

Bio-informatique. 2000 ordinateurs de cinq pays mobilisés pour sélectionner des molécules parmi 300 000.

Une internationale de PC contre la grippe aviaire

«**S**i on avait lancé le calcul sur un PC, il aurait fallu un siècle. Cela nous a pris un mois.»

Nicolas Jacq, thésard au laboratoire de physique corpusculaire de Clermont-Ferrand (CNRS, Université Blaise-Pascal), résume ainsi l'apport décisif des milliers d'ordinateurs – dispersés entre France, Taïwan, Russie, Hollande et Etats-Unis – reliés entre eux dans une «grille de calcul», à la recherche biomédicale. Plus de deux mille PC appelés au secours par une équipe de biologistes taïwanais, confrontée à l'urgence de la grippe aviaire. Question : parmi 300 000 molécules, comment sélectionner rapidement la centaine la plus susceptible d'attaquer le virus et que l'on testera en éprouvette ? En cours d'analyse dans plusieurs laboratoires européens et à Taïwan, le résultat n'est pas encore connu, mais il montre une nouvelle voie pour la recherche pharmaceutique. Que la réponse vienne d'un laboratoire de physique des particules peut étonner. Cela ne fait que poursuivre une tradition où les physiciens inventent pour leur compte des outils – machines, ordinateurs, logiciels – ensuite utilisés par d'autres scientifiques, qu'ils

s'occupent des entrailles de la Terre ou du vivant. L'Institut de physique nucléaire et des particules du CNRS (IN2P3) déploie un programme dédié à ce transfert, certaines de ses équipes, comme celle animée par Vincent Breton à Clermont-Ferrand, se consacrant entièrement à la tâche.

Collisionneur. C'est début mars que cette collaboration internationale est née. Lors d'un «colloque d'utilisateurs» organisé au Cern, le Centre européen de recherche nucléaire sis près de Genève. On y construit un gigantesque collisionneur de protons, dans un tunnel circulaire de 27 kilomètres, qui permettra d'explorer l'intimité de la matière (*Libération* du 22 avril). Pour analyser ces collisions, les physiciens mettent au point un outil informatique nouveau : des dizaines de milliers de PC répartis à travers le monde mais reliés à très haut débit. Le système exige des logiciels qui permettent d'utiliser leurs puissances de calcul et de stockage combinées, dès lors que leurs propriétaires ne les réquisitionnent pas pour leurs besoins. Le concept s'applique surtout aux problèmes dissociables en de multiples calculs indépendants – à l'inverse de la prévision météo par exemple. Le Cern anime le projet EGEE (1) financé par plusieurs pays et par l'Union eu-

ropéenne, dont «la grille, explique Nicolas Jacq, est la plus puissante du monde – 200 laboratoires, 20 000 ordinateurs et 5 péta-octets (2) de capacité de stockage. Opérationnelle, c'est la plus avancée pour le traitement des autres problèmes que physiques avec des logiciels adaptés». Lors

de ce colloque, un Taïwanais soumet à l'équipe de Vincent Breton le problème de ses collègues biologistes. C'est le bon contact. «Nous avions déjà une expérience similaire, sur la malaria, en 2005, avec une équipe allemande», raconte Nicolas Jacq. A l'époque, «il avait fallu trois mois de pré-

Le virus de la grippe aviaire en image de synthèse.

2006», annonce-t-il, un travail sur la malaria et la dengue, maladies tropicales, avec des biologistes italiens, vénézuéliens et allemands. ◀

SYLVESTRE HUET

(1) EGEE : enabling grids for e-science.
(2) Péta : milliard de milliards.

La vertigineuse course des chercheurs

Il leur faut trouver le composé chimique qui pourrait bloquer la version humaine du H5N1.

Trouver la molécule qui anéantira la forme «humanisée» du virus de la grippe aviaire, voilà bien l'un des défis majeurs de la prévention de la pandémie tant redoutée depuis l'émergence de la souche H5N1 en Asie. Alors que la mise au point, d'un vaccin efficace reste incertaine, la médecine ne dispose d'aucun antiviral sinon l'oseltamivir, plus connu sous le nom de Tamiflu, dont nul ne peut garantir l'efficacité contre un nouveau virus grippal humain dérivé du H5N1. La découverte d'un composé chimique efficace contre ce mutant viral, dont on ignore encore le profil, est donc une urgence, qui s'apparente à la recherche d'une aiguille dans une botte de foin... Trouver parmi l'ensemble des milliards de composés chimiques existants ou susceptibles d'être créés «le» composé chimique qui bloquera le développement du H5N1, version humaine. Comment, et vite ? Cette question est à l'origine de la recherche menée par une équipe internationale grâce à la grille de calcul européenne EGEE (lire ci-dessus). Exemplaire, elle repose sur une excellente connaissance du virus visé et sur une méthode innovante de tests de molécules «in silico», sur ordinateur.

Le virus, d'abord. Celui de la grippe est caractérisé par sa capacité à produire deux substances, l'héma-

glutinine (H), une protéine qui lui permet de pénétrer dans la cellule de son hôte, et la neuraminidase (N), une enzyme qui coupe son lien à la cellule infectée et lui permet ainsi de gagner d'autres cellules. C'est à la variante aviaire de cette dernière enzyme (neuraminidase de type 1) que les chercheurs ont choisi de s'attaquer. Non sans raison : l'inhibition de la neuraminidase est une stratégie antivirale qui marche : elle est à la base des succès de l'oseltamivir

Le virus de la grippe est caractérisé par sa capacité à produire deux substances, l'hémagglutinine (H) et la neuraminidase (N). C'est à la variante aviaire de cette dernière enzyme que les chercheurs ont choisi de s'attaquer.

sur les virus de la grippe saisonnière. Cette inhibition résulte de l'ancrage du composé chimique à l'un des sites actifs de la molécule enzymatique, laquelle se trouve ainsi paralysée.

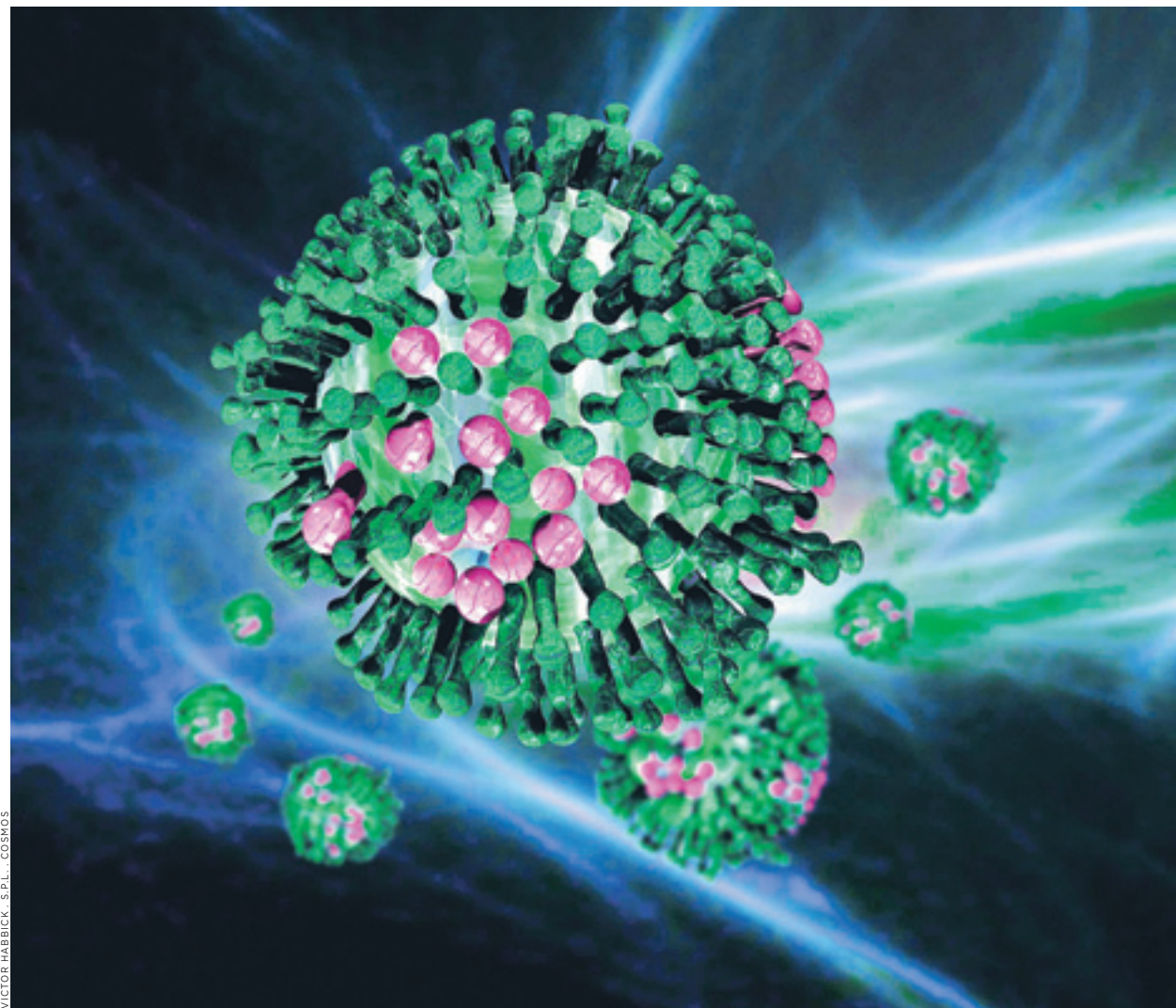
Forts de cette connaissance intime du virus, les biologistes de l'équipe – en l'occurrence les partenaires taïwanais – ont concentré leurs travaux sur la recherche d'une molécule chimique ayant une activité sur des variants possibles de la neuraminidase de type 1 : il est en effet probable que si la souche H5N1 ac-

quiert un jour la faculté de se disséminer facilement dans les tissus humains, c'est parce que sa neuraminidase aura été affectée d'une modification.

La cible virale étant ainsi définie, il restait à conduire l'une des séquences les plus laborieuses du – très long – travail de recherche pharmacologique : tester une myriade de molécules chimiques pour trouver celle qui fera mouche. Traditionnellement, cette phase, dite de criblage, est réalisée in vitro, sur des cellules infectées.

Depuis une dizaine d'années, ce criblage est effectué en série par des automates nourris par des chimiothèques – des banques de composés chimiques. Mais cette fois, grâce à la puissance de calcul de 2000 ordinateurs mis en réseau, les chercheurs ont pu tester, en un mois, la rencontre in silico entre 300 000 composés chimiques et huit variants de la neuraminidase de type N1 : les coordonnées moléculaires des premiers comme des seconds ont été traduits en fichiers textes et les probabilités d'affinité des uns pour les autres calculées. L'immense masse de données résultant de ces assemblages virtuels reste à analyser. Mais pour la recherche pharmacologique, l'ère des cyber-rencontres moléculaires s'annonce féconde. ▶

CORINNE BENSIMON



paration pour six semaines de calcul. Là, on a pu préparer le calcul en un mois seulement», précise-t-il.

Routine. Le calcul ? L'opération devait en effet calculer les probabilités d'interaction entre 8 sites d'une des protéines du virus avec 300 000 molécules. Des molécules dont certaines étaient proposées par les biologistes taïwanais, mais la plupart piochées dans une banque de données hébergée par l'université de Californie à San Francisco où sont décrites des molécules commercialisées. Pour chaque molécule, la structure atomique en trois dimensions et les charges électriques sont données, ce qui permet de calculer si elles peuvent interagir avec la protéine, un peu comme une clé avec une serrure. Il y a quelques années, un tel calcul aurait semblé hors de portée, ou alors aurait réclamé la mobilisation d'un supercalculateur, beaucoup trop coûteux. «Avec notre succès», souligne Nicolas Jacq, on peut imaginer que ce type de recherche deviendra routinier pour des biologistes, quelle que soit leur localisation et sans qu'ils aient à s'occuper de la partie informatique afin de se consacrer uniquement à l'interprétation biologique.» Prochaine étape, «dès l'automne