

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»

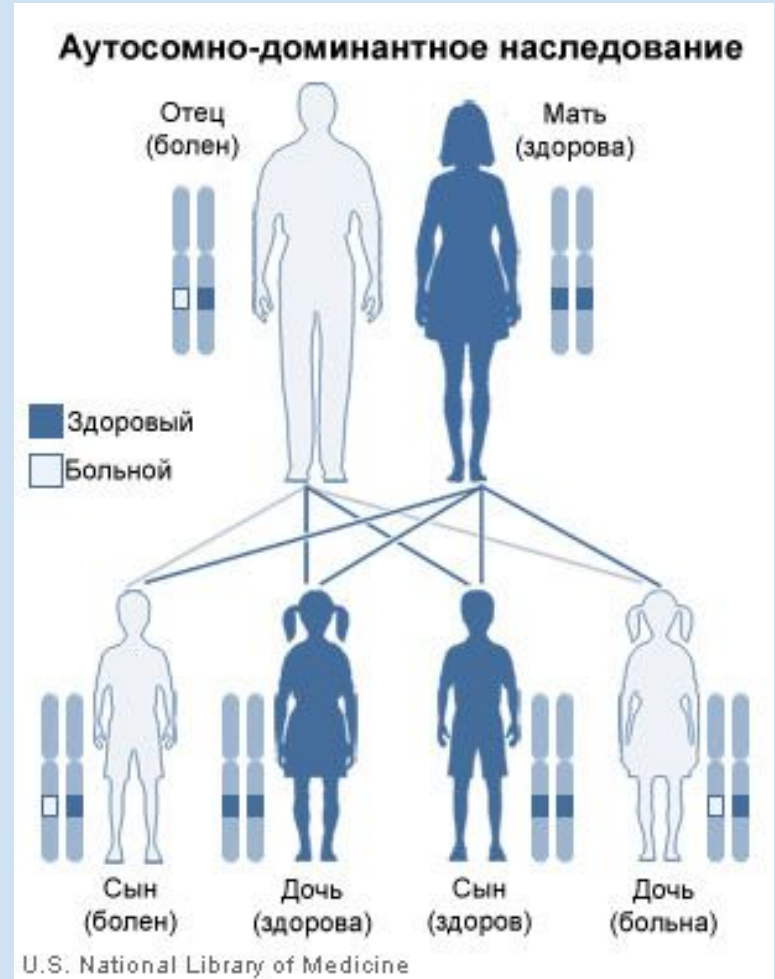
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ)

Аутосомно-доминантное наследование

Выполнила:
студентка 220 группы
лечебного факультета
Вальгамова Л.Г.
Проверила: Баянова А.Е.

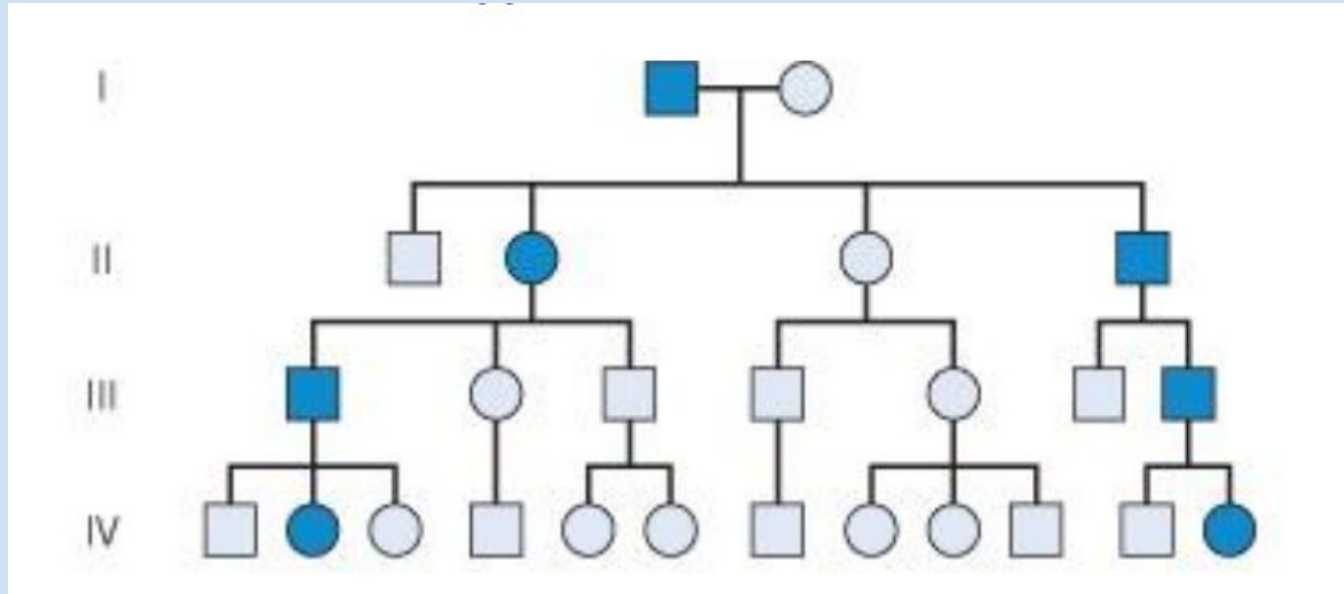
Мутация, возникающая в аутосоме и имеющая при этом доминантный характер, будет проявляться в фенотипе. Возникающее при этом заболевание называется аутосомно-доминантным. В основной своей массе они возникают по одной из двух причин. Во-первых, из-за появления мутации может возникнуть дефект в структурном белке, в результате чего становится невозможным нормальное функционирование организма, поскольку его основной строительный материал изменяется. Во-вторых, может нарушиться регуляция экспрессии генов, то есть баланс выработки необходимых организму веществ.



Мутации доминантного характера могут произойти в половой клетке. В таком случае они практически всегда проявляются в первом же поколении потомков. По этой причине основным фактором, вызывающим развитие аутосомно-доминантных заболеваний, считаются новые мутации. Кроме того, на частоту возникновения некоторых болезней оказывает влияние возраст родителей, особенно отца.

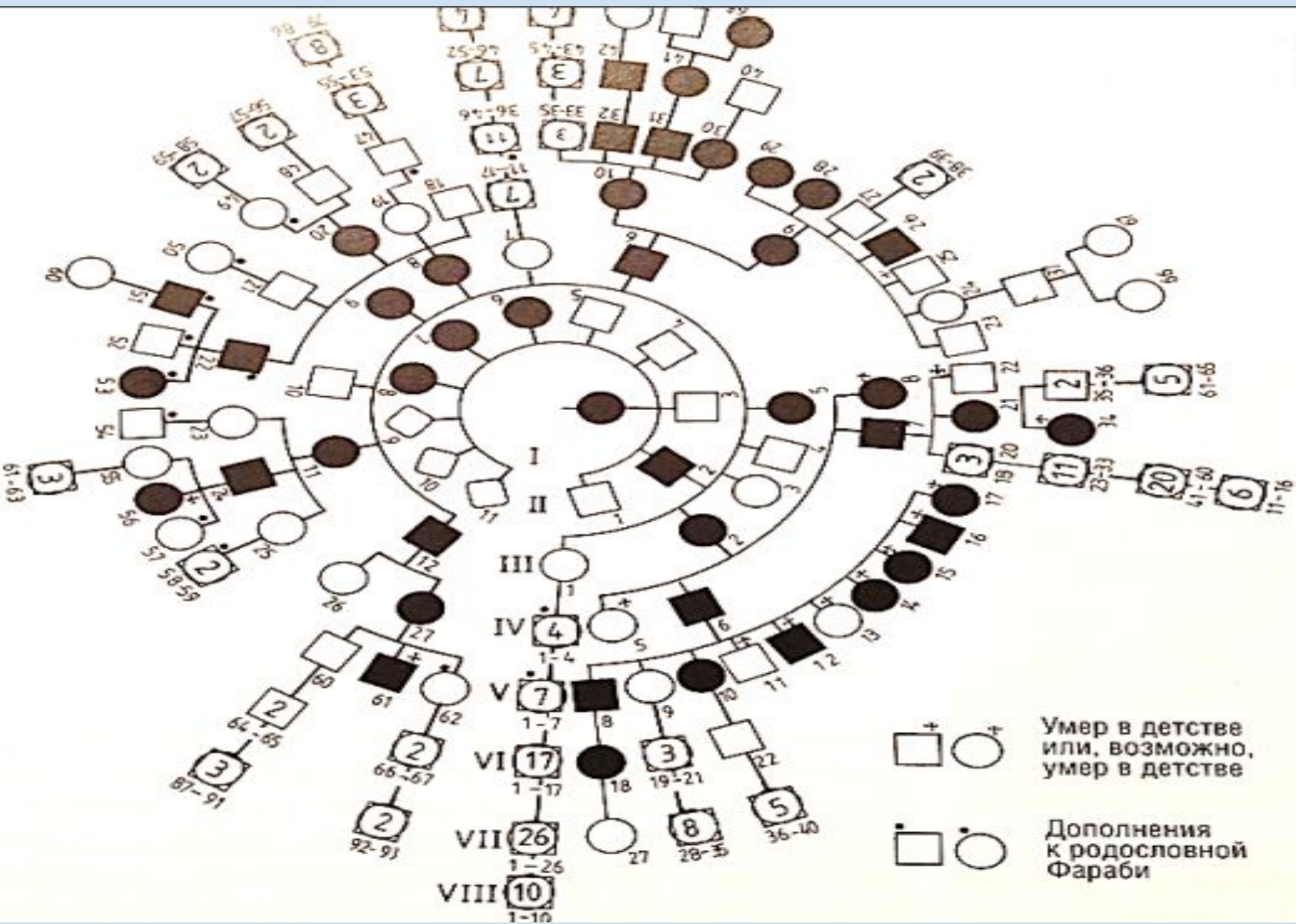


Родословная при аутосомно-доминантном наследовании



Аутосомно-доминантные заболевания у гетерозигот передаются в родословной по вертикали от больных любого пола потомкам любого пола.

Родословная
семьи с
брахифалангией
(1905 г)

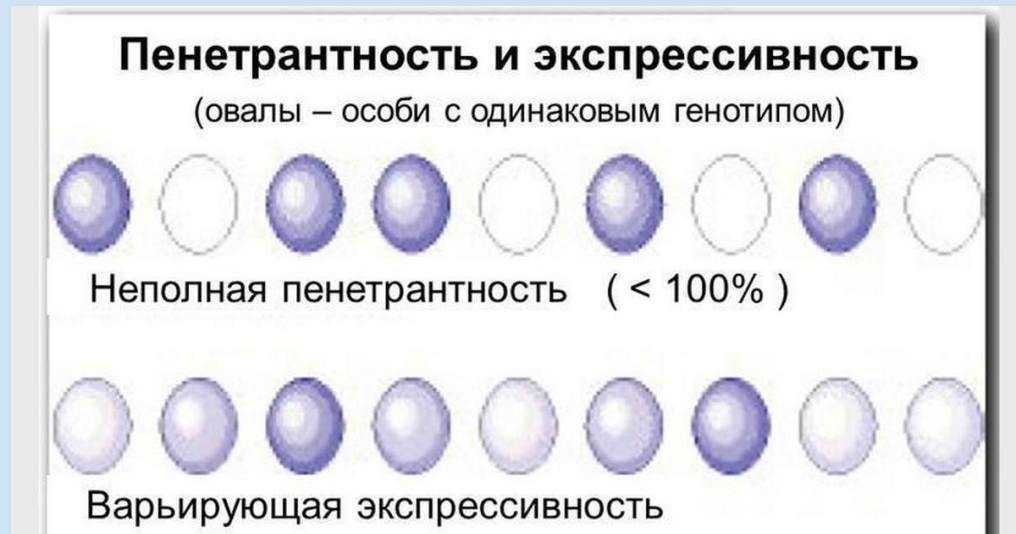


Частота случаев варьирует от 1:500 (семейная гиперхолестеринемия) до 1:50 000 (раннее развитие катаракты).

Генетический риск передачи болезни ребенку составляет 50%.

Вариабельная экспрессивность: клиническая картина аутосомно-доминантных болезней обычно чрезвычайно варьирует даже внутри одной и той же семьи. Такие различия между индивидуумами называют вариабельной экспрессивностью. Этим феноменом объясняются легкие и тяжелые формы заболеваний.

Неполная пенетрантность. Пенетрантность - частота проявления доминантного мутантного аллеля среди его носителей. Пенетрантность составляет 100%, если заболевают все носители мутации. У некоторых индивидуумов, гетерозиготных по мутациям, вызывающим аутосомно-доминантные болезни, может не быть всех клинических признаков. Это явление называют «неполной пенетрантностью», которая может быть результатом модифицирующих эффектов других генов либо влияния средовых факторов.



Мутации de novo (впервые возникшее изменение, в отличие от унаследованного). Обычно при аутосомно-доминантных болезнях больной имеет пораженного родителя, но нередко наблюдаются исключения. Например, при ахондроплазии - одной из форм карликовости - родители обычно нормального роста, так как каждый случай заболевания является результатом новой мутации. Однако потомство больного будет поражено с риском 50 %. Появление новых доминантных мутаций связано с увеличением возраста отца вследствие большого числа митотических делений, которым подвергаются половые клетки мужчин в течение репродуктивного периода жизни.



Критерии аутосомно-доминантного типа наследования:

1. Мутантный ген реализуется в признак в гетерозиготном состоянии, т.е. для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей;
2. Характерна равная вероятность встречаемости данного признака, как у мужчин, так и у женщин;
3. Большинство болезней этого типа при проявлении у гетерозигот не наносят серьезного ущерба здоровью человека, и в большинстве случаев не влияют на репродуктивную функцию;

Критерии аутосомно-доминантного типа наследования:

4. Доминантные гомозиготные особи встречаются чрезвычайно редко, так как в большинстве случаев такое сочетание приводит к смерти плода или характеризуется наличием более выраженных и тяжёлых фенотипических признаков.
5. Болезнь встречается в каждом поколении, так как у больного родителя мутантный ген локализован в половине гамет, которые могут быть оплодотворены в равной степени с нормальными клетками - вероятность возникновения болезни у детей 50%;

Критерии аутосомно-доминантного типа наследования:

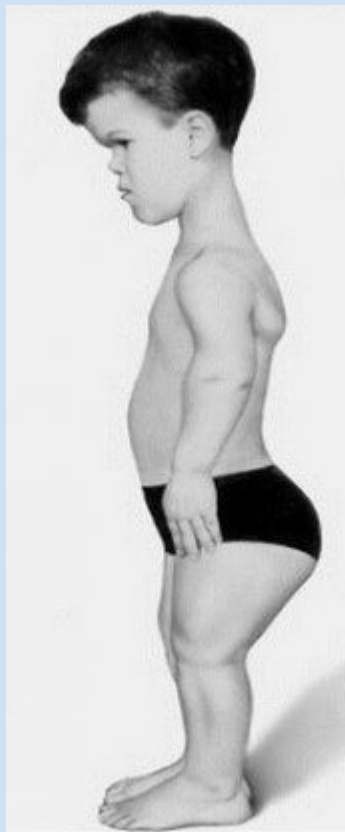
7. Некоторые заболевания проявляются не с момента рождения, а лишь в определенном возрасте;
8. Все фенотипически здоровые дети будут здоровы и генетически, если пенетрантность мутантного гена полная;
9. В случае низкой пенетрантности в некоторых поколениях патологические признаки не проявляются.

Аутосомно-доминантные заболевания

Ахондроплазия

Этиология:

В норме экспрессия FGFR3 происходит в хондроцитах (преимущественно в пластинках роста развивающихся трубчатых костей), где нормальный аллель угнетает избыточный рост. При ахондроплазии мутация вызывает преждевременную дифференциацию хондроцитов и вследствие этого - преждевременное закрытие пластинок роста. В 80% случаев болезнь возникает в результате новых мутаций.

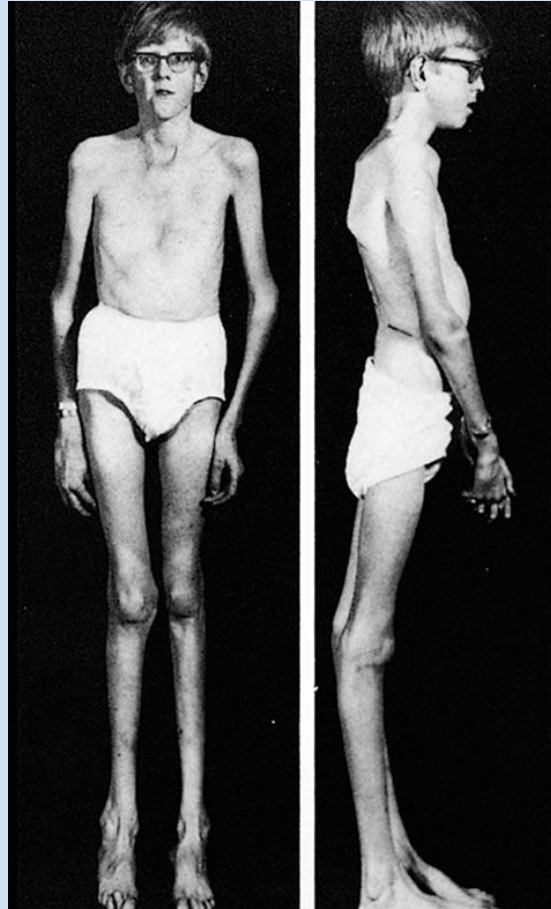


FGFR3 - Рецептор фактора роста фибробластов 3

Синдром Марфана

Этиология:

В основе патогенеза лежит излишняя эластичность фибриллина-1. Доминантный отрицательный эффект у гетерозигот обусловлен связыванием с мутационным белком и блокировкой нормального фибриллина.



Pectus excavatum



arachnodactyly



Dilation of aorta



Ectopia lentis

хорея Гентингтона

- заболевание нервной системы, характеризующееся постепенным началом обычно в возрасте 30-50 лет и сочетанием прогрессирующего хореического гиперкинеза (непроизвольные движения) и психических расстройств. Заболевание вызывается умножением кодона CAG в гене HTT. Этот ген, присутствующий у всех людей, кодирует белок хантингтин. Ген HTT расположен на коротком плече 4-й хромосомы.

Проявляется в беспокойстве, непроизвольных движениях, нарушении координации и замедлении скачкообразных движений глаз, могут возникнуть депрессия и паника, эмоциональный дефицит, эгоцентризм, агрессия, навязчивые идеи, проблемы с узнаванием других людей.



Аутосомно-доминантные заболевания

- нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена);
- синдром Элерса-Данло;
- несовершенный остеогенез;
- миотоническая дистрофия;
- пигментный ретинит;
- семейная гиперхолестеринемия;
- Синдром Лойса-Дитца и др.

Литература:

- 1) Юров И. Ю., Воинова В. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. , Молекулярные и клинические основы наследственных болезней: учебное пособие - М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2018. - 100 с.
- 2) Корф Брюс Р., Притчард Дориан Дж., Наглядная медицинская генетика 2-е изд., перераб. и доп./Под ред. Е.С. Ворониной - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 304 с.
- 3) Земцовский Э.В. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики/ Medicine: theory and practice, том 2 - 2017 - №2.
- 4) Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Бочков Н. П. , Пузырев В. П. , Смирнихина С. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 592 с.