

ВГМУ

2 высшее образование

**«Клинико-
генеалогические методы
изучения
наследственности»**

Выполнила д.м.н., проф. Каредина В.С.

2013г

Методы изучения генетики человека:

- Клинико – генеалогический
- Близнецовый
- Популяционно – статистический
- Цитогенетический
- Метод генетики соматических клеток
- Биохимический метод
- Молекулярно – генетические
- Метод приемных детей
- Антропометрический
- Дерматоглифика

Методы изучения генетики человека

- 7.Молекулярно – генетический
- 8.Метод приемных детей
- 9.Дерматоглифика

Основные этапы клинико – генеаллогического метода

- Составление родословной
- Последующий ее анализ
- *Впервые такой подход был предложен английским ученым Ф. Гальтоном в 1865г.*

Задачи клинико – генеалогического метода 1

- Установление наследственного характера заболевания.
- Уточнение типа наследования признака и уровня пенетрантности.
- Определение сцепления и локализации генов на хромосомах.

Задачи клинико – генеалогического метода2

- Изучение интенсивности изменения наследственного материала (частоты мутаций)-у человека.
- Исследование процессов взаимодействия генов.
- Расчет риска рождения больного ребенка при медико-генетическом консультировании.

Понятие родословной

- Родословная -
- это графическое изображение родственных связей между членами одной семьи в нескольких поколениях.

Основные понятия

- Пробанд - это больной или умерший человек, из-за которого и составляется конкретная родословная.

Собирается подробная информация о развитии и течении заболевания у пробанда, проводится его клиническое и лабораторное обследование.

Основные понятия

- Сибсы — это братья и сестры, т.е. дети из одной семьи.

Уточняется информация о возможных неблагоприятных исходах беременностей у женщин (выкидышах, мертворождениях), повторных случаях аналогичного заболевания среди родственников.

Лично обследованные врачом члены семьи обозначаются знаком — «!».

Методы составления родословной:

1. Опрос

2. Анкетирование

- Сбор информации о родственниках по матери, затем по отцу.

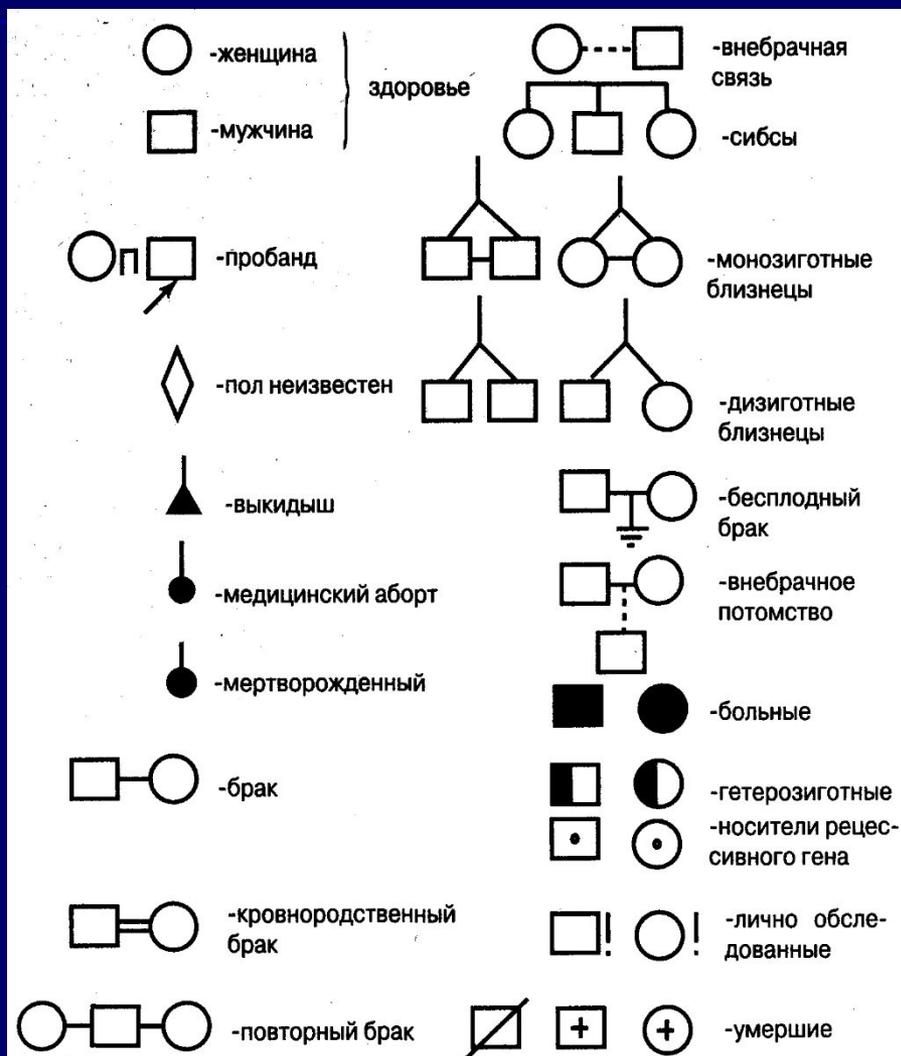
Сведения для родословной (1)

- Ф.И.О. Для женщины указывают девичью фамилию.
- Возраст - для живых год рождения, а для умерших - возраст, в котором наступила смерть, иногда указывают дату рождения и дату смерти.
- Национальность.
- Место жительства семьи, место жительства предков.

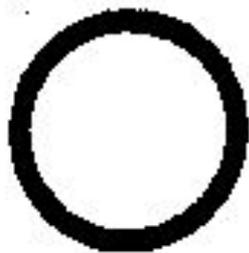
Сведения для родословной: (2)

- Профессия.
- Наличие хронических заболеваний у родственников, для умерших родственников указывается причина смерти, в том числе и насильственная.
- Адреса родственников с подробными паспортными данными.

Условные обозначения для составления родословной



Условные обозначения в родословной



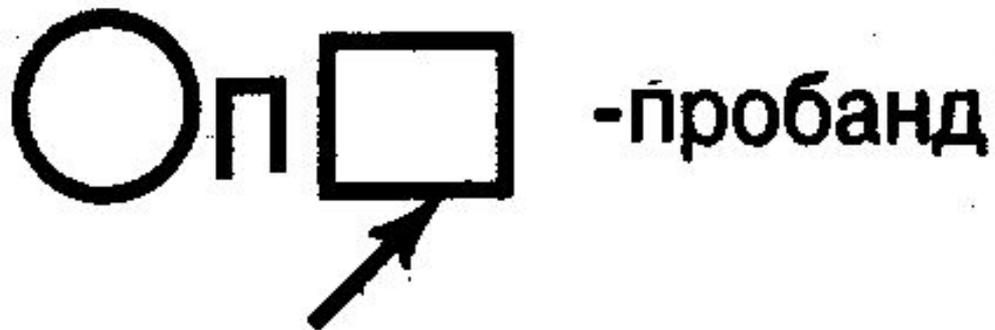
-женщина



-мужчина

здоровье

Условные обозначения в родословной



-пол неизвестен

Условные обозначения в родословной



-ВЫКИДЫШ



-медицинский аборт

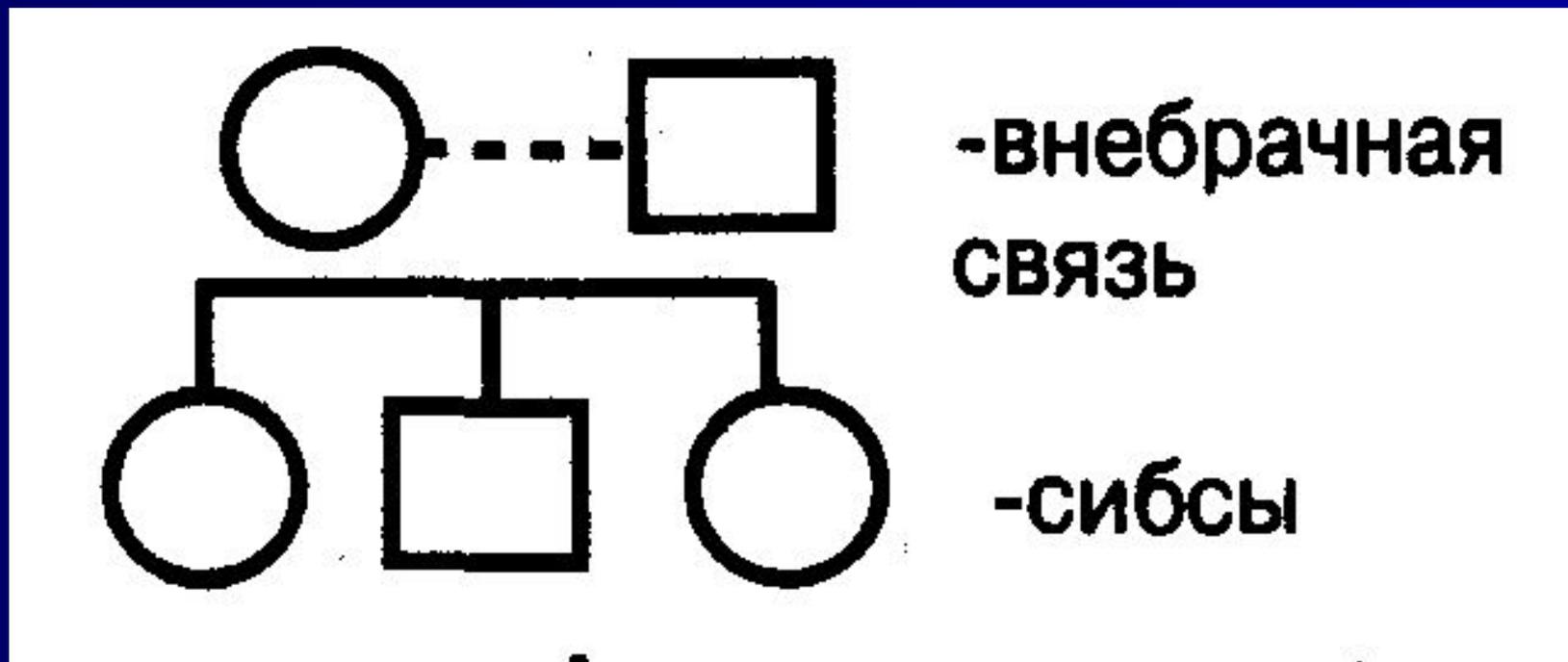


-мертворожденный

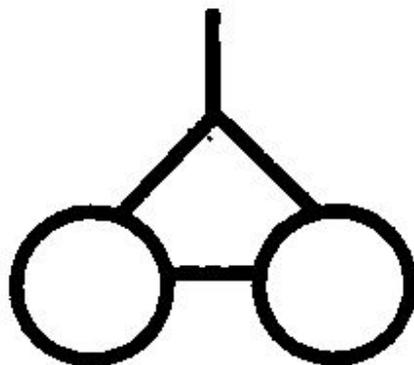
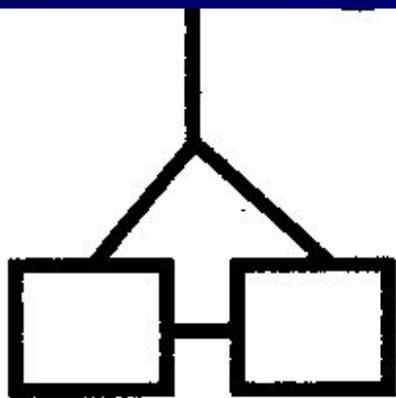
Условные обозначения в родословной



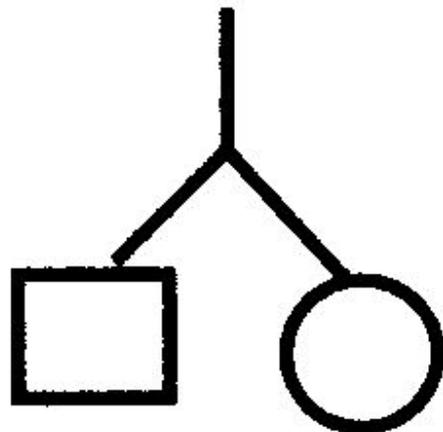
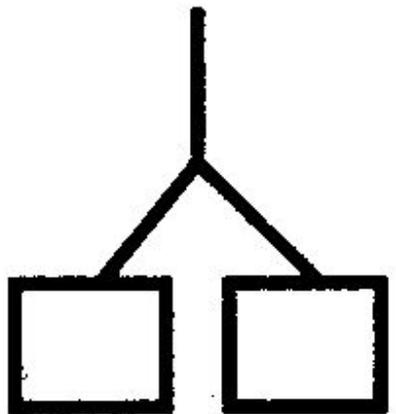
Условные обозначения в родословной



Условные обозначения в родословной

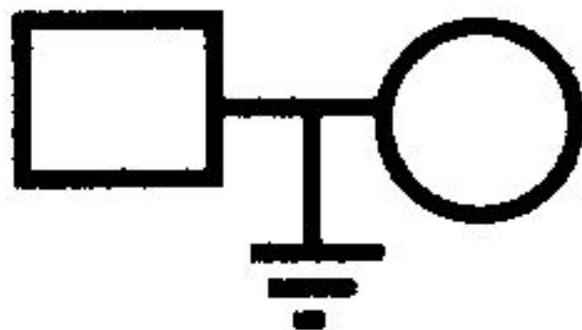


-МОНОЗИГОТНЫЕ
близнецы

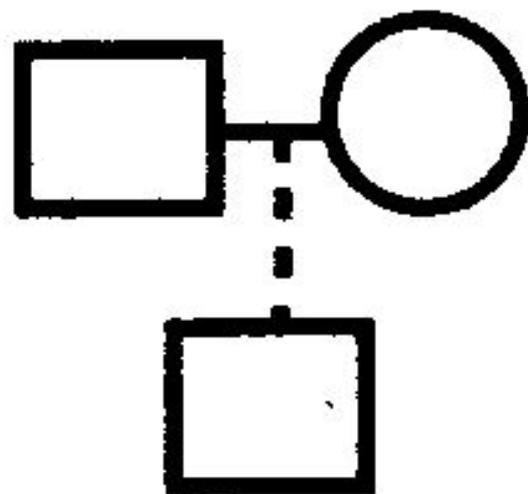


-ДИЗИГОТНЫЕ
близнецы

Условные обозначения в родословной

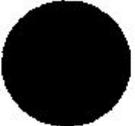
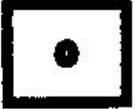
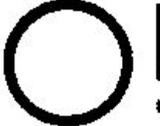
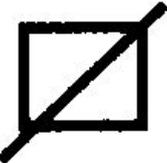


-бесплодный
брак



-внебрачное
ПОТОМСТВО

Условные обозначения в родословной

		-больные	
		-гетерозиготные	
		-носители рецес- сивного гена	
		-лично обсле- дованные	
			-умершие

Правила составления родословной (1):

1. Начинается с пробанда.
2. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения слева направо, начиная со старшего.

Правила составления родословной (2):

3. Все члены родословной должны располагаться строго по поколениям в один ряд.
4. Поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной сверху вниз.

Правила составления родословной (3)

5. Арабскими цифрами нумеруется потомство одного поколения (весь ряд) слева направо. Каждый член родословной имеет свой шифр (1-3).
6. Необходимо указать возраст членов семьи, т.к. некоторые наследственные заболевания проявляются в разные периоды жизни.

Правила составления родословной (4):

7. Супруги родственников пробанда могут не изображаться в родословной, если они здоровы.
8. Важно отметить лично обследованных членов родословной знаком (!).

Вертикально – горизонтальный ВИД РОДОСЛОВНОЙ:

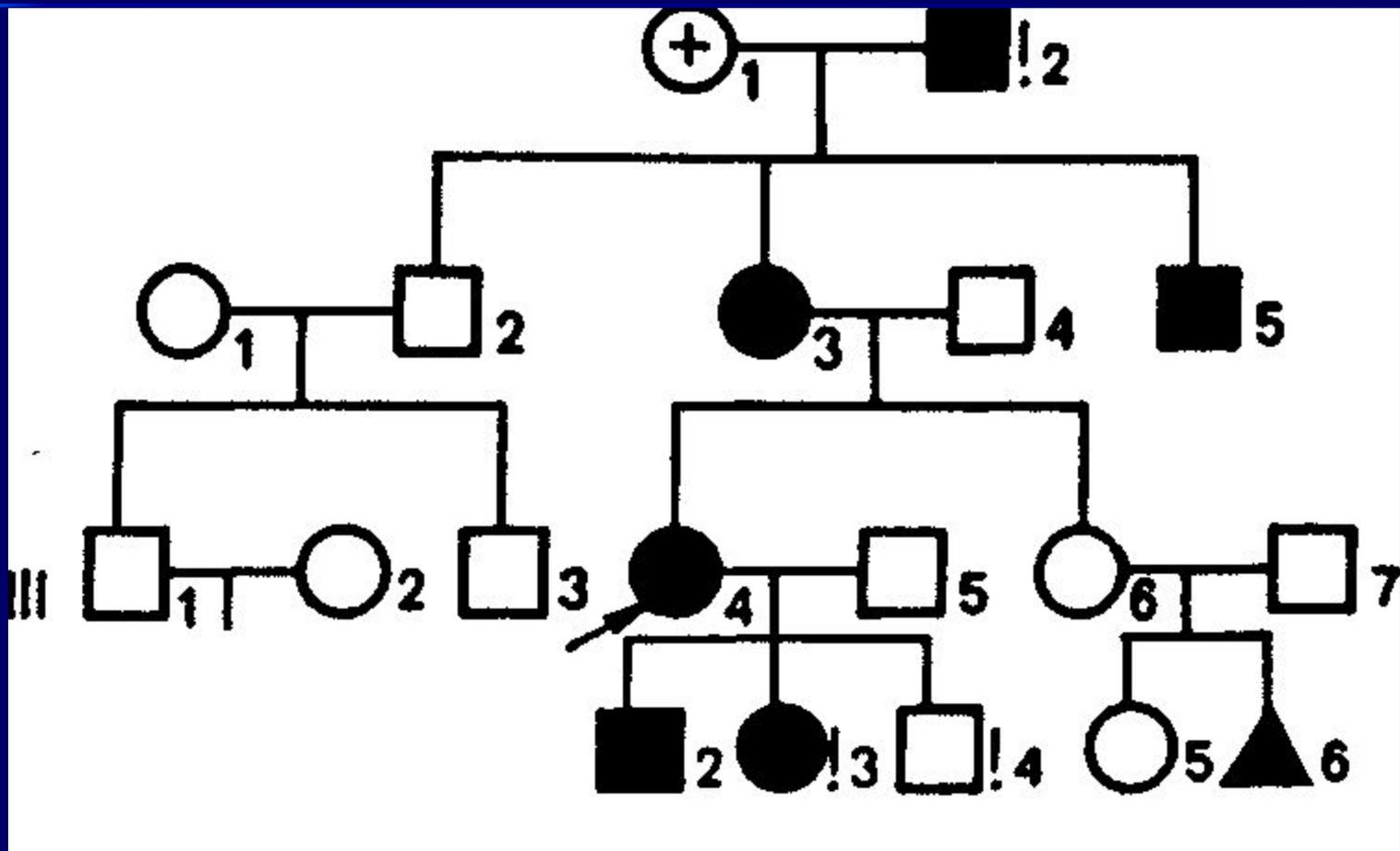
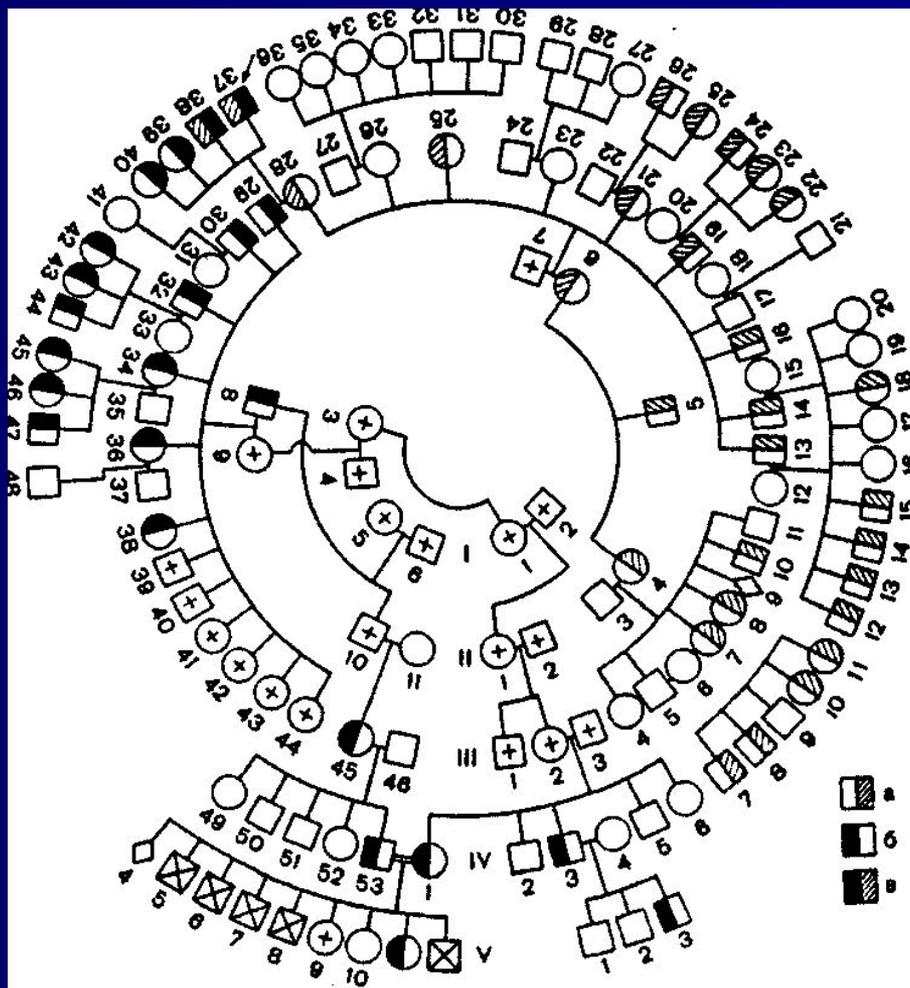


Рис. Родословная семьи с брахидактилией

Круговой вид графических изображений родословных



Характерные черты аутосомно-доминантного наследования:

- Ген связан с аутосомой и проявляется как в гомозиготном (АА), так и в гетерозиготном (Аа) состояниях.

Особенности аутосомно-доминантного наследования:

- передача патологии от больных родителей к детям;
- оба пола поражаются в равных пропорциях;
- здоровые члены семьи обычно имеют здоровое потомство;
- отец и мать одинаково передают мутантный ген дочерям и сыновьям. Возможна передача болезни от отца к сыну;

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования:

- могут значительно варьировать в зависимости от:
- *экспрессивности* (тяжести заболевания до гибели) и
- *пенетрантности* гена (частоты встречаемости - атеросклероз 40%, ретинобластома 80%, синдром Марфрана – 30%).

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования:

- Если один из родителей болен (Aa), вероятность рождения больного ребенка равна 50% при условии полной пенетрантности гена.
- В случае гетерозиготности обоих родителей ($Aa \times Aa$) больные дети могут родиться с вероятностью 75%.

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования:

- В гомозиготном состоянии протекают в более тяжелой форме, чем у гетерозигот.
- В практике нередки случаи, когда носители доминантного гена остаются фенотипически здоровыми
- В результате вид родословной изменяется и появляются пропуски поколений.

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования:

- В гомозиготном состоянии могут протекать в более тяжелой форме, чем у гетерозигот.
- Носители доминантного гена могут оставаться фенотипически здоровыми. В результате вид родословной изменяется и появляются пропуски поколений.

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования

- Если среди потомков родителей появились больные с такой же доминантной патологией, то носительство доминантного гена без фенотипического проявления можно заподозрить у одного из родителей.

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования

- Если у здоровых родителей появился больной ребенок и в родословной есть другие случаи этой болезни, то правомочно предполагать, что у одного из родителей больного был дефектный ген, который не пенетрировал, но был передан потомку.

Клинические проявления аутосомно-доминантного наследования

- Доминантный ген может обладать разной степенью экспрессивности, что затрудняет установление аутосомно-доминантного типа наследования (пример: синдром Марфана).

Характерные черты аутосомно-рецессивного на следования:

1. Мутантный ген проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии. По этой причине в гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, не проявляясь фенотипически.

Характерные черты аутосомно-рецессивного наследования:

3. Заболевание встречается в родословной редко и не во всех поколениях.
4. Вероятность заболевания у девочек и мальчиков одинакова.
5. Признак может проявиться у детей, родители которых были здоровы, но являлись гетерозиготными носителями мутантного гена.

Варианты браков при аутосомно – рецессивном наследовании (1):

1. Мать aa x отец aa — у таких родителей все дети будут больными (aa);
2. Мать Aa x отец aa — 50 % детей будут больными (генотип aa) и 50 % фенотипически здоровыми (генотип Aa), но будут являться гетерозиготными носителями дефектного гена;

Варианты браков при аутосомно – рецессивном наследовании (2)

3. Мать Aa x отец Aa — 25 % детей будут больными (генотип aa), 75 % фенотипически здоровыми (генотипы AA и Aa), но 50 % из них будут носителями мутантного гена (генотип Aa).

Клинические проявления при аутосомно –рецессивном типе наследования (1):

- Частота возникновения болезней находится в прямой зависимости от степени распространенности мутантного гена среди населения, особенно повышается в изолятах и среди населения с высоким процентом кровнородственных браков.

Клинические проявления при аутосомно –рецессивном типе наследования (2):

- Умственная отсталость среди детей от *родственных браков* в 4 раза выше, чем в семьях с *неродственными браками*.

Клинические проявления при аутосомно –рецессивном типе наследования (3):

- Возможны различная степень экспрессивности и пенетрантности признака. (Например, фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз и др.)
- Установлено, что рецессивные заболевания чаще диагностируются в раннем возрасте.

Пример аутосомно – рецессивного типа наследования:

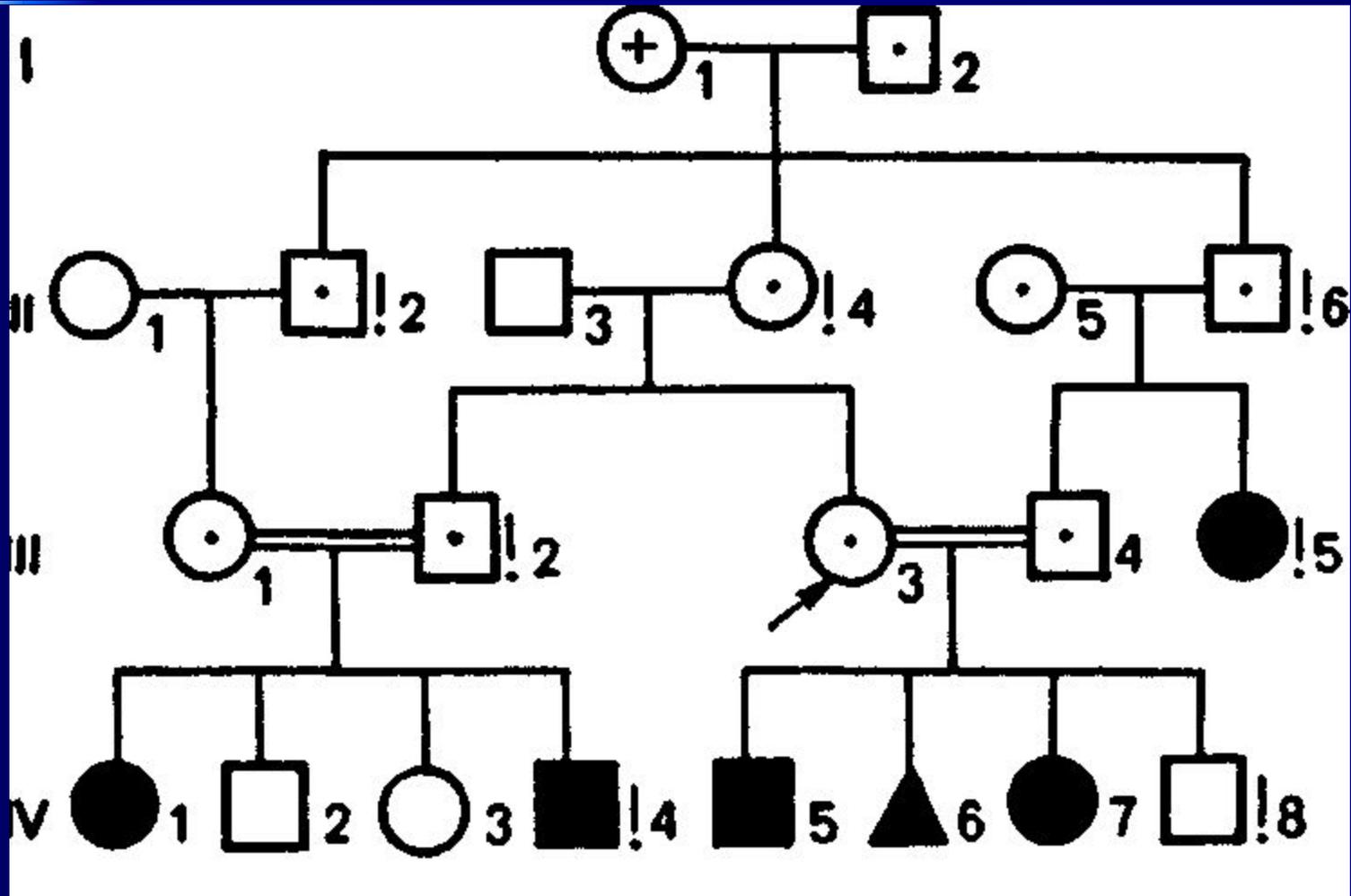


Рис. Родословная семьи с альбинизмом

Характерные черты наследования, сцепленного с полом (1):

1. **Наследование** определяется тем, что мутантный ген расположен в **X** или **Y**-хромосоме.

Характерные черты наследования, сцепленного с полом (2):

- Известно, что у женщин имеются две **X**-половые хромосомы, а у мужчин — одна **X**- и одна **Y**-хромосома. У человека в **X**-хромосоме локализовано более **200** генов.
- Гены, расположенные в хромосоме **X**, могут быть рецессивными или доминантными.

Характерные черты наследования, сцепленного с полом (З):

- У женщин мутантный ген может находиться в обеих **X**-хромосомах (она гомозиготна) или только в одной из них (гетерозиготна);

Характерные черты наследования, сцепленного с полом (4):

- Мужчины, являясь гемизиготными (имеют только одну хромосому **X**), передают ее только дочерям и никогда — сыновьям.
- Любой ген, как доминантный, так и рецессивный, локализованный в его **X**-хромосоме, обязательно будет проявляться.

Пример X – сцепленного с полом наследования:

с полом наследования:

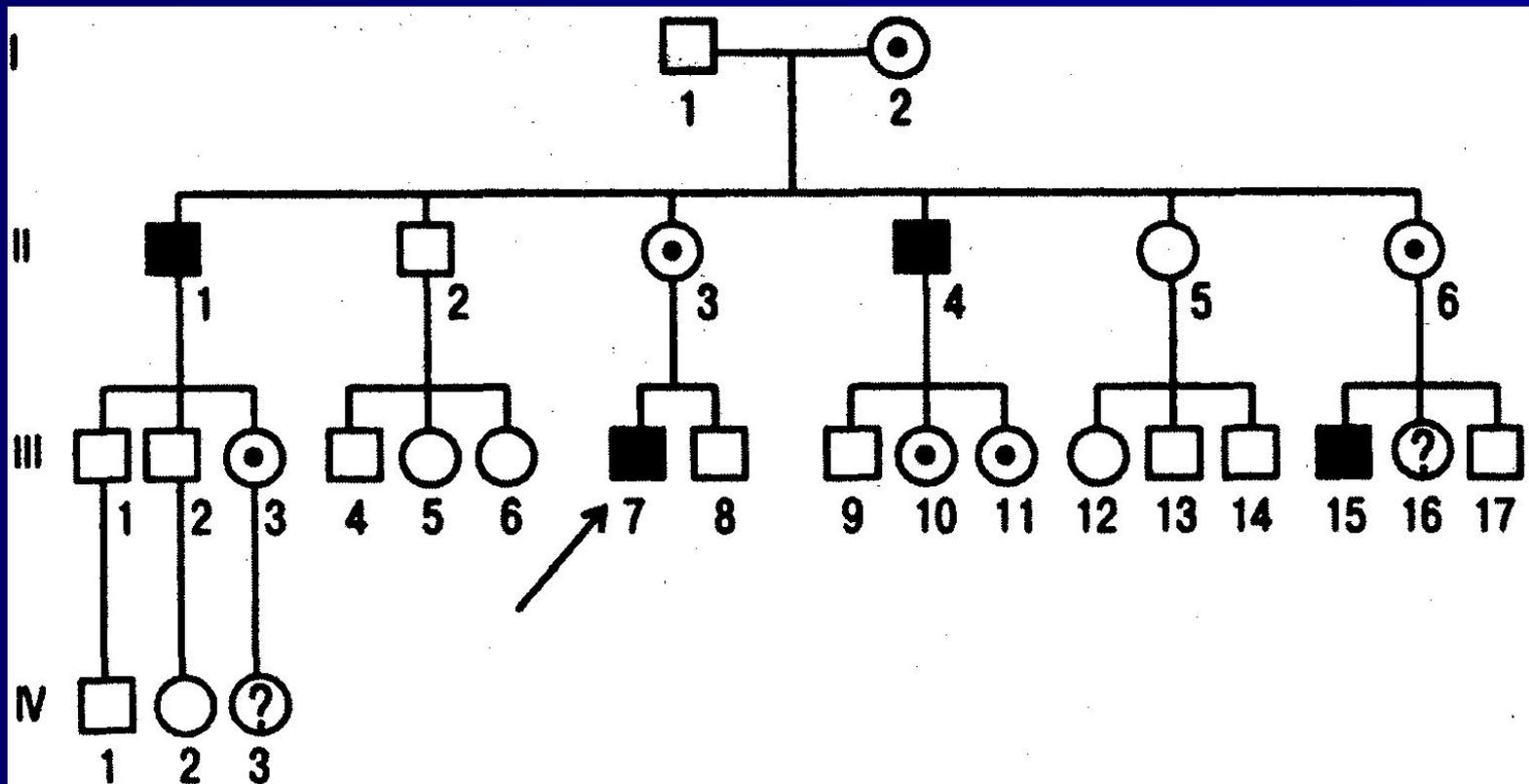


Рис. Родословная наследования гемофилии (с X-сцепленным типом)

Заключение по родословной по гемофилии:

- Болеют только мальчики. (II — 1,4; III — 7,15).
- Больные дети чаще рождаются от здоровых родителей и, следовательно, ген болезни рецессивный.

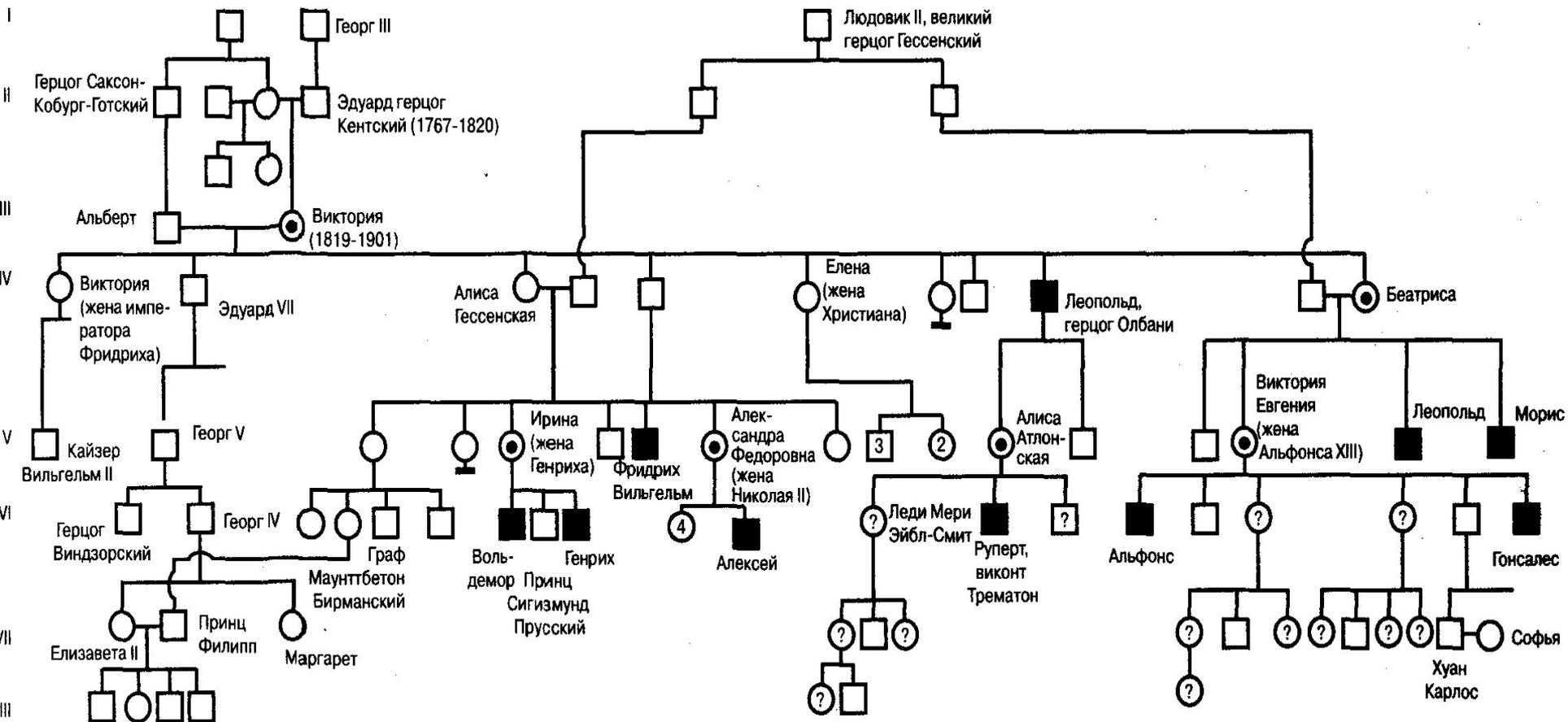
Характерные особенности для X- сцепленного рецессивного наследования:

1. Заболевание встречается чаще у лиц мужского пола;
2. Характерен «перескок признака» через поколение;
3. В семьях, где оба родителя здоровы, могут рождаться 50% больных сыновей (если мать гетерозиготна по мутантному гену)

Характерные особенности для Х- сцепленного рецессивного наследования:

3. Больные мужчины не передают заболевание своим сыновьям, но их дочери становятся гетерозиготными носителями болезни;
4. Больные женщины могут родиться только в семьях, где отец болен, а мать гетерозиготна по мутантному гену.

Рис. Наследование, сцепленное с полом.



Признаки, характерные для X – сцепленного доминантного наследования (1)

- 1) Болеют как мужчины, так и женщины, однако больных женщин в два раза больше, чем больных мужчин;
- 2) Заболевание прослеживается в каждом поколении;

Признаки, характерные для X – сцепленного доминантного наследования (2)

- 3) Если болен отец, а мать здорова, то все его дочери унаследуют от отца патологический признак, а все сыновья будут здоровыми (крисс-кросс наследование);
- 4) Если мать больна, то вероятность рождения больного ребенка равна 50 % независимо от пола;

Признаки, характерные для X – сцепленного доминантного наследования (3)

5) Больными дети будут только тогда, если болен один из родителей;

6) У здоровых родителей все дети будут здоровы.

Заболевания с Х-сцепленным доминантным типом наследования

- фосфатемия (недостаток фосфата в крови),
- коричневая окраска эмали зубов и др.

Особенности Y- сцепленного наследования:

- передаются всем сыновьям (при полной пенетрации) и никогда дочерям (голандрическое наследование).

Заболевания с Y- сцепленным типом наследования

- *У мужчин:*
- гипертрихоз (наличие волос по краю ушных раковин),
- кожные перепонки между пальцами ног,
- развитие семенников,
- интенсивность роста тела, конечностей и зубов.

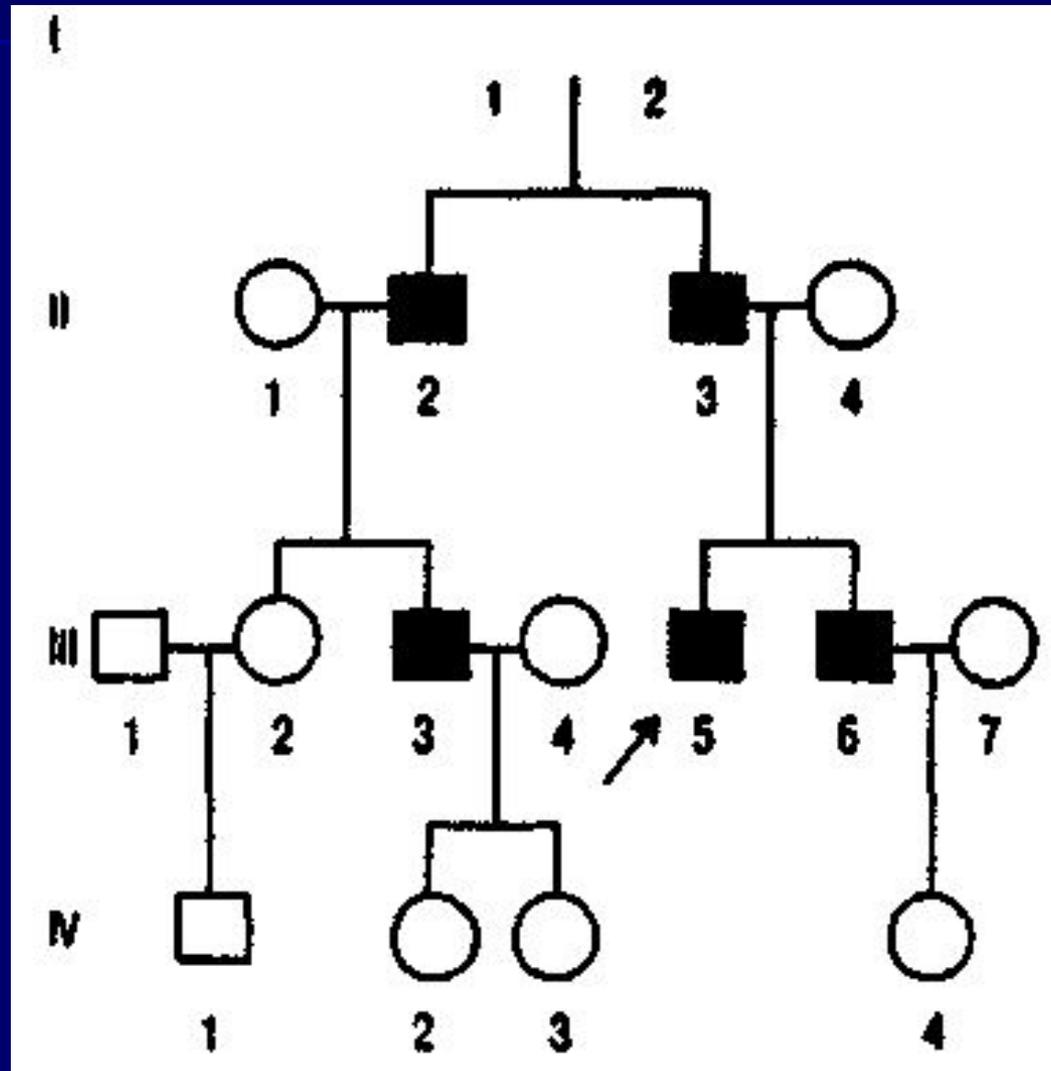
Характерные черты цитоплазматического наследования (1).

1. Признак (заболевание)
встречается с одинаковой
частотой у обоих полов;
2. Признак передается
потомкам от матери;

Характерные черты цитоплазматического наследования (2).

3. Больная мать передает признак либо всему потомству, либо только его части в зависимости от попадания в зиготу аномальных плазмогенов от яйцеклетки. (Пример: одна из форм несращения остистых отростков позвонков.)

Родословная с Y-сцепленным типом наследования (гипертрихоз).



***Задачи популяционно - статистического метода (1):

1. Изучить генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций

Задачи популяционно - статистического метода (2):

2. Изучить наследственные болезни населения, частоту нормальных и патологических генов, генотипов, фенотипов в популяциях различных местностей, стран и городов

Задачи популяционно - статистического метода (3):

**3. Изучает закономерности
распространения
наследственных болезней в
разных по строению популяциях
и возможность прогнозировать
их частоту в последующих
поколениях**

Задачи популяционно - статистического метода: (4)

4. Изучает частоты генов в популяции, включая наследственные болезни

5. Закономерности мутационного процесса, частоту мутаций у человека, обуславливающих тяжелые болезни (ювенильная амавротическая идиотия, порфирия, глухота и др.);

Задачи популяционно - статистического метода (5):

6. Роль наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью (эпидемические заболевания, нехватка пищи, понижение температуры, использование живых вакцин, стероидных гормонов, излучений и др.);

Задачи популяционно - статистического метода:

7. Влияния наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по многим признакам и др.
8. Дрейф генов

Значение популяционно-статистического метода

Дает возможность определить генетическую структуру популяции, рассчитать в популяции человека частоту нормальных и патологических генов – гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот, а также частоту нормальных и патологических фенотипов, что дает возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях.

