



***Cinsiyyətin biologiyası
və genetikası***

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

Müzakirə olunacaq məsələlər

- ***Cins, birinci və ikinci cinsi əlamətlər***
- ***Cinsi dimorfizm, cinslərin nisbəti***
- ***Cinslə məhdudlaşdırılan əlamətlər***
- ***Cinsdən asılı olan əlamətlər***
- ***X- və Y-xromosomlarla ilişikli əlamətlər***
- ***X- və Y-xromosomlar və cinsiyyətin təyini***
- ***Cinsi xromatin. Layon hipotezi***
- ***Cinsiyyətin təyininin genotipik mexanizmləri***
- ***Ximerizm, hermafroditizm, ginandromorfizm***

Cins

- Cins orqanizmin morfoloji, fizioloji, biokimyəvi, davranış və digər əlamətlərin cəmi olub çoxalmanı təmin edir.
- Cins demoqrafik kateqoriya olub qadın və kişi arasında fərqli cəhətləri əks etdirir.
- *İnsanın bioloji cinsi kişinin və qadının anatomik, fizioloji, biokimyəvi və genetik xüsusiyyətlərin cəmidir.*
- Bu, ayrı-ayrılıqda və kompleks halda kişini və qadını eyniləşdirən və onları fərqləndirən cəhətlərdir.

Cins

- **Bioloji cinsin aşağıdakı komponentləri ayırd edilir:**
- ***Genetik cins*** və ya xromosom cinsi - cinsiyyət xromosomlarının dəstindən asılıdır. Kişilərdə XY, qadınlarda XX kariotipi olur.
- ***Hormonal cins*** - anda müəyyən növ cinsiyyət hormonlarının üstünlük təşkil etməsi. Bunlara kişilərin androgenləri və qadınların estrgenləri aiddir.
- ***Qonad cinsi*** – cinsiyyət vəzilərini, toxumluqları və yumurtalıqları əhatə edir.
- ***Daxili genital cins*** - daxili cinsiyyət orqanlarını birləşdirir.
- ***Xarici genital cins*** – xarici cinsiyyət orqanlarını birləşdirir.

Cins

- ***Subsidual cins*** – skeletin quruluşu, əs tembri, əzələ toxumasının inkişaf dərəcəsi, dərialtı piy qatının paylanması, inkişaf etmiş süd vəzilərinin olub-olmaması kimi əlamətləri birləşdirir.
- İkinci cinsi əlamətlərin inkişafı cinsiyyət hormonlarının miqdarı, hüceyrə reseptorlarının həssaslığı və mühit şəraitinin xüsusiyyətləri ilə müəyyən olunur.
- ***Sensual cins*** – tük örtüyünün, dərinin və iy (qoxu) vəzilərinin sekretəri – feromonların tipinə görə fərqli cəhətləri birləşdirir.

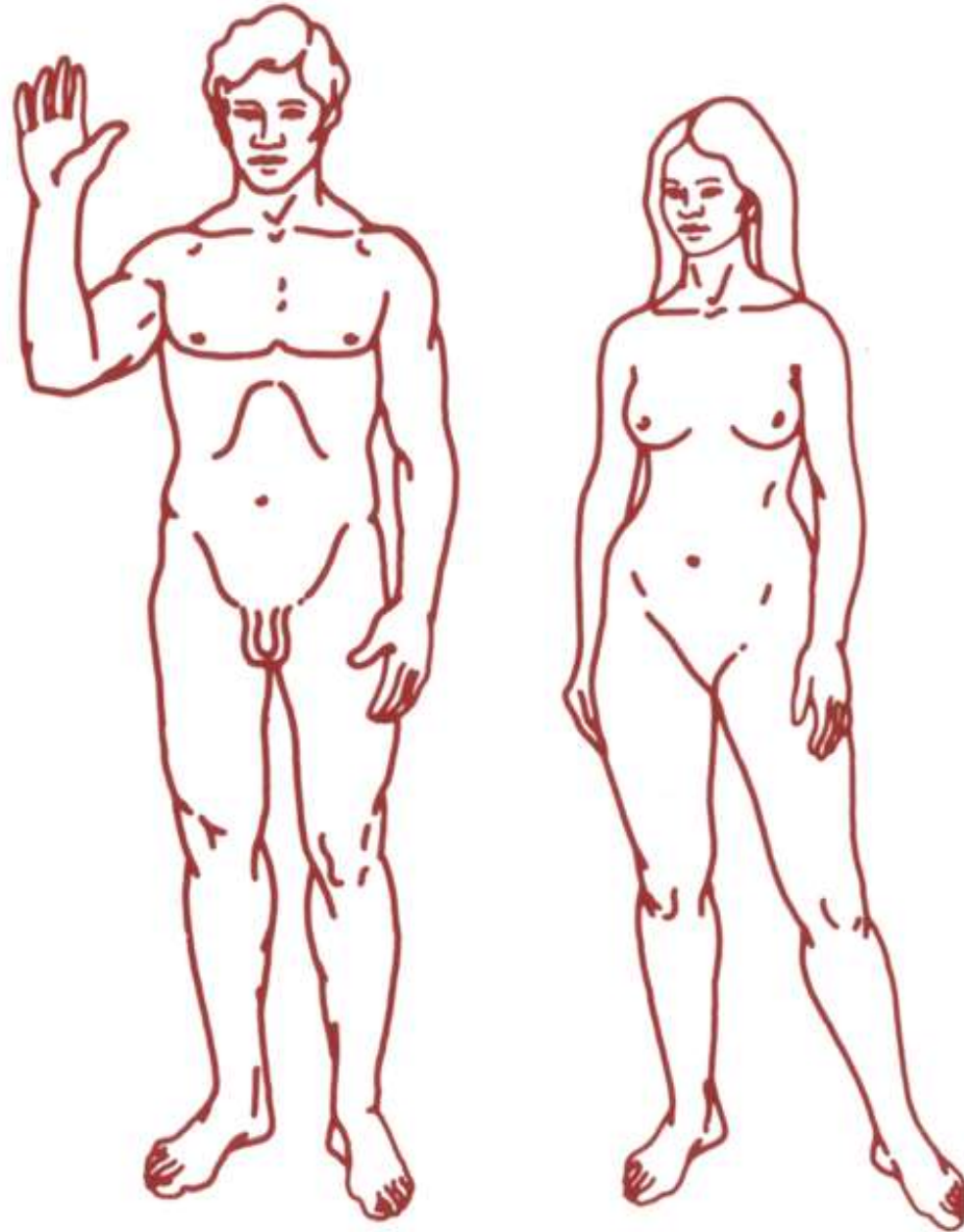
Birinci və ikinci cinsi əlamətlər

- Birinci cinsi əlamətlərə qametlərin əmələ gəlməsini, mayalanmanı və ziqotun normal inkişafını təmin edən xarici və daxili cinsiyyət orqanları aiddir.
- Bu orqanların ***əsas embriogenezdə qoyulur.*** İkinci cinsi əlamətlərə genlərin tam nəzarətində olan və əksər hallarda cinsi dimorfizmin fenotipdə tam təzahürünə imkan verən xüsusiyyətlər aiddir.
- İkinci cinsi əlamətlər çoxalmada ***bilavasitə iştirak etmir*** və cinsi yetkinlik dövründə formalaşır.
- Bu əlamətlərə cinsi yetkinlik dövründə qızların və oğlanların orqanizmində yaranan morfo-fizioloji fərqləri misal göstərmək olar.

Cinsi dimorfizm

- Cinsi dimorfizm *cinsiyyət orqanları nəzərə alınmadan* eyni bir bioloji növün erkək və dişi fərdlərinin anatomik quruluşunda olan fərqlərdir.
- Cinsi dimorfizm mayalanmadan sonra ziqotun genomundakı genetik materiala müəyyən olunur.
- Cinsi dimorfizmin genetik, hormonal, morfoloji, davranış və psixoloji tərəfləri (aspektləri) ayıd edilir.
- İnsan orqanizmində cinsi dimorfizm birinci və ikinci cinsi əlamətlər kimi üzə çıxır.

Cinsi dimorfizm



Cinsi dimorfizm



Cinslərin nisbəti

- İnsan populyasiyalarının cinsi tərkibi cinslərin ***birinci*** (mayalanma anında), ***ikinci*** (doğulma anında) və ***üçüncü*** (yaşlı vəziyyətdə) nisbətləri ilə müəyyən edilir.
- Statistik məlumata əsasən, insanda cinsin ilkin nisbəti 100:125-ə bərabərdir, yəni 100 qız rüşeyminə 125 oğlan rüşeymi düşür.
- Oğlan rüşeyminin məhv olma faizi inkişafın erkən mərhələlərində sonrakı mərhələlərə nisbətən daha yüksəkdir.
- İnsan populyasiyasında cinslərin ikinci nisbəti 1:1-ə yaxındır və çox vaxt kişi cinsinin üstünlüyü tərəfə meyli olur.

Cinslərin nisbəti

- İnsan populyasiyaların əksəriyyətində cinslərin nisbəti 1:1 olur.
- Cinsin üçüncü nisbəti yaşın artması ilə əlaqədar olaraq dəyişir və çox zaman qadın cinsinin üstünlüyü tərəfə meyilli olur.
- *Qızların və qadınların ilkin sayı ontogenezin bütün mərhələlərində sabit qalır, oğlanların və kişilərin isə sayı ilkin vəziyyətə görə 6 dəfə azalır.*
- Bir sıra ölkələrin statistik məlumatlarına görə, insan populyasiyasında cinslərin aşağıdakı nisbətləri müəyyənləşdirilmişdir.

İnsan populyasiyalarında cinslərin nisbəti

Cinslərin nisbəti	Qızlar	Oğlanlar
İlkin nisbət	100	125
İkinci nisbət	100	106
Üçüncü nisbət		
Uşaq yaşlarında	100	103
18 yaş	100	100
50 yaş	100	95
57 yaş	100	90
67 yaş	100	70
87 yaş	100	50
100 yaş	100	21

Cinslərin nisbəti

- **Dünya ölkələrinin çoxunda hər doğulan 100 qıza 104-107 (orta göstərici 100:106) oğlan düşür.**
- **Müxtəlif ölkələrdə hər iki cinsdən doğulan uşaqların cinsə görə nisbəti belədir:**
- **ABŞ-da ağ dərili insanlar arasında hər 100 qıza 106 oğlan düşür.**
- **Dünya üzrə doğulan oğlanların bu nisbətdə maksimum göstəricisi Yunanıstanda qeyd olunur. Burada hər 100 qıza 113 oğlan düşür. Kubada isə əksinə, doğulan körpələr arasında qızlar üstünlük təşkil edir - 101 qız, 100 oğlan.**
- ***Azərbaycanda hər doğulan 100 qıza 108 oğlan düşür.***

Cinslə məhdudlaşdırılan əlamətlər

- İnsanın cinsiyyətlə əlaqədar irsən keçən əlamətləri bir neçə kateqoriyaya ayrılır. Onlardan biri cinsiyyətlə məhdudlaşdırılan əlamətlərdir.
- Belə əlamətlərin inkişafı *hər iki cinsin autosomlarındakı genlərlə təmin olunur*, lakin onların fenotipdə təzahürü iki cinsdən birində - *ya kişilərdə, ya da qadınlarda* mümkündür.
- Məsələn, qadınlarda çanağın ölçülərini müəyyən edən genlər autosomlarda yerləşir, *həm atadan, həm də anadan irsən keçir*, lakin normada əlamətin inkişafı yalnız qızlarda və qadınlarda baş verir.

Cinslə məhdudlaşdırılan əlamətlər

- Qızların cinsi yetkinliyə çatma yaşı və süd vəzilərinin inkişafı, onlarda piy toxumasının inkişafı və paylanması kimi əlamətlər də cinsiyyətlə məhdudlaşdırılır.
- Kişilərdə cinsiyyətlə məhdudlaşdırılan əlamətlərə bədəndə tük ötüyünün miqdarı və paylanması misal ola bilər.
- Əgər şəhadət (2-ci) barmaq adsız (4-cü) barmaqdan uzundursa, bu, kişilərdə dominant, qadınlarda resessiv əlamət kimi irsən keçir.

İnsanda cinsiyyətdən asılı əlamətlər

- İnsanda cinsiyyətdən asılı əlamətlərin inkişafı zamanı eyni bir gen kişilərdə dominant, qadınlarda isə resessiv alternativ formaların yaranmasına səbəb olur.
- İrsən keçmənin bu növü *X- və Y-xromosomlarla əladədar deyil*, lakin orqanizmin cinsiyyətini müəyyən edən bu xromosomların genomda iştirakından asılıdır.
- *Autosomlardakı bəzi genlərin idarə etdiyi dominant və ya resessiv əlamətlər orqanizmin hansı cinsə aid olmasından asılıdır.* Bəzi əlamətlər kişilərdə dominant, qadınlarda resessiv və ya tam əksi ola bilər.

İnsanda cinsiyyətdən asılı əlamətlər

- Somatik əlamətlərin inkişafını müəyyən edən genlər hər iki cinsin autosomlarında yerləşir, lakin onların fenotipdə üzə çıxması kişilərdə və qadınlarda fərqlidir.
- Məsələn, kişilərdə vaxtından əvvəl saçın tökülməsi dominant əlamətdir. Bu gen kişilərdə və qadınlarda çox fərqli fenotipik effektdə malikdir.
- Əlamət üzrə homoziqot dominant **AA** və heteroziqot **Aa** kişilərdə bu, 100% fenotipik effektlə üzə çıxır. **AA** genotipli qadınlarda saçın tökülməsi nisbətən az baş verir. **Aa** genotipli qadınların isə normal saçı olur.

İnsanda cinsiyyətdən asılı əlamətlər

- Podaqra və ya duz mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar oynaqların iltihabı xəstəliyinin penetrantlığı kişilərdə 80%, qadınlarda isə cəmi 12% təşkil edir.
- *Cinsiyyətlə idarə olunan bütün əlamətlərdə müşahidə olunan ekspressivlik cinsiyyət hormonlarının təsirindən asılıdır.*
- Məsələn, gələcək müğənnilərin səs tipləri (bas, bariton, tenor, soprano və s.) cinsi xüsusiyyətlərlə idarə olunur.
- Cinsi yetkinlik dövründən başlayaraq bu əlamət birbaşa *cinsiyyət hormonlarının* təsiri altında olur.

İnsanda cinsiyyətdən asılı əlamətlər

- Cinsiyyətdən asılı olan əlamətlər ***qanda kişi və qadın cinsiyyət hormonlarının nisbətindən*** asılıdır.
- İkinci cinsi əlamətləri ***müəyyən edən genlər hər iki cinsdə olsa da,*** onların fenotipdə üzə çıxması yenə də cinsiyyət hormonlarının nəzarəti altında baş verir.
- Kişilərdə saqqalın normal inkişafı dominant genlə idarə olunur, qadınlarda isə bu gen normal halda resessiv təsirə malikdir.
- Qadın ***cinsiyyət hormonları*** saqqalın inkişafını təmin edən dominant genin fenotipdə üzə çıxmasının qarşısını alır.

Morris sindromu

- İnsanda cinsi əlamətin inkişafı onun kariotipində **X** və **Y** xromosomların iştirakı ilə müəyyən olunur.
- Bununla belə, kişi cinsinə aid **XY** kariotipli orqanizmin inkişafı cinsiyyət vəzilərinin diferensiasiyası və testosteronun sintezi **Yp11.3SRY** geni ilə birbaşa təmin olunmur.
- Prosesin normal getməsi **Xq11-13AR** lokmusu tutan dominant **AR** və resessiv **ar** allellərindən də asılıdır.
- Testosteronun hədəf toxuma hüceyrələrinə daxil olması **normal zülal-reseptordan** asılıdır.

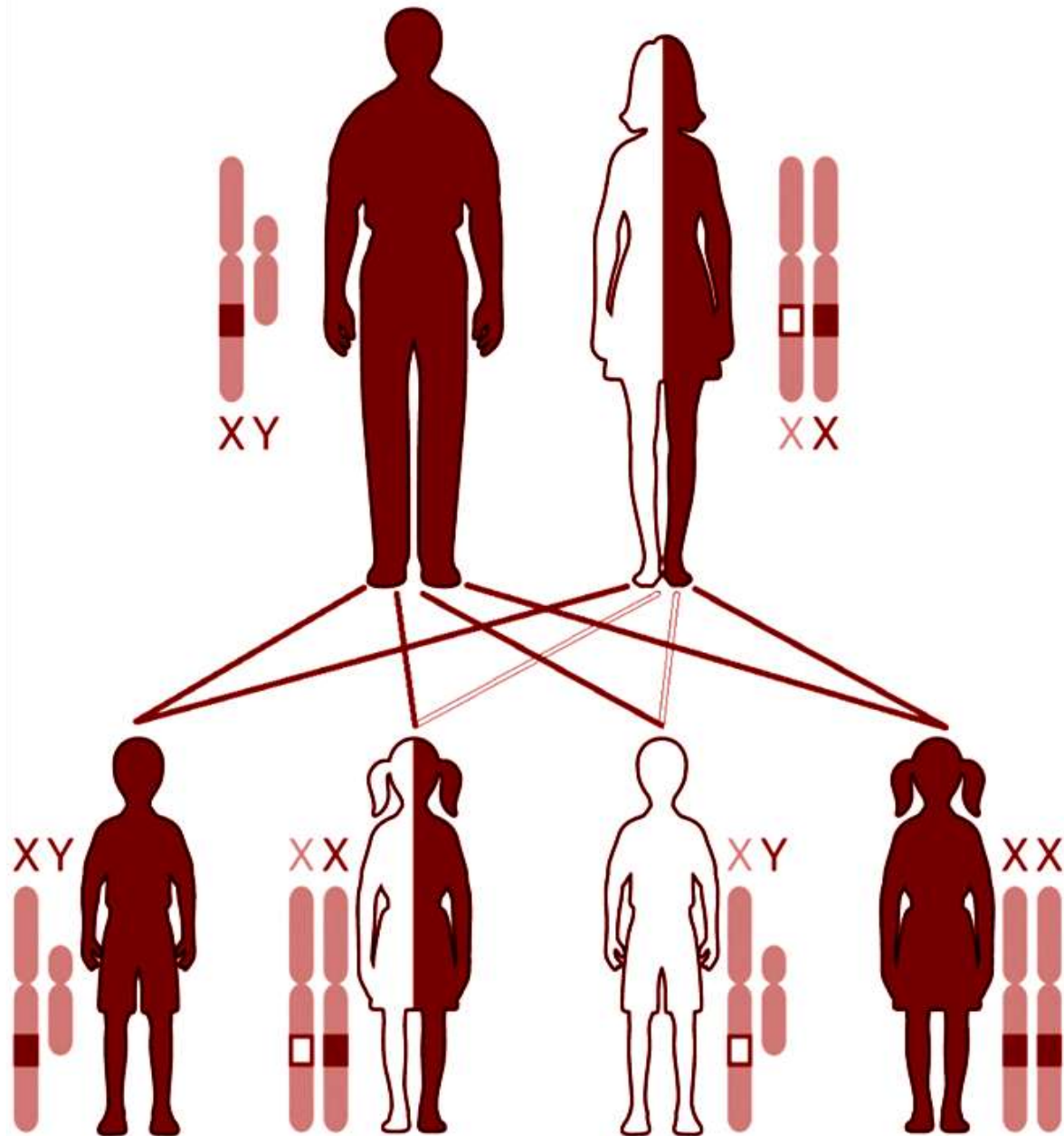
Morris sindromu

- Bu zülal-reseptorun sintezinə nəzarət edən dominant **X^{AR}** geni ekspressiya olunarsa, hər hansı bir kənarçıxma baş vermir.
- Əgər **X^{AR}** geni mutasiyaya uğrayarsa, **$Xq11-13ar$** resessiv allel irsən keçir.
- X -ilişikli mutant **ar** geni hədəf orqanların hüceyrə membranında yerləşən və testosteronun hüceyrəyə keçməsinə təmin edən zülalın-reseptorun sintezi prosesini pozur.
- **X^{ar}** geninin sintez etdiyi mutant zülal-reseptor hüceyrə ***membranda yerləşsə*** də, onun reseptor→koreseptor sistemi üzrə testosteronu tanıması baş vermir.

Morris sindromu

- Hədəf toxuma hüceyrələrinin hormona qarşı həssaslığı itir, *kişi cinsinə məxsus əlamətlər inkişafdan qalır*, orqanizmin sonrakı inkişafı qadın cinsinin formalaşması ilə başa çatır. Nəticədə *X^{ar}Y^{SR}Y* kariotipli, lakin xarici görünüşünə görə qadına daha çox oxşayan fərdlər əmələ gəlir.
- Belə fərdlərin cinsiyyət vəziləri inkişafdan qaldığı üçün onlar nəsil verə bilmir, cinsiyyət orqanları və ikinci cinsi əlamətlər də qadınlarda olduğu kimidir.
- Fenotiplə genotipin uyğunsuzluğu müşahidə edilən *uşağın atası sağlam, anası daşıyıcıdır.*

Morris sindromu



X-xromosomla ilişikli əlamətlər

- *X-ilişikli ixtioz.* Yalnız oğlanlar və kişilər xəstələnir, xəstəlik həyatının ilk aylarından başlayır.
- Oğlanlar arasında xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:2000 – 6000 təşkil edir.
- Bir neçə aylıq uşağın boynunda, ətraflarında və bədənində tünd qəhvəyi pulcuqlar əmələ gəlir.
- *Xp22.32STS* resessiv genin mutasiyası hesabına *sterolsulfataza* fermentinin çatışmazlığı hesabına formalaşır.
- Qadınlar (qızlar) da bu xəstəliyə tutulur. Əgər qızın *atası xəstə, anası mutant genin daşıyıcısıdırsa, uşaq hər iki mutant STS genini ala bilər* və xəstədir.

X-ilişikli ixtioz



Hemofiliya

- Hemofiliyanın X-ilişikli koagulyasiya faktorları - **KF8 - Xq28.2HEMA** və **KF9 - Xq27.1HEMB** daha yaxşı öyrənilmişdir. Hemofiliya kişilərdə və mutant allelə görə homoziqot qızlarda rast gəlinir. Bəzən **F8** və **F9** genlərinə görə **heteroziqot embrionda X-xromosomun təsadüfi heteroxromatinləşməsi** nəticəsində xəstə qızlar doğulur.
- X-ilişikli hemofiliyaların 85%-i **F8**, 15%-i isə **F9** genində baş verən mutasiyalarla əlaqədar yaranır. Bütün hemofiliya hallarının 70%-i ailə genealogiyası ilə izah olunursa, 30% hallarda yeni mutasiyalarla əlaqələndirilir.

Hemofiliya



Y- ilişkili əlamətlər

- İnsanın ***Y-xromosomu 59 milyon c.n.-dən*** təşkil olunmuşdur. Bu, insanın hüceyrə nüvəsindəki DNT-nin 2%-nə bərabərdir. ***Y-xromosomda*** hal-hazırda məlum olan 100-ə qədər gen 23 zülalı kodlaşdırır.
- İnsanın ***Y-xromosomunun*** ümumi uzunluğunun 5%-ni telomerlərdə yerləşən ***pseudautosom*** sahələr - ***PAR*** təşkil edir. ***Y-xromosom*** məhz bu sahələrlə ***X-xromosomla*** rekombinasiya edə bilir.
- ***Y-xromosomun rekombinasiya etməyən əsas hissəsi NRY*** (*non-recombining region of the Y-chromosome*) adlanır. ***NRY bioloji atanın müəyyən edilməsində*** birbaşa istifadə olunur.

Y- ilişikli əlamətlər

- ***X*** və ***Y*** - xromosomlar arasında translokasiya baş verdikdə, bəzən ***Y***-xromosomda ***SRY*** geni olmayan ***XY*** kariotipli qadın – *Suayr sindromu* formalaşır.
- Bəzən ***X***- xromosomun birində ***SRY*** geni olan ***XX*** kariotipli kişi - *de la Şapel sindromu* əmələ gəlir.
- ***Yp11.3 SRY*** geni toxumluqların inkişafının zülal faktorunu - ***TDF*** (*Testis determining factor*) kodlaşdırır. ***SRY*** geni ***Y***-xromosomun qısa ***p çiyi*** 2655792- dən 2654896-ya qədər c.n.-i əhatə edir, onun 897 c.n.-dən təşkil olunmuş yalnız bir ekzonu var, ***intronları yoxdur.***

Y- ilişikli əlamətlər

- **Y-xromosomda genlərin az olması səbəbindən Y- ilişikli xəstəliklərin də sayı azdır.**
- **Hal-hazırda Y-xromosomda genin lokusu və gen məhsulları müəyyən edilmişdir.**
- **Toxumluqların inkişafı və spermatogenezin normal gedişatı, böyümə intensivliyi və cinsin diferensiasiyası kimi proseslər bu genlərdən asılıdır.**
- **Qulaq seyvanının və əl barmaqlarının orta falanqalarının tüklənməsi, qonadoblastoma və azospermiya bu genlərin nəzarətindədir.**

Y- ilişikli əlamətlər

- **Y-xromosomda olan genlərin lokusları:**
Yp11.3SRY- toxumluqların inkişafı və spermatogenezin normal gedişatı; ***Yp11.31Hptra***-qulaq seyvanının tüklənməsi; ***Yq12.2Hptra*** - əl barmaqlarının orta falanqalarının tüklənməsi; ***Yq11.23AZF*** - azoospermiya; ***Yp11.3 SRY AMG*** - cinsin diferensiasiyasının pozulması və inversiyası. ***Yp11.3SRY***, ***Yq11.23AZF*** və ***Yp11.3 SRY AMG*** genlərindəki mutasiyalar kişi cinsin diferensiasiyasının və spermatogenezin normal gedişatının pozulmasına və kişi sonsuzluğuna (azoospermiya) səbəb olur.

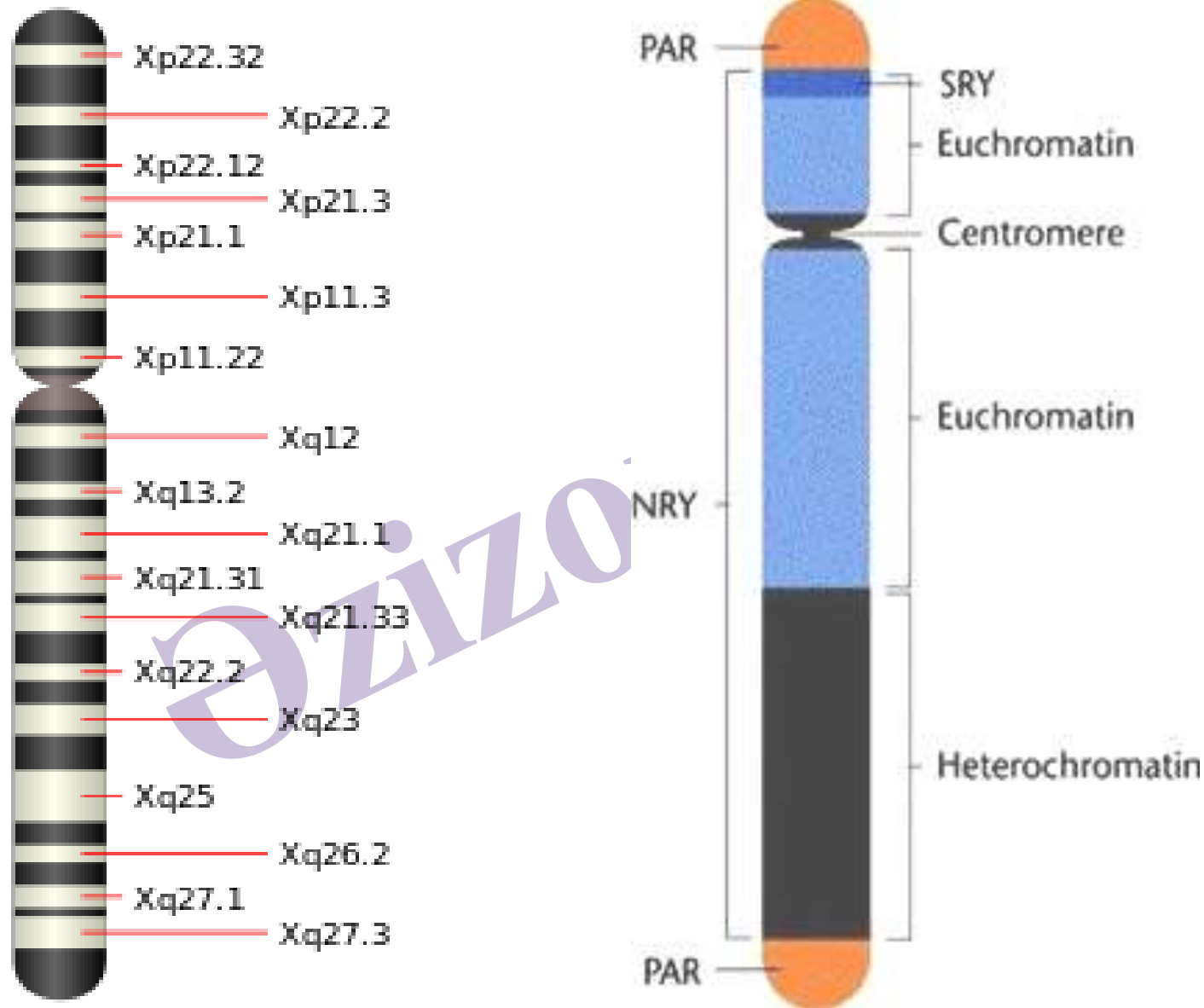
X və Y –xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- İnsanın normal kariotipində 46 xromosom vardır. İnsanın 23 cüt xromosomunun 22 cütü autosom, bir cütü cinsi xromosomlardır. Qadınlarda cinsi xromosomlara **iki X**, kişilərdə isə **bir X və Y-xromosom** aiddir.
- Deməli, kariotipdə **Y-xromosomun** olması hesabına kişi cinsi formalaşır. Lakin bu ilk baxışda belədir, çünki cinsiyyətin formalaşması prosesində digər mexanizmlər də mümkündür.
- Qadın cinsinin inkişafı əsasən kariotipdə **iki X-xromosomun olmasından** asılıdır.
- Başqa sözlə, kişi cinsinə məxsus əlamətlərin formalaşması daha çox kariotipdə **iki X-xromosomun olmaması ilə əlaqədardır.**

X və Y –xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- İnsanın **Y-xromosomunun** uclarında **PAR - psevdautosom rayonlar** yerləşir. Bu rayonlar **X-xromosomun sahələri ilə homoloq olub**, meyoz zamanı genlərarası mübadilədə iştirak edir.
- **Y-xromosomun** digər sahələri rekombinasiya etməyən rayonlardır. Bu rayonlar arasında **X-xromosomun** bəzi sahələri ilə homoloq olanları da vardır.
- **Y-xromosomun** çox hissəsi **heteroxromatindən** ibarət olub genetik inertdir. Lakin bu xromosomda inkişafın kişi cinsi istiqamətində getməsini təmin edən genlər yerləşir.

X və Y – xromosomlar



X və Y –xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- **X**-xromosom 150 Mb –dən və ya milyon c.n.-dən təşkil olunmuşdur. Bu, qadınların DNT-nin 5%-nə, kişilərin DNT-nin təqribən 2,5%-nə bərabərdir.
- **X**-xromosomda 1400 gen müəyyən edilmişdir ki, onlardan 800-ü zülal kodlaşdıran genlərdir.
- **Y**-xromosomun **p** və **q** ciyirlərin telomerlərində yerləşən **PAR** və sentromerdən hər iki tərəfdə yerləşən və euxromatin sahələri əhatə edən **NR1Y** özündə **cinsiyyətin normal inkişafını təmin edən** genlər saxlayır.

olunmasında rolu

- Kişinin kariotipində ***iki X-xromosom*** vardır. ***Y-xromosom*** isə aşkar edilməmişdir.
- Genom DNT-nin analizi nəticəsində məlum olmuşdur ki, ***kariotipdə Y-xromosom var,*** lakin o, xromosom aberrasiyası nəticəsində ***X- xromosoma*** birləşmişdir.
- Genom DNT-nin analizi nəticəsində qadınların kariotipində ***iki X*** və ***bir Y-xromosomu*** aşkar edilir.
- Bu halda ***Y-xromosomda SRY*** olmur. Deməli, ***Y-xromosomda SRY*** sahəsinin rolu ***embrionda ilkin cinsi ixtisaslaşmanı*** təmin etməkdir.

X və Y –xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- ***SRY*** cinsin diferensiasiyasında iştirak edən bütöv bir gen şəbəkəsini işə salır.
- Onlardan biri insanda autosom ***SOX9*** genidir. İnsanın 11-ci xromosomunda yerləşən ***WT1*** geni böyrəklərin və qonadaların zədələnməsinə səbəb olan ***Vilms xərçəng şişləri*** ilə əlaqəlidir.
- Başqa bir ***SF1*** geni steroid hormonların mübadiləsində iştirak edən fermentlərin işini tənzimləyir.
- ***Y***-xromosomun ***kodlaşmada iştirak etməyən*** sahəsində 20-yə yaxın gen müəyyən edilmişdir. Onlar psevdautosom rayondan kənarında yerləşir və ***X***-xromosomdakı gen sahələri ilə homoloq olub, ***konyuqasiya edə bilir.***

X və Y –xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- İnkişafın ilkin mərhələlərində insanın rüşeymi cinsin spesifik əlamətlərinə görə fərqlənmir və ***potensial hermafrodit*** sayılır.
- Hamiləliyin 5-ci həftəsində qonadaların rüşeym toxumaları körpü şəklində, xüsusi bağlar vasitəsilə rüşeym böyrəkləri ilə birləşmiş vəziyyətdə olur.
- Rüşeym hüceyrələri bu bağlara köçür, nəticədə xarici qabıq - ***korteks*** və daxili ***medulyar lövhə*** əmələ gəlir.
- Sonradan korteks yumurtalıqlara, medulla toxumluqlara başlanğıc verə bilər.

X və Y – xromosomların cinsiyyətin təyin olunmasında rolu

- Əgər genital bağların hüceyrələrində **XY** kariotipi varsa, bətdaxili inkişafın **yeddinci həftəsindən medulyar lövhə inkişaf edərək** toxumluqlara başlanğıc verir. **Y**-xromosom olmadıqda isə **korteks** inkişaf edərək yumurtalıqlara başlanğıc verir.
- İnsanda cinsin təyin olunmasında əsas rol **X** və **Y**-xromosomlara məxsusdur. **Y**-xromosomun olmadığı kariotiplərin hamısı **qadın fenotipinin** formalaşmasını təmin edir.
- **X**-xromosomların sayından asılı olmayaraq, **Y-xromosomun iştirakı ilə** formalaşan bütün kariotiplər istənilən halda **kişi fenotipinin** formalaşmasına səbəb olur.

De la Şapel sindromu

- Az rast gəlinən xromosom patologiyalarından olub meyoz zamanı **X-** və **Y-**xromosomlar arasında baş verən krossinqover hesabına formalaşır.
- Krossinqoverdən sonra **X**-xromosomlardan hər hansı birinin, bəzən hər ikisinin tərkibində ***Y-xromosoma məxsus normal SRY*** geni olur.
- Sindromun rastgəlmə tezliyi 4-5:100000 nisbətindədir, yəni ***hər 20-25 min kişidən biri əslində XX kariotipli qadındır.*** Xarici görünüşünə görə onlar adi kişilərdən fərqlənmir, normal cinsi həyat sürsələr də dölsüz olurlar.

De la Şapel sindromu

- ***XX*** kariotipli kişilerdə iki ***X***-xromosom vardır, lakin ***X***-xromosomun birinə translokasiya nəticəsində ***Y***-xromosomdan genetik material daxil olmuşdur. ***Nəticədə genetik qadın, lakin fenotipə görə kişi cinsi formalaşır.***
- ***X- və Y-xromosomlar*** arasında translokasiya nəticəsində De la Şapel sindromunun bir forması kimi ***SRY-müsbətlik*** əmələ gəlir.
- ***Y***-xromosomun ***SRY*** geni cinsiyyətin təyininə, toxumluğun inkişafının inisiyasyonunda mühüm əhəmiyyətə malikdir.

De la Şapel sindromu

- Kişilərin əksəriyyətində SRY geni vardır və normal ekspressiya olunur. *Yp11.3* lokusunda yerləşən *SRY geni X- və Y-xromosomların sinapsisi və rekombinasiyası* nəticəsində *X-xromosomun* tərkibinə keçir. *SRY* geninin təsirindən *XX* kariotipli embrionun kişi cinsi istiqamətində inkişafı təmin olunur.
- *Kişilərin 10%-də SRY geni olmur* və de la Şapel sindromunun başqa bir forması kimi *SRY-mənfilik* əmələ gəlir. Bu vəziyyətin dəqiq səbəbi məlum deyil, lakin son illərin tədqiqatları göstərir ki, 11-ci autosomdakı *SOX9* geninin mutasiyası sindromun *SRY-mənfilik* formasının inkişafına səbəb ola bilər.

De la Şapel sindromu

- ***SOX9*** geni ilə yanaşı, ***DAX1*** geninin mutasiyası cinsiyyətin normal inkişafı təmin edən genlərin fəaliyyətini tam dayandırır. ***Nəticədə XX kariotipli embrionda toxumluq inkişaf edir.***
- De la Şapel sindromu birdəfəlik spontan mutasiyanın nəticəsidir və nəsle ötürülmür.
- Əgər ananın orqanizmində testosteronun miqdarı ***2,4 nmol/l-ə*** bərabər maksimum təhlükəsiz həddi keçərsə, ***XX*** kariotipli dölün kişilərə cinsi əlamətlərlə inkişafı mümkündür.
- Kişilərin hər bir diploid somatik hüceyrəsinin kariotipində normada bir ***X*** və bir ***Y***-xromosom, qadınlarda isə ***iki X-xromosom*** olur.

De la Şapel sindromu

- De la Şapel sindromunun inkişafı əksər hallarda *milli xüsusiyyətlərdən və müəyyən biocoğrafi rayonlardan da asılıdır.*
- Məsələn Qafqaz mənşəli qadınların qanında testosteronun miqdarı *4 nmol/l* təşkil edir.
- Bu göstərici avropalı qadınların qanındakı *2 nmol/l-ə* nisbətən iki dəfə çoxdur.
- Lakin Qafqazda bu *qadınlar coxlu, həm də tam sağlam uşaqlar doğurlar.* Burada De la Şapel sindromlu kişilərə, demək olar ki, rast gəlinmir.

Suayr sindromu

- ***XY*** kariotipli insan ***embrionunun kişi cinsi istiqamətdə inkişafı altıncı həftədən sonra*** kişi cinsiyyət hormonlarının miqdarının normal olduğu şəraitdə başlayır.
- Əgər hər hansı bir səbəbdən embrionun kariotipindəki ***Y***-xromosomda mutasiya baş verərsə, testosteronun sintezi zəifləyər və ya tam dayanar.
- Ananın orqanizmində testosteronun miqdarı ***2,4 nmol/l*** – dən az olarsa, rüşeymdə qadın cinsiyyət orqanlarının inkişafı baş verə bilər.
- Bu halda ***XY genotipli***, lakin xarici əlamətlərinə görə ***qadın fenotipli qız*** doğulur.

Suayr sindromu

- Suayr sindromunun qadınlar arasında rastgəlmə tezliyi **1:100000** nisbətindədir.
- Bu sindrom ***bidəfəlik spontan mutasiyalar nəticəsində formalaşır*** və bir qayda olaraq, son ***rakı nəslə verilmir***.
- Sindrom resessiv ilişikli əlamətin hesabına formalaşa bilər.
- Əgər hər iki ***valideyində mutant gen varsa***, onun fenotipə görə sağlam valideynlərin nəslində üzə çıxma ehtimalı **25%** təşkil edir.
- Suayr sindromunu daha çox ***translokasiyalar və delesiyaların*** nəticəsində əmələ gəlir.

Suayr sindromu

- Xəstələrdə cinsiyyət orqanları tam inkişaf etmir, yumurtalıqlar inkişafdan qalır, onlar dölsüzdür. Suayr sindromlu qadınlar ya anomal hündürboylu, ya da karlik olurlar.
- *Qadınların 15-20%-də* Suayr sindromu *SRY genində* baş verən mutasiyalarla əlaqədardır. SRY geni XY kariotipli döldə cinsiyyəti müəyyən edir. Bu *genin delesiyası toxumluqların normal inkişafını pozur, onlar əmələ gəlmir.*
- *75-80% hallarda Suayr sindromu lokusları autosomlarda olan* genlərin defektləri ilə bağlıdır.

Suayr sindromu

- ***MAP3K1*** genində baş verən mutasiyalar daha çox Suayr sindromuna səbəb olur.
- Bəzi qadınlarda lokusu ***X***-xromosomda yerləşən ***NROB1*** geninin mutasiyası xəstəliyə səbəb olur.
- 12-ci xromosomdakı ***DHH*** geninin mutasiyası da Suayr sindromuna gətirib çıxarır. ***DHH*** geninin mutasiyası ***autosom-recessiv tip*** üzrə irsən keçir.
- ***DEAH37, WNT4, SF1, CBX2*** və s. genlərdə baş verən mutasiyalar Suayr sindromunun inkişafı üçün şərait yaradır.

Cinsi xromatin. Layon hipotezi

- 1962-ci ildə Mari Layon məməlilərin dişil cinsində **X-xromosomlarından birinin fəal olmayan vəziyyətə keçməsi (inaktivasiyası)** haqqında hipotez irəli sürdü.
- İnsanın qadın cinsinə aid embrionunun hər bir hüceyrəsində iki X-xromosom vardır. Onların biri anadan, ikincisi isə atadan alınmışdır.
- Embrional inkişafın **16-cı gününə qədər** hər bölünmədən əmələ gələn hüceyrələrin hər birinə **iki aktiv X-xromosom** düşür.
- Embrional inkişafın **16-cı günü genomdakı iki X-xromosomdan birinin inaktivasiyası baş verir.**






Cinsi xromatin. Layon hipotezi

- *İnaktivasiya həm ana, həm də ata mənşəli X-xromosomlar üçün bərabər ehtimallıdır və təsadüfidir.*
- Ona görə də rüşemin hüceyrələrinin *yarısında ata mənşəli X-xromosom, digər yarısında isə ana mənşəli X-xromosom aktiv* olaraq qalır.
- Ana və ata mənşəli *X-xromosomlarda dominant və resessiv allel genlər yerləşir.*
- Hüceyrələrdə substrata uyğunluğuna və ya *pH göstəricilərinə görə fərqlənən fermentin iki variantı* sintez oluna bilər.
- Bu, qadın orqanizminin ətraf mühit şəraitinə uyğunlaşması üçün daha geniş imkanlar yaradır.

Cinsi xromatin. Layon hipotezi

- Qadınlarda cinsiyyət xromosomları üzrə mozaikliyin mahiyyəti ayrı-ayrı hüceyrələrdə müxtəlif aktivliyə malik ana və ata mənşəli ***X***-xromosomların olmasıdır.
- Kişilərin ***XY*** kariotipli (***46,XY***) hüceyrələrində ***X-xromosom bütün hallarda aktiv*** vəziyyətdədir və öz funksiyalarını yerinə yetirir.
- Qadınlığın ***XX*** kariotipli (***46,XX***) hüceyrələrində isə ***X***-xromosomlardan biri aktivdir, digəri isə aktiv olmayan, kompakt vəziyyətdədir.
- Aktiv olmayan ***X***-xromosom normal qadının somatik hüceyrələrinin interfaza nüvəsində tünd rəngli kompakt cisimciklər kimi aşkarlanır.

Cinsi xromatin

$44+XX$	$44+XXX$	$44+XO$	$44+XY$	$44+XXY$
				

Layon hipotezi

- İki **X**-xromosomdan birinin inaktivasiyası embriogenezdə baş verir, bu halda ata və ya ana mənşəli **X**-xromosomun inaktivasiyasında hər hansı bir qanunauyğunluq yoxdur.
- Kariotipdə **X**-xromosomun sayından asılı olmayaraq, onlardan yalnız biri aktiv vəziyyətdə olur.
- Deməli, normada qadınlarda bir **X-xromatin** aşkarlanır, kişilərdə isə olmur.
- Barr cisimcikləri və ya **cinsi X-xromatinin** sayı bütün hallarda **X**-xromosomların sayından bir ədəd az olur.

Ximerizm

- *Ximera* – genetik cəhətdən müxtəlif, *iki və daha çox ziqotların hüceyrələri* əsasında formalaşan orqanizmdir.
- Ximerizmi mozaizimlə qarışdırmaq olmaz. *Mozaiklik zamanı orqanizmin formalaşmasında bir ziqotun bölünməsindən əmələ gəlmiş, lakin genetik cəhətdən fərqli hüceyrələr iştirak edir.*
- Əksər hallarda ximerizm bütün orqanizmi əhatə etmir, onun ayrı-ayrı orqanlarında və hissələrində müşahidə edilir.
- Dünyada insanlar arasında rəsmi olaraq 100-ə yaxın ximerizm hadisəsi qeyd olunmuşdur, qeydə alınmayanların sayı dəfələrlə çoxdur.

Ximerizm

- İnsanlar arasında bu anomaliya bir orqanizmdə iki fərqli genotiplərin olması və ya qarışmasıdır.
- İnsanlarda ximerizm ontogenezin ayrı-ayrı mərhələlərində - *mayalanma anında, embrional inkişaf dövründə və yaşlı fərdlərdə* yarana bilər.
- Mayalanma mərhələsində insan üçün *tetramer ximerizm* müəyyən edilmişdir.
- Belə ximerlər mayalanmadan sonra *müxtəlif ziqotların birləşib vahid embrion* əmələ gətirməsi nəticəsində formalaşır.
- Bu tip ximerlərin eyniləşdirilməsi orqanizmdə eritrositlərin iki populyasiyasının olmasına, *hermafroditizmə*, bəzən dərinin və gözün mozaik rənginə görə aparılır.

Ximerizm

- Məsələn, Kaliforniyalı müğənni Teylor Mul bətdaxili inkişafda öz əkiz bacısının embrionunu "udmuş", yəni ziqotlar birləşmiş və bir embrion inkişaf etmişdir.
- Ziqotların birləşməsindən əmələ gələn embriondan inkişaf edən və doğulan Teylor Mulda *faktik olaraq bir-biri ilə qarışmayan iki genom, iki DNT və fərli genlər kompleksi fəaliyyət göstərir.*
- Bu səbəbdən də Teylor Mulun bədəninin sol tərəfi simmetrik olaraq dərisinin rənginə görə sağ tərəfdən fərqlənir.

Ximerizm



Ximerizm

- Fetal və ana mikroximerizmləri dölün və ananın hüceyrələrinin plasentadan keçməsi zamanı yaranır.
- Fetal mikroximerizmdə dölün hüceyrələri ananın orqanizminə, ana mikroximerizmi zamanı isə onun hüceyrələrinin əvvəlcə dölə, sonra isə uşağın orqanizminə daxil olması baş verir.
- Mikroximerizm bir sıra *autoimmun xəstəliklərə və xərçəngin bəzi formalarının inkişafına* səbəb olur.
- Əgər xəstənin qanında əks cinsə məxsus hüceyrələr varsa, ximerizm *kariotipə görə* müəyyən edilir. Başqa hallarda isə ximerizm qanın *HLA antigenlərə görə* eyniləşdirilməsi hesabına müəyyən edilir.

Ximerizm

- İnsanda ekstrapolyar mayalanmanın tətbiqi heteroziqot əkizlər arasında ximerizmin artmasına səbəb olur.
- Almaniyadan olan qadının hüceyrələrinin 99%-i XX kariotiplidir, 1%-də XY kişi kariotipi müəyyən edilmişdir. Qadının əkiz qardaşı doğuş zamanı ölmüş lakin onun hüceyrələrinin müəyyən hissəsi bacısının orqanizminə keçmiş və orada yaşamağa davam etmişdir.
- Bioloji ximerlər daha çox *müxtəlif irqlərə məxsus insanların nikahından* doulmuş insanlar arasında rast gəlinir. Onların dərisində və gözlərində pigmentin paylanması mozaik olaraq baş verir.

Ximerizm





Ximerizm



Hermafroditizm

- **Bir orqanizmdə eyni vaxtda və ya ardıcıl şəkildə erkəklərə və dişilərə məxsus əlamətlərin və çoxalma orqanlarının olmasıdır.**
- **Təbii və patoloji hermafroditizm ayırd edilir. Təbii hermafroditizmdə çoxalma orqanlarının quruluşunda və funksiyasında hər hansı kənar çıxma müşahidə edilmir.**
- **Təbii hermafroditizm cinsiyyətli çoxalmanın formalarından biridir.**
- **Patoloji hermafroditizm, bir qayda olaraq, erkəkləri heteroqamet olan növlərdə qeyd olunur.**
- **İnsanda patoloji hermafroditizmin yalançı və həqiqi formalarının ən müxtəlif variasiyalarına rast gəlinir.**

Hermafroditizm

- İnsanda hermafroditizm *genetik və hormonal səviyyələrdə cinsi inkişafda baş verən patologiyalarla* əlaqədardır.
- İnsanda həqiqi hermafroditizm zamanı kişi və qadın cinsiyyət orqanlarının və cinsiyyət vəzilərinin *bir fərdin bədənində eyni vaxtda inkişafı baş verir.*
- Bu halda yumurtalıq və toxumluq birləşmiş vəziyyətdə və ya ayrılıqda fəaliyyət göstərir.
- İkinci cinsi əlamətlər qarışıq tipdə olur, xromosom dəsti, adətən, qadın kariotipinə uyğundur. Bütün Dünya üzrə *insan üçün 150 həqiqi hermafroditizm* hadisəsinin təsviri verilmişdir

Hermafroditizm

- Psevdohermafroditizm zamanı insanın daxili və xarici quruluşunda uyğunsuzluq yaranır.
- Bu halda xromosom dəstində kənarçıxma yoxdur, *cinsiyyət vəziləri cinsə görə normal quruluşdadır.*
- Xarici cinsiyyət orqanları həm kişi, həm də qadın tipləri üzrə inkişaf edir, yəni *biseksuallıq* müşahidə edilir.
- İnsanda patoloji hermafroditizmin yalançı və həqiqi formaları embrionun inkişafını təmin edən biokimyəvi reaksiyalar zəncirindəki səhvlərlə əladədar yaranır.

Ginandromorfizm

- **Gininandromorfizm orqanizmin anomaliyalı inkişafıdır. Eyni bir orqanizmdə bədənin ayrı-ayrı böyük hissələrində həm erkək, həm də dişi fərdə aid genotip və əlamətlər formalaşır.**
- **Gininandromorfizm yumurtahüceyrənin yetişmə prosesində cinsiyyət xromosomlarının düzgün olmayan paylanması nəticəsində yaranır.**
- ***Yumurtahüceyrənin yetişməsi, mayalanması və ziqotun bölünməsi proseslərinin pozulması bütövlükdə ginandromorfizmin inkişafına səbəb olur.***

Ginandromorfizm

- Ginandromorflara çox nadir hallarda rast gəlinir, lakin *onlar mövcuddur.*
- Ginandromorfizm hadisəsi *cinsi dimorfizm yaxşı inkişaf etmiş növlər arasında* çox aydın şəkildən görünür.
- Ginandromorfların müxtəlif tipləri məlumdur: *lateral, ön-arxa və mozaik.*
- *Lateral ginandromorfizm* zamanı bədənin uzunluğu boyunca sağ yarım hissəsi dişi cinsin, sol yarım hissəsi isə erkək cinsin əlamətlərinə malikdir. Bu, yalnız xarici əlamətləri deyil, cinsiyyət orqanlarını da əhatə edir.

Ginandromorfizm

- ***Ön-arxa ginandromorfizm zamanı*** bədənin ön hissəsi erkək, arxa hissəsi isə dişi fərdin əlamətlərinə malikdir.
- Ginandromorfizmin bu tipində müxtəlif cinslərə aid əlamətlərin birinciyə nisbətən tam əksinə yerləşməsi də mümkündür.
- ***Mozaik ginandromorfizm zamanı*** isə bədənin çox hissəsi bir cinsin əlamətlərini daşıyır, az bir hissəsində isə əks cinsin əlamətləri vardır.
- Ginandromorfizm zamanı ***cins ilə ilişikli resessiv genlərin*** təsiri heteroziqot fərdlərdə yalnız bədənin bir tərəfində (***lateral***) üzə çıxma bilər.

Ginandromorfizm

- Ginandromorfların əmələ gəlməsi ziqotun birinci bölünməsi zamanı hər hansı bir amilin təsirdən *blastomerlərin birində* əlaməti idarə edən *genin mutasiyası və ya bu genin lokusunun yerləşdiyi X-xromosomun itirilməsi* ilə əlaqədardır.
- Lateral ginandromorfizm dişi fərdin inkişaf edəcəyi ziqotun *birinci bölünməsi zamanı iki blastomerin birində X-xromosomun itirilməsi* hesabına yaranır. Belə ziqotdan inkişaf edən orqanizmin bədəninin sol yarısının hüceyrələri *XX kariotipli, sağ yarısı X- kariotipli olacaq.*

Ginandromorfizm

- Əgər eliminasiya ziqotun *ikinci* bölünməsindən əmələ gələn dörd blastomerdən birində baş verirsə, kişi fərdin bədəninin yalnız 25% -də erkək cinsin əlamətlərini daşıyan hüceyrələr olar.
- Embrionun somatik hüceyrələrinin birində *X-xromosomlardan birinin eliminasiyası nə qədər gec baş verirsə*, kişinin bədənində erkək fərdə məxsus toxumanın tutduğu sahə bir o qədər az olur.
- Ziqotun 4, 8, 16, və s. blastomer mərhələlərində *X-xromosomun hüceyrələrin birində itməsi bütün hallarda mozaik ginandromorfizmə* səbəb olur.

Ginandromorfizm

- *İnsanda çoxsaylı xromosom aberrasiyalarının və hormonların təsirindən ginandromorfizm formalaşır.*
- Sadə quruluşlu orqanizmlərlə müqayisədə, qadın (XX) və kişi (XY) genomlu hüceyrələrin insanın bədəninin müxtəlif hissələrində *sektorlar üzrə* (ön, arxa, lateral, mozaik) *yerləşməsi fenotipdə kəskin şəkildə görünür.*
- İnsanda ginandromorfizmin müxtəlif variantları *daha çox X, bəzən Y-xromosomlarda baş verən quruluş və say aberrasiyaları* ilə əlaqədar formalaşır. ÜST-nin məlumatına görə, *Dünyada əhəlinin 2%-i interseks variasiyalarla doğulur.*

***DİQQƏTİNİZƏ GÖRƏ
TƏŞƏKKÜR EDİRƏM!***