Subunits of Gamma-Aminobutyric Acid Receptors and their Roles in Neuropsychological Disorders

Asrin Rashidi, Shamseddin Ahmadi*

Department of Biological Science and Biotechnology, Faculty of Science, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

Article Info:

Received: **19 Apr 2014** ***Accepted:*** **20 May 2014**

ABSTRACT

Introduction: Gamma-aminobutyric acid (GABA), the main inhibitory neurotransmitter in the central nervous system, plays a pivotal role in synchronization of local neural networks and coupling of brain regions functions. GABA is synthesized in the brain by a metabolic pathway known as 'GABA shunt' as it does not cross the blood-brain barrier. There are three types of GABA receptors named $GABA_A$, $GABA_B$ and $GABA_C$, which in turn are divided into two classes of ionotropic and metabotropic receptors. Ionotropic receptors of GABA including $GABA_A$ and $GABA_C$ receptors are ligand-gated ion channels, permit influx of chloride ion into neurons after activation, hyperpolarize membrane potential, and subsequently inhibit firing of new action potentials. $GABA_A$ receptors are heteropentameres of eight subunits including α, β, γ, δ, ε, θ, π and ρ, which some subunits have more than one isoform. Expression of α1, β2, γ2 subunits of the $GABA_A$ receptors in the brain is dominant. $GABA_C$ receptors only consist of ρ subunits. $GABA_B$ metabotropic receptors belong to G-protein coupled receptors, which via second messengers abolish calcium influx, increase potassium efflux, and decrease cAMP level in neurons. $GABA_B$ receptors are heterodimers of $GABA_{B1}$ and $GABA_{B2}$ subunits. Changes in expression of GABA receptors in different brain regions may cause some neuropsychological disorders, including schizophrenia, epilepsy, anxiety, sleep disorder and autism spectrum disorders. ***Conclusion:*** With knowledge of diversities in subunit structure of GABA receptors in different brain areas, it is possible to treat neural disorders more effectively.

Key words:

1. gamma-Aminobutyric Acid
2. Receptors, GABA
3. Neurodegenerative Diseases

***Corresponding Author:** Shamseddin Ahmadi

E-mail: *sh.ahmadi@uok.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

زیرواحدهای گیرنده‌های گاما آمینو بوتیریک اسید و نقش آن‌ها در اختلالات عصبی

اسرین رشیدی، شمس الدین احمدی*

گروه علوم زیستی و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۳۰ فروردین ۱۳۹۳

تاریخ پذیرش: ۳۰ اردیبهشت ۱۳۹۳

چـــــکیده

مقدمه: گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) مهم‌ترین انتقال دهندهٔ عصبی مهاری در سیستم عصبی مرکزی است و نقش مهمی در هماهنگی شبکه‌های عصبی موضعی و عملکرد نواحی مغزی ایفا می‌کند. انتقال دهندهٔ عصبی GABA در مغز توسط مسیر متابولیکی خاصی به نام 'GABA shunt' ساخته می‌شود و نمی‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند. GABA دارای سه نوع گیرندهٔ $GABA_B$، $GABA_A$ و $GABA_C$ می‌باشد که به طور کلی در دو گروه یونوتروپیک و متابوتروپیک دسته‌بندی می‌شوند. گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$ از نوع گیرنده‌های یونوتروپیک هستند که به صورت کانال یونی دریچه‌دار وابسته به لیگاند عمل می‌کنند. با اتصال لیگاند به این گیرنده‌ها، یون کلر وارد سلول عصبی می‌شود، پتانسیل غشای سلول را منفی‌تر می‌کند و در نتیجه مانع از ایجاد پتانسیل عمل جدید می‌شود. گیرنده‌های $GABA_A$ به صورت هتروپنتامری از هشت نوع زیر واحد π، θ، ε، δ، γ، β، α و ρ هستند که بعضی از زیرواحدها نیز بیش از یک ایزوفرم دارند. بیان زیر واحدهای β_2، α_1 و γ_2 در گیرندهٔ $GABA_A$ در مغز بیشترین فراوانی را دارد. گیرنده‌های $GABA_C$ فقط از زیرواحدهای ρ تشکیل شده‌اند. گیرنده‌های متابوتروپیک $GABA_B$ از نوع گیرنده‌های جفت شونده با G- پروتئین هستند و از طریق پیامبر ثانویه باعث کاهش ورود کلسیم به داخل سلول، افزایش خروج پتاسیم و یا کاهش سطح آدنوزین مونوفسفات حلقوی می‌شوند. گیرنده‌های $GABA_B$ به صورت هترودایمری از دو زیر واحد $GABA_{B1}$ و $GABA_{B2}$ می‌باشند. تغییرات بیان گیرندهٔ GABA با ترکیب زیرواحدی خاصی در نواحی مختلف مغز می‌تواند سبب ایجاد اختلالات عصبی مانند اسکیزوفرنی، صرع، اضطراب، اختلال خواب و اوتیسم شود. **نتیجه‌گیری:** با شناخت تنوع ساختار زیرواحدی گیرنده‌های GABA در نواحی مختلف مغز، می‌توان درمان مؤثرتری را برای بیماری‌های عصبی مختلف ارائه نمود.

کلید واژه‌ها:

۱. گاما آمینو بوتریک اسید
۲. گیرنده‌های GABA
۳. بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی

***نویسنده مسئول:** شمس الدین احمدی

آدرس الکترونیکی: *sh.ahmadi@uok.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

مقدمه

گاما آمینو بوتیریک اسید[1] (GABA)، در سال ۱۹۵۰ در مغز کشف شد و در سال ۱۹۶۷ به عنوان یک انتقال‌دهندهٔ عصبی مهاری معرفی شد. امروزه GABA به عنوان عمده‌ترین انتقال‌دهندهٔ عصبی مهاری در مغز مهره‌داران شناخته می‌شود (۱). مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که سیستم گابائرژیک نقش مهمی در هماهنگی شبکه‌های عصبی موضعی، ارتباطات نواحی مغزی و عملکرد آن‌ها ایفا می‌کند. بنابراین مطالعهٔ اجزای این سیستم در فهم نحوهٔ هماهنگی بخش‌های مختلف مغز و مکانیسم ناهماهنگی‌ها و اختلالات عصبی، از اهمیت زیادی برخوردار است (۲، ۳). گیرنده‌های GABA شامل انواع $GABA_A$، $GABA_B$ و $GABA_C$ می‌باشند که در دو گروه گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک دسته‌بندی می‌شوند. گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$ از نوع یونوتروپیک و گیرندهٔ $GABA_B$ از نوع متابوتروپیک است (۴، ۵).

بیشترین پیشرفت در تحقیقات مربوط به گیرندهٔ $GABA_A$ در سال ۱۹۵۷ با کشف بنزودیازپین توسط استرنباخ[2] و نتلی[3] انجام شد. گیرندهٔ $GABA_B$ در سال ۱۹۸۰ توسط بووری[4] و همکارانش کشف شد. گیرندهٔ $GABA_C$ نیز توسط جانستون[5] و همکارانش در سال ۱۹۸۴ شناخته شد. بووری همچنین دریافت که GABA می‌تواند آزادشدن نورآدرنالین از دهلیز موش صحرایی و همچنین استیل‌کولین از انتهاهای پیش گانگلیونی گرهٔ گردنی بالایی[6] را در بدن موجود زنده کاهش دهد.

با فعال شدن گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$، یون کلر وارد سلول عصبی می‌شود و با منفی‌تر کردن پتانسیل غشای سلول مانع از ایجاد پتانسیل عمل جدید می‌گردد. این گیرنده‌ها اغلب در پایانه‌های سیناپسی در فرآیند مهار پیش سیناپسی و جلوگیری از آزادسازی انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلف نیز نقش مهمی دارند. گیرنده‌های $GABA_B$ از نوع گیرنده‌های متصل به G- پروتئین[7] هستند و به دلیل ارتباط با مسیرهای سیگنال رسانی آبشاری، نقش‌های فیزیولوژیکی متعددی را برعهده دارند.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سیستم گابائرژیک و به ویژه گیرنده‌های $GABA_B$ در چشایی، بویایی، متابولیسم، تولیدمثل، حافظه، تکوین، هومئوستازی هومورال و رفتار نقش دارند (۹-۶).

مسیر ساخته شدن GABA

GABA یک اسیدآمینهٔ غیر پروتئینی است که در بدن ساخته می‌شود و از آنجا که نمی‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کند بنابراین در مغز توسط مسیر متابولیکی خاصی به نام 'GABA shunt' ساخته می‌شود (تصویر ۱). این مسیر چرخهٔ تری‌کربوکسیلیک اسید را قطع می‌کند و از این رو به آن مسیر GABA شانت گفته می‌شود (۱۰). آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز[8] (GAD) یک آنزیم سیتوپلاسمی برگشت‌ناپذیر است و به صورت یکطرفه، گلوتامات را به GABA تبدیل می‌کند. این آنزیم دارای دو ایزوفرم است که در جایگاه‌های متفاوتی قرار گرفته‌اند و توسط ژن‌های متفاوتی کد می‌شوند (۱۱). ژن GAD_{65}[9] روی کروموزوم شمارهٔ ۱۰ و ژن GAD_{67}[10] روی کروموزوم شمارهٔ ۲ قرار دارد. ایزوفرم GAD_{67} در جسم سلولی و ایزوفرم GAD_{65} در پایانهٔ عصبی بیان می‌شود (۱۱). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ایزوفرم GAD_{65} در انتقال پیام عصبی در سیناپس‌ها نقش مهم‌تری را برعهده دارد.

از طرف دیگر، آنزیم گابا ترانس آمیناز[11] (GABA-T)، یک آنزیم برگشت‌پذیر است و به صورت دو طرفه آلفا کتو گلوتارات و سوکسینیک سمی آلدئید را به‌ترتیب به گلوتامات و GABA و بالعکس تبدیل می‌کند (۱۲). آنزیم سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز[12] (SSADH) یک آنزیم برگشت‌ناپذیر است که سوکسینیک سمی آلدئید را به صورت یکطرفه به سوکسینیک اسید تبدیل می‌کند (۱۰). آنزیم‌های گابا ترانس آمیناز و سوکسینیک سمی آلدئید دهیدروژناز در میتوکندری قرار گرفته‌اند و بنابراین بعید است که واکنش عکس آن، یعنی بازگشت از سوکسینیک سمی آلدئید به GABA در موجود زنده به مقدار زیاد اتفاق بیافتد (تصویر ۱). حضور کوفاکتور پیریدوکسال ´۵- فسفات به عنوان حامل جهت آزادسازی سوکسینیک سمی آلدئید مورد نیاز است. گابا ترانس آمیناز علاوه بر سیستم عصبی، در بافت‌های متنوعی شامل کبد، پانکراس، کلیه، شش، قلب، معده، فولیکول‌های مو، بندناف و حتی در پلاکت‌ها نیز بیان می‌شود (۱۳، ۱۲).

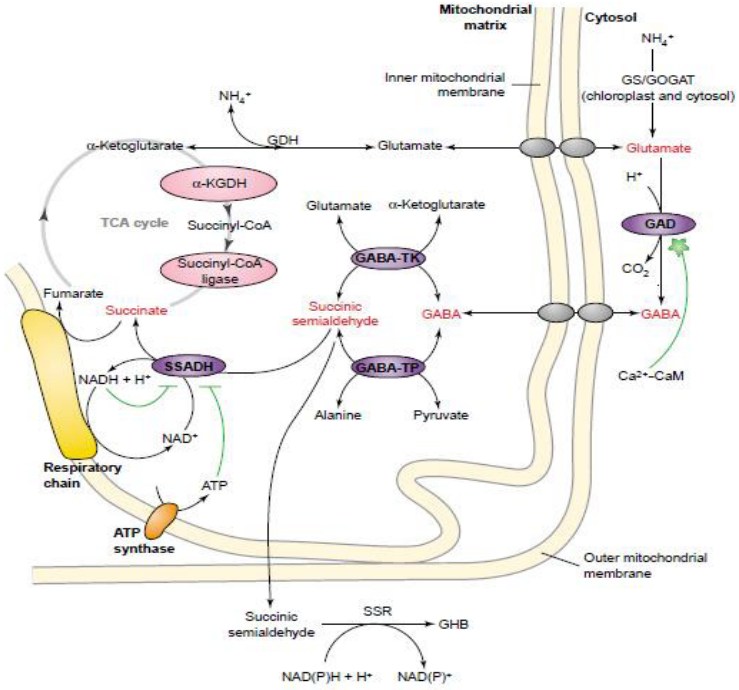
GABA پس از آزادسازی به داخل شکاف سیناپسی به سرعت توسط انتقال‌دهندهٔ GABA[13] (GAT) از فضای بین سلولی برداشته می‌شود. برای این کار، چهار نوع انتقال‌دهندهٔ GABA شناسایی شده‌اند که شامل GAT-1 تا GAT-3 و انتقال‌دهندهٔ betaine-GABA نوع ۱[14] (BGT-1) می‌باشند. BGT-1، انتقال‌دهنده‌ای است که از هر دوی GABA و بتائین به عنوان سوبسترا استفاده می‌کند (۱۴، ۱۳).

گیرندهٔ $GABA_A$

گیرندهٔ $GABA_A$، یک گیرندهٔ کانال یونی است که همراه با گیرنده‌های رتیکولین، استیل‌کولین، سروتونین نوع ۳ و گیرندهٔ گلایسین حساس به استریکنین، به خانوادهٔ بزرگ گیرنده‌های دارای حلقهٔ سیستئین تعلق دارد .گیرندهٔ $GABA_A$ دارای ۵ زیرواحد است که معمولاً یکسان نیستند و به همین دلیل این گیرنده‌ها از نظر ساختاری هتروپنتامر معرفی می‌شوند. هر زیرواحد گیرندهٔ $GABA_A$ دارای یک N- ترمینال بزرگ و یک

[1] Gamma-aminobutyric acid (GABA)
[2] Sternbach
[3] Nutley
[4] Bowery
[5] Johnston
[6] Cervical superior ganglion
[7] G-Protein Coupled Receptors (GPCR)
[8] Glutamic Acid Decarboxylase (GAD)
[9] GAD with molecular weights of 65 kDa
[10] GAD with molecular weights of 67 kDa
[11] γ-Aminobutyric Acid Transaminase (GABA-T)
[12] Succinic Semi-Aldehyde Dehydrogenase (SSADH)
[13] GABA Transporter (GAT)
[14] Betaine-GABA Transporter (BGT)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

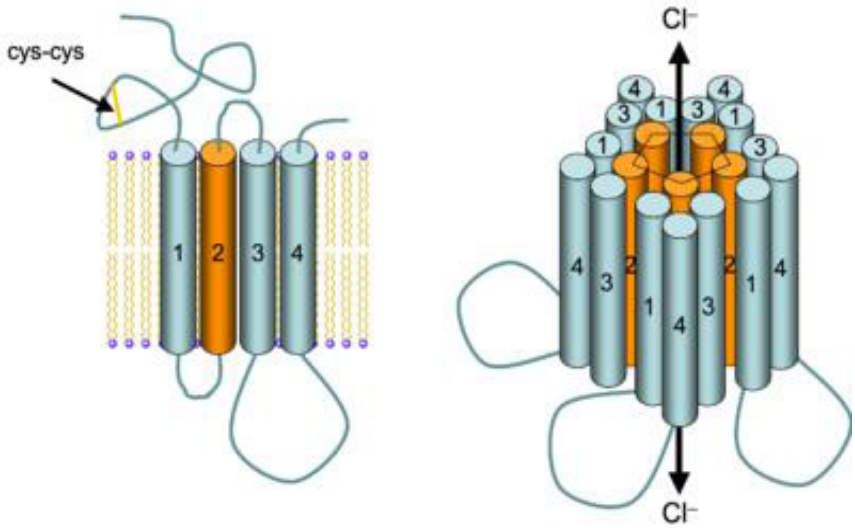


تصویـــر۱- مســیر گاباشــانت و آنزیم‌هــای دخیــل در ســاخته شــدن GABA در سیتوپلاســم و میتوکنــدری ســلول. GAD: گلوتامــات دکربوکســیلاز، GABA-T: گابــا ترانس‌آمینــاز و SSADH: سوکســینیک ســمی آلدئیــد دهیدروژنــاز (۱۰).

C- ترمینال کوتاه است که هر دو در خارج سلول قرار می‌گیرند. ناحیهٔ N- ترمینال گیرنده دارای حدود ۲۰۰ اسید آمینه است و یک پل دی سولفیدی دارد که به همین علت به آن گیرندهٔ دارای حلقهٔ سیستئین گفته می‌شود. هر زیرواحد شامل چهار ناحیهٔ عرض غشایی[15] (TM) می‌باشد که هرکدام دارای ۲۰ اسیدآمینه و یک حلقهٔ بزرگ بین نواحی TM_3 و TM_4 هستند (تصویر ۲) -(۱۵، ۱۶). زیرواحدها به گونه‌ای کنار هم قرار می‌گیرند که ناحیهٔ TM_2 دیوارهٔ کانال کلر گیرنده را ایجاد می‌کند (تصویر ۲). با فعال‌شدن گیرندهٔ $GABA_A$، کانال کلر وسط آن، باز شده و سبب ورود یون کلر و هایپرپولاریزه شدن داخل سلول می‌شود (۱۷).

زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$

هشت نوع زیرواحد متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ شامل زیرواحدهای آلفا (α)، بتا (β)، گاما (γ)، دلتا (δ)، اپسیلون (ε)، تتا (θ)، پی (π) و رو (ρ) در سیستم عصبی پستانداران شناسایی شده است. 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 (تصویر ۳)-(۱۸). بنابراین با توجه به این که بعضی از این زیرواحدها بیش از یک ایزوفرم دارند، در مجموع ۱۹ زیرواحد برای گیرنده‌های $GABA_A$ معرفی شده است (۱۷، ۱۴).



تصویـر ۲- در سـمت چـپ تصویـر سـاختار یـک زیرواحـد گیرنـدهٔ $GABA_A$ کـه محـل قرارگیـری N- ترمینـال و حلقـهٔ سیسـتئین موجـود در آن، C- ترمینـال و نواحـی عـرض غشـایی در تصویـر مشـخص اسـت. در سـمت راسـت تصویـر، یـک گیرنـدهٔ کامـل $GABA_A$ نشـان داده شـده اسـت کـه از تجمـع پنـج زیرواحـد کـه هـر کـدام بـا چهـار ناحیـهٔ عـرض غشـایی در کنـار یکدیگـر قـرار گرفتـه انـد، به‌وجـود می‌آیـد و در وسـط آن‌هـا کانـال کلـر بـه وجـود آمـده اسـت (۱۵، ۱۶).

[15] Transmembrane (TM)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

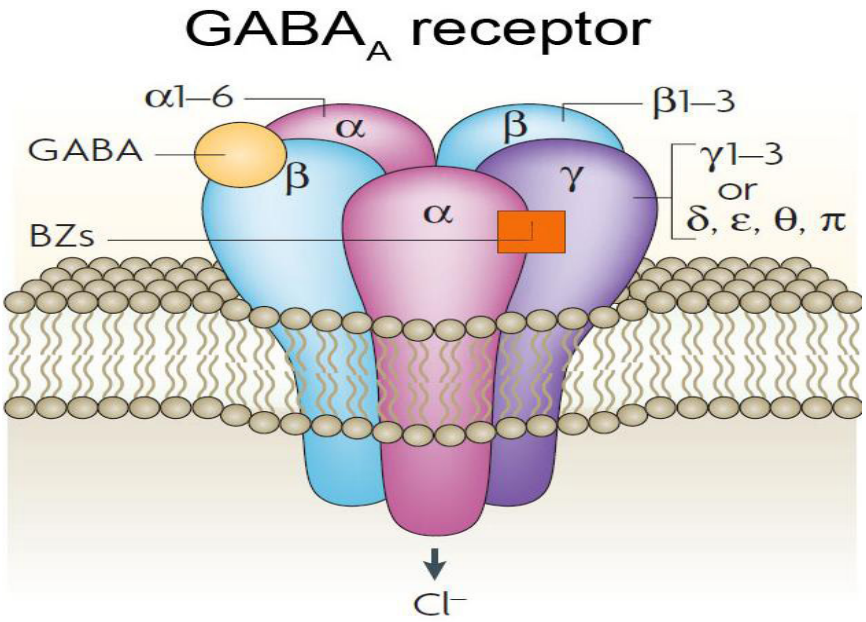
ترکیب متفاوت این زیرواحدها و وجود پیرایش متناوب[16] بعد از رونویسی از ژن این زیرواحدها سبب ایجاد تنوع ساختاری و عملکردی بسیار زیادی در گیرندهٔ $GABA_A$ می‌شود. با این وجود، از بین تعداد زیاد زیرواحدهایی که از نظر تئوری می‌تواند وجود داشته باشد، در طبیعت تنها تعداد کمی از این ترکیبات وجود دارند (۱۷، ۵).

یک گیرندهٔ $GABA_A$ به صورت معمول از دو زیرواحد α، دو زیرواحد β و یک زیرواحد γ تشکیل می‌شود، به طوری که این زیرواحدها به شکل γ–β–α–β–α در اطراف کانال گیرنده قرار می‌گیرند (تصویر ۳). در مغز، بیان زیرواحدهای α_1، β_2 و γ_2 در ساختار گیرندهٔ $GABA_A$ بیشترین فراوانی را دارند. روش‌های رایج دیگری نیز برای تجمع زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ وجود دارد که شامل ترکیب متفاوتی از زیرواحدهای مختلف α و β به همراه زیرواحد γ_2 هستند. برای مثال، ترکیب‌های گیرنده‌ای $\alpha_2\beta_3\gamma_2$، $\alpha_3\beta_3\gamma_2$، $\alpha_4\beta_x\gamma_2$ و $\alpha_5\beta_3\gamma_2$ را می‌توان ذکر نمود (منظور از اندیس x در زیرواحد β، این است که هر یک از زیرواحدهای β_1 تا β_3 می‌توانند در این جایگاه قرار گیرند). زیرواحد γ_2 می‌تواند توسط هرکدام از زیرواحدهای γ_1، γ_3 یا δ نیز جایگزین شود اما این حالات کمتر اتفاق می‌افتد. یک گیرندهٔ پنتامر می‌تواند دارای دو ایزوفرم متفاوت زیرواحد α یا β باشد. در برخی موارد، زیرواحد γ می‌تواند توسط زیرواحدهای δ، ε یا π جایگزین شود (تصویر ۳). همچنین زیر واحدهای π و θ نیز ممکن است همراه با زیرواحدهای α، β یا γ به‌گونه‌ای دور هم جمع شوند تا یک گیرندهٔ پنتامر را ایجاد کنند که دارای چهار نوع زیرواحد باشد. زیرواحدهای ρ_1، همچنین می‌توانند همراه با زیرواحدهای γ_2 یا زیرواحدهای α_1 و γ_2 با هم تجمع یابند. این ناهمگونی ساختاری زیرواحدها، نتایج عملکردی مهمی را برای زیرنوع‌های گیرندهٔ $GABA_A$ به ارمغان آورده است. به طوری‌که ترکیبات متفاوت زیرواحدها تنها ویژگی گیرنده‌ها نیست بلکه دستوری برای نحوهٔ توزیع آن‌ها در سطح سلول و نیز تنظیم پویای آن‌ها به شمار می‌آید (۱۷، ۵).

گیرندهٔ $GABA_B$

گیرندهٔ $GABA_B$ یک هترودایمر است که از دو زیرواحد GAB-A_{B1} و $GABA_{B2}$ تشکیل می‌شود. هرکدام از این زیرواحدها از هفت ناحیهٔ عرض غشایی تشکیل شده است (تصویر ۴)-(۱۹). پیرایش ژن‌ها باعث به وجود آمدن دو ایزوفرم عمدهٔ زیرواحد $GABA_{B1}$ شامل $GABA_{B1a}$ و $GABA_{B1b}$ در گیرندهٔ GAB-A_B می‌شود. ایزوفرم‌های $GABA_{B1a}$ و $GABA_{B1b}$ در محیط آزمایشگاه دارای ویژگی‌های فارماکولوژیکی و فیزیولوژیکی مشابه هستند. اما این دو زیرواحد از نظر ساختاری با هم تفاوت اندکی دارند به طوری که فقط ناحیهٔ N- ترمینال خارج سلولی GAB-A_{B1b} مقداری کوچکتر است. سایر ایزوفرم‌های حاصل از پیرایش نیز وجود دارند که آن‌ها هم ویژگی‌های مشابهی دارند و تفاوتشان به قسمت N- ترمینال آن‌ها مربوط می‌شود (۲۱، ۲۰، ۹).

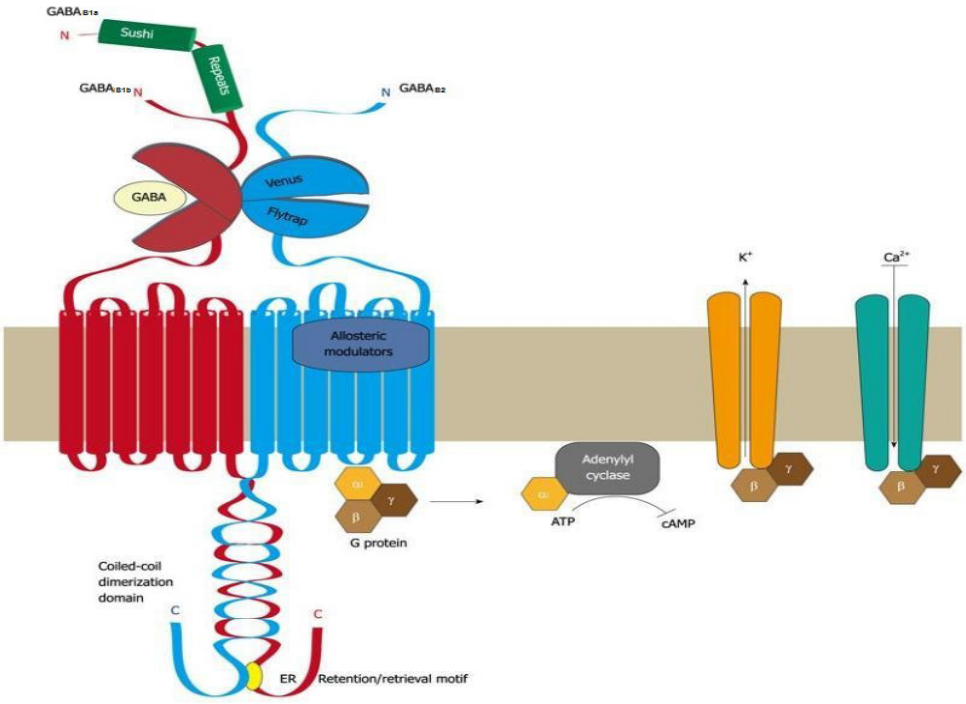
GABA، آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرندهٔ $GABA_B$ به بخشی از انتهای N- ترمینال زیرواحد $GABA_{B1}$ متصل می‌شوند. زیرواحد $GABA_{B2}$ سه وظیفهٔ مهم برعهده دارد: ۱) زیرواحد $GABA_{B1}$ نمی‌تواند به تنهایی به سطح سلول برسد، چون در ناحیهٔ C- ترمینال خود دارای ساختار تتراپپتید RSRR است و این ساختار پیامی برای ماندن زیرواحد $GABA_{B1}$ در داخل سلول است. با به هم پیچیدن ناحیهٔ C- ترمینال آن با ناحیهٔ C- ترمینال زیرواحد $GABA_{B2}$ این بخش پوشیده می‌شود و پس از ایجاد ساختار هترودایمر با زیرواحد $GABA_{B2}$ می‌تواند به سطح سلول بیاید. ۲) ناحیهٔ خارج سلولی زیرواحد $GABA_{B2}$ با ناحیهٔ خارج سلولی زیرواحد $GABA_{B1}$ برهمکنش دارد تا بر



تصویر ۳- شکل سه بعدی نحوهٔ قرارگیری زیرواحدهای مختلف برای ایجاد یک گیرندهٔ پنتامر $GABA_A$ (۱۸).

[16] Trans splicing

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]



تصویـر ۴- سـاختار هترودایمرگیرنـدهٔ $GABA_B$. محـل اتصـال GABA بـه بخـش خـارج سـلولی زیرواحـد $GABA_{B1}$ و محـل اتصـال G- پروتئیـن در حلقـهٔ داخـل سـلولی زیرواحـد $GABA_{B2}$ مشـخص اسـت. کانال‌هـا و آنزیم‌هـای هـدف زیرواحدهـای G- پروتئیـن بعـد از فعـال شـدن نیـز در شـکل نشـان داده شـده اسـت (۱۹).

روی شکل فضایی آن اثر بگذارد و شکل فضایی با بیشترین تمایل برای اتصال ایجاد شود. ۳) زیرواحد $GABA_{B2}$ توسط سومین حلقهٔ داخل سلولی خود با G- پروتئین برهمکنش دارد (۹، ۲۱، ۲۲).

مسیرهای سیگنال رسانی از گیرنده‌های $GABA_B$

گیرندهٔ $GABA_B$ به عنوان یک نوع از گیرنده‌های جفت شونده با G- پروتئین، پیام‌های خارج سلولی را از طریق هتروتریمر G- پروتئین به‌ویژه انواع $G\alpha_i$ و $G\alpha_o$ انتقال می‌دهد. گیرنده‌های $GABA_B$ از طریق اتصال و فعال‌سازی زیرواحدهای G- پروتئین با انواعی از آنزیم‌ها و کانال‌های یونی جفت می‌شوند (تصویر ۴). برای مثال گیرنده‌های $GABA_B$ با چندین نوع از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ و همچنین کانال‌های پتاسیمی جفت می‌شوند (۹، ۶). نفوذ کلسیم از طریق کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی توسط کمپلکس $G_{\beta\gamma}$ مهار می‌شود. کمپلکس $G_{\beta\gamma}$ به کانال‌های پتاسیمی نیز متصل می‌شود و سبب باز شدن کانال‌های پتاسیمی و خروج پتاسیم از سلول می‌گردد.

عدم نفوذ کلسیم به داخل سلول و خروج پتاسیم از سلول سبب هایپرپولاریزاسیون نورون پس سیناپسی و ایجاد پیام مهاری می‌شود (۶). گیرندهٔ $GABA_B$ همچنین با اثر گذاشتن روی فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز غشایی بر روی سطح آدنوزین مونو فسفات حلقوی (cAMP) اثر دارد (تصویر ۴). در نورون‌های پس‌سیناپسی، اتصال GABA به گیرندهٔ $GABA_B$ باعث جدا شدن $G_{\beta\gamma}$ از $G\alpha_{i/o}$ می‌شود. سپس با اتصال $G\alpha_{i/o}$ به آدنیلات سیکلاز، مانع از تولید cAMP از ATP می‌شود (۶).

رها شدن انتقال‌دهنده از پایانهٔ عصبی به کلسیم داخل سلول وابسته است. در بیشتر موارد گیرندهٔ $GABA_B$ اثرات خود را از طریق مهار وابسته به ولتاژ کانال کلسیمی فعال شونده توسط ولتاژ بالای نوع N و نوع P/Q و نوع T اعمال می‌کند (۹، ۶). گیرنده‌های $GABA_B$ می‌توانند با کانال‌های پتاسیمی نیز جفت شوند (تصویر ۴). کانال پتاسیمی یکسوکننده تأخیری نوع $K_{ir}3$، یک زیر خانواده از کانال‌های پتاسیمی یکسوکننده است که توسط گیرندهٔ $GABA_B$ فعال می‌شود. فعال شدن این کانال‌ها، ممکن است به دلیل مهار تولید cAMP از طریق گیرندهٔ $GABA_B$ باشد. نتیجهٔ فعال شدن کانال‌های $K_{ir}3$، نفوذ پتاسیم به خارج از سلول است و به این وسیله سلول هایپرپولاریزه می‌شود و تحریک پذیری آن کاهش می‌یابد (۹).

گیرندهٔ $GABA_C$

گیرنده‌های $GABA_C$ از پنج زیرواحد به صورت هوموپنتامر از یکی از زیرواحدهای ρ_1، ρ_2 یا ρ_3 و یا هتروپنتامر کاذب شامل ترکیبی از زیرواحدهای ρ_1 و ρ_2 یا ρ_2 و ρ_3 تشکیل شده‌اند. به عنوان مثال، زیرواحدهای ρ_1 می‌توانند گیرنده‌های هوموریک را به وجود بیاورند که ویژگی گیرنده‌های $GABA_C$ را نشان می‌دهد (۲۳). گیرنده‌های $GABA_C$ زیر خانواده‌ای از گیرنده‌های یونوتروپیک GABA هستند که پس از فعال شدن به عنوان کانال‌های یونی کلر عمل می‌کنند. بنابراین کمیتهٔ بین المللی داروشناسی پایه و بالینی[۱۷] (IUPHAR) توصیه می‌کند که از نامگذاری گیرندهٔ $GABA_C$ به عنوان یک گروه مستقل خودداری شود و این گیرنده‌ها به عنوان زیرنوع کوچکی از گیرندهٔ $GABA_A$ در نظر گرفته شوند که نسبت به بیکوکولین (آنتاگونیست گیرندهٔ $GABA_A$) و باکلوفن (آنتاگونیست گیرندهٔ $GABA_B$) غیرحساس هستند. با این وجود شواهد جدید

[17] International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

داروشناسی در مورد ساختار، عملکرد، ژنتیک و موقعیت سلولی گیرنده‌های یونوتروپیک، متمایز بودن گیرنده‌های $GABA_A$ و $GABA_C$ را تقویت می‌کند (۴).

ارتباط ساختار زیرواحدی گیرنده‌های GABA با بعضی اختلالات عصبی

در ادامهٔ مقاله به بررسی ارتباط تنوع ساختاری گیرنده‌های GABA و پراکندگی آن‌ها در نواحی مختلف مغزی با بعضی بیماری‌های عصبی می‌پردازیم.

گیرنده‌های GABA و ارتباط آن‌ها با اضطراب

اختلال اضطراب[18] در جوامع مختلف شیوع بالایی دارد و علت رایج مراجعهٔ اولیهٔ افراد به پزشک در این نوع اختلال، دلواپسی است. مطالعات داروشناسی بر روی سیستم $GABA_A$ نشان می‌دهد که اختلال در گیرنده‌های $GABA_A$ با علایم اضطراب در ارتباط است. برای نمونه پنتیلن تترازول با جلوگیری از عملکرد گیرندهٔ $GABA_A$، باعث ایجاد شدیدترین حالت اضطراب، احساسات ناخوشایند و رفتار گوشه‌گیری زیاد می‌شود. برخلاف آن نشان داده شده است که افزایش انتقال گابائرژیک (برای مثال توسط بنزودیازپین) یک مکانیسم قوی برای جلوگیری از ایجاد اضطراب به‌شمار می‌آید. در مطالعهٔ PET اسکن با استفاده از C- فلومازنیل[19] کاهش قابل توجهی در اتصال فلومازنیل به گیرندهٔ $GABA_A$ در مغز بیماران دارای اختلال اضطراب مشاهده شد و در نواحی مانند قشر حدقه‌ای پیشانی و قشر گیجگاهی کاهش بیشتری مشاهده شد (۳).

در افراد مبتلا به اختلالات اضطراب، کاهش موضعی در اتصال بنزودیازپین در لوب گیجگاهی گزارش شده است. علاوه بر این استفاده از طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته‌ای[20]، کاهش سطح GABA را در قشر مغز افراد دارای اختلال اضطراب نشان داد. با توجه به این نتایج، می‌توان گفت که اگر مهار عصبی ناشی از سیستم گابائرژیک در نواحی مغزی مانند ناحیهٔ گیجگاهی شامل آمیگدال و هیپوکمپ دچار اختلال شود، می‌تواند حداقل با بعضی از اختلالات اضطرابی مرتبط باشد. این فرضیه که آیا کمبود گیرندهٔ $GABA_A$ قادر است حالت اضطراب ایجاد کند، آزمایش شده است. کمبود گیرندهٔ $GABA_A$ در بیماران دارای اختلال اضطراب مشاهده شد و در مدل‌های حیوانی دوباره ایجاد گردید. زیرواحد γ_2 گیرندهٔ $GABA_A$ به عنوان لنگر گیرنده در غشای سیناپسی عمل می‌کند. با کاهش بیان ژن زیرواحد γ_2 در موش‌هایی که برای ژن زیرواحد γ_2 هتروزیگوت بودند، تراکم سیناپسی گیرندهٔ $GABA_A$ کاهش یافت. یک کمبود جزئی این گیرنده در سرتاسر نواحی مغزی که به عنوان بخش پاسخگو به اضطراب شناخته شده‌اند، از قبیل قشر مغزی، آمیگدال و هیپوکمپ در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد شد. این حیوانات تحت آزمایش‌های رفتاری گسترده‌ای قرار گرفتند و به طور طبیعی یا آزمایشگاهی در شرایط ترس و تنفر قرار گرفتند. تحت چنین شرایطی پاسخ‌های اضطرابی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که کمبود گیرندهٔ $GABA_A$ در انسان سبب ایجاد استعداد برای اختلال اضطراب می‌شود (۳). با توجه به نتایج مطالعاتی که در بالا ذکر شدند، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که گیرنده‌های $GABA_A$ حاوی زیرواحد γ_2، در اضطراب و داشتن زمینهٔ اضطرابی نقش مهمتری دارند و طراحی داروهایی با هدف‌گیری این گیرنده‌ها می‌تواند برای درمان اضطراب بسیار مؤثرتر واقع شود.

گیرنده‌های GABA و ارتباط آن‌ها با صرع

صرع یکی از رایج‌ترین اختلالات عصبی است که حدود ۳٪ افراد این اختلال را دارند. مطالعات نشان می‌دهند که یک سوم تا نصف علایم اختلال صرع منشاء ژنتیکی دارند. اغلب جهش‌هایی که باعث به وجود آمدن صرع می‌شوند مربوط به ژن‌های کدکنندهٔ کانال‌های دریچه‌دار وابسته به ولتاژ یا وابسته به لیگاند می‌باشند (۲۴). به عنوان مثال، شواهد ژنتیکی ارتباط مستقیمی بین اختلال صرع و ناکارآمدی گیرندهٔ $GABA_A$ را نشان‌داده‌اند. تجمع زیرواحدهای α_1، γ_2 و δ گیرندهٔ $GABA_A$ در کنار هم، یک زیر نوع از این گیرنده‌ها را به وجود می‌آورد، که در نواحی مغز جلویی[21] فراوانی بالایی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که جهش در زیرواحدهای α_1، γ_2 و δ با ایجاد علایم صرع در نواحی مغز جلویی در ارتباط است (۲۵).

نواحی پاراهیپوکمپ شامل سابیکولوم[22] و قشر انتورینال (EC)[23] در ایجاد صرع لوب گیجگاهی نقش دارند. در یک مطالعه با استفاده از کاینیک اسید[24] (ایجاد کنندهٔ صرع) پس از ایجاد صرع در موش‌های صحرایی، تغییرات سطح mRNA مربوط به زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ نسبت به گروه کنترل اندازه‌گیری شد. گیرنده‌های $GABA_A$ در نواحی هیپوکمپ و پاراهیپوکمپ به طور عمده از زیرواحدهای γ_2، δ، β_3 و α_5 تشکیل شده‌اند.

نتایج نشان دادند که پس از ایجاد صرع سطح بیان mRNA این زیرواحدها در نواحی هیپوکمپ و پاراهیپوکمپ کاهش یافت. همچنین در ناحیهٔ سابیکولوم سطح بیان mRNA زیرواحدهای α_1، α_2، α_4 و γ_2 کاهش یافت. پس از ایجاد صرع توسط کاینیک اسید، افزایش بیان mRNA بعضی از زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ (شامل افزایش بیان α_1 و α_3 در شیار دندانه‌دار هیپوکمپ و همچنین زیرواحد α_1 در EC و زیرواحد α_2 و α_4 در شاخ آمون و سابیکولوم) در نواحی مختلف مغز مشاهده شد که گفته می‌شود 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 طوری‌که در مغز افراد صرعی زیرنوع‌های متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ که دارای ترکیب متفاوتی از زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ هستند در نواحی خاصی تجمع می‌یابند که با افراد سالم متفاوت است (۲۶).

جهش‌هایی که در زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ ایجاد می‌شوند در نواحی متفاوتی از ژن‌های کدکنندهٔ این زیرواحدها ایجاد

[18] Anxiety disorder
[19] C-Flumazenil
[20] Nuclear magnetic resonance
[21] Forebrain
[22] Sabiculum
[23] Entorhinal Cortex (EC)
[24] Kainik acid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

می‌شوند و بنابراین علایم متفاوتی نیز ایجاد می‌کنند. به عنوان مثال یک جهش (K289M) در بین سومین و چهارمین لوپ ناحیهٔ خارج سلولی گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیرواحد γ_2، با حملهٔ صرع همراه با تب در ارتباط است (۲۷). سایر جهش‌ها در زیرواحد γ_2 گیرندهٔ $GABA_A$ با صرع کوچک[25] کودکان و حملهٔ همراه با تب در ارتباط است. یک جهش نقطه‌ای دیگر (R43Q) که در آن یک بنیان آرژینین محافظت شده به گلوتامات جهش یافته است، به تنهایی قادر به ایجاد صرع کوچک است. علاوه بر آن نشان داده شده است که تغییر تنها یک نوکلئوتید در جایگاه دهندهٔ اسپلایس اینترون ۶ زیرواحد γ_2 گیرندهٔ $GABA_A$ با صرع غیابی در کودکان و حملهٔ همراه با تب در ارتباط است (۲۸، ۲۹).

کلونازپام[26] یک داروی ضد صرع کوچک است. مطالعات انجام شده روی موش‌های دارای جهش نقطه‌ای در ژن زیرواحدهای α_1 و α_3 گیرندهٔ $GABA_A$ نشان‌داده‌اند که، کلونازپام روی نورون‌های هسته‌های مشبک تالاموسی[27] (TRN) 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 می‌شود (۲۸).

گیرنده‌های GABA و ارتباط آن‌ها با اوتیسم

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[28] اتفاق می‌افتد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که آسیب در تکوین ارتباطات نورونی گابائرژیک باعث ایجاد نقص در ساختار و عملکرد قشر مغز می‌شود. تحت چنین شرایطی فرد نسبت به شرایط احساسی که پیش می‌آید بسیار حساس و تحریک‌پذیر می‌شود. مطالعات مختلف که تاکنون بر روی مغز افراد اوتیسمی انجام شده است، تغییراتی را در سیستم گابائرژیک در این افراد نسبت به افراد سالم نشان می‌دهد (۲).

در قشر جانبی و سلول‌های پورکینژ مخچهٔ افراد اوتیسمی، سطح پروتئین‌های GAD_{65} و GAD_{67} کاهش می‌یابد. سطح پروتئین GAD_{67} در سلول‌های ستاره‌ای مخچهٔ افراد اوتیسمی افزایش می‌یابد تا از دست رفتن آن‌ها در سلول‌های پورکینژ را جبران نماید. مطالعات مختلف نشان می‌دهند که در بیماری اوتیسم، زیر واحدهای α_1، α_4، β_1 و β_3 گیرندهٔ $GABA_A$ به طور قابل توجهی کاهش می‌یابند و در نتیجه کاهش قابل توجهی در جایگاه اتصال به بنزودیازپین در مغز افراد اوتیسمی اتفاق می افتد. مجموعهٔ این اطلاعات از این فرضیه حمایت می‌کند که نقص در پیام‌رسانی سیستم گابائرژیک باعث ایجاد اختلال اوتیسم می شود (۳).

[31] Clozapine

گیرنده‌های GABA و ارتباط آن‌ها با اسکیزوفرنی

در بررسی مغز بیماران اسکیزوفرن[29] پس از مرگ، تغییر در سیستم قشری گابائرژیک گزارش شده است. این تغییرات شامل کاهش در آزاد شدن و بازجذب GABA و کاهش فعالیت GAD هستند. انتهای نورون‌های گابائرژیک چند شاخه، در قشر پیش‌پیشانی این افراد ناقص بودند به طوری که ۴۰٪ کاهش در انتقال‌دهندهٔ عصبی GABA نوع ۱ یا GAT-1 را نشان دادند. نورون‌های چند شاخه، قطعات ابتدایی آکسون سلول‌های هرمی را تحریک می‌کنند تا خروج محرک‌ها از این سلول‌ها را به شدت تنظیم کنند و به دنبال آن بر روی الگوهای فعالیت نورونی در قشر پیش‌پیشانی تأثیر بگذارند. افزایش بیان در زیرواحد α_2 گیرندهٔ $GABA_A$ در قطعهٔ ابتدایی آکسون سلول‌های هرمی این بیماران مشاهده شد که به نقص در انتقال گابائرژیک در بیماری اسکیزوفرنی اشاره می‌کند (۳۰).

نسبت تغییر یافتهٔ انواع زیرواحدهای دارای پیرایش متفاوت گیرندهٔ $GABA_A$ نیز در قشر پیش‌پیشانی افراد اسکیزوفرن مشاهده شد. علاوه بر این، آگونیست‌های معکوس گیرندهٔ بنزودیازپین با اثرات روان‌پریشی‌زایی[30] همراهند. در مغز پریمات‌ها گیرندهٔ دوپامینی D_4، نورون‌های رابط گابائرژیک را در نواحی ویژه‌ای از مغز (قشر مغز، هیپوکمپ، هسته‌های مشبک تالاموسی و گلوبوس پالیدوس) تعدیل می‌کند. گیرندهٔ دوپامینی D_4 عضوی از خانوادهٔ گیرنده‌های D_2 است که دارای تمایل بالا برای کلوزاپین[31] هستند.

در مطالعات دیگری نیز که در زمینهٔ بررسی حافظه انجام شده است، تداخل سیستم دوپامینی و سیستم گابائرژیک در نواحی قاعده‌ای مغز جلویی مانند هسته آکومبنس گزارش شده است (۳۱). بنابراین، ممکن است در کنترل اسکیزوفرنی، استفاده از کلوزاپین نتایج مفیدی را به همراه داشته باشد. نورون‌های گابائرژیک به طور ویژه نسبت به هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی و تحریک‌کننده‌های گلوتاماترژیک آسیب‌پذیر هستند. برای مثال، در شکنج سینگولی مغز افراد مبتلا به اسکیزوفرنی، کاهش تعداد نورون‌های گلوتاماترژیک گزارش شده است (۳۲، ۱۱). این تغییر با نقش مسلم استرس در بیماری‌زایی اسکیزوفرنی هم‌خوانی دارد و اهمیت نقص در سیستم گابائرژیک در بیماری اسکیزوفرنی را تقویت می‌کند. به طور کلی تصور می‌شود یک آسیب در کنترل مهاری گابائرژیک سبب ایجاد علایم اسکیزوفرنی می‌شود (۳۰).

توان ایجاد علایم اسکیزوفرنی توسط زیرواحدهای گیرندهٔ $GABA_A$ با در نظر گرفتن بیش فعالی سیستم دوپامینرژیک کشف شد که به عنوان عامل اصلی در ایجاد این بیماری به‌شمار می‌آید. سیستم دوپامینرژیک تحت کنترل مهار گابائرژیک است و به طور عمده توسط گیرنده‌های $GABA_A$ دارای زیرواحد α_3 کنترل می‌شود. نقش عملکردی آن‌ها در موش‌های فاقد ژن زیرواحد α_3 کشف شد. موش‌های جهش یافته در زیرواحد

[25] Absence Epilepsy
[26] Clonazepam
[27] Thalamic Reticular Nucleus (TRN)
[28] Autism
[29] Schizophrenia
[30] Psychotogenic

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

α_3 با بیان زیرواحدهای α_1، α_2 و α_5 تغییرات سازشی را نشان ندادند (۳۳). در مغز افراد اسکیزوفرن، mRNAی مربوط به زیرواحدهای α_1، α_2، α_3، α_4، β_1 و β_3 در قشر پیشانی افزایش می‌یابد. افزایش در بیان این زیرواحدها احتمالاً می‌تواند پاسخی برای جبران آسیب ایجاد شده در سلول‌های هرمی باشد. این آسیب می‌تواند توسط کاهش نورون‌های بینابینی یا آسیب در انتقال یا آزاد شدن GABA در این ناحیه ایجاد شود (۱).

گیرنده‌های GABA و ارتباط آن‌ها با اختلال خواب

تحقیقات در مورد اختلال خواب[32] از سال ۱۹۱۶ آغاز شد. در آن زمان نتایج تحقیقات نشان دادند که بخش قدامی هیپوتالاموس و بخش قاعده‌ای مغز جلویی با خواب در ارتباط هستند و اختلال در این نواحی باعث ایجاد اختلال خواب می‌شود. در سال ۱۹۷۷ دستگاه ثبت الکتروانسفالوگراف[33] (EEG) توسط برگر[34] مورد استفاده قرار گرفت. مطالعاتی که توسط EEG صورت گرفت وجود نواحی مربوط به خواب را در هیپوتالاموس به اثبات رساند. امروزه مشخص شده است که هسته‌های پره اپتیک هیپوتالاموس مرکز القای خواب می‌باشند.

در سال‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ تکنیک ایمونوهیستوشیمی نشان داد که چندین گروه از نورون‌های مغزی با خواب ارتباط دارند که از جملهٔ آن‌ها می‌توان به نورون‌های سروتونرژیک، دوپامینرژیک، کولینرژیک، نورآدرنرژیک و گابائرژیک اشاره نمود. ایجاد موج آهسته، نشان‌دهندهٔ القای خواب فیزیولوژی به دنبال افزایش انتقال گابائرژیک در ناحیهٔ تالاموکورتیکال است.

برعکس آن، ایجاد جهش در زیر واحد β_3 گیرندهٔ $GABA_A$ منجر به ایجاد بدخوابی مزمن می‌شود. کاهش مهار گابائرژیک باعث ایجاد اختلال خواب می‌شود. استفادهٔ فراوان از تعدیل کننده‌های آلوستریک مثبت گیرندهٔ $GABA_A$ در لیگاندهای ویژهٔ جایگاه بنزودیازپین جهت افزایش خواب نشان‌دهندهٔ ارتباط بین مهار گابائرژیک و خواب به‌شمار می‌آید (۳). خواب‌آورهای کلاسیک بنزودیازپینی باعث از بین بردن خواب همراه با حرکات سریع چشم[35] (REM)، تغییراتی در EEG، کاهش موج آهسته خواب و افزایش فرکانس سریع می‌شوند که به خاطر اثراتی است که توسط گیرنده‌های $GABA_A$ (بجز آن‌هایی که دارای زیرواحد α_1 هستند) ایجاد می‌شود. افزایش فعالیت گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیرواحد α_2 توسط دیازپام اثرات چشمگیری بر روی EEG خواب دارد. زمانی که گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیرواحد α_2 توسط جهش نقطه‌ای α_2 (H101R)، نسبت به بنزودیازپین غیرحساس شد، سرکوب موج دلتا، افزایش در موج سریع در خواب Non-REM (بیشتر از ۱۶ هرتز) و افزایش موج تتا در مرحلهٔ خواب REM توسط دیازپام به مقدار زیادی کاهش یافت. بنابراین گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیرواحد α_2، تعیین‌کننده‌های اصلی برای الگوی EEG تحریک شده توسط دیازپام در انواع زیادی از موش‌ها به‌شمار می‌آیند (۲).

نشان داده شده است که تسکین القاء شده توسط اتصال بنزودیازپین به گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیر واحد α_1 میانجی‌گری می‌شود. داروی مسکن مانند زولپیدم باید ویژگی مهم خواب‌آوری و تمایل ترجیحی به گیرندهٔ $GABA_A$ دارای زیرواحد α_1 را نشان دهد. برای داروهای خواب‌آور باید الگوهای EEG، مشابه الگوهای EEG خواب فیزیولوژیکی باشند. تغییرات EEG القاء شده توسط بنزودیازپین با آن‌هایی که در طول خواب فیزیولوژی ایجاد می‌شوند، همخوانی ندارند. سایر داروهای خواب‌آور ممکن است تغییرات اولیه را در الگوهای EEG به منظور بهبود کیفیت خواب مورد هدف قرار دهند. برای مثال گابوکسادول (THIP) که یک داروی آگونیست GABA است و ترجیحاً با گیرندهٔ GABAی دارای زیرواحدهای $\delta_3\beta_4\alpha$ میان‌کنش دارد، سبب افزایش موج آهستهٔ خواب می‌شود (۳۴، ۳۵).

نتیجه‌گیری

انتقال‌دهندهٔ عصبی GABA مهمترین انتقال‌دهندهٔ عصبی مهاری در مغز مهره‌داران به‌شمار می‌آید. گیرنده‌های GABA به طور گسترده‌ای در سیستم عصبی بیان می‌شوند و با توجه به تعداد نسبتاً زیاد زیرواحدهای سازندهٔ آن‌ها، این گیرنده‌ها دارای تنوع ساختاری زیادی هستند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که 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.

نقص در زیرواحدهای گیرنده‌های GABA یا آنزیم‌های سنتزکننده و انتقال‌دهندهٔ GABA زمینه را برای ایجاد انواعی از بیماری‌های سیستم عصبی از جمله اختلالات روانی فراهم می‌آورد. بنابراین گیرنده‌های GABA، آنزیم‌های مسیر سنتز GABA و همچنین آنزیم‌های انتقال دهندهٔ GABA، گزینه‌های خوبی برای مطالعهٔ مکانیسم ایجاد بیماری‌های مختلف عصبی به‌شمار می‌آیند و نقاط هدف مناسبی برای ساختن داروهای کارآمدتر در درمان این بیماری‌ها خواهند بود.

[32] Sleep Disorder
[33] Electroencephalograph (EEG)
[34] Berger
[35] Rapid Eye Movement (REM)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

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. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. Physiol Rev. 2004; 84: 835-67.

7. Parsaei L, Rangchiyan M, Ahmadi S, Zarrindast MR. GABA A Receptors in the Dorsal Hippocampus are Involved in Sate-dependent Learning Induced by Lithium in Mice. Iran J Pharm Res. 2011; 10: 127-34.

8. Zarrindast MR, Ahmadi S, Haeri-Rohani A, Rezayof A, Jafari MR, Jafari-Sabet M. GABA(A) receptors in the basolateral amygdala are involved in mediating morphine reward. Brain Res. 2004; 1006: 49-58.

9. Gassmann M, Bettler B. Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. Nat Rev Neurosci. 2012; 13: 380-94.

10. Bouche N, Fromm H. GABA in plants: just a metabolite? Trends Plant Sci. 2004; 9: 110-5.

11. 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.

12. Sherif FM. GABA-transaminase in brain and blood platelets: basic and clinical aspects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1994; 18: 1219-33.

13. Watanabe M, Maemura K, Kanbara K, Tamayama T, Hayasaki H. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. Int Rev Cytol. 2002; 213: 1-47.

14. De Biase D, Barra D, Simmaco M, John RA, Bossa F. Primary structure and tissue distribution of human 4-aminobutyrate aminotransferase. Eur J Biochem. 1995; 227: 476-80.

15. Akabas MH. GABAA receptor structure-function studies: a reexamination in light of new acetylcholine receptor structures. Int Rev Neurobiol. 2004; 62:1-43 .

16. Sigel E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors. Curr Top Med Chem. 2002; 2: 833-9.

17. Farrant M, Nusser Z. Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA(A) receptors. Nat Rev Neurosci. 2005; 6: 215-29.

18. 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.

19. Benke D, Zemoura K, Maier PJ. Modulation of cell surface GABA(B) receptors by desensitization, trafficking and regulated degradation. World J Biol Chem. 2012; 3: 61-72.

20. Vigot R, Barbieri S, Brauner-Osborne H, Turecek R, Shigemoto R, Zhang YP, et al. Differential compartmentalization and distinct functions of GABAB receptor variants. Neuron. 2006; 50: 589-601.

21. Perez-Garci E, Gassmann M, Bettler B, Larkum ME. The GABAB1b isoform mediates long-lasting inhibition of dendritic Ca2+ spikes in layer 5 somatosensory pyramidal neurons. Neuron. 2006; 50: 603-16.

22. Bowery NG, Enna SJ .gamma-aminobutyric acid(B) receptors: first of the functional metabotropic heterodimers. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 292: 2-7.

23. Cutting GR, Lu L, O'Hara BF, Kasch LM, Montrose-Rafizadeh C, Donovan DM, et al. Cloning of the gamma-aminobutyric acid (GABA) rho 1 cDNA: a GABA receptor subunit highly expressed in the retina. Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88: 2673-7.

24. 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.

25. Reid CA, Kullmann DM. GABAA receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]

mutations in epilepsy (commentary on Lachance-Touchette et al.). Eur J Neurosci. 2011; 34: 235-6.

26. 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.

27. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, Singh R, Phillips F, Wallace RH, et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. Am J Hum Genet. 2002; 70: 530-6.

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

29. Macdonald RL, Gallagher MJ, Feng HJ, Kang J. GABA(A) receptor epilepsy mutations. Biochem Pharmacol. 2004; 68: 1497-506.

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

31. Azizbeigi R, Zarrindast MR, Ahmadi S. Interaction between gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor agents and scopolamine in the nucleus accumbens on impairment of inhibitory avoidance memory performance in rat. Behav Brain Res. 2013; 241: 191-7.

32. Fuxe K, Agnati LF, Bolme P, Hokfelt T, Lidbrink P, Ljungdahl A, et al. The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepines on central catecholamine neurons. Adv Biochem Psychopharmacol. 1975; (14): 45-61.

33. 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.

34. Lu J, Greco MA. Sleep circuitry and the hypnotic mechanism of GABAA drugs. J Clin Sleep Med. 2006; 2: S19-26.

35. Chebib MH JM, K. Duke, R. Johns, G. Ionotropic GABA Receptors as Therapeutic Targets for Memory and Sleep Disorders. Annu Rep Med Chem. 2004: 13-23.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-09]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.2.70]