

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.041

· 专论与综述 ·

双孔钾通道 TREK-1 结构、分布、调控因素及其抗癫痫作用的研究进展 *

王 晖 肖昭扬[△] 高琴琴 刘明富

(第四军医大学附属西京医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要:钾离子通道是最大最复杂的离子通道家族,迄今为止在人类基因组中共克隆出了 70 余种钾离子通道亚型,其中双孔钾离子通道是近年来新发现的一类钾离子通道亚家族,它们在结构上与电压依赖性钾通道、钙激活钾通道、内向整流型钾通道等传统的单孔钾离子通道差异很大。双孔钾离子通道,具有 4 个跨膜片段,形成独特的 2 个孔道结构域,主要介导背景钾电流。由于其介导背景钾电流而参与并维持静息膜电位形成等重要生理作用而备受关注。近年来研究最多的双孔钾通道 TREK-1 几乎表达于机体的每一个细胞,可被细胞内酸度、膜牵张、多不饱和脂肪酸、温度、受体偶联第二信使系统调控,调节细胞兴奋性,参与一系列生理、病理过程,与神经系统疾病如癫痫密切相关,本文就此做一综述。

关键词:双孔钾通道; TREK-1; 脑缺血; 癫痫

中图分类号:R742.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)12-2356-04

Research Progress about the Molecular Structure and Tissue Distribution and Regulation of TREK-1 and the Role of Anti-epileptic*

WANG Hui, XIAO Zhao-yang[△], GAO Qin-qin, LIU Ming-fu

(Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: Potassium channel is the largest and most complex family of ion channels. So far, more than 70 kinds of potassium ion channel subtypes have been cloned, in which the two pore domain potassium channels are discovered in recent years. They are different from traditional single potassium ion channel such as voltage dependent potassium channel, calcium activated potassium channel, and inward rectifier potassium channels etc in structure. Two pore domain potassium channel, with four transmembrane segments, formed a unique domain two channel structure, mainly mediates background potassium current. Due to this characteristic, two pore domain potassium channel participates and maintains resting membrane potential. Therefore, it becomes the focus of attention. In recent years, the most studied TREK-1 expresses in almost every cell of the body. It can be controlled by intracellular acidity, membrane stretch, polyunsaturated fatty acid, temperature, and receptor coupled second messenger system. And it regulates cell excitability, participates in a series of physiological and pathological process, and is closely related to nervous system diseases such as epilepsy. This article makes a brief introduction.

Key words: Two-pore domain potassium channel; TREK-1; Cerebral ischemia; Epilepsy

Chinese Library Classification: R742.1 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)12-2356-04

前言

上世纪 90 年代发现并克隆的含 4 个跨膜片段和 2 个孔区的双孔钾通道,可在静息电位处开放,故也常被称为背景钾通道或漏流钾通道,共有 15 个成员,依据氨基酸序列的相似性和功能特性分为 6 个亚族:TWIK、THIK、TASK、TALK、TREK 及 TRESK。TREK 亚族又包括 TREK-1、TREK-2、TRAAK3 个成员, TREK-1(K2P2.1 或 KCNK2)目前研究最广泛^[1]。TREK-1 可被细胞内酸性^[2]、温度^[3]、机械力作用^[4]和其他一些刺激^[5]调控,进而影响静息膜电位和细胞兴奋性。TREK-1 分布广泛,在不同组织,表现出不同功能。如在心肌细胞,张力激活的 K2P 通道

TREK-1 参与机械 - 电反馈^[6];在脑组织, TREK-1 通道被脑缺血引起的 pH 值降低所激活,通过阻止细胞膜的去极化而降低外钙内流,对脑组织的缺血起保护作用^[7]。TREK-1 参与许多生理、病理过程,本文就 TREK-1 的结构、分布调控及与癫痫的关系做一综述。

1 TREK-1 的分子结构及分布

TREK 通道具有双孔钾通道共同的结构特点:4 个跨膜片段(M1-M4),2 个孔道结构域(P1、P2),胞浆内侧有较短的氨基端和较长的羧基端,胞外侧 M1 与 P1 之间有一环形结构,P1 和 P2 结构域序列不相同。亚基间通过环形结构的共价二硫键

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81071052)

作者简介:王晖(1981-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:临床麻醉学,E-mail:whuwhui@hotmail.com

△ 通讯作者:肖昭扬,E-mail:xiaozhaoy2006@hotmail.com

(收稿日期:2013-12-06 接受日期:2013-12-28)

组成二聚体发挥其功能特性^[8]。同 TREK 家族里另外两个成员相比, TREK-1 与 TREK-2 具有 78% 的同源性, 而同 TRAAK 的同源性为 69%, 与其他双孔钾通道成员的同源性大约 50% 左右^[9,10]。虽然 TREK-1 和 TREK-2 具有如此之高的同源性, 而且它们在胚胎小鼠和未成年小鼠大脑都有较高的表达, 然而在成年动物, TREK-1 在中枢和外周都有表达, 而 TREK-2 则主要局限于小脑^[11-14]。

TREK-1 在中枢广泛表达。人类 TREK-1 主要分布在大脑, 尤其是尾状核和硬膜的 GABA 能中间神经元^[15]。在脊髓、前额皮质、杏仁核、海马、下丘脑、中脑中缝背核的血清素激活的神经元和背根节感觉神经元中也有表达^[16,17]。在外周, TREK-1 主要表达在空腔脏器的平滑肌, 通过细胞膜超极化, 促进肌肉松弛, 进而实现器官的自适应放松^[18]。在肠壁、膀胱壁、子宫肌层, 以及基底动脉、肠系膜动脉、皮肤动脉和肺动脉, 都发现 TREK-1 的表达^[12,13,18-22]。有趣的是, 在颈动脉和股动脉并没有检测到 TREK-1^[12]。在心血管系统, TREK-1 分布于心房心室的心肌细胞, 通过心肌壁调节细胞收缩, 实现机械 - 电反馈^[22-25]。TREK-1 参与上皮细胞生理的不同方面, 包括调节 K⁺ 内稳态, 与跨膜离子流、细胞体积的调节、膜去极化和感受血管流体流动产生的剪切力息息相关。TREK-1 在肠系膜动脉内皮和皮肤微血管的表达, 在内皮来源的压力诱发的血管舒张, 扮演了重要角色^[12,18]。此外, TREK-1 在肺、肾和肾上腺皮质的细胞也有表达^[26,27]。在肾上腺, TREK-1 失活产生去极化、Ca²⁺ 通过电压激活的离子通道内流, 从而激发醛固酮和皮质醇的分泌^[28,29]。最近有文献报道 TREK-1 在前列腺癌中的表达明显增高, 而在正常的前列腺组织和良性前列腺肥大中不表达^[30], 提示 TREK-1 的表达与细胞增殖正相关。

2 TREK-1 的调控特性

2.1 TREK-1 的药理学特性

TREK-1 通道对经典的 K⁺ 通道阻断剂, 如 4- 氨基吡啶, 四乙基铵不敏感^[4,31], 但可被其他药物, 比如选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁药氟西汀抑制^[16,32]。

TREK-1 通道能被临床剂量的挥发性麻醉药氟烷, 异氟醚, 氯仿等开放^[33]。TREK-1 基因敲出大鼠对挥发性麻醉剂的敏感性降低^[34], 也证实了 TREK-1 参与了挥发性麻醉剂的麻醉作用。同样, TREK-1 通道还可被氙气、一氧化氮、环丙烷等气体麻醉剂开放^[35], 被局麻药布比卡因和利多卡因抑制^[36,37]。用这些麻醉剂刺激离体的片段也能激活 TREK-1 活性, 证实是对 TREK-1 的直接效应。研究证实, TREK-1 的 C 末端域在麻醉剂调控活性中发挥主要作用^[33,35]。

2.2 TREK-1 基础活性相对较低, 在膜牵张、适宜的温度、细胞内酸化、多不饱和脂肪酸等的作用下, 活性增加

2.2.1 TREK-1 的机械门控特性 TREK-1 可被细胞膜的机械变形激活^[4,38], 且不依赖于胞内 Ca²⁺ 和 ATP^[4]。机械门控可能是膜的凸状(变形)通过脂质双分子层作用于 TREK-1 通道^[4,39,40]。与此一致的是, 在内面向外模式下, 负性压力比正压力活化通道的作用更加有效^[4,39]。渗透性细胞肿胀活化(或减轻抑制)通道, 可能也是通过细胞膜张力的改来影响通道活性^[4,39,40], 这一结果表明, 机械力可以通过细胞膜的脂质双分子层作用于通道, 并

不依赖于细胞膜的完整性。敲除 TREK-1 通道的 C 末端区域, TREK-1 通道对膜的牵张反应逐渐丧失反应, 失活加快, 证实 C 末端在机械门控特性中期重要作用^[4]。

2.2.2 TREK-1 对温度非常敏感 观察到, 温度在 32-37 °C 之间, TREK-1 敏感性最高, 温度每增加 1 °C, 电流幅度升高 0.9 倍。并且该观察室可逆的。而一旦温度超过 42 °C, 活性反而逐渐降低^[9]。因此在哺乳动物正常的体温范围, TREK-1 活化进而控制膜电位的能力近于最佳。与机械门控特性不同的是, TREK-1 感受温度依赖于细胞膜的完整性^[9]。

2.2.3 TREK-1 通道可被化学刺激强烈激活 TREK-1 对脂类非常敏感, 可被多不饱和脂肪酸如花生四烯酸、亚油酸、亚麻酸激活, 活化是直接的, 而且不依赖于花生四烯酸的代谢^[41]。饱和脂肪酸则对其没有影响。多不饱和脂肪酸可以在切割的膜片上激活 TREK-1 通道, 这表明它们发挥作用并不依赖于完整的细胞结构, 而是通过与通道蛋白的直接作用完成或者是插入膜脂质双分子层从而间接地影响通道的门控特性^[41,42]。细胞外的溶血磷脂, 包括溶血磷脂酰胆碱和血小板活化因子都可以开放 TREK-1 通道^[43]。但是, 与花生四烯酸不同的是, 其他脂质的作用可能涉及第二信使信号转导通路^[43,44]。切除部分肽段的方法分析证实, 同先前在膜牵张实验中一样, TREK-1C 末端在对花生四烯酸的反应中至关重要^[4]。这些结果提示, 多不饱和脂肪酸和膜牵张活化通道可能有关联。当然, 在通道蛋白上存在多不饱和脂肪酸特异的结合位点这一可能也不能完全排除^[4,45]。

2.2.4 酸度活化 TREK-1 细胞内酸化可激活 TREK-1, 使 TREK-1 由机械门控性通道转化成持续激活的“漏”通道^[46], 这一过程 E306 位点起了重要作用。推测质子化的 E306 促进了质子聚集簇与通道 C 末端带负电荷的基团的相互作用^[46]。而且, 胞内酸化还可以逐渐抑制 TREK-1 失活^[40]。

2.2.5 TREK-1 被第二信使信号通路调节 TREK-1 被配体偶联的 Gs 和 Gq 抑制^[4]。Gs 通路很可能是由于蛋白激酶 A 磷酸化^[4]。但是通过 Gq 通路发挥抑制作用的机制迄今未明, 可能是磷酸化蛋白激酶 C^[47], 甘油二酯, 磷脂酸介导的^[48]。此外, NO 供体激活 TREK-1 也是通过磷酸化蛋白激酶 G^[49]。这些研究结果表明, TREK-1 通道被信号转导通路紧密调节。

3 TREK-1 与癫痫

早在十几年前, 就有研究证实多不饱和脂肪酸, 在大脑疾病如癫痫, 发挥重要的神经保护功能^[50]。随后又有学者证实, 多不饱和脂肪酸的神经保护功能是通过 TREK-1 发挥作用的^[34]。TREK-1 在大脑皮质和海马的 GABA 能中间神经元高水平表达, 这些神经元抑制锥体细胞活性^[15], 提示 TREK-1 通道可能参与了癫痫发作的控制。随后, 又有实验通过 TREK-1 基因敲出小鼠表现出抗抑郁表型, 推测出 TREK-1 可能包含选择性 5- 羟色胺再摄取抑制剂作用的下游靶点。而 5- 羟色胺作为一种重要的神经递质, 有可能能够通过 TREK-1 通道的开放程度调控神经元的兴奋性, 进而参与了癫痫的发生发展。

Lauritzen^[50]、Heurteaux^[34]等的研究发现, 在给予红藻氨酸(KA, 谷氨酸受体激动剂)和戊四氮(PTZ, GABA 能受体拮抗剂)诱发癫痫后, 与野生型小鼠相比, TREK-1 基因敲除鼠的癫痫程度评分、死亡率和平均最大发作强度均明显增加, 说明基

因敲除鼠对 KA 和 PTZ 诱导的癫痫敏感度增加。脑电图的频谱 fenix 显示, 给予 KA45 分钟后, 伴随着全面阵挛发作, TREK-1 因敲除鼠双侧棘波放电的频率和幅度都高于野生型鼠。而且在给予 KA120 分钟后, TREK-1 基因敲除鼠 CA3 区的 c-fos (通常作为神经元兴奋性的生化标志) 表达明显增高, 说明 TREK-1 在降低神经元兴奋性中的重要作用。Heurteaux 的实验还发现, 与 TREK-1 基因敲除鼠不同, TRAAK 基因敲出鼠并没有表现出明显增高的敏感性。这说明 TREK-1 是癫痫发生的主要靶点。

早在二十多年前, 就有学者阐述, 神经病理状态, 如癫痫和缺血的组织学、生物学、代谢相关联^[5]。而且这两种病理状态的预处理都是增加了对神经元损伤的耐受。越来越多的证据表明, 大脑内存在这样一种可诱发的内源性机制, 增强神经元抵抗致死性缺血或癫痫的损伤的能力。而已有研究证实, TREK-1 在大脑缺血性损伤时发挥了重要的保护作用^[2]。基于两种疾病病理状态的关联程度, 我们有理由相信, TREK-1 在癫痫发生时一定也发挥了重要的保护作用, 只是其具体机制暂时不详。

最近的研究表明, TREK 通道在某种程度上调控海马 GABAB 受体介导的神经元的抑制作用^[5]。综合前人的研究, 毋庸置疑, TREK-1 在癫痫的发生发展过程中发挥了非常重要的作用。

4 展望

基于前人的研究, 认为 TREK-1 通道有可能通过调控神经元兴奋性而介导了癫痫异常放电, 并以此种形式参与了于癫痫发生与发展的全过程。目前尚无理想的抗癫痫药, 主要是癫痫发生发展过程机制不详, 揭示并证实 TREK-1 通道参与癫痫的全过程, 必将在癫痫理论研究和抗癫痫药物靶点选择等方面取得突破性进展。但是目前国内外关于癫痫与 TREK-1 的关系没有正式文献报道, 证实癫痫发生发展过程中 TREK-1 的动态改变, 并进行有效干预, 必将成为未来研究的热点。

参考文献(References)

- [1] Enyedi P, Czirjak G. Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain potassium channels [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90: 559-605
- [2] Cohen A, Ben-Abu Y, Hen S, et al. A novel mechanism for human K2P2.1 channel gating. Facilitation of C-type gating by protonation of extracellular histidine residues [J]. *Biol Chem*, 2008, 283: 19448-19455
- [3] Maingret F, Lauritzen I, Patel AJ, et al. TREK-1 is a heat-activated background K⁺ channel[J]. *Embo J*, 2000, 19: 2483-2491
- [4] Patel AJ, Honore E, Maingret F, et al. A mammalian two pore domain mechanogated S-like K⁺ channel[J]. *Embo J*, 1998, 17: 4283-4290
- [5] Noel J, Sandoz G, Lesage F. Molecular regulations governing TREK and TRAAK channel functions [J]. *Channels (Austin)*, 2011, 5: 402-409
- [6] Wang W, Zhang M, Li P, et al. An increased TREK-1-like potassium current in ventricular myocytes during rat cardiac hypertrophy [J]. *Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(4): 302-310
- [7] Yin X, Su B, Zhang H, et al. TREK1 activation mediates spinal cord ischemic tolerance induced by isoflurane preconditioning in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 2; 515(2):115-120
- [8] Kim D. Fatty acid-sensitive two-pore domain K⁺ channels [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24(12): 648-654
- [9] Bang H, Kim Y, Kim D. TREK-2, a new member of the mechanosensitive tandem-pore K⁺ channel family [J]. *Biol Chem* 2000, 275: 17412-17419
- [10] Lesage F, Terrenoire C, Romey G, et al. Human TREK2, a 2P domain mechano-sensitive K⁺ channel with multiple regulations by polyunsaturated fatty acids, lysophospholipids, and Gs, Gi and Gq protein-coupled receptors[J]. *Biol Chem* 2000, 275: 28398-28405
- [11] Liu W, Saint DA. Heterogeneous expression of tandem-pore K⁺ channel genes in adult and embryonic rat heart quantified by real-time polymerase chain reaction[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31: 174-178
- [12] Gardener MJ, Johnson IT, Burnham MP, et al. Functional evidence of a role for two-pore domain potassium channels in rat mesenteric and pulmonary arteries[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142: 192-202
- [13] Tichenor JN, Hansen ET, Buxton IL. Expression of stretch activated potassium channels in human myometrium[J]. *Proc West Pharmacol Soc*, 2005, 48: 44-48
- [14] Talley EM, Solorzano G, Lei Q, et al. Cns distribution of members of the two-pore-domain (KCNK) potassium channel family[J]. *Neurosci*, 2001, 21: 7491-505
- [15] Hervieu, G. J. et al. Distribution and expression of TREK-1, a two-pore-domain potassium channel, in the adult rat CNS [J]. *Neuroscience*, 2001, 103, 899-919
- [16] Heurteaux, C. et al. Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression resistant phenotype [J]. *Nature Neurosci*, 2006, 9, 1134-1141
- [17] Medhurst AD, Rennie G, Chapman CG, et al. Distribution analysis of human two pore domain potassium channels in tissues of the central nervous system and periphery[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 86: 101-114
- [18] Sanders KM, Koh SD. Two-pore-domain potassium channels in smooth muscles: new components of myogenic regulation[J]. *Physiol* 2006, 570: 37-43
- [19] Baker SA, Hennig GW, Han J, et al. Methionine and its derivatives increase bladder excitability by inhibiting stretch-dependent K⁺ channels[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153: 1259-1271
- [20] Buxton IL, Singer CA, Tichenor JN. Expression of stretch-activated two-pore potassium channels in human myometrium in pregnancy and labor[J]. *PLoS One*, 2010, 5: 12372
- [21] Blondeau N, Petruault O, Manta S, et al. Polyunsaturated fatty acids are cerebral vasodilators via the TREK-1 potassium channel [J]. *Circ Res*, 2007, 101: 176-184
- [22] Garry A, Fromy B, Blondeau N, et al. Altered acetylcholine, bradykinin and cutaneous pressure-induced vasodilation in mice lacking the TREK-1 potassium channel: the endothelial link [J]. *EMBO Rep*, 2007, 8: 354-359
- [23] Terrenoire C, Lauritzen I, Lesage F, et al. A TREK-1-like potassium channel in atrial cells inhibited by beta-adrenergic stimulation and activated by volatile anesthetics[J]. *Circ Res*, 2001, 89: 336-342
- [24] Gurney A, Manoury B. Two-pore potassium channels in the cardio-

- vascular system[J]. *Eur Biophys J*, 2009, 38: 305-318
- [25] Kelly D, Mackenzie L, Hunter P, et al. Gene expression of stretch-activated channels and mechanoelectric feedback in the heart [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 642-648
- [26] Inglis SK, Brown SG, Constable MJ, et al. A Ba²⁺-resistant, acid-sensitive K⁺ conductance in Na⁺-absorbing H441 human airway epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292: 1304-12
- [27] Enyeart JJ, Xu L, Danthi S, et al. An ACTH- and ATP-regulated background K⁺ channel in adrenocortical cells is TREK-1 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 49186-49199
- [28] Enyeart JA, Danthi SJ, Enyeart JJ. TREK-1 K⁺ channels couple angiotensin II receptors to membrane depolarization and aldosterone secretion in bovine adrenal glomerulosa cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287: 1154-1165
- [29] Brenner T, O'Shaughnessy KM. Both TASK-3 and TREK-1 two-pore loop K channels are expressed in H295R cells and modulate their membrane potential and aldosterone secretion [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295: 1480-1486
- [30] Voloshyna I, Besana A, Castillo M, et al. TREK-1 is a novel molecular target in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 1197-203
- [31] Fink M, Duprat F, Lesage F, et al. Cloning, functional expression and brain localization of a novel unconventional outward rectifier K⁺ channel[J]. *EMBO J*, 1996, 15: 6854-6862
- [32] Kennard LE, Chumbley JR, Ranatunga KM, et al. Inhibition of the human two-pore domain potassium channel, TREK-1, by Xuoxetine and its metabolite nor-Xuoxetine [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 44: 821-829
- [33] Patel AJ, Honore E, Lesage F, et al. Inhalational anesthetics activate two-pore domain background K⁺ channels [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2: 422-426
- [34] Heurteaux C, Guy N, Laigle C, et al. TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia [J]. *EMBO J*, 2004, 23: 2684-2689
- [35] Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, et al. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide and cyclopropane[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 443-452
- [36] Punke MA, Licher T, Pongs O, et al. Inhibition of human TREK-1 channels by bupivacaine[J]. *Anesth Analg*, 2003, 96: 1665-1673
- [37] Nayak TK, Harinath S, Nama S, et al. Inhibition of human two-pore domain K⁺ channel TREK1 by local anesthetic lidocaine: negative cooperativity and half-of-sites saturation kinetics [J]. *Mol Pharmacol* 2009, 76: 903-917
- [38] Honore E. The neuronal background K2P channels: Focus on TREK1 [J]. *Nature Rev Neurosci*, 2007, 8: 251-261
- [39] Maingret F, Patel AJ, Lesage F, et al. Mechano- or acid stimulation, two interactive modes of activation of the TREK-1 potassium channel [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 26691-26696
- [40] Honore E, Patel AJ, Chemin J, et al. Desensitization of mechano-gated K-2P channels[J]. *PNAS* 2006, 103: 6859-6864
- [41] Patel AJ, Lazdunski M, Honore E. Lipid and mechano-gated 2P domain K⁺ channels[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(4): 422-428
- [42] Dedman A, Naeini RS, Folgering JHA, et al. The mechano-gated K2P channel TREK-1[J]. *Eur Biophys J*, 2009, 38: 293-303
- [43] Maingret F, Patel AJ, Lesage F, et al. Lysophospholipids open the two-pore domain mechano-gated K⁺ channels TREK-1 and TRAAK [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275: 10128-10133
- [44] Chemin J, Patel AJ, Duprat F, et al. Lysophosphatidic acid-operated K⁺ channels[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 4415-4421
- [45] Kim D (2003) Fatty acid-sensitive two-pore domain K⁺ channels[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24: 648-654
- [46] Honore E, Maingret F, Lazdunski M, et al. An intracellular proton sensor modulates lipid- and mechano-gating of the K⁺ channel TREK-1[J]. *EMBO J* 2002, 21: 2968-2976
- [47] Murbartian J, Lei Q, Sando JJ, et al. Sequential phosphorylation mediates receptor- and kinase-induced inhibition of TREK-1 background potassium channels[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 30175-30184
- [48] Chemin J, Girard C, Duprat F, et al. Mechanisms underlying excitatory effects of group I metabotropic glutamate receptors via inhibition of 2P domain K⁺ channels[J]. *EMBO J*, 2003, 22: 403-5411
- [49] Koh SD, Monaghan K, Sergeant GP, et al. TREK-1 regulation by nitric oxide and cGMP-dependent protein kinase. An essential role in smooth muscle inhibitory neurotransmission [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 44338-44346
- [50] Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors[J]. *EMBO J*. 2000, 19(8):1784-1793
- [51] Siesjö B. K. and Wieloch T. Brain injury: neurochemical aspects[J]. In *System Trauma* (eds Becker D. P. and Povlishock J. T.). William Byrd, Richmond, 1985
- [52] JBuckler KJ, Honore E. The lipid-activated two-pore domain K⁺-channel TREK-1 is resistant to hypoxia: implication for ischaemic neuroprotection[J]. *Physiol*, 2005, 562(Pt 1): 213-222
- [53] Sandoz G, Levitz J, Kramer RH, et al. Optical control of endogenous proteins with a photoswitchable conditional subunit reveals a role for TREK1 in GABAB signaling[J]. *Neuron*, 2012, 74, 1005-1014