

## **POLG gēna polimorfismu izpēte saistībā ar novecošanos un mitohondriālās DNS heteroplazmiju**

**Jānis Ķimsis, Liāna Pliss, Jānis Margevičus<sup>1</sup>,  
Aleksandra Aitullina<sup>2</sup>, Renāte Ranka<sup>2</sup>**

*Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centrs*

<sup>1</sup> *Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija*

<sup>2</sup> *Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija*

**Ievads.** Mitohondriālās DNS (mtDNS) heteroplazmijas sastopamība un izpausmes biežums ir saistīts ar cilvēka novecošanu. Vienīgās mtDNS replicējošās un labojošās DNS polimerāzes POLγ katalītisko subvienību POLγA kodējošā gēna *POLG* polimorfismi ir saistīti ar vairākām patoloģiju grupām, to skaitā progeroidajiem sindromiem, kam raksturīga kļūdu uzkrāšanās mtDNS.

Līdz šim *POLG* gēns ir pētīts tikai saistībā ar patoloģijām. Iespējams, ka pastāv *POLG* gēna polimorfismi, kas paātrina kļūdu uzkrāšanos mtDNS un novecošanu, neizraisot veselības stāvokli, kas uzskatāms par patoloģisku.

**Darba mērķis.** Veikt POLγA 3'-5' eksonukleāzes domēnu kodējošo gēna *POLG* 2.-7. eksona polimorfismu noteikšanu indivīdiem no dažādām vecuma grupām bez izteiktām patoloģijām. Salīdzināt polimorfismu prevalenci starp dažādām vecuma grupām un mtDNS haplogrupām, kā arī to ietekmi uz heteroplazmijas sastopamību.

**Darba uzdevums.** Sekvenēt attiecīgos eksonus 165 cilvēkiem no trīs vecuma grupām. Noteikt heteroplazmiju mtDNS HVS I rajonā un mtDNS haplogrupas.

**Materiāls un metodes.** Šajā pētījumā izmantoti DNS paraugi no indivīdiem vecuma grupās 20-45 gadi (54 paraugi), 65-75 gadi (56 paraugi) un vairāk nekā 85 gadi (55 paraugi). DNS paraugi saņemti no Latvijas Genoma centra, izdalīti no perifērajām asinīm. *POLG* gēna 2.-7. eksons sekvenēts, izmantojot *BigDye Terminator Kit* un kapilāro elektroforēzi (*ABI PRISM 3130xl*). MtDNS haplogrupu noteikšanai izmantota *PCR-RFLP* metode un HVS I rajona sekvenēšana. Heteroplazmijas noteikšanai HVS I rajonā izmantota *SURVEYOR* endonukleāze.

**Rezultāti.** Haplogrupu piederības sadalījums Latvijas iedzīvotājiem: dominējošā ir H un U haplogrupa. Heteroplazmija konstatēta 34 (20,6%) paraugiem. Heteroplazmijas sadalījumā pa vecuma grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības.

No visiem 165 DNS paraugiem tikai vienam indivīdam konstatēts polimorfisms *POLG* gēnā, 2. eksonā, kas izraisa aminoskābju nomaiņu. Šim indivīdam netika konstatēta heteroplazmija mtDNS HVS I rajonā.

**Secinājumi.** POLγ ir vienīgā cilvēka mtDNS replicējošā un uzturošā polimerāze, tādēļ zemo polimorfismu skaitu varētu skaidrot ar tās augsti konservatīvo nukleotīdu secību. Šajā pētījumā nav konstatēta korelācija starp *POLG* gēna eksonukleāzes domēna polimorfismu klātbūtni un heteroplazmijas sastopamību mtDNS HVS I rajonā, cilvēkam novecojot. Turpmākajos pētījumos nepieciešams sekvenēt pārējos *POLG* gēna eksonus, kā arī palielināt paraugkopu.