

Клинико- генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод

- это прослеживание передачи болезни (признака) в семье или роду с указанием типа родословных связей между членами родословной в ряду поколений

Задачи КГМ:

- 1) уточнение природы заболевания
- 2) постановка диагноза наследственного заболевания
- 3) дифдиагностика наследственных болезней и заболеваний с наследственной предрасположенностью
- 4) оценка прогноза заболевания
- 5) расчет риска рождения аномального потомства
- 6) выбор адекватных методов дородовой диагностики

Основные понятия

Пробанд – человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика (лицо, которое вызывает наш интерес к родословной)

Сибсы – дети одной родительской пары (братья и сёстры)

Ядерная семья – супружеская пара и их дети

Пенетрантность – частота соответствия фенотипа генотипу или доля гетерозиготных носителей аутосомно-доминантной мутации, имеющих клинические признаки заболевания.

Экспрессивность - степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминируемого признака.



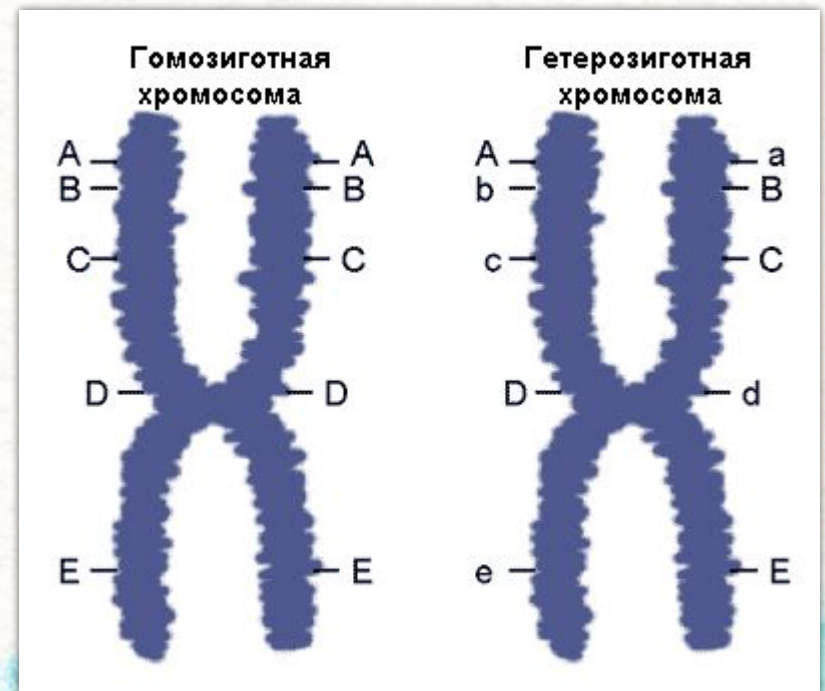
Основные понятия

Гомозигота – клетка (или организм), содержащая два одинаковых аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом

Гетерозигота - клетка (или организм), содержащая два различных аллеля в конкретном локусе гомологичных хромосом

Доминантный – признак или соответствующий аллель, проявляющийся у гетерозигот

Рецессивный – признак или аллель, проявляющийся только в гомозиготном состоянии



Символика при составлении родословной



Мужчина



Женщина



Пол неизвестен



Больные



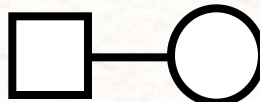
Пробанд



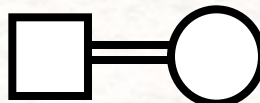
Умерли



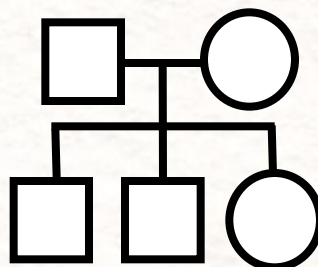
Носители



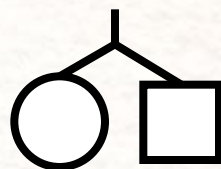
Брак



Родственный брак



Сибсы



Дизиготные близнецы

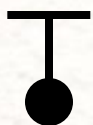


Монозиготные близнецы

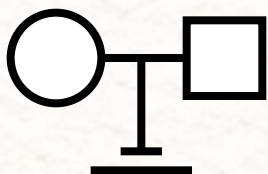
Символика при составлении родословной



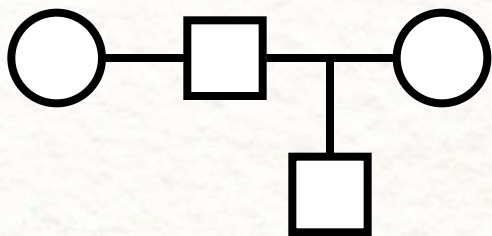
Выкидыш



Медаборт

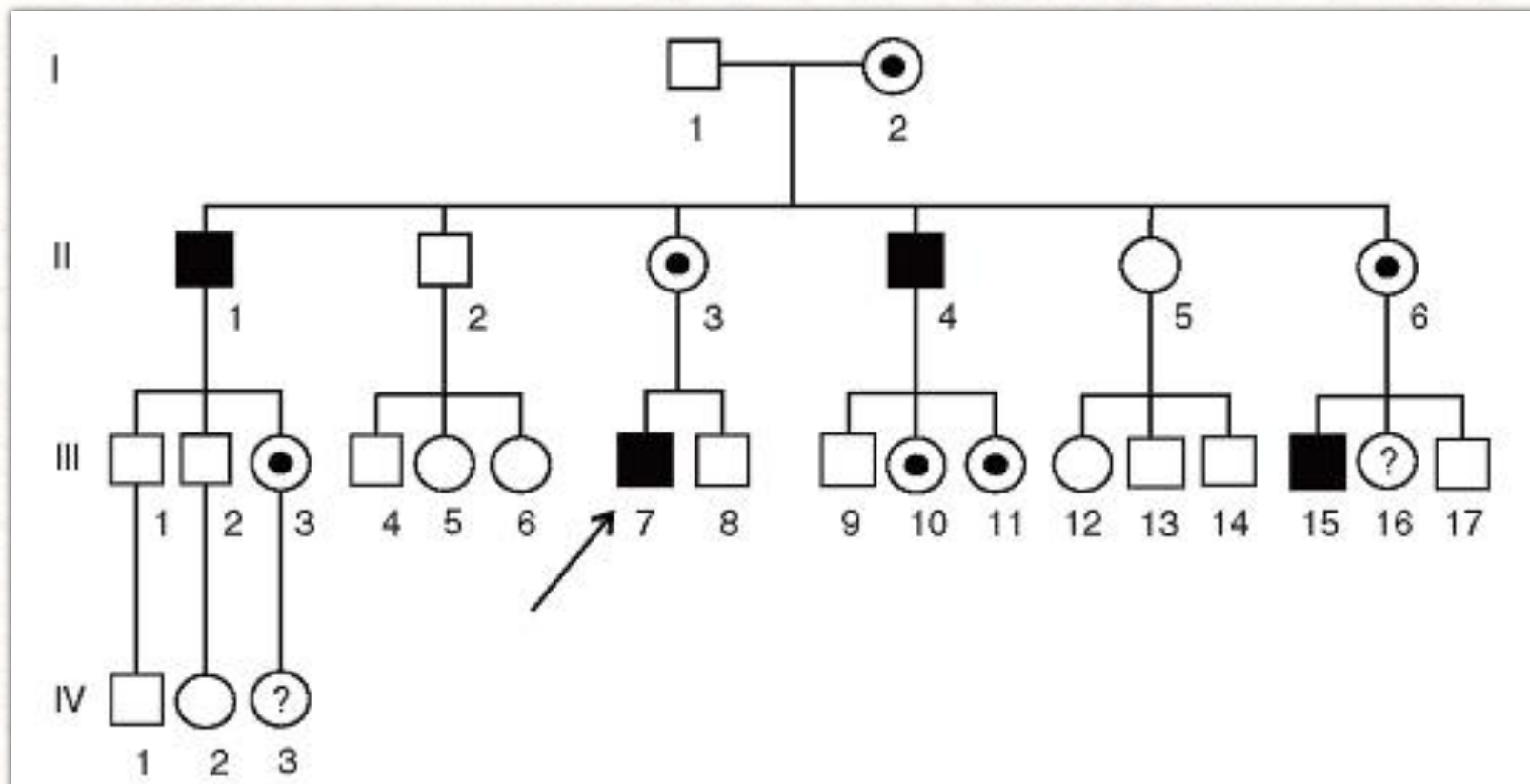


Бездетный брак

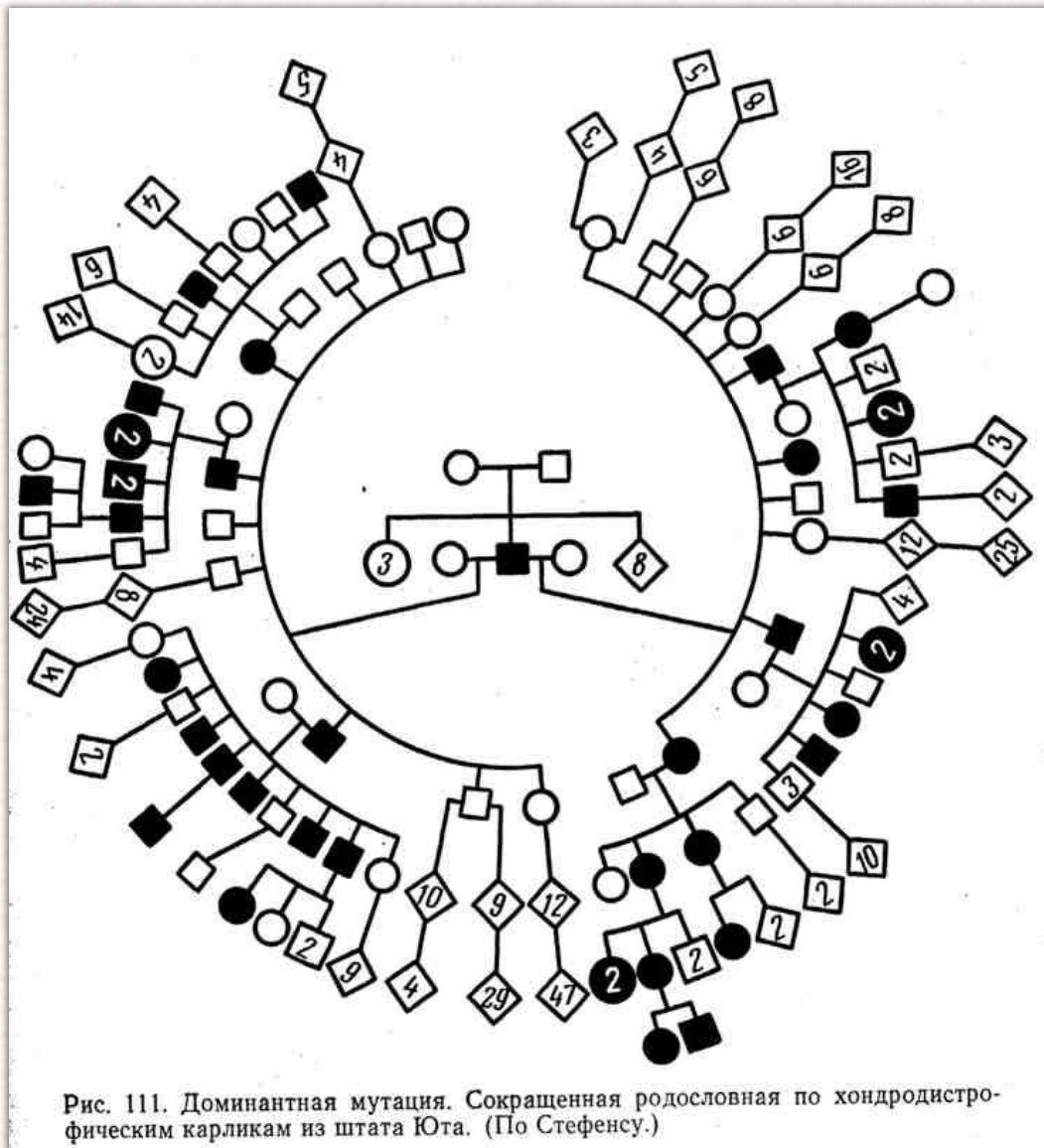


Внебрачная связь и
внебрачный ребенок

Горизонтальная родословная



Концентрическая родословная



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);

Типы наследования

- Аутосомно-доминантный
- Аутосомно-рецессивный
- Х-сцепленный доминантный
- Х-сцепленный рецессивный
- Голандрический
- Митохондриальный

Аутосомно-доминантный тип наследования

- 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.

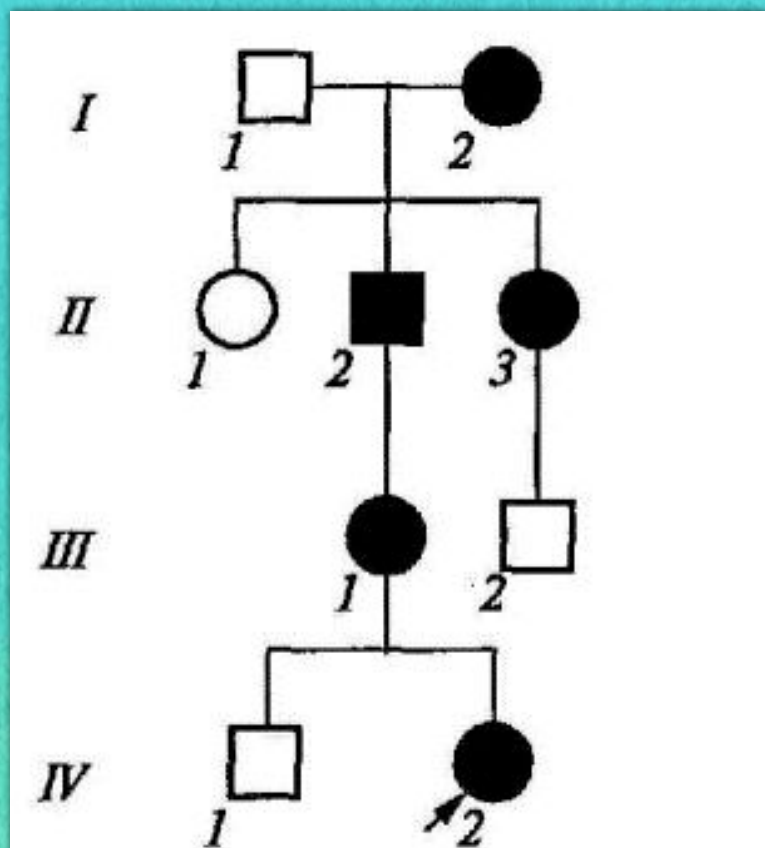
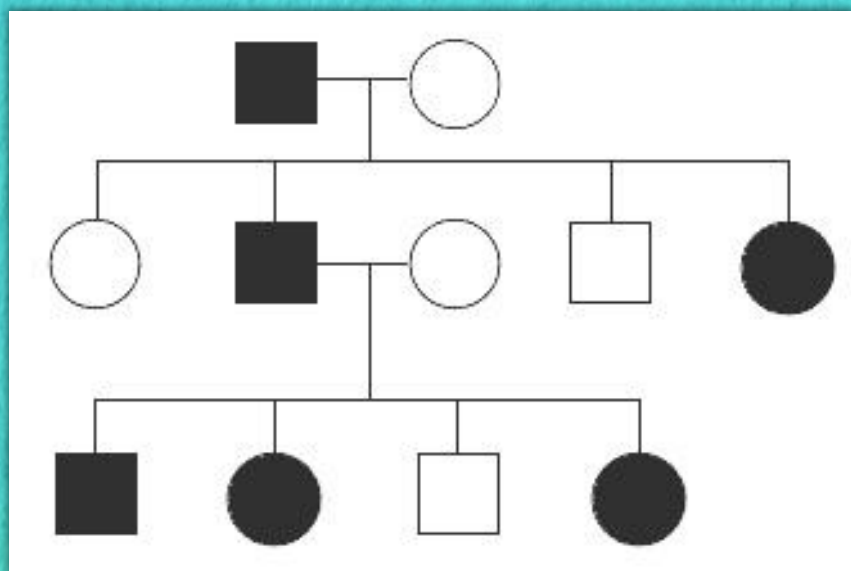
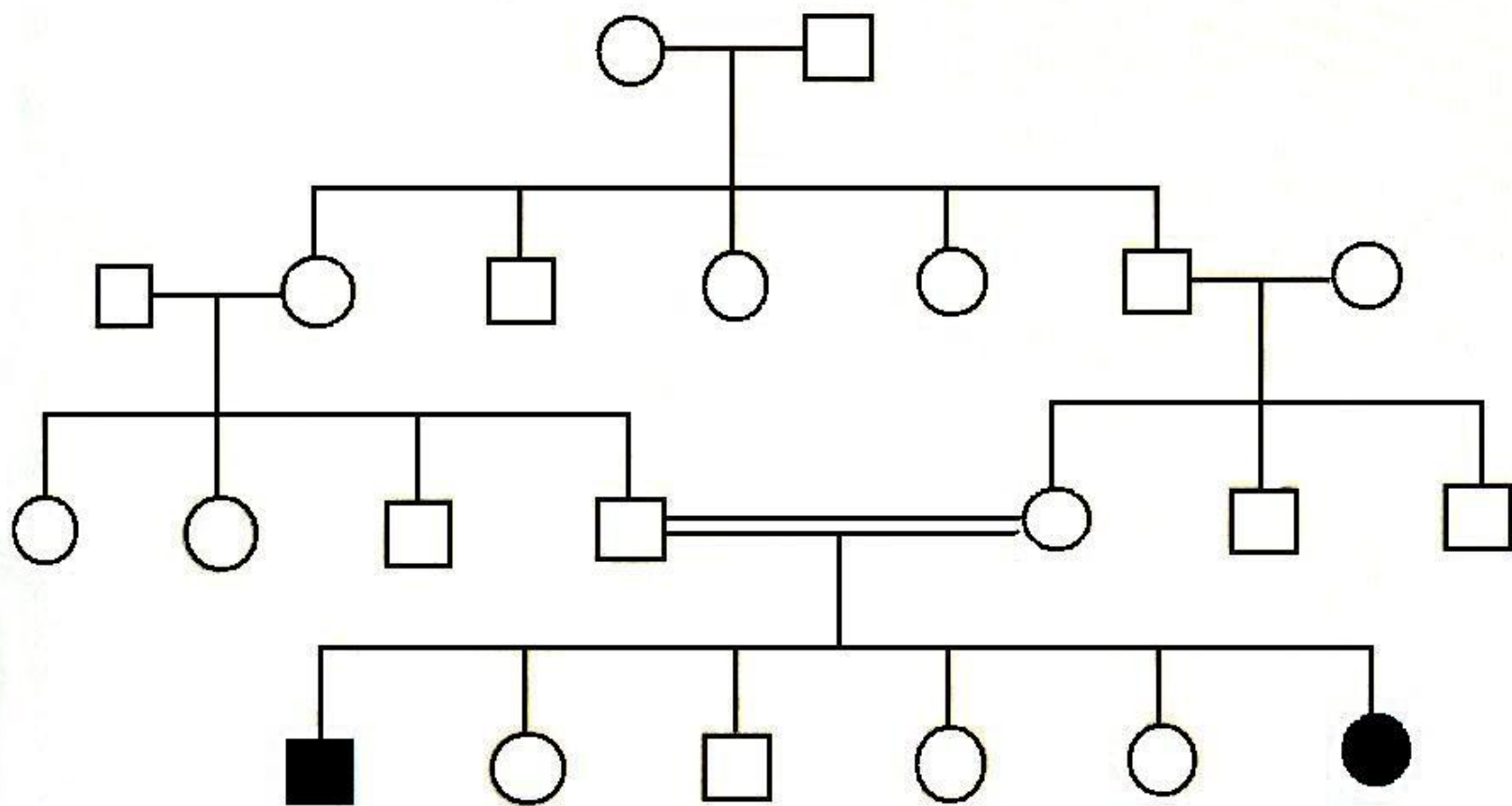


Рис. 3.6. Родословная с ауто-
сомно-доминантным типом
наследования заболевания
(несовершенный остеогенез)

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 (псевдоминирование)
- Оба пола поражаются одинаково
- В родословной часто есть **близкородственный брак**

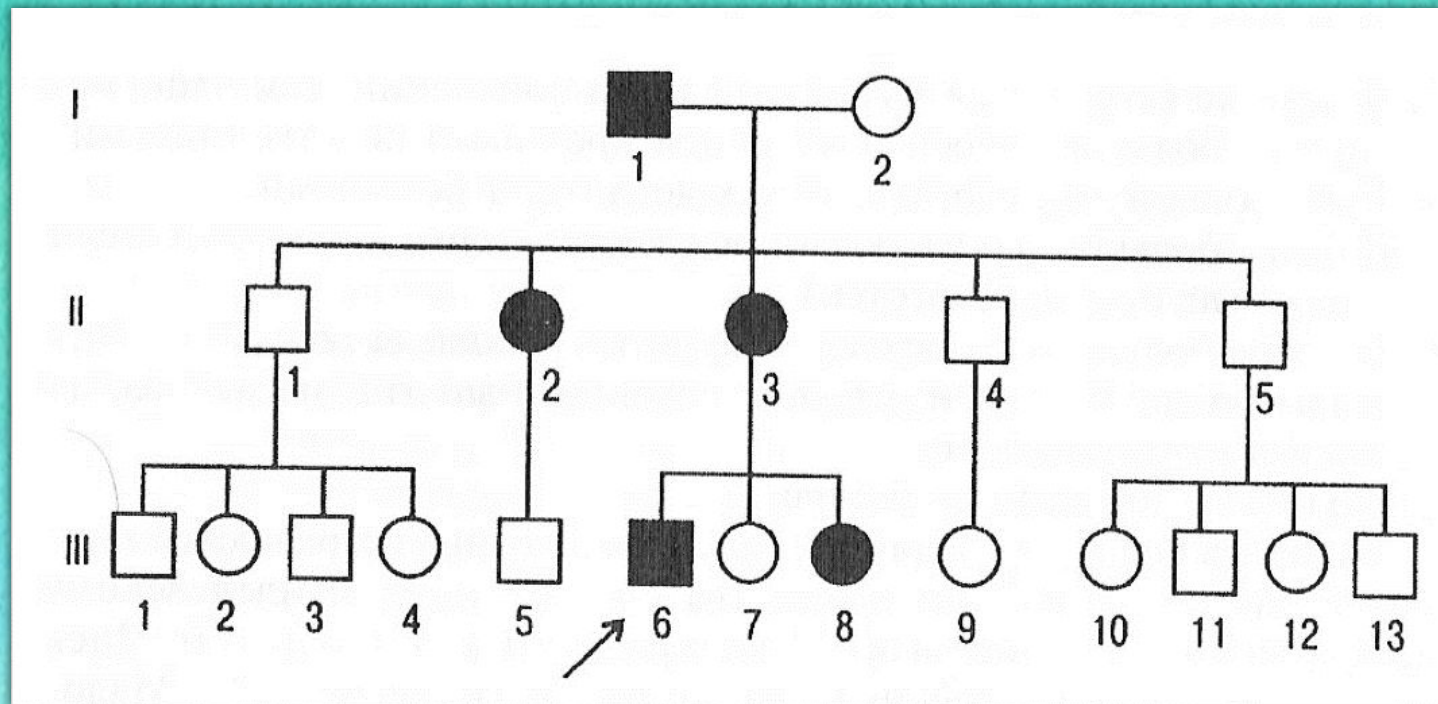
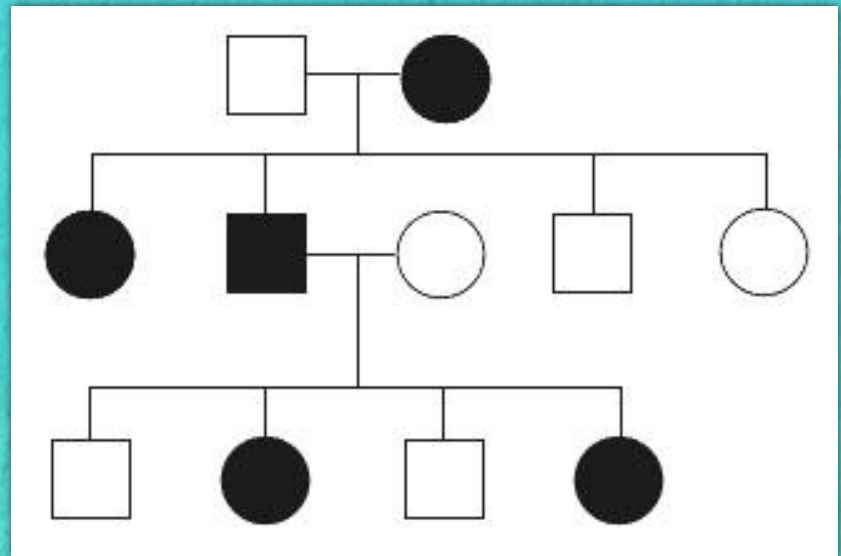


Некоторые признаки человека

Доминантный признак	Рецессивный признак
Темные волосы	Светлые волосы
Нерыжие волосы	Рыжие волосы
Вьющиеся волосы	Прямые волосы
Сильная волосатость тела	Слабая волосатость тела
Черная кожа	Белая кожа
Карие глаза	Голубые или серые глаза
Длинные ресницы	Короткие ресницы
Толстые губы	Тонкие губы
Большие глаза	Маленькие глаза

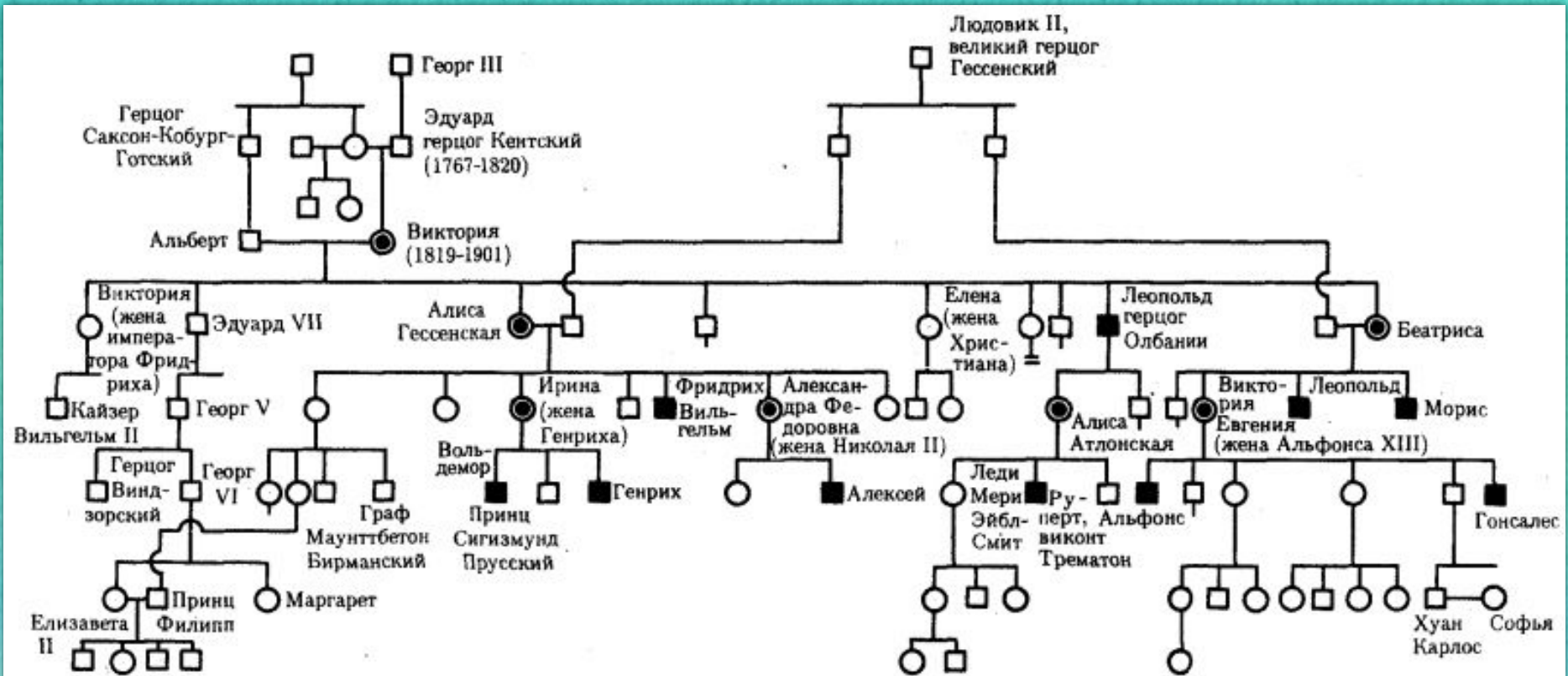
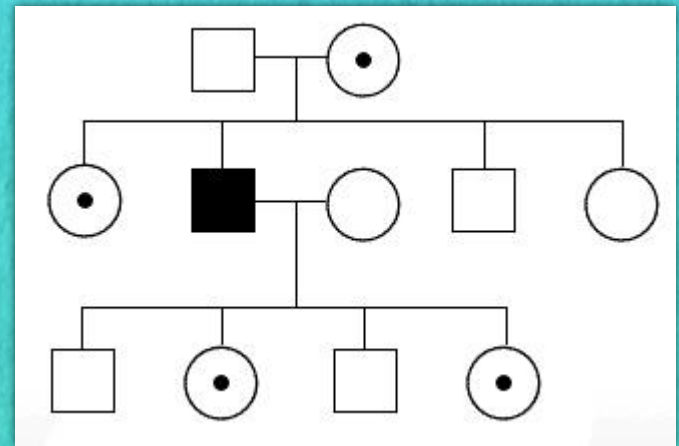
Х-сцепленный доминантный тип наследования

- Мужчина всегда гемизиготен по аллелям генов Х-хромосомы
- Поражаются и мужчины, и женщины, но больных женщин в 2 раза больше, чем мужчин
- Больные женщины передают патологический аллель в среднем 50% сыновей и 50% дочерей
- Больной мужчина передает патологический аллель всем дочерям и не передает сыновьям, поскольку они получают от отца Y-хромосому
- В среднем женщины (они гетерозиготны) болеют менее тяжело, чем мужчины (они гемизиготны).



Х-сцепленный рецессивный тип наследования

- Женщины почти всегда гетерозиготны, т.е. являются здоровыми носителями
- Больные только мальчики
- Около $\frac{2}{3}$ случаев передается от матерей-носительниц, $\frac{1}{3}$ возникает в результате спонтанных мутаций в Х-ромосоме
- В унаследованных случаях у больных мальчиков могут быть больные братья и дяди по матери
- Сестры больных братьев при унаследованных случаях имеют 50% вероятности быть носителями патологического аллеля
- Сестры-носительницы передают ген 50% сыновей (они больны) и 50% дочерей (они носительницы)
- Здоровые мужчины не передают болезни



Голандрический (Y-сцепленный) тип наследования

- Гены Y-хромосомы: детерминируют развитие семенников, отвечают за сперматогенез (фактор азооспермии), контролируют интенсивность роста тела, конечностей и зубов, определяют оволосение ушной раковины
- Болеют только мужчины
- Признак передается всем мальчикам и только им
- Больные мальчики, передают признак всем своим сыновьям
- Патологические мутации, затрагивающие формирование яичек или сперматогенез, наследоваться не могут из-за стерильности таких мужчин

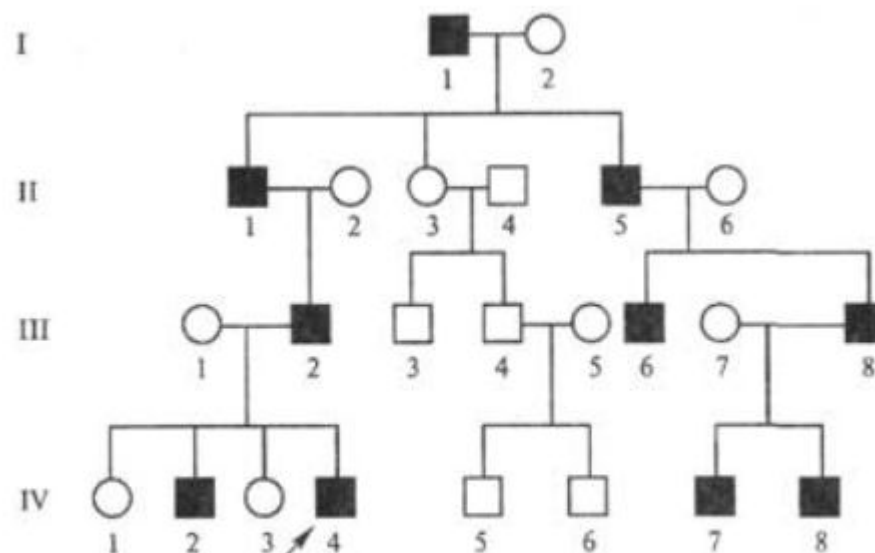
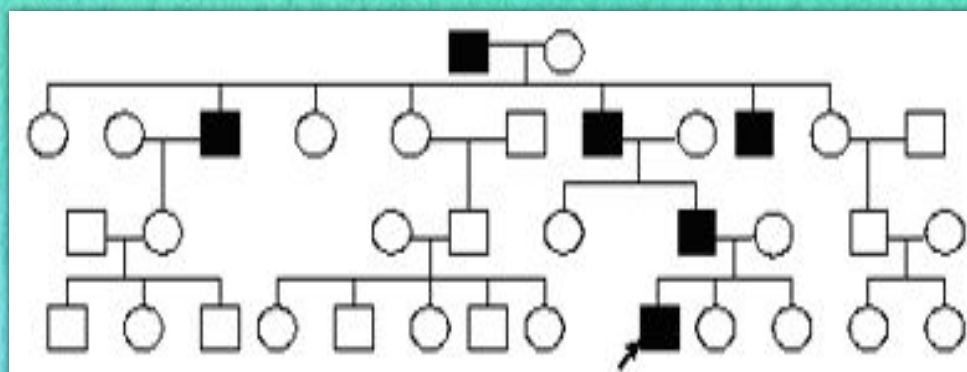


Рис. IX.16. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования признака (оволосение средней фаланги пальцев)



Митохондриальный тип наследования

- Митохондрии содержат ДНК
- Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток
- Спермии не имеют митохондрий
- Болезнь передается только от матери
- Больны и девочки, и мальчики
- Больные отцы не передают болезнь ни дочерям, ни сыновьям

