

간질 발작시에 나타나는 조기유전자 발현의 변화

계명대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학연구소

박창교 · 김수경

=Abstract=

Changes of Immediate Early Gene Induction in the Drug-Induced Seizure Models

Chang Gyo Park, M.D. and Soo Kyung Kim, M.D.

Department of Pharmacology, Keimyung University School of Medicine &
Institute for Medical Science, Taegu, Korea

Cellular immediate early gene expressions have been demonstrated to be modulated in response to a variety of seizure-inducing stimuli. In this study, two immediate early genes, *c-fos* and *c-myc* were investigated in response to the convulsants such as kainic acid(KA, 10mg/kg, ip), pentylenetetrazole(PTZ, 40mg/kg, ip), and N-methyl-D-aspartate(NMDA, 60mg/kg, ip) in three regions of rat brain : cerebral cortex, striatum, and brain stem. The KA and PTZ treatment slightly increased the transcription of *c-fos* in cerebral cortex, striatum, and brain stem. The MK-801 or baclofen pretreatment did not block the elevated expression of *c-fos* by KA and PTZ treatment. The NMDA treatment showed a reversal response of KA and PTZ treatment. The *c-myc* expression did not show a significant change in each of convulsant treatment groups and MK-801 or baclofen pretreatment did not exhibit considerable differences.

Therefore, *c-fos* could be one of the first seizure-related genes expressed in a cascade of events underlying different post-translational products, which result in diverse functional consequences depending on the brain sites.

Key words : *c-fos*, *c-myc*, convulsants

서 론

세포의 신호가 어떻게 세포내에 전달되어 그 기능을 나타내는지에 대하여 생화학적, 생리학적 연구가 이루어져 왔으며, 최근에는 특히 어떤 유전자의 발현과 관계되는지에 대하여 분자생물학적 방법으로 많은 연구가 되고 있다. 이 방면의 연구는 신경계에서도 예외 없이 지속적으로 이루어지고 있다. 그리

하여 중추신경계에서 immediate early genes(IEGs)들이 발견된 이후(Goelet *et al.*, 1986 ; Dragunow *et al.*, 1987 ; Morgan *et al.*, 1987) 신경세포막에서 일어난 변화는 신경세포 genome을 변화시키고, 결국 신경계에서 어떤 현상을 일으키게 된다는 가설(Dragunow *et al.*, 1989)이 부분적으로 증명되고 있다. 끊임없는 외부의 자극에 대한 신경계의 대응을 신경계가 갖고 있는 plasticity라는 특성이라고 볼 때, 이 현상으로 정상 생리 기능인 기억과 학습의 기전

을 설명하기도 하며(Cole *et al.*, 1989; Wisden *et al.*, 1990; Bliss & Collingridge, 1993), 병리학적으로는 약물내성(Mackler & Eberwine, 1992; Nestler, 1992), 약물과민성 및 부작용, 간질(Dragunow & Robertson, 1987a; Dragunow *et al.*, 1992), 허혈(Uemura *et al.*, 1991), 우울증(Post, 1992)과 같은 정신병적 상태를 설명하기도 한다. 그러나 IEGs가 외부의 여러 형태의 자극에 의해서 발현되는 사실은 알려져 있지만(Dragunow & Robertson, 1987b; Bravo, 1990; Herschman, 1991), 아직도 뇌 기능변화와의 직접적인 관계에 대해서는 완전히 확립되어 있지 못하다. 간질발작에 있어서도 IEGs의 역할은 아직은 명확하지 못하다. 간질은 뇌의 과잉방전으로 반복된 발작이 일어나는 기능성 질환으로 알려져 있으며, 경련제 pentylenetetrazole(PTZ), kainic acid(KA)와 kindling animal에서 *c-fos*, *c-jun*, *krox-24*(NGFI-A, *zif*/268, EGR-1) 등의 조기유전자들이 발현됨이 이미 보고되어 있다(Dragunow & Robertson, 1987a; Morgan *et al.*, 1987; White & Gall, 1987; Saffer *et al.*, 1988). 중추신경계의 수용체중에서 간질 발작에는 NMDA수용체가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Collingridge *et al.*, 1983; Harris *et al.*, 1984; Rothman & Olney, 1987). 그러나, NMDA수용체와 IEGs의 관계에 있어서 NMDA와 non-NMDA수용체효현제는 신경계의 IEGs표현제를 증가시키지만 NMDA수용체의 비경쟁적 길항제인 MK-801은 전기자극(Cole *et al.*, 1990)이나 lindane에 의한 IEGs 표현제 증가에는 길항의 효과가 나타나지 않았으며(Vendrell *et al.*, 1992), kindling model에서는 효과가 있었다고 한다(Labiner *et al.*, 1993). 또한 IEGs mRNA의 증가에 대한 MK-801의 억제는 조기유전자의 종류에 따라서도 다르게 나타났다. 예로써, *c-fos*와 *krox-20* mRNA는 억제되었으나, *jun-B* 와 *c-jun* mRNA의 억제는 뚜렷하지 못하였으며, *krox-24* mRNA에는 영향을 미치지 못하였다. 이러한 결과로 볼때 neuron에서 IEGs유전자발현을 NMDA수용체만이 관계된다고 볼 수는 없다.

이와같이 경련과 조기유전자의 관계에 대해서는 아직 명확한 설명이 되어 있지 못하기에 저자들은 본 연구를 통해서 몇 종류의 경련제에 의한 뇌 부위별 IEGs mRNA expression을 관찰해보고자 하였으며, 3종류의 경련유도 약물을 이용하므로써, seizure유형과 IEGs표현제와의 관계에 대해서도 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 시약 : 실험동물은 동일한 장소에서 3주 이상 일정한 사료로 사육한 250g 내외의 Sprague-Dawley 백서를 암수 구별없이 사용하였다. KA, PTZ, NMDA, baclofen은 Sigma사로부터, MK-801은 RBI사로부터 구입하여 사용하였다.

간질유도 : 간질유도를 위해서 KA(10mg/kg), PTZ(40mg/kg), 또는 NMDA(60mg/kg)를 각각 복강내에 투여하였으며, 길항의 효과를 보기 위해서 MK-801(2mg/kg) 또는 baclofen(5mg/kg)을 10분전에 복강내에 투여하였다. 상기 간질용량에서 60분 이내에 tonic-clonic 발작을 보인 백서가 실험에 사용되었다. 백서의 경부를 절단하여 회생시킨 후 뇌조직을 적출하여 대뇌, 선조체, 뇌간의 3부분으로 분리하였다.

Probe 준비 : *c-myc*과 GAPDH의 cDNA probe는 [$\alpha^{32}P$]dCTP(Amersham)를 nick translation(Gibco BRL)시켰으며, *c-fos*(0.68kb EcoRI/Hind III cut)는 Dig-RNA labelling kit(Boehringer Mannheim)를 이용하여 RNA probe를 만들었다.

RNA 분리 : RNAzol™ B(Biotecx laboratories, Inc.)를 조직 100mg당 1ml을 넣고 homogenizer로 조직을 마쇄시키고 조직 용해액 1ml당 0.1ml의 chloroform을 넣고 15초간 잘 혼합하고 4°C에 5분간 두었다. 이것을 12,000rpm, 4°C로 15분간 원심하여 상층액을 새 tube로 옮긴 후 동량의 2-propanol을 넣고 -70°C에 2시간 방치하였다. 이를 12,000rpm, 4°C로 15분간 원심하여 얻은 RNA를 75% cold ethanol로 세척하고 Speedvac concentrator(Savant Co., U.S.A)에서 4분간 건조시킨 다음 여기에 diethyl pyrocarbonate(DEPC) 처리된 중류수를 넣어 녹인 후 UV spectrophotometer로 농도 및 순도를 측정하고 -70°C에 보관하여 사용하였다.

Northern blot hybridization에 의한 mRNA 분석 : 분리된 20μg의 RNA에 formamide, formaldehyde 및 10X MOPS(sample buffer)를 첨가하고 65°C에서 10분간 가온한 후 열음에 둔다. Formaldehyde와 10X MOPS가 들어 있는 0.9% agarose gel을 이용하여 전기영동한 다음 nylon membrane(Amersham)으로 전이시켰다. *c-myc*과 GAPDH의 경우는 5X SSPE, 5X Denhardt's solution, 0.5%(w/v) SDS, 및 5% salmon sperm DNA를 함유한 용액으로 65°C에서 최소 1시간 prehybridization하고 100°C에서 5분간 가열하여 denature시킨 labelled probe를 첨가하여 65°C에서

최소 12시간이상 hybridization하였다. 영하 70°C에서 membrane을 x-ray film에 3일간 노출시킨 다음 현상하였다. *c-fos*의 경우는 50% formamide, 5X SSC, 2% blocking reagent, 0.1% N-laurylsarcosine, 및 0.02% SDS를 함유한 용액에서 68°C에서 최소 1시간 prehybridization하고 100°C에서 5분간 가열하여 denature시킨 labelled probe를 첨가하여 68°C에서 최소 6시간이상 hybridization하여 immunological detection방법을 이용한 color precipitate 형성을 관찰하였다. mRNA의 발현은 *c-myc*, *c-fos*, GAPDH 모두 Gel document system(Bio-Rad, Molecular Analyst Gel Doc 1000)을 이용하여 분석하였다.

성 적

대뇌 : KA와 PTZ는 *c-fos* mRNA의 표현을 증가시켰으며, KA와 PTZ투여에 의한 *c-fos*의 증가는 MK-801전처치로 별 변화가 없었다(Fig 1). Baclofen 전처치에 의해서도 유사한 양상을 보였다(Fig 2). NMDA는 *c-fos*, *c-myc* mRNA표현을 증가시키는 경향을 보이지 않았으며, MK-801 및 baclofen 전처치에 의하여 증가되는 경향을 나타내었다(Fig 1, 2, 3, 4).

KA와 PTZ에 의한 *c-myc*표현의 증가는 미약하였으며 MK-801전처치에 의해서 별 변화가 없었으나(Fig 3), baclofen전처치에 의해서 다소 증가되었다(Fig 4).

선조체 : KA, PTZ, NMDA는 *c-fos*, *c-myc* mRNA표현을 증가시켰으며, KA, PTZ에 의한 *c-fos*, *c-myc*의 증가는 MK-801, baclofen으로 억제되지 않았으나(Fig 1, 2, 3, 4), NMDA에 의한 *c-fos*표현은 MK-801로 더욱 증가되었다(Fig 1, 2).

뇌간 : KA, PTZ, NMDA는 *c-fos*표현을 다소 증가시켰으며, *c-fos*의 표현은 MK-801, baclofen전처치에 의해 다소 증가되었으며, NMDA투여군에서 더욱 현저하였다(Fig 1, 2). 그러나, *c-myc*표현은 각 약물처치에 의해서 별 변화가 없었으며 MK-801 또는 baclofen전처치에 의해서 영향을 나타내지 않았다(Fig 3, 4).

토 론

이 연구에서 경련유도제로 사용된 PTZ, KA에 의한 *c-fos*, *c-myc* mRNA표현의 증가가 대뇌와 선조체에서 관찰되었다. 이 결과는 IEGs유전자 표현의 증가가 seizure와 관계가 있다고 하는 많은 보고들과

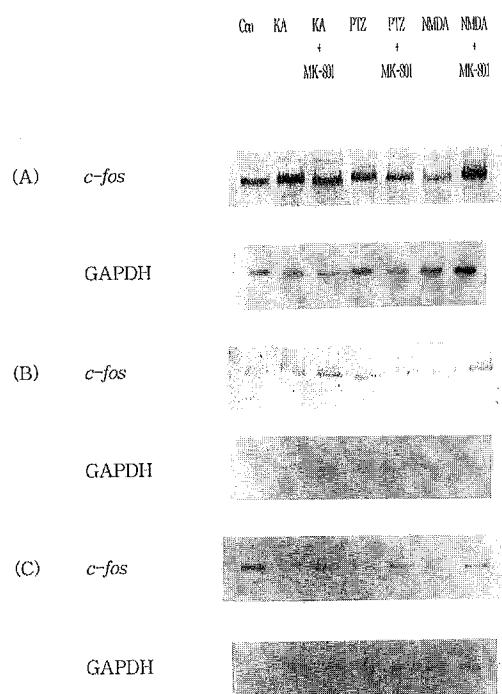


Fig 1. Effects of KA, PTZ, NMDA, and MK-801 on the *c-fos* expression in the cerebral cortex(A), striatum(B), and brain stem(C) of rat brain.

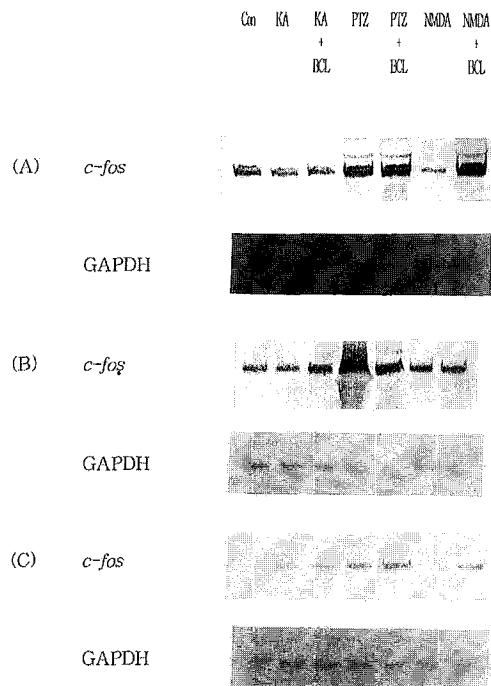


Fig 2. Effects of KA, PTZ, NMDA, and baclofen(BCL) on the *c-fos* expression in the cerebral cortex(A), striatum(B), and brain stem(C) of rat brain.

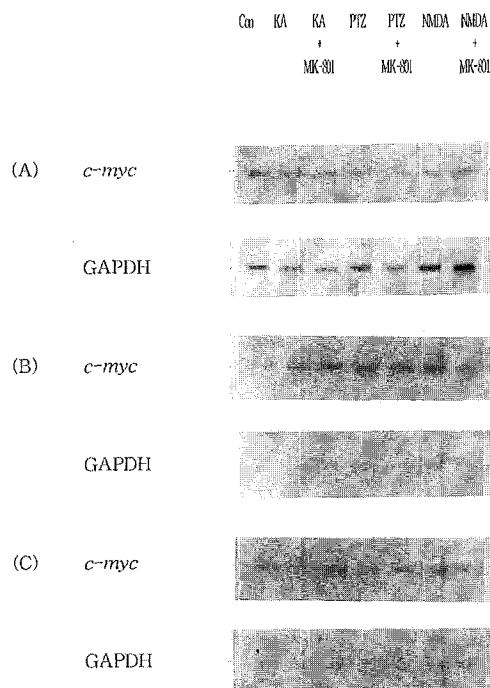


Fig 3. Effects of KA, PTZ, NMDA, and MK-801 on the *c-myc* expression in the cerebral cortex(A), striatum(B), and brain stem(C) of rat brain.

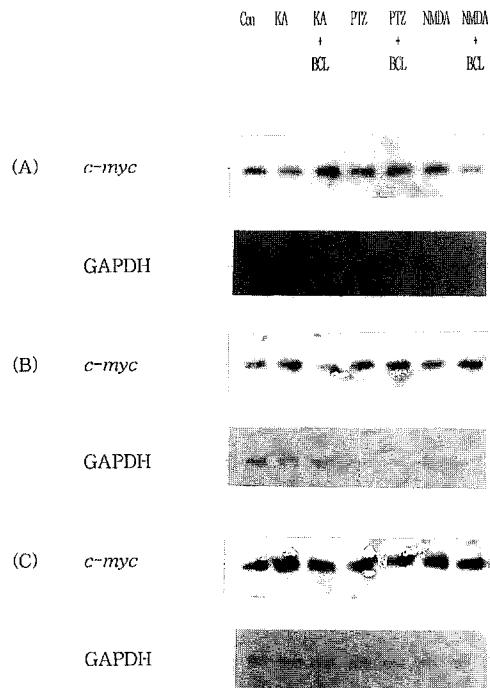


Fig 4. Effects of KA, PTZ, NMDA, and baclofen(BCL) on the *c-myc* expression in the cerebral cortex(A), striatum(B), and brain stem(C) of rat brain.

일치하였다(Dragunow & Robertson, 1987a ; Morgan et al, 1987 ; White & Gall, 1987 ; Saffer et al, 1988). IEGs mRNA의 증가는 gene transcription시기와 비례 하며 late response gene 표현을 조절한다고 생각한다(Morgan & Curran, 1989 ; Sonnenberg et al, 1989). Seizure는 신경세포의 과잉방전현상의 결과라고 생각할 때, 지속적인 trans-synaptic stimulation을 하면 gene expression 변화가 초래되리라는 것을 가정 할 수 있다. 그러므로, seizure model은 생체내의 신경계에서 일어나는 자극과 반응의 관계를 연구하는 좋은 실험대상이라고 생각한다. IEGs 유전자 표현은 신경세포에서만 특이하게 나타나는 현상은 아니며, 모든 세포에서 여러 가지 자극에 의해서 활성화되는 비특이적 자극 초기의 일시적인 반응으로 알려져 있다(Dragunow & Robertson, 1987a ; Bravo, 1990 ; Herschman, 1991). 신경세포에서의 IEGs expression에는 각종 neurotransmitter들과 수용체반응, neuronal sprouting, synaptic density, membrane electrical activity, neurotrophic growth factor들에 의한 복잡한 조절이 관여된다. IEGs 중에서도 *c-fos*, *Jun-B*, *c-Jun*, *jun-D* 등은 leucine zipper dimerization motif를

가지며 DNA-binding transcription factor AP-1 site에서 homo 또는 heterodimer를 이룬다. 이와는 달리 *c-myc*은 helix-loop-helix motif를 가지며, 아직 그 기능에 대해서는 *c-fos* family만큼 잘 알려져 있지 못하다.

본 연구에서는 몇 경련제들이 특정 뇌 부위에서 IEGs의 표현계를 어떻게 달리 나타내는지를 부분적으로나마 조사하였다. 보고에 의하면 PTZ를 투여하면 해마에서 *c-fos* mRNA는 seizure 후 15분 후에 나타나서 1시간 후에는 대조군에 비하여 20배까지 증가하였으며, 3시간에는 정상으로 회복되었으며 이러한 증가는 benzodiazepine 투여로 억제되었다고 하였다(Morgan et al, 1987). 또한 kindling animal과 전신 발작을 일으킨 동물의 체내 조직에 일시적인 *c-fos* mRNA의 표현이 증가되었다는 많은 보고가 있으며, 이러한 발작후의 *c-fos*의 증가는 신경세포의 적응과 정 및 neuronal plasticity라고 보는 견해가 지배적이다.

이 연구에서 조사되었던 *c-myc*, *c-fos* 표현계의 결과를 보면 경련제의 종류(KA, PTZ, NMDA)와 부위(대뇌, 선조체, 뇌간)에 따라서 차이를 나타냈는데,

epilepsy와 밀접한 관계에 있다고 하는 NMDA 수용체에 작용하는 NMDA만 투여하였을 때 PTZ, KA에 의한 증가에 비하여 더 뚜렷한 결과를 얻지 못하였다. 대뇌에서는 *c-fos*, *c-myc* 모두에서 MK-801에 의해 표현계가 오히려 증가되는 것을 관찰하였다. Protooncogene이 발작의 자극 종류(전기자극, PTZ, KA, caffeine, 국소마취제) 및 동물에 따라서 뇌 조직부위에서 각기 다른 분포를 보였다는 많은 보고가 이미 있으며(Morgan *et al.*, 1987; Le Gal La Salle 1988; Popovici *et al.* 1988; Nakajima *et al.*, 1989), 이것은 경련이 발생하면서 거치는 신경통로가 각각 다르기 때문이라고 추측하는 견해도 있다(Clark *et al.*, 1991). Manev 등(1990)은 cerebellar granule 세포를 배양하여 저농도의 glutamate($1 \mu\text{M}$)를 투여로 *c-fos*가 유도되는 것을 보고하였는데, $50 \mu\text{M}$ 의 고농도에서는 *c-fos*가 유도되지 않았다고 한다. 한편, 이와는 상반되게 Sagar 등(1988)은 NMDA의 신경상해 작용이 있는 농도에서만 NMDA에 의해 *c-fos*가 증가되었다고 하였다. 본 연구의 결과로 미루어 NMDA나 glutamate에 의한 *c-fos* 유도가 신경상해 정도와 일치하는 현상이 아니라고 생각된다. 본 연구에서도 이용된 경련제 KA, PTZ, NMDA에 의하여 특이한 *c-fos*, *c-myc* 발현 양상과 길항제 MK-801과 baclofen의 전치치가 *c-fos*와 *c-myc*의 표현을 길항하는 작용이 뚜렷하지는 않았다. NMDA 투여에 의한 *c-fos* 표현은 MK-801 또는 baclofen 전치치로 더욱 증가되는 경향을 관찰하였다(Fig 1 & 2). 이 결과는 *c-fos*, *c-myc*은 경련에 대한 일련의 자극에 대한 적응반응이라는 기능적인 의미보다는 자극에 대한 비특이적인 세포내 일시적 반응이라고 보아지며, 적어도 *c-fos*, *c-myc*이 polysynaptic pathway의 어떤 marker는 될 수 있을 것이라는 Sagar 등(1988)의 견해와 일치하는 바이다.

길항제 MK-801에 의해 오히려 *c-fos*, *c-myc*의 증가가 더욱 현저해지는 현상은 non-competitive NMDA 수용체 길항제인 MK-801 단독투여로 대뇌조직에서 Fos, Fos-B, c-Jun, Jun-B, Jun-D, Krox-24 등의 immediate early gene(IEG)-protein의 표현을 증가시켰다는 보고(Gass *et al.*, 1993)를 볼 때 예상하는 항경련제로서의 MK-801의 신경보호작용이 IEGs 유도 여부와 일치하지는 않는다고 생각한다. 이 결과로 *c-myc*, *c-fos* 유도는 경련과 관계되어서 유도된 것이라고 생각하지만, glutamate 수용체, GABA 수용체만이 직접 관여하는 것으로는 보이지 않으며, 경련과 IEGs 표현에 관련된 인자들에 대한 연구는 더 필요하-

다고 생각한다.

요 약

간질발작과 조기유전자 발현의 관계에 대한 많은 보고가 있지만, 본 연구에서는 경련제 KA, PTZ, NMDA에 의한 대뇌, 선조체, 뇌간 부위에서 *c-fos*, *c-myc* mRNA 표현을 살펴보고, competitive NMDA receptor antagonist인 MK-801과 GABA agonist인 baclofen을 전치치하여 그들 표현계의 변화를 관찰하였다. 그 결과, 위의 길항제들이 경련제의 표현을 선택적으로 길항하는 것을 찾아내지는 못하였으며 경련시에 IEGs 유전자 발현은 자극에 대한 nonspecific한 일시적 반응이라고 생각되며, 앞으로 이에 관련된 수용체 신경전달물질 등의 인자들에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- Bliss TVP, Collingridge GL : A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature(Lond.)* 1993 ; 361 : 31-39.
- Bravo R : Growth factor responsive genes in fibroblasts. *Cell Growth Diff* 1990 ; 1 : 305-309.
- Clark M, Post RM, Weiss SRB, Cain CJ, Nakajima T : Regional expression of *c-fos* mRNA in rat brain during the evolution of amygdala kindled seizures. *Mol Brain Res* 1991 ; 11 : 55-64.
- Cole AJ, Abu-Shakra S, Saffen DW, Baraban JM, Worley PF : Rapid rise in transcription factor mRNAs in rat brain after electroshock-induced seizure. *J Neurochem* 1990 ; 55 : 1920-1927.
- Cole AJ, Saffen DW, Baraban JM, Worley PF : Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. *Nature* 1989 ; 340 : 474-476.
- Collingridge GL, Kehl SJ, Melenan H : Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol(London)* 1983 ; 334 : 33-46.
- Dragunow M, Peterson MR, Robertson HA : Presence of *c-fos*-like immunoreactivity in the adult rat brain. *Eur J Pharmacol* 1987 ; 135 : 113-114.
- Dragunow M, Robertson HA : Generalized seizures induce *c-fos* protein(s) in mammalian neurons.

- Neurosci Lett* 1987a ; 82 : 157-161.
- Dragunow M, Robertson HA : Kindling stimulation induces *c-fos* protein(s) in granule cells of the rat dentate gyrus. *Nature* 1987b ; 329 : 441-442.
- Dragunow M, Yamada N, Bilkey DK, Lawlor P : Induction of immediate-early gene proteins in dentate granule cells and somatostatin interneurons after hippocampal seizures. *Mol Brain Res* 1992 ; 13 : 119-126.
- Gass P, Herdegen T, Bravo R, Kiessling M : Induction and suppression of immediate early genes in specific rat brain regions by the non-competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801. *Neuroscience* 1993 ; 53 : 749-758.
- Goelet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandei ER : The long and short of long-term memory-a molecular frame work. *Nature(Lond.)* 1986 ; 322 : 419-422.
- Harris EW, Ganong AH, Cotman CW : Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptor. *Brain Res* 1984 ; 323 : 132-137.
- Hershman HR : Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters. *A Rev Biochem* 1991 ; 60 : 281-319.
- Labiner DM, Butler LS, Cao Z, Hosford DA, Shin C, Mcnamara JO : Induction of *c-fos* mRNA by kindled seizures : complex relationship with neuronal burst firing. *J Neurosci* 1993 ; 13 : 744-751.
- Le Gal La Salle G : Long-lasting and sequential increase of *c-fos* oncoprotein expression in kainic acid-induced status epilepticus. *Neurosci Lett* 1988 ; 88 : 127-130.
- Manev H, Costa E, Wroblewski JT, Guidotti A : Abusive stimulation of excitatory amino acid receptors : a strategy to limit neurotoxicity. *FASEB J* 1990 ; 4 : 2789-2797.
- Mackler SA, Eberwine JH : The molecular biology of addictive drugs. *Mol Neurobiol* 1992 ; 5 : 45-58.
- Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JL, Curran T : Mapping patterns of *c-fos* expression in the central nervous system after seizure. *Science* 1987 ; 237 : 192-197.
- Morgan JI, Curran T : Stimulus-transcription coupling in neurons : role of cellular immediate early genes. *Trend Neurosci* 1989 ; 12 : 459-462.
- Nakajima T, Daval JL, Morgan PF, Post RM, Marangos RJ : Adenosinergic modulation of caffeine-induced *c-fos* mRNA expression in mouse brain. *Brain Res* 1989 ; 501 : 307-314.
- Nestler EJ : Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci* 1992 ; 12 : 2439-2450.
- Popovici TH, Barbin G, Ben Ari Y : Kainic acid-induced seizures increase *c-fos*-like protein in the hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1988 ; 150 : 405-406.
- Post RM : Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992 ; 149 : 999-1010.
- Rothman SM, Olney JW : Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trend Neurosci* 1987 ; 10 : 299-302.
- Saffen DW, Gole AJ, Worley PF, Christy BA, Ryder K, Baraban JM : Convulsant-induced increase in transcription factor messenger RNAs in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 7795-7799.
- Sagar SM, Sharp FR, Curran T : Expression of *c-fos* protein in brain : metabolic mapping at the cellular level. *Science* 1988 ; 240 : 1328-1331.
- Sonnenberg JL, Rauscher FJ III, Morgan JI, Curran T : Regulation of proenkephalin by *fos* and *jun*. *Science* 1989 ; 246 : 1622-1625.
- Uemura Y, Kowall NW, Beal MF : Global ischemia induces NMDA receptor-mediated *c-fos* expression in neurons resistant to injury in gerbil hippocampus. *Brain Res* 1991 ; 542 : 343-347.
- White JD, Gall CM : Differential regulation of neuropeptide and proto-oncogene mRNAs in hippocampal seizure. *Mol Brain Res* 1987 ; 3 : 21-29.
- Wisden W, Errington ML, Williams S, et al : Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. *Neuron* 1990 ; 4 : 603-614.
- Vendrell M, Pujol MJ, Tusell JM, Serratosa J : Effect of different convulsants on calmodulin levels and proto-oncogene *c-fos* expression in the central nervous system. *Mol Brain Res* 1992 ; 14 : 285-292.