

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
**ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА**

Лечебный факультет
Кафедра медицинской генетики

**КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД
В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

Под редакцией д.м.н., профессора А.Ю. Асанова

Москва – 2014

УДК 616-07
ББК 53.4
К 49

Авторы:

**Асанов А.Ю., Субботина Т.И.,
Филиппова М.Г., Чебеляев И.Ю.**

Под редакцией д.м.н., профессора А.Ю. Асанова

Рецензенты:

Заведующий кафедрой общей и медицинской генетики
Медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, профессор В.Ф. Ситников

Профессор кафедры медицинской генетики
педиатрического факультета ГБОУ ДПО РМАПО,
д.м.н., профессор Н.С. Демикова

КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

– М.: Издательство Первого Московского
государственного медицинского университета
имени И.М. Сеченова, 2014. – 82 с.

**УДК 616-07
ББК 53.4
К 49**

- © Коллектив авторов, 2014
- © ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Минздрава
РФ, 2014
- © Издательство Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 2014

Учебно-методическое пособие
**«Клинико-генеалогический метод в диагностике
наследственной патологии»**

подготовлено сотрудниками кафедры медицинской генетики
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пособие предназначено для студентов
4-х курсов лечебного, медико-профилактического,
стоматологического и педиатрического факультетов
медицинских университетов, студентов Центра инновационных
образовательных программ «Медицина будущего»
медицинских вузов России.

Учебно-методическое пособие рекомендовано
Учебно-методическим объединением по медицинскому и
фармацевтическому образованию вузов России в качестве
учебного пособия по «Медицинской генетике» для студентов,
обучающихся по специальностям:
060101 65 «Лечебное дело»
060103 65 «Педиатрия»
060105 (060104) 65 «Медико-профилактическое дело»
(060105) 65 «Стоматология»
060301 (060108) 65 «Фармация»
060601 (060112) 65 «Медицинская биохимия»
060602 (060113) 65 «Медицинская биофизика»
или студентов, обучающихся по направлениям подготовки
(специальностям) высшего профессионального образования
группы здравоохранения

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Подготовка к занятию	6
Примеры тестов для определения исходного уровня знаний	6
КОНЕЧНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ТЕМЫ	8
ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ	8
Основные термины и понятия темы	9
Содержание и этапы проведения клинико-генеалогического метода	10
1. Сбор генеалогической информации и составление родословной	11
2. Графическое изображение и составление легенды родословной	13
3. Генетический анализ родословной	19
Критерии наследования моногенных заболеваний и признаков	20
Критерии наследования болезней (признаков), обусловленных мутацией редкого гена	21
Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования	21
Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования	26
Наследование, сцепленное с X хромосомой	29
Болезни с X-сцепленным рецессивным типом наследования	30
Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования	32
Y-сцепленный, или голландрический тип наследования	33
Неменделевское наследование	34
Митохондриальная или цитоплазматическая наследственность	35
Болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов	37
Феномен геномного импринтинга	38
Особенности родословных при заболеваниях с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни)	39
Значение клинико-генеалогического метода в клинической практике	40
Самоподготовка к занятию	41
Ответы на тестовые вопросы исходного уровня знаний	41
ТЕСТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИТОГОВОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ	42
Обучающие ситуационные задачи и примеры решений	44
Ситуационные задачи для самостоятельной проработки	46
Обучающие примеры по установлению типа наследования заболевания или признака по данным родословной	50
Ответы на задачи по установлению типа наследования заболевания	60
Родословные для самостоятельной работы по установлению типа наследования заболевания	63
Рекомендуемая литература	81

Введение

Клинико-генеалогический метод – это метод изучения родословных, в которых прослеживается распределение болезней или признаков в отдельной семье или в роду с указанием типа родственной связи между членами родословной.

Указания на эмпирическое использование элементов клинико-генеалогического метода известны с незапамятных времен. Так, уже в Талмуде сказано, что если у родственников новорожденного мальчика в роду отмечались случаи кровотечения, то такой ребенок освобождался от (обязательного для всех других новорожденных мальчиков рода) обряда инициации (обрезания крайней плоти).

Истоками зарождения генеалогического метода явились описания родословных членов царствующих семей, знатных родов, служивших основой формирования династических линий, то есть выполнявших социально-политическую роль. Семейные хроники подчас содержали описание, как правило, редких, но очевидных пороков развития или заболеваний, передававшихся из поколения в поколение.

Клинико-генеалогический метод развился из описания родословных, в которых прослеживалось какое-либо заболевание.

Уже в середине 18 века французский естествоиспытатель П. Мопертюи описал и правильно оценил расщепление по фенотипу в потомстве больного с полидактилией. В начале 19 века английский врач Дж. Адамс на основе анализа родословных выделил различные типы наследования. В это же время было описано наследование гемофилии и цветовой слепоты. Эти и подобные попытки применения анализа родословных явились предпосылкой к формированию клинико-генеалогического метода как метода исследования наследственной изменчивости человека.

Дальнейшее развитие клинико-генеалогического метода было связано с совершенствованием приемов составления родословных и применения новых методов статистического анализа данных.

Подготовка к занятию

(Оценка базового уровня знаний)

Из курса биологии, гистологии, биохимии и патологической физиологии необходимо знать:

1. Механизмы клеточного деления (митоз, мейоз).
2. Клеточные основы оплодотворения у человека.
3. Виды изменчивости.
4. Виды мутационного процесса (спонтанный, индуцированный).
5. Общие представления о геноме человека.
6. Строение, функцию и классификацию хромосом человека.
7. Роль хромосом в определении пола у человека.
8. Типы мутаций (генные, хромосомные, геномные).
9. Законы Менделя.
10. Понятия генотип, фенотип.

Примеры тестов для определения исходного уровня знаний

1. Гамета – это:

- 1) одна из клеток морулы;
- 2) зрелая половая клетка;
- 3) результат слияния яйцеклетки и сперматозоида;
- 4) зрелый трофобласт.

2. Гетерозигота – это:

- 1) организм, у которого в конкретном локусе гомологичных хромосом находятся два одинаковых аллеля;
- 2) организм, у которого в конкретном локусе гомологичных хромосом находятся два различных аллеля;
- 3) организм, в котором конкретный ген представлен только в одной хромосоме.

3. В норме количество аутосом в соматических клетках человека равно:

- 1) 23; 2) 44; 3) 45; 4) 46; 5) 47.

4. Выберите верное определение фенотипа:

- 1) признаки, сходные с генетически детерминированными, но имеющие негенетическую природу возникновения;

- 2) совокупность признаков, проявляющихся в результате действия генов в определенных условиях среды;
- 3) полный набор белков, кодируемых геномом;
- 4) изолированный порок развития.

5. Количество хромосом в половых клетках человека равно:

- 1) 2;
- 2) 23;
- 3) 44;
- 4) 46.

6. К свойствам генетического кода человека относятся:

- 1) уникальность;
- 2) универсальность;
- 3) вырожденность;
- 4) стабильность;
- 5) триплетность.

7. Наследственные болезни человека появились:

- 1) после открытия законов Менделя;
- 2) в процессе формирования человека как биологического вида;
- 3) в связи с открытием строения молекулы ДНК;
- 4) в связи с ухудшением экологической ситуации.

8. Этиологическим фактором генных болезней человека являются:

- 1) мутации в соматических клетках;
- 2) изменения хромосом, возникающие в зиготе;
- 3) мутации в гаметах больного родителя;
- 4) мутации, впервые возникающие в гаметах здорового родителя.

9. К генным мутациям относятся:

- 1) дупликация теломерной части хромосомы 13;
- 2) моносомия;
- 3) миссенс, нонсенс мутации;
- 4) триплоидия.

10. Какой генотип будет иметь гомозигота по мутантному аутосомно-рецессивному гену:

- 1) AA;
- 2) aA;
- 3) aa;

КОНЕЧНЫЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ОСВОЕНИЯ ТЕМЫ

На основе теоретических знаний об основных типах наследования заболеваний и признаков, усвоении правил составления родословных, стандартных символов и их графического изображения научить практическому использованию клинико-генеалогического метода в диагностике, дифференциальной диагностике и профилактике наследственных и ненаследственных заболеваний.

Студент должен знать:

- ✓ методику сбора генеалогической информации;
- ✓ принципы графического изображения родословной;
- ✓ стандартные символы, используемые для графического изображения родословных;
- ✓ критерии типов наследования;
- ✓ возможности практического применения клинико-генеалогического метода.

Студент должен уметь:

- ✓ правильно собрать генеалогическую информацию;
- ✓ графически изобразить родословную;
- ✓ составить легенду родословной;
- ✓ предположительно определить тип наследования признака или заболевания в конкретной родословной;
- ✓ определить прогноз потомства.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

В настоящее время клинико-генеалогический метод является одним из основных методов медицинской и клинической генетики человека.

Задачи, решаемые клинико-генеалогическим методом условно можно разделить:

на научные:

- ✓ определение типа наследования признака или заболевания;
- ✓ оценка пенетрантности гена;
- ✓ анализ сцепления генов;
- ✓ картирование хромосом;
- ✓ изучение интенсивности мутационного процесса;
- ✓ изучение механизмов взаимодействия генов;

на **прикладные**:

- ✓ выяснение природы заболевания;
- ✓ установление наследственного характера признака;
- ✓ определение типа наследования заболевания или признака;
- ✓ проведение диагностики и дифференциальной диагностики болезней;
- ✓ оценка риска рождения больного потомства;
- ✓ выбор адекватных и оправданных методов дородовой диагностики;
- ✓ назначение безопасных для больного методов лечения и профилактики заболеваний.

Клинико-генеалогический метод является наиболее универсальным методом, поскольку может быть применен и в этой связи востребован не только врачами-генетиками; но может с успехом применяться в любой клинической специальности.

В некоторых случаях он является единственным методом, с помощью которого можно оценить прогноз течения заболевания; прогноз здоровья потомства или прогноз жизни; предложить оправданные рекомендации пациенту или здоровому консультируемому при медико-генетическом консультировании.

Основные термины и понятия темы

Близнецы – двое или более детей, родившихся от одной беременности.

Близнецы dizиготные – близнецы, развивающиеся из двух независимо оплодотворенных яйцеклеток (зигот).

Близнецы монозиготные – генетически идентичные близнецы, происходящие из одной зиготы, разделившейся на первых стадиях дробления на два эмбриона или более.

Брак ассортативный – брак между неслучайно подобранными партнерами, когда частота определенного типа брака выше или ниже вероятностной.

Брак кровнородственный – брак двух индивидов, которые имеют общего предка в предшествующих одном – двух поколениях, т.е. заканчивая троюродностью.

Брак родственный – брак двух индивидов, которые имеют одного или нескольких общих предков.

Груз сегрегационный – часть генетического груза, возникающая в результате появления менее приспособленных организмов в потомстве гетерозиготных особей.

Пенетрантность – частота проявления фенотипа (признака или болезни) определяемого доминантным аллелем или рецессивными аллелями в гомозиготном состоянии.

Пробанд – лицо, с которого начинается сбор родословной.

Риск генетический – вероятность возникновения наследственного заболевания или заболевания с наследственным предрасположением у человека.

Риск эмпирический – риск, определяемый по данным эмпирических наблюдений, а не на основании теоретических расчетов.

Родословная – схематическое изображение родственных связей одной семьи (рода), отражающее наследование какого-либо признака (заболевания).

Родства коэффициент (r) – вероятность того, что два индивида наследуют специфический аллель от общего предка.

Сегрегация – различия потомков по фенотипу или генотипу у одной родительской пары или в определенном типе браков.

Семья ядерная – супружеская пара и их дети.

Сибство – все потомство одной родительской пары.

Сибсы – дети одной родительской пары (братья и сестры безотносительно пола и порядка рождений).

Спорадический – единичный, единственный случай конкретного заболевания в семье (родословной) как генетической, так и негенетической природы.

Тип наследования – характер передачи признака или заболевания в ряду поколений.

Экспрессивность – степень фенотипической выраженности (проявления) генетически детерминированного признака.

Содержание и этапы проведения клинико-генеалогического метода

При проведении клинико-генеалогического метода выделяют два содержательно различающихся **этапа**.

Первый этап посвящен сбору и представлению полученной информации.

Второй этап – генетический анализ родословной.

Реализация первого этапа КГМ, как правило, складывается из следующих последовательных **разделов**:

1-ый раздел – сбор генеалогической, медицинской и иной информации, существенной для решения конкретных задач;

2-ой раздел – представление полученной информации.

В практике использования медико-генетического метода данный раздел сводится к: 1) составлению родословной, сопровождающегося графическим изображением родословного древа и подразделом «Условные обозначения» и 2) составлением «Легенды» родословной.

1. Сбор генеалогической информации и составление родословной

Источниками информации могут служить сведения, полученные при опросе *пробанда*, его родственников, данные семейных архивов, в том числе фотографических альбомов, семейные предания и легенды, информацию домовых книг, церковных записей и т.д. Источником информации часто служат данные, полученные при врачебном осмотре, результаты психологических, параклинических тестирований и других методов обследования членов родословной; данные медицинских документов (выписки из историй болезни, заключений специалистов, данные лабораторных и инструментальных методов исследований).

Сбор и составление родословной начинается со сбора сведений о семье *пробанда*. Таким образом, *пробанда* можно определить, как лицо, с которого начинается сбор информации о родословной. Чаще всего это больной или носитель изучаемого признака. Однако за медико-генетической консультацией могут обращаться и здоровые индивиды. В этом случае используется термин «консультирующийся». В графическом изображении родословной *пробанд* должен всегда отмечаться стрелкой, идущей к элементу снизу-вверх, слева направо. Дети одной родительской пары (братья и сестры независимо от пола и порядка рождений) называются сибсами. Если сибсы имеют только одного общего родителя, они называются полусибсами. Различают единоутробных (общая мать) и единокровных (общий отец) сибсов. Ядерной семьей называют родительскую пару и их

детей (полных сибсов). Семей в узком смысле называют родительскую пару и всех их детей, но иногда и более широкий круг родственников, хотя в последнем случае лучше использовать термин «род».

В зависимости от цели исследования родословная может быть полной или ограниченной; она может отражать либо клинические признаки (наличие /отсутствие заболевания, отдельных симптомов или признаков), либо генетический статус членов родословной. В каждом конкретном случае нужно стремиться к наиболее полному составлению родословной по восходящему, нисходящему и боковым направлениям. Чем больше поколений вовлекается в родословную, тем больше полезной информации она может содержать.

В случаи неоднозначности или противоречивости генеалогической информации возникает необходимость уточнения сведений из «независимых» источников. Часто пациенты плохо информированы о болезнях родственников, нередко они скрывают семейные случаи из-за ложного стыда или, наоборот, «открывают» их у брачного партнера или его родственников, стараясь переложить «вину» за возникновение болезни у ребенка.

Обычно родословная составляется по одному или по ограниченному числу признаков. Как правило, внимание врача или исследователя сосредоточено на одном конкретном заболевании или признаке. Однако часто существенное значение приобретают дополнительные признаки (симптомы), сопутствующие основному. В подобных случаях из большого количества разнообразных признаков нужно остановиться на наиболее значимых и важных, поскольку на практике выявить и проследить передачу большего числа признаков затруднительно. Ошибки идентификации признаков (в том числе врожденных морфогенетических вариантов развития) могут негативно повлиять на объективность выводов и заключений, сделанных на основе родословной.

Необходимо собирать сведения, касающиеся не только конкретного заболевания или патологического признака в семье, но и информацию обо всех случаях заболеваний, встречающихся среди членов семьи. Важно получить информацию о спонтанных абортах, мертворождениях и ранней детской смертности. Они могут иметь прямое отношение к существу вопроса и сыграть

важную роль при оценке прогноза. Всегда нужно стремиться к получению данных, как по отцовской, так и материнской линии вне зависимости от предполагаемого типа наследования заболевания или анализируемого признака.

Чем больше число родственников и поколений вовлекается в родословную, тем она обширнее. Очень важно провести личный осмотр и дополнительное обследование родственников больного, где это необходимо.

Во многих случаях даже подробного опроса родственников (или о родственниках) бывает недостаточно для точного определения их статуса и необходимо провести более углубленное обследование: клиническое, инструментальное, параклиническое или лабораторно-генетическое. Это, безусловно, потребует дополнительных материальных и временных затрат. В связи с этим план такого обследования членов родословной нужно тщательно продумать с генетической точки зрения, исходя из принципа разумной достаточности – «меньше нельзя, а больше не нужно».

2. Графическое изображение и составление легенды родословной

Для анализа и наглядного представления собранной генеалогической информации используют графическое изображение родословной. Графически правильно выполненное изображение родословного древа позволяет однозначно идентифицировать родственные браки и с высокой вероятностью определить тип наследования заболевания в конкретной родословной – информация, необходимая для проведения эффективного медико-генетического консультирования. Хорошей иллюстрацией выше сказанного является родословная одной из королевских семей Европы, среди членов которой на протяжении шести столетий отмечались случаи специфического строения лица и нижней челюсти (сильно выпеченная нижняя губа и выдвинутый кпереди подбородок), известного впоследствии как признак «губа Габсбургов». Изображение некоторых персон данного рода приведены на следующем рисунке (рис. 1).



Рис. 1. Варианты признака «Габсбургская губа» у представителей одного рода

Данные исторических хроник, а также данные анализа родословной свидетельствует о высокой частоте родственных браков, заключаемых преимущественно с другими королевскими домами Европы. Подобные политически мотивированные решения приносили немалые экономические военные и политические выгоды. Вместе с тем из-за большого числа родственных браков отмечалась высокая частота случаев ранней детской смертности, рождение детей с пороками развития и различными патологическими состояниями. По-видимому, в результате предшествующих повторных родственных браков в родословной Карла II, который был рожден от брака дяди и племянницы (рис. 2), у него развился максимально выраженный дефект: деформированная челюсть затрудняла пережевывание твердой пищи, а его язык был настолько большим, что его речь едва можно было понять. Помимо этого, он был бесплодным и страдал эпилепсией.

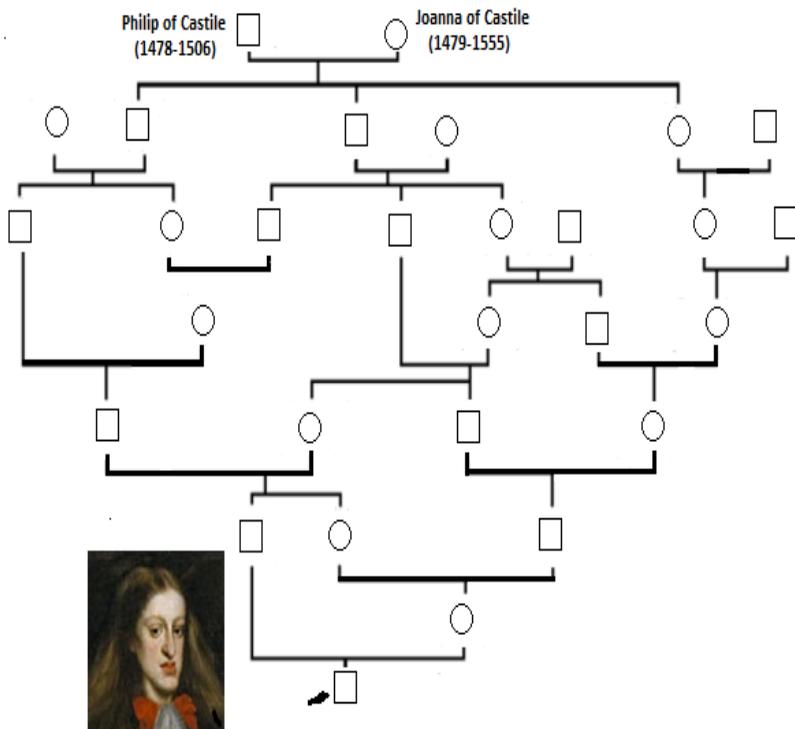


Рис. 2. Часть родословной короля Испании Карла II

Весьма вероятно, что именно близкородственные браки, широко практиковавшиеся в испанской ветви Дома Габсбургов, привели к вырождению и исчезновению испанских Габсбургов.

При графическом представлении родословного древа используют общепринятые приемы и символику (рис. 3). Однако в зависимости от задач, целей и особенностей родословных составитель вправе использовать оригинальные (собственные) обозначения с обязательным их объяснением под рисунком или в разделе «Условные обозначения».

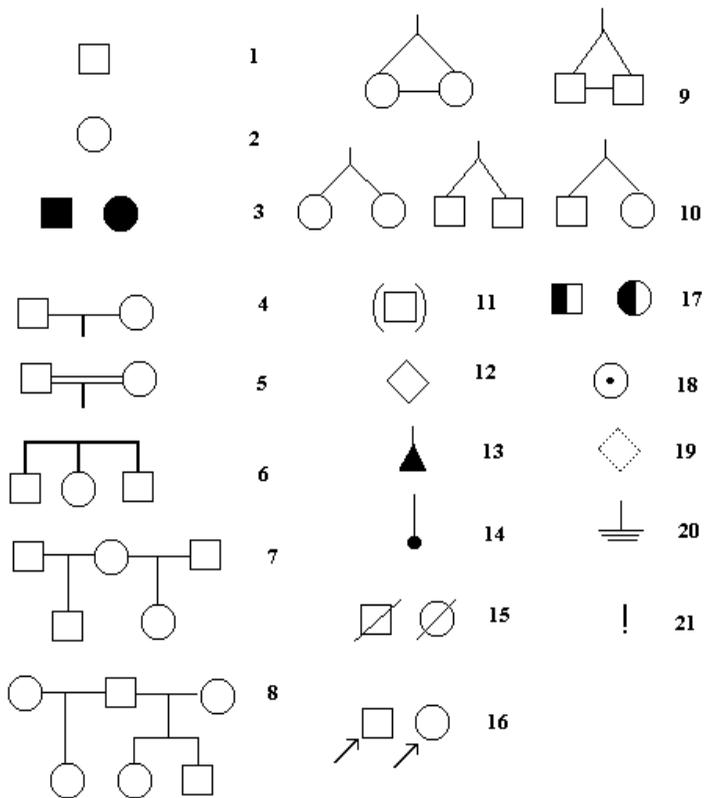


Рис. 3. Стандартные символы, используемые при составлении родословных:

- | | |
|---------------------------|---|
| 1. Лицо мужского пола | 12. Пол неизвестен |
| 2. Лицо женского пола | 13. Выкидыш |
| 3. Больные | 14. Медицинский аборт |
| 4. Брак | 15. Умершие |
| 5. Кровнородственный брак | 16. Пробанд |
| 6. Сибсы | 17. Гетерозиготные индивиды |
| 7. Единокровные сибсы | 18. Гетерозиготная носительница рецессивного гена в X-хромосоме |
| 8. Единоутробные сибсы | 19. Беременность |
| 9.Monozygotные близнецы | 20. Бесплодный брак |
| 10. Dizygotные близнецы | 21. Лично обследован |
| 11. Усыновление | |

При графическом изображении родословного дерева каждое поколение обозначается римской цифрой, обычно они ставятся слева от родословной. Последнее поколение предков, по которому доступна информация, обозначается римской цифрой I как первое поколение родословной.

Арабскими цифрами нумеруются все представители одного поколения (весь ряд) последовательно, слева направо. Таким образом, каждый член родословной имеет свои координаты, отраженные бинарной символикой. Все индивиды одного поколения должны располагаться строго в один ряд. Братья и сестры располагаются в родословной в порядке рождения – от старшего к младшему. «Подвешивание» символов между рядами поколений является грубой ошибкой,

Для пояснения правил обозначения и составления родословных на рис. 4 и 5 приведены два примера.

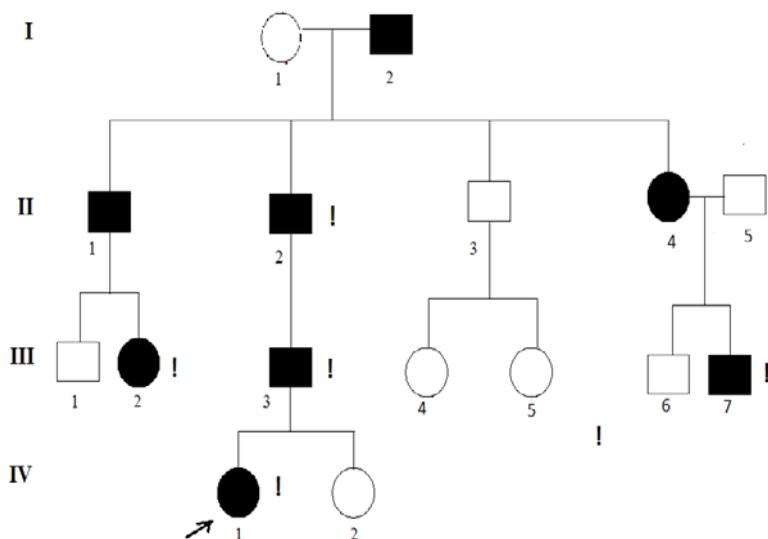


Рис. 4. Пример составления родословной ребенка с шестипалостью

В некоторых случаях для отображения в родословной различных заболеваний используют различающиеся виды штриховки элементов. Например, в родословной, представленной на рис. 5, мать пробанда (Ш-5) и ее старшая сестра (Ш-4), а так

же дедушка по материнской линии (II-3), больны нейрофиброматозом первого типа, а бабушка пробанда по линии матери (II-2) и ее отец (I-2) страдают сахарным диабетом второго типа.

Брачные партнёры женщин III-4 и III-5 не представлены в графическом отображении родословной в силу различных обстоятельств.

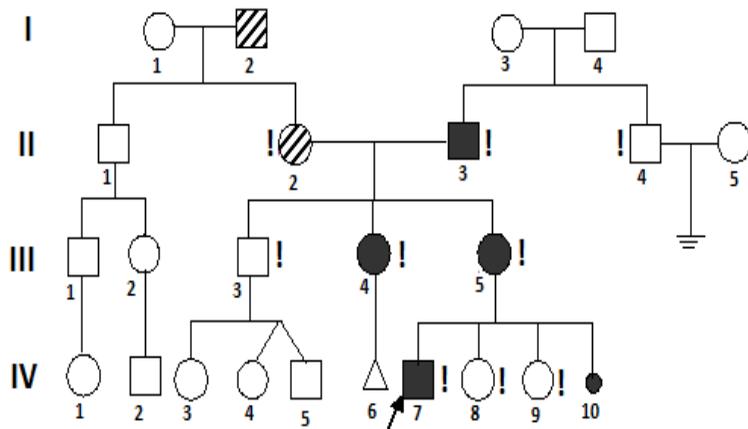


Рис. 5. Пример составления родословной по двум заболеваниям.

Если родословная обширна, то поколения можно располагать не горизонтальными рядами, а концентрическими кругами (см. А.Ю. Асанов и др. «Основы генетики», 2012).

Обязательной частью первого этапа является раздел «**Легенда родословной**», в которой приводится информация обо всех членах родословной, существенная для понимания или объяснения содержания родословной. Легенда родословной обычно включает:

- описание жалоб, состояния здоровья (данные физического обследования) пробанда;
- описание состояния здоровья или заболеваний любого члена родословной, информация о котором важна для понимания характера заболевания;
- описание оригинальных методик, условий проведения тестов (как правило, параклинических), другой содержательной информации;

- возраст начала и характер течения заболевания у пораженных; исходы заболевания;
- причину смерти и возраст на момент смерти члена родословной;
- описание методов диагностики и идентификации заболеваний;
- перечень источников медицинских и других сведений.

Весьма полезным могут оказаться сведения о возникающих осложнениях в ходе течения; ответы организма больного на терапию и т.д.

При применении генеалогического метода, в родословной важно отмечать лично обследованных на наличие признака (к этому также можно приравнять получение сведений из объективного источника, например, истории болезни) и необследованных, сведения о которых получены из ответов пробанда или родственников, а также из анкет.

Нужно стремиться к получению наиболее полного и объективного первичного материала, который является основой статистического и генетического анализа и, соответственно, залогом правильности и точности полученных в результате выводов.

3. Генетический анализ родословной

Второй этап клинико-генеалогического метода является генетический анализ полученных данных и их клиническая интерпретация.

Цель генеалогического анализа является установление генетических закономерностей в семье или в популяции.

Первая задача при анализе родословной – *установление наследственного характера признака*. Если в родословной встречается один и тот же признак (или болезнь) несколько раз, можно думать о его наследственной природе. Однако нужно, прежде всего, исключить возможность фенкопии (заболевание протекает сходно с наследственным заболеванием, в то время как причиной его развития является фактор среды). Например, если патогенный фактор действовал на женщину во время всех ее беременностей, например, прием антиконвульсантов при эпилепсии, то у нее может родиться несколько детей с одинаковыми врожденными аномалиями. С другой стороны,

действие одних и тех же внешних факторов (профессиональных, бытовых и т.д.) на нескольких членов родословной, способно также вызывать у них сходные заболевания. Таким образом, если исключается действие сходных внешних факторов, а для представителей разных поколений оно исключается с большей вероятностью, то можно думать о наследственном характере заболевания. В случаях, когда в родословной обнаружена наследственная болезнь, а анализ клинико-генеалогических данных показывает возможность передачи ее пробанду, то это позволяет врачу даже при стертой клинической симптоматики у пробанда (что часто является причиной подробного генеалогического обследования) поставить диагноз данной наследственной болезни.

Определение типа наследования в конкретной родословной всегда является серьезной генетической задачей, хотя на первый взгляд она может показаться довольно легкой. Для решения сложных генетических задач по анализу родословных врач должен иметь специальную подготовку. Именно поэтому, когда необходим углубленный анализ клинико-генеалогической информации, врач общей практики направляет семью в медико-генетическую консультацию к врачу-генетику. Вместе с тем врачу общей практики надо знать основные критерии разных типов наследования, каждый из которых имеет свои характерные особенности. Установление типа наследования заболевания часто является решающим в постановке правильного диагноза, что определяет выбор наиболее оправданной и эффективной терапии и медико-генетических рекомендаций.

Критерии наследования моногенных заболеваний и признаков

Критерии наследования моногенных заболеваний относятся только к заболеваниям, причиной которых являются мутации одного **уникального гена**. В зависимости от хромосомной локализации и других характеристик генного контроля развития заболевания (признака) различают следующие типы наследования:

аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования (когда мутантный ген расположен в одной из 22 пар аутосомных (неполовых) хромосом;

X-сцепленный доминантный и рецессивный тип наследования (когда мутантный ген расположен в одной из X-хромосом);

Y- сцепленный или голандрический тип наследования (когда ген расположен в Y- хромосоме);

Митохондриальный или цитоплазматический тип наследования (когда мутантный ген находится в геноме митохондрии).

Критерии наследования болезней (признаков), обусловленных мутацией редкого гена

Болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Если заболевание обусловлено редким аутосомно-доминантным геном, то абсолютное большинство больных в популяции рождаются в браках между пораженным и здоровым супругами. Этот тип наследования характеризуется тем, что для развития болезни достаточно унаследовать *единственный* мутантный аллель от одного из родителей. В этом случае больной родитель является гетерозиготой по аутосомно-доминантному гену (Aa), а другой гомозиготен по нормальному аллелю (aa). В таком типе брака возможны следующие варианты фенотипов и генотипов у потомства (рис. 6).

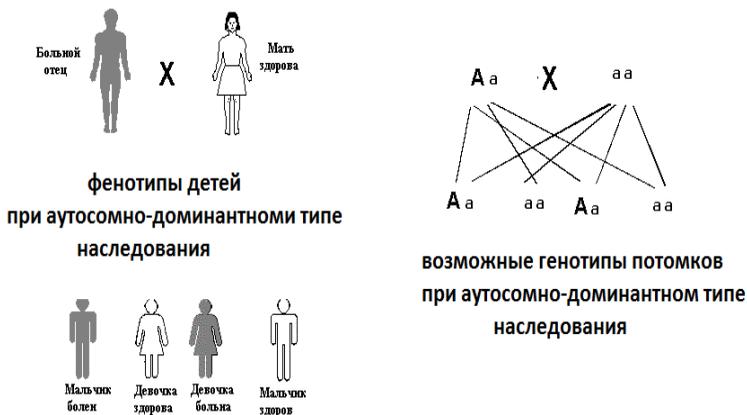


Рис.6. Расщепление потомства по фенотипу и генотипу при аутосомно-доминантном типе наследования

Каждый ребенок вне зависимости от его пола имеет 50%-ную вероятность получить от больного родителя или аллель «А» (и, следовательно, быть пораженным), или нормальный аллель «а» и быть здоровым. Таким образом, отношение числа здоровых детей в потомстве к числу пораженных равно 1:1 и не зависит от пола ребенка.

Многие болезни, относящиеся к данному типу наследования, не оказывают серьёзного влияния ни на жизнеспособность, ни на фертильность т.е. не влияют на способность больного иметь потомство. Родословные подобных типа, особенно часто описывавшиеся в прошлом, когда в браках было много детей, дали возможность установить наиболее характерные признаки наследования аутосомно-доминантных форм наследственной патологии:

1. Болезнь встречается без пропусков в каждом поколении родословной (так называемый «вертикальный» тип передачи).

2. Оба пола поражаются одинаково часто и в одинаковой мере, т.е. нет различий в частоте и тяжести заболеваний между лицами мужского и женского пола.

3. Больной индивид независимо от пола имеет вероятность 50% передать заболевание каждому своему ребенку.

4. От здоровых детей больных родителей рождаются здоровые дети.

5. Чем тяжелее болезнь отражается на репродукции, тем выше пропорция спорадических случаев заболевания как результат **вновь возникшей мутации** при гаметогенезе одного из родителей (мутация *de novo*).

6. Как правило, у гомозиготных больных (рожденных в браке двух больных родителей) болезнь протекает тяжелее, чем у гетерозиготных больных и часто приводит к гибели плода или ранней смерти новорожденного.

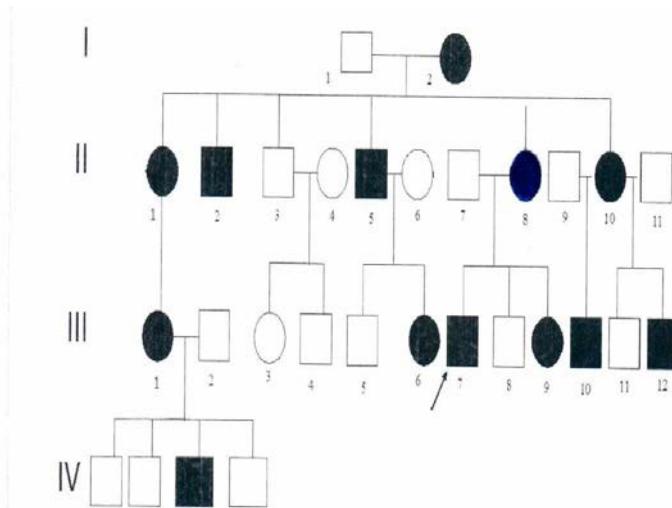


Рис.7. Характерные признаки аутосомно-доминантного типа наследования

Доминантно наследуемые состояния характеризуются широким полиморфизмом клинических проявлений, который может проявляться в вариации сроков начала заболевания различием симптомов не только в разных семьях, но и даже среди пораженных членов одной семьи. Например, при нейрофиброматозе тип 1 у одних больных в семье могут быть множественные нейрофибромы, а у других — лишь единичные кожные проявления в виде пигментных пятен цвета «кофе с молоком». Наглядным примером высокой вариабельности сроков манифестации болезни служит хорей Гентингтона, возраст начала которой обычно варьирует от 30 до 50 лет, но первые симптомы заболевания могут обнаруживаться в любом возрасте.

В ряде случаев родословные, в которых отражено наследование аутосомно-доминантных болезней не будут в полной мере соответствовать выше изложенным критериям. Это может наблюдаться (особенно часто в небольших семьях с малым числом детей) при аутосомно-доминантных заболеваниях с неполной пенетрантностью, заболеваниях, возникших в результате новой мутации в гаметях одного из родителей больного. Если больной ребенок является единственным пораженным в родословной, то данный случай заболевания

рассматривается как **«спорадический»** т.е. случайный. В спорадических случаях предположить тип наследования конкретного заболевания, исходя только из данных родословной, невозможно. Оно может быть и аутосомно-доминантно и аутосомно-рецессивно наследуемым, доминантно или рецессивно X-сцепленным или даже обусловленным воздействием повреждающего фактора среды (например, воздействие тератогена на плод во время его внутриутробного развития). Однако от больного родителя заболевание будет передаваться потомству в соответствие тому типу, к которому оно относится.

Понятие *пенетрантности* относится к заболеванию в целом и отражает частоту соответствия фенотипа определенному генотипу или долю гетерозиготных носителей аутосомно-доминантной мутации, имеющих клинические признаки заболевания. Пенетрантность также можно определить, *как частоту проявления признака (болезни) у заведомых носителей данного гена*. Пенетрантность может быть *полной* (или 100%-ной), если у всех обладателей мутантного гена отмечаются его клинические (фенотипические) проявления. Если действие гена проявляется не у всех его носителей, говорят о *неполной* пенетрантности. В этом случае обладатель «патологического» гена может быть клинически здоровым. При *неполной* пенетрантности в родословной с аутосомно-доминантным типом наследования патологии (рис. 8) отмечается «пропуск» поколения, т.е. наблюдается такая ситуация, когда клинически (фенотипически) здоровые индивиды (II-3), имеющие пораженного предка (I-2), имеют и пораженных потомков (III-3, III-5 и III-9).

Вместе с тем следует отметить, что детальное исследование фенотипа позволяет выявить симптомы наследственного заболевания, являющихся проявлениями конкретного аномального гена, но не имеющих важного клинического значения. Например, ямочки (фистулы) на слизистой нижней губы у ребенка из семьи в которой имеется больной с синдромом Ван-дер Вуда, свидетельствует о наличии в генотипе у него причинной мутации данного аутосомно-доминантного заболевания даже при отсутствии основного симптома – расщелины губы и неба.

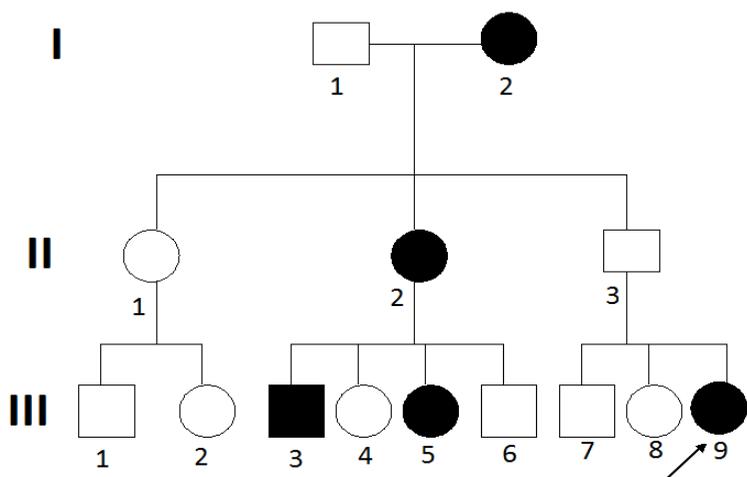


Рис. 8. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования заболевания с неполной пенетрантностью

Другая клиническая особенность аутосомно-доминантных заболеваний связанных с явлением неполной пенетрантности можно продемонстрировать на примере клинко-генетического анализа синдрома «голубых склер».

Синдром «голубые склеры» является одним из относительно редких заболеваний в группе конституциональных пороков соединительной ткани. Встречается примерно в 1 случае на 40–60 тысяч новорожденных. Наиболее тяжелые клинические проявления обусловлены ломкостью костей, которая отмечается с раннего возраста приблизительно у 70% пациентов и прогрессирующее снижение слуха (результат развития отосклероза), развивающееся на втором десятилетии жизни примерно у половины пациентов. Вместе с тем при данном заболевании (наследовании причинной мутации) практически постоянным признаком (в данном случае симптомом заболевания), является двусторонняя голубая окраска склер, не имеющая какого-либо патологического значения.

Голубые склеры при данном заболевании обусловлены тем, что через истонченную и особенно прозрачную склеру просвечивается пигмент сосудистой оболочки. Голубые склеры определяются сразу после рождения и сохраняются на протяжении всей жизни. У здоровых новорожденных часто

отмечается данный признак, однако к 5–6-му месяцу жизни он исчезает.

В целом исходя из современных представлений о функционировании генов, можно утверждать, что если в генотипе человека присутствует мутантный ген, то можно обнаружить и его фенотипические эффекты. Все это говорит об условности понятия пенетрантности. Тем не менее, при анализе семейной ситуации учет явления пенетрантности может быть весьма полезным для заключения о наследственном характере патологии в семье.

Совершенствование лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет во многих случаях обнаруживать у клинически здоровых обладателей гена (в том числе и аномального) его проявления на субклиническом (молекулярном или биохимическом) уровне.

На сегодняшний день описано свыше 3 000 аутосомно-доминантных заболеваний и признаков человека. Примерами наиболее часто встречающихся в клинической практике моногенных заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования являются семейная гиперхолестеринемия, синдром Марфана, нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена), синдром Элерса-Данло, миотоническая дистрофия, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, хорея Гентингтона и многие другие.

Болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Заболевания с данным типом наследования проявляются только у гомозиготных индивидов, которые получили по одному рецессивному аллелю от каждого из родителей. Наибольшее число детей с аутосомно-рецессивным заболеванием рождаются в браках, в которых оба родителя фенотипически здоровы, но гетерозиготны по мутантному гену. Возможные варианты фенотипов и генотипов у потомства в подобном типе брака приведены на рис. 9.

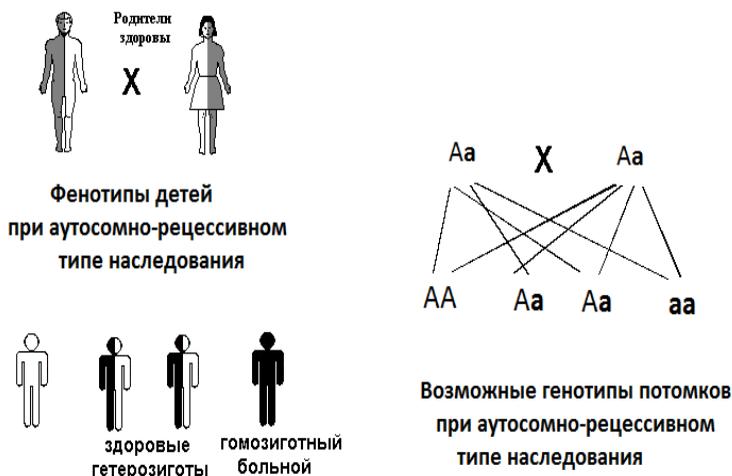


Рис. 9. Расщепление потомства по фенотипу и генотипу при аутосомно-рецессивном типе наследования

Расщепление потомства в подобных браках по фенотипу соответствует менделевскому соотношению: три здоровых к одному больному ребенку; соответственно расщепление по генотипу равно: 1 здоровый гомозиготный индивид (AA):2 здоровых гетерозиготных носителей (Aa) и 1 больной ребенок (aa). Риск появления больного ребенка в таком браке составляет 25%.

Для редких аутосомно-рецессивных заболеваний характерны следующие критерии наследования:

1. Родители больного ребенка, как правило, здоровы, но являются гетерозиготными носителями патологического аллеля.
2. Оба пола поражаются одинаково часто и в одинаковой мере.
3. Повторный риск рождения больного ребенка в таком браке составляет 25%.
4. Поражённые индивиды чаще встречаются в пределах одного sibства или одного поколения («горизонтальное» распределение больных).
5. Если больны оба супруга, то все дети будут больными.
6. В браке больного со здоровым рождаются нормальные дети (если здоровый не гетерозиготен).
7. В браке больного со здоровым носителем мутантного

аллеля рождаются 50% больных детей, что имитирует доминантный тип наследования (псевдоминирование).

8. Наблюдается увеличение частоты больных детей ауtosомно-рецессивной патологией в группах родителей, связанных родством.

Малодетность современных семей затрудняет установление рецессивного типа наследования болезни. Однако заключения брака между родственниками значительно повышает вероятность встречи двух гетерозиготных носителей. Именно в этой связи рождение больного ребенка в кровнородственном браке рассматривают как указание на возможность ауtosомно-рецессивного заболевания.

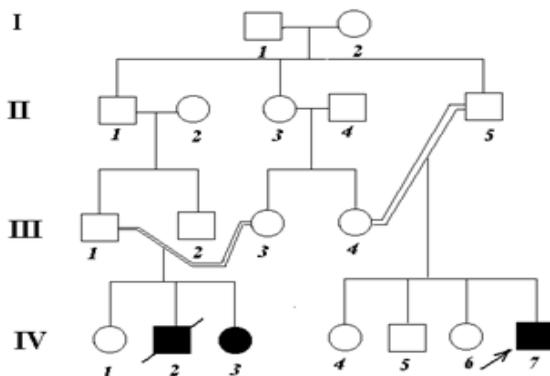


Рис. 10. Кровнородственные браки при ауtosомно-рецессивном типе наследования

Помимо этого, выявление специфического биохимического дефекта у обоих родителей, если при заболевании известен первичный биохимический дефект также свидетельствует об ауtosомно-рецессивном характере наследования патологии.

Нетрудно понять, что в некоторых случаях простые расчеты соотношения числа больных детей к здоровым в одной родословной не дадут правильного представления о типе наследования. Это может быть вызвано ограниченным размером современных семей (сибств), в которых в силу случайности могут наблюдаться любые соотношения. Ярким примером может служить ситуация, когда в семье первый и единственный ребенок страдает наследственным заболеванием.

Другая проблема оценки соотношения больных и здоровых в группах семей при рецессивном заболевании связана с тем, что в поле зрения врача не попадают семьи-носители, в которых родились только здоровые дети. Теоретически можно представить полное выявление супружеских пар, гетерозиготных по патологическому гену, в том числе имеющих только здоровых детей. Практически же регистрация всегда начинается от больного потомка. В таком случае не выявленные семьи составляют, например, при одном ребенке и доминантном типе наследования $1/2$, а при рецессивном – $3/4$. Долю не выявленных гетерозиготных семей можно определить для любого количества детей при различных типах наследования. Следовательно, в расчеты соотношения больных и здоровых детей нужно вводить поправки на долю не выявленных семей.

Браки, когда оба родителя являются гомозиготами, очень редки. Естественно, что все дети в этих семьях будут гомозиготами, а потому больными.

В тех семьях, в которых оба родителя больны (например, сенсоневральной глухотой или страдают альбинизмом) могут рождаться здоровые дети. Подобное кажущееся несоответствие критериям наследования аутосомно-рецессивного заболевания объясняется мутациями в разных неаллельных генах, а такие дети являются двойными гетерозиготами, или *компаунд-гетерозиготами*.

На сегодняшний день известно более 1 600 аутосомно-рецессивных заболеваний. По аутосомно-рецессивному типу наследуется абсолютное большинство наследственных заболеваний обмена веществ. Наиболее частыми и значимыми в клиническом отношении болезнями с аутосомно-рецессивным типом наследования являются: муковисцидоз, фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, галактоземия, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова), многие формы нарушения слуха или зрения, мукополисахаридозы, гликогенозы и многие другие.

Наследование, сцепленное с X хромосомой

Гены, локализованные в половых хромосомах называются сцепленными с полом. Однако в клинической генетике практическое значение преимущественно имеют X-сцепленные

заболевания Наследование X-сцепленного заболевания (признака) зависит от распределения X хромосомы, несущей аномальный ген. Учитывая то, что у женщин имеется две X хромосомы, а у мужчин одна, женщина, унаследовав патологический аллель с одной из X-хромосом будет гетерозиготой, а мужчина, унаследовав патологический аллель будет *гемизиготным* (полузиготным) и проявит его фенотипические эффекты. Этим определяются основные различия в частоте и тяжести поражения различных полов при X-сцепленном наследовании, как доминантном, так и рецессивном.

Болезни с X-сцепленным рецессивным типом наследования

X-сцепленное рецессивное заболевание (или признак) всегда проявляется у мужчин, имеющих соответствующий ген, а у женщин – только в случаях гомозиготного состояния (что наблюдается крайне редко).

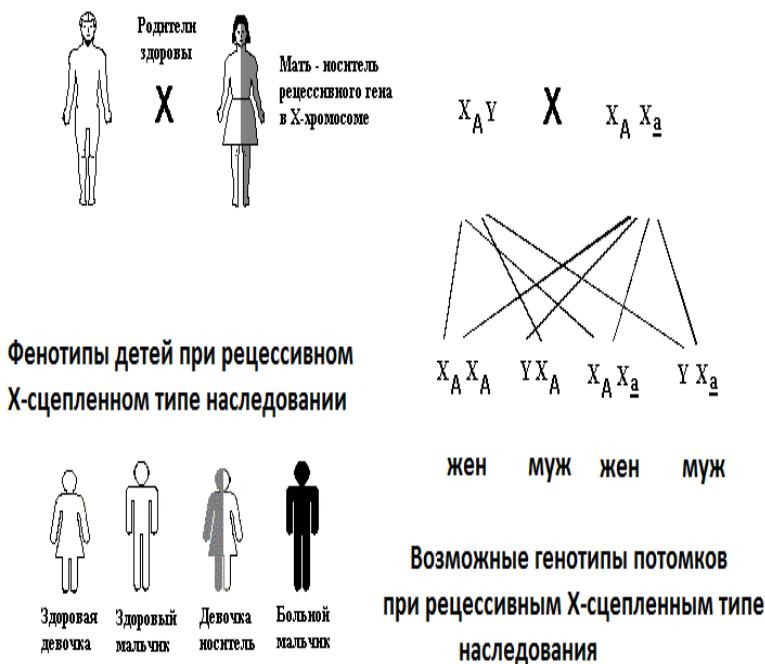


Рис. 11. Расщепление потомства по фенотипу и генотипу при рецессивном X-сцепленном типе наследования

Характерный вид родословной, в которой прослеживается наследование рецессивного Х-сцепленного заболевания представлено на рис. 12.

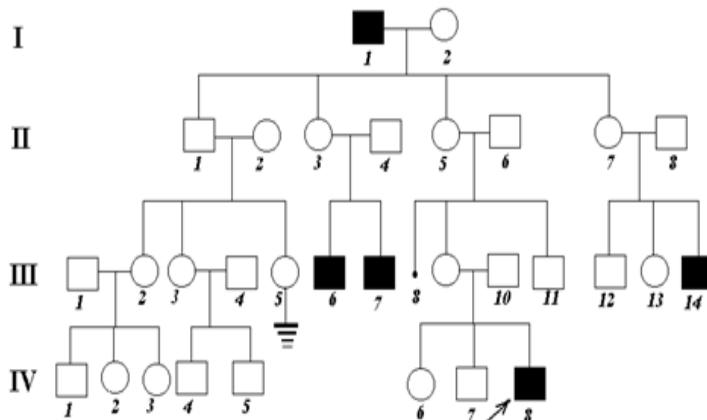


Рис. 12. Родословная с рецессивным Х-сцепленным типом наследования заболевания (гемофилия А)

Родословные с Х-сцепленным рецессивным типом наследования характеризуют следующие основными чертами (рис.12):

1. Заболевание встречается в основном у лиц мужского пола.
2. Все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носителями.
3. В потомстве женщин-носителей 50% дочерей будут гетерозиготными носителями, 50% дочерей – нормальными гомозиготами, 50% сыновей – больны (гемизиготами), 50% сыновей – здоровыми гомозиготами.
4. Заболевание никогда не передается от отца к сыну.
5. У женщин-носителей иногда выявляются субклинические признаки патологии.
6. В браке женщины-носительницы с больным мужчиной 50% дочерей будут больны, 50% дочерей будут гетерозиготными носителями; 50% сыновей также будут больны, а 50% сыновей – здоровы (при заболеваниях, не снижающих репродуктивную способность больных мужчин).

Выраженные клинические симптомы Х-сцепленных рецессивных заболеваний у гетерозиготных женщин могут

иногда наблюдаться в случае сочетания у них моногенного дефекта с хромосомной патологией, в частности с синдромом Шерешевского-Тернера, когда у женщины отсутствует одна из двух X хромосом, а также при случайной инактивации X-хромосомы, несущей нормальный аллель в большинстве клеток организма.

В зависимости от репродуктивного статуса больных мужчин при заболеваниях с X-сцепленным типом наследования соотношение спорадических и унаследованных случаев будет различным. При заболеваниях, нарушающих репродукцию (как, например, мышечная дистрофия Дюшенна) доля унаследованных случаев составляет примерно $2/3$, в то время как при заболеваниях, не нарушающих репродуктивную функцию больных мужчин (как например, гемофилия А) доля унаследованных случаев будет выше.

К X-сцепленным рецессивным болезням относятся гемофилия А и В, мышечная дистрофия Дюшенна-Беккера, синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа), эктодермальная гипоплазия и другие.

Болезни с X-сцепленным доминантным типом наследования

Основные характеристики родословных при этом типе наследования, следующие (рис. 9).

1. Поражаются и мужчины, и женщины, но женщины примерно в два раза чаще, чем мужчины.
2. Больной мужчина передает мутантный аллель всем своим дочерям и не передает сыновьям, поскольку последние получают от отца Y хромосому.
3. Больные женщины передают мутантный аллель 50% своих детей независимо от пола.
4. Женщины в случае болезни страдают менее тяжело (они гетерозиготы), чем мужчины (они гемизиготы). Болезнь более вариабельна по клиническим проявлениям у гетерозиготных женщин.

Характерный вид родословной, в которой прослеживается наследование доминантного X-сцепленного заболевания представлен на рис.13.

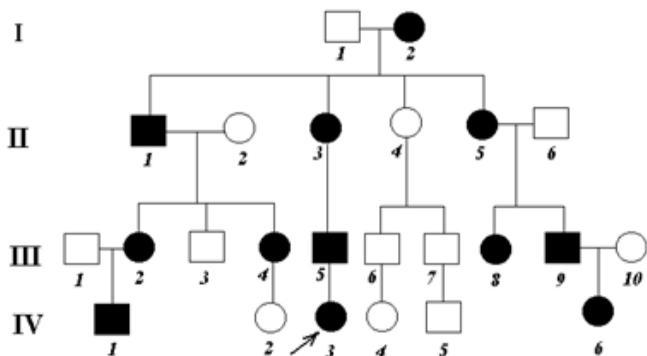


Рис.13. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования заболевания

Крайней степенью выраженности неравномерного поражения полов при этом типе наследования является существование заболеваний, которыми болеют только индивиды женского пола, в то время как индивиды мужского пола, унаследовавшие патологический аллель, гибнут внутриутробно. Подобные редкие заболевания относят к X-сцепленным доминантным заболеваниям с летальным эффектом у плодов мужского пола (например, синдром недержания пигмента Блоха-Сульцбергера, фокальная кожная гипоплазия, танатоформная ахондроплазия).

По X-сцепленному доминантному типу наследуется витамин D резистентный рахит (наследственная гипофосфатемия), ротолице-пальцевой синдром и другие.

Y-сцепленный, или голандрический тип наследования

Длительное время полагали, что Y-хромосома содержит только гетерохроматиновые участки (без генов). Новейшие исследования позволили обнаружить и локализовать в Y-хромосоме более 100 генов, в том числе детерминирующие развитие семенников, контролирующие интенсивность роста тела, конечностей и зубов, ген, отвечающий за сперматогенез (фактор азооспермии), ген, определяющий оволосение ушной раковины и средних фаланг пальцев. На примере последнего признака можно видеть характерные черты Y-сцепленного типа передачи (рис. 14).

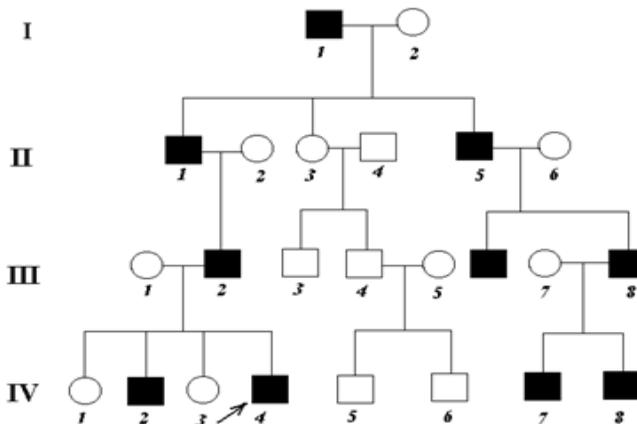


Рис. 14. Родословная с Y-сцепленным (голандрическим) типом наследования признака (оволосение средних фаланг пальцев)

Признак передается от отца всем сыновьям и только сыновьям. Патологические мутации, обуславливающие нарушение формирования семенников или сперматогенеза, не наследуются в связи со стерильностью их носителей.

Неменделевское наследование

По современным оценкам более чем половина всех случаев моногенной патологии наследуются в соответствии с законами Менделя, реализация которых в медицинской практике находит отражение в критериях наследования признаков. В практическом медико-генетическом консультировании нередко встречаются ситуации, когда случай моногенной патологии нельзя объяснить в рамках классических менделевских форм наследования. Феномены неменделевской наследственности основаны на явлениях эпигенетической изменчивости, которая в отличие от мутационной изменчивости, представляет собой наследуемые обратимые изменения генотипа, не сопровождающиеся изменениями генетического материала. Три основных феномена неменделевской наследственности имеют особое значение в медико-генетическом консультировании: митохондриальная наследственность, болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов и феномен геномного импринтинга.

Митохондриальная или цитоплазматическая наследственность

Митохондриальный геном представлен в виде кольцевой молекулы ДНК, содержащей 16 569 тыс. пар оснований. Митохондриальная ДНК секвенирована в 1981 году и на ней определены все имеющиеся гены: 13 генов, кодирующих белки, 2-рибосомные РНК и 22 гена, ответственных за синтез тРНК. В настоящее время описано около 30 различных заболеваний, при которых обнаружены мутации митохондриальной ДНК. Гены митохондрий кодируют различные ферменты дыхательной цепи в клетках. Таким образом, они принимают участие в энергетических процессах, где выполняют довольно универсальные функции и экспрессируются во многих тканях, особенно в нервной и мышечной системах, чем и обуславливается многообразие клинических проявлений митохондриальных наследственных болезней: миопатия, судороги, офтальмоплегия, нарушение сердечного ритма, а также поражение печени и почек.

Митохондрии наследуются ребенком от матери с цитоплазмой ооцитов. В каждой яйцеклетке содержится около 25 000 митохондрий, тогда как в зрелых спермиях присутствуют только 4 митохондрии в области жгутика, которые не проникают в яйцеклетку при оплодотворении. Исходя из этого, митохондриальный тип наследования формально характеризуется двумя основными признаками:

1. Заболевание передается только от матери всем детям независимо от пола ребенка.
2. Больные отцы не передают заболевание ни сыновьям, ни дочерям. Все дети будут здоровыми, и передача заболевания прекращается.

Однако анализ родословных семей с митохондриальной патологией показывает, что распределение больных и здоровых индивидов не в полной мере соответствует выше изложенным критериям. Причины этого несоответствия кроются в некоторых особенностях структурно-функциональной организации самого митохондриального генома.

Во-первых, мт-ДНК не имеет защитных гистонов и эффективной ДНК, репарационной системы, в мт-генах отсутствуют интроны – все это определяет в 10 раз более высокую скорость ее мутирования.

Во-вторых, в мт-геноме отсутствует комбинативная изменчивость, т.к. мт-ДНК принадлежит только одному из родителей и, следовательно, рекомбинационные события, характерные для ядерной ДНК в мейозе, отсутствуют, а нуклеотидные последовательности меняются из поколения в поколение только за счет мутаций.

Наибольшее влияние на отклонение от критериев митохондриального наследования и клиническую вариабельность проявлений митохондриальных заболеваний оказывает третья особенность мт-генома – явление «гетероплазмии-гомоплазмии». Внутри одной клетки могут существовать одновременно нормальные и мутантные мт-ДНК. Это явление носит название гетероплазмии мт-ДНК. Присутствие в клетке только нормальных или только мутантных мт-ДНК называется гомоплазмией. При делении гетероплазматических клеток мт-ДНК случайным образом распределяется между дочерними клетками. В результате многих клеточных делений соотношение мутантных и нормальных мт-ДНК может меняться либо в сторону только мутантной, либо только нормальной. Этот процесс, известный как репликативная сегрегация, может происходить при репликации как соматических клеток, так при пролиферации ооцитов, приводя к изменению пропорций мутантной мт-ДНК в тканях женщины или среди ее детей. Однако, тот факт, что в большинстве случаев уровень гетероплазмии в ооцитах не отражает уровня гетероплазмии у потомков, а также предположение о преобладании случайного дрейфа генов в механизме ее передачи, определяет достаточно благоприятный прогноз для потомков «гетероплазматической» матери.

Явление «гетероплазмии-гомоплазмии» мт-ДНК оказывает существенное влияние на проявляемость, разнообразие и тяжесть симптоматики мт-болезней и их динамику. Для митохондриальных болезней характерна пороговая экспрессия фенотипа. По мере возрастания доли мутантной ДНК митохондриальная АТФ-образующая способность уменьшается и, в итоге, производство энергии становится недостаточным для поддержания клеточной и тканевой функции (биоэнергетический порог) и развиваются симптомы заболевания. Сложности интерпретации результатов анализа родословных будут заключаться в том, что отнюдь не все дети пораженной матери

будут больны в принципе и на момент обследования семьи. Потомки могут быть здоровы, иметь риск заболеть в течение жизни и могут быть больны в разной степени тяжести. Известны случаи спонтанного улучшения состояния больных, вплоть до полного выздоровления. Характер и тяжесть клинических симптомов на прямую зависят от процентного соотношения мутантной и нормальной мт-ДНК в клетках организма.

Генные мутации в митохондриальной ДНК обнаружены при атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, синдроме MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, лактат ацидоз, судороги), наружной офтальмоплегии Кернса-Сейра, дилатационной кардиопатии и других заболеваниях.

Болезни, связанные с экспансией тринуклеотидных повторов

В основе развития этого класса наследственных болезней лежит единый механизм – динамическая мутация, представляющая собой увеличение (экспансию) числа копий тринуклеотидных повторов в последовательных поколениях родословной, приводящая к возникновению заболевания при превышении порогового числа этих повторов. Пороговое число отличается для разных локусов.

Данный класс болезней характеризуют следующие общие черты:

1. Наличие прямой корреляции между числом тринуклеотидных повторов и тяжестью клинической картины, и обратной корреляции между числом повторов и возрастом манифестации заболевания.

2. Явление генетической антиципации – возрастание тяжести течения заболевания в последующих поколениях, что связано с увеличением числа повторов у потомков.

Первым заболеванием, при исследовании которого в 1991 году был открыт этот новый класс мутаций – экспансии тринуклеотидных повторов, был синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой (FRAX-синдром), или синдром Мартина-Белл. Заболевание широко распространено в популяции (1:2000-1:5000 всех живорожденных) и является самой частой формой умственной отсталости после болезни Дауна.

На примере генетики данного заболевания можно видеть

значительное отклонение от менделевских закономерностей наследования болезни, ген которого локализован в X-хромосоме, и которое долгое время ошибочно относили к X-сцепленному рецессивному типу передачи. В 1 экзоне гена FMR-1 (*fragile mental retardation*), длиной 80 т.п.н. и состоящего из 17 экзонов, была обнаружена экспансия нестабильных тринуклеотидных повторов CGG. В норме у здоровых лиц число этих повторов составляет 6–50. Возрастание числа повторов от 50 до 200 считается премутацией и фенотипически не проявляется (мужчины-трансммиттеры). Увеличение (экспансия) CGG повторов свыше 200 (до 1 000 и более) происходит в мейозе у женщин-дочерей мужчин-трансммиттеров, что обуславливает переход гена в мутантное состояние и приводит к рождению больных детей как мужского, так и женского пола.

Таким образом, наличие пораженных женщин, которые являются внучками мужчин-трансммиттеров или сестрами пораженных мужчин нетипичное для X-сцепленного рецессивного типа наследования. Здоровые женщины, гетерозиготные носительницы мутации, являются дочерьми мужчин-трансммиттеров. Однако локализация гена в X хромосоме все же определяет различия в поражении полов: мальчики болеют тяжелее и в 2–3 раза чаще, чем девочки.

Сейчас выделена уже целая группа заболеваний, причиной которых является экспансия тринуклеотидных повторов, как например, миотоническая дистрофия, атаксия Фридрейха и другие.

Феномен геномного импринтинга

Под *геномным импринтингом* понимают эпигенетический механизм регуляции экспрессии гомологичных генов в процессе развития организма в зависимости от родительского происхождения гена, хромосомы или генома.

Обычно у организмов имеется биаллельная экспрессия генов, и лишь в импринтированных участках генома экспрессируется только один материнский или отцовский аллель. Основой геномного импринтинга являются специфические структурно-молекулярные изменения отдельных участков хромосом, а именно избирательное метилирование цитозиновых остатков ДНК, выключающее транскрипцию генов.

Сейчас в геноме человека известно не менее 30 генов,

подверженных импринтингу. Однако, предполагается, что их может быть от 100 до 200. Моногенные заболевания, вызванные мутациями в импринтированных локусах, могут отличаться от менделевских закономерностей по характеру наследования (например, при мутации центра импринтинга при синдромах Прадера-Вилли и синдроме Ангельмана), но особенно они отличаются по своим клиническим проявлениям, зависящим от пола родителя, передавшего мутацию. Так, пациенты с болезнью Гиршпрунга как правило наследуют мутацию от матери, проявления доминантной мутации при нейрофиброматозе тип 2 и миотонической дистрофии более тяжелые при унаследовании заболевания от матери, а при хорее Гентингтона наоборот заболевание возникает раньше и протекает тяжелее при передаче мутантного гена от отца.

Особенности родословных при заболеваниях с наследственной предрасположенностью (мультифакториальные болезни)

В структуре патологии человека наряду с наследственными заболеваниями, строго детерминированными генетическими факторами (моногенные и хромосомные болезни) и заболеваниями, вызванными только внешнесредовыми факторами (травмы, ожоги) основную долю (более 90%) составляют заболевания, развивающиеся при взаимодействии генетических и средовых факторов. Эта многочисленная группа широко распространенных в популяции заболеваний называется болезнями с наследственной предрасположенностью или *мультифакториальными*.

Болезни с наследственной предрасположенностью возникают у лиц с определенным генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов внешней среды. Наследственная предрасположенность к заболеванию может иметь моногенную или полигенную природу.

Генетической основой *моногенных* форм наследственной предрасположенности являются мутации единичных генов, которые, как правило, наследуются по аутосомно-рецессивному (например, недостаточность лактазы) или X-сцепленному рецессивному типу (например, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы). Однако строго соответствующего закона Менделя распределения пораженных потомков в поколениях наблюдаться не будет. Это обусловлено тем, что для

проявления данного патологического признака носитель мутации должен обязательно вступить в контакт со специфическим провоцирующим внешним фактором. В отсутствии подобного контакта мутантный ген остается «молчащим» и не проявляется в виде патологического признака.

Этиологической основой *полигенных* заболеваний с наследственной предрасположенностью является взаимодействие аллелей нескольких генов с комплексом внешне средовых факторов. Соотношение влияния генетических и средовых факторов различно не только для данной болезни, но и для каждого конкретного больного.

Для родословных семей, отягощенных болезнями с полигенной наследственной предрасположенностью характерны следующие черты:

- распределение больных и здоровых индивидов в родословной не подчиняется законам Менделя;

- семейное накопление, т.е. в отдельных семьях они будут встречаться чаще, чем в целом в популяции и в родословной будет более одного пораженного;

- риск для здоровых родственников зависит от тяжести течения заболевания у пробанда и его пола – чем тяжелее заболевание у пробанда, тем выше риск заболевания для его родственников; риск для родственников так же выше, если пробанд принадлежит к реже подверженному к данному заболеванию полу;

- чем больше число пораженных родственников, тем больше риск заболеть для непораженных родственников;

- для родственников риск определяется степенью родства с пробандом – чем выше степень родства, тем выше риск.

Значение клинико-генеалогического метода в клинической практике

Использование клинико-генеалогического метода является обязательной и неотъемлемой частью медико-генетического консультирования. На основе этого метода осуществляется не только диагностика и дифференциальная диагностика наследственной и врожденной патологии, но также определяется прогноз здоровья, прогноз потомства больных лиц и их родственников, определяется тактика профилактики наследственной и врожденной патологии в данной семье

(включая пренатальную диагностику), отбираются индивиды для диспансерного наблюдения.

Область применения генеалогического метода в клинической практике не ограничивается только наследственной патологией. При наличии в семье заболевания с наследственной предрасположенностью его применение позволяет определять прогноз для еще здоровых родственников, с последующим определением среди них наиболее подверженных и проведением эффективных мер профилактики этих заболеваний еще на доклинической стадии, что является одной из важнейших задач современной медицины.

Самоподготовка к занятию

Изучить теоретические основы менделевских закономерностей наследования; усвоить требования к графическому изображению родословных.

Для этого необходимо:

1. Проработать соответствующие страницы рекомендуемых учебников и кафедральных методических рекомендаций.
2. Изобразить перечень стандартных символов родословной с пояснениями.
3. Изобразить собственную родословную и подготовить осмысленные вопросы по собственной родословной к преподавателю.

Ответы на тестовые вопросы исходного уровня знаний

1. 2
2. 2
3. 2
4. 2
5. 2
6. 2, 3, 4, 5
7. 2
8. 1, 4
9. 3
10. 3

ТЕСТЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИТОГОВОГО УРОВНЯ ЗНАНИЙ

1. Укажите наиболее верное определение клинико-генеалогического метода:

- а) составление родословной с последующим обследованием пробанда
- б) составление родословных
- в) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников одного поколения
- г) прослеживание передачи наследственных признаков среди родственников больного в ряду поколений

2. Укажите положения, характеризующие аутосомно-доминантный тип наследования:

- а) родители больного ребенка фенотипически здоровы, но аналогичное заболевание встречается у сибсов пробанда
- б) сын никогда не наследует заболевание от отца
- в) одинаково часто заболевание встречается у мужчин и женщин
- г) заболевание передается от родителей к детям в каждом поколении

3. Пробанд – это:

- а) больной, обратившийся к врачу
- б) здоровый человек, обратившийся в медико-генетическую консультацию
- в) человек, впервые попавший под наблюдение врача-генетика
- г) индивидуум, с которого начинается сбор родословной

4. Укажите признаки, характеризующие Х-сцепленный доминантный тип наследования:

- а) заболевание, одинаково часто встречающееся у женщин и мужчин
- б) сыновья больного отца будут здоровы, а дочери больны
- в) заболевание может прослеживаться в каждом поколении
- г) если больна мать, то независимо от пола вероятность рождения больного ребенка равна 50%

5. Сибсы – это:

- а) все родственники пробанда
- б) дети одной родительской пары

- в) все братья и сестры независимо от степени родства
- г) родственники пробанда, лично обследованные врачом-генетиком

6. Укажите признаки, характерные для аутосомно-рецессивного типа наследования:

- а) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин
- б) у больных родителей могут быть здоровые дети
- в) женщины болеют чаще мужчин
- г) родители больного здоровы
- д) родители являются кровными родственниками

7. Укажите признаки, характерные для Х-сцепленного рецессивного типа наследования:

- а) заболевание наблюдается преимущественно у мужчин
- б) все фенотипически нормальные дочери больных мужчин являются носительницами
- в) больные мужчины передают патологический аллель 50% сыновей
- г) сыновья женщины-носительницы будут больны с вероятностью 50%

8. Укажите признаки, характерные для митохондриального типа наследования:

- а) болезнь передается только от матери
- б) заболевание одинаково часто встречается у мужчин и женщин
- в) больные женщины передают заболевание 50% детей
- г) у больных отцов все дети здоровы

9. Информация о происхождении супругов и их родителей из одного или близко расположенных населенных пунктов имеет значение для диагностики болезней:

- а) Х-сцепленных рецессивных
- б) аутосомно-рецессивных
- в) аутосомно-доминантных с неполной пенетрантностью
- г) цитоплазматически наследуемых

10. Ситуацию, когда в браке двух слабо слышащих партнеров, каждый из которых рожден в родственном браке, рождаются дети с нормальным слухом и слабослышащие можно объяснить:

- а) различными причинами возникновения патологии в данной семье
- б) различными отцами детей
- в) разными аллелями, вызвавшие заболевания у супружеской пары

ОБУЧАЮЩИЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ И ПРИМЕРЫ РЕШЕНИЙ

Задача № 1

В медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства обратилась женщина (пробанд – консультирующаяся), 25 лет, здорова. Родной старший брат пробанда болен нейрофиброматозом тип 1, его жена здорова. Мать пробанда здорова, отец болен нейрофиброматозом тип 1. Тетя пробанда по отцовской линии здорова. Бабушка и дедушка пробанда по материнской линии – здоровы. Дедушка консультирующейся по материнской линии отца здоров, бабушка страдает нейрофиброматозом тип 1. Заболевание имеет 100% (полную) пенетрантность.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача нейрофиброматоза тип 1 в данной семье?
2. Оцените риск рождения детей с нейрофиброматозом тип 1 у консультируемой в браке со здоровым индивидом?
3. Определите риск унаследовать заболевание для потомства пораженного брата пробанда?

Ответы на вопросы задачи № 1

1. В данной родословной передача нейрофиброматоза тип 1 прослеживается в каждом поколении, «вертикально», поражаются как лица мужского, так и женского пола, что соответствует аутосомно-доминантному типу наследования.

2. Поскольку заболевание имеет полную пенетрантность и у консультирующейся нет симптомов заболевания, можно констатировать, что она не унаследовала мутацию и соответственно заболевание от своего пораженного отца. Таким образом, риск для ее потомства в браке со здоровым индивидом будет общепопуляционным, т.е. связанным с частотой

возникновения спонтанных мутаций в данном локусе и не будет зависеть от семейной отягощенности.

3. Для потомства, пораженного нейрофиброматозом тип 1 брата пробанда в браке со здоровой женщиной риск унаследовать данное заболевание составляет 50%, исходя из аутосомно-доминантного типа его передачи и полной пенетрантности.

Задача № 2

В МГК по поводу прогноза потомства обратилась супружеская пара, имеющая здоровую дочь. Сами супруги, как и их родители - здоровы. Родной дядя жены по материнской линии умер от псевдогипетрофической мышечной дистрофии Дюшенна. Этим заболеванием также страдает сын родной тети жены по материнской линии.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача псевдогипетрофической мышечной дистрофии Дюшенна в данной семье?
2. Есть ли риск для потомства супружеской пары и от чего он зависит?
3. Какой риск для потомства у родной тети жены, уже имеющей пораженного сына?

Ответы на вопросы задачи № 2

1. Передача заболевания в данной родословной имеет следующие особенности: поражаются только лица мужского пола, которые рождаются от фенотипически здоровых родителей. Следовательно, псевдогипетрофическая мышечной дистрофии Дюшенна наследуется по рецессивному типу, сцепленному с X хромосомой.

2. Супружеская пара будет иметь 50% вероятность рождения больного сына, если *жена будет* носительницей специфической мутации в X хромосоме. Эту мутацию она *могла бы* получить от своей матери, поскольку ее родная сестра является облигатной носительницей аномального гена. Рассмотрение алгоритма подсчёта суммарной вероятности выходит за рамки настоящего курса обучения медицинской генетики.

3. Риск для потомства родной тети жены: 50% дочерей будут носительницами мутации, а 50% сыновей будут больны мышечной дистрофией Дюшенна.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ПРОРАБОТКИ

Задача № 1

Пробанд – девушка с синдромом Ваарденбурга (телекант, «седая» прядь волос на лбу, снижение слуха) имеет здоровых брата и сестру. Родители пробанда здоровы. Бабушка и дедушка пробанда по материнской линии здоровы. Отец пробанда имеет здоровую сестру, сестру больную синдромом Марфана и здорового брата. Здоровая тетя пробанда имеет здоровых сына и дочь. Тетя пробанда с синдромом Ваарденбурга имеет сына больного синдромом Ваарденбурга и здоровую дочь. Дядя пробанда по отцовской линии имеет здорового сына. Бабушка пробанда по отцовской линии страдает синдромом Ваарденбурга. Дедушка здоров.

Изобразите графически родословную и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача заболевания в данной семье?
2. Какова вероятность рождения больного ребенка у пробанда в браке со здоровым мужчиной?
3. Какой риск рождения ребенка с данным заболеванием у родных брата и сестры пробанда в браке со здоровыми индивидами?

Задача № 2

В медико-генетическую консультацию обратилась здоровая молодая женщина по поводу прогноза потомства. Мать и отец пробанда – здоровы. Родной брат пробанда болен мышечной дистрофией Дюшенна. Родной дядя пробанда по материнской линии умер от этого же заболевания. Бабушка и дедушка по материнской линии – здоровы. У бабушки были: здоровая сестра, здоровый брат и брат, умерший от миопатии Дюшенна. У сестры были здоровые сын и дочь, у здорового брата – две здоровые дочери. Родители бабушки по материнской линии были здоровы.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача заболевания в данной семье?
2. Какой прогноз потомства у пробанда?

Задача № 3

Здоровые родители, имеющие двух сыновей, младший из которых (пробанд) болен муковисцидозом, обратились в медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства. Бабушка и дедушка пробанда по отцовской линии – здоровы. Мать пробанда имеет здоровых брата и сестру. Их родители здоровы. Бабушка пробанда по материнской линии имеет здоровую родную сестру, сын и дочь которой так же здоровы. Но у дочери – сын здоров, а дочь больна муковисцидозом.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. По какому типу наследуется муковисцидоз?
2. Какова вероятность рождения больного ребенка у пары, обратившейся за консультацией?
3. Какова вероятность для брата пробанда быть носителем мутации в гене муковисцидоза?

Задача № 4

Ребенок 3-х лет (пробанд) направлен педиатром на медико-генетическую консультацию с диагностической и прогностической целью. Окончательный диагноз – рото-лице-пальцевой синдром тип I, который является генетически гетерогенным состоянием и имеет два типа. Тип I наследуется по сцепленному с X-хромосомой доминантному типу, с летальным эффектом у плодов мужского пола. Тип II данного синдрома передается согласно аутосомно-рецессивному типу наследования.

Ответьте на вопросы:

1. Каков пол пробанда?
2. Какой прогноз потомства у родителей пробанда, если они оба здоровы?
3. Какой прогноз потомства у пробанда?

Задача № 5

За консультацией по поводу прогноза потомства обратились здоровые родители, являющиеся двоюродными сибсами и имеющие двоих детей. Сын здоров, а дочь больна фенилкетонурией. В родословной имеется еще один больной фенилкетонурией – племянник мужа.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача заболевания в данной семье?
2. Какой риск рождения еще одного ребенка больного фенилкетонурией у данной супружеской пары?

Задача № 6

За консультацией по поводу прогноза потомства обратилась женщина, страдающая нейрофиброматозом тип 1 (пробанд) и имеющая двух дочерей с тем же заболеванием. Ее супруг и его родители здоровы.

У пробанда есть сестра и брат с нейрофиброматозом тип 1, а также здоровая сестра. У здоровой сестры – здоровая дочь. У пораженных сестры и брата – по одному здоровому сыну. Мать пробанда здорова. А отец болен нейрофиброматозом тип 1.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача нейрофиброматоза тип 1 в данной семье?
2. Какой риск передать заболевание следующему ребенку у пробанда?
3. Какой риск для потомства ее пораженных дочерей?
4. Какой риск рождения ребенка с нейрофиброматозом тип 1 у племянников пробанда в браке со здоровыми супругами?

Задача № 7

В медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства обратилась супружеская пара, имеющая сына с несовершенным остеогенезом (пробанд). Отец также страдает этим заболеванием. Мать здорова. Отец состоит во втором браке и имеет здорового сына от первого брака. Мать также состоит во втором браке и от первого брака имеет здоровую дочь. Бабушки и дедушки пробанда по материнской и отцовской линии здоровы.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача несовершенного остеогенеза в данной семье?

2. Какой повторный риск у супругов иметь ребенка с несовершенным остеогенезом?
3. Какой прогноз для потомства брата пробанда, если несовершенный остеогенез - заболевание с полной пенетрантностью?

Задача № 8

В медико-генетическую консультацию по поводу прогноза потомства обратилась женщина. Пробанд и ее монозиготная сестра-близнец здоровы. Однако сестра-близнец имеет сына, страдающего гемофилией А.

Родители здоровы. Бабушка и дедушка по отцовской линии здоровы. Один дядя по материнской линии здоров и имеет здорового сына. Второй дядя по линии матери болен гемофилией А и имеет здоровую дочь. Бабушка и дедушка по материнской линии здоровы.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача гемофилии А в данной семье?
2. Какой риск для потомства у пробанда в браке со здоровым мужчиной и от чего он зависит? Рассмотрите возможные варианты.

Задача № 9

В медико-генетическую консультацию обратилась семейная пара. Муж и жена больны синдромом Марфана. В акушерско-генекологическом анамнезе у жены четыре беременности, две из которых закончились спонтанными абортами и две рождением детей – дочери, больной синдромом Марфана и здорового сына (пробанд). Отец ставит под сомнение свое отцовство по отношению к сыну, т. к. тот здоров. Дядя и бабушка пробанда по отцовской линии больны синдромом Марфана. Дедушка здоров. По линии матери дядя, тетя, бабушка и дедушка пробанда здоровы.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. Какому типу наследования соответствует передача синдрома Марфана в данной семье?

2. Формирование каких типов гамет и зигот возможны в данном браке?
3. Есть ли генетические показания для проведения экспертизы установления отцовства?
4. Какой риск для тети пробанда по материнской линии иметь ребенка с синдромом Марфана в браке со здоровым супругом?

Задача № 10

В медико-генетическую консультацию обратилась молодая женщина (пробанд) с подозрением на наличие атрофии зрительного нерва Лебера – заболевание с митохондриальным типом наследования. Ее мать и родной брат также имеют признаки данного заболевания. Старший сын пробанда имеет некоторые признаки поражения зрительного нерва, а младшая дочь здорова. Отец пробанда и ее супруг здоровы. Брат пробанда имеет двух здоровых дочерей.

Изобразите родословную данной семьи и ответьте на вопросы:

1. С каким типом наследования можно дифференцировать митохондриальный тип?
2. Чем можно объяснить отсутствие проявления заболевания у дочери пробанда и может ли измениться ситуация в дальнейшем?
3. Какой риск рождения ребенка с данным заболеванием у сына пробанда в браке со здоровой женщиной?

ОБУЧАЮЩИЕ ПРИМЕРЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ ПРИЗНАКА ПО ДАННЫМ РОДОСЛОВНОЙ

Установочное задание:

1. Определите *тип наследования* заболевания (признака) в представленных родословных.
2. Перечислите какие *критерии*, выбранного Вами типа наследования, реализуются в конкретной родословной.

Задание рекомендуется выполнить письменно!

После выполнения задания можно сверить Ваши ответы с эталоном.

Родословная №1

I



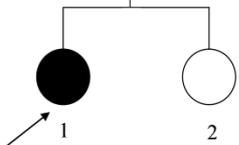
II



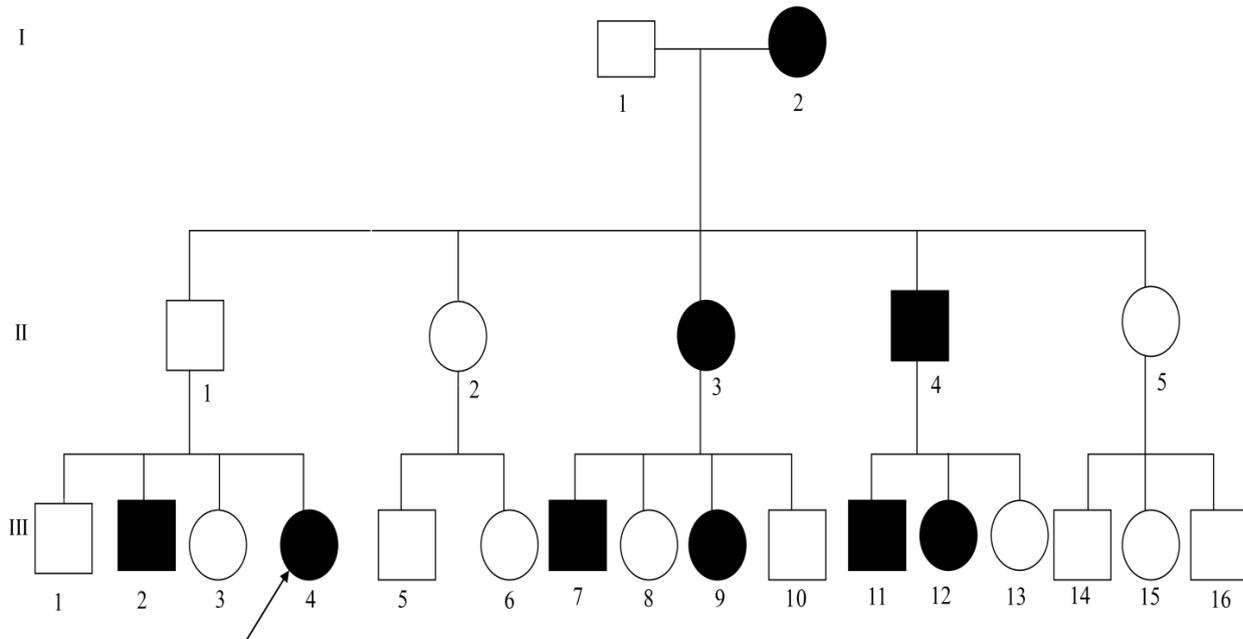
III



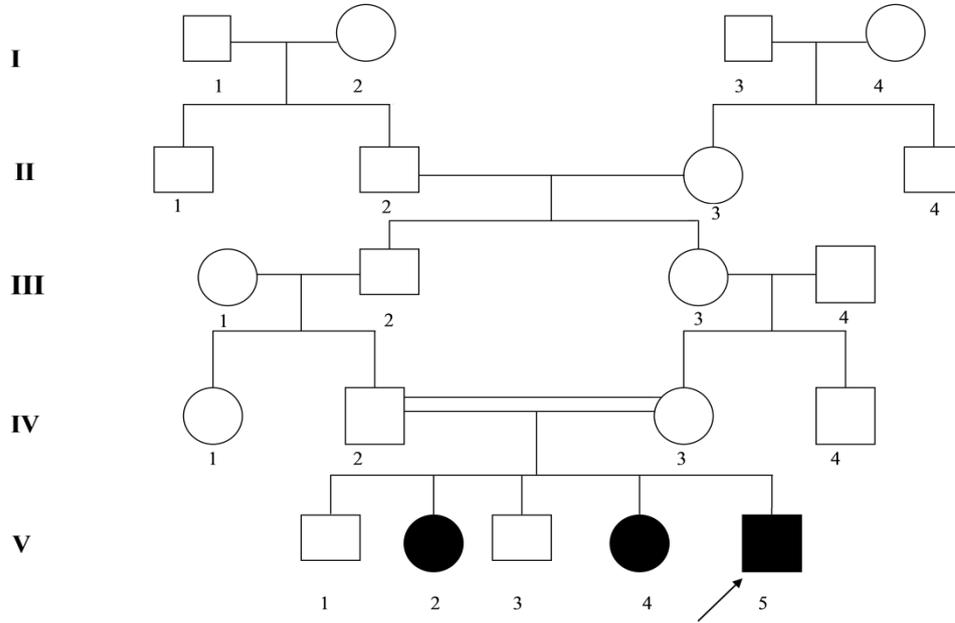
IV



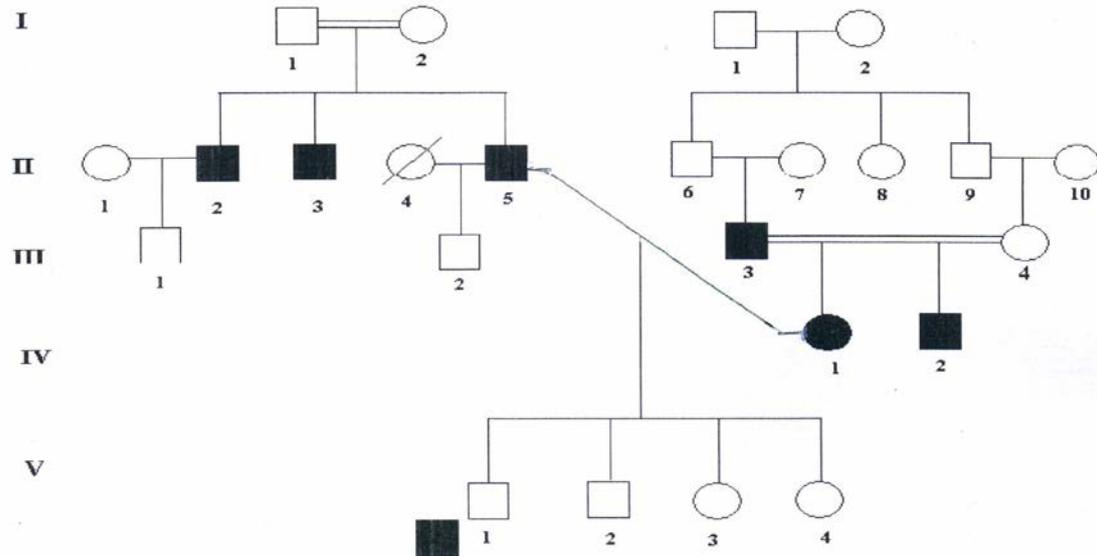
Родословная № 2



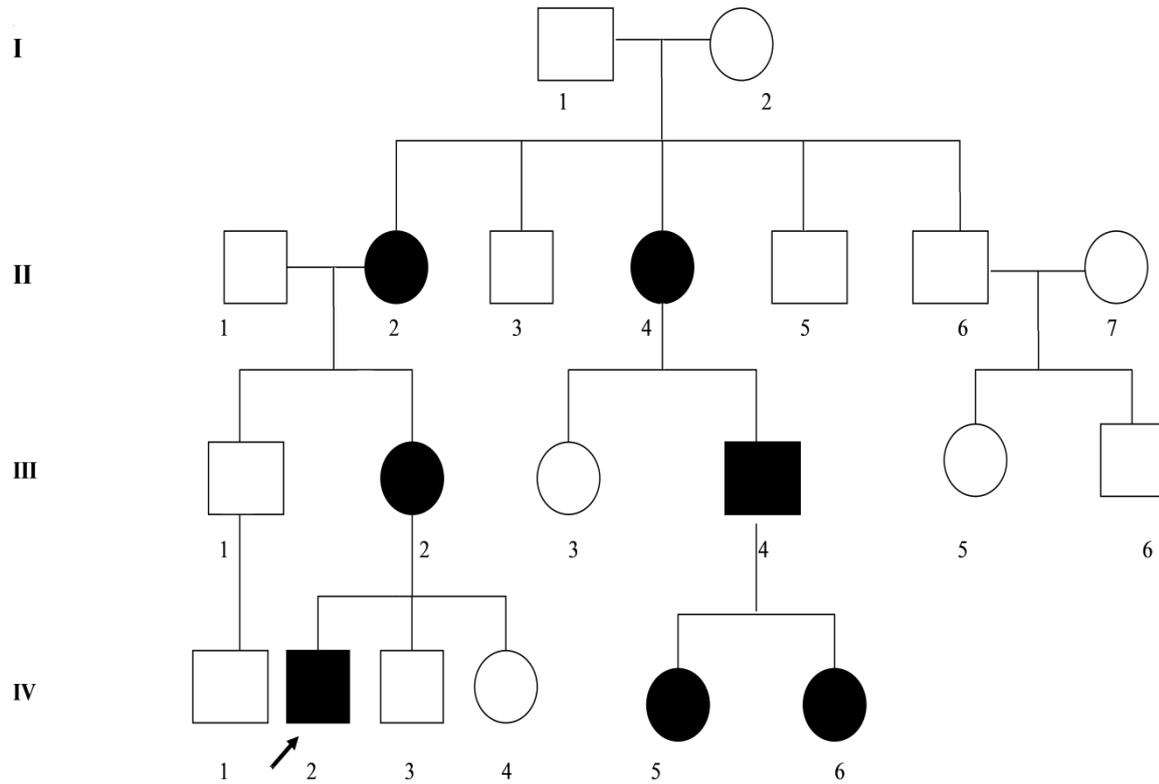
РОДОСЛОВНАЯ № 3



РОДОСЛОВНАЯ № 4

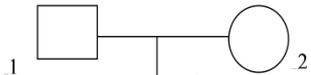


Родословная №5

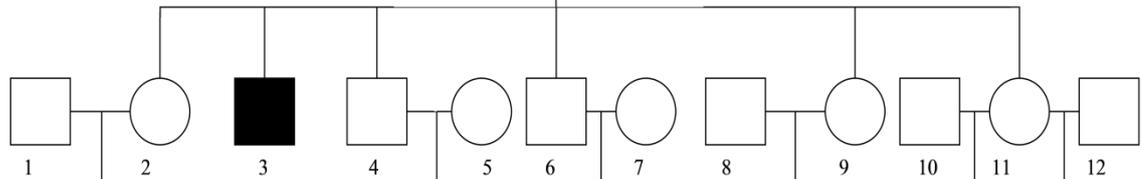


Родословная №6

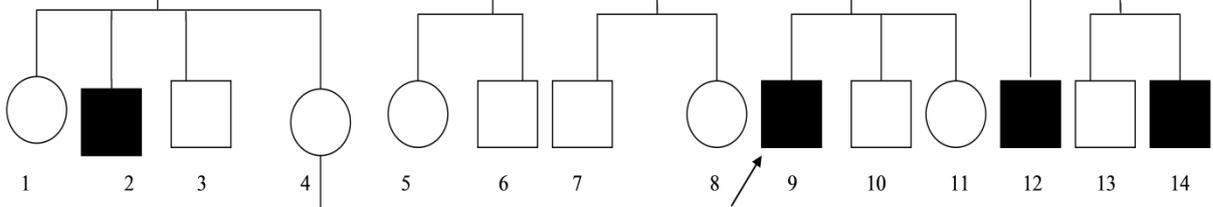
I



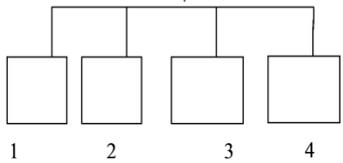
II



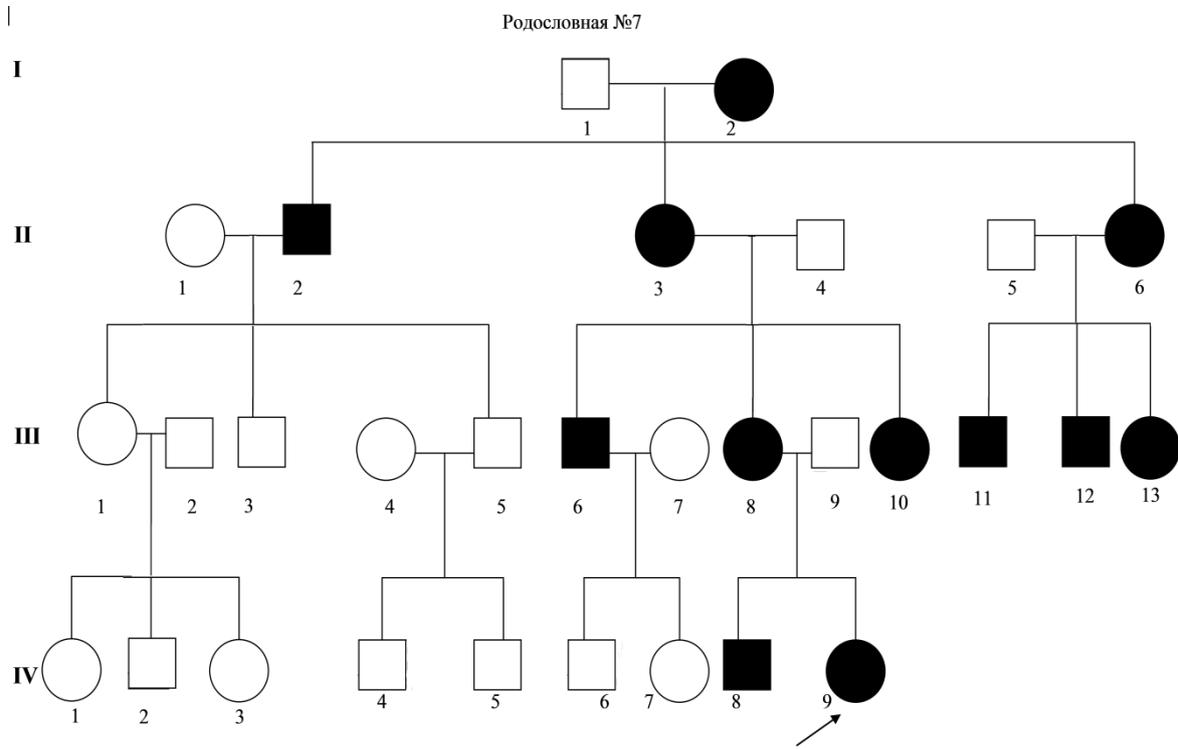
III



IV



Родословная №7



Родословная № 8

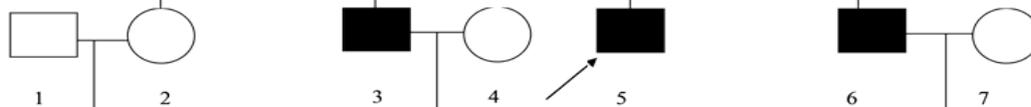
I



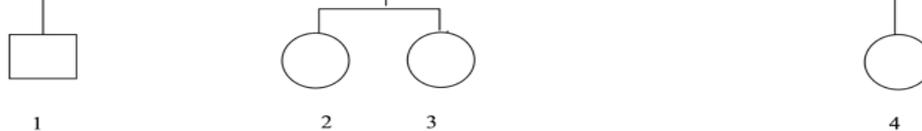
II



III



IV



Ответы на задачи по установлению типа наследования заболевания

На обучающие примеры по установлению типа наследования заболевания или признака по данным родословной (представленные родословные характерны для редких моногенных заболеваний).

Родословная № 1

В приведенной родословной реализуются несколько критериев аутосомно-доминантного типа наследования:

- пробанд, как правило, имеет больного родителя;
- больные наблюдаются в каждом поколении;
- пораженный (больной) родитель передает заболевания прямым потомкам не зависимо от пола (так называемый «вертикальный тип передачи»);
- заболевание наследуется как от больных отцов, так и от больных матерей;
- заболевание передается от больных отцов, как дочерям, так и сыновьям, что исключает доминантный Х-сцепленный тип наследования;
- потомки больного родителя не унаследовавшие заболевания оставляют здоровое потомство.

Родословная № 2

В родословной № 2 реализуются критерии аутосомно-доминантного типа наследования с неполной пенетрантностью гена, вызывающего заболевания. Часть родословной, представленной больной женщиной (I-2), ее больной дочерью (II-3) и больного сына (II-4) характерна для АД-типа наследования с полной пенетрантностью (см. ответ на родословную № 1). В тоже время появление больных детей (III -2 и III - 4) у фенотипически здорового сына больной женщины (I-2) требует объяснения. Если брачный партнер II-1 и ее родственники свободны от данного наследственного заболевания, то рождение больных детей в этом браке можно объяснить тем, что II-1 унаследовал от больной матери мутантный ген, который клинически не проявился, т.е. не пропенетрировал.

Родословная № 3

Данная родословная является классическим примером аутосомно-рецессивного типа наследования.

- клинически заболевание проявляется только у гомозиготных индивидов;
- родители больного, как правило, клинически здоровы, поскольку являются гетерозиготными носителями;
- оба пола поражаются одинаково часто и одинаковой мере;
- отмечается «горизонтальный» тип накопления больных в родословной;
- часто больной ребенок появляется в браке между кровными родственниками.

Родословная № 4

Родословная, иллюстрирующая генетическую гетерогенность аутосомно-рецессивной патологии. Оба родителя, консультирующегося (V-1), рожденные в кровно родственных браках, страдают глухотой и имеют глухих сибсов. Трое сибсов консультирующегося (V-2, 3, 4) имеют нормальный слух, т.к. они являются двойными гетерозиготами по разным генам глухоты.

Родословная № 5

Представлена родословная с X-сцепленным доминантно наследующимся заболеванием. Основными критериями доминантного X-сцепленного наследования являются:

- «вертикальный» характер наследования заболевания;
- больной мужчина передает патологический аллель всем дочерям и только дочерям, поскольку его сыновья наследуют от отца Y-хромосому;
- болеют X-сцепленным доминантно наследующимся заболеванием мужчины и женщины, однако больных женщин в два раза больше чем мужчин;
- риск для ребенка больной женщины составляет 50% независимо от пола.

Родословная № 6

Родословная демонстрирует X-сцепленный рецессивный тип наследования.

- болеют только лица мужского пола;

- фенотипически (клинически) нормальные матери больных детей являются гетерозиготными носителями;
- у матерей больных детей могут быть больны братья, отцы и их сибсы мужского пола;
- заболевание никогда не передается от больного отца его сыновьям;
- здоровые мужчины своим потомкам заболевание не передают.

Родословная № 7

Родословная с митохондриальным типом наследования.

- заболевание передается только больными матерями;
- болеют мальчики и девочки;
- все дети больных матерей также больны;
- дети больных отцов заболевание не наследуют независимо от пола ребенка.

Родословная № 8

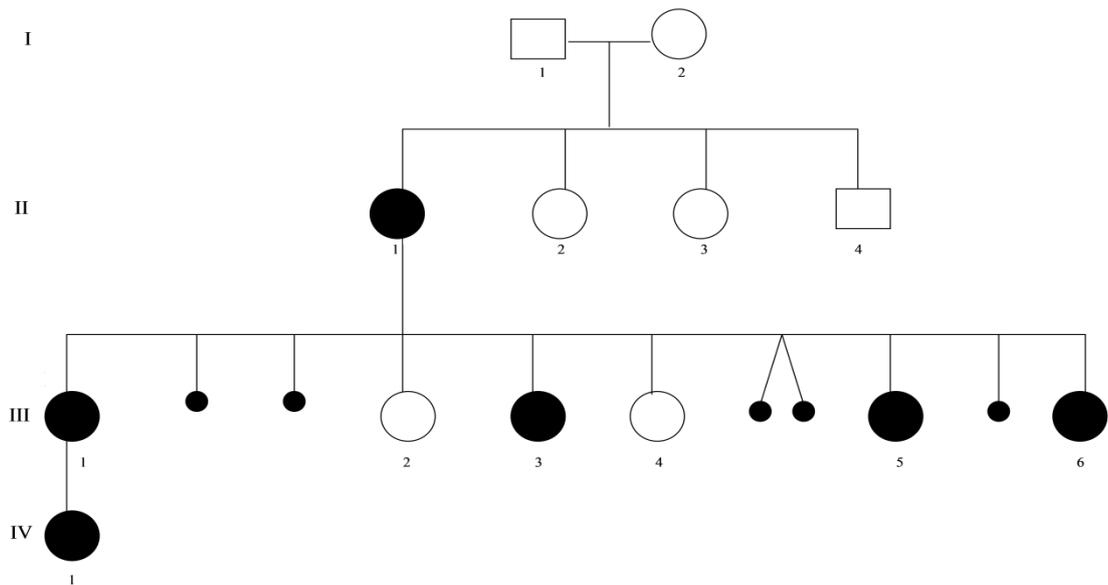
- признаки, гены которых находятся в Y-хромосоме, передаются от отца всем без исключения сыновьям и никогда не наследуются дочерьми;
- как правило, «патологические» мутации, обуславливающие нарушения сперматогенеза и формирования семенников, в связи со стерильностью их носителей не наследуются;
- по Y-сцепленному (голандрическому) типу наследования передаются селективно нейтральные признаки такие как, например, оволошение ушной раковины.

Родословная № 9

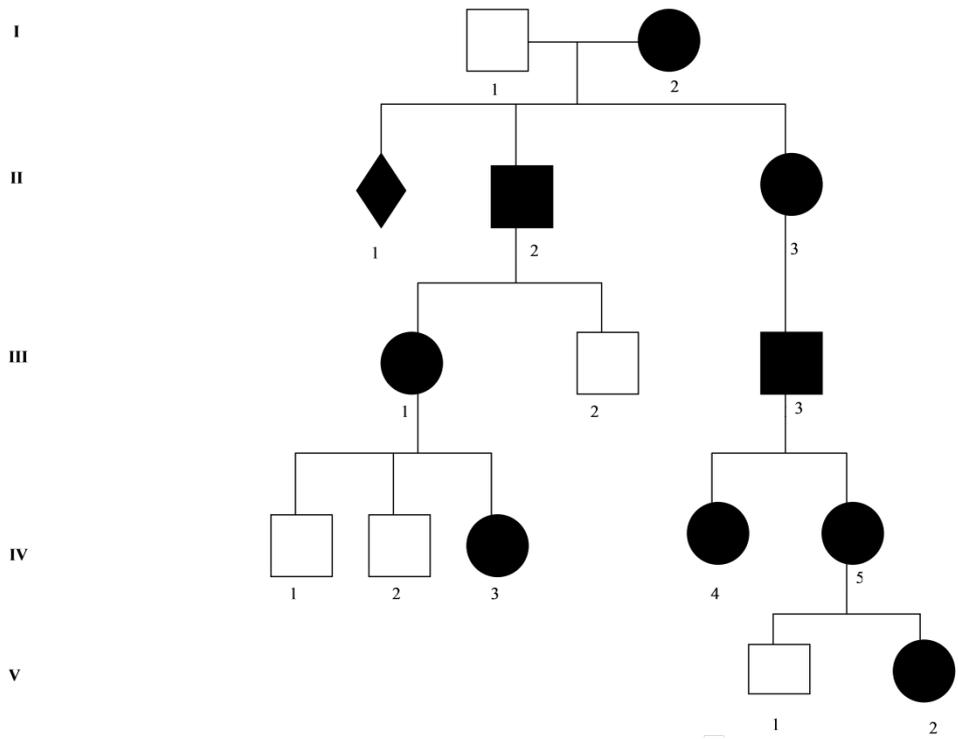
Приведенная родословная является примером так называемого спорадического случая заболевания, т.е. единственного случая в родословной. Природа заболевания может быть различной: воздействие тератогенных агентов на эмбрион или плод, как результат вновь возникшей мутации в гаметax одного из родителей, аутомно-рецессивным или X-сцепленным рецессивным наследственным заболеванием или приобретенным состоянием.

РОДОСЛОВНЫЕ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ТИПА НАСЛЕДОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

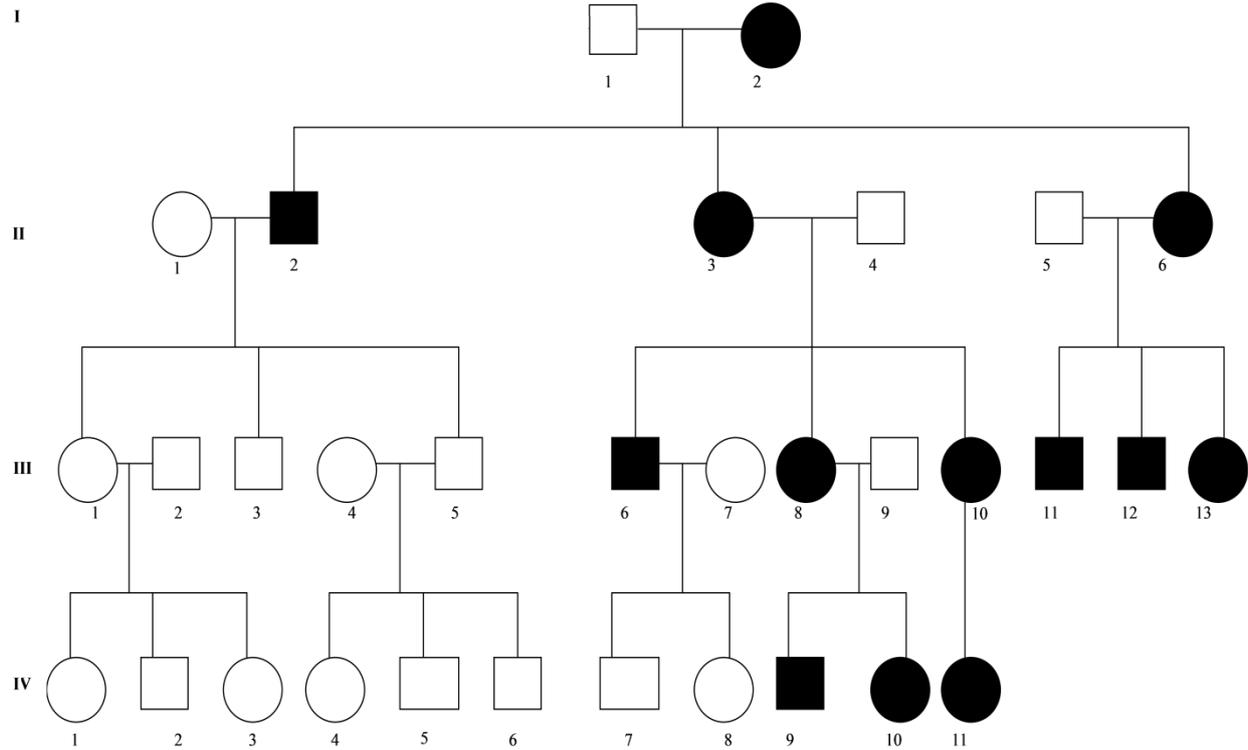
Родословная № 10



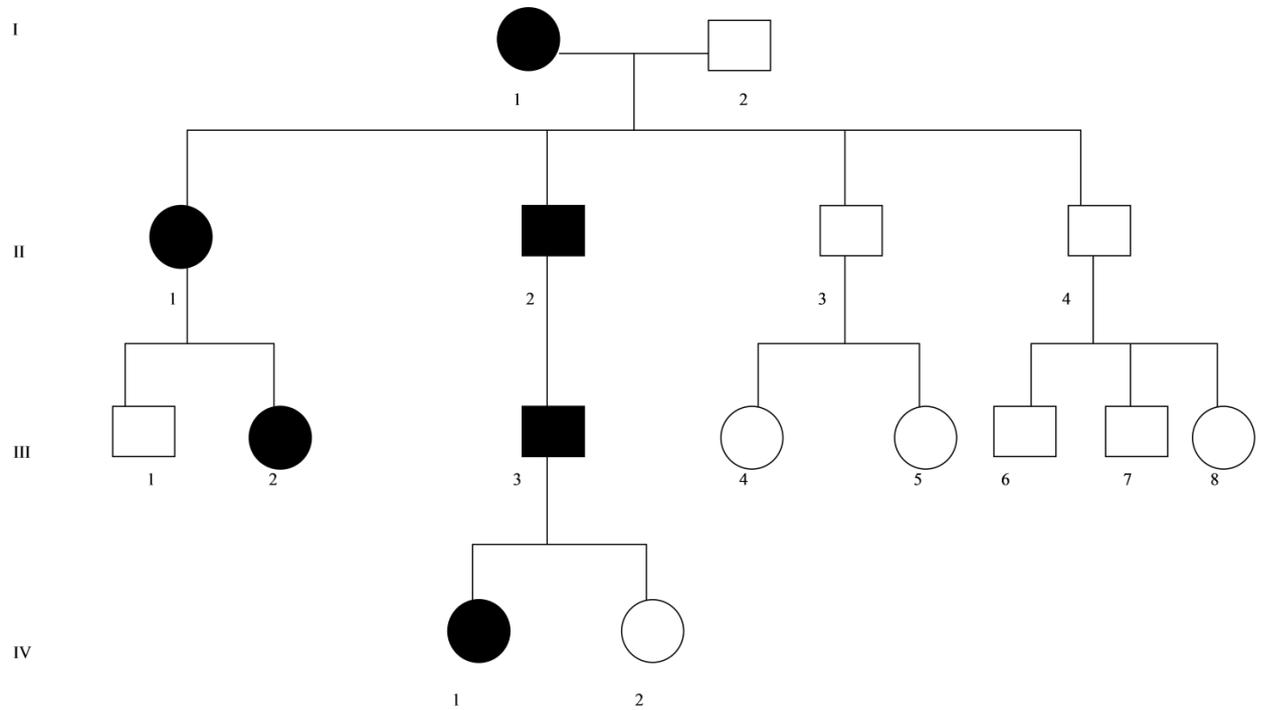
Родословная № 11



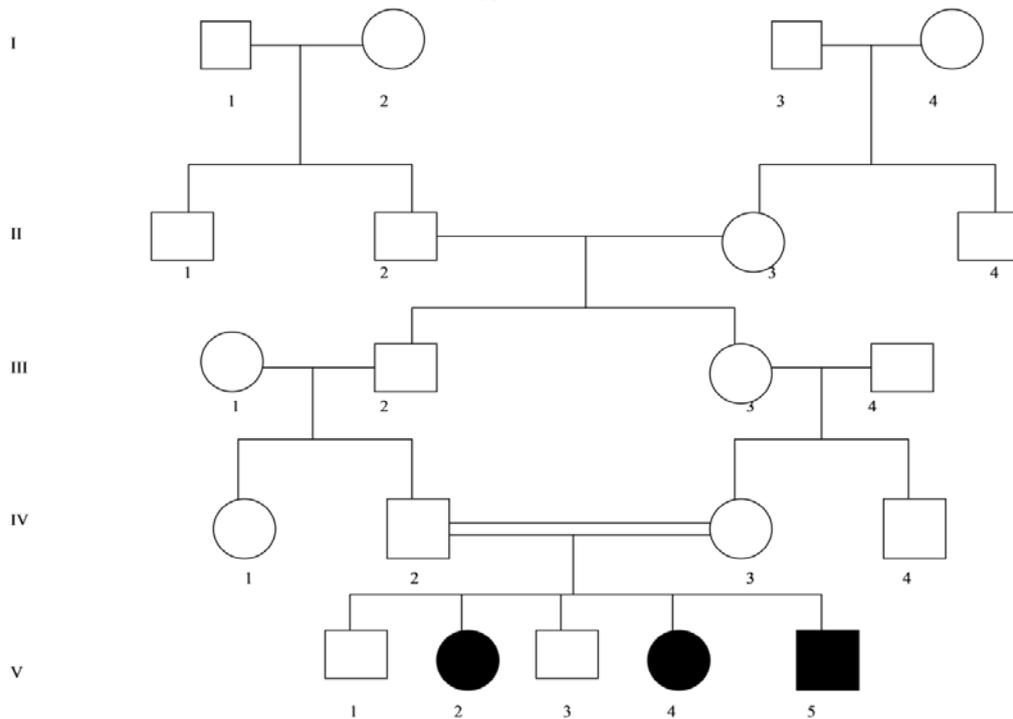
Родословная № 12



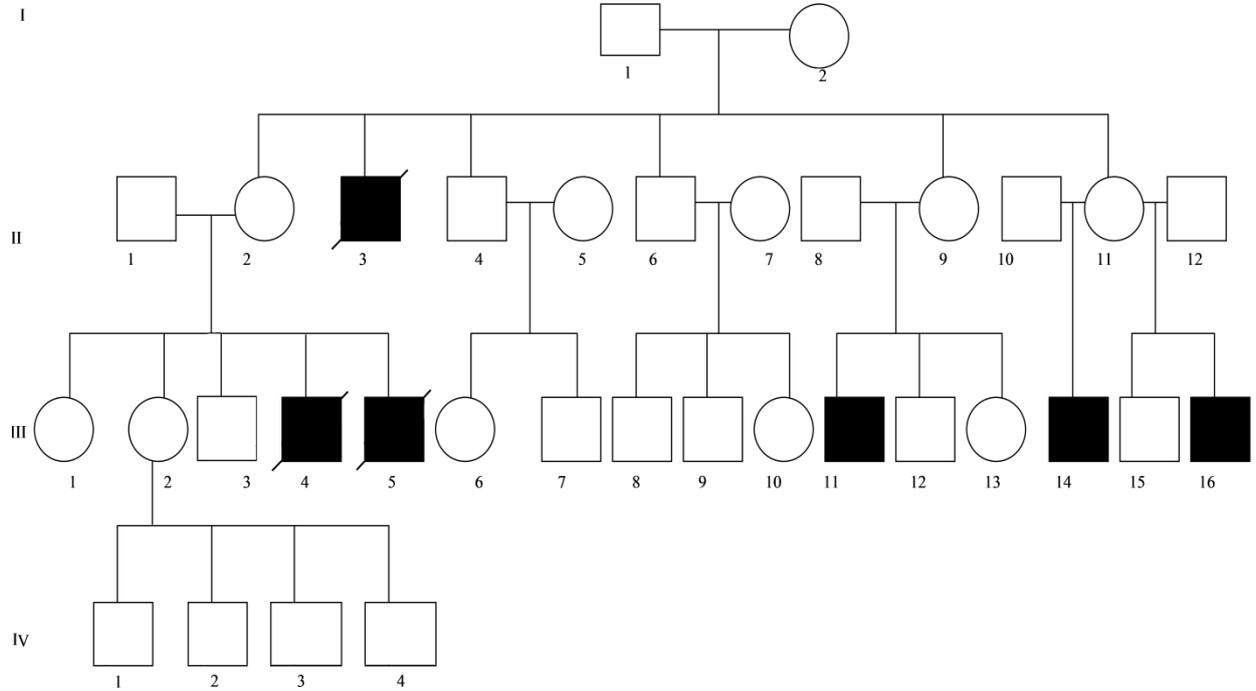
Родословная № 13



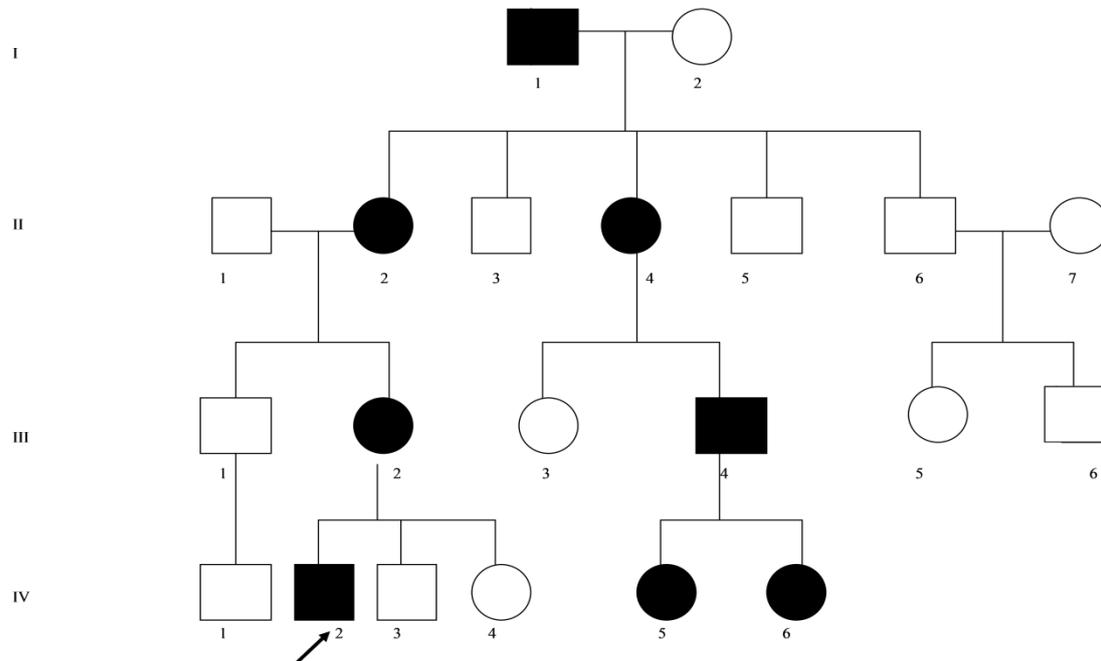
Родословная № 14



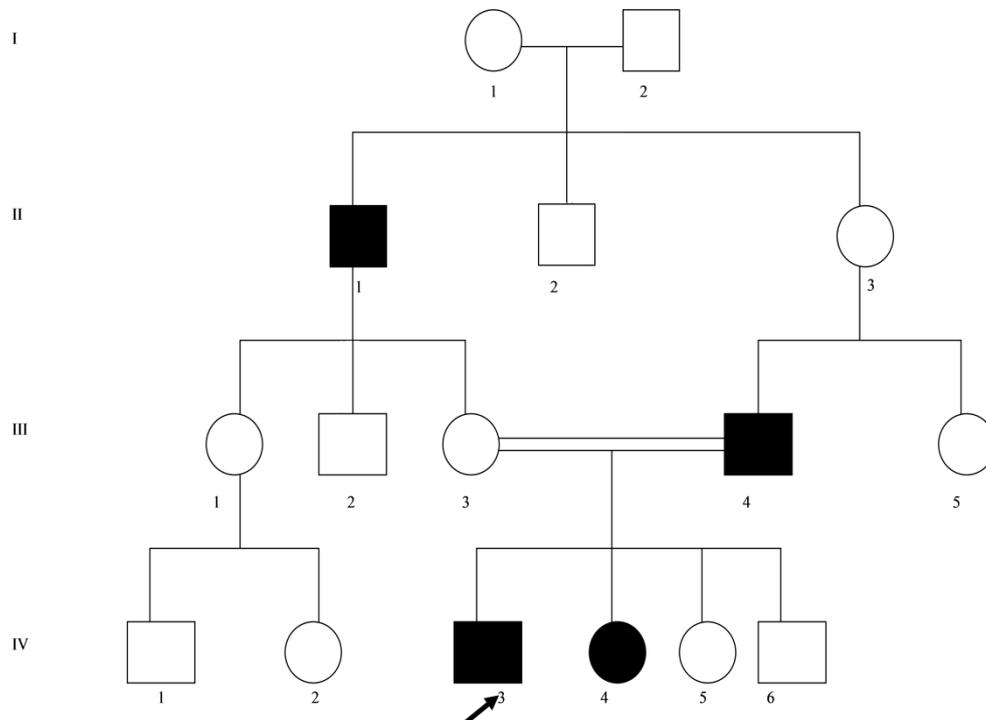
Родословная № 15



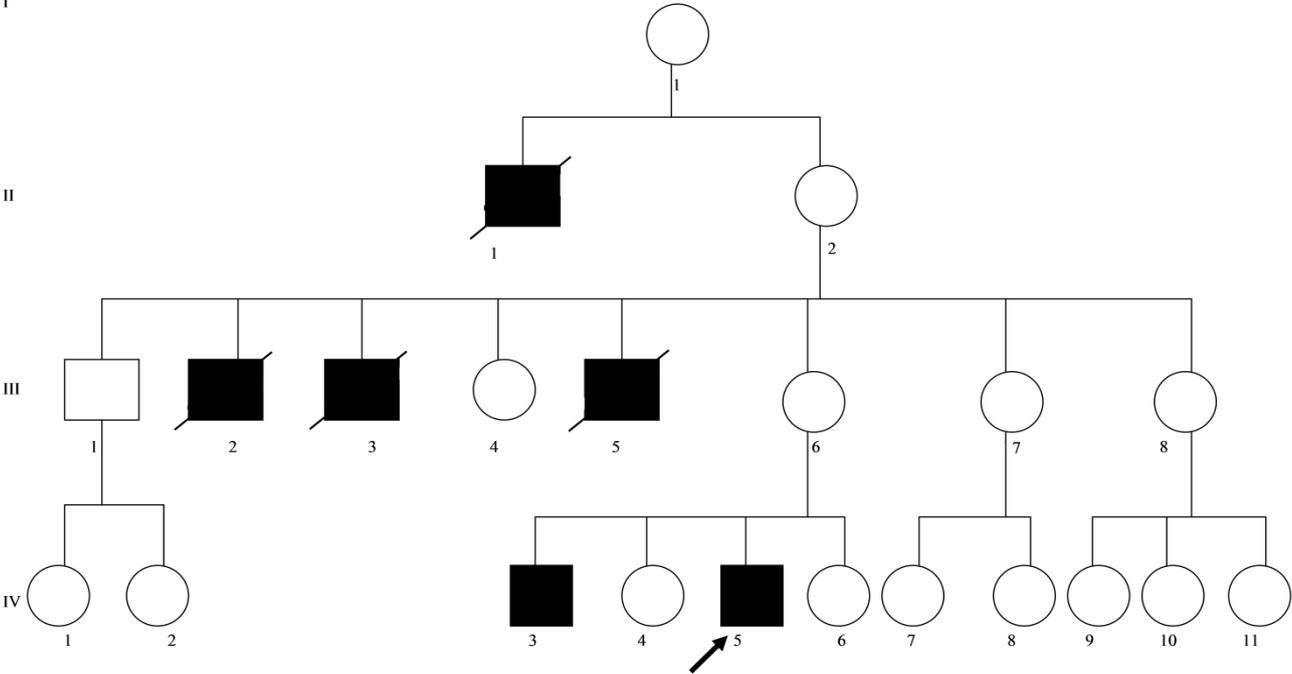
Родословная № 16



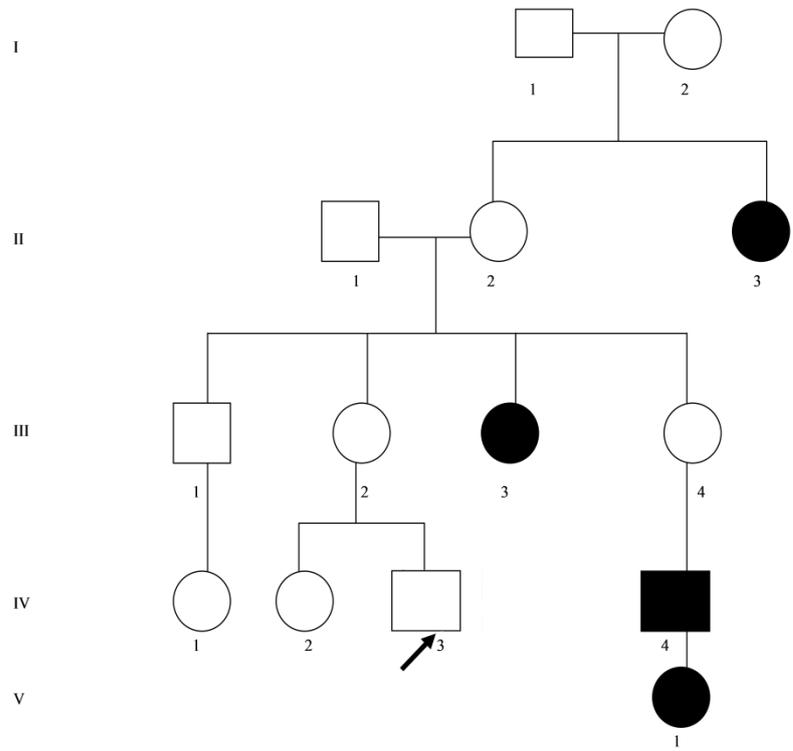
Родословная № 17



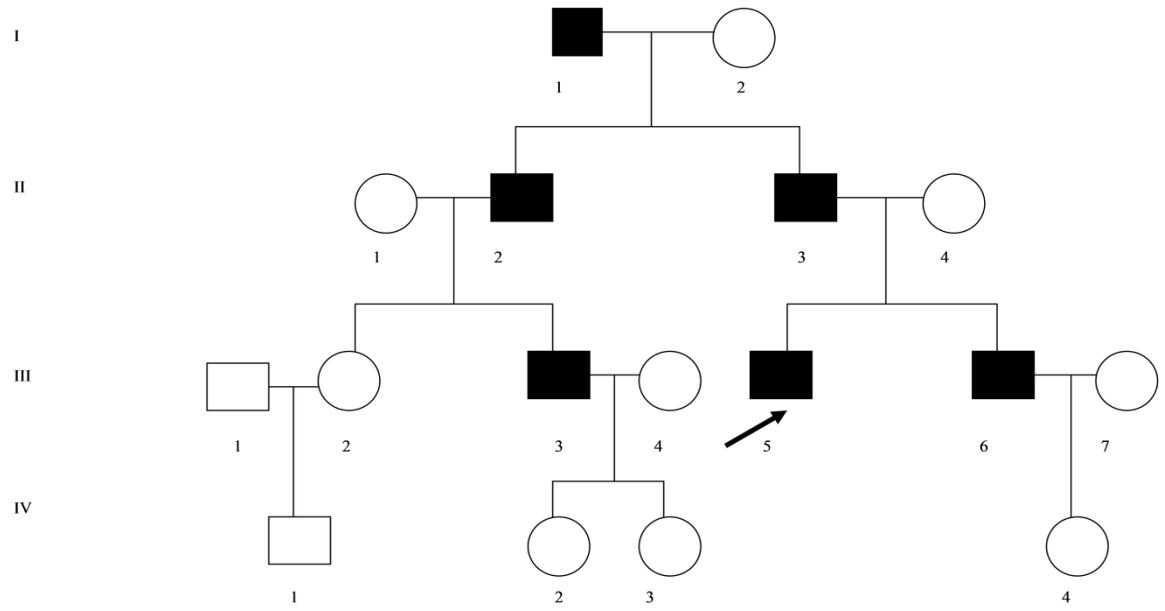
Родословная № 18



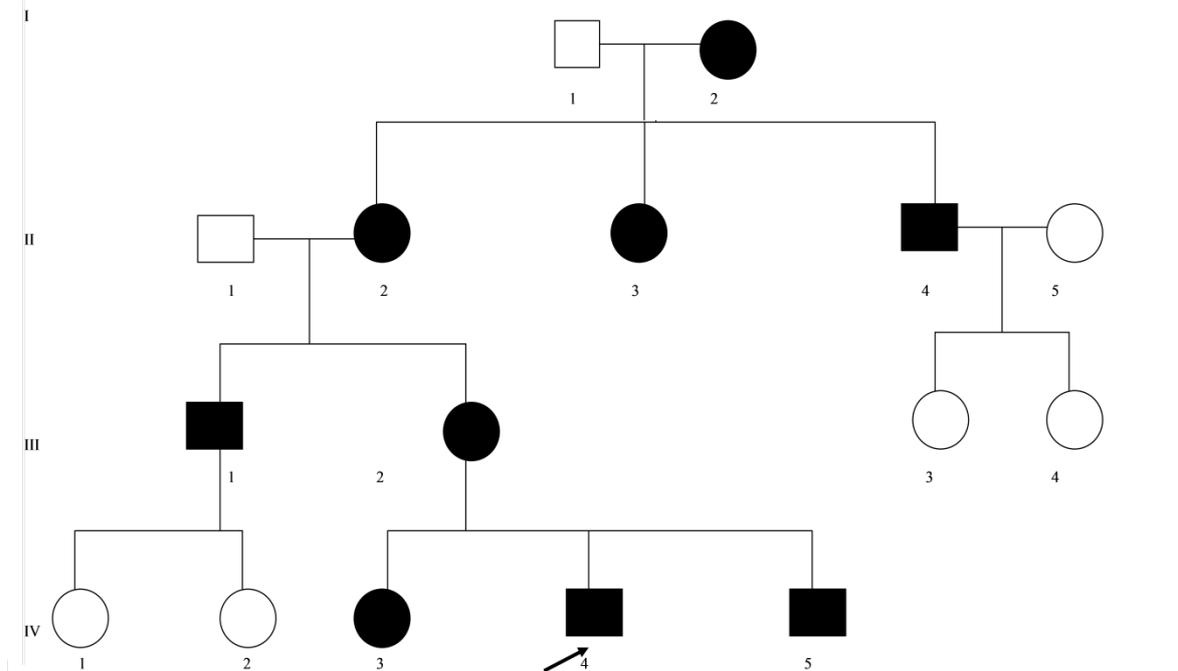
Родословная № 19



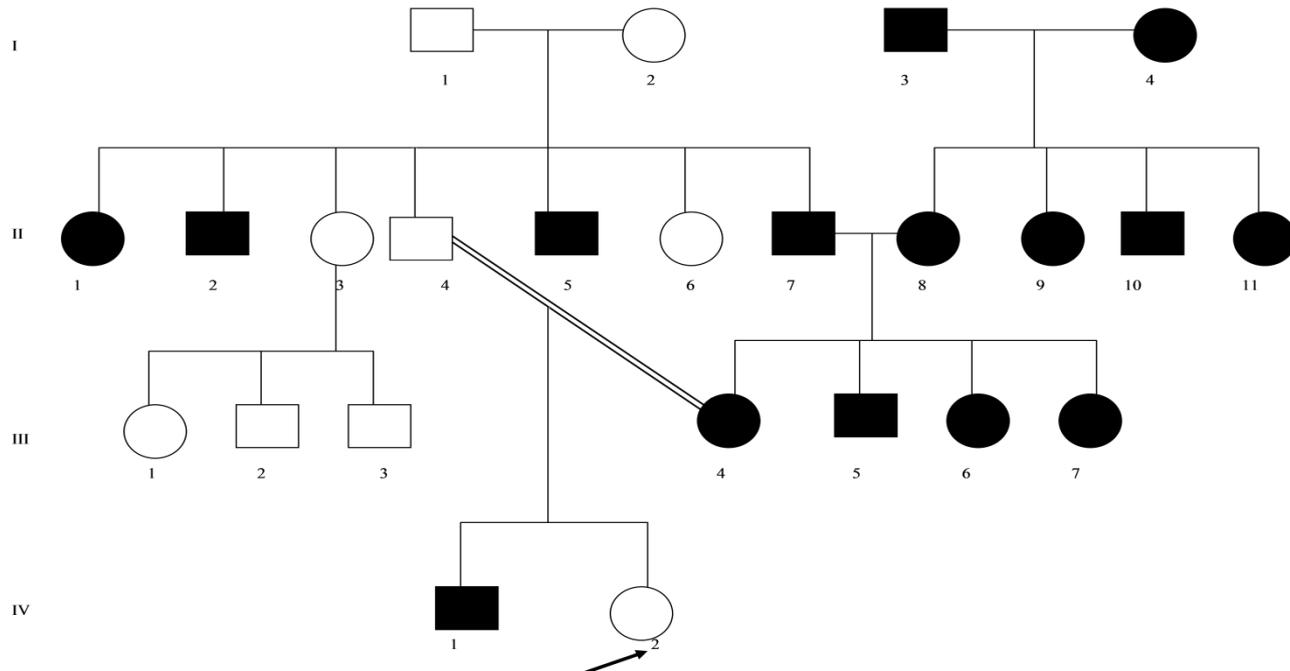
Родословная № 20



Родословная № 21



Родословная № 22



Родословная № 23

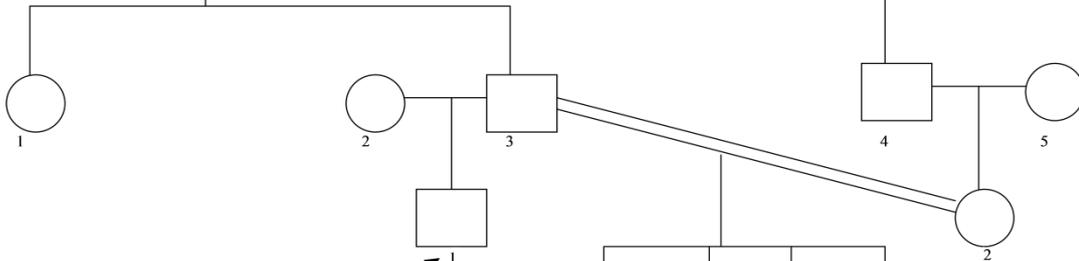
I



II



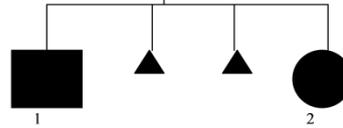
III



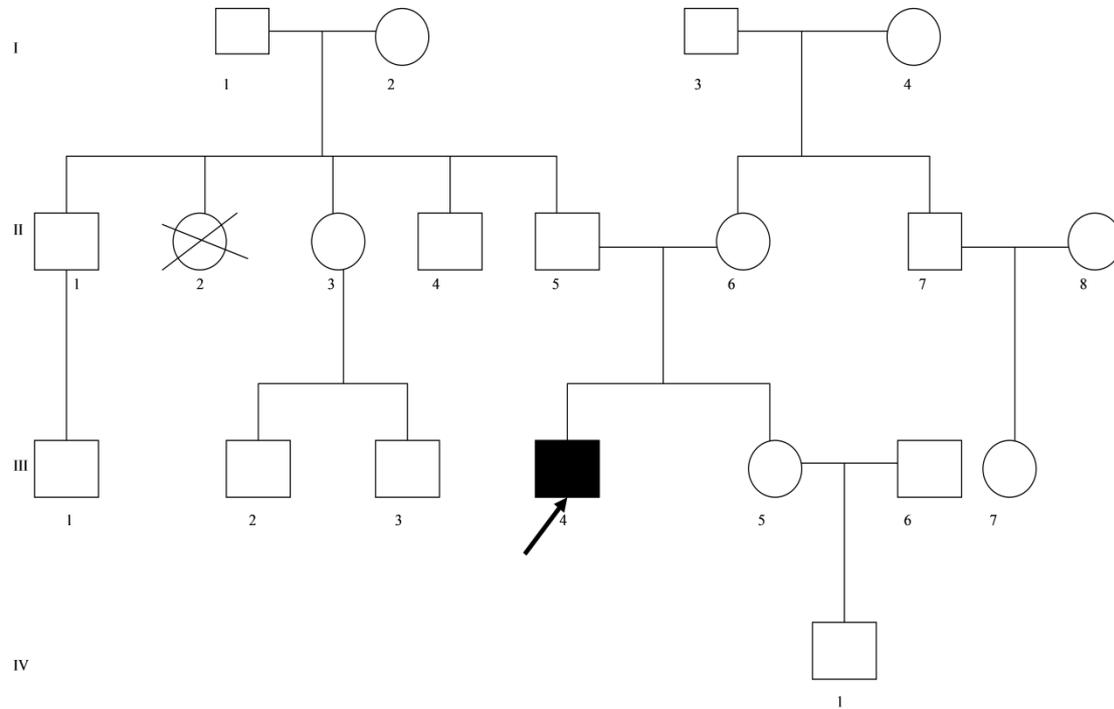
IV

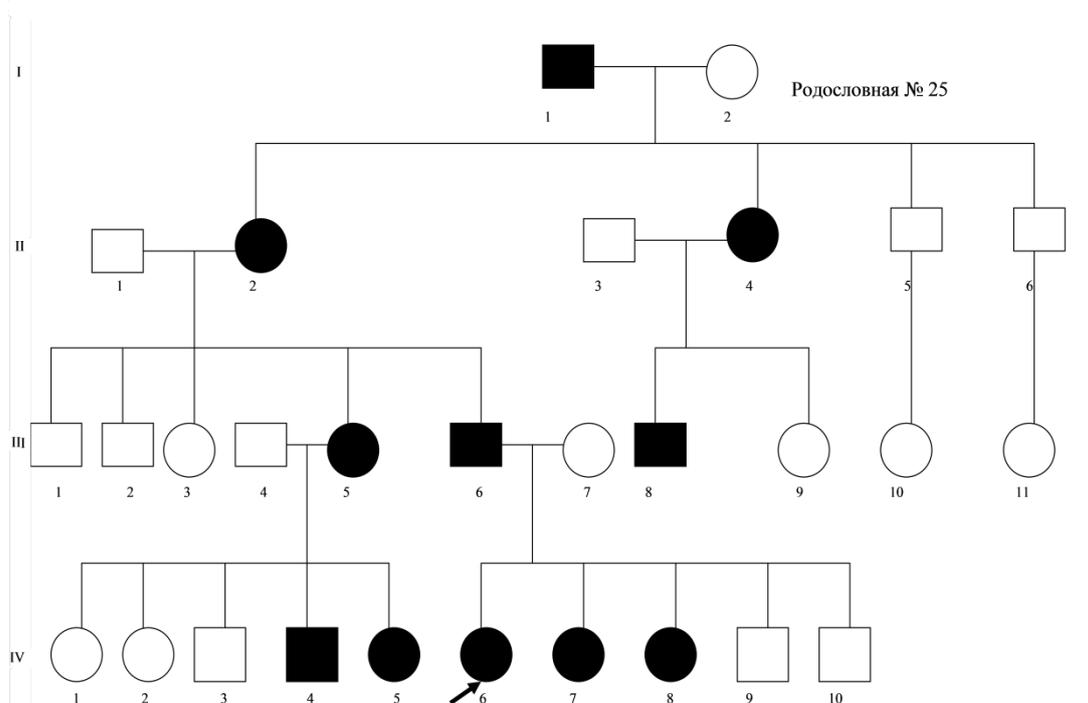


V

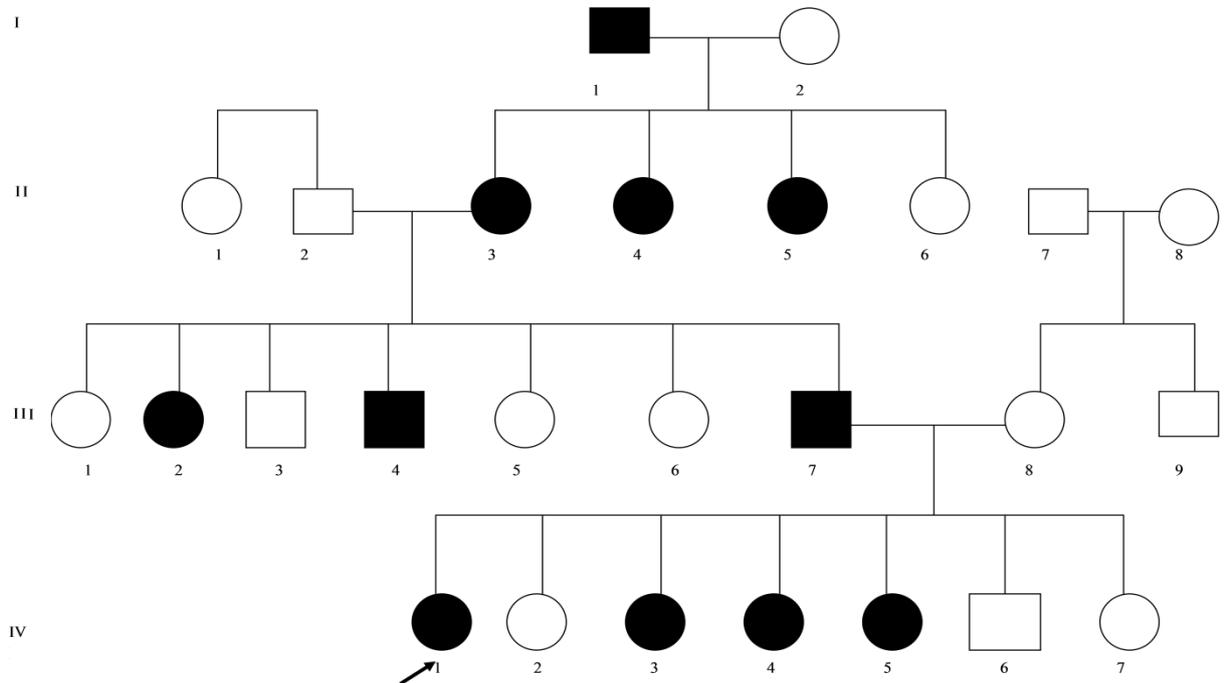


Родословная № 24

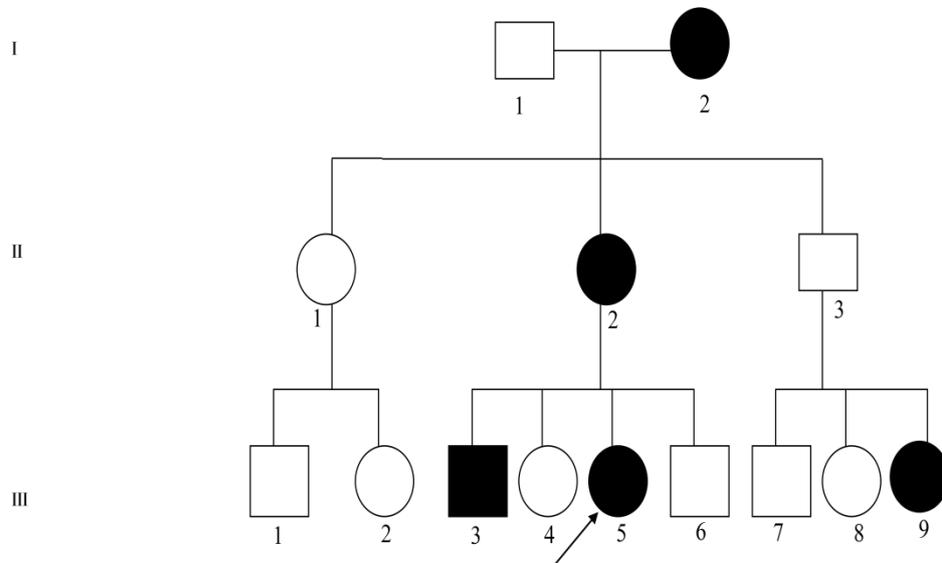




Родословная № 26



Родословная № 27



Рекомендуемая литература

1. *Асанов А.Ю., Демикова Н.С., Голымбет В.Е.* Основы генетики. Учебник под ред. *А.Ю. Асанова.* – М., Издательский центр «Академия», 2012.
2. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. 3-е изд. – М., «Геотар-Медиа», 2004.
3. *Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. – 3-е изд. – М., «Товарищество научных изданий КМК», 2007.
4. *Мутовин Г.Р.* Клиническая генетика. – 3-е изд. – М., «Геотар-Медиа», 2010.
5. *Ньюссбаум Р.Л., Мак-Иннес Р.Р., Виллард Х.Ф.* Медицинская генетика. Перевод с англ. – М., «Геотар-Медиа», 2010.
6. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека. Том 1. Пер. с англ. – М., «Мир», 1989.
7. www.Booksmed.com
8. www.Mediter.ru

Учебное издание

Авторы:

**Асанов А.Ю., Субботина Т.И.,
Филиппова М.Г., Чебеляев И.Ю.**

Под редакцией д.м.н., профессора А.Ю. Асанова

Рецензенты:

Заведующий кафедрой общей и медицинской генетики
Медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, профессор В.Ф. Ситников

Профессор кафедры медицинской генетики
педиатрического факультета ГБОУ ДПО РМАПО,
д.м.н., профессор Н.С. Демикова

**КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД
В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие

– М.: Издательство Первого Московского
государственного медицинского университета
имени И.М. Сеченова, 2014.

Директор издательства *Г.В. Кондрашов*

Редактор *И.В. Смирнова*

Дизайн обложки *Н.М. Привезенцевой*

Подписано в печать 30.09.2014. Формат 60×84¹/₁₆.

Гарнитура Newton. Бумага офсетная. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 0,0. Уч.-изд. л. 0,0. Тираж 100 экз. Заказ № 140908

Издательство Первого Московского государственного
медицинского университета имени И. М. Сеченова

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: (495) 609-14-00 (доб. 3017)

Официальный сайт: www.mma.ru