

## 중추신경계에서 GABA 수용체의 기능

원광대학교 의과대학 소아과학교실

오 광 수

### GABA Receptor Functions in the Central Nervous System

Kwang-Soo Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

#### 서 론

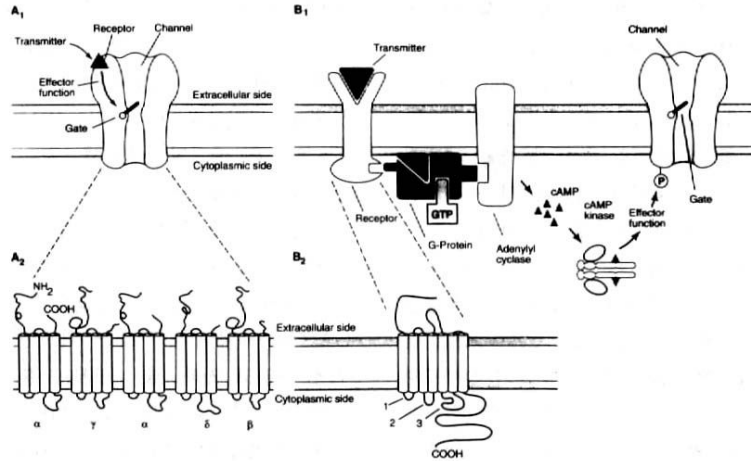
간질의 발생기전을 규명하기 위하여 많은 연구들이 진행되고 있으며 지금까지 밝혀진 내용중에는 신경전달물질의 관여가 있다는 증거들이 있다. 중추신경계의 신경전달물질은 억제성 신경전달물질과 흥분성 신경전달물질로 대별할 수 있는데 억제성 신경전달물질인 GABA( $\gamma$ -aminobutyric acid)의 상승제를 사용하거나 뇌 GABA의 농도를 올림으로써 경련이 조절됨이 증명되었다. GABA의 기능은 GABA수용체에 의해 유도된 이온통로(ion channel)에 작용하여 염소이온의 세포내 유입을 증가시켜 세포막의 과분극을 일으켜 신경을 억제 시키는데, 뇌의 성숙에 따른 GABA수용체의 아단위(subunit)구성의 발달성 변화와 GABA성 신경세포의 뇌의 분포부위에 따라서 그의 기능적 특성이 차이가 있음이 밝혀졌다<sup>1)</sup>. 이러한 GABA와 그 수용체의 특성을 규명하기 위한 연구노력은 세포막의 흥분을 일으키는데 관여하는 필수적인 요소로 세포막에 있는 거대분자 구멍(macromolecular pore)인 이온통로에 관한 개념이 도입됨으로써 활기를 띠게 되었다. 이온 통로는 투과하는 이온종류에 선택성이 있고 서로 독립적이며 특수한 전기적, 물리적, 그리고 화학적 신호에 의해 열리고 닫힘이 있어 신경계나 근육계의 시냅스에서 신호를 전달할 수 있다. 1976년 Erwin Neher와 Bert Sakman이 patch-clamp 기법의 개발로 이온통로의 전도성을 측정할 수 있게되었고 새로운 특성을 갖는 통로들이 발견되었으며 몇몇의 경우에는 분자구조까지 밝혀지고 있다. 이중 GABA<sub>A</sub>-수용체(receptor)에 작용하는 GABA-gated chloride ion

channel에서 이온의 전도도나 투과성등을 연구함으로써 GABA의 기능적 특성을 여러가지 측면에서 규명이 가능하게 되었다. 본 종설은 지금까지 밝혀진 GABA<sub>A</sub>수용체의 특성에 관하여 문헌고찰과 함께 저자가 미국 Medical College of Virginia의 신경과와 소아신경과에서 Dr. Douglas A. Coulter와 Dr. John M. Pellock 교수 지도하에 시행하였던 실험결과와 최신지견을 보고하고자 한다.

#### 신경전달물질과 간질의 유발기전

화학적 신경전달물질은 뇌에서 신경세포들 사이의 정보를 매개하는 물질이며 이러한 신경전달체계의 이상은 간질을 유발하거나 형성의 원인이 된다. 이러한 화학물질은 세포막에 있는 이온통로에 관여하거나 세포막에 부착된 이차 전달체계(membrane-bound second-messenger system)를 통제하고 조정하여 신경신호전달이나 신경조정 효과를 나타내게 한다 (Fig. 1)<sup>2)</sup>. 이온 통로에 관여하는 신경전달물질(예, GABA Acetylcholine)은 이온통로가 열리고 닫히게 하여 근육 및 신경 시냅스에서 전기적인 신호가 전달되며 전하를 띤 이온들이 세포막을 넘나들면서 전위(electrical potential)를 만들어 내고 이로인한 세포 내외의 전위차에 의해서 세포들은 활동성을 갖게 함으로써 그 기능을 발휘하게 한다. 신경전달물질의 분류는 분비되는 세포의 종류에 따라 neuron에서 분비되는 것은 신경전달물질(neurotransmitter), 그 밖의 다른세포들에서 분비되는 것은 호르몬이라고 분류하기도 한다. 더 자세한 분류는 작용속도, 작용기간, 작용의 특

수성, 그리고 분비 후 이동한 거리등에 의하여 이루어 질 수 있다. 예를 들면 신경전달물질은 극히 국한된 부위에, 신경조절물질(neuromodulator)은 비교적 넓은 부위에, 그리고 신경호르몬은(neurohormone)은



**Fig. 1.** Two classes of neurotransmitter actions (cited reference 2,p 133) A. 1. direct gating of an ion channel is mediated by a transmitter receptor that is part of the ion channel. 2. These receptors are composed of four(or five) subunits, each of which contains four or five membrane-spanning  $\alpha$ -helical regions (eg.,GABA<sub>A</sub> receptor). B. indirect gating is mediated by a second messenger that couples the receptor to the ion channel (eg., GABA<sub>B</sub> receptor). 1. The receptor activates a GTP-binding protein(G-protein), which in turn activates a second-messenger cascade that modulates ion channel activity. 2. The typical receptor is composed of a single protein with seven membrane-spanning  $\alpha$ -helical regional region that bind the ligand within the plane of the membrane.

**Table 1.** Neurotransmitter and Their Biosynthetic Enzymes

Transmitter	Enzymes
Acetylcholine	choline acetyltransferase
Biogenic amines	
Dopamine	tyrosine hydroxylase
Norepinephrine	tyrosine hydroxylase and dopamine $\beta$ -hydroxylase
Epinephrine	tyrosine hydroxylase and dopamine $\beta$ -hydroxylase
Serotonin	tryptophan hydroxylase
Histamine	histidine decarboxylase
Aminoacids	
GABA	glutamic acid decarboxylase
Glycine	general metabolism
Glutamate	general metabolism
Peptides	trypsin-like and carboxypeptidase B-like enzymes
Enkephalins	
Cholecystokinin	
Pituitary peptides	
Hypothalamic releasing factors	
Substance P	

멀리 떨어진 부위까지 작용하는 것을 말한다. 그러나 이러한 어휘들은 때때로 혼동되어 사용되고 있다. 일반적으로 신경전달물질이라고 불리는 것은 작용의 특수성이나 부위에 관계없이 neuron에서 분비되는 모든 종류의 화학 전령자를 가르키기도 한다. 대표적인 신경전달물질과 이들을 형성하는 효소는 표 1과 같다 (Table 1). 이 중 중추신경계의 주된 억제성 신경전달물질은 GABA와 그 수용체의 기능과 연관되어 간질의 형성에 관여하는 기전을 알아보고자 한다.

실험동물 해마(hippocampus)에서 GABA원성 신경세포의 발달의 지연이 있을때 미성숙 뇌에서 신경 흥분도가 증가됨을 규명하였고, alumina gel 국소 간질 모델에서 뇌 피질병소에 GABA가 함유된 신경세포의 수가 감소되었다. 인간에서의 연구는 매우 제한적이지만 난치성 측두엽 간질환자의 수술시 얻은 해마조직에서 GABA<sub>A</sub>와 benzodiazepine결합 부위의 저명한 감소를 보여 간질의 형성에 GABA system이 관여하고 있음을 보여주고 있다<sup>3)</sup>. 이러한 실험결과들은 요약하여 간질의 형성기전과 치료에 GABA system이 관여하고 있다는 증거들을 나열하면 다음 표와같다(Table 2).

### GABA수용체의 약리학적 특성

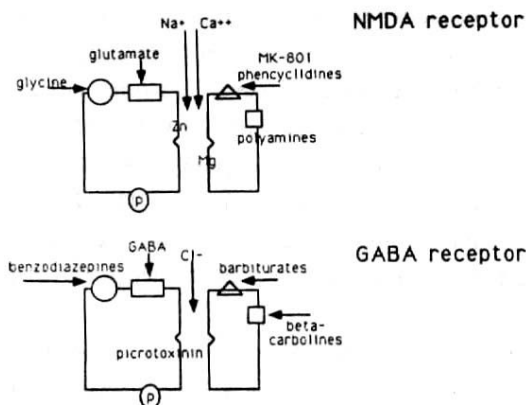
GABA는 뇌의 주된 억제성 신경전달물질로 대뇌 피질에서는 주로 추체 신경세포의 축색상부와 몸체사이에서 신경연접을 이루는 중간뉴론(interneuron)에 주로 분포하며, 이러한 GABAergic neurons의 축색 말단에서 흥분성 신경전달물질인 glutamate로부터

탈탄소화작용(decarboxylation)으로 만들어지는데 이때 관여하는 효소는 glutamic acid decarboxylase로써 피리독신이 조효소로 관여하며 이 효소의 결핍시 GABA형성의 장애로 경련이 유발될 수 있다. 신경시냅스에 유리된 GABA는 GABA-transaminase에 의해 분해되어 신경교세포나 연결전 신경말단부에서 흡수펌프기전으로 제거된다. 시냅스에 유리된 GABA의 작용은 2개의 수용체 즉 대사축진성 수용체 (metabotropic receptor)인 G-단백 세포내 전달체계의 GABA<sub>B</sub>-수용체와 이온통로 연관수용체(ionotropic, ligand - gated ion channels)인 GABA<sub>A</sub>와 GABA<sub>C</sub>-수용체에 작용하여 기능을 나타내는데, GABA<sub>A</sub>-수용체의 구조는 최소한 두 군데의 결합부위를 가지고 있다. 즉, GABA 결합부위와 benzodiazepines,  $\beta$ -carbolines, picrotoxine-like convulsant drugs, barbiturates, 등과 chloride channel을 위한 allosteric 결합부위의 두 군데가 있으며, GABA의 결합으로 염소이온 통로가 열리고 염소이온의 세포내로 유입이 증가하여 세포막의 과분극을 일으켜 신경억제를 시킨다. 이러한 GABA의 기능을 상승시키는 약물들은 곧 항경련제로써 작용 할 수 있는데 이중 대표적인 약제가 Benzodiazepine(이하 Bz), Pheno-barbital(이하 Pb)이고 GABA<sub>A</sub>수용체에 allosteric modulation으로 작용하여 세포막의 과분극을 유발하고 신경억제를 시킨다. GABA<sub>C</sub>-수용체는 가장 최근 1986년 Johnston등<sup>4)</sup>이 제안한 수용체로 주로 척추동물의 망막에 분포하며 GABA<sub>A</sub>수용체 길항제인 bicuculline이나 GABA<sub>B</sub>수용체 상승제인 baclofen등에는 반응이 없으며, CACA(cis- aminocrotonic

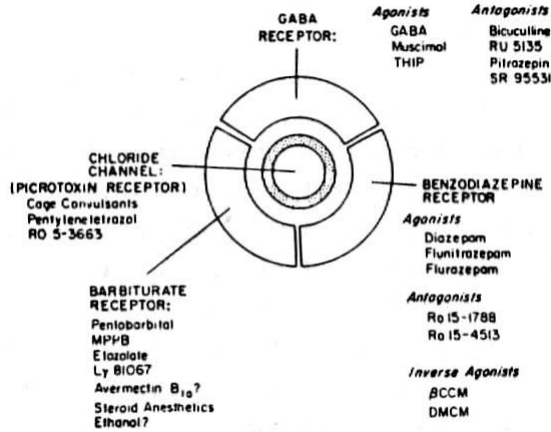
**Table 2.** Evidence for Role of GABA in Epilepsy

1. GABA/benzodiazepine receptor is an important site of action of benzodiazepine and barbiturate anticonvulsants
2. GABA agonists suppress seizures and GABA antagonists cause seizures in vivo and vitro
3. Drugs that raise endogenous levels of GABA(eg, vigabatrin, a GABA-transaminase inhibitor) are convulsants
4. Drugs or conditions that inhibit GABA synthesis(pyridoxine deficiency, isoniazid) can cause seizures
5. Genetic and acquired models of epilepsy have abnormalities in biochemical markers for GABAergic synapses
6. Brain tissue from epileptic patients has abnormalities in GABA/benzodiazepine receptors, as demonstrated by receptor autoradiography and positron emission tomography

\* cited reference 3.



**Fig. 2.** Schematic diagrams of NMDA(major excitatory) and GABA<sub>A</sub>(Major inhibitory) receptors (cited reference 3, p90). Each receptors have several binding sites for agents that can modulate the efficacy of the primary ligand(glutamate and GABA). glycine: enhance the action of glutamate. phenylclidine binding site: noncompetitive inhibition of glutamate action. polyamine binding sites: agonistic or antagonistic. Mg and Zn: channel blocking effect. benzodiazepine and barbiturates: enhance GABA function, picROTOXIN: blocks chloride flux.  $\beta$ -carbolines: agonist or antagonist.



**Fig. 3.** GABA<sub>A</sub> receptor channels have multiple binding sites for drugs to regulate GABA-evoked current flow.(cited reference 3, p117)

acid)에 의해 기능이 억제된다. 또한 benzodiazepine 이나 barbiturates로 GABA의 기능이 조정되어 지지 않는다. GABA<sub>B</sub> 수용체는 이온통로 복합체와는 다른 G-단백 세포내 전달체계(guanosin triphosphate

binding protein(G-protein)-mediated intracellular messenger system)에 의해서 기능을 나타내는데 신호 자극이 수용체에 전달되면 G-단백질을 활성화하고 신호전달의 매개체로 G-단백질을 사용하여 potassium 이온통로에 관여하여 천천히 그리고 오래 지속 되는 억제성 신경후막전위를 형성함으로써 신경억제를 일으킨다(Fig. 2, 3).

### GABA<sub>A</sub> 수용체의 구조와 특성의 변화

GABA type A(GABA<sub>A</sub>)수용체는 포유동물의 신경계 전반에 걸쳐서 분포하는 이종과합체 막단백(heterooligomeric membrane protein)인데, 분자적 구조성분에 관한 지식이 최근 수 년 동안 괄목할 만하게 발전되어왔다. 한 때는 단일분자구조라고 여겼으나 최초로  $\alpha$ 와  $\beta$ 의 2개의 아단위(subunit)가 1987년에 클로닝(gene cloned)되었고, 그 후 가장 최근까지 15개의 포유동물의 GABA<sub>A</sub>수용체 아단위가 클로닝되고 표시화되었는데  $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\delta$ , 및  $\rho_{1-2}$ 가 그 아단위이며<sup>5)</sup> 이중  $\rho$ 아단위는 인간의 망막에서 분리되었다<sup>6)</sup>. GABA<sub>A</sub>수용체의 구조는 이러한 일련의 아단위들이 재조합을 이루어 pentameric모양을 이루고 있다고 추정할 수 있다. 이처럼 분자구조적 다양성 때문에 GABA<sub>A</sub>수용체의 약물학적 이질성의 설명이 가능하다<sup>7)</sup>. 보통의 GABA<sub>A</sub>수용체의 약리학적 기능을 나타내는 가장 기본적인 아단위의 조합은  $\alpha\beta\gamma\gamma\alpha$ 이다. 이중  $\gamma$ -subunit class는  $\alpha/\beta$  subunit조합이 있는 GABA<sub>A</sub>수용체에서 benzodiazepine 계열이 강력한 약리작용을 나타내게 하는데 꼭 필요로 하는 구조이며<sup>8)</sup>,  $\alpha$ -subunit의 변형에 따라 제 I형과 제 II형의 benzodiazepine수용체(type I and II benzodiazepine receptors)로 구별할 수 있는데 제 I형은  $\alpha_1$ 을 제 II형은  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ 등의 아단위를 함유한다<sup>9)</sup>.  $\beta$ -subunit는 기능적으로 서로 교환이 가능한 동종형이며 GABA나 pentobarbital이 결합할 수 있는 특성을 나타내 주고  $\delta$ -subunit의 기능은 잘 알려져 있지 않으며  $\rho$ -subunit는 설치류 중추신경계에서는 중요치 않은 아단위이나 척추동물의 망막신경세포에만 존재하며 GABA<sub>C</sub> 수용체를 구성하는 아단위이다<sup>10)</sup>. 이러한 GABA<sub>A</sub>수용체의 아단위 구성성분에 따라 변화되는 기능적 특성을 규명하기 위해서 아단위 특이항체를 이

용한 면역세포화학적 방법을 사용하여 단백 표현부위의 지도화와 in situ hybridization 방법을 이용하여 유전자 발현부위를 규명하게 되었다. 이러한 실험의 결과로 GABA<sub>A</sub>-receptor subunit는 15개가 규명이 되었으며, 이 아단위의 조합방식에 따라 GABA<sub>A</sub>수용체의 특성에 차이가 있고, 아단위의 유전자발현이 뇌의 부위에 따라 차이가 있음으로 인해 성숙쥐의 중추신경계에서 GABA<sub>A</sub>수용체의 기능적 특성이 다양하게 나타난다<sup>7, 11, 12</sup>. 동물실험에서 태아의 GABA<sub>A</sub> system의 역할은 성인 중추신경계의 GABA<sub>A</sub> system의 기능과는 다른데 예를 들면 미숙한 뇌는 경련성 질환으로 부터 GABA<sub>A</sub> system에 의한 보호가 미약하다<sup>13</sup>. 이것은 뇌가 성장함에 따라 GABA<sub>A</sub> 수용체의 아단위의 변화가 약리학적 특성의 변화를 가져올 것으로 생각하며, 이러한 GABA<sub>A</sub>수용체아단위의 유전자 발현의 변화는 GABA의 역할이 흥분적 향신경성요소(excitatory neurotrophic factor)에서 차츰 억제성 신경전달물질로 변화되는 것과 일치하는 것으로 생각할 수 있다<sup>11</sup>.

태생기의 흰쥐 뇌의 GABA<sub>A</sub>수용체는  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\alpha_5$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\gamma_1$ ,  $\gamma_2$ , 및  $\gamma_3$  subunit를 함유하고 있으며 생후 12일째 성숙한 시냅스를 형성하기 시작하여  $\alpha_1$ ,  $\alpha_4$ ,  $\alpha_6$ ,  $\beta_2$ ,  $\gamma_2$  와  $\delta_2$  subunit를 함유하는 변화를 거치면서 억제성 신경전달물질로 GABA의 기능을 소유하게 된다. 즉 주된 변화는  $\alpha$  subunit의 변화이다<sup>11</sup>. 왜 이러한 변화가 뇌의 발육도중에 일어나는가? 태생기나 신생아 시기의 GABAergic system의 약리학적 특성을 규명하는데 이러한 변화가 어떤 의미를 가질 것인가? 인간의 뇌의 발육도중에도 이러한 변화가 어떻게 나타나는지에 대한 의문은 앞으로 풀어야 할 흥미로운 과제라고 생각한다.

### GABA System에 관여하는 약물의 동태 (Pharmacodynamics)

GABA원성 신경세포(GABAergic neuron) 기능의 상승효과를 나타내는 항경련제는 간질의 형성에 GABA가 관여 하고 있다는 것을 강력히 시사하며 GABA<sub>A</sub>수용체에 관여하는 약제들은 전신적 강직 간대성, 부분 복잡발작 등에 관여하는 항경련제들이다<sup>14</sup>.

GABA<sub>A</sub>-수용체 염소이온 통로 복합체(GABA<sub>A</sub>-

receptor chloride channel complex)는 GABA 수용체, benzodiazepine 수용체, picrotoxin, barbiturate 등의 결합 수용체 부위로 구성되어 있으며(Fig. 2, 3), benzodiazepine계열(clonazepam, diazepam, nitrazepam and lorazepam)은 GABA<sub>A</sub>수용체에 allosteric modulation(B<sub>Z</sub>의 결합부위는 GABA<sub>A</sub> 수용체의 아단위 중  $\alpha$ -chain에 위치하나 GABA의 결합부위는  $\beta$ -chain에 위치)하여 GABA의 기능을 상승시키는데 GABA에 의해 유도되는 염소이온의 유입을 증가시켜 항경련 작용을 일으킨다.

B<sub>Z</sub>의 수용체 작용 부위는 고친화력과 저친화력 부위 두 군데가 있으며 항불안효과나 pentylenetetrazol에 의해 유도되는 경련의 조절기능은 고친화력 B<sub>Z</sub>수용체에 의해서 작용을 나타내고, 전기자극에 의해 유발된 경련이나 전신경력의 치료제로써의 작용부위는 양쪽부위에 모두 작용한다<sup>15</sup>. 이러한 저친화력과, 고친화력 수용체 부위는 B<sub>Z</sub>의 농도 변화에 따라 GABA 반응의 최대 상승효과를 보이는 곳이 두 군데에서 출현하는 것으로 성숙 흰쥐의 피질신경세포와 사람의 측두부 피질신경세포에서 비교 실험을 시행한 결과 고친화력부위의 half maximal concentration은 0.06nM로 두 대상간의 차이가 없으나, 저친화력은 쥐에서 51.2nM, 사람에서는 16.3nM의 농도를 보였다<sup>16, 17</sup>.

Barbiturate의 작용 결합부위는 명확하지 않으나 GABA<sub>A</sub>수용체의 염소이온통로나 그 근처에 결합하여 염소이온에 대한 GABA의 기능을 상승시켜 경련을 조절한다. Twyman등<sup>18</sup>은 patch-clamp방법을 통한 단순 통로 기록연구에서 Diazepam은 GABA수용체 전류의 주파수를 증가시키고, Phenobarbital은 기간을 증가시키는데 이는 diazepam이 GABA결합의 친화력을 증가시키고 Pb는 염소이온의 통로나 그 근처의 조절부위에 결합하여 이온통로의 개방을 안정시킴을 밝혔다. 이러한 allosteric modulation은 수용체의 세포외영역(extracellular domain)과 염소이온통로영역(chloride ion domain)의 두가지 방식으로 조절되는데 B<sub>Z</sub>는 세포외영역에 관여하며 GABA<sub>A</sub>수용체의 구조 중  $\gamma_2$ -subunit 존재유무에 따라 그 기능이 좌우되나 Pb는 이온통로 영역에 관여하여 수용체 구조의 양상에 영향을 받지 않고 기능을 나타낸다<sup>19</sup>. 그의 GABA<sub>A</sub>수용체에 직접 작용은 하지 않지만 GABA와 관계가 있는 약제중 Vigabatrin( $\gamma$ -vinyl-

GABA, Sabril)은 GABA transaminase를 불가역적으로 억제하여 GABA의 파괴를 예방하고 따라서 뇌의 GABA 농도를 증가시켜 GABA에 의해서 유도되는 신경억제를 일으키게 하는 새로 개발된 항경련제중 하나이다. Valproic acid는 GABA<sub>A</sub>수용체와는 직접 관계가 없으나 GABA의 합성과 파괴시키는 효소(glutamin acid decarboxylase and GABA transaminase)에 관여하여 뇌의 GABA농도를 증가시켜 항경련 작용을 한다. 앞으로 사용가능성이 있는 Stiripentol(Biocodex)은 GABA의 흡수기전이나 대사를 억제하여 뇌에서 GABA농도를 증가시켜 항경련 작용을 나타낸다.

비록 GABA<sub>A</sub>수용체의 활성화가 일반적으로 전신적 또는 국소경련의 실험모델에서 항경련효과를 나타내기는 하지만 역설적으로 GABA<sub>A</sub> 상승제가 비경련성 발작의 실험모델에서 경련을 유발시킬 수 있다<sup>20</sup>. 예를 들면 GABA<sub>A</sub> 상승제인 muscimol, tetrahydroxyisoxosolopyridine을 전신적으로 주입시 인간에서 결신발작과 유사한 경련이 쥐에서 나타났다. GABA<sub>A</sub>상승제는 또한 동물  $\gamma$ -hydroxybutyrate model에서 결신발작과 비슷한 경련을 유발하였으나<sup>21</sup>, 흑질(substantia nigra)에 주입시는 경련을 억제하였다<sup>11</sup>. 이러한 결과는 인간의 결신발작과 유사한 비경련성발작은 뇌피질의 한정된 부위에서 GABA에 의해 유도되는 신경억제가 오히려 조장되나 흑질부위에서는 예방됨을 나타내고 있다. 인간에서도 Pb나 Bz가 결신발작을 조장할 수 있다<sup>22</sup>. 이처럼 뇌의 부위에 따라 GABA<sub>A</sub> 수용체 상승제들의 작용이 다르게 나올 수 있는 것은 GABA<sub>A</sub>-수용체의 subunit의 구성성분이 서로 다르게 발현되기 때문이라고 추정할 수 있다<sup>6</sup>.

## 결 론

중추신경계의 주된 억제성 신경전달물질인 GABA는 GABA<sub>A</sub> 수용체에 작용하여 염소이온통로에서 염소이온의 세포내 유입을 증가시켜 신경세포막의 과분극(hyperpolarization)을 일으켜서 신경억제의 기능을 발현한다. 임상적으로 GABA<sub>A</sub> 수용체에 길항제로 작용하는 약제나 GABA 형성의 장애가 있을때에 간질이 유발될 수 있으며 GABA<sub>A</sub> 수용체에 상승제로 작용하는 약제(benzodiazepines, phenobarbital)들은

항경련의 효과를 나타낸다. GABA<sub>A</sub>수용체의 기능은 발달성 변화와 뇌의 부위에 따라 GABA<sub>A</sub>수용체 아단위의 구성성분의 차이가 있어 기능의 차이를 나타낼 수 있다. 앞으로 이러한 GABA의 특성이 인간의 정상 중추신경계와 간질을 일으킨 병소부위에서는 어떻게 출현하는가를 직간접적으로 규명하고 비교하는 보다 많은 연구가 진행되어 간질의 발생기전과 항경련제의 개발에 중요한 전략을 세울 수 있는 신경과학의 한 분야로 공헌할 수 있도록 기대한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Laurie DJ, Wisden W, Seeburg PH: *The distribution of thirteen GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in the rat brain. III. Embryonic and postnatal development.* *J Neurosci* 12:4151-4172, 1992
- 2) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of neural science. 3rd ed, New York, Elsevier Science Publishing Co, 1991, p124-134*
- 3) Johnston MV: *Neurotransmitter and epilepsy;* in Wyllie E(ed): *The treatment of epilepsy: Principles and practice.* Philadelphia, Lea & Febiger Co, 1993, p111-125
- 4) Johnston GAR: *Multiplicity of GABA receptors;* in Olsen RW, Venter JC (eds): *Receptor biochemistry and methodology, Vol 5, Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels.* New York, Liss, 1986, p570-571
- 5) Tyndale RF, Hales TG, Olsen RW, Tobin AJ: *Distinctive patterns of GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in 13 cell lines.* *J Neurosci* 14(9):5417-5428, 1994
- 6) Cutting GR, Luo L, O'Hara BF, Kasch LM, Montrose-Rafizadeh C, Donovan DM, Shimada S, Antonarakis SE, Guggino WB, Uhl GR, Kana-zian: *Cloning of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)  $\rho$ 1 cDNA: A GABA receptor subunit highly expressed in the retina.* *Proc Natl Acad Sci USA* 88:2673-2677, 1991
- 7) Olsen RW, McCabe RT, Wamsley JK: *GABA<sub>A</sub> receptor subtypes: Autoradiographic comparison of GABA, benzodiazepine, and convulsant binding sites in the rat central nervous system.* *J Chem Neuroanat* 3:59-76, 1990
- 8) Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH: *Importance of a novel GABA<sub>A</sub> receptor subunit*

- for benzodiazepine pharmacology. *Nature* 338: 582-585, 1989b
- 9) Pritchett DB, Luddens H, Seeburg PH: Type I and Type II GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptors produced in transfected cells. *Science* 245:1389-1392, 1989
  - 10) O'Hara BF, Andreatic R, Heller HC, Carter DB, Kilduff TS: GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>C</sub>, and NMDA receptorsubunit expression in the suprachiasmatic nucleus and other brain regions. *Mol Brain Res* 28:239-250, 1995
  - 11) Wisden W, Laurie DJ, Monyer M, Seeburg PH: The distribution of 13 GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNA in the rat brain I. Telencephalon, diencephalon, mesencephalon. *J Neurosci* 12:1040-1062, 1992
  - 12) Laurie DJ, Seeburg PH, Wisden W: The distribution of 13 GABA<sub>A</sub> receptor subunit mRNAs in the rat brain. II. Olfactory bulb and cerebellum. *J Neurosci* 12:1063-1076, 1992
  - 13) Aicardi J, Chevrie JJ: Convulsive status epilepticus in infants and children. A study of 239 cases. *Epilepsia* 11:189-197, 1970
  - 14) Meldrum BS: GABAergic mechanism in the pathogenesis and treatment of epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 27:35-115, 1989
  - 15) DeLorenzo RJ: Ion channels, membranes, and molecules in understanding epilepsy and neuronal excitability; in Dodson WE, Pellock JM(Eds): *Pediatric epilepsy: Diagnosis and treatment*. New York, Demos publications, 1993, p17-25
  - 16) Oh K-S, Lee C-J, Gibbs JW, Coulter DA: Postnatal development of GABA<sub>A</sub> receptor function in somatosensory thalamus and cortex: Whole-cell voltage-clamp recordings in acutely isolated rat neurons. *J Neurosci* 15:1341-1351, 1995
  - 17) Gibbs JW, Zhang YU, Kao CQ, Holloway KL, Oh K-S, Coulter DA: Characterization of GABA<sub>A</sub> receptor function in human temporal cortical neurons. *J Neurophysiol* (in press 1996)
  - 18) Twyman RE, Rogers CJ, Macdonald RL: Differential regulation of  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* 25:213-220, 1989
  - 19) Puia G, Ducic I, Vicini S, Costa E: Molecular mechanism of the partial allosteric modulatory effects of bretazenil at  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:3620-3624, 1992
  - 20) Smith KA, Bierkamper GG: Paradoxical role of GABA in a chronic model of petit mal (absence)-like epilepsy in the rat. *Eur J Pharmacol* 176:45-55, 1990
  - 21) Snead OC: The ontogeny of GABAergic enhancement of the gamma-hydroxybutyrate model of generalized absence seizures. *Epilepsia* 31:363-368, 1990
  - 22) Macdonald RL: Seizure disorders and epilepsy; in Johnston MV, Macdonald RL, Young AB (Eds): *Principles of drug therapy in neurology*. Philadelphia, FA Davis Co, 1992, p87-117