

The genotype-phenotype relationship across different scales

Avec la révolution moléculaire en biologie, une compréhension des mécanismes de la relation génotype-phénotype est devenue possible. Récemment, les progrès réalisés dans la synthèse et le séquençage de l'ADN ont permis le développement d'expériences de deep-mutational scanning capable de quantifier divers phénotypes pour un ensemble de génotypes sur toute la longueur d'un gène. Ces ensembles de données sont non seulement intéressants en eux-mêmes, mais permettent également de tester de manière rigoureuse des modèles phénotypiques quantitatifs. Nous avons utilisé cette technologie pour caractériser les cartes séquence-fitness de 3 systèmes bactériens modèles: un régulateur global, la CRP, une enzyme de résistance aux antibiotiques, la β -lactamase, et une petite voie métabolique constituée des enzymes AraA et AraB. Ces systèmes ont été choisis pour éclairer les rôles de différentes caractéristiques dans la formation de la relation génotype-fitness (réseaux de régulations, stabilité des protéines et flux métabolique). Nous constatons que la tendance globale des effets sur le fitness semble prévaloir sur les tendances spécifiques. Ceci nous conduit à penser qu'une grande partie de la relation entre le génotype et le fitness pourrait être expliquée à partir de la forme des fonctions de phénotype-fitness. Par ailleurs, nous voyons que la caractérisation de la relation génotype-fitness dans différents systèmes peut être un moyen puissant d'obtenir des informations sur les phénotypes pertinents.

Mots clefs : évolution, génétique, biologie des systèmes, deep-mutational scanning, paysages adaptatifs, épistasie, expression génique, métabolisme, toxicité, régulateurs globaux

With the molecular revolution in Biology, a mechanistic understanding of the genotype-phenotype relationship became possible. Recently, advances in DNA synthesis and sequencing have enabled the development of deep-mutational scanning experiments, capable of scoring comprehensive libraries of genotypes for a variety of phenotypes over the length of entire genes. Such datasets are not only interesting in themselves, but also allow rigorous testing of quantitative phenotypic models. We used this technology to characterise sequence-fitness maps for 3 model bacterial systems: a global regulator, CRP, an antibiotic-resistance enzyme, β -lactamase, and a small metabolic pathway, consisting of the enzymes AraA and AraB. These different systems were chosen to illuminate the roles of different mechanistic features in shaping the genotype-fitness relationship (regulatory wiring, protein stability and metabolic flux). We find that smooth patterns of fitness effects tend to prevail over idiosyncrasy, indicating that much of the genotype-fitness relationship could be understood from the global shape of smooth underlying phenotype-fitness functions. On the flip side, we see that characterising the genotype-fitness relationship in different systems can be a powerful way to glean phenotypic insights.

Keywords: evolutionary genetics, systems biology, deep-mutational scanning, fitness landscapes, epistasis, gene expression, metabolism, toxicity, global regulators