

***MUTASIYALAR, ONLARIN
TƏSNİFATI VƏ TİBBİ
ƏHƏMİYYƏTİ***

Azərbaycan Tibb Universiteti
Tibbi biologiya və genetika kafedrası
Dosent Ə.P. Əzizov

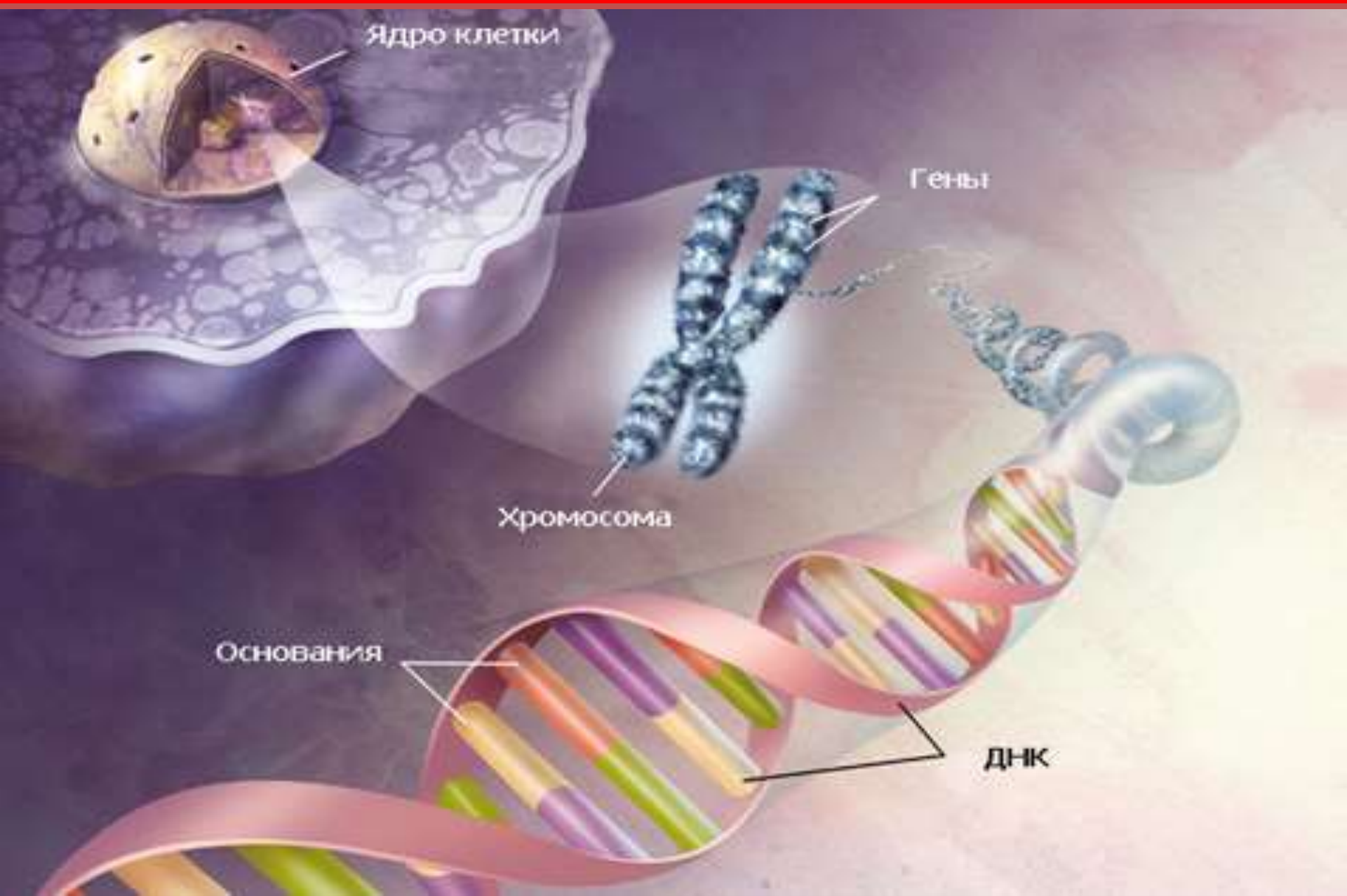
Müzakirə olunacaq məsələlər

- ***Mutasiyaların ümumi xarakteristikası***
- ***Mutasiyaların təsnifatı***
- ***Gen mutasiyaları***
- ***Xromosom mutasiyaları***
- ***Genom mutasiyaları***
- ***İnsanda poliploidiya***

Mutasiyalar

- **Mutasiyalar xromosomlarda və genlərdə baş verən davamlı kəmiyyət və keyfiyyət dəyişkənlikləridir.**
- **Spontan diskret dəyişkənlikdir, nəsildən nəsle ötürülür, müxtəlif tipləri vardır.**
- **Mutasiyalar orqanizmlərin həm daxili, həm də xarici əlamətlərinə təsir edib onları dəyişir.**
- **Hansı əlamətlərin əsas götürülməsindən asılı olaraq, mutasiyalar müxtəlif sxemlər üzrə təsnif oluna bilər.**

Mutasiyalar



Mutasiyaların təsnifatı

- **Mutasiyaların təsnifatında daha çox istifadə edilən bölgü :**
- ***spontan , induktiv***
- ***somatik, generativ***
- ***nüvə, plazmatik***
- ***gen, xromosom, genom***
- ***missens, nonsens, saylent***
- ***requlyator, dinamik***

Spontan mutasiyalar

- ***Spontan mutasiyalar*** təbiətdə öz-özünə yaranır və hər hansı spesifik amilin təsiri ilə əlaqədar deyil.
- Onlar ***m ü h i t i n m u t a s i y a t ə z y i q i*** adlanan daxili və xarici amillərin təsirindən asılıdır.
- DNT-nin replikasiyasına və reparasiyasına nəzarət edən ***f e r m e n t l ə r i n s ə h v i*** nəticəsində yaranır.
- İnsanda spontan mutasiyaların tezliyi çox yüksəkdir və 10^{-6} - 10^{-5} arasında dəyişir.
- Mutasiya intensivliyinin həddən artıq fərqli olmasının mexanizmi tam aydın deyil.

Spontan mutasiyalar

- Əmələ gəlmə səbəblərinə görə spontan mutasiyaları 2 qrupa ayırmaq olar:
- *E k z o g e n* – təbii radiasiyanın, ekstremal temperaturun və s. təsiri.
- *E n d o g e n* – oraqnizmdə öz-özünə yaranan və mutagen effektdə malik kimyəvi birləşmələr – metabolitlərin təsiri;
- replikasiya, reparasiya və rekombinasiya proseslərində baş verən səhvlər ;
- mobil genetik elementlərin transpozisiyası və s.

İnduktiv mutasiyalar

- **İnduktiv mutasiyalar genomun irsən ötürülən dəyişkənlikləridir.**
- **İnduktiv mutasiyalar süni şəraitdə və ya əlverişli olmayan mühitdə daxili və xarici mutagen amillərin təsiri nəticəsində yaranır.**
- **Bu mutasiyalar əksər hallarda hüceyrələrin kosmik radiasiyaya, UŞ-a və kimyəvi maddələrə qarşı həssaslığının artmasına səbəb olur.**
- **İnsanın kosmosa çıxışı, ozon qatında bir sıra dəliklərin yaranması induktiv mutasiyaların patoloji təsirini gücləndirmişdir.**

İnduktiv mutasiyalar

- **Mutagenlərin 3 qrupu ayırd edilir: fiziki, kimyəvi və bioloji. Bunlara, uyğun olaraq, müxtəlif travmalar, zəhərli qazlar və müxtəlif kimyəvi birləşmələr, xəstəlik törədici bakteriyalar və viruslar aiddir**
- **Mutagenlərlə insana təsir etdikdə, induktiv mutasiyalar yaranır.**
- **Mutagenlərin təsirindən hüceyrə, orqan və orqanizm səviyyələrində genetik mexanizmlər pozulur.**
- **İnduktiv mutasiyaların tezliyi spontan mutasiyalara nisbətən çox yüksəkdir.**

Somatik mutasiyalar

- Somatik hüceyrələrdə *mutant genlərin* *ekspressiyası* onların normal dominant alelləri hesabına baş vermir.
- Somatik mutasiya dominantdırsa və cinslə ilişiklidirsə, genin ekspressiya ehtimalı çox böyükdür.
- Somatik mutasiya inkişafın ilkin mərhələlərində üzə çıxırsa, mənfi təsiri çox güclü olur.
- Yaşlı orqanizmlərin somatik hüceyrələrində baş verən mutasiyalar, adətən, gizli qalır.

Somatik mutasiyalar

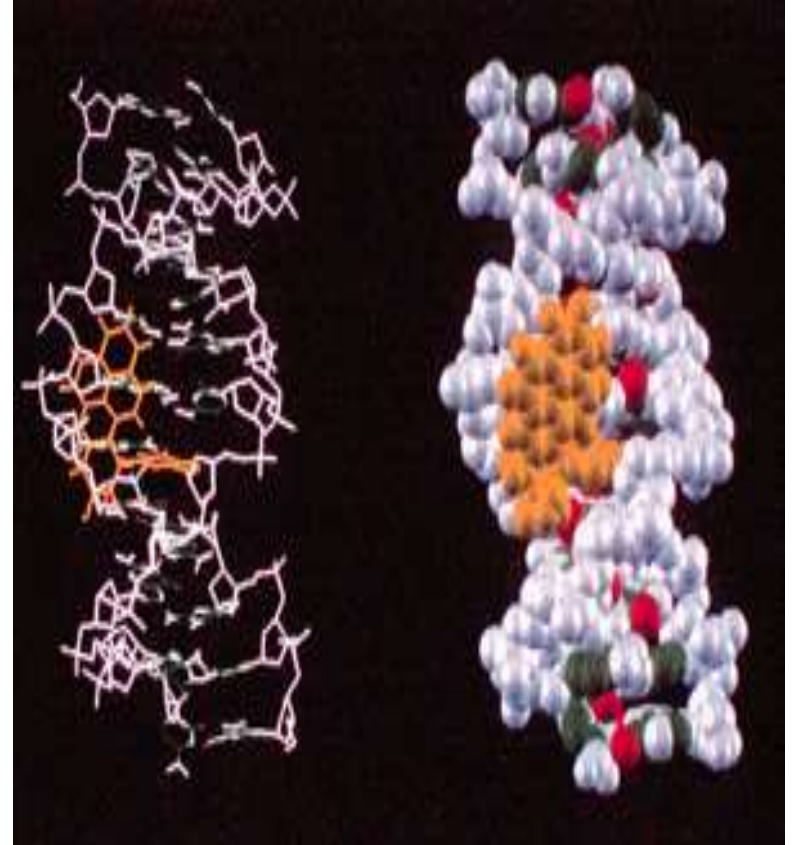
- Somatik mutasiyaların yaşlı orqanizmdə üzə çıxması onlarda çoxlu normal genin fəaliyyət göstərməsi ilə əlaqədardır.
- Mutasiyaların qatılığı yüksəldikcə, iki *heteroziqotun nikahından* doğulmuş homoziqotlarda onların üzə çıxma ehtimalı böyükdür.
- *Somatik mutasiyalar nəslə verilmir* və çox nadir hallarda orqanizm səviyyəsində fəsadlara gətirib çıxarır.
- Son tədqiqatlar somatik mutasiyaların *irsimli* olduğunu göstərir.

Generativ mutasiyalar

- ***G e r m i n a l (Generativ) mutasiyalar qametlər vasitəsi ilə nəslə ötürülür.***
- **Autosom- dominant mutasiyalar birinci nəsildə təzahür edir.**
- ***X-ilişikli r e s e s s i v m u t a s i y a l a r ı n* təzahür imkanları bir qədər fərqlidir.**
- ***H e m i z i q o t* erkək fərdlər mutant geni dişi fərddən alır, bu halda fenotipdə genin təzahürü qaçılmazdır.**
- ***H e t e r o z i q o t* vəziyyətdə autosom-resessiv mutasiyalar hər iki cinsin qametlərdə bir neçə nəsil boyunca *gizli qala b i i r.***

Hüceyrədə yerləşməsinə görə

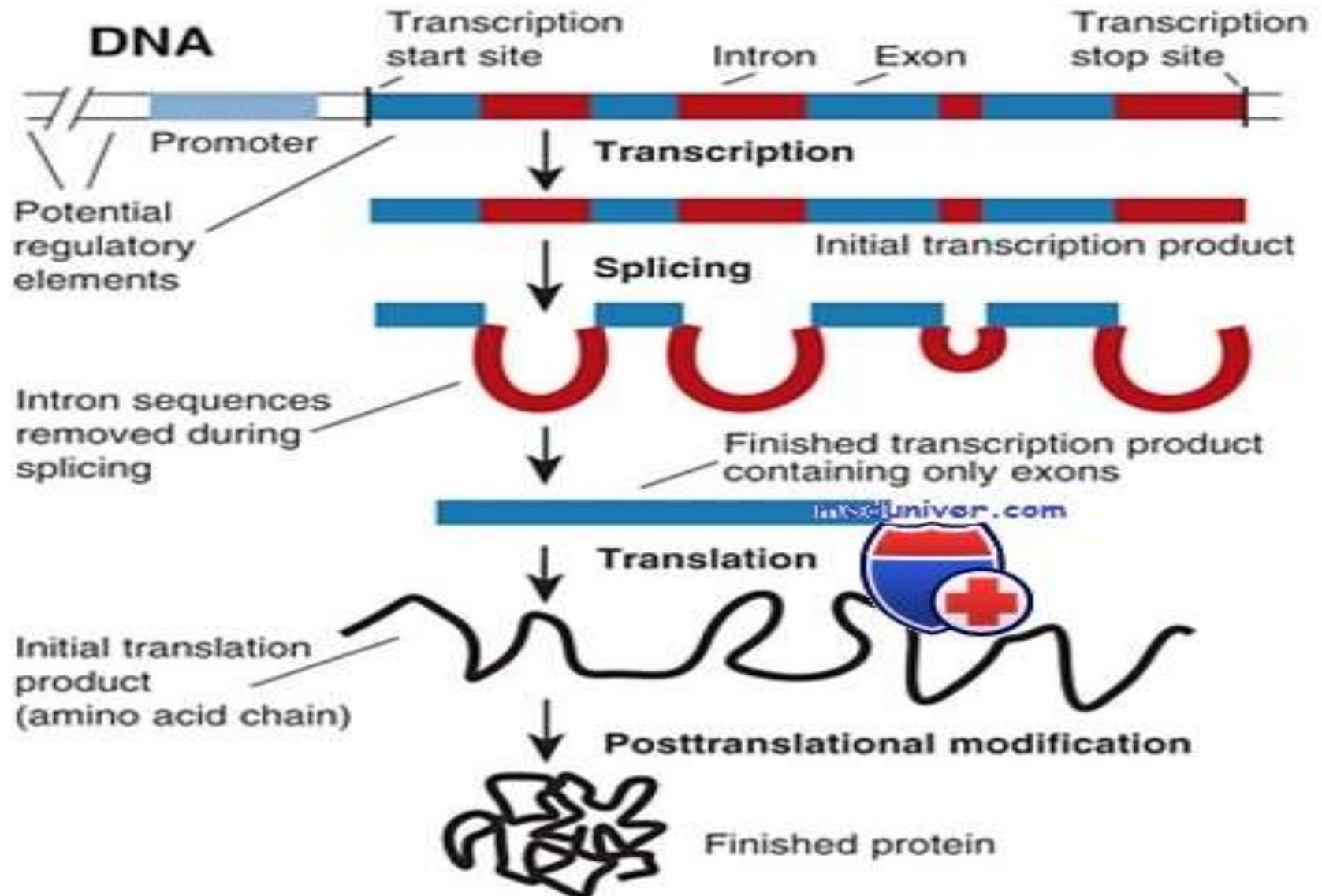
Nüvə və sitoplazmatik mutasiyalar ayırd edilir. Plazmatik mutasiyalar mitoxondrilərdə olan plazmogenlərin mutasiyası nəticəsində yaranır. Belə mutasiyalar ana xətti ilə irsən ötürülür.



DNT-nin iştirakı ilə baş verən proseslər

- ***Replikasiya*** - DNT-nin ikiləşməsi (sintezi)
- ***Reparasiya*** - DNT- nin özünü bərpa etməsi.
- ***Transkripsiya*** - DNT matrisində RNT-nin sintezi
- ***Sinapsis*** – ikixromatidli homoloji xromosom cütlərinin konyuqasiyası və bivalentlərin əmələ gəlməsi.
- ***Rekombinasiya*** - DNT molekulları arasında sahələrarası mübadilə .
- Mutasiyalar göstərilən proseslərin *hər birində baş verir.*

Mutasiyaların əhatə etdiyi səviyyələr



Həqiqi reversiya

- Mutasiya genin hər hansı nöqtəsində və ya *s a y t d a* baş verə bilər.
- Başlanğıc (normal) əlamətin dəyişmiş (anormal) əlamətə çevrilməsinə səbəb olan mutasiyalar *d ü z ü n ə* mutasiyalardır.
- Eyni ehtimalla *ə k s* mutasiyalar baş verə bilər. İki mutant qeyri-allel gen ayrı-ayrılıqda *m u t a n t ə l a m ə t i* idarə edirlər. Bu mutant allellər bir genomda qarşılıqlı təsirdə olduqda, *k o m p a u n d h e t e r o z i q o t l a r d a* *normal fenotip* yenidən *b ə r p a* olunur.
- Genin ilkin quruluşunun mutant qeyri - allellər hesabına bərpası *h ə q i q i r e v e r s i y a d ı r*.

Gen mutasiyalarının qrupları

- **Gen mutasiyalarının üç qrupu ayırd edilir:**
- **1 - bir azot əsasının başqası ilə əvəz olunması: bütün spontan gen dəyişkənliklərinin 20 %-ə qədərini təşkil edir**
- **2 - nukleotid cütlərin sayının dəyişməsi zamanı sintez çərçivəsinin yerdəyişməsi .**
- **3 - gen daxilində ardıcılığının dəyişməsi .**
- **Tripletdə (kodonda) *g e n e t i k y ü k ü n ə s a s d a ş ı y ı c ı l a r ı* 1 və 2 -ci *n u k l e o t i d l ə r d i r*, onların əvəz olunması çox qorxuludur. 3-cü nukleotid neytraldır, əvəz olunma kodonun mənasını dəyişmir.**

Gen mutasiyalarının formaları

- **Genin quruluşunda baş verən dəyişikliyə görə gen mutasiyalarının 6 tipi ayırd edilir:**
- ***duplikasiya***
- ***delesiya***
- ***inversiya***
- ***tranzisiya***
- ***transversiya***
- ***insersiya***

Nöqtəvi mutasiyalar

- **Genin quruluşunda baş verən *n ö q t ə v i* mutasiyalar DNT-də bir nuleotidin başqası ilə əvəz olunması prosesidir (tranzisiya və transversiya).**
- **Nöqtəvi mutasiyalara insersiya və delesiya da aid edilir.**
- **İnsersiya gendəki nukleotid ardıcılığına müəyyən saytlar üzrə bir və ya bir neçə nukleotidin *əlavə olunmasıdır*.**
- **Delesiya gendəki nukleotid ardıcılığından müəyyən saytlar üzrə bir və ya bir neçə *n u k l e o t i d i n , h ə t t a g e n i n k ə s i l m ə s i* və ya itməsi hadisəsidir.**

Transversiya

- Transversiya prosesində purin əsası pirimidinlə və əksinə, pirimidin əsası purinlə əvəz olunur.
- Purin → Pirimidin
- $A \rightarrow T; A \rightarrow C$
- $G \rightarrow T; G \rightarrow C$
- Pirimidin → Purin
- $T \rightarrow A; T \rightarrow G$
- $C \rightarrow A; C \rightarrow G$

Tranzisiya

- **Tranzisiya prosesində bir purin əsasının başqa purinlə və bir pirimidin əsasının başqa pirimidinlə əvəz olunur.**
- **Purin → Purin**
- ***A* → *G***
- ***G* → *A***
- **Pirimidin → Pirimidin**
- ***C* → *T***
- ***T* → *C***

Nəticələrinə görə gen mutasiyaları

- **Tripletdə dəyişmiş nukleotidin təsir effektinə görə mutasiyalar aşağıdakı kimi təsnif olunur:**
- ***saylent***
- ***nonsens***
- ***missens***
- ***sinonimik***
- ***neytral***
- ***requlyator***
- ***dinamik***
- ***biokimyəvi***

Gen mutasiyaları

- ***Saylent mutasiya*** – genin nukleotid ardıcılığında bir nukleotidin əvəz olunması amin turşusunu *dəyişmir* və fenotipdə yeni əlamət təzahür etmir.
- ***Nonsens mutasiya*** – kodlaşdıran hissədə nukleotidin əvəz olunması *terminator kodonunun yaranmasına* və translyasiyanın dayanmasına səbəb olur.
- ***Missens mutasiya*** – genin kodlaşdıran hissəsində nukleotidin əvəz olunması *polipeptiddə aminerşunun əvəz olunmasına* və biokimyəvi xassələrin dəyişməsinə səbəb olur.

Saylent mutasiya

- **Saylent mutasiyaların 2 növü ayırd edilir: sinonim və neytral.**
- **Sinonim mutasiya – genin *f u n k s i o n a l f ə a l h i s s ə s i n d ə* baş verən dəyişkənlik genetik kodun anadangəlmə xassəsi hesabına üzə çıxır.**
- **Neytral mutasiya – genin *f u n k s i o n a l f ə a l o l m a y a n h i s s ə s i n d ə* baş verən dəyişkənlik genetik kodun anadangəlmə xassəsi hesabına üzə çıxır.**
- **Bu mutasiyalar *g e n m ə h s u l u n u n* bioloji fəallığının və genin ekspressiyasının dəyişməsinə *s ə b ə b o l m u r.***

Saylent mutasiya

- Genetik kod anadangəlmədir, yəni eyni bir amin turşunu bir neçə kodon kodlaşdırır. Ona görə də, kodonun mənası olduğu kimi qalır və nukleotidin *sinonim əvəz olunması* baş verir.
- Sinonim və neytral mutasiyalara növ və populyasiya səviyyələrində *polimorfizmin iki normal halı* kimi baxıla bilər.
- Onlar populyasiyalarda təbii seçmə tərəfindən *eliminasiya olunmur* və rastgəlmə tezliyi çox yüksəkdir.

Saylent mutasiya

- **Sinonim mutasiyalar genlərdə nukleotidlərin ardıcılığını dəyişsə də, onların kodlaşdırdığı zülallarda amin turşuların ardıcılığı dəyişmir.**
- **Sinonim mutasiyalar *t r a n s k r i p s i y a*, *p r o s e s s i n q* və *s p l a y s i n q*, eləcə də zülalların *s i n t e z i n i n* *s ü r ə t i n ə* və *d ə q i q l i y i n ə* təsir edir.**
- **Genlərin ekspressiyasının bütün mərhələlərinin sürətinə təsir edə bilən sinonim mutasiyalar *g e n l ə r i n* *m ü ə y y ə n* *s a y t l a r ı n d a* yerləşir.**
- **Sinonim mutasiyalar ən çox genin translyasiya olunmayan 3'-ucunda baş verir.**

Saylent mutasiya

- Əgər tripletdə əvəz olunan *n e y t r a l* nukleotidin hesabına formalaşan yeni triplet əvvəlki kodonun sinonimi kimi əmələ gəlsə, burada saylent mutasiya baş verir və yeni əlamət formalaşmır.
- Məsələn, valin amin turşusu dörd - *CAA*, *CAG*, *CAC* və *CAT* tripletləri ilə kodlaşdırılır.
- Bu tripletlərin hər hansı birində üçüncü vəziyyətdə yerləşən nukleotidin (*A, G, C, T*) başqa biri ilə əvəz olunması kodonun mənasını dəyişmir.

Saylent mutasiya

- **Neytral mutasiya – genin *funksional fəal olmaya*n hissəsində baş versə də, genin ekspressiyasının tənzimlənməsində ciddi əhəmiyyətə malikdir.**
- **Məlumdur ki, enhanserlər gen klasterlərində genlərin transkripsiya qabiliyyətini yüksəldir.**
- **Enhanserlər genin 5' və 3'-uclarında, onun hər hansı bir hissəsində, eləcə də *intronların daxilində* ola bilər.**
- **Splaysinq zamanı daxilində enhanser olan intron ardıcılıqların kəsilməsi transkripsiyanın zəifləməsinə, bəzən tam dayanmasına səbəb olur.**

Nonsens mutasiya

- **Nonsens mutasiyalar bir tripletdə nukleotidlərin əvəz olunmasının nəticəsində formalaşır.**
- **Nonsens mutasiyalar 25 % hallarda sinonim tripletlərin yaranmasına səbəb olur.**
- **Bu mutasiyaların nəticəsində 2–3% mənasız (nonsens) tripletlər, yəni *t e r m i n a t o r* kodonlar formalaşır.**
- **Nonsens mutasiyalar 70–75 % hallarda isə *h ə q i q i g e n m u t a s i y a l a r ı n a* səbəb olur.**
- **Belə mutasiyaların mənbəyi replikasiya və reparasiya proseslərində baş verən səhvlərdir.**

Nonsens mutasiya

- DNT matrisində nukleotidlərin birinin başqa biri ilə əvəz olunması kodonda nonsens tripletlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur.
- DNT-də *ATT, ATC* və *ACT* nonsens tripletləri amin turşusunu kodlaşdırmır, *UAA, UAG* və *UGA* RNT-də terminasiya kodonlarıdır.
- Triptofanın *UGG* kodunun ikinci vəziyyətdə *G* nukleotidinin *A* - nə *t r a n z i s i y a s ı UAG* (*amber*) tripletinin əmələ gəlməsinə və polipeptid zəncirin sintezinin vaxtından əvvəl dayanmasına səbəb olur.

Missens mutasiya

- **Struktur genlərdə nukleotidlərin əvəz olunması kodonun dəyişməsi ilə gedir və *m i s s e n s* mutasiyalara səbəb olur.**
- **Nəticədə polipeptid zəncirdə bir amin turşusu *b a ş q a s ı* ilə əvəz olunur.**
- **Bu dəyişmənin fenotipdə üzə çıxma effekti nukleotidin əvəz olunma xüsusiyyətlərindən və yerindən asılıdır.**
- **Missens mutasiyaların klinik effekti zülal molekulunda əvəz olunan amin turşusunun yeri və biokimyəvi əhəmiyyəti ilə müəyyən olunur.**

Oraqvari hüceyrə anemiyası

- İnsanda oraqvari hüceyrə anemiyası zamanı normal hemoqlobindən (*HbA*) fərqli olaraq, dəyişilmiş hemoqlobindəki (*HbS*) β -globin zəncirlərdə, altıncı vəziyyətdə qlutamin turşusu valinlə əvəz olunur.
- Bu, *CTT* və *CTC* tripletlərində (qlutamin turşusunu kodlaşdırır) ikinci *T* əsasının *A* ilə əvəz olunması, yəni *t r a n s v e r s i y a* nəticəsində yaranır.
- Əmələ gələn yeni *CAT* və *CAC* tripletləri isə valin amin turşusunu kodlaşdırır.
- İnsanın β -globin zəncirində yaranan bu dəyişiklik çox güclü pleyotrop effektdə malikdir və orqanların ciddi patologiyalarına səbəb olur.

Oraqvari hüceyrə anemiyası



Sintez çərçivəsinin yerdəyişməsi ilə baş verən mutasiyalar

- ***Duplikasiya*** nəticəsində gen sahələrinin tandem təkrarı baş verir və genin ölçüləri artır.
- ***Delesiya*** prosesində genin tərkibindən bir və ya bir neçə tripletin itməsi müşahidə olunur.
- ***İnsersiya*** genin istənilən nöqtəsində nukleotid ardıcılığına əlavə bir tripletin və ya nukleotidin birləşməsidir.
- ***Duplikasiya***, bir qayda olaraq, tripletləri əhatə edir.
- DNT ardıcılığına əlavə olunan nukleotidlərin sayı üç-üç artarsa, polipeptid zəncirin ümumi quruluşu dəyişməyəcək, bütöv bir triplet itərsə, bu halda sintez çərçivəsi dəyişir.

Verner sindromu

- Delesiyaların yaratdığı kənarçıxmalar daha çoxdur.
- Verner sindromu yaşlı insanlarda rast gəlinən progeriya olub **8p11.2-p12RECQL2** geninin mutasiyası ilə əlaqədardır. Bu gendə eyni vaxtda bir neçə sayt üzrə baş verən delesiya **ATF- a s i l i h e l i k a z a** fermentinin irsi defektlərinə səbəb olur.
- Birləşdirici toxuma hüceyrələrində DNT-nin replikasiyası və reparasiyası pozulur. Xəstəlik cinsi yetkinlik dövründən sonra başlayır.
- 20 yaşlı xəstənin saçları ağarır və tökülür, dəri qırışır, hipertenziya, ateroskleroz və katarakta kimi klinik əlamətlər aydın seçilir.

Verner sindromu



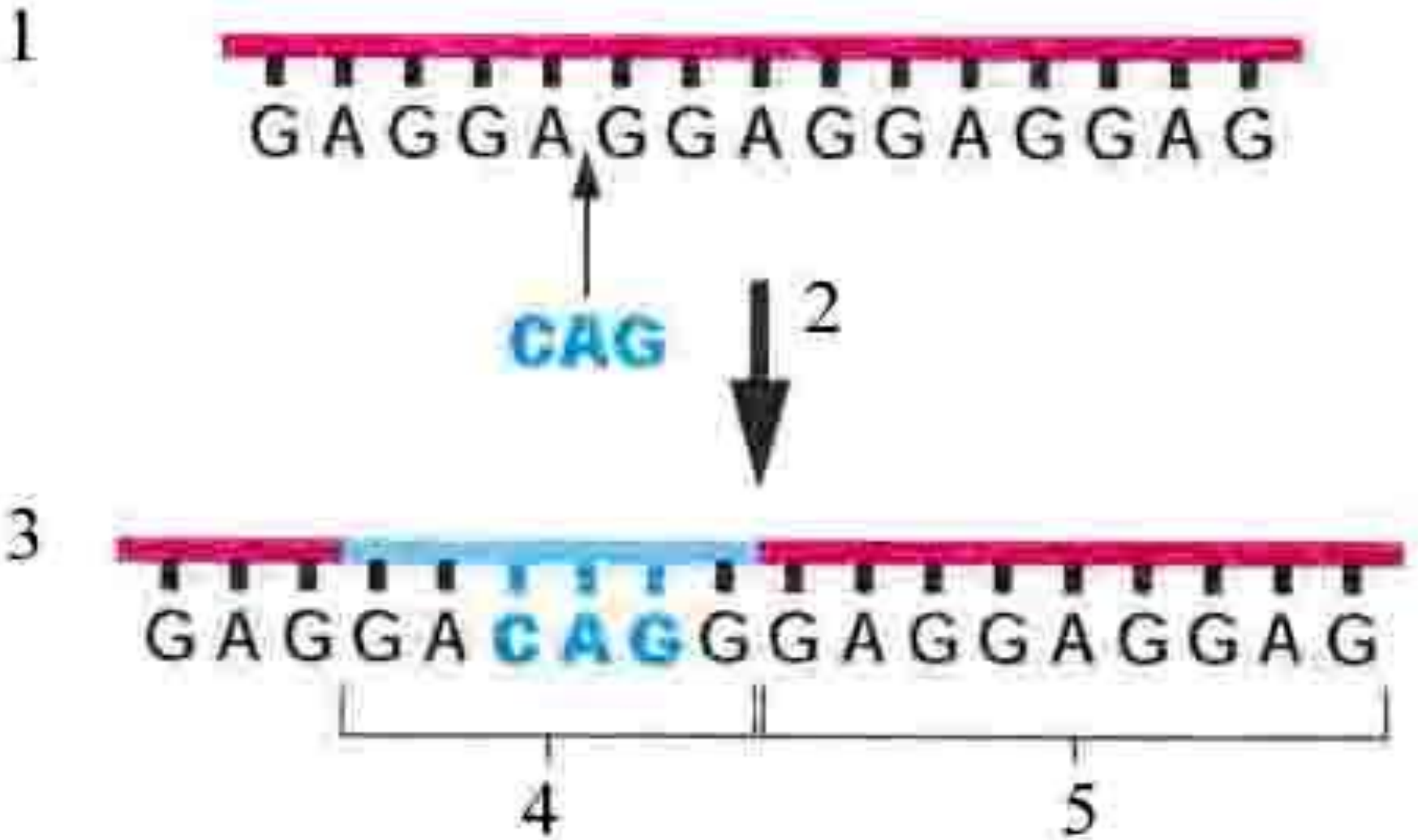
Mukovisidoz

- Mukovisidoz Şimali Avropa ölkələri əhalisi arasında **1:3300** nisbətində rastgəlmə tezliyinə malik autosom-resessiv tip üzrə ötürülən irsi xəstəlikdir.
- ***7q32.1CFTR*** – transmembran keçiriciliyin requlyator geninin daha çox rast gəlinən ***F508del*** mutasiyası 86%-ə qədər allellərdə rast gəlinir.
- Genin hal-hazırda 1900-dən çox mutasiyası müəyyən edilmişdir. Genin 508-ci vəziyyətdəki kodonunun delesiyası mRNT-də fenilalanin aminturşusunu kodlaşdıran ***UUU*** və ***UUC*** kodonlarının itməsinə səbəb olur.

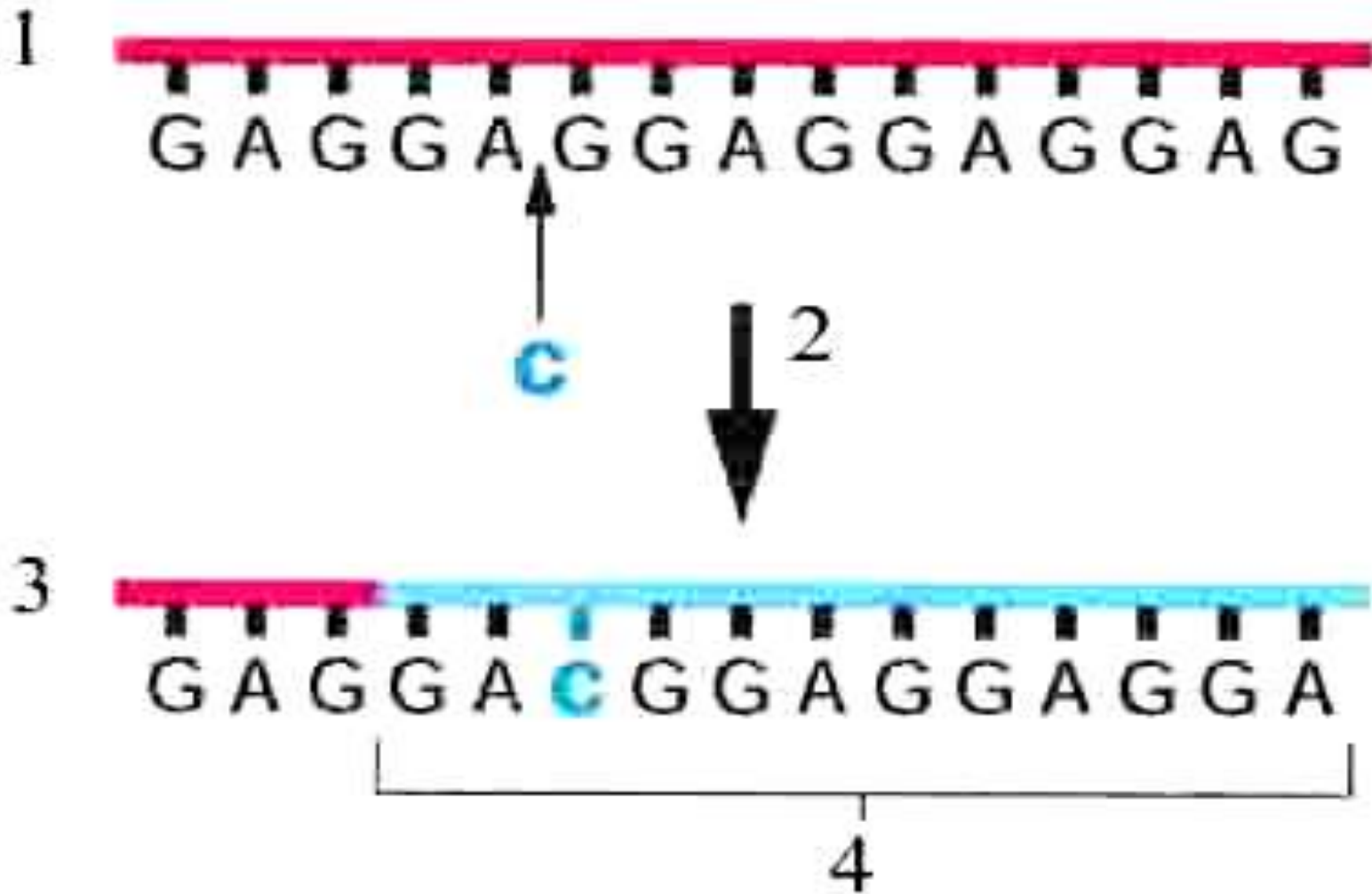
İnsersiya

- *İnsersiya* nukleotid ardıcılığına genin istənilən nöqtəsində əlavə bir tripletin və ya nukleotidin birləşməsidir.
- *İnsersiya* genin biokimyəvi quruluşunun yenidən formalaşmasına səbəb olur.
- Kodonlar yeniləşir və tripletlərin ardıcılığında yaranan fərq sintez çərçivəsini dəyişir.
- Genin nukleotid ardıcılığına bir triplet əlavə olunarsa, sintez çərçivəsi və zülal dəyişmir.
- Genin nukleotid ardıcılığına bir nukleotid əlavə olunarsa, sintez çərçivəsi tam dəyişir. Nəticədə orqanizmə yad olan zülal sintez olunur əlamət dəyişir.

İnsersiya



İnseriya



Requlyator mutasiyalar

- **Requlyator mutasiyalar genin 5'- və ya 3'-uclarında baş verir və genin ekspressiyasını dəyişir. Bu halda genin requlyator sahəsində çoxsaylı pozulmalar müşahidə edilir.**
- **Bu mutasiyalar zülalların quruluşunun və funksiyaalarının dəyişməsinə səbəb olur.**
- **Requlyator mutasiyaların klinik təzahürü zülalların qatılığının aşağı və yuxarı hədləri ilə müəyyən edilir.**
- **Requlyator genlərin transkripsiya sürəti çox aşağıdır, lakin demək olar ki, dəyişmir.**

Dinamik mutasiyalar

- **Dinamik mutasiyalar genin kodlaşdıran və requlyator hissələrində trinukleotid təkrarların sayının artması ilə əlaqədardır. Bu, bütün hallarda genin funksiyasının pozulmasına səbəb olur.**
- **Dinamik mutasiyaların əsasında nukleotid cütlərin formalaşmasında olan səhvlər durur. Belə təkrarların sayından asılı olaraq mutasiyanın ağırlıq dərəcəsi müəyyən olunur.**
- **Dinamik mutasiyaların əksəriyyəti üçün baş beynin, xüsusilə qabıqaltı nüvələrin zədələnmə halları səciyyəvidir.**
- **Hantinqton sindromunda *4p16.3* lokusu üzrə *IT15* genində *CAG* tripleti 200 və daha çox təkrarlanır.**

Xromosom mutasiyalari

- **Xromosom mutasiyalari xromosomların bilavasitə quruluşunda baş verən dəyişikliklərlə əlaqədardır.**
- **Xromosom aberrasiyalari :**
- **xromosom daxili**
- **xromosomlararası**
- **izoxromosom**
- **Xromosom daxili aberrasiyalara delesiya, inversiya və duplikasiya aiddir.**

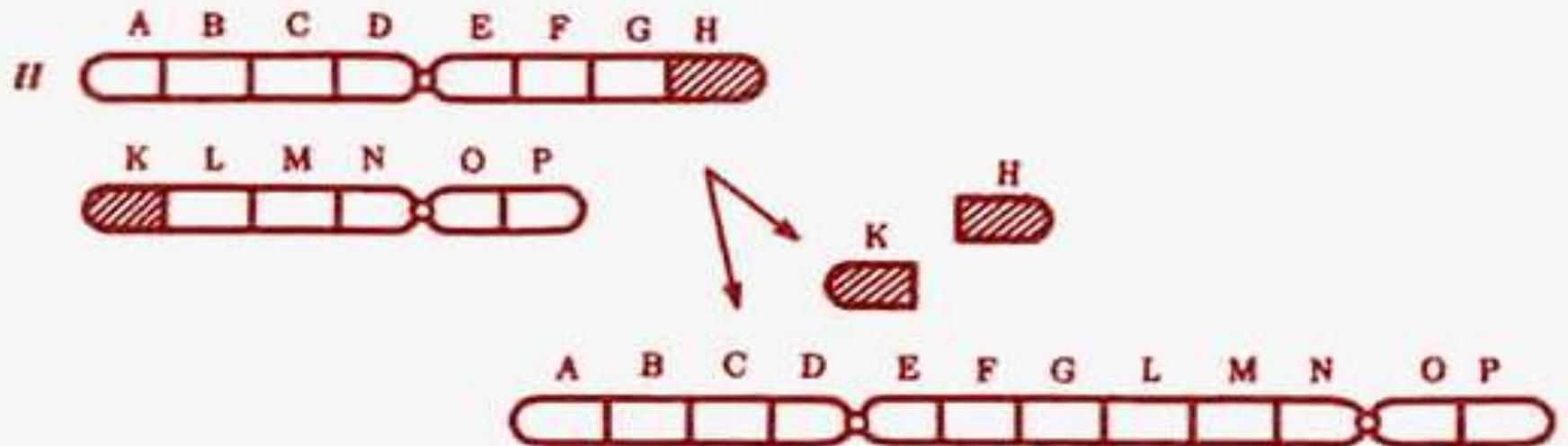
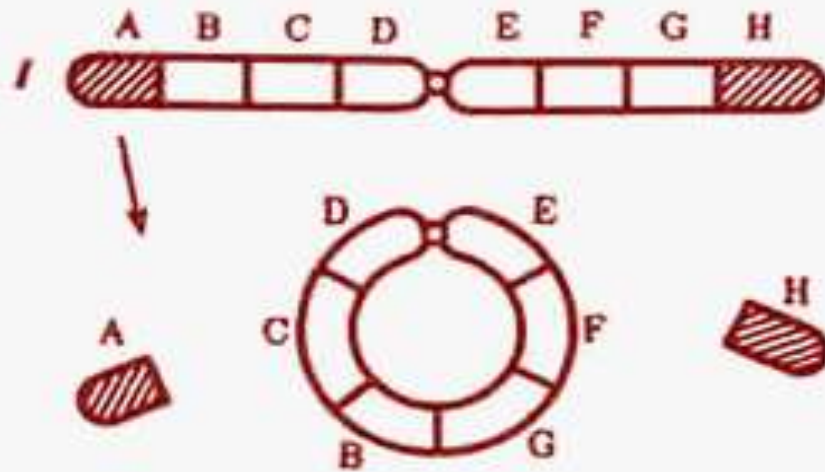
Requlyator mutasiyalar

- **Requlyator mutasiyalar genin 5'- və ya 3'-uclarında baş verir və genin ekspressiyasını dəyişir. Bu halda genin requlyator sahəsində çoxsaylı pozulmalar müşahidə edilir.**
- **Bu mutasiyalar zülalların quruluşunun və funksiyaalarının dəyişməsinə səbəb olur.**
- **Requlyator mutasiyaların klinik təzahürü zülalların qatılığının aşağı və yuxarı hədləri ilə müəyyən edilir.**
- **Requlyator genlərin transkripsiya sürəti çox aşağıdır, lakin demək olar ki, dəyişmir.**

Delesiya

- Delesiya bir genin, hətta genlər blokunun yerləşdiyi müxtəlif ölçüdə lokal xromosom sahələrinin itməsi prosesidir.
- Delesiya xromosomunun iki çiyindən birinin telomer hissəsini əhatə edirsə, buna *terminal delesiya* və ya *defişens* deyilir.
- Delesiya xromosomun daxili sahələrini əhatə edirsə, nəticədə *interkalyar* və ya *interstisilyar* delesiya baş verir.
- Eyni bir xromosomda həm defişens, həm də interkalyar delesiya baş verə bilər.

Terminal delesiya



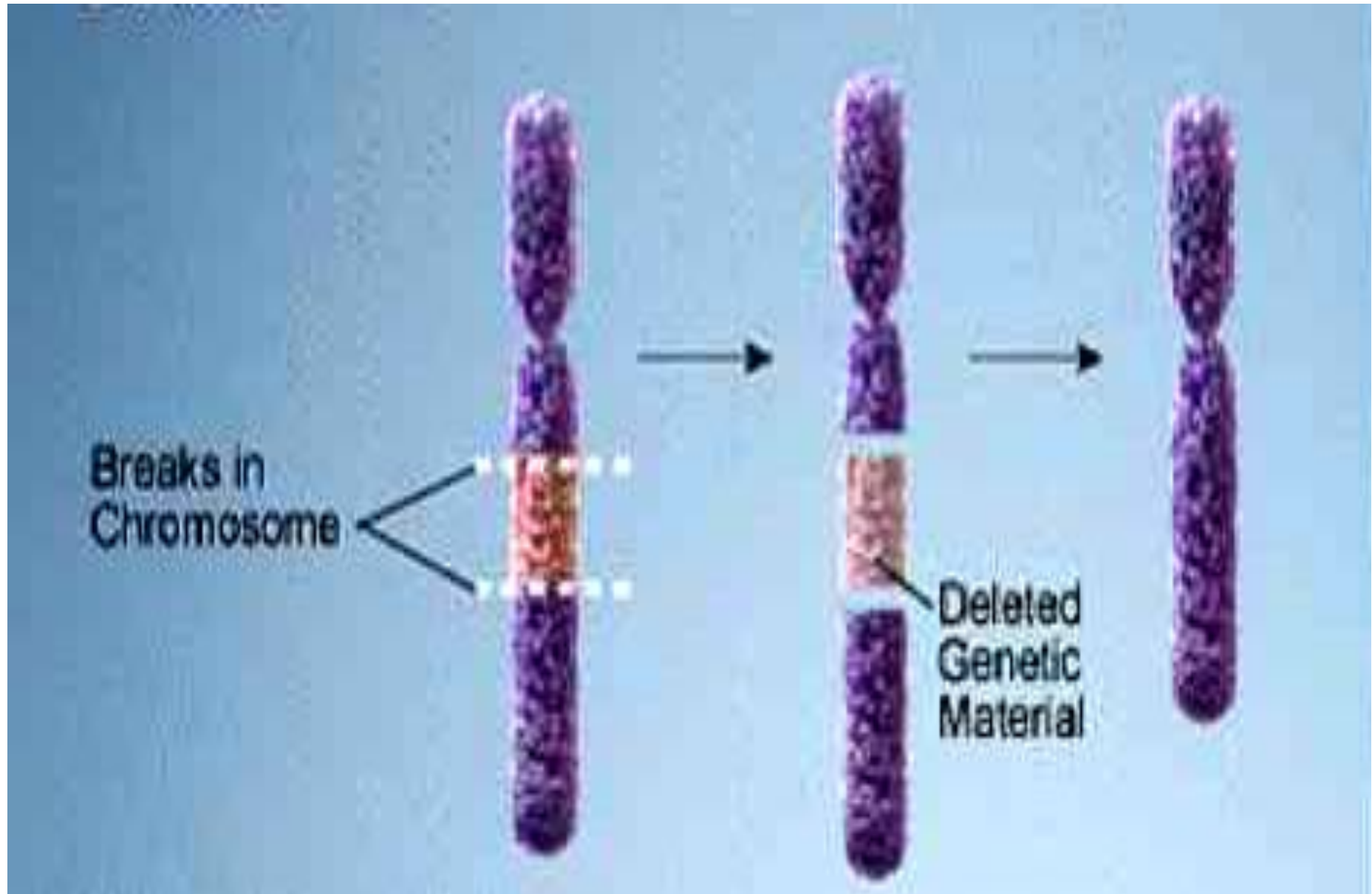
Delesiya

- Terminal delesiya halqaşəkilli *R-xromosomun* əmələ gəlməsinə səbəb olur. Hər iki *A* və *H* telomer sahələrini itirmiş xromosomun əks yüklü ucları bir-biri ilə birləşir və halqaşəkilli xromosom formalaşır.
- Metasentrik xromosomun *K* və submetasentrik xromosomun *H* telomer sahələri defisensə məruz qadıqda, bu xromosomların qırılma nöqtələri ilə birləşməsi baş verir.
- Belə uc-uca xətti birləşmə nəticəsində iki monosentrik xromosomdan *p-c-q* bir disentrik xromosom *p-c-q -c-p* əmələ gəlir.

Delesiya

- **İnterkalyar delesiya defişensdən fərqli olaraq, xromosomun daxili sahələrinin itirilməsi və ya kəsilməsidir.**
- **Delesiyaya uğramış xromosomun sentromeri varsa, hüceyrə bölünən zaman başqa xromosomlar kimi o da irsən ötürülür.**
- **Normal xromosomla interkalyar delesiya hesabına qsalmış xromosom arasında sinapsis zamanı normal xromosomun homoloji olmayan sahəsi hesabına delesiya ilgəyi əmələ gəlir.**
- **İnterkalyar delesiya qızlarda X -xromosomun p çiyininin çox hissəsini və q çiyininin bir hissəsini əhatə edirsə, fenotipdə Şereşevski-Terner sindromunu formalaşır.**

İnterstisilar delesiya



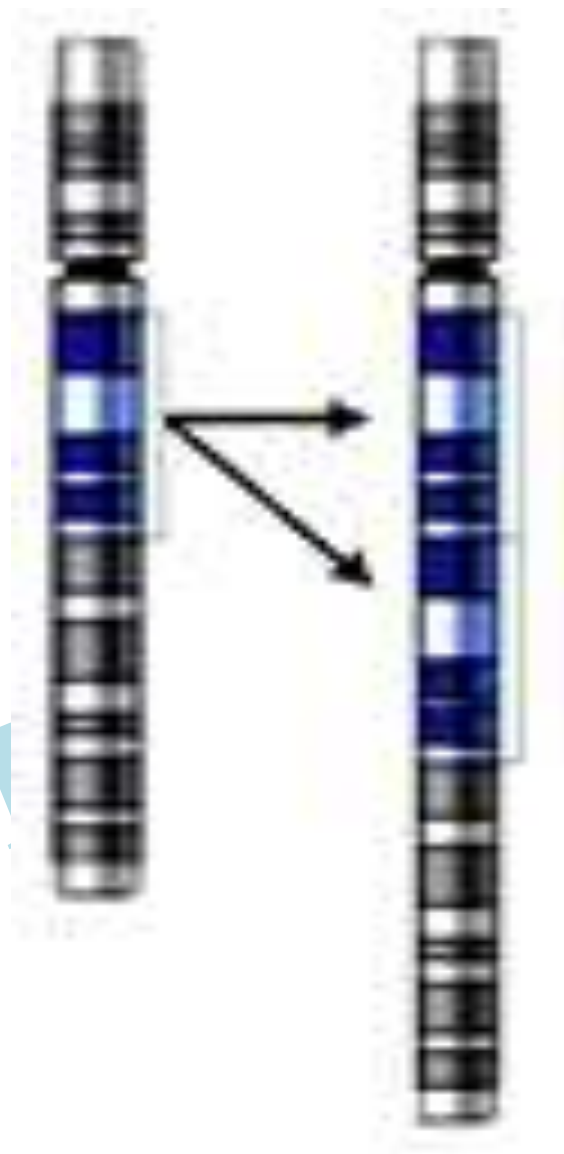
Duplikasiya

- Haploid genomda xromosomun hər hansı bir lokusu və ya bütöv bir sahəsi iki dəfə artmışsa, bu, duplikasiyadır.
- Delesiyada olduğu kimi, duplikasiya zamanı da heteroziqotlarda sinapsis zamanı kompensasiya ilgəyi əmələ gəlir.
- Duplikasiya xromosomların ayrı-ayrı sahələrinin ikiləşməsi və xromosomun çiyinlərinin uzanmasıdır.
- Duplikasiya meyoz prosesində konyuqasiya edən homoloji xromosomlar arasında qeyri-bərabər krossinqoverin nəticəsində yaranır. Bu, interfazada DNT-nin replikasiyası zamanı səhvlərin nəticəsində də əmələ gələ bilər.

Duplikasiya

- **Duplikasiyaların nəticələrini üç qrupa bölmək olar:**
- **genotipdə gen artıqlığına səbəb olur;**
- **fenotip dəyişkənliyinə səbəb olur;**
- **genetik dəyişkənliklərin mühüm mənbəyidir.**
- **Genlərin, tripletlərin və nukleotid ardıcılıqların amplifikasiyası hesabına genomda tandem təkrarlar formalaşmışdır.**
- **Genomda nukleotid tərkibinə görə çox yaxın genlər vardır. Gen məhsulları (mioqlobin, hemoqlobin, immunoqlobin) fərqli olsa da, onları bir ümumi gen ailəsində birləşdirirlər.**

Tandem duplikasiya



ize

.P.

Duplikasiya

- İnsanda *10q+* qismən trisomiya baş verdikdə, letal effekt çox güclü olur və xəstələrin yarısı 14-15 ilə qədər yaşayır. İkinci yarısının ömrü 29 ildən çox olmur.
- Xromosomun hər iki çiyində duplikasiya baş verdikdə, həyat qabiliyyəti minimuma enir.
- Xəstəliyi *t a r a z l a ş d ı r ı l m ı ş t r a n s l o k a s i y a l a r ı* olan, klinik sağlam valideynlər irsən ötürür.
- Sindromun inkişafını təmin edən xromosom rayonu (*10q25* → *qter*) uzun çiynin uc hissəsində yerləşir.

İnversiya

- **İnversiya zamanı xromosom fraqmentinin hər iki tərəfdən qırılması, öz oxu ətrafında 180° çevrilməsi və yenidən qırıldığı yerə birləşməsi baş verir.**
- **İnversiya genetik materialın itməsinə səbəb olmur.**
- **Xromosomun uzunluğu boyu genetik materialın yenidən təşkil olunması baş verir.**
- **Əvvəlcə xromosom ilgəyi əmələ gəlir, sonra iki yerdən qırılma baş verir və yaxınlıqdakı ucları ilə bu fraqmentlər yenidən birləşir.**

Inversiya

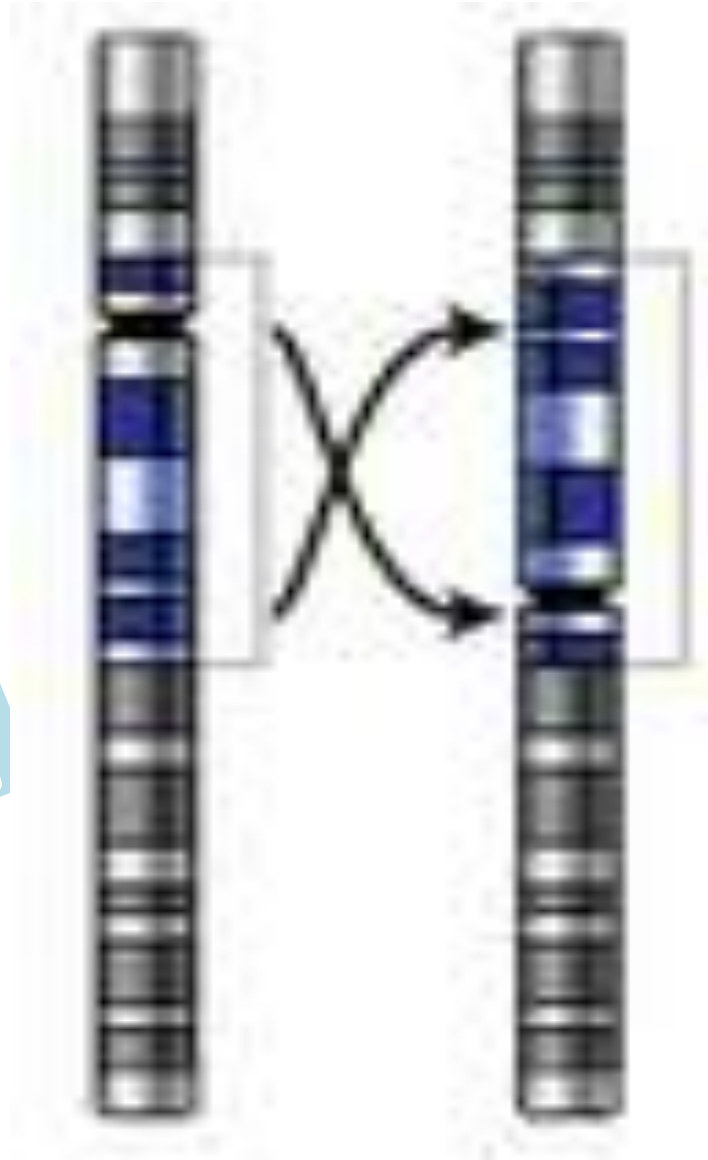
- Xromosomun sentromerinin əhatə olunub-olunmamasına görə inversiyanın parasentrik və perisentrik formaları ayırd edilir.
- Əgər inversiyaya məruz qalmış xromosom fraqmentlərində sentromer yoxdursa, belə dəyişiklik *parasentrik inversiya*, sentromer varsa, *perisentrik inversiya* adlanır.
- Əgər inversiya homoloji cütlərdən birində baş verirsə, bu halda xromosomun bütün uzunluğu boyu *sinapsis* baş vermir, kompensasiya ilgəyi əmələ gəlir.
- Bir inversiya olunmuş və bir normal homoloji xromosoma malik orqanizmlər *inversion heteroziqotlar* adlanır.

Parasentrik inversiya

izi



Perisentrik inversiya

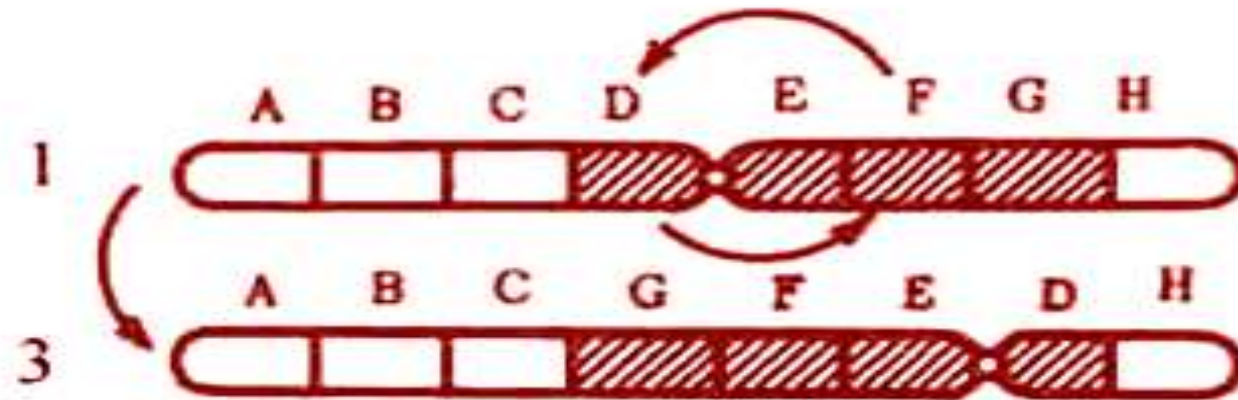
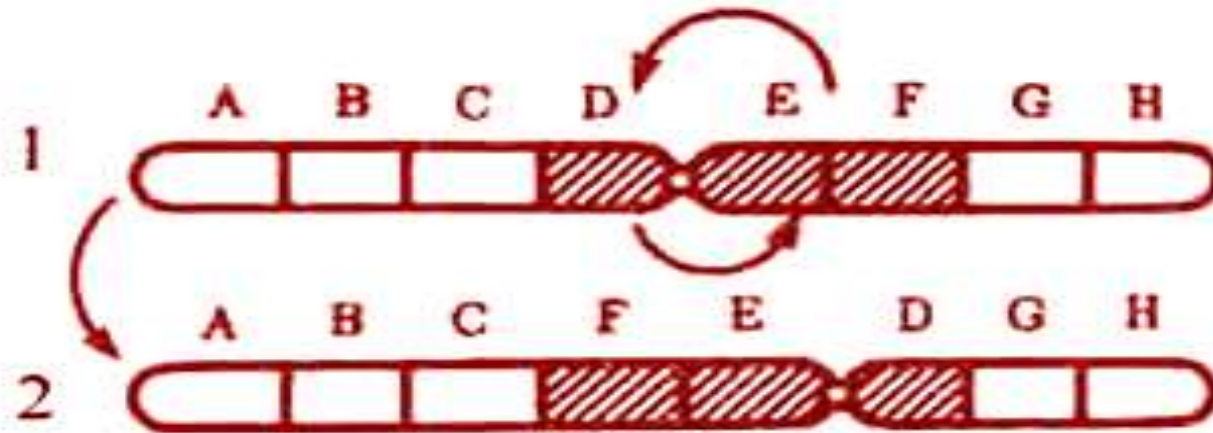


izi

İnversiya

- ***İnversion heterozigotların eyni olmaya n iki xromatidi arasında krossinqover baş verdikdə, valideyn fərdlərdəki xromatidlərin yalnız iki oxşarı formalaşır.***
- ***İnversion heterozigotların iki eyni olmayan xromatidi arasında krossinqover baş verdikdə, iki rekombinant xromatidlər əmələ gəlir.***
- ***Əgər krossinqover parasentrik inversiyalı xromosmun daxilində gedirsə, bir disentrik və bir asentrik rekombinant xromatid əmələ gəlir.***

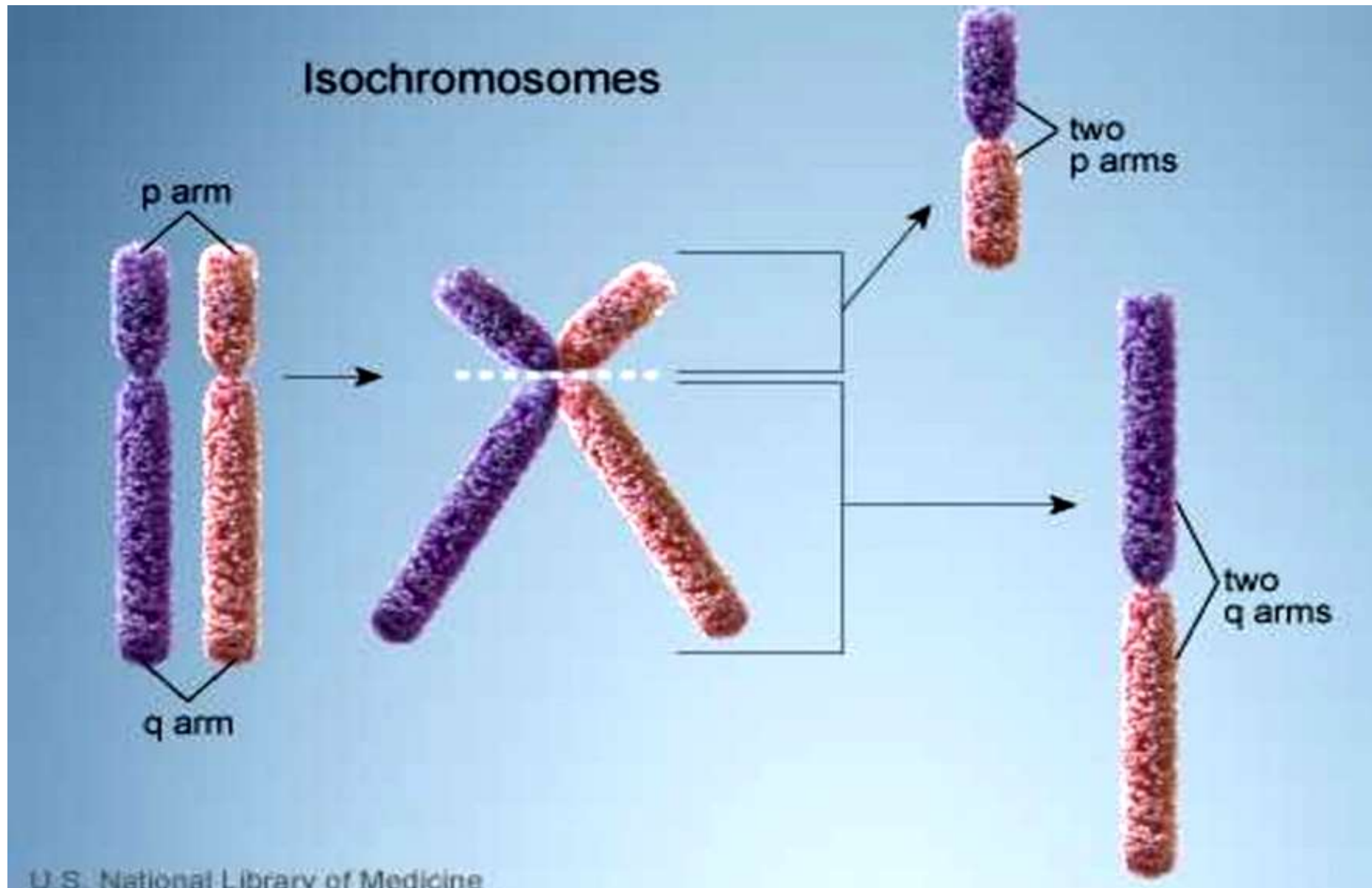
Perisentrik inversiya



İzoxromosom

- **İzoxromosomların formalaşması Meyoz II –də sentromerin düzgün bölünməməsi və robertson translokasiyaları ilə əlaqədardır.**
- **Bəzən translokasiya bacı xromatidlərin birləşdiyi sentromer hissədə homoloji xromosomların bütöv çiyinlərini əhatə edir.**
- **İki xromatidli xromosomların bölünməsi onun uzunluğu boyu baş vermir, əksinə, bölünmə sentromerə perpendikulyar istiqamətdə keçir.**
- **Mitoza daxil olan izoxromosomlar hüceyrəyə ayrıca vahid - xromosom kimi ötürülür.**

Izoxromosom



İzoxromosom

- Xromosomların uzun (*q*) və qısa (*p*) çiyinləri özlərinin sentromer qalığı ilə birləşirlər: *iXp* və *iXq*; *i10p* və *i10q*.
- Çiyinləri sentromerin hər iki tərəfində eyni olan (*p - c - p*; *q - c - q*) belə xromosomlar *izoxromosomlar* adlanır.
- İzoxromosomlar *izodisentrik* quruluşludur. Onların sitogenetik fərqlənməyən və bir-birinə yaxın yerləşən *iki sentromeri* vardır.
- İzoxromosomların kariotipdə olması xromosom patologiyalarına səbəb olur.
- İnsanın 5, 8, 12 və 18 xromosomları üzrə izoxromosomlara daha çox rast gəlinir.

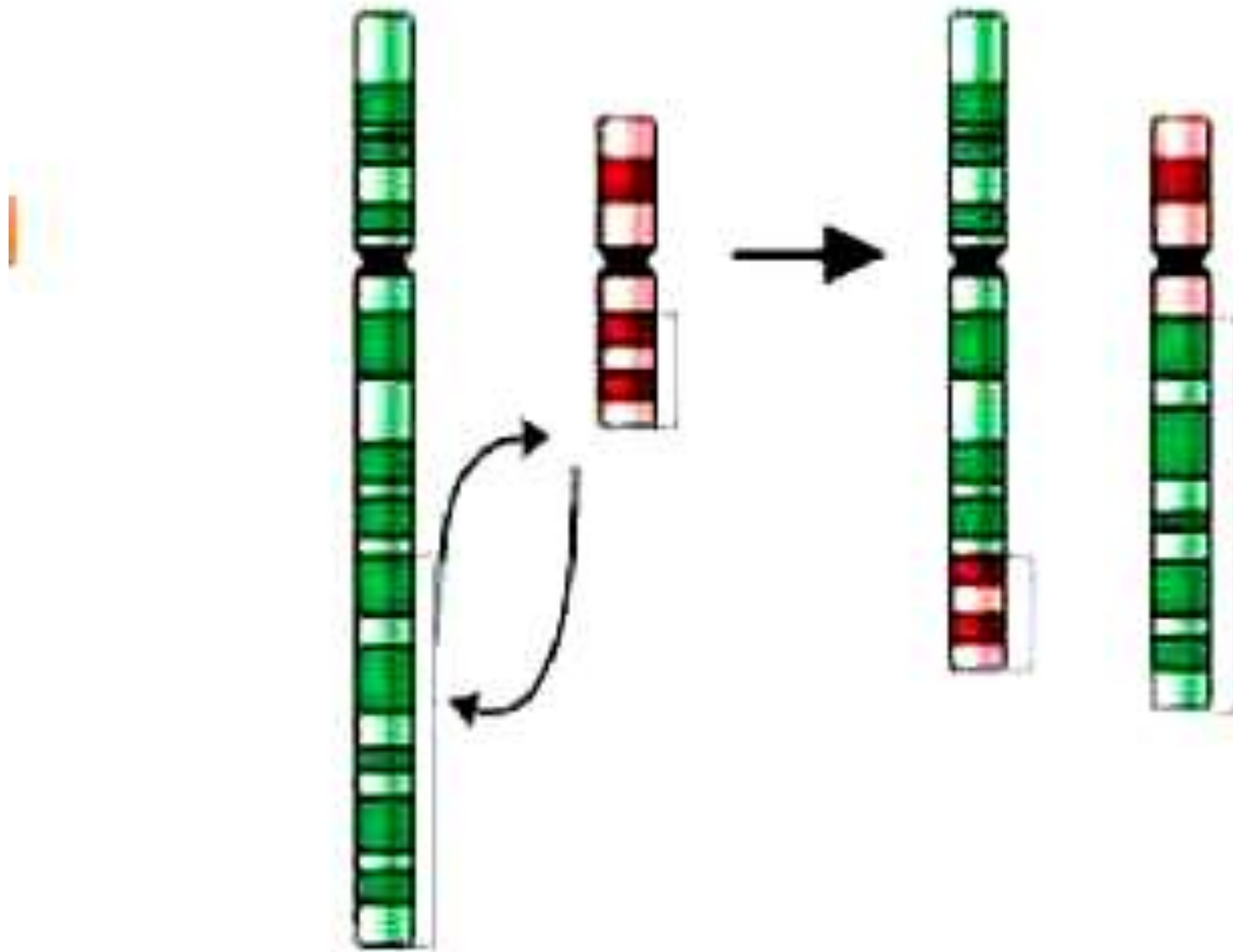
Translokasiya

- ***Resiprok translokasiya*** prosesində iki xromosom arasında müəyyən segmentlərin mübadiləsi baş verir.
- ***Resiprok olmayan translokasiya*** bir xromosomdan fragmentin qopub qırılması onun qısalmasına, ayrılmış fragmentin başqa bir xromosomun çiyinə birləşməsi onun uzanmasına səbəb olur.
- ***Robertson translokasiyaları*** homoloji olmayan akrosentrik xromosomların qısa çiyinlərinin itirilməsi və onların sentromer sahələri vasitəsi ilə birləşməsidir.

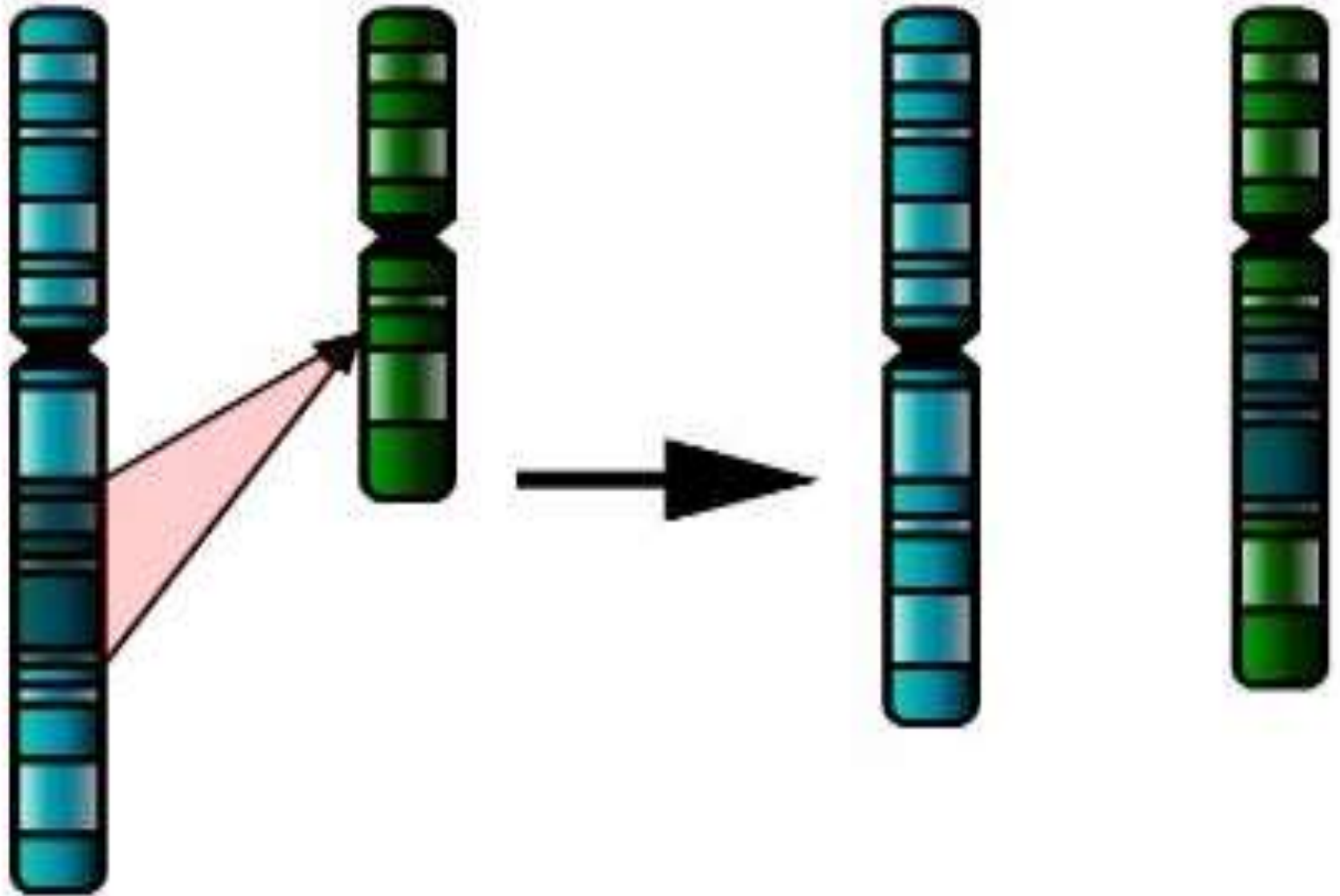
Resiprok translokasiya

- **Resiprok translokasiyaların homoloji cütlər (xromosomlar) arasında gedən ən sadə formasında iki qırılma baş verir.**
- **Əgər translokasiya xromosomun daxili hissələrini əhatə edirsə, bu halda homoloji xromosomlarda dörd qırılma müşahidə olunur.**
- **Resiprok translokasiyaların nəticəsi inversiyada baş verən proseslərdən fərqli olmur.**
- **İnsanın 21-ci xromosomdan ayrılan fraqmentin digər homoloji 21-ci, 22, 13, 14 və 15-ci xromosomlara translokasiyası mümkündür. Belə insanlarda 46 xromosom var, buna baxmayaraq onlarda Daun sindromunun bütün əlamətləri formalaşır.**

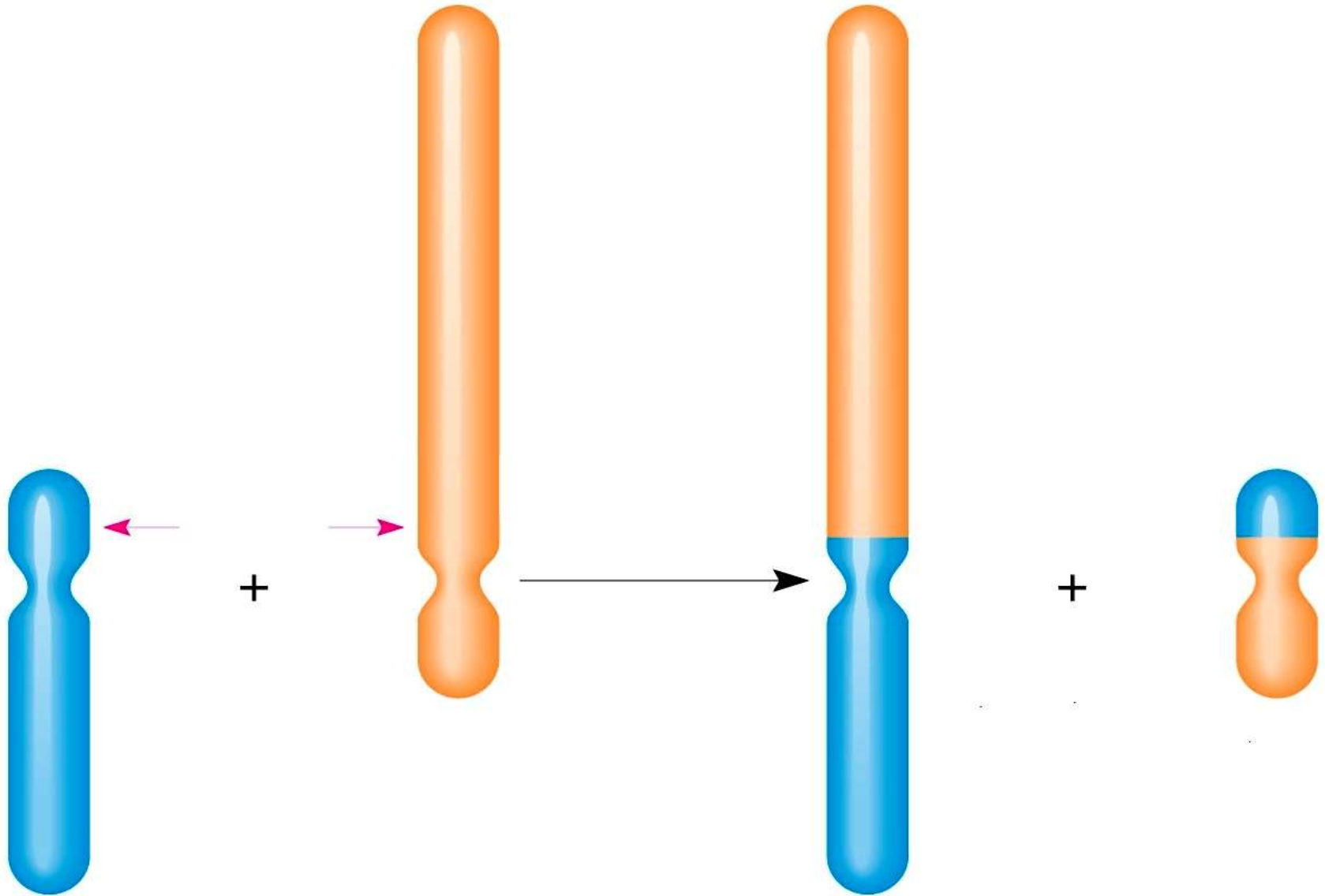
Resiprok translokasiya



Resiprok olmayan translokasiya



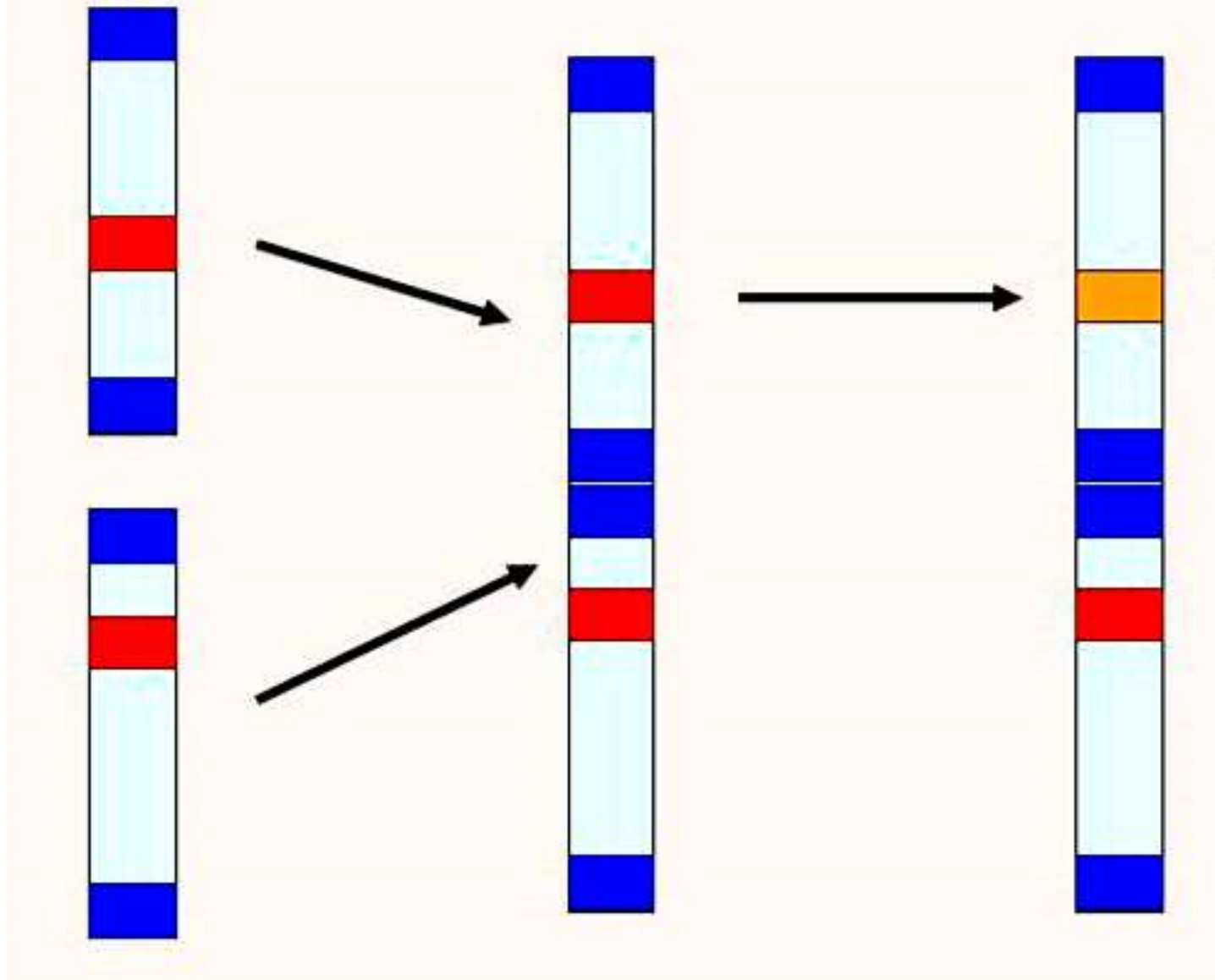
Robertson translokasiyası



Robertson translokasiyası

- Sağlam insan üçün Robertson translokasiyaları, adətən, təhlükəli deyil. Ona görə ki, bir-biri birləşməsinə baxmayaraq, bütün xromosomlar yerindədir.
- Xromosomların birləşməsi zamanı itirilən fragment özündə unikal məlumat saxlamır. Hər 1000 yeni doğulan körpənin birində RT olur. Onlar irsən keçir, ya da yeni mutasiyalar kimi formalaşır.
- İnsanların əksəriyyətində **13 və 14-cü xromosomların** birləşməsi müəyyən edilmişdir. Belə birləşmə insanlarda rast gəlinən bütün RT-nin 75%-ni təşkil edir.

Robertson translokasiyası



Resiprok translokasiya

- İnsan 14+21 xromosomların birləşməsini valideynlərdən alır və bu insanın inkişaf etdiyi ziqotda RT baş verir.
- İnsanda 14+21 xromosomların birləşməsi hər hansı kənarçıxmaya səbəb olmur, kariotipdə **46 xromosom əvəzinə 44 xromosom olur.**
- İnsanın **ikinci xromosomu RT nəticəsində hominidlərin 12 və 13-cü xromosomlarının birləşməsindən əmələ gəlmişdir.**
- Onun ikinci xromosomunda iki – bir rudiment, bir aktiv sentromer vardır. Bu xromosomun orta hissəsində iki rudiment telomer yerləşir və nukleotid ardıcılığı tam uyğun gəlir.

Genom mutasiyaları

- **Diploid $2n$ xromosom dəstinə bir və ya bir neçə xromosomun əlavə olunması, eləcə də normal kariotiptən bir və ya bir neçə xromosomun itməsi hadisəsi *aneuploidiya* adlanır.**
- **Kariotiptən bir xromosom itərsə, $2n-1$: *monosomiya*, bir cüt homoloji xromosom itərsə, *nullisomiya*: $2n-2$ yaranır.**
- **Kariotipə bir xromosom əlavə olarsa, $2n+1$: *trisomiya*, iki xromosom əlavə olarsa, *tetrasomiya*: $2n+2$ və s. formalaşır.**

Aneuploidiya

- Xromosomların sayı dəyişilmiş hüceyrələr mitoz və meyoz proseslərinin pozulması ilə əlaqədar yaranır. *Mitoz və meyoz mənşəli aneuploidiya* ayırd edilir.
- Xromosomların *say aberrasiyaları* hüceyrə bölünən zaman onların əks qütblərə çəkilməsində baş verən kənarçıxmalarla bağlıdır.
- Ziqotun blastomerlərə bölünmə mərhələsində mitozun normal gedişatı pozularsa, *aneuploid tipli somatik mutasiya nəticəsində fenotipin m o z a i k dəyişməsi baş verir.*

Trisomiya

- Normal embrional inkişaf prosesində genlərin *balanslaşdırılmış ekspressiyası* xromosomların diploid dəsti ilə təmin olunur.
- Prenatal ölüm genetik anomaliyaların və xəstəliklərin insan populyasiyasında geniş yayılmasının qarşısını alır.
- İnsanın 8,13,18 və 21-ci xromosomlarında heteroxromatinin miqdarı çoxdur.
- Ona görə də *47,8+*, *47,13+*, *47,18+* və *47,21+* kariotipli xəstə insanlar doğulur və müəyyən ömür sürürlər.

Şereşevski – Turner sindromu (44 + XO)

- ***X-monosomiya*** kariotipdə bir ***X***-xromosomun çatışmaması nəticəsində yaranır.
- **Xəstələrin hüceyrələrində cinsi xromatin aşkar edilmir.**
- **Kariotipdə xromosomların sayı 45-ə bərabərdir (*44 + XO*).**
- **X-monosomiya zamanı daxili və xarici cinsiyyət orqanları inkişaf etsə də, onlarda bir sıra anomaliyalar olur.**
- **Xəstəliyin klinik əlamətləri çox müxtəlif ola bilər.**

Şereşevski – Turner sindromu (44 + XO)

Short stature

Low hairline

Shield-shaped thorax

Widely spaced nipples

Shortened metacarpal IV

Small fingernails

Brown spots (nevi)

Characteristic facial features

Fold of skin

Constriction of aorta

Poor breast development

Elbow deformity

Rudimentary ovaries

Gonadal streak (underdeveloped gonadal structures)

No menstruation



İnsanda cinsi xromosomlar üzrə polisomiyalar

- ***Y-xromosomun olmadığı halda 47,XXX - X-trisomiya, 48,XXXX-X-tetrasomiya, 49,XXXXX X-pentasomiya müşahidə edilir.***
- ***Y-xromosomun iştirakı ilə polisomiyalar zamanı (47, XXY; 48, XXXY; 49, XXXXY) genotiplər əmələ gəlir.***
- ***Bir X-xromosomun iştirakı ilə Y-polisomiya zamanı 47,XYY; 48,XYYY və 49,XYYYY genotiplər formalaşır.***
- ***44+XXX; 44+XXY və 44 +XYY anomaliyalar ən çox rast gəlinir.***

X-trisomiya (47,XXX)

- Qadınlar arasında aneuploidiyanın geniş yayılmış formalarından biridir, tezliyi **13:10000** nisbətindədir.
- **44+XXX** genotipli qızları və qadınları fenotipə görə ayırmaq demək olar ki, mümkün deyil.
- **X-trisomiya** sindromlu insanları yeni doğulmuş və məktəb yaşlı qızların və psixi xəstələrin müayinəsi zamanı aşkara çıxarmaq olur.
- Psixi xəstə qadınlar arasında bu, **11:1000** nisbətindədir.

X-trisomiya (47,XXX)

- **Ümumiyyətlə, X-trisomiyalı qadınlar fiziki və əqli inkişafa görə tam normal görünürlər.**
- **Belə qadınların doğduğu uşaqların 30%-dən çoxu tam sağlamdır.**
- **Beynin funksiyalarının pozulması əksər hallarda orta yaş dövründə baş verir, onlar şizofreniyadan daha çox əziyyət çəkirlər.**
- **Qamətlərində bir X-xromosom artıq olduğu üçün 70% hallarda onların doğduqları qızlar X-trisomiya, oğlanlar Klaynfelter sindromlu olur.**

X-trisomiya (47,XXX)

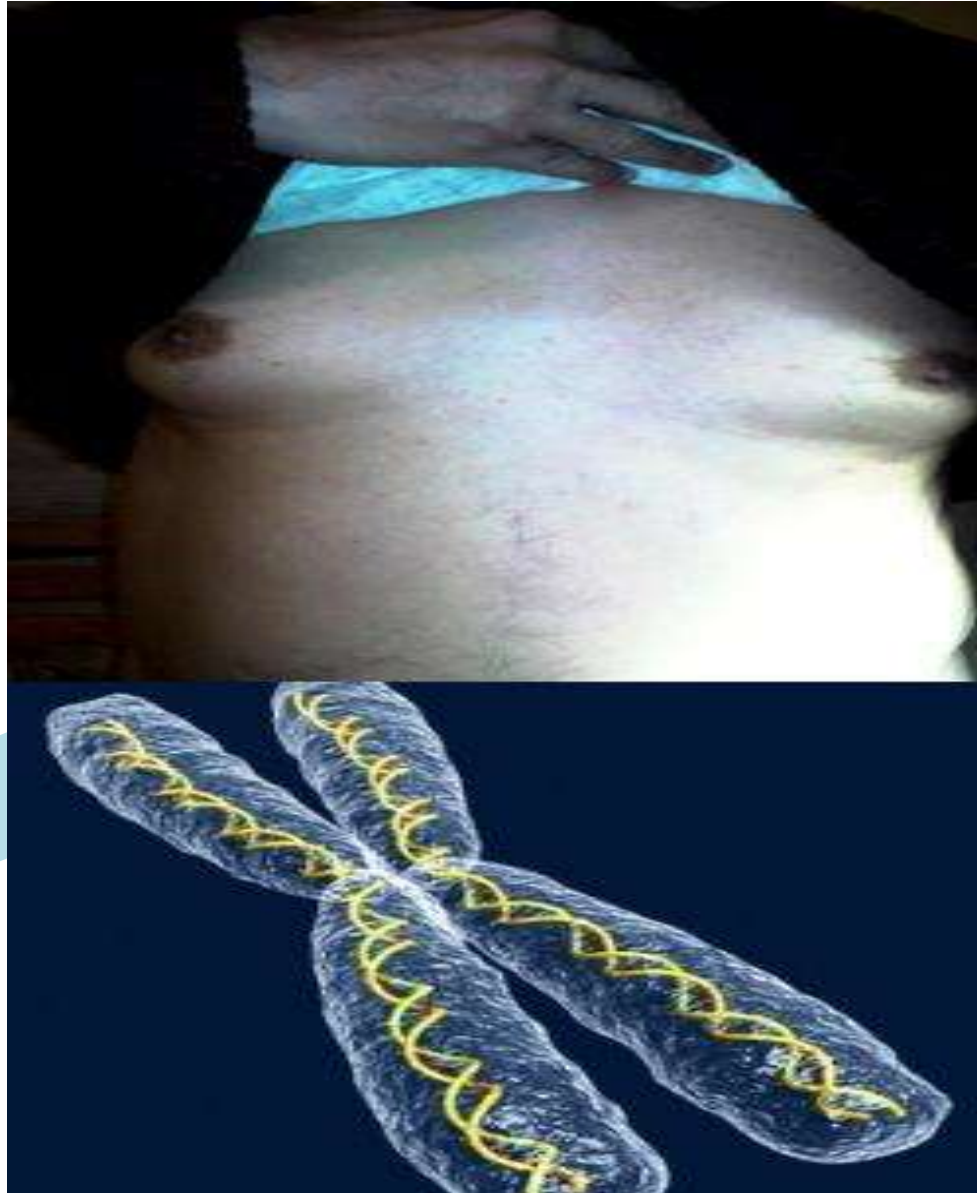


ZE

Klaynfelter sindromu (44+ XXY)

- **Xəstənin xromosom dəstində bir artıq X-xromosom olduğu üçün hüceyrələrində bir cinsi xromatin aşkar edilir.**
- **44+XXY genotipli xəstələrdə cinsi vəziləri inkişafdan qalır, qanda qadın cinsi hormonlarının qatılığı yüksək olur.**
- **Qadın skeletinə məxsus əlamətlər formalaşır, onların aşağı ətrafları çox uzun olur.**
- **Əksər hallarda əqli gerilik müşahidə olunur, onlar oxumaqda və yazmaqda çətinlik çəkir.**

Klaynfelter sindromu (44+ XXY)



Patau sindromu 13 (47,13+)

- **Patau sindromunun autosom tam trisomiyalara aiddir. Belə uşaqların doğulması 75% hallarda sağlam valideynlərin birində qametogenez zamanı 13-cü xromosomların ayrılmaması ilə əlaqədardır.**
- **Patau sindromu 25% hallarda resiprok olmayan və Robertson translokasiyaları hesabına əmələ gəlir.**
- **Mozaiklik, izoxromosom, inversiya hallarına az hallarda təsadüf edilir.**
- **İnsan üçün 13-cü autosomdakı genlərin üçqat dozası *güclü letal təsirə* malikdir.**
- **Həyatının birinci ilində körpələrin 95%-ə qədəri ölür.**

Патау синдрому 13 (47, 13+)

микроцефалия



отсутствие бровей

**расщепление губы
и (или) нёба**



**деформированные
ушные раковины**



**полидактилия
(лишние пальцы)**

**аномальные
гениталии**



Trisomiya

- ***D* qrupuna daxil olan 14 və 15-ci autosomlar üzrə tam trisomiyalar təsvir edilməmişdir.**
- **14 və 15-ci autosomlar üzrə trisomiyalarda genlərin letal təsiri birmənalıdır. Ona görə də belə uşaqların doğulma ehtimalı yoxdur.**
- ***E* qrupuna daxil olan 16-cı və 17-ci, autosomlar üzrə trisomik uşaqların doğulma faktı məlum deyil, bu xromosomlarda heteroxromatinin miqdarı çox deyil.**
- ***F* qrupuna aid 19-cu və 20-ci autosomlar üzrə trisomik uşaqların doğulması qeyd edilmir.**

Daun sindromu 21 (47, 21+)

- **Trisomiya 21 (47, 21+)- Daun sindromu xromosom anomaliyaları arasında ən geniş yayılan xəstəlikdir.**
- **Mozaik formalar nəzərə alınmazsa, rastgəlmə tezliyi 1:750 - 800 nisbətindədir.**
- **Mozaik formalar da nəzərə alınarsa, rastgəlmə tezliyi 1:650 nisbətinə qədər artır.**
- **Sindrom 94 %-ə qədər hallarda xəstələrdə 21-ci autosoma görə sadə trisomiya kimi formalaşır.**
- **Belə xəstələrin kariotipi 47, XX / (XY) + 21 kimi göstərilir.**

Daun sindromu



flattened nose and face, upward slanting eyes,

01

single palmer crease, short fifth finger that curves inward



widely separated first and second toes and increased skin creases



Daun sindromu

5



Daun sindromu



Dr

Daun sindromu

- **Daun sindromu həm meyoz, həm də mitoz mənşəli ola bilər.**
- **Sindrom qametogenezin və ziqotun normal bölünməsinin pozulması və translokasiyaların hesabına yaranır.**
- **80% hallarda birinci meyozda xromosomlar ayrılmır. Bu, 66,2% ovogenezdə, 13,2% isə spermatogenezdə müşahidə edilir.**
- **Cəmi 20% olmaqla, 11% anada, 9% atada cinsiyyət hüceyrələri əmələ gələn zaman xromosomların normal ayrılması pozulur, 2-3% hallarda mozaiklər formalaşır.**

Daun sindromu

- **Daun sindromunun yaranmasında resiprok olmayan və robertson translokasiyaların rolu 4-5%-dən artıq deyil.**
- **Sindromun formalaşmasında *21p* çiyindəki genetik materialın translokasiyasının elə bir əhəmiyyəti yoxdur.**
- **Daun sindromunun inkişafı *21q2.22* lokusunda yerləşən genlərlə əlaqədardır.**
- **Xəstələrdə *superoksiddismutaza I fermentinin* qeyri-adi fəallaşması müşahidə edilir.**

Poliploidiya

- Poliploidiya ilkin diploid xromosom dəstinə bir və ya bir neçə haploid xromosom dəstinin əlavə olunmasıdır. Nəticədə triploid ($3n$), tetraploid ($4n$) və s. xromosom dəstli orqanizmlər formalaşır.
- Mitoz mənşəli poliploidiya hüceyrə bölünəndə sitotomiyanın başa çatmaması ilə əlaqədar yaranır. Hüceyrələrin bir hissəsi diploid vəziyyətdə qaldığından poliploidin mozaik forması yaranır. Əgər *ziqotun birinci bölünməsi* zamanı xromosomların sayının artması mitoz mənşəli autoploidiyada olduğu kimi baş verərsə, bütün somatik hüceyrələr tetraploid olur.

Poliploidiya

- **İnsan üçün poliploidiya letal xarakterlidir. Çox nadir hallarda triploid və tetraploid uşaqların doğulması halları da məlumdur.**
- **Tam triploid xromosom dəstinə malik uşağın ömrü doğulduğu andan başlamış 15 dəqiqəyə qədər olur, bəzən bu uşaqlar 7 sutka yaşayırlar.**
- **Mozaik diploid-triploid xromosom dəstinə malik uşaqların ömrü müxtəlif patoloji proseslərin xüsusiyyətlərindən asılı olaraq bir neçə il ola bilər. Belə uşaqlar bəzən 9-10 ilə qədər yaşayırlar.**

Somatik poliploidiya

- **İnsanın müəyyən orqanlarında, məsələn, qaraciyərdə poliploid hüceyrələrin olması qanunauyğundur.**
- **İnsanın yaşı artdıqca bu böyük ölçülü poliploid hüceyrələrin sayı artır.**
- ***S e ç i c i s o m a t i k p o l i p l o i d i y a* orqanlar və orqanizm səviyyəsində böyük əhəmiyyətə malik bir prosesdir.**
- ***P r o l i f e r a s i y a* hesabına orqanın quruluşunun tamlığı və funksiyaları təmin olunmursa, somatik poliploidiya bu prosesi öz üzərinə götürür.**

***DİQQƏTİNİZƏ GÖRƏ
TƏŞƏKKÜR EDİRƏM!***