

Лекция 11

**Клинико–
генеалогический и
близнецовый методы в
медицинской генетике**

2018 г.

Nota bene!



- ▶ В течение года от ошибок врачей погибает людей больше, чем от автокатастроф...

▶ *(Доклад сессии ВОЗ)*

У ВХОДА В СТЕЛЛЕНБОССКИЙ УНИВЕРСИТЕТ (ЮАР) ВИСИТ СЛЕДУЮЩЕЕ СООБЩЕНИЕ:

«Уничтожение любой нации не требует атомных бомб или использования ракет дальнего радиуса действия. Требуется только снижение качества образования и разрешение обмана на экзаменах учащимися.

Пациенты умирают от рук таких врачей.

Здания разрушаются от рук таких инженеров.

Деньги теряются от рук таких экономистов и бухгалтеров. Справедливость утрачивается в руках таких юристов и судей.

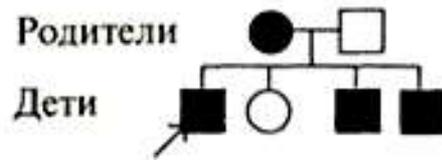
Крах образования — это крах нации».



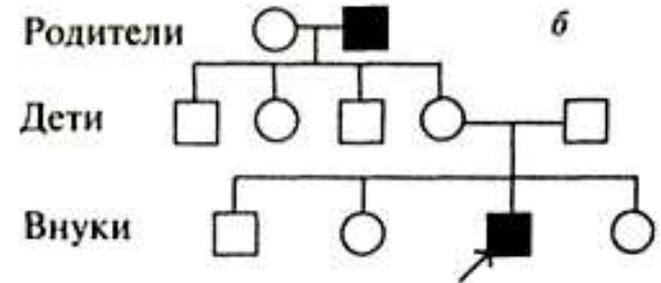
Клинико–генеалогический метод – метод составления и анализа РОДОСЛОВНОЙ

▶ *Этапы:*

- ▶ а) Составление родословных
- ▶ б) Генеалогический анализ -
прослеживание в ряду поколений
передачи признаков наследственного
заболевания
- ▶ *Клинико–генеалогический метод ввел в
конце IX в. Ф. Гальтон*



a



b

Родословная –

- ▶ графическое изображение записи о каждом члене родословной (с учетом наличия у него признаков заболевания)
- ▶ определение его родства по отношению к пробанду
 - ▶ **Сибсы** – дети одной родительской пары (братья и сестры)
 - ▶ **Пробанд** – лицо, с которого начинается построение родословной (отмечают стрелкой)

Символы в родословной:



- мужчина



- женщина



-имеющий данный признак



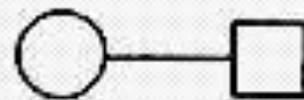
- пол неизвестен



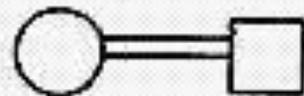
- выкидыш



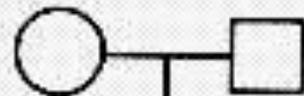
- гетерозиготные носители рецессивного гена



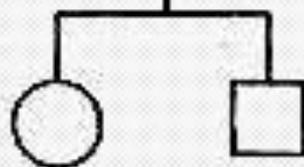
- брак



- родственный брак



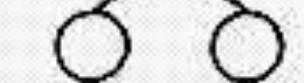
- родители



- дети



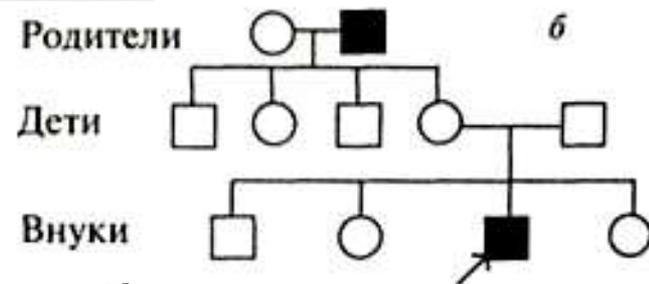
- однояйцовые близнецы



- разнаяйцовые близнецы

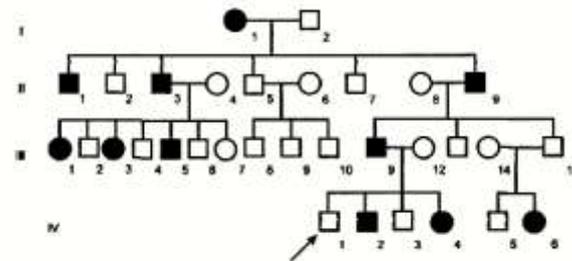
Основные правила построения

родословных:



- ▶ Пробанда отмечают стрелкой
- ▶ Римскими цифрами сверху вниз обозначают поколения
- ▶ 1 поколение - 1 горизонтальная строка
- ▶ Брак обозначается чертой между мужчиной и женщиной
- ▶ Дети обозначаются в порядке рождения слева направо арабскими цифрами
- ▶ Каждый член родословной приобретает шифр (напр., III-2)
- ▶ Больные лица – темный цвет, носители – точка в центре (или заштрихованная половина символа)

Таким образом,



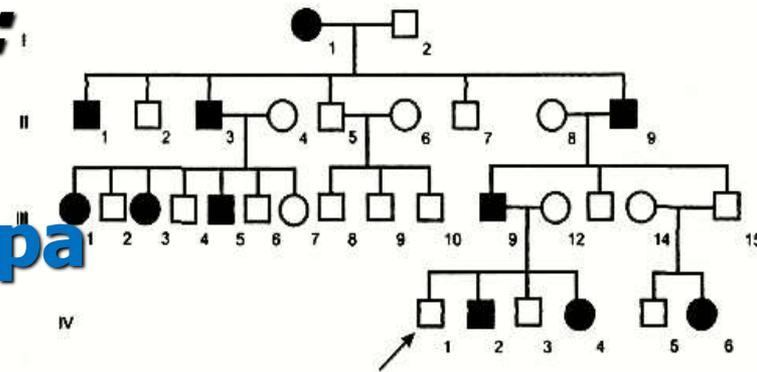
- 1) родословную начинают строить с пробанда
- 2) каждое поколение нумеруется римскими цифрами слева от родословной
- 3) символы, обозначающие особей одного поколения, располагаются на горизонтальной линии и нумеруются арабскими цифрами слева направо
- 4) Больных обозначают темным цветом, здоровых - светлым

Каждый член родословной располагается строго в ряд в соответствии с поколением, которому он принадлежит!

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

подразумевает определение:

- **Наследственного характера** данного заболевания;
- **Типа наследования;**
- **Связи с полом;**
- **Гомо- или гетерозиготности лиц** родословной;
- **Пенетрантности патологического гена;**
- **Генетического риска - вероятности рождения ребенка с данным заболеванием!**

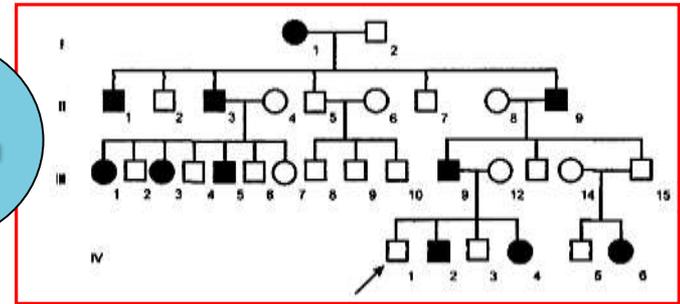


Типы наследования заболеваний:

- ▶ Аутосомно-доминантный
- ▶ Аутосомно-рецессивный
- ▶ Х-сцепленный доминантный
- ▶ Х-сцепленный рецессивный
- ▶ Голандрический (Y-сцепленный)
 - ▶ Митохондриальный

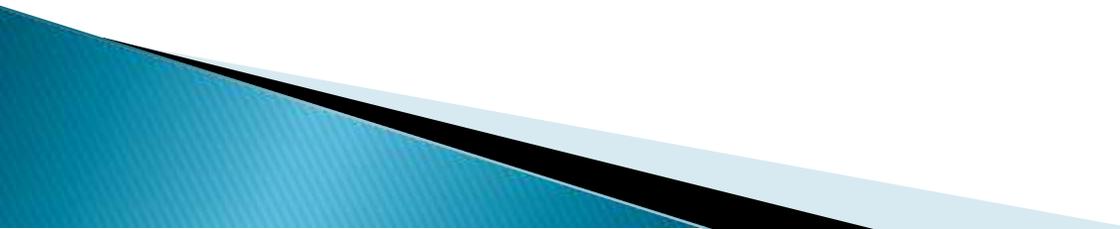
Аутосомно-доминантный:

A-



- ▶ Заболевание связано с аллелем **A-**
- ▶ Наследование **по вертикали** (больные в каждом поколении)
- ▶ Мужчины и женщины болеют с **одинаковой частотой** (т.е. не ассоциировано с полом)
- ▶ От **больного родителя** – больные дети
- ▶ В браке больного партнера со здоровым в среднем **половина детей больна**, а другая половина – здорова
- ▶ От здоровых родителей рождаются **здоровые дети**

Для гена аутосомно-доминантного заболевания характерны:

- 1. Неполная пенетрантность**
 - 2. Варилирующая экспрессивность**
 - 3. Плейотропия**
- 

Пенетрантность и экспрессивность

(овалы – особи с одинаковым генотипом)



Неполная пенетрантность ($< 100\%$)



Варьирующая экспрессивность



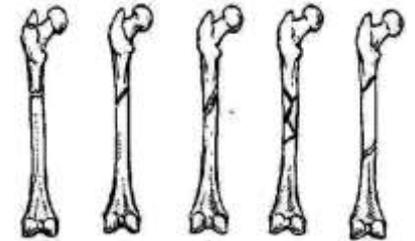
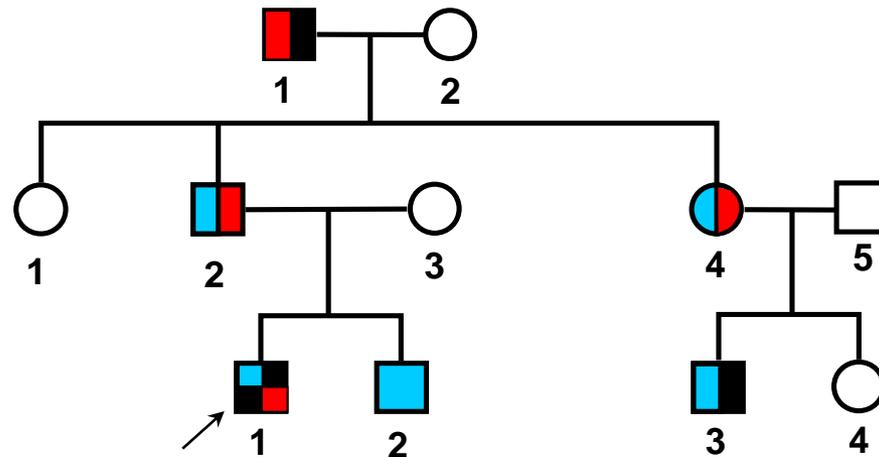
Неполная пенетрантность и разная экспрессивность

MyShared

***Понятия пенетрантности и экспрессивности
связаны с доминантным аллелем гена***

Пример варьирующей экспрессивности гена:

Несовершенный остеогенез I типа (А-д тип наследования)



■ *Переломы костей*

■ *Снижение слуха*

■ *Голубая окраска склер и дентина*

Плейотропное действие гена *FBN* (15q15-q21/3):

Синдром Марфана



Деформации скелета



Эктопия хрусталика



Арахнодактилия

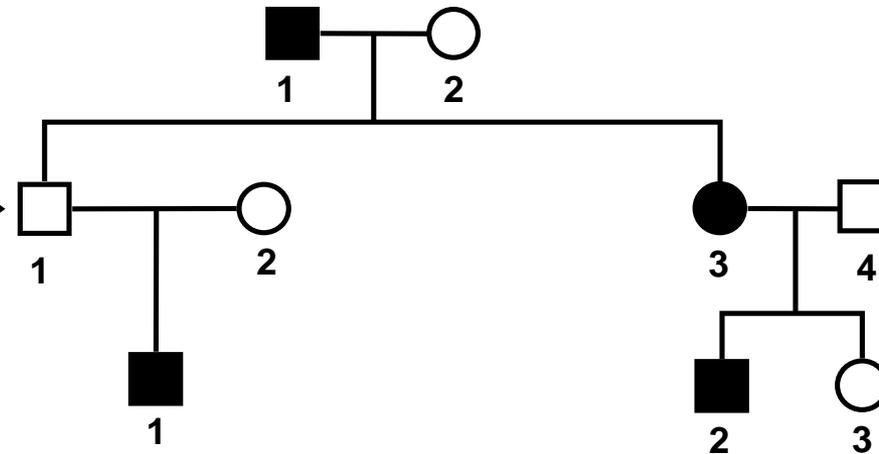


Гипоплазия ЛЖ



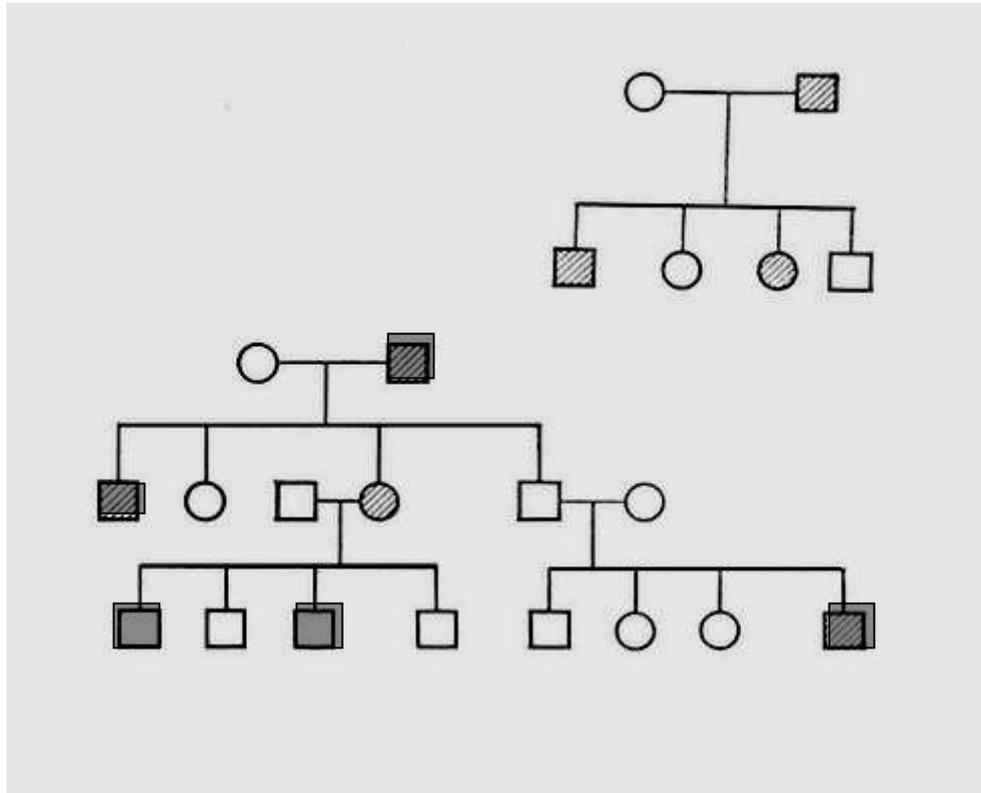
Неполная пенетрантность гена:

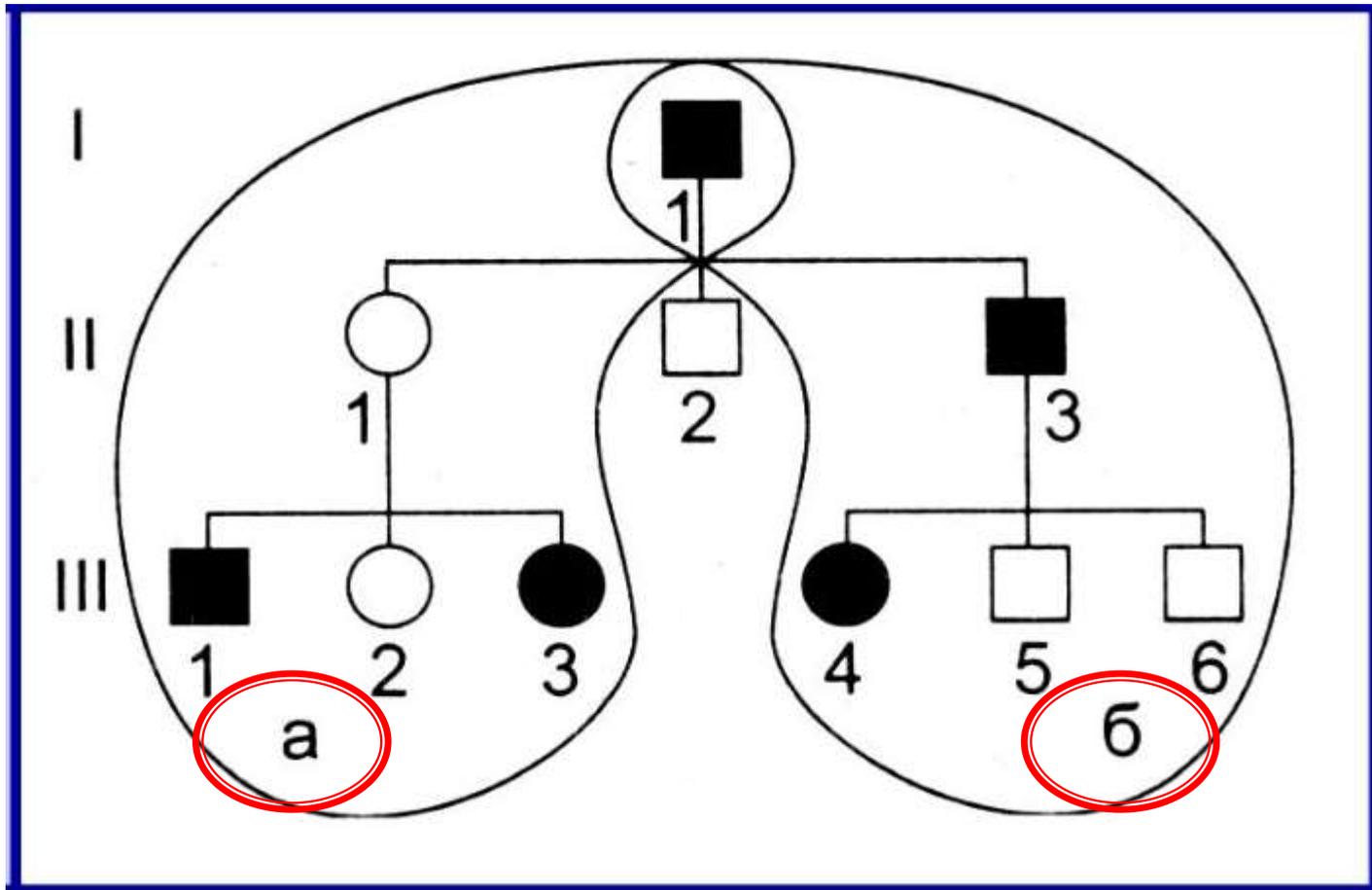
Проскок поколения!



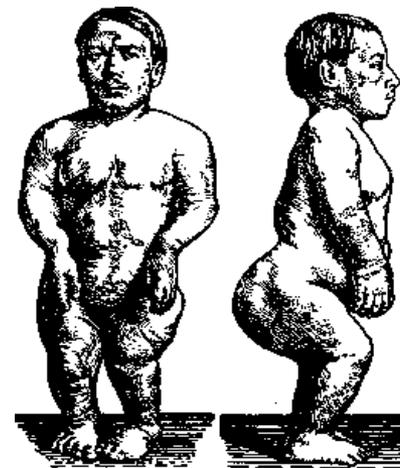
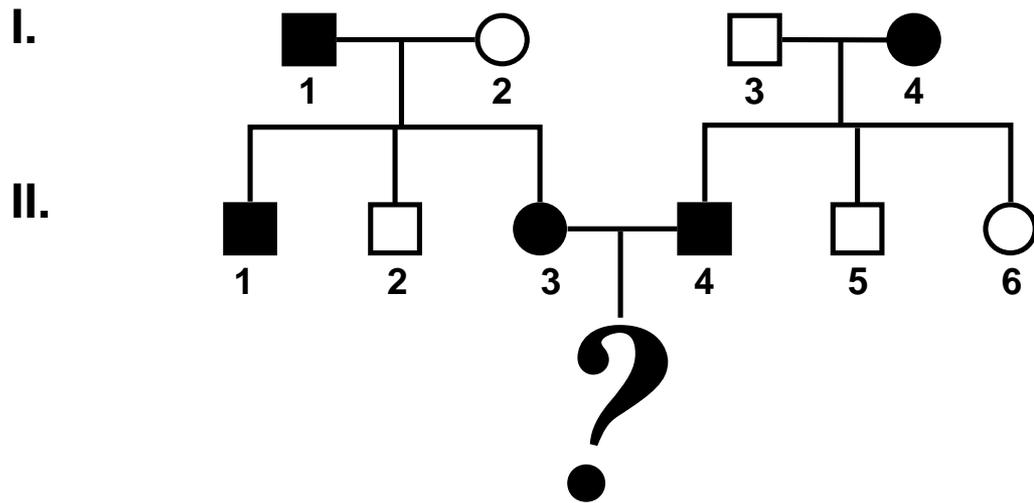
*Родословная с ретинобластомой
(ген RB – ген-супрессор опухолей)*

*Расчет пенетрантности гена методом
трехпоколенных цепей:*





А-а тип наследования:



Ахондроплазия

Расчет риска:

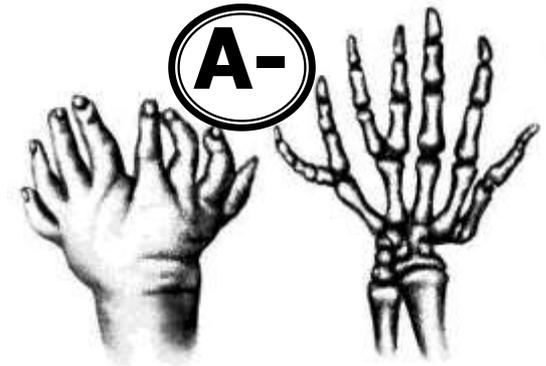
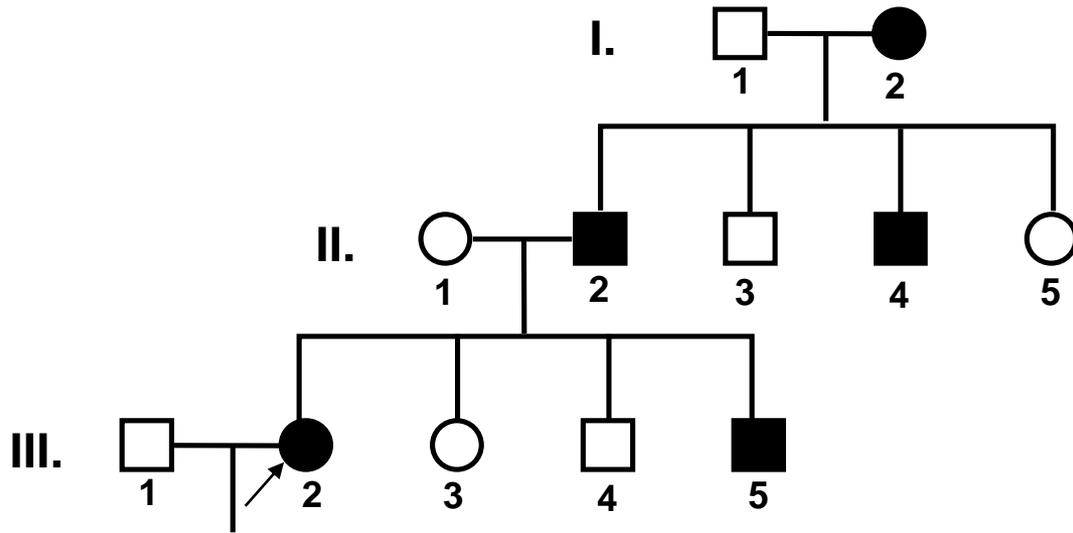
Мать	A	a
Отец	A	Aa
A	AA ×	Aa
a	Aa	aa

Вероятность образования аномальных зигот 75%

Риск заболевания для жизнеспособного потомства - 2/3 или ~67%

Зиготы AA не выживают

Родословная с полидактилией



Расчет риска:

Риск 50%

Мать \ Отец	A	a
a	Aa	aa
a	Aa	aa

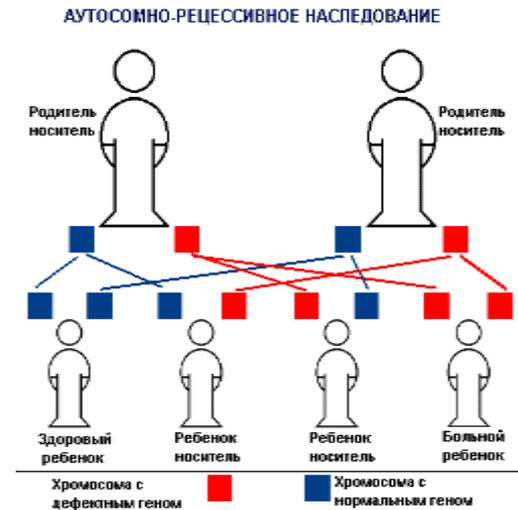
**Аутосомно-рецессивное
наследование:**

▶ **Aa—Aa**
↓
1AA:2Aa:1aa

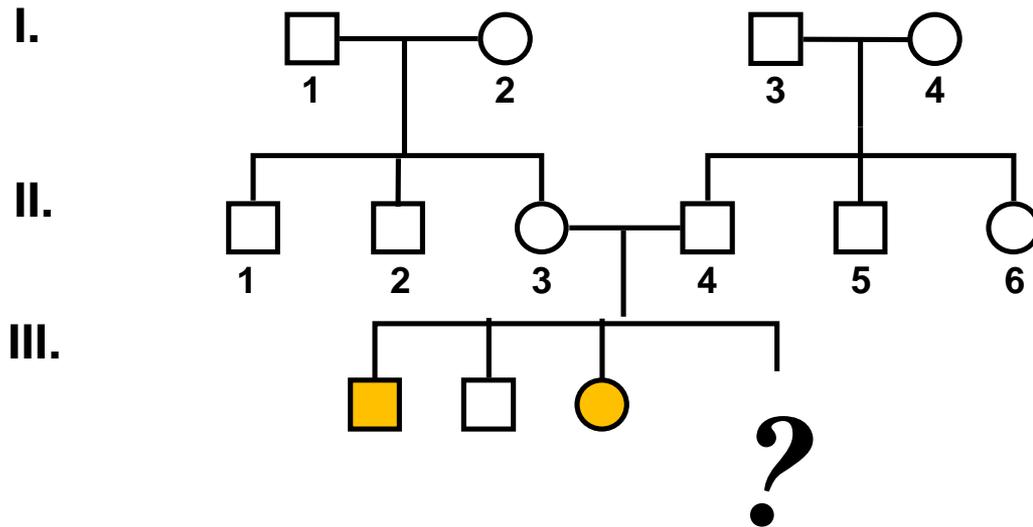
Фенилкетонурия
Галактоземия
Муковисцидоз
Болезнь Тея–Сакса
и др.

Аутосомно-рецессивный тип наследования:

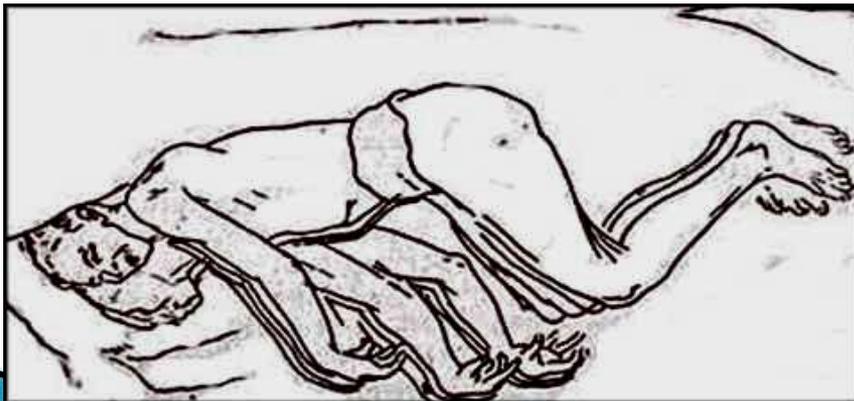
- ▶ Наследование по горизонтали (Проскок нескольких поколений)
- ▶ У клинически здоровых родителей могут родиться больные дети
- ▶ Болеют в равной степени и мужчины, и женщины
- ▶ У больных родителей все дети больны
- ▶ В близкородственных браках частота больных детей резко возрастает !
- ▶ Частота наследования у гетерозигот – 25%



Родословная с фенилкетонурией:



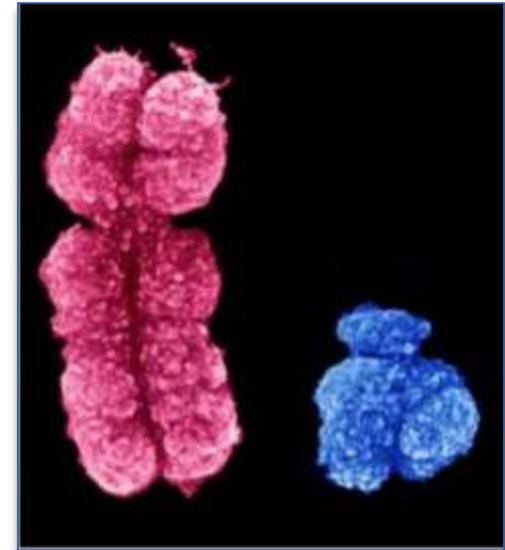
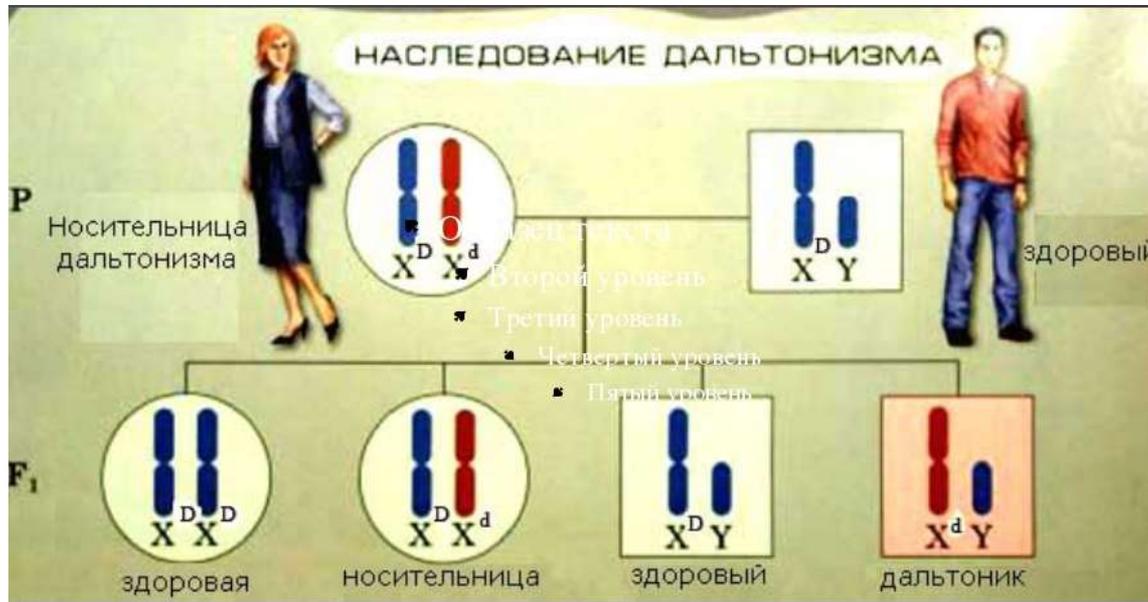
Риск заболевания для sibсов больного ребенка равен 25%



Расчет риска:

Отец	Мать	A	a
	A	AA	Aa
	a	Aa	aa

Наследование, сцепленное с полом (с X или Y-хромосомами)



XX
Гомозиготы

XX
Гетерозиготы

XY, XY
Гемизиготы

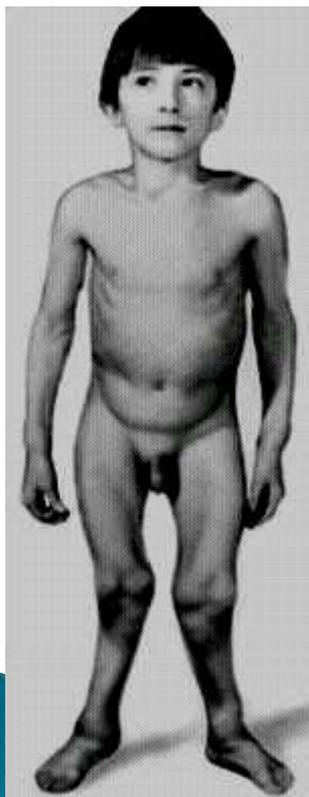
Заболевания с X-доминантным типом наследования:



**D-резистентный
рахит**



**Рото-лице-пальцевой
синдром**



**X-сцепленная
периферическая
невропатия**

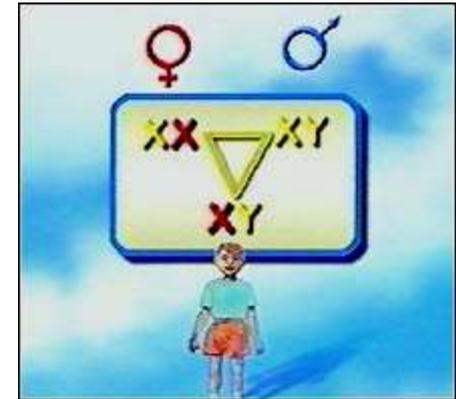


Тип наследования	Название синдрома	Локализация гена	Аномалии
Х-сцепленный доминантный	Рото-лице-пальцевой синдром, тип I	Короткое плечо Х-хромосомы	Расщелина нёба (80%), аномалии передних зубов (50%), дольчатость языка (100%), гипоплазия скуловых костей (75%)
	Ото-палато-дигитальный синдром	Длинное плечо Х-хромосомы	Расщелина нёба, аномальный рост зубов, частичная анодентия
	Синдром недержания пигмента	Длинное плечо Х-хромосомы	Коническая форма зубов, гипо- или адонтия (65%), расщелина губы и нёба



X-сцепленный рецессивный тип:

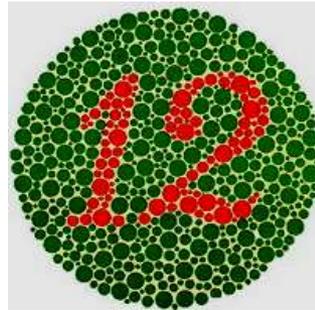
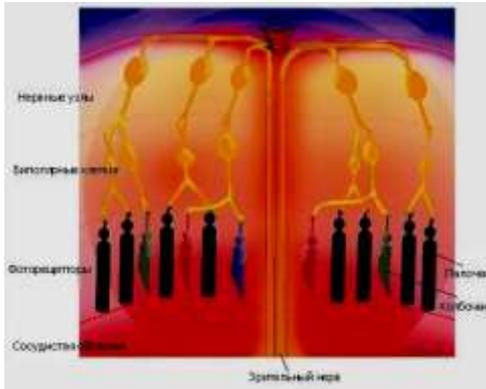
- ▶ Наследование по горизонтали
- ▶ Болеют преимущественно мужчины
- ▶ Женщины – фенотипически здоровы (являются гетерозиготными носительницами патологического гена в X-хромосоме)
- ▶ От больных мужчин все мальчики здоровы, все девочки – носительницы;
- ▶ От женщин-гетерозигот рождаются 50% девочек-носительниц, 50% мальчиков – больных



X—рецессивное наследование:



Дальтонизм



Гемофилия

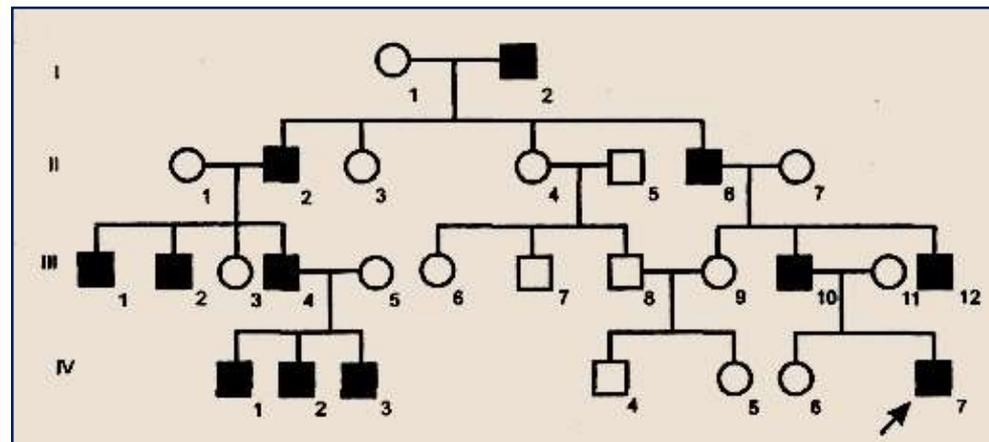


Миодистрофия Дюшенна

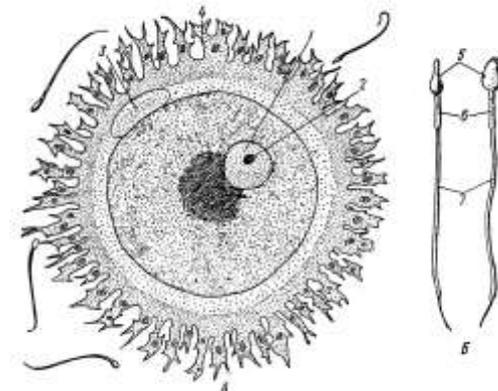
Голандрический (Y-сцепленный) тип наследования:

Ген	Признак
Y^B	Гипертрихоз ⁻
Y^b	Гипертрихоз ⁺

- ▶ Болеют только мужчины
- ▶ Болеют мужчины в каждом поколении
- ▶ От больного отца – все сыновья больны (100%), все девочки здоровы
- ▶ Мутации, затрагивающие репродуктивные функции – возникают *de novo*



Митохондриальный тип наследования:



- ▶ Болезнь передается только по материнской линии!
- ▶ От больной матери – все дети больны (как мальчики, так и девочки в равной мере)
- ▶ На мальчиках заболевание прерывается
- ▶ От больных отцов дети всегда здоровы

Митохондриальное наследование:

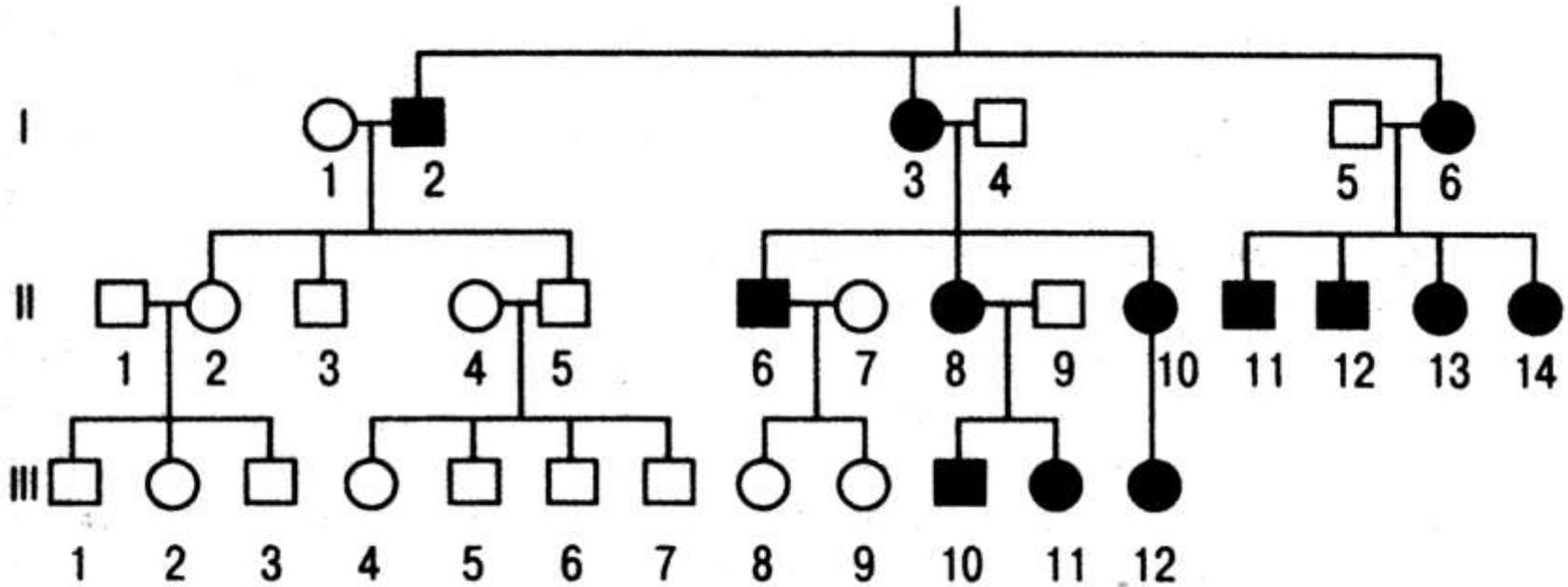
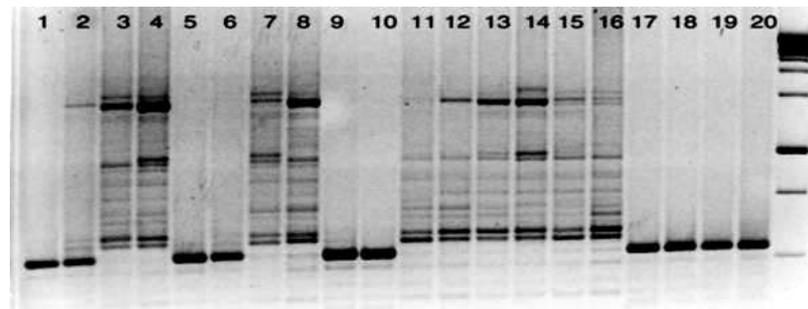
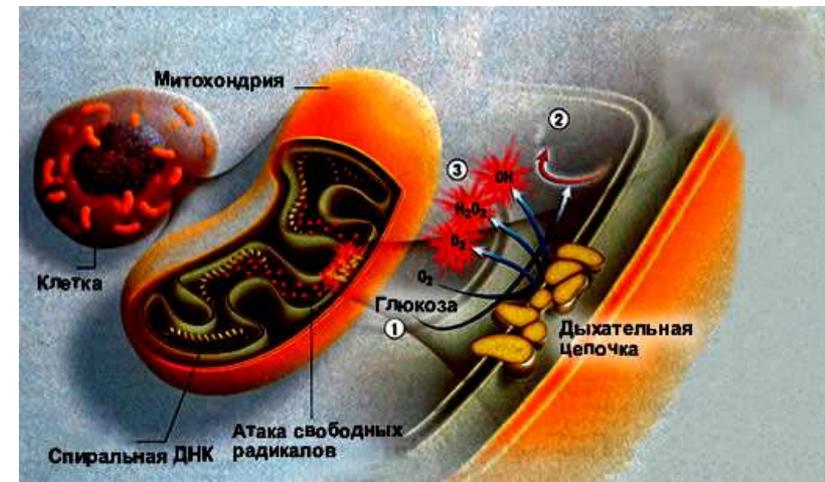
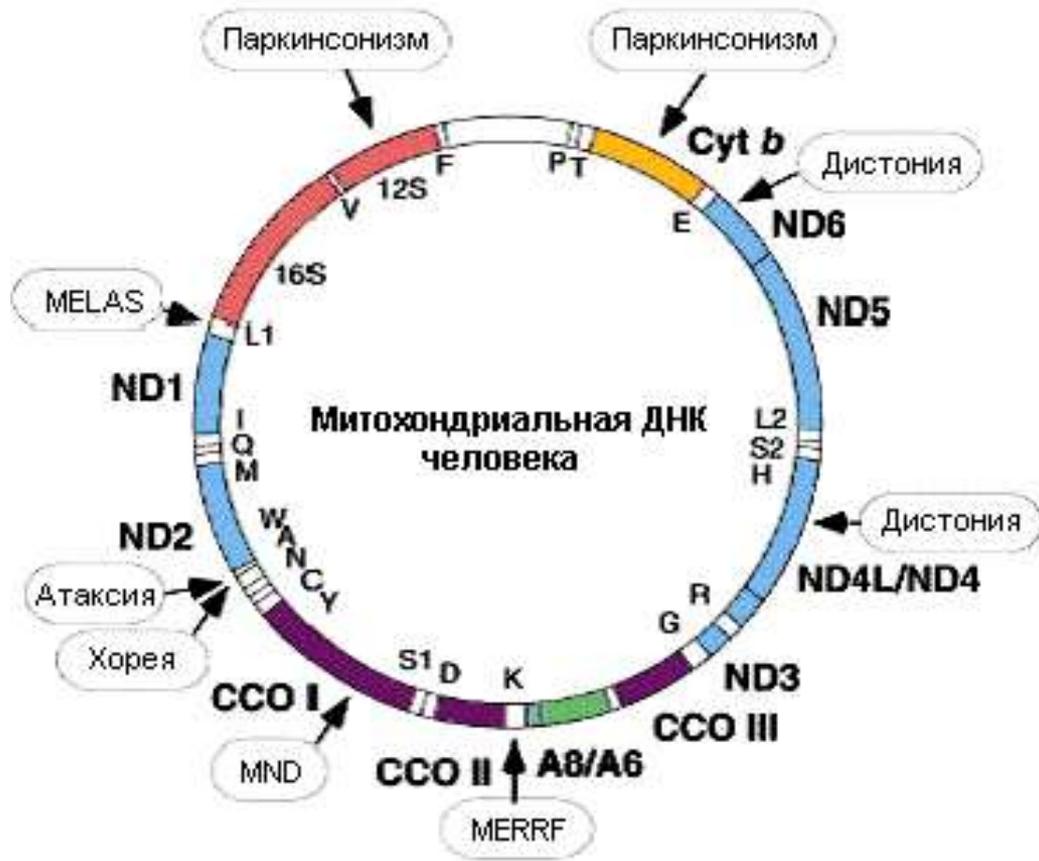
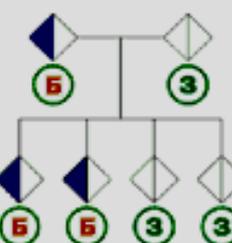
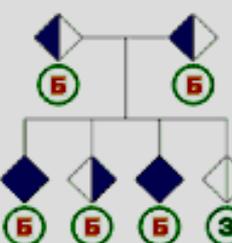
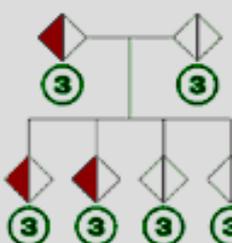
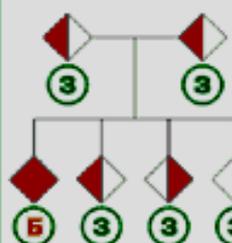
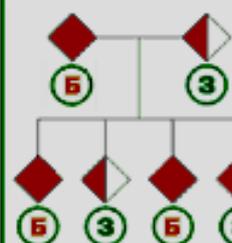


Рис. 3.66. Родословная, иллюстрирующая передачу нейтрального признака через митохондрии (фрагмент ДНК).

Наследственные заболевания, обусловленные мутациями в митохондриальном геноме



АУТОСОМНО-ДОМИНАННЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ		АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ТИП НАСЛЕДОВАНИЯ			СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ	
 <p>Вероятность рождения больного ребенка 50%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка 75%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка 0%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка 25%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка 50%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка (мальчика) 25%.</p>	 <p>Вероятность рождения больного ребенка (мальчика) 0%. Все девочки носительницы патологического признака.</p>
 м  М Ген, не подвергшийся мутации		 М Доминантный мутантный ген (наличие хотя бы одного такого гена в паре обуславливает проявление патологического признака)			 М Рецессивный мутантный ген (патологический признак проявляется, только если оба гена пары - мутантные)	
 3 Носитель геновой пары здоров		 Б Носитель геновой пары болен			 X Женская половая хромосома - носитель рецессивного патологического гена	
 X «Здоровая» женская половая хромосома		 Y Мужская половая хромосома			 XX = XX Пара хромосом, определяющая женский пол	
					 XY = XY Пара хромосом, определяющая мужской пол	

Близнецовый метод изучения наследственности человека:

- ▶ Сравнение показателей в парах монозиготных (с единым генотипом) и дизиготных близнецов – определение роли генотипа и внешней среды в наследовании:
- ▶
$$H = (КМБ-КДБ):(100-КДБ)$$
- ▶
$$E = 1 - H$$
- ▶ Конкордантность – частота обнаружения заболевания у второго близнеца после его выявления у первого
- ▶ Дискордантность – частота несовпадения изучаемого признака в паре близнецов

	<i>Заболевание</i>	КМБ (%)	КДБ (%)
1.	Врожденный вывих бедра	41	3
2.	Язвенная болезнь	50	14
3.	Эндемический зоб	71	70

$$H = (КМБ - КДБ) : (100 - КДБ)$$

$$E = 1 - H$$

$$1) H = (41 - 3) : (100 - 3) = 38 : 97 = 0,4 \quad E = 0,6$$

$$2) H = (50 - 14) : (100 - 14) = 36 : 86 = 0,45 \quad E = 0,55$$

$$3) H = (71 - 70) : (100 - 70) = 1 : 30 = 0,03 \quad E = 0,97$$