

Received: 2007.06.19
Accepted: 2007.10.01
Published: 2007.10.17

Kanały potasowe w naczyniach krwionośnych ich znaczenie w fizjologii i patologii

Potassium channels in blood vessels: Their role in health and disease

Marta Baranowska, Hanna Kozłowska, Agata Korbut, Barbara Malinowska

Zakład Fizjologii Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku

Streszczenie

Komórki śródbłonna naczyniowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych wykazują ekspresję czterech różnych typów kanałów potasowych:

- (1) bramkowanych potencjałem (K_v),
- (2) aktywowanych jonami wapnia (K_{Ca}) w tym o dużym (BK_{Ca}), średnim (IK_{Ca}) i małym (SK_{Ca}) przewodnictwie,
- (3) wrażliwych na ATP (K_{ATP}) oraz
- (4) wewnątrzprostowniczych kanałów potasowych (K_{IR}).

Kanały potasowe są głównym czynnikiem determinującym wartość potencjału błonowego komórki, a co za tym idzie biorą udział w regulacji napięcia ściany naczynia. Otwarcie kanałów potasowych pod wpływem czynników uwalnianych ze śródbłonna, np.: tlenku azotu (NO), prostacykliny (PGI_2) czy hiperpolaryzującego czynnika pochodzenia śródbłonkowego (EDHF) prowadzi do przepływu jonów potasu z wnętrza komórki na zewnątrz błony komórkowej, czego następstwem jest hiperpolaryzacja, zamknięcie zależnych od potencjału błonowych kanałów wapniowych i skurcz naczyń krwionośnych. Natomiast zamknięcie kanałów potasowych, a otwarcie kanałów wapniowych prowadzi do depolaryzacji i skurczu. Zaburzenia funkcji kanałów potasowych leżą u podstawy patogenezy i/lub patomechanizmu wielu chorób układu krążenia, w tym nadciśnienia, miażdżycy (dysfunkcja wszystkich czterech typów kanałów potasowych), cukrzycy (głównie upośledzenie funkcji K_{ATP}) czy szoku septycznego (nadreaktywność kanałów potasowych wrażliwych na ATP). Jednak wzmocnienie lub osłabienie ich funkcji może stanowić mechanizm kompensacyjny wobec nieprawidłowego napięcia naczyń. Współczesna medycyna wykorzystuje już w leczeniu określonych chorób związki blokujące, bądź aktywujące kanały potasowe. Jest wysoce prawdopodobne, że do obecnie stosowanych dołączą w przyszłości nowe, zwiększając skuteczność terapii wielu schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem chorób naczyń krwionośnych.

Słowa kluczowe:

kanały potasowe • regulacja napięcia naczyń krwionośnych

Summary

Endothelial cells and vascular smooth muscle cells express four different classes of potassium ion channels: 1) voltage-gated potassium channels (K_v); 2) Ca^{2+} -activated potassium channels (K_{Ca}), including large – (BK_{Ca}), intermediate – (IK_{Ca}), and small-conductance (SK_{Ca}) Ca^{2+} -activated potassium channels; 3) ATP-sensitive potassium channels (K_{ATP}); and 4) inwardly rectifying potassium channels (K_{IR}). The activation of potassium channels is the main determinant of the cell membrane potential. Therefore, potassium channels participate in the regulation of vascular tone. Endothelium-dependent vasodilators, i.e. nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI_2), and en-



endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), may activate (open) K^+ channels in the cell membrane, which allows K^+ efflux out of the cell, causing a decrease in membrane potential and hyperpolarization and, as a consequence, closing voltage-gated calcium channels in the cell membrane and vascular muscle relaxation (vasodilatation). Conversely, inhibition (closing) of vascular K^+ channels by vasoconstrictors decreases K^+ efflux and opens calcium channels, thereby increasing membrane potential, leading to depolarization and vasoconstriction. Dysfunction of the potassium channels is related to the pathogenesis and/or pathomechanism of some cardiovascular diseases, such as hypertension, atherosclerosis (disorders of all types of potassium channels), diabetes (mainly impairment of K_{ATP}), and septic shock (hyperactivity of K_{ATP}). On the other hand, abnormal vasoconstriction or vasodilatation is likely to be the consequence of defective potassium channel activity. However, increased or decreased function may also constitute a compensatory mechanism for inappropriate vascular tone. Nowadays modulators of potassium channels are used as therapeutic agents in some health disorders. A multitude of outgoing investigations aims at expanding the novel activators and inhibitors of potassium channels, which may provide a unique therapeutic benefit in vascular therapy.

Key words: potassium channels • regulation of the vascular tone

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_61/11377.pdf

Word count: 3585

Tables: 1

Figures: 3

References: 77

Adres autorki: mgr Marta Baranowska, Zakład Fizjologii Doświadczalnej Akademii Medycznej w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2a, 15-089 Białystok; e-mail: mabar@amb.edu.pl

Wykaz skrótów: **ADP** – difosforan adenozy; **ATP** – trifosforan adenozy; **cAMP** – cykliczny adenozyńmonofosforan; **CGRP** – peptyd pochodny genu kalcytoninowego; **CO** – tlenek węgla; **1-EBIO** – 1-etylo-2-benzimidazolina; **EDHF** – śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący; **E_K** – potencjał równowagi jonów K^+ ; **E_m** – potencjał błonowy; **K_{ATP}** – kanały potasowe wrażliwe na ATP; **K_{Ca}** – kanały potasowe aktywowane jonami wapnia; **K_{IR}** – wewnątrzprzewodnicze kanały potasowe; **K_V** – kanały potasowe zależne od potencjału; **$[K^+]_o$** – zewnątrzkomórkowe stężenie jonów potasu; **LPS** – lipopolisacharyd, endotoksyna bakteryjna; **$Na^+/K^+-ATP-aza$** – pompa sodowo--potasowa; **NO** – tlenek azotu; **PGI_2** – prostacyklina; **PKA** – kinaza białkowa zależna od cAMP; **SUR** – receptor sulfonilomocznikowy; **TEA** – tetraetyloamonium.

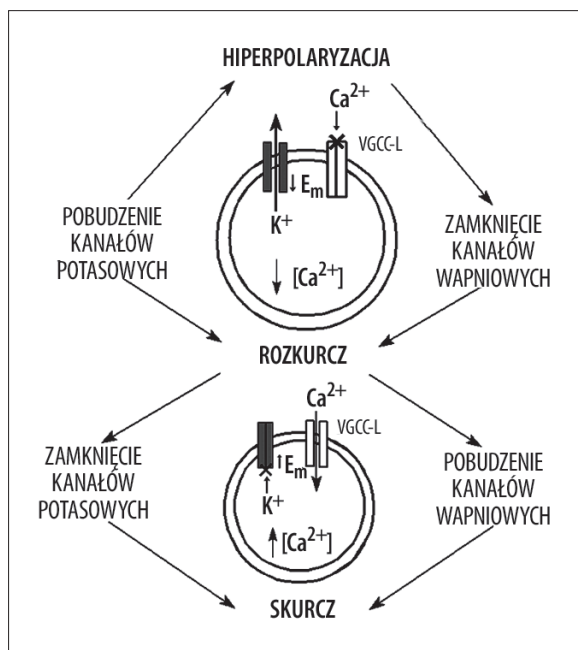
WSTĘP

Kanały potasowe są grupą kanałów jonowych bardzo zróżnicowaną strukturalnie i czynnościowo. Występują w komórkach wielu narządów. Kanały przewodzące kationy potasowe odgrywają zasadniczą rolę m.in. w regulacji potencjału błonowego komórek mięśni gładkich i napięcia naczyń krwionośnych. Potencjał błonowy jest czynnikiem decydującym o czynności skurczowej komórek. Kontroluje napływ jonów wapnia do komórki oraz ich uwalnianie z magazynów wewnątrzkomórkowych. W komórkach mięśni gładkich naczyń wartość potencjału równowagi dla jonów potasu jest bardziej ujemna (-84 mV) niż wielkość potencjału spoczynkowego komórki (-60 do -70 mV). W związku z tym otwarcie kanałów potasowych powoduje wypływ jonów K^+ z komórki. Utrata ładunków dodatnich prowadzi do wzrostu bezwzględnej wartości potencjału błonowego. Skutkiem tego jest zamknięcie zależnych od potencjału kanałów wapniowych, zahamowany napływ jonów wapnia do komórki, zmniejszony dostęp Ca^{2+} do aparatu skurczu i rozkurcz naczyń. Zamknięcie kanałów pota-

sowych w komórkach mięśni gładkich naczynia prowadzi do spadku wartości potencjału błonowego, zwiększonego napływu jonów wapnia przez bramkowane napięciem kanały wapniowe i skurczu naczyń [66] (ryc. 1).

Kanały potasowe są zaangażowane również w vazorelaksację zależną od śródbłonka. Sugeruje się bowiem, że są one niezbędne do zależnego od śródbłonka, a zachodzącego pod wpływem hiperpolaryzującego czynnika pochodzenia śródbłonkowego (EDHF – endothelium-derived hyperpolarizing factor) rozkurczu naczyń krwionośnych [10,21]. Nazwa EDHF jest związana z występowaniem wyraźnej zależności efektu rozkurczowego od hiperpolaryzacji komórek mięśni gładkich naczyń, wywołwanej przez niezidentyfikowany jednoznacznie czynnik uwalniany z komórek śródbłonka. Obecnie istnieją trzy podstawowe hipotezy związane z zaangażowaniem śródbłonkowych i/lub miocytarnych kanałów potasowych a dotyczące natury EDHF [44] (ryc. 2).

Hipoteza **pierwsza** głosi, że hiperpolaryzacja komórek śródbłonka jest generowana przez otwarcie kanałów po-



Ryc. 1. Schemat czynności kanałów potasowych w miocytach naczyniowych, ich wpływ na potencjał błonowy (E_m) komórki oraz regulację średnicy naczyń krwionośnych. Otwarcie kanałów potasowych i wpływ K^+ z komórki powoduje obniżenie potencjału błonowego (hiperpolaryzacja), zamknięcie zależnych od potencjału kanałów wapniowych typu L (VGCC-L), zmniejszenie wewnątrzkomórkowego poziomu wapnia i rozkurcz naczynia. Natomiast zamknięcie kanałów potasowych prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej miocytów i zależnego od jonów wapnia skurczu naczynia

tasowych aktywowanych jonami wapnia (K_{Ca}), a następnie biernie rozprzestrzenia się przez połączenia typu „gap junction” na komórki mięśni gładkich naczyń. Hiperpolaryzacja miocytów powoduje z kolei ograniczenie napływu do ich wnętrza jonów Ca^{2+} przez zależne od potencjału kanały wapniowe i tym samym efekt rozkurczowy. Zgodnie z drugą teorią EDHF stanowią kwasy epeksyeikozatrienowe, pochodzące ze śródbłonna produk-

ty reakcji związanych z cytochromem P-450. Mają one zdolność aktywacji tzw. dużych kanałów potasowych aktywowanych jonami Ca^{2+} (BK_{Ca}) i są uważane za czynniki wywołujące hiperpolaryzację miocytów naczyniowych przez otwieranie tych kanałów w komórkach mięśni gładkich naczyń. Kolejna hipoteza zakłada, że same jony potasowe uwalniane z komórek śródbłonna mogą stanowić EDHF. Wyrzut jonów potasu przez tzw. małe (SK_{Ca}) i średnie (IK_{Ca}) śródbłonkowe kanały potasowe miałyby aktywować kanały prostownicze (K_{IR}) i Na^+/K^+ -ATP-azę w błonie komórek mięśni gładkich naczyń [12,15,19].

LOKALIZACJA I TYPY KANAŁÓW POTASOWYCH W NACZYNIACH KRWIONOŚNYCH

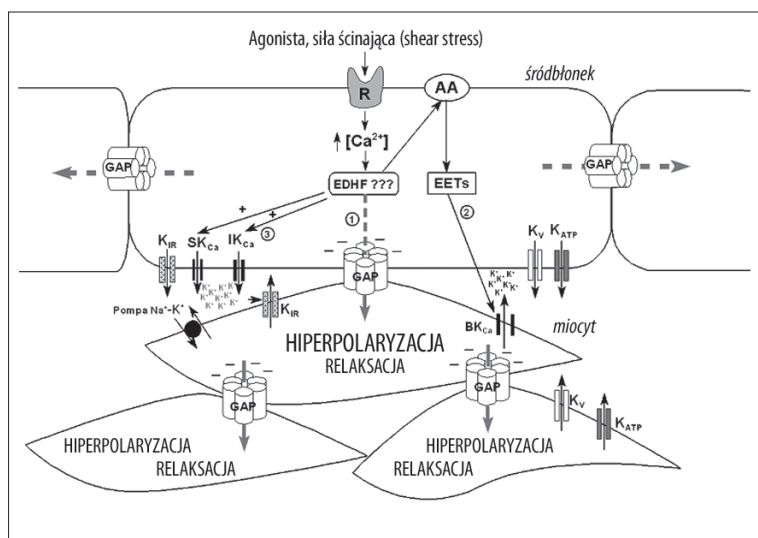
W komórkach mięśni gładkich naczyń, a także śródbłonna naczyniowym opisano cztery typy kanałów potasowych, różniących się budową, mechanizmem działania, funkcją oraz ligandami (tab.1, ryc. 2):

- kanały zależne od potencjału – K_V ,
- kanały aktywowane jonami wapnia – K_{Ca} ,
- kanały wrażliwe na ATP (zależne od ATP) – K_{ATP} ,
- kanały wewnątrzprostownicze (dokomórkowe prostowniki, dokomórkowe prostownicze kanały potasowe) – K_{IR} .

Kanały potasowe zależne od potencjału (K_V)

Zidentyfikowano je m.in.: w mięśniówce gładkiej naczyń łożyska wieńcowego, nerkowego i tętnicy płucnej królika i psa, w tętnicy mózgowej szczura, a także w ludzkiej tętnicy krezkowej [50]. Gęstość kanałów w błonie komórkowej waha się od kilkuset do kilku tysięcy.

Kanały K_V biorą udział w regulacji spoczynkowego rozmieszczenia jonów potasu oraz współdziałają z kanałami K_{Ca} w regulacji skurczu naczyń tętniczych [64]. Zależny od potencjału kanał K_V otwiera się wtedy, kiedy błona komórkowa ulega depolaryzacji, co „wzmagą siłę wyrzutową” z komórki dla jonów potasu. Mechanizm pobudzenia, a tym samym otwarcia kanału, obejmuje klasyczną drogę



Ryc. 2. Kanały potasowe w śródbłonce i mięśniach gładkich naczyń krwionośnych. Agoniści powodujący rozkurcz naczyń krwionośnych (np. acetylocholina, PGI_2 , EDHF) lub siła ścinająca przepływającej krwi (shear stress) powodują otwarcie różnych kanałów potasowych zawartych w śródbłonce lub w miocytach naczyniowych. Wywołana hiperpolaryzacja błony komórkowej rozprzestrzenia się na sąsiednie komórki za pomocą niskooporowych połączeń typu „gap junction”; AA – kwas arachidonowy; BK_{Ca} – duże kanały potasowe aktywowane jonami wapnia; IK_{Ca} – średnie kanały potasowe aktywowane jonami wapnia; SK_{Ca} – małe kanały potasowe aktywowane jonami wapnia; K_V – kanały potasowe zależne od potencjału; K_{ATP} – kanały potasowe zależne od ATP; K_{IR} – wewnątrzprostownicze kanały potasowe; GAP – niskooporowe połączenia szczelinowe: śródbłonkowo-śródbłonkowe, śródbłonkowo-miocytowe, miocytowo-miocytowe; R – receptor

Tabela 1. Kanały potasowe i czynniki wpływające na ich aktywność [14, 29, 46, 50, 51, 57]

Kanał potasowy	Fizjologiczne czynniki pobudzające kanał	Fizjologiczne czynniki hamujące aktywność kanału	Syntetyczne blokery
K_V	depolaryzacja, kinaza białkowa A, ↓ pH	hiperpolaryzacja, kinaza białkowa C, ↑ $[Ca^{2+}]_{wew}$, kinaza Rho	4-aminopirydyna, korreolid, agitoksyna 2
BK_{Ca}	depolaryzacja, ↑ $[Ca^{2+}]_{wew}$, NO, CO, kinaza białkowa A, kinaza białkowa G	hiperpolaryzacja, ↓ $[Ca^{2+}]_{wew}$, kinaza białkowa C	iberiotoksyna, charybdotoksyna, penitrem A, paksylina, tetraetyloamonium
IK_{Ca}	↑ $[Ca^{2+}]_{wew}$	↓ $[Ca^{2+}]_{wew}$	TRAM-39, TRAM-34, charybdotoksyna, klotrimazol ¹ , tetrabutylamonium
SK_{Ca}	↑ $[Ca^{2+}]_{wew}$	↓ $[Ca^{2+}]_{wew}$	apamina, d-tubokuraryna ¹ , tetrabutylamonium
K_{ATP}	↓ ATP, ↑ ADP, kinaza białkowa A, kinaza białkowa G, diazoksyd ¹ , pinacydyl ¹ , kromakalim ¹ , minoksydyl ¹ , nikoradyl ¹ , iptakalim ¹	↑ ATP, ↓ ADP, ↑ $[Ca^{2+}]_{wew}$, kinaza białkowa C	glibenklamid ¹ , glipizyd ¹ , glimepirid ¹ , gliklazyd ¹ , tolbutamid ¹ , repaglinid ¹ , nateglinid ¹ , tetrapentylamonium, Ba ²⁺
K_R	hiperpolaryzacja, ↑ $[K^+]_{zew}$, NO	depolaryzacja, ↓ $[K^+]_{zew}$	Ba ²⁺ , chinidyna ¹ , fencyklidyna ¹

¹ Związki będące lekami.

TRAM-34 – [1-(2-chlorofenyl)dienu)metyl]-1*H*-pyrazol; **TRAM-39** – 2-(2-chlorofenyl)-2,2-difenylacetonitryl.

z udziałem cAMP i kinazy białkowej A (tab. 1). Kanały K_V są zatem zaangażowane w działanie rozkurczowe adenyliny, prostacyliny (PGI₂) czy CGRP (peptyd pochodny genu kalcytoninowego) [66]. Kanały te są zamykane w wyniku zmian potencjału wywołanego m.in. wzrostem wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia pod wpływem związków kurczących naczynia (naczynia systemowe), a także w warunkach niedotlenienia, czyli hipoksji w krążeniu płucnym [28]. Charakteryzuje je znacznie wolniejsza inaktywacja niż aktywacja.

W komórkach śródbłonna naczyniowego obecnych jest kilka różnych klas kanałów K_V . Ich fizjologiczna funkcja w śródbłonku nie została dotąd jednoznacznie określona. Sugeruje się jednak ich udział w regulacji potencjału błonowego za pośrednictwem mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego. Polega on na hamowaniu efektu skurczowego indukowanego miejscowym wzrostem stężenia jonów dodatnich, co prowadzi do pobudzenia i otwarcia kanału potasowego K_V i w następstwie hiperpolaryzacji do rozkurczu [16,66]. Selektynym blokerem tego kanału jest 4-aminopirydyna (tab.1).

Kanały potasowe aktywowane jonami wapnia (K_{Ca})

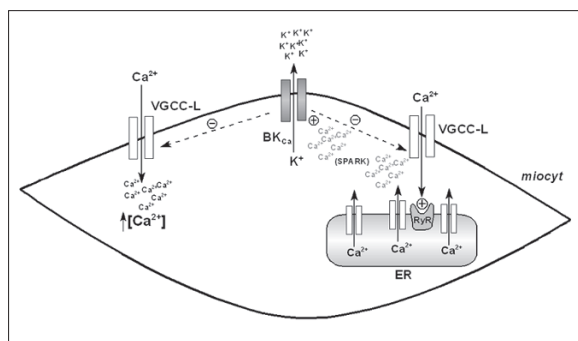
Wśród kanałów potasowych aktywowanych jonami wapnia wyróżniamy kanały o dużej – BK_{Ca} , średniej – IK_{Ca} i małej – SK_{Ca} przewodności jonów potasowych [29] (ryc. 2).

Kanały BK_{Ca} miocytów naczyniowych są pobudzane przez wzrost wewnątrzkomórkowych jonów wapnia oraz depolaryzację błony komórkowej [69]. Biorą one udział w utrzymaniu spoczynkowego potencjału błonowego komórek mięśniowych dużych naczyń krwionośnych. Nie pełnią natomiast tej funkcji w naczyniach mikrokrążenia, gdzie próg pobudliwości w przypadku aktywacji jonami Ca^{2+} jest znacznie wyższy. Natomiast, zarówno w dużych naczyniach, jak i w mikrokrążeniu BK_{Ca} odgrywają istotną

rolę w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego podczas skurczu indukowanego przez agonistów, bądź w odpowiedzi na rozciągnięcie naczynia krwionośnego (shear stress – napięcie ścinające), przy depolaryzacji i wzroście poziomu wapnia w komórce [1,37] (tab. 1).

Kanały błonowe BK_{Ca} są uznawane za bardzo czuły endogeny detektor sparków wapniowych, czyli lokalnych wzrostów stężenia jonów Ca^{2+} (ryc. 3). Całkowity wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia może wywołać skurcz i zwiększyć ciśnienie krwi. Natomiast działanie miejscowe (podbłonowe) wzrostu stężenia jonów wapniowych na kanały BK_{Ca} prowadzi do rozkurczu [50]. Głównym mechanizmem napływu Ca^{2+} do komórki są zależne od potencjału kanały wapniowe typu L (VGCC-L) w błonie komórkowej. Źródłem jonów wapnia mogą również być magazyny wewnątrzkomórkowe, np. retikulum endoplazmatyczne, uwalniające niewielkie ilości tych jonów przez kanały rianodynowe, które od sarkolemy dzieli niewielka szczelina około 12–20 nm szerokości. Umożliwia to ścisłe komunikowanie pomiędzy kanałami podbłonowo leżących zbiorników i kanałami błony komórkowej [7]. Sparki wapniowe mogą pobudzać kanały potasowe BK_{Ca} wrażliwe na wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia (ryc. 3). W ten sposób fizjologiczna aktywacja kanałów BK_{Ca} stanowi ważny mechanizm buforujący, przeciwdziałający depolaryzacji, skurczowi naczynia pod wpływem czynników kurczących i wzrostowi ciśnienia.

Liczne czynniki rozszerzające naczynia, w tym tlenek azotu, tlenek węgla, kwasy epoksyekoizatrienowe oraz agoniści receptorów β -adrenergicznych pobudzają kanały BK_{Ca} bezpośrednio lub za pośrednictwem kinaz białkowych [29;66] (tab. 2). Kanały BK_{Ca} są także aktywowane w stanie hipoksji i zwolnienia metabolizmu w określonych naczyniach [66]. Farmakologicznymi nieselektywnymi blokerami kanałów BK_{Ca} są jon tetraetylamoniowy (TEA⁺), charybdotoksyna, bądź selektywnie działająca iberiotoksyna (tab. 1).



Ryc. 3. Rola wzrostu całkowitego wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia w indukowaniu skurczu miocytów i hamowaniu tego efektu przez miejscowy wzrost stężenia jonów wapnia, uwalnianych przez retikulum endoplazmatyczne (sparki wapniowe), aktywujących kanał potasowy (BK_{Ca}), co prowadzi do hiperpolaryzacji miocytu i rozkurczu; BK_{Ca} – duże kanały potasowe aktywowane jonami wapnia; $VGCC-L$ – zależne od potencjału kanały wapniowe typu L (large voltage gated calcium channels); ER – retikulum endoplazmatyczne; RyR – receptor rianodynowy

W miocytach niektórych naczyń mikrokrążenia stwierdzono obecność aktywowanych jonami wapnia kanałów potasowych o małym przewodnictwie (SK_{Ca}) [22].

W komórkach śródbłonna występują kanały potasowe aktywowane jonami wapnia wykazujące małe i średnie przewodnictwo – SK_{Ca} i IK_{Ca} [9,11,70] (ryc. 2). W przeciwieństwie do kanałów BK_{Ca} miocytów naczyniowych, śródbłonkowe kanały K_{Ca} nie są zależne od potencjału i są wrażliwe tylko na jony wapnia związane z kalmoduliną. Różnią się także swoistymi czynnikami pobudzającymi i hamującymi (tab. 1). W zależności od rodzaju naczynia i gatunku zwierzęcia, od którego naczynie pochodzi, kanały SK_{Ca} i/lub IK_{Ca} pośredniczą w indukowanej przez agonistów hiperpolaryzacji komórek śródbłonna i odgrywają zasadniczą rolę w zależnym od śródbłonna działaniu substancji rozszerzających naczynia krwionośne – acetylocholinę i innych [51]. Hiperpolaryzacja ta jest osłabiana przez inhibitor BK_{Ca} i IK_{Ca} – charybdotoksynę i znoszona całkowicie przez charybdotoksynę z apaminą (inhibitor SK_{Ca}) [52] (tab. 1). Nie jest natomiast wrażliwa na iberiotoksynę – selektywny bloker kanałów BK_{Ca} [73] i milimolowe stężenia TEA, co wskazuje na brak tego podtypu kanałów w komórkach śródbłonna [54]. Natomiast hiperpolaryzacja indukowana pod wpływem jonów wapnia lub 1-etylo-2-benzimidazoliny (1-EBIO, aktywator kanałów SK_{Ca} i IK_{Ca}) [10] rozprzestrzenia się w obrębie komórek śródbłonna przez połączenia typu „gap junction” i przenoszona jest przez mioendotelialne połączenia szczelinowe na komórki mięśni gładkich naczyń, powodując rozkurcz [15]. Jak się przypuszcza hiperpolaryzacja i rozkurcz komórek mięśni gładkich, może również zachodzić poprzez pobudzenie Na^+-K^+ -ATP-azy i/lub kanałów K_{IR} (ryc. 2). Jest to jedna z najbardziej prawdopodobnych (oprócz udziału połączeń „gap junction”) dróg rozprzestrzeniania się śródbłonkowej hiperpolaryzacji na komórki mięśni gładkich naczyń [17,19]. Brak jest informacji na temat regulacji czynności śródbłonkowych kanałów SK_{Ca} i IK_{Ca} przez czynniki inne niż jony wapnia.

Kanały potasowe zależne od ATP (K_{ATP})

Stosunkowo niedawno stwierdzono obecność kanałów K_{ATP} w komórkach śródbłonna, a także w komórkach mięśni gładkich naczyń [18,58,71] (ryc. 2). Pierwsze dowody na ich istnienie w komórkach naczyń pochodzą z badań elektrofizjologicznych oraz obserwacji naczyniorozszerzającego działania diazoksydu, którego wpływ aktywujący K_{ATP} (znoszony glibenklamidem, selektywnym blokerem tego kanału) (tab. 1) wykazano wcześniej w odniesieniu do komórek beta trzustki [67]. Najczęściej strumienie jonów potasowych są mierzone w komórkach mięśni gładkich pochodzących z tętnic płucnych, wieńcowych i kręgowych. Niestety, badania te są utrudnione małym zagęszczeniem tego typu kanałów. Występujące w naczyniach krwionośnych kanały K_{ATP} mają małą przewodność dla jonów potasowych. Ich zamknięcie powoduje obkurczenie się naczyń krwionośnych [76], natomiast otwarcie kanałów K_{ATP} prowadzi do rozkurczu [27,50].

Kanały K_{ATP} są heteromultimerami podjednostek kanałów potasowych i receptorów sulfonilomocznikowych (SUR), stąd leki przeciwcukrzycowe, będące pochodnymi sulfonilomocznika (m.in. glibenklamid), wiążą się z receptorem SUR. W wyniku tego dochodzi do zamknięcia kanałów i uruchomienia wielu mechanizmów prowadzących do zwiększonego wydzielania insuliny [13,47,65,67].

W miocytach czynność kanałów K_{ATP} jest regulowana przez wiele czynników i dostosowana do zapotrzebowania metabolicznego tkanki. Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia ATP powoduje ich zamykanie, a spadek stężenia ATP w komórce powoduje ich otwarcie. Wahanie wewnątrzkomórkowego poziomu ATP są niewielkie z wyjątkiem stanów wyraźnych metabolicznych zaburzeń. Podczas niedotlenienia lub niedokrwienia dochodzi do zużycia ATP w procesie przemian metabolicznych, obniżenia stężenia ATP w komórce oraz zakwaszenia cytoplazmy. Powoduje to otwarcie kanałów K_{ATP} , wypływ jonów K^+ z komórki i skrócenie czasu trwania potencjału w komórce po depolaryzacji, a w konsekwencji zapobiega wnikaniu do komórki jonów Ca^{2+} i ich kumulacji w cytoplazmie komórki. Otwarcie kanałów K_{ATP} w okresie niedotlenienia zapobiega bowiem dalszej utracie ATP, która wystąpiłaby w komórce po wniknięciu jonów Ca^{2+} i pobudzeniu przez te jony procesów metabolicznych [50,57].

Śródbłonkowe K_{ATP} pośredniczą natomiast w rozkurczu indukowanym stanem hiperosmolalności, adenozyną i izo-fluranem. W hodowlach komórek napięcie ścinające powoduje nasilenie ekspresji tych kanałów [29].

Aktywność kanałów K_{ATP} w nieuszkodzonych komórkach jest, przy nieobecności aktywatorów (pinacydyli, kromakalimu) i w warunkach fizjologicznego (milimolowego) stężenia ATP – mała. Liczne substancje rozszerzające naczynia, w tym np.: CGRP, adenozyna i agoniści receptorów β -adrenergicznych, pobudzają te kanały, a towarzysząca hiperpolaryzacja błony jest częstokroć składową hiperkurczowego [18,49,59,62]. Mechanizm ich pobudzenia polega na aktywacji cykazy adenylanowej, wytwarzaniu cAMP, stymulacji kinazy białkowej A, i – w wyniku jej fosforylacji – do otwarcia kanału. Kanały K_{ATP} mogą być natomiast hamowane przez substancje kurczące naczynia, takie jak



angiotensyna II, endotelina, wazopresyna, serotonina, fenylefryna, neuropeptyd Y [65].

Kanale K_{ATP} stanowią składową tonicznej wazorelaksacji w krążeniu ogólnym (w tym w wieńcowym). Przypuszcza się, że odgrywają one istotną rolę w odpowiedzi rozkurczowej na hipoksję w łożysku wieńcowym, mózgowym i innych, a ponadto regulują przepływ w krążeniu płucnym oraz biorą udział w odpowiedzi czynników rozkurczających naczynia na zmniejszone zapotrzebowanie metaboliczne, np. podczas wysiłku fizycznego [65].

Grupa czynników farmakologicznych, takich jak nikoradyl, kromakalim, czy pinacydyl, zwanych ogólnie „lekami otwierającymi kanały potasowe” działa poprzez aktywację kanałów K_{ATP}. Leki te powodują rozkurcz układowych i wieńcowych naczyń krwionośnych. Doświadczalnie wykazano, że powodują hiperpolaryzację komórek mięśni gładkich naczyń i wzmagają wyrzut jonów potasu na zewnątrz komórki [31,60,74].

Dokomórkowe prostownicze kanały potasowe (K_{IR})

Stosunkowo najslabiej poznanym i budzącym wątpliwości, co do zakresu i mechanizmu działania kanałem potasowym w mięśniówce naczyniowej jest tzw. dokomórkowy prostowniczy (wewnątrzprostowniczy) kanał K_{IR} pobudzany wzrostem zewnątrzkomórkowego stężenia jonów K⁺ [K⁺]_o i hiperpolaryzacją błony. Przypisuje się mu udział w odpowiedzi rozkurczowej naczyń na niewielkie wzrosty zewnątrzkomórkowego stężenia jonów potasu (<10 mmol/l), przy czym jego aktywność jest wypadkową funkcją potencjału błony (E_m) i potencjału równowagi jonów K⁺ (E_K) [12,64]. Przy wartościach potencjału błonowego bardziej ujemnych niż wartości potencjału równowagi jonów K⁺, kanały przewodzą strumienie jonów potasu do wnętrza komórki, stąd nazwa „wewnętrzny prostownik”. Aktywatorami kanałów są też prawdopodobnie peptyd natriuretyczny C, bradykinina oraz niezidentyfikowany EDHF, a w niektórych naczyniach tlenek azotu [29]. Natomiast czynniki kurczące naczynia, takie jak angiotensyna II, wazopresyna i endotelina hamują kanały K_{IR} [53]. Zagęszczenie kanałów rośnie odwrotnie proporcjonalnie do wielkości naczynia, co przejawia się szczególnie silną odpowiedzią rozkurczową małych tętniczek na niewielkie wzrosty zewnątrzkomórkowego stężenia K⁺ [57]. W mikrokrażeniu wieńcowym i mózgowym kanały K_{IR} działają jako czujniki wzrostu zewnątrzkomórkowego stężenia K⁺.

Podobnie jak w przypadku kanałów K_{IR} w miocytach naczyń, wewnątrzprostownicze kanały śród błonkowe (ryc. 2) są wrażliwe na wzrosty zewnątrzkomórkowego stężenia jonów potasu [20]. Poza tym, mają one zdolność wzmacniania hiperpolaryzacji spowodowanej otwarciem innych kanałów potasowych w komórkach śród błonka, zwłaszcza SK_{Ca} i IK_{Ca} [45].

ROLA KANAŁÓW POTASOWYCH W WYBRANYCH CHOROBY NACZYŃ

Zaburzona czynność kanałów potasowych w komórkach naczyń krwionośnych może stanowić przyczynę lub następstwo choroby. Skurcz naczyń i osłabiona zdolność relaksacji są prawdopodobnie konsekwencją zaburzeń funkcji kanałów potasowych w naczyniach krwionośnych, co może wynikać ze zmian w liczbie, jednostkowej przewodności, bądź prawdopodobieństwie ich otwarcia.

Wiedza na temat ekspresji i czynności kanałów bazuje na doświadczeniach z użyciem metod molekularnych i elektrofizjologicznych, co ogranicza badania do izolowanych naczyń lub miocytów. Coraz liczniejsze publikacje dotyczące czynności kanałów potasowych w warunkach patologicznych zawierają najczęściej wyniki badań przeprowadzanych z zastosowaniem selektywnych (bądź względnie selektywnych) inhibitorów lub aktywatorów poszczególnych typów kanałów potasowych (tab. 1). Obecnie szczególne zainteresowanie budzi znaczenie funkcji kanałów potasowych naczyń w nadciśnieniu, cukrzycy, miażdżycy oraz szoku septycznym.

Nadciśnienie

W nadciśnieniu występuje prawdopodobnie zaburzona funkcja wszystkich czterech głównych typów kanałów potasowych mięśni gładkich naczyń [64]. Potencjał spoczynkowy tych komórek ma większą wartość w przypadku zwierząt hipertensyjnych w porównaniu ze zwierzętami normotensyjnymi [68]. Zależność między nadciśnieniem a potencjałem błonowym wydaje się wyraźniej zaznaczona w małych naczyniach oporowych, szczególnie w tych łożyskach, które pełnią istotną rolę w regulacji oporu obwodowego [41]. Stwierdzono ponadto zwiększoną aktywność i ekspresję naczyniowych kanałów BK_{Ca} w nadciśnieniu. Inhibitory tych kanałów – charydotoksyna i iberiotoksyna, wywołują silniejszą depolaryzację i skurcz w naczyniach zwierząt z nadciśnieniem niż u normotensyjnych. Zależność ta jest obserwowana m.in. w aorcie [39], tętnicy szyjnej [2], naczyniach łożyska kręzgowego [3] i mózgowego [38] szczura. Niektóre badania sugerują, że większe prawdopodobieństwo otwierania kanałów jest spowodowane wyższym poziomem wapnia w komórce w nadciśnieniu. Taki stan może warunkować wyrzut jonów potasu z komórki w stanie spoczynku i tym samym determinować wartość potencjału błonowego komórek mięśni gładkich naczyń w nadciśnieniu. Ponieważ u szczura wzmożony wyrzut jonów wapnia i nasilenie aktywności kanałów BK_{Ca} stwierdzono już w fazie przedhipertensyjnej [4], przypuszcza się, że pewną rolę w modyfikacji czynności kanałów może odgrywać czynnik genetyczny. Możliwe również, że wzmożona aktywność kanałów jest skutkiem podwyższonego ciśnienia krwi [61]. Może ona stanowić mechanizm protekcyjny, przeciwdziałający postępującemu wzrostowi ciśnienia i napięcia naczyń, ograniczający skurcze naczyń i pozwalający utrzymać lokalny przepływ krwi.

W przeciwieństwie do wzmożonej czynności kanałów BK_{Ca}, kanały K_v wykazują w nadciśnieniu zmniejszoną aktywność. U pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym stwierdza się, że depolaryzacja i skurcz naczyń są spowodowane osłabioną aktywnością kanałów K_v [77]. Zależne od potencjału strumienie jonów przepływające przez kanały K_v są słabsze u szczurów w modelach nadciśnienia zarówno uwarunkowanego genetycznie (SHR), jak i wywołanego farmakologicznie [41]. Bezpośrednią przyczyną hamowania aktywności, bądź zamknięcia kanałów K_v może być ograniczona dostępność pochodzącego ze śród błonka tlenu azotu, który przypuszczalnie stanowi jeden z czynników aktywujących te kanały. Wiedza na temat innych ewentualnych mediatorów wpływających na aktywność kanałów K_v jest ciągle jeszcze niewielka.

Również czynność naczyniowych kanałów K_{ATP} jest wyraźnie osłabiona w nadciśnieniu. Syntetyczne aktywatory kanałów wykazują słabsze działanie w naczyniach mózgowych zwierząt hipertensyjnych [34]. W izolowanej tętnicy krezkowej szczura z indukowanym przez przewlekłą inhibicję syntazy tlenu azotu nadciśnieniem, kromakalim (agonista K_{ATP}) wywołuje słabszą relaksację niż w naczyniach zwierząt normotensyjnych [24,32].

We współczesnej farmakoterapii nadciśnienia systemowego, ale też nadciśnienia płucnego są stosowane związki działające pobudzająco na kanały K_{ATP} [31,42]. Do leków hipotensyjnych otwierających kanały potasowe należą tzw. „aktywatory kanałów potasowych” pinacydyl, diazoksyd i minoksydyl (tab. 1). Pinacydyl obniża opór obwodowy, zapobiega przerostowi lewej komory serca spowodowanemu nadciśnieniem. Diazoksyd wykazuje silne działanie hipotensyjne i hiperglikemiczne, przy czym podany doustnie nie ma działania hipotensyjnego. Stosowany jest głównie w przełomach nadciśnieniowych [72]. Zastosowanie minoksydylu ogranicza się do tych postaci nadciśnienia, na które nie działają inne leki [63]. Jedną z przyczyn zmian patologicznych prowadzących do nadciśnienia są znaczne skurcze małych tętnic. Tymczasem współczesne leki hipotensyjne w większości nie wykazują selektywnego działania na małe naczynia. Efektem najnowszych badań jest odkrycie iptakalimu – związku otwierającego kanały potasowe zależne od ATP działającego w nadciśnieniu wybiórczo na małe tętniczki. Długotrwałe działanie hipotensyjne, brak rozwoju tolerancji oraz nieliczne działania niepożądane zaobserwowane u zwierząt z nadciśnieniem wskazują na możliwe duże znaczenie iptakalimu w terapii nadciśnienia [31,74]. Trwają badania nad rozszerzeniem zakresu zastosowania związków działających poprzez kanały K_{ATP} . Ostatnio dyskutowane jest potencjalne zastosowanie związków otwierających te kanały w stanie zawałowym, niestabilnej dusznicy, terapii przedoperacyjnej, a nawet transplantologii [47,55].

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą istnieje znaczne ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, zaburzeń krążenia wieńcowego, zatorowego zawału serca czy innych powikłań sercowo-naczyniowych. Zmiany funkcjonalne w obrębie naczyń krwionośnych są uważane za jeden z podstawowych czynników etiologicznych powikłań cukrzycowych, takich jak neuropatie, retinopatie czy miopatie. Ich bezpośrednią przyczynę mogą stanowić nie tylko dysfunkcje komórek śródbłonna, ale również kanałów jonowych w komórkach mięśni gładkich naczyń.

Większość dostępnych informacji na temat ewentualnych zaburzeń w czynności kanałów potasowych odnosi się do kanałów K_{ATP} . W przewlekłej cukrzycy stwierdza się w różnych łożyskach naczyniowych badanych zwierząt osłabioną odpowiedź rozkurczową na syntetycznych agonistów tych kanałów [8,23,43]. Przypuszcza się, że zmiany te mogą być rezultatem ich zmniejszonej liczby lub spadkiem wrażliwości na syntetyczne czynniki pobudzające. Na początku (1–2 tygodnie) hiperglikemii zaobserwowano wzmożoną aktywność kanałów będącą odpowiedzią na intensywne przemiany metaboliczne (spadek poziomu ATP) w komórkach mięśni gładkich naczyń wieńcowych psa, bądź tętniczkach nerkowych szczura. W późniejszym okresie (4–8 tygodnie) odnotowano zróżnicowaną,

bądź wyraźnie osłabioną odpowiedź na czynniki relaksujące działające za pośrednictwem kanałów K_{ATP} [64].

Także w przypadku innych typów kanałów potasowych, których aktywacja może przebiegać z udziałem NO/cGMP należałoby się spodziewać osłabienia ich ekspresji w cukrzycy. Cukrzyca jest bowiem związana ze wzmożonym stresem oksydacyjnym. Inaktywacja NO przez aniony nad-tlenkowe, może powodować osłabioną aktywację kanałów BK_{Ca} i K_V [56]. Wykazano też, że w cukrzycy spontaniczne przejściowe prądy K^+ indukowane przez sparki wapniowe są osłabione w naczyniach mikrokrążenia wieńcowego [40,48]. Podobne obserwacje odnoszą się do naczyń krążenia mózgowego zwierząt z indukowaną cukrzycą [33].

Rolę kanałów potasowych w zaburzeniach funkcji naczyń w cukrzycy ciągle jeszcze analizuje się głównie w oparciu o doświadczenia na zwierzętach lub tkankach pochodzenia zwierzęcego. Istnieją jednak publikacje związane bezpośrednio z obserwacjami i badaniami pacjentów z cukrzycą. Potwierdzono w nich zaangażowanie K_{ATP} oraz K_V w regulacji napięcia naczyń [26] w tym krążenia płodowo-łożyskowego oraz wykazano zaburzenia funkcji K_{ATP} u kobiet z cukrzycą [5].

Miażdżycza

W przebiegu miażdżycy ściana naczynia ulega pogrubieniu i przemodelowaniu. Wyraźna jest dysfunkcja śródbłonna, przy zachowanej prawdopodobnie funkcji komórek mięśni gładkich naczyń. Konsekwencjami zmian w obrębie ściany naczynia jest wzmożone napięcie w warunkach podstawowych i nieadekwatna odpowiedź na czynniki rozkurczowe [64]. Zachowana zostaje przy tym zdolność mięśniówki gładkiej naczynia do relaksacji zachodzącej za pośrednictwem cGMP lub cAMP, ale obserwuje się osłabioną aktywność kanałów K_{ATP} . Czynność kanałów BK_{Ca} jest, podobnie jak w przypadku nadciśnienia, nasiloną w naczyniach dotkniętych miażdżycą, co potwierdzają badania na zwierzętach będących na diecie wysokotłuszczowej. Wskazuje to, że kanały te odgrywają rolę kompensacyjną, gdy zależna od śródbłonna relaksacja jest w tych samych warunkach upośledzona [6].

Według najnowszych danych hipercholesterolemia zaburza udział kanałów K_{IR} i K_V w relaksacji tętniczek wieńcowych zachodzącej pod wpływem adenozyliny. 4-aminopirydyna – selektywny inhibitor kanałów K_V – znosi działanie rozkurczowe adenozyliny w świńskich izolowanych naczyniach wieńcowych, ale nie obserwuje się jej hamującego wpływu w naczyniach zwierząt z hipercholesterolemią. Poza tym, pomiary całkowitych komórkowych strumieni jonowych przepływających przez kanały K_V w izolowanych miocytach wykazują znacznie niższe wartości w hipercholesterolemii niż w przypadku prawidłowego profilu lipidowego [25], a supresja przepływu prądów potasowych przez kanały K_{IR} w warunkach hipercholesterolemicznych, zarówno u badanych zwierząt *in vivo*, jak też w ludzkich izolowanych komórkach śródbłonna aorty jest jedną z podstawowych przyczyn dysfunkcji śródbłonna i zaburzeń napięcia naczyniowego [20,30].

Szok septyczny

Szok septyczny jest jedną z najczęstszych przyczyn zgonów wśród pacjentów wymagających intensywnej terapii



medycznej. Stan ten cechuje przede wszystkim hipotensja, znaczny spadek oporu w całym układzie naczyniowym, osłabiona perfuzja tkanek i obniżona wrażliwość naczyń na działanie związków kurczących. Zdolność blokerów kanałów potasowych do znoszenia tego stanu świadczy, że pobudzenie kanałów potasowych w krążeniu obwodowym w tych warunkach jest istotnym czynnikiem determinującym rozkurcz naczyń krwionośnych. Szczególną rolę odgrywają prawdopodobnie kanały K_{ATP} [36]. Początki badań dotyczących udziału kanałów potasowych w objawach szoku septycznego sięgają lat dziewięćdziesiątych ub.w., kiedy to wykazano, że u psów glibenklamid znosi wywołaną przez endotoksynę bakteryjną – liposacharyd (LPS) hipotensję związaną z szokiem septycznym [35]. Ponadto wykazano, że aktywatory kanałów K_{ATP} – kromakalim i pinacydyl (tab. 1) wywoływały wzmocniony rozkurcz naczyń u zwierząt z doświadczalnym szokiem septycznym w porównaniu z grupą kontrolną [65].

Pomimo licznych dowodów nasilonej aktywacji kanałów potasowych w szokiu septycznym, dotąd nie sprecyzowano wywołujących ją mechanizmów. Przypuszczalnie nadmierne wytwarzanie NO przez niezależną od wapnia izoformę syntazy tlenu azotu w szokiu może działać rozkurczająco na naczynia poprzez bezpośrednią lub zachodzącą z udziałem cGMP aktywację kanałów K_{ATP} i BK_{Ca} . W szokiu septycznym podwyższony jest także poziom CGRP, który jest uważany za potencjalny aktywator K_{ATP} . Kolejną możliwością pobudzenia kanałów są zmiany metaboliczne związane ze znaczną hipotensją. Nie wyklucza się także jednoczesnego udziału wszystkich wspomnianych mechanizmów, a także regulowanej genetycznie, a uwarunkowanej działaniem powyższych czynników wzmoc-

nej ekspresji K_{ATP} [65]. Nie wyjaśniono również czy aktywacja kanałów potasowych może zachodzić bezpośrednio pod wpływem LPS, ani jakie konkretnie zmiany zachodzą w kinetyce kanałów.

Obecnie powstają projekty badań nad potencjalną rolą syntetycznych substancji blokujących kanały potasowe w terapii pacjentów w stanie szoku septycznego. Dotyczą one głównie inhibitora K_{ATP} glibenklamidu (tab. 1). Uzyskane wyniki dotychczasowych badań nie potwierdzają jednoznacznie potencjalnego znaczenia kanałów K_{ATP} w regulowaniu napięcia naczyniowego u tych pacjentów [75].

PODSUMOWANIE

Ogromna rola fizjologiczna kanałów potasowych umiejscowionych w błonach komórek naczyń krwionośnych świadczy o tym, że zaburzenia ich funkcji mogą stanowić patogenezę i/lub mechanizm wielu chorób układu krążenia w tym m.in. nadciśnienia, cukrzycy, miażdżycy czy szoku septycznego. Obecnie stosuje się już antagonistów tych kanałów diazoksyd, minoksydyl, pinacydyl, iptakalim w farmakoterapii nadciśnienia systemowego i płucnego oraz stabilnej chorobie wieńcowej, natomiast w leczeniu cukrzycy znalazły zastosowanie m.in.: glibenklamid, glimepirid (tab. 1). Rozszerzenie więc badań nad kanałami potasowymi i ich ligandami oraz przeniesienie ich z modeli doświadczalnych *in vitro* na modele *in vivo* oraz – w dalszej perspektywie – na badania kliniczne, stanowi istotny kierunek badań współczesnej medycyny i obiecującą perspektywę terapii wielu schorzeń, a zwłaszcza chorób naczyń krwionośnych.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alioua A., Mahajan A., Nishimaru K., Zarei M.M., Stefani E., Toro L.: Coupling of c-Src to large conductance voltage- and Ca^{2+} -activated K^+ channels as a new mechanism of agonist-induced vasoconstriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 14560–14565
- [2] Asano M., Masuzawa-Ito K., Matsuda T.: Charybdotoxin-insensitive K^+ channels regulate the myogenic tone in the resting state of arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 1993; 108: 214–222
- [3] Asano M., Masuzawa-Ito K., Matsuda T., Imaizumi Y., Watanabe M., Ito K.: Functional role of Ca^{2+} -activated K^+ channels in resting state of carotid arteries from SHR. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: H843–H851
- [4] Asano M., Nomura Y., Ito K., Uyama Y., Imaizumi Y., Watanabe M.: Increased function of voltage-dependent Ca^{2+} channels and Ca^{2+} -activated K^+ channels in resting state of femoral arteries from spontaneously hypertensive rats at perhypertensive stage. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1995; 275: 775–783
- [5] Bisseling T.M., Versteegen M.G., van der Wal S., Copius Peereboom-Stegeman J.J., Borggreven J.M., Steegers E.A., van der Laak J.A., Russel F.G., Smits P.: Impaired K_{ATP} channel function in the fetoplacental circulation of patients with type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005; 192: 973–979
- [6] Bocker J.M., Miller F.J., Oltman C.L., Chappel D.A., Gutterman D.D.: Calcium-activated potassium channels mask vascular dysfunction associated with oxidized LDL exposure in rabbit aorta. *Jpn. Heart J.*, 2001; 42: 317–326
- [7] Bolton T.B., Gordienko D.V.: Confocal imaging of calcium release events in single smooth muscle cells. *Acta Physiol. Scand.*, 1998; 164: 567–575
- [8] Bouchard J.F., Dumont E.C., Lamontagne D.: Modification of vasodilator response in streptozotocin-induced diabetic rat. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999; 77: 980–985
- [9] Burnham M.P., Bychkov R., Feletou M., Richards G.R., Vanhoutte P.M., Weston A.H., Edwards G.: Characterization of an apamin-sensitive small-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel in porcine coronary artery endothelium: relevance to EDHF. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 135: 1133–1143
- [10] Busse R., Edwards G., Feletou M., Fleming I., Vanhoutte P.M., Weston A.H.: EDHF-bringing the concepts together. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002; 23: 374–380
- [11] Bychkov R., Burnham M.P., Richards G.R., Edwards G., Weston A.H., Feletou M., Vanhoutte P.M.: Characterization of a charybdotoxin-sensitive intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^+ channel in porcine coronary endothelium: Relevance to EDHF. *Br. J. Pharmacol.*, 2002; 137: 1346–1354
- [12] Chrissobolis S., Sobey C.G.: Inwardly rectifying potassium channels in the regulation of vascular tone. *Curr. Drug Targets*, 2003; 4: 281–289
- [13] Cole W.C., Clement-Chomienne O.: ATP-sensitive K^+ channels of vascular smooth muscle cells. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2003; 14: 94–103
- [14] Cole W.C., Malcolm T., Walsh M.P., Light P.E.: Inhibition by protein kinase C of the K_{NDP} subtype of vascular smooth muscle ATP-sensitive potassium channel. *Circ. Res.*, 2000; 87: 112–117
- [15] Coleman H.A., Tare M., Parkington H.C.: Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2004; 31: 641–649
- [16] Cox R.H., Rusch N.J.: New expression profiles of voltage-gated ion channels in arteries exposed to high blood pressure. *Microcirculation*, 2002; 9: 243–257
- [17] Dora K.A.: Cell-cell communication in the vessel wall. *Vasc. Med.*, 2001; 6: 43–50

- [18] Dumas J.P., Goirand F., Bardou M., Dumas M., Rochette L., Advenier C., Giudicelli J.F.: Role of potassium channels and nitric oxide in the relaxant effects elicited by β -adrenoceptor agonists on hypoxic vasoconstriction in the isolated perfused lung of the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 127: 421–428
- [19] Edwards G., Dora K.A., Gardener M.J., Garland C.J., Weston A.H.: K^+ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature*, 1998; 396: 269–271
- [20] Fang Y., Mohler E.R. III, Hsieh E., Osman H., Hashemi S.M., Davies P.F., Rothblat G.H., Wilensky R.L., Levitan I.: Hypercholesterolemia suppresses inwardly rectifying K^+ channels in aortic endothelium *in vitro* and *in vivo*. *Circ. Res.*, 2006; 98: 1064–1071
- [21] Feletou M., Vanhoutte P.M.: Endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1996; 23: 1082–1090
- [22] Gebremedhin D., Kaldunski M., Jacobs E.R., Harder D.R., Roman R.J.: Coexistence of two types of $Ca(2+)$ -activated K^+ channels in rat renal arterioles. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 1996; 270: F69–F81
- [23] Glocker S., Quast U.: Binding and effects of P10075, an opener of ATP-sensitive K^+ channels in the aorta from streptozotocin-treated diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1997; 356: 210–215
- [24] Goto K., Fuji K., Abe I.: Impaired β -adrenergic hyperpolarization in arteries from prehypertensive spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2001; 37: 609–613
- [25] Heaps C.L., Tharp D.L., Bowles D.K.: Hypercholesterolemia abolishes voltage-dependent K^+ channel contribution to adenosine-mediated relaxation in porcine coronary arterioles. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 288: H568–H576
- [26] Heider S., Antcliff J.F., Proks P., Sansom M.S., Ashcroft F.M.: Focus on Kir6.2: a key component of the ATP-sensitive potassium channel. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2005; 38: 927–936
- [27] Jackson W.F.: Arteriolar tone is determined by activity of ATP-sensitive potassium channels. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 1993; 265: 1797–1803
- [28] Jackson W.F.: Ion channels and vascular tone. *Hypertension*, 2000; 35: 173–178
- [29] Jackson W.F.: Potassium channels in the peripheral microcirculation. *Microcirculation*, 2005; 12: 113–127
- [30] Jackson W.F.: Silent inward rectifier K^+ channels in hypercholesterolemia. *Circ. Res.*, 2006; 98: 982–984
- [31] Jahangir A., Terzic A.: K_{ATP} channel therapeutics at the bedside. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2005; 39: 99–112
- [32] Kalliovalkama J., Jolma P., Tolvanen J.-P., Kahonen M., Hutri-Kahonen N., Wu X., Holm P., Porsti I.: Arterial function in nitric oxide-deficient hypertension: influence of long-term angiotensin II receptor antagonism. *Cardiovasc. Res.*, 1999; 42: 773–782
- [33] Kitazono T., Faraci F.M., Taguchi H., Heistad D.D.: Role of potassium channels in cerebral blood vessels. *Stroke*, 1995; 26: 1713–1723
- [34] Kitazono T., Heistad D.D., Faraci F.M.: ATP-sensitive potassium channels in the basilar artery during chronic hypertension. *Hypertension*, 1993; 22: 677–681
- [35] Landry D.W., Oliver J.A.: The ATP-sensitive K^+ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J. Clin. Invest.*, 1992; 89: 2071–2074
- [36] Landry D.W., Oliver J.A.: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345: 588–595
- [37] Ledoux J., Werner M.E., Brayden J.E., Nelson M.T.: Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone. *Physiology (Bethesda)*, 2006; 21: 69–78
- [38] Liu Y., Hudetz A.G., Knaus H.G., Rusch N.J.: Increased expression of Ca^{2+} -sensitive K^+ channels in the cerebral microcirculation of genetically hypertensive rats: evidence of their protection against cerebral vasospasm. *Circ. Res.*, 1998; 82: 729–737
- [39] Liu Y., Jones A.W., Sturek M. Ca^{2+} -dependent K^+ current in arterial smooth muscle cells from aldosterone-salt hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 1995; 269: H1246–H1257
- [40] Lu T., Wang X.L., He T., Zhou W., Kaduce T.L., Katusic Z.S., Spector A.A., Lee H.C.: Impaired arachidonic acid-mediated activation of large-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels in coronary arterial smooth muscle cells in Zucker diabetic fatty rats. *Diabetes*, 2005; 54: 2155–2163
- [41] Martens J.R., Gelband C.H.: Alterations in rat interlobar artery membrane potential and K^+ channels in genetic and nongenetic hypertension. *Circ. Res.*, 1996; 79: 295–301
- [42] Martin K.B., Klinger J.R., Rounds S.I.: Pulmonary arterial hypertension: new insights and new hope. *Respirology*, 2006; 11: 6–17
- [43] Mayhan W.G., Faraci F.M.: Responses of cerebral arterioles in diabetic rats to activation of ATP-sensitive potassium channels. *Am. J. Physiol.*, 1993; 263: H152–H157
- [44] McGuire J.J., Ding H., Triggle C.R.: Endothelium-derived relaxing factors: A focus on endothelium-derived hyperpolarizing factor(s). *Can. J. Pharmacol.*, 2001; 79: 443–470
- [45] McNeish A.J., Dora K.A., Garland C.J.: Possible role for K^+ in endothelium-derived hyperpolarizing factor-linked dilatation in rat middle cerebral artery. *Stroke*, 2005; 36: 1526–1532
- [46] Minami K., Fukuzawa K., Nakaya Y.: Protein kinase C inhibits the Ca^{2+} -activated K^+ channel of cultured porcine coronary artery smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993; 190: 263–269
- [47] Miura T., Miki T.: ATP-sensitive K^+ channel openers: old drugs with new clinical benefits for the heart. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2003; 1: 251–258
- [48] Mokolke E.A., Dietz N.J., Eckman D.M., Nelson M.T., Sturek M.: Diabetic dyslipidemia and exercise affect coronary tone and differential regulation of conduit and microvessel K^+ current. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005; 288: H1233–H1241
- [49] Narishige T., Eqashira K., Akatsuka Y., Imamura Y., Takahashi T., Kasuya H., Takeshita A.: Glibenclamide prevents coronary vasodilation induced by β_1 -adrenoceptor stimulation in dogs. *Am. J. Physiol.*, 1994; 266: H84–H92
- [50] Nelson M.T., Quayle J.M.: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: C799–C822
- [51] Nilius B., Droogmans G.: Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol. Rev.*, 2001; 81: 1415–1459
- [52] Ohashi M., Satoh K., Itoh T.: Acetylcholine-induced membrane potential changes in endothelial cells of rabbit aortic valve. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 126: 19–26
- [53] Park W.S., Kim N., Youm J.B., Warda M., Ko J.H., Kim S.J., Earm Y.E., Han J.: Angiotensin II inhibits inward rectifier K^+ channels in rabbit coronary arterial muscle cells through protein kinase $C\alpha$. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 341: 728–735
- [54] Parkington H.C., Chow J.A., Evans R.G., Coleman H.A., Tare M.: Role for endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular tone in rat mesenteric and hindlimb circulations *in vivo*. *J. Physiol.*, 2002; 542: 929–937
- [55] Pollesello P., Mebazaa A.: ATP-dependent potassium channels as a key target for treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2004; 10: 436–441
- [56] Proks P., Lippat J.D.: Membrane ion channels and diabetes. *Curr. Pharm. Des.*, 2006; 12: 485–501
- [57] Quayle J.M., Nelson M.T., Standen N.B.: ATP-sensitive and inwardly rectifying potassium channels in smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 1997; 77: 1165–1232
- [58] Randall M.D.: The involvement of ATP-sensitive potassium channels and adenosine in the regulation of coronary flow in the isolated perfused rat heart. *Br. J. Pharmacol.*, 1995; 116: 3068–3074
- [59] Randall M.D., McCulloch A.I.: The involvement of ATP-sensitive potassium channels in β -adrenoceptor-mediated vasorelaxation in the rat isolated mesenteric arterial bed. *Br. J. Pharmacol.*, 1995; 115: 607–612
- [60] Rodrigo G.C., Standen N.B.: ATP-sensitive potassium channels. *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 1915–1940
- [61] Rush N.J., Rannels A.M.: Remission of high blood pressure reverses arterial potassium channel alterations. *Hypertension*, 1994; 23: 941–945
- [62] Sheridan B.C., McIntyre R.C., Meldrum D.R., Fullerton D.A.: KATP channels contribute to β - and adenosine receptor-mediated pulmonary vasorelaxation. *Am. J. Physiol.*, 1997; 273: L950–L956
- [63] Sica D.A.: Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 2004; 6: 283–287
- [64] Sobey C.G.: Potassium channel function in vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2001; 21: 28–38
- [65] Standen N.B.: K_{ATP} channels in vascular smooth muscle: Structure, regulation and functional role. *J. Clin. Basic Cardiol.*, 2003; 6: 6–14
- [66] Standen N.B., Quayle J.M.: K^+ channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta Physiol. Scand.*, 1998; 164: 549–557
- [67] Standen N.B., Quayle J.M., Davies N.W., Brayden J.E., Huang Y., Nelson M.T.: Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K^+ channels in arterial smooth muscle. *Science*, 1989; 245: 177–180



- [68] Sunano S., Watanabe H., Tanaka S., Sekiguchi F., Shimamura K.: Endothelium-derived relaxing, contracting and hyperpolarizing factors of mesenteric arteries of hypertensive and normotensive rats. *Br. J. Pharmacol.*, 1999; 126: 709–716
- [69] Tanaka Y., Koike K., Toro L.: MaxiK channel roles in blood vessel relaxations induced by endothelium-derived relaxing factors and their molecular mechanisms. *J. Smooth Muscle Res.*, 2004; 40: 125–153
- [70] Taylor M.S., Bonev A.D., Gross T.P., Eckman D.M., Brayden J.E., Bond C.T., Adelman J.P., Nelson M.T.: Altered expression of small conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels modulates arterial tone and blood pressure. *Circ. Res.* 2003; 93: 124–131
- [71] Teramoto N.: Physiological roles of ATP-sensitive K^+ channels in smooth muscle. *J. Physiol.*, 2006; 572: 617–624
- [72] Varon J., Marik P.E.: The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest*, 2000; 118: 214–227
- [73] Wallner M., Meera P., Ottolia M., Kaczorowski G.J., Latorre R., Garcia M.L., Stefani E., Toro L.: Characterization of and modulation by a beta-subunit of a human maxi K_{Ca} channel cloned from myometrium. *Receptors Channels*, 1995; 3: 185–199
- [74] Wang H., Zhang Y.L., Chen Y.P.: Targeting small arteries of hypertensive status with novel ATP-sensitive potassium channel openers. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, 2005; 3: 119–124
- [75] Warrillow S., Egi M., Bellomo R.: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2006; 34: 980–985
- [76] Wilson A.J., Jabr R.I., Clapp L.H.: Calcium modulation of vascular smooth muscle. ATP-sensitive K^+ channels: role of protein phosphatase-2B. *Circ. Res.*, 2000; 87: 1019–1025
- [77] Yuan J.X., Aldinger A.M., Juhaszova M., Wang J., Conte J.V.Jr., Gaine S.P., Orens J.B., Rubin L.J.: Dysfunctional voltage-gated K^+ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*, 1998; 98: 1400–1406