

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00590

## *GDII* 基因多态性与秦巴山区儿童 NSMR 及其智力水平的相关性研究

张科进<sup>1</sup>, 杜云<sup>1</sup>, 郑子健<sup>2</sup>, 高晓彩<sup>1,2</sup>, 黄绍平<sup>3</sup>, 李瑞林<sup>3</sup>, 陈超<sup>4</sup>, 张富昌<sup>1,2</sup>

1. 西北大学生命科学学院人口与健康研究所, 西安 710069;
2. 西北大学公共管理学院应用心理学研究所, 西安 710069;
3. 西安交通大学第二附属医院, 西安 710004;
4. 西北大学国家微检测中心, 西安 710069

**摘要:** 用来自中国中西部秦巴山区的非特异性精神发育迟滞患者及正常对照人群为样本, 通过研究分别位于 *GDII* 基因第 7 外显子剪接区和第 8 外显子上的 rs2276462 和 rs11549300 两个功能 SNP 位点的多态性, 探索 *GDII* 基因的多态现象与当地儿童的精神发育迟滞及其智力水平的相关性。在样本人群中仅观察到 rs11549300 位点的多态现象, 而 rs2276462 位点在秦巴山区儿童中十分保守。病例-对照分析结果显示, rs11549300 位点多态性与秦巴山区儿童的非特异性精神发育迟滞无显著相关性 ( $P>0.05$ ), 但是其多态现象可能与当地儿童的智力水平有一定的相关性 ( $P=0.03$ ), 但是这一结论还需要在更大样本中, 通过选择更多的遗传标记来进一步确证。

**关键词:** 非特异性精神发育迟滞; 智力; 功能多态性

## Relationship between the polymorphisms of *GDII*, children NSMR and their intelligence in Qinba region

ZHANG Ke-Jin<sup>1</sup>, DU Yun<sup>1</sup>, ZHENG Zi-Jian<sup>2</sup>, GAO Xiao-Cai<sup>1,2</sup>, HUANG Shao-Ping<sup>3</sup>,  
LI Rui-Lin<sup>3</sup>, CHEN Chao<sup>4</sup>, ZHANG Fu-Chang<sup>1,2</sup>

1. College of Life Science, Institute of Population and Health, Northwest University, Xi'an 710069, China;
2. College of Public Management, Institute of Application Psychology, Northwest University, Xi'an 710069, China;
3. Second Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;
4. National Engineering Research Center for Miniaturized Detection System, Xi'an 710069, China

**Abstract:** The subjects of this study were recruited from Zha Shui and An Kang counties in the Qinba mountain region located in Middle-west China. The present study discussed the relationship between the variations of *GDII* with the children NSMR and their intelligence levels. The case-control association analysis method was used to analyze the association between the polymorphisms of two functional SNPs (rs2276462 and rs11549300) located in splicing site of the seventh exon and the eighth exon respectively, with NSMR and their different intelligence levels. It does not find out the polymorphism of rs2276462, because of its conservation. The results of case-control analysis indicated that, no association between the rs11549300 polymorphisms and children NSMR ( $P>0.05$ ), but its polymorphisms may be related to intelligence levels

收稿日期: 2007-10-10; 修回日期: 2007-12-15

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(973 计划)项目(编号: 2007CB516702)、国家自然科学基金(编号: 30470577)项目和国家十五科技攻关计划项目(编号: 2001BA901A49)资助[Supported by National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2007CB516702), Chinese National Natural Science Foundation (No. 30470577) and "The Tenth Five Year Plan" National Tackle Problem Item (No. 2001BA901A49)]

作者简介: 张科进(1974-), 男, 陕西周至人, 讲师, 博士。研究方向: 认知神经遗传学。Tel: 029-88303328; E-mail: kejinzhang@163.com

通讯作者: 张富昌(1947-), 男, 教授, 博士生导师。研究方向: 认知神经生物学。Tel: 029-88303328; E-mail: zhcfch@nwu.edu.cn

of children in Qinba region ( $P=0.03$ ). And a further work should be done to verify the conclusion of this study using the more genetic markers of *GDII* in a larger sample.

**Keywords:** non-specific mental retardation; intelligence; functional polymorphism

精神发育迟滞(Mental retardation, MR)亦称弱智,是发生在人的生长发育阶段,以智力发育受阻或发育不全为主要特征,以认知功能受损和社会适应困难为主要临床表现的一组疾病<sup>[1]</sup>。在临床上,存在两种遗传型的MR,一种是伴有临床体征的特异性MR(Specific MR, SMR),另一种是不伴有临床体征的非特异性MR(non-specific MR, NSMR)<sup>[2]</sup>。

对MR的遗传学研究最初缘于对SMR的研究,从最早的唐氏综合征(Down's syndrome)<sup>[3]</sup>、18三体(Edwards' syndrome)<sup>[4]</sup>等染色体病到单基因引起的脆性X综合征(Fragile X Syndrome)<sup>[5]</sup>,MR的遗传学因素引起了人们的注意。但是,直到20世纪90年代以来,对NSMR的遗传学研究才受到人们的广泛关注,截至2007年2月,已经有54个NSMR和21个SMR基因被报道<sup>[6]</sup>。*GDII*基因是继脆性X基因之后,最早被发现并被克隆的NSMR基因<sup>[7]</sup>。*GDII*基因即GDP dissociation inhibitor 1 (GDP解离抑制剂1基因),又名oligophrenin2基因(低智力或智力发育不全基因),位于X染色体长臂2区8带(Xq28)。1998年,D'Adamo等<sup>[7]</sup>在两个NSMR家系中发现了*GDII*基因突变,这两个突变均引起个体神经元的功能和发育发生改变,进而造成严重的学习能力受损,说明了*GDII*基因在人的智力和学习能力的发育方面可能起着很重要的作用。但是,目前尚未见到有关*GDII*基因多态性与我国人群中NSMR患者及其认知能力变化的相关研究报道。

本论文选择了*GDII*基因上的两个功能SNP位点(rs11549300和rs2276462),通过研究这两个SNP位点的多态性,间接地探讨*GDII*基因与秦巴山区儿童NSMR及儿童智力水平的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

样本来自秦巴山区柞水、安康两试验点选取的435名无血缘关系的4~14岁儿童,其中男孩227名,女孩208名。在获得本人或其监护人的知情同意情况下,每人抽取前臂静脉全血1 mL,用于提取DNA,

以供分析。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 NSMR诊断与智力检测

对于4~5岁的儿童,用中国幼儿韦氏量表进行智力检测<sup>[8]</sup>,6~14岁儿童用中国韦氏儿童量表<sup>[9]</sup>。用北京大学医学院左启华教授修订的婴幼儿—儿童适应能力测验方法对所有儿童做社会适应行为评定<sup>[10]</sup>。对于IQ分小于85分,社会适应行为评定等于或小于9分的儿童,再经由神经精神学专家、儿科大夫及心理学专家等组成的小组逐一进行病例讨论,结合我国精神分类标准第二版及WHO精神、行为疾病划分标准<sup>[11,12]</sup>,将IQ小于70分,社会适应行为评定小于等于8分的儿童诊断为MR。

#### 1.2.2 DNA遗传物质的提取与保存

对已采集的外周血样,用传统酚/氯仿抽提法从白细胞中分离基因组DNA,溶于TE溶液,于4℃保存待用或于-20℃保存。

#### 1.2.3 PCR扩增及个体基因分型

根据生物技术信息中心(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)及欧洲分子生物学实验室([www.ensembl.org](http://www.ensembl.org/)),获得*GDII*基因的序列信息,然后利用Primer 6及Oligo 6.0等生物学软件完成对*GDII*基因遗传标记及其对应引物、PCR反应条件及基因分型等条件的设计。本研究借助国际人类基因组单体型图计划网站([http://www.hapmap.org](http://www.hapmap.org/))和SNP Consortium ([http://www.snp.cshl.org](http://www.snp.cshl.org/))数据库,选择了两个在汉族人群中杂合度较高,而且具有生物学功能的SNP位点作为*GDII*基因的两个SNP遗传标记,分别为rs11549300和rs2276462,前者是*GDII*基因8号外显子上的错义突变SNP位点(<sup>Tyr256<sup>Asp</sup></sup>),后者处于*GDII*第7外显子的剪接区。rs11549300的上、下游引物分别为:5'-gctgctctcaccacagattg-3'和5'-caggagactcgacagcacag-3';rs2276462的上、下游引物分别为:5'-gtacctgggtg-ggggtaaat-3'和5'-aaacccatgtcctcaccttg-3'。

PCR扩增体系为5 μL:内含基因组DNA 50 ng,12×GC buffer (TaKaRa) PCR缓冲液,10 mmol/L的

dNTP, 1  $\mu\text{mol/L}$  的上、下游引物, *Taq* DNA 聚合酶 (3 U/1  $\mu\text{L}$ ), 加灭菌双蒸水至 5  $\mu\text{L}$ 。扩增条件: 99 预变性 5 min, 98 30 s 变性, 68 2 min 复性、延伸, 共 30 个循环, 72 10 min 终延伸, 4 保存。

用变性剂(95% 甲酰胺, 0.5 mol/L EDTA, 0.01% 溴酚蓝和二甲苯酚), 将 PCR 产物 94 变性 5 min, 然后迅速置入冰水中复性, 形成单链二级结构。将变性 PCR 产物加至 10% 的聚丙烯酰胺凝胶中, 在 120 V 电压下电泳 10 h, 银染, 再利用 Bio-Rad 凝胶成像系统进行基因分型, 记录。

#### 1.2.4 数据分析

用 SPSS 软件包 (SPSS, Chicago, IL) 和 Microsoft Visual FoxPro 6.0 软件完成对样本基本信息、SNP 基因型和等位基因的整理和统计。利用 Finttni 软件对两个 SNP 位点进行 Hardy-Weinberg 平衡检验<sup>[14]</sup>。利用 CLUMP2.3 软件, 按 Monte Carlo 算法进行 10 000 模拟运算<sup>[13]</sup>, 完成对 SNP 基因型频率、等位基因频率在 NSMR 组和正常对照组分布差异检验。样本的统计效力由软件 G\*Power 来估计<sup>[15]</sup>。所有检验的显著性阈值定为  $P < 0.05$  水平。

## 2 结果与分析

### 2.1 rs11549300、rs2276462 位点在柞水、安康两试验点及在不同性别人群中的分布

本研究中的儿童均来自秦巴山区柞水和安康两试验点, 对 rs11549300 位点在两试验点儿童中的基因型频率分布和等位基因频率分布进行比较, 均无显著性差异; 对该位点在男孩、女孩中的频率分布的比较结果亦无显著性差异; 而 rs2276462 位点在试验点的 350 个儿童中, 均未发现杂合子和突变型等位基因纯合子, 故在本研究的结果分析中不予统计。

表 2 rs11549300 位点基因型和等位基因频率在两个人群中的比较

Table 2 Frequencies of genotypes and alleles of rs11549300 in the case-control sample

性别 Sex	分组 Groups	例数 n	基因型及等位基因频率分布 <sup>a</sup> Frequencies of genotypes and alleles (%)					病例对照分析 MR vs. Controls	
			基因型 Genotypes			等位基因 Alleles		基因型 Genotypes	等位基因 Alleles
			GG	GT	TT	G	T		
女 Girl	对照 Control	148	89 (0.60)	53 (0.36)	6 (0.04)	231 (0.78)	65 (0.22)	0.106	
	病例 Case	60	31 (0.52)	22 (0.37)	7 (0.12)	84 (0.70)	36 (0.30)		0.083
男 Boy	对照 Control	177				137 (0.77)	40 (0.23)		
	病例 Case	50				33 (0.66)	17 (0.34)		0.101

<sup>a</sup> 由于 rs11549300 位于 X 染色体上, 男孩只有等位基因频率。

<sup>a</sup> Boys have only allele frequency because of the location on X chromosome for rs11549300.

用 Finetti 软件对 rs11549300 位点基因型在女孩中的分布进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, 其结果亦无差异, 而且在男、女儿童中, 其等位基因频率分布也无明显差异 ( $P > 0.05$ ) (表 1)。

### 2.2 rs11549300 位点基因型和等位基因频率在 NSMR 病例-对照人群的分布比较

表 2 是对 rs11549300 位点的基因型和等位基因频率在 NSMR 组中和正常对照组中的分布比较。在女孩中, 用 Monte Carlo 法的运算结果显示, 该位点的基因型和等位基因在两组中的分布均无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 在男孩中, 其等位基因频率分布亦无显著性差异 ( $P > 0.05$ )。

表 1 rs11549300 位点基因型和等位基因的频率分布

Table 1 Frequencies of genotypes and alleles of rs11549300

SNP	总数 Total		男孩 Boys		女孩 Girls	
	个数 Number	%	个数 Number	%	个数 Number	%
等位基因 Alleles						
G	492	0.72	177	0.78	315	0.76
T	151	0.28	50	0.22	101	0.24
基因型 <sup>a</sup> Genotypes						
GG	120	0.58			120	0.58
GT	75	0.36			75	0.36
TT	13	0.06			13	0.06
哈德-温伯平衡检验 <sup>b</sup> Hardy-Weinberg test				$P = 0.780$		

<sup>a</sup> 男孩的 rs11549300 位点的基因型与其等位基因型相同; <sup>b</sup> 只做了女孩的哈-温平衡检验, 和男女人群的等位基因频率比较。

<sup>a</sup> The genotypes of boys had represented by alleles of rs11549300;

<sup>b</sup> Hardy-Weinberg test had been done only for girls, and compare the difference frequencies of alleles between boy and girl sequentially.

### 2.3 rs11549300 位点多态性与儿童智力水平的关系分析

参照Plomin等<sup>[16]</sup>研究基因与智力时所用的方法,采用截断法取两端人群进行分析。在本研究中,我们将儿童按智力成绩分为两组,即智力较低组(IQ<70)和智力正常组(IQ>85)。从表3的检验结果可以看出,rs11549300位点的不同智力水平儿童中的分布是有差异的( $P<0.10$ ),而且在不同智力水平的女孩中,其分布差异达到显著性水平( $P<0.05$ )。

表3 rs11549300 位点基因型及等位基因与儿童智力水平的相关性

Table 3 Association between the genotype, allele and different IQ levels

分组 Groups	例数 <sup>a</sup> n	基因型和等位基因频率 Frequencies of genotypes and alleles (%)				
		基因型 Genotype			等位基因 Allele	
		GG	GT	TT	G	T
女孩 IQ<70	56	29(0.52)	22(0.39)	5(0.09)	80(0.71)	32(0.27)
Girls IQ>85	100	67(0.67)	30(0.30)	3(0.03)	164(0.82)	36(0.18)
<i>P</i> value		<i>P</i> = 0.094			<b><i>P</i> = 0.030<sup>b</sup></b>	
男孩 IQ<70	52				34(0.65)	18(0.35)
Boys IQ>85	119				94(0.79)	25(0.21)
<i>P</i> value		<i>P</i> = 0.059				

a: 由于部分儿童没有智力测验成绩,所以用于智力水平分析的个体少于成功进行基因分型的个体数; b: 黑体字表示达到显著性差异( $P<0.05$ )。

a: Some of children did not have IQ performance, so the number is less than that of successful genotyping; b: Bold font indicates significantly associated statistic ( $P<0.05$ ).

## 3 讨论

秦巴山区是一个相对隔离、偏远的山区,该地区是我国精神发育迟滞的高发区。流行病学调查研究显示,按世界卫生组织的精神发育迟滞诊断标准(WHO, 1997, Geneva),该地区大约有218 000名精神发育迟滞患者,其中有66 000名为儿童,其儿童的患病率大约为2.78%,如果包括智力边缘儿童,则高达8.23%<sup>[17]</sup>。在对该地区MR的遗传学调查研究过程中也发现,当地NSMR具有很明显地家庭聚集性,其遗传率高达70.23%<sup>[18, 19]</sup>。智力低下是NSMR患者的主要临床特征,而患者个体间仍存在着智力水平一定程度的差异,所以NSMR患者也成为研究人类智力样本的重要组成部分<sup>[20]</sup>。因此,用遗传学

方法研究*GDII*基因的多态性与秦巴山区儿童NSMR及其智力水平的关系,在设计方面具有两方面的优势:(1)前期研究结果表明,秦巴山区人群NSMR具有遗传基础;(2)NSMR人群是一个很好的用于研究智力水平的样本。

研究结果显示,位于*GDII*基因第7外显子剪接区和第8外显子上的两个功能SNP位点,其多态性变化与秦巴山区儿童NSMR无显著地相关性,而在不同智力水平人群中,rs11549300位点与基因型频率及等位基因频率的分布有明显差异。在女孩智力正常组中,等位基因G频率要显著性地高于智力较低组( $P<0.05$ ),在男孩中也有相同的趋势,但未达到显著性水平( $P=0.059$ )。这一结果提示,在秦巴山区人群中,其儿童NSMR与*GDII*基因不相关,但是该基因的多态性却可能与当地儿童的个体智力水平差异有关。

其主要原因是由*GDII*基因的编码产物所决定的。*GDII*基因编码αDGI1蛋白,其在神经系统中特异性表达<sup>[21]</sup>。αDGI1蛋白参与调节Rab3蛋白与GTP/GDP结合,Rab3蛋白控制神经元突触末梢的递质释放,该蛋白也属于GTP结合蛋白家族中Rab亚族成员,所以存在GTP/GDP结合的活性/非活性循环。αDGI1蛋白通过调节Rab3蛋白的GDP循环可以控制神经元突触末梢的递质释放,然后完成其对神经元细胞间信号交流的调节<sup>[22]</sup>。D'Adamo和Bienvenu<sup>[7, 23]</sup>的研究中发现,*GDII*基因的单个突变可导致NSMR,其主要原因就是该突变影响到αDGI1与Rab3的亲合力,从而破坏了其所参与的信号传导。同时,D'Adamo还发现除αDGI1的生物功能可能与轴突伸长有关外,*GDII*基因敲除小鼠的特殊智力也受到影响。在本研究中,也观察到*GDII*基因的多态现象与儿童智力之间的相关性。

总之,通过对*GDII*基因两个功能SNP位点多态性的研究,其结果显示,*GDII*基因与秦巴山区儿童NSMR无显著地相关性,而其多态现象可能会影响到个体的智力水平。但是,这一结论还需要在更大的样本中,通过选择更多的遗传标记来进一步确证。

## 参考文献(References):

- [1] Chelly J, Mandel JL. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet*, 2001, 2(9): 669–680. [DOI](#)
- [2] Mulley JC, Kerr B, Stevenson R, Lubbs H. Nomenclature guidelines for X-linked mental retardation. *Am J Med*



- Genet*, 1992, 43(1-2): 383-391. [\[DOI\]](#)
- [3] Down JH. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lect Rep*, 1866, 3: 1.
- [4] Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*, 1960, 1: 787-790. [\[DOI\]](#)
- [5] Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet*, 1969, 21(3): 231-244.
- [6] Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ. Information posted on this page is intended to complement and update the Atlas on X-Linked Mental Retardation by R.E. Stevenson, C.E. Schwartz, and R.J. Schroer (X-Linked Mental Retardation, Oxford University Press, 2000). 2007.
- [7] D Adamo P, Menegon A, Lo Nigro C, Grasso M, Gulisano M, Tamanini F, Bienvenu T, Gedeon AK, Oostra B, Wu SK, Tandon A, Valtorta F, Balch WE, Chelly J, Toniolo D. Mutations in GDI1 are responsible for X-linked non-specific mental retardation. *Nat Genet*, 1998, 19(2): 134-139. [\[DOI\]](#)
- [8] GONG Yao-Xian, DAI Xiao-Yang. Chinese-Wechsler Young Children Scale of Intelligence (C-WYCSI). Changsha: Hunan Map Press, 1992: 59-128.  
龚耀先, 戴晓阳. 中国韦氏儿童智力量表(C-WYCSI). 长沙: 湖南地图出版社, 1992: 59-128.
- [9] GONG Yao-Xian, CAI Tai-Sheng. Wechsler Intelligence Scale for Children Chinese revision (C-WISC). Changsha: Hunan Map Press, 1993.  
龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表(C-WISC)手册. 长沙: 湖南地图出版社, 1993.
- [10] ZUO Qi-Hua. Adaptive Scale of Infant and Children. Beijing: Medical University of China, 1988.  
左启华. 婴幼儿-初中生社会生活能力量表. 北京: 北京医科大学, 1998.
- [11] CPA. The Chinese Classification of Mental Disorders, Second edition, revised (CCMD-2-R). Nanjing: Southeast University Press, 1995.  
中华医学会精神科学会编. 中国精神疾病分类方案与诊断标准(CCMD-2-R). 南京: 东南大学出版社, 1995.
- [12] WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: The Clinical Descriptions and Diagnostic Guideline. Geneva: World Health Organization, 1992.
- [13] Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(4): 978-989. [\[DOI\]](#)
- [14] Sasieni PD. From genotypes to genes: doubling the sample size. *Biometrics*, 1997, 53(4): 1253-1261. [\[DOI\]](#)
- [15] Buchner A, Erdfelder E, Faul F. How to use G\*Power, 1997. URL: [http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/how\\_to\\_use\\_gpower.html](http://www.psych.uni-duesseldorf.de/aap/projects/gpower/how_to_use_gpower.html).
- [16] Plomin R, Hill L, Craig IW, McGuffin P, Purcell S, Sham P, Lubinski D, Thompson LA, Fisher PJ, Turic D, Owen MJ. A genome-wide scan of 1842 DNA markers for allelic associations with general cognitive ability: a five-stage design using DNA pooling and extreme selected groups. *Behav Genet*, 2001, 31(6): 497-509.
- [17] Zhang FC, Li RL, Gao XC, Zheng ZJ, Huang SP Song H Y, Xi H, Li F. An investigation of mental retarded children aged 0-14 in Qinba Mountain areas. *J Fourth Mil Med Univ*, 2004, 25(6): 511-514.
- [18] ZHANG Ke-Jin, ZHANG Fu-Chang, ZHENG Zi-Jian, GONG Ping-Yuan, HE Gang, NAN Ya-Ping, ZHANG Rui, MA Jie. An analysis of inheriting type of non-causing mental retarded children in Zhashui experimental station. *Journal of Northwest University(Natural Science Edition)*, 2005, 35(5): 597-600.  
张科进, 张富昌, 郑子健, 龚平原, 何刚, 南亚萍, 张蕊, 马捷. 柞水试验区精神发育迟滞多发家庭的遗传分析, 西北大学学报 (自然科学版), 2005, 35(5):597-600.
- [19] ZHANG SM, ZHANG FC, GONG PY, ZHANG KJ, YHANG XZ, HE G, LI N. The discussion of inheriting type of mental retardation in Ankang experimental station. *Journal of Northwest University (Natural Science Edition)*, 2006, 36 (1): 97-100.  
张淑苗, 张富昌, 龚平原, 张科进, 杨兴忠, 何刚, 李楠. 安康试验点精神发育迟滞遗传方式的探讨, 西北大学学报 (自然科学版), 2006, 36 (1): 97-100.
- [20] ZHANG Ke-Jin, ZHANG Fu-Chang, GAO Xxiao-Cai. Progress of functional study on MRX related genes. *Hereditas(Beijing)*, 2006, 28: (4) 501-506.  
张科进, 张富昌, 高晓彩. X 连锁非特异性精神发育迟滞相关基因功能研究进展, 遗传, 2006, 28: (4) 501-506.
- [21] Bachner D, Sedlacek Z, Korn B, Hameister H, Poustka A. Expression patterns of two human genes coding for different rab GDP-dissociation inhibitors (GDIs), extremely conserved proteins involved in cellular transport. *Hum Mol Genet*, 1995, 4(4): 701-708. [\[DOI\]](#)
- [22] Sasaki T, Kikuchi A, Araki S, Hata Y, Isomura M, Kuroda S, Takai Y. Purification and characterization from bovine brain cytosol of a protein that inhibits the dissociation of GDP from and the subsequent binding of GTP to smg p25A, a ras p21-like GTP-binding protein. *J Biol Chem*, 1990, 265(4): 2333-2337.
- [23] Bienvenu T, des Portes V, Saint Martin A, McDonell N, Billuart P, Carrie A, Vinet MC, Couvert P, Toniolo D, Ropers HH, Moraine C, van Bokhoven H, Fryns JP, Kahn A, Beldjord C, Chelly J. Non-specific X-linked semi-dominant mental retardation by mutations in a Rab GDP-dissociation inhibitor. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(8): 1311-1315. [\[DOI\]](#)