بسم الله الرحمن الرحیم

دانشگاه علوم بهزیستی وتوانبخشی

گروه ژنتیک

پایان نامه کارشناسی ارشد ژنتیک

بررسی اختلالات کروموزومی و ساب تلومریک در ۴۰کودک عقب مانده ذهنی یا دچار تاخیر تکامل با علت نامشخص با استفاده از روشهای سیتوژنتیک و تکثیر پروبهای چند گانه وابسته به اتصال (MLPA)

نگارش : بهروز ابراهیمی زاده قاسملو

استاد راهنما : دکتر فرخنده بهجتی

اسا تید مشاور :

پروفسور حسین نجم آبادی

دکتر روشنک وامقی

اسفند ۱۳۹۰

شماره ثبت : ۱۵۸- ۱۰۰۰

تقدیم به :

پدر عزیزم

که بودنش مایه قدرتم است

و تقدیم به مادرم

مظهر محبت و مهر بی دریغ

و خانواده ام

مایه دلگرمی ام در زندگی

سپاس و قدر دانی :

سپاس بیکران به درگاه الهی ، که سعادت علم آموزی را به من عنایت فرمود تا شاکر نعمت های بیکرانش باشم. اکنون که به یاری خداوند متعال این رساله را به پایان می برم ، بر خود لازم می دانم از کلیه سروران ارجمندی که ارایه این مجموعه بدون یاری آنها امکان پذیر نبود ، سپاسگذاری نمایم.

با سپاس فراوان از سرکار خانم دکتر بهجتی ، استاد محترم راهنما که بزرگوارانه در کلیه مراحل تحقیق با بذل محبت خود مرا یاری رساندند.

با تشکر از جناب آقای دکتر نجم آبادی و سرکار خانم دکتر وامقی ، اساتید محترم مشاور که با عنایت و مساعدت ، راهگشای مشکلاتم بودند.

همچنین ازکارکنان گرانقدر مرکز تحقیقات ژنتیک بویژه خانم قاسمی و خانم جلالوند که در حق اینجانب نهایت همکاری را نمودند ، کمال سپاس و قدردانی را دارم.

و با تشکر از دوستان و همکلاسی هایم و تمام کسانی که در طول این مدت به حمایت استوارشان دلگرم بودم.

چکیده فارسی :

پاتوژنز عقب ماندگی ذهنی که شایعترین علت معلولیت شدید در کودکان می باشد در بیش از ۵۰ درصد موارد ناشناخته است و گمان می رود که منشاء بسیاری ازآنها ژنتیکی باشد. تعداد بسیاری از ناهنجاریهای کوچک کروموزومی (کمتر از Mb۴) وجود دارند که موجب عقب ماندگی شده ولی با روشهای روتین سیتوژنتیک قابل شناسایی نیستندو برای تشخیص انها به تکنیک هایی با دقت بالاتر نیاز است. از جمله این تکنیک هاروش هیبریداسیون فلورسانس درجا (FISH) و روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA) می باشد که هرکدام مزایای خود را داراست.
روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA) روشی جدید است که با صرف وقت و هزینه کمتر امکان پذیر است ولی قادر به تشخیص ناهنجاری های متعادل نیست و همچنین نیاز به تایید با کیت MLPA متفاوت یا FISH دارد. ازاین رو در بسیاری از ازمایشگاه ها از هر دو روش بمنظور بررسی ناهنجاری های کروموزومی ساب مایکروسکوپیک بهره می گیرند. مطالعات مختلف نشان داده اند که ٪۷-۵ درصد افراد واجد کاریوتایپ نرمال با استفاده از روش FISH دارای اختلالات ساب تلومریک می باشند که تا ۷۰ درصد آنها می توانند ارثی باشند. معهذا استفاده از روشهای جدیدتر نظیر مطالعات متعددی که با استفاده از MLPA برای بررسی ناهنجاریهای ساب تلومریک صورت گرفته میزان ناهنجاری ساب تلومریک در افراد واجد کاریوتایپ نرمال را ٪۱۲-۴ گزارش دادند.

دراین طرح، ۴۰ بیمار عقب مانده ذهنی با علت نامشخص و ترجیحا" حاصل ازدواج غیرخویشاوندی ابتدا مورد بررسی سیتوژنتیک قرار گرفتند و همچنین تست متابولیک و X شکننده برای انها انجام شد. سپس نمونه هایی که دارای کاریوتایپ و تست متابولیک نرمال بوده و ناهنجاری X شکننده نشان ندادند، با استفاده از روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA) برای ناهنجاری های ساب تلومریک مورد بررسی قرار گرفتند.بررسی با ۲ کیت SALSA MLPA KIT P036-E1 و SALSA MLPA KIT P070-B1 انجام شد.

در بررسی انجام شده ۲ بیمار (۵٪) با استفاده از هر دو کیت P036-E1 و P070-B1 ناهنجاری ساب تلومریک نشان می دادند. ناهنجاریها از این قرار بودند: بیمار اول: حذف در ناحیه سانترومریک بازوی بلند کروموزوم ۱۵، بیمار دوم: حذف در ناحیه ساب تلومریک بازوی کوتاه کروموزوم ۳. بررسی والدین برای این ناهنجاریها انجام شد. فقط در مورد بیمار دوم، مادر بیمار نیزحذف در ناحیه ساب تلومریک بازوی کوتاه کروموزوم ۳ را نشان می داد و در سایر موارد والدین نرمال بودند.

لغات کلیدی: عقب ماندگی ذهنی با علت ناشناخته- کاریوتایپ نرمال-ناهنجاریهای ساب تلومریک-MLPA

فصل اول: کلیات تحقیق .....

۱-۱ بیان مسئله..... ۱

۱-۲ اهمیت و ضرورت ۴

۱-۳ تعریف واژگان کلیدی ۶

۱-۴- اهداف پژوهش..... ۱۰

۱-۵- سوال ها و فرضیه ها..... ۱۱

فصل دوم : پیشینه تحقیق .....

۲-۱-مروری بر مطالعات گذشته ۱۲

۲-۲- تعریف عقب ماندگی ذهنی ۱۴

۲-۳-سطوح عقب ماندگی ذهنی ۱۶

۲-۴-علل عقب ماندگی ذهنی..... ۱۸

۲-۵-عوامل وراثتی ۲۱

۲-۶-شیوع اختلالات ژنتیکی..... ۲۲

۲-۷- انواع اختلالات ژنتیکی در اتیولوژی عقب ماندگی ذهنی ۲۳

۲-۸- اختلالات کروموزومی ۲۴

۲-۸-۱- آنیوپلوییدی ۲۴

۲-۸-۲- ناهنجاری های ساختاری ۲۴

۲-۸-۲-۱-نوآراییهای نامتعادل..... ۲۵

۲-۸-۲-۲-نوآراییهای متعادل ۲۹

۲-۸-۳- ناهنجاری های کروموزومی در ناحیه ساب تلومر..... ۳۴

۲-۹- مطالعه نوآراییهای سابتلومریک در بیماران عقب مانده ذهنی.....۳۸

فصل سوم : روش تحقیق .....

۳-۱- روش شناسی تحقیق ۴۶

۳-۱-۱- نوع مطالعه ۴۶

۳-۱-۲-جامعه آماری و نمونه گیری ۴۶

۳-۱-۳- روش نمونه گیری ۴۶

۳-۱-۴-معیارهای ورود..... ۴۶

۳-۱-۵-ابزارهای گردآوری داده ها ۴۷

۳-۱-۶-متغیرها ۴۸
۳-۱-۷-ملاحظات اخلاقی ۴۸
۳-۲- روش اجرا ۴۹
۳-۲-۱-تکنیک سیتوژنتیک ۴۹
۳-۲-۱-۱- کشت خون محیطی ۴۹
۳-۲-۱-۲- هاروست ۵۰
۳-۲-۱-۳- مرحله لام گیری ۵۲
۳-۲-۱-۴- مرحله نواربندی G ۵۳
۳-۲-۱-۵- آنالیز کروموزومی ۵۳
۳-۲-۲ استخراج DNA ۵۶
۳-۲-۳- تست Fragile X ۵۸
۳-۲-۴- پروتکل MLPA ۵۹
۳-۲-۴-۱- مرحله MLPA ۵۹
۳-۲-۴-۲- مرحله Fragment Analysis ۶۲
۳-۲-۴-۳- تفسیر نتایج با استفاده از Coffalyser ۶۲

فصل چهارم: یافته های تحقیق .....

۴-۱- نتایج تحقیق.....۶۳

فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری .....

۵-۱- بحث ۷۵

۵-۲- نتیجه گیری ۷۹

فهرست منابع ۸۱

فهرست جداول:

جدول۴-۱ - لیست تست های غیر طبیعی برای ۷ بیمار ۶۴

جدول ۴-۲- نتیجه آنالیز همه ۴۰ بیمار با کیت ساب تلومریک 036-E1 ..... ۶۴

جدول ۴-۳- نتیجه انالیز همه ۴۰ بیمار با کیت ساب تلومریک 070-B1 .....۶۶

جدول ۴- نتیجه انالیز والدین ۶۸

جدول ۴-۵- مقایسه نتیجه آنالیز ۲ بیمار با هر دو کیت و انالیز والدین.... ..... ۶۸

جدول ۴-۶- علایم بالینی بیمارانی که با هردوکیت ساب تلومریک 036-E1 و 070B1

ابنورمالیتی نشان دادند ۶۹

جدول ۴-۷- اجزای SALSA MLPA kit... ..... ۷۴

فهرست اشکال :

شکل ۲-۱- ناحیه ساب تلومریک ۳۴

شکل ۲-۲- نمای شماتیک از تکنیک MLPA..... ۴۱

شکل ۲-۳- نمونه ای از پیک بدست آمده بوسیله Capillary sequencer..... ۴۲

شکل ۳-۱- مراحل مختلف تهیه کاریوتیپ از خون محیطی ۵۵

شکل ۴-۱- تصویر بیمار ۲۹۶۶۰ ..... ۷۰

شکل ۴-۲- مقایسه سکانسینگ بیمار ۲۹۶۶۰ با یک فرد کنترل..... ۷۱

شکل ۴-۳-طرح شماتیک از ناحیه حذف شده بیمار ۲۹۶۶۰ برروی کروموزوم ۳ ..... ۷۱

شکل ۴-۴-تصویر بیمار ۳۰۲۴۰..... ۷۲

شکل ۴-۵- مقایسه سکانسینگ بیمار۳۰۲۴۰ با یک فرد کنترل..... ۷۳

شکل ۴-۶-طرح شماتیک از ناحیه حذف شده بیمار ۳۰۲۴۰ برروی کروموزوم ۱۵ ..... ۷۳

فصل اول :

کلیات تحقیق

۱-۱-مقدمه و بیان مساله:

عقب ماندگی ذهنی یک اختلال عمومی مغزی که ارایه یک تعریف واحد و جامع برای آن دشوار می باشد. ولی جامع ترین تعریفی که مورد قبول همه واقع شده است ، توسط انجمن عقب ماندگی ذهنی آمریکا در سال ۱۹۹۲ ارایه شده است که طبق این تعریف عقب مانده ذهنی به افرادی گفته می شود که دارای ۳ ویژگی زیر باشند :(۱)

I. **سطح ضریب هوشی پایین تر از ۷۰**
II. **وجود دو یا بیشتر محدودیت در مهارتهای تطابقی**
III. **بروز علایم در سن زیر ۱۸ سالگی**

متخصصین ژنتیک عقب ماندگی های ذهنی را به دو گروه تقسیم میکنند:

۱- عقب ماندگی ذهنی سندرومی : این گونه عقب ماندگی های ذهنی دارای نقایص ذهنی همراه با دیگر علایم و نشانه های رفتاری و بالینی هستند.

۲- عقب ماندگی ذهنی غیر سندرومی : این نوع عقب ماندگی ها اشاره دارد به نقایص ذهنی بدون ناهنجاریها و علایم بالینی دیگر .

عقب ماندگی ذهنی حدود ۳٪ از هر جمعیتی را مبتلا میکند، معهذا منشاء دقیق آن در اکثر موارد هنوز نامشخص است. حداقل ۶۰ درصد علل عقب ماندگی ذهنی شدید منشاء ژنتیکی داشته و علت آن نقص در ژنها و کروموزم ها است(۲) .

بیش از ۸۰۰ بیماری ژنتیکی از بیش از ۱۶۰۰۰ نوع لیست برداری شده توسط مک کوزیک ، با عقب ماندگی ذهنی همراه می باشند(۱) . حدود۳ الی ۷ درصد بیمارانی که دارای اختلالات متابولیکی هستند، درجات مختلفی از عقب ماندگی ذهنی را نیز به همراه دارند(۳) . نقص های کرومو زومی در۲۸-۴٪ مواردو عوامل محیطی در ۳۰-۱۰ درصد موارد عقب ماندگیهای ذهنی مشاهده شده است(۴). اکثر ناهنجاری های غیر متعادل کروموزومهای اتوزوم نیز با عقب ماندگی ذهنی ، رشد تاخیر یافته ودیسمورفیسم همراه می باشند .

با روش های مرسوم و روتین سیتوژنتیک با قدرت تفکیک بالای باندینگ GTG ، تنها می توان ناهنجاریهای کروموزومی تا ۴Mbp را تشخیص داد (۵) . لذا برای ناهنجاری های کروموزومی کوچکتر[1] ، باید از تکنیک های سیتوژنتیک ملکولی مانند هیبریداسیون فلورسانس درجا(FISH) استفاده نمود (۶). اختلالات کروموزومی ساب مایکروسکوپیک ، شامل سندرم های ریز حذف و ناهنجاری های ساب تلومریک، از علل نسبتا شایع عقب ماندگی ذهنی و رشد تاخیر یافته با علت نامشخص می باشد، بویژه در مواردی که بدشکلی هم وجود داشته باشد (۷،۸) . نواحی نزدیک به انتهای کروموزومها (subtelomeric) ، غنی از ژن می باشند ونتایج مطالعات مختلف نشان میدهند که ناهنجاریهای این نواحی ممکن است یکی از عوامل اصلی ایجاد عقب ماندگی ذهنی باعلت ناشناخته (IMR)[2]و مالفورماسیون های چندگانه باشند (۹) . تا به امروز چندین سندرم ریز حذف در رابطه با عقب ماندگی ذهنی شناخته شده اند که هر یک نتیجه حذف در یک ناحیه خاص کروموزومی هستند؛ از جمله سندرمهای ویلیامز[3] (حذف ناحیه 7q11.23) و

[1] submicroscopic aberrations
[2] .Idiopathic Mental Retardation
[3] Williams

پرادرویلی/آنجلمن [۴] (حذف ناحیه 15q12) (۱۵و۱۶) . میزان سندرم های ریزحذف در بیماران عقب مانده ذهنی همراه با دیسمورفیسم، حدود ۴-۳٪ است (۱۵).

میزان ناهنجاریهای ساب تلومریک در بیماران عقب مانده ذهنی حدود ۷-۵٪ میباشد(۱۰). این در حالی است که روش های روتین سیتوژنتیک این موارد را نرمال گزارش می دهند . حتی در یک گزارش ۷۰٪ ناهنجاری های ساب تلومریک از نوع ارثی گزارش شده است (۱۳). امروزه با استفاده از پروب های ساب تلومریک ویژه هر یک از کروموزوم ها، چندین سندرم جدید شناسایی شده اند. بعنوان مثال سندرم حذف 1P36 (انتهای بازوی کوتاه کروموزم ۱) (۱۲) و سندرم حذف 22q13.3 (انتهای بازوی بلند کروموزوم ۲۲) (۱۳) و چندین سندرم همراه با اوتیسم (۱۴) در ارتباط با ناهنجاریهای ساب تلومریک کروموزوم شناسایی شده اند.

سندرم های ریز حذف نیزمانند سایر سندرمها باعث بروز مجموعه خاصی از علایم می شوند، اما از انجا که هیچ یک از علایم منحصر به سندرم خاصی نیست و علایم هر سندرم در بیماران مختلف به شدت متغیر است، همواره تعدادی از بیماران وجود دارند که تنها با مطالعه بالینی تشخیص داده نمی شوند وبرای تشخیص قطعی باید مورد بررسی سیتوژنتیک مولکولی قرار بگیرند .

مطالعات انجام شده نشان داده اند که ناهنجاری های ساب تلومریک در عقب ماندگی ذهنی و تاخیر رشد با علت نامشخص نقش قابل ملاحظه ای دارند. به طوریکه این میزان از ۲۹-۲ ٪ در مطالعات مختلف و به طور میانگین ۶-۵٪ گزارش شده است. اما مطالعات بعدی نشان داد ازین میان درصد کمتری (٪۲/۵~) پاتوژن بوده و موجب بیماری بارز هستند و مابقی تنها بصورت یک پلی مورفیسم در خانواده ها وجود دارند(۱۱و۱۷) . استفاده از روش هیبریداسیون فلورسانس درجا

[4] Prader-Willi/Angelman syndrome

(FISH) با پروب های چند گانه برای مناطق ساب تلومریک روشی دقیق ولیکن وقت گیر و گرانقیمت می باشد. معهذا امروزه استفاده از روشهای جدیدتر نظیر MAPH(۱۸)، array CGH(۱۹) و MLPA (۲۰و۲۱)مطرح میباشد.

روش تکثیر پروب های چند گانه وابسته به اتصال (MLPA) روشی جدید بمنظور بررسی مناطق حذف و اضافه در ژنوم میباشد. این روش از دقت بالایی برای تشخیص ناهنجاریهای ساب تلومریک برخوردار بوده و بمراتب سریعتر و ارزانتر از FISH است و بنابراین دسترسی آن برای بیماران راحت تر می باشد (۲۳) .

این جامع ترین مطالعه درنوع خود در جمعیت عقب مانده ذهنی ایرانی با علت ناشناخته می باشد که از تکنیک MLPA در کشف ناهنجاری های ساب تلومریک در این بیماران استفاده است و امید است که با استفاده از تکنیک MLPA بتوان علت عقب ماندگی ذهنی را در گروهی از بیماران که تا کنون به عنوان موارد ناشناخته تلقی می شدند را کشف کرده و متعاقبا با راهکارهای پیشگیرانه از تکرار ابتلا در فرزندان بعدی خانواده جلوگیری به عمل آورد .

۱-۲ - اهمیت و ضرورت :

شیوع اختلال عقب ماندگی ذهنی ۱۰ برابر بیشتر از شیوع فلج مغزی ، ۲۸برابر بیشتر از نقایص لوله عصبی ، ۲۵ برابر شایع تر از نابینایی مطلق و ۵۰ برابر شایع تر از ناشنوایی است (۲۴). برای عقب ماندگی ذهنی مرزی وجود ندارد و این بیماری تمام مرزهای جغرافیایی ، اجتمایی ، اقتصادی ، اخلاقی و فرهنگی رادر می نوردد و امکان بروز این بیماری در هر خانواده ای وجود دارد ، بطوریکه

براساس آمارهای منتشره ، از هر ۱۰خانواده آمریکایی ، یک خانواده بطور مستقیم با این بیماری دست وپنجه نرم می کند . فقرفرهنگی و اقتصادی وسوء تغذیه در کشورهای فقیر آمار چشمگیرتری از این عارضه را نشان میدهد. این بیماری هنوز هم به عنوان یکی از مشکلات حل نشده برای بشر باقی مانده است و در حقیقت به عنوان یک چالش و یک منبع استرس برای خانواده هایی است که باآن دست به گریبان هستند (۱۲) . کاملا روشن است که در مورد این ناهنجاری ، صرف نظر از صدمات فرهنگی و اجتماعی وعاطفی ، مسائل اقتصادی نیز لطمات بزرگی به بشریت وارد می آورد (۱۳) . علاوه بر مشکلات فراوانی که برای شخص مبتلا بوجود می اورد ، هزینه های هنگفتی به خانواده و جامعه تحمیل میکند ،بعنوان مثال طبق برآورد مرکز کنترل و پیشگیری بیماریهای آمریکا (CDC) [5]متوسط هزینه های یک فرد عقب مانده ذهنی در طول دوره زندگی ۱۰۴۰۰۰ دلار تخمین زده شده است که خیلی بیش از یک فرد سالم است و نیز تخمین زده شده است که مجموع هزینه های لازم برای مراقبت ونگه داری کلیه عقب ماندگان ذهنی که در سال ۲۰۰۰ در آمریکا متولد شده اند تا پایان عمر چیزی معادل ۵۱.۲ میلیارد دلار باشد. براساس آمارهای ارائه‌شده از سوی سازمان بهزیستی کشور در ایران بیش از یک میلیون و پانصد هزار نفر به‌عنوان معلول ذهنی شناسایی شده‌اند. با این حال ظاهرا کارشناسان در مورد تعداد کودکان عقب‌مانده و کم‌توان ذهنی در ایران معتقدند که در زمینه تعداد افراد معلول ذهنی در کشور ما، هنوز مطالعه جامعی صورت نگرفته است که بتوان به آمارهای آن استناد کرد.

شیوع بالای عقب ماندگی ذهنی و هزینه هنگفت مراقبت و نگهداری از این بیماران و نیز بار اخلاقی قضیه محققین را بر آن داشت که در سالهای اخیر مطالعات بیشتری برروی علل عقب

[5] Centers for Disease Control and prevention

ماندگی ذهنی انجام دهند . طبق آمار رسمی سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۹۴ تقریبا ۱۵۶ میلیون نفر یعنی حدود ۳درصد جمعیت جهان مبتلا به عقب ماندگی ذهنی بودند ، که میزان فراوانی آنها به تفکیک قاره ها در جدل زیر نشان داده شده است :

آفریقا	۲۰/۳۱۰/۰۰۰
استرالیا	۵/۲۵۰/۰۰۰
آسیا	۹۷/۷۱۰/۰۰۰
اروپا	۱۵/۳۹۰/۰۰۰
آمریکای لاتین	۱۳/۸۰۰/۰۰۰
آمریکای شمالی	۸/۶۱۰/۰۰۰

به نظر می رسد که ایران یکی از کشورهایی است که احتمالا بعلت بالا بودن ازدواج های خویشاوندی و قومی دارای در صد بالایی از افراد مبتلا به عقب ماندگی ذهنی است که در بسیاری از موارد علت آن نامعلوم می باشد ،امروزه علت برخی از عقب ماندگیهای ذهنی ناشناخته را به اشکالاتی در ناحیه ساب تلومریک کروموزوم نسبت می دهند. . لذا بررسی و شناخت ناحیه ساب تلومریک ا حتمالا می تواند در تشخیص عقب ماندگی ذهنی با علت نامشخص که در جامعه ایران شایع است بکار آید . در ضمن با توجه به اختلافات ژنتیکی جمعیت ایران با جمعیت هایی که قبلا بررسی شده اند، امکان شناسایی واریانتهای جدید در ناحیه ساب تلومریک مطرح می باشد .

۱-۳- تعریف واژه های کلیدی :

۱-۳-۱- اختلالات ساب تلومریک :

بخش ساب تلومریک معادل ۳۰۰kb-۱۰۰ طول داشته و مجاور تکرارهای تلومری انتهای کروموزومها (TTAGGG) n که طول آن معادل ۲۰kb-۳ می باشد قراردارد . ناحیه ساب تلومر شامل قطعات تکرارشونده ای است که با همدیگر فرق دارند به همین دلیل برای این ناحیه اصطلاح چهل تکه را بکارمی برند. بعضی از بخش های تکرارشونده طولی بیش از ۵۰kb دارند،حال انکه دیگر بخش ها کمترازاین مقدارمی باشند. بعضی از این تکرارها درانتهای چندین کروموزوم یافت می شوند، حال انکه بعضی قطعات تنها دریک کروموزوم خاص وجود دارند. سازمان بندی این ناحیه ژنومی دربین یوکاریوتهای مختلف متفاوت از هم می باشد با این حال بعضی از ویژگیهای آن درارگانیسم ها باهم مشترک است ، مثل فراوان بودن توالی‌های تکراری مانند میکروستلایت‌ها[۶]، بخش های بزرگتر از تکرارهای پشت سرهم،و توالی‌های جابجاشونده[۷] در این نواحی (۱۰) . بخش ساب تلومریک غنی از جزایر CpG بوده و اعتقاد بر این است که دارای تراکم بالای ژن بوده و همچنین دارای سطوح بالای توالی پلی مورفیسم می باشند . بعضی از ویژگی های بالینی ،من جمله ناتوانی در یادگیری ،به حذف ها و مضاعف شدن های این ناحیه نسبت داد ه شده است (۲۵) . با توجه به شباهت گسترده ای که میان نواحی ساب تلومریک کروموزوم های مختلف وجود دارد پیشنهاد گردیده که بین انتهاهای کروموزوم های غیر همولوگ [۸]،تبادلات فراوان توالی صورت می

[6] microsatellites
[7] transposons
[8] non-homologous chromosomes