

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ ГЕНЕТИКЕ

В.В. Носиков

Зав. лабораторией молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ФГУП “ГосНИИ генетика”, д.б.н., профессор

Следует различать моногенные и полигенные наследственные заболевания. К моногенным относятся заболевания, которые развиваются у носителей мутаций в одном конкретном гене. К ним относятся такие заболевания, как фенилкетонурия, муковисцидоз и многие другие, в том числе и некоторые формы сахарного диабета (СД) у детей, связанные с мутацией в гене *KCNJ11*, кодирующем белок Kir5.2. К настоящему времени уже выявлено около 2000 генов, мутации в которых вызывают развитие моногенных заболеваний.

Другой тип заболеваний – это полигенные, многофакторные, заболевания. К ним относятся такие широко распространенные в популяции заболевания, как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД типа 1 и 2, диффузный токсический зоб, ревматоидный артрит, рассеянный склероз и многие другие. В отличие от моногенных заболеваний при полигенных причина заболевания лежит не в мутациях отдельных генов.

Генетическая предрасположенность к полигенным заболеваниям связана с наследованием определенных аллелей обычных “здоровых” генов. Иногда аллели, которые определяют предрасположенность к этим заболеваниям и сцеплены с заболеванием, называют этиологическими мутациями, или вариантами. Этиологические варианты широко распространены в популяции, но при этом каждый из них сам по себе не приводит к развитию заболевания. Только наличие определенной комбинации предрасполагающих аллелей (этиологических вариантов) в генах, определяющих развитие данного заболевания, может приводить к физиологическим нарушениям, находящим свое выражение в развитии заболевания.

Дополнительная сложность в понимании механизма развития полигенных заболеваний связана с тем фактом, что наличие наследственной отягощенности само по себе недостаточно для развития этого типа заболеваний. У генетически предрасположенных индивидов заболевания этого типа развива-

ются только вследствие взаимодействия между генетическими факторами и обычно неизвестными факторами внешней среды. Именно поэтому полигенные заболевания называют еще и многофакторными. Возраст манифестации полигенных, многофакторных, заболеваний определяется не только наследственностью, но и такими факторами, как возраст, среда обитания, физическая активность, тип и режим питания.

До настоящего времени для выявления генетических факторов, определяющих развитие полигенных заболеваний, использовали два подхода. Один из них представляет собой классический метод поиска ассоциаций с заболеванием ряда генов-кандидатов, в то время как другой основан на полном (или частичном) геномном поиске с использованием множества полиморфных маркеров, расположенных на всех хромосомах человека.

“Геном-кандидатом” принято называть ген, продукт экспрессии которого (фермент, гормон, рецептор, структурный или транспортный белок) может прямо или косвенно участвовать в развитии патологии. Для поиска ассоциаций генов-кандидатов с заболеванием используют так называемые полиморфные маркеры. В геноме человека существует несколько типов полиморфных маркеров. В основе их лежат полиморфизмы нуклеотидных последовательностей ДНК человека.

Во-первых, в качестве маркеров чаще всего используют однонуклеотидные полиморфизмы в экзонах, которым иногда соответствуют аминокислотные полиморфизмы. Например, в экзоне 7-го гена редуктазы 5, 10-метилентетрагидрофолата (*MTHFR*) в положении 1298-й последовательности мРНК расположен однонуклеотидный полиморфизм А/С (кодирующие триплеты GAA и GCA), которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков (глутаминовая кислота или аланин) в положении 429-го аминокислотной последовательности. В этом случае полиморфный маркер может обозначаться *A1298C* или *Glu429Ala*.

Во-вторых, в качестве маркеров часто используются однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные в интронах, в промоторных или регуляторных областях, в 5'- и 3'-нетранслируемых областях генов. Например, в интроне 7-го гена, кодирующего фермент, превращающий ангиотензин I (*ACE*), в положении 7831-й геномной последовательности обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (G/A). В этом случае полиморфный маркер обозначается *G7831A*. Другой пример — это однонуклеотидный полиморфизм (A/C) в 3'-нетранслируемой области гена рецептора ангиотензина II типа 1 (*AT₂RI*). В этом случае положение данного полиморфизма (1166) считали по последовательности мРНК, начиная от первого нуклеотида триплета, кодирующего остаток метионина, с которого начинается синтез белка, и в этом случае полиморфный маркер обозначается *A1166C*.

В случае полиморфизмов, расположенных в 5'-нетранслируемых или промоторных областях гена, их положение в нуклеотидной последовательности считают, начиная от участка инициации транскрипции с добавлением знака “минус”. Если же положение участка инициации транскрипции не установлено, то отсчет ведут от участка инициации трансляции, то есть от первого нуклеотида триплета, кодирующего остаток метионина, с которого начинается синтез белка. Например, в случае однонуклеотидного полиморфизма G/A гена β -фибриногена (*FGB*), расположенного в промоторной области гена в положении 455 от участка инициации транскрипции, полиморфный маркер обозначается *G(-455)A*.

В-третьих, в качестве маркеров часто используют последовательности ДНК, в которых имеются вставки или делеции одного или нескольких нуклеотидов. Например, полиморфизм в интроне 16-го гена *ACE*, кодирующего фермент, превращающий ангиотензин I, обусловлен наличием или отсутствием мобильного элемента *Alu*, длина которого составляет 287 п.н. В этом случае для обозначения полиморфного маркера обычно используется аббревиатура *I/D* (от англ. — *insertion/deletion*). Другой тип обозначения используется в случае однонуклеотидного полиморфизма в положении 675 (наличие/отсутствие остатка гуанина) гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PLAII*). Данный полиморфный маркер обычно обозначают *4G(-675)5G*.

В-четвертых, к полиморфным маркерам относятся полиморфные мини- или микросателлиты, представляющие собой тандемные повторы с изменяющимся числом повторяющихся единиц. Мини- или микросателлиты могут располагаться или внутри гена, например в интроне, или рядом с геном в прилежащих последовательностях.

Достаточно часто используемые в эксперименте полиморфные маркеры не являются собственно этиологическими вариантами, которые определяют предрасположенность к полигенным, многофакторным, заболеваниям, но очень часто они находятся в полном или частичном неравновесии по сцеплению с этими вариантами. Таким образом, по наличию ассоциации или сцепления полиморфного маркера с заболеванием можно судить и об ассоциации или сцеплении гена, в котором расположен использованный полиморфный маркер. И именно поэтому, даже если Вами обнаружена ассоциация полиморфного маркера с заболеванием, следует писать именно об ассоциации данного маркера, но никак ни о “влиянии” на развитие заболевания или о “роли” данного маркера в развитии заболевания, так как совсем не обязательно использованный в Вашем исследовании маркер является этиологическим вариантом этого гена.

Несколько слов о том, в каком контексте лучше использовать термины “полиморфизм гена” и “полиморфный маркер гена”. Термин “полиморфизм гена” используется в том случае, когда Вы говорите о конкретной нуклеотидной или аминокислотной последовательности, содержащей полиморфный участок. Например, в экзоне 1-го гена сериновой эстеразы 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*) обнаружен однонуклеотидный полиморфизм G/A в положении 49, которому соответствует аминокислотный полиморфизм *Ala/Thr* в положении 17. Однако если Вы изучаете ассоциацию этого гена с заболеванием, то следует писать об ассоциации полиморфных маркеров *G49A* или *Ala17Thr* гена *CTLA4* с соответствующим заболеванием.

Другой классической ошибкой является следующая. Например, авторы пишут: “С целью выявления ассоциации аллелей и генотипов гена *ACE* с неким заболеванием проведен анализ полиморфизмов *I/D* и *G7831A* этого гена у больных и здоровых индивидов”. Это неправильно, так как авторами проведен не анализ полиморфизмов, а изучено распределение аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена *ACE* у больных и здоровых индивидов (или ассоциация полиморфных маркеров этого гена с заболеванием).

Еще одна типичная ошибка. Часто пишут: “...Генотипы, содержащие аллель *I*, всегда являются протективными или защитными”. Следует же писать: “Носители аллеля *I* имеют пониженный риск развития данного заболевания”.

Часто используется выражение “детекция однонуклеотидных замен”. Выражение “идентификация генотипов однонуклеотидных полиморфных маркеров” намного точнее отражает суть этого процесса.

Еще одна типичная ошибка: “Показано, что гены *ACE* и *ATG* вовлечены в формирование клинической картины указанных заболеваний”. На самом деле авторами показано только то, что полиморфные маркеры генов *ACE* и *ATG* ассоциированы с развитием указанных заболеваний и, возможно, наличие определенных аллелей или генотипов этих маркеров коррелирует с клинической картиной.

Теперь несколько слов о правилах написания терминов. Следует использовать только общепринятые латинские сокращения обозначений генов, взятые из OMIM, например *ACE*, а не АПФ. Обозначения генов, аллелей, генотипов и гаплотипов следует писать курсивом, в то время как белков обычным шрифтом.

Обозначения полиморфных маркеров должны быть стандартными, например “*A252G* и *G(-308)A*”, а не “*252A/G* и *-308G/A*” или как-то еще.

Не должно быть англицизмов типа “*GNB3* ген, *T* аллель, *T174M* полиморфизм, 7 экзон и 8 интрон”. Следует писать: “Ген *GNB3*, аллель *T*, полиморфный маркер *T174M*, экзон 7 и интрон 8”.

В случае полиморфных микро- и минисателлитов аллели нужно обозначать просто цифрами, например аллель 8, а не как это часто бывает: (ATTA)₈. Другой вариант обозначения аллелей основан на их длине. Например, выражение “аллель 189 полиморфного микросателлитного маркера *D10S1243*” означает, что в данном эксперименте и с данной парой праймеров участок ДНК, соответствующий аллелю 189 полиморфного микросателлита *D10S1243*, имеет длину 189 п.н.

Авторы часто используют термин “однонуклеотидная замена”, считая его синонимом однонуклеотидного полиморфизма, что в принципе неправильно. Нужно использовать только термин “однонуклеотидный полиморфизм”.

Следует писать не “инсерционно-делеционный полиморфизм” гена *ACE*, что неправильно по существу, а “полиморфизм типа вставка/отсутствие вставки” или сокращенно “полиморфизм типа *I/D* гена *ACE*”.

Термин “кандидатные гены” был неоднократно подвергнут критике, и было принято решение писать “гены-кандидаты”.

Вместо “мультифакториальный” надо писать “многочисленный”.

В начале статьи следует давать список всех сокращений.

Часто используется термин “дикие аллели”. Диких аллелей не существует – все аллели равноправные.

Вместо “сайтов”, “рестрикции” и “рестрикты” следует писать соответственно “участки”, “расщепление” и “фрагменты”.

Вместо “II, III и IV стадии (какого-либо заболевания)” следует писать или “II-ой, III-ей и IV-ой стадии” или же “стадии II, III и IV (какого-либо заболевания)”.

Понятие “относительный риск” теперь не используется, надо писать “отношение шансов” (*odds ratio*), обозначается *OR*.

SNP по-русски называются однонуклеотидными полиморфизмами.