

***İNSANIN İRSİ
XƏSTƏLİKLƏRİ***

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

Müzakirə olunacaq məsələlər

- ***İnsanın gen xəstəlikləri***
- ***İnsanın xromosom xəstəlikləri***
 - ***quruluş aberrasiyaları ilə bağlı***
 - ***say aberrasiyaları ilə bağlı***
- ***Mitoxondri xəstəlikləri***
- ***İmprinting xəstəlikləri***
- ***Multifaktorial xəstəliklər***

Gen xəstəlikləri

Gen xəstəlikləri

- DNT-nin *gen səviyyəsində zədələnməsi* nəticəsində yaranan irsi xəstəliklərin böyük qrupudur.
- İrsi xəstəliklərin daha geniş qruplarından fərqli olaraq, termin *monogen xəstəliklər* üçün istifadə olunur.
- Gen patologiyaları *zülalların* sintezinə nəzarət edən *struktur genlərdə mutasiyalarla* əlaqədardır. Genin hər hansı bir mutasiyası zülalın quruluşunda və miqdarında dəyişikliyə səbəb olur.

Gen xəstəlikləri

- Gen xəstəliklərinin yaranmasının və inkişafının sadələşdirilmiş sxemi belə göstərilə bilər:
mutant allel → dəyişmiş ilkin məhsul → hüceyrədə biokimyəvi proseslərin zənciri → orqanlar → orqanizm.
- Molekulyar səviyyədə genin mutasiyası nəticəsində aşağıdakı variantlar mümkündür:
- anomal zülalın sintezi;
- gen məhsulunun həddən artıq sintezi;
- gen məhsulunun sintezinin dayanması;
- ilkin normal gen məhsulunun az miqdarda sintezi.

Gen xəstəlikləri

- Reaksiya zəncirinin molekulyar səviyyəsi ilə yanaşı, *p a t o g e n e z* hüceyrə səviyyəsində də davam edir.
- Müxtəlif xəstəliklər zamanın mutant gen lizosomlara, mitoxondrilərə, peroksisomlara, membranlara, eləcə də insanın orqanlarına təsir edir.
- Gen xəstəliklərinin üzə çıxması, onların ağırlıq dərəcəsi və inkişaf sürəti hər bir orqanizmin genotipinin xüsusiyyətlərindən, yaşdan və xarici mühit şəraitindən asılıdır.

Gen xəstəlikləri

- ***GX*** əsas xüsusiyyəti onların *heterogen* olmasıdır.
- ***GX*** fenotipdə eyni bir formada üzə çıxması ya müxtəlif genlərdəki mutasiyalarla, ya da eyni bir genində baş verən müxtəlif mutasiyalarla əlaqədar ola bilər.
- ***GX*** monogen formaları Mendel qanunlarına uyğun irsən keçir.
- İrsən ötürülmənin tipinə görə onlar *AD, AR, X- və Y-ilişikli* olmaqla 4 qrupa ayrılırlar. *X- və Y-ilişikli* genlər dominant və resessiv olmaqla iki qrupa ayrılır.

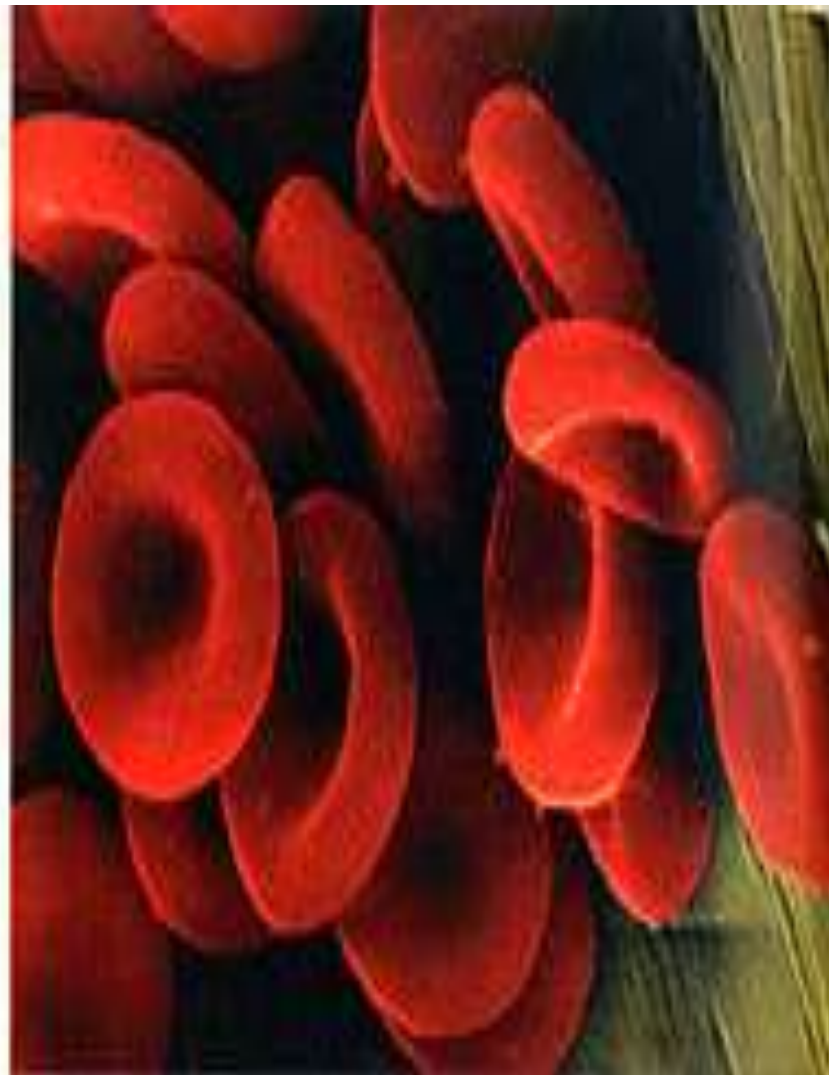
Gen xəstəliklərinin təsnifatı

- ***GX* səciyyələndirən pozulmalar:**
- **aminturşuları mübadiləsi**
- **karbohidrat mübadiləsi**
- **lipid mübadiləsi**
- **purin və pirimidin mübadiləsi**
- **birləşdirici toxuma mübadiləsi**
- **metal ionları mübadiləsi**
- **həzm traktında sorulma**

Oraqvarı hüceyrə anemiyası

- İnsanda oraqvarı hüceyrə anemiyası zamanı normal β -globin zəncirlərdə altıncı vəziyyətdə glutamin turşusu valinlə əvəz olunur.
- Bu, ***CTT*** və ***CTC*** tripletlərində (glutamin turşusunu kodlaşdırır) ikinci ***T*** əsasının ***A*** ilə əvəz olunması və ya *t r a n s v e r s i y a s ı* nəticəsində yaranır.
- Nəticədə hemoqlobinin birinci - dördüncü quruluşları və eritrositlərin formaları dəyişilir.
- Hemoqlobinin dördüncü funksional quruluşunun dəyişməsi çox güclü *p l e y o t r o p* effektdə malikdir.

Oraqvari hüceyrə anemiyası



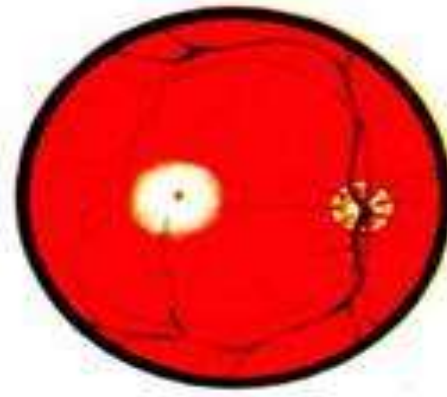
Oraqvarı hüceyrə anemiyası

- **Anomal eritrositlərin yapışması və qan axınının pozulması nəticəsində:**
- **Ürək əzələsinin zədələnməsi, ürək çatışmazlığı, ağciyərlərin zədələnməsi və pnevmoniya baş verir.**
- **Əzələlərin və oynaqların zədələnməsi ilə revmatizm, baş beynin zədələnməsi ilə müxtəlif əzələlərin iflici inkişaf edir.**
- **Böyrəklərin zədələnməsi və böyrək çatışmazlığı, mədə-bağırsaq sisteminin zədələnməsi və kapilyar qanaxmalar baş verir.**
- **Anomal eritrositlər dalaqda toplanır, dalaq böyüyür, sonra isə fibrozlaşır.**

GM2 – qanqliozidoz: Tey-Saks sindromu

- ***(α - β)-N-asetil-heksozaminidaza A*** lizosom fermentinin irsi defektləri ilə əlaqədar hüceyrələrdə ***GM₂ – qanqliozidlər*** toplanır.
- ***GM₂ - qanqliozidoz 15q23-24HEXA*** lokusunu tutan geninin mutasiyası ilə əlaqədardır.
- Baş beyin, onurğa beyni və meninqial qişa zədələnir. Mielin qişada lipid mübadiləsi kəskin pozulur və o, sürətlə dağılır.
- Torlu qişada sarı ləkənin yaxınlığında ***tünd qırmızı törəmə*** yaranır.

GM2 – qanqliozidoz: Tey-Saks sindromu



I

II

III

IV

V

VI

GM2 – qanqliozidoz: Tey-Saks sindromu

- **Bu irsi xəstəliklə doğulan uşaqlar birinci 5-6 aylarda tam normal görünürlər.**
- **Xəstəliyin əlamətləri 6 aylıq yaşda olan uşaqda üzə çıxır.**
- **Onlarda psixi və fiziki reqres müşahidə olunur, görmə, eşitmə və udma qabiliyyətini itirir.**
- **Dayaq-hərəkət sistemi zəif inkişaf edir, əzələ tonusu yoxdur.**
- **Əzələlərin qıç olması, iflici və atrofiyası baş verir.**
- **Belə uşaqlar 3 - 4 ildən artıq yaşamır.**

GM2 – qanqliozidoz: Tey-Saks sindromu



GM2 – qanqliozidoz: Sandhoff sindromu

- Xəstəlik Tey-Saks sindromunun bir forması kimi məlumdur, *autosom-resessiv* tip üzrə ötürülür, anadangəlmə mübadilə səhvləri xəstəliklər qrupuna aiddir.
- ***(α - β)-N-asetil-heksozaminidaza A*** lizosom fermentlərinin irsi defektləri ilə əlaqədardır.
- ***5q13HEXB*** lokusunu tutan geninin mutasiyası ilə əlaqədardır.
- Baş beyin, onurğa beyni və meninqial qişanı zədələyir. Torlu qişada sarı ləkənin yaxınlığında ***tünd qırmızı törəmə*** yaranır.
- Qanqliozidozların bu formasında uşaqlar 2 ilə qədər yaşayırlar.

GM2 – qanqliozidoz:Tey -Saks sindromu

- Xəstəliyin ***GM2AB variantı 5q21-q22GM2A*** lokusunu tutan genin mutasiyası ilə əlaqədardır, autosom-recessiv tip üzrə ötürülür.
- ***GM2A*** geni ***GM2 zülal - aktivatorun*** sintezinə nəzarət edir.
- ***Kofaktor*** kimi fəaliyyət göstərən ***GM2 zülal -aktivator β -N -asetil - heksozaminidaza A*** lizosom fermentinin ***fəallaşması*** və normal funksiyası üçün çox vacibdir.
- Baş və onurğa beyinləri ağır zədələnən belə uşaqlar erkən yaşlarında ölürlər.

GM2 – qanqliozidoz: Tey -Saks sindromu

- **Sindromun uşaq formaları ilə yanaşı, yeniyetmə və yaşlı formaları da vardır.**
- **Yeniyetmələrdə beynin funksiyası, nitq, udma, normal yeriş pozulur, İfliclər baş verir. Xəstələr 15-16 il yaşayırlar.**
- **Yaşlılarda xəstəlik 25-30 yaşlarında üzə çıxır. Onlarda da normal yeriş pozulur, İfliclər baş verir, nevroloji funksiyalar zəifləyir, psixoz formasında şizofreniya inkişaf edir.**
- **Bu yaşda xəstəlik sürətlə inkişaf edir və ölümlə qurtarır.**

Tey- Saks sindromu



Braxidaktiliya

- Əvvəllər *BDA* **9q22.31** lokusundakı *dominant ROR2* geninin təsiri ilə əlaqələndirilirdi.
- *ROR2* geninin təsirindən əllərdə və ayaqlarda barmaqların sayının azalması, sümüklərin qısalması baş verir. Bəzən ancaq barmaqlar, ya da sümüklər qısılır.
- Penetrantlıq və ekspressivlik fərqlidir. *BDA* bir formasında beyinciyin funksiyası və hərəkətin koordinasiyası pozulur.
- Valideynlərdən hər iki dominant alleli alan döl bətn daxili inkişafın ilk dövrlərində ölür.

Braxidaktiliya

- Hal-hazırda braxidaktiliyanın poligen xassəli olduğu müəyyən edilmiş, tezliyi 15:1000000 nisbətindədir.
- İrsi braxidaktiliya *A–E* yarım tiplərinə ayrılır.
- *BDA*-nın *2,4,9,12, 13, 17* və *20* - ci xromosomlar üzrə lokusları məlumdur.
- *A3 - A6* qruplarının lokusları məlum deyil.
- *A3* qrupu və *D* yarım tipi daha çox rast gəlinir.
- *C tipi - 20q11.22(CDF5)* *n a t a m a m d o m i n a n t* əlamət kimi ötürülür.
- *A1C qrupu - 20q11.22(CDF5)* isə *r e s e s s i v t i p* üzrə irsən keçir.
- *BDA*-nın *C* tipinin və *A1C* qrupunun müxtəlif tiplər üzrə irsən keçməsi alternativ splayinqlə əlaqədardır.

Braxidaktiliya

Grup	Gen	Lokus
<i>A1</i>	<i>IHH</i>	<i>2p35</i>
<i>A1.B</i>	<i>XXXX</i>	<i>13p3.3 – p3.2</i>
<i>A1.C</i>	<i>CDF5</i>	<i>20q11.22</i>
<i>A2</i>	<i>BMPR1B</i>	<i>4q22.3</i>
<i>A2</i>	<i>BMP2</i>	<i>20p12.3</i>
<i>A2</i>	<i>CDF5</i>	<i>20q11.22</i>
<i>B1</i>	<i>ROR2</i>	<i>9q22.31</i>
<i>B2</i>	<i>NOG</i>	<i>17q22</i>
<i>C</i>	<i>CDF5</i>	<i>20q11.22</i>
<i>D</i>	<i>HOXD13</i>	<i>2q31.1</i>
<i>E1</i>	<i>HOXD13</i>	<i>2q31.1</i>
<i>E2</i>	<i>PTHLH</i>	<i>12p11.33</i>

Braxidaktiliya



Braxidaktiliya



Fenilketonuriya

- Fenilketonuriya xəstəliyi zamanı *fenilalanin-4-hidroksilaza* fermenti çatışmır və fenilalanin tirozinə çevrilmir.
- Fermenti kodlaşdıran gen **12q24.1PAH** lokusunu tutur. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi doğulan uşaqlar arasında 1:10000 nisbətindədir.
- Xəstə uşaqlar ən çox *fenotipə görə tam sağlamlıq*, lakin *heteroziqot valideynlərin* ailələrində doğulur.
- Xəstəliyin fenotipdə üzə çıxmasında genlərin qarşılıqlı təsiri nəzərə alınmalıdır.

Fenilketonuriya



Fenilketonuriya



Fenilketonuriya

- Fenilketonuriya *g e n o k o p i y a l a r ı n* hesabına formalaşan xəstəlikdir.
- **12q22-24.1PAH** - *fenilalanin-4-hidroksilaza* ilə yanaşı, **5p15.3DHPR** - *dehidro-pterinreduktaza* və **11q22.3-q23.1PTHP** -*piruvoiltetrahidropterin* genlərinin fermentləri çatışmadıqda, fenotipdə fenilketonuriya müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə uyğun üzə çıxır.
- Bu genlərin üçündə də mutasiya baş verərsə, yəni fermentlərin sintezi dayanarsa və ya azalarsa, xəstəlik çox ağır formada özünü göstərir.

Fenilketonuriya

- Fenilketonuriya hal-hazırda müalicə olunan 22 molekulyar xəstəlikdən biridir.
- Xəstəlik vaxtında aşkar olunarsa, uşağın qidasında fenilalaninin miqdarını kəskin azaltmaqla müsbət nəticə əldə edilir.
- Nəticədə sonrakı yaş dövrlərində xəstəliyin ağır nəticələrinin qarşısı, demək olar ki, alınır.
- Əgər fenilketonuriyanın əsas *PAH* geni 4-5 yaşa qədər ekspressiya olunursa, *DHPR* və *PTHP* genlərinin ekspressiyası nisbətən yuxarı yaş dövrlərində davam edir.
- Ona görə də bu insanlar fenilketonuriyanı nəzarətdə saxlamalıdır.

Talassemiya

- İrsi xəstəliklər qrupudur, 16-cı xromosomdakı *HbA*, ya da 11-ci xromosomdakı *HbB* genlərinin mutasiyası və gen fəallığının azalması ilə əlaqədardır.
- Birinci halda α -talassemiya, ikinci halda isə β - talassemiya inkişaf edir.
- 16-cı autosomdakı *HbA* genlərinin *delesiyası* α -talassemiya xəstəliyinə səbəb olur. Belə genlərin sayı dördə bərabərdir.
- 11-ci xromosomdakı *HbB* lokusunun insersiya, transversiya, tranzisiya, bəzən delesiya kimi nöqtəvi mutasiyalar hesabına β -talassemiya inkişaf edir.

Talassemiya

- Adi halda *yaşlı insanın* hemoqlobin molekulu *HbA* 2 α -qlobin və 2 β -qlobin zəncirlərdən, 4 hem molekulundan və 4 atom dəmirdən təşkil olunmuşdur.
- α -qlobin klasterinə ζ və α zəncirlər, β -qlobin klasterinə isə ϵ , β , γ və δ zəncirlər aiddir.
- İnsanın ontogenezi prosesində qlobin zəncirləri ardıcıl əmələ gəlir və cüt-cüt birləşdikdən sonra hemoqlobinin aşağıdakı tiplərini formalaşdırır:
- *Embriyon hemoqlobini* - dölün inkişafının 3-10-cu həftələrində aşkarlanır, $\zeta_2\epsilon_2$, $\alpha_2\epsilon_2$ və $\zeta_2\gamma_2$ tetramerlərdən ibarətdir.

Talassemiya

- ***HbF və ya fetal hemoqlobin*** – dölü oksigenlə təmin edən əsas daşıyıcı molekul ***$\alpha_2\gamma_2$*** tetramer quruluşludur.
- ***HbA və ya yaşlı insanın hemoqlobini*** – doğulduqdan sonra tədricən fetal hemoqlobini əvəz edir, ***$\alpha_2\beta_2$*** tetramer quruluşludur.
- ***HbA2 və ya yaşlı insanın hemoqlobininin kiçik komponenti*** - yaşlı insanların ümumi hemoqlobininin 2%-ə qədərini təşkil edir, ***$\alpha_2\delta_2$*** tetramer quruluşludur.
- Yaşlı insanların ümumi hemoqlobininində az miqdarda ***f e t a l*** hemoqlobinin izləri qalır.

α -talassemiya

- α -talassemiya 16-cı xromosomda yerləşən ***HbA1*** və ***HbA2*** genlərinin mutasiyası ilə əlaqədardır.
- ***16p13.3HbA*** lokusunu tutan bu genlərin işinin əlavə tənzimlənməsində ***11p15.5LCRB*** geni iştirak edir.
- Hal-hazırda α -talassemiya ilə əlaqədar 120-dən çox müxtəlif mutasiyalar müəyyən edilmişdir ki, onların 95%-i delesiyalardır, yalnız 5%-i nöqtəvi mutasiyalardır.
- Delesiya ***HbA1*** və ***HbA2*** genlərinin yaxınlığında yerləşən ***ATR16*** və ***ATRX*** genlərini də əhatə edərsə, əqli inkişafdan qalma baş verir.

α -talassemiya



α -talassemiya

- Hemoqlobinin α -zəncirini kodlaşdıran cəmi dörd lokus vardır. Delesiya genin birdən dördə qədər surətlərini əhatə edə bilər.
- Delesiyaya uğrama dərəcəsindən asılı olaraq orqanizm səviyyəsində patologiyanın ağırlığı və xarakteri müəyyən olunur.
- Genlərdən yalnız birində delesiya baş verərsə, xəstəliyin *klirik təzahürü ya hissolunmur, ya da minimum* həddədir.
- Delesiya genin *iki* surətini əhatə edərsə, *modifikator* genlərin təsirindən asılı olaraq *yüngül və orta* ağırlıq dərəcəli α -talassemiya inkişaf edir.

α -talassemiya

- Delesiya genlərin *ü ç s u r ə t i n i* əhatə edirsə, α -globinin miqdarı əhəmiyyətli dərəcədə azalır, α -talassemiyanın *a ğ ı r* forması inkişaf edir.
- Nəticədə qanda β -zəncirlərin miqdarı artır və onlar tərkibində *β -globin olan tetramer HbH* - H hemoqlobin əmələ gətirirlər.
- *HbH* və ya ağır hemoqlobin eritrositlərdə xüsusi hüceyrədaxili törəmələr və cisimlər kimi aşkar edilir.
- *HbA* genlərinin *d ö r d* surətinin delesiya baş verərsə, α -zəncirlərin sintezi tam dayanır və bu, *d ö l ü n ö l ü m ü* ilə nəticələnir.

β talassemiya

- β -talassemiya ***11p15.4HbB*** lokusunu tutan bir genin mutasiyası ilə əlaqədardır.
- β -talassemiya transversiya, tranzisiya, insersiya, bəzən delesiya hesabına inkişaf edir.
- Genin ***β , β^+ və β^0*** allellərinin genoma düşməsinin müxtəlif variantlarına uyğun olaraq β -talassemiyanın klinik təzahürü çox fərqli ola bilər.
- β -talassemiyanın normal ***β*** və mutant genlərinin hesabına ***$\beta^0\beta^0$ və $\beta^+\beta^+$*** homoziqotlar, eləcə də ***$\beta^0\beta^+$, $\beta^0\beta$ və $\beta^+\beta$*** heteroziqotlar formalaşır.

β -talassemiya



β talassemiya

- $\beta^0\beta^0$ homoziqot vəziyyətdə homoloji cütlərdə hər iki allelin fəallığı tam dayanarsa, β^0 -talassemiya və ya *b ö y ü k* β -talassemiya formalaşır.
- Böyük talassemiya *CD8(-AA)* zamanı β -zəncirlərin sintezi kəskin azalır, fetal HbF isə normal HbA hemoqlobini sıxışdırır.
- $\beta^0\beta^+$ və $\beta^+\beta^+$ vəziyyətlərdə gen fəallığının azalması *a r a l ı q* xarakterli β^+ -talassemiyanın yaranması ilə nəticələnir.
- $\beta^0\beta$ və $\beta^+\beta$ heteroziqotlarda normal β allelinin təsirindən *k i ç i k* β -talassemiya əmələ gəlir.

β talassemiya

- **Kiçik talassemiya β -qlobinin geninin allellərinin birində mutasiya ilə bağlıdır. Bu halda xəstəlik yüngül keçir və bir qayda olaraq, müalicə tələb olunmur.**
- ***Q a n k ö ç ü r m ə d ə n a s ı l ı o l a n* xəstələrin yarısında $\beta^E\beta^0$ genotipli mürəkkəb heteroziqotluq vardır.**
- **Xəstəlik zamanı β -qlobinin çatışmazlığı şəraitində α -qlobindən ibarət homotetramer əmələ gəlir və bu, ölümə səbəb olur.**
- **Delesiya ilə əlaqədar yaranan β -talassemiya nadir hallarda müşahidə olunur.**

β talassemiya

- **Talassemiyanın yayılmasına görə Azərbaycan dünyada İtaliya, Kipr və Yunanstandan sonra dördüncü yerdədir.**
- **Azərbaycan əhalisinin 7-10%-i, yəni 1 milyona yaxın əhali β -talassemiyanın *heteroziot* daşıyıcılarıdır.**
- **Azərbaycanda hər il 500 uşaq anadangəlmə talassemiya ilə doğulur.**
- **Talassemiyanın əsas iki formasına Azərbaycanın şimal-qərb, mərkəzi aran və cənub bölgələrində daha çox rast gəlinir.**
- **Bu, birbaşa qohum nikahların nəticəsidir.**

β talassemiya

**Qohum nikahlardan qaçın,
onlardan uzaq durun,
yoxsa... istəmədən çox
qorxulu bir "DİNOZAVR"
böyütmək məcburiyyətində
qalacaqsınız!**

Hantinqton sindromu

- Hantinqton xoreyi **4p16.3IT15** lokusunu tutan, dominant genin mutasiyası nəticəsində yaranır.
- Müxtəlif insan populyasiyalarında **1:10000-1:100000** nisbətində tezliklə rast gəlinir.
- Xəstəliyin əlamətləri, bir qayda olaraq, **35-40** yaşlarında başlayır.
- **IT15** genində **CAG** tripletinin sürətinin təkrarından asılı olaraq xəstəlik üzə çıxır.
- **IT15** geninin məhsulu olan **hantinqtin** zülalının funksiyası məlum deyil.
- Qadınlar kişilərə nisbətən Hantinqton xoreyi ilə daha çox xəstələnirlər. Xəstələrdə yaddaş itir, hallüsinasiyalar baş verir, nitq aydın olmur, onların əhvalı çox tez dəyişir.

Huntington sindromu



Hantington sindromu



Hantington sindromu



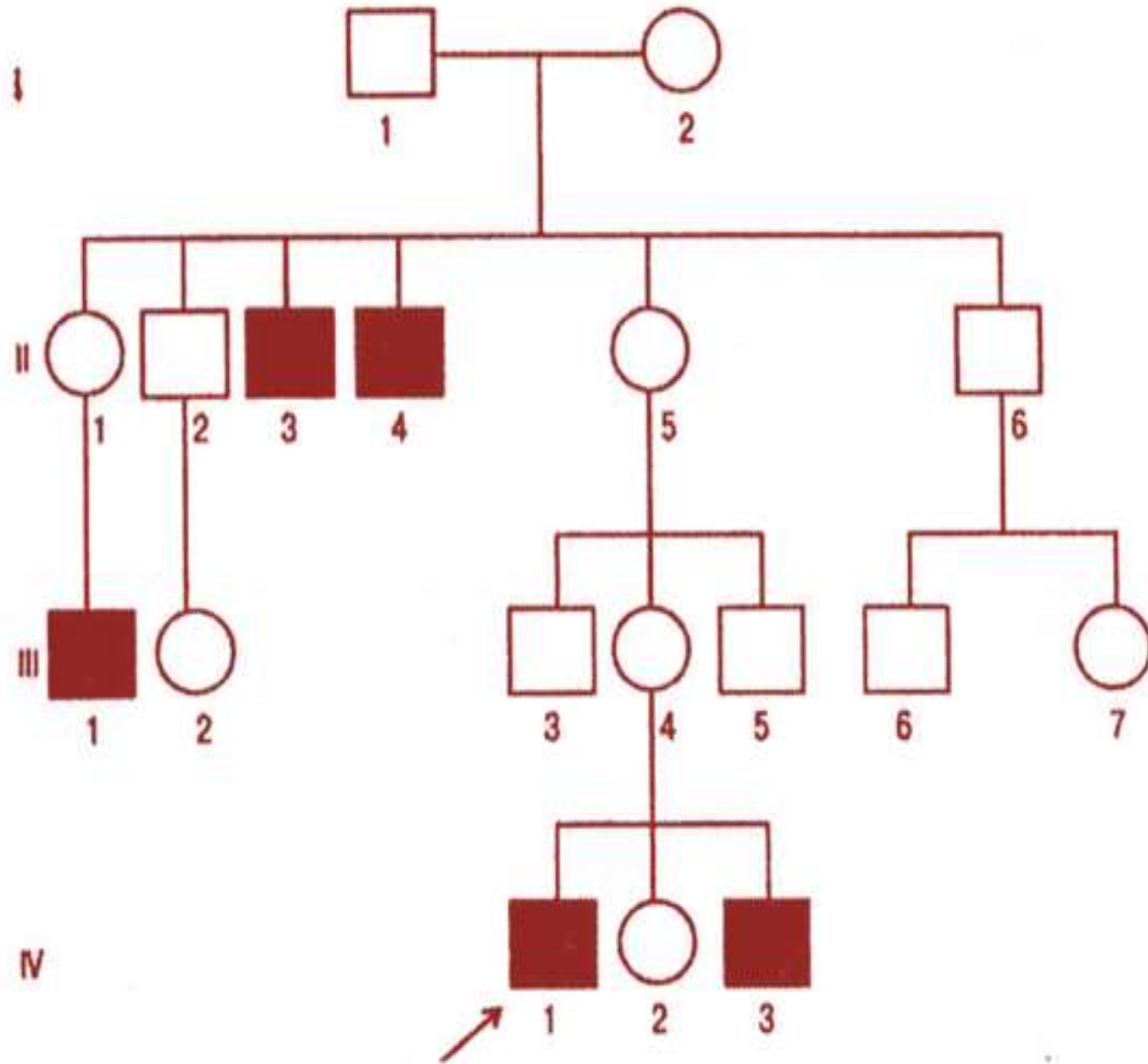
Hantinqton sindromu

- **Dominant gen valideynlərin birində varsa, uşağın bu geni irsən alma ehtimalı 50%, hər ikisində olarsa, 75% təşkil edir.**
- ***İT15* geni funksiyası məlum olmayan, lakin beyinin *bütün neyronlarında* aşkarlanan *hantinqtin* zülalının sintezini tənzimləyir.**
- ***İT15* genində *CAG* tripletlərinin duplikasiyası mutant DNT-nin yaranmasına səbəb olur.**
- ***CAG* təkrarlar 36–dan çoxdursa, xəstəlik baş verir. Döl *İT15* geninin *iki mutant* allelini alırsa, o, məhv olur.**
- **Xəstəlik dövründə beynin həcmi 20-30 % azalır.**

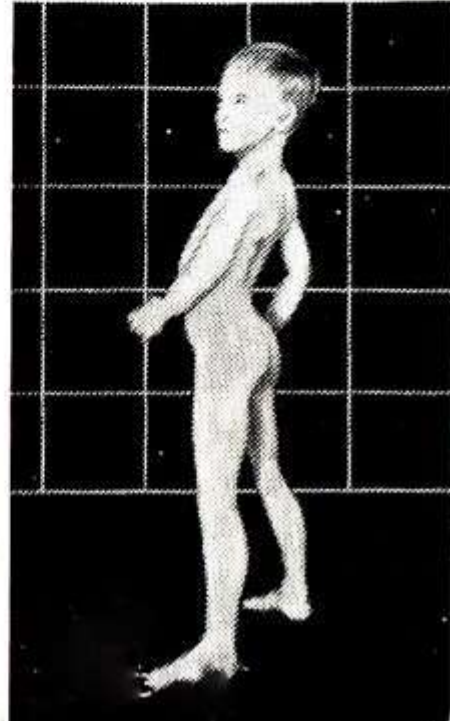
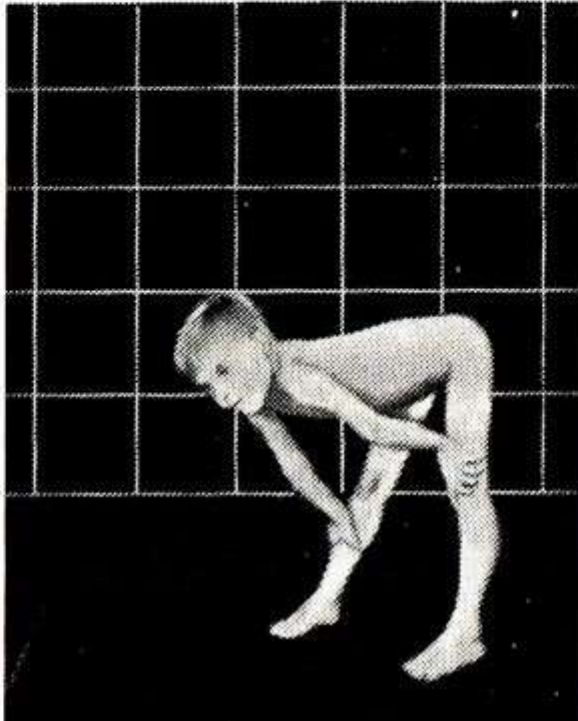
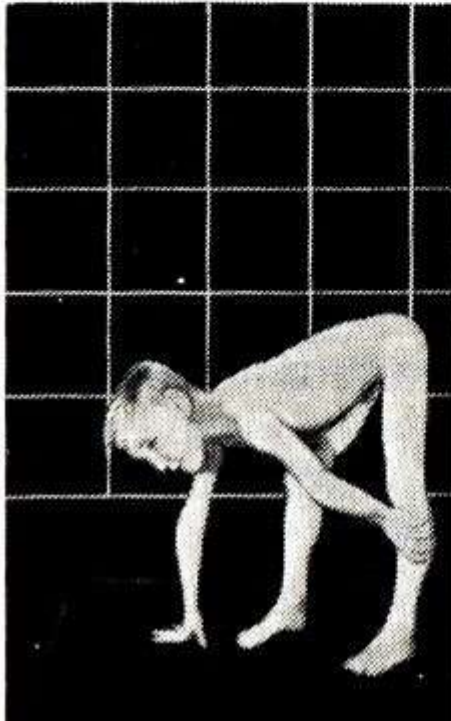
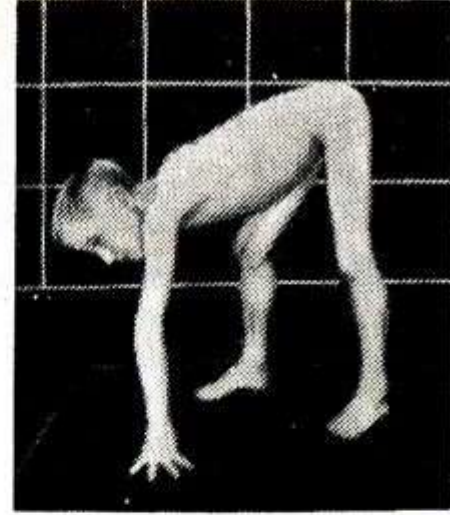
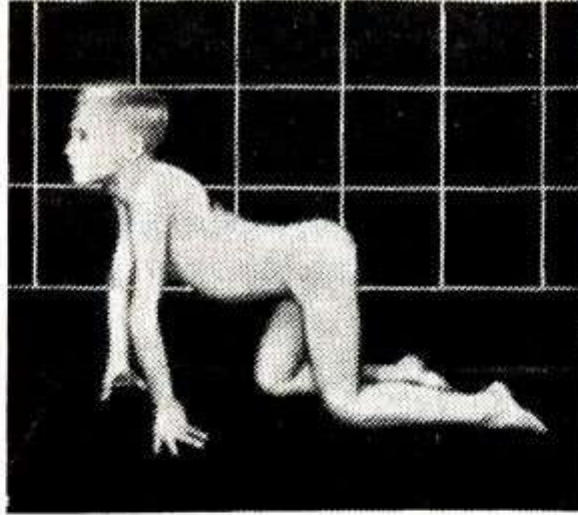
Dyuşen sindromu

- **Dyuşen sindromu zamanı əzələlərin progressiv atrofiyası baş verir, X-ilişikli resessiv əlamət kimi irsən keçir, reproduktiv funksiya itir.**
- **Oğlanlar arasında xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:3500 nisbətindədir. Xəstəlik 3-6 yaşlarında təzahür edir.**
- **Çanaq-bud nahiyəsində, çiyin qurşağı və kürək əzələlərində əzələ toxuması birləşdirici toxuma ilə əvəz olunur.**
- **12 yaşına çatana kimi xəstə hərəkət etmək qabiliyyətini itirir.**
- **Ürək fəaliyyətində kəskin pozulmalar əmələ gəlir və xəstələr 20 ilə qədər yaşayırlar.**

Dyuşen sindromu



Dyuşen sindromu



Dyuşen sindromu

- ***Xp1.2DMD*** lokusunda yerləşən ***distrofin*** geni bəzən qadınların da xəstələnməsinə səbəb olur.
- Cinsi xromatinin əmələ gəlməsi prosesində X-xromosomun birinin tam təsadüfi ***heteroxromatinləşməsi*** baş verir.
- Təsadüfi heteroxromatinləşmə və allel kənarlaşdırma nəticəsində X-ilişikli patoloji allel ekspressiya olunarsa, ***xəstə qız doğulur.***
- ***DST*** (distrofin) geni 2 milyon c.n.-dən təşkil olunmuşdur, ən böyük genlərdən biridir.
- Sağlam insanlarda bu gen əsasında sintez olunan m-RNT ölçüsü cəmi 14 Kb və ya m.c.n.-dən, onun kodlaşdırdığı zülal 3685 amin turşusundan ibarətdir.

Martin-Bell sindromu

- Qırılmış *X*-xromosom sindromu cinsiyyətlə ilişikli dominant xəstəlik olub, nisbətən aşağı penetrantlıqla təzahür edir.
- ***Xq27.3FMR1*** lokusunda yerləşən gen həm qızlarda, həm də oğlanlarda əqli inkişafdan qalmaya səbəb olur.
- Oğlanların genomunda bir *X* – xromosom vardır, uyğun olaraq, əgər bu xromosom mutant allelin daşıyıcısıdırsa, onlar xəstədir.
- Qızların genomunda iki *X* – xromosom vardır, uyğun olaraq, onların normal allel almaq şansı ikiqat artır.
- Mutant ***FMR1*** genini daşıyan qadınlar həm sağlam, həm də xəstə ola bilər.

Martin-Bell sindromu

- ***FRAX - fragile X syndrome*** və ya qırılmış X sindromunda ***CGG*** kodonların dəfələrlə təkrarı sinir sisteminin inkişafı üçün mühüm əhəmiyyətli ***FMR1 zülalının*** normal sintezinin qarşısını alır.
- ***CGG*** kodonların ***ekspansiyası*** gendə promotorun ***hipermetiləşməsinə*** və ekspressiyanın dayanmasına səbəb olur.
- ***CGG*** təkrarların sayı artdıqca ***intellektin səviyyəsi aşağı düşür***.
- ***Xq27.3FMR1*** lokusunda ***CGG*** kodonların sayına görə genin ekspressiyasının dörd əsas vəziyyəti müəyyən olunur.

Martin-Bell sindromu

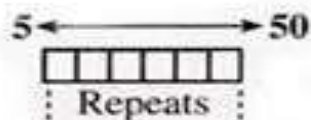
- ***CGG*** təkrarların sayı 29-31 – bərabərdir, normal vəziyyətdir, 40-60 - aralıq xarakterli əlamət inkişaf edir, 50-200 – premutasiya, xəstəliyin yüngül forması, 230-4000 – ağır forma.
- ***FMR1*** genində müyasayaların tezliyi kişilər üçün 1:2000, qadınlar - 1:259 təşkil edir.
- Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi: kişilər üçün - 1:4000 və qadınlar üçün - 1:6000.
- Genin promotorunun hipermetilləşməsi ***CGG kodonların ekspansiyası*** ekspressiyanın dayanmasına səbəb olur, xəstəlik kişilər arasında daha çox rast gəlinir.

Martin – Bell sindromu



FMR1

norma



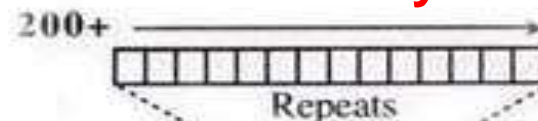
CGG

premutasiya



CGG

tam mutasiya



CGG

Progeriyalar

- Xəstəliklər şəklində üzə çıxan irsi mənşəli *vaxtından əvvəl qocalma* sindromları *progeriyalar* adlanır.
- Progeriyalar insanda rast gəlinən nadir gen xəstəlikləridir.
- Progeriya zamanı orqanizmin vaxtından əvvəl qocalması ilə əlaqədar dəridə və daxili orqanlarda dəyişikliklər əmələ gəlir.
- Progeriyaların uşaqlarda və yaşlılarda rast gəlinən iki forması vardır: *Hatçinson-Gilford* və *Verner* sindromları.

Hatçinson-Gilford sindromu

- ***Hatçinson-Gilford sindromu*** və ya uşaq progeriyası zamanı xəstələr xarici görünüşünə görə fərqlənirlər.
- Xəstələr alçaqboyludur, onların başı qeyri-mütənasib dərəcədə böyük olsa da, üz hissəsi çox kiçikdir.
- Dərinin epidermis qatı çox dəyişir, *dərialtı piy qatı* *olmur*.
- Uşaq progeriyaları anadangəlmə olsa da, əksər hallarda 2-3 yaşlarında üzə çıxır.

Hatçinson-Gilford sindromu



Hatçinson-Gilford sindromu



Hatçinson-Gilford sindromu

- Xəstəliyin səbəbi lokusu 1-ci xromosomda olan və *lamin A* zülalını kodlaşdıran *LMNA* geninin mutasiyaya uğramasıdır.
- Gen ***1q21.2LMNA*** lokusunda yerləşir. Lamin zülallarından hüceyrənin nüvə membranının daxili səthində yerləşən və ona möhkəmlik verən *lamin qatı* formalaşır.
- Sindrom autosom-resessiv tip üzrə irsən keçir və rastgəlmə tezliyi 1:250000 nisbətindədir.
- Xəstələr 7 ildən 27 ilə qədər yaşayırlar, onların orta ömrü 13 ildir. Xəstəlik 1 yaşa qədər dövrdən başlayır və çox sürətlə inkişaf edir.

Verner sindromu

- Yaşlı insanlarda rast gəlinən progeriya olub ***8p12 - p11.2RECQL2 (WRN)*** geninin mutasiyası ilə əlaqədardır. ***WRN*** geninin delesiyası ***ATF - a s i l i h e l i k a z a*** fermentinin irsi defektlərinə səbəb olur.
- Verner sindromuna səbəb olan ***RECQL2*** genində ***eyni vaxtda bir neçə sayt üzrə delesiya*** baş verir.
- Birləşdirici toxuma hüceyrələrində ***DNT***-nin replikasiyası və reparasiyası pozulur. Xəstəlik ***cinsi yetkinlik dövründən sonra*** başlayır.

Verner sindromu



Verner sindromu



Verner sindromu



Verner sindromu

- **20 yaşlı xəstənin saçları ağarır və tökülür, dəri qırışır, hipertenziya, ateroskleroz və katarakta kimi klinik əlamətlər aydın seçilir.**
- **Onların ömrü maksimum 52 ilə bərabərdir. Verner sindromu zamanı progeriya orqanizmin müxtəlif cəhətlərini əhatə edir, orqanların işində ciddi kənaracımalar müşahidə olunur.**
- **İnkişafı və böyüməsi tam normal gedən gənclərdə bu proseslərin tədricən zəifləməsi, 12-13 yaşda isə dayanması baş verir.**

Xromosom xəstəlikləri

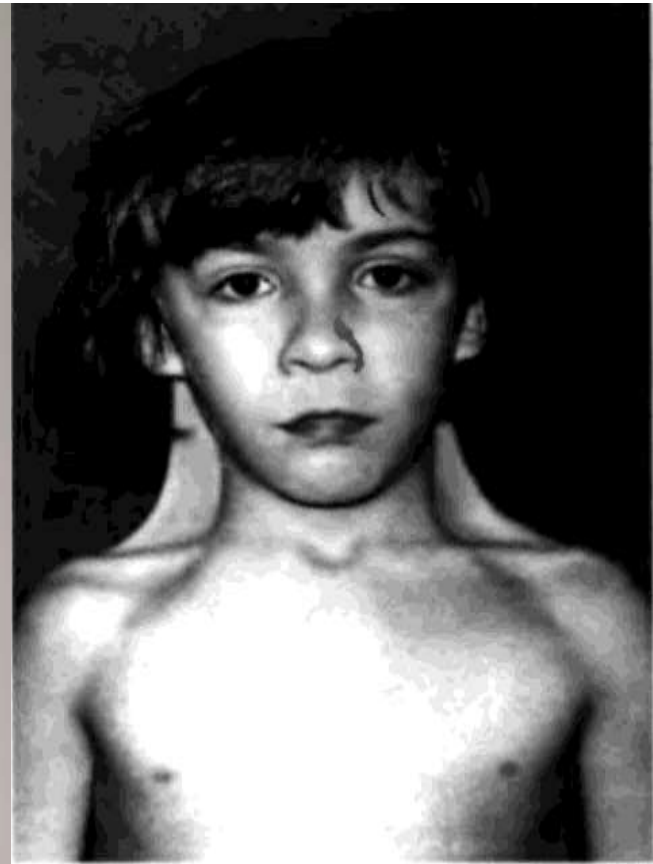
Şereşevski – Turner sindromu (44 + XO)

- ***X- m o n o s o m i y a d ı r,*** 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

- Tam X-monosomiyada yumurtalıqlar inkişaf etmir, uşaqlığın və uşaqlıq borularının hipoplaziyası, süd vəzilərinin inkişafdan qalması baş verir.
- Kəllənin üz hissəsində, oynaqlarda, döş qəfəsində, çanaqda və uzun sümüklərdə anomaliyalar müşahidə olunur.
- Xəstələrin boynunun arxa yan hissəsində dəri qırıqları aydın seçilir.
- Belə xəstələrdə intellekt normadadır, rastgəlmə tezliyi 7:10000 nisbətindədir.

Şereşevski-Terner sindromu



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 görünür.
- 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.

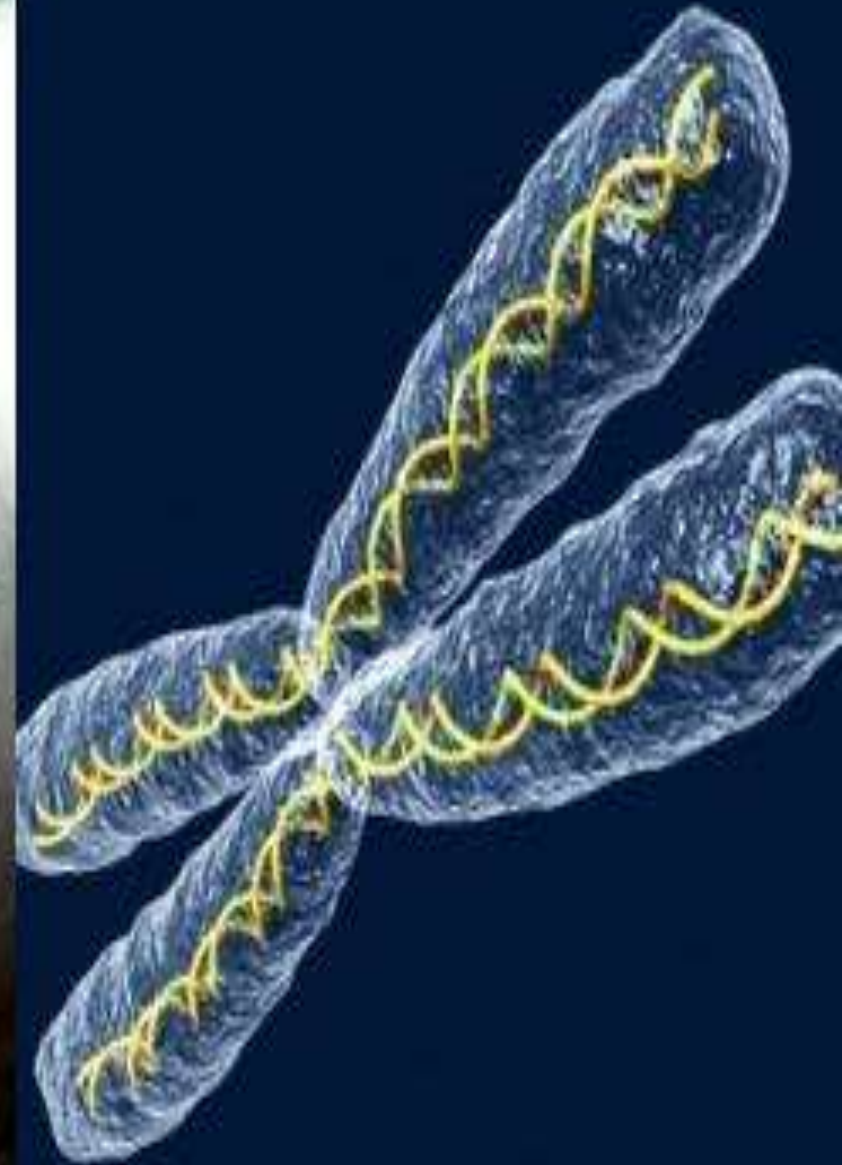
X-trisomiya (47,XXX)



Klaynfelter sindromu (44+ XXY)

- Xəstənin xromosom dəstində bir *X*-xromosom artıq olduğu üçün onların hüceyrələrində bir cinsi xromatin aşkar edilir.
- **44+XXY** genotipli xəstələrdə cinsi vəziləri inkişafdan qalır, qanda ***q a d ı n c i n s i h o r m o n l a r ı n ı n q a t ı l ı ğ ı y ü k s ə k o l u r***, 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)



Y-disomiya sindromu

- **Bu sindromunu Klaynfelter sindromu ilə *e y n i l ə ş d i r m ə k v ə q a r ı ş d ı r m a q o l m a z.***
- **O, tam fərqli klinik-sitogenetik qrupa aiddir.**
- **Bu sindromlu şəxslərin aşkar edilməsi tam təsadüfi xarakter daşıyır.**
- **Onlar əksər hallarda fiziki və əqli cəhətdən çox yaxşı inkişaf etmiş olurlar.**
- **Hormonal statusda, cinsi orqanların quruluşunda və inkişaf etmə xüsusiyyətlərində kənar çıxma yoxdur.**

Y-disomiya sindromu

- Bir qayda olaraq, normal nəsil törətmə qabiliyyətinə malikdir və ucaboylu olurlar.
- Lakin belə kişilərin qametlərinin normal yumurtahüceyrə ilə birləşməsindən alınan ziqotlardan inkişaf edən döllərin ***bətdaxili inkişaf dövründə ölüm faizi çox yüksək olur.***
- Əgər uşaq doğulubsa, onda müxtəlif xromosom xəstəlikləri aşkar olunur.
- Statistikaya əsaslanaraq, $44+XYY$ kariotipli kişilərin 20%-də nəsil törətmə potensialının normadan çox aşağı olması müşahidə edilir.

Daun sindromu 21 (47, 21+)

- ***Trisomiya 21 (47, 21+)***- Daun sindromu xromosom anomaliyaları arasında ən geniş yayılan xəstəlikdir.
- **Mozaik formalar *n ə z ə r ə a l i n a r s a***, rastgəlmə tezliyi 1:750 - 800 nisbətindədir.
- **Mozaik formalar *n ə z ə r ə a l i n m a z s a***, 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,



single palmer
crease, short
fifth finger that
curves inward



widely separated
first and second
toes and increased
skin creases



Daun sindromu



Daun sindromu



Daun sindromu

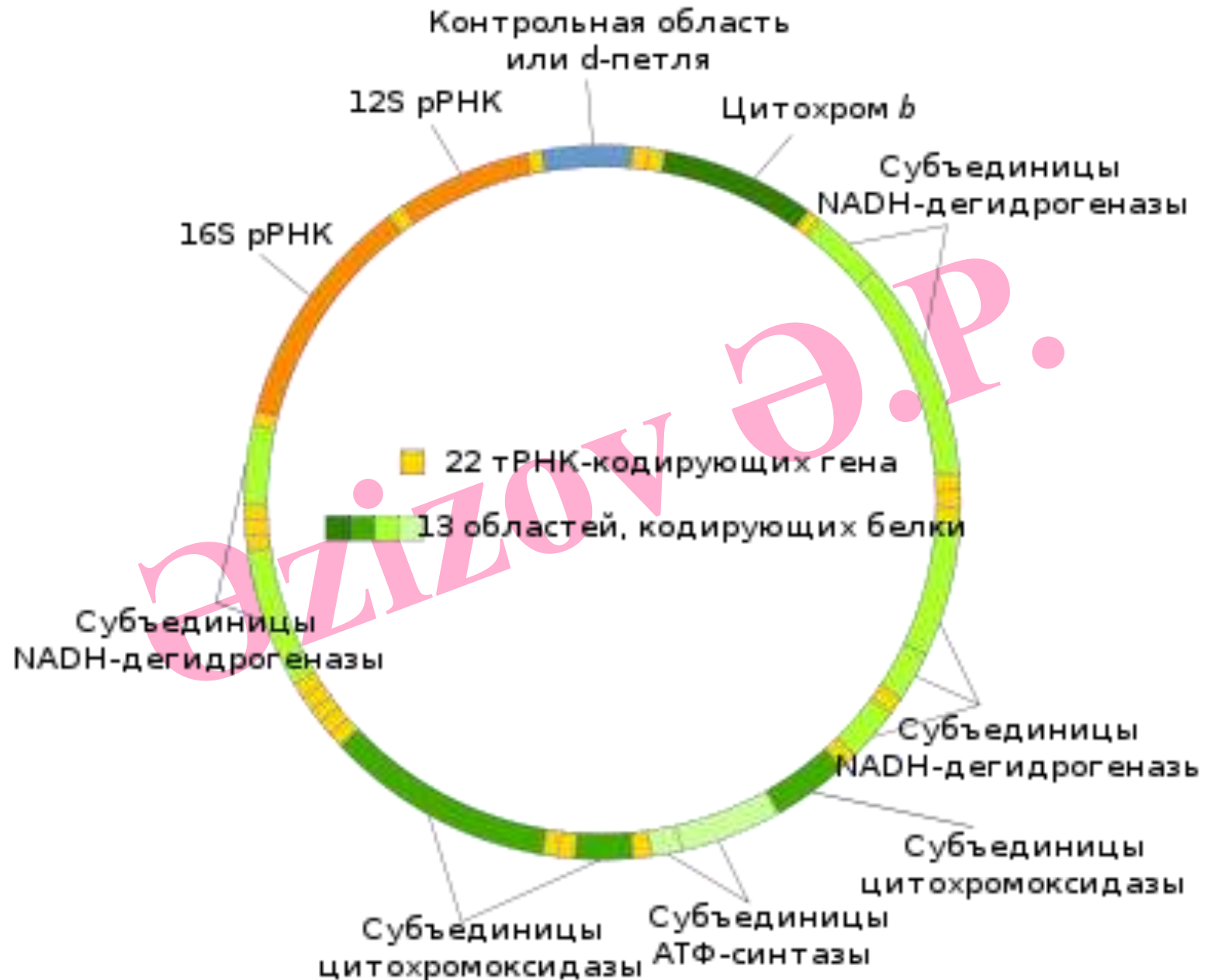
- **Sindrom qametogenezin və ziqotun normal bölünməsinin gedişatının pozulması, eləcə də translokasiyalar hesabına yaranır.**
- **80% hallarda birinci meyoza xromosomlar ayrılmır. Bunun 66,2% ovogenezdə, 13,8% isə spermatogenezdə müşahidə edilir.**
- **20% hallarda (11% anada, 9% atada) ikinci meyoza xromosomların normal ayrılması pozulur, 2-3% hallarda mozaiklər formalaşır.**
- **Daun sindromunun yaranmasında resiprok və Robertson translokasiyaların rolu 4-5%-dən artıq deyil.**

Mitoxondri xəstəlikləri

Mitoxondrinin genomu

- Mitoxondrilərdə özünəməxsus DNT vardır, insanın hər bir mitoxondrisində iki zəncirli halqaşəkilli ***5-10 mtDNT molekulu*** ***nun surəti*** olur.
- Bütün mitoxondrilər, onların genləri və nəzarət etdiyi əlamətlər ***ana xətti*** ilə irsən ötürülür.
- İnsanda hər bir ***mtDNT*** molekulu ***16569 c.n.*** təşkil olunmuşdur və tərkibində ***37 gen*** vardır.
- Bunlardan ***13 gen*** zülalları kodlaşdırır, ***22 gen*** nRNT-ləri, ***2 gen*** rRNT-ni (***1 gen 12S rRNT*** və ***1 gen -16S rRNT***) kodlaşdırır.

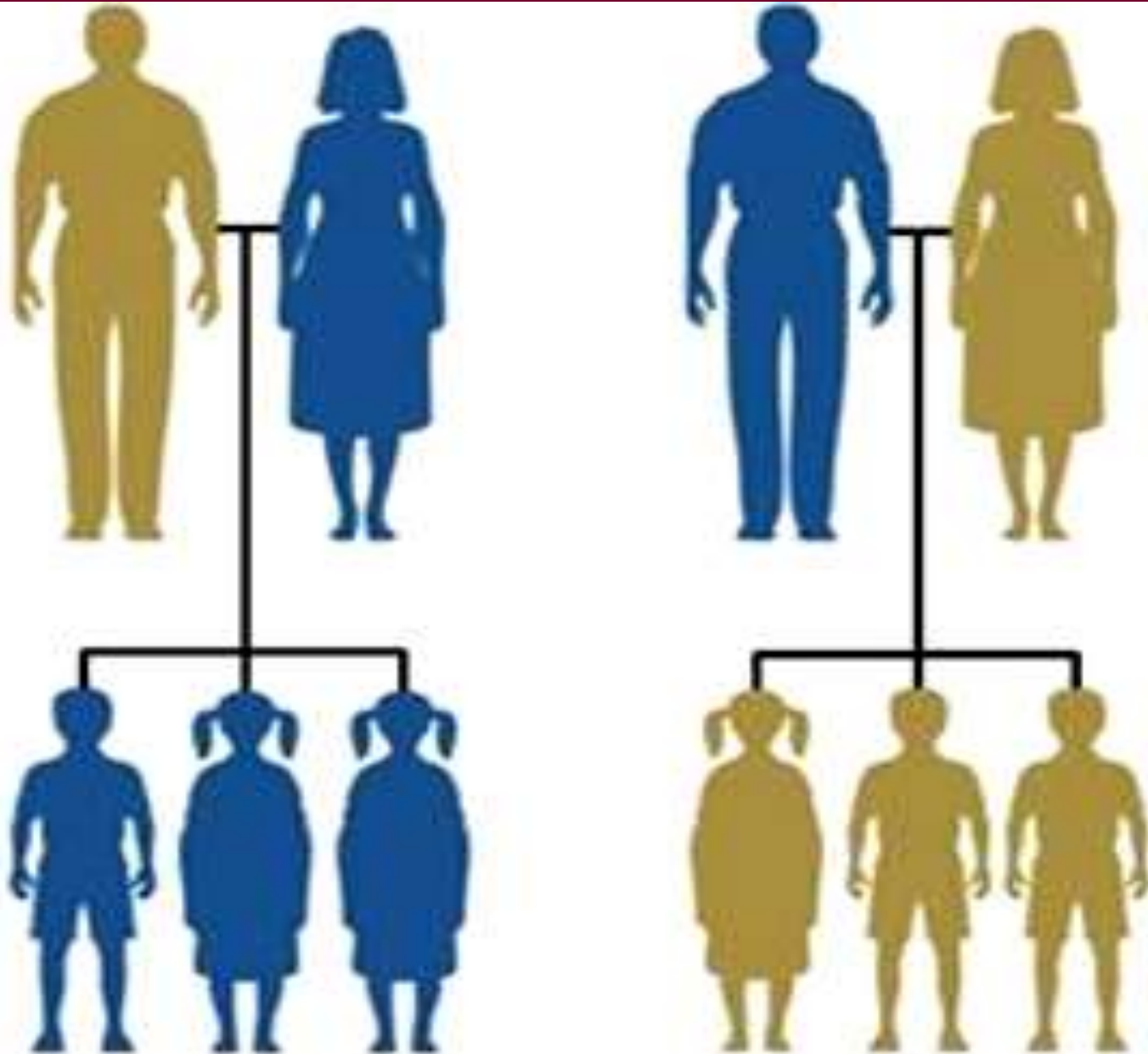
Mitochondrinin genomu



Mitoxondri xəstəlikləri

- **Mitoxondri xəstəlikləri (MTX) irsi xəstəliklər qrupudur.**
- **MTX mitoxondrilərdə funksional defektlərlə və insanın hüceyrələrində energetik funksiyaların pozulması ilə əlaqədar yaranır.**
- **MTX mitoxondrilərdə genetik, struktur və biokimyəvi defektlərlə əlaqədardır və bütün bunlar *h ü c e y r ə t ə n ə f f ü s ü n ü n p o z u l m a s ı n a* səbəb olur.**
- **Ziqot spermatozoidlərdən nüvə genomunun yarısını alır, *y u m u r t a h ü c e y r ə* isə genomun *ikinci yarısını və mitoxonndrilər daxil olmaqla b ü t ü n o r q a n o i d l ə r i* verir.**

Mitoxondri xəstəlikləri



Mitoxondri xəstəlikləri

- Mitoxondrilər *yalnız ana xətti ilə* hər iki cinsdən olan uşaqlara bərabər ehtimalla ötürülür.
- MTX iki qrupunu ayırd edirlər:
- Çox aydın şəkildə təzahür edən ***irsi sindromlar.***
- ***İkincili MTX,*** hüceyrənin enerji mübadiləsinin pozulmalarını birləşdirən MT patologiyalar.
- Çox aydın şəkildə təzahür edən irsi sindromlar ***MT zülallarının sitezinə nəzarət edən*** genlərin mutasiyası ilə əlaqədardır.
- Bu patologiyalara ***Bart*** sindromu, ***Kers-Seyr*** sindromu, ***Pirson*** sindromu, ***MELAS*** sindromu, ***MERRF*** sindromu aiddir.

Mitoxondri xəstəlikləri

- İkincili ***MTX*** hüceyrənin ***enerji mübadiləsinin pozulmalarını*** birləşdirən ***MT*** patologiyalardır (***xroniki yorğunluq sindromu, birləşdirici toxuma xəstəlikləri, raxit, kardiomiopatiya, dibet, qaraciyər çatışmazlığı***).
- Halqaşəkilli ***mtDNT*** molekulunun sürətləri yalnız anadan irsən alınır. Mitoxondri bölünən zaman ***mtDNT*** sürətləri ***u ş a q l a r a r a s ı n d a t a m t ə s a d ü f i p a y l a n ı r.***
- Əgər başlanğıc ***mtDNT*** molekulunun hər hansı birində mutasiya varsa, tam təsadüfi paylanma nəticəsində belə mutant molekullar bir neçə mitoxondridə toplanırlar.

Mitoxondri xəstəlikləri

- *mtDNT* nüvə *DNT-sinə* nisbətən mutasiyalara daha çox məruz qalır.
- Bu, birinci növbədə *mtDNT-də* *h i s t o n z ü l a l ö r t ü y ü n ü n* olmaması ilə bağlıdır.
- *MTX* spontan, ***yeni yaranmış mutasiyaların*** hesabına daha çox təzahür edir.
- Bəzən mitoxondrilərdə mutasiyaların tempi sürətlə artır.
- Bu, *mtDNT-nin* replikasiyasına nəzarət edən fermentləri kodlaşdıran *n ü v ə g e n l ə r i n d ə* baş verən mutasiyalarla əlaqədardır.

Mitoxondri xəstəlikləri

- ***MT xəstəliklərinin*** effekti çox müxtəlif olur.
- Ayrı-ayrı orqanların hüceyrələrində mutant gen daşıyan mitoxondrilər fərqli paylanır.
- Onların paylanmasından asılı olaraq, *eyni bir mutasiya* bir insanda *qaraciyərin*, başqasında isə *beyinin* patologiyalarına səbəb ola bilər.
- Defektin üzə çıxma dərəcəsi fərqli olsa da, o, müəyyən zaman daxilində tədricən artır və ciddi şəkildə ağırlaşır.

Mitoxondri xəstəlikləri

- **Skelet əzələləri:** hipotoniya, fiziki yüklənməyə dözümsüzlük, əzələləin proksimal miopatiyası.
- **Ürək:** ürək ritminin pozulması, hipertrofik miokardiopatiya.
- **Endokrin sistem:** diabet, mədəaltı vəzin xarici sekresiya funksiyasının pozulması, paratireoidin az sintez olunması, alçaqboyluluq.
- **Mərkəzi sinir sistemi:** görmə sinirinin atrofiyası, demensiya, psixikanın pozulması.
- **Periferik sinir sistemi:** aksonal neyropatiya, bağırsağın perelastikasının pozulması.

LHON – Leber sindromu

- ***LHON*** - görmə sinirinin anadangəlmə atrofiyası olub, torlu qişanın ***PCK - q a n q l i o n a r h ü c e y r ə l ə r i n i n*** və onların aksonlarının irsi mitoxondrional ***d e g e n e r a s i y a s ı*** hesabına formalaşır.
- Mərkəzi görmənin tam və ya kəskin itməsinə səbəb olur.
- Bu xəstəliyə ən çox cavan kişilər tutulur.
- Xəstəlik ana xətti ilə ötürülür və kişilər onu öz nəslinə ötürə bilmir.

LHON – Leber sindromu



LHON – Leber sindromu

- ***LHON***, bir qayda olaraq, 3 patogen *mtDNT*-nin birində nöqtəvi mutasiyalarla əlaqədar formalaşır.
- ***Oksidləşdirici fosforlaşma zəncisinin I kompleksinə*** aid genlərdə ***nöqtəvi mutasiyalar*** baş verir.
- Mitoxondri genomunda baş verən nöqtəvi mutasiyalar ***ND4*** genində ***11778 G→A***, ***ND1*** genində ***3460 G→A*** və ***ND6*** genində ***14484 T→C*** nukleotidlərin əvəz olunmasının nəticəsidir.

İmpiring xəstəlikləri

İmprinting

- İmpintinq ata və ana mənşəli xromosomların lokuslarında *valideyn genlərinin allellərinin modifikasiyası* prosesidir.
- İmprinting zamanı bu genlərin *monoallel tipli* ekspressiyası təmin olunur.
- Prosesi *genom yaddaşı*, modifikasiyaya uğramış genləri isə *imprinting genləri* adlandırırlar.
- Hal-hazırda insanın genomunda *genom yaddaşı* ilə bağlı 200-ə qədər genin olması (*artıq 70 gen ayrılıb*), ehtimal olunur.
- İmprinting genləri *1, 2, 3, 5, 7, 11, 13,14, 15, 18, 19, 20, 22* -ci autosomların, *X*-xromosomun lokuslarında yerləşir.

İmprinting

- Genom yaddaşının mexanizmləri imprintinq genlərinin ekspressiyasına *epigenom* təsirlə əlaqədardır. Ayrı-ayrı genlərin ekspressiyası *allelərin hansı valideyndən gəlməsindən asılı olaraq* baş verir.
- İmprinting əlamətlərin irsən keçməsi *Mendel qanunlarına uyğun baş vermir*.
- İmprinting *promotordada DNT-nin metilləşməsi hesabına həyata keçirilir*, nəticədə genin transkripsiyası tam dayanır.
- İmprinting genlər, adətən, genomda qruplar-klasterlər əmələ gətirirlər.

DNT-nin metilləşməsi

- **DNT-nin metilləşməsi onun modifikasiyası prosesidir. Bu prosesdə DNT-nin *n u k l e o t i d a r d ı c ı l l ı ğ ı n d a d ə y i ş i k l i k b a ş v e r m i r* və buna genomun epigenetik təsirinin tərkib hissəsi kimi baxmaq olar.**
- **DNT –nin metilləşməsi zamanı metil qrupu *s i t o z i n h a l q a s ı n d a C 5* vəziyyətində olan sitoziqlə birləşir. Metilləşmiş sitoziqlə xüsusi fermentlərin təsirindən oksidləşib yenidən sitoziqlə çevrilə bilər.**
- **Yaşlı orqanizmin somatik hücrələrində metilləşmə *C-G- d i n u k l e o t i d l ə r d ə* baş verir.**

İmprintinq xəstəlikləri

- İmprintinq xəstəlikləri genom yaddaşı proseslərinin pozulması ilə əlaqədardır və etioloji səbəblərdən asılı olaraq 3 sinifə ayrılır:
- gen impintinqi - 58,3%
- xromosom impintinqi - 31,7%
- impintinqin səhvləri: impintinq genlərinin promotorlarında mikrodelesiya – 10%
- Gen impintinqi xəstəliklərində valideynlərin birinin xromosomlarının lokuslarında, ata və ya ana mənşəli olmasından asılı olaraq *monoaallel*, yəni *diferensial ekspressiya* baş verir.

Gen imprintinqi xəstəlikləri

- Gen imprintinqi zamanı xəstəliklər mutasiyalar hesabına yaransa da, *irsiyyət*in xarakterini və xromosomların mənşəyi böyük əhəmiyyətə malikdir. Belə xəstəliklərə aiddir:
- Hirşprung xəstəliyi - ***10q11.2RET*** genində mutasiya ilə əlaqədardır, daha çox *ana xətti* ilə ötürülür.
- Reklinhauzen neyrofibromatozu (tip 2) - ***22q12SCH*** genində mutasiya ilə əlaqədardır, *ana xətti* ilə ötürülür.

Gen imprintinqi xəstəlikləri

- **Angelman sindromu** - *a n a l n* 15-ci xromosomunun **15q11.2-q13** kritik rayonunun delesiyası nəticəsində formalaşır.
- **Vilyams sindromu** - *a n a l n* 7-ci xromosomunun **7q11.23** rayonunda delesiya baş verərsə, əqli və fiziki inkişafdən qalma daha aydın görünür.
- **Lejen sindromu** - *a t a n l n* 5-ci xromosomunun **5p15.3** rayonunun delesiyası baş verərsə, təzahür imkanları daha çoxdur.
- **Prader-Villi sindromu** - *a t a l n* 15-ci xromosomunun **15q11.2-q13** kritik rayonunun delesiyasının nəticəsidir.

Angelman sindromu

- Xəstəlik zamanı *anain* 15-ci xromosomunun uzun çiyininin ***15q11.2-q13*** kritik rayonunda delesiya baş verir.
- Sindrom, adətən, ***15q11.2-q13 rayonunda*** DNT ardıcılığından ***3-4 milyon cüt nukleotidin*** itməsi nəticəsində fenotipik olaraq üzə çıxır.
- Angelman sindromunun səbəbi kimi son vaxtlar ***UBE3A*** genində baş verən mutasiyalar göstərilir.
- Yeni doğulmuşlar arasında rastgəlmə tezliyi 1:10000-1:20000 arasında dəyişir. Xəstəliyin əlamətləri həyatın 6-12-ci aylarında üzə çıxır.

Angelman sindromu



Angelman sindromu



Xromosom imprintinqi xəstəlikləri

- **Xromosom imprintinqi xəstəlikləri üçün *bir valideyn mənşəli disomiya (BVD)* xarakter haldır.**
- **Bu halda genomda ya ata, ya da ana mənşəli *eyni bir xromosomun iki surəti* olur.**
- **Bu, onu göstərir ki, diploid nəsildə *eyni bir valideyndən alınmış eyni xromosomun iki lokusu* vardır.**
- **Normada hər bir valideyndən irsən yalnız bir lokus (allel) alınır.**

Xromosom imprintinqi xəstəlikləri

- **BVD formalaşmasının 3 mexanizmi məlumdur:**
- ***1. Qamətlərin komplementasiyası;*** eyni bir xromosom üzrə müxtəlif istiqamətli aneuploid qamətlərin təsadüfi birləşməsi.
- ***2. Trisomiyanın disomiyaya qədər korreksiyası;*** disomiyalı və normal qamətlərin birləşməsindən əmələ gələn trisomiyalı ziqotda bölünmə zamanı normal qamətlə gələn xromosomun eliminasiyası baş verir.
- ***3. Monosomiyanın disomiyaya qədər korreksiyası;*** normal və nullisomiyalı qamətlərin birləşməsindən əmələ gələn monosomiyalı ziqotda bölünmə zamanı normal qamətlə gələn xromosomunun duplikasiyası baş verir.

Bir valideyn mənşəli disomiya

- Neonatal şəkərli diabet – ***6q23-q24*** sahəsinə görə ***a t a n ı n*** 6-cı xromosomu üzrə delesiya
- Silver- Rassel sindromu – ***7q10*** sahəsinə görə ***a n a n ı n*** 7-ci xromosomu üzrə delesiya
- Bekvitt- Videman sindromu - ***11p15.5*** sahəsinə görə ***a t a n ı n*** 11-ci xromosomunun qısa çiyi üzrə qismən trisomiya.
- Angelman sindromu - ***a n a n ı n*** 15-ci xromosomun uzun çiyininin ***15q11.2-q13*** rayonu üzrə delesiya.
- Prader-Villi sindromu – ***a t a n ı n*** 15-ci xromosomunun uzun çiyininin ***15q11.2-q13*** rayonu üzrə delesiya.

Prader-Villi sindromu

- Nadir hallarda rast gəlinən irsi xəstəliklərə aiddir.
- Atanın 15-ci xromosomunun ***15q11.2-q13***
- rayonunun (*4 milyon cüt nukleotid = 4 Mbaz*) delesiyası nəticəsində formalaşır.
- Genomun ***15q11.2-13*** sahəsində yerləşən genlərin işinin tənzimlənməsində genom imprintinqi iştirak edir.
- Populyasiyada rastgəlmə tezliyi yeni doğulmuş körpələr üçün 1:12 000 - 1:15 000 arasında dəyişir.

Prader-Villi sidromu



Prader-Villi sindromu

- **70-75%** hallarda *a t a n ı n* **15-ci** xromosomunun ***15q11.2-13*** lokusunda baş verən delesiya ilə əlaqədar yaranır.
- **20-22%** -ə qədər hallarda *BVD* nəticəsi kimi formalaşır, hər iki **15-ci** xromosom bu halda *a n a m ə n ş ə l i d i r*.
- **5%** -ə qədər hallarda imprintinqdə baş verən səhvlər hesabına formalaşır: ***15q11.2-13*** rayonunun daxilində qırılma nöqtəsi ilə balanslaşdırılmış translokasiya hesabına yaranır.

Prader-Villi sindromu



Prader-Willi sindromu



Multifaktorial xəstəliklər

Multifaktorial xəstəliklər

- İrsi meylik müşahidə olunan multifaktorial xəstəliklər (MFX) müxtəlif populyasiyalarda aparılan geniş genetik-epidemioloji tədqiqatlar nəticəsində *gen xəstəlikləri* qrupundan ayrılmışdır.
- *MFX* üçün *meylliyin irsən keçməsi* səciyyəvi haldır.
- *MFX* *summar təsir* effektinə malik çoxsaylı genlərdən -*GK* (*genetik komponent*) və xarici mühit amillərinin -*MK* (*mühit komponenti*) təsirindən asılıdır.

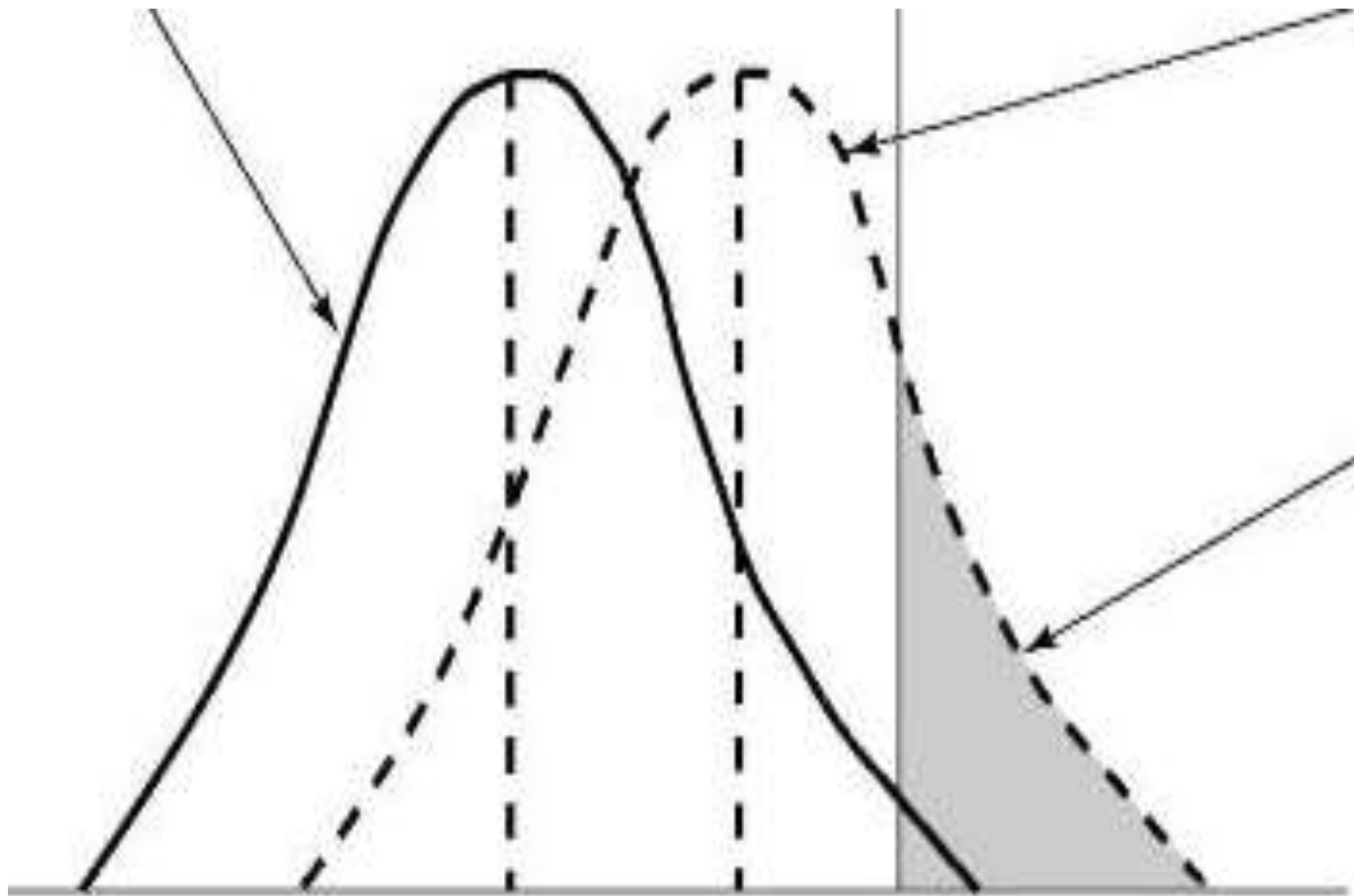
Multifaktorial xəstəliklər

- ***İrsi meyliliyin poligen sistemini (MPS)*** təmsil edən ***GK*** iki variantda ola bilər:
- ***müəyyən hədd daxilində;***
- ***müəyyən hədd daxilində olmayan.***
- Müəyyən hədd daxilində olmayan MPS patoloji genlərin qatılığının miqdarca artması zamanı öz təsirini göstərir.
- MPS -in genetik komponenti bu genlərin birgə təsirindən asılıdır: zəif təsirə malik ***bir neçə genin allellərinin*** kombinasiyası; ***bir gen əsas,*** digərləri modifikasiyalaşdırıcı təsir göstərir.

Multifaktorial xəstəliklər

- ***MK*** də mürəkkəb xarakterli olub, ***sistematik və təsadüfi*** mühit amilləri olmaqla bir neçə komponenti birləşdirir.
- Genetik komponentin (***GK***) və mühit komponentin (***MK***) mürəkkəbliyi, onların ***MFX***-ə qarşı irsi melliliyi bu xəstəliklərin müəyyən mühitdə formalaşmasını təmin edir.
- Multifaktorial xəstəliklər üçün yüksək klinik polimorfizm xarakterdir. Belə ki, insanlarda müxtəlif mühitlərdə, hətta eyni bir yaşayış şəraitində ***MFX*** müxtəlif dərəcədə təzahür edə bilər.

Multifaktorial xəstəliklər



Multifaktorial xəstəliklər

- Hər bir patologiya və hər bir fərd üçün ***GK*** və ***MK*** nisbi rolu fərqlidir. ***İrsi meylliyyənin poligen sistmi (MPS)*** təsir mexanizminə görə kişilər və qadınlar üçün fərqlidir.
- ***MPS*** bədən quruluşunun tipinə, bikiyyəvi və immunoloji xüsusiyyətlərinə görə fərqlənən hər bir fərd üçün ***təkrar olunmazdır***. Konkret bir fenotipin formalaşması üçün mühit amillərinin ***müəyyən zaman çərçivəsində*** müvəqqəti də olsa, təsir etməsi lazımdır.
- Kişilərdə ***ürəyin işemik xəstəliyi*** tərkibində heyvan mənşəli yağların miqdarı çox olan yüksək kalorili qidalanma kimi ***MK-dən*** birbaşa asılıdır.

Multifaktorial xəstəliklər

- **İnsanın yaşayış mühiti (iqlim, qida, yaşayış yeri, geyim) min illər boyunca daim dəyişmişdir.**
- **Bu, genotiplərin dəyişilməsi (mutasiyalar) və geniş reaksiya norması hesabına müasir insanın bioloji təbiətinin formalaşması üçün şərait yaratmışdır.**
- **Mutasiyalar və geniş balanslaşdırılmış polimorfizm fərd və populyasiya səviyyələrində dəyişkənliyə səbəb olmuşdur.**
- **Hal-hazırda müasir insan özünün yaşayış mühitinə yaxşı uyğunlaşmışdır.**

Multifaktorial xəstəliklər

- Hal-hazırda insan özünün yaratdığı daha çox suni yaşayış mühitinə nə qədər uyğunlaşsa da, müasir dövrdə insanın həyat fəaliyyətinin nəticəsi kimi ətraf (təbii) mühit çox böyük sürətlə və geniş həcmdə dəyişir.
- Müasir dövrdə radiasiyanın səviyyəsi yüksəlmiş, yaşayış mühiti və qidalanmanın xarakteri tam dəyişmişdir.
- Sənayenin və nəqliyyatın tullantılarının artması, virusların və mikroorqanizmlərin çox böyük miqyasda dövr etməsi, qida əlavələri və transgen məhsullardan istifadə müasir insanın yaşayış mühitini əks etdirir.

Multifaktorial xəstəliklər

- ***Piqmetli kseroderma - XP*** autosom-resektiv tip üzrə irsən keçən MFX –dir. Xəstələrin dərisində günəş şüalarının təsirinə qarşı yüksək dərəcədə həssaslıq olur.
- Xəstəlik zamanı günəş şüalarının təsirindən dəridə yanıqlar əmələ gəlir və sonradan onlar yaralara çevrilirlər. Günəş şüalarının təkrar təsirindən bu yaralar dəri xərçənginə və müxtəlif törəmələrə başlanğıc verirlər.
- Dəri xərçəngi ilə yanaşı, katarakta, nevroloji pozulmalar və əqli inkişafdan qalma inkişaf edir.

Piqmetli kseroderma



Multifaktorial xəstəliklər

- ***XP-nin*** molekulyar - geneti mexanizminin əsasında DNT-nin reparasiya (ekzonukleaza, endonukleaza, polimeraza, liqaza) prosesinə nəzarət edən ***P53, PRb, P16INK4a, PARF*** lokuslarda baş verən mutasiyalar durur.
- Mutasiyalar UBS tərəfindən zədələnmiş DNT-nin reparasiya proseslərini pozur. Nəticədə dəri hüceyrələrində zədələnmiş DNT-nin bərpası baş vermir.
- Bu genlər artıq klonlaşdırılmışdır və xəstəliyin preklinik və doğuşa qədər diaqnostikası mümkündür.

Multifaktorial xəstəliklər

- Yaşadığımız mühitdə bizi əhatə edən və istifadə etdiyimiz nə varsa əksər hallarda müxtəlif uzunluqlu elektromaqnik dalğaların mənbəyidir.
- Bura kosmik radiasiyanı, UBŞ və radioaktiv izotopları əlavə etsək, yüksək dərəcəli şüalanma fonu ilə üz-üzə qalmış oluruq.
- İnsanın müasir texnologiyalara söykənən, suyu, torpağı və havanı çirkləndirən fəaliyyəti ətraf mühiti, demək olar ki, yararsız vəziyyətə gətirmişdir.

Multifaktorial xəstəliklər

- **Bütün bunlar içdiyimiz suyun, yediyimiz qidanın və nəfəs aldığımız havanın tərkibini dəyişmişdir.**
- **İnsan orqanizmi üçün yad olan qida məhsulları ilə qidalanma, qida əlavələrindən və transgen məhsullardan istifadə mübadilə proseslərinin kəskin sürətdə dəyişməsinə səbəb olmuşdur.**
- **Nəticə heç də yaxşı deyil. Son on ildə xərçəng xəstəliyi insan populyasiyalarında sürətlə artaraq birinci üçlükdə yer almışdır.**
- **Nəzərə alsaq ki, xərçəng xəstəliyi cəmi 5% halda irsən keçir, onun 95%-i irsi meyillidir. Mühit amillərinin təsirindən asılı olaraq bizim genlərimiz lokal mutasiyalara –xərçəngə səbəb olur.**

Multifaktorial xəstəliklər

- Hazırda geniş yayılmış immün çatışmazlığı halları hüceyrə (*T-limfositlər*) və humoral (*B-limfositlər*) immunitetlərin funksiyalarının pozulmasının nəticəsidir.
- Onlar bakteriya , virus və göbələk infeksiyaları ilə mübarizədə bir sistem kimi tam şəkildə mübarizə apara bilmir, əksinə müxtəlif infeksiya törədiciləri insan orqanizmində yaşamağa daha yaxşı uyğunlaşmışdır.
- Ətraf mühitin sürətlə dəyişilməsi müxtəlif həssaslıqlı insanların immunoloji vəziyyətini daha da çətinləşdirir.

***DİQQƏTİNİZƏ GÖRƏ
TƏŞƏKKÜR EDİRƏM!***