

# **Клинико-генеалогический метод**

# Методы медицинской генетики

1. Клинико-генеалогический
2. Популяционно-статистический
3. Близнецовый
4. Цитогенетический
5. Молекулярно-цитогенетический
6. Биохимический
7. Молекулярно-генетический

# Клинико-генеалогический метод

В основе метода, предложенного в конце XIX века Ф. Гальтоном, лежит составление родословных, на основании выявления всех членов анализируемой семьи, установления степени их родства, и прослеживания того или иного признака в ряду поколений.

# 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

□ □  
Дизиготные близнецы

○ ○  
Дизиготные близнецы

□ □  
Дизиготные близнецы

□ ○  
Дизиготные 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

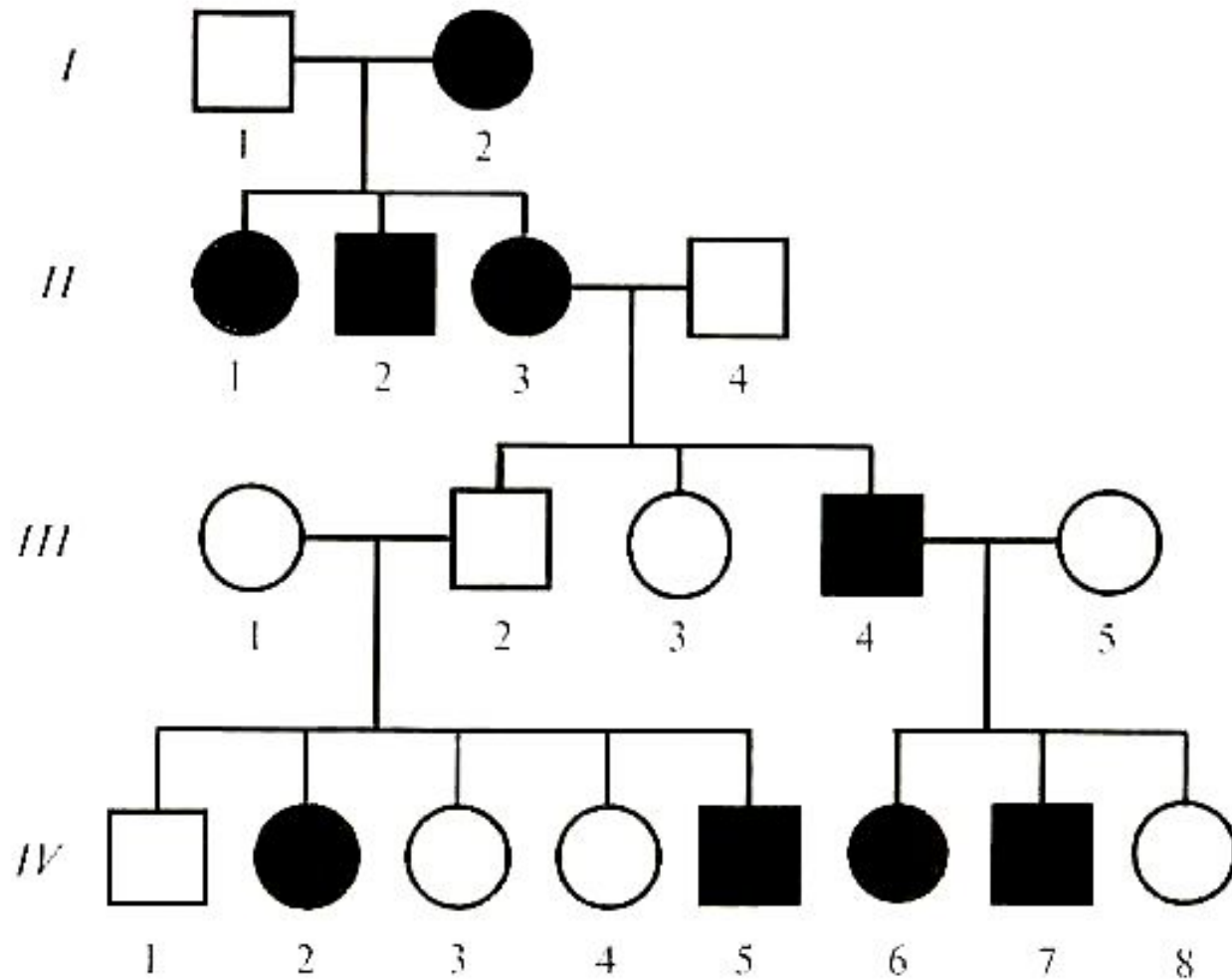
□ ○ — Пробанд

□! — Лично обследованный

# Правила составления родословной

1. Составление родословной начинают с пробанда. Братья и сестры (сибсы) располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего.
2. Все члены родословной располагаются строго по поколениям, в один ряд.
3. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.
4. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (одного ряда) слева направо. Благодаря такой нумерации каждый член семьи имеет свой шифр (например: I-1, I-2, II-2, II-4 и др.)
5. Указывается возраст членов семьи (родословной), в связи с тем, что некоторые болезни проявляются в разные периоды жизни.
6. Отмечаются лично обследованные члены родословной

# Пример родословной



# 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.

# Установление наследственности признака/заболевания

Если признак встречается несколько раз в разных поколениях (имеет семейный характер), то можно предполагать, что признак имеет наследственную природу.

# 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

- ✓ Наследование по «вертикали», т.е. признак встречается в каждом поколении без пропуска поколений
- ✓ Оба пола поражаются в равной степени
- ✓ Примерно половина детей родителя имеющего признак также имеют данный признак
- ✓ Здоровые члены семьи обычно имеют здоровое потомство



# Аутосомно-рецессивный

- ✓ Наследование по «горизонтали», т.е. носители признака принадлежат к одному поколению. Обычно наблюдается пропуск поколений
- ✓ Оба пола поражаются в равной степени
- ✓ Примерно четверть детей родителя имеющего признак также имеют данный признак
- ✓ У больных родителей все дети будут больными
- ✓ Частота встречаемости рецессивного признака увеличивается в случае близкородственных браков.

# 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

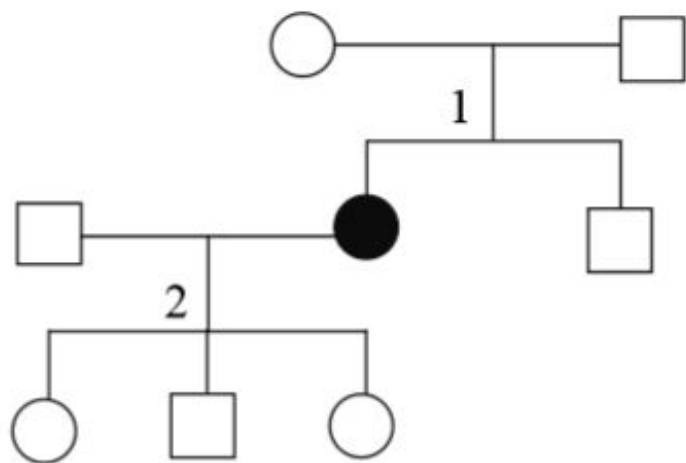
- ✓ Отсутствие передачи признака от отца к сыну
- ✓ Признак проявляется у потомков одного поколения и не проявляется у другого (наследование «по горизонтали»)
- ✓ Признак значительно чаще встречается у лиц мужского пола (женщины с X-сцепленным рецессивным признаком могут родиться только в семьях, где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

# Y-сцепленный

- ✓ 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%

# Митохондриальный

- 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.



### Условные обозначения

○ – женщина

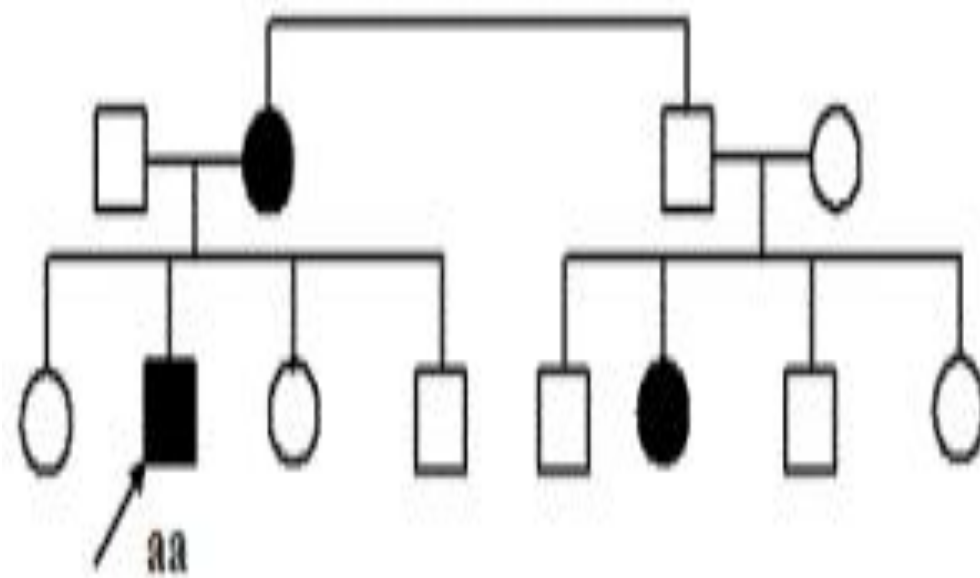
□ – мужчина

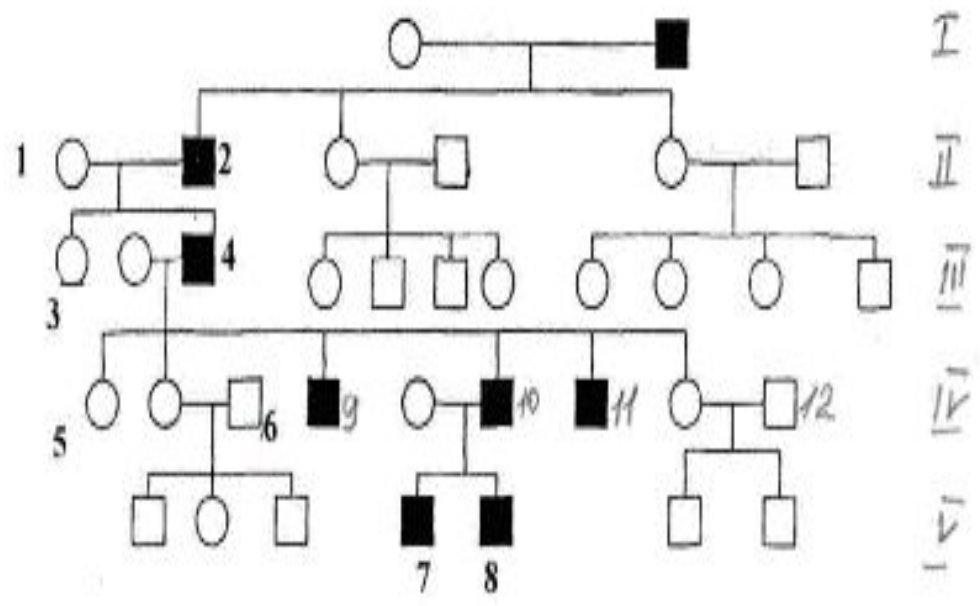
□ — ○ – брак

□ – дети одного брака

■ – проявление исследуемого признака

□ – обычный признак





1

2

4

3

5

6

9

10

11

12

7

8

I

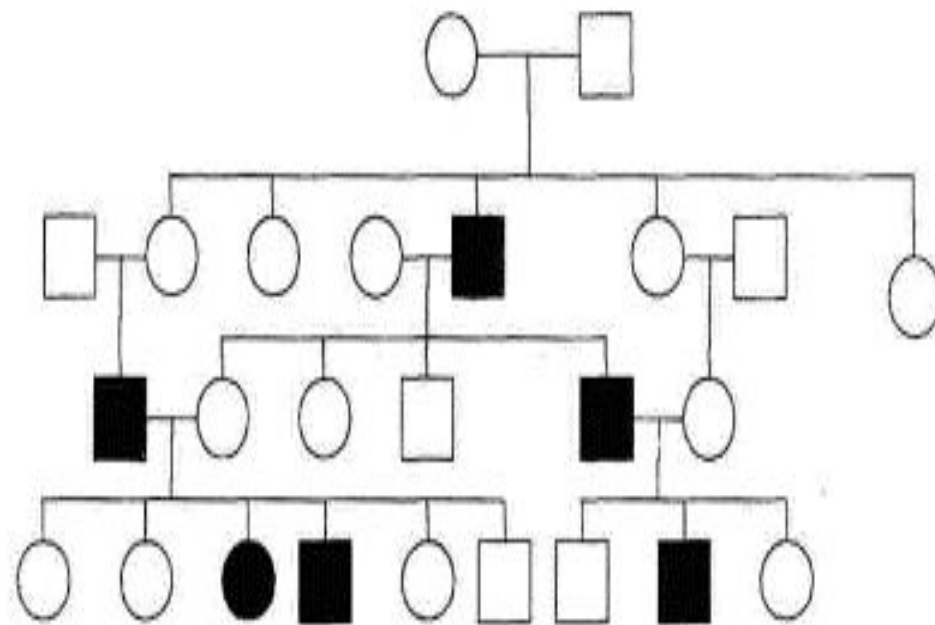
II

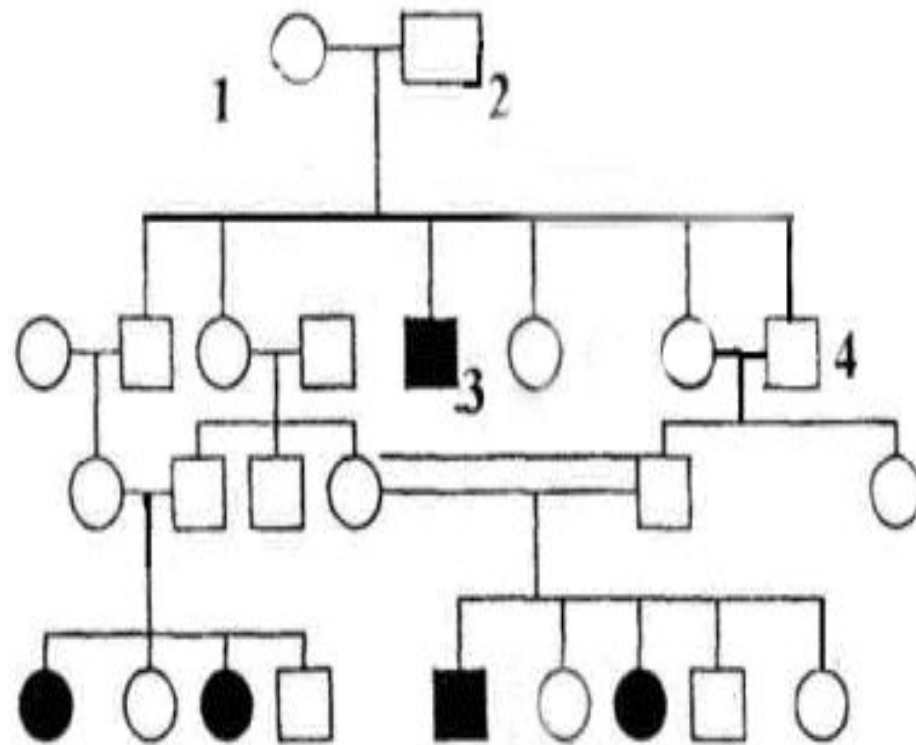
III

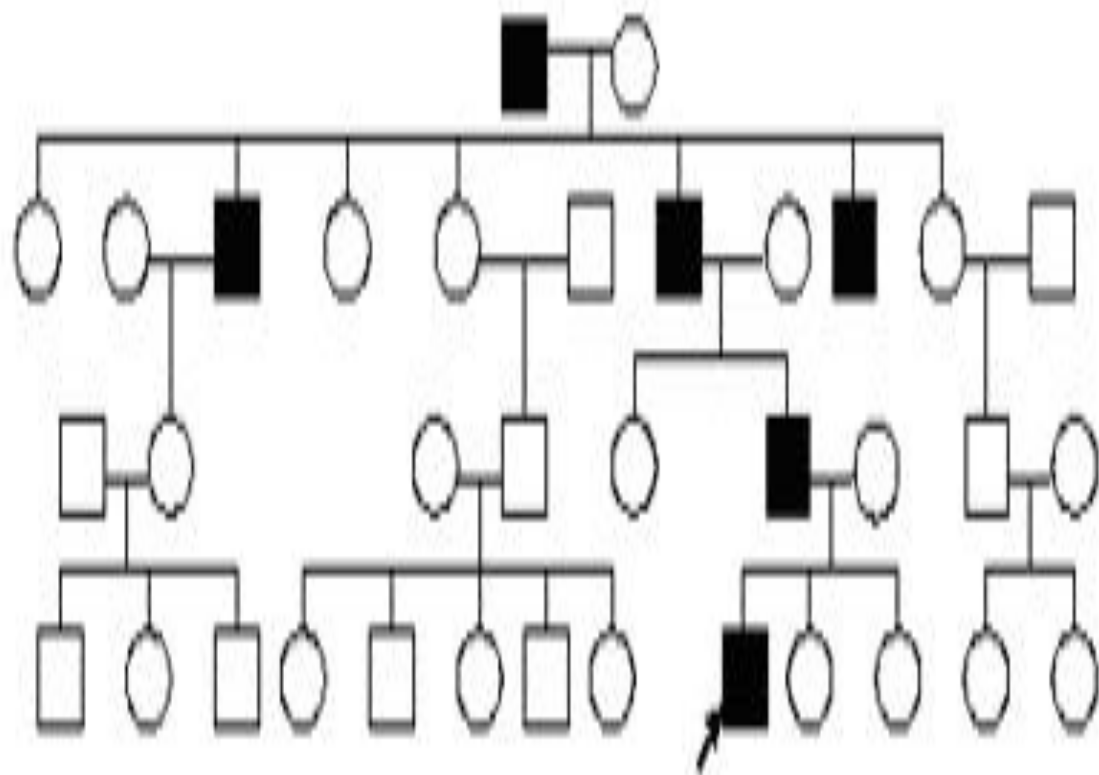
IV

V









# Пенетрантность и экспрессивность

Пенетрантность отражает частоту фенотипического проявления имеющейся в генотипе генетической информации. Пенетрантность выражается в процентах особей, у которых анализируемый аллель фенотипически 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.