

Organisation et évolution des gènes de résistance chez les plantes

Sandra Noir, Philippe Lashermes

L'amélioration de la résistance des plantes cultivées aux parasites constitue un objectif majeur de la plupart des programmes de sélection génétique. Au cours du XX^e siècle, un grand nombre de variétés améliorées ont été créées et ont permis une augmentation de la productivité tout en limitant l'utilisation de produits pesticides et fongicides ; elles représentent un enjeu considérable pour l'agriculture de demain. Une bonne connaissance et une conservation adéquate des ressources génétiques, associées à une gestion raisonnée des gènes de résistance identifiés, apparaissent comme des éléments clés dans la poursuite de cette amélioration. Au cours des dernières années, notre connaissance des stratégies de défense des plantes et, en particulier, des gènes de résistance qui les gouvernent s'est considérablement accrue.

L'objectif de cette revue est de faire une synthèse de l'état actuel des connaissances concernant l'organisation et l'évolution des gènes de résistance spécifique (*R*). Cette synthèse se limite aux aspects en relation directe avec la conservation des gènes *R* et leur valorisation en amélioration des plantes. Les fonctions des gènes *R* et, plus généralement, les mécanismes de défense des plantes ne seront

qu'évoqués, tandis que les possibilités d'amélioration de la résistance des plantes aux maladies par des stratégies de type biotechnologique ne seront pas abordées.

Interactions plantes-parasites : la résistance spécifique de type gène-à-gène

Les plantes ont développé au cours de leur évolution de nombreuses défenses

contre les agents pathogènes [1]. On peut citer notamment :

- l'acquisition de caractéristiques structurales qui peuvent agir comme des barrières physiques et ralentir la progression de l'agent pathogène au sein de la plante, et :
- la production de substances toxiques pour l'agent pathogène.

Si certains mécanismes constitutifs chez la plante sont associés à une défense passive [2], d'autres, induits, participent à l'expression d'une résistance locale (réaction d'hypersensibilité, HR) ou systémique (résistance systémique acquise ou induite, SAR/ISR). Ces mécanismes induits limitent la dissémination de l'agent pathogène au site d'infection et prémunissent la plante contre une agression ultérieure [3, 4].

Dans le cadre de cette défense active, la résistance de type gène-à-gène [5]

Tableau 1

Types d'interactions entre agent pathogène et plante hôte dans le cadre de la résistance gène-à-gène

Génotype de l'agent pathogène ¹	Génotype de la plante hôte ²	
	R1 r2	r1 R2
Avr 1, avr 2	Incompatible	Compatible
avr 1, Avr 2	Compatible	Incompatible

¹ Gène d'avirulence (Avr), gène de virulence (avr).

² Gènes de résistance fonctionnel (R), non fonctionnel (r).

S. Noir, P. Lashermes : IRD, Laboratoire GeneTrop, BP 5045, F-34032 Montpellier, France.

<Philippe.Lashermes@mpl.ird.fr>

Tirés à part : S. Noir

Types of host-pathogen interactions in gene-for-gene resistance

(tableau 1) occupe une place très importante. Dans le cas d'une interaction incompatible, la plante détecte la présence de l'agent pathogène et parvient à le neutraliser : la plante est dite résistante et l'agent pathogène est considéré comme avirulent. Alternativement, dans le cas d'interactions compatibles, l'agent pathogène parvient à coloniser la plante hôte et la maladie se développe : la plante est dite sensible et l'agent pathogène virulent. La résistance est déterminée par l'interaction entre le produit d'un gène de la plante hôte, le gène *R*, et le produit d'un gène de l'agent pathogène, le gène d'avirulence (gène *Avr*). La spécificité observée lors de l'interaction incompatible serait liée à un événement précoce dans la résistance, l'étape de reconnaissance, entre les produits des gènes *R* et *Avr*. Un modèle « éliciteur/récepteur » a été proposé pour expliquer l'interaction gène-à-gène [6]. Dans ce modèle, le gène *Avr* serait responsable de la production d'un éliciteur (molécule produite par le parasite et reconnue par la plante attaquée) qui interagirait avec un récepteur spécifique, le produit du gène de résistance. La formation de ce complexe induirait un signal dont la transduction conduirait à la mise en place d'une cascade d'événements conduisant à la résistance [7].

La localisation de la plupart des agents phytopathogènes pourrait laisser supposer à tort que les protéines *R* correspondent à des produits extracellulaires de type récepteurs. En effet, si certaines protéines *R* (par exemple, protéines *Xa21* et *Cf*) sont effectivement extracellulaires, la majorité des protéines codées par les gènes *R* étudiés semblent être intracellulaires. Des systèmes de sécrétion (dits de type III) au sein de bactéries phytopathogènes ont été découverts. Ils permettraient l'injection de protéines *Avr* au sein même de la cellule végétale, offrant la possibilité d'une interaction directe et intracellulaire entre les produits *R* et *Avr* [8]. Une telle interaction a été démontrée entre les produits *Pto* et *AvrPto* intervenant lors de la réaction incompatible tomate/*Pseudomonas syringae* pv *tomato* [9, 10]. Cependant, pour la plupart des protéines *R*, aucune interaction directe avec la protéine *Avr* n'a été mise en évidence. Récemment, l'existence de protéines complémentaires (par exemple, *Avr*-récepteur putatif) assurant un lien physique entre les protéines des gènes *R* et *Avr* a été suggérée [11].

Gènes de résistance

Au cours des dernières années, le clonage de plusieurs gènes de résistance et la caractérisation des produits déduits de leur séquence respective ont permis des avancées considérables dans la connaissance des bases moléculaires de la résistance spécifique des plantes.

Ces gènes *R* ont été isolés d'espèces végétales variées (tomate, lin, riz, tabac, arabe, betterave sucrière) [12]. Malgré l'importante diversité des parasites auxquels ils confèrent la résistance (champignons, bactéries, virus ou encore nématodes), leur comparaison révèle une forte homologie de séquences ainsi que la conservation d'un certain nombre de motifs structuraux.

Fonctions putatives des produits de gène *R*

Pour la majorité des gènes *R* isolés, la protéine déduite de leur séquence nucléotidique partage plusieurs éléments structuraux avec des protéines caractérisées chez la levure, la drosophile ou encore les vertébrés [13]. La plupart des produits *R* combinent un domaine récepteur et un domaine effecteur [12], et assureraient deux fonctions majeures : la reconnaissance de molécules élictrices

par des mécanismes d'interactions protéine-protéine et l'activation directe ou indirecte de signaux de transduction [7]. Cinq principaux domaines structuraux conservés ont été distingués. La figure 1 illustre ces différents domaines et leur localisation. La plupart des gènes *R* clonés à ce jour présentent un domaine LRR (*Leucine-Rich Repeats*). Les domaines LRR correspondent à la répétition d'un motif de taille variable comprenant des leucines (et/ou d'autres résidus hydrophobes). Ils interviendraient dans les mécanismes d'interactions protéine-protéine. Le domaine sérine/thréonine kinase se présente seul (par exemple, produit du gène *Pto*) ou bien joint à un domaine LRR (par exemple, produit du gène *Xa21*). Il serait impliqué dans des réactions de phosphorylation associées aux cascades de signalisation. Le domaine NBS (*Nucleotide Binding Site*) correspond à un site de fixation et d'hydrolyse des nucléotides triphosphates ATP et GTP. Ce domaine est largement distribué au sein des gènes *R* clonés et est composé notamment de différents motifs de type kinase. L'analogie de ce domaine avec des protéines animales potentiellement impliquées dans les phénomènes de mort cellulaire apoptotique a conduit à la notion de domaine NB-ARC [14]. Deux autres domaines, LZ et TIR, moins fréquents au sein des gènes *R* identifiés et généralement associés aux produits NBS-LRR, ont été mis en évidence. Le domaine LZ (*Leucine Zipper*)

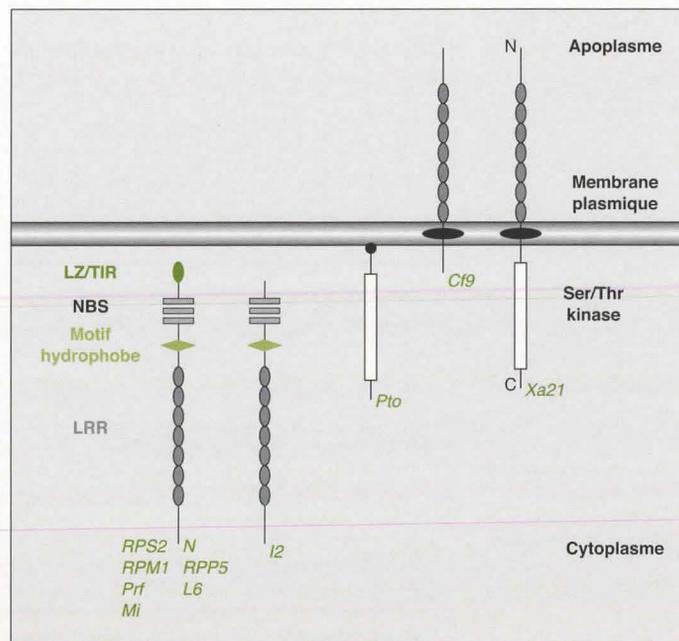


Figure 1. Représentation schématique et localisation possible des domaines protéiques conservés au sein des produits de gènes *R* clonés [12, 16].

Figure 1. Schematic representation and putative location of conserved protein domains of cloned *R* genes.

est connu pour avoir un rôle dans l'homo ou l'hétérodimérisation des protéines [15], tandis que le domaine TIR (*Toll Interleukin Receptor*) présente d'importantes homologies de séquences avec les domaines de récepteurs protéiques isolés de la drosophile (récepteur Toll) et de l'homme (récepteur interleukine-1) [12]. Sur la base de ces analogies, un rôle dans la cascade de signalisation cellulaire est généralement attribué au domaine TIR.

Classification des gènes *R*

Quatre classes de gènes *R* ont été définies sur la base des différentes associations des domaines conservés (LRR, NBS, LZ, TIR et Ser/Thr kinase) au sein des produits de gènes *R* (tableau 2) [12, 16].

La première classe de gènes *R* coderait pour des protéines cytoplasmiques de type récepteur. Ces gènes présentent à la fois un domaine LRR à l'extrémité 3' et un domaine NBS à l'extrémité 5'. Ces gènes NBS-LRR constituent la principale classe de gènes *R* clonés jusqu'à présent. Au sein de cette classe, des produits de certains gènes présentent en position amino-terminale les motifs TIR ou LZ, en plus des domaines LRR et NBS.

La deuxième classe regroupe les gènes *Cf-2* [17] et *Cf-9* [18] de la tomate et le gène *HS1^{pro-1}* de la betterave sucrière [19]. Les produits codés par ces gènes présentent un domaine LRR extracellulaire, un domaine trans-membranaire et une courte région cytoplasmique.

Les troisième et quatrième classes ne contiennent pour l'instant qu'un seul élément. La troisième classe est représentée par le gène *Pto* [20]. Ce gène code une protéine kinase de type sérine/thréonine. Bien qu'aucune étude n'ait permis de montrer une association directe entre les deux protéines, les produits des gènes *Pto* et *Prf* (de classe NBS-LRR) sont tous les deux exigés pour qu'il y ait expression de la résistance après infection par *P. syringae* exprimant le gène *AvrPto* [21]. Le gène *Xa21* constitue la quatrième classe [22]. Un domaine LRR extracellulaire, une région trans-membranaire et un domaine kinase sérine/thréonine cytoplasmique ont été identifiés au sein de la protéine Xa21. La structure de cette protéine suggère, d'un point de vue évolutif, une relation entre les protéines de type LRR (*Cf*) et celles de type kinase (*Pto*).

Enfin, il convient de mentionner que certains gènes de résistance n'appartiennent à aucune de ces quatre classes. C'est le cas, par exemple du gène *Hm1*, chez le maïs, qui contrôle à la fois la résistance au champignon pathogène *Cochliobolus carbonum* race 1 et l'expression d'une toxine réductase. Cette réductase présente la capacité à inactiver une toxine du champignon pathogène. *Hm1* se différencie des gènes *R* précédemment cités par le fait qu'aucun composé *Avr* n'est impliqué dans la dégradation de la toxine par l'activité réductase [23].

Origine de la spécificité des gènes *R*

L'étude des bases moléculaires de la spécificité de reconnaissance reste encore un objectif majeur des recherches de l'interaction gène-à-gène [13]. Le domaine LRR est fréquemment impliqué dans les interactions protéine-protéine [24] comme, par exemple, lors d'interactions spécifiques entre des récepteurs d'hormones et leur ligands glycoprotéiques chez les mammifères [25]. Il semblerait que la région LRR des produits de gènes *R* soit fortement liée à la spécificité de l'interaction gène-à-gène [26].

L'analyse des taux de substitutions nucléotidiques au sein des séquences LRR des gènes *Cf-4* et *Cf-9* (gènes de type LRR) suggère que ces motifs structuraux sont soumis à une pression de diversification [27], ce qui paraît cohérent pour une région assurant la détermination de la spécificité. Des observations similaires ont été effectuées dans le cas de la famille du gène *Xa21* [28]. Par ailleurs, une importante étude, combinant comparaison des séquences de différents allèles et analyse fonctionnelle d'allèles chimériques chez des plantes transgéniques, a été menée au locus *L* du lin [29]. Ce locus est composé de 13 allèles et code des produits de type LRR-NBS-TIR qui ont été séquencés et analysés. Il apparaît que deux des produits déduits, L6 et L11, se différencient seulement au niveau de leur région LRR tandis que

Tableau 2

Les quatre classes de gènes *R* définies sur la base des domaines protéiques conservés

Classe	Gène de résistance	Plante	Agent pathogène	Gène d'avirulence	Structure	Références
I	<i>RPS2</i>	<i>Arabidopsis</i>	<i>Pseudomonas syringae</i> pv. <i>tomato</i>	<i>AvrRpt2</i>	LRR-NBS-LZ	[71, 72]
	<i>RPM1</i>	<i>Arabidopsis</i>	<i>P. syringae</i> pv. <i>maculicola</i>	<i>AvrRpm1</i> , <i>avrB</i>	LRR-NBS-LZ	[73]
	<i>Prf</i>	Tomate	<i>P. syringae</i> pv. <i>tomato</i>	<i>AvrPto</i>	LRR-NBS-LZ	[74]
	<i>Mi</i>	Tomate	<i>Meloidogyne</i> spp.	?	LRR-NBS-LZ	[75]
	<i>N</i>	Tabac	Tobacco mosaic virus	<i>TMV</i>	LRR-NBS-TIR	[76]
	<i>L6</i>	Lin	<i>Melampsora lini</i>	<i>AL⁶</i>	LRR-NBS-TIR	[77]
	<i>M</i>	Lin	<i>Melampsora lini</i>	<i>AM</i>	LRR-NBS-TIR	[78]
	<i>RPP5</i>	<i>Arabidopsis</i>	<i>Peronospora parasitica</i>	<i>AvrPp5</i>	LRR-NBS-TIR	[79]
	<i>I2C</i>	Tomate	<i>Fusarium oxysporum</i>	?	LRR-NBS	[80]
	<i>Rp1-D</i>	Maïs	<i>Puccinia sorghi</i>	?	LRR-NBS	[81]
II	<i>Cf-9</i>	Tomate	<i>Cladosporium fulvum</i>	<i>Avr9</i>	LRR	[18]
	<i>Cf-2</i>	Tomate	<i>C. fulvum</i>	<i>Avr2</i>	LRR	[17]
	<i>HS1^{pro-1}</i>	Betterave	<i>Heterodera schachtii</i>	?	LRR	[19]
III	<i>Pto</i>	Tomate	<i>P. syringae</i> pv. <i>tomato</i>	<i>AvrPto</i>	Protéine Kinase	[20]
IV	<i>Xa21</i>	Riz	<i>Xanthomonas oryzae</i> pv. <i>oryzae</i>	?	LRR-PK	[22]

Four classes of *R* genes based on common protein domains

les deux produits déduits L6 et L7 ne diffèrent que par leur région TIR. Ainsi, la région TIR pourrait, comme la région LRR, intervenir dans la spécificité de cette interaction.

Dans le cas de la kinase Pto qui ne présente ni domaine LRR ni domaine TIR, la suppression d'une thréonine en position 204 se traduirait par la perte de la spécificité de l'interaction *Avr Pto/Pto* [30].

Gènes R : des locus complexes

Des études génétiques et moléculaires ont révélé une organisation génomique particulière des gènes de résistance. La plupart d'entre eux sont génétiquement étroitement associés à d'autres gènes ou séquences homologues et constituent des locus complexes ou *clusters* [31, 32]. Dans la bibliographie concernant les gènes R, le terme d'allèle désigne les formes d'un gène à un locus donné mais aussi, dans de nombreux cas, les formes présentes aux gènes apparentés adjacents. De la même manière, à un locus R peuvent correspondre plusieurs gènes. Classiquement, le qualificatif d'homologues est attribué aux gènes présentant des séquences et, par déduction, des fonctions apparentées. Deux types de gènes homologues sont communément distingués. Les gènes qui, au sein d'espèces différentes, assurent la même fonction et occupent une position correspondante sur les chromosomes sont appelés gènes orthologues. Au sein d'une même espèce, les gènes apparentés non-allèles résultant de duplications sont dits paralogues.

Locus à multiples spécificités de résistance

La majorité des locus aujourd'hui répertoriés présentent de multiples spécificités. Au niveau de ces locus, on retrouve de nombreux allèles qui confèrent la résistance à une race spécifique de l'agent pathogène considéré (figure 2). Par exemple, chez le lin, la résistance à la rouille *Melampsora lini* est assurée par au moins 30 allèles regroupés en 7 locus pouvant présenter des organisations variées. Par exemple, le locus L correspondrait à un gène unique présentant au

moins 13 allèles (L, L1 à L11 et LH) correspondant à 13 spécificités [29], tandis que le locus M serait composé d'environ 15 gènes en *clusters* et assurant 7 spécificités connues [33].

Co-localisation de gènes de résistance à différents agents pathogènes

Des locus de résistance, assurant une résistance spécifique dirigée contre différents agents pathogènes, peuvent être co-localisés sur un même fragment chromosomique. De tels locus ont été répertoriés au sein de diverses espèces végétales telles que la laitue [34], le blé [35] ou encore la tomate. Par exemple chez la tomate, il a été montré que, sur une région d'environ 20 cM à l'extrémité du bras court du chromosome 6, sont regroupés : deux spécificités de résistance à *Cladosporium fulvum* (Cf-2 et Cf-5) [36] ; le gène *Mi*, gène de résistance au nématode *Meloidogyne incognita* [37] ; le gène de résistance *Ol-1* à *Oidium lycopersicum* [38] ; le gène *Meu1* responsable de la résistance au puceron *Macrosiphum euphorbiae* [39] et le gène *Ty-1* de tolérance au TYLCV (*Tomato Yellow Leaf Curl Virus*) [40].

Multiplés copies de séquences analogues organisées en clusters

Récemment, un grand nombre de séquences présentant des similarités avec les gènes R clonés ont été mises en évidence au sein des génomes de plantes : on parle d'analogues de gènes de résistance (ou RGA, *Resistance Gene Analogs*). Ces RGA ont été le plus souvent obtenus et caractérisés suite à des amplifications *in vitro* (PCR) utilisant des amorces oligonucléotidiques dégénérées correspondant à des domaines conservés (c'est-à-dire NBS) des gènes de résistance. La plupart de ces RGA sont organisés en *clusters* et co-localisés avec des gènes de résistance connus [35, 41-49]. Une telle organisation correspond à un ensemble de séquences répétées en tandem. Les gènes de résistance de types NBS-LRR ou LRR/kinase et les séquences qui leur sont apparentées constituent ainsi des familles multigéniques majeures au sein des génomes de plantes [50].

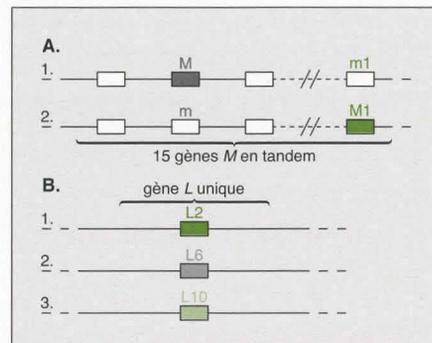


Figure 2. Représentation schématique des structures génétiques des locus L et M de résistance à la rouille chez le lin. Les rectangles correspondent aux régions codantes apparentées [33].

A. Le locus M : 1. la spécificité M est présente au sein de lignée du lin Forge ; 2. la spécificité M1 au sein de lignée du lin Williston Brown. Les positions relatives de M et M1 sont arbitraires.

B. Le locus L : les 3 allèles, ici présentés L2, L6 et L10, ont été respectivement identifiés au sein des lignées de lin Stewart, Birio et Bolley Golden.

Figure 2. Schematic representation of genetic structures at the L and M rust resistance loci in flax. Rectangles indicate related coding sequences.

A. The M locus complex : 1. M specificity present in the Forge flax line ; 2. M1 specificity in the Williston Brown flax line. The relative positions of M and M1 are arbitrary.

B. The L locus : alleles L2, L6 and L10 are present respectively in the Stewart, Birio and Bolley Golden flax lines.

Évolution des gènes de résistance

Notion de pression de sélection réciproque (ou co-évolution)

Dès 1987, un scénario concernant le mode d'évolution de la résistance aux maladies chez les végétaux a été proposé par Pryor [51]. Des phases de sélection et de diversification se succéderaient en alternance au sein des populations protagonistes (figure 3). Bien que variable en intensité et modalité au cours du temps, ce processus de co-évolution serait permanent. L'avantage évolutif que constituent, pour l'agent pathogène, la faible durée de chaque génération et la taille importante des populations de parasites est à souligner [52, 53]. De plus, la perte de la fonction d'avirulence peut être occasionnée par de simples mutations chez l'agent pathogène. En revanche, l'acquisition d'un nouveau gène de résis-

tance chez la plante nécessite la génération active de nouvelles spécificités.

Mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans l'évolution des gènes *R*

L'analyse de l'organisation et de l'instabilité des locus de gènes *R* a permis de suggérer différents mécanismes moléculaires à l'origine de leur évolution et de l'apparition de nouvelles spécificités de résistance en réponse à la pression parasitaire [43, 54, 55]. En effet, l'étude de différents modèles hôte-parasite a montré que l'accumulation de substitutions (mutation d'une seule base) synonymes et non synonymes [54, 56] combinée à différents mécanismes de recombinaison et/ou de délétion (*crossing-over* inégal, conversion) et de transposition au sein des *clusters* de gènes *R* [27, 43, 57] pouvait mener à la génération de nouvelles séquences fonctionnelles présentant de nouvelles spécificités de résistance.

Substitutions

Les mutations ponctuelles de nucléotides (transversions et transitions) sont une des sources de variation des molécules d'ADN. Il est fréquent toutefois que de telles mutations ne se traduisent pas, en raison de la dégénérescence du code, par un remplacement d'acide aminé : ce sont les substitutions synonymes (ou silencieuses), par opposition aux substitutions non synonymes (ou non silencieuses). L'analyse comparative des taux de substitutions synonymes et non synonymes a été effectuée au sein de domaines LRR de gènes variés (*I2C-1/I2C-2*, *Mi-1/Mi-2*, *L6/M*, *Cf-4/Cf-9*, copies de *Xa21*) [13]. Les taux importants de substitutions non synonymes observés suggèrent que ce mécanisme est impliqué dans la diversification des domaines potentiels de reconnaissance, contribuant à leur adaptation en tant que récepteurs spécifiques [27, 54].

Différents types de recombinaison

Le processus classique de recombinaison génétique est sans doute une source de diversification des gènes de résistance (figure 4). Des phénomènes de conversion génique (c'est-à-dire de transfert unidirectionnel d'information génétique) ont aussi été observés [58]. De plus, des événements de *crossing-over* inégal semblent jouer un rôle important dans l'évolution des gènes *R*. Ces *crossing-over* inégaux résulteraient d'un mauvais appa-

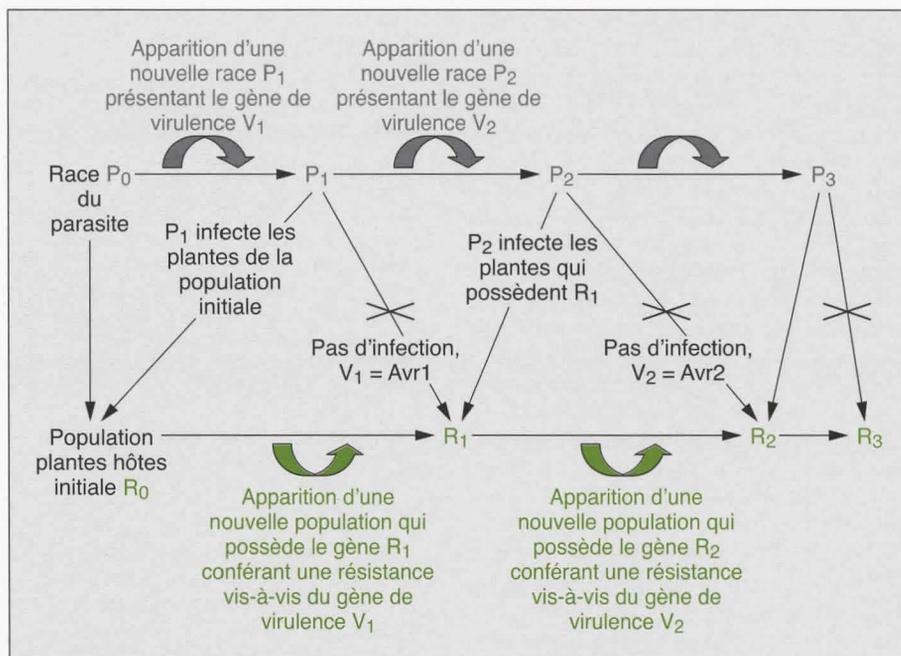


Figure 3. Représentation schématique de l'évolution des gènes de résistance, de virulence et d'avirulence.

Les agents pathogènes P_1 portent le gène de virulence V_1 ; ils peuvent infecter les plantes hôtes possédant le gène de résistance R_0 ou encore R_2 . En revanche, ils ne peuvent pas infecter les plantes présentant le gène de résistance R_1 . Dans cette interaction, le gène V_1 correspond à un gène d'avirulence (*Avr1*).

Figure 3. Schematic representation of steps in the evolution of genes for resistance, virulence and avirulence.

P_1 pathogens that carry the V_1 virulence gene can infect hosts carrying the R_0 or the R_2 resistance gene. However they cannot infect R_1 -carrying plants gene. In this interaction, the V_1 gene corresponds to an avirulence gene (*Avr1*).

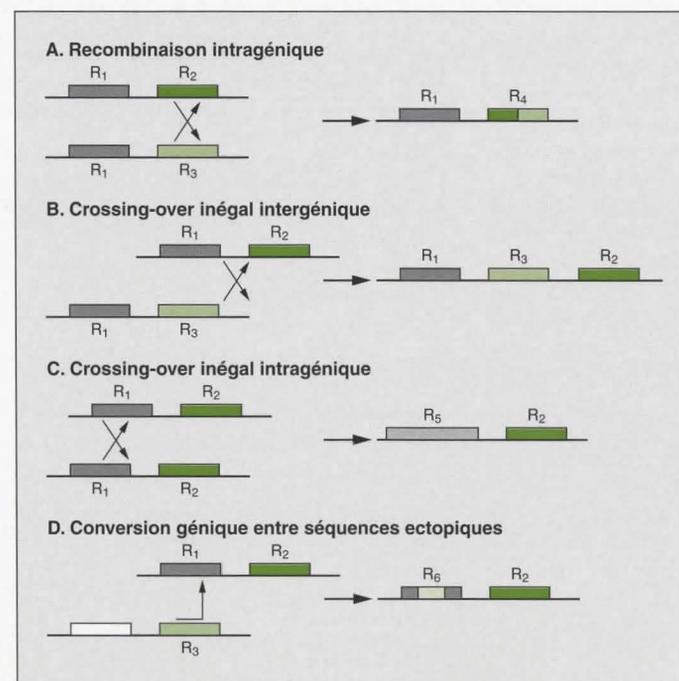


Figure 4. Différents types de recombinaison génétique à l'origine de la multiplication et de la diversification des gènes de résistance.

Figure 4. Different types of genetic recombination trigger multiplication and diversification of resistance genes. **A.** Intragenic recombination. **B.** Intergenic unequal crossing-over. **C.** Intragenic unequal crossing-over. **D.** Gene conversion between ectopic sequences.

riement entre des séquences apparentées répétées en tandem. Ces recombinaisons inégales peuvent être soit intergéniques (entre séquences séparant les gènes), soit intragéniques (entre séquences de gènes). Des événements de *crossing-over* inégal intergéniques seraient à l'origine de la multiplication et de la variation du nombre de copies de gènes au niveau des *clusters* associés à la plupart des gènes de résistance. De même, l'observation de *patchwork* de séquences homologues entre différents gènes *R* a conduit à envisager la possibilité de *crossing-over* inégaux intragéniques. Cette possibilité a été suggérée à partir des analyses génétiques menées au niveau du locus *Rp1*, conférant la résistance à la rouille chez le maïs [58]. Depuis, les études comparatives des familles de gènes *Cf-4/9* [27] et *Xa21* [57] ont confirmé que les séquences homologues, observées entre divers membres de ces familles, étaient en partie issues d'événements de recombinaison entre séquences de séries de gènes en tandem. Ce mécanisme de création de « gènes hybrides » pourrait notamment concerner la région LRR qui présente de nombreuses répétitions et être ainsi à l'origine de nouvelles spécificités.

Éléments transposables

Les éléments transposables sont des composants majeurs de la plupart des génomes de plantes. Certains *clusters* de gènes *R* présentent les séquences d'éléments transposables. Différents rôles sont attribués à ces éléments dans l'évolution des locus *R*. L'insertion d'un transposon au sein d'un gène *R* peut causer son inactivation. Par exemple, dans le cas du gène de résistance *Hm1*, qui confère chez le maïs la résistance au champignon *Cochliobolus carbonum*, une insertion a été révélée au sein d'un allèle mutant de ce gène [23]. L'insertion de deux copies d'un même élément transposable de part et d'autre d'un gène *R* pourrait favoriser les événements de *crossing-over* inégal à l'origine, par exemple, de la duplication initiale d'un gène *R* [59]. Song *et al.*, en 1997, ont montré que les éléments transposables pouvaient être un outil efficace pour la diversification de récepteur kinase du gène *Xa21*. En effet, quinze éléments transposables potentiels ont été identifiés au sein de la famille *Xa21*, dont deux localisés au niveau de régions codantes. L'insertion de ces deux éléments serait notamment à l'origine de la création de deux nouveaux cadres de lecture codant chacun une protéine tronquée [57].

Summary

Organization and evolution of resistance genes in plants

S. Noir, P. Lashermes

Recent data on plant disease resistance (R) genes are reviewed in terms of the organization and evolution of these genes.

Host-pathogen interactions

Gene-for-gene interactions between plants and their pathogens incompatibility (no disease) requires a resistance (R) gene in the plant and a corresponding avirulence (Avr) gene in the pathogen (Table 1). According to this model, Avr genes in the genome of the invading pathogen produce elicitors that are recognized by putative receptor proteins encoded by R genes in the host.

Organization of resistance genes

A growing number of disease resistance genes conferring resistance to a wide range of pathogens have recently been isolated from several plant species. Analysis of the sequence of several R genes revealed conservation of specific amino acid domains in the putative protein products (Figure 1). These domains would be involved in protein-protein interactions as well as in signal transduction pathways, thus giving rise to resistance. R genes have been classified within four main families on the basis of these shared motifs in the predicted protein products (Table 2).

Remarkable similarities in the general structure of R loci have also been observed. They are generally members of multigene families and show a complex physical organization of repeated sequences. Most R genes occur in clusters of homologous sequences that include at least one functional gene. At a given R gene locus, many alleles related to different resistance specificities are commonly identified and organized in various ways (Figure 2).

R gene evolution

These recent data have shed light on the molecular evolution of R genes. The organization of these R families suggests that novel sequences and therefore novel specificities are generated by various evolutionary events such as substitutions, different recombination mechanisms (i.e. unequal crossing-over, gene conversion; Figure 4) and, more exceptionally, transposable elements.

These dynamic events are involved in the host-pathogen coevolution process that results from the reciprocal selection pressure exerted by the plant and the pathogen (Figure 3). This process is based on a balance between diversification and conservation of R genes. Novel sequences are generated in response to evolution of the pathogen. Otherwise, functional genes have to be conserved and protected against the force of homogenization associated with sequence exchange (i.e. concerted evolution). Several evolutionary models have been proposed on the basis of studies of known R loci. They differ by the relative importance of molecular events responsible for R locus evolution.

Prospects

A better understanding of the mechanisms responsible for the generation and maintenance of resistance gene clusters is needed. This knowledge would enable the development of improved strategies for the conservation and use of R genes.

Cahiers Agricultures 2000 ; 9 : 301-9.

Rôle des pseudogènes

Comme nous l'avons rapporté précédemment, les gènes *R* sont associés à de nombreuses copies de RGA au sein de *clusters*. Le séquençage de ces RGA de *Xa21*, *Cf-9* et *Pto* a montré que certains d'entre eux étaient des pseudogènes [27, 57]. Les pseudogènes sont des segments d'ADN, apparentés

à des gènes fonctionnels, qui présentent des mutations (apparition de codon stop, décalage du cadre de lecture...) les rendant non exprimés ou inactifs. Ces pseudogènes pourraient constituer un réservoir de séquences utilisées lors des mécanismes moléculaires contribuant à l'évolution des familles de gènes *R* [13].

Évolution des gènes *R* : un compromis entre diversification et conservation

Le mode d'évolution des gènes *R* doit répondre à un double objectif : d'une part, le besoin de générer de nouvelles spécificités en réponse à l'évolution des agents pathogènes et, d'autre part, la nécessité de conserver les gènes fonctionnels en absence ou lors de faible pression parasitaire. Les mécanismes d'échanges rapides de séquences entre séries de gènes répétés en tandem tendent généralement à une homogénéisation des séquences au sein des familles multigéniques. Ce phénomène, base de la notion d'évolution concertée [60, 61], a été observé chez plusieurs familles multigéniques, telle la famille des immunoglobulines chez les vertébrés [62].

Dans le cas des gènes *R*, les *crossing-over* inégaux et, dans une moindre mesure, les conversions géniques constitueraient une source majeure d'apparition de nouvelles spécificités de résistance [12, 27, 32, 63, 64]. Toutefois, Parniske et Jones [55], suite à une analyse de la famille *Hcr9* (homologues du gène de résistance *Cf-9* à *Cladosporium fulvum*) chez la tomate, notent que la fréquence de ces événements serait faible. Ainsi donc, l'homogénéisation de ces familles de gènes (évolution concertée) serait limitée, et la diversité génétique des séquences au sein des familles de gènes *R* maintenue. Il existerait un contrôle de la fréquence des événements moléculaires pouvant conduire à l'homogénéisation des membres de cette famille multigénique. Différents facteurs ont été proposés tels que la position dans le génome, le degré de polymorphisme au sein d'un *cluster* ou encore la séparation physique en plusieurs *clusters*.

Michelmore et Meyers [13] postulent aussi que les taux de *crossing-over* inégaux seraient insuffisants pour entraîner l'homogénéisation des familles de gènes *R*. Toutefois, ils considèrent que la fréquence de ces événements ne peut suffire à la génération rapide de nouvelles spécificités permettant la co-évolution hôte-parasite [13]. Ces auteurs suggèrent donc que l'évolution des spécificités des gènes *R*, et en particulier les gènes de type NBS-LRR, serait principalement assurée par des mécanismes inter-alléliques de recombinaisons et de conversions géniques. Les substitutions et les échanges intra-alléliques n'interviendraient que dans une moindre mesure.

Le mode d'évolution des gènes *R* apparaît ainsi comme un processus encore confus et controversé. Toutefois, de nombreuses études, portant sur des interactions hôte-parasites variées, sont en cours. Elles devraient permettre de préciser le mode d'évolution de différentes familles de gènes *R* et l'importance relative des différents mécanismes moléculaires contribuant à la diversification de ces gènes.

Conclusion

La connaissance des gènes de résistance a progressé au cours des dernières années. Cette connaissance a permis une plus large et meilleure valorisation de ces gènes dans les programmes d'amélioration des plantes. En association avec une meilleure connaissance des mécanismes de défense des plantes, de nouvelles stratégies de protection des végétaux ont pu être envisagées [65, 66]. En ce qui concerne plus particulièrement les ressources génétiques, ces connaissances nouvelles sur l'organisation et l'évolution des gènes de résistance pourraient modifier notre approche de la conservation de la diversité génétique.

La préservation des ressources génétiques, et notamment des gènes de résistance, est un enjeu majeur pour l'agriculture de demain. Les méthodologies utilisées pour la conservation de ces ressources sont classiquement divisées en conservation *in situ* et *ex situ* [67]. La conservation *in situ* correspond à un maintien des espèces cultivées et sauvages dans des zones sauvages, des réserves, des zones protégées. À l'inverse, la conservation *ex situ* consiste à extraire les ressources génétiques de leur habitat naturel et à les placer dans des conditions de conservation artificielles. Les avantages réciproques et la complémentarité de ces deux modes de gestion des ressources génétiques ont fait l'objet de nombreux débats au cours des dernières années [68]. Le développement récent des connaissances sur les gènes de résistance pourrait permettre l'optimisation de ces différentes méthodes.

Par exemple, la conservation des ressources génétiques dans leur milieu naturel permet de maintenir leurs potentialités adaptatives face aux fluctuations du milieu. Le mécanisme de co-évolution résultant de la pression de sélection réciproque exercée par l'agent pathogène et

la plante hôte est considéré comme un des mécanismes majeurs dans le maintien de la diversité des gènes de résistance et de virulence [69]. Des études récentes [70] ont permis de préciser les mécanismes génétiques à la base du processus de co-évolution et d'envisager une optimisation des conditions de gestion *in situ* des ressources génétiques. Par ailleurs, le nombre important de copies de gènes *R* et de pseudogènes *R* au sein d'une même plante pourrait constituer une source de diversité génétique considérable [13]. Dans certaines situations, il pourrait ainsi apparaître plus intéressant de maîtriser les mécanismes moléculaires à l'origine de la génération de nouvelles spécificités que de conserver en collection de larges populations de plantes ■

Références

1. Agrios GN. How plants defend themselves against pathogens. In : *Plant pathology*. San Diego : Academic press, 4^e Edition, 1997.
2. Osbourn AE. Preformed antimicrobial compounds and plant defense against fungal attack. *Plant Cell* 1996 ; 8 : 1821-31.
3. Kauffmann S, Dorey S, Fritig B. Les stratégies de défense des plantes. *Pour la science* 1999 ; 262 : 30-7.
4. Yang Y, Shah J, Klessig DH. Signal perception and transduction in plant defense responses. *Genes and Development* 1997 ; 11 : 1621-39.
5. Flor HH. Current status of the gene-for-gene concept. *Ann Rev Phytopathol* 1971 ; 9 : 275-96.
6. Keen NT. Specific recognition in gene-for-gene host-parasite systems. *Adv Plant Pathol* 1982 ; 1 : 35-81.
7. Blumwald E, Aharon GS, Lam BCH. Early signal transduction pathways in plant-pathogen interactions. *Trends Plant Sci* 1998 ; 9 : 342-6.
8. Martin GB. Functional analysis of plant disease resistance genes and their downstream effectors. *Curr Opin Plant Biol* 1999 ; 2 : 273-9.
9. Scofield SR, Tobias CM, Rathjen JP, et al. Molecular basis of gene-for-gene specificity in bacterial speck disease of tomato. *Science* 1996 ; 274 : 2063-5.
10. Tang X, Frederick RD, Zhon J, Halterman DA, Jia Y, Martin JB. Initiation of plant disease resistance by physical interaction of *AvrPto* and *Pto* kinase. *Science* 1996 ; 274 : 2060-3.
11. Bonas U, Van der Ackercken G. Gene-for-gene interactions : bacterial avirulence proteins specify plant disease resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999 ; 2 : 94-8.
12. Hammond-Kosack KE, Jones JDG. Plant disease resistance genes. *Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1997 ; 48 : 575-607.
13. Michelmore RW, Meyers BC. Clusters of resistance genes in plants evolve by divergent

- selection and birth-and-death process. *Genome Res* 1998 ; 8 : 1113-30.
14. Van der Biezen EA, Jones JDG. The NB-ARC domain : a novel signalling motif shared by plant resistance gene products and regulators of cell death in animals. *Curr Biol* 1998 ; 8 : 226-7.
15. Bent AF. Plant disease resistance genes : functions meets structure. *Plant Cell* 1996 ; 8 : 1757-71.
16. Baker B, Zambryski P, Staskawicz B, Dinesh-Kumar SP. Signaling in plant-microbe interactions. *Science* 1997 ; 276 : 726-33.
17. Dixon MS, Jones DA, Keddie JS, Thomas CM, Harrison K, Jones JDJ. The tomato *Cf-2* disease resistance locus comprises two functional genes encoding leucine-rich repeat proteins. *Cell* 1996 ; 84 : 451-9.
18. Jones DA, Thomas CM, Hammond-Kosack KE, Balinkurti PJ, Jones JDJ. Isolation of the tomato *Cf-9* gene for resistance to *Cladosporium fulvum* by transposon tagging. *Science* 1994 ; 266 : 789-93.
19. Cai DG, Kleine M, Kifle S, et al. Positional cloning of a gene for nematode resistance in sugar beet. *Science* 1997 ; 275 : 832-4.
20. Martin GB, Brommonschenkel SH, Chunwongse J, et al. Map-based cloning of a protein kinase gene conferring disease resistance in tomato. *Science* 1993 ; 262 : 1432-6.
21. Salmeron JM, Barker SJ, Carland FM, Mehta AY, Staskawicz BJ. Tomato mutants altered in bacterial disease resistance provide evidence for a new locus controlling pathogen recognition. *Plant Cell* 1994 ; 6 : 511-20.
22. Song WY, Wang GL, Chen LL, et al. A receptor kinase-like protein encoded by the rice disease resistance gene, *Xa21*. *Science* 1995 ; 270 : 1804-6.
23. Johal GS, Briggs SP. Reductase activity encoded by the *HM1* disease resistance gene in maize. *Science* 1992 ; 258 : 985-7.
24. Kobe B, Deisenhofer J. A structural basis of the interactions between leucine-rich repeats and protein ligands. *Nature* 1995 ; 374 : 384-6.
25. Braun T, Schofield PR, Sprengel R. Amino-terminal leucine-rich repeats in gonadotropin receptors determine hormone selectivity. *EMBO J* 1991 ; 10 : 1885-90.
26. Staskawicz BJ, Ausubel FM, Baker BJ, Ellis JG, Jones JD. Molecular genetics of plant disease resistance. *Science* 1995 ; 268 : 661-7.
27. Parniske M, Hammond-Kosack KE, Golstein C, et al. Novel disease resistance specificities result from sequence exchange between tandemly repeated genes at the *Cf4/9* locus of tomato. *Cell* 1997 ; 91 : 821-32.
28. Wang GL, Ruan DL, Song WY, et al. *Xa21D* encodes a receptor-like molecule with a leucine-rich repeat domain that determines race specific recognition and is subject to adaptive evolution. *Plant Cell* 1998 ; 10 : 765-79.
29. Ellis JG, Lawrence GJ, Luck JE, Dodds PN. Identification of regions in alleles of the flax rust resistance gene *L* that determine differences in gene-for-gene specificity. *Plant Cell* 1999 ; 11 : 495-506.
30. Frederick RD, Thilmony RL, Sessa G, Martin GB. Recognition specificity for the bacterial avirulence protein *AvrPto* is determined by Thr-204 in the activation loop of the tomato *Pto* kinase. *Mol Cell* 1998 ; 2 : 241-5.
31. Crute IR, Pink DAC. Genetics and utilization of pathogen resistance in plants. *Plant Cell* 1996 ; 8 : 1747-55.
32. Pryor T, Ellis J. The genetics complexities of fungal resistance genes in plants. *Adv Plant Pathol* 1993 ; 10 : 282-305.
33. Ellis JG, Lawrence GJ, Ayliffe M, et al. Advances in the molecular genetic analysis of the flax-flax rust interaction. *Ann Rev Phytopathol* 1997 ; 35 : 271-91.
34. Witsenboer H, Kesseli RV, Fortin MG, Stanghellini M, Michelmore RW. Sources and genetic structure of a cluster of genes for resistance to three pathogens in lettuce. *Theor Appl Genet* 1995 ; 91 : 178-88.
35. Spielmeier W, Robertson M, Collins N, et al. A superfamily of disease resistance gene analogs is located on all homoeologous chromosome groups of wheat (*Triticum aestivum*). *Genome* 1998 ; 41 : 782-8.
36. Jones DA, Dickinson MJ, Balinkurti MJ, Dixon MS, Jones JDJ. Two complex resistance loci revealed in tomato by classical and RFLP mapping of the *Cf-2*, *Cf-4*, *Cf-5* and *Cf-9* genes for resistance to *Cladosporium fulvum*. *Mol Plant-Microbe Interact* 1993 ; 6 : 348-57.
37. Dickinson MJ, Jones DA, Jones JDJ. Close linkage between *Cf-2/Cf-5* and *Mi* resistance loci in tomato. *Mol Plant-Microbe Interact* 1993 ; 6 : 341-7.
38. Vanderbeek JG, Pet G, Lindhout P. Resistance to powdery mildew (*Oidium lycopersicum*) in *Lycopersicon hirsutum* is controlled by an incompletely dominant gene *Ol-1* on chromosome 6. *Theor Appl Genet* 1994 ; 89 : 467-73.
39. Kaloshian I, Lange WH, Williamson VM. An aphid-resistance locus is tightly linked to the nematode-resistance gene, *Mi*, in tomato. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 622-5.
40. Zamir D, Ekstein-Michelsohn I, Zakay Y, et al. Mapping and introgression of a tomato yellow leaf curl virus tolerance gene, *TY-1*. *Theor Appl Genet* 1994 ; 88 : 141-6.
41. Kanazin V, Marek LF, Shoemaker RC. Resistance gene analogs are conserved and clustered in soybean. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 11746-50.
42. Leister D, Ballvora A, Salamini F, Gebhardt C. A PCR-based approach for isolating pathogen resistance genes from potato with potential for wide application in plants. *Nature Genet* 1996 ; 14 : 421-9.
43. Leister D, Kurth J, Laurie DA, et al. Rapid reorganization of resistance gene homologues in cereal genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 370-5.
44. Shen KA, Meyers BC, Islam-Faridi MN, Chin DB, Stelly DM, Michelmore W. Resistance Gene Candidates identified by PCR with degenerate oligonucleotide primers map to clusters of resistance genes in lettuce. *Mol Plant Microbe Interact* 1998 ; 11 : 815-23.
45. Yu YG, Buss GR, Saghai Maroof MA. Isolation of a superfamily of candidate disease-resistance genes in soybean based on a conserved nucleotide-binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 11751-6.
46. Aarts MGM, te Lintel Hekkert B, Holub EB, Beynon JL, Stiekema WJ, Pereira A. Identification of R-gene homologous DNA fragments genetically linked to disease resistance loci in *Arabidopsis thaliana*. *Mol Plant-Microbe Interact* 1998 ; 11 : 251-8.
47. Ohmori T, Murata M, Motoyoshi F. Characterization of disease resistance gene-like sequences in near-isogenic lines of tomato. *Theor Appl Genet* 1998 ; 96 : 331-8.
48. Seah S, Sivasithamparam K, Karakousis A, Lagudah ES. Cloning and characterisation of a family of disease resistance gene analogs from wheat and barley. *Theor Appl Genet* 1998 ; 97 : 937-45.
49. Rivkin MI, Vallejos CE, McClean PE. Disease-resistance related sequences in common bean. *Genome* 1999 ; 42 : 41-7.
50. Leister D, Kurth J, Laurie DA, et al. RFLP and physical mapping of resistance gene homologues in rice (*O. sativa*) and barley (*H. vulgare*). *Theor Appl Genet* 1999 ; 98 : 509-20.
51. Pryor T. The origin and structure of fungal disease resistance genes in plants. *Trends Genet* 1987 ; 3 : 157-61.
52. Bennetzen J, Richter T, Hu G, et al. Organisation and hyperevolution of rust resistance genes in maize. In : Daniels MJ, ed. *Advances in molecular genetics of plant-microbe interactions*. Netherlands : Kluwer Academic Publishers, 1994.
53. Kaltz O, Shykoff JA. Local adaptation in host-parasite systems. *Heredity* 1998 ; 81 : 361-70.
54. McDowell JM, Dhandaydham M, Long TA, et al. Intragenic recombination and diversifying selection contribute to the evolution of downy mildew resistance at the *PPP8* locus of *Arabidopsis*. *Plant Cell* 1998 ; 10 : 1861-74.
55. Parniske M, Jones JDG. Recombination between diverged clusters of the tomato *Cf9* plant disease resistance gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 5850-5.
56. Frederick RD, Thilmony RL, Sessa G, Martin GB. Recognition specificity for the bacterial avirulence protein *AvrPto* is determined by Thr-204 in the activation loop of the tomato *Pto* kinase. *Mol Cell* 1998 ; 2 : 241-5.
57. Song WY, Pi LY, Wang GL, Gardner J, Holsten T, Ronald PC. Evolution of the rice *Xa21* disease resistance gene family. *Plant Cell* 1997 ; 9 : 1279-87.
58. Sudupak MA, Bennetzen JL, Hulbert S. Unequal exchange and meiotic instability of *Rp1* region disease resistance genes. *Genetics* 1993 ; 133 : 119-2.
59. Wessler S, Bureau TE, White SE. LTR-retrotransposons and MITEs – important players in the evolution of plant genomes. *Curr Opin Genet Dev* 1995 ; 5 : 814-21.
60. Arnheim N. Concerted evolution of multigene families. In : Nei M, Koehn RK, eds. *Evolution of genes and proteins*. Boston : Sinauer Assoc, 1983 : 38-61.
61. Dover GA, Linares AR, Bowen T, Hancock JM. Detection and quantification of concerted evolution and molecular drive. *Methods Enzymol* 1993 ; 224 : 524-1.
62. Scott MG, Nahm MH. Mitogen-induced human IgG subclass expression. *J Immunol* 1984 ; 133 : 2454-60.
63. Richter TE, Prior TJ, Bennetzen JL, Hulbert SH. New rust resistance specificities associated with recombination in the *Rp1* complex in maize. *Genetics* 1995 ; 141 : 373-81.
64. Hulbert S. Arming plants against pathogens – recombination in resistance loci. *Trs Plant Sci* 1998 ; 3 : 121-2.

65. Strittmater G, Goethals K, Van Montagu M. Strategies to engineer plants resistant to bacterial and fungal diseases. *Subcell Biochem* 1998 ; 29 : 191-213.

66. Salmeron JM, Vernooij B. Transgenic approaches to microbial disease resistance in crop plants. *Curr Opin Plant Biol* 1998 ; 1 : 347-52.

67. Charrier A, Lourd M, Pernes J. La conservation des ressources génétiques. In : *Gestion des ressources génétiques des plantes*. Tome 2 : Manuel. Paris : Lavoisier, Technique & Documentation, 1984 : 193-237.

68. Charte nationale pour la gestion des ressources génétiques. Paris : BRG, 1999 ; 99 p.

69. Thompson JN, Burdon JJ. Gene-for-gene coevolution between plants and parasites. *Nature* 1992 ; 360 : 121-5.

70. Geffroy V, Sicard D, De Oliveira JCF, et al. Identification of an ancestral resistance gene cluster involved in the coevolution process between *Phaseolus vulgaris* and its fungal pathogen *Colletotrichum lindemuthianum*. *Mol Plant-Microbe Interact* 1999 ; 12 : 774-84.

71. Bent AF, Kundel BN, Dahlbeck D, et al. RPS2 of *Arabidopsis thaliana*: a leucine-rich repeat class of plant disease resistance genes. *Science* 1994 ; 265 : 1856-60.

72. Mindrinos M, Katagiri F, Yu GL, Ausubel FM. The *A. thaliana* disease resistance gene RPS2 encodes a protein containing a nucleotide-binding site and leucine-rich repeats. *Cell* 1994 ; 78 : 1089-99.

73. Grant MR, Godiard L, Staube E, et al. Structure of the *Arabidopsis thaliana* RPM1 gene enabling dual specificity disease resistance. *Science* 1995 ; 269 : 843-6.

74. Salmeron JM, Oldroyd GED, Rommens CMT, et al. Tomato Prf is a member of the leucine-rich repeat class of plant disease resistance genes and lies embedded within Pto kinase gene cluster. *Cell* 1996 ; 86 : 123-33.

75. Milligan SB, Bodeau J, Yaghoobi J, Kaloshian I, Zabel P, Williamson VM. The root knot nematode resistance gene Mi from tomato is a

Résumé

Dans le contexte d'interactions « gène-à-gène », les analyses génétiques et moléculaires ont montré que les divers gènes de résistance (*R*), isolés de plantes variées, codent des produits présentant des domaines peptidiques communs. De nombreuses études portant sur la fonction, la spécificité ou encore l'évolution de ces gènes ont été menées. L'analyse des motifs conservés suggère que les produits des gènes *R* participent à des fonctions de reconnaissance et d'activation de signaux de transduction. Au sein des génomes de plantes, ces gènes *R* présentent une organisation en séries alléliques ou en *clusters* de séquences homologues constituant des familles multigéniques importantes. Des événements moléculaires (recombinaison réciproque, conversions, substitutions) à l'origine de l'organisation complexe des gènes *R* ont été mis en évidence par analyse et comparaison de locus *R*. Ces mécanismes, qui favorisent l'évolution rapide des gènes *R*, sont nécessaires au processus de co-évolution hôte-parasite. Ils participent à l'équilibre, imposé par la pression parasitaire, entre diversification et conservation des spécificités de résistance assurées par les gènes *R*. L'avancée de ces connaissances représente un atout considérable en termes d'amélioration de la résistance des plantes aux parasites et de conservation des ressources génétiques.

member of the leucine zipper, nucleotide binding, leucine-rich repeat family of plant genes. *Plant Cell* 1998 ; 10 : 1307-10.

76. Whitham S, Dinesh-Kumar SP, Choi D, Hehl R, Corr C, Baker B. The product of the tobacco mosaic virus resistance gene *N*: similarity to Toll and the interleukin-1 receptor. *Cell* 1994 ; 78 : 1101-15.

77. Lawrence GJ, Finnegan EJ, Ayliffe MA, Ellis JG. The *L6* gene for flax rust resistance is related to the *Arabidopsis* bacterial resistance gene RPS2 and the tobacco viral resistance gene *N*. *Plant Cell* 1995 ; 7 : 1195-206.

78. Anderson PA, Lawrence GJ, Morrish BC, Ayliffe MA, Finnegan EJ, Ellis JG. Inactivation of the flax rust resistance *M* associated with loss

of a repeated unit within the leucine-rich repeat coding region. *Plant Cell* 1997 ; 9 : 641-51.

79. Parker JE, Coleman MJ, Szabo V, et al. The *Arabidopsis* downy mildew resistance gene RPP5 shares similarity to the Toll and Interleukin-1 receptors with *N* and *L6*. *Plant Cell* 1997 ; 9 : 879-94.

80. Ori N, Eshed Y, Paran I, et al. The *I2C* family from the wilt disease resistance locus *I2* belongs to the nucleotide binding, leucine-rich repeat superfamily of plant resistance genes. *Plant Cell* 1997 ; 9 : 521-32.

81. Collins N, Drake J, Ayliffe M, Sun Q, Ellis J, Hulbert S, Pryor T. Molecular characterization of the maize *Rp1-D* rust resistance haplotype and its mutants. *Plant Cell* 1999 ; 11 : 1365-76.