Ewolucja sieci interakcji genetycznych

Nowoczesne, zautomatyzowane metody laboratoryjne pozwoliły na odkrycie globalnych sieci interakcji genetycznych między genami/białkami w różnych organizmach. Interakcja między genami/białkami określana jest jako pozytywna, jeśli wpływ dwóch delecji na tzw. dostosowanie (ang. fitness) jest mniejszy niż addytywny efekt pojedynczych delecji. Interakcja jest negatywna, jeśli efekt dwóch delecji jest silniejszy niż addytywny efekt pojedynczych delecji. Sieci interakcji genetycznych są narzędziem pozwalającym na wgląd w mechanizmy kompensacyjne/adaptacyjne oraz związek między zmiennością genetyczną a fenotypem, użytecznym w zarówno w badaniach podstawowych jak i diagnostyce chorób wielogenowych. Pozostają jednak trudne w interpretacji. Ponadto, niemożliwe lub nieetyczne jest utworzenie biblioteki deletantów w przypadku wielu organizmów wyższych.

Profil filogenetyczny jest binarną listą obecności ortologów danego genu/białka ustalanej według arbitralnej listy organizmów. Profil filogenetyczny jest zatem nośnikiem skompresowanej historii ewolucyjnej genu/białka. Zawiera informację o rozpowszechnieniu ortologów danego genu/białka w wybranych przez badacza gałęziach drzewa filogenetycznego organizmów żywych. Profile filogenetyczne są łatwe do wyznaczenia dla organizmów wyższych, w tym człowieka.

Niniejsza praca doktorska ma zweryfikować związek między profilami filogenetycznymi genów/białek a wybranymi typami interakcji genetycznych. Wyniki pracy mogą dostarczyć kolejnego narzędzia w interpretacji sieci interakcji genetycznych oraz możliwości wnioskowania o interakcjach genetycznych w organizmach wyższych na podstawie danych dla organizmów modelowych.

Analizowane są przede wszystkim sieci interakcji genetycznych *Saccharomyces cerevisiae* opublikowane przez M. Costanzo i wsp. Stwierdzono, że częstość występowania interakcji o podobnej historii ewolucyjnej zależy od szeregu czynników, jak typ inter-reagujących genów (geny *essential lub non-essential*), sposób tworzenia mutantów (termowrażliwość lub obniżenie poziomu ekspresji) oraz typ interakcji (pozytywne lub negatywne). W przypadku sieci interakcji genetycznych dla genów *essential,* uzyskanych przez obniżenie poziomu ekspresji, interakcje o podobnych profilach filogenetycznych to silne interakcje pozytywne. Ponieważ interakcje między paralogami oraz interakcje funkcjonalne to przede wszystkim interakcje negatywne, tendencja ta nie daje się tłumaczyć tymi zjawiskami. Możliwe więc, że jest to efekt dotąd nie zaobserwowany.

Dalsze badania mają stwierdzić, jakie interakcje są ewolucyjnie konserwowane. Wraz z tokiem badań rozwijane jest autorskie oprogramowanie do integracji sieci interakcji genetycznych i profili filogenetycznych.