

МЗ РФ ВГМУ
2 высшее образование

**«Близнецовый метод
изучения
наследственности»**

Выполнила д.м.н., проф. Каредина В.С.

2013г

Методы изучения генетики человека

- Клинико – генеалогический
- Близнецовый
- Популяционно – статистический
- Цитогенетический
- Метод генетики соматических клеток
- Биохимический метод
- Молекулярно – генетические
- Метод приемных детей
- Антропометрический
- Дерматоглифика

Близнецовый метод изучения генетики человека

- Определение - это метод изучения генетических закономерностей на близнецах.
- Впервые он был предложен Ф. Гальтоном в 1875 г.

Близнецовый метод изучения генетики человека

- Дает возможность определить вклад генетических (наследственных) и средовых факторов (климат, питание, обучение, воспитание и др.) в развитии конкретных признаков или заболеваний у человека.

Суть «Близнецового» метода:

- Проводится сравнение:
- монозиготных (однойяйцевых) близнецов — **МБ** с дизиготными (разнойяйцевыми) близнецами — **ДБ**;
- партнеров в монозиготных парах между собой;
- данных анализа близнецовой выборки с общей популяцией.

Основные понятия

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

Общая частота рождения близнецов

- составляет примерно 1 %, из них около

1/3 приходится на **МОНОЗИГОТНЫХ** близнецов.

Частота рождения дизиготных близнецов

- В Европе частота появления дизиготных близнецов составляет 8 на 1000 рождений.
- Самая низкая частота рождения близнецов присуща монголоидным популяциям, особенно в Японии.

Табл. Частота многоплодных рождений

Страна	Период времени	ДЗ/1 0000 рождений	МЗ/1 0000 рождений
Испания	1951-1953	59	32
Португалия	1955-1956	56	36
Франция	1946-1951	71	37
Австрия	1952-1956	75	34
Швейцария	1943-1948	81	36
ФРГ	1950-1955	82	33
Швеция	1946-1955	86	32
Италия	1949-1955	86	37
Англия и Уэллс	1946-1955	89	36
США (белые)	?	67	39
США (негры) (Калифорния)	1905-1959	110	39
США (китайцы)	?	22	48
США (японцы)	?	21	46

Вероятность рождения дизиготных близнецов:

- Повышается:
- - с увеличением возраста матери, т. к. больше гонадотропина-учащается полиовуляция,
- - с увеличением порядкового номера рождения.
- Снижается почти во всех индустриальных странах.

Частота врожденных уродств у близнецов

- Как правило, выше, чем у одиночно рожденных.

Необычные типы близнецов

- двухголовые (как правило нежизнеспособные),
- каспофаги ("сиамские близнецы").

Двойные уродства

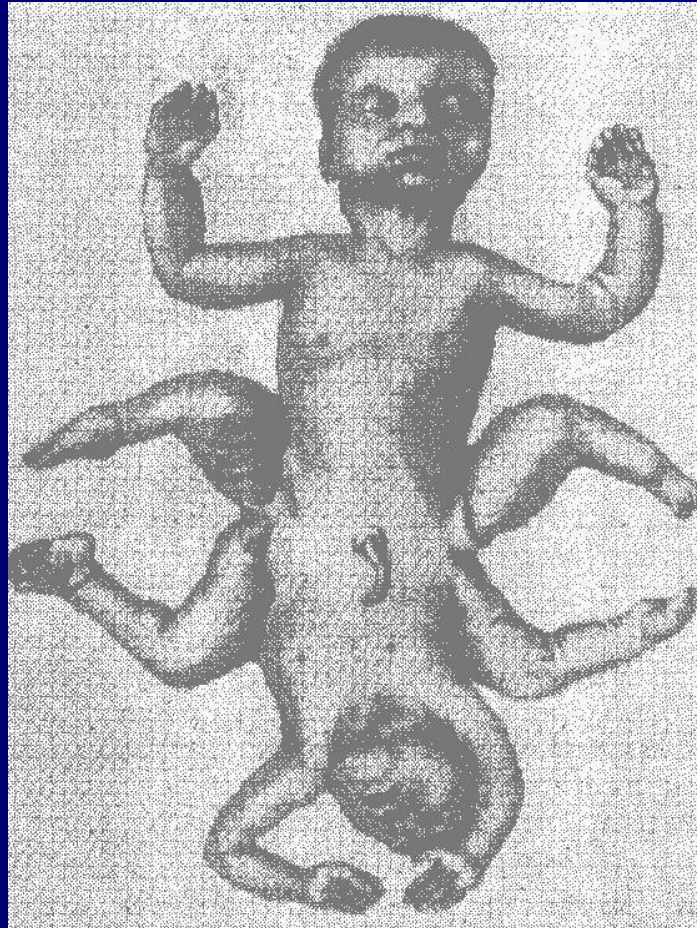


Рис. Двойные уродства при атрофии эмбриональной ткани.

Двойные уродства – сиамские близнецы.



Рис. Двойные уродства при атрофии
эмбриональной ткани.

Случай двойного уродства

- в 1811 г. в Сиаме (ныне Таиланд) сиамские близнецы — **Чанг** и **Энг**. Они прожили 63 года, были женаты на сестрах-близнецах;
- Чанг произвел на свет 10, а Энг — 12 детей.

Это интересно:

- Когда от бронхита умер Чанг, спустя 2 часа умер и Энг. Их связывала тканевая перемичка шириной около 10 см от грудины до пупка. Позднее было установлено, что соединявшая их перемичка содержала печеночную ткань, связывающую две печени.

Это интересно:

- Любая хирургическая попытка разделить братьев вряд ли в то время была бы успешной.
- **В настоящее время разъединяют и более сложные связи между близнецами.**

Чанг и Энг 1811г



Определение:

- Дизиготные близнецы - развиваются в том случае, если одновременно две яйцеклетки оплодотворены двумя сперматозоидами.
- Дизиготные близнецы имеют различные генотипы.

Методы диагностики зиготности близнецов:

- 1. Полисимптомный -
сравниваются пары близнецов по внешним признакам (форма бровей, носа, губ, ушных раковин, цвет волос, глаз и.т.п.).
- Но этот метод до известной степени субъективный и может давать ошибки.

Методы диагностики зиготности близнецов:

- 2. Иммуногенетический -
- анализируются группы крови, белки сыворотки крови, лейкоцитарные антигены, чувствительность к фенилтиокарбамиду и др.
- Если у обоих близнецов по этим признакам различий нет, их считают монозиготными.

Вероятность, что пара близнецов - дизиготна

- Вероятность дизиготности P_d равна:

- P_d
- $P_d = \frac{P_d}{1 + P_d}$
-

Вероятность монозиготности близнецов (P_m):

- Равна $P_m = 1 - P_d$
- где P_m - вероятность монозиготности,
- P_d — вероятность дизиготности.
- *Например, $P_d = 0,00389$, а $P_m = 0,99611$. Эти данные позволяют заключить, что данная пара близнецов является монозиготной.*

Достоверный критерий зиготности близнецов:

- Приживляемость кусочков кожи.
- Установлено, что у ДИЗИГОТНЫХ близнецов такая пересадка всегда заканчивается отторжением, у МОНОЗИГОТНЫХ пар отмечается высокая приживляемость трансплантантов.

3. Метод дерматоглифики

- Изучаются папиллярные узоры пальцев, ладоней и стоп.
- Эти признаки строго индивидуальны и не изменяются в течение всей жизни человека.
- Сходство дерматоглифических показателей у монозиготных близнецов значительно выше, чем у дизиготных.

Использование метода дерматоглифики

- В криминалистике и в судебной медицине для опознания личности и установления отцовства.

4. Сопоставление групп моно- и дизиготных близнецов по изучаемому признаку.

- Если какой-либо признак встречается у обоих близнецов одной пары, то она называется конкордантной (степень сходства), если же у одного из них, то пара близнецов называется дискордантной (степень различия).

Коэффициент конкордантности (K_n)

- указывает долю близнецовых пар, в которых изучаемый признак проявился у обоих партнеров.
- Выражается в долях единицы или в процентах и определяется по формуле:
- $$K_n = \frac{C}{C+D},$$
- где C — число конкордантных пар,
- D — дискордантных пар.

Значение сравнения парной конкордантности у близнецов

- Сравнение дает ответ о соотносительной роли наследственности и среды в развитии того или иного признака или болезни.
- *При этом исходят из предположения о том, что степень конкордантности достоверно выше у монозиготных, чем у дизиготных близнецов, если наследственные факторы имеют доминирующую роль в развитии признака.*

Оценка коэффициента конкордантности (K_n).

- Если значение коэффициента конкордантности примерно *близко у МОНОЗИГОТНЫХ И ДИЗИГОТНЫХ БЛИЗНЕЦОВ*, считают, что развитие признака определяется главным образом негенетическими факторами, т.е. условиями среды.

Оценка коэффициента конкордантности (K_n).

- Если в развитии изучаемого признака участвуют как генетические, так и негенетические факторы, различия между моно- и дизиготными близнецами по степени конкордантности будут уменьшаться.
- В этом случае считают, что к развитию признака имеется наследственная предрасположенность.

Формулы количественной оценки роли наследственности в развитии признаков

1. Определение коэффициента наследуемости:

- КМБ – КДБ (в процентах),
- $H = \frac{КМБ - КДБ}{100 - КДБ}$ и:
- 100 – КДБ (в долях единицы)
- где H — коэф. наследуемости.
- К — коэф. парной конкордантности в группе монозиготных (МБ) или дизиготных (ДБ) близнецов.

Оценка коэффициента наследуемости (H):

- В зависимости от значения **H** судят о влиянии генетических и средовых факторов на развитие признака.
- Например: если значение **H** близко к **0**, считают, что развитие признака обусловлено только факторами внешней среды

Оценка коэффициента наследуемости (H):

- От 1 до 0,7 — наследственные факторы имеют доминирующее значение в развитии признака или болезни,
- От 0,4 до 0,7 - признак развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности

Примеры конкордантности по некоторым признакам и заболеваниям у МБ и ДБ, %

Признаки	МБ	ДБ
Цвет глаз, волос	99,5	28,0
	97,0	23,0
Форма губ, ушей	100,0	65,0
	98,0	20,0
Папиллярные линии	92,0	40,0
Маниакально-депрессивный психоз	73,1	15,2
Шизофрения	67,0	12,1
Эпилепсия	60,8	12,3
	(37,2)	(1,8)

Примеры конкордантности по некоторым признакам и заболеваниям у МБ и ДБ, %

Сахарный диабет	МБ 84,0	ДБ 37,0
	(58,0)	(20,0)
Туберкулез	66,7	23,0
Ревматизм	47,3	17,3
Воспаление среднего уха	30,1	9,8
Косолапость	45,5	18,2
Врожденный вывих бедра	41,4	2,8
Корь	97,4	95,7
Коклюш	97,7	92,0
Ветряная оспа	92,8	89,2
Скарлатина	56,4	41,2

Наследуемость групп крови у человека

- Полностью обусловлены генотипом и не изменяются под влиянием среды.
- Коэффициент наследуемости равен 100 %.

Наследуемость морфологических признаков

- По форме носа, бровей, губ и ушей, цвету глаз, волос и кожи монозиготные близнецы конкордантны в 97-100 %, а дизиготные в зависимости от признака — в 70-20 % случаев.

Наследуемость заболеваемости шизофренией

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

Наследуемость заболеваемости при инфекциях

- при заболевании корью и коклюшем ведущее значение имеют инфекционные факторы,
- при туберкулезной инфекции — существенное влияние оказывает генотип.

Значение метода близнецов в генетике человека

- *Поможет ответить на вопросы:*
 - * влияние наследственных и средовых факторов на продолжительность жизни человека,
 - * развитие одаренности,
 - * чувствительность к лекарственным препаратам и др.



*****Характерные черты цитоплазматического наследования.**

1. Признак (заболевание) встречается с одинаковой частотой у обоих полов;
2. Признак передается потомкам от матери;

Характерные черты цитоплазматического наследования.

3. Больная мать передает признак либо всему потомству, либо только его части в зависимости от попадания в зиготу аномальных плазмогенов от яйцеклетки. (Пример: одна из форм несращения остистых отростков позвонков.)

Задачи популяционно - статистического метода:

1. Изучить генетическую структуру популяций, их генофонд, взаимодействие факторов, обуславливающих постоянство и изменение генетической структуры популяций

Задачи популяционно - статистического метода:

2. Изучить наследственные болезни населения, частоту нормальных и патологических генов, генотипов, фенотипов в популяциях различных местностей, стран и городов

Задачи популяционно - статистического метода:

3. Изучает закономерности распространения наследственных болезней в разных по строению популяциях и возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях

Задачи популяционно - статистического метода:

4. Изучает частоты генов в популяции, включая наследственные болезни
5. Закономерности мутационного процесса, частоту мутаций у человека, обуславливающих тяжелые болезни (ювенильная амавротическая идиотия, порфирия, глухота и др.);

Задачи популяционно - статистического метода:

6. Роль наследственности и среды в возникновении болезней с наследственной предрасположенностью (эпидемические заболевания, нехватка пищи, понижение температуры, использование живых вакцин, стероидных гормонов, излучений и др.);

Задачи популяционно - статистического метода:

7. Влияния наследственных и средовых факторов в создании фенотипического полиморфизма человека по многим признакам и др.
8. Дрейф генов

Значение популяционно-статистического метода

Дает возможность определить генетическую структуру популяции, рассчитать в популяции человека частоту нормальных и патологических генов – гетерозигот, доминантных и рецессивных гомозигот, а также частоту нормальных и патологических фенотипов, что дает возможность прогнозировать их частоту в последующих поколениях.

