

DISCUSSION

Mme Jeanne Groscaude¹. – En quoi le tableau des métabolites reflète-t-il la différence d'expression des gènes ?

Les métabolites issus de l'alimentation varient, ne sont pas vraiment distincts des métabolites dits « endogènes ». Les équilibres physico-chimiques enzymatiques expliquent les variations sans toucher à la régulation des gènes.

J.F. Morot-Gaudry. – Dans les expériences menées sur le métabolome, on s'intéresse le plus souvent à l'effet d'une modification génétique ou environnementale sur le métabolisme. On suppose que l'effet s'est traduit par des modifications de l'expression des gènes et en conséquence sur la taille des pools des métabolites. On obtient une photo générale du métabolisme dans une situation donnée.

Si l'on veut étudier le devenir d'une molécule ingérée et suivre sa transformation au sein d'un organisme, le problème devient complexe. A priori, on ne peut pas discerner cette molécule exogène de la même molécule endogène identique préexistante dans l'organisme. Il est nécessaire dans ce cas de faire un marquage isotopique (enrichissement en isotopes stables) ou d'utiliser les propriétés de l'enrichissement naturel en tel ou tel élément. Ce n'est pas chose facile.

Dans tous les cas, l'idéal est de pouvoir suivre les flux qui seuls rendent compte des synthèses et des dégradations réelles, la taille des pools métaboliques n'étant que le résultat de l'anabolisme et du catabolisme. L'objectif second est la compréhension des « adaptations métaboliques ».

B. Le Buane². – Peut-on travailler sur des échantillons solides ou seulement des échantillons liquides ?

Les 14 accessions d'*Arabidopsis* ont-elles été cultivées sur le même milieu et dans les mêmes conditions pendant plusieurs générations ?

J.J. Leguay. – Les accessions sont des générations F10 provenant du « *Arabidopsis Biological Resource Center* ». Les générations jusqu'à la F13 ont été produites au laboratoire et utilisées pour les expériences en conditions contrôlées à raison de cinq replicats par lignée. Toutes les lignées ont été semées ensemble sur le même milieu selon une organisation décrite dans l'article de : JJB Keurentjes *et al.* NATURE GENETICS 2006 (38), 843-849.

É. Ezan. – Pour les analyses par chromatographie liquide, il est possible d'extraire les échantillons solides avec des solvants appropriés à chaque matrice.

A. Paris. – En RMN, on peut travailler sur des échantillons liquides comme les fluides biologiques ou les extraits d'organe. On peut aussi utiliser la technique HR-MAS RMN qui consiste à faire tourner à des vitesses de l'ordre du kHz les échantillons solides comme les tissus mous

¹ Correspondant de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherche honoraire de l'Institut national de la recherche agronomique.

² Membre de l'Académie d'Agriculture de France, membre de l'Académie des Technologies, secrétaire général de l'*International Seed Federation* (ISF).

placés dans un rotor, inclinés à l'angle magique de 54,7°, ce qui donne la capacité d'obtenir un spectre comparable à celui d'un échantillon liquide.

S. Kaushik³. – Est-ce que nous pouvons à l'heure actuelle obtenir des réponses d'ordre quantitatif par l'approche « métabolomique » ?

Dispose-t-on des outils métabolomiques dédiés (métaboliques spécifiques) comme des puces dédiées dans le cas du transcriptomique ?

En théorie, la notion d'hétérologue / homologue ne doit pas s'appliquer lorsqu'il s'agit d'analyse des métabolites.

É. Ezan. – De façon générale, les analyses métabolomiques sont plus des méthodes comparatives (témoins versus traités). Néanmoins, la recherche de méthodes quantitatives est à l'ordre du jour, et de nombreux travaux ou produits commerciaux apparaissent dans ce sens. La plupart du temps, la quantification est réalisée par introduction d'étalons marqués dans l'échantillon.

A ce jour, il n'y a pas de méthode de métabolomique qui s'apparente aux puces ADN. On peut s'attendre cependant à ce que les profils métaboliques soient réalisés dans des formats simples (échantillon sous forme de microplaques, introduction directe dans le spectromètre de masse...).

J. Risse⁴. – J'ai bien compris que la métabolomique avait reçu des applications dans le domaine des médicaments. Existe-t-il des pays où elle est utilisée dans le domaine de la sécurité des aliments ?

A. Paris. – Pour l'instant non. La difficulté essentielle réside dans la construction des bases de données devant servir de référence pour la comparaison des échantillons qui peuvent apparaître « suspects » au regard de leur qualité ou de leur sécurité.

F. du Mesnil du Buisson⁵. – A propos de la parcelle enracinée, il me semble que les résultats en métabolomique que vous avez présentés sont sensiblement différents pour les rats mâles et pour les rats femelles. Ma question est la suivante : la toxicité est-elle, elle aussi, différente pour les étalons et pour les juments ?

A. Paris. – *A priori* non. Les données épidémiologiques sont trop peu nombreuses pour qu'on puisse suspecter une différence de sensibilité entre les juments et les étalons. Effectivement, les résultats présentés sur souris montrent qu'il y a vraisemblablement une plus grande sensibilité des femelles sans qu'on sache expliquer pourquoi.

A. Gallais⁶. – La métabolomique apparaît comme un outil très puissant, conduisant à une masse importante de données. Mais alors, pour une démarche de biologie intégrative n'est-on pas confronté à trop d'informations ? Quelles sont les méthodes pour simplifier les données, les

³ Correspondant de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherche à l'Institut national de la recherche agronomique, unité d'Hydrobiologie, 64310 St-Pée-sur-Nivelle.

⁴ Ancien président de l'Académie d'Agriculture, président de l'AVEC (Fédération européenne des industries de la volaille).

⁵ Membre de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherche honoraire de l'Institut national de la recherche agronomique.

⁶ Membre de l'Académie d'Agriculture de France, professeur à l'Institut national agronomique Paris-Grignon (Génétique et Amélioration des Plantes), INRA, Station de Génétique végétale, Ferme du Moulon, 91190 Gif-sur-Yvette

structurer ? La modélisation ne peut-elle pas être introduite en plus des méthodes statistiques multivariées ?

A. Paris. – La modélisation peut effectivement être utilisée en relais des analyses multivariées. Encore faut-il avoir idée des modèles fonctionnels sous-jacents pour modéliser les données métaboliques. Pour l’instant nous ne sommes pas en mesure de pouvoir le faire.

F. Blondon⁷. – A propos des plantes génétiquement modifiées (OGM), existe-t-il des exemples d'analyse du métabolome entre la plante témoin et celle transformée pour produire, par exemple, une protéine supplémentaire ?

A. Paris. – Effectivement des résultats publiés à la toute fin des années 90 par l'équipe d'Oliver Fiehn, alors en Allemagne, ont montré que sur des pommes de terres génétiquement modifiées le métabolome était fortement modifié. Qui plus est, les métabolites expliquant l'essentiel de la variance imputable à la réponse métabolique liée à l'expression du transgène étaient nouveaux, et très peu d'entre eux étaient alors identifiés.

J.P. Tillon⁸. – J'ai été surpris de ne pas entendre parler des allergies alimentaires à propos de métabolomique. Pourrions-nous profiter de la présence de Jean-Michel Wal pour lui poser la question... À moins qu'il réserve son avis pour la conclusion de cette séance ?

J.M. Wal. – La métabolomique n'est pas pour l'instant utilisée dans l'étude des allergies alimentaires. Il y a cependant une autre technique de la famille des « OMIQUES » qui est en plein développement. Il s'agit de l'« allergomique ». Elle associe protéomique et immuno-empreintes utilisant le sérum de patients allergiques comme sonde pour établir le répertoire des allergènes contenus dans un aliment.

⁷ Membre de l'Académie d'Agriculture de France, directeur de recherches honoraire du Centre national de la recherche scientifique, Institut des Sciences végétales, 91198 Gif-sur-Yvette.

⁸ Correspondant de l'Académie d'Agriculture de France, directeur scientifique et technique de l'Union INVIVO, division nutrition et santé animale / UCAAB, BP 19, 02402 Château Thierry cedex.