

Większość „cichych” mutacji jest szkodliwa, a nie neutralna

10 czerwca 2022

Od czasu rozkodowania genomu wiemy o mutacjach zachodzących w DNA. Od 1/3 do 1/4 mutacji w sekwencjach kodujących białka to tzw. mutacje synonimiczne. Dochodzi w nich do takiej zmiany pojedynczego nukleotydu w genie, która nie powoduje zmiany aminokwasu w kodowanym białku. Przez lata uważano, że mutacje takie są neutralne. Jednak naukowcy z University of Michigan odkryli właśnie, że większość mutacji synonimicznych to mutacje bardzo szkodliwe.

Odkrycie, że większość mutacji synonimicznych nie jest neutralnych, może mieć znaczące skutki dla badań nad mechanizmami różnych chorób, badań genetycznych i biologii ewolucyjnej. Tym bardziej, jeśli spostrzeżenia naukowców z Michigan potwierdzą się w przypadku innych genów i organizmów.

„Wiele badań biologicznych opiera się na założeniu, że mutacje synonimiczne są neutralne, więc obalenie tego poglądu niesie ze sobą szeroko zakrojone konsekwencje. Na przykład mutacje synonimiczne nie są brane pod uwagę podczas badań mutacji powodujących choroby, a jak się okazuje, mogą być powszechnie występującym i niedocenianym mechanizmem chorobotwórczym” – mówi jeden z autorów badań, Jianzhi Zhang.

Zhang i jego koledzy wiedzieli, że od dekady pojawiają się pojedyncze dowody wskazujące, że mutacje synonimiczne mogą nie być neutralne. Uчени postanowili więc sprawdzić, czy to wyjątki od reguły, czy raczej reguła. Naukowcy za cel badań wybrali drożdże z gatunku *Saccharomyces cerevisiae*. Ich szczepy są szeroko stosowane jako drożdże piekarnicze, piwowarskie czy winiarskie. Wybór padł właśnie na nie, gdyż

jedna generacja tych drożdży żyje około 80 minut, a organizmy te są małe, co pozwala na łatwą, precyzyjną i wygodną obserwację wpływu na drożdże dużej liczby mutacji synonimicznych. Za pomocą techniki CRISPR/Ca9 stworzyli ponad 8000 zmutowanych szczepów drożdży. Każdy z tych szczepów posiadał mutacje synonimiczne, niesynonimiczne oraz nonsensowne w jednym z 21 interesujących naukowców fragmentów.

Następnie naukowcy oceniali stan poszczególnych szczepów, biorąc pod uwagę tempo ich namnażania się w porównaniu ze szczepami kontrolnymi, do których nie wprowadzono mutacji. W ten sposób, badając tempo reprodukcji, naukowcy mogli stwierdzić, czy mutacje są korzystne, szkodliwe czy neutralne.

Ku ich zdumieniu okazało się, że aż 75,9% mutacji synonimicznych jest wyraźnie szkodliwych, a 1,3% –wyraźnie korzystnych. „Anegdotyczne dowody na to, że mutacje synonimiczne nie są neutralne okazały się wierzchołkiem góry lodowej” – mówi główny autor badań, Xukang Shen. „Zbadaliśmy też mechanizm, za pomocą którego mutacje synonimiczne wpływały na zdrowie drożdży i stwierdziliśmy, że jednym z powodów jest fakt, iż mutacje synonimiczne i niesynonimiczne wpływają na poziom ekspresji genów” – dodaje uczony.

Naukowcy byli zaskoczeni faktem, że olbrzymia większość mutacji synonimicznych nie jest neutralna. Takie wyniki wskazują bowiem, że dla pojawienia się chorób mutacje synonimiczne są niemal równie ważne co mutacje niesynonimiczne.

Autorstwo: Mariusz Błoński

Na podstawie: News.umich.edu, [Nature.com](https://www.nature.com)

Źródło: [KopalniaWiedzy.pl](https://kopalnia wiedzy.pl)