue l'information nécessaire. On sait aussi que l'expression de cette information (la synthèse de la protéine) est, dans beaucoup de systèmes, gouvernée par des agents spécifiques qui provoquent ou inhibent électivement la synthèse de la protéine. C'est le cas notamment des enzymes inducibles ou répressibles ainsi que des bactéries lysogènes. Au premier abord, les mécanismes gouvernant l'expression des « gènes de structure » dans ces différents systèmes apparaissent profondément dissemblables. L'analyse de ces systèmes révèle cependant des analogies remarquables.

1. La synthèse de la β -galactosidase et de la galactoside-perméase chez *E. coli* sauvage est inducible par des galactosides exogènes. Des mutants constitutifs ont été isolés, chez lesquels ces synthèses sont spontanées. Or ces mutations interviennent dans un cistron (i) indépendant dans son expression de ceux qui gouvernent la structure de l'enzyme (z) et de la perméase (y). L'allèle inducible (i^{-}) est dominant sur le constitutif (i^{+}) et l'étude de son expression chez les diploïdes indique qu'il gouverne la formation d'un répresseur cytoplasmique qui inhibe la synthèse de la galactosidase et de la perméase, à moins qu'un inducteur exogène ne lève cette inhibition (i^{+}).

2. La formation de la séquence d'enzymes responsables de la synthèse du tryptophane chez *E. coli* sauvage est répressible par le tryptophane (t^{-}). Des mutants non répressibles ont été isolés chez lesquels l'effet répresseur du tryptophane est aboli pour toutes les enzymes de la séquence à la fois. Or ces mutations intéressent un gène « régulateur » distinct de ceux qui déterminent la capacité de synthétiser chacune de ces enzymes individuellement. L'allèle répressible (R_{tr}^{+}) du gène « régulateur » est dominant sur l'allèle non répressible (R_{tr}^{-}). Son rôle paraît être de provoquer la synthèse, en présence de tryptophane, d'un répresseur qui inhibe la synthèse de chacune des enzymes appartenant à la séquence (t^{-}).

3. Chez *E. coli* lysogène, l'expression des fonctions virales (liée selon toute apparence à la synthèse de protéines spécifiques déterminées par des gènes du phage) est inhibée aussi bien pour le prophage que pour les génomes phagiques introduits par surinfection (immunité). Chez des mérodiplôides hétérozygotes pour la présence du prophage λ , le caractère « immunité » est dominant sur « sensibilité ». Il est lié à un gène c du phage dont l'expression dans le cytoplasme des bactéries lysogènes semble correspondre à la présence d'un répresseur qui inhiberait spécifiquement une ou plusieurs réactions (synthèses de protéines) permettant au génome phagique d'entrer

Prima pagina dell'articolo pubblicato da François Jacob e Jacques Monod nell'ottobre 1959 nei «Comptes Rendus de l'Académie des Sciences».

L'origine della nozione di programma

Tuttavia, questo articolo fu anche molto più che un semplice passo nell'elaborazione del modello dell'operone. La distinzione fra gene regolatore e gene strutturale guidò il lavoro dei biologi molecolari negli anni seguenti (e continua a farlo ancora oggi). François Jacob e Jacques Monod fecero di questa distinzione l'elemento più importante del modello dell'operone. Le riservarono il primo posto durante la presentazione del modello, come al congresso di Cold Spring Harbor nel 1961.

La distinzione introduceva una gerarchia fra i geni: esistevano geni «operai», quelli che permettono di svolgere le funzioni materiali, e geni regolatori, che controllano attentamente lo svolgimento di tali compiti. Nella cellula batterica, come nella società umana, ha più valore l'organizzare e il dirigere, che non l'avere «le mani sporche d'olio».

La portata di questa distinzione non può essere pienamente compresa al di fuori del quadro della visione informazionale che accompagnava e sosteneva la messa a punto dei principali concetti della biologia molecolare. Alla fine degli anni quaranta e nel corso degli anni '50, questa visione informazionale s'infiltrò, a poco a poco, nella giovane disciplina della biologia molecolare. In modo non molto chiaro, i geni diventarono i portatori dell'informazione genetica.

Questa idea un po' vaga fu affiancata da un paragone più diretto fra geni e istruzioni contenute nella memoria di un computer. L'insieme dei geni controlla il funzionamento e lo sviluppo embrionale degli organismi superiori, proprio come il programma di un computer controlla l'insieme delle azioni necessarie alla realizzazione di un prodotto industriale o al lancio di un razzo. Il paragone era tuttavia ambiguo: il programma di un computer controlla e organizza solo lo svolgimento di un processo, mentre i geni intervengono direttamente nella produzione dei matto-

continua a pag. 46

Schrödinger e il mistero della vita

L'equazione di Schrödinger è nota a tutti gli studenti di fisica: Erwin Schrödinger fu uno dei padri della meccanica quantistica e del concetto di funzione d'onda.

Schrödinger lasciò il suo Paese natale, l'Austria, al momento dell'annessione alla Germania nazista, e s'installò all'Istituto di studi avanzati di Dublino, preparato per lui dal presidente irlandese De Valera. Fu lì che, nel 1943, egli tenne tre conferenze che avevano come tema la domanda: «Che cos'è la vita?», e che furono pubblicate un anno dopo con lo stesso titolo.

In quelle conferenze, Erwin Schrödinger illustrava, a un pubblico scientifico numeroso e composto in gran parte da fisici, i principali risultati della genetica. Per la prima volta, egli affermava che i cromosomi contenevano un'informazione ed erano il «codice» dello sviluppo dell'organismo. Egli faceva della conoscenza della struttura dei cromosomi il nuovo Eldorado della scienza.

Gli atti di quelle conferenze, ancora così piacevoli alla lettura, raggiunsero l'obiettivo che l'autore si era posto: attrarre verso la biologia e la genetica i giovani scienziati, e in particolare i giovani fisici.

Molti si sono interrogati sulle motivazioni di Schrödinger. Non è curioso che un fisico famoso si arrischi a parlare di una disciplina che non gli è familiare? L'analisi dei suoi scritti di gioventù mostra che le conferenze e la pubblicazione degli atti erano la risposta a una preoccupazione costante del loro autore: cercare i principi alla base dell'ordi-



Erwin Schrödinger (1887-1961), durante una delle sue conferenze sul tema «Che cos'è la vita?», nel 1943, mostrò il doppio ruolo dei geni: «L'espressione "testo di un codice" ha però, ovviamente, un significato troppo ristretto.

Le strutture cromosomiche sono, contemporaneamente, degli strumenti per portare innanzi lo sviluppo che esse simboleggiano. Esse sono codice di leggi e potere esecutivo, o, per usare un'altra metafora, sono il progetto dell'architetto e insieme abili costruttori.»

ne caratteristico del mondo vivente.

Così, la biologia molecolare ebbe in parte, attraverso Schrödinger, la sua origine nel crogiolo viennese di inizio secolo.

ni della vita, cioè le proteine. Erwin Schrödinger (*si veda la finestra a p. 45*) ebbe il merito di aver capito, sin dal 1944, che l'informazione contenuta nei cromosomi era doppia: essi contengono le istruzioni che consentono di produrre elementi strutturali, ma anche i piani dell'architettura. La distinzione fatta da Erwin Schrödinger fu ripresa quasi parola per parola da François Jacob e da Jacques Monod. Il confronto tra il programma di un computer e l'azione dei geni regge molto di più se lo si applica ai soli geni regolatori. Sono essi che costituiscono il programma genetico degli organismi viventi.

Ambiguità della nozione di programma genetico

Il termine programma genetico fu utilizzato per la prima volta nella conclusione dell'articolo pubblicato sul «Journal of Molecular Biology» nel 1961. Questa metafora venne poi ripresa e sviluppata nella *Logica del vivente*, opera di François Jacob pubblicata nel 1970. Essa trova la sua forza nella crescita parallela della biologia molecolare e dell'informatica fra il 1945 e il 1960. Si applica particolarmente bene allo sviluppo embrionale, e affascinò biologi e filosofi, questi ultimi ancor più dei primi: l'ignoranza totale della complessità biochimica degli organismi viventi consentì loro di giocare, senza vincoli, con i concetti informativi.

La definizione affascinava anche alcuni biologi molecolari, come Sydney Brenner, che passò più di un anno a familiarizzare con la programmazione dei computer prima di iniziare a lavorare sul nematode *Caenorhabditis elegans* che aveva scelto come modello per lo studio dello sviluppo embrionale.

Fra i biologi molecolari, tuttavia, Sydney Brenner era un'eccezione. Persino François Jacob, che fu l'ideatore del concetto di programma genetico e gli fece grande pubblicità, lo impiegò sempre come una metafora che consentiva, al massimo, di interpretare le osservazioni. Per capire meglio lo sviluppo embrionale, François

Jacob pensava si dovesse innanzitutto trovare il bandolo nella matassa dei processi biochimici e genetici complessi che vi partecipavano.

Nondimeno, la distinzione fra geni strutturali e geni regolatori mostrava che non tutti i geni sono uguali. I geni regolatori svolgono un ruolo probabilmente più importante rispetto ai geni strutturali nello sviluppo embrionale, nell'evoluzione delle forme viventi o nello sviluppo di certe malattie, come il cancro. Gli sforzi dei biologi si diressero quindi prevalentemente sulla caratterizzazione di quei geni. Il concetto di geni dello sviluppo, ossia quei geni che controllano lo sviluppo dell'embrione, trovò chiaramente la sua origine nella nozione di gene regolatore. Visti i primi risultati forniti dall'isolamento e dalla caratterizzazione di questi geni, il concetto di geni dello sviluppo prese un'ulteriore accezione, più ampia, non limitata ai soli geni che controllano l'espressione di altri geni.

Un errore necessario

A dispetto della sua importanza, l'articolo di François Jacob e di Jacques Monod contiene un grave errore: i prodotti dei geni regolatori non sarebbero proteine. L'argomentazione proposta per giustificare tale asserzione sostiene che inibitori noti per bloccare la sintesi delle proteine non bloccano l'azione dei geni regolatori. Questa proposta non ha grande peso: si sa che quel tipo di inibitori ha effetti spesso di difficile interpretazione. In altri studi, come quelli sull'RNA messaggero, François Jacob e Jacques Monod prestarono allora, contro il suggerimento di François Gros, poca attenzione alle osservazioni su tali inibitori.

In realtà, l'ipotesi per cui i geni strutturali e i geni regolatori creerebbero prodotti di natura diversa favorisce la distinzione nei due tipi di gene. Paradossalmente questo errore – corretto tre anni dopo – ebbe un ruolo positivo nell'affermazione del concetto di gene regolatore. Vista l'importanza di questo concetto nell'orientamento del lavoro dei biologi molecolari negli anni seguenti, si tratta chiaramente di un errore benefico. E questo non è un caso unico nella storia delle scienze...

Un «programma di morte»?

Se esiste un programma genetico che controlla lo sviluppo embrionale, perché non immaginare che esista anche un «programma di morte» che controlli la seconda parte della vita, ossia l'invecchiamento e la morte, che ne è l'inesorabile conseguenza?

Questa idea nacque sin dalla metà degli anni sessanta, e attirò l'attenzione e il favore di numerosi biologi, tra cui François Jacob.

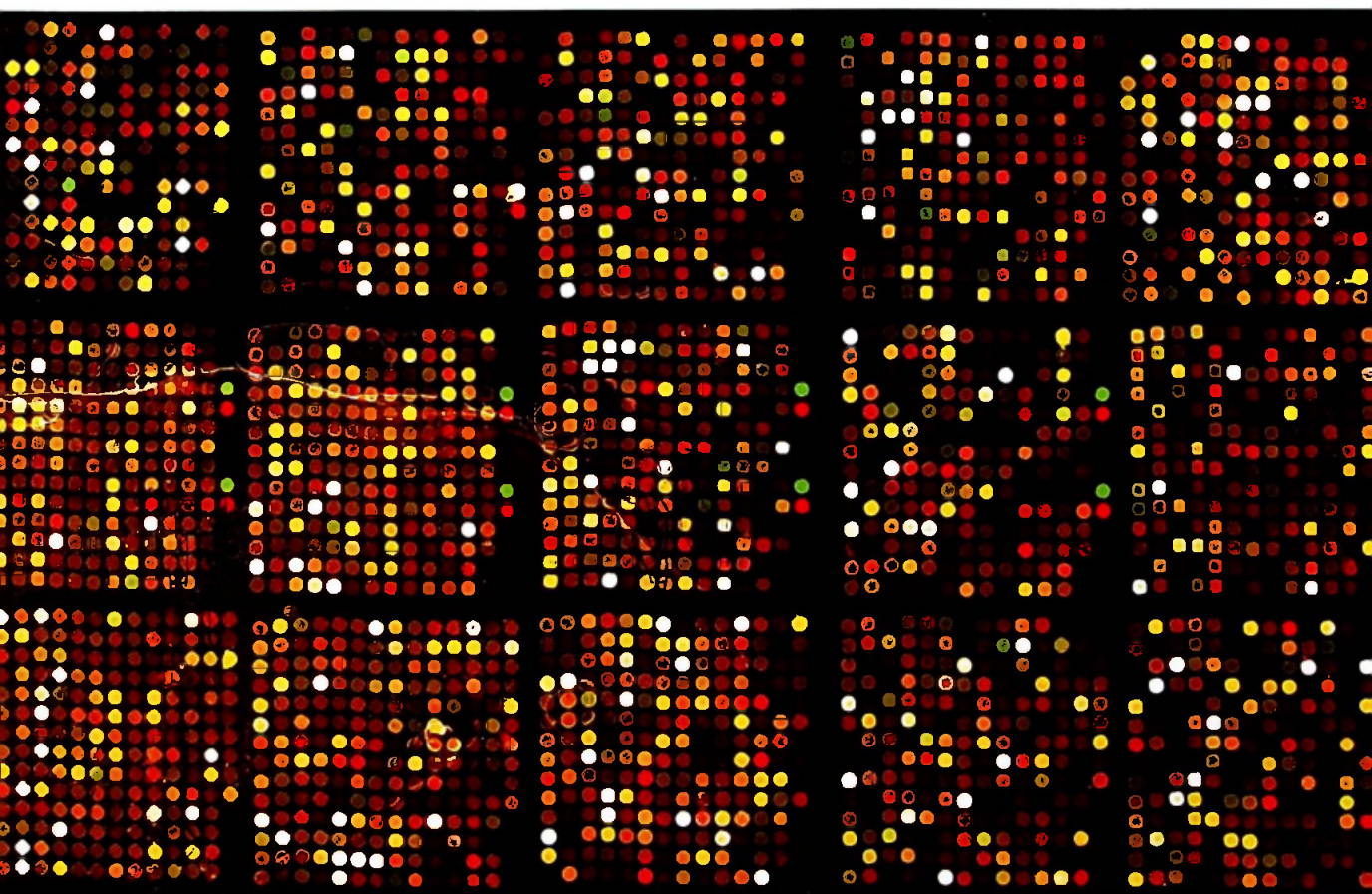
Nel corso degli anni seguenti, François Jacob e numerosi altri biologi fecero marcia indietro: la selezione naturale aveva progressivamente costruito un programma di sviluppo che consentisse all'organismo di acquisire tutte le sue capacità riproduttive.

È tuttavia più difficile concepire come essa possa intervenire nella creazione di un programma di morte. Un organismo conserva infatti una nuova forma genica solo se essa ne aumenta il numero di discendenti rispetto agli organismi che ne sono privi; un programma di morte non sarebbe affatto vantaggioso per l'organismo che lo possedesse!

Oggi, la maggior parte dei biologi considera che l'invecchiamento e la morte siano sostanzialmente effetto di disfunzioni, il risultato dell'accumulo di errori sfuggiti al setaccio della selezione naturale perché compromettono in misura minima le capacità di riproduzione degli organismi portatori, o anche perché sono l'inevitabile contropartita di un tasso di riproduzione più elevato!

(questo non esclude tuttavia l'esistenza di altri meccanismi di regolazione, per esempio quando l'RNA viene tradotto in proteine). Per gli organismi superiori e, più in generale, per tutte le cellule eucariote, ossia le cellule il cui materiale genetico è racchiuso in un nucleo, i fatti sono meno evidenti: in particolare, nessuna osservazione sperimentale confermava il raggruppamento dei geni sotto forma di operoni.

Nel corso degli anni, numerose osservazioni hanno dimostrato la complessità dei fenomeni molecolari che intervengono negli organismi superiori, e la diversità dei meccanismi di regolazione possibili: nel nucleo delle cellule eucariote, il DNA è associato a un insieme di proteine, fra cui gli istoni, per formare una struttura particolare chiamata «cromatina». Il DNA può persino essere modificato in maniera stabile, per metilazione – l'aggiunta di un gruppo CH_3 – che ne riduce l'espressione. I geni di organismi superiori sono per prima cosa trascritti in lunghe molecole di RNA, che vengono tagliate per creare RNA messaggeri.



I chip a DNA sono piccole superfici sulle quali vengono allineate sequenze di nucleotidi che corrispondono ai diversi geni di un organismo. Su queste sequenze vengono applicati (ibridati) gli RNA da testare – estratti da cellule o tessuti – che corrispondono ai diversi geni. Marcando gli RNA con una sonda fluorescente in precedenza, in un solo esperimento è possibile misurare il tasso di espressione di diversi geni di un organismo, cioè il «trascrittoma». Si confronta quindi il «profilo» d'espressione ottenuto con il profilo osservato in altre condizioni di crescita o in altri stadi di sviluppo. Tali studi rivelano i geni che sono «co-regolati» (la cui attività varia in modo concomitante): essi permettono così di visualizzare i fenomeni la cui esistenza era stata anticipata quarant'anni prima da François Jacob e da Jacques Monod.

*Qui sopra, il confronto del trascrittoma di un ceppo di lievito naturale (in verde) con quello di un ceppo modificato in laboratorio (in rosso): un solo chip che contiene l'insieme dei geni del lievito *Saccharomyces cerevisiae* è stato messo in presenza di RNA di un ceppo naturale (marcati con un fluorocromo verde) e di quelli di un ceppo modificato in laboratorio (marcati con un fluorocromo rosso). L'intensità dell'emissione verde o rossa è un effetto dell'attività dei geni corrispondenti. Qui sono state sovrapposte le emissioni per confrontare direttamente l'attività di un ceppo rispetto all'altro. I punti bianchi corrispondono a emissioni troppo forti per essere misurate correttamente dallo scanner (punti saturanti). L'immagine corrisponde a circa metà del chip, le cui dimensioni reali sono nell'ordine del centimetro.*

Il batterio *Escherichia coli*, un modello dello sviluppo embrionale?

Nessun biologo credeva, come Jacques Monod, che l'adattamento enzimatico fosse un modello per lo studio del differenziamento cellulare e dello sviluppo embrionale, e che i meccanismi di regolazione esistenti negli organismi «superiori» fossero gli stessi esistenti nei microrganismi.

Per embriologi come Jean Brachet, tuttavia, convinto come Jacques Monod della necessità di un approccio molecolare al differenziamento cellulare, i meccanismi di quest'ultimo potevano essere scoperti solo... negli organismi (come i mammiferi) in cui questi fenomeni avvengono.

Il confronto fra la sporulazione di un batterio e lo sviluppo di un uovo di mammifero era, per lui, assurdo!

L'evoluzione aveva generato fenomeni nuovi, di cui solo lo studio diretto avrebbe messo in evidenza i meccanismi molecolari nascosti.

Gli RNA messengeri oltrepassano poi la membrana del nucleo entrando nel citoplasma dove possono rimanere stabili, senza essere tradotti in proteine (si veda l'illustrazione a p. 42). Così, l'oocita contiene una riserva di RNA messengeri che vengono tradotti in proteine solo dopo la fecondazione, a volte anche diversi anni dopo la loro trascrizione a partire dai geni. La complessità così svelata si accorda con l'esistenza, in quegli organismi, di fenomeni nuovi, come il differenziamento cellulare.

Si dovette attendere l'inizio degli anni ottanta, con l'arrivo degli strumenti dell'ingegneria genetica, perché i meccanismi che controllano l'espressione dei geni nelle cellule eucariote venissero finalmente svelati. Le prime osservazioni rivelarono principi di regolazione apparentemente diversi da quelli noti nei batteri: assenza quasi completa di regolazione negativa, molteplicità dei fattori di regolazione che intervengono nel controllo dell'espressione genica ed esistenza – oltre ai promotori – di un nuovo tipo di sequenze regolatrici, chiamate *enhancer*, poste a grande distanza dai geni, il cui ruolo è di facilitare la trascrizione.

La riabilitazione del modello dell'operone

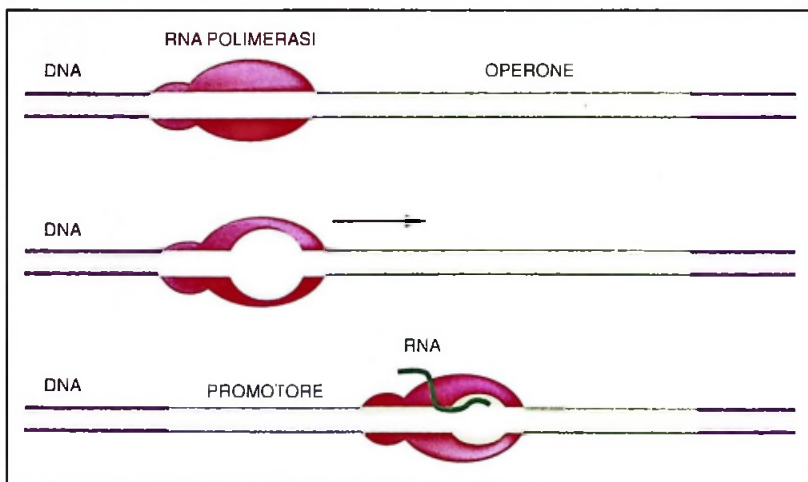
Passata la sorpresa, a mano a mano che le osservazioni si accumulavano l'evidenza venne a galla: i principi di regolazione dell'espressione genica negli eucarioti e nei batteri si assomigliavano. Si trovò una regolazione negativa dell'espressione dei geni negli eucarioti, e persino degli operoni! L'esistenza degli *enhancer* non era il segno di un nuovo tipo di regolazione: nei batteri esistono, oltre ai promotori e agli operatori, degli *enhancer* che fissano i fattori di regolazione della trascrizione proprio come i promotori.

I due risultati principali ottenuti dalla scuola francese di biologia molecolare – la messa in evidenza del fatto che le proteine (come i repressori, per esempio) sono capaci di fissarsi direttamente al DNA per controllarne l'espressione, e del fatto che questo è il principale meccanismo (anche se non è l'unico) che permette di controllare l'attività dei geni – restano veri, oggi come quarant'anni fa.

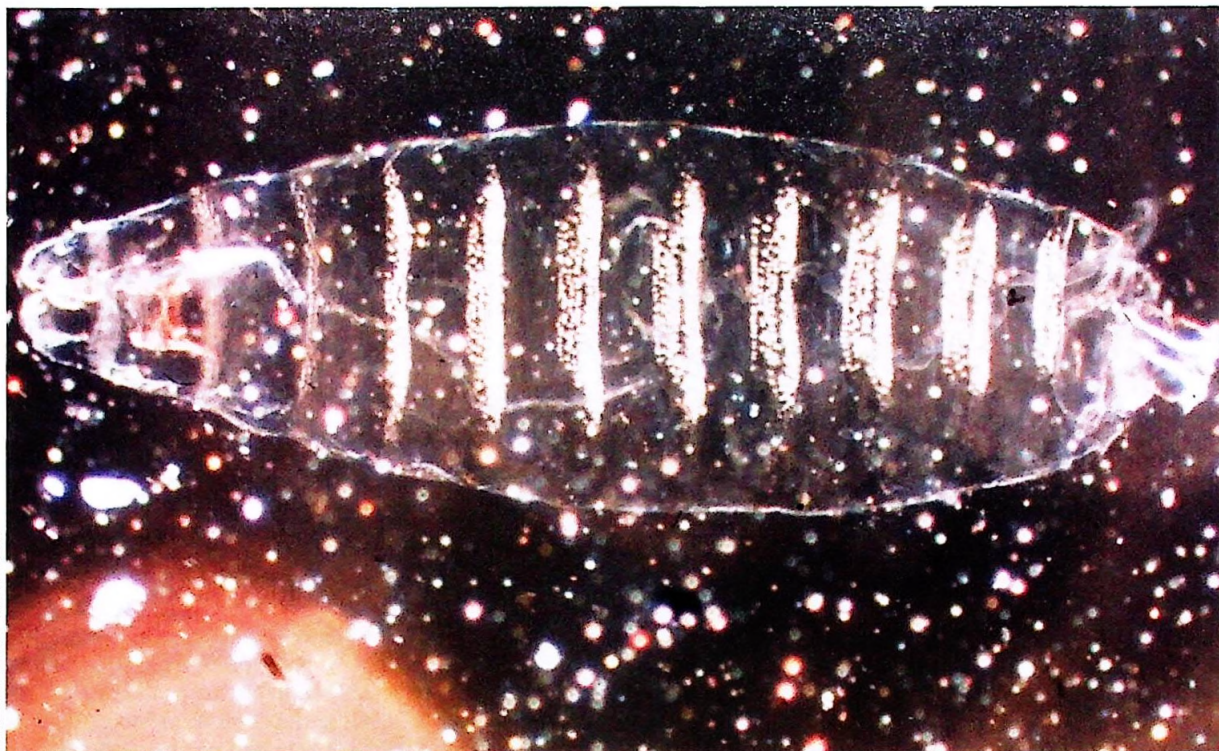
I biologi dello sviluppo che studiano i geni implicati nel controllo della messa in opera della crescita dell'organismo, dell'organizzazione delle parti anteriori, posteriori, dorsali e ventrali, confermarono in modo eclatante le anticipazioni di François Jacob e di Jacques Monod.

Essi avevano ipotizzato che lo sviluppo embrionale fosse controllato da un insieme di geni regolatori: i geni «omeotici», descritti a partire dal 1984, corrispondono effettivamente a fattori di trascrizione che danno a ogni tessuto le sue caratteristiche morfologiche e funzionali. Inoltre, il sito di fissazione al DNA di questi fattori di trascrizione ha una struttura molto simile a quella... dei repressori batterici.

Gli studi detti di post-genomica riabilitarono quindi l'apporto della scuola



Un elemento del DNA essenziale per la trascrizione dei geni in RNA messaggero, il promotore, era stato dimenticato da François Jacob e da Jacques Monod nel loro modello dell'operone. Questa sequenza di DNA è il bersaglio di un enzima, l'RNA polimerasi, che trascrive il DNA in RNA messaggero.



francese di biologia molecolare. Uno degli esperimenti consisteva nell'osservare l'espressione, grazie ai chip a DNA, dell'insieme dei geni di una cellula o di un organismo. L'interesse di questo approccio si fonda sul postulato secondo cui il livello principale di regolazione dell'attività dei geni è quello della loro trascrizione in RNA, ossia l'ipotesi formulata da François Jacob e Jacques Monod sin dal 1960. Le numerose osservazioni effettuate grazie a questo approccio dimostrano che esistono insiemi di geni co-regolati, esattamente ciò che Jacob e Monod avevano estrapolato dalle loro prime osservazioni sul sistema lattosio e sul batteriofago β .

Davanti alle teorie degli scienziati dell'Istituto Pasteur, molti biologi si chiesero, perplessi, come potesse un batterio, organismo unicellulare elementare, servire da modello per lo studio dello sviluppo di sistemi più complessi come questa larva di drosophila.

L'ingiustizia della Storia

Che cosa pensare delle numerose critiche rivolte al modello dell'operone che viste oggi si rivelano ingiustificate, e dell'oblio parziale cui ancora oggi è condannato il contributo del gruppo francese?

Il modello dell'operone fu oggetto di scontri più grandi di lui. Al di là del desiderio, naturale, di cercare i difetti in un modello quasi «troppo bello» e presentato a volte con troppa arroganza, esso diventò il bersaglio delle critiche di numerosi biologi nei confronti della biologia molecolare. Essi rimproveravano ai suoi fautori le tendenze riduzioniste, l'ignoranza della diversità e della complessità del mondo vivente e le loro pretese di spiegarne tutte le caratteristiche partendo da un solo elemento, il più umile fra tutti, il batterio *Escherichia coli*. L'opposizione di molti embriologi al modello dell'operone fu, da questo punto di vista, esemplare: per essi, lo studio dello sviluppo embrionale indicava l'esistenza di fenomeni globali di regolazione genetica diversi da quelli descritti nei batteri, e che dunque esigevano una spiegazione diversa.

Tuttavia, se la Storia non riconosce appieno la portata dei risultati di François Jacob e di Jacques Monod, e l'importanza del loro contributo nei modelli attuali, lo si deve anche al tempo che è passato. La biologia ha avuto un'espansione senza precedenti, e la maggior parte dei ricercatori che oggi lavorano in questo campo ci sono arrivati dopo l'inizio degli anni ottanta, quando lo sviluppo dell'ingegneria genetica ha finalmente dato ai biologi gli strumenti che permettono loro di isolare e di caratterizzare i geni. Gli anni fra il 1940 e il 1960, quelli che videro l'elaborazione dei concetti della biologia molecolare e la realizzazione di una nuova concezione del mondo vivente, appartengono, per quasi tutti i biologi contemporanei, a un altro mondo, un'epoca passata con metodi di lavoro diversi da quelli di oggi.

La regolazione della vita

Nel 1965, Monod, Wyman e Changeux propongono la teoria allosterica («dell'altra forma») per spiegare le straordinarie capacità di regolazione delle proteine

Il premio Nobel del 1965 non ricompensava l'elaborazione della teoria allosterica da parte di Jacques Monod e Jean-Pierre Changeux (il nome corretto della teoria è «modello della transizione concertata» ma, per semplicità, utilizzeremo l'espressione «teoria allosterica»). Tuttavia, essa era strettamente legata al modello dell'operone, essendo il repressore l'archetipo di una proteina allosterica. Per Jacques Monod, il modello allosterico divenne presto più importante di quello dell'operone: affermava di aver scoperto con esso «il secondo segreto della vita» (il primo era la struttura a doppia elica del DNA). Il modello esemplifica alcune caratteristiche proprie della scuola francese di biologia molecolare, i suoi punti di forza, ma anche alcune delle sue debolezze.

L'origine del concetto di allosteria

Jean-Pierre Changeux ebbe il merito di cominciare lo studio degli enzimi allosterici nel laboratorio dell'Istituto Pasteur nel 1959, sotto la direzione di Jacques Monod. Si trattava innanzitutto di confermare che, secondo le osservazioni di Edwin Umbarger e di Arthur Pardee, un certo numero di metaboliti, amminoacidi e nucleotidi inibivano specificamente il primo enzima delle loro vie di biosintesi. Una delle motivazioni di questo studio era ricercare se le regolazioni così messe in evidenza fossero distinte dalla repressione che stavano studiando François Jacob e Jacques Monod.

Jean-Pierre Changeux negli anni sessanta.

Jean-Pierre Changeux

Jean-Pierre Changeux aveva già lavorato nel campo dell'embriologia prima di cominciare a operare, all'inizio degli anni sessanta, all'Istituto Pasteur e nel laboratorio di Jacques Monod. Svolse un ruolo primario nello sviluppo del modello allosterico e lo utilizzò poco tempo dopo per descrivere le proprietà dei recettori presenti nel sistema nervoso, in particolare quelle del recettore dell'acetilcolina, un neurotrasmettitore presente nel cervello e nei muscoli.

La scelta di un modello animale, ossia la torpedine, il cui organo elettrico è ricco di recettori, gli permise di purificare tale

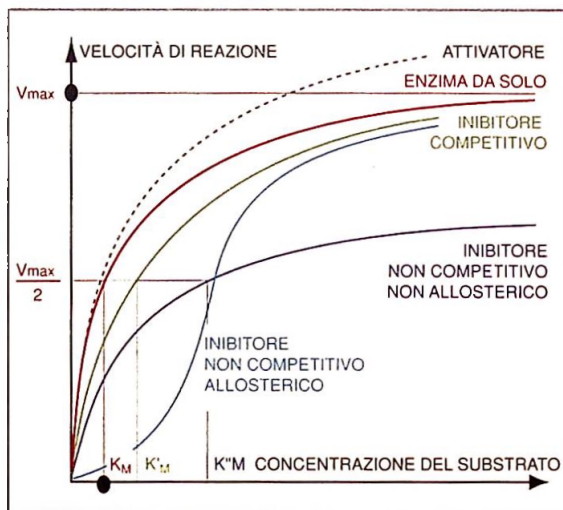


proteina e di clonare i geni per determinarne la struttura. Da buon discepolo di Jacques Monod, Jean-Pierre Changeux elaborò, a partire dai propri lavori, una teoria generale della formazione e del funzionamento del sistema nervoso, che presentò poi al pubblico nel libro *L'uomo neuronale*. Come Jacques Monod, ebbe uno scambio continuo, e a volte acceso, con i filosofi e gli psicanalisti. Pittore dilettante, organizzò diverse mostre il cui obiettivo era dimostrare le relazioni fra l'arte e la scienza. Nel 1992 ha preso il posto di Jean Bernard alla direzione del Comité Consultatif National d'Éthique.

La funzione degli enzimi

È noto sin dal XIX secolo che gli enzimi sono catalizzatori che accelerano le reazioni chimiche del metabolismo. All'inizio del XX secolo, i biochimici dimostrarono che gli enzimi sono proteine e stabilirono i principi della cinetica enzimatica, descrivendo quantitativamente l'azione catalitica. L'enzima possiede un sito attivo cui si legano le molecole coinvolte nella reazione (chiamate «substrato»). Esso attiva la reazione legandosi alle molecole e disponendole secondo un dato ordine o deformandole: l'enzima «prepara» la reazione. Se la concentrazione del substrato cambia, le variazioni della velocità della reazione seguono un'iperbole, chiamata curva michaeliana, dal nome del fisico-chimico Leonor Michaelis che per primo descrisse questo fenomeno. L'attività degli enzimi può essere modulata anche da molecole diverse da quelle del substrato. Quelle di cui si conoscono meglio i meccanismi d'azione sono gli inibitori detti «competitivi», che hanno una struttura analoga al substrato, e si sostituiscono a esso nel sito attivo dell'enzima, ma sono incapaci di reagire. Esistono altre molecole inibitrici, che non hanno alcuna somiglianza con quelle del substrato. In questo caso, si parla di inibitori non competitivi: un esempio sono gli inibitori allosterici.

Uno studio cinetico consente di distinguere facilmente l'inibizione competitiva da quella non competitiva.



Lo studio cinetico di un enzima consiste nel misurare la velocità della reazione che esso catalizza in funzione della concentrazione di substrato, in presenza o meno di diversi inibitori o attivatori dell'enzima.

Le curve iperboliche ottenute sono caratterizzate da una velocità massima V_{max} e dalla concentrazione di substrato nel punto $V_{max}/2$, detta costante di Michaelis K_M .

Dopo vari tentativi, Jean-Pierre Changeux scelse come enzima modello la treonina deamminasi. Egli confermò che la sua attività enzimatica viene inibita dall'isoleucina, prodotto finale della via metabolica di cui essa è il primo enzima (tale inibizione viene definita con il termine «retroinibizione»). Per questo studio isolò mutanti costitutivi di questo enzima – nei quali la sintesi dell'enzima è de-repressa – e dimostrò che questi mutanti sono sempre sensibili all'inibizione da parte dell'isoleucina. Questa osservazione provava che repressione e retroinibizione sono due fenomeni distinti.

Un'osservazione casuale ebbe un ruolo fondamentale nell'evoluzione delle idee su questi fenomeni di retroinibizione: Jean-Pierre Changeux, John Gerhart e Arthur Pardee scoprirono contemporaneamente che trattamenti diversi, come il semplice invecchiamento o un leggero riscaldamento, fanno scomparire la retroinibizione, senza alterare le proprietà catalitiche dell'enzima.

Questa osservazione e la minima somiglianza fra il substrato dell'enzima e l'inibitore, spinsero Jean-Pierre Changeux a ipotizzare, nel luglio 1961, nello stesso congresso di Cold Spring Harbor in cui venne presentato il modello dell'operone, che i retroinibitori si fissassero a un sito distinto dal sito attivo (su cui si lega il substrato), da un'altra parte della molecola enzimatica. Questo sito venne definito «allosterico» («altra forma» in greco), per indicare che le forme del substrato e dell'inibitore allosterico sono diverse. Jean-Pierre Changeux e Jacques Monod proposero che, fissandosi a questo sito allosterico, la molecola regolatrice modificasse la sua attività attraverso un cambiamento di conformazione generale dell'enzima.

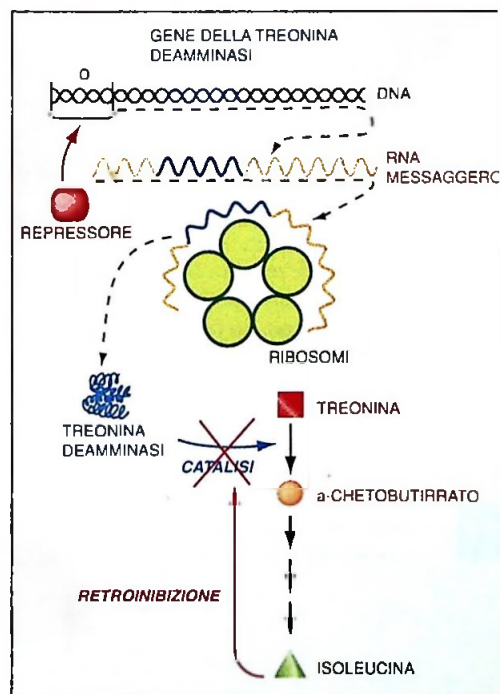
La regolazione allosterica occupa oggi un posto importante nelle descrizioni fatte dai biologi: l'idea che una molecola, un ormone, un metabolita, una piccola proteina possano fissarsi a un'altra proteina e, deformandola, modificarne le proprietà è unanimemente accettata. La fissazione di certe molecole ai propri recettori, il funzionamento delle vie di segnalazione o l'attivazione della trascrizione non potrebbero essere descritte senza fare riferimento a simili cambiamenti di conformazione.

In questo senso, il concetto di allosteria è diventato una parte integrante del «paradigma» biologico attuale.

Tuttavia, l'allosteria era, soprattutto per Jacques Monod, un'altra cosa: una teoria universale con una presentazione formale elaborata. Di quest'ultima resta

L'attività della treonina deamminasi è inibita dall'isoleucina, prodotto finale della via metabolica di cui è il primo enzima.

Questa «retroinibizione» è diversa dalla repressione della sintesi dell'enzima.



molto meno, sebbene certi principi proposti rimangano sempre validi, come vedremo in seguito.

Argomentazioni a favore della teoria allosterica

Tre furono i motivi che spinsero Jacques Monod a oltrepassare la semplice descrizione dei fenomeni allosterici e a costruire un modello preciso. Il primo era di ordine «filosofico».

Jacques Monod vide subito l'importanza del fenomeno allosterico: la regolazione allosterica permetteva di sfuggire a certe costrizioni della chimica. In questo modo, essendo il sito allosterico distinto da quello attivo, la forma della molecola allosterica era più libera. Questa possibilità indefinita di regolazione doveva essere la fonte delle capacità straordinarie di regolazione e adattamento degli esseri viventi. Secondo quanto scritto da Jacques Monod nella sua opera *Il caso e la necessità*, le proteine allosteriche sono portatrici del potere «teleonomico» degli esseri viventi, ossia della finalità apparente dei loro comportamenti. Tuttavia, la libertà così acquisita dagli esseri viventi è eccessiva, quasi inaccettabile: la «gratuità» della regolazione allosterica provoca spavento. In un certo modo, l'elaborazione della teoria allosterica era un mezzo per lottare contro l'aspetto «decadente» della regolazione stessa, di disciplinare questo fenomeno, di definirne i limiti riducendone le potenzialità.

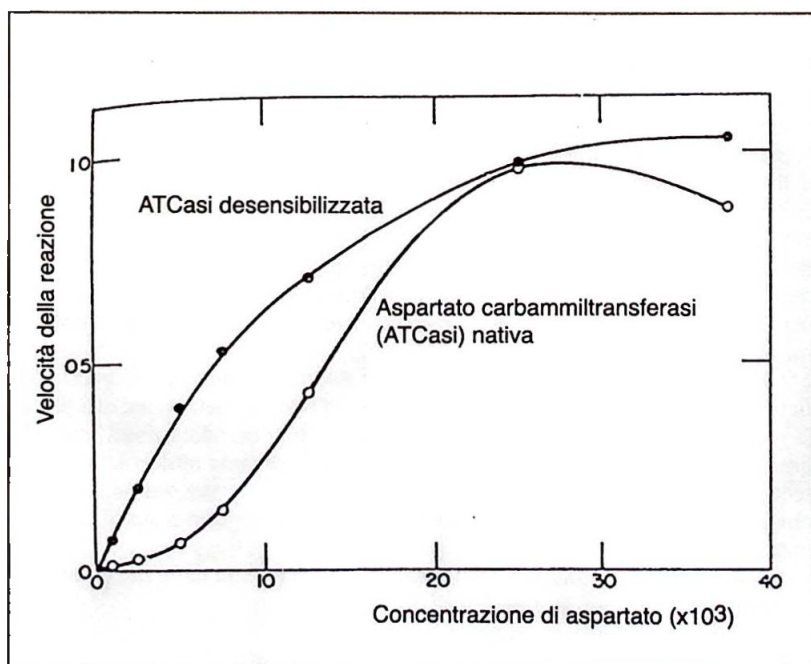
Al di là di queste esigenze filosofiche, altre ragioni, più sperimentali, giustificavano l'elaborazione di un modello. La regolazione allosterica è sempre associata ad altre due caratteristiche degli enzimi sottoposti a questa regolazione: gli enzimi allosterici sono costituiti da diverse sub-unità proteiche identiche, ognuna di esse con almeno un sito per il substrato e uno per l'inibitore allosterico. Inoltre, esse hanno proprietà cinetiche particolari: quando si aumenta la concentrazione di substrato, la velocità della reazione enzimatica non aumenta regolarmente per raggiungere un plateau, come avviene negli enzimi che seguono la legge di Michaelis. All'inizio molto bassa, essa aumenta sempre più rapidamente nella misura in cui si aumenta la concentrazione del substrato, per raggiungere infine un massimo. La variazione della velocità della reazione enzimatica in funzione della concentrazione di substrato ha una forma a S (sigmoide). Tale curva rappresenta un fenomeno cooperativo: le prime molecole di substrato fissate sull'enzima favoriscono la fissazione di quelle seguenti.

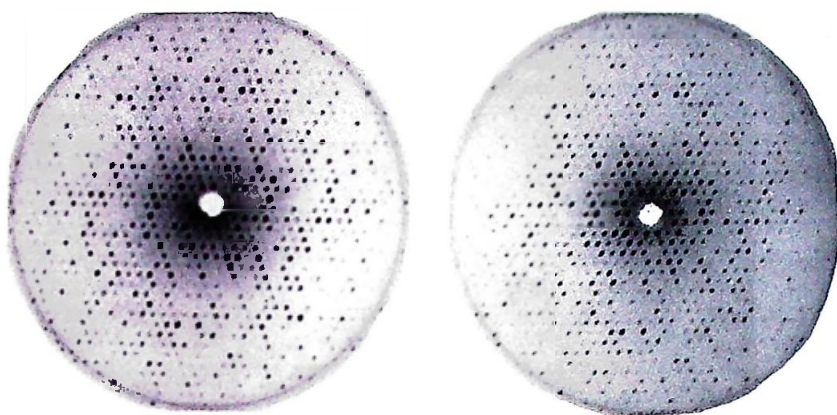
Il legame fra le tre caratteristiche degli enzimi allosterici – regolazione allosterica propriamente detta, possesso di diverse sub-unità, presenza di effetti cooperativi fra le molecole di substrato – è inoltre confermata da esperimenti di desensibilizzazione degli enzimi (gli enzimi si legano sempre al loro substrato,

La desensibilizzazione degli enzimi allosterici rispetto agli inibitori e agli attivatori ha permesso di precisare le proprietà di questi enzimi.

Qui a lato, la velocità della reazione catalizzata dall'aspartato carbammiltransferasi (ATCasi) in funzione della concentrazione di substrato (aspartato): la curva ha forma di «S» (punti bianchi). Quando l'enzima viene desensibilizzato, si ottiene una curva michaeliana iperbolica (punti neri).

Questo esperimento realizzato da John Gerhart e Arthur Pardee all'inizio degli anni sessanta, dimostrò il legame fra la regolazione allosterica, l'esistenza di varie sub-unità attivabili dell'enzima e gli effetti cooperativi fra le molecole del substrato.





ma non cambiano forma): la desensibilizzazione annulla anche gli effetti cooperativi fra le molecole di substrato, e a volte provoca persino la dissociazione delle sub-unità dell'enzima. L'obiettivo della teoria allosterica era spiegare questa correlazione fra i tre fenomeni.

Finalmente, i primi dati strutturali ottenuti dal gruppo di Max Perutz sull'emoglobina aprirono la strada alla teoria allosterica. L'emoglobina non è un enzima: la sua unica funzione è di fissare l'ossigeno e trasportarlo nel sangue. Tuttavia, l'emoglobina assomiglia a un enzima allosterico: formata da quattro sub-unità quasi identiche (organizzate in modo simmetrico), essa fissa l'ossigeno in modo cooperativo. Inoltre, Max Perutz dimostrò, analizzando la diffrazione ai raggi X su cristalli di emoglobina nelle sue due forme, ossigenata e ridotta, che la molecola di emoglobina ossigenata non ha la stessa conformazione di quella ridotta: essa conserva la sua simmetria, e ogni sub-unità mantiene più o meno la propria struttura, ma l'organizzazione delle sub-unità le une rispetto alle altre è fortemente modificata.

La costruzione del modello allosterico

Jacques Monod e Jean-Pierre Changeux elaborarono il modello allosterico in due fasi. Nel 1963, un primo articolo redatto in collaborazione con François Jacob raccolse l'insieme dei dati sulle proteine allosteriche, fra cui le osservazioni sull'emoglobina e quelle fatte da Jean-Pierre Changeux sulla treonina deamminasi. Questo articolo fu anche l'occasione per confermare la natura proteica del repressore e per definirlo una proteina allosterica. L'articolo fondamentale della teoria allosterica fu pubblicato nel 1965 da Jean-Pierre Changeux, Jacques Monod e Jeffries Wyman, biologo americano specialista dell'emoglobina che Monod conobbe quando Wyman era *attaché* scientifico presso l'Ambasciata statunitense a Parigi.

La forma di questo articolo era inusuale per la biologia: esso cominciava con l'enunciato di un certo numero di postulati sulle caratteristiche delle proteine allosteriche. 1) Esse esistono spontaneamente sotto forma di due stati (almeno) conformazionali in equilibrio. 2) Questi due stati sono simmetrici: tutte le sub-unità hanno la stessa conformazione. 3) A causa di queste limitazioni, non esistono intermediari fra i due stati. Uno di questi stati, chiamato *R* per «rilassato», fissa il substrato (e l'attivatore), mentre l'altro stato, detto *T* per «teso» (poiché i contatti fra sub-unità sono più stretti), fissa l'inibitore con una grande affinità.

Il modello allosterico si opponeva al modello detto «dell'aggiustamento indotto», proposto dal biochimico Daniel Koshland. Questi era convinto, come Jacques Monod, dell'esistenza di siti

All'inizio degli anni cinquanta, Max Perutz determinò la struttura dell'emoglobina, ricerca per la quale vinse il premio Nobel nel 1962: dimostrò che questa proteina è simmetrica e cambia conformazione quando è legata a ossigeno, proprio come un enzima allosterico.

A sinistra, le immagini della diffrazione ai raggi X su un cristallo di emoglobina ossigenata nativa (figura a sinistra) o con un atomo pesante di mercurio su ogni mezza molecola (figura a destra). La variazione d'intensità dei punti neri rivelò a Max Perutz le simmetrie dell'emoglobina.

A destra, Max Perutz davanti a un modello a bassa risoluzione dell'emoglobina, nel 1962.

On the Nature of Allosteric Transitions: A Plausible Model

JACQUES MONOD, JEFFRIES WYMAN AND JEAN-PIERRE CHANGEUX
Service de Biochimie Cellulaire, Institut Pasteur, Paris, France
and Istituto Riforma Etilica per lo Studio e la Cura del Tumor, Roma, Italy
(Received 30 December 1964)

"It is certain that all bodies whatsoever, inasmuch they have no atoms, are they have perceptions; for when one body is applied to another, there is a kind of motion in common that which is apprehended, and is caused or repel that which is repulsive, and whether the body be solid or liquid, common a perception, perception, perception, for that all bodies would be lively and in motion."

Francis Bacon
(about 1620)

1. Introduction

Ever since the haem-haem interactions of haemoglobin were first observed (Bohr, 1902), this remarkable phenomenon has excited much interest, both because of its physiological significance and because of the challenge which its physical interpretation offered (cf. Wyman, 1951, 1962). The elucidation of the structure of haemoglobin (Perutz et al., 1962) has, if anything, made this problem more challenging, since it has revealed that the haem lies far apart from one another in the molecule.

Until fairly recently, haemoglobin appeared as an almost unique example of a protein endowed with the property of exhibiting such intimate interactions between distinct, specific, binding sites. Following the pioneer work of Cori and his school on muscle phosphorylase (see Holmberg & Cori, 1964), it has become clear, especially during the past few years, that, in bacteria as well as in higher organisms, many enzymes are similarly endowed with specific functions of metabolic regulation. A systematic, comparative, analysis of the properties of these proteins has led to the conclusion that in most, if not all, of them, distinct interactions between distinct specific binding sites (allosteric effects) are responsible for the performance of their regulatory functions (Monod, Changeux & Jacob, 1965).

By their very nature, allosteric effects cannot be interpreted in terms of the classical theories of enzyme action. It must be assumed that these involve...
that is the precise when it binds...
to the active site...

The model is described by the following statements:
(1) Allosteric proteins are oligomers the protomers of which are associated such a way that they all occupy equivalent positions. This implies that each molecule possesses at least one axis of symmetry.
(2) To each ligand able to form a stereospecific complex with the protomer corresponds one, and only one, site on each protomer. In other words, the symmetry of each set of stereospecific receptors is the same as the symmetry of the whole molecule.

La prima pagina dell'articolo del 1965 in cui Jean-Pierre Changeux, Jacques Monod e Jeffries Wyman esposero la teoria allosterica.

Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia

regolatori allosterici distinti dal sito del substrato; pensava anche che nelle proteine si producessero considerevoli cambiamenti di forma.

Tuttavia, e qui sta la differenza, questi cambiamenti di conformazione sarebbero indotti dalla fissazione del substrato, dell'attivatore o dell'inibitore, mentre secondo Jacques Monod e il suo modello allosterico, queste diverse molecole «attiviste» sposterebbero solo un equilibrio preesistente fra le due forme dell'enzima. Altro punto importante, nel suo modello Daniel Koshland non imponeva alcuna simmetria particolare agli enzimi.

Negli anni seguenti furono intrapresi numerosi studi per accertare la validità dei due modelli. L'analisi sempre più avanzata della struttura dell'emoglobina da parte di Max Perutz confortava la teoria di Jacques Monod: la simmetria della molecola era sempre più evidente a mano a mano che lo studio proseguiva. In compenso altre proteine, in particolare l'aspartato carbammiltrasferasi di cui Jean-Pierre Changeux aveva determinato la struttura e le proprietà insieme a John Gerhart e Howard Schachman durante un soggiorno a Berkeley, in California, all'inizio sembravano adattarsi bene al modello allosterico; tuttavia, le osservazioni in contraddizione con il modello si accumularono.

Nel laboratorio stesso di Jacques Monod, Daniel Blangy e Henry Buc dimostrarono che il modello allosterico spiega molto bene le proprietà cinetiche di un enzima essenziale nel metabolismo degli zuccheri, la fosfofructocinasi dell'*E. scherichia coli*.

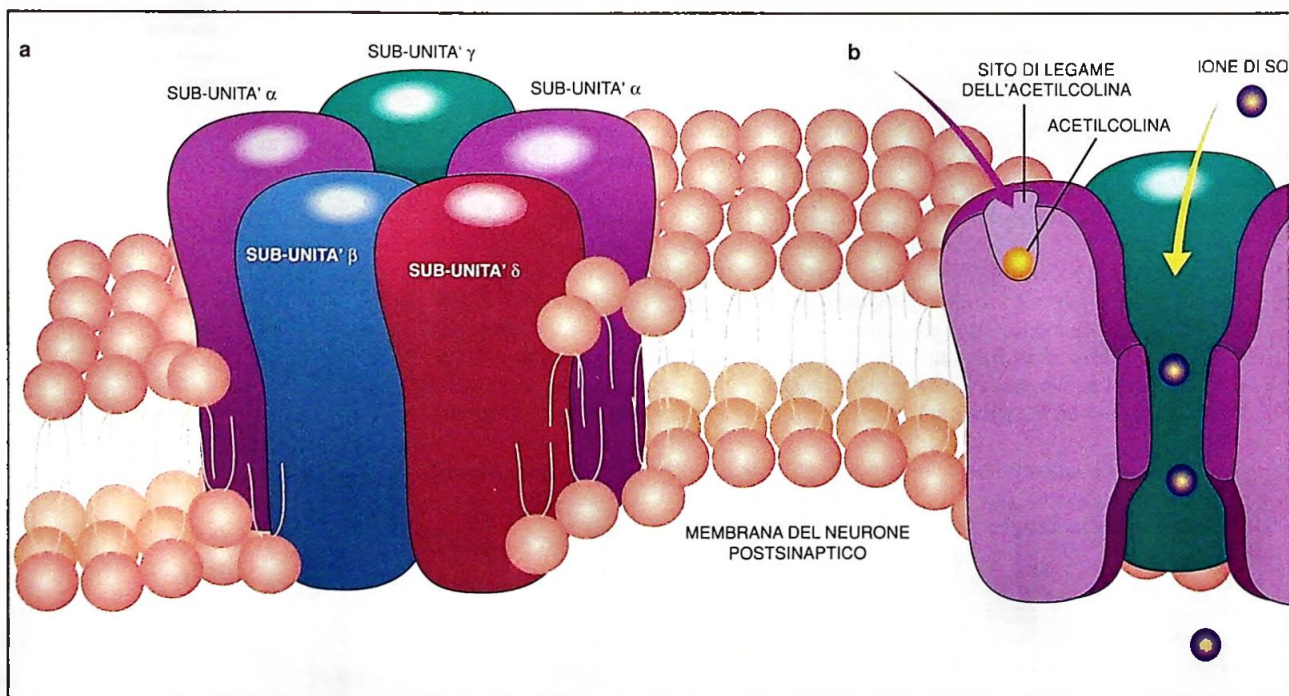
Tuttavia, l'enzima glicogeno fosforilasi b non si adattava a una simile semplificazione: altri stati conformazionali vennero introdotti nei modelli per descrivere le osservazioni fatte su quell'enzima.

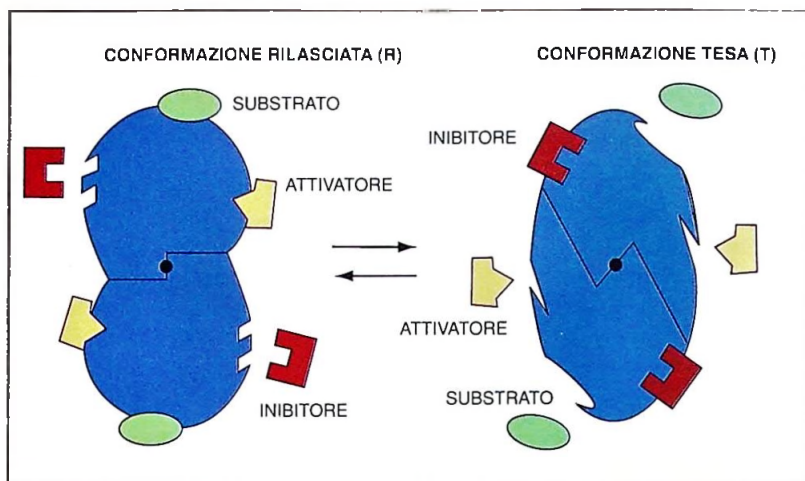
Due modelli dal valore epistemologico diverso

I due modelli – il modello allosterico e quello dell'aggiustamento indotto – sono molto diversi. Il primo impone agli enzimi regolati di possedere un certo numero di caratteristiche strutturali (simmetria, diverse sub-unità simili). È perciò più informativo, ma, per lo stesso motivo, può più facilmente essere confutato attraverso gli esperimenti.

Rispetto al modello dell'aggiustamento indotto (che non impone condizioni particolari alle proteine), questo modello è quindi più «falsificabile» secondo la definizione del filosofo della scienza Karl Popper: può essere confutato da ulteriori ricerche. Non è un caso che sia Jacques Monod a scrivere la prefazione alla traduzione in francese, fin troppo posticipata, dell'opera più importante del filosofo, *La logica della scoperta scientifica*.

Il recettore dell'acetilcolina, proteina localizzata a livello della giunzione neuro-muscolare, è allosterico. È costituito da cinque sub-unità chiamate alfa (α), beta (β), gamma (γ) e delta (δ), che attraversano la membrana formando un canale (a). Quando l'acetilcolina è fissata a uno dei due siti di legame, il canale è aperto e lascia penetrare gli ioni di sodio nella cellula postsinaptica (b). Senza acetilcolina, il canale è chiuso (c). Il recettore può anche assumere altre conformazioni, per le quali l'affinità dell'acetilcolina aumenta: il recettore diventa refrattario, ossia resta chiuso in presenza di acetilcolina (d).



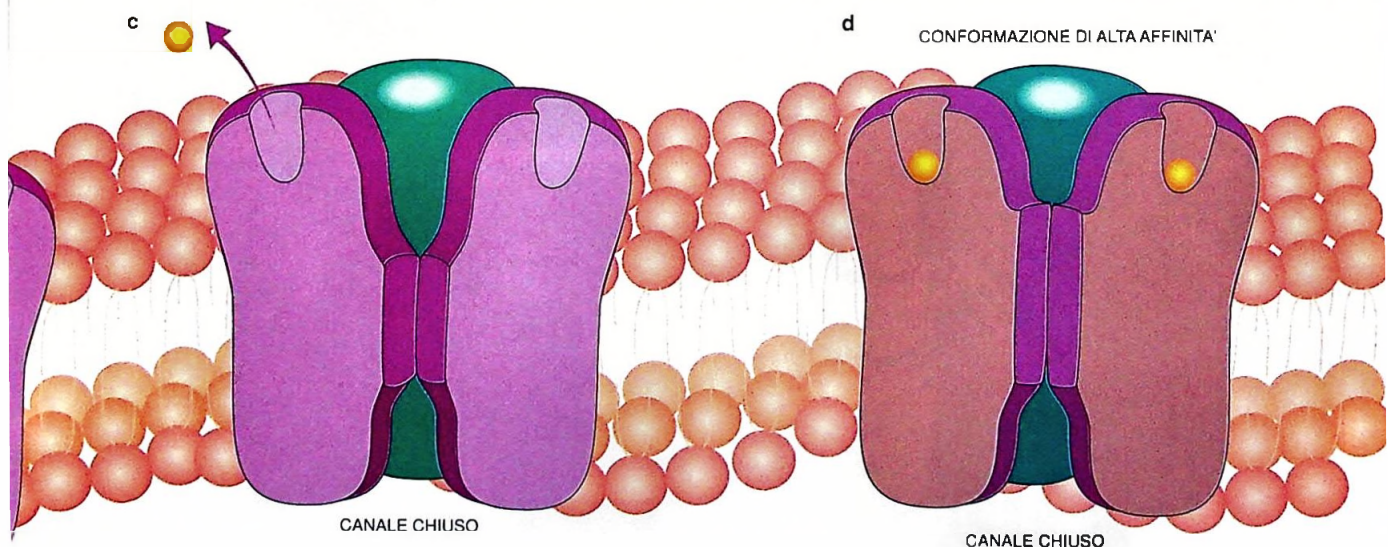


Il modello allosterico applicato a una proteina dimerica, come presentata da Jacques Monod durante la conferenza per il premio Nobel. In stato di equilibrio, la proteina allosterica esiste sotto due conformazioni, R (rilasciata) e T (tesa). La conformazione rilasciata lega il substrato e l'attivatore, ma non può ricevere l'inibitore. Nella conformazione tesa, né il substrato, né l'attivatore si legano all'enzima, mentre l'inibitore può farlo. Quando si aggiungono degli inibitori, per esempio, essi si legano agli enzimi nella conformazione T, spostando l'equilibrio della soluzione; al contrario, le proteine nella conformazione R passano alla conformazione T.

Uno dei principali obiettivi del modello allosterico era di fornire una descrizione semplice dei sistemi enzimatici studiati: un numero limitato di costanti (ossia grandezze di cui lo sperimentatore deve fissare egli stesso il valore per far funzionare il modello) era sufficiente a modellizzare il comportamento dei sistemi enzimatici. In effetti, solo due stati conformazionali (a volte tre, come per il recettore dell'acetilcolina) erano postulati nel modello allosterico, contro «n» stati nel modello dell'aggiustamento indotto. Ora, le costanti che spiegano il funzionamento del sistema enzimatico sono soprattutto le costanti di fissazione dei ligandi nei diversi stati...

Il modello allosterico suggeriva anche – sebbene ciò fosse più implicito che esplicito – che i cambiamenti strutturali principali in seno alle macromolecole non interessassero il dettaglio della struttura delle diverse sub-unità che costituiscono gli enzimi, bensì il modo in cui esse interagiscono.

Cosa rimane oggi di questi modelli? Una teoria ha definitivamente soppiantato l'altra? Come abbiamo visto, la capacità delle proteine di modificare la loro conformazione a seguito di un'interazione con altre molecole è parte integrante della biologia contemporanea. Inoltre, la simmetria ha effettivamente un ruolo di primaria importanza nell'organizzazione dei complessi macromolecolari. Infine, più che leggeri aggiustamenti indotti, i cambiamenti di conformazione delle

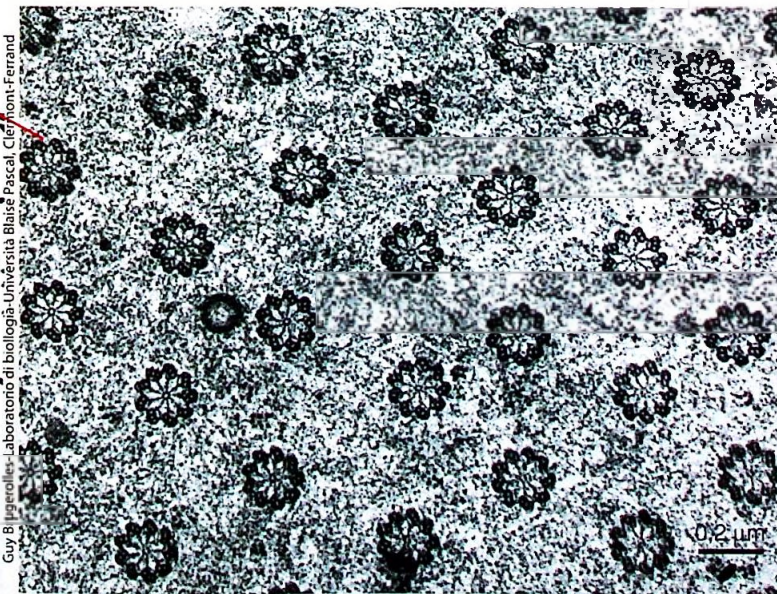
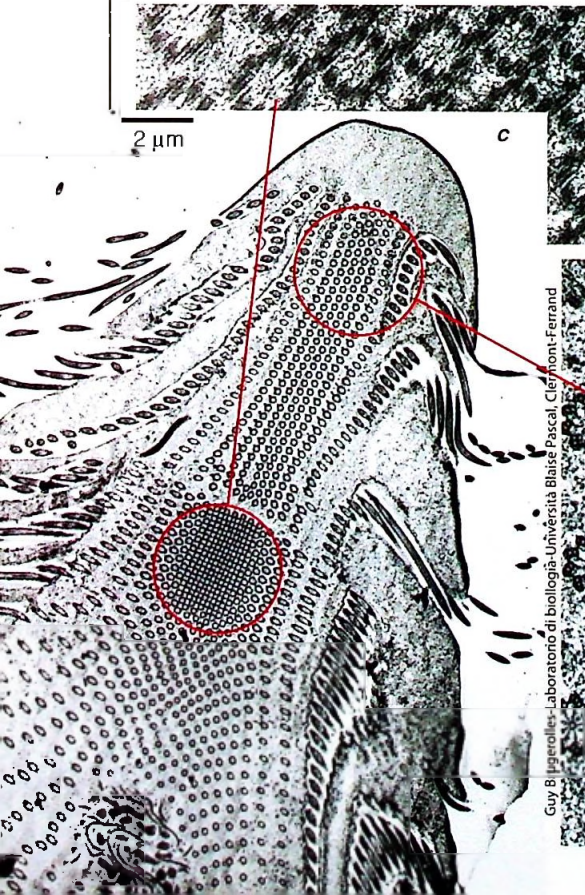
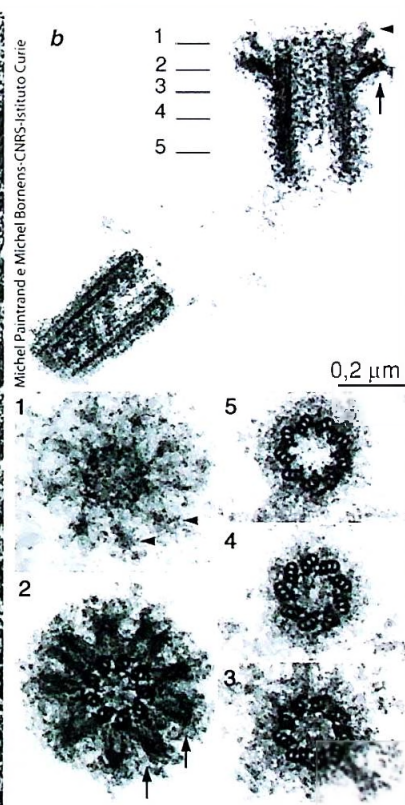
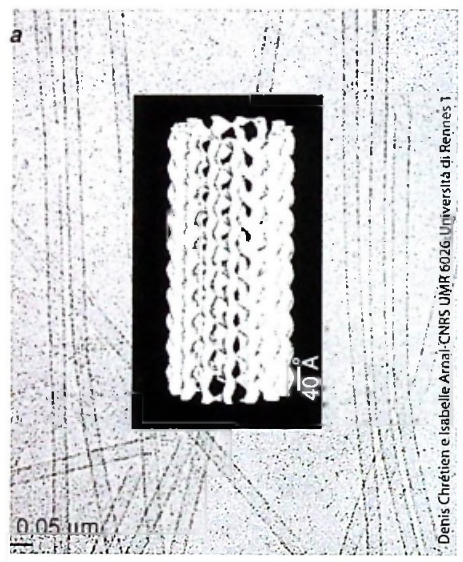


La simmetria e la vita

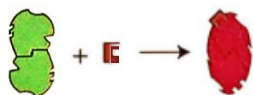
La simmetria è onnipresente negli esseri viventi, a qualsiasi livello di organizzazione: dalla simmetria (imperfetta) destra-sinistra nel corpo umano, all'organizzazione a simmetria complessa dei virus (si veda l'illustrazione a p. 61), passando dalla simmetria di ordine cinque delle stelle marine, o da quella di ordine tredici nei microtubuli, polimeri dello scheletro delle cellule eucariote (a). Questi polimeri nascono inoltre da organuli che presentano una simmetria di ordine nove, e cioè i centrioli (b), e si organizzano a loro volta in strutture simmetriche di ordine nove nei flagelli (c).

In fisica, la simmetria svolge un ruolo fondamentale nelle relazioni fra le particelle elementari della materia. In biologia, il «significato» dell'esistenza della simmetria è meno chiaro.

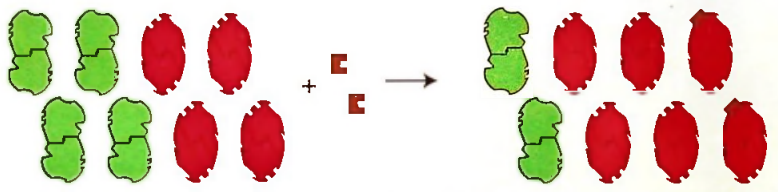
Per Jacques Monod, che era affascinato dalla matematica e dalla fisica teorica e che sperava di dare alla biologia gli stessi «titoli di nobiltà» acquisiti dalla fisica nei secoli precedenti, i principi di simmetria dovevano avere un ruolo portante nell'organizzazione strutturale e funzionale del mondo vivente. Il modello allosterico è il riflesso di questa intima convinzione.



AGGIUSTAMENTO INDOTTO



ALLOSTERIA



Nella teoria dell'aggiustamento indotto, il cambiamento di conformazione di un enzima (passaggio dalla forma verde a quella rossa) s'innesca quando una molecola di substrato, di attivatore o di inibitore si fissa su di esso.

Nella teoria allosterica le due conformazioni sono in equilibrio nella cellula; le molecole di substrato, di attivatore o d'inibitore, legandosi agli enzimi nella conformazione adeguata, spostano l'equilibrio fra i due stati conformazionali coesistenti nella cellula.

proteine sono molto più spesso spostamenti di sub-unità intere, o di parti di sub-unità proteiche. Lo studio di diversi enzimi regolatori attraverso la diffrazione ai raggi X ha d'altra parte rivelato che numerosi siti regolatori sono situati sull'interfaccia delle sub-unità; le molecole che si fissano a questi siti regolano quindi direttamente la struttura globale delle proteine. Tutte queste caratteristiche depongono a favore del modello allosterico.

Tuttavia, se il senso generale della teoria allosterica ha largamente avuto la meglio, non è così per il dettaglio: esistono un gran numero di meccanismi regolatori diversi nel mondo vivente e l'aggiustamento indotto ha trovato una sua collocazione non trascurabile. Non si possono descrivere completamente le proprietà di alcuni enzimi, come l'aspartato carbammiltrasferasi, se non facendo ricorso sia al modello allosterico, sia a quello dell'aggiustamento indotto. Gli esseri viventi non si piegano mai volentieri alle esigenze dei teorici!

Il percorso scientifico seguente di Jean-Pierre Changeux illustra i punti di forza e i limiti del modello allosterico. Alla fine degli anni sessanta, Jean-Pierre Changeux era un pioniere dell'applicazione del modello allosterico a fenomeni biologici complessi, in particolare alla comunicazione intercellulare. Nelle giunzioni neuromuscolari l'acetilcolina secreta dalla terminazione nervosa attiva la cellula muscolare fissandosi su un recettore della membrana. Jean-Pierre Changeux dimostrò che il comportamento di quel recettore è allosterico: quando il recettore è legato all'acetilcolina, forma un poro nella membrana cellulare nel quale passano gli ioni, il che provoca l'eccitazione muscolare. Negli anni seguenti, Jean-Pierre Changeux dedicò tutti i suoi sforzi alla caratterizzazione molecolare del recettore, servendosi dell'organo elettrico di alcuni pesci come sistema modello.

Il risultato finale non fu però del tutto entusiasmante, se si vuol fare di quel recettore l'archetipo di una proteina allosterica. L'acetilcolina si fissa bene sull'interfaccia delle varie sub-unità. Inoltre, il passaggio del recettore dalla conformazione non legata a quella legata è accompagnato da un notevole spostamento relativo delle sub-unità, il che crea un canale ionico. Un modello allosterico a tre stadi (una conformazione aperta, una conformazione chiusa e

Pagina a fronte: i microtubuli sono filamenti proteici di circa 0,025 micrometri di diametro e vari micrometri di lunghezza (a). Sono formati da tubulina, un eterodimero le cui sub-unità misurano circa 4 nanometri (0,004 micrometri). Questi dimeri sono organizzati nella parete del microtubulo in tredici sottili filamenti, chiamati protofilamenti. La concatenazione laterale delle sub-unità di tubulina si dispone in forma elicoidale intorno alla parete del microtubulo che possiede quindi una simmetria elicoidale. Tale simmetria consente di determinarne la struttura tridimensionale a partire dalle immagini bidimensionali ottenute in microscopia elettronica. Nella ricostruzione in tre dimensioni (al centro della figura a), con una risoluzione nell'ordine di 3 nanometri, si distinguono

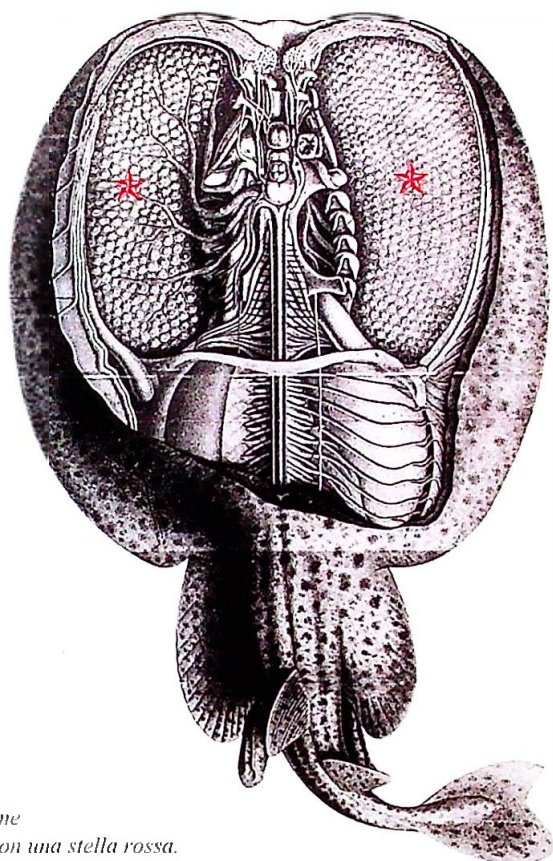
i protofilamenti come pure le sub-unità di tubulina.

Nelle cellule eucariote, i microtubuli nascono in prossimità di un organulo, il «centrosoma», formato da due strutture proteiche, i «centrioli», essi stessi formati da nove triadi di microtubuli (b, in alto).

La simmetria radiale di un centriolo

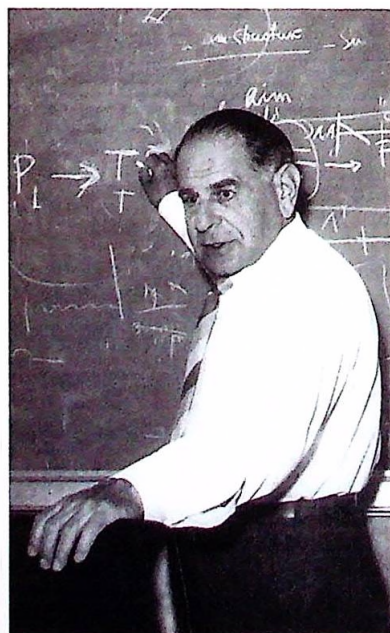
è qui raffigurata in immagini corrispondenti a sezioni seriali perpendicolari al suo asse (1, 2, 3, 4 e 5).

Le frecce indicano le stesse strutture nella foto del centriolo e nelle sezioni 1 e 2. I centrioli si ritrovano anche nelle ciglia e nei flagelli, strutture alle quali danno origine, come si vede in questa immagine di un flagellato della famiglia dei tricomonadini, organismo unicellulare parassita delle termiti che aiuta queste ultime a digerire il legno (c).



A sinistra, una torpedine. A destra, disegno di una sezione di torpedine in cui si distingue l'organo elettrico, composto da due lobi marcati con una stella rossa.

Secondo il filosofo Karl Popper (1902-1994), una teoria che non può essere falsificata non è una teoria scientifica. Così, il modello allosterico, più «falsificabile» del modello dell'aggiustamento indotto in quanto più informativo, avrebbe un carattere più scientifico di quest'ultimo.



una refrattaria, si veda lo schema alle pp. 54 e 55) spiega il funzionamento del recettore. Tuttavia, la sua simmetria di ordine 5 è molto imperfetta (le diverse sub-unità non sono identiche) e, se le sue proprietà fossero state note nel 1965, esso non sarebbe stato citato nell'articolo fondamentale della teoria allosterica.

In biologia nessuna teoria può nascondere l'assenza di dati sperimentali

Cosa pensare delle controversie passate e della loro violenza, che tutti i partecipanti testimoniano? Alcuni avversari della teoria allosterica allora l'avevano battezzata teoria «alloisterica». Come spiegare tali battaglie su questioni che, viste oggi, sembrano piuttosto bizantine?

La prima causa è l'assenza di dati sperimentali precisi. La prima struttura di un enzima, il lisozima, determinata con la diffrazione ai raggi X, non fu conosciuta fino al 1966. E si tratta di un enzima semplice, a catena unica, senza effetto allosterico. Bisognerà attendere quasi altri quindici anni perché le prime strutture di enzimi allosterici vengano determinate.

I metodi utilizzati da Jean-Pierre Changeux come pure da Daniel Koshland per studiare i cambiamenti di conformazione degli enzimi erano quindi indiretti: o se ne determinava il comportamento cinetico, oppure se ne misurava un certo numero di grandezze, assorbimento, fluorescenza, reattività di certi amminocidi, legati in modo sconosciuto alla conformazione.

Un «orientamento» naturale per il laboratorio di Jacques Monod avrebbe potuto essere quello di acquisire la tecnologia necessaria allo studio della struttura delle proteine, e in particolare del metodo di diffrazione ai raggi X. Non se ne fece nulla: gli approcci sperimentali rimasero indiretti. È difficile non vedere in queste scelte di Jacques Monod un gusto eccessivo per la speculazione teorica, a scapito dello studio dei «duri fatti», secondo l'espressione americana.

Volendo fare della teoria allosterica il modello esclusivo del funzionamento delle proteine, il laboratorio dell'Istituto Pasteur contribuì a emarginarlo piuttosto che a promuoverlo fra i biologi. Come nel caso del modello dell'operone, questo atteggiamento dogmatico fu nocivo per il modello che esso intendeva promuovere.

La guerra delle biologie

Il rapido sviluppo della biologia molecolare in Francia negli anni sessanta suscita una forte resistenza. Il suo approccio ai fenomeni della vita sembra troppo riduzionista

Lo sviluppo della biologia molecolare in Francia, a partire dagli inizi degli anni sessanta, fu considerevole: il segno più chiaro era la costruzione di nuovi laboratori o dipartimenti di ricerca. All'Istituto Pasteur, un padiglione nuovo fiammante di biologia molecolare fu inaugurato nel 1972.

Un Istituto di biologia molecolare fu creato anche all'interno della nuova Faculté des sciences, allora in costruzione, sul campus di Jussieu – destinato in origine a ospitare l'Istituto Pasteur – e un Istituto di patologia molecolare fu inaugurato all'ospedale Cochin. Iniziative analoghe vennero realizzate nel resto della Francia.

La creazione di questi nuovi laboratori era accompagnata dall'elargizione di crediti cospicui e dall'assunzione di giovani ricercatori. Programmi speciali di formazione post laurea furono ideati e applicati dalla DGRST (Direction Générale de la Recherche Scientifique et Technique) per attrarre verso la biologia gli studenti usciti dalle Grandes Écoles e/o con una formazione di base in fisica o chimica. Diversi collaboratori di Jacques Monod e di François Jacob approfittarono di queste opportunità per creare le loro équipes di ricerca. La biologia francese vive, ancor oggi, sugli effetti di quella fase di espansione e dei movimenti di persone che la seguirono.

La presa del potere da parte dei biologi molecolari dell'Istituto Pasteur era iniziata già alla fine degli anni cinquanta, e fu sostenuta e amplificata dall'attribuzione del premio Nobel nel 1965. Tuttavia, la molecularizzazione della biologia francese non fu totale, e spesso più apparente che reale.

Il nome dei laboratori cambiava più rapidamente dei contenuti dei programmi di ricerca: molti biologi «tradizionali» e biochimici sopravvissero a questa trasformazione (a costo di qualche piccola concessione di facciata) e approfittarono

In basso, il nuovo edificio di biologia molecolare dell'Istituto Pasteur.

A sinistra, l'Istituto di biologia molecolare – oggi noto sotto il nome di Istituto Jacques Monod – costruito nel campus di Jussieu negli anni sessanta.





L'éléphant et *Escherichia coli*, disegno ad acquerello di B. Senez, dicembre 1972: «Ciò che è vero per il colibacillo, è vero per l'elefante».

Sterilizzazione del pensiero

Nella sua critica all'università, Monod non risparmiò nemmeno le Grandes Écoles, sebbene avesse, fra i suoi collaboratori, numerosi ex allievi di tali istituti: «Sapete perché tanti giovani così brillanti non hanno fatto grandi cose in biologia? Perché i più brillanti diventano normalisti...».

Secondo Jacques Monod, i lunghi anni di preparazione al concorso e poi, per gli allievi dell'École Normale Supérieure, il dottorato, con contenuti fissi e scientificamente superati, sterilizzavano il pensiero degli studenti delle Grandes Écoles, invece di renderli curiosi e aperti alle novità.

rono persino delle opportunità così create, allungando il proprio brodo con un po' di acqua molecolare.

Le molte resistenze alla biologia molecolare

I motivi dell'espansione della biologia molecolare sono abbastanza evidenti per evitare di dilungarci: in pochi anni, i meccanismi più basilari della vita erano stati scoperti. La trasformazione delle conoscenze in Francia era tanto più veloce quanto più lo sviluppo della genetica e della biochimica era stato rallentato. Così, gli insegnamenti di biologia molecolare, biochimica e genetica furono spesso introdotti congiuntamente nelle università.

La biologia molecolare era affascinante anche per gli schemi che proponeva per spiegare le scoperte recenti. Questi schemi, molto semplici, rappresentavano scambi di informazioni ed erano in sintonia con un'epoca in cui le scienze matematiche moderne andavano perdendo peso, mentre nasceva l'informatica.

Esistevano tuttavia molte resistenze all'espansione della nuova disciplina, tanto più forti quanto l'espansione era brutale. Queste resistenze si possono spiegare con ragioni scientifiche, epistemologiche, sociologiche e persino politiche. Uno storico «tradizionalista» delle scienze privilegierebbe le prime, mentre gli storici contemporanei metterebbero al primo posto le ragioni politiche e sociologiche. In realtà, queste ragioni sono strettamente legate fra loro: uno zoologo che si opponeva all'espansione della biologia molecolare lo faceva per motivi scientifici, convinto che l'approccio riduzionista della biologia molecolare potesse

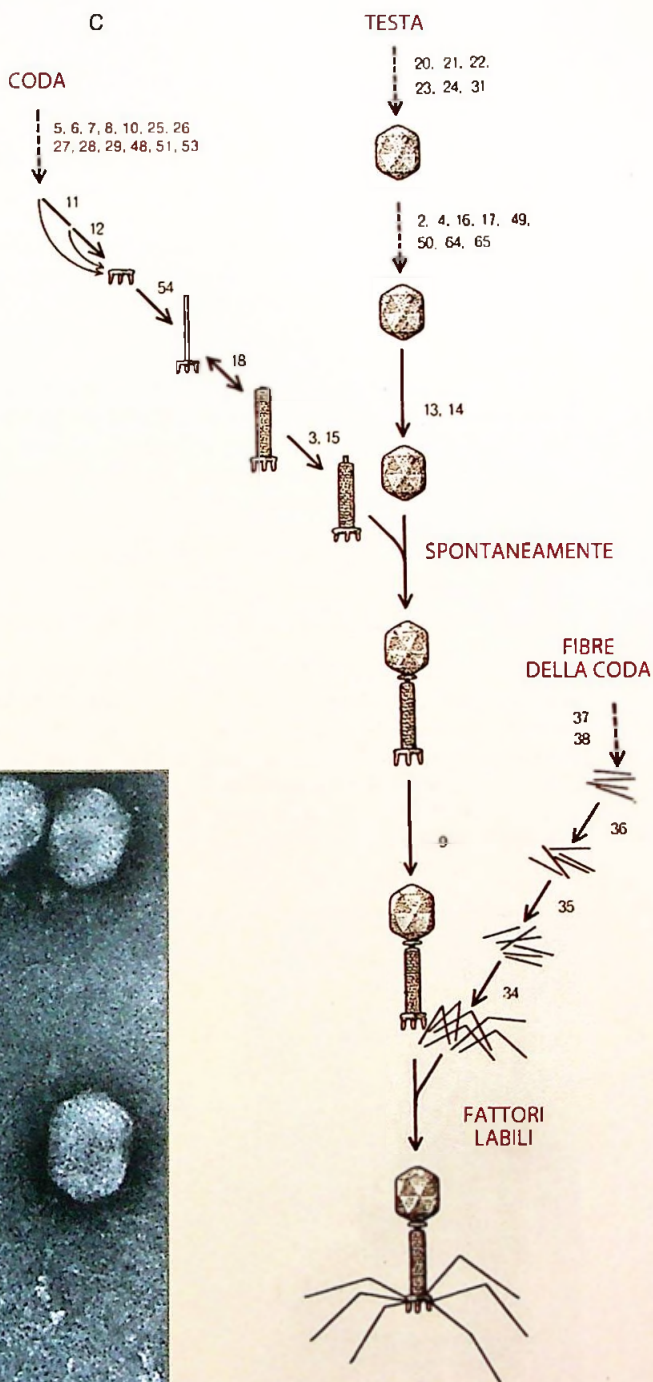
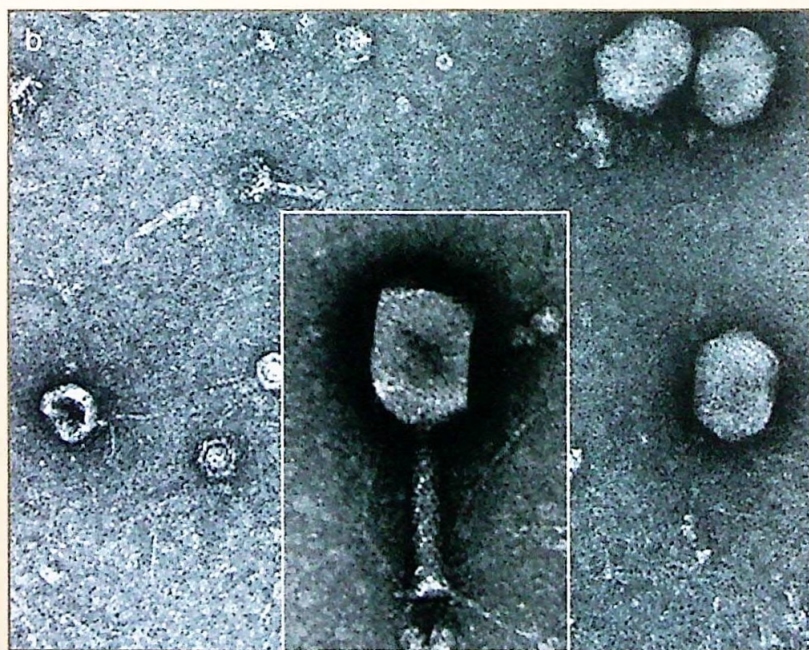
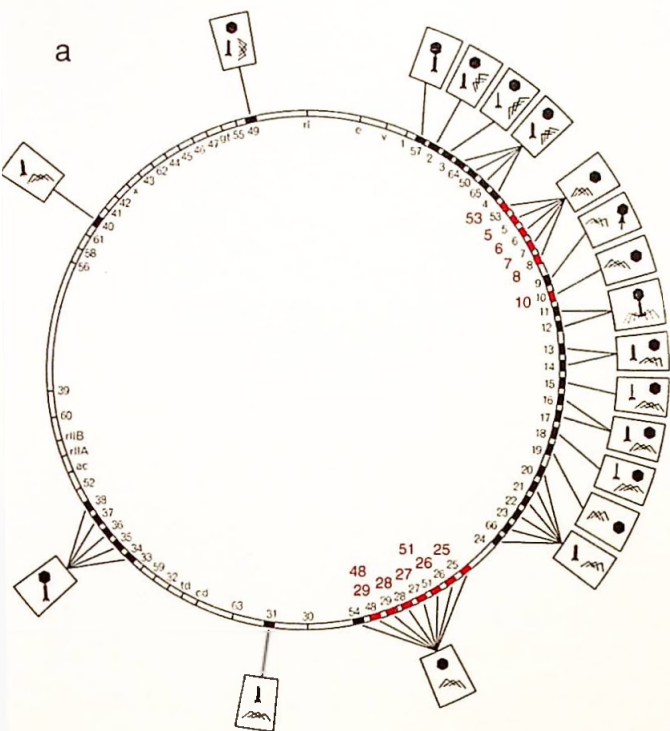
dare solo una descrizione incompleta dei fenomeni della vita. Così facendo, egli difendeva anche la propria disciplina, e la propria posizione nelle istituzioni. Per semplicità del discorso, saremo comunque obbligati a distinguere le diverse forme di opposizione.

È chiaro che i successi del gruppo dell'Istituto Pasteur avevano suscitato numerose gelosie, in particolare nell'ambiente universitario, con il quale l'Istituto aveva pochi contatti. Certo, André Lwoff e Jacques Monod insegnarono all'università, ma tardi e per un breve periodo (Jacques Monod a partire dal 1959). L'espansione della biologia molecolare era accompagnata, chiaramente, dalla restrizione dei fondi e del numero di posti attribuiti a altre discipline. Alcune di esse, come la sistematica – scienza della classificazione delle forme viventi – scomparvero, in pochi anni, quasi completamente dal panorama scientifico, il che si rivelò un handicap pesante per lo sviluppo stesso degli studi molecolari.

Jacques Monod e André Lwoff non fecero nulla per sistemare le cose. Non si lasciarono sfuggire nemmeno un'occasione per fustigare il ritardo accumulato dalla ricerca francese, soprattutto quella universitaria, in campo biologico. L'atteggiamento di Jacques Monod durante il maggio 1968, il suo ostentato sostegno agli studenti e le sue critiche all'élite universitaria non contribuirono certo a placare gli animi. Come non furono d'aiuto le sue affermazioni perentorie, come «tutto ciò che è vero per l'*Escherichia coli* lo è anche per l'elefante» (sebbene la frase in sé sia solo un'interpretazione del suo pensiero), o ancora «il divieto di utilizzare il microscopio avrebbe consentito un salto di cinquant'anni» (Claude Bernard aveva già detto la stessa cosa un secolo prima: «l'eccesso di microscopia nuoce alla fisiologia; la microscopia atrofizza il pensiero»).

Queste frasi furono accolte male da biologi che avevano dedicato la loro vita allo studio della diversità del mondo vivente, o a quella delle strutture sub-cellulari lavorando davanti a un microscopio. Dal punto di vista scientifico, bisogna riconoscere che c'era un grande divario fra le ambizioni dei biologi molecolari e le tecniche di cui disponevano, divario che fu colmato solo con la nascita dell'ingegneria genetica alla fine degli anni settanta. Molti laboratori sacrificarono un po' di tempo alla moda del molecolare, ripiegando poi su altri campi di ricerca, più sicuri e sperimentati.

Il successo della biologia molecolare fu anche l'ultima occasione, per i biologi d'ispirazione neo-lamarckiana o addirittura vitalista, come lo zoologo Pierre-



Grazie alla biologia molecolare, è stato possibile descrivere l'auto-assemblaggio dei batteriofagi. Lo studio degli acidi nucleici e delle proteine permetterà, un giorno, di comprendere l'assemblaggio di un'intera cellula? Jacques Monod ne era convinto. Qui sopra, gli esperimenti di W. Wood e R. Edgar che portarono i due ricercatori a formulare un modello per l'assemblaggio del batteriofago T4, nel 1967: i due biologi studiarono al microscopio gli effetti delle mutazioni del DNA virale sull'assemblaggio del virus nei batteri, e determinarono così quali geni vi sono implicati. (a) Il DNA virale sul quale

sono contrassegnati, in nero, i geni che prendono parte all'assemblaggio del virus e, in rosso, quelli che agiscono più specificamente per formare le proteine della coda. Gli schemi associati mostrano il livello di assemblaggio osservato in microscopia elettronica quando si infettano batteri con virus mutati sull'uno o sull'altro gene. (b) Micrografia elettronica che mostra il livello di assemblaggio dei virus quando è mutato il gene 18. Nel riquadro, un virus completo. (c) Modellizzazione dell'assemblaggio dei virus. I numeri rappresentano i geni implicati in ogni passaggio.

Il neo-lamarckismo francese

Dopo la tiepida accoglienza riservata alle teorie di Darwin alla fine del XIX secolo, in Francia si sviluppò, all'inizio del XX secolo, una forte corrente neo-lamarckiana: i caratteri dovevano essere acquisiti attraverso l'interazione con l'ambiente e trasmessi alla discendenza.

La genetica mendeliana non trovò in Francia un terreno favorevole al proprio sviluppo, nonostante una diffusione abbastanza rapida dei propri risultati e i primi lavori di Lucien Cuénot, pioniere della genetica dei mammiferi.

Al di là del rigetto «nazionalista» delle teorie venute dall'estero, e delle concezioni vitaliste di alcuni dei suoi fautori, il neo-lamarckismo era soprattutto una reazione contro una scienza giudicata astratta, poiché faceva riferimento a entità ipotetiche, ossia i geni; una scienza all'opposto dell'ideale positivista proposto da Auguste Comte, in cui il valore della scienza sta nell'accumulo delle prove.

Il modello di un approccio scientifico era, per molti biologi neo-lamarckiani francesi, quello di Claude Bernard, ossia un approccio meccanicistico, fisico-chimico, alla vita.

Furono intrapresi diversi studi con lo scopo di dimostrare gli effetti dell'ambiente sugli esseri viventi e sulla loro discendenza.

Davanti all'assenza di risultati di questo trasformismo sperimentale, i biologi francesi più aperti, come Émile Guyénot o Louis Blaringhem, si interessarono al mendelismo.

Esso comunque non era stato respinto del tutto: la sua importanza era stata limitata al controllo dei caratteri «superficiali» degli organismi.

Molti biologi francesi davano ai geni un ruolo nella determinazione delle caratteristiche proprie di una specie vivente, ma non nei grandi mutamenti che hanno permesso di passare da una specie a un'altra nel corso dell'evoluzione.

La lezione di Claude Bernard (1813-1878) di Léon Hermitte. *L'approccio fisico-chimico ai fenomeni della vita di Claude Bernard e il suo «metodo», che descrisse in Introduzione allo studio della medicina sperimentale (1865), lasciarono il segno su intere generazioni di biologi francesi.*

Paul Grassé, di opporsi ai darwinisti di cui i biologi molecolari erano i rappresentanti, o per lo meno i portavoce.

Ne conseguirono dibattiti surreali fra biologi tradizionalisti e biologi molecolari; i primi esibivano osservazioni che dimostravano la ricchezza e l'inventiva del mondo vivente, mentre gli altri non potevano – evidentemente – dire nulla su fatti che essi stessi spesso ignoravano e la cui spiegazione dal punto di vista molecolare era ancora completamente fuori dalla loro portata.



Due concezioni della segnalazione cellulare

La teoria allosterica fu rapidamente utilizzata, a volte con successo, per descrivere fenomeni biologici complessi come l'azione neuromediatrice dell'acetilcolina. Tuttavia, il suo impiego sistematico per spiegare l'insieme delle funzioni ormonali non ebbe lo stesso successo.

La teoria allosterica descrive perfettamente l'azione degli ormoni steroidei (schema A in basso): con le loro piccole dimensioni, essi si diffondono attraverso la membrana cellulare e si fissano su un recettore citoplasmatico (1); dopo la fissazione dell'ormone, il recettore passa nel nucleo (2) dove modifica l'espressione dei geni (3).

Il modello allosterico non si applica altrettanto bene agli ormoni incapaci di attraversare la membrana cellulare che si fissano all'esterno di questa (schema B in basso). Earl Sutherland dimostrò, alla fine degli anni '60, che la fissazione dell'ormone al proprio recettore (1) scatena la trasformazione di una piccola molecola, l'ATP, in un'altra molecola, l'AMP ciclico, detta anche «secondo messaggero cellulare» (2); questo messaggero attiva a sua volta un enzima, detto «proteina chinasi A», che modifica l'attività di diversi enzimi fissando in modo stabile su alcuni dei loro amminoacidi un gruppo fosfato (4). L'attività di tali enzimi viene quindi modulata da una modificazione detta «covalente», per distinguerla dalla regolazione allosterica.

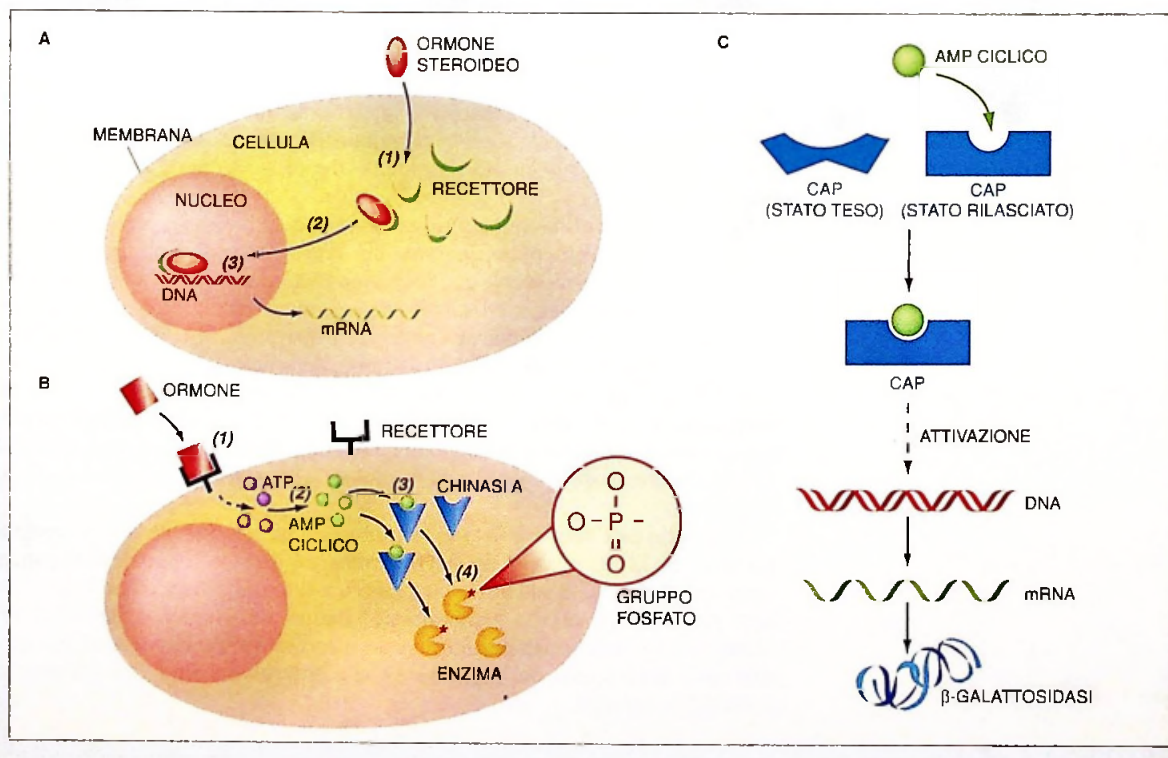
A questi risultati gli scienziati dell'Istituto Pasteur prestarono poca attenzione. O, più precisamente, la regolazione covalente e la regolazione allosterica furono giudicate incompatibili e in competizione! Così,

numerosi sforzi vennero fatti nel laboratorio di Jacques Monod per caratterizzare la regolazione allosterica della glicogeno fosforilasi, l'enzima che degrada il glicogeno nei muscoli e nel fegato, mentre si sapeva già che, in condizioni fisiologiche, la sua attività era regolata da una modificazione covalente.

È vero che a volte la natura dà suggerimenti ingannevoli. All'Istituto Pasteur, nel laboratorio di Jacques Monod, Agnès Ullmann dimostrò, sin dal 1967, che l'AMP ciclico era presente nelle cellule batteriche e interveniva nel controllo... della diauxia, l'osservazione che era all'origine di tutto il lavoro di Jacques Monod! L'AMP ciclico era necessario per la completa induzione della sintesi di β -galattosidasi (schema C in basso): esso agiva in modo allosterico, fissandosi su una proteina chiamata CAP, che si comportava come un attivatore della trascrizione dei geni in RNA.

Se questa scoperta rimetteva in discussione, ancora una volta, l'unicità della repressione in quanto meccanismo di regolazione della trascrizione nei batteri, essa dimostrava anche che l'AMP ciclico era un effettore allosterico semplice negli organismi. Perché non pensare che fosse lo stesso per gli organismi superiori, e che lo studio della regolazione covalente aveva mascherato l'esistenza, in questi organismi, di una regolazione allosterica altrettanto – se non più – importante?

I fatti, sfortunatamente per gli scienziati dell'Istituto Pasteur, smentirono questa speranza di far trionfare la teoria allosterica e di sbarazzarsi definitivamente della modificazione covalente.





Pierre-Paul Grassé (1895-1985), zoologo vitalista, si oppose alla biologia molecolare, ultima incarnazione, secondo lui, del darwinismo.

Non avevano altra scelta se non trincerarsi dietro i principi del darwinismo, rimproverando ai loro avversari di non sapere nulla dei meccanismi fondamentali della vita. In questo modo si trovavano contrapposti da un lato un insieme molto ricco di osservazioni, e dall'altro «una teoria generale dei sistemi viventi» incapace, per molto tempo a seguire, di spiegare le ragioni di quelle osservazioni: la sicurezza data da secoli di studio continuo contro la sicurezza di «aver scoperto i segreti della vita»!

Il problema del riduzionismo

Il rimprovero mosso da numerosi biologi alla biologia molecolare era di essere riduzionista: di tentare cioè di spiegare le proprietà e il funzionamento degli esseri viventi attraverso le caratteristiche delle macromolecole che li costituiscono, negando il valore di qualsiasi altra forma di spiegazione.

Questo rimprovero poteva assumere molte forme. I neo darwinisti Ernst Mayr e George Simpson temevano che, riducendo i fenomeni biologici a fenomeni chimici, i biologi molecolari avrebbero fatto scomparire, prima o poi, la biologia in quanto scienza autonoma: i biologi molecolari annichilivano gli sforzi che i neo darwinisti avevano fatto, negli anni quaranta, per elaborare la teoria sintetica dell'evoluzione e dotare la biologia di un suo *corpus* teorico. Si sentiranno pochi rimproveri simili in Francia: i genetisti francesi specialisti nello studio delle popolazioni non erano probabilmente né abbastanza numerosi, né abbastanza influenti per osare opporsi ai biologi molecolari.

Quello che altri, la maggioranza, rimproveravano ai biologi molecolari, non era tanto il cercare di spiegare i fenomeni biologici in termini di molecole, quanto il considerare che tali spiegazioni avrebbero reso – o renderanno – inutili le altre discipline e le loro teorie: la biologia cellulare e l'embriologia sarebbero scomparse per lasciare il posto a proteine e RNA. Come fece notare Jacques Monod ne *Il caso e la necessità*, oggi è abbastanza facile capire l'auto-assemblaggio dei virus a partire dagli acidi nucleici e dalle proteine che li costituiscono.

Un domani sarà lo stesso per l'assemblaggio degli organelli cellulari, dei ribosomi, dei mitocondri e di intere cellule. Allo stesso modo, i concetti elaborati dagli embriologi dall'inizio del XX secolo per spiegare i processi embrionali – determinazione, differenziamento, competenza, induzione – sarebbero scomparsi, lasciando il posto alle molecole delle quali ancora non si era a conoscenza.

Alcuni biologi molecolari, presi dal gioco di studiare i sistemi complessi a livello molecolare, si persuasero in effetti che il loro approccio fosse la migliore – per non dire l'unica – descrizione corretta dei processi biologici, per quanto complessi: si poteva e si doveva, dichiaravano, fare a meno di una descrizione più generale dei fenomeni osservati. Per esempio, un'analisi degli stadi successivi dell'espressione dei geni costituiva, per essi, una descrizione soddisfacente dello sviluppo embrionale. Questo riduzionismo portò a un certo numero di scelte di ricerca che si rivelarono sbagliate e frenarono in parte lo sviluppo della biologia cellulare.

Spingendo così all'estremo il riduzionismo, quei biologi molecolari ne tradivano il senso fondamentale, secondo cui tutti i processi biologici si fondano sulle proprietà delle molecole che prendono parte alla loro realizzazione: secondo il filosofo della scienza Nils Roll-Hansen, questo riduzionismo era di natura «biologica», poiché non andava a intaccare l'interpretazione biologica dei fenomeni, al contrario del riduzionismo estremo, definito «fisico».

Il rifiuto di qualsiasi riduzionismo, senza distinzioni, rafforzato da questo atteggiamento estremistico di alcuni biologi molecolari, ebbe tutto fuorché effetti positivi: esso rallentò lo sviluppo della biologia molecolare, della biochimica e della genetica, e frenò la necessaria molecolarizzazione delle altre discipline biologiche.

Il modello dell'operone fu così respinto, poiché considerato troppo semplice per spiegare la complessità del funzionamento e dello sviluppo degli organismi superiori. Tuttavia, la sua importanza storica e, in definitiva, il suo valore sono oggi riconosciuti: la sua elaborazione costituì un progresso decisivo nella comprensione delle relazioni fra diverse macromolecole biologiche, ma ancor più, nella descrizione dei meccanismi che controllano l'attività dei geni nel corso dello sviluppo.

Quattro «aristocratici» della scienza

I successi francesi nella biologia molecolare sono legati alla personalità dei loro autori: Jacques Monod e François Jacob, ma anche André Lwoff ed Elie Wollman

Questa monografia è dedicata alla scuola francese di biologia molecolare. Non sarebbe stato più giusto dedicarla interamente a Jacques Monod e a François Jacob, di cui abbiamo visto il ruolo primario nella costruzione del modello dell'operone?

Al di là di due personalità dai caratteri forti e contrastanti, esiste una vera e propria scuola francese di biologia molecolare, con un proprio stile di vita e di lavoro, che deve molto ad André Lwoff e a Elie Wollman, ma anche a una tradizione pasteuriana e francese. Descrivere questa Scuola vuol dire tornare ad anni particolarmente movimentati della vita politica, sociale e intellettuale francese. Vuol dire restituire alla scienza, anche quando raggiunge la forma più astratta, le sue radici storiche e umane.

Jacques Monod, giovane dinamico e impegnato

Sia Jacques Monod sia François Jacob ebbero una vita molto ricca, con molte sfaccettature, che ispirò scrittori e sceneggiatori cinematografici.

Jacques Monod nacque a Cannes nel 1910, discendente di un'antica famiglia protestante i cui membri da secoli si distinguevano nella finanza e nelle attività intellettuali. Suo padre era un pittore. Sua madre, di origine americana, gli trasmise la conoscenza della lingua e della civiltà americana, che fu un'importante risorsa nel corso della carriera scientifica del figlio. Sebbene non fosse credente, Jacques Monod restò segnato nelle sue prese di posizione filosofiche ed etiche dalla sua eredità calvinista.

A 18 anni, Monod andò a Parigi per iscriversi alla facoltà di biologia e, laureatosi nel 1934, fu nominato assistente alla Sorbona. Esprime moltissime volte la delusione scientifica e umana che gli provocò la scoperta dell'ambiente scientifico universitario francese: l'isolamento dei ricercatori, la vetustà dei locali e delle tematiche, pesante gerarchia che bloccava qualsiasi libera comunicazione scientifica. L'impegno di Jacques Monod nella riforma universitaria e negli avvenimenti del maggio 1968 scaturì da queste delusioni di gioventù.

Jacques Monod scoprì la vera biologia, quella che si sviluppava a contatto con la scienza internazionale, durante i suoi stage estivi presso la stazione marina di Roscoff, presso i genetisti Georges Teissier e Boris Ephrussi, l'embriologo Louis Rapkine e il microbiologo André Lwoff. Nel 1936, grazie a un finanziamento della fondazione Rockefeller, Boris Ephrussi portò il giovane Monod a lavorare per qualche mese nel laboratorio del «re» della genetica, Thomas Morgan, al California Institute of Technology (Caltech). Se la leggenda narra che Jacques Monod passò più tempo, durante il suo soggiorno negli Stati Uniti, a dirigere l'orchestra locale che a lavorare in laboratorio, è comunque evidente che questo soggiorno lo convinse dell'importanza dei geni, e quindi della genetica, nello studio dei fenomeni biologici.

Durante la seconda guerra mondiale, Jacques Monod si gettò anima e corpo nella Resistenza, e aderì, per scrupolo di partecipazione – come spiegherà in



Jacques Monod e suo padre, nel 1916, nell'entroterra di Cannes.



Sopra: Jacques Monod mentre dirige il coro e l'orchestra «La cantate», nel 1938.

In basso: Monod in California, durante lo stage presso il California Institute of Technology, nel 1936.



seguito – al partito comunista. Raggiunse una posizione importante nei *Francs-Tireurs et Partisans*, poi nelle *Forces Françaises de l'Intérieur*. Dopo la liberazione fu assegnato al quartier generale della prima armata francese, comandata dal generale Jean de Lattre de Tassigny. La sua militanza nel partito comunista si raffreddò nel 1945, quando egli non rinnovò la tessera, e cessò del tutto nel 1948 dopo l'affare Lysenko. Questo agronomo sovietico aveva, secondo i suoi sostenitori, ottenuto straordinari miglioramenti di vegetali e animali facendo ricorso a una nuova teoria. La teoria si fondava, secondo il suo autore, sul materialismo dialettico (si veda il capitolo seguente), ed era in completa opposizione con la genetica «borghese», soprannominata «mendelo-morganismo» dai seguaci di Lysenko. La volontà del Comintern, e dunque del partito comunista francese, di riunire «i suoi intellettuali» intorno alla nuova teoria spinse Jacques Monod a pubblicare un articolo molto violento sul giornale «Combat». Egli non solo dimostrò nell'articolo l'inconsistenza della teoria di Lysenko e l'assenza obiettiva di risultati, ma si interrogò anche sulla degenerazione del sistema sovietico nel suo insieme, sistema che aveva permesso a un ciarlatano come Lysenko di imporsi e guadagnarsi la fiducia del potere, nella persona di Stalin. Nel 1952, Monod protestò altrettanto energicamente contro la condanna a morte, negli Stati Uniti, dei coniugi Rosenberg per spionaggio a favore dell'URSS. Nonostante la sua brusca rottura, l'impegno passato di Monod nel partito comunista gli impedì di ottenere il visto per gli USA nel 1951, nel momento più buio del maccartismo.

Verso una riforma dell'università e della ricerca

Come abbiamo visto, i lavori che Jacques Monod iniziò alla Sorbona sulla crescita dei microrganismi lo condussero, grazie ai consigli di André Lwoff, all'adattamento enzimatico. Entrò nel laboratorio di Lwoff all'Istituto Pasteur nel 1945, dopo averci lavorato durante la guerra anche clandestinamente. Lasciò quel laboratorio nel 1955 per assumere la direzione del Dipartimento di biochimica cellulare, due piani più in basso, ma mantenne relazioni strette con l'équipe di André Lwoff. La demolizione, punto per punto, dei modelli proposti per spiegare l'adattamento enzimatico, e poi la collaborazione con François Jacob, orientarono i loro lavori verso il modello dell'operone che valse ai tre il riconoscimento internazionale. Per Jacques Monod, tuttavia, al di là del controllo genetico attraverso i repressori, il risultato più importante di tutti i suoi lavori fu l'aver messo in risalto la teoria della regolazione allosterica, che egli considerava, secondo le dichiarazioni fatte a Horace Judson, il «secondo segreto della vita».

13 novembre 68

M. Dandres ne de la Chevaletie

POSTES ET TÉLÉCOMMUNICATIONS

NUMÉRO d'appel

INDICATIONS de TRANSMISSION

TÉLÉGRAMME

de GAULLE

Nai 68

13 novembre 68

Pr. JACOB, M. LWOFF, J. MONOD

Présidente du Mouvement Français pour le Planning Familial

2, rue des Colonnnes

PARIS 20

Chère Madame,

Vous avez bien voulu nous demander notre appui pour le Mouvement Français pour le Planning Familial. Nous avons agité son action avec beaucoup d'intérêt et de sympathie et l'approuvons entièrement, tant dans ses buts que dans ses moyens.

Du fait de l'évolution scientifique et technique, les lois qui régissent les relations entre les hommes ne peuvent plus être fondées sur des valeurs fondamentales d'une vingt années. L'une des valeurs fondamentales d'une société moderne évoluée, c'est le libéralisme de l'individu dans le cadre des lois. Une telle société ne peut admettre que la femme demeure l'esclave de principes périmés.

Lorsque le mouvement que vous présidez et que vous animez aura atteint son objectif, beaucoup de femmes et beaucoup d'hommes connaîtront une existence plus harmonieuse et plus équilibrée, beaucoup de tragédies seront évitées et en particulier ces milliers d'avortements clandestins dont l'existence même condamne une société.

Ceux qui vous combattent en faisant d'ignorer la dure réalité, les drames, les mutilations et les morts, portent une lourde responsabilité. Lui ne devrait avoir le droit de sacrifier le bonheur, la santé et la vie d'être humains à des principes personnels, aussi sincères et nobles soient-ils, à des convictions respectables certes, mais qui tous ne partagent pas, ou à des impératifs économiques ou démographiques, en l'espèce monstrueux, et de plus dépourvus de fondement.

Nous nous sentons honorés par votre invitation, acceptons la présidence de votre comité d'honneur et serons heureux, dans toute la mesure de nos moyens, de contribuer au succès de votre mouvement. Nous aurons votre dévouement, votre courage et votre foi et vous soutiendrons, chère Madame, de notre vive et respectueuse sympathie.

Françoise JACOB André LWOFF Jacques MONOD

NOTE. — Adresse très complète (rue, boulevard... et numéro... de l'habitation, bloc, bâtiment, escalier, etc.). Si le destinataire est abonné au téléphone ou au télex, pour accélérer la remise de ce télégramme : portez avant l'adresse, la mention correspondante : **TELEPHONE** ou **TELEX** suivie si possible du numéro d'appel.

Général de Gaulle Président de la République Palais de l'Elysée

VOUS DEMANDONS INSTANTANÉMENT FAIRE PERSONNELLEMENT GESTE SUSCEPTIBLE APAISER REVOLTE DES ETUDIANTS - STOP - AMNISTIE DES ETUDIANTS CONDAMNÉS - STOP - REOUVERTURE DES FACULTES - STOP - PROFOND RESPECT.

Signé JACOB - KASTLER - LWOFF - MAURIAC - MONOD

Ces indications ne sont taxées et

88 1101 1 08 112 3 - 8-1582

MENDEL... OU LYSSENKO

“La victoire de Lyssenko n'a aucun caractère scientifique” estime le Dr Jacques Monod

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur

L'IMPORTANT, le difficile dans cette affaire n'est pas de décider si, du point de vue scientifique, Lyssenko a tort, ou s'il a raison. La cause est vite entendue. Mais je ne veux pas m'en faire personnellement juge ni ouvrir le débat sur le fond. Je me bornerai à quelques citations extraites d'une excellente étude parue en 1947 sous la signature de R.G. Davies et J.L. Fyfe dans une revue communiste anglaise, peu suspecte de malveillance à l'égard de l'U.R.S.S. (« The Modern Quarterly », vol. II, n° 4, p. 236-256).

P. 342: « La thèse de Lyssenko, selon laquelle le mendélisme doit être faux, parce qu'il serait en contradiction avec la position fondamentaliste dans les querelles théologiques. »

P. 343: « — Pour tout homme de science, la valeur d'une théorie réside dans les méthodes de son trop bien, pourquoi Marcel Prenant, esprit d'analyse si clair, s'embarrasse-t-il hier, aujourd'hui, dans des explications « nuancées » et contradictoires. Que de telles aberrations scienti-

La révolte le mai a fait lever, le pays comme dans l'université, une immense apais. Fini le combat l'opposé aux les castes et contre la révolte.

Si la barricade tout fait le...
 l'université, elle se trouve...
 Il vient un moment, et tout y retourne...
 ou le camp-froid et le camp...
 et il trouve plus pour le...
 mais doit l'opposition organisée...
 l'opposition de distribution...
 C'est pour moi pour opposer au...
 l'opposition de distribution...
 l'opposition de distribution...
 l'opposition de distribution...

L'importanza del lavoro sull'adattamento enzimatico non impedì a Monod di schierarsi a favore di una riforma dell'Università e della ricerca che consentisse, in particolare, la messa in luce della nuova biologia. La permanenza — troppo breve — di Pierre Mendès-France alla carica di Primo Ministro aveva suscitato la speranza in molti intellettuali di sinistra, come Jacques Monod, delusi dal ritorno, dopo la guerra, dei partiti politici tradizionali e dalla chiusura del partito comunista nello stalinismo. Jacques Monod partecipò attivamente all'organizzazione, nel 1956, della conferenza di Caen, che godeva del sostegno di Pierre Mendès-France. L'obiettivo della conferenza era di riformare l'Università e la ricerca francesi. Se le risoluzioni adottate non ebbero effetto immediato, come pure quelle della conferenza tenuta dieci anni dopo nello stesso luogo, la riforma dell'università messa in opera dopo il maggio 1968 ne fu profondamente influenzata.

Quando, nel 1958, il generale de Gaulle salì al potere in Francia, il suo obiettivo era riportare il Paese alla posizione che gli apparteneva in passato. Lo sviluppo della ricerca scientifica era una delle sue priorità: sperava di restaurare il prestigio della Francia e di permetterle di fare a meno dell'aiuto, a volte ingombrante, degli Stati Uniti. Per fare ciò, fece saltare le strutture tradizionali e fondò la Délégation Générale à la Recherche Scientifique (DGRST), alle dipendenze dirette del Primo Ministro. Per ragioni un po' oscure, ma pur sempre per intervento diretto di De Gaulle, la biologia molecolare costituiva uno degli interessi prioritari di questo organismo. Jacques Monod e gli altri dell'Istituto Pasteur, André Lwoff, Elie Wollman e François Gros, vi lavoravano attivamente. Il ruolo fondamentale della scuola francese di biologia molecolare nella trasformazione della biologia in Francia fu quindi precedente all'attribuzione del premio Nobel.

Jacques Monod, François Jacob e André Lwoff ebbero un loro ruolo in numerose questioni politiche, come l'affare Lyssenko, la rivolta studentesca del maggio 1968 e l'uso della contraccezione. Qui sopra, una lettera dei tre scienziati in favore della pianificazione familiare (in alto a sinistra), un estratto dell'articolo di Jacques Monod apparso sul giornale «Combat» il 15 settembre 1968 (in basso a sinistra), un telegramma inviato al generale De Gaulle in occasione dei fatti del maggio 1968, e le bozze dell'articolo pubblicato da Monod e Jacob su «Le Monde» del 14 giugno 1968 (in basso a destra: testo di François Jacob in secondo piano, di Jacques Monod in primo piano).



Il generale De Lattre de Tassigny, accompagnato da Jacques Monod e da Joseph Kessel mentre conferisce una decorazione a un giovane soldato in Alsazia, nel 1944.

Jacques Monod mentre aiuta uno studente ferito durante le manifestazioni del maggio 1968 e, in basso, le sue dichiarazioni raccolte dal «Nouvel Observateur».

Le recteur s'effondre. Vendredi 10 mai, à 20 heures, Jacques Monod s'entretient avec le recteur Jean Roche. Ils sont tous deux professeurs au Collège de France et se parlent d'égal à égal. Jacques Monod dit : « Vous n'avez qu'une manière de vous en sortir, et surtout, ce qui est plus important, de contribuer à sauver la situation, c'est de menacer le ministre de démissionner s'il ne cède pas aux trois points réclamés par les étudiants. » Jean Roche joue les écartelés. Il dit que l'affaire est bien plus complexe et que, de toute façon, Peyrefitte ne prendra pas au sérieux sa menace de démission. Quelques heures plus tard, Jacques Monod rappelle le recteur : « J'ai trouvé un moyen pour que votre démission soit prise au sérieux. Ouvrez votre porte, vous avez un reporter d'Europe N° 1 à votre disposition. Dites-lui d'informer l'opinion que vous avez lancé un ultimatum à Peyrefitte. » Le recteur s'effondre. Il ne peut pas faire un tel geste. « L'ordre doit être maintenu... »

Ci si può stupire – davanti alle forti prese di posizione di Jacques Monod contro il gollismo e, in particolare contro Georges Pompidou – della sua partecipazione attiva alla politica scientifica realizzata da De Gaulle: la forza dei legami creati durante la resistenza fra gollisti e non gollisti, e l'interesse ben chiaro della ricerca francese ebbero la meglio su opposizioni politiche tutto sommato secondarie per tali questioni.

Quando gli intellettuali scendevano in piazza

L'attribuzione del premio Nobel consolidò il prestigio nazionale e internazionale già acquisito da Jacques Monod. Esso gli diede i mezzi per far trionfare le sue idee. Sembra persino che nel 1969 avesse pensato per un momento alla candidatura a Presidente della Repubblica. Sostenne numerose cause e partecipò a numerose battaglie, con determinazione e, a volte, una certa arroganza e una punta d'ingenuità. Abbiamo già visto il suo coinvolgimento nell'affare Lysenko e la sua opposizione al maccartismo. Si dichiarò ostile, sin dal 1955, al proseguimento della guerra d'Algeria, poi si oppose vigorosamente alla campagna terroristica orchestrata dall'*Organisation de l'Armée Secrète* (OAS).

L'epoca – gli anni che precedettero e seguirono il maggio 1968 – era molto favorevole a un simile impegno politico e sociale. Nel maggio 1968, sostenne il movimento studentesco, credendo di riconoscere in esso la sua personale rivolta contro l'oligarchia universitaria degli anni trenta. La sua precisa volontà riformatrice si scontrò molto presto con gli obiettivi rivoluzionari più sfumati dei leader studenteschi.

Aiutò gli scienziati d'oltrecortina perseguitati dal regime sovietico, fu membro attivo del Movimento per la pianificazione familiare (che mirava a favorire la contraccezione), partecipò al processo di Bobigny che fu una tappa importante verso la depenalizzazione dell'aborto, e militò contro la pena di morte e per il diritto all'eutanasia. La sua ultima grande opera fu la riforma dell'Istituto Pasteur, che intraprese dopo la nomina a direttore nel 1971. Cercò di riequilibrare i conti che ormai erano in rosso, ottenendo una contribuzione finanziaria fissa da parte dello Stato e risanando le relazioni fra ricerca e produzione. Svecchiò le discipline tradizionali dell'Istituto introducendo i concetti e le tecniche della biologia molecolare, e mandando in pensione diversi membri. Una delle ultime «energiche» decisioni prese da Jacques Monod fu la costruzione di un laboratorio di sicurezza per la realizzazione dei primi esperimenti di ingegneria genetica, ossia di trasferimento di geni da un organismo a un altro. Questa politica di rinnovamento fu condotta con fermezza, a volte con brutalità, dato che Monod non esitava a imporre le misure più rigorose – come, per esempio, il trasloco dell'Istituto Pasteur in periferia – se riteneva che fossero necessarie. Durante gli ultimi anni, spesso ebbe occasione di opporsi ai suoi vecchi collaboratori. Si trattò a volte, come nel caso della controversia con l'immunologo Alain Bussard, di regolare conti scientifici con coloro le cui idee gli avevano fatto sostenere, per tanti anni, modelli sbagliati.





La mania marziana del dibattito

«Monod richiamò un passo tratto dal proprio libro *Il caso e la necessità*. In quel brano, egli aveva immaginato che dei marziani fossero atterrati su un'isola greca, vicino ad alcuni mulini a vento, per determinare quali oggetti, fra quelli che vedevano sulla Terra, fossero artefatti e quali fossero invece naturali. A un certo punto, era sorta una grande discussione su chi dei due, l'uomo o il mulino, servisse all'altro, e i marziani decisero di organizzare un simposio cui partecipassero tutte le autorità. "Ovviamente, disse Monod a Peter Medawar, lei ne faceva parte, come Francis Crick"».

Medawar J., *A very decided preference*, O.U.P., Oxford 1990.

Il caso e la necessità

L'ultima immagine di Jacques Monod per il grande pubblico è anche quella dello scienziato che, grazie alla grandezza dell'opera compiuta, ha acquisito la saggezza filosofica riservata a pochi, rari individui.

Accennato nella conferenza inaugurale che tenne dopo la sua nomina al Collège de France, e poi sviluppato durante un giro di conferenze tenute negli Stati Uniti, questo interesse filosofico portò alla pubblicazione, nel 1970, dell'opera *Il caso e la necessità*. Questo libro fu un enorme successo editoriale, sebbene sia lecito dubitare che quanti lo acquistarono l'abbiano poi tutti letto davvero. *Il caso e la necessità* è un'opera complessa. Esso è innanzitutto una presentazione chiarissima delle ultime scoperte della biologia, e dei principi della nuova biologia molecolare. Fu anche, per Jacques Monod, l'occasione per dialogare – o, più precisamente, per regolare i conti in sospeso – con i marxisti, i cristiani e gli psicanalisti. Il modo con cui Monod diede, in poche frasi, giudizi buoni o cattivi sui più grandi filosofi, da Hegel a Bergson, è molto pungente: furono pubblicati numerosi libri il cui unico obiettivo era rispondergli. Questo «sasso nello stagno» è anche una riflessione un po' disincantata sull'etica del sapere e sul senso della vita, molto ispirata da Albert Camus, una citazione del quale apre il libro. Jacques Monod aveva in mente un secondo libro, *L'uomo e il tempo*, che la malattia e la morte gli impedirono di scrivere.

L'opera di Monod fu accolta, dai suoi colleghi scienziati e da François Jacob in particolare, in modo tiepido. Essi gli rimproveravano di aver commesso l'errore di cui egli stesso accusava autori come Teilhard de Chardin: mischiare scienza e convinzioni personali, scelte etiche e conoscenza scientifica. Jacques Monod tentò, in ulteriori occasioni, di rispondere alle critiche. Secondo lui, non aveva cercato di desumere un'etica particolare dalla «conoscenza oggettiva». La scienza non impone nessuna etica; in compenso, essa mina le fondamenta dei sistemi metafisici e religiosi. La vera risposta a questa critica stava probabilmente nella personalità stessa di Monod: se la scienza gli aveva dato molto, e se lui stesso aveva dato molto alla scienza, non è detto che essa soddisfacesse tutte le sue aspettative. Per la scienza, aveva rinunciato a una carriera di musicista. Alcuni dei suoi collaboratori gli avevano persino sentito dire che aveva buttato via la sua vita per la scienza: l'eccesso di doti non sempre rende la vita più facile!

La personalità di Jacques Monod era complessa, doppia: come disse François Jacob in una sua bella espressione, c'era Jacques e c'era Monod, il seduttore, l'amico fedele, l'uomo scrupoloso, quello sul quale potevano contare tutti quelli che lavoravano con lui, ma anche il contraddittore spietato, l'intellettuale sicuro di sé e sprezzante degli avversari.

Le riforme intraprese da Jacques Monod suscitarono molte opposizioni, personali, scientifiche e politiche.

Esse si concentrarono soprattutto sul progetto di trasferire l'Istituto Pasteur a Garches. L'idea di abbandonare (o di traslocare) le tombe di Pasteur (in basso) e di Roux era, per molti dell'Istituto, impensabile. In alto, Jacques Monod con la moglie Odette e i loro due gemelli, Olivier e Philippe, sul Col du Lautaret, verso il 1948-1949.





François Jacob intorno al 1930.

François Jacob

Che contrasto tra François Jacob e Jacques Monod! Non che Jacob non abbia avuto, come Monod, una carriera brillante, responsabilità scientifiche importanti, o che non condividesse con il collega un'attrattiva per la filosofia. Tuttavia, che differenza di stile, nel modo di fare scienza e filosofia.

Jacob nacque nel 1920, dieci anni dopo Jacques Monod. La sua vita subì uno stravolgimento quando, nel 1940, giovane studente di medicina, decise con un compagno di opporsi alla violenza e al razzismo nazista, e di raggiungere le *Forces Françaises Libres* a Londra. Cominciarono così quattro anni di continui spostamenti nei posti più desolati dell'Africa, quattro anni di battaglie e di ferite, e di azioni eroiche. La carriera militare di François Jacob si concluse nell'agosto del 1944, poco dopo il suo sbarco in Normandia, quando, gravemente ferito, passò diversi mesi in ospedale.

Il ritorno alla vita civile fu difficile. Le ferite gli impedirono per sempre di fare il chirurgo, come sognava lui. Quando riprese gli studi di medicina, sentì il distacco con gli altri studenti, più giovani, che non avevano vissuto quattro anni di guerra. Si orientò allora verso la ricerca medica e partecipò alla produzione di antibiotici. Il soggetto era interessante, ma le condizioni di lavoro e l'ambiente scientifico poco soddisfacenti. Decise alla fine di bussare alla porta dell'Istituto Pasteur e del laboratorio di André Lwoff. Questi non lo accolse subito, ma il direttore gli propose di formarsi alla nuova microbiologia seguendo il corso dell'Istituto. Fu dopo appena un anno che, grazie alla scoperta dell'induzione del profago con i raggi ultravioletti, André Lwoff prese con sé François Jacob: questo esperimento permetteva finalmente lo studio della lisogenia, ed erano necessari rinforzi.

Lavoro duro e intuito

Quindici anni separano l'ingresso di François Jacob nel laboratorio di André Lwoff e l'attribuzione del premio Nobel. Furono necessari solo dieci anni per ottenere tutti i principali risultati poi ricompensati dalla giuria di Stoccolma. Durante quei dieci anni, Jacob non solo aveva elaborato con Jacques Monod il modello dell'operone, ma aveva anche caratterizzato il fenomeno della lisogenia e, insieme a Elie Wollman, descritto con precisione la sessualità batterica.

Una simile produttività fu innanzitutto frutto di un duro lavoro, una rivincita sugli anni persi: Jacob iniziò la sua carriera di scienziato a trent'anni, con un handicap di dieci anni su André Lwoff e Jacques Monod.

In secondo luogo, Jacob arrivò nel momento giusto: finalmente era possibile studiare la lisogenia, ed Elie Wollman fornì presto al laboratorio i nuovi strumenti genetici che si rivelarono tanto utili. Il passaggio continuo di ricercatori stranieri, dalla Regno Unito o dagli Stati Uniti, permise al laboratorio di tenersi al corrente degli ultimi lavori del gruppo del fago e, meglio ancora, delle nuove metodologie messe a punto da quel gruppo.

Tuttavia, i successi di François Jacob si spiegano completamente solo grazie alle sue qualità individuali, prima fra tutte la capacità e l'efficacia nell'adottare le nuove idee e le nuove metodologie, e nello sfruttarle ben al di là di quanto i loro stessi ideatori avessero previsto. Per questo il lavoro realizzato sulla lisogenia fu esemplare, sebbene non diede a François Jacob la notorietà che gli valsero invece lo studio della coniugazione batterica e il modello dell'operone.

In pochi anni, Jacob utilizzò tutte le ricette e i metodi del gruppo del fago americano per confrontare sistematicamente il fago temperato con quello virulento. Questo approccio si rivelò davvero efficace. Non solo permise al fenomeno della lisogenia di diventare «rispettabile», ma fece emergere le caratteristiche principali della lisogenia stessa; quelle che meritavano tutta l'attenzione da parte dei ricercatori: le relazioni fra il profago, il cromosoma batterico e il fenomeno dell'immunità.

Una seconda qualità di François Jacob era la sua concretezza. Anche se era abile quanto gli altri genetisti a servirsi dei formalismi di quella disciplina, egli era comunque convinto che, presto o tardi, le cifre e le percentuali avrebbero dovuto essere sostituite da un modello concreto, molecolare. Questa concretezza si distingue bene nella caratterizzazione dei meccanismi della coniugazione effettuata con Elie Wollman e, in seguito, nell'elaborazione del modello dell'operone insieme a Jacques Monod.



François Jacob in convalescenza all'ospedale militare Val de Grâce a Parigi nel 1944 e, nell'ovale, alla fine della guerra.

Il contributo al modello dell'operone

Molti storici si sono domandati in che misura l'elaborazione del modello sia dovuta a Jacques Monod e in che misura a François Jacob. Quasi tutti, pur senza negare l'importante ruolo svolto da Jacob, hanno riconosciuto il primato di Monod: i resoconti della scoperta danno all'operone lattosio il primo posto.

I principali articoli che presentarono il modello, quello apparso sul «Journal of Molecular Biology» nel 1961 o le conferenze di Cold Spring Harbor, sono contraddistinti dallo stile facilmente riconoscibile di Jacques Monod. Lo storico Horace Judson ha cercato di distinguere i meriti di ognuno: a François Jacob l'intuito, a Jacques Monod la logica e il rigore della dimostrazione. Utilizzando queste espressioni, egli non fa che riprendere la stessa analisi di Jacques Monod.

In una collaborazione così stretta, è evidentemente impossibile attribuire a ognuno un contributo preciso, «quantitativo». In compenso, il punto interessante per lo storico è scartare le leggende e rilevare i punti oscuri nel modo di riportare i fatti, mostrare come a ogni passaggio ognuno dei protagonisti contribuì in modo maggiore o minore, secondo le proprie capacità, alla costruzione del modello.

Esisteva, nella collaborazione tra François Jacob e Jacques Monod, uno squilibrio di partenza. Monod aveva dieci anni più di Jacob. In realtà, aveva un'esperienza di ricerca di vent'anni più lunga. Era una personalità nota, anche al di fuori del mondo scientifico. Parlava perfettamente l'inglese, e il suo carattere estroverso e affascinante conquistava tutti i suoi ospiti, compresi... giornalisti e storici. Non c'è quindi da stupirsi se il lavoro sugli enzimi inducibili fu considerato la base dell'elaborazione del modello dell'operone. È anche vero che l'esperimento Pajamo, che ebbe un ruolo importantissimo nelle prime fasi della realizzazione del modello, trovò un senso nel quadro delle ricerche sugli enzimi inducibili, sebbene l'idea di utilizzare i nuovi strumenti forniti dallo studio della coniugazione batterica per approfondire le relazioni fra i diversi geni – e le mutazioni – coinvolti nel fenomeno fosse, molto probabilmente, di François Jacob.

Tuttavia, i primi risultati dell'esperimento Pajamo per Jacques Monod erano incomprensibili, inaccettabili: essi mostravano che i geni controllano direttamente la sintesi delle proteine, e che l'induzione risulta probabilmente dall'inibizione di un repressore. Quando, al suo ritorno dagli Stati Uniti, dove aveva tenuto la prestigiosa conferenza Harvey, François Jacob mise Jacques Monod a parte della conclusione cui era giunto confrontando i risultati dell'esperimento sulla lisogenia con quelli dell'esperimento Pajamo – il repressore deve agire direttamente sui geni per regolarne l'espressione – si scontrò con l'opposizione totale del collega più anziano. Il gene era qualcosa di intoccabile, che controllava «da lontano» i processi cellulari: immaginare un contatto diretto fra un gene e il prodotto di un altro gene era qualcosa di assolutamente impensabile. Che l'ambiente potesse agire così direttamente sui geni, sebbene ciò interessasse solo la loro espressione e non la struttura, per Jacques Monod puzzava in modo inaccettabile di lamarckismo.

Fortunatamente per la loro collaborazione, Jacques Monod non si fermò al rigetto sprezzante dell'ipotesi formulata da François Jacob. Fece quello in cui era sicuramente il più capace: analizzò l'insieme dei dati ricavati tanto dal laboratorio dell'Istituto Pasteur quanto dalla letteratura scientifica, dati che confermavano o, al contrario, sconfessavano l'ipotesi proposta da Jacob, e immaginò le conseguenze di una simile ipotesi e gli esperimenti che avrebbero permesso di verificare che si trattava proprio delle conseguenze attese.

Ebbe così inizio lo straordinario lavoro di costruzione del modello dell'operone, il continuo andirivieni fra lavagna ed esperimenti di genetica, fra sistema lattosio e batteriofago, fra l'efficienza di incomparabile sperimentatore di Jacob e l'acuto senso critico di Monod.

Discrezione ed efficienza

Completato il modello dell'operone, le strade di François Jacob e di Jacques Monod si separarono. Chiunque sia protagonista di collaborazioni tanto strette probabilmente, a un certo punto, ha bisogno di ritrovare se stesso, di ridefinire un



Sopra: François Jacob nel 1965.

In basso: Jacob, in una caricatura di Francine Lavallée.



le mécano-phage ou le mec à nos phages

François JACOB



A sinistra, Jacques Monod, con Madeleine Brunerie, la sua segretaria, e Madeleine Jolit, sua assistente, il 16 ottobre 1965, e, a destra, François Jacob insieme a Madeleine Jolit e Sarah Rapkine, moglie di Louis Rapkine, nello stesso giorno... quello dell'annuncio del premio Nobel!

suo campo di studio e di ricerca personale. La realizzazione di una simile opera in comune genera, nei suoi creatori, una sofferenza psicologica, che deriva dall'impossibilità oggettiva di riconoscere in essa i frutti del proprio lavoro. Ogni opera importante sembra sempre un po' estranea a chi l'ha realizzata: questa impressione è ancora più forte quando l'opera è frutto di un lavoro comune.

Jacques Monod dedicò in seguito tutti i suoi sforzi alla modellizzazione dei fenomeni allosterici, mentre François Jacob estese il modello dell'operone al controllo della divisione cellulare nei batteri. Il modello del replicone, che elaborò insieme a Sydney Brenner e con l'aiuto di François Cuzin negli anni 1963-1965, ebbe allora un successo quasi paragonabile a quello del modello dell'operone. Esso mirava a descrivere i fenomeni molecolari responsabili della realizzazione del programma di divisione cellulare. Un replicone, unità autonoma replicante, ha una struttura circolare; il prodotto di un gene detto «iniziatore» si fissa su una sequenza di DNA del replicone detta «replicatore», comportando l'avvio della replicazione (trascrizione del replicone in un replicone identico).

Il replicone è in stretta interazione con la membrana cellulare, il che ne facilita il trasferimento durante la coniugazione batterica e ne permette la corretta ripartizione durante la divisione dei batteri. Questo modello prende molto in prestito dal modello dell'operone, ma sostituisce una regolazione positiva a una regolazione negativa. Assegna alla membrana un ruolo importante nella regolazione della divisione cellulare.

Numerose ipotesi fatte al momento della nascita di questo modello si rivelarono esatte. Tuttavia, ancora oggi, la divisione cellulare batterica non ha svelato tutti i suoi segreti. Questo modello era dunque, in parte, prematuro: di qui il suo minore impatto sugli ulteriori sviluppi della biologia rispetto a quello dell'operone. All'inizio degli anni settanta, François Jacob abbandonò definitivamente i batteri per studiare i meccanismi che intervengono nel controllo del differenziamento embrionale nei ratti (*si veda la finestra a p. 74*).

Per Jacques Monod, il modello dell'operone e la teoria allosterica costituirono il coronamento della carriera scientifica. Desiderava dedicare gli anni di vita, professionale e privata, che gli restavano ad altro: la filosofia, le questioni etiche e sociali, la politica della scienza. François Jacob era ancora giovane al momento del premio Nobel: era a un terzo della sua vita professionale. Le sfide che voleva affrontare erano quelle comuni a tutta la comunità biologica: capire, a livello molecolare, la complessità degli organismi superiori, lo sviluppo embrionale e il cancro.

Come gli altri biologi, François Jacob si scontrò, negli anni seguenti, con l'assenza di tecnologie appropriate. All'inizio degli anni ottanta, quando queste

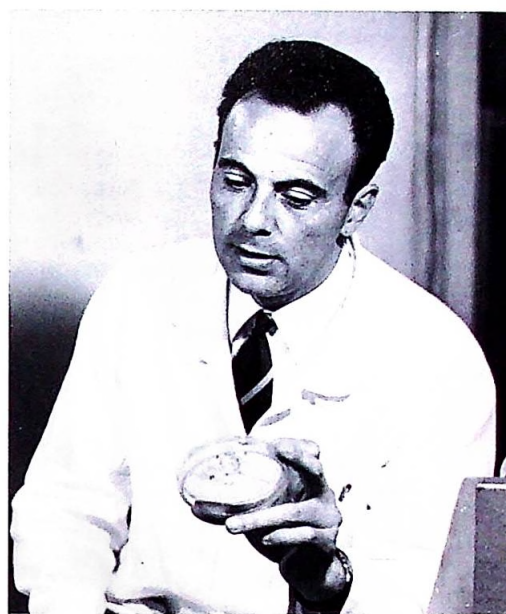
tecniche si resero disponibili con gli strumenti dell'ingegneria genetica, era troppo tardi perché egli potesse realizzare scoperte sensazionali paragonabili a quelle realizzate vent'anni prima con i batteri.

Fino al pensionamento, avvenuto nel 1990, François Jacob diresse l'Unità di genetica cellulare all'Istituto Pasteur e insegnò al Collège de France, dove era stato nominato fin dal 1964. Condusse anche numerose attività di politica scientifica, all'Istituto Pasteur e al di fuori di esso. Su domanda del Presidente della Repubblica Valéry Giscard d'Estaing, preparò nel 1979, insieme a François Gros e Pierre Royer, un rapporto sulle «Scienze della vita», che aveva come obiettivo quello di anticipare, nel campo della medicina come in quello delle biotecnologie, le trasformazioni scientifiche e sociali che sarebbero conseguite ai prevedibili sviluppi delle scienze biologiche. Presiedette, per diversi anni, il Consiglio d'Amministrazione dell'Istituto Pasteur. A livello europeo, partecipò attivamente, a fianco di Jacques Monod, André Lwoff ed Elie Wollman, alla creazione e allo sviluppo dell'Organizzazione europea di biologia molecolare (EMBO), e in seguito del Laboratorio europeo di Heidelberg (EMBL). L'influenza di François Jacob sulla politica scientifica francese fu importante, ma esercitata in modo discreto, eccezion fatta per qualche intervento alla fine degli anni sessanta, spesso su iniziativa di Jacques Monod. Al contrario di quest'ultimo, il quale pensava che l'esercizio del potere dovesse procedere di pari passo con la sua mediatizzazione, Jacob riteneva che il potere più efficace fosse quello esercitato in modo invisibile.

François Jacob dedicò anche una parte importante del suo tempo allo sviluppo della riflessione storica ed epistemologica cominciata nel 1970 con *La logica del vivente*. Pubblicò *Il gioco dei possibili* nel 1981, poi *Il topo, la mosca e l'uomo* nel 1997. Nessuna di queste opere ha avuto l'impatto mediatico di *Il caso e la necessità*, ma la loro influenza sulla riflessione epistemologica ed etica sarà probabilmente più duratura di quella del libro di Jacques Monod. François Jacob pubblicò nel 1987 anche un'autobiografia, *La statua interiore*, che getta una luce interessante sullo sviluppo della scuola francese di biologia molecolare, ma ancora di più sulla personalità del suo autore.

André Lwoff, il fondatore della Scuola francese di biologia molecolare

Le personalità eccezionali di Jacques Monod e di François Jacob non devono far dimenticare il ruolo più discreto, ma essenziale, svolto da André Lwoff.



*François Jacob
all'inizio della sua carriera
nel laboratorio
di André Lwoff.*



*Ernst Chain, Jacques
Monod, George Beadle
e François Jacob,
dottori honoris causa
dell'Università
di Chicago
nel giugno 1965.*

Dalla cellula staminale al topo

Nel corso degli anni settanta e ottanta, François Jacob portò alla ribalta scientifica un sistema modello per lo studio del differenziamento cellulare che in un primo momento parve piuttosto sorprendente, e che avrebbe dovuto aprire la strada all'analisi genetica dello sviluppo del topo come noi la conosciamo oggi.

Questo strano sistema utilizzava un tipo di tumore particolare chiamato «teratocarcinoma». Il tumore si sviluppa da alcuni tessuti del testicolo, e contiene molti tipi di cellule che però non sono organizzate fra loro, né strutturate.

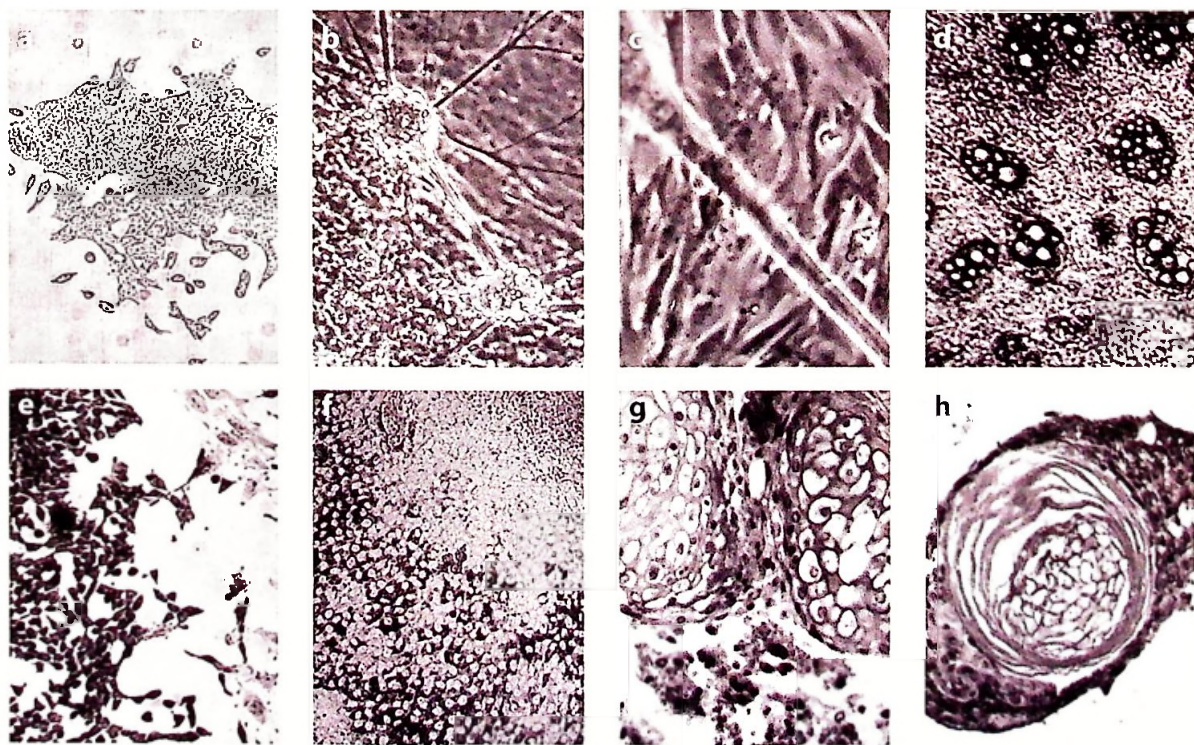
Negli anni sessanta, Roy Stevens e Garry Pierce avevano selezionato nei topi alcune linee in cui la frequenza di tali neoplasie era particolarmente alta. Inoltre, Stevens aveva dimostrato che i tumori erano spesso trapiantabili; dovevano dunque contenere cellule staminali totipotenti, ossia capaci di differenziarsi in diversi tipi cellulari. Di qui l'idea, all'inizio formulata da Boris Ephrussi e ripresa da François Jacob, di isolare tali cellule staminali a partire dai tumori, e di servirsene come materiale di base per iniziare lo studio del differenziamento cellulare, dello sviluppo e del cancro.

Nel corso degli anni settanta vennero dunque isolate, clonate e mutate, soprattutto nel laboratorio di François

Jacob e in seguito anche in laboratori britannici e statunitensi, alcune cellule staminali capaci di produrre in coltura qualsiasi tipo di tessuto (cellule cardiache, muscolari, nervose, cheratinociti e così via). La cosa più sorprendente fu forse la dimostrazione che, se messe in un ambiente «embrionale», a stretto contatto con le cellule indifferenziate dell'embrione, queste cellule coltivabili in continuazione erano in grado di dar forma a un topo. Era chiaro che cellule staminali coltivabili fossero all'origine dell'embrione di topo. Quest'ultimo esperimento fu realizzato per la prima volta nel laboratorio di Béatrice Mintz negli Stati Uniti.

Le possibilità di manipolare a volontà il genoma di un mammifero (utilizzando gli strumenti della biologia molecolare) e di produrre in vitro i tessuti erano quindi, sin dalla fine degli anni settanta, sperimentalmente fondate. Tutta la genetica dei mammiferi ne fu stravolta. La terapia cellulare a partire dalle cellule staminali embrionali deriva da questi esperimenti realizzati sui topi.

A partire dagli anni ottanta, l'introduzione delle tecniche della biologia molecolare consentì ai laboratori di puntare direttamente allo studio dello sviluppo attraverso gli embrioni e non più con le cellule staminali in coltura. Questa però è un'altra storia!



Le cellule staminali prelevate da un teratocarcinoma (a) si differenziano in coltura (c). Così, quando vengono coltivate in confluenza, ossia a contatto fra loro, si trasformano in diversi tipi cellulari che coesistono: in neuroni che si organizzano

spontaneamente in una rete (b), in cellule muscolari che si contraggono spontaneamente in coltura (c), in cellule adipose (cellule di grasso, d), in neuroepitelio pigmentato (f), in cellule di cartilagine ed epidermiche (g e h, in coltura sezionata).



Abbiamo già avuto modo d'indicare come André Lwoff avesse dato origine ai programmi di ricerca sull'adattamento enzimatico e la lisogenia: propose a Jacques Monod l'interpretazione corretta dei fenomeni che osservava e portò il problema della lisogenia a uno stadio tale da poterne iniziare uno studio efficace. In seguito, sebbene egli fosse ufficialmente il «capo» di Jacques Monod e di François Jacob per diversi anni, lasciò ai suoi due collaboratori un'assoluta indipendenza scientifica, accontentandosi di interessarsi all'avanzamento dei loro lavori e di discutere con loro i risultati quando lo desideravano.

L'influenza di Lwoff fu molto più forte di quanto la descrizione dei fatti riportati finora lasci pensare. A lui va il merito di aver creato, all'Istituto Pasteur di Parigi, un'équipe di ricerca dalle tematiche originali e aperta al mondo scientifico. I suoi lavori precedenti alla seconda guerra mondiale sui fattori di crescita e le vitamine, i suoi soggiorni presso i migliori laboratori di biochimica del mondo, in Germania e in Regno Unito, gli permisero di stabilire legami con la comunità scientifica internazionale. Era la personalità di André Lwoff – più che il fascino di un soggiorno a Parigi – ad attirare tanti ricercatori americani o inglesi nel suo laboratorio all'Istituto Pasteur, dopo la seconda guerra mondiale: David Hogness, Louis Siminovitch, Clarence Fuerst, Alvin Pappenheimer, per citare solo quelli il cui contributo scientifico fu più determinante nell'avanzamento dei lavori del gruppo francese. Uno dei punti di forza di François Jacob e Jacques Monod fu l'aver mantenuto questi scambi e tratto il massimo profitto dall'apporto d'informazioni e tecniche che essi garantivano.

Infine, con l'aiuto di Louis Rapkine, André Lwoff seppe attrarre verso il suo laboratorio le donazioni delle fondazioni americane, fra cui la Fondazione Rockefeller, che integrarono le risorse limitate dell'Istituto Pasteur e degli organismi francesi per la ricerca pubblica.

André Lwoff creò anche un certo stile di lavoro, rilassato, ma intellettualmente esigente, molto diverso da quello che Jacques Monod conobbe durante i suoi primi anni alla Sorbona. I pasti in comune a mezzogiorno, con assistenti e segretarie, sono emblematici di questo stile di vita, nuovo per la ricerca francese. Probabilmente è possibile tracciare un albero genealogico di questo nuovo comportamento degli scienziati, dalle stazioni marine che si moltiplicarono alla fine del XIX secolo, fra cui quella di Roscoff in Francia, alla «stanza della drosophila» della Columbia University a New York, dove Morgan fondò, insieme ai suoi collaboratori, la genetica moderna. Questo nuovo stile di lavoro era anche quello dei giovani fisici tedeschi della rivoluzione quantica e del gruppo del fago americano fondato da Max Delbrück: André Lwoff fu sicuramente colui che importò il nuovo stile nell'Istituto Pasteur e in Francia.

Nonostante André Lwoff probabilmente non riuscisse a stimolare, all'inizio, l'interesse di Jacques Monod e di François Jacob per la storia delle scienze, la

Il laboratorio europeo di biologia molecolare (EMBL) creato a Heidelberg (Germania) nel 1974 dalla comunità europea dei biologi molecolari, grazie all'impulso dato 12 anni prima da Leo Szilard.

André Lwoff negli anni sessanta.



L'infanzia di André Lwoff

Il padre di André Lwoff era primario di ospedale psichiatrico, prima a Ainay-le-Château, nell'Allier, e poi a Neuilly-sur-Marne, vicino a Parigi.

In una nota autobiografica, André Lwoff si domandava quale influenza avesse avuto su di lui la presenza quotidiana delle cameriere, della cuoca, del giardiniere, tutti pazienti dell'ospedale psichiatrico.

Un punto è chiaro: l'influenza più forte sulla vocazione di André Lwoff fu quella di Elie Metchinkoff: amico di suo padre e, come lui, emigrato dalla Russia, andava regolarmente nell'ospedale diretto da Lwoff per effettuare le autopsie.

Fu lui che, quando André Lwoff aveva appena 13 anni, lo portò all'Istituto Pasteur a vedere «i suoi primi microbi».

letteratura, l'arte e la politica, non smise mai di spronarli a studiare. I contributi extra-scientifici di André Lwoff furono numerosi, anche se non ebbero lo stesso impatto di quelli di François Jacob e, soprattutto, di Jacques Monod.

Monod e Jacob dovevano anche ad André Lwoff buona parte della loro eleganza e del loro rigore nello scrivere. Secondo quest'ultimo, se non esisteva una parola per descrivere un nuovo fenomeno, bisognava crearne una: organizzò a questo scopo un comitato di terminologia. André Lwoff, François Jacob, Jacques Monod ed Elie Wollman furono, fra i biologi, i più grandi creatori di nuovi termini scientifici. Molti di quei termini sono diventati, oggi, di uso corrente: capsidi, virione, profago, permeasi, trascrizione, traduzione, RNA messaggero e così via. La precisione del vocabolario è un requisito fondamentale perché il pensiero e il ragionamento possano svilupparsi. Questo scrupolo per la lingua divenne, per André Lwoff, quasi un'ossessione.

Un'influenza scientifica innegabile

A parte questi aspetti un po' particolari, l'influenza scientifica di André Lwoff fu profonda. Dopo studi di medicina, il suo percorso, fatto in compagnia della moglie Marguerite, lo portò prima dallo studio della morfologia dei ciliati, un tipo di organismi unicellulari (*si veda la finestra in basso a destra a p. 78*), a quello delle esigenze nutritive dei microrganismi.

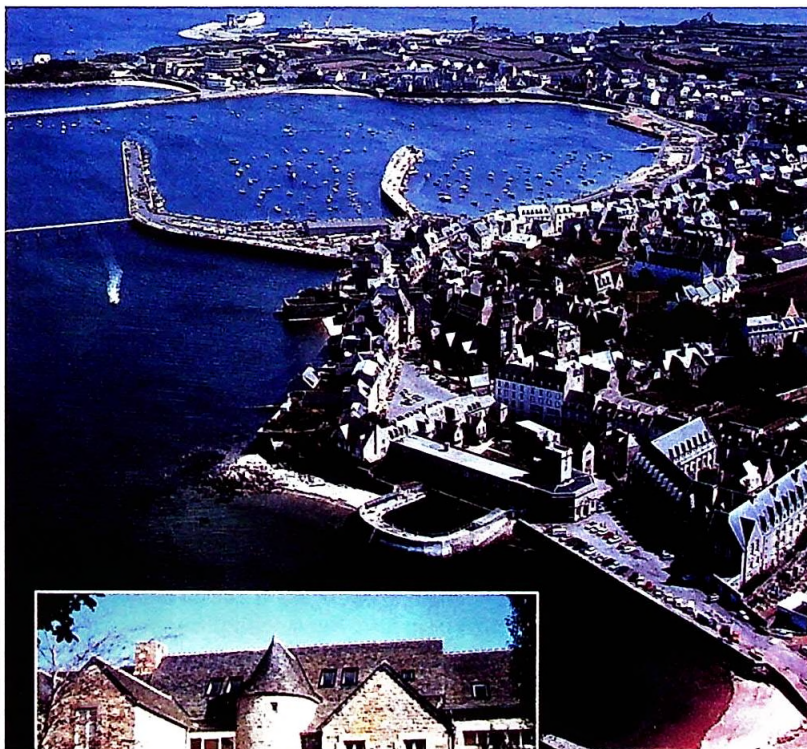
Dopo la caratterizzazione del ruolo delle vitamine e dei loro derivati come coenzimi delle reazioni del metabolismo, egli studiò il batteriofago, e poi il virus della poliomielite. Non appena un problema era risolto, André Lwoff se ne allontanava. Trasmise così la sua vasta cultura biologica ai suoi collaboratori, proprio come l'eredità dei grandi biologi del XIX secolo, Charles Darwin o Claude Bernard. Questa cultura biologica era il pozzo di S. Patrizio da cui la scuola francese di biologia molecolare attingeva le motivazioni e gli strumenti per applicare, a tutti gli organismi viventi, i modelli ottenuti dallo studio sui batteri. A partire dalle conferenze tenute negli Stati Uniti nel 1960, André Lwoff fu il primo dei tre «Nobel» francesi a divulgare i nuovi risultati della biologia, dapprima in inglese nel 1962, poi in francese nel 1969 sotto il titolo *L'ordine biologico*.



I biologi francesi a Roscoff nel 1926.

Da sinistra a destra, Boris Ephrussi, Edouard Chatton, André Lwoff e Louis Rapkine.

A destra, la stazione marina di Roscoff (l'edificio storico è in primo piano, circondato da due parcheggi) e, nel riquadro, l'edificio frequentato da André Lwoff e Jacques Monod.



L'influenza diretta di André Lwoff si ritrova negli interessi dei suoi collaboratori e nei programmi di ricerca che mettevano in opera. Così, l'interesse manifestato per tutta la carriera scientifica da François Jacob per il problema del cancro e, ogni volta che era possibile, la sua impazienza di utilizzare i risultati che otteneva e i modelli che elaborava per cercare di progredire nella conoscenza di quella malattia, erano molto chiaramente eredità di André Lwoff. La stessa cosa si può dire per lo scrupolo continuo di Jacques Monod e François Jacob di interpretare i risultati e i modelli in termini evolutivisti, di restituire ai fenomeni biologici le loro dimensioni storiche.

L'ultima caratteristica del percorso scientifico di André Lwoff, che mette in evidenza una continuità nella diversità delle tematiche che affrontò nel corso della sua vita, è l'attenzione costante che egli prestava alle interazioni fra l'organismo e l'ambiente. Questa caratteristica dava alle scoperte della scuola francese di biologia molecolare un gusto particolare, e spiega forse il suo successo in un contesto scientifico poco propizio. Che si trattasse di fattori nutritivi o di virus, il problema posto era sapere come l'organismo si adattasse, funzionalmente e strutturalmente, al suo ambiente. Tale scrupolo è chiaramente nella tradizione della fisiologia inaugurata da Claude Bernard: non fu un caso se il laboratorio di André Lwoff portava il nome di fisiologia microbica. Questa attenzione all'ambiente esterno era una delle preoccupazioni dei neo-lamarckiani. Nel corso della seconda metà del XIX secolo la Francia aveva respinto il darvinismo e, nel secolo successivo, non accolse molto meglio il mendelismo; al contrario, si sviluppò una forte corrente neo-lamarckiana. Si sarebbe quasi tentati di vedere negli interessi di Lwoff le tracce di una tradizione troppo francese di neo-lamarckismo.

Ma la concezione di André Lwoff era probabilmente più originale. Darwinista e mendeliano convinto, pensava tuttavia che esistessero determinanti genetici non legati ai cromosomi. Era in particolare interessato dal punto in cui il determinismo genetico doveva «accordarsi» con l'ambiente, dove l'azione dei geni era completata dall'ambiente. André Lwoff era soprattutto un pensatore libero, non legato a nessun modello o teoria, per quanto prestigiosi potessero essere.

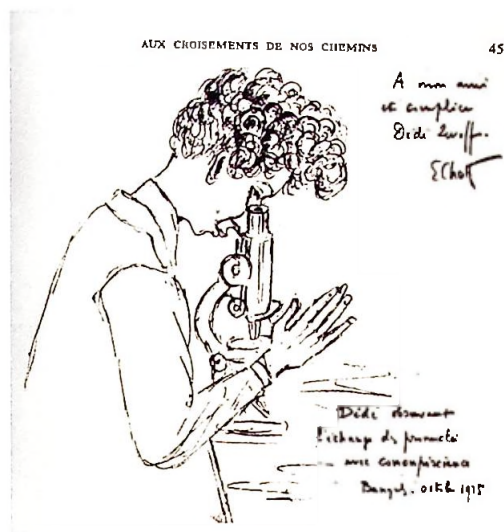
Elie Wollman, l'uomo dell'Istituto Pasteur

Elie Wollman svolse, come André Lwoff, un ruolo discreto, ma fondamentale, nella genesi del modello dell'operone, senza neppure parteciparvi in prima persona: mentre si chiudeva l'esperimento Pajamo, egli redigeva la propria tesi di dottorato.

Lavorò negli Stati Uniti nel laboratorio di Gunther Stent quando le prime fasi del modello dell'operone erano al via. Abbiamo visto l'importanza che ebbe Elie Wollman per gli studi sulla coniugazione: fu l'iniziatore dello studio genetico sulla lisogenia nel laboratorio dell'Istituto Pasteur. Egli stesso apprese i metodi necessari per questo studio durante uno stage presso Max Delbrück, alla fine degli anni quaranta. Elie Wollman svolse anche un ruolo determinante per i collegamenti fra il gruppo del fago americano e il laboratorio di Lwoff che, come abbiamo visto, furono tanto utili per lo sviluppo degli studi sulla lisogenia.



Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia



Caricatura di André Lwoff, «Dédé» mentre studia i ciliati nel 1925, disegnata da Édouard Chatton, il suo «capo».



A sinistra, la «stanza delle drosophile» di Thomas Morgan.
A destra, Boris Ephrussi e George Beadle al lavoro in uno di quei laboratori.



Elie Wollman, negli anni sessanta.

Come Jacques Monod e François Jacob, Wollman partecipò in modo attivo alla Resistenza, nelle brigate del Sud della Francia. Figlio di Eugène ed Elisabeth Wollman, egli era l'erede del filone di ricerca sulla lisogenia che essi avevano iniziato, ma era anche il rappresentante della «tradizione pasteuriana». Il suo attaccamento alla «ditta» e alle sue abitudini era pari a quello di André Lwoff. Il primo «capo» di Lwoff all'Istituto Pasteur fu Félix Mesnil, che era stato il segretario di Louis Pasteur: la discendenza dal fondatore era quindi pressoché diretta. André Lwoff ed Elie Wollman dedicarono molto tempo, alla fine della loro carriera, a difendere l'indipendenza dell'Istituto Pasteur e fecero numerosi sforzi per assicurargli introiti adeguati. Contribuirono entrambi all'attaccamento di Jacques Monod e François Jacob per l'Istituto. Come André Lwoff, Wollman era attento alla qualità della lingua e alla precisione nella scrittura. A dispetto della piccola differenza di età, per François Jacob egli fu un «maestro», che lo aiutò a redigere la tesi come pure le prime pubblicazioni. Il lavoro sulla coniugazione porta i segni del rigore, della chiarezza e della precisione di Wollman. Quando Monod divenne direttore dell'Istituto Pasteur, Elie Wollman lo assistette in quel compito. Fu uno dei pochissimi a osare opporsi alla volontà riformatrice, a volte brutale e iconoclasta, di Monod. Cercò di salvare, fra le tradizioni dell'Istituto, quelle che erano punti di forza e non handicap.

continua a pag. 81

Una tesi troppo originale

André Lwoff fu l'autore di un'opera molto originale, pubblicata durante la guerra e che, forse per questo, ebbe poco successo; si tratta di *L'évolution physiologique: Étude des pertes de fonctions chez les micro-organismes* (Hermann, Parigi 1944). André Lwoff dimostrava in quest'opera che, nei microrganismi, l'evoluzione è seguita spesso da una perdita delle capacità biosintetiche. Essa è resa possibile da un'alimentazione sempre più ricca, che fornisce i composti che l'organismo non è più in grado di produrre. Queste osservazioni erano in netto contrasto con l'idea comune per cui l'evoluzione delle forme viventi sarebbe un progresso, quindi un'acquisizione di nuove capacità. Tuttavia, le osservazioni erano in perfetta sintonia con la teoria darwiniana: la perdita di funzioni non veniva eliminata dalla selezione naturale, poiché, nell'ambiente più «ricco», che è quello dei microrganismi, essa non aveva alcun effetto negativo. Al contrario, essa liberava l'organismo da funzioni diventate inutili, lasciando quindi spazio per l'acquisizione di nuove funzioni. L'opera si chiudeva con una riflessione meno convincente sulle relazioni fra l'evoluzione delle forme viventi e il secondo principio della termodinamica.



Le prime ricerche di André Lwoff in campo biologico, negli anni venti, sotto la direzione di Édouard Chatton a Roscoff e a Banyuls, furono dedicate allo studio morfologico dei ciliati, organismi unicellulari provvisti di ciglia di cui riportiamo qui qualche esempio, tratto dal libro *Archives de zoologie expérimentale et générale* (E. Chatton, A. Lwoff, 1935) dove un disegnatore li rappresentò così come appaiono al microscopio ottico.



L'Istituto di biologia fisico-chimica

Un'altra istituzione avrebbe potuto svolgere un ruolo analogo a quello dell'Istituto Pasteur nell'affermazione della biologia molecolare francese: si tratta dell'Istituto di biologia fisico-chimica (IBPC), situato in rue Pierre Curie (in seguito rinominata rue Pierre et Marie Curie). L'Istituto era nato nel 1927 sotto i migliori auspici, grazie all'iniziativa congiunta del barone Edmond de Rothschild e di Jean Perrin, con lo scopo di riunire gli sforzi di fisici, chimici e biologi nello studio dei fenomeni viventi.

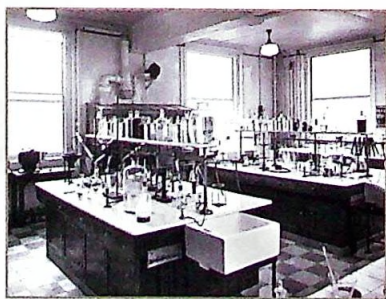
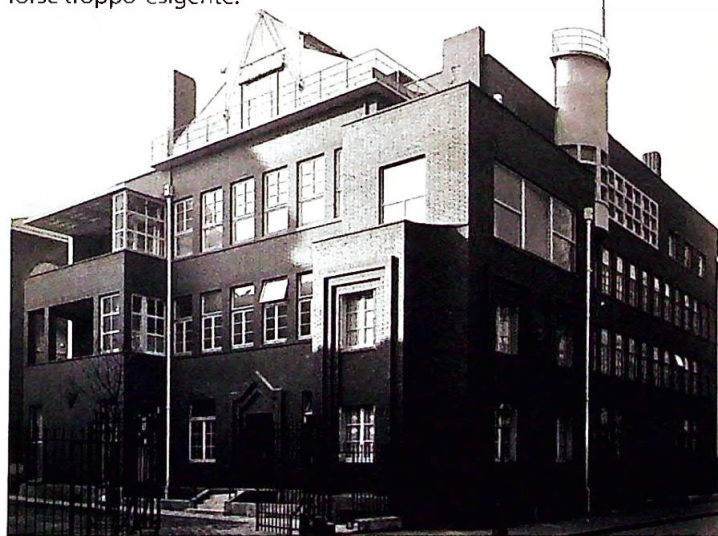
Questa istituzione aveva tutte le carte in regola per diventare una culla della biologia molecolare: un finanziamento proprio, l'indipendenza dall'Università, competenze diverse, la presenza nei seminterrati di laboratori ben attrezzati che consentivano la messa a punto di nuove tecniche fisiche per lo studio delle macromolecole degli esseri viventi. L'Istituto aveva contatti molto stretti con vari laboratori stranieri, e vi lavorarono personalità eminenti come il biochimico Otto Meyerhof e il (futuro) biologo molecolare George Beadle.

Negli anni trenta vennero condotti studi importanti all'interno dell'IBPC: George Beadle e Boris Ephrussi svilupparono le loro ricerche sui trapianti dei dischi immaginali di drosophila per studiare il determinismo del colore degli occhi. Questi lavori furono una prima tappa verso l'elaborazione della relazione un gene/un enzima. Negativi di diffrazione ai raggi X di proteine fibrose furono ottenuti da Emmanuel Fauré-Frémiet e da Georges Champetier, più o meno nello stesso momento in cui negativi analoghi erano stati ottenuti dalla Scuola britannica di cristallografia. Louis Rapkine e René Wurmser vi studiarono la regolazione del metabolismo e il ruolo che questa aveva nel differenziamento cellulare, come pure la fotosintesi. Dopo la guerra, Boris Ephrussi iniziò in quei laboratori, insieme al suo allievo Piotr Slonimski, le sue ricerche sulla genetica mitocondriale del lievito: essi dimostrarono che i mitocondri, organuli presenti nel citoplasma delle cellule eucariote e responsabili del metabolismo ossidativo, contengono geni simili a quelli situati nei cromosomi del nucleo. Jacques Monod stesso lavorò per qualche mese all'IBPC, sotto la direzione di Boris Ephrussi, dopo il suo ritorno dal laboratorio di Thomas Morgan.

Dopo la guerra, l'IBPC seguì lo sviluppo della nuova biologia, in particolare grazie alle sedute del Club di fisiologia cellulare, fondato da Jacques Monod e che si riuniva nella biblioteca dell'Istituto una volta il mese nel tardo pomeriggio. Le sedute vedevano la partecipazione dei membri dell'Istituto Pasteur, André Lwoff in testa. Tuttavia, la «molecolarizzazione» dell'IBPC iniziò solo negli anni sessanta, sotto l'impulso di Marianne Grunberg-Manago, di ritorno dagli Stati Uniti, e di François Gros dopo che aveva lasciato – temporaneamente – l'Istituto Pasteur. La guerra aveva provocato, con l'esilio negli Stati Uniti di molti dei suoi ricercatori,

un brusco arresto dell'attività dell'IBPC. Inoltre, le discipline che erano ben sviluppate nell'Istituto non erano probabilmente quelle più adatte a favorirne l'ingresso nell'era molecolare: lo studio della fotosintesi rimase per molto tempo marginale nel processo di costruzione della biologia molecolare, a dispetto delle sue strette relazioni con la fisica-chimica. Mancanza più grave fu quella del tardivo sviluppo della batteriologia. Infine, forse non c'erano capi carismatici in grado di guidare questo sviluppo. Nonostante la sua straordinaria influenza scientifica e i suoi lavori brillanti, Boris Ephrussi era probabilmente troppo autoritario per lasciar sviluppare intorno a sé una scuola, come invece seppe fare André Lwoff: Jacques Monod preferì infatti tornare alla sua polverosa indipendenza alla Sorbona piuttosto che rimanere sotto il controllo di un maestro forse troppo esigente.

Boris Ephrussi e Jacques Monod sul tetto del California Institute of Technology, nel 1936. Sotto: l'IBPC negli anni trenta; in basso a sinistra un laboratorio e, a destra, la biblioteca.



L'impronta di Louis Rapkine

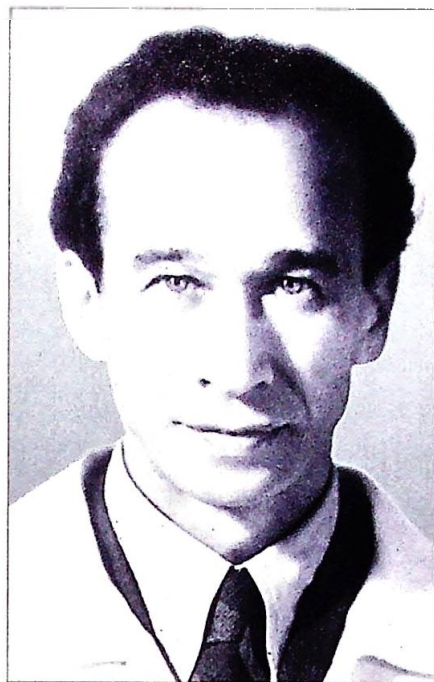
Probabilmente, Louis Rapkine avrebbe potuto essere un altro aristocratico della scuola francese di biologia molecolare, se solo la malattia non glielo avesse impedito, provocandone la prematura scomparsa all'età di 44 anni, nel 1948, proprio mentre stava per insediarsi alla direzione del Dipartimento di biochimica cellulare dell'Istituto Pasteur.

Prima della guerra, all'Istituto di biologia fisico-chimica, aveva condotto studi di embriologia chimica e di enzimologia che gli erano valsi un certo riconoscimento. Aveva conosciuto André Lwoff e Jacques Monod alla stazione marina di Roscoff, ed entrambi esprimevano nei suoi confronti una profonda ammirazione.

Oltre alle sue qualità scientifiche, coloro che l'avevano conosciuto apprezzavano la curiosità del suo pensiero e la sua profonda umanità.

I suoi interrogativi filosofici non mancarono di influenzare Jacques Monod: l'ultima opera che questi aveva progettato, *L'homme et le temps*, era un'estensione delle domande già affrontate da Louis Rapkine prima della guerra.

A partire dal 1933, Louis Rapkine moltiplicò i suoi sforzi per accogliere gli scienziati cacciati dalla Germania. Continuò quest'opera negli Stati Uniti e in Inghilterra durante il conflitto, prima di svolgere un ruolo fondamentale, con l'aiuto della Fondazione Rockefeller, nella ricostruzione dell'apparato scientifico francese alla fine della guerra.



quand un prof-phage
rencontre un autre prophage...



André LWOFF

Sopra: André Lwoff, il prof-fago,
visto da Francine Lavallé.

Georges Cohen

Come Jacques Monod, Georges Cohen partecipò alla Resistenza e militò nel partito comunista. Anch'egli ruppe con il partito in occasione dell'affare Lysenko. Fu, insieme a François Gros, uno dei biochimici dell'Istituto Pasteur a contribuire in modo maggiore alla realizzazione del modello dell'operone.

Il campo delle ricerche di Georges Cohen alla fine della seconda guerra mondiale fu lo studio del metabolismo e dei suoi meccanismi regolatori. Andò a lavorare nel laboratorio di Jacques Monod nel 1954, e lì realizzò la scoperta delle permeasi.

Dovette lottare duramente con Jacques Monod per fargliene accettare l'esistenza, prima di contribuire con lui alla loro caratterizzazione. Svolse un ruolo fondamentale nel sensibilizzare Jacques Monod e François Jacob all'esistenza di fenomeni di retroinibizione e di repressione nel metabolismo degli amminoacidi e degli zuccheri, e partecipò, con François Jacob, all'identificazione dell'operone triptofano e alla caratterizzazione dei suoi meccanismi di regolazione.



Georges Cohen.

François Gros, il successore di Jacques Monod alla guida dell'Istituto Pasteur

Fu quand'era rappresentante sindacale dei ricercatori del CNRS che François Gros conobbe Jacques Monod, che era rappresentante dei ricercatori dell'istituto Pasteur.

Pur senza essere associato direttamente agli esperimenti che condussero all'elaborazione del modello dell'operone, François Gros fu uno dei primi biologi molecolari a mettere in evidenza l'RNA messaggero e a studiarne le caratteristiche, sia nei batteri, sia negli organismi più complessi. Permise a François Jacob e a Jacques Monod di dimostrare, sin dall'inizio degli anni sessanta, che il controllo dell'espressione genica si situa proprio al livello della trascrizione come loro avevano ipotizzato.

François Gros era in effetti «il» biochimico dell'Istituto Pasteur, lo specialista dell'RNA e del meccanismo d'azione degli inibitori metabolici, fra cui gli antibiotici. Aveva fatto uno stage presso Sol Spiegelman, come gli aveva consigliato Jacques Monod, quindi conosceva bene il modello dei plasmageni, che era il modello in contrapposizione con quello proposto da Jacques Monod.

Il suo ruolo fu a volte cruciale – molte delle osservazioni che fece dovevano trovare «naturalmente» la loro collocazione nel modello dell'operone – e a volte marginale, poiché la complessità della biochimica degli acidi



*François Gros
negli anni sessanta.*

nucleici non era il
«ramo» né di
Jacques Monod,
né di François
Jacob.

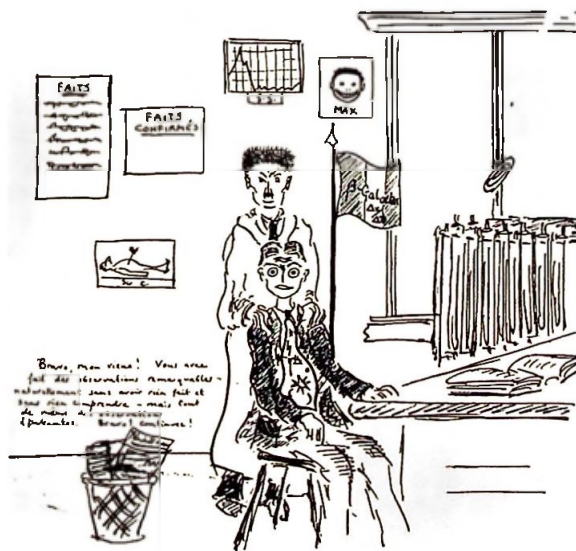
François Gros fu uno dei primi biologi molecolari francesi, prima ancora di François Jacob, a interessarsi al differenziamento cellulare e allo sviluppo embrionale, scegliendo, come modello, la formazione delle cellule muscolari e cardiache. Fu il successore di Jacques Monod alla direzione dell'Istituto Pasteur e al Collège de France. Fu un ottimo docente, segretario a vita dell'Académie des Sciences, e negli ultimi quarant'anni una delle personalità più determinanti della biologia francese.

seque da pag. 78

Il rovescio della medaglia

Gli storici della scienza hanno cercato a lungo di capire quali caratteristiche della cultura biologica francese spiegassero i successi ottenuti dalla scuola francese di biologia molecolare. Una tradizione «fisiologica» forte, sostenuta dalla formazione medica di tutti i grandi della biologia molecolare francese, con l'eccezione del solo Jacques Monod, fu sicuramente un dato importante. Un altro punto comune fra tutti gli studi condotti in Francia nel periodo compreso fra il 1930 e il 1960, da André Lwoff come da Boris Ephrussi o da Jacques Monod, fu l'attenzione per gli stati fisiologici o morfologici stabili, e per i loro meccanismi di trasmissione ereditaria e di riproduzione; il ruolo dei geni era infatti innegabile, ma non era considerato sufficiente per spiegare compiutamente i fenomeni osservati. Tuttavia, i successi di questo gruppo di scienziati furono anche e soprattutto dovuti a personalità scientifiche eccezionali, coscienti del proprio valore e dei propri doveri. In altre parole, i grandi della scuola francese di biologia molecolare avevano indubbiamente la consapevolezza di appartenere a un'élite, di essere gli aristocratici, o meglio ancora, i patrizi della scienza.

L'aspetto positivo di un simile atteggiamento fu l'apertura costante verso tutte le questioni intellettuali che riguardavano, più o meno da vicino, la scienza e – se necessario – il non disdegnare l'impegno personale in quei dibattiti. Il lato meno buono fu un certo disprezzo per i «mestieranti» della scienza, quelli che lavoravano molto, ma pensavano poco. Di qui anche l'esitazione a gettarsi anima e corpo in progetti tecnicamente difficili, ma intellettualmente semplici, come, per esempio, l'isolamento dei repressori o la determinazione della struttura tridimensionale delle proteine. Tale atteggiamento non mancò di suscitare gelosie e rancori...



*Nella caricatura di Martin Pollock
Monod ammonisce un giovane
collaboratore in questi termini: «Bravo,
vecchio mio! Ha compiuto osservazioni
notevoli, naturalmente senza aver fatto
nulla e senza averci capito nulla, ma
comunque osservazioni straordinarie.
Bravo! Continui così!»*

L'influenza intellettuale della scuola pasteuriana

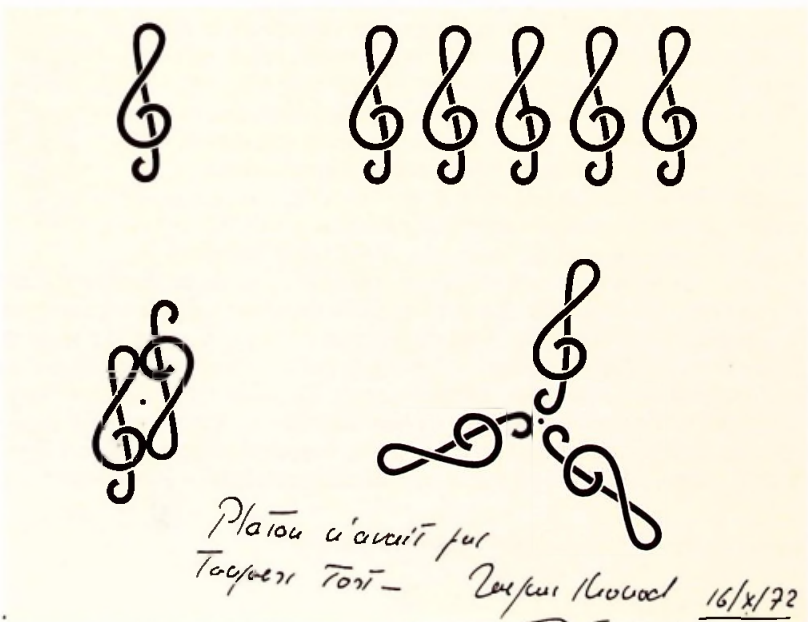
Gli scritti e le dichiarazioni dei tre premi Nobel hanno avuto un forte impatto mediatico. E, se le polemiche si sono spente, la riflessione epistemologica rimane



La scuola francese di biologia molecolare ebbe un impatto notevole sulla vita intellettuale francese. La prima ragione fu il premio Nobel, che non veniva assegnato a uno scienziato francese dai tempi di Frédéric e Irène Joliot-Curie nel 1935. La pubblicazione quasi contemporanea da parte di André Lwoff, Jacques Monod e François Jacob di opere «pubbliche» nel 1969-1970 che, per due di essi, avevano anche una connotazione epistemologica e filosofica, ebbe un riscontro immediato. Senza contare i numerosi interventi di Jacques Monod e, in misura minore, di André Lwoff e di François Jacob nelle questioni politiche e sociali che mobilitavano l'opinione pubblica francese. Infine, i filosofi stessi fornirono alle opere e alle prese di posizione dei biologi francesi una cassa di risonanza enorme, celebrandone, con una certa piaggeria, le novità oppure, meno spesso, criticandoli.

Michel Serres e Michel Foucault commentarono a lungo su «Le Monde» le opere di Jacques Monod e di François Jacob. Louis Althusser, Georges Canguilhem, François Dagognet ed Edgar Morin diedero il loro contributo al dibattito e, l'abbiamo visto, numerose opere furono pubblicate in risposta a un solo libro di Jacques Monod. In pochi anni, André Lwoff, François Jacob e, ancor più, Jacques Monod entrarono a far parte della categoria così difficile da definire – ma allo stesso tempo così tipica della vita francese – che va sotto il nome di «intellettuali»: sorta di guide della società, essi hanno acquisito, agli occhi del pubblico, l'autorevolezza per affrontare questioni politiche e sociali generali. Destino strano per degli scienziati, poiché fra gli intellettuali francesi, all'epoca, c'erano numerosi scrittori, filosofi, sociologi o etnologi, ma ben pochi scienziati provenienti dalle scienze «dure», a eccezione forse del fisico André Lichnerowicz e del matematico Laurent Schwartz.

Jacques Monod, eccellente musicista, riunì in una stessa riflessione le tre passioni della sua vita: proprio come la natura, la musica è fonte di ordine e simmetria. Qui a lato, Science, musique et philosophie (disegno di M. Ile Fernique). In alto, Jacques Monod al violoncello nel 1969.



E la nuova biologia era nata...

«La biologia portò a termine la sua rivoluzione verso la fine della guerra senza che i filosofi se ne fossero occupati seriamente. Discutevano sempre della materia e della vita con argomentazioni di un'altra epoca. E questo nonostante quel terremoto! La matematica delle grandi popolazioni, la termodinamica, la chimica delle macromolecole, insomma, un insieme coeso di strategie nuove prendeva forma con lo scopo di lavorare sui sistemi viventi.

Questo rinnovamento profondo annullava ancora

una volta buona parte dei nostri vecchi discorsi. Jacques Monod, François Jacob e pochi altri sono stati gli artefici di questa novità, portatori della rivoluzione, promotori della nuova scienza come lo sono stati, fuori dalla Francia, Schrödinger, Crick o Watson. Ecco perché vollero parlare, parlare per farsi sentire anche al di fuori del mondo chiuso degli specialisti. Ancora illuminati da quello che avevano appena fatto e visto, ci diedero una nuova storia e un'epistemologia riveduta e corretta.»

Michel Serres, "Celui qui changeait la vie", Le Nouvel Observateur, 7 giugno 1976.

Un'influenza legata alle trasformazioni della biologia

André Lwoff, Jacques Monod e François Jacob esercitarono la loro influenza innanzitutto attraverso la presentazione dei risultati della biologia molecolare: svelarono il salto che era stato fatto in pochi anni nella conoscenza dei processi fondamentali della vita. La nuova biologia riduceva le caratteristiche degli esseri viventi alle macromolecole che li costituivano. Se tutta la complessità del mondo vivente non era ancora spiegabile in termini di molecole, i principi erano tuttavia stati compresi e il resto era solo questione di tempo. I «misteri della vita», bruscamente svelati alla luce del sole, svanivano sotto quella luce intensa. Dopo la morte dell'uomo, si assisteva alla «morte della vita».

Questo risultato era frutto di una tendenza della scienza moderna iniziata fin dal XIX secolo, e non avrebbe dovuto sorprendere nessun osservatore attento dell'evoluzione delle scienze. In Francia, tuttavia, il clima era completamente diverso: il ritardo accumulato dall'insegnamento e dalla ricerca in campo biologico dall'inizio del XX secolo e la persistenza del neo-lamarckismo avevano mantenuto un ambiente vitalista molto attivo. La scuola francese di biologia molecolare dimostrò brutalmente che «il re era nudo», che le conoscenze acquisite non lasciavano alcuno spazio a qualsiasi forma di vitalismo.

Al suo posto, i nuovi biologi proponevano l'esistenza, nel profondo degli esseri viventi, di un'informazione genetica la cui espressione era regolata da meccanismi complessi. Queste strutture spiegherebbero le straordinarie capacità di adattamento degli esseri viventi. La spiegazione, affascinante per la semplicità e l'eleganza degli schemi che la rappresentano, piacque al pubblico. Inoltre, i concetti informativi e cibernetici cui facevano riferimento i biologi erano in sintonia con gli strumenti concettuali utilizzati da numerose altre discipline allora in auge: l'informatica, ovviamente, ma anche l'etnologia o la linguistica (vedere riquadro qui sotto). Per risvegliare l'interesse degli intellettuali non serviva nient'altro.

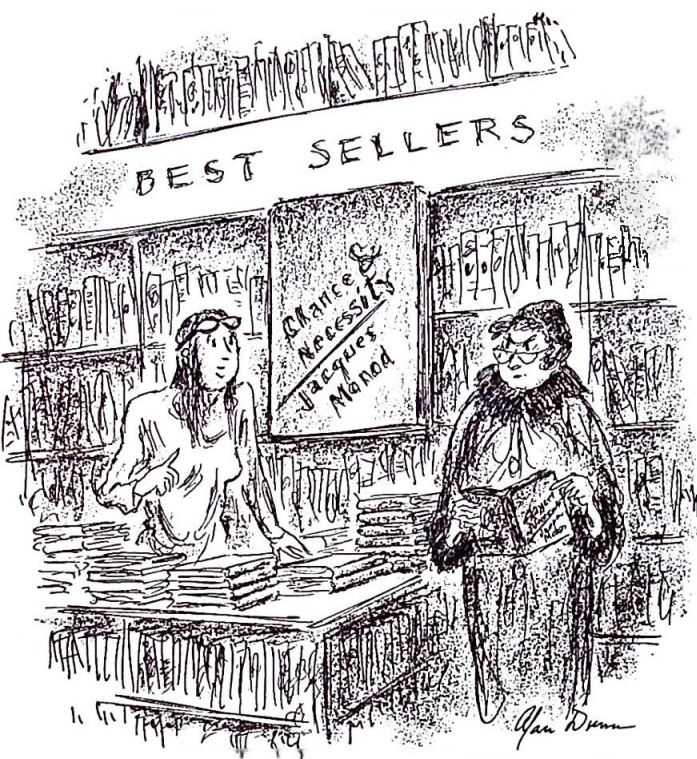
Biologia molecolare e linguistica

La scoperta del codice genetico, e poi dei segni di punteggiatura nella traduzione e nella trascrizione, provocò, nei biologi, una sorta d'infatuazione per le metafore linguistiche. Il DNA era la lingua degli esseri viventi e i cromosomi erano il libro della vita.

Uno dei linguisti più celebri, Roman Jakobson, della Harvard University, prestò molta attenzione a queste metafore. Egli aveva fondato la famosa scuola di Praga, che aveva avuto grande influenza sulla scuola strutturale francese di Claude Lévi-Strauss. Nel settembre 1967, un dibattito riunito in un programma televisivo francese l'etnologo Claude Lévi-Strauss, il genetista Philippe L'Héritier, François Jacob e Roman Jakobson. Il dibattito diede sostegno alle

tesi di molti secondo cui il mondo, animato e inanimato, sarebbe solo un vasto sistema di comunicazioni.

Roman Jakobson proseguì per diversi anni l'esplorazione dell'analogia fra linguaggio dei geni e linguaggio umano. Al contrario, François Jacob divenne sempre più scettico sull'interesse di tale accostamento di biologia e linguistica. Forse esistevano «messaggi» negli esseri viventi, ma nessuno li inviava. L'influenza delle teorie dell'informazione aveva consentito l'elaborazione di modelli affascinanti da parte dei biologi. Tuttavia, per François Jacob, qualsiasi modello scientifico era solo una costruzione umana effimera, e la visione informazionale e linguistica della biologia non poteva sottrarsi a questa definizione.



"It's easy going once you know that man is the result of the linear polymerization of amino acids and that 'chance' lies in the hydrostatics of the primal soup."

Vignetta umoristica apparsa su «The New Yorker Magazine» nel dicembre 1971 in occasione della pubblicazione del libro di Jacques Monod, Il caso e la necessità: «È un gioco da ragazzi, una volta che si sa che l'uomo è il risultato della polimerizzazione lineare degli amminoacidi e che il "caso" sta nelle proprietà idrostatiche del brodo primordiale».

Tempesta molecolare

La tempesta provocata dalla Scuola francese di biologia molecolare viene citata nelle prime righe dell'opera di Marc Oraison *Il caso e la vita* (trad. it. di G. Franceschetti, S.E.I., Torino 1971. Titolo originale *Le Hasard et la Vie*, Le Seuil, Paris 1971, pag. 9).

«Pieno di biologia molecolare, enzimi allosterici, proteine-repressori, galattosidi induttori, DNA, RNA polimerasi che mi ronzano in testa, chiudo i libri e mi siedo. Quei libri in cui si parla di caso, di necessità, di logica.»

La Francia certamente era il Paese meglio preparato a cogliere queste sintonie. I modelli della cibernetica ebbero, fin dall'inizio, un'accoglienza favorevole: l'opera di Norbert Wiener all'origine della nuova scienza della cibernetica fu pubblicata per la prima volta da Hermann, in Francia. Inoltre, l'influenza degli approcci strutturalisti nelle scienze umane, in etnologia e in linguistica soprattutto, educò i pensatori francesi ad attribuire maggiore importanza alle relazioni fra gli oggetti che alla natura degli stessi.

Questa corrispondenza fra scienze umane e biologia molecolare spiega l'importanza sconsiderata allora attribuita a un certo numero di dibattiti la cui ingenuità filosofica appare oggi lampante: il confronto tra la lingua genetica e il linguaggio umano, per esempio, e la speranza di poter collegare l'esistenza dell'uno a quella dell'altra.

La terza ragione dell'impatto mediatico dei biologi francesi nacque, ancora una volta, da un ritardo: quello accumulato dalla società francese nell'accettare le idee darwiniste. Il riferimento, nel titolo stesso dell'opera di Monod, al caso come spiegazione dell'evoluzione delle forme viventi colpì numerosi lettori. Scegliendo quel termine, Jacques Monod si faceva semplicemente portavoce della teoria darwinista, quasi unanimemente accettata dai biologi e, in particolare, dai biologi molecolari. È anche vero che Monod andava ben al di là della teoria darwinista: egli estese il ruolo del caso all'origine stessa della vita, scivolando in modo un po' arbitrario dall'idea di caso a quella di assurdo, negando, in poche righe, qualsiasi valore alle convinzioni religiose.

Un'etica della conoscenza

André Lwoff, Jacques Monod e François Jacob erano tutti e tre convinti che la ricerca scientifica, come qualsiasi attività creativa, potesse svilupparsi solo in una condizione di libertà, che permettesse l'analisi razionale dei fatti e la discussione libera, entrambe alla base del progresso scientifico. L'Istituto Pasteur era, sotto questo punto di vista, un ambiente eccezionale: anche se non sempre forniva ai suoi ricercatori i mezzi materiali migliori per lavorare, lasciava loro una totale libertà di azione. L'Università, vincolata ai regolamenti amministrativi e alle necessità dell'insegnamento, non avrebbe potuto offrire le stesse possibilità. Di qui il sostegno instancabile di André Lwoff, Jacques Monod e François Jacob all'indipendenza dell'Istituto Pasteur.

Il XX secolo ha conosciuto diversi attentati alla libertà di ricerca: nella Germania nazista, dove la fisica quantistica e la relatività generale furono respinte per anni perché d'ispirazione ebraica e, soprattutto, in URSS, dove la genetica fu bandita, e i genetisti eliminati sin dal 1936. Questa scienza, d'ispirazione idealista poiché il suo fondatore era un sacerdote, era giudicata incompatibile con il materialismo dialettico: la stabilità dei geni e il ruolo del caso nell'evoluzione si opponevano alla trasformazione della natura e dell'uomo da parte dell'uomo stesso.

Se l'Unione Sovietica aveva fatto proprie, sin dagli anni trenta, le teorie dell'agronomo Lysenko, fautore dell'ereditarietà dei caratteri acquisiti, il dibattito sul valore relativo del lysenkismo e della genetica giunse al culmine nel 1948. Come abbiamo visto, Jacques Monod denunciò, in un violento articolo sul giornale «Combat» nel 1948 le idee di Lysenko, il cui successo in URSS dimostrava le gravi disfunzioni del sistema sovietico. André Lwoff rincarò la dose nel 1949, sullo stesso quotidiano: secondo lui, la distinzione fra scienza borghese e scienza proletaria era un'assurdità. Esiste una sola scienza, che si fonda sulla ragione: il lysenkismo era un'abdicazione della ragione.

Nel 1948, François Jacob non era ancora entrato all'Istituto Pasteur. Tuttavia, egli in seguito spiegò come gli attacchi ingiustificati alla genetica siano stati una delle motivazioni principali alla sua scelta di accostarsi a questa disciplina alla fine degli anni quaranta.

Un razionalismo a volte aggressivo nei confronti della religione

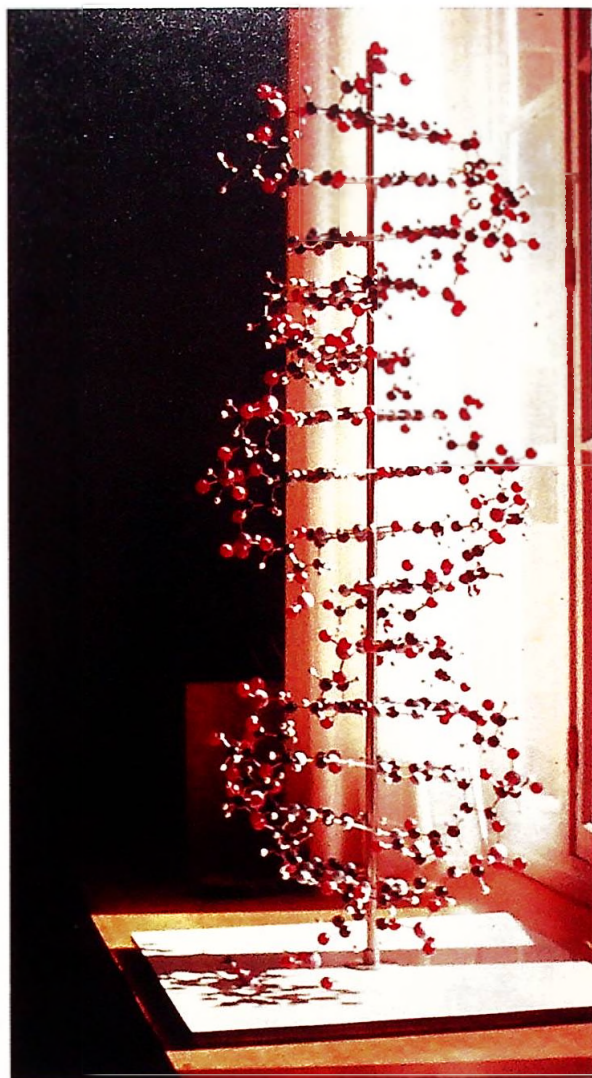
Il rimprovero principale di André Lwoff ai comunisti nell'articolo su «Combat» del 1949 era di aver fatto del materialismo dialettico un dogma, e del comunismo una religione. I principali nemici del razionalismo scientifico erano sempre stati, secondo André Lwoff, le religioni monoteiste, prima fra tutte quella cristiana. Il cristianesimo non aveva forse bloccato il miracolo greco e condannato Galileo? Tutte le religioni sono pericolose, poiché credendo di detenere la verità, i loro adepti limitano la libertà di ricerca. Anche se André Lwoff riconosceva che la maggior parte degli scienziati credenti sapeva distinguere le convinzioni religiose dalle attività scientifiche, e non voleva togliere a nessuno convinzioni che, forse, potevano sostenere nelle difficoltà della vita, vedeva comunque in ogni atto di fede una sconfitta della ragione e la confessione di una debolezza.

André Lwoff si sentì in dovere di riportare una conversazione che Olga Metchinkoff ebbe con Louis Pasteur poco prima della morte di quest'ultimo, e che ella stessa rivelò cinquant'anni dopo: «“Signore, gli dissi, Signore, vorrei domandarle il permesso di farle una domanda personale”. Pasteur acconsentì con un cenno. “Vorrei chiederle se lei ha veramente una fede. “No signora – rispose Pasteur – non ho una fede; ma, in questo campo, ho sacrificato le mie idee personali ai sentimenti della mia famiglia”».

Opporre il razionalismo scientifico alla fede religiosa, paragonare, come fece spesso André Lwoff, gli scienziati a un nuovo ordine religioso ateo, rimanda al discorso razionalista di Ernest Renan e di Anatole France, dominante a cavallo fra il XIX e il XX secolo.

«L'uomo non è nulla nell'universo»

Se la fiducia nella razionalità scientifica e l'opposizione ai dogmi religiosi erano altrettanto forti in Jacques Monod e in André Lwoff, nel primo esse prendevano una forma leggermente diversa, più «moderna». Le sue affermazioni si situavano nell'estensione del discorso sulla morte dell'uomo: la biologia dimostrava che l'uomo è solo il risultato di due casi, quello dell'evoluzione delle forme viventi e quello, originario, della comparsa della vita. Bersaglio di Jacques Monod non erano coloro che respingevano il razionalismo scientifico – avevano già perso la partita – ma quelli che si opponevano alla disillusione del mondo, conseguenza secondo lui ineluttabile del progresso della conoscenza. Marxisti e cristiani vennero messi insieme, come tutti i fabbricanti d'illusioni. Nel suo libro *Il caso e la necessità*, come nelle polemiche che ne seguirono la pubblicazione, i principali bersagli di Jacques Monod furono da un lato Louis Althusser che, nei suoi corsi all'École Normale Supérieure, seppe dare un'interpretazione svecchiata del materialismo dialettico e degli scritti di Karl Marx (e criticò la «filosofia spontanea» di



L'elica del DNA che troneggiava nell'ufficio di Jacques Monod, simbolo della rivoluzione biologica e fonte di meditazione.

Cibernetica e teoria dell'informazione

La cibernetica, scienza dei sistemi autoregolati, nacque dall'analisi dei sistemi di armamento più sofisticati; la sua prima presentazione sintetica fu l'opera di Norbert Wiener, pubblicata in Francia nel 1948, con il titolo *Cybernetics, or control and communication in the animal and the machine*.

La teoria dell'informazione fu il risultato dei lavori realizzati dagli specialisti delle comunicazioni durante la seconda guerra mondiale.

La prima descrizione completa di questa



teoria fu data dal matematico Claude Shannon nel 1948. Nonostante la loro origine, la cibernetica e la teoria dell'informazione non furono scienze riservate agli ingegneri. Furono soprattutto una fonte inesauribile di metafore, le cui «applicazioni» – sempre che si possa parlare di «applicazioni di una metafora» – andavano dall'economia alla biologia, passando anche per le scienze sociali.

Norbert Wiener (1896-1964)



Negli anni trenta, Trofim Denisovic Lysenko (1898-1976, in alto), discepolo di Ivan Mitchourin, propose in URSS l'ereditarietà dei caratteri acquisiti e respinse i fondamenti della genetica mendelo-morganiana, sollevando un'ondata di proteste in occidente. In alto a destra, un articolo pro-Lysenko apparso su «L'Humanité» nel dicembre 1948; sotto, due brusche risposte al lysenkismo, una di Jean Rostand su «Le Figaro littéraire» e l'altra riportata su «Le Monde» nello stesso periodo.

D E L'EREDITARIETÀ ACQUISITA, che è l'essenza del lysenkismo, si parla molto in questi giorni. Ma non si parla di lui, ma di un suo discepolo, il professor Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità.

Quasi che le acquisizioni di un organismo, che si trasmettono ai discendenti, non siano un fenomeno di cui si parla da tempo. Ma non si parla di lui, ma di un suo discepolo, il professor Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità.

La Doctrina et Histoire

LA DOCTRINE MITCHOURINNIENNE ET LE MATÉRIALISME DIALECTIQUE

par Waldeck ROCHET

Ma il fatto è che lysenkismo è una dottrina che si è sviluppata in URSS, e che ha avuto un grande successo. Ma non si parla di lui, ma di un suo discepolo, il professor Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità.

CONCLUSIONS AU DÉBAT SUR L'HERÉDITÉ

Comment les « mitchouriniens » soviétiques écrivent l'histoire de la biologie

Par JEAN ROSTAND

J'ai appena letto, negli ultimi giorni, un libro di Trofim Denisovic Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità. Ma non si parla di lui, ma di un suo discepolo, il professor Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità.

La tesi di Lysenko è che l'ambiente agisce sulla eredità. Ma non si parla di lui, ma di un suo discepolo, il professor Lysenko, che è stato il primo a dire che l'ambiente agisce sulla eredità.

UN SAVANT AMÉRICAIN DÉMISSIONNE DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES SOVIÉTIQUE

Le New York Times annonce que le professeur E. J. Muller, éminent généticien, vient de démissionner de l'académie des sciences de l'Union soviétique, dont il était membre correspondant, en raison des récentes mesures prises contre les biologistes et des généticiens soviétiques.

Dans une lettre adressée au président de l'Académie, le professeur Muller écrit: «Aucun savant qui se respecte, et qui conserve encore sa liberté scientifique, ne peut consentir à ce que son nom apparaisse sur votre liste. Il traite de choses mesquines prises contre certains savants soviétiques».

«Ces mesures honteuses, dit le professeur américain, montrent clairement que les dirigeants de votre académie ne tiennent pas la science pour une chose noble, mais comme le frottoir pour détruire la science, comme le frottoir pour détruire la domination nazie».

Jacques Monod); e, dall'altro padre Teilhard de Chardin, che tentò di conciliare progresso della conoscenza e speranza cristiana.

L'idea secondo cui «il più grande trionfo della scienza è di aver dimostrato l'assurdità dell'uomo» comparve fin dal 1953 sul taccuino nero dove Jacques Monod appuntava le proprie riflessioni. Nello stesso anno, egli scrisse anche: «senza il necessario sforzo per scoprire che l'uomo non è nulla nell'universo, la scienza non esiste». Così, secondo lui, la scienza poteva e doveva pronunciarsi

Che cosa pensava Jacques Monod dei marxisti

«**M**algrado i dinieghi dei genetisti russi, Lysenko aveva perfettamente ragione. La teoria del gene come determinante ereditario invariante attraverso generazioni e generazioni, e perfino attraverso ibridazioni, è difatti assolutamente inconciliabile con i principi dialettici.

Si tratta, infatti, per definizione, di una teoria idealistica in quanto poggia su un postulato di invarianza. Il fatto che si conosca oggi la struttura del gene e il meccanismo della sua riproduzione invariante non cambia nulla, poiché la descrizione che ne dà la biologia moderna è puramente meccanicistica. Dunque si tratta ancora, al massimo, di una concezione che discende dal "materialismo volgare", meccanicistico e, di conseguenza, "oggettivamente idealistico", come è stato notato da L. Althusser nel suo severo commento alla mia lezione inaugurale tenuta al Collège de France».

Jacques Monod, *Il caso e la necessità*, p. 49

Caso e religione

«La filosofia biologica di Teilhard de Chardin non meriterebbe di soffermarvisi se non fosse per il successo incontrato anche negli ambienti scientifici, [...]».

Nonostante la logica incerta di Teilhard e il suo stile faticoso, anche tra coloro che non accettano interamente la sua ideologia certi riconoscono in essa una certa grandezza poetica. Per quanto mi riguarda, sono rimasto colpito dalla mancanza di rigore e di austerità intellettuale della sua filosofia in cui scorgo, soprattutto, un sistematico compiacimento nel voler conciliare e transigere a ogni costo. Può darsi, dopo tutto, che non per niente egli appartenesse a quell'ordine religioso del quale, tre secoli prima, Pascal criticava il lassismo teologico.»

Monod J., *Il caso e la necessità*, Mondadori, Milano 1970.

«Monod ha postulato dall'inizio, come fondamento della scienza, la negazione di qualsiasi intenzione, di qualsiasi disegno, di qualsiasi intelligenza creatrice e organizzatrice, vale a dire l'ateismo. Non solo lo ha posto come postulato metodologico, per l'esercizio della scienza, ma l'ha fatto scivolare sottilmente ponendolo come postulato ontologico: in realtà, le cose stanno così. Non esiste alcuna intelligenza organizzatrice nella natura. Se non esiste alcuna intelligenza organizzatrice nella natura, allora le cose possono avvenire solo per caso, poiché il caso non è nient'altro che la negazione di un'intelligenza o di un progetto... Come si passa dal postulato metodologico al dogma ontologico? Questo non ci viene detto».

Tresmontant C., *Comment se pose aujourd'hui le problème de l'existence de Dieu*, Le Seuil, Paris 1966 [trad. it. di G. da Vetralla, *L'esistenza di Dio oggi*, Ed. Paoline, Modena 1971]

sulle grandi questioni che tormentano l'uomo, come il suo destino o il senso della vita. E le risposte sono molto chiare: l'uomo non è nulla e la sua vita è assurda. Non esisteva quindi nessun possibile compromesso fra i credenti da una parte e i non credenti dall'altra, le cui convinzioni poggiavano sui risultati scientifici. Non poteva che esserci una capitolazione da parte dei primi. Essere scienziato e credente era un'assurdità: per Monod, la sola filosofia adatta a uno scienziato era la filosofia esistenzialista di Albert Camus.

L'atteggiamento di François Jacob era diverso. Nonostante egli condividesse con i suoi colleghi la personale convinzione che la conoscenza razionale fosse il solo valore certo, e nutrisse anche la stessa rassegnazione davanti all'assurdità dell'universo, non dava nessun segno di volontà polemica. Quest'assenza di combattività derivava, probabilmente, da un'ammirazione quasi panteistica verso la bellezza della natura, come pure da un'intima convinzione dei limiti della conoscenza umana, e da un rispetto profondo per gli altri e per le loro convinzioni, per quanto diverse dalle sue potessero essere. François Jacob ammirava di più la forza degli impegni etici rispetto alla natura dei motivi che guidavano quelle scelte.

Un rinnovamento dell'epistemologia

L'apporto principale della scuola francese di biologia molecolare in campo filosofico fu il contributo al rinnovamento degli studi sulla scienza, ossia al rinnovamento dell'epistemologia.

Lo sviluppo della biologia molecolare fu il frutto di un approccio multidisciplinare, degli sforzi congiunti di fisici, chimici, microbiologi e genetisti. Da quel momento in poi, i fenomeni del vivente furono spiegati attraverso le proprietà chimiche delle molecole che vi prendevano parte. Tuttavia, la biologia conservò caratteristiche proprie: se i biologi molecolari utilizzavano numerosi termini mutuati dalla fisica e dalla teoria dell'informazione – messaggio, retroinibizione, codice – lo facevano in modo metaforico e nessun formalismo proveniente dalla fisica e dalle scienze matematiche venne importato nella biologia. Qualsiasi riflessione sulle trasformazioni recenti della biologia conduce quindi a interrogarsi sulle relazioni fra discipline scientifiche, uso di metafore e valore del riduzionismo.

Questo cammino fu intrapreso dai più prestigiosi filosofi della scienza francesi, con maggiore o minore abilità e capacità di comprensione delle recenti trasformazioni della biologia: Georges Canguilhem, François Dagognet, Michel Serres, Edgar Morin.

Tuttavia, il ruolo principale in questo rinnovamento episte-

Sacerdote e scienziato (geologo e paleontologo), Pierre Teilhard de Chardin (1881-1955) s'interrogò sulla coesistenza di scienza e fede. Secondo lui, gli scienziati, studiando l'infinitamente piccolo o l'infinitamente grande, «amoreggiano» con Dio. In basso, Teilhard mentre preleva un campione di roccia durante la Croisière Jaune [viaggio verso la Cina sulla Via della Seta, N.d.T.] organizzata dalla Citroën nel 1931.





Jacques Monod fa il bagno
nel Mar Morto, nel giugno 1963.
Ode alla filosofia esistenziale...

mologico fu di Jacques Monod e François Jacob. L'epistemologia di Jacques Monod è «classica», basata sulla classificazione delle scienze di Auguste Comte: i progressi in biologia vengono giudicati in funzione dell'allineamento che essi consentono rispetto alle scienze madri, quelle più avanzate dal punto di vista razionale, prima fra tutte la fisica. Così, la forza della teoria allosterica, ultima grande opera scientifica di Jacques Monod, alla quale egli attribuiva il maggior valore, deriva dall'importanza che essa dava alla nozione di simmetria, il cui ruolo nella fisica moderna è fondamentale.

Non stupisce quindi che Jacques Monod fosse un grande ammiratore della filosofia della scienza di Karl Popper, elaborata negli anni trenta a partire da una riflessione sulle trasformazioni verificatesi nella fisica poco tempo prima. Il nocciolo della teoria di Karl Popper è l'idea per cui la forza di una teoria scientifica non è il suo adeguamento alla realtà – impossibile da stimare – ma la possibilità che essa offre di confrontarsi con l'esperienza, a rischio di rivelarsi falsa, di essere «falsificata», secondo l'espressione che egli utilizzava. Questa epistemologia era, per Jacques Monod, una guida nella sua attività scientifica e una giustificazione dei suoi continui sforzi per proporre spiegazioni con teorie generali.

Più che le concezioni di André Lwoff e di Jacques Monod, furono quelle di François Jacob a segnare l'epistemologia contemporanea, forse perché egli descriveva le trasformazioni che riguardavano la visione del mondo vivente a partire dalle origini del pensiero razionale innanzitutto da un punto di vista storico. L'epistemologia che traspare nella *Logica del vivente* riprende numerosi concetti prodotti dalla scuola francese di filosofia delle scienze. Da Gaston Bachelard prese in prestito la nozione di ostacolo epistemologico, ossia l'idea per cui la conoscenza scientifica progredisce a balzi, scartando ogni volta con difficoltà concetti considerati «naturalisti, evidenti»; da Michel Foucault di *L'archeologia del sapere* e *Le parole e le cose*, l'idea secondo cui esiste una coerenza teorica propria di ogni epoca, che supera i limiti stretti imposti dalle discipline scientifiche; da Georges Canguilhem il rispetto per la storia, la definizione del campo dei possibili in cui l'attività scientifica si situa in ogni fase della propria evoluzione.

Se, ne *La logica del vivente*, François Jacob dispiega già un'epistemologia di insolita ricchezza per uno scienziato, questa epistemologia diverrà completamente originale solo nei suoi ulteriori scritti, in particolare con l'utilizzo del concetto di «bricolage» (si veda la *finestra* a p. 89).

L'approccio costruttivista di François Jacob

Il concetto di bricolage occupa, nella riflessione epistemologica di François Jacob, un posto centrale. Utilizzato per descrivere l'azione apparente dell'evoluzione, egli lo applicò anche al lavoro scientifico. Ogni nuovo modello, ogni nuova teoria non è altro che l'assemblaggio di materiali concettuali diversi, spesso eterogenei. Una simile visione dell'attività scientifica è in stretta relazione con l'approccio dei «sociologi delle scienze», che hanno utilizzato questo concetto in numerose occasioni, attribuendone la paternità a Claude Lévi-Strauss o allo stesso Jacob.

François Jacob intravide probabilmente l'interesse di tale concetto in una riflessione sulla propria pratica scientifica. Tuttavia, al contrario dei sociologi

Georges Canguilhem e la biologia molecolare

Georges Canguilhem, eroe della Resistenza, successore di Gaston Bachelard alla Sorbona, maestro incontestato della filosofia delle scienze francesi, non era pronto ad accogliere la «rivoluzione molecolare». Da tempo favorevole alle idee neo-lamarckiane, non aveva affatto respinto le idee venute dall'Est e la teoria lisenkista.

La sua visione globale, «olistica», della vita era opposta a quella, riduzionista, dei biologi molecolari.

Tuttavia, Georges Canguilhem comprese immediata-

mente che si assisteva allora a una rivoluzione delle scienze della vita. La sua descrizione della rivoluzione molecolare fu però in parte inadeguata.

Le caratteristiche che colse erano spesso secondarie e in parte legate al contesto culturale francese: l'importanza della cibernetica e della modellizzazione, l'esistenza, nel profondo degli esseri viventi, di un'informazione che egli definì *logos*, con riferimento alla filosofia di Aristotele.

Evoluzione, certo, ma in quanto tempo?

«La teoria "mutazioni-selezione" spiega in modo mirabile le modificazioni del mondo vivente che avvengono sotto i nostri occhi.

Tuttavia, questa evoluzione non è mai progressiva, nel senso che se le specie a volte si modificano, in esse non si è mai vista comparire una funzione nuova.

Ora, quella che normalmente viene definita "l'Evoluzione", è un'evoluzione progressiva che avrebbe dato origine ai milioni di specie attuali da qualche ameba primitiva.

La teoria "mutazioni-selezione" può spiegare tale evoluzione progressiva? A priori, sì; ma con la riserva che la durata dell'evoluzione implicata da tale teoria sia di grandezza compatibile con l'età della Terra e del sistema solare. Questo è un punto d'importanza vitale e sono sorpreso che non l'abbia esaminata, e neppure segnalata. Lei afferma che l'aumento di complessità degli esseri viventi era necessario senza domandarsi se la durata delle ere geologiche sia stata sufficiente per il processo.»

Georges Saeet, *Hasard et certitude*, Éditions Scientifiques Saint-Edme, Paris 1972.

delle scienze, egli non tolse valore alla conoscenza scientifica. Se ogni creazione, artistica o scientifica, è solo un assemblaggio, la creazione scientifica è filtrata dal setaccio finissimo della ragione e della sperimentazione, filtro che le conferisce tutto il suo valore. L'esperienza personale di François Jacob gli dimostrò tantissime volte che, per quanto belle e affascinanti possano essere le teorie – assemblaggi meravigliosi – esse possono essere spazzate via, come un filo di paglia, da esperimenti in contraddizione.

Il merito epistemologico di François Jacob è triplo. Da una parte, egli seppe proporre una visione costruttivista della conoscenza scientifica – essa è il frutto di un assemblaggio e non la rivelazione miracolosa di una parte della realtà – che non fosse relativista (mettendo cioè la conoscenza scientifica sullo stesso piano delle altre forme di conoscenza). D'altra parte, la sua epistemologia era molto più adatta alle scienze della vita rispetto a epistemologie più classiche,

Il bricolage dell'evoluzione

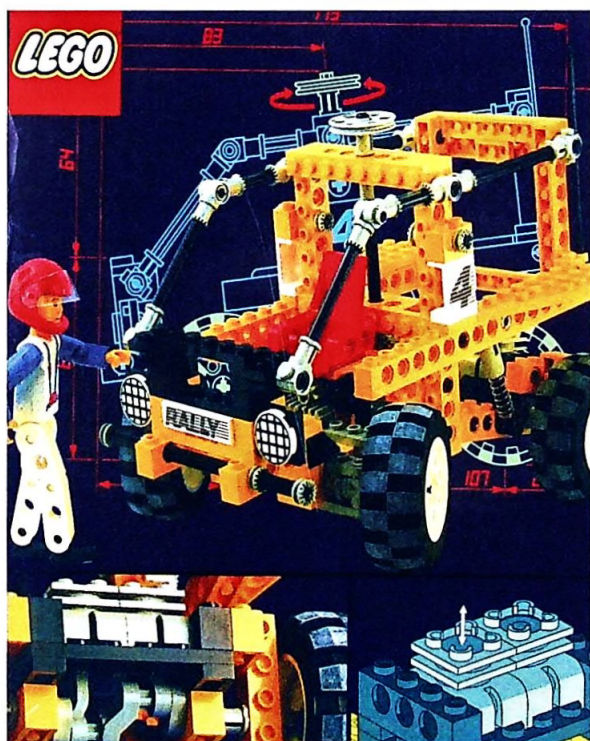
Darwin fu il primo a utilizzare il termine «bricolage» per descrivere l'azione dell'evoluzione. A François Jacob va il merito di aver re-inventato questo termine e di averne ampliato l'uso.

L'azione di «bricolage» dell'evoluzione è particolarmente chiara a livello molecolare: per assicurare nuove funzioni, l'evoluzione non fa comparire negli esseri viventi nuove proteine, ma utilizza le proteine già esistenti, di cui essa modifica la funzione originale. L'evoluzione può anche combinare e risistemare frammenti di proteine, creando così proteine-chimera.

A livello genico, essa ricombina elementi di regolazione per generare nuovi profili d'espressione. L'azione di bricolage dell'evoluzione si può notare anche a livelli più elevati di organizzazione, per esempio nella formazione degli organi: così, il cervello dei mammiferi sarebbe la sovrapposizione di tre cervelli diversi, comparsi successivamente nel corso dell'evoluzione, più o meno bene articolati fra loro.

Mettere in primo piano l'azione di bricolage dell'evoluzione è un modo per insistere sul ruolo del caso, e per sottolineare l'imperfezione delle creazioni dell'evoluzione.

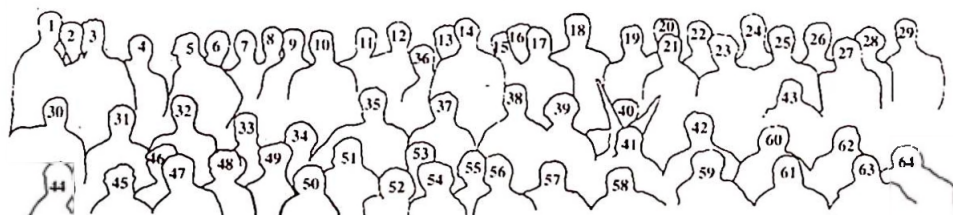
Vuol dire tentare di spiegare la formazione delle «novità» nel corso dell'evoluzione, difficoltà notevole per il neo-darwinismo; e d'altronde semplice tentativo, poiché il bricolage è solo una metafora affascinante, non una teoria scientifica.



L'evoluzione assembla geni e proteine già esistenti, come un bambino usa gli stessi pezzi per costruire e ricostruire macchine sempre più perfezionate.



COLLOQUE DE ROYAUMONT JUILLET 1952



1 - W. WEIDEL
2 -
3 - C. BRESCH
4 - BOWDEN
5 - R. WAILL
6 - LINDERSTROM-LANG
7 - P. FREDERICQ
8 -
9 -
10 -
11 - M. DELBRÜCK
12 - R. STANIER
13 - H. MARCOVICH
14 - B. EPHRUSI
15 -
16 - L. CAVALLI SFORZA

17 - R. LATARGET
18 - F. JACOB
19 - SZYBALSKY
20 - G. STENT
21 - Mme HEUMER
22 - J. BEUMER
23 - Mme FREDERICQ
24 - V. BONIFAS
25 - M. ADAMS
26 - N. K. KERNE
27 -
28 -
29 - A. HERSHEY
30 - P. NICOLLE
31 - I. GORINI
32 -

33 - A. B. PARDEE
34 - J. SMITH
35 - J. MONOD
36 - E. WOLLMAN
37 - S. BENZER
38 - I. SIMONOVITCH
39 - Mme DELBRÜCK
40 - N. VISCONTI
41 - J. J. WEIGLE
42 - C. LEVINTHAL
43 -
44 - Mme EPHRUSI
45 - Mme RAPKINE
46 - Mme LWOLFF
47 -
48 - Mme STENT

49 - Mme COHEN-HAZIRÉ
50 - W. de ROOSWILD
51 - E. KELLENBERGER
52 - Mme DENZLER
53 - A. M. TORRIANI
54 - Mme KELLENBERGER
55 - Mme IONESCO
56 - Mme HERSHEY
57 - J. BERTANI
58 - Mme LEVINTHAL
59 - J. WATSON
60 - A. RAVIN
61 - S. SPIEGELMAN
62 - P. SLODINSKI
63 - J. ANDERSON
64 - A. LWOLFF

Il «Primo convegno internazionale sul batteriofago», che si tenne nel 1952 nell'abbazia di Royaumont, vicino a Parigi, per iniziativa di André Lwoff, e riuniti i membri più influenti della scuola del fago e i leader della neonata biologia molecolare: Max Delbrück, Salvador Luria, Alfred Hershey.

Fu la testimonianza della posizione già acquisita sulla scena internazionale da André Lwoff e dal suo laboratorio. Nel 1972, Jacques Monod organizzò a sua volta un convegno nell'abbazia di Royaumont, per proseguire la riflessione presentata nella sua opera Il caso e la necessità.

fra cui quella di Karl Popper. In effetti, queste ultime erano state elaborate a partire dallo studio di scienze più formalizzate rispetto alla biologia, in cui la storia svolgeva un ruolo minore; l'epistemologia di François Jacob spiegava meglio la diversità e la ricchezza del mondo vivente. Infine, François Jacob seppe rispettare l'organizzazione gerarchica della realtà. Se ogni livello dipende da ciò che avviene ai livelli inferiori, le «regole del gioco» sono però diverse, nuove, originali. Per esempio, è impossibile estrapolare gli eventi a livello del pensiero partendo dalla conoscenza dei limiti biologici. Questa affermazione dell'autonomia di ogni livello di organizzazione della realtà è una risposta implicita all'opera di Jacques Monod *Il caso e la necessità* e al convegno che questi organizzò nel 1972 all'abbazia di Royaumont per estendere le riflessioni presentate nel suo libro. Una delle idee forti sottese a questo progetto era che il «regno delle idee», la «noosfera», fosse anch'esso interessato da una selezione naturale, allo stesso modo del livello biologico. Per François Jacob, tale estrapolazione delle regole da un livello a quello superiore costituisce un errore epistemologico.

Un luogo di vita

I successi della scuola pasteuriana sono anche frutto della buona atmosfera che regna nei laboratori di Lwoff e Monod. È la «belle époque»... Leggenda o realtà?

“**S**a, [...], era un periodo straordinario e se eravamo tutti felici, era grazie a quell'ambiente unico che noi tutti avevamo creato. Ho conosciuto molte équipes, in Francia e all'estero: non ho mai visto una cosa del genere... Siamo stati molto fortunati”. (Jacques Monod, discorso riportato da Madeleine Jolit in *Hommage à Jacques Monod: Les origines de la biologie moléculaire*, Academic Press, 1980, p. 33).

È piuttosto difficile per lo storico, davanti a un simile discorso, scindere la realtà dalla creazione di una leggenda dorata e correggere le imperfezioni legate a ogni processo di memorizzazione. Si è mai sentito parlare di un laboratorio il cui lavoro sarebbe stato ricompensato con il premio Nobel e in cui l'ambiente fosse invivibile e i conflitti continui?

I bei tempi sono sempre quelli andati. Questo non fa che seccare quelli che sono ancora nel presente della ricerca, e che sono arrivati alla scuola francese di biologia molecolare... dopo.

La «belle époque» era quella della «soffitta», quando André Lwoff, Jacques Monod e François Jacob stavano insieme ai loro collaboratori sotto i tetti dell'edificio Duclaux, in un centinaio di metri quadrati, senza uffici privati e con una cucina minuscola. Tutto cambiò quando Jacques Monod divenne capo del Dipartimento di biochimica cellulare e traslocò al piano terra dello stesso palazzo, anche se gli spostamenti dei ricercatori fra i due laboratori erano ancora frequenti e i pasti venivano sempre consumati assieme.

L'équipe di André Lwoff festeggia allegramente all'Istituto Pasteur dopo aver ricevuto la buona notizia del premio Nobel, sabato 16 ottobre 1965. Da sinistra a destra, intorno al tavolo, Claude Burslein, studente, Marguerite Lwoff, François Jacob, Agnès Uhlmann, Madeleine Brunerie, segretaria di Jacques Monod, Gisèle Houzet, segretaria di Lwoff e Jacob, Madeleine Jolit, assistente di Monod, Jacques Monod e André Lwoff.



Monod, Jacob, Lwoff: i moschettieri della nuova biologia

Un seminario animato dalla verve di Jacques Monod, nel 1954-1955. Da sinistra a destra: Benito Nisman, Howard Rickenberg, Julius Marmur, François Stoeber, Annamaria Torriani, Elie Wollman, Jacques Monod e Alain Bussard.



I fatti parlano chiaro...

Per sfuggire al dilemma fra sostenere la leggenda o tacere, si può semplicemente ricordare un certo numero di «fatti», che permettono di valutare meglio le testimonianze.

Un laboratorio è un luogo di vita intensa, dove i contatti e gli incontri sono continui. Per gli studenti che preparavano la tesi o i ricercatori in tirocinio post-laurea, era spesso il principale luogo di vita. L'investimento affettivo era grande, e bastava poco: tutti quelli che hanno lavorato in un laboratorio lo sanno bene, un conflitto fra due persone, una gelosia, e tutta la vita del gruppo era compromessa.

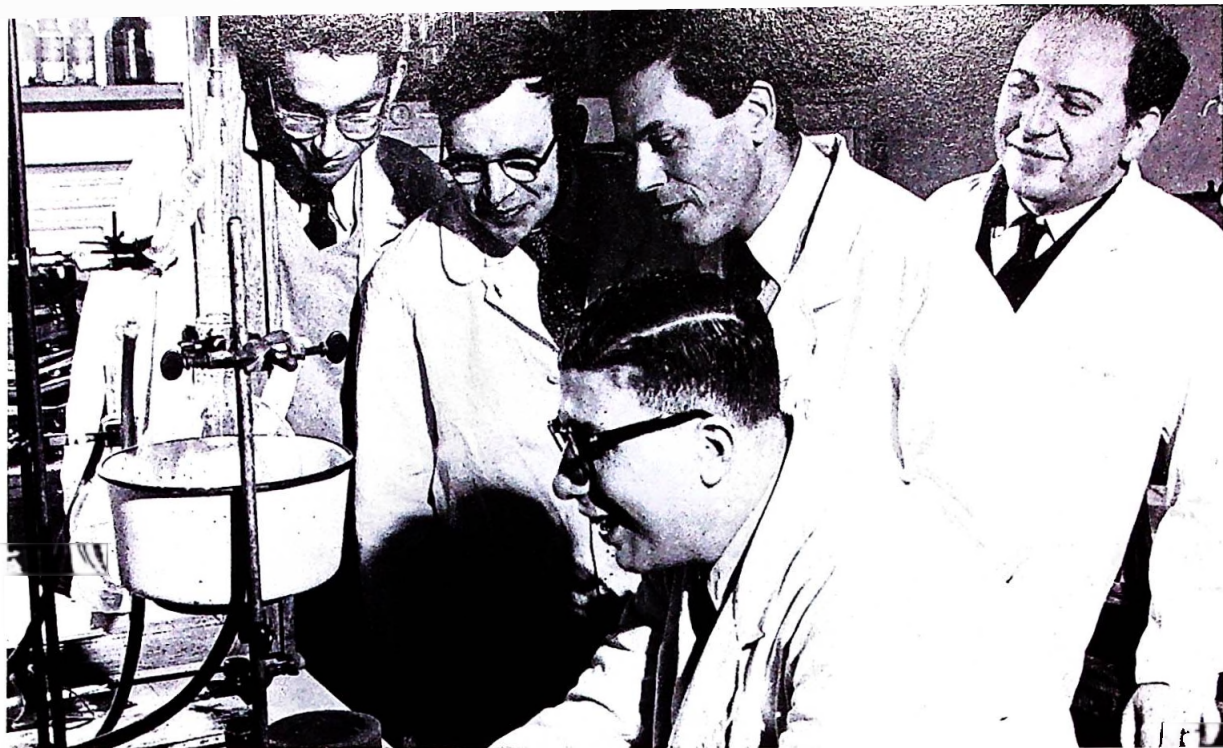
Le Bretoni dell'Istituto Pasteur

L'Istituto Pasteur è piuttosto vicino alla stazione Montparnasse, punto d'arrivo dei bretoni e delle bretoni che arrivano nella capitale. I bretoni che abitavano nei quartieri del XIV e del XV arrondissement e che lavoravano nelle imprese della zona erano quindi numerosi, soprattutto all'Istituto Pasteur. Grazie al passaparola, a volte anche fra lavoratori e datori di lavoro – che potevano solo essere contenti di quella mano d'opera piacevole e industriosa – il numero delle bretoni impiegate nelle «cucine» dell'Istituto Pasteur crebbe in modo esponenziale. Un buon esempio furono le cucine dei laboratori di André Lwoff e di Jacques Monod, dove si lavava la vetreria e si preparavano i mezzi di coltura.

A Jacques Monod piaceva sentire le «Bretoni» che ridevano e cantavano mentre lavoravano. Quando non sentiva nessun rumore dalla cucina, andava a farci un giro per vedere che cosa non andasse. Nel caso ci fossero problemi, era sempre pronto a dare aiuto e sostegno. Le «Bretoni» dell'Istituto hanno di Monod un ricordo commosso. Proprio come tutti quelli che lavorarono allora, o dopo, mantengono delle «Bretoni», del loro buon umore e della loro gentilezza, un ricordo commosso.



Il personale del laboratorio di Jacques Monod. Da sinistra a destra: René Mazé, preparatore, Mauricette Marty (un'alverniata fra le Bretoni della cucina), Albert Rospart, garzone di laboratorio, e le famose Bretoni: Marie-Louise Leroy, donna di servizio, Germaine Saudemont, Célestine Derval e Léonie Picarda.



E questo, a maggior ragione se si pensa che i locali erano scomodi, ridotti al minimo, e gli spunti per eventuali «frizioni» potevano essere numerosi.

La soffitta era, per dimensioni limitate e scomodità, un luogo «ad alto rischio». Faceva troppo caldo d'estate e troppo freddo d'inverno. I ricercatori non disponevano di uffici personali e dovevano leggere o preparare i loro esperimenti nei laboratori stessi, in mezzo al rumore incessante dei macchinari e all'agitazione dei colleghi.

Un laboratorio è anche un posto dove si incontrano persone diverse, dagli interessi e dalle funzioni diverse. Un neolaureato aveva per obiettivo quello di far fruttare la sua permanenza nel laboratorio, mentre un ricercatore permanente aveva piuttosto l'ambizione di sviluppare progetti a lungo termine. Lo scarto era ancora più evidente fra i direttori di dipartimento, ansiosi di fare carriera o, come per Lwoff, di far progredire le conoscenze (nel suo caso, la scalata gerarchica non era evidentemente la motivazione principale), e, per esempio, le donne della cucina – luogo in cui si lavavano gli utensili impiegati per gli esperimenti, e dove si preparavano i mezzi di coltura per i batteri (in pratica non c'era nessun uomo assegnato a questo tipo di attività) – che erano pagate poco e ignoravano gli scopi delle ricerche, ma dalle quali si pretendeva un lavoro perfetto. Come assicurare la coesione di un insieme tanto eterogeneo e dare a ognuno la sensazione di partecipare a un'opera comune?

Un dosaggio sapiente

La ricetta di questa strana alchimia non è evidente, ma una cosa è certa: nella soffitta dell'Istituto, funzionava. Gli strumenti erano splendidi e i mezzi di coltura preparati con abbastanza cura perché non ci fossero mai brutte sorprese; non ci furono nemmeno mai grossi conflitti.

Chi fu il responsabile di questo delicato equilibrio? I «capi», primi fra i quali André Lwoff e Jacques Monod? Gli intermedi, come Madeleine Jolit, che sapevano fare da raccordo tra le volontà del «capo» e il «personale non specializzato»? Gli studenti e i giovani che, più presenti e più vicini agli esperimenti, hanno sempre un ruolo essenziale nella coesione dei laboratori? Le «Bretoni della cucina» (si veda la finestra a p. 92) con il loro buon umore? Probabilmente, un po' tutti... A fianco di questa realtà, quello che la leggenda racconta, i pasti consumati insieme, gli scherzi, gli scambi d'idee sulla politica e sull'arte sono solo epifenomeni. I protagonisti di quell'epoca non conservavano neppure gli stessi ricordi degli argomenti di discussione di quei pasti. La libertà di parola non era totale, e la gerarchia si sentiva ancora. Come fa notare un allievo di Jacques Monod: «Qualunque fosse l'argomento, l'ultima parola restava sempre agli stessi...».

*Americani a Parigi...
Da sinistra a destra, William Siström,
Harlin Halvorson, Jacques Monod
e Georges Cohen seguono
con interesse le manipolazioni
di Leonard Herzenberg (1956).*

Cronologia

1915	Scoperta del batteriofago da parte di Félix d'Herelle all'Istituto Pasteur di Parigi. Frederick Twort a Londra lo precede di qualche mese.
1921	André Lwoff comincia a lavorare sui ciliati all'Istituto Pasteur di Parigi con Félix Mesnil, e presso le stazioni marine di Roscoff e Banyuls con Édouard Chatton.
1921-43	Eugène ed Élisabeth Wollman studiano la lisogenia all'Istituto Pasteur di Parigi.
1936	Soggiorno di Jacques Monod, allora assistente alla Sorbona, con Boris Ephrussi, nel laboratorio di Thomas Morgan al Caltech.
1938	Max Delbrück inizia a lavorare negli Stati Uniti sul batteriofago: fonderà il gruppo americano del fago.
1940	François Jacob abbandona gli studi di medicina e si unisce alle <i>Forces Françaises Libres</i> a Londra. Sarà ferito, dopo quattro anni di combattimenti in Africa, poco prima dello sbarco in Normandia.
1943	Max Delbrück e Salvador Luria dimostrano l'esistenza di mutazioni nei batteri.
1946	Joshua Lederberg evidenzia fenomeni di sessualità batterica.
1950	André Lwoff scopre come «indurre» il profago, facilitando lo studio della lisogenia e portando all'assunzione di François Jacob.
1953	Scoperta della struttura a doppia elica del DNA, costituente dei geni, da parte di Jim Watson e Francis Crick.
1954-57	Elie Wollman e François Jacob svelano i misteri della sessualità batterica.
1957	Realizzazione dell'esperimento Pajamo da parte di Arthur Pardee, François Jacob e Jacques Monod.
1960	François Jacob e François Gros partecipano all'individuazione dell'RNA messaggero.
1961	Pubblicazione del modello dell'operone.
1965	Il premio Nobel viene assegnato ad André Lwoff, François Jacob e Jacques Monod per i lavori sulla regolazione dell'espressione genica. Pubblicazione del modello allosterico di Jacques Monod, Jeffries Wyman e Jean-Pierre Changeux.
1968	I fatti del «maggio francese» scuotono il mondo universitario: partecipazione attiva dei membri dell'Istituto Pasteur.
1970	Jacques Monod pubblica <i>Il caso e la necessità</i> ; François Jacob pubblica <i>La logica del vivente</i> .
1971	Jacques Monod diventa direttore dell'Istituto Pasteur.
1976	Morte di Jacques Monod.
1994	Morte di André Lwoff.

Lectures consigliate

Changeux Jean-Pierre, *L'Homme neuronal*, Fayard, Paris 1983
[trad. it. di C. Sughi, *L'uomo neuronale*, Feltrinelli, Milano 1983].

Gros François, *Les secrets du gène*, Odile Jacob, Paris 1986
[trad. it. di L. Maldacea, *I segreti del gene*, Mondadori, Milano 1988].

Jacob François, *La logique du vivant*, Gallimard, Paris 1970
[trad. it. di A. e S. Serafini, *La logica del vivente*, Einaudi, Torino 1971].

Jacob François, *Le jeu des possibles*, Fayard, Paris 1981
[trad. it. *Il gioco dei possibili*, Mondadori, Milano 1983].

Jacob François, *La statue intérieure*, Odile Jacob, Paris 1987
[trad. it. di L. Guarino, et al., *La statua interiore*, Il Saggiatore, Milano 1983].

Jacob François, *La Souris, la Mouche et l'Homme*, Odile Jacob, Paris 1997
[trad. it. di F. Nuzzo De Carli, *Il topo, la mosca e l'uomo*, Bollati Boringhieri, Torino 1998].

Jacob François, *Travaux scientifiques*, Odile Jacob, Paris 2002.

Lwoff André, "From Protozoa to Bacteria and Viruses: Fifty Years with Microbes", *Annu. Rev. Microbiol.* 25:1-26, 1971.

Lwoff André, *L'ordre biologique*, Robert Laffont, Paris 1969
[trad. it. di G. Segre, *L'ordine biologico*, P. Boringhieri, Torino 1964].

Lwoff André, *Jeux et Combats*, Fayard, Paris 1981.

Monod Jacques, *Le Hasard et la Nécessité*, Le Seuil, Paris 1970
[trad. it. di A. Busi, *Il caso e la necessità*, Mondadori, Milano 1970].

Debré Patrice, *Jacques Monod*, Flammarion, Paris 1996.

Debru Claude, *Philosophie moléculaire: Monod, Wyman, Changeux, Vrin*, Paris 1987.

Fantini B., Monod J. (a cura di), *Pour une éthique de la connaissance*, La Découverte, Paris 1988
[trad. it., *Per un'etica della conoscenza*, Bollati Boringhieri, Torino 1990].

Gaudillière Jean-Paul, *Inventer la biomédecine: la production des savoirs de la vie et de la maladie entre France et Amérique (1945-1960)*, La Découverte, Paris 2002.

Lwoff A., Ullmann A. (a cura di), *Hommage à Jacques Monod: Les origines de la biologie moléculaire*, Études Vivantes Academic Press, Montréal 1980.

Morange, Michel (a cura di), *L'Institut Pasteur: contributions à son histoire*, La Découverte, Paris 1991.

Morange, Michel, *Histoire de la biologie moléculaire*, La Découverte, Paris 1994
[trad. it. di A. Tosi, *Storia della biologia molecolare*, Tema, Cagliari 1996].