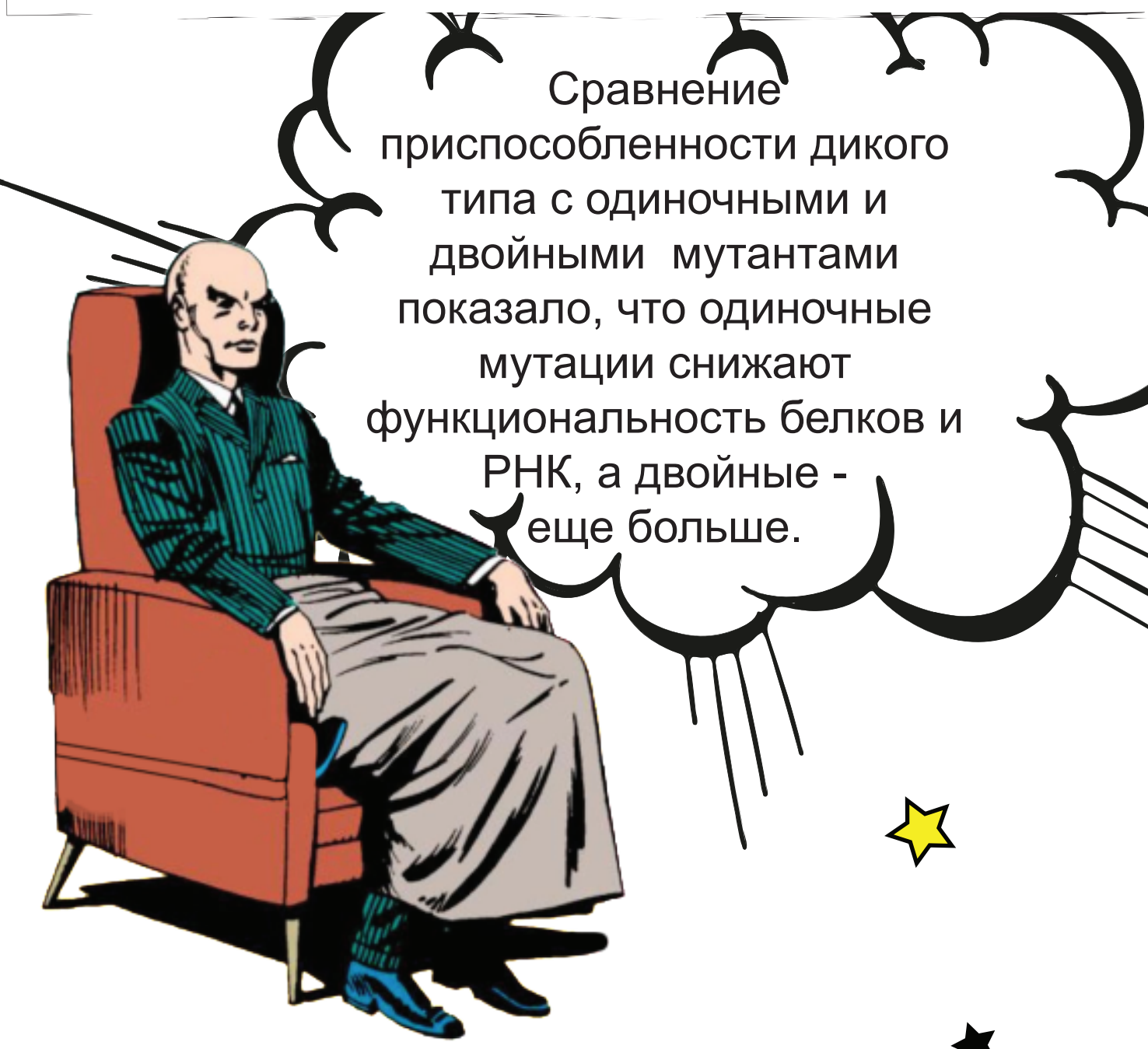
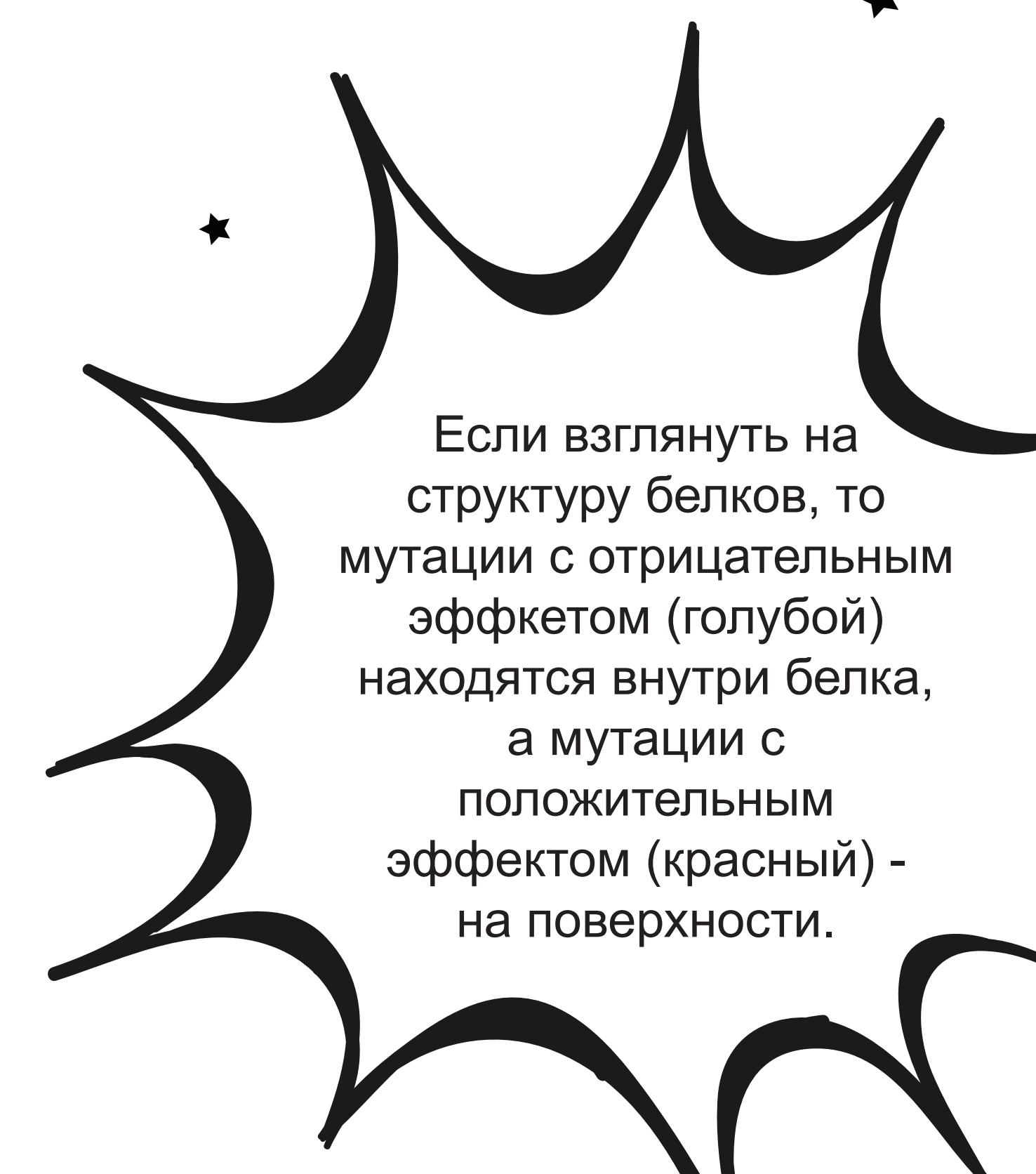
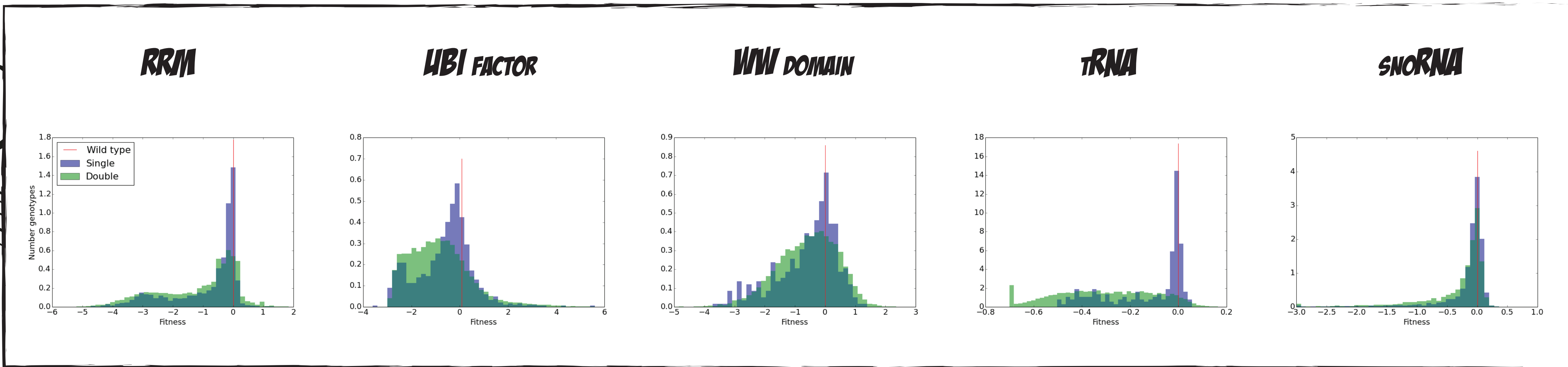


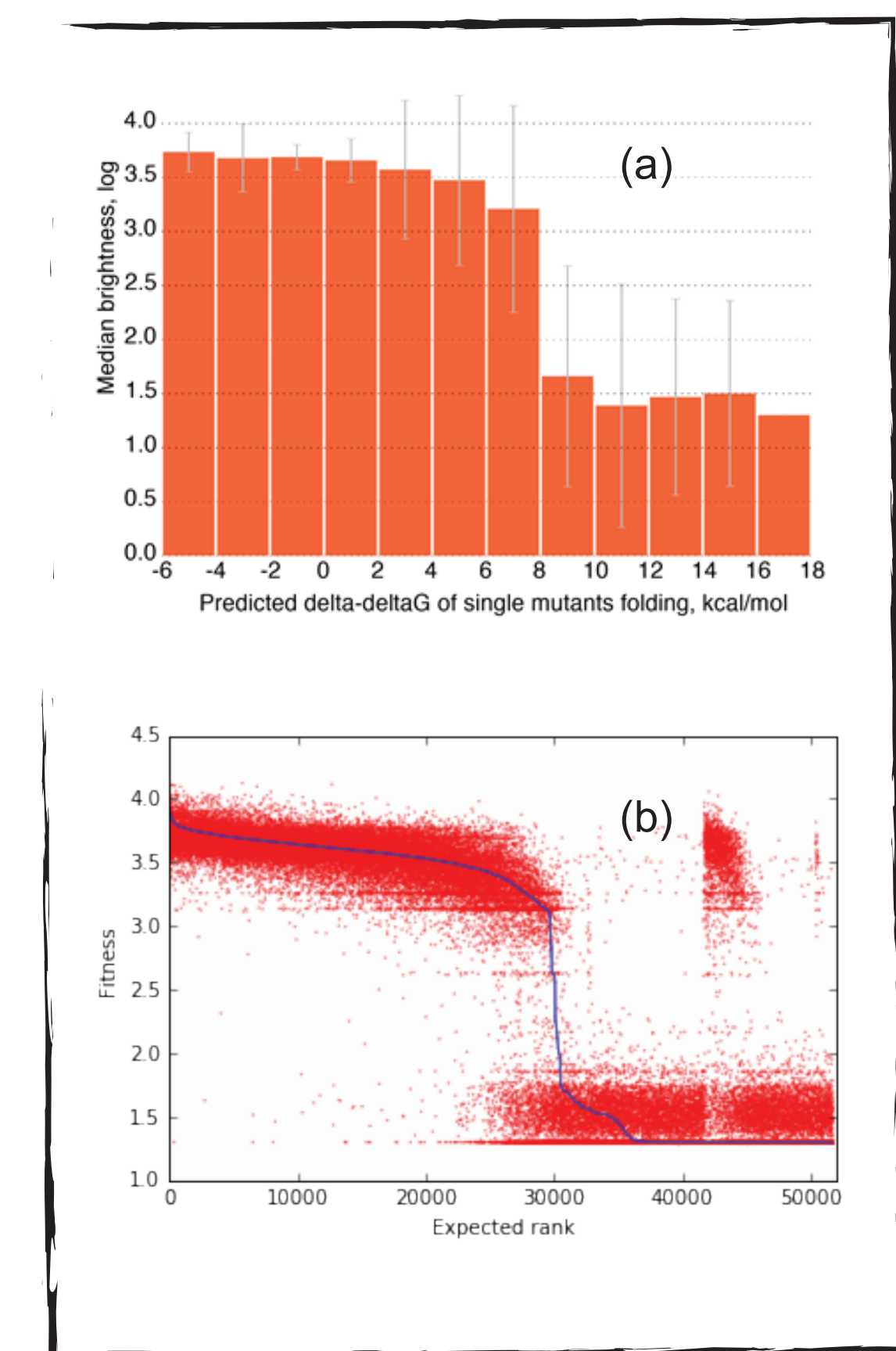
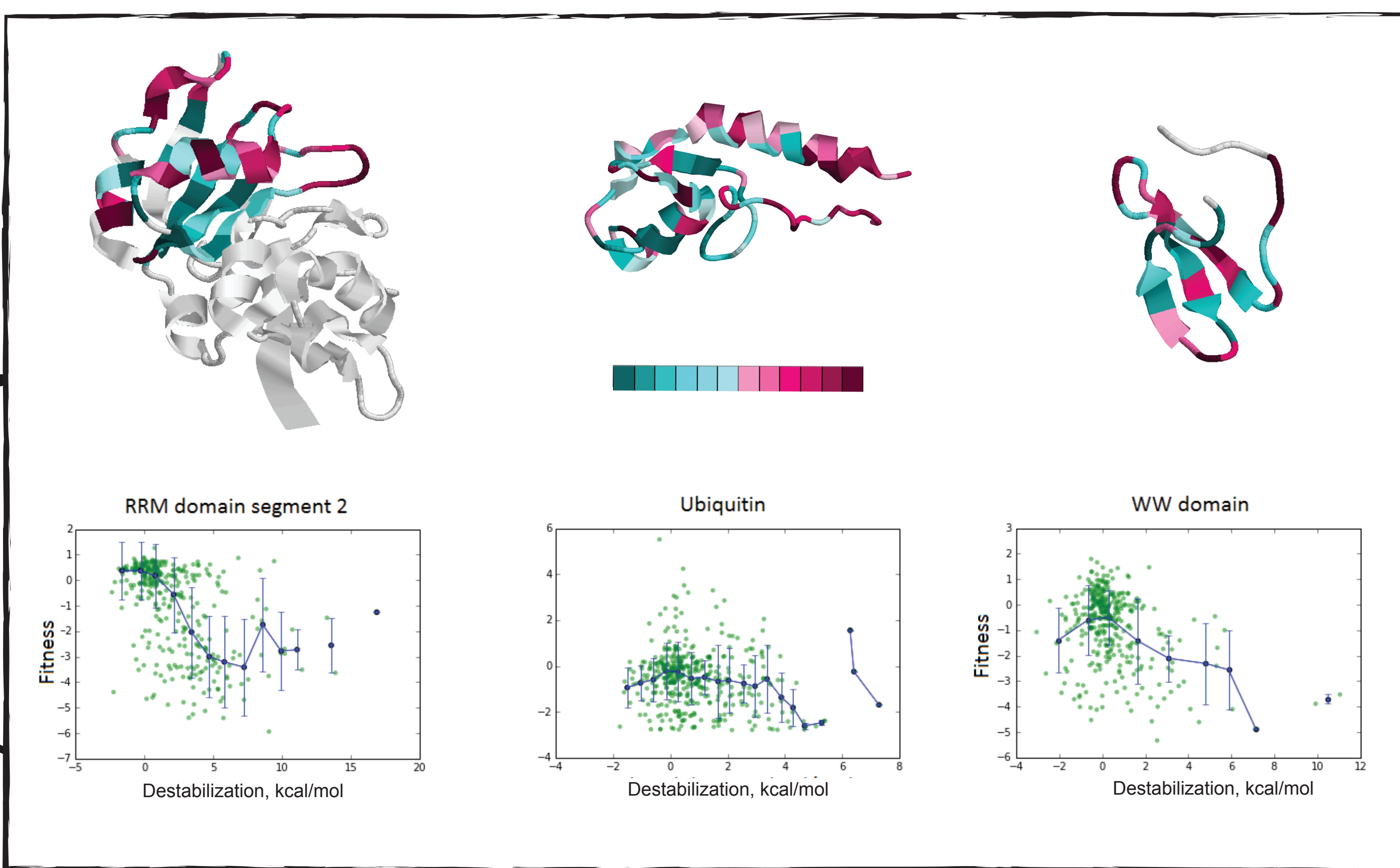
Связь фенотипа с генотипом можно представлять в виде ландшафта приспособленности -- поверхности в многомерном пространстве генотипов. Свойства ландшафтов приспособленности еще слабо изучены. Мы исследуем некоторые свойства для трех белков (RRM domain, Ubiquitination factor Ube4b, WW domain) и двух РНК (snoRNA и аргининовой tRNA).



Сравнение приспособленности дикого типа с одиночными и двойными мутантами показало, что одиночные мутации снижают функциональность белков и РНК, а двойные - еще больше.



Если взглянуть на структуру белков, то мутации с отрицательным эффектом (голубой) находятся внутри белка, а мутации с положительным эффектом (красный) - на поверхности.



Мы создали алгоритм связывающий приспособленность генотипа с его порядковым номером, ожидаемым из эффектов одиночных мутаций. Его применение к GFP (b) дает результат, аналогичный полученному путем моделирования дестабилизации/нейронной сети (a).

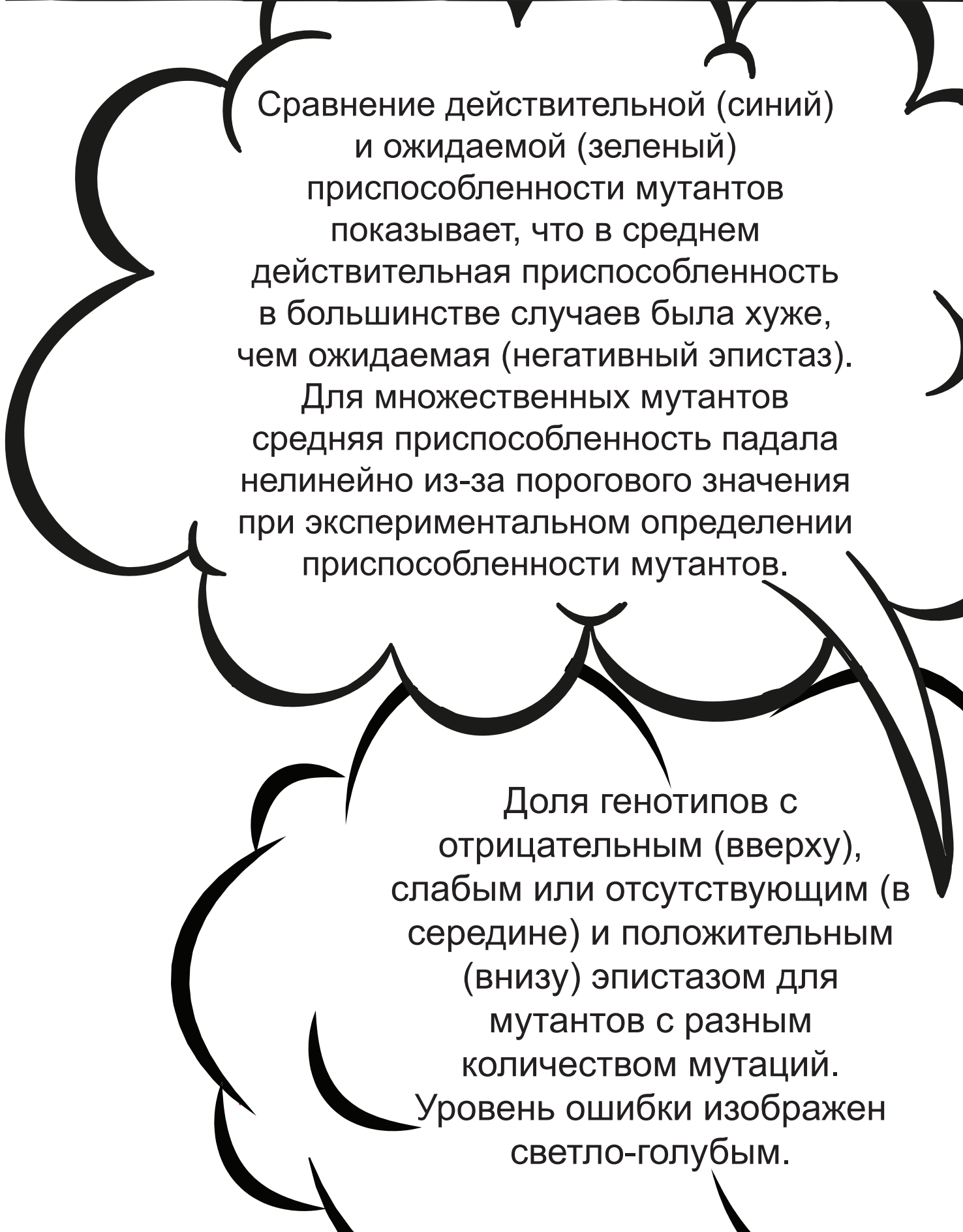
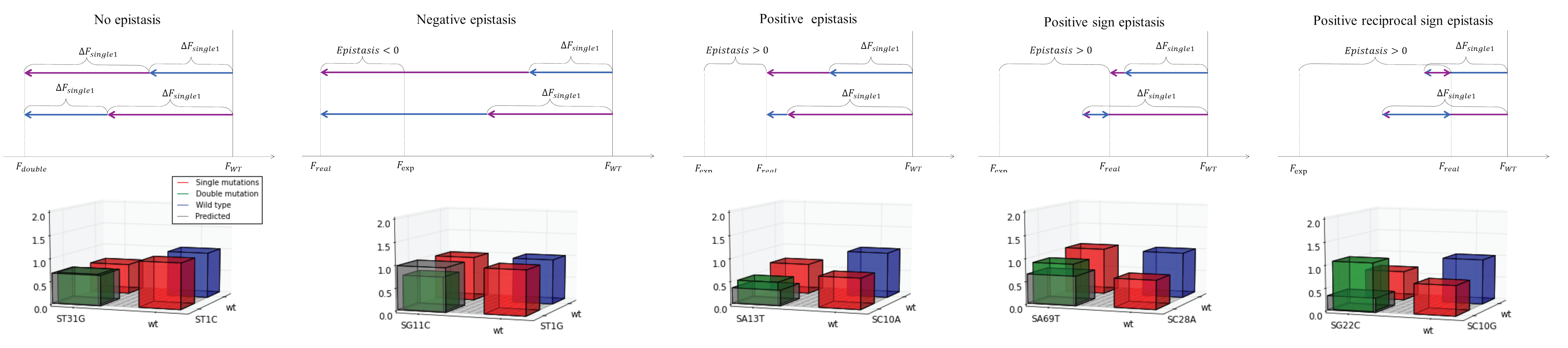
$$\Delta F_{single_i} = F_{single_i} - F_{wt}$$

$$F_{exp} = F_{wt} + \sum_{i=1..n} \Delta F_{single_i}$$

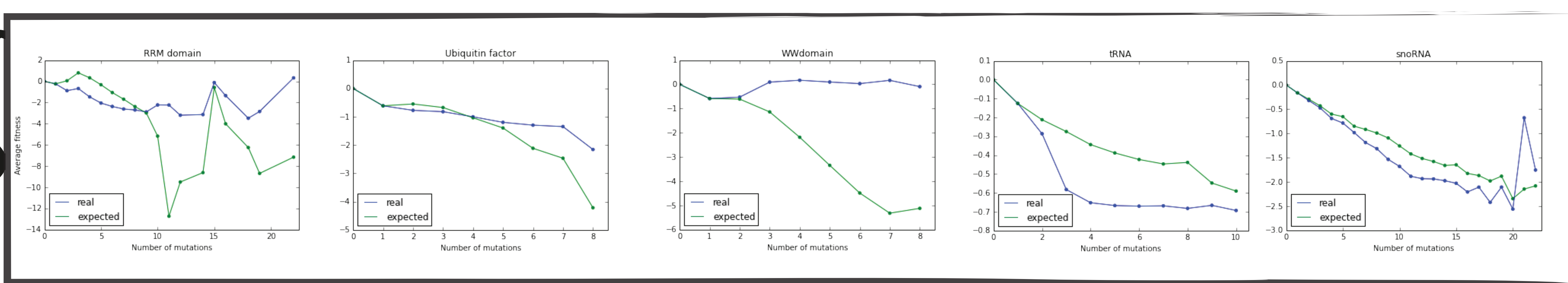
$$epistasis = F_{real} - F_{exp}$$

$$F_{exp} = F_{wt} + \sum_{i=1..n} \Delta F_{s_i}$$

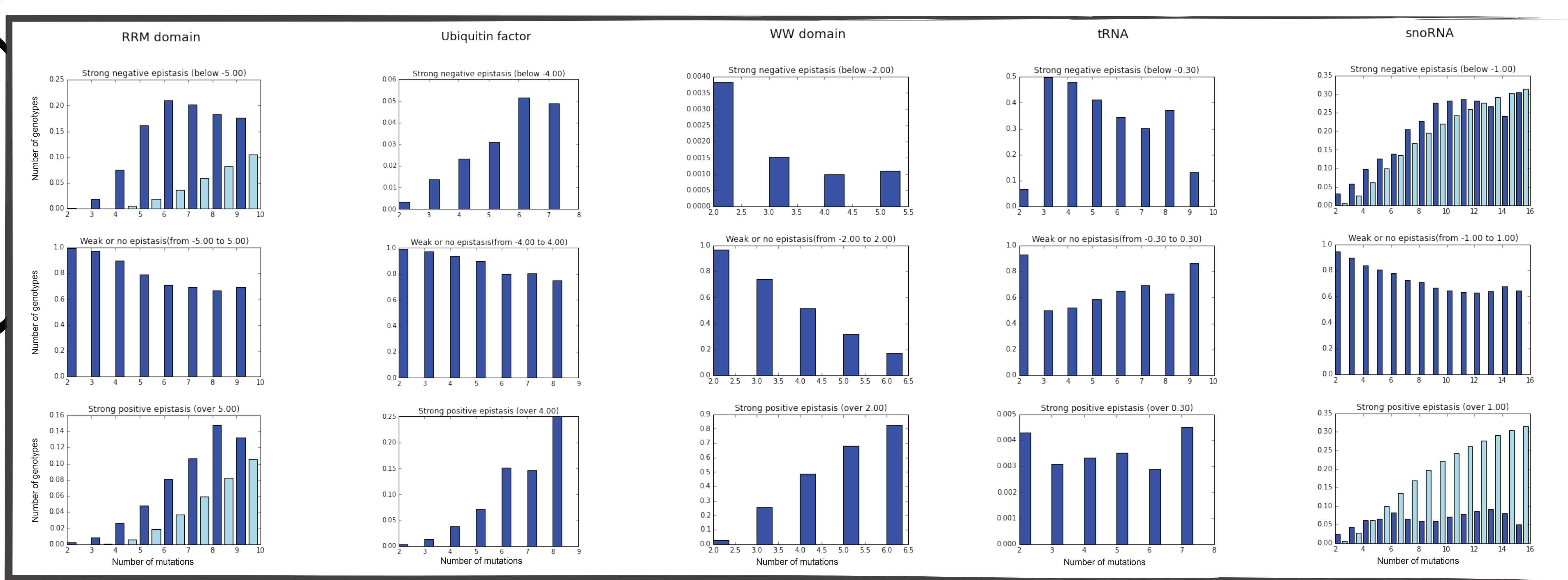
В простой модели эффекты мутаций аддитивны. Отклонение от этой модели называется эпистазом. Есть несколько категорий эпистаза: негативный, позитивный, знаковый и знаковый взаимный. Для каждой категории у нас есть пример из данных.



Сравнение действительной (синий) и ожидаемой (зеленый) приспособленности мутантов показывает, что в среднем действительная приспособленность в большинстве случаев была хуже, чем ожидаемая (негативный эпистаз). Для множественных мутантов средняя приспособленность падала нелинейно из-за порогового значения при экспериментальном определении приспособленности мутантов.



Доля генотипов с отрицательным (вверху), слабым или отсутствующим (в середине) и положительным (внизу) эпистазом для мутантов с разным количеством мутаций. Уровень ошибки изображен светло-голубым.



- Daniel Melamed, et. al. 2013. Deep mutational scanning of an RRM domain of the *Saccharomyces cerevisiae* poly(A)-binding protein.
- Olga Puchta, Botond Cseke, Hubert Czaja, David Tollervey, Guido Sanguinetti, Grzegorz Kudla. 2016. Network of epistatic interactions within a yeast snoRNA.
- Chuan Li, Wenfeng Qian, Calum J. Maclean, Jianzhi Zhang. 2016. The fitness landscape of a tRNA gene.
- Lea M. Starita, et. al. 2013. Activity-enhancing mutations in an E3 ubiquitin ligase identified by high-throughput mutagenesis.
- Carlos L. Araya, Douglas M. Fowler, Wentao Chenc, Ike Munieza, Jeffery W. Kelly, and Stanley Fields. 2012. A fundamental protein property, thermodynamic stability, revealed solely from large-scale measurements of protein function.
- Karen S Sarkisyan, et. al. 2016. Local fitness landscape of the green fluorescent protein.