Основни методи за генетичен анализ при човека. Генеалогичен, популационно-генетичен – същност, възможности и приложение.

Насоки за търсене на генетично заболяване

|  |  |
| --- | --- |
| Фамилна история | * Етническа принадлежност * Кръвно родство * Други членове на семейството с подобни проблеми * Нарушения в репродукцията (инфертилитет, хабитуални аборти, неонатална смърт) * Нарушения в пубертетното развитие, умствено изоставане (УИ), вродени аномалии, невромускулно заболяване) |
| Лична анамнеза | * Възраст на родителите (особено напреднала) * Често боледуване в ранна детска възраст * Нарушение в кръвосъсирването или заздравяването на рани * Лекарствена чувствителност * Нарушения в репродукцията |

|  |  |
| --- | --- |
| Данни от клиничния преглед | * Големи малформации * Необичаен ръст * Изоставане в развитието * УИ * Дисморфични белези * Отклонения в половото развитие |
| Настоящо заболяване | * Експозиция на тератогени или други медикаменти * Нетипично протичане на ‘банални’ състояния (възраст на изява на първите симптоми, необичайна тежест на клин. картина, резистентност на обичайно прилаганото лечение) |

1. **Генеалогичен метод на изследване  
     
   1. Определение -** първи етап на генетичната консултация, имащ за цел:  
   - да установи типа на унаследяване на патологичния признак (заболяване);  
   - да определи вероятните генотипове на родствениците;  
   -да подпомогне поставянето на генетичната диагноза;  
   - да определи риска за повторение в поколенията.

***Генеалогичният метод*** на изследване завършва с начертаването на родословна схема, която представлява графичен израз на семейната история на консултиращите се. Индивидите са характеризирани съобразно своя пол, възраст, поколение и биологични връзки помежду си.

Родословията дават възможност да се проследи унаследяването на гените, тъй като предоставят информация за много индивиди с определено заболяване.

**Генеалогичен метод - анализ на генеалогичната схема:**

1. **Генеалогични *критерии* за тип на унаследяване**
2. ***Генетична диагноза* – определяне на типа на унаследяване**
3. ***Генетична прогноза* – определяне величината на генетичния риск**

**Основни понятия:**

* Пробанд (index case) – индивид с диагностицирано генетично заболяване, заради когото семейството е насочено за генетично консултиране; от него започва анализът на родословието
* Консултиращ се – пациент/семейство, посетил генетична консултация по повод генетично заболяване в семейството
* Сибси (siblings) – братя и сестри
* Кръвно родство – генетична връзка чрез общ предшественик

**Генеалогичен метод - построяване на родословие:**

Кръвнородствените взаимоотношения или принадлежността към определени малки етнически групи насочват към търсенето на рецесивна патология

1. **Популационно-генетични методи**

**Закон на Hardy-Weinberg**

* **Законът свързва честотата на генотиповете в даден локус с фенотипните честоти в популацията**

**Законът гласи: Ако популацията е в равновесие, то за даден локус с два алела (D и d) с честоти съответно p и q, честотата на генотипите е както следва: DD=p2, Dd=2pq, dd=q2**

**Закон на Hardy-Weinberg**

**p+ q=** 1

p2 + 2pq + q2 = 1

**Алелните честоти не се променят от поколение в поколение, както и честотата на генотипите, определени от съответните алелни честоти в локуса.**

Условия, при които е в сила законът на Hardy-Weinberg:

* **Достатъчно голяма популация**
* **Свободен избор на партньор**
* **Без поява на нови мутации**
* **Без селекция на определен фенотип**
* **Без миграция**
* **Ген в автозомен локус**

**р** – честота на алел D

**q** – честота на алел d

***генотипна*** **DD Dd dd**

***честота* р2 2рq q2**

Автозомно доминантно унаследяване и закон на Hardy-Weinberg:

* За АД състояния честотата *р* на мутантния алел (D) е много по-малка от честотата *q* на нормалния алел (d). И така честотата на хетерозиготите (Dd) = 2pq e много по-голяма от честотата на абнормните хомозиготи (DD) = p2 (p2 << 2pq)
* Това обяснява защо хомозиготите за АД заболяване се срещат рядко и могат да бъдат разпознати при двама засегнати родители. Отличават се с по-тежко клинично протичане в сравнение с хетерозиготите
* На практика честотата на АД заболявания е приблизително равна на честотата на хетерозиготите (2pq)

Автозомно рецесивно унаследяване и закон на Hardy-Weinberg

Автозомно рецесивно заболяване с популационна честота **1/10 000**. Ако популацията е в равновесие съгласно закона на Hardy-Weinberg, то

**популационната честота** = **q2 = 1/10 000**

**q=√1/10000 =1/100**

**2pq** =2 х 99/100 х 1/100 = **1/50**

Или хетерозиготното носителство в популацията се среща **1/50.** В случай на рядко рецесивно заболяване почти всички мутантни гени в популацията се крият в хетерозиготите.

Х – свързано рецесивно унаследяване и закон на Hardy-Weinberg

* Законът на Hardy – Weinberg в класическия си вид се отнася към жените, които носят два алела за всеки Х-свързан ген. При мъжете генотипните честоти Dy и dy съответстват на генните честоти p и q
* Честотата на Х-свързано рецесивно заболяване е много по-голяма при мъжете, отколкото при жените т.к. q >> q2 (напр. 1/10 >> (1/10)2)
* Обикновено Х-свързаните рецесивни заболявания са редки и стойността на *q* е много по-малка в сравнение с тази на *р* и 2pq >> q2. Taka жените носителки се срещат много по-често в популацията в сравнение със засегнатите хомозиготи по рецесивния алел
* В популацията като цяло около 2/3 от всички мутантни Х-свързани рецесивни алели се откриват при жени-носителки, а останалата 1/3 при засегнати мъже

Х – свързано рецесивно унаследяване и закон на Hardy-Weinberg

Пример: Синдромът на Hunter e Х-свързано рецесивно веществообменно заболяване. Честота 1/100 000 момчета.

Kakва е честотата на хетерозиготните носителки (2pq)?

q = 1/100 000

p ≈ 1

2pq= 2(1/100 00) = 1/50 000