



Rendiconti

Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL.

Memorie di Scienze Fisiche e Naturali

98° (1979-80), Vol. IV, fasc. 4, pagg. 27-40.

DANIEL BOVET (*)

Ernst Boris Chain

(1906-1979)

In un radioso pomeriggio dell'autunno romano, il 20 ottobre 1948, una coppia ancora giovane — lui la quarantina, lei molto di meno — fermava la sua Austin scura dinanzi all'ingresso monumentale di travertino dell'Istituto Superiore di Sanità in Viale della Regina Margherita. Traversata la hall si dirigevano al primo piano nello studio del Capo dei Laboratori di Chimica che era anche quello del Direttore dell'Istituto.

Il Prof. Domenico Marotta, un istante forse perduto in un sogno, evocava in quel momento — come ci ha poi spesso raccontato — i tormentosi dieci anni trascorsi per l'Istituto nella tragedia più grande traversata dal nostro paese. Per una specie di giustizia immanente, l'arrivo del giovane Premio Nobel di Oxford veniva a riallacciare il filo brutalmente spezzato dieci anni prima, quando Enrico Fermi aveva definitivamente lasciato l'Italia. La Repubblica Italiana aveva dieci mesi appena, le rovine si accumulavano ovunque eppure lo spirito di ricostruzione animava uomini e cose.

Il Capo del Personale, le segretarie, gli uscieri si avvicendavano intorno ai nuovi venuti. Tutto era stato predisposto, le camere per le prime settimane riservate all'Hotel Victoria di Via Campania, ogni formalità amministrativa risolta, un certo numero di appartamenti liberi da visitare per un'installazione definitiva.

Il nuovo arrivato trepidava: non voleva lasciarsi fermare dal tradizionale caffè di benvenuto, da nessuna altra considerazione ma andare a vedere i laboratori a lui destinati. In pochi minuti il gruppo di cui faceva parte, aveva raggiunto il quarto piano, nei nuovi reparti sopraelevati dove, nei locali ancora freschi di muratura, giacevano innumerevoli casse di materiale di laboratorio di provenienza diversa.

(*) Accademico dei XL.

(**) Commemorazione tenuta nella Seduta inaugurale dell'Anno Accademico dell'Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL - Roma, 11 gennaio 1980.

Sul frontespizio dell'ingresso che aveva attraversato era inciso il motto di Bacon « *Scientia est potentia* ». Dalle finestre del suo studio che dava sui dolci orizzonti dei colli albani si vedevano anche i terreni incolti e dove sarebbe sorto dopo pochi anni il giocattolo dei suoi sogni, quel laboratorio a scala industriale per la fabbricazione degli antibiotici. Sotto il simbolo del « *foco a rota di carboni accesi* » del 1644 che ornava la copertina dei Rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità, accanto al nome del suo direttore Domenico Marotta e dei Capi dei Laboratori, M. Pantaleoni, A. Galamini, D. Bover, R. Maggiore-Vergano, A. Misiroli, G. C. Trabacchi, E. Vacino, si aggiungerebbe ormai quello di Ernst Boris Chain, F.R.S., incaricato dei Corsi di Biochimica (1949) poi Capo del Centro di Chimica Microbiologica (1951).

L'arrivo di Chain a Roma era stato naturalmente preceduto da incontri e da trattative.

Personalmente, con Federico Nitri e con mia moglie, lo avevamo conosciuto nell'immediato dopo guerra, nel corso di una sua visita all'Istitut Pasteur che aveva rappresentato un avvenimento. Egli sapeva che Nitri, avute le prime succinte notizie sull'azione della penicillina, era riuscito a coltivare il ceppo che si trovava nella collezione dell'Istitut Pasteur ed aveva così ottenuto i primi campioni dell'antibiotico in Francia che servirono alle truppe di liberazione. Con noi aveva in comune l'interesse per i meccanismi d'azione dei veleni di serpenti, ai quali il nostro maestro E. Fourneau aveva portato un contributo rilevante, e quello per le nostre prime ricerche sugli antistaminici di sintesi, allora iniziate, e che lo appassionavano anche per il suo temperamento di asmatico. Da allora, per lo smalto della sua personalità indimenticabile, erano state poste le premesse di un'amicizia che doveva poi sempre più rafforzarsi nel tempo.

Nella primavera del 1947, invitato dalla Società Chimica Italiana, Chain era venuto per la prima volta in Italia ed era entrato in contatto con il Prof. Marotta quando, il 4 e il 5 marzo, aveva tenuto nell'Istituto Superiore di Sanità, due brillanti lezioni sulla penicillina.

Nell'estate seguente, i primi Congressi internazionali del dopo guerra, quello di Fisiologia ad Oxford e quello di Chimica a Londra, avevano dato luogo a nuovi e decisivi incontri.

Ricordo con precisione quando ci vedemmo ad Oxford in quei giorni dove H. W. Florey, accogliendo il Prof. Marotta, e Chain, ci fece visitare un laboratorio ormai quasi storico. E ricordo l'appartamento, discreto ed elegante, che il Prof. Marotta aveva riservato in St. James Square, a pochi passi da Buckingham Palace, il salotto nel quale si svolsero conversazioni e trattative importanti con i maggiori partecipanti di quei congressi.

Sei mesi prima della venuta definitiva di Chain in Italia vi era stata nell'Istituto la posa della prima pietra della Fabbrica di penicillina il 12 febbraio 1948. Alla cerimonia presero parte l'On. A. De Gasperi, l'allora Alto Commissario per la Sanità On. Persotti e l'ambasciatore degli Stati Uniti, James Clement Dunn. Come ebbe a ricordarlo il Prof. Marotta, la realizzazione del progetto si era resa possibile grazie all'aiuto del governo statunitense che, tramite l'UNRRA, aveva

fornito i macchinari e contribuì con il governo italiano alle spese di installazione.

« Per una fortunata coincidenza » come disse il Prof. Marotta, il Prof. Chain era anch'egli presente. È in quest'occasione che furono presi gli ultimi accordi per la sua venuta definitiva in Istituto.

Ma chi era Ernst Boris Chain, lo scienziato inglese che l'Istituto Superiore di Sanità aveva deciso di chiamare a Roma per affidargli un così importante compito?

Diamo la parola a lui stesso, nella breve nota biografica che ha redatto per l'Annuario generale dell'Accademia dei XL:

« Ernst Boris Chain, nato a Berlino nel 1906. Studiò chimica e fisiologia « nell'Università Friedrich-Wilhelm di Berlino dove si laureò in chimica nel 1930. « I suoi interessi si rivolgono già agli aspetti biologici della chimica. Dal 1930 al « 1933 compì delle ricerche sugli enzimi lipolitici nel laboratorio del chimico-fisiologo P. Rona nell'Istituto di Patologia dell'Ospedale Charité a Berlino. « Nello stesso anno si trasferì in Inghilterra dove divenne suddito britannico.

« Trascorse due anni nella scuola di biochimica di Cambridge, nella feconda « atmosfera creata dall'indimenticabile personalità di Sir Frederic Gowland « Hopkins.

« Nel 1935 fu invitato dall'Università di Oxford ad organizzare una sezione « di biochimica all'Istituto di Patologia, e lavorò in questo Istituto come « University Demonstrator and Lecturer » in chimica patologica fino al 1948.

« Le sue ricerche si sono estese in vari campi. Sono qui elencati i principali « argomenti di ricerca:

« Dal 1930 al 1933: studi sulla specificità ottica degli enzimi lipolitici.

« Dal 1933 al 1935: studi sui fosfolipidi.

« Dal 1935 al 1939: studi sul meccanismo d'azione biochimica del principio « neurotossico in alcuni veleni di serpenti; sul metabolismo tumorale, sul meccanismo d'azione di fattori di diffusione.

« Dal 1939 al 1948: studi su sostanze antibatteriche prodotte da micro- « organismi.

« Nel 1939 cominciò con H. W. (ora Sir Howard) Florey a studiare un « agente antibatterico prodotto da una muffa e descritto undici anni prima da « A. Fleming ».

La storia della penicillina rappresenta ormai uno dei capitoli più classici e al tempo stesso più movimentato e pittoresco della storia della medicina contemporanea. Nel momento in cui E. B. Chain decide di orientare le sue ricerche nel campo degli antibiotici di origine naturale e, in accordo con Florey, di iniziare lo studio sistematico di sostanze prodotte da microrganismi « da tempo era noto — come essi ebbero a scriverlo nella loro prima nota — che un certo

numero di batteri e di muffe sono in grado di inibire la crescita di microrganismi patogeni anche se ben poco è stato fatto per purificare e determinare qualcuna di tali sostanze ».

Il 24 agosto 1940, mentre l'Europa era travolta dalla guerra, il *Lancet* pubblicava una breve nota (1940 II, p. 226-228) firmata da E. B. Chain, H. W. Florey, N. G. Heatley, M. A. Jennings, J. Orr Erwing e A. G. Sanders: « Penicillin as chemiotherapeutic agent ». Vi si riferiva, in una tabella riassuntiva, che, in un gruppo di 24 topini inoculati con streptococco piogeno come controlli, la morte sopravveniva in 10 ore mentre lo stesso quantitativo di animali che aveva ricevuto ciascuno 7,5 mg di una polvere bruna estratta da una cultura di penicillina, sopravviveva in condizioni del tutto normali oltre il decimo giorno. Inoltre, 21 dei 24 topini trattati con stafilococco aureo sopravvivevano ai loro controlli tutti morti entro 17 ore.

Un anno dopo, con il nome di E. P. Abraham che, per l'ordine alfabetico precede quello di Chain e con l'aggiunta al gruppo di C. M. Fletcher e di A. D. Gardner, nella stessa rivista compaiono:

« Further observations on penicillin » (*Lancet* II, 177-189, 1941). La nota pur nella sua brevità è essenziale poiché, pur estendendo i risultati sperimentali, riferisce sui primi effetti ottenuti in clinica.

Due importanti e voluminose rassegne riassuntive apparse nel 1949 e che costituiscono due pietre miliari, ci permettono di fare il punto sull'insieme delle ricerche in questo campo nei dieci anni che hanno preceduto la partenza di Chain per Roma; la prima, firmata da Chain con Florey, Heatley, Jennings, Sanders e Abraham: « Penicillin and other antibiotics » per i tipi dell'Oxford University Press e la seconda, di un carattere più tecnico, « Monograph on Penicillin Chemistry », pubblicata negli Stati Uniti dalla Princeton University Press.

Nell'evocare il periodo oxfordiano della carriera di E. B. Chain, i tredici anni trascorsi con Florey, seguirò la conferenza Nobel che venne a suggellare l'attribuzione del Premio Nobel l'11 dicembre 1945 a A. Fleming, H. W. Florey e E. B. Chain per la scoperta della penicillina.

Numerosi sono i colleghi che a Londra, a Stoccolma, a Roma o altrove hanno ascoltato questa straordinaria « performance ». Un balletto, un'esibizione di giocoliere che lancia e raccoglie palle e torce infiammate. Per coloro che ne rileggono il testo, l'impressione dominante è quella della straordinaria versatilità e intuizione del chimico. Da una parte Chain era riuscito, con una scelta sicura delle tecniche, ad estrarre e ad isolare la penicillina, cosa alla quale Fleming e i suoi collaboratori, Raistrick (nel 1932) e Reid (nel 1935) si erano attaccati invano. Dall'altra la sua capacità di scavare in profondità gli aveva consentito già nel 1943 di proporre una formula di struttura dell'antibiotico.

In un contesto che non appare sempre e del tutto sereno (né Fleming né Florey vengono menzionati nel corso della conferenza) la gratitudine e l'ammirazione che Chain professa per due colleghi spettrografi risalta in modo particolare. La dimostrazione della struttura della penicillina, a lungo oggetto di contro-

versie vivacissime fu, come lo afferma Chain, definitivamente stabilita grazie all'analisi cristallografica con raggi X. Delle due strutture proposte dai chimici, una che va sotto il nome di struttura « β -lattame » e l'altra come struttura « tiazolidina-ossazolidina », i pazienti calcoli di Mrs. Dorothy Crowfoot e di Mrs. Rogers Low hanno definitivamente stabilito l'esattezza della prima.

Questa ricerca doveva in seguito rivelarsi pionieristica. Infatti nei venti anni successivi lo stesso metodo di analisi, con raggi roentgen, permetterà di risolvere altri fondamentali problemi della biologia: la struttura a α -elica delle proteine fibrose (L. C. Pauling, 1953) il modello della struttura a doppia elica del DNA (J. D. Watson e F. H. Crick, 1953).

D. Crowfoot Hodgkin che era stata la collaboratrice di Chain doveva poi nel 1965 essere lei stessa insignita del Premio Nobel.

Molte altre cose vanno inoltre ricordate. In primo luogo il grande interesse immediatamente sollevato dalle due note del Lancet del 1940 e del 1941. Poi la competizione che ne seguì. Quindi la gara che, nel campo strettamente chimico, iniziò fra i numerosi gruppi di ricerca: R. Robinson a Oxford, A. H. Cook e J. Heilbron nell'Imperial College di Londra; V. du Vigneaud, W. E. Bachmann e R. B. Woodward negli Stati Uniti. Accanto a questi nomi, molti dei quali dovevano in seguito diventare prestigiosi, vanno aggiunti quelli dei maggiori gruppi dell'industria farmaceutica: Burroughs Wellcome, Imperial Chemical Industries e Glaxo in Inghilterra; Merck, Squibb, Pfizer, Abbott, Upjohn, Lilly e Shell negli Stati Uniti. L'Università Karolinska e il pubblico tradizionalmente così accademico dell'Università di Stoccolma non si erano mai trovate in presenza di tali potenze economiche e finanziarie.

Nel 1943 un divieto ufficiale di sicurezza sulla pubblicazione di notizie relative alla chimica della penicillina fu imposto dai governi della Gran Bretagna e degli Stati Uniti. Uno scambio di informazioni fra i vari gruppi di ricercatori venne concordato attraverso gli uffici di questi governi: il Medical Research Council e l'Office of Scientific Research and Development. In totale oltre settecento rapporti furono scambiati. Il divieto di sicurezza durò fino alla fine delle ostilità, nel 1945, quando una breve comunicazione sulla costituzione della penicillina e sulla sua degradazione apparve simultaneamente in *Science* e in *Nature*.

I progressi di maggiore importanza erano stati realizzati per superare le difficoltà di ingegneria specifica connessa a una produzione della penicillina su larga scala. Prima realizzata in culture in superficie della muffa in migliaia di bottiglie tenute in posizione orizzontale il metodo di produzione della penicillina era stato negli Stati Uniti radicalmente cambiato con l'adozione di ceppi mutanti e delle culture sommerse che permettevano finalmente la produzione su scala industriale. La concentrazione dell'antibiotico nel mezzo di cultura salirà progressivamente da qualche unità per centimetro cubo a oltre 2.000. Oggi il rendimento raggiunge ormai 40.000 a 50.000 unità per ml. Da un tenore in penicillina pura di meno di 1 mg per litro si è pervenuti oggi a 30 grammi per litro.

Nella competizione iniziata fra il vecchio e il nuovo continente se il merito scientifico della scoperta veniva universalmente attribuito al gruppo di Oxford,

i vantaggi economici di questa immensa scoperta dovevano invece essere l'appannaggio esclusivo dell'industria statunitense.

Trent'anni più tardi, Chain non si era ancora rassegnato al fatto che lo sviluppo e lo sfruttamento della penicillina siano praticamente divenuti monopolio di alcuni grandi gruppi farmaceutici americani e si chiedeva per quale motivo nessun brevetto fosse stato preso per proteggere i metodi di purificazione messi a punto a Oxford. E non senza malinconia constatava che lungi dal beneficiare del contributo scientifico che essa aveva portato la Gran Bretagna per ben quindici anni aveva dovuto versare un pesante tributo di « royalties » agli Stati Uniti.

Ma Ernst Chain aveva la sua buona stella. Mentre la sintesi della penicillina finiva col diventare un esercizio quasi accademico — annunciata da du Vigneaud nel 1947 resterà senza seguito — egli intuì che l'avvenire stava nelle tecniche di fermentazione microbica, alle quali doveva poi consacrare il meglio delle sue forze, conseguendo risultati di grande importanza scientifica e pratica.

« The period in Rome showed the breath of Sir Ernst genius », il periodo romano ha dimostrato l'alto respiro del genio di Sir Ernst, ha scritto Sir Derek Barton nel 1976, lui stesso Premio Nobel per la chimica e suo collega all'Imperial College di Londra.

Forse questo periodo aureo può essere racchiuso in due date che segnano anche due importanti manifestazioni del mondo scientifico a Roma.

La prima, nel giugno del 1951, è quella del Primo Simposio Internazionale di Chimica Microbiologica. Come ebbe a dirlo il Prof. Marotta, nell'aprire i lavori, la cerimonia inaugurale solennizzava l'inizio della fabbrica statale di penicillina, la creazione nell'Istituto Superiore di Sanità del nuovo Laboratorio di Chimica Biologica e quella del Centro Internazionale di Chimica Microbiologica.

La seconda data, maggio 1960, è quella del Primo Simposio internazionale delle fermentazioni organizzato congiuntamente dall'Istituto Superiore di Sanità, dalla Società Chimica Italiana e dall'American Chemical Society. Vi parteciparono 400 ricercatori e tecnici dell'industria di fermentazione di ben 25 paesi; le delegazioni più numerose, oltre quella italiana composta di 100 membri, erano quella americana (50 membri), l'inglese (50 membri) e la russa (25 membri).

I temi intorno ai quali verteva il Congresso stavano a dimostrare sia l'ampiezza di vedute degli organizzatori che l'importanza dei loro programmi di ricerca. Le sezioni erano quattro: 1) la tecnologia delle fermentazioni, 2) le fermentazioni speciali, 3) la biologia delle fermentazioni, e infine 4) la genetica microbiologica. In ciascuna sezione il contributo di Chain e dei suoi collaboratori si rivelava determinante.

Per quanto riguardava il campo della tecnica microbiologica Chain con il suo assistente Ing. Falini erano in grado di presentare l'impianto notevolmente ampliato e perfezionato nella sua nuova sede di Via Tiburtina. Oltre la gamma di capacità dei fermentatori che andavano dai minimi di 10 litri ai semi-industriali di 20.000 litri le innovazioni nei sistemi di sterilizzazione, inoculazione, agitazione e filtraggio dell'aria, i dispositivi di controllo della temperatura, dell'ossi-

genazione e del pH, la composizione dei mezzi di cultura e dei procedimenti di estrazione rappresentavano altissimi contributi sia per la ricerca teorica che per il perfezionamento tecnico.

Né sarebbe possibile citare in dettaglio quanto Chain e la sua scuola portavano nel settore della chimica microbiologica. Ricorderemo qui tre realizzazioni particolarmente brillanti:

- la preparazione della p. aminobenzilpenicillina e dell'acido 6-amino penicillanico;
- la produzione degli alcaloidi dell'*ergot* in cultura sommersa;
- le ricerche sulla struttura e il meccanismo d'azione delle fusicoccine.

Dal giorno in cui era stata chiarita la struttura della molecola della penicillina i chimici si erano proposti di modificarla allo scopo di esaltarne e migliorarne l'azione. L'idea quasi temeraria di Chain era di superare la natura inducendo la muffa a produrre, con l'immissione nel mezzo di cultura di preparati di partenza, un nuovo derivato, la p. aminobenzilpenicillina. Questo derivato una volta ottenuto poteva poi servire di punto di partenza per ulteriori modifiche.

Nel corso di questo lavoro al quale avevano partecipato, accanto a Chain, A. Ballio, F. Dentice d'Accadia e un gruppo di ricercatori di una società inglese (1959), era emerso che nella fermentazione si formava una sostanza che chimicamente si comportava come la penicillina senza averne tuttavia l'attività biologica.

Proseguendo gli studi iniziati a Roma, furono gli ospiti inglesi G. L. Rolinson e F. R. Bachelor (1959) che pervennero ad identificare questa sostanza nel nucleo libero della penicillina, cioè nell'acido 6-aminopenicillanico. L'acido fu isolato allo stato cristallino e completamente identificato. Oltre che a costituire la struttura fondamentale di tutte le penicilline naturali, tale sostanza presenta l'interessante caratteristica di possedere un gruppo amminico suscettibile di essere acilato. Ancor oggi, essa costituisce il punto di partenza di tutte le penicilline semi-sintetiche della cosiddetta seconda generazione.

È dal 1961 che grazie a questi risultati, sono state prodotte penicilline attive per via orale (feneticilline), penicilline resistenti alla penicillinasi (metecilina, ossacilline) e le penicilline a largo spettro d'azione (ampicilline).

Contemporaneamente, iniziate nel 1957, si sviluppavano, sotto la direzione di Chain, le ricerche sugli alcaloidi della *Segale cornuta*. Esse condussero in primo luogo a mettere in evidenza la diversità dei risultati ottenuti infettando « in vitro » germi di segala con varie specie di *Claviceps*, il fungo parassita. Le osservazioni riguardanti la formazione di sclerozi nel corso della crescita riportate da A. Tonolo nel 1959 portò a tentare la cultura sommersa del micelio di questa specie. E nel 1961 E. B. Chain con F. Arcamone, C. Bonino, A. Ferretti, P. Pennella, A. Tonolo e L. Vero furono in grado di produrre su terreno di cultura sintetico un derivato dell'acido lisergico, l'alfa idrossillamide. Dato l'alto rendimento della cultura — circa 1 g. per litro — la molecola dell'acido lisergico diveniva così accessibile. Una tappa successiva della ricerca in questo campo è stata raggiunta

nel laboratorio dell'Imperial College con i primi risultati ottenuti nel 1966 per l'ottenimento degli alcaloidi peptidici — e in particolare dell'ergotammina — con la cultura di particolari ceppi di *Claviceps purpurea*.

Un terzo campo aperto alla ricerca in chimica microbiologica è stato quello delle fitossine del gruppo della fusicoccina. Le prime osservazioni risalgono a C. Grosclaude (1956) e A. Graniti (1962) che misero in evidenza la tossicità del filtrato delle culture di un fungo (*Fusicoccum amygdali*) estremamente patogeno per peri e peschi.

In collaborazione con Ballio ed altri Chain nel 1964 era in grado di dimostrare la natura glicosidica della tossina isolata (A. Ballio, E. B. Chain e al., 1964). Negli anni successivi il gruppo romano e londinese giunsero indipendentemente a elucidare la formula di struttura la quale, stabilita in primo luogo da A. Ballio nel 1968 fu verificata lo stesso anno in collaborazione con D. H. Barton e K. D. Barrow (1968).

Gli anni trascorsi a Roma avevano riportato l'Italia con autorità nel cosiddetto « club degli antibiotici » riallacciando così una tradizione brillantemente iniziata nel secolo scorso da Cantani poi da Tiberio e da Gosio. Del resto, simultaneamente alle ricerche di Chain nell'Istituto Superiore di Sanità, altre se ne compivano di non minore importanza: ricorderemo soltanto qui l'opera di G. Brotzu (1945) con le cefalosporine e quella dell'industria farmaceutica milanese che, grazie a P. Sensi (1966), ha portato alla terapia le rifamicine.

E a molti dei collaboratori e allievi di Chain, l'Università italiana ha aperto le sue porte nelle cattedre di Chimica biologica, di Microbiologia, di Botanica Genetica e di Fisiologia vegetale. Anche se a volte travolti e bistrattati dall'impetuoso dinamismo del loro Capo del Centro di Chimica microbiologica, sono oggi loro che trasmetteranno alle nuove generazioni la dottrina, l'entusiasmo e il vigoroso ottimismo del maestro.

Alcuni, malgrado l'importanza del loro contributo, non videro compiersi l'opera per una fine prematura e desidero ricordare qui per il loro valore, Filippo Dentice d'Accadia, Vindice di Vittorio e Cesare Rosi.

Il soggiorno romano di Chain, proprio per la sua scintillante personalità, fu anche ravvivato dai legami di amicizia che egli seppe contrarre con tanti colleghi, G. Bergami, G. Frontali, G. Vernoni; fra i XL, P. Di Mattei, E. Amaldi, Caglioti, G. B. Bonino, G. B. Marini-Bertòlo, G. Montalenti, G. Natta, A. Rossi-Fanelli, A. Quilico, S. Ranzi, G. Semerano con gli industriali milanesi, G. Bertini, L. Morandi, A. Soldi e G. Zerilli Marinò. Oltre alle persone egli seppe apprezzare come pochi la bellezza e l'arte di questo paese di cui è sempre rimasto un ammiratore appassionato e fedele.

Ma dei tre obiettivi — ricerca, produzione e assistenza tecnica — che, invitandolo, il Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità si era proposto di raggiungere con l'impianto di fermentazione, il primo soltanto doveva essere un successo. Per motivi contingenti gli altri due non ebbero sbocco concreto.

L'Italia che aveva conosciuto il « chinino di Stato » non ha mai avuto e probabilmente non disporrà mai della « penicillina di Stato » la cui idea era stata suggerita già nel 1946 da Gino Bergami. Malgrado il caldo incoraggiamento dei suoi direttori M. G. Candau e P. Dorolle e il grande interesse che l'Organizzazione Mondiale della Sanità portavano all'iniziativa romana, il progetto generoso di un aiuto tecnico ai Paesi in via di sviluppo non ebbe che un modesto seguito.

Come lo ha scritto D. A. Hems (1977) Chain acquistò una reputazione straordinaria e la meritò interamente non soltanto per le sue capacità scientifiche ma anche per aver attaccato di fronte la burocrazia senza curarsi delle sue sfumature politiche. Dovuti anche alla munificenza governativa, i rapidi successi non gli mancarono. Ma a lungo andare questi provocarono, secondo l'espressione di K. R. L. Mansford (1977), la convergenza di attacchi politici diretti personalmente contro Chain e lo sfortunato direttore Marotta.

In un discorso tenuto alla Royal Society nel 1971 in occasione del trentennale dell'introduzione della penicillina in terapia, Chain ha ripercorso molte tappe della sua carriera.

All'inizio del suo soggiorno in Gran Bretagna, Chain aveva attraversato un periodo assai difficile per reperire un finanziamento delle sue ricerche. Egli racconta che Florey gli aveva rifiutato qualsiasi credito fino all'acquisto di alcuni agitatori di vetro in un momento in cui il Dipartimento di Patologia presentava un disavanzo di 500 sterline, mezzo milione di lire di oggi. Fu salvato in extremis dalla generosità della Fondazione Rockefeller che nel 1938 gli aveva accordato per cinque anni una sovvenzione di cinquemila dollari annui (circa venti milioni attuali) per il suo programma di ricerca sull'isolamento della penicillina.

Egli ha parlato del suo « senso di frustrazione acuto » durante il soggiorno ad Oxford per i mezzi di laboratorio convenzionali, del tutto inadeguati per soddisfare gli scopi che si proponeva di perseguire. Nello spiegare i motivi che lo avevano spinto ad accettare l'invito che gli era pervenuto dall'Italia nel 1948 egli affermava che in quell'epoca gli sarebbe stato del tutto impossibile di ottenere in Gran Bretagna le condizioni materiali indispensabili per portare avanti i suoi studi di chimica microbiologica.

Infatti gli impianti semi-industriali che gli permetteranno di sviluppare le sue ricerche di biochimica microbica si riveleranno costosi. Nel 1948 e nel 1955 due finanziamenti per un totale di 1.700 milioni di lire (oltre cinque miliardi attuali) consentiranno la realizzazione dell'impianto pilota e della fabbrica di penicillina dell'Istituto Superiore di Sanità.

Più tardi la costruzione del nuovo Department of Biochemistry a Londra furono resi possibili da un forte credito iniziale della Wolfson Foundation (350.000 sterline) da quello della Science Research Foundation per 110.000 sterline e dal Fleming Memorial Found per 50.000 sterline per un ammontare complessivo equivalente a due miliardi e mezzo di lire attuali.

Nel 1964 Ernst Chain farà ritorno in Gran Bretagna, in qualità di Professore di Biochimica nell'Imperial College di Londra, in un nuovo edificio appositamente costruito per lui e dotato di un grande impianto pilota del quale, forse dell'esperienza romana, egli stesso aveva curato l'installazione.

Senza abbandonare le strade di ricerca intraprese a Roma, Chain affronterà la chimica e la biologia del ds-RNA proveniente dai mycovirus (G. R. Banks e coll., 1968; Banks, 1977; K. W. Buck e coll., 1969; K. W. Buck, 1977).

Molto significative si sono anche rivelate le ricerche iniziate a Roma sul metabolismo intermedio del glucosio e del glicogeno. Con Anne Beloff, Chain ha poi sviluppato lo studio del meccanismo d'azione dell'insulina e del metabolismo della cellula epatica nel corso del diabete.

Divenuto nel 1973 professore emerito, Chain continua nella sua attività accademica e industriale, non rinuncia ai suoi numerosi viaggi continentali e intercontinentali e porta avanti con eguale entusiasmo le sue ricerche pure e applicate.

Nel 1976 i suoi collaboratori, i suoi colleghi e i suoi amici, sotto l'egida della Royal Society, organizzano a Londra un simposio in occasione del compimento del suo settantesimo anno di età. Per la qualità dei partecipanti, per l'interesse dei contributi e per il carattere internazionale della manifestazione, questo è un avvenimento che resta incancellabile per tutti coloro che vi hanno partecipato.

Appena due anni dopo, a 73 anni e in seguito ad una breve malattia, Ernst Boris Chain muore nella sua casa in Irlanda che gli era così cara, circondato da sua moglie, dai suoi tre figli, il 12 agosto 1979.

I riconoscimenti e i premi non gli erano mancati nel corso di un'esistenza quanto mai brillante e fortunata. Premio Nobel nel 1945 a soli 38 anni, membro della Royal Society nel 1949, nominato « sir » dalla Regina d'Inghilterra nel 1969, Chain in Italia è stato eletto socio straniero dell'Accademia dei Lincei nel 1947 e dell'Accademia dei XL nel 1949, poi membro dell'Istituto Lombardo di Scienze e Lettere e membro onorario e Medaglia Marotta della Società Chimica Italiana. Membro egualmente delle maggiori accademie straniere, l'Académie des Sciences, l'Académie Nationale de Médecine di Parigi, Real Academia de Ciencias (Madrid), della New York Academy of Medicine, del Weizman Institute of Sciences di Rehovot, National Institute of Sciences (India), Commandeur de la Légion d'Honneur, Grande Ufficiale al Merito della Repubblica Italiana, dottore « honoris causa » delle Università di Liège, Bordeaux, Torino, Parigi, La Plata, Cordova, Brazil, Montevideo e la lista non finisce qui.

Tuttavia, benché ammiratore di Padre Gemelli, non faceva parte della Pontificia Accademia delle Scienze, cosa di cui sorrideva con i suoi amici.

Volendo riassumere il giudizio sulla persona e sull'opera di Ernst Boris Chain possiamo innanzi tutto dire che egli è stato uno degli eroi e il gigante dell'epoca che Sir Henry Dale ha definito « l'epoca aurea della chemioterapia ».

E lui stesso che nel 1971, considerando l'insieme della sua opera, ha scritto:
« Dall'inizio della mia carriera sono stato attratto dallo studio dei fenomeni

« biologici che possono essere elucidati in relazione all'azione di sostanze chimiche « ben definite e da quello della struttura e del meccanismo d'azione di tali sostanze ».

In altri scritti egli definisce il campo dei suoi studi come quello di una « quest for new biodynamic substances ». Nel campo della biochimica, egli ha sempre sostenuto la preminenza dell'approccio biologico, formulando il « principio basilare: primo la biologia secondo la chimica » (1967).

Hans Krebs ha proposto di battezzare « chainian biochemistry » una biochimica chainiana, il settore di quella che lui chiama la « real biochemistry », la biochimica vera, qualche volta contrapposta da Chain stesso alla biologia molecolare.

Nella storia della scienza l'opera di Chain, potenziata dai progressi della tecnica, è un approccio Bernardiano. Infatti la « chainian biochemistry » si rivela una farmacologia altamente elaborata dove le sostanze biodinamiche vengono considerate altrettanti scalpelli chimici, non soltanto agenti terapeutici ma preziosi strumenti di conoscenza.

Nella stessa cerimonia di oggi l'Accademia dei XL ci trova riuniti per commemorare il socio E. B. Chain e per celebrare il centenario della nascita del socio Albert Einstein. Einstein e Chain appartengono a due generazioni diverse: 25 anni separano la loro data di nascita (1879 e 1906), l'epoca delle loro prime pubblicazioni (1905 e 1930), il conferimento del Premio Nobel (1921 e 1945), e la data della loro fine (1955 a 76 anni, 1979 a 73).

Fra questi due scienziati che hanno rivoluzionato il loro secolo vi è una evidente somiglianza fisica che traduce un'affinità dello spirito. Chain e Einstein hanno una forma di intelligenza comune, un comune e appassionato amore per la musica di cui sono entrambi cultori ferventi. Per l'uno e per l'altro si può dire che è proprio l'associazione del rigoroso spirito scientifico con la creatività di così evidenti doni artistici che è alla base della loro opera immensa.

Chain aveva in gioventù esitato a lungo fra la carriera artistica e quella scientifica e per tutta la vita è rimasto un pianista eccellente con un dono notevole per la lettura a vista e una profonda comprensione della poesia musicale. « La scienza e la musica » ha scritto Ralph Kohn che fu uno dei suoi più intimi collaboratori « lo hanno accompagnato sempre, fedeli compagne, nel viaggio della sua vita ».

Gli stessi travagli politici, l'avvento del nazismo, l'imperversare dell'antisemitismo segnarono per Einstein e per Chain un destino parallelo. Il 1° maggio del 1933 vi era stata nella Germania nazista la « giornata del boicottaggio » diretta contro gli intellettuali, imprenditori e negozianti ebrei. Subito dopo seguirono fra il 7 e il 12 maggio, le prime leggi discriminatorie che escludevano gli ebrei dai pubblici uffici e dalle libere professioni.

Quando Einstein e Chain, rinunciando alla loro cittadinanza tedesca, lasciarono la Germania, l'uno a 54, l'altro 27 anni.

Sempre essi furono fieri della loro ascendenza ebraica e non mancarono di aiutare i loro correligionari perseguitati. Entrambi, in un senso più costruttivo,

si adoperarono per organizzare la ricerca nel giovane stato d'Israele e parteciparono con Chaim Weizman alla creazione dell'Università di Gerusalemme.

Fino al termine della sua esistenza Chaim ha consacrato parte della sua attività in qualità di Governatore dell'Istituto Weizman di Rehovoth.

Ma se per la forza della loro intelligenza e per l'immensità della loro opera Einstein e Chaim presentano tanti punti comuni, un esame più attento permette di mettere in evidenza fra loro una differenza fondamentale che è quella della diversità dei campi esplorati.

Così come l'ha scritto Emilio Segrè nella sua notevole analisi della storia della fisica contemporanea, Einstein (1933-1955) arrivato a Princeton in un clima intellettuale pur tuttavia molto stimolante, ha praticamente interrotto le sue ricerche. Gli ultimi suoi anni testimoniano delle esitazioni e delle contraddizioni del suo pensiero. In occasione del suo centenario numerosi sono stati gli esegeti che si sono spinti nelle direzioni più avventurose e meno razionali. Per molti nostri colleghi fisici la « filosofia della scienza » si è ridotta ormai a una filosofia accanto o addirittura contro la scienza.

Ben diverso ci appare lo sviluppo della carriera di biochimico di Chaim e il messaggio che egli ci ha lasciato. Fino all'ultimo momento la vita di Chaim è stata fatta di una perenne giovinezza, di un dinamismo inarrestabile, di un interesse mai sopito per i problemi vari e le soluzioni concrete, per un amore della realtà che non gli è mai venuto meno.

E il confronto fra Einstein e Chaim, e le differenze fra questi due grandi spiriti stanno quasi a significare l'orientamento momentaneamente divergente di due correnti scientifiche del nostro tempo. Mentre la fisica diventa speculazione sottile e a volte crudele esercizio intellettuale, la chimica — e specialmente la biochimica — acquista e afferma sempre più la sua vocazione umana.

Il titolo e il contenuto del volume che i suoi collaboratori gli hanno dedicato in occasione dei suoi settant'anni corrisponde assai bene all'insegnamento e al monito che Chaim lascia ai suoi successori.

Nel campo della « Chimica biologica reale » Chaim voleva indicare « le sostanze biologicamente attive ». Vediamo il sottotitolo: « Exploration and Exploitation ». Il rifiuto di separare la scienza pura dalla scienza applicata. La fiducia nelle soluzioni che la scienza può offrire ai problemi che assalgono l'umanità. È incoraggiante e sintomatico il pensare che fra i temi di studio che occupavano la sua mente negli ultimi tempi, vi era quello di nuovi sbocchi per l'alimentazione umana con le proteine di origine microbica, la « single cell protein », suo principale interesse al momento in cui ci ha lasciati.

È tradizione delle accademie italiane di commemorare il centenario dei suoi più illustri membri. Fra coloro che sono all'origine della scoperta della penicillina, Sir Alexander Fleming, nato nel 1881 lo sarà l'anno prossimo.

Il XXI secolo sarà largamente iniziato quando nel 2006, forse in questa stessa sala, i più giovani fra di voi celebreranno la nascita del grande scienziato di cui onoriamo questa mattina la memoria.

La durata-media della vita umana sarà continuata a salire? Il diritto dell'uomo a vivere pienamente la sua vita biologica sarà ovunque riconosciuto?

Quali saranno le soluzioni escogitate per l'invecchiamento della popolazione, per la vertiginosa crescita della popolazione mondiale, per la scarsità delle risorse alimentari ed energetiche che rappresentano l'inevitabile rovescio della vittoria sulle malattie infettive e sulla mortalità infantile in seguito all'introduzione degli antibiotici?

Nel 2006 come oggi, per il gran pubblico come per gli uomini di scienza, il nome di Ernst B. Chain resterà quello dello scopritore della penicillina. Un uomo la cui grandezza è stata di aver potuto sollevare il velo che nascondeva una realtà folgorante, un tesoro nascosto da millenni, un uomo il quale, grazie alla sua intelligenza, al suo intuito e alla sua tenacia lascia dietro di sé un mondo migliore e più ricco; questa è l'immagine oggettiva e concreta della scoperta e quella che le generazioni future conserveranno del nostro collega e amico, Ernst Boris Chain.