

Генеалогический метод

был предложен в 1883г. Ф. Гальтоном. Он основан на построении родословных и прослеживании в ряду поколений передачи определенного признака. Этот метод относится к наиболее универсальным методам генетики человека. Он широко применяется для решения теоретических и прикладных проблем.

- 1) для установления наследственного характера признака;**
- 2) при определении типа наследования и пенетрантности гена;**
- 3) при анализе сцепления генов и картировании хромосом;**
- 4) при изучении интенсивности мутационного процесса;**
- 5) при расшифровке механизмов взаимодействия генов;**
- 6) при медико-генетическом консультировании.**

Генеалогический метод

- Генеалогия в широком смысле слова - родословная. Генеалогический метод - метод родословных, т.е. прослеживание болезни (или признака) в семье или роду с указанием типа родственных связей между членами родословной.
- В медицинской генетике этот метод называется клинико-генеалогическим, поскольку речь идёт о наблюдении патологических признаков с помощью приёмов клинического обследования.

Составление родословной

- Сбор сведений о родословной начинается с консультирующегося или с пробанда (больной или носитель изучаемого признака).
- Дети одной родительской пары называются сибсами (братья и сестры). Семьёй в узком смысле называют супружескую пару и их детей, но иногда и более широкий круг кровных родственников, хотя в последнем случае лучше использовать термин род.

Составление родословной

- Сбор генетической информации проводится путем опроса, анкетирования, личного обследования семьи. В родословную вносят сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных, бесплодных браках и др.
- Обычно родословная собирается по одному или по нескольким признакам с максимально возможным охватом всех кровных родственников по восходящему, нисходящему и боковым направлениям.

Составление родословной

- Составление родословной сопровождают краткой записью о каждом члене родословной с точной характеристикой его родства по отношению к пробанду (легенда родословной).
- Для наглядности (или при публикации) родословную изображают графически. Для этого обычно пользуются стандартными символами.

условные обозначения родословной:

мужчина 

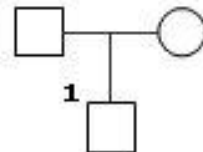
женщина 

неизвестный пол 

признак рецессивный  

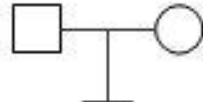
носитель рецессивного гена  

пробанд (обследуемый)  

родители, дети и порядок их рождения, число поколений 

мертворожденный 

умерший 

брак без детей 

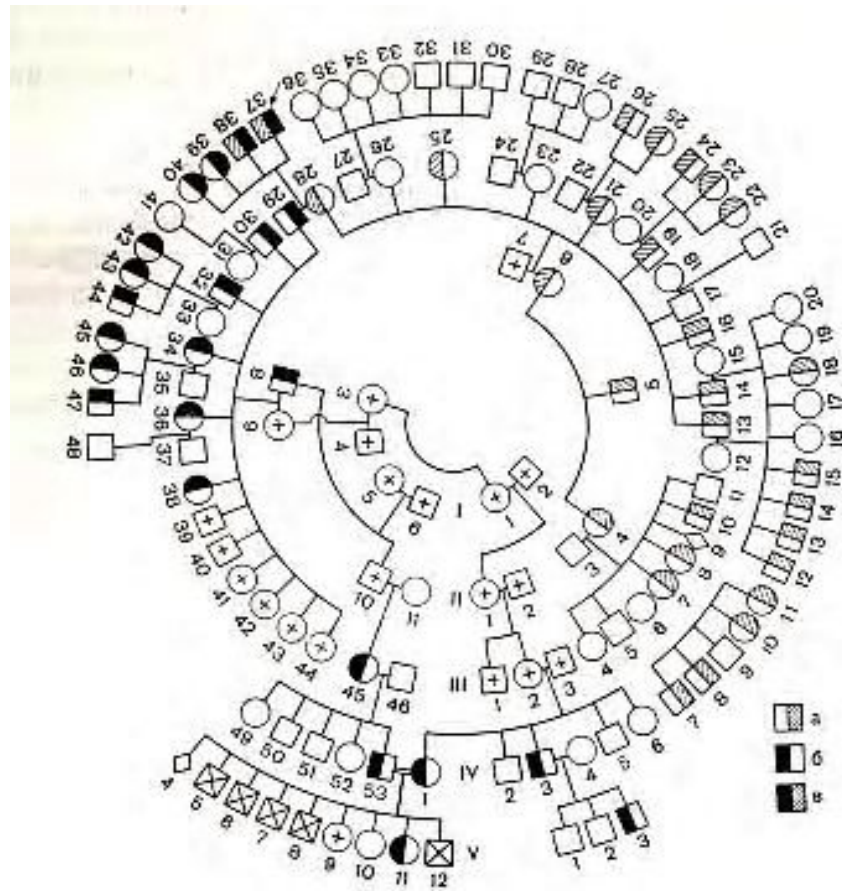
брак женщины с двумя мужчинами 

близкородственный брак 

признак доминантный  

предполагаемый носитель рецессивного гена  

Если родословная очень обширная, то разные поколения располагаются не горизонтальными рядами, а концентрическими.



(из Н.П.Бочков, Генетика человека, 1978)

Генеалогический анализ

- Первая задача при анализе родословной - установление наследственного характера признака. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, то можно предположить о его наследственной природе.
- Однако следует, прежде всего, исключить возможность фенокопии.

Генеалогический анализ

- Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время всех беременностей, то у такой женщины могут родиться несколько детей с одинаковыми врождёнными пороками.
- Другой пример: одни и те же профессиональные вредности или внешние факторы могут вызывать сходные заболевания у членов одной семьи.

Генеалогический анализ

- После того как будет обнаружен наследственный характер признака (болезни), необходимо установить тип наследования.
- Для этого используются принципы генетического анализа и различные статистические методы обработки данных не из одной, а из многих родословных.

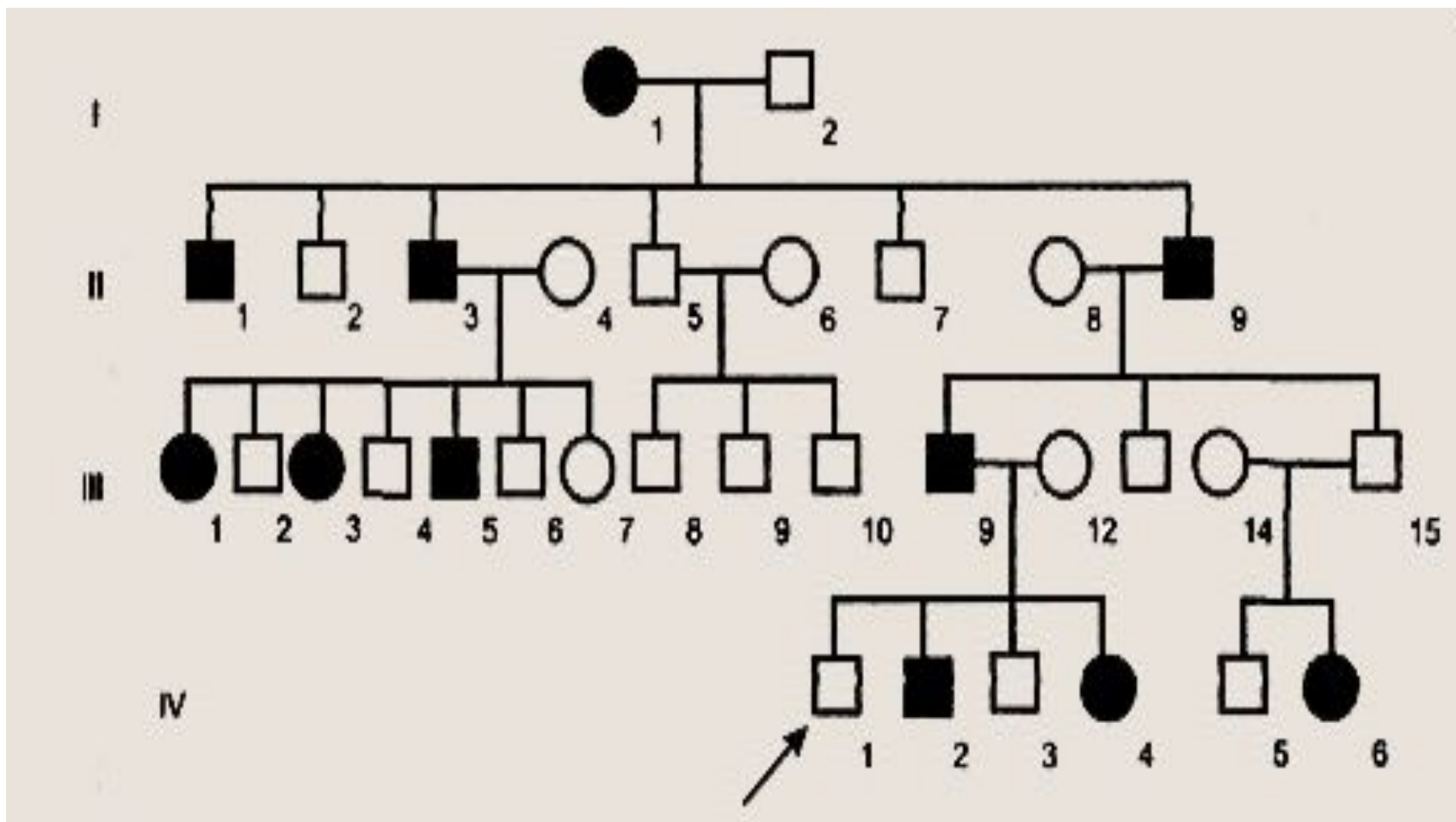
Для определения типа наследования признака родословную анализируют, учитывая следующие моменты:

- 1) встречается ли изучаемый признак во всех поколениях и многие ли члены родословной обладают им;
- 2) одинакова ли его частота у лиц обоих полов и у лиц какого пола он встречается чаще;
- 3) лицам какого пола передается признак от больного отца и больной матери;
- 4) есть ли в родословной семьи, в которых у обоих здоровых родителей рождались больные дети, или у обоих больных родителей рождались здоровые дети;
- 5) какая часть потомства имеет наследуемый признак в семьях, где болен один из родителей.

Аутосомно-доминантный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные в каждом поколении;
- 2) больной ребенок у больных родителей;
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается по вертикали и по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 100 % (если хотя бы один родитель гомозиготен), 75 % (если оба родителя гетерозиготны) и 50 % (если один родитель гетерозиготен).

Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования

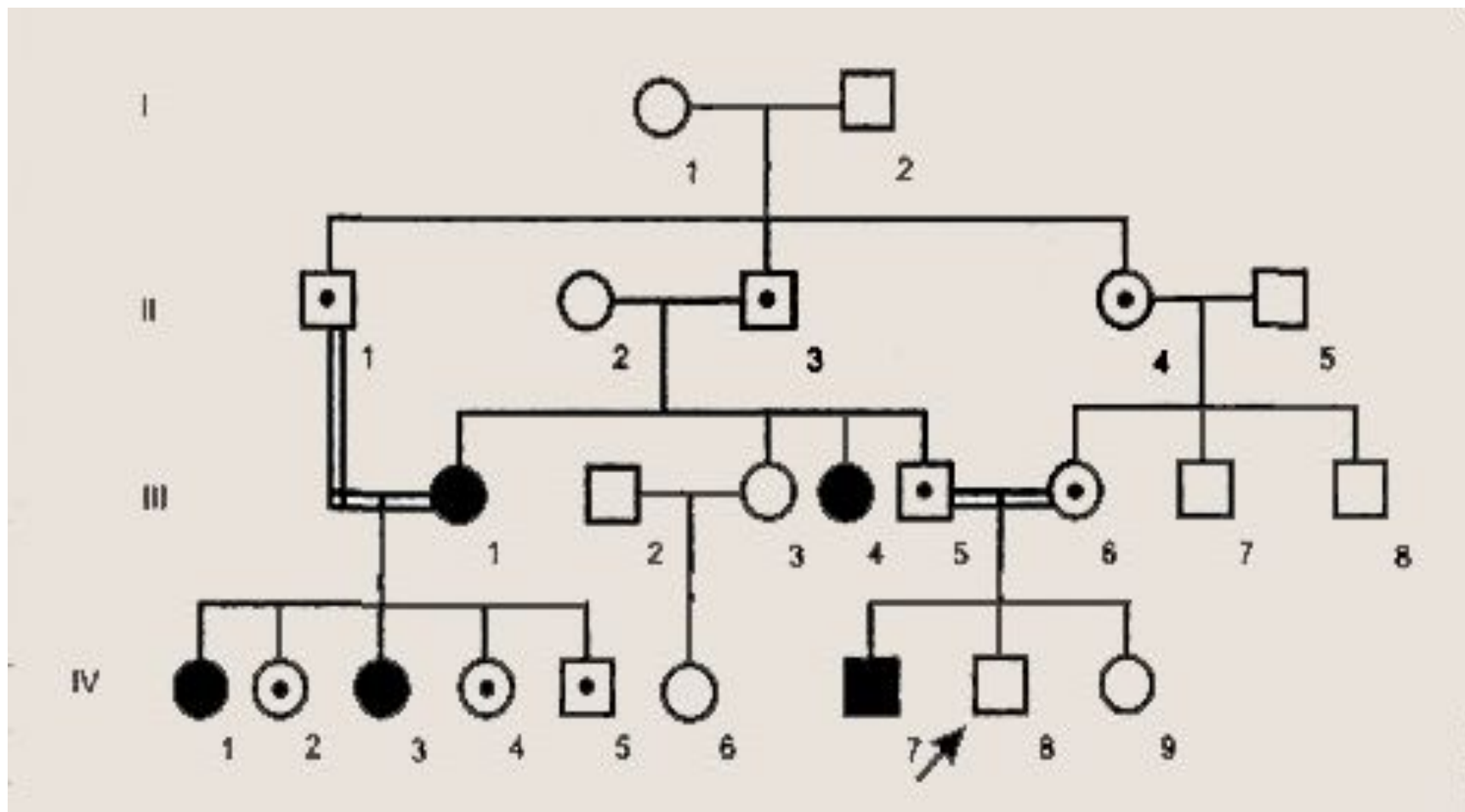


(из <http://med.claw.ru>)

Аутосомно-рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные не в каждом поколении;
- 2) больной ребенок (гомозигота) рождается у здоровых родителей (гетерозигот);
- 3) болеют в равной степени мужчины и женщины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается по горизонтали;
- 5) вероятность наследования 25 % (если оба родителя гетерозиготны), 50 % (если один родитель гетерозиготен, а второй гомозиготен по рецессивному признаку) и 100 % (если оба родителя рецессивные гомозиготы).

Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования

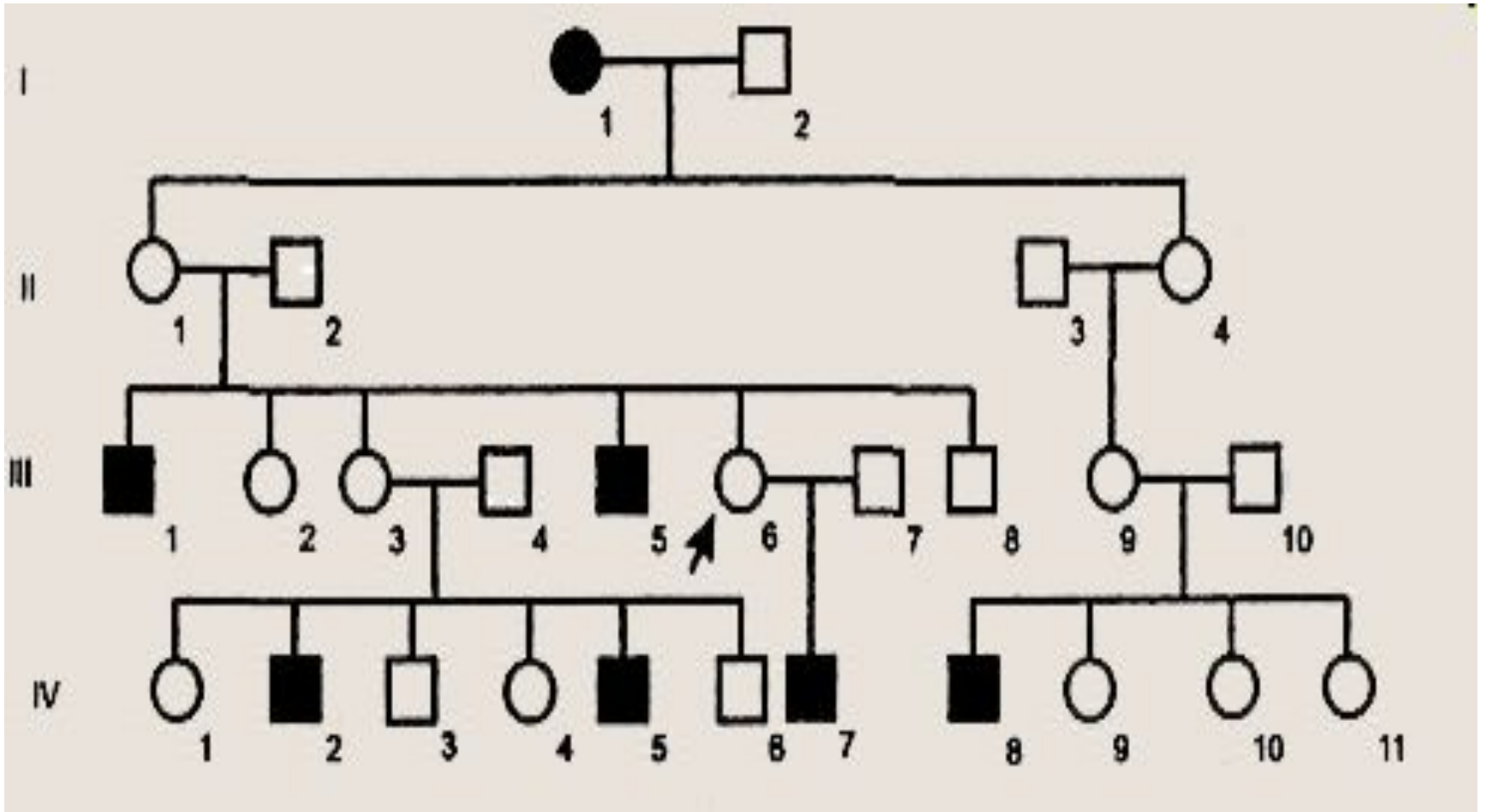


(из <http://med.claw.ru>)

Х-сцепленный рецессивный тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные появляются не в каждом поколении;
- 2) больной ребенок рождается у здоровых родителей;
- 3) болеют преимущественно мужчины;
- 4) проявление признака (болезни) наблюдается преимущественно по горизонтали;
- 5) вероятность наследования — у 25 % всех детей, в том числе у 50 % мальчиков;
- 6) здоровые мужчины не передают болезни.

Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования

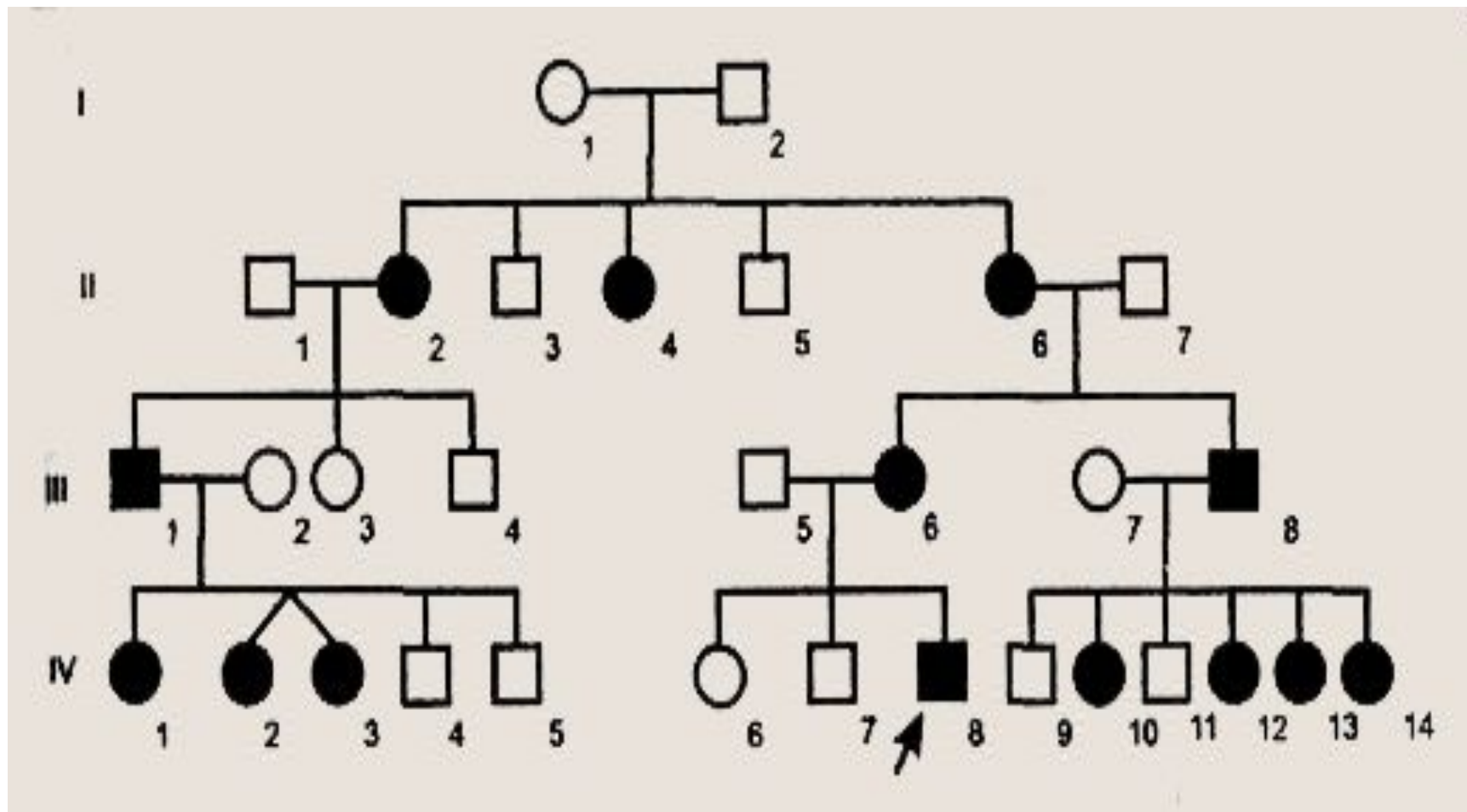


(из <http://med.claw.ru>)

Х-сцепленный доминантный тип наследования

- сходен с аутосомно-доминантным, за исключением того, что мужчина передает этот признак только дочерям (сыновья получают от отца Y-хромосому)

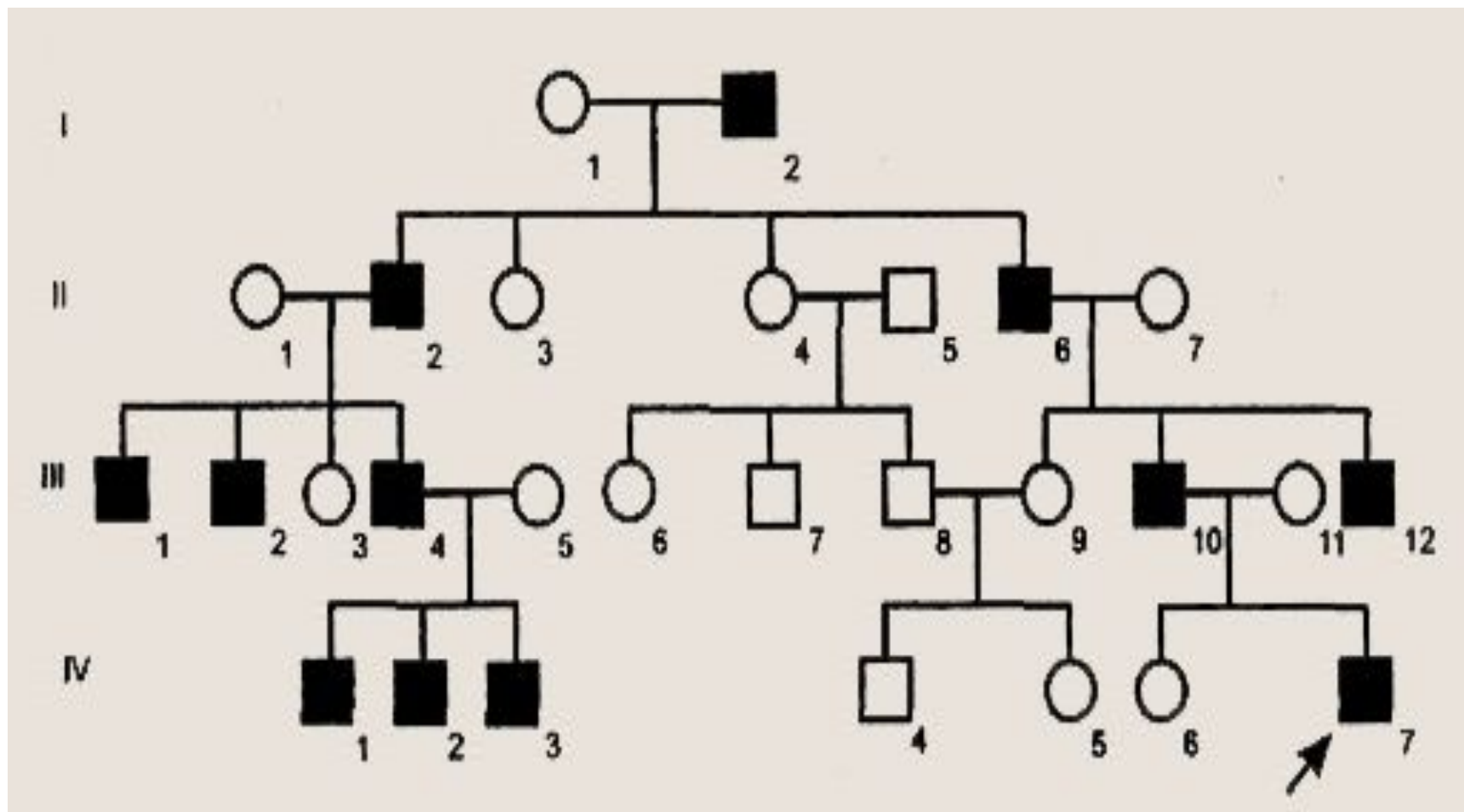
Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования



Голандрический тип наследования характеризуется следующими признаками:

- 1) больные во всех поколениях;
- 2) болеют только мужчины;
- 3) у больного отца больны все его сыновья;
- 4) вероятность наследования у мальчиков 100 %.

Родословная с голандрическим типом наследования



Близнецовый метод

- метод изучения генетических закономерностей на близнецах. Впервые он был предложен Ф. Гальтоном (1875г).
- метод дает возможность определить вклад (соотносительную роль) генетических (наследственных) и средовых факторов (климат, питание, обучение, воспитание и др.) в развитии конкретных признаков или заболеваний у человека.

Близнецовый метод

При использовании близнецового метода проводится сравнение:

- 1) монозиготных (однояйцевых) близнецов МБ с дизиготными (разнояйцевыми) близнецами - ДБ;
- 2) партнеров в монозиготных парах между собой;
- 3) данных анализа близнецовой выборки с общей популяцией.

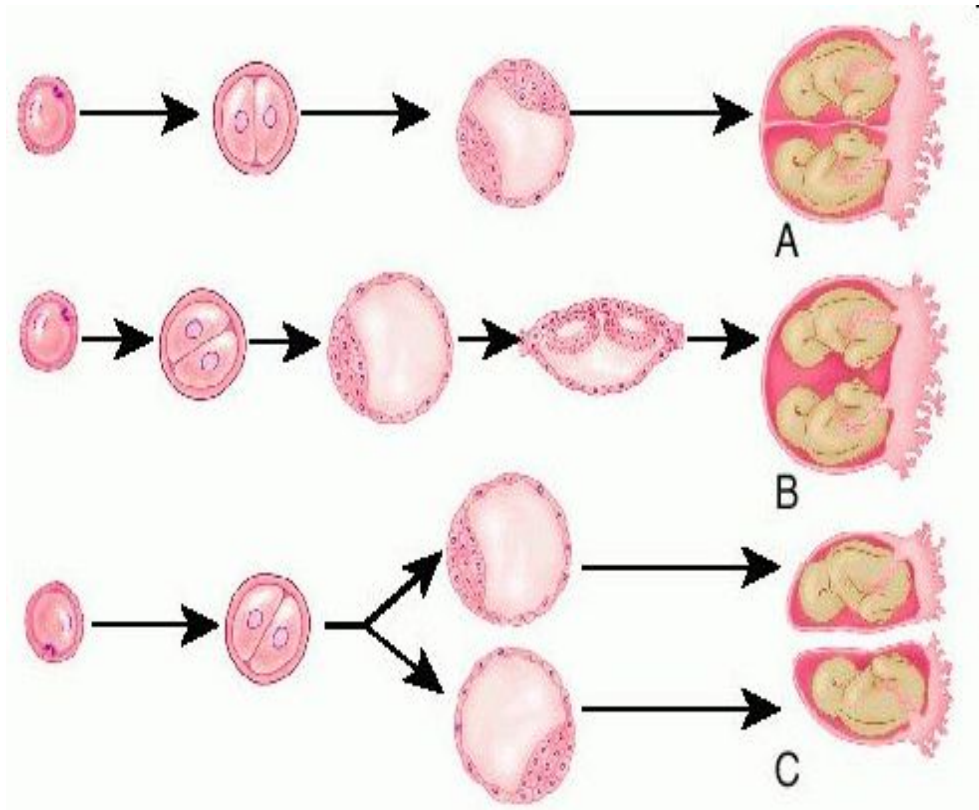
Однояйцевые близнецы

- Образуются из одной зиготы, разделившейся на стадии дробления на две (или более) части. С генетической точки зрения они идентичны, т.е. обладают одинаковыми генотипами (в ядерном геноме).
- Монозиготные близнецы всегда одного пола.



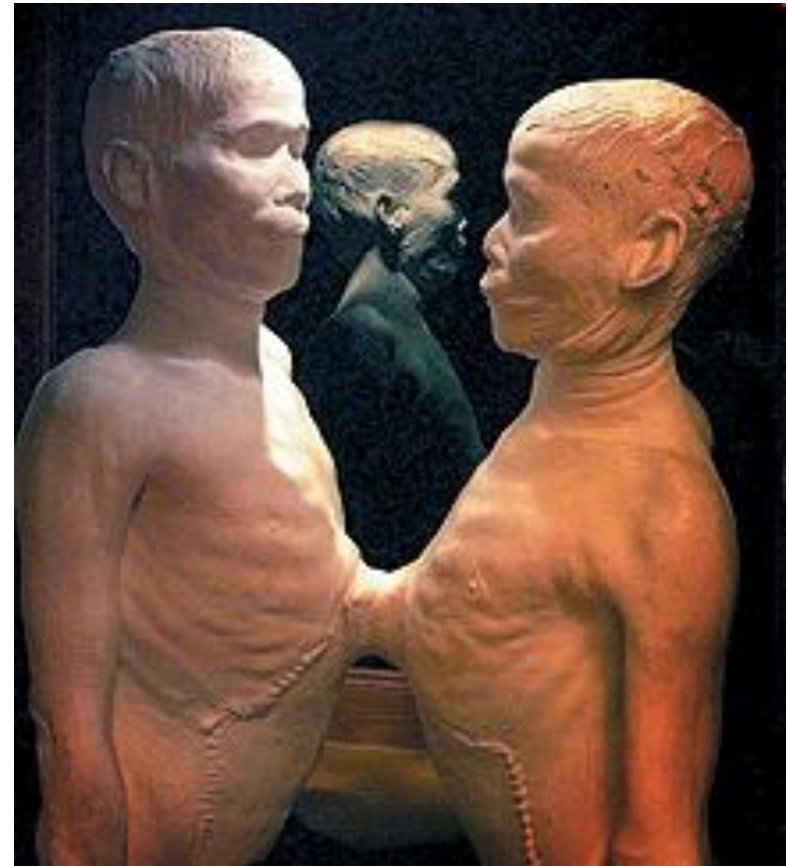
Однояйцевые близнецы

- В зависимости от того, насколько рано произошло деление яйца, у однояйцевых близнецов может быть одна плацента или у каждого своя, один амниотический пузырь на двоих или у каждого свой.



(из <http://www.babyplan.ru>)

Сросшиеся «сиамские» близнецы Чанг и Энг Банкеры



У них была общая печень и их связывала небольшая перемычка в области грудной клетки

Сиамские близнецы

- Долгие годы выступали в США на шоу уродов, что позволило братьям разбогатеть. Они приобрели себе несколько домов, обзавелись прислугой и... женами, которыми выступили две сестры (Сара и Аделаида). Самое удивительное, учитывая обстоятельства, Чанг стал отцом 10 детей, а Энг – 11.





Дизиготные близнецы

(двуяйцовые, двойни)

- развиваются в том случае, если одновременно две яйцеклетки (полиовуляция) оплодотворены двумя сперматозоидами. Естественно, дизиготные близнецы имеют различные генотипы. Они сходны между собой не более, чем братья и сестры, т.к. имеют около 50% идентичных генов.



- Общая частота рождения близнецов составляет примерно 1%, из них около 1/3 приходится на монозиготных близнецов. Известно, что число рождений монозиготных близнецов сходно в разных популяциях, в то время как для дизиготных эта цифра существенно различается.
- Полагают, что многоплодие генетически обусловлено. Однако это справедливо лишь для дизиготных близнецов. Факторы, влияющие на частоту рождения близнецов, в настоящее время мало изучены. Есть данные, показывающие, что вероятность рождения дизиготных близнецов повышается с увеличением возраста матери, а так же порядкового номера рождения. Влияние возраста матери объясняется, вероятно, повышением уровня гонадотропина, что приводит к учащению полиовуляции. Имеются также данные о снижении частоты рождения близнецов почти во всех индустриальных странах.

Близнецовый метод включает в себя диагностику зиготности близнецов.

- используются следующие методы для ее установления:
 1. Полисимптомный,
 2. Иммуногенетический,
 3. Трансплантационный
 4. ДНК - диагностики

Близнецовый метод

- Процент сходства близнецов по изучаемому признаку называется **конкордантностью**, а процент различия - **дискордантностью**. При сопоставлении монозиготных и дизиготных близнецов определяют коэффициент парной конкордантности, указывающий на долю близнецовых пар, в которых изучаемый признак проявился у обоих партнеров. Этот коэффициент выражается в процентах или в долях единицы и определяется по формуле: $K = C / C + D$, где C – число конкордантных пар, D – число дискордантных пар.

Близнецовый метод

- Если значение коэффициента конкордантности примерно близко у монозиготных и дизиготных близнецов, считают, что развитие признака определяется главным образом негенетическими факторами, т.е. условиями среды.
- Если в развитии изучаемого признака участвуют как генетические, так и негенетические факторы, то у монозиготных близнецов наблюдаются определенные внутрипарные различия. При этом различия между моно- и дизиготными близнецами по степени конкордантности будут уменьшаться. В этом случае считают, что к развитию признака имеется наследственная предрасположенность.

Близнецовый метод

- Для количественной оценки роли наследственности и среды в развитии того или иного признака обычно используется коэффициент наследуемости, вычисляемый по формуле Хольцингера:

$$H = \frac{KMБ(\%) - KДБ(\%)}{100\% - KДБ(\%)}$$

- где H – коэффициент наследуемости, КМБ - конкордантность монозиготных близнецов, КДБ - конкордантность дизиготных близнецов. Если результат расчетов по формуле Хольцингера приближается к единице, то основная роль в развитии признака принадлежит наследственности, и наоборот, чем ближе результат к нулю, тем больше роль средовых факторов.

Например:

- группы крови у человека полностью обусловлены генотипом и не изменяются под влиянием среды. Коэффициент наследуемости равен 100%.
- По некоторым морфологическим признакам (форме носа, бровей, губ и ушей, цвету глаз, волос и кожи) монозиготные близнецы конкордантны в 97-100%, а дизиготные в зависимости от признака - в 70-20% случаев.

Например:

- Конкордантность МБ по заболеваемости шизофренией равна 70%, а у ДБ - 13%. Тогда: $H = (70 - 13) : (100 - 13) = 0,65$, или 65%. В данном случае преобладают генетические факторы, но существенную роль играют и условия среды.

- **С помощью близнецового метода было выявлено значение генотипа и среды в патогенезе многих инфекционных болезней. Так, при заболевании корью и коклюшем ведущее значение имеют инфекционные факторы, а при туберкулезной инфекции — существенное влияние оказывает генотип. Исследования, проводимые на близнецах, помогут ответить на такие вопросы как: влияние наследственных и средовых факторов на продолжительность жизни человека, развитие одаренности, чувствительность к лекарственным препаратам и др.**

Признаки	Конкордантность, %	
	МБ	ДБ
Группа крови (AB0)	100,0	46,0
Цвет волос	97,0	23,0
Цвет глаз	99,5	28,0
Папиллярные узоры	92,0	40,0
Шизофрения	67,0	12,1
Сахарный диабет	84,0	37,0
Косолапость	45,5	18,2
Туберкулез	66,7	23,0
Корь	97,4	95,7
Бронхиальная астма	19,0	4,8