

**Expression  
génique**

**Les acétyl-transférases  
et désacétylases  
des histones : des co-régulateurs  
de la transcription**

**D**ans les cellules eucaryotes, le matériel génétique est organisé en chromatine, une structure complexe composée d'ADN et de protéines. L'unité fondamentale de cette structure est le nucléosome composé de 146 paires de bases d'ADN enroulées autour d'un octamère d'histones comprenant deux paires de dimères d'histones H3/H4 et H2A/H2B. Un ensemble de travaux récents a mis l'accent sur l'importance, pour la régulation de la transcription, d'une modification post-traductionnelle particulière de ces protéines: l'acétylation. Depuis des années, une corrélation entre l'acétylation des histones et l'activité transcriptionnelle avait pu être établie à un niveau général [1]. Cette notion a regagné de l'intérêt lorsqu'une histone-acétyl-transférase (HAT) identifiée chez *Tetrahymena*,

s'est avérée être l'homologue d'une protéine de levure, Gcn5p, un co-activateur de transcription bien connu [2]. L'exploration des liens entre acétylation et régulation transcriptionnelle est alors repartie en force.

**Une avancée majeure : la découverte des enzymes contrôlant l'état d'acétylation des histones**

L'état d'acétylation des histones résulte d'un équilibre entre deux activités antagonistes (figure 1): l'activité histone-acétyl-transférase (HAT) qui permet de greffer un groupement acétyl et l'activité histone-désacétylase (HD) qui permet de l'éliminer. Un progrès marquant, dans l'étude de la régulation de l'acétylation des histones, a consisté à isoler des enzymes capables d'acétyler ou de désacétyler les histones, grâce à la combinaison

astucieuse de tests biochimiques et de méthodes de séparation.

Une méthode *in gel* permettant de détecter, au sein d'un ensemble de protéines séparées par électrophorèse, un polypeptide capable d'acétyler des histones, a permis d'identifier la première protéine présentant une activité histone-acétyl-transférase, HAT A, encore appelée p55, chez *Tetrahymena* [3]. Cette méthode a ouvert la porte à l'identification d'autres HAT.

Pour étudier l'activité histone-désacétylase, la caractérisation d'inhibiteurs spécifiques comme la trapoxine a été déterminante [4]. En effet, la trapoxine greffée sur colonne a permis de purifier par affinité la première histone-désacétylase, HD1 (ou HDAC1) d'origine humaine [5]. L'analyse de sa séquence a révélé une forte analogie avec la protéine

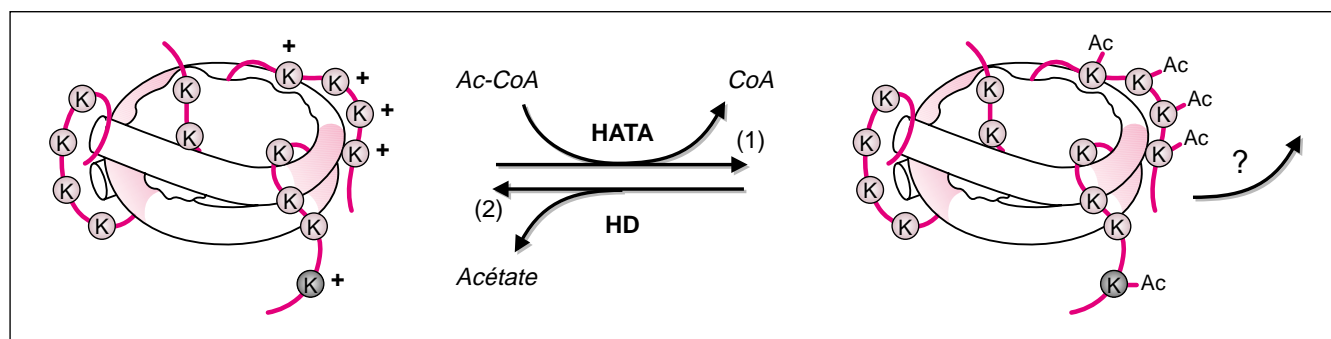


Figure 1. **L'état d'acétylation des histones résulte d'un équilibre entre activités antagonistes : HAT et HD.** Les quatre histones nucléosomiques H3, H4, H2A et H2B sont composées chacune de deux domaines : un domaine carboxy-terminal enchâssé dans la structure du nucléosome et une extrémité amino-terminale, non structurée, qui pointe à l'extérieur du nucléosome. Ces extrémités présentent chacune plusieurs résidus lysine (K) susceptibles d'être acétylés. L'état d'acétylation du nucléosome résulte de l'équilibre entre deux réactions antagonistes. (1) L'acétylation catalysée par les histone-acétyl-transférases (HAT). On distingue deux classes d'histone-acétyl-transférases : les HATA, nucléaires, et les HATB, cytoplasmiques, dont les substrats sont les histones nouvellement synthétisées. (2) La désacétylation catalysée par les histone-désacétylases (HD). En neutralisant les charges positives portées par les résidus lysine (K), l'acétylation pourrait affaiblir les interactions entre les extrémités amino-terminales et l'ADN. Un exemple de réaction est présenté sur ce schéma.

Rpd3p de levure, caractérisée génétiquement comme nécessaire à l'activation et à la répression maximales d'un groupe de gènes [6].

La recherche d'analogie dans les banques de données a permis d'identifier par la suite d'autres histone-acétyl transférases et histone-désacétylases (Tableau I).

### Cibler l'action des acétyl-transférases et désacétylases au niveau de gènes spécifiques

Les histones nucléosomiques étant présentes sur toute l'étendue du génome, pour que des activités enzymatiques ayant pour cibles des histones interviennent dans l'activation ou la répression de gènes spécifiques, leur action doit être restreinte aux locus des gènes concernés. Il est donc essentiel de comprendre par quels mécanismes ces activités peuvent être recrutées au niveau de promoteurs particuliers.

Le paradigme qui a guidé la réflexion sur un rôle ciblé dans la transcription d'activités acétyl-transférases repose incontestablement sur l'analogie entre HATA de *Tetrahymena* et le co-activateur de levure Gcn5p. L'activité histone-acétyl-transférase de la protéine Gcn5p recombinante a été recherchée et confirmée *in vitro* sur des histones libres. Par ailleurs, des arguments biochimiques et génétiques démontrent que la protéine Gcn5p fait partie d'un complexe protéique. Au sein de ce complexe, la protéine Ada2 est un bon candidat pour recruter l'activité histone-acétyl-transférase de Gcn5p au niveau d'un promoteur. En effet, Ada2 interagit directement *in vitro* avec les domaines acides de *trans*-activateurs, tels que Gcn4p, qui se lient eux-mêmes à des séquences d'ADN cibles [7]. Le puzzle ainsi remonté, un modèle d'activation de la transcription passant par le ciblage d'une activité acétyl-transférase devient plausible. Un modèle général est présenté sur la figure 2. Ainsi, à la vision classique du co-activateur fonctionnant à la fois *via* des interactions avec des facteurs spécifiques de séquences d'ADN et avec des composants de la machinerie de transcription basale pour moduler son activité, s'ajoute

Tableau I				
DIFFÉRENTES HISTONE-ACÉTYL-TRANSFÉRASES (HAT) ET DÉSACÉTYLASES (HD)				
Nom	Substrats : Hist. L/Hist. N <sup>(1)</sup>		Lien avec la transcription	Organisme
HATA	H3, H4	H3	-	<i>Tetrahymena</i>
Gcn5p	H3, H4	-	associé à Ada2p et Ada 3p	<i>S. cerevisiae</i>
hGCN5	H3, H4	H3	-	Humain
P/CAF	H3, H4		associé à p300/CBP	Humain
p300/CBP	H3, H4 H2A, H2B	H3, H4	associé à P/CAF, CREB, Jun, Fos	Humain
hTAF250/dTA230/ TAF130	H3, H4, H2A	nd	sous-unité de TFIID	Humain, <i>Drosophila</i> <i>S. cerevisiae</i>
SAS2	nd	nd	impliqués dans l'extinction	<i>S. cerevisiae</i>
SAS3	nd	nd		<i>S. cerevisiae</i>
MOZ	nd	nd	chimère MOZ-CBP est un oncogène	Humain
HD1 (HDAC 1)	H4 <sup>(2)</sup>	nd	associé à mSin3	Humain
mRpd3 <sup>(3)</sup> (HDAC2)	nd	nd	associé à mSin3 et à YY1	Humain
Rpd3p	nd	nd	associé à Sin3	<i>S. cerevisiae</i>
dRpd3	nd	nd	impliqué dans la variéation	<i>Drosophila</i>

Les protéines analogues sont regroupées dans les cadres gris. Les analogues de GCN5 présentent un motif commun aux acétyl-transférases et un bromodomaine; elles sont identiques à plus de 60% pour la région correspondant à GCN5. Les protéines SAS2, SAS3 et MOZ sont des histone-acétyl-transférases putatives, identiques entre elles à plus de 50%. Elles présentent le motif commun aux acétyl-transférases et un motif en doigt de zinc atypique. Les domaines responsables de l'activité histone-acétyl-transférase de CBP et TAF250 ne sont pas analogues aux domaines catalytiques des autres acétyl-transférases. Les désacétylases de la famille de Rpd3p sont identiques à près de 60%. Chez *S. cerevisiae* le fractionnement de l'activité histone-désacétylase conduit à l'isolement de deux complexes HDA et HDB. Parmi les composants de HDA on retrouve une protéine proche de Rpd3, HDAC1, tandis que HDB contient Rpd3p. Les souches dont les deux gènes HDA1 et RPD3 sont supprimés présentent encore une activité histone-désacétylase. D'autre histone-désacétylases restent donc encore à identifier chez la levure.

<sup>(1)</sup> His. L: histone libres; His. N: histone nucléosomique. <sup>(2)</sup> seul substrat testé. <sup>(3)</sup> mRpd3 a d'abord été isolé sur la base de son interaction avec YY1, un facteur de transcription positif ou négatif. nd = non déterminé. (D'après [8].)

maintenant la dimension acétylation. Cette acétylation ciblée des histones nucléosomiques induirait, localement, des transitions de la chromatine la rendant plus permissive pour la transcription.

D'autres co-activateurs de transcription se sont révélés compétents pour l'acétylation des histones dans des tests *in vitro* (pour revue voir [8]).

C'est le cas de la protéine P/CAF (pour p300/CREB-binding protein [CBP] associated factor) qui interagit spécifiquement avec le co-activateur p300/CBP (*m/s n° 10, vol. 12, p. 1113*). Ce dernier présente lui-même une activité histone-acétyl-transférase en test *in gel*. Il en est de même pour la sous-unité de TFIID, TAF250 (*TATA box binding protein (TBP) associated fac-*

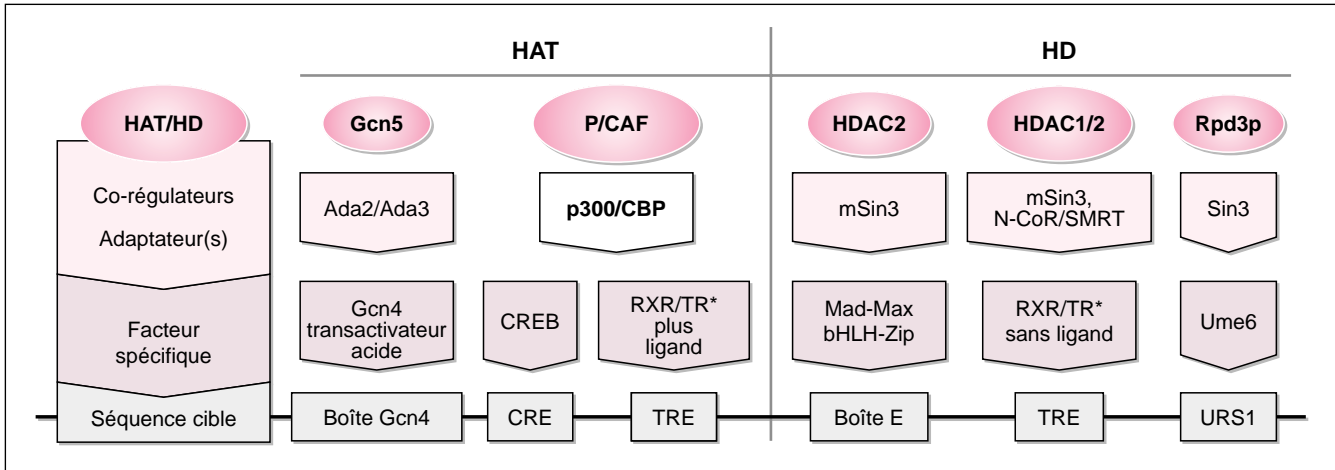


Figure 2. **Un modèle pour le recrutement des activités modifiant l'état d'acétylation des histones.** Les activités histone-acétyl-transférase et histone désacétylase incorporées, via des adaptateurs, dans des complexes protéiques incluant des facteurs de transcription spécifiques, seraient ciblées vers des promoteurs définis, selon la séquence d'interactions présentée à gauche de la figure. Par exemple, l'hétérodimère Mad-Max en se fixant sur son site de reconnaissance (séquence E), recruterait, au niveau de ses gènes cibles, HDAC2 (mRPD3) via l'adaptateur mSin3. Dans le cas des gènes activés en réponse à l'AMPc, le facteur CREB se lie aux séquences CRE, en amont des promoteurs des gènes concernés, et recrute l'histone-acétyl-transférase p300/CBP qui interagit avec une autre HAT, P/CAF. Ici p300/CBP est à la fois une HAT et un adaptateur. On remarquera que, dans le cas des récepteurs des hormones thyroïdiennes (TR)\*, le complexe RXR/TR en absence de son ligand recrute une histone désacétylase via mSin3/NCoR/SMRT alors que, en présence d'hormones thyroïdiennes, il recrute des activités histone-acétyl-transférase au même site. CRE: cyclic AMP response element ; TRE: thyroid hormone response element ; bHLH-Zip: basic helix loop helix-leucine zipper.

tor 250) humaine et ses homologues (TAF230 chez la drosophile et TAF130 chez *S. Cerevisiae*). Ainsi, des activités HAT sont associées à une activation de la transcription. Pourtant, ce n'est probablement pas une règle générale. En effet, les protéines SAS2 et SAS3 (*something about silencing*) qui présentent un domaine HAT putatif interviennent dans un phénomène de répression: l'extinction de la transcription des gènes déterminant le type sexuel chez la levure [9].

Parmi les analogues humains de SAS2, on trouve, de façon remarquable, la partie 5' de l'oncogène MOZ-CBP (*monocytic leukemia zinc finger-CBP*), une protéine chimère résultant d'une translocation associée à un sous-type de leucémie aiguë myéloblastique (AML). Ces données suggèrent que le ciblage aberrant de l'activité HAT de MOZ au site de liaison CRE pourrait induire le processus de transformation (*m/s n° 4, vol. 13, p. 587*).

Comme pour les HAT, un ensemble de travaux récents suggère une action ciblée des désacétylases (HD) au niveau de promoteurs particuliers (pour revue voir [10]). Trois voies de

répression faisant intervenir des HD ont été décrites (figure 2). Ces HD sont: le co-régulateur de levure Rpd3p et ses homologues humains HDAC2 (ou mRPD3) et HDAC1 (ou HD1). En effet, des expériences d'immunoprécipitation et d'analyse en double hybride ont mis en évidence l'existence, *in vivo*, de complexes comprenant, au moins une désacétylase, un co-régulateur de transcription (adaptateur) et des facteurs de transcription capables de lier des séquences spécifiques d'ADN. Ce type de complexe interviendrait dans la répression génique à des sites spécifiques *via*: (1) Ume6, une protéine réglant des gènes impliqués dans la méiose chez la levure; (2) Mad, un facteur de type b-HLH-LZ (*basic-loop-helix-loop-leucine zipper*) caractérisé comme un antagoniste de l'oncoprotéine Myc, de la même famille; et (3) les récepteurs des hormones thyroïdiennes et de l'acide rétinoïque. Dans les trois cas, on retrouve, associé à une HD, le co-répresseur transcriptionnel Sin3 de levure ou son homologue chez les mammifères, mSin3. Pour la répression relayée par les récepteurs hormo-

naux nucléaires, des adaptateurs supplémentaires comme N-CoR (*nuclear receptor co-repressor*) et SMRT semblent nécessaires (*m/s n° 4, vol. 13, p. 587*). Ainsi, Sin3 semble être au cœur d'un mécanisme de répression, conservé de la levure à l'homme et commun aux répresseurs de type b-HLH-LZ et aux récepteurs nucléaires hormonaux.

Même si les voies de régulation décrites ici impliquent les désacétylases dans des mécanismes de répression, elles peuvent également intervenir dans des voies d'activation transcriptionnelle. En effet, les souches de levures dans lesquelles le gène RPD3 a été éliminé sont affectées, non seulement, dans la répression mais aussi dans l'activation de la transcription d'un ensemble de gènes.

En conclusion, il semble clairement établi que des activités HAT ou HD peuvent être ciblées spécifiquement au niveau de promoteurs particuliers. Toutefois leur mode d'action dans la régulation de l'activité transcriptionnelle reste à élucider. Pour valider les modèles proposés, il est maintenant nécessaire d'examiner les modifica-

tions de type acétylation au niveau des régions cibles et d'identifier les substrats authentiques *in vivo*. En effet, les substrats physiologiques des HAT et HD impliqués dans la régulation transcriptionnelles ne sont pas encore connus: histones libres, nucléosomiques... Ou même des protéines non histones. Seules les protéines isolées de leur complexe natif ont été testées le plus souvent sur des histones libres (Tableau 1). Par exemple la protéine recombinante Gcn5p, seule, acétyle les histones H3 et H4 libres mais n'est pas capable d'acétyle les substrats attendus pour sa fonction, à savoir les histones nucléosomiques. Il est possible que sa spécificité de substrat soit modifiée par l'association avec d'autres protéines *in vivo*. Enfin, pour relier de manière solide les mécanismes d'activation ou de répression à des changements de l'état de la chromatine, il est indispensable d'étudier ces événements dans un environnement chromatinien (gènes intégrés dans le génome au lieu de transfections transitoires).

### Comment l'acétylation peut-elle participer à la régulation de la transcription ?

L'acétylation d'une protéine modifie sa charge en neutralisant les charges positives des résidus lysine. Les conséquences fonctionnelles ou structurales qui en découlent restent à analyser. Comme dans le cas de la phosphorylation, l'acétylation va potentiellement: (1) affecter la structure de la protéine elle-même; (2) régler les interactions avec des partenaires (protéines, ADN, ou autres); (3) être utilisée comme signal: la multiplicité des sites d'acétylation permet d'engendrer des motifs particuliers pouvant être reconnus par des partenaires spécifiques.

Dans le cas des histones, dès 1993, Bryan Turner effectuait une analyse détaillée des conséquences de l'acétylation pour la régulation de la transcription [1], que nous résumerons. L'acétylation *in vivo* des résidus situés au niveau des extrémités amino-terminales (à l'extérieur de la particule nucléosomique, voir figure 1), ne modifierait ni la structure générale de l'octamère d'histones, ni les

contraintes topologiques imposées à l'ADN nucléosomique, mais la diminution de charges positives pourrait affaiblir l'interaction des histones avec l'ADN. Ainsi, les nucléosomes seraient plus ou moins « lâches », éventuellement plus mobiles, en fonction du niveau d'acétylation. Cela pourrait moduler l'accessibilité de séquences cibles pour des facteurs diffusibles, ou encore, permettre la déstabilisation des nucléosomes par la machinerie de transcription. Outre les changements à l'échelle d'un nucléosome, l'acétylation ou la désacétylation des histones pourrait intervenir dans la formation de structure chromatinienne d'ordre supérieur en modulant les interactions entre nucléosomes.

Les extrémités amino-terminales des histones peuvent aussi servir de signal pour l'interaction avec d'autres protéines qui affectent la transcription, directement ou *via* la modification de l'environnement chromatinien. C'est le cas de deux protéines de levure essentielles à l'extinction de la transcription au locus des gènes déterminant le type sexuel et dans les régions télomériques: Sir3p et Sir4p (Sir pour *silent information regulators*). Ces protéines interagissent avec les extrémités amino-terminales des histones H3 et H4 et participent à l'établissement de structures hétérochromatiques dans ces régions. Il semble en effet que l'acétylation de résidus particuliers soit associée à des fonctions spécifiques. Par exemple, chez la drosophile l'acétylation sur le résidu 12 de l'histone H4 est associée préférentiellement à l'hétérochromatine alors que, à l'inverse, l'acétylation sur le résidu 16 se retrouve sur le chromosome X hyperactif.

Enfin, les HAT et HD intervenant dans la régulation transcriptionnelle pourraient avoir pour cibles d'autres protéines que les histones nucléosomiques, par exemple des facteurs de transcription ou des protéines chromatinienne non-histones comme les HMG (*high-mobility-group*).

### Conclusion et perspectives

L'identification d'activités HAT ou HD associées à des co-facteurs de transcription élargit notre vision des

mécanismes de régulation de l'expression des gènes. Il est vraisemblable que d'autres protéines possédant ce type d'activité seront identifiées dans le futur. Leur rôle, pour d'autres fonctions du génome est à anticiper. En effet, des modifications d'acétylation des histones sont associées à la réplication. Et, d'une manière plus générale, des changements du profil d'acétylation ont lieu au cours du développement [11] aussi bien à des étapes très précoces que dans des voies de différenciation terminales comme la spermatogénèse.

Il faudra s'intéresser aussi peut-être davantage aux aspects qualitatifs de l'acétylation ou de la désacétylation sur des résidus spécifiques. Cela pourrait permettre de mieux comprendre comment, l'une et l'autre modifications peuvent participer à la fois à des mécanismes de répression et d'activation de la transcription ou à d'autres fonctions du génome. En effet, le nombre de résidus susceptibles d'être acétylés dans un nucléosome permet d'engendrer un vaste répertoire de marqueurs qui pourrait être utilisé pour distinguer des régions du génome.

L'état d'acétylation de chaque particule résulte de l'équilibre dynamique entre les activités HD et HAT. La vitesse d'échange des groupes acétate varie entre quelques minutes et quelques heures selon le type cellulaire. Cet aspect dynamique ajoute un autre niveau de régulation qui reste encore à explorer.

Outre l'intérêt des résultats scientifiques, les données récemment publiées illustrent comment des protéines de structure aussi générales que les histones, par le jeu de modifications ciblées, peuvent éventuellement participer à des mécanismes spécifiques. De quoi réfléchir sur l'identité des histones, toujours les mêmes mais jamais vraiment pareilles ! ■

### RÉFÉRENCES

1. Turner BM. Decoding the nucleosome. *Cell* 1993; 75; 5-8.
2. Brownell JE, Zhou, Ranalli T, Kobayashi R, Edmondson DG, Roth SY, Allis CD. Tetrahymena histone acetyltransferase A: a homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell* 1996; 84; 843-51.



## RÉFÉRENCES

3. Brownell JE, Allis CD. An activity gel assay detects a single, catalytically active histone acetyltransferase subunit in *Tetrahymena* macronuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6364-8.
4. Yoshida M, Horinouchi S, Beppu T. Trichostatin A and trapoxin: novel chemical probes for the role of histone acetylation in chromatin structure and function. *BioEssays* 1995; 17: 423-30.
5. Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL. A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3p. *Science* 1996; 272: 408-11.
6. Vidal M, Gaber RF. RPD3 encodes a second factor required to achieve maximum positive and negative transcriptional states in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 6317-27.
7. Brownell JE, Allis CD. Special HATs for special occasions: linking histone acetylation to chromatin assembly and gene activation. *Curr Opin Genet Dev* 1996; 6: 176-84.
8. Tsukiyama T, Wu C. Chromatin remodeling and transcription. *Curr Opin Genet Dev* 1997; 7: 182-91.
9. Reifsnnyder C, Lowell J, Clarke A, Pillus L. Yeast SAS silencing genes and human genes associated with AML and HIV-1 Tat interactions are homologous with acetyltransferases. *Nature Genet* 1996; 14: 42-9.
10. Pazin MJ, Kadonaga JT. What's up and down with histone deacetylation and transcription? *Cell* 1997; 89: 325-8.
11. Worrada DM, Turner BM, Schultz RM. Temporally restricted spatial localization of acetylated isoforms of histone H4 and RNA polymerase II in the 2-cell mouse embryo. *Development* 1995; 121: 2949-59.

## TIRÉS À PART

G. Almouzni.

## BRÈVES

■ ■ ■ **CBP/p300 s'adaptent à tout... même à p53.** Il faudrait à un lecteur de *médecine/sciences* une certaine mauvaise volonté pour ignorer que les molécules CBP et p300 sont des co-activateurs de très nombreux facteurs de transcription (*m/s* n° 10, vol. 12, p. 1113 et n° 6/7, vol. 13, p. 916). L'un des mécanismes de l'action de ces adaptateurs/co-activateurs est leur fonction d'histone-acétyl-transférase, soit directement, soit par l'intermédiaire de la protéine P/CAF [1]. Trois équipes montrent maintenant que CBP est également un co-activateur du produit de l'anti-oncogène *P53* [2-4]. Les protéines CBP et p53 interagissent physiquement et stimulent l'une l'autre leur pouvoir de transactivation de gènes cibles; par exemple, CBP augmente l'activation en *trans* des promoteurs des gènes *Bax*, *p21*, *Mdm-2*. La protéine E1A adénovirale interagit également avec CBP, ce qui provoque la dissociation du complexe entre CBP et p53. Ainsi sont inhibées les actions de p53 sur l'arrêt du cycle

cellulaire et l'induction de l'apoptose. Ce mécanisme pourrait être impliqué dans le pouvoir oncogénique de la protéine E1A. Cependant, comme toujours dans la biologie moderne impliquant des interactions nombreuses et complexes entre protéines et entre signaux, les choses sont loin d'être claires. En effet, E1A exprimée seule induit l'apoptose, ce qui n'est guère cohérent avec une inhibition du pouvoir pro-apoptotique de p53...

- [1. Taddei A, Almouzni G. *Med Sci* 1997; 13: 1205-9.]
- [2. Somasundaram K, El-Deiry W. *Oncogene* 1997; 14: 1047-57.]
- [3. Gu W, et al. *Nature* 1997; 387: 819-23.]
- [4. Lill ML, et al. *Nature* 1997; 387: 823-7.]

## Remerciements

Nous remercions le Dr J.P. Quivy pour sa lecture critique de ce manuscrit. Les travaux de notre groupe sont financés par le Cnrs (ATIFE 7), l'ARC, la FRM et la Ligue Nationale contre le Cancer. AT bénéficie d'une bourse de thèse MENESR.

**Angela Taddei**  
*Étudiante en thèse*

**Geneviève Almouzni**  
*Directeur de recherche au Cnrs*

*Institut Curie/Section de recherche, UMR 144 du Cnrs, 26, rue d'Ulm 75231 Paris, Cedex 05, France.*



**BIODOCS**

L'Association des Étudiants-Chercheurs en Biologie

**Vous voulez faire un DEA, une thèse ?  
Vous cherchez un laboratoire de recherche ?**

*BioDocs*

- propose un annuaire des formations doctorales et des laboratoires avec des contacts étudiants ;
- offre des informations administratives et techniques sur la formation doctorale :
  - déroulement (inscriptions, sécurité sociale, service militaire...),
  - financements (montant et droits des bourses...),
  - débouchés publics et privés dans l'enseignement et la recherche ;
- développe un réseau d'échanges scientifiques

**Vous êtes inquiet pour votre statut  
et votre avenir dans la recherche ?**

*BioDocs*

- en tant que Membre de la CEC (Confédération des Étudiants-Chercheurs) agit auprès des institutions universitaires et politiques (Conseils Scientifiques d'Université...)
- défend les intérêts et le statut social des étudiants-chercheurs ;
  - œuvre dans le sens d'une augmentation du recrutement dans la recherche publique et l'enseignement supérieur

**Vous êtes inquiet sur les débouchés dans la recherche ?**

*BioDocs*

- cherche à valoriser la formation doctorale auprès des entreprises privées ;
- propose un annuaire de vos compétences aux entreprises privées ;
- organise des forums de rencontre entre les étudiants, les grands organismes de recherche et les sociétés privées de biologie et biotechnologies

**BioDocs vous invite**

à consulter le serveur web (Internet) <http://157.136.20.60>  
Contactez-nous également par e-mail ([analemn@pasteur.fr](mailto:analemn@pasteur.fr))