

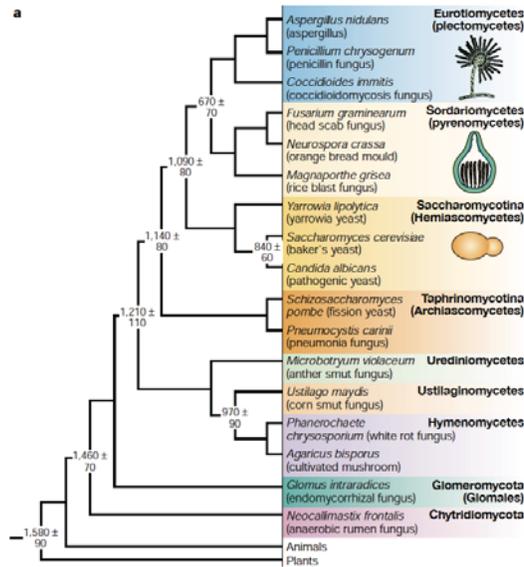
# Génomique et biologie des systèmes de la levure *Saccharomyces cerevisiae*

**Christian R Landry**

CIHR New Investigator  
Département de Biologie  
Institut de Biologie Intégrative et des  
Systèmes



...*Saccharomyces cerevisiae!*  
Behold the awesome power of yeast genetics *scb*



Hedges 2002

## Yeast: An Experimental Organism for 21st Century Biology

David Botstein<sup>\*,\*1</sup> and Gerald R. Fink<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>Lewis-Sigler Institute for Integrative Genomics, Princeton University, Princeton, New Jersey 08544, and <sup>\*1</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts 02139

---

**ABSTRACT** In this essay, we revisit the status of yeast as a model system for biology. We first summarize important contributions of yeast to eukaryotic biology that we anticipated in 1988 in our first article on the subject. We then describe transformative developments that we did not anticipate, most of which followed the publication of the complete genomic sequence of *Saccharomyces cerevisiae* in 1996. In the intervening 23 years it appears to us that yeast has graduated from a position as the premier model for eukaryotic cell biology to become the pioneer organism that has facilitated the establishment of the entirely new fields of study called "functional genomics" and "systems biology." These new fields look beyond the functions of individual genes and proteins, focusing on how these interact and work together to determine the properties of living cells and organisms.

---

## Plan

Association entre gènes et conditions environnementales

1) Délétion des gènes et analyses des phénotypes de façon systématique

2) Analyse de l'expression des gènes

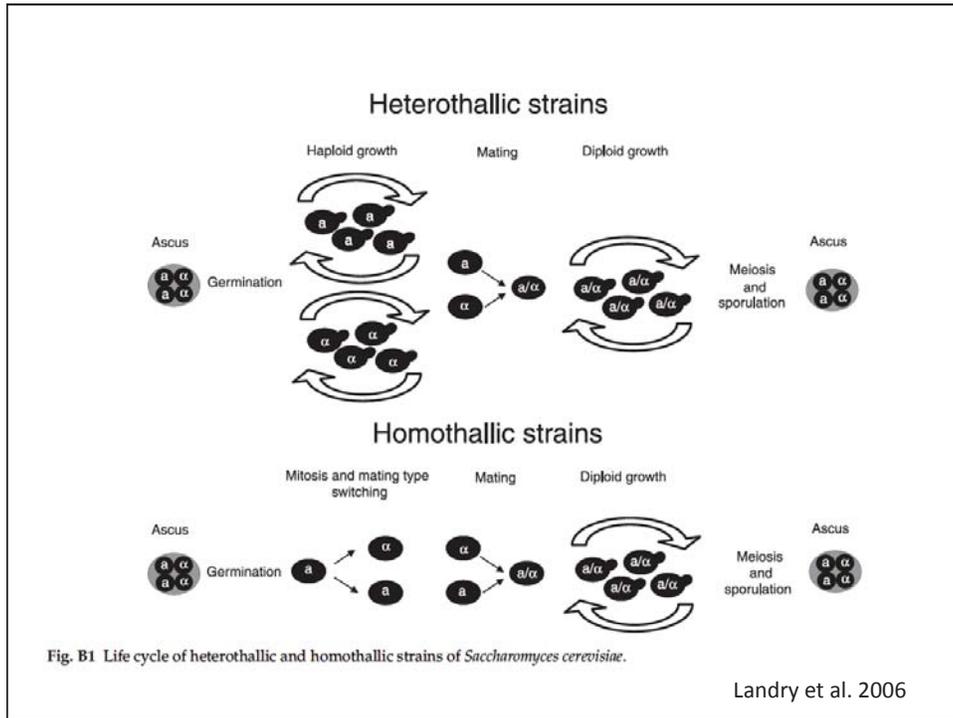
Relations entre les gènes et les protéines

1) Analyse des interactions protéines-ADN

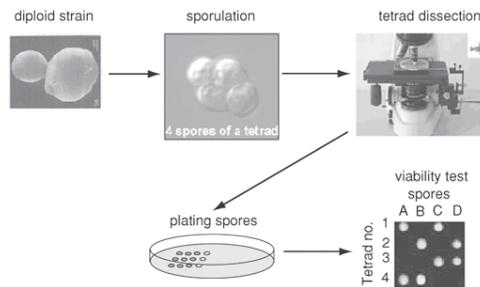
2) Analyse des interactions génétiques à grande échelle

3) Analyse des interactions protéine-protéine à grande échelle

Relations entre les gènes et la variation phénotypique



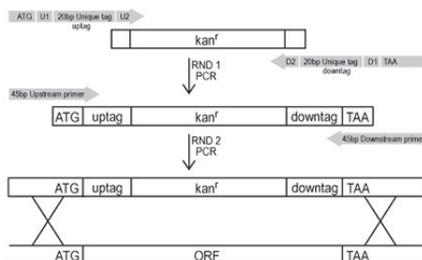
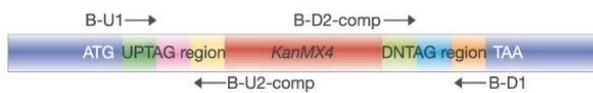
## Génétique de levure: élément important pour les études à haut débit



<http://www.currentprotocols.com/WileyCDA/CPUnit/refid-hg1905.html>

## Délétion des gènes et analyses des phénotypes de façon systématique

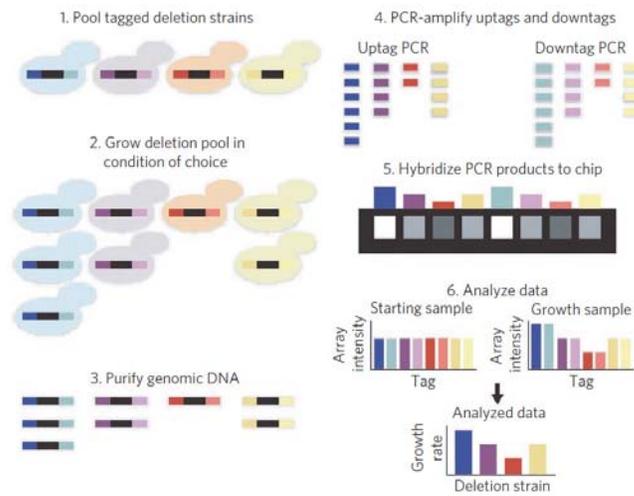
### Analyse de la fonction des gènes de la levure de façon systématique



Délétion des gènes de façon  
spécifique par recombinaison  
homologue  
?% des gènes ne sont pas essentiels

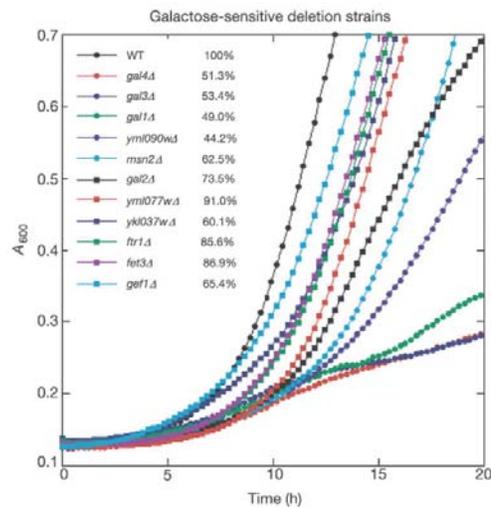
Winzeler et al. 1999; Giaever et al. Nature 2002

L'effet de tous les gènes peut être étudiée par des approches où on regroupe toutes les souches



[Guri Giaever](#) & [Corey Nislow](#) Nature Chemical Biology 8, 46–56 (2012) doi:10.1038/nchembio.744

Cet outil permet d'associer les gènes avec des conditions particulières et donc avec des fonctions particulières



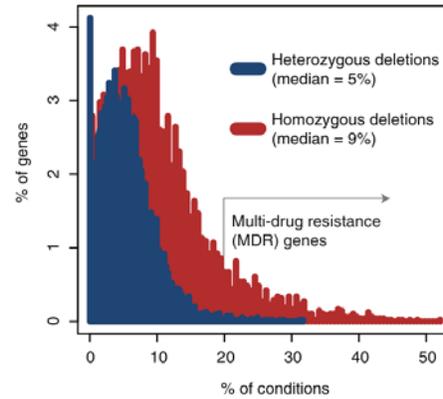
Winzeler et al. 1999; Giaever et al. Nature 2002

## The Chemical Genomic Portrait of Yeast: Uncovering a Phenotype for All Genes

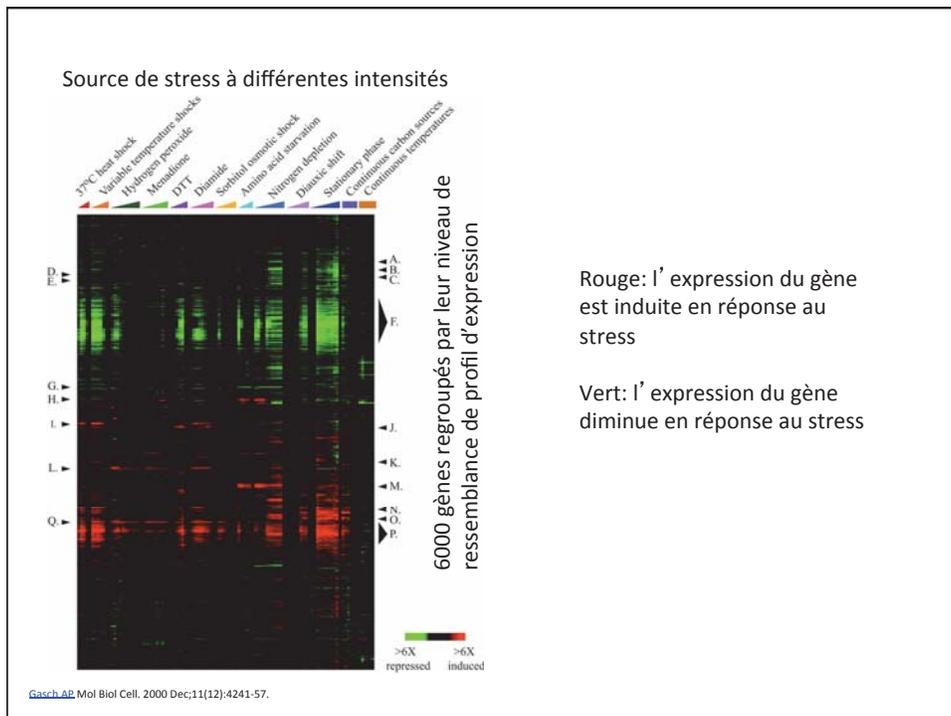
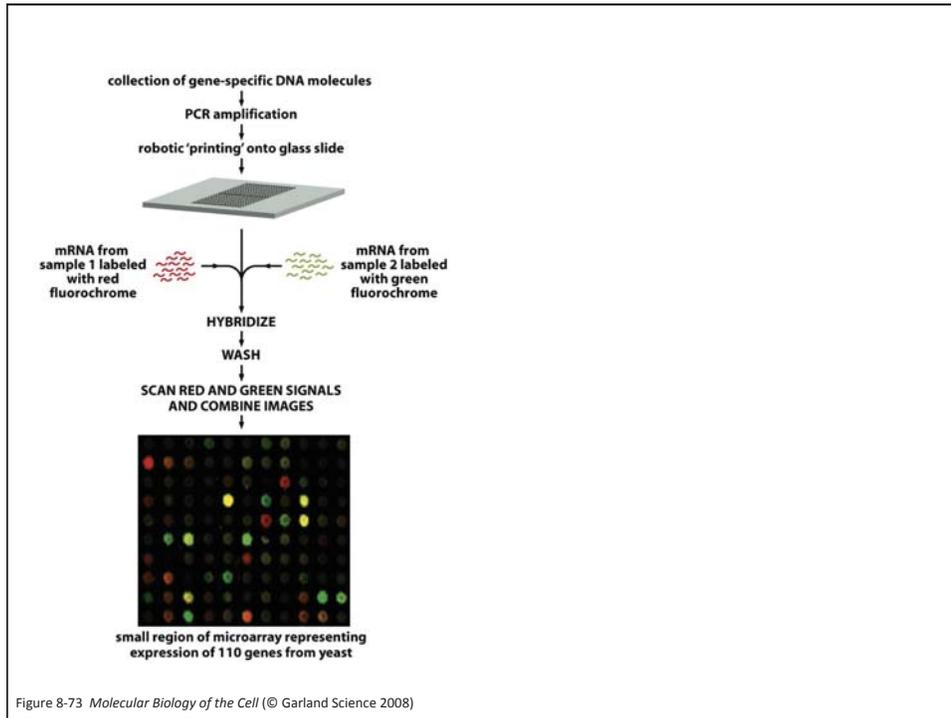
Maureen E. Hillenmeyer,<sup>1,2</sup> Eula Fung,<sup>1</sup> Jan Wildenhain,<sup>1\*</sup> Sarah E. Pierce,<sup>1,4</sup> Shawn Hoon,<sup>1,4</sup> William Lee,<sup>1,4</sup> Michael Proctor,<sup>2</sup> Robert P. St. Onge,<sup>1</sup> Mike Tyers,<sup>2,5\*</sup> Daphne Koller,<sup>6</sup> Russ B. Altman,<sup>2,4</sup> Ronald W. Davis,<sup>2,4</sup> Corey Nislow,<sup>2,7,8</sup> Guri Giaever<sup>5,8,9†</sup>

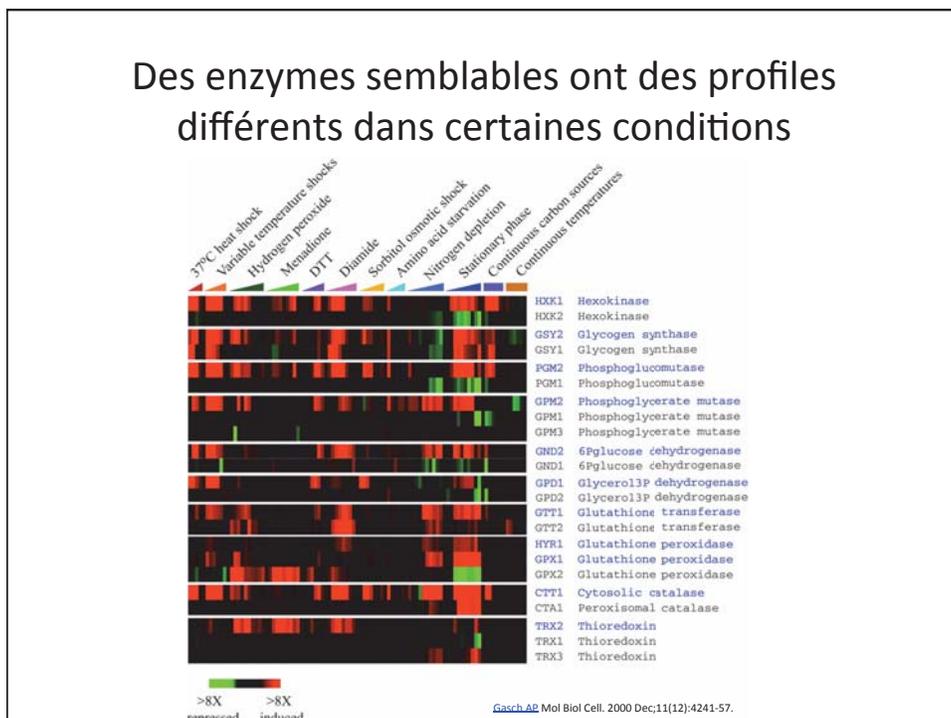
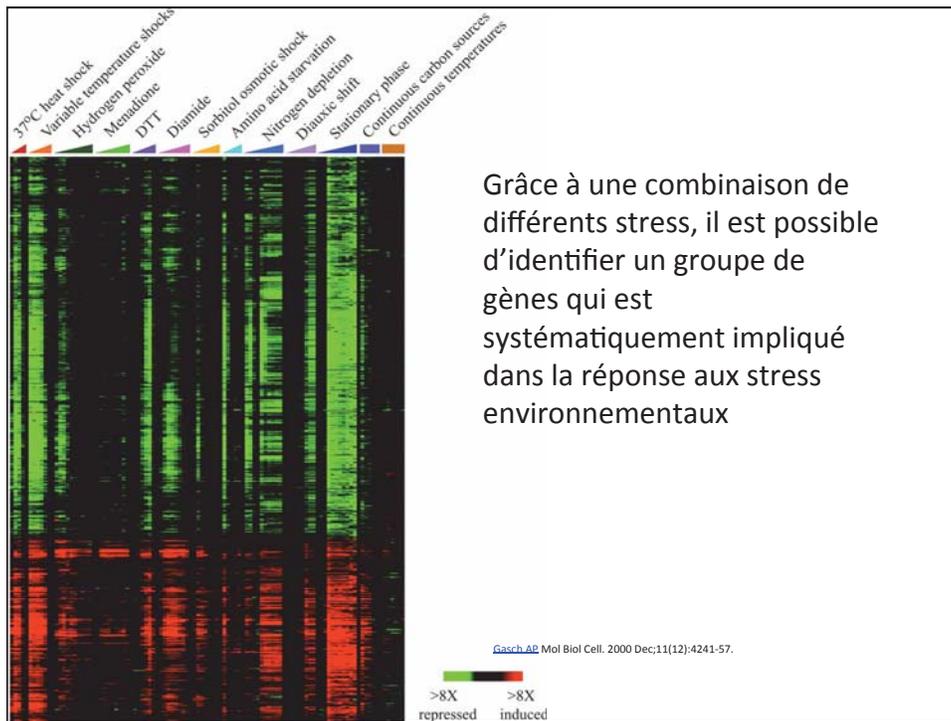
Genetics aims to understand the relation between genotype and phenotype. However, because complete deletion of most yeast genes (~80%) has no obvious phenotypic consequence in rich medium, it is difficult to study their functions. To uncover phenotypes for this nonessential fraction of the genome, we performed 1144 chemical genomic assays on the yeast whole-genome heterozygous and homozygous deletion collections and quantified the growth fitness of each deletion strain in the presence of chemical or environmental stress conditions. We found that 97% of gene deletions exhibited a measurable growth phenotype, suggesting that nearly all genes are essential for optimal growth in at least one condition. Science 2008

La plupart des gènes sont importants pour la croissance dans plusieurs conditions

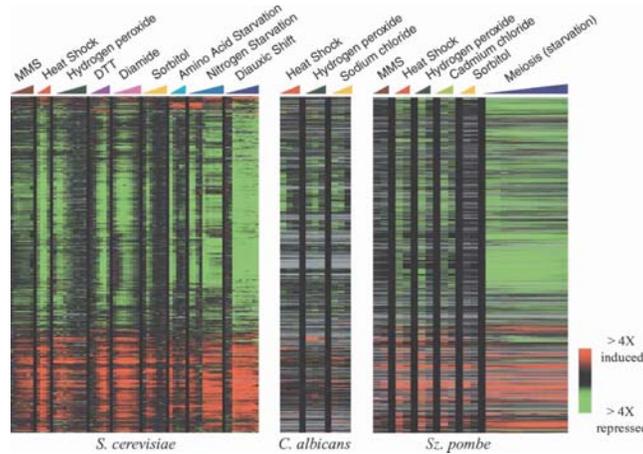


Analyse de l'expression des gènes dans des conditions particulières



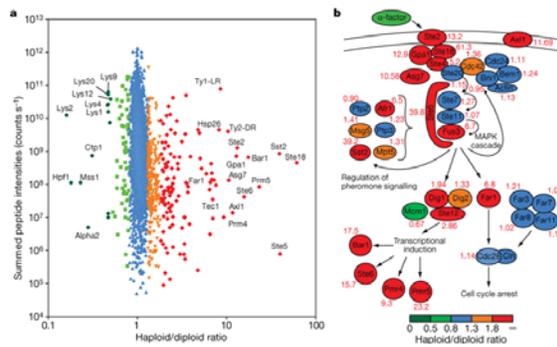


## Les gènes de réponse aux stress ont des réponses similaires chez d'autres espèces de levure



Gasch AP. Mol Biol Cell. 2000 Dec;11(12):4241-57.

## Mesure quantitative des différences d'abondance de protéines entre les souches haploïdes et diploïdes



Lyris M. F et al. Nature 000, 1-4 (2008) doi:10.1038/nature07341

nature

# Étude des sujets et étude des collectivités (propriétés émergentes)

Psychologie



<http://www.psychologie.levillage.org/sme1020/8.html>

Sociologie



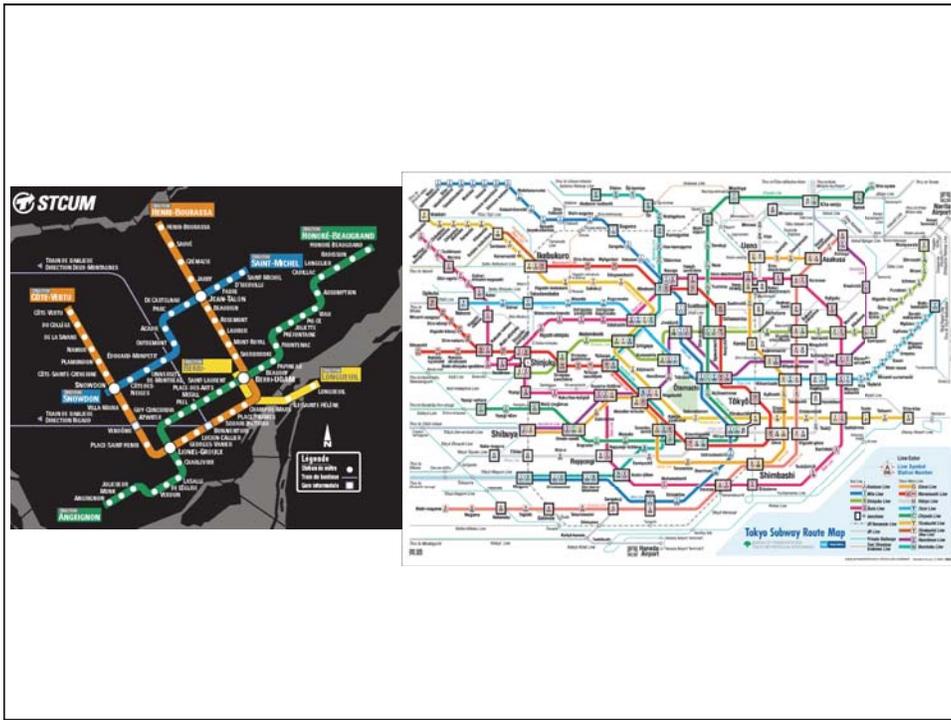
<http://www.brandeis.edu/departments/sociology/udr.html>

Biologie moléculaire

Biologie des systèmes

# Représentation des interactions et des liens sous forme de réseaux



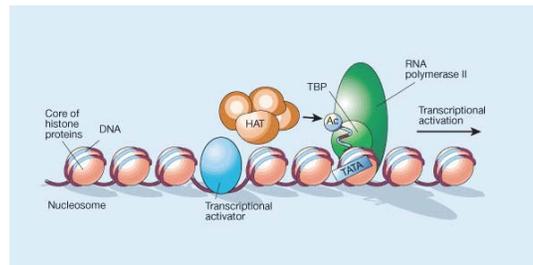


## Analyse des interactions protéines-ADN

## Interactions protéines-ADN

Les protéines qui régulent l'expression des gènes se lient à l'ADN

Comment peut-on identifier ces interactions de façon systématique?



Berger. 2000. Nature 408, 412-415

## Immunoprécipitation de la chromatine

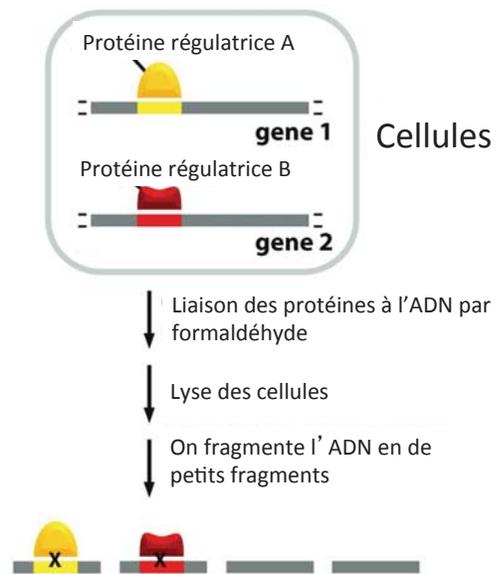
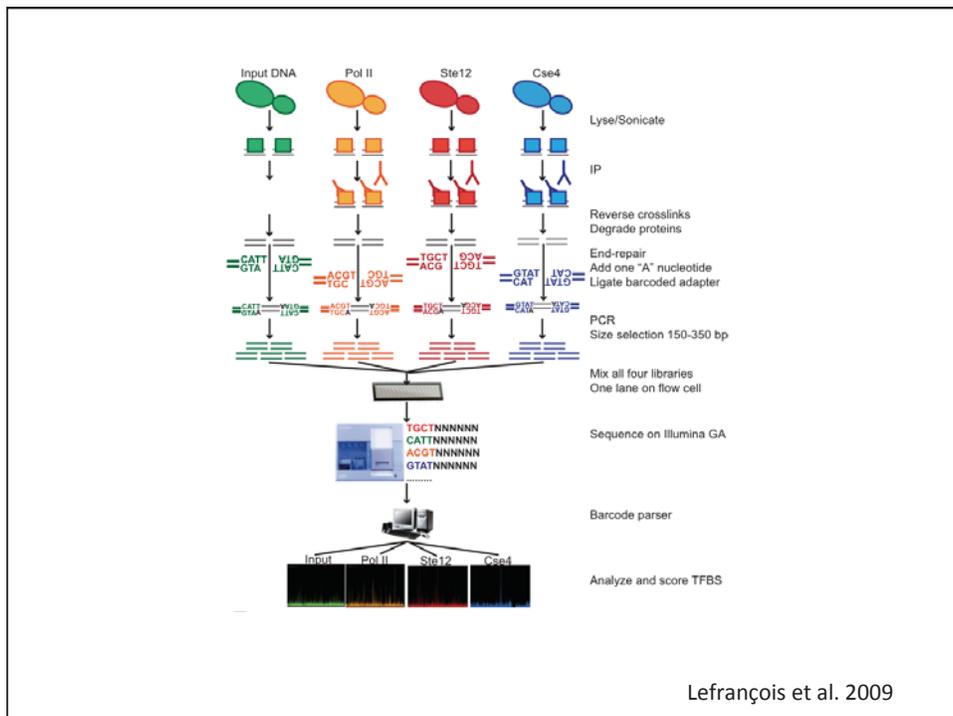
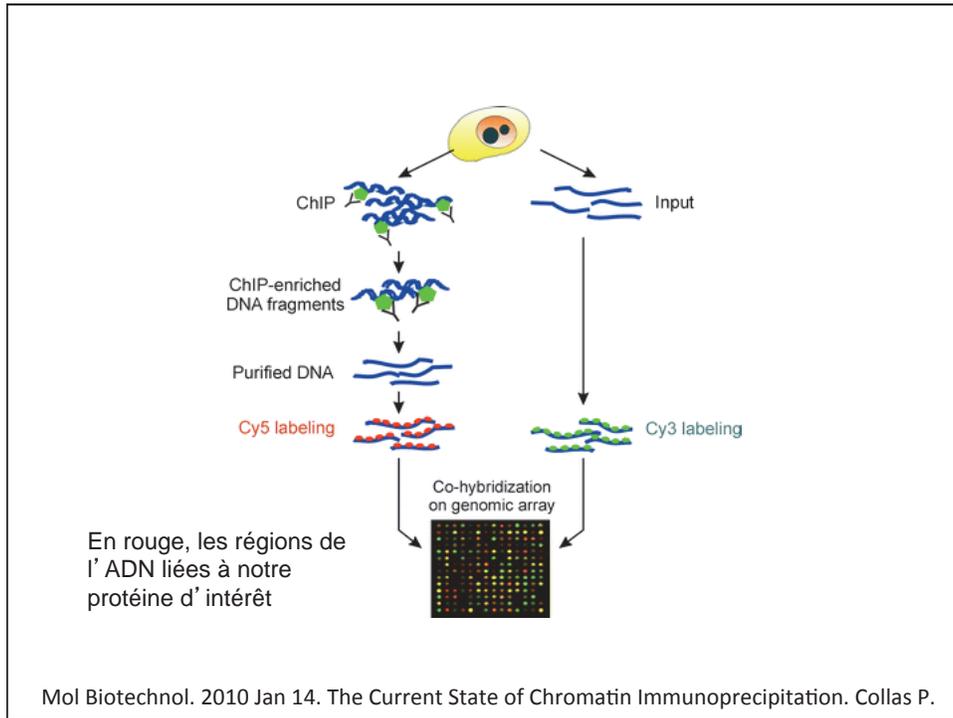


Figure 7-32 (part 1 of 2) *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



### Carte de régulation du génome à grande échelle

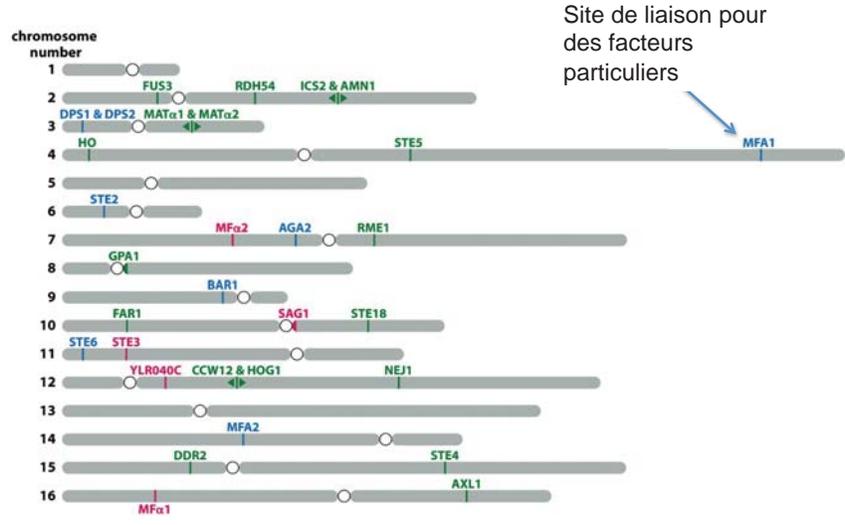
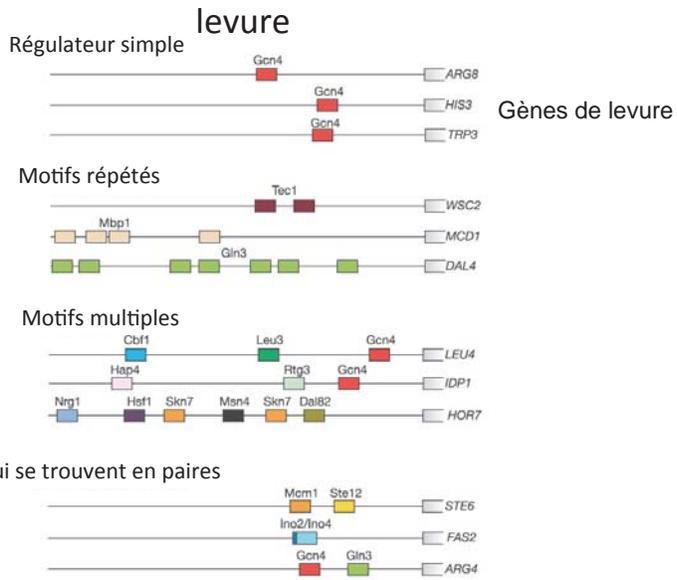
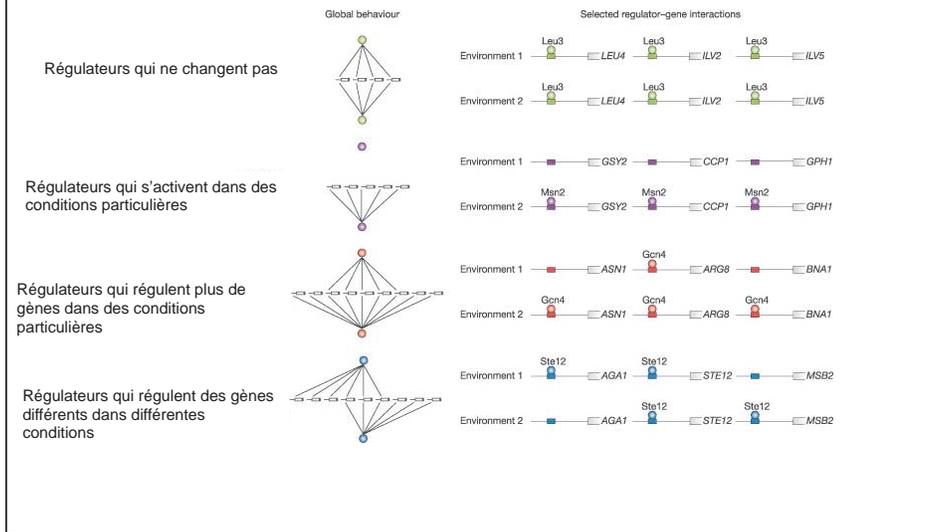


Figure 7-33 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

### Organisation des modules de régulation dans les régions régulatrices des gènes par étude systématique chez la levure



## Les réseaux de régulation varient en fonction de l'environnement, comme ils varient au cours du développement

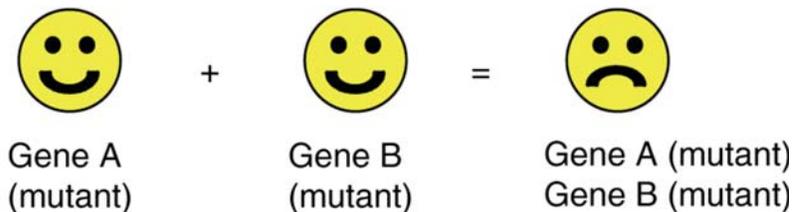


## Analyse des interactions génétiques à grande échelle

## Réseaux d'interactions génétiques

- Les liens fonctionnels entre les gènes peuvent être étudiés par l'étude de mutations
- Des gènes qui ont des fonctions qui sont reliées dans les réseaux ont des rôles qui ne sont pas indépendants
- En combinant des mutations par croisement génétique, on peut découvrir des liens fonctionnels entre les gènes

Synthetic genetic interactions.

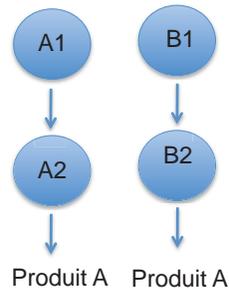


Lehner B J Exp Biol 2007;210:1559-1566

The Journal of  
**Experimental  
Biology**

©2007 by The Company of Biologists Ltd

Pourquoi l'effet combiné de deux mutations n'est pas toujours équivalent à celui de la somme des effets indépendants?



Mutation dans A1 = 50% de réduction  
Mutation dans A2 = 50% de réduction

Combinaison attendue= 100% de réduction

Mutation dans A1 et A2 = 50% de réduction

**Même voie!**

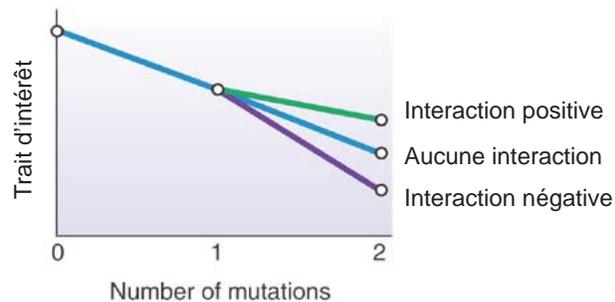
Mutation dans A1 = 50% de réduction  
Mutation dans B1 = 50% de réduction

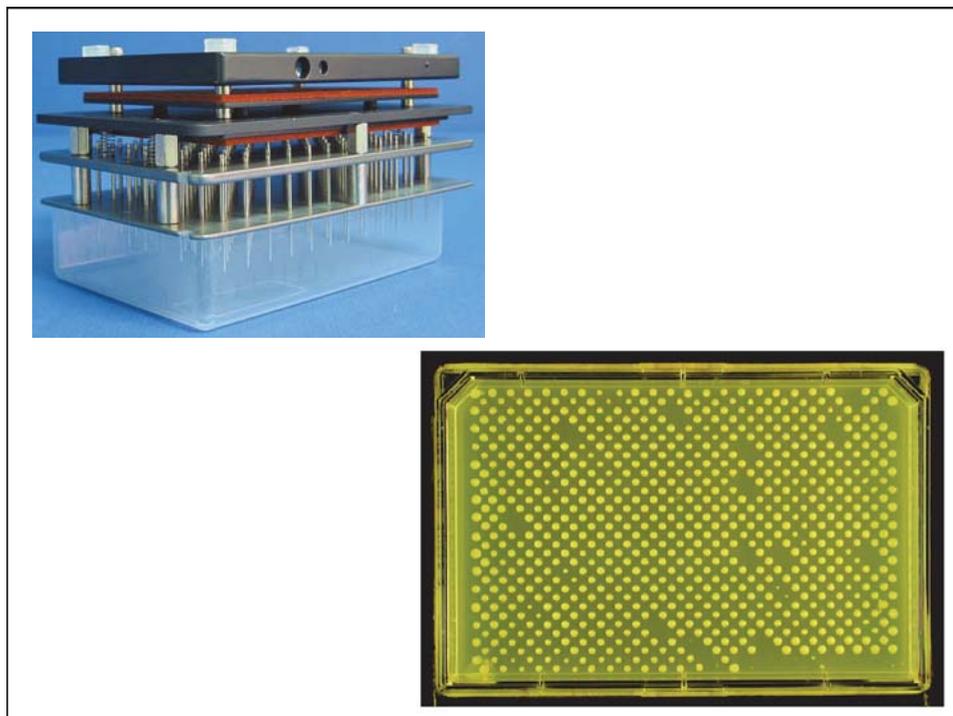
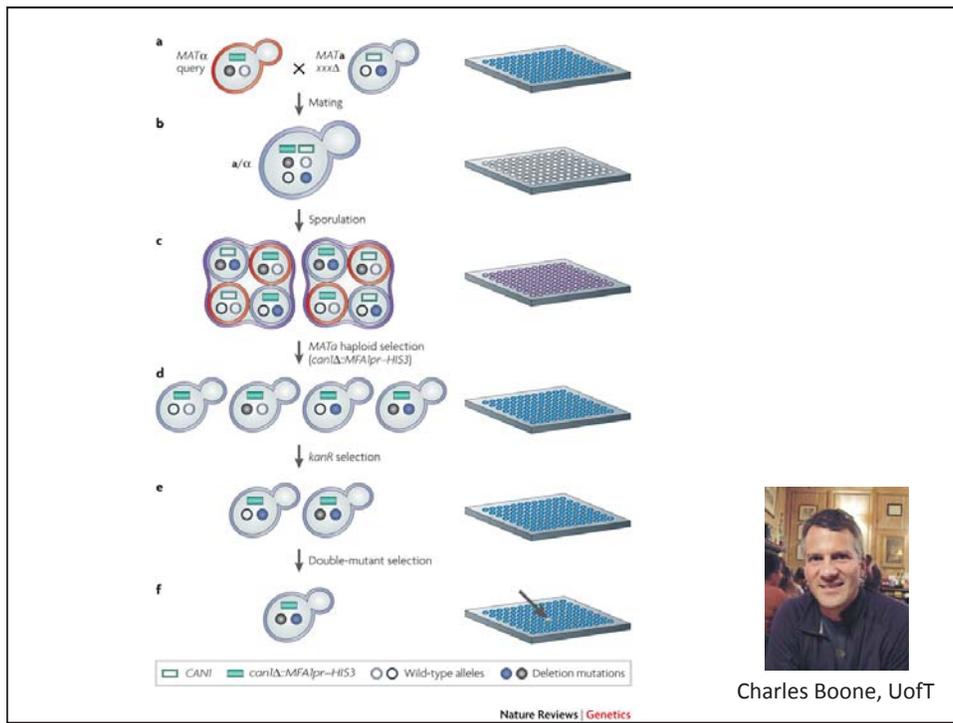
Combinaison attendue= 100% de réduction

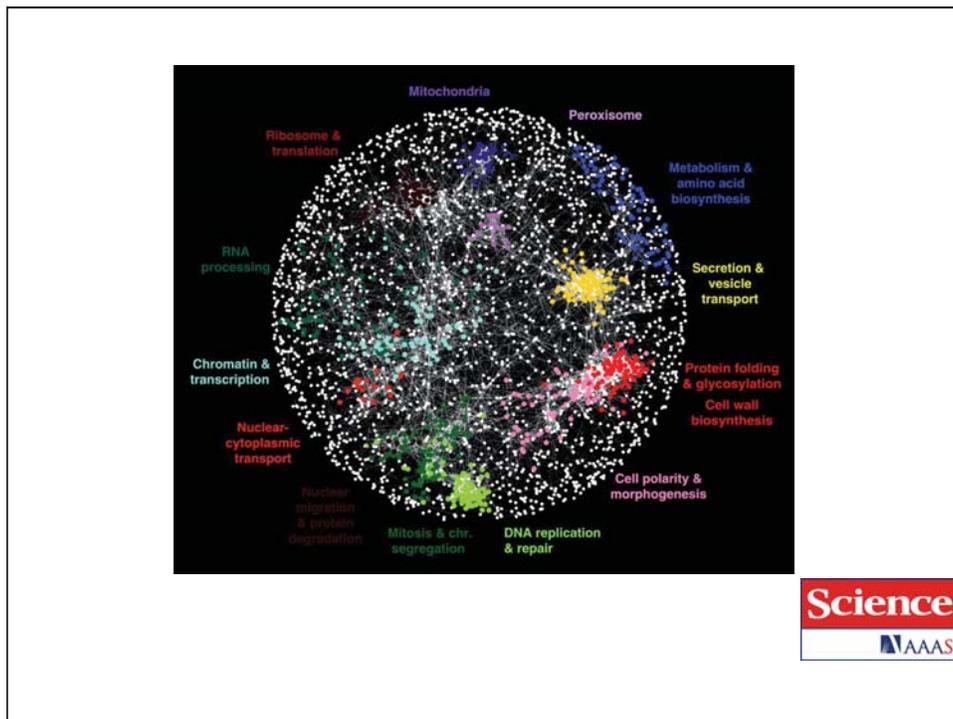
Mutation dans A1 et B1 = 100% de réduction

**Voies différentes!**

Les interactions génétiques sont de trois types

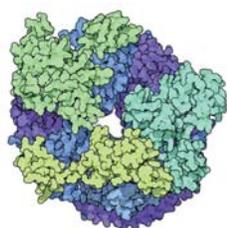




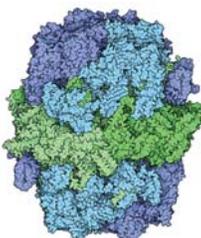


## Analyse des interactions protéine-protéine à grande échelle

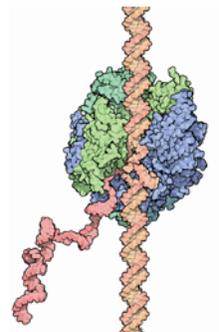
Les protéines interagissent entre elles pour accomplir leurs fonctions



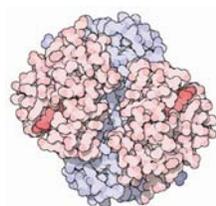
Exosome



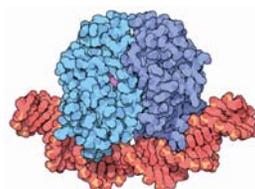
Fatty Acid Synthase



RNA polymerase



Hemoglobin



Catabolite Gene Activator

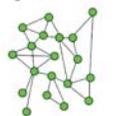
Source: PDB & David Goodsell

Études des interactions à basse résolution

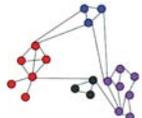
determine protein associations



create a global association map

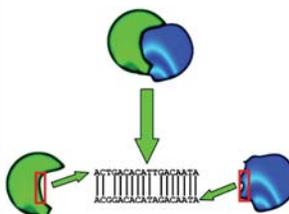


define regions of high connectivity (clusters)



Études des interactions à haute résolution

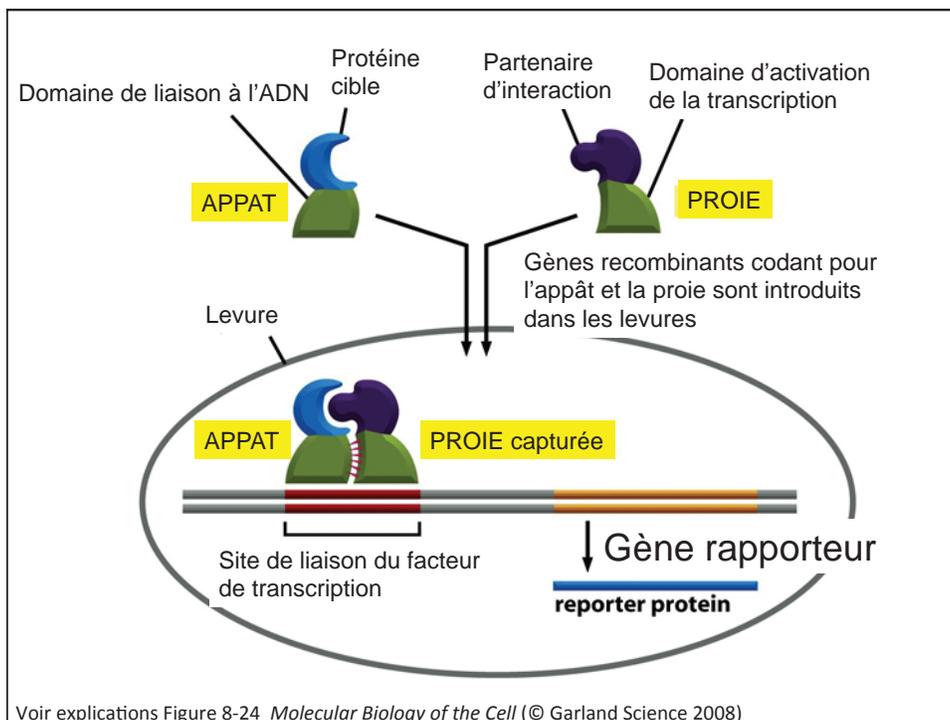
delineate binding domains and secondary structures of associating proteins



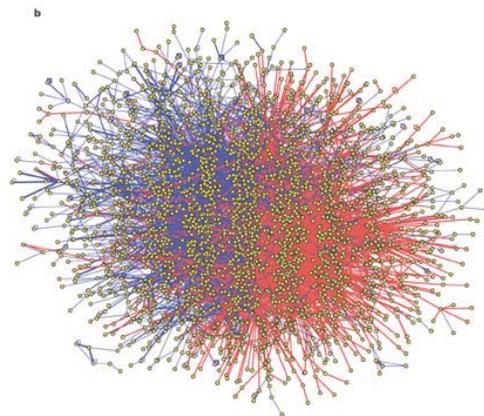
Co-localization Co-structural

## Méthodes de cartographie des interactions protéine-protéine

- 1) Méthode du double-hybride
- 2) Méthode de complémentarité de fragments protéiques

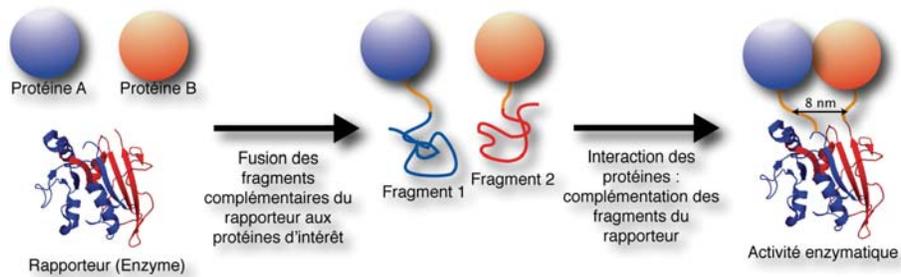


Le rapporteur permet aux levures de pousser



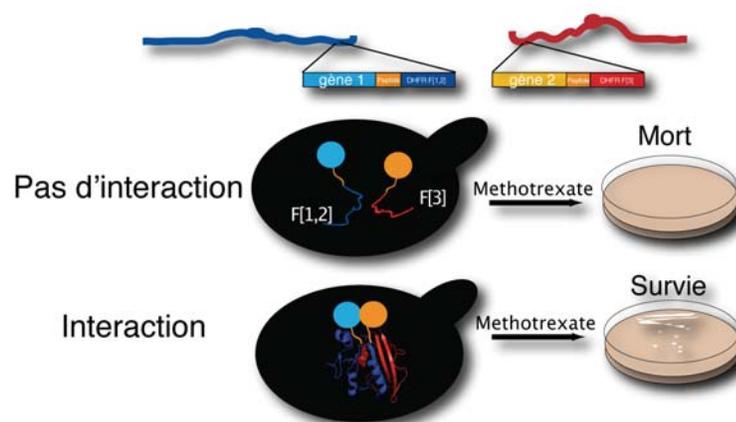
Interactome humain produit par la méthode du double hybride

## Détection d'interactions protéine-protéine par complémentarité de fragments protéiques (PCA)



- *In vivo* et dans les cellules intactes
- Contient de l'information sur la structure et la topologie des interactions

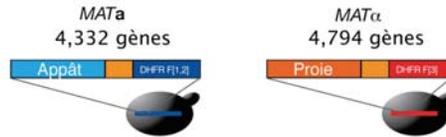
## Détection des interactions protéine-protéine chez la levure: PCA basé sur la DHFR



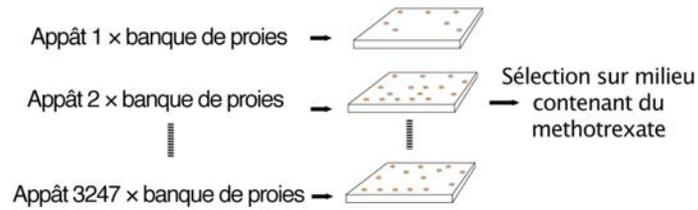
Conserve la régulation naturelle des protéines  
Simple et peut s'appliquer à grande échelle

## Criblage *in vivo* et à l'échelle du génome

### 1) Insertions des fragments de la DHFR par recombinaison homologue



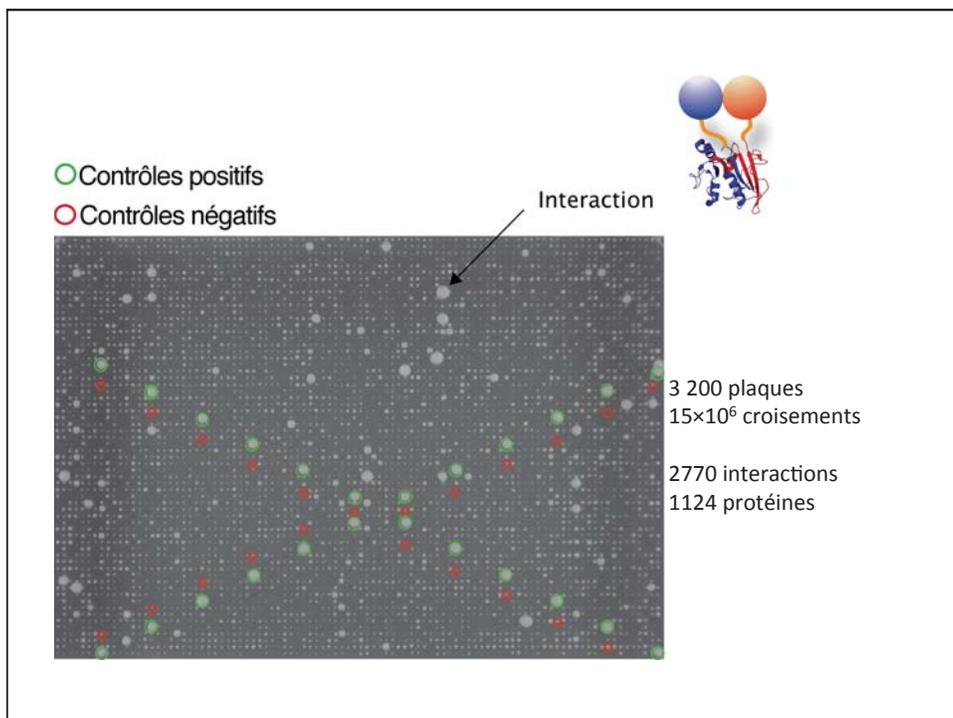
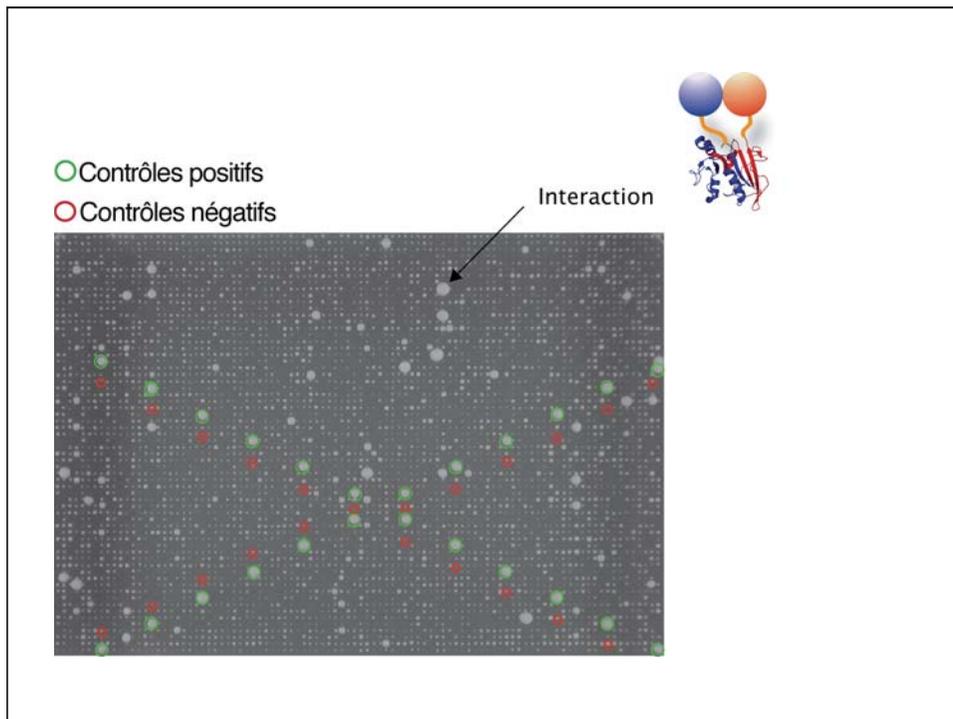
### 2) Croisements systématiques: approche matricielle

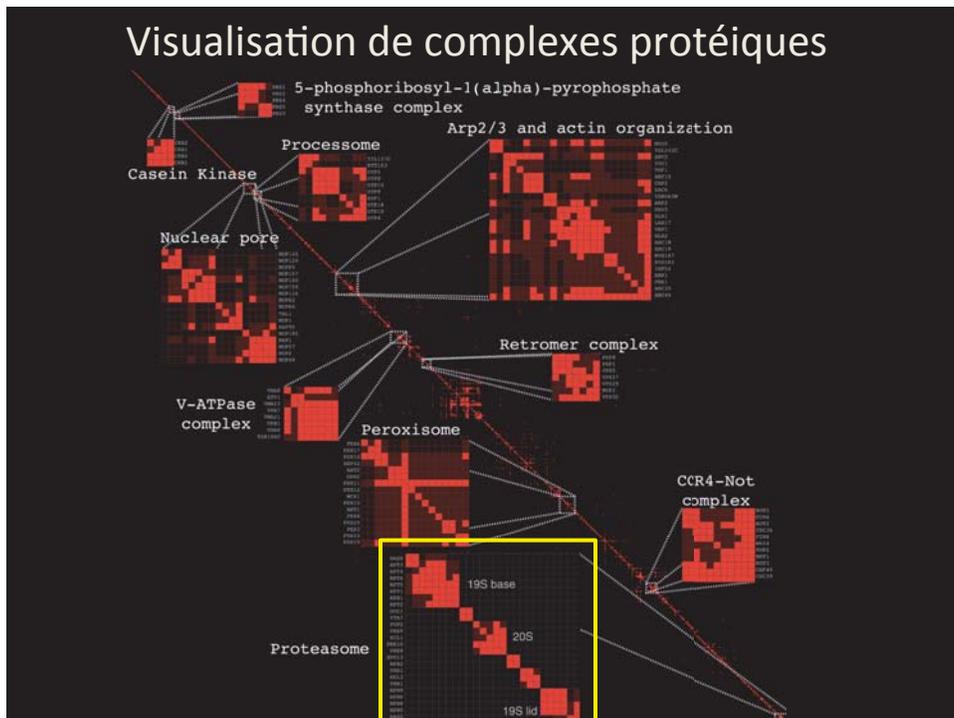
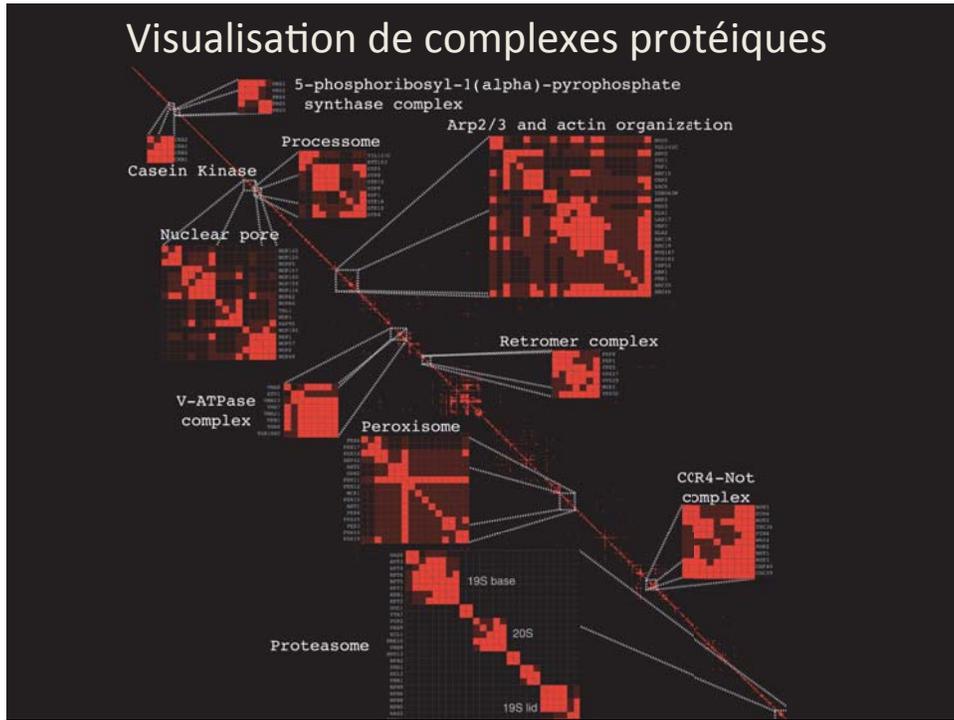


### 3) Quantification des colonies et analyse

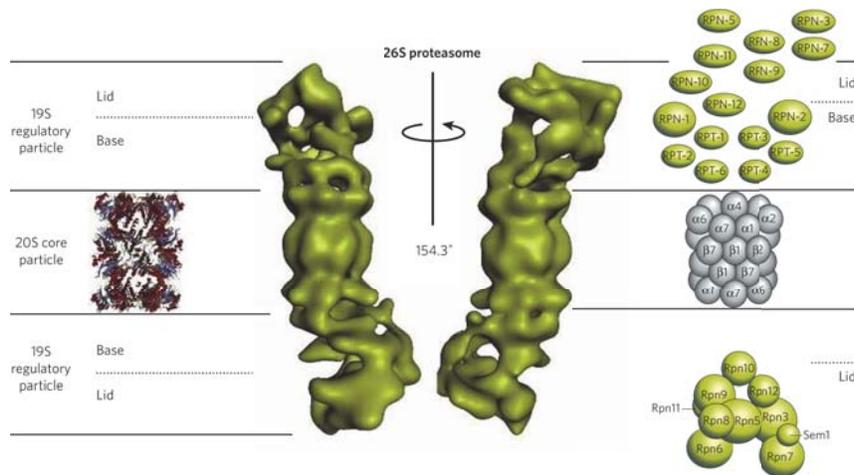
Tarassov\*, Messier\*, Landry\*,  
 Radinovic\* et al. *Science*  
 2008  
 \*co-premier auteur







## Topologie du protéasome *in vivo*



Robinson, Sali & Baumeister *Nature* (2007)

Copyright © 2007 by the Genetics Society of America  
DOE 10.1534/genetics.107.074468

## Review

### Why Are There Still Over 1000 Uncharacterized Yeast Genes?

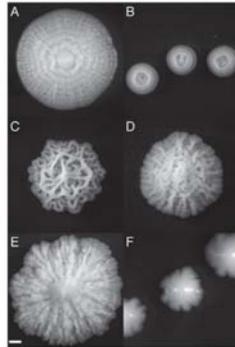
Lourdes Peña-Castillo and Timothy R. Hughes<sup>1</sup>

*Banting and Best Department of Medical Research, University of Toronto, Toronto, Ontario M5S 3E1, Canada*

LETTERS

Population genomics of domestic and wild yeasts

Gianni Liti<sup>1\*</sup>, David M. Carter<sup>2\*</sup>, Alan M. Moses<sup>2,3</sup>, Jonas Warringer<sup>4</sup>, Leopold Parts<sup>2</sup>, Stephen A. James<sup>5</sup>, Robert P. Davey<sup>1</sup>, Ian N. Roberts<sup>1</sup>, Austin Burt<sup>1</sup>, Vassiliki Koufopanou<sup>1</sup>, Isheng J. Tsa<sup>1</sup>, Casey M. Bergman<sup>1</sup>, Douda Bensasson<sup>2</sup>, Michael J. T. O'Kelly<sup>6</sup>, Alexander van Oudenaarden<sup>6</sup>, David B. Barton<sup>1</sup>, Elizabeth Bailes<sup>1</sup>, Alex N. Nguyen Ba<sup>1</sup>, Matthew Jones<sup>2</sup>, Michael A. Quail<sup>2</sup>, Ian Goodhead<sup>2</sup>, Sarah Sims<sup>7</sup>, Frances Smith<sup>7</sup>, Anders Blomberg<sup>8</sup>, Richard Durbin<sup>2\*</sup> & Edward J. Louis<sup>1\*</sup>



**Figure 1. Strain-specific variation in complex colony morphology.** Characteristic CCM morphotypes fall into several categories (A) smooth (with weak concentric rings in this case) (2017\_VEPD, day 6), (B) concentric rings (YMA224, 0.2% dextrose YEPD, day 8) (C) bay (YMA311 on YEPD, day 6), (D) conical (PAC202, 1% dextrose YEPD, day 6), (E) mountainous (PMT348, 4% agar YEPD, day 6), (F) irregular (B4743, YPS1666, day 5). Scale bar is 1 mm. doi:10.1038/nature07743

