# 19. 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.

# .Антиципация и експанзия на тринуклеотидните повтори

# (динамични мутации)

# Антиципация - феномен, при който някои моногенни разстройства проявяват по-ранна възраст на начало и/или по-тежко протичане в потомството, отколкото в родителите.

# Молекулната генетика - доказателства за биологичната основа на антиципацията: експанзия на тринуклеотидни повтори (увеличаване броя на копията на ДНК-повтори каквито са микро-сателитните ДНК): CGGCGGCGG поради което се наричат динамични нестабилни мутации.

# 

# Тези повтори са:

# *разпръснати в генома* в близост до или вътре в някои гени.

# *силно полиморфни* – различни са по брой в индивидите на една популация, но обикновено нормалният индивид има относително малък брой от тези тандемни повтори за специфична хромозомна област (20-30).

# *стабилни под определена дължина* (праг) предават се в потомството без промяна в броя и не водят до болест.

# *могат да станат нестабилни* по време на мейоза или ранно фетално развитие и да достигнат стотици дори хиляди.

# *причина за повече от 12* моногенни болести, при които е установено явлението антиципация.

# Миотонична дистрофия (МД)

# AД заболяване с честота - 1 на 8000 - най-честата мускулна дистрофия при възрастните.

# експанзията на триплета CTG в 3' некодиращия край на гена за миотонична дистрфия (19q) по време на майчината мейоза е причина за тежка неонатална форма.

# нормалния (стабилен) брой CTG повтори е 5-35

# мутационният брой (болестния) е 50 - 4000

# мутацията може да взаимодейства с хроматино-вата структура на близък ген за катаракта което обяснява плейотропния ефект при МД

# друг локус в 3 та хромозома също причинява МД, също с механизъм на динамична мутация

# МД е пример за антиципация, плейотропия и локусна хетерогенност

# Синдром на чуплива х хромозома

# Първото заболяване с установена динамична мутация

# Класифицира се като моногенно заболяване, макар че се характеризира и с цитогенетичен маркер - (fraXq27.3)

# Най-честата унаследяема причина за УмИ - 1:2500 мъже

# Клинични белези при мъжете

# УмИ – средно към тежко

# Хиперактивност, аутизъм

# Лице – удължено

# Уши – стърчащи, големи (след пубертет)

# Макроорхидизъм – след пубертета

През 1991 г. бе изолиран ген от чупливатна Xq27.3 област наречен FMR-1-ген (фражилна Х ментална ретардация), в 5' некодиращия край на гена с **CGG** нестабилен триплетен повтор.

* Нормалният (стабилен в мейоза) брой е 6-50 (54) който се предава в потомството стабилно.
* Малко увеличение в броя на **CGG копията (50 до 200)** прави тези повтори нестабилни, състояние наречено **“премутация”** без болестни промени. (Мъже с премутацията се наричат “нормални трансмитиращи мъже”). Нарастването на премутацията в пълна мутация става **при предаване от жена** (майка) като **по-дългите премутации** имат по-голяма вероятност да се превърнат в пълна мутация.
* Мутационният брой на **CGG** водещ до болест **е >200 (пълна мутация )** Настъпва метилация и генът става транскрипционно неактивен, което е причина за фенотипната изява на синдрома.

# Молекулните механизми на такова удължаване на CGG повтора и възникването на пълна мутация се обясняват с амплификация на повторите чрез неравномерен кросинговър.

# ДНК анализът позволява установяване на пълните мутации и носителите на премутации при пост- и пренатална диагноза.

# ДНК тестуване за FraX синдром трябва да се предлага на всяко дете (момче или момиче) със: затруднения в говора, обучението, хиперактивност, аутизъм със или без фамилна история на УмИ.

# Цитоплазмено (митохондриално) унаследяване

## Всяка човешка клетка съдържа няколкостотин митохондрии , които съдържат собствени ДНК-молекули, по няколко копия на митохондрия.

## За разлика от ядрената ДНК, мтДНК не съдържа интрони и е двойно-верижна кръгова молекула.

## МтДНК има 10 пъти по-високо ниво на спонтанни мутации поради липса на ДНК репаративни механизми от ядрената ДНК. Соматичните ефекти на стареенето са акумулиране на мутации в мтДНК.

## Тези заболявания проявяват характерен (необичаен) модел на унаследяване само от майките, тъй като мтДНК е локализирана

## в цитоплазмата на овоцита. Мъжете унаследяват своите мтДНК от майките си, но не могат да ги предават на своето потомство.

## При повечето лица мтДНК от различните митохондрии е еднаква - хомоплазмия.

## Една клетка може да съдържа молекули с мтДНК мутация и други молекули без мутация - хетероплазмия. Тя е важна причина за огромната клинична вариабилност на митохондриалните болести. Колкото по-голям е делът на мутантната мтДНК, толкова по-тежка е изявата на болестта - *вариабилна експресивност*.

## Митохондриалните заболявания

## Редки и показват необичайна комбинация на мускулни и неврологични симптоми, понякога в асоциация с др. разстройства (глухота или диабет).

## Патогенеза: нарушени биоенергетични функции на окислително фосфорелиране в мт, т.е. не се дължат на нарушен конкретен белтък, а на общото изменение на обмена на енергия в митохондриите.

## Тежестта на клиничния фенотип зависи от:

## вида на мутацията (генетична хетерогенност)

## *хетероплазмията* и мутантни/нормални мтДНК

## енергетичните потребности и резерв на тъканите. (органите, най-податливи на мт ДНК мутации са *ЦНС, скелетни мускули и сърце.*