

بررسی ژنوتیپی پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs1799989 در ناحیه ژنی TYR در جمعیت

اصفهان

سامانه سهیلی^۱، صادق ولیان بروجنی^{۲*}

خلاصه

مقدمه: تیروزیناز (TYR) مهم ترین آنزیم در تولید رنگدانه های پوست، چشم و فولیکول های مو است. رمز گذاری این آنزیم توسط ژن TYR یا OCA1A (Oculocutaneous albinism type 1A) صورت می گیرد. جهش های ژن TYR منجر به ناهنجاری های رنگدانه ای مانند زالی در انسان می شود. با توجه به جهش های بسیار زیاد گزارش شده در این ژن، هدف مطالعه حاضر، شناسایی و معرفی نشانگرهای چند شکلی در ناحیه ژنی TYR در جمعیت ایران بود. روش: در این مطالعه با بررسی بیوانفورماتیکی نشانگرهای پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ناحیه ژنی TYR، نشانگر rs1799989 واقع در ناحیه پروموتور انتخاب شد و ژنوتیپ آن با روش Tetra-primer ARMS-PCR (Amplification refractory mutation system-Polymerase chain reaction) تعیین گردید. فراوانی آللی و درجه هتروزیگوسیتی این نشانگر در جمعیت اصفهان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: هتروزیگوسیتی نشانگر rs1799989 در جمعیت اصفهان بالا بود (۷۵/۹ درصد). در مطالعه حاضر فراوانی آلل C برابر با ۰/۵۷۶ و فراوانی آلل A برابر با ۰/۴۲۰ به دست آمد. مقایسه این یافته با نتایج به دست آمده از مطالعه این پلی مورفیسم در سایر جمعیت ها نشان داد که بیشترین شباهت به جمعیت های آفریقایی وجود دارد. نتیجه گیری: با توجه به درجه هتروزیگوسیتی بالا، نشانگر rs1799989 می تواند به عنوان یک نشانگر گویا در بررسی پیوستگی و شناسایی ناقلین جهش های ژن TYR بیماری زالی در جمعیت ایرانی معرفی شود. واژه های کلیدی: زالی چشمی - پوستی، ژن TYR، نشانگر rs1799989 جمعیت ایرانی

۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران ۲- استاد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: svallian@sci.ui.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۶/۶ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۳/۱۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۱۲/۱۳

مقدمه

بیماری زالی چشمی - پوستی (Oculocutaneous albinism یا OCA)، گروهی از بیماری‌های اتوزومی مغلوب است که منجر به کمبود یا فقدان تولید ملانین در ملانوسیت‌ها می‌شود. طیف بالینی OCA متنوع و شامل OCA1A با شدیدترین نوع و فقدان کامل تولید ملانین در طول عمر فرد و اشکال ملایم‌تر آن OCA3، OCA2، OCA1B و OCA4 می‌باشد. زالی چشمی - پوستی نوع ۱ (OCA1 یا OCA type 1) یک بیماری اتوزومی مغلوب است که در اثر جهش در ژن تیروزیناز (TYR) به وجود می‌آید (۱) و به طور متوسط میزان شیوع آن در جمعیت، یک در ۴۰ هزار نفر است (۲). ژن TYR روی کروموزوم 11q14.3 قرار گرفته است (۳) و شامل ۵ اگزون و طول تقریبی ۶۵ کیلوباز می‌باشد که یک پروتئین ۵۲۹ آمینواسیدی را رمز می‌کند (۴). پروتئین تیروزیناز یک آنزیم مس‌دار است که تبدیل تیروزین به DOPA (Dihydroxyphenylalanine) را کاتالیز می‌نماید (۵). چنانچه فعالیت تیروزیناز در فرایند جهش به طور کامل متوقف گردد، نوع A این بیماری (OCA1A) و اگر فعالیت آن کاهش یابد، نوع B بیماری (OCA1B) به وجود می‌آید. تاکنون بیش از ۲۰۰ جهش مختلف برای این ژن گزارش شده است (۶). علاوه بر جهش‌های متعدد و متنوع این ژن، تعداد زیادی از چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism یا SNP) در اگزون‌ها و اینترون‌ها و همچنین در ناحیه بالادست و پروموتور این ژن وجود دارد که در پایگاه داده NCBI (National Center for Biotechnology Information) ثبت رسیده است (۷).

نشانه‌های SNP شایع‌ترین چند شکلی‌ها در ژنوم انسان هستند و تخمین زده می‌شود که در هر فاصله به طور متوسط حدود ۲۹۰ جفت باز در ژنوم وجود دارد (۸، ۹). هر SNP نشان دهنده یک تغییر تک نوکلئوتیدی در ژنوم است و در بیشتر موارد حالت دو آللی دارد. یک جایگاه تک نوکلئوتیدی اغلب زمانی به عنوان SNP در نظر گرفته می‌شود که فراوانی آلل مغلوب آن در جمعیت حدود ۱ درصد یا بیشتر باشد. چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی

مزایای شناخته شده و قابل توجه بسیاری در آنالیز پیوستگی دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به شمار زیاد و پراکندگی و حتی سرعت و توان بالای سیستم‌های تعیین SNP اشاره کرد (۱۰). هدف از این مطالعه، بررسی انواع نشانگرهای چند شکلی برای تشخیص غیر مستقیم جهش‌های مربوط به ژن تیروزیناز برای اولین بار در ایران بود.

در مطالعه حاضر بعد از بررسی‌های بیوانفورماتیک، نشانگر rs1799989 واقع در ناحیه پروموتور ژن TYR انتخاب شد. این SNP در ناحیه پنجم ژن TYR قرار گرفته است و شامل دو آلل A و C می‌باشد. آلل C، به عنوان آلل متداول و فراوان و آلل A در بیشتر جمعیت‌ها آلل نادر به شمار می‌رود و فراوانی آن کمتر از ۰/۲ می‌باشد. نشانگر rs1799989 پس از طراحی پرایمرهای جدید، با استفاده از روش Tetra-primer ARMS-PCR (Amplification refractory mutation system-Polymerase chain reaction) از نظر ژنوتیپی در جمعیت اصفهان بررسی شد. همچنین، درجه هتروزیگوسیتی و فراوانی آللی این نشانگر محاسبه گردید.

روش بررسی

بر پایه جستجو در پایگاه‌های داده SNPper، NCBI و UCSC Genome Browser (University of California, Santa Cruz) نشانگر چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs1799989 جهت مطالعه در جمعیت ایرانی انتخاب شد. این نشانگر پیش‌تر در جمعیت‌های دیگر مورد مطالعه قرار گرفته و میانگین هتروزیگوسیتی آن حدود ۳۰/۰۴ درصد گزارش شده بود (۷).

در مطالعه حاضر، DNA خون ۱۴۰ فرد سالم غیر خویشاوند شهر اصفهان (تعداد یکسان از زنان و مردان) با روش نمک اشباع (Salting out) استخراج گردید و سپس از نظر کمی و کیفی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر مورد بررسی قرار گرفت. به منظور استفاده از روش Tetra-primer ARMS-PCR جهت تعیین ژنوتیپ نشانگر rs1799989 چهار پرایمر شامل دو پرایمر داخلی برای تشخیص آلل و دو پرایمر خارجی (کنترل داخلی) از طریق پایگاه اینترنتی

پس از تخمین فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی داده‌ها، وجود تعادل Hardy-Weinberg (Hardy-Weinberg Equilibrium) مورد بررسی قرار گرفت. این تعادل بیان می‌کند که در جمعیتی با جفت‌گیری تصادفی بدون انتخاب، جهش و یا مهاجرت فراوانی‌های آللی و فراوانی‌های ژنوتیپی از نسلی به نسل دیگر ثابت است (۱۳). نرم‌افزار GenePop بر اساس آزمون Fisher exact به بررسی تعادل Hardy-Weinberg می‌پردازد (۱۴). میزان Polymorphic index نشانگر بر اساس فرمول زیر محاسبه شد که در آن P_i و P_j میزان فراوانی آللی هستند.

$$PIC = 1 - \sum_{i=1}^l P_i^2 - \sum_{i=1}^{l-1} \sum_{j=i+1}^l 2 P_i P_j$$

نتایج

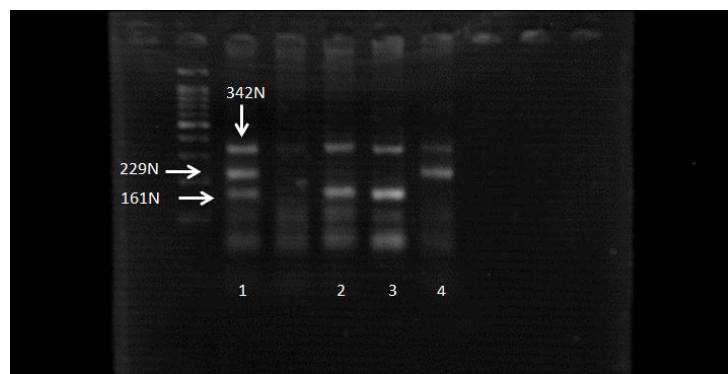
در مطالعه حاضر تنوع ژنتیکی نشانگر چند شکلی تک نوکلئوتیدی rs1799989 با استفاده از پرایمرهای طراحی شده و روش Tetra-primer ARMS PCR مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱). پس از تعیین ژنوتیپ افراد، سه محصول با طول‌های ۲۲۹، ۱۶۱ و ۳۴۲ نوکلئوتید و دو آلل مورد انتظار در جمعیت مشاهده شد. محصول ۲۲۹ نوکلئوتیدی نشان دهنده آلل A، محصول ۱۶۱ نوکلئوتیدی نشان دهنده آلل C و محصول ۳۴۲ نوکلئوتیدی کنترل داخلی بود.

tetra-primer ARMS-PCR-Search Frame طراحی گردید (۱۱). سپس پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار طراحی پرایمر Oligo 7.4 از لحاظ مناسب بودن بررسی و تکمیل شدند.

شرایط واکنش PCR شامل ۱ میکرولیتر از هر پرایمر (۱۰ پیکومول)، ۱ میکرولیتر Taq DNA polymerase (۵ واحد در میکرولیتر)، ۱ میکرولیتر dNTP (Deoxynucleotide) (۱۰ میلی‌مولار)، ۲/۵ میکرولیتر Taq DNA buffer (۱۰X)، ۱ میکرولیتر کلرید منیزیم ۵۰ میلی‌مولار و ۲ میکرولیتر DNA (۱۰۰ نانوگرم) که با ddH₂O به حجم ۲۵ میکرولیتر رسانیده شد، بود.

بعد از فراهم شدن شرایط مناسب PCR، واکنش‌های PCR توسط دستگاه ترموسایکلر (Eppendorf Germany)، بر روی نمونه‌های DNA ژنومی انجام شد. در نهایت، محصولات تکثیر شده بر روی ژل آگارز ۲ درصد با اتیدیوم بروماید تفکیک و زیر نور ماورای بنفش مشاهده شدند.

وجود هتروزیگوسیتی نشان دهنده وجود تنوع ژنتیکی است. تخمین فراوانی آللی، درجه هتروزیگوسیتی و فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده و مورد انتظار فنوتیپ‌های هموزیگوت و هتروزیگوت با استفاده از پایگاه GenePop انجام شد (۱۲).



شکل ۱. تعیین ژنوتیپ نشانگر rs11658369 با استفاده از روش Tetra-primer ARMS PCR

(Amplification refractory mutation system-Polymerase chain reaction)

ژنوتیپ‌های مشاهده شده از نمونه ۱ ژنوتیپ A/C، نمونه‌های ۲ و ۳ ژنوتیپ C/C و نمونه ۴ ژنوتیپ A/A را نشان می‌دهد. برای هر فرد یک ستون در نظر گرفته شد.

گرفت. پلی مورفیسم rs1799989 در ناحیه بالادست ژن TYR قرار دارد و به دلیل اهمیت و ساختار ویژه پروموتور ژن TYR در تنظیم بیان ژن (۱۷، ۱۶)، انتخاب آن از ناحیه پروموتور می تواند ارزشمند باشد. همچنین، این SNP در بسیاری از جمعیت های دنیا بررسی شده و تنوع هتروزیگوسیتی قابل توجهی را نشان داده است (۱۸-۱۶، ۹). در تعدادی از مطالعات از این نشانگر جهت تعیین هاپلوتایپ استفاده می شود (۲۱، ۲۰).

در پایگاه های داده ایسی مانند NCBI میانگین هتروزیگوسیتی در جمعیت های بررسی شده دنیا حدود ۳۰/۰۴ درصد، فراوانی آلل A ۰/۲۲ و فراوانی آلل C برابر با ۰/۷۸ گزارش شده است (۷). ۷۵/۹ درصد نمونه های تعیین ژنوتیپ شده، هر دو آلل را داشتند و هتروزیگوس بودند که این درصد بیش از ۲ برابر میانگین درصد بررسی شده در دنیا می باشد. میزان آگاهی دهندگی این نشانگر بر اساس فرمول PIC (Polymorphism information content)، ۰/۳۶۹ محاسبه شد. مقدار PIC در اغلب موارد بین صفر و یک متغیر است. نشانگرهای دارای $PIC > 0.7$ ، آگاهی دهندگی بالایی دارند و نشانگرهای چند آللی جزء این دسته هستند. در مورد نشانگرها و یا ژن های دو آللی، بیشترین میزان PIC برابر با ۰/۳۷۵ می باشد. با توجه به این نکته مهم، آگاهی دهندگی برای این نشانگر میزان مناسب و خوبی را نشان می دهد.

مقایسه نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر با اطلاعات موجود در پایگاه های داده International HapMap Project و Genome Browser حاکی از آن بود که فراوانی آللی به دست آمده در مطالعه حاضر برای جمعیت ایران در بین جمعیت های بررسی شده، به فراوانی آللی جمعیت آفریقایی در نژادهای نیجریه و کنیایی نزدیک تر است (جدول ۱).

از ۱۴۰ فرد مورد مطالعه، ۱۰۶ نفر (۷۵/۷ درصد) هتروزیگوت برای ژنوتیپ A/C، ۲۴ نفر (۱۷/۲ درصد) هموزیگوت برای ژنوتیپ C/C و ۱۰ نفر (۷/۱ درصد) هموزیگوت برای ژنوتیپ A/A بودند. درصد هتروزیگوسیتی نشانگر rs1799989 نیز ۷۶ درصد به دست آمد. فراوانی آلل متداول (C)، ۰/۵۷۶ و فراوانی آلل نادر (A) برابر با ۰/۴۲۰ تخمین زده شد.

در نهایت با استفاده از نرم افزار GenePop، تعادل Hardy-Weinberg برای نشانگر ژنتیکی rs1799989 در جمعیت ایران مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج آزمون Fisher exact، مقدار P برای جمعیت ایران ۰/۰۵۲ به دست آمد که این مقدار بزرگ تر از ۰/۰۵ و بیانگر وجود تعادل Hardy-Weinberg برای این نشانگر در جمعیت ایرانی است.

بحث

مطالعه حاضر به منظور بررسی وضعیت ژنوتیپی و خصوصیات نشانگر rs1799989 در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه ای از جمعیت ایران صورت گرفت. این بررسی به انتخاب بهینه نشانگرهای مورد استفاده در تشخیص مولکولی جهش های TYR مسبب زالی به روش غیر مستقیم کمک می نماید و می تواند در پیشرفت روش های تشخیصی در جمعیت ایران مؤثر باشد. همچنین، نتایج به دست آمده موجب تقویت اطلاعات ساختاری ژنتیکی جمعیت ایرانی و اقوام مختلف آن می گردد.

تکنیک Tetra-primer ARMS-PCR به دلیل مقرون به صرفه بودن و سرعت در انجام کار انتخاب گردید. در این تکنیک با استفاده از دو پرایمر عمومی و دو پرایمر اختصاصی برای آلل های SNP و در طی یک واکنش، ژنوتیپ تعیین می شود (۱۵). این SNP از نظر ژنوتیپی برای اولین بار در ایران و در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار

جدول ۱. مقایسه فراوانی آللی و درجه هتروزیگوسیتی نشانگر rs11658369 در جمعیت اصفهان (ایران) با جمعیت‌های دیگر جهان

جمعیت	فراوانی آلل A	فراوانی هتروزیگوسیتی
ایرانی	۰/۴۲	۰/۷۶۰
آفریقایی - آمریکایی	۰/۲۲	۰/۳۲۷
چینی	۰/۱۰	۰/۰۹۰
اروپایی	۰/۱۱	۰/۱۷۷
ژاپنی	۰/۱۴	۰/۲۴۴
کنیایی	۰/۳۹	۰/۴۴۸
نیجریایی	۰/۳	۰/۳۹۶

نتیجه‌گیری

و فراوانی آللی بالای نشانگر rs1799989 در جمعیت اصفهان، این نشانگر می‌تواند به عنوان یک نشانگر گویا در جمعیت ایران در مطالعه پیوستگی و شناسایی ناقلین بیماری زالی چشمی - پوستی معرفی گردد.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناس ارشد ژنتیک خانم سامانه سهیلی می‌باشد و هزینه آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه اصفهان در قالب پژوهانه پرداخت شده است

تاکنون مطالعات مختلفی بر روی نشانگرهای چند شکلی تک نوکلئوتیدی در جمعیت ایرانی صورت گرفته است (۲۳،۲۲،۱۴) که همه آنها در جهت غنی کردن ساختار ژنتیکی جمعیت ایران و بررسی انواع نشانگرهای چند شکلی برای تشخیص غیر مستقیم انجام شده‌اند. تحقیق حاضر نیز با این هدف، به بررسی نشانگر تک نوکلئوتیدی rs1799989 برای اولین بار در جمعیت اصفهان به عنوان نمونه‌ای از جمعیت ایران پرداخت. در مجموع، نتایج مولکولی و آماری نشان داد که با توجه به هتروزیگوسیتی

References

1. Scriver CR, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K, et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, NY: McGraw-Hill Companies; 2000.
2. King RA, Hearing VI, Creel DJ. Albinism. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 5587-627.
3. Tomita Y, Takeda A, Okinaga S, Tagami H, Shibahara S. Human oculocutaneous albinism caused by single base insertion in the tyrosinase gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 164(3): 990-6.
4. Kwon BS, Haq AK, Pomerantz SH, Halaban R. Isolation and sequence of a cDNA clone for human tyrosinase that maps at the mouse c-albino locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(21): 7473-7.
5. Cooksey CJ, Garratt PJ, Land EJ, Pavel S, Ramsden CA, Riley PA, et al. Evidence of the indirect formation of the catecholic intermediate substrate responsible for the autoactivation kinetics of tyrosinase. *J Biol Chem* 1997; 272(42): 26226-35.
6. Bevington PR. Data reduction and error analysis for the physical sciences. New York, NY: McGraw-Hill, 1969.

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
8. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet* 2001; 27(3): 234-6.
9. Miyamura Y, Verma IC, Saxena R, Murase A, Kono M, Suzuki T, et al. Establishment of tyrosinase sequence database in normally pigmented Indians and Japanese for rapid determination of novel mutations. *J Dermatol Sci* 2005; 39(3): 167-73.
10. Botstein D, Risch N. Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl): 228-37.
11. Jagirdar K, Smit DJ, Ainger SA, Lee KJ, Brown DL, Chapman B, et al. Molecular analysis of common polymorphisms within the human Tyrosinase locus and genetic association with pigmentation traits. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27(4): 552-64.
12. Raymond M, Rousset F. Population Genetics Software for Exact Tests and Ecumenicism. *J Hered* 1995; 86(3): 248-9.
13. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics* 1992; 48(2): 361-72.
14. Fazeli Z, Vallian S. Molecular phylogenetic study of the Iranians based on polymorphic markers. *Gene* 2013; 512(1): 123-6.
15. Ye S, Humphries S, Green F. Allele specific amplification by tetra-primer PCR. *Nucleic Acids Res* 1992; 20(5): 1152.
16. Ponnazhagan S, Hou L, Kwon BS. Structural organization of the human tyrosinase gene and sequence analysis and characterization of its promoter region. *J Invest Dermatol* 1994; 102(5): 744-8.
17. Oetting WS. The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res* 2000; 13(5): 320-5.
18. Chaki M, Sengupta M, Mukhopadhyay A, Subba R, I, Majumder PP, Das M, et al. OCA1 in different ethnic groups of india is primarily due to founder mutations in the tyrosinase gene. *Ann Hum Genet* 2006; 70(Pt 5): 623-30.
19. Park SH, Chae H, Kim Y, Kim M. Molecular analysis of Korean patients with oculocutaneous albinism. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56(1): 98-103.
20. Mondal M, Sengupta M, Samanta S, Sil A, Ray K. Molecular basis of albinism in India: evaluation of seven potential candidate genes and some new findings. *Gene* 2012; 511(2): 470-4.
21. Tanita M, Matsunaga J, Miyamura Y, Dakeishi M, Nakamura E, Kono M, et al. Polymorphic sequences of the tyrosinase gene: allele analysis on 16 OCA1 patients in Japan indicate that three polymorphic sequences in the tyrosinase gene promoter could be powerful markers for indirect gene diagnosis. *J Hum Genet* 2002; 47(1): 1-6.
22. Mojtavavi NM, Mesrian TH, Hashemzadeh CM, Vallian S. Genotyping data and novel haplotype diversity of STR markers in the SLC26A4 gene region in five ethnic groups of the Iranian population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18(12): 820-5.
23. Esfahani MS, Vallian S. Characterization and specification of microsatellite markers in the HLA-DRB1 gene region: a revision to major histocompatibility complex database. *Hum Immunol* 2013; 74(8): 965-9.

Genotyping Analysis of rs1799989 Single Nucleotide Polymorphism in TYR Gene Region in the Population of Isfahan, Iran

Saamaaneh Soheili, M.Sc.¹ Sadeq Vallian Borujeni, Ph.D.^{2*}

1. M.Sc. in Genetics, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2. Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

* Corresponding author; e-mail: svallian@sci.ui.ac.ir

(Received: 28 Aug. 2014 Accepted: 3 March 2015)

Abstract

Background & Aims: Tyrosinase is the most important enzyme in the production of pigments of the skin, eyes, and hair follicles. The enzyme is encoded by tyrosinase gene (TYR) or oculocutaneous albinism type 1A (OCA1A). Mutations in TYR gene result in pigmentation disorders such as albinism in humans. In view of the large number of mutations reported in this gene, the aim of this study was to identify and introduce polymorphic markers located in the TYR gene region in the Iranian population.

Methods: In the present study, using bioinformatics investigations for single nucleotide polymorphisms (SNP) markers in TYR gene region, rs1799989 marker was selected and genotyped through tetra primer amplification refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR) method. The allele frequency and heterozygosity degree of this marker was analyzed in the population of Isfahan, Iran.

Results: The heterozygosity of the rs1799989 marker (75.9%) in the population of Isfahan was high. The frequency of allele C and allele A was 0.576 and 0.420, respectively. Comparison of this finding to those of other populations showed that the most similarity existed with African populations.

Conclusion: In view of the high degree of heterozygosity, rs1799989 marker can be introduced as an informative marker for linkage analysis and identification of TYR gene mutations carriers in the Iranian population.

Keywords: Oculocutaneous, TYR gene, rs1799989 marker, Iranian population