

*Panu Profesorowi Lechowi Wojtczakowi z podziękowaniem za wieloletnią cierpliwość i wyrozumiałość*

ADAM SZEWCZYK

*Instytut Biologii Doświadczalnej im M. Nenckiego PAN  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa*

## CUKRZYCA I NADCIŚNIENIE TĘTNICZE A MITOCHONDRIA

### WSTĘP

Od kilkunastu lat skutecznie stosuje się w leczeniu cukrzycy typu II niektóre pochodne sulfomoczników (HENQUIN 1992). Terapeutyczny efekt tych substancji polega głównie na zwiększeniu wydzielania insuliny z komórek wyspepek Langerhansa trzustki (MELANDER i współaut. 1989). Molekularny opis tego zjawiska został zaproponowany w ostatnich latach. Uważa się, że pochodne sulfomocznika, takie jak: glibenklamid, glipizyd czy tolbutamid wiążą się z białkiem umiejscowionym w błonie plazmatycznej (receptorem sulfomoczników) (ASHCROFT i ASHCROFT 1992, SZEWCZYK i współaut. 1993b) powodując zahamowanie aktywności kanału potasowego regulowanego przez ATP (kanał  $K_{ATP}$ ) (LAZDUNSKI 1994). Wiadomo również, że receptor sulfomoczników nie tworzy kanału w błonie plazmatycznej, dopiero jego kompleks z kanałem potasowym tworzy funkcjonalny kanał  $K_{ATP}$ , wrażliwy na ATP oraz pochodne sulfomocznika (AGUILAR-BRYAN i współaut. 1995, INAGAKI i współaut. 1995). Zahamowanie aktywności kanału  $K_{ATP}$  przez pochodne sulfomocznika powoduje depolaryzację błony komórkowej do około  $-30$  mV oraz aktywację kanałów wapniowych zależnych od potencjału błonowego. Napływ jonów  $Ca^{2+}$  do wnętrza komórki uruchamia sekwencję procesów prowadzących do wydzielania insuliny z komórki  $\beta$  w procesie egzocytozy.

Inną klasą substancji, które oddziałują z kanałami  $K_{ATP}$  błony plazmatycznej są aktywatory kanałów potasowych (ang. potassium channel openers) (EDWARDS i WESTON 1990). Substancje te aktywują kanały  $K_{ATP}$  między innymi w mięśniach gładkich. Stąd próby za-

stosowania aktywatorów kanałów potasowych w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Innym przykładem zastosowania aktywatorów kanałów potasowych jest terapia astmy. Jedną z cech astmy jest nadreaktywność oskrzeli objawiająca się między innymi reakcją skurczową mięśni gładkich w odpowiedzi na bodziec, który u osób zdrowych nie wywołuje takiej reakcji. W leczeniu chorych na astmę próbuje się zastosować substancje aktywujące kanały potasowe (pochodne benzopirany, cytoguanidyny i tetrahydrotiopirany) ponieważ zmniejszają one napływ jonów  $Ca^{2+}$  do wnętrza komórki, prowadząc do relaksacji mięśnia gładkiego.

Kanały  $K_{ATP}$  błony plazmatycznej stanowią swoisty sensor cytoplazmatycznego ATP, to znaczy ATP jest jednocześnie ligandem rozpoznawanym przez kanał  $K_{ATP}$  oraz aktywność tego kanału zależy od stężenia ATP w cytosolu. W ten sposób łączą one stan energetyczny komórki z wielkością potencjału błonowego. Zmiany potencjału błonowego generują odpowiedź komórki polegającą na egzocytozie insuliny lub relaksacji komórki mięśniowej. Stąd pogląd, że ATP jest wewnątrzkomórkowym przekaźnikiem informacji (SZEWCZYK 1995).

Ostatnie lata przyniosły szereg informacji potwierdzających istnienie kanału specyficznego dla jonów potasowych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (SZEWCZYK i współaut. 1993c, SZEWCZYK i współaut. 1996a, GARLID 1996). Pierwsze doniesienie, identyfikujące to białko w wewnętrznej błonie mitochondriów z wątroby szczura stwierdzało, że aktywność kanału jest hamowana nie tylko przez ATP, ale również przez pochodną sulfomocznika — glibenklamid

(INOUE i współaut. 1991). Te właściwości, to znaczy specyficzność dla jonów potasowych, wrażliwość na ATP i pochodną sulfomocznika sugeruje, że kanał mitochondrialny (mitoK<sub>ATP</sub>) należy do klasy kanałów K<sub>ATP</sub> opisanych wcześniej w błonach plazmatycznych wielu różnych komórek (SZEWCZYK i WOJTCZAK 1994). Obecność wrażliwego na glibenklamid transportu potasu wykazano również w mitochondriach z serca (PAUCEK i współaut. 1992) oraz drożdży (MANON i GUÉRIN 1993).

W niniejszej pracy zostaną omówione oddziaływania mitochondriów z inhibitorami oraz aktywatorami kanałów potasowych, przedsta-

wione zostaną podstawowe właściwości i funkcje kanałów mitoK<sub>ATP</sub>. Tytułowy związek mitochondriów z cukrzycą oraz nadciśnieniem tętnicznym zostanie tutaj przedstawiony w kontekście oddziaływań substancji stosowanych w leczeniu tych schorzeń z mitochondriami. Terapeutyczny efekt tych substancji prawdopodobnie nie jest bezpośrednio związany z mitochondriami, natomiast na pewno wpływ pochodnych sulfomocznika oraz aktywatorów kanałów potasowych na mitochondria może mieć dramatyczny skutek w przypadku, gdy zaniedba się oddziaływania tych substancji z mitochondriami.

#### POCHODNE SULFOMOCZNIKA I MITOCHONDRIA

Uznaje się, że sulfomoczniki stanowią specyficzne inhibitory kanałów K<sub>ATP</sub> błony plazmatycznej (ASHCROFT i ASHCROFT 1992). Stanowią one również inhibitory kanałów K<sub>ATP</sub> opisanych w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (SZEWCZYK i współaut. 1996a). Należy pamiętać, że pochodne sulfomocznika oddziałują z receptorem błony plazmatycznej z wysokim powinowactwem — wystarczą nanomolowe stężenia glibenklamidu aby obserwować zmiany aktywności kanałowej. Natomiast z mitochondriami pochodne sulfomocznika oddziałują w mikromolowym zakresie stężeń (SZEWCZYK i współaut. 1996c). Oznacza to, że zastosowanie pochodnych sulfomocznika wobec mitochondriów może powodować niekiedy oddziaływania uboczne, to znaczy nie związane bezpośrednio ze zmianami aktywności kanału mitoK<sub>ATP</sub>. Oddziaływanie pochodnych sulfomocznika oraz innych inhibitorów kanałów potasowych z mitochondriami można podsumować następująco:

a. Pochodne sulfomocznika (np. glibenklamid) hamują aktywność mitoK<sub>ATP</sub>.

— Stwierdzono, że po rekonstrukcji mitoK<sub>ATP</sub> do sztucznych błon lipidowych glibenklamid hamuje aktywność kanału w nanomolowym zakresie stężeń, oddziaływanie glibenklamidu jest modulowane przez jony magnezowe (PAUCEK i współaut. 1992).

b. Efekt pochodnych sulfomocznika na uniport potasowy, sodowy i wapniowy.

— Glibenklamid oraz inne pochodne sulfomocznika hamują, w mikromolowym zakresie stężeń, elektrogeny transport potasu (uniport potasowy) do mitochondriów wątroby szczura (BELYAEVA i współaut. 1993, SZEWCZYK i współaut. 1994, 1996b, 1996c). W podobnym zakresie stężeń glibenklamid hamuje również mitochondrialny uniport sodowy oraz uniport wapniowy (SZEWCZYK i współaut. 1996c).

c. Oddziaływanie glibenklamidu z wewnętrzną błoną mitochondrialną.

— Stosując radioaktywną pochodną glibenklamidu ([<sup>3</sup>H]-glibenklamid) stwierdzono obecność w wewnętrznej błonie mitochondrialnej specyficznego miejsca wiążącego pochodne sulfomocznika: receptor pochodnych sulfomocznika (SZEWCZYK i współaut. 1996c).

— Mitochondrialny receptor pochodnych sulfomocznika zawiera grupy tiolowe reagujące z mersalylem, N-etylomaleimidem: modyfikacja tych grup powoduje zmniejszenie liczby miejsc wiążących [<sup>3</sup>H]-glibenklamid w wewnętrznej błonie mitochondrialnej.

— Wiązanie [<sup>3</sup>H]-glibenklamidu do błon mitochondrialnych jest hamowane przez ATP i ADP. Ta obserwacja sugeruje, że receptor pochodnych sulfomocznika posiada miejsce wiążące nukleotydy adeninowe.

— Znakowanie przez fotoaktywację [<sup>125</sup>I]-glibenklamidu mitochondrialnego receptora pochodnych sulfomocznika sugeruje, że masa cząsteczkowa tego białka wynosi około 28 kDa.

d. Oddziaływanie innych inhibitorów kanałów z mitochondriami.

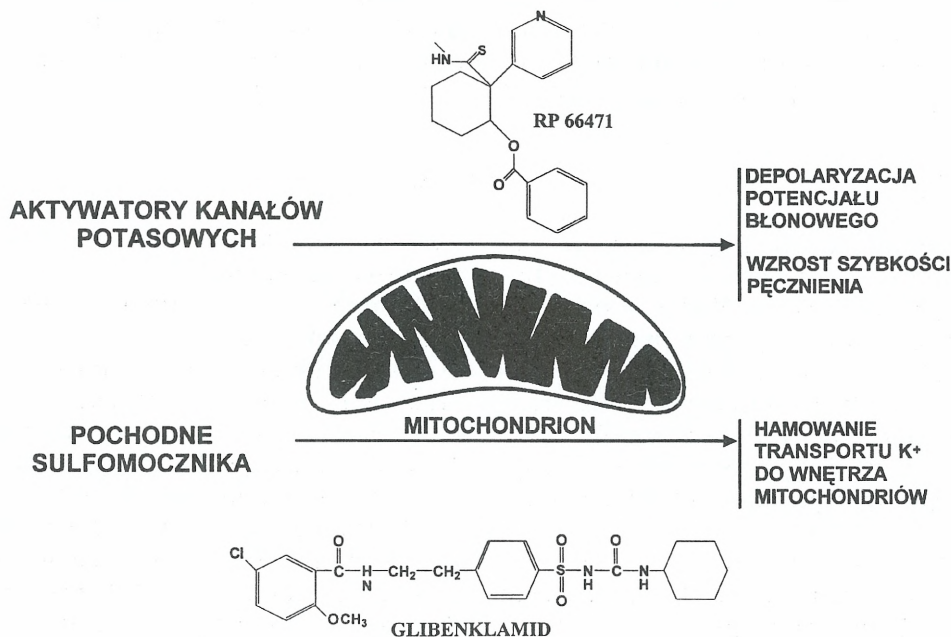
— Pochodna guanidyny U-37883A (inhibitor kanału K<sub>ATP</sub> z błony plazmatycznej mięśni gładkich) (GUILLEMARE i współaut. 1994) hamuje aktywność uniportu potasowego ale jednocześnie nie wpływa na aktywność uniportu sodowego i wapniowego (SZEWCZYK i współaut. 1995a). Należy jednak pamiętać, że nie wszystkie inhibitory kanału mitoK<sub>ATP</sub> oddziałują z kanałem K<sub>ATP</sub> błony plazmatycznej (SZEWCZYK i współaut. 1992, 1996b).

Opisane powyżej obserwacje doświadczałne pozwalają zaproponować następujący model oddziaływania przedstawionych substancji z mitochondriami. Białko wewnętrznej błony mitochondrialnej, o masie cząsteczkowej około



28 kDa, wiążące specyficznie glibenklamid (mitochondrialny receptor pochodnych sulfomocznika) może oddziaływać z białkami tworzącymi kanał specyficzny dla jonów potasowych. Białko to jest receptorem o niskim powinowactwie względem pochodnych sulfomocznika (w przeciwieństwie do receptora pochodnych sulfomoczników błony plazmatycznej). Mitochondrialny receptor pochodnych sulfomocznika posiada grupy SH, od strony matriks mitochondrialne-

go, istotne w wiązaniu glibenklamidu do tego białka. Prawdopodobnie mitochondrialny receptor pochodnych sulfomocznika ma miejsce wiążące nukleotydy adeninowe. Jednocześnie mitochondrialny receptor sulfomoczników oddziałuje z białkami tworzącymi por dla jonów sodowych lub wapniowych. Pochodna guanidyny, U-37883A, oddziałuje z mitochondriami w inny sposób niż pochodne sulfomocznika, prawdopodobnie bezpośrednio z  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ .



Ryc. 1. Wpływ pochodnych sulfomocznika oraz aktywatorów kanałów potasowych na mitochondria.

Struktury chemiczne przedstawiają jedną z pochodnych sulfomocznika (glibenklamid) oraz aktywator kanałów potasowych — RP66471.

#### ODDZIAŁYWANIE MITOCHONDRIOW Z AKTYWATORAMI KANAŁÓW POTASOWYCH

Aktywatory kanałów potasowych stanowią niezwykle heterogenną klasę substancji chemicznych (EDWARDS i WESTON 1990). Ich prekursorami są substancje należące do bardzo różnych klas chemicznych. Z pośród kilkunastu różnych aktywatorów kanałów potasowych, działających na kanał  $\text{K}_{\text{ATP}}$  w błonie plazmatycznej, tylko niektóre okazały się aktywne względem kanału mitochondrialnego (SZEWCZYK i współaut. 1996b). I tak opisano aktywator kanałów potasowych RP66471, który powodował, w mikromolowym zakresie stężeń, depolaryzację potencjału błonowego mitochondriów energizowanych bursztynianem (SZEWCZYK i współaut. 1995a). Efekt ten był specyficzny dla jonów potasowych, to znaczy depolaryzacja mitochondriów w środowisku zawierającym jony  $\text{K}^+$  (lub  $\text{Rb}^+$ ) była znacząco większa niż w środowisku zawierającym jony  $\text{Li}^+$  lub  $\text{Na}^+$ . Jednocześnie

stwierdzono, że efekt RP66471 na potencjał mitochondrialny nie był powodowany przez rozpręgające lub jonoforowe właściwości tej substancji. Mierzac rozpraszanie światła przez zawiesinę mitochondriów wątrobowych w środowisku izotonicznym, wykazano zwiększony napływ jonów potasowych do wnętrza mitochondriów traktowanych RP66471 (SZEWCZYK i współaut. 1995b). Niedawno opisano nowy rodzaj aktywatorów kanałów potasowych działający na kanał  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  (GARLID i współaut. 1996). Okazało się również, że jednowartościowe jony miedzi aktywują transport jonów potasowych, wrażliwy na glibenklamid, do mitochondriów (WOJTCZAK i współaut. 1996).

Aktywatory kanałów potasowych są pomocne w próbach określenia funkcjonalnej roli  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  w mitochondriach. Otóż stwierdzono, że obecność aktywatora RP66471 w trakcie ener-

gizacji mitochondriów bursztynianem sprawia, że mitochondria tworzą szybciej i o większej wartości  $\Delta pH$  (CZYŻ i współaut. 1995). Może to sugerować, że mitoK<sub>ATP</sub> służy kompensacji ładunków elektrycznych przemieszczanych w procesie tworzenia  $\Delta pH$  w mitochondriach. Brak takiej kompensacji powodowałby, że transport znikomej liczby jonów H<sup>+</sup> na zewnątrz mitochondriów tworzyłby znaczny gradient elektryczny, uniemożliwiający dalszy transport H<sup>+</sup> na zewnątrz mitochondriów. Napływ jonów potasowych do wnętrza mitochondriów powoduje zniesienie tak budowanego gradientu elektrycznego. Umożliwia to tworzenie

$\Delta pH$  o wartości odpowiedniej dla prawidłowego funkcjonowania mitochondriów. Prawdopodobnie oznacza to, że aktywność mitoK<sub>ATP</sub> może regulować inne procesy transportu przez wewnętrzną błonę mitochondrialną, które zależą od wartości potencjału błonowego (np. transport nukleotydów adeninowych) oraz od wielkości  $\Delta pH$  (np. transport fosforanu lub pirogronianu). Wreszcie, transport jonów potasowych, przy udziale kanału mitoK<sub>ATP</sub>, do wnętrza mitochondriów może powodować zmiany objętości matriks mitochondrialnego (SZEWCZYK i współaut. 1993c) prowadzące do zmian metabolizmu mitochondriów (HALESTRAP 1989, 1994).

#### PODSUMOWANIE

Na zakończenie warto przedstawić pewne zagadnienia, które będą stanowić kierunki badań mitoK<sub>ATP</sub> w przyszłości. Nadal są poszukiwane odpowiedzi na następujące pytania:

— Jaka jest fizjologiczna rola mitoK<sub>ATP</sub>.

— Czy białka oddziałujące w mitochondriach z pochodnymi sulfomoczników oraz aktywatorami kanałów potasowych posiadają endogenne ligandy regulujące aktywność mitoK<sub>ATP</sub>.

— Jaki jest molekularny mechanizm oddziaływania substancji opisanych w niniejszym opracowaniu z kanałami K<sub>ATP</sub>.

Postawione tu pytania dotyczą nie tylko badań podstawowych. Pochodne sulfomocznika oraz aktywatory kanałów potasowych stanowią nie tylko wygodne narzędzie badawcze kanałów mitoK<sub>ATP</sub>. Poznanie molekularnych podstaw oddziaływania opisanych substancji z mitochondriami powinno umożliwić bardziej racjonalne projektowanie tych związków chemicz-

nych oraz zwiększenie ich specyficzności i skuteczności działania terapeutycznego. Warto też wspomnieć, że mitochondria nie są jednymi organellami, które oddziałują z pochodnymi sulfomocznika oraz aktywatorami kanałów potasowych (THEVENOD i współaut. 1992, OZANNE i współaut. 1995, ELIASSON i współaut. 1996). Tworząc nowe pochodne sulfomocznika lub aktywatory kanałów potasowych, aby skutecznie leczyć cukrzycę czy nadciśnienie tętnicze, nie można zapomnieć, że mogą one oddziaływać ze strukturami wewnątrzkomórkowymi, niekiedy znacząco wpływając na funkcje komórek.

Autor dziękuje Koleżankom i Kolegom za współpracę w opisanych badaniach: Agnieszce Jabłonowskiej, Adamowi Jagielskiemu, Mikołajowi Lobanowowi, Beacie Mikołajek, Maciejowi J. Nałęczowi, Sławomirowi Pikule, Tobiasowi Reosnerowi i Grażynie Wójcik.

#### DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION AND MITOCHONDRIA

##### Summary

Sulfonylureas, specific inhibitors of plasma membrane ATP-regulated potassium channels found application in therapy of diabetes mellitus. Potassium channel openers due to their action on smooth muscle cells are also applied in treatment of hypertension and asthma. This review

describes interactions of antidiabetic sulfonylureas and potassium channel openers with mitochondria. These substances modulate the activity of ATP-regulated potassium channel of inner mitochondrial membrane.

#### LITERATURA

- AGUILAR-BRYAN L., NICHOLS C. G., WECHSLER S. W., CLEMENT IV J. P., BOYD III A. E., GONZÁLEZ G., HERRERA-SOSA H., NGUY K., BRYAN J., NELSON D. A., 1995. *Cloning of the cell high-affinity sulfonylurea receptor: A regulator of insulin secretion*. Science 268, 423-426.
- ASHCROFT S. J. H., ASHCROFT F. M., 1992. *The sulfonylurea receptor*. Biochim. Biophys. Acta 1175, 45-49.
- BELYAeva E. A., SZEWCZYK A., MIKOŁAJEK B., NAŁEcz M. J., WOJTCZAK L., 1993. *Demonstration of glibenclamide-sensitive K<sup>+</sup> fluxes in rat liver mitochondria*. Biochem. Molec. Biol. Int. 31, 493-500.
- CZYŻ A., SZEWCZYK A., NAŁEcz M. J., WOJTCZAK L., 1995. *The role of mitochondrial potassium fluxes in controlling the protonmotive force in energized mitochondria*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 210, 98-104.
- EDWARDS G., WESTON A. H., 1990. *Structure-activity relationships of K<sup>+</sup> channel openers*. Trends Pharmacol. Sci. 11, 417-422.

- ELIASSON L., RENSTRÖM E., ÅMMÅLA C., BERGGREN P.-O., BERTORELLO A. M., BOKVIST K., CHIBALIN A., DEENEY J. T., FLATT P. R., GÄBEL J., GROMADA J., LARSSON O., LINDSTRÖM P., RHODES C. J., RORSMAN P., 1996. *PKC-Dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic cells.* Science 271, 813–815.
- GARLID K. D., 1996. *Cation transport in mitochondria - the potassium cycle.* Biochim. Biophys. Acta 1275, 123–126.
- GARLID K. D., PAUCEK P., YAROV-YAROVY V., SUN X., SCHINDLER P. A., 1996. *The mitochondrial  $K_{ATP}$  channel as a receptor for potassium channel openers.* J. Biol. Chem. 271, 8796–8799.
- GUILLEMARE E., HONORE E., DE WEILLE J., FOSSET M., LAZDUNSKI M., MEISHERI K., 1994. *Functional receptors in Xenopus oocytes for U-37883A, a novel ATP-sensitive  $K^+$  channel blocker; comparison with rat insulinoma cells.* Mol. Pharmacol. 46, 139–145.
- HALESTRAP A. P., 1989. *The regulation of the matrix volume of mammalian mitochondria in vivo and in vitro and its role in the control of mitochondrial metabolism.* Biochim. Biophys. Acta 973, 355–382.
- HALESTRAP A. P., 1994. *Regulation of mitochondrial metabolism through changes in matrix volume.* Biochem. Soc. Trans. 22, 522–529.
- HENQUIN J. C., 1992. *The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work.* Diabetologia 35, 907–912.
- INAGAKI N., GONOI T., CLEMENT IV J. P., NAMBA N., INAZAWA J., GONZALES G., AGUILAR-BRYAN L., SEINO S., BRYAN J., 1995. *Reconstitution of  $IK_{ATP}$ : an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor.* Science 270, 1166–1170.
- INOUE I., NAGASE H., KISHI K., HIGUTI T., 1991. *ATP-sensitive  $K^+$  channel in the mitochondrial inner membrane.* Nature 352, 244–247.
- LAZDUNSKI M., 1994. *ATP-sensitive potassium channels: An overview.* J. Cardiovasc. Pharmacol. 24, S1–S5.
- MANON S., GUÉRIN M., 1993. *Evidence for three different electrophoretic pathways in yeast mitochondria: Ion specificity and inhibitor sensitivity.* J. Bioenerg. Biomembr. 25, 671–678.
- MELANDER A., BITZÉN P.-O., FABER O., GROOP L., 1989. *Sulfonylurea antidiabetic drugs.* Drugs 37, 58–72.
- OZANNE S. E., GUEST P. C., HUTTON J. C., HALES C. N., 1995. *Intracellular localization and molecular heterogeneity of the sulphonylurea receptor in insulin-secreting cells.* Diabetologia, 38, 277–282.
- PAUCEK P., MIRONOVA G., MAHDI F., BEAVIS A. D., WOLDEGIORGIS G., GARLID K. D., 1992. *Reconstitution and partial purification of the glibenclamide-sensitive, ATP-dependent  $K^+$  channel from rat liver and beef heart mitochondria.* J. Biol. Chem. 267, 26062–26069.
- SZEWCZYK A., 1995. *ATP — wewnętrzny komórkowy przekaźnik informacji* [W:] L. KONARSKA (red.) *Molekularne podstawy przekazywania sygnałów w komórce*, PWN, Warszawa, 190–200.
- SZEWCZYK A., WOJTCZAK L., 1994. *ATP-regulated potassium channel* [W:] *Twelfth School on Biophysics of Membrane Transport — School Proceedings*, Wrocław, str. 121–142.
- SZEWCZYK A., DE WEILLE J. R., LAZDUNSKI M., 1992. *TMB-8 (8-(N,N-dimethylamino)octyl-3,4,5-trimethoxybenzoate) inhibits the ATP-sensitive  $K^+$  channel.* Eur. J. Pharmacol. 226, 175–177.
- SZEWCZYK A., MIKOŁAJEK B., PIKULA S., NAŁĘCZ M. J., 1993a. *Potassium channel openers induce mitochondrial matrix volume changes via activation of ATP-sensitive  $K^+$  channel.* Pol. J. Pharmacol. 45, 437–443.
- SZEWCZYK A., MIKOŁAJEK B., NAŁĘCZ M. J., 1993b. *Substancje zmieniające aktywność kanałów potasowych zależnych od ATP.* Post. Biol. Kom. 20 (sup.), 53–63.
- SZEWCZYK A., MIKOŁAJEK B., PIKULA S., NAŁĘCZ M. J., 1993c. *ATP-sensitive  $K^+$  channel in mitochondria.* Acta Biochim. Polon. 40, 329–336.
- SZEWCZYK A., PIKULA S., WOJTCZAK L., NAŁĘCZ M. J., 1994. *ATP-sensitive  $K^+$  channel in rat liver mitochondria: functional characteristics* [W:] M. FORTE, M. COLOMBINI (red), *Molecular Biology of Mitochondrial Transport Systems*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 221–228.
- SZEWCZYK A., WÓJCIK G., JABLONOWSKA A., NAŁĘCZ M. J., 1995a. *Guanidine derivative, U-37883A, inhibits mitochondrial  $K^+$  uniport.* Pol. J. Pharmacol. 47, 339–344.
- SZEWCZYK A., WÓJCIK G., NAŁĘCZ M. J., 1995b. *Potassium channel opener, RP66471, induces depolarization of rat liver mitochondria.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 207, 126–132.
- SZEWCZYK A., CZYŻ A., WÓJCIK G., WOJTCZAK L., NAŁĘCZ M. J., 1996a. *ATP-regulated  $K^+$  channel in mitochondria: pharmacology and function.* J. Bioenerg. Biomembr. 28, 145–150.
- SZEWCZYK A., PIKULA S., NAŁĘCZ M. J., 1996b. *Effects of inhibitors and activators of ATP-regulated  $K^+$  channel on mitochondrial potassium uniport.* Biochem. Molec. Biol. Int. 38, 477–484.
- SZEWCZYK A., PIKULA S., WÓJCIK G., NAŁĘCZ M. J., 1996c. *Glibenclamide inhibits mitochondrial  $K^+$  and  $Na^+$  uniports induced by magnesium depletion.* Int. J. Biochem. Cell Biol. 28, 863–871.
- THEVENOD F., CHATHADI K.V., JIANG B., HOPFER U., 1992. *ATP-sensitive  $K^+$  conductance in pancreatic zymogen granules: block by glyburide and activation by diazoxide.* J. Membr. Biol. 129, 253–266.
- WOJTCZAK L., NIKITINA E. R., CZYŻ A., SKULSKI I. A., 1996. *Cuprous ions activate glibenclamide-sensitive potassium channel in liver mitochondria.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 223, 468–473.