

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 (транзигия) 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	стоп		

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

Мутации без сдвига рамки считывания

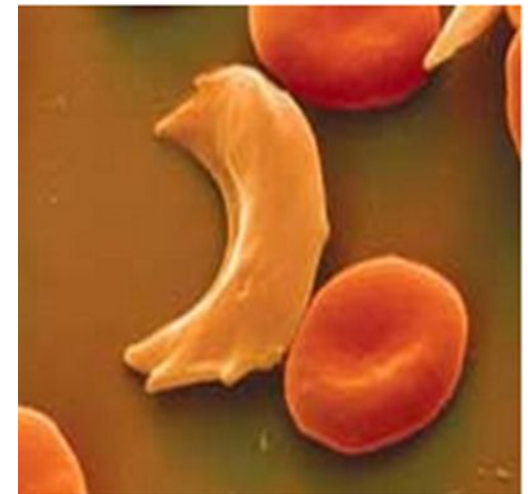
Следствием транзиций и трансверсий могут быть:

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
кодона 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
кодона 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		
					вставка	Ц		

Структура мутантного фрагмента ДНК, соответствующей мРНК и мутантного полипептида

триплеты	1	2	3	4	5	6	7	8		
кодона 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	
кодона 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-кодона, 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

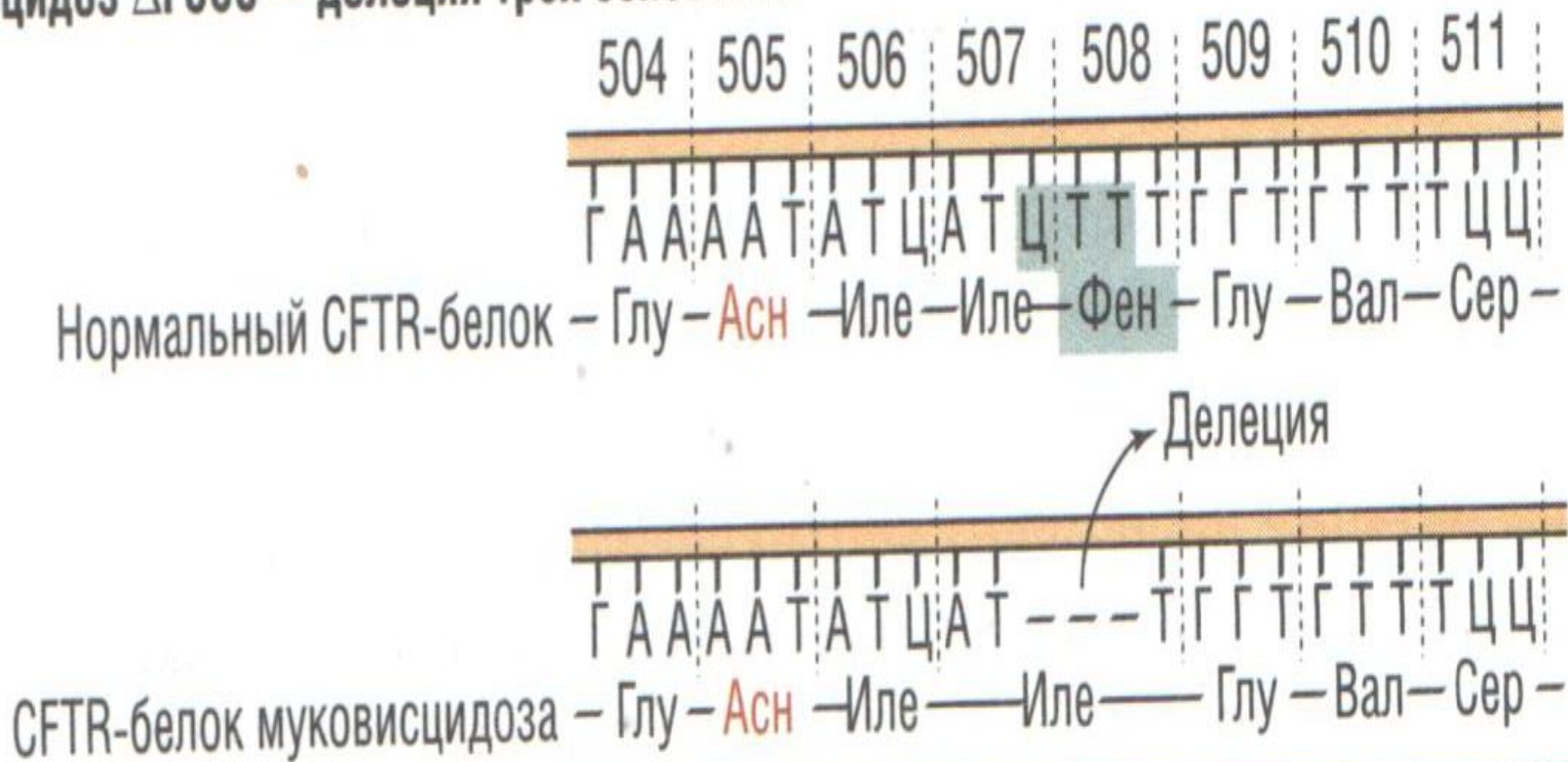
В результате этой мутации изменяется структура всего белка, лишь некоторые аминокислоты

(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 Т Ц	Ц Ц Ц	Ц Г	А Т 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	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 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	стоп			

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
в одном триплете

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 « σ » 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.