

# Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии эмбрионального развития и привычном невынашивании беременности

Саженова Е.А., Лебедев И.Н.

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
634050, г. Томск, ул. Набережная Ушайки, 10

Установлено, что остановка эмбрионального развития человека сопровождается мультилокусными дефектами метилирования импринтированных генов, частота которых повышена в плацентарных тканях спонтанных абортусов от женщин с привычным невынашиванием беременности. Показано, что множественные дефекты метилирования импринтированных генов сопровождаются мутациями гена *NLRP7* у спонтанных абортусов от женщин с привычным невынашиванием беременности, а родители являются гетерозиготными носителями данных мутаций.

**Ключевые слова:** множественные дефекты метилирования импринтированных генов, спонтанные абортусы, мутации *NLRP7*.

**Для цитирования:** Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии эмбрионального развития и привычном невынашивании беременности. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 79-80.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.11.79-80

**Автор для корреспонденции:** Саженова Елена Александровна; **e-mail:** elena.sazhenova@mail.ru

**Финансирование** Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020.

## *Molecular mechanisms of imprinted gene disturbance in the embryonic development pathology and recurrent pregnancy loss*

Sazhenova E.A., Lebedev I.N.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences  
Nab. Ushaiki, 10, Tomsk, 634050, Russia

It was found that disturbances of embryonic development are accompanied by multi-locus imprinting disturbance (MLID), the frequency of which is increased in placental tissues of spontaneous abortions from women with recurrent pregnancy loss. It is shown that MLID are accompanied by *NLRP7* gene mutations in spontaneous abortions from women with recurrent pregnancy loss, and parents are heterozygous carriers of these mutations.

**Key words:** multi-locus imprinting disturbance, spontaneous abortions, *NLRP7* gene mutations

**For citation:** Sazhenova E.A., Lebedev I.N. Molecular mechanisms of imprinted gene disturbance in the embryonic development pathology and recurrent pregnancy loss. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 79-80. (In Rus.).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.11.79-80

**Corresponding author.** Sazhenova Elena; **e-mail:** elena.sazhenova@mail.ru

**Funding.** The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 20.05.2020.

Невынашивание беременности — одна из важных проблем репродуктивной медицины. Установлено, что 15-20% клинически распознаваемых беременностей заканчиваются спонтанными абортусами (СА), а 2-3% женщин имеют привычное невынашивание беременности (ПНБ), характеризующееся наличием трех и более СА. В репродукции человека, помимо генетических факторов, немаловажную роль играет геномный импринтинг, необходимый для обеспечения нормального эмбрионального развития через влияние

на степень экспрессии генов, контролирующих рост эмбриона, процессы пролиферации и дифференцировки клеток и другие процессы внутриутробного развития плода [1]. Механизмы импринтинга преимущественно связаны с дифференциальным метилированием промоторных регионов импринтированных генов и регуляторных последовательностей (центров импринтинга), устанавливаемым строго специфичным образом в гаметогенезе и поддерживаемым в соматических клетках на протяжении всего онтогенеза.

**Цель** настоящего исследования — определить вклад и причины нарушений импринтированных генов в патологию эмбрионального развития человека.

### Материалы и методы

Проведен анализ статуса метилирования импринтированных генов в плацентарных тканях (цитотрофобласт хориона и внезародышевая мезодерма) 102 СА от женщин с ПНБ и 114 СА I триместра беременности от женщин со спорадическим абортom, ткани, полученные при 100 медицинских абортах, использовались в качестве контрольной группы.

### Результаты

Показано, что в плацентарных тканях СА от женщин с ПНБ, в отличие от эмбрионов от женщин с одним СА статистически значимо чаще регистрируются эпимутации импринтированных генов (6,2% и 3,7% на locus, соответственно,  $p < 0,01$ ). Преобладающим типом эпимутаций оказалось постзиготическое гипометилирование импринтированных генов на хромосомах материнского происхождения, составившее в исследованных группах 5,1% и 2,9% на locus, соответственно. Мультилокусность эпимутаций импринтированных генов указывает на возможность существования регуляторных механизмов, контролирующих эпигенетический статус множества импринтированных loci генома.

Нами были выявлены мутации в гене *NLRP7* у 8 СА только от женщин с ПНБ, имеющих нарушенный характер метилирования трех и более импринтированных генов. Большинство мутаций представлено миссенс-мутациями в экзонах 5, 6, 8 и 9, приводящими к замене одной аминокислоты на другую. Три замены описаны

ранее в виде полиморфизмов, встречающихся в нормальной популяции. Кроме того, у одного СА выявлена однонуклеотидная делеция в экзоне 8, а у второго — однонуклеотидная инсерция в том же экзоне, приводящие во всех случаях к сдвигу рамки считывания. Все СА с мутациями в гене *NLRP7* имеют эпимутации в трех и более импринтированных генах, представленных не только их гипо-, но и гиперметилированием. Анализ родительского происхождения мутаций в гене *NLRP7* в трех доступных семьях показал носительство у обоих супругов мутаций этого гена в гетерозиготном состоянии, наследование которых у СА в компаундном гетерозиготном состоянии может привести к остановке эмбрионального развития. Идентифицированные мутации были унаследованы от отцов, в то время как все выявленные известные полиморфные варианты имели материнское происхождение. Кроме того, у этих эмбрионов, обнаружено герминативное гиперметилирование отцовских аллелей гена *PEG1*.

Таким образом, генетические нарушения в гене *NLRP7* не только в оогенезе, но и при сперматогенезе, могут быть причиной формирования множественных эпимутаций в импринтированных loci у эмбриона и приводить к остановке эмбрионального развития.

### Литература

1. Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Молекулярные механизмы нарушений импринтированных генов при патологии пре- и постнатального развития. *Медицинская генетика*. 2018;17(11):3-6.

### References

1. Sazhenova E.A., Lebedev I.N. Molekulyarnyye mekhanizmy narusheniya imprintirovannykh genov pri patologii pre- i postnatal'nogo razvitiya [Molecular mechanisms of disturbance of imprinted genes in pathology of pre- and postnatal development]. *Meditsinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2018;17(11):3-6. (In Russ.)