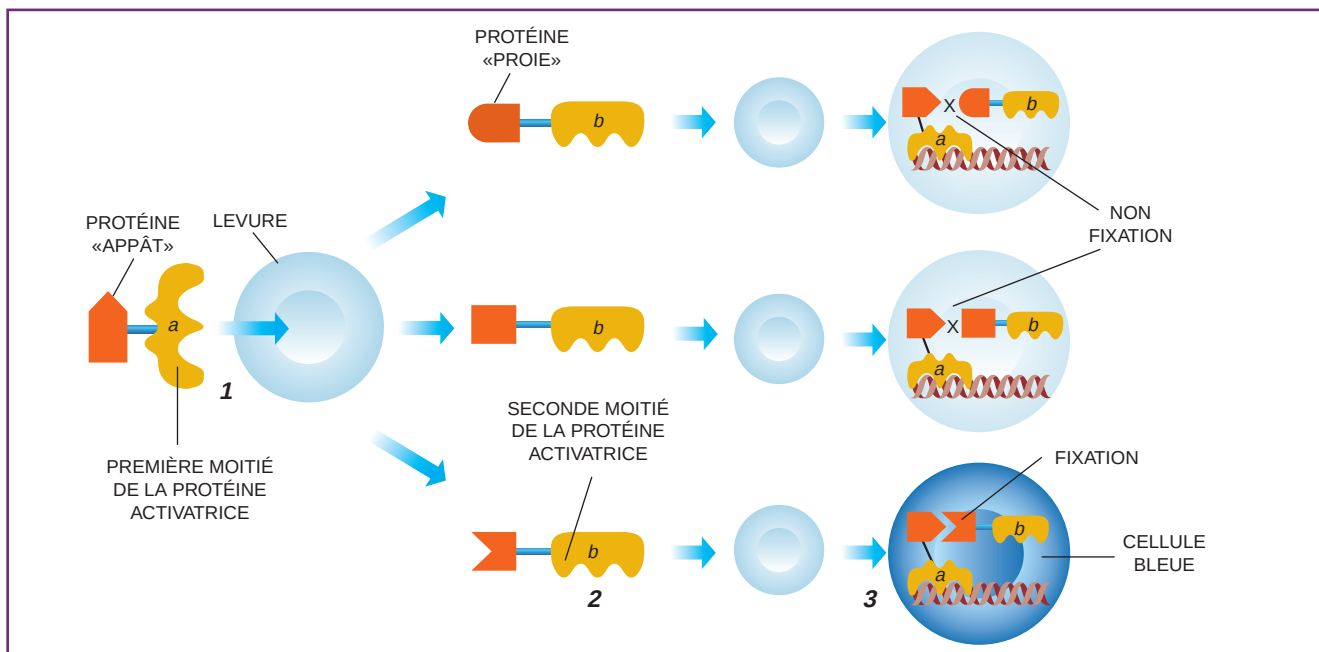




Laure Grace, assisté de Curagen

3. DANS LA TECHNIQUE DE «DOUBLE HYBRIDE» de la levure, on utilise deux moitiés (a et b) d'une protéine qui active un gène, tel celui qui active la synthèse d'un pigment bleu. Grâce à cette technique, on détermine quelle protéine d'un ensemble de protéines «proies» inconnues se lie à une protéine «appât» connue : l'ADN codant la protéine «appât»,

lié à l'ADN codant la moitié (a) de la protéine activatrice, est introduit dans le noyau de la levure (1). Puis, l'ADN codant l'autre moitié (b) de la protéine activatrice lié à l'ADN codant une des protéines «proies» est également introduit dans le noyau de la levure (2). Lorsque la couleur de la cellule change, la protéine «proie» s'est liée à la protéine «appât» (3).

«proie» et «appât» interagissent, les deux moitiés de la protéine activatrice sont réunies : le gène s'exprime, et la présence de la protéine codée par le gène révèle l'association (voir la figure 3).

Depuis le séquençage du génome de la levure en 1996, les fonctions d'un tiers de ses 6 000 gènes restent mystérieuses. Cependant, grâce au système de double hybride, une partie des protéines codées par ces gènes ont été classées en catégories fonctionnelles, telles la production d'énergie, la réparation de l'ADN, le vieillissement... Le plan des interactions protéiques de la drosophile est également en cours de déchiffrement.

La levure était un prototype ; avec la drosophile, on obtient des informations sur un organisme multicellulaire, et on utilise la protéomique pour trouver de nouveaux médicaments.

Certaines sociétés appliquent une variante du système de double hybride de la levure à l'étude des voies métaboliques spécifiques de maladies. Par exemple, l'une d'elles teste les interactions biochimiques des protéines codées par le gène *MMAC1*, qui, quand il est muté, conduit parfois à un cancer du cerveau et de la prostate.

Enfin, des biopuces d'un type nouveau apparaissent. Certaines, sous la forme de bandelettes, adsorbent, c'est-

à-dire retiennent à leur surface, les protéines selon des propriétés telles que leur solubilité dans l'eau, leur affinité pour des ions métalliques, etc. Ensuite placées dans un lecteur de puces, qui inclut un spectromètre de masse, les protéines des bandes sont identifiées.

En mars 2000, une telle biopuce à protéines a été utilisée pour la découverte de 12 marqueurs potentiels d'une maladie bénigne de la prostate et de six marqueurs du cancer de la prostate. On espère que les tests fondés sur les marqueurs ainsi identifiés seront plus fiables et précis que le test utilisé aujourd'hui.

De la structure à la fonction

L'identification des protéines humaines sera un premier travail, qui devra se poursuivre par l'étude de la fonction des protéines, l'élucidation de leur forme et de leur structure. Un groupe de biologistes a récemment proposé un programme d'exploration de la structure des protéines normales et anormales par des techniques de radiocristallographie quasi automatisées.

Classiquement, pour déterminer la structure d'une protéine, on doit utiliser un cristal pur de cette protéine, que l'on irradie avec des rayons X. Ces derniers rebondissent sur les atomes

de la molécule et forment une figure de diffraction dont on déduit la forme tridimensionnelle de la molécule entière. Le programme proposé veut perfectionner et automatiser les techniques actuelles.

Connaissant la structure exacte de chacune des protéines du protéome humain, les concepteurs de médicaments élaboreront des molécules qui s'adapteront aux sites protéiques et les activeront ou les empêcheront d'agir. À ce jour, de telles tentatives de conception rationnelle ont eu peu de succès. Cependant, l'espoir subsiste pour les 99 pour cent de protéines humaines dont on ne connaît pas encore la structure.

Carol EZZELL est journaliste à *Scientific American*.

The Chipping Forecast, supplément spécial de *Nature Genetics*, vol. 21, n° 1, janvier 1999.

A. ABBOTT, *A Post-Genomic Challenge: Learning to Read Patterns of Protein Synthesis*, in *Nature*, vol. 402, pp. 715-720, 16 décembre 1999.

R. JAMES, *Differentiating Genomics Companies*, in *Nature Biotechnology*, vol. 18, pp. 153-155, février 2000.

R.F. SERVICE, *Structural Genomics Offers High-Speed Look at Proteins*, in *Science*, vol. 287, pp. 1954-1956, 17 mars 2000.

Les ponts légers

DAVID BILLINGTON

L'ingénieur suisse Robert Maillart a construit quelques-uns des ponts les plus remarquables du XX^e siècle. Grâce à ses innovations, il a obtenu des ouvrages fins et élancés, qui supportent des charges énormes.

es ouvrages d'art les plus remarquables du XIX^e siècle sont les ponts ferroviaires. Au XX^e siècle, ce sont les ponts routiers : pour l'automobile, qui se développe, on construit des routes et des ponts. Ces derniers sont fondamentalement différents des ponts de chemin de fer : ils doivent supporter des charges inférieures, mais le tracé des routes exige parfois qu'ils soient en courbe ou en pente. Pour les réaliser, les constructeurs du début du siècle utilisent un

nouveau matériau : le béton armé. Ingénieur suisse, Robert Maillart est un de ceux qui construisirent les ponts les plus originaux et les plus modernes.

Né en 1872 à Berne, Maillart fait ses études d'ingénieur en génie civil à l'École polytechnique de Zurich. Dès les débuts de sa carrière, il utilise une démarche originale, qu'il applique aux ponts et aux bâtiments en béton : il rejette l'analyse mathématique des charges et des contraintes que prônent

ses contemporains ; il rompt avec les styles architecturaux du passé ; il évite les ornements inutiles.

Maillart est un créateur intuitif : il a le don de concevoir de nouvelles formes qui résolvent parfaitement les problèmes classiques de construction. Il a aussi le souci de l'économie : souvent, il décroche ses contrats parce que les ponts qu'il propose sont moins chers que les projets concurrents. Pour comprendre la démarche de Maillart, examinons la structure de quelques

de Robert Maillart

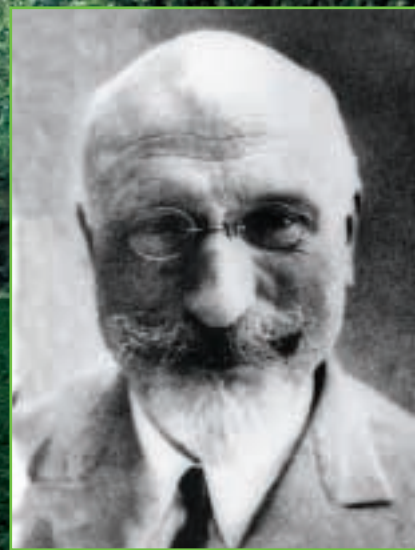


ponts, où transparaît le mieux son esprit original.

Les méthodes mathématiques occupent une place importante dans la conception moderne des ouvrages d'art : en appliquant les principes de la mécanique, les ingénieurs calculent les contraintes et les déformations des futurs édifices sous l'action des forces auxquelles ils seront soumis, tels le poids des véhicules sur un pont ou la force du vent sur un gratte-ciel. Ainsi, les ingénieurs estiment

la résistance de leurs ouvrages aux séismes ou aux ouragans. Néanmoins, ces méthodes mathématiques ont souvent entravé la créativité de nombreux ingénieurs. Trop souvent, on suppose qu'on ne doit pas construire une structure dont on ne sait pas calculer le comportement.

Le premier grand pont de Maillart réfute ce principe. En 1900, la Société *Froté et Westermann* confie à Maillart la réalisation d'un pont de 30 mètres de long au-dessus de l'Inn, dans la



Avec l'autorisation de Marie-Claire Blumer-Maillart

1. LE PONT DES GORGES DE SALGINA, qui enjambe un ravin de 80 mètres de profondeur, est le plus connu des ponts de Robert Maillart. Cet ouvrage élancé, qui date de 1930, se trouve en Suisse, dans le canton des Grisons.