Original Article

Study of *Cx26* gene mutations in patients with non-syndromic sensorineural hearing loss

Onsori H*

Department of Cell and Molecular Biology, Marand Branch, Islamic Azad University, Marand, I. R. Iran.

Received January 7, 2015; Accepted June 17, 2015

Abstract:

Background: Non-syndromic sensorineural hearing loss (NSHL) is the most common sensory disorder worldwide and more than 100 genetic loci have been identified in NSHL so far. Mutations in the *CX26 (GJB2)* gene at the DFNB1 locus on chromosome 13q12 are associated with autosomal recessive non-syndromic hearing loss in a variety of populations. The purpose of this study was to investigate the *CX26* gene mutations in patients with NSHL.

Materials and Methods: In this descriptive laboratory study, 50 patients with NSHL were selected from the welfare organization of Marand city, Iran. Blood samples (5 ml) were collected from the patients and genomic DNA was extracted using the rapid genomic DNA extraction method. After amplification of the *CX26* gene coding region using the polymerase chain reaction method, direct sequencing of amplified fragments was performed.

Results: In this study, six different mutations including 35delG, R184P, R216K, 363delC, C202R and V84M were identified in 10 out of 50 cases with NSHL. Therefore, mutations in the *CX26* gene were found in 20% of the patients. Among these mutations, the 35delG was the most common mutation found in 5 out of 50 cases with 6% allelic frequency.

Conclusion: According to the results of this study, other genes may be involved in hearing loss in the study population and further studies are needed to identify these genes. Therefore, mutation screening of individuals with hearing loss referred to genetic counseling centers before marriage and pregnancy is recommended.

Keywords: Hearing loss, *CX26, GJB2*, Mutation

* **Corresponding Author.**
Email: onsoribiomol@marandiau.ac.ir
Tel: 0098 41 422 63555
Fax: 0098 41 422 60566

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2015; Vol. 19, No 3, Pages 242-248

Please cite this article as: Onsori H. Study of *Cx26* gene mutations in patients with non-syndromic sensorineural hearing loss. ***Feyz*** 2015; 19(3): 242-8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

مطالعه جهش‌های ژن *CX26* در مبتلایان به ناشنوایی حسی غیر سندرومی

حبیب عنصری*

خلاصه:

سابقه و هدف: ناشنوایی حسی غیر سندرومی یک بیماری شایع می‌باشد که بیش از ۱۰۰ جایگاه ژنی در ارتباط با آن شناخته شده است. جهش‌های عامل بیماری در ژن *CX26 (GJB2)* در جایگاه ژنی DFNB1 در موقعیت 13q12 مهم‌ترین عامل ناشنوایی مادرزادی در بیشتر جمعیت‌ها می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن *CX26* می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه توصیفی- آزمایشگاهی حاضر بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به ناشنوایی ارثی غیرسندرومی تحت حمایت اداره بهزیستی شهرستان مرند انجام شد. پس از اخذ مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی از بیماران، DNA ژنومی به‌روش RGDE استخراج شد. پس از تکثیر ناحیه کد کننده ژن هدف به‌روش PCR، تعیین توالی مستقیم قطعات تکثیری صورت گرفت.

نتایج: در این تحقیق تعداد ۶ نوع جهش مختلف شامل 35delG، R184P، R216K، 363delC، C202R و V84M در ۱۰ فرد از ۵۰ فرد مبتلا به ناشنوایی از نوع غیر سندرومی مشاهده گردید. بنابراین، در ۲۰ درصد مبتلایان جهش در ژن *CX26* مشاهده گردید. در بین این جهش‌ها، جهش 35delG در ۵ فرد با فراوانی آللی ۶ درصد از فراوانی زیادی برخوردار بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که ژن‌های دیگری در بروز ناشنوایی در جمعیت مورد مطالعه نقش دارند و برای شناسایی آنها نیاز به مطالعات بیشتر می‌باشد. لذا، بررسی جهش‌های عامل بیماری برای مراجعه‌کنندگان به مراکز مشاوره ژنتیکی در قبل از ازدواج و قبل از بارداری پیشنهاد می‌شود.

واژگان کلیدی: ناشنوایی، کانکسین ۲۶، GJB2، جهش

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۴، صفحات ۲۴۸-۲۴۲

مقدمه

ناشنوایی یک بیماری شایع می‌باشد که میلیون‌ها انسان در سراسر جهان به آن مبتلا هستند [۱]. فراوانی این بیماری ۱/۱۰۰۰ در کشورهای در حال توسعه می‌باشد [۵-۲]. این بیماری در دو حالت سندرومی و غیر سندرومی به‌ترتیب با ۴۰ و ۶۰ درصد دیده می‌شود [۶]. ناشنوایی از نوع غیر سندرومی با الگوی توارثی اتوزومی مغلوب در حدود ۸۰ درصد از ناشنوایی‌های مادرزادی را شامل می‌شود. از دست دادن حس شنوایی یک صفت پیچیده محسوب می‌شود که می‌تواند ناشی از فاکتورهای ارثی یا محیطی یا ترکیبی از آنها باشد [۸،۲-۶]. در کشورهای توسعه یافته حداقل ۶۰ درصد ناشنوایی مربوط به‌عوامل ژنتیکی می‌باشد. الگوی توارثی بیماری می‌تواند به‌صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X و میتوکندریایی باشد. ناهمگنی ژنتیکی قابل توجهی در ارتباط با ناشنوایی ارثی وجود دارد و جایگاه-های ژنی زیادی در این مورد طی سال‌های گذشته شناخته شده‌اند؛ به‌طوری‌که تا سال ۱۹۹۹ تعداد ۳۱ جایگاه ژنی غالب (DFNA)، ۲۸ جایگاه مغلوب (DFNB) و ۴ جایگاه وابسته به X (DFN) در مورد ناشنوایی ارثی غیر سندرومی شناخته شده بود و این تعداد جایگاه ژنی امروزه به بیش از ۱۰۰ عدد رسیده است [۱۰،۹،۵،۲]. حداقل نیمی از نوزادان مبتلا به ناشنوایی شدید به فاکتورهای ژنتیکی نسبت داده می‌شوند و تخمین زده می‌شود که بیش از ۴۰۰ جایگاه ژنی در ناشنوایی سندرومی و غیر سندرومی شرکت داشته باشند. تقریبا ۶۷ درصد ناشنوایی ژنتیکی از نوع غیر سندرومی محسوب می‌شود، در حالی‌که در ۳۳ درصد از موارد یک سندروم ویژه همراه با ناشنوایی شناخته می‌شود [۱۱]. علی‌رغم اینکه بیش از ۲۰ جایگاه ژنی در مورد ناشنوایی اتوزومی مغلوب غیر سندرومی (DFNB) تعریف شده است، یک جایگاه ژنی با نام DFNB1 با نسبت بالایی در جمعیت‌های مختلف در ارتباط با ناشنوایی شناخته شده است. ژن درگیر در این نوع ناشنوایی با نام GJB2 می‌باشد. مهمترین یافته‌ها در مورد ناشنوایی کشف جهش‌هایی در ژن *GJB2 (CX26)* در جایگاه ژنی DFNB1 بر روی کروموزوم ۱۳ در موقعیت 13q12 می‌باشد که مهمترین عامل (بیش از ۵۰ درصد) ناشنوایی مادرزادی از نوع اتوزومی مغلوب می‌باشد [۱۲،۹،۲]. این ژن از دو اگزون و یک اینترون تشکیل شده است و اگزون شماره ۲ تنها توالی کد کننده ژن *GJB2* است که توالی آمینواسیدی پروتئین کانکسین ۲۶ را

استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرند، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:
دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرند، گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، مرند، ایران
تلفن: ۰۴۱۴۲۲۶۳۵۵۵ دورنویس: ۰۴۱۴۲۲۶۰۵۶۶
پست الکترونیک: onsoribiomol@marandiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۱۷ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۳/۲۷

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

کدگذاری می‌کند (شکل شماره ۱) [۱۳]. پروتئین کانکسین ۲۶ در اتصالات شکاف‌دار (Gap Junctions) بین سلولی مشاهده می‌شود. انواع مختلفی از پروتئین‌های کانکسین از یک خانواده بزرگ ژنی کد گذاری می‌شوند و در بین آنها کانکسین ۲۶ بیشترین بیان را در حلزون شنوایی انسان دارد که مهم ترین نقش را در ناشنوایی از نوع غیر سندرومی با الگوی توارثی اتوزومی مغلوب (ARNSHL) ایفا می‌کند [۱۵،۱۴،۳]. جهش‌های مختلف در ژن *GJB2* باعث بروز ناشنوایی با الگوی اتوزومی مغلوب می‌شوند که شایع‌ترین آنها جهش 35delG می‌باشد که با حذف یکی از ۶ باز گوانین در موقعیت ۳۵-۳۰ منطقه کد کننده، باعث تغییر در قالب خواندن پروتئین کانکسین ۲۶ و ایجاد کدون خاتمه زودرس در موقعیت باقیمانده اسید آمینه شماره ۱۳ می‌شود [۱۳]. با توجه به علل شناخته شده ناشنوایی، اولین اقدام پیشگیری این بیماری، شناخت جهش‌های ژنی و کنترل ژن‌های ناقل ناشنوایی است. بر اساس مطالعات انجام یافته و آمارهای موجود، بیش از ۷۰ درصد از موارد ناشنوایی مادرزادی، بر اثر ظهور علائم ژن های شناخته شده ناشنوایی است. مطالعات انجام یافته نشان داده‌اند که نوع جهش‌ها و میزان شیوع آن‌ها در جمعیت‌ها و قبایل مختلف، متفاوت می‌باشند، لذا در این تحقیق سعی شد جهش‌های عامل ناشنوایی در ژن *GJB2* (*CX26*) در سطح شهرستان مرند در خانواده‌های مبتلا مطالعه گردد.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری نمونه‌های خونی

در این مطالعه توصیفی-آزمایشگاهی، از بین ناشنوایان دارای پرونده در اداره بهزیستی شهرستان مرند، تعداد ۵۰ ناشنوای غیر سندرومی غیر خویشاوند انتخاب شدند. تمامی بیماران دارای پرونده پزشکی مورد تایید پزشک متخصص گوش، حلق و بینی به انضمام ادیوگرام بودند. پس از اخذ رضایت نامه کتبی و تکمیل پرسشنامه در خصوص برخی اطلاعات لازم از جمله فقدان سایر اختلالات ژنتیکی و نوع ازدواج والدین بیمار (فامیلی یا غیر فامیلی) و غیره، اقدام به ترسیم شجره نامه خانوادگی در مورد هریک از افراد مورد مطالعه شد. پس از تهیه شجره نامه، خون‌گیری به‌عمل آمد. بدین ترتیب که از هر فرد مبتلا مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد و در لوله‌های استریل حاوی EDTA جهت جلوگیری از لخته شدن خون، ریخته شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استخراج DNA ژنومی نگهداری شد. بیماران از هر دو جنس زن و مرد و از سنین ۳-۵۵ سال بودند.

استخراج DNA ژنومی

استخراج DNA ژنومی به‌روش RGDE از نیم میلی‌لیتر خون وریدی صورت گرفت [۱۶]. تمامی مواد شیمیایی لازم برای تهیه بافرها و استخراج DNA ژنومی از شرکت‌های مرک و سیگما تهیه شدند. میزان خلوص و کمیت DNA استخراج شده بر اساس الکتروفورز ژل آگاروز ۱ درصد و اسپکتروفتومتری نانودراپ با نسبت جذب 260/280 سنجیده شد. نسبت‌های ۲-۱/۸ به‌عنوان وضعیت مطلوب برای نمونه‌ها در نظر گرفته شد.

راه اندازی واکنش‌گرهای PCR

برای انجام تکنیک PCR، ابتدا غلظت واکنش‌گرهای PCR برای حجم ۲۵ میکرولیتر، شامل ۱/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$، ۰/۲ میلی‌مولار dNTP، ۱۰ پیکومول از هر پرایمر اختصاصی [شامل (CX26F): 5′-TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3′ و (CX26R): 5′-TGGGCAATGCGTTAAACTGGC-3′]، ۰/۵ واحد آنزیم Taq DNA polymerase و یک میکروگرم از DNA ژنومی، تنظیم گردید. پس از تهیه مخلوط واکنش، برای تکثیر ناحیه کد کننده ژن *CX26*، برنامه واکنش PCR شامل ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۵ چرخه، با تک‌رشته‌ای شدن در ۹۵ درجه به‌مدت ۴۵ ثانیه، چسبیدن پرایمر ۴۵ ثانیه در ۵۹ درجه، گسترش ۱ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد و گسترش نهایی ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد بر روی دستگاه ترموسایکلر مدل SENSOQUEST شرکت Labcycler/Germany تنظیم گردید. بعد از انجام تکنیک PCR، قطعات تکثیر یافته بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد الکتروفورز گردید. پس از تایید قطعه تکثیری، محصولات PCR به همراه پرایمرهای CX26F و CX26R برای تعیین توالی به شرکت فزابیوتک ارسال شدند. آنالیز توالی‌های به‌دست آمده با توالی فرد نرمال (کنترل) با استفاده از نرم‌افزارهای Chromas Lite 2.0 و BLAST انجام یافت.

نتایج

در این تحقیق تعداد ۵۰ فرد بیمار و ۲ فرد سالم (با شنوایی کامل با تایید پزشک متخصص) به‌عنوان شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. از کل ۵۰ بیمار مورد مطالعه، تعداد ۲۲ نفر مرد و ۲۸ نفر زن بودند. پس از استخراج DNA ژنومی و انجام PCR، محصولات PCR به همراه مارکر استاندارد 100bp بر روی ژل آگاروز الکتروفورز گردیدند و مشاهده شد که قطعات مورد انتظار به طول ۷۲۴ جفت باز که شامل کل ناحیه کد کننده ژن می‌باشد، به‌دست آمده‌اند (شکل شماره ۲). آنالیز توالی نوکلئو-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

تیدی افراد مبتلا با توالی نرمال (کنترل) با استفاده از نرم‌افزارهای Chromas Lite 2.0 و BLASTn صورت گرفت. از تعداد ۱۰۰ کروموزوم مطالعه شده در این تحقیق، در ۱۴ کروموزوم (۱۴ درصد) جهش مشاهده گردید. در این ۱۴ کروموزوم، ۶ نوع جهش مختلف شامل 35delG، R184P، R216K، 363delC، C202R و V84M بودند که در ۱۰ فرد از ۵۰ فرد مبتلا به ناشنوایی از نوع غیر سندرومی مشاهده گردید. جدول شماره ۱ انواع جهش‌های مشاهده شده و شکل شماره ۳ توالی محل جهش و هم‌ردیفی آن با توالی نرمال را به‌طور خلاصه نشان می‌دهند.

جدول شماره ۱- جهش‌های GJB2 مشاهده شده در این مطالعه

نوع جهش	آلل موتانت (درصد)	تغییر اسید آمینه	تغییر نوکلئوتید	کدون
حذفی	۶ (۶)	تغییر قالب خواندن	30delG	۱۰
نقطه‌ای متقاطع	۳ (۳)	آرژینین< پرولین	c.551G>C	۱۸۴
نقطه‌ای انتقالی	۲ (۲)	لیزین< آرژینین	c.647G>A	۲۱۶
نقطه‌ای انتقالی	۱ (۱)	متیونین< والین	c.254G>A	۸۴
نقطه‌ای انتقالی	۱ (۱)	آرژی نین < سیستئین	c.604T>C	*۲۰۲
حذفی	۱ (۱)	تغییر قالب خواندن	363delC	*۱۲۱

*رفرانس‌های [۲۵،۲۴]

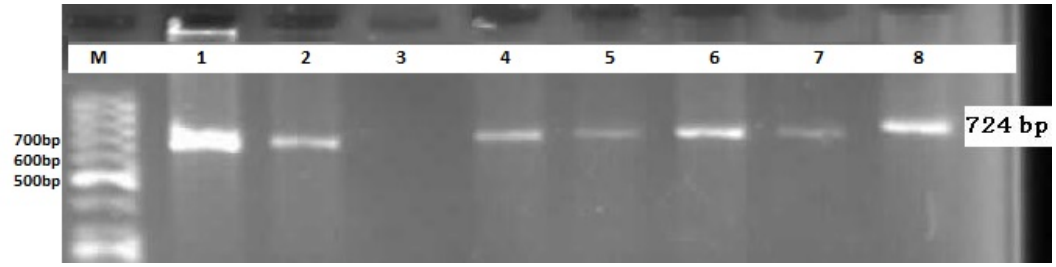
```
1   ATG GAT TGG GGC ACG CTG CAG ACG ATC CTG GGG GGT GTG AAC AAA CAC TCC ACC AGC ATT
61  GGA AAG ATC TGG CTC ACC GTC CTC TTC ATT TTT CGC ATT ATG ATC CTC GTT GTG GCT GCA
121 AAG GAG GTG TGG GGA GAT GAG CAG GCC GAC TTT GTC TGC AAC ACC CTG CAG CCA GGC TGC
181 AAG AAC GTG TGC TAC GAT CAC TAC TTC CCC ATC TCC CAC ATC CGG CTA TGG GCC CTG CAG
241 CTG ATC TTC GTG TCC ACG CCA GCG CTC CTA GTG GCC ATG CAC GTG GCC TAC CGG AGA CAT
301 GAG AAG AAG AGG AAG TTC ATC AAG GGG GAG ATA AAG AGT GAA TTT AAG GAC ATC GAG GAG
361 ATC AAA ACC CAG AAG GTC CGC ATC GAA GGC TCC CTG TGG TGG ACC TAC ACA AGC AGC ATC
421 TTC TTC CGG GTC ATC TTC GAA GCC GCC TTC ATG TAC GTC TTC TAT GTC ATG TAC GAC GGC
481 TTC TCC ATG CAG CGG CTG GTG AAG TGC AAC GCC TGG CCT TGT CCC AAC ACT GTG GAC TGC
541 TTT GTG TCC CGG CCC ACG GAG AAG ACT GTC TTC ACA GTG TTC ATG ATT GCA GTG TCT GGA
601 ATT TGC ATC CTG CTG AAT GTC ACT GAA TTG TGT TAT TTG CTA ATT AGA TAT TGT TCT GGG
661 AAG TCA AAA AAG CCA GTT
```

(الف)

```
1   MDWGTLQTILGGVNKHSTSIGKIWLTVLFIFRIMILVVAAKEVWGDEQADFVCNTLQPGC
61  KNVCYDHYFPISHIRLWALQLIFVSSPALLVAMHVAYRRHEKKRKFIKGEIKSEFKDIEE
121 IKTQKVRIEGSLWWTYTSSIFFRVIFEAAFMYVFYVMYDGFSMQRLVKCNAWPCPNTVDC
181 FVSRPTEKTVFTVFMIAVSGICILLNVTELCYLLIRYCSGKSKKPV
```

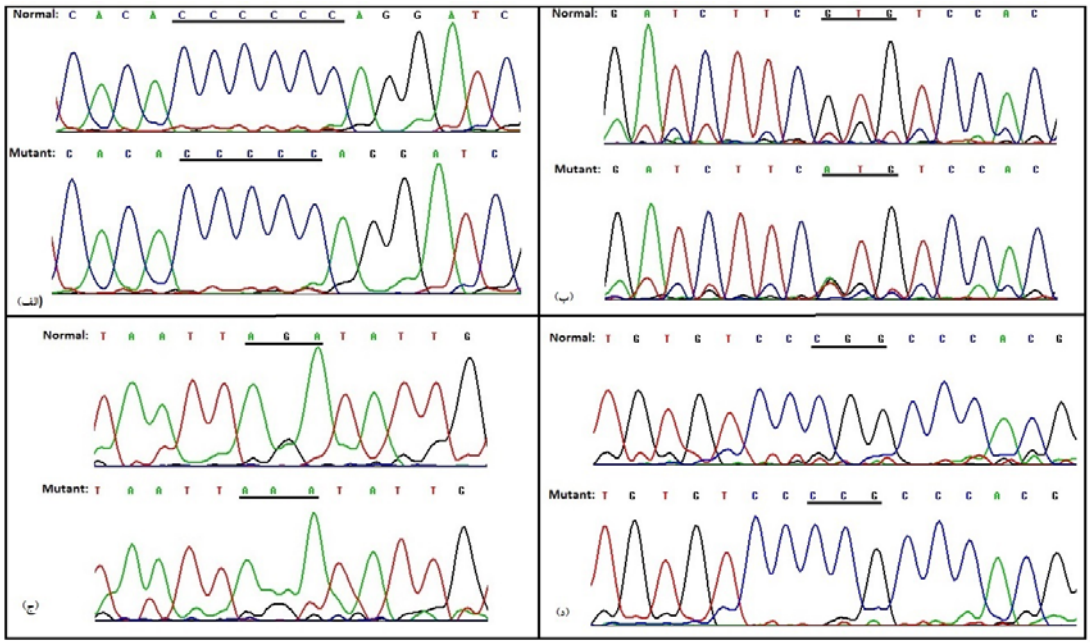
(ب)

شکل شماره ۱- (الف) توالی ناحیه کدکننده ژن GJB2 به طول ۶۷۸ جفت باز. (ب) توالی آمینو اسیدی پروتئین کانکسین۲۶ به طول ۲۲۶ باقیمانده آمینواسید



شکل شماره ۲- محصولات PCR تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای CX26F و CX26R به همراه مارکر 100bp، بر روی ژل آگاروز ۱/۵ درصد (M: مارکر، ۱و ۲: شاهد، ۳: کنترل منفی، ۴-۸ : نمونه‌های بیمار).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]



شکل شماره ۳- (الف) جهش هموزیگوت 35delG در روی رشته غیر کد کننده و هم‌ردیفی آن با توالی نرمال. (ب) جهش هتروزیگوت V84M (c. 254G>A) و هم‌ردیفی آن با توالی نرمال. (ج) جهش هتروزیگوت R216K (c.647G>A) و هم‌ردیفی آن با توالی نرمال. (د) جهش هموزیگوت R184P (c.551G>C) و هم‌ردیفی آن با توالی نرمال.

بحث

جهش‌های موجود در ژن *Cx26* مهم‌ترین عامل ناشنوایی ارثی مادرزادی در بیشتر کشورها می‌باشند. جهش‌های ژن *Cx26* در بیشتر نقاط دنیا عامل ایجادکننده حدود نیمی از موارد ناشنوایی خفیف تا شدید هستند. جهش‌های خاصی از این ژن در جمعیت-های مختلف شایع است. ایران از اقوام گوناگونی تشکیل شده و با توجه به اینکه فراوانی جهش‌های *GJB2* در اقوام گوناگون متفاوت است، لازم است اقوام و نژادهای گوناگون ایران به‌صورت جداگانه بررسی شوند [۱۷،۱۱،۹]. ناشنوایی از جمله بیماری‌های شایع در شهرستان مرند است، لذا در این مطالعه جهش‌های عامل بروز ناشنوایی در جمعیت این شهرستان بررسی شد. از تعداد ۵۰ نمونه مورد مطالعه در این تحقیق، تعداد ۶ نوع جهش مختلف در ۱۰ فرد مبتلا به ناشنوایی از نوع غیر سندرومی، مشاهده گردید. در این مطالعه، از ۱۰۰ کروموزوم مطالعه شده، جهش 35delG در ۵ فرد از ۵۰ فرد بیمار مشاهده گردید؛ به‌طوری‌که در یک فرد به-صورت هموزیگوت و در ۴ فرد به‌صورت هتروزیگوت بود. این جهش با فراوانی آللی ۶ درصد از فراوانی زیادی در بین جهش-های شناخته شده برخوردار بود. در موقعیت ۳۰-۳۵ ژن *GJB2*، ۶ تکرار نوکلئوتیدی گوانین وجود دارد که حذف هر نوکلئوتید در این ناحیه باعث ایجاد شایع‌ترین جهش، به‌نام 35delG یا 30delG می‌شود. این جهش که اولین بار توسط Zelante و همکارانش در سال ۱۹۹۷ گزارش شد، از نوع جهش‌های نقطه‌ای حذفی بوده و باعث تغییر قالب خواندن در توالی ژن می‌شود [۱۸]. علت عمده ناشنوایی‌های مادرزادی تک‌گیر و وراثتی در جمعیت سفیدپوستان جهش 35delG است. در مطالعات اولیه که بر روی جمعیت ایرانی صورت گرفت، فراوانی جهش 35delG از صفر درصد در سیستان و بلوچستان تا ۲۷/۱ درصد در گیلان متفاوت بوده است [۱۹]. در مطالعه‌ای که توسط نجم آبادی و همکاران بر روی ناشنوایان صورت گرفت، بیشترین جهش مربوط به 35delG بود [۲۰]. هم‌چنین، مطالعه هاشم‌زاده و همکاران نیز در چندین استان ایران نشان داد که فراوانی این جهش بالا می‌باشد [۶،۱]. این یافته‌ها نشان می‌دهند که جهش 35delG در جمعیت ایرانی شایع می‌باشد. فراوانی ناقلان این جهش در شمال اروپا ۱/۲۶ درصد و در جنوب اروپا ۱/۹۶ درصد گزارش شده است [۱۹]. پس، بر اساس مطالعات انجام یافته و مطالعه حاضر، این قطعه ۶ نوکلئوتیدی که از موقعیت ۳۰ شروع می‌شود، یک منطقه با جهش پذیری بالاست. بعد از جهش 35delG، جهش R184P با فراوانی آللی ۳ درصد در دو فرد مشاهده گردید. این جهش بدمعنی به‌دلیل تغییر باز گوانین به سیتوزین در محل ۵۵۱ ایجاد شده است (c.551G>C). این جهش بدمعنی از نوع جهش نقطه‌ای متقاطع بوده و باعث تغییر اسید آمینه آرژینین به پرولین در موقعیت ۱۸۴ شده است (R184P). این جهش در دومین خارج سلولی EC2 پروتئین رخ داده است. جهش R184P برای اولین بار به‌وسیله Denoyelle و همکارانش در سال ۱۹۹۷ در دو خواهر استرالیایی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

به‌صورت هتروزیگوت مشاهده شد [۲۱]. این جهش در سال ۲۰۰۴ به‌وسیله Shalev و همکاران در جمعیت عرب و در سال ۲۰۰۹ به‌وسیله Bonyadi و همکاران در جمعیت ایرانی شناخته شد [۲۳،۲۲]. جهش R216K با فراوانی آللی ۲ درصد و بقیه جهش‌ها هرکدام با فراوانی آللی یک درصد مشاهده شدند. جهش‌های C202R و 363delC قبلا به‌صورت موردی گزارش شده‌اند [۲۵،۲۴]. جهش دیگر، V84M می‌باشد که به‌دلیل تغییر باز گوانین در موقعیت ۲۵۴ به باز آدنین حاصل شده است (c. 254G>A). این جهش برای اولین بار به‌وسیله Kelley و همکاران در سال ۱۹۹۸ گزارش شد [۲۶]. این جهش بدمعنی در دومین TM2 در محل حفاظت شده رخ داده است. دومین‌های TM در تاخوردگی پروتئین نقش دارند. هم‌چنین، در این جایگاه جهش دیگری به‌صورت V84A به‌وسیله Park و همکاران در سال ۲۰۰۰ گزارش شد [۲۷]. جهش R216K یک جهش نقطه‌ای جدید از نوع بدمعنی بوده و تاکنون در بین جهش‌های GJB2 گزارش نشده است. تغییر باز گوانین در موقعیت ۶۴۷ به باز آدنین موجب تغییر اسید آمینه آرژنین به لیزین در موقعیت ۲۱۶ می‌شود (c.647G>A). محل جهش R216K، دومین IC2 (CT) پروتئین کانکسین ۲۶ می‌باشد. این دومین به همراه لوپ داخلی در تنظیم pH نقش دارند.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، جهش‌های یافت شده در ژن *GJB2* با فراوانی آللی ۱۴ درصد، این احتمال را نشان می‌دهد که ژن‌های دیگری در بروز ناشنوایی غیر سندرومی در جمعیت مورد مطالعه نقش دارند. بنابراین، با توجه به پایین بودن فراوانی جهش در ژن *GJB2* و متفاوت بودن طیف جهش‌های شناسایی شده ژن مذکور در این مطالعه، ادامه بررسی‌های گسترده‌تر در خانواده‌هایی که فاقد جهش در ژن *GJB2* بودند، لازم می‌باشد. لذا، بررسی جهش‌های عامل ناشنوایی در دیگر ژن‌های کانکسین از جمله *CX30* و *CX31* در بقیه افراد ناشنوا در این تحقیق طی مطالعات دیگر و کم کردن ازدواج‌های فامیلی و قبیله‌ای در خانواده‌هایی که سابقه ناشنوایی مادرزادی دارند، پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

از خانواده‌های محترم بیماران، ریاست و کارکنان محترم اداره بهزیستی شهرستان مرند به‌ویژه آقای حسین محمدزاده و دیگر عزیزانی که در انجام این مطالعه اینجانب را یاری نمودند، تشکر می‌کنم. این مطالعه با اعتبارات پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرند در آزمایشگاه ژنتیک این واحد انجام گردیده است.

References:

[1] Hashemzadeh Chaleshtori M , Montazer Zohour M, Hoghooghi Rad L, Pour-Jafari H, Farhud DD, Dolati M, et al. Autosomal Recessive and Sporadic Non Syndromic Hearing Loss and the Incidence of Cx26 Mutations in a Province of Iran. ***Iran J Publ Health*** 2006; 35(1): 88-91.

[2] Naghavi A, Nishimura C, Kahrizi K, Riazalhosseini Y, Bazazzadegan N, Mohseni M, et al. GJB2 mutations in Baluchi population. ***J Genet*** 2008; 87(2): 195-7.

[3] Murgia A, Orzan E, Polli R. Cx26 deafness: mutation analysis and clinical Variability. ***J Med Genet*** 1999; 36(11): 829–32.

[4] Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashknazi Jews with non syndromic recessive deafness. ***N Engl J Med*** 1998; 339(21): 1500-5.

[5] Marlin S, Garabédian EN, Roger G, Moatti L, Matha N, Lewin P, et al. Connexin 26 Gene Mutations in Congenitally Deaf Children. ***Arch Otolaryngol Head Neck Surg*** 2001; 127(8): 927-33.

[6] Hashemzadeh Chaleshtori M, Farhud DD, Taylor R, Hadavi V, Patton MA, Afzal AR. Deafness–Associated Connexin 26 Gene (GJB2) Mutations in Iranian Population. ***Iran J Publ Health*** 2002; 31:75-9.

[7] Mukherjee M, Phadke S R, Mittal B. Connexin 26 and autosomal recessive non-syndromic hearing loss. ***Indian J Hum Genet*** 2003; 9: 40-50.

[8] Martin PE, Coleman SL, Casalotti SO, Forge A, Evans WH. Properties of connexin26 gap junctional proteins derived from mutations associated with non-syndromal heriditary deafness. ***Hum Mol Genet*** 1999; 8(13): 2369–76.

[9] Morle L, Bozon M, Alloisio N, Latour P, Vandenberghe A, Plauchu H, et al. A novel C202F mutation in the connexin26 gene (GJB2) associated with autosomal dominant isolated hearing loss. ***J Med Genet*** 2000; 37: 368–70.

[10] Wilcox SA, Osborn AH, Allen-Powell DR, Maw MA, Dahl HH, Gardner RJ. Connexin26 deafness in several interconnected families. ***J Med Genet*** 1999; 36(5): 383–5.

[11] Primignani P, Trotta L, Castorina P, Lalatta F, Cuda D, Murri A, et al. A New De Novo Missense Mutation in Connexin 26 in a Sporadic Case of Nonsyndromic Deafness. ***Laryngoscope*** 2007; 117(5): 821-24.

[12] Frei K, Szuhai K, Lucas T, Weipoltshammer K, Schöfer C, Ramsebner R, et al. Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. ***Eur J Hum Genet*** 2002; 10(7): 427 –32.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]

[13] Tekin M, Akar N, Cin S, Blanton SH, Xia XJ, Liu XZ, et al. Connexin 26 (GJB2) mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. ***Hum Genet*** 2001; 108(5): 385-9.
[14] White, TW. Functional analysis of human Cx26 mutations associated with deafness. ***Brain Res Rev*** 2000; 32(1): 181–3.
[15] Ito T, Noguchi Y, Yashima T, Ohno K, Kitamura K. Hereditary Hearing Loss and Deafness Genes in Japan. ***J Med Dent Sci*** 2010; 57(1): 1-10.
[16] Saremi MA, Saremi M, Tavallaei M. Rapid Genomic DNA Extraction (RGDE). ***Forensic Sci Int*** 2008; 1: 63–5.
[17] Samanich J, Lowes C, Burk R, Shanske S, Lu J, Shanske A, Morrow BE.. Mutations in GJB2, GJB6, and mitochondrial DNA are rare in African American and Caribbean Hispanic individuals with hearing impairment. ***Am J Med Genet A*** 2007; 143A(8): 830–8.
[18] Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, Dagruma L, Govea N, et. al. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. ***Hum Mol Genet*** 1997; 6(9): 1605–09.
[19] Rezaei H, vallian Broojeni S, Movahedi R. High frequency of 35delG mutation in GJB2 associated with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss (ARNSHL) in the province of Isfahan-Iran. ***Genet 3rd Millennium*** 2010; 8(3): 2074-78. [in Persian]
[20] Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Iranian with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. ***Hum Mut*** 2002; 19(5): 572-4.
[21] Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. ***Hum Mol Genet*** 1997; 6: 2173-7.
[22] Shalev SA, Hujirat Y. Maternal origin of a de novo mutation of the connexin 26 gene resulting in recessive nonsyndromic deafness. ***Am J Med Genet A*** 2004; 124A: 411-2.
[23] Bonyadi M, Esmaeili M, Abhari M, Lotfi A. Mutation analysis of familial GJB2-related deafness in Iranian Azeri Turkish patients. ***Genet Test Mol Biomarker*** 2009; 13(5): 689-92.
[24] Onsori H, Rahmati M, Fazli D. A Novel De Novo Dominant Mutation in GJB2 Gene Associated with a Sporadic Case of Nonsyndromic Sensorineural Hearing Loss. ***Iran J Publ Health*** 2014; 43 (12): 1710-13.
[25] Onsori H, Rahmati M, Fazli D. A Novel Compound Heterozygous Mutation (35delG, 363delC) in the Connexin 26 Gene Causes Non-Syndromic Autosomal Recessive Hearing Loss. ***Acta Med Iran*** 2014; 52(8): 638-40.
[26] Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. ***Am J Hum Genet*** 1998; 62(4): 792-9.
[27] Park HJ, Houn Hahn S, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin26 Mutations Associated With Nonsyndromic Hearing Loss. ***Laryngoscope*** 2000; 110(9): 1535–8.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-30]