

综 述

ATP敏感性钾通道与帕金森病关系的研究进展

杜希恂, 秦康, 焦倩, 谢俊霞, 姜宏*

青岛大学医学院生理学教研室, 山东省神经相关疾病重点实验室, 山东省神经退变疾病协同创新中心, 青岛 266071

摘要: ATP敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channels, K_{ATP})是一种在人体多种组织广泛分布的内向整流钾通道。 K_{ATP} 主要受到细胞内ATP水平、氧化应激等因素的调控, 能够将细胞能量代谢和电活动相耦联, 在生理和病理生理过程中发挥作用。在脑内, K_{ATP} 广泛分布在黑质、海马、大脑皮质、迷走神经背侧核等区域的神经细胞内, 参与神经元的兴奋性、线粒体功能以及神经递质释放等过程调节。近年来, 越来越多的研究表明, K_{ATP} 在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中发挥重要的作用。本文从 K_{ATP} 在黑质多巴胺能神经元退行性变中的作用, 对线粒体功能和神经元放电模式的影响以及在纹状体 α -突触核蛋白分泌和小胶质细胞激活中的作用等方面, 综述了 K_{ATP} 在PD发病中的作用。

关键词: ATP敏感性钾通道; 帕金森病; 多巴胺能神经元; 黑质; α -突触核蛋白

中图分类号: Q189

Advances in the association of ATP-sensitive potassium channels and Parkinson's disease

DU Xi-Xun, QIN Kang, JIAO Qian, XIE Jun-Xia, JIANG Hong*

Department of Physiology, Shandong Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Prevention of Neurological Disorders, Shandong Provincial Collaborative Innovation Center for Neurodegenerative Disorders, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China

Abstract: ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}), as an inward rectifying potassium channel, are widely distributed in many types of tissues. K_{ATP} are activated by the depletion of ATP level and the increase in oxidative stress in cells. The activity of K_{ATP} couples cell metabolism with electrical activity and results in membrane hyperpolarization. K_{ATP} are ubiquitously distributed in the brain, including substantia nigra, hippocampus, hypothalamus, cerebral cortex, dorsal nucleus of vagus and glial cells, and participate in neuronal excitability, mitochondria homeostasis and neurotransmitter release. Accumulating lines of evidence suggest that K_{ATP} are the major contributing factors in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). This review discussed the association of K_{ATP} with the pathogenic processes of PD by focusing on the roles of K_{ATP} on the degeneration of dopaminergic neurons, the functions of mitochondria, the firing pattern of dopaminergic neurons in the substantia nigra, the α -synuclein secretion from striatum, and the microglia activation.

Key words: ATP-sensitive potassium channels; Parkinson's disease; dopaminergic neurons; substantia nigra; α -synuclein

ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channels, K_{ATP}) 是一种内向整流钾通道, 在脑内广泛分布和表达, 虽然已有报道证实 K_{ATP} 参与帕金森病

(Parkinson's disease, PD) 的发生与发展过程, 但其机制尚不明确。因此, 阐明 K_{ATP} 在 PD 中的重要作用, 能够为临床治疗 PD 提供新的理论依据。

Received 2016-02-25 Accepted 2016-07-16

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81430024, 31471114, 31500837, 31540075) and the Higher Educational Science and Technology Program, Shandong Province, China (No. J15LE18).

*Corresponding author. Tel: +86-532-83780191; E-mail: hongjiang@qdu.edu.cn

1 K_{ATP} 的结构、分布及其调控

K_{ATP} 首先在豚鼠心肌细胞上被报道发现^[1],此后证实该通道也可存在于骨骼肌细胞、平滑肌细胞、胰岛 β 细胞以及神经元上。 K_{ATP} 是由内向整流钾通道亚单位(Kir6.x)和ATP结合蛋白家族成员中的磺酰脲类受体亚单位(sulfonylurea receptor, SUR)组成的八聚体结构。Kir6.x主要形成离子孔道,具有ATP的结合位点,包括Kir6.1和Kir6.2,分别由KCNJ8和KCNJ11两种基因编码^[2,3]。SUR主要包括SUR1、SUR2(SUR2A和SUR2B),分别由ABCC8和ABCC9进行编码^[3-5],决定通道的功能和对代谢应激的敏感性,是药物作用的主要靶点^[3,5,6],对 K_{ATP} 的合成、膜转运以及细胞膜上的表达等相关功能也起到重要的调节作用^[7,8]。单独表达Kir6.x或者SUR亚单位均不具有活性,只有这两个亚单位共同表达才能表现出 K_{ATP} 的活性。此外, K_{ATP} 还表达在线粒体膜上,称为线粒体 K_{ATP} ,其结构与细胞膜上的 K_{ATP} 相类似,由四个SUR和四个Kir6.x组成。其主要功能是调控线粒体基质和神经元的代谢状态,维持线粒体氧化呼吸链的功能,通过调节通道的开闭状态对外环境变化作出反应^[9,10]。此外,线粒体 K_{ATP} 对于减轻缺血/再灌注损伤以及维持线粒体容积稳定方面起到十分重要的作用^[11]。

K_{ATP} 的调节机制十分复杂,除了细胞内ATP水平,氧化应激等因素以外,胰岛素、瘦素(leptin)、ghrelin、长链脂肪酸和NO等一些调节代谢的相关信号分子也参与其调控^[12,13]。由不同SUR亚单位组成的 K_{ATP} ,其功能和对代谢应激的敏感性也不同,表达有SUR1型的 K_{ATP} 相对于SUR2型的 K_{ATP} 来说,对于药物和代谢反应的敏感性明显升高^[14]。生理状态下,神经元上大多数的 K_{ATP} 是关闭的,能够作为能量调控元件将神经元的电活动与能量代谢相耦联。神经元电活动增强时,能够引起 Na^+ 聚集,激活 Na^+-K^+-ATP 酶的活性,细胞内ATP大量消耗,造成了ATP/ADP的比值下降,进而激活树突以及轴突上的 K_{ATP} , K_{ATP} 的激活能够引起细胞膜发生超极化,细胞兴奋性降低,因此,激活的 K_{ATP} 可以通过负反馈机制来调节神经元电活动和能量代谢的平衡^[15,16]。

2 K_{ATP} 在PD发病中的作用研究

PD的主要病理改变是中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的退行性改变和胞浆内以 α -突

触核蛋白为主要成分的路易小体(Lewy bodies, LBs)的形成,主要临床表现为肌僵直、运动迟缓和姿势反射障碍等。迄今为止,PD的发病机制尚不明确,可能与环境毒素、氧化应激、炎症反应、蛋白质的异常聚集以及铁在黑质区的选择性沉积等因素有关^[17-19]。PD中,黑质区DA能神经元选择性丢失,而其邻近的腹侧被盖区的DA能神经元几乎不受影响,其机制也尚不清楚^[20-22],有研究表明可能与 K_{ATP} 在黑质区的选择性激活有关^[22,23]。PD中,黑质DA能神经元上的 K_{ATP} 主要参与调节神经元的兴奋性和电活动、神经元内能量代谢以及神经递质释放,而纹状体区GABA能神经元上的 K_{ATP} 参与调节相邻的谷氨酸能神经元分泌 α -突触核蛋白,此外,小胶质细胞线粒体上的 K_{ATP} 在PD的炎症反应中也发挥了重要的作用。

2.1 不同亚单位组成的 K_{ATP} 在PD黑质DA能神经元损伤中的作用

黑质DA能神经元上的 K_{ATP} 主要有SUR1/Kir6.2、SUR2B/Kir6.2和SUR1/SUR2B/Kir6.2三种类型,不同SUR组成的 K_{ATP} 表现出不同的药理学特性和代谢敏感性^[6]。SUR1/Kir6.2型 K_{ATP} 对线粒体复合物I的抑制剂高度敏感,其敏感度比SUR2B/Kir6.2型 K_{ATP} 高200倍,能够迅速被鱼藤酮激活。研究显示,黑质DA能神经元上所表达的三种类型的 K_{ATP} 在PD的发生与发展过程中起到不同作用,在黑质DA能神经元选择性退行性变的遗传模型小鼠上,出生后14天,黑质内残存70%的DA能神经元上只表达SUR1/Kir6.2型 K_{ATP} ,提示表达SUR2B亚单位的DA能神经元更易损伤,而表达SUR1/Kir6.2型 K_{ATP} 对DA能神经元具有保护作用^[14]。但随后的研究显示,出生后30天,黑质区DA能神经元数量从70%(14天)降低到30%,提示表达SUR1/Kir6.2型 K_{ATP} 的DA能神经元仍然会继续死亡^[14,22]。而在PD患者的尸检中发现,脑内残存的黑质DA能神经元上虽然表达不同的SUR1、SUR2和Kir6.2亚单位,但只有SUR1的mRNA水平增高2倍,SUR2和Kir6.2的mRNA水平没有改变^[24]。

2.2 K_{ATP} 对黑质DA能神经元线粒体功能的影响

线粒体功能障碍是PD进展过程中的重要事件,也是PD发病的主要机制之一。PD中,线粒体氧化呼吸链损伤,细胞内发生氧化应激反应,导致活性氧物质浓度升高,ATP浓度下降,最终导致神经元

的死亡^[25, 26]。虽然位于黑质和腹侧被盖区的 K_{ATP} 结构没有不同, 但是同样的线粒体复合物 I 的抑制却不会激活腹侧被盖区的 DA 能神经元上的 K_{ATP} , 可能与腹侧被盖区的 DA 能神经元上表达了更多的解耦联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP-2) 有关^[22]。UCP-2 介导的轻微解耦联只会减少活性氧的生成, 对于 ATP 的生成没有影响。与其它部位的 DA 能神经元相比, 黑质区 DA 能神经元的轴突增长, 投射到纹状体的突触数量大量增加, 因此囊泡、线粒体、核糖体等在轴突的运输过程中需要消耗的能量显著增加。所以, 氧化应激、基因突变、线粒体损伤等刺激因素能够使得黑质区 DA 能神经元的能量需求远远超出细胞的供给能力^[27], 神经元内 ATP 水平显著降低, K_{ATP} 就会被激活, K_{ATP} 激活诱导的细胞膜的超极化能够降低神经元的兴奋性, ATP 消耗减少, 以“适应”神经元内能量代谢障碍, 对神经元起到重要的保护作用。但是持续的线粒体功能紊乱和能量代谢障碍能够使神经元内氧自由基浓度增加、钙离子超载, 谷氨酸受体 *N*-甲基-D-天门冬氨酸 (*N*-methyl-D-aspartate, NMDA) 介导的兴奋性毒性作用增强, 进一步加重神经元损伤, 最终使神经元大量死亡, 诱导 PD 的发生^[25, 28, 29]。

2.3 K_{ATP} 参与调节黑质 DA 能神经元放电模式的改变

DA 能神经元能够通过改变放电模式, 从低频率的规则放电到高频簇状放电对环境改变作出反应^[30]。研究指出, K_{ATP} 与 NMDA 受体的激活共同参与了黑质 DA 能神经元的簇状放电^[31], 引起细胞兴奋性毒性作用。NMDA 受体是一种特殊的离子通道蛋白, 属于电压、配体双重门控离子通道, 对 Ca^{2+} 具有通透性, 但可被 Mg^{2+} 电压依赖性地阻断。目前已克隆出 NR1、NR2 和 NR3 三种亚型的 NMDA 受体。功能性的 NMDA 受体必须含有 NR1 亚单位。在中脑 DA 能神经元上, NMDA 受体的单独激活不足以调控其放电模式。在 PD 小鼠黑质 DA 能神经元上, K_{ATP} 的激活对于 NMDA 受体介导的簇状放电非常重要, K_{ATP} 能够通过选择性改变 SUR1 亚单位结构上调其功能, 促进细胞簇状放电。而且在 PD 患者黑质内观察到 K_{ATP} 以及 NMDA 受体亚单位的 mRNA 水平是明显升高的^[24]。NMDA 受体介导的电流在 $-50 \sim -90$ mV 范围内呈现出负性斜坡电导区域, 计算机模拟研究显示负性斜坡电导区域是产生膜震荡进而诱导簇状放电发生的关键因素^[32, 33], 也就是说 NMDA 受体介导的细胞放电模

式的改变依赖于细胞膜超极化的发生。 K_{ATP} 开放能够引起细胞膜的超极化, 提示 K_{ATP} 与 NMDA 受体的共同激活在细胞兴奋性毒性中的重要作用。 K_{ATP} 开放所引起的 DA 能神经元放电模式的改变, 在短时间内能够增加 DA 的释放, 对神经元起到调节作用, 但是持续的簇状放电能够促进兴奋性毒性的发生, K_{ATP} 能够与 NMDA 受体以及 L-型钙通道一起协同增加神经元内的钙水平^[31], 在 *PARK* 基因缺陷以及环境因素的作用下, 线粒体的钙缓冲能力进一步降低, 钙离子诱导活性氧产生的速度加快^[34], 而活性氧生成的增加能够进一步激活 K_{ATP} , 最终导致细胞内代谢、簇状放电诱导的兴奋性毒性以及钙超载的恶性循环^[22], 潜在地加速了 DA 能神经元退行性改变的进程。

2.4 K_{ATP} 参与调节纹状体区谷氨酸能神经元分泌 α -突触核蛋白

近年来, 越来越多的研究表明, α -突触核蛋白能够以朊病毒方式在神经元之间传播, 这可能也是 PD 发病过程中脑内病理传播的可能机制^[36, 40]。 α -突触核蛋白是由 140 个氨基酸残基组成的突触前神经元蛋白, 从生物化学以及遗传学角度与 PD 密切相关^[35, 36]。虽然 α -突触核蛋白的生理功能尚未完全阐明, 但在小鼠出生后的早期发育阶段, α -突触核蛋白参与了突触的发生过程^[37, 38]。同时, α -突触核蛋白可能具有分子伴侣的活性, 参与了 DA 合成、重摄取及 DA 囊泡的转运功能^[39]。而对于携带人突变型 α -突触核蛋白 (A53T) PD 转基因小鼠纹状体区神经元的研究显示, 大多数 α -突触核蛋白位于皮质纹状体区谷氨酸能神经元末梢, 而 α -突触核蛋白的分泌是谷氨酸能神经元末梢 $GABA_B$ 受体介导的。首先, 表达 SUR1 亚单位的 K_{ATP} 的激活能够导致 GABA 能神经元膜的超极化, 引起 GABA 释放减少, 作用于相邻谷氨酸能神经元上的 $GABA_B$ 受体后, 使其神经元内的 Ca^{2+} 浓度增加, 进而 α -突触核蛋白的分泌增加^[36]。因此, α -突触核蛋白的分泌受到表达 SUR1 亚单位的 K_{ATP} 调节^[36]。

2.5 小胶质细胞表达的 K_{ATP} 和 PD 的关系

小胶质细胞是中枢神经系统发挥免疫功能的“感受器和效应器”, 小胶质细胞激活所介导的炎症反应是导致 PD 发生与发展的重要机制之一。研究表明, 小胶质细胞上也有 K_{ATP} 的分布^[41, 42], 在 PD 大鼠模型中, 激活的小胶质细胞上 K_{ATP} 亚单位 Kir6.1, Kir6.2, SUR1 和 SUR2B 表达明显增加^[41, 43]。小胶

质细胞上的 K_{ATP} 参与调控 NO、白介素 -6 以及肿瘤坏死因子 α 等多种炎性介质的释放^[44]。研究表明, K_{ATP} 开放剂 diazoxide 可以抑制鱼藤酮诱导的胶质细胞激活, 减少肿瘤坏死因子 α 和前列腺素 E2 的产生^[45]。此外, diazoxide 可以在离体状态下抑制 LPS 激活的小胶质细胞, 减少肿瘤坏死因子 α 、NO、白介素 -6 和诱导型一氧化氮合酶的生成, 同时 diazoxide 也可以拮抗上述反应中小胶质细胞内线粒体跨膜电位差的降低^[45]。

3 结语

综上所述, K_{ATP} 是受细胞内 ATP 浓度调控的一种内向整流钾通道, 正常生理情况下, 组织内 K_{ATP} 处于关闭状态, 但在 PD 病理情况下该通道被选择性激活, 激活的 K_{ATP} 影响细胞的兴奋性、能量代谢、线粒体功能以及 α -突触核蛋白的分泌等多方面活动, K_{ATP} 能够将细胞代谢和电活动相耦联而参与 DA 能神经元的退行性改变。 K_{ATP} 除了参与 PD 的发生与发展过程, 在其它神经退行性疾病、糖尿病以及心血管疾病中也发挥了重要的作用。

参考文献

- Noma A. ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature* 1983; 305(5930): 147–148.
- Inagaki N, Gono T, Clement JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, Seino S. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron* 1996; 16(5): 1011–1017.
- Inagaki N, Gono T, Clement JP 4th, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, Seino S, Bryan J. Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science* 1995; 270(5239): 1166–1170.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, Gonzalez G, Herrera-Sosa H, Nguy K, Bryan J, Nelson DA. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268(5209): 423–426.
- Chutkow WA, Simon MC, Le Beau MM, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular K_{ATP} channels. *Diabetes* 1996; 45(10): 1439–1445.
- Wellman GC, Quayle JM, Standen NB. Evidence against the association of the sulphonylurea receptor with endogenous Kir family members other than K_{ATP} in coronary vascular smooth muscle. *Pflügers Arch* 1996; 432(2): 355–357.
- Sharma N, Crane A, Clement JP, Gonzalez G, Babenko AP, Bryan J, Aguilar-Bryan L. The C terminus of SUR1 is required for trafficking of K_{ATP} channels. *J Biol Chem* 1999; 274(29): 20628–20632.
- Martin GM, Chen PC, Devaraneni P, Shyng SL. Pharmacological rescue of trafficking-impaired ATP-sensitive potassium channels. *Front Physiol* 2013; 4: 386.
- Pielen A, Kirsch M, Hofmann HD, Feuerstein TJ, Lagreze WA. Retinal ganglion cell survival is enhanced by gabapentin-lactam *in vitro*: evidence for involvement of mitochondrial K_{ATP} channels. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(3): 240–244.
- Garlid KD, Paucek P, Yarov-Yarovoy V, Sun X, Schindler PA. The mitochondrial K_{ATP} channel as a receptor for potassium channel openers. *J Biol Chem* 1996; 271(15): 8796–8799.
- Garlid KD, Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the K^+ cycle. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1606(1–3): 23–41.
- Fioramonti X, Song Z, Vazirani RP, Beuve A, Routh VH. Hypothalamic nitric oxide in hypoglycemia detection and counterregulation: a two-edged sword. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(3): 505–517.
- Gavello D, Carbone E, Carabelli V. Leptin-mediated ion channel regulation: PI3K pathways, physiological role, and therapeutic potential. *Channels (Austin)* 2016; 10(4): 282–296.
- Liss B, Bruns R, Roeper J. Alternative sulfonylurea receptor expression defines metabolic sensitivity of K-ATP channels in dopaminergic midbrain neurons. *EMBO J* 1999; 18(4): 833–846.
- Nichols CG. K_{ATP} channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature* 2006; 440(7083): 470–476.
- Ashcroft FM, Rorsman P. K_{ATP} channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9(11): 660–669.
- Rouault TA. Iron on the brain. *Nat Genet* 2001; 28(4): 299–300.
- Junxia X, Hong J, Wenfang C, Ming Q. Dopamine release rather than content in the caudate putamen is associated with behavioral changes in the iron rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 182(2): 483–489.
- Jiang H, Luan Z, Wang J, Xie J. Neuroprotective effects of iron chelator Desferal on dopaminergic neurons in the substantia nigra of rats with iron-overload. *Neurochem Int* 2006; 49(6): 605–609.
- Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(6): 359–366.

- 21 Dragicevic E, Schiemann J, Liss B. Dopamine midbrain neurons in health and Parkinson's disease: emerging roles of voltage-gated calcium channels and ATP-sensitive potassium channels. *Neuroscience* 2015; 284: 798–814.
- 22 Liss B, Haeckel O, Wildmann J, Miki T, Seino S, Roeper J. K-ATP channels promote the differential degeneration of dopaminergic midbrain neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8(12): 1742–1751.
- 23 Greene JG, Dingledine R, Greenamyre JT. Gene expression profiling of rat midbrain dopamine neurons: implications for selective vulnerability in parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2005; 18(1): 19–31.
- 24 Schiemann J, Schlaudraff F, Klose V, Bingmer M, Seino S, Magill PJ, Zaghoul KA, Schneider G, Liss B, Roeper J. K-ATP channels in dopamine substantia nigra neurons control bursting and novelty-induced exploration. *Nat Neurosci* 2012; 15(9): 1272–1280.
- 25 Yuan H, Zheng JC, Liu P, Zhang SF, Xu JY, Bai LM. Pathogenesis of Parkinson's disease: oxidative stress, environmental impact factors and inflammatory processes. *Neurosci Bull* 2007; 23(2): 125–130.
- 26 Martin LJ. Mitochondriopathy in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(12): 1103–1110.
- 27 Hunn BH, Cragg SJ, Bolam JP, Spillantini MG, Wade-Martins R. Impaired intracellular trafficking defines early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2015; 38(3): 178–188.
- 28 Lamensdorf I, Meiri N, Harvey-White J, Jacobowitz DM, Kopin IJ. Kir6.2 oligoantisense administered into the globus pallidus reduces apomorphine-induced turning in 6-OHDA hemiparkinsonian rats. *Brain Res* 1999; 818(2): 275–284.
- 29 Antcliff JF, Haider S, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM. Functional analysis of a structural model of the ATP-binding site of the K_{ATP} channel Kir6.2 subunit. *EMBO J* 2005; 24(2): 229–239.
- 30 Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30: 259–288.
- 31 Chan CS, Guzman JN, Ilijic E, Mercer JN, Rick C, Tkatch T, Meredith GE, Surmeier DJ. 'Rejuvenation' protects neurons in mouse models of Parkinson's disease. *Nature* 2007; 447(7148): 1081–1086.
- 32 Canavier CC. Sodium dynamics underlying burst firing and putative mechanisms for the regulation of the firing pattern in midbrain dopamine neurons: a computational approach. *J Comput Neurosci* 1999; 6(1): 49–69.
- 33 Li YX, Bertram R, Rinzel J. Modeling *N*-methyl-*D*-aspartate-induced bursting in dopamine neurons. *Neuroscience* 1996; 71(2): 397–410.
- 34 Guzman JN, Sanchez-Padilla J, Wokosin D, Kondapalli J, Ilijic E, Schumacker PT, Surmeier DJ. Oxidant stress evoked by pacemaking in dopaminergic neurons is attenuated by DJ-1. *Nature* 2010; 468(7324): 696–700.
- 35 Vekrellis K, Xilouri M, Emmanouilidou E, Rideout HJ, Stefanis L. Pathological roles of alpha-synuclein in neurological disorders. *Lancet Neurol* 2011; 10(11): 1015–1025.
- 36 Emmanouilidou E, Minakaki G, Keramioti MV, Xylaki M, Balafas E, Chrysanthou-Piterou M, Kloukina I, Vekrellis K. GABA transmission via ATP-dependent K⁺ channels regulates alpha-synuclein secretion in mouse striatum. *Brain* 2016; 139(Pt 3): 871–890.
- 37 Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The function of alpha-synuclein. *Neuron* 2013; 79(6): 1044–1066.
- 38 Jakowec MW, Donaldson DM, Barba J, Petzinger GM. Post-natal expression of alpha-synuclein protein in the rodent substantia nigra and striatum. *Dev Neurosci* 2001; 23(2): 91–99.
- 39 Burre J, Sharma M, Sudhof TC. alpha-Synuclein assembles into higher-order multimers upon membrane binding to promote SNARE complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(40): E4274–E4283.
- 40 Kordower JH, Chu Y, Hauser RA, Freeman TB, Olanow CW. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med* 2008; 14(5): 504–506.
- 41 Ramonet D, Rodriguez MJ, Pugliese M, Mahy N. Putative glucosensing property in rat and human activated microglia. *Neurobiol Dis* 2004; 17(1): 1–9.
- 42 McLarnon JG, Franciosi S, Wang X, Bae JH, Choi HB, Kim SU. Acute actions of tumor necrosis factor-alpha on intracellular Ca²⁺ and K⁺ currents in human microglia. *Neuroscience* 2001; 104(4): 1175–1184.
- 43 Ortega FJ, Gimeno-Bayon J, Espinosa-Parrilla JF, Carrasco JL, Battle M, Pugliese M, Mahy N, Rodriguez MJ. ATP-dependent potassium channel blockade strengthens microglial neuroprotection after hypoxia-ischemia in rats. *Exp Neurol* 2012; 235(1): 282–296.
- 44 Ortega FJ, Jolkkonen J, Mahy N, Rodriguez MJ. Glibenclamide enhances neurogenesis and improves long-term functional recovery after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33(3): 356–364.
- 45 Goodman Y, Mattson MP. K⁺ channel openers protect hippocampal neurons against oxidative injury and amyloid beta-peptide toxicity. *Brain Res* 1996; 706(2): 328–332.