Phylogenetic Study of $GABA_A$ Receptors in Human and Rat Species: Evaluation of Family Relationship

Zahrasadat Hashemi[1], Arezou Eshaghabadi[2], Fatemeh Alipour[2], Maryam Jafarian[2], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[2, 3*]

[1]School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

[3]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 ($GABA_A$) receptor subunit mRNAs α, β, γ, δ, ε, θ, π 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 $GABA_A$ subunits in homosapinse and rattus norvegicus species, the phylogenetic tree were constructed with CLC Main Workbench 5.5 software. ***Results:*** The results revealed highly similarities between $GABA_A$ subunits of homosapience and rattus norvegicus. In addition, these findings illustrated some divergences between β_1, β_2, β_3, γ_1, γ_2, ε and θ subunits with other subunits. ***Conclusion:*** The similarities and divergences among various $GABA_A$ subunits may be an important cause of different distribution and function of $GABA_A$ 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*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.65]

مطالعهٔ فیلوژنتیکی گیرنده‌های $GABA_A$ در گونه‌های انسان و موش صحرایی: ارزیابی قرابت خانوادگی

زهراسادات هاشمی[۱]، آرزو اسحق آبادی[۲]، فاطمه علی‌پور[۲]، مریم جعفریان[۲]، سید مصطفی مدرس موسوی[۲،۳*]

[۱]دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۳]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۷ اردیبهشت ۱۳۹۵

تاریخ پذیرش: ۲۰ مرداد ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: تلاش جهت ایجاد ارزش‌های فیلوژنتیک mRNA زیرواحدهای اصلی گیرندهٔ $GABA_A$ شامل α، β، γ، δ، ε، θ، π 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 $GABA_A$ در گونه‌های انسان و موش صحرایی، درخت فیلوژنتیک با نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 رسم گردید. **یافته‌ها:** نتایج، تشابهات بسیاری را بین زیرواحدهای $GABA_A$ انسان و موش صحرایی نشان داد. علاوه بر این، این یافته‌ها مقداری واگرایی بین زیرواحدهای β_1، β_2، β_3، γ_1، γ_2، ε و θ با سایر زیرواحدها را نشان داد. **نتیجه‌گیری:** تشابهات و واگرایی میان زیرواحدهای مختلف $GABA_A$ ممکن است از علل مهم توزیع و عملکردهای مختلف زیرواحدهای $GABA_A$ در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی باشد.

کلید واژه‌ها:

۱ گاما آمینو بوتیریک اسید

۲. قرابت‌های خانوادگی

۳. مغز

* **نویسنده مسئول:** سید مصطفی مدرس موسوی

آدرس الکترونیکی: *modarres.mousavi@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.65]

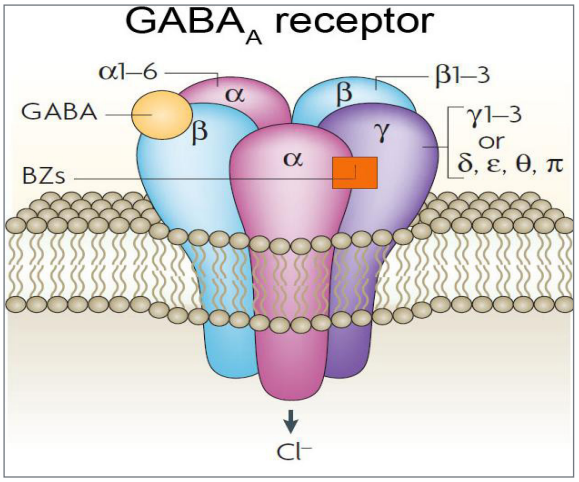
مقدمه

گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA)[1]، به‌عنوان مهم‌ترین انتقال‌دهندهٔ 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 شامل انواع $GABA_A$، $GABA_B$ و $GABA_C$ می‌باشند. گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$ از نوع یونوتروپیک و گیرندهٔ $GABA_B$ از نوع متابوتروپیک است (۶-۴).

آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD)[2] یک آنزیم سیتوپلاسمی برگشت‌ناپذیر است و به صورت یکطرفه، گلوتامات را به GABA تبدیل می‌کند. این آنزیم دارای دو ایزوفرم GAD_{67} و GAD_{65} است. ایزوفرم GAD_{67} در جسم سلولی و ایزوفرم GAD_{65} در پایانهٔ عصبی بیان می‌شود (۷). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ایزوفرم GAD_{65} در انتقال پیام عصبی در سیناپس‌ها نقش مهم‌تری را بر عهده دارد (۶).

زیرواحدهای آلفا (α)، بتا (β)، گاما (γ)، دلتا (δ)، اپسیلون (ε)، تتا (θ)، پی (π) و رو (ρ) هشت نوع زیرواحد متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ در سیستم عصبی پستانداران می‌باشند. زیر واحد α دارای شش ایزوفرم شامل α_1 تا α_6، زیرواحد β دارای سه ایزوفرم شامل β_1 تا β_3، زیرواحد γ دارای سه ایزوفرم شامل γ_1 تا γ_3 و زیرواحدهای δ، ε، θ و π دارای یک نوع ایزوفرم می‌باشند (۸، ۶).

یک گیرندهٔ $GABA_A$ به‌صورت معمول از دو زیرواحد α، دو زیرواحد β و یک زیرواحد γ تشکیل می‌شود، به‌طوری‌که این زیرواحدها به شکل γ-β-α-β-α در اطراف کانال گیرنده قرار می‌گیرند (تصویر ۱). در مغز، بیان زیرواحدهای α_1، β_2 و γ_2 در ساختار گیرندهٔ $GABA_A$ بیشترین فراوانی را دارند. ترکیبات متفاوت زیرواحدها دستوری برای نحوهٔ توزیع آن‌ها در سطح سلول و نیز



تصویر ۱- شکل سه بعدی نحوهٔ قرارگیری زیرواحدهای مختلف برای ایجاد یک گیرندهٔ پنتامر $GABA_A$ (۸، ۶).

تنظیم پویای آن‌ها به شمار می‌آید (۹، ۶، ۵).

ارتباط گیرنده‌های GABA با بعضی اختلالات عصبی

کمبود گیرندهٔ $GABA_A$ در انسان سبب ایجاد استعداد برای اختلال اضطراب می‌شود (۶، ۳). گیرنده‌های $GABA_A$ حاوی زیرواحد γ_2، در اضطراب و داشتن زمینهٔ اضطرابی نقش مهم‌تری دارند. صرع نیز یکی از رایج‌ترین اختلالات عصبی است و جهش در زیرواحدهای α_1، γ_2 و δ با ایجاد علایم صرع در نواحی مغز جلویی در ارتباط است (۱۰). زیر نوع‌های متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ که دارای ترکیب متفاوتی از زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ هستند در نواحی خاصی از مغز افراد صرعی تجمع می‌یابند که با افراد سالم متفاوت است (۱۱، ۶).

به‌علاوه غیرطبیعی بودن عملکرد نورون‌های گابائرژیک یا برقراری اتصالات بین آن‌ها باعث ایجاد نسبت‌های غیر متعادل پیام‌های مهاری -تحریکی در رابطه با احساسات، حافظه، معاشرت اجتماعی و سیستم هیجانی می‌شود که این حالت در مغز افراد اوتیسمی[3] اتفاق می‌افتد. تغییرات در سیستم گابائرژیک افراد اوتیسمی نسبت به افراد سالم مشهود بوده به صورتی که در بیماری اوتیسم، زیر واحدهای α_1، α_4، β_1 و β_3 گیرندهٔ $GABA_A$ به طور قابل‌توجهی کاهش‌یافته و منجر به کاهش قابل‌توجه در جایگاه اتصال به بنزودیازپین در مغز افراد می‌گردد.

لذا نقص در پیام‌رسانی سیستم گابائرژیک باعث ایجاد اختلال اوتیسم می‌شود (۶، ۳، ۲). همچنین در بررسی مغز بیماران اسکیزوفرنی[4] پس از مرگ، تغییر در سیستم قشری گابائرژیک شامل کاهش در آزاد شدن و باز جذب GABA و کاهش فعالیت GAD گزارش گردیده است. در مغز افراد اسکیزوفرنی، mRNAی مربوط به زیرواحدهای α_1، α_2، α_3، α_4، β_1 و β_3 در قشر پیشانی افزایش می‌یابد (۶، ۱۰). به‌علاوه کاهش مهار گابائرژیک باعث بروز اختلال خواب می‌شود (۶). با توجه به اهمیت بسیار زیاد گیرنده‌های $GABA_A$ و نقش‌های مختلف آن در سیستم عصبی و بیماری‌های مرتبط با آن و همچنین با توجه به استفاده از موش‌های صحرایی در بسیاری از مطالعات تحقیقاتی بررسی میزان قرابت این گیرنده‌ها در بین دو گونه از سویی و همچنین میزان قرابت انواع مختلف آن‌ها با یکدیگر در هرگونه می‌تواند حائز اهمیت باشد.

مواد و روش‌ها

پس از استخراج فایل‌های FASTA سکانس‌های رفرانس mRNA گیرنده‌های مختلف $GABA_A$ انسان و موش صحرایی، به‌منظور بررسی میزان تشابه[5] توالی‌ها از دستور Create Alignment نرم‌افزار CLC Main Workbench 5.5 جهت هم‌ردیفی[6] توالی تمامی سکانس‌های موردنظر استفاده گردید. در پایان نیز

[1] Gamma-aminobutyric acid (GABA)
[2] Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)
[3] Autism
[4] Schizophrenia
[5] Similarities
[6] Alignment

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.65]

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

یافته‌ها

همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، تمامی زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ در دو گونهٔ انسان و موش صحرایی، تشابه ۱۰۰ درصدی با یکدیگر دارند به‌جز زیرواحد α_4 گیرندهٔ $GABA_A$ موش صحرایی که ۶۷٪ تشابه با زیرواحدهای α_3 گیرنده‌های $GABA_A$ در انسان و موش صحرایی را نشان می‌دهد.

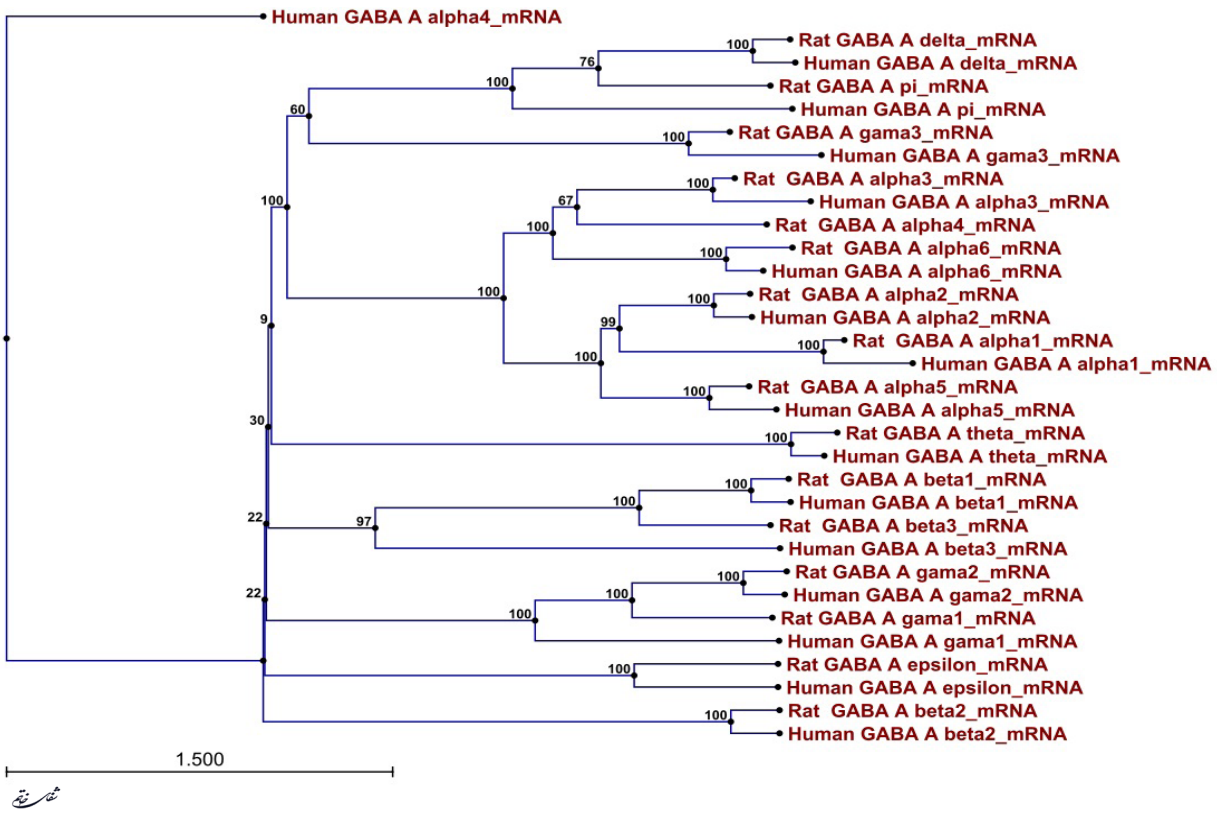
همچنین زیرواحد α_4 گیرندهٔ $GABA_A$ انسان یک واگرایی[7] بسیار زیادی را نسبت به سایر زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ در انسان و موش صحرایی نشان می‌دهد. به‌علاوه همان‌گونه که در نمودار مشهود است مقداری واگرایی بین زیرواحدهای β_1، β_2، β_3، γ_1، γ_2، ε و θ با سایر زیرواحدهای گیرنده‌های $GABA_A$ وجود دارد. بیشترین میزان این واگرایی بین زیرواحدهای β_1 و β_3 با زیرواحدهای α_{1-6}، π، δ و γ_3 می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

آنالیز توالی‌های زیستی بر پایهٔ اصول محکم تکامل استوار است. معمولاً تشابهات و واگرایی توالی‌های زیستی مرتبط با یکدیگر که با هم‌ردیفی توالی مشخص می‌شوند، می‌بایست در قالب درخت‌های فیلوژنتیکی مورد تفسیر قرار گیرند.

تکامل در بیولوژی به معنی ایجاد شکلی زیستی از سایر اشکالی که قبلاً وجود داشته‌اند و یا ایجاد اشکال زیستی از زمان پیرایش آن به شکل فعلی به وسیلهٔ فرایند انتخاب و اصلاح طبیعی است. انتخاب طبیعی، نیروی پیش برندهٔ 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، به‌عنوان مکانیسم اصلی تکامل شناخته می‌شوند. جهش مادهٔ 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 دارای تفاوت‌هایی در ترکیب زیرواحدهایشان هستند و گیرنده‌هایی با ترکیب زیرواحدی خاص در هر ناحیه، در عملکردهای مربوط به سیستم گابائرژیک در آن ناحیه نقش مهمی دارند (۶). بنابراین گیرنده‌های $GABA_A$، گزینه‌های خوبی برای مطالعهٔ مکانیسم ایجاد بیماری‌های مختلف عصبی به شمار می‌آیند و با توجه به قرابت خانوادگی بسیار بالای آن‌ها با یکدیگر در انسان و موش صحرایی 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.



نمودار ۱- درخت فیلوژنتیکی زیرواحدهای مختلف $GABA_A$ در دو گونهٔ انسان و موش صحرایی؛ که بیانگر میزان تشابهات و واگرایی زیرواحدهای مختلف آن‌ها با یکدیگر می باشد.

[7] Divergences

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.65]

منابع

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, Sadasivudu 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. GABAA 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 GABAA receptor subunit mRNAs in parahippocampal areas after kainic acid induced seizures. Front Neural Circuits. 2013; 7: 1-13.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-28]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.4.3.65]