Phylogenetic Study of Alpha Subunits of $GABA_A$ Receptor between Human and Rat

Arash Alaeddini[1], Fatemeh Alipour[2], Zahrasadat Hashemi[3], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[2, 4*]

[1]Seraj Center, Passive Defense Faculty and Research Center, Imam Hussein Comprehensive University, Tehran, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]E. N. T Group, Amir-Alam Hospital, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **15 Apr 2017** ***Revised:*** **15 Mar 2017** ***Accepted:*** **15 Feb 2017**

ABSTRACT

Introduction: Neurons secreting gamma aminobutyric acid (GABA), an inhibitory neurotransmitter, as their primary neurotransmitter are named GABAergic neurons. Phylogenetics based on sequence data provides more accurate descriptions of patterns of relatedness. ***Materials and Methods:*** After alignment of mRNA complete gene sequences of alpha $GABA_A$ subunits in homosapiens and rattus norvegicus species, the phylogenetic tree were constructed with CLC Main Workbench 5.5 software. ***Results:*** The findings revealed 100 percent similarities between alpha 1, alpha 3, and alpha 6 subunits of $GABA_A$ receptor in homosapience and rattus norvegicus. Furthermore, the highest rate of divergences observed between alpha 1 subunit with alpha 3, alpha 4, alpha 5, and alpha 6 subunits in both species. ***Conclusion:*** The highest similarities among alpha subunits of $GABA_A$ in human and rat suggest the accuracy of rat models for experimental studies on inhibitory neurotransmitters in the central nervous system.

Key words:

1. gamma-Aminobutyric Acid
2. Family Relations
3. GABAergic Neurons
4. Brain

Corresponding Author: Sayed Mostafa Modarres Mousavi

E-mail: *modarres.mousavi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.72]

مطالعهٔ فیلوژنتیکی زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$ بین انسان و موش صحرایی

آرش علاءالدینی[۱]، فاطمه علی پور[۲]، زهراسادات هاشمی[۳]، سید مصطفی مدرس موسوی[۲،۴*]

[۱]مرکز سراج، دانشکده و پژوهشکده پدافند غیرعامل، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران
[۳]گروه گوش حلق بینی و جراحی سر و گردن، بیمارستان امیراعلم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۴]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۷ بهمن ۱۳۹۵ **اصلاحیه:** ۲۵ اسفند ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۲۶ فروردین ۱۳۹۶

چکیده

مقدمه: نورون‌های ترشح کنندهٔ گاما آمینو بوتریک اسید که یک ناقل عصبی مهاری است و به‌عنوان ناقل عصبی اصلی شناخته می‌شود، نورون‌های گابائرژیک نامیده می‌شوند. فیلوژنتیک بر اساس اطلاعات ترتیبی، توصیف دقیق‌تری از الگوهای وابستگی را فراهم می‌نماید. ***مواد و روش‌ها:*** پس از هم‌ردیفی توالی‌های کامل ژن mRNA زیرواحدهای آلفای $GABA_A$ در گونه‌های انسان و موش صحرایی، درخت فیلوژنتیک با نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 رسم گردید. ***یافته‌ها:*** یافته‌ها تشابه ۱۰۰ درصدی بین زیرواحدهای α_1، α_3 و α_6 گیرندهٔ $GABA_A$ را در انسان و موش صحرایی نشان داد. علاوه بر این بیشترین میزان واگرایی میان زیرواحد α_1 با زیرواحدهای α_3، α_4، α_5 و α_6 این دو گونه مشاهده گردید. ***نتیجه‌گیری:*** تشابهات بسیار میان زیرواحدهای آلفای $GABA_A$ در انسان و موش صحرایی به دقت مدل‌های موش صحرایی برای مطالعات تجربی بر روی ناقلین عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی اشاره می‌نماید.

کلید واژه‌ها:
۱. گاما آمینو بوتریک اسید
۲. قرابت‌های خانوادگی
۳. نورون‌های گابائرژیک
۴. مغز

* **نویسنده مسئول:** سید مصطفی مدرس موسوی
آدرس الکترونیکی: *modarres.mousavi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.72]

مقدمه

صرع یکی از مهم‌ترین اختلالات عصبی است که حدود ۳ درصد افراد را مبتلا می‌سازد. حدود یک سوم تا نصف علایم اختلال صرع منشا ژنتیکی دارند (۲، ۱). شواهد ژنتیکی ارتباط مستقیمی بین اختلال صرع و نقص در عملکرد گیرندهٔ $GABA_A$ را نشان می‌دهند (۳، ۲). در مطالعه‌ای به دنبال تزریق کاینیک اسید به‌عنوان القاء کنندهٔ صرع در موش‌های صحرایی، تغییرات سطح mRNA مربوط به زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ بررسی گردید. گیرندهٔ $GABA_A$ در نواحی هیپوکامپ و پاراهیپوکامپ بیشتر از زیرواحدهای β_3، α_5، δ_2 و γ تشکیل شده‌اند. در این مطالعه پس از ایجاد صرع، سطح بیان mRNA این زیرواحدها در نواحی ذکر شده به طور معنی‌داری کاهش یافت. به علاوه در ناحیهٔ سابیکولوم سطح بیان mRNA زیرواحدهای α_4، α_2، α_1 و γ_2 نیز کاهش یافت (۴، ۲). البته در این مطالعه افزایش بیان mRNA در زیرواحدهای α_1 و α_3 گیرندهٔ $GABA_A$ در شیار دندانه‌دار هیپوکامپ، زیرواحد α_1 در قشر انتورینال و زیرواحدهای α_2 و α_4 در شاخ آمون و سابیکولوم نیز دیده شد که احتمالاً افزایش بیان در این زیرواحدها و کاهش بیان سایر زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ منجر به ایجاد مهار تونیک از طریق آرایش مجدد و متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ می‌شود. به طوری که در مغز افراد صرعی زیر نوع‌های متفاوتی از گیرندهٔ $GABA_A$ که دارای ترکیب متفاوتی از زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ هستند، در نواحی خاصی تجمع می یابند که با افراد سالم متفاوت است (۴، ۲).

کلونازپام یک داروی ضد صرع کوچک است. مطالعات انجام شده در موش‌های دارای جهش‌های نقطه‌ای در ژن زیرواحدهای α_1 و α_3 گیرندهٔ $GABA_A$ نشان داده‌اند که کلونازپام روی نورون‌های هسته‌های مشبک تالاموسی دارای گیرنده‌های $GABA_A$ حاوی زیرواحد α_3 و نورون‌های تالاموسی -قشری دارای گیرندهٔ $GABA_A$ حاوی زیرواحد α_1 اثر می‌گذارند و باعث سرکوب فعالیت ریتمیک در نواحی تالاموسی و تالاموسی -قشری می‌گردد (۵، ۲).

همچنین کاهش چشمگیر زیرواحدهای α_4، α_1، β_1 و β_3 گیرندهٔ $GABA_A$ که منجر به کاهش قابل توجه جایگاه اتصال به بنزودیازپین در مغز افراد اوتیسمی می‌گردد را مرتبط با بروز اختلال اوتیسمی در این افراد دانسته‌اند (۶، ۲). به علاوه در بررسی مغز بیماران اسکیزوفرن پس از مرگ، تغییرات در سیستم قشری گابائرژیک مشاهده شده است. افزایش بیان زیرواحد α_2 گیرندهٔ $GABA_A$ در قسمت ابتدایی آکسون سلول‌های هرمی این بیماران به نقص در انتقال گابائرژیک این بیماران اشاره دارد (۷، ۲).

بیش فعالی سیستم دوپامینرژیک به‌عنوان عامل اصلی در بروز علایم بیماری اسکیزوفرنی شناخته شده است. سیستم دوپامینرژیک تحت کنترل مهار گابائرژیک می‌باشد و عمدتاً توسط گیرنده‌های $GABA_A$ دارای زیرواحد α_3 کنترل می‌شود و به علاوه نقش عملکردی این زیرواحد α_3 در موش‌های صحرایی فاقد ژن این زیرواحد مشخص گردیده است (۸، ۲).

در مغز افراد اسکیزوفرن، بیان mRNA زیرواحدهای α_1، α_2، α_3، α_4 در قشر پیشانی افزایش نشان داده است (۹، ۲). همچنین مطالعات مختلفی به بررسی نقش گیرنده‌های $GABA_A$ دارای زیرواحدهای α_1 و یا α_2 در اختلال خواب در بررسی‌های انسانی و مدل‌های حیوانی (موش صحرایی) پرداخته‌اند (۱۰، ۲). لذا با توجه به شواهد ارائه شده، شکی نیست که زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$ نقش بسزایی در عملکردهای سیستم گابائرژیک در نواحی مختلف مغز داشته و در بروز و یا کنترل اختلالاتی از قبیل اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلال خواب نقش دارند و با توجه به اینکه موش صحرایی مدل رایج در بسیاری از مطالعات حیوانی می‌باشد، لذا بررسی قرابت ژنتیکی این زیرواحدهای α در گیرندهٔ $GABA_A$ بین دو گونهٔ موش صحرایی و انسان می‌تواند مؤثر در تعمیم نتایج مطالعات مدل‌های حیوانی به انسان باشد.

مواد و روش‌ها

پس از استخراج فایل‌های FASTA سکانس‌های رفرانس mRNA زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$ در انسان و موش صحرایی، به‌منظور بررسی میزان تشابه توالی‌ها از دستور Create Alignment نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 جهت هم‌ردیفی[1] توالی تمامی سکانس‌های مورد نظر استفاده گردید. در پایان نیز درخت فیلوژنتیکی آن‌ها با استفاده از دستور Create Tree نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 رسم گردید (۱۱).

یافته‌ها

زیرواحد α_1، α_3 و α_6 گیرندهٔ $GABA_A$ در دوگونهٔ موش صحرایی و انسان تشابه ۱۰۰ درصدی با یکدیگر دارند. همچنین بیشترین میزان واگرایی میان زیرواحد α_1 این دو گونه با زیرواحدهای α_3، α_4، α_5 و α_6 آن‌ها می‌باشد.

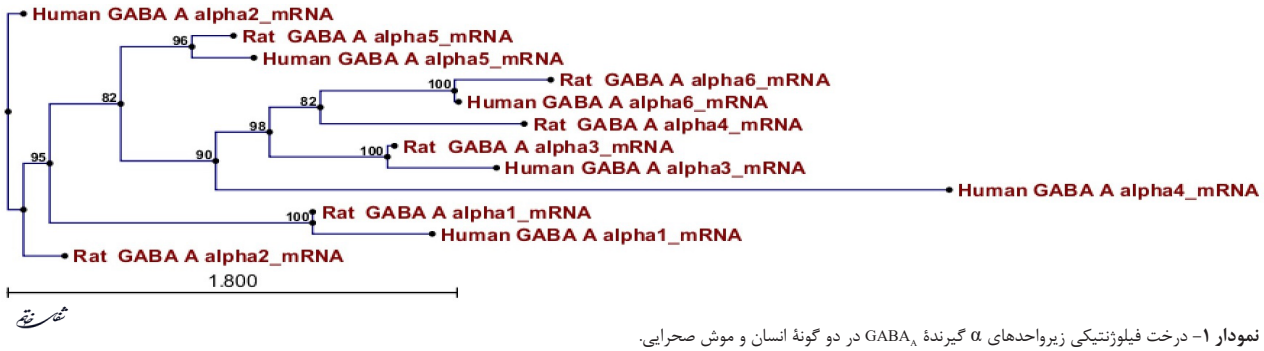
بحث و نتیجه‌گیری

همان گونه که پیش از این اشاره گردید، نقش زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$ در سیستم گابائرژیک و اهمیت آن‌ها در ایجاد و یا کنترل بیماری‌ها و اختلالات مختلف عصبی از جمله صرع، اوتیسم، اسکیزوفرنی و اختلال خواب کاملاً مشهود می‌باشد (۲). لذا این زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$، گزینهٔ مناسبی برای مطالعهٔ مکانیسم‌های بروز بیماری‌های مختلف عصبی در انسان و مدل‌های حیوانی از جمله موش صحرایی می‌باشند. بنابراین شایسته است که تشابهات و واگرایی‌های ژنتیکی بین زیرواحدهای مذکور در مدل‌های حیوانی و انسان در

[1] Alignment

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.72]

مسیر مطالعات مربوط به مکانیسم‌ها و تولید داروهای مناسب جهت درمان این بیماری‌ها کاملاً مدنظر قرار گیرد و این شباهت‌ها و اختلافات ژنتیکی نیز در تفاسیر نتایج مشاهده شده در انواع مدل‌های آزمایشگاهی مورد توجه پژوهشگران قرار گیرد.



نمودار ۱- درخت فیلوژنتیکی زیرواحدهای α گیرندهٔ $GABA_A$ در دو گونهٔ انسان و موش صحرایی.

منابع

1. Tian M, Macdonald RL. The intronic GABRG2 mutation, IVS6+2T->G, associated with childhood absence epilepsy altered subunit mRNA intron splicing, activated nonsense-mediated decay, and produced a stable truncated gamma2 subunit. J Neurosci. 2012; 32: 5937-52.

2. Rashidi A, Ahmadi S. Subunits of gamma-aminobutyric acid receptors and their roles in neuropsychological disorders. Shefaye Khatam. 2014; 2(2) :70-80

3. Reid CA, Kullmann DM. GABAA receptor mutations in epilepsy (commentary on Lachance-Touchette et al.). Eur J Neurosci. 2011; 34: 235-6.

4. Drexel M, Kirchmair E, Sperk G. Changes in the expression of GABAA receptor subunit mRNAs in parahippocampal areas after kainic acid induced seizures. Front Neural Circuits. 2013; 7: 1-13.

5. Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy and insomnia. J Recept Signal Transduct Res. 2006; 26: 731-40.

6. Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. J Recept Signal Transduct Res. 2006; 26: 731-40.

7. Paine TA, Slipp LE, Carlezon WA Jr. Schizophrenia-like attentional deficits following blockade of prefrontal cortex GABAA receptors. Neuropsychopharmacol. 2011; 36: 1703-13.

8. Sgado P, Dunleavy M, Genovesi S, Provenzano G, Bozzi Y. The role of GABAergic system in neurodevelopmental disorders: a focus on autism and epilepsy. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2011; 3: 223-35.

9. Froestl W. An historical perspective on GABAergic drugs. Future Med Chem. 2011; 3: 163-75.

10. Rudolph U, Mohler H. GABAA receptor subtypes: therapeutic potential in Down syndrome, affective disorders, schizophrenia, and autism. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014; 54: 483-507.

11. Hashemi Z, Eshaghabadi A, Alipour F, Jafarian M, Modarres Mousavi M. Phylogenetic study of GABAA receptors in human and rat species: evaluation of family relationship. Shefaye Khatam. 2016; 4(3): 65-9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-07]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.2.72]