تعیین فراوانی آللی و ژنوتیپی ژن DDX25 در اقوام مختلف ایرانی

شراره حسین زاده کاشانی[1]، الهام سیاسی تربتی[2*]، پرویز پاکزاد[3]

۱. کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
۲. دکتری تخصصی ژنتیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
۳. دکتری تخصصی ایمونولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۰۶)

چکیده

زمینه و هدف: ژن DDX25 بر روی کروموزوم 11 q24مستقر میباشد، ۱۴ اگزون دارد و برای عملکرد بیضه ها و اسپرماتوژنز موثر است.فراوانی آللی ژن DDX25 در هر جمعیت ممکن است متفاوت باشد.این تفاوت میتواند در اثر فشارهای عوامل محیطی و جغرافیایی مناطق گوناگون باشد. این ژن اثراتی در روند گامتوژنز ایفا می کند واز آنجا که در کشور ایران توجه کمتری به این مساله و زمینه های علمی آن شده است، این تحقیق به بررسی فراوانی ژنوتیپی ژن DDX25 در هفت قوم فارس،کرد،ترک،بلوچ،گیلکی،عرب،افغان پرداخته است.

روش بررسی: در این طرح تعداد افراد بررسی شده ۱۸۰ نفر می باشد. نمونه DNA افراد به روش خارج سازی نمکی انجام شده ، با استفاده از PCR قطعه ژن مورد نظر در SNP مربوطه تکثیر یافته ، سپس با استفاده از روش RFLP و آنزیم تحدیدی Ase-I،محصول PCR برش خورده و قطعات حاصله با استفاده از الکتروفورز بررسی شده اند.

یافته ها: در محاسبه ی درصد فراوانی ژنوتیپ ها،۷۷/۲۲ درصد جمعیت دارای ژنوتیپ GG،۶/۱۱ درصد ژنوتیپ TT و ۱۶/۶۶ درصد از افراد ژنوتیپ GT بودند. فراوانی آلل G برابر با ۰،۸۵۵ و برای آلل T برابر با ۰،۱۴۵ بودند.

نتیجه گیری: طبق محاسبات صورت گرفته توسط آزمون کای دو و p value:0.48 در جمعیت مورد مطالعه بین اقوام فارس، کرد، ترک، بلوچ، گیلکی، عرب وافغان و ژنوتیپ ها اختلاف معناداری وجود نداشت و جمعیت نیز در تعادل هاردی واینبرگ نبود.

کلیدواژگان

اقوام ایرانی، ژن DDX25، ژنوتیپ، فراوانی های آللی.

* نویسنده مسئول، رایانامه: emi_biotech2006@yahoo.com

مقدمه

موضع جغرافیایی ایران و نزدیکی آن با کشورهای ترکیه، عراق، جمهوری آذربایجان، ترکمنستان و دیگر کشورهای همسایه که به طور مداوم در حال دگرگونی هستند سبب گشته تا اقوام متنوعی همراه با نژاد و ژنتیک گوناگون در این مرز و بوم تشکیل گردد. به علت این تنوع جمعیتی و ترکیب نژادی،گاهی تفکیک حد و مرز نژادهای موجود در کشور ایران به سختی صورت می پذیرد.تنوع قومی ناظر بر وضعیتی است که گروه های قومی مختلف،هر کدام با هویت خاص خود، ریشه در "تبار مشترک" دارند. امروزه به دلیل گستردگی روابط اقتصادی و افزایش مهاجرت کمتر کشوری را می توان یافت که با پدیده ی تنوع روبرو نباشد(۱). در بین اقوام مختلف،مولفه های قومیت متفاوت بوده و در هر گروه قومی، هر یک از مولفه ها دارای درجات اهمیت متفاوتی هستند(2).

اختلافهای جزئی در توالی های DNA در بین افراد مختلف جمعیت و اقوام گوناگون وجود دارد که بیشتر این اختلافها،فراوانی مشابهی دارند. اما برخی تفاوتهای آللی ویژه جمعیتهای خاص هم موجود می باشد که البته ممکن است این آلل های ویژه، در تمام افراد جمعیت وجود نداشته باشند.آلل هایی که در جمعیتهای گوناگون تفاوت فراوانی بالایی دارند،ممکن است آلل های عهده دار بروز بیماریهای ژنتیکی باشند(۳).SNPها ساده ترین فرم و متداول ترین منبع چندشکلی های نوکلئوتیدیدر ژنوم انسانها هستند و تخمین زده شده است که ۹۰ درصد چندشکلی های DNA انسانی را دربردارند (4). ژن DDX25 بر روی کروموزوم 11 q24مستقر میباشد و ۱۴ اگزون دارد(5). این پروتئین برای عملکرد بیضه ها و اسپرماتوژنز موثر است.ژن DDX25 در تمایز سلولی، تنظیم ترجمه، صدور mRNA از هسته، توسعه اسپرماتید و نیز در نقل و انتقالات نقش دارد. نبود این ژن، می تواند سبب توقف گامتوژنز شود. DDX25 برای تکمیل روند اسپرماتوژنز به عنوان یک تنظیم کننده ی پس از رونویسی از ژنهای مربوطه در طول رشد سلول زایا ضروری است(8-6) ژن DDX25 دارای سطح بیان بالایی می باشد. طبق بررسی های به عمل آمده ،بیان ژن در بافتهای مختلفی از ۱۶۴ کلون cDNA صورت گرفته که شامل بافتهای بیضه (۶۶ مورد)، مغز (۲۷ مورد) ، کارسینوئید (۸ مورد)، ریه (۸ مورد) ، مخچه (۶ مورد)، مدولا(۶ مورد)، هسته زیر تالاموس (۵ مورد) و ۲۴ بافت دیگر که از میزان بیان ژن کمتری برخوردار بوده اند، می باشد(9).فراوانی آلل های ژن DDX25 یا فعالیت آن در هر جمعیت ممکن است متفاوت باشد.این تفاوت می تواند در اثر فشارهای عوامل محیطی و جغرافیایی مناطق گوناگون باشد. تنوع ژنتیکی در بین قومیتهای ایرانی می تواند نشان دهنده ی تغییرات و جهش های متفاوتی باشد که امکان دارد این روند سبب ایجاد بیماریهای ژنتیکی گردد. طبق بررسی های به عمل آمده،در جمعیت های مختلف ایران هنوز به تفاوت میزان تاثیر ژن DDX25در روند بیماریزایی پرداخته نشده است. از این جهت این آلل جهت بررسی ژنوتیپی در هفت قومیت فارس ،ترک، عرب، گیلکی، کرد،بلوچ و افغان انتخاب شده است.

روش کار

نمونه گیری: در این طرح نمونه ی خون ۱۸۰ مرددر درمانگاه مرکز تحقیقات جهاد دانشگاهی استان قم جمع آوری و مورد بررسی قرار گرفت و مراحل انجام کار به صورت زیر صورت پذیرفت.

استخراج ژنوم: استخراجDNA در این مطالعه به روش خارج سازی نمکی انجام شد. غلظت DNA استخراج شده با استفاده از این روش بسیار بالا می باشد و پروتئین زدایی در این روش بسیار کامل تر از

سایر روش های استخراج می باشد. همچنین در این روش استخراج به گونه ای است کهDNA از لحاظ فیزیکی آسیب نمی بیند.DNA استخراج شده از نظر کیفی و کمی به روش الکتروفورز و نورسنجی مورد بررسی قرار گرفت.

تکثیر ژن با واکنش زنجیره ای پلیمراز: برای تکثیراینترون 6 ژن DDX25 پرایمرهای اختصاصی طراحی شدند. توالی پرایمرها در جدول ۱ اورده شده است.

جدول ۱- توالی پرایمر های مورد استفاده

نام ژن	توالی پرایمرها ´۳-۵´
DDX25	F:GATGGCTCTCCCTATGATGC R: GTCCTCTCCATCACTGTCCC

واکنش زنجیره ای پلیمراز در حجم نهایی۲۰ میکرولیتر حاوی ۰,۶ میکرولیترDNA و 10میکرولیتر از محلول مستر میکس که حاوی ,mgcl2,dNTP، بافر و آنزیم تگ پلیمراز بود به همراه ۰,۶µl پرایمر F و ۰,۶µl پرایمر R ، 8.2 µl آب مقطر و طبق برنامه ی ۱سیکل مرحله ی واسرشتگی اولیه به مدت ۵ دقیقه و دمای ۹۵ درجه سانتی گراد،۳۵ سیکل واسرشتگی به مدت ۳۰ ثانیه و دمای۹۳ درجه سانتی گراد،۳۵ سیکل مرحله اتصال به مدت۳۵ثانیه و دمای ۵۷درجه سانتی گراد،۳۵ سیکل مرحله ی طویل شدن به مدت۴۰ثانیه و دمای۷۲ درجه سانتی گراد و۱ سیکل چرخه ی نهایی به مدت ۵ دقیقه با دمای۷۲درجه سانتی گراد انجام گرفت. طول ناحیه PCR شده 420 bp بود.

لکتروفورز: بعد از اتمام برنامه، برای بررسی نتایج PCR نمونه ها با استفاده از اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی شده، بر روی ژل آگارز ۱,۵٪ برده شد و با استفاده از دستگاه آشکار ساز UV آشکار سازی شده و باند ها بررسی شدند.

RFLP: برای تعیین ژنوتیپ های حاصل از پلی مورفیسم rs551373 از روش RFLP استفاده شد. SNP مورد بررسی این ژن دارای دو فرم آللی TوG می باشد. قطعات تکثیر شده با آنزیم محدود کننده Ase- Iاز شرکت Thermo scientificتیمار گشت.توالی مورد شناسایی این آنزیم AT^TAAT می باشد و SNP مورد بررسی (rs551373) دارای یک جایگاه برش برای آنزیم فوق می باشد.برای واکنش هضم آنزیمی ۰,۵µl از محلول آنزیم Ase-I و ۱µlبافر Buffer O و ۹ µlآب مقطر دو بار تقطیر شده تهیه شد و به آن 5 µl محصول PCR اضافه گشت، سپس ویال ها به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس در انکوباتور قرار داده شدند.در این زمان و دما آنزیم تاثیر خود را اعمال نمود. پس از آن برای غیر فعال شدن آنزیم ویال ها به مدت۲۰ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتی گراد انکوبه شدند.

الکتروفورز: محصول هضم شده برای تعیین ژنوتیپ بر روی ژل آگارز ۲٪ الکتروفورز گردید. در صورت حضور باز G، آنزیم جایگاهی برای شناسایی نخواهد داشت و یک قطعه ۴۲۰ جفت بازی مشاهده می شود و ژنوتیپ به صورت هموزیگوت وحشی GG می باشد. با تغییر نوکلئوتیدی G→T و حضور باز Tدر جایگاه SNP، جایگاه برش آنزیم شناسایی می شود.در نتیجه اگر ژنوتیپ هموزیگوت جهش یافته TT باشد، دو قطعه ۱۲۰ و ۳۰۰ جفت بازی و اگر ژنوتیپ هتروزیگوت GT باشد سه قطعه ۴۲۰ ،۳۰۰ و ۱۲۰ جفت بازی ایجاد می شود.

تجزیه و تحلیل آماری: داده های جمع آوری شده با استفاده از آزمون آماری مجذور کای و معادله ی هاردی واینبرگ تجزیه و تحلیل شدند و احتمال P کمتر از ۰,۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

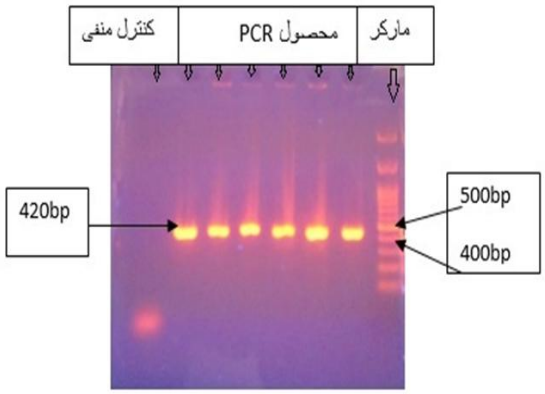
یافته ها

نتایج حاصل تخلیص DNA و تکثیر ژن: مقدار A260/A280 برای DNA تخلیص شده در محدوده ی

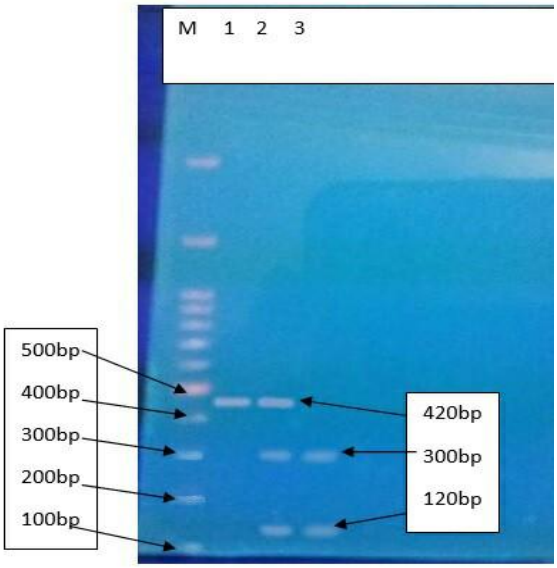
۱,۶۲ الی ۲,۲ قرار داشت و الکتروفورز آنها نیز بیانگر حفظ تمامیت مولکولهای DNA بود. انجام PCR با استفاده از دو پرایمر اختصاصی رفت و برگشت برای تکثیر قطعه ی bp ۴۲۰ از ژن DDX25 نتایج مطلوبی ارائه داد که نمونه ای از آن در شکل۱ آمده است.در این آزمایش از نشانگر ۳kb استفاده شد.با توجه به اینکه قطعه ی دلخواه ۴۲۰bp است،لذا باند مورد نظر باندی بین ۴۰۰ و ۵۰۰ از نشانگر به نمایش درآمده است.

هضم آنزیمی به وسیله‌ی آنزیم محدودکننده: برای تعیین الگوی نمونه های آللی مورد مطالعه حدود ۵میکرولیتر از نمونه ی هضم شده روی ژل ۲ درصد آگارز و با ولتاژ100V الکتروفورز شدند.طبق شکل ۲، باند ۴۲۰ جفت بازی نشان دهنده ی ژنوتیپ هموزیگوت وحشی GG بود. با تغییر نوکلئوتیدی G→T سه باند ۴۲۰، ۳۰۰ و ۱۲۰ جفت بازی ایجاد شد که بیانگر ژنوتیپ هتروزیگوت GT بود.دو باند ۱۲۰ و ۳۰۰ جفت بازی نیز نشان دهنده ی ژنوتیپ هموزیگوت جهش یافته TT بود.

فراوانی ژنوتیپی و آللی: در این مطالعه ۱۸۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفته که در محاسبه ی درصد فراوانی ژنوتیپ ها،۷۷/۲۲ درصد دارای ژنوتیپ GG،۶/۱۱ درصد ژنوتیپ TT و ۱۶/۶۶ درصد از افراد ژنوتیپ GT بودند.فراوانی آلل G برابر با ۰,۸۵۵ و برای آلل T برابر با ۰,۱۴۵ بودند. بررسی های آماری نشان داد،به علت اینکه حاصل ضرب رابطه ی $(0.855)^2\times(0.145)^2\times2(0.855\times0.145)\neq1$ برابر با یک نشده است پس جمعیت در حال تعادل هاردی واینبرگ نیست. طبق جدول شماره ی۲ آزمون کای دو مشخص کرد که بین نژاد و ژنوتیپ ها اختلاف معناداری وجود ندارد(P value:0.48).



شکل ۱- قطعات حاصل از تکثیر ژن



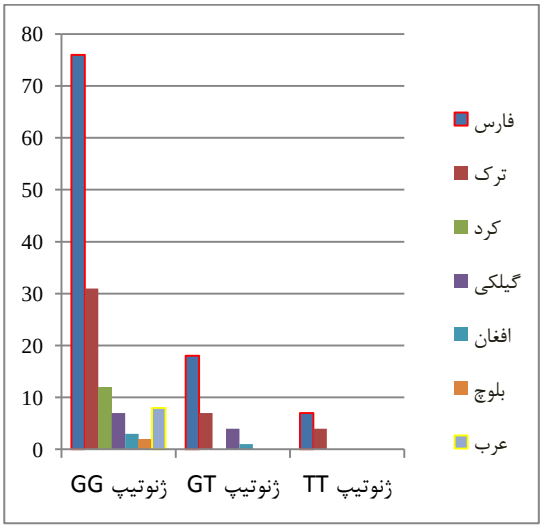
شکل ۲- قطعات حاصله پس از هزم آنزیم Ase-I

جدول ۲- محاسبه ی آزمون کای دو

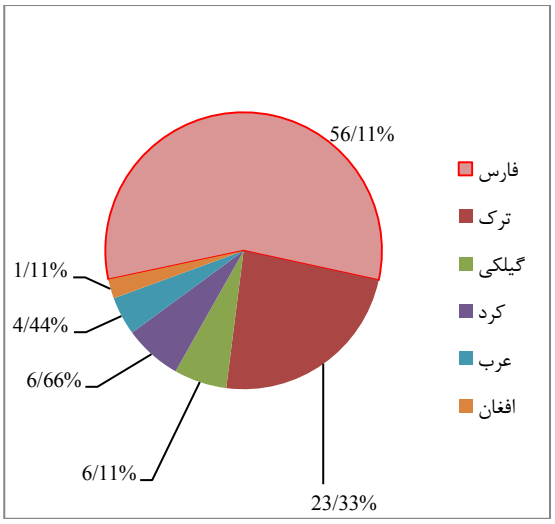
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	11.505[a]	12	.486
Likelihood Ratio	16.525	12	.168
Linear-by-Linear Association	2.159	1	.142
N of Valid Cases	180		

a. 13 cells (61.9%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .12.



شکل ۳- توزیع فراوانی ژنوتیپ های هموزیگوت غالب،هتروزیگوت و هموزیگوت مغلوب بین اقوام ایرانی.



شکل ٤- درصد فراوانی اقوام مختلف در جمعیت مورد بررسی

بحث

تنوع ژنتیکی انسان ها بین جمعیت های مختلف دنیا وجود دارد. حضور واریانت های چند گانه در یک ژن بین جمعیت های انسانی منجر به ایجاد پلی مورفیسم می شود. پلی مورفیسم در بسیاری از ژن ها وجود ندارد زیرا آنها دارای تنها یک الل در جمعیت هستند که در نتیجه ثابت می باشند (۱۳). هیچ دو انسانی از نظر ژنتیکی یکسان نیستند. به طور متوسط شباهت بین توالی ژنومی دو فرد می تواند ۹۹/۵٪ باشد. در دوقلوهای یک تخمکی حضور تفاوت های ژنتیکی می تواند در دوران تکامل جنینی یا تنوع تعداد کپی ژن ها رخ دهد. وجود تفاوت های ژنتیکی بین افراد ارتباط کلیدی با شناسایی منحصر به فرد هر انسان دارد (۱۴). فراوانی الل ها در جمعیت های مختلف انسانی تفاوت دارد، خصوصا در جمعیت هایی که از نظر جغرافیای و اجدادی بیشتر از هم متفاوتند، مشهود تر است. تفاوت ها بین جمعیت های کوچکی از کل جمعیت های مختلف انسانی سبب تنوع ژنتیکی می گردد. همچنین بین افراد جمعیت های مختلف نیز تنوع ژنتیکی وجود دارد که با بیشترین تنوع در جمعیت افریقا مشاهده شده است و تئوری مهاجرت انسانهای اولیه از افریقا به سایر نقاط جهان را پایه گذاری نموده است (۱۵). تنوع ژنتیکی انسان ها هم از نظر بررسی های تکاملی و هم برای کاربردهای پزشکی اهمیت دارد. آن مطالعات به دانشمندان کمک نموده جهت مهاجرت اجداد اولیه انسان ها را به نقاط گوناگون جهان با گروههای متنوع انسانی و ارتباط بیولوژیکی آن ها با یکدیگر را درک نمایند(۱۵). در پزشکی نیز اهمیت مطالعه تنوع ژنتیکی انسان ها، به دلیل شناسایی برخی بیماری ها است که با تفاوت اللی در جمعیت های مختلف جغرافیایی ارتباط دارد. جدید ترین مطالعات نشان داده است که هر انسانی به طور متوسط می تواند ۶۰ جهش جدید نسبت به والدینش داشته باشد (۱۳). از این نظر برای ایجاد بیوبانک بین المللی جهت تحقیقات بیولوژیکی و تشخیص تفاوت های ملیت های مختلف دنیا نیاز به جمع اوری و بررسی DNA از نمونه خون جمعیت های گوناگون است تا بتوان از این تنوعات ژنتیکی به عنوان مارکر ژنتیکی جهت درک ارتباط بیماری ها با ژنوتیپ های خاص، تشخیص زود هنگام، درمان و پیشگیری از عوارض ناشی از این بیماری ها استفاده نمود.

از این جهت این مطالعه به منظور بررسی تفاوت

اللی در ژن DDX25 بین جمعیت های مختلف ایران و میزان تاثیر در روند بیماریزایی این تنوع پرداخته شده است. بر اساس نتایج این تحقیق فراوانی ژنوتیپی هر سه نوع ژنوتیپ به خصوص ژنوتیپ هموزیگوت مغلوب که می تواند بیانگر ریسک خطر باشد ، در قوم فارس با ۳/۸٪ و قوم ترک با۲/۲٪ از ما بقی قوم ها بیشتر گزارش شده است.بر اساس مطالعات گذشته بیشترین میزان بیان ژن DDX25، مربوط به بافت بیضه و بافتهای اطراف مغز می باشدو با توجه به نقشی که ژن در در روند گامتوژنز ایفا می کند، تنوع این ژن می تواند افراد را مستعد ابتلا به بیماری هایی همچون ناباروری آقایان و سندروم هیدرولتالوس نماید (10).این سندروم یک اختلال ژنتیکی نادراست و در نوزادان همراه با پلی داکتیلی، ناهنجاری سیستم عصبی مرکزی و هیدروسفالی همراه است(11). در مطالعه مانوئل کاسترو، مقایسه پلی مورفیسم تبدیل C به Tدر نوکلئوتید ۱۱۹۴ در اگزون شماره 10 از ژن DDX25 که در جمعیت مردان چینی و ژاپنی انجام شده است، مشخص گردیده که در جمعیت مردان چینی ارتباط معنا داری بین گروه مردان نابارور با آزواسپرمی غیرانسدادی ایدیوپاتیک وجود دارد. اما در جمعیت مردان نابارور ژاپنی هیچ ارتباط آماری معنادار با آزواسپرمی مشاهده نشده است. از این رو،این پلی مورفیسم ممکن است یک پیوند قومی در جمعیتی از مردان غرب چین مرتبط با ناباروری داشته باشد. بنابراین ممکن است این پلی مورفیسم یک سابقه قومی در ارتباط با ناباروری مردان در میان مردان آسیایی دارا باشد(12). مطالعه ای دیگر در رابطه با سندروم هیدرولتالوس انجام شده است و مشخص شده که ناحیه ی HLS به یک فاصله ی بحرانی ۱ سانتی مورگان در کروموزوم11q23-35 محدود شده است ودر ناحیه ی بحرانیKB ۹۰۴ تعداد ۹ ژن عملکردی شناخته شده اند از جمله ژن DDX25 که برای شناسایی جهش، آنالیز شده است(10). در تحقیقات مشابهی در خصوص بررسی فراوانی های ژنوتیپی در قومیت های ایرانی، به بررسی پلی مورفیسم rs 2228480در ژن ESR1و خطر ابتلا به بیماری سرطان پستان در جمعیت هایی از زنان ایرانی پرداخته شده است که فراوانی ژنوتیپی هتروزیگوت در زنان قوم فارس با ۵۱/۷٪ و زنان گیلکی با ۵۲/۲٪، در مبتلایان به سرطان پستان نسبت به دیگر گروه ها بالاتر بوده است (۲).در نتایج حاصل از بررسی فراوانی آللی CYP2E1*5B در جمعیت جنوب غرب ایران،ژنوتیپ هموزیگوت تغییر یافته در بین جمعیت دیده نشده و بین زن و مرد نیز تفاوت معنی داری مشاهده نگردیده است (۳). مطالعات بسیاری در زمینه بررسی فراوانی ژنوتیپی از ژنهای مختلف با روشی مشابه پژوهش حاضر صورت گرفته اند و تایید کننده مفید بودن این گونه بررسی ها می باشند(۲ ، ۳، ۱۰ ، ۱۱، ۱۲). همچنین مناسب است در تحقیقات آتی با استفاده از شباهتها و تفاوتهای بین شاخص های مکانهای ژنی در افراد جمعیت مورد مطالعه و وجود پیوستگی و ارتباط بین ژن ها یا وجود روابط فامیلی و همچنین تنوعات محیطی، جغرافیایی و اب و هوایی مناطق مختلف، به بررسی انطباق های ژنتیکی قومیت های مختلف ایرانی پرداخته شود تا بتوان از مجموعه آن مطالعات جهت تعیین الگوی های وراثتی در جمعیت ژن های ایرانی استفاده نمود. در ضمن پیشنهاد می گردد از تعیین توالی کل ژنوم این قومیت ها استفاده شود که در ایجاد یک بیوبانک برای جمعیت ایران و اهمیت آن در منطقه و درمان و پیشگیری از بسیاری بیماری ها، می تواند مفید و موثر باشد.

نتیجه گیری

بر اساس محاسبات انجام گرفته توسط آزمون کای دو، تفاوت معناداری میان قوم های گوناگون ایرانی و

ژنوتیپ ها مشاهده نشد(P value :0.48) و جمعیت نیز در تعادل هاردی واینبرگ نبود. طبق بررسی های آماری، فراوانی ثبت شده از اقوام ایرانی نمایانگر تنوع چشمگیری است که این امر دلیلی بر اهمیت مطالعات ژنتیکی در جمعیت های گوناگون می باشد که می تواند مورد ارزیابی و بررسی های بیشتری در این زمینه قرار گیرد. با توجه به اینکه موقعیت جغرافیایی استان قم دور از محل سکونت برخی نژادها قرار دارد، تعداد نمونه ی یافت شده و جمع آوری شده برخی از نژادها کمتر از سایر نژادهای ایرانی بود.به همین منظور برای دستیابی به ارزیابی دقیق تر از بررسی فراوانی ژنوتیپی ژن DDX25 با اقوام ایرانی، می توان از جامعه ی آماری بزرگتر و تعداد افراد بیشتری برای نمونه ها استفاده کرد.همچنین مقایسه ی فراوانی ژنوتیپی قومیت های مختلف ایرانی با سایرکشورهای جهان پیشنهاد می گردد.

تشکر و قدردانی

از زحمات زنده یاد دکتر علی محمد ملک عسگر، جناب آقای ناصر کلهر،جناب آقای دکتر بهنام فلاح بافکر و جهاد دانشگاهی استان قم که در انجام این طرح پشتیبان من بودند صمیمانه سپاسگزارم.

منابع و مآخذ

1. Salehiamiri,R.ChapterOnegeneral.Management of ethnic conflicts in Iran.second edition.comeil Publishing HouseTehran.1388.page 45.[In Persian]
2. Abbasi,S.Esmail,P.Azimi,S.Nabatchian,F.Kalbasi,S.rs2228480 PolymorphismInESR1Gene And Risk Of Breast Cancer.Payavardsalamat.1393.8(6):478-491.[In Persian]
3. Zanganeh,F.Jalali,A.Galeh dari,H.Mohammadzadeh,GH.Jalali,MT.Mohammadiasl,J.Genotype and allelic frequencies of CYP2E1*5B polymorphism in the southwest population of Iran. Iranian south medical journal.1393.17(4):582-592.[In Persian]
4. CollinsF. S.; Brooks, L. D.; Chakravarti, A.A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation.Genome research.1998. 8 (12): 1229–1231.
5. http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DDX25.
6. Tang, P. Z., Tsai-Morris, C. H. &Dufau, M. L. A novel gonadotropin-regulated testicular RNA helicase.A new member of the dead-box family.J. Biol. Chem.1999. 274, 37932-37940.
7. Sheng Y, Tsai-Morris CH, Dufau ML. Cell-specific and hormone-regulated expression of gonadotropin-regulated testicular RNA helicase gene (GRTH/Ddx25) resulting from alternative utilization of translation initiation codons in the rat testis. J Biol Chem.2003.278(30).796-803.
8. Tsai-Morris, C. H., Lei, S., Jiang, Q., Sheng, Y. &Dufau, M. L. Genomic organization and transcriptional analysis of gonadotropin-regulated testicular RNA helicase--GRTH/DDX25 gene. Gene.2004. 331, 83-94.
9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=human&c=Gene&l=DDX259.
10. Mee L1, Honkala H, Kopra O, Vesa J, Finnilä S, Visapää I, Sang TK, Jackson GR, Salonen R, Kestilä M, Peltonen L. Hydrolethalus syndrome is caused by a missense mutation in a novel gene HYLS1. Hum Mol Genet.2005. 14(11):1475-88.
11. HervaR, Salonen R.Hydrolethalus syndrome. J Med Genet.2017.1990(27): 756-759.
12. Nevesecastro M. Differences in gonadotropin-regulated testicular helicase DDX25١٢, single nucleotide polymorphism between Japanese and Chinese population.Hum Reprod.2008 .23 (11): 2611-2613.
13. The 1000 Genomes Project Consortium (2015-10-01). "A global reference for human genetic variation".Nature.526 (7571): 68–74.
14. Bruder, CEG. "Phenotypically Concordant and Discordant Monozygotic Twins Display Different DNA Copy-Number-Variation Profiles". The American Journal of Human Genetics. . 2008.82 (3): 763–771.
15. Conrad, DF."Variation in genome-wide mutation rates within and between human families". Nature Genetics. 2011.43 (7): 712–4.
16. Gilman SL. Race in contemporary medicine. First published by Routledge, New York, 2008. 147.