

RÉSEAUX GÉNÉTIQUES

# UN RÉSEAU GÉNÉTIQUE GLOBAL DRESSE LA CARTE FONCTIONNELLE D'UNE CELLULE

***La carte génétique d'une cellule commence à démystifier comment les gènes collaborent pour coordonner la vie cellulaire.***

## OBJET DE L'ÉTUDE

Des projets de séquençage génomique nous offrent une vision sans précédent de la variation génétique. Toutefois, notre capacité à interpréter l'information génétique pour comprendre la fonction cellulaire et prédire les phénotypes, y compris la maladie, demeure limitée, principalement à cause du tamponnage important des génomes qui fait que la plupart des gènes individuels ne sont pas essentiels à la vie. Des études récentes ont appliqué la génétique automatisée pour construire un réseau global d'interactions génétiques pour une cellule modèle afin d'explorer la mesure dans laquelle les interactions génétiques révèlent la fonction cellulaire et contribuent aux caractéristiques héréditaires complexes, ainsi que pour découvrir les principes généraux des réseaux génétiques.

## CONTEXTE

Comme dans la plupart des organismes eucaryotes, seul un petit sous-ensemble de gènes de levures (environ 1000 sur 6000) est essentiel à la vie, et la perturbation de ces gènes entraîne la mort de la cellule. D'un autre côté, les quelque 5000 autres gènes ne sont pas essentiels et la levure peut donc tolérer la perte de n'importe lequel de ces gènes et y survivre. Même si la plupart des gènes de levures ne sont pas indispensables à la vie, cela ne veut pas dire que ces gènes ne sont pas importants. Au contraire, la grande proportion de gènes non essentiels reflète les mécanismes importants de tamponnage ou de redondance qui sont apparus au fil de l'évolution pour garantir la survie des cellules en réaction à des perturbations génétiques et à des insultes environnementales.

L'identification et la dissection de ces systèmes génétiques redondants qui protègent les processus cellulaires se révèlent importantes pour nous permettre de mieux comprendre les composantes fondamentales de la cellule et comment les gènes qui encodent ces divers éléments interagissent pour coordonner les fonctions fondamentales essentielles à la vie cellulaire. Une des façons de repérer ces systèmes redondants

met en jeu la mutation systématique de deux gènes à la fois et l'analyse de l'effet de la paire de gènes mutés sur la croissance et la prolifération cellulaires. Un changement inattendu de la croissance ou de la santé cellulaire issu de la perturbation d'une paire de gènes constitue une interaction génétique. Les interactions génétiques négatives extrêmes, appelées interactions « létales synthétiques », décrivent les situations où deux mutations, chacune causant peu ou pas de défaut de croissance par elles-mêmes, entraînent la mort cellulaire quand elles sont combinées dans le même génome. Ces interactions sont particulièrement intéressantes, car elles identifient des gènes qui affectent ou tamponnent la même fonction biologique essentielle. Conséquemment, un criblage à grande échelle des interactions génétiques constitue une façon d'explorer la capacité de tamponnage et de créer un diagramme du câblage fonctionnel d'une cellule.

Les combinaisons mutantes qui touchent différents gènes ne sont pas toujours associées à des effets délétères. Dans certains cas, des conséquences délétères associées à une mutation dans un gène peuvent être surmontées ou évitées grâce à une

deuxième mutation dans un gène différent. Ces soi-disant interactions positives ou suppressives représentent un autre moyen de comprendre et d'éventuellement traiter des troubles génétiques, car

cela pourrait nous permettre de mieux saisir pourquoi certaines personnes sont en santé malgré la présence de mutations génétiques pouvant mener à des maladies débilitantes.

## RÉSULTATS

Une étude récente décrivant 15 ans de recherche et menant à la première carte complète des interactions génétiques d'une cellule de levure a révélé que des milliers de gènes individuels sont en interaction pour soutenir la vie cellulaire. Les chercheurs ont construit et analysé plus de 23 millions de paires de combinaisons de gènes mutants pour cartographier un réseau complexe de près d'un million d'interactions génétiques, identifiant des connexions entre la plupart des 6000 gènes de la levure. Ils ont découvert des milliers d'interactions létales synthétiques identifiant des paires de gènes qui doivent exécuter une fonction similaire dans la cellule et souligné l'étendue et la complexité des systèmes génétiques redondants à l'œuvre, même dans les organismes eucaryotes les plus simples. De plus, l'étude a confirmé que les réseaux génétiques sont hiérarchiques et composés de groupes de gènes en interaction qui correspondent à des voies biologiques, à des processus et à des compartiments cellulaires spécifiques. Conséquemment, ces réseaux offrent un portrait complet de l'architecture d'une cellule et constituent un outil puissant pour la découverte de la fonction des gènes.

Dans une deuxième étude, le même groupe de recherche s'est penché sur un sous-ensemble

d'interactions génétiques positives pour compléter une analyse exhaustive de mutations suppressives pour la même cellule de levure. En associant une analyse de toutes les interactions suppressives publiées et une approche expérimentale sans parti-pris, cette étude a mesuré la croissance des cellules portant elles-mêmes une mutation délétère ou une mutation en association avec une autre mutation. Comme les mutations délétères influencent négativement la croissance cellulaire, on doit attribuer toute amélioration du taux de croissance à une mutation suppressive dans un deuxième gène. Ces expériences ont révélé des centaines de mutations suppressives dans les mutations délétères connues et ont réussi à révéler un ensemble de propriétés générales à utiliser pour prédire les interactions suppressives. Notamment, les données ont révélé des propriétés généralement associées à des interactions suppressives. Par exemple, ces interactions mettent souvent en jeu des paires de gènes qui partagent des rôles similaires dans la cellule. Cela pourrait suggérer que si nous souhaitons repérer ces relations dans des espèces plus complexes (comme l'être humain), nous n'avons qu'à regarder à proximité des gènes qui comportent des mutations délétères pour identifier de secondes mutations suppressives.

## MÉTHODES

Les chercheurs avaient déjà mis au point une technologie de Réseau génétique synthétique (Synthetic Genetic Array - SGA) - une méthode automatisée qui associe des réseaux à haute densité de gènes de levures mutants à l'aide de manipulations robotiques pour permettre la construction à haut débit de souches à double mutation. Ils ont eu recours à la méthode SGA pour construire environ 23 millions de souches à double mutation. Les chercheurs ont ensuite photographié des plateaux en série de colonies mutantes de levure dérivés de la SGA, et les images résultantes ont été traitées à l'aide d'un logiciel de traitement d'images sur mesure pour identifier et mesurer les colonies, ainsi que leurs tailles en pixels. Pour cerner les interactions génétiques négatives et positives, les données sur la taille des colonies en pixels ont fait l'objet d'une

série d'étapes de normalisation pour corriger les effets expérimentaux systématiques, après quoi les interactions génétiques ont été mesurées en comparant la taille corrigée des colonies à double mutation à la taille des colonies des levures à mutation simple correspondantes. Le recours à cette approche expérimentale et computationnelle mixte a mené à la construction d'un réseau exhaustif d'interactions génétiques chez la levure.

Dans une deuxième étude, les chercheurs ont combiné cette même méthode SGA avec le séquençage de l'ADN de prochaine génération pour cartographier l'emplacement et l'identité dans le génome de mutations spontanées qui supprimaient les défauts de croissance associés à d'autres mutations définies.

## RÉPERCUSSIONS

Il est clair à présent que les gènes humains disposent de nombreux systèmes redondants fonctionnels, ce qui laisse suggérer que la plupart des maladies héréditaires ne sont pas le fruit de la variation d'un seul gène causal. La prévalence des interactions génétiques chez la levure souligne l'importance de mettre au point de nouvelles stratégies pour élargir nos recherches au-delà des gènes uniques et ainsi explorer des combinaisons de gènes

qui pourraient sous-tendre ou modifier les maladies, et d'exploiter de telles interactions génétiques à des fins thérapeutiques. Le concept de la létalité synthétique change déjà le traitement du cancer, car les relations létales synthétiques cernent des vulnérabilités génétiques propres à des cellules tumorales qui peuvent servir de cibles à la pharmacothérapie. La cartographie des interactions génétiques similaires chez l'être humain est un défi énorme, car il y a environ 200 000 paires de gènes possibles dans le génome humain. En effet, le repérage de mutations létales synthétiques ou de mutations suppressives chez l'humain s'apparente à chercher une aiguille dans une botte de foin. Toutefois, les principes fondamentaux qui émanent des études sur les interactions génétiques qui ont recours à des organismes modèles maniables sur le plan génétique, comme la levure, pourraient contribuer à simplifier le problème en révélant des indices sur la façon dont les mutations génétiques se combinent pour manifester des caractéristiques héréditaires, y compris la maladie.

## RÉFÉRENCES

Costanzo et coll. (2016). A global genetic interaction network maps a wiring diagram of cellular function. *Science* 353: aaf1420

van Leeuwen et coll. (2016). Exploring genetic suppression interactions on a global scale. *Science* 354: aag0839.

## AUTEUR DU SOMMAIRE DE RECHERCHE

Michael Costanzo, Centre Donnelly, Université de Toronto

**ICRA**

Centre MaRS, tour Ouest  
661, av. University, bureau 505  
Toronto (Ontario) M5G 1M1  
[www.icra.ca](http://www.icra.ca)