# 15.Полигенно и Мултифакторно унаследяване (прагов ефект)

# Терминът ‘мултифакторен’ се използва (в медицината) за означаването на белезите, които се причиняват от комбинацията на множество генетични и негенетични фактори

# Aко се включват само генетични фактори, унаследяването се нарича полигенно.

# Унаследяване и експресия на фенотип, определен от много гени в различни локуси, всеки от които с малък адитивен (кумулативен) ефект

# *Цвят на кожата,* Интелигентност, *Кръвно налягане*

## 

# Тези характеристики показват преходно, непрекъснато разпределение в общата популация, което наподобява нормалното Гаусово разпределение

# PRIMER-Разпределение на индивидите в популацията по височина, ако се приеме че белегът се контролира от:

# a) един локус с генотипи AA, Aa, aa

# б) два локуса – различават се пет вместо три фенотипа, разпределението започва да наподобява нормалното разпределение

# в) множество гени всеки с малко участие при формирането на белега (мултифакторен модел)

# Количествените фенотипи се унаследяват като мултифакторни белези в нормалните индивиди

# Те могат да бъдат измерени

# Те показват значителна вариабилност с неограничен брой междинни стойности между две крайности

# Нормални вариации

# Болшинството фенотипни вариации при нормалните индивиди са мултифакторни.

# Всеки родител предава половината от гените за кой да е мултифакторен белег на своето дете. Децата най-често изразяват средни родителски стойности за нормалните количествени признаци.

# Екстремните стойности могат да бъдат проява на нормални варианти. Децата на родители с екстремни варианти обикновено имат по-малко екстремен фенотип - “регрес към средата”.

# Мултифакторни болести

# 1. Някои мултифакторни заболявания се определят клинично като екстремна манифестация на мултифакторен количествен белег (например хипертонията се диагностицира на базата на повишените нива на кръвното налягане на пациента над определени стойности). Разликата между “норма” и “болест” в тези случаи е условна и спорна.

# 2. Други мултифакторни заболявания се отличават качествено от нормалното състояние. За теоретично обяснение се използва мултифакторния прагов модел.

# Предразполагащ/прагов модел

# Този модел е предложен за да може полигенната теория за унаследяване на количествени (continuous) белези да обясни и се приложи при качествените (discontinuous) състояния от типа “всичко или нищо”.

# Генетичните и средови фактори могат да се разглеждат като една цялост - предразположение с преходно, непрекъснато разпределение водещо до нов фенотип (discontinuous) с ново качество.

# За да отговори на този фенотип се предполага съществуването на *критичен праг* над достигането на който води до изява на ненормалния фенотип.

# 3. Други модели могат също да обяснят генетичната предразположеност към заболявания и да дадат по-достоверни данни от описания модел.

# Смесените модели се основават на действието на един главен ген със значителен ефект, работещ в мултифакторната среда на допълнителни гени и външни фактори с малко самостоятелно значение

# Разпределение на индивидите по височина, приемайки наличието на главен ген (генотипи AA, Aa, aa) в съчетание с мултифакторна среда (то причинява вариация в ръста между индивидите с един и същи генотип). Наслагването на индивидите от трите генотипа формира нормално разпределение

# Концепция за наследствеността. Вариацията е мярка до каква степен е вероятно индивидът да се отличава от средноата стойност за една група

# Наследственост = коефициент на корелация (r)

# коефициент на родство

# *Коефициент на корелация (r) – изчислява се от измервания на количествени белези и дава оценка на сходството между индивидите с определена степен на родство. При изследване на качествени болести се изчислява ниво на конкордантност. Сравнението на корелацията и конкордантността при еднояйчните и двуяйчни близнаци позволява оценка на наследствеността*

# Мултифакторни състояния и болести

# Количествени 9(*Височина*

# *Тегло*

# *Обиколка на главата*

# *Цвят на кожата*

# *TRC (ridge count)*

# *Интелигентност*

# *Кръвно налягане*

# *Серумни нива на холестерола)*

# Качествени( *Най-честите вродени аномалии*

# *Често срещани заболявания при възрастните*

# *Често срещани психози )*

# Въпреки че нарушенията са фамилни

# няма ясно различим тип на унаследяване в конкретното семейство.

# Гените и факторите на средата, определящи мултифакторния белег могат

# да варират между отделните

# индивиди.

## Мултифакторни заболявания

## Риск за повторение

## емпиричен риск - основава се на големи проучвания сред семействата, рискът е специфичен за дадена популация и за определено нарушение

## нисък риск в рамките на смейството

## засягат се основно родствениците от първа степен

## зависи от дела наследствеността при конкретното нарушение

**Фактори увеличаващи риска при родствениците**

1. **Висока степен на наследственост (H) на състоянието**Колкото е по-голяма степента на наследственост, толкова по-силна е ролята на генетичните фактори. **H** се изчислява въз основа данните от близначните и адоптивни проучвания.

**2. Пробанд от по-рядко засегнатия пол**

Индивидът от по-рядко засегнатия пол е разположен на по-крайна позиция на кривата на податливостта (предразположеността) за болест и има по-висок праг на възприемчивост Т.е. този индивид трябва да е изложен на повече фактори (генетични и средови), причиняващи заболяване, отколкото са необходими за да се разболее по-чувствителният пол.

**3. По-тежка клинична картина при пробанда**

По-тежката клинична експресия показва, че засегнатия индивид се разполага на екстремния край (опашка) на кривата на предразположението.

**4. Близка степен на родство с пробанда**

Рискът за повторна поява на съответното нарушение обикновено намалява значително с отдалечаване в степента на родство. Малко вероятно е всички рискови фактори да са налични при по-далечните членове на фамилията.

**Мултифакторните заболявания са по-чести сред поколението на кръвнородствените бракове (по-вероятно е да носят сходни предразполагащи към състоянието гени.**

**5. Повече засегнати членове на семейството**

**При едно дете със spina bifida, рискът за следващите бременности е 4%, но при двама засегнати сибси, рискът нараства на 10%. Следователно родителите на две засегнати деца имат повече рискови фактори (генетични и средови).**