

بررسی پلی مورفیسم ژن *DISC1* دخیل در تکامل قشر مخ و توسعه شبکه عصبی

بیماران اسکیزوفرنی: اولین مطالعه بر روی یک جمعیت ایرانی

علی‌رضا پورطالبی فیروزآبادی^{۱،۲}، اباصلت حسین‌زاده کلاگر^۲، جلیل فلاح مهرآبادی^۳، غلامرضا بیدخوری^۴

۱- مرکز تحقیقات ژنومیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، خراسان شمالی، ایران.

۲- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران. ahcolagar@umz.ac.ir

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران.

۴- مرکز تحقیقات فناوری وی‌تی‌تی فنلاند، فنلاند.

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۲۰ تاریخ پذیرش: ۹۴/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: اسکیزوفرنی یک بیماری شایع روانی با وراثت بالا و فنوتیپ متغیر است و *DISC1* نقش مهمی را در توسعه قشر مخ ایفا می‌کند. پلی مورفیسم در این ژن با مدل‌های بیولوژیکی عصبی اسکیزوفرنی که کمبود قشر مغز در پاتوفیزیولوژی آن دخیل است ارتباط دارد. این پژوهش با هدف تشخیص پلی مورفیسم rs ۲۷۳۸۸۶۴ در ژن *DISC1* در مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

روش کار: این پژوهش برای اولین بار در ایران بر روی ۳۰۰ فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که بر اساس روش DSM-IV انتخاب گردیدند و ۳۰۰ فرد سالم صورت گرفت. در این مطالعه از پرسش‌نامه جهت جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. برای بررسی این پلی مورفیسم از تکنیک Nested allele specific PCR استفاده گردید و برای تأیید و صحت پژوهش انجام گرفته ۵۰ عدد از نمونه‌ها توالی‌یابی شده و نتایج با توالی‌های ژنی موجود در بانک ژن هم‌تراز گردید و جواب‌نهایی با استفاده از نرم‌افزار SPSS ver. 22 و SNP Analyzer مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی پلی مورفیسم rs ۲۷۳۸۸۶۴ در جمعیت مورد بررسی در ایران نشان داد که این پلی مورفیسم با اسکیزوفرنی ارتباط دارد و یافته‌های $\chi^2 = 6.385$, $p = 0.000$, $C = 0.371$, $T = 0.926$ Allele Frequency به دست آمد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق نشان داد که این پلی مورفیسم با بیماری اسکیزوفرنی در جمعیت ایرانی مرتبط است.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، پلی مورفیسم، ژن *DISC1*، Nested allele specific PCR

مقدمه

اشاره دارد. اسکیزوفرنی اغلب به اختلال گسیختگی شخصیتی اشاره دارد، زیرا افکار و احساسات فرد مبتلا به این عارضه دارای ارتباط منطقی و معمول با یکدیگر نیستند. فرد مبتلا قادر نیست تخیلات خود را از واقعیت افتراق دهد و بنابراین رفتاری غیرمنطقی و غیرعادی دارد. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، اسکیزوفرنی اختلال شدیدی است که بیشتر در پایان دوره‌ی نوجوانی و اوایل جوانی شروع می‌شود (۲۷). اسکیزوفرنی از شایع‌ترین اختلال‌های روانی شدید است. به صورت محافظه‌کارانه برآورد شده است که انواع مختلف آن در کمتر از یک درصد جمعیت ایالات متحده رخ

اسکیزوفرنی یک اختلال پیچیده‌ی روانی است که تا حد زیادی تحت تأثیر اثرات ژنتیکی می‌باشد (۱). اسکیزوفرنی یا جنون جوانی یکی از پیچیده‌ترین نوع اختلالات روانی است که در گذشته از آن به‌عنوان تحلیل تدریجی خصوصیات عقلی و شخصیت ذکر می‌کردند که فرد در خود فرو رفته و گرفتار تخیلات و تصورات بیمارگونه و عجیبی بوده است. امروزه اصطلاح اسکیزوفرنی یا جنون زودرس، مجموعه اختلالاتی است که با آشفتگی در گفتار، ادراک، تفکر، اراده، عاطفه و فعالیت اجتماعی مشخص می‌گردد (۶). واژه "اسکیزو" به‌معنی گسیختگی است و "فرنی" نیز به ذهن و روان

می‌دهد (۷). با این حال، برآوردهای ملی میزان شیوع آن را ۳ یا ۴ درصد می‌دانند. از این گذشته، در بین برخی از جمعیت‌ها، نظیر دانشجویان دانشگاه، برآوردها به ۱۸ درصد هم می‌رسد (۲۴، ۲). احتمالاً این برآوردهای آخر اغراق‌آمیزند، با این حال اسکیزوفرنی اختلال شایعی است (۲۱). طی بیست سال گذشته شواهد فزاینده‌ای حاکی از آن است که بیماران اسکیزوفرنیکی که نشانه‌های تیپ II را آشکار می‌سازند به‌ویژه هیجان سطحی، فقدان انگیزش و نارسایی گفتار ممکن است به یک یا چند نابهنجاری در ساختار مغز مبتلا باشند. تاکنون به‌نظر می‌رسد که سه نوع نابهنجاری مکان‌یابی شده باشد. نابهنجاری اول به قطعه‌های پیشانی مربوط است که معلوم شده برای توجه، انگیزش و برنامه‌ریزی و سازماندهی رفتار اهمیت دارند. ممکن است بیماران اسکیزوفرنیک تیپ III، قطعه‌های پیشانی به‌علاوه مخ و جمجمه کوچک‌تری از افراد بهنجار داشته باشند (۲۰). اسکیزوفرنی یک بیماری شایع روانی با وراثت پذیری بالا و فنوتیپ متغیر است که منشأ آن تاکنون به طور کامل شناخته نشده است. شواهد قابل توجهی وجود دارد که ژن‌های ۱ (*DISC1* Disrupted in Schizophrenia 1) نقش مهمی را در بروز این بیماری دارند (۱۹). ژن ۱ *DISC1* در موقعیت 1q42 قرار دارد و اندازه آن ۵۷۰ kb می‌باشد و حدود ۸۵۴ اسید آمینه دارد که جایجایی متعادل (1;11)(q42.1;q14.3) در آن با بیماری اسکیزوفرنی و دیگر اختلالات عاطفی و روانی ارتباط دارد. پروتئین ۱ *DISC1* یک پروتئین چندعملکردی است که قادر به تعاملات پروتئین-پروتئین از طریق دامنه‌های عملکردی متمایز می‌باشد (۳۰، ۲). پروتئین ۱ *DISC1* یک پروتئین بزرگ ۹۳ کیلو دالتونی است که بیان آن در سراسر مغز جنین و در هیپوکامپ بزرگسالان است. همولوگ ۱ *DISC1* در تمام خانواده بزرگ مهره داران از جمله

شامپانزه، میمون، موش، گاو و سگ شناسایی شده است (۸). پروتئین ۱ *DISC1* برای ایجاد و تکثیر سلول‌های عصبی در شرایط *in vitro* در طی توسعه قشر مغز جنین موش و چین سینوسی مغز موش بالغ مورد نیاز است که پژوهش‌های ماو و همکارانش این امر را نشان داد (۶). در ایران تشخیص ژنتیکی این بیماری انجام نشده است. لذا هدف از تحقیق حاضر استفاده از روش PCR برای شناسایی موتاسیون در جمعیت ایران بود و از آن‌جا که ایران در رتبه‌بندی جهانی اسکیزوفرنی در رتبه ۲۵ قرار دارد نیاز به این چنین تست‌های ژنتیکی بیش از پیش است (۱۱).

مواد و روش‌ها

این پژوهش روی ۳۰۰ فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که بر اساس روش DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (Forth) انتخاب گردیدند و ۳۰۰ فرد سالم، صورت گرفت. در این مطالعه از پرسش‌نامه جهت جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. برای بررسی پلی‌مورفیسم rs2۷۳۸۸۶۴ از تکنیک Nested allele specific PCR استفاده گردید. با استفاده از کیت (Bioflux, China) از نمونه‌های خون، استخراج DNA ژنومیک انجام گرفت. بیماران توسط متخصص روانپزشک به عنوان فرد مبتلا به اسکیزوفرنی تشخیص و معرفی شدند. این افراد تحت درمان قرار داشتند. برای شناسایی موتاسیون نقطه‌ای لوکوس rs2۷۳۸۸۶۴ از توالی‌های پرایمری در جدول ۱ استفاده شد. قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای FG1 و RS1 به اندازه ۴۰۰ نوکلئوتید و قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای FS1 و RG1 اندازه ۴۵۰ نوکلئوتید بود. قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای FG1 و RG1 به اندازه ۷۸۹ نوکلئوتید داشت. شکل ۱ این توالی‌ها را نشان می‌دهد. پرایمرها با استفاده از نرم افزار Oligo7 و با در نظر گرفتن مواردی هم‌چون دمای اتصال (Tm Melting temprature)، درصد G+C، تولید

لوپ یا حلقه درون هر یک از پرایمرها، طراحی شدند. استفاده شد که در جدول ۳ به آن‌ها اشاره شده و نوع برای انجام واکنش PCR از غلظت‌های متنوعی از مواد مواد نیز مشخص گردید.

جدول ۱- توالی پرایمرهای طراحی شده برای بررسی موتاسیون rs2738864

SNP ID	نام پرایمر	اولیگونوکلئوتید 5' to 3'	دما (°C) اتصال
rs2738864	FG1	5'-GCCACCTACTCAGACACAATTAGGGTTC	۶۴/۱
	RG1	5'ATTTAGATTTAGATTCGCTTAGTATCTTTGAACTTCTCT	۵۹/۹
	FS1	5'-ACGTTGAGGACATATATTACGATAAAGACAACG	۶۰/۴
	RS1	5'-CGGGTAAGACTTCCATAACTTTGTCCTAT	۶۰

جدول ۲- برنامه مورد استفاده برای تکثیر توالی‌های مورد نظر در واکنش PCR

تعداد سیکل	زمان	درجه حرارت	نوع عملیات	برنامه
۳۰	۴ دقیقه	۹۴	Primary Denaturation	۱
	۴۵ ثانیه	۹۴	Denaturation	۲
	۴۵ ثانیه	۶۰	Annealing	۳
	۴۵ ثانیه	۷۲	Extention	۴
	۱۰ دقیقه	۷۲	Final Extention	۵

جدول ۳- غلظت و حجم‌های استاندارد مورد استفاده واکنش‌گرهای اختصاصی PCR

مواد	PCR غلظت استاندارد برای ۵۰ μl واکنش
ddH2O	Variable
۱۰ X, PCR Buffer	۱ X
۵۰ mM, MgCl ₂	۱/۵-۲ mM
۱۰ mM, dNTPs	۲۰۰ μM
پرایمر	۰/۱-۰/۵ μM
DNA template	۰/۱۰۵-۱ μg
Taq. Polymerase	۰/۵-۲/۵ U

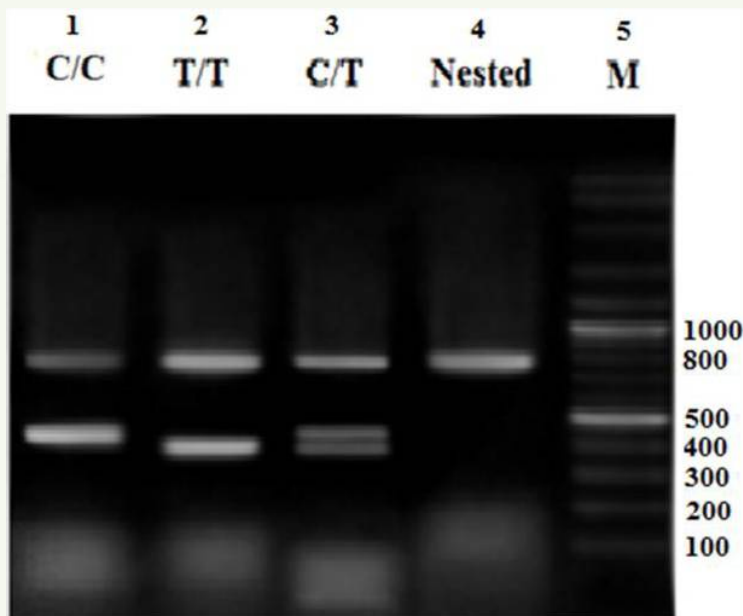
شود. به عبارت دیگر این PCR به نوعی کنترل مثبت برای PCR لوکوس rs 2738864 نیز محسوب می‌شود. همان‌طور که در شکل مشخص است تمام نمونه‌ها این باند را نشان داده‌اند که در نتیجه تاییدی بر عملکرد صحیح PCR انجام شده است. هم‌چنین باند ۴۰۰ bp در نمونه‌ها نشان می‌دهد نمونه مورد نظر دارای موتاسیون T و باند ۴۵۰ bp نشان می‌دهد موتاسیون مربوط به C است. پس از بررسی‌هایی که بر روی محصولات واکنش‌های PCR صورت گرفت و با استفاده از نرم افزارهای

نتایج

در شکل ۱، محصولات به دست آمده از تکنیک Nested Allele Specific PCR، نشان داده شده که برای بهینه‌سازی این روش از شرایط ذکر شده استفاده گردید. نمونه‌ها بایستی یک باند ۷۸۹ جفت بازی را نشان می‌دادند که مشخص گردد واکنش PCR به درستی انجام شده است. این PCR نشان می‌دهد که پرایمرهای طراحی شده برای لوکوس rs 2738864 به طور مناسب توانسته‌اند به ناحیه مورد نظر متصل شده و تکثیر انجام

تشخیص مولکولی این بیماری استفاده نمود. پس از انجام توالی‌یابی، توسط نرم افزار ClustalW، هم‌تراز کردن خروجی آن با توالی موجود در NCBI صورت گرفت که تاییدی بر صحت محصولات PCR در این تحقیق بود. نتایج در شکل ۲ آمده‌اند.

تخصصی به آنالیز داده‌ها پرداخته شد که نتایج حاصل در جدول ۴ آمده است. نرم افزارهای مورد استفاده در این بخش SPSS Ver.22 و SNP Analyzer2 بودند. در نتیجه این محاسبات، اثبات گردید که این SNP با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط دارد و می‌توان از آن در



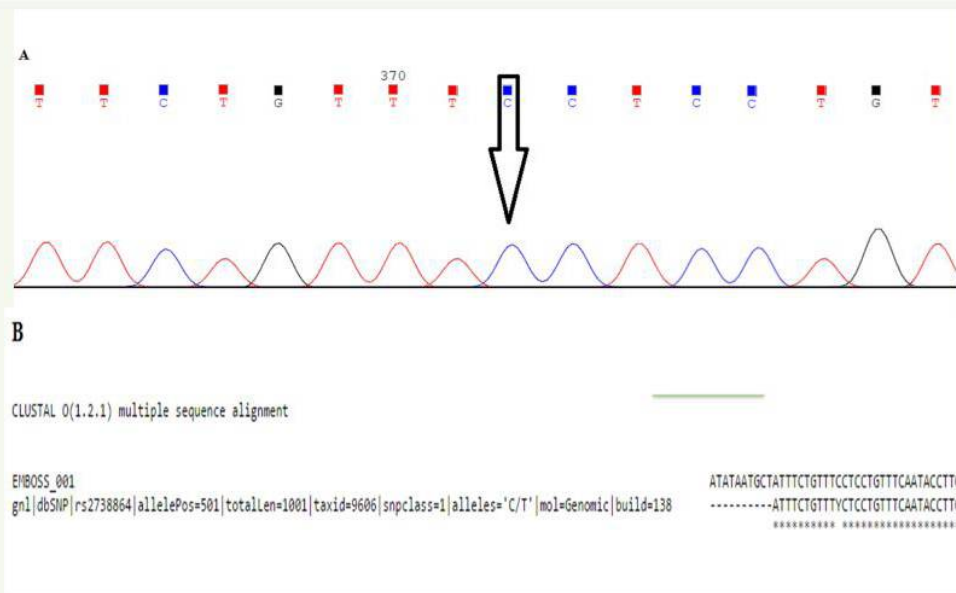
شکل ۱- نتیجه PCR با استفاده از پرایمرهای *RG1*، *RS1*، *FS1*، *FG1* روی لوکوس *rs2738864*

یک قطعه *IDNA* ۷۸۹ bp را نشان می‌دهد که در چاهک شماره ۴ مشخص گردید و در چاهک‌های دیگر نیز محصولات پرایمرهای تشخیصی برای پلی مورفیسم مشخص گردیدند که دارای قطعاتی به طول ۴۵۰ bp (چاهک شماره ۱) و ۴۰۰ bp (چاهک شماره ۲) هستند. در چاهک شماره ۳ یک قطعه هتروزیگوت نشان داده شد. در اینجا از مارکر ۱۰۰ bp استفاده شده است.

جدول ۴- فرکانس آللی و مقدار شاخصه‌های *chi-square* و *p-value* برای موتاسیون

SNP ID	Allele	Missing Genotype Cnt	Total Genotype Cnt	Valid Genotype Cnt	Call Rate	Allele Freq	Chi-square	p
A) Sample Type: Patients								
rs2738864	C/T	0	402	402	1	0.557/0.443	19.449	0.00001
B) Sample Type: Controls								
rs2738864	C/T	0	376	376	1	0.705/0.295	44.023	0
C) Sample Type: patient and control								
rs2738864	C/T	0	778	778	1	0.629/0.371	46.385	0

Detail: Chromosome_No:1, Call_Rate_Limit:0.900, Allele_Freq_Limit:0.000, HWE_Test_Limit:0.000000000,



شکل ۲- (A) نتیجه توالی‌یابی محصول PCR، (B) هم ترازوی آن با توالی اصلی

بحث و نتیجه گیری

DISC1 یک پروتئین بزرگ ۹۳ کیلو دالتونی است که بیان آن در سراسر مغز جنین و در هیپوکامپ بزرگسالان است (۱۴). ژن *DISC1* باعث اختلال در بیماری اسکیزوفرنی است که از ۱۳ اگزون هم‌پوشان تشکیل شده و اولین بار در یک خانواده بزرگ اسکاتلندی پیدا شده است که دارای جابجایی کروموزومی (۱۱، ۱) (q14.3-q42.1) می باشد و آنرا اختلال اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی نامیدند (۲۳، ۱۰، ۶، ۳، ۲). یک مطالعه دیگر با هدف بررسی رابطه بین پلی مورفیسم *DISC1* Leu607Phe و حجم ماده خاکستری جلوی مغز با استفاده از MRI انجام شد. در میان بیماران و افراد سالم، حاملان Phe607 به طور قابل ملاحظه ای ماده خاکستری کمتری در شکنج پیشانی فوقانی و شکنج کمربندی قدامی در مقایسه با هموزیگوت های Leu/Leu دارند. بیماران حامل Phe607 شدت بیشتری از علائم مثبت را نشان می دهند که پیشنهاد می شود این پلی مورفیسم بالینی از نظر روانی قابل توجه است. اخیراً نشان داده اند که میزان رشد و نمو قشر نازک مغز (CT) وابسته به ژنوتیپ *DISC1* است و مطابق با نتایج دیگر، حاملین Phe607 میزان کاهش CT را در پیشانی و چین سینوسی مغز بین سنین ۹ و ۲۳ سال در مقایسه با هموزیگوت های

حدود ۰/۳-۰/۷٪ از افراد در برخی از مراحل زندگی خود یا ۲۴ میلیون نفر در سراسر جهان تا سال ۲۰۱۱ تحت تأثیر اسکیزوفرنی قرار می گیرند، اسکیزوفرنی غالباً در مردان ۱/۴ برابر بیشتر از زنان و به طور معمول در مردان زودتر رخ می دهد اوج سن شروع، ۲۰ - ۲۸ سال برای مردان و ۲۶ - ۳۲ سال برای زنان است در بدو دوران کودکی بسیار نادرتر از بدو میان سالی و کهن سالی می باشد. علی رغم دانش دریافت شده مبنی بر اینکه اسکیزوفرنی با نرخ مشابهی در سراسر جهان رخ می دهد، شیوع آن در سراسر جهان متفاوت است (۱۷). ژن *DISC1* یکی از ارزشمندترین ژن های مستعدکننده ای ابتلا به اختلالات روانی است. مطالعات ژنتیکی نشان داده که *DISC1* ژنی است که تاثیر زیادی در ابتلا به اسکیزوفرنی، افسردگی، اختلال دو قطبی و اختلال اسکیزوافکتیو دارد (۲۹، ۱۸، ۴). ژن *DISC1* در موقعیت 1q42 قرار دارد و اندازه ای آن 570 kb می باشد که جابجایی متعادل (q42.1;q14.3)(1;11)t در آن با بیماری اسکیزوفرنی و دیگر اختلالات عاطفی و روانی ارتباط دارد (۲۵، ۲۴، ۲۳، ۲۲). *DISC1* دارای پروتئینی به همین نام است (*DISC1P*) و دارای ۸۵۴ اسید آمینه می باشد.

مطالعه‌ی حاضر بسیار هم‌خوانی دارد و نقش این SNP را در اسکیزوفرنی تایید می‌نماید (۳۰، ۲۸، ۲۶، ۵، ۱). در نهایت بررسی SNP rs2۷۳۸۸۶۴ در جمعیت مورد بررسی در ایران نشان داد این اطلاعات تاییدکننده‌ی ارتباط این پلی مورفیسم با جمعیت ایران می‌باشد که در نهایت با اکثر مطالعات در این زمینه دارای هم‌خوانی می‌باشد. همان‌گونه که امروزه تمرکز بسیاری از پژوهش‌ها بر روی بررسی SNP ها معطوف گردیده و اکثریت مراکز تحقیقاتی در پی اثبات ارتباط این موتاسیون‌ها با بیماری‌ها می‌باشند که در مقیاس‌های بسیار بزرگ و با استفاده از تکنیک‌های بسیار پیشرفته‌تر همچون Microarray , RNA Seq و غیره صورت می‌پذیرد، ممکن است بتوان با این بررسی‌ها در یافتن راه‌های درمانی بهتر نیز توفیق بیشتری کسب گردد. امروزه از این مارکرها برای تایید تشخیص این گونه بیماری‌ها استفاده می‌گردد. از آن‌جا که ایران در رتبه‌بندی جهانی رتبه ۲۵ را دارا می‌باشد نیاز مبرم به این چنین تست‌های ژنتیکی بیش از پیش است. هم‌چنین در ایران تشخیص ژنتیکی این بیماری انجام نشده است، لذا نتایج این تحقیق می‌تواند شروعی در این زمینه باشد.

تشکر و قدردانی

از سازمان بهزیستی استان البرز و مدیر کل محترم این سازمان، معاونت توانبخشی استان البرز خانم شیوا اکبری، بهزیستی شهرستان کرج، موسسه توانبخشی مهرورزان صباگستر و مدیریت این مجموعه آقای جلال شکوهی‌فر تشکر و قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از آقای بیوک محمودی، خانم‌ها: نسرین عسگری، نیلوفر کنی و الهه طهماسبی قدردانی می‌شود.

Leu/Leu نشان می‌دهند. جالب توجه است، Ser704Cys SNP ارتباط *DISC1-NDEL1* را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در تثبیت بلوغ قشر مغز نقش دارد (۱۷، ۹). مطالعات بسیاری در زمینه‌ی بررسی پلی-مورفیسم rs2۷۳۸۸۶۴ صورت گرفته است که این بررسی‌ها در جمعیت‌های مختلفی بوده و در اکثر این مطالعات به نقش این موتاسیون در بیماری اسکیزوفرنی اشاره شده است. این پلی مورفیسم به دلیل تغییر در ساختمان اینترونی و ایجاد تداخل در پردازش RNA که در نهایت موجب اختلال در ساختار این پروتئین می‌گردند، حائز اهمیت می‌باشد (۳۰، ۱۶، ۱۳، ۱۰، ۶). در مطالعه‌ای که توسط Athanasiu و همکارانش در سال ۲۰۱۰ بر روی یک جمعیت ۶۴۹ نفری متشکل از جمعیت سالم و بیمار انجام شد نزدیک به ۲۵۰ SNP ژن *DISC1* ژنوتایپینگ شدند که در بین آن‌ها پلی مورفیسم های rs ۶۶۷۵۲۸۱، rs ۲۲۵۵۳۴۰ و rs ۲۷۳۸۸۶۴ مشاهده شد (۱۵). در این مطالعه روی نقش این SNP ها تاکید شد و از آنها به عنوان مارکرهای ژن *DISC1* اسکیزوفرنی نام برده شد (۱۲). از جمله‌ی این تحقیقات که در سال ۲۰۱۲ توسط Mathieson و همکارانش با روش GWAS (Genome Wide Association study) انجام شد تعداد نزدیک به سی هزار نفر مورد بررسی قرار گرفتند که متشکل از جمعیت بیمار و کنترل بودند (۳۱).

پس از مطالعات بسیار موریس و همکارانش به این نتیجه رسیدند که *DISC1* یک پروتئین چندمنظوره است که جهش ممکن است به استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی توسط اختلال در انتقال درون سلولی و مهاجرت عصبی کمک کند (۱۲). در این پروژه پلی مورفیسم‌های مطرح مورد آنالیز قرار گرفت که نتایج آن عبارت بود از: rs ۲۷۳۸۸۶۴ ($p = 0/11$) که با نتایج به دست آمده از

منابع

1. Austin, CP., Ky, B., Ma, L., Morris, JA., Shughrue, PJ. (2004). Expression of disrupted-in-schizophrenia-1, a schizophrenia-associated

gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*, 124(1); 3-10.

2. Austin, CP., Ma, L., Ky, B., Morris, JA., Shughrue, PJ. (2003). DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain. *Neuroreport*, 14(7); 951-4.
3. Brandon, NJ., Handford, EJ., Schurov, I., Rain, JC., Pelling, M., Duran-Jimeniz, B. (2004). Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Molecular and Cellular Neurosciences*, 25(1); 42-55.
4. Brzustowicz, LM., Hodgkinson, KA., Chow, EW., Honer, WG., Bassett, AS. (2000). Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288(5466); 678-82.
5. Callicott, JH., Straub, RE., Pezawas, L., Egan, MF., Mattay, VS., Hariri, AR. (2005). Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(24); 8627-32.
6. Cannon, TD., Hennah, W., van Erp, TG., Thompson, PM., Lonnqvist, J., Huttunen, M. (2005). Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Archives of general psychiatry*, 62(11); 1205-13.
7. Chance, SA., Casanova, MF., Switala, AE., Crow, TJ. (2008). Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. *Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 12); 3178-92.
8. Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M. (2012). Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behavioral and brain functions* : BBF, 8; 28.
9. Gasperoni, TL., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, CG., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J. (2003). Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 116B(1); 8-16.
10. Gottesman, II., Shields, J. (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58(1); 199-205.
11. Hafner, H., an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*, 42(2); 139-51.
12. Hashimoto, R., Numakawa, T., Ohnishi, T., Kumamaru, E., Yagasaki, Y., Ishimoto, T. (2006). Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Human Molecular Genetics*, 15(20); 3024-33.
13. Hayashi-Takagi, A., Takaki, M., Graziane, N., Seshadri, S., Murdoch, H., Dunlop, AJ. (2010). Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nature Neuroscience*, 13(3); 327-32.
14. Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus*, 11(5); 520-8.
15. Hennah, W., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Ekelund, J., Varilo, T., Partonen, T. (2005). A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 10(12); 1097-103.
16. Hodgkinson, CA., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, JM., Lipsky, RH. (2004). Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 75(5); 862-72.
18. Kang, E., Burdick, KE., Kim, JY., Duan, X., Guo, JU., Sailor, KA. (2011). Interaction between FEZ1 and DISC1 in regulation of neuronal development and risk for schizophrenia. *Neuron*, 72(4); 559-71.
19. Kendler, KS. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 140(11); 1413-25.
20. Kim, JY., Duan, X., Liu, CY., Jang, MH., Guo, JU., Pow-anpongkul, N. (2009). DISC1 regulates new neuron development in the adult brain via modulation of AKT-mTOR signaling through KIAA1212. *Neuron*, 63(6); 761-73.
21. Lisman, JE., Coyle, JT., Green, RW., Javitt, DC., Benes, FM., Heckers, S. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 31(5); 234-42.
22. Meyer, KD., Morris, JA. (2009). Disc1 regulates granule cell migration in the developing hippocampus. *Human Molecular Genetics*, 18(17); 3286-97.
23. Millar, JK., Wilson-Annan, JC., Anderson, S., Christie, S., Taylor, MS., Semple, CA. (2000). Disruption of two novel genes by a

translocation co-segregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 9(9); 1415-23.

24. Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Taniguchi, M., Oono, K., Fujita, T. (2003). Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Molecular Psychiatry*, 8(7); 685-94.

25. Morris, JA., Kandpal, G., Ma, L., Austin, CP. (2003). *DISC1* (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Human Molecular Genetics*, 12(13); 1591-608.

26. Ozeki, Y., Tomoda, T., Kleiderlein, J., Kamiya, A., Bord, L., Fujii, K. (2003). Disrupted-in-Schizophrenia-1 (*DISC-1*): mutant truncation prevents binding to NudE-like (*NUDEL*) and inhibits neurite outgrowth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (1); 289-94.

27. Qu, M., Tang, F., Yue, W., Ruan, Y., Lu, T., Liu, Z. (2007). Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (*DISC1*) with schizophrenia in the Chinese Han population. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(3); 266-70.

28. Saetre, P., Agartz, I., De Franciscis, A., Lundmark, P., Djurovic, S., Kahler, A. (2008). Association between a disrupted-in-schizophrenia 1 (*DISC1*) single nucleotide polymorphism and schizophrenia in a combined Scandinavian case-control sample. *Schizophrenia Research*, 106(2-3); 237-41.

29. Song, W., Li, W., Feng, J., Heston, LL., Scaringe, WA., Sommer, SS. (2008). Identification of high risk *DISC1* structural variants with a 2% attributable risk for schizophrenia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367(3); 700-6.

30. Staal, WG., Hulshoff, Pol HE., Schnack, HG., Hoogendoorn, ML., Jellema, K., Kahn, RS. (2000). Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *The American Journal of Psychiatry*, (3); 416-21.

31. Wexler, EM., Geschwind, DH. (2011). *DISC1*: a schizophrenia gene with multiple personalities. *Neuron*, 72(4); 501-3.

32. Zhang, F., Sarginson, J., Crombie, C., Walker, N., St Clair, D., Shaw, D. (2006). Genetic association between schizophrenia and the *DISC1* gene in the Scottish population. *American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(2); 155-9.

