



Rola genu GAD1 (*glutamate decarboxylase 1*) oraz jego regulacji epigenetycznej w etiopatogenezie schizofrenii

*The role of GAD1 (glutamate decarboxylase 1) gene and its epigenetic regulation
in etiopathogenesis of schizophrenia*

ADAM WYSOKIŃSKI, WOJCIECH GRUSZCZYŃSKI

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych II Katedry Chorób Układu Nerwowego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Dokonano analizy publikacji indeksowanych w bazach ProQuest, ScienceDirect, PubMed oraz EBSCOhost. Bazy danych przeszukiwano stosując następujące słowa kluczowe: GAD1 oraz schizofrenia. Preferowane były publikacje które ukazały się drukiem po roku 2000. Autorzy przedstawiają przebieg oraz wyniki najnowszych badań nad hipermetylacją histonów H3 genu GAD1, metylacją promotora genu GAD1 oraz postulowanym udziałem tych zjawisk w etiopatogenezie schizofrenii.

Poglądy. Dziedziczenie epigenetyczne (pozagenowe) to mechanizmy uczestniczące w występowaniu cech w komórkach potomnych, których obecność nie jest związana z mutacjami materiału genetycznego komórek macierzystych. Jednym z mechanizmów epigenetycznych jest hipermetylacja histonów lub bezpośrednia metylacja DNA i związane z tym hamowanie ekspresji genów.

Wnioski. Poprzez regulowanie aktywności genów neuronów GABAergicznym, metylacja odgrywa istotną rolę w neurobiologii schizofrenii. Uzyskane dotychczas wyniki stanowią punkt wyjścia do przyszłych badań teoretycznych i doświadczalnych.

SUMMARY

Objective. The following databases: ProQuest, ScienceDirect, PubMed and EBSCOhost were analyzed using two key words – “GAD1” and “schizophrenia”, with preference for papers published since the year 2000. The article presents paradigms and findings of most recent studies on H3 histone hypermethylation at GAD1 gene promoter, methylation of GAD1 gene promoter and assumed implication of these phenomena in the etiopathogenesis of schizophrenia.

Review. The epigenetic (extragenetic) inheritance is defined as involving mechanisms that participate in the emergence of filial cell characteristics unrelated to genetic mutations of parent cells. One of the epigenetic mechanisms is histone hypermethylation, or direct DNA methylation and subsequent inhibition of gene expression.

Conclusions. Methylation plays an important role in the regulation of genes in GABAergic neurons, and thus in the neurobiology of schizophrenia. The results obtained so far provide a starting point for future theoretical studies and experimental research.

Słowa kluczowe: GAD1 / MLL1 / histony / schizofrenia

Key words: GAD1 / MLL1 / histones / schizophrenia

Celem tej pracy poglądowej jest przedstawienie nowszych wyników badań nad jednym z najważniejszych problemów tzw. „wielkiej psychiatrii”, a mianowicie etiopatogenezy i dziedziczenia w schizofrenii. Postanowiliśmy przybliżyć środowisku psychiatrycznemu rolę genu GAD1 w dziedziczeniu epigenetycznym schizofrenii ponieważ nie znaleźliśmy publikacji na ten temat w polskim piśmiennictwie psychiatrycznym.

Dwadzieścia lat temu Sherrington i wsp. opublikowali w *Nature* pierwsze doniesienie o odkryciu na długim ramieniu chromosomu 5 dwóch polimorfizmów genowych związanych prawdopodobnie z podatnością na zachorowanie na schizofrenię [1]. Publikacja ta dała początek licznym badaniom poświęconym genetycznemu podłożu schizofrenii. Od początku badań nad genetyką schizofrenii było jasne, że niewystępowanie 100% dziedziczenia tej choroby wyklucza możliwość istnienia pojedynczego genu odpowiedzialnego za wystąpienie lub niewystąpienie tego schorzenia. Wraz z poznawaniem funkcjonowania aparatu genetycznego

obok paradygmatu poligenowego dziedziczenia predyspozycji do zachorowania na schizofrenię pojawiła się koncepcja epigenetycznego – czyli pozagenowego – dziedziczenia podatności na zachorowanie. Pragniemy poniżej przedstawić przebieg badań nad jednym z ciekawszych zdaniem autorów mechanizmów epigenetycznych mogących uczestniczyć w procesie etiopatogenezy schizofrenii.

Kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) jest najbardziej rozpowszechnionym neuroprzebieżnikiem hamującym w mózgu [2]. GABA oddziałuje na neurony docelowe poprzez dwa receptory – szybko działające receptory jonotropowe, będące kanałami dla jonów chlorkowych (GABA-A) oraz wolnodziałające receptory metabotropowe (GABA-B). Neurony GABAergiczne w przeciwieństwie do neuronów dopaminergicznym oraz serotonergicznym nie tworzą wyodrębnionych szlaków, są natomiast rozmieszczone we wszystkich strukturach ośrodkowego układu nerwowego. Receptory GABA występują również w komórkach poza ośrodkowym układem

nerwowym, w szczególności w obrębie trzustki, w której jak niedawno odkryto – mogą stać się celem dla nowej generacji leków stosowanych w leczeniu raka trzustki [3].

Dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD, *glutamate decarboxylase*) jest enzymem (EC 4.1.1.15) katalizującym alfa-dekarboksylację kwasu glutaminowego. Produktem reakcji jest kwas gamma-aminomasłowy. Oprócz udziału w biosyntezie GABA, dekarboksylaza kwasu glutaminowego jest ważnym czynnikiem sygnalizacyjnym, uczestniczącym w różnicowaniu i dojrzewaniu komórek różnych tkanek, w tym również znajdujących się poza ośrodkowym układem nerwowym [4], między innymi podkreśla się kluczowe znaczenie roli GABA oraz receptorów dla tego przekazywacza w prawidłowym rozwoju tkanek podniebienia [5]. Ponadto, gen GAD1 jest jednym z wielu genów uczestniczących w procesie rozwoju oraz funkcjonowaniu narządu słuchu [6].

W roku 1991 Erlander i wsp. odkryli, że w mózgu występują dwie izoformy enzymu syntetyzującego GABA – GAD67 oraz GAD65 [7]. Izofornie te różnią się masą cząsteczkową (odpowiednio 67 i 65 kDa), sekwencją i liczbą aminokwasów (odpowiednio 594 i 585 aminokwasów), umiejscowieniem w obrębie komórek oraz organelli komórkowych oraz interakcjami z fosforanem pirydoksalu, który jest kofaktorem reakcji dekarboksylacji.

Obydwie izoformy są kodowane przez odrębne geny, odpowiednio GAD1 oraz GAD2 [8]. Stosując metodę FISH, Bu i wsp. określili *locus* genu GAD1 jako 2q31 [8]. Edelhoff i wsp. potwierdzili tę lokalizację metodą hybrydyzacji *in situ* [9]. *Locus* genu GAD2 to 10p11.23 [10]. Produkty obu genów, białka GAD65 oraz GAD67 są homologiczne w 65% [8].

Badania nad udziałem genu GAD1 w etiopatogenezie chorób neuropsychiatrycznych zapoczątkowała w roku 2003 praca Bacchelliego i wsp. nad udziałem genów zlokalizowanych na ramieniu długim chromosomu 2 w etiopatogenezie autyzmu. Wśród analizowanych genów oceniano między innymi gen GAD1, jednakże stosując metodę analizy polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) nie stwierdzono, aby gen ten odgrywał istotną rolę w rozwoju autyzmu [11]. Nie potwierdzono również udziału genu GAD1 w rozwoju objawów zespołu abstynencyjnego [12]. Wyniki przeprowadzonych niedawno badań z wykorzystaniem analizy SNP sugerują, że występowanie zaburzeń depresyjnych, zespołu lęku uogólnionego, agorafobii, lęku społecznego oraz lęku panicznego mogą być związane z nieprawidłowościami neurotransmisji GABAergicznej wynikającymi z mutacji genu GAD1 [13].

W zakresie badań nad schizofrenią badania *post mortem* wykazały, że w mózgu pacjentów chorych na schizofrenię stwierdza się obniżenie stężenia GABA oraz ekspresji genu GAD1 (zjawiska te są bardziej nasilone u kobiet), szczególnie w obrębie kory przedczołowej [14, 15]. Znaczące ($p < 0,005$) obniżenie ekspresji GAD1 zostało potwierdzone metodą elektroforezy SDS-PAGE oraz *Western-blot* u pacjentów chorych na schizofrenię [16]. W badaniu tym stwierdzono również, że związana z tym dysfunkcja przewodnictwa GABAergicznego współwystępuje ze znaczącym ($p < 0,005$) obniżeniem ekspresji izoformy 180 kDa białka reeliny. Białko to uczestniczy w procesie tworzenia warstwowej struktury tkanki mózgowia oraz w zja-

wisku plastyczności synaptycznej. Postuluje się, że dysfunkcje w obrębie tych dwóch układów mogą prowadzić do zaburzeń neurorozwojowych.

Wydaje się, że udział dysregulacji genu GAD1 w etiopatogenezie schizofrenii jest co najmniej dwójaki: (1) neurony GABAergiczne, w których występuje obniżona ekspresja GAD1 powodują desynchronizację aktywności kory mózgu, co może prowadzić do upośledzenia sprawności pamięci operacyjnej osób chorych na schizofrenię [17]; (2) polimorfizm genu GAD1 stanowi genetyczny czynnik ryzyka wystąpienia schizofrenii w wieku dziecięcym oraz przyspieszonej utraty objętości istoty szarej płatów czołowych [18], a w opublikowanym niedawno badaniu stwierdzono istnienie statystycznie znamiennej zależności pomiędzy redukcją poziomu mRNA genu GAD1 a późniejszym wiekiem zachorowania na schizofrenię [19].

Nie potwierdzono w sposób jednoznaczny roli mutacji genu GAD1 w etiopatogenezie schizofrenii. W niektórych z przeprowadzonych badań potwierdzono udział mutacji genu GAD1 w rozwoju schizofrenii [20, 21], podczas gdy wyniki innych wydają się podważać tę hipotezę [22–24]. W związku z tym oraz uwzględniając niewątpliwy, zdaniem wielu badaczy, m.in. [25]) udział dysfunkcji GABAergicznej w etiopatogenezie schizofrenii konieczne było poszukiwanie innych mechanizmów, na drodze których gen GAD1 mógłby uczestniczyć w procesie chorobowym.

Jako dziedziczenie epigenetyczne (pozagénowe) określa się mechanizmy uczestniczące w występowaniu cech w komórkach potomnych, których obecność nie jest związana z mutacjami materiału genetycznego komórek macierzystych. Do procesów epigenetycznych zalicza się między innymi zjawisko wyciszania ekspresji genów. Zaletą dziedziczenia epigenetycznego jest możliwość różnorodnego rozwoju komórek posiadających taki sam materiał genetyczny bez konieczności bezpośrednich zmian w strukturze DNA.

Uwzględniając powyższy mechanizm zaproponowano hipotezę hipermetylacji odcinka promotorowego genu GAD1 jako jednej z przyczyn obniżonej ekspresji tego genu [26]. Wzrost liczby metylowanych nukleotydów powoduje, że białka regulujące strukturę chromatyny powodują jej lokalną kondensację (przemiana euchromatyny w heterochromatynę). Skondensowany odcinek chromatyny staje się w sposób odwracalny niedostępny dla czynników transkrypcyjnych, a tym samym ekspresja genów ulega zahamowaniu [27]. Za hipermetylację genu GAD1 może odpowiadać wzmożona ekspresja metylotransferazy DNA 1 (Dnmt, *DNA methyltransferase*) [28]. W badaniu tym stwierdzono ponadto, że zjawisko hipermetylacji odpowiada również za obniżoną ekspresję białka reeliny. Dalsze badania wydają się potwierdzać hipotezę udziału mechanizmu hipermetylacji w zmniejszeniu ekspresji genu GAD1 [29].

Drugim, obok bezpośredniej metylacji regionów promotorowych DNA, mechanizmem regulacji ekspresji genów jest metylacja histonów, czyli białek strukturalnych chromatyny. Najczęściej metylacji ulegają reszty lizyny histonu H3. Każda z reszt lizyny może być mono-, di- lub trimetylowana. Proces metylacji jest katalizowany przez enzymy z grupy metylotransferaz. Do niedawna uważano, że proces ten jest nieodwracalny, jednakże nowsze badania sugerują istnienie enzymów z grupy demetylaz. Aktywność demetylaz jest regulowana przez stopień acetylacji histonów [30].

Badania nad zjawiskiem hipermetylacji histonu H3 regionu promotora genu *GAD1* doprowadziły do odkrycia struktury kompleksu metylotransferazy *MLL1* (*mixed-lineage leukemia 1*), którego ekspresja zachodzi między innymi w obrębie neuronów GABAergicznym. W skład tego kompleksu wchodzi białka *RbBP5*, *Ash2L* oraz *WDR5* [25]. Białko *WDR5* (*WD repeat domain 5*) pośredniczy w wiązaniu *MLL1* z histonem H3 poprzez resztę lizyny 4 (H3K4), co jest niezbędne do zapoczątkowania trimetylacji histonu H3 [31, 32].

Badając kompleks metylotransferazy *MLL1* Huang i wsp. odkryli, że u pacjentów chorych na schizofrenię obniżonej ekspresji *GAD1* (w szczególności w obrębie kory przedczołowej) towarzyszy trimetylacja histonów H3 promotorów genów neuronów GABAergicznym [19]. Badając myszy z wyłączonym genem *MLL1* obserwowano zmniejszoną metylację histonów H3 tych genów. Kluczowym odkryciem w tym badaniu był fakt, że po zastosowaniu u ludzi atypowego neuroleptyku – klozapiny – następowało zwiększenie ekspresji genu *MLL1*, wzmożone wiązanie *MLL1* z histonami H3 oraz zwiększenie ich trimetylacji. Interesujące jest, że efekt ten nie występował po zastosowaniu haloperidolu oraz genetycznego wyciszenia receptorów dopaminergicznym D2 oraz D3. Pomimo wzmożonej hipermetylacji histonów H3, badaczom nie udało się potwierdzić zwiększenia ilości *GAD1* mRNA w korze przedczołowej przebadanych pacjentów.

Istnieją dowody potwierdzające udział neurotransmisji dopaminergicznej i glutaminergicznej na neurofiksację histonów i strukturę chromatyny. Li i wsp. odkryli, że stosowanie antagonistów receptorów dopaminergicznym D2 indukuje fosforylację i acetylację histonów H3 neuronów zlokalizowanych w obrębie prążkowania oraz w jądrach prążkowania [33]. Można zatem wnioskować, że przewodnictwo dopaminergiczne ma hamujący wpływ na acetylację histonów H3. W badaniu tym stwierdzono też, że kwas glutaminowy ma również hamujący wpływ na acetylację histonów H3 w kulturach izolowanych komórek prążkowania. Autorzy pragną w tym miejscu ponownie odesłać do wyników badania Cervoniego i wsp. [30], z których wynika, że stopień acetylacji histonów ma wpływ na aktywność demetylaz. Można więc postawić hipotezę, że regulowana na drodze neuroprzekaznictwa dopaminergicznego oraz glutaminergicznego inhibicja acetylacji histonów H3 może wtórnie regulować ich metylację. Tym samym neuroprzekazniki te mogą wpływać na strukturę chromatyny, a więc na poziom ekspresji różnych genów, w tym genu *GAD1*. Li i wsp. odkryli również, że fosfo-acetylacja histonów H3 jest hamowana między innymi przez MK-801 – antagonistę receptorów NMDA dla kwasu glutaminowego. Należy przypomnieć, że do antagonistów receptorów NMDA zalicza się między innymi fencyklidynę, substancję o silnym działaniu halucynogennym, oraz jej pochodną – ketaminę.

PODSUMOWANIE

Podsumowując uzyskane wyniki autorzy uważają, że rola metylacji w regulacji aktywności genów neuronów GABAergicznym odgrywa istotną rolę w neurobiologii schizofrenii. Potwierdzają badania stwierdzające występowanie dysfunkcji układu GABAergicznego u pacjentów

chorych na schizofrenię oraz wyniki najnowszych badań nad mechanizmami regulacji ekspresji genu *GAD1*, w szczególności badań dotyczących zjawiska metylacji DNA oraz metylacji histonów.

Nie ulega wątpliwości, że omówione zjawiska stanowią jedynie drobną część szerokiego spektrum procesu etiopatogenetycznego schizofrenii. Pomimo licznych odkryć nadal wiele pytań pozostaje bez odpowiedzi. Nie wiadomo, w jakim stopniu mechanizmy metylacji histonów oraz bezpośredniej metylacji DNA oddziałują wzajemnie na siebie. Nie znamy innych niż omówione powyżej mechanizmów wyższego rzędu regulujących metylację histonów.

Badania biochemiczno-genetyczne w schizofrenii mogłyby mieć istotne znaczenie w diagnostyce tzw. pierwszego epizodu psychotycznego, który wymaga leczenia farmakologicznego, rokującego wówczas znaczną, a nawet pełną remisję objawów psychotycznych i psychospołecznych. Współczesna psychiatria stawia sobie zadania nie tylko umiejętności diagnozy wczesnej schizofrenii, ale również jej formy prepsychotycznej (prodromalnej). Jeżeli udałoby się rozwikłać tajemnicę genetyczno-biochemiczną schizofrenii, wówczas decyzja o podjęciu wczesnego a następnie długoterminowego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi byłaby naukowo uzasadniona. Na obecnym etapie naszej wiedzy psychiatrzy mają wątpliwości, w którym momencie diagnostyki zaburzeń psychopatologicznym należy uznać je za spełniające kryteria włączenia leczenia typowego dla schizofrenii.

PIŚMIENNICTWO

1. 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*. 1988; 336 (6195): 164–167.
2. Cheng L, Arata A, Mizuguchi R, Qian Y, Karunaratne A, Gray PA, Arata S, Shirasawa S, Bouchard M, Luo P, Chen CL, Busslinger M, Goulding M, Onimaru H, Ma Q. *Tlx3* and *Tlx1* are post-mitotic selector genes determining glutamatergic over GABAergic cell fates. *Nat Neurosci*. 2004; 7 (5): 510–517.
3. Schuller HM, Al-Wadei HA, Majidi M. GABA(B) receptor is a novel drug target for pancreatic cancer. *Cancer*. 2008; 112 (4): 767–78.
4. Maddox DM, Condie BG. Dynamic expression of a glutamate decarboxylase gene in multiple non-neural tissues during mouse development. *BMC Dev Biol*. 2001; 1: 1–7.
5. Scapoli L, Martinelli M, Pezzetti F, Carinci F, Bodo M, Tognon M, Carinci P. Linkage disequilibrium between *GABRB3* gene and nonsyndromic familial cleft lip with or without cleft palate. *Hum Genet*. 2002; 110 (1): 15–20.
6. Lin J, Ozeki M, Javel E, Zhao Z, Pan W, Schlentz E, Levine S. Identification of gene expression profiles in rat ears with cDNA microarrays. *Hear Res*. 2003; 175 (1–2): 2–13.
7. Erlander MG, Tillakaratne NJ, Feldblum S, Patel N, Tobin AJ. Two genes encode distinct glutamate decarboxylases. *Neuron*. 1991; 7 (1): 91–100.
8. Bu DF, Tobin AJ. The exon-intron organization of the genes (*GAD1* and *GAD2*) encoding two human glutamate decarboxylases (*GAD67* and *GAD65*) suggests that they derive from a common ancestral *GAD*. *Genomics*. 1994; 21 (1): 222–228.
9. Edelhoff S, Grubin CE, Karlsen AE, Alder DA, Foster D, Distcheke CM, Lernmark A. Mapping of glutamic acid decarboxylase (*GAD*) genes. *Genomics*. 1993; 17 (1): 93–97.

10. Bu DF, Erlander MG, Hitz BC, Tillakaratne NJ, Kaufman DL, Wagner-McPherson CB, Evans GA, Tobin AJ. Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89 (6): 2115–2119.
11. Bacchelli E, Blasi F, Biondolillo M, Lamb JA, Bonora E, Barnby G, Parr J, Beyer KS, Klauck SM, Poustka A, Bailey AJ, Monaco AP, Maestrini E, CN-IMGSoAC. Screening of nine candidate genes for autism on chromosome 2q reveals rare non-synonymous variants in the cAMP-GEFII gene. *Mol Psychiatry*. 2003; 8 (11): 916–924.
12. Fehr C, Rademacher BL, Buck KJ. Evaluation of the glutamate decarboxylase genes *Gad1* and *Gad2* as candidate genes for acute ethanol withdrawal severity in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003; 27 (3): 467–472.
13. Hettema JM, An SS, Neale MC, Bukszar J, van den Oord EJ, Kendler KS, Chen X. Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. *Mol Psychiatry*. 2006; 11 (8): 752–762.
14. Ohnuma T, Augood SJ, Arai H, McKenna PJ, Emson PC. Measurement of GABAergic parameters in the prefrontal cortex in schizophrenia: focus on GABA content, GABA(A) receptor alpha-1 subunit messenger RNA and human GABA transporter-1 (HGAT-1) messenger RNA expression. *Neuroscience*. 1999; 93 (2): 441–448.
15. Akbarian S, Huang HS. Molecular and cellular mechanisms of altered *GAD1/GAD67* expression in schizophrenia and related disorders. *Brain Res Rev*. 2006; 52 (2): 293–304.
16. Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res*. 2005; 72 (2–3): 109–122.
17. Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6 (4): 312–324.
18. Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, Greenstein D, Lenane M, Gochman P, Baker N, Balkissoon R, Vakkalanka RK, Weinberger DR, Rapoport JL, Straub RE. *GAD1* (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (*GAD67*), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (6): 581–588.
19. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, Akbarian S. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci*. 2007; 27 (42): 11254–11262.
20. Straub RE, Lipska BK, Egan MF, Goldberg TE, Callicott JH, Mayhew MB, Vakkalanka RK, Kolachana BS, Kleinman JE, Weinberger DR. Allelic variation in *GAD1* (*GAD67*) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression. *Mol Psychiatry*. 2007; 12 (9): 854–869.
21. Zhao X, Qin S, Shi Y, Zhang A, Zhang J, Bian L, Wan C, Feng G, Gu N, Zhang G, He G, He L. Systematic study of association of four GABAergic genes: glutamic acid decarboxylase 1 gene, glutamic acid decarboxylase 2 gene, GABA(B) receptor 1 gene and GABA(A) receptor subunit beta2 gene, with schizophrenia using a universal DNA microarray. *Schizophr Res*. 2007; 93 (1–3): 374–384.
22. De Luca V, Muglia P, Masellis M, Jane Dalton E, Wong GW, Kennedy JL. Polymorphisms in glutamate decarboxylase genes: analysis in schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2004; 14 (1): 39–42.
23. Lundorf MD, Buttenschon HN, Foldager L, Blackwood DH, Muir WJ, Murray V, Pelosi AJ, Kruse TA, Ewald H, Mors O. Mutational screening and association study of glutamate decarboxylase 1 as a candidate susceptibility gene for bipolar affective disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005; 135 (1): 94–101.
24. Ikeda M, Ozaki N, Yamanouchi Y, Suzuki T, Kitajima T, Kinoshita Y, Inada T, Iwata N. No association between the glutamate decarboxylase 67 gene (*GAD1*) and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res*. 2007; 91 (1–3): 22–26.
25. Dou Y, Milne TA, Ruthenburg AJ, Lee S, Lee JW, Verdine GL, Allis CD, Roeder RG. Regulation of MLL1 H3K4 methyltransferase activity by its core components. *Nat Struct Mol Biol*. 2006; 13 (8): 713–719.
26. Costa E, Grayson DR, Guidotti A. Epigenetic downregulation of GABAergic function in schizophrenia: potential for pharmacological intervention? *Mol Interv*. 2003; 3 (4): 220–229.
27. Siegmund KD, Connor CM, Campan M, Long TI, Weisenberger DJ, Biniszkiwicz D, Jaenisch R, Laird PW, Akbarian S. DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons. *PLoS ONE*. 2007; 2 (9).
28. Grayson DR, Chen Y, Costa E, Dong E, Guidotti A, Kundakovic M, Sharma RP. The human reelin gene: transcription factors (+), repressors (–) and the methylation switch (+/–) in schizophrenia. *Pharmacol Ther*. 2006; 111 (1): 272–286.
29. Huang HS, Akbarian S. *GAD1* mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS ONE*. 2007; 2 (8).
30. Cervoni N, Szyf M. Demethylase activity is directed by histone acetylation. *J Biol Chem*. 2001; 276 (44): 40778–40787.
31. Crawford BD, Hess JL. MLL core components give the green light to histone methylation. *ACS Chem Biol*. 2006; 1 (8): 495–498.
32. Ruthenburg AJ, Wang W, Graybosch DM, Li H, Allis CD, Patel DJ, Verdine GL. Histone H3 recognition and presentation by the WDR5 module of the MLL1 complex. *Nat Struct Mol Biol*. 2006; 13 (8): 704–712.
33. Li J, Guo Y, Schroeder FA, Youngs RM, Schmidt TW, Ferris C, Konradi C, Akbarian S. Dopamine D2-like antagonists induce chromatin remodeling in striatal neurons through cyclic AMP-protein kinase A and NMDA receptor signaling. *J Neurochem*. 2004; 90 (5): 1117–1131.

Wpłynęło: 05.02.2008. Zrecenzowano: 12.03.2008. Przyjęto: 07.04.2008.

Adres: Dr Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział XIB, Szpital im. J. Babińskiego ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel. (042) 652-12-89, fax (042) 640-50-52, e-mail: adam.wysokinski@gmail.com