



HAL
open science

Monod et le phénomène de diauxie

Pierre Louis Blaiseau

► **To cite this version:**

Pierre Louis Blaiseau. Monod et le phénomène de diauxie. Bulletin d'histoire et d'épistémologie des sciences de la vie , 2018, Volume 25, pp.7-28. 10.3917/bhesv.251.0007 . hal-03247895

HAL Id: hal-03247895

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03247895>

Submitted on 3 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Monod et le phénomène de diauxie

Pierre Louis Blaiseau

Maître de conférences à l'UPMC-Sorbonne Universités, blaiseau.pierre@gmail.com

RESUME

La diauxie est à l'origine de recherches qui ont mené Jacques Monod (1910-1976), François Jacob (1920-2013) et André Lwoff (1902-1994) au Prix Nobel de physiologie ou médecine 1965. Il s'agit d'un phénomène de croissance bactérienne double observée par Monod en 1940 pendant sa thèse, et qui aurait été découvert en 1900 par Frederic Diénert (1874-1948). Dans cet article, l'analyse comparative des travaux de Monod et de Diénert permet de préciser que Monod est le découvreur de la diauxie et que Diénert n'a pas observé ce phénomène.

Selon les récits des historiens, l'interprétation par Lwoff du phénomène de diauxie comme étant un cas d'adaptation enzymatique aurait conduit Monod à consacrer la totalité de son activité scientifique à l'adaptation enzymatique jusqu'au Nobel. La thèse de Monod, nous apprend que pour lui la diauxie était au contraire un phénomène d'inhibition d'enzymatique. La lecture de ses publications après sa thèse souligne que l'inhibition diauxique était au centre de son activité scientifique et qu'il a continué de s'intéresser à cette question jusqu'à la fin de sa carrière scientifique. Devant ce paradoxe, nous tentons de comprendre les raisons pour lesquelles l'intérêt et le travail de Monod concernant l'inhibition diauxique ont été ignorés.

ABSTRACT

Diauxie is at the origin of research that led Jacques Monod (1910-1976), François Jacob (1920-2013) and André Lwoff (1902-1994) to the 1965 Nobel Prize in physiology or medicine. It is a phenomenon of bacterial growth observed by Monod in 1940 during his thesis, which would have been discovered in 1900 by Frederic Diénert (1874-1948). In this article, the comparative analysis of the works of Monod and Diénert makes it possible to specify that Monod is the discoverer of diauxie and that Diénert did not observe this phenomenon.

According to historians' accounts, Lwoff's interpretation of the diauxic phenomenon as a case of enzymatic adaptation would have led Monod to devote all of his scientific activity to enzymatic adaptation until the Nobel. Monod's thesis tells us that for him the diauxie was on the contrary a phenomenon of inhibition of enzymatic activity. His publications after his thesis show that diauxic inhibition was at the centre of his work and that he continued to take an interest in this issue until the end of his scientific career. In view of this paradox, we attempt to understand the reasons why Monod's interest and work on diauxic inhibition were ignored.

INTRODUCTION

Le 15 octobre 1965, Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff, trois biologistes d'une équipe de l'Institut Pasteur, reçoivent le Prix Nobel de physiologie ou médecine. Pour la première fois, un Prix Nobel est donné à une équipe française pour des travaux effectués en génétique et en biochimie, des disciplines biologiques modernes. Ce prix récompense la mise en évidence, chez les bactéries, du premier mécanisme de régulation d'un ensemble de gènes, regroupés sous le nom d'opéron. Cette découverte participe à la naissance d'une nouvelle discipline : la biologie moléculaire¹. Un phénomène biologique - qui, selon Monod, s'exprime sous la forme d'une « croissance complètement aberrante » - est à l'origine d'une partie des recherches qui ont conduit au Prix Nobel. Monod l'a observé au cours de ses travaux de thèse, l'a nommé « diauxie » et lui a consacré la seconde partie de son mémoire. Dès l'introduction, il en donne son interprétation :

La seconde partie est consacrée à l'étude particulière d'un phénomène auquel j'ai donné le nom de « diauxie », parce qu'il s'exprime dans la croissance sous la forme de deux poussées successives séparées par une phase de croissance nulle... Sans vouloir anticiper sur les conclusions de ce travail, on peut indiquer que ce phénomène est lié à une variation du pouvoir enzymatique qui se produit en présence de certains mélanges de glucides. Plus précisément il semble qu'il s'agisse d'un phénomène de suppression d'enzyme².

Après sa thèse, Monod va développer des modèles et des expériences pour comprendre le mécanisme de la diauxie. Les résultats expérimentaux vont progressivement orienter ses recherches vers l'adaptation enzymatique qui sera renommée induction enzymatique en 1953³. Les travaux sur l'induction enzymatique et l'induction du prophage conduiront Monod et Jacob à proposer les concepts de répresseur enzymatique et d'opéron dont les éléments moléculaires et la généralité sont présentés en 1961⁴.

La période de recherche qui recouvre les vingt années séparant la thèse de Monod de la présentation d'un modèle général de régulation des gènes a été décrite par de nombreux historiens^{5 6 7}. Si la diauxie est citée comme origine historique des recherches qui ont mené au Prix Nobel de 1965 par contre le travail scientifique de Monod, après sa thèse, pour comprendre ce phénomène est ignoré au profit de celui sur l'adaptation enzymatique. Par ailleurs, selon ces récits, Monod n'apparaît pas comme le découvreur de la diauxie mais comme le redécouvreur d'un phénomène qui aurait déjà été mis en évidence par un autre pasteurien, Frédéric Diéner, en 1900. Dans cet article, nous montrons que Diéner n'a pas

¹ M. Morange, *Histoire de la biologie moléculaire*, Paris : La Découverte, 1994.

² J. Monod, *Recherche sur la croissance des cultures bactériennes*, Thèse, Paris : Hermann, 1942. p. 2.

³ M. Cohn, J. Monod, M. R. Pollock, S. Spiegelman, R. Y. Stanier, « Terminology of enzyme formation », *Nature*, 1953, 12, 1096.

⁴ F. Jacob and J. Monod « Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins », *Journal Molecular Biology* 1961, 3, 318-356.

⁵ H. F. Judson, *The eighth day of creation : the makers of the revolution in biology*, Cold Spring Harbor : Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1979, 1996).

⁶ M.D. Grmek and B. Fantini, « Le rôle du hasard dans la naissance du modèle de l'opéron », *Revue d'histoire des sciences*, 1982, 35, 193-215.

⁷ L. Loison, « Monod before Monod: Enzymatic Adaptation, Lwoff, and the Legacy of General Biology », *History and Philosophy of the Life Sciences*, 2013, 35 (2), 167-192.

observé la diauxie. La lecture de son mémoire de thèse nous apprend que Monod est le premier à avoir réalisé les conditions expérimentales qui permettent d'observer et d'interpréter ce phénomène biologique. Nous découvrons également que, pour Monod, le fait essentiel dans la nature du phénomène de la diauxie n'était pas le problème des enzymes adaptatives mais celui de l'inhibition de cette classe d'enzymes par des sucres comme le glucose. Ainsi, pour Monod, si l'étude de la diauxie était associée au problème de l'adaptation des enzymes, elle ne pouvait pas y être réduite. L'analyse des articles publiés après sa thèse par Monod montre l'importance de son travail pour comprendre le mécanisme d'inhibition des enzymes d'utilisation des sucres lors du phénomène de diauxie. Nous verrons à partir de quel moment et pourquoi Monod a changé d'objectif et a dirigé la majorité de son travail expérimental vers le problème de l'adaptation/induction enzymatique plutôt que vers celui de l'inhibition enzymatique. Malgré ce changement, certains articles publiés par Monod à la fin de sa carrière nous montrent qu'il n'a jamais abandonné son travail de recherche concernant l'étude des mécanismes de la diauxie.

1. L'ORIGINE DE LA DIAUXIE

1.1. Monod observe et caractérise la diauxie au cours de ses travaux de thèse, « Recherche sur la croissance des cultures bactériennes »

Monod définit l'objectif de ses travaux à la première page de son mémoire de thèse.

On espère montrer au cours de cet exposé que l'étude quantitative de la croissance permet de poser expérimentalement certains problèmes qui jusqu'ici n'ont presque pas été abordés en physiologie bactérienne : en particulier l'influence de la structure chimique des substrats sur l'activité et le rendement des réactions de synthèse⁸.

Monod a raison, la quantification mathématique de la croissance lui permettra d'aller au-delà de ses espérances et d'aborder un nouveau problème, celui de la diauxie. Dans la première partie de son mémoire de thèse, Monod montre que les valeurs du taux de croissance varient selon la nature du sucre ajouté au milieu de culture. Il va ensuite chercher à quantifier le taux de croissance dans un milieu contenant deux sucres différents pour savoir si les enzymes qui attaquent ces sucres agissent indépendamment. C'est au cours de ce type d'expérience qu'il observe un résultat inattendu qui va orienter son travail de thèse vers l'étude de la diauxie.

En étudiant des mélanges de saccharose et de dextrine j'eus la surprise de constater que la croissance s'exprimait dans ce cas sous une forme complètement aberrante : elle se décomposait en deux poussées bien distinctes, comprenant chacune toutes les phases d'une croissance normale⁹.

La seconde partie du mémoire de thèse de Monod est entièrement consacrée à la diauxie. Dans le premier chapitre, *Le phénomène de diauxie*, Monod réalise des cultures de trois bactéries différentes (appelées aujourd'hui à *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* et *Salmonella enterica*) dans un milieu synthétique qui contient comme seule source carbonée un mélange de deux sucres différents. Les résultats obtenus avec de très nombreuses combinaisons de sucres montrent que le phénomène de diauxie est lié à certains mélanges. Cette étude systématique lui permet de définir deux classes de sucres.

⁸ J. Monod, *ibid*; p. 1.

⁹ *Ibid*; pp. 140-141.

Nous appelons sucres A ceux qui, en présence de glucose, ne provoquent pas de diauxie, et sucres B ceux qui, dans les mêmes circonstances, donnent lieu à ce phénomène¹⁰.

Dans le second chapitre, *La nature du phénomène de diauxie*, Monod montre, en faisant varier les concentrations des sucres A et B, que la croissance totale à la fin du premier cycle varie toujours proportionnellement à la concentration du sucre A et celle du second cycle varie toujours proportionnellement à la concentration du sucre B. Il conclut que le sucre A est entièrement utilisé pendant le premier cycle et le sucre B pendant le second cycle. Il confirme ce résultat par le dosage direct des sucres dans le cas d'un mélange glucose + sorbite en montrant que le glucose, seul sucre réducteur dosable du mélange, est totalement consommé à la fin du premier cycle. Avec le sucre comme seule source de carbone, Monod contrôle la croissance bactérienne. Il en déduit des paramètres quantitatifs qui lui permettent d'interpréter la diauxie comme un phénomène de croissance correspondant à l'assimilation successive de chacun des deux sucres d'un mélange. Monod découvre le phénomène de diauxie parce qu'il est en mesure d'en saisir la signification.

Dans le troisième chapitre, *Le mécanisme de la diauxie*, Monod montre une corrélation entre sa classification des sucres A et B et celle, établie par le biologiste finlandais Henning Karström dans les années 1930, qui sépare les sucres correspondant aux enzymes « constitutives » et « adaptatives ». Dans cette classification, le sucre « constitutif » est immédiatement attaqué alors que le sucre « adaptatif » n'est consommé que lorsque le micro-organisme a été préalablement cultivé en présence du même sucre. Si cette corrélation suggère un lien entre la diauxie et le phénomène d'adaptation, elle est cependant, pour Monod, insuffisante pour expliquer la diauxie. En effet, certaines de ses expériences montrent que la pré-adaptation au sucre B n'empêche pas la diauxie et que la diauxie se produit si on ajoute le sucre A même quand la consommation du sucre B est commencée. Pour expliquer ces résultats, Monod propose une autre hypothèse basée sur l'action inhibitrice des sucres A. Pour mettre particulièrement en évidence l'action inhibitrice des sucres A, il montre que si une culture bactérienne pré-adaptée à un sucre B est placée, pendant un court moment, en présence d'un sucre A alors elle perd sa capacité adaptative. Dans *Résumé et conclusions de la seconde partie* de son mémoire de thèse, Monod insiste sur le fait que la diauxie doit être considérée comme un phénomène d'inhibition ou de suppression d'enzymes adaptatives par certains sucres.

Dans ces conditions, il semble que la seule explication possible soit qu'en présence de certains sucres l'adaptation est inhibée, ou supprimée lorsqu'elle est déjà acquise. La diauxie se ramène donc à un phénomène de suppression d'enzyme, suppression qui ne joue qu'aux dépens des enzymes adaptatifs et qui est provoquée par certains substrats, correspondant à des enzymes constitutifs¹¹.

1.2. Les « précurseurs » pour le phénomène de diauxie

1.2.1. Le cas de Diénert

Paradoxalement, c'est Monod, qui le premier, dans son mémoire de thèse, cite Diénert comme précurseur pour l'observation de la diauxie.

¹⁰ *Ibid*; p. 165.

¹¹ *Ibid*; p. 199.

La première observation de ce phénomène paraît devoir être attribuée à Diénert (1900). Il montra que la levure, entraînée à l'utilisation du galactose, perdait en partie son adaptation en présence de glucose¹².

En 1947, dans une revue consacrée à l'adaptation enzymatique, Monod fait de nouveau référence à Diénert mais seulement pour l'effet d'inhibition enzymatique du glucose, pas pour la diauxie¹³. De la même façon, lors de son discours du Prix Nobel en 1965¹⁴, il cite Diénert comme *le découvreur de « l'effet glucose »* (voir citation plus loin).

La référence à Diénert est souvent reprise, de façon moins nuancée, par les biographes de Monod pour lesquels celui-ci a simplement redécouvert ce que Diénert avait déjà observé.

Exactement comme Monod devait le faire 40 ans plus tard, Diénert observa que les fermentations de deux sucres différents (le glucose et le galactose par exemple) n'étaient pas indépendantes. Si l'un d'elles se produisait, elle ralentissait la vitesse de l'autre¹⁵.

Monod a redécouvert le phénomène que, en 1900, Diénert avait déjà observé chez les levures : la présence de quelques sucres spécifiques (glucose, fructose, saccharose, mannite, mannose) inhibe la fermentation d'autres sucres par la bactérie¹⁶.

Diénert représente la troisième génération de pasteuriens, il est l'élève d'Emile Duclaux (1840-1904) successeur en 1895 de Louis Pasteur (1822-1895) à la tête de l'Institut fondé par ce dernier en 1888. Le travail de Diénert cité comme référence historique de la diauxie et/ou de l'effet inhibiteur enzymatique du glucose est le mémoire de sa thèse intitulée « Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre »¹⁷. Dans son introduction, nommée *Historique*, Diénert décrit le problème posé par la fermentation du galactose chez les levures et souligne l'effet positif du glucose sur la fermentation du galactose observé par Bourquelot¹⁸ et Dubourg¹⁹.

Le galactose est un hexose stéréoisomère du glucose, et pourtant fermente beaucoup moins facilement que lui. Divers savants, Kiliani, Koch, Hayduck et Hertzfeld, ont même soutenu qu'il n'était pas fermentescible. Bourquelot a montré qu'il l'était lorsqu'il était accompagné d'un autre sucre, et ne l'était plus lorsqu'il est purifié²⁰.

Un travail récent de M. Dubourg, paru pendant le cours de mes recherches, a déjà jeté un certain jour sur l'action des levures inactives vis-à-vis du galactose. En étudiant la fermentation des saccharides au moyen de levures reconnues comme inactives vis-à-vis de ceux-ci, ce savant

¹² *Ibid*; p. 193.

¹³ J. Monod, « The Phenomenon of enzymatic adaptation and its bearing on problems of genetics and cellular differentiation », *Growth Symposium* 1947, 11, 223-289.

¹⁴ J. Monod, « From enzymatic adaptation to allosteric transitions », *Science*, 1966, 154, 475-483.

¹⁵ L. Loison, *ibid*; p. 170.

¹⁶ *Ibid*; p. 174.

¹⁷ F. Diénert, *Sur la fermentation du galactose et sur l'accoutumance des levures à ce sucre*, Thèse, Sceaux : 1900.

¹⁸ E. Bourquelot, « Sur la fermentation alcoolique du galactose », *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1888, 106, 283-286.

¹⁹ M. Dubourg « De la fermentation de saccharides », *C.R.A.S*, 1899, 128, 440-442.

²⁰ F. Diénert, *ibid*; p. 139.

découvrit qu'il suffisait d'employer un milieu riche en azote et d'ajouter au saccharide considéré un peu de glucose pour obtenir la fermentation des deux sucres²¹.

Avant de s'intéresser aux résultats du mémoire de thèse de Diénert, nous remarquons que le matériel et les méthodes utilisés par Monod et Diénert sont très différents. Le modèle biologique de Monod est constitué de cellules bactériennes en croissance alors que celui de Diénert est formé de levures « *en masse* » qui sont en arrêt de croissance (c'est seulement dans cette condition qu'il peut observer une accoutumance au galactose). Le milieu de culture utilisé par Monod est un milieu de culture synthétique alors que celui de Diénert est de *l'eau de touraillons* qui contient des germes d'orge séchés dont les ingrédients ne sont pas connus. Enfin, Monod mesure la concentration des bactéries avec un néphélémètre alors que Diénert pèse les levures sans préciser les volumes des cultures ce qui l'empêche de déterminer leurs concentrations.

Dans le chapitre III, *Accoutumance des levures au galactose*, Diénert montre, tout d'abord, que la levure doit être habituée au galactose pour être capable de le fermenter. Ensuite, pour évaluer la durée de l'accoutumance au galactose et les conditions de cette durée, il réalise une culture en présence de galactose pour « accoutumer » la levure à ce sucre, puis il lave les cellules et les place dans un milieu contenant, soit du galactose, soit du glucose. Les résultats montrent que certains sucres, comme le glucose, font perdre partiellement l'accoutumance au galactose. Nous remarquons que selon ce protocole expérimental, le glucose et le galactose ne sont pas présents ensemble au même moment mais qu'ils sont ajoutés successivement dans des cultures différentes. Il ne s'agit donc pas d'un effet négatif du glucose associé à la diauxie où les deux sucres sont mélangés au même moment. Dans une seconde expérience, le glucose et le galactose sont, cette fois-ci, ajoutés ensemble dans quatre ballons avec des proportions différentes (Expérience I, pp. 173-176 du chapitre VI *Mélange de deux sucres et acclimatation*). A la suite de cette expérience, réalisée une seule fois, Diénert conclut que le glucose favorise l'accoutumance au galactose.

Comme nous l'avons déjà vu, l'addition au milieu de culture, d'une petite quantité de glucose redonne à la levure sa vitalité en même temps qu'elle favorise son accoutumance au galactose²².

Ce dernier résultat est en désaccord avec ceux obtenus 40 ans plus tard par Monod. Il est difficile à interpréter à cause de l'imprécision des mesures effectuées par Diénert. Par exemple, l'effet favorable du glucose observé par Diénert s'appuie sur des résultats qui montrent qu'après 24 heures, 21,4 % du galactose est déjà consommé alors qu'il reste encore 44,6% de glucose (ballon 4 p. 174). La méthode de dosage des sucres utilise un composé, la liqueur de Fehling, qui dose de façon non spécifique tous les substrats réducteurs. Pour contourner ce problème, et évaluer, dans un mélange, les quantités de chacun des sucres qui ont été consommés, Diénert utilise un protocole expérimental indirect (deux fermentations successives avec des levures différentes) au cours duquel de nombreux artefacts expérimentaux sont possibles. Ces imprécisions seront soulignées par Marjory Stephenson et John Yudkin qui étudieront l'adaptation de la levure au galactose avec des moyens plus précis en 1936 (voir plus loin).

Ces expériences de Diénert, quoique très suggestives, sont difficiles à interpréter à cause principalement de leur nature non-quantitative, des taux de fermentation, de la quantité de levure et du changement du nombre de cellules qui ne sont pas mesurés²³.

²¹ *Ibid*; p. 140.

²² *Ibid*; p. 177.

L'analyse de l'ensemble des résultats de son mémoire montre que Diénert n'a pas observé ce phénomène de « *double croissance* », ni même un effet inhibiteur du glucose dans un mélange de sucres. Ironiquement, dans la seule expérience où Diénert mélange deux sucres, le galactose et le glucose, son interprétation, en accord avec celles de ses prédécesseurs, Bourquelot et Dubourg, est que le glucose a plutôt un effet favorable sur l'accoutumance au galactose. Diénert n'est donc pas le précurseur de Monod pour la découverte de la diauxie.

1.2.2. Les études de l'effet inhibiteur du glucose avant la diauxie

Depuis le début des années 1930, plusieurs groupes de recherche anglais étudient l'effet inhibiteur du glucose sur l'action des enzymes bactériennes. Les principaux modèles sont des enzymes qui interviennent dans les voies de dégradation des acides aminés, comme la tryptophanase étudiée par l'équipe de Charles Happold (1902-1991) à l'université de Leeds²⁴ et les déaminases étudiées par celle de Marjory Stephenson (1885-1948) à Cambridge²⁵. Les résultats de ces recherches sont interprétés dans le cadre de l'hypothèse de « *protein sparing action* » des sucres émise pour la première fois en 1912 par le bactériologiste américain Arthur Kendall (1877-1959). Selon cette hypothèse, dérivée d'une idée très ancienne d'antagonisme entre fermentation et putréfaction, le métabolisme des sucres épargnerait celui des protéines pour la production d'énergie. Parallèlement à cette recherche sur l'effet du glucose, Stephenson et ses collaborateurs, John Yudkin (1910-1995) et Ernest Gale (1914-2005), développent une recherche sur la question de l'adaptation enzymatique. Le caractère spécifique de l'adaptation des enzymes à leurs substrats et la possibilité d'analyser expérimentalement ce phénomène en font un système unique pour l'étude de la formation des enzymes. Stephenson et Yudkin montrent, en 1936, que le glucose a un effet suppresseur de l'activité galactozymase chez une levure qui a été pré-adaptée au galactose²⁶. L'année suivante, Stephenson et Gale décrivent un effet inhibiteur du glucose sur la production de galactozymase chez la bactérie *E. coli*²⁷. Les conditions utilisées dans cet article, où le glucose et le galactose ont été ajoutés ensemble au début de l'expérience, sont celles qui se rapprochent le plus de celles de Monod lorsqu'il découvrira le phénomène de diauxie quatre ans plus tard chez la même bactérie. Il citera d'ailleurs largement les deux articles de l'équipe de Stephenson en décrivant avec précision les expériences et la figure 3 de l'article de 1936 dans la discussion de la partie « diauxie » de son mémoire de thèse où il conclut :

Ces observations sont donc absolument en accord avec les conclusions auxquelles on est conduit par l'étude de la diauxie : en présence de certains sucres, l'adaptation des souches à certains autres est diminuée ou supprimée²⁸.

²³ M. Stephenson and S. Yudkin, « Galactozymase considered as an adaptive enzyme », *Biochemical Journal*, 1936, 30, p. 506.

²⁴ F. C. Happold and L. Hoyle, « The coli tryptophan-indole reaction: II. The non production of tryptophanase in media containing glucose », *British Journal of Experimental Pathology*, 1936, 17, 136-143.

²⁵ M. Stephenson and E. F. Gale, « Factors influencing bacterial deamination. I. The deamination of glycine, *dl*-alanine and l-glutamic acid by Bacterium coli », *Biochem. J.*, 1937, 31, 1316-1322.

²⁶ M. Stephenson and S. Yudkin, *ibid.*

²⁷ M. Stephenson and E. F. Gale, « The adaptability of glucozymase and galactozymase in Bacterium coli », *Biochem. J.*, 1937, 31, 1311-1315.

²⁸ J. Monod, *Recherche sur la croissance des cultures bactériennes*, *ibid*; pp. 194-195.

2. ETUDE DE LA DIAUXIE

2.1. *La place de la diauxie dans les travaux de Monod (1943-1958)*

En 1938, Yudkin, propose un modèle de formation cinétique des enzymes appelé théorie de « *mass action* ». Selon ce modèle, chaque enzyme adaptative serait en équilibre avec un ou plusieurs de ses précurseurs. La combinaison du substrat avec la partie de l'enzyme qui est déjà présente induirait la production de plus d'enzyme pour restaurer l'équilibre précurseur-enzyme²⁹. En 1943, dans le but d'intégrer l'inhibition diauxique dans un modèle général de l'adaptation enzymatique, Monod propose un autre modèle de formation des enzymes. Ce modèle postule l'existence d'un précurseur commun capable d'interagir avec différents glucides pour la formation d'une série d'enzymes. Monod conserve l'idée de Yudkin d'un précurseur d'enzyme mais dans son modèle, le précurseur devient commun pour plusieurs enzymes et l'enzyme n'est formée qu'après l'interaction du précurseur commun avec un des sucres substrats. Ce modèle présente l'avantage de réconcilier les deux aspects contradictoires de la diauxie, celui spécifique de l'adaptation à un sucre donné, et celui plus général de l'inhibition de l'adaptation à un ensemble de sucres par d'autres sucres, comme le glucose.

Mais, pour être complet, un schéma du mécanisme de l'adaptation doit expliquer en même temps l'inhibition caractéristique de la croissance diauxique. On pourrait pour cela, imaginer que la série d'enzymes attaquant les glucides possèdent un précurseur commun, doué vis-à-vis de ces corps d'une affinité faible mais générale, et capable, en présence de certains d'entre eux d'acquérir une spécificité, c'est à dire une adaptation plus étroite. L'accaparement du précurseur par certains substrats pourrait alors expliquer l'inhibition diauxique³⁰.

En accord avec le modèle compétitif du précurseur commun, Monod montre expérimentalement que le niveau de « *ralentissement diauxique* » peut être diminué et même éliminé si on augmente la concentration du sucre adaptatif par rapport à celle du sucre constitutif³¹. Le phénomène de diauxie et le modèle explicatif du précurseur commun est décrit de façon très détaillée (11 pages sur 65) en 1947 dans une revue qu'il consacre à l'adaptation enzymatique³². Comme le rapporte sa collaboratrice italienne Annamaria Torriani (1918-2013), jusqu'à la fin des années 1940, Monod considère que la diauxie est au centre de la question de la formation des enzymes.

Le cœur du problème à cette époque (1948-1950) était de comprendre pourquoi l'addition d'un substrat entraîne une augmentation du taux de synthèse (adaptation), ou une inhibition diauxique. L'hypothèse de travail au labo était que « différents enzymes peuvent être issus d'un précurseur commun ou d'un pool de molécules de précurseurs³³ ».

²⁹ J. Yudkin, « Enzyme variation in micro-organisms », *Biological Reviews*, 1938, 13, 93-106.

³⁰ J. Monod, « Influence de la concentration des substrats sur la rapidité d'adaptation chez le *B. Coli* », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1943, 69, p. 181.

³¹ J. Monod, « Sur la nature du phénomène de diauxie », *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, 71, pp. 37-40.

³² J. Monod, « The Phenomenon of enzymatic adaptation and its bearing on problems of genetics and cellular differentiation », *ibid.*

³³ A. Torriani, *Les origines de la biologie moléculaire. Un hommage à J. Monod*. A. Lwoff et A. Ullmann (sous la direction de), Paris-Montréal : Etudes vivantes, 41-47, 1980, p 44.

Au début des années 1950, les résultats de ses propres expériences montrent à Monod que l'enzyme β -galactosidase est synthétisée *de novo*, ce qui rend désormais inutile l'existence d'un précurseur pour expliquer la formation des enzymes³⁴. Cependant, malgré l'abandon du modèle du précurseur, l'étude de la diauxie reste très importante pour Monod et ce phénomène devrait, selon lui, être étudié avec de nouvelles techniques.

Le mécanisme du phénomène de diauxie n'est pas mieux compris aujourd'hui qu'il y a dix ans. En conclusion, la question des interactions, celle du mécanisme de la diauxie et celle de la stabilité *in vivo* des enzymes et de leurs « reconversions » devraient être reprises en utilisant des techniques qui permettraient de poser ces questions sous forme très précise. Cela est d'autant plus nécessaire que les interactions et compétitions dans la formation de protéines différentes demeurent certainement l'un des aspects les plus importants du problème de la biosynthèse des enzymes³⁵.

En 1953, le terme d'adaptation enzymatique est remplacé par celui d'induction enzymatique. Monod propose un nouveau modèle de formation des enzymes où l'induction des enzymes est un phénomène général qui serait masqué dans le cas de la formation des enzymes constitutives. Dans ce modèle d'induction généralisée, le glucose agirait en bloquant le transport des sucres inducteurs dans la cellule.

Son mécanisme n'est pas clair, mais il est décrit de façon commode selon l'hypothèse que le glucose, même à des concentrations remarquablement basses, est capable d'empêcher la pénétration de certains glucides-inducteurs dans la cellule³⁶.

En 1956, cette explication est remise en cause par les travaux menés à Harvard par le biochimiste américain Boris Magasanik (1919-2013) chez la bactérie *Aerobacter aerogenes*, (aujourd'hui appelée *Klebsiella aerogenes*). Ce dernier montre que le glucose n'empêche pas la disparition du milieu de culture des substrats inducteurs qu'il quantifie avec la méthode récente de chromatographie sur papier³⁷.

En 1958, dans une nouvelle version de son modèle d'induction généralisée, Monod postule l'existence d'une pré-enzyme inactive qui serait converti en enzyme active par sa combinaison avec l'inducteur. Dans ce modèle il suppose que l'interaction du pré-enzyme avec l'inducteur nécessite que celui-ci subisse une activation. Il justifie cette étape supplémentaire par l'explication qu'elle donne du phénomène d'inhibition diauxique : lors de

³⁴ J. Monod, A.M. Pappenheimer et G. Cohen-Bazire « La cinétique de la biosynthèse de la β -galactosidase chez *E. Coli* considérée comme fonction de la croissance » *Biochimica Biophysica Acta*, 1952, 9, 648-660; D.S. Hogness, M. Cohn and J. Monod, « Studies on the induced synthesis of β -galactosidase in *Escherichia coli* : the kinetics and mechanism of sulfur incorporation », *Bioch. Biophys. Acta*, 1955, 16, 99-116.

³⁵ J. Monod et M. Cohn, « La biosynthèse induite des enzymes (adaptation enzymatique) » *Advances in Enzymology*, 1952, 13, pp. 81-82.

³⁶ M. Cohn and J. Monod, *Adaptation in microorganisms*, London symposia, Cambridge University Press, 1953, p.137.

³⁷ F. Neidhardt and B. Magasanik, « The effect of glucose on the induced biosynthesis of bacterial enzymes in the presence and absence of inducing agents », *Bioch. Biophys. Acta*, 1956, 21, 324-334.

la diauxie, le glucose ou d'autres sucres, entreraient en compétition avec d'autres substances pour l'étape d'activation de l'inducteur.

L'intérêt de cette supposition certes très spéculative est d'offrir peut-être une interprétation d'un des effets les plus visibles et généraux rencontrés dans les systèmes inductibles. Je veux dire l'action inhibitrice du glucose et d'autres glucides dans l'induction. Comme c'est bien connu, cet effet a été observé dans une large variété de systèmes, et est la cause de la croissance diauxique ... Il est tentant de supposer que le glucose ou d'autres glucides peuvent entrer en compétition avec beaucoup de substances différentes pour une étape d'activation commune qui pourrait être requise pour une interaction effective de l'inducteur avec le centre de formation des enzymes³⁸.

L'analyse de ses publications, de 1943 à 1958, montre que rôle inhibiteur du glucose au cours de la diauxie a conservé pour Monod une place incontournable pour comprendre la formation des enzymes. Les hypothèses pour expliquer cet effet s'adaptent à l'évolution des modèles qu'il propose. D'abord en compétition avec d'autres sucres pour l'interaction avec le précurseur³⁹, le glucose agit ensuite pour bloquer le transport des inducteurs⁴⁰ ou pour empêcher leur activation⁴¹.

2.2. Les travaux de Boris Magasanik (1955-1967)

A partir des années 1955-1956, Magasanik étudie « l'effet glucose » sur plusieurs modèles d'enzymes adaptatives par une approche de biochimie métabolique. Il montre que l'effet inhibiteur du glucose sur l'activité d'enzymes impliquées dans la voie de dégradation de l'histidine est supprimée dans des conditions où la seule source d'azote disponible pour la cellule provient de la production de ces enzymes⁴². L'analyse de l'ensemble des résultats obtenus, par son équipe et par d'autres groupes de recherche, lui fait remarquer que toutes les enzymes inhibées par le glucose sont capables de convertir leurs substrats en métabolites que la cellule peut aussi obtenir de façon indépendante et plus rapide par le métabolisme du glucose. En 1961, il propose le modèle général de « répression catabolique » selon lequel la dégradation du glucose produit des catabolites qui réprimerait par un mécanisme de « rétroaction » ou « feedback » la formation de systèmes enzymatiques produisant les mêmes métabolites, mais plus lentement.

Ces considérations nous ont amenés il y a cinq ans à formuler le concept selon lequel les catabolites qui sont formés rapidement à partir du glucose s'accumulent dans la cellule et répriment la formation d'enzymes dont l'activité augmenterait les pools intracellulaires déjà grands de ces composés. C'est cette interprétation de " l'effet glucose " qui suggère que " répression catabolique " est un terme approprié pour ce phénomène⁴³.

³⁸ J. Monod, « An outline of enzyme induction », *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*, 1958, 77, pp. 582-583.

³⁹ J. Monod, « Influence de la concentration des substrats sur la rapidité d'adaptation chez le *B. Coli* », *ibid.*

⁴⁰ M. Cohn and J. Monod, *Adaptation in microorganisms*, *ibid.*

⁴¹ J. Monod, « An outline of enzyme induction », *ibid.*

⁴² F. C. Neidhardt and B. Magasanik, « Inhibitory effect of glucose on enzyme formation », *Nature*, 1956, 178, 801-802.

⁴³ B. Magasanik, « Catabolite repression », *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1961, 26, p. 251.

Le phénomène de diauxie sera désormais interprété dans la cadre du modèle général de la répression catabolique. Cependant en 1967, s'appuyant sur les travaux antérieurs de Melvin Cohn et Kengo Horibata⁴⁴, Magasanik montre que le glucose, au cours de la diauxie, interfère avec la perméation d'inducteurs spécifiques⁴⁵. Ce mécanisme distinct de celui de la répression catabolique est appelé « exclusion de l'inducteur »⁴⁶.

2.3. Etude du rôle de l'AMP cyclique dans la répression catabolique par Agnès Ullmann et Monod (1968-1976)

En 1968 et 1976, Monod publie avec sa collaboratrice Agnès Ullmann, deux articles décrivant des travaux expérimentaux qui portent sur le mécanisme de la répression catabolique. Ces publications tardives soulignent l'attachement que Monod continue de porter, à la fin de sa carrière scientifique, à l'inhibition diauxique.

En 1965, un article révèle que l'AMP cyclique, un médiateur des systèmes hormonaux, est présent dans les cellules de *E. coli* et que sa quantité augmente quand elles sont carencées en glucose⁴⁷. Monod et Ullmann, intrigués par cette révélation, étudient le rôle possible de l'AMP cyclique comme antagoniste de l'effet du glucose chez les bactéries. Dans un article publié en 1968, ils montrent que l'AMP cyclique, et aucun autre nucléotide adénine testé, est étroitement lié à la répression catabolique. L'effet de l'AMP cyclique est ensuite évalué sur différents systèmes diauxiques. Les résultats indiquent que l'AMP cyclique supprime toutes les diauxies analysées (glucose-lactose, glucose-maltose et glucose-xylose⁴⁸). Cette découverte et celle en 1970 du récepteur de l'AMP cyclique, appelée Catabolite Activator Protein (CAP)⁴⁹ fait du complexe CAP-AMP cyclique l'élément majeur du mécanisme de répression catabolique.

Dans son dernier article publié en 1976, Monod avec Agnès Ullmann et Françoise Tillier remettent en question le rôle de l'AMP cyclique comme unique régulateur de la répression catabolique. La recherche d'autres médiateurs que l'AMP cyclique, par une approche biochimique, leur permet de purifier partiellement un métabolite de petit poids moléculaire qui exerce un fort effet répresseur sur l'expression de plusieurs opérons soumis à la répression catabolique. L'addition de ce métabolite qu'ils appellent Catabolite modulator factor (CMF), a des effets similaires à ceux obtenus dans des conditions physiologiques de répression catabolique. Finalement, il est montré qu'un mutant du promoteur de l'opéron lactose insensible à l'AMP cyclique reste sensible à la répression par CMF. Ces résultats suggèrent

⁴⁴ M. Cohn and K. Horibata, « The inhibition by glucose of the induced synthesis of the β -galactosidase-enzyme system of *Escherichia coli* », *Journal Bacteriology* 1959, 78, 624-635.

⁴⁵ W.F. Loomis and B. Magasanik, « Glucose-lactose diauxie in *Escherichia coli* », *J. Bacteriol.* 1967, 93 : 1397-401.

⁴⁶ B. Magasanik, *The lactose operon*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 189-219, 1970.

⁴⁷ R. S. Makman and E. W. Sutherland, « Adenosine 3', 5'-phosphate in *Escherichia coli* », *Journal Biology Chemistry*, 1965, 240, 1309-1314.

⁴⁸ A. Ullmann, and J. Monod, « Cyclic AMP as an antagonist of catabolite repression in *Escherichia coli* », *FEBS Letters*, 1968, 2, 57-60.

⁴⁹ G. Zubay, D. Schwartz and J. Beckwith, « Mechanism of activation of catabolite-sensitive genes : a positive control system », *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 1970, 66, (1), 104-110.

qu'un mécanisme indépendant du complexe CAP-AMP cyclique contrôle l'activité des enzymes sensibles à la répression catabolique⁵⁰.

DISCUSSION

Les outils et les résultats expérimentaux qui amènent Monod à concentrer son activité de recherche sur l'induction plutôt que sur l'inhibition des enzymes (1948-1956)

A la fin des années 1940, avec le modèle du précurseur commun, Monod veut expliquer à la fois l'inhibition et l'adaptation enzymatique, les deux composantes de la diauxie. Des outils expérimentaux sont construits pour tester la validité de ce modèle. L'enzyme β -galactosidase (appelée lactase), extraite chez *E. coli* en 1948⁵¹, devient au début des années 1950, le système enzymatique privilégié par Monod. En effet, un substrat chromogène, l'orthonitrophényl- β -D-galactoside (O.N.P.G), découvert par le chercheur américain Joshua Lederberg⁵², permet d'en doser facilement l'activité spécifique et ce de manière très sensible. En 1952, les résultats de dosage de l'activité β -galactosidase, au cours de la croissance de *E. coli*, étonnent Monod car ils révèlent que la synthèse de l'enzyme est corrélée à celle des cellules bactériennes. Cela suggère que l'enzyme peut être synthétisée *de novo*, sans avoir besoin d'un précurseur.

Par sa simplicité même, la relation linéaire trouvée entre la synthèse induite de l'enzyme et la synthèse de substance vivante nouvelle est surprenante⁵³.

En 1955, des expériences de marquage radioactif des protéines de *E. coli* montrent que la β -galactosidase, isolée avec des anticorps spécifiques, n'est synthétisée qu'après l'addition de l'inducteur. Cela confirme les résultats précédents et démontre que la biosynthèse de l'enzyme est totale à partir des acides aminés : l'enzyme induite n'est pas le résultat d'une conversion d'un précurseur.

L'hypothèse que l'enzyme induit est le produit de conversion d'une autre protéine, formée et accumulée en l'absence de l'inducteur, est éliminée.⁵⁴

L'abandon de son modèle conduit à la séparation des deux aspects de la diauxie : l'adaptation et son inhibition qui auparavant s'articulaient autour du même mécanisme de conversion d'un précurseur commun en une série d'enzymes. L'adaptation enzymatique devenue biosynthèse induite est maintenant étudiée indépendamment de l'effet glucose. L'inhibition diauxique

⁵⁰ A. Ullmann, F. Tillier, and J. Monod, « Catabolite modulateur factor : a possible mediator of catabolite repression in bacteria », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1976, 73, (10), 3476-3479.

⁵¹ J. Monod, A. Torriani et J. Gribetz, « Sur une lactase extraite d'une souche d'*Escherichia coli mutabile* », *C. R. A. S.*, 1948, 227, 315-316.

⁵² J. Lederberg, « The beta-d-galactosidase of *Escherichia coli*, strain K-12 », *J. Bacteriol.*, 1950, 60, 381-392.

⁵³ J. Monod, A.M. Pappenheimer et G. Cohen-Bazire « La cinétique de la biosynthèse de la β -galactosidase chez *E. Coli* considérée comme fonction de la croissance », *ibid*; p. 659.

⁵⁴ D.S. Hogness, M. Cohn and J. Monod, « Studies on the induced synthesis of β -galactosidase in *Escherichia coli* : the kinetics and mechanism of sulfur incorporation », *ibid*; p. 112.

reste toujours un phénomène important pour Monod qui l'explique dans son modèle d'induction généralisée par une action du glucose soit au niveau du transport de l'inducteur, soit de son activation. Pourtant, il ne publie pas de travail expérimental traitant de ce sujet dans les années 1950. Deux raisons pratiques pourraient expliquer, qu'à cette période, Monod concentre son travail expérimental sur le mécanisme de l'induction de la β -galactosidase plutôt que sur celui de son inhibition par le glucose.

La première est liée à la méthode qui permet de révéler l'induction versus l'inhibition d'une enzyme comme la β -galactosidase. L'induction est mesurée par des valeurs positives d'augmentation de l'activité enzymatique alors que l'effet glucose est détecté par des valeurs négatives d'une diminution de l'activité enzymatique. Les premières sont plus sûres et plus convaincantes que les secondes qui peuvent résulter d'artefacts expérimentaux.

La seconde raison est liée à la physiologie de l'effet glucose ; il s'agit d'un phénomène très général nécessitant d'étudier, en parallèle, plusieurs systèmes d'enzymes qui n'ont (apparemment) rien en commun, à part le fait d'être inhibé par le glucose. Pour développer cette recherche, les outils construits pour l'étude de la β -galactosidase sont insuffisants. A la différence de Monod, son principal compétiteur, Magasanik ne se concentre pas sur un système enzymatique particulier mais développe une analyse globale de l'effet glucose sur plusieurs enzymes du catabolisme des acides aminés et des sucres. L'approche métabolique qu'il utilise lui permet de trouver les conditions de suppression de l'effet glucose et d'accumuler, en deux ans (1955-1956), suffisamment de résultats pour proposer le modèle de répression catabolique. Ce modèle physiologique rend compte de tous les exemples connus de l'effet glucose, dont la diauxie. De façon intéressante, l'étude de la β -galactosidase n'aurait pas pu, comme celle de l'histidase, réunir les conditions physiologiques pour l'observation de la suppression de l'effet glucose car la dégradation d'un sucre, comme le lactose, ne fournit pas d'autres éléments essentiels que ceux obtenus, plus rapidement, par celle de la dégradation du glucose.

L'inhibition diauxique, la partie absente des récits du travail de Monod

Les historiens racontent les travaux qui ont conduit Monod de « l'adaptation enzymatique à l'opéron » et au Prix Nobel, sans mentionner ceux sur l'inhibition diauxique^{55 56 57 58}. Leurs récits commencent très souvent par ce qu'aurait déclaré Monod, lors de sa conférence Nobel, à propos de sa rencontre avec Lwoff.

Comme il le raconte lui-même dans sa conférence Nobel : en décembre 1940, il alla voir Lwoff, qui dirigeait alors le service de physiologie microbienne à l'institut Pasteur, pour lui demander son avis sur un phénomène nouveau, et Lwoff lui répondit que cela pouvait être considéré comme un phénomène « d'adaptation enzymatique » des bactéries. « A partir de ce jour, écrira

⁵⁵ L. Loison, *ibid.*

⁵⁶ J.P. Gaudillière, *Biologie moléculaire et biologistes dans les années soixante : la naissance d'une discipline. Le cas français*, Thèse, Université Paris 7, 1991.

⁵⁷ M. Schwartz, *L'invention de la régulation génétique. Les Nobel 1965 (Jacob, Lwoff, Monod) et le modèle de l'opéron dans l'histoire de la biologie*. L. Loison et M. Morange (sous la direction de), Paris : Editions rue d'Ulm, 19-30, 2017.

⁵⁸ B. Fantini, J. Monod / *Pour une éthique de la connaissance*, Paris : La Découverte, 1988.

Monod, toute mon activité fut consacrée à l'adaptation enzymatique ».⁵⁹

Pourtant, comme nous l'avons mis en évidence dans cet article, Monod dans son mémoire de thèse, publié en 1942, interprétait la diauxie comme de l'inhibition enzymatique et il a, par la suite, développé des recherches théoriques et expérimentales pour comprendre le mécanisme de ce phénomène. Afin de comprendre ce paradoxe, nous avons analysé l'extrait du texte original du discours du Prix Nobel que nous donnons ici avec le paragraphe qui le contient.

L'intuition de Lwoff était juste. Le phénomène de diauxie que j'avais découvert était en fait étroitement relié à l'adaptation enzymatique, comme mes expériences, incluses dans la seconde partie de ma thèse de doctorat, m'en convainquirent rapidement. C'était en fait un cas de « l'effet glucose » découvert par Diénert dès 1900, aujourd'hui mieux connu en tant que « répression catabolique » par les études de Magasanik. Les dés étaient jetés. Depuis ce jour de décembre 1940, toute mon activité scientifique a été consacrée à l'étude de ce phénomène⁶⁰.

Monod dit ici clairement que la diauxie est un cas de l'effet glucose, pas de l'adaptation enzymatique à laquelle elle est étroitement liée. Cette nuance est très importante car dans le récit de sa propre histoire, cela montre que Monod est resté fidèle à ce qu'il pensait de ce phénomène lors de sa thèse. D'autre part, dans le contexte du paragraphe, étant donné la précision des mots choisis par Monod pour l'écriture de ce texte du Prix Nobel, nous pensons que la signification du mot « phénomène » à la fin de sa citation est identique à celle du début, c'est-à-dire « phénomène de diauxie ». Monod dit qu'il a consacré toute son activité scientifique à l'étude de la diauxie et aux deux aspects que contient ce phénomène biologique : l'inhibition et l'induction des enzymes.

A notre connaissance, le premier à remplacer le mot phénomène par celui d'adaptation enzymatique dans « la bouche » de Monod est Lwoff, en 1980, dans un article issu d'un livre écrit en hommage à Monod.

Monod a raconté comment, en décembre 1940, il était venu à l'Institut Pasteur me montrer la courbe diauxique et avait demandé « Que peut signifier cela ? » je lui répondis que cela pouvait relever de l'adaptation enzymatique. Sa réponse fut : « Adaptation enzymatique, qu'est-ce que cela veut dire ? ». J'expliquai à Monod que ce que l'on savait-ce que je savais-et il objecta que la courbe diauxique montrait une inhibition plutôt qu'une adaptation. Nous savons aujourd'hui que répression et induction sont complémentaires. A partir de ce jour de décembre 1940, écrivit Monod, toute mon activité scientifique fut consacrée à l'étude de l'adaptation enzymatique.⁶¹

Les raisons pour lesquelles Lwoff assimile la diauxie à un exemple d'adaptation enzymatique sont multiples et non exclusives. La première est que, dans ce cas, le récit du travail de Monod, de sa thèse jusqu'à l'obtention du Prix Nobel, est très simple à comprendre. Cette linéarité est soulignée par la fameuse phrase « *A partir de ce jour, toute mon activité fut consacrée à ~~ce phénomène~~ l'adaptation enzymatique* ». Par contre, l'histoire aurait été plus compliquée à raconter si Monod considérait que « *la courbe diauxique montrait une inhibition plutôt qu'une adaptation* ». Il aurait alors fallu intégrer dans le récit de l'ensemble

⁵⁹ *Ibid*; p11.

⁶⁰ J. Monod, « From enzymatic adaptation to allosteric transitions », *Science*, 1966, 154, p. 475.

⁶¹ A. Lwoff, *Les origines de la biologie moléculaire. Un hommage à Monod*. A. Lwoff et A. Ullmann (sous la direction de), Paris-Montréal : Etudes vivantes, 1980, pp. 4-5.

des travaux de Monod ceux de l'effet glucose qui n'avait pas leur place dans l'histoire « gagnante » du Prix Nobel. Une seconde raison est que si pour Lwoff « *répression et induction sont complémentaires* », alors la différence entre inhibition et adaptation devient seulement une question de choix stratégique pour aborder l'étude d'un même problème, celui de la formation des enzymes. Dans ce cas, Lwoff considère la diauxie comme un exemple d'adaptation enzymatique parce que la nature spécifique et les possibilités expérimentales de cet aspect de diauxie en font un meilleur sujet de recherche que celui trop général de l'effet glucose. Une dernière raison concerne l'identité des précurseurs de la diauxie. Si ce phénomène se résume à un cas d'adaptation enzymatique, alors les précurseurs de Monod sont issus d'une filiation glorieuse de chercheurs pasteuriens : il s'agit de Frederic Diénert, Emile Duclaux et Louis Pasteur, lui même⁶². Dans ce cas, le travail de Monod, dans l'équipe de Lwoff à l'Institut Pasteur, s'inscrit dans une tradition de recherche pasteurienne. Par contre, si on considère la diauxie avec ses deux aspects, inhibition et induction, il faut avant tout citer l'équipe anglaise de Marjorie Stephenson qui a révélé l'effet inhibiteur du glucose sur la production d'une enzyme adaptative quatre ans avant que Monod n'interprète le phénomène de diauxie. Cette considération politique a probablement compté dans le récit d'une recherche française couronnée par le Prix Nobel.

La modification par Lwoff du discours Nobel de Monod a été reprise par les historiens. L'adaptation enzymatique est devenue le « fil rouge » des récits de l'activité scientifique de Monod. Son travail pour comprendre le mécanisme de la diauxie a été ignoré. En dépit de l'insistance de Lwoff à faire de sa découverte un cas d'adaptation enzymatique, malgré les difficultés expérimentales et la concurrence scientifique, Monod de son côté n'a jamais renié l'intérêt qu'il avait pour l'inhibition diauxique.

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement Michel Morange pour sa relecture et pour les conseils qu'il m'a donnés tout au long de la rédaction de cet article.

⁶² M. Schwartz, *ibid.*