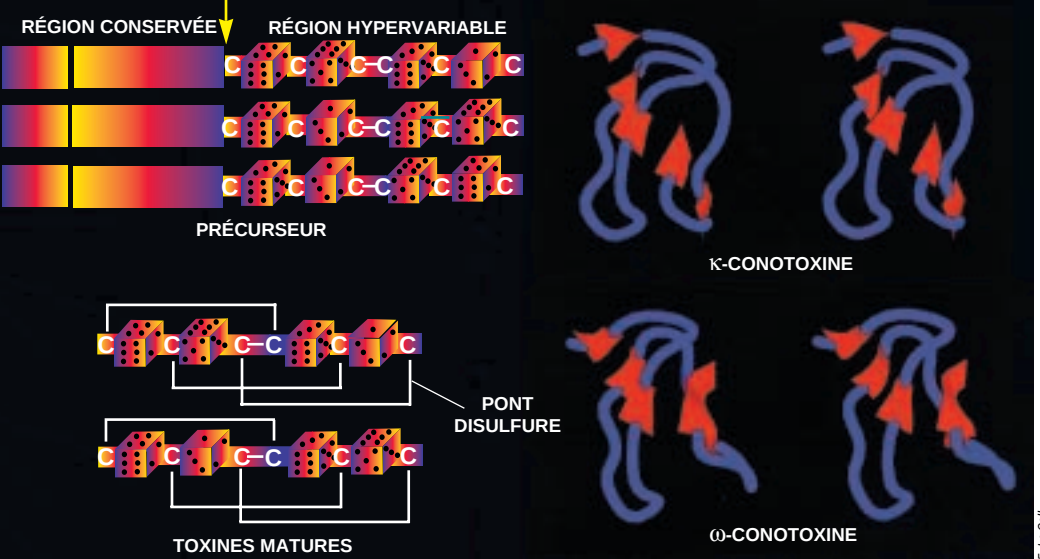




5. LE PRÉCURSEUR DES CONOTOXINES est constitué d'une région conservée et d'une autre qui correspond à la séquence des toxines. Ces dernières renferment un arrangement d'acides aminés cystéine conservé (C- C- CC- C- C) et des séquences d'acides aminés (symbolisées par les dés) «hypervariables» (en haut à gauche). Les conotoxines matures sont obtenues après coupe du précurseur (à l'endroit de la flèche). Elles se replient alors par formation de ponts disulfure, qui s'établissent entre atomes de soufre des résidus cystéine (traits blancs, en bas, à gauche). On observe la structure tridimensionnelle de deux familles de conotoxines sur les images stéréographiques (à droite) ; pour les visualiser, on doit approcher la revue des yeux sans essayer d'accommoder, puis la reculer lentement, sans jamais chercher à obtenir une image nette.

Les applications thérapeutiques

Beaucoup de substances naturelles sont potentiellement utilisables comme agents thérapeutiques, mais la plupart d'entre elles n'ont pas une spécificité suffisante pour leur récepteur cible ; ce manque de spécificité est responsable d'effets secondaires indésirables. Les pharmacologues recherchent de nouvelles substances plus spécifiques. Dans ce contexte, les peptides des venins de cônes, parce qu'ils ont cette propriété, permettent l'étude de récepteurs et de canaux ioniques, cibles potentielles dans le traitement de nombreuses pathologies.

La plupart des conotoxines agissant sur le récepteur nicotinique empêchent l'acétylcholine de se lier à l'un ou l'autre des deux sites récepteurs de l'acétylcholine. Ce récepteur est constitué de cinq sous-unités qui forment un canal ; les sites de liaison du neuro-médiateur sont localisés aux interfaces des sous-unités α/γ , et α/δ . Lorsque deux molécules de neuro-médiateur se fixent sur ces sites, la protéine-canal change de conformation et s'ouvre. La spécificité d'interaction des conotoxines avec le récepteur nicotinique est illustrée par la conotoxine α -G₁ qui se lie uniquement sur le site récepteur situé à l'interface des sous-unités α et γ du récepteur nicotinique du muscle squelettique.

De surcroît, certaines conotoxines agissent sélectivement et avec une forte

affinité sur les récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine, récepteurs constitués de sous-unités différentes de celles des récepteurs du muscle squelettique. Un autre exemple est celui des conotoxines de type μ . Ainsi, la μ -G₃A bloque spécifiquement les canaux sodium du muscle squelettique sans aucune affinité pour ceux du système nerveux central. Au contraire, la μ -P₃A, qui a le même motif cystéine, inhibe aussi les canaux sodium de neurones de rat. Ainsi, ces deux conotoxines de type μ sont des outils de choix pour les biologistes qui étudient la pharmacologie des différents types de canaux sodium. De la même façon, les ω -conotoxines qui sont spécifiques de certains types de canaux calcium ont été largement utilisées pour la caractérisation des fonctions physiologiques de ces canaux.

Parce qu'elles sont très spécifiques, ces ω -conotoxines ont des applications thérapeutiques. Ainsi, l'accumulation excessive de calcium intracellulaire est en partie responsable de la dégénérescence neuronale après une ischémie cérébrale (une insuffisance d'oxygénation après un accident vasculaire cérébral notamment). Certaines conotoxines de type ω , en inhibant des canaux calcium, sont efficaces sur des modèles expérimentaux d'ischémie chez l'animal : la conotoxine ω -M₇A prévient la destruction des neurones, même quand elle est injectée plusieurs heures après un choc ischémique provoqué.

Par ailleurs, ces canaux calcium sont abondants dans la moelle épinière, là où arrivent les terminaisons des fibres nociceptives (les fibres nerveuses associées à la douleur). L'administration, dans la moelle épinière de rat, de la conotoxine ω -M₇A supprime la douleur (l'effet observé est proportionnel à la dose administrée). Son efficacité est notablement supérieure à celle des opioïdes et la tolérance vis-à-vis de la conotoxine ω -M₇A n'augmente pas. Des tests cliniques sur l'homme ont été entrepris aux États-Unis : l'activité analgésique de cette conotoxine ne s'accompagne pas d'effets secondaires indésirables. La conotoxine ω -M₇A est la première molécule issue des venins de cônes à entrer dans la dernière phase d'essais cliniques. D'autres peptides de venins de cônes, également à l'étude, inhibent les convulsions qui accompagnent les crises d'épilepsie : c'est le cas des conantokines spécifiques des récepteurs NMDA du glutamate.

Six cents espèces de Conidae, une centaine de peptides par espèce : une multitude de substances thérapeutiques potentielles !

Frédéric LE GALL, docteur en neurobiologie, travaille au Laboratoire de neurobiologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Gif-sur-Yvette. Philippe FAVREAU travaille au Laboratoire de synthèses et études des substances naturelles à activités biologiques de l'Université de La Rochelle, où Georges RICHARD est professeur au Laboratoire de biologie et environnement marins.

B.M. OLIVERA, *Conus Venom Peptides, Receptors and Ion Channel Targets and Drug Design : 50 Millions Years of Neuropharmacology*, in *Molecular Biology of the Cell*, vol. 8, pp. 2101-2109, 1997.

F. LE GALL et al., *The Strategy Used by some Piscivorous Cone Snails to Capture their Prey : the Effects of their Venoms on Vertebrates and on Isolated Neuromuscular Preparations*, in *Toxicon*, n° 37, vol. 7, pp. 985-998, 1999.

P. FAVREAU et al., *Biochemical Characterization and NMR Structure of Novel Conotoxins Isolated from the Venom of Conus Consors*, in *Biochemistry*, n° 38, vol. 19, pp. 6317-6326, 1999.

F. LE GALL et al., *A new Conotoxin Isolated from Conus Consors Venom that Discriminates between Nerve and Muscle Voltage-Gated Sodium Channels*, in *European Journal of Neuroscience*, 1999 (à paraître).

Lady Ada et le premier ordinateur

EUGENE ERIC KIM • BETTY ALEXANDRA TOOLE

La collaboration entre Ada King, comtesse de Lovelace, et le pionnier de l'informatique Charles Babbage a conduit à une publication qui fit date sur la manière de programmer le premier calculateur automatique.

Augusta Ada King avait un père que l'on disait «fou et méchant» : cet excentrique n'était autre que le poète lord Byron. Ada avait hérité de son célèbre père son goût pour le langage et son appétit de vivre. C'était une femme belle, charmeuse et aristocratique, qui décéda à 36 ans, exactement au même âge que son père. Tout comme Byron, Ada est surtout connue pour ses écrits.

En 1843, elle publie un ensemble de notes qui décrivent la Machine analytique de Charles Babbage, le premier calculateur universel de l'histoire jamais conçu. Cette machine ne fut jamais construite, principalement parce que Babbage ne put rassembler les fonds nécessaires, mais les notes d'Ada contiennent un programme destiné à calculer, sur cette machine, une série de nombres nommés nombres de Bernoulli (voir l'encadré de la page 65).

Les notes d'Ada, sa vie et son rôle de pionnière dans un domaine où les femmes ont été notoirement sous-représentées en ont fait une figure emblématique. De nombreuses biographies lui ont été consacrées, et elle a inspiré des pièces de théâtre et des romans écrits par des sommités comme Tom Stoppard ou Arthur Clarke. En 1997, la réalisatrice Lynn Hershman Leeson a fondé un film, *Conceiving Ada* («Concevoir Ada») sur sa vie. Maintes femmes ont contribué aux progrès de l'informatique, mais Ada est la seule qui ait donné son nom à un langage de programmation, encore très utilisé dans l'aérospatiale.

Le véritable rôle d'Ada aux origines de l'informatique est controversé. Nombre d'historiens affirment à tort

qu'Ada fut le premier programmeur de l'histoire, alors que c'est Babbage qui a écrit les premiers programmes pour sa Machine analytique, même si la plupart n'ont jamais été publiés. D'autres contestent injustement qu'Ada soit l'auteur du programme inclus dans ses notes, voire des notes elles-mêmes.

La vérité se situe vraisemblablement entre ces extrêmes. Babbage disait qu'Ada était son «interprète». Il a discuté des notes avec Ada et révisé les premières versions, mais Ada elle-même fut l'auteur des notes. Certes, les travaux pionniers de Babbage constituaient le fondement des notes d'Ada et de sa pensée, mais ces écrits lucides révélaient une compréhension unique de la signification et des possibilités de la Machine analytique.

Une jeune mathématicienne

Augusta Ada Byron naît le 10 décembre 1815 à Londres. Elle est la fille de lord Byron et de la femme qu'il avait épousé 11 mois auparavant, la mathématicienne Annabella Milbanke. Lors de la naissance de sa fille, Annabella regrette déjà son mariage : des rumeurs qui font état d'une liaison de Byron avec sa demi-sœur poussent Annabella à se séparer du poète. Ce dernier quitte l'Angleterre en avril 1816 ; il ne reverra jamais sa fille.

Lady Byron élève Ada pour en faire une mathématicienne et une scientifique. Elle décourage son penchant pour la littérature, en partie pour l'éloigner de son père. Ada reçoit une excellente éducation : ses professeurs de mathématiques sont Mary Somerville,

connue pour ses traductions des œuvres de Pierre-Simon Laplace, et le logicien Augustus De Morgan.

Cette formation en mathématiques est inhabituelle pour l'époque, même dans la noblesse. Alors que les mathématiques sont florissantes en Europe continentale, dans la première moitié du XIX^e siècle, les mathématiques britanniques stagnent. De Morgan, George Peacock et leur ami d'enfance Charles Babbage contribuent à régénérer les mathématiques britanniques, mais le niveau de formation des jeunes, notamment celui des jeunes filles, reste limité. Néanmoins, grâce à De Morgan, Ada reçoit de solides notions d'algèbre, de logique et d'analyse.

Le 5 juin 1833, Ada, âgée de 17 ans, se rend à une réception où elle rencontre Babbage. Celui-ci, âgé de 41 ans, est veuf et connu tant pour son activisme politique et ses idées scandaleuses que pour ses travaux en mathématiques et en économie. Quelques semaines après la rencontre, Babbage montre à Ada sa Machine à différences, l'une des premières calculatrices (voir *Le calculateur mécanique de Charles Babbage* par Doron Swade, in *Pour la Science*, avril 1993). La jeune fille est captivée. Pendant les années qui suivent, elle assiste de très près au développement de sa machine, lisant les rares articles publiés sur elle et discutant avec Babbage.

Babbage avait conçu la Machine à différences comme un générateur de tables mathématiques, en automatisant les étapes «mécaniques» du calcul. Bien qu'efficace, ses capacités étaient limitées : elle ne pouvait effectuer que des additions et des soustractions, et résoudre



1. AUGUSTA ADA KING, comtesse de Lovelace, a posé pour ce portrait d'Alfred-Édouard Chalon vers 1838, quelques années après sa première rencontre avec Charles Babbage. Le cartouche montre un timbre émis en 1992 par la Poste britannique pour la commémoration du 200^e anniversaire de la naissance de Babbage. L'arrière-plan représente des notes écrites par Ada, comprenant un programme qu'elle a écrit pour le calculateur de Babbage.

une série d'équations polynomiales (comme $0 = a + bx + cx^2 + dx^3 + \dots$).

Cependant, Babbage a réfléchi à un système plus ambitieux. Devenu l'ami d'Ada, il lui décrit les principes d'une nouvelle machine, la Machine analytique, beaucoup plus élaborée que la Machine à différences. Il passera les 38 années restantes de sa vie à en perfectionner les plans.

La collaboration avec Babbage

Babbage conçoit sa Machine analytique de sorte qu'elle puisse résoudre n'importe quel problème arithmétique ;

l'architecture qu'il envisage ressemble beaucoup à celle des ordinateurs d'aujourd'hui, avec un «magasin» (une mémoire), un «moulin» (un processeur) et un lecteur de cartes perforées (une unité d'entrée). Babbage a pris l'idée des cartes perforées au métier à tisser de Jacquard, qui tisse des motifs automatiquement à l'aide de telles cartes. En sortie, la machine doit produire une page imprimée ou des cartes perforées. La Machine analytique doit effectuer des additions, des soustractions, des multiplications et des divisions ; elle doit exécuter ou répéter un ensemble d'instructions fondées sur certaines conditions («si

x , alors y »), un concept fondamental de l'informatique nommé *branchement conditionnel*.

En 1840, Babbage fait sa première et unique présentation de la Machine analytique à un groupe de mathématiciens et d'ingénieurs à Turin. Parmi eux se trouve Luigi Federico Menabrea, un jeune mathématicien, qui deviendra premier ministre d'Italie. Très intéressé, celui-ci publie un article en français intitulé *Notions sur la Machine analytique de Charles Babbage*.

L'article de Menabrea traite plutôt des principes mathématiques de la Machine à différences et de la Machine analytique que des opérations mécaniques sous-jacentes. Attentif à l'architecture de l'appareil, il reconnaît que la Machine analytique serait capable de calculer toute formule algébrique correctement exprimée (ou programmée) sur les cartes perforées. Menabrea écrit : «Les cartes sont une simple traduction de formules algébriques, ou, pour être plus exact, une autre forme de notation analytique.»

Ada, qui a épousé William King, comte de Lovelace, lit l'article de Menabrea et commence à le traduire en anglais. Babbage est resté un bon ami et, ayant entendu parler de ses travaux au début de 1843, l'encourage à annoter la traduction.

Cette suggestion marque le début d'une collaboration qui mène à la publication par Ada du premier article traitant dans le détail de la programmation d'un calculateur ; ce sera le seul article de ce genre pour près d'un siècle. L'article, augmenté de sept notes (de A à G), est trois fois plus long que l'article initial de Menabrea. Ces notes sont en grande partie consacrées à la programmation de la Machine analytique à l'aide des cartes perforées de Jacquard : «La Machine analytique se distingue par l'application du principe que Jacquard a conçu pour régler, à l'aide de cartes perforées, les motifs les plus compliqués dans la fabrication de brocards. Nous disons, fort à propos, que la Machine analytique *tisse des motifs algébriques*, tout comme le métier à tisser de Jacquard tisse des fleurs et des feuilles.» Les cartes constituent une solution particulièrement ingénieuse pour tisser des étoffes, ou pour exécuter des calculs, car elles permettent d'engendrer automatiquement n'importe quel motif ou équation.

Ada affine ensuite les descriptions de Menabrea et décrit en détail les

Les nombres de Bernoulli

Les nombres de Bernoulli apparaissent quand on développe des fonctions trigonométriques en séries polynomiales. Ce sont les valeurs B_n dans le développement polynomial de l'expression :

$$\frac{x}{e^x - 1} = \sum_{n \geq 0} B_n \frac{x^n}{n!}$$

Pour son programme, Ada avait simplifié cette expression en :

$$0 = -\frac{1(2x-1)}{2(2x+1)} + B_1 \frac{2x}{2!} + B_2 \frac{(2x)(2x-1)(2x-2)}{4!} + B_3 \frac{(2x)(2x-1)(2x-2)(2x-3)(2x-4)}{6!} + \dots + B_n \frac{(2x)(2x-1) \dots (2x-2n+2)}{(2n)!}$$

Pour calculer B_n à partir de cette expression, commençons par donner à x la valeur 1. La fraction $2x/2!$ associée à B_1 est alors égale à 1 et les fractions associées $B_2, B_3, \dots$ sont toutes égales à 0, car chaque numérateur contient le facteur $(2x-2)$, qui s'annule pour $x = 1$. On obtient :

$$0 = \left(-\frac{1}{2} \times \frac{1}{3}\right) + B_1$$

Soit $B_1 = 1/6$. Si nous fixons maintenant x égal à 2, les fractions associées à $B_3, B_4, \dots$ s'annulent, car leur numérateur contient le facteur $(2x-4)$. On obtient :

$$0 = \left(-\frac{1}{2} \times \frac{3}{5}\right) + (B_1 \times 2) + B_2$$

Connaissant la valeur de B_1 , on calcule $B_2 = -1/30$. Ainsi, de proche en proche, on calcule les nombres de Bernoulli, dont les cinq premiers sont $1/6, -1/30, 1/42, -1/30$ et $5/66$.

Pour diverses raisons, les indices qu'Ada a utilisés dans son programme étaient tous des nombres impairs : $B_1, B_3, B_5, \dots$, et non $B_1, B_2, B_3, \dots$. Le calcul successif de chacun des nombres de Bernoulli s'effectue dans ce que les informaticiens modernes nomment une boucle. Pour calculer les valeurs des fractions associées à chaque nombre de Bernoulli, Ada utilise une seconde boucle. Elle commence par diviser le premier facteur du numérateur par le premier facteur du dénominateur et elle met cette valeur en mémoire. Elle divise ensuite le second facteur du numérateur par le second facteur du dénominateur et multiplie la valeur obtenue par la valeur précédemment mise en mémoire. Ces étapes sont répétées jusqu'à ce que la valeur de la fraction soit entièrement calculée, stade auquel elle est multipliée par le nombre de Bernoulli approprié.