

Мутации: то, что убивает незаметно

12

Хотя немногие из нас помнят пульсирующие сгустки зелёной слизи, которые, кажется, всегда выползают из канализационных люков после ядерных катастроф в научно фантастических фильмах, мы действительно имеем кое-что общее с этими существами - все мы мутанты!

Природа несовершенна и могут случаться ошибки. Погрешности могут встречаться в любом процессе молекулярной биологии. Ошибка в генетическом материале клетки называется **мутацией**. На молекулярном уровне мутации - изменения в молекулах ДНК, которые в итоге составляют гены.

Поэтому мутации передаются от родительской клетки к её потомкам; это наследственные дефекты. Когда люди несут мутацию в своих репродуктивных клетках, что приводит к видимому дефекту, мы говорим о наследственной болезни (см. более подробную информацию об этом в Гл. 13). Действительно, все мы мутанты - и неоднократно - мы все имеем достаточное количество ошибок в наших генах. Это касается и Вас!

Итак, почему мы до сих пор живы, или не умираем от какой-либо ужасной болезни, или не превратились в отвратительные шарики слизи, которые читали бы эту главу, держа книгу при помощи полудюжины щупальцев? Есть две главные причины, почему это не происходит. Во-первых, существует много различных типов мутаций и большинство из них оказывают незначительное воздействие; фактически, многие из них совсем не вызывают заметных дефектов. Относительно небольшое количество мутаций вызывают такие значительные изменения, что они привлекают наше внимание.

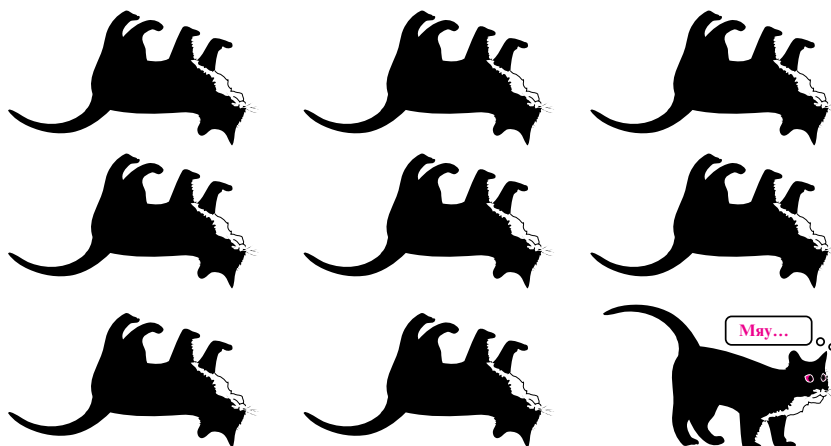
Во-вторых (как обсуждалось в Гл. 11), высшие организмы имеют две копии каждого гена. Это означает, что если одна копия подвержена мутации, то существует резервная копия, которая может быть использована. Это не меняет дела. Было установлено, что типичный человеческий организм несёт в себе достаточно вредных мутаций, которые равны восьми летальным эквивалентам. Это значит, что если бы мы были гаплоидными, имея только одну копию каждого гена, мы бы уже умерли восемь раз. Выжили бы только кошки, которые, как это хорошо

12.1 МЫ ВСЕ МУТАНТЫ



мутация - изменение в генетической информации

12.2 КОШКИ ИМЕЮТ ДЕВЯТЬ ЖИЗНЕЙ



известно, имеют девять жизней! (Рис.12.2).

Мутации меняют ДНК

Итак, давайте уделим внимание практически важным вопросам. Мутация - это изменение в последовательности оснований ДНК. Существует множество возможных изменений, которые мы можем произвести. Это можно проиллюстрировать, рассмотрев их влияние на примере хорошо известной

«жемчужины» литературного жанра:

Дикий тип	Кошка села на коврик.
Замещение	Крыса села на коврик.
Вставка (одна)	Кошка сьела на коврик(е).
Вставка (множественная)	Кошечка села на коврик.
Делеция (единичная)	К#шка села на коврик.
Делеция (множественная)	Кошка.....на коврик.
Инверсия (небольшая)	Акшок села на коврик.
Инверсия (большая)	Кирвок ан алес акшок.

центральная догма - общая схема, которая показывает, как реплицируется ДНК и как образуются белки

Очевидно, такие превращения в разной степени меняют значение предложения. Таким же образом, внесение изменений в последовательность оснований ДНК имеет разнообразные последствия. Чтобы понять это, давайте вспомним

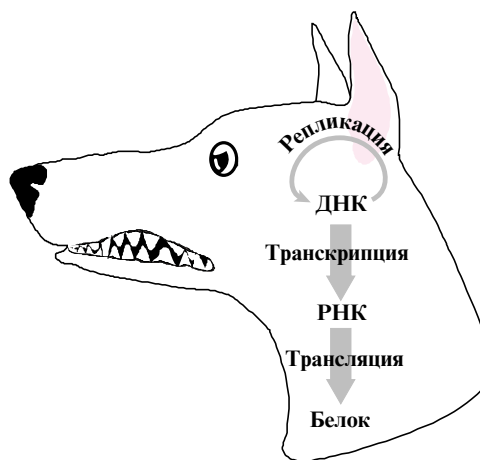
центральную догму молекулярной биологии (Рис. 12.3):

Во-первых, ДНК является генетическим материалом. Когда молекула ДНК реплицируется, любые изменения, которые произошли из-за мутаций последовательности оснований оригинальной ДНК, будут дублироваться и передаваться следующему поколению. Другими словами, мутации наследуются.

Во-вторых, ДНК используется как кодирующая нить при транскрипции для производства копии РНК. Поэтому, мутация в последовательности ДНК будет передаваться молекуле РНК.

Наконец, РНК-посредник транслируется, чтобы произвести белок. Видоизменённая последовательность РНК может при

12.3 ЦЕНТРАЛЬНАЯ ДОГМА



трансляции дать изменённый белок. Поскольку выполнение клетками всех их химических реакций зависит от белков, окончательным результатом изменения последовательности ДНК может быть нарушение процесса какой-либо жизненно важной реакции.

Молчащие мутации

Молчащая мутация - это не та мутация, которая не даёт кошке мяукать на коврике. Это мутация в последовательности ДНК, которая не влияет на деятельность клетки и, поэтому скорее является не «молчащей», а невидимой снаружи. Другими словами, молчащие мутации не меняют фенотип.

Одним из явных путей получения молчащей мутации является наличие изменений в основаниях некодирующей ДНК на участке между генами (Рис. 12.4).

Следовательно, ни один ген не повреждён и ни один белок не изменён.

Высшие организмы обладают промежуточными последовательностями - **интронами** (см. Гл.11) - внутри многих своих генов. Так как интрон вырезается и исключается при создании РНК-посредника, изменение в его последовательности не будет влиять на конечный белок (Рис. 12.5). Следует отметить, что не все

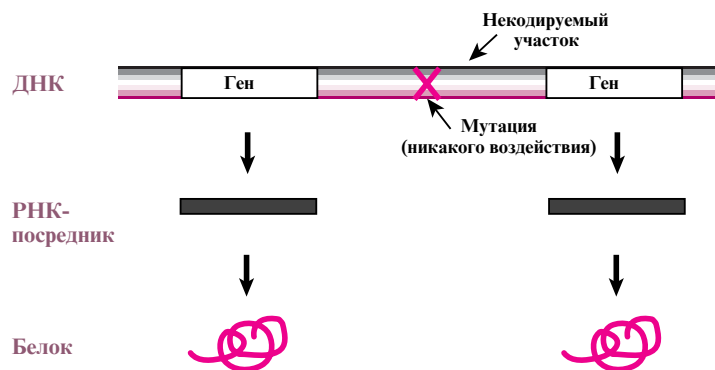
изменения оснований внутри интрона безвредны; мы не должны менять несколько важных оснований на участках «узнавания» вырезки, иначе это приведёт к катастрофе (см. Гл. 11). Тем не менее, большая часть изменений оснований внутри интрона также являются молчащими мутациями.

Третьим основным типом молчащей мутации является изменение внутри кодирующего участка гена, которое передаётся на РНК-посредник. Как такое может быть? Чтобы ответить на этот вопрос, надо вспомнить генетический код. Каждый кодон, или группа из трёх

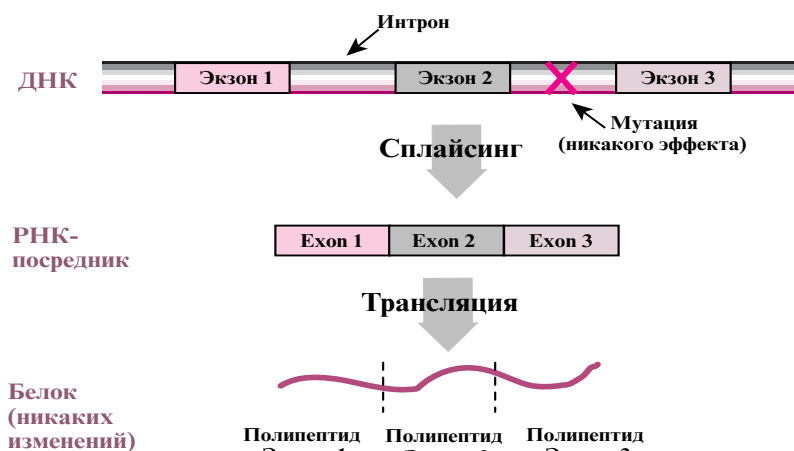
молчащая мутация - мутация без видимого воздействия на рост клетки или выживание

интрон - сегмент гена, не кодирующий белок

12.4 МОЛЧАЩАЯ МУТАЦИЯ



12.5 МУТАЦИЯ ВНУТРИ ИНТРОНА



оснований, при производстве конечного белка во время трансляции даёт одну аминокислоту. Однако, так как существует 64 различных кодона, большая часть из 20 возможных аминокислот имеют больше одного кодона (см. Таблицу Кодонов, Рис. 12.6). Таким образом, изменение основания, преобразующее первоначальный кодон в другой кодон, который несёт информацию о той же самой аминокислоте, не будет влиять на конечную структуру белка.

Например, аминокислота аланин имеет четыре кодона: GCU, GCC, GCA и GCG. (Следует помнить, что речь идёт об РНК; это кодоны, которые находятся на РНК-посреднике). Так как все они имеют GC в качестве первых двух оснований, любой кодон формы GCX (X=любому основанию) будет давать аланин. Итак, если мы начнём с GCC и изменим последнее основание C на A, это изменит кодон на GCA, но мы все равно получим аланин в конечном белке. Многие другие аминокислоты (такие как валин, треонин и глицин) также имеют набор из четырёх кодонов, у которых последнее основание не имеет значения. Это называется **избыточностью третьего основания**. Если исследовать таблицу кодонов (Рис. 12.6), то можно заметить, что изменение третьего основания может не иметь никакого воздействия на белок, который будет получен. Другими словами, изменения одного третьего основания будут молчаливыми мутациями, даже если они происходят на участке гена, кодирующего белок.

избыточность третьего основания - так как многие аминокислоты имеют несколько кодонов, третье основание кодона часто может быть изменено без изменения аминокислоты, которую он кодирует

12.6 ТАБЛИЦА КОДОНОВ

2-ое (среднее) основание

1-ое основание	U	C	A	G	3-е основание
U	UUU Phe UUC Phe UUA Leu UUG Leu	UCU Ser UCC Ser UCA Ser UCG Ser	UAU Tyr UAC Tyr UAA STOP UAG STOP	UGU Cys UGC Cys UGA STOP UGG Trp	U C A G
C	CUU Leu CUC Leu CUA Leu CUG Leu	CCU Pro CCC Pro CCA Pro CCG Pro	CAU His CAC His CAA Gln CAG Gln	CGU Arg CGC Arg CGA Arg CGG Arg	U C A G
A	AUU Ile AUC Ile AUA Ile AUG Met	ACU Thr ACC Thr ACA Thr ACG Thr	AAU Asn AAC Asn AAA Lys AAG Lys	AGU Ser AGC Ser AGA Arg AGG Arg	U C A G
G	GUU Val GUC Val GUA Val GUG Val	GCU Ala GCC Ala GCA Ala GCG Ala	GAU Asp GAC Asp GAA Glu GAG Glu	GGU Gly GGC Gly GGA Gly GGG Gly	U C A G

Бессмысленная мутация и мутация с изменением смысла

Теперь поговорим о некоторых вредных мутациях. Когда изменение в последовательности оснований меняет кодон так, что одна аминокислота в белке заменяется другой аминокислотой, это называется **миссенс-мутацией** или мутацией с изменением смысла.

Сначала поговорим о мутации средней тяжести: предположим, что мы поменяли среднее основание - C - кодона GCA, который

миссенс-мутация - когда изменение последовательности ДНК приводит к замене одной аминокислоты на другую в кодированном белке