

**RYCINA 3.6**

(A) Mutacje nabycia funkcji powodują powstanie nowego produktu białkowego lub zwiększonej ilości produktu białkowego. (B) Mutacje utraty funkcji zmniejszają ilość produktu białkowego. (C) Mutacje wykazujące efekt dominujący negatywny powodują powstanie nieprawidłowego produktu, który wchodzi w interakcję z produktem prawidłowego allele u heterozygot.

u homozygot (które niemal całkowicie nie mają aktywnych receptorów dla LDL) niż u heterozygot.

Mutacje dominujące negatywne powodują, że nie tylko produkt genu jest нефункциональный, ale również hamuje działanie białka będącego produktem prawidłowego allele. Typowymi przykładami są tutaj mutacje genów kodujących białka multimeryczne (czyli zbudowane z dwóch lub większej liczby podjednostek). Przykładem takiego białka może być kolagen typu I (zob. rozdz. 2), który jest złożony z trzech helikalnych podjednostek. Pojedynczy zmieniony helikalny polipeptyd powstały w wyniku mutacji może wiązać się z innymi helikalnymi polipeptydami, powodując zaburzenie struktury całego potrójnego kompleksu.

Mutacje mogą powodować nabycie funkcji lub utratę funkcji produktu białkowego. Mutacje nabycia funkcji obserwuje się w przypadku niektórych chorób dominujących. Mutacje utraty funkcji występują w przypadku chorób recesywnych oraz chorób charakteryzujących się haploinsuficjencją, gdy 50% produktu genu nie jest wystarczająca do prawidłowego funkcjonowania. W mutacjach dominujących negatywnych nieprawidłowe białko zaburza działanie prawidłowego produktu białkowego.

Kliniczne konsekwencje mutacji: hemoglobinopatie

Genetyczne nieprawidłowości ludzkiej hemoglobiny są grupą najczęstszych chorób monogenowych. Ocenia się, że 7% populacji ludzkiej jest nosicielami mutacji jednego lub kilku genów zaangażowanych w syntezę hemoglobiny. Ponieważ

niemalże każdy typ mutacji opisany w tym rozdziale był zaobserwowany w przypadku hemoglobinopatii, nieprawidłowości te dostarczają ważnych przykładów klinicznych konsekwencji mutacji.

Cząsteczka hemoglobiny jest tetramerem złożonym z czterech łańcuchów polipeptydowych, dwóch α oraz dwóch β . Łańcuchy β są kodowane przez gen znajdujący się na chromosomie 11, a łańcuchy α przez dwa geny znajdujące się na chromosomie 16, oba bardzo do siebie podobne. Osoba zdrowa ma więc dwa geny dla łańcucha β i cztery geny dla łańcucha α (ryc. 3.7). W prawidłowych warunkach ścisła regulacja tych genów zapewnia w przybliżeniu jednakową produkcję łańcuchów α i β . Każdy z wymienionych wyżej łańcuchów **globiny** jest związany z cząsteczką **hemu**, zawierającego jon żelaza i wiążącego tlen. Właściwość ta umożliwia hemoglobinie pełnienie swej funkcji – transportu tlenu w erytrocytach (czerwonych ciałkach krwi).

Nieprawidłowości hemoglobiny mogą być zaklasyfikowane do dwóch kategorii; są to: nieprawidłowości strukturalne, w których dochodzi do nieprawidłowości samej cząsteczki hemoglobiny, oraz talasemie, grupa zaburzeń, w której łańcuchy α i β mają prawidłową strukturę, jednak charakteryzują się obniżoną ilością. Inna nieprawidłowość, dziedziczna przetrwała obecność hemoglobiny płodowej (HPFH, *hereditary persistence of fetal hemoglobin*), pojawia się, gdy hemoglobina płodowa, złożona z polipeptydów będących produktami genu α -globiny oraz dwóch genów podobnych do genu β -globiny – $^A\gamma$ oraz $^G\gamma$ (zob. ryc. 3.7), jest wciąż produkowana po narodzinach (w prawidłowych warunkach globina γ przestaje być produkowana, a globina β zaczyna być produkowana tuż po narodzinach). HPFH nie powoduje