

Le rôle des protéines chaperons dans les mécanismes d'adaptation bactériens

Moly Ba^{1*}, Maëlle Paillat^{1*}, Nolan Tronche^{1*},
Amélie Vigneron-Bouquet^{1*}, Amel Latifi²

¹Master 2 Microbiologie intégrative et fondamentale, Aix Marseille Université, Marseille, France.

²Aix Marseille Université, CNRS, LCB UMR 7283, IMM, Marseille, France.

moly.ba@imm.cnrs.fr

maelle.paillat@etu.univ-amu.fr

nolan.tronche@etu.univ-amu.fr

amelie.vigneron-bouquet@etu.univ-amu.fr

latifi@imm.cnrs.fr

> Les protéines sont des macromolécules indispensables au bon fonctionnement de toutes les cellules vivantes. Elles adoptent une structure tridimensionnelle qui est nécessaire à leur fonction biologique et donc à la viabilité cellulaire. Le repliement des protéines a longtemps été considéré comme un processus spontané, mais de nombreuses études dans ce domaine ont mis en évidence le fait que la grande majorité des protéines nécessitent l'action d'autres facteurs, appelés chaperons, pour acquérir leur structure définitive. Le rôle des protéines chaperons ne se limite pas à assister le repliement des protéines puisqu'elles jouent également un rôle important dans la protection des protéines contre l'agrégation et la dégradation ainsi que dans leur adressage à leur site d'action [1] (Figure 1). Selon l'action qu'ils assurent, les chaperons sont classés en deux grands groupes : les « foldases », qui assurent le bon repliement des protéines et ont pour la plupart besoin d'ATP pour fonctionner, et les « holdases », qui préservent leurs protéines-substrats de l'agrégation ou de la dégradation et ne nécessitent généralement pas d'ATP [2]. Le maintien de la protéostasie est essentiel tout au long de la vie des organismes et devient, dans le cas des bactéries, encore plus crucial lors de l'adaptation à des stress environnementaux tels que des fluctuations de température, de pH ou encore des expositions à des agents oxydants. Les chaperons Hsp (*Heat shock protein*), identifiés pour la première fois comme étant synthétisés en

réponse à un choc de température, sont nécessaires à l'adaptation des protéines à plusieurs stress environnementaux et sont hautement conservés dans le monde vivant. Nous illustrerons le rôle de trois Hsp dans les mécanismes d'adaptation bactériens chez deux modèles évoluant dans différents environnements : *Escherichia coli*, une bactérie intestinale des mammifères, et *Shewanella oneidensis*, une protéobactérie marine.

Hsp90 et DnaK, deux foldases essentielles à l'adaptation au stress thermique chez *S. oneidensis*

Hsp90 est une foldase très étudiée chez les eucaryotes mais dont le rôle est peu connu chez les bactéries. *S. oneidensis* est une bactérie aquatique possédant une grande capacité à s'adapter à des stress environnementaux, comme des changements de température. En 2017, une approche génétique a permis de comprendre le rôle de Hsp90 chez *S. oneidensis*. Le gène codant ce chaperon a été supprimé et l'impact de son absence sur la viabilité dans différentes conditions de croissance a été évalué. La viabilité de ce mutant a été fortement affectée à 35 °C (température induisant un stress chaud), indiquant que Hsp90 est essentiel à la survie bactérienne dans cette condition. Pour identifier les substrats potentiels de ce chaperon, un crible génétique a été alors effectué. Dans cette technique, des fragments issus d'une banque d'ADN génomique de *S. oneidensis* ont été surexprimés individuellement dans des bactéries dépourvues du gène *hsp90*. Les fragments d'ADN isolés chez les souches

dont la croissance a pu être restaurée à haute température ont été alors séquencés. Ce séquençage a permis d'identifier le gène *tilS* dont le produit, l'enzyme essentielle TilS, est responsable de la production de l'ARNt^{lle}. Sans cette protéine, les codons AUA ne peuvent pas être traduits, impactant fortement la synthèse protéique. Des expériences d'interactions protéine-protéine ont démontré que TilS interagissait avec Hsp90. L'étude de l'agrégation de TilS *in vitro* a montré que Hsp90 protège TilS à haute température. Lors d'un choc thermique, il a été établi *in vivo* que la quantité de TilS diminuait en absence d'Hsp90 [1]. Par la suite, il a été prouvé que la protéase HslVU était responsable de la dégradation de la protéine TilS [3]. Ainsi, Hsp90 et HslVU peuvent réguler finement la quantité de la protéine TilS dans la cellule. Ces résultats suggèrent que Hsp90 protège TilS à la fois de l'agrégation et de la dégradation protéolytique en la maintenant repliée à haute température [1] (Figure 2A). La même équipe a aussi étudié l'implication des protéines à domaines J (PDJ) dans les mécanismes d'action de DnaK (Hsp70) en cas de stress froid [4]. DnaK est un chaperon ATP-dépendant impliqué dans des fonctions cellulaires importantes. Les PDJ stimulent l'hydrolyse de l'ATP indispensable au fonctionnement des foldases. Elles sont classées en plusieurs catégories structurales (A, B ou C) et possèdent des motifs et domaines très conservés [5]. Chez *S. oneidensis*, plusieurs PDJs sont caractérisées dont DnaJ, connue pour agir avec DnaK. D'autres PDJ ont été identifiées sans que leur fonction ne

*Ces quatre auteurs ont participé de façon égale au travail.



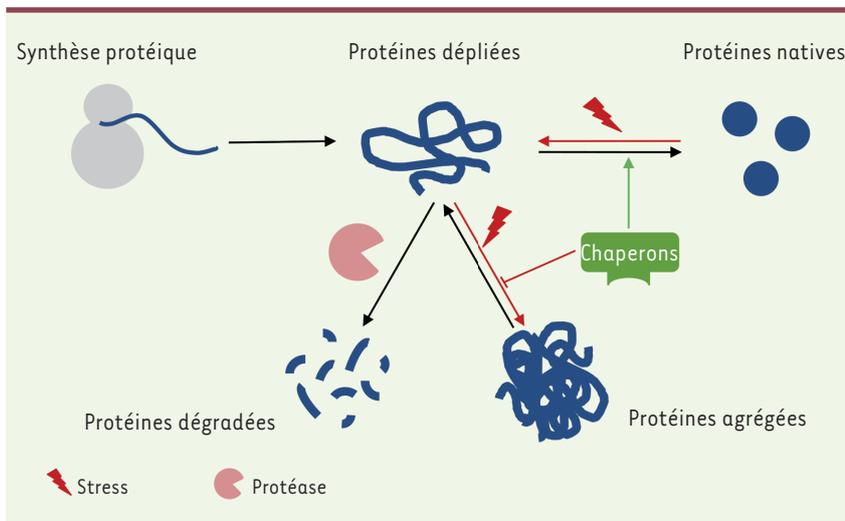


Figure 1. Régulation de la protéostasie cellulaire par les protéines chaperons. Au cours de la vie bactérienne, les protéines sont exposées à de nombreux stimulus extérieurs impactant leur stabilité. Les chaperons moléculaires confèrent aux protéines leur structure native et assurent également leur protection en situation de stress. Un équilibre doit être préservé entre les différents états protéiques pour assurer les fonctions cellulaires essentielles. Cet équilibre est appelé protéostasie et les chaperons moléculaires en sont les principaux garants.

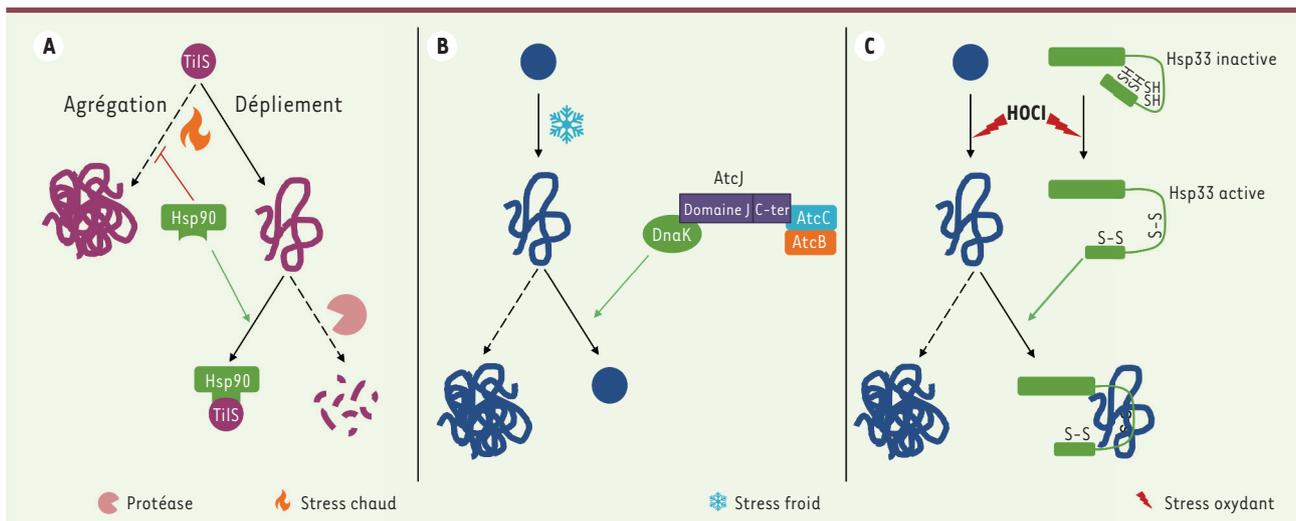


Figure 2. Implication des chaperons moléculaires dans les mécanismes d'adaptation aux stress chez *S. oneidensis* et *E. coli*. **A.** Chez *S. oneidensis*, la protéine essentielle TiIS est sensible au stress thermique. TiIS interagit avec le chaperon Hsp90 qui la protège contre l'agrégation et la dégradation protéolytique. **B.** La protéine à domaine J, AtcJ, est un partenaire de la foldase DnaK chez *S. oneidensis*. En condition de stress froid, AtcJ est impliquée dans la stimulation de l'activité ATPasique de DnaK, assurant le maintien de ses substrats sous forme native. Les protéines AtcCB pourraient influencer la localisation intracellulaire du complexe AtcJ-DnaK. **C.** Chez *E. coli*, le chaperon moléculaire Hsp33 est activé par l'agent oxydant HOCl. Ce dernier provoque un dépliement et une oxydation des quatre cystéines, exposant ainsi la zone d'interaction aux substrats. Une fois activé, Hsp33 empêche l'agrégation des protéines déstructurées par HOCl (en bleu). SH : groupement thiol réduit ; S-S : pont disulfure des quatre cystéines.

soit connue ; c'est le cas notamment de AtcJ. Le gène *atcJ* fait partie de l'opéron *atc*, codant également les protéines de fonction inconnue AtcA, AtcB et AtcC. Une diminution de la viabilité a été observée chez un mutant dépourvu des gènes *atc* en condition de stress froid. Des techniques analysant les interactions protéines-protéines ont permis d'identifier un réseau entre les différentes protéines Atc et DnaK. AtcJ est capable d'interagir

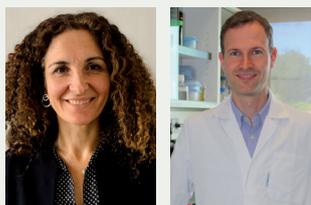
avec DnaK, via son domaine J, et avec le complexe AtcCB via son extrémité C-terminale (Figure 2B). Le rôle d'AtcCB n'est pas encore totalement compris, une des hypothèses étant qu'il pourrait influencer la localisation intracellulaire du complexe AtcJCB-DnaK [4]. Ces résultats constituent une première avancée dans la compréhension de l'implication des PDJs dans le mécanisme adaptatif de *S. oneidensis* dans cette condition.

Hsp33, une holdase spécifique de la réponse au stress oxydant chez *E. coli* *E. coli* doit, comme tous les êtres vivants, résister au stress oxydant rencontré dans sa niche écologique. L'accumulation d'agents oxydants, tel que l'acide hypochloreux (HOCl), est à l'origine d'un déséquilibre de la balance oxydant/anti-oxydant et de l'altération des macromolécules sensibles à l'oxydation. Le stress oxydant est responsable d'une



Entretien avec Marianne Ilbert et Olivier Genest

Marianne Ilbert et Olivier Genest sont chargés de recherche au laboratoire « Bioénergétique et ingénierie des protéines » (BIP) de Marseille. Ils se sont spécialisés dans l'étude de l'adaptation des bactéries aux stress environnementaux grâce aux protéines chaperons. Marianne Ilbert a reçu le prix Jacques Monod en 2007. Olivier Genest a obtenu la médaille de bronze du CNRS en 2019.



Qu'est-ce qui vous a conduits à travailler sur les protéines chaperons ?

Olivier Genest : Je cherchais un stage de master et le sujet proposé sur un chaperon spécifique par Chantal Iobbi-Nivol, qui était la directrice de thèse de Marianne à ce moment-là, m'intéressait beaucoup. J'ai fait ma thèse dans cette équipe et j'ai pris la suite des travaux de Marianne. Par la suite, j'ai travaillé sur des chaperons généraux, car je trouvais ces protéines réellement fabuleuses au vu de leur importance dans les cellules. Elles sont généralement conservées des bactéries à l'Homme et souvent les mêmes mécanismes d'action sont retrouvés.

Marianne Ilbert : Je ne me rappelle pas avoir eu d'enseignement sur la thématique des protéines chaperons. Je suis tombée un peu par hasard avec mon sujet de recherche de master sur une protéine chaperon. Je pensais à ce moment-là que les chaperons étaient des protéines accessoires. Je me suis rendue compte que ces protéines jouent en réalité un rôle central dans toutes les cellules vivantes et c'est ce qui rend leur étude fascinante.

Vous avez tous les deux effectué un post-doctorat aux États-Unis, avez-vous envisagé d'y rester ?

OG : J'ai fait mon post-doctorat aux *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis dans l'équipe de Sue Wickner. Cette expérience était vraiment exceptionnelle ! C'est un moment de notre carrière de chercheur en devenir où on a la possibilité de travailler exclusivement sur nos sujets de recherche. Dans mon cas, il n'y avait pas de tâches administratives à mener ou de cours à donner. C'était pour moi des conditions de travail optimales et le laboratoire avait énormément de moyens. J'ai passé cinq ans dans ce laboratoire et comme c'était très intéressant côté recherche, évidemment, ça donne très envie d'y rester. Mais j'avais quand même la volonté de rentrer en France et je suis très satisfait d'être de retour au CNRS.

MI : Je voulais d'abord faire mon post-doctorat en Europe et je suis finalement partie aux États-Unis. Je n'étais initialement pas attirée par ce pays et finalement je ne voulais plus en repartir ! C'est une chance énorme de pouvoir partir pendant quelques années dans un laboratoire étranger. Ça m'a ouvert les yeux, j'ai une vision du monde complètement différente depuis que je suis partie. Au niveau scientifique, j'étais à l'université du Michigan et c'est vrai que d'être dans un laboratoire avec de gros financements permet de ne pas être limité dans nos recherches. C'est un des meilleurs moments d'une carrière de chercheur, même s'il existe quand même une pression liée à la publication de nos travaux. Mais je voulais rentrer d'une

part pour des raisons personnelles, et, d'autre part, car notre système de recherche français est unique : nous pouvons mener librement nos recherches, nous avons la chance d'avoir des postes permanents relativement tôt dans nos carrières et nous avons une recherche de haut niveau.

Pouvez-vous nous donner les avantages et inconvénients d'être chercheur aux États-Unis et en France ?

OG : Je trouve qu'un des gros avantages de la recherche au CNRS est la liberté du sujet. Il faut bien évidemment que nos recherches s'inscrivent dans le cadre des thématiques d'une section de recherche ou d'un laboratoire, mais on reste quand même très libre d'étudier les mécanismes que l'on souhaite. Je trouve que c'est un côté très positif. Un autre aspect très intéressant est qu'en France, en tout cas à Marseille, les chercheurs s'intéressent à des thématiques communes peuvent être regroupés. Par exemple, l'Institut de Microbiologie de la Méditerranée (IMM) dans lequel nous travaillons rassemble un très grand nombre de scientifiques travaillant sur divers aspects de la microbiologie, ce qui nous permet d'avoir de très nombreux échanges avec nos collègues pour pouvoir s'apporter des connaissances que nous ne possédons pas. Dans mon laboratoire de post-doc aux États-Unis, nous étions beaucoup moins regroupés par thématique.

MI : En France, il y a aussi beaucoup de chercheurs permanents, c'est différent du système américain où il y a en général un chercheur permanent et les membres du laboratoire changent énormément. Cette stabilité nous permet de créer des collaborations pérennes. En France, nous sommes organisés sous forme d'équipes avec plusieurs chercheurs permanents, ce qui nous permet de nous soutenir. Dans les laboratoires américains, les chercheurs peuvent obtenir d'énormes financements mais si, pendant quelques années, ils ne décrochent pas de nouveaux financements, leur laboratoire peut fermer définitivement. Nous avons ce gros avantage, je pense, d'être plusieurs chercheurs permanents sur une thématique et du coup d'avoir une force de frappe différente et fonctionnelle, surtout sur le long terme.

Le métier de chercheur est-il compatible avec une vie familiale et sociale ?

OG : C'est un métier qui demande beaucoup de travail, ça c'est sûr, mais il existe quand même une certaine flexibilité qui peut permettre d'allier très bien sa vie de chercheur et sa vie familiale. Il est vrai qu'après une journée de travail où on participe à l'encadrement des étudiants et aux manipulations, il est assez fréquent de travailler le soir chez soi pour rédiger des articles ou des demandes de financement. Si on comptait nos heures, on s'apercevrait qu'on travaille bien plus que si on faisait des horaires classiques de bureau, mais au final nous avons une certaine souplesse qui permet de concilier le travail et le reste. Mais il est clair que nos recherches nous trottent toujours dans la tête !

MI : C'est vrai que c'est un métier qui requiert de la passion, on peut vite se retrouver dans un engrenage où certains se retrouvent à ne faire plus que ça. Mais il faut savoir faire la part des choses. Si vous travaillez tout le temps, vous ne prenez jamais de recul. Et quelque part, faire un *break*, prendre des vacances, c'est néces-

saire et bénéfique pour votre bien-être et pour l'avancée de vos recherches. Il ne faut par contre pas espérer que ça soit un métier avec des journées de 8 h à 17 h et puis on passe à autre chose, ce n'est pas vrai. Mais on peut avoir une vie personnelle et sociale, tout en ayant une vie professionnelle épanouie.

Pour vous, le métier de chercheur est plus un travail individuel ou collectif ?

OG : Je pense qu'il faut absolument l'individuel et le collectif. Il y a un gros investissement personnel car il faut à la fois lire les publications de la communauté scientifique, avoir des idées originales, mener des expériences... Mais tout seul on ne peut pas y arriver. Si je devais choisir entre les deux, je dirais donc que le métier de chercheur est un travail d'équipe. Nous travaillons directement avec des étudiants en thèse ou avec nos collègues de l'équipe, nous développons des collaborations avec d'autres chercheurs sur des thématiques qui apportent un plus à nos recherches comme par exemple sur des aspects interdisciplinaires.

MI : Je suis d'accord avec Olivier, seul ce n'est juste pas possible de mener à bien un sujet de recherche. Les étudiants, ingénieurs et autres collègues sont indispensables pour avancer sur un projet. De plus, on ne maîtrise pas tout, il faut donc savoir aussi se dire « sur cette thématique, je ne suis pas compétent » et aller discuter avec des collègues. C'est mon cas actuellement, une partie de mon projet s'oriente sur la chimie du cuivre où je manque de compétences, donc je travaille en étroite collaboration avec des chimistes. Les collaborations sont indispensables : il faut savoir accepter que l'on ne puisse pas tout comprendre, tout savoir.

Comment envisagez-vous votre plan de carrière dans dix ou vingt ans ?

OG : Ce que je souhaite dans dix ou vingt ans, c'est surtout continuer à me régaler dans la recherche et avoir toujours envie de découvrir des choses nouvelles. Continuer à travailler sur les chaperons, pourquoi pas, puisque c'est pour le moment ce que je fais et ça se passe plutôt bien. Par exemple, je voudrais trouver toutes les protéines clientes avec qui le chaperon Hsp90 interagit, et trouver leurs fonctions pour bien comprendre ce que fait Hsp90 chez les bactéries. Ce qu'on aimerait faire également c'est étudier les chaperons chez d'autres modèles bactériens. On pense en effet que chez certaines bactéries pathogènes, Hsp90 joue un rôle très important dans la virulence, donc pourquoi pas essayer de trouver des inhibiteurs d'Hsp90 qui permettent de bloquer ou de limiter la virulence chez ces bactéries. Et il y a pleins d'autres chaperons à explorer !

MI : Je voudrais continuer à développer les projets qui me plaisent. Il y a deux/trois ans, j'ai fait un choix de carrière, j'ai dévié mon sujet de recherche dans le but de retravailler sur la thématique des chaperons et d'étudier leur rôle lors de l'adaptation des bactéries face aux stress induit par les métaux. Ce sont les recherches que je veux mener dans l'avenir, je pense que c'est un des meilleurs choix que j'ai fait dans ma carrière scientifique. Moralité, il faut toujours faire quelque chose qui vous plaît, aller vers les thématiques qui vous passionnent. Je vais donc continuer sur ce sujet, il y a des tonnes de choses que j'ai envie de faire, plein d'idées qui viennent, d'expériences qu'on veut mener, et clairement pour les dix ans à venir j'ai de quoi faire dans la recherche.

diminution du niveau d'ATP cellulaire, entraînant l'inactivation des foldases [6]. Dans cette condition, le maintien de la protéostasie repose alors sur l'action des holdases comme Hsp33. Hsp33 agit sur des substrats de DnaK en évitant leur agrégation lorsque cette dernière n'est pas fonctionnelle [2]. Le rôle de Hsp33 lors d'un stress oxydant induit par HOCl a été étudié chez *E. coli* en 2008 [7]. Il a été démontré par une technique d'analyse protéique qu'une faible concentration de HOCl est suffisante pour induire le dépliement de protéines modèles. Afin de déterminer si Hsp33 était capable de protéger ces protéines lors d'un stress induit par HOCl, un mutant dépourvu du gène *hsp33* a été obtenu. L'exposition de ce mutant à de faibles concentrations de HOCl (6 μ M) impacte fortement sa viabilité. La souche mutante présente également un niveau d'agrégation des protéines plus important que la souche sauvage après incubation avec l'agent

oxydant. Ces données suggèrent que Hsp33 est actif lors d'un stress induit par HOCl. Pour confirmer cette hypothèse, le rôle de l'agent oxydant dans le mécanisme d'activation de Hsp33 a été étudié. Il est connu que ce chaperon existe sous deux conformations. Sous sa forme inactive, Hsp33 est replié et les groupements thiols (-SH) de ses cystéines Cys²³², Cys²³⁴, Cys²⁶⁵ et Cys²⁶⁸ sont réduits. Dans sa forme active, le chaperon se trouve dans un état partiellement déplié et les quatre cystéines sont alors oxydées (S-S). En suivant l'état d'oxydation des cystéines, il a été démontré que HOCl était responsable de l'oxydation de leurs groupements thiols (-SH). La présence de HOCl est aussi responsable de réarrangements structuraux rendant accessibles les sites d'interaction de Hsp33 avec ses protéines substrats. Remarquablement, ces données suggèrent que l'oxydation de Hsp33 induite par HOCl active sa fonction chaperon,

permettant une adaptation spécifique à cet oxydant (Figure 2C).

Les Hsp, des chaperons essentiels à l'adaptation au stress chez les bactéries

S. oneidensis et *E. coli* sont deux modèles bactériens connus pour leur capacité à croître dans des écosystèmes où les stress thermiques et oxydants sont souvent rencontrés. Les travaux ci-dessus montrent l'importance de deux classes de chaperons dans les mécanismes d'adaptation bactériens. Hsp90 et DnaK sont deux foldases essentielles à la survie bactérienne en condition de stress thermiques chez *S. oneidensis* [1,4]. Chez *E. coli*, Hsp90 et le système DnaK fonctionnent de manière indépendante. Dans certains cas, Hsp90 agit en synergie avec le système DnaK pour compléter le repliement [8]. La holdase Hsp33 intervient à la suite de l'inactivation des foldases par un stress oxydant chez



E. coli. Comme nous l'avons rappelé, une étude a de plus prouvé que Hsp33 est activée par HOCl, un oxydant responsable du dépliement des protéines [7]. *In fine*, ces différentes études ont montré le rôle essentiel des chaperons dans l'adaptation lors de conditions de stress entraînant la déstructuration des protéines. Les chaperons étant des protéines aussi retrouvées chez les eucaryotes, leur étude chez les bactéries est pertinente et utile pour mieux comprendre leur implication chez l'Homme. En effet, chez l'Homme, les protéines chaperons sont connues pour être impliquées dans différents processus pathologiques. Un mauvais repliement des protéines est à l'origine des agrégats responsables de pathologies neurodégénératives dont les maladies d'Alzheimer

et de Parkinson. Les chaperons Hsp90 et Hsp70 ont été identifiés comme jouant un rôle majeur dans le développement de ces maladies. L'augmentation de la quantité de Hsp70 couplée à la diminution de celle de Hsp90 pourrait réduire l'agrégation des protéines et diminuer leur neurotoxicité [9]. Ces données semblent prometteuses en vue de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. ♦

Role of chaperons in bacterial adaptive mechanisms

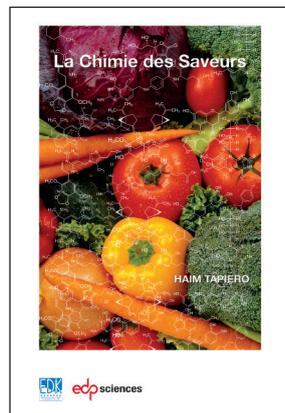
LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Honoré FA, Méjean V, Genest O. Hsp90 is essential under heat stress in the bacterium *Shewanella oneidensis*. *Cell Reports* 2017 ; 19 : 680-7.

2. Reichmann D, Xu Y, Cremers CM, et al. Order out of disorder: working cycle of an intrinsically unfolded chaperone. *Cell* 2012 ; 148 : 947-57.
3. Honoré FA, Maillot NJ, Méjean V, et al. Interplay between the Hsp90 chaperone and the hslvu protease to regulate the level of an essential protein in *Shewanella oneidensis*. *mBio* 2019 ; 10.1128/mBio.00269-19.
4. Maillot NJ, Honoré FA, Byrne D, et al. Cold adaptation in the environmental bacterium *Shewanella oneidensis* is controlled by a J-domain co-chaperone protein network. *Commun Biol* 2019 ; 2 : 323.
5. Greene MK, Maskos K, Landry SJ. Role of the J-domain in the cooperation of Hsp40 with Hsp70. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 6108-13.
6. Winter J, Linke K, Jatzek A, et al. Severe oxidative stress causes inactivation of dnaK and activation of the redox-regulated chaperone Hsp33. *Mol Cell* 2005 ; 17 : 381-92.
7. Winter J, Ilbert M, Graf PCF, et al. Bleach activates a redox-regulated chaperone by oxidative protein unfolding. *Cell* 2008 ; 135 : 691-701.
8. Genest O, Wickner S, Doyle SM. Hsp90 and Hsp70 chaperones: collaborators in protein remodeling. *J Biol Chem* 2019 ; 294 : 2109-20.
9. Lackie RE, Maciejewski A, Ostapchenko VG, et al. The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2017 ; 11 : 254.



ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages

La cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».



BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17 avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex A - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |