

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.212

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj93.04.111>

ВІДКРИТТЯ ГЕНЕТИЧНОГО КОНТРОЛЮ СИНТЕЗУ ЕНЗИМІВ І ВІРУСІВ: ЛАУРЕАТИ НОБЕЛІВСЬКОЇ ПРЕМІЇ 1965 р. А. ЛЬВОВ, Ф. ЖАКОБ, Ж. МОНО

О. П. МАТИШЕВСЬКА[✉], В. М. ДАНИЛОВА, С. В. КОМІСАРЕНКО

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;

[✉]e-mail: matysh@yahoo.com

Отримано: 19 квітня 2021; Затверджено: 07 липня 2021

«Єдиним теоретичним продовженням відкриття Вотсона і Кріка стала здогадка Жакоба і Моно про інформаційну РНК та оперон. Правильність обох припущень підтверджено».

*Г. Стент, професор молекулярної біології
Каліфорнійського університету*

Середина минулого сторіччя ознаменувалась низкою визначних подій в галузі молекулярної біології. Достатньо пригадати дійсно революційне відкриття подвійної спіралі ДНК, що могла само-відтворюватись і у такий спосіб здійснювати основну життєву функцію, виділення ензимів синтезу ДНК та синтезування ДНК поза клітиною тощо. Проте питання про регуляцію процесу передачі інформації від ДНК до протеїнів залишалось відкритим. Розроблена трьома французькими вченими (Андре Львов, Франсуа Жакоб та Жак Моно; Нобелівська премія 1965 р.) концепція про механізм регуляції активності генів прокариот визнана одним із блискучих досягнень молекулярної біології, яке стало логічним розвитком досліджень, здійснених генетиками і біохіміками в попередні десятиріччя. Сутність відкриття Львова, Жакоба і Моно – це ідентифікація двох принципово відмінних груп генів – структурних і функціональних – та з'ясування внеску цих груп генів у процес передачі спадкової інформації, про що і йдеться у представленій статті.

Ключові слова: Андре Львов, Франсуа Жакоб, Жак Моно, структурні та функціональні гени, спадкова інформація, молекулярна біологія.

Середина минулого сторіччя знаменувалась низкою визначних подій у галузі молекулярної біології, що передували дослідженням Андре Львова, Франсуа Жакоба та Жака Моно. Це були дійсно революційні відкриття: Вотсоном і Кріком було вперше віднайдену структуру ДНК [1, 2], що могла само-відтворюватись і у такий спосіб здійснювати основну життєву функцію, а Корнбергом було виділено ензими синтезу ДНК та вперше синтезовано ДНК поза клітиною [3]. Проте питан-

ня про регуляцію процесу передачі інформації від ДНК до протеїнів залишалось відкритим. Розроблена трьома французькими вченими концепція про механізм регуляції активності генів прокариот визнана одним із блискучих досягнень молекулярної біології, яке стало логічним розвитком досліджень, здійснених генетиками і біохіміками в попередні десятиріччя.

Коли член Нобелівського комітету з фізіології та медицини Свен Гард представляв лауреатів премії 1965 року [4], то вказав на цікаву

деталь: один з лауреатів уособлював мікробіологію (А. Львов), другий – клітинну біологію (Ф. Жакоб), а третій – біохімію (Ж. Моно). Лише за плідного поєднання зусиль представників різних біологічних напрямів вдалося відповісти на важливе питання, яке упродовж багатьох років залишалось невіршеним – як клітини, що мають однаковий набір генів, «вмикають» їх по-різному. Якщо коротко охарактеризувати сутність відкриття Львова, Жакоба і Моно, то це ідентифікація двох принципово відмінних груп генів – *структурних* і *функціональних* та з'ясування внеску цих груп генів у процес передачі спадкової інформації.

Нижче ми коротко представляємо біографічні дані про творчу діяльність кожного з цих трьох непересічних особистостей, яких доля звела під один дах знаменитого Інститута Пастера в Парижі.



Андре Львов (1902– 994)

Андре Мішель Львов (фр. *André Michel Lwoff*) народився 8 травня 1902 р. у селищі Енелле-Шато (департамент Ал'є, Франція) в інтелігентній єврейській родині російського походження [5]. Його дідусь і бабуся з материнського боку були засновниками системи дошкільного виховання в Росії. Можна стверджувати, що зовнішність його матері, скульптора *Марії Львової* (Марії Симонович), набагато знайоміша, ніж зовнішність самого Андре Львова, адже саме Марію зобразив її двоюрідний брат, художник *Валентин Серов* на відомій картині «Дівчина,

освітлена сонцем». Батько вченого, *Соломон Львов*, був народовольцем, а після еміграції до Франції працював психіатром та був головним лікарем психіатричної лікарні під Парижем. Він часто брав юного Андре із собою на вранішні огляди хворих та хотів, щоб той присвятив себе практичній медицині. Проте син більше цікавився фундаментальною мікробіологією, особливо після того, як друг його батька Ілля Мечников показав йому, як виглядає під мікроскопом тифозна паличка *Salmonella typhi*. В 17 років Андре вступив до Сорбонни, обравши медико-біологічний напрям, а вже у 19 років став асистентом видатного мікробіолога Едуарда Шатона (фр. *Edouard Chatton*) в Інституті Пастера. Їхня спільна робота (і дружба) триватиме 17 років до самої смерті Шатона у 1940-му році [6].

У 1927 р. Львов отримав медичний ступінь у Паризькому університеті, а в 1929 р. був призначений завідувачем лабораторії Інституту Пастера. У 1932 р. він отримав ступінь доктора філософії в Паризькому університеті. Його перші дослідження стосувались морфогенезу та циклу розвитку паразитичних інфузорій і живлення найпростіших одноклітинних організмів. Завдяки гранту від Рокфеллерівського фонду (що його отримували багато хто з майбутніх Нобелівських лауреатів того часу), Львов зміг упродовж 1933-го року проводити дослідження в лабораторії Нобелівського лауреата *Отто Мейєргофа* [7] в Інституті медичних досліджень у Гейдельберзі. У 1936 р. за іншим грантом того самого фонду він працював у лабораторії *Девіда Кейліна* в Кембріджі.

Після повернення у Париж в 1938 р. Львов був призначений завідувачем відділу фізіології мікроорганізмів в Інституті Пастера; того ж року він став деканом факультету. Спочатку вчений займався чистою мікробіологією, зокрема, виявив характерні особливості невірно класифікованого раніше роду бактерій та дав йому нову назву *Moraxella*. Один із видів бактерій цього роду був названий на його честь – *Moraxella lwoffii*.

Попереду була плідна співпраця у стінах Пастерівського інституту з Жаком Моно і Франсуа Жакобом та видатні відкриття у новому напрямі біологічних досліджень – *молекулярній генетиці мікроорганізмів*.



Жак Моно (1910–1976)

Жак Люсьєн Моно́ (фр. *Jacques Lucien Monod*) народився 9 лютого 1910 року в Парижі. Його батько *Люсьєн Моно* був відомим художником, гравером, що було незвичним покликанням для родини гугенотів, в якій переважали лікарі, служителі Церкви та державні службовці. Батько був знавцем мистецтва, інтелектуалом та надзвичайно ерудованою людиною, читав Дарвіна та був його шанувальником, що вплинуло на зацікавлення Жака біологією. Його матір *Шарлотта Тодд* (Мак Грегор) була американкою шотландського походження, що знову було дещо незвично, враховуючи французьку буржуазну традицію наприкінці XIX століття [8].

У 1917 р. сім'я переїхала на південь Франції, де Жак провів більшу частину свого життя, через що називав себе «провінціалом». Після закінчення навчання в Канському ліцеї у 1928 р. він вступив до університету Сорбонни на факультет природничих наук. Серед тих, хто допоміг йому у виборі правильного наукового напрямку та прищепив любов до мікробіології і генетики був викладач мікробіології Андре Львов, який стане його другом і колегою [8].

Жак Моно починає працювати в Інституті Пастера з 1936 року, коли звільнилась посада директора лабораторії на факультеті, який очолював Андре Львов. Тут він проводить експерименти з *E. coli*. На початку 1940 р. йому вдається виявити дивний і цікавий феномен: бактерія *E. coli* була здатна використовувати для живлення два різні вуглеводи, проте криві динаміки росту колоній бактерії виявились різними залежно від того, який з вуглеводів додавали до поживного середовища.

Андре Львов припустив, що його учневі вдалося відкрити важливий механізм адаптації: бактерія може синтезувати обидва ензими, необхідні для розщеплення обох вуглеводів як субстратів живлення; але якщо в середовищі наявний лише один із вуглеводів, то синтезується ензим саме його перетворення, а синтез ензиму перетворення іншого вуглеводу пригнічується, якщо ж у середовищі з'являється другий вуглевод, то все відбувається навпаки.

Під час Другої світової війни Андре Львов був єдиним з трьох майбутніх Нобелівських лауреатів, хто не брав участі у військових діях, а продовжував працювати в інституті Пастера і в 40-х роках. Проте дослідження Жака Моно з початком війни були перервані. Під час окупації Франції Німеччиною Моно брав активну участь у русі Опору. Він був заарештований гестапо, але спромігся втекти. Йому було заради чого жити, адже йому не терпілося продовжити розпочаті до війни дослідження і на нього чекала дружина *Одетт Брюль*, майбутня кураторка Музею Гіме (фр. *Musée Guimet*) у Парижі [8].

По закінченні війни Моно розшукав свою сім'ю і повернувся до роботи в Інституті Пастера і до відкритого ним раніше феномену. Логічними видавалися два припущення: ензим, що перетворює один з вуглеводів, є пригніченим, але у разі усунення цього пригнічення ензим активується; або ж пригнічується ген, що кодує потрібний ензим, а у разі усунення пригнічення цього гену розпочинається синтез ензиму. Стало зрозумілим, що вирішення цієї проблеми потребує генетичних підходів та обрання *перспективних об'єктів досліджень* [9].

Наприкінці 40-х років Андре Львов зосередився на дослідженні генетики бактерій і вірусів. На той час перше покоління вірусологів вже встановило життєвий цикл бактеріофагів – вірусних частинок, що складаються з власної внутрішньої ДНК та зовнішньої протеїнової оболонки. Бактеріофаг проникає у бактеріальну клітину, а після латентної фази розмножується та спричиняє загибель бактеріальної клітини через її лізис. Бактерії, вражені бактеріофагом, назвали *лізогенними*, а процес руйнування клітини – *лізогенією* [10]. Львов розпочав вивчення лізогенних бактерій та процесу лізогенії. Він прослідкував за діленням однієї лізогенної бактерії упродовж 19 поколінь і продемонстрував, що фактор лізогенності успадковується. Вчений

встановив, що бактеріофаг вбудовує свій генетичний матеріал у геном бактерії і в такий спосіб розмножується разом з бактеріальною клітиною, перебуваючи в неактивному стані. Львов виявив відмінності між частинками інфекційних і неінфекційних бактеріофагів і для позначення останніх ввів термін *профаг* (сьогодні нам відомо, що *стадію профага має вірус імунodefіциту людини*).

Ці результати досліджень А. Львова довели, що бактерії і віруси можуть бути корисними об'єктами для дослідження механізмів генетичної регуляції.

Із 1950 р. в Інституті Пастера починає працювати Франсуа Жакоб як учень Андре Львова. Результати дослідження лізогенних бактерій та профагів стали основою його докторської дисертації, яку він захистив у Паризькому університеті в 1954 р.

У 1953 р. Жак Моно стає керівником відділу клітинної біології в Інституті Пастера. Разом із новим колаборатором Ф. Жакобом він розпочинає вивчення генетичних механізмів у бактерій, Френсіс Крік (той самий) [1, 2] назвав спільні дослідження цих вчених «великим співробітництвом».



Франсуа Жакоб (1920–2013)

Франсуа Жакоб (фр. *François Jacob*) народився 17 червня 1920 року в Нансі, Франція, в єврейській родині. Його батько, *Сімон Жакоб*, займався торгівлею, мати *Тереза* (Форанк) – домогосподарством, а ось дід по материнській лінії був першим євреєм-генералом у французькій армії. У віці семи років Франсуа вступив до лицю Карно. Він був обдарованим учнем, цікавився

фізикою і математикою, проте після закінчення лицю обрав медичну галузь і вступив до університету Сорбонни в Парижі на медичний факультет з наміром стати хірургом. Початок Другої світової війни перервав його навчання. У 1940 р. Жакоб залишає Париж та приєднується до очолюваного Шарлем де Голлем антифашистського визвольного руху «Вільна Франція». Згодом він долучається до військових дій, спочатку в Північній Африці у військах де Голля як офіцер санітарного загону, а потім в Нормандії у складі танкової дивізії Сполучених Штатів. У 1944 році, під час висадки військ союзників у Нормандії, Жакоб був декілька разів тяжко поранений. Про кар'єру хірурга довелося забути, спроби знайти у післявоєнний час роботу на різних посадах у медичній сфері його не задовольнили. Свій настрій у цей тяжкий для нього період Жакоб передав у написаному по війні автопортреті [11].



Автопортрет Ф. Жакоба (можливий альтернативний варіант життя після отриманих ним на війні поранень)

У 1947 р. Жакоб закінчує навчання у Паризькому університеті. Він вирішує присвятити себе біологічній науці і з 1950 року починає працювати в Інституті Пастера.

Франсуа Жакоб, згадуючи початок роботи під керівництвом Андре Львова в Інституті Пастера, свою Нобелівську лекцію розпочав такими словами «Якщо я знаходжусь сьогодні тут, поділяючи з Андре Львовим і Жаком Моно цю велику честь, то це тому, що ... мені пощастило прибути у потрібне місце у потрібний час.

У потрібне місце, тому що там, на горщиках Інституту Пастера в атмосфері ентузіазму, нонконформізму і дружби зароджувалась нова дисципліна. У потрібний час, тому що тоді біологія вирувала активністю, змінювала образ мислення, відкривала в мікроорганізмах новий і простий матеріал та поєднувалась із фізикою і хімією...». [12].

50-60-ті роки ці вчені присвятили вивченню генетичних механізмів регуляції метаболічних перетворень у бактерій. Саме Моно та Жакоб зуміли передбачити та довести існування інформаційних (як говорили раніше), або матричних (як говорять тепер) РНК, що переносять інформацію від ДНК на рибосоми.

Вже в 1940-х було з'ясовано, що, хоча носіями спадкової інформації є гени, які містяться в ДНК, активний синтез протеїнів відбувається не там, де багато ДНК, а там, де багато РНК. Через це було зроблено припущення, що РНК – це посередник, який поєднує ДНК та синтез протеїну. Проте більша частина РНК у клітині припадає на рибосомну РНК, нуклеотидний склад якої не є тотожним такому в ДНК, тому рибосомна РНК не підходить на роль матриці для синтезу закодованих у ДНК протеїнів. У 1955 році вчені Е. Волкін та Л. Астрахан, про що йдеться в роботі Джеймса Вотсона [13], показали, що у зараженій фагом бактеріальній клітині починається синтез нової РНК, нуклеотидний склад якої є тотожним складу фагової ДНК. Вміст такої РНК є низьким і вона швидко розпадається. Припускалося, що саме ця РНК слугує матрицею для синтезу протеїнів, проте доказів цього бракувало. Слід було відокремити цю недовговічну РНК та перевірити, чи кодує вона протеїни і які саме – бактеріальні чи фагові? У 1961 році це незалежно зробили Франсуа Жакоб та ще декілька груп дослідників. Як і очікувалось, ця РНК кодувала протеїни бактеріофага, працюючи на рибосомах, що їх бактерія мала до зараження. Після цього і з'явився термін «інформаційна» РНК, а уявлення про її роль у біосинтезі протеїнів остаточно затвердилось у науці.

Револьюційним відкриттям Львова, Жакоба і Моно було виявлення у структурі ДНК двох різновидів генів – структурних та регуляторних (функціональних). Гени, названі структурними, відповідають за передачу генетичної інформації та керують синтезом протеїнів, тоді як регуляторні гени взаємодіють зі структурними та регулюють перебіг біохімічних процесів у клітині.

Вчені встановили, що у складі вбудованого в ДНК бактерії генетичного матеріалу бактеріофага містяться як структурні, так і регуляторні гени, які сприймаються бактерією як власні. На неінфекційній стадії (стадії профага) структурні гени вірусу, що відповідають за його розмноження (реплікацію), пригнічені регуляторним геном. Львову вдалося вперше продемонструвати, що ультрафіолетове випромінювання може спричинити активацію структурного гена, відповідального за реплікацію вірусу, що й призводить до його розмноження та до руйнування бактеріальної клітини. Це відкриття уможливило використання явища лізогенії в молекулярному аналізі та було окремо відзначено нобелівським комітетом під час нагородження Андре Львова премією [14].

1961-й рік увійшов в історію не лише як рік початку космічної ери. Він ознаменувався також подією, яка наблизила нас до вирішення найважливішого біологічного питання – про механізм синтезу протеїнів. Саме того року Франсуа Жакоб і Жак Моно висунули гіпотезу, яка ґрунтувалась на перенесенні генетичної інформації за участю інформаційної РНК та зрештою дала відповідь на питання про те, як у бактеріальній клітині здійснюється генетична регуляція синтезу протеїнів [15].

Вчені здійснили дуже красиве фундаментальне дослідження, яке пояснювало, як саме в бактеріальній клітині кишкової палички *E. coli* вмикається (і вимикається) синтез ензимів у разі появи в живильному середовищі нового харчового субстрату. Ця бактерія добре росла на середовищі, що містило глюкозу, проте могла рости і на середовищі, що містило дисахарид – лактозу. В останньому разі бактерія починала синтезувати декілька нових ензимів, зокрема β -галактозидазу, яка розщеплювала лактозу на глюкозу та галактозу, а також ензими, що перетворювали галактозу на глюкозу, яка легко засвоювалась. Вчені використали бактеріальні клітини зі сконцентрованими в різних ділянках кільцевої бактеріальної ДНК мутаціями, що порушували утилізацію лактози. Завдяки цим експериментам Жакоб і Моно вперше продемонстрували індукцію структурних генів, що кодують ензими, необхідні для перетворення лактози в бактеріальній клітині та ввели в генетику нові поняття: оперон, ген-оператор, ген-регулятор [15].

Нижче подано розшифровану Жакобом і Моно схему бактеріального лактозного оперона (*lac-оперона*) як приклад оперонної організації геному прокаріотів.

До складу оперона входять група структурних генів та регуляторні елементи. Структурні гени тісно зчеплені один з одним, на них синтезується одна спільна молекула мРНК, яка потім розщеплюється на кілька мРНК, що відповідають окремим генам. У разі з лактозним опероном структурні гени відповідають за синтез ензимів катаболізму лактози. Регуляторними елементами (не плутати з геном-регулятором) оперона є: промотор-ділянка зв'язування РНК-полімерази; оператор – ділянка зв'язування регуляторного протеїна, термінатор – ділянка в кінці оперона, що сигналізує про припинення транскрипції. Транскрипція структурних генів у складі оперона йде зі спільного промотора і регулюється одним геном-оператором.

Поруч з опероном або на відстані від нього розташовується самостійний ген-регулятор. Цей ген відповідає за синтез регуляторних протеїнів, що бувають двох типів – репресори та активатори. Протеїн-репресор має два центри зв'язування – один для оператора, інший для індуктора (ефектора). Приєднуючись до оператора, протеїн-репресор перешкоджає зв'язуванню

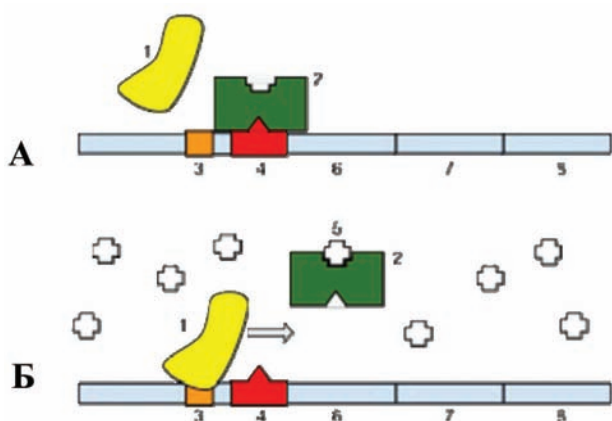


Схема організації лактозного оперона: 1 – РНК-полімераза; 2 – протеїн-репресор; 3 – промотор; 4 – оператор; 5 – лактоза (ефектор); 6, 7, 8 – три структурні гени, що кодують ензими катаболізму лактози. А – мРНК не синтезується; Б – лактоза взаємодіє з репресором, промотор стає доступним, тому РНК-полімераза синтезує мРНК [15]

РНК-полімерази та транскрипції структурних генів. У цьому разі ензими катаболізму лактози не синтезуються. На роботу протеїна-репресора може впливати індуктор, роль якого у разі функціонування лактозного оперона виконує лактоза. Якщо в середовище замість глюкози додати лактозу, то відбувається її зв'язування з репресором, структурний стан репресора змінюється і він втрачає здатність взаємодіяти з оператором. При цьому РНК-полімераза може зв'язатись із промотором, внаслідок чого розпочинається транскрипція структурних генів, що кодують синтез ензимів, необхідних для перетворення лактози. Отже, якщо в середовищі вирощування *E. coli* одночасно присутні глюкоза і лактоза, то першою буде використана глюкоза. Транскрипція генів лактозного оперона почнеться тоді, коли вміст глюкози в середовищі вичерпається і голодна бактерія знайде як поживну сполуку лактозу, що буде перетворюватись ензимами, закодованими в генах лактозного оперона.

Саме за ці разом зроблені роботи А. Львов, Ж. Моно і Ф. Жакоб були удостоєні Нобелівської премії з фізіології і медицини 1965 року з формулюванням Нобелівського комітету: «за відкриття генетичного контролю синтезу ензимів та вірусів (for their discoveries concerning genetic control of enzyme and virus synthesis)» [14].

До речі, А. Львов та його колеги з Пастерівського інституту були прибічниками вірусної теорії канцерогенезу – утворення ракових пухлин. Вони вважали, що вірусні частинки існують у людських клітинах у латентному стані (подібному до неактивної стадії профага в бактеріальних клітинах), а різноманітні фактори можуть виконувати роль індукторів активації їх канцерогенних властивостей.

На нобелівському банкеті Андре Львов вразив всіх своєю промовою [16]. Фактично це була не промова, а притча, що порівнює науку з вірою, вчених – з її адептами, а нобелівських лауреатів – з мучениками, принесеними в жертву славі. Йї насправді, мало хто з учених-лауреатів у своїй банкетній промові цитував Спінозу, Христиппа й Монтеня, а в самому кінці промови ще й приніс перед Його Величністю і «тінню Альфреда Нобеля» клятву Альбера Камю, який стояв на цьому самому місці вісім років тому, а в 1960 році трагічно загинув в автокатастрофі.

А. Львов через три роки після отримання Нобелівської премії покинув Пастерівський Ін-

ститут і з 1968 до 1972 р. був директором Національного інституту дослідження раку у Війжюіфе неподалік від Парижа. Із 1962 до 1971 р. він був президентом Міжнародної асоціації мікробіологів, а у 1970 р. – президентом Французького руху з планування сім'ї. Вченому було присуджено почесні ступені низки університетів: Чиказького, Оксфордського, Глазго, Лувені.

У 1979 році померла дружина Андре Льова *Маргерит Бурдале* (фр. Marguerite Lwoff), з якою він познайомився у Пастерівському інституті, одружився у 1925 р. і разом з нею проводив подальші дослідження.

Андре Львов прожив довге життя, перетнувши 92-річний рубіж. Він помер 30 вересня 1994 року в Парижі. У біографічній статті про нього справедливо написали: «Зник один з найвеличніших представників французької науки» [17].

Жак Моно у 1954 р. став деканом факультету клітинної біохімії в Пастерівському Інституті, у 1959 році – професором хімії метаболізму в університеті Сорбонни. У 1967 році він отримав посаду професора у Колеж де Франс. У 1971 році Ж. Моно стає директором Пастерівського Інституту.

Ось два відгуки про нього від великих сучасників. «Моно був чудовим експериментатором. Його бездоганна дедуктивна логіка забезпечувала строгість і точність висновків. Схильність до критичного аналізу ніколи не заважала роботі його уяві та оригінальності мислення» – говорив Андре Львов [18].

«Моно притягував своєю інтелігентністю, проникливістю і глибиною інтересів. Завжди мужній, він поєднував галантні манери і уїдливу мову з глибокими моральними принципами, які були домінуючими серед тих понять, які він вважав фундаментальними» – говорив Френсіс Крік [19].

Моно написав багато книг і статей, займався філософією науки. У 1970 р. вийшла його книга «*Le hasard et la nécessité*» («Випадковість і необхідність») [20], в якій він описав природу біохімічних процесів у клітині та висловив думку, що походження життя і процес еволюції є результатом випадковості.

Жак Моно цікавився усіма аспектами мистецтва і наук, його улюбленими розвагами були музика та вітрильний спорт.

У 1972 р. померла дружина Ж. Моно – *Одетта Моно-Бруль* (фр. Odette Bruhl), з якою він одружився у 1938 р. Вона була відомим археологом і сходознавцем з бездоганним смаком та привнесла до шлюбу з Моно культуру, яка доповнювала його власну. У сім'ї народилось двоє синів-близнюків, Олів'є та Філіп. Хоча батько не наполягав, щоб вони, як і він, стали людьми науки, обоє обрали саме такий шлях – один став геологом, другий – фізиком.

Моно прожив не дуже багато – усього 66 років; чотири останні роки він провів в очікуванні смерті від лейкемії. Його останніми словами були «*Je cherche a comprendre...*» («Я намагаюсь зрозуміти...»). Це було тим, що він робив усе життя. Жак Моно помер у 1976 р. і похований на кладовищі Гран-Жас у Каннах на Лазурному узбережжі.

Франсуа Жакоб після отримання Нобелівської премії прожив найдовше з усієї трійці – майже півстоліття і встиг зробити дуже багато.

Починаючи з 1963 р., він зосередив увагу на генетичному аналізі механізмів клітинного ділення і разом з Сіднеєм Бренером висунув гіпотезу про «реплікон» як найменший, здатний до самовідтворення, генетичний елемент, що сприяло розумінню механізмів ділення в бактерій. У 1970 р. він перейшов від дослідження бактерій і бактеріофагів до вивчення генетичних властивостей клітин ссавців. У тому ж році він написав книгу «*La logique du vivant, une Histoire de l'Hérédité*» («Логіка живого, історія спадковості») [21], в якій простежив етапи дослідження живих організмів, починаючи з XVI століття і до виникнення молекулярної біології.

Від 1982 до 1988 року Франсуа Жакоб був головою правління Інституту Пастера. Останні десятиліття свого життя вчений присвятив дослідженню ранньої стадії розвитку мишачого ембріона на моделі мишачої *тератокарциноми* та аналізу регуляторних механізмів розвитку і диференціації ембріона.

Майже до кінця свого життя Ф. Жакоб обіймав посаду канцлера Ордена Визволення – братства тих, хто боровся за свободу Франції. Серед його військових нагород – Великий хрест ордена Почесного легіону, орден Визволення, Військовий хрест із пальмовою гілкою.

У 1992 році вчений підписав знаменитий маніфест «*Попередження людству*», у якому говорилось про загрози життю на Землі та про необхідність змін в управлінні життям.

Франсуа Жакоб був одружений (з 1947 р.) із піаністкою Ліз Блох (фр. *Lysiane Bloch*). В сім'ї було четверо дітей, з яких троє старших визначились з професією – син П'єр став філософом, син Лорен – біологом, дочка Оділь – видавцем.

Ф. Жакоб – почесний доктор Чиказького університету, член Данської королівської академії літератури і наук, Американської академії наук і мистецтв, Національної академії наук США, Лондонського та Бельгійського королівських товариств.

Жакоб був одним з тих людей, яких зараз вже майже немає – обпалених війною, загартованих допитливістю, відданих науці. Вчений помер 19 квітня 2013 р. в Парижі.

Насамкінець знову повернемося до церемонії вручення Нобелівської премії з фізіології і медицини за 1965 рік і знову процитуємо Свена Гарда, з якого ми й почали нашу розповідь: «...Ми виправдано відчуваємо велике захоплення досягненнями в галузі електроніки, зокрема, мініатюризацією з метою зменшення розмірів компонентів та зменшення ваги і обсягу апаратури, які сприяли швидкому розвитку космічної науки. Однак ми повинні мати на увазі, що мільйони років тому природа удосконалила системи, які далеко перевершують все те, що винахідливий геній людини був здатний досягнути досі. Одна жива клітина розміром у кілька тисячних часток міліметра містить сотні тисяч хімічних контурів управління, точно узгоджених і функціонально безпомилкових. Навряд чи можна поліпшити мініатюризацію ще більше, адже ми маємо тут справу з рівнем, де компонентами є поодинокі молекули. Так у представленні лауреатів Нобелівський комітет визнав, що він нагороджує трьох видатних вчених не тільки за механізми регуляції активності генів, і навіть не за відкриття механізмів самої трансляції інформації від гена до білка. Ця трійця фактично створила саму молекулярну біологію» [4].

THE DISCOVERY OF GENETIC CONTROL OF ENZYME AND VIRUS SYNTHESIS: 1965 NOBEL PRIZE LAUREATES ANDRÉ LWOFF, FRANÇOIS JACOB, JACQUES MONOD

O. P. Matyshevska[✉], V. M. Danilova,
S. V. Komisarenko

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
[✉]e-mail: matysh@yahoo.com

“Only one great theoretical extension of Watson and Crick central dogma was made: François Jacob and Jacques Monod's idea of the messenger RNA and of the operon. The validity of both assumptions has been proved.”

G. Stent, Professor of Molecular
Biology at the University of California

The middle of the 20th century was marked by a number of significant events in molecular biology, among which the groundbreaking discovery of the double helix of DNA, which could self-replicate and thus perform the main life function; the isolation of enzymes for DNA synthesis, and DNA synthesis outside the cell, to name but a few. However, the question of how the information transmission from DNA to proteins is regulated remained open. The concept of the mechanism of regulation of prokaryotic gene activity developed by three French scientists (André Lwoff, François Jacob, Jacques Monod; Nobel Prize 1965), which was a logical outcome of the research in genetics and biochemistry over the previous decades, is recognized to be one of the remarkable achievements in molecular biology. This article describes the essence of the discovery of Lwoff, Jacob and Mono that is the identification of two different groups of genes - structural and functional - and the role that these genes perform in the transmission of genetic information.

Key words: André Lwoff, François Jacob, Jacques Monod, structural and functional genes, genetic information, molecular biology.

References

1. Danylova TV, Komisarenko SV. Standing on the shoulders of giants: James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin and the birth of molecular biology. *Ukr Biochem J.* 2020; 92(4): 154-165.
2. Matyshevska OP, Danilova VM, Komisarenko SV. The discovery of the DNA double helix, or the revolution that ushered in the era of molecular biology (Nobel Prize 1962). *Ukr Biochem J.* 2020; 92(6): 183-198.
3. Matyshevska OP, Danilova VM, Komisarenko SV. The discovery of the mechanisms of biological synthesis of nucleic acids: 1959 Nobel laureates S. Ochoa and A. Kornberg. *Ukr Biochem J.* 2021; 93(1): 129-138.
4. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1965/ceremony-speech/>
5. André Lwoff. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki>
6. André Lwoff. Biographical. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1965/lwoff/biographical/>
7. Danilova VM, Vynogradova RP, Komisarenko SV. The contribution of the Nobel Prize laureates to the development of dynamic biochemistry and bioenergetics. E. Buchner, A. Kossel, R. Willstätter, O. Meyerhof, A. Hill, O. Warburg, A. Szent-Györgyi. *Ukr Biochem J.* 2019; 91(1): 108-126.
8. Jacques Monod – Biographical. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2021. Wed. 24 Feb 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1965/monod/biographical/>
9. Jacques Monod. Regime of access : https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1965/monod-lecture.pdf
10. Lysogenia. Pharmaceutical encyclopedia. Regime of access : <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>.
11. Jacob François. The statue within: an autobiography. Basic books, New York, 1988.
12. François Jacob. Regime of access : https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1965/jacob-lecture.pdf
13. Watson JD. Role of RNA in the synthesis of proteins. *Biofizika.* 1963; 8: 401-416. (In Russian).
14. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1965/summary/>.
15. Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol.* 1961; 3(3): 318-356.
16. André Lwoff. Interaction among Virus, Cell, and Organism. Nobel Lecture, December 11, 1965.
17. Nobel laureates: André Lwoff. Regime of access : <https://indicator.ru/biology/nobelevskie-laureaty-andre-lvov.htm>.
18. Jacques Lucien Monod, 9 February 1910 - 31 May 1976. *Biogr Mem Fellows R Soc.* 1977; 3: 384-412.
19. Jacques Monod. Nobel Prize in Medicine 1965. Regime of access : <http://www.nobeliat.ru/laureat.php?id=312>
20. Jacques Monod. Le hasard et la nécessité. Paris, Editions du Seuil, 1970.
21. Jacob François. La logique du vivant. Une histoire de l'hérédité. Paris, Éd. Gallimard, 1970.