Етиология на моногенните заболявания. Основни видове мутации в ядрената ДНК, отговорни за наследствените заболявания.

**Типове на моногенно унаследяване**

* **Автозомно доминантно** **(локусът на гена е върху автозомна хромозома като само един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа)**
* **Автозомно рецесивно (локусът е върху автозомна хромозома, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа)**
* **X-свързано доминантно** **(локусът на гена е върху X хромозомата и един мутантен алел е достатъчен за експресия на фенотипа в женския пол)**
* **X-свързано рецесивно** **(локусът е на X хромозомата, необходими са два мутантни алела за експресия на фенотипа в женския пол)**

**Мутации в гените се дължат на:**

**ДЕЛЕЦИИ**

**ИНСЕРЦИИ**

**ДУПЛИКАЦИИ**

**СУБСТИТУЦИИ**

**ГЕННА ФУЗИЯ**

**АМПЛИФИКАЦИЯ**

* **ДЕЛЕЦИИ НЕЧЕСТИ**

**РАЗКРИВАТ СЕ ЧРЕЗ ОТСЪСТВИЕ/ ПРОМЯНА В РАЗМЕРА НА ДНК ФРАГМЕНТА**

* **Кистична фиброза *delF508 phenylalanine от CFTR протеин***
* **ДМД/БМД *делеции на няколко екзона в гена със /без мутация frame shift***
* **Алфа Таласемия *кластер от сходни DНК секвенции в голяма близост. Неравномерен кросинг-овър води до делеции.***
* **Дефицит на растежния хормон *кластер от сходни DНК секвенции в голяма близост* *Същият манизъм води до делеции в GH гена с dwarfism при хомозиготи.***
* **Фамилна хиперхолестеролемия**
* **LDL рецепторен ген - *Неравномерен кросинг-овър на високо повторени* *alu секвенции водещи до делеция в гена***

Моногенни - с ниска индивидуална честота ;Менделов тип унаследяване (AD, AR, X-свързани); висок риск за повторяемост

Това са мутации в ядрени и митохондриални ДНК-ини, (моногенни мутации). Първите се срещат по-често. Те биват:

1) вродени грешки на обмяната:

2) вродени грешки на човешкият хемоглобин;

3) вродени грешки на съединителната тъкан;

4) митохондриални болести;

5) наследствени заболявания свързани с нарушения в репарацията на ДНК;

6) наследствени заболявания от динамични мутации;

7) наследствени заболявания с имунен дефицит;

8) ДНК мутации засягащи отделни органи и системи;

9) наследствени предразположения.

Етиологични фактори

Генни мутации, най-често моногенни и се унаследяват предимно по законите на Мендел. Водят до изменеие в структурата на белтъците и/или количеството на синтетизирания белтък. Най-често включват изменения на структурните цистрони и по-рядко нарушение в генните регулатори. Могат да бъдат включени всички нива на белтъчния синтез – претранскирпции, транскрипции и транслации. Може да се нарушат всички видове белтъци. Един ген може да мутира многократно – полиалелия. В основата на молекулярните болести лежат гаметни мутации: нововъзникнали и унаследени. Мозаичните форми възникват в хода на ембриогенезата.

Диагностика

- биохимични и молекулярни генетични;

- имунохимични;

- клинични методи;

- географски методи - от фактори на средата;

- популационни методи – по-висок процент заболявания в определена популация.

Цел : откриване на хетерозиготно нозителство на дефектите; откриване и рана диагностика на хомозиготи. Генните болести за автозмоно рецесивни или свързани с Х хромозомата. Хомозиготите се откриват чрез амниоцентеза или веднага след раждането чрез скриниг. **Мутация**

**промяна в генетичния материал, която възниква чрез:**

* **Случайни грешки** в

хромозомното делене,

ДНК репликация,

ДНК репарация

* **Експозиция на средови агенти** мутагени химични,

физични,

биологични.

**Мутациите възникват постоянно, но по-голямата част от тях са неутрални, без изява, и се наричат полиморфизми**

**(нормално вариране на нуклеотидната последователност на човешкия геном), което е често явление.**