Чихрийн шижин хэвшинж 2-той хүмүүст *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судлах нь

Э.Солонго[1], Э.Пүрэвдулам[1], Ш.Эрхэмбаяр[1], Ж.Мөнхцэцэг[1], Т.Буянхүү[1]

[1]АШУҮИС,БАС, Биохимийн тэнхим
Цахим хаяг: buyankhuu@mnums.edu.mn, Утас: 99826664

Түлхүүр үг:
Чихрийн шижин хэв шинж 2
BanII рестрикц
GWAS
KCNJ11 ген
RELP-PCR
rs5219 полиморфизм

Товч утга:
Үндэслэл: Чихрийн шижин хэв шинж 2-ыг үүсгэхэд эрсдэлт хүчин зүйл болдог *ABCC8, INS, TCF7L2, PPARG* гэх мэт 70 гаруй ген судлагдсаны нэг нь *KCNJ11* ген юм. *KCNJ11* ген нь инсулины ялгаралтыг зохицуулахад оролцдог АТФ хамааралт калийн сувгийн уураг Kir6.2-ийг кодолдог. *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизм нь 23-р кодон дээр гуаниныг аденин болгосноор глутамины хүчил лизин аминхүчил болж өөрчлөгдөнө. Ингэснээр инсулины шүүрэл дарангуйлагдаж, цусан дахь глюкозын хэмжээ ихэсч улмаар чихрийн шижин өвчин үүсэх шалтгаан болдог. **Зорилго:** Чихрийн шижин хэвшинж 2-той хүмүүст *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг нүүрс ус болон өөх тосны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судлах. **Материал, арга зүй:** *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг өвөрмөц праймер ашиглан ОХУ-ПГУ-ын аргаар бай дарааллыг олшруулаад бүтээгдэхүүнийг BanII рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, гель электрофорезд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. **Үр дүн:** Триглицеридийн хэмжээ CC генотиптэй харьцангуй эрүүл хүмүүст 1.47±1.06 ммоль/л, CC генотип агуулсан ЧШХШ (чихрийн шижин хэв шинж) 2-той хүмүүст 3.08±3.35 ммоль/л байгаа нь статистикийн үнэн магадтай ялгаатай байна ($p<0.05$). ИНЛП-ын хэмжээ гетерозигот CT генотипын үед 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан ($p<0.05$). Харин бусад үзүүлэлтийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. **Дүгнэлт:** *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмын гомозигот болон гетерозигот генотипын аль алиных нь үед глюкоз болон глюкозжсон гемоглобины хэмжээ тохиолдлын буюу ЧШХШ 2-той хүмүүст илүү өндөр байна. Рецессив гомозигот генотиптэй ЧШХШ 2 бүхий бүлгийн хүмүүст өөх тосны солилцооны үзүүлэлтүүдээс триглицеридын хэмжээ өндөр байна.

Үндэслэл: Нойр булчирхайн бета эсийн АТФ-аар өдөөгддөг калийн Kir6.2 суваг уургийн бүтцэд гарсан зарим мутаци нь инсулины шүүрэл багасахад нөлөөлдөг. Ийм учраас Kir6.2 уургийг кодолдог *KCNJ11* генийн зарим мутацийг чихрийн шижин, БСХШ, зүрх судасны эмгэгүүдтэй холбон судлах судалгаа ихэссэн.[1-3] Улс орнуудын судалгаанаас үзэхэд европын орнуудад *KCNJ11* генийн зарим полиморфизмууд чихрийн шижин хэв шинж 2-г үүсэхэд нөлөөлөх хүчин зүйл болж байхад азийн бүс нутагт хийгдсэн судалгаануудад чихрийн шижин хэв шинж 2-той хамааралгүй хэмээн үзсэн байдаг. Чихрийн шижингийн нийт тохиолдлын 90 хувийг чихрийн шижин хэвшинж 2 эзэлдэг.[4,5] *KCNJ11* генийн полиморфизм нь үндэстэн болгонд харилцан адилгүй тохиолддог байна. Ванг (2018) нарын хийсэн судалгаагаар Кавказ, Зүүн Ази, Өмнөд Ази, Хойд Африк үндэстэнүүдийн хувьд *KCNJ11* генийн *E23K (rs5219)* полиморфизм KK генотип нь чихрийн шижин хэв шинж 2 үүсэхэд нөлөөлдөг эрсдэл хүчин зүйл болж байгааг тэмдэглэсэн байна[6]. Бразиль, Энэтхэг, Сири, Хятад зэрэг орнуудад хийсэн судалгаагаар *KCNJ11* генийн *E23K (rs5219)* полиморфизм нь чихрийн шижин

хэвшинж 2-ыг үүсгэхэд нөлөөлдөг байж болзошгүй хэмээн үзжээ.[7,8]

Зорилго: Чихрийн шижин хэвшинж 2-той хүмүүст *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг бодисын солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбон судлах

Материал арга зүй: Бид энэхүү судалгааг аналитик судалгааны тохиолдол хяналтын загварыг ашиглан гүйцэтгэлээ. ЧШХШ-2-той 77 хүн, харьцангуй эрүүл 60 хүн нийт 137 хүн хамрагдсан. Геномын ДНХ-г БНХАУ-ын Hualikexi компанийн "Quick Prep Universal Genome DNA Kit" цомог ашиглан ялгасан. *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг өвөрмөц праймер ашиглан ОХУ-ПГУ-ын (RFLP-PCR) аргаар бай дарааллыг олшруулаад бүтээгдэхүүнийг BanII рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж, гель электрофорезд гүйлгэн үр дүнг тодорхойлов. Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 23.0 программ ашиглан хийсэн.
Үр дүн: Судалгаанд хамрагсдын биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийн дундаж утгыг генотип тус бүрээр нь эрүүл болон чихрийн шижинтэй хүмүүст ялгаа байгаа эсэхийг харьцуулсан (Хүснэгт 1). Үүнээс харахад глюкозын дундаж утга ТТ генотип агуулсан ЧШХШ 2 бүхий хүмүүст 11.52±4.28 ммоль/л, ТТ генотип агуулсан харьцангуй эрүүл хүмүүст 5.68±0.75 ммоль/л, СС генотип агуулсан ЧХШХ 2-той хүмүүст 12.61±5.18 ммоль/л, харьцангуй эрүүл СС генотиптэй хүмүүст 5.67±2.34 ммоль/л, СТ генотип агуулсан ЧШХШ 2-той хүмүүст 12.65±4.17 ммоль/л, СТ генотип агуулсан харьцангуй эрүүл хүмүүст 5.91±2.07 ммоль/л байгаа нь генотипүүд тус бүрт судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$). Глюкозжсон гемоглобины дундаж утга ТТ генотип агуулсан ЧШХШ 2 бүхий хүмүүст 8.72±2.17 ммоль/л, ТТ генотип агуулсан харьцангуй эрүүл хүмүүст 5.13±0.39 ммоль/л, СС генотип агуулсан ЧХШХ 2-той хүмүүст 9.38±2.14 ммоль/л, харьцангуй эрүүл СС генотиптэй хүмүүст 5.20±0.59 ммоль/л, СТ генотип агуулсан ЧШХШ 2-той хүмүүст 9.44±2.38 ммоль/л, СТ генотип агуулсан харьцангуй эрүүл хүмүүст 5.15±0.41 ммоль/л байна. Энэ нь мөн генотипүүд тус бүрт судалгааны 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна ($p<0.05$).

Хүснэгт 1. Биеийн ерөнхий болон биохимийн үзүүлэлтүүдийг генотип тус бүрээр нь тохиолдол хяналтын бүлэгт харьцуулсан нь

	TT n=29			CT n=38			CC n=70		
	Тохиолдол n=23	Хяналт n=6	P утга	Тохиолдол n=24	Хяналт n=14	P утга	Тохиолдол n=30	Хяналт n=40	P утга
БЖИ (кг/м^2)	29.99±3.613	27.40±5.972	0.184	29.70±6.755	27.46±5.345	0.296	31.72±5.951	26.28±7.065	**0.0011**
Глюкоз (ммоль/л)	11.52±4.283	5.687±0.754	**0.0029**	12.65±4.176	5.916±2.076	**<0.0001**	12.61±5.189	5.679±2.344	**<0.0001**
HbA1c (%)	8.720±2.175	5.135±0.393	**0.0005**	9.448±2.380	5.158±0.413	**<0.0001**	9.380±2.146	5.207±0.594	**<0.0001**
Холестерин (ммоль/л)	4.746±1.038	5.117±1.266	0.462	4.829±1.254	4.743±0.834	0.820	5.220±1.332	4.932±1.116	0.329
Триглицерид (ммоль/л)	2.339±1.582	1.473±0.994	0.216	2.269±1.773	1.742±1.253	0.335	3.088±3.351	1.471±1.066	**0.0055**
ИНЛП (ммоль/л)	1.269±0.292	1.288±0.302	0.887	1.263±0.241	1.710±0.973	**0.037**	1.237±0.306	1.350±0.331	0.150
БНЛП (ммоль/л)	2.883±0.540	3.038±0.399	0.517	2.883±0.682	2.804±0.563	0.716	2.874±0.828	2.911±0.470	0.813

Дундаж утга±стандарт дундаж хазайлт, Статистикийн тестийн ач холбогдлын түвшинг 0.05 гэж тогтоов. Харин БЖИ-ийн үзүүлэлт гомозигот СС генотип агуулсан ЧШХШ 2-той хүмүүст 31.72±5.92 ммоль/л, тухайн генотиптэй харьцангуй эрүүл хүмүүст 26.28±7.09 ммоль/л байгаа нь статистикийн хувьд үнэн магадтай ялгаатай байна ($p<0.05$). Мөн триглицеридийн хэмжээ СС генотиптэй харьцангуй эрүүл хүмүүст 1.47±1.06 ммоль/л, СС генотип агуулсан ЧШХШ 2-той хүмүүст 3.08±3.35 ммоль/л байгаа нь статистикийн үнэн магадтай ялгаатай байна ($p<0.05$). Мөн ИНЛП-ын хэмжээ гетерозигот СТ генотипын үед 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан ($p<0.05$). Харин бусад үзүүлэлтийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй.

Хэлцэмж: Бид энэ судалгаагаар ЧШХШ-2-той хүмүүст *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмыг нүүрс ус болон өөх тосны солилцооны зарим үзүүлэлтүүдтэй холбоотой эсэхийг судлав. Бидний судалгаагаар *rs5219* полиморфизмын мутант Т аллель ЧШХШ-2 үүсэх эрсдлийг 3 дахин ихэсгэж байсан. Харин Сирийн хүн амын дунд 4 дахин, Оросод 2,5 дахин, Хойд Энэтхэг болон Мавританид 2 дахин, Иран болон Хятадын хүн амын дунд 1,5 дахин ихэсгэж байсан.[9,10] Бидний судалгаа БЖИ, глюкоз болон глюкозжсон гемоглобин болон өөх тосны солилцооны үзүүлэлтүүдийг *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмтой холбон ЧШХШ 2-той болон эрүүл хүмүүст харьцуулж үзсэн. СС генотипын үед БЖИ, триглицердын хэмжээ, СТ генотипын үед ИНЛП хэмжээ, СС, СТ, ТТ генотиптэй хүмүүст глюкоз болон глюкозжсон гемоглобины хэмжээ ялгаатай байсан. Триглицерид эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад тохиолдлын бүлэгт өндөр байгаа нь чихрийн шижин өвчний үеийн дислипидемитэй холбоотой юм. ЧШХШ 2-ын үед КАТР сувгийн гомозигот полиморфизмтой холбоотойгоор ийлдсийн чөлөөт өөхний хүчил болон БЖИ индекс ихэссэн судалгааны үр дүнтэй ижил байна.[11] Түүнчлэн *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизм ЧШХШ 2-той хамааралтай байгааг Хятад[12], Япон[13], Солонгос[14], Иран[15], Орос, Киргиз[16] гэх мэт орнуудад хийгдсэн судалгаануудад тогтоосон байна.

Дүгнэлт: *KCNJ11* генийн *rs5219* полиморфизмын гомозигот болон гетерозигот генотипын аль алиных нь үед глюкоз болон глюкозжсон гемоглобины хэмжээ тохиолдлын буюу ЧШХШ 2-той хүмүүст илүү өндөр байна. Рецессив гомозигот генотиптэй ЧШХШ 2 бүхий бүлгийн хүмүүст өөх тосны солилцооны үзүүлэлтүүдээс триглицеридын хэмжээ өндөр байна.

Ном зүй:

1. *Ali O. Genetics of type 2 diabetes. World journal of diabetes. Aug 15 2013;4(4):114-123.*
2. *Aguilar-Bryan L, Clement JPt, Gonzalez G, Kunjilwar K, Babenko A, Bryan J. Toward understanding the assembly and structure of KATP channels. Physiological reviews. Jan 1998;78(1):227-245.*
3. *Bennett K, James C, Hussain K. Pancreatic beta-cell KATP channels: Hypoglycaemia and hyperglycaemia. Reviews in endocrine & metabolic disorders. Sep 2010;11(3):157-163.*
4. *Чихрийн шижин хэвшинж 2-ын эмнэлзүйн удирдамж. 2010.*
5. *Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, Haghvirdizadeh P, Haerian MS, Haerian BS. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. Journal of diabetes research. 2015;2015:908152.*
6. *Wang DD, Chen X, Yang Y, Liu CX. Association of Kir6.2 gene rs5219 variation with type 2 diabetes: A meta-analysis of 21,464 individuals. Primary care diabetes. Aug 2018;12(4):345-353.*
7. *Khan V, Bhatt D, Khan S, et al. Association of KCNJ11 Genetic Variations with Risk of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in North Indian Population. 2019.*
8. *Makhzoom O, Kabalan Y, Al-Quobaili F. Association of KCNJ11 rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in a population of Syria: a case-control study. BMC medical genetics. Jun 13 2019;20(1):107.*
9. *Abdelhamid I, Lasram K, Meiloud G, et al. E23K variant in KCNJ11 gene is associated with susceptibility to type 2 diabetes in the Mauritanian population. Primary care diabetes. Jul 2014;8(2):171-175.*
10. *Li YY. The KCNJ11 E23K gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population: a meta-analysis of 6,109 subjects. Molecular biology reports. Jan 2013;40(1):141-146.*
11. *Riedel MJ, Boora P, Steckley D, de Vries G, Light PE. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? Diabetes. Oct 2003;52(10):2630-2635.*
12. *He YY, Zhang R, Shao XY, et al. Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. Acta pharmacologica Sinica. Aug 2008;29(8):983-989.*
13. *Omori S, Tanaka Y, Takahashi A, et al. Association of CDKAL1, IGF2BP2, CDKN2A/B, HHEX, SLC30A8, and KCNJ11 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetes. Mar 2008;57(3):791-795.*
14. *Koo BK, Cho YM, Park BL, et al. Polymorphisms of KCNJ11 (Kir6.2 gene) are associated with Type 2 diabetes and hypertension in the Korean population. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. Feb 2007;24(2):178-186.*
15. *Rastegari A, Rabbani MJ, Sadeghi HMM, Faghihimani E, Hasanzadeh A, Moazen F. Association of KCNJ11 (E23K) gene polymorphism with susceptibility to type 2 diabetes in Iranian patients. Advanced biomedical research. 01/06 2015;4:1.*
16. *Isakova J, Talaibekova E, Vinnikov D, Saadanov I, Aldasheva N. ADIPOQ, KCNJ11 and TCF7L2 polymorphisms in type 2 diabetes in Kyrgyz population: A case-control study. Journal of cellular and molecular medicine. Feb 2019;23(2):1628-1631.*

Association between *KCNJ11* gene *rs5219* polymorphism and several metabolic characteristics in people with type 2 diabetes mellitus

Solongo E[1], Purevdulam E[1], Erkhembayar Sh[1], Munkhtsetseg J[1], Buyankhuu T[1]

[1]Department of Biochemistry, School of Bio-Medicine, MNUMS
Email: buyankhuu@mnums.edu.mn, Tel; 99826664

Introduction: The *KCNJ11* gene is one of more than 70 genes studied, including *ABCC8, INS, TCF7L2,* and *PPARG*, which are risk factors for the development of type 2 diabetes. ATP-sensitive potassium (KATP) channels play a key role in insulin secretion from pancreatic beta cells. Beta cell KATP channel is composed of pore subunits *Kir6.2 (KCNJ11)*. *KCNJ11 rs5219* polymorphism is caused by a switch of guanine to adenine at codon 23, resulting in a glutamic acid to lysine amino acid substitution and thereby a critical inhibition of glucose-induced insulin secretion.
Objective: Association between *KCNJ11* gene *rs5219* polymorphism and some parameters of carbohydrate and lipid metabolism. in people with type 2 diabetes mellitus
Materials and Methods: This study was designed as a case-control study. Biochemical analyses were measured using a fully automatic analyser 'Respons-910' from the German company Diasys. Blood glycated haemoglobin (HbA1c) from EDTA was measured with a semi-automatic SD A1cCare analyser. *KCNJ11* gene *rs5219* polymorphism was defined using a unique primer to amplify and the target sequence defined by the restriction fragment length polymorphism-PCR method. Amplified DNA were digested using BanII restriction enzyme. The digested products were determined by 3% gel electrophoresis with ethidium bromide. SPSS 23.0 was used to process the collected data.
Results: Significant differences were observed for fasting plasma glucose, HbA1c and triglyceride ($p<0.05$). The frequency of TT genotype and T allele was higher in the case group than the control group ($p<0.05$). Triglyceride levels were 1.47±1.06 mmol/l in relatively healthy individuals with the CC genotype and 3.08±3.35 mmol/l in people with T2DM with the CC genotype, a statistically significant difference ($p<0.05$). The amount of HDL was statistically significant between the two groups during the heterozygous CT genotype ($p<0.05$). No significant differences were observed for other metabolic parameters.
Conclusion: The high frequency of T alleles and TT genotypes of the *KCNJ11* gene *rs5219* polymorphism in the case group suggests that they may be more susceptible to type 2 diabetic mellitus. There were statistically differences in triglyceride levels between healthy individuals with the CC genotype and T2DM with the CC genotype.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, BanII enzyme, GWAS, KCNJ11 gene, RELP-PCR, rs5219 polymorphism.