

طفرات أنظمة التكرارات الترادفية القصيرة STRs في تحاليل النسب

الدكتورة سحر الياس*

الدكتورة غيثاء منصور***

الدكتور محمد علي السلطي**

المُلخَص

خلفية البحث وهدفه: دراسة حالات الطفرات الوراثية المشاهدة في اختبارات تحاليل النسب المجرأة في مخبر البحوث والاستشارات الوراثية في كلية الطب البشري للأعوام من 2007 و حتى 2010 . مواد البحث وطرائقه: دُرِسَتْ 130 عينة مؤلفة من أب وأم وطفل لـ 44 حالة تحري نسب في المخبر. استخرج الـ DNA من العينات، وأجري التضخيم بتقانة الـ PCR بجهاز الحرارة الدورية Thermocycler لشركة الـ Applied Biosystems والترحيل بجهاز الشركة ذاتها ABI PRISM 310 Genetic Analyzer، ثم قُرِنَتِ النتائج ببرنامج GeneMapper ID v3.0 software . كُشِفَتْ حالاتنا إثبات نسب بوجود الطفرات واحدة منها تترافق بطفرة في النظام D3S1358 من أنظمة الـ STRs وطفرة في الموقع Locus A في نظام الـ HLA ، وهنا أُضِيْفَتِ أنظمة جديدة من أنظمة الـ STRs إلى الصبغي الجنسي X لتأكيد النسب. وفي الحالة الثانية: كانت هناك طفرة في النظام D13S317 وهنا طُبِّقَ نظام جديد هو SE33 . أُجريت الدراسة الإحصائية للحالات الحاوية على طفرات لحساب نسبة احتمال الأبوة؛ وذلك بإدخال نسبة حدود الطفرة في هذا النظام. النتائج: وجد خلال الدراسة أن الطفرتين المكتشفين باستخدام أنظمة STRs في تحري حالات النسب كانت في الأنظمة الآتية D3S1358 و D13S317، وكانت في كلتا الحالتين من جهة الأب، وأن نسبة احتمال الأبوة في الحالتين بحساب الطفرة مع الأنظمة الـ 15 للـ STRs مع إضافة أنظمة أخرى قد وصل إلى <99,99%. الاستنتاج: إن وجود طفرة أو حتى طفرتين في أنظمة الـ STRs من خلال تحليل النسب أمر ممكن؛ وهذا لا يجعلنا ننفي النسب بشكل مطلق. كلمات مفتاحية: أنظمة التكرارات الترادفية القصيرة STRs، إثبات الأبوة، طفرة.

* قسم الطب الشرعي - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

** قسم النسيج والتشريح والجنين - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

*** قسم النسيج والتشريح والجنين - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

Mutation of STRs in Paternity Testing

Sahar Elias*

Mohamad Ali Alsatli**

Ghaytha Mansour***

Abstract

Background& Objective: A study of the consecutive cases for STRs mutations has been performed during years from 2007 to 2010 in Laboratory for Research and Genetic Consultation at the Faculty of Medicine, which were 44 cases investigated ratios.

Materials & Methods: 44 cases examined to confirm the ratios in the laboratory. DNA was extracted from blood samples. The PCR products were typed using an ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)). The results were analyzed using Gene Mapper ID v3.0 software (Applied Biosystems). As was my case study to prove the existence of mutations rates and one of them associated boom in location A Locus in the HLA system where systems have been added sexual STRs on chromosome X to this case to confirm the descent. The study was conducted statistical cases containing mutations to calculate the probability of paternity W calculates the boom or not calculated.

Results: During the study found, 2 STRs mutations discoverers using STRs Systems in investigating cases of percentages in the following systems were D3S1358, D13S317, and in both cases were from the father's side, In paternity investigation cases, 2 STRs mutations have been detected in several loci. The final probability paternity value (after inclusion of mutations) and that the probability of paternity in cases calculates boom with the 15 systems of STRs with the addition of other systems was always >99.99%.

Conclusion: Allowing to conclude confidently the presence of a mutation. we can expect to find paternity investigation cases with one or even two genetic incompatibilities that are non-exclusion cases

Keywords: STRs; Paternity investigation; Mutation

* Department of legal medicine- Faculty of Medicine- Damascus University.

** Department of histology Embryology and Anatomy- Faculty of Medicine- Damascus University.

*** Department of histology Embryology and Anatomy- Faculty of Medicine- Damascus University.

مقدمة:

تشكل الطفرات الجينية المشاهدة في حالات تحري النسب التي تصادف الخبير القائم بالتحليل معضلة وصعوبة أحياناً في إعطاء الجواب عن صحة النسب¹، ومع استخدام أنظمة (STRs) Short Tandem Repeats في إجراء تحاليل النسب زادت نسبة مشاهدة الطفرات Geda 2003 وThacker 2009^{2,3}. وفي دراسة على 30 حالة أبوة لـ Nutini⁴ عثرَ على طفرتين في نظامين من أنظمة الـ STRs للطفل من جهة وراثته من والده، في حين عثرَ Sun عام 2009⁵ على ثلاثة طفرات في ثلاثة أنظمة من الـ (CODIS) Combined DNA Index Systems وقد وجد Raskin⁶ في دراسته لـ 3322 لحالة إثبات نسب (بوجود الأب والأم والطفل) طفرات بنسبة ورود 0.099%. كما نشر Geda² حالة واحدة فيها طفرتان معاً في النظام D7S820 والنظام CSFIPO من أصل 300 حالة نسب. ولاحظ Brandt-Casadevall⁷ وجود طفرة في D5S818 وVWA بنسبة 0.7 %، وذلك في دراسة على 294 حالة تأكيد نسب. وأكد Brinkmann⁸ أن 90 % من حالات الطفرات هي حالات حذف تكرار واحد. ومع ذلك لم يعرف سبب هذا الاختلاف بين الأب وابنه في أحد الأنظمة أهو خلل وطفرة في مكان ارتباط البادئة التي تبدأ برسم الموقع الهدف، ومن ثمَّ غياب أليل وعدم رسمه، أم أن السبب هو عدم وجود الأليل. جرى في دراستنا في حالة الطفرات المكتشفة لدى دراسة النسب وبسبب ضعف احتمال الأبوة بأنظمة الـ STRs الاعتيادية استخدام كيتات أخرى إضافية هي كيت PowerPlexES من شركة Promega الحاوي على نظام إضافي عن كيت Powerplex16 هو نظام الـ SE33 ذو القوة التمييزية العالية، كما استُخدمَ كيت Argus8X من شركة BioType الحاوي على 8 من أنظمة الـ STRs على الصبغي الجنسي X لرفع احتمال إثبات النسب⁹.

مواد البحث وطرائقه:**مواد البحث:**

ماسحات قطنية معقمة

كيت DNA Mini Kit من شركة Qiagen وأملاح الـ

Chelex لاستخلاص الـ DNA

كيت Powerplex16 وPowerPlexES من شركة Promega

كيت Argus8X من شركة BioType

متقلة، جهاز PCR، جهاز ABI 310

طرائق البحث:

دُرِسَتْ 130 عينة نسب في مخبر البحوث والاستشارات الوراثية في كلية الطب البشري بجامعة دمشق لأب وأم وطفل لـ 44 حالة تحري نسب من مختلف المناطق في سورية (بعض الحالات دون وجود الأم). استخدمت طريقة جمع الخلايا البطانية لباطن الخد على ماسحات قطنية معقمة. ثم جففت الماسحات اللعابية بشكل جيد قبل عملية النقل لتجنب تخرب المادة الوراثية وحفظت بظروف جافة وباردة. استُخدمت في بعض الحالات بعض العينات الدموية.

استخلاص الـ DNA وقياسه:

استخلص الـ DNA من العينات الدموية بالاستعانة بكيت استخلاص (MiniAmp) من إنتاج شركة (Qiagen)، بحسب بروتوكول العمل المرفق بالكيت، باستخدام أعمدة السيليكا^{10,11,12}. كما استُخلصَ الـ DNA من عينات باطن الخد باستخدام أملاح الـ Chelex بتركيز 5% لسهولة وسرعتها وقلة حوادث التلوث¹³ التي تثبط عمل الأنزيمات المحطمة للـ DNA، ثم عرضت لدرجة حرارة 100 درجة مئوية لتحرير الـ DNA¹⁴. ضبط تركيز الـ DNA المستخلص من العينات باستخدام جهاز المطياف الضوئي على طول موجة 260 و280 نانومتراً، وكان متوسط تركيز العينات 24 نانوغرام/ميكروليتر¹⁵.

تحضير تفاعل الـ PCR

ضخم الـ DNA المستخلص من العينات في جهاز الحرارة الدورانية GenAmp®9600 Thermocycler من إنتاج شركة Applied Biosystems ، وذلك باستخدام البرامج المرافقة لتعليمات الكيئات PowerPlex16، PowerPlexES، ArgusX

مرحلة الترحيل باستخدام ABI 310

أُجْرِيَ الترحيل على جهاز الـ ABI310 ثم قُرِئَتِ النتائج باستخدام برنامج GeneMapper ID v3.0¹⁶.

حضرت العينات لترحيلها بعد انتهاء تفاعل الـ PCR؛ وذلك بإتباع الخطوات الآتية:

وضع في أنبوب 0.5 µl من المزيج الآتي: Hi-Di 20 µl، Formamide، DNA Size Standard 0.8 µl، PCR 1µl، Product. وُضِعَ المزيج مدة 3 دقائق بدرجة حرارة 95 درجة مئوية لفصل السلاسل المزدوجة ورُحِّلَتِ العينات على جهاز كشف توالي الأسس الأزوتية ABI310.

الدراسة الإحصائية:

حُسِبَ مؤشر الأبوة (CPI) Paternity Index والاحتمالية (W50%) لحالات النسب وأُعْتُمِدَتِ نسب توارد الأليلات بحسب دراسة Abdin عام 2003 على عينة من الشعب السوري¹⁷ وأمَّا النظام SE33 الذي لم يُدرَسَ حتى الآن على الشعب السوري فاعْتُمِدَتِ نسب توارد الأليلات بحسب دراسة على الشعب الألماني¹⁸. أمَّا حساب

المؤشر الكامل CPI للأنظمة جميعها فكان بإدخال حساب الطفرة أو دون إدخالها مرة أخرى.

النتائج:

وجد خلال دراسة حالات تحري النسب الواردة إلى مخبرنا للأعوام 2007-2010 حالتان من حالات تحري النسب التي احتوت كل منها على طفرة في نظام واحد من أنظمة الـ STRs الـ 16 المستخدمة. وصل عدد حالات تحري النسب المدروسة في مخبرنا إلى 44 حالة، وذلك بتحليل 130 عينة من الأب والأم والطفل.

بلغت حالات الانقسامات المدروسة إلى 44 حالة من جهة الأب و 52 حالة من جهة الأم. بنتيجة الدراسة عُنِرَ على طفرتين من جهة الوراثة الأبوية في نظامين من أنظمة الـ STRs وكانت في الأنظمة D13S317، D3S1358، وذلك باستخدام الكييت PowerPlex16.

دُرِسَتْ حالات النسب الحاوية على طفرات بزيادة عدد أنظمة الـ STRs المدروسة وحساب مؤشر الأبوة مع حساب الطفرة كما في الجدول (1) الذي يظهر الاحتمالية باعتماد الأنظمة الـ 16 لتحليل النسب وذلك مع إدخال حساب الطفرات ودونه، إذ انخفضت الاحتمالية بنسبة ملحوظة بإدخال حساب طفرة، مما استدعى إدخال أنظمة جديدة للحالات المدروسة.

جدول (1) يوضح نتائج الطفرة في الحالات

Loci	W without mutation	A. Father	Mother	Child	W with mutation
D13S317	99.99997	10/13	8/12	12/12b	99.98
D3S1358	99.99999995	16/16	17/18	17/17a	99.99998

Table 1: Paternal genetic inconsistencies cases detected in several STR loci
a Possible one-step mutation.
B One-step mutation or null allele.

a طفرة حذف b طفرة حذف أو غياب الأليل

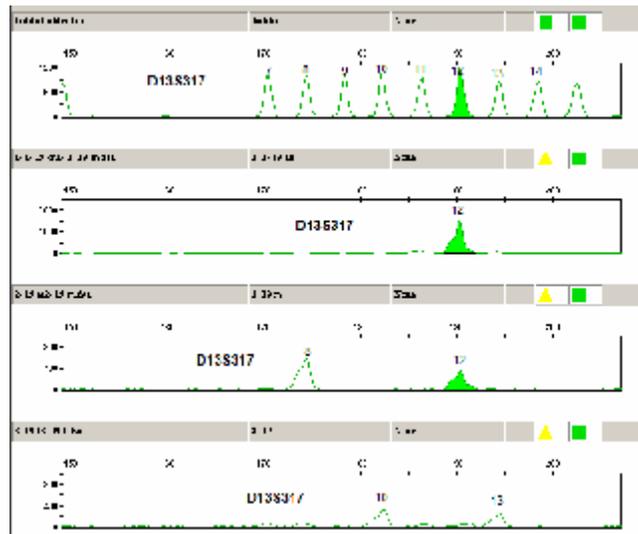
نتائج الحالة الأولى:

في حالة النسب هذه كانت الطفرات من جهة الوراثة أخرى في الموقع Locus A في أنظمة الـ HLA 16 كما الأبوية إذ وجد فضلاً عن الطفرة في النظام D13S317 من الجدول (2)

جدول (2) يوضح نتائج الطفرة في أنظمة الـ HLA

الابنة	الأب	أنظمة الـ HLA Class II Typing
04/04	04/04	Locus DRβ1
01/01	01/01	Locus DRβ3/ Locus DRβ4/ Locus DRβ5
03/05	03/03	DQ Locus
الابنة	الأب	أنظمة الـ HLA Class I
30/30	26/32	A Locus
39/47	39/39	B Locus
07/12	01/12	Cw Locus

وبسبب نفي نسب الطفلة لوالدها المفترض في مخبر إحدى الدول المجاورة راجع الأب المفترض مخبرنا لقطع الشك باليقين ولإعادة التحليل ولأن حالات نفي النسب المؤكدة لا يجري فيها الاكتفاء بالنفي في نظامين من هذه الحالة؛ لذلك أضفت أنظمة جديدة حيث استخدم كيت Argus8X فضلاً عن كيت PowerPlex¹⁶ وأدرجت أنظمة الـ STRs بحسب توصيات International Society of Forensic Genetics (ISFG) قمنا بإعادة دراسة النتائج في الشكل (1)، كما عُرِضَتِ الأليلات في الجدول (3)



شكل (1) يوضح الطفرة عند الابنة في النظام D13S317 إذ ظهر عند الابنة المتماثلة للواقع الأليل 12 الذي أخذته من أمها ولم يظهر أنها حصلت من الأب المفترض على أي أليل مقارنة بعينات الابنة ch والأم m والأب f مع الـ Ladder بالرحلان الكهربائي الشعري

جدول (3) يوضح نتائج حالة النسب الأولى باستخدام كيت PowerPlex16 ويعرض الأليلات التي أظهرتها الابنة والأم والأب المفترض في الأنظمة المدروسة

اسم النظام	الأب المفترض	الابنة	الأم
D3S1358	15/16	15/16	15/16
TH01	6/8	8/9	6/9
D21S11	29/30	29/30	29/30
D18S51	12/19	12/13	13/14
PentaE	7/12	7/12	10/12
D5S818	11/12	10/11	10/12
D13S317	10/13	12/12	8/12
D7S820	10/11	9/10	9/11
D16S539	8/11	9/11	9/12
CSF1PO	10/10	10/10	10/10
PentaD	9/12	9/13	13/13
Amelogenin	XY	XX	X/X
VWA	16/17	16/19	16/19
D8S1179	13/13	13/15	11/15
TPOX	8/8	8/8	8/11
FGA	21/26	24/26	23/24

الاحتمالية %99.98=W50%

مؤشر الأبوة CPI = 4500

كيت الـ Argus 8X إذ يحوي هذا الكيت ثمانية من أنظمة المتواليات المتكررة المأخوذة على الصبغي الجنسي X، ذلك أن الطفلة يجب أن تحمل نمط الأب الوراثي على الصبغي الجنسي X، أي يجب أن تحمل كامل الأليلات التي يحملها الوالد المفترض على الصبغي الجنسي X وهذا ما أظهره الجدول (4)

بنتيجة الدراسة لأنظمة الـ STRs لهذه الحالة عُثِرَ على الطفرة في النظام D13S317 إذ حصل الطفل على الأليل 12 من الأم ولا يوجد أي أليل مشترك بين الابنة وبين الأب المفترض، أمّا في باقي الأنظمة فأظهر الأب المفترض الأليلات التي يجب أن يظهرها الأب البيولوجي لهذه الابنة الشكل (1) والجدول (3). لذلك طُبِّقَتْ أنظمة الـ STRs الموجودة على الصبغي الجنسي X باستخدام

جدول (4) يوضح نتائج حالة النسب الأولى باستخدام كيت الـ Argus 8X

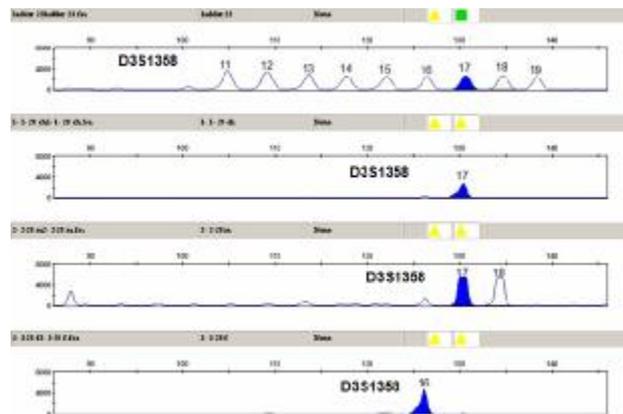
اسم النظام	الأب المفترض	الابنة	الأم
DXS8378	11	10/11	10/12
HPRT9	12	12/12	12/12
DXS7423	15	14/15	14/14
DXS 7132	14	14/15	15/15
DXS10134	40.3	36/40.3	34/36
DXS10074	16	16/17	12/17
DXS1010	27.2	27/27.2	27/31
DXS 10135	18	18/19	19/21

مؤشر الأبوة CPI = 404549597
الاحتمالية W50%=99.9999997 %

نتائج الحالة الثانية:

أما حالة الأبوة الثانية الحاوية على طفرة في النظام D3S1358 فقد دُرِسَتْ باستخدام كيت PowerPlex16 فضلاً عن كيت PowerPlexES وأوردت النتائج في الشكل (2) والجدول (5) إذ حصل الطفل على الأليل 17 من أمه ولا يوجد أليل مشترك له مع الأب D3S1358، في حين أظهر الأب المفترض وفي كامل الأنظمة الأخرى الأليلات التي يجب أن يحملها كأب بيولوجي للابنة .

وكانت نسبة مؤشر الأبوة CPI هي 4500 والاحتمالية (W50%) هو 99.98 % بوجود الطفرة، ولكن عند إضافة أنظمة الـ STRs إلى الصبغي الجنسي X بعد إدخال نسبة التوارد الأليلات في أنظمة الـ STRs إلى الصبغي الجنسي X بحسب دراسة Edelman 2003^{20,21} حصلنا على نسبة عالية لمؤشر الأبوة CPI 1.820.633.946.254 والاحتمالية (W50%) تصل إلى 99.9999999999995% تم من خلالها تصحيح الحالة وإعادة إثبات نسب الطفلة لوالدها.



شكل (2) يوضح الطفرة عند الابنة في النظام D3S1358 إذ ظهر عند الابنة المتماثلة اللواقح الأليل 17 الذي أخذته من أمها ولم تأخذ من الأب المفترض أي أليل مقارنة بعينات الابن ch والأم m والأب f مع الـ Ladder بالرحلان الكهربائي الشعري

جدول (5) يوضح نتائج حالة النسب الثانية باستخدام كيت PowerPlex16 وكيت الـ PowerPlexSE ويعرض الأليلات التي أظهرتها الابنة والأم والأب المفترض في الأنظمة المدروسة

اسم النظام	الأب المفترض السيد م. ي.	الابنة ديمة	الأم ه. ي.
D3S1358	16/16	17/17	17/18
TH01	9.3/9.3	9/9.3	9/9
D21S11	30/30.2	30.2/31.2	29/31.2
D18S51	13/19	13/19	13/13
PentaE	11/13	10/13	10/13
D5S818	10/11	10/13	11/13
D13S317	11/12	8/11	8/9
D7S820	11/11	11/12	8/12
D16S539	9/11	11/12	11/12
CSF1PO	11/13	12/13	12/12
PentaD	11/13	9/13	9/10
Amelogenin	XY	XX	XX
VWA	17/19	19/19	17/19
D8S1179	10/15	10/14	14/14
TPOX	8/8	8/8	8/8
FGA	24/25	24/25	25/25
SE33	18/20	20/25.2	16/25.2

الاحتمالية % 99.999998=W50

مؤشر الأبوة CPI = 52966542

وطرفتين من جهة الوراثة الأبوية وذلك باستخدام 15 نظام من أنظمة الـ STRs الموجودة في الكيت PowerPlex16. إن الطفرة في الحالة الأولى كانت في النظام D13S317 ويمكن أن تكون بسبب غياب للأليل الآخر الذي لم تظهره الطفلة متماثلة للواقع (12/12) باستخدام كيت الـ PowerPlex16 والذي يمكن أن يكون 10 أو 13 من الأب، أو إن الحالة هي طفرة في النظام D13S317 لدى انتقاله من الأب للطفلة بحذف متواليه من الموقع ليصبح التكرار 13 عند الأب التكرار 12 عند الطفلة. ونسبة حدوث الطفرة في النظام D13S317 فهي 0.15% في دراسة Butler ، وقد كان الرقم ذاته الذي أظهرته دراسة

وبإدخال النظام SE33 في حساب كامل مؤشر الأبوة CPI والاحتمالية % W50 باعتماد نسب توارد الأليلات للنظام SE33 بحسب دراسة Laszik¹⁸ حصلنا على مؤشر الأبوة CPI 52.966.542 والاحتمالية (W50%) 99.999998% لهذه الحالة مع ارتفاع في الاحتمالية عما كان عليه بدراسة 16 نظاماً فقط مع حساب الطفرة إذ كان 99.999998% وبالنتيجة حصل ارتفاع في احتمالية الأبوة بإضافة نظام جديد هو SE33 إلى هذه الحالة.

المنافشة:

إن الدراسة التي أجريت في مخبرنا من الأعوام 2007 و لغاية 2010 على 44 حالة نسب مؤكدة أظهرت وجود

- Geda². وفي حين كانت الاحتمالية (w50%) بإدخال حساب الطفرة تقارب 99.998% إلا أنها عادت وارتفعت إلى 99.99999999995% باعتماد أنظمة الـ STRs على الصبغي الجنسي X إذ عاد ورفع القيمة بشكل كبير مؤكداً الأبوة. أمّا الطفرة في الحالة الثانية في دراستنا فكانت في النظام D3S1358⁴ إذ حملت الطفلة المتماثلة للواقع ظاهرياً في هذا الموقع الأليل 17، وهذا ما لم يظهره الأب المتماثل للواقع في هذا الموقع والحامل للأليل 16، والاحتمال هنا أن يكون لدى الطفلة أليل 16 لم يظهر بالكيت المستخدم أي ظاهرة غياب الأليل بسبب طفرة في الموقع المقابل للبادئة primer. وقد وجد أن نسبة حدوث هذه الطفرة هي 0.13% بحسب دراسة عالمية عام 2006²² أمّا في دراسة Geda فقد وصلت 0.15%. إن حساب احتمال الأبوة للحالات الحاوية على طفرات بإدخال الطفرة في الحساب أو دونها أظهر أن الاحتمال بقي بنسبة عالية تسمح بتأكيد الأبوة، وهذا ما وجده Geda عام 2003 في دراسة حالاته الحاوية على طفرة أو طفرتين. أمّا في حالات انخفاض النسبة فيمكن إدخال أنظمة إضافية دراسة Thacker عام 2009. ففي حالة الابنة المدروسة لدينا في الحالة الأولى كانت الاحتمالية منخفضة 99.98% بإدخال حساب الطفرة باعتماد 16 نظاماً من أنظمة الـ STRs وعادت لترتفع وتصل إلى 99.99999999995% مع إضافة ثمانية من أنظمة الـ STRs إلى الصبغي الجنسي X. وكذلك في الحالة الثانية بإضافة نظام جديد هو نظام SE33 إذ ارتفعت الاحتمالية من 99.999998% إلى 99.999998% لتدعم بذلك حالة إثبات النسب.
- الاستنتاج:**
- إن وجود طفرة أو حتى طفرتين في أنظمة الـ STRs خلال إجراء تحليل النسب أمر ممكن، وهذا لا يجعلنا ننفي النسب بشكل مطلق.
- يمكن إضافة أنظمة إضافية من أنظمة الـ STRs إلى الصبغيات الجنسية في حال وجود طفرات وفي حال انخفاض مؤشر الأبوة .
- يمكن إضافة دراسة الأنظمة إلى الصبغي الجنسي X في حال كانت الحالة طفلة وأب مفترض باعتبار أن الأب سوف يعطي النمط بشكل كامل لابنته ونصف النمط الوراثي للوالدة.
- يمكن إضافة الأنظمة الموجودة على الصبغي الجنسي Y في حال كانت الحالة طفلاً وأباً مفترضاً إذ إنَّ الطفل سوف يرث من أبيه النمط الوراثي على الصبغي Y.
- رفع احتمال الأبوة إلى القيمة التي يسمح معها بتأكيد النسب بزيادة عدد الأنظمة المدروسة حتى لو كانت هناك طفرة أو طفرتان في الوراثة الأبوية أو الأموية.
- التوصيات:**
- عدم الجزم بنفي النسب في حال وجود عدم توافق في نظام أو نظامين من أنظمة الـ STRs بين الطفل ووالده كما ورد في توصيات ISFG عام 2007 وإنما التوسع في عدد الأنظمة المستخدمة في تحليل النسب.
- اللجوء إلى أنظمة جديدة من أنظمة الـ STRs إمّا على الصبغي الجنسي X إذا كان الطفل أنثى أو الصبغي الجنسي Y إذا كان ذكراً.
- الاهتمام بتطبيق دراسات وبحوث واسعة على الشعب السوري لمعرفة توارد أليلات هذه الأنظمة لديه لتتمكن من إجراء حسابات صحيحة تتعلق بحساب مؤشر الأبوة والاحتمالية.
- إجراء دراسات عمودية على عدة أجيال لتحري نسب حدوث الطفرات في الأنظمة المعتمدة في تحاليل النسب لإدخال هذه النسب في حساب مؤشر الأبوة والقرابة بشكل عام.

References

1. Wicard P, Dawid AP, Morteo J, Lauritzen SL Estimating Mutation Rates From Paternity Casework. *F.S.I.G* 2008; 2:9-18
2. Geada H, Viriato L, Vieira-Silva C, Cruz C, Lucas I, Ribeiro T, et al. STR mutations in paternity investigations: a study of 1-year consecutive case. In: Brinkmann B, Carracedo A, editors. *Progress in Forensic Genetics 9. International Congress Series 1239*. Amsterdam: Elsevier; 2003. P. 657-60.
3. Thacker C R, Musgrave-Brown E, Ballard D, Syndercombe Court, D. A *paternal mutation* in the Penta D STR locus. *FSIGSS* 2009, 2: 221-223
4. Nutini et al: Double Incompatibility in Paternity Testing *Croat Med J* 2003; 44(3):342-346
5. Sun HY, Zeng XP, Ren Z, Chen W J Apaternity Case with mutations at three COIDS on STR loci, *cca* 2009, 408:29-33
6. Raskin S, Sun G, Sun J, Cheng H, Deka A, Chakraborty R, et al. Double mutations can cause false exclusion in STR paternity testing. In: Warren ST, editor. *Proceedings of the 52nd Annual Meeting 2002 of the American Society of Human Genetics*; 2002 Oct 15-19; Baltimore, Maryland (USA). Bethesda (MD): ASHG; 2002. p. 365.
7. Brandt-Casadevall C, Gene M., Pique E, Borrego N, Gehrig C, Dimo-imonin N, Mangin P Presence of two mutations between father/child in two cases of paternity testing *International Congress Series 1239 (2003)* 647
8. Brinkmann B, Klintschar M, Neuhuber F, Huhne J, Rolf B. Mutation rate in human microsatellites: influence of the structure and length of the tandem repeat. *Am J hum Genet* 1998;62:1408-15.
9. Ricci U, Sani I, Guarducci S, Biondi C, Pelagatti S, Lazzarini V, et al. Infrared fluorescent automated detection of thirteen short tandem repeat polymorphisms and one gender-determining system of the CODIS core system. *Electrophoresis* 2000;21:3564-70.
10. Vogelstein B, Gillespie D. *Proceeding of the National Academy of Sciences U.S.A.* 1979;76:615-619.
11. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL, Wertheim-Van Dillen PM, van der NJ. Isolation of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA from feces by a simple. *Journal of Clinical Microbiology* 1990;28:495-503.
12. Greenspoon SA, Scarpetta MA, Drayton ML, Turek AA. QIAamp Spin Columns as A Method of DNA Isolation for Forensic Casework *Journal of Forensic Sciences* 1998;43: 1024-1030.
13. Walsh P S, Metzger DA, Higuchi R. Chelex-100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991;10: 506-513.
14. Willard J M, Lee DA, Holland MM *Methods in Molecular Biology 98: Forensic DNA Profiling Protocols* Toyowa, New Jersey: Humana Press 1998; pp. 9-18
15. Tereba AM, Bitner RM, Koller SC, Smith CE, Kephart DD, Ekenberg SJ. Simultaneous isolation and quantitation of DNA. *U.S. Patent* 2004;6: 631-6730
16. *Internal Validation of STR Systems Reference Manual GE053*, Promega Corporation. York, prentice-Hall. Inc 1982
17. Abdin L, Shimada I, Brinkmann B, and Hohoff C Analysis of 15 short tandem repeats reveals significant differences between the Arabian populations from Morocco and Syria *Leg Med (Tokyo)*. 2003 Mar;5 Suppl 1:S150-5
18. Laszik A, Frequency data for the STR locus ACTBP2 (SE33) in eight population. *Int.leg.Med* 115;2001 : 94-96
19. Zorana G, Katarina S, Natalija M, Biserka P, Vesna B, Andrija K STR and HLA analysis in paternity testing *International Congress Series 1261 (2004)* 535– 537
20. Edelmann J, Deichsel D, Plate I, Kaser M, Szibor R, Validation of the X-chromosomal STRDXS6809, *Int. J. Legal Med.* 117 (4) 2003 : 241–244.
21. Andreas O, Petter M, Thore, Bertil, Gunilla H, Kerstin M Analysis of linkage and linkage disequilibrium for eight X-STR markers 2009 *FSIGEN-397*; 5
22. Butler J M. Genetics and genomics of core STR loci used in human identity testing. *J. Forensic Sci.* 2006. 51:253-265.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2013/6/20.

تاريخ قبوله للنشر 2014/1/29.