

## Phylogenetic Study of GABA<sub>A</sub> Receptors in Human and Rat Species: Evaluation of Family Relationship

**Zahrasadat Hashemi<sup>1</sup>, Arezou Eshaghabadi<sup>2</sup>, Fatemeh Alipour<sup>2</sup>, Maryam Jafarian<sup>2</sup>, Sayed Mostafa Modarres Mousavi<sup>2,3\*</sup>**

<sup>1</sup>School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

### Article Info:

**Received:** 6 May 2016

**Accepted:** 10 Aug 2016

## ABSTRACT

**Introduction:** An effort to establish phylogenetic values for the major gamma-Aminobutyric acid A (GABA<sub>A</sub>) receptor subunit mRNAs  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\pi$  could be improved our knowledge on their classification and function. In addition, the similarities and divergences between different species can be important to determine the function of these receptors.

**Materials and Methods:** After alignment of mRNA complete gene sequences of GABA<sub>A</sub> subunits in homosapien and ratus norvegicus species, the phylogenetic tree were constructed with CLC Main Workbench 5.5 software. **Results:** The results revealed highly similarities between GABA<sub>A</sub> subunits of homosapien and ratus norvegicus. In addition, these findings illustrated some divergences between  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\epsilon$  and  $\theta$  subunits with other subunits. **Conclusion:** The similarities and divergences among various GABA<sub>A</sub> subunits may be an important cause of different distribution and function of GABA<sub>A</sub> subunits in different region of the central nervous system.

### Key words:

1. gamma-Aminobutyric Acid
2. Family Relations
3. Brain

**\*Corresponding Author:** Sayed Mostafa Modarres Mousavi

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

## مطالعه فیلوزنیکی گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> در گونه‌های انسان و موش صحرایی: ارزیابی قربت خانوادگی\*

زهرا سادات هاشمی<sup>۱</sup>، آرزو اسحق آبادی<sup>۲</sup>، فاطمه علی‌پور<sup>۲</sup>، مریم جعفریان<sup>۲</sup>، سید مصطفی مدرس موسوی<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup>دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۲۰ مرداد ۱۳۹۵

تاریخ دریافت: ۱۷ اردیبهشت ۱۳۹۵

### چکیده

**مقدمه:** تلاش جهت ایجاد ارزش‌های فیلوزنیک mRNA زیرواحدهای اصلی گیرنده GABA<sub>A</sub> شامل  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\epsilon$  می‌تواند دانش ما را در طبقه‌بندی و عملکرد آن‌ها بهبود بخشد. علاوه بر این، تشابهات و واگرایی بین گونه‌های مختلف می‌تواند برای مشخص کردن عملکرد این گیرنده‌ها مهم باشد. **مواد و روش‌ها:** پس از هم‌ردیفی توالی‌های کامل mRNA زیرواحدهای GABA<sub>A</sub> در گونه‌های انسان و موش صحرایی، درخت فیلوزنیک با نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 رسم گردید. **یافته‌ها:** نتایج، تشابهات بسیاری را بین زیرواحدهای GABA<sub>A</sub> انسان و موش صحرایی نشان داد. علاوه بر این، این یافته‌ها مقداری واگرایی بین زیرواحدهای  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ ,  $\gamma_3$  و  $\theta$  با سایر زیرواحدها را نشان داد. **نتیجه‌گیری:** تشابهات و واگرایی میان زیرواحدهای مختلف GABA<sub>A</sub> ممکن است از علل مهم توزیع و عملکردهای مختلف زیرواحدهای GABA<sub>A</sub> در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی باشد.

### کلید واژه‌ها:

۱. گاما آمینو بوتیریک اسید
۲. قربت‌های خانوادگی
۳. مغز

\* نویسنده مسئول: سید مصطفی مدرس موسوی

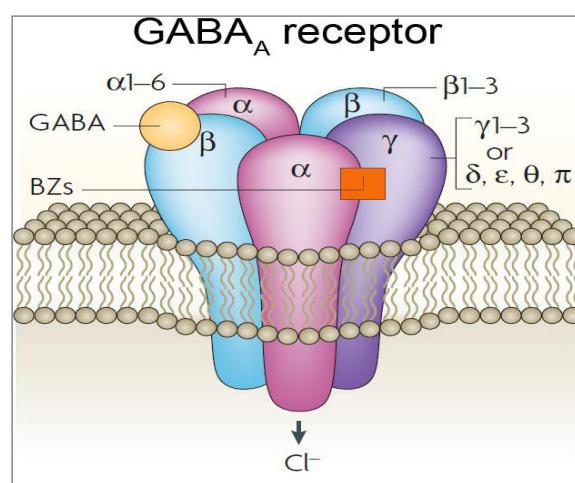
آدرس الکترونیکی: modarres.mousavi@gmail.com

## مقدمه

گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)<sup>۱</sup>، به عنوان مهمترین انتقال‌دهنده عصبی مهاری در مغز مهره‌داران شناخته می‌شود (۱). سیستم گابائرژیک نقش مهمی در هماهنگی شبکه‌های عصبی موضعی، ارتباطات نواحی مغزی و عملکرد آن‌ها ایفاء می‌نماید (۲، ۳). گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> شامل انواع GABA<sub>A</sub><sub>B</sub>، GABA<sub>C</sub> و GABA<sub>A</sub> می‌باشند. گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> و GABA<sub>C</sub> از نوع یونوتروپیک و گیرنده GABA<sub>B</sub> از نوع متابوتروپیک است (۴-۶).

آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD)<sup>۲</sup> یک آنزیم سیتوپلاسمی برگشت‌ناپذیر است و به صورت یک‌طرفه، گلوتامات را به GABA تبدیل می‌کند. این آنزیم دارای دو ایزوفرم GAD<sub>67</sub> و GAD<sub>65</sub> است. ایزوفرم GAD<sub>67</sub> در جسم سلولی و ایزوفرم GAD<sub>65</sub> در پایانه عصبی بیان می‌شود (۷). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ایزوفرم GAD<sub>65</sub> در انتقال پیام عصبی در سیناپس‌ها نقش مهم‌تری را بر عهده دارد (۶). زیرا واحدهای آلفا (α)، بتا (β)، گاما (γ)، دلتا (δ)، اپسیلون (ε)، تتا (θ)، پی (π) و رو (ρ) هشت نوع زیرا واحد متفاوت گیرنده GABA<sub>A</sub> در سیستم عصبی پستانداران می‌باشند. زیرا واحد α دارای شش ایزوفرم شامل α<sub>1</sub> تا α<sub>6</sub>، زیرا واحد β دارای سه ایزوفرم شامل β<sub>1</sub> تا β<sub>3</sub>، زیرا واحد γ دارای سه ایزوفرم شامل γ<sub>1</sub> تا γ<sub>3</sub> و زیرا واحد δ، ε، θ، π دارای یک نوع ایزوفرم می‌باشند (۶، ۸).

یک گیرنده GABA<sub>A</sub> به صورت معمول از دو زیرا واحد α، دو زیرا واحد β و یک زیرا واحد γ تشکیل می‌شود، به طوری که این زیرا واحدها به شکل α-β-α در اطراف کانال گیرنده قرار می‌گیرند (تصویر ۱). در مغز، بیان زیرا واحدهای α<sub>1</sub>، α<sub>2</sub> و α<sub>3</sub> در ساختار گیرنده GABA<sub>A</sub> بیشترین فراوانی را دارند. ترکیبات متفاوت زیرا واحدها دستوری برای نحوه توزیع آن‌ها در سطح سلول و نیز



تصویر ۱- شکل سه بعدی نحوه قرارگیری زیرا واحدهای مختلف برای ایجاد یک گیرنده پنتمر GABA<sub>A</sub> (۶، ۸).

## مواد و روش‌ها

پس از استخراج فایل‌های FASTA سکانس‌های رفانس mRNA گیرنده‌های مختلف GABA<sub>A</sub> انسان و موش صحراخی، به منظور بررسی میزان تشابه<sup>۴</sup> توالی‌ها از دستور Create Alignment نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 جهت هم‌ردیفی<sup>۵</sup> توالی تمامی سکانس‌های موردنظر استفاده گردید. در پایان نیز

<sup>1</sup> Gamma-aminobutyric acid (GABA)

<sup>2</sup> Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)

<sup>3</sup> Autism

تمام در بیولوژی به معنی ایجاد شکلی زیستی از سایر اشکالی که قبل وجود داشته‌اند و یا ایجاد اشکال زیستی از زمان پیرایش آن به شکل فعلی به وسیله فرایند انتخاب و اصلاح طبیعی است. انتخاب طبیعی، نیروی پیش برنده تکامل است و طی آن اشکال ناسازگار، در اثر تغییرات وضعیت محیطی یا انتخاب جنسیتی حذف می‌شوند و فقط سازگارترین‌ها انتخاب می‌گردند. جهش‌های ژنتیکی که به صورت خودبه‌خود رخ می‌دهند، به عنوان مکانیسم اصلی تکامل شناخته می‌شوند. جهش ماده ژنتیکی، در جمعیت تنوع زیستی ایجاد می‌کند و تنوع افراد جمعیت موجب بقای موجود موفق‌تر در یک محیط معین می‌گردد.

در نواحی مختلف مغز، گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> دارای تفاوت‌هایی در ترکیب زیرواحدهایشان هستند و گیرنده‌هایی با ترکیب زیرواحدهای خاص در هر ناحیه، در عملکردهای مربوط به سیستم گابائرژیک در آن ناحیه نقش مهمی دارند (۶). بنابراین گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> ایجاد بیماری‌های خوبی برای مطالعه مکانیسم ایجاد بیماری‌های مختلف عصبی به شمار می‌آیند و با توجه به قربات خانوادگی بسیار بالای آن‌ها با یکدیگر در انسان و موش صحراوی نشان از جدا شدن آن‌ها از یک نیای مشترک دارد و می‌توان گفت به همین دلیل است که نقش‌های آن‌ها در انواع اختلالات عصبی نیز در این دو گونه بسیار به هم مشابهت دارند.

درخت فیلوزنیکی آن‌ها با استفاده از دستور Tree Create نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 رسم گردید.

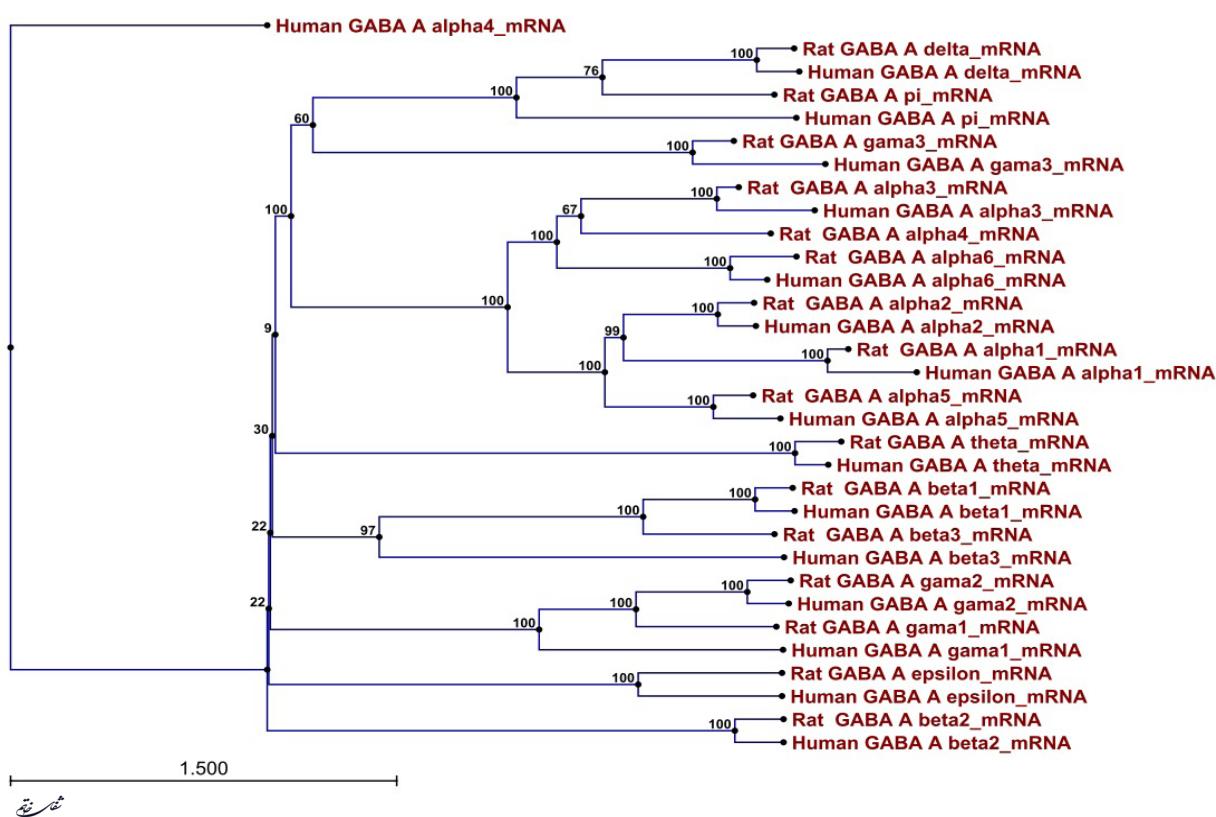
#### یافته‌ها

همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، تمامی زیرواحدهای گیرنده GABA<sub>A</sub> در دو گونه انسان و موش صحراوی، تشابه ۱۰۰ درصدی با یکدیگر دارند به جز زیروحد a<sub>4</sub> گیرنده GABA<sub>A</sub> موش صحراوی که ۶۷٪ تشابه با زیرواحدهای a<sub>3</sub> گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> در انسان و موش صحراوی را نشان می‌دهد.

همچنین زیروحد a<sub>4</sub> گیرنده GABA<sub>A</sub> انسان یک واگرایی<sup>۷</sup> بسیار زیادی را نسبت به سایر زیرواحدهای گیرنده GABA<sub>A</sub> در انسان و موش صحراوی نشان می‌دهد. به علاوه همان‌گونه که در نمودار مشهود است مقداری واگرایی بین زیرواحدهای β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub>, β<sub>3</sub>, γ<sub>1</sub>, γ<sub>2</sub>, γ<sub>3</sub> و θ با سایر زیرواحدهای گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> وجود دارد. بیشترین میزان این واگرایی بین زیرواحدهای β<sub>1</sub> و β<sub>3</sub> زیرواحدهای α<sub>1-6</sub>, π, δ, γ<sub>3</sub> می‌باشد.

#### بحث و نتیجه‌گیری

آنالیز توالی‌های زیستی بر پایه اصول محکم تکامل استوار است. عموماً تشابهات و واگرایی توالی‌های زیستی مرتبط با یکدیگر که با هم ردیفی توالی شخص می‌شوند، می‌باشد در قالب درخت‌های فیلوزنیکی مورد تفسیر قرار گیرند.



نمودار ۱- درخت فیلوزنیکی زیرواحدهای مختلف GABA<sub>A</sub> در دو گونه انسان و موش صحراوی؛ که بیانگر میزان تشابهات و واگرایی زیرواحدهای مختلف آن‌ها با یکدیگر می‌باشد.

<sup>7</sup> Divergences

1. Froestl W. An historical perspective on GABAergic drugs. Future Med Chem. 2011; 3: 163-75.
2. 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.
3. Mohler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. J Recept Signal Transduct Res. 2006; 26: 731-40.
4. Bormann J. The 'ABC' of GABA receptors. Trends Pharmacol Sci. 2000; 21: 16-9.
5. Olsen RW, Sieghart W. GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. Neuropharmacology. 2009; 56: 141-8.
6. Rashidi A, Ahmadi S. Subunits of gamma-aminobutyric acid receptors and their roles in neuropsychological disorders. Shefaye Khatam. 2014; 2 (2) :70-80
7. Nasreen Z, Jameel T, Hasan A, Parveen N, Sadashivudu B. Glutamate decarboxylase and GABA aminotransferase levels in different regions of rat brain on the onset of Leptazol induced convulsions. Neurochem Res. 2012; 37: 202-4.
8. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci. 2008; 9: 331-43.
9. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. Nat Rev Neurosci. 2005; 6: 215-29.
10. Reid CA, Kullmann DM. GABA(A) receptor mutations in epilepsy (commentary on Lachance-Touchette et al.). Eur J Neurosci. 2011; 34: 235-6.
11. Drexel M, Kirchmair E, Sperk G. Changes in the expression of GABA(A) receptor subunit mRNAs in parahippocampal areas after kainic acid induced seizures. Front Neural Circuits. 2013; 7: 1-13.