

М.А. Мохорт, І.В. Лимаренко

Аденозинтрифосфатзалежні калієві канали: класифікація, структура та функції

Обзор посвящен классификации, структуре и функции АТФ-зависимых калиевых каналов. Общая классификация калиевых каналов основана на аминокислотной последовательности порообразующих субъединиц. Наиболее ранняя классификация образована в соответствии с механизмами активации или открытия каналов. Активация потенциалуправляемых калиевых каналов регулируется изменениями мембранного потенциала, лигандзависимых – разнообразными лигандами (ионами кальция, АТФ, нейротрансмиттерами, G-протеинами).

Різні види калієвих каналів беруть участь у регуляції майже всіх фізіологічних функцій та багатьох патофізіологічних станів. Нині вивчено більше ніж 200 генів, що кодують різноманітні типи калієвих каналів. Усе більше число досліджень показують взаємозв'язок мутацій, що виникають у цих генах, і деяких захворювань серця, нирок, підшлункової залози та центральної нервової системи. У зв'язку з великою поширеністю, специфічністю і наявністю різноманітних фізіологічних ефектів, особлива увага спрямована на вивчення АТФ-залежних калієвих каналів, які відіграють важливу роль у регуляції співвідношення рівнів метаболізму клітини та її збудливості, тому що вони активуються у відповідь на зниження внутрішньоклітинної концентрації АТФ (наприклад внаслідок виникнення метаболічного стресу). З того часу, коли Нота вперше описав ці канали [42], було з'ясовано багато питань щодо їх структури, розповсюдженості та функції. В нашому огляді викладено деякі уявлення про АТФ-залежні калієві канали, перед цим звернувшись до їх загальної класифікації. Питання іонної проникності клітинних мембран, молекулярної будови та функції іонних каналів детально описано в книзі Костюка та співавт. “Біофізика” [1].

© М.А. Мохорт, І.В. Лимаренко

Будова калієвих каналів. Кожний калієвий канал складається з центральної пори, “селективного фільтра”, що вибірково пропускає саме іони калію та “воротного механізму”, який виконує функцію «перемикача» між відкритим і закритим конформаційними станами каналу [48].

Класифікація калієвих каналів за функціональними типами. Калієві канали можна класифікувати за механізмами їх активації. Існують родини: потенціалкерованих, кальційзалежних, рецепторзалежних калієвих каналів тощо. Так, Kazic і Gojkovic-Vukarica виділяють [35] 16 типів і багато підтипів даних структур, хоча фізіологічна роль деяких із них вивчена недостатньо. Ці автори описують такі види калієвих каналів:

1) потенціалкеровані:

а) канали затриманого випрямлення (delayed rectifier-KV),

б) канали транзитного зовнішнього випрямлення (transient outward rectifier – KA);

2) лігандзалежні:

а) кальційзалежні калієві канали:

великої провідності – ВКСа (100–250 пСм), середньої провідності – ІКСа (18–50 пСм), малої провідності – SK Ca (10–14 пСм),

б) метаболічнозалежні калієві канали: АТФ- залежні калієві канали,

калієві канали, що модулюються арахідоною кислотою,

ацетилхолінзалежні калієві канали.

Лігандзалежні калієві канали можуть як активуватися деякими агоністами (β -адреноміметиками, соматостатином, агоністами мускаринових та аденозинових рецепторів тощо), так і інгібуватися (через мускаринові, брадикінінові, серотонінові, ГАМК, $\alpha 2A$ -адренергічні, опіїдні рецептори тощо) [35]. Холіночутливі калієві канали передсердь, що відкриваються за наявності М-холіноміметиків, забезпечують ефект зменшення частоти серцевих скорочень, який виникає при подразненні блукаючого нерва. Відповідно до літературних даних, існує ще багато типів калієвих каналів. Наприклад, натрійзалежні калієві канали (із провідністю 200 пСм), що активуються при підвищенні внутрішньоклітинної концентрації іонів натрію більше ніж 20 ммоль/л (нечутливі до мембранного потенціалу, внутрішньоклітинних концентрацій АТФ і кальцію). Також відомі калієві канали, що відкриваються при набряканні клітини внаслідок високого осмотичного тиску; АТФ- і кальційзалежні калієві канали (виявлені тільки в гладеньком'язових клітинах).

Класифікація калієвих каналів за молекулярною будовою. На думку Shieh і співавт. [48] класифікація калієвих каналів може бути заснована на амінокислотній послідовності субодиниць, що формують пору. Було виділено три групи, котрі відрізняються різною кількістю трансмембранних сегментів:

1) потенціалкеровані калієві канали, що містять шість трансмембранних сегментів (S1–S6) і одну пору;

2) калієві канали внутрішнього випрямлення, що містять два трансмембранні сегменти й одну пору;

3) калієві канали, що містять чотири трансмембранні сегменти і дві ділянки, що формують пору (Р-ділянки).

До першої групи каналів відносять Shaker-канали (Kv1), Shab-канали (Kv2), Shaw-канали (Kv3), Shal-канали (Kv4), human ether-a-go-go-канали (hERG), кальційзалежні калієві канали, і KCNQ-канали [1, 36, 40, 43].

Ці види калієвих каналів складаються з чотирьох субодиниць, кожна з яких містить шість трансмембранних сегментів (S1–S6), пори (P) між сегментами S5 і S6, сенсора напруги (позитивний заряд амінокислотного залишку), що знаходиться в сегменті S4.

Деякі потенціалкеровані калієві канали мають допоміжні β -субодиниці (K β), що являють собою цитоплазматичні білки зі зв'язувальними локусами на N-кінці α -субодиниці. Гомотетрамеричні калієві канали складаються з чотирьох ідентичних субодиниць, а гетеротетрамеричні з різних α -субодиниць. У цю групу каналів, за даними літератури, можна віднести такі, що переносять струми затриманого випрямлення (I_{KDR} , delayed rectifying K $^+$ current), струм транзиторного зовнішнього затриманого випрямлення (I_{Kto} , transient outward delayed rectifier), надшвидкі струми затриманого випрямлення (I_{KUR} , ultrarapid delayed rectifier), швидкі (I_{Kr}) і повільні (I_{Ks}) струми серця затриманого випрямлення тощо [40]. У потенціалкерованих каналах деполаризація мембрани є необхідною умовою зміни конформаційного стану її структур, що призводить до відкриття каналу. Як було сказано вище, сегмент S4, що містить позитивно заряджений залишок (лізин або аргінін), є визначальним складовим компонентом сенсора напруги. Водночас електростатична взаємодія негативних зарядів у сегментах S2 і S3 із сегментом S4 також розглядається як можливий ворітний механізм. Незважаючи на велику кількість досліджень, останній залишається до кінця не вивченим.

До другої групи належать канали внутрішнього випрямлення (I_{K1} , inward rectifier),

що складаються з чотирьох субодиниць, кожна з яких містить два трансмембранних сегменти (M1 і M2) і P-петлю, що знаходиться між ними. Ці канали краще проводять потоки іонів калію всередину клітини, ніж навпаки. Вони залучені в регуляцію мембранного потенціалу спокою клітини. Внутрішнє випрямлення каналів зумовлено «ворітним механізмом», пов'язаним із внутрішньоклітинною концентрацією Mg^{2+} і поліамінами (спермін, спермідин тощо), що припиняють доступ іонів калію до внутрішнього входу провідної пори. Канали внутрішнього випрямлення являють собою тетраметри, крім АТФ-залежних калієвих каналів, які є октамерами, що складаються з чотирьох ректифікаційних субодиниць внутрішнього випрямлення, які формують провідну центральну пору, і чотирьох периферичних рецепторів до сульфонілсечовини, які відіграють роль регуляторних субодиниць [7–9].

До третьої групи відносяться калієві канали, що мають чотири трансмембранні сегменти та дві P-петлі.

Структура АТФ-залежних калієвих каналів. АТФ-залежний калієвий канал – це гетерооктамер, що складається з α -субодиниць, які формують пору ($Kir6.x$), і відповідно до HUGO Gene Nomenclature Committee [58] відносяться до родини калієвих каналів внутрішнього випрямлення, і β -субодиниць, що є рецепторами до сульфонілсечовини (SURs). SUR відносяться до надродини АТФ-зв'язувальних касетних білків (чи до надродини АВС-білків). Гени, що кодують субодиниці цих каналів, знаходяться на хромосомі 11p15.1. АТФ-залежні калієві канали являють собою два білки – SUR і $KIR6.x$, що коекспресуються разом. α -субодиниці відповідають за зв'язування з АТФ, SUR – за взаємодію з похідними сульфонілсечовини, активаторами калієвих каналів і Mg АТФ [53]. АТФ-залежні калієві канали різноманітних тканин складаються з різних підтипів SUR і $Kir6.x$.

Було клоновано три ізоформи рецепторів до сульфонілсечовини (SUR1, SUR2A і SUR2B), які мають по 17 трансмембранних доменів (ТМД) і два нуклеотидзв'язувальних поля (NBFs), що відіграють ключову роль при взаємодії з активаторами калієвих каналів і Mg^{2+} , АТФ/АТФ. Ізоформи SUR2A та SUR2B відрізняються тільки карбоксилкінцевим екзоном. SUR2A характерний для скелетних м'язів і міокарда, SUR2B – для гладеньких міоцитів. Рецептори до сульфонілсечовини β -клітин підшлункової залози (SUR1) проявляють високу спорідненість до похідних сульфонілсечовини та малу – до активаторів калієвих каналів [52], а рецептори SUR2 мають протилежні властивості [13, 15, 18]. α -субодиниці, що формують пору, визначають чутливість відповідних типів каналів до АТФ: функціональна активність $Kir6.2$ -калієвих каналів пригнічується мікромольними концентраціями АТФ, а $Kir6.1$ -мілімолярними [12, 17, 50]. Різноманітні сполучення підтипів α - і β -субодиниць калієвих каналів визначають тканинну специфічність даних структур: SUR1/ $Kir6.2$ є панкреатичним типом (знаходяться в β -клітинах острівців підшлункової залози і глюкозочутливих нейронах гіпоталамуса), SUR2A/ $Kir6.2$ – серцевим типом (знаходяться в кардіоміоцитах), SUR2B/ $Kir6.1$ притаманний гладеньким міоцитам судин. Загальну формулу будови каналу можна уявити у вигляді (SUR/ $Kir6.x$)₄. [14, 20, 21, 27]. Brekardm та співавт. показали, що для закриття калієвого каналу необхідно зв'язування одного з чотирьох сульфонілсечовиннозв'язувальних локусів на «канальному комплексі» [15]. Відкриття та закриття АТФ-залежних калієвих каналів забезпечується з'єднанням АТФ із різноманітними їхніми субодиницями. Зв'язування АТФ із карбоксилтермінальним доменом $KIR6.2$ стабілізує дисоціацію SUR1 і $KIR6.2$, викликану глібенкламідом, і сприяє закриттю калієвих каналів. Зв'язування АТФ із NBF1 і Mg^{2+} АТФ із

NBF2 на SUR 1 викликає відкриття калієвих каналів [15, 30, 49].

Властивості АТФ-залежних калієвих каналів:

АТФ. Як відомо, функціональна активність АТФ-залежних калієвих каналів регулюється внутрішньоклітинною концентрацією АТФ. Наприклад, напівмаксимальна концентрація АТФ, що пригнічує АТФ-залежні калієві канали β -клітин підшлункової залози становить 15–40 ммоль/л, але для впливу АТФ характерні два типи дії: лігандовий і гідролітичний. Під лігандовим типом дії розуміють інгібування активності каналів внутрішньоклітинною концентрацією АТФ. При її зменшенні відбувається активація каналів. Але при абсолютній відсутності АТФ активність цих калієвих каналів поступово знижується. Даний феномен називається *gundown* і він може бути зворотним при відновленні внутрішньоклітинної концентрації АТФ до відповідних рівнів. Пояснюють феномен *gundown* тим, що для збереження активності АТФ-залежних калієвих каналів потрібна певна внутрішньоклітинна концентрація $MgATP$ (це і є гідролітична дія) [53].

АТФ/АДФ: Співвідношення внутрішньоклітинних концентрацій АТФ та АДФ є важливим регулятором, що поєднує активність цих каналів із клітинним метаболізмом. Зменшення цього показника призводить до відкриття АТФ-залежних калієвих каналів клітини [53].

Нуклеотиддифосфати. Калієві канали цього типу чутливі до змін внутрішньоклітинної концентрації нуклеотидів (АДФ, ГДФ, ЦДФ), особливо за наявності іонів магнію. Вважається, що АТФ і НДФ є конкурентними антагоністами [53]. Крім того, було показано, що АТФ-залежні калієві канали гладеньких м'язів судин (з провідністю поодиноких каналів 20–26 пСМ) більш чутливі до $MgNDF$, ніж до АТФ. $MgNDF$ може самостійно активувати ці канали, крім того потрібен для їх активації

іншими агоністами калієвих каналів. Деякі автори ці канали називають НДФ-залежними калієвими каналами [54].

Протеїнкінази. За даними літератури, протеїнкінази регулюють функцію каналів за допомогою фосфорилування каналних білків або асоційованих з ними регуляторних білків [1]. Було показано, що протеїнкінази А та G стимулюють АТФ-залежні калієві канали судин, а протеїнкіназа С їх пригнічує. Водночас при мікромолярних концентраціях АТФ протеїнкіназа С зменшує активність АТФ-залежних калієвих каналів серця, а при мілімолярних – збільшує [29, 38, 53].

За деякими даними, введення активних форм субодиноць G протеїнів ($G_{\alpha i-1}$, $G_{\alpha i-2}$, або $G_{\alpha\alpha}$) на внутрішню поверхню плазмолемі призводить до активації АТФ-чутливих калієвих каналів кардіоміоцитів [7].

Калієві канали цього типу чутливі до значень рН внутрішньоклітинного середовища, концентрації оксиду вуглецю (CO_2).

Провідність поодиноких АТФ-залежних калієвих каналів різних тканин різна: наприклад, провідність поодинокого АТФ-залежного калієвого каналу кардіоміоцитів близько 80 пСМ, β -клітин підшлункової залози – 56–65 пСМ [32]. АТФ-залежні калієві канали гладеньких міоцитів судин є каналами середньої та малої провідності (15–50 пСМ).

За літературними даними, деякі цис-, транс-поліненасичені, цис-мононенасичені та насичені жирні кислоти безпосередньо активують калієві канали в клітинах гладенької мускулатури шлунка, аорти та легеневої артерії. Було показано, що арахідонова кислота, поліненасичена жирна кислота, яка входить до складу мембранних фосфоліпідів тромбоцитів і ендотеліальних клітин, інгібувала АТФ-залежні калієві канали в клітинах зовнішнього мозкового шару нирок щурів, модулювала провідність мембрани олігодендроцитів для іонів калію, що призводило до деполаризації мембрани і викликало фосфорилування білків. Jun зі

співавт. показали, що арахідонова кислота пригнічує активність АТФ-залежних калієвих каналів. Механізм цього ефекту не пов'язаний з активацією G-протеїнів і протеїнкінази С [33]. Цікаві дані можна знайти відносно ролі арахідонової кислоти в регуляції тону судин. Арахідонова кислота метаболізує в судинному ендотелії до епоксиейкозотриєнової кислоти під дією цитохрому P450 2C чи 2J епоксигеназ. Цей метаболіт запускає клітинний механізм, котрий активує кальційзалежні калієві канали великої провідності, що ініціює гіперполяризацію та розслаблення судин. У гладеньких м'язах судин арахідонова кислота метаболізує під впливом цитохрому P450 4A w-гідроксилази до 20-гідроксиейкозотетраєнової кислоти. Цей метаболіт діє як ендогенний вазоконстриктор, пригнічує активність кальційзалежних калієвих каналів великої провідності. Показано, що ця сполука регулює тонус гладеньких м'язів судин і, відповідно, кровообіг, принаймні в церебральних, мезентеріальних і ренальних судинах [25].

На думку багатьох авторів, деякі ендогенні вазодилататори (кальцитонін-ген релаксуючий пептид, вазоактивний інтестинальний поліпептид, простациклін і аденозин) активують АТФ-залежні калієві канали за допомогою збільшення продукції цАМФ і активності протеїнкінази А [38].

Фізіологічна роль АТФ-залежних калієвих каналів. АТФ-залежні калієві канали наявні в різноманітних тканинах, включаючи скелетні м'язи, нейрони, ендокринні залози (наприклад аденогіпофіз), ендотеліоцити, фолікулярні клітини яєчника тощо [16, 20, 29, 53].

АТФ-залежні калієві канали β-клітин підшлункової залози. Канали даного типу β-клітин підшлункової залози є первинними структурами, що взаємодіють із різноманітними секретогенами інсуліну. При концентраціях глюкози в крові 2–3 ммоль/л АТФ-залежні калієві канали знаходяться у

відкритому стані (активовані), вони утримують мембранний потенціал на рівні калієвого рівноважного потенціалу, що пригнічує збудливість цих клітин і секрецію інсуліну. Показано, що концентрація АТФ, при якій спостерігається напівмаксимальний ефект пригнічення активності каналів, становить 15–40 ммоль/л. Збільшення концентрації глюкози в крові до 5–7 ммоль/л після прийому їжі підвищує внутрішньоклітинну концентрацію АТФ, що призводить до закриття калієвих каналів і, як наслідок, деполаризації клітинної мембрани. Деполаризація мембрани β-клітин викликає активацію потенціалкерованих кальцієвих каналів, у результаті чого збільшується внутрішньоклітинна концентрація іонів кальцію, що ініціює виділення інсуліну [15, 46, 47]. Саме АТФ-залежні калієві канали β-клітин підшлункової залози є мішенями для похідних сульфонілсечовини, які використовуються в лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Нині широко розповсюджені такі похідні сульфонілсечовини, як глібенкламід, гліклазид, гліквідон та амарил. Вони взаємодіють з субодиницею SUR1, яка виконує регуляторну функцію відносно субодиниці KIR6.2. [46]. Моногенні мутації субодиниці SUR1 АТФ-залежних калієвих каналів підшлункової залози призводять до розвитку постійної гіперінсулінемічної гіперглікемії новонароджених. Подібний патологічний стан виникає при гомозиготних мутаціях гена KIR6.2. За даними літератури, у хворих на цукровий діабет 2-го типу також виявляються мутації генів цих двох субодиниць. Поліморфізм указаних генів пояснює гетерогенність цукрового діабету 2-го типу та може бути причиною гіперінсулінемії при цьому захворюванні [47].

Регуляція секреції реніну, холецистокиніну, гормону росту. АТФ-залежні калієві канали також беруть участь у секреції гормону росту та холецистокиніну (активація цих каналів призводить до зменшення виділення цих гормонів). Водночас відкрит-

тя цих каналів у клітинах юктагломерулярного апарату нирок призводить до збільшення секреції реніну. Це пояснюють тим, що секреція реніну обернено пропорційна вмісту внутрішньоклітинної концентрації кальцію, який знижується при гіперполяризації клітинних мембран. Крім того, у нирках АТФ-залежні калієві канали знаходяться в проксимальних трубочках, висхідній частині петлі Генле, кортикальних збірних трубочках та беруть участь у процесах реабсорбції електролітів [48].

Поперечно-смугасті м'язи. У хворих на вроджену міотонію і періодичний параліч відкриття калієвих каналів може призводити до гіперполяризації поперечно-смугастих м'язових волокон і зменшення частоти спонтанних судом [19, 22, 48].

Участь АТФ-залежних калієвих каналів у регуляції тонуусу судин. Як відомо, в регуляції тонуусу судин беруть участь декілька типів калієвих каналів. Відповідно до літературних даних, у мембрані міоцитів судин ідентифіковано, принаймні, 5 типів калієвих каналів: АТФ-залежні, кальцій-залежні, калієві канали затриманого випрямлення (Kv), канали А-струму та канали аномального випрямлення [6]. Проте в гладеньких міоцитах судин головного мозку існують наступні типи калієвих каналів: АТФ-залежні, потенціалкеровані, кальцій-залежні та потенціалкеровані барійзалежні канали внутрішнього випрямлення. Потенціалкеровані калієві канали та канали внутрішнього випрямлення (але не АТФ-залежні) активовані в стані спокою церебральних артеріол і судин стовбура мозку шурів. Кальційзалежні калієві канали в стані спокою в судинах стовбура мозку відкриті, а в церебральних артеріолах – закриті [41].

Особливо слід відмітити кальційзалежні калієві канали, які можуть брати участь у регуляції потенціалу спокою міоцитів [6]. Деполяризація клітинної мембрани та підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію активують ці канали, що,

у свою чергу, за механізмом зворотного зв'язку пригнічує активування кальцієвих каналів L-типу, мембранну деполяризацію і, отже, вазоконстрикцію. Вони активуються як при збільшенні концентрації іонів кальцію від 10 мкмоль/л до 0,1 мкмоль/л, так і при деполяризації мембрани у разі постійної внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Ці канали звичайно блокуються іонами барію та хініном, іноді також антагоністами кальмодуліну (кальмідазоліумом, трифторперазином, галоперидолом). Вони виявляють потенціалзалежні властивості, а інколи – рН-залежні [36]. Згадані типи каналів беруть участь у регуляції тонуусу й опору судин. На думку Taylor та співавт. саме кальційзалежні калієві канали малої провідності (SK) відіграють значну роль в ендотеліязалежній вазодилатації, і експресія цих каналів може бути змінена при патологічних станах, що супроводжуються судинною дисфункцією [51]. Із 3 виділених ізоформ каналів SK (SK1, SK2 і SK3) тільки SK2 і SK3 ідентифіковані в ендотеліальних клітинах. Апамін (блокатор каналів SK) як один, так і в сполученні з харібдотоксином (блокатор каналів середньої – IK і великої – BK провідності), спроможний пригнічувати вазорелаксацію у відповідь на дію таких різноманітних ендотеліязалежних вазодилаторів, як ацетилхолін, брадикінін, субстанція P та АТФ. Саме SK3-канали, а не інші підтипи кальційзалежних каналів малої провідності, беруть участь у регуляції судинного тонуусу. Даний факт набуває ще більшого значення, оскільки відомо, що експресія цих каналів регулюється естрогенами. Передбачається, що модуляція ендотеліальної експресії каналів SK3 може відігравати інтегруючу роль у кардіоваскулярних ефектах цього гормону (при дефіциті естрогенів не тільки зменшується базальне виділення NO, але і послаблюється гіперполяризація ендотелію). В свою чергу, експресія даних каналів понад нор-

мальні фізіологічні значення може сприяти виникненню патологічних станів через надмірне посилення або пригнічення здатності ендотелію до гіперполяризації [51]. Канали затриманого випрямлення (delayed rectifier) активуються при деполяризації понад 45 мВ, повільно інактивуються та відіграють важливу роль у реполяризації мембрани. Канали аномального випрямлення відкриваються при гіперполяризації і закриваються при деполяризації. Із функціонуванням цих каналів також пов'язують особливу форму потенціалу дії, який властивий волокнам Пуркінє в серці. При активації АТФ-залежних калієвих каналів у мембранах гладеньких міоцитів відбувається вихід іонів калію з клітини, що призводить до виникнення на мембрані стійкої гіперполяризації, яка перешкоджає надходженню іонів кальцію через потенціалкеровані кальцієві канали [54, 55]. При цьому збільшується пороговий потенціал, внаслідок чого зменшується збудливість гладеньком'язових клітин судин, матки, бронхів, сечового міхура тощо, а також здатність їх до скорочення [32, 39, 56]. Ці канали тонічно активовані в деяких ланках судинного русла і беруть участь у регуляції тонуусу судин і кровотоку. При патофізіологічних станах (гіпоксія, ішемія, ацидоз, септичний шок) вони відіграють ключову роль у підтримці перфузії тканин на належному рівні. За деякими даними, в період енергодефіциту АТФ-залежні калієві канали ендотеліоцитів можуть брати участь в регуляції мембранного потенціалу спокою та в модуляції вивільнення ендотеліального фактора релаксації судин [34]. Як відомо, об'єм кровопостачання внутрішніх органів визначається клітинною активністю, парціальним тиском кисню та вуглекислого газу, проте механізми подібної регуляції залишаються невивченими. Неодноразово було показано, що функціональна активність АТФ-залежних калієвих каналів знижується при зменшенні внутрішньоклітин-

ного рН нижче від 6,7 (без АТФ). При внутрішньоклітинних концентраціях АТФ від 10 до 100 ммоль/л ацидоз (рН 6,25–6,8) призводить до активації цих каналів, що пояснюють змінами чутливості до АТФ. Як було показано на АТФ-залежних калієвих каналах міоцитів коронарних судин, при рН 7,25 напівмаксимальна ефективна концентрація АТФ становить 25 ммоль/л, при рН 6,25–50 ммоль/л. Wang і співавт. на ізольованих і перфузованих мезентеріальних артеріях показали, що гіперкапнія призводить до концентраційнозалежної вазодилатації, яка пригнічується глібенкламідом [57]. При цьому максимальний ефект спостерігався при 10 %-й концентрації вуглекислого газу. Ці дані, на думку авторів, доводять, що АТФ-залежні калієві канали судин регулюються фізіологічними рівнями парціального тиску вуглекислого газу [57]. Таким чином, АТФ-чутливі калієві канали гладеньких міоцитів (принаймні деяких судин) можуть бути допоміжним фоном для регуляції судинного тонуусу. На користь цього говорять результати багатьох досліджень. Наприклад: в вертебральних артеріях кролів глібенкламід у концентрації 1 мкмоль/л деполяризує мембрану та потенціює гістамініндуковану вазоконстрикцію [34]. У дослідях на анестезованих собаках було показано, що введення цього препарату в коронарні судини призводило до збільшення коронарного опору та зменшення коронарного кровотоку. Це дає змогу авторам припускати, що зазначені канали можуть функціонувати не тільки при патофізіологічних станах, а й за фізіологічних умов [45].

Роль АТФ-залежних калієвих каналів міокарда. АТФ-залежні калієві канали коронарних судин і кардіоміоцитів відіграють винятково важливу фізіологічну роль. Про потенціалзалежну активність калієвих каналів у серці можна робити висновок на основі тривалості потенціалу дії (або інтервала Q-T на ЕКГ). Як відомо, калієві ка-

нали серця включають канали внутрішнього випрямлення, постійного зовнішнього і транзиторного внутрішнього випрямлення [3, 14, 23, 26]. Відповідно до літературних даних, завдяки існуванню різноманітних типів калієвих каналів можливі різні ступені реполяризації різних ділянок міокарда. Gerlach зазначає, що під час фаз розвитку потенціалу дії у скоротливих кардіоміоцитах виникає масовий вихід іонів калію завдяки активації головним чином швидких і повільних каналів затриманого випрямлення [26]. Інші види калієвих каналів (канали внутрішнього випрямлення) підтримують або модулюють потенціал спокою кардіоміоцитів [7]. Ефекти АТФ-залежних калієвих каналів являють собою прямий зв'язок між рівнем метаболізму і скоротливістю міокарда [23]. Як відомо, ці калієві канали активуються на ранніх стадіях ішемії та гіпоксії у відповідь на зниження внутрішньоклітинної концентрації АТФ. Гіперполяризація клітинної мембрани, що виникає під час виходу іонів калію з клітини, призводить до закриття потенціалкерованих кальцієвих каналів і релаксації гладенької мускулатури коронарних судин. При збільшенні коронарного кровотоку відбувається збільшення доставки кисню й енергоресурсів до кардіоміоцитів. Крім того, зниження внутрішньоклітинної концентрації іонів калію призводить до гальмування метаболічних реакцій, швидкості багатьох біохімічних процесів, що сприяє створенню запасів енергії в клітині. Результатом відтоку іонів калію з клітини будуть конформаційні переходи багатьох білків у рівноважний, найбільш стабільний стан, стійкий до несприятливих впливів. Таким чином, створюються оптимальні умови для зберігання життєздатності міокарда під час несприятливого періоду [19, 37, 44].

Уперше кардіопротекторний ефект при активації АТФ-залежних калієвих каналів описав Noma у кардіоміоцитах морських свинок [42]. Він припустив, що ці канали пов'язують метаболізм міокардіальних

міоцитів із мембранною електричною активністю, і що ці структури можуть зумовлювати кардіопротекторний механізм. Згодом було ідентифіковано два типи АТФ-залежних калієвих каналів, що залучені в кардіопротекторний механізм: сарколемальні і мітохондріальні АТФ-залежні калієві канали [29, 31]. При активації сарколемальних каналів відбувається скорочення третьої фази потенціалу дії (фаза реполяризації), внаслідок чого виникає стійка гіперполяризація мембрани, що спричинює зменшення кальцієвого перенавантаження та зберігання запасів АТФ. Активація мітохондріальних калієвих каналів зумовлює деполіаризацію внутрішньої мембрани мітохондрій, зниження перенавантаження мітохондрій кальцієм, що призводить до збільшення продукції АТФ. У результаті знижується об'єм роботи міокарда та збільшується його життєздатність [32]. Водночас надмірна активація сарколемальних АТФ-залежних калієвих каналів, яка викликає скорочення тривалості потенціалу дії кардіоміоцитів і рефрактерного періоду, може призводити до підвищення можливості появи аритмій за типом reentry, особливо в періоди гострої ішемії при вираженому зниженні вмісту внутрішньоклітинного АТФ [5].

Феномен «ішемічного прекодиціонування». До ефектів активації АТФ-залежних калієвих каналів відносять феномен «ішемічного прекодиціонування», що вперше було описано Murrey та співавт. [37]. На серцях наркотизованих собак було показано, що короточасні періоди сублетальних регіонарних ішемій і періодичної реперфузії адаптують міокард до тривалої ішемії, що виявлялося в збереженні постійної внутрішньоклітинної концентрації АТФ у міокарді та відсутності ознак розвитку інфаркту міокарда в шести собак із семи. Пізніше в експериментах на різних видах ссавців було доведено, що невеликі періоди гострої циркуляторної гіпоксії (ішемії) серця значно підвищують стійкість кардіоміо-

цитів до тривалої ішемії зі зменшенням зони інфаркту на 80 % порівняно з тваринами контрольної групи. Даний феномен, підтверджений численними дослідженнями, було визнано найбільш ефективним видом кардіопротекції серед відомих на даний момент природних механізмів захисту кардіоміоцитів від ішемії. При ішемічному прекондиціонуванні спостерігається значне обмеження розмірів експериментального інфаркту міокарда, зменшення ультраструктурних ушкоджень, збереження внутрішньоклітинної концентрації АТФ на достатньому рівні, зниження частоти розвитку аритмій, що викликаються ішемією або реперфузією міокарда [23, 24]. Ішемічне прекондиціонування було продемонстровано на різноманітних моделях: міокардальної ішемії та реперфузії, шлуночкової кардіостимуляції, ішемії в позасерцевих тканинах і фармакологічно – при використанні активаторів калієвих каналів [23]. Більше того, спостереження при стабільній і прогресуючій стенокардії, коронарній ангіопластиці показали ішемічне прекондиціонування у людей. Його кардіопротекторний ефект проявляється двома фазами. Перша – рання (класична) фаза виникає безпосередньо після періоду ішемії, а потім його протекторна дія зменшується протягом 1–2 год. Через 12–24 год кардіопротекція відновлюється і триває до 72 год – це так зване „віддалене прекондиціонування” (друга фаза), чи „друге вікно захисту”. Точні молекулярні механізми ішемічного прекондиціонування та кардіопротекції невідомі, роботи з їх вивчення ведуться постійно. O'Rourke [44] запропонував таку схему механізму ішемічного прекондиціонування: аденозин, що утворюється при розпаді аденілових нуклеотидів під час ішемії, або інші агоністи рецепторів, асоційованих із G-протеїнами мембран, призводять до активації фосфоліпази С (або фосфоліпази D) і продукції діацилгліцеролу (DAG), що, у свою чергу, активує та транслює протеїнкіназу С

(PKC) до мембранних мішеней. Фосфоліпаза С також збільшує звільнення фосфатидилінозиту біфосфату (PIP₂), що може впливати на АТФ-залежні калієві канали цитоплазматичної мембрани. Таким чином, різноманітні сигнальні шляхи, включаючи внутрішньоклітинну продукцію вільних радикалів, призводять до активації протеїнкінази С і наступної стимуляції активності мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів. Їх відкриття відбувається при фосфорилуванні субодиниці SUR протеїнкіназою С (ізоформи δ та ϵ) [2]. На думку інших авторів, активація рецепторів до аденозину A₁ та мускаринових M₂-рецепторів через активацію G₁-білків призводить до активації АТФ-залежних калієвих каналів цитоплазматичних мембран, гальмування натрієвого трансмембранного струму та потенціалкерованих кальцієвих каналів L-типу [10, 11, 24]. Кожний з цих ефектів сприяє зниженню утилізації кардіоміоцитами енергоресурсів внаслідок зменшення роботи працюючого міокарда при скороченні. В серцях експериментальних тварин після ішемічного прекондиціонування збільшується чутливість G₁-білків до активації відповідних рецепторів при ішемії [10, 11]. Вважається, що стійка активація даних білків у зоні циркуляторної гіпоксії серця, що зазнало декілька періодів короткочасної ішемії, лежить в основі кардіопротективного ефекту ішемічного прекондиціонування. Тирозинзалежний сигнальний шлях також може зумовлювати кардіопротекторний ефект [44]. На користь АТФ-залежних калієвих каналів свідчить той факт, що глібенкламід (блокатор цих каналів) усуває феномен ішемічного прекондиціонування. Такий ефект у сполученні з його спроможністю викликати коронарну вазоконстрикцію, на думку деяких авторів, може бути причиною ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих, що приймають похідні сульфонілсечовини (толбутамід тощо) для лікування інсуліннезалежного цукрового діабету [53]. Вва-

жається, що у розвитку раннього прекодиціонування беруть участь аденозин, катехоламіни, ангіотензин, брадикінін, ендотелін, опіоїди та інші медіатори, які запускають механізм ішемічного прекодиціонування. „Друге вікно захисту” розвивається в результаті активації рецептора A_1 -аденозину, β_1 -адренорецептора під впливом норадреналіну, оксиду азоту, протеїнкінази С, тирозинкінази тощо. Показано, що оксид азоту безпосередньо активує АТФ-залежні калієві канали мітохондрій [44].

Уже не виникає сумнівів відносно ролі мітохондріальних калієвих каналів у механізмах кардіопротекції. По-перше, відкриття мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів поліпшує продукцію та використання АТФ. По-друге, активація цих каналів призводить до зменшення перенавантаження мітохондрій кальцієм. По-третє, активація мітохондріальних АТФ-залежних калієвих каналів призводить до збільшення продукції вільних радикалів мітохондріями, що може бути причиною активації протеїнкінази С. Крім того, вважається, що ці канали залучені в механізми розвитку „другого вікна захисту” через видозмінення експресії „цитопротекторних білків”. Було показано, що кромакалім і діазоксид, активатори калієвих каналів збільшують експресію протеїнів Bcl-2 та Bcl-XL, що беруть участь у контролі апоптозу та пригнічують його розвиток після оксидативного стресу [44]. Нагібін та співавт. показали, що антиапоптичний ефект діазоксиду при аноксії – реоксигенації неонатальних кардіоміоцитів виникає тільки внаслідок активації АТФ-залежних калієвих каналів [2].

Перспективи фармакологічної модуляції АТФ-залежних калієвих каналів. Одним із перспективних напрямків сучасної експериментальної фармакології є вивчення впливу різноманітних сполук на функціональну активність АТФ-чутливих калієвих каналів. Як відомо, активація цих каналів у

гладеньких міоцитах призводить до гіперполяризації їх мембрани, що викликає закриття потенціалкерованих кальцієвих каналів. Внаслідок цього збільшується пороговий потенціал, зменшується збудливість гладеньком'язових клітин судин, матки, бронхів, сечового міхура тощо, а також здатність їх до скорочення. Таким чином, активація АТФ-залежних калієвих каналів судин призводить до вазодилатації, а в детрузорі сечового міхура, м'язах кишечника, матки, бронхів, сечоводів – до зниження тонуусу цих органів [4, 28]. Цей ефект може бути корисним при фармакотерапії багатьох захворювань (гіпертонічна хвороба, гіперактивність сечового міхура, астма, синдром подразненої кишки тощо) [29]. Нині широко досліджуються активатори калієвих каналів – препарати та сполуки, що можуть відкривати (активувати) різноманітні їх типи, а також проводиться пошук селективних сполук до певних типів калієвих каналів різних органів та тканин, на основі яких можливо буде створити нові високоефективні лікарські препарати.

M.A. Mohort, I.V. Samarskaya

ATP-SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS: CLASSIFICATION, STRUCTURE AND FUNCTIONS

The review is dedicated to classification, structure and function of ATP-sensitive potassium channels. A general classification of K^+ channels into families is based upon the primary amino acid sequence of the pore-forming subunits. The earliest classification of potassium channels was made according to the main mechanism of activation or opening of the channels. Activation of the voltage-sensitive channels is regulated by changes in the membrane potential, and of the ligand-sensitive channels by a number of ligands (calcium ions, ATP, neurotransmitters and G-protein).

Institute Pharmacology and Toxicology, Academy of Medical Sciences, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Костюк П.Г., Зима в.Л., Магура І.С., Мірошніченко М.С., Шуба М.Ф. Біофізика. – К., Обереги, 2001. – 544 с.

2. Нагібін В.С., Досенко В.Є., Пивовар С.М., Ягупольський Л.М. Фторований аналог діазоксиду попереджує апоптоз неонатальних кардіоміоцитів під час аноксії-реоксигенації//Фізіол. журн. – 2004. – **50**, №3. – С.3–8.
3. Осипенко В.М., Дегтяр В.Є., Надьонов В.Г., Шуба Я.М. Вплив статевих гормонів на калієві канали HERG, експресовані в ооцитах Xenopus// Там само. – 2001. – **47**, №2. – С.24–31.
4. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. Дослідження вазомоторних ефектів нових фторвмісних синтетичних активаторів АТФ-залежних калієвих каналів// Там само. – 2000. – **46**, №4. – С.17–23.
5. Струтинський Р.Б., Мойбенко О.О., Ягупольський Л.М. та ін. Дослідження кардіопротекторних ефектів нового фторвмісного активатора АТФ-залежних калієвих каналів// Там само. – 2001. – **47**, №2. – С.16–23.
6. Хархун М.І., Белєвіч А.Е., Повстян О.В., Шуба М.Ф. Роль потенціалкерованих калієвих каналів у формуванні мембранного потенціалу спокою міоцитів резистивних артерій щура// Там само. – 2000. – **46**, №2. – С.54–59.
7. Ackerman M.J., Clapham D.E. Ion channels-basic science and clinical disease// New Engl. J. Med. – 1997. – **336**. – P. 1575–1586.
8. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Molecular Biology of Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channels //Endocrine Rev. – 2000. – **20** (2). – P. 101–135.
9. Aguilar-Bryan L., Clement J.P., Gonzalez G. et al. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels // Physiol. Rev. – 1998. – **78**. – P. 227–245.
10. Armstrong S.C., Liu G.S., Downey J.M., Ganote C.E. Potassium channels and preconditioning of isolated rabbit cardiomyocytes: effects of glyburide and pinacidil / J. Mol. Cell. Cardiol. – 1995. – **27**. – P. 1765–1774.
11. Armstrong S.C., Liu G., Downey J., Ganote C. KATP channels and preconditioning of rabbit cardiomyocytes // Ibid. – 1995 – **27**. – P.23–28.
12. Ashcroft F. M. The Yin and Yang of the KATP channel // J. Physiol. – 2000. – **528**.3. – P. 405–411.
13. Babenko A. P., Gonzalez G., Bryan J. Pharmacotology of Sulfonylurea Receptors// J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, № 2. – P. 717–720.
14. Barry D.M., Nerbonne J.M. Myocardial potassium channels: Electrophysiological and molecular diversity / Annu. Rev. Physiol. – 1996. – **58**. – P. 363–394.
15. Brecardm E., Dorschner H., Schwanstecher C. Stoichiometry of sulfonylurea action// Diabet. – 1999. – **42**, supp 1, № **232**. – P. A65–A68.
16. Chien E.K., Zhang Y., Furuta H., Hara M. Expression of adenosine triphosphate-sensitive potassium channel subunits in female rat reproductive tissues: overlapping distribution of messenger ribonucleic acid for weak inwardly rectifying potassium channel subunit 6.1 and sulfonylurea – binding regulatory subunit 2 // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – **180**(5). – P.1121–1126.
17. Chutkow W.A., Simon M.C., Le Beau M.M., Burant C.F. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels // Diabetes. – 1996. – **45**. – P.1439–1445.
18. Clement J.P., Kunjilwar K., Gonzalez G. et al. Association and stoichiometry of KATP channel subunits // Neuron. – 1997. – **18**. – P. 827–838.
19. Cook N.S. The pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential // Trends Pharmacol. Sci. – 1988. – **9**(1). – P.21–28.
20. Cooper E.C., Jan L.Y. Ion channel genes and human neurological disease: Recent progress, prospects and challenges // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – **96**. – P. 4759–4766.
21. Cui Y., Tran S., Tinker A., Clapp L. H. The Molecular Composition of KATP Channels in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells and Their Modulation by Growth // Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol. – 2002. – **26**(1). – P. 135–143.
22. Edwards G., Weston A.H. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1993. – **33**. – P.597–637.
23. Gomma A.H., Henry J.P., Fox K.M. Potassium channel openers in myocardial ischemia// Drugs. – 2001. – **61**(12). – P.1705–1710.
24. Garlid K.D., Paucek P., Yarov-Yarovoy V. et al. Cardioprotective effect of diazoxide and its interaction with mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channels. Possible mechanism of cardioprotection //Circulat. Res. – 1997. – **81**. – P. 1072–1082.
25. Gauthier K.M., Falck J.R., Reddy M., Campbell W.B. 14,15-EET analogs: characterization of structural requirements for agonist and antagonist activity in bovine coronary arteries// Pharmacol. Res. – 2004. – **49**. – P.515–524.
26. Gerlach U. IKs channel blockers: potential antiarrhythmic agents // Drug Future. – 2001. – **26**(5). – P.473–484.
27. Glibin J. P., Cui Yi, Clapp L. H., Tinker A. Assembly limits the pharmacological complexity of ATP-sensitive potassium channels // J. Biol. Chem. – 2002. – **277**, №16. – P. 13717–13723.
28. Gopalakrishnan S. M., Buckner S. A., Milicic I. et al. Functional characterization of adenosine receptors and coupling to ATP – sensitive K⁺ channels in guinea pig urinary bladder smooth muscle // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – **300**(3). – P. 910–917.
29. Gopalakrishnan M., Janis R.A., Triggle D.J. ATP-sensitive potassium channels: Pharmacological properties, regulation and therapeutic potential // Drug Dev. Res. – 1993. – **28**. – P. 95–127.
30. Gross I., Toman A., Uhde I. et al. Accelerated communication: Stoichiometry of potassium channel opener action // Mol. Pharmacol. – 1999. – **56**(6). – P. 1370–1373.
31. Grover G. J., D'Alonzo A. J., Darbenzio R. B. et al. In vivo characterization of the Mitochondrial Selective KATP Opener (3R)-trans-4-(4-Chlorophenyl)-N-(1H-

- imidazol-2-ylmethyl)dimethyl-2H-1-benzopyran-6-carbonitril monohydrochloride (BMS-191095): cardioprotective, hemodynamic and electrophysiological effects // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – **303**(1). – P. 132–140.
32. Isomoto S., Kurachi Y. Function, regulation, pharmacology and molecular structure of ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiovascular system // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1997. – **8**. – P. 1431–1446.
33. Jun J.Y., Yeum C.H., Park Y.W. et al. Effects of arachidonic acid on ATP-sensitive K⁺ current in murine colonic smooth muscle cells // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2000. – **90**(1). – P. 81–87.
34. Katnik C., Adams D. J. An ATP-sensitive potassium conductance in rabbit arterial endothelial cells // *J. Physiol. (London)*. – 1995. – **485**. – P. 595–606.
35. Kazic T., Gojkovic-Bukarica L. Ion channels and drug development focus on potassium channels and their modulators // *Facta Univer. Medic.Biol.* – 1999. – **6**. – P. 23–30.
36. Kim N., Chung J., Kim E., Han J. Changes in the Ca²⁺-Activated K⁺ channels of the coronary artery during left ventricular hypertrophy // *Circulat. Res.* – 2003. – **19**. – P. 541–547.
37. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischaemia a delay of cell injury in ischaemic myocardium // *Circulation*. – 1986. – **74**. – P. 1124–1136.
38. Miyoshi H., Nakaya Y. Activation of ATP-sensitive K⁺ channels by cyclic AMP-dependent protein kinase in cultured smooth muscle cells of porcine coronary artery // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1993. – **193**(1). – P. 240–247.
39. Nagao T., Ibayashi S., Sadoshima S. et al. Distribution and physiological roles of ATP-sensitive K⁺ channels in the vertebrobasilar system of the rabbit // *Circulat. Res.* – 1996. – **78**. – P. 238–243.
40. Nerbonne J. M. Molecular basis of functional voltage-gated K⁺ channel diversity in the mammalian myocardium // *J. Physiol.* – 2000. – **525**, № 2. – P. 285–298.
41. Nguyen T.-S., Winn H.R., Janigro D. ATP-sensitive potassium channels may participate in the coupling of neuronal activity and cerebrovascular tone // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1998. – **76**(12). – P. 1166–1170.
42. Noma A. ATP-regulated K⁺ channels in cardiac muscle // *Nature (London)*. – 1983. – **305**. – P. 147–148.
43. Ohya S., Sergeant G. P., Greenwood I.A., Horowitz B. Molecular Variants of KCNQ channels expressed in murine portal vein myocytes. A role in delayed rectifier current // *Circulat. Res.* – 2003. – **16**. – P. 1016–1023.
44. O'Rourke B. Myocardial K_{ATP} channels in preconditioning // *Ibid.* – 2000. – **87**. – P. 845–850.
45. Samaha F. F., Heineman F., Ince C. et al. ATP-sensitive potassium channel is essential to maintain basal coronary vascular tone in vivo // *Amer. J. Physiol. (Cell Physiol. 31)*. – 1992. – **262**. – P. C1220–C1227.
46. Schmid-Antomarchi H., De Weille J., Fosset M., Lazdunski M. The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K⁺ channel in insulin-secreting cells // *J. Biol. Chem.* – 1987. – **262**. – P. 15840–15844.
47. Shepherd R. M., Cosgrove K. E., O'Brien R. E. et al. Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulin release // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 2000. – **82**(2). – P. 87F–97.
48. Shieh C., Coghlan M., Sullivan J., Gopalakrishnan M. Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities // *Pharm. Rev.* – 2000. – **52**, № 4. – P. 557–594.
49. Shyng S.-L., Ferrigni T., Nichols C.G. Regulation of KATP channel activity by diazoxide and MgADP. Distinct functions of the two nucleotide binding folds of the sulfonylurea receptor // *J. Gen. Physiol.* – 1997. – **110**. – P. 643–654.
50. Song D.-K., Ashcroft F. M. ATP Modulation of ATP-sensitive Potassium Channel ATP Sensitivity Varies with the Type of SUR Subunit // *J. Biol. Chem.* – 2001. – **276**(10). – P. 7143–7149.
51. Taylor M.S., Bonev A.D., Gross T.P. Altered expression of small-conductance Ca²⁺-activated K⁺(SK3) channels modulates arterial tone and blood pressure // *Circulat. Res.* – 2003. – **7**. – P. 124–131.
52. Uhde I., Toman A., Gross I. et al. Identification of the Potassium Channel Opener Site on Sulfonylurea Receptors // *J. Biol. Chem.* – 1999. – **274**(40). – P. 28079–28082.
53. Yokoshiki H., Sunagawa M., Seki T., Sperelakis N. ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic, cardiac, and vascular smooth muscle cells // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1998. – **274**. – C25–C37.
54. Zhang H.L., Bolton T.B. Two types of ATP-sensitive potassium channels in rat portal vein smooth muscle cells // *Brit. J. Pharmacol.* – 1996. – **118**. – P. 105–114.
55. Zhang H., Bolton T. B. Activation by intracellular GDP, metabolic inhibition and pinacidil of a glibenclamide-sensitive K-channel in smooth muscle cells of rat mesenteric artery // *Ibid.* – 1995. – **114**. – P. 662–672.
56. Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B. ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle // *Physiol. Rev.* – 1997. – **77**. – P. 1165–1231.
57. Wang X., Wu J., Li Li, Chen F. et al. Hypercapnic acidosis activates KATP channels in vascular smooth muscles // *Circulat. Res.* – 2003. – **6**. – P. 1225–1232.
58. HUGO Gene Nomenclature Committee (www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/genefamily/KCN.shtml).