

# İnsülin Salınımının Metabolik Sensörleri Pankreatik $K_{ATP}$ Kanallarının Moleküler Genetik Yapısı ve Patolojisi

Hilal Arıkoğlu, Dudu Erkoç Kaya, Hülya Özdemir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye

Eur J Basic Med Sci 2012;2(2): 56-67

Received: 13.04.2012

Accepted: 19.06.2012

## Molecular Genetic Structure and Pathology of Pancreatic $K_{ATP}$ Channels which are Metabolic Sensors of Insulin Secretion

### ABSTRACT

ATP-sensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channels are indispensable metabolic sensors for the maintenance of normal process in several metabolic pathways. Pancreatic  $K_{ATP}$  channels have also critical importance due to the central role in insulin secretion which is one of the essential effectors acting on glucose homeostasis.  $K_{ATP}$  channels is an octameric complex of Kir6.2 (inwardly rectifying potassium channel) inside and SUR1 (sulfonylurea receptor 1) outside of the channel. Correctly expression, assembling in the exactly conformation and properly trafficking to membrane surface of  $K_{ATP}$  channel subunits are necessary for channel functionality. Mutations or polymorphisms in SUR1 and Kir6.2 genes coding channel proteins effect insulin secretion by altering channel activity level and may cause important metabolic disorders like as congenital hyperinsulinemia, permanent neonatal diabetes and type 2 diabetes dependent on resting the channel open or close. In this review, molecular genetic structure, role in insulin secretion and the pathology of pancreatic  $K_{ATP}$  channels were evaluated with a general view.

**Key words:** Pancreatic  $K_{ATP}$  channels, SUR1 and Kir6.2 genes, insulin secretion defects

### ÖZET

ATP-duyarlı potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanalları normal işleyişin sürdürülebilmesi için, pek çok metabolik yolda vazgeçilmez sensörlerdir. Pankreatik  $K_{ATP}$  kanalları da glukoz homeostazisinin sağlanabilmesinde iş gören en elzem efektörlerden olan insülin hormonunun salınımındaki merkezi rolleri nedeniyle kritik önemdedirler.  $K_{ATP}$  kanalları dışta SUR1 (sülfonilüre reseptör 1) ve içte Kir6.2 (içte rektifiye eden potasyum kanal) protein alt ünitelerinin bir araya gelerek oluşturdukları oktamrik bir proteindir. Kanal alt ünitelerinin hatasız ekspresyonu, doğru bir biçimde bir araya getirilmeleri ve uygun şekilde membran yüzeyine taşınımı kanal işlevselliği için gereklidir. Kanalı oluşturan proteinleri kodlayan SUR1 ve Kir6.2 genlerindeki mutasyonlar ya da polimorfizmler kanalın aktivite düzeyini değiştirerek insülin salınımını etkiler ve kanalın kapalı ya da açık kalmasına bağlı konjenital hiperinsülinemi, kalıcı yenidoğan diyabeti ve tip 2 diyabet gibi önemli metabolik hastalıklara neden olabilir. Bu derlemede, pankreatik  $K_{ATP}$  kanallarının moleküler genetik yapısı, insülin salınımındaki rolü ve patolojisi genel bir bakışla değerlendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Pankreatik  $K_{ATP}$  kanalları, SUR1 ve Kir6.2 genleri, insülin salınım bozuklukları

**Correspondence (Yazışma Adresi):**

Hilal Arıkoğlu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Konya, Türkiye.

## GİRİŞ

Organizmalar yaşamlarını sürdürebilmek için var olan hücrel dengeleri korumak zorundadırlar. Bu nedenle hücrelerin buldukları dokuya özgün işlevlerini yerine getirmeleri kadar birlikte koordineli ve kontrollü bir şekilde iş görmeleri de önemlidir. Glukozun hücrel dengesi de pankreatik beta ( $\beta$ )-hücrelerinden salgılanan insülin hormonu ve buna yanıt olarak perifer hücrelerin glukozu hücre içine alması ile sağlanır. Bu dengenin sürdürülebilmesi için insülinin gerektiği zaman ve gereken miktarda salgılanması, perifer hücrelerin de buna yanıt verebilmesi gerekir. Bu sayede kan glukoz düzeyi dar bir aralıkta sabit (3.3-8.3 mmol/l) tutulur. İnsülin salınım mekanizmasının aydınlatılmasıyla, pankreatik  $\beta$ -hücrelerinin ATP-duyarlı potasyum kanallarının ( $K_{ATP}$ ) glukoz homeostazisinde kritik bir rol oynadığı da ortaya çıkmıştır (1).  $K_{ATP}$  kanalları sadece pankreatik insülin salınımında değil, periferel hücrelerde iskelet kasına glukozun alınımının düzenlenmesi, karaciğerden glukoz üretiminin kontrol edilmesi ve glukagon gibi hormonların salınımını artırarak merkezi ve periferel hipoglisemiye karşıt-düzenleyici cevabın kolaylaştırılması gibi rollere de sahiptir (1). Bu derlemede pankreatik  $K_{ATP}$  kanallarının insülin salınımındaki merkezi rolü, genetik yapısı ve bu kanallardaki mutasyonların yol açtığı insülin salınım bozuklukları değerlendirilmiştir.

### İnsülin Salınım Mekanizması

Pankreatik  $\beta$ -hücreler, glukozla-uyarılan insülin salınımını yapmak üzere özelleşmiş hücrelerdir. Glukoz, glukoz taşıyıcıları (GLUT2) ile pankreatik  $\beta$ -hücrelerine alınarak glikolize uğrar. Glikoliz sonucu hücre içinde adenin nükleotid (ATP) konsantrasyonu yükselir ve Mg-nükleotidlerin konsantrasyonu düşer.  $\beta$ -hücre membranında lokalize  $K_{ATP}$  kanalları ATP konsantrasyonundaki artış ile inhibe olur ve kapanırlar. Kanalın kapanması, sırasıyla membranın depolarize olması, voltaj-bağımlı kalsiyum ( $Ca^{2+}$ ) kanallarının aktive olarak açılması ve  $Ca^{2+}$ 'un hücre içine akması ile sonuçlanan olaylar zincirini tetikler.  $Ca^{2+}$ 'un hücre içine akışı ise insülin salınımını uyarır (Şekil 1) (2, 3). Tam tersine, düşük glukoz düzeyinde pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde metabolik aktivite düşer, hücre içinde ATP konsantrasyonu azalır, MgADP konsantrasyonu artar. MgADP,  $K_{ATP}$  kanalını stimüle ederek açılmasını sağlar ve hücreden potasyum ( $K^+$ ) çıkışı,  $\beta$ -hücre membranının hiperpolarize olmasına ve  $Ca^{2+}$  kanallarının kapalı durumda kalmasına neden olur. Hücre içerisine  $Ca^{2+}$  girişi olmadığı için insülin

salınımı gerçekleşmez (Şekil 1) (2,3).

### Pankreatik $K_{ATP}$ Kanallarının Moleküler Yapısı

$K_{ATP}$  kanallarının iç kısmını poru oluşturan Kir6.2 (iç doğru rektifiye eden) proteini ve kanalın dış kısmını ise poru çevreleyen SUR1 (sülfonil üre reseptör 1) proteini oluşturur. Her iki proteinin dörder alt ünitesi vardır ve birlikte oktamerik  $K_{ATP}$  kanalını oluştururlar (Şekil 2) (4-6). Kir6.2 proteini içe doğru rektifiye eden potasyum kanal ailesinin bir üyesidir. Por oluşturan bölgelere sahiptir. İki membran geçici bölgesi bulunmaktadır (Şekil 2) (7).  $K^+$  iyon seçiciliği için kritik olduğu düşünülen korunmuş H5 bölgesinde Gly-Tyr-Gly motifi bulunmaktadır. Bu motif Kir6.x üyelerinde Gly-Phe-Gly'dir (8-10). Kir6.2 proteininin sitozol kısmında kanalın kapanması için kritik olan ATP bağlanma bölgesi bulunmaktadır (11). SUR1 proteini ise ATP-bağlanma kaset, ABC, protein süper ailesinin bir üyesidir (12). ABC taşıyıcıları oldukça büyük proteinler olup, transport, iyon kanalları ve kanal regülasyonu gibi geniş fizyolojik aktiviteye sahiptir (13). ABC proteinlerinin iki membran geçici bölgesine (TMD 1 ve 2) ek olarak SUR1 proteini üçüncü bir membran geçici bölgeye (TMD 0) sahiptir (14). TMD 1 ve 2 arasında ve C-ucunda olmak üzere iki nükleotid bağlanma kıvrımı (NBF-1 ve NBF-2) bulunmaktadır (Şekil 2) (15). SUR1 proteininin NBF-1 ve NBF-2 bölgeleri tüm nükleotid bağlanma bölgelerinin özelliği olan 2 aminoasit dizi motifi içermektedir; Bunlar Walker A ve Walker B' dir (16,17). Ayrıca diğer nükleotid bağlanma proteinlerinden ABC ailesini ayıran üçüncü bir korunmuş dizi motifi (C) bulunmaktadır (17). NBF-1, ATP'nin bağlandığı ve hidrolize edildiği, NBF-2 ise MgADP'nin bağlandığı bölgelerdir (18). SUR1, NBF-2'ye bağlanan Mg eşliğindeki ADP ile kanal aktivitesini stimüle eder (18). SUR proteinleri (SUR1, SUR2A, SUR2B) ile Kir6.x proteinlerinin (Kir6.1, Kir6.2) farklı kombinasyonları farklı dokularda  $K_{ATP}$  kanallarını oluşturmaktadır (19-22). Birçok dokuda Kir6.2 poru oluştururken vasküler düz kaslarda ise Kir6.1 por oluşturmaktadır (23,24). SUR alt üniteleri ise pankreasta ve beyinde SUR1 iken kalp ve iskelet kasında SUR2A, beyin ve düz kasta SUR2B şeklindedir (25-27). Farklı kombinasyonlardaki  $K_{ATP}$  kanalları hücre içi membranlarda da bulunmaktadır (28). Pankreatik  $\beta$ -hücre insülin salgı granülleri ve pankreatik asinar hücre zimojen granülleri de  $K_{ATP}$  kanallarına sahiptir (29,30). Ayrıca  $K_{ATP}$  kanallarının nukleus ve mitokondride de bulunması bu kanalların hücre içi metabolik olaylarda da kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir (31-35).

### **Kanal alt ünitelerinin bir araya getirilmesi ve membrana taşınımı**

Dört Kir6.2 ve dört SUR1 proteininin bir araya gelerek oluşturduğu oktametik  $K_{ATP}$  kanalının fonksiyonel olabilmesi için alt ünitelerin doğru bir şekilde bir araya getirilmesi ve uygun kanal yapısını kazanması gereklidir. Bu süreç endoplazmik retikulumda (ER) gerçekleşir. ER'de alt üniteler adeta birbirine monte edilerek kanal yapısı kazandırılır ve hücre yüzeyine gönderilir. SUR1 ve Kir6.2 proteinlerinin sentezlendikten sonra ER'de işlenmesi ve birleştirilmesi gereklidir. Çünkü her iki protein de üç peptidin oluşturduğu ER'de tutulma (RKR) sinyalini taşır. Bu nedenle tek başlarına hücre yüzeyine taşınmazlar, ER'de tutulurlar. Ancak partnerlerinin varlığında bu sinyaller maskelenebilir ve montajı yapılan kanallar hücre yüzeyine taşınabilir (36). Hücrelerin potasyum geçirgenliği sadece membrandaki kanalların açık kalması ile değil aynı zamanda mevcut kanal sayısı ile de tayin edilir (37).  $K_{ATP}$  kanallarının hücre yüzeyine taşınımı çeşitli sinyal mekanizmaları ile kontrol altında tutulur (37). Yüksek glukoz, ER'den  $\beta$ -hücre membranına  $K_{ATP}$  kanallarının gönderilmesini teşvik eder.  $Ca^{+2}$  ve Protein Kinaz A (PKA)-bağımlı bu mekanizma ile hücre yüzeyine  $K_{ATP}$  kanal taşınımı artar (38). Ayrıca AMP-ile aktive olan Protein Kinaz (AMPK) sinyal mekanizmasının da  $K_{ATP}$  kanallarının membrana taşınımının düzenlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Tam tersi yönde  $K_{ATP}$  kanallarının endositik taşınımını kolaylaştıran bir aktivatör olan protein kinaz C ise  $\beta$ -hücre yüzeyinden sitozole kanalların geri taşınımını uyarır (39). Dolayısıyla  $K_{ATP}$  kanallarının hücre yüzeyindeki yoğunluğunun düzenlenmesi, trafiğin çeşitli basamaklarında kontrol edilen dinamik bir süreçtir. Değişen glukoz uygulamalarında (düşük ve yüksek glukoz),  $\beta$ -hücrelerindeki  $K_{ATP}$  kanal proteinlerinin hücre içi düzeylerinde ve gen ekspresyon düzeylerinde önemli bir değişiklik olmadığı, bununla birlikte hücre yüzeyindeki kanal sayısının önemli oranda değiştiği rapor edilmiştir (40). Bu bulgular,  $\beta$ -hücrelerinin glukoz stimülasyonuna duyarlılığında, hücre yüzeyindeki kanal sayısının ve dolayısıyla kanal trafiğinin oldukça önemli olduğunu göstermektedir (40).

### **Fonksiyonel $K_{ATP}$ kanalı**

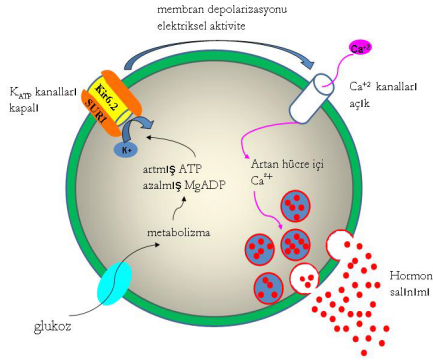
Oktamerik  $K_{ATP}$  kanalının  $\beta$ -hücre yüzeyinde fonksiyon görebilmesi için uygun üç boyutlu yapıya sahip olması gereklidir. Her bir Kir6.2 alt ünitesinde bir adet olmak üzere  $K_{ATP}$  kanalında toplam dört ATP-bağlanma bölgesi vardır (41). Bu bağlanma bölgesi her bir alt üni-

tenin amino (N) ve karboksil (C) uçlarının arasındaki yüzeyde, sitozol kısmında bulunur ve her bir alt ünitenin N ve C uçları diğer alt ünitelerle etkileşim halindedir. Dolayısıyla ATP'nin tek bir alt üniteye bağlanması bu etkileşim sayesinde kanalın kapanması için yeterlidir (41). SUR1 alt üniteleri ise düzenleyici olarak iş görür. Mg-nükleotidler, SUR1'in NBF bölgeleri ile, tercihen NBF-2 bölgesi ile etkileşime girer ve kanalı açar (36,42). Bu stimülasyon ve inhibisyon arasındaki denge kanal aktivitesinin düzeyini tayin eder. Ayrıca kanal aktiviteleri fosfatidil inositol fosfat 2 ve 3 (PIP2 ve PIP3) gibi lipidler tarafından da regüle edilir ki bu lipidler ATP'nin inhibisyonunu azaltarak kanalın açık kalma süresini artırırlar (43).  $K_{ATP}$  kanalları, terapötik ilaçların da hedefidir. Sülfonilüreler (glibenklamid gibi) SUR1'e bağlanırlar ve  $K_{ATP}$  kanalının kapanmasını sağlarlar ve böylece hücre depolarize olarak insülin salınımını stimüle edilir. Sülfonilürelerin aksine diazoksit ve pinasidil gibi ilaçlar da K-kanal açıcılar olarak SUR1 ile etkileşirler ve  $K_{ATP}$  kanalını açarlar, hücre hiperpolarize olur ve insülin salınımını inhibe edilmiş olur. Böylece bu ilaçlar kanalın ATP'den, dolayısıyla metabolik aktiviteden bağımsız olarak çalışmasını sağlarlar.

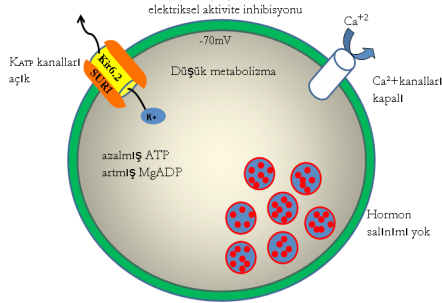
### **$K_{ATP}$ Kanal Proteinleri SUR1 ve Kir6.2'yi Kodlayan Genler; ABCC8 ve KCNJ11**

ABCC8 ve KCNJ11 genleri kromozom 11'in p15.1 bölgesine lokalize olup sırasıyla SUR1 ve Kir6.2'yi kodlarlar. ABCC8 geni 39 ekzon ve 38 introndan oluşan 84,02 kilobaz (kb) uzunluğunda büyük bir gendir. Ekzon 1'in 126 baz çift (bç) ve ekzon 39'un 105 bç'lik kısmı dışında tüm ekzonları kodlanmaktadır. 4746 bç uzunluğundaki kodlanan kısım, 1581 aminoasitten oluşan 176,9 Dalton (Da) molekül ağırlığındaki SUR1 proteinini oluşturmaktadır. ABCC8 geninin 17. ekzonunun alternatif kesip-ekleme mekanizması sonucu bir aminoasit daha proteine dahil olmaktadır (12). ABCC8 geni ile 4,5 kilobazlık bir mesafeye komşu olan KCNJ11 geni ise küçük bir gen olup diğer rektifiye edici protein kodlayan genlerde olduğu gibi intron içermemekte ve 390 aminoasitlik Kir6.2 proteinini kodlamaktadır (44).  $K_{ATP}$  kanallarının insülin salınımında anahtar rol oynaması, kanalı kodlayan ABCC8 ve Kir6.2 genlerindeki mutasyonların da insülin salınımını etkilemesine neden olmaktadır. Kanalın fonksiyon kaybetmesi (kapalı kalması) ya da fonksiyon kazanması (açık kalması) sırasıyla konjenital hiperinsülinemi ve yenidoğan diyabetinin başlıca nedenleri olarak gösterilmektedir. Mutasyonun yeri ve şiddetine göre klinik tablo da ağırlaşmaktadır. Ayrıca her iki gen-

## A. Yüksek Metabolizma



## B. Düşük Metabolizma



**Şekil 1.** Pankreatik  $\beta$ -hücre membranındaki  $K_{ATP}$  kanallarının elektriksel aktivite eşlikli insülin salınımindaki yerinin şematize edilerek gösterimi.

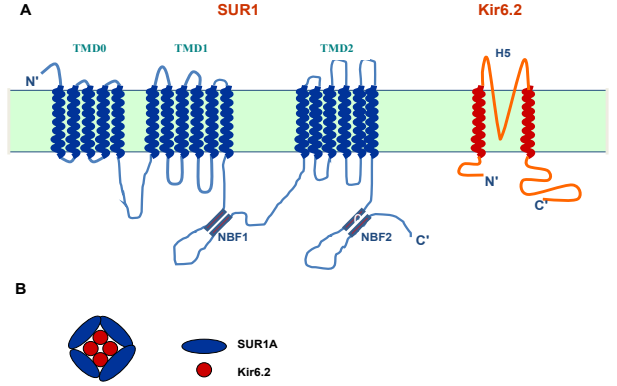
A) Yüksek metabolizmada glukozun hücre içinde metabolize olması ile ATP konsantrasyonu artar, MgADP konsantrasyonu düşer. Bu oransal değişime duyarlı  $K_{ATP}$  kanalları kapanır. Kanalin kapanması hücre membran depolarizasyonu ve elektriksel aktiviteyi tetikleyerek, hücre içine Ca<sup>2+</sup> akışına ve sonucunda insülinin hücre dışına salınımına neden olur.

B) Düşük metabolizmada düşük ATP ve artmış MgADP konsantrasyonları nedeniyle  $K_{ATP}$  kanalları kapalıdır. Bu durumda hücre membranı hiperpolarizedir ve elektriksel aktivite yoktur.

deki yaygın polimorfizmler (tek nükleotid değişimleri, SNP) de kanal fonksiyonunu etkileyerek tip 2 diyabete yatkınlığa yol açmaktadır.

### Konjenital hiperinsülinemi

Konjenital hiperinsülinemi, bebeklerde (infant) kalıcı hiperinsülinemik hipoglisemi, ailesel hiperinsülinizm veya nesidioblastosis olarak da isimlendirilmekte olup ciddi hipoglisemiye rağmen uygun olmayan insülin salınımı ile karakterize tek gen hastalığıdır (45,46). Konjenital hiperinsülineminin görülme sıklığı populasyonlar arasında farklılık göstermekte olup 40.000-50.000 canlı doğumda



**Şekil 2.** SUR1 ve Kir6.2 protein alt ünitelerinin olası membran topolojilerinin şematize edilerek gösterimi. A) SUR proteini iki nükleotid bağlanma kıvrımı (NBF-1 ve NBF-2) ve membran geçiç bölgelerden oluşmaktadır. Poru oluşturan Kir6.2 proteininin ise iki membran geçiç bölgesi vardır.

B)  $K_{ATP}$  kanalının olası oktametik yapısı. İçte dört Kir6.2 alt ünitesi ve dışta onu çevreleyen dört SUR1 alt ünitesi bulunmaktadır.

birdir. Akriba evliliklerinin yaygın olduğu topluluklarda bu oran 2.500 canlı doğumda bire yükselmektedir (47). Bu hastalarda kanalın fonksiyonunu yapamaması sonucu K<sup>+</sup> iyonları hücre dışına çıkamaz ve zar depolarize kalır. Bu durum Ca<sup>2+</sup> un hücre içine sürekli akışına ve buna bağlı olarak sürekli insülin salınımına yol açar (21,48). Konjenital hiperinsülinemi, genellikle otozomal resesif bir geçiş göstermekle beraber dominant formları da tanımlanmıştır (49-51). Vakaların yarısının SUR1 (ABCC8) genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bildirilmiş ve bugüne kadar 150'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (Tablo 1) (45,52-55). Vakaların az bir kısmına ise Kir6.2 (KCNJ11) mutasyonlarının yol açtığı ve ilişkili 25 mutasyon tanımlandığı bildirilmiştir (Tablo 2) (45,53).  $K_{ATP}$  kanal proteinlerindeki mutasyonların yanı sıra glukokinaz (GCK), glutamat dehidrogenaz (GLUD1) ve kısa-zincir L-3-hidroksiasil-CoA dehidrogenaz (SCHAD) mutasyonları da konjenital hiperinsülineminin nadir sebepleri arasında gösterilmiştir (56). Hastaların yaklaşık yarısının genetik temeli ise henüz bilinmemektedir (48). Konjenital hiperinsülinemide  $K_{ATP}$  kanal mutasyonları iki grupta değerlendirilmektedir. Birincisi,  $K_{ATP}$  kanalının hücre yüzeyinde hiç olmaması ya da çok az olmasına yol açan mutasyonlar; ikincisi, Mg-nükleotidlerin kanalı stimüle edememesine veya kanalın açık kalma kabiliyetinin azalmasına neden olan mutasyonlardır (1,56,57).

**Tablo 1. ABCC8 genindeki, hiperinsülinizm ve neonatal diyabete neden olan mutasyonlar (Flanagan ve ark 2008 ve Denton ve Jacobson 2012' den uyarlanmıştır)**

Yerleşim	Fenotip	Mutasyon tipi	Nukleotid & Sistematis isim	Protein etkisi	Fonksiyonel etkisi
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	c.134C>T	P45L	F+
Ekzon 2	PNDM	Yanlış anlamlı	c.215A>G	N72S	F+
Ekzon 2	PNDM	Yanlış anlamlı	c.257T>C	V86A	F+
Ekzon 2	PNDM	Yanlış anlamlı	c.257T>G	V86G	F+
Ekzon 2	PNDM	Yanlış anlamlı	c.269C>T	A90V	F+
Ekzon 3	HI	Yanlış anlamlı	c.375C>G	H125Q	F-
Ekzon 3	DEND				
	PNDM	Yanlış anlamlı	c.394T>C	F132L	F+
Ekzon 3	PNDM	Yanlış anlamlı	c.394T>G	F132V	F+
Ekzon 3	PNDM	Yanlış anlamlı	c.404T>C	L135P	F+
Ekzon 4	HI	Yanlış anlamlı	c.560T>A	V187D	F-
Ekzon 5	PNDM	Yanlış anlamlı	c.619C>T	P207S*	F+
Ekzon 5	TNDM				
Ekzon 5	PNDM	Yanlış anlamlı	c.622G>A	E208K	F+
	PNDM	Yanlış anlamlı	c.627C>A	D209E	F+
Ekzon 5	PNDM	Yanlış anlamlı	c.631C>A	Q211K	F+
Ekzon 5	TNDM	Yanlış anlamlı	c.634G>A	D212N	F+
Ekzon 5	TNDM	Yanlış anlamlı	c.[634G>A;635A>T]	D212I	F+
Ekzon 5	i-DEND	Yanlış anlamlı	c.638T>G	L213R	F+
Ekzon 5	PNDM	Yanlış anlamlı	c.674T>C	L225P	F+
Ekzon 5	TNDM				
	PNDM	Yanlış anlamlı	c.686C>T	T229I	F+
Ekzon 5	PNDM	Yanlış anlamlı	c.787T>G	Y263D	F+
Ekzon 5	NDM	Yanlış anlamlı	NA	A269D/N	F+
Ekzon 6	NDM	Yanlış anlamlı	c.917G>A	R306H	F+
Ekzon 6	HI	Yanlış anlamlı	c.928G>A	D310N	F-
Ekzon 6	TNDM	Yanlış anlamlı	c.970G>A	V324M	F+
Ekzon 7	PNDM	Yanlış anlamlı	c.1144G>A	E382K	F+
Ekzon 8	TNDM	Yanlış anlamlı	c.1303T>C	C435R	F+
Ekzon 8	PNDM	Yanlış anlamlı	c.1312C>T	L438F	F+
Ekzon 9	TNDM	Yanlış anlamlı	c.1352T>C	L451P	F+
Ekzon 12	TNDM	Yanlış anlamlı	c.1744C>G	L582V	F+
Ekzon 12	HI	Yanlış anlamlı	c.1773C>G	F591L	F-
Ekzon 20	TNDM	Yanlış anlamlı	c.2476C>T	R826W	F+
Ekzon 25	TNDM	Yanlış anlamlı	NA	H1024Y	F+
Ekzon 25	PNDM	Çerçeve kayması	c.3127_3129delACCinsCAG		
			CCAGGACCTG	T1043QfsX74	F+
Ekzon 27	PNDM	Yanlış anlamlı	c.3367A>G	N1123D	F+
Ekzon 28	HI	Yanlış anlamlı	c.3416C>T	T1139M	F-
Ekzon 28	TNDM	Yanlış anlamlı	c.3547C>T	R1183W	F+
Ekzon 28	TNDM	Yanlış anlamlı	c.3548G>A	R1183Q	F+
Ekzon 28	PNDM	Yanlış anlamlı	c.3554C>A	A1185E	F+
Ekzon 31	PNDM	Yanlış anlamlı	c.3868A>G	M1290V	F+
Ekzon 32	TNDM	Yanlış anlamlı	c.3941G>A	R1314H	F+
Ekzon 32	PNDM	Yanlış anlamlı	c.3979G>A	E1327K	F+
Ekzon 33	HI	Yanlış anlamlı	c.4058G>A	R1353H	F-
Ekzon 34	TNDM	Yanlış anlamlı	c.4138C>T	R1380C	F+
Ekzon 34	TNDM	Yanlış anlamlı	c.4139G>A	R1380H	F+
Ekzon 34	NDM	Yanlış anlamlı	c.4139G>T	R1380L	F+
Ekzon 34	HI	Yanlış anlamlı	c.4144G>A	G1382S	F-
Ekzon 34	HI	Delesyon	c.4162_4164delTTC	F1388del	F-
Ekzon 34	HI	Yanlış anlamlı	c.4181G>A	R1394H	F-
Ekzon 34	HI				
	PNDM	Yanlış anlamlı	c.4201G>A	G1401R	F+
Ekzon 35	PNDM	Yanlış anlamlı	c.4273A>G	I1425V	F+
Ekzon 37	HI	Yanlış anlamlı	NA	G1479R	F-
Ekzon 37	HI	Yanlış anlamlı	c.4519G>A	E1506K	F-
Ekzon 38	PNDM	Yanlış anlamlı	c.4568T>C	V1523A	F+
Ekzon 38	PNDM	Yanlış anlamlı	c.4567G>T	V1523L	F+
Ekzon 38	PNDM	Yanlış anlamlı	c.4570G>A	V1524M	F+

NDM: yenidoğan diyabeti; TNDM: geçici yenidoğan diyabeti; PNDM: kalıcı yenidoğan diyabeti; HI: hiperinsülinemi; DEND: DEND sendromu; iDEND: ilımlı DEND sendromu; NA: Mutasyon bilgisi tamamlanmamış  
F+: Fonksiyon kazandıran etki; F-: Fonksiyon kaybettiren etki

**Tablo 2.** Tablo 2: KCNJ11 genindeki, hiperinsülinizm ve neonatal diyabete neden olan mutasyonlar (Flanagan ve ark 2008 ve Denton ve Jacobson 2012' den uyarlanmıştır)

Yerleşim	Fenotip	Mutasyon tipi	Nukleotid & Sistematik isim	Protein etkisi	Fonksiyonel etkisi
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.101G>A	R34H	F-
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	NA	F35L	F+
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	c.103T>G	F35V	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.119G>A	G40D	F-
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	c.136C>T	H46Y	F+
Ekzon 1	TNDM	Yanlış anlamlı	c.142A>G	N48D	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.149G>C	R50P	F+
Ekzon 1	PNDM				
	TNDM	Yanlış anlamlı	c.149G>A	R50Q	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.155A>G	Q52R	F+
Ekzon 1	TNDM	Yanlış anlamlı	c.157G>C	G53R	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.165C>A	F55L	F-
Ekzon 1	iDEND	Yanlış anlamlı	c.175G>A	V59M	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.176T>G	V59G	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.179T>A	F60Y	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	K67N	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	W91R	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.302C>A	A101D	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	S116P	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.401G>C	G134A	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	R136L	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.440T>C	L147P	F-
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	c.491T>C	L164P	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.499A>C	I167L	F+
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	c.509A>C	K170T	F+
Ekzon 1	TNDM	Yanlış anlamlı	c.544A>G	I182V	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.560C>T	A187V	F-
Ekzon 1	PNDM				
	i-DEND	Yanlış anlamlı	c.601C>T	R201C	F+
Ekzon 1	TNDM				
	i-DEND				
	PNDM	Yanlış anlamlı	c.602G>A	R201H	F+
Ekzon 1	TNDM	Yanlış anlamlı	c.679G>A	E227K/L	F+
Ekzon 1	TNDM	Yanlış anlamlı	c.685G>A	E229K	F+
Ekzon 1	TNDM				
	PNDM	Yanlış anlamlı	NA	V252A	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.761C>T	P254L	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	H259R	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	c.797C>T	P266L	F-
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	E282K	F-
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	NA	E292G	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	c.886A>C	I296L	F+
Ekzon 1	HI	Yanlış anlamlı	NA	R301H	F-
Ekzon 1	PNDM	Yanlış anlamlı	NA	E322K	F+
Ekzon 1	DEND	Yanlış anlamlı	NA	G334D	F+

NDM: yenidoğan diyabeti; TNDM: geçici yenidoğan diyabeti; PNDM: kalıcı yenidoğan diyabeti;

HI: hiperinsülinemi; DEND: DEND sendromu; iDEND: ılımlı DEND sendromu

NA: Mutasyon bilgisi tamamlanmamış

F+: Fonksiyon kazandıran etki

F-: Fonksiyon kaybettiren etki

Birinci grup mutasyonlar daha nadir olup genellikle Kir6.2 geninde görülmektedir. Bu mutasyonlar, kanal kompleksinin biyogenezindeki herhangi bir basamakta (sentezi, hedeflenmesi ve taşınımı gibi) bozulmaya yol açıp hücre yüzeyindeki kanal sayısının çok az olması veya tamamen olmaması ile sonuçlanmaktadır (58-60).

Bu mutasyonlardan Y12X, L147P ve W91R kanalın yüzeye taşınımında bozukluğa neden olan mutasyonlardır (59). ABCC8 genindeki L1544P mutasyonunun da ER'de kanal alt ünitelerinin bir araya gelerek kanal kompleksinin oluşması sırasında, ER'de tutulma sinyalinin (RKR) maskelenmesini bozduğu ve RKR sinyali kapatılmadığı

**Tablo 3. KCNJ11 ve ABCC8 genlerinde Tip 2 diyabet ile ilişkili polimorfizmler (Flanagan ve ark 2008 ve Denton ve Jacobson 2012' den uyarlanmıştır)**

Gen / Bölge	Fenotip	Nukleotid & Sistematik isim	Protein etkisi
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	c.67G>A	E23K
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	c.570C>T	A190A
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	c.801C>G	L267L
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	NA	L267V
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	c.808C>G	L270V
KCNJ11 / ekzon 1	T2DM	c.1009G>A	V337I
ABCC8 / ekzon 3	T2DM	c.330C>T	A110A
ABCC8 / ekzon 31	T2DM	c.3822G>A	R1273R
ABCC8 / ekzon 33	T2DM	c.4108T>G	S1369A

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

NA: Mutasyon bilgisi tamamlanmamış

için kanalın ER'den ayrılarak etkin bir şekilde hücre yüzeyine taşınmadığı gözlenmiştir (61,62). SUR1' in NBF2 bölgesi, MgADP'nin kanalı stimüle etme işlevlerinin yürütüldüğü kritik bölgedir. Bundan dolayı bu bölgede oluşan mutasyonlar (G1479R, G1382S, E1506K gibi) kanalın fonksiyon görememesine neden olmaktadır (21). Bu mutasyonlar kanalın MgADP'ye olan hassasiyetinin azalmasına yol açmakta, dolayısıyla düşük glukoz düzeyinde (artmış MgADP konsantrasyonunda) dahi, kanal stimüle olamadığı için  $\beta$ -hücreleri depolarize durumda kalmakta ve insülin salınımı devam etmektedir (21). Genellikle ikinci grup mutasyonlarda, MgADP'ye kısmen cevap verildiği için hastalık daha ılımlı seyrederken, birinci grup mutasyonlarda daha ağır seyretmektedir (49,63). Kanalın yüzey ekspresyonunun olmaması ya da azlığı, pankreatomiye gerektirebilecek kadar çok ciddi fenotiplere yol açabilmektedir (58-60). Ancak aynı mutasyon farklı insanda farklı derecede hiperinsülinemiye neden olabileceğinden, genotip-fenotip ilişkisi hakkında tahminde bulunmak güçtür (48). Konjenital hiperinsülineminin tedavisinde normal glukoz düzeyinin sürdürülerek beyin hasarından korunması esastır (14). Bunun için ilk etapta kanal açıcı olan diazoksit kullanılarak kanalın açılması ve dolayısıyla insülin salınımının baskılanması amaçlanır. Ancak vakaların çoğunda  $K_{ATP}$  kanalları hücre yüzeyinde olmadığı için veya ilaca direnç gösterdiği için kanal açıcı ilaçlara yanıt alınmaz (64,65). Bu durumda kısmi pankreatomi gerekebilir (58-60,62) Ancak ikinci grup  $K_{ATP}$  kanal mutasyonlarının neden olduğu daha ılımlı seyreden hiperinsülinemide ve GCK, GLUD1 veya SCHAD mutasyonlarının yol açtığı hiperinsülinemide ilaç tedavisine yanıt iyidir (50,64). Ayrıca sülfonilüreler ve K kanal açıcıları, bazı SUR1 mutasyonlarında kimyasal şaperonlar olarak iş görmekte ve yüzey trafiği bozukluklarını düzeltmektedirler (66).

### Yenidoğan diyabeti

Yenidoğan (neonatal) diyabeti, doğumdan sonraki ilk altı ayda insülin tedavisi gerektiren ciddi hipergliseminin gelişmesiyle karakterizedir (67-69). 40.0000-50.0000 canlı doğumda bir görülen nadir tek gen hastalığıdır. Yenidoğan diyabetinin klinik olarak iki alt tipi vardır. Bunlar geçici yenidoğan diyabeti ve kalıcı yenidoğan diyabetidir. Geçici yenidoğan diyabetinde hastalık daha ılımlı seyretmektedir. Bu grupta glukoz yanıt olarak minimal düzeyde insülin salınımı vardır. Geçici yenidoğan diyabet vakalarının büyük bir kısmında etken  $K_{ATP}$  kanal mutasyonları değilken az bir kısmında 15 ABCC8 ve 13 KCNJ11 gen mutasyonlarının tanımlanmış olması  $K_{ATP}$  kanallarının da hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğunu göstermiştir (Tablo 1 ve 2) (67,70,71). Kalıcı yenidoğan diyabetinde hastalık çok daha ağır seyredir. Bu hastaların yaklaşık yarısı KCNJ11 genindeki mutasyonlara sahiptir (57). Bugüne kadar 61'den fazla KCNJ11 ve 27 ABCC8 gen mutasyonu tanımlanmıştır (53,70). Bazen kalıcı yenidoğan diyabetinin ciddi sinir sistemi bozuklukları ile beraber seyrettiği DEND (gelişme geriliği, epilepsi, yenidoğan diyabeti) sendromu gelişebilir. Bu sendromla ilişkili 2 ABCC8 ve 15'den fazla KCNJ11 mutasyonu bildirilmiştir (57, 67, 72). Bu durum SUR1 ve Kir6.2'nin sinir sistemi hücrelerinde de eksprese edilmesiyle açıklanmakta (73,74) ve bu proteinlerin pankreas dışındaki dokularda da sistemik öneme sahip olduğunu göstermektedir (75). Ayrıca bazı mutasyona sahip hastalarda gelişme geriliği ve kas zayıflığının olduğu ancak epilepsinin görülmediği tespit edilmiş ve bu sendromun daha ılımlı seyrettiği (iDEND), DEND sendromundan daha az ciddi sonuçları olduğu bildirilmiştir (76-79). Bugüne kadar tanımlanan KCNJ11 mutasyonlarının büyük bir kısmı (~%80) de novo mutasyonlar sonucu meydana gelmiş olup aile hikayesi bulunmamaktadır (76,77,79,80). Bu hastalardaki mutasyonların çoğu embriyogenesis sırasında spontan oluşan mutasyonlardır, çok az bir kısmında ise germline mozaizm rapor edilmiştir (81,82). Kalıcı yenidoğan diyabetlilerde,  $K_{ATP}$  kanalı fonksiyon kazanarak sürekli açık kalmakta, ATP tarafından kapatılmamakta ve  $K^+$  iyonunun hücre dışına sürekli çıkışı sonucu  $\beta$ -hücre membranı kalıcı olarak hiperpolarize olmaktadır. Bu durumda hücre içine  $Ca^{+2}$  girişi olmadığı için glukoz mevcudiyetinde dahi insülin salınımı gerçekleşmemektedir.

Tüm yenidoğan diyabetli hastalarda  $K_{ATP}$  kanalının ATP hassasiyetinde azalma olduğu görülmüştür (76). ATP'ye

olan hassasiyetin azalmasında ya direkt olarak ATP-bağlanma bölgesindeki afinitede azalma, ya indirekt olarak kanalın açık kalma süresinde artış ya da yine indirekt olarak MgADP veya PIP2 veya diğer fosfolipidlerin bağlanmasında artan hassasiyet söz konusudur (83). Kir6.2'nin ATP bağlanma bölgesi (R201H, R201C, Y330C, F333I) ile oktomerik kanal yapısında Kir6.2 alt ünitelerinin arasında kalan bölgede (F35L, E332K) veya Kir 6.2 alt ünitelerinin SUR1 alt üniteleri ile arasında kalan bölgede lokalize mutasyonların (G53N) varlığı genellikle geçici seyreden diyabetle sonuçlanmaktadır (76,78,84,85). Q52R, V59G ve I296L mutasyonları ise ATP-bağlanma bölgesinden uzakta bulunmasına rağmen çok daha ciddi fenotiplerin görüldüğü DEND sendromuna yol açmakta (76,78,79) ve bu mutasyonlar kanalın açık kalma süresini artırmak suretiyle indirekt olarak ATP hassasiyetini azaltmaktadır (85). V59M mutasyonu ise iDEND sendromuna yol açmaktadır (76-79). V59G ve V59M mutasyonlarında olduğu gibi aynı aminoasit rezidüsündeki farklı mutasyonlar farklı fenotiplere yol açabildiği gibi bitişik rezidülerdeki mutasyonlar da zıt fenotiplere yol açabilmektedir (86). Örneğin T293N ılımlı DEND sendromuna sebep olurken T294M değişikliği konjenital hiperinsülinemiye neden olmaktadır (86). Yenidoğan diyabetinde tedavi yaklaşımı direk insülin kullanımı iken, 2000'li yıllarda yenidoğan diyabetinin etiolojisinde  $K_{ATP}$  kanallarının rolünün ortaya konması ile oral sülfonilüre (kanal kapayıcı) kullanılması yönünde değişmiştir (14,75). Oral sülfonilüre tedavisi iDEND sendromlu hastalarda da DEND sendromlulara kıyasla daha iyi sonuç vermektedir (87,88)

### Tip 2 Diyabet

Tip 2 Diyabetes mellitus (T2DM), insülin salınımındaki bozukluk ve hedef dokularda insülin direnci ile karakterize edilen, gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin birlikte etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. Konjenital hiperinsülinemi ve yenidoğan diyabetinin aksine poligenik bir hastalıktır. Bugüne kadar T2DM'nin gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen bir çok aday gen rapor edilmiştir (89-93). Bu genler pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonu, insülin aktivitesi (insülin reseptör sinyal yolu, insülin aktivitesinin negatif düzenleyicileri, karbohidrat metabolizması), lipid metabolizması ve enerji homeostazı ile ilgili proteinleri kodlayan genler olarak sınıflandırılmaktadır. Son yıllarda,  $K_{ATP}$  kanalını oluşturan SUR1 ve Kir6.2 genlerinde çok sayıda yaygın SNP tanımlanmış ve bunlardan bazılarının insülin salınımında bozukluğa yol açtığı ve tip 2 diyabete yakınlık

oluşumunda etkili olduğu rapor edilmiştir (Tablo 3) (94-97). Farklı populasyonlarda T2DM ile ilişkili olduğu bildirilen en yaygın SNP'ler SUR1 genindeki A1369S ve R1273R ile Kir6.2 genindeki E23K' dir (53,98-103). Yapılan çalışmalarda ve meta analizlerde bu SNP'lerden özellikle Kir6.2 genindeki E23K değişikliğinin, tip 2 diyabete yakınlık oluşturduğu güçlü bir şekilde ifade edilmektedir (100,104-109). Bu polimorfizm Kir6.2 kanalının ATP'ye olan hassasiyetinin azalmasına yol açarak kanalın daha uzun süre açık kalmasına ve dolayısıyla insülin salınımının azalmasına neden olmaktadır (108,110,111). E23K değişikliğinin hastalık üzerine etkisi düşük oranda (OR, 1.2) görülmesine rağmen, populasyonun yaklaşık %60'ının en az bir K alleli taşıyor olması populasyon riski açısından hayli önem taşımaktadır (1). Fonksiyonel çalışmalarla da K alleli taşıyan özellikle de KK genotipine sahip  $\beta$ -hücrelerinde glukoz uyarımlı insülin salınımının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (110). T2DM, poligenik bir hastalık olduğu için tek bir gen ya da SNP'nin sorumlu tutulması mümkün değildir. SNP'ler tek tek ele alındığında düşük etki gösterirken aynı gendeki diğer SNP'lerle veya diğer aday genlerdeki SNP'lerle birlikte bulunduğu zaman kümülatif etki göstermekte ve T2DM'ye daha güçlü yakınlık ortaya çıkmaktadır. SNP'ler kalıtımla aktarıldığı için ailesinde T2DM öyküsü olan bireylerin çevresel faktörleri kontrol altında tutması, özellikle beslenme ve fiziksel aktivite gibi alışkanlıkları düzenlemesi, hastalığın ortaya çıkışını geciktirebilmekte veya engelleyebilmektedir

### SONUÇ

$K_{ATP}$  kanalları birçok dokuda hücre membranından potasyum akışını regüle ederek metabolizmayı elektriksel aktiviteyle birleştirmektedir. Pankreatik  $K_{ATP}$  kanalları da bu temel prensiple çalışarak glukoz homeostazisi için kritik olan insülin salınımı yolağında iş görürler. Bu kanalları kodlayan genlerdeki mutasyonlar ve polimorfizmler kanalın yokluğu, az ya da çok aktif kalmasına bağlı olarak insülin salınım mekanizmasını etkilemekte ve konjenital hiperinsülinemi, yenidoğan diyabeti ve tip 2 diyabet gibi önemli metabolik hastalıklara yol açmaktadır.  $K_{ATP}$  kanalları normal veya bozulmuş aktiviteilerinin yanı sıra tedavi için hedef olmaları bakımından da öneme sahiptir. Kanal açıcı ve kanal kapayıcı olarak iş gören terapötik ajanlar özellikle tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılırken, konjenital hiperinsülinemi ve yenidoğan diyabetinde kısmen kullanılabilirlerdir.



Mutasyonun olduğu yere ve özelliğine göre hastalığın tipi, seyri ve tedaviye yanıtı değişmektedir. Bu bakımdan  $K_{ATP}$  kanal mutasyonlarının tespiti hastalıkların tanısında ve klinik yaklaşımlarında önem kazanmaktadır. Bu durum bireysel tedavi yaklaşımlarında olduğu kadar prenatal tanı ve özellikle de etkilenmiş çocuğa sahip ailelere verilecek genetik danışmada da önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

- McTaggart JS, Clark RH, Ashcroft FM. The role of the  $K_{ATP}$  channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol* 2010; 588(17): 3201-9.
- Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, ve ark. Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying  $K^+$  channel Kir6.2 (Bir) gene: identification and lack of role in Caucasian patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 502-7.
- Delepine M, Nicolino M, Barrett T, Golamaully M, Lathrop GM, Julier C. EIF2AK3 encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000; 25: 406-9.
- Clement JP 4th, Kunjilwar K, Gonzales G, ve ark. Association and stoichiometry of  $K^+$  (ATP) channel subunits. *Neuron* 1997; 18: 827-38.
- Inagaki N, Gono T, Seino S. Subunit stoichiometry of the pancreatic beta-cell ATP-sensitive  $K^+$  channel. *FEBS Lett* 1997; 409: 232-6.
- Shyng S, Nichols CG. Octameric stoichiometry of the KATP channel complex. *J Gen Physiol* 1997; 110: 655-64.
- Tusnady G, Bakos E, Varadi A, Sarkadi B. Membrane topology distinguishes a subfamily of the ATP-binding cassette (ABC) transporters. *FEBS Lett* 1997; 402: 1-3.
- Heginbotham L, Abramson T, MacKinnon R. A functional connection between the pores of distantly related ion channel as revealed by mutant  $K^+$  channels. *Science* 1992; 258: 1152-5.
- Jan LY, Jan YN. Potassium channels and their evolving gates. *Nature* 1994; 371: 119-22.
- Kerr ID, Sansom MS. Cation selectivity in ion channels. *Nature* 1995; 373: 112.
- Proks P, Antcliff JF, Ashcroft FM. The ligand-sensitive gate of a potassium channel lies close to the selectivity filter. *EMBO Rep* 2003; 4: 70-5.
- Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, ve ark. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science* 1995; 268 (5209): 423-6.
- Higgins CF. ABC transporters: physiology, structure and mechanism-an overview. *Res Microbiol* 2001; 152 (3-4): 205-10.
- Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic B-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 157-63.
- Higgins CF. The ABC of channel regulation. *Cell* 1995; 82: 693-6.
- Walker JE, Saraste M, Runswick MJ, Gay NJ. Distantly related sequences in the a- and b-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *EMBO J* 1982; 1: 945-51.
- Higgins CF. ABC transporters: From microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol* 1992; 8: 67-113.
- Conti LR, Radeke CM, Shyng SL, Vandenberg CA. Transmembrane topology of the sulfonylurea receptor SUR1. *J Biol Chem* 2001; 276(44): 41270-8.
- Ashcroft FM. Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annu Rev Neurosci* 1988; 11: 97-118.
- Sakura H, Ammala C, Smith PA, Gribble FM, Ashcroft FM. Cloning and functional expression of the cDNA encoding a novel ATP-sensitive potassium channel subunit expressed in pancreatic beta-cells, brain, heart and skeletal muscle. *FEBS Lett* 1995; 377: 344-88.
- Nichols CG, Shyng SL, Nestorowicz A, ve ark. Adenosine diphosphate as an intracellular regulator of insulin secretion. *Science* 1996; 272: 1785-7.
- Seino S. ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:3 37-62.
- Yamada M, Isomoto S, Matsumoto S. Sulfonylurea receptor 2B and Kir6.1 form a sulfonylurea sensitive but ATP-insensitive  $K^+$  channel. *J Physiol* 1997; 499(3): 715-720.
- Inagaki N, Tsuura Y, Namba N, ve ark. Cloning and functional characterization of a novel ATP-sensitive potassium channel ubiquitously expressed in rat tissues, including pancreatic islets, pituitary, skeletal muscle, and heart. *J Biol Chem* 1995a; 270: 5691-4.
- Chutkow WA, Simon MC, Beau MML, BurantCF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular  $K_{ATP}$  channels. *Diabetes* 1996; 45: 1439-45.
- Inagaki N, Gono T, Clement JP. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Neuron* 1996; 16: 1011-7.
- Isomoto S, Kondo C, Yamada M, ve ark. A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type ATP-sensitive  $K^+$  channel. *J Biol Chem* 1996; 271: 24321-4.
- Vivaudou M, Moreau CJ, Terzic A. Structure and function of ATP-sensitive  $K^+$  channels. In: Kew J, Davies C (eds) *Ion channels: from structure to function*, 1st edn. Oxford University Press, Oxford, 2009: 454-73.
- Park S, Lim BB, Perez-Terzic C, Mer G, Terzic A. Interaction of asymmetric ABC9-encoded nucleotide binding domains determines KATP channel SUR2A catalytic activity. *J Proteome Res* 2008; 7: 1721-8.
- Varadi A, Grant A, McCormack M, ve ark. Intracellular ATP-sensitive  $K^+$  channels in mouse pancreatic  $\beta$  cells: against

- a role in organelle cation homeostasis. *Diabetologia* 2006; 49: 1567-77.
31. Terzic A, Dzeja PP, Holmuhamedov EL. Mitochondrial KATP channels: probing molecular identity and pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1911-5.
  32. Quesada I, Rovira JM, Martin F, Roche E, Nadal A, Soria B. Nuclear  $K_{ATP}$  channels trigger nuclear  $Ca^{2+}$  transients that modulate nuclear function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9544-9.
  33. Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial  $K_{ATP}$  channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 7-16.
  34. Hanley PJ, Daut J.  $K_{ATP}$  channels and preconditioning: a re-examination of the role of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels and an overview of alternative mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 17-50.
  35. Olson TM, Terzic A. Human KATP channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. *Eur J Physiol* 2010; 460: 295-306.
  36. Zerangue N, Schwappach B, Jan YN, Jan LY. A new ER trafficking signal regulates the subunit stoichiometry of plasma membrane K(ATP) channels. *Neuron* 1999; 22: 537-48.
  37. Lim A, Park SH, Sohn JW, ve ark. Glucose deprivation regulates KATP channel trafficking via AMP-activated protein kinase in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes* 2009; 58: 2813-9.
  38. Yang SN, Wenna ND, Yu J, ve ark. Glucose recruits K(ATP) channels via non-insulin-containing dense-core granules. *Cell Metab* 2007; 6: 217-28.
  39. Hu K, Huang CS, Jan YN, Jan LY. ATP-sensitive potassium channel traffic regulation by adenosine and protein kinase C. *Neuron* 2003; 38(3): 417-32.
  40. Nichols CG. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature* 2006; 440(7083): 470-6.
  41. Markworth E, Schwanstecher C, Schwanstecher M. ATP4 mediates closure of pancreatic beta-cell ATP-sensitive potassium channels by interaction with 1 of 4 identical sites. *Diabetes* 2000; 49: 1413-8.
  42. Tucker SJ, Gribble FM, Zhao C, Trapp S, Ashcroft FM. Truncation of Kir6.2 produces ATP-sensitive  $K^+$  channels in the absence of the sulphonylurea receptor. *Nature* 1997; 387: 179-83.
  43. Baukrowitz T, Fakler B. KATP channels: linker between phospholipid metabolism and excitability. *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 735-40.
  44. Inagaki N, Gonoi T, Clement JP. Reconstitution of IKATP: An inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995; 270: 1166-70.
  45. Trapp S, Tucker SJ, Ashcroft FM. Activation and inhibition of K-ATP currents by guanine nucleotides is mediated by different channel subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 8872-7.
  46. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, Brunelle F, Fournet JC, Robert JJ, Aigrain Y, Bellanne-Chantelot C, de Lonlay P. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6: 63-76.
  47. Glaser B, Thornton PS, Otonkoski T, Junien C. The genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child* 2000; 82: 79-86.
  48. Ashcroft FM. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005; 115(8): 2047-58.
  49. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, ve ark. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulphonylurea receptor type 1. *J Clin Invest* 2000; 106: 897-906.
  50. Pinney SE, MacMullen C, Becker S, ve ark. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *J Clin Invest* 2008; 118: 2877-86.
  51. MacMullen CM, Zhou Q, Snider KE, ve ark. Diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism in children with dominant mutations of the beta cell sulphonylurea receptor SUR1. *Diabetes* 2011; 60: 1797-804.
  52. Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell  $K_{ATP}$  channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2006; 27 (3):220-31.
  53. Flanagan SE, Clauin S, Bellanne-Chantelot C, ve ark. Update of mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell K(ATP) channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and sulphonylurea receptor 1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2009; 30(2): 170-80.
  54. Edghill EL, Flanagan SE, Ellard S. Permanent neonatal diabetes due to activating mutations in ABCC8 and KCNJ11. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11:193-8.
  55. Denton JS ve Jacobson DA. Channeling dysglycemia: ion-channel variations perturbing glucose homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(1): 41-8.
  56. Huopio H, Shyng SL, Otonkoski T, Nichols CG. K(ATP) channels and insulin secretion disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E207-16.
  57. Haider S, Antcliff JF, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM. Focus on Kir6.2: a key component of the ATP-sensitive potassium channel. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38(6): 927-36.
  58. Thomas P, Ye Y, Lightner E. Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5(11): 1809-12.
  59. Nestorowicz A, Inagaki N, Gonoi T. A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes* 1997; 46: 1743-8.
  60. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999; 20(2): 101-35.
  61. Taschenberger G, Mougey A, Shen S, Lester LB, LaFranchi S, Shyng S. Identification of a familial hyperinsulinism-causing mutation in the sulphonylurea receptor 1 that prevents normal trafficking and function of KATP channels. *J Biol Chem* 2002; 277(19): 17139-46.

62. Marthinet E, Bloc A, Oka Y, ve ark. Severe congenital hyperinsulinism caused by a mutation in the Kir6.2 subunit of the adenosine triphosphatesensitive potassium channel impairing trafficking and function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5401-6.
63. Magge SN, Shyng SL, MacMullen C, ve ark. Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4450-6.
64. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, Aynsley-Green A, Lindley KJ. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev* 2004; 84: 239-75.
65. Henwood MJ, Kelly A, Macmullen C, ve ark. Genotype-phenotype correlations in children with congenital hyperinsulinism due to recessive mutations of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 789-94.
66. Yan F, Lin CW, Weisigier E, ve ark. Sulfonylureas correct trafficking defects of ATP-sensitive potassium channels caused by mutations in sulfonylurea receptor. *J Biol Chem* 2004; 279: 11096-105.
67. Flanagan SE, Patch AM, Mackay DJ, ve ark. Mutations in ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel genes cause transient neonatal diabetes and permanent diabetes in childhood or adulthood. *Diabetes* 2007; 56: 1930-7.
68. Garin I, Edgill EL, Akerman I, ve ark. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(7): 3105-10.
69. Stoy J, Edgill EL, Flanagan SE, ve ark. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(38): 15040-4.
70. Greeley SA, Tucher SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI. Update in neonatal diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes* 2010; 17: 13-9.
71. Remedi MS, Koster JC. K(ATP) channelopathies in the pancreas. *Pflugers Arch* 2010; 460: 307-20.
72. Zwaveling-Soonawala N, Hagebeuk EE, Slingerland AS, Ris-Stalpers C, Vulsma T, Van Trotsenburg AS. Successful transfer to sulfonylurea therapy in an infant with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes (DEND) syndrome and a novel ABCC8 gene mutation. *Diabetologia* 2011; 54: 469-71.
73. Langmann T, Mauerer R, Zahn A, ve ark. Real-time reverse transcription-PCR expression profiling of the complete human ATP-binding cassette transporter superfamily in various tissues. *Clin Chem* 2003; 49: 230-8.
74. Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in insulin-secreting pancreatic beta-cells. *J Mol Endocrinol* 1999; 22: 113-23.
75. Akrouh A, Halcomb SE, Nichols CG, Sala-Rabanal M. Molecular biology of KATP channels and implications for health and disease. *IUBMB Life* 2009; 61(10): 971-8.
76. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, ve ark. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes *N Engl J Med* 2004a; 350: 1838-49.
77. Massa O, Iafusco D, D'Amato E. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2004; 25: 22-7.
78. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, ve ark. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713-8.
79. Vaxillaire M, Populaire C, Buisiah K, ve ark. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719-22.
80. Flanagan SE, Edgill EL, Gloyn AL, Ellard S, Hattersley AT. Mutations in KCNJ11, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype. *Diabetologia* 2006; 49: 1190-7.
81. Gloyn AL, Cummings EA, Edgill EL, ve ark. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004b; 89: 3932-5.
82. Edgill EL, Gloyn AL, Goriely A, ve ark. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1773-7.
83. Koster JC, Permutt MA, Nichols CG. Perspective in Diabetes, Diabetes and insulin secretion. The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel (KATP) connection. *Diabetes* 2005; 54: 3065-72.
84. Ribalet B, John SA, Weiss JN 2003. Molecular basis for Kir6.2 channel inhibition by adenine nucleotides. *Biophys J* 2003; 84: 266-76.
85. Antcliff JF, Haider S, Proks P, Sansom MS, Ashcroft FM 2005. Functional analysis of a structural model of the ATP-binding site of the KATP channel Kir6.2 subunit. *EMBO J* 2005; 24: 229-39.
86. Shimomura K, Flanagan SE, Zadek B, ve ark. Adjacent mutations in the gating loop of Kir6.2 produce neonatal diabetes and hyperinsulinism. *EMBO Mol Med* 2009; 1(13): 166-77.
87. Slingerland AS, Nuboer R, Hadders-Algra M, Hattersley AT, Bruining GJ. Improved motor development and good long-term glycaemic control with sulfonylurea treatment in a patient with the syndrome of intermediate developmental delay, early-onset generalised epilepsy and neonatal diabetes associated with the V59M mutation in the KCNJ11 gene. *Diabetologia* 2006; 49(11): 2559-63.
88. Slingerland AS, Hurkx W, Noordam K, ve ark. Sulphonylurea therapy improves cognition in a patient with the V59M KCNJ11 mutation. *Diabet Med* 2008; 25(3): 277-81.
89. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, ve ark. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26(1): 76-80.

90. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, ve ark. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26(2): 163-75.
91. Gibson F, Froguel P. Genetics of the APM1 locus and its contribution to type 2 diabetes susceptibility in French Caucasians. *Diabetes* 2004; 53(11): 2977-83.
92. Gu HF, Abulaiti A, Ostenson CG, Humphreys K, Wahlestedt C, Brookes AJ, Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes* 2004; 53 Suppl 1: S31-5.
93. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdattir I, ve ark. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38(3): 320-3.
94. Inoue H, Ferrer J, Welling CM, ve ark. Sequence variants in the sulfonylurea receptor (SUR) gene are associated with NIDDM in Caucasians. *Diabetes* 1996; 45(6): 825-31.
95. Hani EH, Hager J, Philippi A, Demenais F, Froguel P, Vionnet N. Mapping NIDDM susceptibility loci in French families: studies with markers in the region of NIDDM1 on chromosome 2q. *Diabetes* 1997; 46 (7): 1225-6.
96. Hart LM, de Knijff P, Dekker JM, ve ark. Variants in the sulfonylurea receptor gene: association of the exon 16-3t variant with Type II diabetes mellitus in Dutch Caucasians. *Diabetologia* 1999; 42(5): 617-20.
97. Meirhaeghe A, Helbecgue N, Cottel D, ve ark. Impact of sulfonylurea receptor 1 genetic variability on non-insulin-dependent diabetes mellitus prevalence and treatment: a population study. *Am J Med Genet* 2001; 101(1): 4-8.
98. Reis AF, Ye WZ, Dubois-Laforgue D, ve ark. Association of a variant in exon 31 of the sulfonylurea receptor 1 (SUR1) gene with type 2 diabetes mellitus in French Caucasians. *Hum Genet* 2000; 107:138-44.
99. Rissanen J, Markkanen A, Karkkainen P, ve ark. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 2000; 23:70-3.
100. Florez JC, Burt N, Bakker PIW, ve ark. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes*, 2004; 53: 1360-8.
101. Laukaunen O, Pihlajamaki J, Lindstrom J, ve ark. Polymorphisms of the SUR1 (ABCC8) and Kir6.2 (KCNJ11) genes predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the Finnish Diabetes Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6286-90.
102. Sakamoto Y, Inoue H, Keshavarz P, ve ark. SNPs in the KCNJ11-ABCC8 gene locus are associated with type 2 diabetes and blood pressure levels in the Japanese population. *J Hum Genet* 2007; 52: 781-93.
103. Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DC, ve ark. Genetic variations in the pancreatic ATP-sensitive potassium channel, B-cell dysfunction, and susceptibility to type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009; 46:43-9.
104. Hani EH, Boutin P, Durand E, ve ark. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998; 41: 1511-5.
105. Gloyn AL, Hashim Y, Ashcroft SJ, Ashfield R, Wiltshire S, Turner RC. Association studies of variants in promoter and coding regions of B-cell ATP-sensitive K-channel genes SUR1 and Kir6.2 with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 53). *Diabet Med* 2001; 18: 206-12.
106. Barroso I, Luan J, Middelberg RP, ve ark. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in B-cell function as well as insulin action. *PLoS Biol* 2003; 1(1): E20.
107. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, ve ark. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic B-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 568-72.
108. Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, ve ark. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 573-7.
109. Love-Gregory L, Wasson J, Lin J, Skolnick G, Suarez B, Permutt MA. E23K single nucleotide polymorphism in the islet ATP-sensitive potassium channel gene (Kir6.2) contributes as much to the risk of type II diabetes in Caucasians as the PPARgamma Pro12Ala variant. *Diabetologia* 2003; 46: 136-7.
110. Schwanstecher C, Meyer U, Schwanstecher M. K(IR)6.2 polymorphism predisposes to type 2 diabetes by inducing overactivity of pancreatic B-cell ATP-sensitive K(+) channels. *Diabetes* 2002; 51: 875-9.
111. Gonen MS, Arikoglu H, Erkoç Kaya D, Ozdemir H, Ipekci SH, Arslan A, Kayis SA, Gogebakan B. Effects of single nucleotide polymorphisms in KATP channel genes on type 2 diabetes in a Turkish population. *Arch Med Res* 2012; 43: 317-23.