



## 50 ans après le Prix Nobel : Jacob, Lwoff et Monod, fondateurs de la biologie moléculaire

**Dossier de presse**

28 - 29 septembre 2015, Institut Pasteur >>> **Colloque international**

1965  
2015



**50  
ans**

**3 PIONNIERS POUR UN NOBEL**  
→ LWOFF • MONOD • JACOB



**Institut Pasteur**

**Contact - Service de presse de l'Institut Pasteur**

Marion Doucet – 01 45 68 89 28 – [presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)

Myriam Rebeyrotte – 01 45 68 81 01 - [presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)

## **Sommaire**

50 ans après le Prix Nobel : Jacob, Lwoff et Monod, fondateurs de la biologie moléculaire	p. 3
L'héritage d'une découverte fondatrice	p. 4
L'opéron lactose en bref	p. 6
Portraits : Trois pionniers pour un Nobel	p. 8
Programme du colloque	p. 11



## 50 ans après le Prix Nobel : Jacob, Lwoff et Monod, fondateurs de la biologie moléculaire

En 1965, le prix Nobel de physiologie ou de médecine était attribué à André Lwoff, Jacques Monod et François Jacob « pour leurs découvertes concernant le contrôle génétique de la synthèse des enzymes et des virus ». Ce système de régulation est baptisé « opéron ». Au-delà du prestige du Prix Nobel, les travaux de ces trois chercheurs de l'Institut Pasteur furent reconnus comme l'une des contributions les plus importantes à la constitution de la biologie moléculaire. La manière dont Jacques Monod et François Jacob conçurent les principes de la régulation génétique devint rapidement essentielle pour comprendre, comme ils l'avaient pressenti, les mécanismes de l'embryogenèse chez les métazoaires.

.....

Les trois chercheurs de l'Institut Pasteur ont ainsi découvert que nos gènes ne sont pas exprimés de manière constante au fil du temps, mais qu'ils sont régulés – c'est-à-dire activés ou réprimés – très finement, pour répondre aux besoins de notre organisme. Pourquoi les enzymes de la digestion ne sont pas produits constamment, mais seulement après un repas ? Pourquoi notre système immunitaire, dans des conditions normales, ne se met en marche qu'en cas de menace de l'organisme par des agents étrangers ? A ces questions, leur découverte apportait enfin une réponse. L'étude des régulations génétiques et de leurs dysfonctionnements, responsables de nombreuses maladies, est aujourd'hui un axe majeur de la recherche en biologie, sur lequel les nouvelles générations de scientifiques s'appuient pour explorer le monde du vivant.

**À l'occasion du 50<sup>ème</sup> anniversaire de ce Prix Nobel se tiendra les 28-29 septembre 2015 un colloque international à l'Institut Pasteur.**

L'objectif de ce colloque est de reconsidérer la signification du modèle de l'opéron à la lumière de l'histoire de la biologie du XX<sup>ème</sup> siècle.

- Dans un premier temps, la « préhistoire » du modèle de l'opéron sera interrogée en reprenant l'histoire des deux programmes de recherche qui finirent par converger dans les travaux de Jacques Monod et François Jacob : celui traitant du mécanisme de l'adaptation enzymatique et celui explorant le phénomène de la lysogénie.
- Durant la deuxième session il s'agira de questionner la postérité du modèle de l'opéron et les oppositions qu'il rencontra depuis les années 1960 jusqu'aux années 1990 dans les domaines de la biologie du développement, de la théorie de l'évolution, et de la biologie des systèmes.
- La troisième session sera consacrée à un aspect original de ce moment scientifique : l'étude des liens complexes qui se sont alors noués entre science, philosophie, éthique et même politique.
- La dernière session sera dédiée aux travaux de recherche des héritiers de ces trois pionniers de la biologie moléculaire.

***Une exposition sur les trois hommes et leurs œuvres jalonnera les sites chargés d'histoire du campus parisien de l'Institut Pasteur, à partir du 28 septembre et jusqu'à la fin de l'année.***

### Informations pratiques

**Colloque « Nobel 50 years. Jacob, Lwoff, and Monod founders of molecular biology »**

28-29 septembre 2015 – Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris

**Contact et accréditations** : Service de presse de l'Institut Pasteur

Marion Doucet – 01 45 68 89 28 – [presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)

Myriam Rebeyrotte – 01 45 68 81 01 - [presse@pasteur.fr](mailto:presse@pasteur.fr)



## L'héritage d'une découverte fondatrice

À la fin des années 1950, le concept de gène, fragment d'ADN portant l'information identitaire dans chacune de nos cellules, était encore récent. La structure de la molécule d'ADN venait juste d'être découverte, en 1953, par l'américain James Watson et le britannique Francis Crick, et la communauté scientifique s'accordait à penser qu'à chaque gène correspondait un agent « ouvrier » – ou protéine – nécessaire aux différentes tâches que doivent accomplir nos cellules : la digestion, le transport de ces nutriments, l'élimination de ce qui n'est pas assimilable.

**Jacob et Monod, sur des systèmes très simples, mêlant biochimie et génétique** (voir *L'opéron lactose en bref* p. 6), **ont bousculé les représentations de l'époque, en introduisant pour la première fois la notion de gènes régulateurs** : ainsi, si certains gènes, dits « de structure », sont bien chargés de produire les protéines effectrices, il fut montré à cette époque, de façon incontestable par Monod et Jacob, qu'il existait également des gènes de régulation, qui modulent l'expression des premiers.

La seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle a ainsi vu le développement fulgurant de la biologie moléculaire, dont les contours ont été totalement redessinés par cette découverte. Aujourd'hui, une grande partie du travail des scientifiques consiste à comprendre, avec l'aide de différents modèles – bactéries, levures, champignons, ou organismes plus complexes – comment nos gènes sont régulés... Tous les champs de la recherche en biologie sont concernés. En voici quelques exemples.

### Comprendre les premières étapes de l'expression des gènes

Une grande partie de la recherche actuelle en biologie se rapporte au mécanisme cellulaire de la transcription. Il s'agit de l'une des premières étapes de l'expression des gènes. Elle consiste à copier la molécule mère d'ADN, porteuse des gènes, en molécules d'ARN. Les ARN vont alors servir à diverses tâches dans la cellule, et pour une partie d'entre eux, de patrons pour l'élaboration des protéines, les agents effecteurs de la cellule. La théorie de l'opéron a permis de comprendre les régulations très fines auxquelles pouvait être soumise l'étape de transcription de l'ADN en ARN. Des anomalies, ponctuelles ou héréditaires, affectant le contrôle de la transcription peuvent avoir des conséquences graves et provoquer des maladies très diverses, en fonction des gènes qu'elles affectent. Les chercheurs étudient donc comment la transcription des gènes est contrôlée : la machinerie moléculaire qui est nécessaire, les points de contrôle, les facteurs qui agissent sur l'activation ou l'inhibition de la transcription, et donc sur l'expression des gènes.

## **Cellules souches et développement**

La biologie du développement s'intéresse aux mécanismes par lesquels chacun de nous, à partir d'une cellule unique, se développe en un être complexe, avec de nombreux organes aux caractéristiques différentes. L'étude des régulations génétiques est à la base de la compréhension de ces phénomènes. C'est en effet l'inactivation ou l'activation de certains groupes de gènes qui amènent nos cellules, qui possèdent toutes le même matériel génétique, à se différencier les unes des autres et à emprunter des voies de spécialisation différentes, pour former les cellules sanguines, ou celles constituant le foie, la peau ou encore les neurones. La recherche actuelle en biologie du développement tente d'élucider les mécanismes d'extinction et d'activation des gènes, non seulement pour mieux comprendre les processus clés des spécialisations, mais également pour identifier les points de blocage, qui sont souvent à l'origine de maladies ou de malformations. L'enjeu est également de parvenir à maintenir la capacité des cellules à ne pas se différencier, voire de parvenir à les « déspecialiser », pour les faire revenir à l'état de cellules souches, capables de générer plusieurs types de tissus. La maîtrise de la production de ces cellules souches en vue de leur utilisation pour remplacer chez des malades des cellules déficientes, représente à l'heure actuelle un espoir thérapeutique important.

Les virus et les bactéries ont appris, au cours de l'évolution, à cibler les mécanismes de régulation des organismes qu'ils infectent, pour activer ou inhiber l'expression des gènes de l'hôte à leur profit. Ces perturbations de l'expression génétique peuvent contribuer à la pathologie.

## **L'épigénétique : un niveau additionnel de régulation**

Au fur et à mesure que les connaissances progressaient, la liste des éléments régulateurs des gènes s'est élargie. Les chercheurs ont ainsi découvert que l'expression d'un gène pouvait être modulée par des ARN ou des modifications dites épigénétiques de l'ADN et des protéines qui l'entourent (histones) dans les cellules qui possèdent un noyau (cellules eucaryotes). Plus récemment, les chercheurs ont montré que des facteurs environnementaux, non génétiques, pouvaient entrer en ligne de compte : c'est un champ d'étude très actif en épigénétique. Les chercheurs étudient ainsi les modifications dans la fonction des gènes qui ne sont pas dues à un changement dans les séquences de matériel génétique, transmises au cours des divisions cellulaires et, dans quelques cas, de génération en génération. Ces dernières années, des études ont montré que les phénomènes épigénétiques pouvaient contribuer à expliquer des différences de sensibilité à certaines maladies, comme les troubles bipolaires, les maladies inflammatoires de l'intestin, ou la sclérose en plaques. Ils jouent également un rôle très important dans l'apparition de cancers.

## L'opéron lactose en bref

### Un peu d'histoire...

Dans les années 1950, André Lwoff étudiait à l'Institut Pasteur la croissance des bactéries porteuses de virus, appelés phages. Certains de ces phages avaient la possibilité de vivre à l'intérieur des bactéries sans les tuer, sous une forme appelée « prophage », mais pouvaient parfois se « réveiller », et déclencher leur mort. Lwoff observa qu'il était possible d'induire systématiquement le réveil des phages en soumettant la culture bactérienne à un rayonnement ultraviolet. La destruction de la bactérie n'était donc pas uniquement fonction de la nature des phages qu'elle abrite, mais aussi du contrôle que les bactéries exercent sur les phages. La découverte était étonnante ! François Jacob, accueilli par Lwoff dans son laboratoire, a approfondi l'étude de ce phénomène en collaboration avec Elie Wollman.

À la même époque, Jacques Monod se penchait sur le phénomène de la croissance bactérienne. Pour vivre, les bactéries doivent utiliser des sucres comme sources d'énergie, et pour cela produire les enzymes chargées de digérer ces sucres. Ainsi, il s'était rendu compte que les enzymes nécessaires à la consommation du lactose étaient produites uniquement si ce sucre était présent dans le milieu de croissance. La synthèse de ces enzymes était donc « induite » par le lactose, et pouvait varier au fil du temps. Mais comment ce système fonctionnait-il ?

Les observations de Jacob et Monod et leur intuition leur ont permis d'établir un modèle original et alors inédit pour expliquer à la fois comment fonctionnaient le système lactose et l'induction du prophage.

### ... et de génétique

Les gènes des protéines nécessaires à l'utilisation du lactose sont organisés « à la chaîne » sur le chromosome de la bactérie.



gène I

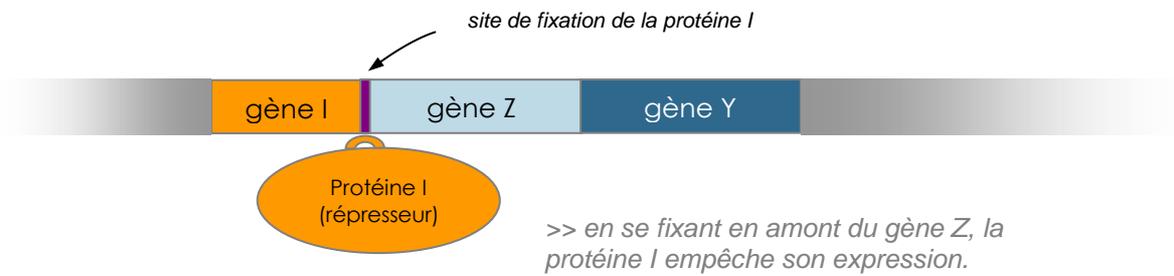
gène Z

gène Y

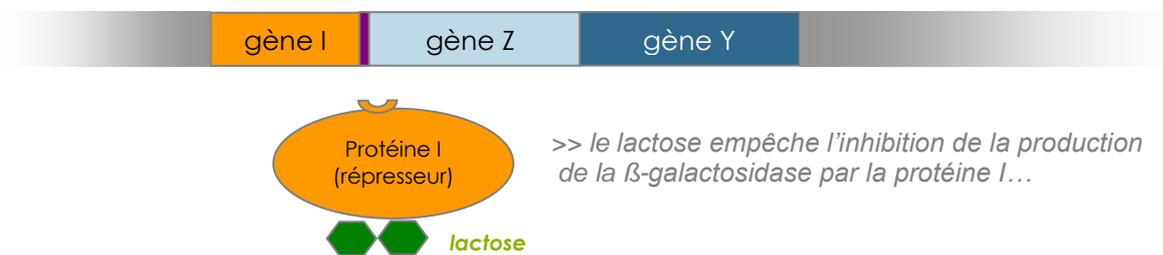
Le **gène Y** est celui de la perméase, l'enzyme qui permet au lactose de rentrer dans la bactérie.

Le **gène Z** est celui de la  $\beta$ -galactosidase, l'enzyme qui initie la digestion du lactose.

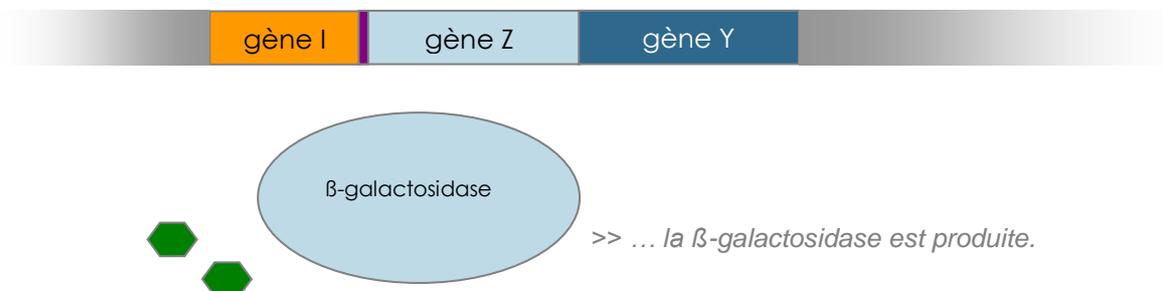
Enfin, le **gène I** est le gène régulateur. C'est la clé de voûte du système : il produit une protéine, le répresseur, qui, en l'absence de lactose, peut se fixer naturellement en amont du gène Z, sur l'opérateur, et empêcher que les autres gènes de l'opéron, ne soient par la suite traduits en protéines. Dans ces conditions, le lactose ne peut pas être utilisé par la bactérie.



Si on ajoute du lactose, celui-ci se fixe au répresseur. Cela entraîne un changement de conformation spatiale de ce répresseur, qui ne peut plus se fixer sur l'opérateur en amont du gène Z.



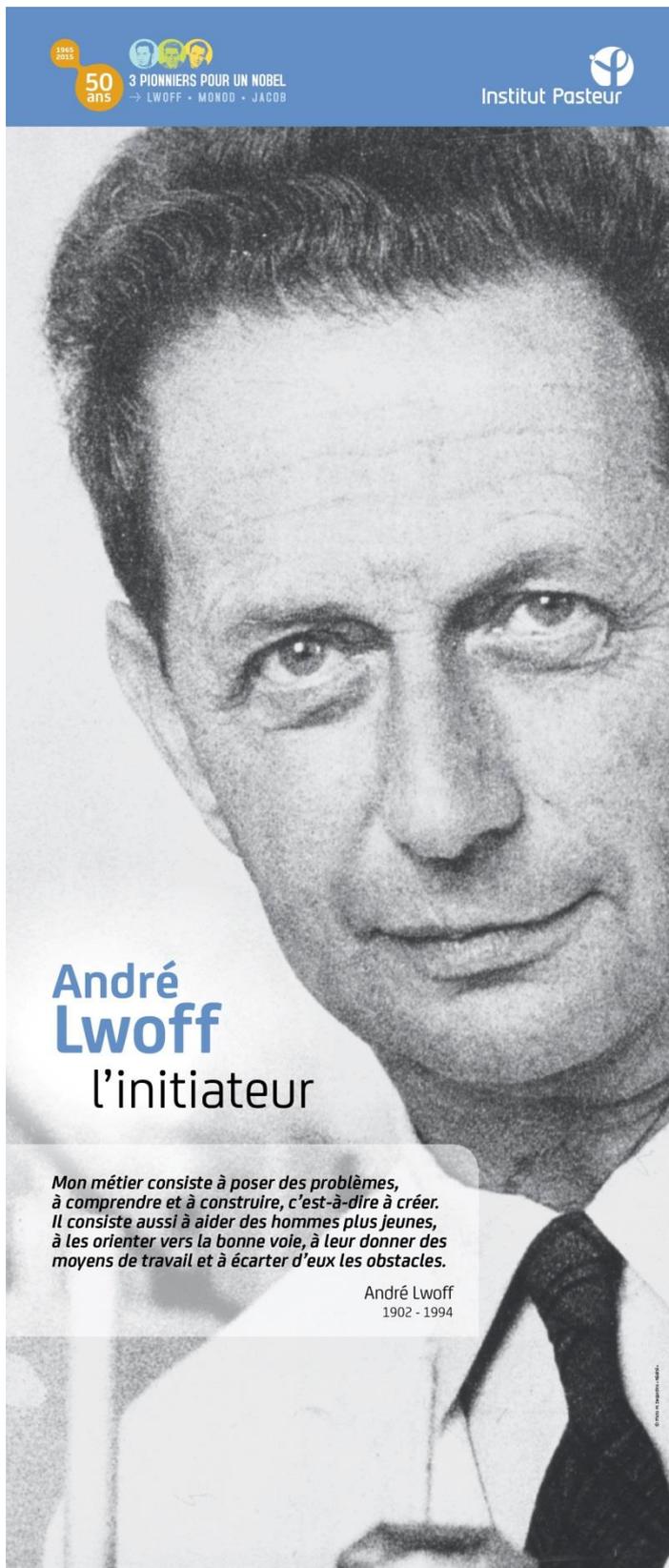
La  $\beta$ -galactosidase peut alors être produite, le lactose digéré et utilisé comme source d'énergie par la bactérie.



En élucidant ce mécanisme, Monod et Jacob ont mis pour la première fois en évidence que les bactéries sont capables d'adapter la production d'enzymes digestifs en fonction du sucre dont elles disposent, et plus généralement d'adapter l'expression de leurs gènes en fonction des conditions de leur environnement. La science des régulations était née.

La régulation génique fut combinée avec un principe unificateur pour rendre compte du contrôle de l'activité des enzymes, l'allostérie. Ce second principe, lui-même découvert à l'institut Pasteur, expliquait comment le répresseur pouvait ou non exercer son action selon que le lactose était ou non présent dans le milieu de culture. Ces deux principes conjugués sont aujourd'hui constamment utilisés pour expliquer, en particulier, comment opèrent les régulateurs du développement.

## Portraits : Trois pionniers pour un Nobel



### André Lwoff

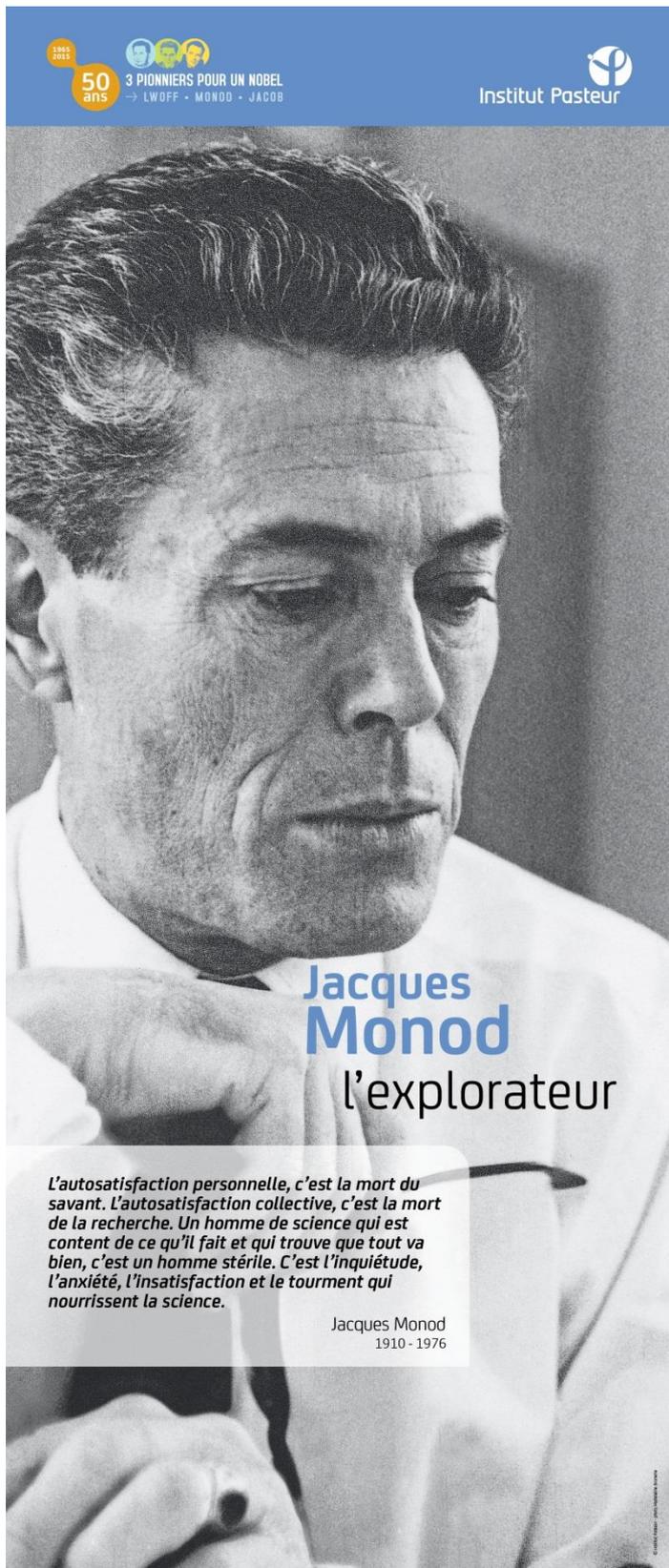
(1902-1994)

André Lwoff a tout au long de sa vie fait des découvertes importantes et ouvert de nouvelles voies de recherche. Il a ainsi fait de son laboratoire de l'Institut Pasteur un lieu de foisonnement intellectuel et scientifique, qui a accueilli des chercheurs du monde entier. L'esprit d'échange et de convivialité qui y régnait a permis l'émergence de concepts princeps de la biologie moléculaire moderne.

Poussé par un goût précoce et prononcé pour le monde de la recherche, André Lwoff entre à l'Institut Pasteur en 1921, à 19 ans. En 1938, il est nommé chef du service de Physiologie microbienne. Son équipe s'installe alors dans un local mansardé de l'Institut, ce qui vaudra au laboratoire son célèbre surnom. Le « grenier » devient pendant l'occupation un centre actif de la résistance. L'après-guerre voit ensuite l'arrivée de Jacques Monod, Elie Wollman, Pierre Schaeffer et François Jacob. L'épouse d'André Lwoff, Marguerite, sera par ailleurs une proche collaboratrice pour lui durant toute sa carrière.

L'œuvre scientifique d'André Lwoff est dominée par deux découvertes aux conséquences majeures : celle des facteurs de croissance bactériens et celle des mécanismes qui contrôlent les formes dormantes des virus de bactéries, les prophages. C'est à la suite de ses travaux et de ceux que menaient au même moment Jacob et Monod sur le système lactose qu'est né le concept révolutionnaire de régulation génétique, pour lequel les trois chercheurs ont reçu le Prix Nobel de Médecine en 1965,

quatre ans seulement après la publication de l'article princeps de Jacob et Monod.



## Jacques Monod

(1910-1976)

**Pour Jacques Monod, la biologie moléculaire devait servir à mettre en place les éléments d'un puzzle, expliquant les mécanismes communs à tout le règne du vivant, de la bactérie aux animaux complexes. La rigueur de son raisonnement s'appuyait sur sa créativité hors du commun.**

À 16 ans, Jacques Monod quitte Cannes pour s'inscrire à la faculté de sciences de Paris. Sa licence en poche, il rejoint le laboratoire du zoologiste Edouard Chatton. Il interrompt alors sa thèse à deux reprises, pour une expédition au Groenland en 1934, aux côtés de Paul-Emile Victor, puis pour suivre deux ans plus tard un stage au sein de l'Institut de Technologie de Californie. Quand la guerre éclate, il s'engage dans la résistance. Puis, en 1945, il intègre le laboratoire d'André Lwoff à l'Institut Pasteur, pour prendre ensuite la tête du service de biochimie cellulaire en 1954, et il deviendra directeur général de l'Institut Pasteur en 1971.

Très tôt, Jacques Monod s'intéresse à la croissance des bactéries. A partir de 1957, il collabore très étroitement avec François Jacob. Entre les deux chercheurs, la complémentarité est unique. Ses travaux l'amèneront plus tard à se pencher en collaboration avec François Gros sur les ARN messagers, molécules intermédiaires entre l'ADN et les protéines, et sur les mécanismes de régulation des enzymes.

*L'autosatisfaction personnelle, c'est la mort du savant. L'autosatisfaction collective, c'est la mort de la recherche. Un homme de science qui est content de ce qu'il fait et qui trouve que tout va bien, c'est un homme stérile. C'est l'inquiétude, l'anxiété, l'insatisfaction et le tourment qui nourrissent la science.*

Jacques Monod  
1910 - 1976



## François Jacob le passionné

*Ce que l'homme cherche jusqu'à l'angoisse dans ses dieux, dans son art, dans sa science, c'est la signification. Il ne supporte pas le vide. Il verse du sens sur les événements comme du sel sur les aliments. Il la veut sans cesse dirigée, tendue vers un but, comme une flèche.*

François Jacob  
1920 - 2013

## François Jacob

(1920-2013)

**François Jacob n'est pas seulement un chercheur dans l'âme. La foi qu'il a toujours eue dans les progrès de la science est celle d'un esprit engagé, passionné, et profondément humaniste.**

Aspirant à une carrière de chirurgien, François Jacob débute ses études de médecine à Paris, que la guerre vient rapidement interrompre. Il quitte alors la France en juin 1940, et rejoint les Forces Françaises Libres, à Londres. Affecté au service de santé des armées, il participe aux opérations militaires, au plus près des combats, et est grièvement blessé en Normandie, en 1944. Après la guerre, il achève ses études de médecine, mais sa blessure l'oblige à renoncer à la chirurgie. Il se dirige alors vers la biologie, et entre en 1950 à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire d'André Lwoff. Il y sera nommé chef du service de génétique cellulaire en 1960. Il collabore d'abord avec Elie Wollman sur les mécanismes de transfert de matériel génétique entre bactéries et les mécanismes qui maintiennent silencieux les prophages à l'intérieur des bactéries. Lors de sa collaboration avec Jacques Monod, François Jacob saisit le parallèle entre ses travaux sur le prophage et le système lactose, sur lequel travaille Monod. Outre la découverte du système de régulation des gènes chez les bactéries, il se tournera ensuite vers l'étude du développement embryonnaire de la souris, et sera un pionnier dans la caractérisation des cellules souches.

François Jacob était membre de l'Académie française, Grand Croix de la Légion d'Honneur et fut Chancelier de

l'ordre de la Libération.

## Programme du colloque



### **International conference:**

## **“Nobel 50 years. Lwoff, Monod and Jacob founders of molecular biology”**

**Monday, September 28<sup>th</sup>, 2015**

<b>09:00</b>	<b>Opening</b> Christian Bréchet, President, Institut Pasteur, Paris, France
<b>Session 1: Historical roots</b> <i>Chair: Agnes Ullmann, Institut Pasteur, Paris</i>	
<b>09:15</b>	Richard Burian, Virginia Tech, Blacksburg, USA & Jean Gayon, Paris-1, IHPST <b>“Eugène Wollman and the question of lysogeny”</b>
<b>09:55</b>	Maxime Schwartz, Institut Pasteur, Paris, France <b>“From enzymatic adaptation to the operon”</b>
<b>10:35</b>	<b>Coffee break</b>
<b>11:05</b>	François Gros, Institut Pasteur & Collège de France, Paris, France <b>“The context of the ‘great collaboration’</b>
<b>11:45</b>	Laurent Loison, Centre Cavallès, ENS, Paris, France <b>“Lwoff’s ‘microbial physiology’ and the birth of the operon model”</b>
<b>12:25</b>	Video
<b>12:40</b>	<b>Lunch on invitation - Espace Club</b>
<b>Session 2 : Scientific legacy</b> <i>Chair:</i>	
<b>14:30</b>	Michel Morange, Centre Cavallès, ENS, Paris, France <b>“The oppositions to the operon model”</b>

15:10	Texts from Melvin Cohn, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, USA, “ <b>The Institut Pasteur attic dwellers : their origins, their paths to discovery</b> ” delivered by Michel Goldberg and from Suzanne Bourgeois-Cohn, Salk Institute, delivered by Helene Strick
15:50	<b>Coffee break</b>
16:20	Henri Buc, Institut Pasteur, Paris, France “ <b>Cross-talks between molecular biology and evolutionary prospects in Monod and Jacob</b> ”
17:00	Denis Thieffry, CSB group, ENS, Paris, France “ <b>The operon and systems biology</b> ”
18:00	<b>Reception/cocktail at the François Jacob Building</b>

**Tuesday, September 29<sup>th</sup>, 2015**

<b>Session 3 : Philosophical context and political commitments</b>	
<i>Chair: Claude Debru, ENS, Paris</i>	
09:00	Sean B. Carroll, University of Wisconsin-Madison, USA “ <b>Brave Genius: Jacques Monod’s Adventures from the French Resistance to the Nobel Prize</b> ”
09:40	Hans-Jörg Rheinberger, Max Planck Institute, Berlin, Germany “ <b>Structuralism, information and linguistic in the context of the operon model</b> ”
10:20	<b>Coffee break</b>
10:50	Anne Fagot-Largeault, Collège de France, Paris, France “ <b>The responsibility of the scientist</b> ”
<b>Session 4 : Pasteurian lines of research, past and present</b>	
<i>Chair: Moshe Yaniv, Institut Pasteur, Paris</i>	
11:30	<b>Binomial 1:</b> Jonathan Beckwith, Harvard Medical School, Boston, USA & Jean-Marc Ghigo, Institut Pasteur, Paris, France
12:30	<b>Lunch on invitation - Espace Club</b>
14:00	<b>Binomial 2:</b> Julian Davies, University of British Columbia, Vancouver, Canada & Hilde De Reuse, Institut Pasteur, Paris, France
15:00	<b>Binomial 3:</b> Edmond H. Fischer, University of Seattle, USA & Pierre-Jean Corringier, Institut Pasteur, Paris, France