



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

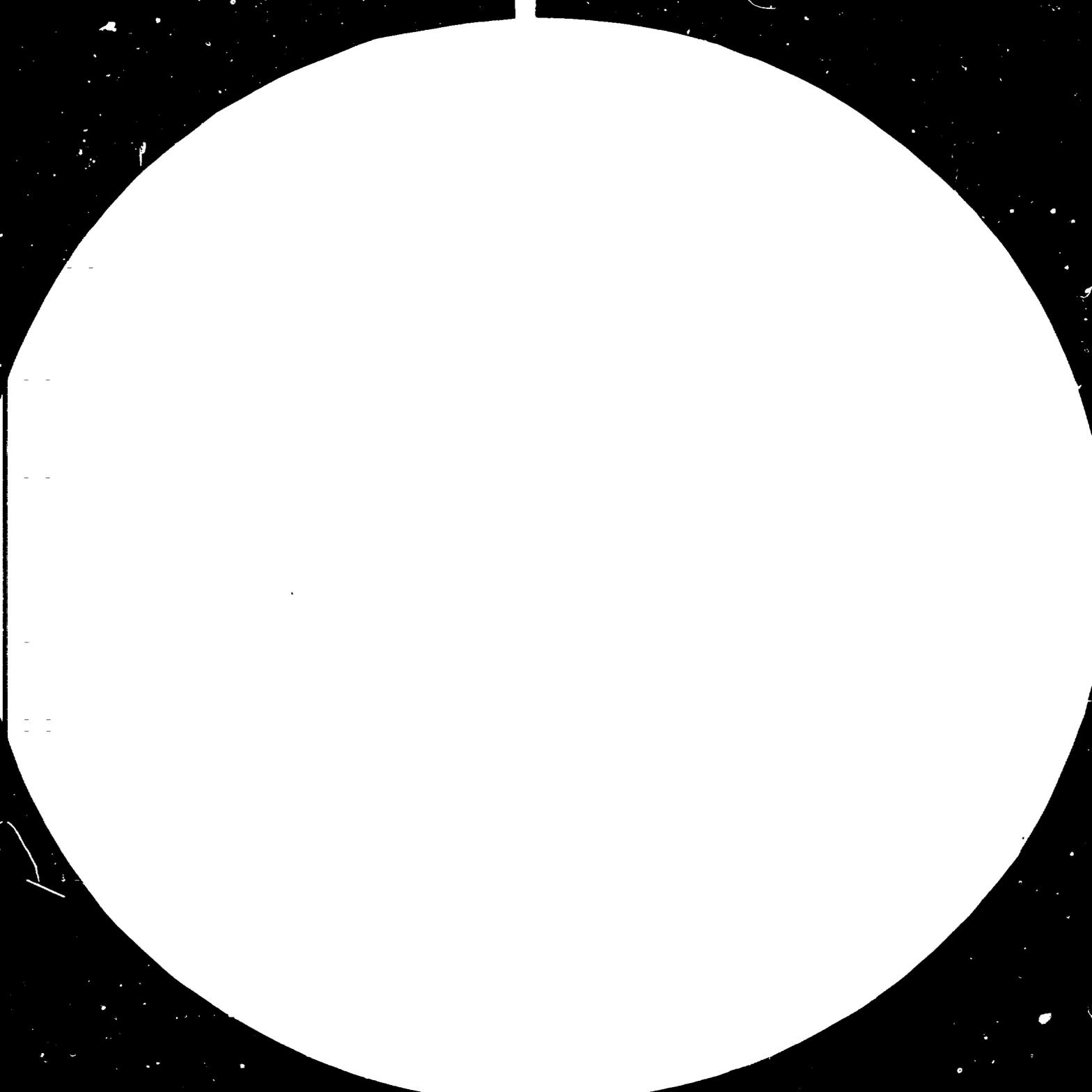
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





1.8

2.0

2.2

2.5

2.8

3.2

3.6

4.0

4.5

5.0

5.6

6.3

7.1

8.0

9.0

10



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART

NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-1963-A



11734-F



Distr. LIMITEE

ID/WG.382/2/Add.6
20 septembre 1982

FRANCAIS
Original: ANGLAIS

Organisation des Nations Unies pour le développement industriel

Réunion de haut niveau sur l'établissement
d'un Centre international pour le génie
génétique et la biotechnologie

Belgrade (Yougoslavie), 13 - 17 décembre 1982

BIO-INFORMATIQUE*

Préparé par
Carl-Göran Hedén**

* Les opinions exprimées dans le présent document sont celles de l'auteur et ne reflètent pas nécessairement celles du Secrétariat de l'ONUDI. Traduction d'un document n'ayant pas fait l'objet d'une mise au point rédactionnelle.

** Professeur, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède.

Table des matières

	<u>Page</u>
A. CONTEXTE ET JUSTIFICATIF	1 - 8
B. ACTIVITES	9 - 10
C. PLAN DE TRAVAIL	10 - 11
D. CONDITIONS PREALABLES	11
E. BESOINS FINANCIERS	12
- Budget quinquennal	13
REFERENCES	14

A. CONTEXTE ET JUSTIFICATIF

Le choix du terme bio-informatique a été suggéré pour désigner la zone d'interaction entre la technologie de l'information et les sciences de la vie, biotechnologie y compris. Lorsqu'il est devenu possible de définir les caractéristiques fondamentales et intrinsèques des micro-organismes et autres cellules en termes numériques, ce domaine s'est développé en une activité de service importante. Ce secteur fournit des informations structurelles et fonctionnelles concernant les macromolécules et les métabolites, et a suscité la mise au point de modèles mathématiques illustrant les interactions dynamiques à l'intérieur des cellules et entre elles. Ceci permet au spécialiste des microbes de comprendre les processus de digestion qui se manifestent à l'intérieur et à l'extérieur du corps et comment les phénomènes complexes dans le sol et l'eau peuvent être aiguillés au profit de l'homme et de la conservation des ressources. La bio-informatique indique également où le spécialiste de la fermentation pourra trouver les meilleurs substrats et souches pour un objectif bien précis et permet de déterminer les stratégies résultantes qui sont les plus susceptibles d'aboutir au produit industriel voulu. Enfin, elle fournit l'intelligence artificielle capable d'intégrer les informations provenant des divers instruments en éléments d'identification pour les bactéries (taxonomie numérique), ainsi que des données diagnostiques pour les médecins, des lignes directrices pour les biochimistes et un support pour les nombreux praticiens industriels de la microbiologie appliquée.

La bio-informatique a acquis une nouvelle dimension lorsqu'il est apparu que tous les processus biologiques dépendent en réalité des informations génétiques stockées en codes moléculaires au long de chaînes moléculaires gigantesques (ADN). Les codes sont universels et consistent en quatre unités de base groupées par paires selon un mode caractéristique. Quelques 300 à 2.000 paires de ce type constituent un élément fonctionnel d'information, ou gène. Le nombre de gènes dans une cellule est déterminé par ses besoins fonctionnels: un virus peut nécessiter 35.000 paires de l'élément constitutif de base, une bactérie, 35 millions de paires, et une

cellule humaine, 35 milliards de paires. Ceci se traduit par des différences considérables quant à la longueur de la chaîne d'information, à la "configuration" et à la lecture des messages. Dans les cellules plus élaborées et spécialisées, la plupart des instructions sont normalement non opérationnelles, à l'exception bien entendu de la petite section nécessaire à la fonction déterminée. La taille des zones "silencieuses", chez les animaux supérieurs, a en réalité augmenté dans une mesure telle que la nature a conçu des procédures de découpage qui ne transmettent que les instructions sélectionnées pour qu'elles soient traduites en protéines, comme les molécules qui accélèrent les réactions spécifiques caractérisant une cellule particulière.

Ces biocatalyseurs, ou enzymes, ont un fonctionnement très semblable à celui des équipements d'usinage à contrôle numérique dans un groupe d'usines qui se fournissent réciproquement des outils, des sources d'énergie et des pièces préfabriquées. Comme les machines qui exécutent des millions d'opérations avant de devoir être remplacées, chaque molécule d'enzyme peut traiter de grandes quantités de matériel avant de devoir être remplacée. Toutefois, la cellule, lorsqu'elle est approvisionnée en matières premières adéquates (sucre, graisses, etc.) et en sources d'énergie (lumière ou énergie stockée dans les liens chimiques), fait preuve d'une souplesse allant bien au-delà de tout ce qui existe actuellement dans l'industrie. Ainsi, l'industrie ne peut réduire rapidement le nombre des machines pour adapter la capacité de production aux besoins du marché ou aux ressources disponibles. Une cellule microbienne est par contre en mesure de le faire à l'aide des molécules stockant l'information; elle utilise en outre ces informations pour se copier rapidement jusqu'à ce que l'environnement ait été épuisé ou que des organismes concurrents prennent le dessus. Les informations les plus valables transportées par un organisme, ou par une combinaison d'organismes, sont donc sélectionnées et multipliées en permanence.

Les processus de laboratoire conçus pour accroître la diversité génétique des populations microbiennes et améliorer l'efficacité de la sélection des souches utiles sont donc utilisés depuis très longtemps par les spécialistes de la microbiologie appliquée.

Ils comportent souvent la production de "mutants" par la destruction, par irradiation ou produits chimiques, des mécanismes de contrôle développés par la cellule durant des milliers d'années afin d'éviter les gaspillages d'énergie ou de matière. On produit donc de cette manière un micro-organisme au service de l'homme, pour autant qu'il reçoive les éléments nutritifs adéquats et soit protégé contre la concurrence de ses semblables grâce à une éprouvette ou à un fermentateur.

Les connaissances nouvelles acquises en matière de comportement sous tension de micro-organismes et d'autres cellules ont influencé la technologie de la fermentation; il en est de même pour les résultats obtenus par les spécialistes des microbes étudiant la stabilité et la souplesse des écosystèmes microbiens. Les cultures mixtes déterminées pour la transformation des produits naturels en produits chimiques utiles sont sur le point d'être développées et l'on publie constamment de nouvelles méthodes d'exploitation des enzymes microbiens.

Ces faits permettent de souligner la nécessité d'efforts accrus pour l'établissement d'un relevé métabolique des micro-organismes connus, pour la sélection et la détermination selon des objectifs bien établis de souches isolées de leur environnement naturel. Les quantités de molécules organiques sont particulièrement importantes dans les régions tropicales et cet écosystème représente probablement l'une des ressources naturelles de l'humanité les moins exploitées pour ce qui concerne l'utilisation de la biomasse et la gestion des carburants biologiques.

Bien que les progrès de la biologie moléculaire réalisés au cours de ces dernières années aient été remarquables, il reste encore beaucoup à apprendre en ce qui concerne les plans de production suivis par la cellule lorsque cette dernière assemble les molécules protéiques à partir d'un nombre restreint d'éléments constitutifs, les acides aminés. La nature fournit également des modèles étonnants de vieillissement planifié, de stockage de l'énergie et de recyclage d'anciens éléments constitutifs en nouvelles configurations.

Les principes de réinsertion, les techniques de conservation de l'énergie et les méthodes de recyclage utilisés par l'industrie moderne présentent de nombreuses similitudes avec les processus mis au point par la nature par tâtonnements durant des millions d'années. Comparées aux méthodes utilisées par la cellule vivante, nos techniques industrielles apparaissent cependant bien rudimentaires. Nous commençons seulement à comprendre que la façon dont la nature laisse une séquence de réactions s'imbriquer sur des surfaces où le micro-environnement pour chaque phase est ajusté à la perfection pourrait un jour aider l'industrie chimique à réaliser bon nombre d'économies en matière de centrifugeuses, de filtres, et de réservoirs de floculation. Les préférences marquées par la nature pour les processus continus, et non par lots, et sa capacité à ne pas devoir recourir à des produits chimiques corrosifs ou à des températures et des pressions élevées nous fournissent des indices supplémentaires sur la façon dont nous pourrions éviter l'emploi de carburants, de brûleurs et d'échangeurs de chaleur, et remplacer les réservoirs, pompes et vannes coûteux par un équipement simple en verre ou en plastique. En outre, la moindre vulnérabilité obtenue grâce à l'échelle réduite des opérations et au spectre plus vaste de matières premières compense probablement tout sacrifice consenti en matière de vitesse de processus.

Les enzymes utilisés par les cellules microbiennes pour dégrader des molécules de grande taille ont été employés très tôt dans les processus industriels mais, ce sont les processus métaboliques de cellules entières qui devaient être utilisés à des fins de synthèse, d'abord pour des fermentations régulières, et, plus récemment, dans des systèmes immobilisés où la croissance des cellules est limitée mais où leur métabolisme est pratiquement intact. La meilleure compréhension des méthodes par lesquelles les cellules ajustent avec précision les apports énergétiques dans les processus de synthèse permet toutefois d'entrevoir de nouvelles approches basées sur les composantes définies de cellules. Elles peuvent impliquer soit des enzymes liés à la membrane, soit des molécules spéciales (co-enzymes) qui transfèrent des électrons entre les emplacements de la cellule où l'énergie est utilisée ou stockée pour être utilisée ultérieurement. Il y a quelques années, on a découvert que l'électricité pouvait charger très efficacement certaines molécules de transfert et que certains produits essentiels riches en énergie (ATP) pouvaient être obtenus synthétiquement. Ces faits, ainsi que les observations

selon lesquelles certaines réactions biosynthétiques sont favorisées lorsque les enzymes opèrent dans des environnements solvants anormaux permettent d'envisager de nombreuses possibilités nouvelles pour les processus industriels. Un nouveau domaine s'ouvre à la biosynthèse grâce, notamment, au fait que des substances insolubles dans l'eau puissent être attaquées par des cellules microbiennes, même lorsque les microbes ne peuvent se multiplier. Ainsi, le cholestérol peut être oxydé par certaines cellules microbiennes, même lorsque celles-ci sont en suspension dans un solvant organique, le tétrachlorure de carbone. Le fait que des substrats peu coûteux, comme le sucre, soient utilisables pour régénérer les co-enzymes qui activent les processus vitaux de base permet également de modifier des substrats coûteux par "auto-stop" métabolique sur des cellules microbiennes sélectionnées adéquatement.

Les connaissances acquises quant à la fonction des biocatalyseurs pourraient mener à la synthèse de molécules ("synzymes") dont la stabilité serait plus importante que celle souhaitable dans une cellule vivante. Les progrès récents en matière d'immobilisation d'enzymes sur les surfaces d'électrodes permettent également de croire que l'on parviendra à ouvrir des liens chimiques de sorte que les électrons puissent être efficacement récupérés sous la forme de courant électrique. De telles "cellules à carburant biochimique" permettraient de nouvelles approches de la production décentralisée d'électricité à partir de matériaux aussi aisément disponibles que les alcools, le méthane et l'ammoniac, ainsi que pour le développement de nouveaux capteurs environnementaux.

Il est évident que toutes les possibilités que nous venons d'envisager seront revues en permanence par le Conseil des conseillers scientifiques (Council of Scientific Advisers) du Centre international pour le génie génétique et la biotechnologie (CIGGB) et par les chefs de département qui désirent utiliser les installations spécialisées et la bibliothèque gérées par le Département de la bio-informatique. Il s'agira non seulement d'une collection de cultures, mais également d'un complexe de stockage d'informations métaboliques concernant les souches, d'une bibliothèque de séquences et d'un centre d'aiguillage vers les banques de données disposant d'informations détaillées sur les acides aminés et les nucléotides.

Il sera également responsable de l'ordinateur central du CIGGB et servira de section de programmation et d'informatique pour le Centre. Parallèlement à la fonction de service, il s'attachera également à certains domaines de la recherche qui pourraient être centrés sur le développement de programmes spécifiquement adaptés aux représentations tri-dimensionnelles des diverses molécules intéressant les ingénieurs génétiques et les biologistes moléculaires. Le concept du miroir vibrant inventé il y a peu par le Docteur Laurence Shea (1) offrira par exemple de nouvelles possibilités de visualisation des structures fines des sites actifs dans les molécules organiques complexes. Il s'agit ici d'un exemple d'équipement dont l'efficacité est optimale lorsqu'il est utilisé comme partie intégrante d'un complexe de recherche important.

Les capteurs hautement spécifiques utilisant des enzymes pour détecter et mesurer de petites molécules organiques ont déjà des applications médicales et industrielles. Ils constituent un exemple du type d'appareillage qui permet d'élargir en permanence la base des données de la bio-informatique. Les techniques physiques encombrantes pour l'étude des grandes molécules ont également reçu l'apport de méthodes immunologiques basées sur l'utilisation d'anticorps purs (les molécules de défense hautement spécifiques du corps) obtenus par fusion de cellules de tumeur se développant très rapidement avec d'autres cellules qui ont la capacité de produire des anticorps qui se lient à un seul déclencheur anti-génique. De tels "anticorps monoclonaux" peuvent être utilisés non seulement pour détecter et mesurer des molécules de très grande taille, mais aussi pour permettre de nouvelles approches industrielles pour la recherche de médicaments-cibles et pour l'immunothérapie. Cette dernière possibilité peut être envisagée dans certains cas (cancer, rage, certaines maladies parasitaires, par exemple) où les avantages peuvent compenser le risque, faible mais concevable, d'une préparation portant un virus cancéreux. Le grand intérêt que ces anticorps présentent pour un biochimiste relève toutefois du fait qu'ils peuvent être utilisés pour "pêcher" des molécules spécifiques dans des extraits bruts de cellules qui fabriquent les produits désirés. Un matériau pur peut donc être obtenu pour l'analyse et pour être utilisé comme un modèle dans la synthèse de la chaîne d'informations génétiques correspondante. Ce résultat peut être obtenu par diverses techniques dont certaines dépendent de l'utilisation de robots de laboratoire très complexes.

13. Il est important que le CIGGB élabore et entretienne une collection de groupes adéquats de cellules afin d'utiliser pleinement le potentiel des anticorps monoclonaux. L'équipement de réfrigération à basse température nécessaire à cet effet peut également être utilisé pour la collection de souches et de vecteurs qui devrait être réunie le plus tôt possible; celle-ci pourrait en effet fournir de précieux services aux laboratoires associés au CIGGB.

14. Les bibliothèques de séquences se développent progressivement. Elles permettent de prévoir les emplacements où les enzymes spécifiques couperont vraisemblablement la chaîne de l'ADN, indiquent l'apparence que devrait avoir un "appât" moléculaire permettant de "pêcher" la chaîne d'informations voulue dans la cellule brisée et, enfin, servent de guide dans la construction de gènes qui seront efficaces dans un micro-organisme particulier.

15. Une coordination internationale beaucoup plus vaste est nécessaire en raison de l'importance de ces bibliothèques (sans oublier les bibliothèques existant de longue date de séquences des acides aminés), et des collections de cultures de cellules qui produisent des anticorps monoclonaux ou des vecteurs (un anneau d'ADN, ou un virus) sélectionnés pour leur capacité à "emballer" et stocker de grands fragments d'ADN. Les connaissances et les matériaux contenus dans ces bibliothèques et collections constituent un outil d'une importance fondamentale pour la compréhension du développement des tumeurs, des maladies métaboliques et des réactions auto-immunogènes; ils peuvent également stimuler les progrès de l'industrie de la microbiologie.

Des gènes synthétiques ou isolés modifiés de manière appropriée peuvent être attachés à un vecteur adéquat, et la particule ainsi formée a la capacité non seulement de pénétrer dans une cellule microbienne, mais aussi de la forcer à lire l'information fournie et à traduire cette dernière en de grandes quantités du produit voulu. Ces quantités dépendent de l'efficacité du système de lecture et du nombre de copies de l'information génétique dont la cellule dispose; celui-ci peut maintenant être accru à l'aide d'une technique connue sous le nom d'amplification génétique. Le spécialiste de la fermentation dispose ainsi de souches extrêmement productives, de souches produisant des molécules caractéristiques d'organismes supérieurs et

de souches hybrides qui combinent les propriétés voulues de divers micro-organismes. Le stockage et la distribution de ces souches constitueraient une forme de gestion de la bio-informatique présentant un intérêt tout-à-fait évident pour le processus de développement dans les pays pauvres.

Comme nous l'avons signalé plus haut, un Département de la bio-informatique remplirait une fonction de service interne importante au sein du CIGGB: fournitures de matériels, d'équipement et de connaissances approfondies dans le domaine de l'informatique. Il aurait également une fonction externe importante de liaison avec les laboratoires associés et les centres nationaux dans les pays en développement.

La technologie des communications a maintenant atteint un point où il est possible de procéder à une coordination efficace des ressources. Un scientifique en Europe peut, par exemple, être branché via le réseau commercial TYMNET au système américain SUMEX (3) qui dispose d'une banque de données détenant un grand nombre de séquences de divers organismes et virus, ainsi que pour les immunoglobulines, les ARN-t, les satellites, origines de répllication, globines, éléments transposables, capsules, etc. Il peut également trouver le premier enzyme découvert pour chaque séquence de nucléotide clivée et entrer ses propres données afin de produire des cartes de restrictions.

De nombreux autres réseaux de traitement de données, comme PROPHET (4), pourront cependant être choisis et il est donc évident que le Département de la bio-informatique devra être en mesure d'apporter une assistance terminale. Ce type de formation sera important pour les scientifiques provenant des pays en développement. Ils apprendront à évaluer l'importance des banques de données et pourront bénéficier d'un service de courrier électronique faisant office de cordon ombilical après leur retour dans leur pays d'origine. Enfin, ils pourront continuer à participer à la coopération internationale en matière de recherche par l'intermédiaire des conférences sur l'informatique (5).

B. ACTIVITES

(a) Simulation par ordinateur d'activités biologiques.

La technique de détermination de la séquence exacte des éléments constitutifs d'un gène a progressée très rapidement au cours de ces dernières années. Il est maintenant possible, grâce à l'informatique et au perfectionnement des équipements, de "séquencer" l'ADN au rythme d'au moins 200 paires par jour. Comme ce chiffre correspond à un polypeptide constitué de 67 acides aminés, le gène qui code pour un polypeptide moyen (poids moléculaire: environ 35.000) peut être configuré en quelques semaines. En remontant ces informations, l'ordinateur peut également prévoir la structure de la molécule messagère qui transmet l'instruction du gène au site d'élaboration protéique dans la cellule. Il peut également prévoir la séquence aminoacide du polypeptide qui émergera par la suite. Cependant, comme le mode d'enroulement de la longue chaîne de nucléotides est essentiel pour sa fonction, les prévisions quant à la structure secondaire à l'aide de l'ordinateur sont extrêmement importantes. On peut utiliser deux approches pour l'ARN (2). L'une recourt à une méthode de minimisation de l'énergie thermodynamique tenant compte du fait que l'enroulement de faible amplitude est généralement favorisé par rapport aux interactions de grande amplitude. L'autre méthode utilise les modèles graphiques informatisés interactifs qui permettent à l'utilisateur d'envisager les critères thermodynamiques ainsi que les données structurales obtenues par susceptibilité nucléasique, réactivité chimique et études phylogénétiques. Ces deux approches sont maintenant combinées de sorte que l'utilisateur du NIH peut commencer avec une structure candidate en épingle à cheveux produite par l'approche thermodynamique; à tout moment de son approfondissement interactif de la structure, il pourra faire appel à l'algorithme thermodynamique sur toute section de la molécule qu'il choisit. La puissance de cette approche est évidente, tout comme la nécessité dans ce cas d'une gestion experte.

(b) Développement du logiciel nécessaire au CIGGB.

(c) Documentation et distribution des informations.

- (d) Organisation de la collection de cultures et de vecteurs.
- (e) Services de support.

C. PLAN DE TRAVAIL

1ère année:

- Détermination des priorités en matière de recherche par le Conseil des conseillers scientifiques;
- Commande de l'ordinateur central et des terminaux pour les départements du CIGGB et les institutions associées;
- Préparation du réseau avec banques de données adéquates;
- Développement du laboratoire de micro-fiches et des bibliothèques de programmes, une attention toute particulière étant accordée aux graphiques informatisés appliqués à la biologie moléculaire et à l'optimisation en génie biologique;
- Organisation des services de bibliothèque et de documentation.

2ème année:

- Création de la collection de souches et de vecteurs;
- Premier cours central de bio-informatique;
- Etablissement de services de support pour les autres programmes.

3ème année:

- Premiers séminaire et réunion d'experts;
- Deuxième cours central;
- Sélection de cinq nouveaux stagiaires pour les laboratoires associés;
- Etablissement de services de support pour les autres programmes.

4ème année:

- Etablissement de services de support pour les autres programmes.

5ème année:

- Deuxièmes réunion d'experts et séminaire;
- Etablissement de services de support pour les autres programmes.

D. CONDITIONS PREALABLES

Il faut deux clés pour ouvrir complètement le véritable coffre au trésor de la diversité génétique que constitue le royaume microbien, qui, en réalité, représente un quart du poids total de l'ensemble de la matière vivante (plantes et animaux) sur la terre. L'une est constituée par le matériel de la bio-informatique: les informations concernant la manière dont les techniques analytiques, les méthodes biosynthétiques et les manipulations génétiques mentionnées ci-dessus sont réalisées. Il comprend également l'information portant sur la disponibilité des micro-organismes, les vecteurs, les produits chimiques et l'équipement nécessaire. Les services informatisés d'abstraction et les fiches de brevets, la World Data Bank on Micro-organisms (Brisbane) et les diverses listes d'instruments disponibles sur le marché, de produits chimiques et d'enzymes utilisés par les généticiens du monde microbien comme outils pour copier, couper et cliver les informations génétiques constituent quelques exemples parmi d'autres. Ceci revient, essentiellement, à décrire la bibliothèque et la banque de données interne du CIGGB.

C'est le logiciel de la bio-information qui représente la seconde clé: les informations métaboliques quantitatives et les données analytiques qui caractérisent diverses cellules et molécules organiques, et les modèles mathématiques qui illustrent leurs interactions. On peut citer à titre d'exemple les programmes d'ordinateur utilisés pour analyser les schémas de diffraction par rayons X révélant la structure des grandes molécules, les signaux de spectromètre de masse qui déterminent la composition de mélanges complexes de produits chimiques, et les dynamiques expliquant les interactions écologiques et le comportement des fermentations. Un effort énorme devra être consenti pour filtrer et compléter ces informations afin de réaliser le plein impact du génie biomoléculaire.

E. BESOINS FINANCIERS

Le programme de bio-informatique disposera d'un personnel spécialisé à des degrés divers:

- un scientifique confirmé;
- deux scientifiques;
- deux techniciens.

Deux experts en informatique (repris sous la rubrique "personnel auxiliaire" au budget) collaboreront en outre avec les scientifiques cités ci-dessus.

Le budget pour la période initiale de cinq ans du CIGGB est présenté au tableau suivant.

Budget quinquennal

PERSONNEL

(première année 40%, deuxième année 60% du fonctionnement total)

		(en milliers de dollars E.U.)
Scientifique confirmé	4 hommes/année	300
Scientifique	8 hommes/année	360
Techniciens	8 hommes/année	136
Sous-total		<u>796</u>
Gestion du Centre et personnel auxiliaire		205
Total personnel		<u>1.001</u>

ACTIVITES DE FONCTIONNEMENT

Réunions du groupe d'experts	2	50
Matériel d'information		600
Associations		75
Divers (voyages, téléphone, frais de timbres, etc.)		30
Total activités de fonctionnement		<u>755</u>

TOTAL PROGRAMME DE TRAVAIL

1.756

REFERENCES

1. Peterson, I. "Mirroring a three-dimensional world": Science News Weekly. Pour plus d'informations, contacter le Dr. Laurence Shea, Computer Systems Division, Bolt Beranetz and Neuman Inc. (50 Moulton Street, Cambridge, Mass. 02238) ou Genisco Technology Corp., Californie, 1982.
2. Auron, P.E., Rindone, W.P., Vary, C.F.H., Calentano, J.J. and Voumakis, J.N. "Computer-aided prediction of RNA secondary structures", Nucleic Acids Research, 10, N°1, page 403, 1982.
3. Friedland P. Brutlag, D. and Kedes, L. "An introduction for guests of MOLGEN on SUMEX-AIM. Dept. of Computer Science, Stanford University and Depts. of Biochem. and Med., Stanford University School of Medecine, 1 juillet 1980.
4. Editorial: "The lab notebook is a computer". Chemical Week, 20 février, 1980.
5. "Bioconversion of lignocellulose for fuel, fodder and food needed for rural development in poor countries". Première communication relative à l'organisation d'une conférence informatique internationale par l'Académie mondiale de l'art et de la science (WAAS) et le Centre de recherches pour le développement international (CRDI) en coopération avec le groupe de spécialistes en microbiologie du PNUE/UNESCO/ICRO, l'ONUDI et la Fédération internationale des instituts de hautes études (IFIAS). Pour plus d'informations, contacter C.-G. Hedén, Karolinska Institutet, S-104 05 Stockholm, Suède.

