

Rüstəm RÜSTƏMOV



TİBBİ GENETİKA

RÜSTƏM RÜSTƏMOV

TİBBİ GENETİKA

(İnsanın genetikası və irsi patologiyası)

Ali məktəb tələbələri üçün

*Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin
25 noyabr 2013-cü il 38 sayılı Kollegiyasının
qərarı ilə təsdiq edilmişdir.*



NURLAR
BAKI-2013

UDK 6166.05.+616-055.5/.7

Redaktor: **Elçin Cabbarov**,
filologiya üzrə fəlsəfə doktoru

Rəyçilər: **Ə.V.Musayev**,
tibb elmləri doktoru, professor, Əməkdar Elm Xadimi

C.Ə.Nəcəfov,
biologiya elmləri doktoru, professor

RÜSTƏMOV R.Ş. TİBBİ GENETİKA. (*İnsanın genetikası və irsi patologiyası*). Ali məktəb tələbələri üçün.

Bakı, «NURLAR» Nəşriyyat-Poliqrafiya Mərkəzi, 2013, 344 s.,

Müvafiq fənn üzrə tədris proqramına tam uyğun yazılmış kitabda insanın genetik materialının strukturu və funksiyaları, müxtəlif irsi xəstəliklərin etiologiya və patogenezinə irsi faktorların rolu, irsiyyətin və irsi dəyişkənliyin molekulyar əsasları, irsi xəstəliklərin nəsilədən nəslə ötürülməsi mexanizmləri haqqında məlumatlar ümumiləşdirilmiş, insanın genomu barədə ən yeni elmi-praktik fikirlər, insan genetikasının ümumi məsələləri, insanın genləri və mühit amillərinin qarşılıqlı təsiri nəticəsində xəstəlik əlamətlərinin təzahür xüsusiyyətləri ətraflı şərhləndirilmişdir. Kitabda irsi və multifaktolu xəstəliklərin diaqnozu, profilaktikası və müalicəsi məsələlərinə xüsusi yer verilmişdir.

Genetikanın ənənəvi bölmələri ilə yanaşı, "Multifaktorial xəstəliklər", "Onkogenetika", "Farmakogenetika", "İmmunogenetika", "Ekogenetika" kimi xüsusi fəsilələrin də daxil olunması, fənnin daha dolğun mənimsənilməsinə və ən son nəzəri mülahizələr ətrafında mövcud elmi-nəzəri fikri izləməyə xidmət edir.

Müvafiq fənn sahəsində Azərbaycan dilində ilk dəfə nəşr olunan bu kitabdən Tibb Universitetinin və digər müvafiq ali tədris müəssisələrinin "Tibb və biologiya" fakültələrinin tələbələri ilə yanaşı, praktik təbabətin müxtəlif sahələrində çalışan mütəxəssislər də istifadə edə bilərlər.

ISBN: 978 – 9952 – 490 – 05 – 3

© RÜSTƏMOV R.Ş. 2013

KİTABDAKILAR

Qısaldılmış terminlərin siyahısı	11
Müəllifdən	13
Giriş	15
Tibbi genetikanın qısa inkişaf tarixi	19

I Bölmə

İrsiyyətin sitoloji və molekulyar əsasları

1.1. İrsiyyətin sitoloji əsasları	27
1.1.1. Hüceyrənin molekulyar biologiyası	28
1.1.2. Hüceyrənin sitoplazması	28
1.1.3. Hüceyrənin nüvəsi	31
1.1.4. Hüceyrənin bölünməsi	36
1.1.5. Meyoz. Qametogenez. Cinsi hüceyrələr	39
1.1.6. Embriogenez	43
1.1.7. Cinsi differensiasiya	46
1.1.8. Orqanogenez. Orqanizmin formalaşması	49
1.2. İrsiyyətin molekulyar əsasları	51
1.2.1. DNT-nin kimyəvi tərkibi və fiziki parametrləri	53
1.2.2. Genetik kod	55
1.2.3. DNT-nin replikasiyası	57
1.2.4. İnformasiya RNT-nin (mRNT) sintezi və transkripsiya	60
1.2.5. Zülalın sintez olunması	63
1.2.6. Mutasiyalar və DNT-nin reparasiya olunması. Mutagenizasiya	66
1.3.1. İnsan genomunun quruluşu və funksiyaları haqqında ümumi məlumat	71
1.3.2. “25-ci xromosom” və ya mitoxondriya genomu	72

II Bölmə

İrsi xəstəliklərin təsnifatı

2.1. İrsi xəstəliklərin təsnif olunmasındakı çətinliklər	75
2.2. İrsi xəstəliklərin təsnifatı ilə əlaqəli terminlər	76

2.3. İrsi xəstəliklərin etioloji təsnifatı	77
2.4. İrsi xəstəliklərin kliniki təsnifatı	79
2.5. İrsi xəstəliklərin patogenetik təsnifatı	79
2.6. Xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülməsinin əsas kriteriyaları	80
2.6.1. Autosom-dominant tipli irsiyyət	80
2.6.2. Autosom-resektiv tipli irsiyyət	82
2.6.3. X-ilişikli dominant tipli irsiyyət.....	83
2.6.4. X-ilişikli resektiv tipli irsiyyət	84
2.6.5. Y-ilişikli tipli irsiyyət	85
2.6.6. Mitoxondrial tipli irsiyyət	85

III Bölmə

Monogen xəstəliklər

3.1. Mendelin irsiyyət qanunları	87
3.1.1. Xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülmə tipinin əsas kriteriyaları	92
3.1.2. Autosom-dominant tipli irsi xəstəliklər.....	92
3.1.2.1. Axondroplaziya (xondrodistrofiya)	94
3.1.2.2. Marfan sindromu	95
3.1.2.3. Ailəvi hiperxolesterinemiya	96
3.1.3.1. Albinizm	99
3.1.3.2. Anadangəlmə karlıq	100
3.1.3.3. Mukovisidoz.....	100
3.1.3.4. Teya-Saks xəstəliyi.....	101
3.1.3.5. Fenilketonuriya	102
3.1.4. X xromosomu ilə ilişikli irsiyyət tipli xəstəliklər	102
3.1.5. X xromosomunun inaktivasiya olunması.....	105
3.1.6. Y xromosomu ilə ilişikli irsiyyət tipli xəstəliklər	107
3.1.7. Cinsi diferensasiyanın pozulması.....	108
3.1.8. Mitoxondrial tipli irsi xəstəliklər	110
3.2. Epigenetika, genomun imprintinqi və genomun imprintinqi ilə əlaqəli xəstəliklər	111
3.2.1. Epigenetika.....	111
3.2.2. Genomun imprintinqi.....	115
3.2.3. Genomun iprintinqi ilə əlaqəli xəstəliklər.....	118
3.2.3.1. Prader-Villi və Engelman sindromları.....	119
3.2.3.4. Bekvit-Videman sindromu	121

IV Bölmə

Xromosom xəstəlikləri

4.1. Autosomların anomal sayı ilə əlaqəli xromosom xəstəlikləri	123
4.1.1. Daun sindromu	125
4.1.2. Edvards sindromu.....	126
4.1.3. Patau sindromu.....	126
4.2. Cinsi xromosomların anomal sayı ilə əlaqəli xromosom xəstəlikləri.....	127
4.2.1. Klaynfelter sindromu	128
4.2.2. Terner sindromu (45,X - X xromosomunun monosomiyası)	129
4.2.4. Y xromosomun disomiyası (47XYY) sindromu	130
4.2.5. X xromosomunun trisomiyası	130
4.3. Xromosomların sturuktur anomaliyaları ilə əlaqəli xəstəliklər	131
4.3.1. Xromosomların sturuktur anomaliyaları	131
4.3.2. Xromosomların sturuktunun anomaliyaları ilə əlaqəli xəstəliklər	134
4.3.2.1. Daun sindromunun translokasiya nəticəsində yaranan forması ...	136
4.3.2.2. Filadelfiya xromosomu (xroniki mieloleykoz).....	136
4.3.2.3. “Pişik səsi” sindromu (Lejen sindromu)	137
4.3.2.4. Volf- Hişhorn sindromu.....	137
4.3.2.5. Prader-Villi və Enqelman sindromu.....	138
4.3.2.6. WAGR sindromu (Wilms şişi, aniridiya, sidik-cinsiyyət sisteminin anomaliyası və əqli inkişafın ləngiməsi)	138
4.3.2.6. Wilyams sindromu (idiopatik infantil hiperkalsemiya)	138
4.3.2.7. Di Jorji sindromu (velokardiofatsial sindrom).....	139
4.3.2.8. Smit-Maqenis sindromu	139
4.3.2.9. Sotos sindromu (serebral qiçantizm)	140

V Bölmə

Anadangəlmə inkişaf qüsurları

5.1. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının rastgəlmə tezliyi.....	143
5.2. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının təsnifatı	143
5.3. Mərkəzi sinir sisteminin inkişaf qüsurları.....	144
5.3.1. Sinir borusunun defektləri.....	144
5.3.2. Arinensefaliya	145
5.3.3. Tək halda rast gələn hidrosefaliya.....	145

5.3.4. Lissensefaliya.....	145
5.3.5. Mikroşefaliya	145
5.4. Ürəyin inkişaf qüsurları	146
5.5. Mədə bağırsağ sisteminin anadangəlmə inkişaf qüsurları	146
5.5.1. Qida borusunun atreziyası.....	146
5.5.2. On iki barmaq bağırsağın atreziyası.....	146
5.5.3. Qırşprunq xəstəliyi (yoğun bağırsağın anadangəlmə aqanqliozu) ..	147
5.6. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranmasında qeyri - genetik faktorların rolu	147
5.6.1. Ananın somatik xəstəlikləri.....	147
5.6.2. Ananın infeksiyon xəstəliklərinin təsiri	148
5.6.3. Anadangəlmə deformasiyalar.....	148
5.6.4. Kimyəvi maddələrin teratogen təsiri.....	149
5.6.5. Narkotiklər və zərərli vərdişlər	149
5.6.6. Xarici mühitin fiziki faktorları	150

VI Bölmə

Populyasiyanın tibbi genetikası

6.1. Populyasiyanın genetikası haqqında ümumi məlumatlar	151
6.2. Hardi -Vaynberq qanunu	155
6.3. Genetik dreif	159
6.4. Gen seli və miqrasiya.....	161
6.5. Yaxın qohumlar arasında niğah və inbriding	162
6.6. Mutasiyalar	165
6.7. Təbii seçmə	167

VII Bölmə

Multifaktorial xəstəliklər

7.1. Ümumi anlayışlar.....	171
7.2. Multifaktorial xəstəliklərin genetikasının öyrənilməsi modelləri	172
7.3. Əkizlər metodu.....	175
7.3.1. Konkordantlıq əmsalı. Holzinger tənliyi.....	176
7.4. Multifaktorial xəstəliklərin genetik markerlərlə assosiasiyası və genetik ilişikliyi	179
7.5. Uşaqlarda rast gəlmə multifaktorial xəstəliklər	182
7.5.1. Sinir borusunun defektləri.....	182

7.5.2. Anadangəlmə ürək qüsurları	183
7.5.3. İnsulindən asılı şəkərli diabet (1-ci tip).....	183
7.5.4. Piylənmə.....	184
7.5.5. Uşaq autizmi.....	184
7.6. Yaşlılarda rast gəlinən multifaktorial xəstəliklər.....	184
7.6.1. Ürəyin işemik xəstəliyi və kardiomiopatiya	184
7.6.2. Arterial hipertenziya	185
7.6.3. İnsult.....	186
7.6.4. 2-ci tip şəkərli diabet.....	186
7.6.5. Kəmağıllılıq.....	186
7.6.6. Şizofreniya	187
7.6.7. Affektiv formalı patoloji dəyişikliklər.....	187
7.6.8. Alzgeymer xəstəliyi.....	187
7.6.9. Alkoqolizm.....	188

VIII Bölmə

Onkogenetika

8.1. Ümumi anlayış	189
8.2. Xərçəng şişinin yaranması prosesinin genetik xarakteristikası	190
8.2.1. Xərçəng hüceyrələrinin xüsusiyyətləri	190
Xərçəng hüceyrələri	191
8.2.2. Orqanizmin şişlərdən qorunma mexanizmlərində immun sistemin rolu	192
8.3. Xərçəng şişlərinin yaranması haqqında genetik nəzəriyyələr	193
8.4. Onkoviruslar, onkogenlər, protoonkogenlər və şişlərin supressor genləri	195
8.5. Normal hüceyrələrin bədxassəli transformasiyası faktorları	198
8.6. Genetik mexanizmlərin iştirakı ilə yaranan şiş xəstəlikləri	201
8.6.1. DNT-nin reparasiya olunmasının pozulması.....	202
8.6.2. Şişlərin supressor genlərinin mutasiyaları	202
8.6.3. Onkogenlərin mutasiyaları.....	204

IX Bölmə

İmmunogenetika

9.1. İmmun sisteminin quruluşu və funksiyalarının xüsusiyyətləri	208
9.2. İmmun cavab reaksiyasının tənzimlənməsi	210

9.3. İmmun cavab reaksiyasına genetik nəzarət.....	212
9.4. Histoloji Uyğunluq Baş Kompleksi genlərinin quruluşu və funksiyası	214
9.5. İmmunoqlobulinlərin sintezinə genetik nəzarət.....	219
9.6. T-hüceyrələrin reseptorlarına genetik nəzarət	221
9.7. İmmun sistemin genetik patologiyası	222
9.7.1. Ümumi anlayışlar	222
9.7.2. Humoral immunitetin anadangəlmə patologiyası	222
9.7.2.1. Anadangəlmə angionevrotik Kvinke ödemə.....	222
9.7.3. Hüceyrə immunitetinin anadangəlmə patologiyası.....	223
9.7.3.1. Xroniki qranulomatoz	223
9.7.3.2. Leykositlərin adgeziyasının pozulması	223
9.7.3.3. Çediaki-Xiqasi sindromu	223
9.7.4. Spesifik humoral immunitetin qazanılmış patologiyası	224
9.7.4.1. X xromosomla ilişikli aqammaqlobulinemiya	224
9.7.4.2. Ig M– in yüksək səviyyəsilə səciyələnmən immün çatışmazlığı	224
9.7.4.3. Təsnif olunmayan dəyişkən immün çatışmazlığı.....	224
9.7.5. Spesifik hüceyrə immunitetinin qazanılmış patologiyası.....	225
9.7.5.1. Di Gorgi sindromu	225
9.7.5.2. Kombinə olunmuş ağır dərəcəli immün çatmamazlığı	225
9.7.5.3. “Çılpaq” limfositlər sindromu.....	226
9.7.5.4. Viskott-Oldriç sindromu.....	226
9.7.6. Autoimmün xəstəliklər və HLA sisteminin leykositlər antigenlərinin patologiyası.....	226
9.7.6.1. Ankiloz törədən spondilit.....	227
HLA sistemi antigenləri ilə bəzi xəstəliklərin assosiasiyası	227

X Bölmə

Farmakogenetika

10.1. Farmakogenetika haqqında ümumi anlayışlar	229
10.2. Dərman preparatlarının metabolizminə genetik nəzarət	232
10.3. Genetik polimorfizmin preparatların metabolizmi ilə assosiasiyası	232
10.4. Genetik polimorfizmin dərman preparatlarını nəql edən molekulalarla assosiasiyası	236
10.5. Genetik polimorfizmin dərman preparatlarının hədəf zülalları ilə assosiasiyası	237

10.6. Farmakogenetika metodları	239
Preparatlara fərdi həssaslığın təyin olunmasında istifadə edilən farmakogenetik metodlar	241
10.6.1. Kliniki praktikada farmakogenetika metodlarının tətbiqi qaydaları.....	241

XI Bölmə

Ekogenetika

11.1. Ekogenetika haqqında ümumi anlayışlar	243
11.2. Ekoloji münasibətlərin tipləri və eko-genetik modellər.....	244
11.3. İnsan və mühit arasında qarşılıqlı əlaqələr	245
11.4. Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin normal cavab reaksiyası .	246
11.5. Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin patoloji cavab reaksiyası .	248
11.6. Xarici mühitin genetik aktiv faktorları	249
11.7. Mutasiya prosesinin ekogenetik aspektləri	250
11.8. Xarici mühit faktorlarının populyasiyanın genofonduna təsiri.....	251
11.9. Ekogenetik xəstəliklər.....	252

XII Bölmə

İrsi xəstəliklərin semiotikası və kliniki diaqnostikası

12.1. İrsi xəstəliklərin semiotikası	255
12.2. İrsi xəstəliklərin dismorfoloji əlamətləri	257
12.3. İrsi xəstəliklərin etiologiyası.....	259
12.4. İrsi xəstəliklərin patogenezi	260
12.5. İrsi xəstəliklərin klinikası.....	261
12.6. İrsi xəstəliklərin kliniki diaqnostikasının ümumi prinsipləri.....	263
12.7. Kliniki – genealoji müayinə metodu.....	265
12.8. Ailə şəcərəsinin tərtib olunması	266
12.9. Genealoji analiz	269

XIII Bölmə

İrsi xəstəliklərin laborator diaqnostikası

13.1. Sitogenetik metodlar	271
13.2. Biokimyəvi metodlar	274
13.3. Molekulyar-genetik müayinə metodları.....	276
13.3.1. İrsi xəstəliklərin düz və qeyri-düz molekulyar diaqnostika metodları	279
13.3.2. Zəncirvari polimeraza reaksiyası	281
13.3.3. Real zaman kəsiyində aparılan ZPR	284
13.3.4. Sauzern-blot hibridizasiya metodu.....	284
13.3.5. DNT ardıcılıqlarının təyin olunması (sequence metodu).....	287

XIV Bölmə

İrsi xəstəliklərin profilaktikası və müalicə prinsipləri

14.1. Ümumi anlayışlar	289
14.2. Genetik skrining.....	292
14.3. İrsi xəstəliklərin prenatal diaqnostikası	295
14.4. Preimplantasion genetik diaqnostika	299
14.5. Tibbi-genetik məsləhət.....	300
14.6. İrsi xəstəliklərin müalicə prinsipləri	306
14.7. Etioloji müalicə (gen terapiyası).....	310

XV Bölmə

Tibbi genetikanın etik, sosial və hüquqi problemləri

Materialların mənimsənilməsini yoxlamaq üçün suallar	320
Ədəbiyyat siyahısı.....	329
Genetika terminləri lüğəti	330
Predmet göstəricisi.....	339

QISALDILMIŞ TERMİNLƏRİN SİYAHISI

- A - adenin
ADA - adenozindeaminaza
AFP - alfa-fetoprotein
APOE - apolipoprotein E
ARMS - mutasiyanı təyin etmək üçün amplifikasiya sistemi
BMT - Birləşmiş Millətlər Təşkilatı
C - sitozin
CGH - müqayisəli genom hibridizasiyası
(*Comparative genome Hybridization*)
CBAVD - toxun axarlarının anadangəlmə yoxluğu
DNT - dezoksiribonuklein turşusu
FGF - fibroblastın böyümə faktoru
FİSH - *in situ* flüoresent hibridizasiya metodu
G - quanin
GST - qlutation S-SH-transferaza
HLA - insanın leykosit antigeni (*Human Leucocyte antigen*)
HUBK - Histoloji Uyğunluğun Baş Kompleksi (*MCH*)
Ig - immunoqlobulin
IQ - intellekt əmsalı (İntelligenceQuotient)
İL - interleykin
iRNT - informasiya RNT-i
İXQ - insanın xorionunun qonadotropini
kDNT - komplementar DNT
QİÇS - qazanılmış immunodefisit sindromu
Q-6-FD - qlükoza-6-fosfat dehidrogenaza
MRT - maqnit-rezonans tomoqrafiyası
mtDNT - mitixondrial DNT

- NAT - N-asetiltransferaza
- OMİM - Makkyusik kataloqunun online versiyası
(*Online Mendelian Inheritance in Man*)
- PAPP - A -hamiləliklə assosiasiya olunan A plazma zülalı
- PGD - preimplatasion diaqnostika
- RNT - ribonuklein turşusu
- rRNT - ribosom RNT
- SİNEs - yayılmış qısa nukleotid təkrarları
- SNP - tıknukleotidli polimorfizm
- T - timin
- TNF - şişin nekroz faktoru
- tRNT - nəqliyat RNT
- U - urasil
- UDF - uridindifosfoqlükron turşusu
- USM - ultrasəs müayinəsi
- ÜST - Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
- ZPR - zəncirvari polimeraza reaksiyası

MÜƏLLİFDƏN

XXI yüzilliyi biologiya və genetika əsri adlandırırlar. Son illərdə “İnsanın Genomu Lahiyəsi”nin uğurla başa çatdırılması insanın genetikasının indiyədək gizli qalan bir çox sirlərinin açılmasına imkan verdi. Qazanılan nailiyyətlər irsiyyət və irsi dəyişkənlik haqqındakı biliklərin genişlənməsinə və tibbi genetikanın bir elm sahəsi kimi formalaşmasına gətirib çıxardı.

Qazanılan yeni elmi nailiyyətlərin dəstəyi ilə genetika tibbin demək olar ki, bütün sahələrinə sirayət edərək tibbi genetikanın yeni bölmələrinin (farmakogenetika, onkogenetika, ekogenetika, epigenetika və b.) yaranmasına rəvac verdi. Alınan nəticələrin praktikaya tətbiqi tibbi yeni inkişaf mərhələsinə istiqamətləndirdi. Xəstəliklərin bu və ya digər dərəcədə irsi faktorların təsiri ilə əlaqədar olmasını müəyyənləşdirdi. İrsi xəstəliklərin insanın bütün xəstəliklərinin ümumi həcmindən təxminən 2 faizini təşkil etməsi haqqındakı yanlış mülahizələri aradan qaldırdı.

Məlumdur ki, insan orqanizminin artıb-çoxalaraq böyüməsi və inkişafı cinsi hüceyrələr vasitəsilə, irsi yolla valideynlərdən alınan və müəyyən xarici mühit şəraitində gerçəkləşən genetik proqram əsasında baş verir. Fərdin genetik proqramının hər hansı bir hissəsində baş verən dəyişiklik patoloji vəziyyətin yaranmasına, genin strukturunu və onun funksiyasını tənzimləyən proseslərin pozulması isə xəstəliklərin formalaşmasına səbəb olur.

Bununla yanaşı, sübut olmuşdur ki, genlərin müəyyən formada birgə rast gəlməsi halları, ənənəvi olaraq “qeyri-irsi” hesab edilən bir çox xəstəliklərin (*hipertoniya xəstəliyi, ürəyin işemik xəstəliyi, miokard infarktı, mədə xora xəstəliyi, ateroskleroz və s.*) inkişaf etməsi ehtimalını artırır. Dünya miqyasında qəbul olunmuşdur ki, travmalar istisna olmaqla, digər bütün xəstəliklər irsi faktorların təsiri altında inkişaf edir və yalnız, klinik olaraq, uyğun xarici mühit şəraitində müxtəlif əlamətlərlə təzahür edirlər.

Hazırda müasir molekulyar-genetik müayinə metodlarının tibb praktikasına tətbiqi irsi xəstəliklərin əksəriyyətinin diaqnozunun təyin olunmasına imkan verir. Eyni zamanda, bu metodlar fərdin bu və ya digər xəstəliyə, o cümlədən də mühit faktorlarının təsirindən (*kimyəvi faktorlar, qida faktorları, mikroorqanizmlər*) yaranan xəstəliklərə irsi meyilli olmasını da aşkara çıxarır. İnsanın genomunun xüsusiyyətləri haqqındakı məlumatlardan istifadə olunması, dərman preparatlarını qəbul edərkən fərdin cavab reaksiyasını əvvəlcədən təyin etməyə imkan verir.

Tibb kadrlarının hazırlanmasında yeni tədris proqramının həyata keçirilməsi, genetikanın tədrisinin müasir tələblərə uyğun aparılmasını və irsi xəstəliklər haqqındakı təsəvvürlərin ən son elmi məlumatlara əsaslanan izahını tələb edir. Bununla yanaşı, Azərbaycan dilində tibbi genetikaya aid ədəbiyyatın az olması, xüsusilə də “Tibbi genetikə” fənninə aid xüsusi dərslərinin olmaması tələbələrin və gündəlik tibb praktikasında çalışan mütəxəsislərin müvafiq yeniliklərlə tanışlığını çətinləşdirir.

Kitabın yazılmasında qarşıya qoyulan əsas məqsəd Tibb Universiteti tələbələrini və müxtəlif ixtisas üzrə çalışan həkimləri, insan genetikası və tibbi genetikə üzrə əsas biliklərlə tanış etmək, xəstəliklərin diaqnoz, müalicə və profilaktikasında genetik metodlardan istifadə edilməsinin yollarını göstərməkdir.

Kitab ilk növbədə Tibb Universitetinin və digər uyğun ali tədris müəssisələrinin tibb və biologiya fakültələrinin tələbələri, eləcə də tibbin ayrı-ayrı sahələrində çalışan mütəxəsislər üçün nəzərdə tutulmuşdur və aşağıdakı xüsusiyyətlərə malikdir:

1. Kitabda mətnin izahı üçün təqdim olunan çoxsaylı şəkillər və cədvəllər ədəbiyyat siyahısında göstərilən mənbələrdən götürülmüşdür.

2. Bəzi bölmələrin sonunda təqdim olunan materialın mənimsənilməsinə asanlaşdırıcı qısa xülasə verilmişdir.

3. “Populyasiyanın tibbi genetikası” bölməsində bəzi məhfumların və məsələlərin həllini asanlaşdırmaq üçün statistik göstəricilərin hesablanması qaydaları göstərilmişdir.

4. Genetik terminlərin lüğətində ənənəvi terminlərlə yanaşı, yeni terminlərin və ifadələrin izahı verilmişdir.

5. Ədəbiyyat siyahısında yalnız mətnin hazırlanmasında istifadə olunan ən əsas mənbələr təqdim olunmuşdur.

Tədris ədəbiyyatının ərsəyə gəlməsi müasir molekulyar biologiya və genetikanın eksperimental və nəzəri əsaslarının işlənilməsi üçün hazırlanması naminə gərgin əmək sərf edən görkəmli alimlərin və tədqiqatçıların qazandığı nailiyyətlərə borcludur.

Məni bu kitabın yazılmasına ruhlandıran müəllimim, dostum, görkəmli anatom və ziyalı kimi fəxr etdiyim, Əməkdar Elm Xadimi, tibb eimləri doktoru, professor Rafiq Əsgərova və onun həyat yoldaşı Esmira xanıma xüsusi təşəkkürlərimi bildirmək istəyirəm.

Kitabın əlyazmasının çapa hazırlanmasında yaxın köməyini əsirgəməyən, kitab çap işinin ustası, dostum, filologiya üzrə fəlsəfə doktoru Elçin Cabbarova və nəhayət, öz ailə üzvlərimə dərin təşəkkürlərimi bildirirəm.

GİRİŞ

Genetika (yunanca *genetikos* – mənşəyə aid olan deməkdir), canlı orqanizmlərin irsiyyəti və irsi dəyişkənliyi qanunauyğunluqlarını və onların təkamülü mexanizmlərini öyrənən fundamental bioloji elm sahəsidir. “Genetika” terminini ilk dəfə 1906-cı ildə ingilis biologu Ü. Bateson təklif etmişdir. Orqanizmin morfoloji, fizioloji və biokimyəvi əlamətlərini və fərdi inkişafının səciyyəvi cəhətlərini bir nəsilə digər nəsillə ötürməsi xassəsi *irsiyyət* adlanır.

Məlumdur ki, hər yeni nəsilin fərdlərində öz valideyinlərinə oxşar əlamətlərlə yanaşı, bu və ya digər formada dəyişkənlik də müşahidə olunur. Orqanizmin irsiyyət daşıyıcılarında dəyişkənliyin yaranması, onların nəsilə nəsilə ötürülmə xüsusiyyəti *irsi dəyişkənlik* adlanır. O, həm də, ayrı-ayrı fərd, populyasiya və növ səviyyəsində irsi dəyişkənliyi ifadə edir.

Beləliklə, irsiyyət və irsi dəyişkənlik orqanizmin quruluşunun və fərdi inkişafının (*ontogenez*) səciyyəvi cəhətlərini və funksional fəaliyyətini, gələcək nəsillərin fərdlərində təkrar olunmasını təmin edir. İrsiyyət və dəyişkənlik mexanizmlərinin reallaşması prosesləri irsi informasiyanın xüsusi daşıyıcılarının (genetik material) vasitəsilə həyata keçirilir.

Canlı varlıqlarda, o cümlədən də, insanda *autoreproduksiya* (*replikasiya* – *özünəbənzər sturukturanı yaratma*, *reduplikasiya* – *ikiləşmə*) və hüceyrədaxili biosintetik prosesləri proqramlaşdırmaq qabiliyyətinə malik olan belə bir irsi informasiya daşıyıcısı rolunu dezoksipibonuklein turşusu (*DNT*) oynayır. *DNT* hüceyrə nüvəsinin xromocom aparatının əsas tərkib hissəsini təşkil edir. Nəsilə nəsilə ötürülən bütün genetik materialın məcmusu isə *genom* adlanır.

Genetika elmi, fundamental bioloji elm sahəsi kimi, bir çox xüsusi bölmələrə ayrılır. Tədqiqat obyektindən asılı olaraq o, *insanın, heyvanların, bitkilərin, virusların və mikroorqanizmlərin genetikası* kimi, ayrı-ayrı elmi sahələrə bölünür.

Son onilliklər ərzində genetika elminin təkamül genetikası, ekoloji genetika, paleogenetika, inkişafın genetikası kimi sahələri ümumi genetikadan ayrılaraq müstəqil şəkildə inkişaf etməyə başlamışdır. Genetika elminin son illərdə yaranan ən yeni bölməsi *genomika* adlanır. *Genomika* ayrı-ayrı genomların yaranması və təkamülü proseslərini müqayisəli şəkildə tədqiq edir.

Tibbi genetik ümumi genetik elminin müstəqil bir sahəsidir və müxtəlif patoloji proseslərin inkişaf etməsində irsi faktorların rolunu, onların nəsil-dən-nəsilə ötürülməsi mexanizmlərini tədqiq edir. Bununla yanaşı, tibbi genetik irsi xəstəliklərin diaqnozu, müalicəsi, profilaktikası və reabilitasiyası tədbirlərinin işlənilib hazırlanması yollarını araşdırır.

Son illərdə hüceyrə biologiyasının və molekulyar biologiyanın sürətli inkişafı sağlam insan orqanizmində gedən biokimyəvi, fizioloji və molekulyar proseslər haqqında olan təsəvvürlərin genişlənməsinə səbəb olmuşdur. Bu isə, öz növbəsində müxtəlif xəstəliklərin və onların klinik əlamətlərinin patogenezinin incə mexanizmlərinin yenidən dəqiqləşdirilməsinə imkan vermişdir.

Məlum olduğu kimi, irsi xəstəliklər, bir bioloji növ kimi, insanı xarakterizə edən, ümumi irsi dəyişkənliyinin bir hissəsidir. İrsi dəyişkənlik orqanizmin daima dəyişən xarici mühit şəraitinə uyğunlaşmasını və təkamülünü təmin edir. Tibbi genetik yer kürəsində mövcud olan insan populyasiyalarında yayılan irsi xəstəliklərin yayılma tezliyinin, xəstəliklərin inkişaf etməsinə səbəb olan mutant genlərin rastgəlmə tezliklərinin, bir-birini əvəz edən nəsillərdə, müəyyən səviyyədə qalması qanunauyğunluqlarını öyrənir.

Tibbi genetik özü, hazırda kifayət qədər inkişaf etmiş, elm sahələrinə bölünmüşdür.

Kliniki genetik praktik cəhətdən tibbi genetikanın ən mühüm sahəsidir, irsi xəstəliklərin diaqnozu, profilaktikası, müalicəsi və genetik heterogenliyi məsələlərini öyrənir. Bunun üçün o, həm genetik müayinə metodlarından (genetik, molekulyar-bioloji, biokimyəvi, immunogenetik), həm də, müasir kliniki müayinə metodlarından (ultrasəs, maqnit-rezonans, kompyuter tomoqrafiyası, pozitron-emission tomoqrafiya) istifadə edir.

Populyasiya genetikası insan populyasiyalarında gen tezliyinə təsir edən prosesləri – genetik avtomatik prosesləri (genlərin dreyfi), təbii seçmə və miqrasiya proseslərini, mutasiya proseslərinin sürətini araşdırır. Bundan əlavə populyasiya genetikası müxtəlif quruluşlu populyasiyalarda irsi xəstəliklərin epidemiologiyasını tədqiq edir.

Biokimyəvi genetik insan orqanizmində müxtəlif biokimyəvi proseslərin pozulması ilə xarakterizə olunan irsi xəstəliklərin patogenetik mexanizmlərini öyrənir. Xüsusilə də, müəyyən genin çatmamazlığı zamanı, onun nəzarət etdiyi zülali maddələrin orqanizmdə mübadiləsi xüsusiyyətləri araşdırılır. Biokimyəvi genetikanın son illərdə yaranan və *proteomika* adlanan yeni bölməsi isə, gen ekspressiyası proseslərinin zülali məhsullarının biokimyəvi dəyişikliklərə uğraması proseslərinə təsiri yollarını tədqiq edir.

Sitogenetika insanın xromosom anomaliyalarının diaqnoz metodlarını və klinik təzahür əlamətlərini öyrənir.

Molekulyar tibbi genetika nisanın müxtəlif irsi xəstəliklərinin yaranmasına səbəb olan mutasiyaların sturukturasının analiz olunması məsələlərinin araşdırır.

Tibbi genetikanın göstərilən bölmələrindən başqa orqanizmin immun cavab reaksiyasının genetik mexanizmlərini öyrənən *immunogenetika*, müxtəlif mənşəli şişlərdə hüceyrənin transformasiya olunmasının genetik mexanizmlərini araşdıran *onkogenetika*, sinir sistemi xəstəliklərinin irsən nəsilə ötürülməsini öyrənən *neyrogenetika*, müxtəlif fərdlərin dərman preparatlarının qəbuluna qarşı cavab reaksiyasının irsi mexanizmlərini öyrənən *farmakogenetika* və s. bölmələri də intensiv olaraq inkişaf etməkdədir.

Tibbi genetikanın əsas müddəaları müasir dövr üçün aşağıdakı kimi formalaşdırılır:

1. İrsi xəstəliklərin yaranması insanın ümumi irsi dəyişkənliyinin fonunda baş verir. Xəstəliklərin yaranmasına səbəb olan irsi dəyişkənliklə normal əlamətlərin yaranmasına səbəb olan irsi dəyişkənlik arasında aydın görülmə bilən sərhəd mövcud deyildir.

2. İrsi xəstəliklərin inkişaf etməsində orqanizmin irsi xüsusiyyətləri ilə yanaşı xarici mühit faktorları da iştirak edir. İrsi və xarici mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri insanın bütün həyati proseslərində özünü göstərir. Lakin, müəyyən irsi xəstəliklərin inkişaf etməsində irsi və mühit faktorlarının təsir dərəcəsi fərqlidir. Elə irsi xəstəlik yoxdur ki, onların inkişafı yalnız irsi faktorlardan və ya yalnız mühit faktorlarından asılı olsun.

3. Yer kürəsində yaşayan müxtəlif insan populyasiyaları min illər ərzində baş verən və nəsildən nəsilə ötürülən nəhəng mutasiya "yükünü" öz üzərində daşıyır. Arası kəsilmədən baş verən mutasiya prosesləri insan genofondunu yeni mutasiyalarla zənginləşdirir. Yeni yaranan mutasiyalar da, keyfiyyət və kəmiyyət baxımından xarici mühit faktorları (ionlaşdırıcı radiasiya, kimyəvi maddələr və s) təsiri altında dəyişikliyə uğrayır.

Tibbi genetika nəzəri təbabətin bir hissəsi kimi patoloji proseslərin aşağıdakı konkret məsələlərini araşdırır:

a) insan orqanizminin homeostaz vəziyyətinin qorunmasında və sağlamlıq göstəricilərinin müəyyən olunmasında irsiyyət mexanizmlərinin rolu;

b) xəstəliklərin etiologiyasında irsi faktorların (mutasiyaların və müxtəlif allellərin birgə təsiri) rolu;

c) xəstəliklərin patogenezində irsi və mühit faktorlarının iştirakı və onların nozoloji vahid çərçivəsində təsir dərəcəsinin nisbəti;

d) orqanizminin sağlamlıq göstəricilərinin formalaşmasında və xəstəliklərin kliniki əlamətlərinin təzahüründə və xəstəlikərdən sağalmasında irsi və qeyri-irsi faktorların rolu;

e) xəstəliklərin farmakoloji və digər terapiya növləri ilə müalicəsinin nəticəsinə irsiyyət mexanizmlərinin təsiri.

Tibbi genetikanın qarşıya qoyduğu məsələlərin həlli genetik elminin digər sahələrinin uğurlu inkişafı ilə əlaqəlidir. Tibbi genetik elminin inkişafının hazırkı mənzərəsi, bu proseslərin genetik və molekulyar biologiyanın təsiri altında baş verdiyini söyləməyə əsas verir.

İrsi xəstəliyin etiologiyası və patogenezi hal-hazırda, xromosomların ultrasturukturasının analizi səviyyəsində və müəyyən hallarda isə, molekulyar səviyyədə, DNT molekulasının ayrı-ayrı nukleotid ardıcılıqlarının öyrənilməsi səviyyəsində, həyata keçirilir.

Bundan əlavə, irsi xəstəliklər zamanı baş verən proseslərdə genetik materialın iştirakı incə və dəqiq metodlarla tədqiq olunur. Məs., müxtəlif xəstəliklərdə genetik materialın *replikasiyası* (onun matritsada sintezi və hüceyrənin bölünməsi prosesində ikiləşməsi), genetik *rekombinasiya* (ayrı-ayrı xromosomların və genlərin adəti quruluşlaşmasının pozulması və yaranan hüceyrələrdə qeyri-adi formada birləşməsi), *mutasiyalar* (genetik materialın yeni variantlarının yaranması), və *transkripsiya* və *translyasiya* adlanan (hüceyrədə biosintetik proseslərin tənzimlənməsi) proseslərdə genetik informasiyanın gerçəkləşməsinin xüsusiyyətləri molekulyar metodlarla araşdırılır.

Müasir nəzəri və praktik təbabətin elə bir sahəsi yoxdur ki, orada genetikanın metodlarından istifadə olunmasın. Son illərdə genetik və molekulyar biologiyanın sürətli inkişafı tibbin müxtəlif sahələrini yeni diaqnostika və müalicə metodları ilə zənginləşdirmişdir. Yüksələn xətt üzrə davam edən bu uğurlu inkişaf gündəlik tibb praktikasında çalışan mütəxəsislərin diaqnostika və müalicə imkanlarını artırmışdır. Hazırda istifadə olunan texnologiyalar bir çox xəstəliklər zamanı gen sturukturasında olan dəyişiklikləri aşkara çıxarmağa imkan verir (*DNT diaqnoz*). Bu texnologiyaların klinik təbabətdə tətbiqi, xəstəliklərin əlamətlərinin meydana çıxmasından xeyli əvvəl, diaqnozunun (*prenatal, preimplantasiya diaqnoz* üsulları) təyin olunmasına, heteroziqot gen daşıyıcılığının aşkar olunmasına şərait yaradır.

Tibbi genetik, digər bioloji elmlərdən fərqli olaraq, yarandığı gündən dəqiq bir elm sahəsi kimi formalaşmağa başlamışdır. Onun inkişafı tarixi, öz dəqiqliyi ilə fərqlənən, eksperimental metodlar və yanaşmalar tarixi kimi xarakterizə olunur. Genetika elminin bu xüsusiyyəti onu fizika, kimya və riyaziyyat kimi dəqiq elmlərlə müqayisə etməyə imkan verir.

TİBBİ GENETİKANIN QISA İNKİŞAF TARİXİ

Tibbi genetik bir elm sahəsi kimi birdən-birə meydana gəlməmişdir. O, yüz illər ərzində yaranan və təkmilləşərək formalaşan irsiyyət və irsi dəyişkənlik haqqındakı elmi təsəvvürlərin inkişafının məhsuludur.

Patoloji irsi əlamətlərin nəsildən nəslə ötürülməsi haqqında ilk təsəvvürlərə qədim zamanların dini-etik və hüquqi təlimlərində (İudaizm, Talmud) rast gəlmək olar. Bu sənədlərdə göstərilmişdir ki, əgər yeni doğulmuş oğlan uşağının böyük qardaşlarında və dayısında (anasının qardaşı) qanaxma müşahidə edilərsə, onlun sünnət olunması təhlükəli qanaxmaya səbəb ola bilər.

XVIII əsrdə çap olunan elmi məqalələrdə bir çox irsi sindromların, məs., *polidaktiliyanın* (çox barmaqlılıq) nəsildən nəsilə dominant tipli mexanizm ilə keçməsi, zəncilərdə rast gələn *albinizmin* resessiv tipli irsi mexanizmi vasitəsilə irsən nəsilə ötürülməsi göstərilmişdir.

Adamsın 1815–ci ildə nəşr olunan “İnsan irqlərinin irsi xüsusiyyətləri haqqında fəlsəfi traktat” adlı kitabında tibbi genetikanın bir çox prinsiplərinə rast gəlmək olar. Müəllif qeyd edirdi ki, “...qohumlar arasında bağlanan nigah ailəvi (*resessiv*) xəstəliklərin rastgəlmə tezliyini artırır” və ya “...*anadangəlmə* xəstəliklərin heç də hamısı irsi xəstəlik deyildir, onlardan bəziləri dölün ana bətnində xəstəliyə (məs., sifilisə) yoluxması nəticəsində baş verir”. Görkəmli genetik-alim A.G.Motulski (1959) Adamsı “tibbi genetikanın unudulmuş banisi” adlandırmışdır. Elmi ədəbiyyatda belə misallar çoxdur. XIX əsrdə *Marfan* və *Daun* sindromlarının irsi nozoloji patologiya kimi təsvir olunmasını da buna misal göstərmək olar.

Beləliklə, tibbi genetik ailəvi və anadangəlmə xəstəliklər üzərində tibb mütəxəsislərinin empirik müşahidələri əsasında yaranmışdır. İnsanın patologiyalı irsiyyəti müxtəlif həkimlər tərəfindən təsvir olunmuş və sonradan təkrar müşahidələrlə təsdiq olunmuş xəstəliklər əsasında formalaşmışdır.

Bununla yanaşı, insanın irsiyyəti haqqında təlimin təşəkkül tapmasında XX əsrdə baş vermiş bir çox mühüm bioloji ixtiralar - hüceyrə haqqında təlimin formalaşması (Teodor Şvan), müxtəlif hüceyrələrin quruluşunun yeni nəsil hüceyrələrində təkrarlanması (Rudolf Virxov), ontogenez, filogenez, təbii seçmə və yaşamaq uğrunda mübarizə və s. haqqında təlimlərin (Çarlz Darvin) meydana gəlməsi, xüsusi rol oynamışdır. Lakin, buna bax-

mayaraq XIX əsrin 2-ci yarısına qədər irsiyyət haqqında olan təsəvvürlər kifayət qədər məhdud və ziddiyyətli olmuşdur.

Mütəxəsislərin fikrinə görə, genetikanın, eləcə də tibbi genetikanın ayrıca bir elm sahəsi kimi formalaşmasında ən əsas hadisə, rahib Qreqor Mendelin 1865-ci ildə irsiyyət qanunlarını kəşf etməsi olmuşdur. O, bitki hibridləri üzərində təcrübələr apararaq əlamətlərin işarə olunma simvollarını və hesablama sistemini işləyib hazırladı. Bundan əlavə, əlamətlərin sonrakı nəsillərə irsən keçməsi qanunlarını formalaşdırdı və irsi əlamətlərin *abstrakt diskret hissəciklər* vasitəsilə nəsilə ötürülməsi ideyasını irəli sürdü. Bu irsi hissəciklər sonradan dəqiqləşdirilərək *gen* adlandırıldı. Mendelin nöxudlar üzərində apardığı bu qiymətli tədqiqatlar onun müasirləri tərəfindən lazımınca qiymətləndirilə bilmədi. O, öz təcrübələrini dayandırdı və ömrünün sonuna qədər başqa bir işlə, bağçılıq və torpaqşünaslıqla məşğul oldu.

35 il keçdikdən sonra, 1900-cü ildə Mendelin irsiyyət qanunları, bir-birindən asılı olmayaraq, 3 ayrı-ayrı tədqiqatçı tərəfindən (Q.Friz, E Çermac və K.Korrens) yenidən kəşf olundu. Yalnız bundan sonra, genetika adlandırılan bu elm sahəsi intensiv şəkildə inkişaf etməyə başladı. Onun əsasında yaranan və Molekulyar genetika adlanan yeni elm sahəsi isə, hal-hazırda təbiət haqqında olan bütün elmlər arasında öz lider statusunu saxlamaqla bəşəriyyətin bu gün və sabahki inkişafını formalaşdırmaqdadır.

Genetikanın əsas qanunlarının yenidən kəşf olunmasından az sonra müəyyən olundu ki, hüceyrə nüvəsində, mikroskop altında, kiçik və uzunsov cisimciklər aşkar olunur. Tədqiqatçılar bu cisimcikləri Mendelin ehtimal etdiyi diskret irsiyyət daşıyıcılarına bənzədirdilər. 1902-c ildə T.Boveri, V.Setton və K.Korens hüceyrənin irsi informasiya daşıyıcısının bu cisimciklərin təşkil etdiyini sitoloji sübutlarla təsdiq etdilər. Sonralar bu cisimciklər daha ətraflı öyrənilərək *xromosom* adlandırıldı.

1910-cu ildə T.Morqan analiz üçün sadə və əlverişli olan drozofil milçəklərinin genetik aparatını öyrənməyə başladı. T.Morqan və onun tələbələri A.Stertevant, K.Briges və G. Miller tezliklə irsiyyətin xromosom nəzəriyyəsini formalaşdırdılar. Müəyyən olundu ki, xromosomların üzərində müxtəlif genlərin ardıcıl yerləşməsi, fiziki olaraq onların bir-biri ilə ilişikli olması xüsusiyyəti ilə bağlıdır. Eyni zamanda, genlərin bir xromosom üzərində belə ilişikli yerləşməsi mütləq deyildir. *Meyoz* prosesində eyni cüt xromosomlar *krossinqover* adlanan proses vasitəsilə özlərinin homoloji sahələrini öz aralarında mübadilə edə bilirlər. Genlər arasındakı məsafə uzaq olduqca, onların krossinqover vasitəsilə aralanması daha asan olur.

Morqan və onun əməkdaşları müxtəlif növ drozofillərin xromosomlarının ilk genetik xəritəsini hazırladılar. Onlar genlərin düzülüşünü göstərmək üçün sitogenetik marker kimi xromosom mutasiyalarından istifadə etdilər. Bu tədqiqatların çox mühüm cəhəti onunla bağlıdır ki, ilk dəfə olaraq xromosomların genetik və sitoloji metodlarla birgə tədqiq olunması genetikanın yeni bir bölməsinin - *sitogenetikanın* yaranmasına səbəb oldu. Ümumiyyətlə, bu tədqiqatlar genetikanın inkişafında Mendelin kəşfindən sonra ən mühüm hadisə idi.

Mendelin qanunlarının yenidən kəşf olunmasından sonra tibbi genetikanın tarixində baş verən mühüm hadisələrdən biri də, ingilis həkimi A.Gerrodun alkaptonuriya xəstəliyi zamanı tünd rəngli sidik ifrazının (sidikdə homogentenzin turşusunun olması) resessiv əlamət kimi irsən nəsilə keçməsinə göstərməsi idi. Müəlif, eyni zamanda belə bir ehtimal da, irəli sürdü ki, orqanizmdə gedən biokimyəvi proseslərə genlər nəzarət edir, və maddələr mübadiləsinin alkaptonuriya kimi irsi xəstəlikləri çoxdur. Bu ehtimal genlərin orqanizmdə gedən maddələr mübadiləsi proseslərinə təsir mexanizmi haqqında ilk ehtimal idi.

A.Felling 1934-cü ildə, ilk dəfə olaraq, uşaqlarda ağıl zəifliyi ilə xarakterizə olunan, fenilketonuriya (FKU) xəstəliyi haqqında məlumat verdi. Maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliyi olan FKU-nun patogenetik inkişaf mexanizmlərinin öyrənilməsi onun *fenilalaninhidroksilaza* fermentinin çatmamazlığı ilə əlaqəli olmasını sübut etdi. Fenilalaninin tirozinə çevrilməsi reaksiyasını katalizə edən bu fermentin çatmamazlığı orqanizmdə aralıq metabolitlərinin (fenilpiroüzüm turşusu) yığılıb çoxalmasına və beyinə təsir göstərərək onun zədələnməsinə səbəb olur.

G.Bikkel və həmmüəlliflər 1953-cü ildə belə bir ehtimal irəli sürdülər ki, əgər, xəstə uşaqların qida rasionundan fenilalanin çıxarılsa, orqanizmdə olan bu biokimyəvi defekti korreksiya etmək olar. Bu ehtimalı yoxlamaq üçün, qida məhsullarında fenilalaninin kazein hidrolizəti ilə əvəz olunması xəstə uşaqların klinik olaraq yaxşılaşmasına səbəb oldu.

Tədqiqatçılar bu faktı tibbi genetikanın tarixində irsi maddələr mübadiləsi xəstəliklərinin uğurlu patogenetik müalicəsi erasının başlanğıcı kimi dəyərləndirirlər. Bununla yanaşı, xəstəliyin biokimyəvi mahiyyətinin müəyyən olunması, bu xəstəliyin sadə diaqnoz üsulunun işlənib hazırlanmasına və bu metodun yeni doğulmuş uşaqların skriningində istifadə olunmasına imkan verdi.

Genlərin maddələr mübadiləsinin ayrı-ayrı mərhələlərinə nəzarət etməsi ideyası D.Bidl və E.Tatumun çörəyin kif göbələyi (*Neurospora crassa*) üzərində apardığı klassik eksperimentlərdə təsdiq olundu. Əvvəlcə müəlliflər bu göbələyin mutasiyasını əldə etdilər. Onun süni mühitdə mövcud olması göbələyin inkişafının dayanmasına səbəb olurdu. Alınan nəticələr göstərirdi ki, mutasiya mübadilə prosesinin müəyyən mərhələsini tomozlamaqla burada sintez olunan metabolitin yaranmasını pozur. Sonradan aydın oldu ki, mutasiya həmin metabolitin sintezini katalizə edən fermentin aktivliyini ləngidir. Tədqiqatçılar məşhur “bir gen – bir ferment” hipotezasını irəli sürdülər ki, bu da, sonralar modifikasiya olunaraq “bir gen – bir polipeptid zəncir” formulasına çevrildi. Əslində, bu modifikasiya ilə müəlliflər göstərmək istəyirdilər ki, genlər yalnız fermentləri deyil, orqanizmin hər hansı bir zülalını da, kodlaşdırır.

XX əsrin 20-ci illərində aparılan bir çox uğurlu tədqiqatlar irsiyyətin maddi əsasını, onun kimyəvi tərkibini, təyin etməyə imkan verdi. Sübut olundu ki, irsiyyətin kimyəvi substratını nuklein turşularından biri və məhz dezoksiribonuklein turşusu (DNT) təşkil edir.

DNT elmə çoxdan məlum idi. 1869-cu ildə, F.Mişer irinli yara möhtəviyyatında olan hüceyrələrin nüvəsindən o vaxta qədər elmə məlum olmayan yeni bir maddə əldə etmişdi. Bu maddənin adını onun mənşəyi ilə əlaqələndirmək məqsədilə, Mişer həmin maddəni nuklein (nucleus- yunanca nüvə deməkdir) adlandırdı. Sonralar aydın oldu ki, zülaldan fərqli olaraq nuklein maddəsi turş reaksiyaya malikdir, on görə də, onu nuklein turşusu adlandırdılar. Bu turşunun əsas tərkib hissəsini 5 karbonlu şəkər – dezoksiriboza təşkil etdiyindən həmin maddəyə dezoksiribonuklein turşusu adını verdilər. Sübut olundu ki, DNT-nin RNT-dən fərqi də, RNT molekulasında dezoksiriboza əvəzinə ribozanın olmasıdır.

Nuklein turşularının sonradan tədqiq olunmasında alman kimyaçısı A.Kesselin və rus mənşəli amerikalı biokimyəçi A.Levinin böyük rolu olmuşdur. Aparılan tədqiqatlarda məlum oldu ki, nuklein 4 azot tərkibli maddədən (azot əsasları) təşkil olunmuşdur: *adenin (A)*, *quanin (G)*, *sitozin (C)* və *timin (T)*.

Nuklein turşularının quruluşunu izah etmək üçün A.Levin yeni bir nəzəriyyə ilə çıxış etdi. O, göstərdi ki, nukleotidlərin düzülüşü onların kimyəvi əlaqələrlə tetranukleotid formasında birləşməsi, və onların nuklein turşusu sturukturasında təkrarlanması ilə əlaqəlidir. Alimlərin əksəriyyəti bu

nəzəriyyəni qəbul etsə də, çoxlarını belə sadə, monoton ardıcılığın genin maddi əsasını təşkil etməsinə inandıra bilmədi.

1944-cü ildə Averi, Mc Leod və Mc Carti pnevmokoklar üzərində aparılan təcrübələrdə genetik informasiyanın DNT-də yerləşdiyini müəyyən etdilər. Onlar göstərdilər ki, pnevmokokun bir növünü (qeyri-patogen) başqa növ pnevmokoka (patogen) çevirən faktor məhz DNT-dir. Bununla da, onlar, isiyətin kimyəvi substratının DNT olduğunu ilk dəfə olaraq sübut etdilər.

Lakin, bu nəticələr də, DNT-nin irsiyyət daşıyıcısı olması fikrinə alimləri inandıra bilmədi. Onlar düşünürdülər ki, DNT xromosomların yalnız sturuktur tərkibini təşkil edir. Beləliklə genin zülal mənşəli olması nəzəriyyəsi əsas nəzəriyyə kimi qalmaqda idi. Belə bir vəziyyət 1953-cü ilə qədər davam etdi.

Mütəxəsislərin əksəriyyəti Tibbi genetikanın yaranması tarixini XX əsrin 50-ci illərinə aid edirlər. Tibbi genetik 1956-cı ilə qədər klinik təbabətə aid olunmurdu. Məlum olduğu kimi, tibbin müxtəlif ixtisasları üzrə hər bir sahəsinin öyrənməyə çalışdığı öz predmet obyektidir (məs., kardiologiya elmi üçün ürək, nevrologiyada sinir sistemi və s.). Tibbi genetik isə yalnız 1956-cı ildə özünün tədqiqat "predmetininin" – hüceyrə nüvəsinin olduğunu sübut etmiş oldu.

Məhz bu illərdə, genetikanın inkişafı tarixində ilk dəfə olaraq fizika, kimya, riyaziyyat, biofizika və b. dəqiq elmlərin metodlarından genetik proseslərin öyrənilməsində geniş istifadə olunmağa başlandı. 1956-cı ildə tədqiqatçıların səyi nəticəsində aşkar olundu ki, xromosomların diploid "dəstənin" sayı əvvəllər hesab olunduğu kimi, 48 deyil, 46-dır. Nəzəri cəlb edən ən əhəmiyyətli məsələlərdən biri də, bu əlamətdar hadisənin, 1953-cü ildə F.N.Crick və J.D.Watson tərəfindən DNT-nin çüt spiralının strukturunun ixtira olunmasından 3 il sonra, baş verməsi olmuşdur.

Alimlər 1956-cı ili, tibbi genetik elminin tarixində dönüş ili adlandırırlar. Göstərilən kəşflərin təbabət üçün əhəmiyyəti çox böyük idi. Bu kəşflər xəstəliklərin mənşəyinin araşdırılması və diaqnozunun təyin olunması üçün xromosomların təyini metodunun işlənilməsinə səbəb oldu. Bundan əlavə, xromosomların anomaliyaları ilə (13 və 18 xromosomların trisomiyası, müxtəlif translokasiyalar, delesiya, triploidiya və mozaik formalı quruluşlar) müşayiət olunan bir çox anadangəlmə patologiyalar haqqında məlumatların yayılmasına səbəb oldu.

1960-cı ildə xronik mieloleukoz xəstəliyi zamanı qismən deletsiyaya uğramış 21 xromosom haqqında məlumat verildi. Bu xromosomun aşkar olunduğu şəhərin adına uyğun olaraq onu Fiadelfiya xromosomu (Ph) adlandırdılar.

1973-cü ildə xromosomların yeni fərqli rənglənmə texnikası işlənib hazırlandı. Bu metod xromosomun sturukturasında cizgiləri (banding) aşkara çıxarmaqla onların identifikasiya olunmasını asanlaşdırdı. Hətta, ən kiçik deletsiyaları və yerdəyişmələri aşkara çıxarmağa imkan verdi. Xromosomların fərqli rənglənmə texnikası ilə Ph-xromosomunun yenidən analiz olunması, onun 9 və 22 xromosomları arasında baş verən translokasiya nəticəsində formalaşdığını göstərdi. Molekulyar sitogenetika və *in situ* hibridləşmə metodları hazırda kariotipin analiz olunması üçün klinik praktikada uğurla tətbiq olunur.

1966-cı ildə genetik kodun quruluşu ən xırda incəliklərinə qədər aydınlaşdırıldı. Genetik kodun sirtinin açılması genetikanın ən parlaq qələbəsi idi, çünki o, "DNT dilinin zülal dilinə tərcümə olunması" prinsipini izah etdi. Yer üzərində yaşayan bütün canlı varlıqlar üçün eyni olan genetik kodun kəşfi, irsiyyətin elementar əsasının məhz gen olduğunu sübuta yetirdi.

XX əsrin 60-cı illərinin sonu və 70-ci illərinin əvvəllərində DNT-nin ayrı-ayrı hissələrini analiz etməyə imkan verən *gen mühəndisliyi* metodları işlənib hazırlandı. DNT molekulasının yalnız müəyyən hissələrini kəsə bilən fermentlər (*restriktaza vəya endonukleaza*) kəşf olundu. Bundan əlavə, DNT nukleotidlərinin ardıcılıqlarını təyini metodu (*sekvens*) tətbiq olunmağa başlandı.

Beləliklə, genin kimyəvi quruluşu, nukleotid ardıcılıqları formasında informasiyanın irsən nəsilə ötürülməsi mexanizmi və nəhayət, bütün zülalların quruluşu haqqında olan informasiyanın reallaşması mexanizmləri haqqında məlumatlar əldə olundu.

Tədqiqatların uğurlu nəticələri genlərin lokalizasiyasını təyin etməyə və onların xəritəsinin çəkilməsi proseslərinə başlamağa imkan yaratdı. Bu zaman, molekulyar genetika elmi artıq, bir çox yeni, progressiv metodlarla işləyirdi. Belə ki, somatik hibrid hüceyrələrini analiz etmək üçün DNT zondları mövcud idi.

Xromosomlarda *in situ* hibridləşmə proseslərində DNT zondlardan (əvvəlcə radioaktiv, sonra isə, flüoresent) istifadə olunurdu. Bundan əlavə, irsi xəstəliklərin ailəvi formalarında, genetik ilişikliyi öyrənmək üçün çoxlu sayda DNT markerlərindən istifadə olunurdu. Belə DNT markerləri (poli-

morf restriksiya fraqmentləri, dəyişən tandem təkrarları, mikrosatellitlər və ya qısa tandem təkrarları və polimorf nukleotidlər) indinin özündə də, klinik tədqiqatlarda geniş istifadə olunur.

İnsan Genomu Lahiyəsinin (İGL) qəbul olunmasına qədərki dövrdə təxminən 700 genin lokalizasiyası haqqında məlumatlar var idi. Lakin, bu genlər əsasən qan qruplarına, bəzi fermentlərə, ayrı-ayrı zülallara nəzarət edən genlər idi.

Müəyyən olunmuşdu ki, Getinqton xəreyası xəstəliyinin inkişaf etməsinə səbəb olan gen 4 xromosomun qısa qolunda yerləşmişdir. Getinqton xəreyası xəstəliyi genin lokalizasiyası təyin olunan ilk xəstəlik idi.

1986-cı ildə Xronik qranulomatoz və Dyuşen əzələ distrofiyası, 1989-cu ildə isə, Retinoblastoma və Mukovisidoz xəstəliklərinin genlərinin lokalizasiyası öyrənilirdi. Bu tədqiqatların klinik genetikə üçün əhəmiyyəti böyük idi və əldə olunan məlumatlardan xəstəliklərin prenatal və premorbid diaqnozu üçün istifadə olunmağa başlandı.

Lakin, İnsan Genomu Lahiyəsinə qədərki dövrdə, gen xəritəsinin hazırlanması formal xarakter daşıyırdı. Bundan əlavə, “patoloji” genin klonlaşdırılmasının texniki imkanları yüksək deyildi. O, yalnız 1986-cı ildə optimal səviyyəyə çatdırıldı. DNT-nin sekvenləşdirilməsinin Sanger metodunun təkmilləşdirilməsi və avtomatlaşdırılması daha yaxşı nəticələr almağa imkan verdi. Mitoxondriyaların həlqəvi xromosomlarının quruluşu (16 569 nukleotid) tamamilə başa çatdırıldı.

1985-1990-cı illərdə İnsan genomunu Lahiyəsi bir çox elmi mərkəzlərdə qızgın müzakirə olunurdu. Mütəxəsislər hüceyrə genomunun tam öyrənilməsi imkanlarına real yanaşırdılar. ABŞ Mili Elmlər Akademiyasının Milli Tədqiqat Şurasının qərarı ilə, 1 oktyabr 1990-cı ildə, bu Lahiyəyə rəsmi start verildi. Yüzlərlə mütəxəsisin və 20-dən çox laboratoriyanın iştirak etdiyi bu Lahiyə 2005-ci ildə uğurla sona çatdı. İnsan Genomunun quruluşu və funksiyaları haqqında ətraflı məlumat kitabın müvafiq bölməsində veriləcəkdir.

2001-ci ilin fevral ayında insan genomunun sekvenləşdirilməsinin nəticələri ilk dəfə olaraq *Nature* və *Science* jurnallarında çap olundu. Müəyyən olundu ki, insan genomunda 25-30 000 gen vardır və bunların sayından 10 dəfə çox zülalların sintezinə nəzarət edirlər. Alınan nəticələr aparılan tədqiqatların genlər səviyyəsindən zülal səviyyəsinə (genomikadan proteomikaya) doğru istiqamətlənməsinə səbəb oldu.

Beləliklə, insan genomunun quruluşu, xüsusilə də, nuklein turşuları ardıcılıqları ilə zülallar arasında olan əlaqə haqqında qiymətli informasiyalar əldə olundu. Bu isə, öz növbəsində tibbidə bir çox dəyişikliklərin yaranmasına gətirib çıxardı. Reproduktiv təbabət sahəsində erkən diaqnozun prinsiplərinin formalaşmasını və gen terapiyası sahəsində yeni üsulların yaranmasını buna misal göstərmək olar.

Genomun tam skriningi orqanizmin xəstəliklərə meyilli cəhətlərini aşkara çıxarmaq üçün imkan yaratdı. Klinik təbabətin ənənəvi diaqnoz və müalicə metodlarının daha həssas və daha dəqiq olması imkanlarının yüksəlməsinə səbəb oldu. Genomun fərqli quruluşunun təyin olunması, dərman preparatları ilə müalicəyə münasibətin dəyişməsinə, hər bir xəstənin orqanizminə və xəstəliyinə uyğun dərman preparatlarının seçilməsinə, yeni, təhlükəsiz dərman preparatlarının spektrinin genişlənməsinə və müalicənin effektivliyinin yüksəlməsinə şərait yaratdı.

I BÖLMƏ

İRSİYYƏTİN SİTOLOJİ VƏ MOLEKULYAR ƏSASLARI

Müasir anlayışlara görə, *irsiyyət*, orqanizmin quruluşu və funksional fəaliyyətinin fərdi xarakter xüsusiyyətləri haqqında informasiyanın nəsilə ötürülməsi xassəsidir. *Genetik informasiya* isə orqanizmin bütün xüsusiyyətləri haqqında olan və genetik kod formasında irsi strukturalarda yerləşən informasiyadır. Bu informasiyanın nəsilə ötürülməsi *sadə* orqanizmlərdə hüceyrənin bölünməsi yolu ilə, *ali* orqanizmlərdə isə cinsi yolla artıb - çoxalma mexanizmləri vasitəsilə həyata keçirilir.

Orqanizmin irsiyyəti və *irsi dəyişkənliyi* ilə bağlı proseslər genetik informasiyanın daşıyıcıları vasitəsilə reallaşır. Həmin daşıyıcılar sistem halında təşkil olunmuş kompleksdən ibarətdir: *genlər, xromosomlar və genom*. Genom, ardıcıl yerləşən elementlərin – nukleotidlərin, DNT-də və DNT-dən kənarında yerləşən genlərin, genlərarası sahələrin cəmindən təşkil olunmuşdur.

1.1. İrsiyyətin sitoloji əsasları

Bütün canlı orqanizmlər, o cümlədən də incan, hüceyrələrdən təşkil olunmuşdur. İnsan orqanizmində 220 hüceyrə növü vardır. Onların sayı isə astronomik rəqəmlərlə ölçülür və təxminən 10^{13} -ə bərabərdir. Hər hüceyrə digər hüceyrələrin əhatəsində və ümumi genetik sistemin nəzarəti altında fəaliyyət göstərir. İnsanın genomunu təşkil edən bütün genlər onun hər hüceyrəsində aşkar olunur. Aralarında fərqli cəhətlərin olmasına baxmayaraq, əksər hüceyrələrin quruluşu və tərkibi təxminən eynidir.

Hüceyrənin quruluşu və funksiyalarını öyrənən elm sahəsi *sitologiya* (yunanca *cytos-hüceyrə*, *logos-elm* leksik vahidlərinin birləşməsindən ibarətdir) adlanır. Quruluşunun mürəkkəbliik dərəcəsinə görə hüceyrələrin 2 əsas tipi vardır: *prokariot* və *eukariot* hüceyrələr. Prokariot hüceyrələrə bakteriyaların və yaşıl dəniz yosunlarının, eukariotlara isə heyvanların, bitkilərin, göbələklərin və yosunların digər növlərinin hüceyrələri aiddir.

Eukariot hüceyrələrinin prokarotdan fərqli olaraq nüvəsi vardır. İkiqat membrana ilə örtülmüş nüvədə hüceyrə DNT-nin əsas hissəsi yerləşmişdir. İnsan hüceyrələrinin metabolizminin fərqli xarakter xüsusiyyətləri sitoplazmada yerləşən *orqanellər* və həll olunmuş fermentlərin fəaliyyəti ilə müəyyən edilir.

1.1.1. Hüceyrənin molekulyar biologiyası

1.1.2. Hüceyrənin sitoplazması

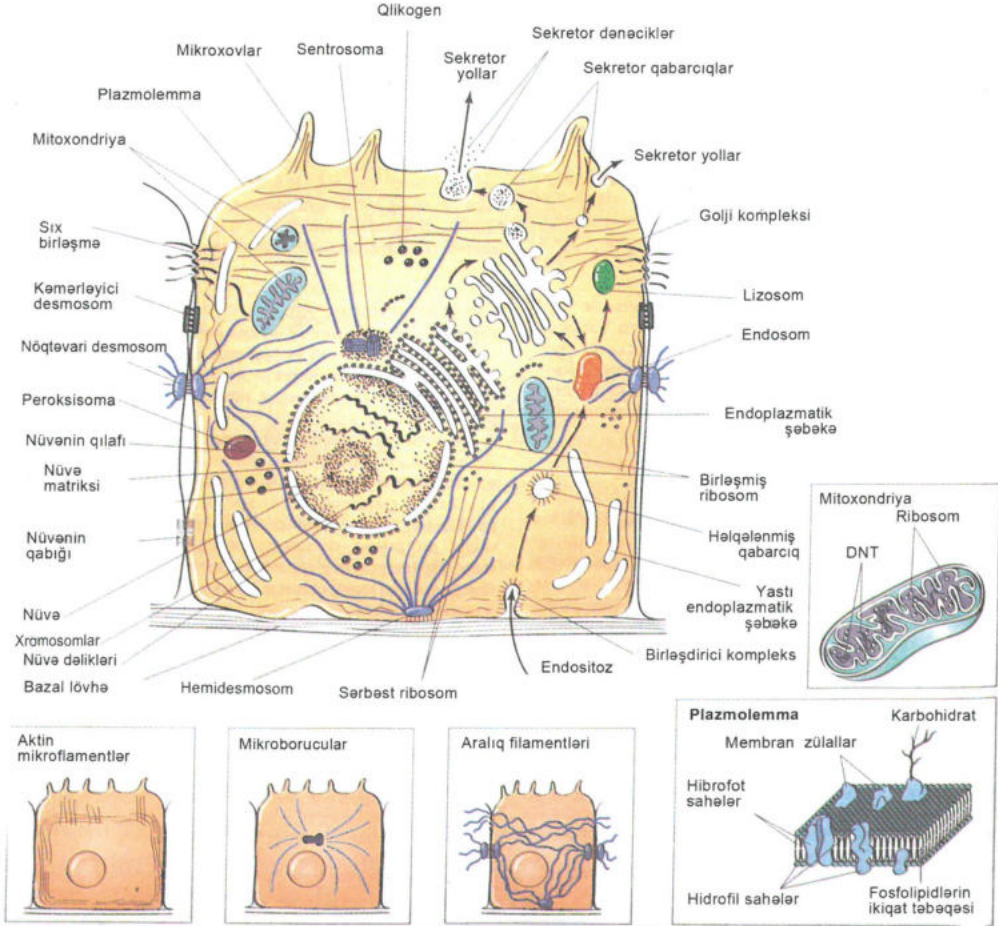
Sitoplazma gel formasındadır və *sitozol* adlanan maddədən təşkil olunmuşdur. Onun tərkibində glikogen, lipid hissəcikləri və sərbəst halda ribosomlar yerləşmişdir. Ribosomlar bir-biri ilə birləşmiş liflər və borucuqlarla əhatə olunmuşdur. Bunlar hüceyrənin skeletini formalaşdırır. Bundan əlavə *sitoskeletin* əsas quruluş komponentlərini *mikroborucuqlar*, *mikrofilamentlər* və *aralıq filamentlər* (*filament – lif, sap deməkdir*) təşkil edir (şəkil 1).

Mikroborucuqlar, düz, içərisi boş silindirlərdir, onların divarı bir-birini əvəz edən alfa və beta *tubulin* molekulalarından təşkil edilir. Onlar hüceyrə mərkəzindən (*sentrosoma*) başlayan və mikroborucuğun 9 tripletindən ibarət olan silindir formasındadır. Mikroborucuqlar hüceyrə ölçülərinin qorunub saxlanılmasında xüsusi rol oynayır. Bununla yanaşı, hüceyrənin bölünməsi zamanı xromosomların bir-birindən aralanmasında, spermatozoidlərin və kipiçiklərin hərəkət etməsinin təmin olunmasında bunların mühüm əhəmiyyəti vardır.

Mikrofilamentlər aktin zülalının cütspirallı polimerlərindən təşkil edilir və hüceyrənin perimetri boyunca yerləşmişdir. Onlar hüceyrənin hərəkət etməsində və formasının dəyişməsində iştirak edirlər.

Aralıq filamentləri boru formasındadır və desmosomları bir-birinə birləşdirir. Hüceyrənin tipindən asılı olaraq onların tərkibindəki zülallardan biri və ya bir neçəsi aşkar edilir.

Mitoxondriyalar sitoplazmada ən çox rast gəlinən və ən böyük ölçülü orqanellərdir. Onların əsas funksiyası ATF sintezi vasitəsilə orqanizmi enerji ilə təmin etməkdir. Mitoxondriyalar öz-özünü təkrar hasil edən, yarımautonon orqanellərdir ki, onların tərkibində ribosomlar və təxminən 10-dan çox *mitoxondriya DNT*-nin həlqəvi liflərinin sürəti (kopiyası) vardır. Məhz bunlar, DNT mitoxondriya genlərini kodlaşdırır. Bununla yanaşı, mitoxondriyalarda trikarbon turşularının fəaliyyət göstərməsi və yağ turşularının oksidləşməsi üçün zəruri olan fermentlər vardır.



Şəkil 1. Hüceyrənin ümumi quruluşu (epitel hüceyrəsi)

Peroksisomların əsas vəzifəsi yağ turşularının oksidləşməsini təmin etməkdir. Bundan əlavə onlar müxtəlif maddələrin, o cümlədən etanolun detoksikasiyası proseslərində qismən iştirak edir.

Hüceyrənin sitoplazma membranası onun daxili quruluş elementlərini hüceyrəni əhatə edən xarici mühitdən ayırır. Hüceyrə daxilində suda həll oluna bilən molekullar üçün baryer rolunu oynayan plazma membranası, həm də plazmolemma adlanır.

Sitoplazma membranası bir-birinə paralel yerləşən iki cərgə fosfolipidlərdən təşkil olunmuş təbəqədən ibarətdir. Özünəməxsus quruluşu ilə

bu membrana, fosfat qruplarından ibarət olan iki hidrofil təbəqə arasında hidrofob lipid təbəqəsi yaratmış olur. Sitoplazma membranası onu dəlib keçən müxtəlif zülallarla təchiz olunmuşdur. Bunların hidrofob hissəsi bilipid təbəqənin daxilində, hidrofil hissəsi isə membrananın xarici və daxili səthində yerləşmişdir. Hüceyrə membranasının səthində yerləşən mikroovcuqlar membrananın səthini genişləndirir və bununla da molekullar arasındakı mübadilə proseslərini asanlaşdırırlar.

Sitoplazmanın *daxili membranası* özünün fiziki və kimyəvi xassələrinə görə plazmatik membranadan fərqlənir. Daxili membrana hüceyrəninin daxilini bir-birindən fərqlənən sahələrə (*compartment*) bölür ki, bunların da hər birinin öz membranası ilə məhdudlaşan sərhəddi və xüsusi funksiyası vardır.

Hüceyrənin *endoplazmatik retikulum (ER)* adlanan kompartmentində bütün membraba zülalları və eksport üçün hazırlanan digər zülallar, bütün membrana lipidləri sintez olunur. ER nüvə membranası ilə birbaşa əlaqəlidir. Nüvənin yaxınlığında yerləşən ER səthində ribosomlar aşkar olunur (*qranulyar ER*), bir qədər aralıda yerləşən ER-də ribosomlar aşkar olunmur (*hamar və ya aqranulyar ER*). ER toksinlərin neytrallaşdırılmasında mühüm rol oynayır.

ER-də sintez olunan zülallar sonradan *Golji* kompleksinə daxil olur. Bundan sonra zülallar depolaşdırılır və ya *ekzositozu* həyata keçirmək üçün sekretor vezikullara daxil olurlar.

Hüceyrənin xarici mühit komponentlərini udaraq onları mübadiləyə uğratması prosesi *endositoz* adlanır və sitoplazma membranası səthində *pinositoz reseptorları* vasitəsilə tutulub saxlanılan hissəciklərin hüceyrə daxilinə keçməsi ilə nəticələnir. Bu zaman nisbətən böyük hissəciklər membrana ilə birləşərək faqositar vakuollar (*faqolizosom*) ilə birlikdə mənimsənilir. Maye formalı komponentlər isə *maye pinositozu* vasitəsilə udulur. Faqositar və pinositar vezikullar *endosom* adlanır və tərkibində *lizosim* fermentlərinə malik *lizosomlar* vasitəsilə mübadilə olunur.

Beləliklə, hüceyrə kütləsinin çox hissəsini sitoplazma təşkil edir. Onun daxilində hər biri xüsusi funksiya yerinə yetirən zülallardan ibarət və sitozolla əhatə olunmuş çoxsaylı müxtəlif orqanellalar (endoplazmatik retikulum, Golji aparatı, nüvə, mitoxondriyalar, lizosomlar və peroksikomlar) aşkar olunur. Sitoplazmanı daxildən dəlib keçən liflər onun sitoskeletini təşkil edir. Hüceyrənin böyüməsi və fəaliyyəti üçün zəruri olan zülal sintezi və ara mübadiləsi reaksiyaları sitozolda baş verir.

Hüceyrənin tərkibindəki zülali maddələrin miqdarı (nüvədə olan müvafiq mRNT-nin sintezinin sürəti ilə təyin olunur) onların sintez olunma sürəti və degradasiyası arasındakı nisbətdən asılıdır.

1.1.3. Hüceyrənin nüvəsi

Qeyd olunduğu kimi, hüceyrə DNT-nin əksər hissəsi onun nüvəsində yerləşmişdir. Hüceyrə nüvəsi sitoplazmadan iqiqat membrana ilə ayrılmışdır. İki təbəqədən ibarət nüvə membranası hüceyrə daxilində gedən əsas genetik prosesləri (DNT-nin replikasiyasını və RNT-nin sintezini), irsi informasiyanın translyasiya olunma proseslərinin getdiyi məkandan - sitoplazma ribosomlarından izolə edir. Hüceyrədə RNT-nin biosintezi (*transkripsiya*) və zülalın biosintezi (*translyasiya*) proseslərinin məkan etibarilə ayrı-ayrılıqda baş verməsi hüceyrə nüvəsinin membranasının quruluşu və fəaliyyəti ilə əlaqəlidir.

Nüvə daxilində aydın seçilən morfoloji quruluş elementlərdən biri *nüvəcikdir*. Burada *ribosom RNT-nin (rRNT)* sintezi baş verir. İnsan hüceyrələrinin nüvəsində adətən 1 ədəddən çox olmayan nüvəcikdə interfaza ərəfəsində akrosentrik xromosomların nüvəcik təşkilatçıları yaranır. Nüvəcik yalnız bölünməyən hüceyrələrdə aşkar olunur.

Nüvənin membranasına yaxın yerləşmiş və zülaldan təşkil olunmuş nüvə *matriksi* (latınca *matricis* – mənbə, başlanğıc, qəlib) nüvədaxili karkası formalaşdırır. Matriksdə genetik informasiyanı özündə cəmləşdirən *xromosomlar* yerləşmişdir.

Xromosomlar *histon* zülalları ilə birləşmiş DNT molekulasından formalaşan və *xromatin* adlanan maddədən təşkil olunmuşdur. Digər xromosom zülalları ilə müqayisədə *histon* zülallarının miqdarı çoxluq təşkil edir və əsasən müsbət yüklü amin turşularından (arqinin və lizin) ibarətdir. Onlar nukleotid tərkibindən asılı olmayaraq DNT ilə sıx şəkildə birləşmişdir. *Histonların* beş tipi vardır və iki qrupa bölünür. Bunlardan birincisi *nukleosom histonlarıdır* (H2A, H2B, H3 və H4), xüsusi dezoksiribonukleoprotein kompleksini – *nukleosomu* formalaşdırır. İkinci qrup isə H1 *histonlarından* ibarətdir.

Histonların DNT ilə birləşməsi xromatinin sturuktur vahidi olan nukleosomu formalaşdırır. DNT-nin cüt spiralının açılmış vəziyyətində uzunluğu təxminən 5 sm yaxındır. Bellə uzun molekula, hüceyrə nüvəsində *histonlar* vasitəsilə qablaşdırılaraq bir neçə mkm-ə qədər kiçilir. Elektron mikroskopunda sıxlaşmamış xromatin “ipə düzülmüş muncuqları” xatırladır. Xromatinə *nukleaza* fermentləri (DNT-aza) ilə təsir etməklə DNT-nin uzun sapından “muncuq-nukleosomu” ayırmaq olar.

DNT molekulasında nukleosomların arasında yerləşən hissələr müxtəlif uzunluğa malikdirlər və orta hesabla 60 nukleotiddən təşkil olunmuşlar.

Nukleosomlar aralarındakı sahələrlə birlikdə xromatinin təkrarlanan struktur vahidini yaradırlar. Belə bir fraqmentdə DNT molekulasının 200 cüt əsası yerləşir.

Əgər orta ölçülü zülal molekulası 400 amin turşuları qalığından təşkil olunmuşdursa, onun amin turşuları ardıcılıqlarını kodlaşdırmaq üçün uzunluğu təxminən 1200 nukleotid olan DNT ardıcılıqları lazım gəlir. Qeyd olunduğu kimi, DNT molekulasının hər 200 cüt əsasına 1 nukleosom uyğundur. Beləliklə, nukleotidlərinin sayı 1200 olan fraqmenti kodlaşdıran DNT ardıcılıqları 6 nukleosomda yerləşir. İnsanın bütün haploid genomu (3×10^9 cüt əsas) isə $1,5 \times 10^7$ nukleosomda yerləşir.

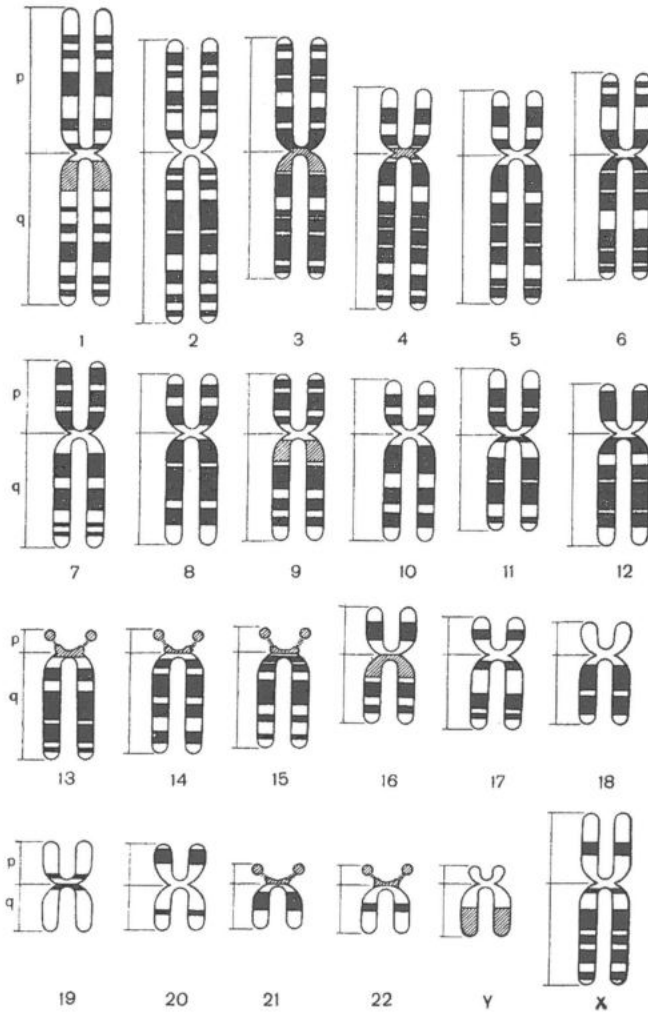
DNT ziqzaq formasında, 5-6 nukleosomdan ibarət spiral (*solenoid*) əmələ gətirir. DNT-nin belə quruluşu, hər nukleosoma 1 molekulaya H1 histon zülalı düşməklə, qorunub saxlanılır. Solenoid yaranarkən DNT-nin qablaşma koeffisienti təxminən 5-ə bərabər olur.

Hüceyrə siklinin *interfaza* stadiyasında (hüceyrə bölünmədiyi vaxtlarda) xromosomlar nüvə üzərində paylanmış olur. *Mitoz* və *meoz* zamanı isə, xromosomlar daha da sıxlaşır və bu zaman qablaşma koeffisienti əvvəlki səviyyəyə nisbətən 100 dəfə çox olur. Ehtimal edilir ki, xromatin fibrilləri ilgəklər yaradır, bunun da əsasında qeyri-histon zülallarından ibarət *skaffold* (binövrə) yerləşir.

Skaffoldun ən mühüm zülallarından biri olan topoizomeraza - II DNT cüt spiralını kəsir və onları yenidən birləşdirir. Bu isə replikasiya və transkripsiya zamanı DNT super spiralının relaksasiyası üçün zəruridir. Ehtimal olunur ki,

DNT-nin məhz xromosomlarda yerləşməsi, hüceyrənin bölünməsi zamanı genlərin yeni yaranan qız hüceyrələri arasında bölünməsinə və meozdan sonra spermatozoidin baş hissəsində onun yığılıb toplanmasını asanlaşdırır.

“Xromosom” sözü “*rənglənmiş cisim*” deməkdir. Xromosomlar hüceyrənin başqa komponentlərinə nisbətən daha intensiv rəngləndiyi üçün belə adlandırılmışdır (şəkil 2). Onların bu xassəsindən diaqnostika məqsədilə, xromosom patologiyasını aşkara çıxarmaq üçün istifadə olunur. Xromosomun zəif rənglənmiş hissələri *euxromatin*, intensiv rənglənmiş hissələri isə, *heteroxromatin* adlanır. Hüceyrənin bölünməsi zamanı *euxromatin* sıxılmış və bərkləşmiş vəziyyətdə olur, bölünmə arası fazada isə açılır və seyrəkləşir. *Euxromatin* sıxılmış xromosomlarda R-cizgilərin solğun rənglənməsini təmin edir.



Şəkil 2. Xromosomların diferensial rənglənməsi sxemi
(hər bir xromosom rənglənmə şəklinə görə identifikasiya olunur).

Heteroxromatin isə hüceyrə bölünməsi zamanı daha çox sıxlaşır və hətta interfaza stadiyasında da bu vəziyyətdə qalır. Heteroxromatin hüceyrə nüvəsinin periferik hissəsində, nüvəciyin yaxınlığında yerləşmişdir və transkripsiya zamanı aktiv deyildir. Orqanizmin bütün hüceyrələrində *konstruktiv heteroxromatinin* quruluşu eynidir. *Fakultativ heteroxromatin* isə, müəyyən toxumaların hüceyrələrində olan genlərin tipindən asılı olaraq, müxtəlif olur.

Hüceyrənin bölünməsinin müxtəlif mərhələlərində xromosomlar tamamilə eyni strukturaya malik iki hissədən ibarət olurlar (*bacı xromatidlər*). Onları birləşdirən ilkin dartılma *sentromera* adlanır və DNT-nin ikiləşməmiş hissəsindən təşkil olunur. Sentromera yalnız mitozun anafaza stadiyasının başlanğıcında ikiləşir. Sentromeranın hər iki üzündə yerləşən orqanella (*kinetoxor*) mitozun *vereten* mikroborucuqlarının yaranması üçün zəruri olan tubulin dimerinin polimerləşməsini asanlaşdırır.

Xromosomların ucunda yerləşən və *telomera* adlanan hissəsi, xüsusi zülallarla birləşərək onları qoruyan “şapka” (cap) əmələ gətirir. Ehtimal olunur ki, telomeralar xromosomları uc-uca birləşmədən qoruyur, meyoz zamanı xromosom cütünün əmələ gəlməsində iştirak edir, hüceyrə nüvəsinin daxili sturukturmasının interfaza stadiyasında bərpasına kömək edir.

İnsanın genomu, cinsi xromosomlar da daxil olmaqla, 23 cüt xromosomlardan təşkilidir. Beləliklə, diploid hüceyrədə mitoz zamanı, xarakter görüntüsü olan 46 xromosom vardır ki, bunların da forması, ölçüsü və sayı dəyişməyərək sabit qalır və *kariotip* adlanır.

Xromosomların sayının və formasının dəyişməsi ilə müşayət edilən bir çox irsi xəstəliklərin diaqnozunu təyin etmək üçün sitogenetik analiz metodlarından istifadə olunur. Xromosom cütlərini bir-birindən ayırmaq və müayinə etmək üçün, ölçülərinin azalmasına, sentromerlərin vəziyyətinə və ikinci dartılma yerinin mövcud olmasına görə onları müəyyən səthdə düzülər. Belə formada sistemləşdirilmiş kariotip idioqramma adlanır.

Xromosomların xarakter xüsusiyyətləri bunlardır.

1) *xromosomların sayı daimidir. Hər canlı növünün somatik hüceyrələrində müəyyən sayda xromosomlar vardır (insanda - 46, itlərdə - 78, toyuqlarda - 78, pişiklərdə - 38 və s.).*

2) *xromosomlar cüt olur. Diploid somatik hüceyrənin hər xromosomu ölçüsünə, formasına görə onunla eyni, lakin mənşə etibarilə eyni olmayan (biri atadan, digəri isə anadan) homoloji xromosoma malikdir.*

3) *xromosomun fərdilik xüsusiyyəti vardır. Hər xromosom cütü digərlərindən ölçülərinə, formasına, tünd və açıq rəngli cizgilərin ardıcılığına görə fərqlənir.*

4) *xromosomların fasiləsizliyi. Hüceyrənin bölünməsindən əvvəl DNT-nin miqdarı 2 dəfə artır və 2 qız xromatidi yaranır. Hüceyrə bölündükdən sonra qız hüceyrələrinin hərəsinə bir xromatid düşür və beləliklə xromosomdan xromosom yaranır.*

5) *xromosomlar 2 yerə - autosomlara və cinsi xromosomlara bölünür. Cinsi xromosomlar 23 - cü cüt xromosomlardır və kişi - qadın orqanizmini*

formalaşdırır. Qalan 22 cüt xromosomlar auutosomları təşkil edir. Somatik hüceyrələrdə iki-diploid xromosom komplekti, cinsi hüceyrələrdə isə tək-haploid xromosom komplekti vardır.

Cədvəl 1-də hər xromosomda yerləşən DNT molekulasının ölçüsü, genlərin sayı, o cümlədən də, hazırda müəyyən olunmuş xəstəliklərlə əlaqəli genlərin və snips-lərin (polimorf sahələrin) sayı göstərilmişdir ([hptt://www.ensembl.org](http://www.ensembl.org)).

Cədvəl 1.

Xromosomların ümumi xarakteristikası

Xromosomlar	DNT, milyon cüt nukleotid	Genlərin sayı	Xəstəliklərlə əlaqəli genlərin sayı	Snips-lərin sayı, min
1	263	2237	157	180
2	255	1558	103	163
3	214	1213	93	109
4	203	900	67	111
5	194	1042	82	113
6	183	1195	90	128
7	171	1132	79	124
8	155	780	53	99
9	145	899	66	131
10	144	895	66	110
11	144	1239	135	92
12	143	1089	92	77
13	114	384	33	66
14	109	737	54	59
15	106	745	49	68
16	98	996	68	72
17	92	1206	98	59
18	85	338	30	59
19	67	1437	70	39
20	63	593	36	48
21	50	204	23	55
22	56	469	40	47
X	164	717	208	65
Y	59	82	3	27
Cəmi:	3277	22087	1795	2101

1.1.4. Hüceyrənin bölünməsi

Zaman keçdikcə xarici mühitin təsiri ilə insan orqanizmini təşkil edən hüceyrələrin zədələnməsi, funksional fəaliyyətinin zəifləməsi və tələf olması müşahidə edilir. Orqanizmin yaşaması üçün tələf olan hüceyrələrin yeniləri ilə əvəzlənməsi zərurəti yaranır. Məhz bu səbəbə görə də, hüceyrənin bölünməsi yolu ilə yeni hüceyrələrin hasil olması prosesi çox mühüm və həyati əhəmiyyətli bir prosesdir. Hüceyrənin yaranma anından onun özünün bölünməsinə qədərki dövr, orada baş verən hadisələrlə birlikdə, *hüceyrə sikli* adlanır.

Hüceyrənin bölünməsi prosesini asanlıqla mikroskopla müşahidə etmək mümkündür. Fiksə olunaraq rənglənmiş hüceyrənin mikroskopla müayinəsi onun statik təsvirini verir. Bu təsvirlərin müəyyən vaxt ərzində dəyişikliyə uğramasını ardıcıl düzməklə hüceyrənin bölünərək 2 qız hüceyrəsinə çevrilməsini izləmək olur.

Hüceyrənin bölünməsi prosesi nüvənin bölünməsindən (*mitoz*) və sitoplazmanın bölünməsindən (*sitokinez*) ibarət iki ardıcıl stadiyadan ibarətdir. Hüceyrə bölünməzdən əvvəl öz kütləsini və onu təşkil edən komponentləri iki dəfə artırır. Bu isə öz növbəsində, yeni yaranan iki qız hüceyrələrinin, müstəqil inkişaf siklini başlamaq üçün, zəruri olan maddələrlə təmin edilməsinə imkan verir.

Hüceyrənin gözlə görünməyən və *interfaza* adlanan, bölünməyə hazırlıq stadiyası çox vacib proseslərlə zəngindir. Hüceyrə komponentlərinin böyük bir hissəsi iki ardıcıl mitoz arasındakı interfaza stadiyasında sintez olunur.

Hüceyrə nüvəsində olan DNT-nin (xromosomların) replikasiyası prosesi interfazanın kiçik bir hissəsini təşkil edir və hüceyrə siklinin *S-fazası* (synthesis) adlanır. Siklin ikinci stadiyası hüceyrənin bölünmə fazasıdır və *M-fazası* (mitosis) adlanır. M fazası ilə DNT sintezi arasındakı dövr *G₁-fazası* (gap-ingiliscə ara deməkdir) və DNT sintezinin sona çatmasından sonra M fazasına qədərki dövr isə *G₂-fazası* adlanır.

Hüceyrə bölünməsinə sərf olunan zamanın 90 faizini interfaza stadiyası (*G₁*, *S* *G₂* fazaları) təşkil edir. M fazası 30-60 dəqiqə davam edir. Bütün hüceyrə sikli 20 saata başa çatır. İnsanın yaşından asılı olaraq normal hüceyrələr (şiş hüceyrələri istisna olmaqla) 80 mitoz siklinə məruz qalır.

Beləliklə, hüceyrənin bölünməsi sikli dörd fazada həyata keçir. Sonra isə sitoplazma və sitoplazma membranası bölünür və iki eyni qız hüceyrəsi yaranır. Aktiv bölünməyən hüceyrələrin mitoz aktivliyi *G₁*-fazasının tərkibinə daxil olan *G₀*-fazasında tormozlanır.

Hüceyrə siklinə daxil bütün proseslər ardıcıl olaraq aktivləşən və aktivliyini itirən *siklindən asılı proteinazaların* və onların kofermenti kimi fəaliyyət göstərən *siklinlərin nəzarəti* altında baş verir. Hüceyrə siklinin bu və ya digər fazasının başlanmasına məsuliyyət daşıyan siklin və siklindən asılı komplekslərin fosforlaşma və fosforlaşmadan azad olma prosesləri fosfokinaz və fosfataz fermentlərinin təsiri altında baş verir. Bununla yanaşı siklindən asılı proteinazalar bölünmənin müvafiq stadiyalarında (xromosomların sıxlaşması, nüvə membranasının kəsilib açılması və vereteni formalaşdırmaq üçün sitoskelet mikroborucuqlarının yenidən təşkili) baş verən proseslərə nəzarət edirlər.

G_1 -fazasının sonunda birinci nəzarət nöqtəsi yerləşmişdir. Bu nəzarət nöqtəsində DNT-nin reparasiyası və S-fazasına keçmək üçün xarici mühit şəraitinin kifayət qədər əlverişli olması yoxlanılır. Əgər DNT zədəlirdisə, bu zaman p21 zülalının transkripsiyasını stimullaşdıran p53 zülalının aktivliyi gücləndirilir. Siklindən asılı proteinaza kompleksi p21zülalı ilə birləşərək hüceyrənin G_1 fazasında bölünməsinə dayandırır və onun S-fazasına keçməsinə təmin edir. Bu zaman reparasiya edici fermentlər DNT-nin zədələnmiş fraqmentlərini bərpa edirlər.

Bəzi hallarda, p53 zülalının patologiyası mövcud olduqda, zədəli DNT-nin replikasiyası prosesi dayanmır və əvvəlki kimi davam edir. Bu isə bölünməkdə olan hüceyrələrdə mutasiyaların yığılıb toplanmasına və şiş proseslərinin inkişaf etməsinə şərait yaradır. Məhz bu səbəbə görə də, p53 zülalını bəzən "*genomun qoruyucusu*" adlandırırlar.

Məməli heyvanlarda hüceyrələrin proliferasiyası prosesi, başqa hüceyrələr tərəfindən ifraz olunan *hüceyrədənəkar böyümə faktorlarının* təsiri altında baş verir. Böyümə faktorları isə öz təsirini protoonkoqenlərin siqnal transduksiyası vasitəsilə həyata keçirirlər. Əgər G_1 bölünmə fazasında hüceyrə bu siqnalları ala bilmirsə o, hüceyrə siklindən çıxır və G_0 fazasına keçir. Hüceyrə bu fazada hətta bir neçə il qala bilər.

G_0 -fazası *mitozun supressor zülallarının* yardımı ilə həyata keçir. Belə zülallardan birini retinoblastoma geninin normal alleli ilə kodlaşdırılan *retinoblastoma zülalı (Rb-zülalı)* təşkil edir. Bu zülal xüsusi tənzimləyici zülallara birləşərək, hüceyrə proliferasiyası üçün zəruri olan, genin transkripsiyasının stimulyasiyasını tormozlayır. Hüceyrədən kənar böyümə faktorları isə yuxarıda qeyd olunan siklindən asılı proteinaza kompleksini parçalayaraq, onların tənziməyici zülallarla əlaqəsini pozur.

Hər hüceyrənin xromosomların diploid komplektinə uyğun DNT cüt spiralının standart miqdarı bir qayda olaraq 2c (komplekt) kimi ifadə olu-

nur. G₁-fazasında 2c komplekti olduğu kimi qalır və yalnız S-fazasında, yeni xromosom DNT-si sintez olunduqda, onun miqdarı iki dəfə artır (4c). S-fazasının sonundan başlayaraq M-fazasının əvvəlində qədər, (G₂-fazası da daxil olmaqla) hər xromosom, bacı xromatidləri adlanan, bir-biri ilə birləşmiş iki DNT molekulasından ibarət olur. Bu müvəllə, hər hüceyrə S-fazasının sonundan M-fazasının təxminən yarısına qədərki dövrədək 23 cüt xromosom və 4c (46x2=92) DNT-nin cüt spiralına malik olur.

Mitoz prosesində, iki yeni yaranmış qız hüceyrəsi arasında xromosom komplektinin bərabər paylanması baş verir ki, bu zaman hər yeni qız hüceyrəsinə 23 cüt xromosom və 2c DNT molekulası düşür. Qeyd etmək lazımdır ki, G₁ və G₀ fazaları hüceyrə siklinin yeganə fazalarıdır ki, burada hüceyrənin 46 xromosomuna 2c DNT komplekti düşür.

Hüceyrə siklinin S- və M-fazalarının arasında, G₂-fazasının sonunda ikinci nəzarət nöqtəsi yerləşmişdir. Bu nəzarət nöqtəsində hüceyrənin ölçülərinə nəzarət olunur. Bundan əlavə, məhz burada, mitoz keçməzdən əvvəl, replikasiya prosesinin düzgün yerinə yetirilməsi və DNT molekulasının tamlığı yoxlanılır.

Hüceyrənin bölünməsinin M-fazası (mitoz) aşağıdakı hissələrdən ibarətdir:

1. *Profaza*. Bu fazada iki eyni xromatidlərdən təşkil olunan hər xromosom sıxlaşmağa başlayır və nüvənin daxilində görünən hala gəlir. Hüceyrənin əks qütblərində tubulin liflərindən ibarət iki sentrosom ətrafında veretənə oxşar törəmə yaranır.

2. *Prometafaza*. Bu stadiyada nüvə membranası bir-birindən ayrılmağa başlayır. Xromosomun sentromeri ətrafında kinetoxorlar formalaşır. Tubulin lifləri nüvəyə daxil olur və kinetoxorun yaxınlığında toplanaraq onları sentrosomdan çıxan liflərlə birləşdirir.

3. *Metafaza*. Liflərin gərilməsi nəticəsində xromosomlar vereten qütbləri arasında bir xətt üzrə düzlənir və bununla da metafaza lövhələrinin formalaşmasına səbəb olur.

4. *Anafaza*. Qız xromatidləri arasında bölünmüş sentromer DNT-si ikiləşir, xromatidlər bölünür və qütblərə doğru çəkilir.

5. *Telofaza*. Bölünmüş qız xromatidləri bu andan etibarən xromosom adlanır və hüceyrənin qütblərində yerləşir və hər qrupun əhatəsində nüvə membranası yaranır. Sıxılmış xromatin seyrəlməyə başlayır və nüvəciklər yaranır.

6. *Sitokenez*. Hüceyrə membranası yığılır və qütblərin ortasında bölünmə sırımı yaranır ki, bu da sonradan qız hüceyrələrini bir-birindən ayırır.

Hüceyrə bölünməsinin G_1 -fazasında hər sentrosomla birləşən sentriola cütlərinin ayrılması baş verir. S və G_2 -fazalarında köhnə sentriolalardan yeni qız sentriolları yaranır. M-fazasının əvvəlində sentrosoma bir-birindən ayrılır və yaranan qız sentrosomaları hüceyrənin qütblərinə çəkilir.

Mitozun bioloji mahiyyəti aşağıdakılardan ibarətdir: 1) mitoz nəticəsində yaranan qız hüceyrələrində xromosom komplekti ana hüceyrələrinin xromosom komplekti ilə tamamilə eynidir, ona görə də orqanizmin somatik hüceyrələrində xromosomların sayı ($2n2c$) dəyişmədən qorunub saxlanılır; 2) mitoz zamanı cinsi hüceyrələr istisna olmaqla, bütün hüceyrələr bölünməyə məruz qalır; 3) orqanizmin embrional və postembrional dövrlərində böyüməsi mitoz sayəsində baş verir; 4) orqanizmin funksional cəhətdən köhnəlmiş hüceyrələrinin yeniləri ilə əvəz olunması mitoz bölünməsi yolu ilə baş verir; 5) itirilmiş toxumaların rəqenerasiyası (bərpa olunması) mitoz vasitəsilə həyata keçir.

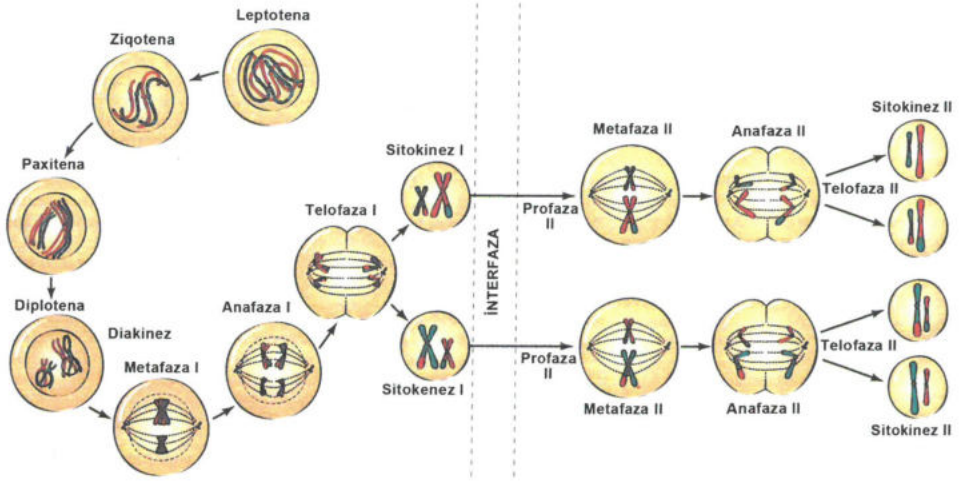
Xarici mühitin zərərli faktorlarının bölünməkdə olan hüceyrəyə təsiri, xromosomları qeyri-bərabər şəkildə qütblərə doğru çəkməyə, müxtəlif xromosom komplektinə malik yeni hüceyrələrin yaranmasına səbəb olur. Bu zaman somatik hüceyrələrin patologiyası (autosomların heteroploidiyası) və müxtəlif üzv və toxumaların xəstəlikləri meydana çıxır.

1.1.5. Meyoz. Qametogenez. Cinsi hüceyrələr

İnsan orqanizminin hər hüceyrəsində, biri atadan, digəri isə anadan irsən alınan, iki komplekt xromosomlar vardır. Bu “ $2n$ ” kimi işarə olunur və *diploid* adlanır. Spermatozoid və yumurta hüceyrəsində isə yalnız bir komplekt xromosom olduğu üçün “ $1n$ ” kimi işarə olunur və *haploid* adlanır. Cinsi çoxalma siklində hüceyrənin haploid nəslinin diploid nəslili hüceyrə ilə əvəz olunması baş verir.

İki haploid hüceyrənin birləşməsi onların genomunu bir-biri ilə qarışdırır və bir diploid hüceyrə yaradır. Sonra isə hüceyrə nüvəsində xromosomların sayının azalmasına səbəb olan və *meoz* adlanan (yunanca *meiosis* – azalma, kiçilmə) hüceyrənin xüsusi tip bölünməsi baş verir. Bu isə iki komplekt xromosomlu hüceyrənin genlərinin yenidən bir komplekt xromosomlu hüceyrələrə çevrilməsinə və qarışmış genlərin qız hüceyrələri arasında yenidən paylanmasına gətirib çıxarır. Meyoz prosesində xromosomların *genetik rekombinasiyası* onunla nəticələnir ki, hüceyrənin yeni haploid nəslili hər iki valideyindən alınan genlərin yeni kombinasiyasına malik olur. Beləliklə, haploid faza-

da hüceyrələrin birləşməsi, diploid fazada isə (meyoz proseslərini özündə cəmləşdirən cinsi çoxalma siklinin gerçəkləşməsi nəticəsində) genlərin köhnə komplektinin yeni komplektlə əvəz olunması həyata keçir (şəkil 3).



Şəkil 3. Meyoz I, Meyoz II

Diploid hüceyrə nüvəsində (cinsi hüceyrələr istisna olunmaqla) biri atadan, digəri isə anadan irsən alınan hər xromosomun iki ədəd surəti vardır və bunlar *homoloqlar* adlanır. Adi mitoz bölünməsindən əvvəl, homoloqların hər biri ikiləşir və yeni yaranmış homoloqlar bir-biri ilə birləşmiş halda qalır (onları bacı xromatidləri adlandırırlar). Bacı xromatidləri veretenin ekvatorial səthində elə bir vəziyyətdə düzlənirlər ki, onların kinetoxor lifləri bir-birinə əks qütblərə doğru istiqamətlənmiş olur. Bunun nəticəsində bacı xromatidləri anafazada bir-birindən ayrılır. Yeni yaranan hər qız hüceyrəsi homoloqların bir ədəd surətini irsən almış olur.

Meyoz prosesində diploid hüceyrənin bölünməsindən alınan haploid qametalər hər cüt xromosomun yalnız bir homoloquna malik olur. Məhz bu səbəbə görə də hüceyrənin bölünməsi mexanizmində çox mühüm bir qayda mövcuddur. Homoloqlar veretenin ekvatorial səthində düzlənmədən əvvəl bir-birini "tanımaq" xassəsinə malik olmalı və yalnız öz cütü ilə birləşməlidir. Ata və ana mənşəli homoloji xromosomların belə birləşməsi və ya *konyuqasiyası* yalnız meyoza baş verir.

Əgər xromosomların ikiləşməsi fazası (S) olmasaydı və homoloqlar M-fazasından əvvəl birləşsəydi, homoloji xromosomların konyuqasiyası me-

xanizminin mövcud olması nəticəsində meyozun bir mitoz siklinin dəyişmiş formasında yerinə yetirilməsi mümkün ola bilərdi. Növbəti hüceyrənin bölünməsi nəticəsində birbaşa iki haploid hüceyrə yarana bilərdi. Lakin meyoz prosesi daha mürəkkəb prosesdir.

Konyuqasiyadan əvvəl hər homoloq ikiləşir və bir-biri ilə sıx bağlı iki bacı xromatidləri əmələ gətirir. Meyozun mitozdan fərqi ondadır ki, burada bacı xromatidləri özünü elə aparır ki, guya xromosomların ikiləşməsi baş verməmişdir.

Əvvəlcə hər homoloq özünün tayını axtarıb tapır, sonra yaranmış cüt veretenin ekvatorunda məskunlaşır. Anafazada homoloqlar əks qütblərə doğru aralanırlar və bacı xromatidləri bir-biri ilə birləşmiş halda qalır.

Beləliklə, meyozun birinci bölünməsində hər qız hüceyrə iki homoloqdan birinin iki surətini alır və bu səbəbə görə də DNT-nin diploid miqdarına malik olur. Lakin onun adi diploid hüceyrədən iki fərqi vardır: 1) hər xromosomun DNT-nin hər iki surəti ilkin hüceyrədə olan iki homoloji xromosomun yalnız birindən alınmış olur (atadan və ya anadan); 2) hüceyrə, DNT-nin iki surətini bir-biri ilə sıx birləşmiş, eyni xromosom mənşəli bacı xromatidləri formasında qəbul edir. Meyozun birinci bölünməsinin profazasında *krosinqover* vasitəsilə ana və ata xromatidlərinin qarşılıqlı mübadiləsi baş verir.

Qametanın haploid nüvəsinin yaranması meyozun ikinci bölünməsi prosesində baş verir. Bu zaman xromosomlar yeni veretenin ekvatorunda yerləşirlər. DNT-nin replikasiyası baş vermədən, adi mitozda olduğu kimi, burada bacı xromatidləri bir-birindən aralanırlar və DNT-nin haploid komplektinə malik hüceyrə yaranır. Beləliklə də, meyoz, xromosomların vahid ikiləşmə fazasından sonra baş verən iki hüceyrə bölünməsindən ibarətdir: *birinci və ikinci*. DNT-nin ikiləşməsi yalnız birinci bölünmədən əvvəl baş verir. Mitozda olduğu kimi, DNT ikiləşir, xromatidlərin miqdarı da ikiləşir – $2n4c$. Birinci bölünmədən əvvəl xromosom komplekti bölünür – $1n2c$ $2n4c$ $1n2c$.

Birinci bölünmədən dərhal sonra, DNT sintezi olmadan, heç bir hazırlıq baş vermədən, ikinci bölünmə başlanır. Mitozda olduğu kimi, xromatidlər tən yarı bölünürlər, lakin xromosom komplekti $1n1c$ kimi qalır.

Kişilərdə spermatogenez prosesində (64 gün ərzində), diploid xromosom dəstinə malik *ilkin spermatosidin* birinci meyoz bölünməsindən sonra, *ikincili haploid spermatosidə* çevrilməsi baş verir. Meyozun ikinci bölünməsindən sonra dörd haploid *spermatid* yaranır. *Spermiogenez* prosesi nəticəsində spermatidlər spermatozoidlərə çevrilir. Əvvəlcə, müəyyən fermentlərə malik akrosomlar yaranır. Sonra nüvə kondensasiya olunur və sitoplazmanın çox hissəsi götürülür və spermatozoidin boynu, orta hissəsi və quyruğu yaranır.

Qadınlarda ovogenez dölün 12 həftəliyində başlayır və 20-ci həftədə birdən-birə kəsilir. İlk ovositlər birinci profazanın diploteni formasında ovulyasiya prosesinə qədər dəyişməmiş qalır. Adətən, hər ay yalnız bir ovosit yetişir. Hormonların təsiri altında o, sitoplazmada olan materiaları özündə toplayaraq şişməyə başlayır. Meyozun birinci bölünməsindən sonra (irsən) ovosit bir qız hüceyrəsi vasitəsilə *ikincili ovositə* çevrilir. İkinci nüvə vaxt keçdikcə deqenerasiyaya uğrayır. Meyozun birinci bölünməsinin sonunda ikincili ovosit fallop borusuna və ya uşaqlığa düşür.

Meyozun ikinci bölünməsində ikincili ovosit spermatozoidlə birləşəndək metafaza stadiyasında qalır. Onunla birləşdikdən sonra bölünmə prosesi başa çatır və *yumurta hüceyrəsinin* böyük haploid pronuklesusu yaranır ki, bu da spermatozoidin pronuklesusu ilə birləşir. Mayalanmanın baş vermə vaxtından asılı olaraq bu prosesin uzunluğu 12-50 il davam edə bilər.

Beləliklə, spermatogenez ovogenezdən aşağıdakılarla fərqlənir:

a) spermatogenezdə bir ilkin hüceyrədən dörd spermatozoid əmələ gəlir, ovogenezdə isə, bir yumurta hüceyrəsi və dörd istiqamətləndirici cisimciklər yaranır;

b) spermatogenezdə böyümə zonası qısadır, ovogenezdə isə uzundur (gələcək ruşeyimin inkişafı üçün burada qida maddələrinin ehtiyatı toplanır);

c) spermatogenezdə formalaşma zonası vardır, ovogenezdə isə belə zona aydın hiss olunmur.

Meyozun bioloji mahiyyəti aşağıdakılardan ibarətdir:

1. *Meyoz xromosomların sayının 2 dəfə azalmasına səbəb olur, bununla da Yer kürəsində canlı növlərinin dəyişməyərək sabit qalmasını təmin edir. Əgər xromosomların sayı azalmasaydı, o zaman hər yeni nəsildə onların sayı iki dəfə artmış olardı (valideyinlərdə 46, uşaqlarda 92, nəvələrdə 184 və s.).*

2. *Meyoz qametaların gen tərkibinin müxtəlifliyini təmin edir (profazada krossinqover, metafazada xromosomların sərbəst qruplaşması hesabına).*

3. *Müxtəlif genlərdən ibarət qametaların (spermatozoid və yumurta hüceyrəsi) təsadüfən qarşılaşması dəyişkənliyi təmin edir (valideyinlərin genləri elə formada kombinasiya olunur ki, uşaqlarda onlarda olmayan əlamətlər meydana çıxır). Belə dəyişkənlik bütün dünyada insanların müxtəlifliyini təmin edir və onların dəyişən xarici mühit şəraitinə uyğunlaşaraq sağ qalmasını təmin edir.*

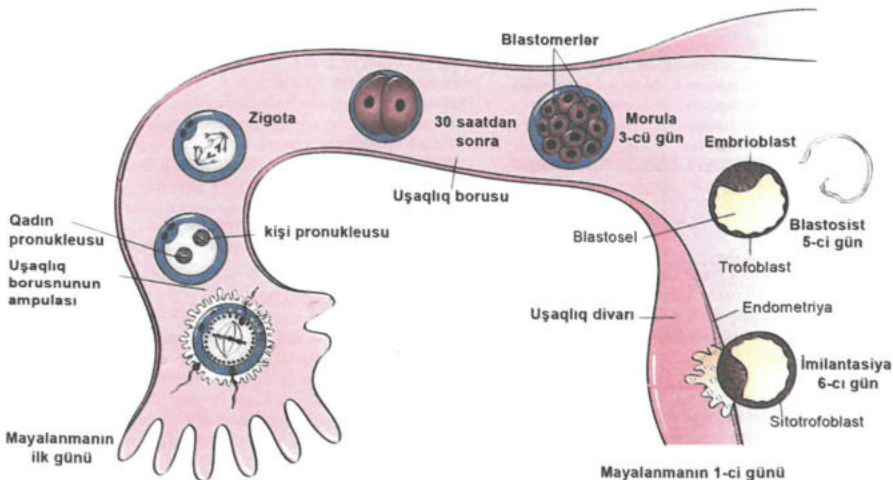
4. *Xromosomların konyuqasiyası və krossinqover zamanı bölünmə prosesində baş verən dəyişikliklər xromosomların ölçülərinin, quruluşunun dəyişməsi ilə müşayiət olunan irsi xəstəliklərin yaranmasına gətirib çıxara bilər.*

1.1.6. Embriogenez

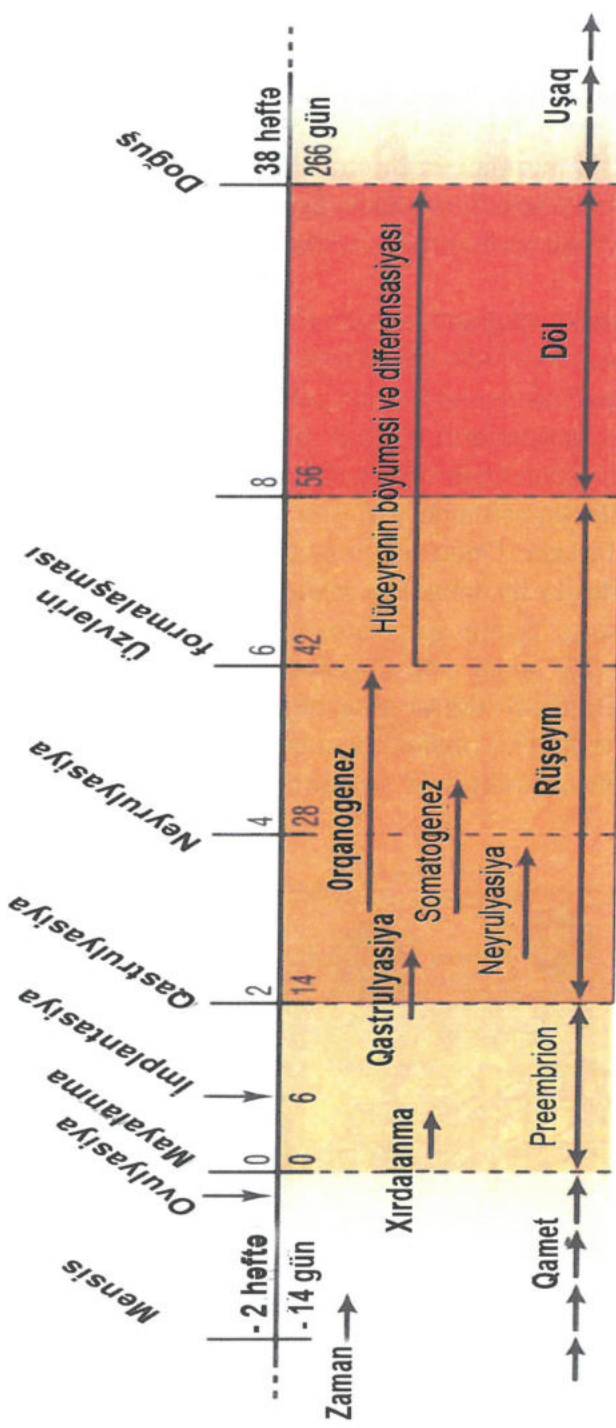
Yumurta hüceyrəsi spermatozoidlə mayalandıqdan sonra meyoza nəticəsində yaranan prembriyon aktiv halda inkişaf etməyə başlayır. Yumurta hüceyrəsinin qida maddələri ilə təminatı səthi embrional hüceyrələrin həll olmasından alınan qida maddələri hesabına həyata keçir. O, bir qədər dərinə gedərək uşaqlığın divarı ilə birləşir və bu proses adətən mayalanmanın 12-ci sutkasında sona çatır.

Prosesin başlanğıcında qarın boşluğundan ikincili ovositin fallop borularına keçməsi və orada onun spermatozoidlə mayalanması baş verir. Spermatozoid bu proseslərdə çox mühüm funksiyaları yerinə yetirir. O, ikincili ovositin metafazasını stimullaşdırır, xromosomların diploid dəstini bərpa edir, xırda lanma prosesinə rəvac verir və cinsin təyin olunmasında əsas rol oynayır.

Əvvəlcə spermatozoid ovositin səthində yerləşən *tac hüceyrələri* vasitəsilə onun şəffaf təbəqəsi ilə birləşir. Onun baş hissəsindəki *akrosoma* özündən ifraz etdiyi ferment vasitəsilə bu təbəqəni əridir və ovositin membranası ilə birləşməsini asanlaşdırır. Sonra spermatozoidin baş hissəsi ovosit tərəfindən udulur. Bu zaman, bir anda, cəld *kortikal reaksiya* baş verir və digər spermatozoidlərin ovositə daxil olması artıq mümkün olmur. Ovositin nüvəsində ikinci metafaza başa çatır və ondan ikinci istiqamətləndirici cisimcik aralanır. Ata və ana pronukleosları birləşir və *ziqota* yaranır (şəkil 4 və 5).



Şəkil 4. Mayalanma və yumurta hüceyrəsinin implantasiyası



Şəkil 5. Embriogenəzin zaman şkalası

Xırdalanma (parçalanma) adlanan prembriyonun mitoz prosesində yaranan blastomerlərin ölçüləri hər bölünmədən sonra kiçilir. *Morula* 16-cı hüceyrə bölünməsində yaranır və peristaltika hərəkətləri vasitəsilə boruların daxinə doğru irəliləyir. Formalaşmaqda olan blastosist şişərək şəffaf örtük təbəqəsini cırır. Bu anda, iki tip hüceyrə differensasiya olunur – trofoblast-dan xaricdə yerləşən *trofektoderma* və hüceyrədaxili asimmetrik kütlə – *embrioblast*.

Blatosistin inkişafının altıncı günü o, endometriya ilə birləşir. Bir çox trofoblast hüceyrələri birləşərək *sinsitial trofoblast* hüceyrəsini, qalanları isə *sitotrofoblastı* formalaşdırırlar. Blastosist qida maddələrini ana orqanizmindən almağa başlayır və endometriyanın dərin qatlarına keçərək böyüyür. Hüceyrənin kütləsi əhəmiyyətli dərəcədə artır və iki lövhəyə bölünür: daxili (*endoderma*) və xarici rüşeyim lövhəsi (*ekzoderma*). Üçüncü həftə başa çadıqdan sonra daxili və xarici lövhələrin arasında üçüncü lövhə (*mezoderma*) yaranır. Rüşeyim adlanan ikitəbəqəli disk 7-12-ci günlərdə formalaşır. Bu andan etibarən isə *embriyonun* inkişafı başlayır. Embriyonun bütün üzv və toxumaları bu lövhələrdən yaranır və 6-8-ci həftədə sona çatır. Bundan sonrakı dövrdə (8-38-ci həftə) *embriyon döl* adlanır.

Embriyonun özünün məxsusi genləri *qastrulyasiya* prosesindən sonra (embriyon mezoderması yarandıqdan sonra) ekspressiya olunmağa başlayır. Embriyonun inkişafının ilk mərhələsində hüceyrələrin paylanması baş verir. Onların bir hissəsi xorionu (ilk döl örtüyü) formalaşdırır. Xovlarla örtülmüş xorion sonradan uşaqlığın selikli qişası ilə birləşərək cifti yaradır. Hüceyrələrin digər bir qismi isə rüşeyimdən kənar üzvlərin yaranmasında iştirak edir.

Embriyonun inkişafının ikinci fazası ikinci həftədən başlayır və *rüşeyim fazası* adlanır, ikinci ayın sonuna qədər davam edir. Bu dövr ərzində bütün həyati vacib üzvlərin formalaşması baş verir. Eyni zamanda ilkin qan damarları yaranır. Rüşeyimin baş hissəsindən hüceyrələr daxili və xarici təbəqənin arasına doğru yerini dəyişir və xordanın mayasını formalaşdırır. Embriyonun inkişafının ikinci fazasının ən əhəmiyyətli hadisələrindən biri xoriondan ciftin əmələ gəlməsidir.

Doqquzuncu həftədən başlayaraq, uşağın doğulmasına qədər olan dövr, üçüncü dövr və ya *döl dövrü* adlanır. Bu dövr orqanizmin formalaşmış strukturalarının tam yetkinləşməsi ilə xarakterizə olunur. Üçüncü həftənin sonunda ciftin yetkinləşməsi başa çatır və o, özü hormon ifraz etməyə başlayır.

Ektoderma xarici epitel qişasına, mərkəzi sinir sisteminə və mezoderma ilə birlikdə ətrafların yaranmasına başlanğıc verir. Mezodermadan əzələlər,

böyrəklər, cinsiyyət orqanları və daxili üzvlər yaranır. Endoderma bağırsaqların, həzm sisteminin ifrazat vəzilərinin inkişafına rəvac verir. Bütün orqanların mayasının formalaşması altıncı həftədə, toxumaların aktiv qarşılıqlı təsiri fonunda baş verir. Məhz bu zaman ürək ilk dəfə döyünməyə başlayır. Sonrakı proseslərdə isə əsas etibarilə hüceyrələrin sayının artması və onların differensiasiya olunması müşahidə edilir. Uşağın dünyaya gəlməsi isə 38-ci həftədən sonra baş verir.

Embrionun inkişafının kritik dövrlərində o, xarici mühit faktorlarının zərərli təsirlərinə qarşı çox həssas olur. Embrionun implantasiyasından əvvəlki və implantasiyadan sonrakı dövrlər (mayalanmadan sonrakı 1-ci həftə), plasentasiya dövrü (mayalanmadan sonrakı 9-12-ci həftə) və orqanların rüsheyiminin yaranması dövrü, belə kritik dövrlərə aid olunur. Hamiləliyin ilk 12 həftəsində yaranan və körpə dünyaya gələrkən müşahidə olunan patoloji vəziyyətlər embriopatiya adlanır. Embriopatiyalar embrionun inkişafının kobud şəkildə pozulması nəticəsində yaranır; dölün tələf olmasına, öz-özünə baş verən düşüklərə səbəb olur və ya anadangəlmə inkişaf qüsurları formasında təzahür edir. Sübut olunmuşdur ki, məxmirək, hepatit, qızılca və epidemik parotit virusları, müxtəlif dərman preparatları, ionlaşdırıcı şüalanma, narkotiklər, alkoqol və s. embriopatiyaların yaranmasına səbəb olur.

1.1.7. Cinsi differensiasiya

Cinsi differensiasiya mayalanma anından başlanğıc götürür və spermatozoidin tərkibində X və ya Y xromosomunun mövcudluğundan asılı olur. İlkin cinsi hüceyrələr embriogenezin 5-ci həftəsində yaranır və indifferent qonada doğru miqrasiya edir. İlkin embrional qonadlar eyni tərzdə yumurtalıqlara və xayalara differensiasiya oluna bilir. Sonrakı mərhələdə qonad yastıqlarından cinsiyyət vəziləri inkişaf edir.

Embrionun inkişafının blastosist stadiyasında XX xromosomu daşıyan embrionun X xromosomlarından biri öz aktivliyini itirir, hər iki cinsə malik embrionun inkişafı, Y xromosomda yerləşən *SRY* (the sex determining Region of the Y chromosome) *geninin* aktivləşməsinə qədər eyni tərzdə davam edir.

X xromosomlarından birinin aktivliyinin itirilməsi blastosist stadiyasının gec mərhələlərində baş verir və normal qadın XX– hüceyrəsində aktiv X xromosomundan başqa, bir ədəd qeyri-aktiv X xromosomu *Barr cisimcikləri* formasında aşkar olunur. Olimpiya oyunları iştirakçılarının genetik cinsiyyətinin təyini Barr cisimciklərinin aşkar olunmasına əsaslanır.

Hər somatik hüceyrədə ana və ya ata X xromosomunun aktivliyinin itirilməsi təsadüfən baş verir. Lakin sonrakı nəsil qız hüceyrəsində başqa xromosom deyil, məhz əvvəlki nəsildə aktivliyi itirilmiş X xromosomu aşkar olunur. Bu səbəbə görə də qadınların inkişafında hər iki xromosomun aktiv funksional fəaliyyəti xüsusi rol oynayır. Ata xromosomunun aktivliyinin itirilməsi əsasən döldən kənar trofoblast hüceyrələrində baş verir. X xromosomun bir çox sahələrində inaktivasiya hadisəsi müşahidə olunmur və XXY, XO patoloji vəziyyətlərin yaranmasına səbəb olur.

Kişi qonadının differensiasiyası cinsiyyətin genetik differensiasiyasına cavabdeh genlərin qarşılıqlı təsiri ilə müəyyən olunur. Əgər embrional qonad kişi cinsinə aid döldədirsə, o zaman Y xromosomda yerləşən SRY geni embrional xayaların differensiasiyasını şərtləndirən faktor (TDF – Testis determining factor) hasil edir. Bu faktor hüceyrələrin DNT-i ilə birləşərək maskulinizasiya genlərini aktivləşdirir. Nəticədə hüceyrələr xayaların ilkin rüşeyim formasına çevrilir. Xayaların Leydiq hüceyrələri inkişafın 8-ci həftəsində bir-birinə yaxınlaşır və 17-18-ci həftələrə qədər, *testosteron* da daxil olmaqla, kişi cinsi hormonlarını (*androgenləri*) sintez edirlər. Bu hormonlar cinsi axarların və xarici cinsiyyət orqanlarının differensiasiya olunmasında əsas rol oynayır. İnkişafın 4-cü ayında kişi cinsiyyət vəzilərinin səthi epitel qatından *Sertoli hüceyrələri* yaranmağa başlayır. SRY geninin mövcud olmadığı hallarda embrional qonad yumurtalıqlara differensiasiya olunur.

Kariotipi 46XX olan embrionda qadın qonadının differensiasiyası hamiləliyin 8-9 həftəsində başlayır. İlkin rüşeyim qaytanının qırılması baş verir və səthi epitel qatı proliferasiya olunaraq rüşeyim kortikal təbəqəsinə başlanğıc verir. Onlar bir neçə dəstəyə bölünür və bunlardan hər biri rüşeyim hüceyrəsini xaricdən örtür. Ovoqoniya adlanan, belə örtüklü rüşeyim hüceyrələri proliferasiya olunaraq ilkin ovosit formasında meyoza stadiyasına keçir (9-13-cü həftələrdə). 11-16-cı həftələrdə isə ilkin follikullar yaranır. Ana bətnindəki inkişaf dövründə qadın qonadları hormon ifraz etmir və qadının reproduktiv sisteminin inkişafı neytral yolla davam edir.

Kişi və qadın cinsinə aid döldə daxili cinsiyyət üzvləri, iki cüt cinsiyyət axarlarından – *müller* və *volf* axarlarından inkişaf edir. Kişi və qadın cinsinə aid dölnün daxili cinsiyyət üzvləri 8-ci həftəyə qədər bir-birindən fərqlənmir. Qadın orqanizmi, cift və rüşeyim yumurtalıqları tərəfindən ifraz edilən esterogenlər zaman keçdikcə qadın cinsinə aid embrionda bu axarların reqressiyasına səbəb olur. Lakin müller axarları bu prosesə məruz qalmır və sonradan uşaqlıq borularına, uşaqlığa çevrilirlər.

Kişi cinsinə aid embrionda Sertoli hüceyrələri böyümə faktorunu (*müller axarının inhibitoru substansiyası - MİS*) ifraz edir və bu faktor da müllər axarlarını deqenerasiyaya uğradır. Testosteron reseptor zülalları ilə birləşib hormon-reseptor kompleksini yaradır, sonra isə, DNT-nin xüsusi nəzarət hissəsi ilə qarşılıqlı təsir vasitəsilə toxumaların məxsusi genlərinin transkripsiyasını tənzimləyir. Kişi cinsinə aid embrionda volf axarlarından, testosteronun təsiri altında *toxum kisəsi, toxum axarı və xaya artımları* inkişaf edir.

Xarici cinsiyyət orqanları urogenital sinusun ətrafında yerləşən mezodermal toxumadan formalaşır. Rüşeyimin sidik-cinsiyyət sinusu, 6-cı həftənin sonunda cüt urogenital büküşdən təşkil olunmuş cinsi çıxıntı formasını alır. Qadın embrionunda esterogenlərin təsiri altında cinsi çıxıntının bir qədər uzanması baş verir, nəticədə *klitor* yaranır. Bu zaman urogenital büküşlər aralanmış vəziyyətdə qalır və *kiçik cinsi dodaqları* formalaşdırır. Urogenital sinus açıq qalaraq *uşaqlıq yolunun girişini*, labioskratal büküşlər isə, *böyük cinsi dodaqları* yaradır.

Urogenital sinusu əhatə edən toxumanın hüceyrələrində 5-alfa reduktaza fermenti sintez olunur. Bu ferment kişilərdə Leydiq hüceyrələrinin ifraz etdiyi testosteronun dihidrotestosterona çevrilməsini təmin edir. Cinsi çıxıntı bu hormonun təsiri altında cinsiyyət orqanına çevrilir. Bu zaman uretral büküşlər uzanaraq uretral şırımın divarlarını yaradır. 3-cü ayın sonunda divarlar bitişərək sidik kanalının məsaməli hissəsini əmələ gətirir və urogenital sinus prostat vəzisində çevrilir.

Xayaların qarın boşluğundan xayalığa enməsi inkişafın 7-ci ayında baş verir. Bu proses xayanın istiqamətləndirici bağının yığılması nəticəsində və testosteronun təsiri altında baş verir.

Oğlan uşaqlarında 10-12 yaşlarında xayaların ölçülərinin böyüməsi və androgenlərin sintez olunmasının yenidən aktivləşməsi baş verir, toxum kanalcıqları formalaşır və cidik kanalı ilə birləşir. Eyni zamanda cinsiyyət orqanının, qırtlağın böyüməsi baş verir və spermatogenez prosesi başlanğıc götürür.

Qızlarda 10-14 yaşlarında, yumurtalıqlarda esterogenlərin sintezi başlayır və bunun təsiri altında süd vəzilərinin böyüməsi müşahidə olunur. Bundan təxminən bir il sonra ilk menstruasiya sikli başlanır və çanaq sümüklərinin genişlənməsi, uşaqlığın, uşaqlıq yolunun yetkinləşməsi ilə müşayiət olunur. Testosteron sintezinin böyrəküstü vəziləri vasitəsilə stimullaşdırılması qasıq və qoltuqaltı nahiyədə tüklənməyə səbəb olur.

Cinsi differensiasiya prosesi mayalanma anında yaranaraq orqanizmin kişi və ya qadın cinsinə uyğun olaraq formalaşmasını təmin edir. Bu prosesdə

Y xromosomda yerləşən SRY geni mühüm rol oynayır. Embrional inkişafın 8-ci həftəsinin sonunda SRY geni xüsusi bir faktorun sintez olunmasını təmin etməklə, testosteron hasil edən Leydiq hüceyrələrinin və qıvrım toxum kanallarının formalaşmasına səbəb olur. Testosteron hormonun təsiri altında kişi cinsiyyət orqanları formalaşır. Embrionun ilkin inkişaf mərhələlərində testosteronun ifrazının tormozlanması XY tipli kişi orqanizmində qadın cinsi üzvlərinin yaranmasına səbəb olur (kişi psevdohermafroditizmi). XX tipli dölə ilkin inkişaf dövründə testosteron yeridilməsi onlarda zəif inkişaf etmiş kişi cinsiyyət üzvlərinin yaranmasına gətirib çıxarır (qadın psevdohermafroditizmi). Qadın cinsi hüceyrələrinin əsas bioloji rolu növbəti nəsili həyat proqramı ilə (haploid xromosom dəsti ilə) təmin etməklə yanaşı, mayalanmadan sonra embrionu, uşaqlığa implantasiya olunmazdan əvvəlki inkişaf dövründə qida maddələri və enerji ilə təmin etməkdir.

1.1.8. Orqanogenez. Orqanizmin formalaşması

Hər insan öz həyatının başlanğıcında yalnız bir hüceyrədən ibarət olur. Bu yumurta hüceyrəsinin və spermatozoidin birləşməsindən yaranır və ziqota adlanır. Hüceyrə terminologiyasına uyğun olaraq, ziqota *totipotent ana hüceyrə* kimi xarakterizə olunur, yəni o, orqanizmidəki hər hansı bir hüceyrəni, hətta cifti, formalaşdırmaq potensialına malikdir.

Bütün hüceyrələrin anası olan ziqota bölünərək bir neçə gündən sonra, təxminən 150-yə qədər bir qrup hüceyrə yaradır ki, bunlar da ilkin inkişaf dövrünü yaşayan embrion və ya embrion ana hüceyrələri adlanır. Bunlar artıq totipotent potensiala malik deyildir (məs., cifti yarada bilmirlər), ona görə də, *plyuripotent ana hüceyrələr* (plyuri-çoxluq deməkdir) adlanır. Öz-özünü təkrar etməklə onlar, yeni ana hüceyrələrini yaradırlar və yalnız bundan sonra differensiasiya olunaraq müxtəlif növ hüceyrələrə (dəri, əzələ, sinir və s.) çevrilirlər.

Beləliklə, totipotent embrional ana hüceyrənin ən əsas xüsusiyyəti çoxhüceyrəli rüşeyimin formalaşması və inkişafı üçün hələlik heç bir proqrama başlanğıc verməmiş vəziyyətdə olmasıdır. Onlar hüceyrənin yeni nəsilinə genetik informasiyanı (mRNT molekulası formasında) köçürməkdən başqa heç bir funksiyanı yerinə yetirmirlər.

Embrional ana hüceyrələrin digər bir xüsusiyyəti onların müəyyən proqram qəbul edərək rüşeyimin hər hansı bir hüceyrəsinə çevrilmə xüsusiyyətidir. Bu isə embrionun ilkin inkişaf mərhələlərində, rüşeyimin formalaşmasına

nəzarət edən bütün genlərin RNT-nin, embrional ana hüceyrələrində izafi miqdarda mövcud olması ilə bağlıdır.

Embrionun ilkin inkişafı dövründə, kifayət qədər informasiya toplandıqdan sonra, bir qrup genlər fəaliyyətə başlayaraq müxtəlif tipli embrional ana hüceyrələri formalaşdırırlar. Bu zaman rüşeyimin seqmentlərə bölünməsi baş verir və gələcəkdə ümumi sturukturada formalaşacaq üzvlər üçün yerlər paylanır. Hər seqmentdə (gələcək üzvdə) hüceyrələrin sayı genetik proqramlaşdırılmış olur.

Nəzəri cəlb edən əsas məsələ hər hüceyrənin öz-özlüyündə deyil, digər hüceyrələrin əhatəsində və ümumi genetik proqramın nəzarəti altında fəaliyyət göstərməsidir. Orqanizmin yalnız bir ana hüceyrədən inkişaf etməsi proseslərində 5000-dən çox gen iştirak edir. Bir hüceyrənin milyardlarla hüceyrələrdən təşkil olunmuş orqanizmə çevrilməsi prosesləri məhz bu genlərin nəzarəti altında reallaşır. Hər gen yalnız inkişafın müəyyən mərhələsində və müəyyən hüceyrə sistemində öz təsirini göstərir. İnkişaf etməkdə olan toxumalarda genlərin bəziləri yenicə fəaliyyətə başladığı halda, digərləri fəaliyyətini dayandırır.

İnsanı digər canlılardan fərqləndirən də, məhz embrionun ilkin inkişaf mərhələsində fəaliyyət göstərən (embrion ana hüceyrəsindən rüşeyimin inkişaf etməsinə cavabdeh olan) embriogeneza genləridir. Bu genlər baş beyinin formalaşmasını idarə edən genlərdir.

Bütün canlı varlıqlardan fərqli olaraq insan beyninin ön payı, ilkin inkişaf mərhələlərində, ayrı-ayrı üzvlərdə hüceyrələrin sayına nəzarət edən genlərin təsirindən azad olur və böyüməkdə davam edir. Beynin inkişafı nəticəsində formalaşan yeni neyronlar miqrasiya edərək yeni-yeni hüceyrə birləşmələrini yaradır. Belə vəziyyət insandan başqa heç bir canlıda müşahidə olunmur.

Embrional ana hüceyrələrin ardıcıl çevrilmə proseslərinin öyrənilməsi orqanizmin ayrı-ayrı üzv və toxumaları arasında olan çoxsaylı qarşılıqlı əlaqələri aşkara çıxarmışdır. Belə tədqiqatlar yaxın zamanda biologiya və tibbin bütün sahələrində yeni-yeni ixtiraların baş verəcəyindən xəbər verir.

Embrional ana hüceyrələrin plyuripotentlik xassəsinin qorunub saxlanması və müxtəlif tipli hüceyrələrə differensasiya olunması 20 xüsusi genin fəaliyyəti ilə tənzimlənir. Onlardan 4-nün (Okt4, Sox2, Klf4 və c-Myc) fəaliyyətini tormozlamaqla, eksperimental şəraitdə, orqanizmdəki hər hansı bir hüceyrəni plyuripotent embrional ana hüceyrə vəziyyətinə gətirmək və differensasiya istiqamətini dəyişərək, istənilən hüceyrəni əldə etmək olar. Əslində bu hüceyrənin genetik proqramının dəyişdirilməsidir. Elmi

ədəbiyyatda bu hüceyrələr *induksiya olunmuş plyuripotent ana hüceyrə - iPS* kimi adlandırılır.

Hüceyrə texnologiyasından istifadə etməklə müəyyən səbəblər üzündən zədələnmiş və ya itirilmiş hüceyrələrin, üzvlərin yeniləri ilə əvəzlənməsi mümkün olmuşdur. Hazırda hüceyrə terapiyasından, orqanizmin toxuma zədələnmələrini özü bərpa edə bilmədiyi hallarda istifadə olunur.

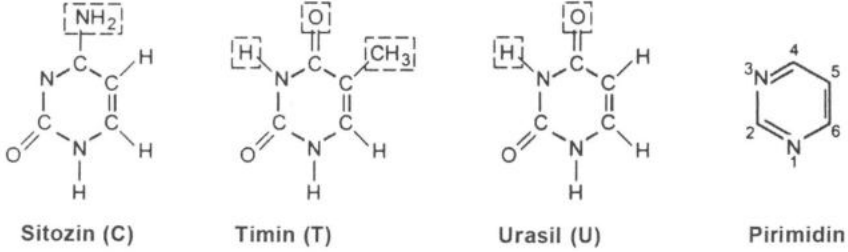
Sağlam üzv və toxumaların ekstraktlarından alınan embrional ana hüceyrə preparatları özündə hüceyrə biotənzimləyici maddələrini daşıyır. Bu preparatlar, eyni zamanda, toxuma və üzv spesifikliyini saxlamaq qabiliyyətinə malikdirlər. Bu xüsusiyyət farmakoloji aktiv substansiyanın homoloji üzvdə kumulyasiya olunma prinsipinə əsaslanır. Yəni üzv tropizmi adlanan bu təsir hüceyrə ekstraktının insanın homoloji (autentink) üzvündə toplanmasını təmin edir.

Xəstələrin özünün embrional ana hüceyrələrindən hazırlanan müxtəlif toxuma ekvivalentlərinin ən üstün cəhəti onların orqanizmin immun sistemi tərəfindən qəbul olunması və yad toxuma kimi uzaqlaşdırılmamasıdır. Müasir tibbin bütün sahələrində belə bioloji materiallara həddindən çox ehtiyac vardır.

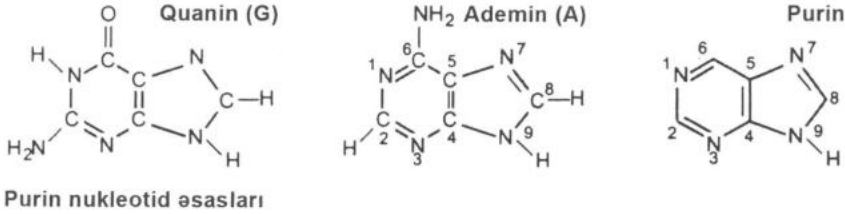
Beləliklə, embrional ana hüceyrələr orqanizmin müxtəlif üzv və toxumalarının bütün hüceyrələrinə qeyri-məhdud sayda differensasiya olmaq xassəsinə malik hüceyrələrdir. Ana hüceyrələrin fəaliyyəti sayəsində müxtəlif toxuma və üzvlər yaranır, orqanizm böyüyür, inkişaf edir. Müxtəlif toxumaların hüceyrə tərkibinin vaxtaşırı təzələnməsi prosesləri də bu hüceyrələrdən asılıdır. Müasir dövrdə ana hüceyrənin kəşfi öz əhəmiyyətinə görə, DNT-nin cüt spiralının və insan genomunun strukturunun kəşf olunmasından sonra ən mühüm bioloji hadisə kimi dəyərləndirilir.

1.2. İrsiyyətin molekulyar əsasları

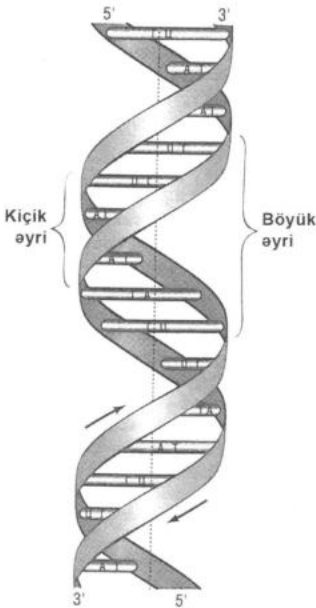
İrsiyyətin molekulyar əsaslarını nuklein turşuları - *DNT və RNT* təşkil edir. (şəkil 6) *İrsiyyət və irsi dəyişkənlik* prosesləri genetik informasiyanın daşıyıcıları vasitəsilə reallaşır. Genetik informasiyanın daşıyıcıları isə, sistem halında təşkil olunmuş kompleksdən ibarətdir: *genlər, xromosomlar və genom*. *Genom* orqanizmin irsi informasiyasının - DNT-də və DNT-dən kənarında yerləşən genlərin, genlərarası sahələrin cəmindən təşkilidir.



Pirimidin nukleotid əsasları



Şəkil 6. Nuklein turşularının quruluşu (nuklein turşuları nukleotirlərdən təşkil olunmuşdur); nukleotid əsaslarını pirimidinlər (sitozin, timin, urasil) və purinlər (quanin və adenin) təşkil edir.



Gen, irsiyyətin elementar funksional vahidi kimi, hüceyrənin və ya orqanizmin hər hansı bir əlamətinin yaranmasını təmin edir. İrsi informasiyanın nəsildən-nəslə ötürülməsi isə genin nəsilə ötürülməsi mexanizmləri vasitəsilə həyata keçirilir. Gen DNT molekulasının bir parçasıdır və onun əsas xassələri DNT-nin kimyəvi quruluşundan asılıdır (şəkil 7).

Şəkil 7. DNT-nin qoşa zənciri

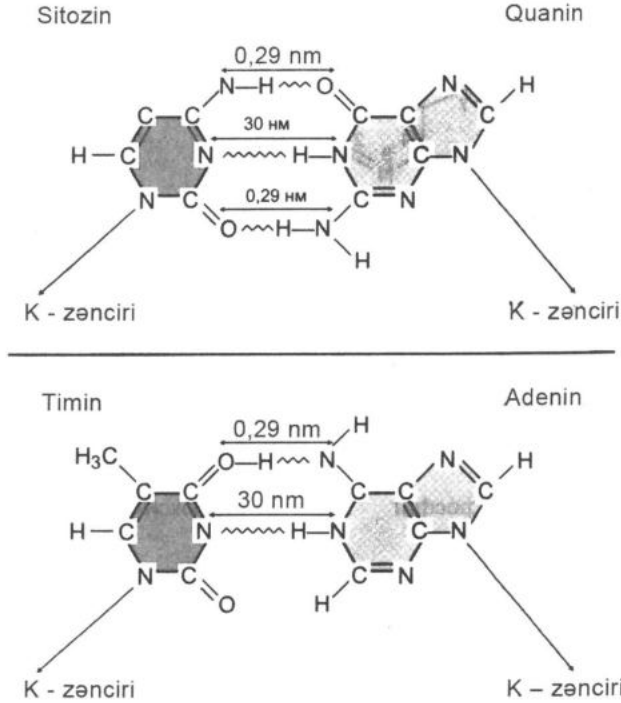
1.2.1. DNT-nin kimyəvi tərkibi və fiziki parametrləri

İrsiyyətin və irsi dəyişkənliyin substratını nuklein turşuları təşkil edir. Monomer nukleotidlərdən ibarət nuklein turşuları şəkər (saxaroza), fosfat və azot əsası olmaqla üç komponentdən ibarətdir. Nuklein turşularının iki əsas növü vardır: **DNT** və **RNT**.

D.Vatson və F.Cric modelinə uyğun olaraq DNT molekulası qapalı, bir-birinə sarılmış spiral formasında cüt zəncirdən ibarətdir. Bu zəncirin həlqələrini nukleotidlər təşkil edir. Hər nukleotidin tərkibi isə şəkərdən (dezoksiriboz), fosfor turşusundan, purin (adenin, quanin) və ya pirimidin mənşəli (sitozin, timin) bir azot əsasından ibarətdir. Spiralın zəncirləri öz aralarında dezoksiriboza və fosfor turşusu qalığı ilə birləşmişdir. Hər zəncirin müəyyən ara məsafəsində ona zəncirin daxilinə yönəlmiş azot əsası birləşir.

DNT molekulasında azot əsası, çox ciddi şəkildə, ona uyğun və komplementar olan (*komplementar* - latınca "tamamlayan" deməkdir) digər əsasla birləşə bilir. Bu qaydaya müvafiq olaraq, purin əsası pirimidin əsası qarşısında, yəni adenin timinin, quaninin isə sitozinin qarşısında yerləşmişdir. Bu cütlər komplementar cütlər adlanır. Beləliklə, 5'-SQAT-3' ardıcılığı 3'-QSTA-5' ardıcılığına (əgər eyni istiqamətdə oxunarsa) və ya 5'-ATSQ-3' ardıcılığına (əgər, əks istiqamətdə, 5' -kənarından 3' - kənarına doğru oxunarsa) komplementardır. Buradan belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, DNT molekulasında adenin (A) qalığının miqdarı timin (T) qalığının miqdarına və eynilə də, sitozin (S) qalığının miqdarı quanin (Q) qalığının miqdarına bərabərdir. Buna Çarqaf qaydası deyilir. Nukleotidlərin belə komplementar birləşmə xassəsi, DNT-nin hər bir zəncirinin nukleotid ardıcılıqlarının dəqiq, yenidən təkrar hasil olunmasını təmin edir.

DNT-nin nukleotid zəncirləri polyarlıq xassəsinə malikdir. Bu xassə şəkərin (dezoksiriboza) öz aralarında birləşməsi forması ilə təzahür edir. Bir şəkərin C5 (5'-karbon) kənarında fosfat qrupu, digər şəkərin C3 (3'-carbon) kənarının hidrosil qrupu ilə fosfodiefir əlaqəsi ilə birləşir. Bunun nəticəsində zəncirin bir kənarında yerləşən nukleotid sərbəst 5'-, digər kənarında isə sərbəst 3' - qrununa malikdir. Nukleotid əsaslarının ardıcılığı, adətən 5' - kənarından 3' -kənarına doğru qeyd olunur. DNT-nin iki zənciri bir-birinə antiparalel vəziyyətdə yerləşmişdir, yəni bir-birinə əks istiqamətdə hərəkət edirlər. Bir zəncirin 5' -kənarı, digər zəncirin 3' -kənarına uyğun gəlir (şəkil 8).



Şəkil 8. Nukleotid əsaslarının komplementarlığı (DNT-nin cüt spiralında purinlər (adenin, quanin) primidinlərlə (timin, sitozin) birləşirlər; sitozin və quanin arasında 3 hidrogen əlaqələri, timin və adenin arasında isə 2 hidrogen əlaqələri yaranır; əsaslar başqa qolla birləşə bilmirlər).

İnsanın DNT-nin quruluşunun əsas fiziki parametrləri aşağıdakılardan ibarətdir:

- DNT-nin cüt spiralın diametri 2 nanometrdir ($1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$);
- qonşu cüt əsaslar ("pillələr") arasındakı məsafə $0,34\text{ nm}$ təşkil edir;
- spiralın bir dönüşü 10 cüt əsasa bərabərdir.

Hüceyrədəki bütün xromosomlar DNT-dən təşkil olunmuşdur. İnsanın xromosomlarının ən böyüyü olan 8 xromosomunun uzunluğu təxminən 8 sm -dir. Bir hüceyrənin xromosomlarında yerləşən DNT-nin uzunluğu isə təxminən 2 m -ə bərabərdir. Beləliklə, DNT molekulasının uzunluğu onun qalınlığından milyard dəfə çoxdur. Əgər yaşlı insanın orqanizmindəki hüceyrələrin sayının $5 \times 10^{13} - 5 \times 10^{14}$ olduğunu qəbul etsək, o zaman onun DNT molekullarının ümumi uzunluğunun 10^{11} km olduğunu görürük. Bu isə Yerdən Günəşə qədər olan məsafədən 1000 dəfə çoxdur.

Adətən, genomun böyüklüyü daltonlarla, nukleotid cütü (n.c.) və ya pikoqramlarla (pq) ölçülür. Bu ölçü vahidləri arasındakı münasibət belədir: $1 \text{ pq} = 10^9 \text{ mq} = 0,6 \times 10^{12} \text{ dalton} = 0,9 \times 10^9 \text{ n.c.}$ İnsanın haploid genomunda təxminən 3,2 milyard n.c. vardır ki, bu 3,5 pq DNT-yə bərabərdir. Beləliklə, insanın bir hüceyrəsinin nüvəsində 7 pq DNT vardır. Əgər, qəbul etsək ki, insanın 1 hüceyrəsinin çəkisi təxminən 1000 pq təşkil edir, o zaman asanlıqla hesablamaq olar ki, DNT hüceyrə çəkisinin 1%-dən az hissəsini təşkil edir. Bir hüceyrənin DNT molekulasındakı informasiya çox böyük rəqəmlərlə ifadə olunur.

1.2.2. Genetik kod

DNT-nin kimyavi tərkibi və sturukturu müəyyən olunduqdan sonra alimlərin qarşısında duran əsas məsələ DNT-nin zülalari necə kodlaşdırması mexanizminin aydınlaşdırılması idi. Məlum olduğu kimi Yer kürəsində yaşayan bütün canlılardakı zülal molekulaların cəmi 20 amin turşusundan təşkil edilir. DNT modeli qurulduqdan dərhal sonra dörd hərifdən ibarət (A-adenin, T-timin, Q-quanin və C-sitizin) DNT mətninin iyirmi həriflik amin turşuları mətninə çevirə bilən kodun varlığı haqda müxtəlif ehtimallar irəli sürüldü. Sual olunurdu ki, əgər dörd həriflə işarə olunmuş bu nukletidlər DNT mətninin “əlifbasını” təşkil edirsə, o zaman iyirmi hərifdən ibarət “söz” və “cümlələr” necə yaranır ?

Hesablamalar göstərirdi ki, iyirmi amin turşusunu kodlaşdıran həriflərin sayı minimum ikidən çox olmalıdır. Çünki iki hərifin dörd kombinasiyasının sayı ($2 \times 2 \times 2 \times 2$) on altıya bərabərdir. Bu isə iyirmi amin turşusunun kodlaşmasına kifayət etmir. Ona görə də kod müxtəlif kombinasiyada birləşən, ən azı üç hərifdən ibarət olmalıdır. Belə kombinasiyaların sayı ($4 \times 4 \times 4$) 64 olduğundan burada da artıq olan kombinasiyaların mövcudluğunun səbəbini izah etmək lazım idi.

Genetik kodun sirrini açılması üçün DNT molekulasında yazılmış mətnlə zülalda yazılmış mətn müqayisə olunmalıdır. Lakin tədqiqatçılar hələ DNT mətnini oxuya bilmirdilər və o zaman yalnız bir zülalın mətni haqqında məlumat vardı. Tədqiqatçılar RNT-nin müxtəlif qısa fraqmentlərini sintez edərək ona uyğun zülal fraqmentlərini süni sistemlərdə sintez etməyə nail olmağa çalışırdılar.

1961-ci ilin yazında, ilk dəfə olaraq M. Nirenberq DNT mətnində ilk kodun (“söz”ün) tərkibi haqda məlumat verdi. Müəllif bu sözün AAA (RNT mətnində müvafiq olaraq UUU) kimi oxunması, bir-birinin ardınca gələn 3 adenindən

ibarət olması və zülalın tərkibindəki fenilalanin adlı amin turşusunu kodlaşdırmasını göstərirdi. Bu tədqiqatlar genetik kodun açılmasına başlanğıc idi.

Genetik kodun quruluşunun öyrənilməsi onun *triplet* olması haqqındakı ehtimalı təsdiqlədi, yəni zülalın tərkibindəki amin turşusuna DNT və RNT-də 3 nukleotid ardıcılığının uyğun gəlməsi ehtimalı sübut olundu. Amin turşularını kodlaşdırmaq xassəsinə malik olan bu nukleotid üçlüyü *kodon* adlandırıldı.

Dörd nukleotiddən düzəlmiş kodonların sayı 64 və kodlaşdırılması zəruri olan amin turşularının sayı 20 olduğundan, artıq qalan kodonların hansı məqsədlə istifadə edilməsi aydın deyildi. Bu məsələnin araşdırılması göstərdi ki, amin turşularının əksəriyyəti bir neçə kodonla kodlaşdırıla bilər. Müstəsna hal kimi triptofan və metionin 1 kodonla kodlaşdırıldı (şəkil 9).

DNT ilk əsas	İkinci əsas								
	DNT mRNT	A		Q		T		C	
		U		C		A		Q	
A	U	UUU UUC UUA UUQ	Fen Ley	UCU UCC UCA UCQ	Ser	UAU UAC UAA UAQ	Tir Stop	UQU UQC UQA UQQ	Cis Stop Trp
Q	C	CUU CUC CUA CUQ	Ley	CCU CCC CCA CCQ	Pro	CAU CAC CAA CAQ	His Qln	CQU CQC CQA CQQ	Arq
T	A	AUU AUC AUA AUQ	İle Met	ACU ACC ACA ACQ	Tre	AAU AAC AAA AAQ	Asn Liz	AQU AQC AQA AQQ	Ser Arq
C	Q	QUU QUC QUA QUQ	Val	QCU QCC QCA QCQ	Ala	QAU QAC QAA QAQ	Asp Qlu	QQU QQC QQA QQQ	Qli

Şəkil 9. Genetik kod

Qeyd: Fen - fenilalanin, Ley - leysin, İle - izoleysin, Met - metionin, Val - valin, Ser - serin, Pro - prolin, Tre - treonin, Ala - alanin, Tir - tirozin, Stop - stop kodon, His - histidin, Qln - qlutamin, Asn - asparaqin, Liz - lizin, Asp - asparaqin turşusu, Qlu - qlutamin turşusu, Cis - sistein, Trp - triptofan, Arq - arqinin, Qli - qlisin, A - adenin, Q - quanin, C - sitozin, T - timin, U - urasil.

Kodonlar və onlara uyğun amin turşularının göstərildiyi şəkildən göründüyü kimi, kodlaşma üçün hər hansı mümkün kodondan istifadə olunmur. Mümkün olan 64 triplet kombinasiyasından üçü mRNT-də *stop-signal* funksiyasını yerinə yetirir (UQA, UAQ və UAA) və bununla da, onlar zülal zəncirinin sintezinin başa çatmasını təmin edirlər. Metionini kodlaşdıran AUQ həm də *start-signal* rolunu oynayır. Eyni zamanda, kodun triplet olmasına baxmayaraq, hər kodonda əsas yük birinci iki nukleotidin üzərinə düşür. Çox hallarda bir amin turşusunu kodlaşdıran müxtəlif kodonlar yalnız 3-cü nukleotidə görə fərqlənilirlər.

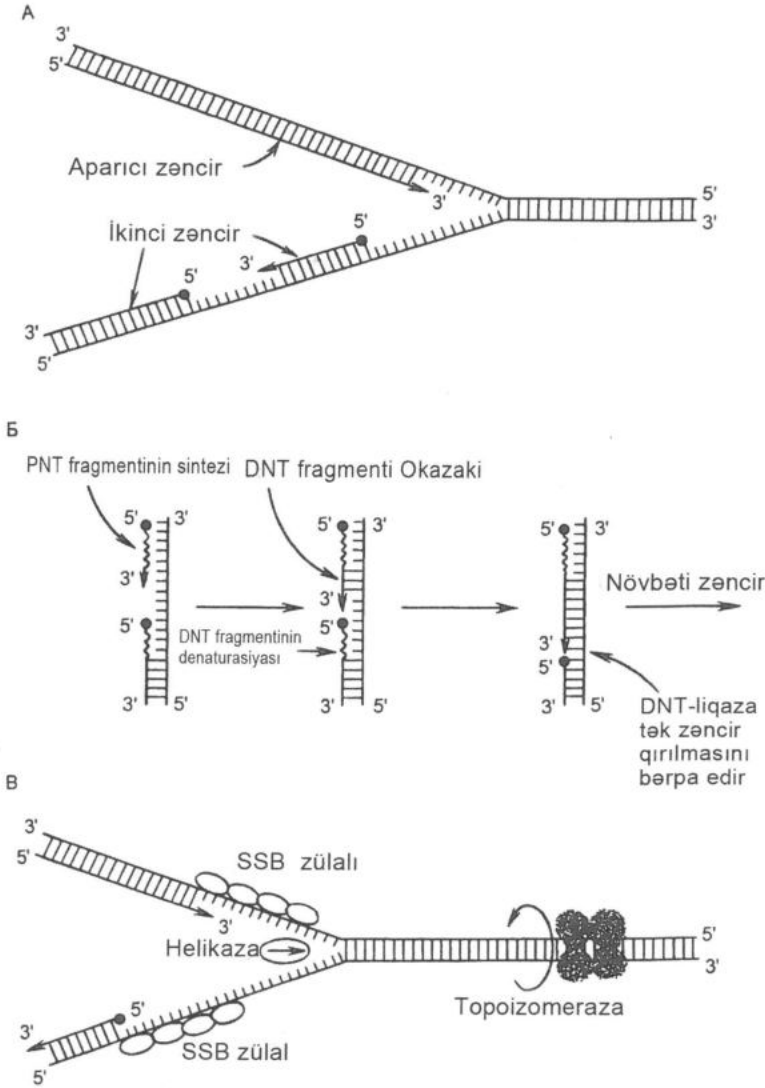
Genetik kod əvvəlcə bakteriyalar və faqlar kimi sadə orqanizmlərdə öyrənilmişdir. Sonradan məlum oldu ki, bakteriyadan insana qədər bütün canlı orqanizmlərin genomu üçün istifadə olunan genetik kod *universaldır*. Nüvə və mitoxondrial genomların müqayisəsi zamanı onların arasında cüzi fərq aşkar olunmuşdur.

Beləliklə, DNT molekulasında genetik informasiya ardıcıl yerləşən nukleotidlər vasitəsilə yazılmışdır. Bu ardıcılıqlar orqanizmin bütün zülallarının və bəzi RNT tiplərinin sintez olunması üçün kod rolunu oynayır. Genetik kod tripletlidir (hər amin turşusu 3 ardıcıl nukleotidlə kodlaşır). Amin turşularının əksəriyyəti bir neçə kodonla kodlaşdırıla bilər. Hər kodonun birinci iki nukleotidi daha çox əhəmiyyət daşıyır. Bakteriyaların, bitkilərin və insanların genetik kodu eynidir, başqa sözlə genetik kod universaldır.

1.2.3. DNT-nin replikasiyası

İrsiyyət molekulası kimi DNT-nin funksiyası yalnız genetik informasiyanı kodlaşdırmaqla məhdudlaşmır. Hər dəfə hüceyrə bölünməsi prosesində DNT özünü yenidən hasil edir (ikiləşir). DNT-də olan informasiyanın dəqiq surətini çıxarılır və bununla da başlanğıcdakı informasiyanın dəyişmədən qorunub saxlanmasına nail olunur. Bu proseslər hər hüceyrə bölünməsinin əvvəlində baş verən DNT-nin *replikasiyası* (ikiləşməsi) vasitəsilə təmin olunur (şəkil 10).

DNT-nin replikasiyası lokal olaraq iki komplementar zəncir arasındakı zəif əlaqələrin qırılması ilə başlayır. Sonra hər zəncir dezoksiribonukleotidlərin ardıcıl birləşdirilməsi yolu ilə, yeni DNT molekulasının yaradılması üçün, matritsa (qəlib) kimi istifadə olunur.



Şəkil 10. DNT-nin replikasiyası.

- A. Replikasiyanın haçalanması. Yeni DNT zənciri 5-3 istiqamətində sintez olunur. DNT zəncirinin hər ikisi yeni zəncirin sintezi üçün matritsa rolunu oynayır. İlkin zəncirlə antiparalel olduğu üçün replikasiyasının ardıcılığı 5-3 istiqamətində yalnız 1 zəncirdə baş verir və ona görə aparıcı zəncir adlanır.
- B. İkincili zəncirin sintezi replikasiyanın başlanmağına qədər daimi olaraq yeni fraqmentin yaranmasını tələb edir və qısa 1000-2000 nukleotiddən ibarət seqmentdə həyata keçir (Okazaki fraqmenti).

DNT-polimeraza adlı xüsusi ferment sərbəst DNT zənciri (əsas zəncir) boyunca 5>- kənarından 3>-kənarına doğru hərəkət etməyə başlayır və sərbəst nukleotidlərin birləşməsinə kömək edir. DNT-nin 2-ci zəncirində 1000-2000 nukleotiddən ibarət (*Okazaki fraqmenti*) kiçik seqmentlər şəkilində yeni DNT yaranır. Burada fraqmentlərin replikasiyasının başlanması üçün qısa RNT fraqmentlərinin sintezi tələb olunur və bunun üçün xüsusi fermentdən – RNT-polimerazadan (*praymaza*) istifadə edilir. Sonra RNT praymerləri kənarlaşdırılır və onların yerində DNT yerləşdirilir. Beləliklə, DNT-nin zəncirləri matritsa (qəlib) kimi komplementar zəncirin qurulmasında istifadə olunur. Replikasiya prosesi *yarımkonservativ* bir prosesdir (yeni DNT molekulasının zəncirlərindən biri “yeni”, digəri isə “köhnə” zəncirdən ibarətdir).

Replikasiya prosesində biri-biri ilə tamamilə eyni olan iki yeni DNT molekulası yaranır. DNT-polimeraza fermenti komplementar nukleotidlərin DNT-nin sərbəst zəncirinə birləşmə prosesini əhəmiyyətli dərəcədə sürətləndirir. DNT molekulasının dəqiq ikiləşmə fenomeninin əsasında onun komplementarlıq xassəsi durur.

İnsanın hər xromosomu yalnız bir DNT molekulasından ibarətdir. Müəyyən olunmuşdur ki, DNT-nin replikasiya olunma sürəti çox kiçikdir (1 dəqiqədə 0,5 mkm). Əgər replikasiya prosesi təkcə bir nöqtədən başlasaydı, o zaman hər hansı xromosomun DNT-nin replikasiyası üçün həftələr, hətta aylar tələb olunardı. Lakin DNT molekulasının replikasiyası üçün çoxlu miqdarda başlanğıc yerləri vardır ki, bunlar da, *replikon* adlanır. Replikasiya prosesi replikonlardan hər 2 istiqamətdə başlanğıc götürür və onlar birləşənədək davam edir. DNT molekulasının polireplikon quruluşu replikasiya prosesinin təxminən 7-12 saata başa çatmasını təmin edir.

Beləliklə, genetik informasiyanın DNT molekulasının nukleotid ardıcılıqlarında qorunub saxlanması hüceyrənin bölünməsinin əvvəlində baş verən DNT-nin replikasiyası prosesi vasitəsilə təmin olunur. Genetik informasiyanın ikiləşməsini təmin edən DNT-nin replikasiyası prosesi başlanğıc zəncirlər üzərində yeni komplementar zəncirlərin yaranması yolu ilə həyata keçir.

1.2.4. İnformasiya RNT-nin (mRNT) sintezi və transkripsiya

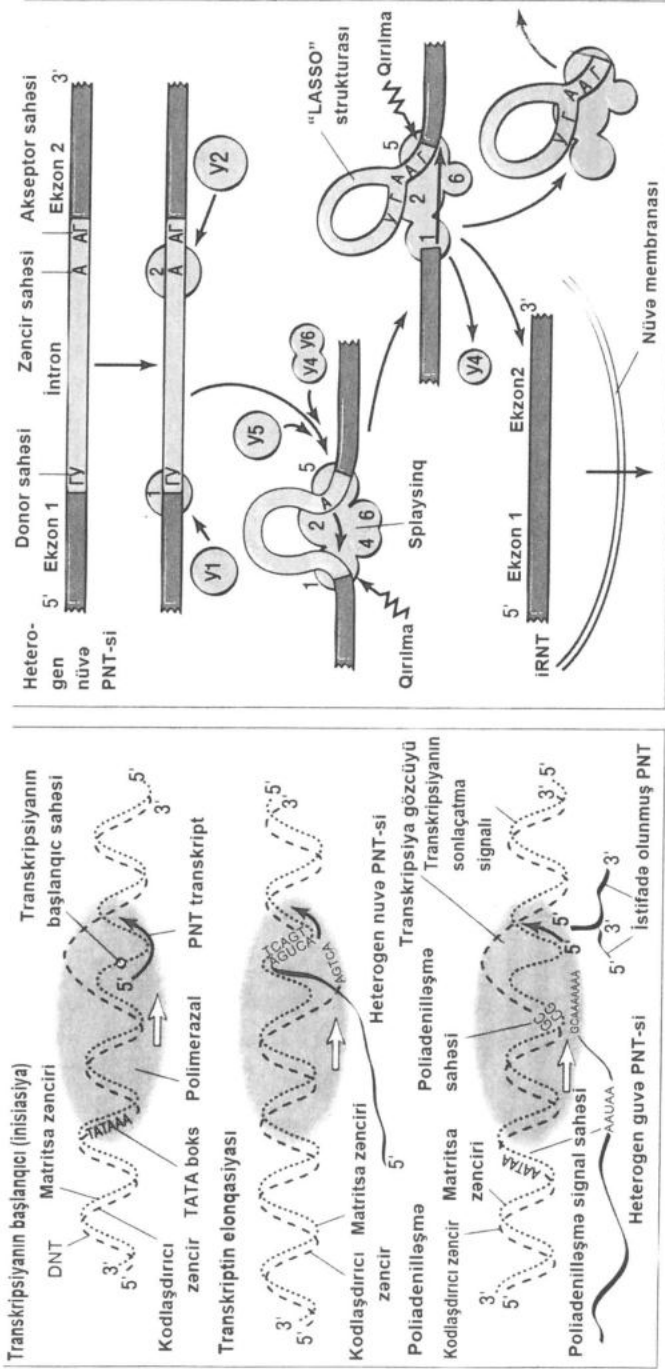
Qeyd olunduğu kimi DNT hüceyrənin nüvəsində - xromosomlarda yerləşmişdir, zülalların sintez olunması prosesi isə hüceyrənin sitoplazmasında gerçəkləşir. Məhz bu səbəbə görə də zülalın quruluşu haqqında yazılmış informasiyanın (DNT kodonları formasında) hüceyrənin sitoplazmasına keçməsi vacibdir.

Əvvəlcə, zülal molekulasını kodlaşdıran DNT sahələrinin (genin) başqa bir polinukleotid formasında (*RNT-nin ilkin formasında*) surəti çıxarılır. Bu proses *transkripsiya* adlanır. RNT molekulasını DNT-dən fərqləndirən əsas əlaməti onun zəncirindəki şəkərin riboza formasında olması və timinin urasil ilə əvəzlənməsidir. Urasil isə timin kimi adeninə qarşı eyni komplementarlıq xassəsinə malikdir. Bundan əlavə RNT molekulası yalnız bir zəncir formasında olur.

RNT-nin ilkin forması bir neçə dəfə dəyişikliyə, modifikasiyaya uğradıqdan sonra RNT-nin informasiya və ya matritsa formasına (*mRNT, ingiliscə messenger* köçürən deməkdir) çevrilir. Replikasiya prosesində olduğu kimi, transkripsiya da hüceyrə nüvəsində reallaşır (şəkil 11).

Prosesin əvvəlində, zülalın polipeptid zəncirinin ilkin sturukturasını kodlaşdıran genin nukleotid ardıcılığının mRNT formasında üzünün köçürülməsi baş verir. Bunun üçün DNT molekulasındakı genin yaxınlığında, *promotor* adlanan xüsusi nukleotid ardıcılığına *RNT-polimeraza* adlanan ferment birləşir. Bu ferment müvafiq genin səviyyəsində DNT nukleotidləri arasındakı fosfor əlaqələrini pozur, bununla da DNT-nin hər iki zəncirinin quruluşu oxunmaq üçün əlverişli vəziyyətə gətirilir. RNT – polimeraza fermentinin genin promotor sahəsinə birləşməsinə asnlashıran isə ümumi və xüsusi transkripsiya faktorlarıdır. Beləliklə, RNT-polimeraza kimi, digər genlərə məxsus quruluşlardır.

Transkripsiya prosesi DNT-nin replikasiyasından bir çox mühüm əlamətləri ilə fərqlənir. Hasil olmuş RNT, matritsa DNT ilə komplementar əlaqəli vəziyyətdə qalmır. RNT-nin surətinin çıxarılması prosesi başa çatan kimi ilkin DNT-nin cüt spiral quruluşu bərpa olunur və RNT molekulası ondan aralanır. Məhz bu səbəbdən də RNT molekulası tək spiral quruluşludur. O, DNT-dən həm də qısa, çünki DNT-nin məhdud uzunluqda müəyyən hissəsinin surətidir. Belə RNT molekulalarının sayı müxtəlif ola bilər. Ümumiyyətlə, transkripsiya prosesi, müxtəlif genlərin təsirindən asılı olan çox mürəkkəb prosesdir.



İntronun kəsilməsi və ekzonların birləşməsi

Şəkil II. Transkripsiya

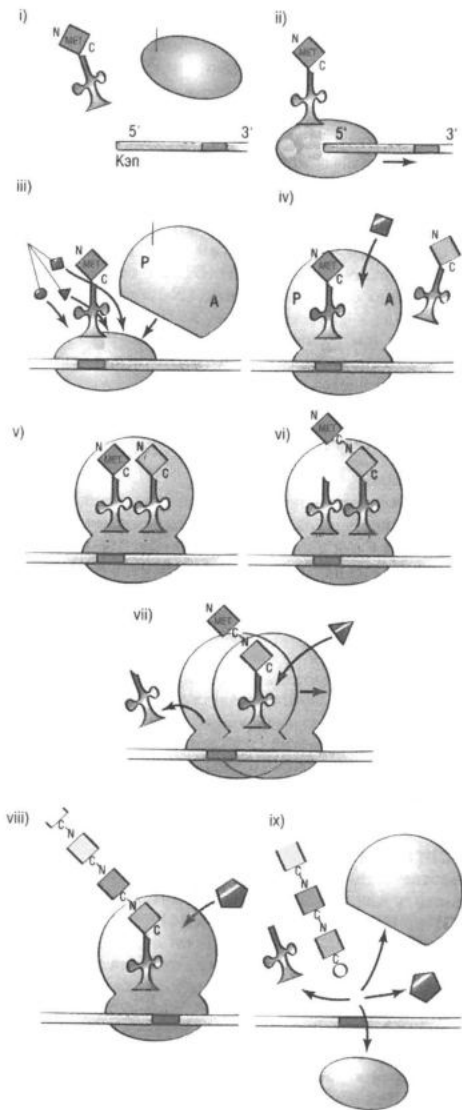
PNT-nin transkripsiyası (polimeraza II vasitəsilə)

Transkripsiyanın başlanğıc nöqtəsini, birinci olaraq transkriptə çevrilən RNT-yə uyğun DNT əsası təşkil edir. mRNT-nin transkripsiyası, RNT-polimeraza-2 fermentinin xüsusi (transkripsiyanın sona çatmasını bildirən) siqnalla qarşılaşmasınadək davam edir. İlkin mRNT transkripti xüsusi endonukleaza fermeti ilə hissələrə ayrılır (AAA UAA nukleotidindən sonra) və mRNT-nin 3'-kənarına (100-200 adenin əsasında ibarət quyruq şəkilində) poli-A-polimeraza vasitəsilə birləşir. Bundan əlavə, mRNT sintezinə başladıqdan dərhal sonra onun 5'-kənarına modifikasiya olunmuş nukleotid (5-metilsitozin) birləşir. Ehtimal edilir ki, poliadenil quyruğu və mRNT-nin 5'-kənarına modifikasiya olunmuş nukleotidin birləşməsi (kep) onun endonukleazalar tərəfindən parçalanmasının qarşısını alır, sonra onun sitoplazmaya daxil olması üçün, pasportu rolunu oynayır. Eyni zamanda, bunlar, ribosomlar tərəfindən translyasiyanı başlama siqnalı kimi dəyərləndirilir.

mRNT hüceyrə sitoplazmasına keçməzdən əvvəl müəyyən dəyişikliklərə uğrayır, yəni yetkinləşir. Yetkinləşmə və ya *prosesinq* ilkin mRNT transkriptindən xüsusi fermentlər vasitəsilə genin müəyyən, kodlaşdırmayan hissələrinin (intron) kəsilib atılmasıdır. Genin kodlaşdırmayan və *intron* adlanan hissəsi bütün ali orqanizmlərdə vardır. Genin kodlaşdıran sahələri isə *ekzon* adlanır. mRNT-nin ilkin forması təxminən 7000 nukleotiddən təşkil olunur və yetkinləşmə prosesində təxminən 50 intronun kəsilib atılması nəticəsində nukleotidlərin sayı 1200-dək azalır. Beləliklə yetkinləşmiş mRNT hüceyrə sitoplazmasına daxil olur.

Beləliklə, zülalın sintezi haqqında olan və DNT kodonları formasında yazılmış informasiyanın hüceyrə sitoplazmasına köçürülməsi üçün əvvəlcə onun məni mRNT molekulasına köçürülür (transkripsiya). Bu proses cox sayli ferment və zülaların iştiraki ilə həyata keçirilir. Transkripsiya prosesi başa çatdıqdan sonra mRNT-nin yetkinləşməsi və ya prosesinq başlayır. Prosesinq zamanı ilkin mRNT transkriptindən xüsusi fermentlərlə intronlar kəsilib atılır. mRNT-də olan ekzonlar bir-birilə birləşərə funksional yetkin mRNT-ni yaradırlar.

1.2.5. Zülalın sintez olunması



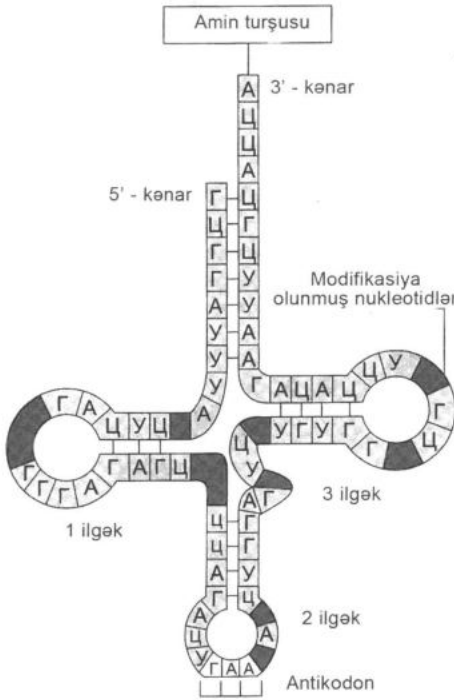
Şəkil 12. Translyasiya

və rRNT-nin transkripsiyası, prinsip etibarilə mRNT-nin transkripsiyasından fərqlənmişdir. Lakin mRNT-dən fərqli olaraq tRNT və rRNT son məhsul kimi sintez olunur.

İnsan orqanizminin əsas struktur elementlərini polipeptidlərdən ibarət zülallar təşkil edir. Zülallar həm də, orqanizmin maddələr mübadiləsinin əksər proseslərinin katalizatorlarıdır. Amin turşularından ibarət polipeptid zəncirinin həlqələrinin ardıcılığı (genetik koda müvafiq olaraq) mRNT molekulundakı əsasların ardıcılığından asılıdır. Hər amin turşusu mRNT-də bir və ya bir neçə kodonla (nukleotid üçlüyü) təqdim olunmuşdur və onların polipeptid formasında ribosomlarda interpretasiyası **translyasiya** adlanır. mRNT-nin translyasiyası sitoplazmada yerləşən **ribosomlarda**, onun molekulasının 5' – kənarından 3' – kənarına doğru istiqamətdə həyata keçirilir. Bu prosesdə yaranan polipeptidlər daha sonra zülalə çevrilir (şəkil 12).

Translyasiya zamanı həm amin turşusunu, həm də triplet nukleotid əsaslarını tanıya bilən molekullardan istifadə olunur. Uzunluğu cəmi 70-90 nukleotiddən ibarət olan bu molekulla **transport RNT-si (tRNT)** adlanır. Translyasiya prosesində tRNT-dən başqa daha bir RNT, **ribosom RNT-si (rRNT)** də iştirak edir (şəkil 13).

İnsan genomunda çoxsaylı genlər vardır ki, onların matrisası əsasında bu RNT-lər sintez olunur. tRNT-nin



Şəkil 13. Nəqliyyat PNT-nin molekulasının quruluşu (2 daxili ilgək) birləşmiş 7 əsasdan və antikodondan ibarətdir; amin turşusu PNT-nin 3'-kənarına birləşir.

antikodonu yaradır. Antikodon mRNT molekulasının komplementar tripleti ilə birləşə bilər, triplet isə (tRNT molekulasının 3'-kənarında yerləşən *SSA* – *ardıcılığı*) xüsusi amin turşusu ilə kovalent əlaqə yaradır (şəkil 14).

İnformasiyanın mRNT-dən zülalə verilməsi (DNT-dən DNT-yə və DNT-dən RNT-yə genetik informasiyanın ötürülməsində olduğu kimi) komplementar əsasların birləşmə prinsipinə əsaslanır. Lakin tRNT və mRNT molekullarının düzgün yerləşdirilməsi prosesi mürəkkəbdir və ribosomlar vasitəsilə həyata keçirilir. Bunlar yüzlərlə müxtəlif zülallardan ibarət komplekslərdir.

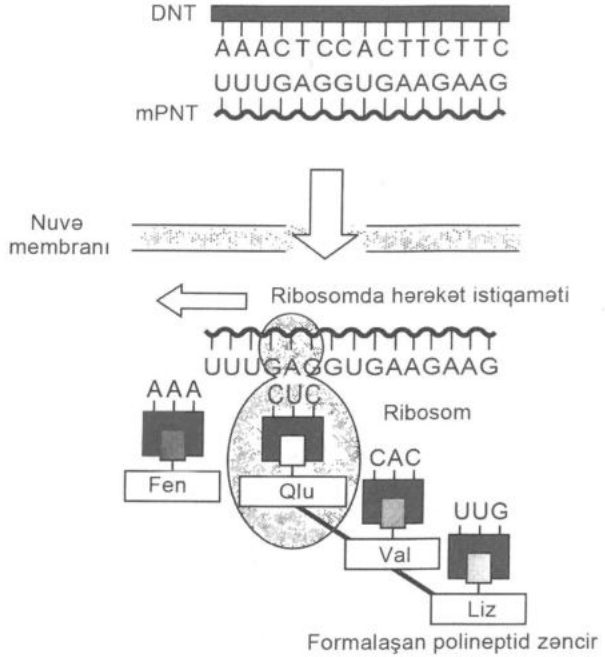
Hər ribosom biokimyəvi cihaz kimi çalışır. Burada tRNT molekulları elə formada düzülüşlər ki, mRNT-də kodlanmış genetik informasiyanı oxumaq mümkün olsun. Əvvəlcə, ribosom mRNT molekulasının xüsusi

Göründüyü kimi insan genomunda zülalərin sintezinə nəzarət edən genlərdən başqa tRNT, rRNT və RNT-nin digər növlərini kodlaşdıran genlər mövcuddur. tRNT-nin hər molekulasının xarakter fəza quruluşu vardır. Belə forma DNT-nin cüt spirallında iki zənciri birlikdə saxlayan qeyri-kovalent əlaqə vasitəsilə qorunub saxlanılır.

Məlumdur ki, DNT-nin cüt spirallı bir çox komplementar cüt əsasların enerjisinin cəmi ilə stabilləşir. mRNT kimi, tək zəncirli polinukleotiddə isə analogi komplementar əlaqə eyni bir zəncirin nukleotidləri arasında yaranır. Məhz bu əlaqələr tRNT-ni müəyyən konfigurasiya qəbul etməyə yönəldir. Nəticədə, molekulanın 4 qısa hissəsi cüt spirallı quruluş halını alır.

Burada əsas rolunu (molekulanın bir-birinə əks istiqamətdə yerləşməsi) birləşməmiş nukleotid qalıqları oynayır. Əsaslarının dəyişən ardıcılığı ilə fərqlənən belə bir triplet

hissəsi ilə birləşir və bununla zülalın aminkənarlı amin turşusunun yerini və informasiyanın oxunma çərçivəsini müəyyən edir. Sonra ribosoma mRNT molekulasının üzərində hərəkət edərək bir-birinin ardınca gələn kodonları translyasiya edir. Burada ribosom böyüməkdə olan polipeptid zəncirdə amin turşularının ardıcıl birləşməsi üçün tRNT-dən istifadə edir. Matritsada kodlaşan hissənin sonuna çatdıqda, ribosom və yeni sintez olunmuş zülalın karboksil kənarı mRNT-nin 3' – kənarından ayrılır və hüceyrə sitoplazmasına keçir.

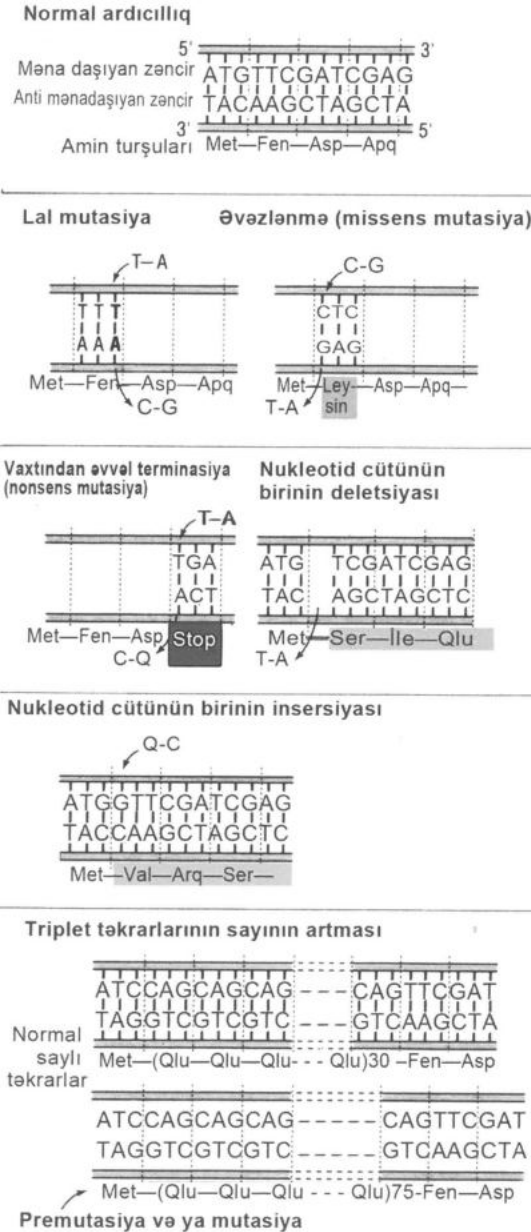


Şəkil 14. Ribosomda polipeptid zəncirinin sintezi (şəkilə mRNT-nin transkripsiyası və onun nüvə membranından sitoplazmaya keçməsi də göstərilmişdir).

Ribosomların işi yüksək effektiv olması və məhsuldarlığı ilə seçilir. Məsələn, insan orqanizmində 1 saniyədə 574 amin turşularından təşkil olunmuş 5×10^{14} sayda hemoqlobin molekulası sintez edilir.

Beləliklə, mRNT matritsasında müəyyən zülalın polipeptid zəncirinin quruluşu haqqında kodlaşdırılmış informasiya hüceyrə sitoplazmasına gətirilərək orada onların kodunun şifrəsi açılır. Bu mürəkkəb prosesdə amin turşularının daşınmasını tRNT təmin edir. tRNT-nin antikodonunun mRNT-nin kodonuna komplementar olması, mRNT-dəki informasiyanın çox ciddi şəkildə translyasiya olunmasını təmin edən xüsusi mexanizm rolunu oynayır. Polipeptid zəncirin yaranması ribosomlarda həyata keçir.

1.2.6. Mutasiyalar və DNT-nin reparasiya olunması. Mutagenoz



Şəkil 15. Mutasiyanın növləri

DNT-nin replikasiya olunmasının ən mühüm xüsusiyyəti onun çox yüksək dəqiqliklə həyata keçirilməsidir. Bu prosədə iştirak edən zülal kompleksləri bir neçə əsas funksiyaları yerinə yetirirlər: 1) nukleotid matrisası ilə komplementar əlaqə yaradırlar; 2) uzanmaqda olan zəncirin kənarı ilə hər yeni nukleotid arasında kovalent əlaqənin yaranmasını təmin edirlər; 3) səhifən birləşmiş nukleotidləri çıxararaq zəncirin quruluşunu bərpa edirlər. Replikasiya prosesi elə yüksək dəqiqliklə yerinə yetirilir ki, burada səhvlərin yaranma ehtimalı çox cüzdür və $1 : 10^9$ nukleotidə bərabərdir.

Lakin çox nadir hallarda buraxılmış səhifə nəticəsində bu prosesin gedişində sürəti çıxarılan zəncirə bir neçə əlavə olaraq birləşdirilə bilər, yaxud onlar öz yerinə birləşdirilmədən proses davam edə bilər (məsələn,

T əvəzinə C və ya A əvəzinə G). DNT ardıcılığında baş verən hər belə dəyişiklik (genetik səhifə) **mutasiya** adlanır. Genin strukturunda baş verən dəyişiklik müxtəlif səbəblərdən (ionlaşdırıcı radiasiya, kimyəvi maddələr və s.) də yarana bilər (şəkil 15).

Genlərdə baş verən mutasiyalar cinsi hüceyrələrdə yarandıqda onlar növbəti nəsilə keçərək bəzi hallarda irsi xəstəliklərin baş qaldırmasına səbəb olur. Somatik hüceyrələrdəki genlərdə baş verən mutasiyalar isə yalnız müəyyən hüceyrə klonunda irsən nəsilə verilir (mutasiyaya uğramış hüceyrədən yaranan hüceyrə klonunda). Somatik hüceyrələrdə baş verən mutasiyalar bəzi hallarda xərçəng xəstəliyinin yaranmasına səbəb olur. Mutasiyaların hüceyrəyə əhəmiyyətli dərəcədə təsir etməsi onların xromosomlarda lokalizasiya olunduğu yerdən asılıdır.

Genlərdə baş verən mutasiyaların ən geniş yayılmış tipi bir cüt azot əsasının başqası ilə əvəz olunması nəticəsində yaranan mutasiyadır. Çox hallarda belə əvəz olunma polipeptid zəncirinin strukturunda ciddi dəyişikliyə səbəb olmur. Tripletin 3-cü azot əsasının başqası ilə əvəz olunması heç bir fəsadla nəticələnmir. Belə mutasiyalar *neytral və ya lal mutasiyalar* adlanır. Eyni zamanda, bir nukleotidin əvəz olunması bir amin turşusunun başqası ilə əvəz olunmasına da səbəb ola bilər. Bu tip - *missens mutasiya* adlanır.

Tripletlə bir nukleotidin əvəz olunması bu əsası *stop-kodona* çevirə bilər. Belə stop kodonlar mRNT-də polipeptid zəncirinin translyasiyasını dayandırma funksiyasını yerinə yetirdiyi üçün, burada sintez olunan zəncir normal zəncirə nisbətən qısadır. Stop-kodonun yaranmasına səbəb olan mutasiya *nonsens-mutasiya* adlanır.

Molekulyar mutasiyalara nukleotidlərin *deletsiyası* (itirilməsi) və ya *insersiyası* (əlavə olunması) da aiddir. Əgər nukleotid üçlüyü itirilsə və ya əlavə olunursa, həmçinin, bu triplet kodlaşdıran tripletlərsə, bu zaman polipeptid zəncirdə hər-hansı bir amin turşusu itirilir və ya yeni bir amin turşusu meydana çıxır. Bundan əlavə, bəzən deletsiya və ya insersiya nəticəsində itirilən, yaxud əlavə olunan nukleotidlərin sayı tripletə uyğun deyildirsə, bu zaman mRNT molekulasının deletsiya və ya insersiyadan sonra gələn kodonları öz mənasını itirir. Belə mutasiyalar *oxunma xərçivəsinin yerini dəyişdirən mutasiyalar* adlanır.

Mutasiyaların başqa bir yaranma mexanizmi də vardır: bu, *qeyri-bərabər krossinqover* adlanır (meyozda homoloji xromosomlar arasında genetik materialın mübadiləsi də krossinqover adlanır). Qeyri-bərabər krossinqover və ya gen konversiyası genomda homoloji sürəti (*psevdogen* adlanan) olan genlərdə mutasiyaya səbəb yaradır. Gen konversiyası bir allelin fraqmentinin digər allelə və ya psevdogen fraqmentinin genə birbaşa keçməsidir. Psevdogendəki çoxlu miqdarda mutasiyalar onun keçdiyi normal genin strukturunu pozur. Psevdogen və gen arasında konversiya baş verdikdə onlar birləşir və bunun ardınca gələn atipik krossinqover DNT zəncirinin qırılma-

sı ilə müşayət olunur. Belə mutasiyaya misal olaraq 21-hidroksilaza genində (**CYP21B**) baş verən mutasiyanı göstərmək olar. Bu mutasiya adrenogenital sindromunun yaranmasına və ya böyrəküstü vəzin qabığının anadangəlmə hiperplaziyasına səbəb olur.

Molekulyar mutasiyaların geniş yayılmış başqa bir qrupunu *splaysinq saytının mutasiyaları* təşkil edir. Bu mutasiyalar mRNT-nin ilkin transkriptindən (onun yetkinləşməsi zamanı) intronların kəsilməsi prosesini pozur. Bu mutasiyalar intron və ekzonların sərhəddində müşahidə olunur. Burada splaysinq saytı dəyişdirilir, mRNT-nin ilkin transkriptindən intronun kəsilməsi o dərəcədə pozulur ki, sonrakı ekzonun bir hissəsi də kəsilir və o, adi splaysinq saytından seçilmir.

Son illər daha bir yeni mutasiya aşkar olunmuşdur. Bu mutasiya həm ekzon, intron, həm də genin translyasiya olunmayan hissələrində təkrarların sayının artması ilə müşayət edilir. Bu, *dinamik* və ya *qeyri-stabil* mutasiyalar adlanır.

Mutasiyaların təsirinə gəldikdə isə, qeyd edək ki, bunalar, bir qayda olaraq, orqanizmdə hər hansı funksiyanın itirilməsinə və ya yeni bir funksiyanın yaranmasına səbəb olur. Autosom-recessiv xəstəliklərin əksəriyyəti hər hansı bir funksiyanın mutant gen vasitəsilə itirilməsi ilə əlaqədardır. Belə vəziyyət müəyyən fermentin aktivliyinin azalması və ya onun stabilliyinin, yaxud sintezinin pozulması ilə təzahür edir. Mutasiyaların təzahür etməsi xarici mühit faktorlarının və digər genlərin təsiri nəticəsində dəyişə bilər.

İnsanın genomunu təşkil edən bütün genlərin (nüvə DNT-si) 3 milyard cüt əsasdən təşkil olunduğunu nəzərə alsaq hər hüceyrə bölünməsində təkrarlanan DNT-nin replikasiyası prosesində çoxlu sayda mutasiyaların baş verməsinin qaçılmazlığını görürük. Lakin DNT zədələnmələri (mutasiya formasında) hüceyrələrdə gedən *reparasiya* prosesləri vasitəsilə bərpa olunur. Belə reparasiya proseslərində iştirak edən onlarla fermentlər fəaliyyət göstərir. Onlar bu zədələnmələri tapır, zədələnməmiş komplementar DNT zəncirindən istifadə edərək zədələnməmiş hissələri çıxarıb, düzgün olan əsaslarla əvəz edirlər.

Yeni yaranmış molekulyar mutasiyaların 99 faizi belə reparasiya mexanizmi vasitəsilə aradan qaldırılır. Əgər mutasiyalar reparasiya fermentlərinin sintezinə nəzarət edən genlərdə baş verərsə, bu zaman spontan və müəyyən təsirlə baş verən mutasiyaların sayı kəskin şəkildə çoxalır və onkoloji xəstəliklərin yaranma riski dəfələrlə yüksəlir.

Mutasiyaların əksəriyyəti kimyəvi maddələrin və radiasiyanın təsiri nəticəsində yaranır (*mutagenез*). Kimyəvi maddələrə aid mutagenlər (neft

məhsulları, boyalar, pestisidlər, bəzi qida maddələri, dərman preparatları və s.) orqanizmə xaricdən tənəffüs vasitəsilə, mədə-bağırsaq traktı və dəri ilə təmas yolu ilə daxil olurlar. Promutagenlər isə (nitratlar, nitritlər) orqanizmin daxilində mutagenə çevrilərək təsir edirlər.

Mutagenlərə kimyəvi modifikatorlar, əsasların analoqları, alkillaşdırıcı aqentlər və başqa mutagenlər aiddir. Əsasların analoqları (məsələn, 2-Aminopurinlər) DNT-nin tərkibinə adeninin əvəzinə daxil olaraq sitozinə uyğun cüt yaradır, qonşu zəncirdə timinin quaninlə əvəzlənməsinə səbəb yaradır. Kimyəvi modifikator olan azot turşusu isə əsaslardan birini (sitozini) digərinə (urasilə) çevirir. Bundan başqa, kimyəvi modifikator adenini hipoksantinə çevirə bilir. Alkillaşdırıcı maddələr azot əsaslarının quruluşunu dəyişdirərək öz təsirini həyata keçirirlər. Antiseptik proflavin və akridin boyaları 2 qonşu əsasın arasına girərək DNT-ni deformasiya uğradır, nəticədə delesiya və insersiyaya səbəb olur.

Radioaktiv parçalanma nəticəsində yaranan elektromaqnit şüalanmanın (alfa-, beta - və qamma - hissəciklərinin) mutagen təsiri subatom hissəciklərinin sürətindən, kütləsindən və elektrik yükündən asılıdır.

Günəş altında dərinin qaralmasına səbəb olan qısa dalğalı Günəş işığının (gözlə görünməyən ultrabənövşəyi şüalar) mutagen təsiri qonşu pirimidin aminurşuları qalıqlarının əlaqələnməsi (dimerizasiya) ilə bağlıdır. Bu dəri xərçənginin əmələ gəlməsinə səbəb olur.

İonlaşdırıcı şüalanmaya təbii fonun radiasiyası, kosmik şüalanma, antropogen radiasiya və rentgen şüalanması aid olunur. Təbii fon radiasiyası coğrafi bölgədən asılıdır. Fon radiasiyasının 55faizini radon (Ra^{222}) təşkil edir. İngiltərədə bu səbəblə hər il 2500 adam tələf olur.

Kosmik şüalanmanın intensivliyi yer səthindən yüksəkliyə doğru məsafənin artması ilə çoxalır. Bəzi ölkələrin birindən digərinə təyyarə ilə uçuş zamanı orqanizmin məruz qaldığı şüalanma döş qəfəsinin 5 dəfə rentgen müayinəsi zamanı aldığı şüalanmaya bərabərdir.

Antropogen radiasiya isə, atom elektrastansiyalarının fəaliyyəti və nüvə silahlarının sınaqlarından sonra yaranan çöküntülərin nəticəsində yaranır. Radioaktiv izotoplarla işləyən insanlar tədricən şüalanmaya məruz qalırlar. Bu səbəbə görə onlar leykozların yaranma ehtimalı yüksək olan risq qruplarına daxildirlər.

Rentgen şüalanması, ionlaşdırıcı şüaların təsiri ilə birbaşa, onların yaratdığı azad radikalların təsiri ilə isə dolayısı ilə, DNT quruluşunda mutasiyaların yaranmasına səbəb olur. Rentgen şüalanması antropogen şüalanmanın 60 faizini və ümumi şüalanmanın 11 faizini təşkil edir.

Elektromaqnit şüalanmanın bioloji təsiri onun hüceyrəyə təsiri ilə əlaqəlidir. Şüalanmanın 100 rad dozası hüceyrənin ölümünə səbəb olur. Elektromaqnit şüalanma xromosomlarda müxtəlif delesiya və translokasiya əmələ gətirir. Bundan əlavə, elektromaqnit şüalanma DNT-nin tək və ya cüt zəncirinin qırılmasına gətirib çıxarır.

Xromosomlar üçün ən təhlükəli zədələnmələr rentgen şüalanmasının təsiri nəticəsində yaranır. Bölünməkdə olan hüceyrə üçün isə bu təhlükənin dərəcəsi daha da çoxdur. Yaşlı kişilərin spermatozoidlərində DNT-nin sürəti dəfələrlə çıxarıldığı üçün onlarda mutasiyaların yaranması ehtimalı cavablara nisbətən daha yüksəkdir. Bu səbəbə görə də onların uşaqları irsi xəstəliklərin yaranma riski yüksək olan qrupa daxildir. Qeyd etmək olar ki, insan spermatozoidlərində mutasiyaların yaranmasının (50 faiz hallarda) digər bir səbəbi müəyyən paltar növlərini geyinərkən xayaların temperaturunun (6°-dan çox) yüksəlməsidir.

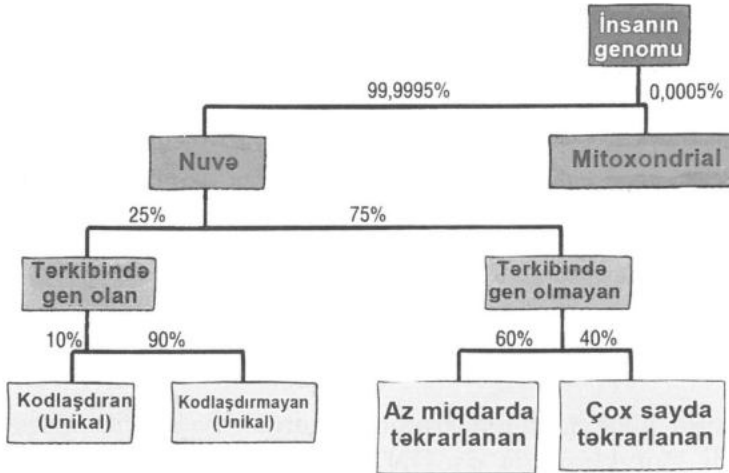
Dövlün ilk 7 günlük həyatı mutagenlərin təsirinə çox həssasdır. Bu ərzədə rentgen şüalarının döle təsiri onun məhvinə səbəb olur. Bu şüaların teratogen təsiri, bir qayda olaraq 2-7 həftədə müşahidə edilir. Hamiləliyin 8-40 həftəsində baş verən şüalanma uşaqlarda leykozu inkişaf etdirir. Rentgen şüalanmasının 100 radlıq dozası leykositlərin sayının 50 faiz azalmasına, 450 rad dozada təsiri isə ölümlə nəticələnir. Terapevtik 1000 radlıq doza şiş hüceyrələrinin müalicəsində istifadə olunur.

Beləliklə, DNT-nin ikiləşməsi prosesində baş verən təsadüfi səhvlər və mutagen adlanan xüsusi kimyəvi maddələrin və ionlaşdırıcı radiasiyanın təsiri nəticəsində genin strukturunda yaranan dəyişikliklər mutasiya adlanır. Mutasiyalar nukleotid ardıcılığının dəyişməsinin xarakterindən asılı olaraq delesiya, insersiya, əvəzlənmə və s. kimi, yaxud zülalın sintez olunmasının dəyişməsinin xarakterindən asılı olaraq missens, nonsens və s. mutasiyalar kimi təsnif olunur. Mutasiyalar, həmçinin, dinamik və stabil mutasiyalar kimi də bir-birindən fərqlənir. Mutasiyaların təsiri altında hər hansı funksiyanın itirilməsi və ya yeni bir funksiyanın qazanılması baş verir. Yeni yaranan mutasiyaların böyük əksəriyyəti DNT-nin reparasiya fermentləri vasitəsilə bərpa olunur.

1.3.1. İnsan genomunun quruluşu və funksiyaları haqqında ümumi məlumat

Genetik informasiyanın tam həcmi genom, orqanizmin quruluşu və funksional əlamətlərinin irsən ötürülməsini təmin edir. İnsanın somatik hüceyrəsinin DNT-si 3,8 m və ya $3,5 \times 10^9$ cüt nukleotidlərdən təşkil olunmuşdur. DNT-nin bu qədər çox miqdarı bir neçə milyon geni kodlaşdırmağa kifayət edərdi. Lakin müasir tədqiqatların nəticələrinə görə, struktur genlərin sayı 25-30 min arasındadır. DNT-nin qalan hissəsi zülalı kodlaşdırmayan ardıcılıqlardan təşkil edilir.

DNT-nin kodlaşdırıcı ardıcılıqları bütün genomun 3-10% -ni təşkil edir. Genomun genetik olaraq artıqlamasız mövcudluğu təkamül prosesinin təsiri altında onun strukturunda baş verən dəyişikliklərin yığılıb toplanması ilə izah edilir. Onu da qeyd etmək ki, DNT-nin artıq hissəsinin funksiyası sonadək öyrənilməmişdir (şəkil 16).



Şəkil 16. İnsan DNT-nin paylanma strukturu

Genomun DNT-nin tərkibində təkrarlanan ardıcılıqlar vardır ki, bunlara genomda 100 və ya 1000 dəfələrlə təkrar rast gəlinir. Bunlara qısa, bir-birinə çox yaxın yerləşmiş (*tandem* və ya *satellit* adlanan) təkrarlanan nukleotid ardıcılıqları və daha uzun, çoxsaylı təkrarlanan və satellit təkrarlardan fərqli

olaraq genomun bütün hissələrinə *yayılmış* (latınca *dispergere-səpələnmiş* mənasındadır) ardıcılıqlar aiddir.

DNT-nin *satellit (tandem)* təkrarları çox sayda təkrarlanan müxtəlif xromosomlarda yerləşən eyni ardıcılıqlardan ibarətdir. Bunlar genom ardıcılıqlarının təxminən 10 faizini təşkil edir və *alfa-, mini-, və mikrosatellit DNT*-yə bölünürlər. Alfa-satellitlər bütün xromosomların sentromerlərinə yaxın yerləşmişdir, əsas ardıcılıqları tandem olaraq bir-birinə söykənmiş vəziyyətdə 1000 dəfələrlə təkrar olunan 171 nukleotiddən təşkil edir. Mini-satellitlər də tandem şəkilində birləşmiş təkrarlardır. Bunlar on dəfələrlə təkrarlanan 20-70 cüt nukleotidlərdən təşkil olunur. Mikrosatellitlərin ardıcılığı cəmi 2-4 cüt nukleotidlərdən ibarət qısa ardıcılıqlardır. Genomun və ayrı-ayrı genlərin gen xəritələrinin çıxarılmasında mini və mikro-satellitlərdən geniş istifadə olunmuşdur. Təkrarların sayı geniş diapazonda dəyişdiyi üçün bunlar polimorf lokuslar kimi nəzərdən keçirilir.

DNT-nin *səpələnmiş (disperqer) təkrarları* DNT-nin 15 faizini təşkil edir və *SİNE* (qısa əlavə olunan elementlər), *LİNE* (uzun əlavə olunan elementlər) və bir çox başqa ardıcılıqlardan ibarətdir. Ayrı-ayrı SİNE ardıcılıqları 90-500 cüt nukleotidlərdən, LİNE ardıcılıqları isə, 7000 cüt nukleotidlərdən təşkil edir. SİNE ardıcılıqlarının bir qismi Alu restriktaza ilə kəsildiyi üçün *Alu-ardıcılıqlar* adlanır. Bu ardıcılıqların əsas xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, onlar öz-özünün sürətini çıxara bilir və bu sürətlər genom DNT-nin müxtəlif hissələrinə, o cümlədən də müxtəlif genlərə yerləşdirilərək onların funksiyasını pozur.

1.3.2. “25-ci xromosom” və ya mitoxondriya genomu

Orqanizmin hüceyrələrində xromosomlardan başqa mitoxondriya kimi hüceyrədaxili stukturada da DNT molekulası (*mitoxondriya DNT-si -mtDNT*) mövcuddur. Bu insan genomunun bir hissəsidir və *mitoxondriya genomu* adlanır. MtDNT-yə, bəzən *25-ci xromosom və ya M-xromosomu* da deyilir. Mitoxondriya DNT-si 1981-ci ildə aşkar olunmuşdur.

İnsan hüceyrəsinin hər birində 100-dən 1000-ə qədər mitoxondriya vardır. Bunların da hər birində, uzunluğu *16569 cüt nukleotiddən* ibarət olan 2-10 dairəvi MtDNT molekulası vardır. Beləliklə, mitoxondriya qenomu öz ölçüsünə görə əsas nüvə genomundan 200 000 dəfə kiçikdir.

İnsanın mtDNT-də 13 zülal zəncirini kodlaşdıran *17 gen, 22 tRNT və ribosom RNT-si (rRNT)* vardır (şəkil 17).

kimi fəaliyyət göstərən **UQA** mtDNT-də translyasiya prosesini dayandırmır, hətta triptofan amin turşusunu yaranmasını kodlaşdırır.

– Mitoxondrial DNT irsən nəsilən-nəsilə yalnız ana xətti ilə keçir. Məlumdur ki, insan orqanizmi hər iki valideyinin xromosomlarını daşıyan mayalanmış yumurta hüceyrəsindən inkişaf edir. Mayalanmanın baş verməsi üçün, tərkibində hər hansı mtDNT-si olmayan, ata xromosomlarını daşıyan spermatozoid yumurta hüceyrəsinə daxil olur. Brləliklə, döl mtDNT-ni yalnız ana yumurta hüceyrəsindən alır, bununla da mtDNT nəsle yalnız ana xətti ilə verilir. Ana isə öz mtDNT-ni yalnız öz anasından irsən alır. Oğlan uşaqları qızlardan fərqli olaraq öz mtDNT-ni irsən nəsilə verə bilmir, yəni bu yolla mtDNT-nin irsən verilməsi kəsilir. Bu proseslərin nəticəsində DNT-də təşkil olunmuş müəyyən irsi xətt (klon) yaranır ki, bu da ananın qızları arasında paylanılaraq şaxələnir. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, ata və ana xromosomlarının DNT-si bir orqanizmdə toplanaraq yeni genetik kombinasiyalar yaradır. MtDNT-ni analiz etməklə müxtəlif etnik qrupların bir ulu nənə ilə eyni əlamətlərə malik olmasını təyin etmək mümkündür.

– MtDNT-də mübadilə yolu ilə yaranan dəyişkənlik (meyozda) mövcud deyildir. MtDNT-dəki nukleotid ardıcılıqlarında dəyişkənlik sonrakı nəsillərdə yalnız mutasiya nəticəsində yaranır.

– Əksər hallarda MtDNT-nin genləri ilə tRNT-nin genləri bir-birini əvəz etməklə ilkin transkriptin sonradan prosessinq olunması üçün ayırıcı siqnal rolunu oynayır.

– Bir hüceyrə daxilində müxtəlif tipli mtDNT ilə birlikdə qarşılıqlı fəaliyyət göstərən mitoxondriyalar mövcuddur.

Beləliklə, hüceyrədə gedən əsas proseslər – *transkripsiya, translyasiya, replikasiya və mtDNT-nin reparasiyası* əsas etibarilə nüvə genomundan asılıdır. Lakin bu iki genomun bir-birinə necə inteqrasiya olunması sonadək aydınlaşdırılmamışdır. Əgər bir hüceyrədə: **a)** normal və mutant mtDNT-nin qarışığı varsa, belə vəziyyət heteroplazmiya, **b)** yalnız bir mtDNT tipi varsa – homoplazmiya adlanır.

Beləliklə, insanın mitoxondriya genomu 10 və daha çox iki zəncirli halqəvi DNT molekulasından təşkilidir. Onun quruluşu tam öyrənilmişdir və 16569 nukleotiddən ibarətdir. Mitoxondriya qenomunda 2 ribosom RNT-ni, 22 tRNT-ni və oksidləşmə-fosforlaşma reaksiyalarında iştirak edən 13 polipeptid zəncirini kodlaşdıran genlər vardır. MtDNT-də intronlar yoxdur. MtDNT-si yumurta hüceyrəsinin sitoplazmasında yerləşdiyi üçün nəsle ana xətti ilə ötürülür. MtDNT-də mutasiyaların yaranma tezliyi nüvə DNT-nə nisbətən 10 dəfə çoxdur.

II BÖLMƏ

İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN TƏSNİFATI

2.1. İrsi xəstəliklərin təsnif olunmasındakı çətinliklər

İnsanın irsi patologiyasının sistemləşdirilməsi və təsnifat prinsiplərinin yaradılması tibbi genetikanın ən mühüm problemlərindən biridir. Tibbi-genetik lüğətin həddindən çox informasiya ilə yüklənməsi və irsi xəstəliklərin vahid təsnifatının olmaması genetik informasiyanın gündəlik tibb praktikasında istifadəsini çətinləşdirir. Bu səbəbə görə tibbi-genetik terminlərin standartlaşdırılması, müxtəlif sxem və təsnifatların sadələşdirilməsi xüsusi əhəmiyyət daşıyır.

İrsi xəstəliklərin əksəriyyəti DNT sturukurunda baş verən molekulyar dəyişikliklərlə əlaqədardır. Belə dəyişikliklər bir çox səviyyələrdə (molekulyar, hüceyrə, toxuma, üzv və bütöv orqanizm) və müxtəlif əlamətlərdə təzahür edir. Lakin irsi xəstəliklərin bəzi formalarında genotiplə fenotip arasında birbaşa korelyasiya müşahidə olunmur.

Klinik əlamətləri tamamilə eyni olan bir çox xəstəliyin səbəbi müxtəlif fərqli genlərdə baş verən mutasiyalar (*lokus heterogenliyi*) ola bilər. Yaxud da, əksinə, eyni bir genin müxtəlif mutasiyaları tamamilə fərqli xəstəliklərin inkişafına səbəb ola bilər (*allel heterogenliyi*). Məsələn, Dyuşen və Bekker miopiyası kliniki əlamətləri baxımından müxtəlif xəstəliklərdir. Lakin xəstəliyin etiologiyası baxımından bu xəstəliklər eyni lokusun mutasiyası nəticəsində meydana çıxır.

İrsi xəstəliklərin təsnif olunması üçün kliniki fənlərdə olduğu kimi, **patogenetik** təsnifat prinsipindən istifadə olunur. Lakin eyni bir patogeneetik təsnifat qrupuna aid xəstəliklərin müxtəlif klinik əlamətlərlə təzahür etməsi bu təsnifatın klinik praktikaya tətbiqini çətinləşdirir.

Xromosomun kiçik bir seqmentində baş verən dəyişiklik müvafiq klinik sindromun müəyyən klinik əlamətlərlə təzahür etdirir. Lakin bu dəyişikliyin həcmnin böyüməsi və genetik materialın disbalansı, xəstəliyin əlamətlərinin dəyişməsinə səbəb olur. Xromosom xəstəliklərinin patogenezinin molekulyar və ya hüceyrə səviyyəsində hər hansı xarakter cəhəti aşkar olunmamışdır.

Monogen xəstəliklərin patogenetik inkişaf mexanizmləri də kifayət qədər müxtəlifdir. Bu xəstəliklərin patoloji təzahür əlamətləri orqanizmdə baş berən fizioloji və biokimyəvi dəyişikliklərin mürəkkəb qarşılıqlı əlaqəsinin nəticəsində meydana çıxır.

İrsi xəstəliklərin *etioloji* müxtəlifliyinə əsaslanan təsnifat da, istənilən nəticəni verməmişdir. İrsi xəstəliklərin etioloji faktorunu gen və xromosom mutasiyaları təşkil edir. Lakin fərdin genotipini təşkil edən digər genlərin təsiri altında mutasiyaların kliniki təzahür əlamətləri dəyişə bilər. Etioloji prinsipə əsaslanan təsnifat da irsi xəstəliklərin genetik heterogenliyi nəzərə alındığı halda, eyni bir xəstəliyin müxtəlif klinik qruplara aid olunmasının səbəbidir.

2.2. İrsi xəstəliklərin təsnifatı ilə əlaqəli terminlər

İrsi xəstəliklərin təsnifatı ilə birbaşa əlaqəsi olan məsələlərdən biri də xəstəliyin bu və ya digər simptomlarını qiymətləndirmək üçün istifadə olunan *terminlərdir*. Məsələn, bir çox hallarda *irsi xəstəlik* termini *anadangəlmə xəstəlik* termini ilə eyniləşdirilir. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının xarici faktorların teratogen təsiri altında və anadangəlmə infeksiyalar nəticəsində inkişaf etməsi müəyyən olunmuşdur. Bu xəstəlik uşaq doğularkən artıq mövcud olur və onun səbəbi həm irsi, həm də xarici mühit faktorlarının təsiri ilə əlaqəlidir. Məsələn, dovşandodaqlılıq həm xromosom dəyişikliyi nəticəsində, həm də hamiləlik zamanı məxmirək virusunun təsiri altında yaranır. İrsi xəstəliklərin heç də hamısı anadangəlmə deyildir. Onların bəziləri insanın həyatının birinci ilində, bəziləri isə gənc və daha yaşlı dövrlərdə təzahür edir.

Ailəvi xəstəlik termini də xəstəliyin bütün hallarda irsi mənşəli olmasının göstəricisi deyildir. Bu termin ailənin bir çox üzvlərinin eyni xarici mühit faktorunun təsiri altında (məsələn, vərəm) xəstələndiyini göstərir.

Ailədə *sporadik xəstələnmə halları* da xəstəliyin irsi mənşəli olmasını inkar etmir. Məsələn, bir çox xromosom xəstəlikləri vardır ki, onlar valideynlərdən uşaqlara irsən keçmir və ilkin mutasiya kimi *de novo* olaraq yaranır.

Hazırda irsi xəstəliklərinin təxminən 5500-6500 klinik formaları mövcuddur və onların təsnif olunması şərtidir. İrsi xəstəliklərinin təsnif olunmasında 3 fərqli prinsipdən (*etioloji, kliniki, patogenetik*) istifadə olunur.

2.3. İrsi xəstəliklərin etioloji təsnifatı

Etioloji prinsipə əsaslanan təsnifata görə, irsi xəstəliklərə səbəb olan mutasiyanın tipinə və xarici mühitlə qarşılıqlı əlaqəsinin xarakterinə uyğun irsi xəstəliklər *beş qrupa* bölünür: *monogen xəstəliklər, xromosom xəstəlikləri, irsi meyillik nəticəsində yaranan xəstəliklər (multifaktorlu, çoxfaktorlu), somatik hüceyrələrin genetik xəstəlikləri, ana və dölnün antigen uyğunsuzluğu nəticəsində yaranan xəstəliklər*

Monogen xəstəliklər bir genin sturukturasında baş verən dəyişiklik (mutasiya) nəticəsində meydana çıxır. Bu qrupa *Mendel qanunlarına uyğun* və bu qanunlardan kənar irsən nəsilə ötürülən xəstəliklər daxildir.

Mendel qanunlarına uyğun olmayaraq nəsilə ötürülən xəstəliklərə misal kimi, *ana xətti ilə* nəsilə ötürülən *mitoxondriya xəstəliklərini* göstərmək olar. Monogen xəstəliklərə səbəb olan mutasiyalar əksər hallarda orqanizmdə maddələr mübadiləsinin pozulması ilə müşayət edilən xəstəliklər (məsələn, fenilketonuriya, və ya müxtəlif disaxaidozlar) yaradır.

Bu tip mutasiyalar *deletsiya* (genin nukleotidinin itirilməsi), *duplikasiya* (nukleotidlərin ikiləşməsi), əvəzlənmə ((bir azot əsasının başqası ilə əvəzlənməsi (*tranzisiya* - purinin purinlə və ya pirimidinin pirimidinlə əvəz edilməsi; *transversiya* – purinin pirimidinlə və ya əksinə əvəz olunması)) kimi meydana çıxır.

Xromosom xəstəlikləri xromosomlarda keyfiyyət və kəmiyyət dəyişikliklərinin yaranmasına görə iki qrupa bölünür. Xromosomlarda baş verən kəmiyyət dəyişiklikləri cinsi və ya somatik hüceyrələrdə xromosomların sayının artması və ya azalması ilə müşayət olunur. Bu tip mutasiyalara *genom mutasiyaları* da deyilir.

Əgər xromosomların sayı insanın haploid xromosom komplektinə (yəni 23) uyğun olarsa, bu belə mutasiyalar *poliplodiya* adlanır (bu tip mutasiya bitkilər üçün daha xarakterdir və xeyirli mutasiyadır). Lakin məməlilər, o cümlədən də insanlar üçün bu tip mutasiyaların əksəriyyəti letal xarakterlidir, ana bətnində ölümə səbəb olur. Əgər xromosomların sayının dəyişikliyə uğraması (± 1 və ± 2 və s) haploid xromosom komplektindən çox və ya azdırsa, belə halda çox ağır irsi xəstəlik meydana çıxır (məsələn, Daun sindromu). Belə mutasiyalar *aneuploidiya* adlanır.

Aneuploidiyalar da, öz növbəsində, *monosomiyaya* (1 xromosomun az olması), *trisomiyaya* (1 xromosomun artıq olması) *tetra- və pentasomiyaya* (müvafiq olaraq 4 və 5 xromosomun artıq olması) bölünür.

Xromsomların keyfiyyət dəyişiklikləri monogen xəstəliklər zamanı baş verən mutasiyalarla oxşardır. Bu mutasiyalara *deletsiya*, *duplikasiya*, *inversiya*, *translokasiya*, *izoxromosomiya* və *dairəvi xromosomların yaranması* aiddir.

İrsi meyillik nəticəsində yaranan xəstəliklər monogen və poligen xarakterli ola bilər. Bu xəstəliklərin təzahür etməsi üçün fərdin genetik xüsusiyyətlərindən başqa, xarici mühit faktorlarının mövcud olması vacibdir. Bu faktorlar mutant fenotipin və ya xəstəliyin formalaşmasını təmin edir. İrsi meyillik nəticəsində yaranan xəstəliklərə hipertoniya xəstəliyi, şəkərli diabet, mədə xorası, miqren, ürəyin işemik xəstəliyi və b. aid olunur.

Somatik hüceyrələrin genetik xəstəlikləri son illərdə irsi patologiyanın ayrıca bir qurupu kimi təqdim olunur. Bədxassəli şişlərdə hüceyrələrdə spesifik xromosom dəyişikliklərinin yaranması və bunların onkogenləri aktivləşdirməsi (məsələn, retinoblastoma, Vilms xəstəli), bu xəstəliklərin irsi patologiyaya aidliyi üçün əsasdır. Hüceyrələrin genetik materialında baş verən belə dəyişikliklər bədxassəli şişlərin yaranmasında etiopatogenetik mexanizm hesab olunur. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının sporadik hallarının somatik hüceyrələrdə baş verən mutasiyalar nəticəsində yaranması sübut olunmuşdur. Bu xəstəliklər də, somatik hüceyrələrin genetik xəstəlikləri hesab edilir.

Ana və dölün antigen uyğunsuzluğu nəticəsində yaranan xəstəliklər döl antigenlərinə ananın immun reaksiyasının inkişaf etməsi nəticəsində meydana çıxır. Döl qanının az miqdarda ana qanına daxil olması hallarında, əgər dölün atadan irsən aldığı allel (antigenə nəzarət edən) anada yoxdursa, hamilə orqanizmi buna immun reaksiya şəkilində cavab verir. Ana qanında yaranan antitellər dölə keçərək immun münaqişə yaradır. Rezus faktoru antigenlərinə görə ana və döl arasında uyğunsuzluq nəticəsində inkişaf edən yenidoğulmuşların hemolitik xəstəliyi buna parlaq misaldır. Xəstəlik anada Rh(-), döldə isə atadan irsən alınmış Rh (+) qan qurupu olduqda inkişaf edir. AB0 qan qurupu antigenlərinə görə uyğunsuzluq olduğu hallarda da hamilələrdə immun münaqişə yaranır.

2.4. İrsi xəstəliklərin kliniki təsnifatı

İrsi xəstəliklərin *kliniki təsnifatı* bu və ya digər üzv və sistemlərin patoloji prosesə qoşulmasından asılı olaraq xəstəliklərin ayrı-ayrı qruplara bölünməsinə əsaslanır.

- *Sinir sisteminin irsi xəstəlikləri;*
- *Sinir-əzələ sisteminin irsi xəstəlikləri;*
- *Dəri xəstəlikləri;*
- *Göz xəstəlikləri;*
- *Hərəkəti-dayaq sisteminin xəstəlikləri;*
- *Endokrin sistemin xəstəliklər;*
- *Qan xəstəlikləri;*
- *Ürək-damar sisemi xəstəlikləri;*
- *Psixi xəstəliklər;*
- *Sidik-cinsiyyət sistemi xəstəlikləri;*
- *Mədə-bağırsaq sisteminin xəstəlikləri;*
- *Ağ ciyər xəstəlikləri.*

İrsi xəstəliklərin kliniki təsnifatı şərtidir. Belə ki, mukovisidoz xəstəliyi mədə-bağırsaq sisteminin pozğunluqları və ya ağ ciyər xəstəliyi əlamətləri ilə təzahür edə bilər. Neyrofibromatoz xəstəliyində isə dəri əlamətləri və ya sinir və beyin şişləri əlamətləri müşahidə oluna bilər. Kliniki təsnifat nə qədər şərti olsa da, ayrı-ayrı sahələrdə çalışan mütəxəsislərin diqqətinin tibbin müvafiq sahəsinin irsi xəstəlikləri üzərində cəmləşdirilməsinə xidmət edir.

2.5. İrsi xəstəliklərin patogenetik təsnifatı

İrsi xəstəliklərin etioloji və kliniki təsnifat ilə yanaşı *patogenetik* təsnifatı da mövcuddur. Xəstəliyin patogenezi orqanizmin maddələr mübadiləsinin pozulmasına, morfogenez anomaliyasına, yaxud hər iki patoloji dəyişikliklərin kombinasiyasına səbəb ola bilər. Bu təsnifata əsasən irsi xəstəliklər üç qrupa bölünür.

- *Maddələr mübadiləsinin pozğunluqları;*
- *Anadangəlmə inkişaf qüsurları;*
- *Maddələr mübadiləsi pozğunluqları və inkişaf qüsurlarının kombinasiyası.*

Maddələr mübadiləsinin tipindən asılı olaraq bu xəstəliklər aşağıdakı quruplara bölünürlər:

- şəkər mübadiləsinin irsi defektləri (qalaktozemiya-laktoza metabolizminin pozulması, mukopolisaxaridozlar-polisaxaridlərin parçalanmasının pozulması);
- *lipid və lipoproteidlərin mübadiləsinin pozğunluqları* (sfnqolipidozlar-lipid sturukturasının parçalanmasının pozğunluqları);
- *amin turşuları mübadiləsinin pozğunluqları* (fenilketonuriya, albinizm və s.);
- *vitamin mübadiləsinin pozğunluqları* (homosistinuriya və s.)
- *purin və pirimidin əsaslarının mübadiləsinin defektləri*;
- *hormonların biosintezinin pozğunluqları* (adrenogenital sindrom, testikulyar feminizasiya);
- *eritrositlərin fermentlərinin çatmamazlığı* (Q-6-FD fermentinin defisiti vəs.).

2.6. Xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülməsinin əsas kriteriyaları

İrsiyyət tipindən asılı olaraq xəstəliklər bir neçə qrupa bölünürlər: *autosom-dominant*; *autosom-resessiv*; *X-ilişikli* (dominant və resessiv); *Y-ilişikli*; *mitoxondrial*. Nəzərə almaq lazımdır ki, dominantlıq və ya resessivlik qenotipin deyil, fenotipin əlamətidir.

Son illərdə molekulyar genetikanın inkişafı ilə əlaqədar, irsiyyətin klassik tiplərinə uyğun gəlməyən yeni xəstəliklər aşkar olunmuşdur. Bu tip xəstəliklər, irsi olmasına baxmayaraq, onların nəsilədən nəsilə ötürülməsi Mendel qanunlarına uyğun gəlmir. Bu qrupa daxil olan xəstəliklər *trinukleotid təkrarlarının ekspansiyası xəstəliyi* adlanır.

2.6.1. Autosom-dominant tipli irsiyyət

Autosom-dominant tipli xəstəliyin inkişafı üçün mutant allelin valideyinlərin birindən uşağa irsən keçməsi kifayətdir. Bu tip xəstəliklərin əksəriyyəti insanların sağlamlıq göstəricilərinə təsir etmir və onların sağlam nəsil törətməsinə mane olmur. Autosom-dominant tipli irsi patologiyanın xarakter əlamətləri aşağıdakılardır:

1) bu xəstəliklər vertikal formada nəsilə ötürülür, yəni xəstəliyə hər nəsilə rast gəlinir;

2) sağlam və xəstə fərdlərin nisbəti təxminən 1:1 kimidir;

3) xəstə valideyinlərin sağlam uşaqlarının törəmələri sağlam olur;

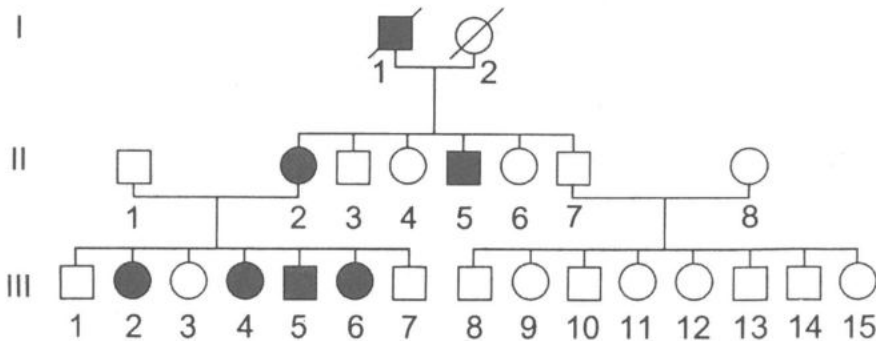
4) xəstə oğlan və qızların sayı təxminən eynidir;

5) xəstə kişilərdən və xəstə qadınlardan xəstəlik onların oğluna və qızına eyni qaydada ötürülür;

6) xəstəliyin reproduksiyaya təsiri çox olduqca sporadik halların sayı çox olur (yeni mutasiyalar);

7) ağır kliniki gedişə malik xəstə homoziqotlar hər iki valideyin xəstə olduqda dünyaya gəlir. Dominant irsiyyət tipli xəstəliklərin kliniki əlamətləri müxtəlif və fərqli olur (kliniki polimorfizm). Kliniki polimorfizmin təzahür əlamətləri nəinki ayrı-ayrı ailələrdə, hətta bir ailənin müxtəlif üzvlərində də müşahidə edilir.

Autosom-dominant tipli irsi xəstəliklərə nümunə kimi I tip neyrofibratozu (Reklinhauzen xəstəliyi), Marfan sindromunu, Elers-Danlo sindromunu, axondroplaziyanı, sona çatmamış osteogenezi, miotonik distrofiyanı, Gentinqton xoreyasını göstərmək olar (şəkil 18).



Şəkil 18. Autosom-dominant tipli irsiyyətə aid ailə şəcərəsi.

2.6.2. Autosom-recessiv tipli irsiyyət

Bu tip irsiyyətə malik xəstəliklər yalnız homoziqotlarda təzahür edir. Heteroziqotlar isə sağlamlıq göstəricilərinə görə sağlam fərdlərdən seçilmir. Autosom-recessiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklər üçün aşağıdakılar xarakter hesab olunur.

1) əgər valideynlərin hər ikisi homoziqotdursa, o zaman bütün uşaqlar xəstə olur (belə nığahlara nadir hallarda rast gəlinir);

2) homoziqot və sağlam fərdin (heteroziqot olmayan) nığahından doğulan uşaqlarda klinik əlamətlər müşahidə edilmir;

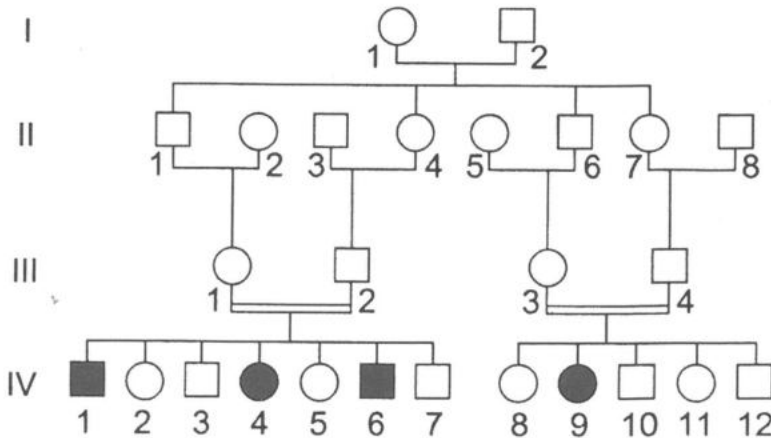
3) homoziqotla sağlam görünən heteroziqotun nığahından doğulan uşaqların 50 faizi xəstə olur (pseudodominantlıq);

4) xəstələnmə ehtimalı hər iki cins üçün eynidir;

5) ailədə uşaqların sayı çox olduqca, xəstələrin sayının çox olma ehtimalı yüksəkdir;

6) əhali arasında bu xəstəliyə nadir hallarda rast gəlinirsə, xəstə uşaqların qohumlar arasında bağlanan nığahlardan doğulma ehtimalı yüksək olur.

Əhali arasında mutant genin heteroziqot daşıyıcıları arasında bağlanan nığahlara daha çox rast gəlinir. Belə hallarda törəmələrin seqreqasiyası 1:2:1 mendel nisbətində uyğundur (1 sağlam, 2 heteroziqot və 1 xəstə) və xəstə uşaqların doğulma ehtimalı 25 faizə bərabər olur. Homoziqotlarla heteroziqotlar arasında bağlanan nığahlara isə ən çox qohumlar arasında rast gəlinir. Belə ailələrdə xəstə və sağlam uşaqların seqreqasiya nisbəti 1:1 kimidir (şəkil 19).



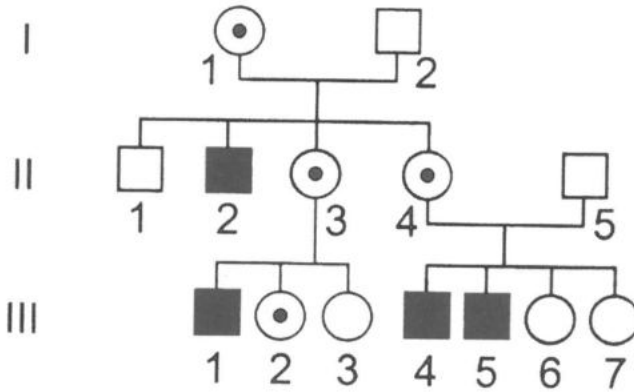
Şəkil 19. Autosom-recessiv tipli irsiyyətə aid ailə şəcərəsi.

Autosom-resektiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklərə misal olaraq talasemiya, mukovisidoz, fenilketonuriya, qalaktozemiya, hepatoventikulyar degenerasiya, mukopolisaxaridozları və b. göstərmək olar.

2.6.3. X-ilişikli dominant tipli irsiyyət

Xəstəliklərin bu tip irsiyyətlə nəsilə ötürülməsinin səbəbi qadınlarda 2 X, kişilərdə isə 1 X xromosomunun olması ilə bağlıdır. Öz valideyinlərindən yalnız bir mutant alleli irsən alan **qadın heteroziqot**, kişi isə **hemiziqot** adlanır. Xəstəliklərin X-ilişikli irsiyyət tipi ilə nəsilə ötürülməsinin xarakter xüsusiyyətləri bunlardır:

- 1) xəstəlik həm kişilərdə, həm də qadınlarda müşahidə olunur;
- 2) xəstə qadınlar patoloji alleli 50 faiz ehtimalla oğlan və qızlara ötürür;
- 3) xəstə kişilər patoloji alleli yalnız qızlara ötürür, oğlanlar isə atadan yalnız Y-xromosomu alır və xəstələnmirlər;
- 4) xəstəlik heteroziqot qadınlarda yüngül kliniki əlamətlərlə təzahür edir, kişilərdə isə ağır gedişli kliniki əlamətlərlə müşahidə olunur (şəkil 20).



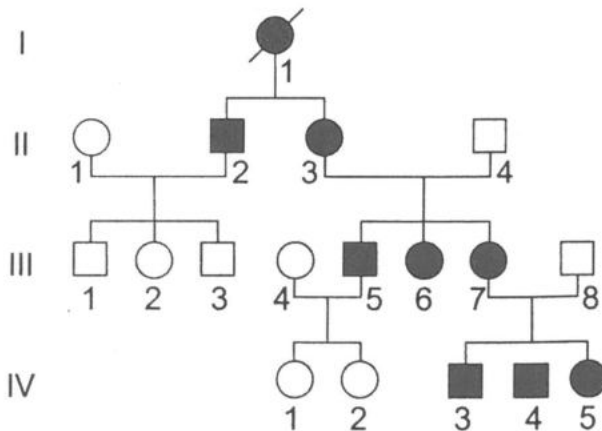
Şəkil 20. X xromosomla ilişikli repressiv tipli irsiyyətə aid ailə şəcərəsi.

X-ilişikli dominant tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklərdən irsi hipofosfatemiyanı (D vitamininə pevizistent raxit xəstəliyi) göstərmək olar. Ağır kliniki gedişə malik X-ilişikli dominant tipli letal xəstəliklərdə (ağız üz barmaq sindromu, Golts-Gorlin sindromu) bütün hemiziqotlar tələf olur. Xəstələr yalnız heteroziqot qadınlarda müşahidə edilir.

2.6.4. X-ilişikli resessiv tipli irsiyyət

Bu tip irsiyyətlə nəsilə ötürülən və nadir hallarda rast gəlinən xəstəliklərdə bütün qadınlar heteroziqot olur və onlarda kliniki təzahür əlamətləri görünmür. Xəstəlik yalnız kişilərdə təzahür edir. Bu tip xəstəliklərdəki təzahür əlamətləri xəstələrin reproduktiv statusundan asılıdır. Belə ki, reproduktiv funksiyanın pozulduğu hallarda (Dyuşen-Bekker əzələ distrofiyası):

- xəstəlik yalnız oğlanlarda qeyd olunur;
 - xəstəlik 75 faiz hallarda heteroziqot anadan və 25 faiz hallarda X-xromosomda yaranan yeni mutasiya nəticəsində baş verir;
 - irsən nəsilə keçən variantlarda xəstənin doğma qardaşında və dayısında da aşkar olunur və doğma bacısında isə 50 faiz hallarda daşıyıcılıq ehtimalı yaranır;
 - yaranan yeni mutasiyalar sporadik hal kimi dəyərləndirilir;
 - heteroziqot qadınlar patoloji geni 50 faiz ehtimalla oğlanlarına, 50 faiz qızlarına verir;
 - sağlam kişilər xəstəliyi nəsilə ötürümlər.
- Əgər reproduktiv funksiya pozulmamışsa, (hemofiliya, Q-6-FD fermentinin irsi çatmamazlığı) irsən xəstəliyin nəsilə ötürülməsi aşağıdakı kimi olur:
- xəstə kişilər patoloji alleli bütün qızlarına ötürür, oğlanlarına isə ötürmür;



Şəkil 21. Mitoxondrial tipli irsiyyətə aid ailə şəcərəsi.
(xəstə ata mitoxondrial xəstəliyi öz övladlarına irsən
ötürmür; xəstə ana isə mitoxondrial xəstəliyi həm qızlarına,
həm də oğlanlarına irsən ötürür.)

-xəstə kişilərin fenotipik sağlam görünən qızlarının hamısı gen daşıyıcılarıdır;

- gen daşıyıcısı olan qadınla xəstə kişinin nigahından doğulan qızların 50 faizi xəstə, 50 faizi isə gen daşıyıcısı, oğlanların isə 50 faizi xəstə və 50 faizi sağlam olur;

-bəzi hallarda xromosomların normal allellərlə heteroxromatinləşməsi nəticəsində heteroziqot qadınlarda xəstəlik əlamətləri təzahür edə bilər.

X-ilişikli resessiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklərə misal olaraq hemofiliyanı, Q-6-FD fermentinin çatmamazlığını, Dyuşen-Bekker əzələ distrofiyasını, Xanter sindromunu (II tipli mukopolisaxaridoz), Le.-Nayhan sindromunu göstərmək olar (şəkil 21).

2.6.5. Y-ilişikli tipli irsiyyət

Əvvəllər hesab olunurdu ki, Y - xromosomu yalnız genlərin olmadığı heteroxromatin hissələrindən ibarətdir. Lakin son illər aparılan tədqiqatlar göstərdi ki, Y-xromosomunda toxum ciyəsinin inkişafına, spermatogenezə, bədənin, ətrafların, dişlərin böyümə intensivliyinə nəzarət edən, qulaq sevanının tüklü olmasını təmin edən genlər yerləşmişdir. Bu əlamətlərin nəsilə ötürülməsi timsalında Y-ilişikli tipli irsiyyətlə xəstəliklərin nəsilə ötürülməsini izləmək mümkündür:

-bu əlamətlər yalnız oğlan uşaqlarına ötürülür;

-əlamətlər yalnız kişi cinsinə aid fərdlərdə təzahür edir;

-spermatogenezə, xayaların formalaşmasına nəzarət edən genlərin mutasiyası irsən nəsilə ötürülmür və belə fərdlər sonsuz olur.

2.6.6. Mitoxondrial tipli irsiyyət

Mitoxondriyalar yumurta hüceyrəsinin sitoplazması ilə nəsilə ötürülür. Mitoxondriyalar kişi cinsi hüceyrələri yetkinləşərkən sitoplazma ilə birlikdə eliminasiya olunur. Hər yumurta hüceyrəsində təxminən 25000 mitoxondriya və onların hər birində mitoxondriyanın dairəvi xromosomu vardır. Hazırda mitoxondriya genlərinin müxtəlif mutasiyaları aşkar olunmuşdur. mDNT-də yaranan gen mutasiyaları nəticəsində yaranan xəstəliklərə görmə sinirinin atrofiyası (Leber), mitoxondrial miopatiyalar, progressivləşən oftalmoplegiyalar və s. misal ola bilər

Mitoxondrial tipli irsiyyət aşağıdakı əlamətlərlə xarakterizə olunur:

- xəstəliklərin yalnız ana xətti ilə nəsilə ötürülür;
- xəstəlik oğlan və qızlarda bərabər nisbətdə paylanır;
- xəstə ata xəstəliyi nə qızlarına, nə də oğlanlarına ötürmür.

Beləliklə, irsi xəstəliklərin vahid prinsip üzrə təsnif olunmasındakı çətinliklər onların mürəkkəb təbiəti ilə bağlıdır. Məlumdur ki, hər fərd genetik nəzərdən təkrarsızdır və onun mühit faktorlarının təsirinə qarşı cavab reaksiyası özünə məxsusluğu ilə seçilir. Orqanizmin genetik xüsusiyyətlərinin xarici mühit faktorları ilə qarşılıqlı təsir əlaqələri, onun sağlam olunmasını və ya xəstəliyin inkişafını təmin edir.

Orqanizmin daxili mühitinin stabil vəziyyəti insan genomundakı bütün lokusların sayının cüt olması, DNT-nin replikasiya prosesində, yeni sintez olunan DNT molekulalarına informasiyanın dəqiq ötürülməsi, genetik strukturalardakı zədələnmələrin aradan qaldırılma mexanizmlərinin mövcudluğu ilə və digər mexanizmlərlə tənzimlənir. Ehtimal olunur ki, bu mexanizmlərdən başqa, genlərin aktivliyinə nəzarət edən və hələlik aydınlaşdırılmamış digər mexanizmlər də vardır.

Patoloji prosesin inkişaf etməsi haqdakı müasir təsəvvürlər orqanizmin irsi konstitusiyası bazasına əsaslanır. Xəstəliklərin kliniki əlamətlərinin təzahür dərəcəsi, kliniki gedişi, orqanizmin inkişafının hər hansı mərhələsində mühit faktorlarının modifikasiyaedici təsiri və s. məhz orqanizmin genetik xüsusiyyətləri ilə əlaqəlidir.

Mutasiyaların patoloji təsiri inkişafın müxtəlif mərhələlərində ölümlə nəticələnə bilər. Eyni zamanda, mutasiyalar xəstəliyin xroniki olaraq davam etməsinə, həmçinin, onlar orqanizmin müdafiə qabiliyyətini zəiflətməklə digər xəstəliklərin inkişafına şərait yarada bilər. İrsi xəstəliklərin əksər formaları gen (DNT səviyyəsində baş verən molekulyar dəyişikliklər), genom (xromosomlarının sayının dəyişməsi) və xromosom (xromosomların quruluşunun dəyişməsi) mutasiyaaları ilə əlaqəlidir. Bəzi hallarda, mutasiyanın xəstəlik törətməsi üçün əlavə mühit faktorlarının təsiri zəruridir. Yaranan irsi xəstəlik orqanizmin yalnız bir sisteminin zədələnməsi ilə kifayətlənmir. Patoloji prosesin yalnız bir sistemin fəaliyyətini pozmasına nadir hallarda rast gəlinir.

Beləliklə, mutasiya nəticəsində yaranan patoloji zülal yüzlərlə, minlərlə digər genlərin kodlaşdırdığı zülallarla qarşılıqlı təsir əlaqələrinə girərək dəyişikliyə uğrayır və nəhayət, patoloji əlamət yaranır. Gen xəstəlikləri G. Mendelin qanunlarına uyğun olaraq sonrakı nəsillərə ötürülür. İrsiyyətin autosom-dominant və autosom-recessiv tipli formalarından başqa, X və Y xromosomları ilə ilişkili və mitoxondrial irsiyyət tipləri də mövcuddur.

III BÖLMƏ

MONOGEN XƏSTƏLİKLƏR

Monogen xəstəliklər kliniki əlamətlərinə görə bir-birindən fərqlənən, lakin vahid genetik etiologiyaya malik irsi xəstəliklərdir. Bu xəstəliklərin etoloji əsasını gen səviyyəsində baş verən mutasiyalar təşkil edir. Monogen irsi xəstəliklər həm də, *Mendel qanunlarına uyğun irsən nəsilə ötürülən* xəstəliklər adlanır.

3.1. Mendelin irsiyyət qanunları

Əvvəlki bölmədə qeyd olunduğu kimi, genetikanın əsasını XIX əsrin ikinci yarısında Qreqor Mendelin kəşf etdiyi irsiyyət qanunları təşkil edir. Məhz bu qanunların əsasında dominant və resessiv xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülməsinin müxtəlif modelləri işlənib hazırlanmışdır. Bu modellərdən hazırda da xəstə uşaqların doğulma riskinin proqnozlaşdırılması üçün istifadə olunur.

Mendelin əsas xidməti ondan ibarətdir ki, o, əlamətlərinin növbəti nəsilin törəmələrində paylanması və birləşməsinin sadə riyazi dildə ifadəsinin mümkünlüyünü sübut etmişdir. Alim, ehtimal edirdi ki, irsiyyətin əsasını, (elementar vahidini) hissəciklər-genlər təşkil edir. Mendel bu hissəciklərin *irsən nəsilə keçməsinə, dominantlığını, parçalanmasını və əlamətlərin bir-birindən asılı olmayaraq irsən keçməsinə* eksperimentlərdə öyrənərək dörd yeni postulat formalaşdırmışdır.

Birinci postulat – genetik informasiyanın irsən nəsilə keçməsi haqqındadır. Əlamətlərin irsən keçməsi son dərəcə kiçik və bölünməyən informasiya vahidindən asılıdır (hazırda gen adlanır). Allel genin variantıdır.

İkinci postulat – əlamətlərin dominantlığı qanunudur. Orqanizmidə hər allel cüt allel formasındadır. Lakin bir allelin (resessiv) təsiri digər allelin (dominant) təsiri ilə sıxışdırılıraq “susdurulur”.

Əgər, hər iki allel eynidirsə, belə genotipi olan fərd *homoziqot*, bir-birindən fərqlidirsə *heteroziqot* adlanır. Beləliklə, dominant allel hətta he-

teroziqot vəziyyətdə olsa belə əlamətin xarakterini təyin edir. Resessiv allel isə yalnız homoziqot vəziyyətdə olduqda əlamətin xarakterini təyin edə bilir. Beləliklə, Mendel qanuna tabe bütün xəstəliklər dominant və resessiv xəstəliklər olmaqla iki qurupa bölünür.

Əgər heteroziqot olan fərddə hər iki allel təzahür edirsə, yəni bir allelin digəri üzərində dominantlığı yoxdursa, belə allellər **kodominant allellər** adlanır. Kodominantlığa misal olaraq AB0 qan qruplarında A və B allellərini göstərmək olar. Qan qurupu IV qurupa aid fərdlərdə həm A, həm də B antigenləri aşkar olunur.

Üçüncü postulat – əlamətlərin parçalanması qaydasıdır. Qametlər (cinsi hüceyrələr) yaranarkən allel cütlüyündəki allellər bir-birindən ayrılır. Nəticədə, qametlərin hər birində yalnız bir allel olur.

Bir-birindən ayrılmış allel cütlüyü mayalanmadan sonra yenidən birləşir və bərpa olunur. Başqa sözlə, valideynlərin cinsi hüceyrələrində hər genin iki allelindən biri mövcuddur. Ona görə də qametlərin yarısında bir allel, digər yarısında isə digər allel olur. Mendelin üçüncü postulatını izah etmək üçün aşağıdakı misala müraciət edək.

Bəzi adamların qulaq seyvanının sığalıq hissəsi boyunu ilə birləşmiş, bəzilərinə isə aralı formada olur. Bu əlamət bir genin iki alleli ilə şərtlənmişdir: *f-alleli boyuna birləşmiş variantı*, *F-alleli boyundan aralı sallanmış variantı* şərtləndirir.

Əgər *2FF*-alleli olan (sığalığı boyundan aralı) kişi, *2ff*-alleli olan (sığalığı boyununa bitişik) qadınla evlənərsə, onların övladlarında yalnız iki ayrı-ayrı alleldən ibarət (*F*-alleli atadan, *f*-alleli isə anadan) bir qenotip – *Ff* qenotipi müşahidə olunacaqdır. *F*-alleli dominant allel olduğu üçün uşaqların sığalığı boyundan aralı olacaqdır. Bu uşaqlar *1-ci nəsil* təşkil edir

Əgər uşaqlar öz genotiplərinə (*Ff*) uyğun fərdlərlə evlənərsə, onların uşaqlarında (*2-ci nəsil*) üç genotip növü müşahidə olunacaqdır: *FF*, *Ff* və *ff* (*1:2:1*). *F* – alleli dominant olduğu üçün *FF*- və *Ff*-genotipi olan fərdlərdə sığalığın boyundan aralı fenotipi və yalnız *ff*-genotipi olan fərdlərdə isə sığalığın boyuna bitişik fenotipi müşahidə ediləcəkdir. İki heteroziqot arasında bağlanan nığahdan doğulan uşaqlarda fenotiplərin tezliyi 3:1 nisbətində bərabərdir.

Mendelin üçüncü postulatını aydın təsəvvür etmək üçün, müxtəlif qenotipə malik fərdlərin nığahından doğulan uşaqlarda əlamətlərin parçalanmasını göstərən Penetin məşhur cədvəlini nəzərdən keçirmək olar.

Cədvəl 3.1.

Hər ikisi heteroziqot olan valideyinlərin nıgahından doğulan törəmələrdə əlamətlərin paylanması

Atanın qamətləri	Ananın qamətləri	
	A	a
A	AA	aA
a	Aa	aa

Cədvəl 3.2.

Resessiv genə görə biri heteroziqot, digəri isə homoziqot olan iki fərdin nıgahından doğulan törəmələrdə əlamətlərin paylanması

Atanın qamətləri	Ananın qamətləri	
	a	a
A	aA	aA
a	aa	aa

Cədvəl 3.3.

Dominant genə görə biri heteoziqot, digəri homoziqot olan iki fərdin nıgahından doğulan törəmələrdə əlamətlərin paylanması

Atanın qamətləri	Ananın qamətləri	
	A	A
A	AA	AA
a	Aa	Aa

Mendel izah etməyə çalışırdı ki, müxtəlif genotipli valideyinlərin törəmələrində müşahidə olunan əlamətlərin paylanması ehtimal xarakterli hadisədir. Bunu yalnız törəmələrin sayı çox olan ailələrdə müəyyən etmək mümkündür.

Ehtimal nəzəriyyəsinə görə, hadisələr bir-birindən asılı olmayaraq baş verirsə, o zaman onların eyni vaxtda baş verməsi ehtimalı, hadisələrin baş vermə ehtimallarının bir-birinə vurulmasından alınan cavaba bərabərdir. Resessiv genə görə heteroziqot olan valideyinlərdə resessiv geni olan gametlərin yaranma ehtimalı hər valideyin üçün $1/2$ -ə bərabərdir. Mayalanma zamanı ziqotada resessiv geni olan qametlərin birləşməsi ehtimalı isə, hər valideyində qametlərin yaranma ehtimallarının bir-birinə vurulmasından alınan cavaba bərabər olacaqdır: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$.

Bundan başqa, bu və ya digər hadisənin gerçəkləşməsi ehtimalını da öyrənmək mümkündür. Bunun üçün onların hər birinin reallaşma ehtimallarını toplamaq lazımdır. Əgər heteroziqot valideyinlərin nığahından doğulan uşaqların homoziqot olma ehtimalını öyrənmək istəyiriksə, o zaman resessiv və dominant homoziqotların doğulma ehtimallarını toplayırıq: $\frac{1}{4} + \frac{1}{4} = \frac{1}{2}$.

Bu qaydadən, irsi xəstə uşaq olan ailələrdə, hər hansı bir hadisənin ehtimal olunma dərəcəsinə müəyyən etmək üçün, tibbi-genetik məsləhətlərin verilməsində geniş istifadə olunur.

Dördüncü postulat – əlamətlərin bir-birindən asılı olmayaraq irsən keçməsi qanunudur. Bu postulata görə, müxtəlif əlamətləri təyin edən genlər bir-birindən asılı olmayaraq irsən nəsilə keçir. Bunu aşağıdakı misalla izah etmək olar.

Resessiv r allelinə görə homoziqot olan şəxslər üçün kürən rəngli saç xarakter əlamətdir. Saçların kürən olmayan rəngi isə, dominant əlamətdir və R hərfi ilə işarə edilir. Ona görə də kürən şəxslərin genotipi rr , kürən olmayanların genotipi isə, RR və Rr kimi işarə olunur.

Əgər, kürən saçlı və qulaq seyvanının sığalığı boynuna bitişik kişi ($rrff$), hər iki əlamətə görə heteroziqot olan qadınla ($RrFf$) evlənsə, resessiv homoziqotlar yalnız rf tipli bir növ qamet yarada bilər, adi əlamətlərə görə homoziqot olanlar isə dörd növ geotipli (RF , Rf , rF , rf) qametlər yaradır. Bu zaman onların törəmələrində $1:1:1:1$ nisbətində dörd növ genotip aşkar olunur - $RrFf$, $Rrff$, $rrFf$ və $rrff$. Genotiplərə uyğun olaraq yaranan fenotiplər isə tamamilə bir-birindən fərqli olacaqdır: *adi saçlı və sığalığı sallanmış; adi saçlı sığalığı bitişik; kürən saçlı sığalığı sallanmış; kürən saçlı sığalığı bitişik.*

Göstərilən misalda nığah bağlayan fərdlərdən biri hər iki resessiv əlamətə görə homoziqot ($rrff$), digəri isə heteroziqot ($RrFf$) idi. İndi isə Pennet cədvəlindən istifadə edərək hər iki əlamətə görə heteroziqot olan fərdlər arasında bağlanan nığahdan doğulan uşaqlarda əlamətlərin parçalanmasını nəzərdən keçirək.

Cədvəl 3.4-dən göründüyü kimi, ikili heteziqot fərdlərin arasında bağlanan nigahda hər valideyin dörd tip qamətlər yaradır: AB, Ab, aB, ab . Bunlar da cütləşmə zamanı doqquz müxtəlif genotip əmələ gətirir. Dominantlıq prinsipinə görə, doğulan uşaqlarda 9:3:3:1 nisbətində dörd fenotip müşahidə olunur: *hər iki əlamətə görə dominant; bu və yaxud digər əlamətə görə dominant; bu və yaxud digər əlamətə görə resessiv, hər iki əlamətə görə resessiv fenotiplər.*

Bu nisbətləri təkhibridli cütləşməyə uyğun müvafiq fenotiplərin meydana çıxma ehtimallarını bir-birinə vurmaqla asanlıqla hesablamaq olar. Belə ki, hər əlamət üçün dominant fenotipin meydana çıxma ehtimalı (təkhibridli cütləşmədə) $\frac{3}{4}$ -ə bərabərdir. Bir-birindən asılı olmadığı halda onların birlikdə təzahür etmə ehtimalı isə $\frac{3}{4} \times \frac{3}{4} = \frac{9}{16}$ -dır.

Cədvəl 3.4.

Atanın qamətləri	Ananın qamətləri			
	AB	Ab	aB	ab
AB	$AABB$	$AabB$	$aABB$	$aAbB$
Ab	$AABb$	$Aabb$	$aABb$	$aAbb$
aB	$AaBB$	$AabB$	$aaBB$	$aabB$
ab	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$

Qeyd etmək lazımdır ki, Mendelin müasirləri onun postulatlarına (irsiyyət qanunları) şübhə ilə yanaşmış, qəbul etməmişlər. Yalnız 1900-cü ildə bu qanunların yenidən kəşfindən sonra hamılıqla qəbul olunmuşdur. Bunun səbəbi xromosomların hərtərəfli tədqiq olunması və onların xarakter xüsusiyyətlərinin Mendelin qanunlarına uyğunluğunun aşkar edilməsi idi:

- hər iki xromosomlar homoloji cütlər yaradır;*
- meoz prosesində cütlər bir-birindən ayrılır və mayalanmadan sonra yenidən birləşirlər;*
- cüt xromosomların ayrılması və yenidən birləşməsi bir-birindən asılı olmayaraq baş verir.*

Bu faktlar həm də genlərin xromosomların tərkib hissəsi olması ilə də təsdiq olunmuşdur.

3.1.1. Xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülmə tipinin əsas kriteriyaları

İrsiyyət tipindən asılı olaraq xəstəliklər bir neçə qrupa bölünürlər: autosom-dominant; autosom-recessiv; X-ilişikli (dominant və recessiv); Y-ilişikli; mitoxondrial. Nəzərə almaq lazımdır ki, dominantlıq və ya resessivlik qenotipin deyil, fenotipin əlamətidir.

Son illər molekulyar genetikanın inkişafı ilə əlaqədar, irsiyyətin klassik tiplərinə uyğun gəlməyən yeni xəstəliklər aşkar olunmuşdur. Bu tip xəstəliklər, irsi olmasına baxmayaraq, onların nəsildən nəsilə ötürülməsi Mendel qanunlarına uyğun gəlmir. Bu qrupa daxil olan müstəsna hallar aşağıdakılardır: *cinsiyyətlə şərtlənmiş əlamətlər; mitoxondrial irsiyyət tipli xəstəliklər; genlərin ilişikli olması ilə şərtlənmiş vəziyyətlər; poligen mənşəli patoloji vəziyyətlər; genomun imprintinqi; dinamik mutasiyalar*. Bu xəstəliklər haqqında kitabın müxtəlif bölmələrində məlumat verilmişdir.

3.1.2. Autosom-dominant tipli irsi xəstəliklər

Autosom-dominant tipli irsi xəstəlik mutant allelin valideyinlərin birindən uşağa irsən keçməsi zamanı baş verir. Bu tip xəstəliklər insanların sağlamlıq göstəricilərinə təsir etmir və onların sağlam nəsil törətməsinə mane olmur. Autosom-dominant tipli irsi xəstəliklər aşağıdakı xarakter əlamətlərlə təzahür edir:

- a) bu xəstəliklər valideynlərdən uşaqlara birbaşa ötürülür, yəni xəstəliyə hər nəsildə rast gəlinir;
- b) ailələrdə sağlam və xəstə fərdlərin nisbəti təxminən 1:1 bərabərdir;
- c) xəstə valideyinlərin sağlam uşaqlarının törəmələrində xəstəlik olmur;
- ç) ailədə xəstə oğlan və qızların nisbəti təxminən eynidir;
- d) xəstə kişilərdən və xəstə qadınlardan xəstəlik onların oğluna və qızına eyni qaydada ötürülür;
- e) xəstəliyin nəsil törətməyə təsirindən başqa sporadik halların sayı da çoxdur (yeni mutasiyalar);
- ə) kliniki gedişi ağır olan homoziqotlar hər 2 valideyin xəstə olduqda dünyaya gəlir.

Autosom-dominant irsiyyət tipli xəstəliklərin kliniki əlamətləri müxtəlif və fərqli olur (kliniki polimorfizm). Kliniki polimorfizmin təzahür

əlamətləri nəinki ayrı-ayrı ailələrdə, hətta bir ailənin müxtəlif üzvlərində də müşahidə olunur.

Braxidaktiliya anomaliyası əl və ayaq barmaqlarının qısa olması ilə xarakterizə edilir və nəsildən nəsilə irsən ötürülmə mexanizmi öyrənilmiş ilk irsi patologiyadır. Tədqiqatçılar Mendelin təklif etdiyi simvollarıdan yararlanaraq, braxidaktiliya allelini *B* hərfi ilə, bu allelə görə homoziqotları *BB*, heteroziqotları isə, *Bb* kimi işarə etmişlər.

Bu patoloji vəziyyətə kifayət qədər nadir hallarda rast gəlinir və onun rastgəlmə tezliyi 1:5000 nisbətindədir. *B* alleli dominant alleldir və xəstələrin əksəriyyətini heteroziqotlar təşkil edir.

Xəstələrin valideyinlərindən biri *b* resessiv allelinə görə homoziqot olduqda, onların sağlam uşaqlara maliklik ehtimalı $Bb \times bb = Bb, bb$, onların rast gəlmə tezliyi isə 1:1 nisbətində bərabərdir. Xəstəliyin dominant allelinə malik fərdlər çox nadir hallarda sağ qalır, çünki onların daşıyıcılarının həyatda qalma şansı sağlam homoziqotlara nisbətən azdır. Sağlam homoziqotlar yalnız heteroziqotlar arasında bağlanan nigahlardan ($Bb \times Bb = BB, Bb, bb$) 1:2:1 nisbətində (3xəstə: 1 sağlam) doğula bilər.

Sadə autosom dominant irsiyyət tipli xəstəliklərin diaqnozu şübhə doğurmursa, ailədə uşaqların doğulma ehtimalını Mendel qanunlarına əsaslanaraq təyin etmək olar:

1. Valideynlərdən biri heteroziqot, digəri sağlam homoziqotdursa ($Bb \times bb = 1 Bb, 1 bb$), risq $\frac{1}{2}$ və ya 50 faiz təşkil edir.
2. Hər iki valideyin heteroziqotdursa ($Bb \times Bb = 1 BB, 2 Bb, 1 bb$), risq $\frac{3}{4}$ -ə və ya 75 faizə bərabərdir.
3. Valideynlərdən dominant genə görə homoziqot, digəri sağlamdırsa ($BB \times bb = Bb$), risq 1-ə və ya 100 faizə bərabərdir.

Ailədə dominant xəstəliklər qeyd olunmadığı halda, bu xəstəliyin səbəbi valideyinlərinin birinin cinsi hüceyrələrində baş vermiş yeni mutasiya ilə əlaqəli ola bilər. Qeyd etmək olar ki, "İnsanın Genomu" *Programı* həyata keçirilirərkən müəyyən olunmuşdur ki, yaranan yeni mutasiyaların əksəriyyəti kişilərdə qametagenes prosesində meydana çıxır.

Hər genin mutasiyaya uğrama ehtimalının fərqli olmasına baxmayaraq, ayrılıqda götürülən gen üçün, mutasiya təxminən 500 000 ziqotdan birində baş verir.

Mutasiyaların praktik olaraq spermatozoidlərdə baş verdiyini və onların hər birində 25000- 30 000 gen olduğunu qəbul etsək, təxminən hər 500 000 spermatozoidin 25 000-də mutasiyanın baş verdiyi yəqindir. Ona görə də, yaşama qabiliyyətli yeni mutasiyası olan spermatozoidlərin (həyat-yaşamaq

qabiliyyəti olan uşağın doğulmasını) 5 faiz hallarda yaranmasını gözləmək olar. Bu mutasiyaların yalnız kiçik bir hissəsi kliniki simptomlarla və dominantlıq əlaməti ilə təzahür edir.

Fərdin *həyata uyğunlaşma* (yaşama qabiliyyəti) xüsusiyyəti, onun nəsil-törətmə yaşına çatması və ovladı olması kimi anlaşılır. Autosom-dominant xəstəliklərin əksəriyyəti, xəstələrin həyata uyğunlaşmasının səviyyəsinə azaldır. Lakin bunun dərəcəsi müxtəlif xəstəliklərdə müxtəlifdir.

Bədənin müxtəlif hissələrində dərinin kəpəkləməsi, quruluğu, ovucun içində dərin cizgilərin olması ilə səciyələndən *Vulqar ıxtioz* xəstəliyini və ya baş barmaq tərəfdə əldə altıncı barmağın olması ilə təzahür edən *Polidaktiliya* xəstəliyini törədən mutant genin daşıyıcılarının həyata uyğunlaşması sağlam fərdlərdən fərqlənir. Bu genlərdə təkrar mutasiyaların baş verməsi nadir hallarda olur.

Bunun əksinə, *Axondraplaziya* (fibroblastların böyümə faktorunun reseptoruna nəzarət edən genin mutasiyası) xəstəsinin həyata uyğunlaşması kəskin şəkildə azalır. Belə xəstə kişilər nəsil-törətmə qabiliyyətinə malik olmur. Axondraplaziya xəstəliyinin səbəbinin 80 faizini yeni mutasiyalar təşkil edir.

Autosom dominant tipli irsi anomaliyalarının sayı təxminən 4000-dir. Onların rastgəlmə tezliyi 1:5000 nisbətindədir. Autosom dominant tipli irsi xəstəliklərin ən xarakter nümunələri kimi, Axondroplaziyayı, Marfan sindromunu və Ailəvi hiperxolesterinemiyayı göstərmək olar.

3.1.2.1. Axondroplaziya (xondrodistrofiya)

Axondroplaziya xəstəliyinin ən xarakter əlaməti xəstənin yuxarı və aşağı ətraflarının proksimal seqmentlərinin normaya nisbətən qısa olmasıdır. Belə xəstələrin boyu qısa olur (125-130 sm), alın qabağa çıxır (*makrocefaliya*), burun yəhər formasında olur. Bundan əlavə böyük ənsə dəliyinin daralması müşahidə edilir ki, bu da onurğa beyinin boyun hissəsinin sıxılmasına, tənəffüsün çətinləşməsinə və körpə uşaqlarda qəfləti ölümə, çanaq sümüklərinin anadangəlmə deformasiyası isə yerişin dəyişməsinə, aksamaya səbəb olur; onurğa sütununun bel hissəsində lordoz fəqərələrin yedəyişməsinə və bel ağrılarına gətirib çıxarır.

Xəstəliyin *etuologiyası*, fibroblastın böyümə faktorunun reseptorunun (*FGFR*) fəaliyyətinə nəzarət edən genin mutasiyası ilə əlaqəlidir. Normal fərdlərdə *FGFR3* geninin ekspressiyası xondrositlərdə, inkişaf etməkdə

olan borulu sümüklərin böyümə lövhələrində gerçəkləşir. Bu zaman həddindən artıq böyümə müşahidə olunmur və böyümənin qarşısı normal allellər tərəfindən alınır. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, axondroplaziya 80 faiz hallarda yeni mutasiyalar nəticəsində baş verir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, *FGFR* geninin mutasiyaları axondroplaziya xəstəliklərinin digər formalarının da yaranmasına səbəb olur. Bunların hər birinin xarakter xüsusiyyətləri vardır. *Hipoxondroplaziya* xəstəliyində kəllə sümüklərinin deformasiyası qeyd olunmur. *Tantofor displaziya* isə daha ağır kliniki gedişə malikdir və 100 faiz hallarda ölümlə nəticələnir. *Kraniosinostoz* zamanı kəllə sümüklərinin tikişlərinin vaxtından əvvəl bitməsi, *Aper* sindromunda əl və ayaqların formalaşmasının pozulması, *Pfayfer* sindromunda əl və ayaq baş barmaqlarının patologiyası müşahidə olunur. *Kruzon* sindromunda yuxarı və aşağı ətraflarda patologiya qeyd edilmir (şəkil 22).

Axondroplaziya xəstəliyini yaradan mutasiya xondrositlərin vaxtından əvvəl differensiasiyasına səbəb olur. Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, axondroplaziya 80 faiz halarda yeni mutasiyalar nəticəsində inkişaf edir.

Xəstə uşaqlarda hipotoniya müşahidə olunur, onlar gec oturmağa və yeriməyə başlayırlar. Orta qulağın iltihabı baş verir. Belə xəstələrdə tənəffüsün monitorinqinin aparılması, ətrafların uzadılması üçün ortopedik müalicə tələb olunur.

Adətən belə xəstələr özləri kimi xəstə şəxslərlə ailə qururlar. Əgər onların hər ikisi homoziqotdursa, uşaqlar ölü doğulurlar. Diaqnozu təyin etmək üçün hamiləliyin I trimestrində DNT analizinin aparılması məsləhətdir.

3.1.2.2. Marfan sindromu

Marfan sindromu autosom dominant tipli birləşdirici toxumanın hər-tərəfli öyrənilmiş irsi xəstəliyidir. Xəstəliyin etiologiyası fibrillin-1 geninin (*FBNI*) mutasiyasının bir neçə tipi ilə əlaqəlidir.

Marfan sindromunun kliniki əlamətləri müxtəlif və rəngarəngdir. Xəstəliyin əsas simptomları sümük-əzələ sisteminin patologiyası ilə bağ-



Şəkil 22.
Axondroplaziya

lıdır. Xəstələrdə boyun uca, aşağı və yuxarı ətrafların uzun olması, onurğa sütununun (skolioz, lordoz, hiperkifoz), döş qəfəsinin ön hissəsinin deformasiyası (qıfabənzər döş qəfəsi, döşün içəri batması, “çəkməçi” döş qəfəsi), oynaqların həddindən çox hərəkətli liyi və anadangəlmə kontrakturası, əzələ tonusunun az olması və s. əlamətlərlə diqqəti çəkir.

Gözlərin billur qişasının çıxığı, miopiyası, tor qişasının qopması, gözün buynuz qişasının böyüməsi, ürək-damar sistemi tərəfindən mitral ürək qapaqlarının prolapsı, aortanın qalxan hissəsinin anevrizması və s. müşahidə olunur.

Beləliklə, Marfan sindromu əsasən sümüklərin, ürək-damar sisteminin və gözlərin patologiyası ilə xarakterizə edilir. Ona görə də ailə şəcərəsində belə sindrom yoxdursa, onu başqa patoloji vəziyyətlərlərdən seçmək çətinlik yaradır. Marfan sindromunun diaqnozunun təyini üçün minimum 3 kriteriyanın (Chent kriteriyaları) və hər hansı üçüncü sistemin patologiyasının olması vacibdir. Əgər ailədə belə xəstəlik varsa, o zaman bir kriteriya və hər hansı bir üzvün patologiyası kifayətdir.

Marfan sindromlu xəstələrdə müntəzəm olaraq bədən üzvlərinin ölçülərinin aparılması, exokardiografiya, onurğa sütununun maqnit-rezonans tomoqrafiyası və gözlərin müayinəsi məsləhətdir. Əgər aortanın diametri 50-55 mm-dən çoxdursa cərrah əməliyatına göstəriş nəzərdən keçirilir. Ağır fiziki iş və idmanın kontakt növləri qadağan olunur. Aortanın genişlənməsi varsa, hamiləlik əks göstərişdir.

Qızların yetkinlik dövründə boyun uzanmasının və skoliozun ağırlıq dərəcəsini azaltmaq üçün hormonal terapiya məsləhət görülür. Bundan əlavə çəpgözlülüyün korreksiya olunması məsləhət görülür.

Marfan sindromunun rastgəlmə tezliyi 1 : 10 000-15 000 nisbətindədir.

3.1.2.3. Ailəvi hiperxolesterinemiya

Orqanizmin bütün hüceyrələrinin plazmatik membranın yaranması prosesində iştirak edən vacib komponentlərdən biri xolesterindir. O, hüceyrədaxili endogen sintez nəticəsində yaranır və ya hüceyrə səthində yerləşən aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (ASL) reseptorları vasitəsilə prosesə cəlb olunur.

Yeni yaranmış reseptor zülalı Holji aparatında əvvəlcə qlikolizə uğrayır və sonra sitoplazma membranından keçərək *klatrin* zülalı ilə birləşmiş *həlqələnmiş çuxurcuqlarda* toplanır. Xolesterin ASL tərkibində reseptorla

birləşir və həlqələnmiş çuxurcuqa daxil olur. Sonra lipid reseptordan ayrılır və xolesterinin *de novo* sintez olunmasını tormozlayır. Bundan sonra reseptor yenidən hüceyrə membranının səthinə qayıdır və yeni *ASL* hissəciyi ilə birləşir. Bu sikl (*ASL-reseptor*) orta hesabla 10 dəq davam edir. *ASL*-reseptor kompleksinin patologiyası qanda xolesterinin miqdarının çoxalmasına səbəb olur.

Ailəvi hiperxolesterinemiya xəstəliyinin yaranmasında iştirak edən allellərin sayı təxminən 900-dür. Onlar 5 əsas sinifə bölünürlər və *ASL*-reseptor kompleksinin yaranmasının müxtəlif mərhələlərini pozurlar.

I sinif: *ASL* – reseptor zülallarının sindezi dayanır.

II sinif: *ASL*-reseptor zülallarının sintezi qlikozlaşma stadiyasına qədər pozulur.

III sinif: qlikozlaşmış *ASL*-reseptor *ASL*-lə birləşə bilmir.

IV sinif: reseptorlar hüceyrə səthinə çatır, lakin həlqələnmiş çuxurcuqlarda toplana bilmir.

V sinif: reseptorlar onlara birləşmiş *ASL*-dən aralana bilmir.

Dünyanın inkişaf etmiş ölkələrində ölüm hallarının 50 faizni ürəyin işemik xəstəliyi (*ÜİX*) təşkil edir. Onun əsas səbəbini ürəyin tac damarlarının intima qişasında aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin (*ASL*, o cümlədən də xolesterin) yığılıb toplanması nəticəsində yaranan *ateroskleroz* təşkil edir. Miokard infarktı diaqnozu təsbit olunmuş (60 yaşına qədər) xəstələrin 5 faizi və erkən *ÜİX* diaqnozu olan xəstələrin 5 faizi Ailəvi hiperxolesterinemiya allellərindən birinə görə heteroziqotlardır. Belə xəstələrin qanında xolesterinin miqdarı normadan 2 dəfə çox olur.

Müəyyən olunmuşdur ki, Ailəvi hiperxolesterinemiya geninə görə heteroziqot olan kişilərin 75 faizdə ürəyin işemiya xəstəliyi inkişaf edir. Onların 50 faizi 60 yaşına qədər miokard infarktından dünyasını dəyişir. Qadın heteroziqot daşıyıcılarının 45 faizdə ürəyin işemiya xəstəliyi inkişaf edir və 15 faizi miokard infarktından tələf olurlar.

Ailəvi hiperxolesterinemiya aşkar olunmuş xəstələrə qida ilə xolesterinin qəbulunun məhdudlaşdırılması, xolesterinin orqanizmdən çıxarılması üçün müxtəlif dərman preparatlarından (statinlər) istifadə məsləhət görülür.

3.1.3. Autosom resessiv tipli irsi xəstəliklər

Hazırda autosom resessiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən minlərlə xəstəlik aşağıdakı kimi təsnif edilmişdir. Bu xəstəliklər müxtəlif üzv və sistemlərin funksional fəaliyyətini pozur və müxtəlif klinik əlamətlərlə təzahür edir. Autosom resessiv tipli irsi xəstəliklərin əksəriyyəti nadir hallarda rast gəlinir. Lakin bir çox resessiv xəstəliklərin geniş yayıldığı populyasiyalar da mövcuddur. Məsələn, talasemiyanı göstərmək olar. Talasemiyanın müxtəlif növləri Aralıq dənizi sahillərində yerləşən ölkələrdə (Yunanıstan, İtaliya, Kipr və s.), Azərbaycanda, İranda və Cənubi-Şərqi Asiya ölkələrində geniş yayılmışdır. Digər bir resessiv xəstəlik – fenilketonuriya Qərbi Avropa ölkələrində 1:10 000 və Rusiya Federasiyasında 1:6500 tezliklə yayılmışdır.

Autosom resessiv tipli xəstəliklər yalnız homoziqotlarda təzahür edir. Heteroziqotlar isə sağlam fərdlərdən seçilmir. Autosom-resessiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklər aşağıdakı xarakter əlamətlər əşkar olunur:

a) valideynlərin hər ikisi homoziqot olduqda, bütün uşaqlar xəstə olur (bela nigahlar nadir hallarda rast gələn nigahlardır);

b) homoziqot və sağlam fərdlərin nigahından doğulan uşaqlar sağlam olur;

c) homoziqotla heteroziqotun nigahından doğulan uşaqların yarısı xəstə olur (pseudodominantlıq);

ç) xəstəliyin rast gəlmə ehtimalı hər 2 cins üçün eynidir;

d) ailədə uşaqların sayı çoxdursa, xəstələrin sayının artması ehtimalı yüksəkdir;

e) xəstəlik çox nadir hallarda rast gəldikdə, xəstə uşaqların qohumlar arasında bağlanan nigahlardan doğulma ehtimalı yüksək olur.

Mutant genin heteroziqot daşıyıcıları qohumlar arasında bağlanan nigahlarda daha çox rast gəlir. Belə hallarda törəmələrin seyrqasıyası 1:2:1 mendel nisbətində uyğun gəlir (1 sağlam, 2 heteroziqot və 1 xəstə) və xəstə uşaqların doğulma ehtimalı 25 faizə bərabərdir. Homoziqotlarla heteroziqotlar arasında bağlanan nigahlara da, qohumlar arasında çox rast gəlinir. Belə ailələrdə xəstə və sağlam uşaqların seyrqasıyasına nisbəti 1:1 kimidir.

Autosom-resessiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklərə misal kimi albinizm, anadangəlmə karlıq, mukovisidoz, fenilketonuriya, Teya-Saksa xəstəliyi və b.xəstəlikləri göstərmək olar.

3.1.3.1. Albinizm

Albinizm xəstəliyinə hər 10 000 yeni doğulmuş uşaqların birində rast gəlinir. Xəstəliyin xarakter əlamətləri dərinin solğun olması, gözün qüzehli qişasının mavi və ya çəhrayı, bəbəklərin isə qırmızı rəngdə olmasıdır. Belə xəstələrdə baş beyinlə göz arasındakı sinir keçiriciliyinin pozulması nəticəsində gözün qeyri-iradı hərəkəti (*nistaqm*), işıqdan qorxma (*fotofobiya*) və görmə qabiliyyətinin zəifləməsi müşahidə olunur.

Dərinin və gözlərin belə patoloji dəyişikliyinə səbəbi *tirozinaza* fermentinin irsi çatmamazlığıdır. Tirozinaza fermenti, tirozinin DOPA-xinona çevrilməsi reaksiyasını katalizə edir və DOPA-xinondan da *melanin* pigmenti yaranır.

Albinizm xəstəliyi olan şəxs resessiv genin homoziqot (*aa*) daşıyıcısıdır. Belə xəstələrin əksəriyyətinin valideynləri bu genə görə heteroziqotdurlar ($Aa \times Aa$) və sağlam şəxslərdən fərqlənmirlər. Onların uşaqlarından biri sağlam homoziqot (*AA*), ikisi sağlam heteroziqot (*Aa*) və biri resessiv xəstə albinos homoziqot (*aa*) kimi doğulur ($Aa \times Aa = 1AA: 2Aa: 1aa$). Valideynlərin hər ikisi albinosdursa, onların bütün uşaqları albinos olacaqdır: $aa \times aa = aa$. Əgər valideynlərdən biri sağlam, digəri albinos olarsa, bütün uşaqlar sağlam doğulacaqdır: $aa \times AA = Aa$.

Bəzən sağlam görünüşə malik valideyin heteroziqotdursa, digər valideyin albinosdursa, o zaman ($aa \times Aa = Aa; aa$) doğulan uşaqların yarısı resessiv albinos olacaqdır. Belə hal dominant əlamətə görə heteroziqot və sağlam fərd arasında bağlanan nigaha bənzəyir və ona görə də *psevdodominantlıq* adlanır.

Beləliklə, resessiv homoziqotlar fərdlər arasında bağlanan nigahların üç variantında dünyaya gəlirlər:

1. Nigaha girən hər iki fərd heteroziqotdur: $aa \times Aa = 1AA: 2Aa: 1aa$. Albinosun doğulma riski $\frac{1}{4}$, 0,25 və ya 25 faiz təşkil edir.

2. Nigaha girən fərdlərdən biri resessiv homoziqot, digəri isə heteroziqotdur: $aa \times Aa = 1Aa; 1aa$. Albinosun doğulma riski $\frac{1}{2}$, 0,5 və ya 50 faiz təşkil edir.

3. Nigaha girən fərdlərin hər ikisi resessiv homoziqotdur: $aa \times aa = aa$. Albinosun doğulma riski 1,0 və ya 100 faiz təşkil edir.

3.1.3.2. Anadangəlmə karlıq

Autosom resessiv anadangəlmə karlığın 30-dan çox forması vardır. Xəstəlik simptomsuz kliniki gedişi ilə səciyyələnir və karlıq mutant genə görə homoziqot fərdlərdə müşahidə olunur. Belə vəziyyət həm də *lokus heterogenliyi* adlanır.

Adətən, kar patsientlər özləri kimi kar olan fərdlərlə ailə qururlar. Lakin onların uşaqları, bir qayda olaraq normal eşitmə qabiliyyətinə malik olurlar. Belə vəziyyət nigaha girən fərdlərin müxtəlif lokuslarda yerləşən allellərə görə homoziqot olduğu hallarda baş verir. Əgər *d* və *e* allelləri homoziqot vəziyyətdə karlığa səbəb olursa, belə homoziqotlar arasında bağlanan nigahda: ddEE (kar) x Ddee(kar) = DdEe (doğulan uşaqlar) bütün uşaqlar isə eşitmə qabiliyyəti normal olacaqdır.

3.1.3.3. Mukovisidoz

Mukovisidoz Qərbi Avropa ölkələrində geniş yayılmış autosom resessiv tipli irsi xəstəlikdir. Mukovisidozun avropalılarda rastgəlmə tezliyi 1:2500, Afrika mənşəli amerikalılarda – 1:15 000 və Asiya mənşəli amerikalılarda 1:30 000 nisbətindədir. Xəstəliyin meydana çıxmasına səbəb olan genin 1300-dən çox alleli vardır və 70 faiz hallarda xəstəliyin səbəbi *F508* allelidir.

Xəstəliyin xarakter əlamətlərini mədəaltı vəzin funksional çatmazlığı, bağırsaqlarda qida maddələrinin sorulmasının pozulması, qazlığı, bədən çəkisinin normadan az olması, düz bağırsağın sallanması, qara ciyər axarlarının tutulması təşkil edir. Bundan əlavə tər in tərkibində duzun konsentrasiyasının çoxluğu qeyd olunur. Kişilərdə toxum çıxarıcı axarların tutulması müşahidə edilir.

Xəstəliyin ciddi ağırlaşmalarından biri selikli qişanın qalınlaşması ilə əlaqəli ağ ciyərlərin xroniki obstruktiv xəstəliyinin inkişaf etməsidir. Bakterial infeksiyanın qoşulması bu xəstəliyin gedişini daha da ağırlaşdırır və 90 faiz xəstələrin 20-25 yaşlarında ölümünə səbəb olur.

Xəstəliyin patogenezinin əsasını *CFTR zülalının (mukovisidozun transmembran tənzimləyicisi)* çatmamazlığı təşkil edir. Bu zülal xlor ionlarının hüceyrə membranından keçməsinə tənzimləyir. Eyni zamanda, o, epitelial hüceyrələrin membranını dəlib keçən AMF-dən asılı kanalların yaranmasında iştirak edir.

Normal halda *CFTR* -nin tənzimləyici domeninin fosforlaşması prosesi zülalın aktivləşməsinə və onun *ATF*-lə birləşməsinə səbəb olur. Bunun nəticəsində xarici *Cl* kanalı açılır və eyni zamanda onunla qonşuluqda yerləşən Na^+ kanalı bağlanır. İonların nəql olunması prosesinin pozulması baş verir və orqaniz susuzlaşır.

CFTR zülalının aktivliyinin 3 faizdən az olması mukovisidozlu xəstələrdə mədəaltı vəzin funksional çatmazlığı ilə müşayət edilən ağır “klassik” formasının inkişaf etməsinə səbəb olur. Zülalın aktivliyinin 3-8 faiz olduğu hallarda tənəffüsün pozulması, 8-12 faiz olduqda isə hər iki toxumçuxarıcı axarların patologiyası müşahidə edilir.

Xəstələrə müalicə məqsədilə antibiotiklər, mədəaltı vəzin fermentləri və xüsusi dieta təyin olunur.

Hamilələrdə prenatal diaqnoz üçün amniotik maye hüceyrələrində *DNT* analizindən istifadə olunur. Yeni doğulmuş körpələrin tərində *NaCl* konsentrasiyası təyin edilir. Qanda immunoreaktiv tripsinin aşkar olunması mədəaltı vəzin axarlarının tutulmasını göstərir.

3.1.3.4. Teya-Saks xəstəliyi

Xəstəlik aşkenazi yəhudilərində geniş yayılmışdır, onun yaranma tezliyi 1:3600 təşkil edir (gen daşıyıcılığı ehtimalı 1/30-dur). Son illər xəstəliklə mübarizənin intensivləşdirilməsi nəticəsində onun tezliyi 5:360 000 nisbətində azaldılmışdır. Yəhudi olmayan amerikalılarda bu göstərici 1:360000 nisbətindədir (daşıyıcılıq ehtimalı 1/300).

Xəstəliyin etiologiyası *heksozaminidaza A* fermentinin fəaliyyətinə nəzarət edən genin mutasiyası ilə əlaqəlidir. Bu ferment membran fosfolipidi qanlıozid 2-nin qanlıozid 3-ə çevrilməsi reaksiyasında iştirak edir. Heksozaminidaza fermentinin çatmazlığı zamanı qanlıozid 2 lizosomlarda yığılıb toplanır və xəstəliyin inkişafına səbəb olur.

Xəstəliyin iki əsas tipi – “*erkən uşaq*” və “*gec uşaq*” – vardır. Xəstəliyin erkən uşaq yaşlarında rast gəlinən forması əzginlik, ləng hərəkət etmə, iştahanın olmaması, yuxululuq və 90 faiz hallarda gözün tor qişasında qırmızı ləkənin olması ilə xarakterizə edilir. Bir yaşına çatmamış uşaqlarda fiziki inkişafın ləngiməsi, qidalanmanın pozulması müşahidə olunur. Bundan əlavə, karlıq və bir yaşınadək görmə qabiliyyəti tamamilə pozulur. İki yaşında uşaqlarda kəllənin ölçüləri böyüyür, yersiz gülüş tutmaları və qıcolmalar meydana çıxır.

Hipotoniya əzələ spazmaları və qıcolmalar yaradır. Belə xəstələr adətən, 3-10 yaşında tənəffüs yollarının infeksiyasından tələf olurlar.

Xəstəliyin prenatal diaqnozu hər iki valideyin heteroziqot olduğu halda *DNT* analizi vasitəsilə aparılır. Yeni doğulmuş uşaqlarda isə diaqnoz heksozaminidaza *A* fermentinin aktivliyini təyin etməklə müəyyənləşdirilir. Aktivliyin azalması əsasında heteroziqot daşıyıcı diaqnozu təyin olunur.

Xəstəliyin müalicəsi simptomların korreksiya olunması yolu ilə aparılır.

3.1.3.5. Fenilketonuriya

Fenilketonuriya autosom resessiv tipli irsi xəstəlikdir, onun yaranmasına səbəb olan genin 450-ə qədər alleli mövcuddur. Avropalılarda xəstəliyin rast gəlmə tezliyi 1:10 000-15 000 nisbətindədir (daşayıcılıq ehtimalı 1/50-1/60-a bərabərdir).

Xəstəliyin inkişaf etməsinin səbəbi fenilalaninin tirozinə çevrilməsi reaksiyasını katalizə edən *Fenilalaninhidroksilaza* fermentinin çatmazlığıdır. Bu fermentin çatmazlığı qanda fenilalaninin miqdarının çoxalmasına və buna uyğun metabolitlərin sidiklə xaricinə səbəb olur.

Fenilketonuriya geninə görə homoziqot xəstələrin xarakter əlaməti saçın açıq, gözlərin mavi rəngdə olmasıdır. Xəstələrdə qıcolmalar və oliqofreniya inkişaf edir.

Xəstə uşaqların həyatının ilk günlərində qəflətən baş verən qusma və qıcolmalar müşahidə olunur. Xəstənin dərisində quruluq və dermatit əlamətlər nəzərə çarpır. Müalicə aparılmadığı hallarda xəstənin əzələ tonusu yüksəlir və sidiyi xarakter “siçan” iyi verir (sidikdə və tərdə fenil sirkə turşusu aşkar olunur). Xəstələrin intellekt səviyyəsi getdikcə azalır.

Xəstəliyin ilk günlərindən başlayaraq minimum 10 yaşınadək orqanizmdə fenilalaninin miqdarına nəzarət olunması tələb edilir. Ağıl zəifliyi, mikro-sefaliya, ürək qüsurlarının qarşısını almaq üçün dieta vacib sayılır.

3.1.4. X xromosomu ilə ilişikli irsiyyət tipli xəstəliklər

Kitabın əvvəlki bölməsində qeyd olunduğu kimi, qadın orqanizminin bütün hüceyrələrində 2X xromosomu, kişilərin hüceyrələrində isə 1X və 1Y xromosomu vardır. Eyni zamanda, Y və X xromosomları homoloji xromosomlar deyildir və Y xromosomundakı genlərin sayı dəfələrlə azdır. Kişilər

X xromosomuna və ondakı bütün genlərə görə *hemiziqotdurlar*. Cinsi xromosomların irsən nəsilə ötürülməsi digər əlamətlər kimi Mendel qanununa tabedir. Bunu Pennet cədvəlindən də aydın görmək olar (cədvəl 3.5.).

Cədvəl 3.5

Atanın qametləri	Ananın qametləri	
	X_1	X_2
X	X_1X	X_2X
Y	X_1Y	X_2Y

Cinsi xromosomlarda yerləşən genlər özlərini məxsus olduğu xromosom kimi aparırlar. Cədvəldən görüldüyü kimi qametlərin təsadüfən birləşməsindən bərabər sayda qadın və kişi cinsindən olan ziqotlar yaranır. Əgər mutant gen qadın cinsi xromosomlarından birində yerləşmişsə (məsələn, X_1), o zaman bu xromosomu ana oğlanlarının və qızlarının 50 faizinə irsən verəcəkdir.

Əgər bu gen resessiv xəstəliyə səbəb olan mutant gendirsə, o zaman ananın ikinci xromosomu normal olduğu üçün onun özü sağlam, irsən X_1 xromosomunu verdiyi oğlu isə xəstə olacaqdır. Qeyd edildiyi kimi, Y xromosomu X xromosomuna homoloji xromosom deyildir və onda X_2 xromosomunda olan genlər yoxdur.

Resessiv X_1 -i öz anasından alan qızda da, xəstəlik müşahidə olunmur, çünki o, ikinci normal X xromosomunu atasından irsən almışdır. Beləliklə, əgər ana X ilə bağlı resessiv genin daşıyıcısıdırsa, onun oğlan uşaqlarının xəstə olma ehtimalı 50 faizə, qızlarında isə 0-a bərabərdir. Bununla yanaşı, qızların resessiv genin heteroziqot daşıyıcıları olma riski 50 faizdir. Eyni zamanda ana xətti ilə qohum kişilər (uşaqların dayıları), ananın bacısının oğlan uşaqları (xala oğlular), eyni ehtimalla xəstə olacaqdır.

Əgər ata xəstədirsə, onun oğlan uşaqları sağlam, qızları isə resessiv genin heteroziqot daşıyıcıları olacaqdır. Göstərilən qaydalar letal olmayan X ilə bağlı resessiv xəstəliklər üçün xarakterdir. Belə xəstəliklərə X ilə bağlı resessiv *ixtiəz* xəstəliyini, qırmızı rəngi seçə bilməməklə xarakterizə edilən və X ilə bağlı irsiyyət tipli *korluğu* misal göstərmək olar.

Ümumiyyətlə, X ilə bağlı resessiv xəstəliklərlə çox vaxt kişilər xəstələnilir. Bu xəstəliklərlə qadınların xəstələnməsi üçün onların anası resessiv genə görə heteroziqot, atası isə xəstə (*hemiziqot*) olmalıdır.

Bəzi hallarda X ilişikli irsiyyət tipli xəstəliklər autosom dominant tipli irsi xəstəliklər kimi yeni yaranmış mutasiyalar nəticəsində meydana çıxır. Lakin autosom dominant irsi xəstəliklər ontogenezin erkən mərhələlərində letal olduğu təqdirdə onlar yeni yaranmış mutasiyalarla əlaqəli olur. X ilişikli irsi xəstəliklərdə belə hal müşahidə edilmir, çünki heteroziqot qadında letal X ilişikli resessiv genin normal sürəti ikinci X xromosomda (homoloqu) vardır.

X ilişikli resessiv mutasiyanın letallığının müəyyən olunmasının tibbi-genetik məsləhətlərin verilməsində böyük əhəmiyyəti vardır (məs., Dyuşen miopatiyası). Əgər, X ilişikli letal resessiv xəstə uşağın anasının bu genə görə heteroziqotdursa, onun ikinci oğlunun xəstə olma şansı 50 faiz, əgər xəstəlik yeni mutasiya nəticəsində yaranmışsa 0-a bərabərdir.

Ümumiyyətlə, bu tip irsiyyətlə nəsilə ötürülən və nadir hallarda rast gəlmə xəstəliklərdə bütün heteroziqot qadınlarda kliniki təzahür əlamətləri qeyd olunmur. Xəstəlik yalnız kişilərdə təzahür edir. Bu tip xəstəliklərin təzahür əlamətləri xəstələrin reproduktiv statusundan asılıdır. Belə ki, reproduktiv funksiyanın pozulduğu hallarda (Dyuşen miopatiyası):

-xəstəlik yalnız oğlanlarda qeyd olunur;

-xəstəlik 75 faiz hallarda heteroziqot anadan və 25 faiz hallarda X xromosomda yaranan yeni mutasiya nəticəsində baş verir;

-irsən nəsilə keçən variantlarda xəstənin doğma qardaşında və dayısında da aşkar olunur, doğma bacısında isə 50 faiz hallarda daşıyıcılıq ehtimalı yaranır;

-yaranan yeni mutasiyalar sporadik hal kimi dəyərləndirilir;

-heteroziqot qadınlar patoloji geni 50 faiz ehtimalla oğlanlarına, 50 faiz qızlarına verir;

-sağlam kişilər xəstəliyi nəsilə ötürümlər.

Əgər reproduktiv funksiya pozulmamışsa (hemofiliya, $Q-6-FD$ fermentinin irsi çatmazlığı) irsən xəstəliyin nəsilə ötürülməsi aşağıdakı kimi olur:

-xəstə kişilər patoloji alleli bütün qızlarına ötürür, oğlanlarına ötürmür;

-xəstə kişilərin fenotipik sağlam görünən qızlarının hamısı gen daşıyıcılarıdır;

-gen daşıyıcısı olan qadınla xəstə kişinin nigahından doğulan qızların 50 faizi xəstə, 50 faizi gen daşıyıcısı, oğlanların isə, 50 faizi xəstə və 50 faizi sağlam olur;

-bəzi hallarda xromosomların normal allellərlə heteroxromatinləşməsi nəticəsində, heteroziqot qadınlarda xəstəlik əlamətləri təzahür edə bilər.

X -iləşikli dominant tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülən xəstəliklərin sayı isə xeyli azdır. Bunlara misal olaraq **D vitamininə rezistent raxit** xəstəliyini

göstərmək olar. Bu zaman orqanizmə *D* vitamininin qida maddələrilə normal miqdarda daxil olmasına baxmayaraq fosfatların mübadiləsi pozulur və xəstəlik inkişaf edir. Böyrəklərdə fosfatların reabsorbsiyasının pozulması uzun borulu sümüklərin formalaşmasını ləngidir və onların əyilməsinə səbəb olur.

Digər bir *X* ilişikli dominant xəstəlik İncingentina pigmenti (piqmenti saxlaya bilməmək) xəstəliyidir. Uşaqlarda xəstəliyin diaqnozu dərinin qızarması, suluqlaması və həmin nahiyələrdə piqment ocaqlarının, Blaşko xətlərinin yaranması əsasında təyin olunur. Bundan əlavə, belə xəstələrdə müxtəlif dərəcəli sinir və görmə pozğunluqları müşahidə olunur.

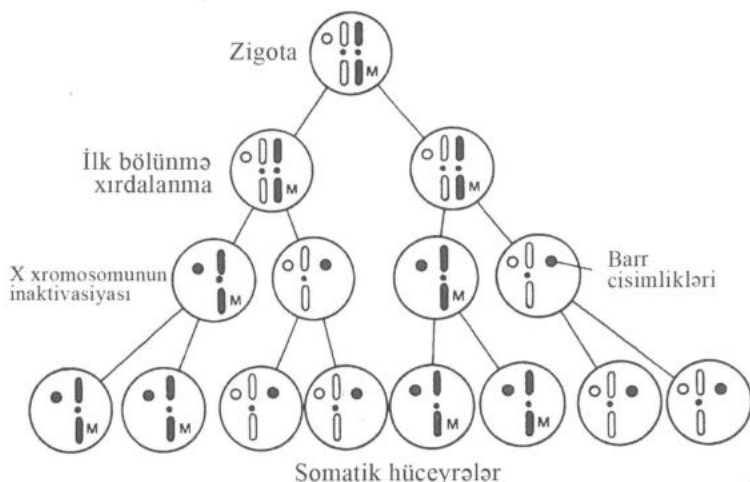
Xəstəliyin etiologiyası mutant genin ekspressiyası nəticəsində, şişin nekroz faktorunun təsiri ilə apoptozun tormozlanma prosesinin pozulması ilə əlaqəlidir. Mutant genə görə hemiziqot kişilər üçün xəstəlik letal xarakterlidir. Ona görə də bu xəstəliklə həkimə müraciət edənlər əsasən qadınlardır.

Autosom dominant tipli irsi xəstəliklərdə olduğu kimi, hər iki cinsin nümayəndələri üçün *X* ilişikli dominant irsi xəstəliyi ilə xəstələmə şansı da eynidir və $\frac{1}{2}$ və ya 50 faiz təşkil edir. Belə xəstə ananın həm oğlanlarının, həm də qızlarının 50 faizi xəstə olacaqdır. Belə halda ailə şəcərəsi vasitəsilə xəstəliyin irsiyyətin hansı tipinə aid olmasını təyin etmək mümkün deyildir. Məlumdur ki, ata özünün *X* xromosomunu qızlarına ötürür. Əgər ailədə çox sayda xəstə qızlar və sağlam oğlanlar varsa, o zaman *X* ilişikli tipli irsi xəstəlikdən şübhələnmək olar.

3.1.5. *X* xromosomunun inaktivasiya olunması

Məlumdur ki, kişilərdə 1 *X*, qadınlarda 2 *X* xromosomu olmasına baxmayaraq, onlarda fizioloji və biokimyəvi proseslər təxminən eyni səviyyədə təzahür edir. Halbuki, bir çox əlamətlərə nəzarət edən və *X* xromosomunda yerləşən genlərin fəaliyyəti ilə yaranan maddələrin sayı qadınlarda kişilərə nisbətən iki dəfə çox olmalı idi.

Müəyyən olunmuşdur ki, qadınlarda somatik hüceyrələrindəki *X* xromosomu mikroskopla müayinə zamanı bərkləşmiş heteroxromatin cisimcikləri (*Barr cisimcikləri*) formasında görünür. Eyni zamanda sübut olunmuşdur ki, *Barr cisimciklərini* əmələ gətirən hər 2 *X* xromosomu deyil, yalnız onlardan biridir (şəkil 23).



Şəkil 23. X xromosomunun inaktivasiyası

M.F.Layon bu fakta əsaslanaraq 1961-ci ildə belə ehtimal irəli sürmüşdür ki, qadınların hüceyrələrində ata və ya ana xətti ilə irsən alınan *X* xromosomlarından biri qeyri-aktivdir. Bununla yanaşı, *X* xromosomunun aktivliyinin itirilməsi prosesi qadın cinsinə aid dölün inkişafının ilkin mərhələlərində baş verir, nəticədə hüceyrələrin 50 faizi aktiv ata, 50 faizi isə aktiv ana *X* xromosomuna malik olur.

M.F. Layon qeyd edirdi ki, *X* xromosomunun təsadüfi inaktivasiyaya uğraması, *X* xromosomunda heteroziqot vəziyyətdə lokalizasiya olunan, o cümlədən də irsi xəstəliklərin yaranmasına səbəb bütün genlərin *alabəzək* (mozaik) formada təzahür etməsinə gətirib çıxarmalıdır. Bu ehtimal alimin özü və digər tədqiqatçılar tərəfindən, *anhidrotik ektodermal displaziya* (dərinin müəyyən hissəsində tərləyən və tərləməyən hissələrin olması) və *Q-6-FD fermentinin çatmazlığı* anomaliyalarının öyrənilməsi vasitəsilə təsdiq olundu. Sonralar məlum oldu ki, *X* xromosomun telomer uclarında yerləşən bəzi genlər vardır ki, onlar inaktivasiya prosesinə uğramır.

Bəzi hallarda isə *X* xromosomunun inaktivasiya prosesi həmişə təsadüfən baş vermir və mutant geni daşıyan *X* xromosomu aktiv olaraq qalır. Adətən, belə hallarda, məsələn, Dyuşen miopatiyası və hemofiliya genlərinin heteroziqot daşıyıcıları olan qadınlarda bu xəstəliklər təzahür edir. Lakin qadınlarda müəyyən miqdarda aktiv *X* xromosomlu hüceyrələr mövcud olduğu üçün xəstəlik yüngül keçir.

Beləliklə, qadınların somatik hüceyrələrində X xromosomlardan birinin inaktivasiya olunması, X ilə bağlı genlərin hasil eydikləri məhsulların qadın və kişilərdə bərabər şəkildə mövcudluğuna imkan verir. Bu həm də bir çox xromosom xəstəliklərində, hüceyrələrdə X xromosomların sayının 4-5 və çox olduğu hallarda, tək bir X xromosomun aktiv formada qalması, qalanlarının isə Barr cisimcikləri formasında aşkar olunması ilə təsdiq edilir. X xromosomda yerləşən bəzi genlərə oxşar (homoloji) genlər (“ev təsərrüfatı genləri”) Y xromosomda da vardır. Lakin Y xromosomdakı bu genlər X -xromosomunun inaktivasiyası zamanı öz aktivliyini itirmirlər.

3.1.6. Y xromosomu ilə bağlı irsiyyət tipli xəstəliklər

Əvvəllər hesab olunurdu ki, Y xromosomu genlərin olmadığı heteroxromatin hissələrindən ibarətdir. Lakin son tədqiqatlar göstərdi ki, Y xromosomunda toxum ciyəsinin inkişafına, spermatogenezə, bədənin, ətrafların, dişlərin böyümə intensivliyinə nəzarət edən, qulaq sevanının tükü olmasını təmin edən genlər yerləşmişdir. Bu əlamətlərin nəsilə ötürülməsi təsəvvüründə Y ilə bağlı irsiyyətlə xəstəliklərin nəsilə ötürülməsini izləmək mümkündür.

Müasir tədqiqatların nəticələrinə görə Y xromosomunda yerləşən genlərin sayı 35-37 arasındadır. Onlardan yalnız 7-i irsi xəstəliklər yaradır (piqment retiniti, azospermiyanın bir çox növləri, disxondrosteoz və qonadoblastoma, cinsi diferensasiyanın pozulması və s.). Y xromosomu ilə bağlı genlər yalnız kişilərdə ekspressiya olunur və ancaq atadan oğula keçir.

Kişilərdə meyoza prosesində psevdautosom zonada X və Y xromosomları arasında krossinqover baş verir. Bu zonada yerləşən bir çox genlərdən (“ev təsərrüfatı genləri”) biri kişilərdə Törner sindromunun inkişafının qarşısını alır, digərləri isə bədən quruluşunun formalaşmasını təmin edir və Xg sistemi üzrə qan qrupuna nəzarət edir. Ana X/Y xromosomlarının homoloji seqmentlərində yerləşən genləri irsən hər iki cinsdən olan uşaqlara eyni səviyyədə ötürür. Ata isə, özünün genotipindən asılı olaraq, bu genləri çox vaxt, eyni cinsdən olan uşaqlara ötürür.

3.1.7. Cinsi diferensasiyanın pozulması

İnsanın embrional inkişaf dövründə cinsiyyəti müəyyən edən faktorlardan ən mühümü *Y* xromosomudur. *X* xromosomlarının sayından asılı olmayaraq inkişafdakı orqanizmin kariotipində *Y* xromosomunun mövcud olmaması kişi cinsi üzrə diferensasiyanı qeyri-mümkün edir. Müəyyən olunmuşdur ki, kişi cinsinin diferensasiyasında əsas rolu *SRY* geni oynayır. Bu genin mutasiyaya uğraması *XY* genotipli fərdlərdə qadın fenotipinin inkişaf etməsinə səbəb olur. Eksperimentdə dişi cinsindən olan siçanların embrion hüceyrəsinə *SRY* geninin yeridilməsi zamanı doğulan siçanların erkək cinsə çevrilməsi müşahidə olunmuşdur.

Cinsi diferensasiya, *Y* xromosomunun mövcud olub-olmamasından asılı olaraq, inkişaf etməmiş (diferensasiya olunmamış) qonadlarda esterogen və androgenlərin ekspressiyasından başlayır. Bundan sonra, böyrəküstü vəzilərin qabıq hissəsində steroid hormonların biosintezi başlayır ki, bu da cinsi diferensasiya və yetkinləşməni təmin edir.

Cinsi diferensasiyanın pozulmasının beş əsas növü məlumdur:

1. “Şübhəli” cinsi üzvlərin anadangəlmə inkişafı (məsələn, *46XX* kariotipli fərdlərdə, böyrəküstü vəzilərin anadangəlmə hiperplaziyası və androgenlərin təsiri altında kişi cinsi əlamətlərinin yaranması).
2. Xarici və daxili cinsiyyət üzvlərinin anadangəlmə bir-birinə uyğun gəlməməsi (məsələn, androgenlərə həssaslığın olmaması səbəbilə, *46XY* kariotipli və xayaları olan fərdlərdə, qadın xarici cinsiyyət mövcud olması).
3. Cinsi inkişafın qeyri-tam olması (məsələn, cinsiyyət vəzilərinin inkişafdan qalması).
4. Cinsi xromosomların patologiyası (məsələn, Törner və Klaynfelter sindromları).
5. Cinsiyyət vəzilərinin inkişafının pozulması (məsələn, bir tərəfdə yumurtalıq, digər tərəfdə isə xayaları olan fərdlər və ya yumurtalıq və toxum ciyəsi toxumalarının qarışıq tipli olması).

Qızlarda xarici və daxili cinsiyyət üzvlərinin bir-birinə uyğun gəlməməsi (virilizasiya), kişi cinsi əlamətlərinin inkişaf etməsi, aldosteronun və / və ya kortizolun biosintezinin pozulması nəticəsində baş verir. Aldosteronun və / və ya kortizolun biosintezinin pozulması ilə əlqəli bütün irsi xəstəliklər avtosom resessiv tipli irsi xəstəliklərdir. Bunlardan ən ağır hesab olunan patologiya ***böyrəküstü vəzilərin anadangəlmə hiperplaziyasıdır (adrenogenital sindrom)***. Bu patologiyanın inkişaf etməsində əsas rolu 21-hidroksilazanın çatmazlığı oynayır. Xəstəliyin klassik forması androgen xassəsinə malik

aldesteron və kortizolun çatmazlığı ilə xarakterizə olunur. Belə xəstələrin təxminən $\frac{1}{4}$ -də duzların orqanizmdən intensiv xaric olması və sirkulyator kollaps müşahidə edilir. Kortizolun sintezinin azalması adreokortikotrop (*AKTQ*) hormonun sekresiyasını stimullaşdırır və böyrəküstü vəzilərin hiperplaziyasına səbəb olur.

Qızlarda qeyri-müəyyən cinsiyyətin yaranmasının digər səbəbi hamiləlik zamanı ananın androgen preparatlardan istifadə etməsi və onlarda androgen ifraz edən şişlərin mövcud olmasıdır.

Oğlanlarda, *XY* genotipli fərdlərdə, dihidrotestosteron çatmazlığı nəticəsində inkişaf edən ***androenlərə qeyri-həssaslıq sindromu (xayaların feminizasiyası)*** xarici cinsi əlamətlərin yaranmasının pozulması ilə xarakterizə olunur. Belə şəxslərdə qadın fenotipi yaranır, lakin onlarda aybaşı sikli müşahidə edilmir. Bəzi hallarda daxilində xaya yerləşmiş qasıq yırtığı aşkar olunur.

Testosteronun dihidrotestosterona çevrilməsi reaksiyasını katalizə edən 5-alfa-reduktaza fermentinin çatmazlığı olan oğlan uşaqlarını, səhfən qızlarla dəyişik salır. Lakin cinsi yetişkənlik dövründə vəziyyət, tədricən inkişaf edən xayalarda androgenlərin ifrazı nəticəsində korreksiya olunur.

Kişilərdə cinsiyyətin qeyri-müəyyən forması Klaynfelter sindromunda (*47XXY*) və embrionun inkişafı zamanı *Y* xromosomunun itməsi nəticəsində yaranan *45X/46XY* mozaizmi zamanı müşahidə olunur. Bəzi hallarda, *X* və *Y* xromosomlarının yanlış krossinqoveri nəticəsində, *SRY* geninin *Y* xromosomunda mövcud olmaması da buna səbəb ola bilər.

Xayaları müəyyən edən faktora (*TDF*) nəzarət edən *SOX9* geninin mutasiyası qadın fenotipinin inkişaf etməsinə səbəb olur.

Kişilərdə 21-hidroksilaza fermentinin çatmazlığının “qeyri-klassik” formasında kişi cinsiyyət üzvünün ölçülərinin böyüməsi ilə müşayət olunan hipervirilizasiya aşkar edilir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, autosomlarda yerləşən bəzi genlərin ekspressiyası cinsiyyətin təsiri ilə məhdudlaşmış olur. Belə məhdudiyyətin əlamətləri yalnız konkret cinsə aid şəxslərdə mövcuddur və onların anatomiyasından asılıdır. Mutant allellərin penetrantlığı və ekspressiya dərəcəsi fizioloji səbəblərə görə bir-birindən fərqlənir. Məsələn, kişilərdə (axtalanmamış) ***saçların tökülməsi*** autosom dominant tiplidir. Qadınlarda isə bu əlamət zəif autosom resessiv tipli təzahür əlamətidir. Podaqra xəstəliyi əsasən kişilərdə müşahidə olunur, qadınlarda isə bu xəstəlik postmenopauza dövrünə təsadüf edir. Bunun əksinə, süd vəzilərinin xərçəngi, autoimmun xəstəliklər və depressiya, əsasən, qadınlarda müşahidə olunur.

Bud sümüyünün anadangəlmə çıxığı və qurd ağızlılıq ən çox qızlarda rast gəlinir. Oğlanlar üçün isə mədə çıxacağıının daralması, dovşan dodaqlılıq, əyri pəncəlik və Qirşprunq xəstəliyi daha xarakterdir.

3.1.8. Mitoxondrial tipli irsi xəstəliklər

Qeyd olunduğu kimi, mitoxondriyalar hüceyrə sitoplazmasında yerləşdiyi üçün, onlar yalnız ana xətti ilə irsən ötürülür. Yumurta hüceyrəsinin sitoplazmasında minlərlə mitoxondriyalar və on minlərlə mitoxondrial DNT vardır. Kişilər mDNT-ni irsən öz analarından alırlar və onu öz törəmələrinə irsən ötürə bilmirlər. Ona görə də irsiyyətin bu tipi *ana xətti ilə keçən irsiyyət* adlanır.

Bir qayda olaraq, mDNT-nin bütün kopyaları tamamilə eyni quruluşla malikdir. Bu əlamət *homoplazmiya* adlanır. Lakin, bəzi hallarda, mDNT-də mutasiyalar baş verir və bunların rastgəlmə tezliyi nüvə DNT-də baş verən mutasiyaların tezliyindən 10 dəfə çoxdur. Bir mDNT molekulunda baş verən mutasiya hüceyrədə 2 mDNT populyasiyasının yaranmasına səbəb olur. Bu proses *heteroplazmiya* adlanır. Hüceyrənin bölünməsi prosesində mutant mDNT başqa hüceyrələrə daxil olaraq çoxalmağa başlayır. mDNT-nin belə yayılma prosesi *replikativ seqreqasiya* adlanır.

Orqanizmin bütün hüceyrələrində (eritrositlər və gözün billur qişasının lifləri istisna olmaqla) çoxlu miqdarda mitoxondriyalar vardır. Mitoxondriyalar ATF-nin yaranmasında müstəsna rol oynadığı üçün, onların ən çox toplandığı üzvlər enerjiyə daha çox ehtiyac duyan toxumalardır (baş-beyin, əzələlər). Məhz bu səbəbə görə də mitoxondrial xəstəliklərdə, əksər hallarda, nevroloji və miopatik zədələnmələr aşkar olunur.

Hazırda mDNT-nin 50-dən çox müxtəlif mutasiyası və təxminən 100-dək delesiya və duplikasiyası aşkar olunmuşdur. Mitoxondrial xəstəliklərə misal olaraq *görmə sinirinin diskinin Leber atrofiyasını*, *gözün tor qişasının piqment distrofiyası*, *neyropatiya və ataksiya sindromunu (NARP)*, *mioklonus-epilepsiya sindromunu (MERRF)*, *mitoxondrial ensefalomiopatiya və insultabənzər epizodlar sindromunu* göstərmək olar. Bundan əlavə, delesiya və duplikasiyalarla şərtlənmiş mitoxondrial xəstəliklərə *Kerns-Sayr sindromu* (miopatiya, beyinciyin dəyişiklikləri və ürək çatmamazlığı), *Pirson sindromu* (pansitopeniya, süd-turşu asidozu, mədəaltı vəzin çatmamazlığı), *proqressivləşən xarici oftalmoplegiya (ptoz)* sindromu aiddir.

3.2. Epigenetika, genomun imprintinqi ilə əlaqəli xəstəliklər

3.2.1. Epigenetika

İnsanın, o cümlədən də, bütün canlıların nəsillərinin arasında vərəsəliyi təmin edən onun irsiyyətidir. Məlumdur ki, insanın genomu təxminən 3 milyard cüt əsasdan (6 milyard nukleotidlərdən) təşkil olunmuşdur. Bunların yalnız 1,5-3,0%-ni zülalari kodlaşdıran genlər (DNT hissələri) təşkil edir. Son məlumatlara görə onların sayı 23-25 minə bərabərdir. Genomun yerdə qalan hissəsini (97%) zülalı kodlaşdırmayan DNT təşkil edir. DNT-nin bu hissəsi, çox hallarda “tör-töküntü” DNT-si (junk DNA) adlandırılır.

Son illərdə aparılan tədqiqatların nəticələri ilə müəyyən olunmuşdur ki, genlərdən kənar (zülal sturukturası haqqında informasiyaya malik olmayan) DNT hissələri müəyyən funksiyaları həyata keçirirlər. Genlərin ekspresiyasının tənzimlənməsi, genetik informasiyanın işlənilib hazırlanması və s. proseslərə bu hissələr vasitəsilə nəzarət olunur.

Məlumdur ki, orqanizmin hər bir hüceyrəsində (cinsi və bəzi immun sistemi hüceyrələri istisna olunmaqla) bütün genlərdən ibarət “gen komplekti” vardır. Bu o deməkdir ki, hüceyrələrin (sinir, qara ciyər, sümük və s.) müxtəlifliyinə baxmayaraq, onların hər birinin nüvəsində DNT molekulasının eyni nukleotid ardıcılıqları yerləşmişdir. Lakin, müxtəlif hüceyrələrdə mövcud olan genlərin hamısı aktiv vəziyyətdə deyildir, yalnız onların fəaliyyəti üçün zəruri olan genlər aktiv formadadır.

Bir-birindən fərqli, lakin eyni genetik materiala malik hüceyrələrdə, genlərin aktivliyini tənzimləyən nədir?

Genlərin müxtəlif səviyyədə aktivləşməsi prosesinin öyrənilməsi göstərmişdir ki, genlərin ekspresiyasına molekulyar və *epigenetik* səviyyədə nəzarət olunur. *Epigenetika*, genin ilkin sturukturası dəyişmədiyi halda, onun ekspresiya olunmasını tənzimləyən mexanizmləri öyrənən müasir elm sahəsidir.

Epigenetika termini (“*epi*”- yunanca “üstündə”, “xaricində” mənasını verir) ilk dəfə, görkəmli ingilis tədqiqatçısı C.H.Waddington tərəfindən 1947-ci ildə təklif olunmuşdur. O, 1957-ci ildə öz konsepsiyasını izah etmək üçün, ziqotadan başlayaraq yaşlı orqanizmə istiqamətlənən epigenetik traektoriyaları təsvir edən “*epigenetika landşaftı*” məhfumunu irəli sürmüşdür.

Müəllif, müxtəlif faktorların (xarici, daxili, irsi və qeyri-irsi) təsiri altında bir traektoriyadan digərinə keçilmənin mümkünlüyü və bununla bağlı

olaraq eyni genetik proqram əsasında ontogenezin çoxsaylı inkişaf variantlarının formalaşmasının mümkün ola bilməsini göstərə bilmişdir.

Bu konsepsiyaya uyğun olaraq, orqanizmin ilk hüceyrələri inkişafın başlanğıcında *totipotent* olmaqla, orqanizmin gələcək yarana biləcək bütün hüceyrələrinə çevrilmək potensialına malikdir. İnkişaf prosesində, onların bəziləri kardiositlərə, digərləri isə, neyronlara çevrilirlər. Bunun səbəbi, gələcək toxumaların əsasını təşkil edən hüceyrələrdə yalnız müəyyən genlərin aktivləşməsidir.

İnkişafın ayrı-ayrı mərhələlərində hüceyrələri müxtəlif epigenetik “xətt” üzrə istiqamətləndirən siqnallar, hüceyrənin differensiasiya olunmasına və xüsusi hüceyrələrə çevrilməsinə səbəb olur. Onlar, müəyyən epigenetik xətt üzrə formalaşdıqdan sonra, xarici mühit siqnallarının təsiri altında bu istiqaməti tərk etmək, istiqaməti dəyişmək imkanına malik olurlar.

Beləliklə C.Waddington konsepsiyası, fenotipin formalaşması prosesində, genlərin öz əhatəsi ilə necə qarşılıqlı təsir əlaqələri qurmasını, bir hüceyrənin, bir-birindən funksional yükü və növü ilə fərqlənən, çoxsaylı hüceyrələrdən təşkil olunmuş orqanizmə çevrilməsi mexanizmini izah edir.

Epigenetika mexanizmləri, genomun “üstündə” yerləşməklə, onun quruluşunu dəyişməmək şərtilə, genomun işini tənzimləyir. Bəs bu tənzimləmə necə həyata keçirilir?

Müasir təsəvvürlərə görə, epigenetik proseslər, irsən nəsilə ötürülən, stabil, lakin potensial olaraq geriyyə qayıda bilən və nukleotid ardıcılıqlarının pozulmaması ilə xarakterizə olunan gen ekspressiyası kimi anlaşılır. Qeyd olunduğu kimi, DNT ardıcılıqları ayrı-ayrı hissələrə (genlərə) bölünmüşdür və bunların üzərində müəyyən *nişanlar* vardır. Metil qrupunun (*CH3*) DNT ilə birləşməsi nəticəsində yaranan bu nişan “*stop*” nişanıdır və genetik informasiyanın məhz bu hissədə işləmədiyini göstərir. Onlar, genin transkripsiyası üçün zəruri olan zülalın bu hissəyə daxil olmasına mane olur. Yəni, genin mövcud olmasına baxmayaraq o, aktiv formada deyildir. Qeyd etmək olar ki, ali canlılarda genomun yalnız 5%-i fəaliyyət gösərir, onun yerdə qalan hissəsi isə “*stop*” siqnalı ilə susdurulmuş vəziyyətdə olur.

Beləliklə, genomun əsas epigenetik modifikatoru *DNT metilləşməsi* prosesidir. DNT-nin metilləşməsi, metil qrupunun *CpG*-dinukleotidinin tərkibində olan sitozinə birləşməsi nəticəsində baş verir ki, bu da, genin davamlı şəkildə repressiya olunmasına gətirib çıxarır. Hüceyrədə olan *CpG*-dinukleotidinin 70%-i metilləşmiş formada olur. Ona görə də, diferensiasiya olunmuş hər hansı bir hüceyrədə olan genlərin yalnız kiçik bir hissəsi işlək formada olur. Genin aktiv hala gəlməsindən əvvəl, *CpG* – dinukleotidində,

xüsusi fermentlər vasitəsilə onun metil qrupundan azad olması baş verir. DNT-nin metilləşməsi prosesini genin aktivliyinin operativ tənzimlənməsi prosesi kimi də, adlandırırlar.

DNT-nin metilləşməsindən başqa, epigenetik fenomenin molekulyar əsasını *histon zülallarının DNT ilə kovalent formada qarşılıqlı əlaqə yaratması* prosesi təşkil edir. Məlumdur ki, nüvə daxilində yerləşmiş DNT, *histon zülalları ilə sıx əhatə olunmuş formada* olur. DNT-nin belə formada zülallarla əhatə olunması (yığılıb bağlanması) xromatin adlanır.

Modifikasiya olunma formasından (*metilləşmə, asetilləşmə, fosforlaşma və s.*) asılı olaraq, histon zülalları öz xassələrini dəyişirlər. Modifikasiya olunmuş histonun müxtəlif formaları genlərin hesablanaraq seçilməsinə şərait yaradır. Histonların modifikasiya olunması, nəticə etibarilə müxtəlif zülalların DNT ilə qarşılıqlı əlaqə qurmasına gətirib çıxarır. Məhz, modifikasiya olunma prosesindəki belə forma müxtəlifliyi, histonlar vasitəsilə genlərin aktivliyinin tənzimlənməsinə imkan verir.

Müəyyən olunmuşdur ki, epigenetik fenomeni formalaşdıran faktorlardan biri də, *kodlaşdırmayan RNT-lərdir*. Məlumdur ki, hüceyrələrdə zülal sintezində iştirak edən RNT-nin bir neçə növü vardır ki, bunlar da, informasiya RNT-si, ribosom RNT-si və nəqliyat RNT-si adlanır. Lakin, son illərdə, hüceyrə genlərinin ekspressiyasına təsir edən tənzimləyici RNT-lər aşkar olunmuşdur. Bunların içərisində xüsusi maraq doğurarı, 21-25 nukleotid uzunluğunda olan *mikro RNT-dir (microRNT, miRNT)*. Onun çox hissəsi ayrı-ayrı genlər üçün spesifik xüsusiyyətə malikdir və hüceyrədə sintez olunan bir çox zülalları təyin etməyə imkan verir. *Mikro RNT-lər*, genlərin ekspressiyasının tənzimlənməsində iştirak etməklə hüceyrənin toxuma spesifikliyini təyin edir. Onların 5 mindən çox növü müəyyən olunmuşdur.

RNT-nin digər bir tipi genlərinin aktivliyinin dayandırılması və yenidən fəal vəziyyətə gətirilməsi ilə əlaqəlidir (məsələn, baş dərisinin və bədənin dərisinin fibroblastları arasındakı bəzi fərqli cəhətləri müəyyən edən genlərin aktivliyinin tənzimlənməsi). Bunlar, *uzun genlər arası kodlaşdırmayan RNT (lincRNA-longintergenic noncoding RNA, bəzən isə, lincRNAs)* adlanır.

Genlərin aktivliyini tənzimləməkdən əlavə, bu tip *RNT-lər* genomun imprintinqində (autosom genlərin allellərindən birinin tormozlanması), xromatinin modifikasiyasında və başqa epigenetik proseslərdə iştirak edirlər. Bundan əlavə, *lincRNT* ana hüceyrənin statusuna nəzarət etməklə onun plyuripotentliyini qoruyur, xromatinin sturukturasını dəyişməklə şişlərin proqresiyası prosesində və metastaz verməsində iştirak edir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, DNT-nin metilləşməsindən, histonların DNT ilə qarşılıqlı əlaqəsindən və kodlaşdırmayan RNT-dən başqa digər zülal və nuklein təbiətli tənzimləyici faktorlar da mövcuddur. Onlar, DNT-nin birincili sturukturasından və onun əsaslarının ardıcılığından asılıdır. Əgər, insanın genomunda təxminən 25 min gen varsa, epigenetika üçün mühüm olan nöqtələr (nişanlar) bundan 50-100 dəfə çoxdur və onların sayı milyonlardır. Bəs, epigenetik yaddaş necə möhkəmlənir?

Yuxarıda göstərilən mexanizmlər hüceyrədə genlərin aktivliyini birbaşa tənzimləyən mexanizmlərdir. Genin aktivliyinin dəyişməsi üçün tələb olunan siqnal alınmadığı halda, belə vəziyyət uzun müddət, hüceyrə bölünməsi prosesinə qədər davam edə bilər. Hüceyrə bölünməyə başladığında, genin aktivliyinin tənzimlənməsi sistemi pozulur və mitozdan sonra yenidən bərpa olunur. Hər bir hüceyrə növü üçün spesifik olan bu epigenetik mənzərə nəsillərə ötürülür və müxtəlif mexanizmlər vasitəsilə törəmələrdə davamlı olaraq qalır.

Məlumdur ki, DNT-nin replikasiyası (ikiləşməsi) prosesində onun quruluşu tamamilə açılaraq bütün epigenetik nişanlardan (metil qrupları, histonlar və s.) azad olur. Hüceyrə bölündükdən sonra DNT-nin əvvəlki metilləşmə vəziyyəti və xromatinin mürəkkəb quruluşunun bərpa olunması baş verir. Bunu orqanizmin *yaddaşı* da adlandırmaq olar. Müasir biologiyada işlədilən yaddaş termini, orqanizmin informasiyanı yığıb toplaması, saxlaması və yenidən istisadə etməsi xüsusiyyətini ifadə etmək üçün işlədilir. Bunlara, *genetik və immunoloji yaddaş, sirkad ritmləri* və s. daxildir. **Epigenetik yaddaş** isə, hüceyrədə olan bütün genlərin ekspressiya səviyyəsinin (tormozlanma vəziyyətindən tam aktiv səviyyəyə qədər) möhkəmlənməsini təmin edən sistemdir.

Hal-hazırda, tək nukleotidli polimorfizm (*single-nucleotide polimorfizm - SPN*) epigenetik yaddaşın material daşıyıcısı hesab olunur. *SPN*, DNT-nin müəyyən hissələrində, yalnız bir nukleotidin başqası ilə əvəz olunması ilə xarakterizə olunur. Ehtimal olunur ki, tək nukleotidli yerdəyişmələr, hüceyrənin bölünməsindən sonra, epigenetik mənzərəni bərpa etmək üçün “tanıma nişanları” rolunu oynayır. Tək nukleotidli yerdəyişmələr ən çox DNT-nin “tör-töküntü” hissələrində aşkar olunur. Təxmini hesablamalara görə, *SNPs* – in sayı 10 milyondan çoxdur.

Hər bir *SPN*, unikal nukleotid ardıcılıqları ilə əhatə olunmuşdur. Ona görə də onları, (qısa sintetik oliqonukleotid zondları ilə *summar* hüceyrə DNT-ni hibridləşdirmə metodu ilə) asanlıqla təyin etmək mümkündür. Əvvəllər, bu üsuldan *SPN* fərdi axtarışı üçün istifadə olunurdu. Hal-hazırda, yeni texno-

logiyaların tətbiqi ilə, 500 min *SPN* təyin etməyə imkan verən mikroçiplər istehsal olunur. Mikroçiplər, müxtəlif xəstələrdə *SPN*-in ümumi və fərqi variasiyalarını təyin etməyə, onların xəstəliklərlə və ya orqanizmin müəyyən xüsusiyyətləri ilə əlaqələrini öyrənməyə imkan verir. Bu üsuldən istifadə edərək, 150-dən çox xəstəliyin 2000-dən çox variantı aşkar olunmuşdur.

SPN-in yaranma mexanizmi sona qədər aydınlaşdırılmamışdır. Yuxarıda göstərilənlərə əsaslanaraq belə təsəvvür etmək olar ki, epigenetik proseslər insan genomunda, somatik genlərlə assosiasiya olunmuş formada DNT-nin təknukleotidli yerdəyişməsi kimi özünü əks etdirir. Genlərin aktivliyinin tənzimləməsinin nisbətən stabil sisteminin yaranması yeni *SPN* lokuslarının formalaşması və möhkəmlənməsi yolu ilə baş verir. Köhnə və istifadə olunmayan təknukleotid yerdəyişmələr, ya öz əhəmiyyətinin itirək yox olur, və ya, yeniləri ilə əvəz olunur. Epigenetik şərtlənmiş fenotipin geriye dönməsinin prinsipcə mümkünlüyü də buna əsaslanır.

Genlərin aktivliyinin tənzimlənməsinin əsas qanunuyğunluqlarının genomda möhkəmlənməsi, onların müəyyən fenotip formasında irsən bir və ya bir neçə nəsilə ötürülməsinin mümkünlüyünü nəzərdə tutur. Bunu mutasiya ilə müqayisə etmək olar.

Klassik mənada mutasiya, genotipin “davamlı dəyişikliyi” və buna uyğun olaraq, onun kodlaşdırdığı zülal maddəsinin funksiyasının dəyişməsinə göstərir. Mutasiyalar nadir hallarda və təsadüfən baş verir.

Epigenetika isə, ilkin proses kimi, genlərin aktivliyinin, yaranmış şəraitə uyğun olaraq yenidən proqlamlaşdırılmasını və yalnız bundan sonra onların təknukleotid polimorfizmi formasında genomda möhkəmlənməsini əsas göttürür. Bu proses, aktiv, məqsədyönlü və zamandan asılı olmayaraq (hər gün baş berə bilər) baş verir, qeyri- stabildir və əgər, xüsusi olaraq möhkəmlənməsə dəyişə və itirilə bilər. Mutasiyaların təsadüfi və stabil olmasından fərqli olaraq epigenetik sistem yüksək dərəcədə operativ olması və ləbilliyi ilə seçilir.

3.2.2. Genomun imprintinqi

Epigenetika mexanizmlərinin son illərdə intensiv olaraq tədqiq olunması, həyatın idarə olunması haqqında olan elmi təsəvvürlərin əsaslı şəkildə dəyişməsinə gətirib çıxarmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, genlər vasitəsilə nəsilə ötürülən DNT proqramları, “daşların üzərinə həkk olunmuş”,

dəyişilməz yazılar deyildir, onlar xarici mühit faktorlarının təsiri altında (qidalanma, emosiyalar, stres və s.) dəyişə bilər.

Yaranmaqda olan yeni elmi təsəvvürlərə görə, bioloji informasiyanın yayılması, tənzimləyici zülallar vasitəsilə xarici mühitdən alınan siqnallarından başlayır və bundan sonra, DNT, RNT və zülallar bu proseslərə qoşulurlar. Epigenetika irsi informasiyanın nəsillərə ötürülməsi üçün genetik mexanizmlərdən başqa, epigenetik mexanizmlərin də zəruri olduğunu qeyd edir.

Tədqiqatların nəticələri ilə aşkar olunmuşdur ki, epigenetik mexanizmlər bir çox xəstəliklərin (onkoloji xəstəliklər, ürək-damar xəstəlikləri, diabet və s.) inkişaf etməsində əsas rol oynayır. Bədxassəli şişlər əksər hallarda, genlərdə olan defektlərlə deyil, ekoloji faktorların orqanizmdə yaratdığı epigenetik dəyişikliklərlə əlaqəlidir.

Son illərin tədqiqatlarının nəticələri göstərir ki, mühit siqnallarının hüceyrə membranı vasitəsilə qəbul olunması ilə, hüceyrənin "davranışına" nəzarət edən zülalların aktivləşməsi arasında, yüzlərlə mürəkkəb informasiya yolları mövcuddur. Müəyyən olunmuşdur ki, genlər özləri öz aktivliyini idarə etmir, bunu inteqral membran zülalları və onların törəmələri həyata keçirir. Hüceyrə membranı dağıldıqda o, fəaliyyətini davam etdirmək üçün xaricdən siqnalı qəbul edə bilmir və tələf olur.

İmpriting məhfumu, psixoloji və sosioloji elmlərdə, orqanizmə təsirin (məsələn, valideynlərin təsiri), yaddaşda fiksə olunması xüsusiyyətini təsvir etmək üçün geniş istifadə olunur. Genlərin impritingi prosesi insanlarda müşahidə olunur və onun mexanizmi irsi xəstəliklərin analiz olunması vasitəsilə ətraflı öyrənilmişdir.

Fərz edək ki, mutant genin heteroziqot daşıyıcısı impritingə uğramışdır və bu mutant allel irsən atadan alınan alleldir. Belə halda, mutant allel törəmədə aşkar olunmur (impritingə uğramışdır və aktiv deyil), onun funksiyasını anadan alınmış eyni aktiv allel yerinə yetirir.

Əgər, mutant gen anadan alınmışdırsa (impritingə uğramamış gen), o zaman bu genin heteroziqot daşıyıcısında xəstəlik aşkar olunacaqdır, çünki atanın normal alleli impriting olunmuş gen olduğu üçün, o aktivliyini itirmişdir. İmpritingə uğramış genlərin mutasiyası ilə əlqəli çox sayda xəstəliklər aşkar olunmuşdur.

Genomun impritingi (ingiliscə *imprint* -iz, nişanə mənasını verir) ata və ana homoloji xromosomlarını müxtəlif formada nişanlayan epigenetik prosesdir ki, ata və anadan irsən alınmış eyni genin mutasiyanın törəmələrdə müxtəlif formada təzahür etməsinə səbəb olur.

Genomun imprintinqi, Mendel qanunlarına tabe olmayan irsiyyət tipidir və atadan və ya anadan irsən alınan eyni genin diferensasiya olunmuş formada ekspressiyası ilə xarakterizə olunur. İmprintinq nəticəsində nişanlaşmış formada irsən anadan alınan genlər, atadan alınmış eyni genlərdən fərqlidir və bu “nişanlar” bir neçə nəsildən sonra silinə bilər. Bəzi hallarda isə, genin hansı valideyindən alınması mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Kitabın əvvəlki bölməsində Mendel qaydalarına tabe olmayan irsiyyət tipləri haqqında məlumat verilmişdi. Müstəsna hal kimi, onların 3 əsas formasını xüsusilə qeyd etmək lazımdır. Bu qaydalara tabe olmayan birinci irsiyyət tipi X-ilişikli irsiyyət tipidir. İkinci tip isə, mitoxondrial genlərlə bağlı əlamətlərin irsən nəsilə ötürülməsi tipidir (ana xətti ilə keçən irsiyyət tipi). Bunların hər ikisinin Mendel qaydalarından fərqlənməsinin əsasını valideyinlərin genetik materialının törəmələrə müxtəlif “formada” ötürülməsi təşkil edir. X-ilişikli irsiyyət tipində, törəmələr anadan yalnız X xromosomunu, atadan isə, ya X, ya da, Y xromosomunu alırlar. Mitoxondrial irsiyyət tipində isə, cinsi hüceyrələrin birləşməsi ilə yaranan ziqota, mitoxondria genlərini yalnız yumurta hüceyrəsindən alırlar.

Mendel qanunlarına tabe olmayan üçüncü irsiyyət tipi, genomun imprintinqinin ixtira olunması ilə təşəkkül tapmış irsiyyət tipidir. Bu zaman, ata və anadan irsən alınan və tamamilə eyni tərkibli olan genlər, valideyinlərinin xüsusi “izlərini” öz üzərində daşıyırlar. Yəni, ata və ana genləri, qametogenez prosesində müxtəlif formada aktivləşmiş, və ya tormozlanmış formada olurlar. Məhz bu səbəbə görə, genin hansı valideyindən alınması mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Beləliklə, imprintinqə uğramış genomun müəyyən hissələrində yalnız bir allel, ata və ya anadan alınmış allel ekspressiya olunur. Nəticədə, adəti *diallel ekspressiyası* əvəzinə, imprintinqə uğramış genlərin *monoallel ekspressiyası* müşahidə olunur. Ata alleli imprintinqə məruz qaldıqda ana alleli və əksinə müşahidə olunur.

Genomun imprintinqi, ilkin inkişaf mərhələlərində genlərin aktivliyinin tənzimlənməsi proseslərində xüsusi rol oynayır. Cinsi hüceyrələrdə yaranan ilkin “izlər,” valideyin genomlarının və yumurta hüceyrəsinin sitoplazma faktorlarının qarşılıqlı təsiri ilə yaranan modifikasiyaların və *pronukleusun* formalaşmasının (ziqotada spermatozoidin və yumurta hüceyrəsinin avtonom mövcud olması) əsasını təşkil edir. Bu epigenetik modifikasiyalar, sonrafı hüceyrə nəsillərinə stabil formada ötürülür.

3.2.3. Genomun imprintinqi ilə əlaqəli xəstəliklər

İmprintingin təsirinin mahiyyətini tək valideyin disomiyası (TVD) hallarının araşdırılması ilə aydın təsəvvür etmək olar. TVD, homoloji xromosomun bir valideyindən səhfən irsən ötürülməsi kimi təsəvvür etmək olar. Bu zaman, dölün kariotipi qeyri-normal kariotip formasında aşkar olunur, xromosomları isə, keyfiyyətcə qeyri-müvazinət vəziyyətində olur.

TVD-nin yaranmasının 2 əsas mexanizmi vardır: 1-ci meyoza bölünməsi zamanı trisomiyanın disomiyaya qədər korreksiya olunması (heterodisomiyaya) və 2-ci meyoza bölünməsində monosomiyanın disomiyaya qədər korreksiya olunması (izodisomiyaya).

Bütöv xromosomun və xromosomların ayrı-ayrı seqmentlərinin TVD formasında bir valideyindən irsən törəmələrə ötürülməsinin çoxsaylı variantları mövcuddur. Lakin, onların hamısı klinik olaraq, fenotip formasında təzahür etmir.

İnsan və siçanlarda 60-dan çox imprintinqə məruz qalmış qenlər aşkar olunmuşdur ki, bunlar da embrional və postnatal dövrlərdə normal inkişafı təmin etməkdən başqa, psixi, intellektual və davranış funksiyalarına da, nəzarət edirlər.

Beləliklə, hər hansı xromosoma görə, TVD-nin fenotip formasında təzahür etməsi, xromosomda imprintinqə məruz qalmış lokus olduqda mümkün olur. Bu xromosoma görə, ata və ya ana TVD-sı genin ekspressiyasının tam kəsilməsinə və ya super ekspressiyasına səbəb olur. Nəticədə, inkişaf anomaliyaları meydana çıxır. Bəzi hallarda, insanın imprintinqə uğramış genləri olan bir çox xromosomlarına görə TVD-sı, prenatal inkişaf dövrün normal keçməsi ilə müşayət olunur və yalnız doğuşdan sonra xəstəliyin inkişaf etməsinə səbəb olur. Bədxassəli şişlərin bəzi formalarında imprintinqə uğramış lokusları və xromosom seqmentləri Cədvəl 3.1.-də, Müxtəlif xəstəliklərdə imprintinqə uğramış xromosomlar Cədvəl 3.2.-də göstərilmişdir.

Hal-hazırda, TVD-ya cəlb olunmuş konkret xromosomların (ata və ana TVD olmasından asılı olaraq), təzahür əlamətləri və klinik praktikada təyin olunma metodları geniş istifadə olunur. İmprintingə uğramış genlərin ən mühüm cəhətlərindən biri onların klaster formasında təşkil olunmasıdır. İnsanın 7, 11, 14 və 15 xromosomlarında imprintinq olunmuş genlərin 4 klasteri aşkar olunmuşdur. Kifayət qədər böyük ölçülü 2 klaster 11 və 15 xromosomlarda aşkar olunmuşdur ki, bunlar da, **Videman-Bekvit sindromunun**, **Prader-Villi sindromunun** və **Engelman sindromunun** inkişaf etməsinə səbəb olur. Genom imprintinqi ilə əlaqəli bəzi xarakter xəstəlikləri nəzərdən keçirək.

3.2.3.1. Prader-Villi və Engelman sindromları

Bu sindromları əhali arasında rastgəlmə tezliyi 1:25 000 nisbətindədir.

Prader-Villi sindromu boyun qısa olması, hipotoniya, bulemiya, piylənmə, əl və ayaqların kizik olması, hipofonadizm və sinir sisteminin orta və ağır dərəcəli inkişafdan qalması ilə xarakterizə olunur. Xəstələrin 50-60%-də *15q11-12* fraqmentinin delesiya müşahidə olunur. Prader-Villi sindromunda delesiya atanın 15 xromosomunda qeyd olunur. Qalan 25% hallarda isə, ana *15q-izosomiyası* müşahidə olunur (şəkil 24).

Engelman sindromu olan xəstələrdə sinir sisteminin ağır dərəcəli inkişafdan qalması, epilepsiya, hərəkətin kordinasiyasının pozulması və qeyri-adekvat gülüş müşahidə olunur. Xəstələrin 70%-də ana xromosomunun *15q11-12* fraqmentinin delesiya müşahidə olunur. Qalan hallarda (2-3%) ata 15 xromosomunun təkvalideyin izodisomiyası aşkar olunur (şəkil 25).

Beləliklə, *15q11-12* fraqmentində göstərilən hər 2 sindromun meydana gəlməsinə səbəb olan və bir-birinə yaxın yerləşmiş, bir-binə əks imprintinqə uğramış lokuslar vardır. 15 xromosomun bu hissəsi genom imprintinqinin normal yerdəyişməsi üçün çox mühümdür və *imprinting mərkəzi* adlanır. Bu hissədə baş verən mutasiyalar imprintinqin səhfinə gətirib çıxarır, yəni, əvvəlki nəsilə olan imprintinq izlərinin silinməsi xassəsi pozulur. Əgər, atanın spermatogenez prosesində, (onun qadın xromosomunda) “qadın” imprintinin “kişi” imprintinə çevrilməsi baş vermirsə, o zaman növbəti nəsilə ana TVD (təkvalideyin disomiyası) vəziyyəti yaranır və Pradi-Villi sindromu meydana çıxır. Ata xromosomunda “qadın” epifenotipinin yaranması pozulduqda isə, törəmələrdə Engelman sindromu yaranır.



Şəkil 24.

Prader-Villi sindromu (piylənmə, V-yə bənzər üst dodaq əl və ayağın kiçik ölçülü plması



Şəkil 25.

Engelman sindromu qeyri-adekvat gülüş, “kukla yerışı”

Cədvəl 3.1.**Bədxassəli şişlərdə imprintinqə uğramış lokuslar
və xromosom seqmentləri**

Gen	Seqment	Validəyinin təsiri
P73	1p36	Ana allelinin itirilməsi neyroblastomaya, genin monoallel ekspressiyasının itirilməsi isə ağ ciyər və böyrəklərdə şişin inkişaf etməsinə səbəb olur
NOEY2	1p31	Ata allelinin itirilməsi süd vəzisi və yumurtalıqların xərçəngi yaranmasına səbəb olur
N-Myc	2p24.1	Ata allelinin amplifikasiyası neyroblastoma ilə əlaqəlidir
M6p/İGF2R	6q25.3	Bu genin imprintinqində Vilms şişi yaranır
İGF2	11p15/5	Ana xromosomunda genin imprintinq statusunun itirilməsi rəbdomiosarkoma və b. şişlərə səbəb olur
KvLQT1	11p15.5	Genin ana alleli üçün xüsusi metilləşmə sahəsinin itirilməsi hepatosellülar karsinomanın yaranmasına səbəb olur
SLC22A1L	11p15.5	Ana allelinin ekspressiyasının azalması hepatokarsinoma ilə əlaqəlidir
CDKN1C	11p15.5	Ana allelinin itirilməsi ağ ciyər xərçənginə, ekspressiyasının (P57 kip2) azalması hepatokarsinoma səbəb olur
WT1	11p13	Bu genin polimorf imprintinqinin pozulması xərçəngə həssaslığı artırır
PGL	11q131	Ailəvi qeyri-xromofin paraqanqlioma irsən atadan keçir
RB	13p14	Mutant genin atadan keçməsi şişin erkən inkifına səbəb olur

Cədvəl 3.2.

Müxtəlif xəstəliklərində imprintinqə uğramış xromosomlar

Xromosom	TVD-nin mənşəyi	Xəstəlik
6	Ata	Tranzitor neonatal şəkərli diabet
7	Ana	Rassel-Silver sindromu
11	Ata	Videman- Bekvit sindromu
14	Ana	Bətndaxili inkişafın ləngiməsi
15	Ana Ata	Prader-Villi sindromu Engelman sindromu
16	Ana	Bətndaxili inkişafın ləngiməsi

3.2.3.4. Bekvit-Videman sindromu

Xəstəliyin əhali arasında yayılma tezliyi 1:4000 nisbətindədir və makrosomiya, mikroqlossiya, göbək yırtığı və embrional şiş xəstəliklərinə yüksək həssaslığın olması ilə xarakterizə olunur. Yeni doğulmuş uşaqlarda göbək ciyəsinin patologiyası, hipoxlikemiya, dilin ölçülərinin böyüməsi və bununla əlaqəli tənəffüsün və qidalanmanın pozulması nəzəri cəlb edir.

Bu xəstəlik zamanı, 85-95% hallarda, 11 xromosomun qısa qolunun kritik sahəsində funksional və struktur anomaliyalar aşkar olunur. Bekvit-Videman sindromunun yaranmasına səbəb olan gen (*insulinəbənzər böyümə faktoru 2 (IGF2)* geni) bu hissədə (11p15.5), digər imprintinqə uğramış gen klasteri ilə yanaşı yerləşmişdir.

Bununla yanaşı, bu sindromun ailəvi formalarının təxminən 45%-də və sporadik halların 5%-də *CDKN1C* geni də aşkar olunur. Ata xromosomunda ekspressiya olunan gendə mutasiya aşkar olunmur. Lakin, bu sindrom aşkar olunan xəstələrdə, genin diallel ekspressiyası qeyd olunur. Yəni, gen ana xromosomunda ekspressiya olunmağa başlayır, yaxud da, diallel ekspressiya ata TVD nəticəsində meydana çıxır. Bu əlamət *imprintinqin itirilməsi* kimi adlandırılır. Bundan başqa, qeyd olunan gen klasterinə daxil olan digər genlər də imprintinq effektini göstərdikdə sindrom inkişaf edir.

Genom imprintinqinin, xromosom və gen səviyyəsində, digər xəstəliklərlə də, əlaqəsi aşkar olunmuşdur. Gettington xoreyası və onurğa beyini-beyincik ataksiyası xəstəliklərində, irsən alınan mutant gen ata mənşəlidir, xəstəlik erkən yaşlarında başlayır və ağır klinik gedişə malik olur. Əksinə, neyrofibromatozda və miotonik distrofiyada mutant genin anadan irsən alınması xəstəliyin erkən və ağır klinik gedişli olmasına səbəb olur. Cədvəl 3.1.-dən görüldüyü kimi, genom imprintinqi şiş xəstəliklərinin etiologiyasında mühüm rol oynayır.

Son illərdə, molekulyar-genetik metodlar vasitəsilə imprintinq fenomeninin multifaktorial xəstəliklərdə müşahidə olunması aşkar olunmuşdur. Məsələn, atopik dermatitdə ata imprintinqi, bronx astmasında ana imprintinqi müəyyən olunmuşdur.

IV BÖLMƏ

XROMOSOM XƏSTƏLİKLƏRİ

Xromosomların sayının və sturukturunun pozulması nəticəsində yaranan çoxsaylı inkişaf qüsurlarına *xromosom xəstəlikləri* deyilir. Xromosom xəstəliklərinin etioloji əsasını xromosom sayının dəyişməsinə və quruluşunun pozulmasına səbəb olan *genom mutasiyaları* və *xromosom aberrasiyaları* təşkil edir. Bu mutasiyaları ifadə etmək üçün bəzən ümumi bir termindən *-xromosom anomaliyaları* terminindən də istifadə olunur.

Əgər bu mutasiyalar valideyinlərin qametlərində meydana çıxarsa, anomaliya inkişafda olan orqanizmin bütün hüceyrələrində müşahidə edilir. Anomaliya embrional inkişaf dövründə, ziqotanın xırdalanması prosesində meydana çıxdıqda isə, dölün kariotipi mozaika formasında olur. Belə orqanizmdə müxtəlif kariotipləri olan (2, 3, 4 və çox) hüceyrə klonları aşkar edilir.

Xromosom xəstəlikləri 2 əsas qrupa bölünür:

- 1) autosom və cinsi xromosomların sayının dəyişməsi nəticəsində yaranan xromosom xəstəlikləri;
- 2) xromosomların sturukturasının pozulması nəticəsində yaranan xromosom xəstəlikləri.

4.1. Autosomların anomal sayı ilə əlaqəli xromosom xəstəlikləri

Xromosomların anomal sayı ilə əlaqəli xəstəliklər genom mutasiyaları nəticəsində meydana çıxır. Genom mutasiyalarının iki tipi aşkar olunmuşdur: *a) aneuploidiya* – bir və ya bir neçə xromosomların itirilməsi və ya əlavə olaraq meydana çıxması; *b) poliploidiya* – haploid xromosom dəsdinin sayının artması.

Məlum olduğu kimi, *euploidiya* orqanizmin hər hüceyrəsindəki xromosomların sayının haploid xromosom dəsdinə ($N=23$) bərabər olduğu vəziyyətə deyilir. *Aneuploidiya* isə xromosomların sayının dəyişməsi ilə xarakterizə edilir.

Aneuploidiya I meyoza zamanı xromosomların bir-biri ilə birləşməsi və ya ayrılması proseslərində baş verən “səhflər” nəticəsində yaranır və II meyoza zamanı anafazanın gecikməsi, xromosomların vaxtından əvvəl bir-birindən ayrılması və ya ayrılmaması kimi təzahür edir.

Normal halda orqanizmin hər hüceyrəsindəki xromosomların sayı diploid olaraq $2N=46$ -ya bərabərdir. Qadın hüceyrələrində, X xromosomu da daxil olmaqla, 23 cüt eyni xromosomlar vardır, onların kariotipi **46XX** kimi işarə edilir. Kişi hüceyrələrində isə, X və Y xromosomları olduğu üçün onların kariotipi **46XY** kimi göstərilir.

Qeyri-cinsi xromosomlar *autosomlar* adlanır. Poliploidiya zamanı hüceyrələrdəki xromosomların sayı 3 və daha çox haploid xromosom dəsdinə bərabər olur (*triploidiya* = $3N=69$).

Trisomiya zamanı ($2N+1$) bir xromosomun üç kopyası mövcud olur. Hər-hansı autosom cütündən birinin mövcud olmaması isə **monosomiya** adlanır ($2N-1$).

Xromosom dəyişiklikləri əksər hallarda spermatozoidlərin 10 faizində və ovositlərin 25 faizində baş verir. Hamiləliyin I trimestrində baş verən düşüklərin 50 faizi məhz xromosom dəyişiklikləri ilə əlaqəlidir. Bunların da, təxminən 95 faizi 13 (T13) və 18 (T18) xromosomların trisomiyası ilə əlaqədardır. Yüksək tezliklə rast gəlinən trisomiyalardan biri də 16 xromosomun trisomiyasıdır ki, (T16), bu da ölümlə nəticələnir.

Diri uşaqların doğulması ilə xarakterizə edilən autosom trisomiyalarına misal olaraq **Daun sindromunu** (T21), **Edwards sindromunu** (T18) və **Patau sindromunu** (T13) misal göstərmək mümkündür.

Daun və Edwards sindromları 95faizi, Patau sindromu isə 80faiz hallarda xarakter kliniki əlamətlərlə və *tam trisomiya* ilə təzahür edir. Ananın yaşı 35-dən çox olduqda uşaqların belə patologiya ilə doğulma ehtimalı yüksək olur. Lakin, Daun sindromu olan uşaqların, 75faizinin gənc yaşlı anlara məxsusluğu aşkar edilməmişdir.

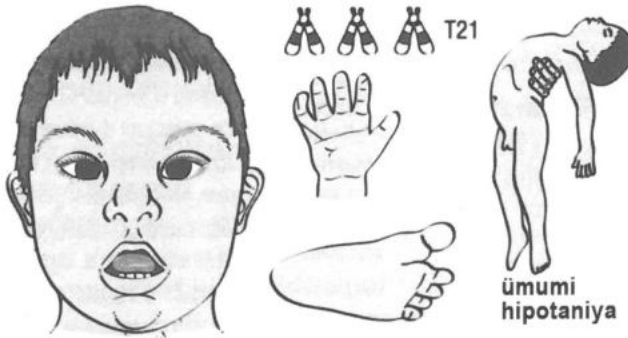
Daun və Edwards sindromlu uşaqların təxminən 4faizində və Patau sindromlu uşaqların 20faizində müvafiq xromosomların geniş translokasiyası aşkar olunur. Daun sindromunda belə translokasiya 13, 14, 15 və ya 22 xromosomları əhatə edir (ən çox t14,21).

Qismən trisomiyaya səbəb translokasiyalar daha zəif kliniki əlamətlərlə müşayiət edilir və belə xəstələrin ömrü uzun olur. Bu sindromların qeyd olunduğu uşaqların 1-4faizində mozaizm müşahidə edilir.

4.1.1. Daun sindromu

Daun sindromunun ($47XX+21$ və ya $47XY+21$) rast gəlmə tezliyi (50% pozulmuş hamiləlikləri nəzərə almaqla) 1:700-ə bərabərdir.

Xəstəliyin kliniki əlamətləri başın kiçik ölçülü olması, boyunun qısa və ənsə nahiyəsində dəri qırışlarının yaranması, burun əsasının yastı, qulaqların kiçikliyi və dilin üzərində mərkəzi şırımın olmaması ilə xarakterizə edilir. Nəzərə çarpan çəpgözlük, katarakta, nistaqm və gözün qüzey qişasında ağ ləkə qeyd olunur (şəkil 26).



Şəkil 26. Daun sindromu

Əsas əlamətləri: Sifətin yumru olması, epikant qırışığı, ovuc içində köndələn şırım, gözün qüzehli qişasında ləkə

Xəstələrin təxminən 50 faizində əlin iç səthində tək bir büküş xətti qeyd olunur. Ətrafların və barmaqların qısa olması, tək büküşlü çəçələ barmağı, ayağın I və II barmaqları arasında sandal formasında yarıq və II və III barmaqların bir-birinə bitməsi müşahidə olunur.

Bəzi hallarda uşaqlarda hipotoniya və yuxululuq, ürəyin anadangəlmə qüsuru, yemək borusunun, anal dəliyin və 12 barmaq bağırsağın atreziyası aşkar olunur.

Daun sindromlu uşaqların yarısından çoxunda eşitmənin zəifləməsi və 5-10 faiz hallarda isə epilepsiya aşkar olunur. Qalxanvari vəzin aktivliyinin pozulması, piylənməyə meyillik, boyun fəqərələrinin çıxığı, yuxarı tənəffüs yollarının iltihabı müşahidə olunur.

Anadangəlmə ürək qüsurları (mədəcik və qulaqcıq arası çəpərin açıq qalması, arterial axarın bağlanmaması) xəstələrin 40 faizində müşahidə olunur.

Ən çox rast gəlinən əlamət əqli inkişafın ləngiməsidir, bu, yaddaşın qısamüddətli pozulması və nitqin dəyişməsi ilə təzahür edir.

Xəstələrin 80 faizi 10 yaşına çatmayaraq tələf olur. Xəstələrin boyu 150 sm-dən çox olmur. İntelekt koeffisienti 40-45 arasında tərəddüd edir. Xəstə kişilərin əksəriyyəti steril olur, qadınların təxminən 40%-də ovulyasiya olmur. Xəstələrin orta yaşama dövrü 50-60 il təşkil edir.

4.1.2. Edvards sindromu

Edvards sindromunun (*47XX+18 və ya 47XY+18*) rastgəlmə tezliyi (diri doğulmuş körpələrin) 1:3000-1:6000 arasında tərəddüd edir.

Xəstəliyin kliniki əlamətləri mikrosefaliya, üz cizgilərinin incəliyi, kəllənin ənsə nahiyəsinin uzanması, qulağın kiçik ölçülü və qulaq seyvanı qıvrımlarının olmaması, sırğalığın böyük, ağızın kiçikliyi ilə xarakterizə olunur.

Aşağı ətraflarda dizlərin qabağa çıxması ilə qabarıq olması, əlin yumulması zamanı birinci barmağın və çəçələ barmağın III - IV barmaqların üstündə yerləşməsi, ovucun içində ancaq bir büküşün olması müşahidə edilir.

Körpənin prenatal boyunun qısa olması, böyrəklərin və mərkəzi sinir sisteminin inkişaf qüsurlarının mövcudluğu qeyd olunur. Xəstələrin əksəriyyətinin daimi qulluğa ehtiyacı vardır, onlarda sərbəst gəzmək və qidalanmaq qabiliyyəti olmur.

Xəstələrin 50 faizi həyatın ilk həftəsində, 95 faizi isə, 1 yaşınadək tələf olur. Pnevmoniya, diafraqma yırtığı, infeksiyalara meyillilik, apnoe, ürək qüsurları və onurğa sütununun aralanması belə xəstələr üçün xarakter əlamətlərdir.

4.1.3. Patau sindromu

Patau sindromunun (*47XX+13 və ya 47XY+13*) rastgəlmə tezliyi (diri doğulmuş körpələrin) 1:5000-1:8000 nisbətində bərabərdir.

Xəstəliyin kliniki əlamətləri mikrosefaliya, alın nahiyəsinin ayrılığı, üz cizgilərinin kobudluğu, dovşan dodaqlıq və qurdağızlıqla xarakterizə olunur.

Gözlərin bir-birinə yaxın yerləşməsi, kiçik ölçülü olması, anoftalmiya, siklopiya qeyd edilir.

Xəstələrdə ətrafların qabağa çıxması, ovucun içində ancq bir büküşün olması və əldə altıncı barmağın mövcudluğu ilə xarakterizə olunur (şəkil 27).

Baş beyinin (beyin mədəciklərinin bir-birindən ayrılmaması) və ürəyin, mərkəzi sinir sisteminin və böyrəklərin inkişaf qüsurları da aşkar olunur. Xəstələrdə əksər hallarda epileptik tutmalar, oğlan uşaqlarında xayaların xaya-lığa enməməsi qeyd olunur.

Xəstələri təxminən yarısı həyatın birinci ayında və 95 faizi isə, 3 yaşınadək tələf olur.

Xəstələrə daimi qulluq, dodaq yarıqlarının korreksiya edilməsi tələb olunur.



Şəkil 27. Patau sindromu

Haloprozensefaliya, gözlər arasında məsafənin azalması, fiziki inkişafın ləngiməsi, baş dərisinin defekti, çoxbarmaqlılıq və s.

4.2. Cinsi xromosomların anomal sayı ilə əlaqəli xromosom xəstəlikləri

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, adi halda trisomiya I meyoz zamanı homoloji xromosomların bir-birindən ayrılmasının pozulması nəticəsində yaranır. Belə halda yeni yaranan qız hüceyrələrindən birinə hər iki homoloji xromosomlar daxil olur, digərinə isə, heç bir xromosom daxil olmur və belə hüceyrə *nulisom* hüceyrə adlanır. Bundan başqa, trisomiya II meyoz zamanı bacı xromatidlərinin bir-birindən aralanmasının pozulması nəticəsində də yarana bilər. Bu kimi hallarda bir qamətaya iki tam eyni xromosom daxil olur və onun normal sperma ilə mayalanması baş verdikdə trisomiyalı ziqota yaranır. Trisomiyaya səbəb olan bu tip mutasiyalar *xromosomların bir-birindən ayrılmaması* kimi də adlandırılır.

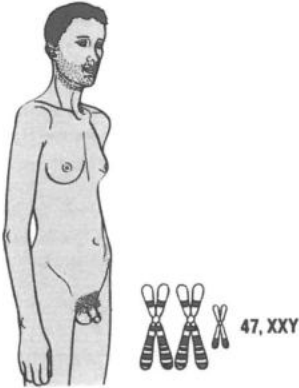
X xromosomunun monosomiyası yeganə tam monosomiyadır ki, bu zaman yeni doğulmuş körpə sağ qalır. Bu zaman yeni doğulmuş körpədə yaranan Turner sindromu 80faiz hallarda atada *X* və *Y* xromosomlarının bir-birindən ayrılmasının pozulması və *nulisom* qamətin yaranması nəticəsində baş verir. Belə ziqotlar erkən embriogeneza zamanı tələf olurlar.

Cinsi xromosomların trisomiyası 3 tip kariotip **47XXY**, **47XXX** və **47XYY** formasında olur. Bunlardan 47XXY trisomiyasına *Klaynfelter sindromu* da deyilir.

4.2.1. Klaynfelter sindromu

Klaynfelter sindromunun yeni doğulmuş oğlan uşaqlarında rastgəlmə tezliyi 1:500-1:1000 nisbətində bərabərdir. Xəstələrin orta yaşama müddəti normadan fərqlənmir, lakin Klaynfelter sindromu olan uşaqların 50faizi doğuşa qədər tələf olurlar.

Klaynfelter sindromu zamanı fərdin kariotipində *Y* xromosomlarının sayı 1-dən, *X* xromosomlarının sayı isə 2-dən az olmur (**47XXY**, **48XXXY**, **49XXXXY**). Bundan əlavə, *Barr cisimciklərinin* sayı *X* xromosomlarının sayından 1 vahid az olur.



Şəkil 28. Klaynfelter sindromu
Əsas əlamətləri: Ginekomastiya,
əl və ayaqların uzun olması, xaya-
ların hipoplaziyası, azospermiya

Xəstələr hündür boylu, qadın bədən quruluşlu olur, ginekomastiya, dəri səthində, qoltuqaltı və qasıq nahiyələrində zəif tüklənmə müşahidə edilir. Xayaların ölçüləri normadan az olur və azospermiya və ya oliqospermiya qeyd edilir. Kişi cinsi orqanı inkişafdən qalır və impotensiya müşahidə olunur. Belə xəstələrin qanında testosteronun miqdarı normadan az, qonadotropinin miqdarı isə, normadan çox olur (şəkil 28).

Xəstələrdə əqli inkişafın zəifləməsi müşahidə edilir, intellekt əmsalı göstəricisi 10-15 maddə çərçivəsində azalmış olur. Adətən belə uşaqların digər uşaqlarla birlikdə təhsil alması mümkün deyil və onlar xüsusi qruplarda təhsilini davam etdirirlər.

Bəzi hallarda, Klaynfelter sindromu olan xəstələrdə emfizema, skoli-oz, şəkərli diabet, aşağı ətraf venalarının varikoz xəstəliyi, baldırda xoralar müşahidə edilir. Xəstələrin təxminən 15 faizində **46XY/47XXY** mozaizizmi qeyd olunur. Bununla yanaşı, xəstələrdə əqli və fiziki inkişafdən qalma dərəcəsi ilə *X* xromosomlarının sayı arasında asılılıq qeyd olunur.

Uşaq yaşlarında oğlanlarda Klaynfelter sindromunun əsas əlamətlərindən nitqin tutqun olması, öyrənmə və təhsil almada çətinlik çəkmə, yöndəmsizlik və biçimsizlik diaqnozunu dəqiqləşdirilməsinə kömək edir. Belə xəstələrə cinsi yetkinlik dövründə testosteron terapiyasının (implantant formasında) aparılması əvəzləyici terapiya kimi məsləhət görülür.

4.2.2. Turner sindromu (45,X - X xromosomunun monosomiyası)

Turner sindromu diri doğulmuş körpələrdə rast gəlinən monosomiyanın yeganə formasıdır. Xəstələnmə hallarının 60-80 faizinin səbəbi meyoza zamanı və ya rüşeyim hüceyrələrinin erkən bölünmə proseslərində ata cinsi xromosomunun itirilməsi ilə əlaqədardır. Kariotipi 45,X olan X xromosomu monosomiyası 90 faiz hallarda spontan abortla nəticələnir və bütün anomal kariotipli abortusların 15-20 faizini təşkil edir. Orqanizmin hüceyrələrində Barr cisimcikləri qeyd olunmur.

Turner sindromunun rastgəlmə tezliyi yeni doğulmuş qızlarda 1:2000-1:3000 nisbətində bərabərdir.

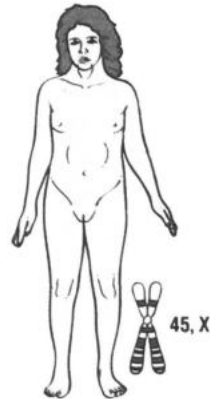
Xəstələrin xarici görkəmi kifayət qədər məxsusi əlamətlərlə xarakterizə olunur. Sifətin ürək formasında olması, başın tüklü hissəsinin sərhəddinin daha aşağıda yerləşməsi, dərinin boyunla çiyin arasında artıq miqdarda büküşlərlə örtülməsi, damağın hündürdə və dişlərin bir-birinə sıx formada sıralanması müşahidə olunur. Qulaqlar arxaya doğru istiqamətlənir və daha aşağıda yerləşir, bəzi hallarda çəpgözlülük, ptoz qeyd olunur (şəkil 29).

Əl və ayaq barmaqları, xüsusilə dördüncü barmaqlar qısa olur, dirsək oynaqlarında artıq hərəkətilik və dirnaqların ovxalanması qeyd olunur. Yenidöğulmüş və südümər körpələrdə baldır və ayaqlarda, bilək və əllərdə limfa ödemləri aşkar olunur.

Məktəli və yeniyetmə qızlarda boyun qısa olması və ikincili cinsi əlamətlərin zəif inkişaf etməsi qeyd olunur. Adətən menses olmur, süd vəziləri inkişafdan qalır və qasıq nahiyəsində tüklənmə qeyd olunmur. Yumurtalıqlar inkişafdan qalır, Turner sindromlu qadınlarda hamiləlik nadir hallarda rast gəlinir.

Xəstələrin 25 faizində ürək qüsurları, arterial hipertenziya və periferik qan damarların xəstəlikləri aşkar olunur. Xəstələrin orta yaşama müddəti normadan azdır.

Hamiləliyin II trimestrində ultrasəs müayinəsində dölün ödemli və ya boyun nahiyəsində şiş aşkar olunur. Yeniyetmə dövründə ilkin amenoreya, boyun qısa olması Turner sindromundan şübhələnməyə əsas verir.



Şəkil 29. Turner sindromu
Əsas əlamətləri: Boyun qırışıqları, süd vəzilərinin bir-birindən aralı yerləşməsi, ovogeneza çatmamazlığı, alçaqboyluluq

Yeniyyətə qızlarda süd vəzilərinin böyüməsini təmin etmək, uşaqlıq və uşaqlıq yolunun epitel qişasının yetkinləşməsini stimullaşdırmaq üçün, 12-13 yaşından başlayaraq esterogen preparatlarından istifadə olunur. Fasilərlə esterogen və proqesteron preparatlarından istifadəsi xəstələrdə qadın fenotipinin formalaşmasına və osteoporozun qarşısının alınmasına imkan verir. Xəstələrdə hamiləlik yalnız *in vitro* donor yumurta hüceyrəsinin mayalandırılması vasitəsilə mümkün olur.

4.2.4. Y xromosomun disomiyası (47XYY) sindromu

Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi yeni doğulmuş oğlan uşaqlarında 1:1000 nisbətindədir. Fiziki və əqli inkişafına görə, xəstələrin əksəriyyəti xromosom dəsdi normal fərdlərdən az fərqlənirlər. Onların boyu normadan bir qədər uca olur, cinsi əlamətləri, hormonların miqdarı və nəsəl törətmə qabiliyyəti norma daxilində tərəddüd edir.

47XYY kariotipi olan oğlan uşaqlarının təxminən 50 faizində oxuma və tələffüz etmənin inkişafdan qalması müşahidə olunur. Belə oğlan uşaqlarının nitq qabiliyyətinin inkişaf etdirilməsi üçün əlavə pedoqoji yardıma ehtiyacı vardır. Onların əqli inkişaf əmsalı orta hesabla 10-15 göstərici üzrə aşağı səviyyədə olur.

Belə xəstələrdə hiperaktivlik, diqqət yayğınlığı, tez özündən çıxma halları kimi davranış pozğunluqları olur. Ruhi xəstəxanalarda müalicə edilən xəstələrdə və dustaqlar arasında 47XYY kariotipinin rastgəlmə tezliyi daha yüksəkdir. Lakin 47XYY kariotipi olan fərdlərin arasında xüsusi profilaktik tədbirlərin aparılmasını tələb edilmir.

4.2.5. X xromosomunun trisomiyası

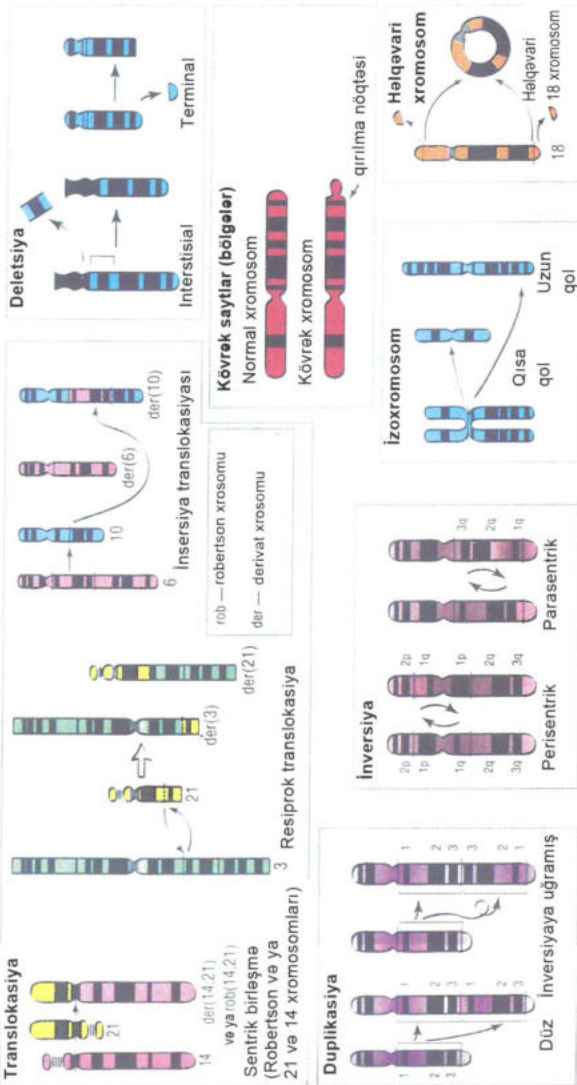
X xromosomunun trisomiyasının yeni doğulmuş qızlar arasında rastgəlmə tezliyi 1:1000-1:15000 nisbətindədir. Bu sindromlu xəstələrin kariotipi 47XXX (48XXXX, 49XXXXX və b.) təşkil edir, hər hüceyrədə Barr cisimciklərinin sayı isə xromosomların sayından 1 vahid az olur.

X xromosomunun trisomiyasına malik qızların boyu hündür olur və bədən quruluşu düzgündür. Əqli inkişafdakı ləngimə onların digər insanlarla ünsiyyət qurmasına maneçilik törədir. Ümumi vəziyyətin ağırlığı patoloji alleli daşıyan xromosomların sayından asılıdır. X xromosomunun irsən nəsillə ötürülməsi 95faiz hallarda ana xromosomunun hesabına olur. Xəstələrin təxminən 25 faizində sonsuzluq baş verir, qalan xəstələrdə spontan abort riski yüksəkdir.

4.3. Xromosomların sturuktur anomaliyalari ilə əlaqəli xəstəliklər

4.3.1. Xromosomların sturuktur anomaliyalari

Xromosomların sturukturunun pozulması və ya xromosomların sturuktur mutasiyalari *deletsiya*, *translokasiya* (*retsiprok* və *robertson translokasiyalari*), *insersiya*, *inversiya* (*parasentrik* və *perisentrik inversiyalar*), *həlqəvi xromosomlar*, *izoxromosomlar* və *kövrək xromosomlar* formasında olur (şəkil 30).



Şəkil 30. Xromosomların sturuktur anomaliyalari

Xromosomların sturukturunun pozulmasına səbəb yaradan bu mutasiyalar tarazlaşdırılmış və tarazlaşdırılmamış formada mövcud olurlar. Tarazlaşdırılmış xromosom mutasiyalarında genetik materialın itirilməsi və ya artıq miqdarda olması müşahidə edilir. Ona görə də əgər funksional aktiv genin yerləşdiyi hissədə xromosomun qırılması qeyd olunmursa, belə fərdlərdə kliniki əlamətlər müşahidə edilmir.

Bununla yanaşı, tarazlaşdırılmış xromosom mutasiyaların daşıyıcılarında xromosom dəsdinə görə tarazlaşdırılmamış qamətlər yarana bilər. Belə qamətlə mayalanma nəticəsində yaranan döldə tarazlaşdırılmamış xromosom dəstinin də yaranması mümkündür. Nəticədə, anadangəlmə inkişaf qüsurları kompleksi kimi ağır kliniki gedişə malik patologiyaları yaranır.

Deletsiyalar (“del”) xromosomların müəyyən bir hissəsinin itirilməsi ilə səciyələndirilir. Bəzi hallarda xromosomun yalnız bir hissəsində baş verən delesiya onun qısalmasına və aksentrik fraqmentin hüceyrənin sonrakı bölünməsində itirilməsinə səbəb olur. Belə delesiya *terminal* delesiya adlanır. Digər delesiyalarda isə, qırılmalar xromosomun iki ayrı-ayrı hissələrində baş verir və *interstisial delesiya* adlanır.

Xromosomun hər hansı bir hissəsinin delesiya həmin hissənin monosomiyasına səbəb olur və bunlar adətən letal effektdə malikdir. Ümumiyyətlə, haploid dəsdin 2 faizindən çox xromosom materialının delesiya letal təsirlidir. Bununla yanaşı, delesiya ilə əlaqəli sindromların bəzilərdə belə letal təsir müşahidə olunmur. Məsələn, 4 xromosomun qısa qolunun delesiya (“Volf-Hirşhorn” sindromu), 5 xromosomun qısa qolunun delesiya (“pişik səsi” sindromu) və s.

Hazırda laboratoriyalarda geniş istifadə olunan xromosomların diferensial rənglənmə metodu ilə minimum ölçüdə aşkara çıxarıla bilən delesiya uzunluğu 3000 000 cüt nukleotid təşkil edir. Genin 1000 cüt nukleotiddən təşkil olunduğunu nəzərə alsaq, delesiya çox miqdarda genlərin itirilməsinə səbəb yaratdığını yəqin etmək mümkündür. Belə mutasiyaların xarakter əlamətlərini çoxsaylı inkişaf qüsurları və ağıl zəifliyi təşkil edir.

Göstərilən delesiyalardan başqa bir çox *mikro delesiya* da aşkar olunmuşdur ki, bunlar da müxtəlif sindromlar yarada bilər. Belə sindromları “*qarıxıq genlər sindromu*”da adlandırırlar. Məsələn, ayrıca irsi xəstəlik kimi qiymətləndirilən “Vilyams” sindromu, aniridiya, Vilms şişi və kəməğilliy sindromları delesiya uğramış hissələrdə yerləşən genlərin mutasiyaları nəticəsində inkişaf edir.

Duplikasiyalar (“dup”) xromosomun eyni bir seqmentinin iki surətinin birlikdə mövcud olması vəziyyətinə deyilir. Duplikasiya meyoz za-

manı qeyri-bərabər krossinqover, translokasiya, inversiya, yaxud da valideyinlərdən birində izoxromosomun olması nəticəsində yaranır. Duplikasiyalar delesiyalara nisbətən daha yüksək tezliklə rast gəlinməyə də, ağır kliniki inkişaf anomaliyalarının yaranmasına səbəb olmur.

Translokasiyalar genetik materialın bir xromosomdan digərinə keçməsinə deyilir. Eyni zamanda iki xromosomda qırılma baş verdikdə və xromosomlar yarıdan sərbəst seqmentləri öz aralarında mübadilə edərsə, belə translokasiya *retsiprok translokasiya* ("t") adlanır. Bu zaman kariotip dəyişmiş və 46 xromosomdan ibarət olur, translokasiya isə, xromosomların diferensial rənglənmə metodu ilə aşkar edilir.

Adətən retsiprok translokasiya kliniki əlamətlərlə müşayiət olunmur. O, yalnız gələcək nəsillər üçün kliniki əhəmiyyətə malikdir. Çünki retsiprok translokasiyanın daşıyıcılarının uşaqları xromosom materialının disbalansı ilə doğula bilər.

Retsiprok translokasiyaların xüsusi bir növünü *robertson translokasiyası* adlanan translokasiya təşkil edir. Robertson translokasiyası zamanı akrosentrik xromosomlarda qırılmalar onların sentromer hissəsində və ya bilavasitə ona yaxın hissədə baş verir. Bu zaman xromosomların uzun qolları birləşir, digər qısa qolları isə oradakı *pRNT* genləri ilə birlikdə itirilir.

Akrosentrik xromosomların qısa qollarında yerləşən *pRNT* genlərinin sürətləri digər xromosomlarda olduğu üçün, bu vəziyyət kliniki əlamətlərlə müşayiət edilmir. Bu səbəbə görə də robertson translokasiyası funksional olaraq tarazlaşdırılmış translokasiya adlanır.

Bəzi hallarda sentrik birləşmiş xromosom cütünün daşıyıcılarında xromosomların ümumi sayı 45-ə bərabərdir. Belə fərdlərdə genetik materialın ümumi itkisi cüzi olduğu üçün onlar sağlam fərdlərdən fərqlənmirlər.

Robertson translokasiyası 13,14, 15, 21 və 22 xromosomların uzun qollarını zədələyir, xüsusilə də 13 və 14 (rob 13,14) və 14, 21 (rob 14,21) xromosomlar üçün daha xarakterdir.

İnseriyalar ("ins") bir xromosomdan qopan seqmentin başqa xromosoma əlavə olunması nəticəsində yaranır. İnseriyanın baş verməsi üçün xromosomlarda baş verən qırılmaların sayı üçdən az olmamalıdır. İnseriyalar zamanı genetik materialın itməsi və ya yenisinin əlavə edilməsi baş vermir. Yaranan insersiyalar tarazlaşdırıldığı üçün onların daşıyıcıları olan fərdlər, adətən, sağlamdırlar.

Tarazlaşdırılmamış vəziyyət isə belə insersiyalara malik fərdlərin qametlərinin 50 faizində, delesiya və ya insersiya olduğu üçün baş verir. Belə qametlərin iştirakı ilə yaranan ziqotalar da, qismən monosomiyaya və ya qismən trisomiyaya malikdir.

İnversiyalar (“*inv*”) bir xromosomda baş verən iki qırılma arasında yerləşən seqmentin 180° dönməsi, uc-uca birləşərək dəyişməsi vəziyyətinə deyilir. İnversiya olunmuş seqmentin daxilinə setromer düşdükdə belə inversiya *perisentrik inversiya* adlanır. İnversiya olunmuş seqmentin daxilinə sentromer düşmədikdə və xromosomun yalnız bir qolu daxilində baş verdikdə *parasentrik inversiya* adlanır.

Əgər inversiya zamanı genetik materialın itirilməsi müşahidə olunmursa (xromosomda baş verən qırılmanın funksional əhəmiyyətli geni zədələdiyi hallardan başqa), inversiyanın hər iki tipində patoloji əlamətlər aşkar olunmur. Bundan əlavə, bəzi inversiyalar, məsələn, 9 xromosomun persentrik inversiyası, normal əlamət kimi və yüksək tezliklə bir çox populyasiyalarda aşkar olunur.

Həlqəvi xromosomlar (“*r*”) bir xromosomda baş verən 2 qırılma yerinin dairə şəkilində birləşməsi nəticəsində yaranır. Dairənin daxilində setromer qaldıqda hüceyrənin növbəti dəfə bölünməsində belə xromosom saxlanıla bilər. Asentrik xromosom isə, bir qayda olaraq parçalanaraq itirilir.

Həlqəvi xromosom 2 deletsiya nəticəsində yaranır. O, autosomlarda yarandığı zaman, bu xromosomun genetik materialının xeyli hissəsi itirilir, qamet və ziqotlar tarazlaşdırılmamış vəziyyətə düşür. Belə həlqəvi xromosomu olan döl erkən düşüklə nəticələnir.

İzoxromosomlar (“*iso*”) sentromerin uzununa deyil, köndələn istiqamətdə bölündüyü zaman yaranır. Nəticədə, xromosomun qollarının biri itirilir, digəri isə, ikiləşir. İzoxromosom ən çox rast gəlinən variantı X xromosomunun qolunun uzanmasıdır ki, bu da, Terner sindromunun inkişaf etməsinə səbəb olur.

Kövrək xromosomlar (“*fra*”) görünən zədəli (yarıq) hissələri olan xromosomlara deyilir. Kövrək xromosomlardan bəziləri “ümumi” və ya universal olduğu halda, digərləri nadir hallarda rast gəlinir və mühitdə folatların konsentrasiyasına çox həssas olur. Bu patologiyaya misal olaraq *Kövrək X xromosomu sindromunu* göstərmək olar.

4.3.2. Xromosomların sturuktunun anomaliyaları

Xromosom xəstəliklərinin sayının çox və bir-birindən kifayət qədər fərqli olmasına baxmayaraq onların bir çox ümumi xüsusiyyətləri mövcuddur.

1. Xromosom anomaliyalarının əksəriyyəti uşaqlarda, yeniyetmələrdə və yaşlılarda fiziki və əqli inkişafı ləngidir.

2. Xəstələrin əksəriyyətinin sifət quruluşunda dəyişikliklər aşkar olunur.

3. Xromosom anomaliyalarının bir çoxu xəstələrdə boyun qısalığı ilə xarakterizə edilir.

4. Əksər xəstələrdə anadangəlmə inkişaf qüsurları olur.

Müxtəlif xromosom xəstəliklərinin *patogenezi* hər şeydən əvvəl bu prosesə cəlb olunan genlərin sayından asılıdır. Bundan əlavə, xəstəliyin kliniki əlamətləri anomaliyanın tipindən, dəyişmiş aberrant hüceyrələrə görə orqanizmin mozaika formasının dərəcəsiindən, orqanizmin genotipindən və xarici mühit şəraitindən (bətndaxili və postnatal dövrlərdə) asılıdır.

Xromosom xəstəliklərini monogen xəstəliklərindən fərqləndirən mühüm cəhət onların simptomlarının genin *doza effektindən* asılı olmasıdır. Bir çox hallarda xromosomlarda yaranan qırılma nöqtəsinə düşən genlərinin strukturunun pozulmasına baxmayaraq, normal genlərin sayına görə triploidiya və ya qaploidiya müşahidə edilir. Bu zaman genetik materialın həddindən çoxluğu (doza) onların az olduğu hallara nisbətən daha çox müsbət effekt yaradır.

Xəstəliyin tam və mozaik formalarının kliniki gedişi də fərqlidir və mozaik formalar daha yüngül əlamətlərlə təzahür edir. Belə hallarda normal hüceyrələrin mövcudluğu genetik disbalansın kompensasiyasına müsbət təsir göstərir.

Xromosom xəstəliklərinin patogenezinin təsir mexanizmləri dö-lün bətndaxili erkən inkişaf dövründə başlayır və postnatal dövrlərdə davam edir. Ona görə də anadangəlmə inkişaf qüsurlarının əksəriyyəti uşaq doğularkən artıq formalaşmış olur.

Xromosom xəstəliklərinin diaqnozunun təyini üçün mutasiyanın və prosesə cəlb olunmuş xromosomun tipinin müəyyənləşdirilməsi tələb edilir. Bundan əlavə, xəstəliyin tam, yaxud mozaik formasının və nəsil şəcərəsində bu xəstəliyin rastgəlmə variantının (sporadik və ya bir neçə nəsildə) təyin olunması da mühüm əhəmiyyət daşayır.

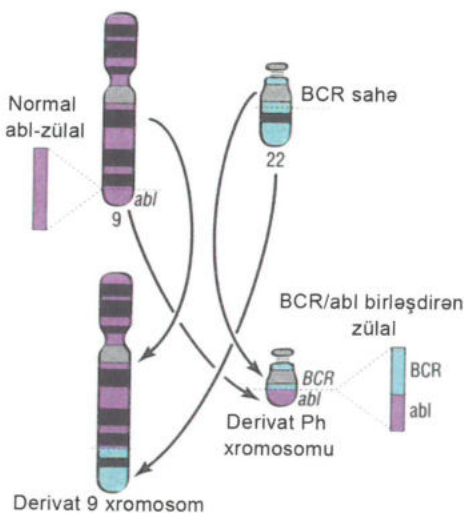
Xromosom xəstəliklərinin əksəriyyətinin inkişafına səbəb olan mikro deletsiaları sitogenetik müayinə metodu (FISH) vasitəsilə təyin etmək mümkündür. Kiçik ölçülü mikro deletsiaların təyini üçün genomun müqayisəli hibridizasiya metodundan istifadə olunur. Bununla yanaşı, mikroduplikasiyalı da təyin etmək mümkündür. *Funksional ilişikli genlərin itirilməsi sindromlarının (Wilms şişi, aniridiya, sidik-cinsiyyət sistemi anomaliyaları, əqli inkişafın ləngiməsi)* diaqnozunun təyində də bu metodlardan istifadə olunur. Həmin metodlar sonrakı səhifələrdə ətraflı şərh olunacaqdır. Müxtəlif xromosom mutasiyaları nəticəsində yaranan xromosom xəstəliklərinin ayrı-ayrı formalarını nəzərdən keçirək.

4.3.2.1. Daun sindromunun translokasiya nəticəsində yaranan forması

Daun sindromu 4faiz hallarda 21 xromosomun uzun qolu ilə 14 xromosom arasında yaranan robertson translokasiyası nəticəsində yaranır. Belə fərdlərdə normal 14 və 21 xromosomlar aşkar olunmur. Eyni zamanda, bu xromosomların qısa qolunda genetik informasiyanın miqdarı cüzi olduğundan onlarda kliniki əlamətlər də aşkar edilmir.

Bununla yanaşı, Daun sindromunun translokasiya variantı olan fərdlərdə meyoza prosesində xromosom anomaliyasının seqreqasiyaya olunması müxtəlif formada təzahür edir. Yaranan yumurta hüceyrəsi normal spermatozoidlə mayalandıqda döldə Daun sindromunun translokasiya variantı formalaşır. Belə hallarda xromosom xəstəliyinin səbəbi 21 xromosomun və ya 14 xromosomun trisomiyası, yaxud monosomiyası ola bilər. Bu xromosomların trisomiyası və monosomiyası, bir qayda olaraq həyatla uzlaşmır və öz-özünə düşüklə nəticələnir. Daun sindromunun bu variantında prenatal ölümün yüksək dərəcəsi diri uşaqların doğulma ehtimalını 10-15faizə qədər azaldır.

4.3.2.2. Filadelfiya xromosomu (xroniki mieloleykoz)



Şəkil 31. Filadelfiya (Ph) xromosomunun yaranması

9 və 22 xromosomlar arasında resiprok mübadilə nəticəsində anomol zülalın hasil olunması xroniki mieloleykozun inkişaf etməsinə səbəb olur.

Filadelfiya xromosomu (*Ph* xromosomu) ilk dəfə G.Nowel və D Hungerford tərəfindən 1960-cı ildə, ABŞ-nın Filadelfiya şəhərində, xroniki mieloleykozlu xəstələrin sümük ili hüceyrələrində xəstəliyin xarakter sitogenetik əlamət kimi aşkar olunmuşdur.

1973-cü ildə J.Rowley, *Ph* xromosomunun 9 və 22 xromosomlar arasında retsiprok translokasiya nəticəsində yaranmasını müəyyən etmişdir. Bu zaman 22 xromosomun uzun qolu 9 xromosoma, 9 xromosomun uzun qolunun qısa terminal hissəsi isə 22 xromosoma keçir.

Nəticədə, uzun qolu qısalmış 22 xromosom (*Ph* xromosomu) meydana çıxır (şəkil 31).

Translokasiya (9; 22) nəticəsində 9 xromosomun uzun qolunda yerləşən protoonkogen (*Abl*) müxtəlif mutasiyaların yerləşdiyi 22 xromosomun *Bcr* regionuna (*breakpoint cluster region*) keçir. Nəticədə *Bcr-Abl* hibrid geni yaranır ki, bu da öz növbəsində hibrid *iRNT*-nin yaranmasına səbəb olur. Yaranan hibrid *RNT* xroniki mieloleykozun patogenezinə mühüm rol oynayan tirozinkinaza aktibliyinə malik onkoproteinin sintezini kodlaşdırır.

Ph xromosomunun rastgəlmə tezliyi 1:100 000 nisbətindədir.

4.3.2.3. “Pişik səsi” sindromu (Lejen sindromu)

Pişik səsi sindromunun rastgəlmə tezliyi 1:20 000-1:50 000 nisbətindədir. Xəstələrdə 46XY, del (5)(p15.2) aşkar olunur.

Bu sindromla doğulmuş körpələrdə bədən çəkisinin normadan az olması və qırtlağın inkişafdan qalması aşkar olunur. Qırtlağın patologiyası ilə əlaqədar uşaqlarda pişik səsinə oxşar ağız ağlama tərzi müşahidə edilir. Bir qayda olaraq pişik səsi sindromu mikrosefaliya və çəpgözlülük, qulaqların bir qədər aşağıda yerləşməsi, hipotoniya və tənəffüsün pozulması ilə nəzərə çarpır. Xəstələrin 1/3 – də Botal axarlarının açıq qalması, ağır dərəcəli əqli inkişafdan qalma aşkar olunur. Belə uşaqlarda intellekt əmsalı 35-dən çox olmur.

Xəstəliyin prenatal diaqnozunun təyin edilməsi üçün hamiləliyin 12-15-ci həftəsində xorion xovlarının biopsiyasından və 16-cı həftəsində isə amniosentez metodundan istifadə olunur. Nitqin və çəpgözlüyün korreksiyası məsləhət görülür.

Bəzi hallarda həmin xəstələrin yaşama müddəti sağlam şəxslərin ömür müddətinə yaxın olur.

4.3.2.4. Volf- Hişhorn sindromu

Xəstələrdə 46XY, del(4)(p16.1) və 10% hallarda balanslaşdırılmış translokasiya aşkar olunur. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:50 000, kişi və qadın xəstələrin nisbəti isə 3:4 nisbətində təbəddüd edir.

Xəstəliyin əsas klinik əlamətlərini mikrosefaliya, burunun üst hissəsinin deformasiyası, hipotoniya təşkil edir. Bundan başqa, dovşan dodaqlıq, qurd



Şəkil 32. Volf-Hişhorn sindromu

Burun əsasının enli olması,
dovşan dodaqlıq, geniş
açılmış gözlər

ağızlıq, qulaqların normadan aşağıda yerləşməsi, üst dodağın qısa olması, ürək qüsurları, xayaların enməməsi və qıcolmalar bu xəstəlik üçün xarakter əlamətlərdir.

Dölün prenatal diaqnozu hamiləliyin 10-12-ci həftəsində xorion xovlarının biopsiyası vasitəsilə dəqiqləşdirilir (şəkil 32).

Xəstələrin orta yaşama müddəti 12-15 il təşkil edir.

4.3.2.5. Prader-Villi və Enqelman sindromu

Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:25 000 nisbətində bərabərdir. Xəstələrin 75faizində delesiya və ya mikro delesiya - *del(15)(q11-12)*, qalanlarında isə, hər iki ata 15 xromosomunda partenogenetik izodisomiya və ya *UBE3A* geninin mutasiyası aşkar olunur. Bu sindrom haqqında kitabın əvvəki bölməsində geniş məlumat verilmişdir

4.3.2.6. WAGR sindromu (Wilms şişi, aniridiya, sidik-cinsiyyət sisteminin anomaliyası və əqli inkişafın ləngiməsi)

Rastgəlmə tezliyi 1:10 000 nisbətindədir.

Xəstəlik zamanı funksional olaraq ilişikli genlərin delesiyası olan karyotip *del(11)(p13)* aşkar edilir. Aniridiya *PAX6* geninin, Wilms şişi isə *WT1* geninin itirilməsi nəticəsində yaranır.

Xəstəliyin xarakter əlamətlərini embrional böyrək şişi (Wilms şişi), cinsiyyət vəzilərinin şişi, gözün qüzhəli qişasının inkişafdan qalması və fiziki inkişafın ləngiməsi təşkil edir. Prenatal diaqnoz məqsədilə *WT1* geninin DNT analizindən istifadə olunur.

4.3.2.6. Wilyams sindromu (idiopatik infantil hiperkalsemiya)

Rastgəlmə tezliyi 1:10 000 nisbətindədir. Xəstəliyin inkişaf etməsinin səbəbi *del(7)(q11.23)* mikrodelesiyasıdır.

Xarakter əlamətlərini üzün alın hissəsinin geniş olması, burunun üst hissəsinin batıq, göz yarığının monqoloid tipli, dodaqların enli və ağızın böyüklüyü təşkil edir. Uşaqlarda hiperaktivlik və yaşıdları ilə asan ünsiyyət qurmaq, həmçinin uca səsə yüksək həssaslıq qeyd olunur. Bundan əlavə, əqli inkişafın ləngiməsi, aortanın və ağ ciyər arteriyalarının stenozu, dişlərin formalaşmasının pozulması və gödək boyluluq müşahidə olunur.

Xəstəliyin prenatal diaqnozu FİŞH analizi vasitəsilə təyin edilir. Xəstələrin qanında kalsiumun miqdarına nəzarət tələb olunur.

4.3.2.7. Di Jorji sindromu (velokardiofatsial sindrom)

Bu sindromun əsasını ən geniş yayılmış mikro delesiya təşkil edir və diri yenidoğulmuşlarda 1:4000 nisbətində rast gəlinir. 22 xromosomun tarazlaşdırılmamış translokasiyası nəticəsində yaranan delesiya $del(22)(q11.2)$ 3 000 000 cüt əsas əhatə edir.

Xəstələrin sifətində təzahür olan xarakter kliniki əlaməti anadangəlmə qurdağızlıq və ya qısa damaq təşkil edir. Qalxanvari və paratiroid vəzilərin hipoplaziyası *T*-hüceyrəli immunitetin zəifləməsinə və qanda kalsiumun səviyyəsinin azalmasına səbəb olur. Bəzi hallarda ürək qüsurları, böyümə hormonunun çatmamazlığı müşahidə edilir. Yaşlı xəstələrin təxminən 40faizində şizofreniyaya xəstəliyinin əlamətləri var.

Xəstələrin əksəriyyəti 1 yaşına qədər tələf olur.

Ürək qüsurlarının, paratiroid vəzin funksiyasına və qanda kalsiumun miqdarına nəzarət tələb edilir.

4.3.2.8. Smit-Maqenis sindromu

Xəstəlik ən çox qızlarda müşahidə olunur və $del(17)(p11.2)$ delesiyası aşkar edilir.

Xəstəliyin xarakter kliniki əlamətlərini başın ölçülərinin kiçik olması, burunun kiçik, qulaqların adəti yerindən bir qədər aşağıda yerləşməsi, boyun inkişafdan qalması və həddindən çox piylənmə təşkil edir. Bundan başqa qıcolmalar, yuxunun pozulması müşahidə olunur. Hər 3 xəstədən birində anadangəlmə ürək qüsurları, xəstələrin təxminən yarısında skolioz və 2/3 – də orta qulağın iltihabı aşkar edilir.

4.3.2.9. Sotos sindromu (serebral gigantizm)

Bu sindroma nadir hallarda rast gəlinir, xəstələrdə 5q35 xromosomunda *NSD1* geninin mutasiyası aşkar olunur.

Xəstəliyin klinik əlamətlərini baş ölçülərinin böyük olması, alının qabağa çıxması, burunun xüsusi quruluşu və çənəaltı nahiyənin qabağa çıxması təşkil edir. Uşaq anadan olarkən onun bədən çəkisinin normadan çox olması, hipotoniya, qidalanmanın çətinliyi aşkar edilir. Maqnit rezonans və kompüter tomoqrafiyası zamanı beyin mədəciklərinin genişlənməsi qeyd olunur. Uşaqlarda hündür boyluluq, əllərin uzun olması müşahidə edilir.

*Beləliklə, xromosom xəstəlikləri xromosomların sayının və sturukturunun dəyişməsinə səbəb olan mutasiyalar nəticəsində inkişaf edir. Xromosomların sayını dəyişdirən mutasiyalar iki qrupa bölünür: a) xromosomların sayının azalması və ya bir, yaxud bir neçə əlavə xromosomların yaranması - **aneuploidiya**; b) xromosomların haploid dəsdinin çoxalması – **poliploidiya**. Bir xromosomun itirilməsinə **monosomiya**, xromosom cütünün əlavə homoloqunun yaranmasına **trisomiya** deyilir. Adətən trisomiya meyoza I – in anafazasında homoloji xromosomların bir-birindən ayrılmasının pozulması nəticəsində yaranır. Bu zaman yaranan qız hüceyrələrinin birinə hər iki homoloji xromosomlar düşdüüyü halda, digərinə bu xromosomların heç biri daxil olmur. Bəzi hallarda, trisomiya meyoza II-də bacı xromatidlərinin bir-birindən aralanmasının pozulması nəticəsində yaranır. Bu zaman 1 qamətə 2 eyni xromosom düşür və mayalanma zamanı ziqotanın trisomiyasına səbəb olur. Trisomiyaya səbəb olan bu tip xromosom mutasiyaları **xromosomların bir-birindən aralanmaması** adlanır. Cinsi xromosomların və autosomların sayının dəyişməsi nəticəsində yaranan anomaliyalarda bəzi hallarda mozaisizm müşahidə olunur. **Mozaisizm**, orqanizmdə eyni zamanda həm euploid, həm də aneuploid hüceyrələrin müxtəlif nisbətə mövcudluğu ilə xarakterizə olunur. Xromosomların sturukturunu dəyişdirən mutasiyalara **translokasiyalar** (retsiprok və robertson), **deletsiyalar**, **insersiyalar**, **inversiyalar** (parasentrik və perisentrik), **həlqəvi** və **izoxromosomlar** aiddir. Belə mutasiyalar yalnız xromosomların qırılması və qırılan hissələrin sonra birləşməsi nəticəsində yaranır. Bu tip mutasiyalar balanslaşdırılmış və balanslaşdırılmamış formada olur. Balanslaşdırılmış variantda genetik materialın azalması və ya çoxalması müşahidə edilmir. Əgər xromosomun qırılma yerində mühüm gen yerləşməmişdirsə, belə mutasiya fenotipik əlamətlərlə müşayət olunmur. Balanslaşdırılmamış xromosom mutasiyaları olan döldə müxtəlif inkişaf qüsurları yaranır. Son illər bir çox sindromların yaranmasına səbəb olan mikrodeletsiyalar aşkar edilmişdir.*

V BÖLMƏ

ANADANGƏLMƏ İNKİŞAF QÜSURLARI

Anadangəlmə inkişaf qüsurları termini yeni doğulmuş uşaqlarda aşkarlanan *bütün inkişaf qüsurlarını* ifadə etmək üçün istifadə olunur. Bu patologiya hamiləliyin bətdaxili inkişaf dövründə dölün ayrı-ayrı orqanlarının formalaşmasının pozulması nəticəsində yaranır. Bəzi hallarda ədəbiyyatda “*anadangəlmə anomaliya*”, “*anadangəlmə defekt*” termininə də rast gəlmək mümkündür. Bunlar da, uşaq doğularkən və ya doğulduqdan iki həftə sonra aşkarlanan hər hansı funksional və sturuktur anomaliyalarını ifadə olunması üçün istifadə edilən terminlərdir.

Məlumdur ki, oraqanizmin əsas üzvlərinin formalaşması hamiləliyin 9-cu həftəsində sona çatan *embrional inkişaf dövründə* baş verir. Dölün bətdaxili inkişafının sonrakı mərhələlərində *morfoqenez*, böyümə və apoptoz (hüceyrələrin proqramlaşdırılmış ölümü) prosesləri üstünlük təşkil edir.

Dölün inkişafının müxtəlif mərhələlərində baş verən patoloji dəyişikliklər sinir sisteminin postnatal inkişafının ləngiməsinə, dölün pre- və postnatal böyüməsinin pozulmasına, dismorfiyasına və ölümünə səbəb olur.

Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının əksəriyyətinin (60-70 faiz) etiologiyası çoxfaktorludur. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yalnız 1/3-nin yaranmasında genetik faktorlar əsas etioloji faktor rolunu oynayır. Bundan əlavə,

- *ana orqanizminin fizioloji funksiyalarının pozulması,*
- *ananın keçirdiyi yolxucu xəstəliklər,*
- *qəbul etdiyi dərman preparatları və narkotiklər,*
- *xarici mühitin fiziki və kimyəvi faktorlarının patoloji təsiri*

də anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranmasında mühüm rol oynayır. Dölün bətdaxili inkişafına təsir edən bütün ekzogen kimyəvi maddələrin təsiri *teratogen təsir* adlanır.

Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının patogenezinin əsas mexanizmləri aşağıdakılardır:

- *hipoplaziya* (proliferasiya proseslərinin intensivliyinin azalması, məs., axondroplaziya sindromu);

- *hiperplaziya* (proliferasiya proseslərinin intensivliyinin artması, məs., makrosomiya) ;
- *apoptozun* pozulması (arasındakı pərdə ilə barmaqların bitişməsi);
- toxumaların *rezorpsiyasının* pozulması (anal dəliyinin atreziyası);
- formalaşmış *elementlərin dağılması* (qanla təchizatın çatışmazlığı səbəbindən);
- *amniotik dartılma* və ya gərilmə (ətrafların amputasiyası);
- *üzvülərin hərəkətinin pozulması* (kriptorxizm);
- *hərəkətin məhdudlaşması* (əyripəncəlik).

Pre-embriyal inkişaf qüsurları, bir qayda olaraq öz-özünə baş verən düşüklərlə nəticələnir. Dölnün implantatsiyadan əvvəl yaranan inkişaf qüsurlarına nadir hallarda rast gəlinir. Lakin bu qaydadan kənara çıxma halları da mövcuddur ki, bunlara da *ektodermal displaziya* (dərinin, dırnaqların, tüklərin, dişlərin və ümumi bədən quruluşunun formalaşması), *monoziqot ekizlər və döl pərdəsinin defektini* misal göstərmək olar.

Dölnün inkişafının ən qorxulu mərhələsi hamiləliyin I trimestridir (2-8-ci həftələr). Hamiləliyin bu dövründə ən çox zədələnən üzvlərə damaq və dodaqlar, gözlər, qulaqlar, baş beyin, sinir borusu və ürək aiddir. Lakin mərkəzi sinir sisteminin, gözlərin, dodaqların və dişlərin formalaşmasının pozulması halları hamiləliyin bütün mərhələlərində də baş verə bilər.

Hamiləliyin I trimestrində yaranan inkişaf qüsurlarına aşağıdakı patoloji vəziyyətləri aid etmək olar:

- *hüceyrənin miqrasiya olunması prosesinin pozulması* (Di Jorci sindromu);
- *embrional induksiyanın çatmamazlığı* (anofthalmiya);
- *sinir borusunun bağlanması pozulması* (sinir borusunun defekti);
- *inkişaf qüsuru blokunun yaranması* (dovşan dodaqlılıq);
- *toxumaların birləşməsinin pozulması* (qurd ağızlıq);
- *morfogenetik sahənin pozulması* (aşağı ətrafların anadangəlmə bitişik olması).

Bunlardan başqa, digər inkişaf qüsurlarının yaranmasının əsası da hamiləliyin I trimestrində qoyulur. Bəzi hallarda çanaq gəlişi ilə doğulmuş uşaqlarda üzün cizgilərinin yastılaşması, əyripəncəlik, bud çıxığı, boyun qısa olması və letal ağ ciyər hipoplaziyası müşahidə edilir. Bu patologiyanın əsas səbəbini amniotik mayenin uzun müddətli çatışmazlığı (*oliqoqidroamnion*) təşkil edir.

Oliqoqidroamnion amniotik mayenin sızması və dölnün sidik ifrazının azalması nəticəsində yaranır. Dölnün sidik ifrazının azalmasının ilkin səbəbini *bilateral böyrək aqneziyası* (hər iki böyrəyin anadangəlmə olması), böyrəklərin *I tip polikistozu və ya uretranın atreziyası* təşkil edir.

Bu patologiyanın növbəti hamiləlikdə təkrarlanma riski 1:33 nisbətində bərabərdir. Belə hallarda müşahidə olunan böyrək aqneziyası ilkin inkişaf qüsurdur və oliqoqidroamnion təsiri ilə digər ikincili dəyişikliklərin yaranmasına səbəb olur. Bu zaman baş verən hadisələrin ardıcılığı *sekvensiya* adlanır.

5.1. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının rastgəlmə tezliyi

Bu tip qüsuralara hər 40 yenidoğulmuş uşaqdan birində rast gəlinir və 20-25 faiz hallarda onların ölümünə səbəb olur.

Tək halda rast gələn inkişaf qüsurları doğulan uşaqların 2-3 faizində, belə qüsurların yüngül formaları onların 14 faizində, çoxsaylı inkişaf qüsurları isə, 0,7 faizində aşkar olunur.

Yenidoğulmuşlarda aşkar olunan bütün inkişaf qüsurlarının 15-20 faizi genetik mənşəlidir. İnkişaf qüsurları 10 faiz hallarda xarici mühit faktorlarının təsiri nəticəsində yaranır və 20-25 faiz hallarda çoxfaktorlu etiologiyaya malik olur.

5.2. Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının təsnifatı

Onlar iki əsas qrupa bölünür:

1. *Tək halda rast gələn inkişaf qüsurları*
2. *Çoxsaylı inkişaf qüsurları*

Tək halda rast gələn inkişaf qüsurları ayrı-ayrı üzvlərin ilkin formalaşmasının pozulması nəticəsində yaranır. Məsələn, dovşan dodaqlıq, qurd ağızlıq və ya polidaktiliya. Bu qüsurların əksəriyyəti multifaktorial təbiətlidir.

Bu tip inkişaf qüsurları zamanı müşahidə olunan funksional pozğunluqlar formalaşmış üzvün zədələnməsi nəticəsində yarana bilər.

Üzvün deformasiyası mexaniki təsirlə də əlaqəli ola bilər (məs., əyripəncəlik). Belə qüsurların əksəriyyəti, bir qayda olaraq, uşaq doğulduqdan sonra öz-özünə korreksiya olunur.

Toxumaların quruluşca təşkil olunmasının pozulması tək halda rast gələn inkişaf qüsurlarının yaranmasına səbəb olur və *displaziya* adlanır. Bu patologiya çox hallarda monogen mənşəlidir. Məsələn, qan elementlərinin əcdad hüceyrələrindən yaranması və diferensiasiya olunmasının pozulması.

Çoxsaylı inkişaf qüsurları bir-biri ilə bağlı bir neçə patologiya formasında aşkar olunur. Məsələn, Pyer-Robin sindromu zamanı yaranan aşağı çənənin inkişaf qüsuru dilin arxaya qatlanmasına (qlossoptoz) və onun qurd aşızlıq əlaməti ilə birgə təzahür etməsinə səbəb olur.

Çoxsaylı inkişaf qüsurları sindrom formasında, yəni əsas patologiya ilə bağlı inkişaf qüsurlarından ibarət qrup formasında meydana çıxır. Məsələn, 21 xromosomun trisomiyası nəticəsində yaranan Daun sindromu formasında.

Bu tip inkişaf qüsurlarının ümumi rastgəlmə tezliyi 4:1000 nisbətindədir. Ən çox rast gələn formalara *Bekvit-Videman*, *Di Jorci*, *Nunan və Wilyms sindromlarını*, *CHARGE sindromu* və *VATER/VACTERL assosiasiyasını* misal göstərmək olar.

Nunan sindromu *PTPN11 (12q22)* geninin çatışmazlığı nəticəsində yaranan tirozinfosfataza fermentinin defekti ilə əlaqəlidir. Klinik əlamətləri Turner sindromuna yaxındır, lakin hər iki cinsin nümayəndələrində rast gəlinir. Əsas əlamətlərini boyun qısa olması, boyunda dərinin qırıqlarla örtülməsi, dirsək oynaqının həddindən çox hərəkətli olması, qulaqların adəti yerindən aşağıda yerləşməsi və ürək qüsurları təşkil edir.

CHARGE sindromunun əlamətlərini boyun gödək olması, cinsiyyət üzvlərinin, qulağın patologiyası və ürək qüsuru təşkil edir. Bu sindrom *CHD7* və ya *SEMA3E* geninin mutasiyası nəticəsində yaranır.

VATER assosiasiyası zamanı onurğa sütununun və böyrəklərin qüsuru, anusun atreziyası, qida borusu və traxeya arasında patoloji axarın mövcud olması müşahidə edilir. VACTERL assosiasiyası zamanı isə əlavə olaraq ürək qüsurları və ətrafların inkişaf patologiyası baş verir.

5.3. Mərkəzi sinir sisteminin inkişaf qüsurları

5.3.1. Sinir borusunun defektləri

Bu defektlər embrionun inkişafının 3-cü həftəsinin sonunda sinir borusunun bağlanması prosesinin pozulması nəticəsində yaranır. Sinir borusunun ön hissəsi bağlanmadığı hallarda *anensefaliya* və ya *ensefalosele* (baş beyinin olmaması və ya baş beyinin yırtığı), arxa hissə bağlanmadıqda isə *onurğa beyinin bel-büzdüm hissəsinin yırtığı* və ya *meninqomielosele*, fəqərələrin qövsünün parçalanması (*spina bifida*) və ayaqların deformasiyası qeyd olunur.

5.3.2. Arinensefaliya

Döldə ön beyinin bölünməsinin pozulması *arinensefaliya* adlanır. Arinensefaliya zamanı üzün formalaşması (bəzi hallarda hətta *asiklopiya*) pozulur və ağır dərəcəli əqli inkişafın ləngiməsi müşahidə olunur. Bu patologiya ilə doğulan körpələr həyatın birinci ayının sonuna kimi tələf olurlar.

Belə ağır patologiyanın yaranmasının səbəbləri 13 xromosomun triploidiyası, Smit-Lemli-Opits sindromu, anada şəkərli diabet və müxtəlif genlərin mutasiyaslarıdır.

5.3.3. Tək halda rast gəlmə hidrosefaliya

Xəstəliyin əsas səbəbi beyin mədəciklərinin genişlənməsidir. Bu, sinir borusunun defekti, beyində qanaxma, infeksiya və genetik anomaliya nəticəsində baş verir.

Xəstəliyin prenatal diaqnozu hamiləliyin II trimestrində ultra səs müayinəsi vasitəsilə təyin olunur. Müalicə məqsədilə serebro-spinal mayenin qarın boşluğu vasitəsilə drenaj olunması tətbiq edilir.

5.3.4. Lissensefaliya

Döln inkişafının 3-5-ci aylarında neyronların miqrasiyasının pozulması bu patologiyanın inkişafına səbəb olur. Bununla yanaşı, xəstəlik Miller-Dikker sindromunun simptomlarından biri kimi də təzahür edə bilər. Xəstələrdə epileptsiya tutmaları və əqli inkişafın ləngiməsi müşahidə olunur.

5.3.5. Mikrocefaliya

Mikrocefaliya kəllənin çevrəsinin ölçülərinin normadan az olması, baş beyinin inkişafının pozulması və kəllə sümüklərinin vaxtından əvvəl bitməsi ilə xarakterizə olunur. Həqiqi mikrocefaliya autosom-resessiv xəstəlik kimi qiymətləndirilir və müxtəlif səbəblər üzündən yaranır.

5.4. Ürəyin inkişaf qüsurları

Embrionun ürəyinin formalaşması hamiləliyin 3-8 həftəliyində baş verir. Bu zaman yaranan anadangəlmə ürək qüsurları tək halda və ya digər üzvlərin anadangəlmə qüsurları ilə birlikdə müşahidə olunur. Anadangəlmə ürək qüsurlarının yenidoğulmuşlarda rastgəlmə tezliyi 7:1000 nisbətindədir və çox hallarda onlar xromosom anomaliyaları ilə birlikdə aşkar edilir.

Ürəyin inkişaf qüsurlarının kişi və qadınlarda rastgəlmə tezliyi təxminən eynidir. Lakin bir çox ürək qüsurlarının rastgəlmə tezliyi qadınlarda kişilərə nisbətən daha yüksəkdir. Məsələn, botal axarlarının bağlanmaması qızlarda oğlanlara nisbətən 2-3 dəfə çox, qulaqcıqların septal defekti isə, əksinə, oğlanlarda qızlara nisbətən 2 dəfə çox rast gəlinir. Bununla yanaşı, ağ ciyərlərin və aortanın stenozu, aortanın koarkasiyası və magistral damarların transpozisiyası kişilərdə daha çox rast gəlinir.

5.5. Mədə bağırsaq sisteminin anadangəlmə inkişaf qüsurları

5.5.1. Qida borusunun atreziyası

Qida borusunun atreziyası yemək borusunun formalaşmasının pozulması nəticəsində yaranır və *poliqidraminiyonun* (udma aktının çatışmazlığı ilə əlaqəli amniotik mayenin həddindən çox olması) meydana çıxmasına səbəb olur. Bu patologiya çox hallarda yemək borusu ilə traxeya arasında fistulanın mövcud olması ilə müşayiət edilir.

Qida borusunun atreziyası çoxfaktorlu xəstəlikdir və Fallo tetradası, anorektal aqneziya və sinir borusunun defekti kimi anomaliyalarla birlikdə rast gəlinir.

Çox hallarda təxirəsalınmaz cərrahi müdaxilə tələb olunur.

Qida borusunun atreziyasının yeni doğulmuş diri uşaqlar arasında rastgəlmə tezliyi 1:2500 nisbətindədir.

5.5.2. On iki barmaq bağırsağın atreziyası

Dölnün inkişafının 7-ci həftəsində orta bağırsağın mənfəzi bağlı olur və o, açılmadıqda 12 b.bağırsağın atreziyası meydana çıxır. Bu anomaliyanın

rastgəlmə tezliyi 1:330 nisbətindədir və 35faiz hallarda 21 xromosomun trisomiyası ilə müşayət olunur.

Belə xəstələrdə təxirəsalınmaz cərrahi müdaxilə tələb olunur.

5.5.3. Qırşprunq xəstəliyi (yoğun bağırsağın anadangəlmə aqanqliozu)

Xəstəliyin xarakter əlaməti bağırsağın peristaltikasının pozulmasıdır. Bu patologiya ilə yenidoğulmuş uşaqlarda ilk 48 saat ərzində mekoniy (bağırsaq möhtəviyyəti) ifraz olunmur. Bu patologiya ancaq bir genin mutasiyası nəticəsində meydana çıxır, lakin əksər hallarda çoxfaktorlu etiologiyaya malikdir.

Qırşprunq xəstəliyinin yeni doğulmuş diri uşaqlarda rastgəlmə tezliyi 1:5000 nisbətindədir.

5.6. İnkişaf qüsurlarının yaranmasında qeyri - genetik faktorların rolu

5.6.1. Ananın somatik xəstəlikləri

Hamiləliyin erkən mərhələlərində ananın qanında şəkərin miqdarının normadan çox olması dölün anadangəlmə patologiyasının (ürək qüsurları, sinir borusunun defekti, büzdümün aqeneziyası, budun hipoplaziyası və arinensefaliya) yaranma riskini artırır.

Ananın qanında fenilalaninin konsentrasiyasının normadan çox olması, müalicə aparılmadığı hallarda dölün əqli inkişafının zəifləməsinə, ürək qüsurlarının və mikrocefaliyanın meydana çıxmasına səbəb yaradır.

Epilepsiya əleyhinə dərman preparatları qəbul edən hamilələrin yeni doğulmuş uşaqlarında anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranma ehtimalı normal hamilələrdən 2-4 dəfə çoxdur. Bu zaman ən çox rast gəlinən qüsurlar sinir borusunun defekti (5-10 faiz), ağız boşluğunda yarıqların olması, sidik-ifrazat sisteminin patologiyası, ürək qüsurları və ətrafların formalaşmasının patologiyasıdır. Natrium valproat preparatını qəbul edən hamilələrin yeni doğulmuş uşaqları sinir borusunun defekti və üzün xarakter dəyişiklikləri ilə dünyaya gəlir.

Qırmızı qurd eşənəyi və Qreyvis xəstəliyi olan hamilələrin uşaqlarında anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranma riski yüksəkdir.

5.6.2. Ananın infeksiyon xəstəliklərinin təsiri

Anadangəlmə qüsurların yaranmasına səbəb mikroorqanizmləri işarə etmək üçün bir qayda olaraq **TORCH** abbreviaturasından istifadə olunur (*Toxoplazma*, *Treponema pallidum*, *Rubella*, *Cytomeqalovirus*, *Herpes varicella zoster*).

Toxoplazma gondii törətdiyi infeksiyanın anada mövcud olması hamiləliyin I trimestrində yenidoğulmuşlarda anadangəlmə patologiyanın yaranma riskini 20 faiz, II və III trimestrlərində isə 75 faiz yüksəldir.

Cytomeqalovirus infeksiyasına hamiləliyin I trimestrində yoluxma döndə anadangəlmə qüsurların yaranma ehtimalını (5 faiz) yüksəldir.

Hamiləliyin I trimestrində məxmirək və qızılca infeksiyasına yoluxma uşaqlarda 15-20 faiz hallarda ürək-damar sistemi patologiyasının yaranmasına səbəb olur.

5.6.3. Anadangəlmə deformasiyalar

Budun anadangəlmə çıxığı çoxfaktorlu etiologiyaya malik patologiyadır və onun rastgəlmə tezliyi 1:1000 nisbətindədir. Bu patologiya dölün sinir-əzələ sisteminin pozulmasına səbəb olur və dölün çanaq gəlişi vəziyyətində yerləşməsi zamanı müşahidə edilir.

Ekvinovarus ayripincəliyi – ayaq pəncəsinin aşağı və daxilə dönmüş vəziyyətdə olması ilə xarakterizə edilir. Rastgəlmə tezliyi diri doğulmuş uşaqlarda 1:1000 nisbətindədir. Bu patologiya ilə doğulmuş oğlan uşaqlarının qızlara nisbəti 3:1 bərabərdir.

Ətrafların amputasiyası – amnionun vaxtından əvvəl cırılması və ətrafların təzyiqə məruz qalması nəticəsində yaranır. Bu patologiya oliqoqidraminionla müşayət olunur və hər 5000 diri yeni doğulmuş uşaqdan birində rast gəlinir.

Anadangəlmə miotonik distrofiya – əqli inkişafın zəifləməsi, hipotoniya tənəffüs çatışmazlığı əlamətləri ilə təzahür edir. Bəzi hallarda uşağın ölümünə səbəb olur.

Qarının ön divarının defekti – diri yeni doğulmuş uşaqların 6000-dən birində rast gəlinir. Bu patologiya 30 faiz hallarda 13 xromosomun trsomiyası ilə və 10 faiz hallarda isə anadangəlmə ürək qüsurları ilə assosasiya olunur.

Ətrafların inkişafının pozulması – orta hesabla hər 1000 yenidoğulmuşdan birində rast gəlinir. Polidaktiliya müstəqil naməlum etiologiyalı anadangəlmə qüsurlar kimi və ya bir çox inkişaf qüsurlarının əlaməti kimi təzahür edir. İrsən autosom-dominant yolla nəsilə ötürülür

Artroqripoz – (anadangəlmə amiooplaziya) diz və dirsək oynaqlarının kontrakturası və rigidliyi, bud çıxığı ilə müşayiət olunan heterogen qüsurlar qrupudur. Birləşdirici toxumanın dəyişikliyi və dölün hərəkətinin məhdudlaşması ilə xarakterizə olunan artroqripozun miopatik və neyropatik forması vardır.

5.6.4. Kimyevi maddələrin teratogen təsiri

Dölün anadangəlmə qüsurlarının yaranmasında hamiləlik zamanı teratogen təsirə malik preparatların qəbulu xüsusi yer tutur. Belə preparatların təsiri müxtəlif mexanizmlərlə reallaşır.

- ana orqanizminin genotipinin infeksiyalara qarşı müqaviməti və dərman preparatlarının metabolizminə həssaslığı;
- preparatının təsirinin dölün inkişaf mərhələsindən asılılığı;
- preparatların təsir müddəti və intensivliyi;
- preparatın tipi və təsir dairəsi.

Belə teratogen təsirə malik preparatlara hamiləliyin pozulması üçün istifadə olunan *fol turşusunun antaqonisti* aminopterin, *abort əleyhinə* işlədilən dietilstilbestrolu, *androgen* preparatlarını, *qıcolma əleyhinə* istifadə edilən preparatları (valproat, trimetadon, difenilqidantoin, fenitoin, karbamazepin), *sedativ preparatları və trankvilizatorları* (talidomid, litium preparatları) göstərmək mümkündür.

Şişlərin müalicəsi üçün istifadə edilən *metotreksat və aminopterin, antibiotiklər* (streptomitsin karlıqa səbəb olur, tetrasiklin isə skelet sümüklərinin kalsiumlaşmasını pozur) *hipokoaqulyasiya məqsədilə* işlədilən varfarin, dikumarol, *antihipertenziv və antitiroid* preparatları və *A vitaminin törəmələri* (retinoidlər) də analoji təsirə malikdirlər.

5.6.5. Narkotiklər və zərərli vərdişlər

Hamiləlik zamanı spirtli içkiləri qəbul edən qadınların yeni doğulmuş uşaqlarında üzün orta hissəsinin hipoplaziyası və əqli inkişafdən qalma

əlamətləri müşahidə olunur (*alkoqol fetopatiyası*). Siqaret çəkmə döln böyüməsinin ləngiməsinə və vaxtından əvvəl doğuşa səbəb olur. *LSD* (dietilamid lizerginin turşusu) və *fenilsiklidin* narkotik preparatları güclü teratogen effektdə malikdirlər.

5.6.6. Xarici mühitün fiziki faktorları

Bu faktorlar uzunmüddətli hipertermiya mikrocefaliya, mikroftalmiya kimi qüsurların yaranmasına, neyronların miqrasiyasının pozulmasına səbəb olur. Hamiləliyin ilkin inkişaf mərhələlərində döln həmin faktorların təsirinə daha həssas olması qeyd edilir.

Döln yüksək dozada ionlaşdırıcı və rentgen şüalanmasına məruz qalması mikrocefaliyaya və görmənin pozulmasına gətirib çıxarır. Döln bətn daxili inkişafının 2-5 həftəliyində bu təsirə daha həssas olması qeyd edilir.

Beləliklə, andangəlmə inkişaf qüsurları, yaranma səbəbindən asılı olmayaraq, uşaq doğularkən müşahidə edilən bütün inkişaf qüsurlarını əhatə edir və hər 40 yenidoğulmuşların birində rast gəlinir. Döln ölümünə səbəb olmayan xromosom anomaliyalarının əksəriyyəti yenidoğulmuşlarda anadangəlmə inkişaf qüsurları formasında təzahür edir. Anadangəlmə inkişaf qüsurları, gen və xromosom mutasiyalarından başqa, ananın keçirdiyi infeksiyaların, qəbul etdiyi dərman preparatlarının, narkotiklərin və xarici mühitün kimyəvi və fiziki faktorlarının təsiri nəticəsində yarana bilər.

VI BÖLMƏ

POPULYASIYANIN TİBBİ GENETİKASI

6.1. Populyasiyanın genetikası haqqında ümumi məlumatlar

Populyasiya, bir-birilə nigah və qohumluq əlaqələri ilə bağlı olan, və müəyyən ərazidə birgə yaşayan fərdlərdən ibarət insan qurupudur. Həmçinin, populyasiya, bir növə məxsus fərdlər toplusudur.

Cinsi yolla artıb çoxalan hər hansı populyasiyanın üzvləri arasında qohumluq əlaqələri yaranır. Lakin qeyri-cinsi yolla çoxalan orqanizmlər arasında, çarpaz mayalanma səbəbindən belə əlaqə yaranmır. Cinsi yolla artıb çoxalan populyasiyalara *mendel populyasiyası* deyilir.

Müəyyən növə məxsus populyasiyanın elementar vahidini, bir qayda olaraq ayrılıqda götürülmüş orqanizm təşkil edir. Təkhüceyrəli canlılardan ibarət populyasiyada fərdin orqanizmi yalnız bir hüceyrədən ibarət olur. Coxhüceyrəli orqanizmlərdən ibarət populyasiyada isə orqanizm bir-biri ilə qarşılıqlı təsir əlaqələri ilə bağlı çoxsaylı hüceyrələrdən təşkil olunur. Bu hüceyrələrin yaşama müddəti məhduddur və yaşadıkları zaman çərçivəsində tələf olaraq yeniləri ilə əvəzlənilər.

Populyasiya bir-birini ardıcıl olaraq əvəz edən nəsillərdən ibarətdir. Onun genetik sturukturu təkamülə uğrayaraq nəsildən-nəsilə dəyişir və zamanla məhdudlaşmır. Zaman çərçivəsi daxilində populyasiyanın fasiləsiz olaraq mövcudluğu bioloji irsiyyət mexanizmi vasitəsilə təmin olunur.

Mendel populyasiyalarının ən yüksək səviyyəsini canlı varlıqların ayrı-ayrı *növləri* təşkil edir. Adətən, növlər bir-birindən tam ayrı, genetik olaraq izolə olunmuş vəziyyətdə yaşayırlar. Cinsi yolla çoxalan müxtəlif növlərin fərdləri heç zaman bir-biri ilə cütləşmirlər. Buna mane olan isə xüsusi reproduktiv izolyasiya mexanizmləridir.

Populyasiyanın *genofondu* ayrı-ayrı fərdlərin genotiplərinin cəmindən təşkil olunur. N sayda diploid orqanizmlərdən təşkil olunmuş populyasiyanın genofondu $2N$ haploid genoma bərabərdir. Hər genom isə valideyinlərin birindən alınmış bütün genetik informasiyaya malikdir.

Beləliklə, N sayda fərdlərdən təşkil olunmuş populyasiyanın genofondu hər lokusdan $2N$ sayda genlərə və $2N$ cüt homoloji xromosomlara malikdir. Heteroqamet orqanizmlərdə cinsi xromosomlar və cinsiyyətlə ilişikli genlər, istisna hal kimi, yalnız tək halda mövcud olur.

Populyasiyada baş verən *genetik dəyişkənlik* təkamül prosesinin zəruri elementlərindən biridir. Fərz edək ki, hər hansı bir populyasiyanın bütün fərdləri müəyyən bir lokusa görə homoziqotdur, yəni müəyyən lokusda eyni allelləri daşıyır. Belə bir lokusa görə təkamül prosesi qeyri-mümkündür, çünki nəsillər dəyişdikcə həmin allellərin rastgəlmə tezliyi dəyişmir. Digər bir populyasiyada isə, fərdlər həmin lokusda iki müxtəlif allellərə malikdi. Belə populyasiyada isə həmin lokusa görə təkamül prosesi baş verə bilər, çünki bir allelin tezliyi alternativ allelin hesabına yüksələ bilər. Beləliklə, orqanizm populyasiyanın, populyasiya isə təkamül prosesinin elementar vahidini təşkil edir.

Təkamülün müasir nəzəriyyəsi, təkamül prosesinin *təbii seçmə* nəticəsində baş verməsi haqqında Çarlz Darvinin müddəalarına əsaslanır. O, dəlillərlə sübut etməyə çalışırdı ki, irsi dəyişkənlik populyasiyanın müxtəlif genlərini daşıyan fərdlərinə üstünlük verir və bununla da onlar digər fərdlərə nisbətən mühitə daha çox uyğunlaşmaq və artıb çoxalmaq imkanı qazanır. Beləliklə, uğurlu genlərin daşıyıcıları digərlərinə nisbətən mühitə daha asan uyğunlaşaraq sağ qalır və daha çox törəmələrə sahib olur. Nəticədə, uğurlu gen variantları nəsildə-nəsilə artır, uğursuzlar isə sıxışdırılaraq populyasiyadan eliminasiya olunur. Bu təkamülün istiqamətini müəyyən edən *təbii seçmə* prosesidir ki, 1930-cu ildə R. Fişer tərəfindən riyazi yolla fundamental teorema kimi sübut edilmişdir.

Beləliklə, *populyasiyanın genetikası* ümumi genetikanın bir bölməsi olmaqla insan qrupları arasındakı mövcud irsi vərəsiliyi, populyasiyaların sturukturunu və bir-birini əvəz edən nəsillərin genlərində baş verən dəyişiklikləri öyrənir.

Populyasiyanın tibbi genetikası müxtəlif populyasiyalarda irsi xəstəliklərin yaranmasına səbəb olan genlərin məruz qaldığı prosesləri tədqiq edir.

Populyasiyada genofondun dəyişkənliyini genlərin və ya genotiplərin tezliyi ilə təsvir etmək mümkündür. İnsanın *genotipi* onun valideynlərindən aldığı bütün genlərinin cəminə bərabərdir (*fenotip* genlərin fəaliyyətinin təzahür əlamətləridir). Təbiidir ki, qametogenez prosesində genlərin paylaşılması təsadüfi xarakter daşıyır, ona görə də mayalanma zamanı valideynlərdən ziqotaya hansı genlərin düşəcəyini qabaqcadan söyləmək qeyri-

mümkündür. Məhz bu səbəbə görə də, insanın irsiyyət qanunlarını öyrənmək üçün ehtimal nəzəriyyəsiindən istifadə olunur.

İrsiyyət qanunlarının öyrənilməsi populyasiyada rast gəlinən xəstəlikləri kəmiyyətə xarakterizə etməyə imkan verir. Bundan əlavə, bu qanunlar vasitəsilə populyasiyada hər hansı hadisənin başvermə ehtimalını və onların tezliyini təyin etmək mümkündür.

Fərz edək ki, MN qan qurupunu təyin edərkən valideyinlərin hər ikisində MN qurupu aşkar olunmuşdur. Onların övladlarında qan quruplarının mümkün variantlarını MM , MN , NM və NN təşkil edir.

MN və NM qurupu bir-birindən fərqlənmədiyini üçün M (MM), MN və N (NN) qan quruplarının övladlarda rastgəlmə tezliyi müvafiq olaraq $1/4$, $1/2$ və $1/4$ -ə nisbətindədir və ya uşağın M qurupu ilə doğulma ehtimalı $1/4$ -ə, MN qurupu ilə $1/2$ -ə və N qurupu ilə $1/4$ -ə bərabərdir.

Müayinə apararkən elə vəziyyətlə rastlaşmaq mümkündür ki, uşaqların hamısı M və N quruna malik olsun. Lakin, müayinə olunanların sayı çoxaldıqca bu qurupların nisbi tezliyi göstərilən nisbətə yaxınlaşacaqdır. Ona görə də hadisələrin nisbi tezliyini empirik yolla təyin edilmiş ehtimal demək olar. Yəni, n sayda təcrübələrdə A hadisəsinin rastgəlmə ehtimalı m/n -ə bərabərdir:

$$P(A) = m/n$$

m qiyməti n qiymətindən çox ola bilmədiyindən bu ehtimal sıfırla vahid ($0-1$) arasında dəyişir.

Sıfıra bərabər ehtimal onu göstərir ki, bu hadisə heç vaxt baş verə bilməz. Mutasiya istisna olmaqla, qan qurupu $0(I)$ olan hər iki valideyinin övladında $A(II)$ qan qrupunun aşkar edilməsi mümkün deyildir. Əgər ehtimal 1 -ə bərabədirsə, hadisə mütləq baş verəcəkdir, $0(I)$ qan qruplu valideyinlərin övladında $0(I)$ qan qurupu olacaqdır.

A hadisəsinin baş verməməsi A -ya əks hadisə adlanır. Əgər A hadisəsinin başvermə ehtimalı p -yə bərabədirsə - $P(A) = p$, ona əks olan hadisənin başvermə ehtimalı isə $1-p$ -yə bərabərdir. Məsələn, oğlan uşağının doğulma ehtimalı $1/2$ -ə bərabədirsə, o zaman qızların doğulma ehtimalı da $1/2$ -ə bərabər olacaqdır.

Əgər iki hadisənin eyni zamanda baş verməsi mümkün deyilsə, onlara uyuşmaz, ziddiyyətli hadisələr deyilir. Belə ziddiyyətli hadisələrdən birinin baş verməsi ehtimalı onların başvermə ehtimallarının cəminə bərabərdir. Məsələn, $A(II)$ qan qrupunun rast gəlmə ehtimalı azərbaycanlılarda 30faizə bərabərdir, $0(I)$ qan qrupunun rastgəlmə ehtimalı isə 38 faiz təşkil edir.

Belə halda hər hansı təsadüfən götürülmüş azərbaycanlının $A(II)$ və ya $0(I)$ qan qurupuna maliklik ehtimalı $30+38=68$ faizə bərabər olacaqdır.

Bir-birindən asılı olmayan iki hadisənin eyni zamanda baş vermə ehtimalı onların ehtimallarının hasilinə bərabərdir. Məsələn, azərbaycanlılarda $A(II)$ qan qurupunun rastgəlmə ehtimalı 30 faizə, *feniltioureanın* dadını hiss etmək qabiliyyəti 55 faizə bərabədirsə və bu iki əlamətin rast gəlməsi bir-birindən asılı deyilsə, o zaman hər hansı azərbaycanlının $A(II)$ qan qurupu olması və *feniltioureanın* dadını hiss etmə ehtimalı $0,30 \times 0,55 = 0,165$ -ə bərabər olacaqdır. Ehtimalların toplanması bir-birinə zidd hadisələrə, ehtimalların bir-birinə vurulması isə bir-birindən asılı olmayan hadisələrə aiddir.

Gettington xəreyyəsi autosom-dominant tipli irsi xəstəlikdir və valideyinlərdən birində aşkar olunduqda, xəsrə uşağın doğulma ehtimalı $1/2$ -ə bərabərdir. Sual: bəs 2 uşağın dalbadal bu xəstəliklə doğulma ehtimalı necədir?

Sualın cavabını tapmaq üçün bir-birindən asılı olmayan hadisələrin (ikinci uşaqda xəstəliyin peyda olması birinci uşağın xəstə olmasından asılı deyil) ehtimallarının bir-birinə vurulması qaydasından istifadə edirik. Belə halda, iki xəstə uşağın dalbadal doğulma ehtimalı $1/2 \times 1/2 = 1/4$ bərabər olacaqdır. 3 xəstə uşağın doğulma ehtimalını da bu qayda ilə hesablamaq mümkündür: $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$.

Autosom-resessiv xəstəlikləri (məs., talasemiya) olan valideyinlərin xəstə uşaqlarının doğulma ehtimalı da bu qayda ilə hesablanır. Valideyinlərin hər ikisi heteroziqot olduqda xəstə uşağın doğulma ehtimalı $1/4$ -ə bərabərdir. İki xəstə uşağın dalbadal doğulma ehtimalı $1/4 \times 1/4 = 1/16$, üç xəstə uşağın dalbadal doğulma ehtimalı isə $1/4 \times 1/4 \times 1/4 = 1/64$ olacaqdır.

Autosom-resessiv xəstəlikli (feniketonuriya) ailədə valideyinlərin hər ikisi heteroziqot olduğu halda, üç uşaqdan ikisinin bu xəstəliklə doğulma ehtimalının hesablanması bir qədər mürəkkəbdir. Burada bir neçə variantın ehtimalının hesablanması tələb olunur: a) 1-ci uşağın sağlam, sonrakı iki uşağın xəstə olmaq ehtimalı – $3/4 \times 1/4 \times 1/4 = 3/64$; b) 2-ci uşaq sağlam, 1-ci və 3-cü uşaqların xəstə olmaq ehtimalı – $1/4 \times 3/4 \times 1/4 = 3/64$; c) 1 və 2-ci uşaqların xəstə 3-cü uşağın sağlam olmaq ehtimalı isə – $1/4 \times 1/4 \times 3/4 = 3/64$ olacaqdır. Göründüyü kimi, göstərilən üç variantda iki xəstə və bir sağlam uşağın doğulma ehtimalının hesablanması tələb olunur ki, bu da ayrı-ayrı variantların ehtimallarının cəminə bərabərdir, yəni – $3 \times 3/64 = 9/64$.

Göstərilən misaldan aydın görünür ki, əgər p və q ehtimalı ilə iki uyumsuz hadisə mövcuddursa və $p+q=1$ -dirsə, o zaman mümkün ola bilən p və q kombinasiyalarının tezliyinin hesablanması $(p+q)^n$ tənliyi ilə aparılır (n -ailədə uşaqların sayı, p və q sağlam və xəstə uşaqların doğulma ehtimalı).

Ailədə iki uşaq üçün bu tənlik $(p+q)^2 = p+2pq+q$, üç uşaq üçün $(p+q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2+q^3$ formula olacaqdır.

Bəzi hallarda, həkim-genetikə populyasiyada rast gələn əlamətin irsi olmasını və onun irsən nəsilə ötürülməsinin mexanizmini aydınlaşdırmaq lazım gəlir. Belə vəziyyətlərdə həkim-genetik probandın qohumlarında nadir əlamətin rastgəlmə tezliyini analiz etməklə məsələnin həllinə nail olur. Burada əsasən iki yanaşmadan istifadə olunur:

Birinci, ailədə xəstələrin sayının ailənin bütün üzvlərinin (bacı və qardaşlar) sayına nisbətinin müəyyən bir rəqəmə bərabər olması haqqında ilkin hipoteza qəbul edilir. Sonra isə, təyin olunan nisbətə nəzəri gözlənilən nisbətə uyğunluğu və fərqlənməsi analiz olunur. Burada, əlamətin dominant (uşağın doğulma ehtimalı 1/2) və ya resessiv (ehtimal =1/4) yolla ötürülməsi nəzərə alınır. Bu metod *aprior* metod adlanır.

İkinci, tədqiq olunan genetik parametrin sərhədləri (etibarlılıq sərhədləri) müəyyən ehtimalla təyin edilir. Aparılan müayinənin nəticələrinin bu və ya digər hipotezaya uyğunluğunu yoxlamaq üçün X^2 metodundan istifadə olunur.

6.2. **Hardi -Vaynberq qanunu**

Populyasiya genetikasının əsas qanunu hesab olunan bu qanun, bir-birindən asılı olmayaraq ingilis riyaziyyatçısı J.Hardi və alman həkimi V.Vaynberq tərəfindən 1908-ci ildə formalaşdırılmışdır.

Hardi-Vaynberq qanununa görə irsi varislik öz-özlüyündə populyasiyadakı genlərin və genotiplərin tezliyinin dəyişməsinə səbəb olmur. Bundan əlavə, təsadüfə bağlanan nığahlar şəraitində, hər hansı lokusa görə genotiplərin tezliklərinin *müvazinət vəziyyəti* bir nəsil müddətində yaranır.

Genotiplərin tezliklərinin müvazinət vəziyyəti müvafiq allellərin tezliklərinin hasili kimi qeyd olunur. Əgər, A və a allellərinin tezliyi p və q ilə göstərilərsə, o zaman üç müxtəlif genotipin tezlikləri bu tənliklə ifadə edilir:

$$\begin{array}{cccc} (p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 \\ A & aAA & Aa & aa \end{array}$$

Bu tənliklə hər hansı sayda allellərin müvazinət vəziyyətini təyin etmək mümkündür. Allel tezliklərinin və genotiplərin tezliklərinin cəmi həmişə 1-ə bərabər olmalıdır.

Bu qanunun mahiyyətini başa düşmək üçün aşağıdakı misala nəzər salaq. Fərz edək ki, bir lokusda ata və anadan eyni tezliklə alınmış A və a alleli vardır. A allelinin tezliyini p , a allelinin tezliyini isə q ilə işarə edək. Eyni zamanda, fərz edək ki, bu populyasiyada ailə cütləri arasında bağlanan nigahlar təsadüfən baş verir. O zaman hər hansı genotipin rastgəlmə tezliyi müvafiq allellərin tezliyinin hasilinə bərabər olacaqdır.

Hər hansı fərdin AA genotipinə malik olma ehtimalı, anadan A allelini alma ehtimalı (p) ilə, atadan A allelini alma ehtimalının (p) bir-birinə vurulmasından alınan rəqəmə bərabərdir, yəni, $p \times p = p^2$. Eynilə də, fərdin aa genotipinə malik olma ehtimalı q^2 -ə bərabərdir. Aa genotipi isə, iki yolla yaranı bilər: orqanizm A allelini atadan, a allelini isə anadan, və ya əksinə A allelini anadan, a allelini atadan alır. Hər iki hadisənin yaranma ehtimalı pq -yə, Aa genotipinin yaranması isə $2pq$ -yə bərabərdir. Beləliklə, Hardy-Vaynberq qanunu üç əsas müddədən ibarətdir.

1. Nəsillər bir-birini əvəz edir, lakin allellərin tezliyi dəyişməyərək əvvəlki vəziyyətində qalır. Törəmələrdə A allelinin tezliyi AA genotiplərinin tezliyinin cəminə və Aa genotipinin tezliyinin yarısına bərabərdir, yəni:

$$p^2 + pq = p(p+q) = p, \text{ çünki } (p+q) \text{ 1-ə bərabərdir}$$

2. Genotiplərin tezliyinin müvazinət vəziyyəti allel tezliklərinin cəminin kvadrata yüksəldilməsi yolu ilə hesablanır və nəsillər dəyişsə də, o, dəyişmir. Törəmələrdə allellərin (p və q) tezlikləri valideyinlərin allellərinin tezliyinə bərabərdir və buna uyğun olaraq genotiplərin də tezlikləri növbəti nəsillərdə dəyişməyərək, p^2 , $2pq$ və q^2 kimi qalır.

3. Genotiplərin müvazinət vəziyyəti bir nəsil ərzində yaranır. Valideyinlərin genotiplərinin tezliklərinin səviyyəsindən asılı olmayaraq, bu tezliklər onların törəmələrində (növbəti nəsildə) p^2 , $2pq$ və q^2 kimi paylanır (kişilərdə və qadınlarda p və q allellərinin tezliyi eynidir).

Bəzi hallarda, allellərin dominantlığı səbəbindən, bütün genotipləri aşkar etmək mümkün olmur. Hardy-Vaynberq qanunu belə halda gen və genotiplərin tezliklərini təyin etməyə imkan verir.

Məsələn, insanlarda albinizm sindromunun yaranması nadir hallarda rast gəlinən autosom-resessiv genlə əlaqəlidir. Dərinin normal pigmentləşməsini təmin edən alleli A , albinizm allelini isə a kimi işarə etsək, albinoslara genotipinin aa , normal fərdlərin genotipləri isə AA və Aa olduğunu görürük. Albinizmin populyasiyada rastgəlmə tezliyi 1:39000 təşkil edir. Hardy-Vaynberq qanununa görə, aa homoziqotlarının tezliyi q^2 bərabərdir. Belə halda, $q^2 = 0,00039$ və $q = 0,019$, normal p allelinin tezliyi isə $1 - 0,019 = 0,981$ və

normal piqmentləşmiş fərdlərin *AA* genotipinin tezliyi $p^2 = 0,981^2 = 0,962$, *Aa* genotipinin tezliyi isə $2pq = 2 \times 0,0981 \times 0,019 = 0,036$ olacaqdır.

Hardi-Vaynberq qanuna uyğun olaraq üç alleldən ibarət lokusa aid allellərin və genotiplərin tezliklərini də hesablamaq mümkündür. *ABO* sistemi üzrə qan qurupu üç allelli lokusa misal ola bilər.

Fərz edək ki, populyasiyada *ABO* qan qruplarının rastgəlmə tezliyi aşağıdakı kimidir: *O(I)* – 36% - 0,36; *A(II)* – 45% - 0,45; *B(III)* – 13% - 0,13; *AB(IV)* - 6% - 0,06. *A*, *B*, *O* allellərini *p*, *q*, və *r* kimi işarə etsək, $(p+q+r)^2$ tənliyinə uyğun olaraq *AA* genotipinin tezliyi – p^2 , *BB* - q^2 və *OO* - r^2 , *AB* - $2pq$, *AO* – $2pr$, *BO* – $2qr$ kimi olacaqdır.

Hardi-Vaynberq qanunundan alınan mühüm nəticələrdən biri belədir ki, nadir halda rast gələn allellər əsasən heteroziqot vəziyyətdə mövcud olurlar. Yuxarıda qeyd edilən albinizmin rastgəlmə tezliyi 0,00039, heteroziqotların tezliyi isə 0,036 bərabərdir. Resessiv allelin heteroziqotlarda rastgəlmə tezliyi isə, heteroziqotların rastgəlmə tezliyinin yarısına ($0,036:2 = 0,018$) bərabərdir. Beləliklə, heteroziqot vəziyyətdə resessiv allellərin sayı homoziqot vəziyyətdəki belə allellərin sayından təxminən 100 dəfə çoxdur.

Əgər populyasiyada resessiv allelin tezliyi *q*, heteroziqotlarda bu allelin tezliyi *pq* ($2pq$ yarısı), homoziqotlarda isə – q^2 bərabədirsə, o zaman pq/q^2 nisbəti = p/q bərabərdir. Bu göstəricinin kiçik qiymətlərində *q* təxminən $1/q$ təşkil edir. Beləliklə, allelin tezliyi az olduğu hallarda onun çox hissəsi populyasiyada olan heteroziqotların payına düşür.

Alkaptonuriyaya səbəb olan resessiv genin tezliyi 0,001 bərabərdir. Alkaptonuriyalı xəstələrin populyasiyalarda rastgəlmə tezliyi isə 1:1000 000, $q^2 = 0,000001$, heteroziqotların tezliyi $2pq = 0,002$ bərabərdir, yəni alkaptonuriya geninin sayı homoziqotlara nisbətən heteroziqotlarda təxminən 1000 dəfə çoxdur.

Məhz bu səbəbə görə, *talasemiya* homoziqotların sayının tibbi abort vasitəsilə azaldılması, onların populyasiyadakı tezliyinin əhəmiyyətli dərəcədə azalmasına gətirib çıxarmır. Çünki *talasemiya* geninin əksər hissəsi heteroziqotlarda mövcuddur. *Talasemiya* heteroziqotları sağlam şəxslərdən fərqlənmədiyi üçün aşkar olunmurlar. *Talasemiya* homoziqotlarının sayının prenatal diaqnoz vasitəsilə tamamilə azaldılmasına baxmayaraq, növbəti nəsilin populyasiyasında *talasemiya* geninin tezliyi təxminən əvvəlki nəsildə olduğu kimi qalır.

X xromosomu ilə ilişkili iki allelli sistemə misal olaraq *Q-6-FD* (qlükoza-6-fosfatdehidrogenaza) fermentinin irsi çatışmazlığını misal gətirmək olar. Əgər *G* allelinin tezliyini *p*, *g* allelinin tezliyini *q* kimi işarə etsək, o zaman

G fenotipinin kişilərdə rastgəlmə tezliyi p , g fenotiplərinin tezliyi isə q olacaqdır. Belə halda qadınlarda genotiplərin tezlikləri $GG-p^2$, $Gg-2pq$, $gg-q^2$ və kişilərdə $G=p^2+2pq$, $g=q^2$ olacaqdır.

Belə hallarda, GG fenotipi olan qadınlar bir G qametini atadan, digər G qametini isə anadan alır. Əgər, G allelinin tezliyi kişilərdə və qadınlarda eynidirsə, o zaman qadın törəmələrdə GG fenotipi p^2 tezliklə təzahür edəcəkdir və onlarda gg genotipinin tezliyi q^2 . Gg fenotipinin tezliyi isə, $2pq$ bərabər olacaqdır. Kişilər isə X xromosomu yalnız analarından alırlar. Ona görə də iki hemiziqot genotiplərinin tezliyi əvvəlki nəsildə qadınlardakı müvafiq allellərin tezliyinə uyğun olur.

Beləliklə, resessiv genin təsiri altında yaranan fenotipə kişilərdə qadınlara nisbətən daha çox rast gəlinir. Əgər cinsi xromosomla ilişikli resessiv allelin tezliyi q bərabərdirsə, o zaman onun təsiri ilə yaranan fenotipin tezliyi kişilərdə q , qadınlarda q^2 bərabər olacaqdır. Bu 2 göstəricinin nisbəti $q/q^2 = 1/q$ təşkil edir; q qiyməti nə qədər azdırsa, kişilərdə bu fenotipin tezliyinin qadınlardakının tezliyinə nisbəti o qədər çox olacaqdır.

Daltonizmi törədən cinsiyyətə ilişikli resessiv allelin tezliyi 0,08-dir. Deməli, kişilərdə bu defekt qadınlara nisbətən $1/0,08=12,5$ dəfə çoxdur. Hemofiliyaya səbəb resessiv genin rastgəlmə tezliyi 0,0001 bərabərdir. Hardi-Vaynberq qanununa uyğun olaraq kişilərdə hemofiliyanın gözlənilən tezliyi qadınlara nisbətən $1/0,0001 = 10\ 000$ dəfə çox olacaqdır.

Beləliklə, Hardi-Vaynberq qanunu, populyasiyanın genetik sturukturunu öyrənməyə (genlərin və genotiplərin tezliklərini aşkar etməyə), müxtəlif allelləri daşıyan fərdlərin həyata uyğunlaşmasını təyin etməyə, populyasiyada eyni toxuma anti-genlərinə malik fərdlərin populyasiyada mövcud olma ehtimalını qiymətləndirməyə, autosom-resessiv xəstəliklərin daşıyıcılarının rastgəlmə ehtimalını dəyərləndirməyə imkan verir.

Nəzərə almaq lazımdır ki, populyasiyada mövcud olan və ağır xəstələnməyə, ölümə səbəb allellərin daşıyıcılarının vəziyyətinin tibbi korreksiya olunması bu allellərin tezliyinə ciddi təsir edə bilər. Məsələn, X xromosomu ilə ilişikli xəstəliklərin yaranmasına səbəb allellərin təxminən $1/3$ -i kişi cinsinə aid fərdlərin genotipində mövcuddur. Kişi cinsinə aid homoziqotların reproduktiv və həyata uyğunlaşma göstəricilərinin əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırılması belə xəstəliklərin tezliyini bir nəsil müddətində 33faiz yüksəldə bilər. Bununla yanaşı, tibbi müdaxilə ağır autosom-dominant patologiyanın tezliyini sonrakı nəsildə iki dəfə artırma bilər.

Nəzəri olaraq, resessiv xəstəliklər $1/q$ nəsildə dörd dəfə yüksələ bilər. Məsələn, əgər $q=1/25$ bərabərdirsə, xəstəliyin tezliyinin yüksəlməsi 25-

ci nəsildə gözləmək olar. Əgər, 100 ildə 4 nəsil olduğunu qəbul etsək, 25 nəsilin 625 ilə bərabər olduğunu görürük.

Populyasiyada genlərin tezliklərini müvazinət vəziyyətinin pozulmasına səbəb olan faktorlardan biri *genetik dreyfdir*.

6.3. Genetik dreyf

Populyasiyanın növbəti nəsilə keçidi və yeni nəsilin formalaşması proseslərində genlərin tezliyində baş verən təsadüfə dəyişikliklər *genlərin dreyfi* adlanır. Populyasiyada, bəzi hallarda, hər hansı nadir allelin daşıyıcısı müxtəlif səbəbdən bu alleli növbəti nəsilə ötürə bilmir. Bu zaman allelin tezliyi azalır və itir, digər allelin tezliyi isə yüksələrək maksimum qiymətə -1 yaxınlaşır və populyasiyada yerini möhkəmlədir. Eyni yolla da, digər bir allelin tezliyinin təsadüfən yüksəlməsi baş verir.

Genlərin tezliyinin dəyişməsi ehtimallarının hesablanması (Fischer, 1930) göstərmişdir ki, birinci nəsildə yaranan 9 mutasiyadan 8-i 15 nəsildən sonra iz buraxmadan yox olur. Bu mutasiyalardan yalnız biri artıb çoxalaraq orta hesabla populyasiyanın 8 fərdində özünü göstərir. Əgər ailələrin artıb-çoxalması qeyri-bərabərdirsə, populyasiyanın avtomatik öz-özünü təmizləməsi prosesi daha sürətlə və kəskin formada baş verir.

Populyasiyanın hər nəsində ailələrin əksəriyyəti cinsi yetkin törəmələrə sahib olmur və ya 1-2 övladı olur, yalnız məhdud sayda ailələr çoxsaylı törəmələrə malikdirlər. İnsan populyasiyası üçün səciyyəvi olan belə vəziyyətdə mutasiyaların böyük hissəsi itərək yox olur, onların yalnız kiçik bir qismi artıb çoxalır və mutasiyanın tezliyi əhəmiyyətli səviyyəyə çatır. Beləliklə, növbəti nəsilin formalaşmasında populyasiyanı təşkil edən bütün fərdlər deyil, yalnız onların bir qismi, nığahda olan və övladları olan hissəsi iştirak edir. Adətən onlar populyasiyanın ümumi sayının 1/3-ni təşkil edir və *populyasiyanın effektiv hissəsi* adlanır.

Fərdlərinin sayı kifayət qədər çox olan populyasiyada panmiksiya hökm sürdüyü hallarda homoziqotların və heteroziqotların sayı Hardi-Vaynberq qanununa əsasən $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ -dir. Hesablamalardan aydındır ki, q qiyməti azaldıqca, q^2 qiyməti də azalır: $q=0,1$ olduğu halda $q^2=0,01$, $q=0,001$ olduğu halda isə $q^2=0,000001$ olur. Böyük populyasiyalarda mutant genin mənafeyinə uyğun əlverişli təbii seçmə prosesi mövcud deyildirsə, q tezliyi 10 və 100 illər ərzində dəyişməyərək kiçik qiymətlər səviyyəsində qalır. Homoziotlar (q^2) populyasiyada çox nadir halda aşkar olunur, mutant allelin əsas daşıyıcıları heteroziqotlar isə əhali arasında geniş yayılır.

Beləliklə, genetik dreyfin effektiv olması populyasiyanı təşkil edən fərdlərin sayından asılıdır. Populyasiyanın ölçüsü kiçik olduqda, o, daha effektivdir. Kənd yerlərində yaşayan və sayca kiçik effektiv populyasiyalarda genetik dreyf daha təsirlidir. Bu təsir, yeni nəsillə keçid dövründə genlərin tezliyinin təsadüfən dəyişməsi, homoziqot fərdlərin sayının təsadüfən artması ilə özünü göstərir.

Genetik dreyfin belə təsadüfə təsiri *inbridingin* təsadüfə təsirini xatırladır. Məhdud sayda və digər populyasiyalardan izolə olunmuş şəraitdə yaşayan populyasiyalarda bir neçə nəsildən sonra fərdlərin əksəriyyətinin arasında qohumluluq əlaqələri yaranır. Hətta populyasiyanın bəzi üzvləri qohumlarla nigaha girməkdən çəkinsələr belə, nigah bağlamağa hazır olan fərdlərin sayı az olduğundan, nigahlar uzaq qohumlar arasında bağlanması və populyasiyanın *inbriding* göstəricisinin orta hesabla yüksək göstəricilərə çatması baş verir.

Populyasiya genetikasına həsr olunmuş ədəbiyyatda geniş şərh olunan hadisələrin birində qeyd olunur ki, Atlantik okeanında yerləşən bir adada yaşayan əhalinin əksər hissəsi tayfun nəticəsində tələf olmuş və onların yalnız 30 nəfəri sağ qalmışdır. Təbii fəlakət nəticəsində populyasiyanı təşkil edən fərdlərin sayı kəskin şəkildə azalmış, hətta onların yox olması təhlükəsi yaranmışdı. Sonradan populyasiyanın fərdləri öz əvvəlki sayını bərpa edə bilmişdir.

Tənəzzül mərhələsini yaşamış ada sakinlərindən ibarət populyasiyada genlərin dreyfinin təsiri altında allellərin tezliyinin əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməsi və genlərin dəyişmiş tezliyinin sonrakı nəsillərdə saxlanması baş verir. Bu fenomen "*butılka boğazı effekti*" adlanır.

Hazırda bu adada yaşayan populyasiyanın sayı 1600-dan çoxdur və onların 5 faizində homoziqot autosom-resessiv göz xəstəliyi (axromatopsiya rəngləri seçə bilməmək) aşkar olunmuşdur. Ehtimal edilir ki, tayfundan sonra sağ qalmış, çoxlu sayda arvada və uşaqlara sahib qəbilə başçısı bu xəstəliyin geninə görə heteroziqot olmuşdur. Belə hesab edirlər ki, hazırda adada yaşayan əhali bu qəbilə başçısının törəmələridir. Populyasiya genetikasında bu, "*qəbilə başçısı*" effekti adlandırılır. Beləliklə, adada yaşayan populyasiyanın sayı 200 il ərzində (cəmi 8 nəsil) təxminən 15 dəfə artaraq bugünkü səviyyəsinə çatmışdır.

Genlərin dreyfi aşkenazi yəhudilərində nadir resessiv xəstəliklərin geniş yayılmasının əsas mexanizmi hesab olunur. Abetalipoproteinemiya, Blyum sindromu, torsion distoniya, ailəvi dizavtonomiya, Qoşe xəstəliyi, qan laxtalanmasının XI faktorunun defisiti, Neyman-Pik xəstəliyi, pentozuriya və Teya-Saks xəstəliyi bu qəbildəndir.

6.4. Gen seli və miqrasiya

Hər hansı populyasiyanın fərdlərinin digər bir populyasiyaya keçməsi və keçdiyi populyasiyanın fədləri ilə nigaha girməsi *miqrasiya* və ya *gen seli* adlanır. Ümumiyyətlə, gen seli hər hansı növün genlərinin tezliyini dəyişmir, lakin lokal populyasiyalarda *gəlmələrin* və *yerlilərin* genlərinin tezliyində müxtəlif olduqda, onların tezliyi dəyişə bilər.

Fərz edək ki, lokal bir populyasiyaya ətraf populyasiyadan m sayda daxil olan gəlmələr yerlilərlə nigah bağlayır və belə halda növbəti nəsilin fərdlərinin gəlmələrdən aldığı genlərin payı m -ə, yerlilərdən aldığı genlərin payı isə $(m-1)$ -ə bərabər olur. Eyni zamanda, fərz edək ki, gəlmələrin məxsus olduğu populyasiyada A_1 allelinin tezliyi P -yə yerlilərin yaşadığı lokal populyasiyada bu genin ilkin tezliyi p_0 -a bərabərdir. O zaman, növbəti nəsildə A_1 allelinin tezliyini tənliklə belə ifadə etmək olar:

$$p_1 = (1-m)p_0 + mP = p_0 - m(p_0 - P).$$

$$t \text{ nəsildən sonra isə: } p^t - P = (1-m)^t (p^0 - P)$$

ABŞ-da zəncilərlə ağ irqə məxsus fərdlər arasında bağlanan nigahlar, bir qayda olaraq, zənci əhalisinə aid olunur. Ona görə də, qarışıq nigahları, ağ populyasiyadan zənci populyasiyasına gen axını (seli) kimi qiymətləndirmək olar. ABŞ ağ əhalisində rezus faktoruna nəzarət edən genin tezliyi $P=0,028$ -ə bərabərdir. Mənşəyi Afrika qəbilələrinə aid zəncilərdə isə bu genin tezliyi $p=0,630$ təşkil edir. Zəncilərin əcdadları Afrikadan təxminən 300 il əvvəl (10 nəsil) gətirilmişdir, deməli $t=10$. Bu allelin müasir zəncilərdə tezliyi $p^t=0,046$ bərabərdir. Müvafiq göstəricilərin qiymətini tənliyə əlavə edərək $m=0,036$ bərabər olduğunu görürük. Beləliklə, ABŞ ağ əhalisindən zəncilərə rezus faktoruna nəzarət edən genin axını (gen seli) bir nəsildə 3,6faiz intensivliklə davam etmişdir. Nəticədə, 10 nəsildən sonra bu genin tezliyində Afrika əcdadlarının genlərinin payı $(1-m)^{10}=0,694$ təşkil edir. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, zəncilər bu genin 30faizini ($1-0,694=0,306$) irsən ağ populyasiyadan almışdır.

Hazırda insan populyasiyalarında baş verən miqrasiya prosesləri əlavə genetik dəyişkənlik yaratmaqla populyasiyada mövcud olan genlərin tezliyinin dəyişməsinə gətirib çıxara bilər. Adətən, populyasiyada miqrasiya vasitəsilə baş verən gen seli ona müxtəlif tərəflərdən daxil olur. Belə halda, əsas axın, qonşu populyasiyadan gəlir və populyasiyalar arasındakı məsafə çox olduqca genlərin axını zəifləyir. Bir-biri ilə miqrantlar mübadilə edən populyasiyalarda isə miqrasiyanın xüsusi tipi baş verir ki, bu da genlərin tezliyinin təxminən bərabərləşməsinə səbəb olur. Populyasiyanın genetik struk-

turunun müxtəlif modellərində (“ada”, “pilləli” və “məsafə ilə izolyasiya”) əsas parametrlər kimi miqrasiyadan istifadə olunur.

6.5. Yaxın qohumlar arasında nigah və inbriding

Hər insanın 2 valideyini, 4 babası və nənəsi, 8 ulu babası və ulu nənəsi və s. vardır. Bu hesablamanı n sayda əvvəlki nəsillə qədər davam etdirsək, görürük ki, bizim hər birimizin 2^n əcdadı olmuşdur. Əgər hər 100 idə 4 nəsil olduğunu qəbul edərək və son 20 nəsil üçün bunu hesablasaq, bu müddət ərzində bizim hər birimizin əcdadlarımızın sayının 700 000-dən çox olduğunu görürük. Yer kürəsində 500 il əvvəl yaşayan əhəlinin sayını dəqiq bilməsək də, onun hazırda yaşayan fərdlərin əcdadlarının ehtimal olunan sayından 100 dəfələrlə az olduğunu yəqin etmək mümkündür.

Hər hansı fərdin əcdadlarının sayının, onun maksimum mümkün olan 2^n sayından az olmasını qohumlar arasında bağlanan nigahların intensivliyi ilə izah edirlər. Yəni əmioğlu və əmiqızı arasındakı nigahdan olan fərdlərin yaxın əcdadlarının sayı 8 deyil, 6-dır. Başqa sözlə, onların 1 babasını və 1 nənəsini eyni şəxslər təşkil edir.

Məlumdur ki, müxtəlif coğrafi və sosial faktorların təsiri altında ayrı-ayrı kəndlərin əhalisi bir-birindən izolə olunmuş vəziyyətdə yaşayır. Nigahlar, əsasən bir kəndin və bir-birinə yaxın kəndlərin əhalisi çərçivəsində, yaxın qohumlar arasında bağlanır. Kənd əhalisinin bir hissəsinin öz ailələri ilə şəhərə köçməsi, qalan əhalidə qohumlar arasında bağlanan nigahların sayını artırır. Digər tərəfdən, kənddən gəlmələrin hesabına şəhərlərdə azalmış doğum göstəricisinin səviyyəsi yüksəlir. Beləliklə, son illərdə sürətlənən urbanizasiya prosesləri adət-ənənələri pozaraq, qohumlar arasında nigahların və mütənt allellə görə homoziqotların sayının azalmasına gətirib çıxarır.

Nadir halda rast gəlinən resessiv mutasiyaya görə homoziqot vəziyyəti yaxın qohumlar arasında nigahdan doğulan fərdlərdə aşkarlanır. Əksər hallarda, nigah bağlayan cütlərin ümumi əcdadı nəsil şəcərəsində bir neçə nəsil əvvəldə yerləşdiyi üçün, onların bir-birinin qohumluğundan xəbəri olmur.

Nadir resessiv xəstənin valideyinləri əmioğlu /əmiqızı və ya xalaoglu/xalaqızı olduğu hallarda qan qohumluğunun zərərli nəticələri daha aydın şəkildə təzahür edir. Əgər nigah bağlayan cütlərdən biri resessiv nadir allellə görə heteroziqotdursa, əhali arasında bu allelin rast gəlmə tezliyindən (0,01, 0,001, 0,0001) asılı olmayaraq, onun əmi və xala uşaqlarında bu allelin rastgəlmə ehtimalı 1/8-ə bərabər olacaqdır.

Qeyd olunduğu kimi, iki *Aa* heteroziqot arasında bağlanan nigahdan (*Aa x Aa*) homoziqotların doğulma ehtimalı $1/4$ -ə bərabərdir. Əgər valideynlərdən biri *Aa* heteroziqotdursa, o zaman onun əmi və xala uşaqları ilə nigahından homoziqot uşağın doğulma ehtimalı $1/8 \times 1/4 = 1/32$ -ə bərabərdir. Əgər o, qohum olmayan fərdlə nigah bağlayarsa və mutant genin tezliyi $0,01$ -sə ($1/100$), bu ehtimal $1/100 \times 1/4 = 1/400$, tezlik $0,001$ -sə, $1/1000 \times 1/4 = 1/4000$ olacaqdır.

Beləliklə, yaxın qohumlar arasında bağlanan nigah, əhali arasında bu xəstəliyin nadir hallarda rast gəlməsinə baxmayaraq, xəstə homoziqot fərdlərin doğulma ehtimalını artırır.

Populyasiyalarda Hardi-Vaynberq qanununun effektiv fəaliyyəti, fərdlər arasında cütləşmənin təsadüfən baş verdiyi şəraitdə, yəni, iki genotip arasında cütləşmə ehtimalının genotiplərinin tezliyinin hasilinə bərabər olduğu hallarda mümkündür. Burada əsas şərt fərdlər arasındakı nigahların təsadüfəli xarakterli olmasıdır.

Populyasiyanın fərdləri arasındakı nigahlar təsadüfən baş vermirsə, belə nigahlara üstünlük verilən və ya assortativ nigahlar deyilir. Belə halda, fərdlər evlənərkən bir-birini təsadüfən deyil, müəyyən (eyni və ya müxtəlif) əlamətə görə, müəyyən genotiplərə məxsus fərdlər arasından seçir. Belə nigahlar, adətən pozitiv mahiyyətli olur, yəni nigahlar bir-birinə oxşar fərdlər arasında bağlanır. Assortativliyin təyin olunması üçün, müəyyən əlamətə görə nigah cütlüyünün arasında aparılan korrelyasiya üsulundan istifadə edilir. Assortativlik psixologiya və psixogenetika sahəsində aparılan tədqiqatlarda, populyasiyada assortativliyi qeyd olunan fenotipin paylanması öyrənilməsində geniş istifadə edilir.

Assortativ nigahlar genlərin tezliyinə təsir etmir, lakin onlar genotiplərin tezliyini dəyişir. Əgər bir-birinə bənzər genotiplərin nigah bağlama ehtimalı təsadüfən bağlanan nigahların ehtimalından çoxdursa (məsələn, inbriding), o zaman populyasiyada homoziqotların tezliyi yüksəlir. Əgər bu ehtimal, təsadüfəli nigahların ehtimalından azdırsa, əksinə, belə homoziqotların tezliyi azalır. Müxtəlif tipli nigahların bağlanma ehtimalı məlumdursa, o zaman, indiki nəsilin genotiplərinin tezliyi əsasında növbəti nəsilin genotiplərinin tezliyini hesablamaq mümkündür.

Inbriding assortativ nigahların xüsusi formasıdır. *Inbriding* (ingiliscə *inbreeding* – *in* daxilində, *breeding* – həllolma) şəraitində nigah cütlüyü bir-birini *qohumluq* əlamətinə görə seçir. Əgər iki fərdin bir ümumi əcdadı vardırsa, onlar *yaxın qohum* hesab olunur.

Ailə şəcərəsi	Nikahın tipi	İnbridinq əmsali
	Xala - bacı oğlu və ya bibi - qardaş oğlu	1/8
	Əmi oğlu - əmi qızı Xala oğlu - xala qızı	1/16
	Dayı - bacı nəvəsi	1/32
	Əmi və ya dayı nəvələri	1/32
	Əmi və ya dayı nəticələri	1/64

Şəkil 33. Əhali arasında geniş yayılmış qan qohumluğunun tipləri və ona uyğun inbridinq əmsali

İnbridingi təyin etmək üçün *inbriding əmsalından* (f) istifadə olunur, bu, hər hansı autosom lokusa görə, fərdə hər 2 allelin identik olmasını, eyni bir əcdad allelinə aidliyini göstərir. Şəkil 33-də yaxın qohumlar arasında bağlanan nigahların geniş yayılmış tipləri və onların inbriding əmsalı göstərilmişdir (şəkil 33).

Populyasiyada homoziqot fərdlərin sayının artmasını ifadə edən f qiyməti bu tənliklə hesablanır:

$$q^2 + fpq = q^2$$

q^2 -inbred populyasiyada homoziqotların tezliyini, p və q dominant və resessiv allellərin tezliyini, f isə, inbriding əmsalını göstərir.

Fərz edək ki, q autosom-resessiv genin tezliyi 0,0001 bərabərdir. O zaman, resessiv əlamətə görə homoziqotların panmix populyasiyada tezliyi ($f=0$) $0,0001^2 = 0,00000001$ -ə bərabər olacaqdır (1:10 000 000). Əgər inbriding əmsalının (f) 0,001-ə bərabər olduğunu qəbul etsək, q göstərilən qiymətində resessiv genə görə homoziqotları tezliyi $0,00000001 + 0,001 \times 0,9999 \times 0,0001 = 0,00000019999$ bərabər olacaqdır. Beləliklə, populyasiyada inbridingin səviyyəsi 0,1% olduğu halda autosom-resessiv əlamətli fərdlərin sayı iki dəfə çoxalır.

Fərz edək ki, M və N allellərinin tezliyi $p=0,5$, $q=0,5$, MM və NN genotiplərinin tezliyi isə 25faizə bərabərdir. Populyasiyada MM və NN genotiplərinin aşkar olunan tezliyi isə, onların ehtimal edilən tezliyindən fərqlənir və 33faizdir. Yuxarıdakı formuldan istifadə edərək f qiymətini tapa bilərik: $0,5^2 + f \cdot 0,5 \times 0,5 = 0,33$; $f = (0,33 - 0,25) / 0,25 = 0,32$. Beləliklə populyasiyada inbriding əmsalı 0,32 -ə bərabərdir.

6.6. Mutasiyalar

Populyasiyada genlərin müvazinət vəziyyətinə təsir edən faktorlardan biri də mutasiyalardır. Əvvəlki bölmələrdə genlərdə və xromosomlarda baş verən mutasiyalar haqqında məlumat verilmişdi. Genetik dəyişkənliyin əsas mənbəyi olan bu mutasiyalar çox nadir hallarda baş verir və çox hallarda yalnız bir gen lokusu ilə məhdudlaşır (*nöqtəvi mutasiyalar*). Belə mutasiyalar tədricən baş verən proseslər olduğu üçün, onlar populyasiyaya uzun müddətli təsir göstərmir. Öz daşıyıcılarına böyük üstünlük vermədiyi hallarda onların populyasiyada qalma şansı da cüzi olur.

Təkrar mutasiyalar adlanan mutasiyaların yaranma tezliyi isə fərqlidir və bunu hesablamaq mümkündür. Müxtəlif növlərin müxtəlif genlərinin

təkrar mutasiyalarının tezliyi geniş diapazonda dəyişir, adətən, bir nəsil çərçivəsində bir gen üçün 10^{-4} – 10^{-8} təşkil edir (bir lokusdakı genin bir nəsil ərzində 10 000-dən biri ilə 100 000 000 – dan biri arasında dəyişir).

Fərz edək ki, populyasiyanın bütün fərdləri bir lokusda *A1* allelinə malikdir, *A1* alleli bir qamətə u tezliklə mutasiyaya uğrayır, başlanğıc anında *A1*-in tezliyi p_0 -a bərabərdir. O zaman, *A2* allelinin növbəti nəsildə q_1 tezliyi

$$q_1 = u \times p_0$$

bərabər olacaqdır. Əgər 1000 000 qamətin hər birində *A1* alleli varsa, onların *A2* allelinə mutasiyaya uğrama tezliyi $u = 10^{-4}$ (0,0001) təşkil edisə, onda

$$p_0 = 1$$

$$u \times p_0 = 1 \times 10^{-4} = 0,0001 \text{ və } A1 \text{ allelinin yeni tezliyi}$$

$$p_1 = p_0 - (u \times p_0) = 1 - 0,0001 = 0,9999$$

Növbəti nəsildə, 999 900 qamətdə *A1* alleli, 100 qamətdə isə *A2* alleli olacaqdır. Lakin təzə *A2* alleli yenidən *A1* allelinə mutasiyaya uğraya bilər ki, bu da əks mutasiya adlanır.

Bir allelinin tezliyinin yüksəlməsi digər allelin tezliyinin azalması ilə müşayət olunur və bununla da, bu istiqamətdə allellərin mutasiyaya uğrama imkanı azalır. Lakin əks istiqamətdə mutasiyaya uğrama imkanını olan allellərin sayı çoxalır. Nəticədə elə bir müvazinət vəziyyəti yaranır ki, mutasiyanın baş verməsi nəticəsində allellərin tezliyinin dəyişməsi müşahidə olunmur.

Allellərin tezliyinin müvazinət nöqtəsini tapmaq üçün q və p -nin dəyişmə tezliyi sıfıra bərabər götürülür (p və q tezliyi müvazinət vəziyyətində olduqda dəyişiklik baş vermir).

Avstraliyalı Ronald Fisher (1930) populyasiyada selektiv neytral genin saxlanma ehtimalını hesablayaraq belə nəticəyə gəlmişdir ki, belə neytral genin populyasiyada qalma ehtimalı sıfıra bərabərdir. Əgər belə gen 1 faiz selektiv üstünlüyə malikdirsə, onun populyasiyada qalma ehtimalı 2 faizi təşkil edir. Beləliklə, mutasiyanın populyasiyada qalaraq möhkəmlənməsi üçün, o, kifayət qədər tezliyə və selektiv üstünlüyə malik olmalıdır.

Genin tam penetrantlığı ilə əlaqəli autosom-dominant xəstəliklərdə və *X* ilişikli resessiv xəstəliklərində mutasiyanın tezliyini *birbaşa* təyin etmək mümkündür. Yenidəğulmuşlar arasında autosom-dominant xəstəlik hallarının yenidəğulmuşların ümumi sayının ikiye vurulmasından alınan rəqəmə nisbəti bir nəsildə bir qamətə düşən mutasiyanın tezliyini ifadə edir. Mutasiyanın tezliyinin *qeyri-düz* üsulla təyini isə, xəstəliyin populyasiyada yayılma tezliyi, gen daşıyıcılarının mühitə uyğunlaşması (*f*) göstəriciləri haqqında məlumatlara əsaslanır.

6.7. Təbii seçmə

Populyasiyada baş verən mutasiya, miqrasiya və dreyf proseslərinin nəzərdən keçirilməsi göstərdi ki, əgər mutasiyanın baş vermə sürəti, miqrasiyanın intensivliyi və populyasiyada genlərin ilkin tezlikləri məlumdursa, o zaman genlərin tezliyinin dəyişmə sürətini və istiqamətini qabaqcadan söyləmək mümkündür. Bununla yanaşı, populyasiyanın effektiv sayını və genlərin tezliyini bilməklə, genlərin ilkin tezliyi ilə onların nəzəri gözlənilən tezliyi arasındakı fərq (genlərin tezliyinin nəzəri gözlənilən dəyişmə sürətini) də hesablamaq mümkündür. Lakin bu proseslərdən heç biri orqanizmin mühitə uyğunlaşmasının azalmasına, ya artmasına səbəb olmur.

Təbii seçmə yeganə prosesdir ki, o, digər proseslərin dağıdıcı təsirinin fəsadlarını aradan qaldıraraq, orqanizmin mühitə uyğunlaşmasını artırır. Təbii seçmə orqanizmin xarici mühit şəraitinə *adaptasiya* olunmasını təmin edir və orqanizmlərin *müxtəlifliyini* yaradır.

Təbii seçmə prosesi, populyasiyada genlərin tezliyini müəyyən istiqamətdə dəyişməyə qadir yeganə prosesdir. Təbii seçmə prosesi fərdlərin nəsil-tərətmə yaşına (reproduksiya) çataraq övlada sahib olması və öz törəmələrini növbəti nəsillə təqdim etməsi prosesidir.

Növbəti nəsilin yaranması üçün təqdim olunan bu nisbi dəyər *adaptiv dəyər* və ya *xarici mühit şəraitinə uyğunlaşma* adlanır. Buna müəyyən genotipin *reproduktiv qabiliyyəti* də demək olar. İrsi dəyişilmiş əlamətlərin daşıyıcısı olan fərdlərin xarici mühit şəraitinə uyğunlaşaraq, mühitə az uyğunlaşan fərdlərə nisbətən sağ qalmaq və daha çox törəmələrə sahib olmaq şansı vardır. Fərdlərə belə adaptasiya üstünlüyü verən əlamətlərin tezliyi, az adaptiv əlamətlərin tezliyinin azalması hesabına yüksəlir. İrsi dəyişikliyə malik orqanizmlərin differensial artıb-çoxalma prosesi *təbii seçmə* prosesidir. Genotipin mühitə uyğunlaşması s hərfi ilə işarə olunur və onun qiyməti 1-ə bərabər götürülür. Öyrənilən genotipin mühitə uyğunlaşması s -in optimal qiymətinin 0,7-ni təşkil edirsə, o zaman onun qiyməti $s=0,3$ olur.

İrsi xəstəliklərin əksəriyyəti bir çox hallarda xəstələrin reproduktiv imkanlarının məhdudlaşmasına səbəb yaradır. Xəstələrin reproduktiv yaşa çatma və nəsil qoyub getmə şansı normal şəxslərə nisbətən azalır. Bir çox xromosom və bəzi dominant mutasiyalarının daşıyıcılarının mühitə uyğunlaşmasının kəskin şəkildə azalması onların tamamilə eli-

minasiya olunmasına səbəb yaradır. Belə mutasiyaların populyasiyada qalması yeni yaranmış mutasiyaların hesabına mümkündür. Bəzi autosom-dominant xəstəliklər reproduktiv funksiyanın azalması ilə müşayət olunur.

Autosom-resektiv xəstəliklər zamanı təbii seçmə, bir qayda olaraq, mutant genlərə görə homoziqotlara qarşı yönəlidir. Genotipin mühitə uyğunlaşması $s=1$ -ə bərabər olduqda homoziqotların tamamilə, $s < 1^2$ olduqda isə onların qismən eliminasiyasına səbəb olur. Homoziqotların tamamilə eliminasiya olduğu hallarda, təbii seçmənin təsiri altında genin tezliyinin dəyişməsi prosesi tədricən baş verir, çünki resektiv allellərin əksəriyyəti heteziqotlarda mövcuddur.

Təbii seçmənin autosom-dominant və autosom-resektiv xəstəliklərə qarşı yönəldiyi və populyasiyada genlərin müvazinət vəziyyətini təmin etdiyi hallarda, dominant və resektiv genlərin eliminasiya olunması yalnız mutasiya prosesi vasitəsilə kompensasiya alır. Lakin təbii seçmənin xüsusi forması vardır ki, bu zaman populyasiyada genlərin tezliyinin müvazinət vəziyyətinin saxlanılması mutasiyalarla kompensasiya olunmur. Təbii seçmənin bu forması mutant genin *heteroziqot daşıyıcılarının xeyirinə* və homoziqot genotiplərə qarşı təbii seçmə adlanır. Belə hallarda, təbii seçmə *balanslaşdırılmış polimorfizm sisteminin* yaranmasına səbəb yaradır ki, bu zaman allellərin müvazinət tezliyi aşağıdakı kimi olur:

$$p' = \frac{s^2}{s_1 + s_2} \quad \text{və} \quad q' = \frac{s^1}{s_1 + s_2},$$

p' və q' - A və a allellərinin müvazinət tezliyini, s_1 və s_2 isə AA və aa genotiplərinə qarşı təbii seçmə əmsəlidir.

Göründüyü kimi, allellərin müvazinət tezliyi A və a allellərinin təbii seçməyə qədərki tezliyindən deyil, təbii seçmə əmsəlindən asılıdır.

Heteroziqotların xeyirinə təbii seçmə prosesində heteroziqotların mühitə uyğunlaşma göstəricisi homoziqotlara nisbətən daha yüksək olur. Belə vəziyyət *fövqəldominantlıq* və ya *heterozis* adlanır. Buna misal kimi Aralıq dənizi hövzəsində, cənubi-şərqi Asiya ölkələrində və Azərbaycanda yaşayan əhali arasında geniş yayılmış talasemiyanı və oraqvari hüceyrəli anemiyani (Hb S) göstərmək olar.

Autosom-resessiv yolla nəsil-dən-nəsilə keçən bu xəstəliklərin əhali arasında yayılma tezliyi yüksəkdir və bəzən, 3-25 faizi təşkil edir. Mutant genlərin homoziqot daşıyıcılarında xəstəlik ağır kliniki əlamətlərlə müşayət olunur. Onlar müalicə edilməzlərsə, 10-15 yaşlarında tələf olurlar. Heteroziqotlar, sağlamlıq göstəricilərinə görə sağlam fərdlərdən seçilmirlər və ya onlarda xəstəliyin yüngül kliniki variantı müşahidə edilir.

Çox böyük ərazilərdə bu irsi anomaliyaların qeyri-bərabər yayılmasının səbəbini tədqiqatçılar, populyasiyanın dinamikasının müxtəlif faktorlarının təsiri ilə izah etməyə çalışırdılar. İlk dəfə, A.Holdeyn belə bir hipoteza irəli sürmüşdür ki, talasemiya və Hb S genlərinin yüksək tezliklə rast gəlməsinin səbəbi tropik malyariya epidemiyasıdır.

Təbii seçmə faktoru kimi, malyariyanın mutant genlərin yayılmasında rolu sonralar sübut olundu. İlk növbədə müəyyən edildi ki, talasemiyanın və HbS tezliyi ilə malarianın yayıldığı coğrafi ərazilər arasında korrelyasiya mövcuddur. Bundan əlavə, aydın olundu ki, talasemiya və Hb S heteroziqotları sağlam şəxslərə və xəstə homoziqotlara nisbətən malyariyaya az hallarda yoluxurlar. Malyariyaya yoluxduqda, heteroziqotlar xəstəliyi yüngül keçirir və onların arasında ölüm halları müşahidə olunmur. Beləliklə, heteroziqotlar malyariya şəraitində, sağlam və xəstə homoziqotlarla nisbətən daha çox hallarda reproduktiv yaşa çatmaq və nəsil törətmək şansı qazanırlar. Bu isə, malyariya, təbii seçmə faktoru kimi, populyasiyada heteroziqotların və bununla da, mutant genlərin tezliyinin yüksəlməsinə səbəb olmuşdur.

Populyasiya genetikasının fundamental prinsipini, genlərin tezliyinin müvazinət vəziyyəti haqqında Hardi-Vaynberq prinsipi təşkil edir. Bu prinsipə görə, miqrasiya və təbii seçmə proseslərinin olmadığı, mutasiya proseslərinin tezliyinin dəyişmədiyi və fərdlərin yalnız təsadüf nəticəsində nigaha girdiyi, kifayət qədər böyük populyasiyalarda (bir-birini əvəz edən nəsilərdə) genotiplərin tezliyi dəyişməz olaraq qalır. Lakin populyasiyada genlərin müvazinət vəziyyətinə gen dreyfi, inbriдинг, miqrasiya və mutasiya prosesləri daim təsir edir.

Populyasiyada gen tezliyini dəyişməyə qadir olan yeganə faktor təbii seçmədir. Təbii seçmənin əsas konsepsiyasını, müəyyən genotipin normaya və ya populyasiyanın orta uyğunlaşma göstərisinə nisbətən daha üstün reproduktiv xüsusiyyətə malik olması təşkil edir. İrsi xəstəliklər çox

hallarda xəstələrin reproduktiv imkanlarının azalmasına səbəbdir. Belə fərdlərin reproduktiv yaşa çatma və övladlara sahib olma şansı normaya nisbətən az olur və ya olmur. Bununla yanaşı, bir çox mutant genin heteroziqot daşıyıcıları (məs., talasemiya, HbS və Q-6-FD) normal fərdlərə nisbətən müəyyən xarici mühit şəraitində (məs., malyariya epidemiyası) normala fərdlərə nisbətən daha üstün uyğunlaşma qabiliyyətinə malikdir. Bu fenomen, mutant genin heteroziqotlarının xeyirinə təbii seçmə fenomeni adlanır.

VII BÖLMƏ

MULTİFAKTORİAL XƏSTƏLİKLƏR

7.1. Ümumi anlayışlar

İnsanın bir çox əlamətlərinin (boyu, çəkisi, gözünün, dərisinin rəngi, intellekt səviyyəsi və s.) formalaşmasının irsi və mühit faktorlarının birgə təsiri ilə əlaqəli olması haqqında mülahizələrin yaranması XX əsrin 50-ci illərinə təsadüf edir. Tədqiqatçılar o illərdə xronik xəstəliklərin (şəkərli diabet, psoriasis, bronxial astma, şizofreniya və b.) genetik mənşəyini dominant və resessiv genlərin, eləcə də mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri ilə izah etməyə çalışırdılar. İlk dəfə 1947-ildə L.Penrose belə xronik xəstəlikləri *multifaktorial xəstəliklər* adlandırmağı təklif etmişdi.

Müəyyən olunmuşdur ki, multifaktorial xəstəliklər (*xəstəliklərə irsi meyillik, çoxfaktorlu xəstəliklər* irsi (allelərin birgə rast gəlməsi, mutasiyalar) və xarici mühit faktorlarının (qidalanma, zərərli vərdişlər, peşə fəaliyyəti və s.) qarşılıqlı təsiri nəticəsində yaranır. *Monogen və poligen* mənşəli olmaqla, bu xəstəliklər iki yerə bölünürlər. Bu xəstəliklərin monogen mənşəli variantında irsi meyillik bir genin təsiri nəticəsində yaranır. Poligen multifaqtorial xəstəliklərdə isə irsi meyillik normal halda heç bir xəstəlik törətməyən, bir neçə genin mühit faktorları ilə birgə təsiri altında meydana çıxır.

Monogen mənşəli multifaktorial xəstəliklər əhali arasında nadir hallarda rast gəlinir. Bu xəstəliklər xarici mühit faktorlarının (dərman preparatları, qida maddələri və qida əlavələri, fiziki və bioloji faktorlar) təsirinə qarşı orqanizmin irsi patoloji reaksiyası kimi də qiymətləndirilir.

Mühit faktorlarının təsirinə qarşı orqanizmin patoloji reaksiyasına misal olaraq sulfanilamid və malyariya əleyhinə dərman preparatlarının, Q-6-FD fermentinin irsi çatışmazlığı olan şəxslərdə eritrositlərin kütləvi parçalanmasına səbəb olmasını göstərə bilərik. Belə şəxslərin qidalanma məqsədilə paxladan (*vicia faba*) istifadə etməsi də eyni reaksiya ilə nəticələnir.

Atmosfer havasının çirklənməsi, bəzi şəxslərdə patoloji cavab reaksiyası ilə müşayiət olunur. Tək bir mutasiya ilə əlaqəli olan belə patoloji reaksiya gənc yaşlarında (30-40 yaşlarında) ağ ciyər emfizemasına səbəb yaradır.

Bir çox qida maddələrinin qəbulu bəzi şəxslərdə dözümsüzlük kimi patoloji reaksiya ilə təzahür edir. Buna misal olaraq, tək bir mutasiya ilə əlaqəli laktozaya qarşı orqanizmin dözümsüzlüyünü göstərmək mümkündür. Laktozaya dözümsüzlük Asiya xalqlarında 95-100 faiz, zəncilərdə isə, 70-75 faiz tezliklə rast gəlinir. Bəzi hallarda isə yağlı qidaların qəbulu gənc yaşlarında aterosklerozun, pendir və şokaladdan istifadə olunması miqren xəstəliyinin yaranmasına səbəb kimi təzahür edir.

Multifaktorial xəstəliklərin etiologiyası sona qədər aydınlaşdırılmamışdır. Onların irsən nəsilə ötürülməsi Mendel qanunları ilə uzlaşmır.

Beləliklə, *xəstəliklərə irsi meyillilik, bir və ya bir neçə genin allellərinin birgə əlaqəli təsiri ilə formalaşır və bu genlərə irsi meyillilik genləri* deyilir. Xəstəliklərə irsi “meyillilik kompleksinə” daxil olan genlərin hər biri, az da olsa, tamamlayıcı təsirə malik olduğundan onların bu təsiri additiv (*additive* ingiliscə əlavə) təsir adlanır.

7.2. Multifaktorial xəstəliklərin genetikasının öyrənilməsi modelləri

Multifaktorial xəstəliklərin genetik əsasını sübut etmək üçün müxtəlif modellərdən (üsullardan) istifadə olunur. D.C.Folkner 1965-ci ildə biometriya üsullarından istifadəni təklif etmişdir. Lakin bu ideya ilk dəfə F. Galton və onun tələbəsi K. Pirson tərəfindən işlənib hazırlanmışdır. Bu model qohumlar arasında *korrelyasiyanın* təyin olunması prinsipinə əsaslanır və əlamətlərin dəyişkənliyinin yaranmasında irsi və mühit faktorlarının rolunu qiymətləndirməyə imkan verir.

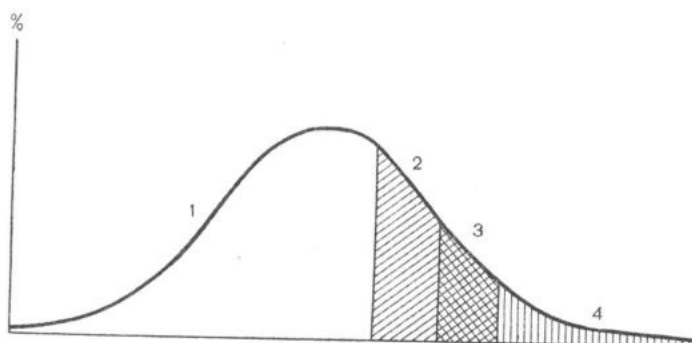
Müəyyən olunmuşdur ki, genlərin və mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri nəticəsində formalaşan multifaktorial əlamətlərin populyasiyada paylanması onların gösticilərinin minimum qiymətindən maksimum qiymətinə fasiləsiz keçidlə xarakterizə olunur. Populyasiyada müəyyən əlamətlərin göstəriciləri şkalanın orta qiymətləri hissəsində mövcud olur və onların yalnız kiçik bir hissəsi orta qiymətlərdən sağ və sol tərəfdə yerləşir. Şəkil 34 – də əhalinin multifaktorial xəstəliklərlə xəstələnmə göstəriciləri verilmişdir.

Əlamətlərin bu tipli paylanması genlərin və mühit faktorlarının birgə təsiri ilə əlaqədardır. İnsanın normal və patoloji əlamətlərinin əksəriyyəti fasiləsiz multifaktorial əlamətlərdir. Məsələn, populyasiyada fərdlərin boy göstəricisinin orta qiyməti 170 sm yaxındır və bu göstərici 150-185 sm arasında dəyişir. Şəkildə göstərilən “zəngçiçəyi” formasında olan əyri, boy göstəri-

cisinin normal paylanmasına uyğundur. Göründüyü kimi, fərdlərin çoxunun boy göstəricisi orta qiymət ətrafında yerləşmişdir. Boy göstəricisinin paylanma əyrisi, əksər əlamətlər (çəki, dərinin rəngi, qan elementlərinin sayı, qanda şəkərin miqdarı və s) üçün də, səciyəvidir.

Beləliklə, bir çox genlərin təsiri altında formalaşan bu əlamətlərə genlərdən hər biri, az da olsa təsir göstərir və onların bu təsiri cəmlənir. Şəxsin boyu, populyasiyada eyni tezliklə yayılmış bir genin iki alleli vasitəsilə təyin olunduqda, bu üç fenotipin (1 uca, 2 orta və 1 qısa boylu) formalaşmasına gətirib çıxarır. Əgər, boy iki gen və onların hər birinin iki alleli vasitəsilə müəyyən olunursa, bu zaman müəyyən tezlikli beş qurup fenotip yaranır:

1 (fenotip 4 uca boyluluq geni) : 4 (3 uca boyluluq və 1 qısa boyluluq geni): 6 (2 uca boyluluq və 2 qısa boyluluq geni): 4 (1uca boyluluq və 3 qısa boyluluq geni): 1 (4 qısa boyluluq geni) (şəkil 34).



Şəkil 34. Əhalinin multifaktorial xəstəliklərlə xəstələnmə göstəriciləri

1) Sağlam əhali; 2) normal göstəricilərin yüksək həddi; 3) Xəstələnmənin gizli (subklinik) forması; 4) xəstəliklərin xarakter formaları; absis oxunda xəstələnmənin şərti şkalası, ordinant oxunda ümumi populyasiyada xəstə fərdlərin faiz göstəricisi verilmişdir.

Bir və ya iki genlə müəyyən olunan boy göstəricisinin populyasiyada paylanmasının müqayisəsi göstərir ki, boy iki genlə şərtlənmiş olduğu halda, ən kənar variantların azalması və orta variantların artması müşahidə olunur. Boyun formalaşmasına təsir edən genlərin sayının artması, fərdlərin populyasiyada boy göstəricisinə görə paylanmasını göstərən qrafikdə əyrinin formasının normal paylanma əyrisinə yaxınlaşdığını göstərir.

Əgər fərdlərin boyu poligen mənşəlidirsə (çox saylı genlərlə əlaqəlidirsə), 50 faiz genləri eyni olan qohumlar (valideyinlər, övladlar, bacı və qardaş-

lar) arasında boy göstəricisinə görə oxşarlıq 50 faiz təşkil edir. Qohumlar arasında müəyyən əlamətə görə bu oxşarlıq *korrelyasiya* adlanır. Aparılan tədqiqatlarda bu oxşarlığın 50 faiz olması ilə yanaşı, bəzi hallarda həmin faiz göstəricisinin azalması da aşkar edilmişdir. Bu, genetik və mühit faktorlarının əlamətlərin formalaşmasına birgə təsirlə izah olunur.

Multifaktorial əlamətlərin formalaşmasına genetik faktorların təsirini öyrənmək üçün *vərəsəlik* (irsən keçmə) əmsalından istifadə olunur. Vərəsəlik populyasiya çərçivəsində hər hansı əlamətin dəyişkənliyinin genetik faktorlarla əlaqəsinin göstəricisidir. Bu əmsalı hesablamaq üçün müəyyən əlamətə görə qohumlar arasında korrelyasiya göstəricisinin qiymətindən istifadə olunur.

İnsanlarda bir çox xəstəliklər və anomaliyalar müəyyən həddi keçən irsi meyillilik nəticəsində yaranır. Belə "fasiləli" multifaktorial xəstəliklərdən anadangəlmə dovşandodaqlığı, ürək qüsurlarını, hipertoniya, revmatoid artrit, mədə xorası və s. xəstəlikləri göstərmək olar. Bu xəstəliklərə populyasiyanın digər üzvlərinə nisbətən yaxın qohumlar arasında daha çox rast gəlinir. Bundan əlavə, xəstələnmə riski və xəstəliyin klinik gedişi xəstə ilə qohumluq dərəcəsindən asılıdır.

Fasiləli multifaktorial xəstəliklərin irsən ötürülməsini anadangəlmə ürək qüsurlarının timsalında aydın görmək olar. Belə xəstələrin valideynləri, adətən, sağlam olur, lakin ailədə xəstə uşağın mövcudluğu göstərir ki, onların hər biri müəyyən sayda, additiv "şerti anomal" genlərin daşıyıcılarıdır, lakin bu genlərin sayı anomaliyanın inkişaf etməsi üçün kifayət deyildir. Əgər uşaq təsadüfən "anomal genlərin" kritik miqdarını irsən valideynlərindən alarsa, yəni, o, yuxarıda göstərilən "həddi" keçərsə, bu zaman ürək qüsuru inkişaf edir.

Genetik faktorlarla əlaqəli irsi meyillilik, yuxarıda göstərilən normal paylanma əyrisinə uyğun gəlir. Populyasiyada və qohumlar arasında anadangəlmə dovşandodaqlılığa irsi meyilliliyin paylanmasının öyrənilməsi göstərir ki, populyasiyanın bir hissəsi göstərilən həddin səviyyəsindən sağda yerləşmişdir və qüsurun populyasiyada 0,1 faiz rastgəlmə tezliyinə uyğundur. Xəstənin valideynlərinin irsi meyillilik əyrisi bir qədər sağda yerləşmişdir. Populyasiyada fərdlərin kritik həddə yaxın yerləşməsi onlarda xəstəliyin mikroəlamətlərinin (dişlərin anomaliyası, burun pərlərin bitişmə yeri və s.) toplandığını əks etdirir.

Buna bənzər hər hansı bir xəstəlik üçün də eyni sözləri söyləmək mümkündür. Əgər əyrinin kritik səviyyəsindən solda yerləşən fərdlərin arasında xəstələr məhdud saydadırsa, onların sağa doğru hərəkəti xəstələrin sayının çoxaldığını göstərir.

Multifaktorial xəstəliklərin formalaşmasında irsi və mühit faktorlarının iştirakının dərəcəsini təyin etmək üçün istifadə olunan metodlardan biri də, əkizlər metodudur.

7.3. Əkizlər metodu

Bu metod multifaktorial xəstəlikləri və xüsusilə də zəif penetrantlıq göstəricisi ilə fərqlənən irsi xəstəlikləri öyrənmək üçün istifadə olunan əsas metodlarından biridir. Əkizlər arasında fərqlərin öyrənilməsinə əsaslanan bu metod müalicə məqsədilə istifadə edilən dərman preparatlarına orqanizmin reaksiyasını, xəstəliklərin etiologiya və patogenezi, fərdlərin psixi inkişaf dərəcəsini öyrənmək üçün istifadə olunur.

Əkizlər, orqanizmin inkişafında irsi və mühit faktorlarının nisbi rolunu qiymətləndirmək üçün istifadə olunan *təbii modeldir*. Əkizlərin iki əsas forması vardır: *monoziqot* və ya *bir yumurtadan yaranan, diziqot* və ya *ayrı-ayrı yumurtadan yaranan* əkizlər.

Diziqot əkizlər iki yumurtanın iki spermatozoidlə mayalanması nəticəsində yaranır, adi halda bacı və qardaşlarda olduğu kimi, onların genotipləri arasında oxşarlıq 50 faizi təşkil edir. Monoziqot əkizlər isə bir spermatozoidlə mayalanmış bir yumurtanın hamiləliyin 2-ci həftəsində iki rüşeyimə bölünməsi nəticəsində yaranır. Monoziqot əkizlərin cinsi adətən eyni olur və genotipləri 100 faiz oxşardır. Onların arasında müşahidə olunan fərq mühit faktorlarının təsiri ilə əlaqəlidir.

Monoziqot əkizlərin təxminən 65 faizində bir cift və bir xorion olur, 25 faizində xorion, hamısında isə aminion ayrı olur. Onların barmaq izləri oxşar olsa da, eyni deyildir, lakin DNT-nin quruluşu tamamilə eynidir.

Dünyanın müxtəlif ölkələrində əkizlərin doğulma tezliyi müxtəlifdir. Afrika ölkələrində bu göstərici 1:20, İngiltərədə 1:80, Yaponiya və Çində 1:500 nisbətindədir.

Ananın yaşının çox olduğu hallarda (35-40), follikul stimuledici hormonun səviyyəsinin yüksəlməsi diziqot əkizlərin doğulma ehtimalını artırır. Bundan əlavə, ovulyasiyanı stimülə edən preparatları (klomifen sitrat, qonadotropinlər) qəbul edən qadınlarda coxdöllülük qeyd olunur. Əkizlərlə hamiləlik zamanı normal hamiləliyə nisbətən vaxtından əvvəl doğuş və perinatal ölüm riskinin 5-10 dəfə yüksəlməsi müşahidə olunur.

Bəzi hallarda, bir xorionlu monoziqot əkilərdəki ümumi qan dövrəni, *feto-fetal transfuziya sindromunun* inkişaf etməsinə səbəb olur. Bu zaman əkilərdən birinin qanla təchiz olunmasında çətinliklər yarandığı halda, digərində, əksinə, ürəyin, qara ciyərin böyüməsi və *polihidroaminion* müşahidə edilir. Doğularkən belə əkilərin bədən çəkisində əhəmiyyətli dərəcədə fərqlilik, yüksək dərəcəli ölüm və əlillik risqi qeyd olunur.

Əkilərin xüsusi bir qurupunu qeyri-adi əkilər təşkil edir. Br-birinə bitişmiş əkilər (*siam əkiləri*) hüceyrədaxili kütlənin qeyri-bərabər bölünməsi nəticəsində yaranır. Monoziqot əkilərin bir-birinə bitişmə ehtimalı 1 faizdir. Adətən onlar, başın və ya bədənin müəyyən bir hissəsi ilə bitişik olur.

Parazit əkilər, dölün bir parçasının normal əkinin bədəninin müəyyən hissəsinə (ağız, çanaq və s. nahiyələrinə) birləşməsi ilə xarakterizə olunur.

Yoxa çıxan əkilər əkilər taydan birinin erkən itirilməsi və ya tamamilə sorulması ilə səciyələndir.

Əks asimmetriya, əkilərin anatomiyasının bəzi əlamətlərinin əks istiqamətdə asimmetriyası ilə müşayət olunur və bu fenomen ən çox bitişik monoziqot əkilərdə meydana çıxır.

7.3.1. Konkordantlıq əmsalı. Holzinger tənliyi

İrsi və mühit faktorlarının təsirinin kəmiyyətə qiymətləndirilməsi üçün Holzinger tənliyindən istifadə olunur. Əgər əkilərin hər ikisi xəstədirsə, bu xəstəliyə görə onlar *konkordant* (*concordare*-latınca *razı olmaq*) hesab edilirlər. Əgər əkilərdən yalnız biri xəstədirsə, onlar *diskonkordant* adlanırlar. Cüt halda *konkordantlıq əmsalı* $C:(C+D)$ bərabərdir (C -konkordant, D -diskonkordant cütlərin sayıdır).

Monoziqot əkilər genetik eyni, diziqot əkilər isə yalnız 50 faiz eyni olduğu üçün, bu və ya digər patologiyada konkordantlıq əmsalı xəstəliyin inkişafı üçün genotipin nisbi əhəmiyyətliliyini əks etdirir.

Əgər, $C_m : C_d = 3-6:1$ bərabərdirsə, bu zaman genetik faktor həlledici rol oynayır, məsələn, şizofreniya xəstəliyində və dovşandodaqlıqla qurdağızlıq birgə rast gəldiyi hallarda.

$C_m : C_d = 2-3:1$ bərabər olduğu hallarda isə, genetik və mühit faktorlarının təsiri təxminən eynidir, məsələn, arterial hipertenziya, kəməğıllıq.

$C_m : C_d = 1-2:1$ bərabərdirsə, mühit faktorlarının təsiri həlledici rol oynayır, məsələn, qızılca, siqaret çəkmə.

Holzinger tənliyinə uyğun alınan cavabın sifira yaxınlaşması genetik faktorun az olmasını, onun vahidə yaxınlaşması isə genetik faktorun əsas rol oynadığını göstərir. Bu tənliyə görə irsi faktorların kəmiyyətə qiyməti (h) və mühit faktorlarının kəmiyyətə qiyməti (E) hesablanır.

$H = (C_m - \text{monoziqot əkizlər qurupunda konkordantlıq} - C_d - \text{diziqot əkizlər qurupunda konkordantlıq}) / (100 - C_d) . E = 100 - h.$

Əgər şizofreniya xəstəliyinə uyğun qiymətləri hesablasaq:

$$h = (69 - 10) / (100 - 10) \times 100 = 65\%,$$

yəni irsi faktorların rolu 65 faiz və ya 0,65, mühit faktorlarının rolu (100-65=35) 35 faiz və ya 0,35 təşkil edir.

Holzinger tənliyi əlamətlərin formalaşmasına ciddi təsir gücünə malik bir çox mühüm faktorları (fenotipik əlamətin ekspressivlik dərəcəsi) nəzərə almadığı üçün təxmini qiymətləndirmə hesab olunur. Buna baxmayaraq, o, praktikada geniş istifadə oluna bilər. Əkizlər metodundan istifadə etməklə, əkizlərdən biri xəstələndikdə, digərində xəstələnmə riskini proqnozlaşdırmaq mümkündür.

Bundan əlavə, əkizlər metodundan istifadə edərək genin *penetrantlığını* (təzahür etmə xassəsi) qiymətləndirmək mümkündür. Müxtəlif intensivliklə təzahür edən genin penetrantlığını qiymətləndirməklə müalicə tədbirləri korreksiya edilə bilər. Bunun üçün, probandin konkordantlıq əmsalı təyin olunur.

Probandın konkordantlıq əmsalı - $PK\Theta = (K + 2K_a) / (K + 2K + D)$ tənliyi vasitəsilə təyin olunur. Burada, K - bir əlamətə görə konkordant əkiz cütlərinin sayı (yalnız əkizlərdən birinə görə qeyd olunur), K_a – yalnız bir əlamətə görə əkiz cütlərinin sayı (bir-birindən asılı olmayaraq qeyd olunur), D - diskordant əkiz cütlərinin sayını göstərir.

Penetrantlığın səviyyəsinə görə *diskordantlıq göstəricisinin* hesablanması da mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Bu göstərici mühit faktorlarının rolunu qiymətləndirməyə və müəyyən xəstəliklə əkizlərdən biri xəstələndikdə ikincisində xəstəliyin qarşısını almaq üçün profilaktik tədbirlərin aparılmasına imkan verir. **Cədvəl 7.1** – də bəzi xəstəliklərdə əkizlərin konkordantlıq göstəriciləri verilmişdir.

Cədvəl 7.1.

Əkizlərin konkordantlıq göstəriciləri

Xəstəliklər	Monoziqot- ların kon- kordantlığı	Diziqotların konkordant- lığı	n	P
2-ci tip şəkərli diabet	30-40	6	1	0,75
Autizm	80	20	1 və ya 2	0,9
Dovşandodaqlılıq	30	5	2	0,5
Budun anadangəlmə çıxığı	41	3	3 və ya 4	0,6
Ürəyin işemik xəstəliyi	46	12	1 və ya 2	0,6
Epilepsiya	37	10	2	0,5
Qızılca	97	94	0	-
Psoriaz	61	13	1 və ya 2	0,75
Revmatoid artrit	30	5	2	0,5
Şizofreniya	69	10	1	0,6
Vərəm	87	26	1	0,9
Mədə çıxacağıının stenozu	15	2	3	0,3
Çoxsaylı skleroz	20-30	6	2	0,6
İlkin arteial hipertenziya	30	10	1	0,5
Qurdağızlılıq	26	5	2	0,4
Atopik diatez	50	4	3	0,7
Əyripəncəlik	32	3	3	0,5

Qeyd: cədvəldə göstərilən rəqəmlər ümumi mənzərəni əks etdirir və bəzi müəlliflərin rəqəmləri ilə üst-üstə düşməyə bilər; *n*-diziqot əkizlərin konkordantlığından hesablanmış genlərin sayı; *P*-monoziqot əkizlərin konkordantlıq göstəricisinə əsasən hesablanan təxmini penetrantlıq.

Son illərdə əkizlər metodundan nadir hallarda istifadə olunur ki, bu da müəyyən çətinliklərlə əlaqədardır (bir çox parametrlərə görə əkizlərin mono- və diziqot olmasının təsdiq edilməsi zərurəti, əkiz cütlərinin kifayət qədər geniş registrinin olmaması, əkizlərin kliniki tədqiqatların aparılmasına razılığının alınması və s.). Bununla yanaşı, əkizlər metodunun bir çox çatışmazlığı da qeyd edilməlidir. Konkordant əkiz cütlərini, əkizlərin hər ikisini öyrənməklə, diskordant cütləri isə yalnız əkizlərdən birini öyrənməklə

təyin etmək olar ki, bu da sistem xarakterli səhvlərin meydana çıxma ehtimalını artırır. Bundan əlavə, ilk iki blastomerin mayalanması müxtəlif spermatozoidlərlə baş verə bilər. Bölünmüş yumurta hüceyrəsi iki müxtəlif şəxs tərəfindən mayalandırılı bilər.

7.4. Multifaktorial xəstəliklərin genetik markerlərlə assosiasiyası və ilişikliyi

Normal halda insanın genomu 25-30 min genin mövcud olduğu 3 milyard cüt nukleotiddən ibarət 46 xromosomdan təşkil olunmuşdur. Genlərin 98-99 faizi bütün insanlarda eynidir. Onların 25-30 faizi iki və daha çox allellərdən ibarətdir.

İnsanların genlərinin yalnız 1,5-2 faizi fərqlidir. Məhz bu fərqli genlər insanların unikallığını, onların xarici mühit faktorlarına qarşı fərqli reaksiyasını, xəstəliklərə fərqli irsi meyilliliyini formalaşdırır.

Multifaktorial xəstəliklərə irsi meyilliyin mexanizmi, bu xəstəliklərin genetik markerlərlə assosiasiyasının tapılması və onlarla ilişikli olması vasitəsilə analiz edilir.

Genetik assosiasiya, müəyyən qrup xəstələrdə, irsi meyilliklə əlaqəli ehtimal edilən allelin tezliyinin populyasiyaya nisbətən yüksək olmasına əsaslanır. Bəzi hallarda genetik assosiasiya, iki müxtəlif “səbəbkər” genin eyni vaxtda növbəti nəsilə ötürülməsi ilə şərtlənir.

Genetik assosiasiyaya həsr olunmuş tədqiqatlarda bir çox polimorf sistemlərlə (*ABO* qan qrupu və *HLA* sistemi antiqenləri və s.) xəstəliklər arasında assosiasiyanın mövcudluğu vardır. Məsələn, ankilozla müşayiət olunan spondilit və Reyter sindromu ilə *HLA* sisteminin *B27* anti-geni arasında (80-90 faiz), psoriazla *CW6* arasında (80 faiz) assosiasiya aşkar olunmuşdur. *B27* anti-geninin populyasiyada rastgəlmə tezliyi 5 faizdir. *CW6* anti-geninin isə populyasiyadakı tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə aşağı səviyyədədir və 33 faiz təşkil edir. Lakin aşkar olunan assosiasiyalar, *HLA* sistemi ilə multifaktorial xəstəliklər arasında hər hansı fizioloji əlaqənin varlığını sübut etmir.

Nəzəri olaraq, xəstəliklərlə polimorf genlər arasında assosiasiyayı müxtəlif formada izah etmək mümkündür. Məsələn, müəyyən gen xəstəliyə irsi meyilliyin formalaşmasında iştirak edir, yəni genin fəaliyyəti ilə yaranan aktiv maddə bu xəstəliyin yaranmasına təsir edir (*ApoE* və *ApoB* genləri lipid mübadiləsində iştirak etməklə bu prosesə təsir göstərir).

Digər bir variantda, assosiasiyası aşkar edilən genin xəstəliyə dəxli olması da, xəstəliyə həqiqi meyillik yaradan başqa genlə əlaqəsi ola bilər. Belə variantda, hansı genin meyillik yaratmasını müəyyən etmək mümkün olmur. Assosiasiyası aşkar edilmiş gen və ya bu genlə müvazinətsiz ilişikli vəziyyətdə olan gen, meyillik yaradan əsas gen hesab edilmir.

Ümumiyyətlə, xəstəliyə meyillik yaradan əsas gen, sağlam şəxslərdə aşkar olunmayan mutant gendir. Polimorf genin müxtəlif allellərinin, çox hallarda xəstələrdə, nadir hallarda sağlamlarda rast gəlinməsi də, assosiasiya yarada bilər. Beləliklə, polimorf genlərlə xəstəliklər arasında aşkar olunmuş assosiasiya, bu xəstəliklərin multifaktorial irsi mənşəyi haqda müddəalara zidd deyildir.

Genlərin ilişikliyi, eyni xromosomda bir-birinə yaxın yerləşmiş allellərin növbəti nəsilə birgə ötürülməsidir. Genlərin ilişikli nəsilə ötürülməsi irsi xəstəliklərin diaqnozunun təyin olunmasında mühüm rol oynayır. Nəzərə almaq lazımdır ki, bir genin pleotrop təzahür etməsi (*sindrom*) də daxil olmaqla, xəstəliklərin əlamətlərinin birlikdə baş qaldırması müxtəlif səbəblərdən yarana bilər.

Fərz edək ki, bir xromosomda bir-birinə yaxın yerləşmiş iki, A və B lokusu vardır. Xromosomlardakı lokusları nəzərə almaqla genotiplər arasında cütləşmənin $AB//ab \times ab//ab$ və $Ab//aB \times ab//ab$ kimi iki variantını nəzərdən keçirək (“/” xromosomu göstərir).

$AB//ab \times ab//ab$ variantında, dominant A və B allelləri bir xromosomda, ressesiv a və b allelləri isə digər homoloji xromosomda yerləşmişdir. Bu varianda dominant və ressesiv allellər “*ilişiklik fazasında*”, və ya *sisvəziyyətində*dir. İkinci $Ab//aB \times ab//ab$ variantında isə dominant və ressesiv allellər bir-birinin qarşısında yerləşmiş xromosomlarda, “*bir-birindən uzaqlaşma*” fazasında və ya *trans-* vəziyyətindədir.

A və B lokusları eyni xromosomda bir-birinin yaxınlığında yerləşdiyi üçün, onlar arasında çarpazlaşma (*xiazm*) nadir hallarda baş verir. Ona görə də AB və ab və ya Ab və aB kimi valideyin tipləri növbəti nəsildə Ab , aB və ya AB və ab kimi müvafiq rekombinant tiplərə nisbətən daha çox hallarda rast gələcəkdir.

G. Mendel öz qanunlarını kəşv edərkən, genlərin ilişikliyi haqında məlumata malik deyildi. Genlərin müstəqil formada bir-birindən ayrılması haqında Mendel qanununa görə, bütün mümkün tiplər ($AaBb$, $Aabb$, $aaBb$, $aabb$) növbəti nəsildə eyni sayda təmsil olunur. Lakin sonralar sübut olunmuşdur ki, genlərin ilişikli vəziyyətdə nəsilə ötürüldüyü zaman bu qayda dəyişir.

A alleli xəstəliyə səbəb olduqda onu təyin etmək mümkün deyil və belə halda, *B* alleli asanlıqla aşkar olunur ki, bundan da xəstəliyin diaqnozunun təyininə istifadə edilir. Lakin tam dəqiqliklə bu üsuldən istifadə mümkün deyil, çünki bəzi hallarda genlər arasında *krossinqover* müşahidə olunur.

Diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün *krossover tezliyinin* (onların yerləşdiyi sahənin) təyin olunması vacibdir. Marker kimi istifadə edilən lokusun xəstəlik genindən 5 *krossover vahidi* qədər məsafədə yerləşdikdə (5 faiz me-yoz qədər uzaqda) həmin markerə əsaslanan ehtimal (95 faiz) dəqiq hesab olunur.

Genetik xəritədə *A* və *B* lokusları arasındakı məsafəni onlar arasındakı rekombinasiyanın tezliyinə əsaslanaraq təyin etmək mümkündür.

(rekombinant törəmələrin sayı x 100) / (törəmələrin ümumi sayı), yuxarıda göstərilən birinci variantda:

$$[(Aabb \times aaBb) \times 100] / (Aabb + aaBb + AaBb + aabb);$$

ikinci variantda:

$$[(AaBb + aabb) \times 100] / (Aabb + aaBb + AaBb + aabb) .$$

Genetik xəritədə məsafə vahidi kimi *canti Morqanid (cM)* götürülür və bu məsafə heç zaman 50 *cM* – dan çox olmur, çünki bu məsafə genlərin bir-birindən asılı olmayaraq paylanmasına (yəni qeyri-ilişikli) uyğundur. Məsafə, lokuslar arasındakı aralıq məsafələrin toplanması yolu ilə ölçülür.

Krossinqoveri nəzərə almaqla hazırlanmış genetik xəritədə kişilərdə genlərin ardıcılığının qadınlarla eyni olduğu müəyyən edilmişdir. Lakin onlarda lokuslar arası məsafə fərqlidir. Bunun səbəbi yumurta hüceyrəsi və spermatozoidlərin formalaşması prosesində xiazmların fərqli tezliklə baş verməsidir. Bununla yanaşı, bəzi xromosomların yüksək tezlikli rekombinasiyalarının “qaynar nöqtələri” də aşkar olunmuşdur.

İlkin cinsi hüceyrələrdə (xiazmin görünən nöqtələrindən başlayaraq ölçülən) genom xəritəsinin ümumi uzunluğu kişilərdə 3000*cM*, qadınlarda 4200 *cM* təşkil edir. Kişilərdə 1*cM*, 1 milyon cüt nukleotidə, qadınlarda 700 000 cüt nukleotidə uyğundur (haploid genomun fiziki uzunluğu 3 milyard cüt nukleotid təşkil etdir).

Genlərin ilişikliyinə etibarlılıq dərəcəsi ailə şəcərəsinin “*LOD score*” analizi vasitəsilə yoxlanılır. *LOD*, *logarithm of odds* – ehtimalın loqarifması (\log_{10}), nəzərdən keçirilən nəsildə, genlərin ilişikliyi prosesində, genlərin yaranma ehtimalının, onların təsadüfən yaranma ehtimalına nisbətidir.

LOD-un qiməti +3-dən çox olduqda genlərin autosom ilişkililiyini göstərir, +2 X-xromosomla ilişkililiyini, -2 isə, ilişkililiyin olmadığını göstərir.

Mülfaktorial xəstəliklərə irsi meyilliyin təyin edilməsində müasir genetik texnologiyalara əsaslanan yeni bir metoddan - *tək nukleotidli polimorfizm (SNP-single nucleotide polymorphism)* adlanan metoddan da, istifadə olunur.

SNP, DNT molekulasında tək bir nukleotid ardıcılığıdır ki, bunun da, müxtəlif populyasiyalarda 1 faizdən az tezliklə rast gələn müxtəlif (allel, ardıcılıq) variantları vardır. “İnsanın genomu” Proqramı lahiyyəsinin reallaşması nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, *DNT*-də 4 milyonadək belə ehtimal olunan nöqtə vardır. Genomun bütün *DNT* ardıcılığını analiz etmədən, yalnız bu nöqtələri aşkar etməklə fərdin genetik aparatının vəziyyəti haqqında müəyyən nəticəyə gəlmək olar.

Hazırda multifaktorial xəstəliklərlə irsi meyilliyin səbəbləri intensiv şəkildə tədqiq olunmaqdadır. Genetik polimorfizmlərlə bu xəstəliklər arasında indiyə qədər aşkar olunmuş assosiativ əlaqələr, fərdi xəstələnmə riskinin dərəcəsinin yalnız cüzi bir hissəsini (2-10 faiz) izah edir. Araşdırmaların geniş tibb praktikasına tətbiq olunması üçün daha dərin tədqiqatların nəticələrini gözləmək lazım gələcəkdir.

7.5. Uşaqlarda rast gələn multifaktorial xəstəliklər

7.5.1. Sinir borusunun defektləri

Sinir borusunun inkişaf defektləri, hamiləliyin 3-cü həftəsinin sonunda sinir borusunun bağlanması pözulması nəticəsində yaranır. Bu xəstəlik 13 və 18 xromosomların trisomiyası və autosom-resessiv Mekkel sindromu ilə əlaqəlidir. Xəstəliyin ayrıca bir multifaktorial xəstəlik kimi variantı da mövcuddur ki, bu da fol turşusunun çatmazlığı ilə əlaqələndirilir.

Doğma bacı və qardaşlar üçün bu patologiyanın empirik riski 2-5 faizə bərabərdir və müalicə aparılırsa bu risk 0,5 faizə azalır. Birinci nəsill qohumlar üçün ümumi risk 1:30, ikinci nəsill üçün 1:70, üçüncü nəsill üçün isə 1:150 nisbətindədir.

Sinir borusunun defektlərinin diaqnozunu prenatal dövrdə ultrasəs müayinəsi və ananın qanında *alfa-fetoprotein (AFP)* miqdarının yoxlamaqla təyin etmək mümkündür. Bununla yanaşı, hamiləlik zamanı, gündə 0,4 mq fol turşusunu qəbul etməklə bu patologiyanın yaranmasının qarşısını almaq

olar. Əgər ailədə xəstə uşaq varsa, o zaman hamiləlik dövründə fol turşusunun qəbulu zəruridir.

7.5.2. Anadangəlmə ürək qüsurları

Anadangəlmə ürək qüsurları 90 faiz hallarda multifaktorial mənşəli, qalan hallarda isə monogen və xromosom patologiyası ilə əlaqəlidir. Diri yeni doğulmuşlarda rastgəlmə tezliyi 7:10 000 nisbətindədir.

Ən çox rast gəlinən variantlar mədəciklər arası çəpərin defekti (1:400), qulaqcıqlar arası çəpərin defekti (1:1000), Botal axarlarının bağlanmaması (1:800), ağ ciyər arteriyalarının stenozu (1:2500), aortanın koarktasiyası (1:1600) və aortanın daralmasıdır (1:2000). Bundan əlavə, kompleks formasında yaranan defektlərdən *Fallo tetradasını* (1:1000) və *arterial kötüyün transpozisiyasını* (1:16000) göstərmək olar. Fallo tetradası ağ ciyər arteriyasının stenozu, mədəciklər arası çəpərin defekti, sağ mədəciyin hipertrofiyası və aortanın sağa yerdəyişməsi ilə xarakterizə olunur. Anadangəlmə ürək qüsurları qanın oksigenlə zənginləşməsinin pozulmasına və toxumaların oksigenlə təmin edilməsinin azalmasına səbəb yaradır.

7.5.3. İnsulindən asılı şəkərli diabet (1-ci tip)

Bu xəstəlik mədəaltı vəzinin beta-hüceyrəli adacıqlarının autoimmun zədələnməsi nəticəsində inkişaf edir. Xəstəliyə meyillik yaradan əsas xarici mühit faktorlarını dijeta, virus infeksiyaları, bir çox dərman preparatları təşkil edir.

Xəstəliyə həssaslığın yaranması *DQ* geninin 57-ci mövqeyində aspartatın başqa amin turşusu ilə əvəz olunduğu mutant allellərdən asılıdır. Bununla yanaşı, xəstəliyə həssaslığı, insulin geninin sonuna doğru (*11p15*) tandem təkrarlarının *14 bq* ardıcılıqlarında yerləşən 20-dən çox lokuslar təsir edərək gücləndirir.

Monoziqot əkizlərdə konkordantlıq 50%, diziqot əkizlərdə 12 %, penetratlıq isə 50% təşkil edir. Xəstəliyə irsi meyillik yaradan ən əsas lokusları İDDM-1 və İDDM-2 təşkil edir ki, bunların birgə effekti 40-50 faizə bərabərdir. Bundan başqa, *HLA-B8* və *B15* antigenləri ilə də 95 faiz sıx əlaqə aşkar olunmuşdur. Ümumi populyasiyada bu əlaqə 50 faizi təşkil edir.

7.5.4. Piylənmə

Əkizlər və övladlığa götürülmüş uşaqlar üzərində aparılan tədqiqatlarda irsən keçmə əmsalının 0,6-0,8 bərabər olduğu və genetik faktorun aşkar edilmədiyi müəyyənləşdirilmişdir. Bədənin çəki indeksi kq ifadə olunmuş bədən çəkisinin boyun *metrlə* hesablanmış göstəricisinin kvadratına bölünməsi yolu ilə hesablanır. Məsələn, əgər boy 1,73 m, çəki isə 90 kq təşkil edirsə, bədənin çəki indeksi $=90:(1,73)^2 = 30$. Bu indeks 30-dan çoxdursa, piylənmə hesab olunur. Bir çox ölkələrdə əhalinin 20-30 faizində piylənmə aşkar edilmişdir. Piylənmə ürək-damar xəstəliklərinin, 2-ci tip şəkərli diabetin kliniki gedişini ciddi şəkildə ağırlaşdırır.

7.5.5. Uşaq autizmi

Rastgəlmə tezliyi 5-10 faizi təşkil edir, kişi və qadınlarda rastgəlmə nisbəti 4:1 bərabərdir. Monoziqot əkizlərdə konkordantlıq 80 faiz, diziqot əkizlərdə 20 faizdir. Bu xəstəlik zamanı dəyişikliklərin *7q*, *17q*, *5p*, *11*, *4* və *9* xromosomların lokuslarında baş verməsi ehtimal olunur. Əgər xəstəlik atadadırsa, doğma qardaşlarda patologiyanın təkrar baş vermə riski 3,5 faiz, əgər anadadırsa -7,0 faiz təşkil edir.

Xəstəliyin xarakter əlamətlərindən sosial adaptasiyanın ağır formada pozulmasını, verbal və qeyri-verbal ünsiyyətin zəif inkişaf etməsini, fiziki inkişafdan qalmanı göstərmək olar. Adətən, xəstəliyin ilk əlamətləri 4 yaşına qədər təzahür edir. Xəstəliyin səbəbinin *X xromosomunun kövrəkliyi sindromu* ilə və *tuberoz sklerozla* (qan damarlarının artıb çoxalması ilə bağlı qamartomaların yaranması) əlaqəli olması ehtimal edilir.

7.6. Yaşlılarda rast gəlinən multifaktorial xəstəliklər

7.6.1. Ürəyin işemik xəstəliyi və kardiomiopatiya

Ürəyin işemik xəstəliyində, 15 faiz hallarda, aşağı sıxlıqlı lipidlərin reseptorlarını kodlaşdıran gen də daxil olmaqla 12 lokusa görə autosom-dominant tipli irsiyyət aşkar olunur. Əgər birinci nəsil qohumlardan hər hansı biri və ya onlardan bir neçəsi xəstədirsə, xəstələnmə riski dəfələrlə artır. Xəstəliyə meyillik yaradan faktorlardan *ailəvi hiperlipidemiyanı*,

apoB-100 nöqtəvi mutasiyasını, şəkərli diabeti və arterial hipertenziyanı göstərmək olar.

Kardiomiopatiya ilə xəstələnmənin təxminən yarısını ailəvi xəstələnmə halları təşkil edir. Ürək əzələsinin sturukturasını təşkil edən komponentləri kodlaşdıran on gendən birində baş verən mutasiya ürəyin sol mədəciyinin divarının hipertrofiyası ilə müşayət edilən kardiomiopatiyaya səbəb olur. Ən geniş yayılmış mutasiyalar, *beta-miozinin ağır zəncirini* (35%), *miozini birləşdirən C zülalını* (20%) və *troponin T* (15%) genlərinin mutasiyalarıdır.

Dilatasion kardiomiopatiya zamanı mədəciclərin böyüməsinin, onların yığılmasının və qan dövranının pozulmasının səbəbləri autosom-dominant, X-xromosomla ilişikli və mitoxondrial tipli dəyişikliklər ola bilər. Belə hallarda, *aktin*, *troponin T* və *desmin* zülallarında və *dekstroqlikan sarkoqlikan kompleksində* defektlər yaranır.

Ağır kliniki gedişə malik aritmiyalara və ölümə səbəb *Q-T intervalının uzanması sindromu* qismən ailəvi xəstəlik kimi xarakterizə olunur. Lakin kalsium kanallarının blokatoru kimi təsir edən dərman preparatlarının qəbulu bu xəstəliyin inkişaf etməsinə səbəb olur. *Romano-Uord sindromunun* nəsilə ötürülməsi autosom-dominant, *Jervel-Lanqe-Nilson sindromu* isə autosom-recessiv yolla baş verir.

7.6.2. Arterial hipertenziya

Arterial hipertenziya 20-40 faiz hallarda irsi xəstəlik kimi təzahür edir və nadir hallarda onun monogen autosom-dominant tipli irsiyyətə malik olması ehtimalı vardır.

Arterial hipertenziya əksər ölkələrin əhalisinin 25 faizində var və müxtəlif ürək, böyrək xəstəliklərinin, insultun yaranmasına səbəb olur. Yaşı 70-dən çox şəxslərin 40 faizi arterial hipertenziyadan əziyyət çəkir.

Xəstəliyin patogenezinə, *transmembran natrium-kalium kanallarının, anqiotenzini-I-çevirən fermentin (AÇF), I tipli anqiotenzin – II- reseptorlarının* və damarların daralması və natriumun reabsorbsiyasında iştirak edən *angiotenzinogeni* kodlaşdıran *genin* mühüm rol oynaması sübut edilmişdir. Hazırda arterial hipertenziyanın inkişaf etməsinə səbəb olan 8 nadir mutasiya aşkar edilmişdir.

7.6.3. İnsult

İnsult və ya apopleksiya baş beyinin qəfildən və uzunmüddətli qanla təchiz olunmasının pozulması nəticəsində inkişaf edir. Beyin arteriyalarının emboliyası və trombozu nəticəsində yaranan insulta *işemik insult*, qan damarlarından qanın sızması nəticəsində yaranan insulta isə *hemorragik insult* deyilir və *huşun itirilməsi* və *hemiplegiya* ilə müşayət olunur. Adətən, arterial hipertenziya, piylənmə, ateroskleroz, diabet və siqaret çəkmək insultun yaranmasına səbəbdir.

Monoziqot əkizlərdə konkordantlıq 10 faiz hallarda, diziqotlarda isə 5 faiz halalarda qeyd olunur. Bu xəstəliyə oraqvari hüceyrəli anemiya, se-rebral-autosom-dominant arteriopatiyada və leykoensefalopatiyada da rast gəlinir.

7.6.4. 2-ci tip şəkərli diabet

Yaşlılarda *2-ci tip şəkərli diabet* və ya *insulindən asılı şəkərli diabet*, 1-ci tip şəkərli diabetə nisbətən 10 dəfə çox rast gəlinir (4-10 faiz hallarda). Əkizlərdə konkordantlığın analiz olunması, xəstəliyin patogenezinə irsi faktorların rolunu və bu tip diabetin yüksək səviyyəli penetrantlığını sübut edir. Bundan əlavə, xəstələrdə ilişikli qurupların analizi 2-ci tip diabet üçün 3 həssas lokusun mövcud olmasını göstərir. Bir çox ailələrdə xəstəliyin monogen autosom-dominant tipli irsi yolla nəsilə ötürülməsi müəyyənləşdirilmişdir.

7.6.5. Kəmağıllılıq

İntelekt əmsalı poligen xarakterli əlamətdir və irsən ötürülür. Ümumi əhalinin 3 faizində intellekt əmsalının səviyyəsi 50-70 arasında dəyişir və normadan aşağı səviyyə kimi qiymətləndirilir.

İrsi qeyri-spesifik kəmağıllılığın ağır formasında intellekt əmsalının qiyməti 50-dən azdır və bu patologiyanın təkrarlanma riski 3 faizə bərabərdir. Əgər, valideynlərdən birində bu əlamət varsa, risk 15 faiz, 2 xəstə uşaq varsa 25 faiz təşkil edir. Bəzi hallarda kişilərdə X-xromosomla ilişikli resessiv forma aşkar olunur. Bu halda əlamətin sonrakı nəsillərin kişilərinə ötürülmə riski yüksəkdir.

7.6.6. Şizofreniya

Şizofreniya əhəlinin 1 faizində rast gəlinən, əlilliyə səbəb olan ağır psixi xəstəlikdir. Əkilərdə penetrantlığın və ailə anamnezinin öyrənilməsi, bu xəstəliyin monogen autosom-dominant yolla irsən nəsilə ötürülməsini və penetrantlığının aşağı səviyyədə olmasını göstərir. Lakin xəstəliyin irsi mahiyyəti sonadək öyrənilməmişdir. Genlərin qurluşunun öyrənilməsi xəstəliyin genetik cəhətdən heterogen xarakterli olduğunu sübut edir.

Xəstəliyin inkişafa meyillik yaradan xarici mühit faktorlarından prenatal virus infeksiyası, yüngül narkotik maddələrin qəbulu və uzunmüddətli stress yaradan vəziyyətlərin təsiri xüsusilə qeyd olunur.

7.6.7. Affektiv formalı patoloji dəyişikliklər

Affektiv formalı patoloji dəyişikliklərə *depressiv* (unipolyar) və *manikal-depressiv psixozlar* (bipolyar) aid olunur. Bipolyar dəyişikliklərin inkişaf etmə riski 1 faiz hallarda, unipolyar dəyişikliklərin yaranma riski isə 2-25 faiz hallarda tərbiyə ilə əlaqələndirilir. Qadınlarda bu dəyişikliklər çox hallarda, reproduktiv hormonların tənzimlənmə sikli ilə əlaqəlidir. Xəstəliyin irsi xarakteri genetik müayinə metodları vasitəsilə təsdiq olunmuşdur.

7.6.8. Alzgeymer xəstəliyi

Alzgeymer xəstəliyi yaşlı insanlarda rast gəlinən və progressivləşən kəməğilliliqlə (*demensiya*) və yaddaşın itməsi ilə xarakterizə olunur. Bu xəstəliyin patogenezinin əsasını neyronların progressiv formada itirilməsi təşkil edir. Bunun da səbəbi beta-amiloid zülalının parçalanması və baş beynin neyrofibrilyar kəməflərində beta-amiloid kirəclərinin yaranmasıdır.

Əlamətlərinin erkən yaşlarda başladığı ailələrdə (3-5 faiz) xəstəliyin autosom-dominant yolla irsən ötürülməsi sübut olunmuşdur. Bununla yanaşı, xəstəliyin inkişafında iştirak edən *presenilin 1* və *2* genləri də daxil yeddi həssas lokus aşkar olunmuşdur. Digər lokuslar 21 xromosomda beta-amiloid zülalının yaranmasındakı defekti kodlaşdıran sahələri əhatə edir.

Xəstəliyin əlamətlərinin gec yaşlarda təzahür etdiyi çoxfaktorlu variantında, əsas risk faktoru kimi, daha bir genin, *epsilon 4* genin iştirakı aşkar olunmuşdur.

7.6.9. Alkoqolizm

Alkoqolizmin iki variantı mövcuddur. Birinci variantı yaşı 25-dən çox olan, intravert davranış tərzı və özünə qapanma ilə xarakterizə edilən şəxslərdə müşahidə olunur. Bu variant müalicəyə asanlıqla tabe olur. İkinci variant isə 25 yaşınadək inkişaf edir, ekstravert davranış tərzli aktiv şəxslərdə aşkar olunur və çətin müalicə olunur.

Validəyini xəstə olan ailədə alkoqolizmin inkişaf etmə riski normal ailələrə nisbətən 4 dəfə çoxdur. Alkoqolizmin birinci variantında irsən keçmə əmsalının qiyməti 0,2-yə, ikinci variantında isə, 0,9-a bərabərdir. Bir çox etnik quruplarda spirtli içkilərdən istifadə olunarkən xoşagəlməz ciddi fəsadlar müşahidə edilmir. Səbəbi metabolizmin etnik xüsusiyyətləri ilə izah olunur.

* * *

Beləliklə, multifaktorial xəstəliklər, çoxsaylı irsi və xarici mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri nəticəsində yaranır. Onları bəzi hallarda xəstəliklərə irsi meyillik nəticəsində yaranan xəstəliklər adlandırırırlar. Bu qurup xəstəliklərə qeyri-infeksiyon xəstəliklərin əksəriyyəti və bir üzvün anadangəlmə inkişaf qüsurları aiddir. Multifaktorial xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülməsi Mendel qanunlarına tabe olmur.

Multifaktorial xəstəliklərin irsən nəsilə ötürülməsinin müxanizmini aydınlaşdırmaq üçün model təklif olunmuşdur. Bu modelə görə, xəstəliyə meyilliyin irsi və mühit faktorlarının populyasiyada paylanması normal paylanma əyrisinə uyğundur. Xəstələrin müəyyən patologiyaya meyilliyi ehtimal olunan həddi keçdikdə, onların normal paylanma əyrisindəki yeri xəstəliyin populyasiyada rastgəlmə tezliyinin əyrisi ilə təyin edilir.

Multifaktorial xəstəliklər üçün təkrar risk daimi göstərici deyildir və xəstə qohumların sayından, xəstəlik müxtəlif cinslərdə rast gəldiyi hallarda isə xəstənin cinsindən asılıdır. Xəstəliyə meyili olmada genetik faktorlarla əlaqəli dəyişkənliyin, meyilliliyin ümumi dəyişkənliyindəki nisbətini qiymətləndirmək üçün irsən ötürülmə əmsalından istifadə olunur.

Multifaktorial irsiyyət modelinin müxtəlif statistik variantları işlənilib hazırlanmışdır.

Multifaktorial xəstəliklərə irsi meyillik yaradan genləri təyin etmək üçün müxtəlif xəstəliklərlə müvafiq genetik polimorf sistemlər arasında assosiasiyanın təyin olunmasından istifadə edilir. Bununla yanaşı, xəstəliklərlə polimorf genetik markerlər arasında ilişkiyin analizindən də istifadə olunur.

VIII BÖLMƏ

ONKOGENETİKA

8.1. Ümumi anlayış

Tibbi geneikanın son illər sürətlə inkişaf edən bölmələrindən olan *Onkogenetika* şiş xəstəliklərinin etiologiya və patogenezinə irsi faktorların rolunu və hüceyrələrin şiş toxumasına çevrilməsi proseslərinin molekulyar-genetik mexanizmlərini öyrənir.

Şiş və ya *xərçəng şişi* (yunan sözü *karkinos*-“xərşəng” deməkdir, şişin ətraf toxumalara yayılması xərçəng qısqaclarını xatırladır) morfolojiyası və diferensasiya olunma xassəsi dəyişikliyə uğramış *atipik* hüceyrələrdən ibarət patoloji toxumaya deyilir.

Normal toxumalardan fərqli olaraq şiş toxuması orqanizmin tənzimləmə sisteminə tabe olmayan və diferensasiya olunması tamamlanmamış cavan hüceyrələrdən təşkil edilir. Əgər şişin böyüyərək artıb çoxalması, onun yarandığı toxuma ilə məhduddursa, o, *xoşxassəli şiş* adlanır (məs., lipoma, epiteloma, polip, ziyil və s.). Əgər şiş yarandığı toxumadan kənara çıxaraq qonşu və uzaq toxumalara yayılırsa, buna bədxassəli şiş deyilir.

Onkoloji xəstəliklərin irsiyyətlə bağlılığı haqqında təsəvvürlər min illər əvvəl yaranmışdır. Qədim dövrlərdə, bir nəsilin nümayəndələrində xəstəliyin aşkar olunduğu “*xərçəngli ailələr*” haqqında məlumatlar vardır. Lakin xərçəng xəstəliyi ilə irsi faktorların əlaqəsi haqqında faktlara əsaslanan müəyyən fikir isə mövcud deyildi.

XX əsrin əvvəllərində, genetikanın bir elm sahəsi kimi formalaşmasından sonra, xərçəng xəstəliyinin irsiyyətlə əlaqəsinin mexanizmləri tədqiq olunmağa başlandı. Şiş xəstəliyinin ayrı-ayrı formalarının bəzi ailələrdə öyrənilməsi göstərirdi ki, belə ailələrdə şişin rastgəlmə tezliyi onun populyasiyada yayılma tezliyindən dəfələrlə çoxdur.

Bundan əlavə, bəzi şiş xəstəlikləri olan monoziqot əkilərin analizi onların konkordantlığının diziqotlara nisbətən daha yüksək olmasını sübut etdi. Müəyyənləşdirilmişdir ki, bir çox polimorf genetik sistemlərlə onkoloji xəstəliklər arasında assosiasiyalar mövcuddur. İlk dəfə, A(II) qan qurupu

olan şəxslərdə mədə xərçənginin rast gəlmə riskinin 20%-dən çox olması aşkar edilmişdir. Beləliklə, aparılan tədqiqatların nəticələri şiş xəstəliklərinin multifaktorial mənşəli olması haqqında ehtimalları formalaşdırmışdır.

Epidemioloji tədqiqatlarda və heyvanlar üzərində aparılan eksperimentlərdə, şiş xəstəliklərinin yaranmasında irsi faktorlarla yanaşı, xarici mühit faktorlarının rolu təsdiq olundu. Müəyyən olundu ki, *kanserogen* təsirə malik kimyəvi maddələrin (*mutagenlər*) bəziləri insanın somatik hüceyrələrində müxtəlif mutasiyaların (gen, xromosom, genom) yaranmasına səbəb olur. Kanserogen maddələrlə şişlərin yaranması arasında əlaqəninin molekulyar genetik metodlarla tədqiq olunması bu ehtimalın doğruluğunu sübut etdi.

Müasir təsəvvürlərə görə, irsi faktorlar xərçəngin yaranmasını şərtləndirən amillərdən biri kimi qiymətləndirilir. İrsi faktorların mühitün kanserogen faktorları ilə birgə təsiri, orqanizmin müxtəlif üzvlərində bədxassəli şişlərin yaranmasına gətirib çıxarır. Lakin şiş xəstəlikləri irsi yolla nəsilədən-nəsilə ötürülmür və şişlərin yaranmasında rol oynayan genetik dəyişikliklər xəstəliyin irsi olmasını sübut etmir.

8.2. Xərçəng şişinin yaranması prosesinin genetik xarakteristikası

8.2.1. Xərçəng hüceyrələrinin xüsusiyyətləri

İnsan orqanizmində 200-dən çox hüceyrə növü vardır və onların sayı astronomik rəqəmlərlə (10^{13}) ölçülür. Bütün hüceyrələr *ana hüceyrə* adlanan xüsusi hüceyrələrin bölünməsi nəticəsində yaranır. Amerika tədqiqatçısı L. Heyflik müəyyən etmişdir ki, hüceyrənin bölünmə sayı məhduddur və onun maksimum mümkün bölünmələrinin sayı 50 – dən çox deyildir. Hüceyrələrin bölünməsindəki bu həddə "*Heyflik həddi*" deyilir. Hüceyrənin bölünməsinin sayılmasına embrional dövrdə start verilir. Hüceyrənin resurslarının sərf olunaraq qurtarması onun qocalmasına və tələf olmasına səbəb olur.

Hüceyrənin bölünmə sayının məhdudlaşmasının səbəbi, *DNT*-nin üzünün köçürülməsi prosesində xromosomun ucunda yerləşən kiçik bir fraqmentinin itirilməsidir. Əvvəlcə bu itki, hüceyrənin fəaliyyəti üçün mühüm olmayan *DNT* hissələrini əhatə edir. Uzunluğu 10 000 cüt nukleotid olan bu hissələr *telomerlər* adlanır. Hər dəfə bölünmədən sonra telomerlərin uzunluğu azalır və qurtardığı anda, *DNT*-nin hüceyrə üçün mühüm olan fraqmentinin itirilmə təhlükəsi yaranır və hüceyrənin bölünməsi dayanır.

Ana hüceyrələri, cinsi hüceyrələr və xərçəng hüceyrələri üçün belə təhlükə yoxdur, çünki hər bölünmədən sonra bu itki xüsusi ferment (*telomeraza*) tərəfindən kompensasiya olunur. Lakin ana və xərçəng hüceyrələri bu imtiyazdan fərqli məqsədlər üçün istifadə edirlər. Ana hüceyrələr bundan böyüməkdə olan embrionu hüceyrələrlə təmin etmək üçün və orqanizmin təbii olaraq tələf olmuş hüceyrələrini yeniləri ilə əvəzləmək üçün istifadə edir. Xərçəng hüceyrələri isə, bundan özlərini sonsuz sayda yenidən hasil etmək üçün yararlanır.

Ana hüceyrənin bölünməsi orqanizm tərəfindən dəqiq tənzimlənən incə prosesdir və müxtəlif üzvlərin hüceyrələrinin itirilmə dərəcəsi ilə müəyyən olunur. Yəni zədələnmiş nahiyyədə hüceyrə sayı və sıxlığı bərpa olunduqda, hüceyrənin bölünməsi *stop-signal* vasitəsilə dərhal dayandırılır. Xərçəng hüceyrəsi isə orqanizmin tənzimlənmə qaydalarına tabe olmur, sonsuz sayda artıb-çoxalmaya olan təlabatını həyata keçirir.

Orqanizmin normal hüceyrələri yalnız məxsus olduğu toxumanın hüceyrələrinin əhatəsində yaşayaraq fəaliyyət göstərir və başqa mühitə düşdükdə tələf olurlar. Bu proses həmin yad mühitün hüceyrələri tərəfindən və ya hüceyrənin öz-özünü məhv etmə daxili proqramı vasitəsilə həyata keçirilir.

Ana və xərçəng hüceyrələri isə, əksinə özlərini yad mühitdə rahat hiss edirlər və artıb-çoxalırlar. Lakin ana və xərçəng hüceyrələrinin yad mühitdə fəaliyyəti bir-birindən fərqlidir. Ana hüceyrələr, xüsusi signal vasitəsilə, müəyyən olunan vaxt, müəyyən olunan toxumaya daxil olurlar. Bu zaman onların fəaliyyəti 3 fərqli istiqamətdə davam edir:

a) ana hüceyrə daxil olduğu mikromühitün təsiri altında, həmin mühitün xüsusi hüceyrələrinə çevrilirlər (məsələn, qara ciyərdə düşdükdə qara ciyər hüceyrələrinə çevrilirlər);

b) ana hüceyrə daxil olduğu üzvün bərpa potensialını gücləndirir, lakin həmin üzvün hüceyrələrinə çevrilmir (miokard infarktı zonasına düşdükdə çapıq toxumasının yaranmasının qarşısını alır);

c) ana hüceyrə düşdüyü toxumanın hüceyrələri ilə birləşirlər və bu zaman yaranan yeni tip hüceyrə həmin toxumanın güclənmiş hüceyrə variantını təşkil edir (əzələ, beyin toxumasının kəskin zədələnmələrində).

Xərçəng hüceyrələri

a) yrandığı mühitün tələblərinə əməl etmirlər və onların törəmələri çoxalaraq bu mühitə yerləşmədiyi halda qonşu toxumalara keçirlər;

b) xərçəng hüceyrələri yeni mühitə düşdükdə heç bir dəyişikliyə uğramırlar;

c) şiş toxumasını bir orqanizmdən digərinə köçürmək və bunu dəfələrlə təkrar etmək mümkündür.

Beləliklə xərçəng hüceyrələri yarandığı toxumanın hüceyrələrindən kəskin şəkildə fərqlənir və onların bu xassəsi şiş *atipizmi* adlanır.

8.2.2. Orqanizmin şişlərdən qorunma mexanizmlərində immun sistemin rolu

XX əsrin əvvəllərində tədqiqatçılar hesab edirdilər ki, immun sistemi zəifləmiş şəxslərdə şiş xəstəlikləri sağlam şəxslərlə müqayisədə daha çox rast gəlinir və normal immunitetə malik şəxslərin şiş xəstəliklərindən sağalma ehtimalı daha çoxdur. Sonralar aparılan tədqiqatların nəticələri ilə sübut olundu ki, orqanizmdə baş verən bütün proseslər orqanizmin *immun sisteminin nəzarəti* altında həyata keçirilir və orqanizmin immun sistemi yad maddələri aşkara çıxararaq məhv edib orqanizmdən çıxarır.

İmmunoloji nəzarət konsepsiyasını formalaşdırmış F.Bernet hesab edirdi ki, yad genetik informasiyanın daşıyıcıları olan xərçəng hüceyrələrinin yaranması mutant genlərin (virus) təsiri altında baş verir və onların orqanizmin immun sisteminin hüceyrə faktorları ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində reallaşır. Lakin bu konsepsiya sadə bir sualın - əgər immun nəzarət varsa, o zaman nə üçün xərçəng şişi inkişaf edir? - sualının cavabını sonadək aydınlaşdırma bilməmişdir.

Şişlərin yaranmasının müasir onkogen nəzəriyyəsinə görə, şişləri törədən onkogenlər orqanizmin bütün normal hüceyrələrdə vardır. Şişin yaranmasının "genin dozasından" asılı olması konsepsiyasına uyğun olaraq, onkogenlərinin sayının artaraq kritik hədi keçməsi şişlərin yaranmasında mühüm rol oynayır. Bu nəzəriyyə Bernetin immunoloji nəzarət konsepsiyasından əsaslı şəkildə fərqlənir, çünki onkogenlərin miqdarca dəyişməsi, onların "yad maddəyə" çevirilməsini sübut etmir. Onkogenlərin kodlaşdırdığı zülallar orqanizm üçün yad maddə olmadığı üçün, onlar immun sisteminin hüceyrə faktorlarının təsirinə məruz qalmır və beləliklə də, immunitetin şiş əleyhinə yönəlmiş funksiyası fəaliyyət göstərə bilmir. Nəticədə, şiş xəstəliyi inkişaf edir.

Digər eksperimental və kliniki tədqiqatların nəticələri də, immun nəzarət konsepsiyasının əleyhinə çoxsaylı faktların toplanmasına səbəb oldu. Müəyyən olundu ki, timusu çıxarılmış və immuniteti zəifləmiş siçanlarda şişlərin yaranma tezliyi normal siçanlardan fərqlənmir. Bundan başqa, əsas funksiyası şiş transplantantlarına qarşı yönəlmiş *T*-limfositlər, sitotoksik təsirlə yanaşı, həm də şişlərin artıb-çoxalmasını stimullaşdırır.

Tədqiqatlar immun cavabın formalaşması mexanizmi ilə kanserogen mexanizmləri arasında bir çox oxşar cəhətlərin olmasını aşkara çıxardı. Müəyyən olundu ki, hər iki halda genetik proseslər əsasən somatik hüceyrələrdə baş verir. Orqanizmin immun cavabının formalaşması və şiş toxumasının yaranaraq inkişaf etməsi, genetik dəyişikliyə uğramış hüceyrə klonlarında reallaşır. Bu proseslərin reallaşmasında genetik dəyişikliklər cinsi hüceyrələrdə deyil, somatik hüceyrələrdə baş verdiyi üçün onlar irsən nəsilən-nəsilə ötürülmür. Eyni zamanda, Mendel qanunlarına uyğun nəsilən-nəsilə ötürülən bir çox irsi bədxassəli şişlər və irsi immunodefisit formaları da aşkar olundu.

Göstərilən faktlar xərçəng şişlərinin yaranmasında orqanizmin immun şiş əleyhinə müdafiə sisteminin çatışmazlığı haqqında ehtimalların yaranmasına səbəb olmuşdur. Şiş əleyhinə immun müdafiənin çatışmazlığının bəzi xüsusiyyətləri aşağıdakılardır.

1. Şişlərə qarşı orqanizmin tolerantlığı. Şişlərə qarşı təbii tolerantlıq embriyal dövrədə, antigenlərlə kontakt zamanı, xüsusilə də şişlərin embriyal hüceyrələrdən təşkil olunduğu hallarda formalaşır. Bu zaman embriyal antigenlərə qarşı təbii tolerantlıq daha aktiv halda təzahür edir. Digər şişlərə qarşı qazanılmış tolerantlıq isə şiş immunitetinin kiçik dozaları ilə formalaşır.

2. Şişlərə qarşı müdafiə mexanizmlərinin çatışmazlığı şiş antigenlərinin zəif təzahür etməsi və zəif immunogenliyi ilə əlaqəlidir. Bundan əlavə şişlərə qarşı immun müdafiə sisteminin çatışmazlığı *T*-killerinin təsirinə maneə törədən antitellərin tormozlayıcı təsiri və həll olunmuş şiş faktorlarının immunodepressiv təsiri ilə bağlıdır.

3. Şiş antigeninə qarşı zəif immun cavab geninin mövcudluğu orqanizmin anadangəlmə immunoloji areaktivliyinə səbəb ola bilər. Bu əlamət də güclü İr genləri kimi irsən nəsilə ötürülür.

4. Müxtəlif faktorların (hormonlar, şüalanma, sitostatiklər, intoksikasiya və s.) təsiri altında immun sisteminin zəifləməsi onu şişlərə qarşı təsirsiz edir.

8.3. Xərçəng şişlərinin yaranması haqqında genetik nəzəriyyələr

Şiş hüceyrələri haqqında məlumatlar xərçəng xəstəliyinin inkişaf etməsi barədəki nəzəriyələrin yaranmasına səbəb oldu. Həmin nəzəriyələrin çox olmasına baxmayaraq, onların əksəriyyəti şişlərin yaranmasını genomda baş verən dəyişikliklərlə əlaqələndirir.

1. *Mutasiya nəzəriyyəsi (G.Boveri)*. Bu nəzəriyyəyə görə normal hüceyrələrin şiş hüceyrələrinə transformasiya olunmasının əsasını mutasiyalar təşkil eddir. Fiziki və kimyəvi kanserogenezin mutasiya mexanizmi aşağıdakı ardıcılıqla baş verir:

- a) kanserogen faktorun təsiri və *DNT* molekulasının depolimerizasiyası;
- b) nukleotidlərin (genlərin) sərbəst quruplarının yaranması və genlərin rekombinasiyası;
- c) yeni xassəli *DNT*-nin “yığılması” və hüceyrənin qeyri-məhdud sayda çoxalma xassəsi qazanması.

2. *Epigenom nəzəriyyəsi (K.Geydelberq və b.)* Bu nəzəriyyəyə görə, şişin yaranması, genlərin sturukturunun zədələnməsi və dəyişməsinə səbəb mutasiya ilə deyil, yanaşı fəaliyyət göstərən, hüceyrə bölünməsinə tormozlayan genlərin repressiyası və hüceyrə bölünməsinə stimullaşdıran genlərin depressiyası ilə bağlıdır. Bunlar hüceyrənin qeyri-məhdud artıb çoxalmasına və onların epigenom dəyişikliklərinin nəsiə ötürülməsinə səbəb olur.

3. *Genetik-virus nəzəriyyəsi (L.Zilber və b.)* ehtimal edir ki, şiş transformasiyası virus *DNT*-nin (və ya virus *RNT*-nin *DNT* surətinin) hüceyrə genomuna daxil olunması ilə əlaqəlidir. Belə ki, virus *RNT*-si hüceyrə genomunun bir hissəsinə və onkogenə çevrilir və onkogen kimi təsir göstərir.

4. *Endogen viruslar nəzəriyyəsi (R.Xyubner; G. Todaro)*. Bu nəzəriyyəyə görə, virus genləri və ya onkogenlər, insanın bütün həyatı boyu hüceyrə genomunda repressiya olunmuş vəziyyətdə qalır və adi hüceyrə genləri kimi irsən nəsilə ötürülür. Virus onkogenləri hər hansı kanserogen maddənin təsirindən aktivləşərək adi hüceyrəni şiş hüceyrəsinə çevirir. Ehtimal olunur ki, endogen viruslar təkamül prosesində çoxhüceyrəli orqanizmlərin hüceyrə genomuna birləşərək latent vəziyyətdə həmişəlik burada qalan onkoviruslardır.

5. Şiş genlərinin (protovirusların) yaranma nəzəriyyəsi (N.Temin, D.Baltimor). Bu nəzəriyyəyə görə, adi normal şəraitdə *RNT* matritsası əsasında hüceyrə revertazası vasitəsilə *DNT*-nin surəti köçürülür. Kanserojenlərin təsiri altında *RNT* matritsalarının quruluşunun dəyişməsi, onun əsasında üzü köçürülən *DNT*-nin mutasiya xassəli olmasına gətirib çıxarır. Nəticədə, bu mutant *DNT* əsasında endogen *RNT* viruslarının yaranması mümkünləşir və onlar hüceyrə genomu ilə birləşərək hüceyrənin şiş transformasiyasına səbəb olur.

6. *DNT-nin reparasiya proseslərinin çatışmazlığı nəzəriyyəsi (M.Vilencik)*. Bu nəzəriyyəyə uyğun olaraq, adi normal şəraitdə hüceyrə *DNT*-si daimi olaraq, endogen və ekzogen mutagenlərinin təsirinə məruz qalır. Əksər hallarda, *DNT*-nin reparasiya sisteminin normal fəaliyyəti nəticəsində, hüceyrənin şiş

transformasiyası baş vermir. *DNT*-nin reparasiya sisteminin aktivliyini azaldan faktorlar spontan mutasiyaların yaranmasına və hüceyrənin şiş transformasiyasına səbəb olur.

7. *Orqanizmin daxili mühitünün normal antigen tərkibinə immunoloji nəzarətin çatışmazlığı nəzəriyyəsi (F.Bernet)*. Bu nəzəriyyəyə görə orqanizmdə daimi olaraq spontan mutasiyalar baş verir və nəticədə üzərində genetik yad informasiya daşıyan mutant hüceyrələr yaranır. Yad antigenləri olan hüceyrələr orqanizmin immun sistemi vasitəsilə tapılaraq məhv edilir. İmmun sistemi zəiflədiyi hallarda belə spontan yaranmış şiş hüceyrələri məhv edilmir, artıb-çoxalaraq şiş hüceyrəsinə çevrilir.

8. *Kanserogenezin iki pilləli nəzəriyyəsi (İ.Berenblyum)*. Bu nəzəriyyəyə görə şişin yaranması 2 mərhələdə baş verir: **a)** induksiya – hüceyrənin artıb-çoxamasını nizamlayan genlərdən birində baş verən mutasiya latent, sükunət vəziyyətində olan şiş hüceyrəsinə yaradır. Latent dövr aylarla, hətta illərlə davam edə bilər və bu mərhələdə hüceyrənin şiş xassəsi qazanması üçün əlavə faktorların təsiri tələb olunur; **b)** aktivləşmə - latent vəziyyətdə olan şiş hüceyrəsinin aktivləşməsi və şiş hüceyrəsinə çevrilməsi. Əlavə faktorların təsiri nəticəsində aktivləşmiş hüceyrələrin “kritik kütləsi” yaranır və şiş hüceyrəsi nəzarətdən çıxaraq qeyri-məhdud sayda çoxalmağa başlayır.

9. *Virus və başqa təbiətli onkogen nəzəriyyəsi (D.Baltimor, M.Bardasid)*. XX əsrin 70-ci illərində müəyyən olunmuşdur ki, retrovirus genomu (məs., Raus virusu) 4 gendən ibarətdir və onların hər biri müəyyən zülalı kodlaşdırır. Virus genlərindən biri onkogenə (*src*-onkogen) çevrildikdə o, normal hüceyrənin sarkoma hüceyrəsinə çevrilməsinə səbəb yaradır. Əgər Raus virusundan *src*-onkogeni çıxarılsa, o zaman virus şiş yaratmır.

Beləliklə, şişlərin yaranması haqqındakı mövcud nəzəriyyələr hüceyrə genomunda baş verən dəyişikliklərlə virusların qarşılıqlı təsirinə əsaslanır.

8.4. Onkoviruslar, onkogenlər, protoonkogenlər və şişlərin supressor genləri

Xərçəng şişinin yaranmasına səbəb olan virusların əksəriyyəti *RNT* tərkibli viruslardır. Bu viruslar *onkogen viruslar* adlandırıldı. Onların avtonom replikasiya olunması üçün öz genləri yoxdur. Bu məqsədlə viruslar yoluxdurduğu orqanizmin hüceyrə biosintezi sistemindən istifadə edirlər.

Genetik informasiya bu virusların *RNT*-də yerləşmişdir. Artıb-çoxalma prosesinin başlaması üçün virus öz genomundakı genin nəzarət etdiyi əks-

transkriptaza fermentindən istifadə edir. Bu fermentin köməyiylə virus *RNT*-nin üzü çıxarılaraq *DNT* molekulasına köçürülür. O isə yoluxmuş orqanizmin genomuna inteqrasiya olunur və orqanizmin şəxsi geni kimi fəaliyyət göstərir. Nəticədə, yeni virus hissəciklərinin “yığılması” üçün virus *RNT*-si və zülalları sintez olunur.

Virusun genomu öz-özünü hasil etmək üçün, adətən nəzarət etdiyi üç və daha çox gendən istifadə edir. Bəzi retroviruslarda yoluxdurduğu orqanizmin hüceyrələrini şiş hüceyrələrinə çevirmək üçün əlavə, xüsusi genləri vardır ki, bunlara *onkogenlər* deyilir.

Molekulyar-genetik tədqiqatlarla sübut olunmuşdur ki, insanın və heyvanların genomunda virus onkogenlərinə uyğun çox genlər vardır. Bunların da, adi genlər kimi, ekzonları və intronları vardır və bu genlər *protoonkogenlər* adlanır.

Protoonkogenlər hüceyrələrin normal fəaliyyətini, bölünmə ritmini, onların böyümə faktorlarının, hormonların təsirinə cavab reaksiyasını tənzimləyir. Lakin protoonkogenlər başqa genlərin daimi nəzarəti altında olur. Protoonkogenlərdə mutasiyalar baş verdikdə, onlar başqa genlərin nəzarətindən çıxaraq avtonomluq əldə edirlər. Müxtəlif kanserogen faktorların təsiri, bir qayda olaraq, həmişə protoonkogenlərin aktivləşməsinə səbəb olur. Məsələn, xromosom translokasiyaları protoonkogenin başqa yerə - daimi aktiv təsirin nəzarətindən keçməsinə səbəb olur.

Protoonkogenin başqa, aktiv yerə keçməsi, onun fasiləsiz işləməsinə səbəb olur və hüceyrəni bölünmə siklindən çıxmağa qoymur (*myc*) və ya membrandan nüvəyə daim siqnallar göndərir (*ras*) və ya böyümə faktorlarının sintezinə səbəb olur. Bir çox şiş viruslarının özlərinin onkogenləri olmur, onlar xromosomda protoonkogenə yanaşı yerləşməklə onu aktivləşdirir və daim aktiv vəziyyətə gətirir.

Kanserogen maddələr və şüalanma yüksək mutagen aktivliyə malik olmaqla müxtəlif genlərdə və protoonkogenlərdə mutasiyalar yaradır. Bu mutasiyalar da, protoonkogenlərin tənzimlənməsinin pozulmasına gətirib çıxarır.

Onkogenlərin kəşfindən az sonra şişlərin yaranmasında xüsusi rol oynayan digər genlər haqqında məlumatlar yayılmağa başlandı. Müəyyən olundu ki, bu genlərin kodlaşdırdığı zülallar normal hüceyrələrin şiş hüceyrələrinə çevrilməsinin qarşısını alır və bu genlərin çatışmazlığı şiş yaradır. Belə genləri *antionkogenlər* və ya şişlərin supressor genləri adlandırdılar. Beləliklə, şişlərin yaranmasına səbəb olan və onların yaranmasının qarşısını alan, iki qurup genlərin mövcudluğu sübut edildi.

Onkogenlərin və antionkogenlərin nəzarət etdikləri zülalın tərkibinin öyrənilməsi göstərdi ki, onların quruluşu və funksiyaları son dərəcə müxtəlifdir. Cədvəl 8.1.-də onkogenlər və antionkogenlər və onların nəzarət etdiyi zülallar təqdim olunmuşdur.

Cədvəl 8.1.

Onkogenlər və şişlərin supressor genləri

Genin (zülalın) mənşəyi	Gen-zülal	Şişin lokalizasiyası
Böyümə faktorları	PDGF, TGF-alfa	Qlioma, sarkoma və b.
Reseptorlar	<i>erb-B, erb-B2</i>	Qlioblastoma, süd vəzisi xərçəngi, yumurtalıq, tüpürcək v. şişi
Siqnal ötürücüləri	<i>Ki-ras, N-ras</i>	Ağ ciyər, yumurtalıqlar, bağırsaq şişləri, leykemiya
Aktivləşmə faktorları	<i>c-myc</i>	Leykemiya, süd vəzisi, mədə, ağ ciyər şişləri
Transkripsiya faktorları	<i>N-myc, L-myc</i>	Neyroblastoma, Qlioblastoma
Blok faktorları	<i>TGF-P</i>	Bağırsaq şişləri
Ötürücülər və ötürücülərin	<i>DPC-4</i>	Mədəaltı v. xərçəngi
blokatorları	<i>NF-1</i>	Leykemiya, periferik sinir şişi
Hüceyrə bölünməsinə	<i>cycins D, E</i>	Süd vəzisi şişi
nəzarət	<i>p15</i>	Müxtəlif şişlər
	<i>p16</i>	Melanoma
	<i>pRB</i>	Retinoblastoma, osteosarkoma
	<i>p53</i>	Müxtəlif şişlər (irsi şişlərin 50%)
Apoptoz	<i>p53</i>	Müxtəlif şişlər (irsi şişlərin 50%)
	<i>Bcl-2</i>	Müxtəlif şişlər
Əbədilik	<i>Telomeraza</i>	Müxtəlif şişlər
Digər supressor genlər	<i>APC</i>	Bağırsaq xərçəngi (irsi)
	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Süd vəzisi xərçəngi
DNT reparasiyası	<i>Reparasiya genləri</i>	Bağırsaq şişi, kseroderma
	<i>ATM</i>	Süd vəzisi xərçəngi

8.5. Normal hüceyrələrin bədxassəli transformasiyası faktorları

Hüceyrənin artıb-çoxalması prosesləri orqanizmin tənzimləmə sisteminin xüsusi siqnallarının təsiri ilə olur. Bu siqnallar başaqa hüceyrələr tərəfindən, bəzən isə hüceyrənin özü tərəfindən verilir. Həmin siqnalların mənbəyi isə böyümə faktorları adlanan zülal molekullarıdır. Bunların hasil olunması ciddi şəkildə tənzimlənir və bu proses pozulduqda, onun faktorları çoxlu miqdarda yığılıraq toplanır, hüceyrəyə bölünmək və artıb-çoxalmaq üçün əlavə siqnallar göndərilir. Bu səbəbə görə də, böyümə faktorlarını kodlaşdıran bəzi genlər özlərini *onkogen kimi* aparırlar.

Lakin faktorun təsir göstərməsindən ötrü hədəf hüceyrəsinin səthində həmin faktor üçün zəruri olan reseptor olmalıdır. Faktorun reseptorla birləşməsi bəzi hallarda ferment reaksiyaları formasında (məs., zülalların fosforlaşması) təzahür edir. Reseptorun dəyişikliyə uğradığı və faktorun mövcud olmadığı hallarda da faktoru kodlaşdıran gen *onkogen kimi* təsir göstərir.

Hüceyrənin bölünməsi və artıb-çoxalması üçün siqnalların göndərilməsi yalnız böyümə faktoru və onun reseptoru ilə məhdudlaşmışdır. Siqnalların ötürülməsi prosesində çoxlu sayda zülallar iştirak edirlər. Siqnalın ötürülməsi, bir zülaldan digərinə, ikinci zülaldan üçüncünə ötürülməsi zəncir formasında baş verir. Bu zəncirin ayrı-ayrı həlqələrini kodlaşdıran genlər də *onkogen kimi* təsir göstə bilər.

Bu siqnallar hüceyrə nüvəsinə kimi gəlib çatır və burada transkripsiya faktorlarının aktivləşməsinə səbəb olur. Transkripsiya faktorlarının təsiri altında müvafiq genlərdə *m RNT* -nin sintezi və onun da əsasında zülal sintezi baş verir. Bu zülallar hüceyrənin bölünməsi və artıb-çoxalması üçün zəruri zülallardır. Yəni də transkripsiya faktorlarını kodlaşdıran genlər *onkogen kimi* təsiri malik ola bilər. Əgər göstərilən genlərdən biri tənzimlənmə mexanizminə tabe olmayıb, aktiv fəaliyyətə keçərsə, bu zaman o, normal hüceyrənin şiş hüceyrəsinə transformasiyaya uğramasına səbəb olur. Beləliklə, hüceyrənin bölünməsi və artıb-çoxalması siqnallarını ötürən zülalları kodlaşdıran genlər *potensial onkogenlərdir*.

Normal hüceyrənin şiş hüceyrəsinə çevrilməsinin qarşısını almağa qadir sistemlər də vardır. Belə sistemlərin fəaliyyəti, hüceyrənin bölünməsi üçün siqnalların hüceyrə səthindən nüvəsinə ötürülməsi proseslərini tormozlamağa yönəlmişdir. Bu zəncirin həlqələri yuxarıda göstərilən sistemin həlqələrinə uyğundur. Həmin proseslərin tənzimlənməsində

İştirak edən genlər şişlərin supressoru genləri adlanır. Onların aktivliyinin azalması və ya olmaması, normal hüceyrənin xərçəng hüceyrəsinə çevrilməsinə səbəb olur.

Hüceyrənin bölünməsi siklində müxtəlif fazalara keçid prosesləri çox ciddi formada nəzarət olunaraq tənzimlənir. Sıklın müəyyən mərhələlərində xüsusi zülallar, hüceyrənin bir fazadan digərinə keçidə hazır olmasını yoxlayır və onların defektlərinin aşkar edir. Əgər hüceyrə *DNT*-si zədələnmişsə, və ya hüceyrə bir zülalın əvəzinə, digərini sintez edirsə, o zaman hüceyrənin növbəti fazaya keçidi dayandırılır.

Belə tənzimləmə sistemi çoxlu sayda xüsusi zülallarla həyata keçirilir ki, bunlarının içərisində də, sıklın ailəsinə məxsus zülallar mühüm rol oynayır. Onlar zülalların fosforlaşmasında iştirak edən, sıklıdan asılı fetmentlərlə (kinazlarla) birləşir və bölünmənin növbəti fazasında iştirak edən genləri aktivləşdirir. Bu sistemdə hüceyrənin maneəsiz bir fazadan digərinə keçməsinə təmin edən genlər onkogenlər, hüceyrənin keçidini bloklaşdıran genlər isə, şişlərin supressor genləri kimi fəaliyyət göstərir.

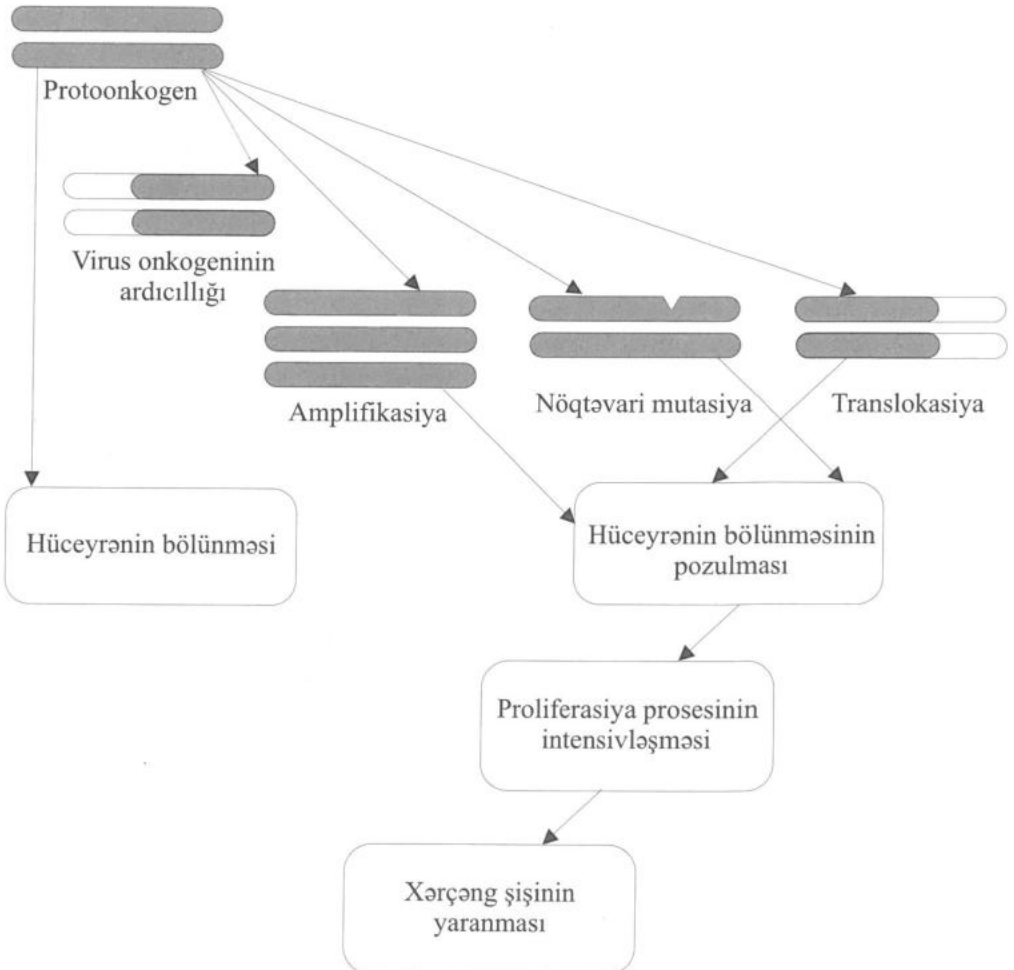
Hüceyrə sıklının müxtəlif fazalarında, növbəti fazaya keçidi dayandırılmış hüceyrənin *DNT*-də aşkar olunmuş defekti aradan qaldırılmaq üçün fermentlərdən istifadə olunur. Əgər hüceyrənin bərpası mümkün deyildirsə, hüceyrənin "proqramlaşdırılmış ölümü" – *apoptoz* baş verir, yəni hüceyrənin mühüm həyati strukturaları, hətta xromosomları, məhv edilir. *Apoptoz* lazım olmayan hüceyrələri orqanizmdən çıxarmaqla onun həyatında mühüm bir funksiyanı həyata keçirir. Məhz bu mexanizm vasitəsilə şiş hüceyrələrinə çevrilmiş hüceyrələr orqanizmdə kənarlaşdırılır.

Yuxarıda göstərilən proseslər kimi, *apoptoz* prosesi də, çox saylı zülali maddələrin iştirakı ilə baş verir. Bunlardan ən mühümü *p53* adlı zülali kodlaşdıran gendir. *P53* zülalı yalnız *DNT*-nin zədələnməsində deyil, başqa proseslərdə də *apoptoz* prosesinə start verir.

Lakin *apoptoz*a başlanğıc verən zülallarla yanaşı, bu prosesi tormozlayan zülallar da vardır və onlar arasında müvazinət vəziyyəti mövcuddur. Beləliklə, *apoptoz* normal hüceyrələrin xərçəng hüceyrələrinə çevrilməsinin qarşısını alan mexanizmlərdən biridir. *Apoptoz*a şərait yaradan genlər onkogenlər, ona mane olan genlər isə şişlərin supressor genləridir.

Apoptoz prosesinin pozulması hüceyrənin xərçəng hüceyrəsinə çevrilməsini asanlaşdırır. *Apoptoz*a tabe olmayan hüceyrələrdə *DNT*-nin müxtəlif zədələnmələri toplanır ki, bu da mutasiyanın yaranmasına gətirib çıxarır. Belə mutasiyaların bəziləri onkogenləri, bəziləri isə şişlərin suressor genlərini aktivləşdirir. Belə hüceyrələrlə bölünərək artıb-çoxalmada digərlərinə

nisbətən üstünlük qazanır və şişə çevrilir. Lakin hüceyrənin şiş hüceyrəsinə çevrilməsi yolunda daha bir maneə mövcuddur. Bu xromosomların telomerlərinin qısalması ilə bağlı normal hüceyrənin bölünmələrinin sayının məhdudlaşmasıdır. Xromosomların ucunda yerləşmiş telomerin qısaldıqda kritik həddə çatması onun kənarının qapanmasına və hüceyrənin tələf olmasına səbəb yaradır (Heyflik həddi). Lakin orqanizmdə bəzi hüceyrələr vardır ki, onların telomerlərində qısalma baş vermir və onların qısalması telomeraza fermenti vasitəsilə bərpa olunur. Şişlərin yarandığı yetkin hüceyrələrdə telomeraza geni olsa da, o, fəaliyyət göstərmir (şəkil 35).



Şəkil 35. Protoonkogenin onkogenə çevrilməsi mexanizmi

Qidalı mühitdə saxlanılan şiş hüceyrələri bölünərək artıb-çoxalmaqda davam edir (sonsuzluğa qədər). Onlar ölümsüzlük xassəsi kəsb edirlər. Belə hüceyrələrdə telomeraza geni aktiv vəziyyətdə olur. Beləliklə, telomeraza geni də, onkogen kimi fəaliyyət göstərərək şiş hüceyrələrinə ölməzlik xassəsini verir.

Göstərilən onkogenlərdən və şişlərin supressor genlərindən başqa çoxsaylı onkogenlər vardır ki, onların funksiyası sona qədər aydınlaşdırılmamışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, 1 onkogenin aktivləşməsi və ya 1 şişin supressor geninin aktivliyinin itirilməsi hüceyrənin xərçəng hüceyrəsinə çevrilməsi üçün kifayət deyildir. Hesablamalar göstərmişdir ki, belə mutasiyaların sayı orta hesabla 10-a bərabərdir və yalnız belə halda normal hüceyrə şiş hüceyrəsinə çevrilir. Eksperimental siçanlarda bu say 3-4 mutasiyaya bərabərdir.

İnsanın müxtəlif şişləri, onlarda olan mutasiyaların müxtəlifliyi ilə fərqlənir. Hər xərçəng şişinin özünün genetik təsviri vardır. Bundan əlavə, xərçəng şişləri geniş diapazonda dəyişən heterogenliyə malikdir, yəni şişin ayrı-ayrı hüceyrələri onlarda olan genetik dəyişikliklərə görə də bir-birindən fərqlənirlər. Belə vəziyyət şişlərin genetik yaranma mexanizminin analiz olunmasını və müalicə tədbirlərinin işlənilib hazırlanmasını çətinləşdirir. Lakin bəzi onkogenlər və şişlərin supressor genləri bəzi şişlərdə digər genlərə nisbətən daha yüksək tezliklə rast gəlinir. Məsələn, *p53* zülalını kodlaşdıran gen bütün şişlərin 50%-də rast gəlinir və onkogen *ras* şişlərin 25%-də aşkar olunur.

Məlum olduğu kimi xərçəng şişləri çox hallarda yaşlı və qocalarda inkişaf edir. Bu onunla əlaqədardır ki, gen mutasiyaları təsadüf nəticəsində yaranır və zaman baxımından, hüceyrənin xərçəng hüceyrəsinə çevrilməsi üçün tələb olunan mutasiyaların toplanma ehtimalı azdır. Bəzən bunun üçün bir neçə il vaxt tələb olunur. Yaşla əlaqəli orqanizmin immun sisteminin zəifləməsi də müəyyən rol oynayır.

Bəzən xərçəng şişi ailənin cavan üzvlərində inkişaf edir. Belə şəxslərdə əvvəlcədən orqanizmin bütün hüceyrələrində onkogenlərin və ya şişlərin supressor genlərinin birində mutasiya mövcud olur. Bu zaman mutasiyaların sonradan toplanması daha tez baş verir və şişlər daha yüksək tezliklə və daha gənc yaşında inkişaf edir.

Mutasiyaların bəziləri 100 faiz ehtimalla şişlərin erkən inkişafını müəyyən edir. Məsələn, hüceyrə sıklına nəzarət prosesində mühüm rol oynayan şişlərin supressor geni *rb*-nin zədələnməsi bütün hallarda retinoblastomanın inkişaf etməsinə səbəb olur.

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, bəzi viruslar onkogenlərin daşıyıcılarıdır və onların *DNT*-si virusun daxil olduğu hüceyrə genomuna birləşərək onkogenin meydana çıxmasına səbəb yaradır. Məsələn, cinsi yolla keçən insanın papilloma virusu, yoluxdurduğu hüceyrənin genomunda onkogenin yaranmasına səbəb olur. O isə, öz növbəsində, *p53* zülalı ilə birləşərək onu qeyri-aktiv vəziyyətə gətirən zülal hasil edir. Belə halda şiş birbaşa yaranmasa da, onun yaranma ehtimalı kəskin şəkildə yüksəlir.

Xarici mühitün neqativ faktorlarının əksəriyyəti belə mutagen aktivliyə malikdir. Onların mövcud olduğu şəraitdə, orqanizmin hüceyrələrində mutasiyaların sayı çoxalır və hüceyrənin xərçəng hüceyrəsinə çevrilməsi üçün gərəkli mutasiyalar kompleksinin yaranma ehtimalı yüksəlir.

8.6. Genetik mexanizmlərin iştirakı ilə yaranan şiş xəstəlikləri

Şişlərin yaranma prosesi çoxpilləlidir, burada hüceyrənin bölünməsi və diferensasiya olunması zamanı kritik genlərdə (protoonkogenlər və s.) defektlər əmələ gəlir. Onkogenlər və onların kodlaşdırdığı zülallar hüceyrənin bölünmə və yetkinləşmə proseslərinə nəzarət edə bilmir. Nadir hallarda dominant irsiyyətə malik şişlərə (retinoblastoma, Vilms şişi və b.) rast gəlinir ki, onlar da şişlərin supressor genlərinin defekti ilə əlaqəlidir. Beləliklə, xərçəng şişinin hər hansı bir formasını hüceyrə səviyyəsində genetik şiş adlandırmaq olar.

8.6.1. *DNT*-nin reparasiya olunmasının pozulması

DNT-nin reparasiya sistemində iştirak edən xüsusi fermentlər (*ekzonukleazalar*, *endonukleazalar*, *polimerazalar* və *liqazalar*) onun molekulasında yaranan defektləri birbaşa və dolayısıyla bərpa edirlər. Bir çox hallarda şişlərin yaranması *DNT*-nin reparasiya prosesinə nəzarət edən genlərin mutasiyası nəticəsində baş verir.

Lui-Bar sindromu (teleangioektaziya-ataksiya) autosom-recessiv xəstəlikdir, rastgəlmə tezliyi 1:50 000 nisbətindədir. Xəstəliyin əsas əlamətlərini gözün konyuktiva qişasında və uzun dərisində kapilyarların böyüməsi (teleangioektaziya) təşkil edir. Bundan əlavə rentgen şüalarına həssaslıq, 7 və 14 xromosomların quruluşunun dəyişməsi və beyinciğin degenerasiya-

sı xarakter əlamətlər hesab olunur. Ehtimal var ki, belə xəstələrin 1/3-də bədxassəli limforetikulyar şişlər inkişaf edir.

Fankoni anemiyası autosom-recessiv xəstəlikdir, rastgəlmə tezliyi 1:350 000 nisbətindədir. DNT-nin zədələnmiş hissələrinin aşkar olunması sisteminin pozulması və xromosomların kövrikliyi xarakter əlamətlərdir. Xəstələrdə 5-10 faiz hallarda leykemiya və karsinomalar inkişaf edir.

Piqment kserodermiyası DNT-nin zədələnmiş hissələrinin kənarlaşdırılması proseslərinin pozulması ilə xarakterizə olunur, autosom-recessiv xəstəlikdir və rastgəlmə tezliyi 1:250 000 nisbətindədir. Xəstələrdə dərinin çoxsaylı xərçəng şişləri, buynuz qişanın çapıqlaşması və erkən yaşlarında ölüm halları müşahidə olunur.

Blum sindromu replikasiyadan sonrakı reparasiya proseslərinin pozulması ilə xarakterizə edilən autosom-recessiv xəstəlikdir. Blum sindromunda bacı xromatidləri arasında mübadilə ehtimalının 10 dəfə yüksəlməsi qeyd olunur. Belə xəstələrdə leykemiya, limfoma və karsinoma xəstəliklərinin yaranma risqi çox yüksəkdir.

8.6.2. Şişlərin supressor genlərinin mutasiyaları

Köndələn çənbər bağırsağın qeyri-polipoz mənşəli irsi xərçəngi autosom-dominant xəstəlikdir, 2-5 faiz hallarda kolorektal xərçəng şişinin yaranmasına səbəb yaradır. Rüşeyim hüceyrələrinin mutasiyaları ilə əlaqəli olduğu hallarda, xəstəliyin yaranma ehtimalı 85 faiz, yaşlılarda isə, bu ehtimal 6 faiz təşkil edir.

DNT molekulasında səhfən birləşmiş əsasların reparasiyası prosesində 5 müxtəlif gen iştirak edir. Bu zaman *MSH2* zülalı *MSH6* (və ya *MSH3*) zülalı ilə birləşərək DNT-nin ardıcılığı üzərində sürüşərək səhfən birləşmiş əsasları aşkar edir. Defekt aşkar olunduğu halda bu kompleksə *MLH1* və *PMS2* (və ya *PMS2*) zülalları birləşərək səhflərin aradan qaldırılmasına nəzarət edirlər. Bu prosesin hər hansı bir hissəsində səhfin yaranması köndələn bağırsağın qeyr-polipoz mənşəli xərçəng şişinin yaranmasına səbəb olur. Belə halda şişlərin orqanizmin digər üzvlərdə yaranmasına da rast gəlinir. Məsələn, qadınlarda belə defekt mövcud olduğu halda, endometriya şişinin yaranma ehtimalı 30-60 faiz təşkil edir.

Süd vəzisinin xərçəngi autosom-dominant xəstəlikdir, rastgəlmə tezliyi 1:200 nisbətindədir. İnkişaf etmiş ölkələrdə, hər səkkiz qadımdan birində süd vəzinin və/ və ya yumurtalıqların xərçəngi inkişaf edir, onların 5 faiz

də xəstəliyə irsi meyillik aşkar olunur. Süd vəzi xərçənginin 50 faizdən çoxunun səbəbi *BBCA1* və *BBCA2* genləridir. Xəstənin yaşından asılı olaraq, *BBCA1* geni üçün yumyrtalıqların xərçənginin penetrantlığı 40-60 faiz, *BBCA2* geni üçün isə 10-20 faiz təşkil edir.

Prostat vəzinin xərçənginin autosom-dominant tipli xəstəlik olması ehtimal olunur. Avropalılarda prostat vəzinin xərçəngi, əhali arasında yayılmasına görə dəri xərçəngindən sonra ikinci yeri tutur. Bu xəstəlik 5-10 faiz hallarda (55 yaşına qədər olan kişilərdə 40 faiz) irsi meyilliklə əlaqədardır. Yaşı 70-dən çox olan və *BBCA1* və *BBCA2* genləri aşkar olunmuş kişilərdə bu risk 16 faiz ə bərabərdir. Bundan əlavə, prostat vəzinin xərçənginə həssaslığı artıran əlavə lokuslar da aşkar olunmuşdur. Bunlardan biri, şişlərin supressor genlərinə aid olan *ribonukleaza 1* genidir.

Ailəvi retinoblastoma autosom-dominant tipli xəstəlikdir və 90 faiz penetrantlığa malikdir. Xəstəliyin yaranması hüceyrənin bölünmə sıklığına nəzarət edən genlərin mutasiyası ilə əlaqədardır. Rastgəlmə tezliyi 1:18 000-ə bərabərdir.

Li-Fromeni sindromu *p53* zülalını kodlaşdıran genin mutasiyası nəticəsində inkişaf edir, autosom-dominant tipli xəstəlikdir.

Neyrofibromatoz 1-ci tip (Reklinhauzen xəstəliyi) autosom-dominant tipli xəstəlikdir, rastgəlmə tezliyi 1:3000 nisbətindədir. Xəstəliyin təxminən 50 faizinin səbəbini yeni mutasiyalar təşkil edir. Hüceyrədaxili siqnalın ötürülməsinin pozulması mərkəzi sinir sisteminin xoşxassəli neyrofibromasının və bədxassəli şişinin inkişaf etməsinə səbəb olur.

Neyrofibromatoz 2-ci tip autosom-dominant tipli xəstəlikdir və rastgəlmə tezliyi 1:35 000 nisbətindədir. Xəstəliyin əsas əlamətini vestibulyar, kəllə və onurğa beyini sinirlərinin ikitərəfli şvan-hüceyrəli şişləri təşkil edir. Bundan əlavə, kəllədaxili və onurğa beyini meningiomalarına da rast gəlinir.

Ailəvi adenomatoz polipoz autosom-dominant tipli xəstəlikdir və 1:10 000 nisbətində rast gəlinir. Xəstəlik köndələn çənbər bağırsaqda xoşxassəli polipozun yaranması ilə xarakterizə olunur. Bu xəstəlik zamanı bədxassəli xərçəng şişinin inkişaf etmə riski 90 faiz təşkil edir. Bu xəstəliyi olan qadınların 80 faizində gözün tor qişasının hipertrofiyasının inkişaf etmə ehtimalı mövcuddur.

Gippel-Lindau sindromu autosom-dominant tipli xəstəlikdir, transkripsiyaya nəzarət edən şişlərin spressor genlərinin mutasiyası nəticəsində yaranır və rastgəlmə tezliyi 1:36 000 nisbətindədir. Xəstəlik gözün tor qişasında, beyincikdə erkən karsinom və feoxromositomların inkişaf etməsi ilə xarakterizə olunur.

Wilms şişi (nefroblastoma) son dərəcə bədxassəlli, autosom-dominant tipli böyrək xəstəliyidir. Xəstəliyin rastgəlmə tezliyi 1:10 000 nisbətindədir və bütün xəstələnmə hallarının 1 faizi irsidir. Bu xəstəlik böyük ölçülü delesiya nəticəsində yaranan *WAGR* (Wilms şişi, aniridiya, urogenital anomaliya və əqli inkişafdən qalma) assosiasiya sindromunun tərkibinə daxildir.

Bazalhüceyrəli nevus (Qorlin sindromu) autosom-dominant tipli xəstəlikdir, 1:57 000 tezliklə rast gəlikir. Xəstəliyin yaranmasının səbəbi hüceyrənin diferensiasiya olunmasının pozulmasına səbəb yaradan mutasiyadır. Bu xəstəlik zamanı yeniyetmə dövründə dəridə nevuslar əmələ gəlikir və bazalhüceyrəli karsinomanın, medullablastomanın və yumurtalıqların fibromasının inkişaf etməsinə irsi meyillik yaranır.

8.6.3. Onkogenlərin mutasiyaları

Çoxsaylı endokrin neoplaziyası 2-ci tip. Bu xəstəliyin üç variantı vardır:

a) çoxsaylı endokrin neoplaziyası 2-ci tip (bütün xəstələnmə hallarının 90 faizini təşkil edir);

b) çoxsaylı endokrin neoplaziyası 2b tip;

c) qalxanvari vəzin ailəvi medulyar xərçəngi (şiş mədəaltı vəzin hüceyrələrindən təşkil olunur və kalsitonin hasil edir).

Xəstəlik, böyümə faktoru reseptoru geninin mutasiyası nəticəsində inkişaf edir. Xəstəliyin hər üç variantında qalxanvari vəzin medulyar xərçənginin inkişaf etməsi risqi yüksəkdir, xüsusilə də xəstəliyin 2b tipində, erkən uşaq yaşlarında bu risq daha yüksəkdir. Belə uşaqlarda 5 yaşınadək tiroidektomiya olunması məsləhət gürülür.

Xroniki mieloid leykoz 9q xromosomunda *c-abl* gnin *22q* keçməsi tirozinkinaz aktivliyinə malik proteinin sintezinin sürətlənməsinə və xəstəliyin inkişaf etməsinə səbəb olur. Dəyişilmiş *22* xromosomu (*Filadelfiya* xromosomu) *22q* telomerinin retsiprok mübadiləsi nəticəsində yaranır və anomal hüceyrə klonunda *Ph* – xromosomu formasında aşkar edilir.

Berkit limfoması ekvatorial Afrikada uşaqlar arasında geniş yayılmış və *B*-limfositlərindən inkişaf edən şiş xəstəliyidir. Bu xəstəlik zamanı *8* xromosomdan *myc* geninin *14* xromosoma translokasiyası aşkar olunur.

Müəyyən olunmuşdur ki, şiş xəstəliklərinin əksəriyyəti genetik və xarici mühit faktorlarının qarşılıqlı təsir əlaqələri nəticəsində inkişaf edir. Hazırda hüceyrə sıklına nəzarət mexanizmlərində mühüm rol oynayan çoxsaylı protoonkogenlər aşkar edilmişdir. Protoonkogenlərdə baş verən mutasiyalar onların onkogenlərə çevrilməsinə səbəb olur. Onkogenlərin hasil etdiyi zülali maddələr isə hüceyrənin bölünməsinə nəzəti təmin edə bilmir.

Nadir hallarda rast gəlinən bəzi dominant irsiyyətə malik şişlərin (retinoblastoma, Vilms çiçi və s.) öyrənilməsi şişlərin böyüməsinin supressor genlərinin aşkara çıxarmışdır. Bu genlərin təsirinin reallaşması üçün ilk növbədə onların rüşeyim hüceyrələrində olarkən mutasiyaya uğraması və sonra isə müvafiq genin normal allelinin başqa yolla mutasiya uğraması və eliminasiya edilməsi vacibdir. Eyni zamanda DNT-nin reparasiya olunmasına nəzarət edən genlərin mutasiyaları da kanserogeneza səbəb yaradır. Əksər hallarda şiş hüceyrələrində teleomeraza fermenti aşkar olunur ki, bu da, hər hüceyrə bölünməsində telomeranın uzunluğunun bərpasını təmin edir. Belə halda, hüceyrələr qeyri-məhdud sayda bölünmə xassəsini qazanır və şiş hüceyrələrinə çevrilirlər.

IX BÖLMƏ

İMMUNOGENETİKA

İmmunologiya, genetika və molekulyar biologiya kimi fundamental elmlərin əsasında yaranmış yeni elm sahəsi olan immunogenetika immunitetin irsi əsaslarını, növdaxili müxtəlifliyini, toxuma antigenlərinin irsən nəsilə ötürülməsini, mikro/makroorqanizmlərin qarşılıqlı təsirinin və toxuma uyğunsuzluğunun genetik əsaslarını öyrənir.

İmmunogenetikanın müasir problemlərinin öyrənilməsinə XX əsrin əvvəllərində qan zərdabı zülallarının antigen xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi ilə başlanmışdır. Bu sahədə aparılan tədqiqatların genişləndirilməsi hüceyrə antigenlərinin irsən nəsilə ötürülməsi probleminin də intensiv olaraq öyrənilməsinə təkan vermişdir.

Keçən əsrin 30-cu illərində intensiv tədqiq olunan problemlərdən biri də, növdaxili toxuma köçürülməsi zamanı yaranan uyğunsuzluğun səbəbinin araşdırılması idi. Bu problemə həsr olunmuş ilk tədqiqatların birində, P.Gorer alınan nəticələrə əsaslanaraq, siçanlarda toxuma uyğunluğu genlərinin varlığı haqqında yeni müddəalar irəli sürmüşdür. Müəyyən edilmişdir ki, eyni bir antiqenin genetik təmiz xəttinin siçanlara təsiri müxtəlif səviyəli immun cavab reaksiyasının yaranmasına səbəb olur.

XX əsrin 50-ci illərində J. Dausset və əməkdaşları tərəfindən yeni bir immunoloji metod, leykositlərin aqlyutinasiası metodu işlənib hazırlanmışdı. Bu metodun köməyi ilə leykositlərin antiqenlərinin varlığı sübut olunmuş və HLA-sistemi (Human leucocyte antigens) haqqında təsəvvürlər formalaşmağa başlanmışdı.

J. Van Rood, P. Terasaki, K. Hirschhorn və digər alimlərin 60-cı illərdə apardıqları tədqiqatlar isə üzv və toxumaların transplantasiyasında HLA-sisteminin rolunu təsdiq etməyə imkan vermişdi.

1965-ci ildə ilk dəfə HLA-kompleksi genlərinin allel polimorfizmi nəzəriyyəsi formalaşmışdır. 1967-ci ildə Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı transplantasiya mərkəzləri və immunogenetika laboratoriyaları üçün vahid HLA-sistemi antigenlərinin təsnifatını formalaşdırmışdı.

1974-cü ildə Van Someran HLA-genlərinin 6 xromosomun qısa qolunda yerləşdiyini sübut etmişdi.

Nəhayət, 1980-cı ildə HLA-sistemi genlərinin ilk klonlaşdırılması həyata keçirilmişdir (H.Plotgh, N.T.Orr, J.L.Strominger). Aparılan eksperimental tədqiqatlar, köçürülən yad toxumanın kənarlaşdırılmasına səbəb olan və orqanizmin immun reaksiyasına nəzarət edən genlərin kəşf edilməsinə gətirib çıxarmışdı. Sonra isə antitellərin molekulyar təşkil olunma xüsusiyyətləri aydınlaşdırılmış və antitellərin genom səviyyəsində öyrənilməsinə başlanılmışdı.

Beləliklə, orqanizmin immun cavab reaksiyasının intensivliyinə genetik nəzarətin öyrənilməsi kimi, sərbəst elmi istiqamət formalaşmışdır. Bu tədqiqatlar sonradan *T*-hüceyrələrin antigenlə birləşmə mexanizmlərinin öyrənilməsi problemi ilə birlikdə davam etdirilmişdir.

İmmunogenetikanın göstərilən problemləri bu gün də müasir immunologiya və molekulyar biologiyanın yeni nəzəri - praktik prinsiplərinə əsaslanaraq tədqiq olunmaqdadır.

Hazırda beynəlxalq səviyyədə aparılan elmi araşdırmalar *-HLA-sistemi* genləri və allellərinin polimorfizmi (*molekulyar immunogenetika*), *HLA*-kompleksi genlərinin müxtəlif populyasiyalarda yayılması (*antropoloji immunogenetika*), *HLA*-antigenləri ilə xəstəliklər arasında assosiasiya (*HLA və xəstəliklər*), *HLA*-genlərinin sturukturasının öyrənilməsi metodları (*molekulyar immunogenetika*), allojen üzv və toxuma transplantasiyası metodologiyasının təkmilləşdirilməsi (*transplantasiya immunogenetikası*), immunogenetik metodlarla şəxsiyyətin identifikasiyası (*məhkəmə təbabəti*), sonsuz aqibətli niğahların immunogenetik səbəbləri (*reproduksiyanın immunogenetikası*), ekoloji zərərli faktorların *HLA*-antigenlərinin populyasiyada yayılma dinamikasına təsiri (*ekoloji immunogenetika*) müxtəlif elmi mərkəzlər tərəfindən davam etdirilir.

Orqanizmin immun sisteminin genetik əsaslarını şərh etməzdən əvvəl, insanın immun sisteminin quruluşu və funksional xüsusiyyətlərinin nəzərdən keçirilməsi daha məqsədəuyğundur.

9.1. İmmun sisteminin quruluşu və funksiyalarının xüsusiyyətləri

İmmun sistemi, xüsusi funksiyaları yerinə yetirən limfoid toxumadan ibarət üzvlərdən və orqanizmin hər tərəfinə səpələnmiş hüceyrələrdən təşkil olunmuşdur. İmmun sistemin fəaliyyətinin əsasını orqanizm üçün genetik yad maddələri aşkara çıxarılaraq təsirsiz hala gətirilməsi və orqanizmdən xaric edilməsi təşkil edir.

Bütün hallarda orqanizmə yad maddələrin daxil olması, yad maddənin (*antigenin*) aşkar edilməsinə immun cavab reaksiyasının formalaşması ilə nəticələnir. Orqanizmin yad makromolekulalara qarşı immun müdafiə reaksiyası, hər şeydən əvvəl, bu reaksiyanın xarakter əlamətlərilə, antitellərin və limfositlərin *spesifikliyi* ilə və immunoloji *yaddaş fenomeni* ilə xarakterizə olunur.

Orqanizmin immun müdafiə prosesində iştirak edən hüceyrələr sümük iliyinin differensasiya olunmamış cavan hüceyrələridir. Bu hüceyrələrin bir qurupu dalağa və limfa vəzilərinə miqrasiya edərək *B-limfositlərə* (*B-hüceyrələrə*) çevrilirlər. Digər bir qurup hüceyrələr isə timusa miqrasiya edir və orada *T-limfositlərə* [*T4 (helper və induktor hüceyrələr)*] və *T8 (sitotoksik və supressor hüceyrələr)*] və təbii *T – killer* hüceyrələrinə çevrilirlər.

Bu proseslərin gedişində orqanizmin öz hüceyrələrinə hücum edə bilmək xassəsinə malik *T-limfositlər* aşkar olunaraq məhv edilir və bununla da, orqanizmin *autoantigenlərə qarşı immuniteti* formalaşır. Makrofaqlar isə sümük iliyindən qan dövranına birbaşa daxil olur.

Orqanizmin immun müdafiə mexanizmi, *anadangəlmə* və *qazanılma* olmaqla iki yerə bölünür.

Anadangəlmə immunitetin hüceyrələri *qeyri-spesifikliyi* ilə fərqlənir və bütün yad makromolekulalara qarşı təsirlidir. Anadangəlmə immunitetin aktivləşməsi, faqositlərlə *T-killer* hüceyrələrinin (yoluxmuş yad hüceyrələri aşkara çıxararaq məhv edir) və komplementin birgə fəaliyyətindən asılıdır. Bu prosesdə iştirak edən komplement sisteminin komponentləri mikroorqanizmləri xaricdən əhatə edir və müxtəlif siqnallarla faqositləri onlara cəlb edir. Bu zaman faqositlərin iştirakı ilə yaranan kompleks mikroorqanizmləri lizisə uğradır. Beləliklə, anadangəlmə immunitetin hüceyrələri faqositoz prosesinin köməyi ilə mikroorqanizmlərin və digər yad hüceyrələrin parçalanmasına və zərərsizləşməsinə nail olur.

Qazanılmış immunitet orqanizmin konkret antigenlərə qarşı *spesifik* immun cavab reaksiyası formasında, adətən müəyyən aqressiyaya qarşı formalaşır. Qazanılmış immunitet, əsas etibarilə *B-* və *T-limfositlərinin* qarşılıqlı təsir əlaqəsilə reallaşır. Bu prosesdə mühüm rol oynayan zülallar, *Histoloji Uyğunluğun Baş Kompleksi (HUBK)* zülalları, *immunoqlobulinlər* və *T-hüceyrələrin reseptorlarıdır*.

Sxem formasında bu prosesi belə təsvir etmək olar. Əvvəlcə, *B-* limfositlər orqanizmə daxil olan antigenlərə (mikroorqanizmlərin membranında zülal və ya polisaxarid formasında) qarşı həll olunan *antitellər* və ya *immunoqlobulinlər* hasil edir. Hasil olunmuş antitellər qan dövranına və limfa axınına daxil olur. Sonra *T-helper* hüceyrələri digər limfositləri

aktivləşdirərək prosesə cəlb edir. Prosesə qoşulan *T-sitotoksik limfositlər* yoluxmuş hüceyrələri parçalayaraq məhv edir.

9.2. İmmun cavab reaksiyasının tənzimlənməsi

Orqanizmə daxil olan antigenlərə qarşı immun cavab reaksiyası bir-birinin ardınca gələn mürəkkəb proseslərdən ibarətdir. Bu proseslərin hər mərhələsinə müvafiq genlər vasitəsilə nəzarət olunur. İmmun cavab reaksiyasının müxtəlif mərhələləri aşağıdakı kimi təsvir edilir.

İlk növbədə, antigenlər makrofaqlar tərəfindən tutulub saxlanılır. Makrofaqın daxilinə düşmüş yad substratlar fermentlər tərəfindən antigen determinantlarını daşıyan kiçik hissələrə parçalanır. Beləliklə, makrofaq, antigeni immunogen formaya çevirərək öz membranasının səthində yerləşdirir. Makrofaqla assosiasiya olunmuş antigen sərbəst antigenə nisbətən yüz dəfələrlə daha çox immunogendir.

Antigenlərin makrofaqlar tərəfindən “udulması” prosesi iki yolla baş verir: **a)** makrofaqın səthində antigenin adgeziya olunması yolu ilə onun birbaşa tutulması; **b)** *opsonizasiya* prosesi ilə əlaqəli yol. *Opsonizasiya*, *opsonin* zülallarının bakteriyaların səthindəki antigenlərlə və makrofaqların reseptorları ilə birləşməsi prosesidir. *Opsonin* zülalları antitellərdən və komplement komponentlərindən təşkil olunur. Belə maddələrdən, immunoqlobulinin monomer formasını *7S-İgM* və *İgD* misal göstərmək olar. Onlar limfositlərin səthində yerləşir və antigenlər üçün spesifik reseptor rolunu oynayır. Bundan əlavə, limfositlərin səthində immunoqlobulinin *Fc* fraqmentlərinə yönəlmiş reseptorlar da lokalizə olunmuşdur ki, bunlar da antigenləri aşkara çıxarmaq vəzifəsini yerinə yetirirlər. Bu prosesdə iştirak edən makrofaqlar xüsusi bir - *antigeni təqdim edən hüceyrələr (ATE)* kimi adlandırılırlar.

ATE hüceyrələrinin səthindəki molekullarla *T*-limfositlərin reseptorları arasında qarılıqlı təsir əlaqəsi yaranır. Bu isə *T*-limfositlərin stimullaşmasına səbəb olur. *T*-helper limfositlər öz səthindəki reseptorlar vasitəsilə *HUBK* molekulları ilə birləşir. *T*-hüceyrəli cavab reaksiyası yalnız onların yad mikroorqanizmlərlə təmasından başlayır.

İmmun cavab reaksiyasının növbəti mərhələsinə keçid zamanı, hüceyrələrarası əlaqələrin yeni forması yaranır. Bu proses, makrofaqlar, *T*-helper və *B*-limfositlər arasında reallaşır. *T*-limfositlərinin ifraz etdikləri mediatorlar vasitəsilə göndərilən siqnallar *B*-limfositlərinin klonunun yaranmasını stimullaşdırır. *B*-limfositlərdən ibarət olan hüceyrə klonu bu siqnaldan

sonra antigeni aşkara çıxarmaq üçün antitelləri hasil etməyə başlayır və bu prosesdə onları nişanlayır. Nişanlanmış antigenlər makrofaqlar tərəfindən aşkar olunaraq məhv edilir.

Aktivləşmiş *B* limfositlərin bir hissəsi, *T*-helperlər tərəfindən ifraz olunan mediatorların təsiri altında *immunoloji yaddaş hüceyrələrinə* çevrilirlər.

İlkin immun cavab reaksiyası prosesində antitellərin hasil olunması ardıcıl fazalarla səciyələnilir:

a) antigenin orqanizmə düşdükdən antitellərin yaranmasına qədərki *latent* faza:

b) antitellərin maksimum saya çatmasına qədərki *böyümə* fazası:

c) antitellərin itməsinə qədər davam edən *sönmə* fazası.

Antitellərin yaranma fazalarının hər biri, antigenin strukturu və dozasından, antigenlərin orqanizmə daxil olma yollarından və orqanizmin fərdi xüsusiyyətlərindən asılıdır. Məsələn, *f174* bakteriofaqı üçün latent fazanın müddəti 20 saata, yad eritrositlər üçün 3 sutkaya və zülal mənşəli antigenlər üçün 5-7 sutkaya bərabərdir. Təkrar immunizasiya zamanı antitellərinin yaranması daha tez baş verir. Bunun səbəbi isə ilkin immunizasiya zamanı yaranan yaddaş hüceyrələrinin mövcud olmasıdır.

Antitellərin yaranma prosesinin effektivliyi onların antigenlərlə uyğun olmasından asılıdır. Qeyd olunduğu kimi, orqanizmə düşən patogenlərə qarşı kifayət qədər uyğun *B*-limfositlərin yaranması üçün 5-7 gün vaxt tələb olunur. Əvvəlcə, *B*-limfositlər immunoqlobulinlər üçün öz reseptorlarını *plazmositlər* formasında ifraz edir və bunlar qana daxil olur. Bu zaman hər yetkin plazmosit saatda 10 000 000 antitel hasil etmək xassəsinə malik olur.

İmmun cavab reaksiyasının göstərilən mərhələlərində hüceyrələrarası qarşılıqlı təsir əlaqələrinin yaranması xüsusi əhəmiyyət daşıyır. Bu proseslərdə mediatorların- *limfokinlərin* (limfoid mənşəli zülallar) və *monokinlərin* (makrofaqların sintez etdiyi zülallar) xüsusi rolu vardır.

Bu hormonabənzər maddələr immun cavab reaksiyasının hüceyrələri tərəfindən hasil olunur. Onlar ardıcılıqla hüceyrə klonlarının artıb-coxalmasını və aktivləşmiş limfositlərin differensasiya olunmasını təmin edirlər. Eyni zamanda, onlar immun cavab reaksiyasının supressiya olunmasında iştirak edirlər. İmmun cavab reaksiyasının supressiyası *T*-limfositlər-supressorlar vasitəsilə həyata keçirilir. İmmun cavabın sonuncu mərhələsində, antigenlə birləşmiş antitellərin deqradasiya olunması prosesində, komplement sistemi aktiv rol oynayır.

Orqanizmin immun cavab reaksiyasının müəyyən mərhələsində yad mənşəli zülallar, *HUBK I* sinif molekulları ilə kompleks yaradır və belə formada yoluxmuş hüceyrələrin səthinə daşınır. Bu kompleks sonradan *sitotok-*

sik *T*-limfositlərinin reseptorları ilə birləşir və onların təsirinə məruz qalır. Sitotoksik *T*-limfositlər özlərindən kimyəvi aktiv maddələr ifraz edərək bir saatda ərzində təxminən 50 yoluxmuş hüceyrəni məhv edir.

T-limfositlərin xüsusi subtipləri, limfoid toxumaya (badamcıqlar və limfa vəziləri) miqrasiya edən *ATE* hüceyrələri vasitəsilə aktiv vəziyyətə gətirilir. Sitokinlərin stimullaşdırıcı təsiri altında *T*-limfositlərin proliferasiya olunması prosesi sürətlənir və yoluxmuş hüceyrələrə təsir etdikdən sonra onlar da *B*-limfositlər kimi təkamül dəyişikliyinə uğrayırlar.

İmmun cavab reaksiyasının xüsusiyyətləri *B*- və *T*-hüceyrələrinin yaddaşında saxlanılır. Peyvəndlərin işlənib hazırlanmasında da əsas məqsəd orqanizmə patogen təsir göstərməyən və xüsusi yaddaşa malik hüceyrə bankının yaradılmasıdır.

9.3. İmmun cavab reaksiyasına genetik nəzarət

Bu nəzarət mexanizmlərinin araşdırılmasına XX əsrin əvvəllərində başlanmışdır. Aparılan təcrübələrdə immun cavab reaksiyasının dominant yolla irsən nəsilə ötürülməsi müəyyən olunsada, araşdırmalar sonra davam etdirilmədi. Bu məsələyə aydınlıq gətirilməsi üçün iki şərtə əməl olunması tələb edilirdi: *a*) təcrübələrin qohum fərdlərin cütləşməsindən alınan inbred heyvanlarda (siçanlar və ya hind donuzu) aparılması; *b*) antigenlərin spesifikliyinə nəzarət olunması.

Yalnız 60-cı illərdə belə imkan əldə olundu, tədqiqatçıların ixtiyarında kifayət qədər, həm inbred (kongen və rekombinant) xətti siçanlar, həm də məhdud, hətta monospesifik, süni sintez olunmuş peptidlər var idi. İmmun cavabın intensivliyinə genetik nəzarətin öyrənilməsi bir çox problemlərin həllini tələb edirdi.

Bunlardan biri immun cavabın irsən nəsilə ötürülməsinin mexanizminin aydınlaşdırılması problemi idi. Bu məqsədlə məhdud spesifikliyə malik müxtəlif antigenlər inbred siçanların üzərində sınaqdan keçirildi və hibridoloji analizlər aparıldı.

Nəticələr göstərirdi ki, güclü reaktivliyə malik siçanlarla zəif reaktivliyə malik siçanların cütləşməsindən alınan birinci *F1* nəsilinin hibridlərində yüksək immun cavab reaksiyası müşahidə olunur. Bu fakt sübut edirdi ki, immun cavab reaksiyası dominant yolla irsən nəsilə ötürülür.

F1 hibridlərin zəif reaktivliyə malik siçanlarla cütləşməsindən alınan fərdlərdə isə, güclü və zəiflərin nisbəti təxminən bərabər olur və 1:1 nis-

bətidədir. Fərdlərin bərabər paylanması sübut edirdi ki, immün cavab reaksiyasına nəzarət bir və ya bir neçə gen vasitəsilə həyata keçirilir.

Həllini gözləyən ikinci məsələ bu genlərin genomda lokalizasiyasının təyin olunması məsələsi idi. *H2* kompleksinin haplotipinə görə fərqlənən siçanlarda aparılan təcrübələrdə, immün cavab reaksiyası genlərinin (İr-İngiliscə *immune response genes*) *HUBK* genləri ilə ilişikli olması aşkar edildi.

Təcrübələrdə çoxsaylı məhdud spesifikliyə malik antigenlərdən və müxtəlif xəttə mənsub inbred siçanlardan istifadə olundu. Alınan nəticələr bu və ya digər antigenə immün cavab reaksiyasının haplotipdən asılılığını göstərirdi. Müxtəlif haplotipə malik siçanlarda eyni antigenə qarşı müxtəlif gücə malik cavab reaksiyası və əksinə, eyni haplotipə malik siçanlarda cavabın antigenin növündən asılı olması, müşahidə edilirdi. Alınan nəticələri *Ir* genlərinin çoxsaylı allellərinin mövcudluğu və ya sıx ilişikli genlərin çoxluğu ilə izah etmək olardı.

Lakin belə qeyri-müəyyən izah *Ir* genlərinin *HUBK* ilə ilişikli olmasını inkar etməsə də, onu birbaşa təsdiq də etmirdi. *Ir* genlərinin *HUBK* ilə ilişiklik ehtimalı həmin genlərin konkret lokalizasiya olunduğu yerin təyin olunmasını tələb edirdi. Bu məsələnin həlli öz təsdiqini aşağıdakı təcrübələrdə tapmış oldu.

H2a haplotipə malik siçanlar sintetik (*H-G*)-*A-L* antigeninə qarşı güclü reaksiya verir. Bu antigenə *H2q* haplotipli siçanların cavabı isə zəifdir. Belə siçanların birləşməsindən alınan *H2y1* rekombinantı (*H2q* siçanları ilə bir ümumi *H2K* lokusu vardır) həmin antigenə qarşı güclü reaksiya verir. Bu fakt göstərir ki, *H2K* lokusu immün cavab reaksiyasına nəzarət etmir. Əks halda, rekombinantın antigenə qarşı cavab reaksiyası zəif olardı.

Təcrübələrin ikinci seriyasında güclü reaksiyaya malik *H2a* siçanları ilə zəif reaksiyaya malik *H2b* siçanları yoxlanıldı. Müəyyən olundu ki, (*H2a* və *H2b* arasında olan və *H2a*-dan alınmış *H2Ka* və *I-Aa* lokusları və *H2b*-dən alınmış digər lokusları olan) rekombinant *H2h4* siçanları antigenə qarşı güclü cavab reaksiyası verir. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, *H2K* lokusu immün cavabın gücünə nəzarətdə iştirak etmədiyi üçün, o, istifadə olunan antigenlə bağlı *I-A* lokusu ilə ilişiklidir. Bu lokus *Ia* antigeninin sintezinə nəzarət edir və onun hər hansı başqa funksiyası məlum deyildir. Göstərilən faktlara əsaslanaraq ehtimal olunmuşdur ki, *Ir* genin fəaliyyəti *HUBK* – nin *II* sinif molekulları ilə bağlıdır. Siçanlarda onlar *Ia* antigenləri adlanır.

Orqanizmin immün cavab reaksiyasına nəzarət edən genlərin fəaliyyəti hansı fenotiplərlə təzahür edir?

İmmun cavab reaksiyası genlərinin fəaliyyətinin molekulyar mexanizmlərinin öyrənilməsi göstərir ki, əvvəlcə, *HUBK* – nin *II* sinif molekulları makrofaqın səthində antigeni təqdim edir. İntakt *T*-hüceyrələri ilk təmasda *II* sinif molekullarını bu antigenlə birlikdə təyin edir. Makrofaqların səthində bu kompleks yaranmadığı halda, *T*-hüceyrələri antigeni təyin etmə reaksiyasına qoşula bilmir və immun cavabı da təmin edə bilmir. Beləliklə, alınan nəticələr göstərir ki, *İr* genlərinin fenotipik məhsulunu *HUBK*-nin *II* sinif molekulları təşkil edir. Bununla yanaşı, alınan nəticələr *İr* genlərin makrofaqlarda ekspressiya olunduğunu təsdiq edir.

Beləliklə, *İr* genlərinin bəzi xarakter xüsusiyyətlərini aşağıdakı kimi təqdim etmək olar:

1. *İr* genlərin sayı müxtəlif heyvanlarda geniş diapazonda dəyişir və onların müxtəlif variantları müəyyən tipli antigenlərə qarşı antitellərin sintez olunmasını kodlaşdırır.

2. Müxtəlif antigenlərə cavab reaksiyasına nəzarət edən *İr* genləri bir-birindən asılı deyildir.

3. *İr* genlərinin əksəriyyəti Histoloji Uyğunluğun Baş kompleksinin genləri ilə sıx ilişikli vəziyyətdədir və *B*- və *T*-limfositlərinin birgə fəaliyyətinə nəzarət edir.

4. *İr* genləri immunoqlobulinləri kodlaşdıran genlərlə ilişikli vəziyyətdə deyildir.

5. *İr* genləri yüksək dərəcəli spesifikliyə malikdirlər, bir antigenə güclü cavab reaksiyası, digərinə qarşı güclü cavab reaksiyası ilə müşayiət olunmur.

6. Genetik şərtlənmiş fərqli immun cavab reaksiyası həyat boyu qorunub saxlanılır.

7. *İr* genlərinin təsiri limfoid hüceyrələrdə həyata keçirilir.

9.4. Histoloji Uyğunluq Baş Kompleksi genlərinin quruluşu və funksiyası

Genlər kompleksindən təşkil olunmuş və spesifik immun cavab reaksiyasına nəzarət edən genetik sistem, bütün canlı növləri üçün eyni bir adla, Histoloji Uyğunluq Baş Kompleksi (*HUBK*) və ya ingilis transkripsiyası ilə *MHC* (*major histocompatibility complex*) adlandırılır. İnsanlarda bu genlər kompleksi *HLA* (*human leucocytes antigens*) adlanır.

HLA sistemi genləri altı xromosomun qısa qolunda yerləşir. Onlar *A*, *B*, *C*, və *D* bölmələrindən təşkil olunmuşdur və *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, və

HLA-D kimi işarə olunur. Bu bölmələrin hər birinin öz allel variantları vardır: *HLA-A* bölməsində 23 allel, *HLA-B* – 49 allel, *HLA-C* -8 allel vardır.

HLA-D bölməsi kifayət qədər polimorfudur və onun subvariantlarının (*HLA-D*, *HLA-DR*, *HLA-DQ* və *HLA-DP*), hər birinin də öz allelləri vardır: *HLA-D* -19 allel, *HLA-DR*-16 allel, *HLA-DQ* -3 allel və *HLA-DP* – 6 allel.

HLA-sistemi genləri üç sinifə bölünür: **I sinif** genlərə (telomer istiqamətində) *B*, *C*, *E*, *A*, *G*, *F* lokusları aiddir. Bu lokuslardan *B*, *C* və *A* klassik tipli lokuslar və ya *1a* lokusları adlanır və əhəmiyyətli transplantiya antigenlərini kodlaşdırır. Son illərdə aşkar olunmuş və qeyri-klassik və ya *1b* lokusları adlandırılan *E*, *G* və *F* lokuslarının funksiyaları sona qədər aydınlaşdırılmamışdır. Ehtimal olunur ki, onların bəziləri, *T*-killer hüceyrələrin reseptorları üçün antigenlərin təqdim olunmasında, “ana-döl” sisteminin tənzimlənməsində iştirak edir.

HLA sisteminin *I* sinif “klassik” antigenləri bütün nüvəli hüceyrələrdə aşkar olunur və ekspressivlik dərəcəsinə görə fərqlənilir. Onların ən az miqdarı gözün buynuz qişasında, skelet əzələlərində və kardiomyositlərdə aşkar olunur. *C* lokusu istisna edilməklə, trofoblast liflərində onların mövcudluğu sübut olunmamışdır. *HLA* sistemi *I* və *II* sinif antigenlərinin intensivlik dərəcəsi daimi deyil və immun cavab reaksiyasını modifikasiya edən faktorlardan (interleukin, interferon, prostaglandinlər, şişin nekroz faktoru və s.) asılıdır.

HLA sistemi genlərinin mühüm xüsusiyyətlərindən biri də onların müxtəlifliyidir, yəni bir lokus çərçivəsində müxtəlif spesifikasiyaya malik, *DNT*-nin dəyişkən bölgəsində yerləşən və amin turşuları ardıcılığı ilə fərqlənən *HLA* genlərinin olmasıdır (çox allelli variant). Hazırda *HLA* sistemi *I* və *II* sinif “klassik” antigenlərinin 600-dən çox variantı aşkardır. *HLA* molekullarının allel polimorfizmi, hər konkret şəxsin transplantiya antigenlərinin təkrarsızlığının və fərdiliyinin göstəricisidir.

HLA sistemini **II sinif** genləri sentromerin yaxınlığında yerləşmiş bir neçə lokusdan təşkil edir. Klassik transplantiya tipli *DR*, *DP* və *DQ* lokusları yad antigenlərin təyin olunmasında iştirak edirlər. *HLA II* sinif *DR*, *DP* və *DQ* genlərinin nəzarət etdiyi antigenlər *I* sinif antigenlərə nisbətən daha zəif ekspressiya olunurlar. Onlar normal halda *B*-limfositlərdə, makrofaq-larda, dendrit hüceyrələrində aşkar olunur. *HLA* sistemi *II* sinif molekulları, qamma-interferon kimi sitokinlərin təsiri altında başqa hüceyrələrdə də (*T*-limfositlər, endotel və epitel hüceyrələri) ekspressiya oluna bilər.

HLA sistemi *II* sinif molekulları strukturuna görə *HLA I* sinif molekullarından fərqlənilir. *HLA II* sinif molekullarında, peptidlə birləşmək üçün sırım vardır. Bu peptidlər, antigenlər endositoza məruz qalaraq proteolizə

uğradıqdan sonra yaranır. Endoplazmatik şəbəkədə sintez olunarkən, *HLA*-sistemi II sinif molekullarında əlavə invariant zəncir yaranır.

HLA II sinif molekulları +invariant zəncir kompleksi Golji aparatı vasitəsilə endosoma nəql olunur və burada katepsinlər vasitəsilə parçalanır. Sonra *HLA* II sinif molekulası+peptid kompleksi hüceyrə səthinə köçürülür və *T*-limfosit-m-helperəyə (*CD4+*) təyin olunmaq üçün təqdim edilir və aktivləşmiş *T*-helper limfositinin immun cavab reaksiyasının reallaşmasında iştirak edir.

HLA I və II sinif molekulları, eyni zamanda, *T*-hüceyrələrinin aktivləşməsi üçün mühüm əhəmiyyətə malikdir. Antigenləri immunoqlobulin reseptorları vasitəsilə təyin edən *B*-limfositlərdən fərqli olaraq *T*-hüceyrələri, antigenləri *HLA* molekulası+peptid kompleksi formasında hüceyrə səthində ekspressiya olunduqda təyin edə bilir.

Müəyyən olunmuşdur ki, *T*-helperlər (*CD4+*) yad mənşəli peptidi, *HLA* II sinif molekulları tərəfindən təqdim olunduqda təyin edə bilir. *T*-killer-supressorlar (*CD8+*) isə belə peptidləri *HLA* I sinif molekulları təqdim etdiyi zaman təyin edə bilir. Məhz bu səbəbə görə də *T*-helperlərin funksiyasının *HLA* II sinif molekulları ilə, *T*-killer-supressor hüceyrələrinin isə *HLA* I sinif molekulları ilə məhdudlaşması (*restriksiya fenomeni*) qeyd olunur.

Sübut olunmuşdur ki, *T*-helper və *T*-killer-supressor hüceyrələrin səthindəki *CD4* və *CD8* antigenləri əlavə adgeziv molekulları kimi təsir göstərirlər. Onların bu təsiri *T*-hüceyrələrinin, *HLA* I və II sinif molekullarının (qeyri-polimorf hissələri (beta-2-domen və alfa-3 domen) vasitəsilə) antigeni təqdim edən hüceyrələrlə birləşməsini stabilləşdirir. Bundan əlavə, *CD4* və *CD8* molekulları siqnalın *T*-hüceyrələrinin daxilinə ötürülməsini təmin edən *kostimülədici* (birgə stimulyasiya) molekula kimi də təsir göstərirlər. *T*-hüceyrələrini aktivləşdirmək üçün digər *kostimülədici* təsirə malik molekula, antigeni təqdim edən hüceyrənin səthində yerləşən *CD28* molekulları da vardır. Belə *kostimülədici* təsir olmadan *T*-limfositlərin aktivləşməsi mümkün deyil və onlar apoptoz mexanizmi vasitəsilə tələf olurlar.

Daha bir mühüm məsələ, *HLA* molekullarının ekspressiya dərəcəsinin dəyişə bilmə xəssəsidir. Müəyyən olunmuşdur ki, normal halda antigen təqdim edən hüceyrələrin səthinə yerləşən II sinif molekulları qamma-interferonun təsiri altında aktivləşə bilər. Bunun əksinə, prostaqlandin-*E*-nin təsiri ilə II sinif molekullarının ekspressiyası zəifləyir. Bu faktla sübut olunur ki, *HLA* I və II molekullarının ekspressiyası tənzimləyici mexanizmlərin təsirindən asılıdır. Bu çox mühüm nəticədir, çünki normal halda II sinif molekullarına görə neqativ olan hüceyrələr aktivləşmiş *T*-helperlər tərəfindən

hasil olunan qamma interferonun təsiri ilə II sinif pozitiv hüceyrələrə çevrilə bilər və immunitiv cavab reaksiyasını stimullaşdırır.

HLA sistemi III sinif genləri 6 xromosomda I və II sinif genləri arasında yerləşmişdir. Onlar histoloji uyğunluq antigenlərini kodlaşdırmasalar da, çox mühüm bioloji funksiyaların yerinə yetirilməsində iştirak edirlər. III sinif genlərindən ən çox diqqəti cəlb edən gen, sitoxrom *P450* fermentinin aktivliyinə nəzarət edən *CYP21* genidir. Bu genin çatmamazlığı, Avropa populyasiyalarında 1:10000 tezliklə rast gələr adrenal hiperplaziya sindromunun yaranmasına səbəb olur. *C4* (*c4a* və *C4b*) geni komplementin 4-cü komponentini kodlaşdırır.

Avropa populyasiyalarında “*C4a* alleli” qırmızı qurd eşənəyi və başqa autoimmunitiv xəstəliklərə irsi meyilliklə assosiasiya olunur. Qırmızı qurd eşənəyi xəstəliyinin *HLA* haplotiplərilə ən sıx assosiasiyası isə *HLA-AI*, *B8*, *Cw4*, *DR3* haplotipləri ilə müşahidə edilir.

B geni çox hallarda *C2* geni ilə birgə fəaliyyət göstərir. *C2* geninin defisiti isə, komplement sistemi çatışmazlığının geniş yayılmış formalarından biridir və qırmızı qurd eşənəyi xəstələrinin 40%-də aşkar olunur. *C2* lokusundan sonra setromerə doğru yerləşən *HSP70* lokusu istilik şoku lokusu adlanır. Bədən temperaturunun yüksəldiyi hallarda hüceyrədaxili mühitdə *pH* və osmotik dəyişikliklərə nəzarət edir.

HLA III sinif genlərinin telomer istiqamətində ən sonuncu lokusu *tumor nekroz faktoru (TNF)* lokusudur ki, bu da iki gendən (*TNF-alfa* və *TNF-beta*) təşkil olunmuşdur. Bunların hər ikisi aktiv makrofaqlar və T-limfositlər tərəfindən hasil edilir və hüceyrələrə (limfositlər, neytrofillər və endoteliositlər) pleyotrop təsir göstərir.

HLA-genləri kodominant yolla irsən nəsilə ötürülür. Hər fərd öz valideyinlərindən xromosom cütünün birini aldığı üçün onun iki haplotipi vardır. Bu iki haplotiplər fərdin qenotipini təyin edir (şəkil 36).

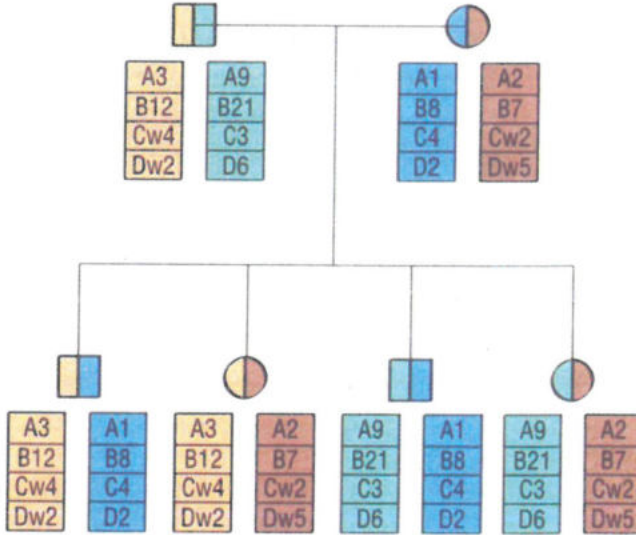
Konkret antigenə qarşı immunitiv cavab reaksiyasının dərəcəsinə görə fərdlər üç qrupa bölünürlər:

a) responderlər (to respond-cavab vermək) – güclü cavab reaksiyası verənlər;

b) nonresponderlər – eyni antigenə zəif cavab verənlər;

c) orta səviyyədə cavab verənlər.

Beləliklə, orqanizmin immunitiv cavab reaksiyası genetik yad mənşəli antigeni təyin etmək üçün üç əsas faktorun (yad mənşəli peptid, *HLA* sisteminin I və II sinif molekulları və *T*-hüceyrələrin reseptorları) birgə qarşılıqlı təsirdən aşağıdakı formada istifadə edilir.



Şəkil 36. Histoyğunluğun Baş Kompleksinin haplotiplərinin irsən nəsilə ötürülməsi

İlk növbədə antigeni təqdim edən hüceyrə antigen materialından optimal miqdarda peptid və onu birləşdirmək üçün şırım "hazırlayır". Bu mərhələ *antigen determinantının seleksiyası* adlanır.

İkinci mərhələdə, yad peptidi təyin etməyə qadir olan *T*-limfositlərin müvafiq reseptorları hazır vəziyyətə gətirilir. Əgər belə *T*-limfositlər mövcud deyildirsə, o zaman immün sisteminin bəzi antigenləri təyin etməsi mümkün olmur.

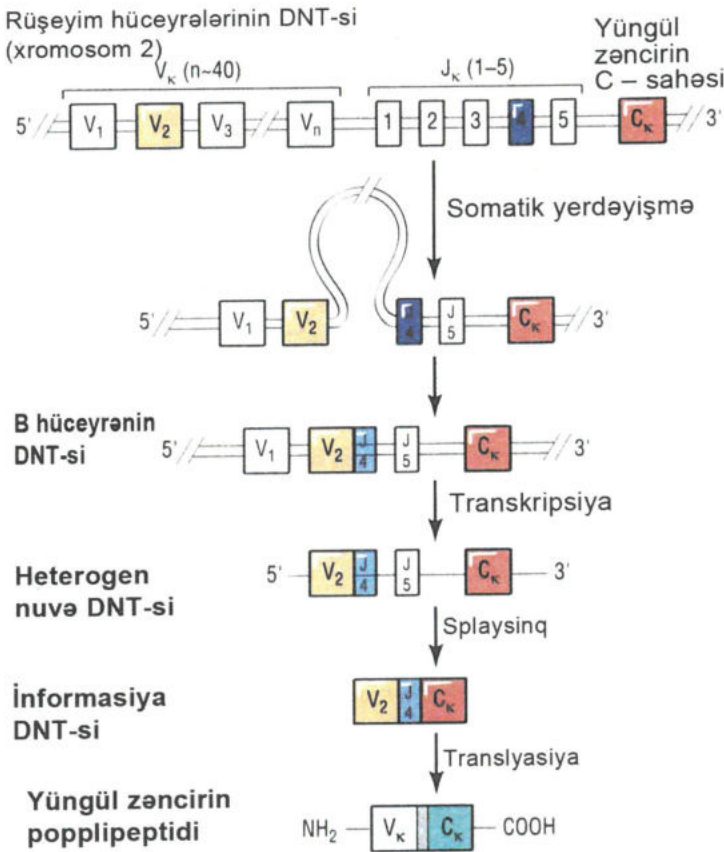
Üçüncü, sonuncu mərhələdə müxtəlif mexanizmlər immün cavab rəksiyasına başlanğıc verir və ya onu tormozlayır.

Göstərilən mərhələlər təcrübələr vasitəsilə *T*-helper limfositlərinin iki subpopulyasının mövcudluğu ilə sübut olunur. *T*-helper hüceyrələrinin 1-ci tipi İL-2, qamma-interferon hasil edərək immün cavabı başlayır və bu cavab xüsusi *T*-killerlər (*CD8+*) vasitəsilə reallaşır.

T-helperlərin 2-ci tipi İL-4 və İL-5 hasil edərək humoral cavaba başlanğıc verir. Hüceyrə və humoral immün cavabı *T*-helperlərin 2-ci tipi tərəfindən hasil olunan İL-10 supressor sitokininin nəzarəti altında baş verir. İmmün cavabın hansı sxem üzrə davam etməsi bir çox faktorlardan asılıdır.

9.5. İmmunoqlobulinlərin sintezinə genetik nəzarət

İnsanın orqanizmi hər növ potensial antigenlərə qarşı müxtəlif tipli immunoqlobulinləri (*Ig*) sintez etmək xassəsinə malikdir. *Ig* zülalları müxtəlifliyi *B*-limfositlərdə baş verən mürəkkəb genetik dəyişikliklərlə əlqəlidir. Əksər hallarda orqanizmə daxil olan antigenə qarşı yaranan antitellər milyonlarla *B*-limfositlərin yalnız biri tərəfindən hasil edilir. Lakin antigenin antitellə təması *B*-hüceyrələrin proliferasiyasının və *Ig* genlərinin hipermutasiyasının güclənməsinə səbəb olur, hüceyrənin hər bölünməsində *DNT* ardıcılıqlarında kiçik dəyişikliklərin yaranmasına gətirib çıxarır (şəkil 37).



Şəkil 37. İmmunoqlobulinin yüngül zəncirinin sintezi prosesinin mərhələləri

İmmun cavab reaksiyasında iştirak etmək üçün *B*-limfositlər antitel ifraz edən plazmatik hüceyrələrə differensasiya olunur. Antitellərin quruluşu *B*-hüceyrələrin reseptorlarının həll olunan *Ig* molekullarından təşkilidir.

İmmunoqlobulinlər *domen* adlanan homoloji hissələrdən təşkil olunmuş iki yüngül (*L*) və iki ağır (*H*) zəncirdən ibarətdir. Hər iki tip zəncirlərin *N* kənarlı domeni dəyişkən olması ilə fərqlənir və *V*-domen (variabel) adlanır. Digər domenlər isə konstant (*C*) domenlər adlanır. Domenlər, hüceyrə reseptorları ilə komplementin komponentləri arasında birləşməni təmin edir və başqa funksiyaları da yerinə yetirir.

Ağır zəncirlərin beş tipi (*gamma*, *myü*, *alfa*, *delta* və *epsilon*) müvafiq olaraq immunoqlobulinlərin beş tipinə (*G*, *M*, *A*, *D* və *E*) uyğundur və onları müəyyən edir. Yetkin olmayan cavan *B*-limfositlər yalnız *IgM* hasil edir, lakin onların yetkinləşmə prosesində ağır zəncirlərin genləri dəyişikliyə uğrayır və bu zaman digər immunoqlobulinlərin sintez olunması baş verir.

İmmunoqlobulinlərin hər sinifi müəyyən tip antigenə uyğun reaksiya ilə cavab verir. Ağır *H* zəncirlərini kodlaşdıran genlər 14 xromosomda yerləşmişdir. Yüngül *L* zəncirinin iki tip zəncirlərinə (*kappa* və *lyambda*) nəzarət edən genlər isə, müvafiq olaraq iki və 22 xromosomlarda yerləşmişdir.

B-limfositlərin yetkinləşməsi prosesində immunoqlobulinlərin genlərində baş verən dəyişikliklər somatik hüceyrələrdə reallaşır və limfositlərin genomu keyfiyyət və kəmiyyət dəyişikliyinə məruz qalır. Bununla da limfositlər orqanizmin digər somatik hüceyrələrindən fərqlənirlər. Çünki somatik hüceyrələrin genomu, özlərinin fərdi inkişafı dövründə kəmiyyət etibarilə dəyişikliyə uğramırlar.

İnsanın genomunda immunoqlobulinlərin quruluşunu təyin edən üç klaster (dəstə) genlər vardır. Bunlardan ikisi immunoqlobulinlərin *kapa* və *lyambda* zəncirlərini, biri isə ağır zəncirləri kodlaşdırır. Hər klasterdə də *V* seriya genləri (*H* və *kapa* üçün), *D* seriya genləri (*H* üçün), *J* seriya genləri (birləşdirici) və *C* genləri (daimi) vardır. Bütün klasterlərin genləri somatik hüceyrələrdə vardır, lakin onlarda dəyişiklik baş vermədən, immunoqlobulinlərin sintezində iştirak edə bilmirlər. İmmunoqlobulinlərin genlərinin klasterində dəyişikliklər yalnız limfositlərin yetkinləşməsi prosesi zamanı baş verir.

İmmunoqlobulinlər yenidən təşkil olunduqda, *V* və *J* seqmentlərinin xüsusi kombinasiyası yüngül zəncirlər üçün, *V*, *J* və *D* seqmentlərinin kombinasiyası isə ağır zəncirlər üçün seçilir. Bu proses *V*, *J* və *D* seqmentləri

mRNT-yə transkripsiya olunmazdan əvvəl baş verir və onları bir-birindən ayırmaq üçün *DNT* ardıcılıllarının delesiya ilə müşayət olunur. Əvvəlcə genlərin yerlərini dəyişməsi bir xromosomda baş verir və uğurlu alındıqda, prosesin ikinci xromosoma keçməsi blokləşdırılır ki, bir hüceyrədə yalnız bir immunoqlobulin tipi olsun. Bu prosesdə *V*, *J* və *D* seqmentlərinin müxtəlif kombiasiyaları yaranı bilər ki, bu da çoxsaylı genlərin və ona uyğun antitellərin yaranmasına səbəb olur.

B-limfositlər antigenlə stimulyasiya olunduqda, immunoqlobulinlərin genlərində baş verən mutasiyaların təsiri ilə onların yenidən differensiasiyası baş verir. Bu da öz növbəsində *DNT* nukleotidlərində variasiyaların yaranmasına səbəb olur, nəticədə *B*-limfositlərin hasil etdiyi antitellərin müxtəlifliyi daha da artır.

Müxtəlifliyin sonradan genişlənməsi ağır və yüngül zəncirlərinin təsadüfi kombinasiyaları hesabına baş verir və göstərilən proseslər nəticəsində orqanizmdə immunoqlobulinlərin on milyardlarla müxtəlif subvarintları sintez olunur.

9.6. T-hüceyrələrin reseptorlarına genetik nəzarət

T-hüceyrələrinin reseptorları antigenlərin təyin olunmasında mühüm əhəmiyyət kəsb edir. *T*-limfositlərin ilkin differensiasiyası *B*-limfositə kimi sümük iliyyində baş verir. Lakin onların sonradan differensiasiya olunması timusda davam edir.

Yuxarıda qeyd olunduğu kimi, *T*-limfositin yad antigenə reaksiyası onların *HLA* sistemi molekulları ilə kompleks yaratdığı hallarda mümkündür. *T*-hüceyrələrin reseptorları dimer formasında *alfa* və *beta* (və ya *gamma* və *delta* zəncirləri) zəncirlərindən təşkil olunur ki, bunların da 90%-i *alfa* və *beta* heterodimerlərindən ibarətdir.

Alfa və *delta* zəncirlərini kodlaşdıran genlər 14 xromosomda, *beta* və *gamma* zəncirlərinin genləri isə 7 xromosomda yerləşmişdir. *T*-hüceyrələrin genlərinin də *C*, *V*, *J* və *D* seqmentləri vardır. Bunların alternativ splaysinqi nəticəsində zintez edilən molekulların sayı hədsiz dərəcədə çox olur. *T*-hüceyrələrinin reseptorları hipermutasiyaya uğramır və onlar qan dövranına ifraz edilmirlər.

9.7. İmmun sistemin genetik patologiyası

9.7.1. Ümumi anlayışlar

İmmun cavab reaksiyası uzun illər yalnız müdafiə mexanizmi kimi anlaşıldı. Lakin sonrdan məlum oldu ki, yad genetik mənşəli molekullara qarşı immun cavab reaksiyası müxtəlif xəstəliklərin yaranmasına səbəbdir. Sensibilizasiya özü xəstəlik yaratmasa da eyni antigenlə orqanizmin təkrar təması zamanı arzuolunmaz nəticələrə gətirib çıxarır. Məsələn, adi allergiya reaksiyasının ağır variantı olan *anaflaktik şok*, nadir hallarda rast gəlinsə də həyat üçün son dərəcə təhlükəlidir. Bu reaksiyanın əsasını antigenspesifik *IgE*-nin *tosqun hüceyrələrlə* birləşməsi təşkil edir.

Tosqun hüceyrələrin çoxlu miqdarda histamin kimi mediatorları ifraz etməsi və onların yastı əzələlərə, sellikli qişalara və qan damarlarına təsiri anaflaksiyanın yaranmasına səbəbdir. Belə hallarda ölüm, tənəffüs çatışmazlığı və damarların kollapsı nəticəsində baş verir. Belə *atopik* reaksiyalara səbəb olan antigenlər *allergenlər* adlanır. Allergiya reaksiyasının güclü təzahür etməsinə səbəb olan autosom-dominant allel əhali arasında geniş yayılmışdır.

İmmun sisteminin bir və ya bir neçə komponentinin pozulması və ya olmaması orqanizmin *immun çatmamazlığının* yaranmasına səbəb ola bilər. Hazırda yüzdən çox *ilkın immun çatışmazlığı* variantı aşkar olunmuşdur. *İkincili immun* çatışmazlığı isə immun sisteminin xarici mühit faktorlarının təsirindən pozulması nəticəsində yaranır, məsələn, *QİÇS*.

Yenidoğulmuşlarda inkişafdan qalma, uzunmüddətli diarrreya, kəskin və ya xroniki infeksiyalar və idiopatik hepato-splenomeqaliya aşkar edilsə, o zaman immun çatışmazlığı diaqnozunun təyini düzgün hesab olunur. Təkrarlanan bakterial infeksiya *B*-hüceyrəli humoral immunitetin çatışmazlığının, virus infeksiyalarına həssaslıq isə hüceyrə immunitetinin patologiyasının göstəricisidir. *Autoimmun xəstəliklər* zamanı orqanizmin immun sistemi özünün toxuma və üzvlərini hücum hədəfinə çevirir. Toxuma və üzvlərin transplantasiyası zamanı immun sistemi ciddi çətinliklər yaradır.

9.7.2. Humoral immunitetin anadangəlmə patologiyası

9.7.2.1. Anadangəlmə angionevrotik Kvinke ödemı

Anadangəlmə angionevrotik Kvinke ödemı autosom-resessiv yolla nəsil ötürülür. Bu patologiya zamanı *CI* inhibitorunun çatışmazlığı nəticəsində

C2a komponentinin həddindən çox hasil edilməsi yumşaq toxumalarda mayenin toplanmasına səbəb olur. Komplementin C3 komponentinin çatışmazlığında bakteriyaların opsonizasiyasının pozulması, bakterial infeksiyaya, xüsusilə də *Niesseria* növündən olan mikroorqanizmlərə qarşı orqanizmin həssaslığının yüksəlməsi müşhidə edilir. Belə xəstələrə plazma köçürülməsi və gündəlik olaraq danazol preparatının verilməsi məsləhət görülür.

9.7.3. Hüceyrə immunitetinin anadangəlmə patologiyası

9.7.3.1. Xroniki qranulomatoz

Xəstəliyin *X* xromosomu ilə ilişikli resessiv formasının autosom-dominant formasına nisbətən rastgəlmə tezliyi 1:3 bərabərdir. *X* xromosomu ilə ilişikli formanın etiologiyası *sitoxrom b*-nin defekti nəticəsində hidrogen peroksidin yaranmasının pozulması ilə əlaqədardır.

Xəstəliyin xarakter əlamətini limfa vəzilərinin infeksiyalaşması, dəridə abseslərin yaranması və vaxtaşırı pnevmoniya ilə xəstələnmə halları təşkil edir. Belə xəstələrdə hüceyrə immün cavab reaksiyasının daimi hazır vəziyyətinin səbəbi faqositlərin yad patogenləri əhatə etməsi, lakin onları parçalaya bilməməsidir. Bu, özünü *düyünü qranulomaların* (düyünlü törəmə) əmələ gəlməsində göstərir.

9.7.3.2. Leykositlərin adgeziyasının pozulması

Bu, autosom-resessiv tipli xəstəlikdir. Leykositlərin inteqrin molekulasında beta-2 komponentinin yoxluğu onların adgeziya olunması prosesinin və faqositlərin mikroorqanizmləri təyin etməsi prosesinin pozulmasına və xəstəliyin inkişaf etməsinə səbəb yaradır. Xəstəliyin xarakter əlamətlərini dəridə və selikli qişalarda kəskin irinli infeksiyaların yaranması təşkil edir.

Xəstəliyin əsas müalicəsi antibiotiklərin qəbulu ilə əlaqəlidir, bəzi hallarda sümük iliği transplantasiyası məsləhət görülür.

9.7.3.3. Çediaki-Xiqasi sindromu

Bu da autosom-resessiv tipli xəstəlikdir. Xəstəliyin etiologiyasını lizosomun quruluşunun təşkilinin pozulması və anadangəlmə hüceyrə immunitetinin çatışmazlığı təşkil edir.

Xəstəliyin xarakter əlamətləri müəyyən fasilələrlə bakterial infeksiyaların, bədxassəli limfomanın və albinizmin qeyri-tam formasının yaranmasıdır.

9.7.4. Spesifik humoral immunitetin qazanılmış patologiyası

9.7.4.1. X xromosomla ilişikli aqammaqlobulinemiya

Xəstəlik *X* xromosomu ilə ilişikli tiplə irsən nəsilə ötürülür. Etiologiyası *B*-limfositlərin yetkinləşməsini tormozlayan tirozinkinazının çatışmazlığı ilə əlaqəlidir. Yeni doğulmuş oğlan uşaqlarında, 5-6 aylığında çoxsaylı bakterial infeksiyaların yaranması müşahidə olunur. Ağ ciyərlərin xroniki infeksiyası əksər hallarda ölümə nəticələnir.

Xəstəliyin uşaq doğulduqdan 5-6 ay sonra əmələ gəlməsinin səbəbi *Ig G*-nin cift baryerindən keçə bilməsi və bir neçə aylığa yenidoğulmuşu immunitətlə təmin edə bilməsidir.

Profilaktika məqsədilə xəstələrə vena daxilinə immunoqlobulinin yeridilməsi məsləhət görülür.

9.7.4.2. *Ig M*– in yüksək səviyəsilə səciyələnən immun çatışmazlığı

X xromosomu ilə ilişikli resessiv xəstəlikdir. Xəstəliyin xarakter əlamətini *IgM* və *IgD* yüksək səviyyəsi və digər immunoqlobulinlərin çatışmazlığı təşkil edir. Xəstələrdə irinli infeksiyalara yüksək həssaslıq qeyd olunur.

Xəstəliyin etiologiyası immunoqlobulinlərin bir sinifinin digərinə keçməsi prosesinin pozulmasına səbəb *T*-limfositləri səthi liqandının (*TNFSF5*) defekti ilə bağlıdır.

9.7.4.3. Təsnif olunmayan dəyişkən immun çatışmazlığı

Təsnif olunmayan *B*-hüceyrəli immun çatışmazlıqlarının əksəriyyətinin patogenezi sona qədər aydınlaşdırılmamışdır. Bir qayda olaraq *B*-hüceyrəli autosom- resessiv immun çatışmazlıqlarının səbəbini immunoqlobulinlərin yüngül və ağır zəncirləri genlərinin mutasiyaları təşkil edir.

9.7.5. Spesifik hüceyrə immunitetinin qazanılmış patologiyası

9.7.5.1. *Di Gorgi* sindromu

Bu sindrom autosom-resektiv, autosom-dominant və ya sporadik xarakterli ola bilər. *Di Gorgi* sindromu olan xəstələrdə cəngəlvəri vəzinin tamamilə və ya qismən olmaması, T-limfositlərin hasilinin olunmasının azalmasına və orqanizmin fasilələrlə virus infeksiyalarına yüksək həssaslığı xarakterizə edilir.

9.7.5.2. Kombinə olunmuş ağır dərəcəli immün çatmamazlığı

Xəstəlik 50-60% hallarda *X* xromosomu ilə ilişikli tipli, qalan hallarda isə autosom-resektiv tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülür. Humoral və heceyrə immunitetinin ağır dərəcəli çatışmazlığı xəstələrdə virus və bakteriya infeksiyalarına qarşı yüksək həssaslığın yaranmasına səbəb olur.

Xəstəliyin *X* xromosomu ilə ilişikli variantının səbəbi sitokin reseptorlarının qamma zəncirləri genlərinin mutasiyasıdır. Nəticədə, *T*-helper və *T*-killer hüceyrələrinin yetkinləşməsi prosesləri pozulur. Bu isə *T*-limfositləri ilə qarşılıqlı əlaqə təsirindən asılı olan *B*-limfositlərin inkişafının pozulmasına səbəb yaradır.

Sitokin resepturaları ilə əlaqəsi olan hüceyrədaxili siqnal *Jak3* (*Yanus kinaza3*) molekulasının mutasiyası da *T*-limfositlərinin yetkinləşməsinin pozulmasına səbəb olur. Bu proses *protein-tirozinfosfataza C* (*CD45*) reseptorlarının patologiyasındakı kimi baş verir, çünki normal halda *CD45* *Jak* aktivliyini tormozlayır.

Adenozindezaminaza (*ADA*) və *purinnukleozidfosforilaza* (*PNF*) orqanizmdə purinlərin parçalanma məhsullarının yığılıb toplanmasına və *T*-limfositlərin məhvinə səbəb olur. Bundan əlavə, ağır kombinə olunmuş immün çatışmazlığının səbəbi *VDJ rekombinasiyası* genlərinin, o cümlədən də *T*- və *B*-limfositlərinin yaranmasını kodlaşdıran genlərin mutasiyaları da ola bilər.

Xəstəliyin *X* xromosomu ilə ilişikli varintında, *ADA* çatışmazlığında xəstələrə sümük iliği köçürülməsi məsləhət görülür. Son illərdə genlərlə terapiya üsulundan da istifadə olunmaqdadır.

9.7.5.3. “Çılpaq” limfositlər sindromu

Bu xəstəlik autosom-recessiv tipli xəstəlikdir və limfositlərin səthində *HLA* sistemi reseptorlarının olmaması ilə səciyələnin.

Xəstəliyin *I* tipi limfositlərin səthində *HLA I sinif* molekulalarının çatdırılmasına nəzarət edən *TAR2* genlərinin mutasiyası ilə əlaqəlidir.

Xəstəliyin *II* tipi *T*-helper hüceyrələrinin funksional çatışmazlığına səbəb olan *HLA II sinif* molekulalarının xüsusi transkripsiya faktorlarının pozulması ilə bağlıdır.

9.7.5.4. Viskott-Oldriç sindromu

Autosom-recessiv tipli xəstəlikdir və xarakter əlamətlərini müvazinət, koordinasiya hissiyatının pozulması, konyuktiva qişasında, uzun və qulağın dərisində telangiektaziyaların yaranması təşkil edir.

Bundan əlavə, qanda *IgG IgA*-nın miqdarının azalması və müxtəlif infeksiyalara həssaslığın artması qeyd olunur. Leykositlərdə *T*-hüceyrələrin reseptorlarını kodlaşdıran lokusların 7 və 14 xromosomlarda yenidən təşkil olunması aşkar edilir.

Xəstəliyin etiologiyası *DNT*-nin peparasiya sisteminin pozulması ilə əlaqəlidir. Nəticədə, timusun hipoplaziyası meydana çıxır və leykemiya, limfomaların inkişaf etmə riski yüksəlir.

9.7.6. Autoimmun xəstəliklər və *HLA* sisteminin leykositlər antigenlərinin patologiyası

Bu xəstəliklər orqanizmin öz şəxsi antigenlərinə həssaslığının yüksəlməsi, sitotoksik *T*-limfositlərin proliferasiyasının sürətlənməsi, üzv və toxumaların zədələnməsi ilə xarakterizə edilir. Proses bəzi üzvlər üçün spesifik (məsələn, *Haşimoto tireoiditi*) və ya sistem xarakterli (məs., *qırmızı qurd eşənəyi*) ola bilər. Autoimmun xəstəliklər ən çox qadınlarda rast gəlinir və adətən, *HLA* sistemi allelləri ilə əlaqəlidir. Cədvəl 9.1. də *HLA* sistemi ilə assosiasiya olunan xəstəliklər təqdim edilmişdir.

9.7.6.1. Ankiloz törədən spondilit

Bu spondilit fəqərələrin və çanaq-büzdüm bağlarının bitişməsi ilə xarakterizə olunan xroniki iltihabi xəstəlikdir. Xəstələrin 97%-də *HLA-B-27* antigeni aşkar olunur. Avropada *HLA-B27*-nin daşıyıcıları əhalinin təxminən 5%-də rast gəlinir, lakin xəstəlik onların yalnız 1%-də inkişaf edir. Belə şəxslərdə xəstəliyin nəzəri inkişaf etmə riski *HLA-B27* olmayanlara nisbətən 90 dəfə çoxdur. Belə hallarda genetik əlaqə *Klebsiella* bakteriyaları ilə yoluxma zamanı normal immün cavabın pozulması ilə özünü göstərir.

Cədvəl 9.1.

HLA sistemi antigenləri ilə bəzi xəstəliklərin assosiasiyası

Antigenlər	Xəstəliklər	Tezliyi	Nisbi risk
A3	Hemaxromatoz	13	20
DR5	Psoriaz	8	7
B27	Ankiloz törədən spondilit	8	100
B47	Böyröküstü vəzin hiperplaziyası	0,4	51
Cw6	Psoriaz	9	10
DR2	Narkolepsiya	19	100
	Qudpasçer sindromu	32	16
DR3	Çoxsaylı skeleroz	21	5
	Qırmızı qurd eşənəyi	16	12
DR4	Qırmızı qurd eşənəyi	25	3
	Seliakiya	12	11
	1 tip şəkərli diabet	12	7
DR3//DR4	1 tip şəkərli diabet	13	4
DR5	1 tip şəkərli diabet	6	33
	Yuvenil revmatoid artrit	6	5

Qeyd: nisbi risk ad/bc , burada *a*) antiqen olan xəstələrin sayı; *b*) antiqen olan normal kontrol şəxslərin sayı; *c*) antiqen olmayan xəstələrin sayı; *d*) antiqen olmayan kontrol şəxslərin sayı.

Beləliklə, immunogenetika, orqanizmi xarici və daxili aqressiyadan qoruyan immun sisteminin genetikasını öyrənən elmdir. Orqanizmin immun sisteminin sturukturu və fəaliyyət mexanizmləri təkamül prosesində formalaşmışdır. Onun əsas funksiyası yad maddələri və orqanizmin özünün dəyişilmiş hüceyrələrini tanıyaraq aşkara çıxarmaq, müəyyən antigenlərlə təması yadda saxlayaraq, təkrar rastlaşdıqda onların orqanizmdən tezliklə xaric olunmasını təmin etməkdir. Orqanizmin immun cavab reaksiyası immunoqlobulinlərin və T-limfositlərin fəaliyyətinə genetik nəzarətlə təmin olunur. Bununla yanaşı, HUBK genləri transplantasiya antigenlərini kodlaşdıraraq immun sisteminin fəaliyyətində mühüm rol oynayır.

X BÖLMƏ

FARMAKOGENETİKA

10.1. Farmakogenetika haqqında ümumi anlayışlar

Farmakogenetika tibbi genetikanın və farmakologiyanın əsasında yaranan yeni elm sahəsidir və insan orqanizminin dərman preparatlarına həssaslığının genetik əsaslarını öyrənir.

İlk dəfə 1957-ci ildə F.Foqel və A.Motulski tərəfindən *farmakogenetika* termini təklif olunmuşdur.

Hələ qədim zamanlarda dərman bitkilərinin təsirinə qarşı insanların fərqli reaksiyası haqqında məlumatlar möcud idi. Antik dövrün loğmanları istifadə etdikləri dərmanların bəzi xəstələrdə zəhərlənmə, digərlərində isə müalicəvi təsir göstərdiyini bildirdilər. Min illər keçsə də konkret dərman preparatının müxtəlif xəstələrdə fərqli müalicəvi effektə malik olması problemi, hazırda da intensiv tədqiq olunan əsas problemlərdəndir.

1948-ci ildə Berlin xəstəxanalarında yerli anestetik *prokaindən* istifadə olunarkən xəstələrdə zəhərlənmə halı qeyd olunmuşdu. Bununla əlaqəli aparılan analizlər zamanı mielorelaksant *suksinilxolin* preparatının, bəzi xəstələrdə tənəffüsün uzunmüddətli dayanmasına səbəb olması aşkar edilmişdi.

Müəyyən olunmuşdur ki, normal halda suksinilxolin preparatı *butirilxolinesteraza* fermentinin təsirlə qeyri-aktiv maddəyə çevrilir. Müşahidə altındakı xəstələrdə bu fermentin sintezinin pozulmadığı, lakin fermentin substrata bağlanması prosesinin pozulması aşkar olunmuşdu. Bu isə, fermentin sturukturasına nəzarət edən genin mutasiya ilə bağlı ola bilərdi.

Beləliklə, ilk dəfə olaraq preparatın yanaşı təsirinin, onun metabolizmində iştirak edən fermentin defekti ilə əlaqəsi müəyyən edilmişdir.

Digər farmakogenetik fenomen – Afrika mənşəli kişilərdə primaxin preparatının eritrositlərin hemolizinə səbəb olması fenomeni XX əsrin 50-ci illərinin əvvəllərində aşkar edilmişdir. Aparılan araşdırmalarda hemolizin

Qlükoza-6-fosfat dehirogenaza (*Q-6-fD*) fermentinin irsi çatışmazlığı ilə əlaqəsi sübut olunmuşdu.

1961-ci ildə Azərbaycanın cənub rayonlarında (Astara, Lənkəran), yaz aylarında, *paxla* bitkisi (*vicia faba*) çiçəkləyən dövrdə, oğlan uşaqlarında dəri örtüklərinin saralması, hərarətin yüksəlməsi və qara rəngli sidik ifrazı ilə (*favizm*) müşayət edilən ölüm halları səbəbinin də *Q-6-FD* irsi defisiti ilə əlaqəsi təsdiq olunmuşdu.

Üçüncü farmakogenetik fenomen vərəm xəstəliyinin müalicəsində istifadə olunan *izoniazid* preparatı ilə bağlı idi. Bu preparatın bəzi xəstələrdə yanaşı təsirinin səbəbinin *izoniazidi asetilizoniazidə* çevirən fermentin (*N-asetiltransferaza*) genetik polimorfizmilə əlaqəsi sübut olunmuşdu.

Beləliklə, aparılan tədqiqatların nəticələrinin ümumiləşdirilməsi yeni elm sahəsinin əsasını qoymuşdur.

Müxtəlif dərman preparatınının qəbuluna insanların fərdi həssaslığının səbəbinin, onların genetik xüsusiyyətləri ilə əlaqəsinin tədqiqinə başlanıldı. Müəyyən edildi ki, orqanizmə daxil olan dərman preparatlarının *biotransformasiyası*, ciddi genetik nəzarət altındakı fermentlərin qarşılıqlı təsir proseslərində və bir neçə mərhələdə həyata keçirilir.

Bundan əlavə aşkar olundu ki, proseslərə nəzarət edən genlərin mutasiyaları, preparatlara qarşı fərdi və fərqli cavab reaksiyasının formalaşmasına səbəb olur. Dərman qəbulu zamanı meydana çıxan yanaşı təsirlər, preparatın effektivliyinin qeyri-tam olması və s. əlamətlər fərdi həssaslığın mövcudluğu ilə izah edilir.

Eyni zamanda, ehtimal olunurdu ki, insanın genetik aparatındakı mövcud bir çox mutasiyalar “susmuş” vəziyyətdə qalaraq, yalnız dərman qəbulundan sonra təzahür edir.

Müəyyən olunmuşdu ki, orqanizmin dərman preparatlarına qarşı cavab reaksiyası, fərdin həyat tərzindən, xarici mühit faktorlarından və onların orqanizmin genetik faktorları ilə qarşılıqlı təsir əlaqəsilə də şərtlənir.

Beləliklə, dərman preparatlarının qəbuluna fərqli həssaslığın genetik mexanizmlərinin öyrənilməsinə həsr olunmuş tədqiqatlar, farmakogenetikanın bir elm kimi formalaşmasına gətirib çıxardı.

Son illərdə dərman preparatlarının sorulması, mabadilə olunması və orqanizmdə paylanması və xaric olunması proseslərinə təsir edən genlər haqqında ədəbiyyatda küllü miqdarda məlumatlar toplanmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, bəzi hallarda, preparatların mübadiləsi və orqanizmdən eliminasiya edilməsi müddəti geniş diapazonda dəyişə bilər. Buna müvafiq

olaraq, adi dozada qəbul edilən preparatların yanaşı təsirləri də, fərqli reaksiyalara səbəb yarada bilər.

Son on ilə qədər aparılan farmakogenetik araşdırmalar populyasiya səviyyəsində və fərdi xüsusiyyətləri nəzərə almadan aparılırdı. Bu tədqiqatlar akademik xarakterli olmaqla, preparatların mübadiləsində iştirak edən fermentlərin biokimyəvi polimorfizminin öyrənilməsi ilə kifayətlənirdi.

"*İnsanın Genomu Lahiyyəsinin*" uğurla başa çatması, yeni genom texnologiyalarının təkmilləşdirilməsinə, əhali qururları və xəstələr haqqında geniş məlumat bazasının yaranmasına və onların analizi üçün bioinformatika vasitələrinin inkişaf etməsinə səbəb oldu. Preparatların qəbuluna orqanizmin cavab reaksiyasına cavabdeh genlərin analiz olunması metodlarının inkişafında baş verən keyfiyyət dəyişiklikləri, yeni elmi istiqamətin, *farmakogenomikanın* formalaşmasına səbəb yaratdı.

Müasir genom texnologiyaları ilə farmakogenetikanın birləşməsindən yaranan farmakogenomika, *konkret fərdin* genetik xüsusiyyətlərinin dərman preparatına həssaslığının tədqiq olunması ilə məşğuldur. Farmakogenomikanın farmakogenetikadan fərqi ondan ibarətdir ki, farmakogenomika insanın *genomunun* bütün hissələrinin dərman preparatlarının mübadiləsində iştirakını tədqiq edir, o cümlədən yanaşı təsirlərin yaranma riskinin proqnozlaşdırma imkanlarını və preparatların qəbulu ilə əlaqəli genlərin nəzarət etdiyi molekulaların modulyasiya olunması imkanlarını araşdırır.

Beləliklə, farmakogenetika və farmakogenomika üç əsas probleminin həll olunmasını qarşıya məqsəd qoymuşdur:

1) Hər konkret xəstə üçün optimal preparatın seçilməsi metodunun işlənilib hazırlanması;

2) Preparatın zəruri dozasının və qəbulu müddətinin fərdi olaraq təyin edilməsi;

3) Preparatın biotransformasiyasında iştirak edən fərdi genlər kompleksinin əvvəlcədən təyin olunması yolu ilə onun yanaşı təsirlərinin minimuma endirilməsi.

10.2. Dərman preparatlarının metabolizminə genetik nəzarət

Dərman preparatlarına fərdi həssaslığın geniş diapazonda dəyişməsi qrafik formada *normal paylanma ayrısı* (*Qaus ayrısı*) kimi ifadə olunur (şəkil 10.). Qaus ayrısı müayinə olunanların yarısında preparatın xarakter farmakoloji təsir dozasını xarakterizə edir. Lakin müayinə olunanlar arasında preparata qeyri-adi reaksiya verən fərdlər olduqda, əyrinin xarakteri dəyişir, *bi-* və *trimodal* əyriyə uyğun paylanma müşahidə edilir. Bunlardan biri Qaus pikindən solda, digəri isə sağda qeyd olunur.

Aparılan təcrübələrin nəticələri, dərman preparatlarının mübadilə olunması prosesinin çoxsaylı genetik və mühit faktorlarının təsiri altında (*poligen*) reallaşdığını göstərir. Bundan əlavə, dərman preparatlarına fərdi həssaslığın genetik faktorlardan asılılığı əkizlər metodu vasitəsilə təsdiq olunur.

Müəyyən edilmişdir ki, metabolizminə *monogen* xarakterli genetik nəzarət olunan preparatların sayı məhduddur. İzoniazid, suksametoniy, halotan, 6-merkaptopurin (tioquanin) və debrisoqvin belə preparatlardandır. Bu preparatların mübadilə xüsusiyyətlərinin irsən nəsilə ötürülməsinin autosom-recessiv və ya autosom-dominant tipli olması kliniki-genealoji metodlarla təsdiqlənmişdir.

10.3. Genetik polimorfizmin preparatların metabolizmi ilə assosiasiyası

Məlumdur ki, dərman preparatlarının orqanizmdə mübadilə olunması bir-birinin ardınca gələn ferment reaksiyalarından təşkil olunmuşdur və onlar iki mərhələdə həyata keçirilir.

Birinci mərhələdə dərman preparatları bağırsaqlardan sorulduqdan və qana daxil olduqdan sonra, onların *sitoxrom P450* fermentləri vasitəsilə oksidləşməsi baş verir.

P450 genləri ayrı-ayrı ailələrə (59 ailə) və ailələrin subvariantlarına (105 ailə subvariantı) bölünür. Sayı 400-dən çox olan bu genlərin adları, bir köklü simvoldan (*CYP*), onun ardınca gələn ailə subvariantını göstərən ərəb rəqəmindən və ayrıca bir geni göstərən digər ərəb rəqəmindən ibarətdir (məsələn, *CYP1A1*, *P450 1* ailəsindən və *A* ailə subvariantından olan *1* geni göstərir).

Farmakogenetika nəzərindən *P450* genlərinin mühüm əhəmiyyət kəsb edənləri *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* və *CYP3A4* genləridir. Bu genlər tibb praktikasında geniş tətbiq olunan dərman preparatlarının 90 faizinin biotransformasiyasının birinci mərhələsinə nəzarət edirlər. Məsələn, *CYP3A4* bütün dərman preparatlarının 40 faizinin metabolizmində, *CYP2D6* isə 70 müxtəlif preparatın metabolizmində iştirak edir.

Dərman preparatlarının metabolizminin müxtəlif fərdlərdə, fərqli formada təzahür etməsi bu genlərin allel polimorfizmi ilə sıx əsaqəsi son illərdə dəlillərlə sübut olunmuşdur. Allellərdən bəziləri preparatların metabolizmini sürətləndirdiyi halda, digərləri onu yavaşdır. Elə allellər də vardır ki, onlar, ümumiyyətlə, bu proseslərdə iştirak etmir.

CYP2D6 geninin *sifir* adlandırılan alleli beta-blokatorların, antidepressantların, neyroleptiklərin və b. preparatların orqanizmdə yığılıb qalmasına səbəb olur. *CYP2D6* geninin *sifir* allelinin bu təsiri, göstərilən preparatların azeffektli olmasına və yanaşı toksik təsirinə yaranmasına gətirib çıxarır.

Bu allelin neqativ effekti özünü populyasiya səviyyəsində də, göstərir. Fermentlərə və nəqledici zülallara nəzarət edən genlərin müxtəlif populyasiyalarda öyrənilməsi göstərmişdir ki, bu genlərin populyasiyalarda rastgəlmə tezliyi müxtəlifdir və geniş diapazonda dəyişir. Belə ki, *CYP2D6 sifir* allelin Avropa populyasiyalarında rastgəlmə tezliyi 6 faiz, Qonkonqda 20 faiz təşkil edir. Genlərin populyasiyada rastgəlmə tezliyi haqdakı məlumatlar, dərman preparatların müxtəlif müalicəvi dozalarının tərtib olunmasında istifadə edilir.

CYP2D6 geninin digər bir alleli (*cəld*) göstərilən preparatların cəld mübadilə edilməsinə səbəb olur. Belə allelli xəstələrdə terapevtik effektdə nail olmaq üçün preparatların dozasının artırılması tələb edilir.

Genlərin polimorfizmi ilə əlaqəli dərman preparatlarının patoloji yanaşı təsirinə misal olaraq varfarin preparatının metabolizmi ilə assosiasiya olunan *CYP2C9* polimorfizmini misal gətirmək mümkündür. Qeyri-düz antikoagulyant təsirli varfarin preparatının farmakokinetik xüsusiyyətləri *CYP2C9* geninin allel variantlarından asılıdır. *CYP2C9* geninin *CYP2C9r2* və *CYP2C9r3* allelləri olan xəstələrdə, terapevtik effektdə nail olmaq üçün, varfarin preparatının həftəlik dozasının digər şəxslərə nisbətən iki dəfə azaldılması lazımdır. Əks təqdirdə varfarini normal dozada qəbul edən belə xəstələrdə qanaxmalar müşahidə olunar.

Dərman preparatlarının metabolizminin *ikinci mərhələsində*, onların metabolitlərinin endogen maddələrlə konyuqasiya (latınca *conjugatio*- birləşmə) olunması prosesləri baş verir. Bu mərhələnin əsas reaksiyalarından birini 2 ailə və 20 izofermentdən ibarət *qlyukroniltransferaza* fermenti (*UGT*) katalizə edir. *UGT*-nin katalizə etdiyi reaksiyada dərman preparatlarının metabolitləri *uridindifosfoqlyukron tutşusu* (*UDF*) ilə birləşir. *UGT* bir çox dərman preparatlarının (morfin, xloramfenikol, parasetamol və b.), hormonların, kanserogen maddələrin və pestisidlərin metabolizmində iştirak edir.

UGT-nin əsas fizioloji funksiyası endogen maddələrin (bilirubin) *qlyukronlaşdırılmasından* ibarətdir. Bu prosesə məruz qalan dərman preparatlarına *fenollar* (propofol, parasetamol), *spirtlər* (xloramfenikol, kodein, oksazepam), *alifatik aminlər* (lamotrigin, amitriptilin), *karbon turşuları* (fenilbutazon) və *karboksil turşuları* (naproksenketoprofen) aiddir. Tibb praktikasında *UGT1A1* polimorfizmindən sitostatik preparatı *irinitekanın* istifadəsi zamanı yaranan hiperbilirubinemiyanın korreksiya olunmasında istifadə edilir.

Dərman preparatlarının biotransformasiyasının ikinci mərhələsində mühüm reaksiyalarından biri də *N-asetiltransferaza* (*NAT1* və *NAT2*) fermentinin iştirakı ilə gedən asetilləşmə reaksiyasıdır. *N-asetiltransferaza* fermentinə nəzarət edən genin *NAT2* alleli daha geniş genetik polimorfizmi ilə seçilir.

NAT2-nin “*cəld*”, “*orta*” və “*yavaş*” allel variantları müxtəlif populyasiyalarda geniş yayılmışdır. “*Yavaş*” allelinin monqoloid əhali quruplarında rastgəlmə tezliyi 10-15 faiz, avropoid quruplarda isə, 50 faiz təşkil edir. Bu allelin daşıyıcılarında izoniazidə, sulfanil preparatlarına, arilaminə, hidrazinə, aritmiya əleyhinə işlədilən preparatlara və b. qarşı yüksək həssaslıq qeyd olunur. *NAT2* alleli olan xəstələrdə göstərilən preparatların toksik yanaşı təsirinin səbəbi onların asetilləşmə sürətinin zəifliyi və bununla əlaqədar onların orqanizmdən gec xaric olunmasıdır.

İkinci mərhələdə tiopurinmetiltransferaza (*TPMT*) fermentinin katalizə etdiyi *S-metilləşmə* prosesləri sitostatiklərin (merkaptopurin, azatiopirin, tioquanin) mübadiləsində mühüm rol oynayır. *TPMT*-nin zəif aktivliklə xarakterizə olunan forması autosom-resessiv yolla nəsilə ötürülür və hazırda onun 8 alleli aşkar edilmişdir. Bu allellərin mövcud olduğu xəstələrdə merkaptopurinin, tioquaninin dozasının 2-4 dəfə azaldılması məsləhətdir.

TPMT-nin allellərinə görə homoziqot fərdlərin, Avropa və Afroamerika populyasiyalarında rastgəlmə tezliyi 4-5 faiz təşkil edir. Belə homoziqot

xəstələrin müalicəsi üçün merkaptopurin təhlükəsiz dozası orta terapiya dozadan 10-15 dəfə az, heteroziqot xəstələr üçün isə, 2-4 dəfə az təyin olunur. Avropa və Amerikada xəstələrə müalicə başlanmadan əvvəl onların *TPMT* genlərinə görə tiplərinin təyin edilməsi tələb olunur.

Sulfotransferza (SULT) fermentinin katalizə etdiyi reaksiyalarda qalxanvari vəzin hormonu, ekzogen fenollar, katexolaminlər və bəzi steroid hormon preparatları mübadilə olunurlar. Müəyyənləşdirilmişdir ki, *SULT* fermentinin iştirak etdiyi reaksiyalara 10 gen və 40 allel vasitəsilə nəzarət olunur. Farmakogenetika nəzərindən xüsusi əhəmiyyət kəsb edən allellər *SULT1A1* və *SULT1A3* allelləridir. *SULT1A1* alleli parasetamol, morfin, lidokain estradiol və b. preparatların, *SULT1A3* alleli isə, dopamin, serotonin, norepinefrin kimi preparatların metabolizmində iştirak edir. Lakin bu preparatların dozası ilə genlərin polimorfizmi arasında assosiasiya hələlik aşkar olunmamışdır.

Ksenobiotiklərin əksəriyyətinin mübadilə olunması və zərərsizləşdirilməsi reaksiyaları, *EPHX1* və *EPHX1m* genləri tərəfindən nəzarət edilən epoksidhidroksilaza (*EPHX*) fermenti vasitəsilə katalizə olunur. Dərman preparatlarının (fenitoin) toksik metabolitlərinin su ilə konyuqasiya olunmasına *EPHX1* nəzarət edir. Onun allel variantı *EPHX1m*, *EPHX* fermentinin aktivliyinin 30 faiz azalmasına səbəb yaradır.

EPHX1m alleli olan hamilə qadınlar fenitoin preparatını qəbul etdikdə, döldə anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranma riski dəfələrlə yüksəlir. Avropa əhalisində *EPHXm* allelinin rast gəlmə tezliyi yüksəkdir və 6 faiz təşkil edir. Bu allelin daşıyıcılarında ksenobiotiklərin oksidləşmə prosesləri pozulur.

Parasetamol və etokrin turşusu preparatlarının orqanizmdə mübadilə olunmasında *qlyutationla konyuqasiya* prosesinin xüsusi rolu vardır. Bu prosesdə onların zərərsizləşdirilməsi və qeyri-toksik birləşməyə çevrilməsi baş verir.

Qlyutationla konyuqasiya olunma reaksiyaları *glutation-S-SH-transferaza (GSN)* fermenti ilə katalizə olunur. Bu fermentə nəzarət edən *GST* geninin 5 alleli (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTP/A*, *GSTP/B*) mövcuddur. Kanserogenlərin inaktivasiya olunmasında mühüm rol oynayan *GSTT1* allelinin rastgəlmə tezliyi Avropa əhalisində 40-45 faiz, zəncilərdə isə 60 faiz təşkil edir. *GSTT1* allelinin daşıyıcılarında piroqlitazon preparatının qəbulu hepatotoksik, dotsetaksel preparatının qəbulu isə mielotoksik təsir yaradır. Lakin belə şəxslərdə penisilaminin qəbulu revmatoid artritli xəstələrdə müalicənin effektivini artırır.

Qlyutationla konyuqasiya olunma prosesləri, *DNT* zədələnmələrinin aradan qaldırılmasında, hüceyrələrin hidrogen perosidlə oksidləşməsinə rezistentliyinin qorunub saxlanılmasında və sərbəst radikallardan azad olma proseslərində xüsusi rol oynayır.

10.4. Genetik polimorfizmin dərman preparatlarını nəql edən molekulalarla assosiasiyası

Dərman preparatlarının sorulması, orqanizmdə paylanması və xaric olunması proseslərini təmin edən molekulalar *preparatları nəql edən molekulalar* adlanır. Dərman preparatlarını nəql edən molekulalara *P-qlikoproteini, üzvü anion və kationların transmembran nəql edici molekulaları* aiddir.

P-qlikoproteini ABCB1 geni ilə kodlaşdırılır və əksər hallarda *MDR1* geni kimi də işarə olunur. *P-qlikoprotein*in əsas funksiyası, bilirubin, şiş əleyhinə işlədilən preparatların, ürək qlikozidlərinin, immunosupressorların, qlyukokortikoidlərin, immunodefisit virusunun *I* tipinin proteazasının inhibitorunun və b. preparatların substratlarının nəql olunmasıdır.

P-qlikoproteini, ksenobiotiklərin və metabolitlərin sidiklə, öd və bağırsağ möhtəviyyəti vasitəsilə ekskressiya olunmasında da rol oynayır. Bundan əlavə, o, dərman preparatlarının (diqoksin, ivermestin, vinblastin, deksametazon, siklosporin, domperidon, loperamid və b.) hematoensefal baryerdə akumulasiyaya olunmasını məhdudlaşdırır.

MDR1 geninin kliniki nəzərdən xüsusi əhəmiyyət kəsb edən alleli *C3435T* allelidir. *C3435T* alleli *MDR1* geninin 26-cı ekzonunda sitozinin timinlə əvəz olunması ilə xarakterizə edilir. Bu allel *P-qlikoprotein*in funksiyasının pozulmasına və bir çox dərman preparatların qəbulu zamanı ağır intoksikasiyaların yaranmasına səbəb olur. *MDR1* geninin digər bir mutasiyası (*G2677T*) isə genin 21-ci ekzonunda alaninin serinlə əvəz olunması nəticəsində yaranır.

Bu iki polimorfizm (*C3435T* və *C2627T*) nəsil-dən-nəsilə birlikdə ötürülür. *G2627T*-nin polimorfizmi *P-qlikoprotein*in funksiyasının *in vitro* artması və plazmada feksofenadinin konsentrasiyasının azalması ilə assosiasiya olunur. *C3435T* polimorfizmi isə virus əleyhinə işlədilən preparatlara orqanizmin müxtəlif cavab reaksiyası ilə assosiasiya edilir. Müəyyən olunmuşdur ki, *T3435T* homoziqotlarda *P-qlikoprotein*in ekspressiyası, *C3435C* genotipli homoziqotlara nisbətən daha aşağı səviyyədədir.

Dərman preparatlarının nəqledici molekullarına anion və kationların üzvü daşıyıcıları olan transmembran zülalları da aiddir. Bu nəqledici molekulların substratlarına praktikada geniş istifadə olunan preparatlar (antibiotiklər, diuretiklər, iltihab və virus əleyhinə işlədilən preparatlar, statinlər) daxildir.

Üzvü anion nəqledici polipeptid C (*ÜANP-C*) geninin müxtəlif allel variantları aşkar olunmuşdur. *ÜANP-C* geninin allel variantlarından *ÜANP-C1b*, *ÜANP-C15*, *T521C* və *G11127A* allelləri pravastatin, atorvastatin və simvastatin preparatlarının hipolipidemik təsirini zəiflədir. *T1628G* alleli isə atorvastatin preparatını qəbul edənlərdə miopatiyanın inkişaf riskini artırır.

10.5. Polimorfizmin dərman preparatlarının hədəf zülalları ilə assosiasiyası

Dərman preparatlarının hədəf zülallarının kodlaşdıran genlərin mutasiyaları orqanizmin farmakoloji cavab reaksiyasına təsir edən əsas faktorlardan biridir. Dərman preparatlarının hədəf zülallarına *hüceyrə reseptorları, fermentlər və ion kanalları* aiddir.

Reseptorların əksəriyyəti zülallardan təşkil edilir. Belə zülallara hormonların, böyümə faktorlarının və mediatorların reseptorları, orqanizmdə baş verən mühüm mübadilə və tənzimləyici reaksiyalarda (dihidrofolatreduktaza, asetilxolinesteraza), iştirak edən nəqledici molekullar (Na^+ , K^+ - *ATFaza*) və sturuktura zülalları (tubulin) aiddir. Bundan əlavə, şiş əleyhinə işlədilən preparatlarla bağlanan nuklein turşuları və başqa hüceyrə komponentləri də reseptor kimi fəaliyyət göstərir.

Dərman preparatlarının reseptorları müxtəlif üzv və toxumalarda yerləşir və onların təsiri reseptorlar vasitəsilə əlaqələndirilir. Preparatların farmakoloji effektiyi onların reseptora göstərdiyi stimullaşdırıcı və ya zəiflədici təsirdən asılıdır.

Müalicə məqsədilə işlədilən preparatlarının həyati-vacib funksiyaları yerinə yetirən reseptorlarla birləşmələrində, molekulyar səviyyədə baş verən cüzi dəyişikliklər bəzən orqanizm üçün təhlükə yaradır. Məsələn, terapevtik diapazonu kiçik və toksik təsirə malik ürək qlikozidləri hüceyrənin həyatı üçün çox mühüm prosesi, ionların transmembran nəql olunmasını dəyişdirir. Hüceyrənin differensasiya dərəcəsiindən asılı olaraq özünəməxsus təsir göstərən preparatlar, əsasən, güclü toksik təsir göstərir.

Dərman preparatlarından reseptora daxil olan siqnal hədəf hüceyrəyə birbaşa və ya “yardımçı” vasitə ilə ötürülür. İnformasiyanın reseptora ötürülməsi, vasitəçi fermentlə və ya lipidlərlə, ionların və suyun tərkibinin dəyişməsi yolu ilə baş verir. Reseptor katalizator kimi fəaliyyət göstərərək, müxtəlif liqandlardan hüceyrəyə daxil olan siqnalların koordinasiya olunmasını və onların digər mübadilə prosesləri ilə əlaqəsini təmin edir.

Hüceyrə xaricində yerləşən liqandların hüceyrədaxili proseslərə tənzimləyici təsir mexanizmlərinin molekulyar əsasları müxtəlifdir. Bunlardan daha mürəkkəb olanı *G*-zülalı ilə əlaqəli reseptor sistemidir. *G*-zülalı ilə əlaqəli reseptor sistemində, hüceyrə səthindəki liqandla birləşən transmembran reseptor, membranın daxili səthində yerləşmiş *quaninnukleotid bağlayıcı G*-zülalı əlaqə yaratmaqla təsir göstərir. *G*-zülalı öz növbəsində, hüceyrədaxili ikincili messengerin yaranmasını təmin edən fermenti tənzimləyir.

Reseptor sisteminin ikinci variantı, *tirozinkinaza* və *quanililsiklaza* fermentləri ilə birləşmiş transmembran reseptorlardan təşkil edilir. Belə transmembran reseptorların hüceyrənin daxilində yerləşən və ferment aktivliyinə malik hissəsi allosterik bağlanma yolu ilə hüceyrə səthindəki hissə ilə birləşir.

Daha sadə reseptor sistemi isə liqandla tənzimlənən transmembran ion kanalından ibarətdir. Onun açıq vəziyyətdə olması, hüceyrə xaricindəki bu kanalı yaradan zülalla liqandın birbaşa bağlanması ilə təyin olunur.

Yağda həll olan liqandlar üçün xarakterik daha bir reseptor sistemi vardır. Bu sistemdə membrandan keçən liqand hüceyrədaxili reseptorla birləşərək kompleks əmələ gətirir. Sonra isə bu kompleks nüvə *DNT*-nin xüsusi hissəsi ilə birləşir və transkripsiyanı tənzimləyir.

Reseptorların fəaliyyətini tənzimləyən genlərin polimorfizmi preparatın birdəfəlik və ya uzunmüddətli qəbulunun farmakoloji effektinə təsir edir. Məsələn, bronx əzələlərinin boşalmasında və tənəffüs yollarının müqavimətinin tənzimlənməsində iştirak edən beta-adrenoreseptorlara nəzarət edən genin (*ADRB2*) allel variantı, beta-adreostimulyator preparatlarının təsirini zəiflədir. *ADRB2* geninin 13 müxtəlif oliqonukleotid polimorfizmi aşkar olunmuşdur. Beta-aqonistlərlə aparılan inqalyasiya terapiyası zamanı bronxların genişlənməsi ilə allel polimorfizmi arasında güclü assosiasiya aşkar edilmişdir.

Hüceyrədə ionların nəql olunmasına nəzarət edən genlərin polimorfizmi, dolayısıyla dərman preparatlarının toksik təsirinə səbəb yaradır. Məsələn, natrium və kalsium ionlarını nəql edən zülallara nəzarət edən genin allel variantları və *uzanmış Q-T intervalı sindromu* olan xəstələrin, bəzi preparatları

qəbul etməsi, onların xəstələnməsinə, hətta ölümünə səbəb olur. Membran zülallarının inteqrasiyasında nəzarət edən *KCNE2* geninin mutasiyası olan xəstənin klaritromitsini qəbul etməsi aritmiyanın yaranmasına səbəbdir. Bundan əlavə, *KCNE2* geninin allel variantı olan xəstələrin trimetoprim-sulfametoksazon qəbul etməsi uzun *Q-T* intervalının yaranması ilə assosiasiya olunur.

Apolipoprotein *E* (*APOE*) geninin polimorfizmi ilə qanda lipidlərin səviyyəsini azaldan preparatlar arasında assosiasiya aşkar olunmuşdur. *APOE2* alleli aşkar edilən xəstələrdə müalicədən sonra aşağı sıxlıqlı lipoproteinlərin səviyyəsi əhəmiyyətli dərəcədə azalır. Lakin belə effekt, *APOE3* alleli olan xəstələrdə müşahidə edilmir.

Beləliklə, hüceyrə reseptorlarına nəzarət edən genlərin allel polimorfizmi dərman preparatlarının farmakoloji effektivlik dərəcəsi ilə assosiasiya olunur. Allel polimorfizminin analiz olunması, orqanizmin preparata həssaslığını və müalicə məqsədilə seçilən preparatların farmakoloji effektivliyini proqnozlaşdırmağa imkan verir.

Müəyyən edilmişdir ki, süd vəzi xərçəngi olan qadınların 30%-də, protoonkogenin aktivləşməsi, hüceyrələrin səthində reseptorların xüsusi tipinin (2-ci tip böyümə faktorunun epidermal reseptoru – *Human Epidermal growth factor Reseptor-2* – *HER-2*) çoxlu miqdarda toplanmasına səbəb olur. Bu reseptorların hiperekspressiyası, hüceyrəni həddindən çox sayda artıb-çoxalmağa məcbur edir. Son illərdə işlənib hazırlanmış monoklonal mənşəli *Trastuzumab* preparatı *HER-2* reseptorları ilə birləşərək onların fəaliyyətini dayandırır, bununla da xərçəng şişinin inkişafı dayanır və şişin həcmi kiçilməyə başlayır. Eyni zamanda, müalicəyə başlamazdan əvvəl *HER-2* reseptorlarının təyin olunması *trastuzumab* preparatının effektivlik dərəcəsini də müəyyənləşdirməyə imkan verir. Xəstələrin dərman preparatlarına həssaslığının səviyyəsinin təyin olunması üçün digər diaqnostik metodlardan da, istifadə olunur.

10.6. Farmakogenetika metodları

İnsanın genomunda 1,4 milyon təknukleotidli polimorfizm aşkar olunmuşdur. Onların 60 000-i genlərin kodlaşdırıcı ardıcılıqlarında yerləşmişdir və bəziləri dərman preparatlarının metabolizminə genetik nəzarətdə iştirak edir. Genlərin belə polimorf sahələrindən tibb praktikasında preparata qarşı orqanizmin cavab reaksiyasının diaqnostik markerləri kimi istifadə olunur.

Analiz olunan genetik faktorlar əsasən iki qrupa bölünür.

Birinci qrupa, preparatların metabolizmində iştirak edən fermentlərə və preparatların sorulması, orqanizmdə paylanması və xaric olunmasını həyata keçirən molekullara nəzarət edən genlər daxildir. Bunlardan P450 sitoxromunun izofermentlərini (*CYP2C6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* və b.), preparatların biotransformasiyasının II fazasının fermentlərini (*N-asetiltransferazalar*, *glutation-S-transferazalar*) və preparatları nəql edən molekulları (*P-qlikoprotein*, *üzvü anion* və *kationların nəql ediciləri*) göstərmək olar.

İkinci qrupa, dərman preparatlarının “*hədəf molekulları*” və ya funksional olaraq sturukturası ilə bağlı olduğu zülalları (*reseptorlar*, *fermentlər*, *ion kanalları*) kodlaşdıran genlər daxildir. Bundan əlavə, müxtəlif patoloji proseslərdə iştirak edən genlər (*qan laxtalanma sistemi faktorları*, *apolipoproteinlər*, *HLA-sistemi* genləri və b.) də bu qrupa daxildir.

Preparatlara cavab reaksiyasının dəyişməsi ilə assosiasiya olunan konkret genotiplərin aşkara çıxarılması üçün farmakogenetik metoldan istifadə edilir. Bu metodlar zəncirvari polimeraza reaksiyasına (*ZPR*) əsaslanır. Genetik materialın mənbəyi (*DNT*) qismində, xəstənin qanından və epitel (bukkal) sıyrıntısından istifadə edilir. Alınan cavab bu və ya digər polimorf markerə görə təyin olunmuş xəstə genotipi kimi təqdim edilir.

Farmakogenetik metodun cavabına əsaslanaraq, həkim-genetik konkret xəstəyə dərman preparatının seçilməsini, dozasını və verilmə qaydasını formalaşdırır. Bu iş orqanizmin cavab reaksiyasının əvvəlcədən proqnozlaşdırılmasına və müalicənin fərdiləşmiş qaydada seçilməsinə imkan yaradır.

Yeni texnologiyalara əsaslanan yeni farmakogenetika və farmakogenomika metodlarının tətbiqi “mikroçiplərdən” (*microarray technology*) istifadə olunması prinsipinə əsaslanır. Belə metodlar dərman preparatlarına cavab reaksiyası ilə əlaqəli konkret genlərin ayrı-ayrı polimorfizmləri ilə yanaşı, insan genomunun allel variantlarının bütöv və ya qismən skriniqini aparmağa imkan verir. Əslində bu, farmakogenomikanın qarşıya qoyduğu məqsədin gerçəkləşməsi və fərdiləşdirilmiş təbabətin perspektiv istiqaməti deməkdir. Bəzi preparatların tətbiqi zamanı istifadə olunan farmakogenetik metodlar Cədvəl 10.6.1-də təqdim olunmuşdur

Cədvəl 10.6.1.

Preparatlara fərdi həssaslığın təyin olunmasında istifadə edilən farmakogenetik metodlar

Preparat	Xəstəlik	Təyin olunan gen	Müalicə taktikası
Trastuzumab	Süd vəzi xərçəngi	HER-2	HER-2 ekspresiyasında trastuzumabın tətbiqi
6-merkaptopurin	Kəskin mieloid leykoz	T P M T - n i n “yavaş” alleli	heteroziotlarda 50mq/gün homoziotlarda verilmir
Tioridazin	Şizofreniya	CYP2D6-nin “yavaş” alleli	“yavaş”allel olduqda əks göstərişdir
Trisiklik anti depressantlar	Depressiyalar	CDY2D6-nin “yavaş” alleli	“yavaş”allel olduqda az dozada verilir
Atomoksetin (strattera)	Uşaqlarda hiperaktivlik sindromu	CYP2D6-nin “yavaş” alleli	“yavaş” allel olduqda qanda miqdarı yoxlanılır
Perheksilin	Gərginlik stenokardiyası	CYP2D6-nin “yavaş” alleli	“yavaş” allel” olduqda “yavaş” allel olduqda preparat verilmir
Varfarin	Trombozlar	CYP2C9-un “yavaş” alleli	www.warfarindosing.org saytına bax
Suksametoniy (ditilin)	Mielorelaksasiya cərrahiyyə	B C H E - n i n “yavaş” alleli	“yavaş”variantda verilmir
Sulfasalazin	Revmatoid artrit qeyri-spesifik xorali kolit	N A T 2 - n i n “yavaş” alleli	“yavaş”allel variantında sutkada 1,5 q çox olmaz

10.6.1. Kliniki praktikada farmakogenetika metodlarının tətbiqi qaydaları

Xəstələrin seçilməsi: ilk növbədə müayinəyə, preparatın qəbuluna qarşı, yanaşı təsir risqi yüksək olan və anamnezində belə reaksiyaların qeyd edildiyi xəstələr cəlb olunur.

Farmakogenetik metodlarla yoxlanması planlaşdırılan *preparatlar* müəyyən *tələblərə* cavab verməlidir:

- preparatın alternativ variantı yoxdur;
- preparatın müxtəlif və kəskin təzahür edən yanaşı təsirləri mövcuddur;
- preparatın uzun müddət (xəstənin həyatı boyu) istifadəsi gözlənilir;
- preparatın terapevtik diapazonu məhduddur;
- preparat satış qiyməti çox yükəkdir. Yalnız belə hallarda farmakogenetik metodlardan istifadə edilməsi vacib hesab olunur.

Kliniki praktikada istifadə olunan farmakogenetika *metodu* aşağıdakı *tələblərə* cavab verməlidir:

- farmakoloji cavab reaksiyası ilə (ağır yanaşı təsir, preparatın effektivliyi və ya yüksək effektivliyi) analiz edilən genin allel variantı arasındakı assosiasiyanın sıx olması;

- orqanizmin preparata cavab reaksiyasını proqnozlaşdırmaq üçün farmakogenetik metodun yüksək həssaslığa və spesifikliyə malik olması;

- farmakogenetik metodun cavabından asılı olaraq dərman preparatının istifadə olunma alqoritminin mövcudluğu (preparatın seçimi, dozası, verilmə qaydası);

- analiz olunan genin allel variantının populyasiyada rast gəlmə tezliyinin 1 faizdən az olmaması;

- farmakogenetik metodla analiz olunan preparatın, bu məqsədlə işlədilən ənənəvi preparatatlardan üstünlüyünün (o cümlədən, iqtisadi cəhətdən) sübuta əsaslanması;

- farmakogenetik metodun xəstə və həkim üçün istifadəsinin mümkün olması.

Hazırda göstərilən tələblərə tam cavab verən və Avropa Elm Fondunun ekspertləri tərəfindən tövsiyyə olunan (Barselona, 2011-ci il) farmakogenetik metodların sayı məhduddur. Bu metodlar, *Varfarin*, *Klopidoqrel*, *Tamoksifen*, *İrinotekan*, *Azatiopirin*, *Merkaptopurin*, *Abakvir* və *Takrolimus* preparatları və b. üçün işlənib hazırlanmışdır.

Beləliklə, farmakogenetikanın nəzəri bazasını dərman preparatlarının biotransformasiyasında iştirak edən genlərin polimorfizmi haqqında olan məlumatlar və onların qarşılıqlı təsir əlaqələrinə genetik nəzarət mexanizmləri təşkil edir. Farmakogenetika, orqanizmdə dərman preparatlarının farmakokinetika və farmakodinamika proseslərinin fərdi xüsusiyyətlərini müəyyən edən genləri və onların allel variantlarını öyrənir. Müəyyən edilmişdir ki, dərman preparatlarının hədəf zülallarını kodlaşdıran genlərin mutasiyaları farmakoloji cavab reaksiyasının dəyişməsinə səbəb olur. Hazırda farmakogenetika, dərman preparatları ilə aparılan terapiyanın fərdiləşdirilməsi problemlərinin həlli istiqamətində tədqiqatları davam etdirir.

XI BÖLMƏ

EKOGENETİKA

11.1. Ekogenetika haqqında ümumi anlayışlar

Ekogenetika, genetika və ekologiya elmlərinin birləşməsindən yaranan cavan elm sahəsidir. Onun haqqında ilk təsəvvürlər XX əsrin 60-cı illərində formalaşdırılmışdır.

Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizminin cavab reaksiyasının genetik əsaslarını öyrənən ekogenetika, ilk növbədə, genetik analiz metodologiyasına əsaslanır. Ekogenetika mutasiyalar nəticəsində yaranan genetik dəyişkənliyə genetik nəzarətin və xarici mühit faktorlarının genetik proseslərə təsir mexanizmlərini öyrənməklə yanaşı, ekologiyanın bütün metodik arsenalından istifadə edir, *sinekoloji* (eyni və müxtəlif növlərə aid olan orqanizmlər arasındakı münasibətləri, ekogenetik modelləri, dəyişkənliyin bioloji faktorlarını, mutageniz proseslərini) və *autoekoloji* (canlı varlıqlarla mühit faktorları arasında olan münasibətləri, mühit faktorlarına genetik davamlılığı və genetik toksikologiyanı və b.) münasibətləri araşdırır.

Ekogenetikanın *genetik* və *ekoloji* aspektləri bir-biri ilə sıx bağlıdır. Onun *genetik* aspekti irsiyyət və dəyişkənlik haqqındakı müasir məlumatlara əsaslanaraq, ilk növbədə mutasiyalar nəticəsində yaranan və irsən növbəti nəsillərə ötürülən dəyişkənliyin səbəbini, mexanizmlərini və fəsadlarını tədqiq edir.

Spontan olaraq baş verən mutasiyalarla yanaşı, o, müxtəlif fiziki, kimyəvi, bioloji və b. mühit faktorlarının təsiri altında yaranan mutasiyaları da araşdırır. O cümlədən də irsən nəsildən-nəsilə ötürülməyən və bəzi hallarda mühitə uyğunlaşma kimi xarakterizə olunan, lakin ontogenezdə irsən ötürülən əlamətlərin əsasında formalaşan mexanizmləri də ətraflı tədqiq edir.

Ekogenetikanın genetik aspekti qohum fərdlər arasında oxşarlıqğı, əlamətlərin nəsilə ötürülməsini, biokimyəvi reaksiyaları, əsəb sisteminin və davranışın xüsusiyyətlərini və digər əlamətlərin müxtəlifliyini, onlara nəzarət edən genlərin genomda lokalizasiyasını öyrənir.

Ekogenetikanın genetik aspektlərinin öyrənilməsində mutasiya prosesləri genetik proseslərlə birlikdə, onların ayrılmaz bir hissəsi kimi tədqiq olunur. Belə proseslərdən, genetik materialın yenidən təkrar hasil olunma-

sını (*replikasiya*), gen və onların komponentlərinin bir nəsildən digərinə ötürülərkən yenidən quruluşlandırılmasını (*rekombinasiya*), genetik materialın zədələnmələrinin bərpa olunması ilə onların nativ sturukturunun qorunub saxlanmasını (*reparasiya*) qeyd etmək mümkündür. Bu proseslərə *DNT* matritsası əsasında *RNT*-nin sintezi (*transkripsiya*) prosesləri də daxildir. Orqanizmin modifikasiya olunmuş dəyişkənliyinin əsasını təşkil edən bu proseslər genetik informasiyanın reallaşmasını təmin edir.

Eyni zamanda, əlamətlərin irsən nəsildən-nəsilə ötürülməsi və irsi dəyişkənliyin mexanizmləri populyasiya səviyyəsində də ətraflı araşdırılır. Xüsusilə də populyasiyada mikrotəkamül proseslərinin formalaşmasında mühüm rol oynayan genlərin rastgəlmə tezliyi və genlərin əhali qurupları arasında yayılmasına təsir edən populyasiya prosesləri tədqiq olunur.

Ekogenetikanın *ekoloji* münasibətlərin tiplərini araşdıran hissəsi şərti olaraq iki yerə bölünür:

- orqanizmlər arasındakı münasibətləri tədqiq edən *sinekologiya*;
- orqanizmlərlə xarici mühit arasındakı mübasibətləri öyrənən *autoekologiya*.

11.2. Ekoloji münasibətlərin tipləri və eko-genetik modellər

Sinekoloji münasibətlər, əksər hallarda, bir ekosistemdə məskunlaşan və qida zəncirinin ayrı-ayrı mərhələlərini təşkil edən, müxtəlif növə aid orqanizmlərin qarşılıqlı, bir-birindən asılı münasibətlərdir.

Autoekoloji münasibətlər isə, əsasən abiotik xarakterli xarici mühit faktorları ilə canlı varlıqlar arasında yaranan münasibətlərdir. Belə münasibətlərdə müşahidə olunan abiotik mühit faktorları, əksər hallarda, canlı varlıqların təkamül prosesində dəfələrlə qarşılaşdığı təbii faktorlardır. Belə faktorlara müxtəlif istilik rejimləri, yerin cazibə qüvvəsi, müxtəlif şüalanma növləri, kimyəvi maddələr və s. aiddir.

Xarici mühitün antropogen faktorları isə canlı orqanizmlərin təkamül prosesində əvvəllər qarşılaşmadığı yeni faktorlardır. Məsələn, bir çox insektisidlər (xlorlaşdırılmış karbohidrogenlər) təbiətdə heç vaxt mövcud olmamışdır. Onlar qida zəncirində transformasiyaya uğramayan, ona görə də bioloji yolla parçalanmayan maddələrdir. Belə maddələrə pestisidlər: 2,4-dixlorfenoksisirkə turşusu və 2,4,5-trixlorfenoksisirkə turşusu (defoliantlar) aiddir.

Pestisidlərdən sonra xarici mühitün antropogen faktorlarından ən güclü təsirə malik olanları ağır metallar, karbon dioksid, kükürd dioksid və onun

oksidləşmə məhsulları, neft məhsulları və sənaye müəsisələrinin çirkab sularıdır. Bunlardan da ən çox genetik aktivliyə malik olanı radioaktiv tullantılardır.

Ekoloji münasibətlərin genetik analiz olunması üçün xüsusi eko-genetik modellərdən istifadə edilir. Adətən, modellər bir ekosistemin qida zəncirində yer alan orqanizmlərin arasında qurulur.

Elementar eko-genetik modelə misal olaraq buğumayaqlı həşəratlarla ali bitkilər arasındakı münasibətləri göstərmək olar. Bir çox buğumayaqlı həşəratlar və ali bitkilər sterinləri həm sintez edir, həm də qida kimi istifadə edirlər. Buğumayaqlıların yaşaması üçün sterinlər əvəzolunmaz metabolitlərdir, lakin onlar sterinləri sintez edə bilmirlər, bitkilərlə əlaqə quraraq, sterinləri qida maddəsi kimi bitkilərdən alır və mənimsəyirlər.

Eko-genetik modellərin qurulmasında adi ekoloji münasibətlərə cavabdeh olan genlərdən istifadə edilir. Mütəxəsislər, kənd təsərrüfatı ziyanvericilərinə qarşı optimal mübarizə strategiyasının işlənilməsi üçün hazırlanmasında orqanizmlər arasında sinekoloji münasibətləri tənzimləyən genetik nəzarət mexanizmlərindən istifadə edirlər.

Agrobacterium tumefaciens bakteriyaları çarpaz çiçəkli bitkilərin kökləri ətrafında, torpaqda artıb çoxalırlar. Bu bakteriyalar, bitkinin köklərinə özünün plazmid *DNT*-nin bir hissəsini köçürməklə onunla əlaqə yaradırlar.

Bitkinin xromosomuna bakteriyanın *Ti*-plazmidin keçməsi, amin turşularının analoqlarını (lizin, histidin, ornitintlərə) sintez edən bitki şişinin inkişafına səbəb olur. Amin turşuları analoqları isə, öz növbəsində bakteriyalar üçün əlavə qida rolunu oynamaqla onların artıb-çoxalmasını stimullaşdırırlar. Beləliklə, bu birləşmələrin sintezi bitki genlərinin nəzarəti altında başlayır və bakteriya genlərinin nəzarəti altında başa çatır.

Bu model aqrobakteriya ilə bitki arasındakı simbiotik qarşılıqlı əlaqəni göstərən eko-genetik modellərdən biridir. Belə modellər insanların təsərrüfat fəaliyyətində, torpağın azotlaşdırılmasında geniş istifadə olunur.

11.3. İnsan və mühit arasında qarşılıqlı əlaqələr

İnsanların məskunlaşdığı müasir ərazilər, min illər ərzində təbiət hadisələrinin təsiri altında dəyişikliyə məruz qalmışdır. İnsanın özü, bir bioloji növ kimi, mühitdə baş verən dəyişikliklərə adaptasiya olunmuş, düşünüən canlı varlıq kimi yaşadığı mühitə dəyişməyə çalışmışdır. Mühit isə, müxtəlif genotiplərin həm fərdi, həm də, qruplar formasında təbii seçilməsini, yaşa-

yaraq uğur qazanmasını təmin etmişdir. Beləliklə, insanın bioloji və sosial təbiəti, onun yaşadığı mühitdəki təkamül proseslərində formalaşmışdır.

Digər canlı orqanizmlər kimi, insan orqanizmi də xarici mühitlə fasiləsiz əlaqələr quraraq müxtəlif maddələri və enerji formalarını mübadilə edən açıq bir sistem kimi formalaşmışdır. Belə mübadilə proseslərində, orqanizmin daxili mühitünün stabil vəziyyətinin qorunub saxlanması, genetik nəzarət edilən baryer sisteminin mövcudluğu sayəsində mümkün olmuşdur.

Orqanizmin baryer sistemi (dəri, tənəffüs, həzm sistemi, histohematoloji və hematoensefal baryer sistemləri) orqanizmə daxil olan maddələrlə qan arasında və qana daxil olmuş maddələrlə beyinin daxili mühitü arasında ciddi formada qorunan baryerin fəaliyyətini təmin edərək, onu mühitün fiziki, kimyəvi və bioloji faktorlarının dağıdıcı təsirindən qorumuşdur.

Beləliklə, insan orqanizmi, özünün nisbi dinamik stabil vəziyyəti ilə, daimi dəyişkən mühit faktorlarının təsiri altında, təkamülə uğramış və öz-özünü tənzimləyən bir sistemə çevrilmişdir.

Orqanizmin dinamik müvazinət vəziyyətini pozmağa çalışan ekoloji faktorların dəyişməsi və ya onların təsir dərəcəsinin azalıb-çoxalması, mühitə uyğunlaşma mexanizmlərinin yaranması ilə nəticələnmişdir. Orqanizmin mühitə uyğunlaşması prosesi isə təsirə məruz qalan üzvün funksional resurslarının bütünlüklə sərf olunmasına və bu prosesdə birbaşa iştirak etməyən digər sistemlərin funksional dəyişməsinə səbəb olmuşdur.

Bəzi hallarda orqanizmin adaptasiya prosesləri onların mühitə müvəqqəti uyğunlaşması mexanizmlərini formalaşdırmışdır. Mühit faktorlarının neqativ təsirinin təkrarlanması isə nəticə etibarilə müəyyən *patologiyanın* və *xəstəliklərin* yaranmasına səbəb olmuşdur.

Mühit təsirlərinə uyğunlaşma proseslərində orqanizmdə baş verən funksional dəyişikliklər, onun genetik aparatının iştirakı ilə yeni funksional strukturaların yaranması və ya mövcud strukturaların dəyişməsi ilə müşayət olunmuşdur. Beləliklə, orqanizmin irsi xüsusiyyətlərindən asılı olaraq, mühit faktorlarına qarşı fərdlərin fərqli cavab reaksiyası formalaşmışdır.

11.4. Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin normal cavab reaksiyası

Bütün canlı orqanizmlər müəyyən mühit şəraitində yaşayaraq çoxalırlar. Yaşadığı müddətdə orqanizmin irsiyyət sistemi ilə onun yaşadığı mühit arasında qarşılıqlı təsir əlaqələri yaranır. Mühit faktorları irsi əlamətlərə təsir

edərək onların təzahüretmə dərəcəsini müəyyənləşdirir. Orqanizmin vəziyyəti və onun gələcək inkişafı məhz bu əlaqələrin mövcudluğundan asılıdır.

Orqanizmin bütün genlərinin cəmi onun *genotipini* təşkil edir. Yaşından asılı olmayaraq fərdin genotipi, bütün inkişaf məhələlərində (ana bətnində, uşaqlıq və gənclik illərində) dəyişməz qalır.

Orqanizmin daxili və xarici əlamətlərinin cəmi isə onun *fenotipini* təşkil edir. Genotipdən fərqli olaraq fərdin fenotipi onun yaşadığı müddət ərzində, orqanizmin böyümə və inkişaf proseslərində (embrional dövrdə, anadan olanda, cinsi yetkinlik dövründə) dəyişikliyə məruz qalır.

Fenotipin dəyişikliyə uğraması genotipin və mühit faktorlarının birgə və ya ayrı-ayrılıqda əlamətlərə təsirindən asılı olaraq baş verir. Eyni qenotiplərə malik, lakin müxtəlif mühitdə yaşayan fərdlərin fenotipləri bir-birindən fərqlənir. Oxşar genotiplərə malik orqanizmlər arasındakı bu fərq *modifikasiya* (fenotipik dəyişkənlik) adlanır.

Xarici mühit faktorlarının orqanizmin genetik sturukturaları ilə təması birbaşa deyil, hüceyrə substansiyaları vasitəsilə baş verir. Orqanizmin fərdi inkişafında və onun genetik proqramının reallaşmasında rol oynayan *mühit* anlayışı mürəkkəb anlayışdır. Mühit, genotipin funksiyalarının icra olunduğu daxili mühit faktorlarının (hüceyrədaxili və hüceyrəarası birbaşa əlaqələr, bioloji aktiv maddələr, hormonlar və s.) cəmindən ibarət əhatədir. Mühit, orqanizmin genetik proqramın reallaşmasına təsir göstərən, orqanizmin daxilində və xaricində yerləşən faktorların cəmini ifadə edir.

Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin cavabının bioloji əsasını onun genetik xüsusiyyətlərindən asılı *reaksiyası* təşkil edir. Orqanizmin genotipinin mühit faktorunun təsirinə cavabı, bir qayda olaraq müəyyən diapazonda dəyişir və həmin genotipə uyğun fenotiplərin sayı ilə müəyyən olunur. Genotipin xarici mühitlə qarşılıqlı təsiri nəticəsində yaranan fenotiplərin müxtəlifliyi, həmin *genotipin reaksiya norması* adlanır.

Orqanizmin genetik nəzarət olunan cavab reaksiyası *adaptasiya* xarakterlidir və dəyişən mühit şəraitində yaşayaraq onun çoxalmasını təmin edir. Orqanizmin adaptasiya reaksiyaları *fizioloji və inkişaf reaksiyaları* kimi təsəvvür olunur.

Fizioloji reaksiyalar, xarici mühitün dəyişən şəraitinə orqanizmin davam gətirə bilməsini təmin edən və genetik nəzarət olunan reaksiyalarıdır (qanın sabit tərkibi, hüceyrələrdə ionların konsentrasiyası və s.). İnkişaf reaksiyaları isə orqanizmin tamlığını qoruması şərtilə, onun ayrı-ayrı faktorlara qarşı genetik tənzimlənən reaksiyalarıdır (mutasiya nəticəsində normal allellərin dəyişməsi ilə əlaqəli reaksiyalar və s.).

Lakin bu reaksiyalar arasında aydın nəzərə çarpan sərhəd mövcud deyildir. Orqanizmin cavab reaksiyaları, əksər hallarda keçid xarakterlidir. Bununla yanaşı, genotipin reaksiya normasının, mühit şəraiti ilə əlaqəli sərhədləri də mövcuddur. Sərhəddən kənara çıxmalar müxtəlif patologiyaların yaranması ilə və ya ölümlə nəticələnir.

11.5. Xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin patoloji cavab reaksiyası

Xarici mühitün spesifik faktorunun təsirinə cavab olaraq hər hansı allelin patoloji təzahür əlamətləri (ekspressiyası) *ekogenetik cavab reaksiyası* və ya *patoloji cavab reaksiyası* adlanır.

Bir qayda olaraq ekogenetik cavab reaksiyası nadir hallarda rast gəlinən mutant allellərlə əlaqəlidir. Lakin bu reaksiyalar yeni yaranan mutasiyalarla və müxtəlif populyasiyaların genetik və demoqrafik xüsusiyyətləri ilə də əlaqəli ola bilər. Bununla yanaşı, ekogenetik cavab reaksiyalarının geniş diapazonda dəyişməsi bir neçə genin eyni zamanda qarşılıqlı təsiri ilə də bağlıdır (*polimorfizm*- populyasiyanın genofondunda bir genin 2 və daha çox allelinin olması).

İnsan populyasiyalarında belə polimorf genlərin sayı təxminən 10 000-ə qədərdir. Adi hesablamalar göstərir ki, bu genlərə görə mümkün olan genotiplərin sayı və ona müvafiq olaraq insanın antigen, ferment, reseptor və digər molekulyar-biokimyəvi sistemlərin sayı nəhəng rəqəmlərlə ifadə edilir $2^{10\,000}$.

Bu allellərin bəziləri insan doğulduğu zaman, artıq onun genotipində mövcud olur və əlverişli olmayan mühit şəraitində, bu və ya digər xəstəliklərin və ya patoloji reaksiyaların yaranmasına səbəb və ya onların inkişaf etməsinə irsi meyillik yaradır.

İrsi və mühit faktorlarının birgə təsiri nəticəsində inkişaf edən bu xəstəliklər kitabın müvafiq bölməsində multifaktorial xəstəliklər kimi təsvir olunmuşdur. Belə xəstəliklərə səbəb allellərin məxsus olduğu genlər xəstəliklərə irsi meyillik yaradan genlər adlanır.

Beləliklə, ekogenetika, eyni zamanda, fərdlərin yaşadığı mühitdə mövcud olan (dərman preparatları da daxil olmaqla) potensial toksik maddələrin yaratdığı ekogenetik cavab reaksiyalarını da əhatə edir. Ekogenetikanın araşdırdığı bu problemlər farmakogenetikanın araşdırdığı məsələlərə uzlaşır və onların daha geniş miqyasda öyrənilməsinə təmin edir.

Deməli, mühit faktorlarına qarşı patoloji cavab reaksiyaları orqanizmin fərdi genetik xüsusiyyətləri ilə əlaqəlidir. Xarici mühit şəraitində möv-

cud olan genetik aktiv maddələrin orqanizmdə mübadiləsi, kumulyasiyası, konsentrasiyası və s., orqanizmin genetik xüsusiyyətlərindən asılı olaraq müxtəlif xəstəliklərin (o cümlədən də şişlərin) yaranması ilə nəticələnir.

11.6. Xarici mühitün genetik aktiv faktorları

Bunlar fiziki, kimyəvi və bioloji təsirə malik faktorlar kimi təsnif olunur.

Fiziki faktorlara temperatur, ionlaşdırıcı radiasiya, ultrabənövşəyi şüalanma, yüksək tezlikli elektromaqnit şüalanması, ultrasəs dalğaları və s. aiddir.

Kimyəvi genetik aktiv faktorlara isə *DNT* molekulasının quruluşuna və onun öz-özünü hasil etmə prosesinə təsir edə bilən hər hansı kimyəvi maddə daxildir. Genetik aktivliyə malik maddələrə, istehsal müəsisələrinin və avtonəqliyyat vasitələrinin atmosferə xaric etdiyi qazların tərkibindəki alkiləedici təsirə malik radiomimetikləri, üzvü civə birləşmələrini, polisiklik karbohidrogenləri misal göstərmək olar.

Kimyəvi birləşmələrin əksəriyyəti birbaşa genetik aktivliyə malik deyildir. Onlar xarici mühitdə mövcud olan birləşmələri və hüceyrənin daxili metabolitlərini asanlıqla aktiv vəziyyətə gətirirlər. Məsələn, ətraf mühitdə geniş yayılmış azot turşusunun duzları asanlıqla *DNT* əsaslarının dezaminləşməsinə səbəb olan mutagen təsirli nitritlərə çevrilirlər. Nitritlər və amin birləşmələri mədənin turş mühitində *DNT*-nin replikasiyasını pozan supermutagenlərə-nitrozo birləşmələrinə çevrilirlər. Promutagen adlanan bir çox kimyəvi və potensial kanserogen maddələr orqanizmə daxil olduqda, sitoxrom P450-nin təsiri altında aktivləşərək şiş yaradır.

Bioloji aktiv genetik faktorlara insanın yaşadığı mühitdə artıb-çoxalan patogen, şərti-patogen və yeni patogen mikroorqanizmlər aiddir. Bioloji genetik aktiv faktorların orqanizmə təsirinin öyrənilməsi bir çox çətinliklərlə bağlıdır. Onlar əsasən eksperimental heyvanlar üzərində aparılır, alınan nəticələr insanlara ekstrapolyasiya olunur. Müəyyən edilmişdir ki, bir çox viruslar (çiçək, su çiçəyi, qızılca, qrip, hepatit və b.) somatik hüceyrələrdə xromosom aberrasiyalarının yaranmasına səbəb olur. Hemolitik streptokokun toksini, embrional fibroblastların saxlandığı qidalı mühitdə mutasiyaların yaranma tezliyini yüksəldir. Bundan əlavə, *Aspergillus flavus* kif göbələyinin metaboliti aflatoksin bioloji mənşəli güclü mutagen təsirə malikdir. Bioloji aktiv genetik faktorların orqanizmə təsiri, eyni zamanda orqanizmlər arasında sinekoloji münasibətlərin genetik aktivliyinə bir misaldır.

11.7. Mutasiya prosesinin ekogenetik aspektləri

Genetik aktiv mühit faktorlarının əksəriyyəti irsi dəyişkənliyin səviyyəsinin yüksəlməsinə səbəb olan güclü mutagen təsirə malik maddələrdir. Onların insan orqanizminə təsiri, patoloji cavab reaksiyalarının yaranması ilə yanaşı, irsi strukturaların pozulmasına və nəticə etibarilə populyasiyanın genofondunun dəyişməsinə səbəb olur.

Müasir dövrdə insan populyasiyaları, keçmişdə olduğu kimi, təbii mutagenlərin (kosmik şüalanma, yer kürəsində mövcud olan şüalanma və viruslar) əhatəsində yaşayır və onların təsirinə məruz qalır. Ehtimal olunur ki, ətraf mühitün süni mutagenlərlə çirklənməsi prosesi 500 min il əvvəl, insanların oddan ilk dəfə istifadə etməyə (piroliz) başladığı dövrdə baş vermişdir. Hazırda, ətraf mühitə yeni süni sintez olunmuş kimyəvi birləşmələrin dağıdılması, onların sayının 4,5 milyona çatması ilə nəticələnmişdir. Məhz bu səbəbə görə də canlılar, o cümlədən də insanlar mutasiyaların güclü təzyiqinə məruz qalırlar.

Mühit faktorlarının mutagenез prosesinə təsiri çoxcəhətlidir. Bunların bəziləri, mutagen rolunu oynamaqla diskret genetik dəyişikliklər yaradır. Digərləri isə fizioloji və biokimyəvi proseslərin müvazinət vəziyyətini pozaraq, endogen mutagen fonu yüksəldir. Bundan əlavə, mühit şəraiti hüceyrənin funksional vəziyyətini müəyyən etməklə bəzi genləri aktivləşdirir, digərlərini tormozlayır, bununla da mutagenlərin təsirinə orqanizmin həssaslığının dəyişməsinə səbəb olur. Bütün hallarda, *DNT* strukturunda yaranan dəyişikliyin reparasiya olunmaması bu dəyişikliyin həqiqi mutasiyaya çevrilməsi ilə nəticələnir.

İnsan populyasiyalarına mutasiya təzyiqinin artması irsi xəstəliklərin, anadangəlmə inkişaf qüsurlarının, şiş xəstəliklərinin rastgəlmə tezliyinin dinamikasında özünü göstərir. Lakin son patoloji cavab reaksiyası mutagenin xüsusiyyətləri ilə yanaşı, orqanizmin genotipindən asılı olur. Mutagenlərə qarşı fərdi həssaslığın müxtəlifliyinin öyrənilməsi mutagenез prosesinin ekogenetik mexanizmlərini təşkil edir.

Mutasiya proseslərinin ekogenetik qanunauyğunluqlarının öyrənilməsi mutagenез prosesinin xarakter cəhətlərini aşkara çıxarmışdır. Mutagenез prosesinin səciyyəvi xüsusiyyətlərinə aşağıdakılar aiddir:

- mutagenin təsiretmə həddinin olmaması;
- təsir effektinin dozadan asılılığı;
- müxtəlif mutagenlərin təsirinin additiv effekti;
- mutagen təsirin təxirə salınaraq sonradan baş verməsi.

Mutagenizin ekogenetik qanunauyğunluqlarının öyrənilməsi, mutagen təhlükənin vaxtında aşkar olunmasına və ətraf mühit şəraitinin sağlamlaşdırılması üçün profilaktik təbirlərin işlənilib hazırlanmasına imkan verir.

11.8. Xarici mühit faktorlarının populyasiyanın genofonduna təsiri

Genofond anlayışı populyasiyanın genetik tərkibini xarakterizə edən əsas göstəricidir. İnsanın genofonu insanların ümumi populyasiyasında (yer kürəsində yaşayan bütün insanlarda) mövcud olan bütün genlərinin cəmindən ibarətdir.

İnsanın genofonu aşağıdakı əlamətlərlə xarakterizə olunur:

- 1) genlərin ümumi tərkibi sabit qalmaqla, genotiplərin müxtəlifliyi;
- 2) müasir insanın genofondunun onun əcdadlarının genofondundan asılı olması;
- 3) genofondun genetik tamlığı;
- 4) populyasiyanın genetik yükü.

Genotiplərin müxtəlifliyi və nəsilər arasında irsi ardıcılığın mövcud olması genofondun kəmiyyət və keyfiyyət göstəriciləridir. Bu göstəricilər, insan genomunun tərkibinin öyrənilməsində əsas kimi götürülür.

Genofondun genetik bütöv və tam olması, ümumi populyasiya çərçivəsində irsi materialın daimi mübadiləsini təmin edən reproduktiv prosesləri əhatə edir. İnsanların hər yeni nəslini, onu təşkil edən genotiplərin ətraf mühitə uyğunlaşmasından asılı olaraq, genofonda öz töhfəsini təqdim edir. Mühitə daha çox uyğunlaşan fərdlər sağ qalaraq, daha çox törəmələrə sahib çıxır. Reprodukativ prosesin bioloji mahiyyəti də, fərdlərin özündən sonra, yeni nəsil törətmə qabiliyyətinə malik sağlam fərdləri qoyub getməsi və bununla da genofondun tamlığını qoruyub saxlanmasıdır.

Populyasiyanın genetik yükü, onun irsi patologiyası olan fərdlərlə əlaqəlidir. Belə fərdlər mühitə daha az uyğunlaşan, xəstə və normal fərdlərə nisbətən yaşama müddəti qısa olan fərdlərdir. Onlar təbii seçmə prosesində populyasiyadan eliminasiya olunurlar.

Populyasiyanın genetik yükünün təyin olunması üçün *letal ekvivalent* göstəricisindən istifadə edilir. Bu göstəricinin qiyməti bir qamətə görə hesablandıqda 1,5-2,5 arasında, bir ziqotaya görə hesablandıqda isə 3-5 arasında dəyişir. Bu, eyni zamanda insanın genotipindəki "yararsız" allellərin sayını göstərir. Onların zərərli təsiri homoziqot vəziyyətdə fərdin reproduktiv yaşına qədər ölümü ilə nəticələnən 3-5 resessiv allelin təsirinə bərabərdir.

Belə allellərin və ya onların müxtəlif kombinasiyalarının mövcud olduğu vəziyyətdə hər nəsildə yaranan ziqotaların təxminən yarısı bioloji cəhətdən yararsızdır. Belə ziqotalar genlərin növbəti nəsillə ötürülməsində iştirak etmir. Onların 15 faizi ana bətnində, 3 faizi doğularkən, 2 faizi doğuşdan dərhal sonra, 3 faizi cinsi yetkinliyə çatmadan tələf olurlar. Bunların 20 faizi ailə qurmur və 10 faizi isə sonsuz olur.

11.9. Ekogenetik xəstəliklər

Müasir ekoloji şərait insanların əvvəllər rastlaşmadığı yeni süni kimyəvi maddələrlə təmas, ekoloji şəraitin sürətlə dəyişməsi və dəyişən mühitə fərdi genotiplərin uyğunlaşa bilməməsi ilə xarakterizə olunur. Əksər hallarda *ekogenetik xəstəliklərin* yaranması, genotipdə “sükunət” vəziyyətində olan və mühitün patoloji faktorunun təsiri altında təzahür edən allellərin təsiri ilə izah edilir. Belə patoloji faktorlara istehsalat tullantıları, iqlim faktorları, məişət və qida maddələri və dərman preparatları aiddir.

Ekogenetik xəstəliklərin yaranmasına səbəb olan ksenobiotiklərin yarısından çoxu kimyəvi müdafiə mexanizmi olmayan, ağ ciyərlər vasitəsilə orqanizmə daxil olur. İnsan orqanizmi ağ ciyərlərlə daxil olan (mədə-bağırsaq sistemi ilə müqayisədə) toksiki maddələrə qarşı daha həssas reaksiya göstərir. Bu isə orqanizmin sensibilizasiya olunma dərəcəsinin yüksəlməsinə gətirib çıxarır. Məhz bu səbəblərə görə də, *ağ ciyər xərçəngi, qranulomatozlar, alveolitlər, xroniki bronxidlər, intersitiasial fibroz və bronxial astma* kimi xəstəliklər əhali arasında daha geniş yayılmışdır.

Ekogenetik xəstəliklərin patogenetik inkişaf mexanizmi, orqanizmdə ksenobiotiklərin biotransformasiya olunması və onların detoksikasiyası ilə sıx əlaqəlidir. Toksik maddələrin zərərsizləşdirilməsində biotransformasiyasının monooksidaza sistemi (sitixrom *P450*) mühüm rol oynayır. Lakin bu sistem də bütün hallarda effektiv təsir göstərmir.

Bir çox maddələr vardır ki, onların biotransformasiyası zamanı yaranan metabolitlər, bu maddələrdən daha çox toksiki təsirə malik olur. Məsələn, ksenobiotiklərin biotransformasiyası zamanı yaranan *oksigenin aktiv formaları*, geniş patoloji təsir spektrinə, hətta kanserogen və mutagen təsirə malikdir. Belə toksiki metabolitlər, yalnız *DNT* ilə deyil, bəzi zülali maddələrlə də birləşərək texnogen mənşəli allergenlərin yaranmasına səbəb olur. Bu isə öz növbəsində, əhalinin *bronxial astmaya, allergiya mənşəli alveolitlərə və dermatitlərə hiperhəssaslığının* artmasına gətirib çıxarır.

Əksər hallarda, ekogenetik xəstəliklərin diaqnozunun təyin olunması çətinlik yaradır. Bu, xəstəliklərin spesifik patoloji əlamətlərinin yoxluğu ilə əlaqəlidir. Belə hallarda konkret xəstədə, ekoloji faktorun təsirini digər təsirlərdən differensasiya etmək, onun patoloji əlamətlərlə əlaqəsini sübuta yetirmək çətinləşir. Bu zaman eyni ekoloji təsirə məruz qalan əhali quruplarının müayinə olunması, kifayət qədər dəqiqliklə xəstəliyi aşkara çıxarmağa imkan verir.

Ekogenetik xəstəliklərə, (proteazaların inhibitorunun sintezinə nəzarət edən genin homoziqot daşıyıcılarında) istehsalat (tozlu sexlər) və məişət faktorlarının (siqaret çəkmə) təsiri altında inkişaf edən *ağ ciyərlərin xronik obstruktiv xəstəliyinin* misal göstərmək olar.

Bundan əlavə, *ağ ciyər xərçəngi* 30 faiz hallarda ekogenetik xəstəlik kimi dəyərləndirilir. Belə xəstələrdə epoksidlərdə polisiklik karbohidrogenlərin karboksilləşməsini katalizə edən fermentin aktivliyinin yüksək səviyyəsi müşahidə olunur. Bu fermentə nəzarət edən genin homoziqot daşıyıcıları üçün istehsalat (karbohidrogenlərlə təmas) və məişət faktorları (siqaret tüstüsündə polisiklik karbohidrogenlər vardır) təhlükəli risk faktorları hesab olunur.

Xarici mühitin *qida faktorlarının* təsiri ilə əlaqəli ekogenetik xəstəliklərə yaşlılarda rast gələn *hipolaktaziyanı* misal göstərmək olar. Məlum olduğu kimi, yenidoğulmuş uşaqlarda, laktozanın bağırsaqlardan sorulmasını təmin edən *laktaza* fermentidir. Uşağın ana südü ilə bəslənməsi dayandırıldıqdan sonra, əksər hallarda, bu fermentin aktivliyi itir. Bu səbəbə görə də, yaşlıların əksəriyyətində laktozaya tolerantlıq müşahidə olunur.

Lakin bəzi fərdlərdə laktoza geninin mutasiyası aşkar olunur. Bu əlamət autosom-recessiv əlamət kimi irsən nəsilə ötürülür. Mərkəzi və Şimali Avropa əhalisinin 10-15 faizində belə mutant gen aşkar olunur.

Laktozanın sorulmasının pozulmasına səbəb mutant gen, köçəri həyat sürən və heyvandarlıqla məşğul olan Asiya və Afrika populyasiyalarında geniş (85-90 faiz) yayılmışdır.

Laktozanın sorulması itirilmiş şəxslərdə, tərkibində laktoza olan süd və süd məhsullarının qəbulu zamanı bağırsağ sancıları, meteorizm və ishal əlamətləri müşahidə olunur. Hidrolizə uğramamış laktoza, çürümə florası üçün əlverişli şərait yaradır, osmotik təzyiqi yüksəldərək suyun bağırsağın mənfəzinə keçməsinə səbəb olur. Bəzi hallarda, xəstəliyin əlamətləri, 13-15 yaşına qədər təzahür etmir. Süd zülallarına qarşı yaranan allergiya ilə bu xəstəliyin əlaqəsi yoxdur.

Xəstələrin təxminən 70 faizində laktozanın qəbulunun məhdudlaşdırılması vəziyyətin yüngülləşməsinə səbəb olur. Qalan hallarda (30 faiz) yanaşı gedən *qıcıqlanmış bağırsağ sindromu* aşkar edilir və bu zaman dietanın məhdudlaşdırılmasının pozitiv təsiri müşahidə olunmur.

Qida faktorlarının təsiri bir çox hallarda *miqren* baş ağrılarının yaranmasına səbəb olur. Pendir məhsullarının qəbulundan sonra yaranan miqren tutmaları *tiraminin* zəif konyuqasiya olunması ilə əlaqəlidir. Şokoladın qəbulundan sonra inkişaf edən miqren baş ağrıları isə *monoaminoksidaza fermentinin* aktivliyinin azalması ilə bağlıdır.

Q-6-FD fermentinin çatışmazlığı olan kişi cinsinə aid fərdlərdə paxla bitkisindən (*vicia faba*) istifadə edilməsi hemolitik anemiyanın inkişafına səbəb olur. *Favizm* adlanan bu xəstəlik zamanı paxladakı naməlum mənşəli toksiki maddənin təsiri altında *Q-6-FD* çatışmazlığı olan kişilərdə *alfa-qlyutar* turşusunun mübadiləsi pozulur.

Bəzi hallarda ürəyin işemik xəstəliyi ilə qidalanmanın xarakteri arasında asılılıq qeyd olunur. Belə xəstələrdə lipid mübadiləsinə nəzarət edən və autosom-dominant yola nəsil ötürülən genlər aşkar olunur. Xolesterin mübadiləsinin pozulmasına, ailəvi-hiperxolesterinemiyə, triqliseridemiya və kombinə olunmuş hiperlipidemiyanın yaranmasına səbəb olan bu genlər 25 yaşına qədər ekspresiya olunmur. Onların təsir mexanizmi sona qədər öyrənilməmişdir.

Son illərdə formalaşmış ekogenetika elmi xarici mühit faktorlarına qarşı orqanizmin genetik nəzarət olunan fərdi cavab reaksiyalarının və xarici mühit faktorlarının, mühitə uyğunlaşmanın fərdi xüsusiyyətlərinin tədqiq olunması ilə məşğuldur.

Sənayeləşmənin yüksək səviyyəsi və cəmiyyətin urbanizasiyası ilə xarakterizə olunan müasir ekoloji vəziyyət əhalinin kütləvi miqrasiyasına, müxtəlif səviyyədə təcrid edilmiş əhali quruplarının genetik qarışmasına, insanların yeni mühit faktorları ilə təmasda olmasına və populyasiyaların ümumi mütasiya yükünün yüksəlməsinə səbəb yaratmışdır. Ekoloji mühit faktorlarının orqanizmə təsirinin kompleks xarakterli olması və bu proseslərdə onlarla, yüzlərlə genlərin iştirakı sübut edilmişdir.

Mühit faktorları ilə genotipin qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində baş verən dəyişikliklər, bəzi hallarda, müxtəlif nozoloji formaların əlamətləri təzahür edən yeni ekogenetik patologiyanın yaranmasına gətirib çıxarmışdır. Ekogenetik xəstəliklər genotiplə və mühit faktorlarının əlaqəsini, fərdin genetik fərdi xüsusiyyətlərini və onun mühit faktorlarının təsirinə həssaslığını, həmçinin müxtəlif xəstəliklərə meyilli olmasını xarakterizə edir.

Fərdlərin genotipi ilə xarici mühit faktorlarının qarşılıqlı əlaqəsi haqqında toplanan informasiyadan istifadə olunması, həyat tərzinin, qidalanmanın və dərman preparatlarının qəbulunun modifikasiya olunması, ekogenetik patologiyanın yaranmasını sürətləndirən mühit faktorunun təsirinin azaldılmasına və fəsadlarının qarşısının alınmasına imkan verir.

XII BÖLMƏ

İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN SEMİOTİKASI VƏ KLİNİKİ DİAQNOSTİKASI

Kliniki genetik tibbi genetikanın mühüm əhəmiyyət kəsb edən tətbiqi bölmələrindən biridir. Onun predmetini irsi patologiya aşkar olunmuş xəstələrə və onların ailələrinə xüsusiləşdirilmiş tibbi-genetik yardımın (irsi xəstəliklərin diaqnostikası, müalicəsi, tibbi-genetik məsləhətin təşkili və prenatal diaqnostika) göstərilməsi təşkil edir.

12.1. İrsi xəstəliklərin semiotikası

İrsi xəstəliklərin semiotikası orqanizmin ayrı-ayrı üzv və toxumalarında baş verən morfoloji və funksional dəyişikliklərin klinik təzahür əlamətləri və onların dinamikası haqqında təlimdir. Digər fənlərdə olduğu kimi, kliniki genetikada da ümumi və xüsusi semiotika prinsiplərindən istifadə olunur.

Ümumi semiotikaya xəstənin yaşı, cinsi, bədən quruluşu, irsiyyəti, fiziki və psixi inkişaf dərəcəsi, keçirdiyi xəstəliklər və s. aiddir. Bundan əlavə, bu bölmədə ayrı-ayrı üzv və sistemlərin funksional və morfoloji dəyişikliklərinin xəstəliyin simptomlarında əks olunması da araşdırılır. Məsələn, limfa vəzilərinin sistem xarakterli zədələnmələrində, onların ölçülərinin böyümə dərəcəsi, konsistensiyası, ağırlı olması, hərəkətliyi təyin olunmaqla yanaşı, qanın, sidəyin və başqa materialların analizində patoloji dəyişikliklər qiymətləndirilir.

Xəstənin müayinəsi zamanı genin fenotip səviyyəsində aşkar olunan təzahür əlamətləri xəstəliyin diaqnozunun formalaşdırılmasında öz əksini tapır. Kliniki genetikada fenotip anlayışı yalnız xarici təzahür əlamətlərini deyil, həm də genin təsiri ilə yaranan müxtəlif fizioloji, biokimyəvi və molekulyar dəyişiklikləri də əhatə edir. Ümumi semiotika xəstəliyin simptomlarının diaqnoz baxımından əhəmiyyətinə görə qiymətləndirilməsini nəzərə alır. Mutant genin təsiri ilə yaranan əlamətlərin quruluş və funksional cəhətdən araşdırılması tələb olunur.

Xüsusi semiotika isə konkret xəstəliyin simptomlarının yaranma və inkişaf mexanizmini, onların təzahüretmə dərəcəsini, digər əlamətlərlə birgə rast gəlməsini və xəstəliyin əlamətlərinin diaqnoz baxımından əhəmiyyətlik dərəcəsini araşdırır.

Nəzərə almaq lazımdır ki, sindrom adlandırılan və eyni patogeneetik mexanizmə görə ümumiləşdirilən simptomların toplusu, eyni zamanda müstəqil nozoloji vahid kimi qiymətləndirilən irsi xəstəliyi göstərir. Bu, bir çox irsi xəstəliklərin etiologiyasının məlum olmadığı hallarda, onların simptomlar kompleksi kimi qiymətləndirilməsi ilə bağlıdır. Sonradan bu xəstəliklərin genetik mahiyyəti aydınlaşdırılsa da, onlar indi də sindrom adlandırılır. Məsələn, *Klaynfelter sindromu*, *Daun sindromu* və s.

İrsi xəstəliklər (sindromlar və inkişaf qüsurları) çoxsaylı əlamətlərin mxtəlif kombinasiyaları ilə xarakterizə olunur. Bu əlamətlərin qeydiyyatını asanlaşdırmaq üçün onlar aşağıdakı qruplara bölünür:

– *alternativ əlamətlər*– bu əlamətlər, onların mövcud olması və ya olmamasına əsaslanaraq qeyd edilir (məs., boyunun fistulaları, preaurikulyar papillomalar və s.);

– *ölçülən əlamətlər*– bu əlamətlərin ölçüləri mütləq və ya nisbi ədədlərlə qeyd olunur (məs., uzanan, qısalan, böyüyən və ya kiçilən ölçülərlə ifadə olunan əlamətlər – *araxnodaktiliya*, *braxidaktiliya*, *makro-* və ya *mikrocefaliya* və s.);

– *təsvir olunan əlamətlər* – miqdarca qiymətləndirilməsi mümkün olmayan əlamətlər müqayisəli təsvir formasında qeyd olunur (məs., dərinin “tünd qəhvəyi rəngi”, döş qəfəsinin “qıfa” bənzəməsi, burunun “quş dimdiyinə” oxşaması və s.).

İrsi xəstəliyin və ya irsi sindromun patoloji fenotipi əsasən bir neçə daimi əlamətin kombinasiyasından təşkil olunur. Bir çox hallarda ümumi kliniki müayinə, böyük ehtimalla irsi xəstəliyin diaqnozunu təyin etməyə imkan verir (məs., axondroplaziya, Gettington xəstəliyi, retinoblastoma və s.). Lakin bəzi xəstəliklərin irsi xəstəliyin əlamətləri və ya fəsadları ilə təzahür etməsi, xəstəliyin diaqnozunun təyin olunmasını çətinləşdirir. Məsələn, ağır klinik gedişli adi pnevmoniyayı, birləşdirici toxumanın sistem patologiyası ilə müşayiət olunan xromosom xəstəliyindən ayırmaq çətinidir. Bundan əlavə, xəstənin üzünün cizgilərində yaranan xarakter əlamətlərə görə, 1 yaşına qədər uşaqlarda *Daun sindromunu* asanlıqla təyin etmək mümkündür. Lakin eyni əlamətlərə əsaslanaraq, belə xəstələrə səhifən, anadangəlmə hipotireoz diaqnozu da təyin olunur. Belə halda kariotipin analizi həlledici rol oynayır.

12.2. İrsi xəstəliklərin dismorfoloji əlamətləri

İrsi xəstəliklər və anadangəlmə inkişaf qüsurları *morfoqenezin* pozulması ilə xarakterizə olunur. Morfoqenez – hüceyrə, toxuma və üzvlərin genetik proqrama əsasən yaranması, diferensasiya olunmasıdır. Normal halda müxtəlif üzvlərin kəmiyyət göstəriciləri fərdin yaşından və cinsindən asılı olaraq dəyişir. Lakin bir qayda olaraq onların ölçüləri normal göstəricilər çərçivəsində qalır. Morfoqenezin pozulması isə (*dismorfogenez*) anatomik əlamətlərin normal ölçü və formasının dəyişməsi ilə xarakterizə olunur.

Bəzi dismorfoloji əlamətlər müəyyən yaş dövrü ilə əlaqəli olduğu üçün, onların qiymətləndirilməsi də yaşa uyğun olaraq aparılır. Hazırda 2000-dən çox dismorfoloji əlamətlər haqqında məlumatlar mövcuddur.

Dismorfizmin əksər əlamətləri onların aid olduğu üzvün (dərinin, gözün, sümüklərin və s.) funksiyalarının pozulmasına səbəb yaradır. Lakin elə əlamətlər də vardır ki, (qeyri-spesifik mikroanomaliyalar) onlar üzvün funksiyasının pozulmasına gətirib çıxarmır. Hətta anadangəlmə morfoqenetik variantların bəziləri sağlam fərdlərdə də müşahidə olunur.

Dərinin, dərialtı piy toxumasının, tüklərin, dırnaqların və əzələlərin dismorfoloji əlamətləri – dərinin piqmentasiyasının pozulması (piqment ləkələri, piqmentsizləşmiş sahələr), keratinləşmə defektləri, dərinin elastikliyinə pozulması, dərin qırıqların yaranması, dəridə angiomaların, teleanqiektaziyaların, lipomaların, fibromaların, keloid çapıqlarınının olması, hipertrixoz, hirsutizm, tərין xaric olmasının pozulması, dərialtı piy toxumasının həddindən çox və ya az olması, saçın kövrəkliyi, alın hissədə ağ saç zolağının və alın, boyunun arxa və ön hissəsində tüklülük, əzələlərin hipertrofiyası, hipotrofiyası, aplaziyası və s. müşahidə olunur.

Sümük-oynaq sisteminin dismorfoloji əlamətləri –

kəllə sümüklərinin patoloji dəyişiklikləri (makro-, mikro-, braxi-, dolixo-, akrocefaliya, alın və ənsə sümüklərinin qabarması, ənsə sümüyünün yastı olması);

qulaq seyvanının quruluşunun dəyişməsi (mikrotiya, makrotiya, anotiya), deformasiya olunması, aşağı səviyyədə yerləşməsi, qabarıq olması, qulaq seyvanının qarşısında papilloma;

üzün quruluşunun dəyişməsi (yastı, oval, üçbucaq, uzanmış), cizgilərinin kobudlaşması;

monqoloid və antimonqoloid tipli **göz yarığı**, telekant, epikant, hiper-telorizm, hipotelorizm, ptoz, çəpgözlülük, mikroftalmiya, ekzoftalmiya,

kipriklərin 2-3 cərgə olması, mavi rəngli skleralar, gözün əlvan qişasının heteroxromiyası, miopiya, sinofriz, teleanqiektозиya;

burunun yastı, dimdik və yəhərvəri forması, burun dəliklərinin qabağa çıxması, burun qanadlarının yastı enli olması;

çənənin formasının (progeniya, retrogeniya, makro- və mikrogeniya) dəyişməsi;

ağız boşluğu və dodaqların makro-, mikroqlossiya, makro- və mikro-tomiya formasında dəyişiklikləri, damağın hündür yerləməsi, damaqda yarığın olması, dilin haçalanması, dilin və dodağın çoxsaylı yüyəninin olması;

dişlərin qeyri-adi formada yerləşməsi, bir neçə dişin olmaması, dişin mina qişasının hipoplaziyası, diastema və treması;

boyunun əyri, qısa və uzun olması;

döş qəfəsinin qıfabənzər formada, onurğa sütununun kifoz, lordoz, skolioz formasında deformasiyası, əlavə süd vəzisinin olması;

aşağı və yuxarı ətrafların uzanması, qısalması, valqus və varus formalı deformasiyası, barmaqların sayının çox və ya az olması, ayrı-ayrı barmaqların qısalması, araxnodaktiliya, sindaktiliya, klinodaktiliya, kamptodaktiliya, əlin birinci barmağının enli olması, hipoplaziyası, və 3 falanqadan təşkil olunması, dabanda dərin büküşün olması, əyriayaqlılıq, yastıayaqlılıq, oynaqların həddindən çox açılması, hemihipertrofiya, dırnaqların hipoplaziyası, distrofiyası, saat şüşəsi formasında, basıq formada, enli və ya qısa formada olması;

sidik – cinsiyyət sisteminin patoloji əlamətləri kriptorxizm, hipospadiya, klitorun böyük olması və s. formasında müşahidə olunur.

Dismorfogenezin diaqnostikasına sistemli yanaşma aşağıdakı müayinələrin aparılmasını nəzərdə tutur:

- kliniki-genealoji müayinə, nəsil şəcərəsinin tərtib olunması;

- hamiləlik anamnezi, dərman preparatlarından istifadə, ananın keçirdiyi xəstəliklər;

- fizikal müayinə;

- laborator müayinələr (xromosom analizi, skelet sümüklərinin rentgen müayinəsi, baş beyinin kompyuter tomoqrafiyası və s.).

12.3. İrsi xəstəliklərin etiologiyası

İrsi xəstəliklərin inkişaf etməsində etioloji faktor rolunu genom, xromosom və gen mutasiyaları oynayır. Genom (xromosomların sayının dəyişməsi) və xromosom (xromosomların quruluşunun dəyişməsi) mutasiyaları ilə əlaqəli irsi xəstəliklər xromosom xəstəlikləri adlanır. Xromosom xəstəliklərində genlərin balanslaşdırılmış vəziyyəti və bununla əlaqəli ciddi formada nəzarət olunan orqanizmin normal inkişaf prosesləri pozulur. Bu isə embrionun və dölün tələf olmasına, anadangəlmə inkişaf qüsurlarının yaranmasına və xromosom xəstəliklərinin kliniki əlamətlərinin meydana çıxmasına səbəb yaradır.

İrsi xəstəliklərin əksəriyyəti, DNT səviyyəsində baş verən molekulyar dəyişikliklərlə - gen mutasiyaları ilə bağlıdır. Gen xəstəliklərinə misal olaraq talasemiya, hemofiliya, mukovisidoz, fenilketonuriya, neyrofibromatoz, Dyuşen miopatiyası və digər xəstəlikləri göstərmək olar.

Gen xəstəlikləri kliniki olaraq molekulyar, hüceyrə, toxuma və üzv səviyyəsində təzahür edir. Məsələn, sintez olunan qlobin zülalların molekulasında amin turşuların ardıcılıqlarını müəyyən edən genin mutasiyası transkripsiya olunan sahələri əhatə etdikdə, zülalın sturukturu dəyişikliyə uğrayır və onun sintezi dayanır (beta-sıfır- talasemiya) . Belə mutasiya transkripsiya olunmayan sahələrdə baş verdikdə isə qlobin zülalın sintez olunması zəifləyir (beta-plyus-talasemiya) .

Orqanizmdə baş verən mübadilə proseslərində iştirak edən bütün zülalların funksiyasının sona qədər araşdırılmaması irsi xəstəliklərin etioloji təsnifatının tərtib olunmasını çətinləşdirir. Ayrı-ayrı nozoloji formaların kliniki və genetik kriteriyaları da işlənib hazırlanmamışdır. Hətta irsi xəstəliklərin sayı (təxminən 5000-6000) məlum deyildir. Məsələn, kliniki nəzərdən Dyuşen və Bekker miopatiyaları müxtəlif xəstəliklər olsa da, genetik cəhətdən onlar eyni bir lokusda baş verən mutasiyanın nəticəsində inkişaf edir.

Mutant genin irsən nəsilə ötürülməsi bütün hallarda xəstəliyin inkişaf etməsinə səbəb olmur. Çox hallarda xəstəliyin kliniki əlamətləri xarici mühit faktorlarının təsiri altında inkişaf edir. Bundan əlavə xəstəliyin kliniki təzahür etməsi, bəzi hallarda fərdin genotipində mövcud olan digər genlərin modifikasiyaedici təsiri ilə əlaqəlidir. Belə vəziyyətdə qeyri-tam penetrantlıq və dəyişən ekspressivlik məhfumlarından istifadə olunur. Hər fərdin daxili genetik mühitünün fərdiliyi, xəstəliklərin təzahür əlamətlərinin geniş diapazonda dəyişməsinə səbəb olur.

12.4. İrsi xəstəliklərin patogenezi

İrsi xəstəliklərin patogenetik mexanizmləri genetik sturukturun zədələnməsinin xarakterindən asılı olaraq, xəstəliyin orqanizm səviyyəsində formalaşmasını və patoloji prosesin fərdi xüsusiyyətlərini müəyyən edir. Xromosom xəstəliklərində fiziki inkişafının pozulması, bir qayda olaraq, xromosom dəyişikliklərinin intensivliyindən asılıdır.

Mutasiyanın xromosomun daha çox hissəsini əhatə etməsi fiziki inkişaf qüsurlarının ontogenezin daha erkən mərhələlərində meydana çıxmasına səbəb yaradır. Bununla yanaşı, xromosomun daha böyük ölçüdə zədələnmələri, adətən, ümumi əlamətlərlə təzahür edir.

Xromosom xəstəliklərində kariotipinin analizi göstərmişdir ki, irsi sindromun hər hansı xarakter xüsusiyyəti, əksər hallarda xromosomun kiçik bir seqmentinin zədələnməsi ilə xarakterizə olunur. Xromosomun və ya onun bir hissəsinin normadan çox olması, xromosom çatışmazlığına nisbətən daha yüngül əlamətlərlə təzahür edir.

Xromosom xəstəliklərinin hüceyrə və molekulyar səviyyədə xarakter patogenetik əlamətləri aşkar olunmamışdır. Xromosom disbalansının yeganə xarakter əlaməti müxtəlif üzv və sistemləri əhatə edən inkişaf qüsurlarıdır.

Monogen xəstəliklərin patogenezi isə kifayət qədər mürəkkəb və müxtəlifdir. Bu xəstəliklərin patogenetik mexanizmlərinin spesifikliyi mutasiyaların təsiiri ilə yaranan biokimyəvi dəyişikliklərlə əlaqədardır. Monogen xəstəliklərin patogenezinin bəzi qanunauyğunluqlarını irsi metabolizm xəstəliklərinin timsalında müşahidə etmək olar.

Metabolizm xəstəliklərində mutant genin təsirinin patogenetik təzahür əlamətləri orqanizmdə baş verən biokimyəvi dəyişikliklərin nəticəsində meydana çıxır. Lakin ferment reaksiyasının pozulması nəticəsində substratın yığılıb toplanması, müxtəlif xəstəliklərdə müxtəlif mexanizmlərlə əlaqəli ola bilər. Məsələn, bəzi hallarda müəyyən substratın normadan çox hasil olaraq hüceyrələrdə çökməsi, onların tələfinə səbəb yaradır. Bəzən isə substratın hüceyrədə toplanması müşahidə edilir. Onların konsentrasiyası orqanizmin bioloji mayələrində çoxalaraq qanın turş-qələvi balansının pozulmasına və digər patoloji əlamətlərin təzahürünə səbəb olur.

İrsi xəstəliklərin patogenezi mexanizmləri, orqanizmin immun və endokrin sisteminin funksional vəziyyəti ilə də əlaqəlidir. Məsələn, orqanizmin irsi fonu bir çox xəstəliklərin meydana çıxmasına səbəb ola bilər. Qadınlarda talasemiya geninin daşıyıcılığı hamiləlik zamanı müvafiq müalicə tələb edən anemiyanın inkişafına səbəb olur.

12.5. İrsi xəstəliklərin klinikası

İrsi xəstəliklərin kliniki təzahür əlamətləri ilk növbədə xəstəliyin genetik mahiyyəti ilə bağlıdır və onun üç əsas xüsusiyyəti qeyd edilir: *xəstəliyin kliniki gedişatı, kliniki polimorfizmi, genetik heterogenliyi*. Bu xüsusiyyətlərə xəstəliyin əlamətlərinin *müxtəlifliyi*, xəstəliyin müxtəlif yaş dövrlərində təzahür etməsi, *xroniki gedişi, ağırlıq dərəcəsi* daxildir. Göstərilən müxtəlifliyin bioloji əsasını genlərlə nəzarət olunan mübadilə və morfogenetik proseslərin ilkin mexanizmləri təşkil edir. Kliniki əlamətlərin müxtəlifliyini monogen xəstəliklərdə daha aydın müşahidə etmək mümkündür. Patoloji proseslər monogen xəstəliklərin formalaşmağa başladığı vaxtlarda artıq bir neçə üzv və sistemləri əhatə etmiş olur.

Simptomların müxtəlifliyi ilə yanaşı, monogen xəstəliklərin klinikasının digər əsas cəhəti xəstəliyin erkən yaş dövrlərində təzahür etməsidir. Bir qayda olaraq, monogen xəstəliklərin 25 faizi (anadangəlmə patologiya kimi) ana bətnindəki inkişaf dövründə formalaşır. Onların faizi körpənin həyatının ilk 3 ilində inkişaf edir. Lakin irsi xəstəlik, embrional inkişaf dövründə (anadangəlmə inkişaf qüsurları) inkişaf etdiyi kimi, yaşlı fərdlərdə də (Gentinqton xoreyası, Altsheymer xəstəliyi), müşahidə olunur. Autosom-dominant xəstəlik olan miotonik distrofiyanın kliniki əlamətləri ana bətnindəki inkişaf dövründə (anadangəlmə forma), gənc yaşlarında (yüvenil forma) və yaşlılarda (klassik forma) müşahidə edilir.

Xəstəliklərin müxtəlif yaş dövründə təzahür etməsi resessiv xəstəliklərdə də qeyd olunur. Məsələn, mukovisidoz xəstəliyi həm ana bətni inkişaf dövründə (*mekonial ileus*), həm südəməz dövrdə, həm də, 3-7 yaşlarında inkişaf edir.

İrsi patologiyanın müxtəlif yaş dövrlərdə inkişaf etməsi genlərin ekspressiya olunmasının ontogenetik qanunauyğunluqları ilə bağlıdır. Ontogenet baxımından hər genin funksional fəaliyyətinin başlanğıcı və sonu, ciddi müəyyən olunmuş zaman ərzində və müəyyən hüceyrələrdə baş verir. Bu, həm də mutant genlərə aid bir qaydadır.

Bununla yanaşı, xəstəliyin başlanma vaxtı fərdin genomunun xüsusiyyətləri ilə də əlaqədardır. Belə hallarda mutant genin təsir effekti genotipdə mövcud digər genlərin təsiri ilə modifikasiya olunur. Bu proseslərə orqanizmin daxili və xarici mühiti də təsir edir.

Son illər aparılan molekulyar-genetik tədqiqatlar bəzi xəstəliklərin müəyyən yaş dövründə inkişaf etməsinin səbəbini aydınlaşdırmışdır. Məsələn, Gentinqton xoreyasının başlanma zamanı, xəstənin atasındakı müvafiq

genin imprintinqindən asılıdır. Atadan irsən alınan gendə coxsaylı təkrarlar olduqda, xəstəlik daha erkən yaşda təzahür edir. Miotonik distrofiya xəstəliyinin başlanğıcı isə, qadınlarda meyoza zamanı təyin olunan trinukleotid təkrarlarının sayından asılıdır. Bu təkrarların sayı çox olduqda, xəstəlik daha erkən yaş dövründə başlayır və ağır kliniki gedişə malik olur.

Monogen xəstəliklərin klinikasının digər xarakter cəhəti, xəstəliyin gedişinin *progressiv olaraq ağırlaşması və xəstəliyin residiv* verməsidir. Məsələn, I tipli neyrofibromatoz xəstəliyi, qoltuqaqaltı və qasıq nahiyələrində, açıq şabalıdı rəngli piqment ləkələrinin yaranması ilə başlayır. Bir qədər sonra isə neyrofibromalar, şişlər və sümüklərdə dəyişikliklər və s. yaranır.

Məlum olduğu kimi, əksər hallarda eyni bir xəstəliyin kliniki əlamətləri geniş diapazonda (gözə çarpmayan yüngül əlamətlərdən, son dərəcə ağır əlamətlərə qədər) dəyişə bilər. Bir qayda olaraq, xəstəliyin kliniki mənzərəsinin formalaşması, onun etioloji faktorları və patogenetik inkişaf mexanizmləri ilə əlaqəli olur.

İrsi xəstəliklərin ayrı-ayrı nozoloji formalarının kliniki mənzərəsi isə, eyni bir etioloji faktorun, eyni genin mutasiyası ilə şərtlənmiş olur. Xəstəliyin patogenezi də, genlərin aktivliyi ilə tənzimlənir. Lakin müşahidələr göstərmişdir ki, irsi xəstəliklərin kliniki əlamətlərinin müxtəlifliyi (*kliniki polimorfizm*), qeyri-irsi xəstəliklərin əlamətlərinin müxtəlifliyindən fərqlənir.

Monogen xəstəliklərin kliniki, genetik və molekulyar səviyyədə öyrənilməsi ilə sübut olunmuşdur ki, xəstələrin genotipi ilə xəstəliyin kliniki fenotipi arasında ciddi paralellik müşahidə edilmir. İrsi xəstəliklərin kliniki polimorfizmi, xəstəliyin müxtəlif yaşda təzahür etməsi ilə, simptomlarının və xəstəliyin müddətinin, aparılan müalicəyə həssaslığının və s. müxtəlifliyi ilə xarakterizə olunur. Çox hallarda xəstəlik birdən-birə deyil, tədricən inkişaf edir, xəstəliyin ağırlıq dərəcəsi də müxtəlif olur.

İrsi xəstəliklərin kliniki polimorfizminin səbəbi, xəstəlik törədən əsas gen ilə, modifikasiya təsirli əlavə genin (X xromosomunun kompensasiya və inaktivasiya dozası, sitoplazmatik genomun təsiri və s.) və mühit faktorlarının qarşılıqlı təsir əlaqələri ilə izah olunur. Son illər aparılan araşdırmalar, irsi xəstəliklərin kliniki polimorfizminin *DNT* molekulasında trinukleotid təkrarlarından başqa, tandem təkrarları ilə də əlaqəsini sübut etmişdir. Dinamik mutasiyalarla bağlı irsi xəstəlikləri (kövrək X xromosom sindromu, Fridreyx ataksiyası və s.) buna misal göstərmək olar.

İrsi xəstəliklərin kliniki polimorfizmi xəstəliklərin *genetik heterogenliyi* ilə də sıx əlaqəlidir. Genetik heterogenlik məhfumu, irsi xəstəliyin kliniki formalarının müxtəlif lokuslardakı mutasiyalarla və ya bir lokusda

yerləşən genin (çox allellilik) müxtəlif mutasiyaları ilə bağlılığını göstərir. Bu, xəstəliyin etioloji müxtəlif formalarının, eyni kliniki fenotip kimi, bir qrupda birləşməsidir.

Genetik heterogenlik fenomeni ümumi xarakter daşıyır. O, orqanizmin bütün zülallarının patoloji və normal variantlarına aiddir. Molekulyar-genetik və biokimyəvi nəzərdən irsi xəstəliklərin genetik heterogenliyini müxtəlif patoloji genlərin eyni fenotiplərlə təzahür etməsi kimi izah oluna bilər. Yəni hər hansı prosesin pozulmasının kliniki təzahürü, müxtəlif zülalların sintezinin irzi pozulması ilə əlaqəlidir.

Müxtəlif lokuslardakı mutasiyalarla əlaqəli genetik heterogenlik *lokuslararası heterogenlik* adlanır. Buna misal kimi Elers-Danlo sindromunun 6 fərqli formasını, qlikogenozların təxminən 10 müxtəlif kliniki formasını və s. göstərmək olar.

Bir lokusun müxtəlif mutasiyaları (çox allellilik) ilə əlaqəli heterogenlik, *lokusdaxili heterogenlik* adlanır. Belə halda müxtəlif mutant allellər kliniki olaraq müxtəlif əlamətlərlə təzahür edə bilər. Məsələn, beta talasemiyanın müxtəlif mutasiyaları müxtəlif mukopolisaxaridozlar və s. müxtəlif kliniki əlamətlərlə müşayiət olunur. Bu tip heterogenliyə bəzən *ikili heteroziqotluq* adlandırılan *genetik kompozitlər* da aiddir. Bu, bir xəstədə eyni lokusun müxtəlif patoloji allellərinin birgə rast gəlməsi zamanı müşahidə olunur. Məsələn, *Hb S/beta-talasemiya*, *HbE/beta-talasemiya* və s.

12.6. İrsi xəstəliklərin kliniki diaqnostikasının ümumi prinsipləri

İrsi xəstəliklərin əksəriyyətinə nadir hallarda rast gəlinir. Ona görə də xəstəliyin diaqnozunu təyin edərkən ilk növbədə geniş yayılmış irsi xəstəliklər analiz olunur. Sonra isə oxşar əlamətlərlə təzahür edən nadir xəstəliklər haqqında araşdırmalar aparılır.

Nadir hallarda rast gəlinən bəzi irsi xəstəliklərin bəzi xarakter əlamətləri xəstəliyin aşkar olunmasında mühüm rol oynayır. Məsələn, gözün bilir qışasının çıxığı *Marfan* və *Veyl-Marçezani* sindromlarının əsas əlamətlərindəndir.

Gözün sklera qışasının mavi rəngdə olması isə, *tamamlanmamış osteogenez* xəstəliyi üçün xarakter əlamətdir.

Alkaptonuriya xəstəliyində körpənin sidiyi ona qulluq zamanı istifadə olunan əskiləri qara rəngə boyayır.

Fenilketonuriyalı xəstə uşaqlarda siçan qoxusuna bənzər iy hiss olunur. Üz cizgilərinin kobudlaşması *mukopolisaxaridozlar* üçün xarakterdir.

Ətrafların və bədən ölçülərinin qeyri-proporsional olması, alçaqboyluluq *axondroplaziya* üçün, uzun və ətrafların sağ və sol assimetriyası isə, irsi *hemihipertrofiya* üçün xarakter əlamətlərdir.

Cədvəl 12.6.

Anadangəlmə inkişaf qüsurlarının qiymətləndirilməsi

Anadangəlmə qüsurlar	Əlamətlər
Malformasiya	çoxbarmaqlılıq, dovşan dodağı və qurd ağızı əlamətləri
Deformasiya	dölnün başının yastı olması
Destruksiya	ətrafların amputasiyası
Displaziya	neyron heterotopiyası (baş beyində yad toxuma qalıqları)

Qeyd: Qeyri-proporsional inkişaf əlamətləri aşkar olunduqda körpənin boyu oturmuş vəziyyətdə və ayaq üstə, ovucun ölçüləri, bədən çəkisi, ənsə-alın xətti üzrə başın dairəvi ölçüsü, göz yuvaları arasındakı və daxili göz yarıqları arasında məsafə, göz bucaqları üzərində dəri büküşü, gözün xarici və daxili bucaqlarının hündürlük məsafəsi, qulağın uzunluğu və yerləşməsi, xayaların həcmi, əl və ayaq barmaqlarının vəziyyəti (bitişmənin mövcudluğu, barmaqların sayı) qiymətləndirilir.

İrsi xəstəliklərin əsas əlamətlərindən biri onların ailənin digər üzvlərində mövcud olmasıdır. Lakin ailənin digər üzvlərində belə xəstəliyin mövcudluğu onun irsi xəstəlik olmamasını sübut etmir. Xəstəliyin ailənin digər üzvlərində aşkarlanması, valideyinlərin birində yeni dominant mutasiyanın meydana çıxması, və ya hər iki valideyinin resessiv genə görə heterozigot olması ilə əlaqəli ola bilər.

İrsi xəstəliklərin diaqnozunun təyin olunmasının əsas cəhətlərindən biri, onların anadangəlmə inkişaf qüsurlarından differensiasiya olunmasıdır. Yeni doğulmuş uşaqlarda inkişaf qüsurları, qusma, qidalanmadan imtina, qıcolma, letargiya, koma, sarılıq, əzələ tonusunun pozulması kimi əlamətlərlə müşayiət olunur. Belə hallarda, irsi xəstəliklərə şübhə yaranır, çünki xro-

mosom xəstəliklərinin hamısı və monogen irsi xəstəliklərin təxminən 25 faizi bətdaxili inkişaf dövründə formalaşır. Bu kimi hallarda diaqnozun dəqiqləşdirilməsi üçün biokimyəvi və molekulyar-genetik metodlardan istifadə olunur.

İrsi xəstəliklər, bir qayda olaraq, tək bir əlamətlə deyil, bir neçə əlamətin birgə rast gəlməsi ilə xarakterizə olunur. Bu isə, xəstəliyin yaranmasına səbəb olan mutant genin *pleyotrop* xassəsi (bir genin bir neçə əlaməti formalaşdırma xassəsi) ilə bağlıdır. Pleyotropiya, genetik qanunauyğunluq kimi, birincili və ya ikincili olur.

Birincili pleyotropiya, mutant zülal, və ya fermentin biokimyəvi təsir mexanizmi ilə əlaqəlidir. Məsələn, fenilketonuriya xəstəliyində fenilalaninin mübadiləsinin pozulması nəticəsində orqanizmdə tirozin sintez olunmur, melaninin yaranması azalır və ya tamamilə kəsilir. Belə xəstələrdə dərinin, tüklərin və gözün qüzehli qişasının hipopigmentasiyası müşahidə olunur. Bundan əlavə, yaranan patoloji metabolitlər (fenilpiroüzüm tuşusu) sinir sisteminin fəaliyyətinə təsir edir, qıcolma tutmaları, ağıl zəifliyi, sinir oyanıqlığı, əsmə və s. əlamətlər meydana çıxır. Göstərilən əlamətlərin səbəbi, ilkin olaraq fenilalanin hidrosilaza fermentinin irsi çatmamazlığıdır.

İkincili pleyotropiya isə ilkin patoloji prosesin fəsadları ilə əlaqəlidir. Məsələn, talasemiya xəstəliyində sümüklərdə yaranan patoloji əlamətlər, dalaq və qara ciyərin ölçülərinin böyüməsi, hemoqlobinin qlobin polipeptid zəncirinin sintezinin pozulması ilə bağlıdır. Xəstəliyin gedişinin daha da ağırlaşması isə, orqanizmdə müalicə ilə əlaqəli hemosiderozun inkişaf etməsi ilə əlaqəlidir.

Xəstəliyin kliniki gedişinin ilkin patoloji prosesin fəsadları ilə əlaqəsinə mukovisidoz xəstəliyini də misal göstərmək olar. Mukovisidoz xəstəliyində, hüceyrədə ionların hərəkətini təmin edən transmembran zülalların sintezi pozulur. Belə xəstələrdə, natrium və xlor ionlarının nəql olunması dəyişikliyə uğrayır. Bunun nəticəsində mədəaltı vəzin ekzokrin hissəsində və bronxlarda qatı seliyanın yığılması və sonra isə ikincili ağ ciyər infeksiyasının inkişaf etməsi və həzm prosesinin pozulması müşahidə olunur.

12.7. Kliniki – genealoji müayinə metodu

Bu, tibbi genetikanın universal diaqnostika metodlarından biridir. Patoloji əlamətin irsi xarakterinin təyin olunmasında və tibbi-genetik məsləhətin əsaslandırılmasında bu metoddan istifadə olunur. Bununla yanaşı, genealoji metod, genin irsən nəsilə ötürülmə tipini, genin penetrantlığını, genlərin

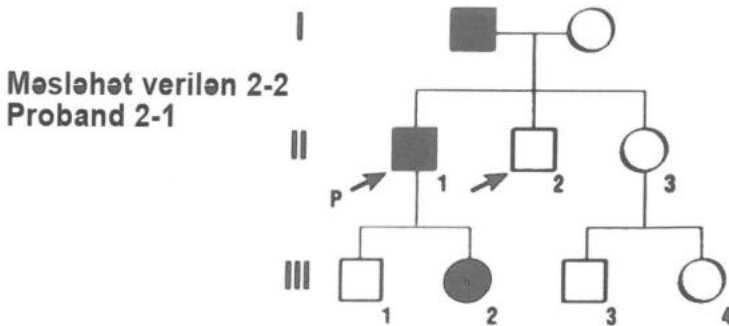
qarşılıqlı təsirini, mutasiya prosesinin intensivliyini təyin etmək üçün və xromosom analizində istifadə olunur.

Genealoji metodun məqsədi, patoloji əlamətin və ya xəstəliyin probandanın valideynlərində, yaxın və uzaq qohumlarda izlənməsi və aşkara çıxarılmasıdır. Kliniki-genealoji müayinə 2 hissədən ibarətdir: 1) ailə şəcərəsinin tərtib olunması; 2) genealoji analizlərin aparılması.

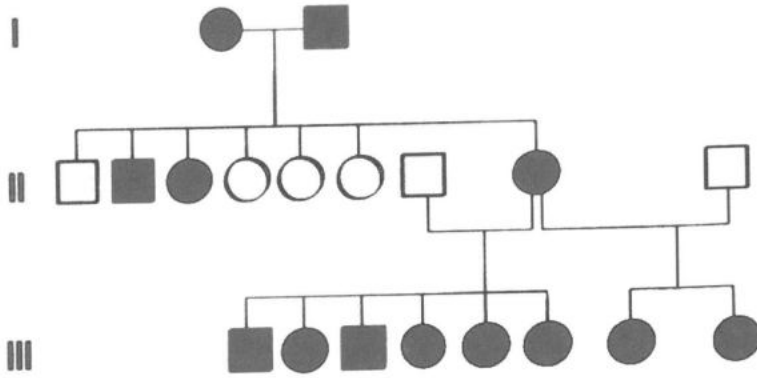
12.8. Ailə şəcərəsinin tərtib olunması

Ailə haqqında məlumatların toplanması bir qayda olaraq tibbi-genetik məsləhət üçün mürciət edən şəxsdən başlanır. **Proband** adlandırılan bu şəxs irsi patologiyası olan xəstə və ya müşahidə edilən irsi əlamətlərin daşıyıcısıdır. Ailədəki doğma bacı və qardaşlar sibsələr adlanır. **Sibs** ingilis abreviaturası **SİBS** – **sisters-brothers**-dən götürülmüşdür. Adətən, valideyin cütlüyü və onların uşaqları birlikdə **ailə** adlanır. Ailəyə valideynlərin əcdadları və digər qan qohumları da əlavə olunduqda bu **nəsil** adlanır.

Ailə şəcərəsini tərtib edərkən məlumatlar probanda və onun qohumlarına verilən suallar əsasında toplanır. Əsas çətinlik II və III dərəcəli qohumluq əlaqəsi olan şəxslər haqqında məlumat toplanarkən yaranır (Şəkil 38). Bəzən belə qohumlar haqqında məlumatın toplanması mümkün olmur. Qohumlar haqqında belə məlumatlar olmasa da, onların qeyd edilməsi zəruridir. Bəzi hallarda isə ailə üzvlərindəki xəstəliklər bu və ya digər səbəbdən gizlədilir və ya onlar haqqında yanlış məlumatlar verilir (Şəkil 39).



Şəkil 38. Ailə şəcərəsi

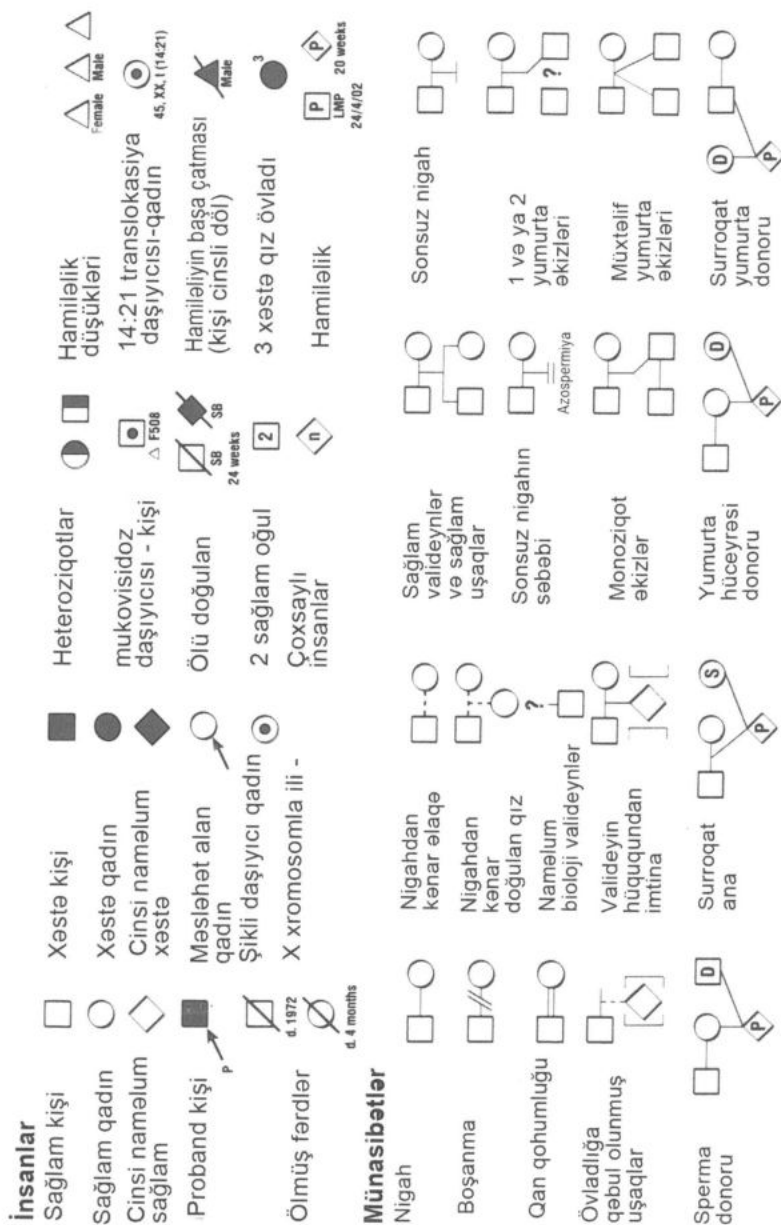


Şəkil 39.

*Autosom - dominant xəstəliyi olan qadının ailə şəcərəsi
(2 dəfə ailə qurmuşdur)*

Bir qayda olaraq, əvvəlcədən hazırlanmış sorğu anketlərindən, lazım gəldikdə, tibbi sənədlərdən də istifadə olunur. Ailənin bəzi üzvləri ilkin tibbi baxışdan sonra laborator müayinələrin aparılması üçün göndərilir.

Ailə şəcərəsini qrafik şəkildə təsvir etmək üçün müəyyən simvollarından istifadə olunur (şəkil 40). Ailə şəcərəsi hər hansı konkret bir xəstəliyin və ya əlamətin ailənin və ya nəsilin ayrı-ayrı fərdlərində rast gəlməsini göstərir, qısa və geniş formada tərtib olunur. Nəsillər yuxarıdan aşağıya və və sol tərəfdə roma rəqəmləri ilə, törəmələr (bacı və qardaşlar) isə ərəb rəqəmləri ilə doğum tarixinə uyğun, soldan sağa doğru qeyd edilir. Beləliklə, ailə şəcərəsində hər şəxsə fərdi şifrə verilir. Əgər ailə şəcərəsinə daxil olan fərdlərin sayı çoxdursa, o zaman müxtəlif nəsillər üfqi xətt üzrə deyil, dairəvi xətt üzərində yerləşdirilir.



Şəkil 40. Ailə şəcərəsində istifadə olunan simvollar

Son illər reproduktiv texnologiyalardan geniş istifadə ailə şəcərəsində yeni simvolların yaranmasına səbəb olmuşdur.

12.9. Genealoji analiz

Ailə şəcərəsinin tərtibindən sonra, ilk növbədə, yoxlanılan kliniki əlamətin və ya xəstəliyin irsi xarakterli olması müəyyənləşdirilir. Əgər xəstəlik və ya kliniki əlamət ailənin bir neçə üzvündə rast gəlinirsə, o zaman bunların irsi olmasını ehtimal etmək mümkündür. Lakin nəzərə almaq lazımdır ki, müşahidə edilən əlamət irsi xəstəliyin deyil, anadangəlmə inkişaf qüsurunun əlaməti də ola bilər. Məsələn, hamiləlik zamanı qadın eyni patoloji faktorun təsirinə məruz qaldıqda ailədə bir neçə uşağın eyni patoloji əlamətlə doğulması mümkündür. Bundan əlavə, xarici mühit faktorunun zərərli təsiri və ya peşə ilə əlaqəli amilin təsiri altında da ailənin bir neçə üzvündə oxşar xəstəliklər müşahidə oluna bilər.

Ailə şəcərəsinin analiz olunması, ümumiyyətlə, irsi xəstəliyin bu və ya digər yolla nəsilə ötürülməsini aşkar etməyə imkan verir. Lakin ailə-genealoji metod aşkar olunan xəstəliyin *irsən nəsilə verilmə tipinin* dəqiq təyin edilməsinə imkan vermir. Tibbi genetikada irsiyyətin tipinin təyin olunması üçün daha dəqiq metod vardır ki, bu da, *seqreqasiya analizi* adlanır.

İnsanlar üçün tətbiq olunan seqreqasiya analizi eksperimental heyvanlar üzərində aparılan seqreqasiya analizindən fərqlənir. Belə ki, genotipləri məlum olan heyvanların cütləşdirilmək və onlardan alınan balaların sayını əvvəlcədən planlaşdırmaq mümkündür. Bu, insanlarda mümkün olmadığı üçün, burada müəyyən ailə göstəricilərinə malik nəzəri modellərlə müqayisə üsulundan istifadə edilir.

Müəyyən genetik hipotezaya uyğun olaraq, müşahidə edilən xəstə sibsələrin sayı onların nəzəri cəhətdən gözlənilən sayı ilə müqayisə olunur. Bu zaman yaranan əsas çətinliklərdən biri xəstələrin və onların ailə üzvlərinin qeydiyyatının aparılması, digəri isə analiz məqsədilə müxtəlif ailələrin birləşdirilməsi zərurətidir. Çünki hər hansı bir ailənin böyüklüyü statistik hipotezanın yoxlanılmasına imkan vermir. Diaqnozun qeyri-dəqiq olması, xəstəliyin genetik heterogenliyi kimi əlavə faktorlar da buna təsir edir. Nəzərə almaq lazımdır ki, seqreqasiya analizini aparmaq üçün, adətən, seqreqasiya vahidi kimi valideyinlər və onların uşaqlarından ibarət olan ailə (nüvə ailə) götürülür.

Seqreqasiya analizinin ən sadə növündən xəstəliyin autosom-dominant tipli irsiyyətini sübut etmək üçün istifadə olunur. Bu zaman ailələrin qeydiyata alınması xəstə valideyindən başlayır. Bir qayda olaraq ikinci valideyin sağlam olur. Belə tam qeydiyata alınmada xəstə sibsələrin sayı sağlam sibsələrin sayına bərabər olmalıdır. Xəstə və sağlam sibsələrin müşahidə

edilən sayı onların nəzəri gözlənilən sayı ilə X^2 metodu vasitəsilə müqayisə edilir.

Xəstəliyin autosom-recessiv tipli irsiyyətə malik olması haqda hipotezanın seqreqasiya analizi vasitəsilə yoxlanılması isə daha mürəkkəbdir. Adətən, valideyinləri heteroziqot olan ailələrdə məlumat toplayarkən, sağlam uşaqları olan ailələr nəzərə alınmır. Bu isə xəstə uşaq olan ailələrdən ibarət qruplarda xəstə homoziqotların rast gəlmə tezliyinin və ya onların seqreqasiya tezliyinin yüksək olmasını qaçılmaz edir.

Bundan əlavə, ailədə xəstə sibslərin sayı çox olduqca, belə sibslərin (doğma bacı və qardaşlar) qeydiyyatı alınma ehtimalı da yüksəlidir. Məhz bu səbəbə görə, recessiv xəstəliyi olan ailələrdə ailə üzvlərinin qeydiyata alınması xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Bununla yanaşı, seqreqasiya analizi metodunun seçilməsi də qeydiyyatın aparılma üsulundan asılıdır.

Qeyd olunduğu kimi, recessiv xəstəlikli ailələrdə xəstə uşaqlar olmadıqda bu tip ailələr qeydiyata alınmır. Belə qeydiyata *məhdud qeydiyyat* deyilir. Məhdud qeydiyyat da öz növbəsində bir neçə yerə bölünür: **1)** ailələrin yalnız bir xəstədən başlayaraq qeydiyata alınması; **2)** ailələrin müxtəlif xəstə sibslərdən başlayaraq qeydiyata götürülməsi; **3)** tədqiqata cəlb olunan əhali arasında bütün ailələrin qeydiyata alınması. Bu metodlardan hər biri üçün seqreqasiya tezliyinin dəyərləndirilmə metodu işlənib hazırlanmışdır. Hazırda bu məqsədlə müxtəlif kompyuter proqramlarından istifadə olunur.

Son illər molekulyar-genetik müayinə metodlarından geniş istifadə olunması, demək olar ki, bütün genləri və onların mutasiyalarını aşkara çıxarmağa imkan verir. Belə hallarda irsi xəstəliyin aşkara çıxarılmasında mutasiyaların etioloji rolunu və onların irsən nəsilə ötürülməsi tipini təyin etmək mümkün olur. Lakin seqreqasiya metodu bu gün də öz əhəmiyyətini itirməmişdir. Bu metoddan xəstəliyin etiologiyasının bir qenin mutasiyası ilə və ya başqa səbəblə əlaləli olmasını təyin etmək üçün istifadə edilir.

Xəstəliyin irsən nəsilə ötürülmə tipinin təyin olunması, o qədər də asan məsələ deyildir. Əgər ailədə kliniki-genealoji müayinə aparmaq zəruridirsə, bu zaman həmin ailə tibbi-genetik məsləhət üçün həkim-genetikə göndərilir.

XIII BÖLMƏ

İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKASI

İrsi xəstəliklərin laborator diaqnostikası, irsi patologiyanın yaranmasına səbəb olan mutasiyanın (genom, xromosom və ya gen mutasiyası) və mutant genin təsiri altında yaranan ilkin zülali maddələrin və patoloji prosesin ayrı-ayrı metabolitlərinin analiz edilməsi prinsipinə əsaslanır. Bu məqsədlə *sitogenetik, molekulyar-genetik, biokimyəvi, immunoloji və sitoloji* metodlardan istifadə olunur.

13.1. Sitogenetik metodlar

Sitogenetik metodlar irsi xəstəliklərin laborator diaqnostikasının ayrılmaz hissəsidir. Bu metodlar vasitəsilə xromosomların ümumi sayı, forma və quruluşu və onlarda baş verən dəyişikliklərin ayrı-ayrı formaları analiz olunur.

Tibb praktikasında xromosom anomaliyalarının analiz olunması üçün tətbiq edilən klassik sitogenetika metodu hüceyrə kulturasına əsaslanır. Hüceyrə kulturasını embrional toxumadan, sümük iliyindən, xoriondan, amniotik mayedən, dəri hüceyrələrindən əldə etmək mümkündür. Lakin periferik qan limfositlərindən alınan kultura daha əlverişli hesab olunur.

İlk növbədə, 1-2 ml venoz qan götürülərək tərkibində fitohemaqlütinin (paxlalı bitkilərdən alınan zülali maddə) olan qidalı mühitə əlavə edilir. Fitohemaqlütinin limfositlərin transformasiya olunaraq bölünməsinə səbəb yaradır. Sonra isə kolxitsin əlavə olunmaqla hüceyrənin bölünməsi metafaza stadiyasında dayandırılır.

Xromosomların müəyyən hissəsinin daha dəqiq analizi tələb olunduğu hallarda, hüceyrə metafaza stadiyasında deyil, ondan əvvəlki prometafaza mərhələsində (metatreksat əlavə olunmaqla) fiksasiya edilir. Bu metodun üstünlüyü ondadır ki, xromosomların fiksasiya olunması, onların spirallaşması və kondensasiya edilməsindən əvvəl aparılır. Sonra analiz olunan material əşya şüşəsinə köçürülür, Qimza reaktivi ilə rənglənir və şəkili çəkilir.

Xromosomların sadə Qimza üsulu ilə rənglənməsi onların sturukturunun xətti differensasiya olunmasını aşkara çıxarmağa imkan vermir. Əksər hallarda, xromosomların differensial rənglənmə üsuluna üstünlük verilir. Hazırlanan metafaza lövhəciklərində xromosomların differensial rənglənməsindən sonra, xromosomlar (ayrı-ayrı hissələrinin ölçülərinə və ya ümumi qəbul olunmuş A-E qruplarına görə) düzülür və mikroskop vasitəsilə analiz edilir.

Xromosomların sentromeri ortada yerləşdikdə, onlar *metasentrik* xromosomlar adalanır (1,3,16,19 və 20 xromosomlar). Sentromer xromosomun kənarına yaxın yerləşdikdə isə, *akrosentrik* xromosomlar adlanır (13,14, 15, 21, 22, və *Y* xromosomlar). Digər xromosomlar *submetasentrik* xromosomlar adlanır. Xromosomların qısa qoly "p", uzun qolu "q" hərfi ilə işarə olunur. Genin xromosomun hansı qolunda yerləşməsi (sentromerdən xromosomun kənarına doğru), onun yerləşdiyi hissənin və rənglənməmiş zolağın (və zolağın alt hissəciklərinin) nömrəsi ilə təyin olunur. Məsələn, 15q23.32 işarələri, 15 xromosomun uzun qolunu, 2-ci hissəni, 3-cü zolağını, 3-cü zolağın alt hissəciyini və 2-ci alt-alt hissəciyini göstərir.

Bu metod, uzun illər xromosom anomaliyalarının analizində istifadə olunan yeganə metod olduğundan, praktikada geniş yayılmışdır. Lakin bəzi hallarda, bu metodla metafaza xromosomlarının sitogenetik analizinin aparılması mümkün olmur. Bunun səbəbi somatik hüceyrələrin kulturasının alınmasındakı çətinliklərlə və xromosom mikroaberrasiyalarının aşkar oluna bilməməsi ilə əlaqədardır.

Son illərdə molekulyar genetikanın inkişafı, mikroskopların təkmilləşdirilməsi ilə əlaqədar yeni molekulyar genetik metodlar işlənib hazırlanmışdır. Bu metodlar, nuklein turşularının hibridizasiyası və *in situ* polimeraza reaksiyası prinsipinə əsaslanır. Bunlardan, *FISH* metodunu (fluorescence in situ hybridization), müqayisəli genom hibridizasiya metodunu (*CGH-comparative genomic hybridization*), *in situ* xüsusi praymerlər (oligonukleotidlər) və polimeraza reaksiyası vasitəsilə xromosomun nişanlanması metodunu (*PRINS-primed in situ labeling*) və peptid-nuklein birləşməsinin flüoressent hibridizasiya metodunu (*PNA-peptid nucleic acid labeling*) göstərmək olar. Tibb praktikasında ən geniş istifadə olunan metod *FISH* metodudur.

FISH metodu molekulyar-genetik səviyyədə xromosom xəstəliklərinin diaqnozunun təyin olunmasına imkan verir. Xromosomun hər hansı hissəsini analiz etmək üçün, əvvəlcədən nişanlanmış zond (*DNT*-nin nişanlanmış sahəsi) müəyyən temperaturada qızdırılmaqla denaturasiya olunur. Sonra o, öyrənilən materialın (metafaza stadiyasında olan xromosm) yerləşdirildiyi

əşya şüşəsinin üzərinə köçürülür və bir gecə kulturada saxlanılır. Bundan sonra, xüsusi hibridizasiya aparılır, zondun birləşməyərək artıq qalan hissəsi yuyulur, birləşmiş hissələrin üzərinə flüorossent maddə əlavə olunur. Xromosomun görüntüsünü əldə etmək üçün o, kontrast maddələrlə rənglənir və lüminisent mikroskopla analiz olunur.

Hazırda, xromosom anomaliyalarının aşkara çıxarılmasını asanlaşdırmaq üçün, *FISH* metodunun müxtəlif modifikasiyaları işlənib hazırlanmışdır. *FISH* modifikasiyalarının 2 əsas variantını qeyd etmək olar: müxtəlif molekulyar və spektral xüsusiyyətlərə malik *DNT* zondlarının təkmilləşdirilmiş variantı və flüoresent nişanların deteksiya olunmasının təkmilləşdirilmiş variantı. Bununla yanaşı, preparatların hazırlanma texnikasının (denaturasiya və hibridizasiya proseslərinin) təkmilləşdirilmiş variantları da mövcuddur.

Lakin modifikasiya olunmuş rəngli *FISH* metodunun üstünlüklərinə baxmayaraq, bir rəngli *FISH* metodu dünyanın əksər laboratoriyalarında geniş istifadə olunan *qızıl standart* kimi qiymətləndirilir. Bu metoddan istifadə etməklə Daun (21 xromosomun trisomiyası), Edvards (18 xromosomun trisomiyası), Patau (13 xromosomun trisomiyası), Şerşevski-Terner (X xromosomun monosomiyası) sindromları kimi, adi xromosom anomaliyaları və xromosomların struktura dəyişiklikləri ilə müşayət olunan, nadir xromosom anomaliyaları identifikasiya olunur.

FISH metodu ilə ultramikroskopik delesiyları da, aşkar etmək mümkündür. Bunun üçün, *DNT*-nin unikal ardıcılıqları ilə birləşə bilən flüoresent zondlardan istifadə olunur. Bu metod, 22q11 yerləşən Di Jorci sindromunu, 4p16.3 yerləşən Wolf-Hirshhorn sindromunu və digər sindromları (Prader-Villi, Engelman, Smit-Magenis və s.) aşkara çıxarmağa imkan verir.

FISH metodu vasitəsilə *SRY*-zondundan istifadə ilə kişi cinsini müəyyən edən *SRY* lokusunun lokalizasiyasını və bu lokusun (*Yp11*) başqa xromosoma keçməsinə (*X* xromosomuna) təyin etmək mümkündür. Bundan əlavə, *BCR* və *abl* ardıcılıqlarına uyğun *FISH* zondları vasitəsilə xroniki mieloleukozun (*Ph*-xromosomunun təyini) diaqnozu da təyin olunur.

CGH metodu (müqayisəli genom hibridizasiyası) qeyri-tam monosomiya və trisomiyaları delesiyları və xromosomların sayının çoxalması ilə müşayət olunan xromosom anomaliyalarının diaqnostikasında istifadə edilir. Bu metod əşya şüşəsinə yerləşdirilmiş klonlaşdırılmış *DNT* mikropanelinin (və ya xromosomun metafaza preparatının) analiz olunan və kontrol *DNT* ilə hibridizasiyası prinsipinə əsaslanır. Müqayisəli genom hibridizasiyası metodu itirilmiş allellərin və ya sayı çoxalmış genlərin yerləşdiyi sahələrin

təyin olunmasına imkan verir. Bundan əlavə, *CGH* metodu şiş proseslərinin proqresiyasının öyrənilməsində xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

Beləliklə, sitogenetik müayinə metodları, xromosom anomaliyaların diaqnozunun təyin olunmasında geniş istifadə olunan, əsas müayinə metodlarıdır. Sitogenetik metodların yerinə yetirilməsindəki çətinliklərlə əlaqədar olaraq, bu metodlardan istifadə aşağıdakı göstərişlərin mövcudluğu hallarında aparılır.

- 1) Kliniki müayinələr zamanı xromosom xəstəliklərinə şübhə yarandıqda.
- 2) Xəstə uşaqda çoxsaylı anadangəlmə inkişaf qüsurları aşkar olunduqda.
- 3) Qadın və kişilərdə reproduktiv funksiyanın pozulması hallarında.
- 4) Naməlum etiologiyalı əqli inkişafdan qalma əlamətləri mövcud olduqda.
- 5) Histoloji təsdiq olunmuş bədxassəli şiş xəstəliklərində.
- 6) Çoxsaylı uşaqsalma, və sonsuzluq hallarında.
- 7) Ölü doğuşlar və anadangəlmə anomaliyalarla xəstə uşaqlar doğulduqda.
- 8) Neonatal uşaq ölümü hallarında.

13.2. Biokimyəvi metodlar

Biokimyəvi müayinə metodları sintez olunan ilkin zülali maddələrin və patoloji metabolitlərin təyin edilməsi prinsipinə əsaslanır və müxtəlif irsi xəstəliklərin diaqnozunun müəyyənləşdirilməsində istifadə edilir. Diaqnostika məqsədilə bu metodların geniş tətbiq olunduğu xəstəliklər maddələr mübadiləsi xəstəlikləridir (aminasidopatiyalar, üzvü asiduriyalar, mukopolisaxaridozlar, mitoxondrial və peroksisom xəstəlikləri, purin və pirimidin mübadiləsinin defektləri və s.).

Biokimyəvi metodlarla maddələr mübadiləsi xəstəliklərinin diaqnozunun təyini bir neçə mərhələdə həyata keçirilir.

İlk növbədə, keyfiyyət və kəmiyyət metodları vasitəsilə, metabolizmin qüsurlu hissəsinin müvafiq metabolitləri aşkar olunur. Fenilketonuriyanın diaqnostikasında istifadə edilən Qatri keyfiyyət analizini buna misal göstərmək olar. Bu metod vasitəsilə uşağın dabanından filtr kağızına götürülmüş bir damla qanla xəstəliyin diaqnozunu təyin etmək mümkündür.

İkinci mərhələdə, analiz olunan maddənin miqdarının və ya aktivliyinin təyini yolu ilə zülalın patoloji dəyişikliyi təsdiq olunur.

Son mərhələdə isə, xəstəliyə səbəb olan mutant allel, gen səviyyəsində karakterizə edilir. Zülalın miqdarını təyin etməklə təsdiq olunmuş diaqnoz bir daha gen səviyyəsində təsdiqlənir. Yalnız bundan sonra alınmış nəticə prenatal diaqnostikada, tibbi-genetik məsləhətlərin verilməsində və bəzi

hallarda müalicə məqsədilə istifadə olunur. Məsələn, *dehidropteridinreduktaza* çatışmazlığı, xəstəliyin kliniki təzahür əlamətlərinə və fenilalaninin qanda miqdarına görə, feniketonuriyanın klassik formasından fərqlənir. Lakin onların müalicə prinsipləri müxtəlif olduğu üçün, belə hallarda, irsi xəstəliyin gen səviyyəsində təyin edilməsinə zərurət yaranır.

İrsi mübadilə xəstəliklərinin gen səviyyəsində differensasiya olunmasının vacibliyini başqa bir misalla da göstərmək olar. Məsələn, *mukopolisaxaridozların II tipini* (Xanter xəstəliyi), qlikozaminoqlikanların ifraz olunmasına görə, xəstəliyin I və VII tiplərindən fərqləndirmək mümkün deyildir. Lakin Xanter xəstəliyinin differensasiya olunması (X-ilişikli resessiv yolla nəsilə ötürülür) xəstəliyin törəmələrdə meydana çıxmasının proqnozlaşdırılması baxımından mühüm əhəmiyyətə malikdir. Ona görə də belə hallarda molekulyar-genetik metodlarla müayinənin tamamlanması zəruri hesab olunur.

Beləliklə, orqanizmin bioloji mayələrində metabolitlərin təyin olunması, maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərinin diaqnostikasında xüsusi rol oynayır. Xromatoqrafiya metodunun *nazik təbəqəli* variantı xəstəliklərin selektiv skrininginin aparılmasında geniş tətbiq olunur; bu metoddan amin turşularının, purin və pirimidinlərin, karbohidratların oliqosaxaridlərin təyin olunmasında da istifadə edilir. Bundan əlavə, metabolitlərin miqdarının təyini üçün, *qaz- və maye xromatoqrafiyası, və xromtomas-spektrometriya* metodlarından da istifadə edilir. Eyni zamanda, mutant zülal səviyyəsində lokalizə olunan biokimyəvi defektin təyin olunmasında, həmçinin, digər metodlardan da istifadə edilir. Buna misal kimi müxtəlif fermentlərin aktivliyinin sintetik və təbii substratlardan istifadə ilə *in vitro* təyin edilməsini göstərmək olar (məs., *Q-6-FD* fermentinin aktivliyinin, heksozaminidaza A fermentinin aktivliyinin təyini və s).

Son illər maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərin diaqnostikasında daha dəqiq nəticələrin alınmasına imkan verən yeni metodlar işlənib hazırlanmışdır. Buna misal olaraq bir neçə metabolitin eyni zamanda təyin olunmasına imkan verən *tandem – mass-spektrometriya* metodunu göstərmək olar. Bu metod eyni zamanda və qısa müddət ərzində 3000-dək maddələrin molekulyar çəkisini, sturukturunu və miqdarını təyin etməyə imkan verir.

İrsi maddələr mübadiləsi xəstəliklərində biokimyəvi metodlarla müayinənin aparılmasına göstərişlər aşağıdakılardır:

1. Əqli inkişafdən qalma və psixi pozğunluq.

2. Fiziki inkişafın pozulması (tükün, dırnaqların, skelet sümüklərinin qeyri-proporsional inkişafı, piylənmə, kaxeksiya, oynaqlarda hərəkətliyin atması və məhdudlaşması).

3. Görmənin və eşitmənin pozulması (korluq, karlıq və eşitmənin zəifləməsi).

4. Əzələ hiper- və hipotoniyası, dərinin hiper və hipopigmentasiyası, fotohəssaslıq.

5. Qida maddələrinin və dərman preparatlarının qəbuluna orqanizmin dözümsüzlüyü, həzm prosesinin pozulması (qusma, ishal).

6. Böyrək daşı xəstəliyi, xolelitiaz, hepato- və splenomeqaliya.

7. Hemolitik anemiyalar və s.

13.3. Molekulyar-genetik müayinə metodları

Müasir molekulyar müayinə metodları *DNT* və *RNT* səviyyəsində irsi patologiyanın səbəbinin aşkar olunması, xəstəliyin diaqnozunun təyini və müalicənin effektivliyinin öyrənilməsi məqsədilə kliniki praktikada geniş tətbiq edilir.

Molekulyar müayinə metodlarının əksəriyyəti iki əsas prinsipə əsaslanaraq işlənib hazırlanmışdır. Bunlardan birincisi, nuklein turşularının öz aralarında komplementar qarşılıqlı təsir əlaqələrini qura bilməsi xassəsidir; bu prinsipə əsaslanaraq analiz olunan *DNT* və *RNT* nümunələri ilə xüsusi hazırlanmış “zondlar” arasında hibridləşmə prosesini həyata keçirmək mümkündür.

Sauzern-blot hibridizasiya, Nozern-hibridizasiya və genlərin ekspressiyasının oliqonukleotid mikroçiplər vasitəsilə analiz olunması metodları da bu prinsipə əsaslanır. Bundan əlavə, *DNT*-nin analiz olunan hissəsinə komplementar olan oliqonukletidlər zəncirvari polimeraza reaksiyasında (*ZPR*, *PCR*) və real zaman kəsiyində aparılan *ZPR*-da (*Real Time PCR*) istifadə edilir.

Komplementar oliqonukleotidlərdən istifadə etməklə aparılan *DNT*-nin ilkin nuklein turşuları ardıcılıqlarının analizi (Sencer metodu) genin strukturundakı dəyişikliklər haqqında informasiyanın əldə olunmasına imkan verir. Bundan əlavə, *DNT* zəncirlərinin komplementar əlaqə prinsipinə əsaslanan *in situ* fluorisent hibridizasiya metodu (*FISH*) müasir sitogenetik müayinədə geniş istifadə olunur.

Molekulyar müayinə metodlarının əsaslandığı ikinci prinsip, *DNT* molekulasının nukleotid ardıcılıqlarının (sayt) xüsusi fermentlər (restriktazalar) vasitəsilə “tanınaraq” təyin olunması və fraqmentlərə bölünməsi prinsipidir. XX əsrin 70-ci illərində kəşf olunan bu fermentlər eksperimental molekulyar biologiyanın xüsusi bölməsi olan *gen mühəndisliyinin* yaranmasının əsasını qoydu. *DNT*-nin analiz olunan hissəsinə komplementar olan xüsusi zondların və restriktazaların köməyi ilə irsi xəstəliklərin və bədxassəli şiflərin inkişafına səbəb gen mutasiyalarını aşkar etmək mümkün oldu.

Hazırda, molekulyar müayinənin standart protokollarının işlənib hazırlanması və müayinə metodlarının avtomatlaşdırılması, onların adi diaqnostika me-

todları kimi, kliniki laboratoriyalarda geniş tətbiqinə imkan verir. Molekulyar müayinə metodları, bir-birinin ardınca gələn bir neçə mərhələdə həyata keçirilir.

DNT və ya *RNT* nümunələrinin hazırlanması bütün molekulyar metodların ilkin mərhələsini təşkil edir. Bu məqsədlə nüvəsi olan hər hansı hüceyrədən istifadə mümkündür. Ən çox periferik qan hüceyrələrindən (leykositlər), xori-ondan, amniotik hüceyrələrdən, fibroblast kulturasından istifadə olunur.

Xəstədən steril şəraitdə 5-10 ml qan götürülür və antikoqulyantla (heparin) qarışdırılır. Sonra, hüceyrələr lizisə uğradılır, hüceyrə orqanellərinin və membranının fraqmentləri sentrifüqada fırlatmaqla çökdürülərək xaric olunur. Zülalların parçalanması və məhluldan ekstraksiyası fenol və ya xloroform vasitəsilə aparılır. Alınmış *DNT* molekulası etanolda pretsipitasiya olunmaqla konsentrasiyalaşdırılır. Alınmış *DNT* nümunəsi, genomu təmsil etdiyi üçün *genom DNT*-si adlanır.

Analiz üçün *DNT*-nin cüzi miqdarından (bir neçə nanoqramdan bir neçə mikroqrama qədər) istifadə olunur və *DNT*-nin müxtəlif variantlarda analiz olunmasına kifayət edir. *DNT* nümunəsini uzun müddət dondurulmuş vəziyyətdə saxlamaq mümkündür.

Sonrakı mərhələdə *DN* bakterial fermentlər (restriksiya *endonukleazaları* və ya *restriktazalar*) vasitəsilə nukleotid əsaslarının spesifik ardıcılığı olan fraqmentlərə bölünür. Restriktazalar, *DNT* molekulada 4-6 (8-12) nukleotiddən ibarət ardıcılıqları ayırd edərək ("taniyaraq") *restriksiya saytı* adlanan fraqmentlərə bölür. Yaranan *DNT* restriksiya fraqmentlərinin miqdarı, restriksiya saytlarının rastgəlmə tezliyi ilə, fraqmentlərin ölçüsü isə, ilkin *DNT* molekulasında bu saytların paylanmasının xarakteri ilə təyin olunur. Restriksiya saytları daha çox rast gəldiyi hallarda fraqmentlər qısa olur.

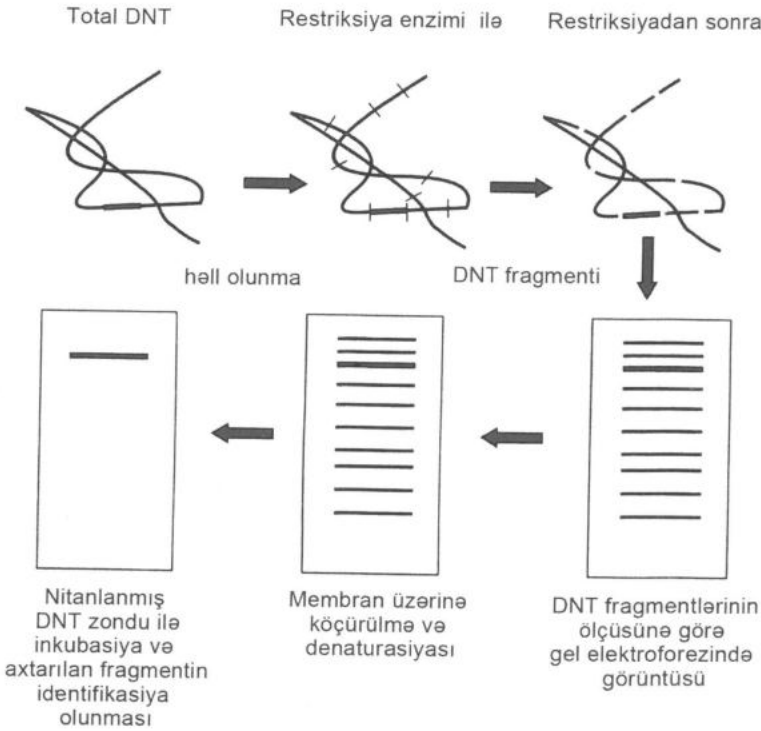
Hazırda, bakterial mənşəli restriktazaların 500-dən çox tipi məlumdur. Bu fermentlərin hər biri, yalnız özünə uyğun spesifik nukleotid ardıcılıqlarını aşkar edərək tanıya bilir. Sonrakı analizlərdə restriksiya saytları *DNT*-nin genetik markerləri kimi istifadə olunur.

DNT-nin restriksiya olunması nəticəsində yaranan fraqmentlər, aqaroza və ya poliakrilamid gelində analiz olunaraq molekulyar çəkisi təyin olunur. Sonra, *DNT* rənglənilir və vizualizə olunur.

Lakin *DNT*-nin bir neçə restriktaza ilə işlənməsi çoxsaylı fraqmentlərin alınmasına səbəb olur ki, onların da, elektroforez vasitəsilə vizuallaşdırılması və identifikasiya olunması çətin olur. Bunun üçün, fraqmentlərin nişanlanmış *DNT* zondları ilə hibridizasiyası aparılır.

DNT və *RNT*-nin təkzəncirli hər-hansı fraqmenti, ona komplementar olan zəncirlə birləşmək (*hibridləşmə*) xassəsinə malikdir. Bu zaman, bir qayda ola-

raq, qvanin sitozinlə, adenin isə, timinlə birləşir və bununla da, ikizəncirli molekulanın yaranması baş verir. Əgər, klonlaşdırılan genin təkzəncirli kopyası radioaktiv maddə ilə nişanlanarsa, bu *zond* adlanır. Zond isə, *DNT*-nin komplementar seqmentini axtarıb tapmaq xassəsinə malikdir. Bunu da, radiavtoqrafiya vasitəsilə asanlıqla identifikasiya etmək mümkündür. Xromosom preparatına əlavə olunmuş radioaktiv zond, genin müəyyən xromosomda lokalizə olunmasına imkan verir. Sauzern-blot analizində də, *DNT* zonu vasitəsilə hər hansı bir sahəni identifikasiya etmək mümkündür (şəkil 41).



Şəkil 41. *DNT* fragmentini və ya geni təyin etmək üçün Sauzern - blot metodu

Hibridizasiya prosesi o vaxt mümkün olur ki, *DNT*-nin analiz olunan sahəsində normal gen yerləşmiş olsun. Əgər bu sahədə, qeyri-normal nukleotid ardıcılığı varsa, yəni, bu sahədə mutant gen yerləşmişsə, hibridizasiya prosesi baş vermir. Bununla da, mutant genin lokalizə olduğu yer təyin olunmuş olur.

DNT-zondun alınması üçün *genin klonlaşdırılması* üsulundan istifadə olunur. Bu metodun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, hər hansı bir genə və ya onun hissəsinə uyğun olan *DNT* fraqmentinə klonlaşdırıcı hissəcik birləşdirilir. Bu hissəcik, adətən, *bakterial plazmidadan* ibarət olur (bakteriya hüceyrəsində olan və antibiotikə davamlılıq geni daşıyan xromosomdan kənar dairəvi *DNT*).

Bakterial plazmida və insan geni yerləşdirilmiş plazmidanı daşıyan bakteriya, xüsusi mühitdə çoxaldılır. Aparılan sintez prosesi, insan geninin və ya onun bir hissəsinin milyardlarla kopyasının alınmasına imkan verir. Alınmış *DNT* kopyaları, radioaktiv maddə və ya flüoroxromla nişanlanır və sonrakı analizlərdə *DNT* molekulasında komplementar ardıcılıqların axtarışında zond kimi istifadə olunur.

13.3.1. İrsi xəstəliklərin düz və qeyri-düz molekulyar diaqnostika metodları

Monogen irsi xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilən molekulyar müayinə iki yerə: düz və *qeyri-düz* diaqnostika metodlarına bölünür. Düz müayinə metodlarının əsas üstünlüyü onların xəstəliyin diaqnozunun 100% hallarda dəqiq təyin olunmasına imkan verməsidir. Bundan əlavə, bu metodlar ailənin bütün üzvlərinin genotipinin təyin edilməsinə imkan yaradır.

Düz molekulyar diaqnostika metodlarının çatışmazlığı mutant genin genomda lokalizə edildiyi yerin və genin sturukturasının əvvəlcədən məlum olması tələbilə bağlıdır. Lakin monogen xəstəliklərin əksəriyyəti üçün belə informasiyalar mövcud deyildir. Eyni bir genin müxtəlif mutasiyaları haqqında informasiyanın olmaması da buna əlavə edilə bilər. Ancaq belə hallarda ailənin bəzi üzvləri haqqındakı toplanmış məlumatların həqiqətə uyğun gəlməməsi ehtimalı olur.

Qeyri-düz molekulyar müayinə metodları o hallarda istifadə olunur ki, xəstəliyə səbəb genin özü (mutasiya) haqqında məlumatlar yoxdur və ya xəstəliyin diaqnozunu düz molekulyar müayinə metodları ilə təyin etmək mümkün deyildir (genin mürəkkəb molekulyar quruluşa malik olması). Adətən, belə hallarda genin lokalizə edildiyi xromosom bəlli olur.

Qeyri-düz molekulyar müayinə metodları xəstəliyə səbəb lokusun, onunla eyni xromosomda yerləşən polimorf markerlərlə ilişikli olmasının seqreqasiya analizi prinsipinə əsaslanır. Bu metodlar üçün istifadə olunan *polimorfizm*, nöqtəvari əvəzölmələr, deletsiyalar, insersiyalar, təkrarlar kimi

müxtəlif elementlərin müxtəlif sayda rast gəlməsi ilə xarakterizə edilən polimorfizmdir.

Xəstliklərin *DNT* diaqnostikası üçün bunlardan ən əlverişlisi, insan genomunda geniş yayılmış *mikrosatellit* (5 cüt əsasdan ibarət monomer) və *minisatellit* (5-60 cüt əsasdan ibarət monomer) polimorf markerlərdir. Bu günə qədər məlum olan belə polimorf saytların əksəriyyəti üçün mendel qanunlarına uyğun irsiyyət tipinin səciyyəviliyi sübut edilmişdir.

Mikrosatellitlər içərisində ən çox rast gələn variant dinukleotid təkrarlardır, onlardan da ən geniş yayılanı – “CA” – təkrarıdır. Əksər hallarda, belə təkrarlar 10-30 dinukleotiddən ibarət olur. Onlarda olan xarakter allellərin sayı 4-8 arasında dəyişir və markerin yüksək səviyyəli informasilığını təmin edir.

İrsi xəstəliklərin diaqnostikası üçün istifadə olunan polimorf markerin dəyəri, yalnız onların informasiyalığından asılı deyildir. O, həm də marker ilə gendəki dəyişiklik arasındakı məsafədən asılıdır, çünki genetik riskin qiymətləndirilməsinin dəqiqliyi, zədələnmiş sayt və polimorf lokus arasında rekombinasiyanın tezliyi ilə təyin olunur.

Qeyri-düz molekulyar müayinə metodlarının aparılmasında əsas şərtlərdən biri polimorf saytlara uyğun allellərinin populyasida qabaqcadan təyin olunmasıdır. Bundan əlavə, marker saytlar və mutant allellər arasında ehtimal edilən ilişikliyin rekombinasiya və qeyr-müvazinətli vəziyyətinin təyin olunması da əsas şərtlərdəndir.

Beləliklə, qeyri-düz molekulyar müayinə metodlarının əsas çatışmazlığı, onların 100 faizli dəqiqliyə malik olmamasındadır. Müayinə aparılarkən baş verən səhvlər, analiz olunan polimorf lokusla gendəki dəyişiklik arasında rekombinasiya haqqında səhv ehtimalının olması və xəstəliyə səbəb olan genin ölçüsü ilə bağlıdır. Belə səhflərin sayını azaltmaq üçün genin daxilində və ya onun yaxınında yerləşən markerlərdən istifadə olunur. Lakin əksər hallarda genin lokalolizə edildiyi yerin kritik sahəsi kiçik olur və bir neçə santimorqanid təşkil edir. Ancaq ölçüsü 3-4 santimorqanid olan bəzi genlərin (distrofin) analizi zamanı (hətta gendaxili markerlərdən istifadə olunduğu hallarda), belə səhflərin sayı 1 meyoza 2-3 faiz təşkil edir. Ümumiyyətlə, qeyri-düz metodlarla müayinə aparılarkən baş verən səhflər 1-5 faizdən çox deyildir.

Qeyri-düz metodlarla analizin çətinlikləri həm də ailə analizinin aparılması zərurətilə və klinik diaqnozun dürüstlüyünə əminliklə bağlıdır ki, lakin onu da düz metodlardan fərqli olaraq təsdiq və ya inkar etmək mümkün detildir. Bu metodlar birlokuslu xəstəliklərdə asanlıqla yerinə yetirilir. Çox-

lokuslu xəstəliklərdə, isə lokusun seqreqasiya analizi üçün seçilməsi əlavə çətinlik yaradır.

Qeyri-düz metodlarla müayinənin göstərilən çatışmazlıqlarına baxmayaraq, bütün hallarda analiz olunan xəstəlik üçün informativ markerin seçilməsi çətinlik törətmir.

Hazırda irsi xəstəliklərin diaqnostikasında düz və qeyri-düz metodlardan kompleks istifadə və bunlardan birinin nəticəsinin digərilə təsdiq olunması *qızıl standart* kimi qəbul olunmuşdur.

13.3.2. Zəncirvari polimeraza reaksiyası

Əksər hallarda irsi xəstəliyin diaqnozunu təyin etmək üçün *DNT*-nin kiçik bir fraqmentindən istifadə olunur. *DNT* fraqmenti isə zəncirvari polimeraza reaksiyası (*ZPR* və ya *PCR*) vasitəsilə əldə olunur. Reaksiyanın aparılması üçün analizə götürülmüş materialın cüzi bir hissəsindən istifadə edilir. Bu, embrion hüceyrəsinin implantasiyasından əvvəl çıxarılmış nüvəsi, tək bir tükün kökü və ya ağız yaxantısı ola bilər.

ZPR-nin aparılmasında *Tag-DNT-polimerazadan* istifadə olunur. *Tag* qaynar su mənbələrində (95°C) yaşayan *Thermus aquaticus* bakteriyalarından alınır. Reaksiyanın başlaması üçün duplikasiya olunmuş *DNT*-də praymerlərin renaturasiyası prosesində formalaşan start nöqtəsinin mövcud olması vacib şərtidir.

Alınmış *DNT* nümunəsi əvvəlcə 94°C hərərətədək qızdırılır və bununla *DNT* zəncirlərini birləşdirən hidrogen əlaqələri pozulur. Sonra temperatur 60°C -dək azaldılır və reaksiya qarışığına 15-30 nukleotiddən ibarət qısa oligonukleotid praymerləri əlavə olunur. Bundan sonra reaksiya qarışığına 75°C temperaturda praymerdən başlayaraq zəncirin əks kənarına doğru hərəkət edən polimeraza əlavə olunur. Beləliklə, komplementar zəncirin sintezi və bununla da molekulanın ikizəncirli sturukturunun bərpa olunması prosesi başa çatır. *ZPR*-da temperatura ciddi nəzarət etmək və onun praymerlərin artıqlaması ilə mövcud olduğu şəraitdə aparılması tələb olunur.

Reaksiyanın hər siklində, *DNT*-nin miqdarı iki dəfə artır. Beləliklə, 30 sikldən sonra ilkin *DNT* ardıcılığının 100 000 000 çox kopyası alınır. Hazırda bu proses tam avtomatlaşdırılmışdır və amplifikatorun proqramına uyğun aparılır. *ZPR*, bundan əlavə, *RNT*-nin amplifikasiya olunmasında da istifadə edilir.

Bu metodun üstünlüyü onun yüksək həssaslığa malik olması, qısa müddətdə (3-48 saat) başa çatması və təhlükəsiz olması (radioaktiv maddələrdən istifadə edilmir) ilə əlaqədardır. Reaksiya nəticəsində alınmış fraqmentlər sonrakı molekulyar analizlərdə də istifadə oluna bilər.

ZPR metodunun çatışmamazlığı isə bu metodla uzun fraqmentlərin amplifikasiya olunmasının mümkünsüzlüyü, analiz edilən ardıcılıqların əvvəlcədən məlum olmasının zəruriliyi, reaksiyanın aparılması üçün nümunənin mütləq təmizliyi və səhvlərin reparasiya olunma mexanizminin olmaması ilə bağlıdır.

ZPR metodu molekulyar diaqnostikanın əsas mərhələsini təşkil edir və *restriktazalar* vasitəsilə həyata keçirilir. Bu məqsədlə istifadə olunan restriktazalar (*EcoRI*, *RsaI*, *HpaII*, *Ksp22I* və s.) *DNT* zəncirini hər fraqmentin nukleotid ardıcılığına uyğun olan (4-6 cüt əsas uzunluğunda) hissədə kəsir, müxtəlif uzunluqlu fraqmentlər alınmasına imkan verir.

Alınan *DNT* fraqmentləri aqaroza və ya poliakrilamid gelində *elektroforez* metodu ilə analiz olunur. *DNT* fraqmentləri sabit elektrik cərəyanı sahəsində onların molekulyar çəkisindən asılı olaraq mənfi qütbüdən müsbətə doğru hərəkət edir və zolaq formasında gelin müəyyən hissəsində lokalizə edilir. Hər fraqmentin uzunluğu, onun hərəkət etdiyi məsafənin standart *DNT* nümunələri ilə müqayisəsi vasitəsilə təyin olunur. *DNT* fraqmentlərinin gel üzərində *vizuallaşdırılması*, onların etidium bromidlə boyanması və gelin ultrabənövşəyi şüalarla şüalanması vasitəsilə aparılır.

ZPR fraqmentlərinin boyanması üçün digər metodlardan da istifadə olunur. Lakin ölçülərin böyük olması, ayrı-ayrı fraqmentlərin gel üzərində identifikasiyasını çətinləşdirir. Belə hallarda Sauzern blot-hibridizasiya metodundan istifadə olunur.

ZPR, əsas etibarilə, aşağıdakı hallarda tətbiq olunur:

1) Triplet təkrarlarının sayının dəyişməsilə xarakterizə olunan xəstəliklərin diaqnostikası (Dyuşen miodistrofiyası, Gentington xoreyası).

2) Genin nukleotid ardıcılığının birbaşa təyin olunması.

3) Konkret mutasiyaların aşkar olunması (restriksiya endonukleazalardan istifadə olunmaqla).

4) Tək zəncirin konformasiyalı polimorfizminin təyin olunması (*SSCP*). ZPR-lə amplifikasiya olunmuş *DNT* denaturasiya edilir, elektroforez və sonra renaturasiya aparılır. Gel üzərində xarakter lokalizasiyası ilə mutant zəncir təyin olunur.

5) Mutasiyanı təyin etmək üçün amplifikasiya sisteminin (*ARMS*) tətbiqi. Bu sistemin əsasını ilkin *DNT* ilə *ZPR* praymerlərinin spesifik birləşməsi təşkil edir. Burada iki ayrı-ayrı *ZPR*, hetero- və homoziqot vəziyyəti aşkar edə bilən mutant və normal praymerlərlə aparılır. Praymerin 3'-kənarı mutant ardıcılığa uyğun olduqda, komplementarlıq prinsipinə görə o, amplifikasiya prosesində, mutant ardıcılıqla, normal ardıcılığa uyğun olduqda, normal ardıcılıqla birləşir. Bu metod ən çox *CFTR* genində mutasiyanı təyin etmək üçün istifadə olunur.

6) Bir analizdə çoxsaylı *ZPR* metodundan istifadə olunması. Metodun xarakter xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, bir reaksiya qarışığında çoxlu miqdarda ekzonların amplifikasiyası baş verir. Bu metod Dyuşen distrofiyasının diaqnostikasında, uzun dismorfin geninin çoxsaylı delesiyanını təyin etmək üçün istifadə olunur. Reaksiya nəticəsində alınan müxtəlif uzunluqlu fraqmentlər elektroforez vasitəsilə aşkarlanır. Ekzonda müvafiq zolağın olmaması delesiyanın mövcudluğunu göstərir.

7) Zondla çoxsaylı amplifikasiya hibridizasiyası proseslərinin aparılması (*MAPH*). *ZPR* metodunun çatmamazlıqlarından biri, bu metodla ayrı-ayrı ekzonların differensial amplifikasiyasının aparıla bilməməsidir. Belə hallarda *MAPH* metodundan istifadə olunur. Xəstənin genom *DNT*-si neylon filtr üzərində 40 *DNT* zondlu ilə birləşdirilir. Xarakter uzunluğu və unikal praymer ardıcılığı olan hər zondla *ZPR* aparılır və bu prosesdə hibridləşən zondlar eynilə amplifikasiya edilir. Amplifikasiya olunmuş *DNT* nin gel üzərində elektroforezi vasitəsilə ekzonda olan delesiya aşkar edilir.

8) *DNT* çiplərlə aparılan analizlər. Bu metod miniatürləşmə və sürətli kompyüter analizi prinsipinə əsaslanır. Əvvəlcə, normal genə və ya məlum mutasiyaya uyğun 25-30 cüt nukleotiddən ibarət oliqonukleotid ardıcılığı sintez olunur. Məsələn, mukovisidoz xəstəliyinə səbəb olan 1300 mutasiyaya uyğun, allelspesifik oliqonukleotidlər sintez olunur və robot texnikası vasitəsilə nitroselüloz təbəqə ilə örtülmüş, 1 sm² ölçülü plastik səthə yerləşdirilir (*DNT çip*). Bu texnika yüz minlərlə nümunələri müəyyən xətti kordinata malik səthə yerləşdirə bilir. Analiz olunan *DNT* flüoressent nişanla işarələnir, hibridizasiya aparılır. Sonrakı analiz kompyüter vasitəsilə həyata keçirilir.

9) Xromosom analizi. *ZPR* amplifikasiyası metodu vasitəsilə 13, 18 və 21 xromosomların tərkibinə daxil olan mikrosatellit *DNT*-nin çoxsaylı aneuploidiyası analiz edilir.

10) Real zaman kəsiyində aparılan *ZPR*.

13.3.3. Real zaman kəsiyində aparılan ZPR

Real zaman kəsiyində aparılan ZPR (*Real time PCR*) metodu XX əsrin 90-cı illərində işlənib hazırlanmışdır. Metodun mahiyyəti ondan ibarətdir ki, reaksiya qarışığına əlavə olunan xüsusi flüoroforlar, amplifikasiyanın aparıldığı müddət ərzində alınan fraqmenin təyin olunmasına imkan verir. Flüorofor ikizəncirli *DNT* –yə birləşərək flüorüsenssiya yaradır ki, bu da ZPR cihazilə aşkar olunur. Flurssensiyanın intensivliyi amplifikasiya olunan fraqmentin miqdarını göstərir.

Metodun digər bir variantında oliqonukleotidə flüorofor və flüoressensiyanı söndürən maddə birləşdirilir. Əgər hibridizasiya baş verirsə, o zaman flüorofor flüoressiyanı söndürən maddədən ayrılır və flüoressensiya fiksə olunur.

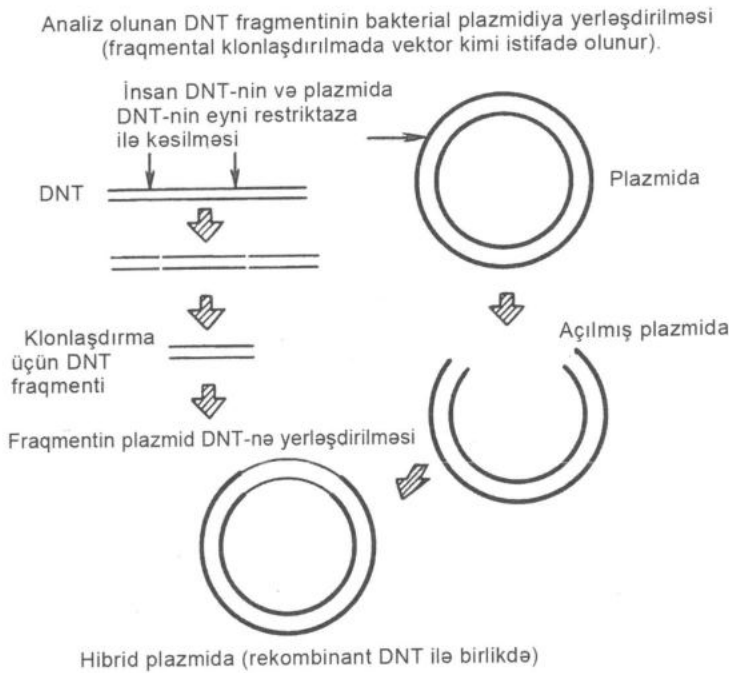
Bu metoddan əsasən genlərin ekspressiyasını analiz etmək üçün istifadə olunur. Bunun üçün toxumadan *RNT* nümunəsi alınır, sonra əks transkripsiya reaksiyası aparılır (*kDNT* sintez olunur) və sonra isə real zaman kəsiyində ZPR aparılır. Real zaman kəsiyində aparılan ZPR amplifikasiya olunan produktun miqdarını və *DNT*-nin ilkin konsentrasiyasını təyin etməyə imkan verir. Bu metod yüksək həssaslığı və analiz olunan materialın cüzi miqdarda tələb olunması ilə fərqlənir. Real zaman kəsiyində aparılan ZPR, tibb praktikasında ən çox istifadə olunan metod kimi, klassik ZPR metodunu sıxışdırıb sıradan çıxarmışdır.

Məlum olduğu kimi, metilləşmə prosesinin pozulması, diaqnostika kriteriyası kimi bir çox irsi və onkoloji xəstəliklərin diaqnozunun təyin edilməsində istifadə olunur. Bununla əlaqədar olaraq *metispesifik ZPR* reaksiyası işlənib hazırlanmışdır. Ümumiyyətlə, ZPR metodları içərisində, *allelspesifik ZPR*, *restriksiya analizi* və *real zaman kəsiyində aparılan ZPR* ən geniş yayılmış metodlardır.

13.3.4. Sauzern-blot hibridizasiya metodu

Sauzern-blot metodu, kifayət qədər effektiv molekulyar diaqnostika metodlarından biridir. Bu metodun daha yeni metodlarla əvəz olunmasına baxmayaraq, hazırda da digər metodlarla birlikdə istifadə olunur. Həmin müayinələrdə *DNT* zondlarından (iki zəncirli *DNT*-nin 300-5000 cüt nukleotiddən ibarət qısa fraqmentləri), restriksiya endonukleazlarından (*DNT* –ni müəyyən hissələrdə kəsə bilən bakteriya mənşəli fermentlər),

gel elektroforezindən (analiz olunan nümunələri yerləşdirmək üçün yarıqlar açılmış aqaroza və ya poliakrilamid təbəqəsi) və *DNT* polimorfizmindən istifadə olunur (şəkil 42).



Şəkil 42. Hibrid plazmidə (rekombinant *DNT* ilə birlikdə)

Sauzern blot-hibridizasiya metodu aşağıdakı ardıcılıqla aparılır:

1) Elektroforez qurtardıqdan sonra gel qələvi məhluluna yerləşdirilir, bununla da, ikizəncirli *DNT* fraqmenti öz aralarında əlaqəni itirərək təkzəncirli formaya çevrilir.

2) *DNT*-nin gel üzərindən nitroselluloza və ya neylon membrana keçirilməsi bufer məhlulunda aparılır. Gelin üzərinə filtr və filtr kağızı təbəqələri yerləşdirilir. Bu zaman kapilyar effekti nəticəsində bufer cərəyanı yaranır və gəldən yuyulan *DNT* filtrin üzərində ilişib qalmaqla fiksə olunur. Nəticədə, filtr üzərində fraqmentlərin düzülüşü onların gel səthindəki düzülüşünə tam uyğun olur.

3) Filtr üzərində fiksə olunmuş, lakin görünməyən *DNT* fraqmentlərinin görüntüsünü almaq üçün müəyyən nukleotid ardıcılığına malik və nişanlanmış (radionuklid və ya flüoresent) oliqonukleotid sintetik zondla və ya klonlaşdırılmış *DNT* fraqmenti ilə hibridizasiya apa-

rılır. Bu zaman zondun nukleotid ardıcılığı analiz edilən genom *DNT* hissəsinə komplementar olmalıdır.

4) Nişanlanmış zond olan məhlulda filtirin inkubasiyası zamanı zond-dakı komplementar *DNT* zəncirinin filtirdəki fraqmentlə hibridizasiyası baş verir. Birləşə bilməyən hissələr xüsusi məhlulla yuyulur, birləşən hissələr isə vizualizasiya (avtoradioqrafiya, fluoressensiya) olunur.

Sauzern blot-hibridizasiya metodunun *Nozern-blot* variantı, *iRNT*-nin təyin olunmasına əsaslanır.

Allelspesifik nukleotidlərin dot-blot metod əvvəlcədən məlum mutant ardıcılıqlarla sintez olunmuş qısa oliqonukleotid zondlar arasında qaşılıqlı əlaqəyə əsaslanır. Bu zondlar neylon membranının üzərinə əlavə edilir və denaturasiya olunmuş *DNT*-nin “dot-blotu” ilə hibridləşdirilir. Bu metod homo- və heteroziqot vəziyyətləri təyin etməyə və allellər arasındakı fərqi hesablamağa imkan verir. Allelspesifik nukleotidlərin dot-blot analizi, ucuz olması və tez başa gəlməsi ilə fərqlənir, lakin mutant ardıcılıqların əvvəlcədən məlum olması zərurəti ilə məhdud hallarda istifadə edilir.

Pulsasiya edən sahədə gel elektroforezi metodu (PFGE), uzunluğu 20 000-dən bir neçə milyonadək nukleotid əsaslarını təyin etməyə imkan verir. Bunun üçün leykositlər aqaroza blokuna yerləşdirilir, hüceyrə elementləri (xromosomlar istisna olmaqla) parçalanmaya məruz qalır. Sonra analiz olunan nümunənin üzərinə restriksiya endonukleazaları əlavə edilir və *DNT* zənciri uzun fraqmentlərə bölünür. Alınan fraqmentlər aqaroza elektroforezi vasitəsilə axın istiqamətini 90° dəyişməklə bir-birindən ayrılır. Beləliklə, *DNT* fraqmentlərinin konformasiyalı sturukturu, zəncirin uzunluğuna müvafiq fasilələrlə dəyişir və ölçülərindən asılı olaraq diaqonal düzlənir.

Triplet təkrarlarının dəfələrlə çoxalması nəticəsində yaranan mutasiyaları *ZPR* vasitəsilə təyin etmək mümkün olmadığı hallarda, Sauzern-blot metodundan yararlanılır.

Bəzi mutasiyalar vardır ki, onlar restriksiya endonukleazalarla kəsilə bilən *DNT* hissələrini dəyişdirərək, onları fermentin təsirinə qeyri-həssas edir. Belə hallarda mutasiyanın yanında yerləşmiş nuklein ardıcılığı zond rolunu oynayır. Əgər parçalanma yeri mutasiya nəticəsində dəyişmişə, o zaman onun yanında yerləşən *DNT*-nin fraqmenti dəyişməyərək normal uzunluqda olur. Fraqmentlərin uzunluğunu müqayisə etməklə mutasiyanı təyin etmək mümkün olur.

Oraqvari hüceyrəli anemiyanı buna misal göstərmək mümkündür. *MstII* fermenti, normal halda, beta-qlobin allelinin yalnız altıncı kodon olan hissəsini kəsir. Lakin *HbS* olan hallarda mutasiya bu sahənin uzanmasına

səbəb olur. Diaqnoz *MstII* fermentin təsiri ilə yaranan *DNT* fraqmentinin normal fraqmentlə müqayisə olunması ilə təyin edilir. Əksər hallarda parçalanan polimorf *DNT* hissələri xəstəlik genlərindən kənarında təyin olunur.

Kövrək *X*-xromosomu sindromunda, ekspressiya olunmayan, böyük ölçülü (bütün hallarda metilləşməyə məruz qalan) alleli təyin etmək üçün, yalnız metilləşməyən hissələri kəsə bilən restriksiya endonukleazalarından istifadə olunur.

13.3.5. *DNT* ardıcılıqlarının təyin olunması (sequence metodu)

Hazırda *DNT*-nin nukleotid ardıcılıqlarını təyin etmək üçün Frederik Sencer tərəfindən işlənib hazırlanmış və onun adı ilə adlandırılan Sencer metodundan istifadə olunur. Bu metoda, eyni zamanda, *didezoksi metodu* da, deyilir, çünki bu metodla *DNT* zəncirinin sintezinin terminasiyası prosesi didezoksinukleotidlər vasitəsilə həyata keçirilir.

Didezoksinukleotidlər adi nukleotidlərə bənzəyir, lakin onlardan 3'-hidroksil qrupunun olmaması ilə fərqlənir və bu səbəbdən onlar sərbəst nukleotidlə fosfodiefir əlaqələrini yarada bilmir; sintez olunmaqda olan *DNT* zəncirinə birləşərək bu prosesi dayandırır. Məhz bu metodun köməyi ilə genin sturukturu və gendəki mutasiyanın nukleotid ardıcılığı müəyyən edilir.

Bu metodla ardıcılıqların təyin olunması üçün *DNT* əvvəlcə iki zəncirə ayrılır. Bu zəncirlər radioaktiv işarələnmiş qısa praymer ilə və xüsusi hazırlanmış qarışıqla (4 adi nukleotiddən, *DNT*-polimerazadan və 4 didezoksidinukleotidin (*A*, *T*, *G*, *S*) birindən ibarət) qarışdırılır. Beləliklə, *DNT* fraqmentinin hər birinin iştirakı ilə gedən sintez prosesi 4 sınaq şüşəsində aparılır. Onlar bir-birindən daxilindəki didezoksinukleotid tipi ilə fərqlənir.

Replikasiya prosesi praymerə komplementar olaraq sintez edilən *DNT* hissəsindən başlayır. Bu zaman praymer *DNT* zəncirinin komplementar ardıcılığı ilə birləşir və *DNT*-polimeraza praymerdən başlayaraq komplementar zəncirin sintezini başa çatdırır. Zəncirə didezoksinukleotid birləşən vaxt sintez prosesi dayanır. Sintez olunan müxtəlif uzunluqlu zəncirlər elektroforez metodu vasitəsilə aşkar olunur və autoradioqrafiya aparılır. Ardıcılıqlar radioqrafikin sadə hesablanması yolu ilə təyin edilir.

Hazırda bu metodla ardıcılıqların təyin olunması prosesləri tam avtomatlaşdırılmışdır. *DNT*-nin sintezi aparıldıqdan sonra flüoressent reaksiyanın produktu nazik şüşə kapillyarda elektroforez olunur. Kapillyarda

olan dəlikdən lazer şüası ilə şüalandırılır və flüorüsesiya prosesi izlənilir. Bu proses rəqəmli kamerada qeyd edilir, elektrik siqnalına çevrilir və didezoksinukleotidlər müxtəlif rənglərə boyanmış qrafik formada təqdim olunur. Mutasiya, mutant və normal ardıcılıqların müqayisəsi ilə təyin edilir. Avtomat sekvenatorlar ardıcılıqların təyin olunmasına sərf edilən vaxtın əhəmiyyətli dərəcədə qısalmasına və metodun məhsuldarlığının yüksəlməsinə səbəb olmuşdur.

DNT ardıcılıqlarının təyini metodundan, ilk növbədə, mutasiyanın lokalizasiyasının bilinmədiyi hallarda istifadə olunur. Müəyyən hissəsinin mutant və ya normal olmasını aydınlaşdırmaq üçün, mutant fraqmentə yaxın kiçik bir hissə analiz edilir. Bu zaman heteroziqotlarda bir əsasın əvəz olunması və *DNT*-nin hər zəncirinə aid olan iki müxtəlif əsas (normal və mutant) aşkar olunur.

XIV BÖLMƏ

İRSİ XƏSTƏLİKLƏRİN PROFİLAKTİKASI VƏ MÜALİCƏ PRİNSİPLƏRİ

14.1. Ümumi anlayışlar

İnsanın irsi patologiyası əvvəlki nəsillərdən irsən alınan və yeni mutasiyaların təsiri ilə yaranan monogen, xromosom və mitoxondrial xəstəliklərdən, həmçinin, genetik və mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri ilə inkişaf edən multifaktorial xəstəliklərdən ibarətdir.

Müəyyən olunmuşdur ki, irsi patologiyası olan xəstələrin yaşama müddəti əhali üçün hesablanmış orta analoji göstəricidən 20 il azdır. Belə xəstələrin əksəriyyəti, uşaq yaşlarından başlayaraq uzunmüddətli əlilliyə məhkumdur. Bəzi xəstələr isə həyatının sonuna qədər fasiləsiz olaraq müalicə edilmək məcburiyyətindədir. İrsi patologiyalı xəstələrdə orqanizmin immun sisteminin zəifləməsi onların tez-tez xəstələnməsinə, xəstəlik baş verdikdə isə onun daha aşır kliniki gedişinə səbəb olur.

Cədvəl 14.1-də inkişaf etmiş ölkələrdə irsi xəstəliklərin yayılması və fəsadları göstərilmişdir.

Cədvəl 14.1.

İrsi xəstəliklərin rastgəlmə tezliyi və fəsadları

Xəstəliklər	Hər 1000 yenidoğulmuşlara düşən xəstələnmələr	Erkən ölüm, %	Xronikləşmə, %	Uğurlu müalicə, %
Ağır anadangəlmə inkişaf qüsurları	30	22	24	54
Xromosom xəstəlikləri	4	34	64	2
Gen xəstəlikləri	10	58	31	11
Cəmi:	44	31,3	29,2	39,5

Bununla yanaşı, irsi xəstəliklər bir çox psixoloji problemlərin də yaranmasına səbəbdir. Xəstəliyin ağır kliniki gedişi və progressiv olaraq daha da ağırlaşması ailədə gərgin psixoloji atmosfer yaradır. Xəstənin valideyinləri ailədə xəstə uşağın doğulmasına görə bir-birini günahlandırır, onun internat tipli sosial müəssisələrə təhvil verilməsi məsələsini həll etməyə çalışırlar. Uşağa daimi gulluq, müəyyən maddi, mənəvi və fiziki məsrəflərin yaranmasına səbəb olur.

İnkişaf etmiş ölkələrdə irsi anomaliyalara malik xəstələrin yarısından çoxu erkən uşaq yaşlarında tələf olur. Beləliklə, irsi xəstəliklərin əhali arasında yüksək tezliklə yayılması, belə xəstələrə göstərilən tibbi və sosial yardımın təşkil olunmasını zəruri edir.

İrsiyyətin genetik universal qanunauyğunluqları, hər hansı irsi xəstəliyin növbəti nəsillərdə təzahür etmə xüsusiyyətlərini qabaqcadan proqnozlaşdırılmasına imkan verir. Bu isə öz növbəsində irsi xəstəliklərin profilaktika tədbirlərinin işlənilməsinə və tibb praktikasına tətbiq olunmasına şərait yaradır. Bundan əlavə, irsi patologiyaların molekulyar-genetik metodlara əsaslanan profilaktikası, onların müasir müalicəsinə nisbətən iqtisadi cəhətdən daha sərfəli olması ilə seçilir.

Lakin irsi xəstəliklərə qarşı profilaktika tədbirlərinin həyata keçirilməsi, eyni zamanda, onların populyasiyada yayılma tezliyinə təsir edir. Belə ki, profilaktika tədbirləri, xəstəliklərin rast gəlmə tezliyinin təyin olunmasına və geniş yayılmış xəstəliklər haqqında müvafiq maarifləndirmə və müalicə tədbirlərinin həyata keçirilməsinə imkan verir. Ancaq əhaliyə göstərilən tibbi-genetik-profilaktik yardımın yaxşılaşdırılması xəstələrin ömrünü uzatmaqla yanaşı, mutant genlərin daşıyıcılarının əhali arasında çoxalmasına səbəb olur. Əvvəllər reproduktiv yaş dövrünə çatmayıb tələf olan (talasemiya) xəstələrin müasir müalicəsi, onların ömrünün uzanmasına və ailə quraraq övladlara sahib olmasına, bununla da populyasiyada heteroziqot gen daşıyıcılarının sayının çoxalmasına gətirib çıxarır.

Profilaktik baxımından irsi xəstəliklər şərti olaraq üç yerə bölünür:

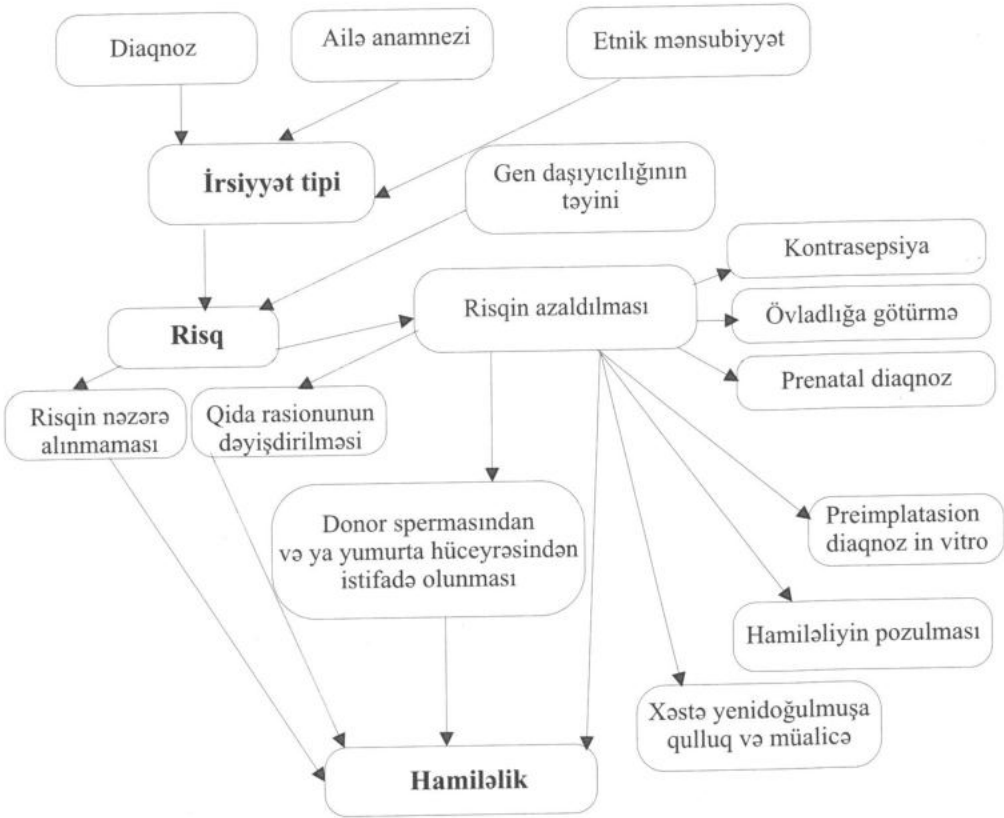
a) yeni yaranan mutasiyalarla əlaqəli xəstəliklər (dominant mutasiyaların ağır formaları);

b) əvvəlki nəsillərdən irsən alınan mutasiyalarla əlaqəli xəstəliklər (gen və xromosom xəstəlikləri);

c) irsi və mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri ilə yaranan multifaktorial xəstəliklər.

İrsi xəstəliklərin profilaktika metodları üç qrupa bölünür:

Birincili profilaktika metodu, uşaqların doğulmasının planlaşdırılması, xəstə uşaqların doğulmasının qarşısının alınması və insanların yaşayış şəraitinin yaxşılaşdırılması məsələlərinin həllini əhatə edir (şəkil 43).



Şəkil 43. İrsi xəstəliklərlə doğulma riskinin azaldılma metodları

Uşaqların doğulmasının planlaşdırılması, qadın üçün optimal reproduktiv yaş həddini (21-35 yaş) təyin edir və bu yaş həddindən əvvəl, ya sonra baş verən hamiləlikləri, anadangəlmə inkişaf qüsurlarının və xromosom xəstəliklərinin yaranma ehtimalı yüksək olan risk qrupları kimi dəyərləndirir.

Bunundan əlavə, birincili profilaktika heteroziqot gen daşıyıcıları və yaxın qan qohumları arasında nigahların bağlanması, irsi və anadangəlmə xəstəliklərin yaranma riskinin yüksək olduğu ailələrdə uşaqların doğulmasının məhdudlaşdırılmasını müəyyən edir.

İnsanların yaşayış şəraitinin yaxşılaşdırılması isə ətraf mühitdə teratoqen və mutagen maddələrin konsentrasiyasına ciddi nəzarət olunması yolu ilə yeni mutasiyaların yaranmasının qarşısının alınmasını nəzarətdə saxlayır.

İkincili profilaktika dölnün xəstələnmə ehtimalı yüksək olduğu hallarda hamiləliyin pozulmasını müəyyən edir. Hamiləliyin pozulması müəyyən olunmuş zaman çərçivəsində və qadının razılığı ilə həyata keçirilir.

Üçüncülü profilaktika ayrı-ayrı genotiplərin və onların kliniki təzahür əlamətlərinin korreksiya olunmasını həyata keçirir. İrsi xəstəliklərin profilaktikasının bu növü irsi və irsi meyillik nəticəsində inkişaf edən xəstəliklərdə tətbiq olunur. Bu metod patoloji prosesin intensivliyinin azaldılmasına, hətta tamamilə normal göstəricilər həddinə çatdırılmasına imkan verir. İrsi xəstəliklərin profilaktikası doğuşa qədər və doğuşdan sonrakı dövrlərdə aparılır.

İrsi xəstəliklər ailədə təkrarlanma risqindən asılı olaraq üç qrupa bölünür.

1) *Ailədə təkrarlanma risqi yüksək (1:4) olan xəstəliklər.* Belə xəstəliklərə autosom-dominant, autosom-recessiv və cinsi xromosomla ilişikli irsən nəsilə ötürülən xəstəliklər aiddir.

2) *Ailədə təkrarlanma risqinin orta səviyyəsi (1:10) ilə fərqlənən xəstəliklər.* Bu xəstəliklərə yeni mutasiyaların təsiri ilə yaranan xəstəliklər, poligen mənşəli və xromosom xəstəlikləri (anadangəlmə inkişaf qüsurları, zərərli genetik fonda inkişaf edən xəstəliklər) aiddir.

3) *Ailədə təkrarlanma risqinin az olduğu və ya olmadığı xəstəliklər.*

Profilaktika məqsədilə yüksək risq qruplarına daxil olan fərdlərin vaxtında aşkar edilərək onlara xəstəliyə səbəb mühit faktorları haqqında məlumatların verilməsi vacib şərt kimi qəbul olunmuşdur. Bəzi hallarda risqin səviyyəsini azaltmaq üçün xəstələrə profilaktik müalicə və ya müvafiq diyetə təklif olunur, bəzən isə həkim müayinəsindən keçməklə diaqnozun dəqiqləşdirilməsi tövsiyyə edilir.

14.2. Genetik skrining

Bu, irsi xəstəliklərin inkişaf etməsinə meyillik yaradan və irsi xəstəliyin yaranmasına səbəb olan genotiplərin populyasiyada aşkar olunması üçün istifadə olunan kütləvi müayinədir. *Skrining* termini ingilis sözündən (*screening*) götürülmüşdür, *xəlbirləmək*, *ələkdən keçirmək* deməkdir və əvvəllər diaqnozu təyin olunmayan xəstəliyin (anomaliyanın) tez nəticə almağa imkan verən metodla aşkar edilməsi mənasını verir. “Skrining” və “skri-

ning proqramı” terminləri sinonim deyildir, skrining sözü informasiyanın alınmasını, skrining proqramı isə həm də, alınan informasiyanın müəyyən məqsədlə istifadəsini ifadə edir.

Genetik skriningin məqsədi, xəstəliyin presimptomatik fazada aşkar olunmasıdır. Bu metod irsi xəstəliklərin uşaq yaşlarında aşkar olunması və müvafiq profilaktika tədbirlərin aparılması üçün əvəzolunmaz metoddur. Hazırda 22 irsi xəstəlik üçün skrining proqramı işlənib hazırlanmışdır (fenilketonuriya, qalaktozemiya və maddələr mübadiləsinin digər xəstəlikləri, talasemiya, HbS, HbE, Hb C, görmə və eşitmə defektləri, boyun normaldan qısa və uzun olması, davranış defektləri, albuminuriya, qlükozuriya, kistozfibroz, hiperxolesterinemiya, arterial hipertenziya, dişlərin patologiyası və s.). Onların sturukturu qarşıya qoyulan vəzifədən və istifadə lanan metodlardan asılı olaraq bir-birindən fərqlənir. Genetik skrining proqramı kütləvi (müayinə obyektini sağlam şəxslər təşkil edir) və selektiv (müəyyən xəstəliklərin toplandığı xəstə qurupları) olmaqla iki yerə bölünür.

Skrining proqramların aparılması üçün xüsusi tələblərə cavab verən metodlardan istifadə olunur.

1. Metodun diaqnostik əhəmiyyəti, onun yanlış-müsbət və yanlış-mənfi cavablarının xəstəliyin aşkar olunmasına uyğun gəlməsilə təyin edilir və *metodun həssaslığı, spesifikliyi* kimi terminlərlə ifadə olunur.

2. Metodun etibarlığı, analiz olunan eyni nümunənin bir-birindən asılı olmayan iki tədqiqatçı tərəfindən analiz edildiyi təqdirdə eyni cavabın alınması ilə qiymətləndirilir; eyni bir fərdin təkrar müayinəsi zamanı nəticələrin eyni olması əsas şərtidir.

3. Müayinə üçün istifadə olunan material, asan əldə edilən, kiçik miqdarda uzun müddət saxlanıla bilən və bir yerdən başqa yerə nəql edilə bilən olmalıdır.

4. Metod onu tətbiq edənlər üçün məqbul olmalı, diaqnoz və müalicənin effektivini yoxlamağa qadir olmalı, səyyar şəraitdə kütləvi müayinələrin aparılmasına imkan verməli, mexanikləşdirmə və avtomatlaşdırma yolu ilə təkmilləşdirilməyə adekvat olmalıdır.

5. Metod iqtisadi cəhətdən sərfəli olmalıdır. Sadə və ucuz, lakin qeyri-dəqiq və az informativ metodun, daha çox zaman sərf olunan və bahalı metodun skrining proqramda istifadə edilməsi məqbul hesab olunmur.

Genetik skriningin kütləvi xarakterliyi analiz olunan xəstəliklərə qoyulan tələblərə əməl olunmasını tələb edir:

a) genetik skriningin aparılması üçün planlaşdırılan xəstəliklər populyasiyada geniş yayılmış xəstəliklər olmalıdır (1:50 000-1:200 000);

b) skrining üçün seçilən xəstəliklər vaxtında aşkar olunub, lakin müalicə edilmədiyi hallarda, xəstələrin həyat və əmək fəaliyyətinin ciddi pozulmasına səbəb yata dan xəstəliklər qrupuna aid olmalıdır (əgər xəstəlik geniş yayılmışdırsa və xəstənin əmək və həyat fəaliyyətinin ciddi pozursa, onun effektiv skrining proqramı olmadığı hallarda da skrining proqramlarına daxil edilir);

c) seçilən xəstəliklərin genetik skriningini aparmaq üçün yuxarıda göstərilən tələblərə cavab verən müvafiq metodlar olmalıdır;

d) seçilən xəstəliklər, müalicəsi qismən də olasa, mümkün və profilaktik tədbirləri mövcud olan xəstəliklər qrupuna aid olmalıdır (proqramın xəstələr və onların ailələri üçün əhəmiyyətinin izah edilməsi çox mühümdür və diaqnozun yarada biləcəyi psixi travma nəzərə alınmalıdır).

Genetik skrining proqramlarının qarşısında qoyulan əsas tələblərdən biri onların iqtisadi cəhətdən sərfəliyinin təmin olunmasıdır. Belə ki, proqrama sərf edilən məsrəflərin miqdarı, diaqnozu təyin olunmayan və müalicəsi aparılmayan xəstələrə sərf edilən məsrəflərin miqdarından çox olmamalıdır. Hazırda dünyanın bir çox ölkələrində fenilketonuriyanın homoziqot daşıyıcılarını və Teya-Saks xəstəliyinin heteroziqot daşıyıcılarını aşkara çıxarmaq üçün istifadə olunan skrining proqramların iqtisadi effektivliyi 4-10 dəfədən çoxdur.

Fenilketonuriya, anadangəlmə hipotireoz, adrenogenital sindrom, qalaktozemiya, mukovisidoz, talasemiya, və oraqvari hüceyrəli anemiya xəstəliklərinin əhali arasında geniş yayıldığı bir çox ölkələrdə yenidoğulmuşların *neonatal skrininginin* aparılması, dövlətin maliyyə təminatı ilə həyata keçirilir.

Əhali arasında rastgəlmə tezliyi yüksək olan autosom-resessiv və *X* xromosomla ilişikli xəstəliklərdə, xəstəliyin əlamətlərinin gec yaşlarında təzahür etdiyi autosom-dominant xəstəliklərdə, heteroziqot gen daşıyıcılarının aşkar olunması və qeydiyyatı götürülməsi zəruri hesab edilir.

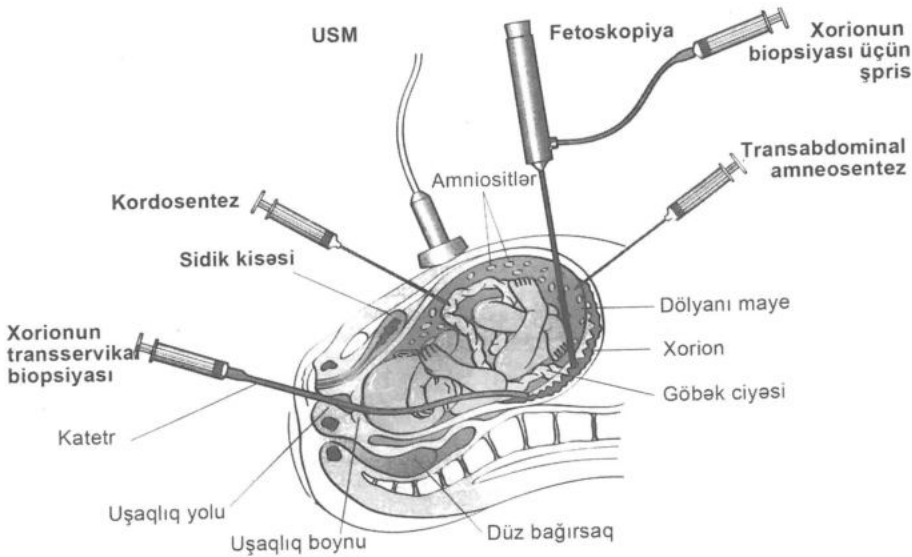
Hazırda genetik skrining proqramlarda istifadə edilməsi mümkün olan və 2000-dən çox irsi anomaliyaları aşkara çıxarmağa imkan verən genetik testlər işlənilib hazırlanmışdır. Bunların əksəriyyəti profilaktik məqsədlə nadir irsi anomaliyaların (kövrək *X* xromosomu sindromu, Dyuşen əzələ distrofiyası) diaqnostikasında tətbiq olunur. Bundan əlavə, süd vəzinin və yumurtalıqların xərçəng xəstəliyinin inkişaf etməsinə səbəb olan nadir mutasiyaların (*BRCA1* və *BRCA2*), şəkərli diabet, qan-damar sistemi və digər xəstəliklərinin inkişaf etmə riski yüksək olan fərdlərin aşkara çıxarılmasında genetik testlərdən istifadə olunur.

14.3. İrsi xəstəliklərin prenatal diaqnostikası

Bu, tibbi genetikanın son illərdə əldə etdiyi nailiyyətlərdən hesab olunur. *Prenatal diaqnostika* termini ana bətnindəki inkişaf dövründə dölün irsi xəstəliklərinin təyin olunmasını ifadə edir. Prenatal diaqnostika nəticəsində alınan informasiya, hamiləliyin davam etdirilməsi və ya pozulması, hamiləlik dövründə planlaşdırılan müalicə (cərrahi, konservativ) haqda valideyinlərə düzgün seçim etmək imkanı verir.

Prenatal diaqnostikanın əsas üstünlüyü - *a)* onun təhlükəsiz olması və qısa müddət ərzində yerinə yetirilməsinin mümkünlüyü; *b)* hamiləliyin gedişinin normal və ya patoloji olmasının təsdiq edilməsi; *c)* xəstə uşağın doğulmasına psixoloji hazırlığın və hamiləliyin pozulması ilə əlaqəli valideyinlər üçün riskin qiymətləndirilməsi; *d)* doğuş dövründə tibb personalının gözlənilən fəsadlar haqqında məlumatlandırılması ilə bağlıdır.

Hazırda prenatal diaqnostika vasitəsilə bütün xromosom xəstəliklərinin və 100-dək digər irsi xəstəliklərin diaqnozunu təyin etmək mümkündür (şəkil 44). Bir qayda olaraq prenatal diaqnostika hamiləliyin I və II trimestrində aparılır. Prenatal diaqnostika həyata keçirilərkən aşağıda göstərilən şərtlərə əməl olunması tələb edilir.



Şəkil 44. Prenatal diaqnostika metodları

1. Prenatal diaqnozun təyin olunmasında istifadə edilən metodlar ana və dölün həyatı üçün təhlükəsiz olmalıdır.

2. Prenatal diaqnostika aparılan zaman yaranan fəsadların tezliyi, bu metoddan istifadə edilmədiyi hallarda yaranan fəsadların tezliyindən çox olmamalıdır, yəni bu metod, proseduradan dərhal sonra və sonrakı dövrlərdə dölün itirilmə ehtimalını artırmamalıdır.

3. Prenatal diaqnostika texnikasına yiyələnən həkim, bu metodla müayinə zamanı, yanlış-müsbət və yanlış-mənfi diaqnozun təyin olunma ehtimalını bilməlidir.

4. Prenatal diaqnostika iki mərhələdə aparılmalıdır (birinci mərhələdə tibbi və ailə anamnezinə və skrininq metodlarına əsasən döldə irsi patologiyanın mövcud olma ehtimalı təyin olunmalı, ikinci mərhələdə isə, aşkar olunaraq, yüksək genetik risk quruplarına daxil olunan hamilələrdə prenatal diaqnostika aparılmalıdır).

5. Prenatal diaqnostikanı həyata keçirən mütəxəsis qurupu (mama-ginekoloq, həkim genetik, həkim-laborant), özlərinin istifadə etdikləri metodun diaqnostika baxımından çatışmayan cəhətlərini bilməli, proseduranın və analizlərin standartlara uyğun aparılmasını, işin keyfiyyətinə cari nəzarətin və vaxtaşırı statistikasının (hamiləliyin abort və ya doğuşla sona çatması, diaqnozun müqayisəli qiymətləndirilməsi) aparılmasını təmin etməlidir.

Prenatal diaqnozun aparılmasına göstərişlər aşağıdakılardır:

1. Qadının yaşının 35-dən çox olduğu bütün hallarda.
2. Ailədə xromosom patologiyası, o cümlədən Daun sindromuna malik uşaqlar olduqda.
3. Valideyinlərdə xromosom dəyişiklikləri aşkar olunduğu hallarda.
4. Ailədə cinsi xromosomla ilişkili irsən keçən xəstəliklər olduqda.
5. Ailədə maddələr mübadiləsinin irsi xəstəlikləri, hemoqlobinopatiyalar aşkar olunduğu hallarda.
6. Hamilələrdə infeksiyalar aşkar olunduqda.
7. Hamilələrin teratogen faktorlarla təmasda olması və dərman preparatlarının qəbulu zamanı.
8. Ailədə *DNT* markerlər vasitəsilə təyin edilən digər irsi xəstəliklər olduqda.

Prenatal diaqnostika metodları *qeyri-invaziv* və *invaziv* olmaqla iki yerə bölünür:

- *Qeyri-invaziv* metodlara, mama-ginekoloji, seroloji müayinələr, embriyon üçün spesifik markerlərin təyin olunması [*PAPP-A* (*hamiləliklə assosiasiya olunan A plazma zülalı* – *Pregnancy Associated Plazma Protein A*),

AFP (*alfa-fetoprotein*), *İXQ* (insanın xorion qonadotropini), sərbəst estriol], ultrasəs müayinəsi (*USM*) və maqnit-rezonans-tomoqrafiyası aiddir (*MRT*).

- İnvaziv metodlara, xorionun biopsiyası, plasentosentez, transabdominal amniosentez və kordosentez aiddir.

Qeyri-invaziv müayinə metodları tam təhlükəsiz olmaqla, hamilələrin qanında plazma markerlərinin təyin olunmasını, dölün ultrasəs müayinəsini və maqnit-tezonans tomoqrafiyasını əhatə edir.

Alfa-fetoprotein dölün qara ciyəri tərəfindən sintez olunur və plasental baryeri keçərək ana qanına daxil olur. *AFP*-nin konsentrasiyasını hamiləliyin 15-18 həftələrində təyin etməklə dölün *AFP*-nin sinir borusunun defektini (anensefaliya, onurğa beyini yırtığı) və 20 faiz hallarda Daun sindromunun diaqnozunu ehtimal etmək olar.

AFP-nin konsentrasiyasının normadan 2,5 dəfə çox olduğu hallarda (2,5 *MoM*- multiples of the median), hamilələr risq qrupuna daxil edilərək əlavə müayinələrə istiqamətləndirilir. Belə hamilələrdə *İXQ*-nin və sərbəst estridil-olun miqdarının təyini tövsiyyə olunur. Hamilənin qanında *İXQ*-nin miqdarı Daun sindromunda və digər xromosom patologiyasında iki dəfədən çox artır və onun səviyyəsi doğuşa qədər yüksək qalır. Sərbəst estridil-olun miqdarı isə, döldə Daun sindromu olduqda əhəmiyyətli dərəcədə azalır. Hamiləlik zamanı, bu 3 metodun kombinasiyasından istifadə olunması diaqnostik imkanlarını artırır.

Son illərdə, hamiləliyin I trimestrində Daun sindromunun təyin olunması üçün *PAPP-A* analizindən də, istifadə edilir. Bu metod da daxil olmaqla, yuxarıda göstərilən metodların birgə tətbiqi hamiləliyin 10-cu həftəsində 77,4 faiz edilən hallarda, döldə Daun sindromunun aşkara çıxarılmasına imkan verir.

Qeyri-invaziv müayinə metodlarından biri də ultrasəs müayinəsidir (*USM*). *USM* hamiləliyin 10-13, 20-22, 30-32-ci həftələrində aparılması tövsiyyə olunur. Bu metod vasitəsilə 300-ə yaxın inkişaf qüsurlarını aşkara çıxarmaq mümkündür. Embriyonun və ya dölün fiziki inkişafının ləngiməsini hamiləliyin 6-8-cü həftəsində, anensefaliyanı hamiləliyin 10-12-ci həftəsində aşkar çıxarmaq olar. Lakin *USM* aparılmasının optimal vaxtı 18-20 həftə hesab olunur. Bu zaman sinir borusunun defektini, ağır formalı skelet displaziyalarını, mikroftalmiyanı, dovşan dodaqlılığını, qurd ağızlılığı, baş beyinin və qarın boşluğu üzvlərinin sturuktur dəyişikliklərini aşkar etmək mümkün olur. Hamiləliyin III trimestrində isə hidrosefaliya, mikrocefaliya və 12 barmaq bağırsağın atreziyası anomaliyalarını təyin etmək olar. Bu metoddan istifadə edərkən uşaqsalma risqi 1 faiz təşkil edir.

USM təyin olunmasına mənalıq göstərişləri kimi, çoxdöllülüyü, dölün yaşının və ölçülərinin təyin olunmasını, ciftin yerləşməsinə və dölyanı mayenin həcmində təyin olunmasını göstərmək olar. Bundan əlavə, prenatal diaqnostikanın invaziv metodları (amneosentez, xorionun biopsiyası, kordosentez) *USM*-nin nəzarəti altında yerinə yetirilir.

Hamiləlik zamanı, adətən, dölün rentgen müayinəsindən istifadə olunmur. Bu, rentgen şüalarının dölə mutagen təsiri ilə bağlıdır. Yalnız, müstəsna hallarda, skelet displaziyasını təyin etmək üçün rentgen müayinəsi aparılır.

USM dölün vəziyyətini qiymətləndirmək üçün əsas metodlardan biri olsa da, bəzi hallarda, bu metodla dölün görünüşünü almaq mümkün olmur. Dölün yerləşməsi, dölyanı mayenin çox olması, ananın çəkisinin normadan artıqlığı və s. dölün *USM* çətinləşdirir. Belə hallarda maqnit-rezonans tomoqrafiyasından istifadə edilir.

Bundan əlavə, maqnit-rezonans tomoqrafiyasından *USM* zamanı ehtimal edilən patologiyanın dəqiqləşdirilməsi zərurəti yarandıqda istifadə olunur. Maqnit-rezonans tomoqrafiya metodunun ana və dölə mutagen, sitotoksik və teratogen təsiri aşkar edilməmişdir. Lakin bu metoddan hamiləliyin 18-ci həftəsində (orqanogenez dövrü) istifadə edilməsi məsləhət olunmur.

Beləliklə, prenatal diaqnostikanın qeyri-invaziv müayinə metodları ailədə irsi patologiyanın təkrarlanma riskini təyin etməyə imkan verir. Qeyri-invaziv müayinə metodlarının hamilələrdə istifadəsinə ciddi əks-göstərişlər müəyyən olunmamışdır. Lakin hamiləlik zamanı qeyri-invaziv metodlardan istifadə olunması hər hamilədə fərdi olaraq təyin edilir.

Prenatal diaqnostikanın invaziv metodları, operativ metodlarla döl və xorion toxumasının götürülməsinə və analiz olunmasına əsaslanır. İnvaziv metodlara *xorionun biopsiyası, amneosentez, plasentosentez və kordosentez* aiddir.

Döldə inkişaf qüsurlarının mövcudolma ehtimalının, invaziv metodla müayinə zamanı uşaqsalma ehtimalından çox olduğu hallarda bu metodlardan istifadə olunur. Belə vəziyyətlərə dölün ana bətnində tələf olması, dölün inkişafının ləngiməsi və ya dayanması aiddir. İnvaziv prenatal diaqnostika-ya göstərişlər aşağıdakılardır:

- hamilənin yaşının 35-dən çox olduqda;
- ailədə inkişaf qüsuru və ya xromosom patologiyalı uşaq olduqda;
- valideynlərdə xromosom dəyişiklikləri aşkar edildiyi hallarda;
- hamilələrdə *AFP, İXQ, SE və PAPP-A* testlərində dəyişiklik aşkar olunduğu hallarda;
- *USM* zamanı döldə inkişaf qüsuru aşkar edildikdə;

- resessiv xəstəli qohum ailələr arasında nigah bağlandığı hallarda;
- ananın dərman preparatlarından istifadə etməsi və ya teratogenlərin təsirinə məruz qalması;
- dölətrafi mayenin həddindən çox olması;
- valideyinlərdə irsi xəstəliklərin gen daşıyıcılığı aşkar edildikdə.

Xorionun biopsiyası USM nəzarəti altında, hamiləliyin 10-12-ci həftəsində, transabdominal üsulla (qarının ön divarından keçməklə) aparılır. Analiz üçün götürülmüş xorion nümunəsi (5mq), sitokimyəvi, molekulyar-genetik və biokimyəvi metodlarla analiz olunur. Xorionun biopsiyası metodu aparılarkən hamiləliyin pozulma risqi 2 faizdən çox deyildir.

Plasentosentez hamiləliyin 14-cü həftəsindən başlayaraq xorionun biopsiyası texnikasına uyğun olaraq aparılır.

Amniosentez hamiləliyin 17-20 həftəsində, qarının ön divarından keçməklə (transabdominal üsulla) USM nəzarəti altında, döləni mayenin punksiya olunması və içərisində amniositlər olan amniotik mayenin götürülməsi ilə aparılır. Amneosentez prenatal diaqnostikanın ən təhlükəsiz invaziv müayinə metodudur və müayinə zamanı hamiləliyin pozulma risqi 1 faizdən azdır.

Kordosentez hamiləliyin 18-24 həftəliyində, USM nəzarəti altında dölün göbək ciyəsindən qan götürməklə yerinə yetirilir. Götürülmüş qan nümunəsi sitogenetik, molekulyar-genetik və biokimyəvi metodlarla analiz olunur. Kordosentez metodu yerinə yetirilərkən fəsadların yaranma risqi 2 faiz təşkil edir.

14.4. Preimplantasion genetik diaqnostika

Preimplantasion genetik diaqnostika (*PGD*) irsi anomaliyaların diaqnozunun, embrionun uşaqılıq divarına implantasiya edilməsinə qədərki dövrdə təyin olunmasıdır. *PGD*, ekstrakorporal mayalanma zamanı istifadə olunan metodlara əsaslanır. Embrionun inkişafının 3-cü günündə 1 və ya 2 blastomer ayrılaraq genetik analiz aparılır. Analizlərin cavabı 24-30 saat müddətində hazırlanır və 5-ci gün uşaqılıq boşluğuna köçürülür və ya gələcəkdə köçürülməsi üçün dondurulur.

Bu metod, ilk növbədə, irsi xəstəlik aşkar olunmuş ailə cütlərində, xromosomların sayında və sturukturunda dəyişiklik aşkar edilmiş patsientlərdə aparılır. Anamnezində rezus-konflikt və yenidoğulmuşların hemolitik xəstəliyi olan ailələrdə, *PGD* vasitəsilə embrionun rezus-faktorunu təyin etmək və rezus-mənfi embrionu implantasiya etmək mümkündür. Bundan əlavə,

embrionun uşaqlığa köçürülməsindən əvvəl xromosomların analiz olunması, xromosom anomaliyaları olmayan embrionun implantasiya edilməsinə imkan verir.

PGD aparılması aşağıdakı hallarda tövsiyyə olunur.

- yaşı 35-dən çox olan qadınlarda;
- spermatogenezin pozulması hallarında (oliqoastenoteratozoospermiya, oliqozoospermiya, azospermiya) ;
- hamiləliyin 2 və daha çox hallarda pozulması hallarında;
- ekstrakorporal mayalanmaya 2-dən çox uğursuz cəhd olunduğu hallarda.

PGD-nin standart variantda genetik analiz *FİSH* və *ZPR* metodları və mikroçip diaqnostika metodu ilə aparılır. Aneuploidiyanın ən çox rast gəldiyi beş xromosom analiz olunur. Bunlar, 13 (çoxsaylı inkişaf qüsurları ilə müşayət olunan və 1 yaşa qədər 95 faiz hallarda ölümlə nəticələnən Patau sindromu-13 xromosomun trisomiyası), 18 (çoxsaylı inkişaf qüsurları, əqli zəifliklə müşayət olunan və 3 aya qədər 60 faiz hallarda ölümlə nəticələnən Edvards sindromu-18 xromosomun trisomiyası), 21 (Daun sindromu-21 xromosomun trisomiyası), *X* və *Y* xromosomlarıdır (Şerşevski-Terner sindromu-45,*X* və *Klyaynfelter* sindromu-47,*XXY*).

PGD-nin əsas üstünlüyü irsi patologiyanın diaqnozunun hamiləlikdən əvvəl təyin olunması ilə bağlıdır. Belə yanaşma hamiləliyin genetik səbəbdən pozulma riskinin minimum səviyyəyə endirilməsinə imkan verir.

PGD, prenatal diaqnostikanın aparılmasını əvəz etmir.

14.5. Tibbi-genetik məsləhət

Ailələrdə irsi xəstəliklərin meydana çıxmasının qarşısının alınması üçün istifadə olunan tibbi-genetik məsləhətin əsas məqsədi irsi xəstəliklərlə xəstə uşağın doğulma riskinin qiymətləndirilməsi, informasiyanın müvafiq qaydada ailə cütlüyünə və valideynlərə çatdırılması, yüksək ixtisas səviyyəli məsləhətin verilməsidir. Ailə cütlüyünə və xəstələrin valideynlərinə tibbi-genetik məsləhətlərin verilməsi genetika üzrə müvafiq təkmilləşmə kursu keçmiş həkimlər tərəfindən həyata keçirilir.

Tibbi-genetik məsləhətin doktrinasının əsasını, təqdim olunan informasiyaya və profilaktika (və ya müalicə) taktikasının seçilməsinə, məsləhət verən həkim-genetikin (özünün çəxsi fikiri ilə) müdaxilə etməməsi təşkil

edir. Bu, xüsusilə də hamiləliyin pozulmasına və prenatal diaqnostika haqda qərarın qəbul olunmasına aid edilir.

Tibbi-genetik məsləhətin vəzifələri aşağıdakılardan ibarətdir:

- 1) irsi xəstəliyin diaqnozunun dəqiq təyin olunması;
- 2) ailədə xəstəliyin irsən nəsilə ötürülmə tipinin təyin edilməsi;
- 3) ailədə irsi patologiya ilə xəstə uşağın doğulmasının proqnozlaşdırılması;
- 4) ailədə xəstəliyin təkrarlanma riskinin hesablanması;
- 6) xəstəliyin effektiv profilaktika metodunun müəyyən olunması;
- 7) qərarın qəbul olunmasında ailəyə yardım göstərilməsi;
- 8) əhali arasında tibbi-genetik biliklərin təbliğ olunması.

Tibbi-genetik məsləhətin verilməsi dörd mərhələdə həyata keçirilir.

Birinci mərhələdə irsi xəstəliyin diaqnozu müəyyən olunur. Bu, tibbi-genetik məsləhətin ən mühüm tərkib hissəsidir. Ailə üçün genetik proqnozun tərtibi məhz dəqiq diaqnoza əsaslanır. Bəzi hallarda irsi xəstəliyin diaqnozu (hemofiliya, Daun sindromu, şəkərli diabet, əzələ distrofiyası və s.) ailənin məsləhətxanaya göndərilməsindən əvvəl təyin edilir. Tibbi-genetik məsləhətxanalarda xəstəliklərin diaqnozu müasir molekulyar-genetik, biokimyəvi, sitogenetik və b. metodlardan istifadə olunmaqla dəqiqləşdirilir.

İrsi xəstəliklərin əksəriyyətinin diaqnozu, xarakter kliniki əlamətlərə əsaslanır. Ona görə də, nisbətən az əhəmiyyətli görünən bəzi kliniki əlamətlərin nəzərə alınması, xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. İrsi xəstəliklərin kliniki polimorfizmi ilə əlaqədar olaraq, bəzi hallarda xəstənin qohumlarının müayinə edilməsi tələb olunur. Bundan əlavə, həkim-genetik xəstəliyin ailə üzvlərinə irsən ötürülməsi qanunauyğunluqlarını (sekreqasiya) bilməli, xəstəliyin yeni mutasiya nəticəsində yaranmasını və ya irsən nəsilə ötürülməsini təyin etməyi bacarmalıdır. İrsi xəstəliyi qeyri-irsi xəstəlikdən fərqləndirmək bacarığı, ailə üçün genetik proqnozun təyin edilməsində mühüm rol oynayır.

İkinci mərhələdə irsi xəstəliyin ailədə təkrarlanma riski müəyyən olunur. Genetik risk müraciət edən fərdin özündə və ya onun övladlarında (qohumlarında) irsi patologiyanın təkrarlanma ehtimalıdır (0 və1 arasında dəyişir).

Adətən, genetik risk faizlə ifadə olunur. Genetik riskin 5 faizdən az olduğu hallar, aşağı səviyyəli risk kimi qiymətləndirilir və ailədə uşağın doğulmasına əks göstəriş hesab olunmur. Riskin qiyməti 6-20 faiz arasında ədirsə, bu, orta səviyyəli risk hesab edilir. Belə halda hamiləliyin planlaşdırılmasına aid tövsiyələr, irsi anomaliyanın tibbi - sosial fəsadları və

prenatal diaqnostikanın mövcud olmasından asılıdır. Genetik risk 20 faizdən çox olduqda, bu, yüksək səviyyəli risk hesab olunur və əgər prenatal diaqnostika mümkün deyildirsə, belə ailədə hamiləlik haqda qərar verilməsi kifayət qədər mürəkkəb məsələdir.

Genetik riskin təyini üçün, ilk növbədə, ailə şəcərəsi tərtib olunur və müayinə edilən fərddə və ya onun ailəsində irsi xəstəliyin yaranma ehtimalı təyin olunur. Ailə anamnezini toplamaq mümkün olmadıqda, xəstəliyin irsən nəsilə ötürülməsinin təyini çətinləşir. Bunun səbəbləri, sibsələrin sayının az olması və ölən genotiplər haqqında məlumatın yoxluğu ilə bağlı ola bilər. Diaqnozun dəqiqləşdirilməsinin çətinliyi, penetrantlığın olmaması və genin ekspressiyasının fərqliliyi ilə əlaqəli ola bilər. Autosom-dominant xəstəlik yeni mutasiya ilə və ya xəstənin atasının təyin olunmasındakı səfvlə də əlaqəli ola bilər.

Genetik riskin təyin olunması iki üsulla aparılır:

- genetik qanunauyğunluqlara əsaslanan nəzəri hesablama;
- empirik məlumatlardan istifadə etməklə aparılan hesablama.

Genetik riskin nəzəri cəhətdən hesablanması Mendel qanunlarına uyğun irsən ötürülən xəstəliklərdə tətbiq olunur. Belə halda məsləhət verilən konkret xəstədə xəstəliyə səbəb diskret genotipin identifikasiyası və nəzəri mövcudluğu dəyərləndirilir. Valideynlərin genotipləri məlum olduğu hallarda ailədə xəstə uşağın təkrar doğulma riskinin təyin edilməsi çətinlik törətmir.

Əksər hallarda xəstəliyin təkrarlanma ehtimalını təyin etmək üçün T. Bayes teoremindən (1763-cü il) istifadə olunur. Bu teorem iki ehtimalın (hadisə baş verəcəkdir və hadisə baş verməyəcəkdir) müqayisə olunmasına əsaslanır. Bu metod nəinki probandin valideynlərində və sibsələrində allellərin sequeqasiyasını, hətta ailə şəcərəsinin bütün məlumatlarını nəzərə almağa imkan verir.

Məsələn, xəstə uşağın doğulmasının *aprior ehtimalını* Mendel qanuna əsasən hesablamaq olar. Lakin həmin ailədə xəstə uşaqlar varsa, riski təyin etmək üçün şərti ehtimalın da hesablanması vacibdir. Aprior ehtimalı şərti ehtimala vurmaqla, *ehtimalların cəmini* alırıq. Eyni qayda ilə sağlam uşağın doğulma ehtimalı hesablanır. Xəstə uşağın doğulmasının *nisbi dürüstlüyü* birinci hal üçün ehtimallar cəminin hər iki hal üçün ehtimallar cəminə bölünməsi yolu ilə hesablanır. Bayes teoreminin üstünlüyü onunla izah edilir ki, burada ehtimalın daha dəqiq təyin olunması üçün müxtəlif əlavə aspektlərdən yararlanmaq imkanı vardır (əlamətlərin yaşdan asılı olaraq təzahürü, qeyri-tam penetrantlıq, genetik analizlərin nəticələri və s.).

X xromosomla ilişkili nəsilə ötürülən resessiv xəstəliklər üçün genetik risk belə hesablanır. Xəstə qadının (proband) qardaşında və dayısında Dyuşen miodistrofiyası aşkar olunmuşdur. Xəstənin anası gen daşıyıcısı olduğu üçün, onun genotipində mutant allelin mövcud olma ehtimalı 50 faizdir. Bu, onun gen daşıyıcısı olmasının aprior ehtimalıdır. Əgər bu xəstənin beş uşağı sağlamdırsa, o zaman gen daşıyıcılığının şərti ehtimalını da təyin etmək olar. Ailə şəcərəsindən alınan məlumatlara əsaslanaraq xəstənin gen daşıyıcısı olmasının aprior ehtimalı $\frac{1}{2}$ -ə, onun beş uşağının sağlam olmasının şərti ehtimalı isə, $(\frac{1}{2})^5 = 1/32$ -ə bərabərdir. Xəstənin gen daşıyıcısı olmamasının aprior ehtimalı da $\frac{1}{2}$ -ə bərabərdir, və bununla yanaşı, beş uşağının sağlam olmasının şərti ehtimalı 1-ə bərabərdir. Bu və ya digər halda, ehtimalların cəmi $1/64$ və $\frac{1}{2}$ -ə bərabərdir. Xəstənin gen daşıyıcısı olmasının nisbi dürüstlüyü (*aposterior ehtimal*), onun gen daşıyıcısı olması ehtimalının cəminin hər iki ehtimallar cəminə bölünməsinə bərabərdir:

$$\frac{1/64}{1/64 + 1/2} = 1/33.$$

Autosom-resessiv xəstəliklərin ailədə təkrar olunması riski ata və ananın gen daşıyıcıları olması və uşağın mutant alleli hər iki valideyindən alması ilə bağlıdır.

Tibbi-genetik məsləhət üçün müraciət edən qadın fenotipik olaraq sağlamdır, lakin onun qardaşında talasemiya aşkarlanmışdır. Bu qadının ailə qurmağa hazırlaşdığı şəxs xarici ölkələrdən birinin vətəndaşdır və onu maraqlandıran məsələ gələcəkdə onun uşağında talasemiya xəstəliyinin olması ehtimalının təyin edilməsidir. Qadının ailə qurmaq istədiyi şəxsin yaşadığı ölkədə talasemiyanın rastgəlmə tezliyi $1/20$ təşkil edir və *DNT* analizi vasitəsilə bu xəstəliyi törədən mutasiyaların təyin etmək mümkündür. Həmin şəxsdə aparılan *DNT* testlərində alınan cavab mənfidir. Beləliklə, onun gen daşıyıcısı olmasının *aposterior ehtimalı* $1/180$ -a bərabərdir. İki heteroziqot arasında bağlanan nığahdan normal homoziqotların, heteroziqotların və xəstə homoziqotların doğulma ehtimalı 1:2:1 təşkil edir. Qadın fenotipik olaraq xəstə olmadığı üçün, o, normal homoziqot (*AA/AA*-ilkin 0,25 ehtimalla) və ya heterozitot (*AA/AT*-ilkin 0,5 ehtimalla) ola bilər. Ona görə də, onun heteroziqot olma ehtimalı $0,5:(0,5+0,2) = 2/3$ təşkil edir. Bu qadının gələcək övladında talasemiya xəstəliyinin olma ehtimalının nisbi dürüstlüyü $2/3 \times 1/180 \times 1/4 = 1/1080$ -a bərabər olacaqdır.

Validəyirlərdən birində xəstəlik olduğu ailədə autosom-dominant xəstəliyin təkrarlanma riski, hər uşaq üçün $\frac{1}{2}$ -ə bərabərdir. Qeyri-tam penetrantlığı olan autosom-dominant xəstəliyin ailədə təkrar rast gəlməsi riski gözləniləndən az hallarda müşahidə edilir. Penetrantlığı K hərfi ilə işarə etsək, o zaman ailədə doğulacaq uşaqlar üçün xəstəliyin təkrarlanma riski $\frac{1}{2} K$ təşkil edəcəkdir. Məlumdur ki, neyrofibromatoz xəstəliyində genin penetrantlığı 80 faiz təşkil edir. Məsləhət üçün müraciət edən ailədə valideyirlərdən birində neyrofibromatoz varsa, ailədə uşaqlardan hər hansı birinin neyrofibromatozla xəstələnmə ehtimalı $40\%(1/2K = 1/2 \times 8/10 = 0,4)$ təşkil edir.

Xəstəliyin səbəbi yeni yaranmış mutasiya olduğu hallarda, xəstənin bacı və qardaşlarında riskin qiymətləndirilməsi üçün populyasiyada mutasiyanın rast gəlmə tezliyindən (1×10^{-5}) istifadə olunur.

Multifaktorial xəstəliklərdə, xəstənin 1- ci dərəcəli qohumları üçün xəstəliyin təkrarlanma riski nəzəri cəhətdən xəstəliyin əhali arasında yayılma tezliyinə görə hesablanır. Lakin təkrar riskin belə qiymətləndirilməsi kobud olmaqla yanaşı, bir çox xəstəliklərdə müxtəlif cinsdən olan fərdlərin xəstələnməsindəki fərqi nəzərə almır. Xəstəliyin multifaktorial təbiətinin sübutuna əsaslanaraq hesablanmış risk göstəriciləri xəstəliyin təkrarlanma riskinin daha dəqiq qiymətləndirilməsinə imkan verir. **Cədvəl 14.2-də** müxtəlif multifaktorial xəstəliklər üçün empirik riskin dərəcələri göstərilmişdir.

Ailədə xəstələrin sayı çox olduğu və xəstəliyin fenotipik olaraq fərqli təzahür etdiyi hallarda multifaktorial xəstəliyin (şəkərli diabet, psoriaz, bronxial astma, dodaq və damağın yarıqları və s.) təkrarlanma riskini təyin etmək üçün kompyutür proqramlarından istifadə edilir.

Üçüncü mərhələdə həkim genetik ailədə xəstə uşağın doğulma riski haqqında yekun nəticəni və məsləhəti yazılı formada hazırlayaraq valideyirlərə təqdim edir. Genetik müayinənin nəticələrinə əsasən o, ailədə mövcud olan xəstəliyin gələcəkdə təkrarlanma riskinin dərəcəsi, irsi xəstəliyin ağırlığı, prenatal diaqnostika imkanları və müalicə vasitələri haqqında məlumatları qeyd edərək irsi xəstəliklə bağlı məsləhətlər verir.

Tibbi genetik məsləhətin effektivliyi, əksər hallarda, xəstəlik haqqındakı informasiyanın həkim-genetik tərəfindən izah olunmasından asılıdır. Məsləhət verilərkən, irsi patologiyanın ailədə təkrarlanma riskinin və onun korreksiya olunması haqda məlumatın formal olaraq çatdırılması qənaətbəx hesab edilmir.

Cədvəl 14.2.

Müxtəlif multifaktorial xəstəliklər üçün empirik risqin dərəcələri

Xəstəlik	Yayılma tezliyi (1000 nəfərə)	K:Q nisbəti	Sağlam valideyinlərin 2-ci xəstə uşağının doğulma risqi, (%)	Valideyinlərdən biri xəstə olduqda xəstə uşağın doğulma risqi, (%)
Dodaq və damağın yarığı	1-2	3:2	4	4
Əyripəncəlik	1-2	2:1	3	3
Anadangəlmə ürək qüsuru	8	1:1	1-4	2 (ata xəstə), 6 (ana xəstə)
Hipospadiya	2	2:3	10	10
Maniakal-depressiv psixoz	4	2:3	1-15	1-15
Şizofreniya	10	1:1	10	14

Söhbətin formasından asılı olmayaraq, bütün hallarda, həkim-genetikin vəzifəsi ailənin düzgün qərar qəbul etməsinə yardımçı olmaqdır. Ona görə də xəstənin təhsil və intellektual səviyyəsinin və xarakterinin xüsusiyyətlərini nəzərə alınması əsas şərtlərdəndir.

Bəzi hallarda ailənin bir üzvü haqqında genetik informasiyanın açıqlanması, onunla ailənin digər üzvləri arasında gərginliyin yaranmasına səbəb olur. Belə hallarda informasiyanın açıqlanmasından əvvəl xəstənin razılığının alınması vacibdir. Ümumiyyətlə, informasiyanın açıqlanması xəstənin arzusuna uyğun olaraq aparılır. Yalnız xəstəlik haqqında informasiyanın gizlədilərəkən yaratdığı gərginliyin onun ailənin digər üzvlərinə çatdırıldığı təqdirdə yaranan gərginlikdən çox olduqda bu qayda pozula bilər.

Xəstənin yazılı razılığı olmadan, onun xəstəliyi haqqında informasiyanın üçüncü şəxsə (xəstənin iş yerinə, sığorta kompaniyasına) ötürülməsi, qəti qadağandır. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı, xəstənin qohumlarının müayinə olunmağa razı olduğu hallarda, xəstəliyə aid informasiyanın açıqlanmasını həkimin mənəvi borcu hesab edir.

14.6. İrsi xəstəliklərin müalicə prinsipləri

Son illər molekulyar biologiyanın və genetikanın sürətli inkişafı ilə əlaqədar bir çox irsi xəstəliklərin müalicəsində uğurlu nəticələr əldə olunmuşdur. Hazırda irsi xəstəliklərin müalicəsində, digər xəstəliklərdə olduğu kimi, üç əsas müalicə prinsipindən istifadə olunur: *simptomatik, patogenetik və etioloji müalicə*.

İrsi xəstəliklərin simptomatik və patogenetik müalicəsində tibbin müasir müalicə metodlarının bütün növlərindən (dərman preparatları, pəhriz, rentgen-radioloji və fizioterapevtik müalicə) istifadə olunur.

Simptomatik müalicə, xəstəliyin yaranma səbəbini aradan qaldırmır, lakin xəstəliyin şiddətlənməsinin qarşısını alır və xəstənin ümumi vəziyyətini əhəmiyyətli dərəcədə yüngülləşməsinə səbəb olur. Bu müalicə metodu bütün irsi xəstəliklərin müalicəsində tətbiq edilir.

İrsi xəstəliklərin simptomatik müalicəsində dərman preparatlarından geniş istifadə olunur. Ağrı və iltihabi proseslərlə müşayiət olunan irsi xəstəliklərdə ağrıəkəsicilərdən, epileptik tutmalarda-qıcolma əleyhinə preparatlardan, ağıl zəifliyində-nootrop təsirli preparatlardan istifadə olunur. Mitoxondrial xəstəliklərdə və progressivləşən əzələ distrofiyasında, toxumada tənəffüs proseslərini yaxşılaşdıran preparatlar geniş tətbiq olunur. Bununla yanaşı, anadangəlmə inkişaf qüsurlarında, miopatiyalarda və metabolik artropatiyalarda, hidrosefaliyada, oynaqların kontrakturasında və başqa xəstəliklərdə cərrahi korreksiya üsulundan geniş istifadə olunur.

İrsi xəstəliklərin simptomatik müalicəsinə misal olaraq mukovisidoz xəstəliyinin çoxkomponentli müalicə sxemini göstərmək mümkündür. Belə xəstələr tər vasitəsilə çoxlu miqdarda natrium xlorid itirdiyi üçün, onlara qida maddələri ilə çoxlu miqdarda xörək duzu verilir. Mədəaltı vəzinin çatışmazlığını aradan qaldırmaq məqsədilə pankreatin, panzinorm və ödqovucu dərman preparatlarından istifadə olunur. Qara ciyərin funksional çatmamazlığı aşkar olunduqda müvafiq müalicə kursu (essesiale, metionin, xolin və s.) aparılır. Xəstəliyin ağ ciyər ağırlaşmalarında, bronxların daralma dərəcəsini azaltmaq, bəlgəmin çıxmasını asanlaşdırmaq üçün, spazmolitiklərdən, bəlgəmgətiricilərdən istifadə olunur.

İrsi xəstəliklərin patogenetik müalicəsi, mutant genin təsiri ilə dəyişmiş biokimyəvi və fizioloji proseslərin korreksiya olunması prinsipinə əsaslanır və əsas etibarilə, maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərində istifadə olunur.

Məlum olduğu kimi, mübadilə xəstəliklərinin patogenetik inkişaf mexanizminin əsasını anomol zülalların (ferment) sintezi, normal zülalların sintezinin zəifləməsi və ya sintez olunmaması təşkil edir. Anomol zülalların funksional fəaliyyətinin pozulması nəticəsində yaranan patoloji proseslər, toksiki təsirli substratların konsentrasiyasının yüksəlməsi, alternativ metabolizm yolunun aktivləşməsi və ferment reaksiyasında yaranan maddələrin çatışmazlığı ilə müşayiət olunur.

Patogenetik müalicə metodunun ən sadə növü pəhrizlə müalicədir (diyetoterapiya). Pəhrizlə müalicə anomol metabolizm prosesinin ilkin substratının qida ilə orqanizmə daxil olması və metabolizmin toksiki ara məhsullarının yığılıb toplanması ilə xarakterizə edilən patoloji proseslərdə effektiv təsirə malikdir. Belə hallarda orqanizmdə mübadiləsi pozulmuş müvafiq qida maddələrinin qəbulunun məhdudlaşdırılması diyetoterapiyanın əsasını təşkil edir. Məsələn, fenilketonuriya və qalaktozemiya xəstəlikləri ilə doğulmuş uşaqların həyatının birinci həftəsində, onlara fenilalanin və laktoza tərkibli qidaların verilməməsi ağır kliniki əlamətlərin yaranmasının qarşısını alır.

Patoloji mübadilə zəncirinin substratının (qida ilə orqanizmə daxil olmadığı halda), orqanizmdə sintez olunması ilə xarakterizə olunan mübadilə xəstəliklərində isə anomol fermentin aktivliyini yüksəldən əvəzləyici terapiyadan istifadə olunur. Fenilketonuriya xəstəliyində orqanizmdə sintezi pozulan belə maddə tirozindir. Tirozin beyində neyrotransmitterlərin sintez olunması üçün substrat rolunu oynayır. Xəstələr üçün nəzərdə tutulan pəhriz qida məhsullarında tirozinin miqdarı, onun adi qida maddələrindəki miqdarından dəfələrlə çoxdur. Diyetoterapiya tətbiq edilən müxtəlif irsi mübadilə xəstəlikləri **Cədvəl 14.3.** -də təqdim olunmuşdur.

Həmin cədvəldən görüldüyü kimi, müalicəvi pəhrizdən istifadə olunması, metabolitlərin toksiki konsentrasiyasının artmasına səbəb olan qida maddələrinin məhdudlaşdırılması və anomol metabolizm nəticəsində (fermentin aktivliyinin defisiti) sintez olunması pozulan maddələrin daxilə qəbulu ilə həyata keçirilir.

Həmin cədvəldən görüldüyü kimi, müalicəvi pəhrizdən istifadə olunması, metabolitlərin toksiki konsentrasiyasının artmasına səbəb olan qida maddələrinin məhdudlaşdırılması və anomol metabolizm nəticəsində (fermentin aktivliyinin defisiti) sintez olunması pozulan maddələrin daxilə qəbulu ilə həyata keçirilir.

Cədvəl 14.3.

Pəhriz terapiyası ilə müalicə olunan irsi mübədilə xəstəlikləri

Xəstəlik	Metabolitlərin miqdarının dəyişməsi	Pəhrizlə məhdudlaşdırılan metabolit	Əlavə olunan maddə
Fenilketonuriya	Fenilalanin və parçalanma məhsullarının artması, tirozinin azalması	Fenilalanin	Tirozin
Sidikdən ağcaqayın şərbəti iyi gələn xəstəliklər	Leysin, izoleysin, valin, ketoturşuların miqdarının çoxalması	Leysin, izoleysin, valin	-
Homosistinuriya	Metionin, homosisteinin çoxalması, sisteinin azalması	Metionin	Sistein
Tirozinemiya I	Tirozin və metabolitləri, metionin miqdarının çoxalması	Tirozin, metionin	-
Orqanizmin zülala lizinurik dözümsüzlüyü	Sitrullinin azalması	-	Sitrullin
Sidik cövhəri mübadiləsinin pozulması	Ammoniumun çoxalması	Amin turşuları zülallar	Sitrullin, arginin
Propion asidemiyası	Propionat və metabolitlər çoxalması	İzoleysin, valin, treonin, metionin	-
Metilmalon asidemiyası	Metilmalonat	İzoleysin, valin, treonin	-
Qlutar asidemiyası	Qlutaratın çoxalması	Triptofan, lizin	-
Qalaktozemiya	Qalaktozanın çoxalması	Qalaktoza (laktatoza)	Uridin?
Piruvat asidemiyası	Piruvat, laktatın çoxalması	Qlükoza	-
Fruktozaya irsi dözümsüzlük	Fruktozanın çoxalması	Fruktoza	-
Qlikogenin toplanması xəstəliyi	Qlükozanın azalması	-	Qlükoza

Bir çox hallarda, irsi mübadilə xəstəlikləri fermentlərin sintezinin pozulması ilə deyil, onların sturukturunun pozulması ilə şərtlənmiş olur. Belə hallarda, apofermentin kofermentlə bağlanması və kofermentin (adətən, vitaminlərin) sintez olunması pozulur və müalicə məqsədilə kofermetin və ya prokofermentin orqanizmə yeridilməsi, mübadilə prosesindəki bloku aradan qaldırmağa imkan verir. Bu metodla müalicə olunan bəzi mübadilə xəstəlikləri *vitaminə həssas* xəstəliklər adlandırılır.

Bu tip irsi mübadilə xəstəliklərinə sistationinuriya, 50 faiz hallarda homosistinuriya, hiperornitinemiya, ksanturen asiduriyası və b. aiddir. Göstərilən patoloji vəziyyətlərin hər birində müvafiq fermentlərin az miqdarda aktivliyi saxlanmış olur və B₆ vitamininin (piridoksin) böyük dozalarla orqanizmə yeridilməsi biokimyəvi defektin korreksiya olunmasına və xəstənin kliniki vəziyyətinin yaxşılaşmasına səbəb olur. Bu tip xəstəliklərə, *tiaminə həssas* xəstəliklər (sidiyindən ağcaqayın şərbətinin iyi gələn xəstəliklər və piruvat asidemiyası) qrupu da aiddir.

Kofermentlərin böyük dozası ilə korreksiya olunan irsi mübadilə xəstəlikləri **Cədvəl 14.4**-də göstərilmişdir. Cədvəldə qeyd olunan xəstəliklərin bəziləri kofermentlərin biosintezinin pozulması ilə əlaqəli olduğu üçün, onların müalicəsi qida maddələrinə hazır formada kofermentlərin əlavəsi ilə aparılır. Məsələn, metilmalon asidemiyasında xəstələrə kobalamin, piridoksinə asılı qıcolmalarda – piridoksin, fosfodiabətdə vitamin D, karnitin çatmamazlığında karnitin preparatları verilir.

İrsi fermentopatiyaların terapevtik korreksiya olunmasının effektiv üsullarından biri də, defekti olan fermentin hazır preparatlarının orqanizmə yeridilməsidir. Bu tipli əvəzləyici terapiyanın uğurlu nəticələri lizosom ferment sisteminə nəzarət edən genlərin mutasiyası nəticəsində inkişaf edən autosom-resessiv xəstəliklərinin (Qoşə xəstəliyi) müalicəsində əldə olunmuşdur. Xəstələrin daimi olaraq beta-qlükozidazaları (serezim, serezidaza) qəbul etməsi xəstəliyin inkişafının qarşısını alır və onların cəmiyyətə optimal adaptasiya olunmasını təminat yaradır.

Orqanizmin üzv və toxumalarında toksiki maddələrin yığılıb toplanması ilə xarakterizə olunan irsi mübadilə xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilən daha bir metod bəzi preparatların toksiki maddələri özünə birləşdirərək orqanizmdən çıxarmaq xəssəsinə əsaslanır. Buna misal olaraq Vilson-Konovalov xəstəliyinin (hepatolentikulyar degenerasiya) müalicəsində istifadə edilən D-penisillamin və sink preparatlarını göstərmək olar.

Cədvəl 14.4.

Kofermentlərin qidaya əlavə olunması ilə müalicə olunan irsi mübadilə xəstəlikləri

Xəstəlik	Koferment	Ferment	Müalicə
Metilmalon asidemiyası	Kobalamin (B12 vitamini)	Metilmalonil-CoA-mutaza	Hidroksi(CN) kobalamin
Homosistinuriya	Kobalamin (B12 vitamini)	Metioninsintetaza	Hidroksi(CN) kobalamin
MTHFR çatmamazlığı	Folat	Metioninsintetaza	Folat?
Karboksilaza çatmamazlığı	Biotin	Karboksilaza	Biotin
Qlutar asidemiyası II	Riboflavin	Flavoproteinlər	Riboflavin

Məlumdur ki, Vilson-Konovalov xəstəliyinin patogenezi orqanizmdə misin təsiri ilə yaranan intoksikasiya ilə bağlıdır. Belə xəstələrə sink preparatlarının verilməsi, misin qida maddələri ilə orqanizmə daxil olmasını və onun nazik bağırsaqdan sorulmasını məhdudlaşdırır və xəstəliyin 90 faiz hallarda korreksiya edilməsinə imkan verir.

Maddələr mübadiləsinin patoloji zəncirinin son məhsulunun defisiti ilə xarakterizə olunan irsi xəstəliklərin müalicəsi çatışmayan aktiv maddələrin orqanizmə yeridilməsi üsulu ilə aparılır. Buna misal olaraq anadangəlmə hipotireozda tiroksindən, adrenogenital sindromda – steroid hormonlarından və nanizmin müxtəlif variantlarında-böyümə hormonundan istifadə edilməsini göstərmək olar.

14.7. Etioloji müalicə (gen terapiyası)

İrsi xəstəliklərin yaranmasına səbəb olan genetik defektin gen səviyəsində korreksiyası ilə aparılan müalicə üsulları irsi xəstəliklərin ən optimal müalicə metodlarıdır. Nəzəri olaraq gen terapiyasını monogen, multifaktorial, onkoloji və b. xəstəliklərdə həyata keçirmək mümkündür. Bunun üçün xəstəliyə səbəb genin identifikasiyası, klonlaşdırılması və xəstəliyin inkişaf

etmə mexanizmi haqqında formalaşmış təsəvvürlərin mövcud olması vacib şərtidir. Monogen xəstəliklərin gen terapiyasında istifadə olunan prinsiplər hər hansı başqa xəstəliyin müalicəsində də istifadə oluna bilər. Gen terapiyasının bir neçə üsulları mövcuddur, lakin praktikada onların yalnız ikisindən geniş istifadə edilir.

Bunlardan birincisi fetal gen terapiyasıdır ki, burada genetik informasiya (DNT) birbaşa ziqotaya və ya embriona yeridilir. Bu zaman genetik material resipientin bütün hüceyrələrinə, hətta cinsi hüceyrələrinə daxil olur və bununla da informasiyanın növbəti nəsillərə ötürülməsi təmin edilir.

İkinci metod vasitəsilə genetik informasiya somatik hüceyrələrə yeridilir və cinsi hüceyrələrə ötürülmür. Genetik defektin korreksiyasında müalicənin somatik hüceyrələrdə aparılmasına üstünlük verilir. Bu üsulla genin ekspressiyasının modifikasiya olunması, onun müəyyən hüceyrə tipində həyata keçirilməsinə imkan verir və dəyişilmiş genetik informasiyanın irsən nəsilə ötürülməsinə səbəb olmur.

Bundan əlavə, üçüncü metoddan da istifadə olunur ki, burada da mutant genin zərərli təsiri, orqanizmin şəxsi genlərinin aktivləşdirilməsi yolu ilə qismən aradan qaldırılır.

Gen terapiyasının həyata keçirilməsində üç əsas strategiyadan istifadə olunur.

1. Funksional aktiv olmayan genin sürətinin hüceyrəyə yeridilməsi yolu ilə onun ekspressiyasının kompensasiyası. Bu metod hər hansı bir genin funksiyası itirildiyi zaman müəyyən hüceyrələrə və toxumalara əlavə genetik materialın yeridilməsi yolu ilə aparılır. Belə gen terapiyası metodundan, əsasən, resessiv xəstəliklətdə istifadə olunur.

2. Genin ekspressiyasının ləngidilməsi. Bəzən xəstəlik normal hallarda müşahidə olunmayan hüceyrə fəaliyyətinin yüksəlməsi əlamətləri ilə təzahür edir. Belə hallarda istifadə olunan metod, genin funksional fəaliyyətinin tormozlanmasına əsaslanır və onkoloji xəstəliklərin müalicəsində istifadə edilir və aşağıdakı müalicə prinsiplərinin tətbiqini nəzərdə tutur:

a) orqanizmə yeridilən genin hasil etdiyi maddələrlə həddindən çox proliferasiya uğrayan şiş hüceyrələrinin məhv olunması i;

b) orqanizmə yeridilən genin hasil etdiyi maddələrin şiş zülallarına qarşı antitel kimi fəaliyyət göstərməsi xassəsindən istifadə olunması;

3. Orqanizmin immun cavab reaksiyasının gücləndirilməsi. Bu məqsədlə aparılan gen terapiyasında hədəf hüceyrələrinin immun reaktivliyinin gücləndirilməsi və orqanizmin immun sisteminin aktivləşdirilməsi üçün hüceyrələrin modifikasiya olunması prinsipindən istifadə edilir. Bəzən bu,

normal supressor genlərinin surətinin şiş toxumasına yeridilməsi yolu ilə həyata keçirilir.

Gen terapiyası ilk dəfə 1990-cı ildə ABŞ-da, adenoindezaminaza geninin mutasiyası nəticəsində inkişaf edən immun çatışmazlığı olan xəstələrdə həyata keçirilmişdir. Məlum olduğu kimi, bu fermentin irsi çatışmazlığı *T-* və *B*-limfositlərə toksiki təsir göstərən dezoksiadenozinin orqanizmdə çox toplanmasına və immun cavab reaksiyasının tormozlanmasına səbəb olur. Ağır kliniki əlamətlərlə müşayət edilən iki belə xəstəyə genin normal surətinin yeridilməsi onların vəziyyətinin yaxşılaşmasına səbəb olmuşdur.

Sonrakı illərdə aparılan tədqiqatlarda, monogen və onkoloji xəstəliklərdə 600-dən çox gen terapiyası həyata keçirilmişdir. Lakin irsi xəstəliklərin gen terapiyası vasitəsilə korreksiyası metodu geniş tibb praktikasına yol tapa bilməmişdir. Bunun səbəbi genetik materialın xəstənin hüceyrə və toxumalarına çatdırılması problemi və mövcud metodların genin stabil ekspressiyasının əldə olunmasına imkan verməməsi ilə bağlıdır.

Hazırda genetik informasiyanın xəstə hüceyrələrinə çatdırılması üçün iki üsuldan istifadə olunur. *Birinci üsulda* xəstə orqanizmindən götürülmüş hüceyrəyə tələb olunan informasiya yeridilir və sonra yenidən həmin orqanizmə qaytarılır. Bu hüceyrələr orqanizmin öz hüceyrələri olduğu üçün, onlar immun sistemi tərəfindən dəf olunmur və çatışmayan maddənin hasil olunmasını davam etdirir. Bu üsulda uzun müddət fəaliyyət göstərə bilən ana hüceyrələrindən istifadə olunur. *İkinci üsulla* aparılan gen terapiyasında isə normal gen birbaşa orqanizmə yeridilir. Genetik materialın hüceyrəyə verilməsində zülalrdan azad, kompaktlaşdırılmamış “çılpaq” plazmida DNT-nin birbaşa köçürülməsindən və gen konstruksiyalarının vektor sistemləri vasitəsilə hüceyrəyə çatdırılmasından istifadə olunur.

XV BÖLMƏ

TİBBİ GENETİKANIN ETİK, SOSIAL VƏ HÜQUQİ PROBLEMLƏRİ

İrsi patologiyalı xəstələrə və onların ailə üzvlərinə ixtisaslaşdırılmış tibbi yardımın göstərilməsi, tibbi genetik və tibbi-genetik xidmət sahəsində çalışan mütəxəsislər tərəfindən həyata keçirilir. Xəstələrin sağlamlığı və onların xəstəliyi haqda informasiya ilə təminatı, reproduktiv davranışında düzgün seçim etməsi və yaşadığı cəmiyyətə adaptasiya olunması kimi problemlərin həllində həkimlərdən və tibb personalından öz vəzifə borcunu yerinə yetirərkən beynəlxalq və milli etik, həmçinin hüquqi normalara əməl olunması tələb edilir.

XXI əsrdə molekulyar biologiya və genetikanın inkişafı yeni bir elm sahəsinin – gen mühəndisliyinin yaranmasına səbəb oldu. Bu elmin metodoloji bazasına əsaslanaraq müxtlif texnologiyalar işlənib hazırlandı, genetik dəyişilmiş orqanizmlər və modifikasiya olunmuş məhsullar yaradılmağa başlandı. İnsanın bir çox irsi xəstəliklərinin genlərlə malicəsi, insanın rüşeyim və somatik hüceyrələrindən orqanizmin genetik surətinin alınması və digər mühüm elmi problemlərin həlli imkanları yarandı. İnsanın mahiyyətinə genetik müdaxilə bir çox sosial-iqtisadi problemlərin meydana çıxmasına səbəb oldu. Bu isə öz növbəsində, tədqiqatların davam etdirilməsi və ya istiqamətlərinin dəyişdirilməsi məsələsini, sonra isə belə tədqiqatların aparılmasına və nəticələrdən istifadə olunması imkanlarına cəmiyyətdə formalaşan münasibətin müzakirəsi və dəyərləndirilməsi tələblərini gündəmə gətirdi.

İrsi xəstəliklərə həsr olunmuş elmi axtarışların nəticələrinin onların etik mahiyyətindən asılılığı, canlı insan üzərində aparılan bütün tədqiqatlarda nəzərə alınması zəruri olan etik-mənəvi prinsiplərin cəmiyyətin mənəvi dəyərlərilə uzlaşdırılması və tənzimlənməsi zərurətini yaratdı. İnsan genomuna müdaxilə olunmasının mümkünüyü, irsi patologiyalı xəstələrə göstərilən tibbi-sosioloji yardımın etik, hüquqi və sosial problemlərini bir daha aktualaşdırdı.

Bu məsələləri həll etmək üçün dünyanın bir sıra nüfuzlu təşkilatları (BMT, YUNESKO, Avropa Birliyi və onun komissiyaları, ÜST, İnsan genetikası üzrə Avropa cəmiyyəti və s.) müasir genetik texnologiyaların istifadə olunmasında insan hüquqlarının müdafiəsi problemlərini diqqət mərkəzində saxlayaraq müzakirələr aparır və müvafiq qərarlar qəbul edirlər. Müzakirələrin nəticələri bir çox ölkələrin qanunvericiliyində istifadə olunan sənədlərdə öz əksini tapmışdır. Belə sənədlərə misal olaraq BMT Baş Asambleyası tərəfindən 1998-ci ildə qəbul edilmiş İnsanın Genomu və Hüquqları haqqında Ümummillî Bəyannaməni, İnsan Hüquqları və Bioetikaya dair 1996-cı ildə qəbul edilmiş Avropa Şurasının Konvensiyasını, YNESKO-nun Baş konfransı tərəfindən 2005-ci ildə qəbul edilmiş İnsan Hüquqları və Bioetikaya dair Ümumi Bəyannaməni və s. göstərmək olar.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının irsi xəstəliklər üzrə Proqramları çərçivəsində “Tibbi genetik və tibbi-genetik xidmət sahəsində etik problemlərin həllinə dair beynəlxalq tövsiyələr” (*Proposed International Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services*) 15-16 dekabr 1997-ci ildə, Cenevrə şəhərində beynəlxalq ekspertlərin iştirakı ilə keçirilən iclasda qəbul olunmuşdur. ÜST-nin tövsiyələrində tibb praktikasında yeni texnologiyaların (gen mühəndisliyinin və s.) potensial imkanlarından istifadə olunduğu hallarda yaranan çoxsaylı problemlərin hüquqi və mənəvi cəhətdən tənzimlənməsində tibbin və cəmiyyətin etik normalarına ciddi əməl olunması vacib şərt kimi qeyd edilir. Qəbul olunmuş sənəddə aşağıda göstərilən məsələlərə xüsusi diqqət yetirilməsi vurğulanır:

a) sağlamlıq problemlərinin həllinə insanın özünün qərar verməsi (fərdin avtonomiyasının tanınması) və məhdud imkanlı şəxslərin (ağıl zəifliyi olanlar və s.) hüquqlarının müdafiə olunması;

b) xəstənin sağlamlığı üçün tibbin imkanlarından maksimum istifadə olunmasını və insanın şərəf və ləyaqətinin üstünlüyü prinsipinə əməl edilməsinin həkimin ən ali vəzifəsi kimi dəyərləndirilməsi;

c) xəstənin sağlamlığına zərər verilməməsi və ya bu mümkün olmadıqda zərərin minimum səviyyəyə endirilməsi;

d) cəmiyyətin hər üzvünün normal həyat fəaliyyəti və sağlamlığı üçün zərurui olan tələblərinin ictimai fondların vəsaiti hesabına yaradılan tibbi texnologiyalara bərabər qaydada ödənilməsi (*ədalət prinsipi*).

Beləliklə, müasir tibbi genetikanın və tibbi-genetik xidmətin etik prinsipləri yüz illərlə sınaqdan çıxmış tibbi deontologiya ilə yanaşı, müasir bioetikanın dörd əsas prinsiplərinə əsaslanır: *Voluntas aegroti Suprema Lex-*

şəxsiyyətin avtonomiyası, *Salus aegroti Suprema Lex*-xeyirxahlıq, *Primum NOCERE*-siz- zərər verməmək, ədalət və bərabərlik.

Yeni texnologiyaların yaranması ilə əlaqədar olaraq tibbi genetikanın etik, hüquqi və sosial problemləri, əsas etibarilə, aşağıdakı məsələləri əhatə edir.

1. Gen mühəndisliyi (gen diaqnostikası və gen terapiyası).
2. İrsi xəstəliklərin yeni diaqnostika metodlarının tətbiqi.
3. Tibbi-genetik məsləhət (ekstrakorporal mayalanma) .
4. İrsi xəstəliklərin prenatal və preimplantasiya diaqnostikası.
5. İrsiyyətin zərərli xarici mühit faktorlarından qorunması.

Tibbi genetikanın etik problemləri, ilk növbədə, genetik testlər vasitəsilə əldə olunan genetik informasiyanın tibbi məqsədlə istifadəsi hallarda yaranır. Fərd haqqında genetik testlər vasitəsilə alınan informasiya, şəxsin sağlamlığının indiki vəziyyətini və gələcəkdə inkişaf etmə riski olan irsi xəstəliklər haqqında məlumatları əhatə edir. Eyni zamanda, genetik müayinə prosesində, şəxsin hüquqlarının pozulması üçün bu məlumatlardan istifadə olunmasına imkan yaranır. Ona görə də, şəxs haqqında genetik informasiya toplanarkən, bu məlumatların pasientin tibbi problemlərinin həllinə istiqamətlənmiş olması ilkin şərt kimi qəbul edilir.

Bu tipli problemlər əsasən, gec yaş dövrlərində təzahür edən və müalicəsi olmayan irsi xəstəliyə görə uşaqların və yeniyetmələrin genetik skrininginin aparılması və geniş yayılmış xəstəliklərə irsi meyilliyyətin təyin olunması zamanı yaranır.

Gec yaş dövrlərində təzahür edən və müalicəsi olmayan xəstəliyin yaşlılarda aşkar edilməsi zərurəti yarandıqda isə aparılan müayinə, onların *informasiya məzmunlu razılıq ərizəsi* olduqda həyata keçirilir. Belə halarda, aşağıdakı qaydalara əməl edilməsi vacibdir:

- alınan informasiyanın müayinə olunan şəxsə, onun ailə üzvlərində və gələcək övladlarında xəstəliyin fəsadlarının qarşısının alınması üçün istifadə olunması;

- genetik testin məhdud imkanları (informasiyanın az əhəmiyyətli olması və xəstəlik əlamətlərinin başlanma vaxtının və ağırlıq dərəcəsinin qeyri-dəqiq təyin olunması) barədə xəstəyə məlumatların çatdırılması;

- xəstənin informasiyanı düzgün anlaması və onun əsasında razılıq verməsi;

- testin aparıldığı şəxslər üçün psixoloji yardımın və məsləhət proqramlarının mövcudluğu.

Yetkinlik yaşına çatmayan və özünü idarə edə bilməyən şəxslərin genetik testlərlə müayinəsi müayinələrin nəticələrinin yalnız diaqnostika və müalicə məqsədilə aparıldığı hallarda etik cəhətdən əsaslandırılmış hesab olunur. Uşaqların müayinəsi zamanı alınan məlumatlardan ailənin digər üzvlərinin reproduktiv problemlərini həll etmək və gələcəkdə xəstələnmə riskinin dərəcəsini hesablanmaq üçün istifadə olunur. Lakin bu nəticələrin ailənin digər üzvlərinə bildirilməsi tövsiyə olunmur.

Uşaqlara aid genetik informasiyanın onlara çatdırılmasının yetkinlik yaşına qədər təxirə salınması tövsiyə edilir.

ÜST tövsiyələrinə görə, genetik skrining və ya genetik testlərlə müayinələrin aparılmasında könüllülük prinsipinə əməl olunmalıdır. Erkən diaqnostika və müalicə məqsədilə aparılan maddələr mübadiləsinin irsi xəstəliklərinin yenidoğulmuşlarda pulsuz genetik skriningində könüllülük prinsipi nəzərə alınmır. Genetik skrining aparılarkən onun məqsədi, alınan nəticələrin əhəmiyyəti və ondan gələcəkdə istifadə olunması imkanları izah edilməlidir. Populyasiya səviyyəsində, müalicəsi mümkün olan xəstəliklər üzrə aparılan anonim genetik skriningin nəticələri, xəstəlik aşkar olunan fərdlərə dərhal bildirilməlidir.

Geniş yayılmış xəstəliklərdə genetik testlərlə müayinənin aparılmasında məqsəd xəstələnmə riskinin qiymətləndirilməsi və xəstələnmə riski yüksək olan şəxslərdə fərdi profilaktik tədbirlərin aparılmasıdır. Belə müayinələrdə istifadə olunan genetik testlərin əsas çatışmazlığı, xəstəliyin yaranmasına səbəb genlərin öz aralarında və mühit faktorları ilə yaratdıqları müxtəlif kombiasiyaların xəstəliyin inkişaf etməsinə təsiri haqqında məlumatların qeyri-dəqiq olmasıdır.

ÜST aşağıdakı tələblərə əməl olunduğu hallarda geniş yayılmış xəstəliklərə irsi meyilliyin genetik testlərlə təyin olunmasını mümkün hesab edir:

a) ürək-damar xəstəliklərinin, onkoloji və digər xəstəliklərin rast gəlinməsi ailələrdə müayinələrin nəticələrinin profilaktika məqsədilə istifadə olunma biləcəyi hallarda;

b) xəstəliklərə irsi meyilliyin təyin olunması zamanı müayinə metodlarının üstün və məhdud cəhətlərinin izah olunduğu və müayinələrin könüllülük prinsipinə uyğun olduğu və müayinəyə informasiya məzmunlu razılığın mövcud olduğu hallarda;

c) sığorta kompaniyaları, məktəblər, dövlət müəssisələri və iş yerləri təklif edən başqa müəssisələrin genetik testlərin nəticələrinə birbaşa çıxışı olmadığı hallarda.

Beynəlxalq sənədlərdə xəstələrin sağlamlığı haqqında informasiya almaq hüquqları da öz əksini tapmışdır. Sənədlərdə qeyd olunur ki, hər fərdin öz sağlamlığı haqqında anlaşılan formada informasiya almaq hüququ vardır. Fərdin sağlamlığı haqqında informasiya onun özünə, yetkinlik yaşına çatmamış və özünü idarə edə bilməyən fərdlərə aid informasiya isə onların qanuni nümayəndələrinə təqdim olunur. Fərdin sağlamlığı haqqında informasiya onun razılığı olmadan başqalarına verilə bilməz.

Xəstənin informasiya almaq hüquqları ilk növbədə, onun genetik testlərlə müayinə olunmasındakı və reproduktiv planlarının həyata keçirilməsindəki seçim azadlığı ilə təmin edilir. Bundan əlavə, xəstəyə əsas informasiyanın verilməsi, onun tibbi-genetik məsləhətlə təminatı ilə müşayiət olunur.

Beynəlxalq təşkilatların sənədlərinə uyğun olaraq, genetik testlərlə müayinə aparılarkən xəstənin hüquqlarının müdafiə olunmasının mexanizmlərindən biri də onun informasiya məzmunlu razılığının alınmasıdır. İnformasiya məzmunlu razılıq patsientin könüllü olaraq bu və ya digər müayinələrin aparılmasında iştirakına razılığını öz imzası ilə təsdiq etməsinin sənədləşdirilməsi prosesidir.

İnformasiya məzmunlu razılığın kliniki praktikada istifadə forması tədqiqatlar zamanı istifadə olunan formasından fərqlidir. Kliniki praktikada genetik testlərlə xəstənin müayinəsi xəstədə ehtimal olunan tibbi-genetik müayinə çərçivəsində aparılır. Bu zaman patsientin müayinə olunmağa könüllü razılığına olan tələb qüvvədə qalmaqla, genetik testlərlə müayinənin məqsədi, testlərin nəticəsindən asılı olaraq yaranan riskin dərəcəsi, testin dəqiqlik dərəcəsi (yanlış pozitiv və yanlış neqativ nəticələrin alınması ehtimalı), xəstəyə verilən informasiyanın xarakteri və verilmə vaxtı, xəstənin özü və ailə üzvləri haqqında informasiyanın alınma imkanı, ailə üzvlərinin bu informasiyadan xəbərdar olduğu təqdirdə xəstənin gələcək həyatına təsir etməsi ehtimalı, informasiyanın gizli saxlanılmasına zəmanət verilməsi (zəmanət verilə və ya verilməyə bilər), müayinələrin alternativ variantları haqda məlumat verildikdən sonra xəstə razılıq ərizəsini imzalayır. Xəstənin və onun ailə üzvlərinin qəbul etdiyi qərardan asılı olmayaraq, onlara tibbi-sosial yardımın göstərilməsi davam etdirilir.

Etika problemləri üzrə beynəlxalq təşkilatların norma və qaydalarının tətbiq olunduğu tibbi-genetik xidmət sahələrindən biri də, irsi xəstəliklərin və anadangəlmə inkişaf qüsurlarının prenatal diaqnostikasıdır. Prenatal diaqnostikanın aparılarkən ÜST tövsiyyə etdiyi etika normaları və qaydaları aşağıdakılardır: **a)** genetik xidmətin imkanlarında bütün insanlar bərabər qaydada istifadə etmək hüququna malikdir; **b)** prenatal diaqnostika da da-

xil olmaqla, genetik xidmətin bütün formalarından, xidmətin haqqının ödənilməsindən asılı olmayaraq, ilk növbədə ehtiyacı olan insanlar istifadə etməlidir; c) prenatal diaqnostika könüllük prinsipilə aparılır, tibbi göstəriş olduğu təqdirdə isə, ailənin aborta münasibətindən asılı olmayaraq aparılmalıdır.

Prenatal diaqnostikanın məqsədi dölün vəziyyəti haqqında həkimi və ailəni informasiya ilə təmin etməkdir. Bəzi hallar istisna olmaqla (məhkəmə qərarı), həqiqi atalığı təyin etmək üçün prenatal diaqnostikadan istifadə qadağan olunur. Prenatal diaqnostika aparıldıqdan sonra qərarın qəbul edilməsi həkimə deyil, ailəyə aiddir. Ən vacib şərtlərdən biri də prenatal diaqnostikadan sonra xəstə və onun ailə üzvlərinə tibbi genetik məsləhətin verilməsidir.

Tibbi-genetik məsləhətlərin verilməsi prosesində ÜST aşağıdakı etik prinsiplərə əməl olunmasını tövsiyyə edir:

- məsləhət üçün müraciət edən xəstə və onun ailə üzvlərinə diqqətlə yanaşmalı, onların fikir və düşüncələrinə hörmət etməli, verilən tibbi-genetik informasiyanın tam və dəqiq olması təmin edilməlidir;

- xəstəyə və onun ailəsinə aid informasiya gizli saxlanılmalı, iş təklif edən təşkilatlara, sığorta kompaniyalarına və məktəblərə bu informasiyanın ötürülməsinə imkan verilməməlidir;

- məsləhət alan şəxsə, nəsildə irsi xəstəlik ehtimalını və bu xəstəliyi övladlarına ötürmə riskinin mövcudluğunu öz yaxın qohumlarına bildirməsinə borclu olması haqda məlumat verilməlidir;

- məsləhət alan şəxsə bidirilməlidir ki, onun ətrafdakılara zərər verə bilməsi mümkündürsə, öz vəziyyəti haqqında onlara məlumat verməsi onun mənəvi borcudur;

- xəstəyə və onun ailəsinə verilən məsləhət, irsi xəstəliyin müalicəsi mümkün olduğu hallar istisna olmaqla, göstəriş formasında olmamalıdır;

- həkim-genetik tibbi-genetik yardımla əlaqəli yenilikləri çatdırmaq üçün xəstə və onun ailə üzvləri ilə təkrar təmasda olmalıdır.

Tibbi-genetikanın etik problemlərinə aid beynəlxalq təşkilatların norma və qaydaları yuxarıda göstərilən tibbi-genetik xidmət sahələrindən başqa, digər tibbi-genetik müalicə, profilaktika və tədqiqat üsullarını da əhatə edir. YUNESKO-nun qəbul etdiyi "İnsan Genomu və İnsan Hüquqları Haqqında Ümummilli Bəyannamə"də göstərilir ki, insanın genomu Yer kürəsində yaşayan bütün insanların ümumiliyinin bioloji əsasını təşkil edir. Bəyannamədə göstərilir ki, insan genetik xüsusiyyətlərinə görə diskriminasiyaya oluna bilməz. İnsan genomunun tədqiq olunması, milli qanunvericilik aktları ilə müəyyən edilmiş potensial təhlükə və üstünlükləri

qiymətləndirildikdən sonra aparılmalıdır. Bəyannamə genomun analizində hər hası tibbi-genetik üsuldən istifadə olunmasına könüllü informasiya məzmunlu razılığın alınması prinsiplərini, genetik informasiyanın gizli saxlanılmasını, analizin aparılması və onun fəsadları haqqında informasiya almaq qərarını şəxsin özünün qəbul etməsini, analiz nəticəsində genomda yaranmış zərərin müqabilində ədalətli kompensasiya (beynəlxalq hüquq və milli qanunvericiliyə uyğun) almaq hüququnu, insan genomu haqqında biologiya, genetika və tibb sahəsində elmi nailiyyətlərdən hər kəsin istifadə edə bilmə hüququnu müəyyən etmişdir. Bəyannaməyə insanın klonlaşdırılmasının qadağan olunması haqqında maddə əlavə olunmuşdur.

MATERİALLARIN MƏNİMSƏNİLMƏSİNİ YOXLAMAQ ÜÇÜN SUALLAR

1. Genetik kodun kəşfi kimə məxsusdur:

- a) Ceyms Uotson;
- b) Marşal Nirenberq;
- c) Frensis Krik;
- d) Vilhelm Cen;

2. "İnsanın Genomu" Beynəlxalq Proqramının vəzifələri

- a) bütün xromosomların nukleotid ardıcılıqlarının təyini;
- b) müxtəlif insanların genomlarının müqayisə olunması;
- c) genlərin identifikasiya edilməsi;
- d) müxtəlif növlərin genomlarının müqayisəsi.

3. Xromosomların sayının iki dəfə azalmasına səbəb olan hüceyrə bölünməsi

- a) mitoz;
- b) meyoz;
- c) amitoz;
- d) androgenoz.

4. Barr cisimciyi ...

5. DNT-nin sintez olunması prosesi

- a) transkripsiya;
- b) reduplikasiya;
- c) translyasiya;
- d) reparasiya.

6. İnsan orqanizminin somatik hüceyrəsinin xromosom dərdi

- a) haploid;
- b) tetraploid;
- c) poliploid;
- d) diploid.

7. Mitozun fazalarının ardıcılığı:

- 1) anafaza;
- 2) metafaza;

- 3) telofaza;
- 4) profaza.

8. Mayalanmış yumurtanın adı...

9. Sağlam qadının kariotipi

- a) 46,XX
- b) 47,XXY
- c) 45,Xq
- d) XY28

10. Hüceyrənin irsiyyət daşıyıcısı

- a) nüvə şirəsi;
- b) xromosom;
- c) nüvəcik;
- d) sitoplazma.

11. Sentromeri mərkəzdə yerləşən xromosom necə adlanır

- a) metasentrik;
- b) submetasentrik;
- c) akrosentrik;
- d) autosoma.

12. Gen harada lokalizasiya olunmuşdur

- a) nüvədə;
- b) orqanoidlərdə;
- c) sitoplazmada;
- d) xromosomda.

13. Xromosom dərdi necə adlanır

- a) fenotip;
- b) kariotip;
- c) genotip;
- d) rekombinant.

14. DNT-nin kodlaşdırın hissəsi hansıdır?

- a) ekzon;
- b) intron;
- c) rekon;
- d) restriksiya saytı.

15. Genetik kodun əsas xüsusiyyəti

- a) dipletlik;

- b) tripletlik;
- c) universallıq;
- d) öz-özünü hasil etmək.

16. Əsas reparasiya fermentidir

- a) restriktaza;
- b) liqaza;
- c) DNT polimeraza;
- d) qanqliozidaza.

17. Bir genin müxtəlif formasıdır...

18.Xromosomun hissəsinin qırılması və 180 dərəcə dönməsi

- a) deletsiya;
- b) duplikasiya;
- c) inversiya;
- d) translokasiya.

19.Xromosomun hissəsinin itirilməsi

- a) deletsiya;
- b) duplikasiya;
- c) inversiya;
- d) translokasiya.

20. Xromosomun hissəsinin ikiləşməsi

- a) deletsiya;
- b) duplikasiya;
- d) translokasiya.

21. DNT molekulasında üç ardıcıl yerləşmiş nukleotidlər

- a) kodon;
- b) antikodon;
- c) ekzon;
- d) intron.

22. Orqanizmin homoziqot adlanır, əgər onun somatik hüceyrəsində

- a) müxtəlif allellər;
- b) bir allel;
- c) eyni allellər;
- d) heç bir allel yoxdur.

23. Xromosomun bir hissəsinin qoparaq homoloji olmayan xromosoma birləşməsi

- a) delesiya;
- b) duplikasiya;
- c) inversiya;
- d) translokasiya.

24. Homoloji xromosomların arasında DNT hissələrinin mübadiləsi

- a) mutasiya;
- b) aberrasiya;
- c) inversiya;
- d) krossinqover.

25. Orqanizm heteroziqot adlanır, əgər onun somatik hüceyrəsində

- a) müxtəlif allellər;
- b) bir allel;
- c) eyni allellər;
- d) heç bir allel olmur.

26. Bir gen başqa bir genin təsirini tam tormozlayırsa

- a) tam dominant;
- b) qeyri-tam dominant;
- c) kodominant;
- d) fəvqəldominant gendir.

27. Hər allel heteroziqot vəziyyətdə öz əlamətini şərtləndirir

- a) tam dominant;
- b) qeyri-tam dominant;
- c) kodominant;
- d) fəvqəldominant.

28. Bir gen digər genin təsirini tam tomozlamır və aralıq əlamət yaranır

- a) tam dominant;
- b) qeyri-tam dominant;
- c) kodominant;
- d) fəvqəldominant gendir.

29. Dominant gen heteroziqot vəziyyətdə homoziqot vəziyyətə nisbətən daha güclü təzahür edir

- a) tam dominant;
- b) qeyri-tam dominant;
- c) kodominant;
- d) fəvqəldominant gendir.

30. Bir dominant gen digər dominant genin təsirinə əlavə olunur nəticədə yeni əlamət yaranır

- a) epistaz;
- b) komplementarlıq;
- c) polimeriya;
- d) pleyotropiya

31. Bir gen bir neçə əlamətin inkişafına səbəb olur

- a) epistaz;
- b) komplementarlıq;
- c) polimeriya;
- d) pleyotropiya.

32. Genetik aparatda dəyişiklik yaradan faktor necə adlanır?

33. Orqanizmin bütün əlamətlərinin cəminə nə deyilir?

34. Hüceyrənin bütün genlərinin cəmi necə adlanır?

35. Bir genin alternativ formaları necə adlandırılır?

36. Bir neçə genlə nəzarət olunan irsiyyət tipi

- a) pleyotropiya;
- b) politeniya;
- c) poliploidiya;
- d) polimeriya.

37. Daun sindromunda hamilənin qanında alfa proteinin miqdarı

38. Probandın bacı və qardaşları necə adlanır

39. Genetik və mühit faktorlarının xəstəliyin və ya əlamətin rolunu qiymətləndirməyə imkan verən metod

- a) immunodiagnostika;
- b) sitogenetika;
- c) əkizlər;
- d) biokimyəvi.

40. Populyasiya genlərin və genotiplərin tezliyini hesablama metodu

41. Genlərin ilişikli olması üçün səciyəvidir

- a) bir xromosomda yerləşmək;
- b) əlamətlərin birgə nəsilə ötürülməsi krossinqoverdən asılı olmur;
- c) əlamətlərin birgə nəsilə ötürülməsi;
- d) müxtəlif əlamətlərin kodlaşdırılması.

42. X xromosomla əlaqəli irsiyyət tipi necə adlanır?

43. Ana bətnindəki inkişaf dövründə xəstəliyin diaqnostikası necə adlanır?

44. Genin strukturunun dəyişməsi ilə xarakterizə olunan mutasiya necə adlanır?

45. Xromosom mutasiyası

- a) xromosomların sayının dəyişməsidir;
- b) xromosomların quruluşunun dəyişməsidir;
- c) xromosomda sentromerin yerinin dəyişməsidir;
- d) heteroxromatinin disbalansıdır.

46. Genetik yük bütün mutasiyaların cəmidir?

- a) dominant;
- b) neytral;
- c) resessiv;
- d) bütün zərərli mutasiyalar.

47. Spontan gen mutasiyaları yarana bilər?

- a) replikasiyanın səhvi;
- b) radiasiyanın təsiri;
- c) kimyəvi faktorların təsiri;
- d) həkimin səhvi.

48. Fenilketonuriya hansı mutasiya ilə əlaqəlidir?

- a) nöqtəvari mutasiya;
- b) xromosom mutasiyası;
- c) genom mutasiyası;
- d) modifikasiya dəyişikliyi.

49. "Pişik səsi" sindromu hansı xromosom mutasiyası ilə bağlıdır?

- a) inversiya;
- b) translokasiya;
- c) duplikasiya;
- d) delesiya.

50. Cinsi xromosomların trisomiyası XXY sindrom adlanır?

- a) Şerşevski-Terner;
- b) Klaynfelter;
- c) Edvards;
- d) Daun.

51. Bir genin mutasiyası ilə əlaqəli irsi xəstəliklər necə adlanır?

- a) xromosom;
- b) monogen;
- c) multifaktorial;
- d) generativ.

52. Kliniki-genealoji metodla təyin olunur

- a) xəstəliyin irsi xarakterinin təyini;
- b) irsiyyət tipinin təyini;
- c) törəmələr üçün risqin dərəcəsinin təyini;
- d) daha dəqiq müayinəyə ehtiyacı olan ailə üzvlərinin aşkar olunması.

53. Autosom-dominant tipli irsiyyətlə nəsilə ötürülür

- a) axondroplaziya;
- b) Gentiqton xəreyası;
- c) oraqvari hüceyrəli anemiya;
- d) hemofiliya.

54. X xromosomla ilişikli nəsilə ötürülür

- a) Bekker miyodistrofiyası;
- b) mukovisidoz;
- c) Dyuşen miyodistrofiyası;
- d) daltonizmş

55. Ana bətnində dölün ölümünə səbəb olan mutasiya necə adlanır?**56. Autosom-dominant tipli irsiyyət üçün xarakterikdir**

- a) xəstəliyin valideynlərdə mövcud olması;
- b) xəstəliyin nəsilə ötürülməsi;
- c) xəstəliyin heterozziqotlarda təzahür etməsi;
- d) xəstəliyin yalnız kişilərdə aşkar olunması.

57. Autosom-resessiv tipli irsiyyət üçün xarakterikdir

- a) valideynlər fenotipik olaraq sağlamdır;
- b) valideynlər oşliqat heterozziqotlardır;
- c) xəstəlik hər nəsilə təzahür edir;
- d) xəstəlik qadınlarda daha ağır əlamətlərlə təzahür edir.

58. Tibbi-genetik məsləhət hansı ardıcılıqla aparılır?

- a) törəmələr üçün genetik proqnozun təyin olunması;
- b) xəstəliyin diaqnozunun dəqiqləşdirilməsi;
- c) xəstəyə genetik proqnoz haqqında məlumat verilməsi;
- d) müalicənin təyin olunması.

59. İnsanın xromosom dəsti neçə cüt xromosomdan təşkil olunmuşdur?

- a) 22 cüt xromosom;
- b) 23 cüt xromosom;
- c) 24 cüt xromosom;
- d) 46 cüt xromosom.

60. İnsanın cinsi təyin olunur...

- a) cinsi genlərlə;
- b) X və Y xromosomları ilə;
- c) autosomlarla;
- d) xromosomların cəmi ilə.

61. Qan laxtalanma faktorlarının çatışmazlığı ilə xarakterizə olunur...

- a) albinizm;
- b) hemofiliya;
- c) fenilketonuriya;
- d) talasemiya.

62. Orqanizmdə laktozanın mənimsənilməsinin pozulması ilə xarakterizə olunur...

- a) fenilketonuriya;
- b) talasemiya;
- c) qalaktozemiya;
- d) fruktozuriya.

63. Sidik turşusunun mübadiləsinin pozulması ilə xarakterizə olunur...

- a) hipertoniya;
- b) podaqra;
- c) fruktozuriya;
- d) qalaktozemiya.

64. Daun sindromu üçüç hansı kariotip səciyyəvidir?

- a) 45,X0;
- b) 47,XX+18;
- c) 47,XX+21;
- d) 49,XXXY.

65. Hemofiliya xəstəliyi hansı irsiyyət tipi ilə nəsilə ötürülür?

- a) autosom-dominant;
- b) autosom-recessiv;

- c) cinsiyyətlə ilişikli resessiv;
- d) cinsiyyətlə ilişikli dominant.

66. Arterial hipertenziya hansı tip xəstəliklərə aiddir?

- a) monogen;
- b) multifaktorial;
- c) xromosom;
- d) qeyr-irsi.

67. Oraqvari hüceyrəli anemiya hansı tip xəstəliklərə aiddir?

- a) monogen;
- b) multifaktorial;
- c) xromosom;
- d) qeyri-irsi.

68. Rəngli görmənin pozulması ilə xarakterizə olunan irsi xəstəlik

- a) albinizm;
- b) daltonizm;
- c) astiqmatizm;
- d) ixtioz.

69. Mis nübadiləsinin pozulması ilə və misin beyində, qara ciyərdə yığılıb toplanması ilə xarakterizə olunan xəstəlik

- a) Vilson-Konovalov xəstəliyi;
- b) Kuli anemiyası;
- c) Vilman xəstəliyi;
- d) Tey-Saks xəstəliyi.

70. Hemoqlobinin qlobin zəncirinin sintezinin pozulması ilə xarakterizə olunan xəstəlik

- a) Oraqvari hüceyrəli anemiya;
- b) Kuli anemiyası;
- c) aplastik anemiya;
- d) porfirinuriya.

Cavablar:1-Q. Mendel, 2-a,b,c,d, 3-b, 4-cinsi xromatin, 5-b, 6-d, 7-d,b,a,c, 8-ziqota, 9-a, 10-b, 11a, 12-d, 13-c, 14-a, 15-a, 16-c, 17-allellər; 18-c, 19-a, 20-b, 21-a, 22-c, 23-d, 24-d, 25-a, 26-a, 27-c, 28-b, 29-d, 30-b, 31-d, 32-teratogen, 33-fenotip, 34-genotip, 35-allellər; 36-d, 37-azalır; 38-sibs, 39-c, 40-populyasion-genetik, 41-a, 42-qonosom, 43-prenatal, 44-a, 45-b, 46-d, 47-a, 48-a, 49-d, 50-b, 51-b, 52-a,b,c,d, 53-a,b, 54-a,d, 55-letal, 56-a,b,c, 57-a,b, 58-b,a,c, 59-b,60-b, 61-b, 62-c, 63-b, 64-c, 65-d, 66-b, 67-a, 68-a, 69-a, 70-b.

ƏDƏBİYYAT SİYAHISI

1. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. В 3-х томах.-М., изд.-во Мир,1987.
2. Бочков Н.П., Пузырев В.П., Смирнихина С.А. Клиническая генетика, 4-е изд. -М., изд.-во Гэотар-Мед, 2011.
3. Введение в биоэтику.Учеб.пос.-М.,Прогресс-Традиция,1998.
4. Гинтер Е.К.Медицинская генетика.-М., изд.-во Медицина,2003.
5. Кери Несса. Эпигенетика.-Ростов-на-Дону, изд.-во Феникс,2012.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2-е изд. -М., изд.-во Практика, 1996.
7. Коряков Д.Е., Жимулев И.Ф. Хромосомы. Структура и функции.-Новосибирск: изд.-во СО РАН, 2009.
8. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. - СПб.МАПО, 2007.
9. Притчард Д. Дж.П., Корф Б. Р. Наглядная медицинская генетика., - М., Гэотар-Мед.2009.
10. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика:уч.пос.-М.,Гэотар-мед.,2007.
11. Фогель Ф., Мотулски А.Генетика человека. В 3-х томах,-М., изд.-во Мир,1989.
12. Dolinov D.C., Jirtle R. Enviromental Epigenomics in Human Health and Disease. -Enviromental and Molecular Mutagenesis.-2008.
13. Pasarge E. Color Atlas of Genetics. George Thieme Verlag, 1995.
14. <http://medgen.genetics.utah.edu>.

GENETİKA TERMİNLƏRİ LÜĞƏTİ

Aberrasiya (xromosom aberrasiyası) – xromosom mutasiyalarının (deletsiya, translokasiya, inversiya, duplikasiya) ümumiləşdirilmiş adı. Bəzən genom mutasiyalarını da (aneuploidiya, trisomiya və s.) bu adla adlandırırlar.

Aksentrik xromosoma – sentromeri mərkəzdə deyil, xromosomun qollarına yaxın yerləşmiş xromosoma.

Aktivator – müəyyən genin transkripsiyasını (koaktivator və enxanserlə birləşərək) tənzimləyən spesifik faktor.

Allel – müəyyən lokusda yerləşən genin özünəməxsus nukleotid ardıcılığı ilə seçilən müxtəlif alternativ formaları.

Allelspesifik oliqonukleotidlər – normal və ya mutant ardıcılıqlarla hibridləşə bilən qısa DNT ardıcılıqları (18-20 nukleotid).

Alternativ splaysinq – bir genin təsiri altında bir neçə zülalın yaranması (bir intronda bir neçə splaysinq saytı yerləşir).

Alfa-fetoprotein – albuminə bənzər döl zülalı (hamilənin qanında onun miqdarı döldə Daun sindromu olduqda azalır, sinir borusunun defekti olduqda isə artır).

Amniosentez- dölyanı mayenin alınması üçün istifadə olunan prenatal diaqnoz metodu.

Amniosit – dölyanı mayədə mövcud olan döl hüceyrəsi.

Anafaza-hüceyrə bölünməsinin bacı xromatidlərinin bölünərək hüceyrə qütblərinə doğru hərəkətə başladığı mərhələ.

Antigen-antigenin yaranmasını stimülə edən molekula.

Aneuploidiya-xromosomların diploid sayının dəyişməsi (məs., trisomiya).

Apoptoz-hüceyrənin proqramlaşdırılmış ölümü.

Assosiasiya- iki əlamətin və ya hadisənin birgə rast gəlməsi (onların təsadüfən rast gəlmə tezliyinə nisbətən daha çox rast gəlməsi).

Autosomlar-cinsi xromosomlar istisna olmaqla yerdə qalan 22 cüt hüceyrələr.

Bakteriofaq-bakteriyaları yoluxduran viruslar, gen mühəndisliyində yad DNT hissəsini köçürmək üçün vektor kimi istifadə olunur.

Bivalent-meyozun profazasında görünən bir-birinə sarılmış homoloji xromosom cütü.

Braxidaktiliya-əl və ayaq barmaqlarının qısa olması (irsən dominant yolla keçən anomaliya).

Braxisefaliya-başın uzununa ölçüsünün azalması.

Cinsi xromosom-insanın *X* və *Y* xromosomları.

Deletsiya-xromosom materialının itirilməsi (interstisial və terminal).

Denaturasiya-(ərimə)-qızdırıldıqda DNT saplarının bir-birindən aralanması.

Diziqot əkizlər - ayrı-ayrı yumurtaların mayalanmasından yaranan əkizlər.

Diploidlər- hər xromosomu cüt olan orqanizmlər (insanda xromosomların diploid sayı 46-ya bərabərdir).

Diskordantlıq-qohumlarda (adətən, bacı-qardaş və ya əkizlərdə)bir əlamətin müxtəlif variantları qeyd olunduğu hallara deyilir, "konkordantlıq" məhfumunun əksidir.

DNT-polimeraza-DNT-nin replikasiya və reparasiya proseslərində iştirak edən ferment.

Domen-zülalın amin turşuları ardıcılığındakı müəyyən funksiyaya malik sahə.

Dominant (allel)-hetero- və homoziqot vəziyyətlərdə eyni tərzdə təzahür edən allel.

Dominant-neqativ mutasiya-mutasiya tipidir, bu mutasiyanın təsiri ilə yaranan zülali maddə, normal allelin təsiri ilə yaranan zülali maddə ilə kompleks yaradır və onun aktivliyini pozur.

Dreyf (gen)-bir nəsildən digərinə keçid zamanı (yeni nəsli formalaşdırılan qamətlərin seçimi ilə əlaqəli), məhdud saylı populyasiyada gen tezliyinin təsadüfən dəyişməsi.

Duplikasiya-xromosomun və ya genin müəyyən hissəsinin ikiləşməsi.

Ekzon-genin amin turşularını kodlaşdıran hissəsi (splaysinqdən sonra mRNT-də saxlanılır).

Ektrodaktiliya-bir və ya bir neçə barmağın olmaması.

Ekzoftalm-göz almasının qabağa çıxması, göz yarığının genişlənməsi.

Ekspressivlik-genetik əlamətin fenotipik təzahürünün dərəcəsi.

Endoftalm-göz almasının normadan dərinə yerləşməsi.

Epikant-gözün yarığının daxili bucağını örtənvertikal dəri qırışı.

Endositoz-molekulanın hüceyrə daxilinə keçməsi prosesi.

Enhanser-transkripsiyanın spesifik faktorları ilə qarşılıqlı əlaqəyə girərək genin transkripsiyasını artıran tənzimləyici ardıcılıq.

Epigenetik faktor-genotipi dəyişmədən genin funksiyasına təsir edən faktor, məsələn, DNT-nin metilləşməsinə, histonların modifikasiyasına təsir edən faktorlar.

Epigenetik nəzarət-fərdi inkişaf zamanı genin aktivliyinə nəzarət.

Euxromatin-transkripsiya baxımından aktiv, zəif boyanmış xromatin.

Eukariotlar-hüceyrələrində nüvə olan orqanizmlər.

Əks transkriptaza-RNT və DNT-ni transkripsiya edən ferment.

Əsas-DNT-nin əsas elementlərini təşkil edən dörd azot molekullarından (adenin, qüanin, timin və sitozin) biridir və üç əsasın kombinasiyası amin turşuları ardıcılıqlarını təyin edir. *Cüt əsaslar c.ə.* isə, DNT-nin iki zəncirli molekulasında DNT komplementar əsasları (A-T, Q-C) vahididir.

Farmogenomika-genom informasiya əsasında yeni dərman preparatlarının yaradılması.

Fenokopiya-qeyri-genetik səbəbdən yaranan və irsi xəstəliyin xarakter fenotipinə oxşar fenotip.

Fenotip- gen və mühit faktorlarının qarşılıqlı təsirlə yaranan xarici təzahür əlamətləri.

Gen-irsiyyət vahidi, müəyyən *mRNT*-ni və ona müvafiq zülal və ya müəyyən funksiyaları yerinə yetirən RNT-ni kodlaşdıran DNT-nin nukleotid ardıcılıqları.

Gen-modifikator-başqa genin ekspressiyasını dəyişə bilən gen.

Genetik heterogenlik-müəyyən əlamətin və ya xəstəliyin bir genin müxtəlif allelləri ilə (allel heterogenliyi) və ya müxtəlif genlərin mutasiyaları ilə (lokus heterogenliyi) şərtlənmiş olması.

Gen mühəndisliyi-rekombinant DNT metodlarından istifadə etməklə genlərin məqsədyönlü dəyişdirilməsi.

Genetik dreyf-populyasiyada gen tezliyinin dəyişməsinə göstərən termindir (növbəti nəsli əmələ gətirən qamətlərin seçimində təsadüf nəticəsində baş verir).

Genetik kod-polipeptid zəncirdə amin turşularının ardıcılığını təyin edən *mRNT* kodunun ardıcılıqları.

Genetik skrining-populyasiyada irsi xəstəliyi aşkara çıxarmaq üçün aparılan analizlər.

Gen xəritəsinin cızılması - genlər arasında rekombinasiyaların təyin olunmasına əsaslanan, xromosomlarda genlərin yerləşmə qaydasının təyini.

Gen ailəsi-DNT-də nukleotid ardıcılıqları oxşar olan gen qrupları.

Genom-orqanizmin DNT-nin cəmi (nüvə və mitoxondrial).

Genom imprintinqi-ata və ya anadan irsən alınmasından asılı olaraq genin differensial aktivliyini təmin edən proses.

Gen terapiyası-terapevtik məqsədlə somatik hüceyrələrin genomunun dəyişdirilməsi.

Genotip- 1)orqanizmin bütün DNT ardıcılıqları və ya bütün genetik informasiyası; 2)genomun müəyyən hissəsində yerləşən konkret allel cütü.

Qamet-haploid rüşeyim hüceyrəsi (spermatozoid və ya yumurta hüceyrəsi).

Quanin-DNT-nin dörd əsasından biri.

Haploidlər- yalnız bir xromosom dərdi (23 xromosom) olan hüceyrələr.

Haplotip-bir xromosomda yerləşən bir neçə lokusun allel quruluşu.

Hemiziqot-orqanizmdə genin yalnız bir kopyası olan vəziyyət, bu vəziyyət kişilərdə X xromosomda yerləşən genləri ifadə etmək üçün istifadə edilir.

Heteroziqot-fərdin homoloji xromosomunun konkret lokusunda müxtəlif allellərin olduğu vəziyyət. İkili heteroziqot vəziyyət iki müxtəlif lokusa görə heteroziqotluqdur, **kompaund heteroziqot** isə bir lokusda iki müxtəlif mutasiyanın olduğu vəziyyətdir.

Heteroplazmiya- bir lokusda müxtəlif DNT ardıcılıqlarının mövcud olması, mitoxondrial DNT lokusları üçün səciyəvidir.

Heteroxromatin-nüvə rəngləyicilərlə intensiv rənglənən xromatin (transkripsiya baxımından qeyri-aktivdir).

Hibridləşmə somatik hüceyrələrin-müxtəlif növ somatik hüceyrələrin birləşməsi (məs., insan və siçan somatik hüceyrələri); hibrid hüceyrələrin sonradan bölünmə prosesi bir növün xromosomlarının itirilməsi ilə nəticələnir və hüceyrə klonu alınır ki, bundan da gen xəritəsinin hazırlanmasında istifadə olunur.

Histon-zülal mili, xromosomda DNT onun ətrafına dolanır.

Homoziqot- homoloji xromosomların müəyyən lokusunda eyni allellərin mövcud olduğu orqanizm.

Xromatid-hüceyrə mitoza girməzdən əvvəl xromosomda DNT-nin bir-biri ilə eyni olan zəncirlərindən biri.

Xromatin-xromosomun təşkil olunduğu material (zülal və DNT-nin mürəkkəb kombinasiyası).

Xromosom mutasiyası- xromosomların sayının və quruluşunun dəyişməsi

X-ilişikli genlər-X-xromosomunda yerləşən genlər.

İzoxromosomlar-sturukturunda baş verən dəyişiklik nəticəsində yaranan xromosomlardır, homoloji xromosomların bir-birindən ayrılması zamanı iki qısa qolu və iki uzun qolu olan xromosomlar yaranır.

Immunoqlobulin-B-hüceyrələrin səthində yerləşən reseptordur, plazmatik hüceyrələrə çevrilən yerkin B-hüceyrələri tərəfindən hasil olunduqda antilə çevrilir.

İnbred nigah-qan qohumları arasında bağlanan nigah.

İnversiya-xromosomun quruluşunun pozulması nəticəsində iki qırılma yeri yarandıqdan sonra onların 180° dönməsi.

İnversiya-mutasiya nəticəsində nukleotidin DNT molekuluna əlavə olunması.

İnterfaza-hüceyrə siklinin fazasıdır, bu zaman DNT replikasiya və re-perasiya olunur.

İntron-DNT ardıcılığında iki ekzon arasında yerləşən ardıcılıq.

İnformasiya RNT-si (mRNT)- DNT-nin transkripsiyası nəticəsində yaranan RNT molekulası.

Kariotip-hüceyrənin və ya orqanizmin xromosom dəsti.

kDNT-komplementar DNT,əks transkripsiya reaksiyası ilə *mRNT*-dən əmələ gəlir və bu tip DNT müvafiq genin ekzonuna uyğun olur.

Klon- bir hüceyrənin artıb çoxalması nəticəsində yaranan eyni hüceyrələrin yığıdır və rekombinant DNT metodu ilə yaradılmış identik DNT fraqmentlərinə deyilir.

Kodominant allellər- heteroziqot vəziyyətdə olan genin hər iki allelinin ekspressiyası (AB0 qan qrupunun A və B allelinin A/B heteroziqotlarda ekspressiyası).

Kodon-genetik kodun elementar vahidi, müəyyən amin turşusunu kodlaşdıran üç *mRNT* əsasında ibarət qrup.

Konkordantlıq-əlamətin və ya xəstəliyin eyni variantının qohumlarda (bacı qardaş və əkilər) rast gəldiyi vəziyyət.

Kordosentez-dölün göbək ciyəsindən analiz üçün qan götürülməsi metodu.

Krossinqover- meyoz zamanı homoloji xromosomların homoloji sahələri arasında genetik materialın mübadiləsi.

Qamet-yetkin cinsi hüceyrə.

Quanin-DNT-nin dörd əsasında biri.

Layon hipotezası-qadın cinsindən olan normal embrionun iki xromosomdan birinin təsadüfən inaktivasiya olunması haqda hipoteza.

Lentotena-meyoz I birinci stadiyasında xromosomların kondensasiya olunmağa başlaması və görünməsi.

Liposomlar-somatik hüceyrələrin gen terapiyasında vektor kimi istifadə olunan lipid qabarcığı.

Lokus-genin və ya DNT ardıcılığının xromosomda lokalizasiyası.

Marker (genetik)-DNT və zülal polimorfizminin müxtəlif tipləri (populyasiya tədqiqatlarında, assosiasyanın öyrənilməsində istifadə olunur).

Mitoxondrial (ana) irsiyyəti-mitoxondriya DNT-nin dəyişikliyi ilə əlaqəli əlamət və ya xəstəliyin irsən nəsilə ötürülməsi (*X*-ilişikli xəstəliklərin ana xətti ilə nəsilə ötürülməsi ilə qarışdırmamalı).

Matritsa-yeni DNT sapının replikasiyası üçün matritsa rolunu oynayan DNT sapı.

Meyoz-diploid rüşeyim hüceyrələrindən ibarət haploid qametın yarandığı hüceyrə bölünməsidir; meyoz I-də xromosomların hüceyrədəki sayı iki dəfə azalır, meyoz II gedişi mitozla eynidir.

Metafaza-mitoz və meyozun mərhələsidir, bu zaman xromosomlar ekvatorial və ya metafaza lövhəsi boyunca yerləşmiş olur; bu stadiyada xromosomlar maksimum kondensasiya olunduğu üçün mikroskopda daha aydın görünürlər.

Metasentrik xromosoma-sentromeri ortada, qolları isə təxminən eyni uzunluqda olduğu xromosoma deyilir.

Mikrodeletsiya-mikroskopla deyil, molekulyar-genetik metodlarla təyin olunan xromosom materialının bölünməsidir.

Mikrosatellit- DNT (satellit) tipidir, tandem yerləşmiş, qısa təkrarlanan ardıcılıqlardan (2-5-c.ə.) ibarət olur.

Minisatellit- DNT satellit tipidir, 20-70 c.ə. ibarət tandem təkrarlanan ardıcılıqlardır.

Missens mutasiya-kodlaşdırılan polipeptid zəncirdə bir amin turşusunun əvəzlənməsi ilə səciyyələnən mutasiya tipidir.

Mobil elementlər-genomda yerini dəyişə bilən DNT ardıcılıqlarıdır.

Mozaisizm- bir fərdə iki və daha çox genetik müxtəlif hüceyrə xəttinin olmasıdır.

Monosomiya- hüceyrədə xromosomun yalnız birinin olduğu aneuploidiya vəziyyətidir ki, nəticədə xromosomların sayı 45-ə bərabər olur

Multifaktorlu irsiyyət-xəstəliyin bir-birindən asılı olmayan irsi və mühit faktorlarının qarşılıqlı əlaqəsi nəticəsində inkişaf etməsi ilə səciyyələnən irsiyyət tipidir.

Mutasiya-DNT nukleotid ardıcılıqlarının dəyişməsidir.

Nozerinq blotting-genin ekspressiyasının analizi metodu kimi istifadə olunur, (*mRNT* nişanlanmış zondla hibridləşir).

Nonsens mutasiya-stop kodonun itərək yenisi ilə əvəzləndiyi mutasiya tipidir, nəticədə polipeptid zəncir uzanır və yatranslyasiya vaxtından əvvəl terminasiya olunur.

Nulisomiya-meyozda xromosomların ayrılması prosesinin pozulmasıdır, nəticədə yetkin qametə homoloji xromosomlardan heç biri daxil olmur.

Nulisoma-xromatinin sturuktur vahididir, səkkiz histon molekulasından ibarət milin ətrafına 140-150 c.ə. DNT-nin dolanması nəticəsində yaranır.

Nukleotid-DNT və RNT molekulasının əsas sturuktur vahididir və azot əsası, fosfat qrupu və şəkər qalığından təşkil olunmuşdur.

Obliqat daşıyıcı-mutant genin daşıyıcısıdır, ailə şəcərəsi tərtib olunarkən aşkar olunur; belə fərddə xəstəliyin əlaməti təzahür etməyə bilər.

Oliqonukleotid polimorfizmi-DNT-nin müəyyən hissəsində yalnız bir nukleotidin dəyişməsi ilə şərtlənmiş polimorfizmdir.

Oliqonukleotid-bir neçə nukleotiddən ibarət DNT ardıcılığı.

Onkogen-hüceyrəyə bədxassəlik və yüksək proliferasiya aktivliyi xassəsini verən gendir.

Palindrom-5' - və 3'-kənarlarından eyni formada oxunan DNT ardıcılıqları.

Panmiksiya-populyasiyada fərdlərin təsadüfən cütləşməsi sistemidir.

Penetrantlıq-populyasiyada müəyyən genotip daşıyıcılarının payıdır (məs., həmin genotip daşıyıcıları içərsində xəstəliklə təzahür edən genotiplərin payıdır); əgər xəstəlik belə genotip daşıyıcılarının hamısında təzahür etmirsə, bu genotipin və ya genin *qeyri-tam penetrantlıq*dir.

Plazmida-bakteriyalarda aşkar edilən və sərbəst replikasiya oluna bilən həlqəvi iki zəncirli DNT molekulasıdır; DNT fraqmentlərinin klonlaşdırılması üçün plazmidadan vektor kimi istifadə olunur.

Pleyotropiya-mutant genin çoxsaylı fenotipik təzahürüdür.

Polimorfizm-populyasiyada bir genin iki və daha çox allelinin olması; bu allellərdən nadir olanın tezliyinin 1 faizdən çox olmasıdır.

Polipeptid-amin turşuları qalıqlarının ardıcılıqlarıdır.

Poliploidiya-xromosomların haploid sayının üç və daha çox dəfə artması ilə müşayət olunan xromosom anomaliasıdır (insanda triploidiya-69 xromosom, tetraploidiya - 92 xromosom).

Populyasiya- uzun müddət müəyyən ərazidə bu və ya digər dərəcədə panmiksiya şəraitində və başqa quruplarda müəyyən dərəcə izolə olunmuş vəziyyətdə yaşayan orqanizm quruplarıdır.

Proband-ailə şəcərəsində müayinənin başladığı və xəstəliyin aşkar olunduğu fərddir.

Proteinkinaza-zülal molekulasında serin, tireonin və ya tirozin qalığını foaforlaşdıran ferment.

Protoonkogen-hüceyrə siklinə nəzarət edən zülalı kodlaşdıran gendir. Protoonkogenin mutasiyası onu onkogenə çevirir ki, bu da kanserogeneza səbəb olur.

Profaza-mitoz və ya meyozun birinci fazası.

Praymer-DNT fraqmentini hər iki tərəfdən sonuclandıran oliqonukleoid ardıcılığıdır.

Pseudogen-öz quruluşuna görə aktiv genə oxşayan, lakin mutasiyası olan gendir.

Reduksiya olunmuş bölünmə- hüceyrədə xromosomların sayının haploid saya qədər azaldığı meyoz I-dir.

Rekombinant DNT-DNT molekulasının iki və daha çox müxtəlif ardıcılıqlarından təşkil olunmuş molekuladır.

Replikasiya-DNT-nin hər bir zəncirindən ikizəncirli DNT molekulasının yaranması prosesidir.

Restriktaza-DNT-ni müəyyən ardıcılıqlardan ibarən fraqmentlərə bölən fermentdir.

Reseptor- hüceyrə səthində yerləşmiş və hüceyrədən kənarında yerləşən hissəciklərlə birləşə bilən sturukturadır.

Resessiv allel-yalnız homoziqot vəziyyətdə fenotipik təzahür edən alleldir. Dominant allellə birgə rast gəldikdə (heteroziqot vəziyyət) onun effekti görünmür.

RNT-riboza, fosfat qalığı və azot əsasında (adenin, sitozin, quanin, urasil) ibarət təkzəncirli molekuladır.

RNT-polimeraza-DNT matrisasında *mRNT* sintezini təmin edən və genin promotor hissəsi ilə birləşən fermentdir.

Restriksiya saytı-restriksiya endonukleazası ilə tanınaraq kəsilən DNT nukleotid ardıcılıqlarıdır.

Santimorqan (cM)-iki və daha çox lokus arasında rekombinasiyanın tezliyini ölçmə vahididir.

Seqreqasiya analizi-müxtəlif nigahlardan doğulan törəmələrdə əlamətlərin paylanmasının analiz olunmasıdır.

Siqnal transduksiyası-hüceyrə səthindən biokimyəvi siqnalların hüceyrə nüvəsinə ötürülməsi prosesidir.

Sinteniya - iki və daha çox lokusun homoloji xromosomların birində yerləşməsidir.

Sitozin-DNT-nin dörd əsəsindən biridir.

Sitokinez-mitoz və meyoza müşahidə olunan sitoplazmanın bölünməsidir.

Sitokinlər-hüceyrəni proliferasiya olunmağa məcbur edən böyümə faktorudur.

Somatik hüceyrə-rüşeyim xəttinə aid hüceyrələr istisna olmaqla orqanizmin bütün hüceyrələridir; somatik hüceyrələr diploid hüceyrələrdir.

Somatik rekombinasiya-mitoz zamanı homoloji xromosomların arasında genetik materialın mübadilə olunmasıdır.

Spermatid-spermatogenez zamanı ilkin spermasitdən yaranan dörd haploid hüceyrədən biridir.

Spermatogenez-kişi qamətlərinin yaranma prosesidir.

Stop kodon-mRNT-nin translyasiyasının bitmə nöqtəsini təyin edən mRNT əsasının tripletidir.

Tandem təkrarı-çoxsaylı kopyalar formasında bir-birinin ardınca gələn DNT ardıcılıqlarıdır.

Telomera-xromosomun uc hissəsidir.

Telomeraza-hüceyrə bölünməsi zamanı xromosomun telomerasında DNT nukleotid ardıcılıqlarını əvəz edən aminotransferazdır.

Telofaza-mitoz və meyozun sonuncu stadiyasıdır.

Timin-DNT-nin dörd azot əsaslarından biridir.

Transkripsiya faktoru-DNT ilə birləşərək onun transkripsiyasına təsir edən zülaldır, bütün sturuktura genlərinin transkripsiyası üçün tələb olunan faktordur.

Transkripsiya-DNT matrisasında mRNT molekulasının sintezi prosesidir.

Translyasiya-mRNT kodon ardıcılıqlarına uyğun olaraq ribosomda amin turşuları ardıcılıqlarının yığılması prosesidir.

Translokasiya-qeyri-homoloji xromosomlar arasında genetik materialın mübadilə prosesidir.

Transpozon-mobil elementdir.

Triplet kod-genetik kodun hər amin turşusunun üç azot əsası ilə kodlaşdırılmasını göstərən xüsusiyyətidir.

Trisomiya-fərdə hər hansı xromosomun normadan çox kopyasının olmasını göstərən aneuploidiya tipidir.

Vektor-yad DNT-nin (faq, plazmida, kosmida və s.) köçürülməsi üçün vasitə.

Ziqota-mayalanmış diploid yumurta hüceyrəsi.

Zond-DNT və RNT-nin məlum ardıcılıqlarından ibarət qısa nişanlanmış hissəsi (16-30 c.ə.).

Predmet göstəricisi (İndeks)

A

Adenozindezaminaza çatmamazlığı, 339
 Adreogenital sindrom, 339
 Akatalaziya, 339
 Akroşefaliya, 339
 Albinizm 99
 Albinizm, 339
 Alfafetoprotein, 339
 Alkaptonuriya 263, 339
 Alzgeymer xəstəliyi 187
 Alzgeymer xəstəliyi, 339
 Amniosentez 298, 330
 Amniosentez, 339
 Amplifikasiya 283
 Amplifikasiya, 339
 Anadangəlmə inkişaf qüsurları 5, 79, 141,
 150, 339
 Anensefaliya 339
 Aneuploidiya 123, 124, 330
 Aneuploidiya, 339
 Apoptoz 197, 199, 330, 339
 Aqammaqlobulinemiya 339
 Araxnodaktiliya, 339
 Arterial hipertenziya 6, 185, 327, 339
 Assosiasiya 330, 339
 Ataksiya, 339
 Ateroskleroz. 339
 Atopiya, 339
 Atreziya, 339
 12 barmaq bağırsağ 339
 Atrofiya, 339
 əzələ 25, 49, 79, 84, 95, 96, 102, 148, 191,
 264, 294, 300, 305, 339
 görmə siniri, 339
 Autizm 178, 339
 Autosom-dominant irsiyyət 339
 Autosom-resessiv irsiyyət 339
 Axondroplaziya 4, 94, 95, 339
 Azospermiya 339

B

Barr cisimciyi 320, 339
 Bekker miodistrofiyası 326
 Bekker miodistrofiyası, 339
 Bioetika 339
 Biotransformasiya 339
 dərman preparatları 26, 46, 69, 141, 147,
 171, 183, 232, 242, 248, 252, 305, 339
 Blot-hibridizasiya 339
 Blum 202
 Braxidaktiliya 93, 330, 339
 Braxisefaliya 331, 339

C

Çediki-Xiqası
 CHARGE 144
 Cinsi xromosomlar 340
 Cinsiyyət 108, 340

D

Daltonizm 340
 Daun sindromu 4, 77, 124, 125, 136, 144,
 256, 296, 299, 300, 327, 330, 340
 Deletsiya, 340
 Dezoksiribonuklein turşusu 340
 ardıcılığı 53, 63, 64, 72, 143, 203, 215,
 277, 278, 283, 286, 287, 320, 330,
 336, 340
 mitoxondrial 57, 80, 85, 86, 92, 110, 117,
 185, 274, 289, 332, 333, 340
 quruluşu 3, 7, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32,
 33, 59, 60, 64, 65, 71, 74, 114, 130,
 140, 175, 197, 208, 214, 220, 255,
 271, 333, 340, 341
 replikasiya 15, 32, 38, 59, 66, 74, 85, 195,
 244, 331, 334, 336, 340
 Dəyişkənlik 340
 Dismorfoqenez 340
 Displaziya 340
 Distrofiya 340

Dominant X-ilişikli irsiyyət 340
Duplikasiya 331, 340

E

Edwards sindromu 4, 126, 299, 340
Ekogenetika, 243, 340
Ekstrokorporal mayalanma, 340
Ekzon 331, 340
Elektroforez 285, 340
Elers-Danles sindromu 340
Embriogenez 3, 43, 340
Embriopatiya 340
Ensefalopatiya 340
Epigenetika 4, 111, 112, 115, 116, 340
Etika 317, 340
Euxromatin 32, 332, 340

Ə

Əkizlər 6, 175, 177, 184, 340
Əkizlər üsulu 340

F

Fenilketonuriya 4, 102, 293, 306, 307, 325, 340
Fenotip 332, 341
Filadelfiya 136, 205
funksiyası 28, 30, 57, 71, 192, 200, 213, 214, 228, 234, 236, 310

G

Gen 6, 52, 67, 86, 120, 161, 197, 259, 289, 310, 311, 315, 321, 332, 341
dreyfi 16, 159, 160, 169, 341
funksiyası 7, 28, 30, 57, 71, 192, 200, 213, 214, 228, 234, 236, 310, 341
modifikatoru 341
mühəndisliyi 24, 315, 332, 341
polimorfizmi 115, 207, 208, 215, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 242, 261, 262, 300, 336, 341
quruluşu 3, 7, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 33, 59, 60, 64, 65, 71, 74, 114, 130, 140, 175, 197, 208, 214, 220, 255, 271, 333, 340, 341

Genealogiya 341

Genetika 9, 13, 15, 18, 341

biokimyəvi 15, 16, 21, 64, 76, 105, 231, 243, 248, 250, 255, 260, 263, 264, 271, 275, 298, 300, 306, 308, 324, 337, 341, 343

izolyasiya 151, 162, 341

klassik 22, 80, 92, 101, 108, 109, 215, 261, 271, 275, 284, 341

məsləhət 9, 96, 97, 128, 137, 205, 223, 224, 225, 265, 269, 297, 300, 301, 302, 315, 318, 326, 341

tibbi 5, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 75, 90, 104, 151, 152, 157, 158, 229, 255, 265, 266, 269, 274, 290, 294, 295, 300, 301, 313, 314, 315, 317, 318, 319, 341

Genom 27, 51, 118, 122, 123, 259, 332, 341

Genomika 15, 341

Genotip 333, 341

H

Haploid 341

Hardi-Vaynberq qanunu 156, 158, 341

Hemiziqot 333, 341

Hemofiliya 327, 341

Hemoliz 341

Hemosideroz 341

Hemoxromotoz 341

Hepatit 341

Herpes 148, 341

Heteroziqot 333, 341

Hibridləşmə 333, 341

Hidroşefaliya 341

Hiperfenilalaninemiya 341

Hiperplaziya 341

Hiperqlikemiya 341

Hiperxolesterinemiya 341

Hipotireoz 341

Histoyğunluq kompleksi 341

HLA 7, 11, 179, 183, 207, 208, 214, 215, 216, 217, 221, 226, 227, 240, 341

Homosisteinemiya 342

Homosisteinuriya 342

Homoziqot 333, 341
Hüceyrə kulturası 341

I

İmmunitet, 342
İmmunodefisit 342
İmmunogenetika 2, 7, 207, 342
İmmunoqlobulin 342
İmpriting, 342
İnbridinq 163, 342
İnsersiya 334, 342
İntron 334, 342
İnversiya 134, 334, 342
İrsi xəstəliklər 169, 256, 257, 264, 291, 342
İrsiyət 15, 51, 57, 80, 92, 153, 342

K

Kardiomiopatiya 185, 342
Kariotip 334, 342
kDNT 11, 284, 334, 342
Kliniki-genealoji metod 342
Kolxitsin 342
Kombinə-heteroziqot 342
Konkordantlıq 6, 176, 334, 342
Kordosentez 298, 334, 342
Korrelyasiya 342
Krossinqover 334, 342

L

Laktoza 343
Leykoz 343
Limfoma 343
Lui-Bar sindromu 202, 343

M

Makrocefaliya 343
Malyariya 343
Maqnit-rezonans tomoqrafiyası 343
Marfan sindromu 4, 95, 96, 343
Mekkel sindromu 182, 343
Mendel qanunu 343
Metod 292, 293, 343

biokimyəvi 15, 16, 21, 64, 76, 105, 231,
243, 248, 250, 255, 260, 263, 264,
271, 275, 298, 300, 306, 308, 324,
337, 341, 343
DNT-diaqnoz 343
əkizlər 343
genealoji 8, 232, 258, 265, 268, 269, 325,
342, 343
prenatal diaqnostika 343
Mexanizm 343
Meyoz 3, 20, 39, 40, 42, 335, 343
Miopatiya 343
Mitoxondrial irsiyyət 117, 343
Mitoxondriya 72, 73, 74, 343
Mitoz 32, 38, 343
Monosomiya 335, 343
Morfogenez 343
Mübadilə 343
Mukopolisaxaridozlar
Mukovisidoz 4, 25, 100, 265, 343
Multifaktorial xəstəliklə
Mutageniz 3, 66, 250,
Mutasiyalar 3, 6, 66, 70, 115, 165,

N

Narkolepsiya 227,
Neyroblastoma 197,
Neyrofibromatoz 79, 203,

O

Onkogen 336,
Ontogenez 261,
Osteodisplaziya 341
Osteogenez 341

P

Patau sindromu 4, 124, 126, 299,
Penetrantlıq 341
Pleyotropiya 264, 336,
Pnevmoniya 126,
Polidaktiliya 94, 149,
Polimorfizm 336,
Poliploidiya 124, 336,

Populyasiya 16, 151, 155, 160, 169, 316, 336, 344
 Prader-Villi sindromu 119, 121,
 Preimplantasion diaqnostika 342
 Prenatal diaqnoz 138,
 Proband 265, 336,
 Profilaktika 224, 291,
 Protoonkogen 336,

Q

Qan qohumluğu 343
 Qızılca 178, 343
 Qlikemiya 343
 Qlioblastoma 197, 343
 Qlükronlaşma 343
 Qlükron turşusu 343
 Qlütationtransferaza 343
 Qonadotropin 343
 Qoşə xəstəliyi 160, 308, 343
 Quanin 333, 334, 343
 Q-ükoza-6-fosfat dehidrogenaza 343

R

Reaksiya 282, 283,
 Reklinhauzen xəstəliyi 81, 203, 342
 Reparasiya 197
 Replikasiya 59, 60, 287, 337
 Reproduktiv dövr 342
 Restriktaza 337
 Retinoblastoma 25, 197
 Retrovirus 342
 Rett sindromu 342
 Ribosoma 342
 Risq 342
 RNT 3, 11, 12, 22, 31, 50, 51, 53, 55, 56, 57,
 59, 60, 62, 63, 64, 72, 74, 113, 114,
 116, 137, 194, 195, 196, 198, 244,
 276, 277, 281, 332, 334, 336, 337,
 Roberts sindromu 342

S

Sarkoma 342
 Sauzern-blotting 342
 Sikvens analiz 342

Sindaktiliya 342
 Sindrom 342
 47X 342
 47XXX 127, 130, 342
 47XXY 109, 127, 128, 342
 47XYY 4, 127, 130, 342
 Adreogenital 339, 342
 Blum 202, 342
 Çediki-Xiqasi 342
 CHARGE 144, 342
 Di-Jorji 342
 Engelmam 342
 Klaynfelter 4, 108, 109, 127, 128, 256, 325
 Kövrək X xromosomu 134, 342
 Marfan 4, 19, 81, 94, 95, 96, 263, 343, 342
 Pişik səsi 5, 137, 325
 Qudpaşcer 227, 342
 Şerşevski-Terner 273, 299, 325
 Teya-Saks 101, 160, 293
 Vilyams 132, 342
 Viskot oldric 342
 Volf-Hirşhorn 132, 345
 Sitoplazma 28, 30, 345
 Sitoxrom 342
 Sitozin 337, 342
 Skrining 292, 342
 Spektrometriya 342
 Spermatogenez 338, 342
 Spermatsid 342

T

Talasemiya 157, 342
 Terapiya 342
 Teratogenlər 342
 Test 342
 Transkripsiya 60, 61, 62, 197, 198, 338, 342
 Translokasiya 137, 338, 342
 Translyassiya 342
 Trisomiya 124, 338, 342

U

Ultra 342
 səs müayinəsi 145, 342
 Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı 12, 207, 305,
 Ürək çatmamazlığı 342

Ürək qüsurları 343
Ürəyin işemik xəstəliyi 6, 178, 184, 343
Uridindifosfoqlükron turşusu 343

V

Vilms şişi 120, 132, 201, 343
Vilson-Konovalov xəstəliyi 328, 343
Virus vektoru 343
Vitamin 343

X

Xantinqton sindromu 343
Xərçəng xəstəliyi 343
Xondrodisplaziya 343

Xromasomlar, 343
aberrasiyası 330, 343
dairəvi 72, 78, 85, 266, 279, 343
differensial rənglənmə 272, 343
Xromasom xəstəliyi 343
Y, 46, 47, 49, 80, 83, 85, 86, 92, 102, 103,
107, 108, 109, 117, 124, 127, 128,
130, 272, 299, 326, 329, 331, 343
Xromatoqrafiya 275, 343

Z

Zəncirvari polimeraza reaksiyası 9, 281, 346
Ziqota 338, 343
Zond 278, 338, 343

RÜSTƏM ŞAMİL OĞLU RÜSTƏMOV

TİBBİ GENETİKA

(İnsanın genetikası və irsi patologiyası)

Texniki redaktor: Elnur ƏHMƏDOV
Bədii redaktor: Fəxri VƏLİYEV
Səhifələyici: Sədaqət KƏRİMOVA

Yığılmağa verilmişdir: 02.12.2013
Çapa imzalanmışdır: 25.12.2013
Nəşrin ölçüsü: 70x100 1/16
Fiziki çap vərəqi: 21,5
Sifariş: 175. Sayı: 1000 ədəd.



NURLAR

— NƏŞRİYYAT-POLİQRAFİYA MƏRKƏZİ —

Bakı, Az1122, Zərdabi pr. 78 / Tel: 4977021
Faks: 4971295 / E-poçtu: office@nurprint.com



Professor Rüstəm Samil oğlu Rüstəmov 1969-cü ildə Azərbaycan Dövlət Tibb İnstitutunun müalicə-profilaktika fakültəsini fərqlənmə diplomu ilə bitirmişdir. 1974-cü ildə namizədlük, 1986-cı ildə doktorluq dissertasiyalarını Moskvada müdafiə etmişdir, 2008-ci ildən professordur. Yaxın və uzaq xarici ölkələrdə 170-dən artıq elmi məqaləsi və 6 monoqrafiyası çap olunmuşdur. Onun rəhbərliyi ilə 7 namizədlük və 2 doktorluq dissertasiyası hazırlanıb, müdafiə olunmuşdur.



"Sağlam Ailə" Tibb Mərkəzinin
dəstəyi ilə çap olunmuşdur