

# Генные мутации

- **Генные мутации - это мутации, связанные с изменением структуры отдельных участков ДНК – отдельных нуклеотидных пар или небольшого их числа.**
- **Эти участки называются сайтами, или точками; поэтому генные мутации также называют точковыми мутациями.**
- **Генные мутации (точковые мутации или трансгенации) происходят в результате замены, вставки, выпадений и потерь пар нуклеотидов.**

# Генные мутации

**Генные мутации делятся на две группы:**

- *1. мутации без сдвига рамки считывания*
- *2. мутации со сдвигом рамки считывания.*
- *3. экспансия тринуклеотидных повторов*

## Механизмы генных мутаций без сдвига рамки считывания:

- 1. Замена нуклеотидов –
  - а) если в ДНК произошла замена пуринового основания на пуриновое ( $A \leftrightarrow G$ ), пиримидинового на пиримидиновое ( $C \leftrightarrow T, U$ ), то такие замены называются **транзициями**.
  - б) замена пурина на пиримидин или пиримидина на пурин называется **трансверсией** ( $A, G \leftrightarrow C, T, U$ ).

# Серповидноклеточная анемия — замена пары оснований



# Замена нуклеотидной пары Т-А → Ц-Г (транзиция) в триплете 1

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Ц	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	Г	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	Ц	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	тре			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

В результате этой мутации изменяется структура белка: изолейцин замещается на треонин

## Замена нуклеотидной пары Ц-Г → Т-А (транзиция) в триплете 2

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Т	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	А	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	У	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

В результате этой мутации структура белка не изменяется

## Замена нуклеотидной пары Т-А → А-Т (трансверсия) в триплете 3

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	А	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	Т	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	А	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			тир			про			арг			тир			сер			стоп		

В результате этой мутации изменяется структура белка: фенилаланин замещается на тирозин

## Замена нуклеотидной пары Ц-Г → Г-Ц (трансверсия) в триплете 4

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Г	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Ц	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Г	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

В результате этой мутации структура белка не изменяется

## Замена нуклеотидной пары Ц-Г → Т-А (транзиция) в триплете 5

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	Г	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			арг			тир			сер			стоп		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1			триплет 2			триплет 3			триплет 4			триплет 5			триплет 6			триплет 7			триплет 8		
кодоны ДНК	А	Т	Т	Г	Г	Ц	Т	Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Т	Г	А	Т	А	Т	Т	Ц	Г	Т	А	А
антикодоны ДНК	Т	А	А	Ц	Ц	Г	А	А	Г	Г	Г	Г	А	Ц	Т	А	Т	А	А	Г	Ц	А	Т	Т
кодоны мРНК	А	У	У	Г	Г	Ц	У	У	Ц	Ц	Ц	Ц	У	Г	А	У	А	У	У	Ц	Г	У	А	А
аминокислоты белка	иле			гли			фен			про			стоп											

В результате этой мутации появляется стоп-кодон: синтез белка прекращается

## Замена нуклеотидной пары Т-А → А-Т (трансверсия) в триплете 6

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего полипептида

	триплет 1	триплет 2	триплет 3	триплет 4	триплет 5	триплет 6	триплет 7	триплет 8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	стоп

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

	триплет 1	триплет 2	триплет 3	триплет 4	триплет 5	триплет 6	триплет 7	триплет 8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А А	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т Т	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А А	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	<b>стоп</b>		

В результате этой мутации появляется стоп-кодон: синтез белка прекращается

# Мутации без сдвига рамки считывания

Следствием транзиций и трансверсий могут быть:

1. изменение информации приводит к изменению структуры белка
2. изменение информации не приводит к изменению структуры белка
3. изменение информации приводит к образованию стоп-кодона.

По влиянию на характер кодируемых полипептидов генные мутации делятся на следующие классы:

**1. миссенс-мутации**, при которых замена нуклеотида кодирующего триплета превращает его в другой кодирующий триплет, т.е. меняется смысл триплета

Например, возникновение серповидно - клеточной анемии



**2. нонсенс-мутации** - это мутации при которых замена нуклеотида в триплете превращает его в нонсенс-триплет или бессмысленный триплет.

**3. нейтральная мутация** – это мутации, при которых замена нуклеотида в кодонах может и не приводить к изменению его смысла, благодаря вырожденности генетического кода.

**Т.е. не любая генная мутация проявляется в фенотипе.**

# **Мутации со сдвигом рамки считывания -фреймшифты**

- **Мутации со сдвигом рамки считывания (*фреймшифты*) происходят в результате вставки или потери нуклеотидных пар. Мутации со сдвигом рамки считывания приводят к изменению общей длины ДНК (размеров гена), изменению числа аминокислот и полному изменению структуры белка.**
- **Эволюционное значение мутаций со сдвигом считывания заключается в том, что в результате таких мутаций рождаются новые гены, появляются принципиально новые белки и новые признаки.**

# Мутации со сдвигом рамки считывания *-фреймшифты*

- Мутации со сдвигом рамки считывания составляют  $\sim 80\%$  от всех генных мутаций.
- Вставки иначе называются *инсерциями*.  
Процесс образования вставок называется *инсерционным мутагенезом*.

# Болезнь Тея-Сакса — инсерция четырёх оснований, сдвиг рамки считывания и преждевременная терминация

Нормальная последовательность Ц Г Т А Т А Т Ц Ц Т А Т Г Ц Ц Ц Ц Т Ц А Ц  
Гексозаминидаза А: — Арг — Иле — Сер — Тир — Глу — Про — Асп —

Инсерция

Аллель болезни Тея-Сакса: — Арг — Иле — Сер — Иле — Лей — Цис — Про **СТОП**

Изменение рамки считывания

# Вставка (инсерция) одной нуклеотидной пары (Ц-Г) в триплете 1

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	СТОП
вставка	Ц							
	Г							

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного

полипептида триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8	
кодоны ДНК	А Ц Т	Т Г Г	Ц Т Т	Ц Ц Ц	Ц Ц Г	А Т А	Т Т Ц	Г Т А	А
антикодоны ДНК	Т Г А	А Ц Ц	Г А А	Г Г Г	Г Г Ц	Т А Т	А А Г	Ц А Т	Т
кодоны мРНК	А Ц У	У Г Г	Ц У У	Ц Ц Ц	Ц Ц Г	А У А	У У Ц	Г У А	А
аминокислоты белка	тре	трп	лей	про	про	иле	фен	вал	

В результате этой мутации изменяется структура всего белка, лишь некоторые аминокислоты

(4-я аминокислота – пролин) случайно остаются на своем месте. Стоп-кодон исчезает и длина всего белка увеличивается.

# Вставка (инсерция) одной нуклеотидной пары (Г-Ц) в триплете 6

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	стоп
						Г		
						Ц		

вставка

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8		
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Г	Т Т Ц	Г Т А	А	
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т Ц	А А Г	Ц А Т	Т	
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А Г	У У Ц	Г У А	А	
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	стоп				

В результате этой мутации появляется стоп-кодон: синтез белка прекращается

## *Полное изменение структуры гена и соответствующего белка*

- **В результате единичной мутации со сдвигом рамки считывания (например, вставки нуклеотидной пары) изменяется структура всего гена и всего белка.**
- **Лишь некоторые аминокислоты совершенно случайно остаются на своем месте.**
- **Изменение структуры гена может приводить к исчезновению или наоборот появлению стоп-кодонов, и тогда изменяется длина всего белка .**

## Потеря (эксцизия) одной нуклеотидной пары (Г-Ц) в триплете 2

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	стоп
		Г						
потеря		Ц						

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

триплеты	1	2	3	4	5	6	7
кодоны ДНК	А Т Т	Г Ц Т	Т Ц Ц	Ц Ц Ц	Г А Т	А Т Т	Ц Г Т
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Г А	А Г Г	Г Г Г	Ц Т А	Т А А	Г Ц А
кодоны мРНК	А У У	Г Ц У	У Ц Ц	Ц Ц Ц	Г А У	А У У	Ц Г У
аминокислоты белка	иле	ала	сер	про	асп	иле	арг

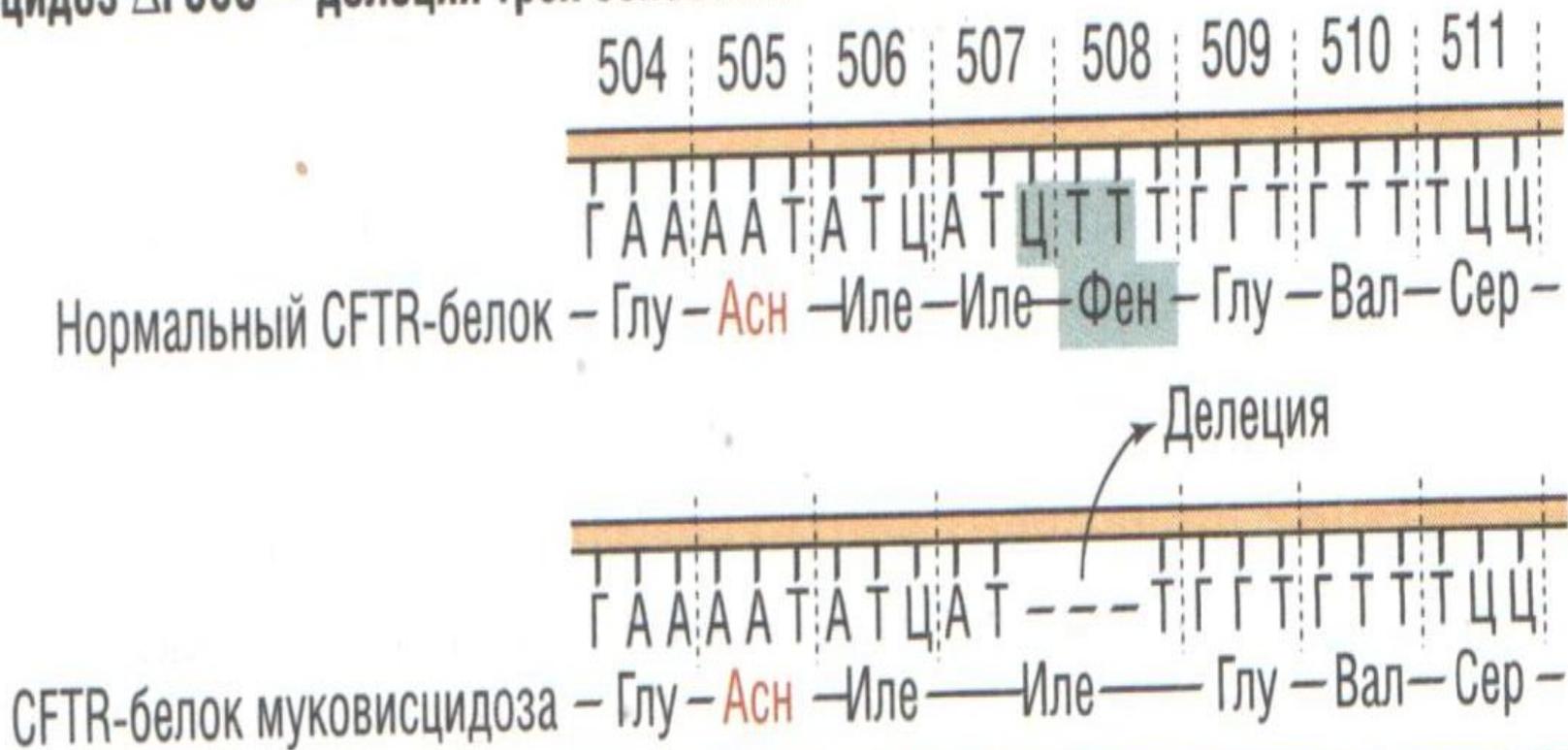
В результате этой мутации изменяется структура всего белка, лишь некоторые аминокислоты

(4-я аминокислота – пролин) случайно остаются на своем месте. Стоп-кодон исчезает и длина всего белка увеличивается.

# Последствия потерь нуклеотидных Пар

Потери нуклеотидных пар могут приводить к полному изменению структуры гена и соответствующего белка.

Муковисцидоз  $\Delta F508$  — делеция трёх оснований



# Микроделеции

- **Микроделеции – это мутации, связанные с утратой нескольких нуклеотидных пар.**
- **Микроделеции могут приводить к самым разнообразным последствиям: изменению первичной структуры белка, появлению стоп-кодонов или, наоборот, к замене стоп-кодонов на смысловые кодоны и увеличению длины белка.**

# Потеря (микроделеция) нескольких нуклеотидных пар

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т <b>Т Ц</b> <b>Ц Ц Ц</b> <b>Ц</b> Г	А Т	А Т	Т Ц Г	Т А А	
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А <b>А Г</b> <b>Г Г Г</b> <b>Г</b> Ц	Т А	Т А	А Г Ц	А Т Т	
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У <b>У Ц</b> <b>Ц Ц Ц</b> <b>Ц</b> Г	А У	А У	У Ц Г	У А А	
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	стоп

микроделеция

Т	Ц	Ц	Ц	Ц	Ц
А	Г	Г	Г	Г	Г

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного

полипептида триплеты	1	2	3	4	5	6
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	<b>стоп</b>			

В результате этой мутации появляется стоп-кодон: синтез белка прекращается

## Микроделеции трех нуклеотидных пар

- **Если микроделеции связаны с потерей трех (шести, девяти...) нуклеотидных пар, то сдвига рамки считывания не происходит.**
- **Из белка исключаются лишь отдельные аминокислоты.**
- **Если утраченные аминокислоты не оказывают большого влияния на третичную и четвертичную структуру белка, то белок-фермент может сохранить свою активность.**

# Микроделеции трех (шести, девяти...) нуклеотидных пар

Исходная структура фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и соответствующего

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Г Г Ц	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	Т А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	Ц Ц Г	А А Г	Г Г Г	Г Ц Т	А Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	Г Г Ц	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц Г А	У А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	гли	фен	про	арг	тир	сер	стоп

микроделеция  
одного триплета

Г	Г	Ц
Ц	Ц	Г

Г	А	Т
Ц	Т	А

микроделеция  
в двух  
триплетях

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

триплеты	1	2	3	5	7	8
кодоны ДНК	А Т Т	Т Т Ц	Ц Ц Ц	Ц А Т	Т Ц Г	Т А А
антикодоны ДНК	Т А А	А А Г	Г Г Г	Г Т А	А Г Ц	А Т Т
кодоны мРНК	А У У	У У Ц	Ц Ц Ц	Ц А У	У Ц Г	У А А
аминокислоты белка	иле	фен	про	гис	сер	стоп

Происходит потеря одной аминокислоты или замена двух аминокислот на одну. В остальном структура белка сохраняется.

# Экспансия тринуклеотидных повторов

Под экспансией ДНК понимают увеличение числа копий коротких повторяющихся последовательностей нуклеотидов внутри кластера при передаче генетической информации от родителей потомкам.

# Экспансия тринуклеотидных повторов

Повтор часто состоит из трех нуклеотидов, например ЦАГ или ЦЦГ, и повторяющийся участок выглядит как ЦАГЦАГЦАГ...ЦАГ или ЦЦГЦЦГЦЦГ...ЦЦГ.

Поскольку ген передается из поколения в поколение, количество повторов может увеличиваться (подвергаться экспансии).

# Экспансия тринуклеотидных повторов

Увеличение числа тринуклеотидных  
повторов вызывают такие заболевания  
как

- синдром ломкой X-хромосомы,
- Миотоническая дистрофия,
- болезнь Гентингтона
- атаксия Фридрейха.

# Последствия мутаций

1. Если мутация со сдвигом рамки или нонсенс-мутация расположена в 5 – области гена ( т.е. ближе к его началу), она сопровождается отсутствием синтеза какого-либо функционально значимого полипептида и полной потерей активности белка – так называемые *нулевые мутации*. Такие мутации часто летальны или приводят к тяжелым заболеваниям.

*Например, атаксия телеангиэктазия.*

2. Мутации могут происходить не в собственно кодирующих областях гена, а на самом стыке экзонов и интронов – в сайтах сплайсинга – *сплайсинговые мутации*. Приводят к значительным нарушениям структуры белка.

3. Мутации могут затрагивать регуляторные участки гена, которые приводят к изменению экспрессии гена. Такие *регуляторные мутации* обычно сопровождаются не нарушениями структуры или функции белка, а количественными изменениями содержания белка.

# Последствия мутаций

- Патологическое действие мутаций разных генов реализуется на разных стадиях развития.
- Мутации, затрагивающие гены, кодирующие различные ферменты, реализуются в виде заболеваний в течение первого года жизни.
- Мутации генов, продукты которых модифицируют функцию белков (транспортные белки, белки процессинга и пр.), проявляются у взрослых людей.

# Последствия мутаций

- Мутации генов рецепторов проявляются в период полового созревания.
- Мутации генов, кодирующих транскрипционные факторы – ядерные регуляторные белки, ответственные за регуляцию активности многих генов период раннего онтогенеза, реализуются преимущественно во внутриутробном периоде, вызывая тяжелые уродства и индуцируя прерывание беременности. Т. е., именно гены факторов транскрипции вносят особенно большой вклад в патологию внутриутробного развития человека.

- Знание механизмов патологических эффектов мутаций является необходимым условием для разработки новых эффективных методов лечения наследственных болезней.

# Номенклатура мутаций

Для обозначения мутаций используют общепринятые аббревиатуры. Например, наиболее распространенную мутацию, вызывающую муковисцидоз, называют  $\sigma f508$ . Символ « $\sigma$ » соответствует делеции,  $f$  – фенилаланину, а номер 508 указывает на местонахождение в кодирующей последовательности гена CFTR, в котором и происходит мутация. При ахондроплазии аббревиатура G380R означает замену аминокислоты номер 380 глицина (G) аргинином (R) в гене FGFR3.