

Клинико-генеалогический
метод исследования
в медицинской генетике
человека

Выполнила работу:
Мищенко Валентина
Студентка 1 курса 5 группы

Клинико-генеалогический метод



– метод составления родословных, т.е. прослеживание болезни (или признака) в семье с указанием родственных связей между членами семьи.

В медицинской генетике этот метод можно назвать **клинико-генеалогическим**, поскольку речь идёт о наблюдении патологических признаков с помощью приёмов клинического обследования.

Метод позволяет:

- выявлять наследственный характер признака
- определять тип наследования
- определять зиготность членов родословной
- определять особенности взаимодействия генов
- устанавливать сцепленное наследование и проводить картирование хромосом
- определять пенетрантность гена
- изучать закономерности мутирования отдельных генов
- устанавливать носительство мутантного гена тем или иным членом семьи
- определять вероятность генетически обусловленных событий и рассчитывать риск наследования патологического гена (признака) при медико-генетическом консультировании

Недостатки метода



- Невозможность постановки эксперимента
- Низкая плодовитость
- Медленная смена поколений
- Большое число групп сцепления генов
- Невозможность стандартизации среды
- В некоторых случаях невозможность сбора необходимой информации (малодетность семей, потеря связи между поколениями и/или родственниками)



Этапы метода

1. Клиническое обследование.
2. Составление родословной.
3. Генетический анализ родословной.

Клиническое обследование



Сбор анамнестических данных проводится по определенной схеме:

1. Сведения о пробанде — анамнез заболевания, включающий начальные признаки и возраст их манифестации, последующее течение болезни; если это ребенок - сведения о раннем психомоторном и последующем умственном и физическом развитии.
2. Данные о сибсах (братьях и сестрах) и родителях пробанда — возраст, здоровы или больны, проведение аналогии с заболеванием пробанда в случае болезни.
3. Сведения о родственниках со стороны матери (родители, их дети, внуки).
4. Сведения о родственниках со стороны отца (родители, их дети, внуки).

Составление родословной



На основе данных, полученных на первом этапе, составляется графическая структура родословной.

Пробанд – лицо, с которого начинается составление родословной.

Сибсы – все дети одной супружеской пары.

Полусибсы – братья и сестры, у которых общий только один из родителей.



□ — Лицо мужского пола

○ — Лицо женского пола

◇ — Пол неизвестен

□ — Брак

□ — Кровнородственный брак

□ — Сибсы

3 — Известное количество сибсов (пол сибсов известен)

n — Неизвестное количество сибсов

[□] — Усыновленный

○ — Монозиготные близнецы

□ — Dizygotic близнецы

○ — Dizygotic близнецы

□ — Dizygotic близнецы

▲ — Выкидыш

▲ — Аборт по медицинским показаниям

● — Мертворожденный

⊥ — Бездетный брак

■ — Больные

◐ — Гетерозиготный носитель аутосомного мутантного гена

◑ — Носитель патологического гена на доклинической стадии

□ — Умершие

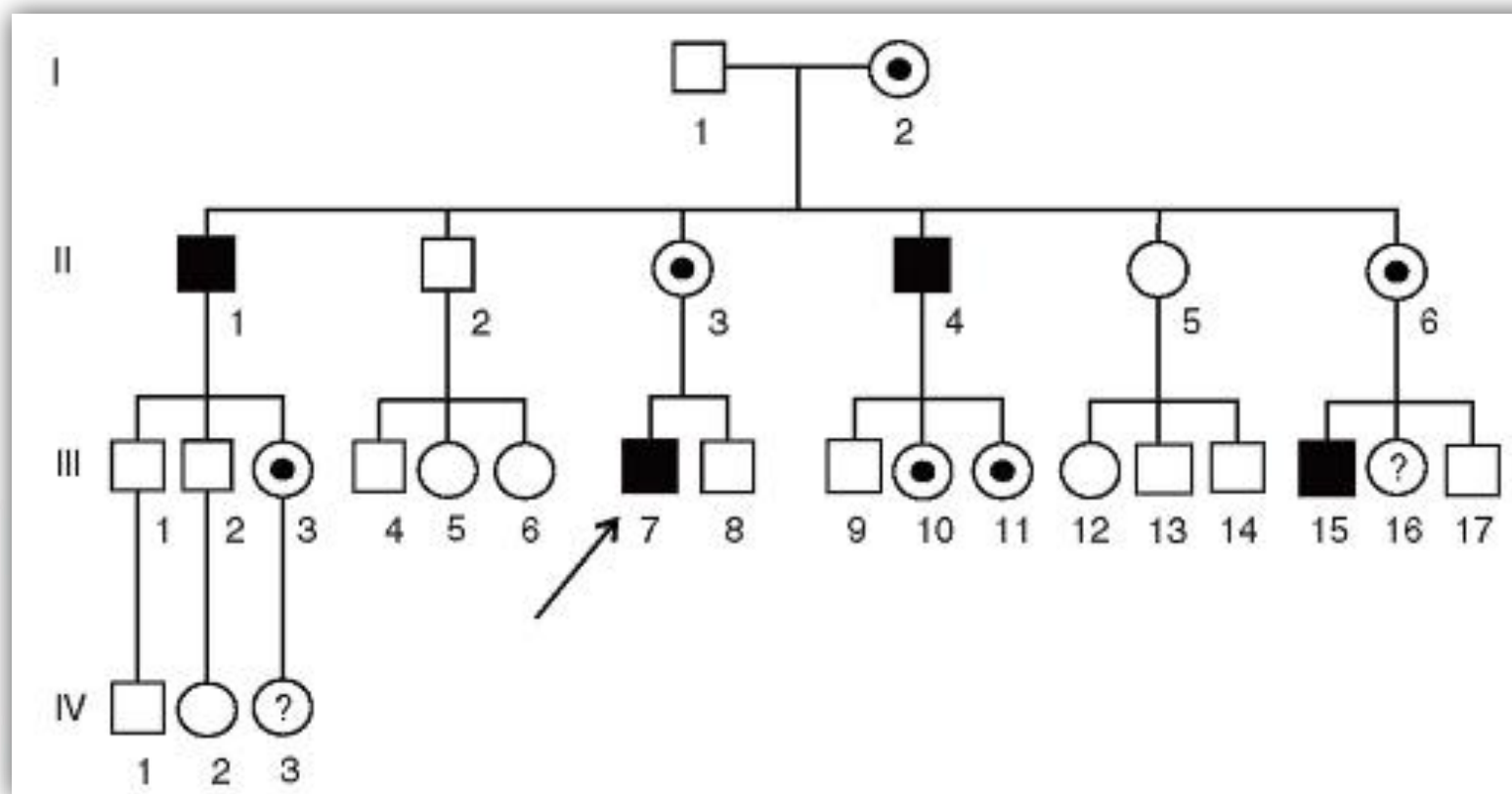
○ — Гетерозиготная носительница гена в X хромосоме

□ — Пробанд

□! — Лично обследованный

Примеры родословной

- Горизонтальная



- Концентрическая родословная

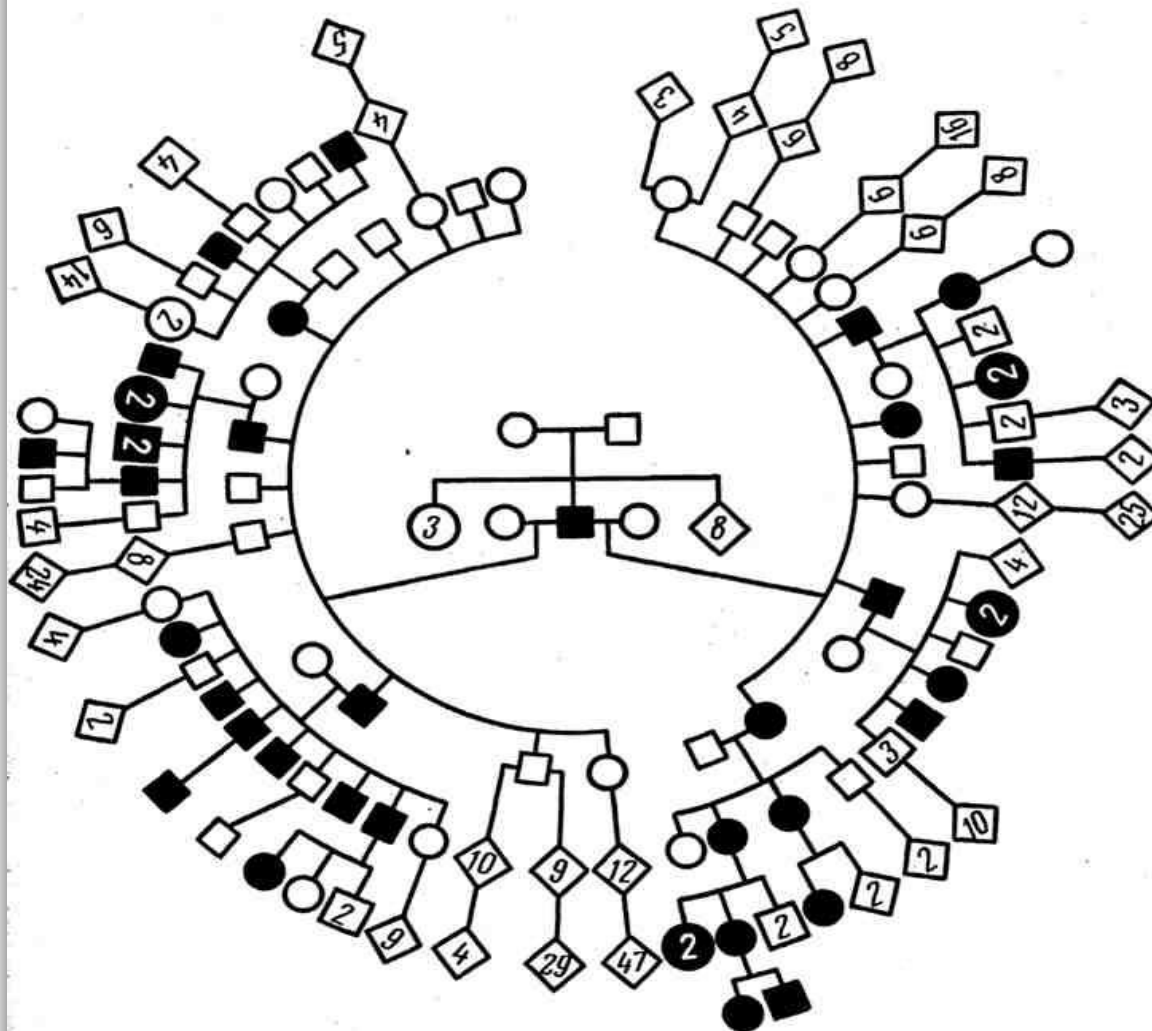


Рис. 111. Доминантная мутация. Сокращенная родословная по хондродистрофическим карликам из штата Юта. (По Стефенсу.)

Генетический анализ родословной



1. Установление наследственного характера заболевания.
2. Установление типа наследования.
3. Выявление гетерозиготных носителей мутантного гена.
4. Установление генотипа пробанда.
5. Расчет генетического риска для потомства



Признак имеет наследственный характер, если болезнь или признак встречается в родословной несколько раз;

Исключить фенокопию - признаки, болезни, врождённые пороки развития, формирующиеся под воздействием факторов внешней среды и лишь фенотипически копирующие состояния, возникающие в результате мутаций (например, действие одних и тех же патогенных факторов на женщину во время всех беременностей или одни и те же профессиональные вредности);

Определение типа наследования признака:



Учитывается:

1. Во всех ли поколениях и как часто среди членов родословной встречается признак.
2. Одинакова ли частота признака у обоих полов и если нет, то у какого пола встречается чаще.
3. Детям какого пола передается признак от больного отца и от больной матери.
4. Есть ли семьи, в которых от больных родителей рождаются здоровые дети, или наоборот, от здоровых родителей рождаются больные дети.
5. Какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

Типы наследования:



- Аутосомно-доминантный
- Аутосомно-рецессивный
- Х-сцепленный доминантный
- Х-сцепленный рецессивный
- Y-сцепленный
- Митохондриальный



АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ

- Для развития болезни достаточно унаследовать мутантный аллель от одного из родителей
- Болезнь в каждом поколении семьи (передача **по вертикали**)
- Соотношение больных и здоровых 1:1
- Нормальные дети больных родителей имеют своих нормальных детей
- Число больных мальчиков и девочек равное
- Больные мужчины и женщины с равной вероятностью передают болезнь своим дочерям и сыновьям
- Чем больше болезнь отражается на репродукции, тем больше доля спорадических случаев (новые мутации)
- Гомозиготы могут рождаться от двух больных родителей. Болезнь у них протекает обычно тяжелее, чем у гетерозигот.

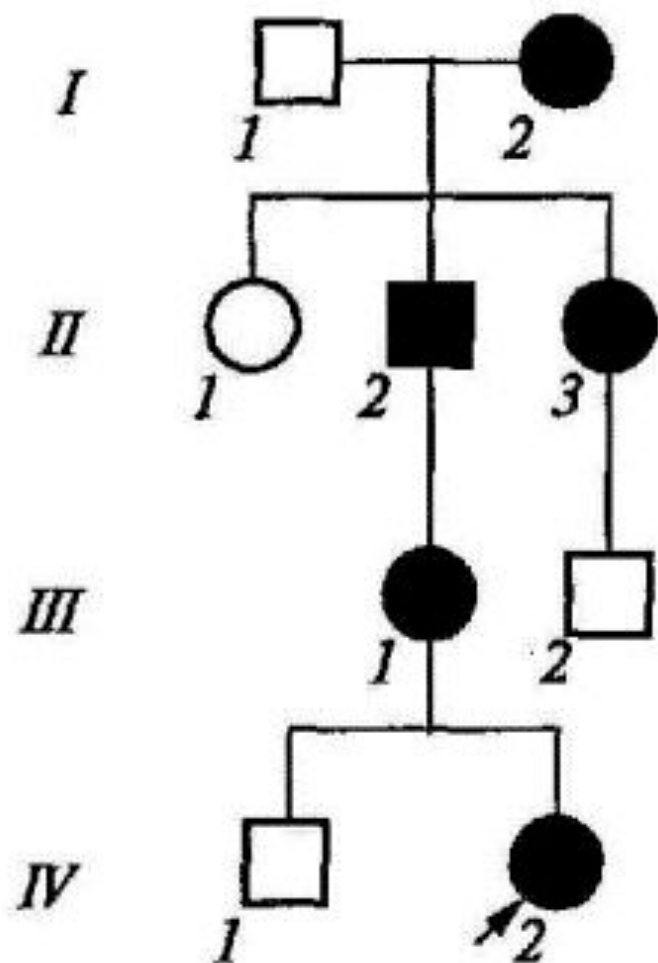
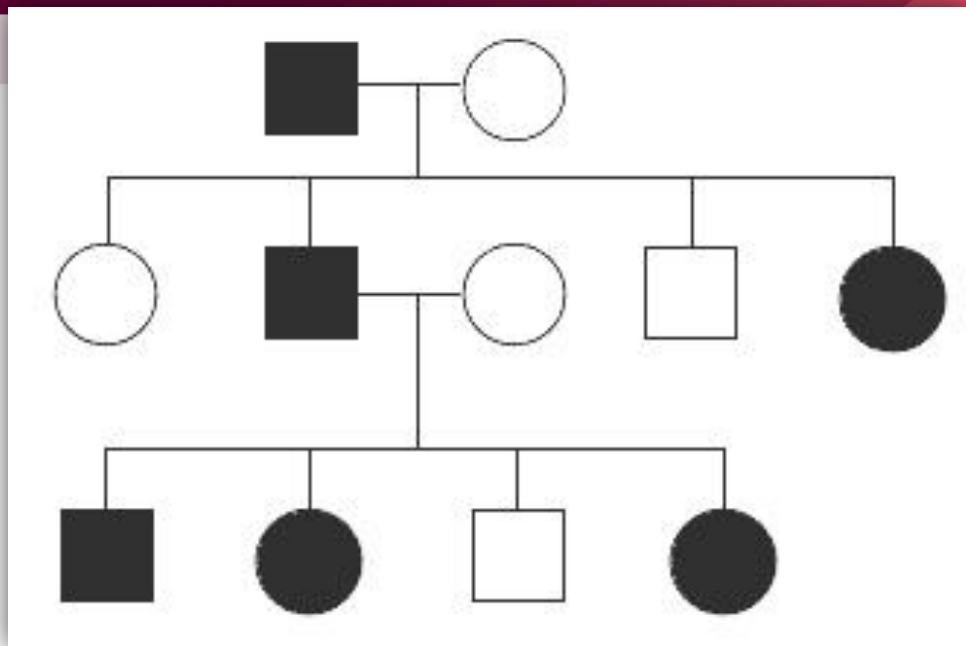

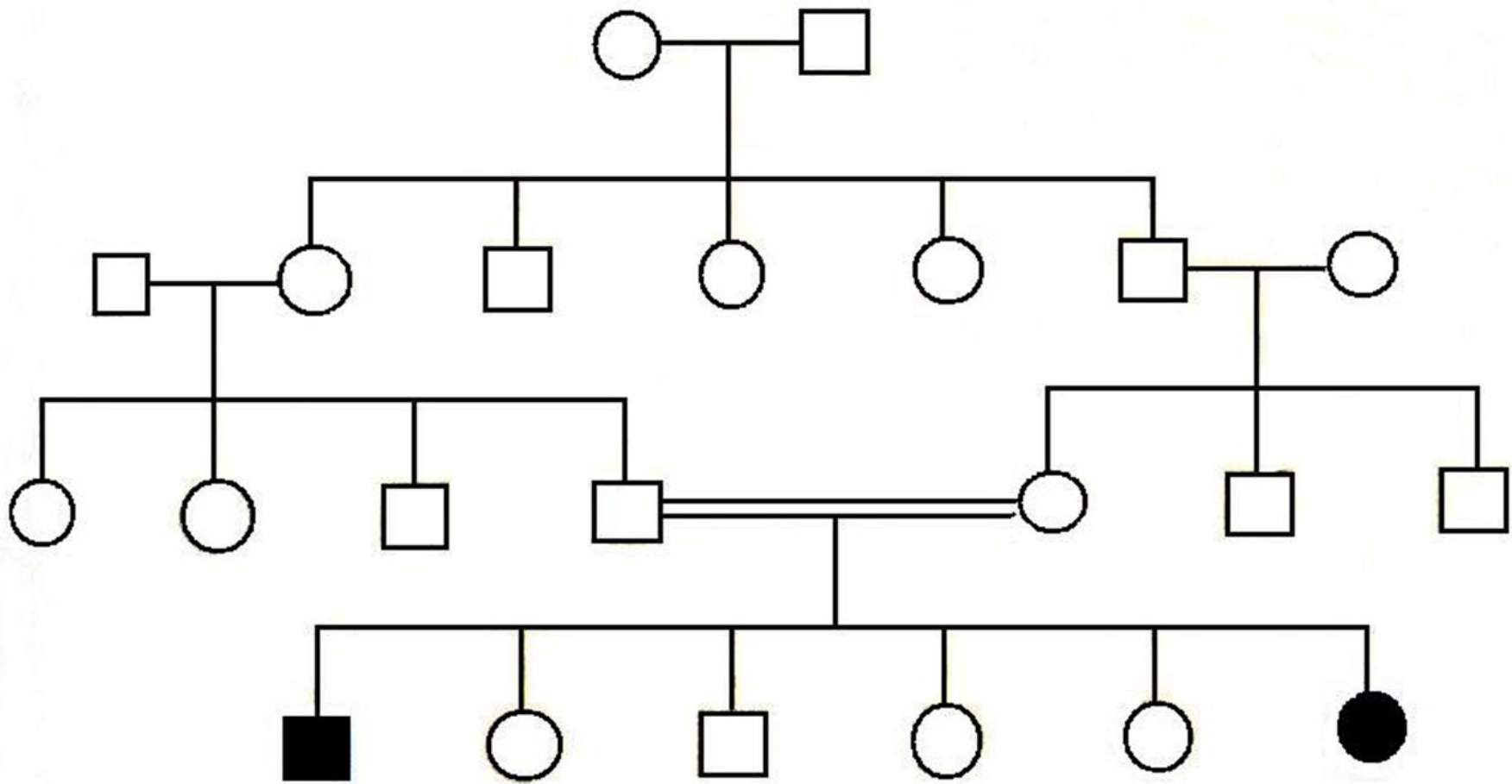
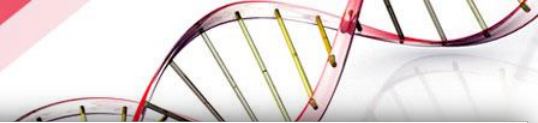


Рис. 3.6. Родословная с ауто-
сомно-доминантным типом
наследования заболевания
(несовершенный остеогенез)

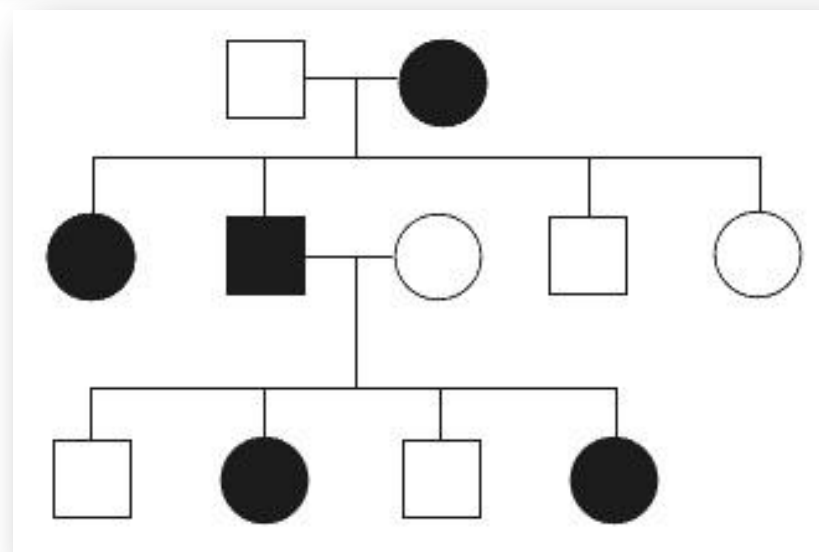
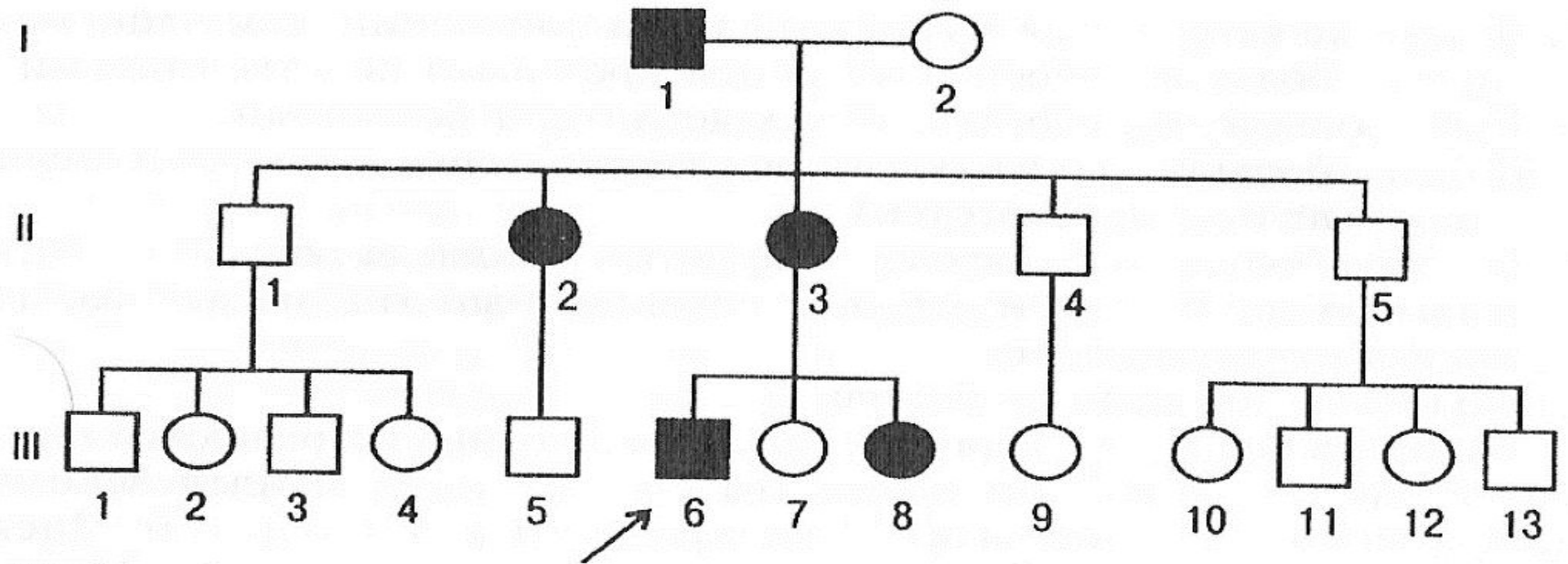
Аутосомно-рецессивный тип наследования

- 
- Заболевание проявляется только у гомозигот
 - Родители обычно клинически здоровы
 - Чем больше детей в семье, тем чаще бывает более одного больного ребенка
 - Если больны оба родителя, то все дети будут больными
 - В браке больного со здоровым рождаются нормальные дети (если здоровый не гетерозиготен)
 - В браке больного с носителем мутантного аллеля рождается 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдодоминирование)
 - Оба пола поражаются одинаково
 - В родословной часто есть **близкородственный брак**



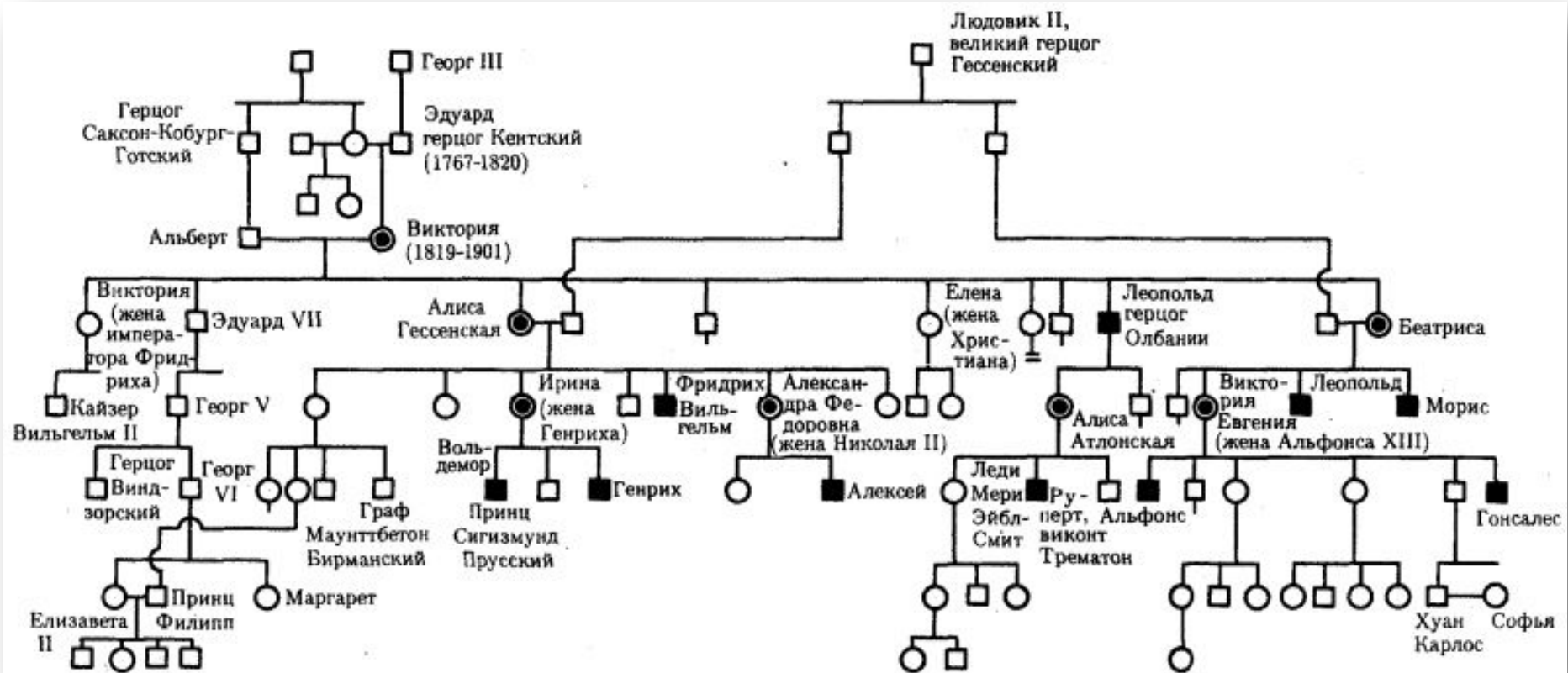
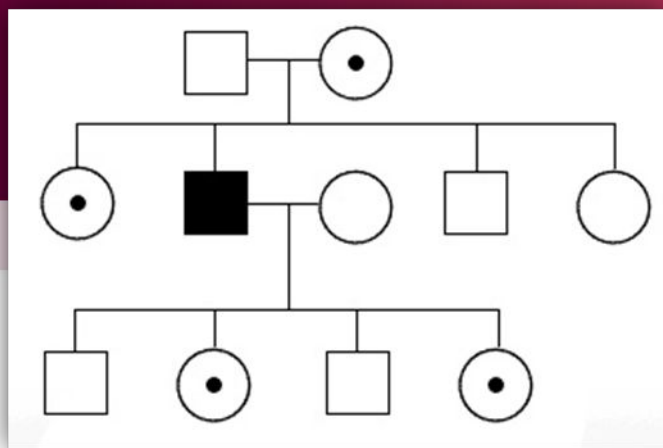
X-сцепленный доминантный


- ✓ Доминантный мутантный аллель локализован в X хромосоме и может проявляться как в гомозиготном ($X^A X^A$), в гетерозиготном ($X^A X^a$), так и в гемизиготном ($x^A y$) состоянии
- ✓ Болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин вдвое больше, чем мужчин
- ✓ Заболевание проявляется в каждом поколении
- ✓ Если болен отец, то все его дочери будут больны, а сыновья здоровы
- ✓ Если мать гетерозиготна, то вероятность рождения больного ребенка 50%, независимо от пола
- ✓ У здоровых родителей все дети будут здоровы



X-сцепленный рецессивный

- ✓ Отсутствие передачи признака от отца к сыну
- ✓ Признак проявляется у потомков одного поколения и не проявляется у другого (наследование «по горизонтали»)
- ✓ Признак значительно чаще встречается у лиц мужского пола (женщины с X-сцепленным рецессивным признаком могут родиться только в семьях, где отец имеет признак, а мать является гетерозиготной носительницей)
- ✓ У родителей, не имеющих признака, могут родиться дети с наследственным признаком (если мать является гетерозиготной носительницей)





Голандрический (Y-сцепленный) тип наследования

- ❖ Передача признака от отца только сыновьям.
- ❖ Дочери никогда не наследуют признак от отца.
- ❖ «Вертикальный» характер наследования признака.
- ❖ Вероятность наследования для лиц мужского пола равна 100%

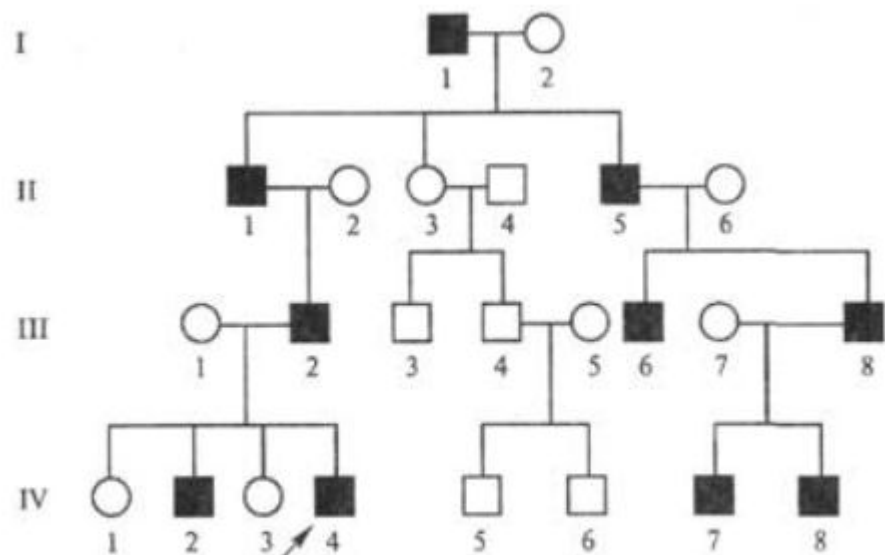
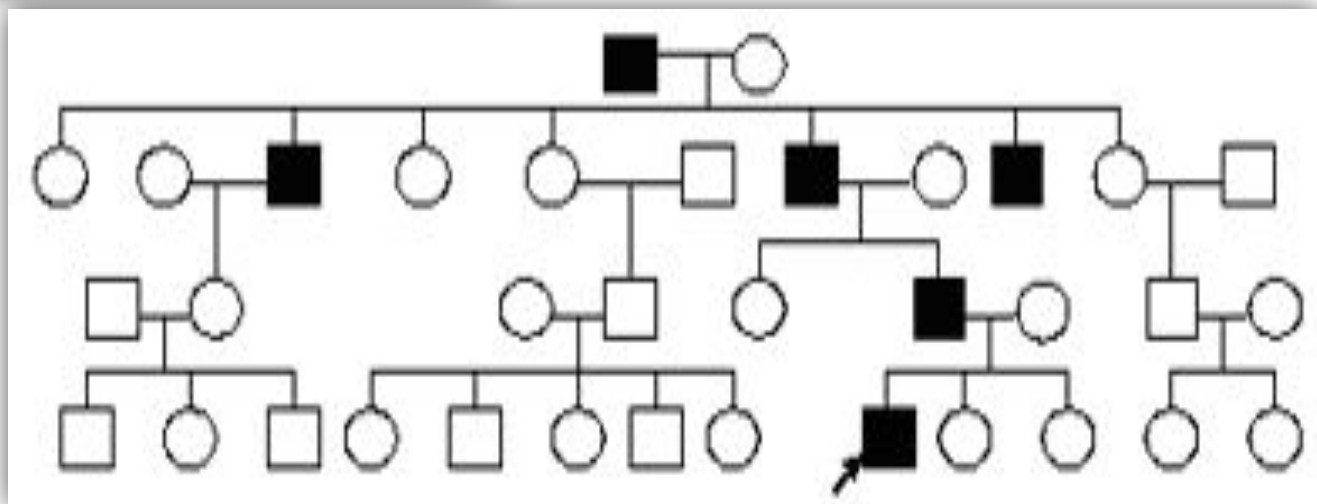


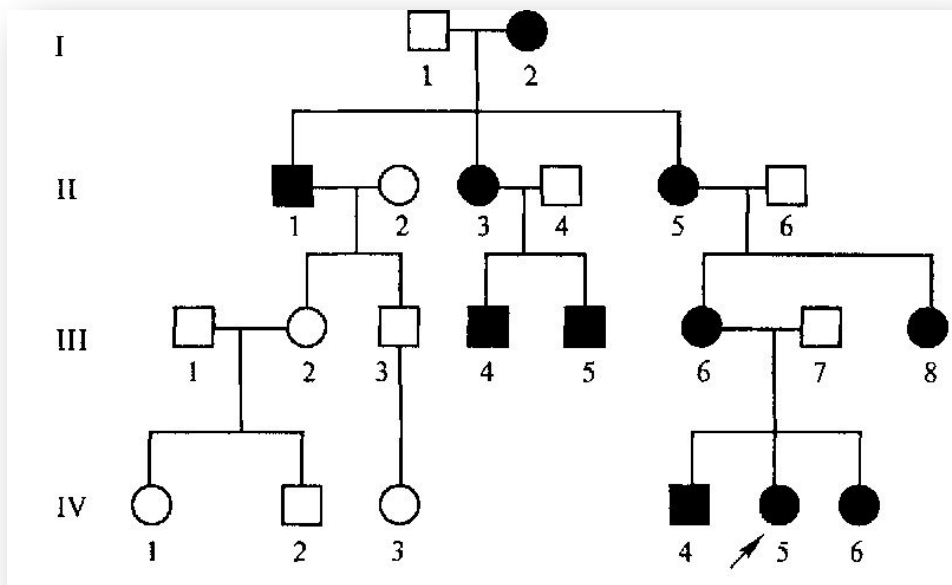
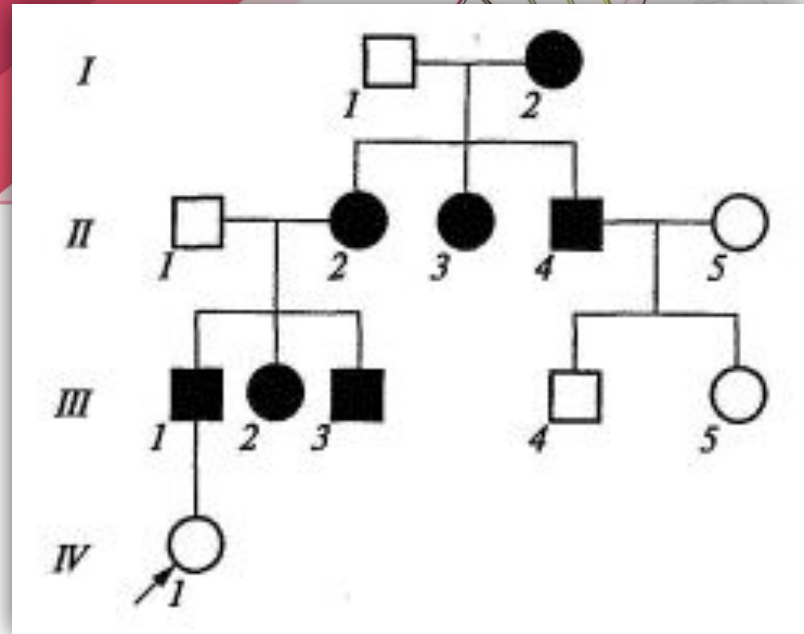
Рис. IX.16. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования признака (оволосение средней фаланги пальцев)





Митохондриальный тип наследования

- Все люди наследуют митохондриальные геномы от матери.
- Вертикальное наследование, больная женщина передает заболевание большинству своих детей.
- У больных мужского пола все дети будут свободны от данного заболевания.



Пенетрантность и экспрессивность



Пенетрантность отражает частоту фенотипического проявления имеющейся в генотипе генетической информации. Пенетрантность выражается в процентах особей, у которых анализируемый аллель фенотипические проявляется. Пенетрантность может быть полной (100%) и неполной (< 100%).

Фенотипическое проявление наследственной информации характеризуется показателем, который называется экспрессивность. Экспрессивность характеризует степень выраженности признака и зависит как от дозы соответствующего аллеля гена, так и от факторов среды.