



Mutation – Regulation

酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*)

汇报人: Lilian



目录

- ✓ Mutation在基因相互作用网络（Genetic interaction network）等研究中的作用？
- ✓ 相互作用关系如何获得？
- ✓ Mutation 如何影响个体？



Synthetic Genetic Array (SGA) methodology

合成基因阵列方法



Systematic Genetic Analysis with Ordered Arrays of Yeast Deletion Mutants

Amy Hin Yan Tong, *et al.*
Science **294**, 2364 (2001);
DOI: 10.1126/science.1065810

酵母缺失突变体序列的系统遗传分析



Global Mapping of the Yeast Genetic Interaction Network

Amy Hin Yan Tong *et al.*
Science **303**, 808 (2004);
DOI: 10.1126/science.1091317

酵母遗传相互作用网络的全局定位



- ✓ 在酿酒酵母(*saccharomyces cerevisiae*)中, 6200个预测基因中有80%以上是非必需的
- ✓ 超过30%的基因仍未进行功能分类。

这些发现突出了酵母细胞**耐受大量个体基因缺失的能力**, 或许反映了其具有**缓冲遗传变异**的表型后果的分子机制

由于酵母中高度的遗传冗余, 数以千计的酵母基因的功能仍然是模糊的。冗余的功能通常可以通过合成的遗传相互作用来发现, **通常是在筛选一个特定的突变体, 以寻找抑制或增强原始表型的第二位点突变时发现的**。特别是, 如果两个自身都不致命的突变组合导致细胞死亡, 则两个基因显示出 **“合成致死”** 相互作用



双突变体:

指控制性状的两个基因发生了突变的生物体。

合成致死相互作用:

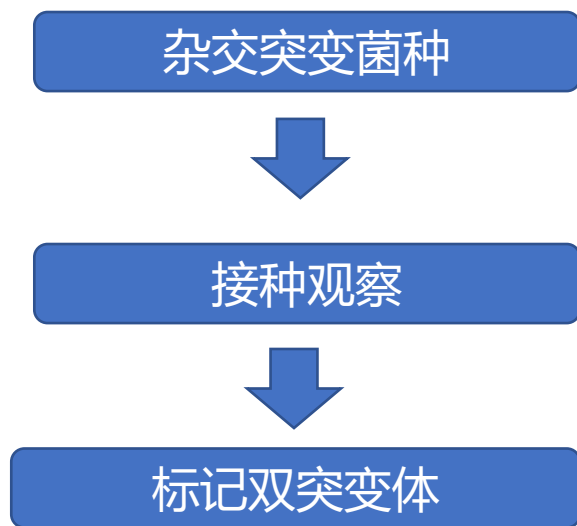
如果两个自身都不致命的突变组合导致细胞死亡，则两个基因显示出“合成致死”相互作用。合成致死关系可能发生在单一生化途径的基因，或发生在两个不同途径的基因，如果一个过程在功能上补偿或缓冲另一个缺陷；

合成致死筛选已被用于识别涉及细胞极性、分泌、DNA修复、以及许多其他过程

一个基因互作是一个双突变体，其适应度与两个单突变体组合的预期倍增效应相比出现了显著偏差

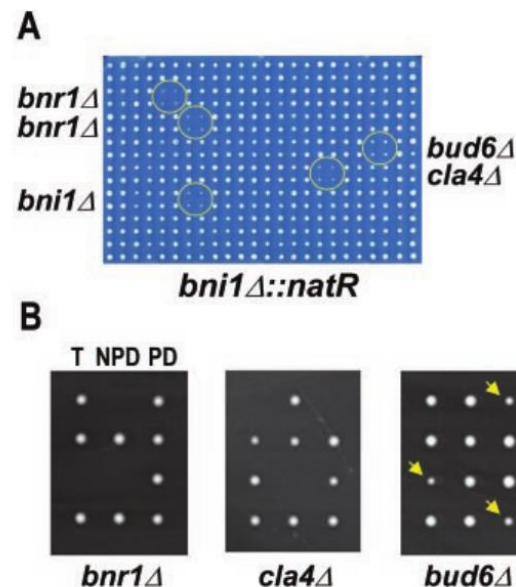
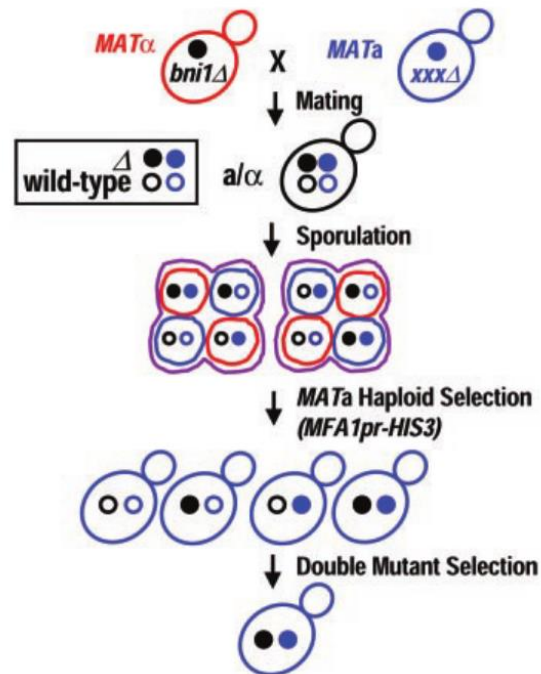


生物技术进行突变体获取过程：



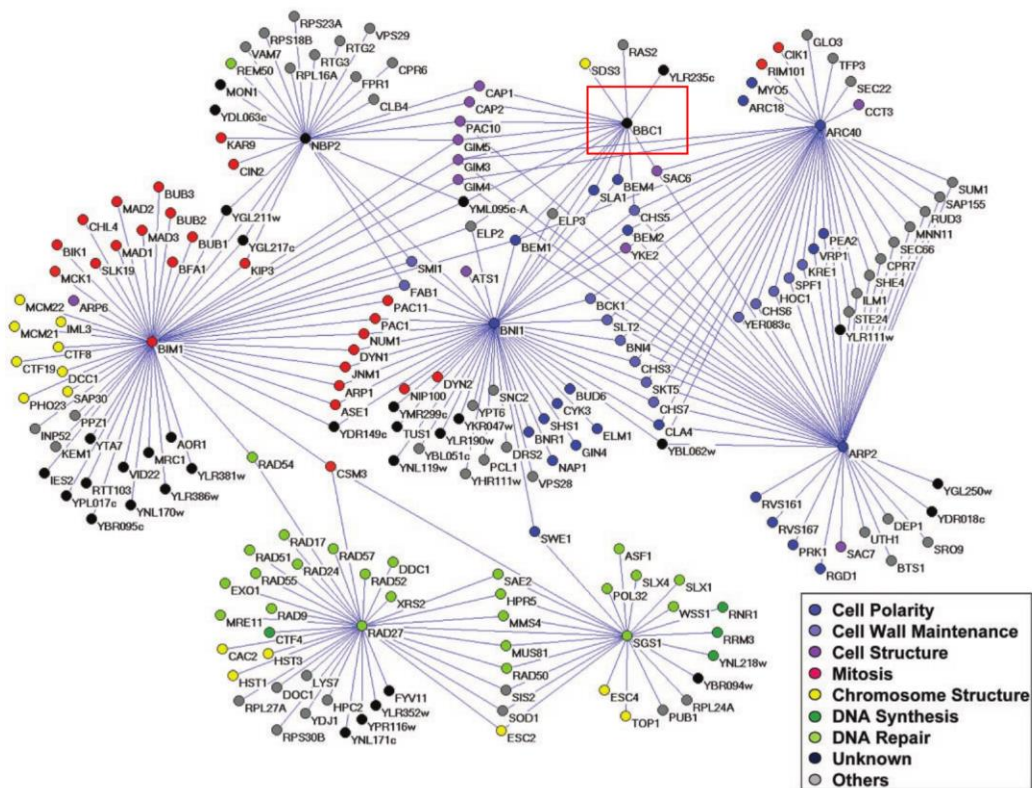
合成遗传阵列 (SGA) 方法 能够大规模地系统地绘制
合成致死遗传相互作用的图谱

本篇文章共研究4700个缺失突变体阵列





SGA合成致死数据集首先导入生物分子相互作用网络数据库(BIND, 然后用BIND工具格式化, 导出到Pajek包, 生成一个包含204个基因, 291个遗传相互作用的网络。



例如, 来自bni1d screen的一些未被识别的基因也应该参与皮质肌动蛋白组装或纺锤体定向

进一步的实验表明, BBC1主要定位于皮质肌动蛋白斑块, 并结合到Las17 (Bee1), WASp (Wiskott-Aldrich综合征蛋白)家族蛋白的一个成员, 通过调节Arp2/3肌动蛋白核化复合物控制皮质肌动蛋白斑块的组装

Biomolecular Interaction Network Database

生物分子相互作用网络 (BIND) 数据库

生物分子相互作用网络数据库 BIND是 BOND(biomolecular object network data bank)数据库的一个子数据库,它收录了生物分子之间的相互作用,这包括蛋白质、核酸、小分子、脂质、光子以及糖类等物质之间的相互作用。BIND主要是**从文献中收集**蛋白-蛋白相互作用数据,数据库每日更新,覆盖面广,包含人、果蝇、酵母、线虫等物种的蛋白质相互作用。

BIND数据库中的数据被分成三大类:二元分子相互作用、分子复合物及生物途径,以便从不同层次表示分子间的相互作用关系。一条BIND记录代表了一个二元分子相互作用,介于两个及两个以上的被确认存在的实体之间。这种生物学实体可以是蛋白质、DNA、RNA、配体、基因、分子复合体以及未被分类的生物学实体。

BIND记录的相互作用数据是经过实验论证的,并且刊登在至少一份经过同行评审的期刊上。这些相互作用是 BIND的基本单元,它们可以被联系起来形成分子复合物或者生物途径。RefBIND是 BIND 数据库的



The Genetic Landscape of a Cell

Michael Costanzo *et al.*

Science **327**, 425 (2010);

DOI: 10.1126/science.1180823

细胞的遗传景观

通过对**540万个基因-基因对**进行人工遗传互作，构建了一个基因组规模的遗传互作图谱，得到了酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中约75%的基因的定量遗传互作图谱。

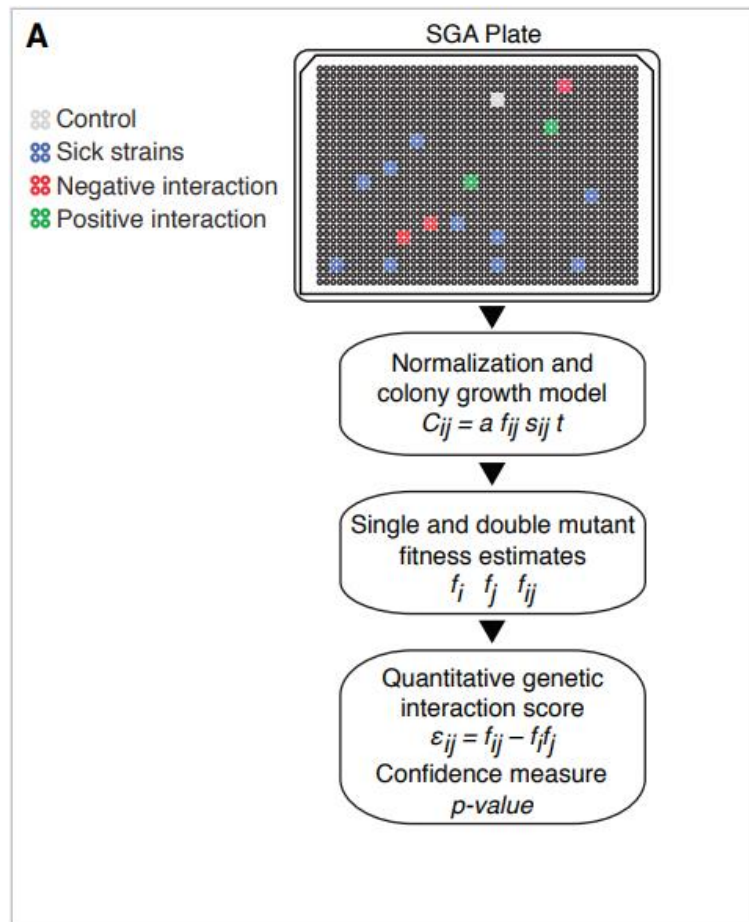
Genome-scale, quantitative analysis of genetic interactions.

基因组尺度，遗传相互作用的定量分析。

为了**定量**地评价大规模SGA筛选中的遗传相互作用，作者开发了一个模型，直接从双突变体群体大小估计适应度缺陷。

包括**334个必要基因**的已确定的等位基因或亚形等位基因，涉及所有生物学过程中共有大约**540万个基因对**。

将单突变体的适应度估计与其对应的双突变表型进行比较，确定了**约170,000次交互作用**，比所有先前报道的遗传交互作用数据增加了3倍

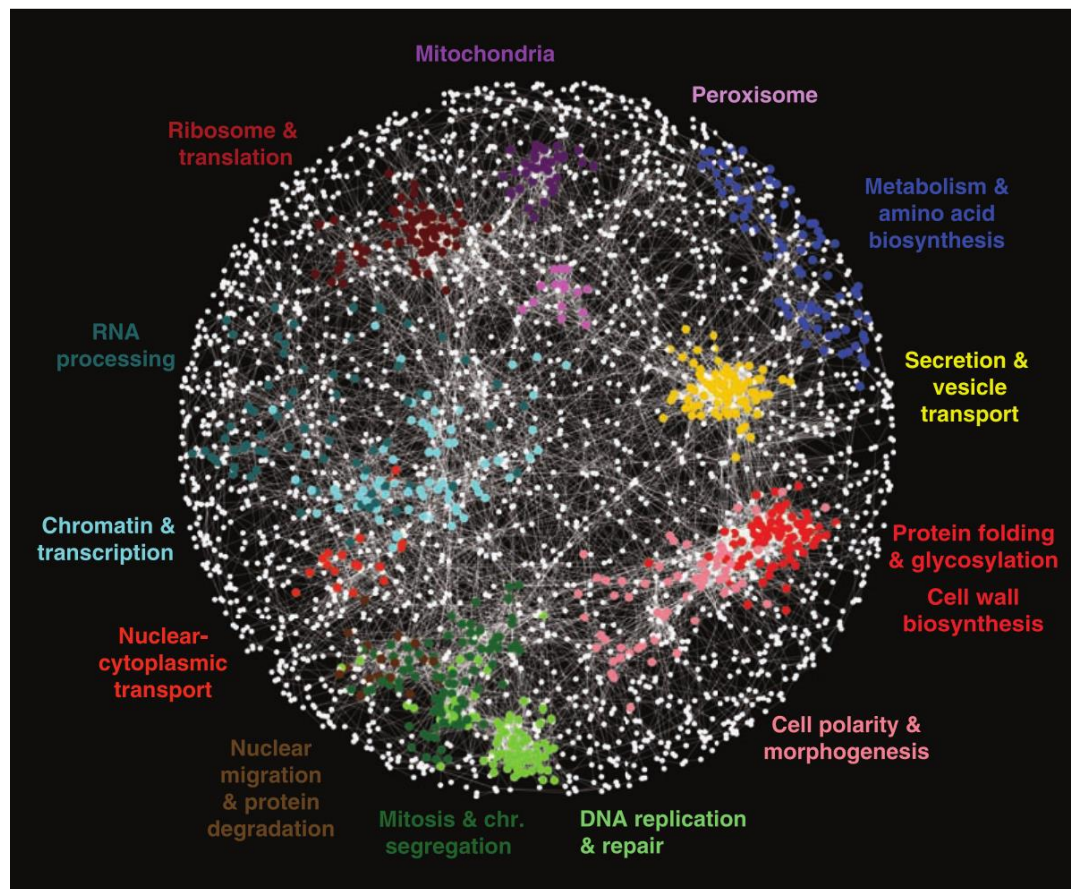


Genome-scale, quantitative analysis of genetic interactions.

属于相同途径或生物过程的基因往往具有相似的遗传相互作用。

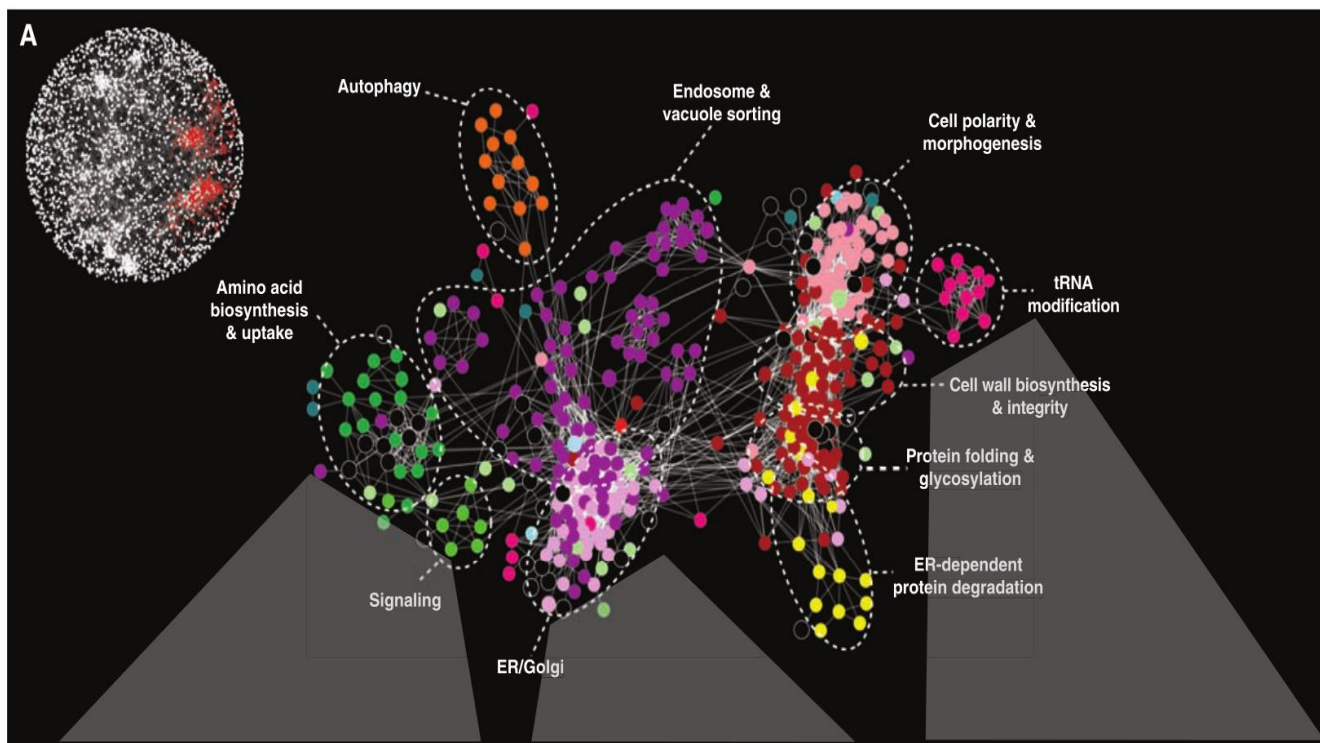
本文利用这一特性构建了一个全球网络，将具有相似相互作用模式的基因分组在一起：这个网络中的节点代表基因，边缘连接具有共同遗传相互作用集或相似的相互作用谱的基因对。

这个网络突出了不同生物过程和细胞内在功能组织之间的遗传关系。显示紧密相关图谱的基因形成了可识别的簇，对应于不同的生物过程，而不同簇之间的相对距离反映了共享的功能



主要应用

根据基因相互作用谱对基因进行聚类是一种简单但非常强大的基因功能预测工具，例如进行基因功能预测




通过负(红色)和正(绿色)遗传相互作用相关的基因群揭示了反映生物通路和蛋白质复合物及其相互功能整合的网络组织

发生在不同途径和复合物之间的遗传相互作用通常是单色的，这样它们几乎完全由一种类型的遗传相互作用组成，要么全部为负的，要么全部为正的。

Research article | [Open Access](#) | [Published: 16 February 2005](#)

An interactional network of genes involved in chitin synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*

[Guillaume Lesage](#), [Jesse Shapiro](#), [Charles A Specht](#), [Anne-Marie Sdicu](#), [Patrice Ménard](#), [Shamiza Hussein](#), [Amy Hin Yan Tong](#), [Charles Boone](#) & [Howard Bussey](#) 

[BMC Genetics](#) **6**, Article number: 8 (2005) | [Cite this article](#)

11k Accesses | **87** Citations | **1** Altmetric | [Metrics](#)

参与酿酒酵母几丁质合成的基因相互作用网络

在酿酒酵母中， β -1,4 连接的 N-乙酰氨基葡萄糖聚合物甲壳素是由CHS1、CHS2和CHS3编码的 3 个特化但相互作用的几丁质合酶家族合成的。为了进一步**探索几丁质合酶家族中的相互作用并寻找缓冲几丁质合成的过程**，本文编制了一个基因的遗传相互作用网络，显示与CHS1的合成相互作用，CHS3和参与Chs3p定位和功能的基因，并对其突变体进行了表型分析。

主要应用

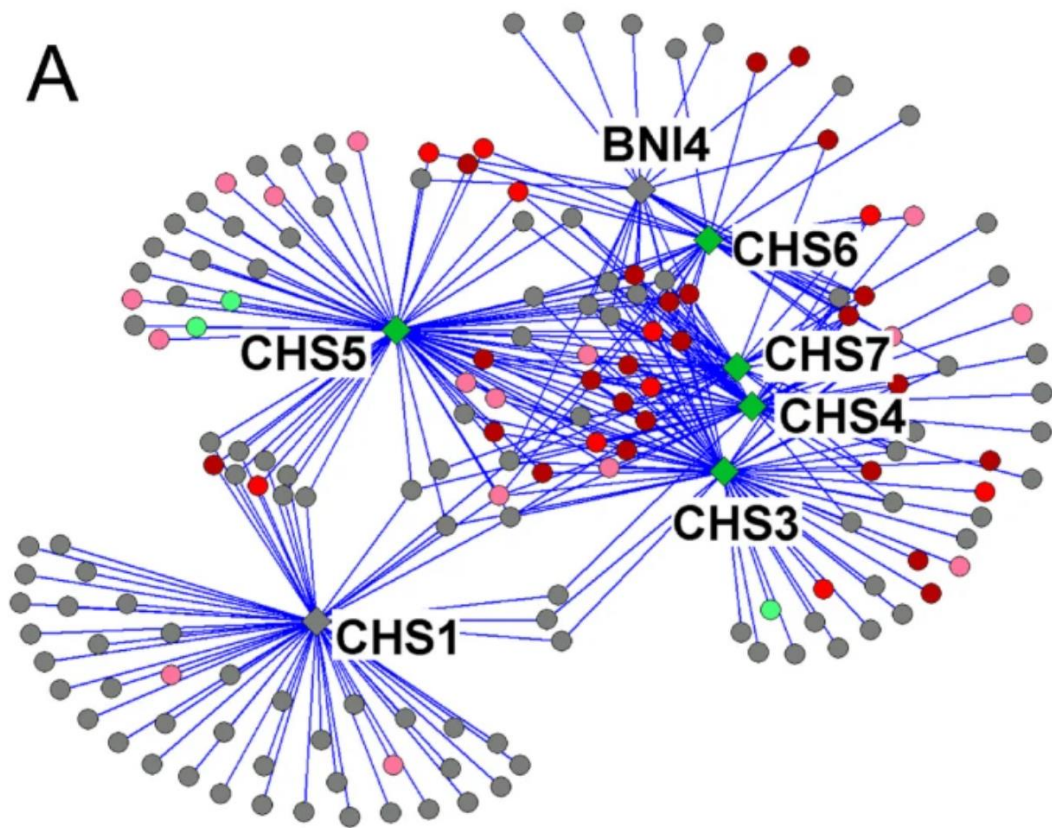
在酿酒酵母的营养生长细胞中，**几丁质**是一种 β -1,4 连接的 N-乙酰氨基葡萄糖 (GlcNAc) 残基的线性聚合物，选择性地集中在芽颈处，并且还被发现是成熟细胞侧壁的次要成分。几丁质也是初级隔膜的主要成分，这是一种分隔母细胞和子细胞的结构。

进一步探索几丁质合成与其他途径之间的关系，**使用 SGA 方法**搜索了与 BNI4、CHS1、CHS3、CHS4、CHS5、CHS6或CHS7进行合成相互作用的基因结果确定一个由 **163 个基因与参与调节几丁质合成的基因组成的 316 个合成相互作用的网络**。



主要应用

A

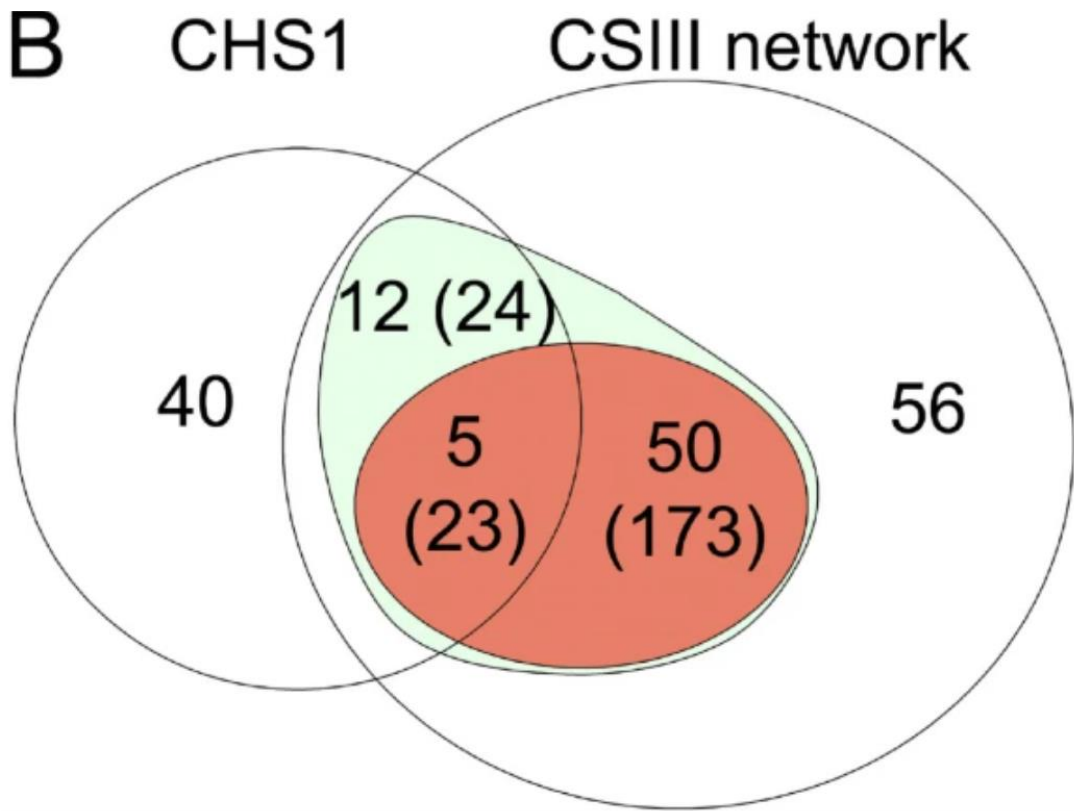


缺失突变体具有减少、野生型和增加的几丁质含量的节点分别以绿色、灰色和红色着色。

与BNI4、CHS3、CHS4、CHS5、CHS6或CHS7相互作用的基因往往是**多重连接**的，而与CHS1相互作用的基因则形成一个更独特的子网络



主要应用



57 个 *CHS1* 相互作用基因中只有 17 个显示出与至少另一个查询基因的额外相互作用。

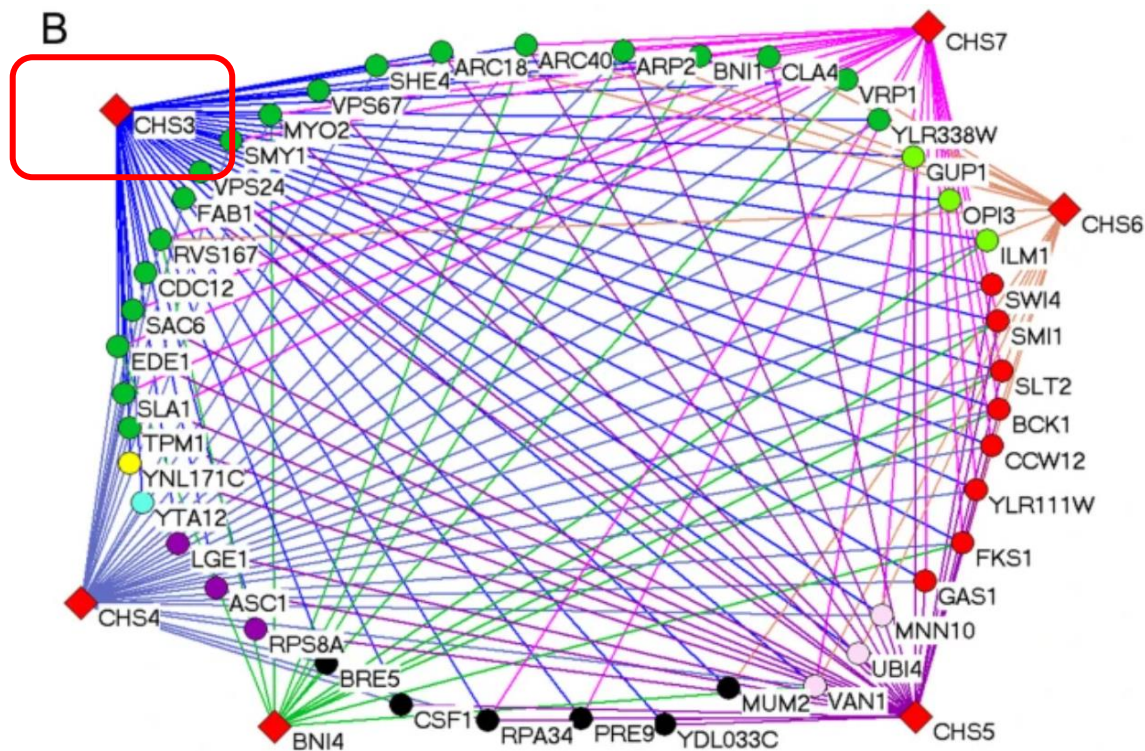
相比之下，与 *BNI4* 或 *CHS3-7* 相互作用的 67/123 个基因是多重连接的（绿色椭圆形），其中 55 个显示与 *BNI4* 或 *CHS3-7* 相互作用（红色椭圆形）导致密集连接的 CSIII 网络。

CHS1 与 CSIII 网络交互集的维恩图



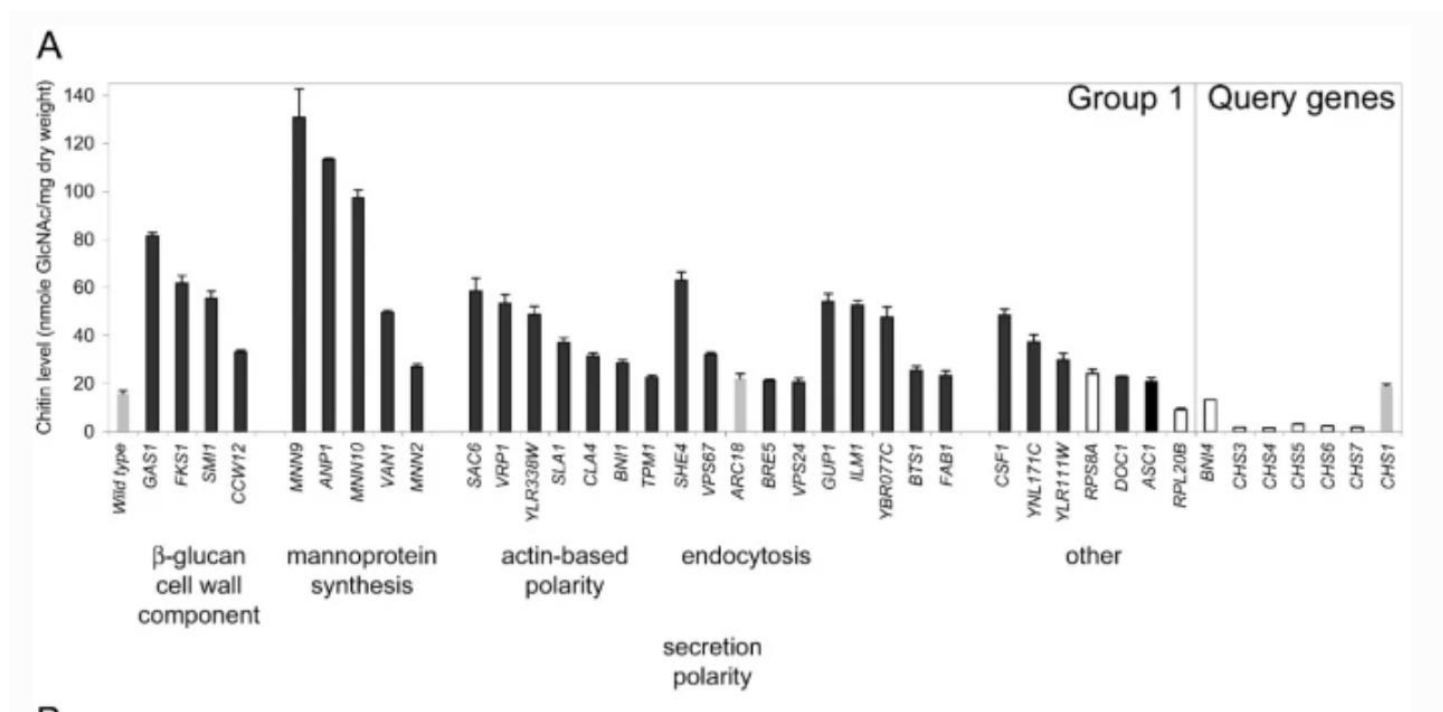
主要应用

参与 CSIII 网络的 259 种相互作用的 123 个基因按功能分组。一些基因显示出多重联系，其中 55 个占相互作用的近 75%。在这组中，44 个基因与CHS3和至少一个其他查询基因相互作用，反映了CHS3在网络中的核心作用。



主要应用

为了研究相互作用基因与几丁质合成之间的关系，测量了 CSIII 网络非必需基因和 CHS1 相互作用基因中 156 个缺失突变体的几丁质含量。



第 1 组有 33 个突变体，其几丁质水平发生改变
 除了一个例外，所有突变体的几丁质水平都升高了，这表明它们触发了几丁质应激反应。

结论

揭示了几丁质生物学背后的深层相互作用复杂性。CHS3核心网络在识别受调控的几丁质沉积的所有方面所涉及的成分方面提供了丰富的信息。现在表明，将几丁质添加到外侧细胞壁的几丁质应激反应非常广泛地由细胞壁和基于肌动蛋白的极性缺陷触发，并在细胞壁缓冲中起关键作用。CHS3核心网络还通过识别与芽颈定位有关的蛋白质以及在隔膜形成与有丝分裂退出的细胞周期协调中提供对 Chs2p 功能的洞察。

参与 Chs3p (CHS4 , CHS5 , CHS6和BNI4) 分泌运输的基因) 显示出许多与 CHS3 无关的相互作用，这些相互作用极大地扩展了这些基因的运输功能范围，尤其是对于高度相互作用的CHS5。与其目前分配的次要辅助角色相比，CHS1显示出广泛的遗传相互作用网络，其中大多数与 CSIII 网络不同，并且不会触发几丁质应激反应。其中一组识别了 Chs2p 功能可能需要的内吞作用、出芽和细胞形态的成分。第二组 25 个相互作用的基因表明 Chs1p 在营养生长过程中密切参与缓冲酵母细胞壁的稳健性。