

Требования к написанию статей по молекулярной генетике

В.В. Носиков

Следует различать моногенные и полигенные наследственные заболевания. К моногенным относятся заболевания, которые развиваются у носителей мутации(й) в одном конкретном гене. К ним относятся такие заболевания, как фенилкетонурия, муковисцидоз и многие другие, в том числе и некоторые формы сахарного диабета у детей, связанные с мутации 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 гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 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 эти 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 развиваются только вследствие взаимодействия между генетическими факторами и обычно не известными факторами внешней среды. Именно поэтому полигенные заболевания называют также 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 ассо-

циаций 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 гена редуктазы 5, 10–метилентетрагидрофолатата (*MTHFR*) в положении 1298 последовательности мРНК расположен однонуклеотидный полиморфизм А/С (кодирующие триплеты GAA и GCA), которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков (глутаминовая кислота или аланин) в положении 429 аминокислотной последовательности. В этом случае полиморфный маркер может обозначаться *A1298C* или *Glu429Ala*.

Во-вторых, в качестве маркеров часто используют однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные в интронах, в промоторных или регуляторных областях, в 5'- и 3'-нетранслируемых областях генов. Например, в интроне 7 гена, кодирующего фермент, превращающий ангиотензин I (*ACE*), в положении 7831 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 (*AT2R1*). 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 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*, происходящая от английского *insertion/deletion*. Другой тип обозначения используется в случае однонуклеотидного полиморфизма в положении -675 (наличие/отсутствие остатка гуанина) гена ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PLA1*). 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 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 не правильно, 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 там 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: $(ATTG)_8$. 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. Следует

пользоваться только термином «однонуклеотидный полиморфизм».

Следует писать не «инсерционно-делеционный полиморфизм» гена *ACE*, что не правильно 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 многофакторный.

Следует в начале статьи давать список всех сокращений.

Часто используется термин «дикие аллели». Диких аллелей не существует, все аллели равноправные.

Вместо «сайтов», «рестрикции» и «рестриктов» 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» уже не используют, надо использовать «отношение шансов» (odds ratio), обозначается *OR*.

SNP по русски называются однонуклеотидными полиморфизмами

К сведению авторов

117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11.

Редакция журнала «Сахарный диабет». Тел.: 129-01-24

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами.

1. На 1-й стр. указывается название статьи, инициалы и фамилия автора(ов), название учреждения, из которого выходит статья, звание и фамилия руководителя учреждения, город.

2. Статья должна быть завизирована руководителем учреждения и представлена в редакцию в распечатанном виде в двух экземплярах с **обязательным приложением дискеты**. Последняя страница текста статьи подписывается всеми авторами с указаниями имени, отчества, фамилии, почтового адреса, телефона (рабочего или домашнего).

3. Объем оригинальной работы не должен превышать 8 стр. стандартного текста (формат листа А4, поля по 2 см, шрифт Times New Roman 14, интервал – 2), заметок из практики – 3, лекций – 12, обзора литературы – 15, рецензий – 3 стр.

При подготовке статей просьба ограничивать список литературы.

4. Объем графического материала минимальный. На обороте рисунка карандашом пишется порядковый номер, фамилия автора, название статьи и обозначения «верх» и «низ».

5. На отдельном листе прилагаются подрисуночные подписи в порядке нумерации рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать степень увеличения, метод окраски препарата.

6. Таблицы должны иметь заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте.

7. В тексте статьи в соответствующих местах даются ссылки на рисунки и таблицы. На полях рукописи отмечается расположение их в тексте.

8. План построения статьи следующий: краткое введение, цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение, выводы, список цитированной литературы, резюме. Сокращения отдельных слов, терминов (кроме общепринятых) не допускаются.

9. Резюме, объемом 1/2 стр., должно отражать основные положения статьи. При оформлении резюме указываются фамилии всех авторов и название статьи.

10. Обращаем Ваше внимание на изменения в порядке оформления списка литературы. Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы, в котором авторы перечисляются не по алфавиту, а в порядке цитирования их в тексте статьи. Обязательно следует привести полное название статьи.

Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в прилагаемом списке литературы.

Статьи со списком литературы, оформленным не по правилам, к рассмотрению не принимаются и направляются автору на доработку.

12. Редакция оставляет за собой право редактирования статей.

Статьи следует направлять по адресу:

117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. Редакция журнала «Сахарный диабет». Тел.: 129-01-24.