

LES
CAHIERS
DE
L'INSTITUT
DE LA VIE

1968 No 15

LES CAHIERS DE L'INSTITUT DE LA VIE

Siège: 89, B^d Saint Michel, Paris V^e
Téléphone: 033-94-86
Périodicité: trimestrielle

Prix du numéro: France 5 F. Étranger 6 F
Abonnement: France 18 F. Étranger 22 F
Conditions spéciales aux membres de
l'Institut de la Vie.
Renseignements au Siège.

SOMMAIRE

CONFÉRENCE INTERNATIONALE
PHYSIQUE THÉORIQUE ET BIOLOGIE
Versailles 26-30 juin 1967

pages

Journée du 29 juin 1967, 1^{ère} séance

SEVERO OCHOA (New York): Genetic Coding	211
FRANÇOIS GROS (Paris): Remarques sur le Code Génétique	215
ALFRED FESSARD (Paris): Les Problèmes du Code Nerveux	230
MAARTEN A. BOUMAN (Soesterberg): Quantum Noise and Vision	246
Discussions.	250

Les rapports et les discussions de la Conférence Internationale de Physique Théorique et Biologie, tenue à Versailles du 26 au 30 juin 1967, sont publiés dans les numéros 11 à 19 des Cahiers de l'Institut de la Vie.

Ils font d'autre part l'objet d'un ouvrage intitulé: Physique Théorique et Biologie — Theoretical Physics and Biology — publié en 1969 par la North-Holland Publishing Company, Keizersgracht 305-311, P.O.B. 3489, Amsterdam C (Pays-Bas). Par souci d'unité, nous avons respecté dans les présents cahiers, la numérotation des pages de l'ouvrage.

Les langues officielles de la conférence étaient le français et l'anglais. Nous reproduisons les textes dans les langues d'expression de leurs auteurs.

Journée du 29 juin 1967

L'INFORMATION EN BIOLOGIE

1ère séance

PRÉSIDENT H. C. LONGUET-HIGGINS F.R.S.

S. OCHOA

Genetic Coding

F. GROS

Remarques sur le Code Génétique

A. FESSARD

Les Problèmes du Code Nerveux

M. A. BOUMAN

Quantum Noise and Vision

Discussions

GENETIC CODING

S. OCHOA

University School of Medicine, New York, U.S.A.

Background

Genetic Expression

The genetic information of living organisms and DNA viruses is contained in one of the two DNA strands. It is transcribed by transfer to a special messenger RNA through a DNA-directed synthesis of messenger. This RNA is an exact replica of the DNA strand that bears the genetic information and it programs the synthesis of proteins with features specified by the original DNA blueprint. Genetic and other experiments show that a linear sequence of deoxyribonucleotides in DNA specifies a corresponding sequence of ribonucleotides in messenger RNA and this in turn directs the synthesis of polypeptide chains with a unique sequence of amino acids. Thus, the four character (the four nucleotide bases) language of nucleic acids is translated into the twenty character (the twenty amino acids) language of the proteins.

Genetic Code

Clearly a linear sequence of several nucleotide bases must specify each of the twenty amino acids. A doublet code (two bases for one amino acid) would be insufficient to specify twenty amino acids for it would have only $4^2 = 16$ doublets, but a triplet code, with $4^3 = 64$ triplets, would contain enough information. There is evidence that the genetic code is a triplet code. Moreover, the code is non-overlapping and commaless. This means that in a sequence ABCDEFGHI...XYZ, ABC would specify one amino acid, DEF another one, and so forth.

Molecular Mechanism of Translation

Assembly of the polypeptide chains of proteins takes place on the ribosomes as they move along the messenger. The amino acids are taken to the site of synthesis in an activated form linked to special transfer RNA molecules each of which is specific for one of the twenty amino acids. Their alignment in a sequence prescribed by the nucleotide sequence of the messenger depends on the recognition of the various base triplets of the messenger (codons) by triplets of complementary base sequence (anticodons) of the amino acid-carrying RNA's. Codon-anticodon recognition and interaction are believed to occur through a Watson-Crick base pairing mechanism.

Deciphering Of Genetic Code

Cell-free systems of protein synthesis can be obtained from bacteria, reticulocytes, and other cells. They consist of ribosomes and supernatant fluid. The latter contains, among other things, various soluble enzymes required for the process. When supplemented with transfer RNA's, ATP, GTP, and messenger RNA these systems synthesize proteins characteristic of a given messenger, e.g., viral coat proteins, when viral RNA messengers are used. Natural messengers can be replaced by synthetic polyribonucleotides of known base composition. Poly U directs the synthesis of polyphenylalanine, poly A that of polylysine. Random polynucleotides such as poly UG, direct the synthesis of peptides containing phenylalanine, cysteine, valine, lysine and tryptophan among other amino acids. These observations opened the way for deciphering the genetic code for they showed that UUU and AAA are phenylalanine and lysine codons, respectively, whereas triplets containing 2 U and 1 G or 2 G and 1 U are codons for cysteine, valine, glycine and tryptophan.

With use of a variety of synthetic polynucleotides, the base composition of some fifty codons was established three years ago. Clearly there is more than one codon for each amino acid indicating redundancy of the genetic code. The base sequence of the individual codons has been recently established by studies of (a) the specific binding of aminoacyl-transfer RNA's to ribosomes in the presence of trinucleotides of known base sequence, and (b) the synthesis of polypeptides with artificial messenger polynucleotides of alternating base sequence. For example, poly (UG)_n with UGU and GUG codons, promotes the synthesis of polypeptides containing strictly alternating cysteine and valine residues.

Polarity of Translation

Since polynucleotide chains have a polarity, it was of interest to know the direction in which the messenger RNA chain is read during translation. This question has been answered with use of short polyadenylic acid messengers with a unique triplet of known base sequence at either end of the chain. For example, polynucleotides such as AAAAAA.....AAAAC direct the synthesis of polypeptides of the structure lysine-lysine lysine-asparagine with NH₂-terminal lysine and COOH-terminal asparagine (lysine codon, AAA; asparagine codon, AAC). Since polypeptides are assembled from the NH₂- through the COOH-terminal end, the above results unequivocally establish the direction of reading of the message. The same conclusion has been reached from experiments on hybridization of insertion-deletion mutants of T2 bacteriophage affecting the synthesis of the phage-induced enzyme lysozyme.

Other experiments indicate that the ribosomes start the reading of synthetic polynucleotide messengers at one end of the chain (the so-called 5'-end) and that a special codon (AUG) at this end sets the reading frame.

Beginning and End of Translation

Synthesis of natural polypeptide chains appears to require signals for initiating and terminating translation of individual cistrons. Initiation involves codons (e.g., AUG) that direct the introduction of N-formylmethionine as the first (NH₂-terminal) amino acid of the polypeptide chain. Two protein factors, normally associated with the ribosomes, are required for initiation of translation. Termination involves release of the completed peptide from the ribosomes preceded or followed by elimination of the transfer RNA attached to the peptide chain. The fact that certain mutations give rise to premature release of unfinished polypeptide chains suggests the existence of special codons for chain termination. Recent experiments with oligonucleotide messengers of specified base sequence have confirmed the prediction that UAA is a chain termination codon.

Translation of polycistronic messengers

The main topic for discussion will center on some aspects of the translation of the RNA of RNA-containing bacteriophages. Its small size would seem to be advantageous for these studies.

Translation of MS2 RNA

MS2 RNA has a molecular weight of about 1×10^6 (about 3000 nucleotides) with potential information for the specification of 1000 amino acids if the full length of the RNA is translated.

Thus, this RNA could program the synthesis of from three (average mol. wt. ≈ 30000) to five (average mol. wt. ≈ 20000) virus-specific polypeptides. To date, genetic studies and studies of the viral proteins synthesized in *E. coli* cells infected with MS2 (or the related phages f2 or R17) both show the production of three viral polypeptides designated, in order of their electrophoretic mobility, as polypeptides I, II, and III. They have been characterized as viral RNA synthetase (s), a protein (maturation factor) required for the formation of viable phage particles, and viral coat protein, respectively. The possibility that one or more, as yet undetected, polypeptides are formed cannot be excluded at present.

Control of Translation

Initiation of translation may be controlled by the already mentioned ribosomal factors. They function, at least in part, by enhancing the binding of formyl-methionyl-transfer RNA to ribosomes mediated by the AUG codon. Particularly intriguing are the mechanisms concerned with the relative rates of translation of the various genes of the polycistronic messenger. Considerably more coat than synthetase or maturation polypeptide is produced either *in vivo* or *in vitro*. In the

latter case it has been found that the ratio of coat to RNA synthetase polypeptide formed is at least 15 : 1. This appears to be due to repression of translation of the synthetase cistron by the coat polypeptide. Moreover the coat also appears to repress translation of the maturation cistron. Other observations suggest that the maturation factor may enhance the translation of the coat cistron.

REMARQUES SUR LE CODE GENETIQUE

FRANÇOIS GROS

Institut de Biologie Physico-Chimique, 13 Rue Pierre Curie, Paris 5ème

On distingue aujourd'hui deux phases distinctes dans les mécanismes mis en oeuvre pour convertir l'information génétique présente dans le DNA en des structures protéiques définies. La première représente une transposition de la séquence constituant le texte génétique en une séquence chimique nouvelle, celle que représente l'alignement des nucléotides dans le RNA. Cette étape est généralement dénommée "transcription". La seconde est essentiellement la traduction en protéines spécifiques du texte représenté par les groupes de nucléotides qui forment la charpente du RNA. On appelle cette seconde étape la *traduction informative*.

Transcription

Cette étape repose sur un mécanisme enzymatique relativement simple. Elle est "catalysée" en effet par une protéine oligomérique qui a pu être obtenue sous un très grand état de pureté chimique, l'enzyme RNA polymérase. Le système issu des cellules d'E. coli a été particulièrement bien étudié. Il s'agit d'une protéine dont le poids moléculaire est voisin de 500 000 daltons. Elle comporte probablement plusieurs protomères, lesquels sont séparément inactifs. Les conditions qui régissent l'équilibre entre le polymère et ses sous-unités ne sont que partiellement connues. De fortes concentrations en cations monovalents, particulièrement en ions K^+ ou Na^+ favorisent la dissociation en sous-unités. Il y a des raisons de penser que l'enzyme se dissocie en ses sous-unités avant de se fixer sur les sites d'initiation.

Puisque le DNA est composé de deux chaînes complémentaires, la possibilité s'offrirait a priori que chacune d'elles soit transcrite simultanément. Cette situation eut abouti à la production de deux chaînes de RNA de polarités opposées. Il est cependant établi que seule l'une des deux chaînes est transcrite (transcription asymétrique). Le RNA messenger est donc composé de molécules monofilaires. Ceci ne veut pas dire, toutefois, que des *portions distinctes* de chacune des deux chaînes de DNA ne puissent servir de modèle dans la synthèse des messagers formés. C'est ainsi que les RNA messagers formés au cours du développement d'un virus bactérien, le bactériophage lambda, sont transcrits à partir de territoires distincts présents sur chacune des deux chaînes complémentaires du DNA viral.

Ceci démontre aussi incidemment que le système transcripteur (la RNA polymérase) peut se "mouvoir" dans des directions opposées selon les phases considérées de l'expression génétique.

Bien qu'il soit possible de synthétiser des RNA messagers *in vitro* en mélangeant une préparation de DNA, de la polymérase et les substrats de la réaction (les nucléosides triphosphates), on ne possède pas encore la certitude que les molécules de RNA ainsi formées soient tout à fait conformes à celles des messagers naturels correspondants. La seule preuve tangible sera la démonstration que du RNA ainsi fabriqué *in vitro* peut induire à son tour la synthèse d'une protéine spécifique. Les expériences récentes du biochimiste allemand Zillig paraissent indiquer que le RNA produit par copiage "acellulaire" du DNA provenant du bactériophage T₄ est capable d'orienter la synthèse d'un enzyme fonctionnel, la cytosine désaminase, lorsqu'il est incubé avec les extraits adéquats.

Une autre inconnue qui paraît subsister a trait à la nature chimique de la ponctuation qui, sur le DNA, démarque les signaux de départ et d'arrêt dans la transcription d'un gène, lequel est, comme on sait, un segment de DNA de longueur définie. L'idée qui prédomine actuellement est que la ponctuation "départ"—ce que les généticiens dénomment à la suite des travaux de Jacob, un *promoteur*—serait constituée par une séquence "réitérative" de pyrimidines, telle que par exemple une succession de 3, 4, 5 résidus des bases thymine ou désoxycytosine, ou plus (voir fig. 1, tirée d'une publication de Szybalski).

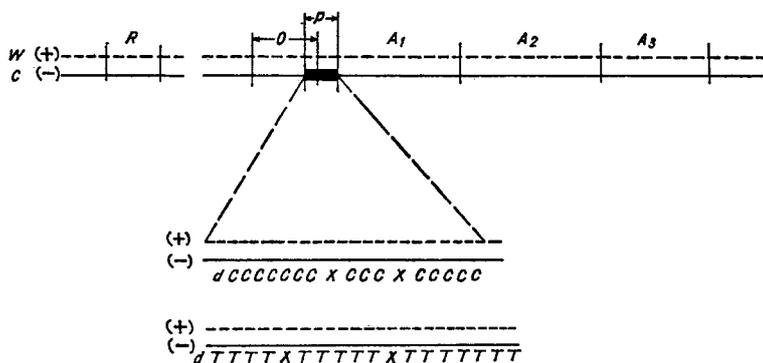


Fig. 1.

Deux arguments plaident en faveur de cette hypothèse: on sait en premier lieu que, si la RNA polymérase opère la transcription chimique d'un DNA préalablement dénaturé, en présence d'ATP comme seul substrat, de grandes quantités de polyribo A (poly A) sont formées. Une telle réaction s'observe également si l'on utilise comme matrice synthétique des oligonucléotides à chaînes courtes (tels que (oligo dT) 5-7). Le poly A formé peut comporter plus de 50

résidus d'adénine car l'enzyme "dérage" au contact des courts segments formés par l'union des nucléotides à thymine et "incorpore ainsi un très grand nombre de résidus adényliques en liaisons covalentes.

Un autre argument en faveur du rôle des pyrimidines dans la ponctuation de "départ" réside dans l'observation aujourd'hui bien étayée selon laquelle les premiers résidus nucléotidiques incorporés *in vitro* dans une chaîne de RNA messenger sont toujours des dérivés de *purines*. Selon l'origine du DNA servant de matrice, les purines incorporées en position proximale sont soit l'*adénine*, soit la *guanine*. Ceci est conforme à l'idée que les points d'attachement au niveau desquels l'enzyme commence (initie) sa réaction de copiage comportent des séquences de thymine ou de désoxycytosine (Hurwitz, Bremer et Konrad, etc.).

Egalement à l'appui de ces hypothèses viennent les expériences de Sheldrick et Szybalski. Ces auteurs ont observé que, si l'on dénature du DNA par la chaleur ou l'alcali, les chaînes monocaténaïres peuvent facilement former des complexes avec le poly A ou le poly G, résultat suggérant l'existence de faisceaux localisés (clusters) de thymine ou de désoxycytosine à l'intérieur de l'une ou l'autre de ces chaînes.

Le fait que la polymérase manifeste beaucoup plus d'affinité pour les chaînes de DNA (ou de RNA) monofilaires que pour les structures bihélicoïdales (DNA natif, complexe poly A, poly U, etc.) suggère que les sites au niveau desquels débute la transcription (les promoteurs de Jacob) pourraient fort bien être des régions partiellement dénaturées de la double hélice (voir fig. 1).

Certains biochimistes vont jusqu'à penser que les résidus de purines présents dans la "boucle" ainsi créée existeraient peut-être à l'état "méthylé" afin d'empêcher un réappariement local (Stent).

Depuis les travaux désormais classiques de Hurwitz, Bremer et Konrad, et de Hayashi, on a tout lieu d'admettre qu'au fur et à mesure que la polymérase s'éloigne de son point d'origine (le "start signal" des auteurs anglais), la double hélice de DNA se déroule sur son passage mais se reforme immédiatement après. Le DNA ayant servi de matrice à la formation de RNA messenger conserve en effet intactes ses propriétés de double hélice; il demeure "natif" tant en se référant aux critères d'hyperchromicité qu'aux tests biologiques (transformation). La chaîne de messenger "naissant" est probablement expulsée par reformation progressive de la double hélice. Elle demeure toutefois rattachée au DNA par la molécule même de l'enzyme en déplacement.

On ignore la nature des signaux chimiques qui, sur le DNA, déterminent l'arrêt de la transcription, signaux présents à l'extrémité distale des gènes. Certains auteurs contestent même l'existence d'une ponctuation d'arrêt en tirant argument du fait que, si l'on change les conditions ioniques au cours de la transcription *in vitro*, on peut synthétiser des chaînes de RNA messagers démesurément longues. Il se pourrait donc que les chaînes de RNA soient normalement "découpées" par des éléments du système traducteur.

Traduction informative: Synthèse des protéines

La seconde étape dans le mécanisme chimique qui permet de transférer l'information du DNA aux protéines est la traduction du RNA messenger. C'est ici qu'il convient de parler de décodage ou décryptage puisque nous voyons qu'une macromolécule (le RNA) dont la structure est constituée par l'assemblage de 4 types de lettres (les quatre bases du RNA) peut orienter l'assemblage colinéaire des protéines, lesquelles sont formées par l'union selon un enchaînement spécifique de 20 types distincts d'acides aminés.

Pour comprendre, même dans ses grandes lignes, le mécanisme de la traduction, il importe, d'une part, de saisir la nature même du code génétique (c'est-à-dire quels types de combinaisons de bases codent pour tel ou tel acide aminé) et de connaître les éléments de la machinerie cellulaire qui participent à la traduction.

Considérations générales sur le code: Puisqu'il existe 20 types distincts d'acides aminés et seulement 4 types principaux de bases, l'idée s'est de bonne heure imposée (Gamow) que le code ne pouvait être biunivoque. En d'autres termes, seules des combinaisons (des enchaînements) de bases selon une séquence définie, devaient exister en nombre égal ou supérieur à celui des acides aminés présents dans les protéines. Ce type de raisonnement devait conduire Crick et Brenner à rejeter un code de type binaire comme fort peu vraisemblable puisqu'il n'existe que 16 combinaisons de 4 lettres sous la forme de doublets. Un code à triplet semblait pouvoir convenir puisque le nombre de triplets possibles à partir de 4 types de lettres est de $4^3 = 64$, soit plus qu'il n'apparaissait nécessaire pour la représentation codée de chaque amino-acide. Aussi l'idée selon laquelle la plus petite unité d'information devait être un triplet composé de nucléotides a-t-elle été avancée sur des bases purement théoriques.

La démonstration de la nature ternaire du code a été fournie ultérieurement en étudiant, les protéines formées par recombinaison entre des mutants du bactériophage T₄, lesquels avaient été obtenus séparément sous l'influence d'un agent particulier, la proflavine, un composé acridinique. Mais, avant de décrire le principe de cette très importante expérience, il importe de faire quelques remarques générales sur les modalités qui peuvent a priori se présenter dans le déchiffrement d'un code à 3 lettres.

Si les gènes sont définis, en première approximation, comme les segments délimités de la double hélice d'ADN, on doit pouvoir se représenter les ARN messagers qui en dérivent comme une succession de nucléotides au sein de laquelle des groupes de 3 nucléotides définissent un code. Il existe cependant de nombreuses façons d'entrevoir la nature d'un tel code ou, si l'on préfère, plusieurs cadres de lecture.

Considérons une séquence composée de 4 types de lettres, soit:

B C D A A B C D B A A C ...

Plusieurs dispositions des lettres peuvent être imaginées. Celles-ci peuvent être *adjacentes* comme dans l'exemple ci-dessous où la lecture débute par la première lettre:

(1) B C D A A B C D B etc. . . .
 └─┘ └─┘ └─┘

Les triplets peuvent également être séparés par des lettres ne correspondant à aucun acide aminé précis mais servant par exemple de virgules:

(2) B C D , A, A B C , D, B A A etc. . . .

Dans les deux types de codes décrits ci-dessus, chaque groupe de 3 lettres ne code que pour un seul aminoacide *à la fois*. On peut cependant imaginer un groupage tel que chaque lettre d'un triplet donné puisse être considéré comme faisant également partie du triplet adjacent. C'est le cas par exemple des codes dits "chevauchants":

(3) A B C D E F G H le premier triplet déchiffré sera A B C
 └─┘ └─┘ le second B C D
 └─┘ └─┘ le troisième C D E
 └─┘ etc.

L'expérience démontre en fait que le code de lecture est bien un système à base 3 et précise en outre qu'il est *non* "chevauchant" et ne comporte pas de virgule. Il correspond donc à l'exemple N° 1.

Les évidences en faveur d'un code ternaire sont nombreuses et ne peuvent toutes être analysées ici.

Une des approches consiste à déterminer le nombre de nucléotides entrant dans la composition d'un ARN messenger spécifique ainsi que le nombre de résidus "amino-acides" présents dans la protéine dont la synthèse est codée par ce messenger. Il est malheureusement très difficile d'isoler d'une cellule l'ARN messenger particulier à une protéine. En outre, ainsi que nous le verrons, bon nombre d'ARN messagers cellulaires contiennent de l'information pour plus d'une protéine spécifique (messagers polycistroniques). Les ARN messagers naturels qui se prêtent le mieux à l'isolement et dont le contenu informatif correspond le plus souvent à une seule protéine (ou à un petit nombre d'entre elles) sont les acides ribonucléiques des virus animaux ou végétaux ou encore ceux des bactériophages. C'est ainsi que les acides nucléiques d'un grand nombre de petits virus ont des poids moléculaires proches de $1,5 \times 10^6$ (ce qui correspond à environ 4 300 nucléotides) et ils contiennent fréquemment 3 types distincts de protéines dont les PM sont compris entre 30 000 et 40 000, c'est-à-dire qui renferment 400 résidus. Le rapport spécifique de codage doit donc être voisin de $4\,300/400 \times 3 = 3,5$. L'ARN du virus nécrotique des feuilles de tabac ren-

ferme 1200 nucléotides et code pour une seule protéine de capsid, laquelle comporte 400 résidus. D'où un rapport de 3 pour la plus petite unité de codage, etc.

Des données beaucoup plus précises sur les valeurs du rapport de codage (coding ratio) proviennent cependant des expériences de Crick et Brenner sur le brouillage du texte génétique par les acridines. Nous reviendrons sur leur principe dans un instant.

Sans doute non moins directe est la démonstration apportée par Nirenberg et Leder que, lorsque l'on mélange *in vitro* des trinuécléotides (généralement obtenus par hydrolyse enzymatique d'acides nucléiques suivie de fractionnements appropriés), des ribosomes et des ARN de transfert estérifiés par leurs aminoacides correspondants, on forme des complexes trinuécléotides-ribosomes-ARN de transfert spécifiques. Les mono et dinuécléotides ne permettent pas la "rétention spécifique" des ARN de transfert.

Ainsi, il s'avère que le cadre de lecture est bien élaboré par des groupes de 3 nucléotides.

Les expériences de Crick, Brenner et Watt-Tobins auxquelles nous nous sommes déjà référés plus haut démontrent en outre que la traduction des ARN messagers débute en un point précis, l'extrémité proximale de la chaîne, et chemine d'une manière unidirectionnelle. Le déchiffrement est réalisé par groupes de triplets et ne fait pas intervenir de virgules.

Ces expériences tirent parti de ce que les acridines causent facilement des mutations dans l'ADN des bactériophages en provoquant soit des micro-insertions (de bases nouvelles) dans la séquence d'un gène, soit au contraire en causant des micro-délétions.

Supposons un texte génétique dont la lecture par groupe de 3 lettres ait une signification précise. Pour simplifier, nous utiliserons ici des combinaisons de mots:

T O N A M I E S T I C I

Lu correctement, en commençant par le début, ce texte signifie "TON AMI EST ICI". Si, à la suite d'une mutation, nous "insérons" par exemple une lettre supplémentaire dans ce texte et que nous continuions à le déchiffrer sur le mode précédent, il est évident que nous faussons le cadre de lecture:

↓
T O R N A M I E S T I C I

donne un message brouillé

TOR NAM IES TIC I ...

Si nous affectons d'un signe "+" une telle mutation qui allonge d'une lettre le texte génétique, il devient clair qu'il existe seulement deux moyens pour rétablir la signification du moins partielle du message:

— l'un est d'introduire une mutation de signe—c'est-à-dire déléter l'une des lettres dans le texte faussé:

$\begin{array}{ccccccccccc} & \downarrow & & & \downarrow & & & & & & & & \\ & \dagger & & & \bar{} & & & & & & & & \\ \text{T} & \text{O} & \text{R} & \text{N} & \text{A} & \text{M} & \text{E} & \text{S} & \text{T} & \text{I} & \text{C} & \text{I} & \end{array}$

Dans un tel message, la fin du texte redevient compréhensible.

— l'autre consiste à introduire deux mutations supplémentaires de même polarité (+) que la précédente:

$\begin{array}{ccccccccccc} & \downarrow & & & \downarrow & & & & \downarrow & & & & \\ & \dagger & & & \dagger & & & & \dagger & & & & \\ \text{T} & \text{O} & \text{R} & \text{N} & \text{A} & \text{U} & \text{M} & \text{O} & \text{I} & \text{E} & \text{S} & \text{T} & \text{I} & \text{C} & \text{I} & \end{array}$

Il est clair que, si une telle situation peut être génétiquement vérifiée, elle apporte la preuve que l'information est déchiffrée par groupes de 3 nucléotides, non séparés par des virgules, la traduction étant unidirectionnelle.

Ce but a été atteint par les auteurs anglais en étudiant les effets mutationnels, simples ou combinés, de la proflavine sur la synthèse d'un enzyme spécifique, le lysozyme, par le gène correspondant présent dans l'ADN du bactériophage T₄. Par le jeu des recombinaisons génétiques, on peut en effet introduire diverses mutations de signes + (insertion d'une base) ou — (délétion d'une base) dans le gène considéré et définir les situations qui *restaurent* l'activité de l'enzyme correspondant.

Les conclusions de Crick et ses collaborateurs ont d'ailleurs été étayées peu après grâce à l'analyse de la *séquence* peptidique du lysozyme normal, et des pseudo-lysozymes dont l'activité avait ainsi été rétablie. Il a été vérifié que, dans le cas d'un pseudo-enzyme de type (+ —), l'un des peptides de la chaîne renfermait un amino acide *de plus* que le peptide correspondant dans l'enzyme sauvage, tandis qu'un peptide plus distal était déficient en un amino acide par rapport à l'homologue normal.

Nature du code génétique

Il n'a pas fallu beaucoup plus de 5 années pour établir la nature chimique du code génétique. Notre propos n'est pas de décrire ici les diverses phases des recherches qui ont permis cette remarquable réalisation de la Biologie Moléculaire.

Il est toutefois intéressant de rappeler quelles ont été les grandes voies d'approche.

Celle qui devait à coup sûr ouvrir le champ à ces investigations est sans nul doute l'observation due à Nirenberg et Matthaei, selon laquelle il est possible d'orienter *in vitro* la synthèse de polypeptides artificiels en substituant aux ARN messagers naturels des hauts polymères dont les biochimistes savent, depuis les travaux d'Ochoa et Grunberg-Manago, réaliser la synthèse. De tels polymères peuvent en effet être obtenus sous l'influence de la polynucléotide phosphorylase,

un enzyme capable de condenser selon un enchaînement statistique n'importe quel nucléotide, que celui-ci soit d'un type donné ou qu'il s'agisse d'un mélange de plusieurs types. On obtient ainsi toute une gamme d'homopolymères et de copolymères contenant 1, 2 et jusqu'à 4 types de bases.

Lorsque ces polymères synthétiques sont mis en présence de ribosomes purifiés extraits de la bactérie *E. coli*, et que le mélange réactionnel comporte en outre les aminoacides appropriés ainsi que divers autres effecteurs, on assiste à une synthèse d'homo ou de copolypeptides dont la composition en aminoacides dépend, fait remarquable, de celle des polynucléotides ajoutés.

Cette observation et son exploitation systématique par les laboratoires de Nirenberg et de Ochoa devait rapidement conduire à élucider la *composition* de presque tous les codons.

Restait à établir leur séquence. Il existe en effet 9 combinaisons de 3 lettres. Ici, deux méthodes ont principalement été utilisées. L'une déjà évoquée ci-dessus a consisté à synthétiser chimiquement ou à préparer par digestion enzymatique la quasi-totalité des trinucleotides de *séquences* connues et à identifier avec chacun d'entre eux la nature des amino-acyles-t-ARN dont ils permettent l'attachement aux ribosomes. Ceci peut être réalisé très commodément grâce à l'emploi de membranes millipores qui se laissent normalement traverser par les ARN adaptateurs, estérifiés ou non, mais qui retiennent ces derniers si un appariement correct est réalisé à la surface du ribosome entre le trinucleotide et l'anticodon spécifique du t-ARN (voir ci-après). Il est dès lors facile de préciser parmi les différents types de trinucleotides comportant une séquence de 3 bases données quel est celui, ou ceux, dont l'interaction avec un aminoacyl-t-ARN en permet (ou permettent) la fixation sur les ribosomes.

Une autre méthode a consisté à utiliser des copolynucléotides dont la séquence n'est pas distribuée au hasard (comme c'est le cas dans les copolymères formés par la polynucléotide phosphorylase) mais répond au contraire à une alternance définie telle que: A U A U A U A U etc. . . . ou A A C A A C A A C. Il est clair en effet que, si de tels polymères orientent la synthèse de copolypeptides *in vitro*, on peut, en déterminant l'alternance des aminoacides, définir du même coup la *séquence* des codons correspondants.

Toutes ces études ont en définitive abouti à préciser la signification des 64 trinucleotides pouvant normalement exister. Ceci a conduit à un certain nombre de conclusions générales.

1. — La première—et sans doute la plus importante—est qu'il existe toujours plus d'un triplet (encore appelé codon) capable de spécifier un aminoacide donné. En d'autres termes, à part trois exceptions que nous envisagerons dans un instant, *tous* les trinucleotides ont un sens dans l'alphabet nucléique. Il n'y a pas de correspondance biunivoque entre codons et aminoacides. Pour employer une terminologie consacrée, on dit encore que le code est dégénéré. L'importance de ce fait dans le cadre des mécanismes moléculaires de l'évolution est considérable:

qu'il existe plusieurs systèmes de codage pour un même aminoacide rend possible l'existence, au sein d'espèces dont les matériels génétiques (ADN) sont de compositions très différentes, de protéines-enzymes possédant des structures primaires suffisamment voisines pour y jouer le *même rôle* biologique. La dégénérescence du code permet donc à la cellule d'exercer une sorte d'*effet tampon* contre les variations que l'évolution physiologique et les mutations ne manqueraient pas d'apporter à la structure du matériel génétique.

Bien qu'il existe souvent deux ou trois codons distincts, voire davantage, pour un même aminoacide, les codons "homonymes" ont une particularité commune très importante: les deux premiers des nucléotides qui les constituent sont les mêmes. Seuls diffèrent les nucléotides situés en *troisième* position dans la séquence.

On était en droit de se demander s'il existe un ARN de transfert possédant une structure appropriée à *chacun des 64* codons possibles ou si l'ARN de transfert correspondant à un aminoacide défini pouvait servir d'adaptateur sinon pour tous, du moins pour plusieurs, les codons homonymiques. Cette dernière alternative a été suggérée par Crick dans sa théorie dite du "Wobble", d'après laquelle la spécificité de l'appariement du codon et de l'anticodon du t-ARN repose surtout sur la séquence des *deux premières lettres du triplet* (ou des deux dernières dans l'anticodon, puisque l'appariement messenger-t-ARN se fait de manière antiparallèle). En d'autres termes, un certain degré de "jeu" (Wobble) est permis dans les interactions entre le troisième nucléotide présent dans le triplet du messenger et le premier appartenant à la séquence de l'anticodon. Le code a donc une certaine *flexibilité* qui, jointe à son caractère de dégénérescence, le prémunit contre des changements mutationnels qui à tout coup risqueraient d'être léthaux.

2. - Trois codons n'ont pas de signification définie dans le langage protéique. Il s'agit des triplets UAG, UAA et UGA. Ces triplets jouent le rôle de signes de ponctuation dans la traduction. Ce rôle apparaît des plus essentiels si l'on réalise que bien souvent, du moins chez les microorganismes ou leurs virus, plusieurs gènes *contigus* sont transcrits en un ARN messenger *unique* (transcription polygénique). Il est donc très fréquent qu'une même chaîne d'ARN contienne l'information pour plusieurs protéines distinctes. Cette organisation particulière du matériel génétique est liée en fait au mécanisme de la régulation (Jacob et Monod). Il est en effet plus facile de contrôler l'activité des gènes impliqués dans une même fonction physiologique si ces gènes sont exprimés d'une manière coordonnée, ce que rend possible leur "cotranscription".

Pour que le système de lecture (voir plus loin) puisse traduire un messenger unique en plusieurs protéines distinctes, il faut nécessairement une ponctuation qui délimite le début et la fin de la lecture. Nous dirons quelques mots ci-après des mécanismes d'initiation.

En ce qui concerne les signaux de terminaison de lecture, notons que les 3 codons UAA, UAG et UGA ont précisément ce rôle. Il semble cependant que dans les conditions normales l'arrêt de lecture ne soit signalé que par le seul

triplet *UAA*; *UAG* et *UGA* peuvent apparaître au sein d'un ARN messenger sous l'effet d'une mutation, ces deux triplets interrompant alors artificiellement la propagation des ribosomes et leur présence se manifestant par la synthèse de "fragments" protéiques. Les codons *UAA* et *UAG* sont souvent dénommés "ochre" et "amber" par les auteurs anglo-saxons.

3. - Le code est universel. Un trinuécléotide donné codera pour le même amino acide quelque soit l'organisme envisagé. Ceci peut être aisément démontré par l'emploi de systèmes acellulaires.

La signification du code peut cependant être perturbée de deux façons, soit par mutations, soit sous l'effet d'agents chimiques ou physiques qui modifient la "reconnaissance" d'un codon donné par les ribosomes et peuvent ainsi en changer le sens.

Une mutation est un changement dans la séquence chimique du texte génétique ADN. Certaines de ces mutations entraînent une délétion d'une région plus ou moins importante de l'ADN. Le plus souvent, il s'agit simplement du remplacement de l'une des bases d'un triplet par une base différente, perturbation apparaissant lors de la réplication. Lorsque l'on examine le tableau de code génétique, il est clair que, par le simple changement d'un nucléotide au sein d'un triplet, on peut modifier complètement le sens de ce triplet.

C'est un fait remarquable, lequel apporte à l'établissement du code une confirmation essentielle que toutes les substitutions d'aminoacides qui s'observent dans une chaîne à la suite d'une seule mutation, (mutation ponctuelle) s'expliquent parfaitement par le remplacement d'une seule des lettres dans un codon.

Cette conclusion est étayée par les remarquables études effectuées par l'école de Yanofsky sur les structures chimiques des tryptophane synthétases d'*Escherichia coli*, altérées par des mutations distinctes ainsi que par celles de Whitman sur les propriétés des protéines génétiquement modifiées que l'on isole des mutants du virus de la mosaïque du tabac.

Un codon de séquence définie peut cependant, nous l'avons souligné, changer de signification selon le contexte biochimique. C'est le phénomène d'ambiguïté ou d'infidélité dans la traduction. De telles ambiguïtés peuvent être créées par des changements thermiques, des variations de pH, la présence de certains agents dont l'activité repose sur une modification des propriétés des ribosomes. C'est le cas par exemple de certains antibiotiques, telles la streptomycine ou la néomycine, qui, ajoutés à faibles concentrations dans des extraits renfermant des ARN messagers artificiels, peuvent modifier la composition des polypeptides formés. L'ambiguïté "spontanée", c'est-à-dire le fait qu'un codon défini puisse être traduit d'une manière aberrante au sein d'une cellule, par ailleurs normale, est un phénomène très rare, encore que décelable (Von Ehrenstein).

Comment s'effectue la traduction des codons du messenger en protéines? : Telle est la question que nous envisagerons en dernier lieu. L'hypothèse a priori la plus

simple voudrait qu'un aminoacide soit *directement* attaché en regard de chaque codon présent dans la séquence d'un ARN messenger.

Une telle possibilité, pour économique qu'elle puisse apparaître à première vue, se heurte d'emblée à maintes objections théoriques. En effet, ce qui distingue chaque aminoacide de son voisin, c'est la nature du groupe latéral ou radical associé au $(R)-CH \begin{matrix} \swarrow NH_2 \\ \searrow CO_2H \end{matrix}$. Ces radicaux ont des structures chimiques extrêmement différentes (noyaux aromatiques, aliphatiques ramifiés ou non, etc. . . .). Par ailleurs, rien dans la structure linéaire de l'ARN messenger ne constitue un élément de stéréospécificité suffisant pour "reconnaître" chacun de ces radicaux. Même si tel était bien le cas, le positionnement des aminoacides au voisinage *direct* des codons disposerait ces aminoacides à des *distances* variables de la matrice et rendrait impossible la mise en jeu des enzymes nécessaires au cimentage de la liaison peptidique.

Ces considérations ont depuis plusieurs années conduit F. Crick à prédire l'existence d'adaptateurs spécifiques, eux-mêmes de nature nucléique, capables de "placer" chaque aminoacide en regard du codon correspondant. On sait que, peu de temps après, Hoagland a découvert l'existence de ces ARN adaptateurs encore appelés ARN de transfert ou en abrégé "t-ARN".

Ces t-ARN ont en quelque sorte une vertu double qui en fait des éléments clés dans le déchiffrement du code. Ce sont de petits polynucléotides (ils renferment environ 80 nucléotides et la structure complète de maints d'entre eux est connue). Ils abritent à l'intérieur de leur chaîne une séquence trinuécléotidique, l'*anticodon*,

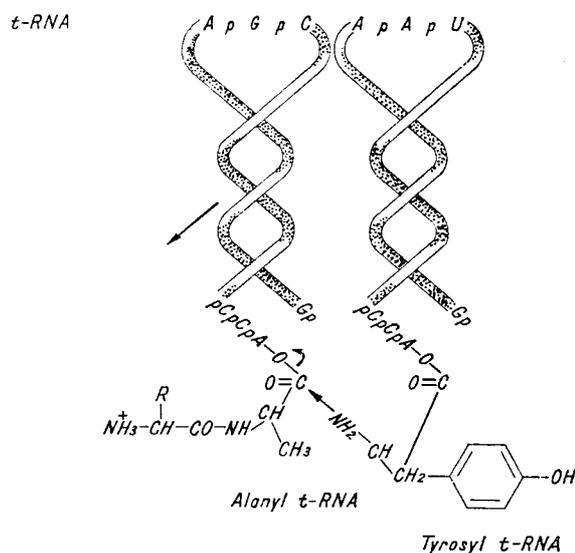


Fig. 2.

laquelle est capable de s'apparier directement à un triplet spécifique du messenger et ils sont porteurs à leur extrémité d'une séquence particulière (le résidu CCA) à laquelle se trouve rattaché l'acide aminé (fig. 2).

Les premiers stades dans la synthèse des protéines n'ont donc d'autre but, on s'en doute, que d'activer thermodynamiquement les acides aminés pour en permettre l'attachement à l'extrémité CCA. Cet attachement est, bien entendu, catalysé par un enzyme spécifique (il en existe un pour chaque acide aminé). Une fois fixés à leurs t-ARN adaptateurs, on pourrait penser que les acides aminés sont disposés le long de la chaîne du messenger et peuvent y être condensés en polypeptide. A peu de chose près, c'est en gros ce qui se passe mais il faut apporter quelques touches supplémentaires à ce tableau. En effet, bien que l'interaction primaire des amino-acyl-t-ARN et du messenger soit assurée par un appariement entre les deux triplets complémentaires, les liens hydrogènes qui en sont cause sont si fragiles qu'un tel complexe fondrait très rapidement s'il ne se trouvait renforcé par d'autres facteurs. La cellule doit donc mettre en oeuvre un dispositif spécial qui assure le renforcement de ces liaisons. C'est ici qu'interviennent les ribosomes, ces granules cytoplasmiques qui renferment la quasi totalité de l'ARN stable de la cellule.

Les ribosomes sont en effet des dimères, en ce sens qu'ils comportent une grande sous-unité (50 S) et une plus petite (30 S), l'ensemble sédimentant à 70 S. Leur rôle essentiel est de renforcer transitoirement l'association du t-ARN et du messenger et de contenir les enzymes cimentant le lien peptidique entre deux acides aminés voisins. D'une part, en effet, ils se fixent par la sous-unité 30 S à l'ARN messenger (Takanami). D'autre part, leur sous-unité 50 S contient deux

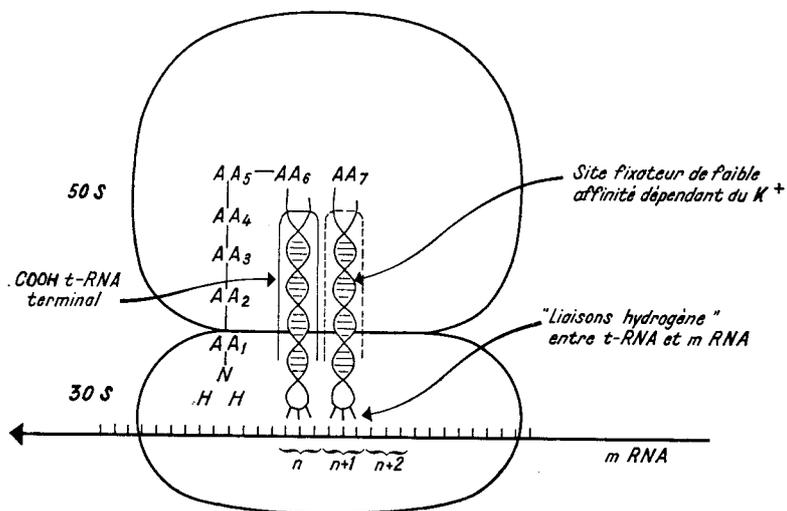
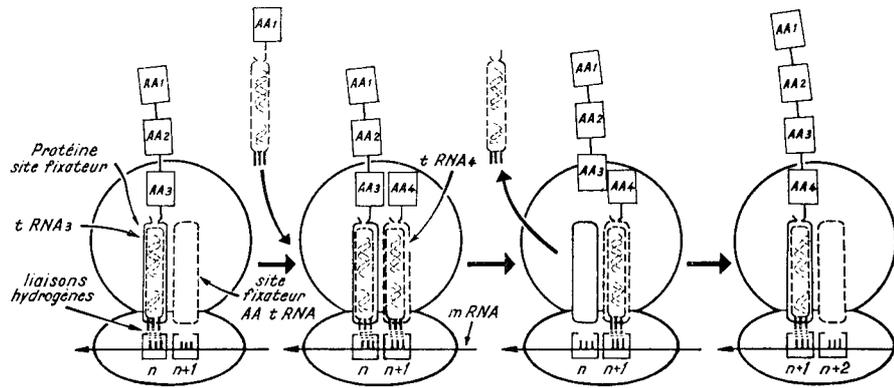


Fig. 3.



Croissance graduelle de la chaîne polypeptidique

Fig. 4.

logettes spécifiques et contigües dans lesquelles peuvent s'insérer les amino-acyl-t-ARN correspondant à deux codons adjacents (voir fig. 3).

Une peptidase synthétase (Traut et Monroë) qui fait partie intégrante de l'unité 50 S scelle les deux amino-acyles voisins par un lien peptidique (fig. 4). Un dipeptidyl-t-ARN est alors formé. L'étape suivante peut être définie comme une "contraction" du ribosome qui déplace le dipeptidyl-t-ARN de la logette où il se trouvait dans celle renfermant le t-ARN libre. Ce dernier est expulsé et un nouvel amino-acyl-t-ARN vient occuper la place laissée libre par le dipeptidyl-t-ARN. A chaque contraction (laquelle est catalysée par un enzyme) la translocase, et par un cofacteur allostérique, le GTP, le ribosome se meut d'une distance équivalente à un triplet du messenger: ainsi se trouve "tissé" le long ruban polypeptidique qui doit constituer la protéine finale. Au fur et à mesure que les premiers ribosomes attachés à la chaîne du messenger se sont suffisamment déplacés vers les régions "distales", d'autres ribosomes s'attachent en début de chaîne et commencent un nouveau cycle de synthèse. A l'état de régime, une même chaîne de messenger peut donc être "parcourue" par un train de ribosomes se déplaçant dans une même direction et tissant, chacun pour son propre compte, une chaîne polypeptidique. On donne le nom de polyribosomes (ou polysomes) à ces formations, lesquelles sont facilement décelables au microscope électronique. Une fois arrivé au niveau d'un codon UAA, signal de fin de lecture, le ribosome "relargue" le polypeptidyl-t-ARN. Cette opération est préalablement catalysée par un facteur protéique qui vient d'être identifié par Capecchi. Une hydrolase spécifique (Cuzin et Chapeville) clive alors le lien entre le t-ARN et le polypeptide tandis que celui-ci revêt sa configuration secondaire et tertiaire.

Dans le processus d'élongation du polypeptide, on sait que le premier amino acide incorporé dans la chaîne est celui qui correspond au résidu α -aminé présent

dans la chaîne protéique terminale, le dernier correspondant au résidu carboxyle libre de la protéine (Dintzis-Goldstein).

Il semble que chaque messenger naturel débute par une séquence particulière qui servirait de point d'attache au premier ribosome, lequel serait d'abord fixé à l'état de sous-unité 30 S (Nomura). Cet attachement paraît catalysé par un facteur protéique spécial, dénommé facteur C, dont Revel et Gros ont récemment démontré l'existence. La séquence de fixation ne serait pas à proprement parler "traduite" en protéines. La traduction ne commencerait qu'un peu plus loin vers l'intérieur de la chaîne. Des précisions ont été apportées sur ce dernier point:

a - le premier codon traduit (chez les microorganismes) est le codon AUG (Capecchi; Khorana);

b - le premier aminoacyl-t-ARN incorporé est un dérivé découvert par Marcker et Sanger: le formyl-méthionyl-t-ARN. Ainsi, *toutes* les chaînes protéiques chez les bactéries (et chez de nombreux virus) débutent par le résidu formyl-méthionine. Ce résidu est ensuite clivé par une peptidase spécifique (Waller-Capecchi). Ainsi, le mécanisme qui assure l'initiation des synthèses protéiques revêt-il un caractère de généralité tout à fait remarquable. C'est au niveau de la sous-unité 30 S qu'a lieu la fixation du formyl-méthionyl-t-ARN, et elle est catalysée par deux facteurs protéiques particuliers (appelés F₁ et F₂) (Wabba, Ochoa, Brawerman-Revel et Gros).

Il existe en somme une polarité stricte dans le processus traducteur qui aboutit à la synthèse des protéines. De remarquables travaux dus à Ochoa, d'une part, ainsi qu'au groupe de Streisinger, d'autre part, ont clairement établi que l'extrémité du messenger codant pour le résidu α -aminé de la chaîne polypeptidique était la terminaison 5'-phosphate de l'ARN. Ainsi la traduction progresse selon une polarité 5'p \rightarrow 3'OH.

Si l'on songe que la transcription (synthèse du messenger) se déroule également dans la direction 5'P \rightarrow 3'OH, on voit du même coup que les deux phases de l'expression génétique (transcription et traduction) évoluent selon la même polarité. Tout porte d'ailleurs à croire que ces deux étapes sont, dans la cellule, intimement couplées (Stent-Gros). Ce sont les ribosomes qui, en s'attachant aux premières séquences transcrites du messenger, détacheraient cet ARN de sa matrice génétique. Ce point est certainement d'une grande importance dans les phénomènes cellulaires qui ajustent le taux de formation des messagers au taux de synthèse des protéines.

Bibliographie

Les références se rapportant à ce problème sont trop nombreuses pour pouvoir figurer *in extenso*.

Le lecteur pourra cependant se reporter aux revues suivantes:

- [1] J. Monod, F. Jacob et F. Gros, Structural and rate determining factors in the biosynthesis of adaptive enzymes, *Biochem. Soc. Symp.* **21** (1961) 104.
- [2] J. D. Watson, *Molecular biology of the gene* (Benjamin, 1965).
- [3] V. Ingram, *The biosynthesis of macromolecules* (Benjamin, 1965).
- [4] M. Grunberg-Manago, Le code génétique, *Ann. Pharmac. Franc.* **25** (1966) 147.
- [5] J. Tavlitski, Le code génétique, *Sciences* **34** (1964) 19 et **35** (1965) 14.
- [6] *The genetic code*, Symposia on quantitative biology, Vol. **31** (1966), Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology.

LES PROBLEMES DU CODE NERVEUX

ALFRED FESSARD

Laboratoire de Neurophysiologie Générale, Institut Marey, Paris, France

Les rapports qui s'établissent entre la physique—théorique ou expérimentale—et la physiologie du système nerveux, ou neurophysiologie, sont de deux ordres. On peut distinguer ces deux ordres de la même façon que l'on ne confond pas, si l'on y prête attention, les termes *fonctionnement* et *fonction*. Je m'explique:

Le système nerveux, en particulier le cerveau des vertébrés supérieurs—qui nous intéresse au premier chef en ce qu'il nous aide à comprendre le cerveau de l'homme—est sans doute le produit organisé le plus complexe de la nature. Nous admettons qu'il obéit comme tout autre organe dans son fonctionnement, aux strictes lois de la physique et de la chimie, et le neurophysiologiste cherche tout d'abord à expliciter ces lois de fonctionnement. Lorsqu'il attaque les problèmes en physicien—on le dit alors biophysicien—les concepts et les grandeurs qu'il manie sont ceux des propriétés physiques de la matière et des divers aspects de l'énergie, avec leurs deux composantes—de tension et de quantité—qu'il s'agisse de chaleur, d'électricité ou d'énergie mécanique. On les rencontre à différentes échelles, des molécules constitutives au neurone, et de celui-ci au système nerveux tout entier. Un des mécanismes nerveux fondamentaux est celui que révèle et qu'explique assez bien aujourd'hui la biophysique des membranes cellulaires, ou membranes "plasmiques", avec leurs propriétés électriques, passives et actives, parmi lesquelles celle qui se manifeste sous la forme d'une brève impulsion, le "potentiel d'action" (en anglais "nerve impulse"). Celui-ci, selon nous, pourrait être appelé en français neuroquantum ou neuropulsion. Il est cependant toujours désigné entre spécialistes par le terme anglais imagé de "spike".

Bien entendu, la seconde tâche du neurophysiologiste—c'est même la plus proprement "physiologique"—consiste à établir quelles sont les *fonctions* de ce système nerveux, c'est-à-dire les opérations auxquelles il participe majoritairement avec d'autres organes (les organes des sens, les muscles, les glandes endocrines, etc . . .) pour accomplir certaines catégories d'actions auxquelles nous reconnaissons (conventionnellement, mais avec beaucoup de bonnes raisons!) une certaine utilité biologique, utilité (préférons ce mot à "finalité") pour la survie de l'organisme total, pour son adaptation aux conditions changeantes du milieu, pour sa croissance et, éventuellement sa reproduction. Les fonctions accomplies par le système nerveux sont des performances qui, lorsque tout va bien, sont remarquablement ordonnées. En langage moderne, nous dirions qu'elles exécutent un

programme; les lignes directrices de ce programme doivent être inscrites quelque part dans les centres nerveux; elles doivent y être *codées*. Nous savons d'autre part que les opérations correspondantes, qu'elles soient appliquées à l'environnement ou cachées dans l'organisme, sont souvent déclenchées, et généralement guidées, corrigées, ajustées, grâce à des *informations* captées au dehors ou au dedans, au cours même de l'action, puis *communiquées* aux centres de commande, après certains "traitements"; ce qui suppose également un code. Nous reconnaissons-là le langage de l'informatique et c'est en cela que l'on peut parler de la deuxième forme sous laquelle se présentent aujourd'hui les relations entre physiciens ou ingénieurs d'une part, biologistes ou plus spécialement neurophysiologistes de l'autre. Le neurophysiologiste est rarement capable de suivre le physicien ou l'ingénieur dans les développements mathématiques qui découlent de la théorie de l'information — selon Shannon, selon Hartley, selon Fischer, mais il comprend parfaitement que dans les opérations *fonctionnelles* dont il s'occupe, ce sont les structures formelles que l'on peut dégager des séquences et des ensembles de signaux, et celles des réseaux nerveux où ces derniers se propagent, qui sont importantes à élucider, et non leur support physico-chimique. C'est là du moins une façon claire et efficace de diviser la difficulté afin d'essayer de la mieux résoudre, comme aurait dit Descartes.

Il reste à savoir si la direction prise par les mathématiciens physiciens ou ingénieurs dans leurs travaux, qui furent à l'origine inspirés par les problèmes pratiques posés par la communication télégraphique des messages, le calcul automatique, et l'automatisation dans les machines, est bien ce qui convient pour faire progresser la neurophysiologie fonctionnelle. De part et d'autre on entend bien dire que le cerveau est analogue à un ordinateur. Grey Walter et A. M. Uttley [1] prétendent qu'il doit essentiellement se comporter comme "un calculateur de probabilités conditionnelles", cela sans trop nous dire comment il le fait; tandis que d'autres auteurs sont plus circonspects, tels G. P. Moore, D. H. Perkel et J. P. Segundo [2] pour lesquels: "At best, in fact, the concepts and constructs of information theory are metaphors when applied to the nervous system." Nous n'entreprendrons pas ici d'approfondir ce sujet; nous nous contenterons d'examiner une question préalable et fondamentale, celle de la possibilité de définir un (éventuellement plusieurs) *code nerveux*, sans la connaissance duquel il serait vraiment inutile de parler d'information.

Les Neurophysiologistes doivent donc commencer par chercher quels peuvent être les symboles de ce code, comment ils se trouvent incarnés dans ce bel édifice de connexions que constitue le Système nerveux central (SNC), comment ils traduisent les phénomènes avec lesquels ce SNC se trouve confronté, comment les messages résultants sont transmis et décodés. Disons tout de suite que ces problèmes sont loin d'être résolus et que dans ce secteur du code neurophysiologique on est nettement moins avancé que dans celui du code génétique. Il y a à cela plusieurs raisons. L'une d'elles est que le code génétique sert à donner

des “ordres”, ceux impliqués dans le programme du génome, mais que le génome n’en reçoit pas; tandis que le code nerveux, s’il est utilisé aussi à transcrire des messages porteurs d’ordres (information *efférente*) doit d’autre part refléter la structure formelle des atteintes excitatrices qui ébranlent le SNC (information *afférente*). Autrement dit, pour employer la terminologie en cours, tout le SNC a une *entrée* et une *sortie*, ou plutôt plusieurs entrées et plusieurs sorties, et fait ainsi figure de *canal de communication*, du moins en première approximation (fig. 1); d’un côté un champ de stimulations (S), de l’autre un champ de réponses (R) dont l’ensemble constitue le comportement. Des effets rétroactifs (ligne pointillée) compliquent généralement le schéma. Nous les négligerons pour l’instant, bien que, finalement, ils soient à la base de phénomènes caractéristiques du fonctionnement nerveux. Nous ne pouvons cependant tout expliquer ici.

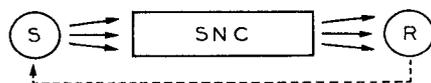


Fig. 1. SNC représenté par une “boîte noire” le système nerveux central, S un ensemble de stimulations, R un ensemble de réponses. En pointillé, une boucle de rétroaction.

Une autre raison de notre retard à bien comprendre le code nerveux vient de la diversité des éléments possibles du code — il y en a trop — sans que nous sachions bien reconnaître lesquels jouent réellement un rôle ni quand ils jouent ce rôle, même si tous les états discernables identifiés peuvent le cas échéant être comptés comme *bits* dans l’accomplissement d’une opération déterminée (hypothèse optimiste selon laquelle le SNC serait capable d’utiliser tout indice informationnel disponible, du moins dans la mesure où celui-ci émerge du “bruit”). Ces éléments ou états discernables — et éventuellement discernés — nous les distinguons soit dans l’Univers spatial des structures (neurones et ensembles de neurones, garnitures de synapses, et peut-être macromolécules spécifiques), soit dans l’univers temporel des signaux (modulation des niveaux du potentiel membranaire local et trains de spikes propagés); mais nous ne savons pas toujours si ce que nous distinguons en tant qu’“observateurs” correspond à ce qu’un SNC en activité distingue effectivement, en tant qu’“acteur”, pour accomplir ses fonctions. Devons-nous faire le compte, un par un, des neurones activés, ou des “spikes” émis, ou considérer plutôt leurs ensembles spatiaux, temporels ou spatio-temporels? Devons-nous distinguer ces ensembles en tenant compte de leurs effectifs, de leurs densités spatiales, ou temporelles, ou encore de leurs configurations globales d’éléments (*patterns*)? Une certaine “épaisseur” d’espace-temps, plutôt qu’une séparation absolue des deux cadres — spatial et temporel — n’est-elle pas à considérer comme un meilleur découpage de la réalité nerveuse, du moins en matière d’information?

On voit quelle est l’ampleur de nos incertitudes. En outre, les symboles une fois définis, le niveau de “bruit” dans chaque cas ayant été évalué, nous aurions

encore à déterminer les probabilités de mise en jeu de chaque symbole si nous voulions estimer la valeur moyenne du flux d'information mobilisé dans une opération donnée. En réalité, selon les opérations, nous avons de bonnes raisons de penser que c'est tantôt un mode de codage, tantôt un autre, qui entre en jeu, et, dans une opération donnée, que plusieurs codes peuvent être simultanément ou successivement utilisés.

Si l'on considère ce qui se passe dans une seule fibre de nerf de Mammifère, fibre sensitive tactile par exemple, qui fait synapse au niveau spinal, et si l'on suppose que chaque neuropulsion est isolément capable de produire une opération sélective (soit un bit par pulsion), le débit maximum possible de la ligne est de l'ordre de 1000 bits par seconde. En fait, il dépasse rarement deux ou trois centaines par seconde. L'inverse de la période $1/T$ est probablement un symbole *élémentaire* plus significatif, car nous savons que le SNC se sert souvent de modulations d'intervalles entre "spikes" pour contrôler ses opérations synaptiques. D. MacKay et W. Culloch [3] ont calculé dans ce cas, et pour un faible bruit temporel moyen de 0.05 ms, le débit maximum de la fibre, soit 2900 bits/s. La valeur moyenne la plus commune des fréquences de pulsion étant de l'ordre de 100/s, on tire de la formule un débit *moyen* d'environ 1500 bits/s, soit 15 bits par influx, pour le nombre d'opérations sélectives possibles, mais non nécessairement réalisées au cours des décodages centraux.

Dans la réalité, un grand nombre de fibres sont presque toujours simultanément actives, qu'il s'agisse d'un transport d'informations afférentes d'origine sensorielle, de communications inter-centrales à l'intérieur du système, ou finalement d'une émission de signaux efférents, engendrant les réponses. La connaissance du plan de connexions est donc indispensable. A cet égard, beaucoup de faits nouveaux ont été constatés au cours des vingt dernières années, grâce à l'association de l'électrophysiologie à la neuroanatomie, et, sur le plan technique, grâce à l'emploi de microélectrodes ultra-fines, qui ont permis de dresser un bilan approximatif des types de messages reçus par *un seul neurone cérébral*, au sein de populations qui peuvent atteindre une densité de 40.000 cellules par millimètre cube. Cette prouesse technique est aujourd'hui devenue routine dans les laboratoires spécialisés. Un autre progrès a consisté à ne plus utiliser d'anesthésiques: ils dénaturent toujours le fonctionnement. On opère alors en deux temps: implantation d'électrodes sur l'animal endormi, puis recueil des signaux, élémentaires ou non, sur l'animal éveillé, en l'absence de contraintes douloureuses.

Un des résultats les plus importants de ce type d'expériences, faites en général sur des chats ou des singes, est que beaucoup de neurones, la majorité certainement, reçoivent des informations de plusieurs origines, selon les assortiments les plus variés. Notre laboratoire a largement contribué à établir ce fait fondamental. Cette *convergence d'informations* sur un même neurone va de pair avec un système de structure hiérarchique des réseaux nerveux afférents et est vraisemblablement à la base d'un code selon lequel chaque neurone apparaît comme un "indicateur

spécifique" de l'ensemble de ses afférences, ou tout au moins de certains sous-ensembles de celles-ci. L'ingénieur informaticien anglais A. M. Uttley a fait d'intéressantes spéculations théoriques à ce sujet (fig. 2, flèche de gauche).

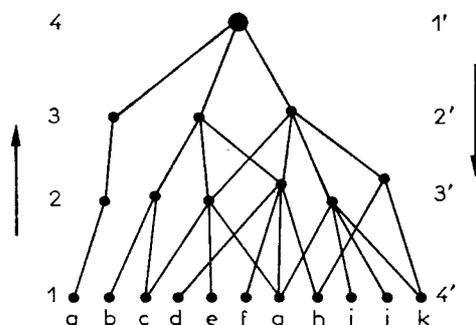


Fig. 2. Schéma symbolisant la structure hiérarchique du système nerveux central, a, b, . . . , k, . . . représentent ou bien des *entrées* (organes récepteurs) si l'on considère les voies afférentes (flèche ascendante), ou bien des *sorties* (organes d'action), si l'on considère les voies efférentes (flèche descendante).

Une structure hiérarchique analogue, mais fonctionnant en sens inverse et distribuant par conséquent de façon *divergente* l'information, caractérise les réseaux efférents, ceux qui portent les ordres aux organes de réaction — principalement aux muscles et aux glandes (fig. 2, flèche de droite). En fait, que l'on suive le cheminement de l'information dans un sens ou dans l'autre, de la périphérie sensorielle aux centres les plus élevés ou de ceux-ci à la périphérie effectrice,

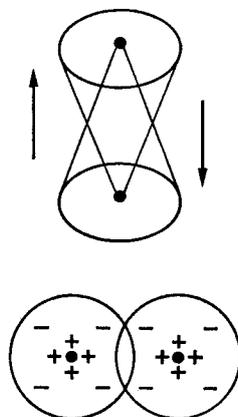


Fig. 3. En haut, cônes emboîtés symbolisant l'organisation divergente-convergente des communications nerveuses afférentes aussi bien qu'efférentes. En bas, cercles figurant deux ensembles neuroniques ayant une intersection, avec deux foyers d'activation (signes +) entourés de zones d'inhibition (signes -).

c'est presque toujours à une étroite imbrication d'architectures neuronales convergentes et divergentes que l'on a affaire, d'un côté rassemblant et concentrant les signaux, de l'autre les diffusant avec plus ou moins d'extension (fig. 3, en haut). En direction latérale, cette "diffusion" mérite rarement son nom, en ce sens qu'il ne s'agit pas en général d'un envahissement inorganisé de signaux excitateurs, mais d'une répartition spatialement ordonnée de signaux excitateurs et inhibiteurs, qui découpent en quelque sorte dans les champs neuroniques des plages d'activité distinctes, parfois chevauchantes, mais souvent isolées aussi les unes des autres par des franges ou zones latérales d'inhibition (fig. 3, en bas); le tout en perpétuel changement selon les modalités de l'excitation d'origine externe (ou interne) et la configuration des programmes d'action déclenchés.

Cette vue d'ensemble, très schématique, de l'organisation fonctionnelle des activités nerveuses centrales, n'est pas une simple construction de l'esprit. Elle est étayée par de nombreuses expériences microphysiologiques qui visent avant tout à démêler dans leurs grandes lignes les principaux rapports de connectivité, à distinguer les effets inhibiteurs des effets excitateurs, à mettre en évidence les contrôles hiérarchiques et ceux qui prennent la forme de boucles de rétroaction, à établir, quand c'est possible, la loi qui relie le contenu informatif des signaux sortant d'un réseau nerveux bien délimité au contenu informatif des signaux qui y sont entrés (fonction de transfert).

Nous mentionnerons seulement ici trois modalités d'organisation fonctionnelle des transferts d'information qui semblent jouer un rôle décisif dans la façon selon laquelle l'information contenue dans un ensemble de signaux propagés se trouve traitée par le système nerveux central.

La fig. 4 montre une courbe en S qui est la forme la plus courante des fonctions de transfert lorsque des messages élémentaires multiples abordent en parallèle

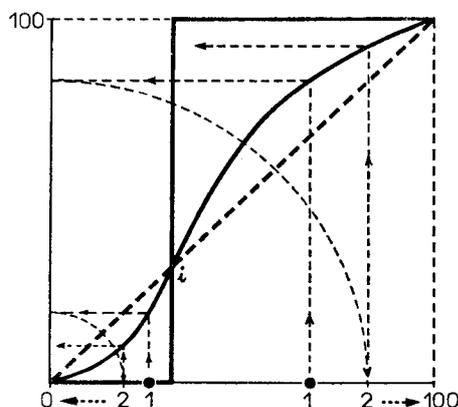


Fig. 4. Graphique destiné à faire comprendre comment une "fonction de transfert" peut, dans un réseau de neurones, passer d'une forme sigmoïde à une forme en marche d'escalier (*step function*).

un ensemble de barrières mono-synaptiques. Si plusieurs barrières analogues se présentent successivement, en série, au flux de signaux, ces derniers tendront soit à s'atténuer jusqu'à disparaître, soit à s'accroître jusqu'à atteindre leur régime maximum. La courbe en S tendra vers une marche d'escalier (et sa dérivée vers une fonction δ de Dirac), la réponse du réseau vers un régime de "tout ou rien", favorable à l'établissement de ségrégations à l'intérieur des champs neuroniques.

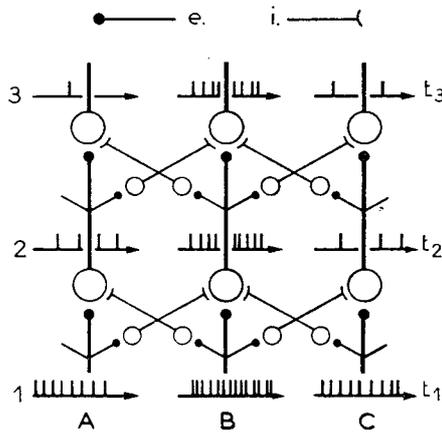


Fig. 5. Schéma d'un réseau de neurones supposé parcouru, dans la direction 1-3, par des trains d'influx représentés sur les échelles de temps t_1 , t_2 , t_3 .

Les interneurons croisés (petits cercles blancs) sont inhibiteurs. Il en résulte que les densités d'influx au niveau 3 sont atténuées, mais beaucoup plus en A et C qu'en B, d'où un effet de "focalisation" dû au jeu réciproque de cette inhibition latérale.

La fig. 5 indique comment le jeu de l'inhibition latérale réciproque permet de concevoir comment se réalisent dans le système nerveux — et tout d'abord au niveau même de la rétine — les effets d'accentuation de contrastes, ici de focalisation, constatés si fréquemment par les psychologues à propos des phénomènes perceptifs, quelle que soit la modalité sensorielle. Ces effets résultent simplement de ce que les chaînes neuronales fortement excitées inhibent de ce fait leurs voisines plus qu'elles ne sont inhibées par elles. Une distribution A, B, C peu

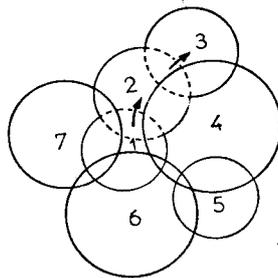


Fig. 6.

contrastée d'intensités au niveau 1, codée en fréquences moyennes de trains de neuropulsions, devient bien davantage contrastée en 3. Il se fait une focalisation qui serait encore plus marquée si à cette influence de l'inhibition latérale s'ajoutait celle du phénomène précédent (fonction de transfert de forme sigmoïde).

La fig. 6 est une interprétation schématique vraisemblable de ce qui se passe dans des champs neuroniques voisins présentant des intersections, et dont les activités se trouvent associées simultanément ou successivement. Lorsqu'un ensemble de neurones, 1 par exemple, est excité fortement, il peut entraîner une suractivité des champs neuroniques voisins avec lesquels il chevauche, et une décharge généralisée peut s'ensuivre par entraînement de proche en proche; mais c'est là un processus anormal, qui se produit dans la crise épileptique. Normalement, apparaissent des zones d'inhibition qui limitent et protègent le champ actif. Cependant, si deux ensembles présentant une intersection ont été activés plusieurs fois l'un après l'autre, régulièrement (comme dans les expériences classiques de conditionnement) ou même assez irrégulièrement [5], il se produit des modifications persistantes dans les caractéristiques de transmission, de telle sorte que les barrières d'inhibition semblent céder. Au bout d'un certain nombre de ces "associations", entre 1 et 2 par exemple (fig. 6), la seule stimulation qui, entraînant l'activité de l'ensemble 1, entraîne évidemment celle de la partie de 2 commune aux deux ensembles amènera 2 à s'activer tout entier; de même pour 2 avec 3, etc. . . . Ainsi se forment entre les champs de neurones impliqués au cours d'un conditionnement ou d'un apprentissage, ou même au hasard de certaines circonstances, des chaînes d'associations fonctionnelles qui peuvent éventuellement se refermer sur elles-mêmes (comme si 3 entraînait l'ensemble 4 et celui-ci 2 ou 1).

Notons qu'il s'agit ici de représentations purement symboliques qui rappellent les "cercles d'Euler". Elles sont destinées à figurer dans chaque cercle des neurones particulièrement bien interconnectées et, pour ainsi dire, "habitués à souvent fonctionner ensemble". Ils ne sont pas nécessairement rassemblés dans un même petit espace anatomique; ils peuvent devoir leur parenté fonctionnelle à des voies associatives à longue distance, le corps calleux par exemple.

Dans la mesure où les enchaînements associant nouvellement des ensembles neuronaux survivent longtemps à leurs causes, nous pouvons parler de mémoire, ajoutant ainsi à tout ce qui précède un élément évidemment capital, qui fait apparaître bien insuffisante la représentation d'une opération nerveuse centrale comme simulable par un simple canal de communication (fig. 1) qui transmettrait simplement dûment codé, un flux informationnel continu.

Un schéma formel certainement plus adéquat est celui de la fig. 7. M y représente la fonction "mémoire", dans sa relation bidirectionnelle avec le reste du système nerveux, lequel figure le simple niveau réflexe. Cela signifie que tout message afférent parti de S, s'il nous intéresse par les réactions immédiates qu'il peut déclencher, nous intéresse aussi par les modifications durables qu'il laisse dans certains "compartiments" du système nerveux (flèche ascendante), modifications

que l'on nomme souvent du terme général d'"engrammes". Conservées à l'état latent, ces modifications sont de deux sortes: celles qui changent banalement pendant un certain temps les conditions générales de fonctionnement du Système (par exemple en accélérant l'irrigation sanguine d'un territoire) celles qui, conservant une structure de code, représentent une information potentielle emmagasinée, prête à servir dans des opérations ultérieures, en se combinant avec les informations actuelles (flèche descendante). La lettre P, initiale du mot "programme", jointe à la liaison $M \rightarrow P$, symbolise une conception d'ensemble à

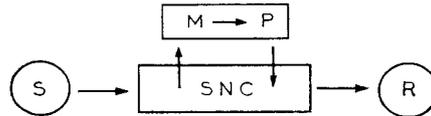


Fig. 7. Organigramme simple destiné à détacher la fonction "mémoire" (M), et les programmes (P) qui peuvent en résulter, de l'ensemble fonctionnel restant du système nerveux central (SNC). S le stimulus, R la réponse. Cette dissociation est purement symbolique et ne correspond à aucune subdivision anatomique.

laquelle nous attachons du prix, à savoir que les engrammes évoluent, ne restent pas figés, et se transforment assez souvent en programmes d'action ou d'évocation (nous admettons qu'il n'y a pas de différence essentielle, dans le mécanisme nerveux de base, entre une action extériorisée et une activité mentale consciente, qui reste d'évocation intérieure: R, la réaction, représente dans notre schéma l'une comme l'autre). Il n'y a mémoire que s'il y a conservation d'une trace *codée*; et il n'y a de contenu réellement *informatif* que si l'engramme peut être décodé, c'est à dire utilisé dans une opération fonctionnelle. Tout cela est cohérent, indiscutable, et c'est bien ce que représente notre schéma. La difficulté commence au moment où nous voulons l'incorporer dans les structures réelles du système nerveux et préciser la nature et la forme du ou des codes mis en jeu.

Nous n'entreprendons pas ici de dire ce que les travaux les plus récents nous suggèrent sur la localisation du "compartiment mémoire". C'est une question qui, à elle seule, mériterait d'être longuement traitée, sans qu'il y ait à espérer autre chose qu'une multiplicité d'hypothèses attendant le verdict d'expérimentations laborieuses.

Sur la vraisemblance de l'évolution des engrammes vers des programmes d'évocation ou d'action, nous nous en tiendrons à ce que chacun de nous a pu constater sur lui-même en matière de souvenirs et d'habitudes. A ces évidences psychologiques et subjectives, pourraient s'ajouter de nombreuses preuves tirées de l'expérimentation animale (dressages, conditionnements). Nous ne pouvons en faire état ici. Par contre, nous pouvons dire quelques mots des preuves neurophysiologiques de la présence de véritables programmes d'action au sein des structures cérébrales.

L'existence de programmes d'action dans le système nerveux central est bien démontrée par les expériences de stimulation électrique ou par des opérations pratiquées chez l'animal, et parfois chez l'homme. On a établi ainsi de nombreuses correspondances topographiques entre différentes régions du cerveau (cortex moteur, hypothalamus, rhinencéphale et lobe limbique, etc. . . .) et des manifestations bien définies du comportement. La stimulation focalisée d'une de ces régions déclenche des actes stéréotypés accomplissant une *fonction* (prise de nourriture, comportement sexuel, peur et fuite, colère et agression, sommeil, etc. . . .). Chez l'Homme, les observations de W. Penfield [6] sont bien connues. Au cours d'opérations cérébrales destinées au traitement des épilepsies temporales, un même souvenir organisé peut être évoqué de façon répétée par la stimulation du même point du lobe temporal. Le cerveau apparait alors, pour ainsi dire, comme une collection de programmes "presse-bouton", certains imposés génétiquement, d'autres acquis par l'expérience, et ceci est vrai non seulement pour le comportement visible mais aussi pour les activités mentales; image certainement plus exacte que celle qui limiterait le cerveau, spécialement le cortex cérébral, à n'être qu'une surface de projection point par point des excitations du monde extérieur. Ces surfaces de projection spécifique ne sont guère que des stations-relais pour des messages qui trouvent plus loin leur véritable destination fonctionnelle: plus loin, c'est-à-dire vers les ensembles neuroniques organisés en programmes d'action (ou d'évocation) latente. Même lorsqu'il s'agit de stimulations sensorielles simples, la structure de la perception n'est jamais un reflet passif de la structure du stimulus, mais elle dépend largement des propriétés dynamiques des réseaux nerveux qui reçoivent les messages. Un véritable programme de "traitement" leur est imposé. Les psychologues modernes ne parlent plus "d'écran de la conscience" comme si nous assistions passifs à un spectacle de cinéma. Ils disent que les structures perceptives, pour ne prendre que les moins complexes, portent la marque d'une certaine adaptation à l'action. Elles sont donc, en un sens, des programmes. Les expériences mentales qu'elles évoquent dépendent autant, parfois plus, du passé que de la situation présente.

* * *

Nous sommes maintenant mieux armés pour revenir au problème du codage. Laissant de côté les phénomènes de mémoire pour ne retenir que leur aspect "programme", nous pouvons dès le début décomposer le problème en un minimum de trois étapes, parcourues dans le sens où progresse l'information dans le système nerveux central (SNC), c'est-à-dire du pôle récepteur (1) au pôle effecteur (3). La fig. 8 schématise le processus, et y ajoute un observateur O, l'expérimentateur qui reçoit pour les comparer les informations captées aux différentes étapes, après passage à travers les instruments appropriés (a). Ce sont le plus souvent des amplificateurs suivis d'oscilloscopes, puisque c'est généralement par le captage de signaux électriques que se fait le recueil des informations caractéristiques de

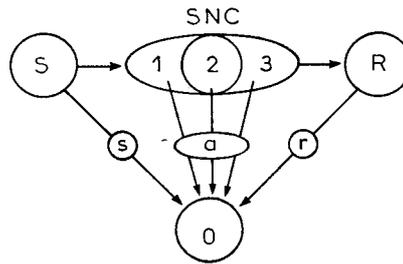


Fig. 8. Schéma méthodologique destiné à représenter comment l'expérimentateur en neurophysiologie (O) reçoit les informations qui lui arrivent des différents secteurs soumis à une observation, assistée d'appareils variés (s, a, r, voir texte).

Dans une situation expérimentale où un S bien défini donne lieu à un R bien identifié, le travail du neurophysiologiste consiste à essayer de reconstituer avec ce qu'il reçoit en O la succession et les liens de causalité des phénomènes qui se passent en 1, 2 et 3 et leurs intermédiaires.

l'activité nerveuse. Les trois tâches principales qui incombent à l'observateur-expérimentateur sont alors les suivantes :

1° - Disposant des moyens modernes pour spécifier le (ou les) stimulus S, à l'aide des instruments de mesure appropriés (s) et selon les procédés classiques de la physique (codage physique de la réalité extérieure), O va comparer cette information à celle qu'il croit pouvoir reconnaître dans la structure spatio-temporelle des signaux nerveux captés en 1. Il essaiera en somme de comprendre comment les structures réceptrices du SNC codent (en 1) les caractères du stimulus. En cela il a assez bien réussi, notamment dans les domaines de l'Audition et de la Vision. Diverses modalités du codage nerveux sensoriel ont été mises en évidence, ainsi qu'il a été rappelé plus haut. Les récepteurs sensoriels et leurs prolongements nerveux jouent le même rôle que les instruments de mesures, de telle sorte qu'un observateur neurophysiologiste auquel le stimulus S serait masqué pourrait acquérir une certaine information sur la *nature*, la *localisation*, la *durée* et l'*intensité* de ce stimulus en interrogeant la première étape de l'activité nerveuse. Il y gagnerait parfois en sensibilité, mais il y perdrait en précision et en stabilité. Revenant à la comparaison des deux codes, le physique et le neurophysiologique, il peut se rendre compte de ce qui est préservé et de ce qui est irrémédiablement perdu en information au cours de ce transcoding.

2° - Passant alors à l'autre extrémité, nous trouverons une situation comparable, mais en sens opposé, à savoir la confrontation d'un code nerveux en 3, relatif à l'exécution d'un programme, avec l'ensemble des symboles avec lesquels on peut caractériser la réponse R. La situation est moins claire que précédemment, du fait tout d'abord que les procédés de codification (r) de la réponse R ne sont pas toujours bien au point. Le cas le plus simple est celui où la réponse peut se noter par *oui* ou par *non*, comme dans une recherche de seuil. Le cas sans doute le plus complexe est ce code "d'expression" extrêmement raffiné que représente

notre langage. Du côté nerveux, il n'est pas encore question de reconnaître les nuances du langage à partir des variations de l'état électrique des zones cérébrales mises en jeu. Peut-être obtiendrons-nous quelques lumières en étudiant chez des Singes supérieurs comme travaille leur cerveau pendant qu'ils émettent les sons articulés de leur langage primitif. En attendant, de nombreuses recherches sur des parties isolées du SNC, segment de moelle par exemple, ont bien montré l'existence d'une correspondance étroite entre l'organisation anatomo-fonctionnelle des centres réflexes et la distribution spatio-temporelle des activités musculaires et des inhibitions qui sont à la base d'une réponse motrice coordonnée. La polygraphie électromyographique est un procédé de choix pour coder les réponses motrices au niveau des muscles impliqués.

Quoi qu'il en soit de l'insuffisance des données actuelles, il n'y a pas de difficulté de principe à reconnaître à cette étape une transmission d'information, que nous appellerons "ordre", ou "commande" plutôt que "message", une sorte de transcodage entre les programmes du niveau 3 et la notation r qui informe l'observateur des caractères de la réponse, active ou expressive. A cet observateur de juger si cette transmission d'information, qui est équivalente à la réalisation d'un programme, est bien conforme au schéma nerveux de la commande lorsque ce schéma a été localisé et exploré.

3° - La véritable difficulté, qui est de principe, est celle qui attend l'observateur lorsqu'il essaye de continuer à appliquer un schéma de communication d'information à l'analyse des transferts 1-2 et 2-3. Tout se passe comme si le système nerveux parlait un certain langage en 1, un autre en 3, mais comme si ces deux langages ne pouvaient être traduits l'un dans l'autre, bien que le stock de symboles utilisés ne puisse être réellement différent dans tous les cas. Le passage de 1 à 3 ne peut être conçu comme une simple transmission d'information, même en tenant compte de sa dégradation par le bruit et de son enrichissement par l'information en réserve dans la mémoire. Un processus beaucoup plus compliqué a lieu au sein de ces relais centraux, un processus que l'on peut assimiler à des "reconnaisances de formes", grâce auxquelles, par une certaine "congruence" entre la structure des messages afférents et celle des "récepteurs" intra-centraux qu'ils abordent, les programmes d'action (ou d'évocation) se trouvent déclenchés. La vieille analogie de la clef dans la serrure se présente à l'esprit: le message, ou tel ensemble de messages convergents, ouvre une ou plusieurs "portes". Il est clair que le nouveau spectacle qui s'affiche (image mentale ou manifestation comportementale, souvent associées à des réactions végétatives engendrant la coenesthésie) n'a rien à voir, structurellement, avec le profil de la clef. Cela revient à dire que l'ensemble des programmes latents constitue le "répertoire" à partir duquel chaque message est déchiffré, décodé, prend signification. Ce n'est d'ailleurs que dans ce sens qu'on peut lui attribuer un contenu informationnel; car il n'y a pas d'information sans „lecteur" capable de déchiffrer le code, et de se comporter en conséquence.

C'est peut-être le moment de rappeler le risque de confusion qui guette le neurophysiologiste: à savoir que se trouvent ici en présence deux lecteurs bien différents. L'un est le cerveau soumis à l'expérimentation; l'autre est l'observateur qui échantillonne un petit nombre de ses activités. Les procédés de décodage qu'ils emploient ne sont pas les mêmes: le premier dispose de la totalité des informations élémentaires, souvent redondantes, qui l'abordent; mais il doit aller vite pour y répondre et est astreint à l'ordre chronologique; le second ne dispose que d'un échantillonnage très pauvre, mais il a tout son temps et surtout, il n'est pas contraint de suivre l'ordre séquentiel; et il possède un jeu varié de programmes de traitement que ses machines calculatrices se chargent de mettre en oeuvre: histogrammes d'intervalles, chronogrammes de post-stimulation, distributions d'intervalles associés, corrélogrammes sériés, autocorrélogrammes et intercorrélogrammes, analyses factorielles, etc. . . . Il y a évidemment peu de chances pour que le traitement par les "structures d'accueil" du tissu nerveux (réseaux de neurones, champs synaptiques, sites récepteurs membranaires, macromolécules) ressemble à celui que l'observateur met en jeu, sauf si celui-ci pouvait étudier le fonctionnement d'un cerveau de physiologiste en train de traiter les données de ses enregistrements!

Pourtant, dans un cas simple, celui d'un Coléoptère placé dans des conditions où se déclenche une réaction optomotrice, W. Reichardt [7] a pu montrer que tout se passe comme si les ganglions nerveux de l'insecte étaient capables de faire un calcul d'autocorrélation. Un modèle mathématique, qui pourrait être concrétisé par un montage électronique, schématise ce fonctionnement.

L'exemple précédent m'amène, au moment de conclure, à dire un mot de la méthode globale du "Modèle". Nous avons vu en effet que la méthode classique, analytique, qui vise à décomposer le système nerveux en ses éléments fonctionnels et qui est amenée en conséquence à s'interroger sur les processus de communication et sur le code nerveux qu'ils impliquent, ne peut prétendre aller très loin dans la connaissance des mécanismes essentiels. Ceux-ci mettent en jeu des relations qui ne sont jamais linéaires; ils se manifestent dans des systèmes de liaisons dont on commence seulement à savoir représenter, à l'échelle macroscopique, les organigrammes; mais la complexité et la diversité des matrices nerveuses qui reçoivent et traitent les signaux, aux diverses échelles où l'on trouve de l'ordre structural, est véritablement déconcertante. Sauf dans les cas les plus simples, réalisés dans les conditions artificielles du laboratoire, ou bien lorsqu'on peut supposer que domine l'aléatoire, il y a peu de chances que l'on arrive, par une synthèse des fonctionnements étudiés partie par partie, à donner une explication satisfaisante d'un fonctionnement bien intégré, à l'oeuvre dans l'accomplissement d'une fonction.

On peut alors se demander si la méthode du "Modèle", sans être exactement dans la ligne de l'esprit cartésien, ne serait pas capable d'apporter au moins une certaine satisfaction aux exigences de la compréhension là où la méthode ana-

lytique aurait échoué. Elle n'est pas opposée à la recherche des meilleures "pièces détachées"; mais, ayant bien souvent constaté l'impossibilité de prévoir rationnellement le comportement d'ensemble à partir des connaissances sur le fonctionnement des parties, elle assemble celles-ci en systèmes qu'elle soumet ensuite à des essais globaux. C'est de ces essais qu'elle attend un verdict de réussite ou d'échec à imiter la nature. Elle estime avoir atteint son but explicatif lorsque la réaction finale du modèle à une stimulation d'entrée dûment codée imite suffisamment bien la réaction d'un système nerveux soumis à la même stimulation. C'est ce que représente schématiquement la fig. 9. Notons que le degré de ressemblance

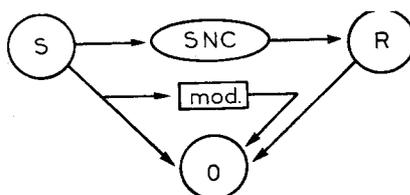


Fig. 9. Organigramme correspondant à la méthode du Modèle.

entre les deux "sorties" pourrait faire l'objet d'une évaluation automatique par ordinateur. L'évaluation du résidu de dissemblance pourrait même servir à informer un dispositif de contre-réaction correctrice de telle sorte que certains paramètres du modèle s'en trouveraient modifiés dans le sens d'une meilleure imitation de la réalité: le modèle s'optimiserait tout seul. Le rôle de l'observateur serait alors bien diminué, mais il lui resterait la tâche somme toute essentielle de proposer, plus ou moins intuitivement, un nouveau choix de pièces détachées et de nouvelles structures d'assemblage, dans l'espoir d'aboutir à de meilleures solutions, à l'"optimum optimorum". Il est d'ailleurs à prévoir que pour un certain degré de tolérance, plusieurs solutions également acceptables se présenteraient, sans que l'on puisse décider quelle est celle qui correspond le mieux à la réalité. L'étude des effets de certaines altérations faites parallèlement sur la préparation vivante et sur le modèle pourrait aider à lever l'indétermination.

Instrumentaux ou formels, mis à l'essai concrètement ou traités à l'ordinateur, les modèles, dès qu'ils atteignent une certaine complexité, peuvent avoir des comportements inattendus que l'on doit étudier systématiquement pour en connaître les "habitudes". Au même titre que le système nerveux, ils illustrent à leur tour le principe que le tout est plus que la somme des parties et ils mettent le plus souvent en échec notre capacité d'en rendre compte analytiquement, par la connaissance préalable des interactions (un physicien évoquera ici le fameux "problème des trois corps"). Ils "expliquent" donc mal, non seulement parce qu'ils ne peuvent être que des imitations extrêmement simplifiées de la réalité vivante, mais surtout parce qu'ils ne répondent pas à une exigence profonde de notre esprit analytique. Ils nous apportent cependant une certaine satisfaction

dans la mesure où ils nous montrent la possibilité d'obtenir, avec des procédés ne mettant en jeu que des lois physiques, des comportements de système analogues à ceux que nous observons lorsque travaille tout ou partie d'un système nerveux, d'un cerveau notamment. Ce sont, en outre, des outils de travail qui permettent de mettre à l'épreuve les hypothèses sur les propriétés et sur l'arrangement des parties constituantes, et sur les principes généraux que l'on est conduit à invoquer pour le fonctionnement global.

Finalement, que deviennent dans tout ceci les problèmes du code nerveux? Il est facile de comprendre qu'ils ne représentent qu'un des aspects du problème général de l'activité nerveuse supérieure, c'est-à-dire celle qui est responsable des fonctions les plus complexes et à propos desquelles se posent particulièrement les questions fondamentales de l'intégration des parties, de l'émergence des propriétés de l'ensemble, de la stabilité du système, de la conservation et du rappel ordonné des séquences d'activité (problèmes de la mémoire), de la capacité de réagir à des formes, indépendamment du support, etc. . . . En face de ces problèmes majeurs, ceux du code nerveux semblent s'estomper et avec eux la réelle utilité de tout ce mouvement créé autour de la Théorie de l'Information dans l'espoir d'y trouver un nouvel outil pour l'analyse des mécanismes fondamentaux. A notre avis, si effectivement on peut douter de l'utilité de la théorie "télégraphique" de l'Information en tant que "modèle" de certaines activités nerveuses, la notion même d'*information*—dans son sens étymologique d'"action de mettre dans une forme", disons autrement "le fait de considérer les phénomènes sous l'angle de leur forme"—a rénové chez les neurophysiologistes leur manière d'*aborder*—mais non certes de résoudre entièrement—les grands problèmes du système nerveux. Les notions d'éléments ou d'états[!] discernables, de symboles et de code, de bruit, de redondance, de probabilité conditionnelle, etc. . . . sont venues enrichir non seulement le vocabulaire, mais surtout les modes de penser du neurophysiologiste moderne, et parallèlement ceux de son confrère en "cérébrologie", le psychologue. C'est en effet au moyen des concepts et du langage informaticiens que s'articulent au mieux ces deux champs de connaissance, que l'on pourrait de façon imagée dénommer, le premier de "cérébrologie intérieure", le second de "cérébrologie extérieure". La recherche d'une incarnation nerveuse d'un ou de plusieurs codes n'est qu'une première étape, mais une étape après laquelle on voit tout naturellement s'annoncer les autres problèmes.

Pour nous résumer en terminant, nous répéterons que les problèmes spécifiques du code nerveux se placent essentiellement à trois niveaux: aux entrées réceptrices du système nerveux (codage des stimulations externes ou internes), aux sorties effectrices (programmes d'action ou d'expression), et dans une articulation engramme-programme dont le schéma opérationnel n'est autre que celui de la *reconnaissance des formes*. Il appartiendra aux expérimentateurs et aux théoriciens, dès maintenant à l'oeuvre, de nous faire de mieux en mieux comprendre les modalités de ce dernier mécanisme, en le répartissant aux différentes échelles

structurales et temporelles auxquelles il opère. C'est là croyons-nous, exprimé dans toute sa généralité, le problème le plus important parmi tous ceux que soulève l'introduction de la notion de "code" dans les sciences du système nerveux.

Références

- [1] A. M. Uttley, The Engineering approach to the problem of neural Organization, *Progr. Biophys.* **11** (1961) 26-52.
- [2] G. P. Moore, D. H. Perkel and J. P. Segundo, Statistical Analysis and functional interpretation of neuronal spike data, *Ann. Rev. Physiol.* **28** (1966) 493-522.
- [3] D. MacKay and W. MacCulloch, The limiting information capacity of a neuronal link, *Bull. Math. Biophys.* **14** (1952) 127-135.
- [4] A. Fessard, Réflexions en marge d'un exposé sur le codage cérébral. *Actualités Neurophysiol.*, 6^e Série, (Masson, 1965) 269-276.
- [5] G. Lelord, *L'acquisition libre. Aspects neurophysiologiques chez l'animal et chez l'Homme*, Thèse, Faculté des Sciences de Paris, (1967) (en cours de publication).
- [6] W. Penfield and P. Perot, The Brain's record of auditory and visual experience, *Brain* **86** (1964) 595-696.
- [7] W. Reichardt, Autocorrelation, a principle for the evaluation of Sensory information by the Central nervous System; in: *Sensory Communication*, (MIT Press, 1961) 303-317.

QUANTUM NOISE AND VISION

MAARTEN A. BOUMAN

Utrecht University, The Netherlands.

Because of the short time available I will restrict my contribution to a very limited presentation of a few simple points.

1. There is general agreement upon the fact that *visual receptors* are activated by single quantum absorptions and thus are *single quantum* counters. I will not go into experimental details of the studies which were the bases for this first point. However, it has been ascertained for the human eye's *rod as well as cones* and for quite a collection of other species' eyes. It holds almost for any illumination level that occurs in nature. At night time a receptor might catch the quanta at a rate of about once an hour and when playing on a sunny midsummer day at the beach the rate might reach hundreds of counts per second.

2. The capability of the visual system for discrimination between intensity differences represents under simple stimulus conditions the performance of an ideal physical detector: this fact has for the human eye been found in psychophysical experiments in which test subjects were asked to respond by yes or no dependent on whether they had or had not perceived a particular test flash. The background illuminance upon which these flashes were presented was varied over a large range of intensities. In case area and duration of the test flashes are small, it proved that over quite a number of log units of the background illumination \bar{n} , the test flash energy ΔN is proportional to $\bar{n}^{\frac{1}{2}}$. In case sample-time and sample-area for the background \bar{N} are taken equal to duration and size of the test flash, $\Delta \bar{N} \simeq 3 \bar{N}^{\frac{1}{2}}$ which indeed represents very closely the way how the sensitivity of an ideal physical detector for corpuscular radiation behaves: the limit for detection of changes in flux is proportional to the square root of the flux. For the eye it says: *the threshold for discrimination is proportional to the square root of luminance level and is determined by the statistical fluctuation in actual numbers of quanta of flash and background.*

3. Besides intensity discrimination, another essential capability of the visual system is the discrimination between different spectral energy distributions: colour-discrimination. This capability is mediated by three different types of receptors that have their main sensitivities in the red, in the green and in the blue part of the spectrum. These three types of cones have recently definitively been identified by microspectrophotometric measurements. From psychophysical

studies on discrimination between equally bright stimuli but with different spectral energy distributions it could be shown that human capability for detection of colour differences behaves under simple stimulus conditions similar to the performance of a group of three independently acting ideal physical detectors. It means that *colour discrimination thresholds ΔK are determined by the combination of the statistical fluctuations $\bar{\Delta R}$, $\bar{\Delta G}$, $\bar{\Delta B}$ in quantumnumber \bar{R} , \bar{G} and \bar{B} in each of the three cone-systems for test flash and reference stimulus:*

$$\frac{(\bar{\Delta R})^2}{\bar{R}} + \frac{(\bar{\Delta G})^2}{\bar{G}} + \frac{(\bar{\Delta B})^2}{\bar{B}} = (\bar{\Delta K})^2.$$

For the participants of this symposium it is interesting to note that the theoretical physicist Schrödinger originally postulated a similar equation for colour discrimination on purely empirical arguments and not referring to ideal physical detectors for corpuscular radiation.

4. The fourth point refers to a property of the transmission of action potentials through the nervous system. Although each absorbed quantum deposits a signal in the retina, not all these signals are individually transmitted to the brain. The retina applies a data processing action upon these quantum signals by a scaling procedure. Even a cascade of such procedures, one in each of the successive neuron layers, might be present in the visual pathways. This finally makes that we can speak of a certain quantum to spike ratio k under any particular illuminating conditions. Each spike is then connected individually with the last quantum of a package of k quanta. Along different ways has this quantum-spike ratio been studied. There have psychophysical experiments as well as objective experiments been made around this topic.

In the latter category Hartline's work is especially worth mentioning. He demonstrated that the chance for occurrence of action-potentials were in agreement with a k -coincidence mechanism applied to a Poisson-type of input events. He moreover showed in his studies that the number k increased by increase of the illumination level to which the eye of the Limulus was adapted. The loss of sensitivity under the higher illumination levels proved only to be due to changes in k . This conclusion was also made by us on various arguments. One of them was that in case like for an ideal physical detector, the detection limit varies proportional to the square root of the average flux, there is no room left for decrease in quantum efficiency: quantum absorption must be proportional to quantum input. So significant changes in photopigment concentration are in the range of luminances in which these facts on the detection threshold were found, excluded. In more recent experiments Weale and Rushton indeed found here no significant changes in photopigment concentration via their measurements of spectral remittance of the retina. Inherent to the quantum coincidence mechanism and the changes of its order k by changes in illumination level, is the peculiar

fact that in case only a part of the retinal area over which the packages of k quanta are collected, is illuminated by an adapting light, the whole area including the part that is kept in the dark becomes by the increase of the k -values less sensitive. Recently Rushton made some relevant experiments in this respect. His results were another confirmation of our coincidence theory.

As a statistical mathematical analysis can show, there is a critical limit to the quantum to spike ratio k beyond which the performance of the ideal physical detector can no longer be maintained. This leads us directly to the conclusion that in case for any particular stimulus condition the performance is like that of the ideal detector the acting k -value is directly related to this limit: square root of the average flux in the retinal area of the coincidence units: $k < \bar{N}^{\frac{1}{2}}$. So this point reads: *the retinal tissues apply a scaling procedure upon the output of the quantumcounters (receptors). The resulting quantum to spike ratio k varies proportional and is near to the square root in the average flux of quanta upon the scaler's retinal areas.*

5. Scaling by $k \sim \bar{N}^{\frac{1}{2}}$ makes that with the smallest allowable number of action potentials and also in the smallest allowable frequency bandwidth, still maximum performance is maintained. How knows the eye so readily as it does without a time consuming statistical analyses, which k -value it must install in order to reach this optimal situation?

Statistical analysis of this problem results in the conclusion that the necessary and sufficient condition is "arithmetical adaptation". In its simplest form this means that for each next outgoing action potential a fixed number (ρ) more input impulses are needed than were required for the last output pulse. This indeed means a square root relation between input and output: In case k output pulses have been registered, they were produced by $\frac{1}{2}\rho k(k+1)$ input pulses. I here will not go into problems related to the time over which the unit counts the input and how the scale factor k that is reached at the end of such a sample time follows changes in intensity in the next sample periods. Here I only mention the fact that in case the intensities in two such periods differ just significantly the scale factors k and thus the number of output pulses differ by one, no matter at what absolute energy level this significant difference occurs.

6. Moral of the story

Any living system's vital duty is to detect changes in environmental conditions and react "adequately" upon them. The only crucial criterion for this adequacy seems to be that this reaction must not impede the organism's capability to detect and handle another future change in environmental conditions.

In the "arithmetical adaptation" mechanism the retina possesses an optimized system to eliminate only the unavoidable and essential statistical variations in radiation from a constant environment.

It is this arithmetical adaptation mechanism that is most valuable and perhaps the only one able to survive through evolution from random structures into biological

substances. The merits of the arithmetical adaptation mechanism are not restricted to poissonian inputs but for other probability distributions, like the normal and the gamma distributions, the system is equally valuable. This means that *arithmetical adaptation might represent a general and essential property of the living system* in various other instances as well, like in signal transmission by nerve networks more centrally located in the nervous system.

References

- [1] H. de Vries, The quantum character of light and its bearing upon threshold of vision, the differential sensitivity and visual acuity of the eye, *Physica* **10** (1943) 553.
- [2] H. A. van der Velden, The number of quanta necessary for the perception of light of the human eye, *Ophthalmologica* **111** (1946) 321.
- [3] M. A. Bouman and H. A. van der Velden, The two quanta hypothesis as a general explanation for the behavior of threshold values and visual acuity for the several receptors of human eye, *J. Opt. Soc. Am.* **38** (1948) 570.
- [4] M. A. Bouman, Peripheral contrast thresholds of the human eye, *J. Opt. Soc. Am.* **40** (1950) 832.
- [5] M. A. Bouman, Peripheral contrast thresholds for various and different wavelengths for adapting field and test stimulus, *J. Opt. Soc. Am.* **42** (1952) 820.
- [6] M. A. Bouman, Mechanisms in peripheral dark adaptation, *J. Opt. Soc. Am.* **42** (1952) 941.
- [7] M. A. Bouman and J. ten Doesschate, Nervous and photochemical components in visual adaptation, *Ophthalmologica* **126** (1953) 222.
- [8] M. A. Bouman and J. ten Doesschate, The mechanism of dark adaptation, *Vision Research* **1** (1962) 386.
- [9] M. A. Bouman, "Sensory phenomena", in: *Physico mathematical aspects of Biology*, (Academic Press, 1961).
- [10] M. A. Bouman, "History and present status of quantum theory in vision", in: *On principles of sensory communication*, (Wiley, 1961).
- [11] M. A. Bouman and P. L. Walraven, Quantum theory for color discrimination of dichromates, *J. Opt. Soc. Am.* **51** (1961) 474 (abstract).
- [12] P. L. Walraven and M. A. Bouman, Fluctuation theory of color discrimination of normal trichromates, *Vision Research* **6** (1966) 567.
- [13] G. van den Brink and M. A. Bouman, Quantum coincidence requirements during dark adaptation, *Vision Research* **3** (1963) 479.
- [14] M. A. Bouman, Efficiency and economy in impulse transmission in the visual system, *Acta Psychologica* **23** (1964) 239.
- [15] M. A. Bouman and C. G. F. Ampt, Fluctuation theory in vision and its mechanistic model, in: *Performance of the eye at low luminances*, Excerpta Medica Foundation's International Congress Series (1965).
- [16] W. A. van de Grind and M. A. Bouman, A model of retinal sampling-unit based on fluctuation theory, *Kybernetik* **4** (1968) 136.
- [17] W. A. van de Grind, T. van Schalm and M. A. Bouman, A coincidence model of the processing of quantum signals by the human retina, *Kybernetik* **4** (1968) 141.
- [18] M. A. Bouman, Quanta explanation of vision, *Documenta Ophthalmologica* **4** (1950) 23.
- [19] H. K. Hartline, Light quanta and the excitation of single receptors in the eye of limulus, *Proc. 2nd Int. Congress Photobiol.*, Turin (1959).
- [20] F. Ratliff, Some interrelations among physics, physiology and psychology in the study of vision, in *Psychology: Study of a Science IV*, (McGraw-Hill, 1962) 444.
- [21] W. A. H. Rushton, Visual adaptation, *Proc. Roy. Soc. B.* **162** (1965) 20.

DISCUSSIONS

L. ROSENFELD: Une question à M. Gros, sur les ordres de grandeur entrant en jeu dans les longueurs de chaînes, et les temps, etc. . . . N'a-t-on pas d'exemples, dans la nature, de systèmes plus élémentaires, qui ne fassent intervenir que deux lettres?

F. GROS: Ce qui vous intéresse, ce sont les ordres de grandeur en termes d'angströms?

L. ROSENFELD: Oui.

F. GROS: La chaîne de messenger responsable de la synthèse du polypeptide alpha de l'hémoglobine, a une dimension de l'ordre de 1.500 angströms. Les ribosomes eux-mêmes ont un diamètre d'environ 150 angströms. Si l'on considère un état de régime au cours duquel le messenger est pleinement fonctionnel, c'est-à-dire où il dirige avec une capacité maximum la synthèse des protéines dans un réticulocyte, la chaîne polynucléotidique qui le constitue est parcourue par un train de 5 à 6 ribosomes (il y a donc un certain espacement entre chaque ribosome). C'est un processus qui se déroule, dans l'ensemble, très rapidement. On a pu calculer que dans une cellule d'*Escherichia coli* la vitesse requise pour synthétiser une chaîne de protéines de poids moléculaire voisin de 100.000, c'est-à-dire contenant environ 1.000 résidus, était de l'ordre de la minute, ou un peu moins.

En ce qui concerne les codes à deux lettres, on n'en connaît pas formellement dans la nature. En effet, les copolynucléotides à séquences répétitives de deux lettres telles que UGUGUGU admettent le même cadre de lecture que des messagers ordinaires en ce sens que le codon fonctionnel n'est pas UG, mais soit UGU, soit GUG. Toutefois, votre question est très pertinente si l'on se rappelle que, d'après l'hypothèse de Wobble, seules deux des trois lettres du triplet doivent être strictement définies, la troisième pouvant varier sans affecter le sens. En bref, le fait que le code génétique repose sur une succession de triplets impose un *cadre de lecture* par groupe de trois lettres, mais la *signification véritable* de chaque codon découle seulement de deux lettres sur trois. Il n'est pas interdit de penser qu'à l'origine deux lettres suffisaient à coder un acide aminé spécifique.

H. FRÖHLICH: Je voudrais poser une question sur la transcription du DNA à la protéine. Il est possible parfois que des erreurs se fassent, qui auraient des conséquences importantes. Y a-t-il des moyens de corriger les erreurs?

Deuxième question: si vous avez ces deux éléments qui se font face et qui ne sont pas corrects, si la correction se trouve être en eux-mêmes, elle pourrait être

en deux sens (à double sens). La protéine pourrait réagir sur le DNA, au lieu que ce soit le DNA qui réagisse sur la protéine. Alors, y a-t-il un double sens de correction?

F. GROS: En effet, c'est une question fort importante que vous posez là, à savoir la modification d'une lettre particulière dans un triplet donné. Si vous considérez un triplet quelconque (A-B-C): puisqu'il n'existe que quatre types de lettres ABCD et que toutes les lettres de ce triplet *peuvent* être modifiées, il existe donc 9 combinaisons possibles en plus de la combinaison originelle.

Quand un changement de lettre intervient au cours de la replication du DNA, on engendre ainsi un nouveau triplet, en un endroit donné du texte génétique. Il lui correspondra, par le jeu des transcriptions, un nouveau codon dans la séquence du messenger. Ceci est à l'origine des mutations. Certaines de ces mutations *altèrent* la signification de l'unité de codage; elles ont pour effet ultime le changement dans la chaîne protéique d'un résidu d'acide aminé par un autre. Les codons produits par de telles mutations sont appelés "mis-sense" par les auteurs anglo-saxons.

Parfois, le nouveau codon produit par mutation ne présente *aucune* signification en termes d'acides aminés. C'est le cas des triplets UAA, UAG ou UGA. L'apparition de tels codons à l'intérieur d'un messenger aura pour effet d'interrompre la synthèse de la chaîne protéique à l'endroit correspondant (terminaison anticipée). De tels codons sont appelés non-sens. La cellule dispose de mécanismes aptes à *corriger* ces mutations. Elle peut en effet (à la suite d'une mutation supplémentaire) modifier certains ARN de transfert de telle sorte qu'ils deviennent capables soit de traduire un codon mis-sense comme le codon d'origine, soit de traduire en un acide aminé quelconque le codon "non sens", ce qui restaure la *propagation* du système traducteur.

La réparation de telles mutations confère-t-elle un avantage évolutif à la cellule? C'est difficile à dire. En tout cas, c'est peu vraisemblable.

J. DUCHESNE: Je voudrais me permettre de poser à M. Gros une question, qui ne peut être et n'est probablement que la mesure de mon ignorance dans cette chimie remarquable et subtile du code génétique.

Sait-on quelque chose sur la nature de la liaison des codons avec les différents acides aminés? Sait-on s'il s'agit de liaisons d'énergie faible, comme le seraient, par exemple, les liaisons hydrogène, ou des transferts de charge? Ou bien s'agirait-il de liaisons plus fortes, comme les liaisons de nature covalente? Et, enfin, qu'est-ce qui fait cette spécificité remarquable qui oriente les acides aminés sur des codons tout à fait spécifiques?

F. GROS: Sans aucun doute, l'appariement entre codon et anticodon dépend en premier lieu de l'existence d'une complémentarité entre leurs séquences et les

interactions qui maintiennent celles-ci en contact reposent pour une part sur l'échange de liens hydrogènes. Néanmoins cette interaction est en soi insuffisante pour assurer la stabilité d'un tel complexe. Il est indispensable que d'autres éléments du système traducteur la renforcent. C'est le rôle des ribosomes, lesquels, ainsi que nous l'avons expliqué, peuvent également contracter des liaisons indépendantes avec le messager, d'une part, et avec les ARN de transfert, d'autre part.

En ce qui concerne l'appariement du premier amino-acyl-tARN à être mis en place dans la séquence protéique en formation et du codon "initiateur" AUG, il fait intervenir en outre des facteurs (protéiques) spéciaux, dits facteurs d'initiation, dont la nature et le rôle ont fait l'objet d'études approfondies, tant dans le laboratoire d'Ochoa qu'à l'Université de Yale et dans notre propre laboratoire (Revel).

P. AUGER: Une question, qui n'est pas d'un physicien théoricien, mais d'un physicien expérimental. Autrefois au laboratoire, j'ai entendu M. Langevin dire d'un air demi-sérieux que la physique expérimentale était une question de support. C'est à dire que le contrôle de la place et du mouvement, dans l'espace des appareils, est une chose essentielle pour réussir une expérience. Or, dans cette description, si remarquable, de l'usage du code génétique par une cellule, une bactérie par exemple, il est évident que des choses se déplacent, qui viennent à l'endroit où il faut. On peut comparer cela au système de fabrication industrielle par les machines-transfert, celles-ci apportant l'élément nécessaire à la reconstitution d'un ensemble avec des rubans qui relient les différentes parties. Elles amènent à l'endroit voulu, au temps désiré, ce qu'il faut pour constituer le tout. Pourrait-on admettre qu'il y ait des liaisons permanentes entre différentes parties, qui permettraient, grossièrement parlant, de les attirer comme avec des rubans ou des fils, à l'endroit voulu pour qu'elles se trouvent en bonne place? Le dispositif qui a été décrit ici est évidemment analogue à celui des machines à écrire automatiques, recevant une bande perforée, et produisant automatiquement un texte en lettres d'imprimerie, c'est-à-dire en termes lisibles—alors qu'elles ont reçu une bande perforée? C'est quelque chose dans ce genre que fait le ribosome. Mais, pour cela, il faut qu'on amène la bande et le texte à l'endroit voulu, qu'il y ait donc des déplacements coordonnés à l'intérieur de la cellule—déplacements assez complexes certainement—et qui se trouvent produits au bon moment. Probablement, les mécanismes qui existent sont-ils analogues à ceux qui gouvernent le déplacement total des chromosomes dans la mitose ou dans la méiose, ou l'on observe effectivement des déplacements dans l'espace d'objets qui viennent se placer à un endroit déterminé, au moment voulu.

Est-il possible qu'il existe normalement, dans la cellule, des liaisons permanentes que nous ne voyons pas, ou que nous ne savons pas distinguer, et qui vont stocker, préparer à l'avance, pour pouvoir les amener, à l'endroit voulu, les objets visés? Ou bien y a-t-il attente de la cellule, pendant le temps nécessaire pour que les

mouvements browniens intérieurs aient apporté les objets voulus, à l'endroit voulu? Cette seconde hypothèse ne correspond vraisemblablement pas avec la très grande rapidité du fonctionnement de ces dispositifs, et, en tout cas, leur sûreté de fonctionnement. S'il y a, effectivement, des liaisons préexistantes, on obtient une image de la cellule beaucoup plus complexe, disons anatomiquement, que celle que l'on a en ne considérant que des organelles placés ici et là et dont nous ne voyons pas clairement en quoi ils sont reliés les uns aux autres.

F. GROS: Evidemment, il s'agit d'une question fort complexe. En fait, les biologistes ont de plus en plus le sentiment que les structures responsables de la transcription génétique, et même probablement les ribosomes eux-mêmes, sont, le plus souvent, "empaquetés" dans un territoire bien défini de la cellule. Dans le cas des bactéries, c'est assez difficile à dire, comme vous pouvez aisément l'imaginer. Car il n'y a rien qui équivaille, à proprement parler, à un réticulum; on décèle naturellement des structures qui lui ressemblent, des invaginations, qui ont été appelées "mésosomes", lesquelles sont liées d'une manière très étroite à la membrane. Il semble en effet bien établi que si on lyse une cellule bactérienne, la majorité du DNA et des systèmes de transcription ainsi qu'une partie importante des ribosomes se distribuent après centrifugation dans des vésicules membranaires. Il est cependant difficile de tirer, de ces observations, une conclusion définitive. Vous savez à quel point les interprétations se heurtent à des difficultés d'artefact. On peut toujours emprisonner n'importe quoi dans un conglomérat.

Il y a aussi des données de la microscopie électronique, allant dans le même sens. Il semblerait que les ribosomes ne sont pas distribués vraiment au hasard, mais sont au contraire reliés d'une manière assez étroite avec le réticulum endoplasmique. Bref, les éléments qui constituent la machinerie cellulaire forment des associations spécifiques régies par des mécanismes de "reconnaissance stéréospécifique". Toutefois, leur assemblage ne résulte pas de simple collisions statistiques. Il semble bien que l'intérieur d'une cellule même aussi simple que celui d'une bactérie soit plus ou moins compartimenté en régions dans lesquelles sont groupés les particules, les enzymes et les macromolécules destinés à interagir d'une manière fonctionnelle.

TH. VOGEL: J'ai été frappé par le fait que la correspondance entre les triplets et les produits ne soit pas bi-univoque. Ne pourrait-on pas expliquer cela par la théorie des treillis, en particulier en prévoyant des sous-treillis bipolaires?

F. GROS: Je n'ai pour ma part aucune explication raisonnable, n'étant pas à proprement parler un spécialiste du code, mais je serais surpris si, dans cette salle, ne se trouvaient pas des personnes susceptibles d'apporter une réponse à cette question. On peut envisager une raison, "a posteriori", pour laquelle le code n'est pas bi-univoque. C'est qu'il peut y avoir dans cette situation un

intérêt évolutif—je ne sais si M. Monod est d'accord sur ce point—pour conserver à l'abri des modifications mutationnelles certains "sites" essentiels, certaines positions clés des protéines. Ainsi, il est très intéressant de voir que les codons, pour la leucine, sont extrêmement nombreux: il y en a cinq. Il y a probablement intérêt à ce que la leucine change le moins possible dans les protéines.

TH. VOGEL: C'est finaliste!

F. GROS: Oui, mais en fait c'est une finalité qui fait appel à la conservation d'un mécanisme précis.

M. DALCQ: Je m'excuse de m'écarter de cette brûlante question du code, pour revenir à un point que M. Gros a posé initialement, à savoir que, des deux fibres de DNA, il n'y en a qu'une qui intervient dans les phénomènes de synthèse, et l'autre seulement dans la réduplication. J'aimerais apprendre quelles sont les bases logiques ou expérimentales de cette distinction.

F. GROS: Les bases expérimentales sont en fait, très solides. Elles ont été établies d'une manière certaine, par des expériences d'hybridation moléculaire. Les ARN-messagers qu'on isole des cellules peuvent tous être considérés comme des polynucléotides monofilaires. Et on a pu montrer, en les marquant par des isotopes, qu'ils ne formaient d'hybrides complémentaires qu'avec l'une des deux chaînes de l'ADN. Ce point a été établi pour d'assez nombreux systèmes. En réalité, la transcription, si elle est toujours *asymétrique* et s'effectue *préférentiellement* sur l'une des deux chaînes de la double hélice, peut pour un petit nombre de gènes, être réalisée sur l'autre chaîne (cas des phages). Pourquoi l'une des deux chaînes est-elle transcrite *de préférence* à l'autre, on l'ignore.

Quant à la raison logique de l'asymétrie de transcription, cela revient à se demander s'il y aurait un intérêt, pour le RNA-messenger, à être une structure bihélicoïdale. On pourrait le concevoir, à la rigueur, s'il fallait par exemple faire intervenir des considérations de stabilité relative des messagers, puisque l'on sait que les structures à deux brins sont plus résistantes aux enzymes nucléolytiques. Mais il y aurait un inconvénient très grand à ce que le messenger soit bihélicoïdal: son appariement avec les ribosomes serait beaucoup plus difficile, sinon impossible. On a pu montrer en effet sur des modèles concrets que les doubles hélices poly-U-poly-A n'étaient pas capables d'être traduites en protéines, par suite de leur inaptitude à s'associer aux ribosomes alors que chacune des chaînes qui les constituent peut diriger pour sa propre part la synthèse d'homopolypeptides.

J. MONOD: Quelle est la fraction du génome d'un homme qui est employée du point de vue informatif à construire son système nerveux central?

A. FESSARD: Naturellement, je ne peux pas répondre à cette question. Un généticien le pourrait-il? J'en doute. Ce que je peux répondre, c'est que je doute, a priori, de ce que toute structure, jusqu'à la distribution des synapses, soit prédéterminée dans le génome. Le contenu informationnel devrait être absolument fantastique!

On a fait des expériences récemment: de jeunes animaux, dont le cerveau n'est pas mûr encore, sont, les uns mis depuis la naissance à l'abri de la lumière, les autres vivant normalement. On compare leurs lobes occipitaux (partie consacrée à la vision), histologiquement. Les neurones des animaux qui ont été à l'obscurité sont beaucoup moins développés que les autres. Il y a donc des facteurs de croissance qui dépendent des conditions externes et dont la forme même de l'information n'est pas contenue dans le patrimoine génétique.

J. MONOD: Vous croyez que, dans la constitution du système nerveux central, une part importante, significative de l'information, pourrait venir d'ailleurs que de l'œuf. Votre réponse, M. Fessard signifie, qu'une part importante de la structure d'un système nerveux central pourrait être déterminée par autre chose que par l'œuf initial.

A. FESSARD: Elle est déterminée en partie par les conditions extérieures dans lesquelles l'œuf se développe. Dans la construction du système nerveux central, interviennent des facteurs hormonaux, par exemple . . .

J. MONOD: Ils sont génétiquement déterminés.

A. FESSARD: Oui. En fait, je suis très embarrassé pour exprimer correctement, et sur le champ, toute ma pensée.

J. D. COWAN: M. Monod's question is a very important and relevant one for the determination of neuronal structure. One has to be very careful, whenever one tries to assign information measures. In information theory the function which is used to enumerate the number of possibilities is entirely dependent on the statistical structure of the source of information and on the nature of the code.

If there is any hierarchical structure leading to complicated statistics, the decoder may not use any of the first order or second order statistics, it may use only higher order, statistics, so that unless one knows exactly what is the code, these numbers mean absolutely nothing. It's meaningless to ask for the number of bits specified by the code. It would be very difficult to enumerate and it wouldn't tell one anything useful.

H. C. LONGUET-HIGGINS: It seems to me that any estimate of the number of bits needed to specify a nervous system, even if this quantity could be properly defined,

would be likely to be out by at least a factor of ten, and possibly by several powers of ten. In these circumstances perhaps the simplest and best way of obtaining an idea of the (anatomical) complexity of the human brain would be to compare the amount of genetic material needed to specify a human being with the amount needed to specify a related animal with a much smaller brain—perhaps a rat.

I. PRIGOGINE: Une simple petite remarque, toute proche de celle que M. Cowan a faite. Je ne pense pas que cette notion d'information, ici, soit très intéressante, et je ne pense pas que des calculs de ce genre puissent conduire très loin. Je pense à des analogies disons physiques—. . . j'ai cité un exemple dans mon exposé: le problème de Benard. C'est l'exemple le plus simple, que je connaisse, dans lequel vous voyez apparaître des structures extrêmement régulières, une organisation très complexe sur le plan moléculaire mais peut-être encore insignifiante par rapport à la biologie.

Vous pourriez aussi vous poser la même question, vous demander quelle information il faut fournir au fluide pour construire cette structure. Vous arrivez à un nombre fantastique! . . . qui ne signifie vraiment rien. Il suffit de dépasser, le nombre critique de Raighley, pour que, spontanément, avec une probabilité 1, on observe cette structure.

L. TISZA: I am much impressed by this beautiful application of information theory. I may be allowed to make a short remark that is not directly related to this talk, but that is connected with the concept of information. I am alluding to the well known claim that information is essentially identical to entropy, or neg-entropy. This conclusion is based on the fact that both concepts can be defined in terms of a formula $-\sum p_i \log p_i$, where p_i is a probability distribution function. Without questioning the use of this formula, we may still point out that the nature of the averaging over the distribution function has a different character in the two instances. Let us consider a complicated molecule, say, DNA. The variables describing this systems can be classified into free and fixed parameters. The former specify, say the vibrational states of the molecule. These parameters are rapidly changing over all the possible values compatible with the nature of the system and the temperature of the environment in which the molecule is embedded. Therefore we call them *free variables*. The summation over these states in the above expression yields the entropy of the system. Consider now a class of molecules that are isomers or other well defined variants of each other. We assume also that these isomers are stable, and, apart from occasional "mutations" do not transform into each other. That is what we express by saying that the isomeric states are specified by *fixed parameters*. By selecting a particular isomer, we can code an amount of information that is obtained by summing the above expression over the class from which the selection was made. It is apparent that there is a significant difference between the two cases.

J. POLONSKY: Ma remarque concerne le lien entre l'information et l'entropie dans un système organisé à l'échelle moléculaire. La première difficulté que l'on rencontre ici provient du fait que l'entropie est un concept thermodynamique tandis que le concept de l'information y est ignoré. La deuxième difficulté est encore plus grave, car la thermodynamique ne traite que des paramètres opérationnels à l'échelle macroscopique, les paramètres microscopiques n'y interviennent qu'à titre statistique. Pour tourner ces difficultés, rien ne nous interdit de passer par l'intermédiaire des concepts utilisés en thermodynamique et dans la théorie de l'information; notamment: les degrés de liberté et les contraintes dans un système. Les degrés de liberté dans un système moléculaire concernent les états électroniques, les états de vibration, de rotation et de translation. Les contraintes sont déterminées par les barrières quantiques qui protègent les états fondamentaux et par l'ensemble des restrictions quantiques que fixent les probabilités et les corrélations dans les transitions. On peut distinguer ainsi, dans un système moléculaire, trois catégories de contraintes. Leur classement dépend de la nature quantique de l'énergie d'excitation:

1. *Les contraintes fixes* (non modifiées par l'excitation):

Elles contribuent d'une façon plus ou moins sélective:

- a) à la réduction de la température statistique ou du "bruit" du système (c'est le cas du squelette structural) et
- b) aux corrélations fixes dans un organe cybernétique.

En théorie de l'information, ces contraintes apparaissent sous forme de redondance c.a.d. d'une information comme à priori.

2. *Les contraintes réversibles* (régies par des matrices des probabilités):

concernent l'information potentielle fournie par les transitions non aléatoires dans le système.

3. *Les contraintes non réversibles*

forment le "bruit" et concernent les transitions aléatoires d'états (dont les barrières sont inférieures à kT).

La troisième catégorie des contraintes s'apparente à l'entropie thermodynamique tandis que les deux premières peuvent être rattachées aux paramètres extensifs de travail, c'est-à-dire à une entropie négative.

H. C. LONGUET-HIGGINS: May I impose just one more remark? There are no fewer than 10^{18} bits in one calorie per degree Centigrade—this being the practical unit of entropy in ordinary thermodynamic experiments. So the entropy change when I take in a lecture by Dr. Polonsky is quite negligible compared with the entropy change when I digest a piece of bread.

P. AUGER: Un mot sur ce qui a été dit tout à l'heure par M. Fessard, se demandant si l'information pouvait être contenue, effectivement, dans le génome. Il n'y a aucune espèce de doute: cette information est contenue dans le génome. Le fait que l'on ait pu constater, sur des animaux élevés dans l'obscurité, un cerveau un peu différent de celui des mêmes animaux élevés dans la lumière, veut dire simplement que cette information est bien utilisée ou mal utilisée. Bien utilisée dans le cas où l'animal est dans des conditions normales, c'est-à-dire éclairé. Mal utilisée, quand il est dans des conditions d'obscurité. Et, alors, il y a une baisse (si je puis dire) d'information. Des choses perdues. C'est pourquoi la structure est différente. Je ne pense pas qu'on puisse tirer, de cette expérience, une indication en faveur d'une action informative du milieu. L'information vient seulement du génome, mais elle est plus ou moins bien utilisée suivant les conditions dans lesquelles l'animal a été élevé. Cependant, dans le cas de l'homme, il y a des expériences probantes, montrant que l'anatomie du cerveau n'est pas tout à fait la même lorsqu'il s'agit d'un enfant élevé dans des conditions familiales normales, auquel on a parlé, par exemple, très tôt, ou d'un enfant qui n'a pas, pour une raison quelconque, été traité de cette manière. Il y a là, peut-être, une injection d'information dans la structure anatomique des synapses du cerveau. Mais dans ce cas il est venu du milieu extérieur une information véritable et pas seulement des conditions générales. Il peut y avoir une injection d'information nouvelle, qui serait parvenue au cerveau pendant la période de formation de la jeunesse. Mais il faut une *information* supplémentaire, et des conditions générales de milieu ne suffiraient pas.

O. KLEIN: In fact many theoretical physicists are rather sceptical as to the possibility of explaining the extremely complicated organisations brought about through biological evolution entirely on the basis of random mutations and natural selection. This attitude does by no means question the overall importance of natural selection in the evolution process, but what seems doubtful is whether purely random mutations can produce the necessary material for selection to act on, the number of generations available—while extremely large from an ordinary viewpoint—being still quite limited.

I have just heard from Dr. Löwdin that he has made a theoretical estimate of the probability for the occurrence of spontaneous mutations by means of quantum mechanics, his result being in fair agreement with experimental estimates. It would be extremely interesting if on this background a theoretical evaluation could be obtained of the number of generations needed for the evolution of a given new character, depending on a series of small spontaneous mutations, under selection pressure due to slowly changing environment. This is certainly no easy problem, the main difficulty being probably a realistic estimate of the selection pressure under conditions, near to those which have produced important features of adaptation.

It is not astonishing that biologists are on their guard against premature belief in the inheritance of acquired characters—like that of Lysenko. So were chemists—warned by alchemists—towards the belief that elements may be transmuted into one another. Still this, so to say, normal attitude proved to be exaggerated. In fact, already at the early time, when atomic weights began to be known, a hypothesis on the lines of that proposed by Prout—that atoms are not indivisible but built of still smaller constituents of the atomic weight of hydrogen—was quite reasonable. It was easily refuted, however, when it became clear, that atomic weights deviate quite considerably from integer multiples of that of hydrogen— isotopes being then unknown. Now we know, that our principal energy source is the transmutation of elements in the suns interior by means of a process which is much too slow to be observed under ordinary laboratory conditions.

Now, biological evolution is very slow as compared with laboratory conditions. This would seem to demand some caution against generalizing short-time experience regarding non-inheritance of acquired characters. Moreover, the objects used for such studies may not have been the best for the purpose. Insects with their rigidly fixed instinctive behaviour would probably acquire very little during life. On the other hand, human beings learn so easily, that small mutations directed by an acquired state of the parent—although such mutations may have played a decisive role during the many generations preceding the appearance of the present human species—would probably be very hard to detect.

Apart from these reasons for not believing too firmly in the non-inheritance of acquired characters there seems to be one reason to believe that the probability of fixing an acquired character by mutations is not negligible. This comes from the existence of two molecular codes, both directing the behaviour of individuals and often in a strikingly similar way. One is the genetical code, which does only rarely change but has been slowly built up during the long history of the evolution of living beings. The other, the memory—the word used in a wide sense—is built up during the life of the individual. It would seem strange, if there were no such interaction between these two codes—probably having a similar chemical background—which could give rise to directed mutations, implying a certain, although small, probability for the fixation of an acquired character. Also it seems that under conditions of strong selection pressure a strain possessing this property would have a decisive advantage over other strains in the same population lacking it.

My aim in mentioning these still rather undeveloped ideas is just to warn against too dogmatic an attitude to the question whether acquired characters can be inherited which may become a hindrance to further investigation.

L. ONSAGER: In Ochoa's table I looked for some correlation between the physical properties of the amino acids and the coding system. There is quite a strong correlation. In the left half of the table you find not a single amino acid with

a polar side chain ^a). Among the entries in the right half, the code words for aspartic and glutamic acids differ in one base.

This might have a bearing on the prebiological evolution. What came first, the chicken or the egg? One is encouraged to think that somehow proteins and nucleic acids might have evolved concurrently.

a) Added in print: This was an overstatement. Most of the code words whose middle letter is U or C (pyrimidines) code for amino acids with hydrocarbon side chains (Phe, Leu, Ileu, Val, Ala, Pro) and one or two for methionine, but two sets of four (UCX, ACX) code for serine and threonine, which carry hydroxyl groups.

R. P. DOU: I would like to make a very brief comment. I think that the question of Monod is very interesting and it makes sense if we understand brain as not too much determinate, that is brain as qualifying for the species. Then it would be useful to try to know how many bits of information or what amount of information would be required. This leads to another question. If one tries to define more precisely the required amount of information for one very determinate brain, say of one mammel, then I rather suspect that not only it is impossible to determine the amount of information, but that is not determined at all. I do not see any contradiction in the fact that the number of bits or amount of information, depending not only on the subject but also on the environment, determine the brain in such a way, that, in the present state of science and perhaps forever, the brain itself cannot be determined. Not even theoretically. For instance, because required differential equations may have plenty of indeterminacies.

H. C. LONGUET-HIGGINS: As Chairman may I just say that M. Monod's question seems to have been forgotten. He asked not about the number of bits of information needed to describe the human brain but the amount of genetic material which was primarily responsible for the making of a brain—at least I *think* this was the question he asked. Questions about the "amount of information" are unreal questions, in my own view.

R. WURMSER: Un mot au sujet de l'analogie hydrodynamique présentée par M. Prigogine. Lorsque sont réunis dans une cellule les éléments nécessaires pour constituer les substances protéiques et autres, propres au système nerveux par exemple, il faut comprendre que, compte tenu des vitesses des réactions enzymatiques, de la diffusion et des divers gradients, la formation des structures s'en suit nécessairement. Le problème de la différenciation sous son aspect thermodynamique très général serait donc ainsi résolu. C'est bien, je pense, l'idée de M. Prigogine.

I. PRIGOGINE: Tout à fait!

R. WURMSER: Cela pourrait répondre à la question de M. Monod. En conséquence de la création spontanée de structures par des réactions chimiques, elles-mêmes dépendant des structures déterminées par le génome, la quantité d'information nécessaire pour construire le système est moindre que si tous les détails structuraux étaient commandés indépendamment par le génome. Par suite de la création spontanée de structures, il y aura moins de types de protéines à synthétiser.

J. MONOD: Combien en faut-il? A cela revient la question.

R. WURMSER: En effet, si l'on possédait cette donnée, il serait alors facile de faire un calcul puisqu'il y a une relation entre la néguentropie de chaque prototype de protéine, et la néguentropie, donc la structure, de la fraction du génome qui porte les directives nécessaires à la synthèse de ce prototype.

M. DALCQ: Permettez-moi de considérer une fois de plus l'objet de la présente discussion du point de vue de l'embryologiste. A mon avis, il y a certes une part de vérité dans les diverses interventions que nous venons d'entendre. Il me semble qu'il faudrait intégrer ce que nous a appris l'étude du développement du système nerveux central.

De ce point de vue, la question ne semble pas être de supputer d'après la situation observée chez l'être adulte combien de "bits" d'information sont nécessaires pour expliquer l'apparition de tel groupement fonctionnel de neurones, mais de considérer dans leur ordre la série des étapes ontogénétiques qui aboutissent à l'existence des diverses localisations qui nous préoccupent au niveau du cortex cérébral.

Ces événements successifs sont complexes. Faisant abstraction ici du jeu des facteurs qui localisent les organes axiaux dans un certain territoire, je rappellerai que la première ébauche de l'organe neural est induite par le chordo-mésoblaste qui vient se glisser sous cette future ébauche. De la part de celle-ci, la seule "information" qui intervienne alors est celle qui confère à l'ectoblaste d'un certain âge la capacité de réagir globalement au flux inducteur qu'il reçoit. La modification suivante est due à l'activité d'un petit groupe de cellules posté en avant du chordo-mésoblaste. Il s'agit de la plaque préchordale, laquelle émet vers la partie antérieure de la plaque neurale un flux inducteur plus actif que le précédent. Ce flux confère au territoire ainsi imprégné la capacité d'édifier le prosencéphale, futur cerveau. Il s'agit donc d'une nouvelle "information" d'origine exogène, et qui est reçue, apparemment, de façon passive. La situation va alors se compliquer pour diverses raisons, qui sont loin d'être élucidées. On aperçoit que dans la nappe inductrice de la plaque préchordale des foyers spéciaux vont s'individualiser. Ils intensifient—ou modifient—le flux inducteur de façon à faire apparaître les ébauches destinées à l'olfaction et à la vision. C'est-là, semble-t-il, une troisième "information" exogène, de nouveau plus localisée que la précédente. Toutefois,

à la même période, l'appareil circulatoire s'est constitué et entre en fonction. Il assure vers le futur cerveau des apports trophiques qui ne seront pas uniformément répartis. Par ailleurs, les parties du tube neural situées en arrière du futur prosencéphale subissent aussi une induction, mais quelque peu différente. Il s'y forme des structures en continuité avec les précédentes, et des interactions mutuelles vont s'établir. A ce moment, on est tenté de croire que des déterminants intrinsèques entrent davantage en jeu, mais c'est probablement par des signaux informateurs concernant d'assez vastes territoires et relativement peu nombreux.

Il serait hasardeux de pousser davantage cette esquisse analytique. Elle suffit à faire voir que, dans ce cortège d'événements, les "instructions" fournies par le génome ne sont pas nécessairement prépondérantes, sans cependant être négligeables. En tout cas, l'information toute préparée qu'elles représentent n'est pas seule à agir. Elle se combine constamment avec de l'épigenèse introduite par des relations de voisinage, et qui d'ailleurs comporte elle-même l'éclosion progressive de signaux informateurs, dus soit au génome de l'inducteur, soit à d'autres facteurs propres à celui-ci.

Cette vision des événements ne me permet pas de me déclarer d'accord avec la conception que M. Auger a brièvement formulée, et je me sens au contraire en accord avec M. Fessard quant à l'importance de l'épigenèse au cours des étapes de la vie foetale. Ces remarques valent, à mon avis, pour tous les aspects du développement, et non moins pour le cerveau que pour les autres organes.

B. B. LLOYD: I have a very simple question, probably very naive, but it would certainly help me to get my ideas into some sort of proportion if one of the mathematicians or engineers here could tell us how much DNA would be needed to code the largest computers so far built, that is the construction program for building that computer. Is this much more than the genetic material in a man or is it a thousandth part of it?

H. C. LONGUET-HIGGINS: As a representative—though a novice—of computer science I think it's a very difficult question to ask. The answer would inevitably depend on what kind of knowledge of mechanics or electricity one had before one started.

J. D. COWAN: There is no answer; there is no question.

B. B. LLOYD: There must be an answer to this because I am sure that the computer constructors to a great extent do use a program which must be codable on a tape.

H. C. LONGUET-HIGGINS: If you ask about a computer, how much paper tape with how many holes in it is needed to convert it into a particular special purpose machine, then the answer *can* be given, and it comes out in tens of thousands of holes.

P. AUGER: Il me paraît qu'il existe une réponse simple. Vous écrivez, dans un livre, ce qu'il faut pour construire votre machine à calculer. Vous écrivez cela en lettres, et vous pouvez donc parfaitement mesurer le nombre de "bits" qu'il y a dans le livre, sans son ensemble.

P. O. LÖWDIN: I would like to remark that the information contained in the genetic code is enormous. We know that the bacterium *Escherichia Coli* has a circular chromosome which contains at least three million nucleotides, and if one would print the genetic information and put a letter for each nucleotide, one would need about one volume of *Encyclopedia Britannica*. So, if one would like to print the content of the human genetic code, he would probably need one thousand volumes of the *Encyclopedia* size. With the same space available, one could give extensive instructions for building a rather big electronic computer!

H. C. LONGUET-HIGGINS: If I may make another remark—the code only has a meaning in a very special context; its interpretation depends on the environment into which it is placed. The genetic code will not mean anything except in an environment in which protein can be synthesized.

F. GROS: Au sujet de la structure tri-dimensionnelle d'une protéine, déjà pré-déterminée, en quelque sorte, dans la colinéarité d'assemblage de ses acides aminés, la réponse est très certainement oui. Une grande partie de cette séquence, tout au moins, a une influence déterminante sinon décisive sur le mode de repliement de la protéine. Ceci est étayé par une série de faits expérimentaux.

Directeur de la publication: M. Maurice MAROIS
Imprimé en Hollande