# 18. Редица болести не следват класическите типове на Менделовото унаследяване и са израз на нетрадиционно унаследяване.

# 1 Мозаицизъм

# 2 Геномен импринтинг

# 3.Унипарентална дизомия

# 4.Амплификация тринуклеотидни повтори

# 5.Цитоплазмено (митохондриално)унасл.

# І. Мозаицицизъм-Присъствие в един индивид на ≥ 2 клетъчни линии, различни по своя генотип, но произлезли от една зигота.

# - соматичен и гонаден

# - мутационен и физиологичен

# Соматичен мозаицизъм-генни мутации настъпили в ранната ембриогенеза преди диференциацията

# вариращ дял абнормни клетки в различни тъкани с възможни атипични прояви на експресивност - частично, “петнисто” проявяване на симптомите при: Неврофиброматоза тип І (едностранно) Синдром на Marfan (едностранно) Хемофилия А или DMD/BMD (при жени)

# 

# Унаследяване в потомството - само ако са въвлечени и герминативните клетки.

# Гонаден мозаицизъм -генни мутации настъпили в единични соматични клетки след диференциация

# вариращ дял абнормни гамети във фенотипно нормални индивиди (АД и ХР заболявания с ограничени репродуктивни възможности:

# Хемофилия А

# DMD/BMD

# Ахондроплазия

# Остеогенезис имперфекта

# Унаследяване в потомството - > 1 болно дете от фенотипно и генотипно здрави родители

# Физиологичен мoзаицизъм

# X хромозомна инактивация

# В нормалните женски соматични клетки, има две X хромозоми, но повечето от гените върху едната X хромозома са неактивни (изключени).

# Неактивната X хромозома:

# се реплицира в късна S фаза

# може да се визуализира като Barr телце в интерфазно ядро като кондензирана маса от хроматин, (sex chromatin test)

# има ефект на компенсация на дозата: количеството на X-свързаните генни продукти е обикновено еднакво в жени и мъже, въпреки че жените имат двойна доза на Х-свързани гени

# Клинично значение на X инактивацията:

# .Mонозомията по X хромозомата не е непремено летална, а сравнително честа при живи новородани с относително мек фенотипен ефект (Turner syndrome)

# 

# .Tризомията по половите хромозоми води до значително по-лек фенотипен ефект и отколкото тризомията по която и да е автозома

# .Жена която носи X рецесивна мутация:

# - може да изяви мутантния фенотип ако в болшинството от нейните клетки се случи Х хромозомата с нормалния ген да е инактивирана

# - може да не бъде разкрита чрез анализ на генния продукт (т.е. количество протеин/ензимна активност)

# II. Геномен импринтинг

# Процес, при който генетичният материал се експресира различно когато се унаследява от майката спрямо случаите в които се унаследява от бащата.

# Как и защо се появява импринтингът ?

# *Toй може да се смята за форма на*

# *приспиване или временно генно инактивиране*

# *което прави един локус функционален хаплоид.*

# Функционална промяна на гена, не ДНК мутация

# Метилиране на ДНК, което изключва транскрипцията

# (както при Х полов хроматин, фражилен Х синдром)

# Промяна в хроматиновата структура

# Ацетилиране на хистоновите белтъци

**Принципи**:

* **Диференцирана** активация на гени според пола на родителя, от който те са унаследени.
* Няколко различни гени в **критични** области са активни само върху едната хромозома, а върху другата те са “silent”- imprinted.
* **Нормалното развитие** зависи само от функцията на алела от единия, и то определен по пол, родител.

Ако **единственото активно копие** се загуби по някакъв начин (делеция) тогава не се произвежда генен продукт и се появява болест.

**Импринтиран алел** - този, чиято експресия е приспана при преминаване през определен пол

**Бащино импринтиран алел** - алел, който не се изявява когато се унаследява от бащата.

**Майчино импринтиран алел** - алел, който не се изявява когато се унаследява от майката.

* Импринтирането/приспиването на един алел става скоро след концепцията и веднъж възникнало продължава във всички производни на клетката.
* Промяната е временна и обратима през гаметогенеза (овогенеза или сперматогенеза) с различен ефект.
* Един и същ алел предаден в поколението от индивид с противоположен пол, не е вече приспан

# Когато доминатният алел е бащино импринтиран, той не се изявява в поколението,ако се унаследи от него.

# Обратно, когато доминантен алел (в различен локус) е майчино импринтиран, той не изявява, ако се унаследи от нея.

# 

Импринтингът засяга малцинство от гени.

Идентифицирани са <20 (40) импринтируеми гени, съсредоточени в хромозоми 7,11,15.

Тези гени са богати на GC динуклеотиди и SINES, с малко на брой интрони

**Клинично приложение на геномния импринтинг**

**Синдром на Prader-Willi исиндром на Аngelman**

**2 различни клинични фенотипа**

**1 микроделеция 15q11-12**

**(1)** Del(15q11q12)в хромозома унаследена от **бащата** води до възникване на **Prader-Willi syndrome**

**(2)** Идентична цитогенетична делеция в хромозома 15 унаследена от **майката**  води до клинично различно състояние, **Angelman syndrome**

# Prader-Willi синдром

* + - * + ***нисък ръст***
        + ***малки ръце и крака***
        + ***хипогонадизъм***
        + ***затлъстяване***
        + ***мускулна хипотония***
        + ***УмИ леко до умерено***

Ген(и) и белтъчен продукт: няколко гена. Един от тях се еспресира в мозъка: ***генът за малкия ядрен рибонуклеопротеин полипептид N-SNRPN***

* **75% - 46,ХУ(ХХ),del(15)(q11-12) pat5**
* **25%** - **UPD15 mat** *т.е. не се разкрива микроделеция но има функционална нулизомия при структурна дизомия*
* **1%** - **мутация** в импринтинг контролиращия ген

Angelman синдром**– синдром на “щастливата кукла”**

* + - * ***неадекватен смях (афект на щастие)***
      * ***епилепсия***
      * ***атаксия (лоша координация)***
      * ***УмИ - тежко***

Ген(и) и белтъчен продукт- генът за белтъка ***UBE3A ubiquitin - белтъчното разграждане по време на развитието на мозъка.***

**70%** **46,ХУ(ХХ),del(15)(q11-12) mat**

* **2% UPD 15 pat.**
* **25%** **майчин гонаден мозаицизъм или точкови мутации** в гена за Angelman?
* **1-2%** **мутация** в импринтинга контролиращия ген

# III. Унипарентална дизомия (UPD)

# Състояние, при което един индивид унаследява и двете хромозоми на една хомоложна двойка само от единия родител. Кариотипът е с нормален брой и структура на хромозомите.

# Само ДНК анализът (маркери) открива еднородителския произход на дадена двойка хромозоми или целия хромозомен набор.

# UPD обуславя отклонения от менделиращия тип унаследяване, специално при рецесивните заболявания.

Двата механизма, които могат да доведат до UPD

.**A) Родителско не-разделяне в герминативните клетки на двамата rодители**

**B) Родителско не-разделяне в една герминативна клетка и последващо ”хромозомно спасение”.**

Примери за унипарентална дизомия при човека

Prader-Willi синдром

Angеlman синдром

Beckwith-Wiedeman синдром

Russell-Silver синдром

Муковисцидоза + вътреутробна ретардация

Хемофилия А

Частична и пълна hydatidiform mole

# .Синдром на Bechwith-Wiedeman- UPD11pat

# Нормално генът е импринтиран (неактивен) в хромозома 11, получена от майката и е активен само в бащината хромозома.

# При случаи с UPD11pat има двойна доза за гена IGF2 и свръх-експресия на генен продукт *(обратно на PWS и AS, които се дължат на загуба на генен продукт!)* с наличие на синдром.

# .Синдром на Russell-Silver

# нисък ръст с пренатално начало

# скелетна асиметрия

# малки изкривени 5ти пръсти

# .муковисцидоза + вътреутробна ретардация UPD 7 mat

# Болните деца са хомозиготи само по майчиния алел за муковисцидоза, т.е. създадени са само от единия родител хетерозигот, което не съответства на AР унаследяване. Геномният импринтинг обяснява изоставането в развитието.

**Болести свързани с импринтинг нарушение могат да възникнат чрез 3 механизма:**

* Ако само алелът унаследен от майката (или бащата) е транскрипционно активен, и той е делетиран или мутирал, тогава поколението няма действащо представителство на гена и е засегнато.
* Ако само алелът, който се унаследява от майката (или бащата) е транскрипционо активен, и поколението унаследии двете хромозоми за този ген от бащата (майката) чрез унипарентална дизомия, поколението няма активен алел и е засегнато.
* Ако има мутация в центъра контролиращ импринтинга, болестта възниква, защото генът не е адекватно импринтиран.