MODÉLISATION DES RÉSEAUX DE GÈNES : INTERACTIONS ENTRE VOIES DE SIGNALISATION CONTROLANT LE MÉTABOLISME AZOTE CHEZ LES PLANTES

par Laurence **Lejay**[1]

La croissance et le développement des plantes dépendent de conditions environnementales (disponibilité en eau et en éléments minéraux dans le sol, lumière) qui fluctuent de manière très importante dans le temps et dans l'espace. Pour faire face à cette contrainte, les plantes disposent de mécanismes de régulation qui leur permettent de moduler leur physiologie et leur développement pour s'adapter en permanence aux conditions changeantes du milieu. La connaissance de ces mécanismes de régulation a beaucoup progressé ces dernières années. Les approches transcriptomiques ont notamment permis de caractériser l'ensemble des réponses moléculaires aux contraintes du milieu, mais aussi d'en révéler la complexité. Par exemple, une carence minérale peut affecter l'expression de plusieurs centaines de gènes en moins d'une heure, dont une majorité répond également à d'autres types de stress (stress hydrique, obscurité, etc.). Il ressort clairement de ces travaux que les voies de signalisation gouvernant les réponses adaptatives aux différentes contraintes abiotiques interagissent fortement entre elles. Elles forment de véritables réseaux dont les propriétés émergentes ne peuvent être déduites des effets individuels de chacune de ces voies.

L'étude des réseaux de gènes impliqués dans les voies de signalisation est encore peu avancée, du fait de la complexité même de ces réseaux et de la masse considérable de données à traiter (interactions dynamiques entre plusieurs milliers de gènes répondant à des signaux multiples). Pour aborder cette question, il est nécessaire de mettre en œuvre une démarche de Biologie des Systèmes, et donc de développer des approches computationnelles pour modéliser les réseaux d'interactions et leur conséquences sur l'expression génique. Ceci nécessite de combiner des compétences en mathématiques, informatique et biologie pour intégrer les données issues des puces ADN, construire des modèles et les tester en utilisant des mutants et/ou des plantes transgéniques.

Dans ce contexte, je présenterai le travail que j'ai entrepris dans le laboratoire du Prof. Gloria Coruzzi à l'Université de New York, en vue de mettre en évidence et de modéliser les réseaux d'interaction entre gènes qui répondent globalement à C et N dans les racines d'*Arabidopsis thaliana.* La justification physiologique de cette étude est que le prélèvement racinaire de N minéral par les racines est sous le contrôle de deux voies de signalisation qui impliquent respectivement les métabolites azotés (N) issus de l'assimilation du nitrate (NO_3^-) et les métabolites carbonés (C) issus de la photosynthèse (Fig. 1). Ces mécanismes permettent d'ajuster l'activité des transporteurs racinaires de NO_3^- (i) à la demande nutritionnelle en N de la plante entière et (ii) à la disponibilité en C qui, comme N, est nécessaire à la synthèse des acides aminés. L'analyse de données transcriptomiques obtenues en réponse à différentes combinaisons de traitements N et C a permis de proposer, pour la première fois, un modèle des réseaux de gènes impliqués dans les interactions N/C à l'échelle du génome entier (Fig. 2). La validation de certains de ces réseaux est en cours, en collaboration entre notre Unité et l'Université de New York. Nous cherchons en particulier à en

[1] INRA, UMR B&PMP (CNRS – INRA – Montpellier SupAgro – Université Montpellier 2).

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2009. Séance du 28 janvier 2009.

extraire les mécanismes qui jouent un rôle central dans la régulation de l'absorption racinaire de NO_3^- par la photosynthèse, et qui pourraient conditionner une modification de l'efficience de l'azote dans les cultures en réponse à l'augmentation de la concentration en CO_2 dans l'atmosphère.

Une des limitations de l'approche développée jusqu'à présent est qu'elle ne génère encore que des modèles statiques au niveau de la racine entière, qui ne rendent comptent ni de la localisation tissulaire des réseaux de gènes, ni de leur évolution au cours du temps. L'objectif est donc maintenant d'aller plus loin en élaborant des réseaux dynamiques, spécifiques de chaque type cellulaire. Il s'agit de comprendre comment les réponses adaptatives localisées dans différents tissus de la racine sont coordonnées entre elles dans l'espace et dans le temps, pour permettre une réponse intégrée à l'échelle de l'organe entier.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) LEJAY L., WIRTH, J., PERVENT M., CROSS JM., TILLARD P., and GOJON A., 2008. – Oxidative pentose phosphate pathway-dependent sugar sensing as a mechanism for regulation of root ion transporters by photosynthesis. *Plant Physiol.* **146**(4), 2036-2053.

(2) GUTIÉRREZ R.A.*, LEJAY L.V.*, CHIAROMONTE F., SHASHA D.E. and CORUZZI G.M., 2007. – Qualitative network models and genome-wide expression data define carbon/nitrogen-responsive molecular machines in *Arabidopsis. Genome Biol.* **8** (1), R7

(3) LEJAY L.V., SHASHA D.E., PALENCHAR P.M., KOURANOV A.Y., CRUIKSHANK A.A., CHOU M.F. and CORUZZI G.M., 2004. – Adaptive combinatorial design to explore large experimental spaces: approach and validation. *Syst. Biol*. **1**(2), 206-212

(4) PALENCHAR P.M., KOURANOV A., LEJAY L.V., CORUZZI G.M., 2004. – Genome-wide patterns of carbon and nitrogen regulation of gene expression validate the combined carbon and nitrogen (CN)-signaling hypothesis in plants. *Genome Biol.* **5**(11), R91.

(5) THUM K.E., SHASHA D.E., LEJAY L.V. and CORUZZI G.M., 2003. – Light- and carbon-signaling pathways. Modeling circuits of interactions. *Plant Physiol.* **132**(2), 440-52.

(6) LEJAY L., GANSEL X., CEREZO M., TILLARD P., MÜLLER C., KRAPP A., VON WIRÉN N., DANIEL-VEDELE F. and GOJON A., 2003. – Regulation of root ion transporters by photosynthesis: functional importance and relation with hexokinase. *Plant Cell.* **15**(9), 2218-32.

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2009. Séance du 28 janvier 2009.

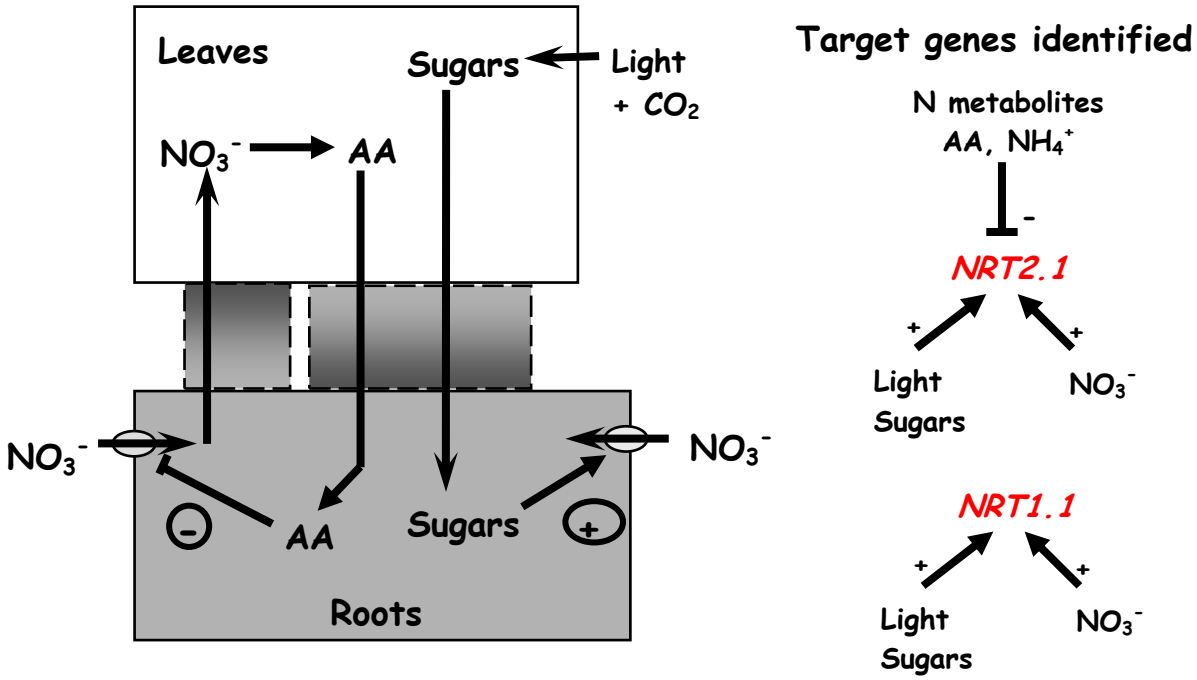

Figure 1. Régulation par la photosynthèse et les métabolites azotés de l'absorption de nitrate et des gènes cibles *NRT2.1* et *NRT1.1* codant pour des transporteurs de nitrate.
Le transport de nitrate dans la racine est à la fois réprimé par les métabolites azotés (AA) issus de l'assimilation de nitrate dans les feuilles et stimulé par les sucres issus de la photosynrhèse.

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2009. Séance du 28 janvier 2009.

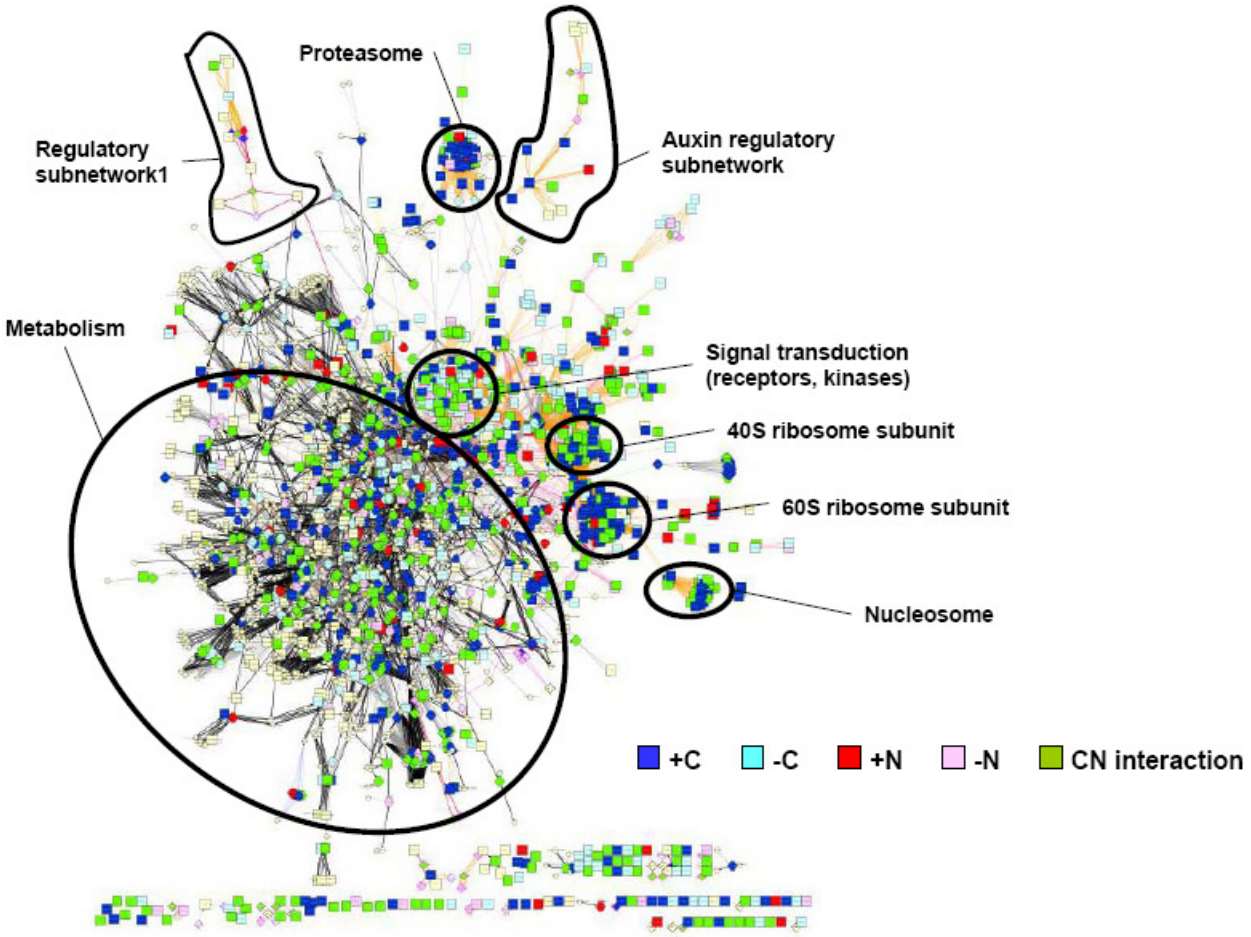

Figure 2. Modélisation des réseaux de gènes régulés par C, N et CN chez *Arabidopsis thaliana*
Les gènes codant pour les protéines, les miARNs ou les métabolites sont représentés sous forme de nœuds de différentes formes et couleurs suivant leur fonction. Les connections entre les nœuds représentent différents types d'association biologique (par exemple des réactions enzymatiques, le transport de métabolites, des interactions protéine-protéine ou des interactions ADN-protéine) et sont colorés et marqués en conséquence. La version actuelle du réseau chez *Arabidopsis* inclue 6176 gènes, 1459 métabolites (7635 nœuds au total) and 230900 interactions (les connections entre les nœuds). Pour visualiser ce réseau le logiciel gratuit Cytoscape a été utilisé. Ces données ont ensuite été utilisées comme squelette pour analyser et visualiser les sous-réseaux régulés par C, N et CN.

Copyright – Académie d'Agriculture de France – 2009. Séance du 28 janvier 2009.