

# Kanały potasowe przeciekowe typu TREK-1 i ich znaczenie w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego

## TREK-1 potassium leak channels and their role in pathogenesis of central nervous system disorders

GRZEGORZ WITKOWSKI<sup>1/</sup>, ALBERT ACEWICZ<sup>2/</sup>, PAWEŁ SZULCZYK<sup>1/</sup>, AGNIESZKA SULEJ<sup>3/</sup>, KONRAD BORAWSKI<sup>3/</sup>, PIOTR SZUBERSKI<sup>3/</sup>

<sup>1/</sup> Zakład Fizjologii i Patofizjologii Człowieka, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2/</sup> I Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>3/</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Fizjologii i Patofizjologii Człowieka, Wydział Farmaceutyczny, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Dwu-porowe kanały jonowe K<sup>+</sup> (K2P) typu TREK należą do grupy kanałów przeciekowych, co oznacza, że są przewodne dla jonów K<sup>+</sup> w spoczynku i ich prawdopodobieństwo otwarć w niewielkim stopniu zależy od potencjału błonowego. Pełnią one istotną rolę w utrzymaniu potencjału błonowego spoczynkowego i regulacji pobudliwości błony komórki nerwowej. Kanały te mogą być kontrolowane przez wiele czynników endogennych i egzogennych oraz bodźców czuciowych. Jednym z kanałów należących do tej rodziny jest kanał TREK-1 (KCNK2), aktywowany przez wysoką temperaturę, rozciągnięcie błony komórkowej, zakwaszenie środowiska wewnątrzkomórkowego, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (np. kwas arachidonowy), niektóre leki neuroprotektoryjne (np. riluzol) oraz lotne i gazowe anestetyki (tj. halotan i tlenek azotu). Szereg badań wskazuje, że kanał TREK-1 może stanowić punkt uchwytu leków przeciwdepresyjnych.

**Słowa kluczowe:** dwu-porowe kanały potasowe, TREK-1, fluoksetyna, depresja, ośrodkowy układ nerwowy

Two-pore-domain K<sup>+</sup> channels (K2P) TREK are leak channels. They are permeable for K<sup>+</sup> ions at rest and their open probability does not depend on the membrane potential. They play an important role in maintaining the resting potential and regulating the excitability of nerve cells. These channels are controlled by a number of endogenous and exogenous substances. The TREK-1 channel (KCNK2) that belongs to this family is activated by i.e. high temperature, cell membrane stretch, intracellular acidification, polyunsaturated fatty acids (e.g., arachidonic acid), certain neuroprotective agents (e.g. riluzole) and volatile and gaseous anesthetics (i.e. halothane and nitrous oxide). A number of studies demonstrate that TREK-1 channel may be a target for antidepressants.

**Key words:** TREK-1, two-pore domain potassium channel, fluoxetine, depression, central nervous system

© Hygeia Public Health 2014, 49(1): 49-54

www.h-ph.pl

Nadesłano: 19.02.2014

Zakwalifikowano do druku: 10.03.2014

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

dr Grzegorz Witkowski  
Zakład Fizjologii i Patofizjologii Człowieka Wydziału  
Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Pawińskiego 3C, 02-106 Warszawa  
tel. 22 57 20 733, fax 22 57 20 733, e-mail: 9greg@wp.pl

### Wykaz skrótów

K2P – dwuporowe kanały jonowe przewodne dla jonów potasu

TREK – TWIK-Related K<sup>+</sup> channels – kanały jonowe K<sup>+</sup> typu TWIK

TWIK – Transient Weak Inward Rectifier K<sup>+</sup> channels – Kanały jonowe K<sup>+</sup> przeciekowe o słabych właściwościach dokomórkowych prostowniczych.

SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

cAMP – cykliczny adenozylomonofosforan

5HT1A – receptory serotoninergiczne typu 1A

PKA – kinaza białkowa A

### Charakterystyka kanałów TREK

Kanały jonowe TREK (KCNK2) należą do dużej rodziny kanałów K<sup>+</sup> typu K2P (*potassium tandem pore channels*) o podobnej strukturze. Kanały te są zbudowane z dwóch domen, z których każda składa się z czterech przezbłonowych segmentów (ryc. 1). Do chwili obecnej poznano 15 kanałów K<sup>+</sup> przeciekowych, zgrupowanych w 6 podrodzinach:

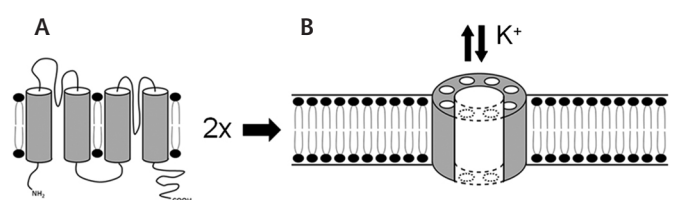
kanały TWIK, TREK, TASK, TALK, THIK i TRESK. Kanały te są otwarte w spoczynku oraz ich prawdopodobieństwo otwarć nie zależy od potencjału błonowego. W związku z tym należą one do grupy kanałów jonowych, które przyczyniają się do powstania potencjału błonowego spoczynkowego we wszystkich komórkach pobudliwych. Do podrodziny TREK należą trzy kanały: TREK-1, TREK-2 i TRAAK o zbliżonych właściwościach biofizycznych. Skrót TREK oznacza „TWIK-Related  $K^+$  channel”, gdzie TWIK jest określeniem innej podrodziny kanałów  $K^+$  przeciekowych o tak zwanych słabych właściwościach dokomórkowych prostowniczych (*Tandem-pore Weak Inward rectifier  $K^+$  Channels*). Kanały podrodziny TREK występują powszechnie w wielu obszarach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Ich obecność wykazano między innymi w interneuronach GABA-ergicznych jądra ogoniastego i skorupy, w korze przedczołowej, hipokampie, podwzgórzcu, neuronach serotonergicznym jądra grzbietowego szwu i neuronach czuciowych zwojów rdzeniowych [1, 2]. Wykazano, że aktywność większości podtypów kanałów przeciekowych (zwłaszcza kanałów typu TREK) może być modyfikowana zarówno przez substancje egzo- jak i endogenne [3, 4]. Zmniejszenie prawdopodobieństwa otwarć (zamknięcie) kanałów jonowych przeciekowych prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej i tym samym do zwiększenia pobudliwości komórek. Z kolei zwiększenie prawdopodobieństwa otwarć kanałów jonowych przeciekowych prowadzi do hiperpolaryzacji błony komórkowej i zahamowania aktywności komórek pobudliwych.

Najdokładniej zbadane zostały kanały przeciekowe z podrodziny TREK – w tym kanał TREK-1. Aktywność tego kanału zmienia się pod wpływem wielu czynników fizycznych i chemicznych. Stwierdzono, że kanał TREK-1 cechuje się wybitną mechanowrażliwością – odkształcenie błony (na przykład w wyniku obrzęku komórki) zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia tego kanału jonowego [5, 6]. Ponadto do aktywacji kanału prowadzi wzrost temperatury oraz obniżenie wewnątrzkomórkowego pH [6, 7]. Do niespecyficznych, silnych aktywatorów TREK-1 należą lizofosfolipidy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe (np. kwas arachidonowy) [8, 9], lotne i gazowe anestetyki oraz niektóre leki o neuroprotektynym mechanizmie działania (np. riluzol) [10-12].

Stwierdzono, że aktywność kanału TREK-1 zmienia się pod wpływem fosforylacji – ufosforylowany kanał staje się mniej przewodny dla jonów potasowych. Ta redukcja przewodności kanału może sprzyjać depolaryzacji błony komórki nerwowej [13, 14]. Głównym enzymem odpowiedzialnym za fosforylację kanału jest kinaza białkowa A. Aktywność tej kinazy zależy od stężenia w cytoplazmie komórki wtórnego przekazywacza

cytoplazmatycznego-cyklicznego adenozymonofosforanu (cAMP). Aktywacja wielu receptorów metabotropowych sprzężonych z białkiem Gs i Gi (między innymi receptorów dopaminergicznymi i serotonergicznymi, adrenergicznymi i muskarynowymi) prowadzi do zmiany komórkowego stężenia cAMP [5, 14], co oznacza, że mogą potencjalnie regulować właściwości kanałów jonowych  $K^+$  przeciekowych i za ich pośrednictwem zmieniać potencjał błonowy, a tym samym – pobudliwość komórek nerwowych [13, 15-17].

Badania ostatnich lat sugerują udział kanałów typu TREK w patogenezie niektórych chorób ośrodkowego układu nerwowego.



Ryc. 1. Struktura molekularna kanałów K2P. Pojedyncza domena składa się z 4 przezbłonowych segmentów (A). Kanał zbudowany jest z dwóch domen (B)

Fig. 1. Molecular structure of K2P channels. Single domain consists of 4 cross-membrane segments (A). Channel consists of 2 domains (B)

### Kanały TREK-1 i depresja

W poszukiwaniu fizjologicznego znaczenia kanałów TREK-1 Heurteaux i wsp. [18] wykorzystali myszy pozbawione genu dla tego kanału (myszy knockout, TREK-/-). W badaniach behawioralnych zaobserwowano, że zwierzęta te charakteryzują się opornością na typowe bodźce wywołujące stany depresyjne (fenotyp oporny na depresję – *depression-resistant phenotype*) [2]. W powszechnie stosowanych laboratoryjnych modelach depresji, takich jak test zawieszenia ogona i test wymuszonego pływania, myszy pozbawione tego genu zachowywały się podobnie do zwierząt o prawidłowym genotypie (*wild-type*), poddanych skutecznemu leczeniu inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI). Podanie SSRI myszom TREK-/- nie powodowało dalszych zmian zachowania. Ponadto, „oporność na depresję” myszy pozbawionych genu TREK-/- ulegała zmniejszeniu po podaniu zwierzętom inhibitora hydroksylazy tryptofanu, obniżającego poziom serotoniny w zakończeniach synaptycznych.

W doświadczeniach prowadzonych z wykorzystaniem technik elektrofizjologicznych, u zwierząt pozbawionych kanału TREK-1 stwierdzono znamienne wyższą aktywność serotonergicznymi neuronów jądra szwu. Wzorce tej aktywności były podobne do obserwowanych u myszy o prawidłowym genotypie, otrzymujących SSRI [18]. Zastosowanie technik

umożliwiających bezpośredni pomiar aktywności pojedynczych prądów jonowych kanałowych w błonie komórek nerwowych (ryc. 2) pozwoliło wykazać, że lek z grupy SSRI – fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna są silnymi blokerami kanałów typu TREK-1. Blokada ta jest wyraźna już przy typowym terapeutycznym stężeniu tych substancji w tkance nerwowej [16]. Blokada kanałów jonowych typu TREK powinna prowadzić do depolaryzacji błony komórkowej. Wyniki powyższych badań wskazują na ścisły związek pomiędzy funkcją kanałów TREK-1 a aktywnością układu serotonergicznego. Badania immunohistochemiczne potwierdzają, że kanały te występują w dużej liczbie w neuronach serotonergicznym jądram szwu gryzoni i człowieka [19, 20].

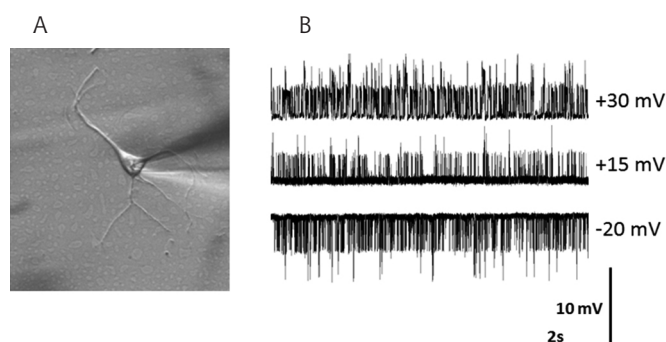
W związku z tym można przyjąć, że oprócz dotychczas opisanego mechanizmu działania fluoksetyny w leczeniu depresji, polegającego na blokowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny do zakończeń aksonalnych, istotną rolę odgrywa zahamowanie aktywności kanałów jonowych przeciekowych typu TREK-1 w neuronach serotonergicznym [17]. Najprostszy postulowany mechanizm udziału fluoksetyny i kanałów jonowych typu TREK-1 w leczeniu depresji zakłada, że blokada tych kanałów przez lek prowadzi do przetrwałej depolaryzacji neuronów serotonergicznym, czego efektem jest większa ilość neuroprzekaznika wydzielana z zakończeń aksonalnych tych neuronów. W konsekwencji dochodzi do wzrostu stężenia serotoniny w płynie międzykomórkowym ośrodkowego układu nerwowego.

Inna koncepcja zakłada, że kanały jonowe typu TREK-1 stanowią element mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, prowadzącego do ograniczenia aktywności neuronów serotonergicznym. Istotnym elementem tego mechanizmu są presynaptyczne autoreceptory serotonergiczne typu 1A, które pobudzone przez serotoninę w szczeliny synaptycznej przyczyniają się do redukcji poziomu cAMP w komórce nerwowej jądra szwu. Efektem jest zahamowanie kinazy białkowej A i zmniejszona fosforylacja kanałów jonowych typu TREK-1. Zmniejszona fosforylacja prowadzi do wzrostu prawdopodobieństwa otwarcia kanałów TREK-1 [6, 21] i hiperpolaryzacji – a więc redukcji aktywności neuronów serotonergicznym. Następnym jest zmniejszenie uwalniania serotoniny do płynu międzykomórkowego. Blokada kanałów TREK-1 przez leki SSRI (lub brak kanałów TREK-1 w neuronach myszy knockout) przerywa mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, prowadząc do wzrostu ilości serotoniny wydzielanej z zakończeń aksonalnych.

Należy podkreślić, że nie ma do chwili obecnej doświadczalnych dowodów potwierdzających funkcjonowanie powyższych mechanizmów. U myszy

pozbawionych kanału TREK-1 dokonano ponadto obserwacji, które trudno wyjaśnić zmianą aktywności układu serotonergicznego jądra szwu, a mimo to wpisują się w charakter fenotypu opornego na depresję. Stwierdzono między innymi mniejszy wzrost poziomu kortykosteroidów w odpowiedzi na stres [22].

Warto nadmienić, że choć inne podtypy kanałów przeciekowych, w tym pozostałe kanały podrodziny TREK (kanały TRAAK) występują w neuronach jąder grzbietowych szwu, związek ze zmianami nastroju odnotowano tylko w odniesieniu do myszy TREK-/- . Przyczyną mogą być specyficzne właściwości kanału TREK-1, tj. regulacja przez system przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego przy udziale cAMP i kinazy białkowej A. Kanał jonowy TRAAK nie jest kontrolowany przez wtórny przekaźnik cytoplazmatyczny i kinazę białkową A [14, 23].



Ryc. 2. Kanał jonowy K<sup>+</sup> przeciekowy typu TREK-like w badaniu metodą patch-clamp. A. Neuron z mikropipetą służącą do badania kanałów jonowych. B. Aktywność kanałów jonowych K<sup>+</sup> typu TREK-like w trakcie depolaryzacji (potencjały dodatnie) i hiperpolaryzacji (potencjały ujemny) błony komórkowej neuronu (źródło – badania własne)

Fig. 2. K<sup>+</sup> TREK-like channel by patch-clamp method. A. Neuron with a micropipette to test ion channels. B. Activity of K<sup>+</sup> TREK-like channels during depolarization (positive potential) and hyperpolarization (negative potential) of neuron cell membrane (source: own research)

Istnieją już pierwsze dowody na związki pomiędzy kanałami TREK-1 a depresją u ludzi. W badaniu Liou i wsp. [24] oceniano polimorfizm genu KCNK2 (kodującego kanał TREK-1) u osób z depresją (MDD – *Major Depressive Disorder*, n=449) i osób z grupy kontrolnej (n=421). Wykazano istotny statystycznie związek jednej z odmian genu ze zmiennymi wyższą podatnością na występowanie depresji i pozytywną odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne. Nie zbadano jednak dotąd fizjologicznego podłoża różnic aktywności kanałów jonowych typu TREK-1 kodowanych przez różne odmiany genu KCNK2.

Wydaje się więc, że substancje selektywnie blokujące kanały TREK-1 mogłyby mieć potencjalne silne działanie przeciwdepresyjne. Trwają obecnie intensywne poszukiwania takich związków chemicznych.

Ciekawym kandydatem są spadyny – naturalne peptydy wyodrębnione z propeptydu wydzielanego w trakcie dojrzewania receptora neurotensyny 3 (NTSR3/Sorlilin) o najsilniejszym jak dotąd działaniu selektywnie blokującym kanał TREK-1 ( $IC_{50}=10$  nM). Efekt przeciwdepresyjny spadyn oceniano na modelu zwierzęcym metodami biochemicznymi, elektrofizjologicznymi i behawioralnymi w badaniu Mazella i wsp. [25]. Wyniki wykazały, że spadyny stymulując aktywność neuronów w jądrze grzbietowym szwu przyczyniają się do znamiennego wzrostu neurotransmisji serotonergiczej. Co więcej, myszy którym podawano spadyny rozwijały fenotyp oporny na depresję (taki jak u myszy TREK-1<sup>-/-</sup>) w czasie krótszym w porównaniu do leczenia klasycznymi SSRI. Dożylnie podawanie spadyn intensyfikowało procesy neurogenezy w hipokampach, które są uważane za kluczowe dla skuteczności przewlekłego leczenia SSRI. W dotychczasowych badaniach nie zaobserwowano u zwierząt doświadczalnych istotnych klinicznie działań niepożądanych, które mogłyby być potencjalnie związane z blokadą kanałów TREK-1 w obwodowym układzie nerwowym i innych komórkach pobudliwych (np. zaburzeń rytmu serca, wahań ciśnienia tętniczego). Bardzo prawdopodobne jest, że spadyny stanowią pierwsze zidentyfikowane endogenne peptydy o właściwościach przeciwdepresyjnych, o szybkim początku działania [26]. Istotnym ograniczeniem, które opóźni próby stosowania tych związków u ludzi jest konieczność ich podawania dożylnego lub do płynu mózgowo-rdzeniowego.

## Kanały TREK-1 i inne choroby ośrodkowego układu nerwowego

### *Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego*

W czasie niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (na przykład w przebiegu udaru mózgowego) dochodzi do silnej aktywacji neuronalnych kanałów typu TREK-1. Bodźcem pobudzającym te kanały jest obrzęk i związane z tym rozciągnięcie błon komórkowych neuronów. Ponadto w ognisku niedokrwionym dochodzi do uwalniania kwasu arachidonowego, który również aktywuje kanały typu TREK-1. Aktywacja tych kanałów wywołuje silny prąd  $K^+$  odkomórkowy i hiperpolaryzację błon komórkowych neuronów. Hiperpolaryzacja zmniejsza aktywność neuronów przyczyniając się do redukcji zapotrzebowania energetycznego komórki nerwowej. Hiperpolaryzacja prowadzi również do mniej efektywnego pobudzania potencjałozależnych kanałów jonowych  $Ca^{++}$  co także ogranicza uwalnianie neurotoksycznych przekaźników (przede wszystkim kwasu glutaminowego). Odpływ jonów  $K^+$  z komórki przyczynia się do zmniejszenia osmolalności wewnątrzkomórkowej i ograniczenia obrzęku neuronów [27-29]. Neuroprotektoryjne działanie

kanałów jonowych typu TREK-1 potwierdzono na mysim modelu doświadczalnym [18, 30]. Wykazano, że silne aktywatory tych kanałów TREK-1 takie jak kwas linolenowy i lizofosfatydylocholina ograniczają zakres uszkodzenia mózgu w trakcie niedokrwienia wywołanego przez okluzję tętnicy szyjnej wewnętrznej. Ponadto, w neuronach w obrębie ogniska niedokrwionego obserwowano wzrost ekspresji kanałów jonowych typu TREK-1 [31]. U myszy pozbawionych kanału TREK-1 niedokrwienne uszkodzenie mózgu było znamienne większe oraz nie stwierdzano neuroprotektoryjnego efektu kwasu linolenowego i lizofosfatydylocholina. Podobne wyniki uzyskano w odniesieniu do indukowanego niedokrwienia rdzenia kręgowego [18]. Interesujące jest, że także inne substancje chemiczne o udowodnionym w badaniach doświadczalnych działaniu neuroprotektoryjnym, np. riluzol, tlenek azotu, ksenon są silnymi aktywatorami kanału TREK-1 [12, 18].

### *Padaczka*

Doświadczenia z wykorzystaniem mysiego modelu padaczki pozwoliły wyciągnąć wnioski na temat znaczenia kanałów TREK-1 w procesie epileptogenezy. Udokumentowanym sposobem indukcji doświadczalnej padaczki jest podanie zwierzęciu kwasu kainowego (agonisty receptora NMDA) lub pentylenetetrazolu (antagonisty receptora GABA) – substancji indukujących stan padaczkowy [32]. Stan taki występuje u 90-95% badanych zwierząt po podaniu wyżej wymienionych związków. Po ustąpieniu stanu padaczkowego, u części zwierząt (60-70%) występują spontaniczne napady padaczkowe. Przyjęto, że indukowany farmakologicznie stan padaczkowy jest czynnikiem uszkadzającym ośrodkowy układ nerwowy, rozpoczynającym proces tzw. epileptogenezy [33]. U myszy pozbawionych kanału TREK-1, indukowany farmakologicznie stan padaczkowy miał dużo cięższy przebieg i kończył się śmiercią ok 75% zwierząt [18]. U wszystkich myszy, które przeżyły, występowały uogólnione napady padaczkowe o ciężkim przebiegu. W ośrodkowym układzie nerwowym tych zwierząt stwierdzono istotnie wyższą ekspresję białka c-fos – markera pobudliwości komórek nerwowych. U zwierząt pozbawionych innych kanałów należących do rodziny TREK, tzn. kanałów typu TREK-2 lub TRAAK nie obserwowano nadmiernej wrażliwości na związki wywołujące stan padaczkowy. Wydaje się, że w porównaniu do innych kanałów przeciekowych, kanały TREK-1 mają szczególne znaczenie dla utrzymania prawidłowego progu drgawkowego [34]. Ewentualna dysfunkcja tych kanałów o wrodzonym (w wyniku mutacji) bądź nabytym charakterze może potencjalnie być przyczyną zespołów padaczkowych u ludzi.

## Ból neuropatyczny

Wysoka ekspresja kanałów jonowych przeciekowych typu TREK-1 występuje w neuronach czuciowych zwojów rdzeniowych, które są odpowiedzialne za przekazywanie informacji z receptorów czucia bólu do rdzenia kręgowego. Alloui i wsp. [35] stwierdzili, że u zwierząt pozbawionych kanałów jonowych typu TREK-1 (TREK-1<sup>-/-</sup>) występuje obniżenie temperaturowego progu bólu. Temperatura odczuwana jako bodziec bólowy u tych zwierząt wahała się od 30 do 45°C. U zwierząt z prawidłową ekspresją kanałów jonowych typu TREK-1 próg bólu wynosił około 45°C. Ponadto, myszy pozbawione kanału TREK-1 odznaczały się zwiększoną wrażliwością na bodźce mechaniczne i występowała u nich tzw. allodynia, tzn. bodźce mechaniczne, które u zwierząt z zachowanym kanałem jonowym TREK-1 były podprogowe dla percepcji bólu, u zwierząt TREK-1<sup>-/-</sup> wywoływały reakcje bólowe. Jest oczywiste, że przy braku kanałów jonowych typu TREK-1 błona komórkowa neuronów czuciowych ulega częściowej depolaryzacji i neurony te stają się bardziej pobudliwe w odpowiedzi na bodźce czuciowe.

## Podsumowanie

Kanały potasowe przeciekowe typu TREK-1 poznane zostały niedawno, ale dotychczasowa wiedza wskazuje, że biorą one udział w regulacji wielu istotnych procesów fizjologicznych. Mogą być również atrakcyjnym celem dla potencjalnej farmakoterapii takich schorzeń jak depresja, padaczka, udar mózgowy czy bóle neuropatyczne. Do tej pory wykazano, że niektóre leki (np. z grupy SSRI, neuroleptyki), obok swoich podstawowych mechanizmów działania, blokują także kanały typu TREK-1. Wydaje się, że warunkiem kontynuacji dalszych badań jest uzyskanie selektywnych, łatwych do stosowania blokerów i aktywatorów kanałów TREK-1. Możliwa stanie się wówczas ocena potencjalnego profilu działań niepożądanych leków, których mechanizm opierałby się na modulacji aktywności potasowych kanałów przeciekowych.

*Praca finansowana z grantów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego nr: FW5/NM1/13 i FW5/NM2/13.*

## Piśmiennictwo / References

1. 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. *Brain Res Mol Brain Res* 2001, 86(1-2): 101-14.
2. Heurteaux C, Lucas G, Guy N, et al. Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression-resistant phenotype. *Nat Neurosci* 2006, 9(9): 1134-41.
3. Dedman A, Sharif-Naeini R, Folgering JH, et al. The mechano-gated K(2P) channel TREK-1. *Eur Biophys J* 2009, 38(3): 293-303.
4. Honoré E. The neuronal background K2P channels: focus on TREK1. *Nat Rev Neurosci* 2007, 8(4): 251-61.
5. Patel AJ, Honoré E, Maingret F, et al. A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K<sup>+</sup> channel. *EMBO J* 1998, 17(15): 4283-90.
6. Maingret F, Patel AJ, Lesage F, et al. Mechano- or acid stimulation, two interactive modes of activation of the TREK-1 potassium channel. *J Biol Chem* 1999, 274(38): 26691-6.
7. Maingret F, Lauritzen I, Patel AJ, et al. TREK-1 is a heat-activated background K<sup>(+)</sup> channel. *EMBO J* 2000, 19(11): 2483-91.
8. Lesage F, Terrenoire C, Romey G, et al. Human TREK2, a 2P domain mechano-sensitive K<sup>+</sup> channel with multiple regulations by polyunsaturated fatty acids, lysophospholipids, and Gs, Gi, and Gq protein-coupled receptors. *J Biol Chem* 2000, 275(37): 28398-405.
9. Maingret F, Patel AJ, Lesage F, et al. Lysophospholipids open the two-pore domain mechano-gated K<sup>(+)</sup> channels TREK-1 and TRAAK. *J Biol Chem* 2000, 275(14): 10128-33.
10. Duprat F, Lesage F, Patel AJ, et al. The neuroprotective agent riluzole activates the two P domain K<sup>(+)</sup> channels TREK-1 and TRAAK. *Mol Pharmacol* 2000, 57(5): 906-12.
11. Patel AJ, Honoré E, Lesage F, et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K<sup>+</sup> channels. *Nat Neurosci* 1999, 2(5): 422-6.
12. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, et al. Two-pore-domain K<sup>+</sup> channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol* 2004, 65(2): 443-52.
13. Chemin J, Girard C, Duprat F, et al. Mechanisms underlying excitatory effects of group I metabotropic glutamate receptors via inhibition of 2P domain K<sup>+</sup> channels. *EMBO J* 2003, 22(20): 5403-11.
14. Fink M, Duprat F, Lesage F, et al. Cloning, functional expression and brain localization of a novel unconventional outward rectifier K<sup>+</sup> channel. *EMBO J* 1996, 15(24): 6854-62.
15. Lesage F, Lazdunski M. Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000, 279(5): F793-801.
16. Kennard LE, Chumbley JR, Ranatunga KM, et al. Inhibition of the human two-pore domain potassium channel, TREK-1, by fluoxetine and its metabolite norfluoxetine. *Br J Pharmacol* 2005, 144(6): 821-9.
17. Gordon JA, Hen R. TREKING toward new antidepressants. *Nat Neurosci* 2006, 9(9): 1081-3.
18. Heurteaux C, Guy N, Laigle C, et al. TREK-1, a K<sup>+</sup> channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J* 2004, 23(13): 2684-95.

19. Hervieu GJ, Cluderay JE, Gray CW, et al. Distribution and expression of TREK-1, a two-pore-domain potassium channel, in the adult rat CNS. *Neurosci* 2001, 103(4): 899-919.
20. Enyedi P, Czirják G. Molecular background of leak K<sup>+</sup> currents: two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev* 2010, 90(2): 559-605.
21. Bockenhauer D, Zilberberg N, Goldstein SA. KCNK2: reversible conversion of a hippocampal potassium leak into a voltage-dependent channel. *Nat Neurosci* 2001, 4(5): 486-91.
22. Maruyama Y, Yamada M. TREK-1: a potential target for novel antidepressants. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2007, 27(4): 147-51.
23. Patel AJ, Honoré E, Maingret F, et al. A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K<sup>+</sup> channel. *EMBO J* 1998, 17(15): 4283-90.
24. Liou YJ, Chen TJ, Tsai SJ, et al. Support for the involvement of the KCNK2 gene in major depressive disorder and response to antidepressant treatment. *Pharmacogenet Genomics* 2009, 19(10): 735-41.
25. Mazella J, Pétrault O, Lucas G, et al. Spadin, a sortilin-derived peptide, targeting rodent TREK-1 channels: a new concept in the antidepressant drug design. *PLoS Biol* 2010, 8(4): e1000355.
26. Moha Ou Maati H, Veyssiere J, Labbal F, et al. Spadin as a new antidepressant: absence of TREK-1-related side effects. *Neuropharmacol* 2012, 62(1): 278-88.
27. Miller P, Peers C, Kemp PJ. Polymodal regulation of hTREK1 by pH, arachidonic acid, and hypoxia: physiological impact in acidosis and alkalosis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 286(2): C272-82.
28. Xu X, Pan Y, Wang X. Alterations in the expression of lipid and mechano-gated two-pore domain potassium channel genes in rat brain following chronic cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res* 2004, 120(2): 205-9.
29. Li ZB, Zhang HX, Li LL, et al. Enhanced expressions of arachidonic acid-sensitive tandem-pore domain potassium channels in rat experimental acute cerebral ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 327(4): 1163-9.
30. Heurteaux C, Laigle C, Blondeau N, et al. Alpha-linolenic acid and riluzole treatment confer cerebral protection and improve survival after focal brain ischemia. *Neurosci* 2006, 137(1): 241-51.
31. Wang M, Song J, Xiao W, et al. Changes in lipid-sensitive two-pore domain potassium channel TREK-1 expression and its involvement in astrogliosis following cerebral ischemia in rats. *J Mol Neurosci* 2012, 46(2): 384-92.
32. Tsirka SE, Gualandris A, Amaral DG, et al. Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizure are mediated by tissue plasminogen activator. *Nature* 1995, 377(6547): 340-4.
33. Szyndler J, Wierzba-Bobrowicz T, Maciejak P i wsp. Pentylentetrazol-kindling of seizures selectively decreases [<sup>3</sup>H]-citalopram binding in the CA-3 area of rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2002, 335(1): 49-53.
34. Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, et al. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J* 2000, 19(8): 1784-93.
35. Alloui A, Zimmermann K, Mamet J, et al. TREK-1, a K<sup>+</sup> channel involved in polymodal pain perception. *EMBO J* 2006, 25(11): 2368-76.