

신경정신장애의 분자 유전학적 접근*

고신대학교 의학부 신경정신과학교실

전진숙

Molecular Genetic Approaches in the Neuropsychiatric Disorders*

Jin-Sook Cheon

Department of Neuropsychiatry,

Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea

=Abstract=

The molecular genetic techniques including recombinant DNA technology play an important role in modern neuropsychiatric research and practice. The basic concepts of molecular genetics and the clinical applications were reviewed in degenerative disorders including Alzheimer's disease, schizophrenia, mood disorders, and other neurological disorders.

The molecular genetic methods seem to have potential value in the following applications ;

1. The complete mapping of human genomes
2. The localization and cloning of genes for the hereditary disorders
3. The diagnosis and predictability of risks for the single-gene controlled disorders
4. The identification of gene products, and biochemical and physiological basis for the genetic diseases
5. The development of preventive methods and therapeutic drugs
6. In the future, availability of gene-replacement therapy for the same disorders

Key Words : Molecular genetics, Neuropsychiatric disorders, Diagnosis, Prevention, Gene therapy.

*본 논문의 요지는 1993년 3월 25일 개최된 대한신경정신의학회 부산 경남지부학회 월례 집담회에서 구연되었음.

*The essential point of this paper was orally presented at the Monthly Meeting of Pusan-Kyungnam subdivision, Korean Neuropsychiatric Association held on March 25, 1993.

서 론

주요 정신장애의 원인과 치료에 관한 정신의학적 관념에 점차적으로 많은 영향을 배가시키고 있는 기초과학의 두 영역은 신경과학(neuroscience)과 유전학(genetics)이다. 최근에 이르기까지 이 두 연구 분야는 별개의 분리된 학문으로 여겨졌으나, 분자생물학(molecular biology)의 혁신적인 발전은 뇌에서 유전자로 부터 유전자 산물로, 또는 그 반대로 이동하는 경로를 이해 할 수 있는 길을 제공해 주었다. 따라서 신경정신의학적 연구의 과제는 정신분열병 환자의 뇌에서 연결회로(synaptic circuitry)를 변화시키는 일차적 결함(primary defect)의 규명과, Alzheimer형 노인성 치매(senile dementia of the Alzheimer's type)에서 신경퇴행(neurodegeneration)의 원인이 되는 대사적 이상을 규명하는 수준에 까지 달하게 되었다. 분자유전학적 기술 및 개념의 진보는 학문적 흥미 이상의 가치를 지니며, 이러한 학문의 임상적 응용은 21세기로 이행하는 신경정신의학 분야에 실로 중요한 영향을 끼칠 것이다.

신경정신장애에 있어서 분자유전학적 지식은 다음과 같은 의미를 지닌다¹¹⁾. 첫째, 여러 형태의 유전적인 신경정신장애의 원인이 되는 돌연변이 유전자(mutant genes)의 발견은 유전자-기초된 진단기술(gene-based diagnostic techniques)의 발전을 이끌 수 있다. 둘째, 유전자에 기초한 진단 기술의 영향은 신경정신장애의 증상이 있는 환자에만 국한되는 것이 아니라, 그들의 자녀를 비롯한 삼대에서 그 질환에 대한 유전적 소지(genetic vulnerability)를 찾아내는데 이용될 수 있으며, 따라서 증상이 나타나기전(presymptomatic) 환자의 예방적 중재가 가능해진다. 셋째, 신경정신장애의 유전적 소지의 원인이 되는 유전자의 규명으로 그 유전자 산물의 뇌기능과 행동에 대한 역할을 특징 지을 수 있고, 어떻게 특수한 돌연변이(mutation)가 그들의 활동을 변화시키는가를

알 수 있으며, 이로서 좀 더 특수한 치료방법을 개발할 수 있는 가능성이 생긴다.

과거에 신경정신장애 환자와 그 가족을 대상으로 행하여진 다수의 가족연구(family study), 쌍생아 연구(twin study) 및 입양연구(adoption study)는 신경정신장애의 병인으로서 유전적 요소가 중요한 역할을 할 가능성을 시사하였다⁵⁷⁾. 이 논문에서 저자는 신경정신장애의 유전적 원인을 규명하기 위해서 분자 유전학적 접근을 시도한 여러 연구 결과를 고찰하기 전에, 우선 분자 유전학적 신경생물학을 이해하기 위해서 이에 관한 기본 개념과 연구에 많이 사용되고 있는 기본적인 기법에 대해 간략히 살펴보고자 한다. 이 기법은 20세기 말에 개발되어 뇌 연구에 적용되기는 불과 수년 밖에 되지 않으나, 행동생물학적 연구(biobehavioral research)에 서광을 비쳐주고, 정신장애에 대한 가족적 소지와 증상에 대한 뇌 기전 사이의 연관성을 설명해 줄 수 있다는 점에서 중요하며, 또한 1989년 이래 분자유전학적 기법의 발전은 분자생물학에 기초한 정신의학적 진단 및 치료 뿐만 아니라, 행동유전학(behavioral genetics)에서 유전적 원인 외에 비정상적인 발생과 정신병리에 대한 환경적 영향도 설명해 줄 수 있을 것이다^{60,77)}.

분자 유전학의 기본 개념

I. 유전자의 분자 구조와 기능

유전정보는 세포 핵 속의 염색체 내에 있는 DNA에 포함되어 있다. 그러나 해독(translation)-즉, polypeptide 합성은 ribosomes와 연관되어 세포질 내에서 일어나며, DNA와 polypeptide 사이의 연결은 RNA가 한다. 유전정보가 DNA로 부터 RNA로, 여기에서 또 단백질로 이동하는 법칙은 분자유전학의 핵심(central dogma)으로 알려졌다^{29,73)}. 같은 유전자의 다른 형태를 대립형질(alleles)이라 한다. 한 개인에 의해 유전되고 운반된 대립형질의 배열을 유전자형(genoty-

pe)이라 하며, 표현형(phenotype)은 개인의 관찰될 수 있는 특징을 일컫는다³⁾.

A. Genome 내의 DNA 유형

조절자(regulator) 외에 RNA 또는 단백질 산물에 대해 code하는 유전자는 구조유전자(structural gene)이다. 이의 수는 사람에서 5만~10만으로 추정되며, 크기는 1000~200000 이상의 염기쌍(base pairs, 이하 bp) 범위이다. DNA의 세 주요 유형은 다음과 같다.

1. unique sequences
2. highly repetitive sequences
3. moderately repetitive sequences

B. 유전자 구조

1977년경 전까지만해도 유전자는 단순히 polypeptide chain의 아미노산 sequence에 대한 code를 포함하는 DNA 분자의 절편으로

여겨졌으나 이제는 이 model로는 충분치 않다. 인간과 다른 척추동물의 모든 구조유전자에서 exons로 불리는 coding sequence는 introns로 불리는 non-coding sequence로 간격이 끊어지며, 유전자는 또한 조절에 중요한 광범위한 flanking regions 및 start와 stop signals를 포함한다.

C. 전사(Transcription)

한 split gene의 전사 후에 그것의 introns는 쪼개지고, exons는 결합되어 완전한 messenger RNA 분자를 만드는데, 이 과정을 RAN splicing이라 한다(Fig. 1.)

D. 해독(Translation)

세포질 내에서 mRNA는 transfer RNA(tRNA)와 협동하여 단백질로 해독된다. tRNA 분자는 단지 80개의 nucleotides 길이다. chain 합성의 개시 후에는 쇠-종단(chain-

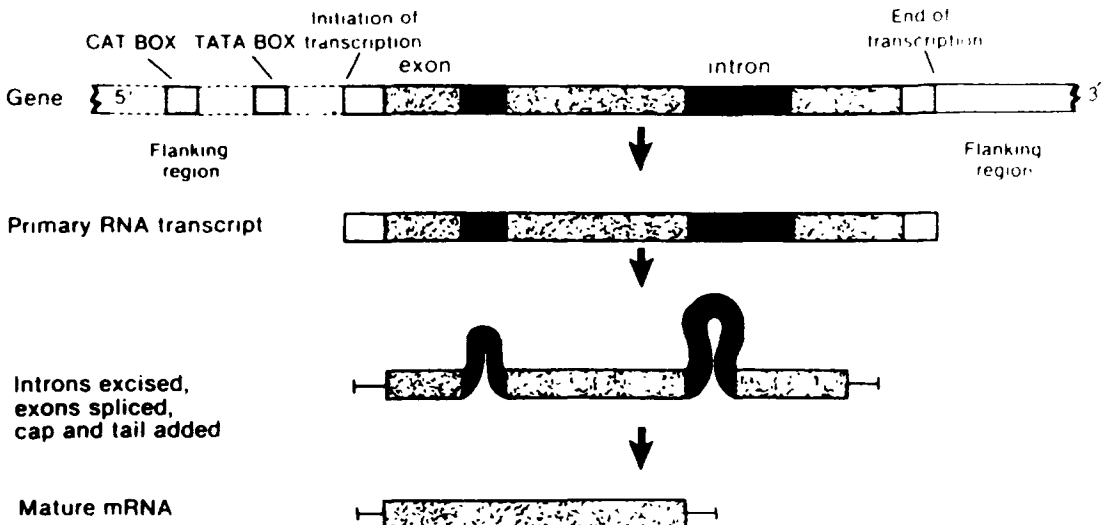


Fig. 1. Transcription and processing of a β globin gene to form mature messenger RNA(Thompson & Thompson, 1986).

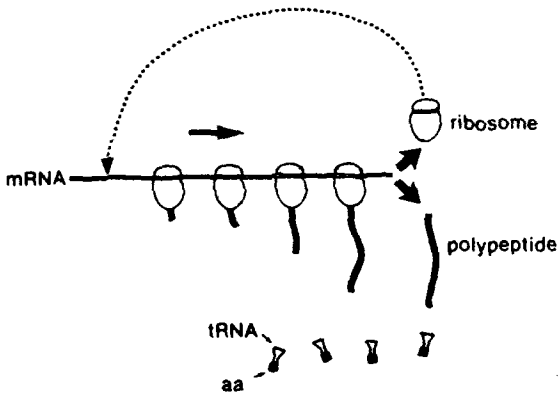


Fig. 2. Diagram to represent translation of mRNA into a polypeptide chain-(Thompson & Thompson, 1986).

termination) codon에 달하기 전까지 연속적인 아미노산 사이에 peptide 결합으로 쇠 신장(chain elongation)이 뒤따른다(Fig. 2.).

E. 돌연변이(Mutation)

다음과 같은 돌연변이의 세 다른 기전이 있다(Fig. 3.).

1. single base substitutions
2. deletions
3. insertions

한 유전자의 coding sequence 내에서 일어나는 어떤 유형의 돌연변이는 유전자 산물에 대한 광범위한 영향을 지니거나, 유전자 전사의 억제(suppression)를 가져오기도 한다. 이러한 유형은 다음과 같다.

1. chain termination mutations
2. splice mutations
3. mutations in regulatory sequences

F. 염색체의 미세구조

가장 긴 염색체 1은 $2.5 \times 100,000,000$ bp의 DNA를 포함하며, 육안적인 이중 나사로 약 15cm 길이이고, 가장 짧은 염색체 21은

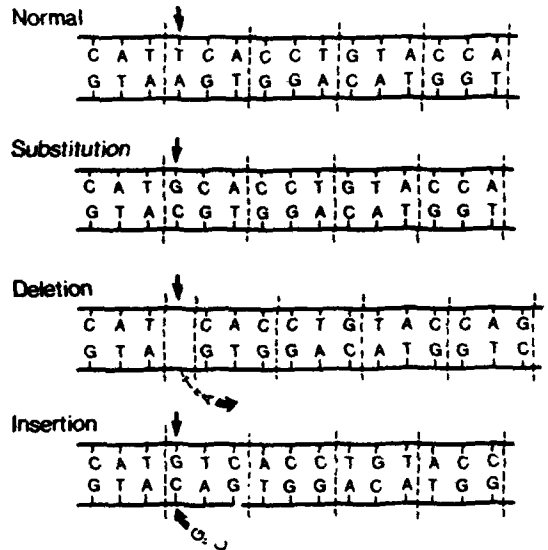


Fig. 3. Mechanisms of mutation. There may be substitution, deletion or insertion of a base pair(Thompson & Thompson, 1986).

단지 $0.5 \times 100,000,000$ bp의 DNA 만을 포함하며, 펼치면 3cm 길이다.

II. 뇌의 분자 신경생물학

A. 전사조절(Transcriptional Regulation)

전사를 증가시키는 인자는 전사활성제(transcriptional activators)⁶³⁾라 부르며, 현재 여러 추정적인 전사활성제가 뇌 및 다른 조직에서 알려졌다(Table 1). 전사적으로 조절되는 신경단위적으로 활성적인 단백질의 한 예는 proenkephalin이며, 이의 유전자는 enkephalin 등 opiate peptides 생산에 관계된다. proto-oncogenes(*c-fos*, *c-jun*)는 전기충격 요법, 약물치료, 수용체 활성화, 연접활동 및 kindling을 포함하는 다양한 생화학적 및 생리적 자극에 의해 유도되는 enkephalin 치의 증가에 관계된다. 전기충격 요법 후에 enkephalin mRNA가 백서 해마에서 많이 증가된다. 이러한 증가에 앞서서, *c-fos*와 *c-jun*

Table 1. Putative transcriptional factors in the brain(Roth & Ciaranello, 1991)

Name of gene	Regulation
<i>c-myc</i>	PMA, electroconvulsive shock, depolarization
<i>c-fos</i>	PMA, electroconvulsive shock, depolarization
<i>zif/268</i>	ECS, depolarization
<i>c-jun</i>	PMA, electroconvulsive shock, depolarization
<i>jun-B</i>	mitogen
<i>jun-D</i>	mitogen
CREB	cAMP

*PMA=phorbol-12, 13-myristate diacetate(an activator of protein kinase C) ; CREB=cAMP response element binding protein.

및 다른 proto-oncogenes 치가 증가된다. *c-fos*와 *c-jun*는 *leucine zipper*로 알려진 두 분자에서 *leucine*-풍부한 부위의 상호 작용을 통해 *heterodimer*로 알려진 이량체 복합물(dimeric complex)을 형성함으로써 작용한다. 이 complex는 그 다음 AP-1 binding site으로 알려진 coding 부위 위쪽으로 proenkephalin gene 부위에 결합한다. AP-1 site은 5'-regulatory sequence의 예이다.

B. mRNA Splicing

최근의 연구는 D₂ receptor mRNA는 반복적인 접합(splicing)을 통해 D₂ 수용체의 다른 형인 D_{2A}와 D_{2B}를 생성한다. serotonin 1c(5-HT_{1c})와 serotonin 2(5-HT₂) 수용체 뿐만 아니라 Calcitonin-gene-related peptide (CGRP) 등 neuropeptide transmitters를 포함하는 여러 다른 신경전달물질들도 여러 introns 및 exons와 더불어 유전자에 의해 encode된다.

C. 해독후 수정(Posttranslational Modification)

splicing 외에 다른 형태의 복사후 수정은 mRNA가 적합한 해독을 하도록 한다. 여기에는 100 내지 200개의 adenines가 mRNA 분자의 3' 종단에 첨가되는 과정인 polyadeny-

lation과, mRNA의 적합한 해독에 중요한 과정인 capping을 포함한다. 여러 연결 단백질은 해독후 수정을 하며, 여러 형태의 해독후 과정사⁶³⁾가 서술되었다.

1. phosphorylation : phosphate group이 p-protein kinase의 작용에 의해서 serine이나 threonine에 covalently 결합되는 것이다. serotonergic, adrenergic, dopaminergic receptors 뿐만 아니라 ion channel protein과 다른 연결 단백질도 phosphorylation이 일어난다.

2. glycosylation : sugar residue가 단백질의 asparagine residue에 첨가 되는 것이다. 이는 세포 표면의 특이 부위에 단백질이 표적(targeting) 하는데 중요한 역할을 한다.

3. proteolysis : 단백질은 degradation의 전 주로서 proteolysis를 일으켜서 아미노산을 재사용(reutilization)한다. 예를들어 protein kinase C는 trypsin과 calpain으로 알려진 calcium-sensitive protease에 의해 두 절편으로 분해된다.

4. myristoylation : 마지막으로 단백질은 여러 lipid moieties의 covalent addition이 진행되며, 이것은 myristoylation과 palmitoylation으로 알려졌다. 이 과정은 guanine-nucleotide regulatory proteins(G proteins)에 수용체 coupling을 조절하는 데 중요하다.

5. palmitoylation : 5-HT₂와 5-HT_{1c}를 포함하는 G-protein-coupled receptors는 이 위치에 cysteine을 가지며 palmitoylated된다.

6. anchoring-type modifications : 마지막으로 어떤 단백질은 phosphoinositides를 통해서 막에 고정된다.

D. 뇌특이 유전자 표정(Brain Specific Gene Expression)

뇌에 의해 특이하게 표현된 유전자⁶⁸⁾는 뇌에서 발견된 30000개의 mRNA의 대부분에 연관되며, 특징적인 82개의 nucleotide ID sequences를 운반한다. 뇌단백질의 아미노산 sequences는 뇌-특이한 mRNA의 cDNA clones로 가능한 DNA sequences로 부터 해독된다. 뇌-특이한 mRNA는 다른 mRNA보다 훨씬 더 크고, 더 희귀한 경향이 있으며, 가장 드물게 발견되는 mRNA는 길이가 평균 5000 nucleotides이다. mRNA는 후뇌(hind brain), 소뇌, 미상핵과 시상하부에서 국소적으로 풍부하다.

Ⅲ. 분자 유전학전 연구기법 (Recombinant DNA Technology)

DNA markers의 연구는 세 관련된 개념에 대한 지식을 필요로 한다. 이는 즉, 제한효소(restriction enzymes), 유전 소식자(genetic probes) 및 restriction-fragment-length polymorphisms이다.

A. Restriction Enzymes

자연에서 발견되고 어떠한 세균주에서 추출해낸 restriction endonucleases로도 알려진 제한효소는 유전 연구에서의 한 돌파구이다. 제한 효소는 특이한 DNA sequences를 분절의 표적으로 인식할 수 있고, 각 제한 효소는 특별한 표적 또는 작용부위를 가지며, 이 효소는 특별한 부위 또는 DNA sequence가 나타나는 모든 지점에서 DNA를 자른다. 이러한 방법을 사용해서 생기는 여러 절편은 교화체 전기영동(gel electrophoresis)에 의해 분리된다. 현재 200여개의 효소가 알려졌다(Table 2).

Table 2. Examples of restriction enzymes and their recognition sequences(Thompson & Thompson, 1986)

Name	Source	Recognition Sequence
<i>Bam</i> Hl	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H	G GATCC CTTAG G
<i>Eco</i> Rl	<i>Escherichia coli</i> RY 13	G AATTC CTTAA G
<i>Hae</i> III	<i>Haemophilus aegyptius</i>	GG CC CC GG
<i>Hind</i> II	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	GTPy PuAC* CAPu PyTG
<i>Hind</i> III	<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	A AGCTT TTCGA A
<i>Hpa</i> II	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	C CGG GGC C

*Py=any pyrimidine ; Pu=any purine.

B. Genetic Probes

전 소식자는 연구중인 특별한 유전자에 특이한 정제된 길이의 DNA 또는 RNA로서, 두가지 유형이 있다.

1. genomic libraries로 부터 얻은 소식자 : 한 유기체의 모든 유전자나 X 염색체와 같은 genome의 어떠한 부분을 나타내는 유전자 도서관은 특별한 제한효소로 DNA를 절단하고 같은 효소로 자른 개개의 절편과 한 vector(plasmid나 bacteriophage) 사이에 개편(recombinants)을 만들어서 마련된다(Fig. 4.).

2. complementary DNA(cDNA)의 분지계(cloned) 분자를 사용해서 얻은 소식자 : 이 과정에서 cloned fragment는 구조 DNA로 부터 만들어지는 것이 아니라 mRNA 분자로부터 만들어진다. mRNA는 bacteriophage나 plasmid vector를 사용해서 숙주(host)내로 주입된다. endonucleases에 의한 mRNA의 절단과 double-stranded DNA의 합성 후에 후자가 전술한대로 퍼져 나간다.

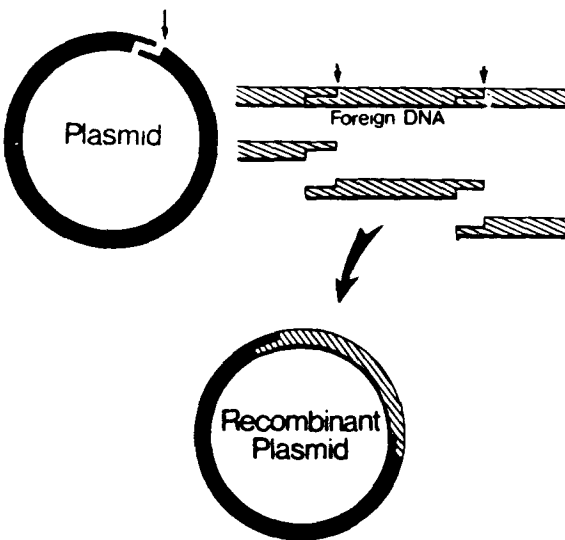


Fig. 4. Construction of recombinant DNA (Thompson & Thompson, 1986).

C. Restriction Fragment Length Polymorphisms(RFLPs)

특별한 제한효소로 분절되기 쉬운지에 관하여 개인적 차이를 보이는 다수의 인간 DNA sequences가 있다. 따라서 인간 DNA에 적용할 때, 이러한 효소들은 RFLPs—즉, 제한효소로 생겨난 DNA 절편의 길이에서 유전된 차이—를 일으킨다. genetic mapping을 위해서 특이한 RFLPs가 genetic markers로 사용된다. 커다란 DNA 절편군(또는 library)에서 한 특이한 RFLP를 찾아내기 위해서 한 index 또는 librarian이 형성되어야 한다. 특별한 DNA 절편에 대한 특이성 때문에 전술한 유전소식자가 이런 일을 한다. 이것은 Southern hybridisation(Southern blotting technique) 기법으로 완수되며, 그 방법은 다음과 같다(Fig. 5.).

1. DNA는 하나 또는 여러 제한효소에 의해 분절된다.
2. restriction fragments는 gel electrophoresis에 의해 분리된다.
3. 그 다음 gel은 한장의 nitrocellulose filter에 덮이고, 거기에서 DNA 절편이 전이되며, 여과지에 결합한다. 교화체에서 DNA 절편의 복제가 만들어진다.
4. 여과지는 적당한 방사능으로 표시된 소식자에 교잡된다(hybridized).

D. 유전자 지도(Genetic Mapping)

유전적 연결을 알기 위한 매우 간단한 검사법은 Penrose의 sib-pair 방법⁵⁶⁾이나, 인간의 genome은 여러 산재된 tandem-repetitive minisatellite region을 포함하고, 이는 대립형질 변이(allelic variation) 때문에 매우 polymorphic하며³³⁾, DNA polymorphism의 증가는 인간 염색체의 상세한 유전지도를 만드는데 도움이 된다⁴⁰⁾.

좋은 유전자 지표를 많이 얻기 위해서는 인간의 유전질환을 일으키는 유전자를 지도로 만들 필요가 있다. 비록 인간의 염색체

에 대해 400개의 polymorphic DNA markers가 기술되었으나, myoglobin gene, zeta-globin pseudogene, insulin gene, hepatitis B virus의 X-gene 부위의 tandem repeat 부위로 부터 유도된 primary oligomeric sequences는 single-copy probes를 발달시키는데 사용되었으며, 수년간 연결분석(Fig. 6.)은 Huntington씨

질환, Duchenne 근이영양증(muscular dystrophy), 다낭포성 신장질환(polycystic kidney disease), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 등 유전질환에 대한 유전자의 위치를 찾아냈다⁵⁵⁾.

유전자 지도의 개념은 Sturtevant가 연결 정보는 염색체를 따라서 유전자의 상대적

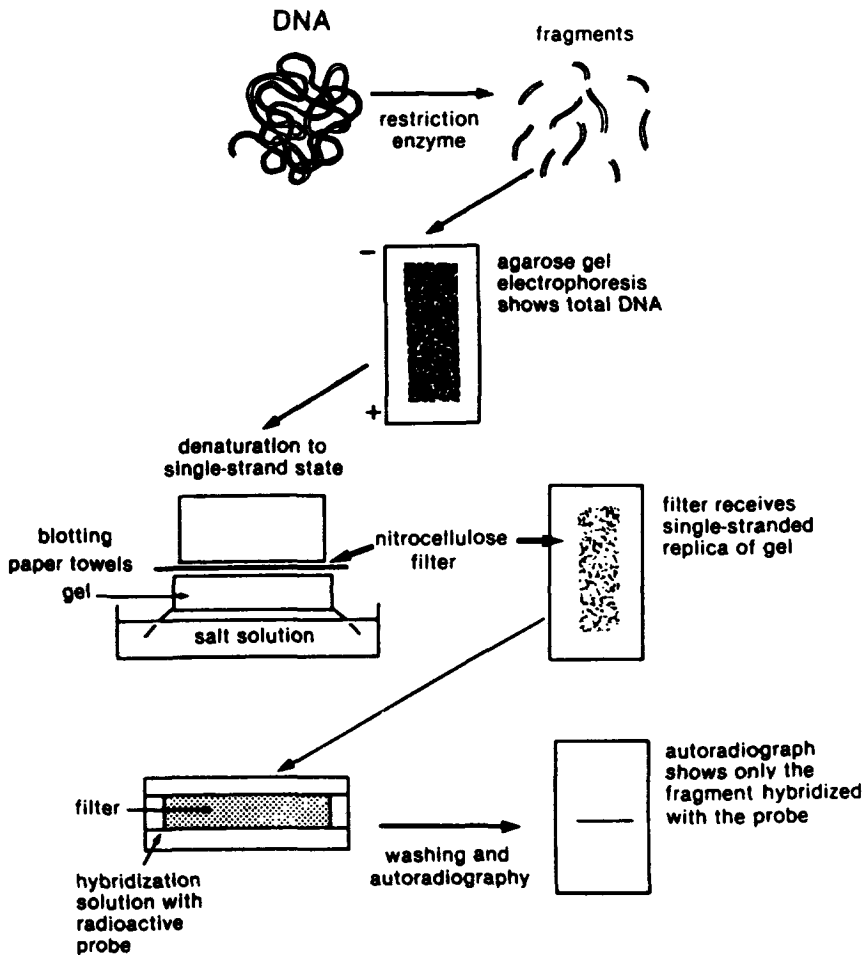


Fig. 5. The Southern blotting technique for analysis of DNA cleaved by restriction enzymes(Thompson & Thompson, 1986).

위치를 결정짓는데 사용될 수 있음을 알고 *Drosophila*에서 5개의 성염색체 연결된 부위로 구성된 유전자 지도를 최초로 만들어낸 1911년으로 거슬러 올라가며, genetic linkage map을 통해서 다음과 같은 도움을 얻을 수 있다¹⁵⁾.

1. 새로 발견된 연결의 염색체 위치가 바로 알려질 수 있다.
2. 여러 인근의 개시점이 질병 유전자 (disease genes)를 clone하려는 노력에 유용하다.
3. 위험에 놓인 개인의 출생전 또는 증상

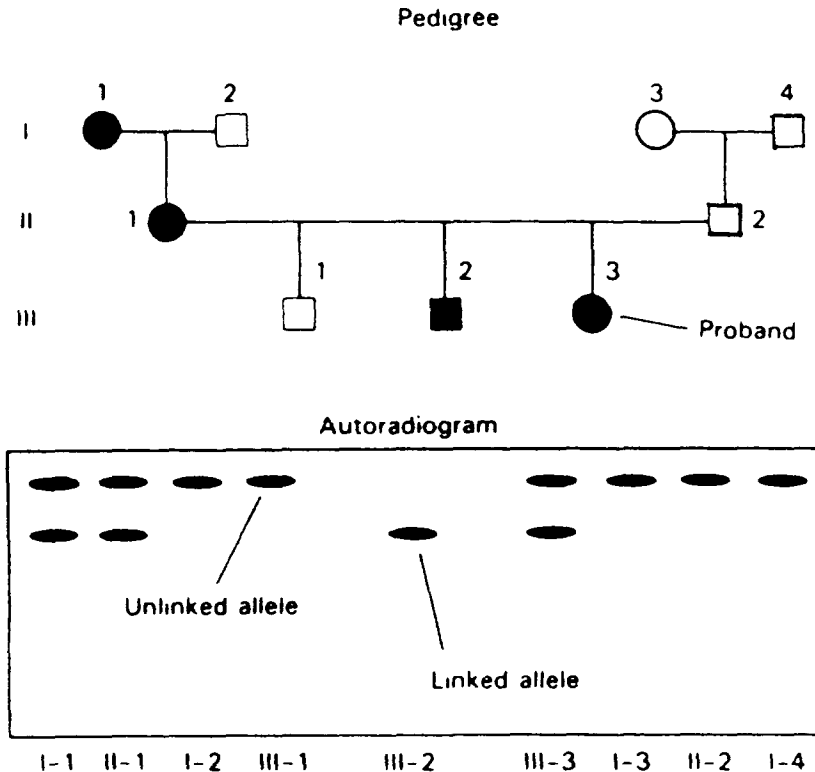


Fig. 6. Restriction-fragment-length polymorphisms in linkage analysis of a three-generation pedigree (grandparents, generation I; parents, generation II; and offspring, generation III). Circles and squares stand for females and males, respectively. Closed circles/squares denote illness, whereas open circles/squares indicate health. Following Southern hybridisation with a suitable probe, the autoradiogram displays three patterns of restriction fragments. A two-band pattern is evident among the affected females (I-1, II-1, III-3). There are two types of single-band patterns. Unaffected males (I-2, III-1, II-2, I-4) present with a single upper band whereas the one affected male (III-2) has a single lower band. The overall pattern is consistent with an X-linked inheritance whereby the linked allele (represented by the lower band) is present only among the affected persons. In contrast, the unlinked allele (represented by the upper band) is present in the unaffected males, as well as the females, females have two X chromosomes, and therefore those who are affected may carry both the linked and unlinked alleles (Baron & Rainer, 1988).

전 진단이 좀더 정확해진다.

4. 질병 유전자를 위한 탐색이 좀더 효율적이다.

5. 불균일적인 유전장애와 희귀한 열성 질환을 도식화할 수 있을 뿐만 아니라, 현재로는 유전이 불분명한 장애에 대한 유전적 기초를 검사한다.

6. 인간에서 recombination의 본질을 연구하기 시작할 수 있다.

IV. 임상적 응용

새로운 DNA 기술에 의해 개발된 연구 도구는 인간 질병의 진단, 예방 및 치료에 중요한 의미를 갖는다³⁾.

1. 진단 : 이러한 cloned genes 또는 gene probes의 이용은 thalassemia, sickle-cell disease, phenylketonuria, hemophilia 및 Lesch-Nyhan 증후군 등 유전질환에서 가능하다.

2. 예방과 위험도 예측 : DNA markers는 태아 DNA 분석을 통해서 태생 첫 삼분기에 비정상적인 alleles의 carrier를 찾아내는데 사용되며, 출생전 진단은 hemoglobinopathies 및 다른 단일-유전 장애(single-gene disorders)에서 가능하다. DNA markers는 자칭 보균자인 부모의 유전상담에 중요한 도구가 될 수 있다. 유전적 소질의 pre-clinical indicators로서 이러한 지표의 사용은 유전자-환경 상호작용의 이해를 증진시킨다. 마지막으로, Huntington씨 질환에서 처럼 위험도 높은 개인의 규명은 예방 방법을 발전시킬 수 있다.

3. 치료 : recombinant DNA법은 세 면에서 치료법에 기여할 수 있다.

1) 분자 약리학(molecular pharmacology) : 수용체와 조절단백질의 특징은 특정 약물의 개발과 표적 기관에의 효과적 운반법 등을 촉진시킨다.

2) 치료산물(therapeutic products) : 최근에 anti-hemophilic factor VIII 및 erythropoietin 유전자의 cloning, insulin과 다른 치료 hormones도 생산할 수 있다.

3) 유전자 대체(gene replacement) : 장차 유전자의 규명과 cloning은 결합있는 유전자를 제거하고 정상 유전자로 대체할 수 있게 될 것이며, 비록 실험 단계이긴 하나 β -thalassemia의 치료에 beta globin 유전자의 사용 가능성이 이미 연구되고 있다.

신경정신장애의 분자 유전학적 연구

새로운 DNA 기술은 신경정신의학의 전망을 밝혀주고 있으며, 현재로는 신경정신장애의 유전적 특징을 규명하는 일이 우선 해야 할 과제이다. 이에 대한 책략으로서 다음의 세가지가 있다³⁾.

1. RFLPs로 연관연구(linkage studies)

2. 후보 유전자의 cloning

3. mRNA의 분석에 의한 뇌의 유전자 표현(gene expression) 연구

또한 유전자 위치 및 규명의 성공은 여러 기법으로 얻어진다⁴⁶⁾.

1. 무작위 지표 접근법(random marker approach)

2. 후보 유전자 접근법(candidate gene approach)

3. 후보 염색체 접근법(candidate chromosomal approach)

4. 종양 삭제 접근법(tumor deletion approach)

linkage analysis와 혼합된 제한효소 절단편의 길이 다형성(RFLPs)을 나타내는 지표를 사용함으로써 규명된 염색체 위치는 다음과 같다(Table 3, Fig. 7.).

I. 퇴행성 장애

A. Huntington씨 질환(Huntington's Disease)

상염색체 우성(autosomal dominant) 장애인 Huntington씨 질환(이하 HD)은 RFLPs 및 linkage analysis에 의해 염색체 위치가 결정된 최초의 유전장애이다. 신체적으로 4p16.3에 도식된, G8 probe(locus D4S10)를 사용한 가족 연구에서 positive linkage를 보

Table 3. Chromosomal localization and gene abnormalities in selected neuropsychiatric disorders(Martin, 1989)

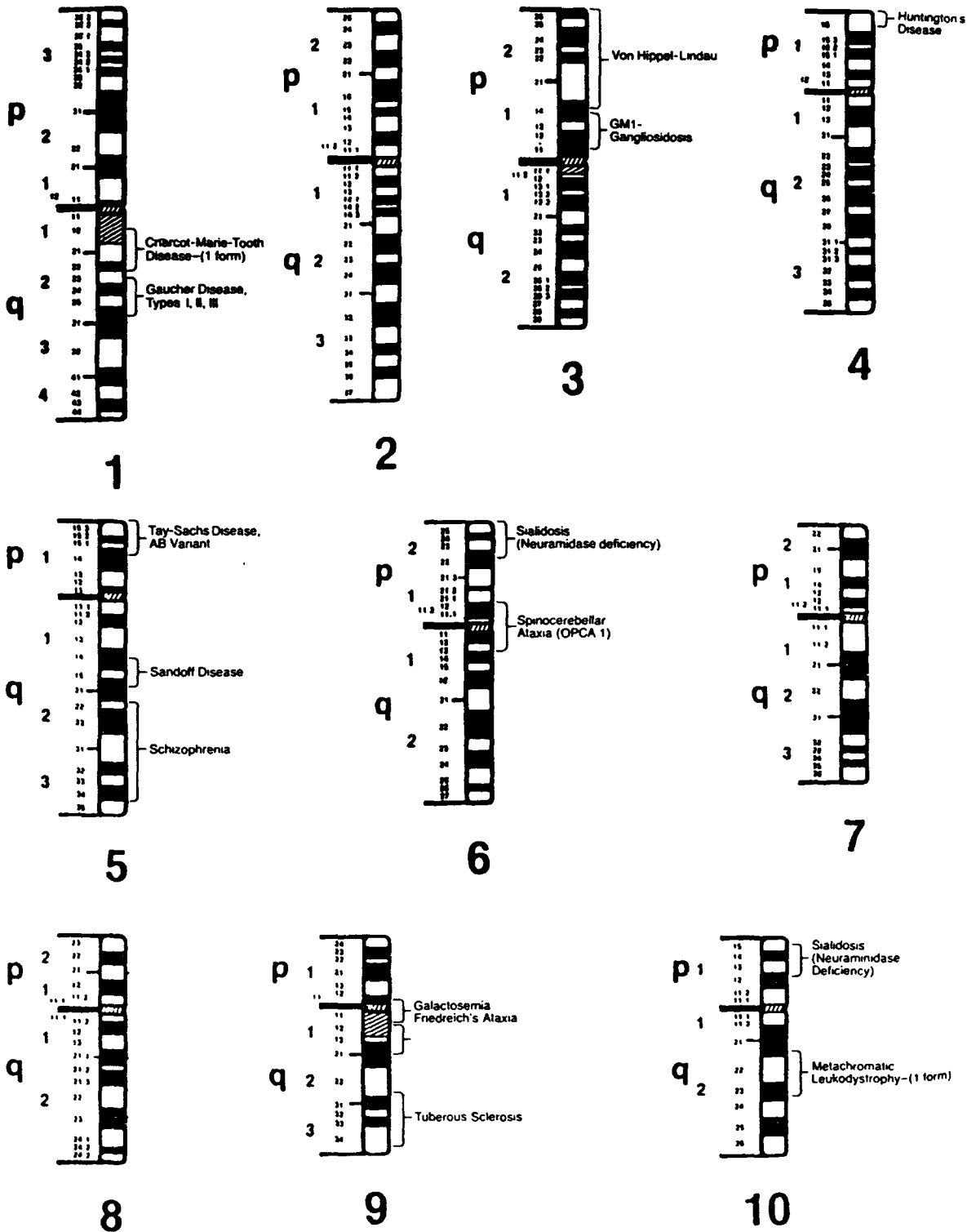
Genetic classification and disease	Chromosome	Gene defect	Comments on genetic heterogeneity
Autosomal dominant			
Charcot-Marie-Tooth disease (type 1)	1q2	Unknown	Unknown
Huntington's disease	4p16.3	Unknown	None demonstrated in over 50 pedigrees
Schizophrenia	5q11-13	Unknown	Strong evidence for non-allelic heterogeneity
Spinocerebellar atrophy	6-centromere	Unknown	Unknown
Manic-depressive illness	11p.Xp	Unknown	Evidence for non-allelic heterogeneity
Von Recklinghausen's neurofibromatosis (NFI)	17q-centromere	Unknown	None demonstrated in over 25 pedigrees
Familial amyloidotic polyneuropathy	18q11.2-q12.1	Single-bp substitution in mRNA for transthyretin	Allelic heterogeneity
Myotonic dystrophy	19-centromere	Unknown	None demonstrated
Familial Alzheimer's disease	21q21	Unknown (not β -amyloid)	Possible heterogeneity
Bilateral acoustic neurofibromatosis (NFII)	22q	Unknown	Unknown
Autosomal recessive			
Gaucher's disease	1q21	Amino acid substitution in glucocerebrosidase	Allelic heterogeneity
Friedreich's ataxia	9p22-centromere	Unknown	None found in 23 pedigrees
Ataxia-telangiectasia	11q22-23	Unknown	None found in 31 families
Wilson's disease	13q14-21	Unknown (not ceruloplasmin)	Unknown
G _{M2} -gangliosidosis			
Tay-Sachs disease (type 1)	15q22-q25	Mutation in gene encoding α -chain of hexosaminidase	Allelic heterogeneity
Sandhoff disease (type 2)	5q13	Mutation in gene encoding β -chain of hexosaminidase	Allelic heterogeneity
X-linked recessive			
Duchenne dystrophy	Xp21.21	Absence of dystrophin	Multi-allelic heterogeneity
Becker dystrophy	Xp21.21	Defect in dystrophin	Multi-allelic heterogeneity
Pelizaeus-Merzbacher disease	Xq21-q22	Defect in myelin proteolipid protein	Unknown
Adrenoleukodystrophy	Xq27-q28	Unknown	Unknown
Lesch-Nyhan syndrome	Xq27	HPRT deficiency, variations	Multi-allelic heterogeneity
Emery-Dreifuss dystrophy	Xq28	Unknown	Unknown
Recessive with germinal chromosomal defect			
Central neurofibromatosis	22q11-q13	Unknown	Unknown
Retinoblastoma	13q14	Partially characterized	Allelic heterogeneity
Meningioma	22q12.3-qter	Unknown	Unknown
Von Hippel-Lindau disease	3p	Unknown	Unknown
Mitochondrial diseases with maternal transmission			
Mitochondrial myopathy		Deletion in mitochondrial DNA	
Leber's hereditary optic atrophy		Amino acid substitution in NADH dehydrogenase, subunit 4	

였으며, 두개의 새로운 지표인 C4H(locus D4S43) 및 D4S95는 D4S10 보다는 HD 유전자에 더 가까웠다. HD 유전자는 chromosome 4에 유전된 다른 염색체로부터 고정된 전위(translocation)에 위치한다. HD와 DNA 지표 사이의 밀접한 연관성의 발견은 HD에 대한 presymptomatic testing⁷⁵⁾을 가능케 하였으며, 이로써 HD에 대한 사전 준비, 상담

및 추적 진단의 가능성이 열렸다.

B. Alzheimer씨 질환(Alzheimer's Disease)

과거 수년간 Alzheimer씨 질환(이하 AD)의 분자적 성질의 이해에 대한 실질적인 진보가 있었으며, 이러한 연구는 상염색체 우성 장애로서 염색체 21에 유전되고, β (A4)-amyloid protein에 대한 cDNA 교체형의 clon-



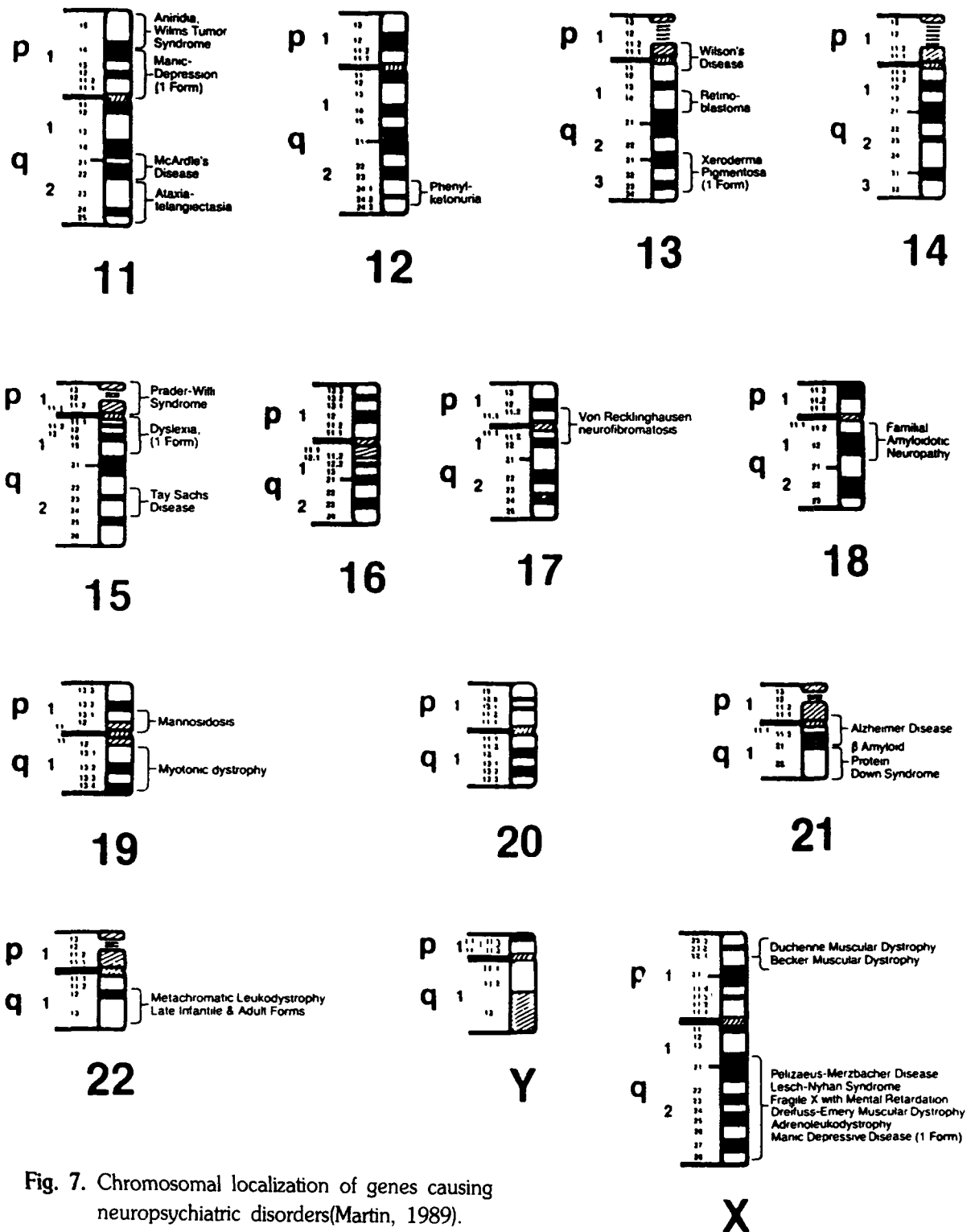


Fig. 7. Chromosomal localization of genes causing neuropsychiatric disorders(Martin, 1989).

ing을 보이는 familial Alzheimer's disease(FAD)에 있는 유전자의 위치를 규명하게 하였다. FAD를 가진 가계에서 염색체 21에 대한 RFLPs 분석⁷²⁾은 염색체 21q의 근위(proximal region)에서 DNA 지표(D21S1/S11)에 연관됨을 확인하였다. 염색체 21의 장완(long arm)에 대한 DNA probes는 Down 증후군(이하 DS) 환자가 neurofibrillary tangles(이하 NFT)나 senile plaques(SP)⁴³⁾를 포함하는 AD의 신경병리학적 양상을 보임^{45,47)}을 인정한 후에 처음으로 선택되었다. Tanzi 등⁷¹⁾과 Goldgaber 등²⁶⁾도 AD와 DS에서 amyloid plaques의 주요 성분인 amyloid β protein을 encoding 하는 locus는 염색체 21에 mapping된다고 하였다. 단기기억(short-term memory)의 기전에는 단백질의 phosphorylation이, 장기기억(long-term memory)에는 단백질 합성이 필수적인 것으로 알려졌는데³⁵⁾, Doeblner 등¹⁴⁾은 AD의 신경단위 변성이 핵산대사/단백질 합성의 결함, Alz-50-양성 신경단위내 평균 RNA 함량의 감소 등 비정상적인 Alz-50 면역 반응과 관계된다고도 하였다. 한편 Mani⁴⁴⁾는 DS 환자의 50%가 갑상선 기능저하증(hypothyroidism)의 임상 양상을 보이며, 이들중 16%는 갑상선 조직에 대한 항체에 양성이라고 하였다.

II. 정신분열병

정신분열병은 유전 및 환경적 요소가 내포된 복합적인 병인을 지닌 장애이다. 병인에 대한 가설로는 단일유전자설과 다수요인/다인자설(multifactorial/polygenic models)이 있다³⁰⁾. McGue 등⁴⁹⁾은 정신분열병의 복합요인 역치설(multifactorial threshold model)을 주장하였다. Risch와 Baron⁶¹⁾은 분리분석(segregation analysis) 결과 다인자 및 환경적 배경의 변화와 더불어 유전적 소지에 많이 기여하는 단일주요부위(single major locus)를 지닌 혼합설(mixed model)¹⁷⁾을 주장하면서 이 부위는 우성보다는 유전자 빈도가 높고

(high gene frequency) 표현율이 낮은(low penetrance) 열성이라고 하였다. 유전자 지표(genetic marker) 연구에서 McGuffin과 Sturt⁵⁰⁾는 HLA A9과 망상형 정신분열병 간에 관계가 있다고 하였고, Rudduck 등⁶⁴⁾은 rheumatoid 관절염, 동맥경화증, 만성 pyelonephritis 등과 관계있는 보체요소(complement factors) 중 정신분열병 환자에서 C3 표현형(phenotypes)의 분포가 다르고 C3F 유전자의 빈도가 높아진다고 하였다. Knight 등³⁸⁾은 정신분열병은 단일-유전자 장애가 아니라, 자가면역(autoimmune) 반응의 결정에 내포된 여러 유전적 loci가 상호작용하여 환경적 침해를 받은 후에 정신분열병으로 변성되는 것이라고 하였다. Alexander 등¹⁾도 정신분열병은 유전적으로 소지가 있는 사람에서 2nd trimester에 viral insults를 받은 결과라고 하였다.

또한 정신분열병의 유전자형(genotype)은 유아에서 범성숙부전(pandysmaturation)이라 불리는 신경통합결함(neurointegrative defect)으로 나타난다²⁰⁾.

정신분열병의 병인에서 유전적 요소의 영향에 대한 근거는 Werner씨 증후군⁷⁰⁾ 등 정신분열병-유사한 증상을 합병하는 여러 유전자형(Table 4, Table 5)에서 살펴볼 수 있다⁵⁹⁾.

정신분열병과 연관된 염색체 변이는 정신분열병에 소지있는 유전자 탐색에 초점을 맞춘다. 상염색체(염색체 1-22)중 관련 가능성이 있는 염색체는 5q, 11q, 18q 및 19p로 추정된다⁵⁾. Sherrington 등⁶⁵⁾은 염색체 5의 장완에 대한 DNA polymorphism의 정신분열병에 대한 유전적 연관을 보고하면서, 이는 정신분열병의 원인에 단일 유전자가 내포됨을 최초로 입증하는 것이라고 하였다. Bassett 등⁶⁾도 경한 기형을 지닌 정신분열병 환자에서 염색체 5 segment(5q11.2-5q13.3)의 부분적 삼체성(partial trisomy)을 보고하였으며, Leppert 등⁴²⁾에 의해 5q13-15 및 5q15-22에 위치하는 것으로 밝혀진 대장 선종성용종증(adenomatous polyposis coli),

정신지체 및 다른 기형과 연관된 염색체 5 장완의 삭제(deletion)는 이 부위와 가족성 선종성용종증 간의 연관성을 제시한다고 하였다. Herrera 등³⁰⁾도 5q가 삭제된 선천적 염색체 기형인 Gardner 증후군을 보고하였다. Kennedy 등³⁶⁾도 glucocorticoid 수용체에 대한 locus이기도 한, 5 loci에서 염색체 5의 근위 장완(proximal long arm)과 2 loci에서 원위 장완(distal long arm)을 조사하는 다점연결분석(multipoint linkage analyses)⁴¹⁾을 통해서, 정신분열병과의 관계에 대한 근거를 제시하였다. Chodirker 등¹⁰⁾은 염색체 19의 단완(19p13)에 취약 부위(fragile site)를 보인 가족을 보고하였고, 보체 단백질 유전자는 19p13에 위치하므로, 보체 C3 아형이 정신분열병에서 증가한다는 Rudduck 등⁶⁴⁾의 보

고는 염색체 19의 이상과 정신분열병의 연관을 시사한다⁹⁾.

한편, 성적 이수성(aneuploidies)과 정신분열병과의 연관성, 정신분열병 형제가 이성보다는 동성에 더 많은 점은 정신분열병의 susceptibility locus가 성염색체의 pseudoautosomal locus에 놓일 가능성을 제시하였으며²⁷⁾, d'Amato 등¹²⁾은 정신분열병과 DXYS14 사이에 유전적 연관성을 보고하면서 정신분열병의 pseudoautosomal 가설을 지지하였다. 그러나 Asherson 등²⁾은 이러한 근거를 발견할 수 없었다. X 및 Y 염색체 수의 변이와 연관된 성염색체 장애²¹⁾—예를 들면 Turner씨 증후군^{51, 69)} 등에서 정신분열병과 유사한 정신증이 보고됨은 흥미롭다.

Table 4. Genetic disorders in which the increased risk for developing a schizophrenia-like psychosis is established or at least very probable(Propping, 1983)

Condition	Reported findings
Klinefelter karyotype	The rate of schizophrenia-like psychoses is probably increased by a factor of 3
XXX karyotype	The rate of schizophrenia-like psychoses is probably increased by a factor of 3
18q or r(18) constitution	Moderate mental retardation, poor speech development, psychotic episodes(schizophrenia-like or of manic-depressive type) in childhood or adulthood
Huntington's chorea	Schizophrenia-like psychoses in the initial phases of the disease
Acute intermittent porphyria	Various psychiatric symptoms including schizophrenia are frequently reported
Porphyria variegata	One case report of schizophrenia-like psychosis, serine loading produced psychotic symptomatology
Metachromatic leukodystrophy, adult type	Numerous reports of psychoses presenting as schizophrenia: cases were detected by chance or by systematic screening of schizophrenics
Familial basal ganglia calcification	Concordant schizophrenia-like psychosis in a pair of identical twins, and familial occurrence

Table 5. Genetic disorders in which an increased risk for developing a schizophrenia-like psychosis is possible(Propping, 1983)

Condition	Reported findings
Turner(45,XO) or Noonan syndrome	Several case reports with typical schizophrenia
XYY karyotype	Several case reports with typical schizophrenia
Erythropoietic protoporphyria	Single case with clinical diagnosis of schizophrenia
Niemann-Pick's disease, late type	Case report of schizophrenia
Gaucher's disease, adult type	Atypical psychosis in one family
Fabry disease	Case report of a psychosis with characteristics of paranoid schizophrenia
Amaurotic idiocy, late type(Kufs)	Case reports of schizophrenia-like or expansive psychoses
Congenital adrenal hyperplasia	Three case reports of schizophrenic psychoses
Homocystinuria	Three case reports of schizophrenia
Wilson's disease	Several case reports of schizophrenia
Hemochromatosis	Case report of a paranoid psychosis
Ichthyosis vulgaris(autosomal dominant type)	Two sibs with schizophrenia-like psychosis and ichthyosis
Laurence-Moon-Biedl syndrome	One case report and a familiar observation of LMB syndrome with paranoid psychosis or schizophrenia-like psychosis, respectively
G-6-PD deficiency	Two case reports of an acute paranoid psychosis provoked by fava beans or typhoid fever, respectively
Phenylketonuria	Several case reports of schizophrenia
Albinism	Pedigree where five of six albino individuals has schizophrenia
Kartagener's syndrome	Four case reports of schizophrenia
Ataxia, dominant type	Paranoid psychosis in a mother and two sons
Hyperasparaginemia	Case report of chronic schizophrenia

Ⅲ. 기분장애

양극성장애 환자의 친척에서 bipolar I disorder와 주요 우울증의 빈도가 높고, 주요 우울증 환자의 친척에서는 주요 우울증의 빈도가 높은 가족 연구의 결과는 정동장애의 여러 severity thresholds를 지닌 다요인성(다인자성) 유전설을 지지한다⁷⁶⁾. 우울증이 여자에서 더 많다⁵⁸⁾는 사실은 성염색체가

관여될 가능성을 시사한다. Risch 등⁶²⁾은 양극성 장애의 약 1/3에서 X-linked gene을 나른다고 하였다. X-염색체 지표인 색맹, G-6PD deficiency²⁴⁾ 및 Xg 혈액군에 관한 연결 연구는 이들의 loci가 X 염색체의 원위 장완에 위치함을 보여준다⁴⁾. Mendlewicz 등⁵²⁾은 X 염색체의 원위 장완(Xq27)에 위치한 factor IX gene에 대한 probe를 사용하였고, Mullan과 Murray⁵⁴⁾는 양극성 장애의 소지는 유전적

으로 유도된 여러 효소의 결함에 의한 어떠한 최종공통경로(final common pathway)에서 생화학적 이상의 결과라고 하였다.

Suarez와 Reich⁶⁷⁾은 염색체 6에 대한 major histocompatibility complex와 정동장애 소지 유전인자 간에 연관성을 관찰하고 HLA linkage 가설을 지지하였으며, Kidd 등³⁷⁾도 Amish 가계의 조울증 환자에 대한 유전연결 연구에서 염색체 6에 대한 human leukocyte antigen(HLA) 부위의 연결을 보고하였고, Weitekamp 등⁷⁸⁾도 염색체 6에 대한 HLA-linked genes는 우울증의 소지에 영향을 미친다고 하였다.

Egeland 등¹⁸⁾은 Amish 가계의 RFLPs 분리 분석 결과 염색체 11 단완의 단에 조울증의 강한 소지를 나타내는 우성 유전자가 위치한다고 하였다. Byerley 등⁹⁾도 염색체 11의 단완에 대한 locus는 양극성장애의 소지에 연관되고, dopamine(DA)과 norepinephrine(NE) 합성에 대한 비율-제한 효소이며 염색체 11의 단완에 위치하는 tyrosine hydroxylase(TH)는 양극성장애의 candidate gene이며, 양극성장애는 염색체 11p에 대한 돌연변이라고 하였다. Hodgkinson 등³²⁾은 TH 유전자에 영향미치는 돌연변이가 조울증의 표현형을 보인다고 하였다. Detera-Wadleigh 등¹³⁾과는 달리 Gerhard 등²³⁾은 정동장애의 주요 locus는 insulin locus 근처의 염색체 11의 단완에 위치한다고 하였다. Moss 등⁵³⁾은 TH(11p15)가 양극성장애 및 기타 기분장애의 candidate gene으로 생각되므로, 11p에 위치한 연결군인 insulin^{7,8)}, β -globin, D11-S12 및 cellular oncogene인 Harvey-ras 1(HRAS1)과의 연관성을 알기위해 가족 연구를 시행한 결과 TH는 상기한 4 loci와 밀접히 연결되어 있었다고 보고하였으며, TH 유전자의 돌연변이가 상염색체 우성인 양극성장애의 병인에 중요하다²⁸⁾고 하였다. TH 표현의 조절은 표적조직, 신경활성, glucocorticoids나 nerve growth factor 등의 화학적 또는 hormonal factor에 영향받는다³⁹⁾. proopio-

melanocortin(POMC) gene¹⁹⁾과 같이 신경전달에 내포된 분자를 encoding하는 여러 유전자는 양극성 장애에 근거하는 결함에 대한 candidates로서, NE(3α -receptor gene 및 2β -receptor gene), DA(D_2 및 D_4 수용체 유전자), corticosteroid 수용체, G protein subunit ($G_s \alpha$)의 유전자 등이 연구되고 있다²⁵⁾. Smith 등⁶⁶⁾은 주정의존을 포함한 약물의존의 소지에 대한 D_2 dopamine receptor gene variant의 역할을 보고하였다. 한편 Jørgensen과 Riederer³⁴⁾는 신경단위 접착분자(neuronal adhesion molecule)인 D2-protein과 성숙한 연결(mature synapses)의 지표인 D3-protein이 우울증 환자의 해마에서 현저히 증가됨을 보고 우울기에 연결 전환(synaptic turnover)이 증가된다고 하였다.

IV. 기타 장애

A. 가족성유전분절다발신경병(Familial Amyloidotic Polyneuropathy)

가족성유전분절다발신경병(FAP)은 말초신경, 심장 및 신장에 β -pleated protein polymers인 유전분절 신경섬유(amyloid fibrils)가 축적되는 상염색체 우성장애로서, thyroxine과 vitamin A(retinoic acid)에 대한 tetrameric 56 kDa 혈청 이동 단백질인 protein transthyretin(prealbumin)에 대해 encode하는 유전자의 염색체 18에 single-bp mutation에 의해 생긴다.

B. 유전적 신경계 종양(Inherited Nervous System Tumors)

1. 다발성 신경섬유종(Neurofibromatosis)

Schwann 세포에서 기원되는 복수 종양인 다발성신경섬유종(NF)은 상염색체 우성장애로서 다른 유전자 부위지닌 두가지 표현형을 지니고 있다. 하나는 일차적으로 말초신경계를 침범하는 neurofibromatosis type I(NF-I) 또는 von Recklinghausen's neurofibromatosis(VRNF)이고, 다른 형은 중추신경계-특히

제 8 두개신경을 침범하는 bilateral acoustic neurofibromatosis(BANF)로도 불리는 NFII이다. 연결연구는 염색체 17의 centromere 근처에서 VRNF의 유전자를 규명하였고, 17q12→17q22에서 nerve growth factor receptor gene에 대한 linkage가 보고되기도 하였다. NFII는 염색체 22에 연결되며, NFI 및 NFII는 meningioma나 glioma를 포함한 다른 신경계 종양에 소지가 높다. 최근에 Hinrichs 등³¹⁾은 다발성신경섬유종의 transgenic mouse model을 제시하였다.

2. CNS Tumors 및 Suppressor Oncogenes

1) 망막아종(Retinoblastoma) : 망막아종에서 종양억제 유전자는 염색체 13q14에서 DNA의 삭제나 돌연변이에 의한 상염색체 우성 장애이다.

2) Acoustic neurofibromas : 염색체 22의 대립형질 상실

3) Meningioma : 염색체 22의 DNA 삭제

4) Von Hippel-Lindau disease : 염색체 3p의 삭제, 염색체 3p25에 그려지는 RAF1 oncogene에 연결, 열성 oncogene이나 종양억제 유전자의 삭제

C. Fragile-X Syndrome

X 염색체는 Duchenne 근이영양증이나 fragile X-linked mental retardation(이하 MR) 등 열성 X-linked 질환의 규명에 중요하다¹⁶⁾. 취약한 X 염색체는 남자에서 정신지체에 중요한 X-linked 지표이나, 여자에서는 지능이 정상 또는 약간 장애되고 schizotypal 양상 또는 간헐적인 우울증을 보인다²²⁾. 정신지체의 10%, X-linked MR의 50%를 차지하는 fragile-X syndrome은 X 염색체 장완의 원위 종단(Xq27.3)에 hypochromic ragged-looking 협착부위(constriction site)로서, 핵분열(mitosis) 동안 정상적인 염색분체 응축(chromatid condensation)의 실패에 의한⁷⁴⁾. 유아 자폐증(infantile autism)과 Xq27 취약 부위의 관련성이 제시되기도 하였다⁴⁸⁾.

결 론

recombinant DNA technology를 포함하는 분자 유전학적 기술은 현대 신경정신의학적인 연구 및 실제에 중요한 역할을 하고 있다. 저자는 분자 유전학의 기본 개념을 정리해 보고, Alzheimer씨 질환을 포함한 여러 퇴행성장애, 정신분열병, 기분장애, 기타 여러 신경학적 질환에서의 임상적 응용에 대해 문헌 고찰을 통하여 살펴 보았다.

분자 유전학적 방법은 다음의 관점에서 잠재적 가치가 있다고 평가된다.

1. 인간 유전자(genome)의 완전한 도형화(mapping)
2. 유전질환에 대한 유전자의 localization과 cloning
3. 단일 유전자에 의해 조절된 장애의 위험도 진단과 예측
4. 유전산물의 규명과 유전된 질환의 생화학적 및 생리적 기초를 제공
5. 예방법과 치료약의 개발
6. 장기적으로는 동일 장애에 대한 유전자-대치 요법(gene-replacement therapy)

중심단어 : 분자 유전학, 신경정신장애, 진단, 예방, 유전자 치료.

REFERENCES

1. Alexander RC, Spector SA, Casanova M, Kleinman J, Wyatt RJ, Kirch DG : Search for cytomegalovirus in the post-mortem brains of schizophrenic patients using the polymerase chain reaction. Arch Gen Psychiat 49 : 47-53, 1992
2. Asherson P, Parfitt E, Sargeant M, Tidmarsh S, Buckland P, Taylor C, Clements A, Gill M, McGuffin P, Owen M : No evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia ; linkage analysis of multiply affected families. Brit J Psychiat 161 : 63-68, 1992
3. Baron M, Rainer JD : Molecular genetics

- and human disease ; implications for modern psychiatric research and practice. *Brit J Psychiat* 152 : 741-753, 1988
4. Baron M, Risch N, Hamburger R, Mandel B, Kushner S, Newman M, Drumer D, Belmaker RH : Genetic linkage between X-chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 326 : 289-292, 1987
5. Bassett AS : Chromosomal aberrations and schizophrenia ; autosomes. *Brit J Psychiat* 161 : 323-334, 1992
6. Bassett AS, McGillivray BC, Jones BD, Pantzar JT : Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* April : 799-801, 1988
7. Bell GI, Karam JH, Rutter WJ : Polymorphic DNA region adjacent to the 5' end of the human insulin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 5759-5763, 1981
8. Bell GI, Selby MJ, Rutter WJ : The highly polymorphic region near the human insulin gene is composed of simple tandemly repeating sequences. *Nature* 295 : 31-35, 1982
9. Byerley W, Mellon C, O'Connell P, Lalouel J-M, Nakamura Y, Leppert M, White R : Mapping genes for manic-depression and schizophrenia with DNA markers. *Trends Neurosci* 12 : 46-48, 1989
10. Chodirker BN, Chudley AE, Ray M, Wickstrom DE, Riordan DL : Fragile 19p13 in a family with mental illness. *Clin Genet* 31 : 1-6, 1987
11. Coyle JT : Foreword to section IV neuroscience, in *Review of Psychiatry*, vol 10, ed by Tasman A & Goldfinger SM, Washington DC. American Psychiatric Press, 1991, pp397-403
12. d'Amato T, Campion D, Gorwood Ph, Jay M, Sabate O, Petit C, Abbar M, Malafosse A, Leboyer M, Hillaire D, Clerget-Darpoux F, Feingold J, Waksman G, Mallet J : Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia II : replication of a non-random segregation of alleles at the DXYS14 locus. *Brit J Psychiat* 161 : 59-62, 1992
13. Detera-Wadleigh SD, Berrettini WH, Goldin LR, Boorman D, Anderson S, Gershon ES : Close linkage of c-Harvey-ras-1 and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. *Nature* 325 : 806-808, 1987
14. Doeblner JA, Markesbery WR, Anthony A, Davies P, Scheff SW, Rhoads RE : Neuronal RNA in relation to Alz-50 immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 23 : 20-24, 1988
15. Donis-Keller H, Green P, Helms C, Cartinhour S, Weiffenbach B, Stephens K, Keith TP, Bowden DW, Smith DR, Lander ES, Botstein D, Akots G, Rediker KS, Gravius T, Brown VA, Rising MB, Parker C, Powers JA, Watt DE, Kauffman ER, Bricker A, Phipps P, Muller-Kahle H, Fulton TR, Ng S, Schumm JW, Braman JC, Knowlton RG, Barker DF, Crooks SM, Lincoln SE, Daly MJ, Abrahamson J : A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 51 : 319-337, 1987
16. Drayna D, White R : The genetic linkage map of the human X chromosome. *Science* 0 : 753-758, 1985
17. Eaves LJ : Errors of inference in the detection of major gene effects on psychological test scores. *Am J Hum Genet* 35 : 1179-1189, 1983
18. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sus-

- sex JN, Kidd KK, Allen CR, Hostetter AM, Housman DE : Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 325 : 783-787, 1987
19. Feder J, Gurling HMD, Darby J, Cavalli-Sforza LL : DNA restriction fragment analysis of the proopiomelanocortin gene in schizophrenia and bipolar disorders. *Am J Hum Genet* 37 : 286-294, 1985
20. Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S : Infants at risk for schizophrenia : sequelae of a genetic neurointegrative defect ; a review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem infant development study. *Arch Gen Psychiat* 49 : 221-234, 1992
21. Forssman H : The mental implications of sex chromosome aberrations. *Brit J Psychiat* 117 : 353-363, 1970
22. Freund LS, Reiss AL, Hagerman R, Vinogradov S : Chromosome fragility and psychopathology in obligate female carriers of the fragile X chromosome. *Arch Gen Psychiat* 49 : 54-60, 1992
23. Gerhard DS, Egeland JA, Pauls DL, Kidd JR, Kramer PL, Housman D, Kidd KK : Is a gene for affective disorder located on the short arm of chromosome 11? *Am J Hum Genet* 36 : 4(suppl) : 3S, 1984
24. Gershon ES, Bunney WE Jr : The question of X-linkage in bipolar manic-depressive illness. *J Psychiat Res* 13 : 99-117, 1976
25. Gershon ES, Rieder RO : Major disorders of mind and brain. *Scientific Am* Sept : 89-95, 192
26. Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek C : Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235 : 877-880, 1987
27. Gorwood Ph, Leboyer M, d'Amato T, Jay M, Campion D, Hillaire D, Mallet J, Feingold J : Evidence for a pseudoautosomal locus for schizophrenia ; I. a replication study using phenotype analysis. *Brit J Psychiat* 161 : 55-58, 1992
28. Grima B, Lamouroux A, Boni C, Julien J-F, Javoy-Agid F, Mallet J : A single human gene encoding multiple tyrosine hydroxylases with different predicted functional characteristics. *Nature* 326 : 707-711, 1987
29. Guyton AC : Genetic control of protein synthesis, cell function, and cell reproduction, in *Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, Saunders, 1986, pp27-39
30. Herrera L, Kakati S, Gibas L, Pietrzak E, Sandberg AA : Brief clinical report : Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet* 25 : 473-476, 1986
31. Hinrichs SH, Nerenberg M, Reynolds RK, Khoury G, Jay G : A transgenic mouse model for human neurofibromatosis. *Science* 237 : 1340-1343, 1987
32. Hodgkinson S, Sherrington R, Gurling H, Marchbanks R, Reeders S, Mallet J, McInnis M, Petursson H, Brynjolfsson J : Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature* 325 : 805-808, 1987
33. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL : Hyper-variable minisatellite regions in human DNA. *Nature* 314 : 67-73, 1985
34. Jørgensen OS, Riederer P : Increased synaptic markers in hippocampus of depressed patients. *J Neural Transm* 64 : 55-66, 1985

35. Kandel ER, Schwartz JH : Molecular biology of learning : modulation of transmitter release. *Science* 218 : 433-443, 1982
36. Kennedy JL, Giuffra LA, Moises HW, Cavalli-Sforza LL, Pakstis AJ, Kidd JR, Castiglione CM, Sjogren B, Wetterberg L, Kidd KK : Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a northern Swedish pedigree. *Nature* 336 : 167-170, 1988
37. Kidd KK, Egeland JA, Molthan L, Pauls DL, Kruger SD, Messner KH : Amish study, IV : genetic linkage study of pedigrees of bipolar probands. *Am J Psychiat* 141 : 1042-1048, 1984
38. Knight J, Knight A, Ungvari G : Can autoimmune mechanisms account for the genetic predisposition to schizophrenia ? *Brit J Psychiat* 160 : 533-540, 1992
39. Lamouroux A, Biguet NF, Samolyk D, Privat, A, Salomon JC, Pujol JF, Mallet J : Identification of cDNA clones coding for rat tyrosine hydroxylase antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 79 : 3881-3885, 1992
40. Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J : Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 3443-3446, 1984
41. Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J : Multilocus analysis in humans : detection of linkage and estimation of recombination. *Am J Hum Genet* 37 : 482-498, 1985
42. Leppert M, Dobbs M, Scambler P, O'Connell P, Nakamura Y, Stauffer D, Woodward S, Burt R, Hughes J, Gardner E, Lathrop M, Wasmuth J, Lalouel J-M, White R : The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. *Science* 238 : 1411-1413, 1987
43. Lewis DA, Higgins GA, Young WG, Goldgaber D, Gajdusek DC, Wilson MC, Morrison JH : Distribution of precursor amyloid- β -protein messenger RNA in human cerebral cortex : relationship to neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 1691-1695, 1988
44. Mani C : Hypothyroidism in Down's syndrome. *Brit J Psychiat* 153 : 102-104, 1988
45. Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B : Some morphometric observations on the cerebral cortex and hippocampus in presenile Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type and Down's syndrome in middle age. *J Neurol Sci* 69 : 139-159, 1985
46. Martin JB : Molecular genetic studies in the neuropsychiatric disorders. *Trends Neurosci* 12 : 4 : 130-137, 1989
47. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K : Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 4245-4249, 1985
48. McGillivray BC, Dill PJ, Sandercock J, Herbst DS, Tischler B : Infantile autism-an occasional feature of X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 36 : 4(suppl) : 3S, 1984
49. McGue M, Gottesman II, Rao DC : The transmission of schizophrenia under a multifactorial threshold model. *Am J Hum Genet* 35 : 1161-1178, 1983
50. McGuffin P, Sturt E : Genetic markers in schizophrenia. *Hum Hered* 36 : 65-88, 1986
51. Mellbin G : Neuropsychiatric disorders in sex chromatin negative women. *Brit J*

- Psychiat 112 : 145-148, 1965
52. Mendlewicz J, Simon P, Sevy S, Charon F, Brocas H, Legros S, Vassart G : Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* May : 1230-1232, 1987
53. Moss PAH, Davies KE, Boni C, Mallet J, Reeders ST : Linkage of tyrosine hydroxylase to four other markers on the short arm of chromosome 11. *Nucleic Acids Res* 14 : 9927-9932, 1986
54. Mullan MJ, Murray RM : The impact of molecular genetics on our understanding of the psychoses. *Brit J Psychiat* 154 : 591-595, 1989
55. Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, Wolff R, Holm T, Culver M, Martin C, Fujimoto E, Hoff M, Kumlin E, White R : Variable number of tandem repeat(VNTR) markers for human gene mapping. *Science* 235 : 1616-1622, 1987
56. Ott J : Estimation of the recombination fraction in human pedigrees : efficient computation of the likelihood for human linkage studies. *Am J Hum Genet* 26 : 588-597, 1974
57. Pardes H, Kaufmann CA, Pincus HA, West A : Genetics and psychiatry : past discoveries, current dilemmas, and future directions. *Am J Psychiat* 146 : 435-443, 1989
58. Paykel ES : Depression in women. *Brit J Psychiat* 158(suppl 10) : 22-29, 1991
59. Propping P : Genetic disorders presenting as "schizophrenia" ; Karl Bonhoeffer's early view of the psychoses in the light of medical genetics. *Hum Genet* 65 : 1-10, 1983
60. Reiss D, Plomin R, Hetherington EM : Genetics and psychiatry : an unheralded window on the environment. *Am J Psychiat* 148 : 283-291, 1991
61. Risch N, Baron M : Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *Am J Hum Genet* 36 : 1039-1059, 1984
62. Risch N, Baron M, Mendlewicz J : Assessing the role of X-linked inheritance in bipolar-related major affective disorder. *J Psychiat Res* 20(4) : 275-288, 1986
63. Roth BL, Ciaranello RD : Molecular biology of the brain, in *Review of Psychiatry*, vol 10, ed by Tasman A & Goldfinger SM, Washington DC, American Psychiatric Press, 1991, pp404-422
64. Rudduck C, Beckman L, Franzén G, Lindström L : C3 and C6 complement types in schizophrenia. *Hum Hered* 35 : 255-258, 1985
65. Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurling H : Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 336 : 164-170, 1988
66. Smith SS, O'Hara BF, Persico AM, Gorelick DA, Newlin DB, Vlahov D, Solomon L, Pickens R, Uhl GR : Genetic vulnerability to drug abuse ; the D₂ dopamine receptor Taq 1 B1 restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiat* 49 : 723-727, 1992
67. Suarez BK, Reich T : HLA and major affective disorder. *Arch Gen Psychiat* 41 : 22-27, 1984
68. Sutcliffe JG, Milner RJ : Brain specific gene expression. *Trends Biochem Sci* 9 : 95-99, 1984
69. Swanson DA, Hart GAD, Miller AG : A psychotic reaction in a sex-chromatin negative female. *S Afr Med J* 47 : 146-

- 147, 1973
70. Tannock TCA, Cook RF : A case of a delusional psychotic syndrome in the setting of Werner's syndrome(adult progeria). *Brit J Psychiat* 152 : 703-704, 1988
71. Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GAP, St George-Hyslop P, Van Keuren ML, Patterson D, Pagan S, Kurnit DM, Neve RL : Amyloid β protein gene : cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235 : 880-884, 1987a
72. Tanzi RE, St George-Hyslop PH, Haines JL, Polinsky RJ, Nee L, Foncin J-F, Neve RL, McClatchey AI, Conneally PM, Gusella JF : The genetic defect in familial Alzheimer's disease is not tightly linked to the amyloid β -protein gene. *Nature* 329 : 156-157, 1987b
73. Thompson JS, Thompson MW : The molecular structure and function of chromosomes and genes, in *Genetics in Medicine*, 4th ed, Philadelphia, Saunders, 1986, pp27-43
74. Turk J : The fragile-X syndrome ; on the way to a behavioral phenotype. *Brit J Psychiat* 160 : 24-35, 1992
75. Tyler A, Morris M, Lazarou L, Meredith L, Myring J, Harper P : Presymptomatic testing for Huntington's disease in Wales. *Brit J Psychiat* 161 : 481-488, 1992
76. Weissman MM, Gershon ES, Kidd KK, Prusoff BA, Leckman JF, Dibble E, Hamovit J, Thompson WD, Pauls DL, Guroff JJ : Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders ; the Yale University-National Institute of Mental Health Collaborative Study. *Arch Gen Psychiat* 41 : 13-21, 1984
77. Weissman MM, Merikangas KR, John K, Wickramaratne P, Prusoff BA, Kidd KK : Family-genetic studies of psychiatric disorders ; developing technologies. *Arch Gen Psychiat* 43 : 1104-1116, 1986
78. Weitkamp LR, Stancer HC, Persad E, Flood C, Guttormsen S : Depressive disorders and HLA : a gene on chromosome 6 that can affect behavior. *N Engl J Med* 305 : 1301-1306, 1981