

# Salvador Edward Luria, scientifique et humaniste

F.N.R. RENAUD<sup>1</sup>

## RÉSUMÉ

Américain d'origine italienne, Salvador Luria fait des études de médecine mais préfère se tourner vers une carrière de chercheur, qu'il commence à l'institut du radium puis à l'institut Pasteur de Paris. Émigré à l'université de Columbia, il travaille sur la caractérisation des bactériophages et fonde avec Max Delbrück le « Groupe du Phage ». Luria et Delbrück publient ensemble le « test de fluctuation », véritable acte de naissance de la génétique bactérienne : les bactéries entrent dans le schéma général de l'évolution des êtres vivants. Homme de science, il obtient le Prix Nobel de médecine et physiologie en 1969, mais c'est aussi un homme politiquement engagé. D'origine juive, antifasciste résolu, son activisme politique est réel et il s'engage personnellement contre le maccarthysme. Non seulement il enseigne la biologie, mais en même temps, il dirige des séminaires sur l'œuvre de Diderot ou celle de Camus. Son humanisme est reconnu par tous.

**MOTS-CLÉS** : bactériophage, groupe des phages, test de fluctuation, loi de Luria-Delbrück, restriction/modification.

## I. - LE JEUNE LURIA ET SES ÉTUDES MÉDICALES

Salvador Edward Luria est né le 13 août 1912 à Turin. Son père David, comptable, gère les affaires d'une petite imprimerie et sa mère Esther, plutôt intellectuelle, n'a pour ambition que la réalisation du bien-être familial. Son frère aîné Giuseppe, un modèle de scolarité sérieuse, partage les mêmes opinions que ses parents, tandis que Salvador paraît plutôt rebelle.

Luria fait ses études à Licèò d'Azeglio, école de grande renommée où il est bon élève sauf en sciences naturelles, car il est incapable de retenir les noms des plantes, des animaux ou des pierres. En revanche, il se délecte des verbes irréguliers grecs ! Il attribue ce comportement bizarre au manque d'intérêt que suscite en lui le cours de l'enseignante de sciences naturelles. Il se plaît d'ailleurs à raconter que cette dernière avait été menacée par les professeurs de littérature et de mathématiques d'une mutation en Sardaigne si elle ne le laissait pas passer dans la classe supérieure (ce qu'elle fit bien volontiers) !

Luria est relativement petit et le sport ne lui plaît pas du tout, d'autant que sa famille a un préjugé défavorable vis-à-vis de l'activité sportive en général. Il regrettera d'ailleurs cette attitude « paresseuse » – ce qualificatif est de lui – lorsque, beaucoup plus tard, il souffrira de douleurs dorsales qui l'empêcheront de travailler. Le rejet du sport lui fait se lier d'amitié avec des élèves de même nature que lui et généralement très studieux. Parmi eux, son meilleur ami, Ugo Fano, deviendra plus tard professeur émérite de physique à l'université de Chicago. C'est lui qui l'encourage à poursuivre une carrière scientifique. À cette époque, Luria pense déjà orienter sa vie vers des activités culturelles plutôt qu'économiques. Il n'abandonnera jamais ce point de vue.

Luria sort de l'école avec de solides connaissances (sauf en sciences naturelles !), mais sans passion particulière. Il est simplement capable d'apprendre lorsqu'il le faut et que

<sup>1</sup> UMR-CNRS-5510, Mateis/I2B Interactions Biologiques et Biomatériaux, Université Lyon 1, site Laennec, rue Guillaume Paradin, 69008 Lyon.

cela lui plaît. Se pose alors à lui le choix de la poursuite de ses études : l'université, gratuite mais le contraignant à faire un choix professionnel à l'âge de 18 ans, ou des matières plus académiques comme les mathématiques et la physique. Il ne se sent pas encore prêt et commence alors des études de médecine par choix négatif et parce que ses parents l'y encouragent. Les études médicales ne le passionnent pas, bien qu'il obtienne d'excellents résultats.

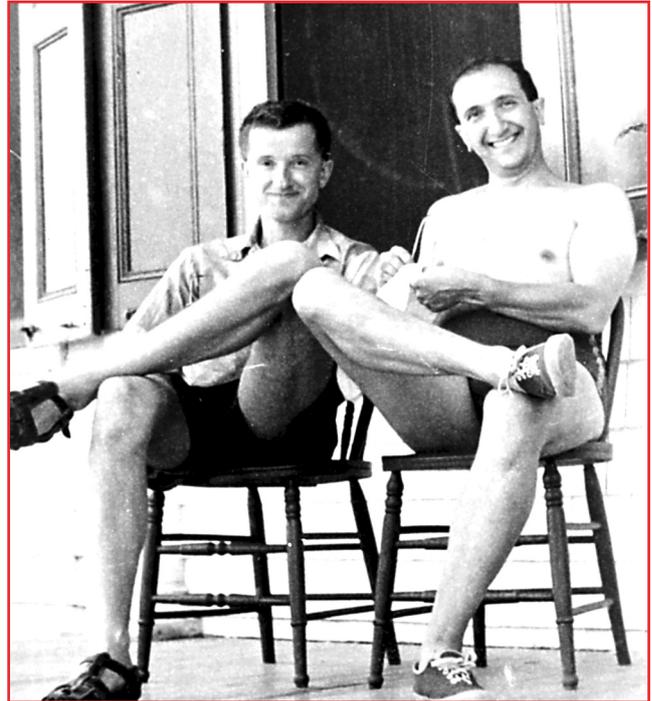
La dépression économique commence à atteindre ses parents dont les moyens financiers déclinent. La maladie chronique de sa mère l'inquiète. Arrêter les études médicales n'est pas la bonne solution, mais il est bien conscient que son immaturité et son manque d'initiative l'empêchent d'aller travailler dans un milieu aussi compliqué que celui de l'hôpital. Diplômé parmi les meilleurs en 1935, il se sent complètement inadapté à la profession médicale et ne souhaite pas l'exercer.

## II. - LES ESSAIS EN RADIOLOGIE, BIOPHYSIQUE ET PHYSIQUE

Peu à peu, Luria ressent le besoin de faire de la recherche scientifique. En effet, pendant les années 1929-1930, alors qu'il suit ses études de médecine, son ami Ugo Fano qui a choisi, lui, des études de physique, lui parle d'idées révolutionnaires comme la physique quantique et cite de grands noms comme ceux de Bohr, Heisenberg, Schrödinger et surtout Enrico Fermi, le talentueux physicien italien. Luria est très troublé par ces nouveaux savoirs, d'autant qu'il vient de bénéficier d'une expérience de recherche dans le laboratoire d'histologie de Giuseppe Levi. Il est bien évident que ce n'est pas l'histologie qui le passionne, mais il apprend beaucoup de Levi concernant la pratique de la recherche : analyser sérieusement les expérimentations, en tirer des conclusions, accumuler les résultats et écrire l'article à publier (et le réécrire lorsque le patron a tout rayé d'un trait de plume !). C'est aussi de ce grand chercheur de renommée internationale qu'il prendra l'habitude de ne jamais mettre son nom sur la publication de ses élèves à moins d'avoir pris une part active aux travaux.

Luria essaie alors de trouver un compromis entre la physique « pure et dure » et les spécialités médicales. Cette science porte le nom de « biophysique », mais il ne connaît malheureusement pas de laboratoire de ce type. La seule spécialité médicale s'en rapprochant est la radiologie. Luria s'inscrit donc au cours du département de radiologie de Turin, au grand dam de ses parents qui le voyaient chirurgien, mais aussi de ses professeurs, qui voyaient en lui un interne de qualité. Il est cette fois-ci encore bien déçu, la radiologie et la radiothérapie manquant à ses yeux totalement d'intérêt.

Son séjour comme médecin officier dans l'armée a au moins l'avantage de retarder encore un peu plus le choix qu'il doit faire entre la médecine et la science. Il est de petite taille et n'est pas un très bon soldat. Il est incapable de ren-



Max Delbrück et Salvador Luria en 1953.

gagner correctement un sabre et il remplace le cheval qu'on lui propose en manœuvre par une bicyclette, tout cela sous les applaudissements des hommes de troupe. Définitivement convaincu que la médecine n'est pas sa destinée, il décide dès la fin de son service militaire, en 1937, de terminer le cours de radiologie tout en se spécialisant en physique à l'université de Rome, là où travaillent Fermi et ses collaborateurs.

La physique est pour lui une matière difficile, car il n'a pas les bases mathématiques suffisantes. En revanche, après une année passée à Rome, il maîtrise parfaitement les radiations biologiques. Il demande alors au gouvernement italien l'obtention d'une bourse pour aller travailler à Berkeley dans ce domaine. Et c'est à ce moment-là qu'un ami, Rasetti, lui fait découvrir quelques articles écrits par Max Delbrück, un physicien allemand, portant sur le concept de gène considéré comme une molécule. Cette interprétation est basée sur l'effet mutagène des rayons X sur la drosophile. Luria pense tout de suite que la mouche n'est pas un bon modèle car trop complexe. Il vaudrait mieux disposer d'un microorganisme susceptible d'être obtenu en très grand nombre et sur lequel on pourrait mesurer les effets des radiations avec plus de précision. On pourrait ainsi mettre en application la « théorie de la cible », qui peut se résumer de la manière suivante : les yeux bandés, on tire avec un fusil sur un arbre fruitier et l'on touche d'autant plus de fruits avec moins de projectiles que les fruits sont plus gros (des pommes par exemple, comparées à des cerises). La mesure des effets obtenus entre la dose et le type de radiation sur les microorganismes pourrait être riche d'enseignement sur la nature et la taille du gène. Ces papiers marquent tellement l'esprit de Luria qu'il considère alors qu'il vient de trouver son Graal.

## BIOGRAPHIE

<p><b>1912</b>    <i>13 août</i> : naissance de Salvatore Luria à Turin</p> <p><b>1929</b>    Il commence des études de médecine</p> <p><b>1935</b>    Diplômé docteur en médecine <i>summa cum laude</i> Il s'inscrit au cours de radiologie de Turin</p> <p><b>1936</b>    Il effectue son service militaire</p> <p><b>1937</b>    Il s'inscrit en physique à l'université de Rome</p> <p><b>1938</b>    Il obtient du gouvernement italien l'autorisation d'aller travailler à Berkeley Mussolini proclame le manifeste racial Départ pour Paris à l'institut du radium</p> <p><b>1938-40</b>    Il collabore avec Eugène Wollman à l'institut Pasteur Expérience dite de la « cible » ou de la « pomme-cerise »</p> <p><b>1940</b>    <i>12 mai</i> : invasion allemande de Paris et départ de Luria pour Marseille <i>12 septembre</i> : il débarque à New York Il prend le nom de Salvador Edward Luria Chercheur au Collège des Médecins et Chirurgiens de l'université de Columbia (Frank Exner)</p> <p><b>1941</b>    Il rencontre Max Delbrück et fonde avec lui le « Groupe du Phage » au laboratoire de biologie de <i>Cold Spring Harbor</i> à Long Island Il découvre le principe de l'exclusion mutuelle</p> <p><b>1942</b>    Premières photographies de bactériophages en microscopie électronique Il démontre le caractère spontané des mutations bactériennes par le « test de fluctuation » ou « loi de Luria-Delbrück »</p> <p><b>1942-43</b>    « Guggenheim fellow » à Vanderbilt chez Delbrück</p> <p><b>1943</b>    Nommé enseignant de bactériologie à l'université de Bloomington dans l'Indiana Rencontre avec Alfred Hershey</p> <p><b>1945</b>    Mariage avec Zella Hurwitz (leur fils Daniel naîtra en 1948)</p>	<p><b>1945</b>    Il découvre que les bactériophages eux-mêmes peuvent être l'objet de mutations</p> <p><b>1946</b>    Réactivation des bactériophages après l'action des rayons ultraviolets (recombinaison) Il reçoit James Watson dans son laboratoire</p> <p><b>1947</b>    Il est naturalisé américain Il reçoit Renato Dulbecco dans son laboratoire</p> <p><b>1950</b>    Il quitte l'université d'Indiana pour Urbana, siège de l'université de l'Illinois</p> <p><b>1952</b>    Il découvre le mécanisme de restriction/modification (expérience du « <i>broken test tube</i> »)</p> <p><b>1956</b>    Avec Hisao Uetake, il montre que les bactériophages peuvent modifier l'expression antigénique des polysaccharides de surface de <i>Salmonella</i></p> <p><b>1959</b>    Installation à Lexington, nomination au <i>Massachusetts Institute of Technology</i>, nomination de son épouse à l'université de Tufts</p> <p><b>1963-64</b>    Premiers travaux sur la colicine chez Jacques Monod à l'institut Pasteur</p> <p><b>1966</b>    Chercheur non résident au <i>Salk Institute</i> Il reçoit le « <i>Lenghi prize academia dei Lincei</i> »</p> <p><b>1969</b>    Il reçoit avec Max Delbrück le prix Luisa Horvitz de l'Université de Columbia Il reçoit avec Max Delbrück et Alfred Hershey le prix Nobel de physiologie et de médecine pour leurs travaux sur les bactériophages</p> <p><b>1972</b>    Il crée et organise le centre de recherche du cancer au MIT</p> <p><b>1984</b>    « <i>Senior Scientist</i> » à Repligen Corp., à Cambridge</p> <p><b>1985</b>    Il prend sa retraite</p> <p><b>1991</b>    Il meurt d'une crise cardiaque le 6 février chez lui, à Lexington</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## III. - L'ÉMIGRATION AUX ÉTATS-UNIS

À la même époque, un incident électrique immobilise le tramway dans lequel il voyage (ce qui était très fréquent dans l'Italie d'alors !). Il engage alors la conversation avec son voisin, Geo Rita, nouveau professeur de virologie à Rome, qui l'invite aussitôt à son laboratoire. Rita recherche le bacille de la dysenterie dans l'eau du Tibre au moyen de bactériophages. Luria passe alors un week-end entier à remplir des tubes et des boîtes de Petri tout en utilisant les règles élémentaires de la statistique. Une grande histoire d'amour commence alors entre Luria et les bactériophages !

Luria se rend très vite compte que le bactériophage dont on peut obtenir un nombre considérable de copies en quelques heures et que l'on dénombre avec une précision et une sensibilité aussi grandes que celles des dosages chimiques, représente un modèle idéal pour l'étude du gène. Il considère que le phage est la plus petite créature

contenant des gènes, ce qui correspondrait à l'équivalent biologique de l'atome d'hydrogène. Et si l'expérience de la « pomme-cerise » pouvait être réalisée sur les bactériophages, ceux-ci perdraient-ils leur activité sous l'effet des radiations ?

Luria apprend que Delbrück vient de fuir le régime nazi pour la Californie et qu'il travaille maintenant lui aussi sur les phages. Cela le conforte sur son nouveau choix de carrière. Le 17 juillet 1938, il obtient du gouvernement italien l'autorisation d'aller travailler à Berkeley, autorisation qu'il fait immédiatement transformer pour aller à Pasadena collaborer avec Delbrück.

Le jour suivant, Mussolini proclame le manifeste racial alignant l'Italie sur l'Allemagne nazie en rejetant les Juifs de la race italienne. D'origine juive, la famille Luria est touchée de plein fouet : son frère Guiseppe perd son travail dans l'industrie et son père n'a plus de clients. Luria

est alors déchiré entre deux options : rester en Italie avec sa famille en exerçant la médecine ou recouvrer la liberté en partant faire de la science à l'étranger. C'est avec l'accord total de ses parents qu'il choisit la seconde solution. En novembre 1938, il arrive à Paris à l'institut du radium, sur l'invitation de Sergio De Beneditti. Il faut noter que son ami Ugo Fano se prépare à ce moment-là à émigrer aux États-Unis et que Fermi (qui vient de recevoir son prix Nobel) et son épouse juive prennent la direction de New York.

Dans ce laboratoire entièrement consacré à la physique, Luria s'organise pour manipuler des bactéries et des bactériophages. Il fait alors la connaissance d'Eugène Wollman (le père d'Élie Wollman), qui travaille sur les bactériophages à l'Institut Pasteur (Eugène Wollman et son épouse mourront dans un camp d'extermination en 1943). Luria réalise à Paris ses premières expériences scientifiques réelles (les quelques articles qu'il a publiés sur les cellules musculaires et nerveuses lorsqu'il était chez Levi ne présentaient qu'une importance relative).

Dans un premier temps, il montre que la lyse bactérienne peut être causée par un seul phage. Il persuade Wollman et Holweck de réaliser l'expérience de la « pomme-cerise » sur les bactériophages en utilisant des rayons X de différentes intensités et des rayons alpha. Ils font alors paraître dans le journal *Nature* l'étude qui permet d'affirmer que la taille de la cible est identique à la taille du phage lui-même. Dans un autre domaine, il réalise aussi des croissances bactériennes en présence de sulfanilamide (un dérivé du Prontosil du groupe allemand Bayer) et constate que chaque bactérie se multiplie pour donner une centaine de cellules avant que la croissance ne s'arrête. N'étant pas biochimiste, il est incapable d'analyser le fait que les cellules se multiplient tant qu'elles utilisent une substance qu'elles ont stockée dans leur cytoplasme, substance dont la production est arrêtée par le sulfanilamide. Il a perdu là une bonne occasion de décrire le mode d'action des sulfonamides bien avant D.D Woods ! Il réalise aussi quelques expertises pour des industriels dans le but de payer son voyage vers les États-Unis.

Les Allemands pénètrent en Hollande et en Belgique en mai 1940 et à Paris le 14 du même mois. Luria est très marqué par l'évacuation de la ville par ses habitants quelques jours avant l'arrivée des troupes. Il s'enfuit à bicyclette avant que l'armée allemande n'atteigne Paris et se dirige vers le sud de la France. Son itinéraire est mouvementé : Limoges, Bordeaux, Toulouse et enfin Marseille, siège du consulat américain. La bataille pour l'obtention du visa vient de commencer. Il obtient le fameux papier et traverse en train l'Espagne de Franco en 4 jours. Par chance, il se procure une place sur un navire grec et le 12 septembre 1940, il pénètre dans le port de New York.

C'est au cours de ces années où il cherche sa voie que Luria se forge une opinion politique dont jamais il ne se départira durant le reste de sa vie. Tout d'abord pendant ses études dans la ville de Turin, qu'il considère traditionnellement séparée en trois classes sociales : l'aristocratie

cléricale liée à la Maison de Savoie, les intellectuels libéraux et enfin l'élite « rouge » d'où est né le Parti Communiste Italien en 1921. Ensuite sous l'influence de son professeur d'italien et de latin, Augusto Monti, un socialiste libéral qui récitait à ses gamins de 15 ans des poèmes sur la liberté – une belle leçon de courage et de sincérité pour cet homme qui passa ensuite plusieurs années de sa vie dans les prisons en raison de ses activités antifascistes. Plus tard pour l'admiration qu'il voue à son patron Giuseppe Levi, antifasciste déclaré et qui sera interné à plusieurs reprises.

Si Luria choisit Paris comme destination première, c'est qu'il considère que la capitale française est encore une ville refuge pour les intellectuels opprimés. Il y trouve aussi une ville dans laquelle on peut parler librement et qui est munie d'institutions démocratiques, avec des partis politiques, des journaux engagés, des manifestations. La France lui donne ses premières leçons sur la structure d'une société moderne. Il ne manque jamais une occasion de s'instruire : il lit Beaudelaire, Verlaine, et même le difficile Mallarmé. Il apprend à connaître l'impressionnisme, le postimpressionnisme et les peintres modernes. Lors de sa fuite à travers l'Espagne, il ne manquera pas de visiter le musée du Prado à Madrid.

C'est au service de l'immigration, à son arrivée aux États-Unis, que Luria prend le nom de Salvador Edward Luria. En effet, à son prénom de naissance – Salvatore – il préfère Salvador (version espagnole de son prénom), auquel il ajoute « Edward », qui est le premier prénom d'un citoyen britannique qui le suit dans la file d'attente ! Soutenu par la fondation Rockefeller, il s'installe au Collège des Médecins et Chirurgiens de l'université de Columbia, dont le directeur est le physicien Frank Exner. Le premier janvier 1941, il passe sa journée au laboratoire en compagnie de Max Delbrück qu'il a rencontré en décembre au congrès de la Société Américaine de Physique. Les deux hommes vont devenir de réels amis. Unis par un même amour du travail, ils sont cependant très différents de caractère : Luria préfère se distraire en communiquant dans de longues conversations, tandis que Delbrück affectionne plutôt les parties de tennis et de camping.

#### IV. - LE TEST DE FLUCTUATION

C'est à ce moment-là que Luria et Delbrück décident de fonder le « Groupe du Phage » et qu'ils projettent de passer l'été 1941 au laboratoire de biologie de Cold Spring Harbor à Long Island dirigé par son nouveau directeur, Milislav Demerec. Bien que les conditions de recherche et d'hébergement n'y soient pas idéales, Luria et Delbrück y passeront un grand nombre d'étés : leurs manipulations ne nécessitent pas trop de matériel (milieux de culture, boîtes de Petri, autoclave...), les échanges entre les chercheurs sont très fructueux, les conditions de vie avec leurs familles ne sont pas désagréables (plage, sports...), et Manhattan est facilement accessible par le train.

L'été 1941 permet à Luria et Delbrück de mettre au point les premières expériences consistant à mettre en évidence la multiplication des bactériophages dans la bactérie. Ils décident d'infecter simultanément la même culture bactérienne par deux types de phages différents, « alpha » et « gamma » (Luria avoue qu'il a donné ces noms car ce sont les deux seules lettres grecques dont sa machine à écrire est munie !). Chaque phage possède ses caractéristiques propres et en particulier un temps de lyse plus court pour le phage alpha. Lorsqu'ils sont mélangés, c'est le phage le plus lent, c'est-à-dire le phage gamma, qui se développe et pas l'autre. Cela montre que lorsqu'ils sont en compétition pour une bactérie donnée, l'un des deux phages exclut l'autre. Les auteurs comparent cette action à celle du spermatozoïde excluant tous les autres après sa pénétration dans l'ovule. C'est le principe de l'exclusion mutuelle, qui ne sera réellement expliqué qu'une douzaine d'années plus tard.

En décembre 1941, Luria part travailler avec Tom Anderson sur le premier et le seul microscope électronique alors disponible aux États-Unis, qui est installé dans le laboratoire de recherche de la « *Radio Corporation of America* » (RCA) de Camden, dans le New Jersey. Ils obtiennent les premières photographies de bactériophages. La première description d'un phage composé d'une tête et d'une queue plus fine, le tout ressemblant à un spermatozoïde, date de 1942 : chaque type de phage possède une taille caractéristique qui correspond d'ailleurs à celle déterminée aux rayons X. L'étude microscopique permet aussi de faire les observations suivantes : les phages n'existent pas dans des cultures non infectées ; les particules phagiques sont absorbées par les bactéries sensibles et non par les bactéries insensibles ; l'adsorption se fait apparemment par la queue ; les mêmes types de particules sont retrouvés pendant la lyse bactérienne.

Ces structures visibles posent maintenant beaucoup de questions, mais ont le mérite de montrer que l'activité bactériophagique n'est pas due à une enzyme soluble, ni à du matériel de faible poids moléculaire comme on le pensait auparavant. En un jour, ces quelques photos font le tour de la communauté scientifique de l'époque. C'est à ce moment-là que Luria se pose quelques questions sur la parution de sa publication. En effet, les Japonais viennent de bombarder Pearl Harbor et il se retrouve, lui Italien, ennemi des Américains ! Heureusement, le gouvernement des États-Unis s'est très bien comporté vis-à-vis de ses ressortissants italiens et allemands (ce ne sera pas le cas vis-à-vis des Japonais !).

Luria travaille quelques mois – avec des résultats mitigés – dans le laboratoire de Max Delbrück à l'université de Vanderbilt (Nashville) puis, en janvier 1943, la fondation Rockefeller lui trouve un poste à l'université de Bloomington, dans l'Indiana, où il doit enseigner la bactériologie (matière qu'il avoue ne pas bien connaître). C'est là qu'il constate que pour bien maîtriser une matière, il est indispensable de l'enseigner. Peu après son arrivée à Bloomington, il démontre le caractère spontané des mutations bactériennes.

C'est l'un de ses plus importants travaux scientifiques.

Lors de leurs expériences de co-infection phagique vis-à-vis d'une population bactérienne homogène, Luria et Delbrück avaient été obligés de purifier les deux types de phage sur des cultures bactériennes qui leur étaient sensibles. Ils font alors l'observation suivante : en étalant sur un milieu nutritif gélosé des bactéries sensibles et un nombre équivalent de phages, le lendemain toutes les bactéries sont tuées sauf quelques-unes, rares, qui donnent des colonies. Des cultures pures obtenues à partir de ces colonies montrent qu'elles sont résistantes d'une façon spécifique et permanente au phage auquel on les a mélangées. La question se pose alors de savoir si ces bactéries résistantes apparaissent sous l'action du phage ou si elles apparaissent d'une façon spontanée comme les mutations mises en évidence chez la drosophile.

La réponse lumineuse à ce problème vient à Luria un soir où il est au dancing de l'université d'Indiana et qu'il regarde une machine à sous. La machine fonctionne selon la loi de Poisson, c'est-à-dire qu'elle ne rend jamais plus que ce qu'on lui donne. Lorsqu'on introduit une pièce, soit elle ne la rend pas, soit elle en donne une, soit plus rarement deux, ou beaucoup plus (c'est le jackpot) (cela n'est d'ailleurs pas tout à fait vrai car on sait qu'une machine à sous est programmée pour mettre à part une réserve de pièces pour l'exploitant !). Considérons maintenant des cultures bactériennes infectées par un bactériophage, indépendantes, et contenant 1 milliard d'individus chacune. Si c'est le phage qui est à l'origine des mutations rendant les bactéries résistantes, le phage agit au hasard sur les individus bactériens et la répartition des mutants résistants dans chacune des cultures sera de 0, 1, 2, 3 ou 4 selon les règles de la loi de Poisson. En revanche, si les mutations sont spontanées, elles peuvent se produire à tout moment au cours de la multiplication et donner des individus résistants, augmentant d'un facteur 2 à chaque multiplication pour donner sur les boîtes de Petri, 0, 1, 2, 4, 8, 16 ou plus de colonies résistantes par culture. Dans ces conditions, la répartition des éléments résistants dans les différentes cultures indépendantes ne sera pas homogène, allant de très peu de colonies pour les mutants apparus au cours des dernières multiplications à de plus larges groupes lorsque les mutants sont apparus tôt dans la culture bactérienne et s'y sont multipliés.

Luria se met immédiatement au travail et envoie ses résultats à Delbrück, qui lui adresse le plus rapidement possible les calculs mathématiques relatifs à ce qu'ils ont appelé le « test de fluctuation » ou la « loi de Luria-Delbrück ». Cette expérience est encore considérée comme l'acte de naissance de la génétique bactérienne. De plus, cette manipulation fait entrer les bactéries dans le schéma général d'évolution des êtres vivants, élaboré quelques années auparavant dans la théorie synthétique de l'évolution : existence de variants, sélection des variants au cours des générations, triomphe du darwinisme. Cette loi a été reprise par d'autres mathématiciens et sert à montrer si une population bactérienne est sujette à une forte

sélection lorsqu'elle est soumise à l'action d'un agent sélectif. Les bactéries ne doivent pas se développer sur un milieu permettant aux mutants d'avoir un avantage de croissance. Le taux de mutation que l'on calcule a même pu s'appliquer aux organismes eucaryotes pour déterminer si la chimiothérapie anticancéreuse était ou non à l'origine des résistances aux antimétabolites par exemple.

Peu après la publication du test de fluctuation, Luria découvre que les bactériophages eux-mêmes peuvent être l'objet de mutations. En particulier, certains phages sont capables d'attaquer les bactéries qui leur sont normalement résistantes. Cette même année il fait la connaissance d'Alfred Hershey, qui travaillera avec Delbrück et lui sur les bactériophages, venant ainsi compléter le « Groupe du Phage ». Peu de temps après la description des premières mutations chez le phage, Hershey et Rotman montrent que le mélange de deux phages mutés au sein d'une même population bactérienne peut provoquer des échanges, tout comme cela a déjà été décrit pour les bactéries et pour les virus animaux et végétaux.

En 1945, Luria épouse Zella Hurwitz. Elle a 21 ans et ne sera diplômée de l'université d'Indiana qu'en 1951. Salvador E. Luria est naturalisé américain en janvier 1947 et leur petit garçon Daniel naît en 1948. Nous sommes à l'époque où Oswald Avery, reprenant les expériences de Frederick Griffith, vient de démontrer que c'est l'ADN qui est l'agent transformant capable de redonner les caractères sauvages à une souche mutante de *Streptococcus pneumoniae*. La communauté scientifique reste dubitative, critiquant principalement la pureté des extraits bactériens. C'est à ce moment-là que Hershey et Martha Chase montrent que lors de l'attaque d'un phage, les protéines restent à l'extérieur de la bactérie tandis que l'ADN pénètre, se multiplie et donne naissance à un grand nombre de phages. Il n'y a donc plus de doute, l'ADN est le support des gènes et il est maintenant dévolu aux biochimistes et aux généticiens de découvrir la structure réelle de cette molécule et son fonctionnement.

Au début de l'année 1946, Luria montre que des phages directement soumis à l'action des rayons ultraviolets meurent proportionnellement à l'intensité de la lumière. Néanmoins, quand il mélange au moins deux phages tués, ils sont capables de pénétrer à l'intérieur d'une même bactérie et de faire produire des phages normaux. C'est le premier cas décrit de réactivation après l'action nocive de rayons. L'interprétation est la même que pour l'expérience d'Hershey et Rotman : il y a eu recombinaison génétique, permettant aux phages endommagés dans des gènes différents de reconstituer un phage normal. Bien qu'Hershey ait découvert le phénomène quelque temps auparavant, c'est à Luria que revint la priorité de la découverte de la recombinaison génétique chez le phage, Hershey n'ayant pu prouver formellement le phénomène dans ses expériences. Cette discordance n'a heureusement pas altéré l'amitié entre les deux hommes. Les études sur l'effet des rayonnements ont ensuite ouvert la voie à de nombreux travaux concernant les phénomènes de réparation de l'ADN.

## V. - LES ÉLÈVES

En 1946, James Watson, zoologiste et grand observateur d'oiseaux, se présente au cours de virologie de Luria à l'université de Columbia. Ce dernier lui donne comme travail de thèse l'étude de la réactivation des phages après les avoir soumis à l'action des rayons X, complétant ainsi les expériences réalisées avec les rayons ultraviolets. Les recombinaisons sont beaucoup plus rares car les rayons X cassent les chaînes d'ADN et empêchent donc les recombinaisons. Watson n'est absolument pas satisfait de cette manière d'aborder l'étude du gène, ne rêvant que des modèles de Linus Pauling sur la structure des protéines et de l'étude similaire qu'il pourrait faire sur l'ADN et le gène. Luria décide donc d'envoyer le jeune homme apprendre la biochimie chez Herman Kalckar à Copenhague. Jim s'y ennue terriblement et se précipite à Cambridge lorsqu'il y obtient un contrat de recherche de deux ans. Il y rencontre Francis Crick, un brillant physicien reconverti à la biologie et qui très vite développe la même passion que Watson pour l'élucidation de la structure de l'ADN. En 1953, ils élaborent alors le modèle de la structure de l'ADN en double hélice, répondant ainsi à la plupart des questions que l'on se posait quant à la réplication et la conservation de l'information. Ces résultats n'ont pu être obtenus que grâce aux travaux combinés de biochimistes et de généticiens travaillant sur les bactéries et les bactériophages. C'est pourquoi Luria peut être fier d'avoir joué un rôle de pionnier dans la génétique et la naissance de la biologie moléculaire.

En 1947, Luria accueille dans son laboratoire Renato Dulbecco (prix Nobel en 1975), qui restera chez lui pendant 2 ans et commencera à travailler sur la culture des virus et des cellules cancéreuses. En 1950, Luria quitte l'université d'Indiana pour Urbana, siège de l'université de l'Illinois. Ce sont ses activités politiques (il participe en 1948 à la campagne du parti progressiste) qui l'ont disgracié auprès des autorités de l'université et son contrat n'a pas été renouvelé. « C'était une période très intéressante, dit-il, mais relativement difficile. C'était un véritable test d'endurance politique où le seul moyen de durer était de ne pas se laisser intimider ». C'est dans cette université que se fait remarquer Alfred Kinsley, l'entomologiste devenu sexologue. Luria prend beaucoup de plaisir à travailler avec les plus grands scientifiques comme Gio Bertani, Dorothy Fraser, Edwin Lennox et Seymour Lederberg.

En 1952, la question de savoir ce qu'il se passe pendant la phase de multiplication phagique est celle que tout le monde se pose avec le plus d'acuité. Luria et son étudiante, Mary Human, abordent le problème par le biais de la microscopie électronique et de l'observation des masses d'ADN visibles chez les bactéries. C'est au cours d'une de ces observations que Luria manipule une souche bactérienne mutante qui, lorsqu'elle est infectée par un phage, est tuée mais sans produire de phages pour autant. Le tube contenant la souche sensible correspondante lui échappe des mains et se brise. Ne pouvant arrêter la manipulation, il se procure une autre souche bactérienne qui n'est pas

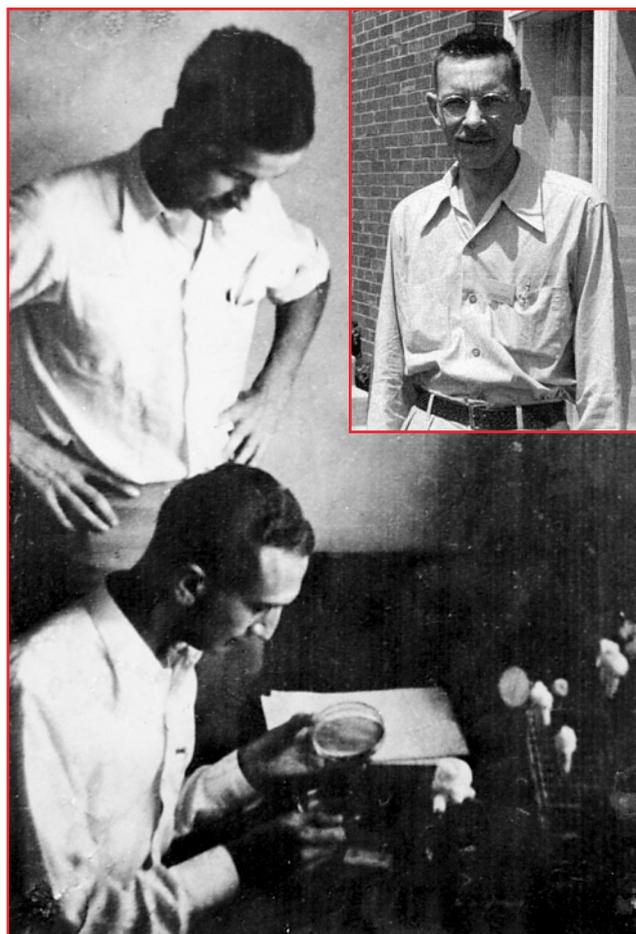
un *Escherichia coli* mais une souche d'une autre espèce, *Shigella*. Un peu naïf, Luria pense que sa manipulation est sauvée. C'est alors qu'il constate que son phage se développe très bien sur cette nouvelle espèce ; il montre alors que la souche d'*E. coli* mutante forme bien des phages et que ces derniers sont incapables de se développer sur la souche initiale mais se développent sur une souche d'une autre espèce. Il vient de mettre en évidence le phénomène de « restriction/modification ». En effet, on a montré par la suite que ce phénomène était dû à l'action d'enzymes bien particulières, les enzymes de restriction. L'ADN du phage qui pénètre dans une bactérie est débité en morceaux (restriction) par une enzyme, à moins qu'il n'ait été marqué auparavant par une autre enzyme de cette bactérie (modification). Ce système impliquant les deux enzymes est spécifique d'espèce. Cette découverte fondamentale est à l'origine des technologies de l'ADN recombinant.

Dans les années 1950 le maccarthysme fait rage. Luria s'engage personnellement dans la défense du directeur de l'université, injustement accusé par ses détracteurs. En 1951, son passeport lui est retiré, ce qui met les autorités universitaires dans l'embarras car il ne peut plus se rendre dans les congrès européens. Il est un des premiers signataires du manifeste contre les tests de l'arme nucléaire.

Dans les années qui suivent la mise en évidence du phénomène de restriction/modification, Luria explore d'autres voies de recherche. En effet, la biologie moléculaire prend de l'expansion en devenant de plus en plus « biochimique » et le travail sur les bactériophages n'occupe plus le rôle central qu'il avait dans les études du gène. En 1956, il collabore avec le Japonais Hisao Uetake. Ce dernier montre que les bactériophages sont capables de transformer les cellules bactériennes et en particulier les complexes polysaccharidiques des bactéries du genre *Salmonella*. Puisque la nouvelle structure de surface permet aux bactéries de mieux survivre, le phage reste présent et convertit définitivement la bactérie dans son nouveau type antigénique.

## VI. - LE PRIX NOBEL

En 1958, Luria passe une année sabbatique au *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), qui lui propose alors un nouveau poste. Cette offre tombe bien car Zella n'a jamais pu enseigner à l'université de l'Illinois à cause d'une mesure népotique interdisant à deux personnes de la même famille de travailler dans la même université. Elle est engagée à l'université de Tufts, où elle réalisera une brillante carrière de psychologue spécialiste de la sexualité humaine. Devant décider, soit de rester dans le Middle West bien-aimé, soit de se rendre dans le Massachusetts, la famille Luria choisit de déménager. Cette décision ne surprend pas les amis du couple. En effet, Luria considère que la carrière de sa femme est tout aussi importante que la sienne et son épouse, professeur à l'université de Tufts, reconnaît que son mari a toujours été un de ses plus fidèles supporters.



Les trois prix Nobel de médecine et physiologie : M. Delbrück (en haut à gauche), S.E. Luria (en bas à gauche) et A. Hershey (en haut à droite).

Au MIT, Luria construit l'un des plus célèbres départements de biologie du monde. Uetake repart au Japon et est remplacé par Takahiro Uchida. Ce dernier travaille avec Phillips Robbins, biochimiste de formation et spécialiste des complexes sucrés des surfaces bactériennes. À eux deux, ils décortiquent toutes les étapes de la synthèse des polysaccharides membranaires complexes. Luria s'intéresse alors de plus en plus aux membranes bactériennes, trouvant là un moyen de s'échapper vers un domaine nouveau, moins fréquenté que celui de la biologie moléculaire, où les recherches et les découvertes se font à une allure vertigineuse. Max Delbrück, lui, s'est déjà réorienté vers les champignons du genre *Phycomyces*.

En 1959, la famille Luria déménage à Lexington près de Boston. L'activité politique de Luria ne s'arrête pas pour autant : il publie dans le *New York Times* un article signé de 60 professeurs d'Harvard et du MIT dénonçant l'invasion de la « Baie des Cochons » à Cuba comme une violation de la morale internationale. Il contribue à faire abandonner le programme des abris personnels par l'administration Kennedy et participe activement à la création d'une association militant contre la guerre au Vietnam.

En 1963, Luria et sa famille s'envolent pour une année à Paris. Il décide de travailler sérieusement sur les coli-

cines, et surtout sur leur action au niveau de la membrane bactérienne. Commençant ses travaux dans le laboratoire de Jacques Monod à l'Institut Pasteur, il montre comment la colicine bloque la fonction de transport des protéines membranaires en détruisant le potentiel électrique existant entre la face interne et la face externe de la membrane bactérienne. Il en profite pour resserrer les liens amicaux qu'il a avec Jacques Monod, en qui il admire le scientifique (ce dernier met alors au point avec François Jacob la théorie de l'opéron), mais aussi le musicien de talent, le grand résistant, l'homme engagé (il intervient directement dans les événements de mai 1968) et le partisan, comme lui, de l'existentialisme. Il en profite aussi pour prendre des cours de sculpture.

En 1966, Luria est élu vice-président de l'ASM (*American Society for Microbiology*), dont il devient président deux ans plus tard. Il milite au sein de cette association contre les armes biologiques. En octobre 1969, il reçoit avec Max Delbrück le prix Luisa Horvitz de l'université de Columbia et, quelques jours après, il apprend qu'il est récompensé par le prix Nobel en compagnie de Max Delbrück et d'Alfred Hershey (à cette époque, ce dernier est le seul à travailler encore sur les bactériophages). Fidèle à son attitude, il donne l'essentiel de ses gains du Nobel à différents mouvements pacifistes.

On remarquera ici que ce prix Nobel récompense comme d'habitude des personnalités jouissant d'une notoriété certaine et reconnue. Nous sommes en 1969 et les principaux travaux de cette équipe datent des années 40-50. Les comités Nobel s'impliquent rarement dans les débats scientifiques. C'est la consécration *a posteriori* telle que T.S. Elliot la décrit : « un ticket pour ses propres funérailles ! ». En fait, ce sont Watson et Crick, déjà nobélisés en 1962, qui ont écrit au comité Nobel pour lui dire combien ils devaient au « Groupe de Phage », Delbrück et Luria étant les principaux pionniers dans le domaine de la biologie moléculaire.

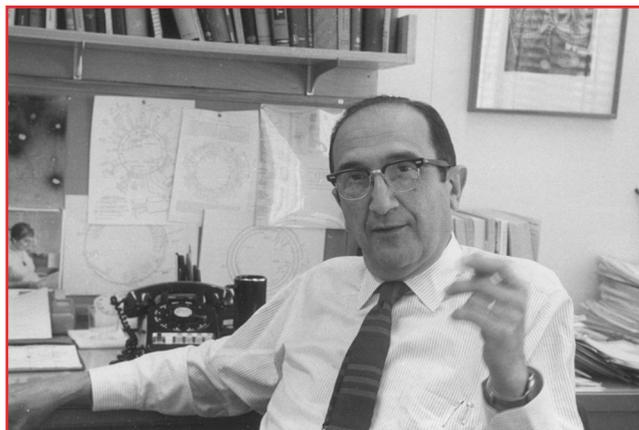
Ironie du sort, le *New York Times* révèle deux jours plus tard que Luria était inscrit sur la liste noire politique du NIH (*National Institutes of Health*) à cause de son activisme politique !

En 1972 Luria crée et organise le centre de recherche du cancer au MIT, et il prend sa retraite en 1985. Il meurt d'une attaque cardiaque chez lui, à Lexington, le 6 février 1991 à l'âge de 78 ans.

## VII. - L'HUMANISTE

La personnalité de l'homme a beaucoup marqué : Jacques Monod dit de lui dans la préface de « La vie, expérience inachevée » :

« (...) Luria est un humaniste, au sens le plus riche du terme. Au *Massachusetts Institute of Technology*, il enseigne, bien entendu, la biologie. Mais en même temps, il y dirige des séminaires sur l'œuvre de Diderot ou celle de Camus (...). La science, à ses yeux, n'est pas



Salvador Luria au MIT en 1969.

seulement une conquête de l'homme ; elle doit être aussi une conquête pour l'homme : l'enrichir, l'éclairer, le grandir et même à ses propres yeux. (...) »

L'homme politique est socialiste. Il demande l'égalité dans le monde économique et les droits de la femme. Il critique sévèrement la politique du gouvernement conservateur. Dans les années 1960, il organise des manifestations pour protester contre l'intervention des États-Unis au Vietnam. C'est aussi un opposant connu à l'intervention des Américains au Nicaragua. Son fils Daniel, chercheur en économie à l'« *United Automobile Workers* » à Detroit, raconte comment son père passait toutes ses soirées au téléphone afin de convaincre ses collègues de soutenir le mouvement pour la paix.

Salvador Luria a toujours cru que son activité politique pouvait être plus importante que son activité scientifique, ou même que son prix Nobel. Sa carrière scientifique et sa croyance dans le socialisme ont toujours été ses lignes directrices, même s'il n'a jamais mélangé les deux : « Mon travail politique n'influence pas mon travail scientifique » disait-il dans sa maison de repos après sa deuxième opération du dos. « Je suis partagé en deux ». Toute sa vie, il a essayé de se tenir à l'abri des projecteurs en croyant aux valeurs telles que « une famille forte et un travail ardu ». Son fils Daniel en a retiré cette leçon : « le travail est important, la famille est importante, mais la politique est encore plus importante ». « C'est le Middle West qui m'a façonné » disait Luria en caressant son chien. « Je suis tellement américanisé que je ne me sens plus réellement ni Juif, ni Italien ».

Gene Brown, directeur du département de biologie du MIT, disait de lui qu'il n'avait jamais cessé de travailler, même après avoir reçu tous les honneurs scientifiques. « Il avait une sorte d'éthique du travail. Ce n'est pas quelque chose que vous perdez, il se mettait au travail tôt le matin pour une journée complète ». Ses collègues et ses amis ont toujours été stupéfaits de son énergie sans fin. La chirurgie du dos qu'il a subie en juillet 1984 l'avait beaucoup fatigué et obligé à rester couché ; même dans ces conditions, il projetait de reprendre ses activités à temps plein au centre du cancer le mois suivant.

Luria cumulaient les responsabilités. Dans les années 1960, au cours d'un dîner avec un couple d'amis, Zella et l'autre femme présente font remarquer que les hommes devraient s'investir un peu plus dans les travaux ménagers. Il rétorque immédiatement qu'aider n'est rien mais qu'il fallait qu'il y ait une égalité dans le couple. Sa femme le prend au mot et lui dit « tu prends août et moi juillet ». C'est ainsi qu'il commença à faire régulièrement les courses et la cuisine. C'est d'ailleurs en nettoyant la vaisselle du déjeuner qu'il apprit qu'il venait d'obtenir le Prix Nobel. Ce comportement choqua bon nombre d'Italiens, qui considéraient qu'il n'était pas assez « macho » pour un homme de science.

« Je ne suis pas mécontent d'avoir eu cette attitude » dit-il alors que l'affection du dos qu'il attribuait à son manque d'exercice physique pendant sa jeunesse, l'empêchait de réaliser ses travaux ménagers. Son épouse avait pu travail-

ler à temps plein pendant 25 ans et il en éprouvait une certaine fierté.

Luria dit lui-même avoir développé ses thèses socialistes lors de son séjour à Paris. Il a été confirmé dans ses convictions à son arrivée à New York en 1940 : « Quand je suis arrivé là-bas, il me fut facile de voir que le New Deal offrait une forme de progressisme socialiste convaincant ».

Son activité politique décline dans les années qui suivent la guerre du Vietnam. Il suit toujours de près les affaires politiques, mais son mal de dos l'empêche de participer aux manifestations et aux « sit-in » comme il le faisait auparavant avec les étudiants du MIT.

Il refuse alors de s'étendre sur son passé préférant vivre « l'éternel présent ». « Ce n'est pas parce que je ne suis pas satisfait de ce que j'ai fait mais je n'ai jamais regardé derrière ».

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### OUVRAGES

- Luria SE. General Virology (1<sup>st</sup> edition), John Wiley & Sons, New-York, 1953.
- Luria SE, Darnell JE. General Virology (2<sup>nd</sup> edition), John Wiley & Sons, New-York, 1967.
- Luria SE, Darnell JE, Baltimore D, Campbell A. General Virology (3<sup>rd</sup> edition), John Wiley & Sons, New-York, 1977.
- Luria SE. A slot machine, a broken test tube: an autobiography, Powell's Books, 1984.

- Luria SE. Life: the unfinished experiment, Scribner, 1973.

- Luria SE, Gould SJ, Singer, S. A view of life, Benjamin/Cummings Publishing, 1981.

### PUBLICATIONS

- Luria SE, Exner FM. The inactivation of bacteriophages by X-rays: influence of the medium. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1941 ; **27** : 370-5.
- Luria SE, Delbrück M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 1942 ; **28** : 491-511.
- Luria SE, Anderson TF. The identification and characterization of bacteriophages with the electron micro-

scope. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1942 ; **28** : 127-30.

- Luria SE, Delbrück M, Anderson TF. Electron microscope studies of bacterial viruses. *Journal of Bacteriology* 1943 ; **64** : 557-69.

- Luria SE. Mutations of bacterial viruses affecting their host ranges. *Genetics* 1945 ; **30** : 84-99.

- Luria SE. Reactivation of irradiated bacteriophage by transfer of self-producing units. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1947 ; **33** : 253-64.

- Luria SE. Host-induced modifications of viruses. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 1953 ; **18** : 237-44.