IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۱۰۴-۹۰

مقاله مروری

بررسی نقش آنزیم‌های گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز ۶۵ و ۶۷ در اختلالات مغزی

سید نوید تهامی، ساحل متقی*

گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

دریافت: ۱۱ شهریور ۱۴۰۳ پذیرش: ۳۰ مهر ۱۴۰۳

چکیده

ناقل عصبی گابا و سیستم گاباارژیک نقش مهمی را در سلامت مغز و فیزیولوژی آن ایفا می‌کنند. مطالعات متعددی در خصوص اختلال در این سیستم و ارتباط آن با بیماری‌های مغزی وجود دارد. اکثر مطالعات به بررسی نقش ناقل عصبی گابا، گیرنده‌ها و انتقال‌دهنده‌های آن پرداخته‌اند، ولی مطالعات کافی در خصوص نقش آنزیم سازنده گابا یعنی گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (گاد) که دارای دو ایزوفرم گاد ۶۵ و گاد ۶۷ است وجود ندارد. ازآنجایی‌که داروهایی که آنزیم‌ها را هدف قرار می‌دهند برخلاف گیرنده‌ها دستخوش پدیده حساسیت زدایی یا به عبارتی افزایش مقاومت به دارو نمی‌شوند، لذا درصورت دخیل‌بودن این آنزیم‌ها در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های مغز، می‌توانند به‌عنوان رهیافت‌های جدید و مؤثر درمانی مورد استفاده واقع شوند. لذا، در این مطالعه سعی بر آن شده است که به بررسی نقش آنزیم‌های سازنده گابا در برخی از بیماری‌های شایع مغزی پرداخته شود.

واژه‌های کلیدی: اختلالات مغزی، گابا، گاد ۶۷، گاد ۶۵

مقدمه

گاما آمینو بوتیریک اسید[1] که به اختصار به آن گابا[2] گفته می‌شود اسیدآمینه‌ای از دسته ناقل‌های عصبی مهاری کوچک مولکول در سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] است. گابا از گلوتامات[4] توسط آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (گاد)[5] تولید می‌شود [۱].

گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز آنزیم عصبی درون سلولی بوده که نه تنها در نورون‌های گاباارژیک[6] مغز بلکه در سلول‌های بتای پانکراس مسئول ترشح انسولین، سلول‌های اپیتلیال مخاطی مجرای تخمک، اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها در بیضه‌ها نیز بیان می‌شود. گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز براساس وزن مولکولی در دو ایزوفرم ۶۵ و ۶۷ وجود دارد که ساختار مشابهی دارند. اما علی‌رغم ساختار مشترک یکسری تفاوت‌هایی در توالی اسید آمینه، وزن مولکولی، محل قرارگیری در داخل سلول و فعالیت آنزیمی خود دارند [۲]. ژن گاد ۱ ایزوفرم ۶۷ و ژن گاد ۲ ایزوفرم ۶۵ را در انسان کد می‌کنند و این ژن‌ها به ترتیب روی کروموزوم‌های ۲ و ۱۰ انسان قرار دارند. در نورون‌های قشر مغز ایزوفرم ۶۷ به‌طورگسترده در سراسر سلول‌های عصبی توزیع شده است؛ در حالی که ایزوفرم ۶۵ در درجه اول در پایانه‌های آکسون بیان می‌شود [۳، ۲]. تفاوت دیگر این دو ایزوفرم این است که تقریباً تمام گاد ۶۷ به شکل هولوآنزیم[7] فعال متصل به کوفاکتور وجود دارد، در حالی که بیشتر گاد ۶۵ به شکل آپوآنزیم[8] غیرفعال است که به‌عنوان مخزن ذخیره برای تنظیم انتقال عصبی مهاری گابا عمل می‌کند [۴].

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در بسیاری از بیماری‌ها و حتی آسیب‌های مغزی میزان و فعالیت این ناقل عصبی و آنزیم‌های سازنده آن دستخوش تغییر می‌شود [۳]. در این مطالعه

[1] Gamma-aminobutyric acid
[2] GABA
[3] Central nervous system
[4] Glutamate
[5] Glutamic acid decarboxylase (GAD)
[6] GABAergic
[7] Holoenzyme
[8] Apoenzyme

* نویسنده مسئول مکاتبات: sahelmotaghi@uk.ac.ir (ORCID: 0000-0002-2159-6195)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

سعی بر آن است که تا حدی به روشن‌شدن نقش آنزیم‌های سازنده گابا در اختلالاتی مانند اسکیزوفرنی[9]، آلزایمر[10]، اوتیسم[11]، اضطراب[12]، افسردگی[13]، بیماری‌های عصبی خود ایمن مانند سندروم فرد سفت (SPS)[14]، صرع و اختلال دو قطبی پرداخته شود.

اسکیزوفرنی

اسکیزوفرنی یک اختلال روانی پیچیده و مزمن است که با مجموعه ای از علائم، از جمله هذیان، توهم، گفتار یا رفتار آشفته و اختلال در توانایی شناختی مشخص می‌شود. شروع زود هنگام بیماری همراه با سیر مزمن، آن را به یک اختلال ناتوان‌کننده برای بسیاری از بیماران و خانواده‌هایشان تبدیل می‌کند [۵]. نظریه‌های متعددی در مورد پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی موجود است و یکی از آن‌ها فرضیه گابا است که اختلال در انتقال عصبی گاباارژیک را مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی اساسی در اسکیزوفرنی می‌داند. از شواهدی که از فرضیه گابا در اسکیزوفرنی حمایت می‌کند، درمان اسکیزوفرنی با داروهای ضدصرع است که انتقال گاباارژیک را هدف قرار می‌دهند [۵]. در مغز بیماران اسکیزوفرنیک پس از مرگ تغییرات در بیان ژن زیر واحدهای گیرنده گابا-آ[15] و گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز گزارش شده است [۶]. مطالعات پس از مرگ مغز، نقص در سیستم گاباارژیک و کاهش بیان ژن و آنزیم گاد ۶۷ را در قشر پرفرونتال پشتی جانبی، و هیپوکمپ[16] افراد اسکیزوفرنیک را نسبت به افراد سالم نشان داده است [۸-۶]. کاهش بیان ژن گاد ۶۵ نیز در برخی از مناطق هیپوکمپ مغز افراد مبتلا مشاهده شده است [۷]. بطوری‌که مطالعات حتی نشان داده‌اند شروع اسکیزوفرنی در کودکی و کاهش ماده خاکستری مغز با کاهش آنزیم گاد ۶۷ در ارتباط است و در حقیقت کاهش بیان این آنزیم یکی از ریسک فاکتورهای ابتلا به این بیماری می‌باشد [۹]. در بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مشخص شده است که قرارگرفتن مادر در معرض استرس شدید در دوران بارداری می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلا به اسکیزوفرنی و اختلالات روان‌پریشی در فرزندان آن‌ها شود [۱۱، ۱۰]. به‌نظرمی‌رسد که کاهش بیان ژن گاد ۱ به همراه سایر عوامل مانند پاروالبومین (PV)[17] و سوماتواستاتین (SST)[18] منجر به کاهش سیگنال‌دهی گاباارژیک قشر مغز در این اختلال می‌شود [۱۳، ۱۲]. باتوجه‌به شواهدی که وجود دارد این‌طور نتیجه‌گیری می‌شود که کاهش گابا ناشی از کاهش عملکرد یا بیان آنزیم گاد می‌تواند در این بیماری نقش داشته باشد (شکل ۱).

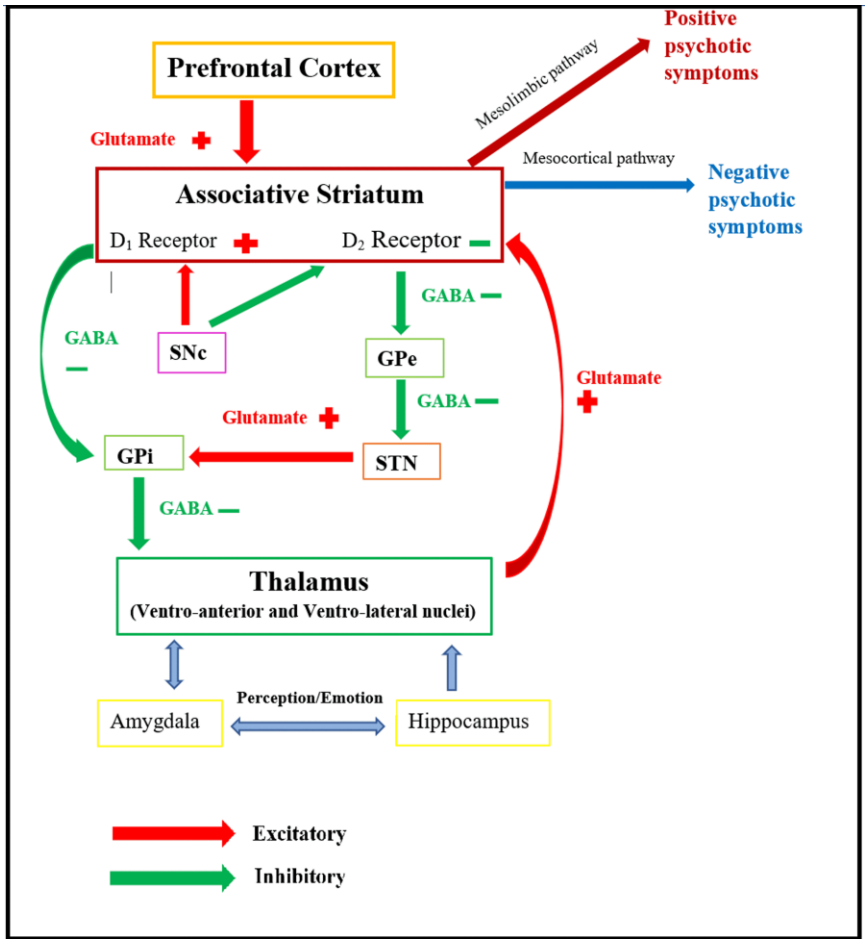
آلزایمر

بیماری آلزایمر با ازدست‌دادن تدریجی حافظه و عملکرد شناختی مشخص می‌شود. طبق آمار حدود ۱۵ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. میزان بروز این بیماری به‌طورپیوسته از نیم درصد در سال در سن ۶۵ سالگی به تقریباً ۸ درصد در سن بالای ۸۵ سالگی است [۱۶، ۱۵]. از لحاظ آسیب شناسی، بیماری آلزایمر با ازدست‌دادن پیشرونده بافت مغز مشخص می‌شود. با پیشرفت این بیماری، نورون‌ها در یک الگوی خاص در طول زمان می‌میرند. اولین علائم آلزایمر ازدست‌دادن حافظه، خصوصا یادآوری موارد کوتاه مدت است. نواحی از مغز که در حافظه درگیر هستند شامل قشر، به ویژه هیپوکمپ است. شروع بیماری آلزایمر پیش بالینی در قشر انتورینال و هیپوکمپ است [۱۷]. دو علامت پاتولوژیک آلزایمر شامل تشکیل پلاک‌های آمیلوئید خارج‌سلولی عمدتاً از نوع بتا[19] و درهم تنیدگی‌های نوروفیبریلاری درون سلولی در مغز است که برای اولین بار در سال ۱۹۰۶ توسط آلویس آلزایمر[20] شناسایی شد. با پیشرفت بیماری کوچک‌شدن مغز به دلیل آتروفی نورون‌ها رخ میدهد [۱۹، ۱۸]. تصویربرداری‌های زیادی نشان داده‌اند که آتروفی مغز ممکن است سال‌ها قبل از ظهور علائم از دست دادن حافظه شروع شود [۲۰]. همان‌گونه که ذکر شد از علائم ابتدایی این بیماری از دست دادن حافظه کوتاه مدت است و بعد از آن با پیشرفت بیماری علائمی شامل مشکلات زبانی، بی نظمی، نوسانات خلقی و مسائل رفتاری (بی قراری، تغییرات خواب، روان‌پریشی) ظاهر می‌شود. در نهایت با از دست دادن عملکرد بدن مرگ را به دنبال دارد [۱۹]. عواملی چون ژنتیک و محیط،

[9] Schizophrenia
[10] Alzheimer's disease
[11] Autism
[12] Anxiety
[13] Depression
[14] Stiff-person syndrome
[15] $GABA_A$
[16] Hippocampus (HPC)
[17] Parvalbumin (PV)
[18] Somatostatin (SST)
[19] Amyloid beta
[20] Alois Alzheimer

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

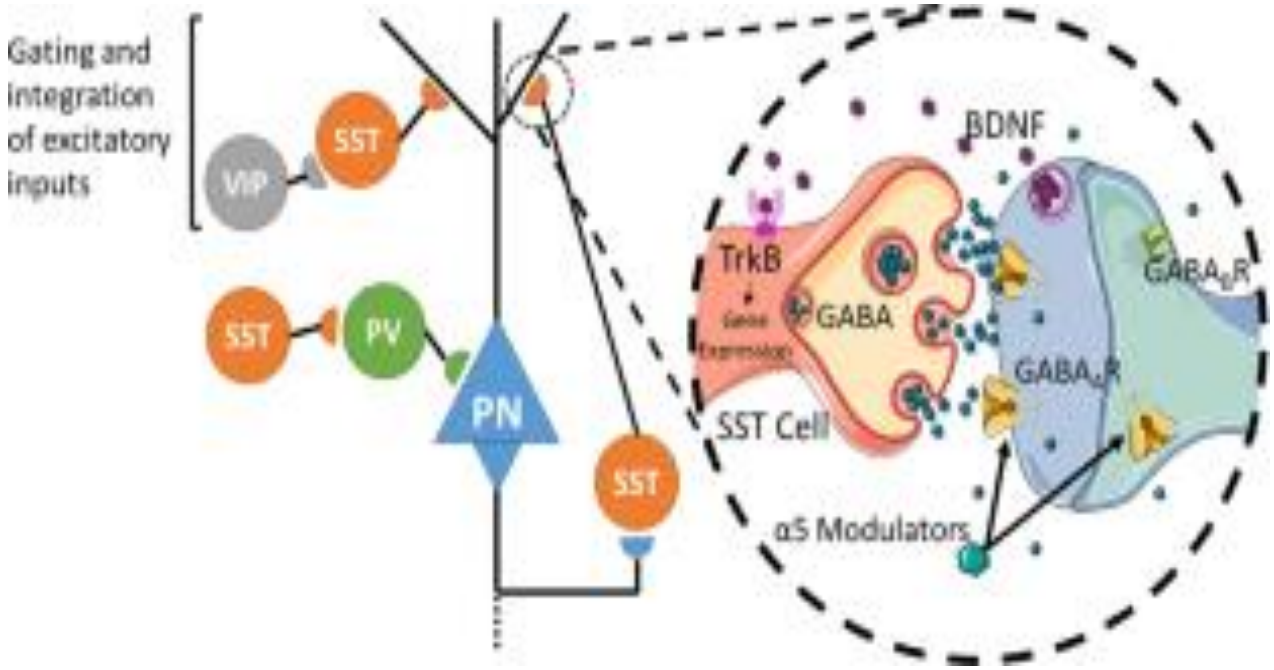
خطر ابتلا به این بیماری را موجب می‌شوند. اما بزرگترین و اصلی‌ترین عامل خطر تا حد زیادی سن می‌باشد که هرچه سن افراد بالاتر باشد احتمال ابتلا به این بیماری بیشتر است [۱۹]. نتیجه یک مطالعه متاآنالیز در مورد سیستم گاباارژیک و بیماری آلزایمر نشان داد که سطح گابا در مغز و مایع مغزی-نخاعی افراد دارای بیماری آلزایمر نسبت به افراد سالم پایین تر است. این مطالعه همچنین نشان داد که میزان گیرنده‌های گابا-آ، ناقلین گابا و آنزیم‌های گلوتامات دکربوکسیلاز ۶۵ و ۶۷ در افراد دارای این بیماری نسبت به گروه کنترل پایین تر بود [۲۱]. در مورد این بیماری بیشتر عقیده بر این است که تنظیم کاهشی آنزیم گاد بخصوص گاد ۶۷ در پاتولوژی آن نقش دارد [۲۲]. شکل ۲ رابطه بیماری آلزایمر را با گابا در هیپوکمپ نشان می‌دهد. مطالعات سلولی، مولکولی و بیوشیمیایی در افراد انسانی، تغییراتی را گزارش می‌کنند که بر سیستم گابا، به ویژه نورون‌های گاباارژیکی که در آن‌ها سوماتواستاتین (SST+) بیان می‌شود، با افزایش سن تأثیر می‌گذارد. نورون‌های SST+ ورودی تحریکی را به نورون‌های هرمی در ریز مدارهای قشر مغز وارد میفرستد. کاهش تجربی عملکرد این نورون‌ها بر نسبت سیگنال به نویز تحریکی تأثیر می‌گذارد، بطوریکه فعالیت سلولی و عصبی هماهنگ را کاهش می‌دهد و منجر به اختلالات شناختی می‌شود [۲۳]. باتوجه‌به نقش مرکزی گابا در تنظیم پاسخ دهی و تحریک پذیری عصبی و فعالیت شبکه‌های نورونی و حفظ تعادل مهار و تحریک در مغز سهم اختلال عملکرد گاباارژیک در پاتوفیزیولوژی بیماری بدیهی به نظر می‌رسد.



شکل ۱– نمایی شماتیک از ساختارها و ناقل عصبی گابا در بیماری اسکیزوفرنی. SNc[۲۱]: جسم سیاه قسمت متراکم، GPe[۲۲]: گلوپوس پالیدوس قسمت خارجی، GPi[۲۳]: گلوپوس پالیدوس قسمت داخلی، STN[۲۴]: هسته زیرتالاموسی [۱۴].

[21] SNc (substantia nigra pars compact)
[22] GPe (globus pallidus externus)
[23] GPi (globus pallidus internus)
[24] STN (subthalamic nucleus)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



شکل ۲- نقش سیستم گابا در بیماری آلزایمر. نورون‌های گلوتاماترژیک هرمی (PN) سیگنال‌های تحریکی را در لایه‌های قشر مغز منتشر می‌کنند و تحت کنترل مهاری چندین زیر گروه از نورون‌های گاباارژیک هستند که مولکول‌های مختلفی را از جمله سوماتواستاتین (SST)، پاروالبومین (PV) یا پپتید وازواکتیو روده‌ای (VIP) بیان می‌کنند. فعالیت سلول‌های SST+ توسط سلول‌های VIP+ کنترل می‌شود. سلول‌های SST+ مسئول تحریک و ادغام ورودی‌های تحریکی بر روی دندریت‌های نورون‌های هرمی (PN) هستند. سلول‌های PV+ ناحیه پری سوماتیک نورون‌های هرمی گلوتامرژیک (PN) را هدف قرار می‌دهند و فعالیت هماهنگ آن‌ها انتشار پتانسیل‌های عمل را در مجموعه‌ای از PN ها کنترل می‌کند. سلول‌های SST+، سوماتواستاتین و گابا را در سیناپس (نمای نزدیک) آزاد می‌کنند. سیگنال گابا از طریق زیر گروه‌های مختلف گیرنده‌ها، یعنی GABA-A (پس سیناپسی و پیش سیناپسی) و B (به طور انحصاری پیش سیناپسی) عمل می‌کنند. گیرنده های GABA-A دارای زیر واحد α5 در سیناپس‌ها و به صورت پیش سیناپسی روی دندریت‌های نورون‌های هرمی مقابل نورون‌های گاباارژیک SST+ قرار دارند. BDNF آزاد شده از دندریت‌های PN و سیگنال دهی از طریق گیرنده‌های TrkB، پشتیبانی نوروتروفیک را برای سلول‌های SST+ فراهم می‌کند. اختلال در ترشح BDNF منجر به آتروفی نورون‌ها و در نتیجه برهم خوردن تعادل تحریک و مهار می‌شود [۲۳].

اضطراب

اضطراب یک مشکل روانشناختی رایج در بسیاری از جوامع مدرن است که بیشتر به سبک زندگی پراسترس مربوط می‌شود. اضطراب سبب عواقبی مانند تغییر وزن، بی‌لذتی، خستگی و کاهش کیفیت زندگی می‌شود. از دیگر عوارض آن این است که روی اتصالات و ساختارهای مغز ازجمله هیپوکمپ اثر می‌گذارد که در درازمدت ممکن است عملکرد مغز را تغییر دهد [۲۶-۲۴]. اضطراب به‌عنوان یک حالت هیجانی منفی تعریف می‌شود که همراه با احساس دلهره و نگرانی است و با تغییرات روانی، رفتاری، شناختی و بیوشیمیایی همراه است [۲۸، ۲۷]. ازجمله انواع اختلالات اضطرابی اضطراب فراگیر[۲۵]، هراس[۲۶]، استرس پس سانحه[۲۷]، اختلالات وسواس اجباری[۲۸] و فوبیا[۲۹] است [۲۹]. نوروبیولوژی زمینه‌ساز استرس و اضطراب هنوز به‌خوبی شناخته نشده است اما فرض بر این است که می‌تواند ناشی از ناهنجاری‌های مولکولی، سلولی و هورمونی باشد که با عوامل غذایی، ژنتیکی و محیطی مرتبط است [۳۰، ۲۸]. بااین‌وجود، شواهد نات[۳۰] و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان می‌دهد که پاتوفیزیولوژی اضطراب شامل ناهنجاری‌های نوروبیولوژیک

[25] Generalized anxiety
[26] Panic
[27] Posttraumatic stress
[28] Obsessive-compulsive disorders
[29] Phobic disorders
[30] Nutt

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

انتقال گاباارژیک، سروتونرژیک[31]، نورآدرنرژیک[32] و گلوتاماترژیک[33] است [۳۱، ۲۸]. در افراد مبتلا به اختلالات خلقی و اضطرابی اختلال در ناقل عصبی گابا قابل مشاهده است [۳۳، ۳۲]. در مطالعات طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی نشان داده شد که غلظت گابا قشر پس‌سری افراد مبتلا به اختلال پانیک و افسردگی شدید در مقایسه با افراد سالم پایین‌تر می‌باشد [۳۵، ۳۴]. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که مغز ممکن است به استرس حاد با تنظیم افزایشی سنتز گاد ۶۷ پاسخ دهد، درحالی‌که استرس مزمن ممکن است افزایش دسترسی به گاد ۶۷ را تحریک کند [۳۴]. استرس حاد ترجیحاً بیان گاد ۶۷ را در هیپوکمپ افزایش می‌دهد درحالی‌که استرس مزمن بیان ژن گاد ۶۵ را در سایر مناطق مدارهای اضطراب تنظیم می‌کند [۳۶, ۳۷]. مطالعات کمی در مورد دو ژن گاد در رابطه با اضطراب وجود دارد و نتایج نیز متفاوت بوده است. موش‌های جهش یافته فاقد آنزیم گاد ۶۵ تغییراتی را در رفتارهای ترس شرطی و اضطراب نشان دادند [۳۹، ۳۸]. این موش‌ها دررابطه‌با سطح گابا مغز با سویه‌های نوع وحشی تفاوتی نداشتند، اما کمی بیشتر مستعد تشنج بودند [۳۴]. در یک مطالعه مبتنی بر خانواده در کودکان، ارتباط متوسطی بین ژن گاد ۶۵ و بازداری رفتاری، یک ویژگی مرتبط با اضطراب، نشان داده شد [۴۰]. بررسی اثرات رفتاری کمبود گاد ۶۷ دشوار است زیرا موش‌هایی که به‌طور ژنتیکی فاقد گاد ۶۷ هستند با کمبود مشخص گابا مغز متولد می‌شوند و بلافاصله پس از تولد بر اثر شکاف کام تلف می‌شوند [۳۴]. اخیراً در مطالعه‌ای بدون هیچگونه تداخل فارماکولوژیک و ژنتیک و با کمک تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع که از مدل‌های حیوانی معتبر در سنجش اضطراب است [۴۱، ۳۷]، به بررسی تغییر بیان ژن آنزیم گاد ۶۷ در دو مدل حیوانی اضطراب ذاتی و اضطراب وضعیتی در دو ساختار هیپوکمپ و قشر پرفرونتال پرداخته شد. این مطالعه نشان داد که بیان آنزیم گاد ۶۷ در اضطراب ذاتی تغییری نمی‌کند ولی در اضطراب وضعیتی که در آن موش‌ها قبل از تست ماز تحت تاثیر استرس تنهایی قرار گرفته بودند در این ساختارها به‌طور معنی‌دار افزایش پیدا کرد. این مطالعه همچنین نشان داد که بیان ژن گاد ۶۷ در هیپوکمپ موش‌های پیر نسبت به موش‌های بالغ جوان و موش‌های نابالغ در هر دو نوع اضطراب ذاتی و وضعیتی به‌طور معنی‌دار بالاتر بود [۴۲]. اهمیت این آنزیم از لحاظ درمانی شاید از این جهت است که آنزیم سازنده گابا برخلاف گیرنده‌های آن تحت تاثیر پدیده حساسیت‌زدایی قرار نمی‌گیرد [۴۳]. حساسیت‌زدایی پدیده‌ای است که در آن به‌علت تنظیم کاهشی بیان گیرنده، اثر دارو کاهش می‌یابد اثری که در اثر تجویز بنزودیازپین[34]ها از جمله دیازپام[35] در درمان اضطراب مشاهده می‌شود [۴۴]. براساس گزارش ارنست و استوارت حدود ۴۳ درصد از افراد مبتلا به اختلال اضطراب از داروهای مکملی که اکثر آن‌ها از داروهای گیاهی یا محصولات بهداشتی طبیعی است استفاده می‌کنند. استفاده زیاد از این مواد طبیعی گویای این واقعیت است که داروهای مرسوم مورد استفاده در درمان اضطراب از جمله بنزودیازپین‌ها و بوسپیرون[36] عوارض جانبی منفی داشته و ممکن است سبب ایجاد وابستگی شوند [۴۵]. اخیرا در مطالعاتی اثر داروها یا ترکیبات گیاهی بر بیان آنزیم گاد نیز مشاهده شده است. به‌عنوان‌مثال، در مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۲ مشاهده شد که اسید سالیسیلیک[37] قسمتی از اثرات ضداضطرابی خود را ازطریق افزایش بیان آنزیم گاد ۶۷ اعمال می‌کند [۳۷]. اسید سالیسیلیک از جمله ترکیبات گیاهان است که نقش مهمی در دفاع گیاهان در برابر طیف گسترده‌ای از عوامل استرسزای محیطی ایفا می‌کند و مطالعات اثربخشی این ترکیب را در درمان اضطراب و بی‌خوابی در مدل‌های حیوانی نیز نشان داده‌اند [۴۶، ۳۷]. هونوکیول[38] که یک عامل فعال استخراج شده از پوست درخت ماگنولیا[39] است اثرات ضداضطرابی دارد. این ماده این اثر را از طریق افزایش فعالیت آنزیم گاد ۶۵ در هیپوکمپ انجام می‌دهد [۴۳]. بنابراین این گونه به‌نظر می‌رسد که در حالت اضطراب با کاهش بیان و عملکرد آنزیم سازنده گابا و در نتیجه کاهش سطح گابا مواجه هستیم و اثربخشی داروها ازطریق این مکانیسم نیز تاحدی نشان داده شده است. شکل ۳ مدار نورونی و ساختارهای درگیر در اضطراب را نشان می‌دهد. در مورد مدارهای نورونی موجود در این بیماری همانگونه که ذکر شد ساختارهای اصلی آن آمیگدال، قشر پرفرونتال و هیپوکمپ به ویژه قسمت شکمی آن می‌باشد. آمیگدال مسئول تشخیص

[31] Serotonergic
[32] Noradrenergic
[33] Glutamatergic
[34] Benzodiazepine
[35] Diazepam
[36] Buspirone
[37] Salicylic acid
[38] Honokiol
[39] Magnolia

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

احساسات منفی می‌باشد و دو هسته آن یعنی هسته‌های قاعده‌ای جانبی[40] و هسته مرکزی نقش مهمی را در این رابطه دارند. هسته قاعده‌ای جانبی اطلاعات خود را از تالاموس و مناطق حسی ارتباطی می‌گیرد و با ارتباط مستقیم و گلوتامرژیک سبب فعال‌شدن هسته مرکزی می‌شود. همچنین مشخص شده است که سبب فعال‌شدن یکسری نورون‌های مهاری و گاباارژیک در این هسته نیز می‌گردد. هسته مرکزی خروجی اصلی از آمیگدال به هیپوتالاموس است که با فعال‌کردن یکسری از نورون‌های مهاری و گاباارژیک سبب تظاهرات سوماتیک در پدیده استرس می‌شود. قشر پرفرونتال میانی ساختار دیگر درگیر در این پدیده است که یکسری آوران‌های گلوتامرژیک را از هسته قاعده‌ای جانبی دریافت می‌کند و هم به آن می‌فرستد و بدین‌ترتیب سبب کنترل مهار خروجی‌های آمیگدال می‌شود. از هسته قاعده‌ای جانبی به‌سمت قسمت شکمی هیپوکمپ و نورون‌های هرمی آن نیز ارتباط تک سیناپسی و گلوتامرژیک وجود دارد که آن‌ها نیز به نوبه خود سبب فعال‌شدن مدارهای موضعی و مهاری در این ناحیه می‌شوند. هیپوکمپ نیز به‌نوبه‌خود سبب تنظیم عملکرد آمیگدال می‌شود [۴۷]. مطالب بالا نشان می‌دهد که ناقل‌های عصبی گابا و گلوتامات نقش مهمی در این مدارها دارند و اختلال در آن‌ها سبب این بیماری می‌شود.

افسردگی

افسردگی یکی دیگر از رایج‌ترین تشخیص‌های روانپزشکی در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک‌های روانپزشکی، بخش‌ها یا مراکز بهداشت روان است [۴۸]. داروهای ضدافسردگی (به‌ویژه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین) انتخاب اول درمان درنظر گرفته می‌شوند. اگرچه این داروها در بسیاری از بیماران مؤثر هستند، اما این داروها دارای یکسری عوارض جانبی هستند، که عمدتاً شامل اختلالات متابولیک و شناختی می‌شود [۴۹]. داروهای ضدافسردگی معمولاً چندین هفته زمان لازم دارند تا پاسخ درمانی مناسبی را ایجاد کنند و کمتر از دو سوم بیماران بهبودی قابل‌توجهی را نشان می‌دهند [۴۹]. کاهش سطح گابا در مغز بیماران مبتلا به اختلال افسردگی اساسی در مطالعات تصویربرداری عصبی مشخص شده است [۵۰]. در بیماران مبتلا به افسردگی تک قطبی، گابا پلاسما و مایع مغزی نخاعی سطح پایین‌تری در مقایسه با گروه شاهد داشته است [۳۳]. سطح پایین گابا مرکزی منجر به بیش‌فعالی و اختلالاتی از جمله اضطراب، افسردگی، صرع[41]، بیماری پارکینسون[42]، بیماری آلزایمر، هانتینگتون[43]، سندروم فرد سفت و سایر بیماری‌های حرکتی می‌شود [۵۱]. در یک مطالعه، پس از مرگ سطح گاد ۶۷ اما نه گاد ۶۵ به‌طور قابل‌توجهی در افراد افسرده‌ای که دارو دریافت نکرده بودند در مقایسه با گروه کنترل مشابه کمتر بود. در مقابل، افراد افسرده تحت درمان با داروهای ضدافسردگی در زمان مرگ سطوح بدون تغییر از هر دو ایزوفرم این آنزیم را داشتند. این داده‌ها با هم این احتمال را نشان می‌دهند که گاد ۶۷ در پاتوفیزیولوژی افسردگی دخیل است و داروهای ضدافسردگی قادر به عادی سازی سطح گاد در افراد افسرده هستند [۵۲]. فرضیه‌های متعددی در مورد پاتوفیزیولوژی افسردگی وجود دارد که یکی از آن‌ها فرضیه سیتوکینی است که در آن افسردگی را در نتیجه تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی در اثر استرس می‌دانند. استرس سبب فعال‌شدن پاسخ‌های ایمنی (هم ذاتی و هم اکتسابی) می‌شود. یکی از مکانیسم‌هایی که در این مسیر وجود دارد افزایش گلوتامات در محل سیناپس‌ها می‌باشد که به مرگ سلول‌ها ختم می‌شود. آستروسیت‌ها به‌عنوان جزئی از سیناپس‌ها نقش مهمی در تنظیم گلوتامات دارند به‌طوری‌که در حالت فیزیولوژیک اتصالات فاصله دار باز و نیم کانال‌ها بسته هستند. ۹۰ درصد گلوتامات آزادشده توسط نورون‌ها در شکاف سیناپسی از طریق آستروسیت‌ها و به‌وسیله ناقل GLT-1 مجدداً به‌داخل آستروسیت‌ها برمی‌گردد و در آنجا تبدیل به گلوتامین می‌شود. قسمتی از گلوتامین به‌داخل نورون پیش سیناپسی برمی‌گردد و در آنجا مجدداً به گلوتامات تبدیل می‌شود و بخشی دیگر از گلوتامین وارد نورون‌های بینابینی گاباارژیک می‌شود و در آنجا تبدیل به گابا می‌شود. اثر گابا بر نورون پیش سیناپسی به‌صورت مهار رهاسازی گلوتامات است. حضور اتصالات فاصله دار باعث می‌شود گلوتامات و گلوتامین ازطریق شبکه آستروسیتی از محل فعالیت نورون‌ها دور شوند و هومئوستاز برقرار شود. ازطریق اتصالات فاصله‌دار غلظت گلوتامات در شکاف سیناپسی پایین است. در حالت افسردگی بیان کانکسین ۴۳ که زیر واحد اختصاصی سازنده اتصالات فاصله‌دار در آستروسیت‌ها است، کاهش می‌یابد درنتیجه افزایش

[40] Basolateral amygdala (BLA)
[41] Epilepsy
[42] Parkinson's disease
[43] Huntington's disease

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

گلوتامات خارج‌سلولی و به‌دنبال آن فعال‌شدن بیش از حد گیرنده‌های NMDA و مرگ نورون پس سیناپسی اتفاق می‌افتد. چرا که تحریک بیش از حد گیرنده‌های NMDA و AMPA گلوتامات منجر به کاهش آزادسازی BDNF می‌شود. شکل ۴ تمام مراحل ذکر شده را به‌ترتیب نشان می‌دهد [۵۳].

سندروم فرد سفت

سندروم فرد سفت یک اختلال نادر در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که با سفتی و اسپاسم اپیزودیک عضلانی مشخص می‌شود. به‌طورخلاصه هنگامی که یک ماهیچه منقبض می‌شود ماهیچه آنتاگونیست آن ازطریق نورون‌های بینابینی و گاباارژیک مهار می‌شود (مکانیسم مهار متقابل)[۴۴]. در مورد این سندروم به علت نقص در سیستم گاباارژیک با انقباض یک ماهیچه، ماهیچه مقابل آن نیز منقبض می‌شود (شکل ۵). پاتوژنز این بیماری منشا خودایمنی دارد و سیستم گاباارژیک در آن بسیار دخیل می‌باشد. تقریباً ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به این سندروم تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های خودی علیه دو ایزوفرم گاد یعنی ۶۵ و ۶۷ را دارند. براساس مطالعات انجام‌شده، سرم‌های ضد گاد مثبت و مایع مغزی نخاعی از بیماران، سنتز گابا را در بافت مخچه موش در شرایط آزمایشگاهی مهار می‌کنند. همچنین داروهایی که فعالیت گاباارژیک را تقویت می‌کنند، مانند دیازپام با دوز بالا و ویگاباترین[۴۵]، که کاتابولیسم گابا را کاهش می‌دهد، علائم این بیماری را بهبود می‌بخشند [۵]. آنتی‌بادی‌های گاد برای اولین بار در سال ۱۹۸۸ توصیف شد. این آنتی‌بادی‌ها، در اختلالات عصبی مختلف مانند سندروم فرد سفت و در دیابت نوع ۱ وجود دارد. در حالی که آنتی‌بادی‌های گیرنده‌های گلایسین در یک نوع سندروم فرد سفت به نام انسفالومیلیت پیش‌رونده با سفتی و میوکلونوس (PERM)[۴۶] رخ می‌دهد [۲]. آتاکسی مخچه، صرع و سندروم فرد سفت، سندروم‌های بالینی هستند که در ابتدا با حضور آنتی‌بادی‌های خودایمنی گاد ۶۵ مرتبط بودند [۵۵]. بنابراین در این بیماری نیز احتمالا کاهش سطح گابا در نتیجه عدم عملکرد مناسب آنزیم گاد وجود دارد.

اختلال دو قطبی

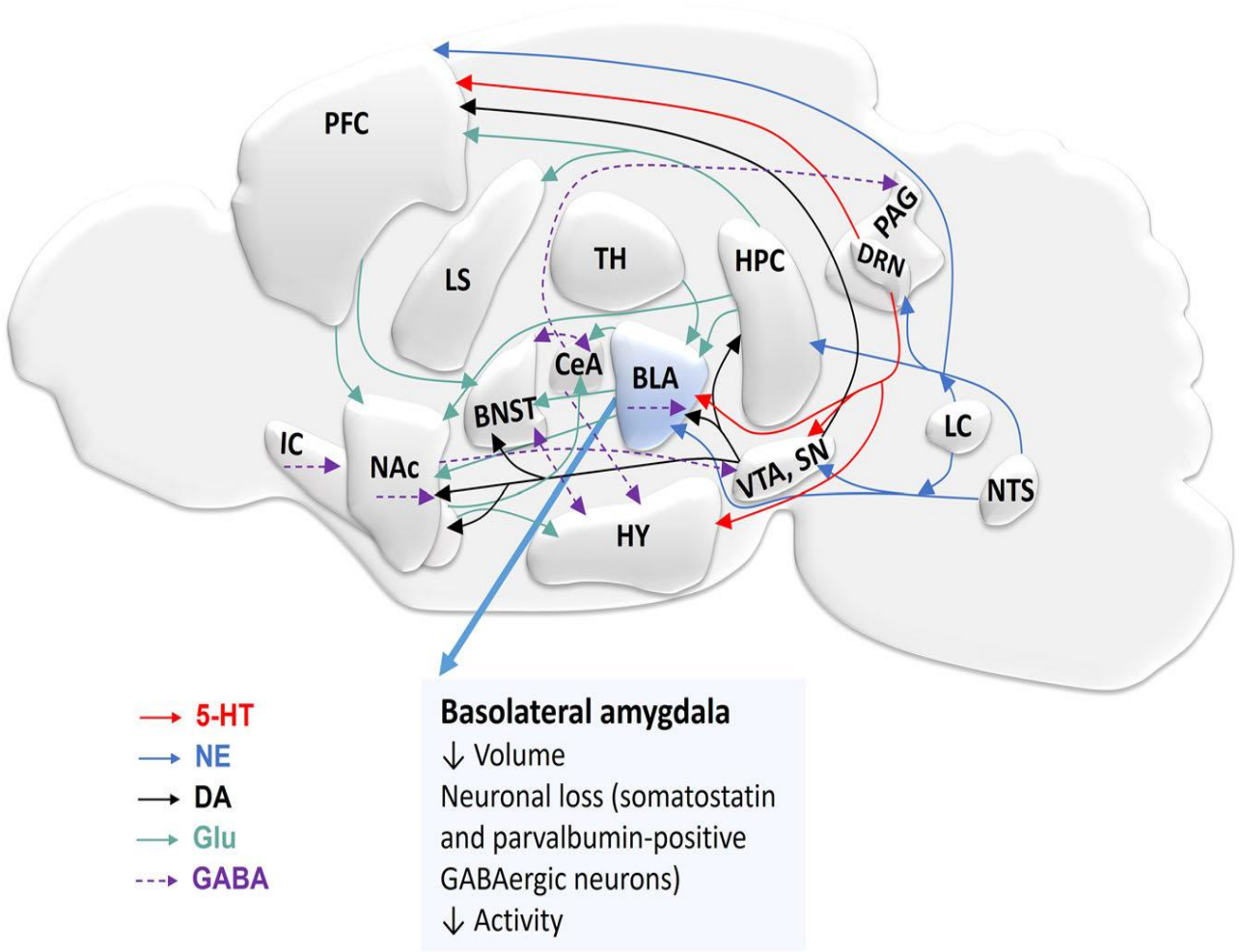
اختلال دو قطبی با حالت‌های خلقی ناپایدار از شیدایی تا افسردگی مشخص می‌شود. شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه بی ثباتی خلق‌وخو ممکن است ناشی از عدم‌تعادل بین انتقال عصبی تحریکی گلوتاماترژیک و مهاری گاباارژیک باشد. به عنوان مثال استواو اسکات[۴۷] و همکاران نشان دادند که نسبت گلوتامات/گابا در قشر سینگولات قدامی افراد دارای این اختلال کاهش پیدا کرد [۵۷]. درمورد نقش آنزیم سازنده گابا در این بیماری اطلاع چندانی وجود ندارد. پارک[۴۸] و همکاران در یک مطالعه پس از مرگ در افراد دارای این اختلال نشان دادند که بیان ژن گاد ۶۷ در لایه‌های سه و چهار قشر اوربیتوفرونتال به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه کنترل بود [۵۸]. این مطالعه نشان داد که این بیماری با کمبود آنزیم گاد مرتبط است.

اوتیسم

اختلال طیف اوتیسم (ASD)[۴۹] به مجموعه‌ای از بیماری‌های عصبی اشاره دارد که با دو علامت مشخص، نقص در ارتباطات اجتماعی و رفتارهای تکراری مشخص می‌شود [۵۹]. شواهد فعلی نشان می‌دهد که گابا از دو جنبه با اوتیسم مرتبط است. اول، جهش گیرنده گابا در نورون‌های خاص به اندازه کافی علائم اصلی اوتیسم را ایجاد می‌کند [۶۰] و علاوه‌براین، ژن‌های شناخته شده مرتبط با اوتیسم به‌طورخاص در نورون‌های گاباارژیک بیان و در عملکرد گابا نقش دارند. به‌عنوان‌مثال SCN1A[۵۰] زیر واحدهای کانال سدیم را رمزگذاری می‌کند که در نورون‌های پاروالبومین مثبت با اسپایک سریع گاباارژیک وجود دارد [۶۱]. با کمک مدل‌های حیوانی نیز مشخص شد که اختلال در نقل و انتقالات سیناپس‌های گاباارژیک نیز در پاتوبیولوژی اوتیسم نقش دارد [۶۰]. آنزیم گاد ممکن است در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش داشته باشد چرا که برخی از مطالعات پس از مرگ نشان داده اند که بیان ژن آنزیم گاد ۶۷ در سلول‌های پورکنژ مخچه افراد مبتلا کاهش پیدا کرده بود [۶۲]. به علاوه کمبود این آنزیم در دوران رشد سبب اختلال در سیناپتوژنز می‌شود [۶۳]. شکل ۶ یک سیناپس گاباارژیک را نشان می‌دهد که اختلال در هر یک از اجزای آن می‌تواند در ایجاد این بیماری مؤثر باشد.

44 Reciprocal inhibition
45 Vigabatrin
46 Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus
47 Scotti-Muzzi
48 Park
49 Autism spectrum disorder
50 Sodium channel protein type 1 subunit alpha

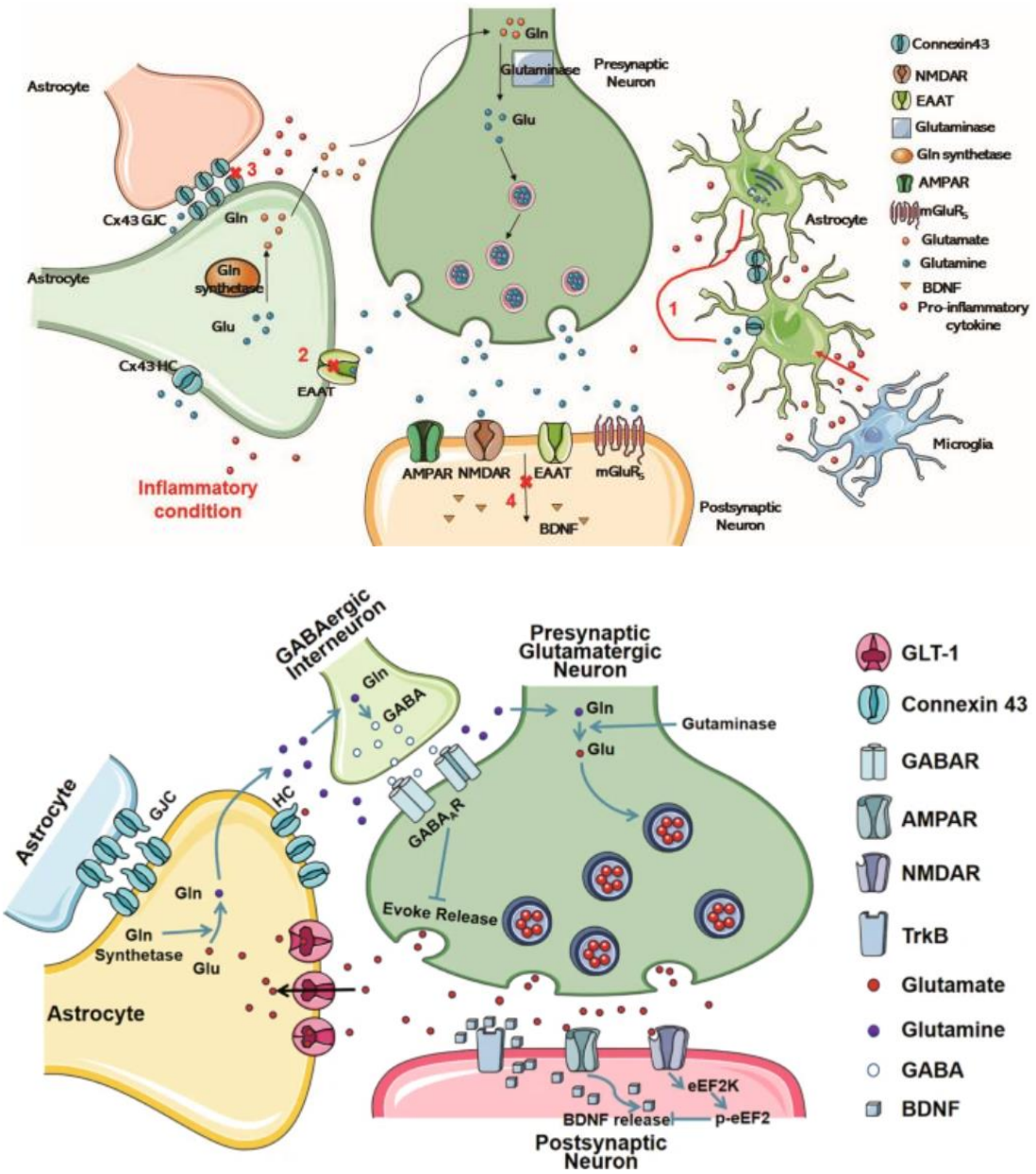
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



شکل ۳- ساختارها و ناقل های عصبی درگیر در اضطراب و افسردگی [۴۷]. آمیگدال قاعده‌ای جانبی تنظیم کننده مرکزی مدار اضطراب است. ارتباط نواحی مختلف مغز و مسیرهای انتقال دهنده عصبی مختلف از جمله سروتونرژیک (مسیر قرمز رنگ)، گلوتاماترژیک (مسیر سبز رنگ)، دوپامینرژیک[۵۱] (مسیر سیاه رنگ)، نوراپی نفرینرژیک[۵۲] (مسیر آبی رنگ) و گاباارژیک (مسیر بنفش رنگ) در شکل نشان داده شده است. هسته رافه پشتی (DRN)[۵۳]، ناحیه تگمنتال شکمی (VTA)[۵۴]، توده سیاه (SN)[۵۵] و قشر جلوی مغز (PFC)[۵۶]. نوراپی نفرین (NE)[۵۷] لوکوس سرولئوس (LC)[۵۸]، هسته تراکتوس سولیتریوس (NTS)[۵۹]؛ هسته اکومبنس (NAc)[۶۰]، هسته بستر استریا ترمینالیس (BNST)[۶۱]، قشر جزیره ای (IC)[۶۲]، آمیگدال مرکزی (CeA)[۶۳]، هیپوتالاموس (HY)[۶۴] و ماده خاکستری اطراف قنات (PAG)[۶۵]، سروتونین: ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-HT)[۶۶]، دوپامین (DA)[۶۷]، گلوتامات (Glu)، سپتوم جانبی (LS)[۶۸]، تالاموس (TH)[۶۹].

[51] Dopaminergic
[52] Norepinephrinergic
[53] Dorsal raphe nucleus (DRN)
[54] Ventral tegmental area (VTA)
[55] Substantia nigra (SN)
[56] Prefrontal cortex (PFC)
[57] Norepinephrine (NE)
[58] Locus coeruleus (LC)
[59] Nucleus tractus solitarius (NTS)
[60] Nucleus accumbens (NAc)
[61] Bed nucleus of the stria terminalis (BNST)
[62] Insular cortex (IC)
[63] Central amygdala (CeA)
[64] Hypothalamus (HY)
[65] Periaqueductal gray (PAG)
[66] 5-hydroxytryptamine (5-HT)
[67] Dopamine (DA)
[68] Lateral septum (LS)
[69] Thalamus (TH)

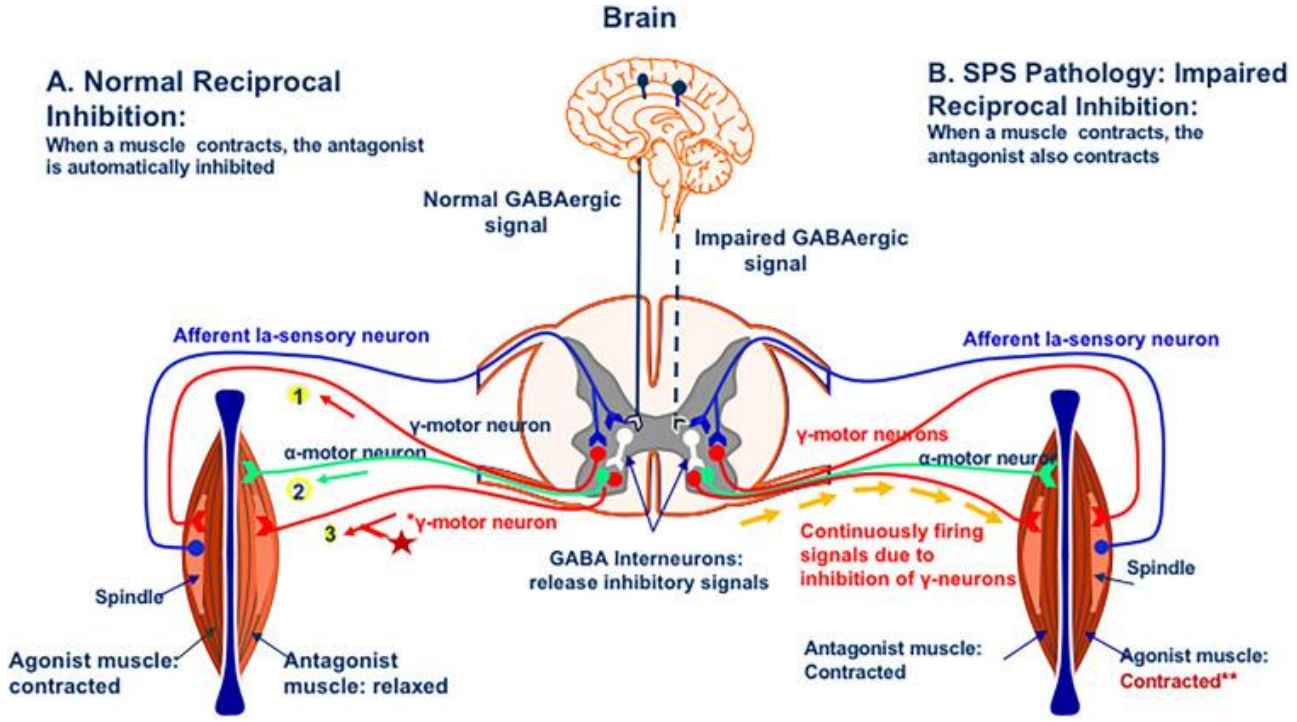
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



شکل ۴- فرضیه سیتوکینی افسردگی و برهم خوردن تعادل گابا و گلوتامات [۵۴]. Glu: گلوتامات، Gln[۷۰]: گلوتامین، HC[۷۱]: نیم کانال، GJC[۷۲]: کانال‌های با اتصالات فاصله دار، EEAT[۷۳]: ناقل اسید آمینه تحریکی، AMPAR[۷۴] ، NMDAR[۷۵]: گیرنده N-متیل-D-آسپارتات، mGluR5[۷۶]: گیرنده متابوتروپیک گلوتامات ۵، BDNF[۷۷]: فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز.

[70] Glutamine
[71] Hemichannel
[72] Gap junction channels
[73] Excitatory amino acid transporter
[74] α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
[75] N-methyl-D-aspartate receptor
[76] Metabotropic glutamate receptor 5
[77] Brain-derived neurotrophic factor

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



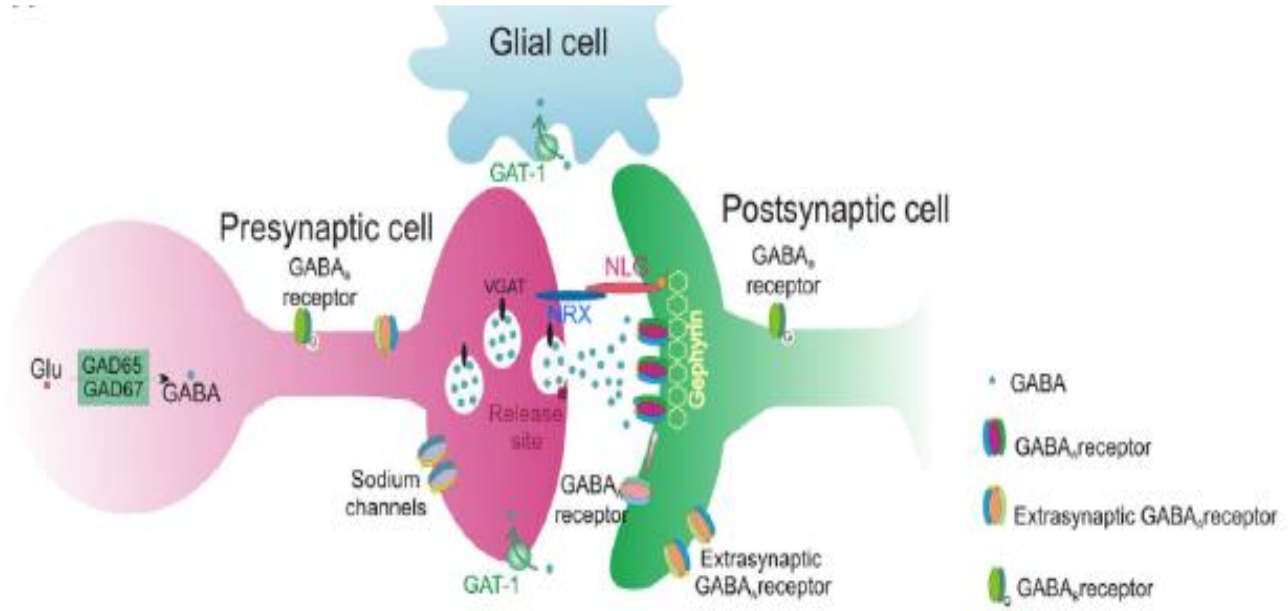
شکل ۵– سندروم فرد سفت و مکانیسم مهار متقابل [۵۶].

صرع

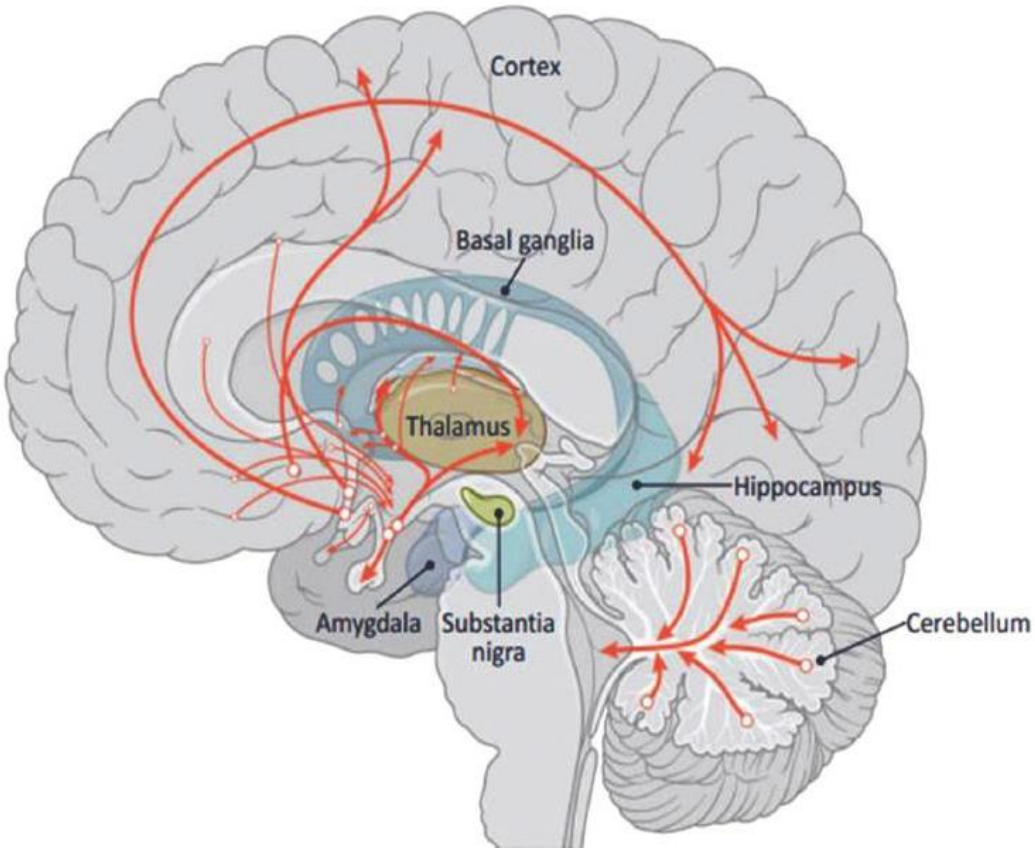
صرع یکی دیگر از شایع‌ترین اختلالات عصبی مزمن است. این بیماری با حملات مکرر، اختلالات شناختی، روانی و اجتماعی مشخص می‌شود [۶۵]. براساس داده‌های آناتومیک، رفتاری و الکتروانسفالوگرافی از مدل‌های حیوانی، به نظر می‌رسد که مغز عقبی برای تولید تشنج تونیک لازم و کافی است. ازسوی‌دیگر، مغز جلویی و مسیرهای لیمبیک در آن، در تولید اشکال خاصی از فعالیت تشنج کلونیک نقش دارند. گابا نقش کلیدی در کنترل فعالیت تشنج ایفا می‌کند و ماهیت دقیق اثر آن به مکان خاص در مغز و مسیر درگیر بستگی دارد [۶۶]. شکل ۷ مسیرهای گاباارژیک در مغز را نشان می‌دهد. این سیستم در سراسر آمیگدال، هیپوکمپ، هیپوتالاموس، قشر پرفرونتال، پیاز بویایی، نخاع و حتی شبکیه وجود دارد. حضور گسترده سلول‌های گاباارژیک نقش کلیدی این انتقال‌دهنده عصبی مهاری را در عملکردهای مغز نشان می‌دهد. به‌عنوان مثال شواهد نشان می‌دهند که نورون‌های گاباارژیک هیپوکمپ نقش مهمی در این امر ایفا می‌کنند چرا که ایجاد تشنج با اختلال در تنظیم تعادل تحریکی/مهار در هیپوکمپ مرتبط است [۶۷]. ازطرفی نورون‌های گاباارژیک بیان‌کننده پاروالبومین نقش مهمی در پایان دادن به تشنج دارند. بیان بیش از حد پاروالبومین در این نورون‌ها باعث افزایش گاد ۶۵ و گاد ۶۷ و غلظت گابا می‌شود و غلظت گلوتامات را کاهش می‌دهد و خاموش‌کردن پاروالبومین منجربه اثرات معکوس می‌شود [۶۸]. زِنگ[۷۸] و همکاران در سال ۲۰۲۴ در یک مدل حیوانی صرع کاینیک اسید (KA)[۷۹] در موش‌های ترانس‌ژنیک نشان دادند که پاروالبومین بیان ژن‌های گاد را ازطریق غلظت یون کلسیم تنظیم می‌کند تا بر تعادل گلوتامات/گابا[۸۰] تأثیر بگذارد و وضعیت صرع ناشی از کاینیک اسید را در موش‌های ترا ریخته بهبود بخشد. در حقیقت، این مطالعه نشان داد که افزایش بیان پاروالبومین منجر به کاهش غلظت یون کلسیم، تنظیم مثبت گاد ۶۵ و گاد ۶۷، افزایش غلظت گابا، کاهش غلظت گلوتامات در هیپوکمپ و افزایش زمان تاخیر تشنج می‌شود [۶۹]. صرع لوب گیجگاهی (TLE)[۸۱] یکی از

[78] Zeng
[79] Kainic acid
[80] Glu-GABA
[81] Temporal lobe epilepsy

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



شکل ۶- یک سیناپس گاباارژیک. نورون‌های پیش و پس سیناپسی به همراه اجزای مختلف که عملکرد هر کدام از آن‌ها در اوتیسم ممکن است تغییر کند [۶۴].



شکل ۷- مسیرهای گاباارژیک در مغز [۷۳].

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

شـدیدترین اشـکال صـرع کانونی اسـت. افزایش بیان ژن و پروتئین گاد ۶۵ و گاد ۶۷ در یک مدل حیوانی صـرع لوب گیجگاهی در قسمت‌های باقی مانده از هیپوکمپ مشاهده شد [۷۰]. یک مطالعه پس از مرگ نیز افزایش بیان ژن و پروتئین گاد ۶۷ را در بسـیاری از قسـمت‌های باقی مانده از هیپوکمپ نشـان داد و نویسـندگان آن را مکانیسـمی محافظتی در نظر گرفتند [۷۱]. موش‌های ترانس‌ژنیک فاقد ژن گاد ۶۵ با استرس ملایم یا ترس دچار صـرع‌های خودبه‌خودی می‌شـدند که گاهاً باعث مرگ آن‌ها نیز می‌شـد [۷۲]. مطالعات بالا نشـان می‌دهد که میزان مناسـب از گابا برای فیزیولوژی مغز لازم اسـت و همچنین عـدم عملکرد یـا بیـان نـامنـاسـب آنزیم گـاد در پاتوفیزیولوژی صرع نقش دارد. شکل ۷ مسیرهای گاباارژیک در مغز را نشـان می‌دهد که طبیعتاً اختلال در آن‌ها می‌تواند در پاتوفیزیولوژی صرع در نتیجه برهم خوردن تعادل تحریک/مهار مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که سیستم گاباارژیک در اکثر اختلالات مغزی نقش دارد و شناخت دقیق مکانیسم‌ها و اجزای درگیر در آن از جمله آنزیم‌های سازنده آن، گیرنده‌ها، ناقلین و آنزیم‌ها می‌تواند به عنوان هدف‌های درمانی بالقوه در نظر گرفته شود. در مورد بیماری‌های اسکیزوفرنی و آلزایمر به‌نظر می‌رسد که کاهش بیان آنزیم های گاد ۶۵ و گاد ۶۷ در هیپوکمپ در این بیماری‌ها مؤثر است. در مورد صرع افزایش بیان این آنزیم‌ها گزارش شده است که شاید مکانیسمی حفاظتی باشد. این امر در مورد برخی از اختلالات اضطرابی نیز صادق است. در مورد اوتیسم و اختلال دوقطبی نیز کاهش بیان این آنزیم‌ها در برخی از ساختارهای مغزی مشاهده شده است. سندروم فرد سفت در اثر آنتی‌بادی‌های خودی بر علیه هر دو ایزوفرم گاد است. بااین‌وجود در مورد آنزیم سازنده گابا هنوز ابهامات زیادی وجود دارد و جای تحقیق در این زمینه بسیار گسترده می‌باشد.

ملاحظات مالی

این پژوهش بدون حمایت مالی می‌باشد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ن.ت.: جمع آوری و تنظیم مطالب؛ س.م.: طراحی موضوع؛ جمع آوری مطالب و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Kesserwani HJC, Glutamic Acid Decarboxylase (GAD-65) Autoimmunity Associated With Profound Daytime Hypersomnia, Nighttime Insomnia, Mild Autonomic Neuropathy and Axonal Sensori-Motor Polyneuropathy: A Case Report on a New Phenotype. 12(2020).

[2] Graus F, Saiz A,Dalmau JJNRN, GAD antibodies in neurological disorders—insights and challenges. 16(2020) 353-365.

[3] Charron A, Pepino L, Malapert P, Debrauwer V, Castets F, Salio C,Moqrich AJP, Sex-related exacerbation of injury-induced mechanical hypersensitivity in GAD67 haplodeficient mice. 165(2024) 192-201.

[4] Martin DL,Rimvall KJJon, Regulation of γ-aminobutyric acid synthesis in the brain. 60(1993) 395-407.

[5] Ting Wong CG, Bottiglieri T, Snead III OCJAoNOJotANA,Society tCN, Gaba, γ-hydroxybutyric acid, and neurological disease. 54(2003) S3-S12.

[6] Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR,Lewis DAJAogp, Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical γ-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. 57(2000) 237-245.

[7] Heckers S, Stone D, Walsh J, Shick J, Koul P,Benes FMJAogp, Differential hippocampal expression of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 messenger RNA in bipolar disorder and schizophrenia. 59(2002) 521-529.

[8] Perry T, Buchanan J, Kish S,Hansen SJTL, γ-Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. 313(1979) 237-239.

[9] Addington A, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, Greenstein D, Lenane M, Gochman P,Baker NJMp, GAD1 (2q31. 1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. 10(2005) 581-588.

[10] Uchida T, Oki Y, Yanagawa Y,Fukuda AJNr, A heterozygous deletion in the glutamate decarboxylase 67 gene enhances maternal and fetal stress vulnerability. 69(2011) 276-282.

[11] Weinstock MJN,Reviews B, The long-term behavioural consequences of prenatal stress. 32(2008) 1073-1086.

[12] Gonzalez-Burgos G, Fish KN,Lewis DAJNp, GABA neuron alterations, cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia. 2011(2011) 723184.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

[13] Smith KMJAAD,Disorders H, Hyperactivity in mice lacking one allele of the glutamic acid decarboxylase 67 gene. 10(2018) 267-271.
[14] Luvsannyam E, Jain MS, Pormento MKL, Siddiqui H, Balagtas ARA, Emuze BO,Poprawski TJC, Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. 14(2022).
[15] Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH,Taylor JOJJ, Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. 262(1989) 2551-2556.
[16] Mayeux R,Sano MJNEJoM, Treatment of Alzheimer's disease. 341(1999) 1670-1679.
[17] Morrison AS,Lyketsos CJASN, The pathophysiology of Alzheimer's disease and directions in treatment. 3(2005) 256-270.
[18] Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L,Bonuccelli UJNS, Alzheimer and his disease: a brief history. 32(2011) 275-279.
[19] Fish PV, Steadman D, Bayle ED, Whiting PJB,letters mc, New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. 29(2019) 125-133.
[20] Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC,Rossor MNJTL, Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. 358(2001) 201-205.
[21] Carello-Collar G, Bellaver B, Ferreira PC, Ferrari-Souza JP, Ramos VG, Therriault J, Tissot C, De Bastiani MA, Soares C,Pascoal TAJMP, The GABAergic system in Alzheimer's disease: a systematic review with meta-analysis. 28(2023) 5025-5036.
[22] Govindpani K, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RL,Kwakowsky AJIjoms, Impaired expression of GABA signaling components in the Alzheimer's disease middle temporal gyrus. 21(2020) 8704.
[23] Prévot T,Sibille EJMp, Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders. 26(2021) 151-167.
[24] Farajdokht F, Vosoughi A, Ziaee M, Araj-Khodaei M, Mahmoudi J,Sadigh-Eteghad SJMBR, The role of hippocampal GABAA receptors on anxiolytic effects of Echium amoenum extract in a mice model of restraint stress. 47(2020) 6487-6496.
[25] Kim EJ, Pellman B, Kim JJJL,memory, Stress effects on the hippocampus: a critical review. 22(2015) 411-416.
[26] Wiegner L, Hange D, Björkelund C,Ahlborg GJBfp, Prevalence of perceived stress and associations to symptoms of exhaustion, depression and anxiety in a working age population seeking primary care-an observational study. 16(2015) 1-8.
[27] Saki K, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M, Hassanzadazar H, Dehghan K, Bahmani F,Asadzadeh JJAPJoTD, The most common native medicinal plants used for psychiatric and neurological disorders in Urmia city, northwest of Iran. 4(2014) S895-S901.
[28] Song Y, Seo S, Lamichhane S, Seo J, Hong JT, Cha HJ,Yun JJP, Limonene has anti-anxiety activity via adenosine A2A receptor-mediated regulation of dopaminergic and GABAergic neuronal function in the striatum. 83(2021) 153474.
[29] Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, Wang P, Wells KB,Zaslavsky AMJNEJoM, Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. 352(2005) 2515-2523.
[30] d'Alessio PA, Bisson J-F,Béné MCJRr, Anti-stress effects of d-limonene and its metabolite perillyl alcohol. 17(2014) 145-149.
[31] Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D,Wittchen H-UJIJoN, Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. 5(2002) 315-325.
[32] Kasa K, Otsuki S, Yamamoto M, Sato M, Kuroda H,Ogawa NJBp, Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid and homovanillic acid in depressive disorders. 17(1982) 877-883.
[33] Petty F, Kramer GL, Dunnam D,Rush AJJPb, Plasma GABA in mood disorders. 26(1990) 157-161.
[34] Hettema J, An S, Neale M, Bukszar J, Van den Oord E, Kendler K,Chen XJMp, Association between glutamic acid decarboxylase genes and anxiety disorders, major depression, and neuroticism. 11(2006) 752-762.
[35] Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN, Wu Y-T, Appel M, Rothman DL, Krystal JH,Mason GFJAogp, Subtype-specific alterations of γ-aminobutyric acid and glutamatein patients with major depression. 61(2004) 705-713.
[36] Bowers G, Cullinan WE,Herman JPJJoN, Region-specific regulation of glutamic acid decarboxylase (GAD) mRNA expression in central stress circuits. 18(1998) 5938-5947.
[37] Motaghi S, Moghaddam Dizaj Herik H, Sepehri G, Abbasnejad M,Esmaeli-Mahani SJMBR, The anxiolytic effect of salicylic acid is mediated via the GABAergic system in the fear potentiated plus maze behavior in rats. (2022) 1-7.
[38] Kash SF, Tecott LH, Hodge C,Baekkeskov SJPotNAoS, Increased anxiety and altered responses to anxiolytics in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. 96(1999) 1698-1703.
[39] Stork O, Yamanaka H, Stork S, Kume N, Obata KJG, Brain,Behavior, Altered conditioned fear behavior in glutamate decarboxylase 65 null mutant mice. 2(2003) 65-70.
[40] Smoller JW, Rosenbaum JF, Biederman J, Susswein LS, Kennedy J, Kagan J, Snidman N, Laird N, Tsuang MT,Faraone SVJAjomg, Genetic association analysis of behavioral inhibition using candidate loci from mouse models. 105(2001) 226-235.
[41] Biedermann SV, Biedermann DG, Wenzlaff F, Kurjak T, Nouri S, Auer MK, Wiedemann K, Briken P, Haaker J,Lonsdorf TBJBb, An elevated plus-maze in mixed reality for studying human anxiety-related behavior. 15(2017) 1-13.
[42] Sirchi MM, Motaghi S, sadat Hosseininasab N, Abbasnejad M, Esmaili-Mahani S,Sepehri GJBBR, Age-related changes in glutamic acid decarboxylase 1 gene expression in the medial prefrontal cortex and ventral hippocampus of fear-potentiated rats subjected to isolation stress. 453(2023) 114630.
[43] Ku T-H, Lee Y-J, Wang S-J, Fan C-H,Tien L-TJP, Effect of honokiol on activity of GAD65 and GAD67 in

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

the cortex and hippocampus of mice. 18(2011) 1126-1129.
[44] Starcevic VJERoN, The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. 14(2014) 1275-1286.
[45] Ernst EJP, Herbal remedies for anxiety–a systematic review of controlled clinical trials. 13(2006) 205-208.
[46] Hernández-Ruiz J,Arnao MBJA, Relationship of melatonin and salicylic acid in biotic/abiotic plant stress responses. 8(2018) 33.
[47] Nuss PJNd,treatment, Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. (2015) 165-175.
[48] Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS,Gautam SJIjop, Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. 54(2012) 244-247.
[49] Moritz B, Schwarzbold M, Guarnieri R, Diaz A,Rodrigues AJANE, Effects of ascorbic acid on anxiety state and affect in a non-clinical sample. 77(2017) 362-372.
[50] Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J,Drevets WCJAogp, Reduced prefrontal glutamate/glutamine and γ-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. 64(2007) 193-200.
[51] Pearl PL,Gibson KMJCoin, Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. 17(2004) 107-113.
[52] Karolewicz B, Maciag D, O'Dwyer G, Stockmeier CA, Feyissa AM,Rajkowska GJIJoN, Reduced level of glutamic acid decarboxylase-67 kDa in the prefrontal cortex in major depression. 13(2010) 411-420.
[53] Jiang H, Zhang Y, Wang Z-Z,Chen N-HJM, Connexin 43: an interface connecting neuroinflammation to depression. 28(2023) 1820.
[54] Zhang N-n, Zhang Y, Wang Z-z,Chen N-hJAPS, Connexin 43: Insights into candidate pathological mechanisms of depression and its implications in antidepressant therapy. 43(2022) 2448-2461.
[55] Kuang Z, Baizabal-Carvallo JF, Mofatteh M, Xie S, Pan M, Ye J, Zhou L, Yang S, Wang Z,Chen YJFiI, Meningoencephalitis associated with GAD65 autoimmunity. 14(2023) 1120894.
[56] Tsiortou P, Alexopoulos H,Dalakas MCJTaind, GAD antibody-spectrum disorders: progress in clinical phenotypes, immunopathogenesis and therapeutic interventions. 14(2021) 17562864211003486.
[57] Scotti-Muzzi E, Chile T, Moreno R, Pastorello BF, da Costa Leite C, Henning A, Otaduy MCG, Vallada H, Soeiro-de-Souza MGJEaop,neuroscience c, ACC Glu/GABA ratio is decreased in euthymic bipolar disorder I patients: possible in vivo neurometabolite explanation for mood stabilization. 271(2021) 537-547.
[58] Park J, Choi J, Jung S, Lee J,Kim IJEP, Lamina-specific association between reduced mRNA levels of tyrosine kinase b and glutamate decarboxylase 67 in the orbitofrontal cortex in bipolar disorder: A possible reflective of defective connectivity in bipolar disorder. 66(2023) S200-S200.
[59] Happé FJTics, Autism: cognitive deficit or cognitive style? 3(1999) 216-222.
[60] Zhao H, Mao X, Zhu C, Zou X, Peng F, Yang W, Li B, Li G, Ge T, Cui RJFic,biology d, GABAergic system dysfunction in autism spectrum disorders. 9(2022) 781327.
[61] Han S, Tai C, Westenbroek RE, Yu FH, Cheah CS, Potter GB, Rubenstein JL, Scheuer T, de La Iglesia HO,Catterall WAJN, Autistic-like behaviour in Scn1a+/− mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. 489(2012) 385-390.
[62] Yip J, Soghomonian J-J,Blatt GJJAn, Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: pathophysiological implications. 113(2007) 559-568.
[63] Chattopadhyaya B, Di Cristo G, Wu CZ, Knott G, Kuhlman S, Fu Y, Palmiter RD,Huang ZJJN, GAD67-mediated GABA synthesis and signaling regulate inhibitory synaptic innervation in the visual cortex. 54(2007) 889-903.
[64] Cellot G,Cherubini EJFip, GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. 2(2014) 70.
[65] Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P,Engel Jr JJE, Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). 46(2005) 470-472.
[66] Gale KJE, GABA in epilepsy: the pharmacologic basis. 30(1989) S1-S11.
[67] Wei D, Yang F, Wang Y, Yang F, Wu C, Wu SX, Jiang WJCN,Therapeutics, Degeneration and Regeneration of GABA ergic Interneurons in the Dentate Gyrus of Adult Mice in Experimental Models of Epilepsy. 21(2015) 52-60.
[68] Zeng C, Lei D, Lu Y, Huang Q, Wu Y, Yang S, Wu YJAoB,Biophysics, Parvalbumin in the metabolic pathway of glutamate and γ-aminobutyric acid: Influence on expression of GAD65 and GAD67. 734(2023) 109499.
[69] Zeng C, Lu Y, Wei X, Sun L, Wei L, Ou S, Huang Q,Wu YJACN, Parvalbumin Regulates GAD Expression through Calcium Ion Concentration to Affect the Balance of Glu-GABA and Improve KA-Induced Status Epilepticus in PV-Cre Transgenic Mice. 15(2024) 1951-1966.
[70] Esclapez M,Houser CRJJoCN, Up-regulation of GAD65 and GAD67 in remaining hippocampal GABA neurons in a model of temporal lobe epilepsy. 412(1999) 488-505.
[71] Sperk G, Wieselthaler-Hölzl A, Pirker S, Tasan R, Strasser SS, Drexel M, Pifl C, Marschalek J, Ortler M,Trinka EJH, Glutamate decarboxylase67 is expressed in hippocampal mossy fibers of temporal lobe epilepsy patients. 22(2012) 590-603.
[72] Kash SF, Johnson RS, Tecott LH, Noebels JL, Mayfield RD, Hanahan D,Baekkeskov SJPotNAoS, Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. 94(1997) 14060-14065.
[73] Ochoa-de la Paz LD, Gulias-Cañizo R, Ruíz-Leyja ED, Sánchez-Castillo H,Parodí JJRmdn, The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology. 22(2021) 67-76.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

Review paper

The role of glutamic acid decarboxylase enzymes of 65 and 67 in mental disorders

Navid Tahami, Sahel Motaghi*

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine,
Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 29 July 2024 Accepted: 24 August 2024

ABSTRACT

GABA neurotransmitter and GABAergic system play an important role in brain health and physiology. There are many studies about the disturbance in this system and its relation with brain diseases. Most of the studies have investigated the role of the neurotransmitter GABA, its receptors and transporters, but there are not enough studies about the role of GABA-synthesizing enzyme, glutamic acid decarboxylase (GAD), which has two isoforms, GAD-65 and GAD-67. Since drugs that target enzymes, unlike receptors, do not undergo the phenomenon of desensitization or, in other words, drug resistance, therefore, if these enzymes are involved in the pathophysiology of brain diseases, they can be used as new and effective therapeutic approaches. Therefore, in this study, an attempt has been made to investigate the role of GABA-synthesizing enzymes in some common brain diseases.

Keywords: GABA, GAD65, GAD67, mental disorders

Please cite this article as follows:
Tahami N, Motaghi S, The role of glutamic acid decarboxylase enzymes of 65 and 67 in mental disorders. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2024) 90-104.

*Corresponding author: sahelmotaghi@uk.ac.ir (ORCID: 0000-0002-2159-6195)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]