

Interakcje genetyczne

Od ujęcia klasycznego do biologii systemów

Interakcje genetyczne

- Oddziaływania funkcjonalne między różnymi mutacjami
 - w obrębie tego samego genu
 - pomiędzy genami

W obrębie jednego genu - rewersja i pseudorewersja

- Rewersja: mutacja powrotna, w tej samej pozycji przywraca dziki allel
- Pseudorewersja: mutacja w innej pozycji tego samego genu przywraca dziki fenotyp

Rewersja

UAU -> UAA -> UAC

tyr stop tyr

UGG -> UGA -> CGA

trp stop arg

Dotyczy tego samego kodonu, ale nie musi przywracać tego samego aminokwasu, może dotyczyć tego samego lub innego nukleotydu

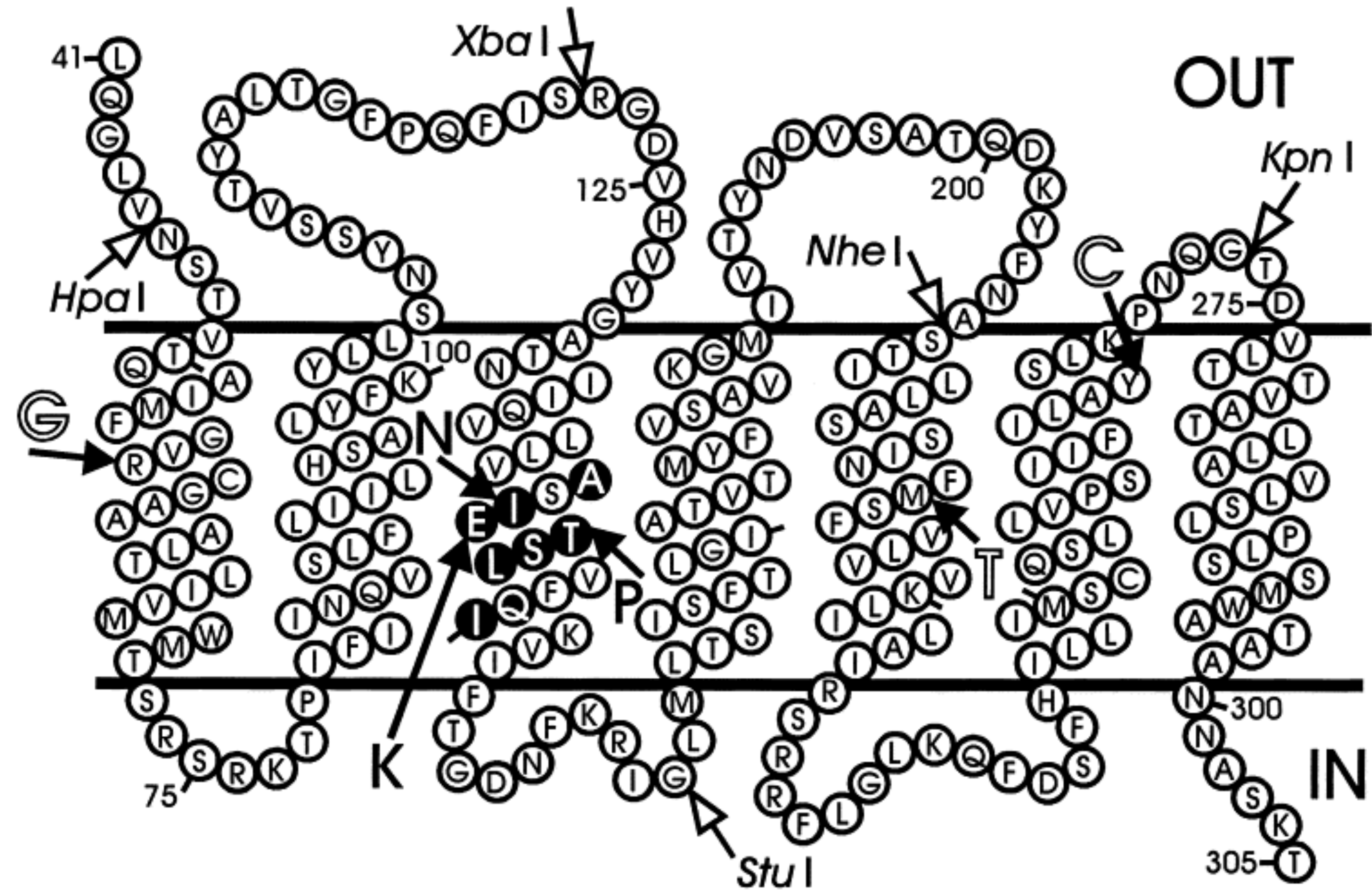
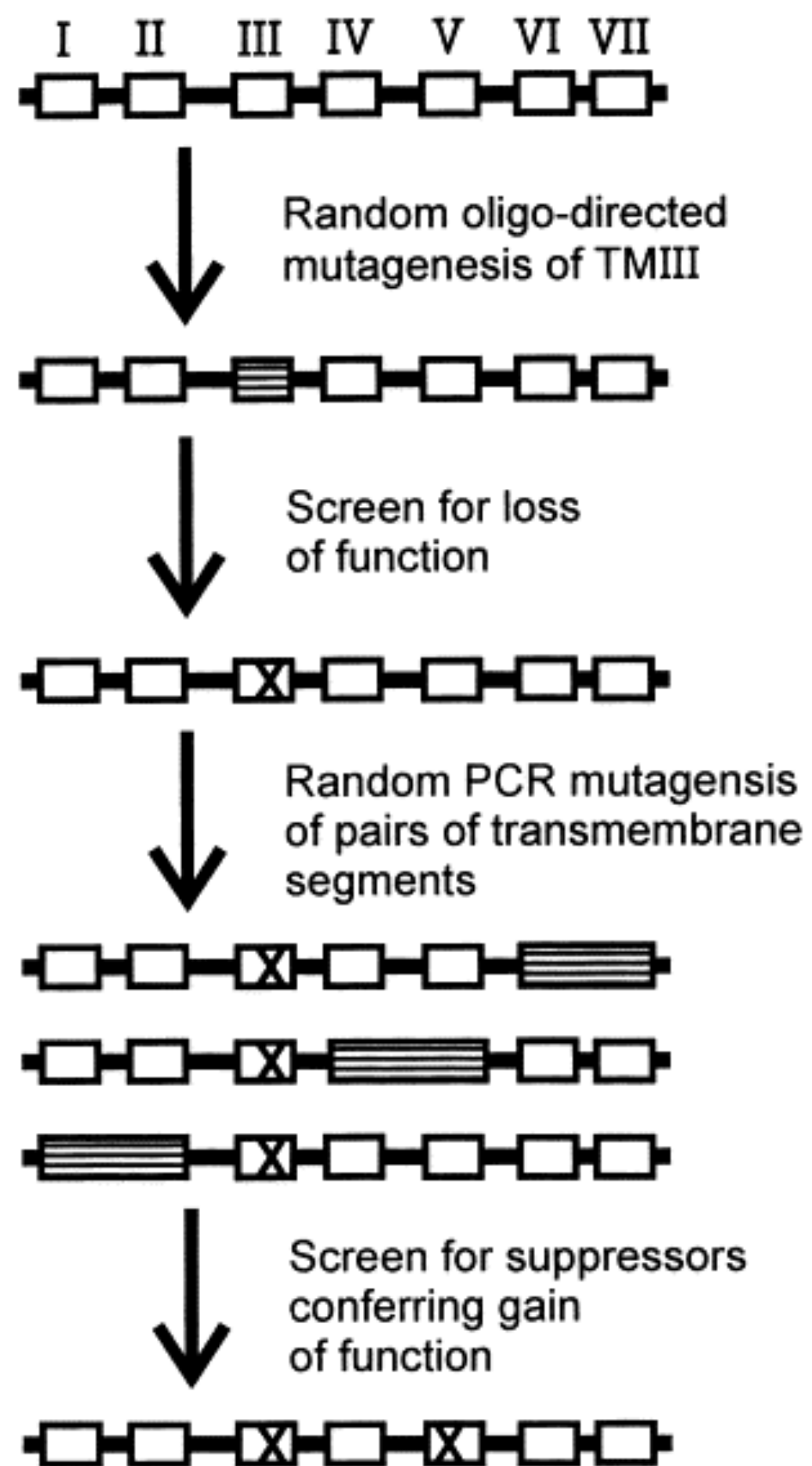
Rewersja - aspekt praktyczny

- Mutacje punktowe często ulegają rewersji - problemy z utrzymaniem szczepów mutantów
- Rozległe delecje nie ulegają rewersji
 - mutacje markerowe w szczepach laboratoryjnych powinny być delecjami
- Na podstawie rewersji można tworzyć bardzo czułe testy oznaczające częstość mutacji

Pseudorewersja

- “Supresja wewnątrzgenowa”
- Kolejna mutacja w innej pozycji tego samego genu odwraca efekt pierwszej mutacji
- Narzędzie do badania oddziaływań między aminokwasami wewnątrz białka

Pseudorewersja – badanie struktury białka



Interakcje między różnymi genami: od genetyki do biologii systemów

Interakcje genetyczne między różnymi genami

- Fenotyp podwójnego mutantu AB nie jest prostym połączeniem fenotypów mutacji A i B
- Gdy nie ma interakcji:
 - mutacja w (białe oczy) i mutacja y (żółte ciało) u *Drosophila*: mutant wy ma białe oczy i żółte ciało
 - mutacja $leu2$ i mutacja $ura3$ u drożdży: podwójny mutant $leu2, ura3$ wymaga leucyny i uracylu
- Ujęcie jakościowe wymaga dobrze zdefiniowanych, dyskretnych (0,1) fenotypów – np. letalność

Interakcje genetyczne między różnymi genami

- Dla ujęcia ilościowego wymagana jest liczbową miara fenotypu (fitness)
 - np. czas podziału (czas generacji) – czas wymagany do podwojenia liczby komórek w hodowli
 - np. mutant *m1* rośnie w tempie 0,5 dzikiego, mutant *m2* w tempie 0,9 dzikiego, przy braku interakcji wzrost podwójnego mutantu w tempie $0,5 \cdot 0,9 = 0,45$ dzikiego - model multiplikatywny

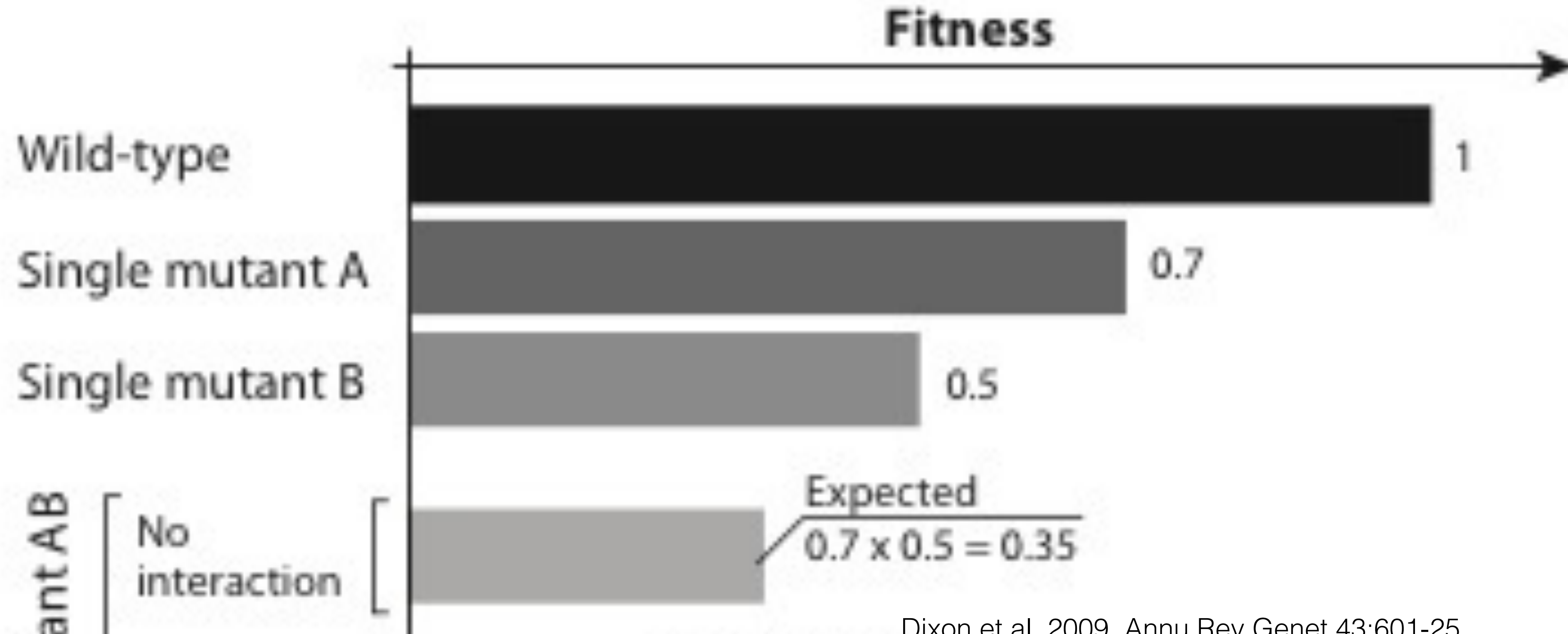
Problem terminu “epistaza”

- Epistaza (“*epistasis*”), Bateson 1909 – jeden z rodzajów interakcji
 - w tym znaczeniu stosowane w genetyce klasycznej
- Epistaza (“*epistacy*”), Fisher 1918 - wszelkie interakcje genetyczne
 - w tym znaczeniu używane w genetyce populacji i genetyce ewolucyjnej

Interakcje

- **Łagodzące, pozytywne** (*positive, alleviating interactions*)
 - Fenotyp podwójnego mutantu lżejszy (bliższy dzikiemu), niż przewidywany dla sumowania fenotypów mutantów pojedynczych
- **Syntetyczne, pogarszające, negatywne** (*negative, synthetic, aggravating interactions*)
 - Fenotyp podwójnego mutantu cięższy, niż przewidywany dla sumowania fenotypów pojedynczych mutantów

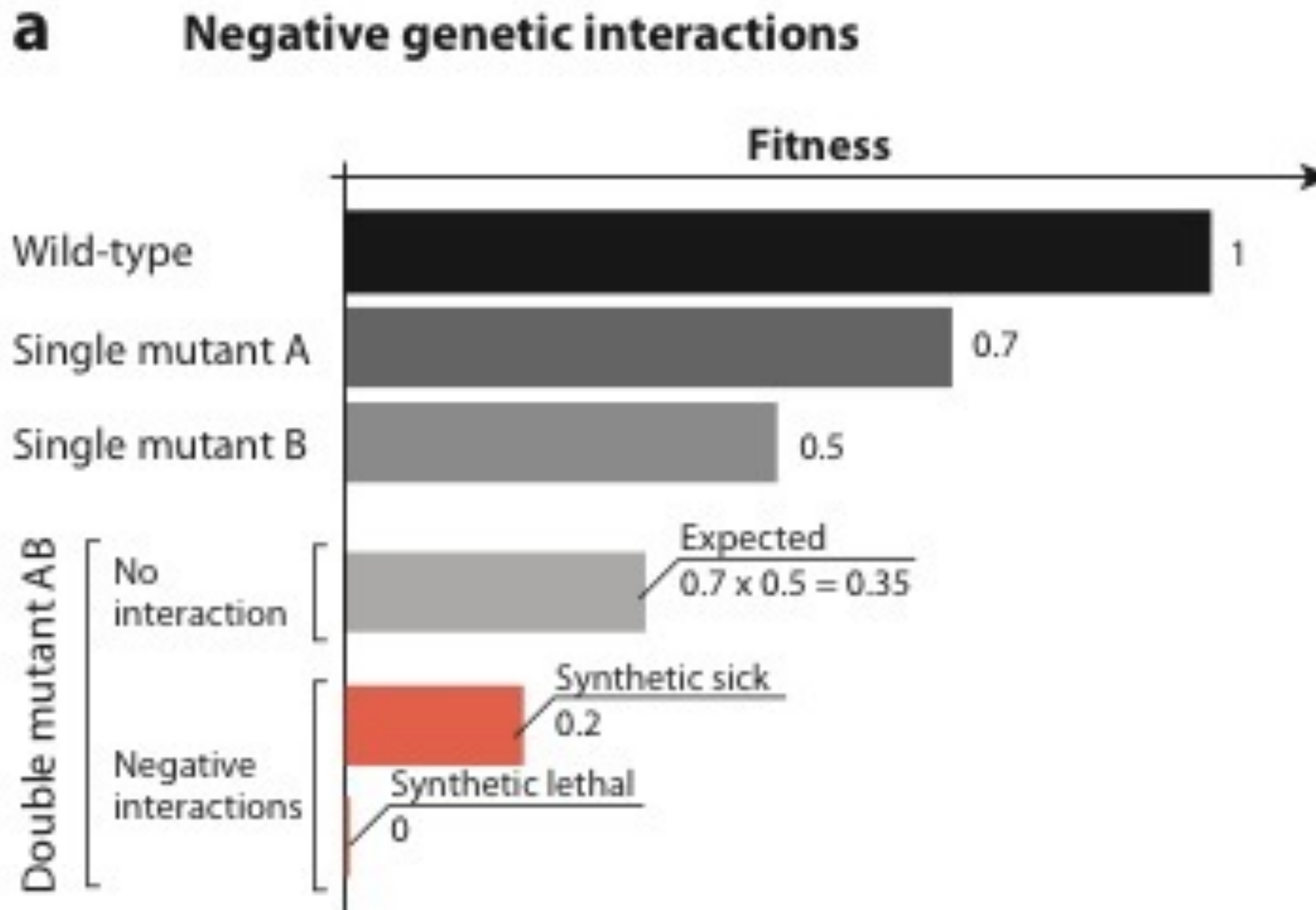
Ujęcie ilościowe - multiplikatywne



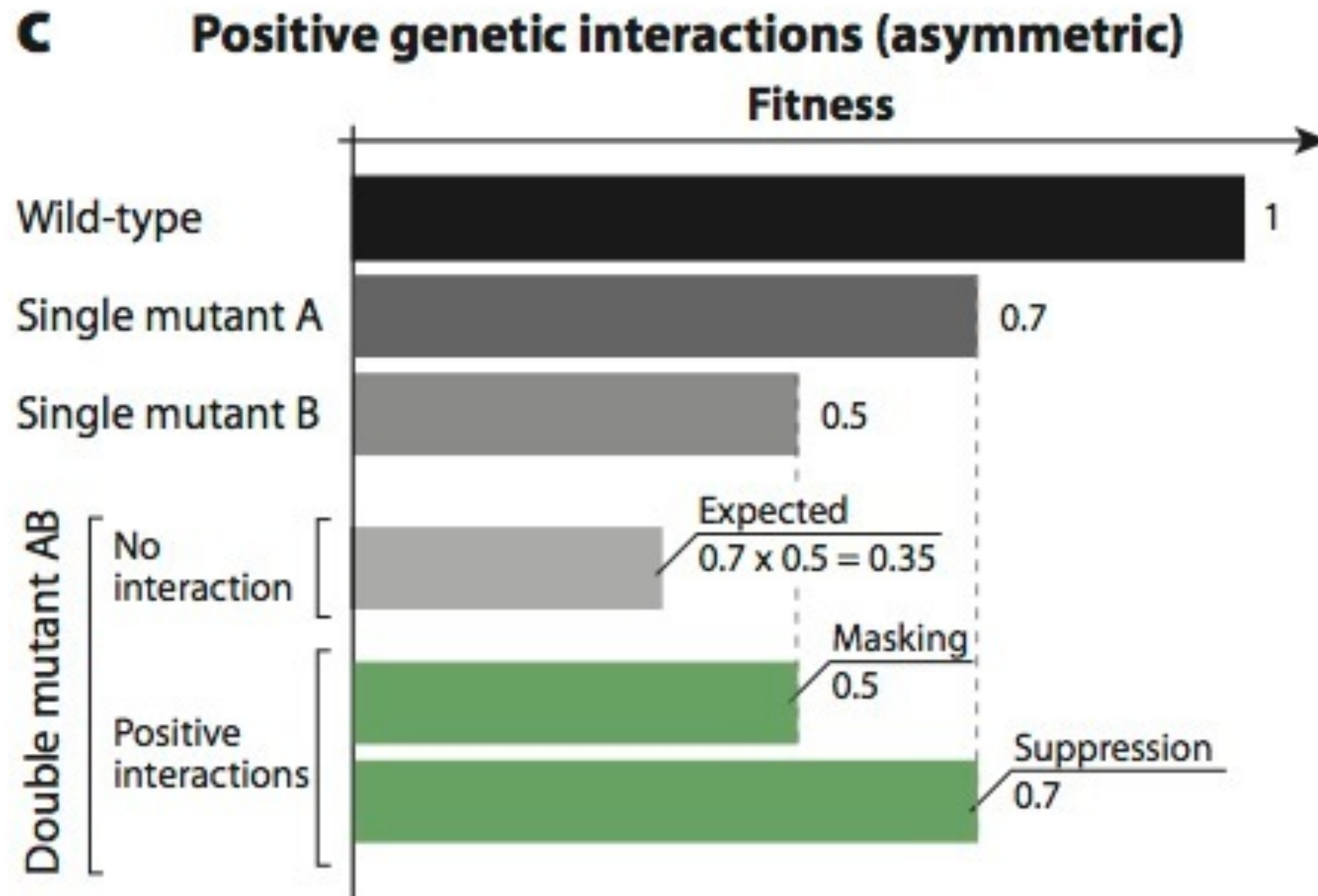
Dixon et al. 2009, Annu Rev Genet 43:601-25

U mikroorganizmów typową miarą dostosowania (fenotypu) jest tempo podziałów. Przy braku interakcji oczekiwane tempo podziałów podwójnego mutantu to **iloczyn** wartości mutantów pojedynczych.

Ujęcie ilościowe - interakcje syntetyczne



Ujęcie ilościowe – interakcje łagodzące



Miary dostosowania

- Najczęściej stosowaną miarą jest tempo podziałów
- Inne miary:
 - efektywność metaboliczna: przyrost biomasy przy stałym dopływie substancji pokarmowych
 - przeżywalność w warunkach stresowych (np. w fazie stacjonarnej hodowli)

Interakcje łagodzące

- **Supresja**

- Fenotyp mutacji (a) znoszony przez mutację w innym genie (b)
 - Podwójny mutant ab ma fenotyp dziki lub bliski dzikiemu (nie cięższy, niż sam b)

- **Epistaza**

- Fenotyp mutacji (a) maskowany przez mutację w innym genie (b)
 - Podwójny mutant ab ma fenotyp taki sam, jak mutacja b (**epistatyczna**) – obecność mutacji b narzuca fenotyp niezależnie od allelu genu a (**hipostatycznego**) i maskuje allele genu a
 - epistaza symetryczna – pojedyncze mutanty a i b mają taki sam fenotyp, jak podwójny ab

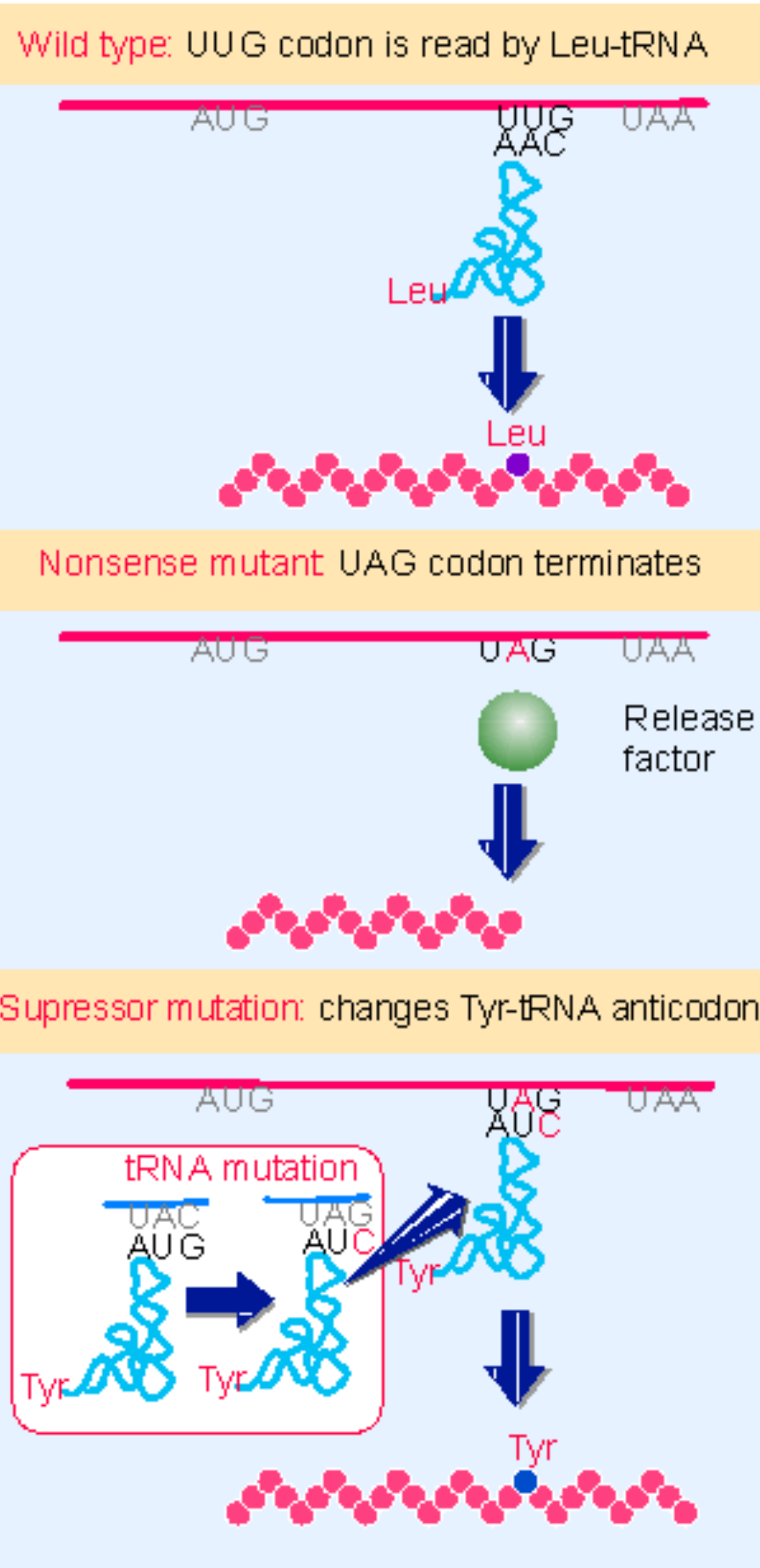
Supresja

- Fenotyp mutacji (a) znoszony przez mutację w innym genie (b)
- Różne grupy mechanizmów
 - Informacyjne
 - np. translacyjna supresja mutacji nonsens
 - Ilościowe
 - Interakcyjne (“zamka i klucza”)
 - Zmieniające ten sam szlak
 - Zmieniające inny szlak
 - obejście
 - zmiana środowiska komórki
 - obniżenie/podwyższenie aktywności szlaku antagonistycznego

Supresja informacyjna

- Supresory związane z przekazywaniem informacji genetycznej (*informational suppressors*)
- Najbardziej znana supresja translacyjna nonsense
- Też zmiana transkrypcji, obróbki RNA, stabilizacja RNA
- Wiele supresorów informacyjnych może działać na mutacje w różnych genach (np. supresory nonsense)
- Przydatne w badaniu ekspresji genu, ale nie w badaniu funkcji konkretnych genów

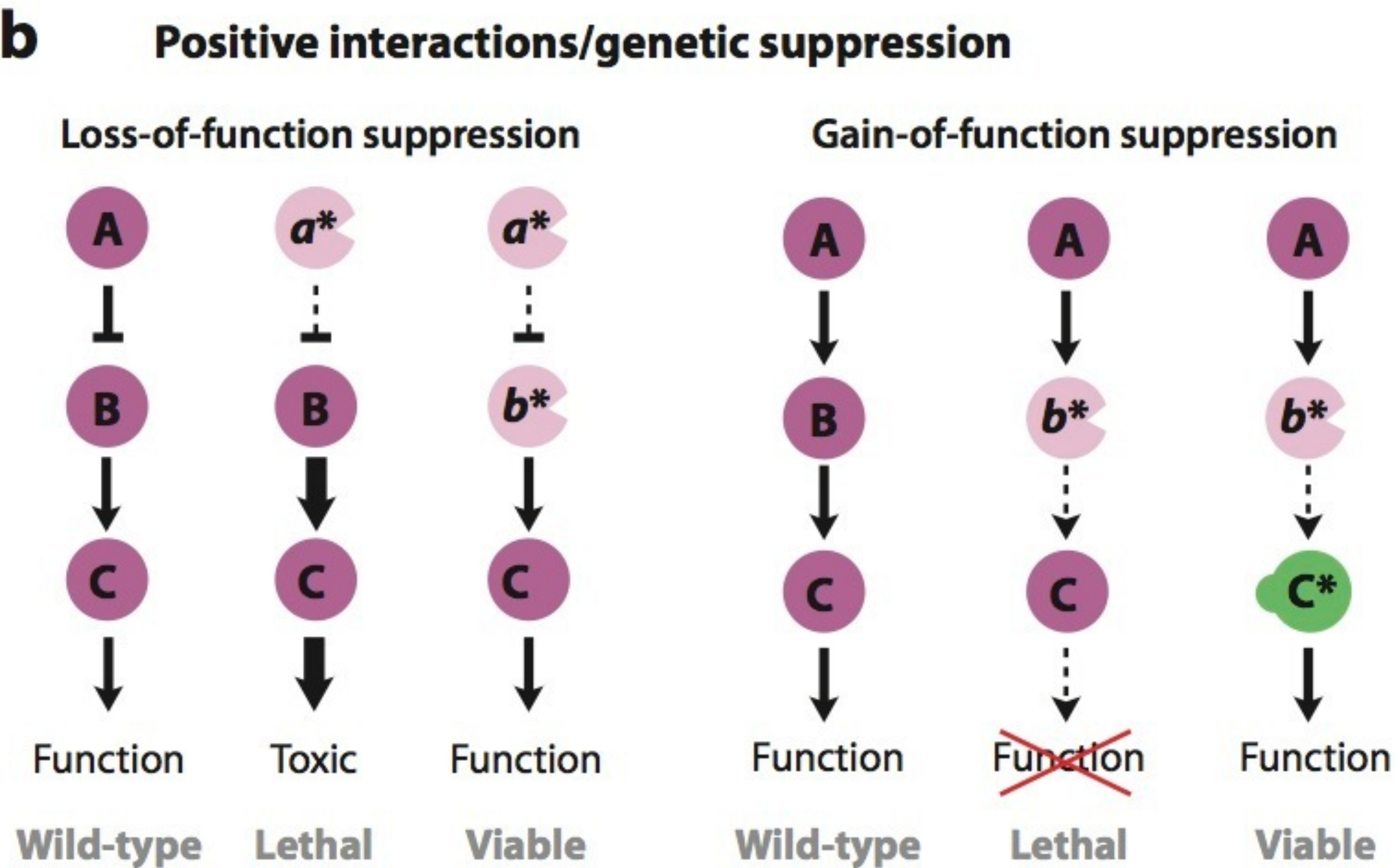
Supresja nonsense



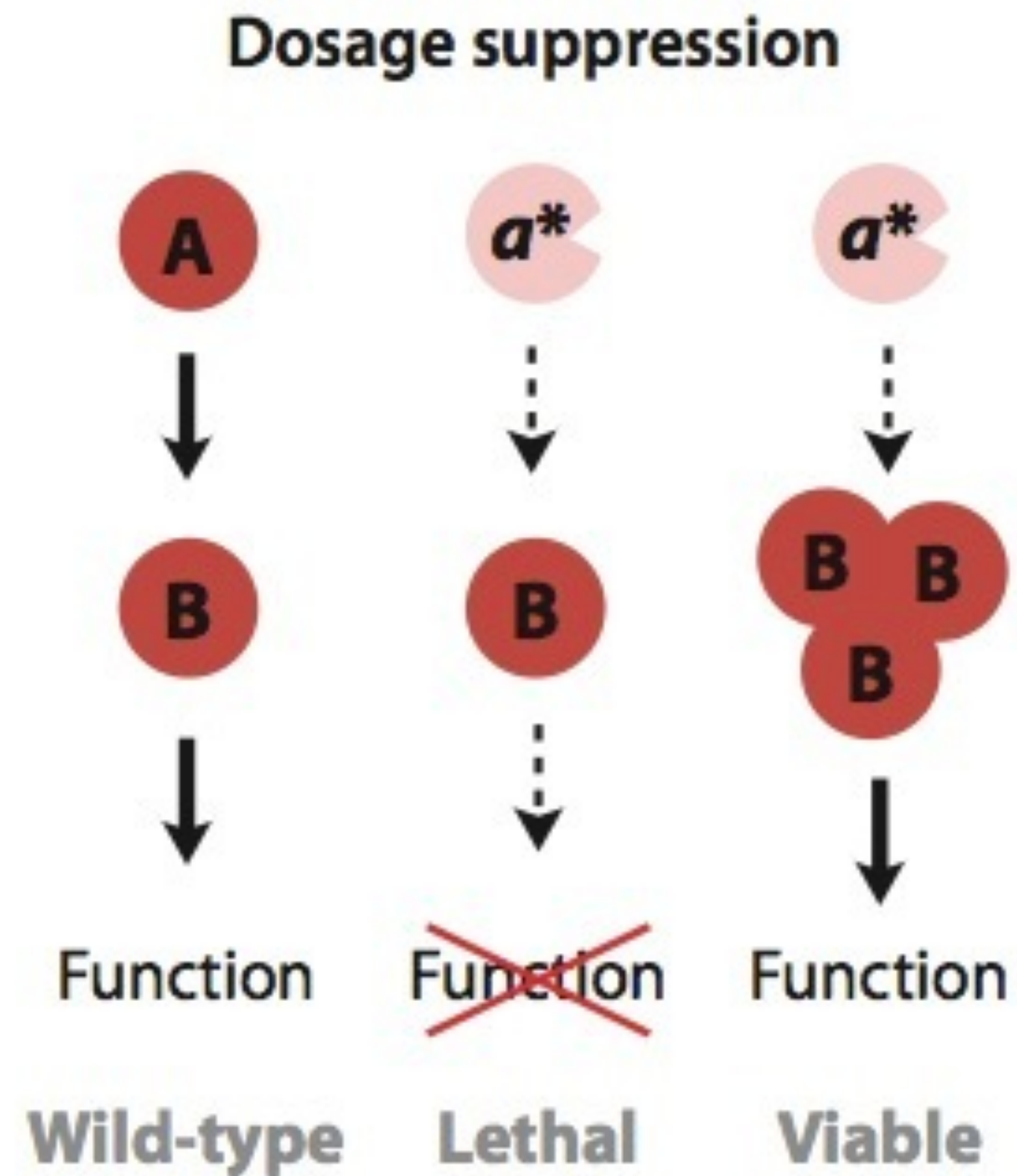
Locus	tRNA	Wild Type	Suppressor
		Codon/Anti	Anti/Codon
supD (su1) Ser	UCG	CGA	CUA UAG
supE (su2) Gln	CAG	CUG	CUA UAG
supF (su3) Tyr	UAC	GUA	CUA UAG
supC (su4) Tyr	UAC	GUA	UUA UAG
supG (su5) Lys	AAG	UUU	UUA UAG
supU (su7) Trp	UGG	CCA	UCA UGA

Zmodyfikowane supresorowe tRNA mogą być stosowane do syntezy białek z nietypowymi aminokwasami

Supresja przez zmianę szlaku



Supresja ilościowa

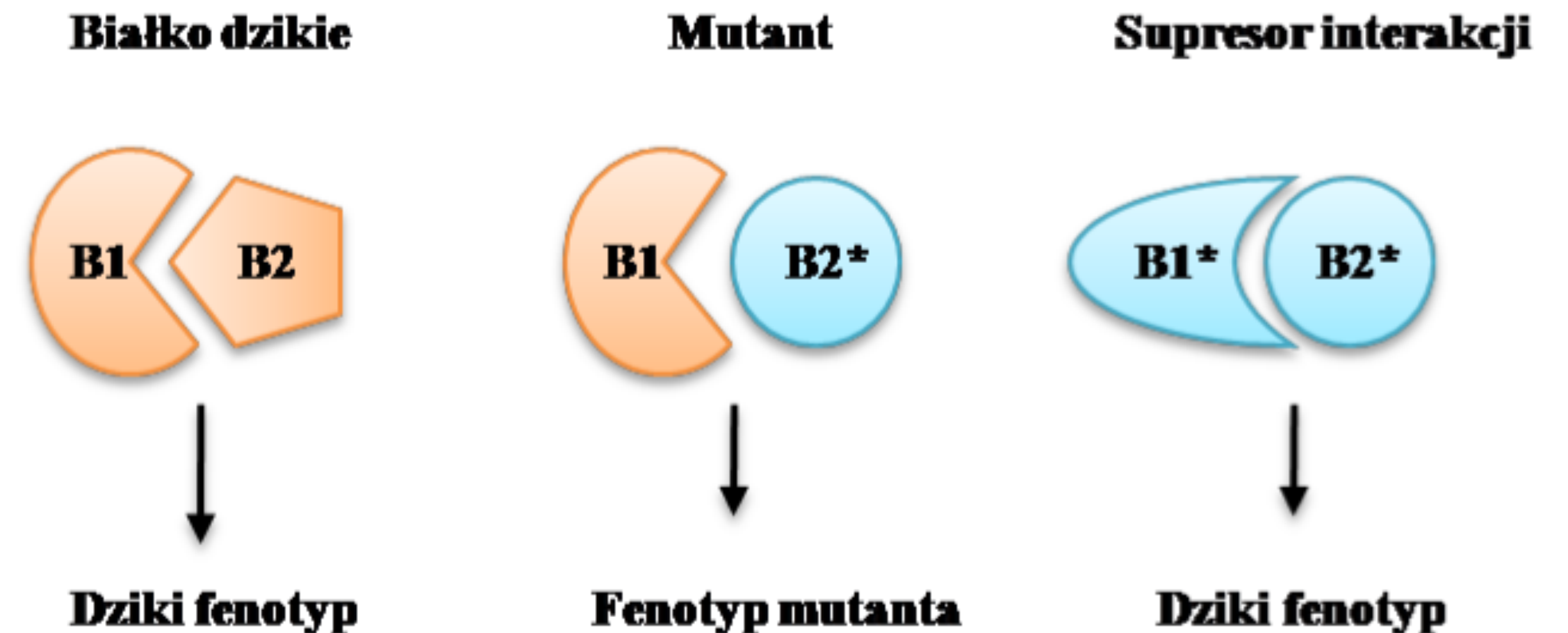


Supresja ilościowa

- Mutacja regulatorowa zwiększa ekspresję genu, kompensując efekt mutacji hipomorficznej, albo
- Zwiększenie ilości produktu innego genu kompensuje brak (lub obniżoną aktywność) produktu genu
- Różne mechanizmy
 - Aktywacja ekspresji (mutacje elementów regulatorowych)
 - Duplikacja genu
 - Supresja plazmidami wielokopiovymi
- Często niezależna od konkretnego allelu

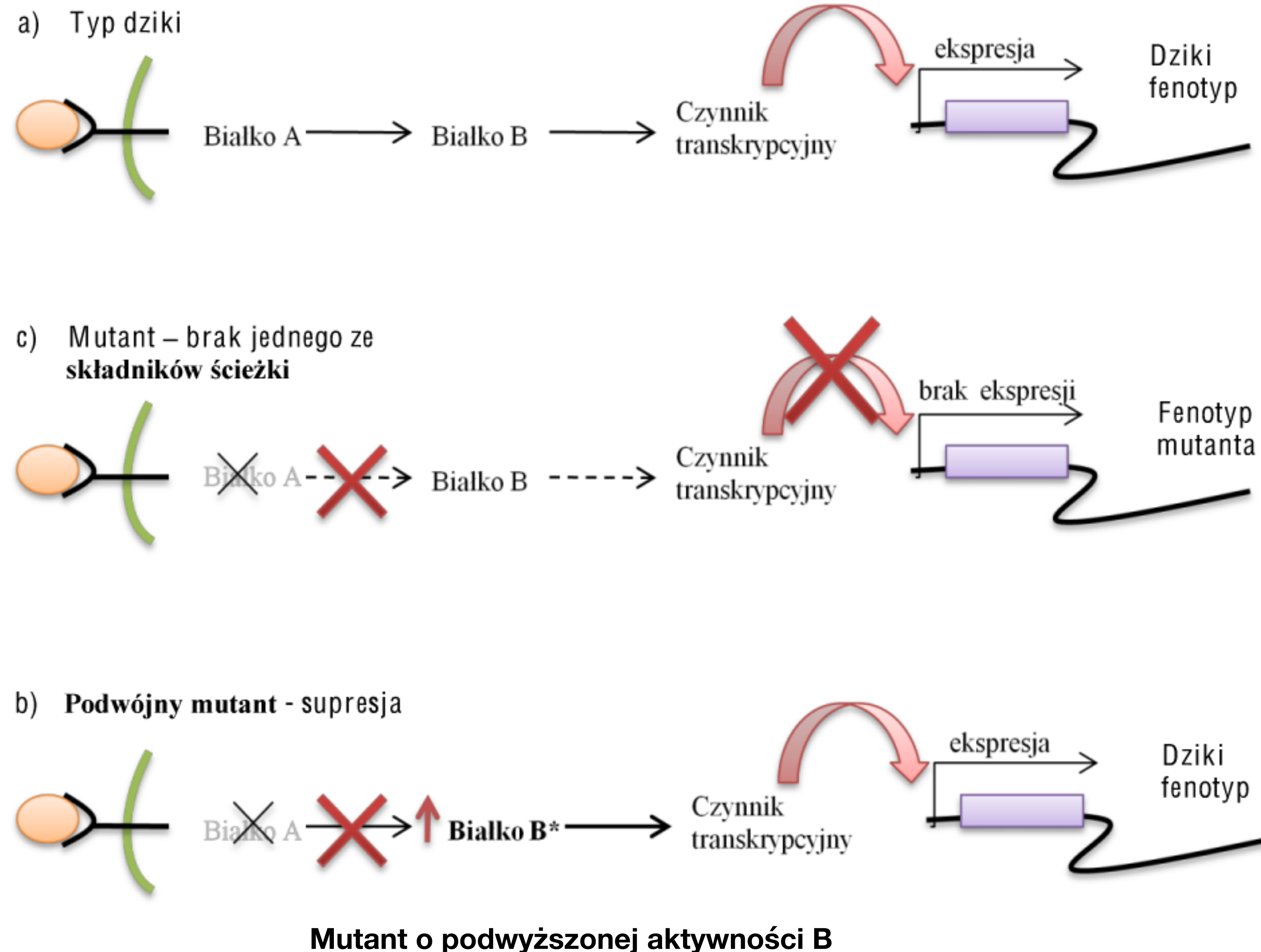
Supresja przez interakcję

- Mechanizm “zamka i klucza” – mutacja supresorowa zmienia miejsca interakcji tak, by “pasowały” do zmutowanego białka
- Silnie specyficzna wobec allelu
- Rzadko spotykana
- Uogólniona zmiana (np. wzmocnienie) interakcji
- Mutacja supresorowa ogólnie wzmacnia siłę interakcji tak, że toleruje osłabienie wywołane mutacjami w drugim białku



Supresja w obrębie tego samego szlaku

- Jeżeli mutacja jest nullomorfem, to supresja możliwa tylko przez mutację genu kodującego białko leżące **poniżej** w szlaku.
- Dla hipomorfów możliwa też supresja w elemencie leżącym powyżej (silniejszy sygnał powyżej kompensuje defekt).



Supresja w innym szlaku

- Obejście (bypass)
- Zmiana środowiska komórkowego
- Przywrócenie równowagi

Supresja w innym szlaku

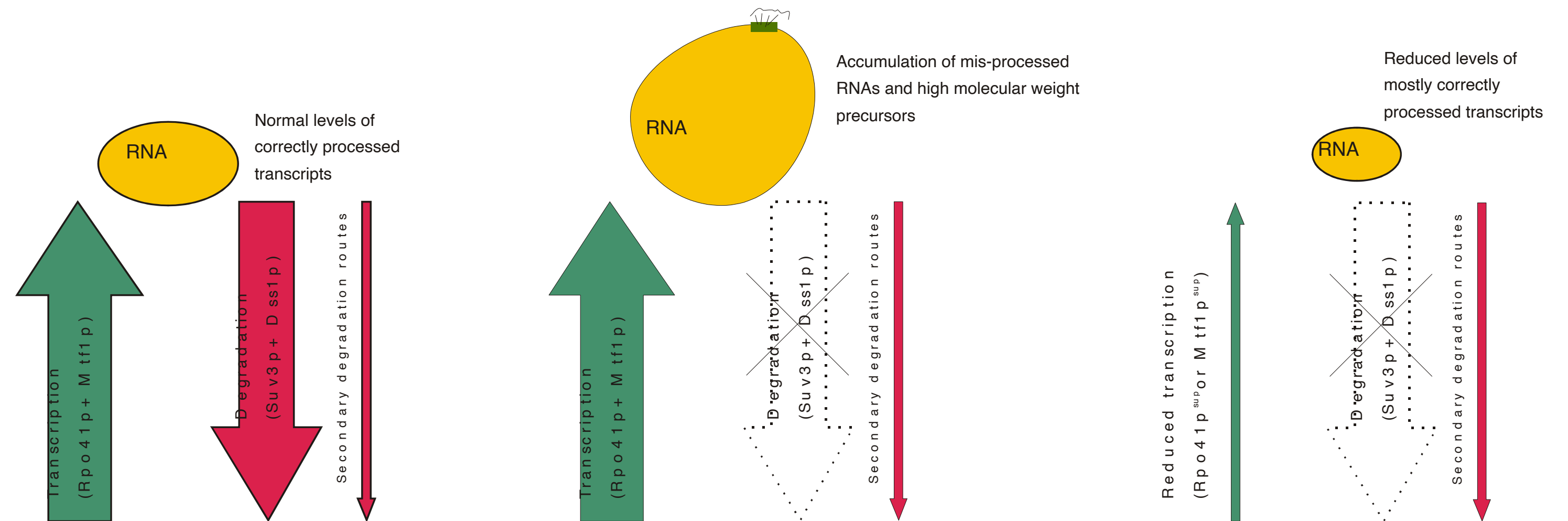
- Obejście (*bypass*)
 - Np. u *E. coli* mutanty permeazy maltozowej suprymowane przez mutacje genu permeazy laktozowej – zmutowane białko nabiera zdolności transportu maltozy
 - Mutacje odblokowujące (np. przez inaktywację represora) alternatywną drogę

Supresja w innym szlaku

- Zmiana środowiska komórkowego
 - Np. defekty genów zaangażowanych w wycinanie intronów w mitochondriach drożdży suprymowane przez mutacje w genach kodujących mitochondrialne transportery jonów Mg^{2+}
 - Mg^{2+} to kofaktor w reakcji składania RNA (splicingu), wzrost stężenia kompensuje defekty czynników wspomagających reakcję

Supresja w innym szlaku

- Przywrócenie równowagi
- np.: mutacje osłabiające transkrypcję suprymują defekty szlaku degradacji RNA



Molecular Biology of the Cell
Vol. 17, 1184–1193, March 2006

Balance between Transcription and RNA Degradation Is Vital for *Saccharomyces cerevisiae* Mitochondria: Reduced Transcription Rescues the Phenotype of Deficient RNA Degradation

Agata T. Rogowska,^{*,†} Olga Puchta,^{*} Anna M. Czarnecka,^{*} Aneta Kaniak,[†] Piotr P. Stepień,^{*,†} and Paweł Golik^{*,†}

Interakcje łagodzące

- **Supresja**

- Fenotyp mutacji (a) znoszony przez mutację w innym genie (b)
 - Podwójny mutant ab ma fenotyp dziki lub bliski dzikiemu (nie cięższy, niż sam b)

- **Epistaza**

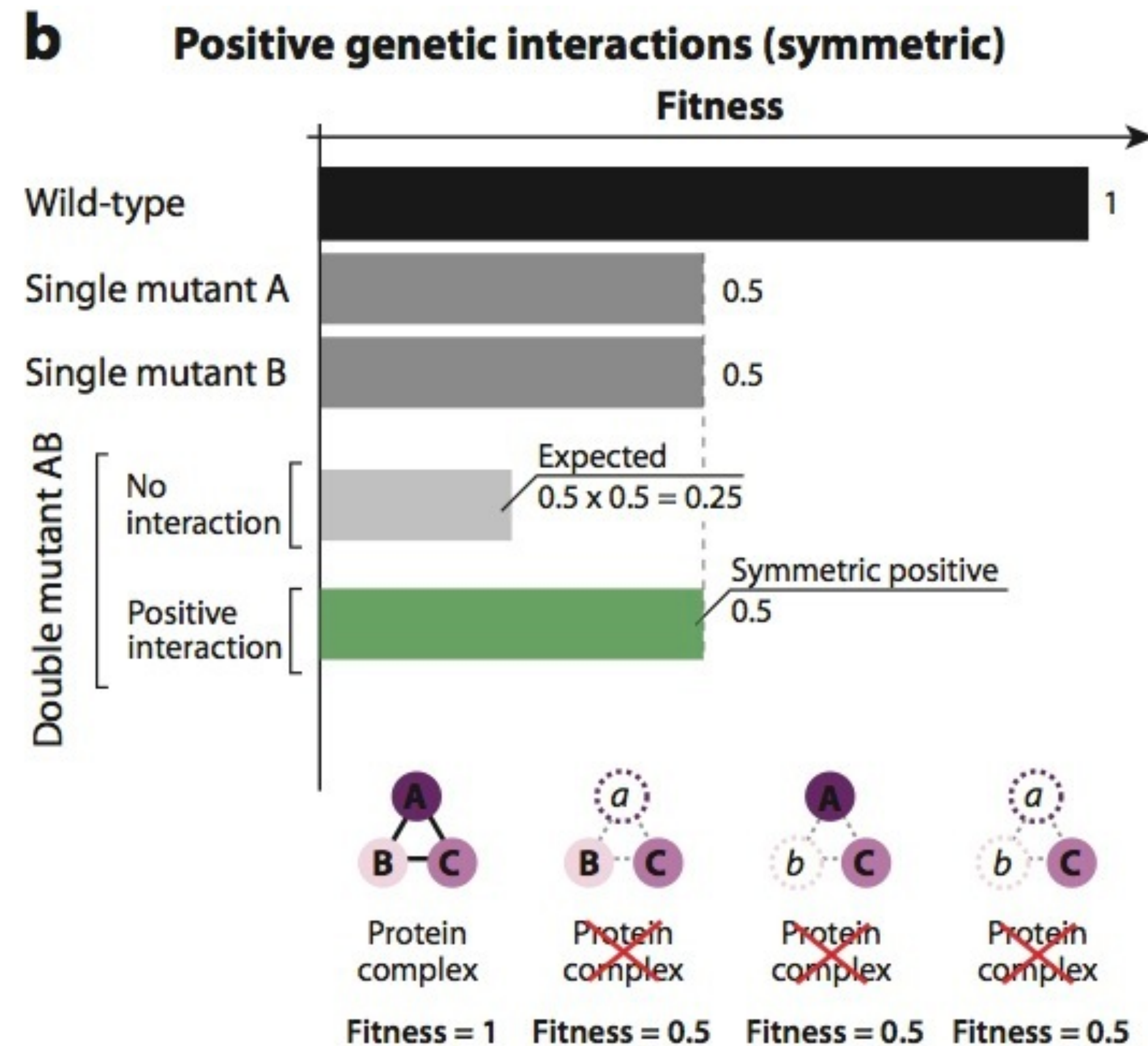
- Fenotyp mutacji (a) maskowany przez mutację w innym genie (b)
 - Podwójny mutant ab ma fenotyp taki sam, jak mutacja b (**epistatyczna**) – obecność mutacji b narzuca fenotyp niezależnie od allelu genu a (**hipostatycznego**) i maskuje allele genu a
 - epistaza symetryczna – pojedyncze mutanty a i b mają taki sam fenotyp, jak podwójny ab

Epistaza (sensu stricte)

- Mutacje w jednym genie (epistatyczne) maskują fenotyp alleli innego genu (hipostatycznego)
- Z reguły wskazuje na funkcję w tym samym szlaku lub kompleksie,
 - może posłużyć do ustalenia kolejności etapów
- Zauważona jako czynnik zmieniający typowy rozkład 9:3:3:1 w krzyżówkach dwugenowych

Epistaza symetryczna

Podwójny mutant nieodróżnialny od pojedynczych



Epistaza

- *D. melanogaster* – mutanty barwy oka
- Podwójny mutant *white*, *vermillion* ma oczy białe, nieodróżnialne od pojedynczego mutantu *white*
- Mutacje *white* epistatyczne względem *vermillion* (i wielu innych mutacji barwy oka)

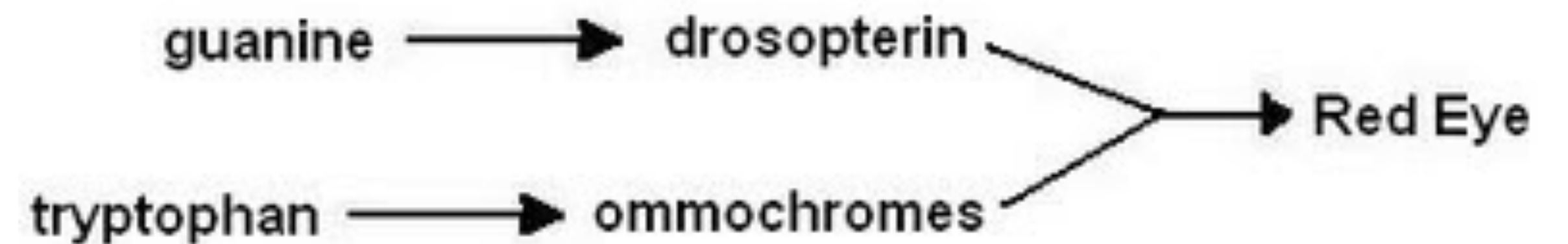
wt white vermillion



Epistaza

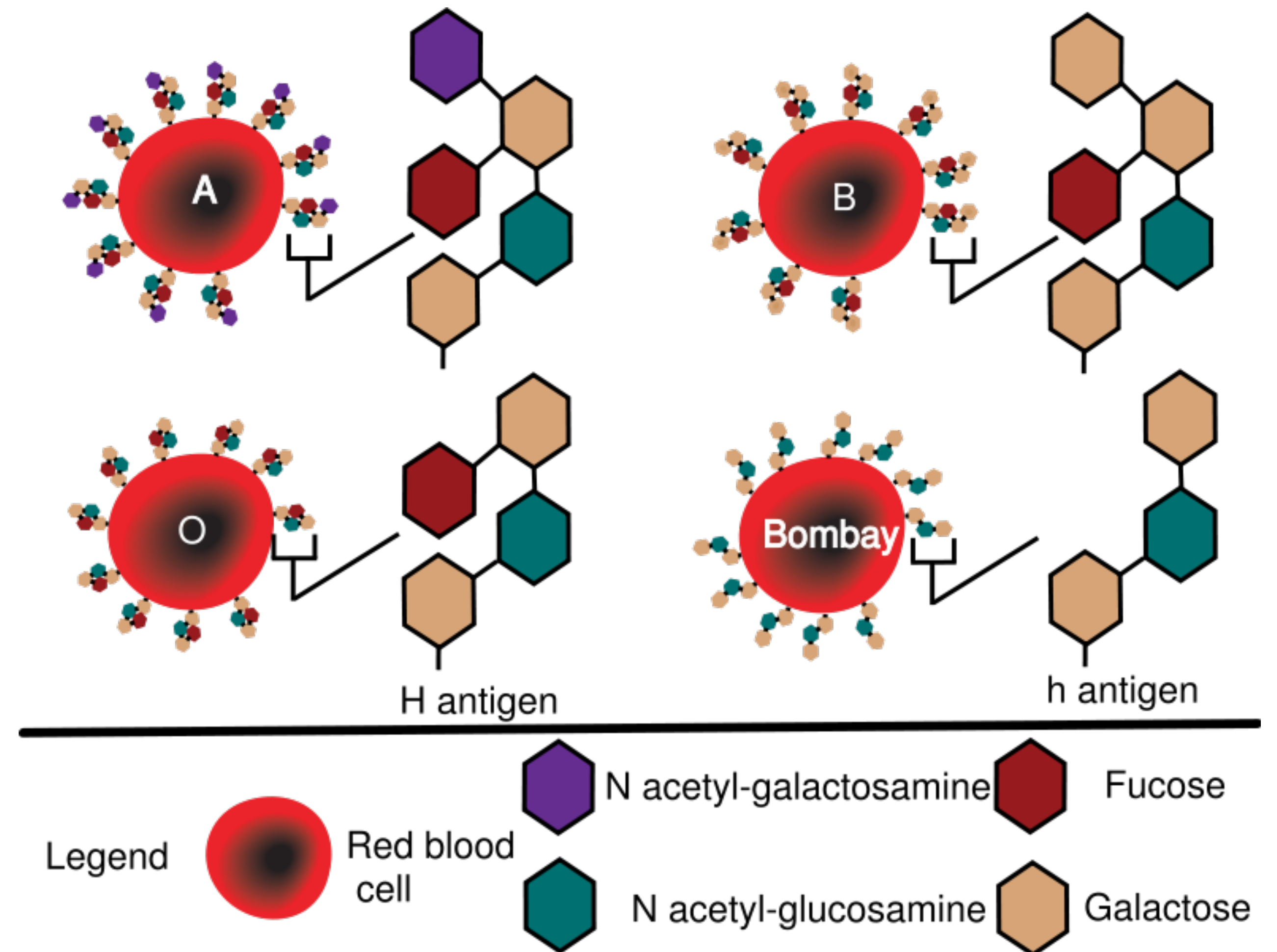
- Drozopteryna – jasnoczerwona, ommochromy – brunatne
- Defekty szlaku drozopteryny – oczy ciemnobrązowe
- Defekty szlaku ommochromów – oczy jaskrawoczerwone (np. *vermillion*)
- Produkt genu *white* – transport prekursorów barwników (guaniny i tryptofanu) do komórek zawiązka oka w zarodku

wt white vermillion



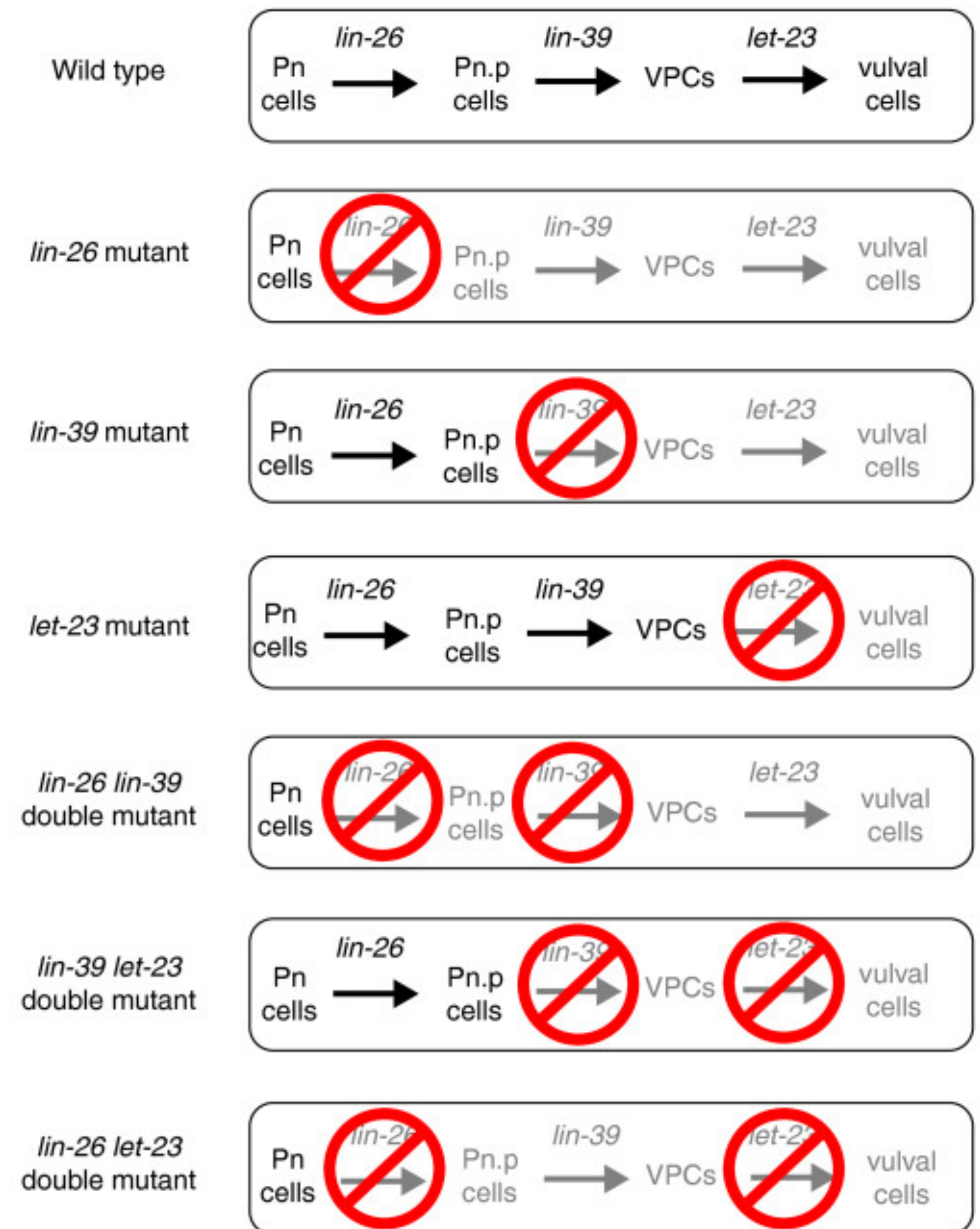
Grupa krwi Bombay

- Rzadki recesywny allel h genu innego niż I
- Homozygoty hh nie wytwarzają antygeny H, który jest prekursorem antygenów A i B
- Homozygoty hh w testach dają grupę 0, niezależnie od genotypu I^A lub I^B
- Uniwersalny donor, biorca tylko od innej osoby hh
- Ok. 4 osoby na milion (w Bombaju 1: 10 000, wyspa Reunion 1:1000)



Epistaza

- Przy regulacji pozytywnej (i np. szlakach biosyntezy) mutacja elementu leżącego wyżej w szlaku będzie epistatyczna względem mutacji poniżej
- Fenotyp podwójnego mutantu taki sam, jak mutantu w genie, którego produkt działa na wcześniejszym etapie szlaku
- Wykorzystywane do mapowania kolejności etapów w szlakach regulatorowych, rozwojowych i metabolicznych



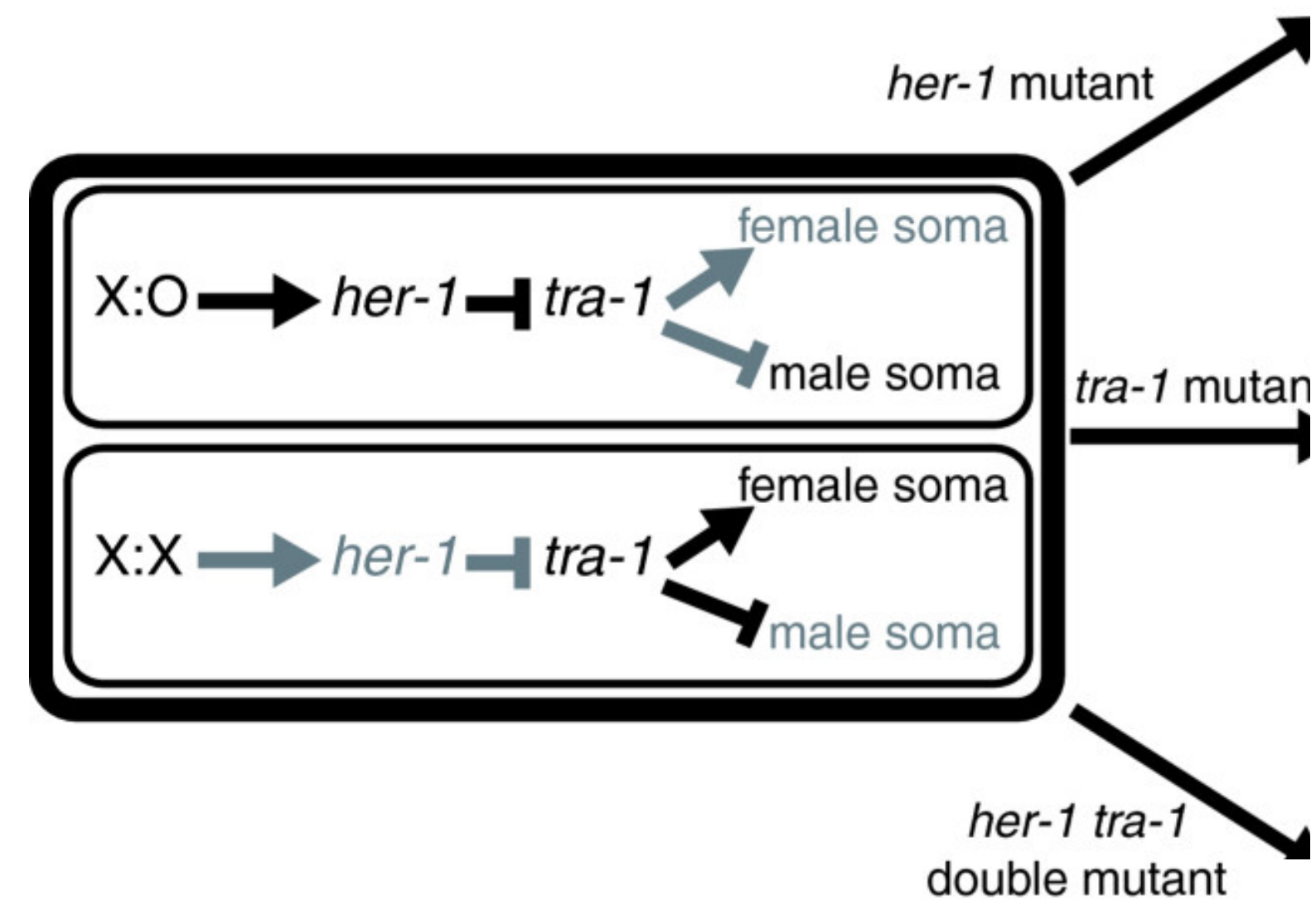
Symbole stosowane w schematach szlaków regulacyjnych

↓ Aktywacja, stymulacja

⊥ Hamowanie

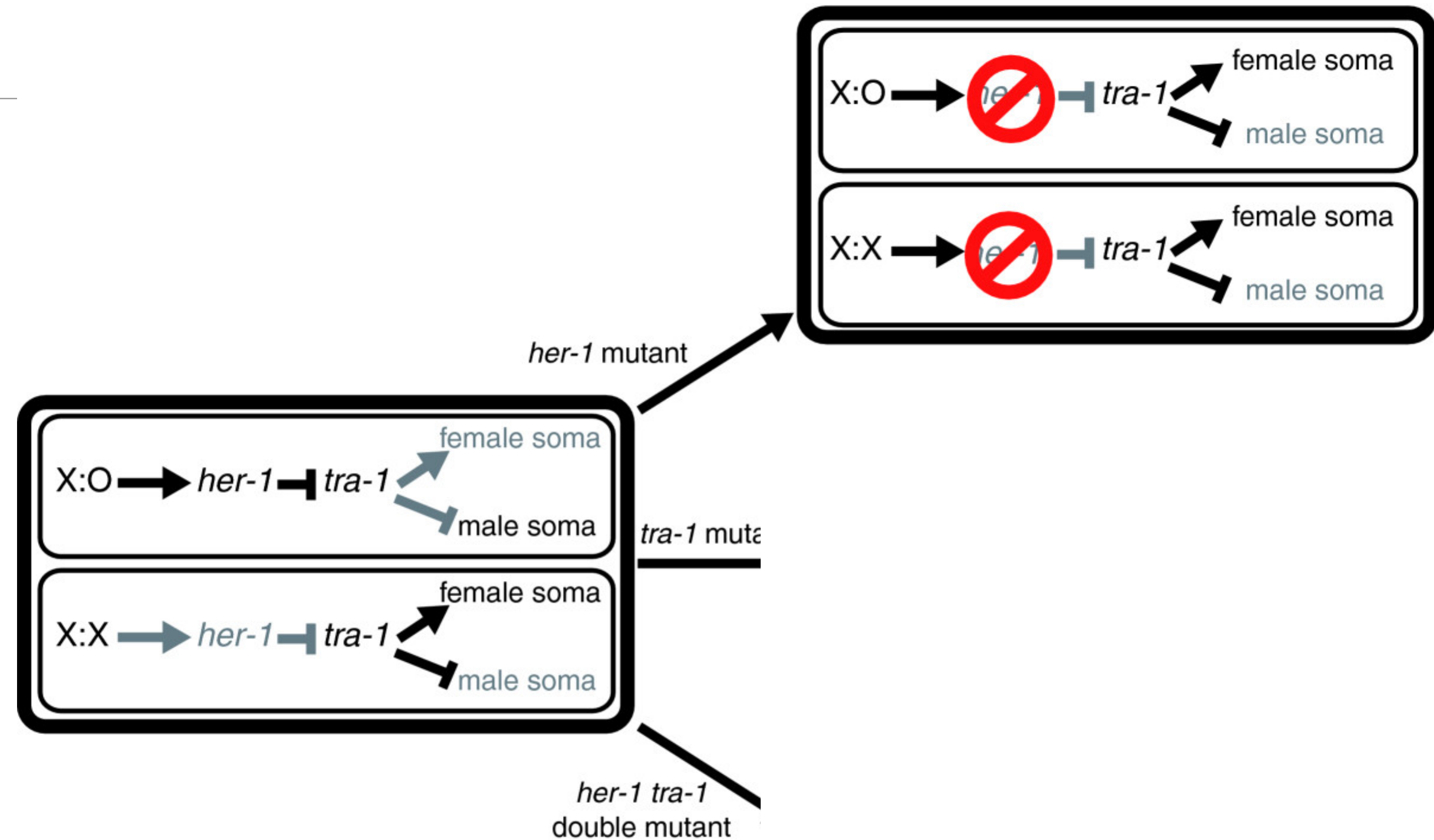
Epistaza i szlaki regulatorowe

- Obecność mutantów o przeciwnym efekcie sugeruje regulację negatywną jednego z etapów szlaku



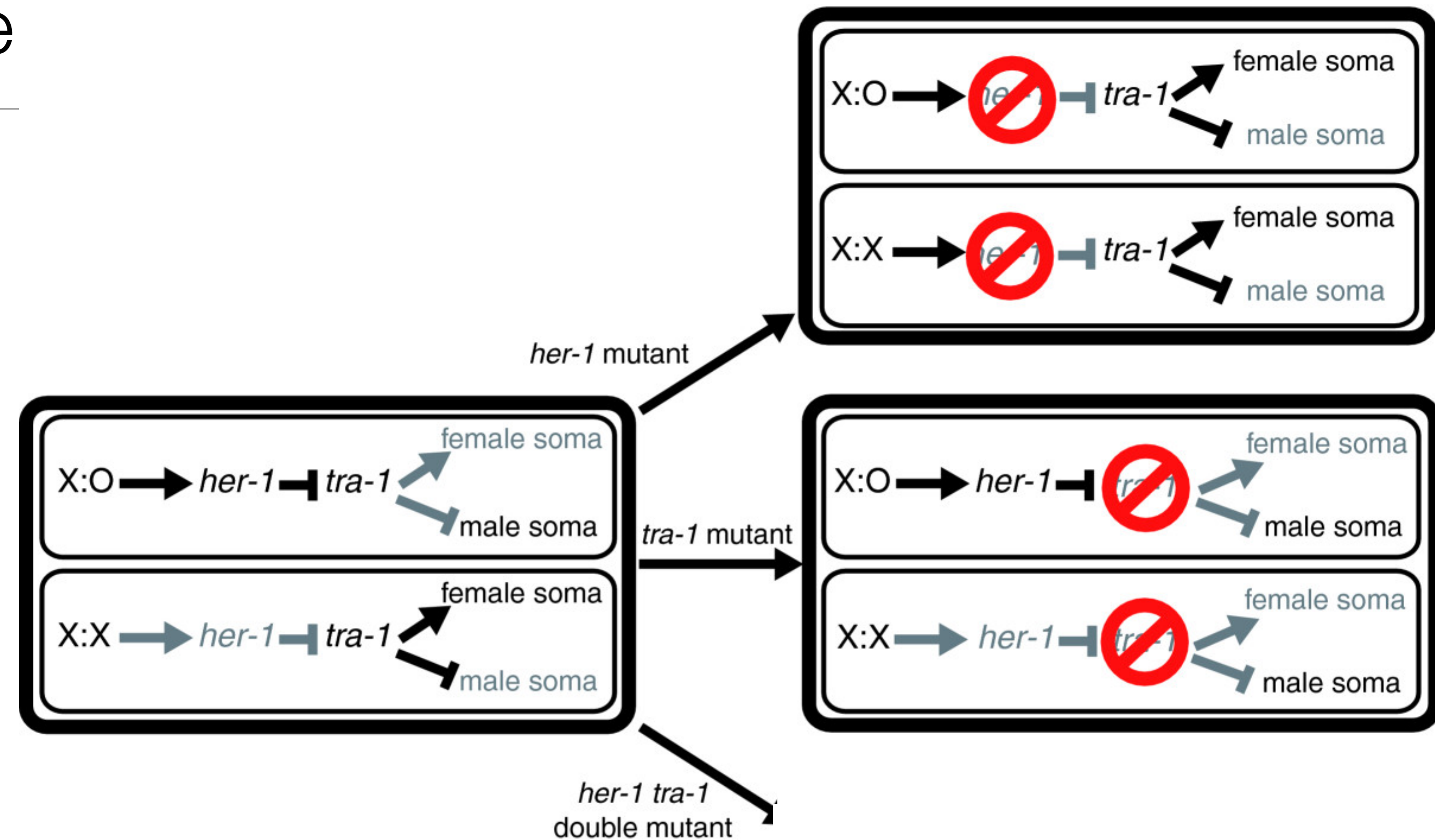
Epistaza i szlaki regulatorowe

- Obecność mutantów o przeciwnym efekcie sugeruje regulację negatywną jednego z etapów szlaku



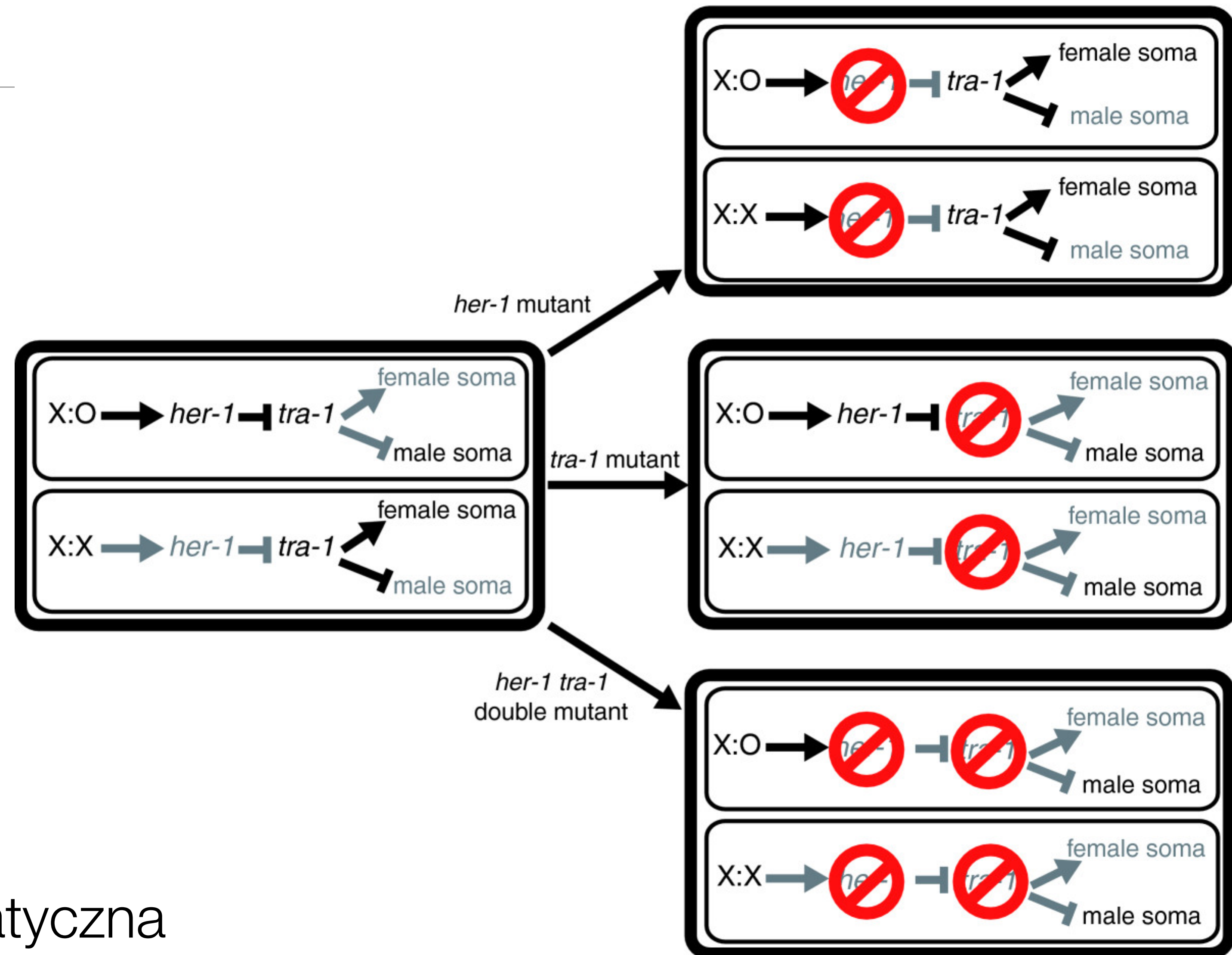
Epistaza i szlaki regulatorowe

- Obecność mutantów o przeciwnym efekcie sugeruje regulację negatywną jednego z etapów szlaku



Epistaza i szlaki regulatorowe

- Obecność mutantów o przeciwnym efekcie sugeruje regulację negatywną jednego z etapów szlaku



mutacja *tra* epistatyczna

Interakcje syntetyczne

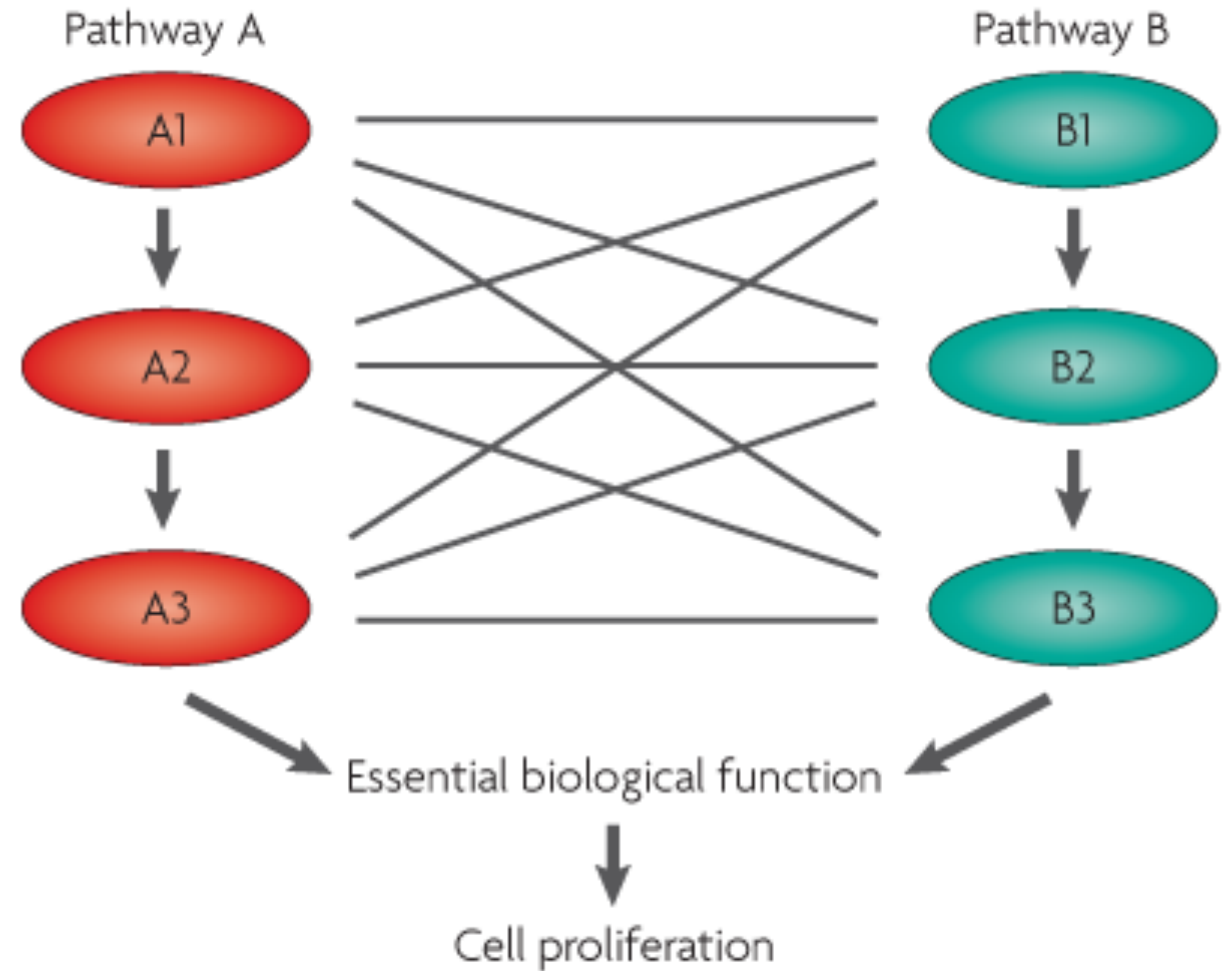
- **Syntetyczne wzmocnienie**
 - Fenotyp podwójnego mutantu silniejszy (lub nieoczekiwany) niż suma fenotypów pojedynczych mutacji
- **Syntetyczna letalność**
 - Pojedyncze mutacje nie są letalne, podwójny mutant letalny
- **Niekomplementacja niealleliczna** (SSNC – *second-site non-complementation*)
 - Dwie recesywne mutacje a i b w podwójnej heterozygocie dają fenotyp zmutowany

Syntetyczne wzmocnienie

- Nieoczekiwanie silny (synergistyczny) efekt połączenia dwóch mutacji
 - np. mutacja *a* obniża tempo wzrostu o 10%, mutacja *b* o 20%, a w podwójnym mutancie obniżenie o 90%
- Skrajny przypadek: syntetyczna letalność
- Zwykle dotyczy alleli nullomorficznych lub hipomorficznych
 - Inny wariant: SDL (*synthetic dosage lethality*)
 - nadekspresja jednego genu ujawnia silny fenotyp dopiero w kontekście mutacji innego genu
- Łatwiejsza do badania w organizmach mających wegetatywną fazę haploidalną (np. drożdże)

Syntetyczna letalność

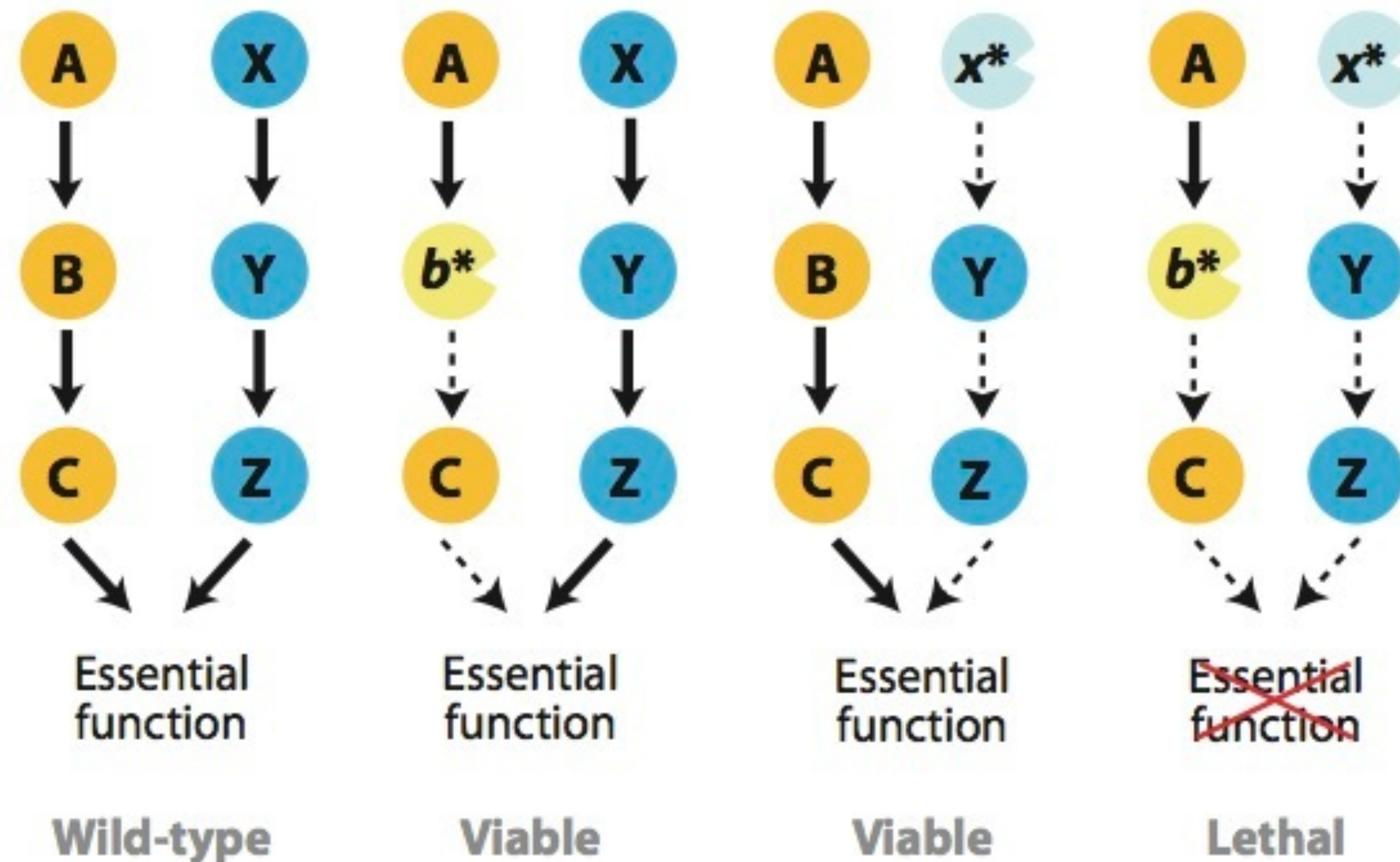
- W przypadku alleli null dotyczy szlaków działających równolegle
- Szlaki A i B wykazują redundancję, ale defekt obydwu jest letalny
- Interakcje syntetyczne wskazują na istnienie redundancji w systemach biologicznych
- Podobnie dla fenotypów nieletalnych (syntetyczne wzmocnienie)



Interakcje syntetyczne pomiędzy szlakami

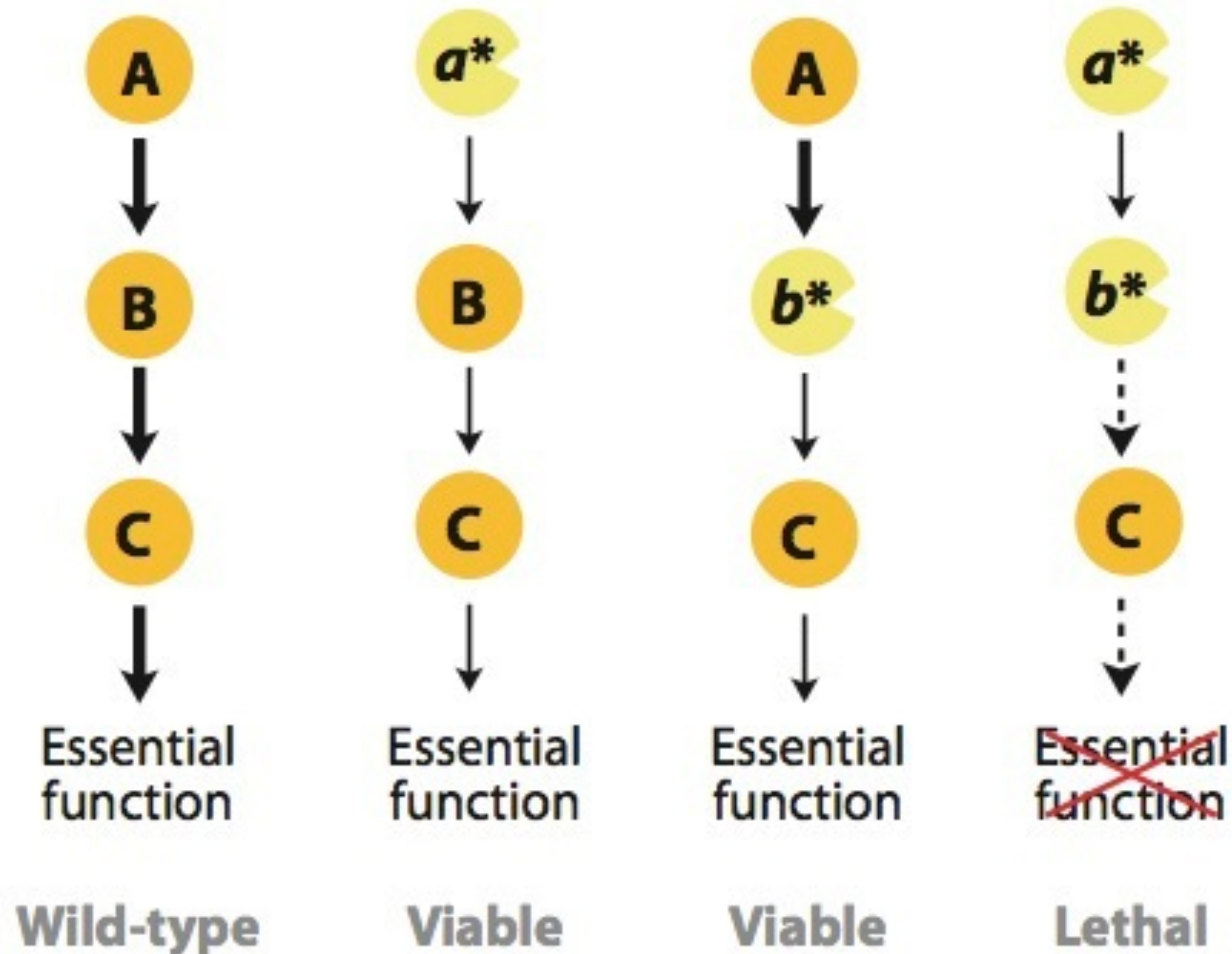
a Negative interactions

Between pathway genetic interactions (nonessential pathways)



Interakcja syntetyczna w tym samym szlaku

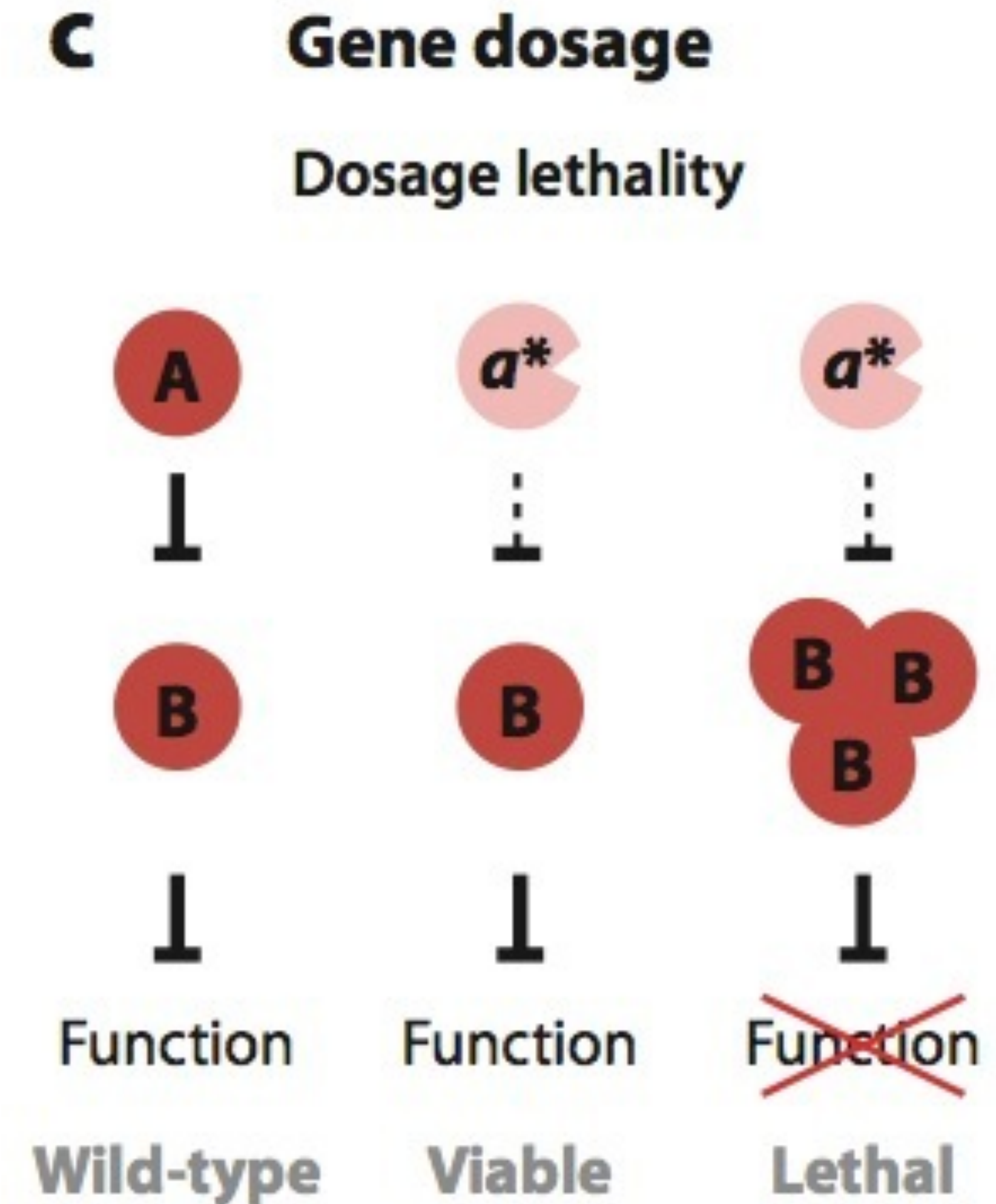
Within pathway genetic interactions (essential pathways)



W przypadku alleli **hipomorficznych** może dotyczyć elementów tego samego szlaku

Syntetyczna letalność dawki (nadekspresja)

- Syntetyczna letalność dawki (nadekspresji) – *synthetic dosage lethality*
- Nadekspresja genu B letalna tylko w kontekście mutacji genu A



Poszukiwanie interakcji

- Interakcje dające się selekcjonować pozytywnie (np. supresje) można wykrywać stosując bezpośrednią selekcję (np. po mutagenezie albo po transformacji plazmidem wysokokopiowym)
- Przy selekcji negatywnej - przeszukiwanie (*screening*)
- W niektórych organizmach modelowych (np. drożdże) możliwa jest systematyczna analiza interakcji dla **wszystkich** par genów
 - cel: stworzenie i opis kompletnej mapy interakcji - **interaktom**
- Poszukiwanie interakcji syntetycznych: np. metody SGA i dSLAM

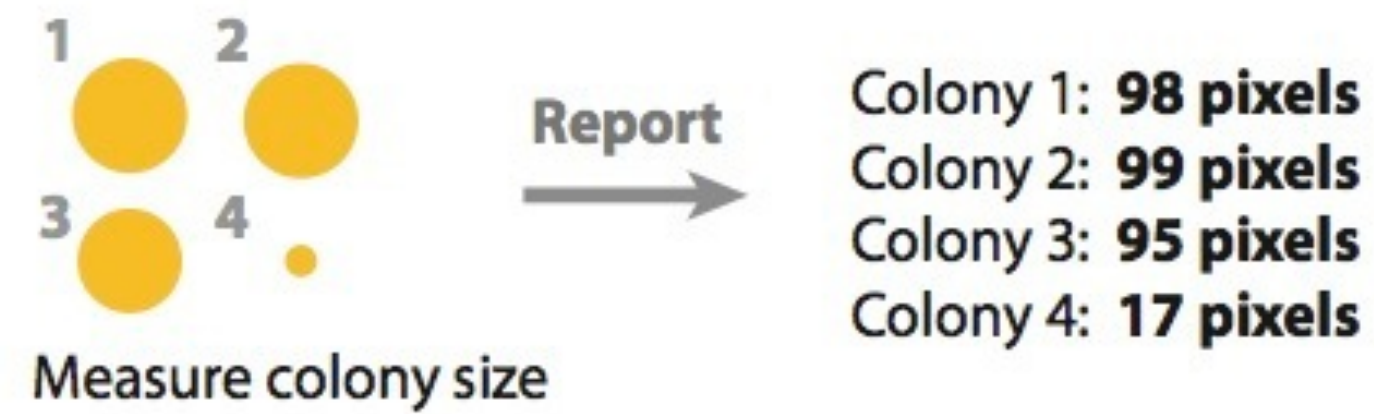
Mapowanie interakcji

Step 1: Generate double mutant

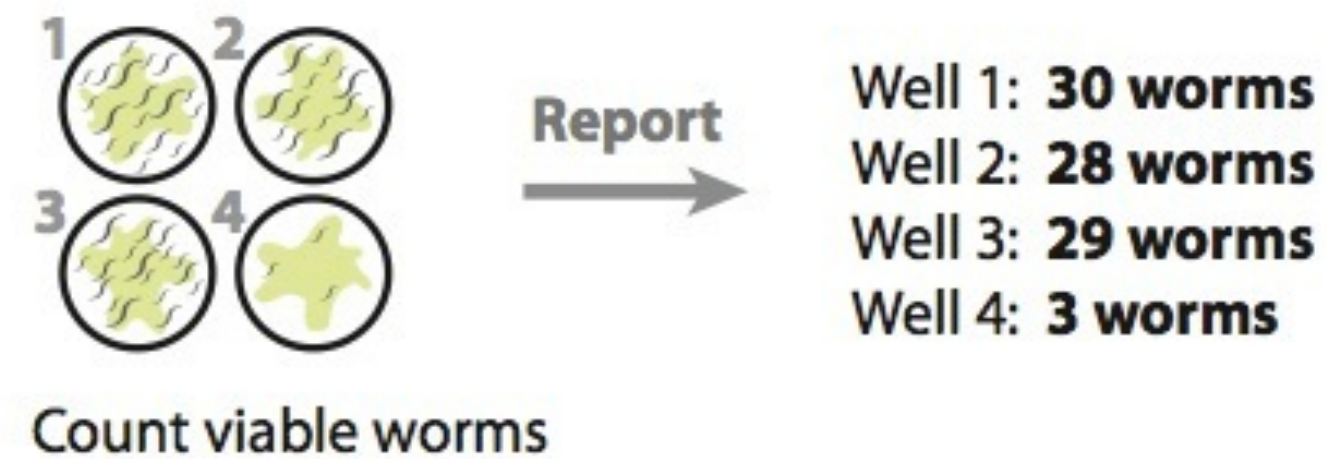
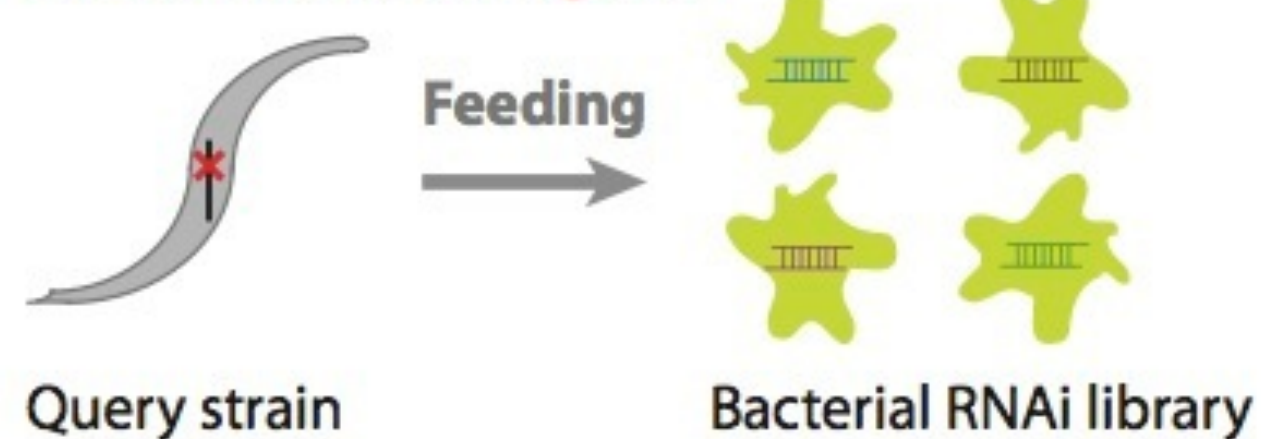
Saccharomyces cerevisiae



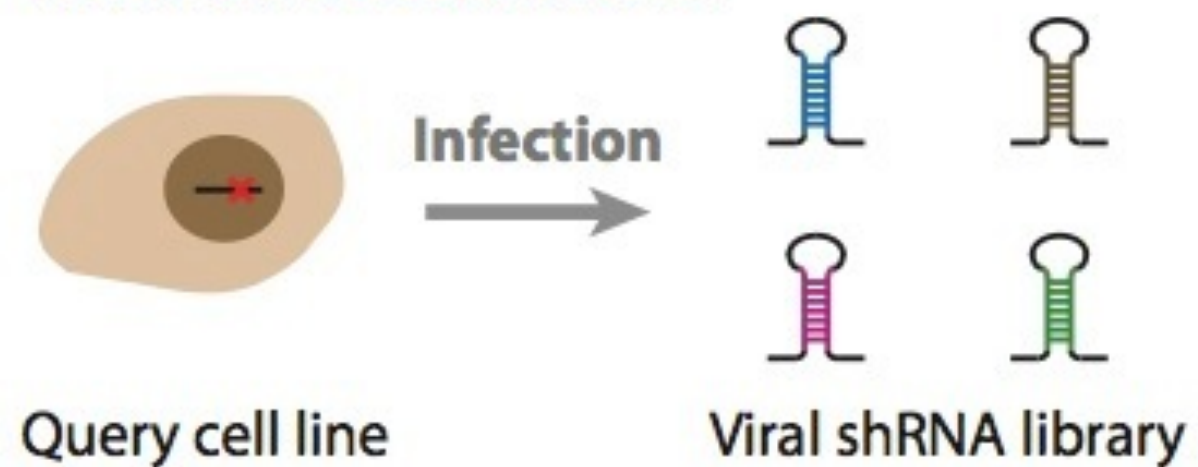
Step 2: Score phenotype and identify interactions



Caenorhabditis elegans

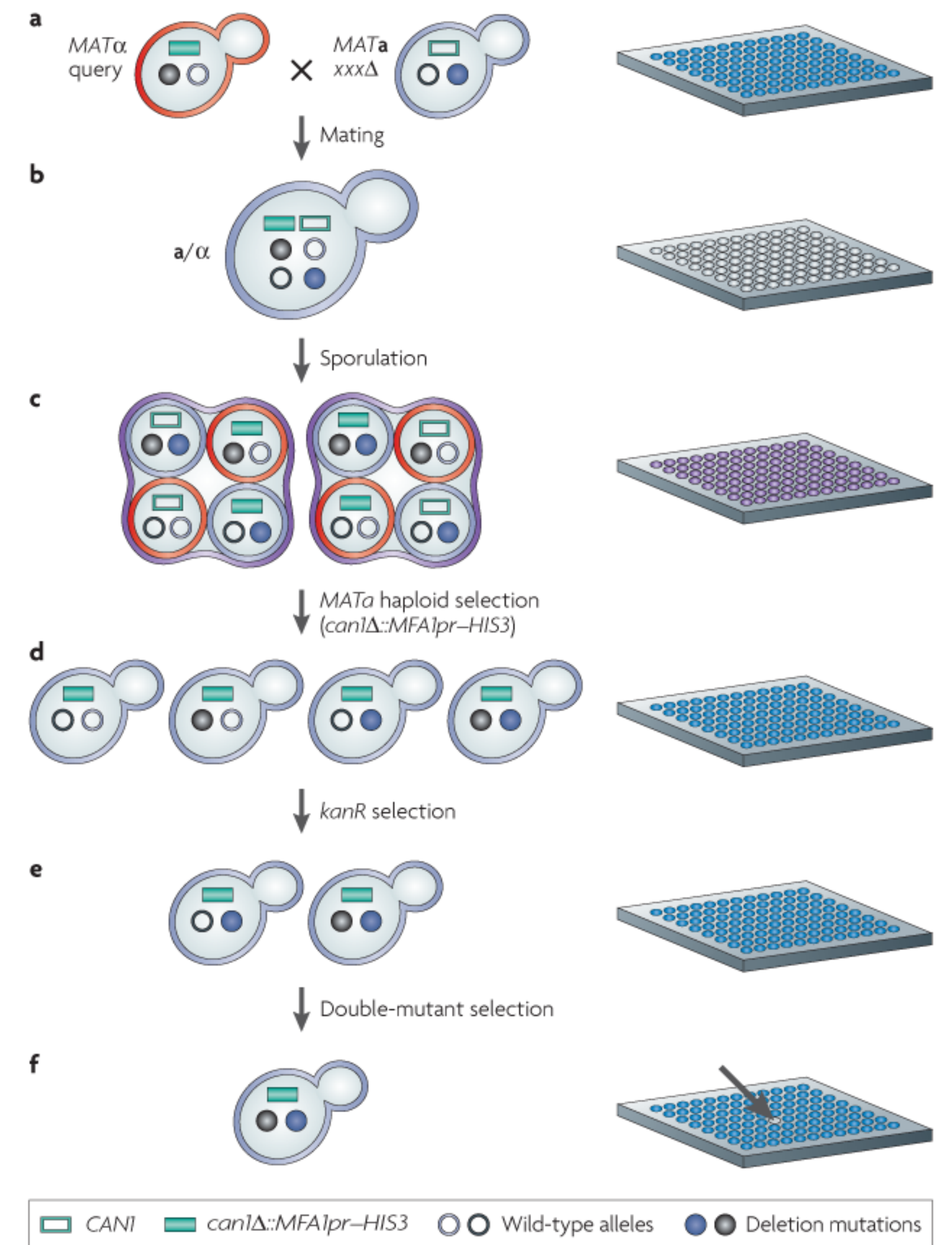
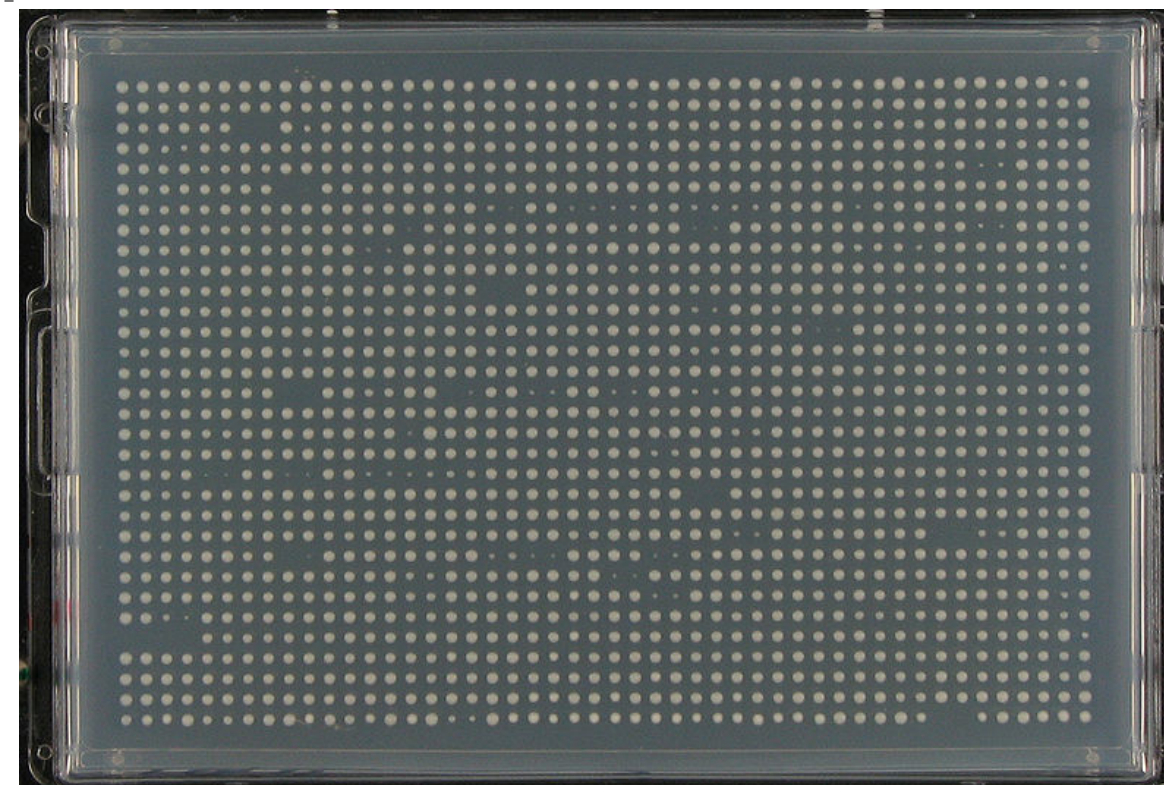
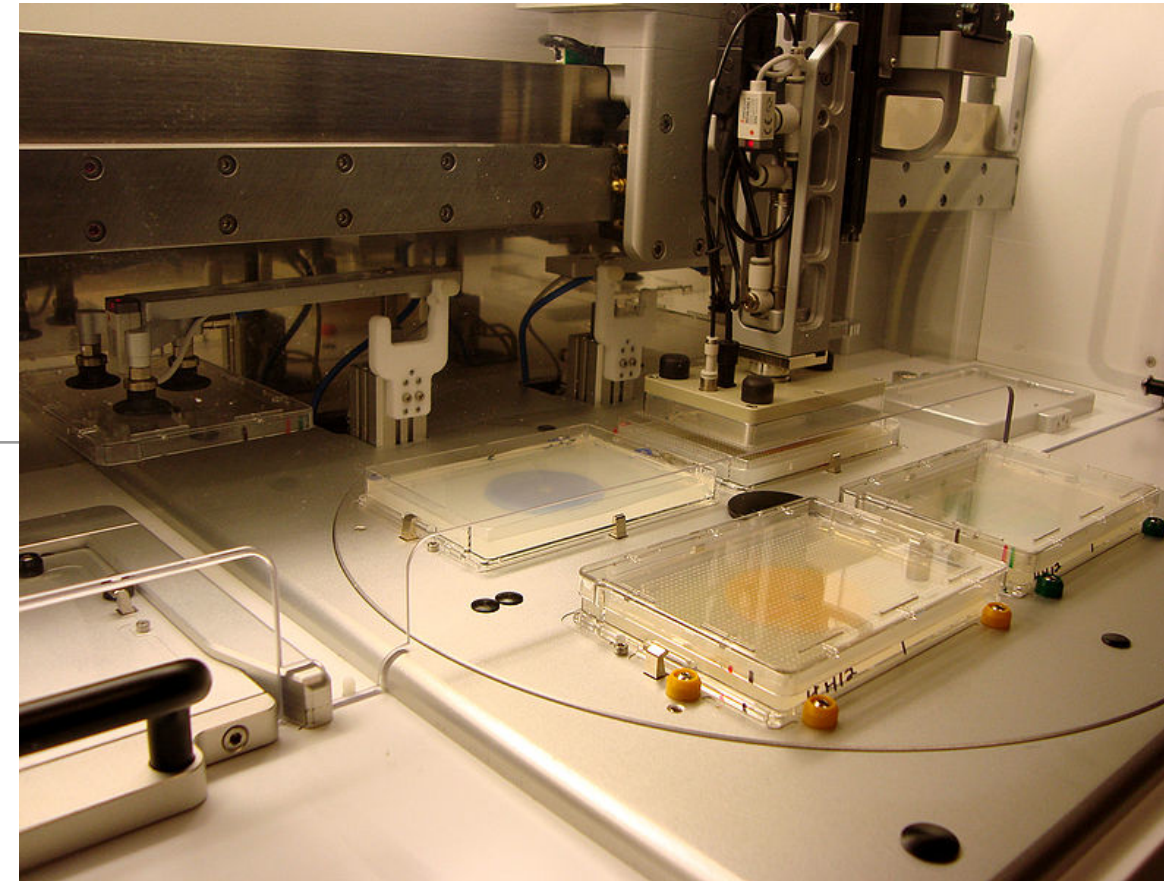


Mammalian cell culture



SGA w drożdżach *S. cerevisiae*

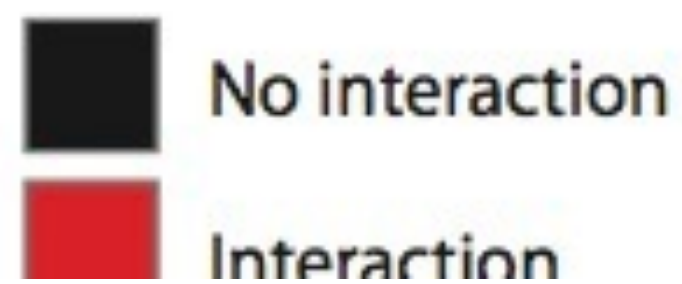
- *Synthetic Gene Array*
- Kolekcja mutantów delecyjnych
- Każdy mutant z kolekcji krzyżowany ze wszystkimi pozostałymi
- Sporulacja (mejoza)
- Selekcja haploidów
- Selekcja pojedynczych i podwójnych mutantów
- Test wzrostowy



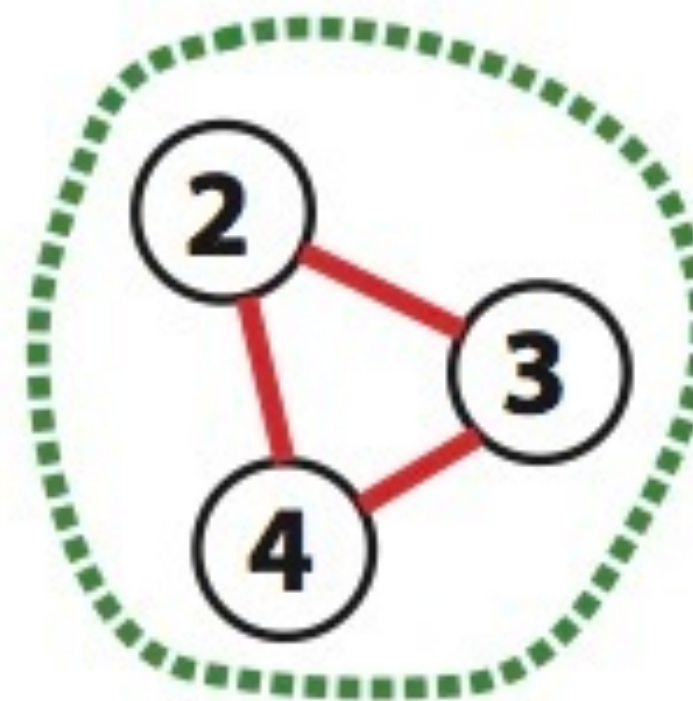
Rekonstrukcja sieci interakcji

Step 3: Build genetic interaction networks

	Array 1	Array 2	Array 3	Array 4	Array 5
Query 1					
Query 2					
Query 3					
Query 4					
Query 5					



Common biological
process



Explore function
of gene cluster

Interakcje genetyczne – ujęcie systemowe

- Interakcje genetyczne wskazują na związki funkcji
 - Mogą wiązać elementy tego samego szlaku/kompleksu, ale też różnych szlaków, powiązanych funkcją
 - Zestaw interakcji (pozycja na mapie interaktomu genetycznego) może wskazywać na funkcję genu

Interaktomy - baza danych

The screenshot shows the BioGRID 3.5 homepage. At the top, the BioGRID 3.5 logo is on the left, and a navigation menu with links for home, help, wiki, tools, contribute, stats, downloads, partners, and about us is on the right, followed by a Twitter icon. The main heading reads 'Welcome to the Biological General Repository for Interaction Datasets'. Below this, a paragraph describes the repository: 'BioGRID is an interaction repository with data compiled through comprehensive curation efforts. Our current index is version 3.5.170 and searches 68,754 publications for 1,670,339 protein and genetic interactions, 28,093 chemical associations and 726,378 post translational modifications from major model organism species. All data are freely provided via our search index and available for download in standardized formats.' Below the text are two buttons: 'BioGRID Statistics' with a bar chart icon and 'Latest Downloads' with a download icon. On the right side, there is a search box titled 'Search BioGRID:' with a dropdown menu set to 'By Identifier'. Below the search box is a text input field with the placeholder 'Enter search terms here...'. Underneath the input field is another dropdown menu set to 'All Organisms'. Below that is a button labeled 'Submit Identifier Search Q'. At the bottom of the search box are three links: 'Advanced Search' with a magnifying glass icon, 'Helpful Search Tips' with a flag icon, and 'Featured Datasets' with a star icon.

BioGRID 3.5

home help wiki tools contribute stats downloads partners about us |

Welcome to the Biological General Repository for Interaction Datasets

BioGRID is an interaction repository with data compiled through comprehensive curation efforts. Our current index is version **3.5.170** and searches **68,754** publications for **1,670,339** protein and genetic interactions, **28,093** chemical associations and **726,378** post translational modifications from major model organism species. All data are **freely** provided via our search index and available for download in standardized formats.

[BioGRID Statistics](#)

[Latest Downloads](#)

Search BioGRID:

By Identifier

Enter search terms here...

All Organisms

Submit Identifier Search Q

[Advanced Search](#) [Helpful Search Tips](#) [Featured Datasets](#)

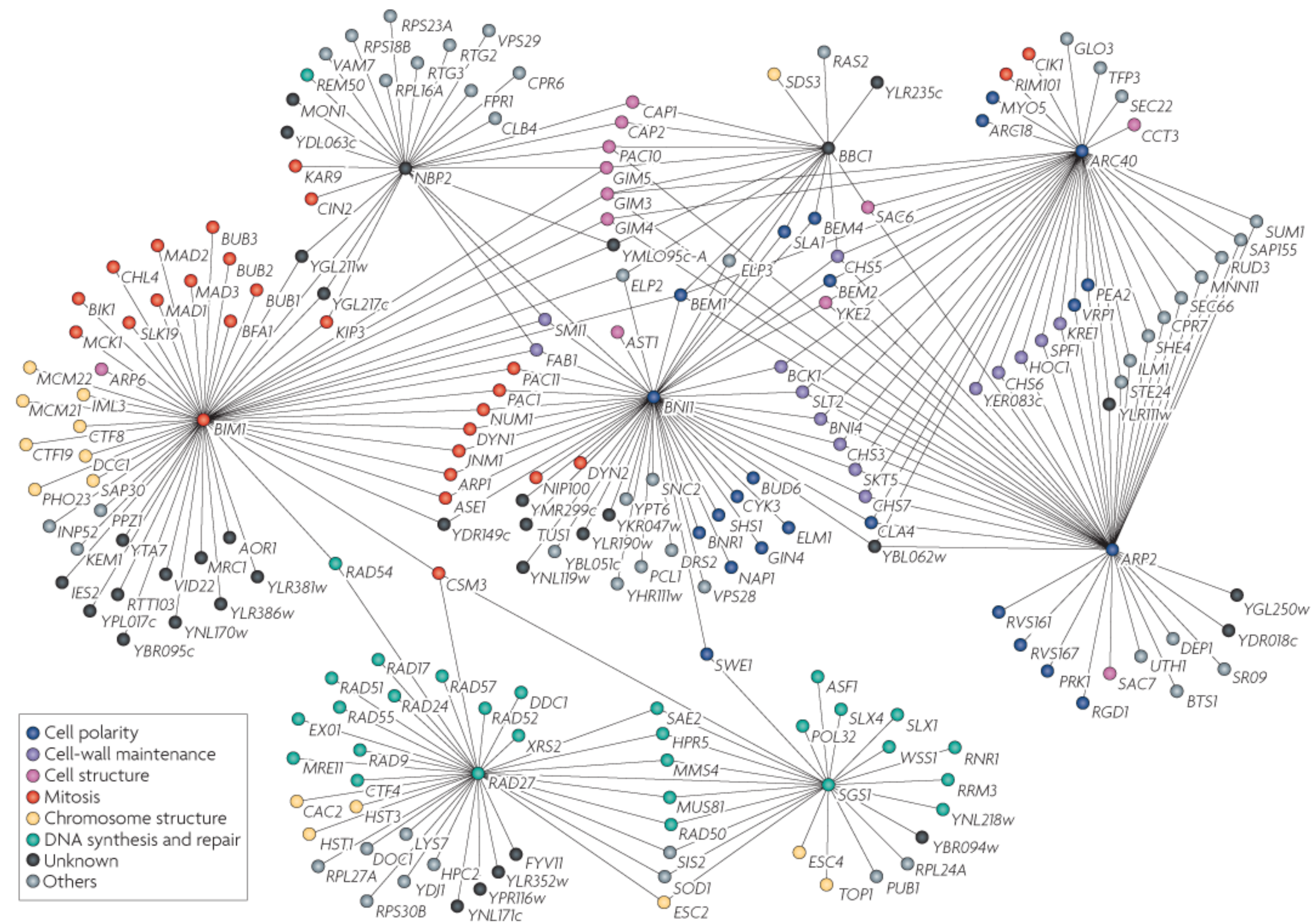
<https://thebiogrid.org>

Wizualizacja i analiza interaktomu



<https://cytoscape.org>

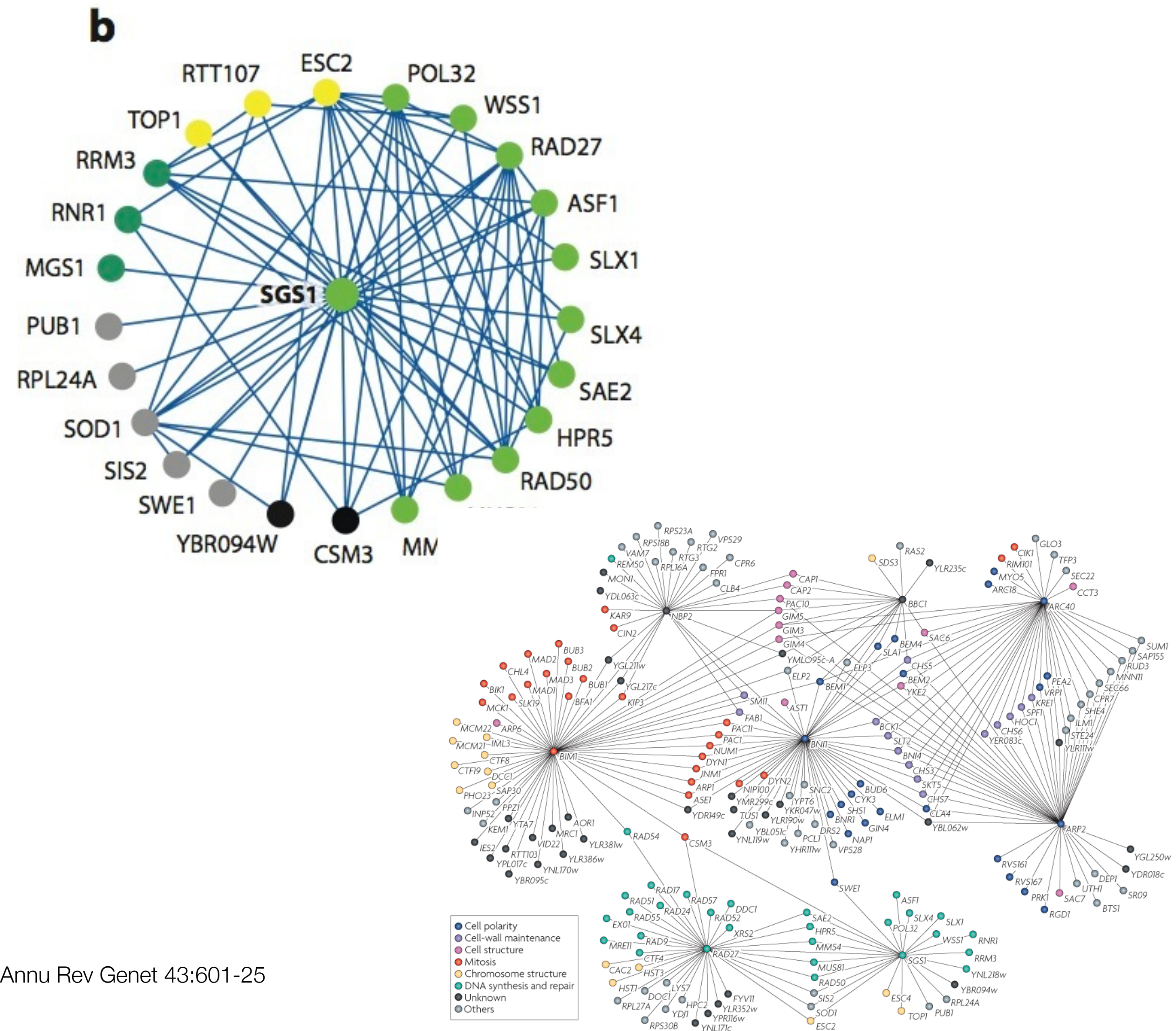
Sieci biologiczne



Przykładowa sieć dla 204 genów drożdżowych – interakcje syntetycznie letalne

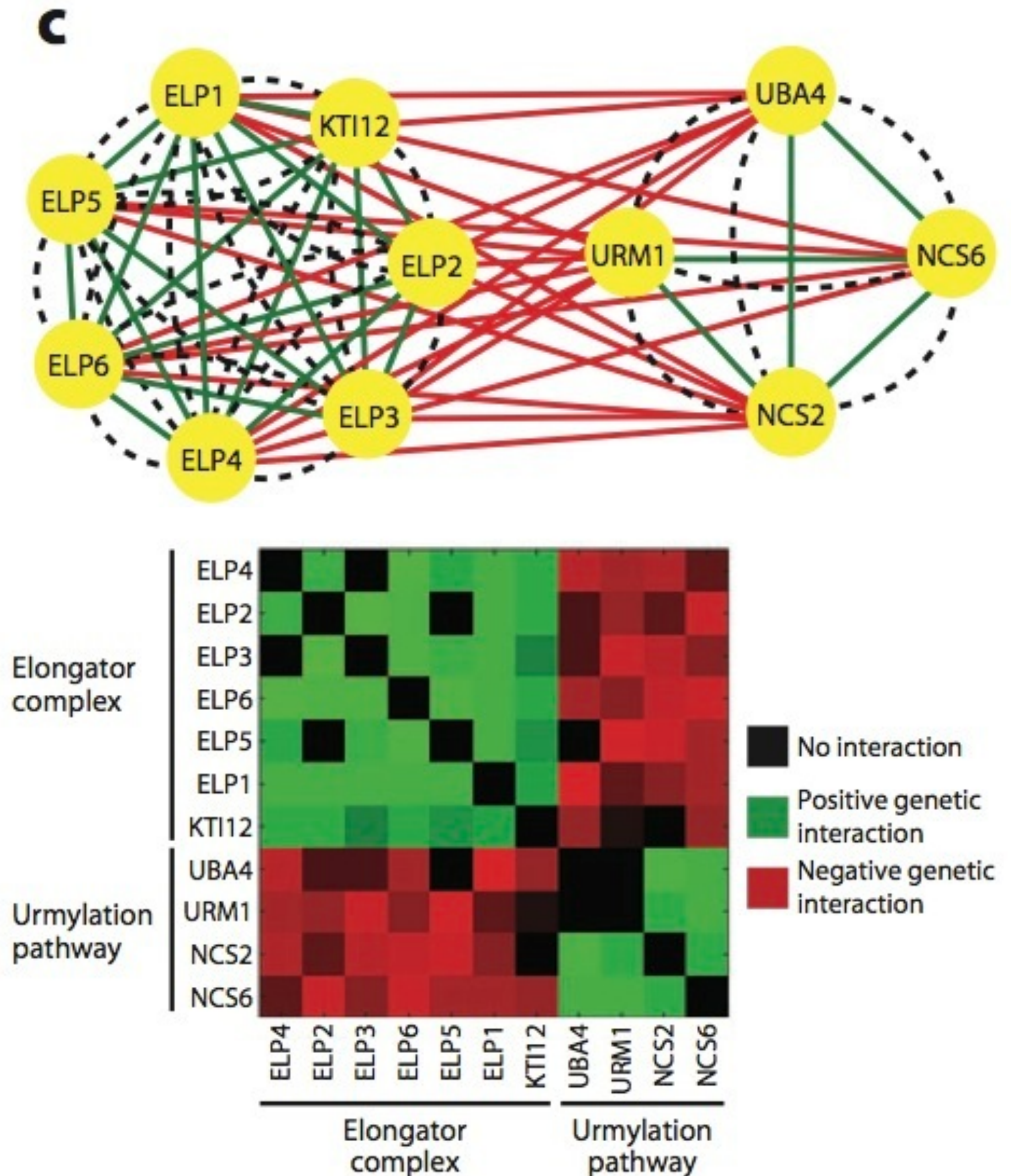
Sieci interakcji

- Sieć interakcji syntetycznych letalnych jest rzadka – około 1% możliwych połączeń istnieje
- Interakcje syntetyczne są jednak częste pomiędzy genami o powiązanej funkcji (18%-25%)



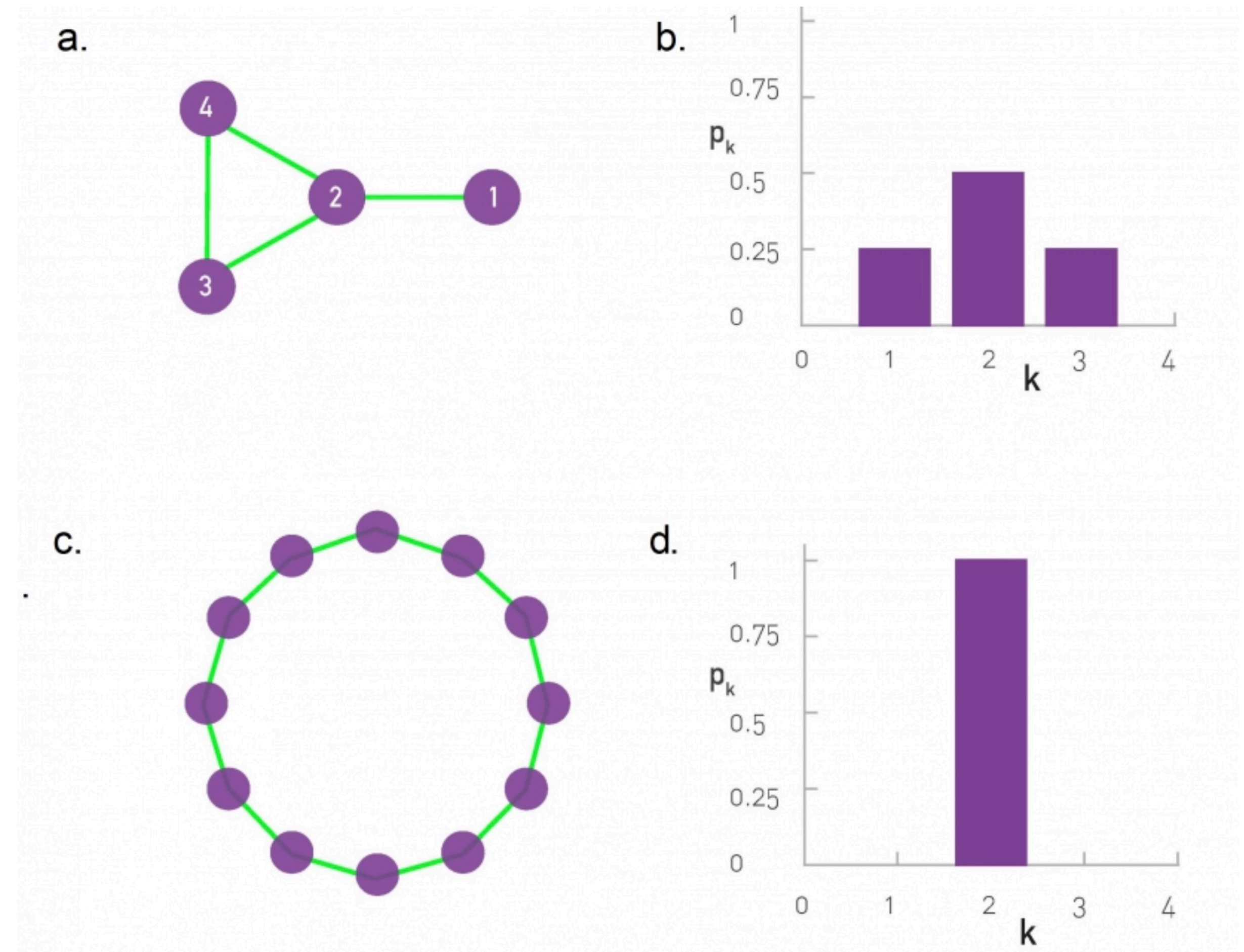
Interakcje genetyczne a fizyczne

- Interakcje fizyczne i genetyczne rzadko się nakładają, choć częściej, niż przewidywano by dla pełnej losowości
- Nakładanie się interakcji genetycznych i fizycznych częste dla interakcji pozytywnych (epistaza)
- Interakcje negatywne z reguły pomiędzy różnymi kompleksami fizycznymi



Sieci biologiczne

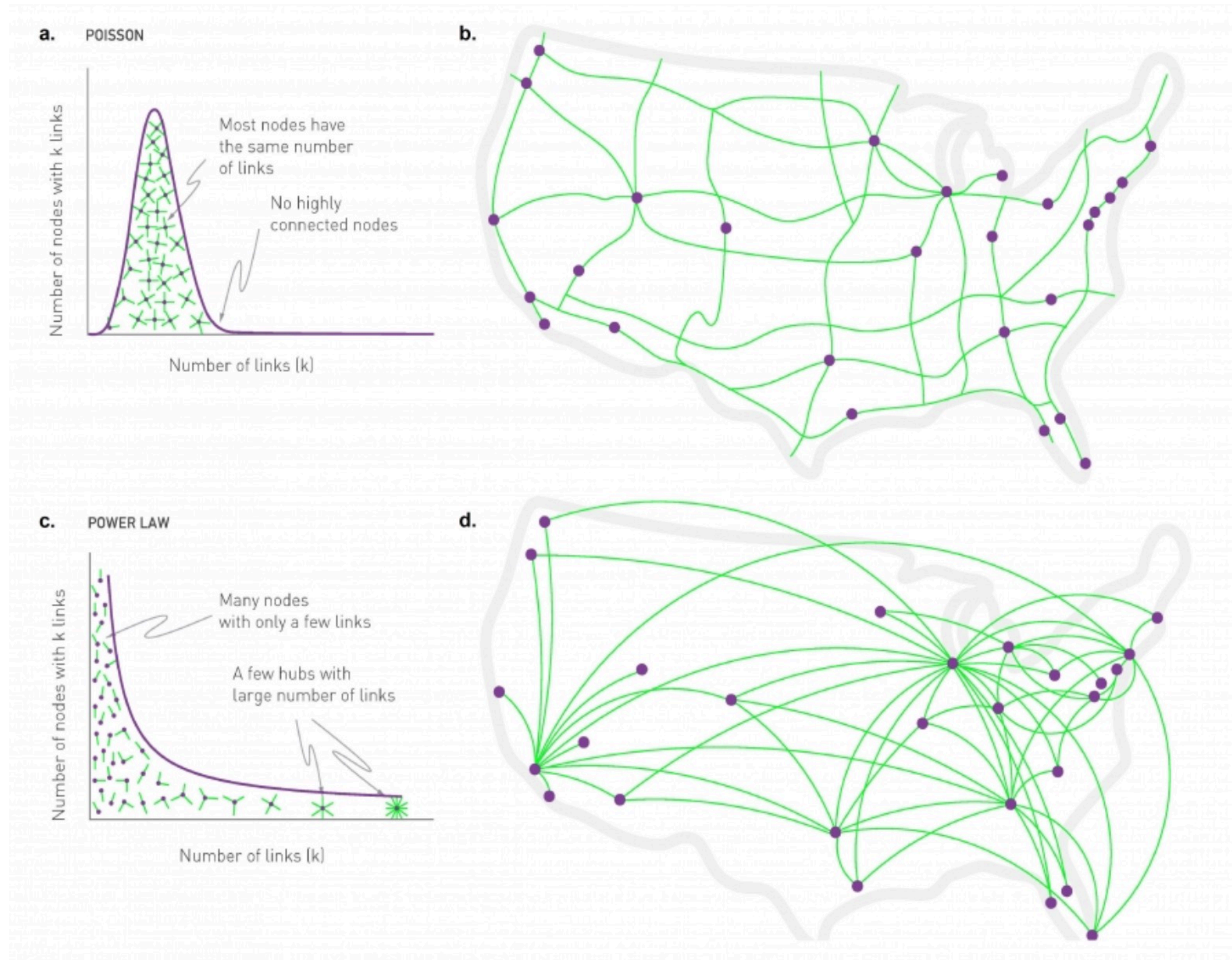
- Zastosowanie pojęć teorii grafów i sieci
 - N - liczba węzłów
 - k - stopień węzła (liczba połączeń)
 - L - całkowita liczba połączeń
 - $P(k)$ - rozkład prawdopodobieństwa znalezienia węzła o stopniu k
- Najważniejsze odkrycie - opisanie sieci bezskalowych: Barabási & Albert.
Emergence of scaling in random networks.
Science, 286: 509, 1999.



Albert-László Barabási & Réka Albert
PREFERENTIAL ATTACHMENT
NETWORK SCIENTISTS

<http://barabasi.com/networksciencebook/>

Sieci losowe i bezskalne

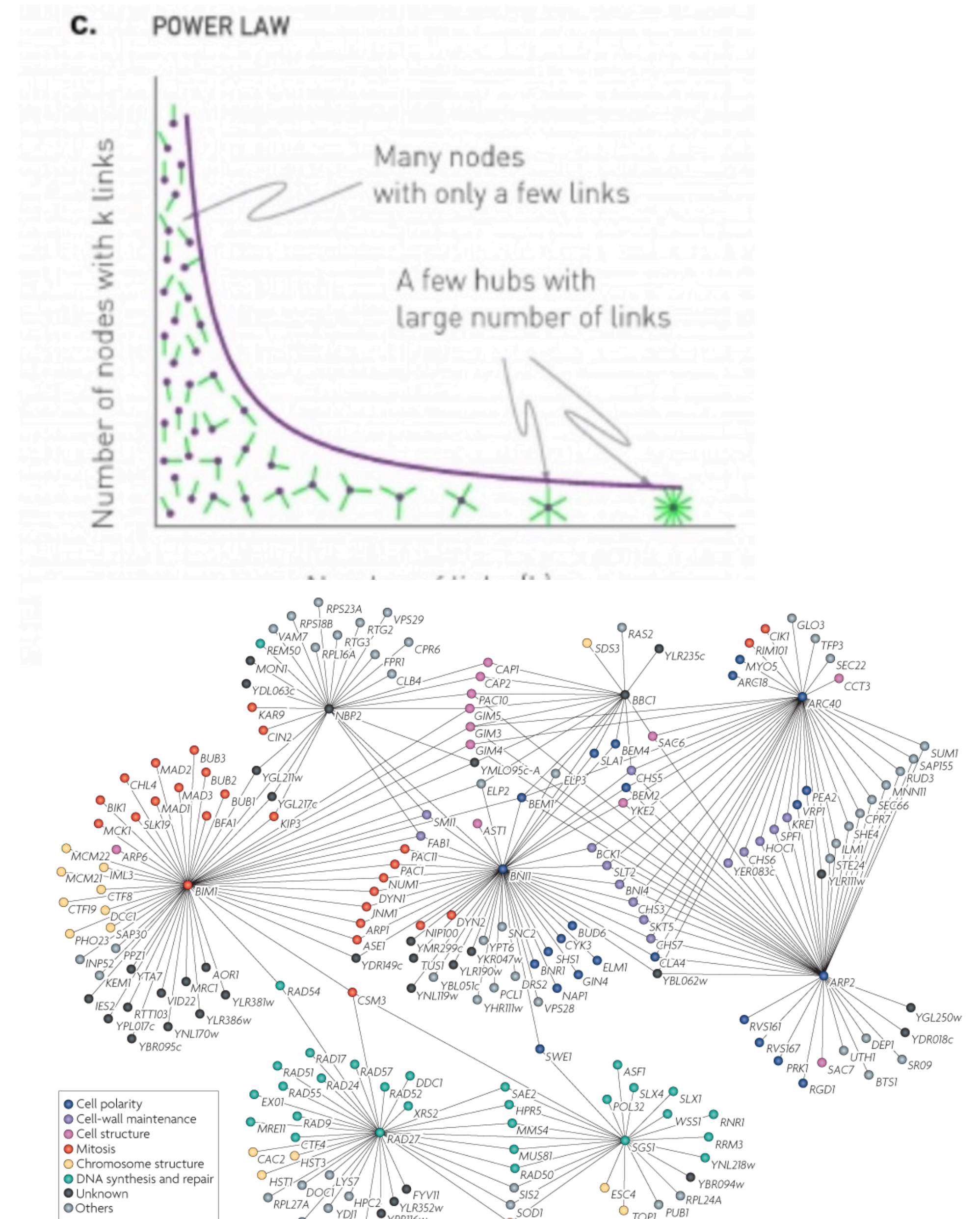


$$P(k) \sim \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k}$$

$$P(k) \sim k^{-\gamma}$$

Sieci interakcji

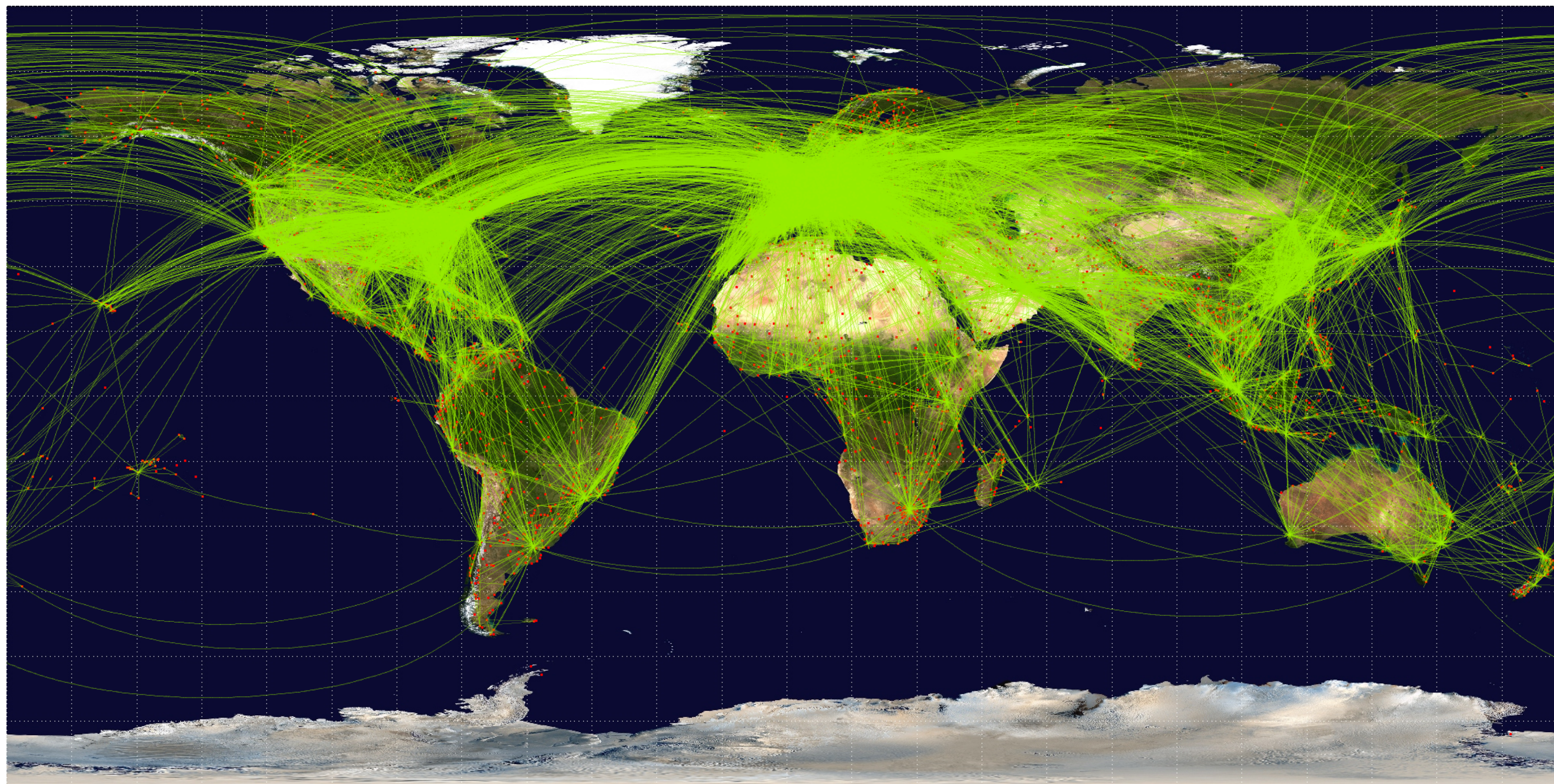
- Sieci interakcji biologicznych mają charakter bezskalowy
- węzły centralne (hubs) z dużą liczbą połączeń
- węzły peryferyjne, z małą liczbą połączeń
- węzły centralne częściej odpowiadają genom niezbywalnym (których defekt jest letalny)



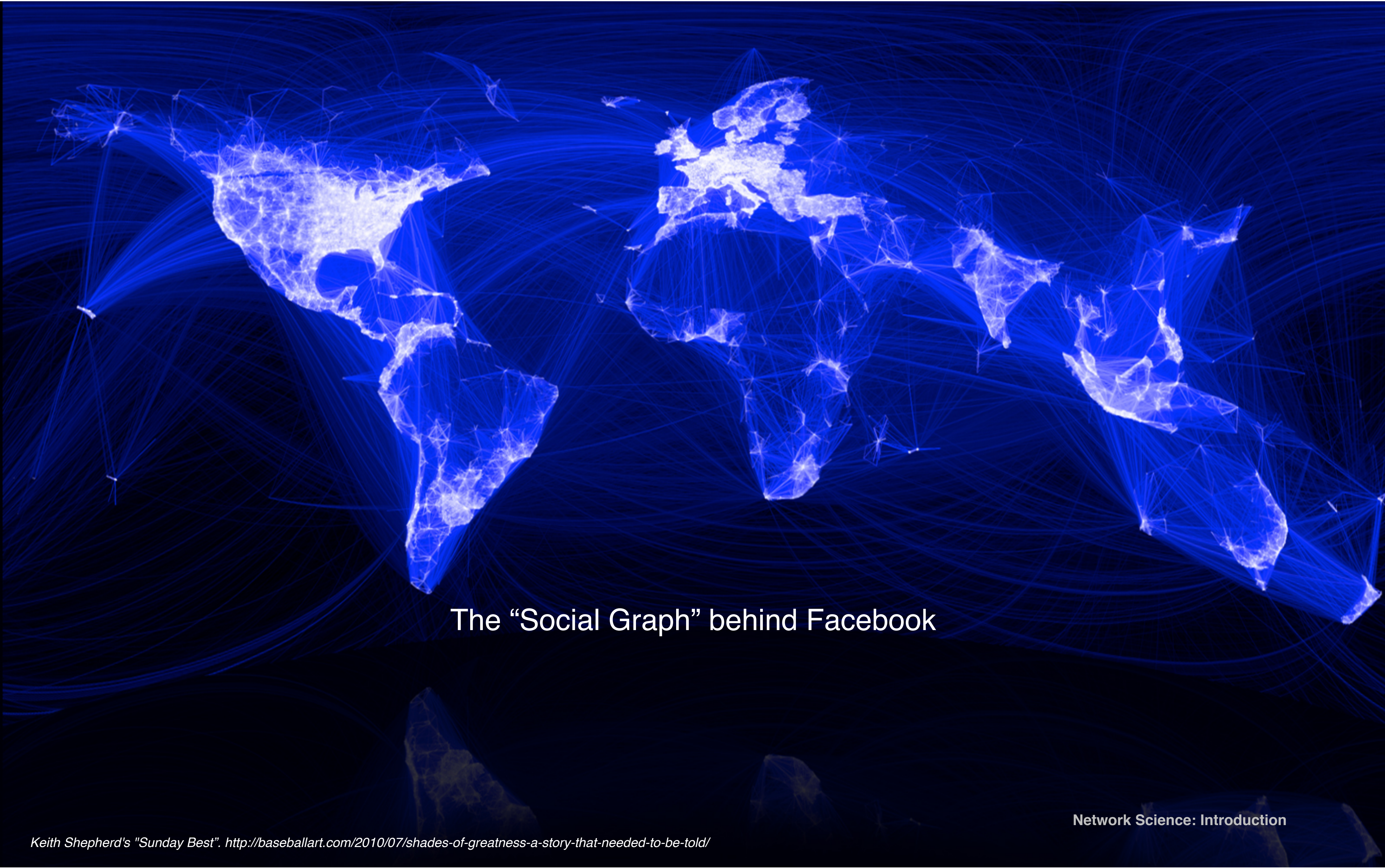
Sieci biologiczne i inne

- Węzły centralne i peryferyjne
- “Mały świat” – długość najkrótszej ścieżki pomiędzy dwoma węzłami jest niewielka (~3,3 węzły u drożdży)
 - Niewielkie zwiększenie odległości przy zwiększaniu liczby węzłów (“ultra mały świat”)
- Podobne właściwości ma np. sieć połączeń lotniczych, Internet (WWW), sieci interakcji społecznych, liczba Erdősa wśród matematyków

Świat sieci

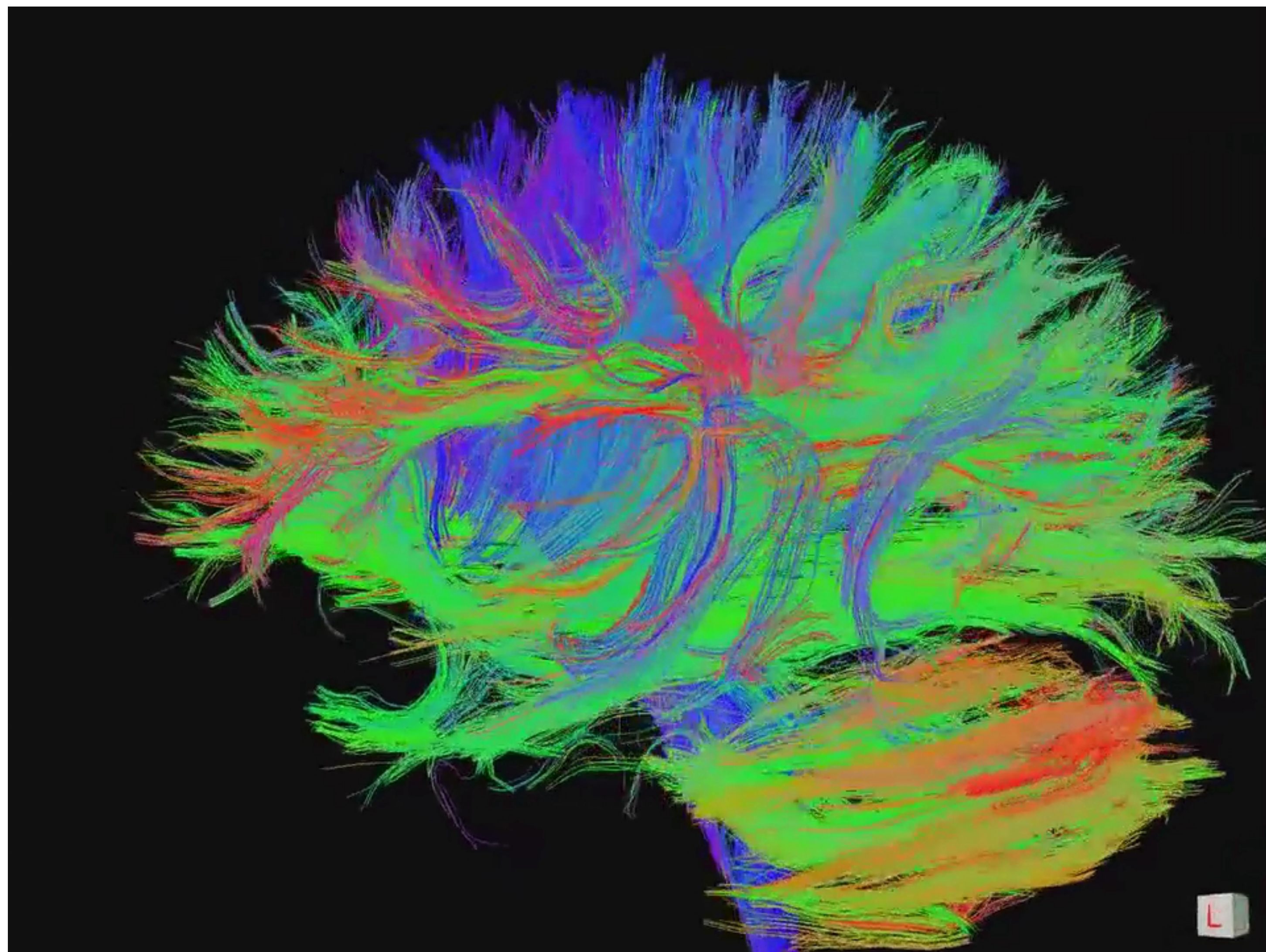
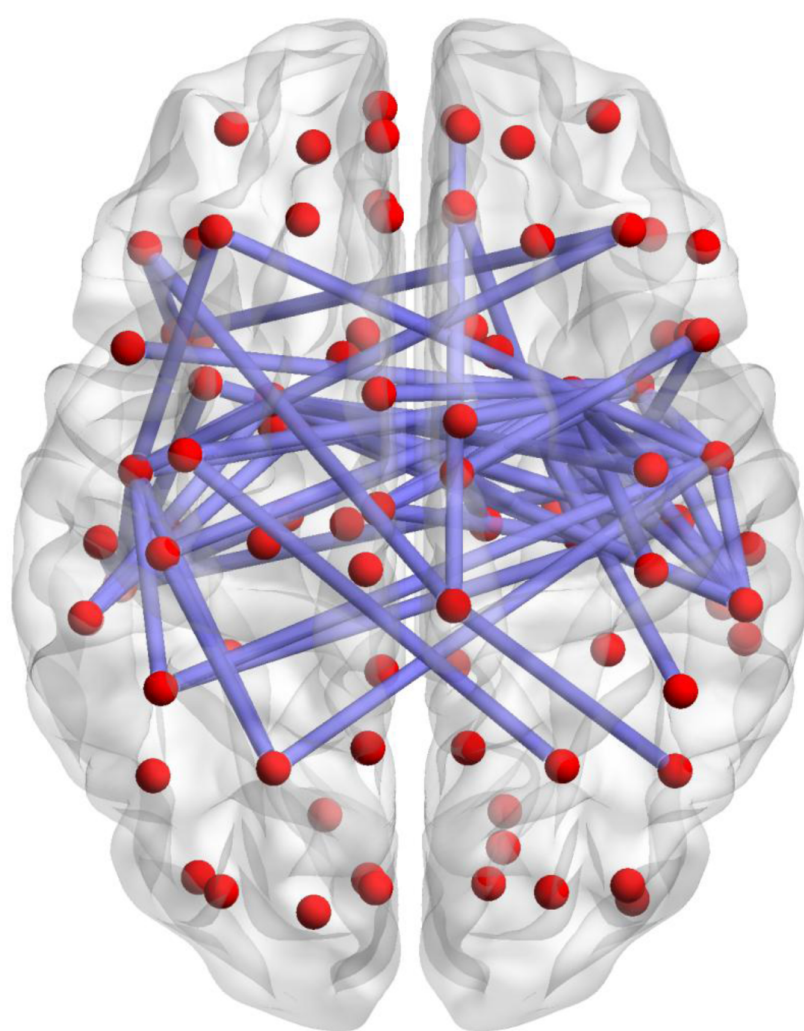
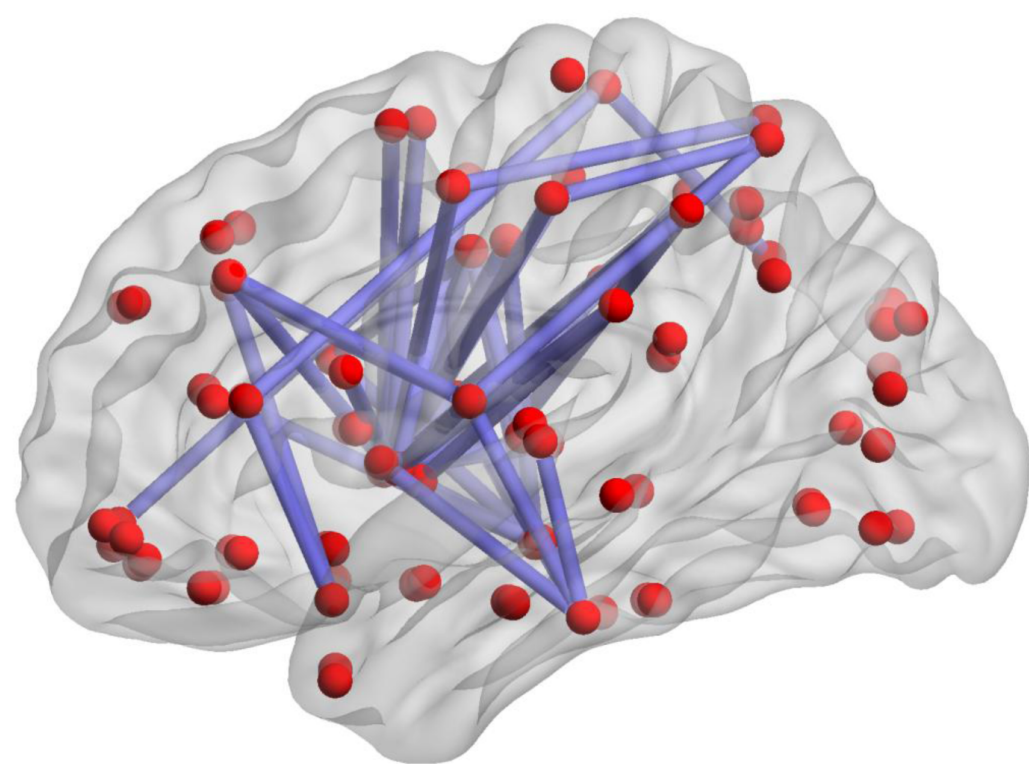


Połączenia lotnicze

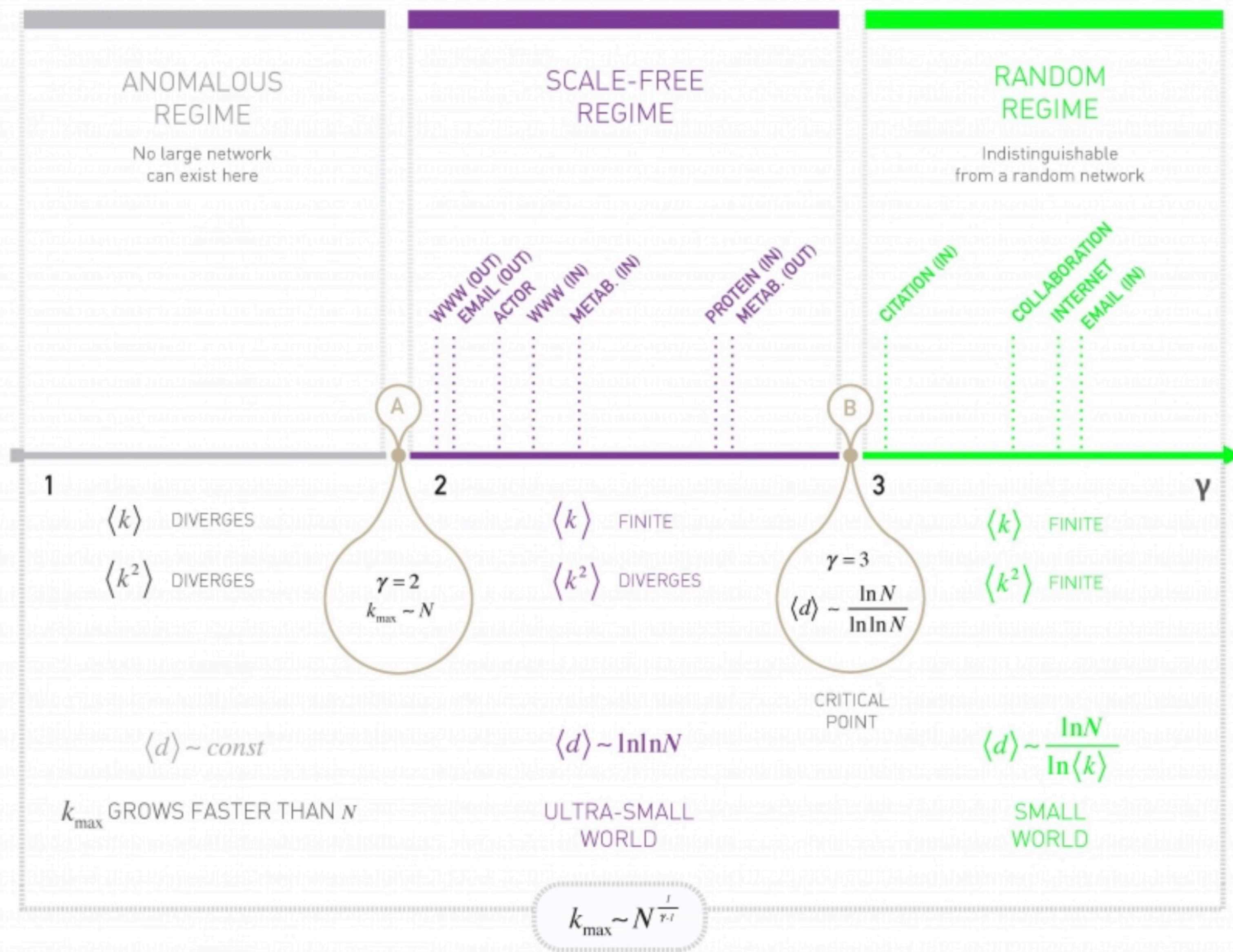


The “Social Graph” behind Facebook

Mózg jest siecią



The γ Dependent Properties of Scale-Free Networks



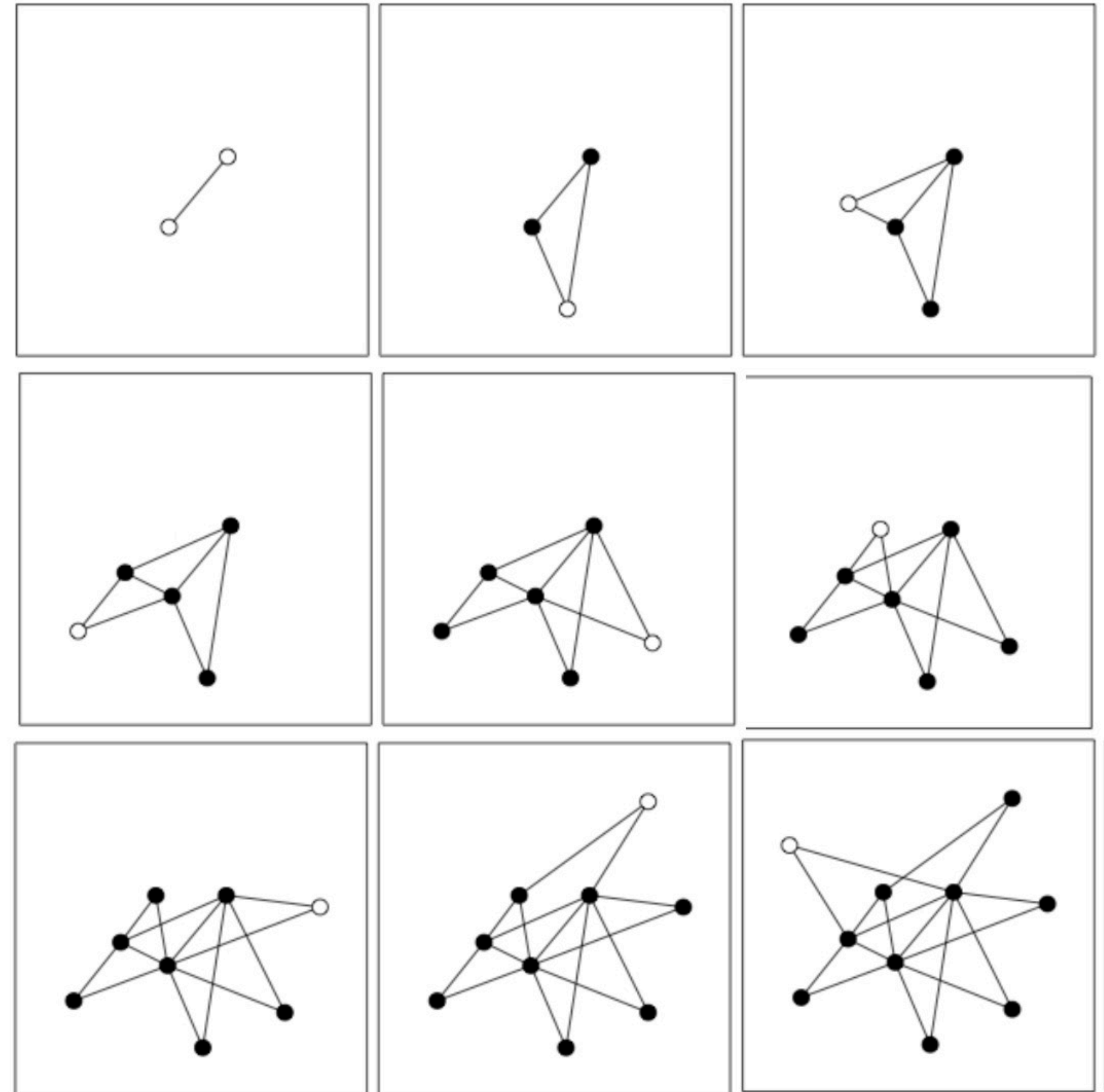
$$P(k) \sim k^{-\gamma}$$

$$2 < \gamma < 3$$

Ewolucja sieci bezskalowych

- Preferencyjne przyłączanie: model Barabásiego-Albert
- Nowy węzeł dołącza do istniejących z prawdopodobieństwem proporcjonalnym do stopnia węzła

$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum k_j}$$

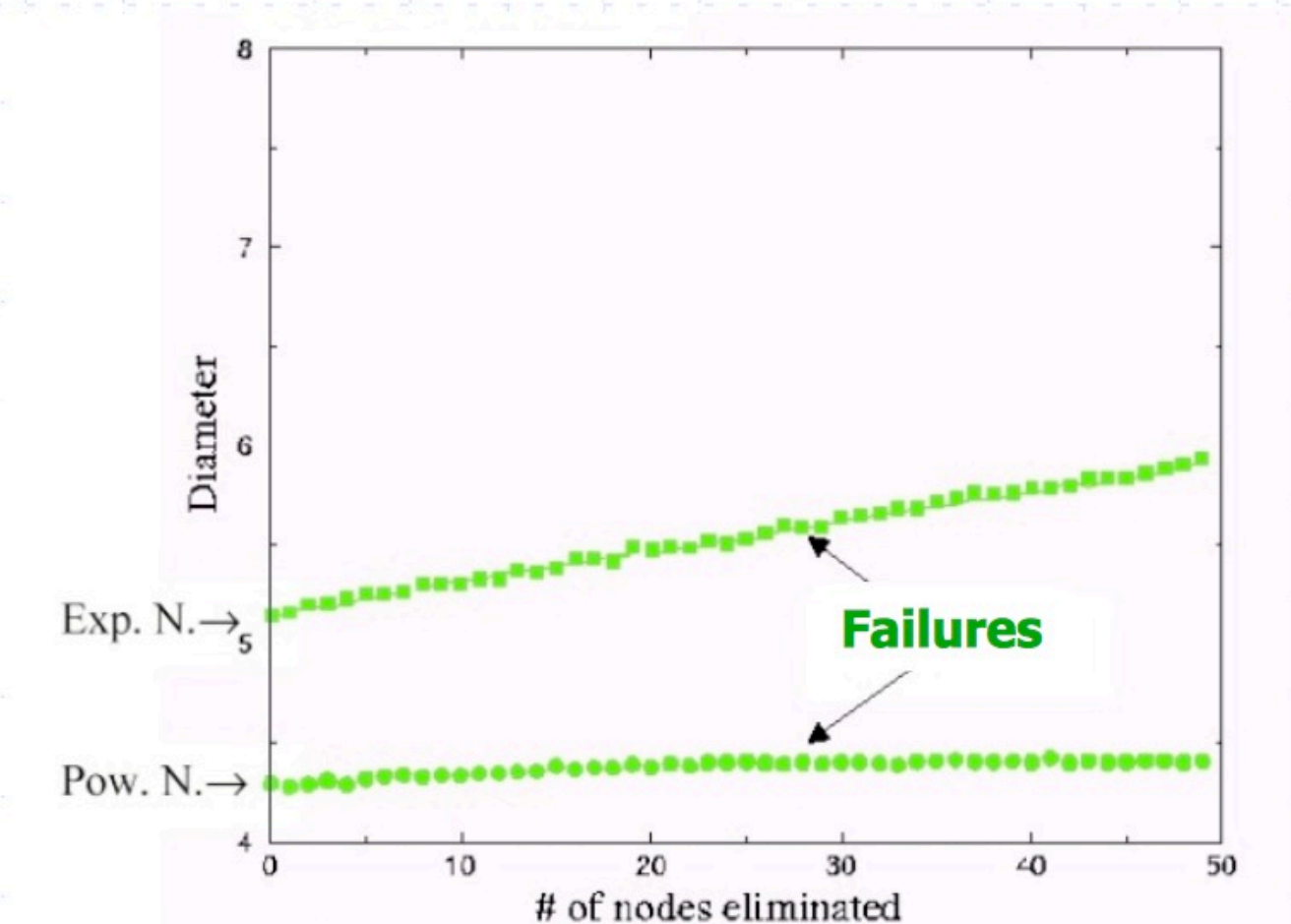
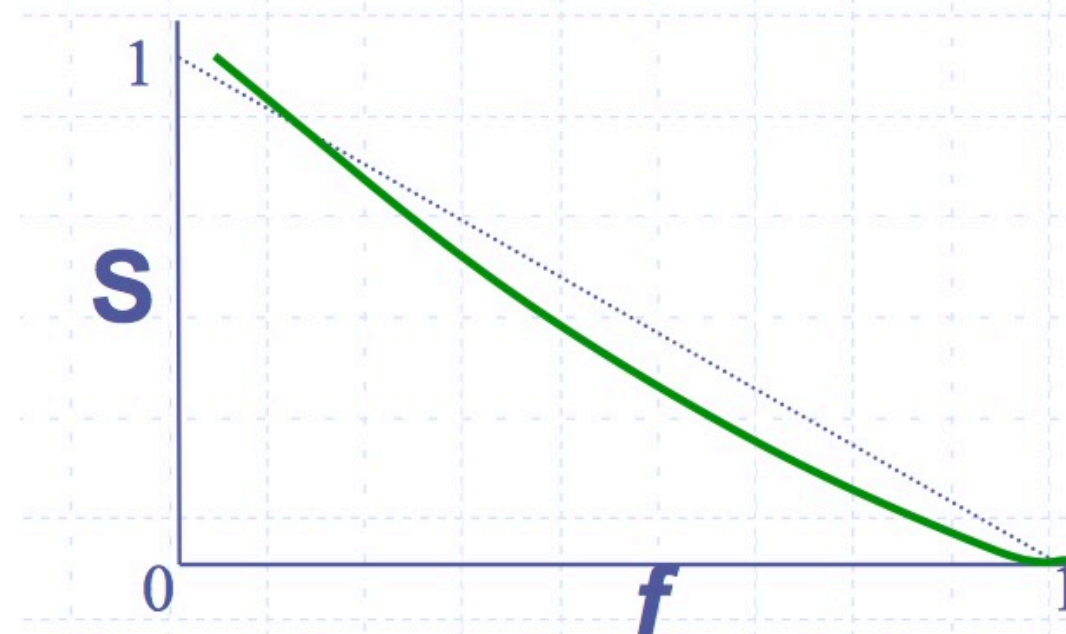
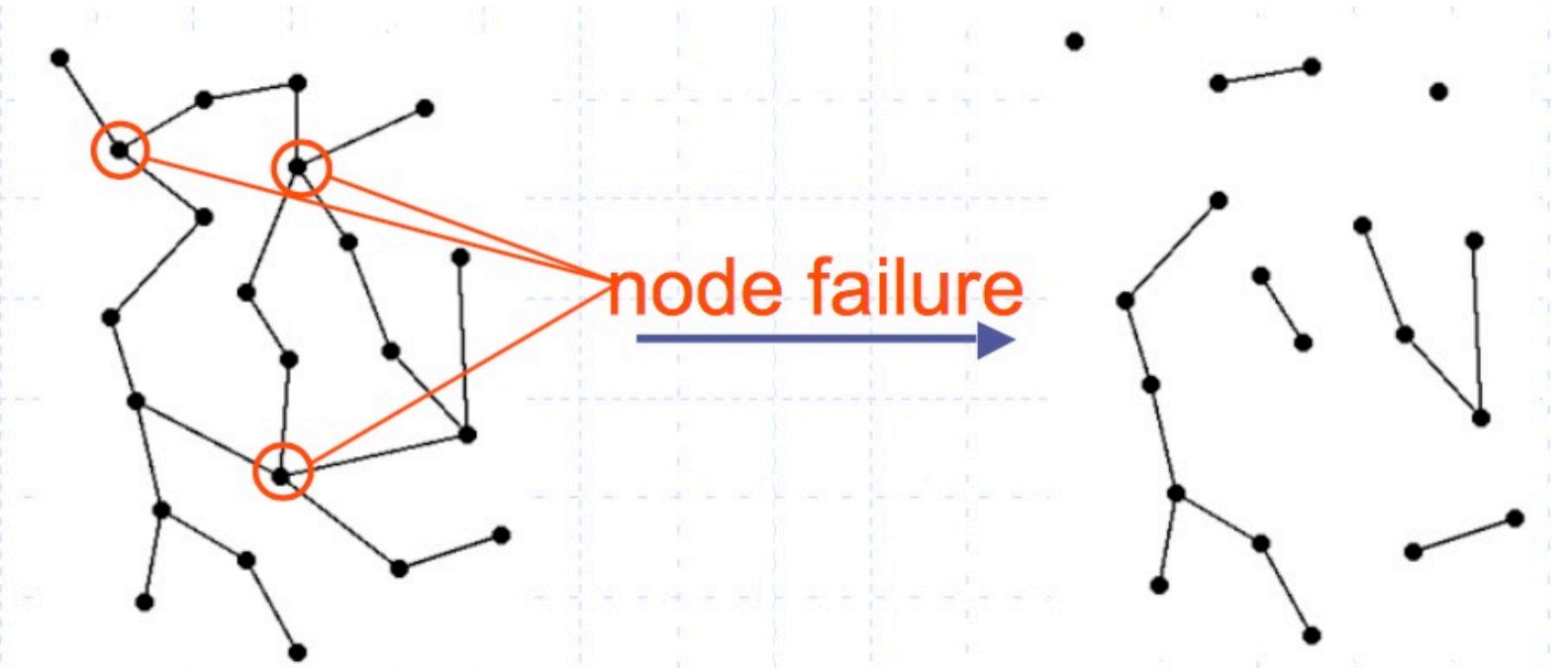
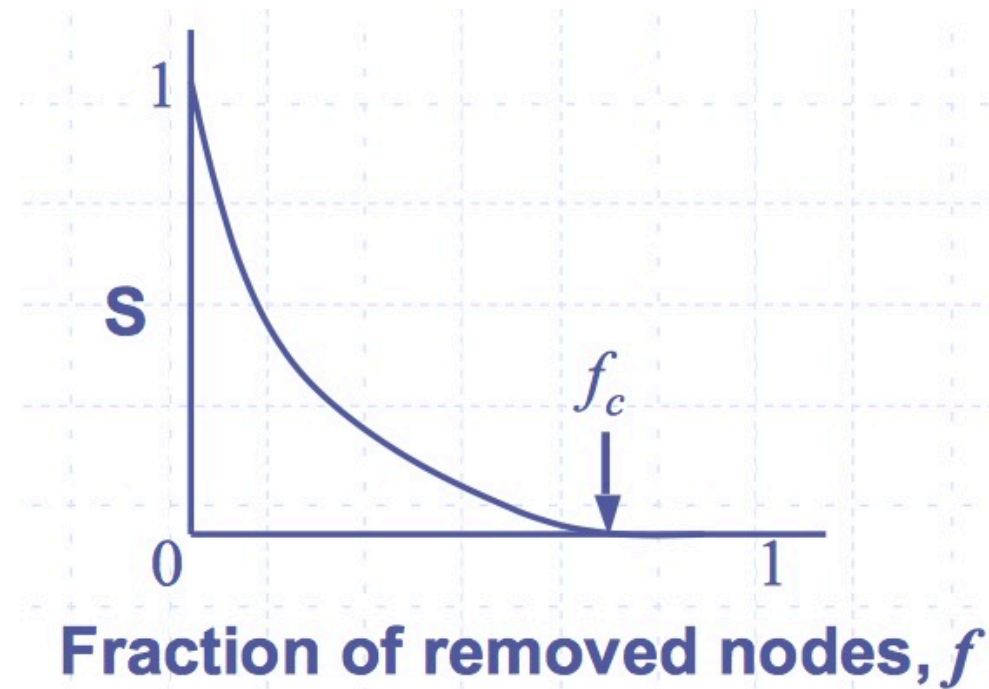


Sieci

- Dwie własności sieci
 - *robustness* (krzepkość) – odporność na zaburzenie np. mutację jednego z elementów)
 - *evolvability* – potencjał zmienności
- Zależą od topologii sieci

Krzepkość sieci

- Sieci bezskalowe są bardziej odporne na przypadkowe zaburzenia niż sieci losowe (wykładnicze)
- Są wrażliwe jeżeli atak skierowany jest na węzły centralne
- wykorzystanie znajomości sieci w projektowaniu leków itp.

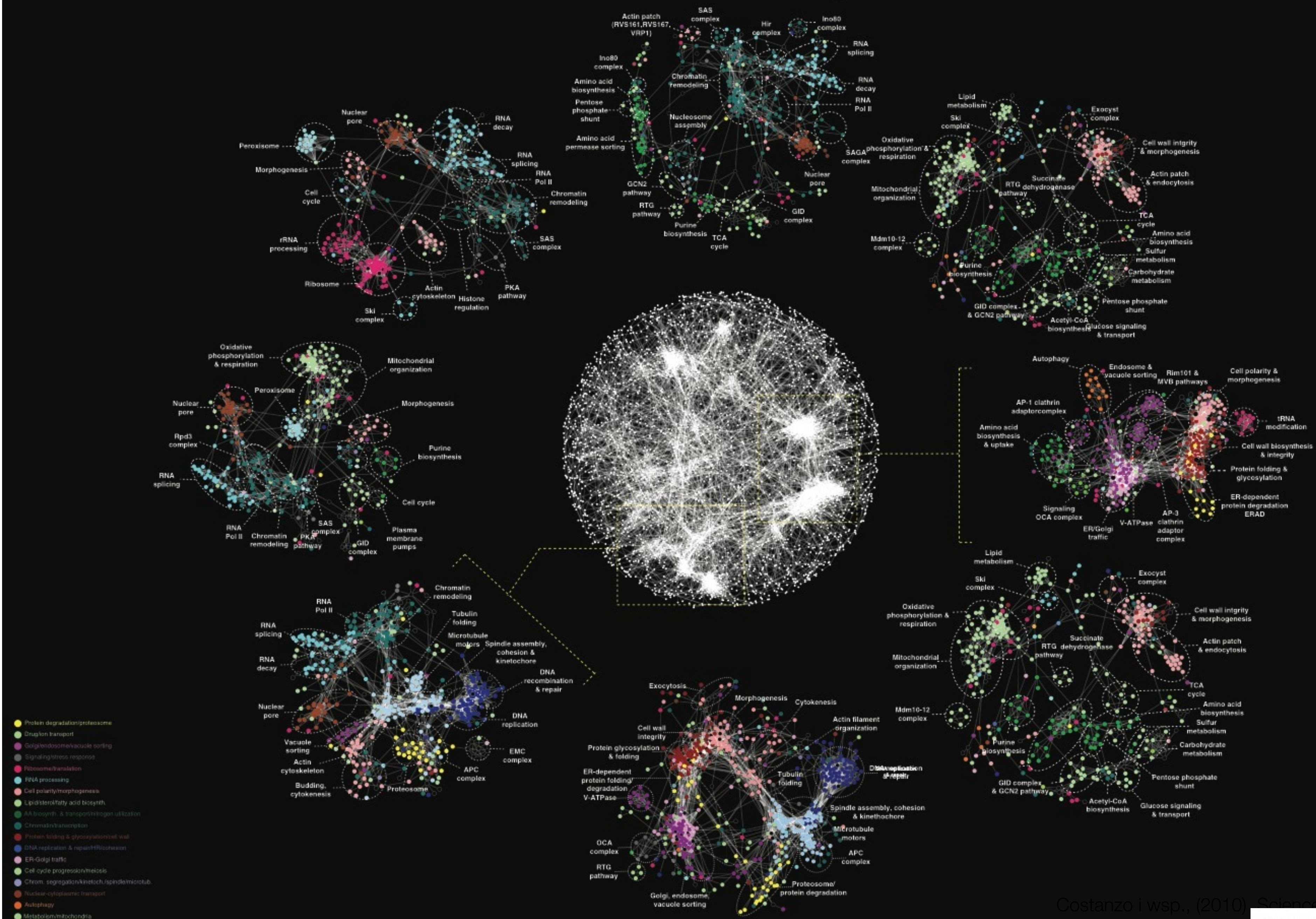


Error and attack tolerance of complex networks
Réka Albert, Hawoong Jeong and Albert-László Barabási
Nature **406**, 378-382(27 July 2000)
doi:10.1038/35019019

Interakcje genetyczne a biologia systemów

- Badanie sieci interakcji funkcjonalnych na skalę całego organizmu to podstawa biologii systemów
- Interakcje genetyczne są ważnym elementem takiej sieci
 - Może nawet bardziej, niż interakcje fizyczne
 - Interakcje fizyczne identyfikują kompleksy, interakcje genetyczne mogą pokazać, w jakim kontekście te kompleksy funkcjonują
- Wszystkie dotychczasowe wyniki są bardzo niekompletne, nawet u drożdży
- Nie ma biologii systemów bez genetyki

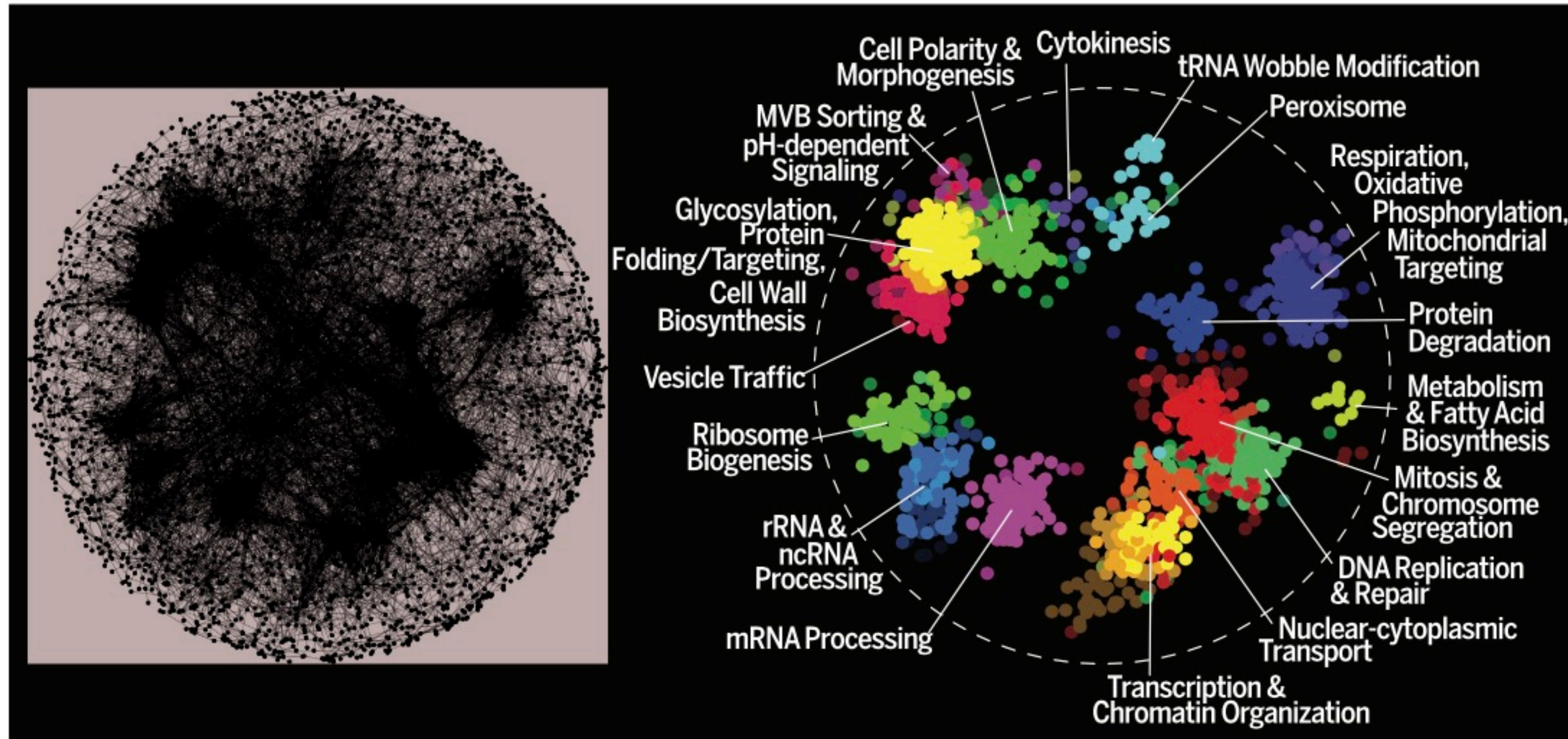
The Genetic Landscape of a Cell



Costanzo i wsp., (2010) Science 327: 425

A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function

Michael Costanzo,* Benjamin VanderSluis,* Elizabeth N. Koch,* Anastasia Baryshnikova,* Carles Pons,* Guihong Tan,* Wen Wang, Matej Usaj, Julia Hanchard, Susan D. Lee, Vicent Pelechano, Erin B. Styles, Maximilian Billmann, Jolanda van Leeuwen, Nydia van Dyk, Zhen-Yuan Lin, Elena Kuzmin, Justin Nelson, Jeff S. Piotrowski, Tharan Srikumar, Sondra Bahr, Yiqun Chen, Raamesh Deshpande, Christoph F. Kurat, Sheena C. Li, Zhijian Li, Mojca Mattiazzi Usaj, Hiroki Okada, Natasha Pascoe, Bryan-Joseph San Luis, Sara Sharifpoor, Emira Shuteriqi, Scott W. Simpkins, Jamie Snider, Harsha Garadi Suresh, Yizhao Tan, Hongwei Zhu, Noel Malod-Dognin, Vuk Janjic, Natasa Przulj, Olga G. Troyanskaya, Igor Stagljar, Tian Xia, Yoshikazu Ohya, Anne-Claude Gingras, Brian Raught, Michael Boutros, Lars M. Steinmetz, Claire L. Moore, Adam P. Rosebrock, Amy A. Cauchy, Chad L. Myers,† Brenda Andrews,† Charles Boone†



A global network of genetic interaction profile similarities. (Left) Genes with similar genetic interaction profiles are connected in a global network, such that genes exhibiting more similar profiles are located closer to each other, whereas genes with less similar profiles are positioned farther apart. (Right) Spatial analysis of functional enrichment was used to identify and color network regions enriched for similar Gene Ontology bioprocess terms.

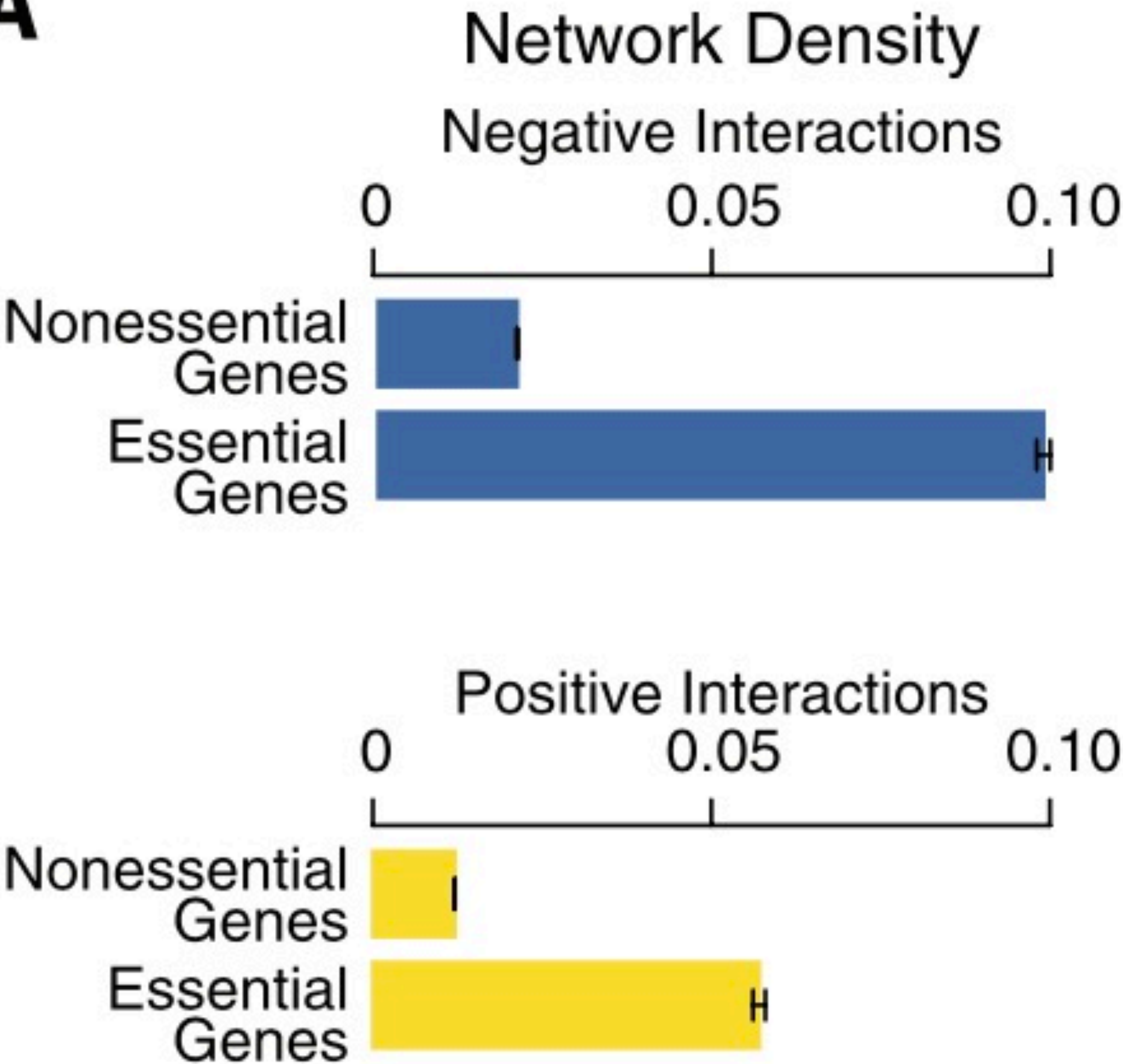
Niezbywalność a interakcje

- Węzły odpowiadające genom niezbywalnym (*essential*) mają więcej interakcji (wyższy stopień)

A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function

Michael Costanzo,* Benjamin VanderSluis,* Elizabeth N. Koch,* Anastasia Baryshnikova,* Carles Pons,* Guihong Tan,* Wen Wang, Matej Usaj, Julia Hanchard, Susan D. Lee, Vicent Pelechano, Erin B. Styles, Maximilian Billmann, Jolanda van Leeuwen, Nydia van Dyk, Zhen-Yuan Lin, Elena Kuzmin, Justin Nelson, Jeff S. Piotrowski, Tharan Srikumar, Sondra Bahr, Yiqun Chen, Raamesh Deshpande, Christoph F. Kurat, Sheena C. Li, Zhijian Li, Mojca Mattiazzi Usaj, Hiroki Okada, Natasha Pascoe, Bryan-Joseph San Luis, Sara Sharifpoor, Emira Shuteriqi, Scott W. Simpkins, Jamie Snider, Harsha Garadi Suresh, Yizhao Tan, Hongwei Zhu, Noel Malod-Dognin, Vuk Janjic, Natasa Przulj, Olga G. Troyanskaya, Igor Stagljär, Tian Xia, Yoshikazu Ohya, Anne-Claude Gingras, Brian Raught, Michael Boutros, Lars M. Steinmetz, Claire L. Moore, Adam P. Rosebrock, Amy A. Caudy, Chad L. Myers,† Brenda Andrews,† Charles Boone†

A



Interakcje genetyczne a fizyczne

- Produkty w różnych kompleksach - częstsze interakcje negatywne
- Produkty w tym samym kompleksie - częstsze pozytywne (ale tylko dla genów nie będących niezbywalnymi)

A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function

Michael Costanzo,* Benjamin VanderSluis,* Elizabeth N. Koch,* Anastasia Baryshnikova,* Carles Pons,* Guilhong Tan,* Wen Wang, Matej Usaj, Julia Hanchard, Susan D. Lee, Vicent Pelechano, Erin B. Styles, Maximilian Billmann, Jolanda van Leeuwen, Nydia van Dyk, Zhen-Yuan Lin, Elena Kuzmin, Justin Nelson, Jeff S. Piotrowski, Tharan Srikumar, Sondra Bahr, Yiqun Chen, Raamesh Deshpande, Christoph F. Kurat, Sheena C. Li, Zhijian Li, Mojca Mattiazzi Usaj, Hiroki Okada, Natasha Pascoe, Bryan-Joseph San Luis, Sara Sharifpoor, Emira Shuteriqi, Scott W. Simpkins, Jamie Snider, Harsha Garadi Suresh, Yizhao Tan, Hongwei Zhu, Noel Malod-Dognin, Vuk Janjic, Natasa Przulj, Olga G. Troyanskaya, Igor Stagijar, Tian Xia, Yoshikazu Ohya, Anne-Claude Gingras, Brian Raught, Michael Boutros, Lars M. Steinmetz, Claire L. Moore, Adam P. Rosebrock, Amy A. Caudy, Chad L. Myers,† Brenda Andrews,† Charles Boone†

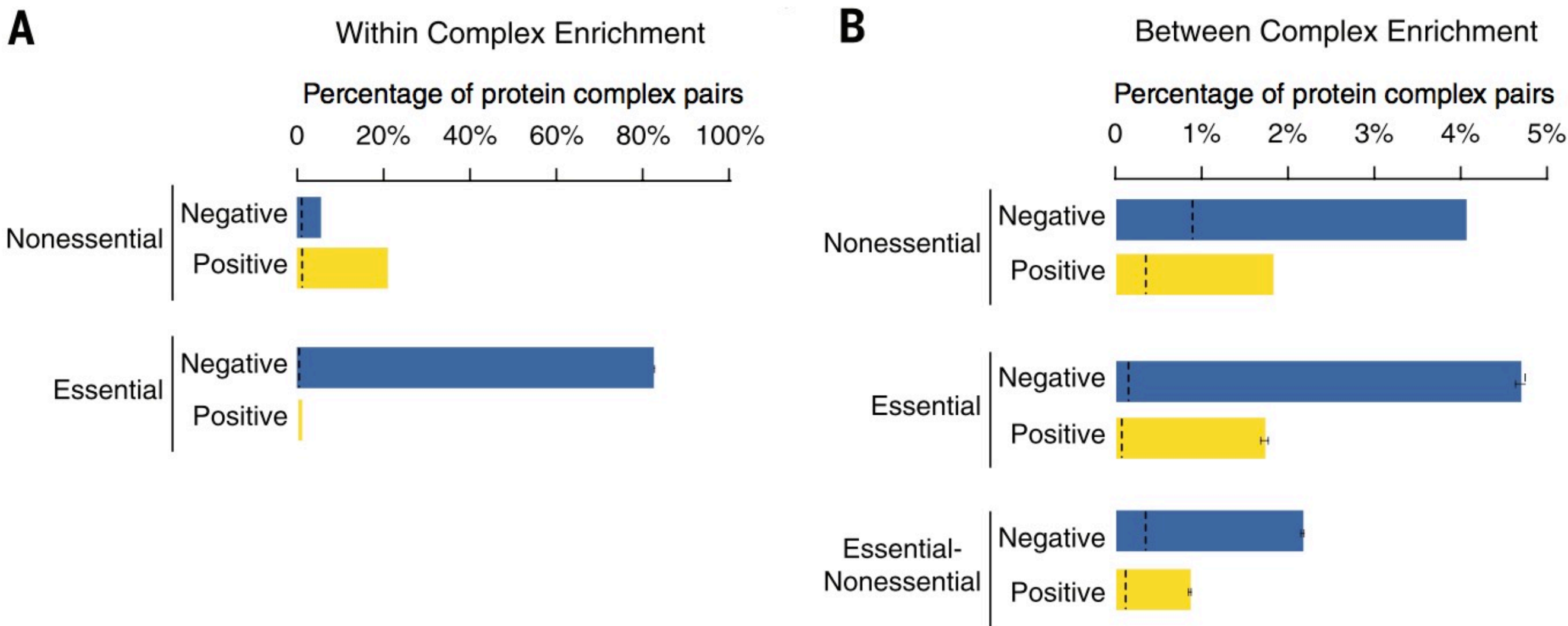


Fig. 8. Genetic interactions within and between protein complexes. (A) The percentage of nonessential and essential complexes whose members were enriched for genetic interactions with each other and biased (i.e., coherent) for either mostly negative (blue) or mostly positive (yellow) interactions. (B) The percentage of nonessential-nonessential, essential-essential, or essential-nonessential complex-complex pairs found to be enriched for genetic interactions and biased (i.e., coherent) for either mostly negative (blue) or mostly positive (yellow) interactions. Black dashed lines indicate the background rate of coherent genetic interaction enrichment within individual complexes or between pairs of protein complexes. Error bars indicate the standard deviation across multiple samplings of different alleles for the same essential genes, where each gene is represented by a single, randomly selected allele in each sampling.

Przyszłość

- Systematyczne badania interakcji genetycznych są obecnie w fazie początkowej
- Zagadnienia na przyszłość:
 - Oddziaływania wyższego rzędu niż podwójne (3 i więcej genów)
 - Wpływ środowiska i tła genetycznego
 - Allele inne, niż delecja (null) i nadekspresja – mniej ekstremalne formy zmienności genetycznej
 - Systematyczne analizy w innych, bardziej złożonych organizmach