

L'immunité des plantes Pour des cultures résistantes aux maladies

Dominique Tremousaygue, Laurent Deslandes

▶ **To cite this version:**

Dominique Tremousaygue, Laurent Deslandes. L'immunité des plantes Pour des cultures résistantes aux maladies. L'immunité des Plantes, 2020. hal-03749094

HAL Id: hal-03749094
https://cnrs.hal.science/hal-03749094

Submitted on 2 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Chapitre 2
Les formes connues de l'immunité chez les plantes : la cellule végétale sous haute surveillance.

Dominique Trémousaygue et Laurent Deslandes.

Laboratoire des Interaction Plantes-Microorganismes, Université de Toulouse, INRAE, CNRS, 31326 Castanet-Tolosan, France

Introduction

Organismes fixes dans un environnement très fluctuant, les plantes doivent faire face à de multiples agresseurs tels que des insectes, des nématodes ou des microorganismes incluant des virus, des bactéries ou des champignons pathogènes. Des barrières végétales simples permettent une protection physique ou chimique mais ne garantissent pas un niveau de sécurité suffisant. La survie des plantes aurait été compromise sans le développement , au cours de leur coévolution avec les organismes pathogènes, d'un système immunitaire efficace. Que sait-on aujourd'hui des mécanismes de défense qui assurent, au niveau de la cellule, une immunité végétale d'une incroyable sophistication?

Très schématiquement, la protection des plantes contre les bioagresseurs est assurée à l'extérieur de la cellule végétale par de véritables antennes cellulaires capables de détecter les agents pathogènes et de stimuler les réponses immunitaires. Certains organismes pathogènes ont adapté leur stratégie d'agression en essayant de torpiller ce premier rempart de protection dont est dotée la cellule. Pour cela, ils délivrent des molécules appelées effecteurs qui empêchent ou diminuent les réponses immunitaires (les effecteurs, éléments essentiels du pouvoir pathogène, sont plus particulièrement décrits au chapitre 3). La résistance des plantes repose alors sur leur capacité à détecter et désamorcer ces véritables torpilles moléculaires et à activer des réponses de défense proportionnelles à la menace détectée. Souvent associée à une mort cellulaire généralement visible à l'œil nu, la réponse appelée Réponse Hypersensible (HR, Hypersensitive Response) (voir Chapitre 6) consiste en un suicide des cellules végétales au niveau du site d'infection limitant ainsi la propagation des agents pathogènes dans le reste de la plante.

Bien que très performant, ce système immunitaire est menacé, en particulier par des agents pathogènes dont l'arsenal peut évoluer très rapidement afin de pouvoir infecter des plantes jusqu'alors résistantes. On assiste finalement à une lutte incessante où chacun des deux protagonistes, la plante hôte et l'agent infectieux, lutte pour sa survie. L'issue de telles

interactions est régie par une coévolution permanente qui s'apparente à une véritable course à l'armement (voir les chapitres 8, 9 et 11).

Trouver une résistance durable et l'utiliser de manière efficace sur le long terme est l'un des défis majeurs de l'agriculture aujourd'hui. Les études moléculaires concernant la structure et le fonctionnement des génomes ont permis d'importantes avancées dans ce domaine. L'objet de ce chapitre est de donner un aperçu des connaissances actuelles concernant les mécanismes de l'immunité végétale qui peuvent contribuer à la mise en place de stratégies efficaces pour protéger les plantes. Les quelques exemples décrits ci-après illustrent le haut degré de sophistication des mécanismes immunitaires végétaux.

I - Antennes extérieures, alarmes intérieures, la cellule végétale est bien équipée

I-1 Des mécanismes de détection à l'extérieur de la cellule

Au niveau extracellulaire, les cellules végétales utilisent des récepteurs membranaires qui sont désignés sous le terme de PRR (Pattern Recognition Receptors). Les PRR sont classés en différentes sous-familles (RLP et RLK, pour Receptor-like proteins et Receptor-like kinases) selon la nature de domaines protéiques présents. En effet, la plupart des protéines contiennent plusieurs domaines protéiques qui déterminent leurs structures et leurs fonctions. Les récepteurs PRR possèdent un domaine extracellulaire généralement impliqué dans la reconnaissance de l'agent pathogène, une région transmembranaire et pour certains d'entre eux, un domaine kinase intracellulaire.

Les PRR sont capables de détecter spécifiquement des motifs moléculaires très conservés, associés aux agents pathogènes. Ces motifs, regroupés sous le terme de PAMP (pour Pathogen Associated Molecular Patterns), peuvent être de nature biochimique variée ((glyco)protéines, polysaccharides, lipides…). Certains PRR peuvent aussi percevoir indirectement la présence d'agents pathogènes en détectant des perturbations de protéines hôtes ciblées par certains effecteurs. Des exemples très bien caractérisés de ces mécanismes sont décrits ci-dessous.

Perception directe : le récepteur FLS2 en première ligne

Parmi les nombreux PAMP perçus directement à la surface des cellules, figure le peptide flg22. Celui-ci correspond à un fragment de 22 acides aminés très conservé de la flagelline, un des principaux constituants du flagelle bactérien. En se liant directement au récepteur RLK FLAGELLIN-SENSITIVE2 (FLS2) de la plante modèle Arabidopsis (Gómez-Gómez et Boller, 2000), flg22 agit comme une « colle » qui permet au récepteur (FLS2) de s'associer avec son

partenaire de signalisation BRI1-ASSOCIATED RECEPTOR KINASE (BAK1) (Chinchilla et al, 2007). La formation de ce complexe protéique entraine de nombreux bouleversements dans la cellule végétale qui contribuent à la mise en place de l'immunité (Figure 1-A).

Des orthologues de FLS2 présents chez différentes espèces végétales sont également capables de percevoir des motifs de la flagelline plus ou moins distinctes de flg22. Les affinités variables de différents PRR vis-à-vis de motifs conservés de la flagelline produite par différents agents pathogènes semblent être le résultat d'une coévolution avec des bactéries phytopathogènes spécifiques (Fliegmann et Felix, 2016).

En théorie, un tel système de surveillance végétal basé sur la reconnaissance extracellulaire de motifs très conservés associés aux agents pathogènes semble difficilement contournable par ces derniers. En effet, l'agent pathogène est trahi par des constituants intrinsèques dont il peut difficilement se défaire. Cependant, certaines bactéries ont développé d'ingénieuses stratégies de virulence leur permettant d'échapper à cette reconnaissance. Parmi les nombreux exemples décrits figure le cas de l'effecteur HopB1 *de Pseudomonas syringae* pv *tomato*. HopB1 est une protéase qui, une fois injectée dans la cellule végétale, s'associe avec FLS2 et devient alors capable de cliver BAK1. Une fois BAK1 clivé, la signalisation immunitaire est inhibée, ce qui permet l'infection par *Pseudomonas* (Li et al, 2016). Ainsi, l'activité de HopB1 reflète une stratégie adaptative de l'agent pathogène pour éviter l'activation des réponses immunitaires de l'hôte.

A ce jour, de nombreuses autres paires PAMP/PRR ont été caractérisées. C'est le cas du récepteur EFR d'Arabidopsis qui confère la capacité de reconnaitre le peptide elf18, un motif très conservé de 18 acides aminés du facteur d'élongation bactérien Tu (EF-Tu pour Elongation Factor-Thermo unstable). L'expression du récepteur EFR chez la tomate ou chez la luzerne leur confère la capacité d'activer des réponses immunitaires en réponse à elf18. Ces données indiquent que le transfert de PRR entre familles de plantes peut être utilisé pour générer de nouvelles sources de résistance. Parmi les autres PAMP figurent la chitine (constituant essentiel de la paroi fongique) ou encore le peptidoglycane (constituant principal de la paroi bactérienne) qui sont reconnus par différents types de récepteurs à motif lysine (Lys-M).

Perception indirecte à l'extérieur de la cellule : le cas du récepteur Cf-2

D'autres PRR sont capables de détecter de façon indirecte la présence d'agents pathogènes. Cette reconnaissance est basée sur la perception de l'activité d'effecteurs qui ciblent des composantes de l'hôte dans le but de manipuler ou de détourner certaines fonctions des cellules végétales. En surveillant l'intégrité de composantes « cibles », la plante hôte est alors avertie de la présence de l'agresseur. Chez la tomate (*Solanum lycopersicum*) par exemple,

le RLP Cf-2 détecte la présence de l'effecteur Avr2 produit dans l'apoplasme par le champignon *Cladosporium fulvum,* agent responsable de la maladie des taches noires. Cf-2 est codé par un gène *RLP* introgressé chez la tomate cultivée à partir de *Solanum pimpinelifolium.* Des chercheurs ont découvert que les cellules de tomate sécrètent dans l'apoplasme une protéase à cystéine, RCR3, qui est ciblée par l'effecteur Avr2. L'inhibition de l'activité de RCR3 lors de son interaction physique avec Avr2 entraine l'activation de Cf-2, ce qui déclenche les cascades de signalisation immunitaire conduisant à l'établissement d'une réponse de résistance vis-à-vis du champignon (Rooney et al, 2005) (Figure 1-B).

L'effecteur Gr-VAP1 du nématode à kystes (voir le chapitre 6) de la pomme de terre, *Globodera rostochiensis*, interagit entre autres avec une cystéine protéase très similaire à RCR3. Gr-VAP1 appartient à une classe de protéines sécrétées de type allergène de venin qui sont présentes dans tous les nématodes parasites des plantes et des animaux (Cantacessi et al, 2009). Bien que ne présentant aucune similitude de séquence avec l'effecteur Avr2 de *C. fulvum*, Gr-VAP1 perturbe aussi l'activité de RCR3 car celle-ci s'apparente à sa cible réelle présente chez la pomme de terre, ce qui active alors une résistance à *G. rostochiensis* médiée par Cf-2. Ainsi, *Cf-2* qui est utilisé depuis des décennies dans la tomate comme gène de résistance contre *C. fulvum* confère également une résistance à *G. rostochiensis*.

Grâce à des composantes hôtes telles que RCR3, qui sont affectées par différents agents pathogènes non apparentés, les plantes parviennent à étendre la couverture de leur système immunitaire et ce, à partir d'un groupe relativement restreint de récepteurs (que ceux-ci soient extracellulaires ou bien intracellulaires). Les récepteurs conférant des résistances multiples à des agents pathogènes non apparentés sur le plan taxonomique ne font pas figure d'exception, et de nombreux exemples ont été décrits à ce jour.

I-2 Quand le système d'alarme est déclenché depuis l'intérieur de la cellule

Pour détecter la présence d'effecteurs (voir le chapitre 3) délivrés au sein même des cellules, les végétaux ont développé au cours de l'évolution des récepteurs intracellulaires de type NLR (pour nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors). Ces protéines, comme leurs homologues présents chez les animaux, sont des composantes essentielles pour l'activation des réponses immunitaires. Elles sont codées par des gènes de résistance ou « gènes *R* » et permettent à la plante hôte de résister à l'invasion d'un agent pathogène, dès lors qu'il délivre l'effecteur qu'elles reconnaissent spécifiquement.

Les NLR végétaux possèdent une architecture multi-domaines composée d'un site central de liaison aux nucléotides (NBS pour nucleotide-binding site) et d'un domaine carboxy-terminal constitué de répétitions riche en leucine (LRR pour Leucine-rich repeats). Selon la nature de leur domaine N-terminal, les NLR peuvent être divisés en deux grandes classes : ceux qui ont

un domaine TIR (Toll interleukine-1 receptor) et ceux qui ont un domaine en « super hélice » (CC pour coiled-coil) (Takken et Goverse, 2012). Les réponses induites par les NLR sont relativement similaires à celles activées par les PRR, et il est maintenant admis que ces différents types de récepteurs représentent différents points d'entrée dans un même réseau de défense.

Perception directe dans la cellule : Cas des NLR L5, L6 et L7 du lin

De nombreux exemples d'effecteurs reconnus directement par des récepteurs NLR cytosoliques ont été décrits. C'est le cas notamment de l'effecteur AvrL567 du champignon pathogène *Melampsora lini,* responsable d'une maladie de « rouille » chez le lin cultivé (*Linum usitatissimum*), qui peut entrainer d'importantes baisses de rendement en graines et une réduction de la qualité des fibres. AvrL567 est reconnu directement par les NLRs L5, L6 et L7 du lin qui sont codés par des allèles différents d'un même gène (Figure 1-C) (Dodds et al, 2004). La spécificité de reconnaissance de AvrL567 est déterminée par le polymorphisme situé au niveau du domaine LRR de ces trois NLR (Ravensdale et al, 2012). Cette reconnaissance induit la mise en place de l'immunité.

Perception indirecte : le complexe Pto/Prf identifié chez la tomate

Pour expliquer l'absence d'interaction directe entre des protéines NLR et les effecteurs reconnus, différentes hypothèses mécanistiques ont été formulées et ont par la suite pu être démontrées via différents modèles d'étude. La reconnaissance indirecte des effecteurs par le NLR implique souvent des composantes de l'hôte qui sont ciblées par des effecteurs et dont les perturbations sont perçues par les NLR.

Selon le « modèle de garde », certains NLR s'apparentent à des « gardes » chargés de surveiller l'intégrité de certaines composantes de l'hôte ciblées par des effecteurs. Les composantes visées ont souvent des fonctions immunitaires clés. Elles peuvent notamment être impliquées dans des étapes de signalisation ou participer à la régulation de l'expression des gènes de défense. Dès lors, ces composantes constituent des cibles de choix pour un agent pathogène qui doit empêcher la mise en place des défenses s'il veut pouvoir infecter une plante hôte (Dodds et Rathjen, 2010; Weßling et al, 2014). Dans certains cas, les protéines gardées sont en réalité des leurres qui ne font qu'imiter structurellement les cibles opérationnelles de l'effecteur. Cette alternative au modèle de garde est désignée sous le terme « modèle du leurre » où la protéine hôte gardée détourne l'effecteur de ses cibles réelles (Hoorn et Kamoun, 2008 ; Ntoukakis et al, 2014).

L'un des exemples les mieux caractérisés illustrant le modèle du leurre est celui impliquant les protéines Pto et Prf de la tomate qui interviennent dans la reconnaissance de deux effecteurs non apparentés de *Pseudomonas syringae* pv *tomato*, AvrPto et AvrPtoB. Ces deux effecteurs

ciblent le complexe FLS2/BAK1 (voir ci-dessus " Perception directe : le récepteur FLS2 en première ligne") qui se forme après la perception de la flagelline bactérienne par FLS2 (Shan et al, 2008), et inhibent les événements de signalisation situés en aval. Pour contrer le ciblage de protéines kinases (ici BAK1) par ces effecteurs, un complexe de résistance constitué de la kinase leurre Pto et du récepteur NLR Prf s'est mis en place au cours de l'évolution. Chargé de surveiller l'intégrité de Pto, ce complexe induit alors l'activation des réponses de défense lorsque les effecteurs AvrPto et AvrPtoB inhibent son activité kinase (Ntoukakis, 2013).

Le complexe Pto/Prf constitue un piège moléculaire sophistiqué pour détecter une stratégie de virulence de l'agent pathogène qui consiste à inhiber des protéines kinase de l'hôte (Figure 1-D). L'élucidation d'un tel mécanisme permet de mieux comprendre les raisons pour lesquelles la virulence bactérienne et les mécanismes de reconnaissance de l'hôte sont si intimement liés et comment l'hôte est capable de faire face à un agent pathogène capable d'évoluer plus rapidement que le partenaire végétal.

Incorporation de domaines « leurre » dans des récepteurs immunitaires : le leurre intégré

L'intégration d'un domaine protéique additionnel (ID, pour integrated domain) aux domaines canoniques constituant la majorité des protéines NLR a été décrit chez de nombreuses plantes (Grund et al, 2019). De récentes études ont permis de comprendre la manière dont ces ID, qui peuvent être de natures très différentes et sont présents dans environ 10% des NLR décrits, confèrent la reconnaissance d'effecteurs et déclenchent l'activation de la signalisation immunitaire. En effet, de nombreux ID dans les NLR présentent des similarités structurales avec des composantes présentes chez l'hôte et, parmi elles, des composantes ayant été décrites comme des cibles d'effecteurs. Ainsi, ces ID représenteraient des leurres qui, en étant intégrés au sein même des récepteurs immunitaires, seraient placés directement sous leur étroite surveillance.

La validation expérimentale du modèle de leurre intégré a dans un premier temps été fournie dans le modèle *Arabidopsis/Ralstonia solanacearum*, bactérie responsable du « flétrissement bactérien » chez plus de 200 plantes hôtes. Chez Arabidopsis, le NLR RRS1-R (RESISTANCE A RALSTONIA SOLANACEARUM1) confère une résistance à large spectre de souches de *R. solanacearum* délivrant l'effecteur PopP2. Le domaine intégré à RRS1-R correspond à un domaine WRKY capable de se lier à l'ADN et commun à une large famille de facteurs de transcription végétaux, les protéines WRKY. En se fixant sur des séquences d'ADN régulatrices par l'intermédiaire de leur domaine WRKY, les facteurs de transcription WRKY régulent l'expression de nombreux gènes de défense. Une fois délivré dans les cellules hôtes, l'effecteur PopP2 inhibe la liaison à l'ADN des facteurs WRKY en acétylant des résidus clés du domaine WRKY. Ce faisant, en l'absence de RRS1-R, PopP2 empêche l'expression des

gènes de défense et contribue ainsi à la virulence bactérienne. Cependant, lorsque RRS1-R est présent, l'acétylation de son domaine leurre WRKY par PopP2 induit l'activation du récepteur qui contrôle la mise en place de l'immunité (Figure 1-E) (Le Roux et al, 2015). De plus, RRS1-R coopère avec un second NLR, RPS4 (RESISTANCE A LA SYRINGAE DE PSEUDOONAS4). Codés par deux gènes co-régulés, insérés côte à côte dans le génome, les protéines RRS1-R et RPS4 forment un complexe immunitaire de reconnaissance/signalisation par homo- et hétéro-dimérisation (Williams et al, 2014). L'intégration directe d'un domaine leurre WRKY au sein du complexe NLR RRS1-R/RPS4 crée un système de surveillance redoutable qui reconnait non seulement PopP2 mais également des effecteurs de différents agents pathogènes dont AvrRps4 (non apparenté à PopP2) délivré par *Pseudomonas syringae* pv. *pisi*) ou encore un effecteur non encore identifié produit par le champignon *Colletotrichum higginsianum*.

D'autres exemples de NLR-ID bien caractérisés concernent les paires de NLR RGA4/RGA5 et Pik-1/Pik-2 du riz, toutes deux portant un domaine HMA (heavy metal–associated) intégré. La paire de NLR RGA4/RGA5, tout comme RRS1-R/RPS4, coopère génétiquement et physiquement pour la reconnaissance de AVR-PiA et AVR1-CO39, deux effecteurs non apparentés du champignon *Magnaporthe oryzae*, agent de la pyriculariose du riz. En l'absence de l'agent pathogène, le complexe RGA4/RGA5 est inactif. L'association physique de l'effecteur AVR-PiA avec RGA5 dé-réprime RGA4, déclenche la mort cellulaire et stoppe l'infection (Cesari et al, 2014). Il reste à déterminer comment la liaison des effecteurs aux domaines HMA peut activer l'immunité. La détermination de la structure cristalline d'un des effecteurs AVR-Pik en complexe avec un dimère du domaine HMA d'une protéine Pik a révélé que des résidus clés à l'interface d'interaction sont nécessaires pour la liaison et la reconnaissance des effecteurs. Les analyses d'interaction suggèrent aussi que des sites supplémentaires dans RGA5, en dehors de l'ID, servent de médiateurs pour assurer la spécificité de l'interaction avec l'effecteur (Ortiz et al, 2017).

En conclusion, la perception par le NLR-ID est due à une liaison directe de l'effecteur ou à l'activité enzymatique de l'effecteur sur le domaine intégré. Ce mécanisme permet une surveillance très robuste, à laquelle même des effecteurs capables de muter rapidement peuvent difficilement échapper. Si l'effecteur, après mutation, n'est plus reconnu par le complexe immunitaire, il n'est probablement plus capable, non plus, de reconnaitre sa ou ses cible(s), ce qui impacte la virulence de l'agent pathogène. Conceptuellement, l'étude des NLR-ID peut fournir des informations précieuses sur les cibles moléculaires des effecteurs et suggère l'existence de mécanismes de virulence non encore élucidés.

II - Mise en œuvre du plan défense : de la perception de l'agent pathogène à la mise en place de l'immunité

Après avoir détecté l'agent pathogène, la cellule végétale reprogramme son métabolisme pour activer un « plan défense ». Dans le noyau de la cellule, qui contient l'information génétique, une reprogrammation génétique massive et dynamique va concerner environ 20% des gènes (soit près de 5000 gènes chez Arabidopsis). Leur niveau de transcription est modulé pour adapter les mécanismes cellulaires aux contraintes environnementales perçues et permettre la survie de l'organisme. Par exemple, suite à la perception de flg22, on peut noter des flux d'ions calcium (Ca^{2+}) entrant dans la cellule, lesquels entrainent une modification du pH extracellulaire et une signalisation interne par activation de protéines kinases dépendantes du calcium ainsi que la production de formes réactives de l'oxygène (ROS pour Reactive Oxygen Species) qui ont un effet toxique sur les agents pathogènes (Boudsocq et al, 2010). De nombreuses autres protéines kinases participent à cette signalisation. Appartenant à la famille des MAPK, elles entraînent une cascade de phosphorylation, connectée avec les voies de régulation par les hormones végétales comme l'éthylène, l'acide salicylique ou l'acide jasmonique et aboutissent à la régulation de nombreux facteurs de transcription qui contrôlent l'expression des gènes de défense, à l'échelle de la plante entière. Bien sûr, ces différentes étapes de signalisation sont autant de mécanismes potentiellement ciblés par des effecteurs délivrés à l'intérieur de la cellule et qui ont pour but de contrer la mise en place des réponses de défense.

Les processus de signalisation qui découlent de la perception d'effecteurs par des complexes immuns intracellulaires impliquant des NLR sont encore mal identifiés mais quelques caractéristiques générales semblent se dégager. L'existence de deux états (inactif et actif) des NLR dépend de la fixation par le domaine NBS d'une molécule d'ADP ou d'ATP. Des approches biochimiques lors de la reconnaissance de l'effecteur AvrL567 par le NLR L6 du lin ont permis de proposer un modèle dans lequel la signalisation est initiée si le ratio des deux formes de la protéine NLR est favorable à l'état actif (Bernoux et al, 2016). Dans ce contexte, les NLR coopèrent avec d'autres protéines pour déclencher une signalisation appropriée. Il peut s'agir d'un autre NLR génétiquement lié (comme dans le cas des NLR-ID décrits précédemment) ou d'un NLR génétiquement non apparié. Chez Arabidopsis, le tabac et la tomate, des NLR "helper" non génétiquement liés agissent en aval de plusieurs NLR canoniques "capteurs" (Wu et al, 2017). En outre, les NLR "helper" sont nécessaires à la perception des effecteurs par les PRR (Fradin et al, 2009), ce qui relie la perception des effecteurs à l'extérieur de la cellule (par les PRR) à la signalisation intracellulaire activée par les NLR. Plus largement, un paradigme émergent est que les NLR forment des réseaux avec des degrés de complexité variables. Enfin, la structure d'un complexe comprenant plusieurs

NLR, appelé « résistosome », rappelant la structure de l'inflammasome chez les métazoaires, a été résolue récemment par Cryo-EM (pour cryo-electron microscopy) (Wang et al, 2019a). Les auteurs proposent que de tels complexes, contenant plusieurs NLR sous leurs formes activées, s'associeraient à la membrane cellulaire pour y former des pores qui entraineraient la mort des cellules *via* des flux ioniques (Wang et al, 2019b).

Des protéines non NLR apparaissent comme des composantes clés des voies de signalisation en aval des NLR, telles des tours de contrôle de la réponse immunitaire. EDS1 (pour Enhanced Disease Suceptibility1), une enzyme de type lipase, est nécessaire à la signalisation des certains TIR-NLR. Les CC-NLR requièrent la protéine NDR1 (pour Nonrace-specific Disease Resistance) associée à la membrane plasmique (Knepper et al, 2011) pour l'activation des réponses de défense. La fonction de NDR1 est associée à l'accumulation de l'acide salicylique et à l'accumulation de ROS, mais son rôle dans la signalisation des NLR reste obscur. Sa similarité structurale avec des intégrines qui jouent un rôle dans l'interaction entre la matrice extracellulaire et la signalisation en réponse au stress chez les mammifères illustre la grande conservation des mécanismes qui sous-tendent l'immunité végétale et animale.

Il est encore difficile d'intégrer toutes les étapes de perception/signalisation sur les régulations du fonctionnement cellulaire. Il apparait cependant que la robustesse de l'immunité végétale repose sur plusieurs voies aboutissant à une reprogrammation métabolique nécessaire à l'exécution du « plan défense ». Des processus épigénétiques participent à la dynamique observée, y compris nécessaire au retour à un état « normal » lorsque le stress a été surmonté. Les chloroplastes, qui sont une source de nombreuses molécules signal, participent eux aussi à la régulation de l'immunité végétale (Fernandez et Burch-Smith 2019).

Différentes études ont mis à jour une grande diversité de tactiques de défense et quelques exemples, introduits ci-dessous, donnent une idée de la diversité des mécanismes en jeu. Dans de nombreux cas la stratégie utilisée par les végétaux pour résister à l'envahisseur consiste en une perte de sensibilité vis-à-vis de l'agent pathogène. Par exemple, *Hm1*, premier gène de résistance cloné chez le maïs, code une réductase NADPH-dépendante qui est spécifiquement impliquée dans la détoxication de la toxine CCR1 produite par *Cochliobolus carbonum*, champignon responsable de l'helminthosporiose mouchetée (Figure 1-F). Les orthologues de *Hm1* sont présents chez de très nombreuses graminées. Chez l'orge, ces orthologues contribuent à la résistance au CCR1 (Sindhu et al, 2008).

La perte de sensibilité peut aussi résulter de la variabilité d'une cible de l'agent pathogène, supprimant ainsi sa capacité d'interaction avec la plante. Différents mécanismes de perte de sensibilité sont mis en œuvre dans la résistance aux virus (voir chapitre 5). Par exemple, la protéine codée par le gène *Tm-1* de la tomate, en se liant aux protéines nécessaires à la

réplication de l'ARN viral (Figure 1-G) perturbe cette dernière et confère ainsi une résistance au virus de la mosaïque de la tomate (Ishibashi et al, 2014).

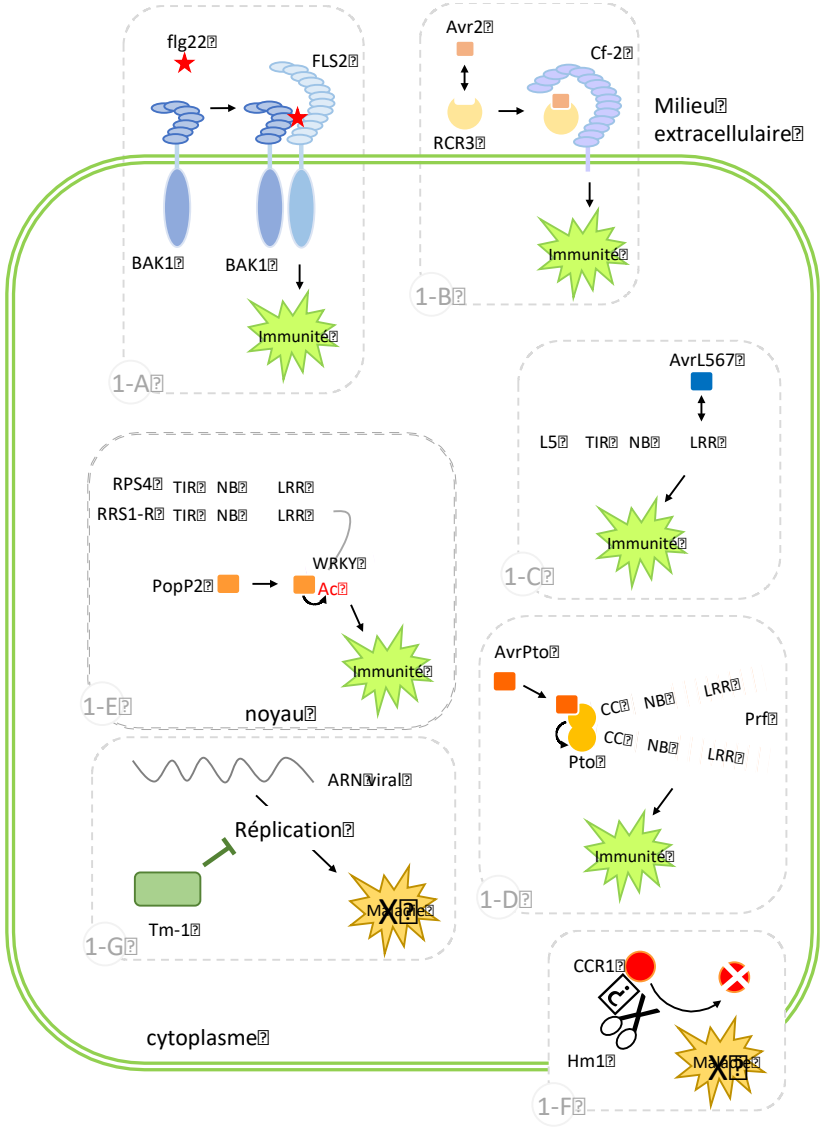
Enfin une perte de sensibilité durable contre un large éventail d'agents pathogènes peut résulter de mutations dans les composants des voies de signalisation cellulaires de l'hôte. L'un des exemples les mieux caractérisés est celui des allèles récessifs *mlo* (Mildew Locus O). L'allèle dominant *MLO* code une protéine membranaire de fonction moléculaire inconnue qui régule négativement la mort cellulaire en réponse au stress. Chez l'orge et Arabidopsis, MLO régule négativement l'activité de PEN1, PEN2 et PEN3, qui sont nécessaires pour une réponse active contre l'oïdium. La perte de ce suppresseur général de mort cellulaire confère une résistance à l'oïdium par la dérégulation des voies PEN1 et PEN2/PEN3. Ces observations ont motivé la sélection d'un mutant naturel de la tomate résistant à l'oïdium et ont permis de développer un blé dur tétraploïde « kronos » ayant une résistance accrue à l'oïdium (pour revue, Kusch et Panstruga, 2017 ; Ingvardsen et al, 2019).

D'autres gènes conférant une résistance aux maladies par le biais de mécanismes associés à la sénescence ont été identifiés chez le blé (*Triticum aestivum*). Parmi eux, le gène *Lr67* confère une résistance partielle (voir chapitre 4) des plantes adultes à toutes les races de rouille jaune, de rouille des tiges et d'oïdium suite à une mutation dans un transporteur d'hexose (Moore et al, 2015), conduisant finalement à la nécrose des feuilles. La résistance conférée par ces gènes semble relever d'une réponse immunitaire dérégulée, qui se traduit par une réaction plus rapide et plus forte contre l'agent pathogène et qui peut partiellement le supprimer.

Conclusion

Protéger les cultures contre les bioagresseurs afin de maintenir une productivité adaptée à l'agriculture d'aujourd'hui et dans le respect de l'environnement représente un défi de taille. Connaitre les mécanismes de l'immunité végétale qui permettent aux plantes de lutter contre de multiples tentatives d'invasion et comprendre comment ces mécanismes peuvent être contournés par les agents pathogènes doit permettre de lutter plus efficacement contre ces bioagresseurs. Les connaissances qui découlent de l'étude des interactions entre plantes et agents pathogènes révèlent l'existence d'une véritable course à l'armement où les deux partenaires co-évoluent (voir les chapitres 8 et 9) en luttant pour leur survie respective. Les processus moléculaires mis en évidence sont complexes, ils nécessitent des ajustements subtils du métabolisme cellulaire pour optimiser la réponse immunitaire sans altérer le développement de la plante. Il semble souhaitable d'établir des programmes de sélection basés sur la combinaison de différents mécanismes qui coopèrent pour conduire une immunité

qui serait dès lors moins facilement contournable par les agents pathogènes. Il faut pour cela être capable de mobiliser la diversité des mécanismes d'immunité tels que décrits ci-dessus. L'utilisation de marqueurs moléculaires précis, potentiellement adaptés pour l'introgression de caractères intéressants dans des variétés cultivées, permet d'identifier des variants naturels répondant aux critères de sélection souhaités. Dans ce contexte, le choix de générer des résistances quantitatives (voir chapitre 4), qui entrainent une pression de sélection sur le pathogène moins forte que lors d'une résistance totale de la plante, peut permettre une protection plus durable des cultures en limitant la prolifération de l'agresseur et en ne favorisant pas l'émergence de nouvelles stratégies d'agression. Les connaissances actuelles pointent du doigt un danger déjà présent : l'inhibition de nombreuses réponses immunitaires dans un contexte de réchauffement climatique (voir chapitre 7). Il devient donc urgent d'identifier et d'utiliser de nouvelles ressources génétiques permettant aux plantes de résister dans ce nouveau contexte environnemental. L'implication et le savoir-faire de chacun sera nécessaire pour y parvenir.



légende Figure 1 : Différents mécanismes permettent à une cellule végétale de reconnaitre son agresseur ou d'empêcher le développement de la maladie. 1-A. Perception extracellulaire du motif bactérien flg22 par les RLKs FLS2 et BAK1. 1-B. Perception indirecte de l'effecteur Avr2 de *Cladosporium fulvum* par le RLP Cf-2 de la tomate. 1-C. Perception directe dans le cytosol de l'effecteur AvrL567 de *Melampsora lini* par le NLR L5 du lin. 1-D. Reconnaissance indirecte de l'effecteur AvrPto de Pseudomonas syringae par le NLR Prf via la protéine kinase leurre Pto chez la tomate. 1-E. Perception de l'effecteur PopP2 de *Ralstonia solanacearum* par la paire de NLR RPS4/RRS1-R d'Arabidopsis qui possède un domaine leurre intégré. 1-F. La toxine CCR1 produite par *Cochliobolus carbonum* est détoxiquée par la protéine Hm1 de maïs, une réductase NADPH-dépendante. 1-G. La protéine Tm-1 de tomate interfère avec la réplication de l'ARN viral, empêchant ainsi la propagation de certains virus *in situ*.

Références

Bernoux M, Burdett H, Williams SJ, et al. Comparative Analysis of the Flax Immune Receptors L6 and L7 Suggests an Equilibrium-Based Switch Activation Model. *Plant Cell*. 2016;28(1):146–159. doi:10.1105/tpc.15.00303

Boudsocq M, Willmann MR, McCormack M, et al. Differential innate immune signalling via Ca(2+) sensor protein kinases. Nature. 2010;464(7287):418–422. doi:10.1038/nature08794

Cantacessi C, Campbell BE, Visser A, Geldhof P, Nolan MJ, Nisbet AJ, Matthews JB, Loukas A, Hofmann A, Otranto D, Sternberg PW, Gasser RB. Biotechnol Adv. 2009 Jul-Aug; 27(4):376-88

Césari S, Kanzaki H, Fujiwara T, et al. The NB-LRR proteins RGA4 and RGA5 interact functionally and physically to confer disease resistance. EMBO J. 2014;33(17):1941–1959. doi:10.15252/embj.201487923

Chinchilla D, Zipfel C, Robatzek S, et al. A flagellin-induced complex of the receptor FLS2 and BAK1 initiates plant defence. Nature. 2007;448(7152):497–500. doi:10.1038/nature05999

Dodds PN, Lawrence GJ, Catanzariti AM, Ayliffe MA, Ellis JG. The Melampsora lini AvrL567 avirulence genes are expressed in haustoria and their products are recognized inside plant cells. Plant Cell. 2004;16(3):755–768. doi:10.1105/tpc.020040

Dodds PN, Rathjen JP. Plant immunity: towards an integrated view of plant-pathogen interactions. Nat Rev Genet. 2010;11(8):539–548. doi:10.1038/nrg2812

Fernandez JC, Burch-Smith TM. Chloroplasts as mediators of plant biotic interactions over short and long distances. Curr Opin Plant Biol. 2019;50:148–155. doi:10.1016/j.pbi.2019.06.002

Fliegmann J, Felix G. Immunity: Flagellin seen from all sides. Nat Plants. 2016;2(9):16136. Published 2016 Sep 6. doi:10.1038/nplants.2016.136

Fradin EF, Zhang Z, Juarez Ayala JC, et al. Genetic dissection of Verticillium wilt resistance mediated by tomato Ve1. Plant Physiol. 2009;150(1):320–332. doi:10.1104/pp.109.136762

Gómez-Gómez L, Boller T. FLS2: an LRR receptor-like kinase involved in the perception of the bacterial elicitor flagellin in Arabidopsis. Mol Cell. 2000;5(6):1003–1011. doi:10.1016/s1097-2765(00)80265-8

Grund E, Tremousaygue D, Deslandes L. Plant NLRs with Integrated Domains: Unity Makes Strength. Plant Physiol. 2019;179(4):1227–1235. doi:10.1104/pp.18.01134

van der Hoorn RA, Kamoun S. From Guard to Decoy: a new model for perception of plant pathogen effectors. Plant Cell. 2008;20(8):2009–2017. doi:10.1105/tpc.108.060194

Ingvardsen CR, Massange-Sánchez JA, Borum F, Uauy C, Gregersen PL. Development of mlo-based resistance in tetraploid wheat against wheat powdery mildew. Theor Appl Genet. 2019;132(11):3009–3022. doi:10.1007/s00122-019-03402-4

Ishibashi K, Ishikawa M. Mechanisms of tomato mosaic virus RNA replication and its inhibition by the host resistance factor Tm-1. Curr Opin Virol. 2014;9:8–13. doi:10.1016/j.coviro.2014.08.005

Knepper C, Savory EA, Day B. Arabidopsis NDR1 is an integrin-like protein with a role in fluid loss and plasma membrane-cell wall adhesion. Plant Physiol. 2011;156(1):286–300. doi:10.1104/pp.110.169656

Kusch S, Panstruga R. mlo-Based Resistance: An Apparently Universal "Weapon" to Defeat Powdery Mildew Disease. Mol Plant Microbe Interact. 2017;30(3):179-189. doi:10.1094/MPMI-12-16-0255-CR

Le Roux C, Huet G, Jauneau A, et al. A receptor pair with an integrated decoy converts pathogen disabling of transcription factors to immunity. Cell. 2015;161(5):1074–1088. doi:10.1016/j.cell.2015.04.025

Li L, Kim P, Yu L, et al. Activation-Dependent Destruction of a Co-receptor by a Pseudomonas syringae Effector Dampens Plant Immunity. Cell Host Microbe. 2016;20(4):504–514. doi:10.1016/j.chom.2016.09.007

Moore JW, Herrera-Foessel S, Lan C, et al. A recently evolved hexose transporter variant confers resistance to multiple pathogens in wheat. Nat Genet. 2015;47(12):1494–1498. doi:10.1038/ng.3439

Ntoukakis V, Balmuth AL, Mucyn TS, Gutierrez JR, Jones AM, Rathjen JP. The tomato Prf complex is a molecular trap for bacterial effectors based on Pto transphosphorylation. PLoS Pathog. 2013;9(1):e1003123. doi:10.1371/journal.ppat.1003123

Ntoukakis V, Saur IM, Conlan B, Rathjen JP. The changing of the guard: the Pto/Prf receptor complex of tomato and pathogen recognition. Curr Opin Plant Biol. 2014;20:69–74. doi:10.1016/j.pbi.2014.04.002

Ortiz D, de Guillen K, Cesari S, et al. Recognition of the Magnaporthe oryzae Effector AVR-Pia by the Decoy Domain of the Rice NLR Immune Receptor RGA5. Plant Cell. 2017;29(1):156–168. doi:10.1105/tpc.16.00435

Ravensdale M, Bernoux M, Ve T, et al. Intramolecular interaction influences binding of the Flax L5 and L6 resistance proteins to their AvrL567 ligands. PLoS Pathog. 2012;8(11):e1003004. doi:10.1371/journal.ppat.1003004

Shan L, He P, Li J, et al. Bacterial effectors target the common signaling partner BAK1 to disrupt multiple MAMP receptor-signaling complexes and impede plant immunity. Cell Host Microbe. 2008;4(1):17–27. doi:10.1016/j.chom.2008.05.017

Sindhu A, Chintamanani S, Brandt AS, Zanis M, Scofield SR, Johal GS. A guardian of grasses: specific origin and conservation of a unique disease-resistance gene in the grass lineage. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(5):1762–1767. doi:10.1073/pnas.0711406105

Takken FL, Goverse A. How to build a pathogen detector: structural basis of NB-LRR function. Curr Opin Plant Biol. 2012;15(4):375–384. doi:10.1016/j.pbi.2012.05.001

Wang J, Hu M, Wang J, et al. Reconstitution and structure of a plant NLR resistosome conferring immunity. Science. 2019-a;364(6435):eaav5870. doi:10.1126/science.aav5870

Wang J, Wang J, Hu M, et al. Ligand-triggered allosteric ADP release primes a plant NLR complex. Science. 2019-b;364(6435):eaav5868. doi:10.1126/science.aav5868

Weßling R, Epple P, Altmann S, et al. Convergent targeting of a common host protein-network by pathogen effectors from three kingdoms of life. Cell Host Microbe. 2014;16(3):364–375. doi:10.1016/j.chom.2014.08.004

Williams SJ, Sohn KH, Wan L, et al. Structural basis for assembly and function of a heterodimeric plant immune receptor. Science. 2014;344(6181):299–303. doi:10.1126/science.1247357

Wu CH, Abd-El-Haliem A, Bozkurt TO, et al. NLR network mediates immunity to diverse plant pathogens. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(30):8113–8118. doi:10.1073/pnas.1702041114