

doi 10.18699/vjgb-25-73

Мобильные элементы как ключевые регуляторы развития плаценты

М.А. Жилкина , Е.Н. Толмачёва , С.А. Васильев 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

 maria.amelkina@medgenetics.ru

Аннотация. Мобильные элементы (transposable elements, TE), составляющие свыше трети человеческого генома, играют ключевую роль в его эволюции, выступая важным источником регуляторных последовательностей. В норме их активность жестко контролируется механизмами метилирования ДНК, однако эффективность такого подавления существенно различается между тканями. Плацента, отличающаяся глобальным гипометилированием, представляет собой уникальную среду, где ретровирусы и ретротранспозоны, обычно молчащие в соматических клетках, получают возможность активации. Этот особый эпигенетический ландшафт плаценты позволяет транспозонам участвовать в регуляции геномной активности, оказывая влияние на процессы, протекающие от раннего эмбриогенеза до постнатального развития. Гипометилирование ДНК в плаценте не только способствует мобилизации ТЕ, но и открывает возможность использования их компонентов в качестве самостоятельных генов и регуляторных элементов – промоторов, энхансеров и других функциональных модулей. Эти элементы вовлечены в ключевые аспекты плацентарного развития, включая формирование синцитиотрофобласта, инвазию вневорсинчатого трофобласта, ремоделирование спиральных артерий и децидуализацию эндометрия. Важно отметить, что ТЕ могут служить источниками альтернативных промоторов для соседних генов, а древние транспозоны млекопитающих содержат множественные сайты связывания транскрипционных факторов, обеспечивая скоординированную регуляцию генов, объединенных общей функцией. Несмотря на растущий интерес к роли мобильных элементов в развитии и функционировании плаценты, многие вопросы остаются без ответа. В частности, малоизученными продолжают быть механизмы функционирования в ходе беременности ретротранспозонов, не содержащих длинных концевых повторов (non-LTR ретротранспозонов). Глубокое понимание этих процессов необходимо для прояснения нарушений регуляции в плаценте при больших акушерских синдромах. В данном обзоре рассматривается вклад мобильных элементов в функционирование генома человека, в частности их влияние на экспрессию генов, в контексте беременности и развития плаценты.

Ключевые слова: мобильные элементы; ретротранспозоны; ретровирусы; развитие плаценты

Для цитирования: Жилкина М.А., Толмачёва Е.Н., Васильев С.А. Мобильные элементы как ключевые регуляторы развития плаценты. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(5):666-675. doi 10.18699/vjgb-25-73

Финансирование. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00335).

Transposable elements as key regulators of placental development

М.А. Zhilkina , Е.Н. Tolmacheva , S.A. Vasilyev 

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

 maria.amelkina@medgenetics.ru

Abstract. Transposable elements (TEs), comprising over one-third of the human genome, play a crucial role in its evolution, serving as a significant source of regulatory sequences. Under normal circumstances, their activity is tightly controlled by DNA methylation mechanisms; however, the effectiveness of this suppression varies substantially across tissues. The placenta, characterized by global hypomethylation, represents a unique environment where retroviruses and retrotransposons, typically silenced in somatic cells, gain the opportunity for activation. This distinct epigenetic landscape of the placenta allows transposons to participate in the regulation of genomic activity, influencing processes ranging from early embryogenesis to postnatal development. DNA hypomethylation in the placenta not only promotes TE mobilization, but also opens the possibility of using their components as independent genes and regulatory elements – promoters, enhancers, and other functional modules. These elements are involved in key aspects of placental development, including syncytiotrophoblast formation, extravillous trophoblast invasion, spiral artery remodeling, and endometrial decidualization. Importantly, TEs can serve as sources of alternative promoters for neighboring genes, and ancient mammalian transposons contain multiple transcription factor binding sites, enabling coordinated regulation of genes sharing a common function. Despite the growing interest in the role of transposable elements in placental development and function, many questions remain unanswered. In particular, the mechanisms of non-long terminal

repeat (non-LTR) retrotransposon function during pregnancy remain poorly understood. A deep understanding of these processes is necessary to elucidate regulatory disorders in the placenta associated with major obstetric syndromes. This review examines the contribution of transposable elements to the functioning of the human genome, particularly their impact on gene expression, in the context of pregnancy and placental development.

Key words: transposable elements; retrotransposons; retroviruses; placenta development

For citation: Zhilkina M.A., Tolmacheva E.N., Vasilyev S.A. Transposable elements as key regulators of placental development. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(5):666-675. doi 10.18699/vjgb-25-73

Введение

Примерно 40 % генома млекопитающих состоит из мобильных генетических элементов, или транспозонов (TE) (Chesnokova et al., 2022). На первый взгляд, обилие TE в геномах млекопитающих кажется парадоксальным, учитывая потенциальные риски, связанные с неконтролируемой транспозицией (Doolittle, Sapienza, 1980). Но такое сосуществование отражает продолжающееся эволюционное противостояние между TE и их хозяевами, в результате которого установилось динамическое равновесие. Хотя большинство TE млекопитающих было инактивировано посредством мутаций или транскрипционного/посттранскрипционного сайленсинга, существуют исключения. Некоторые взаимодействия TE с организмом-хозяином, изначально обусловленные необходимостью репликации TE, могут быть использованы для выполнения важных функций в развитии или физиологии хозяина.

В последние десятилетия установлено, что такое приспособление последовательностей мобильных генетических элементов к выполнению новых функций в геноме хозяина является важнейшим этапом в их эволюции. Значительный вклад в понимание этого процесса внесли J. Brosius и S.J. Gould (1992), которые подвергли сомнению рассмотрение мобильных генетических элементов исключительно в роли «мусорной ДНК», предложив считать TE источником эволюционных инноваций через механизм экзaptации – перепрофилирования существующих генетических элементов для выполнения новых функций. Важно отметить, что если адаптация подразумевает совершенствование признаков под прямым действием отбора для их текущей функции, то экзaptация описывает использование уже существующих признаков для совершенно новых целей (Brosius, Gould, 1992). В контексте беременности мобильные генетические элементы, такие как транспозоны и ретротранспозоны, могут приобретать биологически значимые роли, участвуя в регуляции генов, формировании новых функциональных элементов генома или организации его структуры (Chuong et al., 2016).

Репродуктивная стратегия плацентарных млекопитающих, характеризующаяся внутриутробным развитием и продолжительной лактацией, требует значительных энергетических и метаболических затрат со стороны материнского организма (Hamilton, Boyd, 1960). В условиях столь существенных материнских затрат естественный отбор закономерно способствует развитию механизмов ранней элиминации нежизнеспособных эмбрионов на начальных этапах онтогенеза. В свете описанных репродуктивных особенностей представляет научный интерес вопрос о сохранении мобильных элементов в геноме, несмотря на их потенциально деструктивное влияние и сильное действие отбора.

Эволюционная персистенция TE может быть объяснена стратегической интеграцией в ключевые процессы, определяющие жизнеспособность организма на критически важных стадиях развития. К числу таких фундаментальных процессов относятся: активация зародышевого генома, успешная имплантация эмбриона и плацентация. Эффективность данной стратегии подтверждается масштабной инвазией TE в геномы млекопитающих.

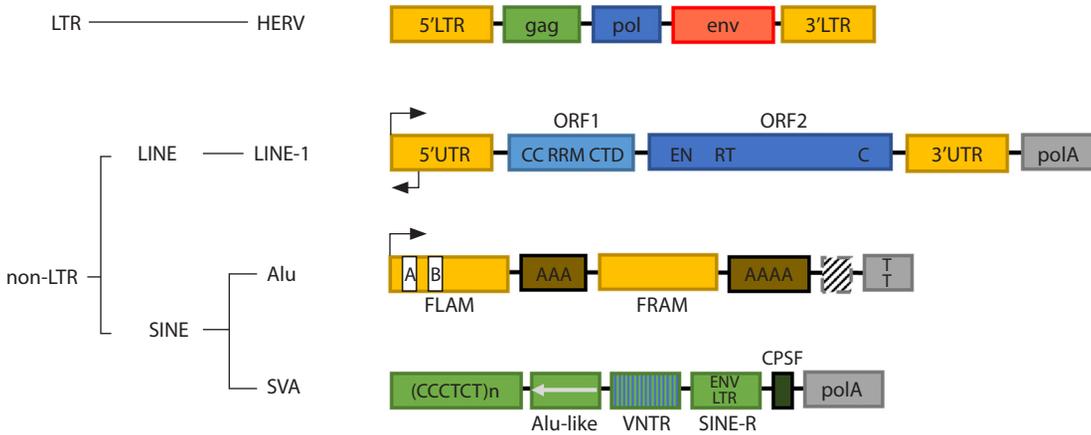
Особенности эпигенетической регуляции в плаценте, включая глобальное гипометилирование ДНК и наличие частично метилированных доменов – протяженных геномных регионов с промежуточным уровнем метилирования (Novakovic, Saffery, 2013), создают уникальные условия для активации эндогенных ретровирусов и ретротранспозонов, которые в большинстве соматических тканей находятся в репрессированном состоянии (Honda, 2016). Краткий период существования плаценты как временного органа дополнительно объясняет специфику организации ее эпигенома.

В представленном обзоре предпринята попытка систематизации современных данных о функциональном значении мобильных элементов в развитии и функционировании плаценты.

Мобильные элементы в геноме млекопитающих

Мобильные генетические элементы с высокой частотой встречаются в геномах млекопитающих. Если ранее эти элементы считались «генетическим мусором», то в настоящее время значительное влияние TE на функционирование генома хозяина является общепризнанным фактом. Согласно современным данным, около 50 % человеческого генома состоит из ретротранспозонов и ДНК-транспозонов (de Koning et al., 2011).

С точки зрения молекулярных механизмов транспозиции, все TE подразделяются на два основных класса (Wicker et al., 2007). Первый класс включает элементы, называемые ретротранспозонами, для перемещения которых необходим РНК-посредник с последующей обратной транскрипцией по принципу «копирование-вставка», при этом исходная последовательность сохраняется в неизменном виде (Mustafin, 2018). Второй класс представлен ДНК-транспозонами, осуществляющими транспозицию без участия РНК по механизму «вырезание-вставка» (TIR и криптоны) или путем репликативной транспозиции (хелитроны и маверики) (Mustafin, 2018). Ретротранспозоны, в свою очередь, классифицируются на пять порядков по таким признакам, как молекулярная организация, механизмы транспозиции и филогения обратной транскриптазы: эндогенные ретровирусы (ERV) с длинными концевыми повторами (LTR-ретротранспозоны), элементы LINE и



Ретротранспозоны, содержащие и не содержащие LTR, в геноме человека.

Для ретротранспозонов HERV: длинные терминальные повторы (LTR) (желтые блоки), кодирующие домены gag (зеленый блок), env (красный блок), pol (синий блок); для ретротранспозонов LINE-1: нетранслируемые области (UTR) (желтые блоки); смысловые и антисмысловые внутренние промоторы (черные стрелки); ORF1 включает домен свернутой спирали (CC), мотив распознавания РНК (RRM) и С-концевой домен (CTD); ORF2 включает эндонуклеазу (EN), обратную транскриптазу (RT) и домены, богатые цистеином (C); поли(А) тракт (polyA) следует после 3'-UTR); для Alu: FLAM-свободный левый Alu-мономер; правый Alu-мономер; сайт начала транскрипции РНК-полимеразы III (черная стрелка) и консервативные цис-действующие последовательности, необходимые для транскрипции (белые блоки А и В в левом Alu-мономере); аденозин-богатый фрагмент (коричневый блок AAA между левым и правым Alu-мономерами); терминальный поли(А) тракт (рамка – коричневый блок AAAA); фланкирующая геномная ДНК переменного размера (штрихованный серый блок), за которой следует сигнал терминирования РНК pol III (серый блок TT); для SVA человека: гексамерный CCCTCT-повтор; инвертированный Alu-подобный повтор (зеленый блок с обратной стрелкой); GC-богатый VNTR (штрихованный зеленый блок); последовательность SINE-R, имеющая гомологию с HERV-K10 (оболочка ENV и LTR); специфический фактор расщепления полиаденилирования (CPSF) сайт связывания; терминальный поли(А) тракт (polyA) (по: Lee et al., 2024).

SINE, DIRS-подобные элементы, Penelope-подобные элементы (Wicker et al., 2007).

Типичные ERV содержат три консервативных кодирующих домена (gag, env, pol) и фланкированы идентичными длинными концевыми повторами (LTR) с обеих сторон (см. рисунок). Однако в процессе эволюции позвоночных большинство ERV приобрело множественные мутации, приведшие к утрате их способности к полноценной экспрессии вирусных белков (Johnson, 2019). Специфичную для человека группу LTR-содержащих ретротранспозонов принято обозначать как HERV (human endogenous retroviruses).

Мобильные генетические элементы, не содержащие длинных концевых повторов (non-LTR), представлены преимущественно двумя классами – длинными (LINE) и короткими (SINE) диспергированными повторами. Элементы LINE характеризуются протяженностью в несколько тысяч нуклеотидных пар, тогда как размер SINE обычно не превышает 600 пар оснований (Kramerov, Vassetzky, 2011; Bourque et al., 2018). Принципиальное различие между этими группами заключается в механизмах их транскрипции: LINE, подобно LTR-ретротранспозонам, экспрессируются РНК-полимеразой II, в то время как большинство SINE транскрибируются при участии РНК-полимеразы III (Kramerov, Vassetzky, 2011).

Элементы SINE демонстрируют исключительно высокую численность в геномах млекопитающих, превышающую 100000 копий. Их репликация осуществляется через механизм ретротранспозиции по принципу «копирование-вставка», который включает последовательные эта-

пы транскрипции в РНК, обратной транскрипции с образованием кДНК и последующей интеграции в новые геномные локусы. Данный процесс полностью зависит от ферментативного аппарата, кодируемого элементами LINE. В геноме человека наиболее распространены SINE семейства Alu, представляющие собой 300-нуклеотидные последовательности, эволюционно происходящие от 7SL РНК (Lee et al., 2024).

Элементы LINE-1, составляющие около 17% человеческого генома (Chesnokova et al., 2022), обладают сложной структурной организацией. Полноразмерные функциональные копии, которых насчитывается около 1000, содержат нетранслируемые регионы (UTR), необходимые для транспозиционной активности. Структура таких элементов включает 5'-UTR с уникальным двунаправленным промотором, две открытые рамки считывания, ORF1 и ORF2, кодирующие белки ORF1p и ORF2p, а также 3'-UTR с сигналом полиаденилирования (см. рисунок). Особый интерес представляет организация промоторного региона LINE-1, содержащего как смысловой промотор, регулирующий экспрессию белков ретротранспозиции, так и антисмысловой промотор (ASP) (Lee et al., 2024).

Регуляция активности ретротранспозонов в соматических клетках млекопитающих имеет критическое значение для поддержания геномной стабильности. Многочисленные исследования подтверждают ключевую роль эпигенетических механизмов, в частности метилирования ДНК, в подавлении потенциально опасной транспозиционной активности этих элементов (Slotkin, Martienssen, 2007). Данный механизм контроля представляет собой

важный защитный барьер, предотвращающий развитие геномных нарушений и связанных с ними патологических состояний.

Уникальный эпигенетический ландшафт плаценты

Плацента характеризуется глобальным гипометилированием ДНК, что принципиально отличает ее эпигенетический профиль от соматических тканей (Ehrlich et al., 1982). Средний уровень 5-метилцитозина в плацентарной ткани человека составляет 2.5–3 %, тогда как в пуповинной крови он достигает ~4 % (Price et al., 2012). Данный эпигенетический статус – ключевой фактор регуляции экспрессии генов, контролирующей рост плаценты и функциональную активность трофобласта (Robinson, Price, 2015).

Предпосылкой гипометилирования плаценты является эпигенетическое репрограммирование, ключевая особенность которого в зиготе и эмбрионе на преимплантационной стадии развития – потеря метилирования ДНК. В результате поздняя морула/ранняя бластоциста демонстрирует наименьший уровень метилирования ДНК по сравнению с любым другим периодом онтогенеза. Последующее *de novo* метилирование во внутренней клеточной массе сопровождается репрессией ТЕ, тогда как клетки трофэктодермы, формирующие плаценту, сохраняют гипометилированное состояние этих элементов (Price et al., 2012).

Хотя функциональная роль сниженного уровня метилирования генома, наблюдаемого в плаценте, до сих пор не полностью изучена, исследования показывают, что оно может активировать экспрессию мобильных элементов, которые обычно подавляются в других тканях (Macaulay et al., 2011). Метилирование ДНК семейств HERV в плаценте демонстрирует широко варьирующие, но в среднем сниженные уровни по сравнению с тканями эмбриона и взрослого организма (Reiss et al., 2007). Напротив, средний индекс метилирования ДНК Alu сходен в тканях плаценты и плода (Price et al., 2012; Rondinone et al., 2021), а метилирование ДНК ретротранспозона LINE-1 снижено и более вариабельно в плаценте по сравнению с тканями плода.

Однако снижение уровня метилирования ТЕ далеко не всегда сопровождается повышением их транскрипционной активности. Так, недавно S. Lanciano с коллегами (2024) обнаружили, что в случае снижения уровня метилирования ДНК в геноме активируется транскрипция лишь небольшого количества копий молодых L1, тогда как большинство гипометилированных локусов L1 неожиданно остаются молчаливыми. Промоторы молодых активных элементов L1 гипометилированы в эмбриональных стволовых клетках человека по сравнению с дифференцированными клетками, что частично объясняет их более высокий уровень экспрессии.

Сообщалось также и о гиперметилировании LINE-1 в плаценте при некоторых патологиях беременности. Пузырный занос является одной из причин потери беременности и наиболее распространенным типом гестационной трофобластической болезни. У пациентов с пузырным заносом во время развития и дифференцировки плаценты наблюдалось увеличение уровня метилирования LINE-1

в два раза, тогда как уровень общего метилирования генома и других повторов при этой патологии оставался прежним (Lou et al., 2020). При спонтанных абортах с анеуплоидией во внезародышевых тканях наблюдали повышенное метилирование LINE-1 (Vasilyev et al., 2021). Но при этом LINE-1 гипометилирован во внезародышевых тканях спонтанных абортусов с нормальным кариотипом, что может привести к усиленной активации LINE-1 и последующим мутационным вставкам (Lou et al., 2020).

Пример влияния гипометилирования на активность мобильных элементов в плаценте – гипометилирование ретротранспозона AluY в локусе *KCNH5*. Дифференциально метилированный регион в промоторной области и первом экзоне транскрипта 1a гена *KCNH5* имеет ретротранспозонное происхождение: 147 п. н. промотора и 162 п. н. экзона эволюционно возникли из SINE-элемента семейства AluY. Этот элемент, появившийся в геноме приматов около 25–30 млн лет назад, сохранился только у человека, человекообразных обезьян и мартишковых, что указывает на его недавнюю (в эволюционном масштабе) интеграцию. Гипометилирование AluY в плаценте коррелирует с активацией альтернативного транскрипта *KCNH5*, демонстрируя, как эпигенетическая модификация мобильных элементов может участвовать в тканеспецифичной регуляции генов (Macaulay et al., 2011).

Функциональная экзаптация в плаценте генов мобильных элементов

Низкие уровни метилирования ДНК в плаценте способствовали использованию частей ТЕ в качестве функциональных регуляторных последовательностей. В частности, ТЕ были интегрированы в плаценто-специфичные энхансеры, альтернативные промоторы и другие цис-регуляторные элементы, что привело к эволюционной диверсификации функций плаценты (Hout et al., 2022).

Производные ТЕ играют важную роль в различных процессах, включая изменение паттернов сплайсинга, усиление рекомбинации, формирование энхансерных и сайленсерных областей, использование альтернативных промоторов и неофункционализацию генов (Brosius, 1999). Регуляторная активность ТЕ проявляется уже на стадии бластоцисты и сохраняется в течение всего пренатального развития млекопитающих, в том числе и в плаценте. Некоторые интегрированные ретровирусные последовательности эволюционировали в критически важные регуляторные элементы, модулирующие экспрессию соседних генов или даже формирующие новые генные локусы (Johnson, 2019).

Гены *ERVW-1* (синцитин-1) и *ERVFRD-1* (синцитин-2) являются классическими примерами экзаптации HERV-элементов, приобретенных плаценто-специфичные функции (Macaulay et al., 2011). Они сохранили способность кодировать белки оболочки (env), которые в норме обеспечивают вирусное проникновение в клетки (Nelson et al., 2003). Однако в плаценте эти белки приобрели новую физиологическую функцию – они опосредуют дифференцировку и слияние клеток цитотрофобласта, приводя к образованию многоядерного синцитиотрофобласта (Pötgens et al., 2002).

Семейство синцитинов, произошедшее от HERV, представляет собой уникальную группу фузиогенных белков, играющих критическую роль в плацентарном морфогенезе. Экспериментальные данные свидетельствуют, что поверхностный SU-домен этих белков абсолютно необходим для процесса клеточного слияния, что подтверждается его ингибированием специфическими антителами (Shimode, 2023).

Помимо слияния клеток, синцитин-1 регулирует такие критические функции, как пролиферацию и противовирусный ответ в стволовых клетках трофобласта (West et al., 2022). Синцитин-2 содержит классический ретровирусный иммуносупрессивный домен *env*, обладающий иммуносупрессивной активностью (Mangeny et al., 2007). Его экспрессия в клетках цитотрофобласта человека позволяет предположить участие этого белка в обеспечении иммунологической толерантности при беременности, вероятно, через подавление материнского иммунного ответа на плод. Таким образом, бывшие вирусные белки оболочки были адаптированы для выполнения принципиально новых функций, критически важных для успешного вынашивания беременности.

Белок супрессин, ген которого также происходит из ERV, выполняет противоположные функции, ингибируя слияние клеток. Супрессин обнаружен в культивируемых клетках трофобласта человека и образцах ткани плаценты. Супрессин использует ASCT2 в качестве рецептора для ингибирования слияния клеток цитотрофобласта, опосредованного синцитином-1 (Sugimoto et al., 2013). В развитии плаценты баланс экспрессии генов синцитина и супрессина определяет пути дифференцировки трофобласта. Это равновесие направляет клетки либо к слиянию, формируя многоядерный синцитиотрофобласт, либо к инвазии, образуя инвазивный трофобласт. Таким образом, регуляция этих двух HERV-производных генов критична для нормального формирования и функции плаценты.

От ERV также произошли импринтированные гены *PEG10* (paternally expressed 10) и *PEG11/RTL1* (retrotransposon like 1), экспрессирующиеся с отцовского гомолога. *PEG10* содержит две перекрывающиеся открытые рамки считывания, продукт одной из которых обладает протеазной активностью и играет важную роль в формировании капилляров плода у мышей (Clark et al., 2007). Как *PEG10*, так и *PEG11/RTL1* кодируют белки, имеющие высокую гомологию с белками группоспецифического антигена и полимеразы ретротранспозона *sushi-ichi* генома рыбы-собака, относящегося к семейству *Ty3/gypsy* (Kim et al., 1994; Song et al., 1994). Функциональные исследования на модельных организмах продемонстрировали ключевую роль этих генов в эмбриональном развитии.

У мышей с нокаутом *PEG10* отсутствуют лабиринтный и трабекулярный слои хориона, что сопровождается ранней эмбриональной летальностью (Ono et al., 2006). Кроме того, делеция *PEG10*, индуцированная с помощью CRISPR-Cas, в стволовых клетках трофобласта приводила к нарушению их дифференцировки. Повышенная экспрессия гена *PEG11* либо ее дефицит приводили к поздней эмбриональной летальности и неонатальной смерти с повреждением капиллярных сетей плаценты у мыши (Sekita et al., 2008; Kitazawa et al., 2017). Эти данные под-

черкивают фундаментальное значение ERV-производных генов в обеспечении нормального развития плаценты и успешного течения беременности, демонстрируя сложные эволюционные механизмы экзаптации вирусных элементов для выполнения критических физиологических функций.

Мобильные генетические элементы как источник плацента-специфичных энхансеров

Последовательности, относящиеся к ТЕ, демонстрируют широкое распространение в геноме человека при обнаружении как внутри генов, так и в прилегающих к ним регуляторных областях. Согласно данным Refseq, 27.4 % транскрибируемых последовательностей ДНК человека имеет по крайней мере один вариант транскрипта с вставками последовательностей ТЕ в нетранслируемых областях (van de Lagemaat et al., 2003). Около 45 % энхансеров человека происходят от ТЕ (Simonti et al., 2017).

Функция энхансеров заключается в регуляции экспрессии генов посредством связывания факторов транскрипции. В плацентарной ткани наблюдается значительное преобладание определенных классов транспозонов среди плацента-специфичных энхансеров. Наибольшую представленность демонстрируют LTR-ретротранспозоны, за которыми следуют элементы SINE, LINE и ДНК-транспозоны (Sun et al., 2021). У человека энхансеры, полученные из ТЕ, участвуют в контекст-специфической регуляции генов, включая экспрессию генов, связанных с беременностью, ранним эмбриональным развитием и формированием врожденного иммунитета (Modzelewski et al., 2022).

Энхансеры человеческой плаценты часто совпадают с определенными семействами эндогенных ретровирусов (ERV), в том числе MER21A, MER41A/B и MER39B, связанные с иммунным ответом и функцией плаценты (Sun et al., 2021). Элементы MER41A/B создают множественные сайты связывания для факторов транскрипции, включая участок, расположенный рядом с геном *FBN2*, который кодирует плацента-специфичный пептидный гормон плацентин, стимулирующий секрецию глюкозы и инвазию трофобласта (Yu et al., 2020; Sun et al., 2021). Семейство MER41 имеет шесть подсемейств, в том числе A/B/C/D/E/G (Kojima, 2018). Эволюционное значение этих элементов подчеркивается их ролью в формировании интерферон-стимулированных цис-регуляторных элементов, взаимодействующих с ключевыми транскрипционными факторами STAT1 и IRF1 (Schmid, Bucher, 2010; Chuong et al., 2016; Buttler, Chuong, 2022).

Другим важным представителем ТЕ-производных регуляторных элементов является LTR10A, функционирующий как мощный энхансер для критически важных плацентарных генов, включая *ENG* (Frost et al., 2023). Белок ENG играет существенную роль в регуляции дифференцировки трофобласта (Mano et al., 2011).

Лептин (LEP), кодируемый одним из ТЕ-регулируемых генов, выполняет множественные функции в ранний период беременности. Этот гормон участвует в регуляции процессов имплантации, инвазии трофобласта и ангиогенеза плаценты, создавая необходимые условия для нормального развития плода (Pérez-Pérez et al., 2018). Кроме

регуляторной функции, лептин способствует пролиферации трофобласта и подавляет апоптотические процессы (Magariños et al., 2007; Pérez-Pérez et al., 2018). Экспрессия *LEP* в плаценте находится под контролем транспозона *MER11* (Bi et al., 1997).

Не менее важную роль играет ген кортиколиберина (*CRH*), регулирующий продолжительность беременности. Его плацентарная экспрессия контролируется специфичным для приматов элементом *THE1B* (Dunn-Fletcher et al., 2018).

Элементы *LTR8B* и *MER11D*, ассоциированные с кластером генов *PSG* (Frost et al., 2023), кодирующим специфические гликопротеины беременности, демонстрируют интересные эволюционные закономерности. Их распределение среди приматов коррелирует с типом плацентации: от 6–24 генов у обезьян Старого Света до 1–7 генов у обезьян Нового Света и полного отсутствия у лемуров с эпителиохориальной плацентой (Zimmermann, Kammerer, 2021). Конвергентная эволюция этого кластера у приматов и мышей (Rudert et al., 1989) свидетельствует о его важной роли в развитии гемохориальной плаценты. Эти результаты предполагают, что интеграция элементов *LTR8B* перед расширением кластера *PSG* у людей была важным шагом, способствующим высокой экспрессии этих генов в трофобласте.

Функция генов *PSG* во время беременности остается неясной, однако низкие уровни циркулирующих *PSG* связаны с привычным невынашиванием беременности, задержкой роста плода и преэклампсией (Towler et al., 1977; Arnold et al., 1999).

Особый механизм регуляции демонстрируют элементы *MER61D/E*, участвующие в формировании сайтов связывания для фактора транскрипции *TP63* (Li et al., 2014). Этот фактор, родственник *p53* (Riege et al., 2020), поддерживает пролиферацию трофобласта, предотвращая преждевременную дифференцировку. Элементы *MER61* расширяют сеть связывания *TP63*, участвуя в клеточных стрессовых ответах (Su et al., 2015), что подчеркивает многофункциональность транспозонных элементов в регуляции плацентарного развития.

Плацента-специфичная экспрессия генов с промоторов мобильных генетических элементов

Промоторы, образовавшиеся из транспозонов, представляют собой эволюционно значимый механизм координированной регуляции генов (Modzelewski et al., 2022). Такие механизмы особенно важны во время критических периодов эмбрионального развития, требующих точной временной и пространственной организации экспрессии генов. Кроме того, транспозон-производные регуляторные элементы повышают надежность генетических программ за счет создания избыточности в сетях взаимодействия транскрипционных факторов.

Все порядки ретротранспозонов и ДНК-транспозонов могут инициировать образование химерных транскриптов в эмбрионах млекопитающих, хотя их относительная активность существенно варьирует между видами и стадиями развития (Oomen et al., 2025). Наибольшая концентрация таких транскриптов наблюдается в ооцитах и на

стадии активации эмбрионального генома, охватывающей период от двухклеточной стадии до стадии плотной морулы (8–16 бластомеров). Интеграция ТЕ-производных промоторных последовательностей в геном хозяина создает эволюционные предпосылки для появления новых паттернов экспрессии генов в различных клеточных типах, а также способствует генерации укороченных или удлиненных белковых изоформ, что в конечном итоге может приводить к неофункционализации генов (Ashley et al., 2018).

Сравнительный анализ транскриптомов преимплантационных эмбрионов пяти видов плацентарных млекопитающих (мыши, свиньи, коровы, кролика и макаки-резуса) выявил видоспецифичные особенности транспозон-опосредованной регуляции. В эмбрионах мышей преобладают *LTR*-элементы (59 % всех ТЕ-иницированных транскриптов), тогда как у кроликов доминируют *LINE*-элементы (40 %), а у макак-резусов – *SINE*-элементы (42 %). Примечательно, что *SINE*-элементы, несмотря на их относительно недавнее эволюционное происхождение, демонстрируют способность формировать химерные транскрипты у всех исследованных видов, хотя их количество существенно варьирует: от 112 транскриптов у коров до 3910 у макак-резусов (Oomen et al., 2025). Эти данные подчеркивают важную роль транспозонных элементов в регуляции раннего эмбрионального развития у плацентарных млекопитающих.

Механизмы ТЕ-опосредованной регуляции экспрессии отличаются значительным разнообразием. Транспозон-производные промоторы могут либо сливаться с каноническими промоторами генов, либо полностью их заменять, а также функционировать в качестве альтернативных регуляторных элементов, расположенных в различных позициях относительно сайта инициации транскрипции. Особый интерес представляют *LTR*-элементы, которые сохраняют промоторную активность как в смысловой, так и в антисмысловой ориентации (van de Lagemaat et al., 2003).

Классическим примером ТЕ-опосредованной регуляции служит ген *CYP19A1*, кодирующий ароматазу *P450*, экспрессия которого в плаценте контролируется *LTR*-промотором *MER21A* (van de Lagemaat et al., 2003). Также показательный случай – ген плейотрофина (*PTN*), демонстрирующий тканеспецифическую альтернативную регуляцию: в то время как один из его транскриптов экспрессируется повсеместно, включая плацентарную ткань, другой вариант, управляемый 5'-*LTR* *HERV-E*, проявляет строгую плацента-специфичность (Reiss et al., 2007; Benson et al., 2009).

Еще пример – ген *INSL4*, кодирующий специфичный для приматов пептид инсулиноподобного гормона и участвующий в апоптозе клеток плаценты. Его экспрессия находится под контролем *HERV*-элемента, что, вероятно, обуславливает плацента-специфичный характер экспрессии у человека и других современных приматов (Macaulay et al., 2011).

Антисмысловый промотор *LINE-1* также может инициировать образование химерных транскриптов, в которых 5'-антисмысловые последовательности *LINE-1* соединяются с экзонами соседних генов посредством сплайсинга. Однако функциональное значение активации *LINE-1*

элементов в плаценте до настоящего времени не ясно. Ранее с помощью биоинформационных методов удалось идентифицировать 988 предполагаемых химерных транскриптов LINE-1, причем 911 из них описаны впервые (Criscione et al., 2016). Характерно, что среди этих транскриптов преобладают продукты генов, специфичных для нервной ткани и плаценты, однако экспериментального подтверждения этих данных пока не получено.

Важным этапом в установлении и поддержании беременности у многих плацентарных млекопитающих является дифференциация (децидуализация) стромальных фибробластов эндометрия в децидуальные стромальные клетки в ответ на прогестерон. Децидуализация вызывает масштабное перепрограммирование в эндометрии, что приводит к резким изменениям экспрессии генов, привлечению иммуносупрессивных иммунных клеток, ремоделированию сосудов и секреторной трансформации маточных желез (Gellersen et al., 2007). У млекопитающих около 13 % дифференциально экспрессируемых генов эндометрия локализовано в пределах 200 т.п.н. от специфичного для плацентарных млекопитающих ДНК-транспозона MER20 (TE II класса), который, предположительно, участвует в регуляции ключевых плацентарных генетических сетей, включая цАМФ-зависимые сигнальные пути в эндометриальных клетках (Lynch et al., 2011). MER20 содержит множественные сайты связывания для различных транскрипционных факторов, а древние транспозоны млекопитающих в целом обогащены гормон-чувствительными регуляторными элементами, определяющими клеточную идентичность эндометрия (Lynch et al., 2015).

Кроме того, картирование функционально активных областей генома в децидуальных стромальных клетках показало, что около 90 % областей открытого хроматина, 58 % энхансеров и 31 % промоторов перекрывалось с регионами ДНК, происходящими из древних ТЕ, большинство из которых были специфично для млекопитающих или эутериев (Lynch et al., 2015).

Таким образом, процесс эволюционного одомашнивания транспозонных элементов в геноме млекопитающих привел к формированию уникального регуляторного ландшафта, необходимого для развития и функционирования плаценты как эволюционно нового органа. Эти изменения затронули как зародышевый, так и материнский компоненты плаценты, обеспечив сложные механизмы их взаимодействия.

Альтернативные механизмы воздействия мобильных генетических элементов на развитие плаценты

Помимо уже описанных механизмов регуляции развития плаценты, ТЕ выполняют и другие функции в организме млекопитающих, хотя и не изученные подробно в контексте плацентации, но демонстрирующие важную роль в процессах раннего эмбрионального развития, характеризующегося также состоянием гипометилирования генома.

Особый интерес представляет транспозон-зависимый альтернативный сплайсинг, где ТЕ могут содержать донорные или акцепторные сайты сплайсинга, изменяя ка-

нонические пути процессинга пре-мРНК и способствуя появлению новых белковых изоформ с уникальными функциональными свойствами (Modzelewski et al., 2022).

Яркой иллюстрацией данного феномена служит элемент AluY, который интегрировался в интрон 6 гена *TBX1* в геноме предка гоминоидов около 25 млн лет назад. Взаимодействие этого элемента с более древним AluSx1, расположенным в обратной ориентации, приводит к образованию шпильковой структуры в пре-мРНК, что исключает экзон 6 из зрелой мРНК. Возникшая в результате альтернативная изоформа *TBX1*Δexon6, специфичная для гоминоидов, по времени своего появления коррелирует с утратой хвоста в этой эволюционной линии. Экспериментальная экспрессия данной изоформы у мышей приводит к нарушениям развития хвостового отдела, подтверждая ключевую роль этой ТЕ-опосредованной модификации в эволюции морфологии приматов (Xia et al., 2024).

Транспозонные элементы также оказывают существенное влияние на архитектуру хроматина через формирование сайтов связывания для белка CTCF, опосредующего образование топологически ассоциированных доменов (TAD) (Rao et al., 2017). Примерно 20 % видоспецифичных TAD содержит сайты CTCF, производные от видоспецифичных ТЕ (Choudhary et al., 2020). Хотя большинство границ TAD эволюционно консервативно (Vietri et al., 2015), элементы SINE демонстрируют значительное обогащение в этих регионах (Lu et al., 2020), выполняя, по-видимому, стабилизирующую функцию для кластеров CTCF-сайтов (Kentepozidou et al., 2020). ТЕ также могут способствовать установлению видоспецифических хроматиновых петель путем внесения новых якорных мотивов CTCF (Choudhary et al., 2020).

Примечательно, что некоторые TAD в плюрипотентных стволовых клетках формируются альтернативным механизмом, зависящим от транскрипции элементов *HERV-H* (Santoni et al., 2012; Ohnuki et al., 2014). Аналогично в клетках эмбрионов мыши на стадии 2 клеток элементы *MERVL* не только являются основным источником промоторов для управления экспрессией генов раннего эмбрионального развития, но и способствуют формированию границ доменов (Kruse et al., 2019). Подобные механизмы могут участвовать в установлении специфических хроматиновых конформаций и в стволовых клетках трофобласта, определяя их дифференцировочный потенциал.

Транспозонные элементы активно участвуют в процессах ремоделирования хроматина. Показано, что экспрессия LINE-1 играет важную роль в организации хроматина во время активации зиготического генома мыши. Длительная транскрипционная активация LINE-1 или преждевременное транскрипционное подавление LINE-1 в зиготах мыши приводит к остановке развития. Однако этот эффект не объясняется белками, кодируемыми LINE-1, а зависит от экспрессии некодирующих РНК LINE-1 (Jachowicz et al., 2017). Они действуют как ядерный каркас для привлечения белков Nucleolin и Kap1 для подавления программы транскрипции *Dux/MERVL* на стадии 2 клеток и поддержания работы сети генов плюрипотентности в эмбриональных стволовых клетках мышей (Percharde et al., 2018).

Интересно, что элементы HERV-K, относительно недавно внедрившиеся в геном человека (Belshaw et al., 1999), активно транскрибируются в ходе нормального эмбриогенеза человека, начиная со стадии 8 клеток и до стадии преимплантационной бластоцисты. Аналогичные механизмы могут регулировать баланс между пролиферацией и дифференцировкой клеток трофобласта, определяя правильное формирование плацентарных структур.

Важным эволюционным механизмом является ТЕ-опосредованная рекомбинация, часто происходящая между видоспецифичными элементами Alu и LTR, которая может приводить к дубликации генов с последующей их неофункционализацией. Классическим примером служит дубликация гена гормона роста у катаринных приматов, вызванная рекомбинацией между элементами Alu (Barsh et al., 1983). Гормон роста с дублированными генами экспрессируется в плаценте и взаимодействует с рецепторами гормона роста и пролактина в тканях плаценты (Haig, 2008). Этот пример показывает, как ТЕ-опосредованные геномные перестройки могут непосредственно влиять на плацентарную физиологию и эволюцию.

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают, что раннее развитие эмбрионов человека происходит в условиях активного участия транскриптов ретровирусов и ретротранспозонов (Grow et al., 2015), что подчеркивает фундаментальную роль этих элементов в становлении и регуляции эмбриогенеза у млекопитающих. Эти же принципы, вероятно, действуют и в плаценте, делая мобильные элементы важными участниками формирования и функционирования этого уникального органа.

Заключение

Эволюционная персистенция транспозонов в геномах млекопитающих отчасти обусловлена их стратегической интеграцией в критически важные процессы раннего развития плаценты. Принципиально важно, что такая интеграция обеспечивает ТЕ двойное селективное преимущество: гарантированную вертикальную передачу посредством встраивания в гены, необходимые для имплантации и плацентации (где их элиминация приводит к эмбриональной летальности), и доступ к уникальной эпигенетической нише. Глобальное гипометилирование и наличие частично метилированных доменов в плаценте создают среду, допускающую ограниченную активность ретротранспозонов без катастрофических последствий для организма-хозяина.

Критически значимым аспектом является синергия между непродолжительным существованием плаценты и репликативными стратегиями ТЕ: кратковременность существования этого органа снижает долгосрочные риски неконтролируемой транспозиции, одновременно предоставляя уникальную возможность для функционального тестирования новых вставок мобильных элементов. Частично метилированные домены в геноме клеток трофобласта выступают молекулярной платформой для экспансии, где потенциально полезные новые регуляторные механизмы, такие как предоставление альтернативных промоторов или энхансеров, селективно закрепляются в геноме. Эта динамика трансформирует изначально

паразитические отношения в симбиоз, где ТЕ получают гарантию репликации и передачи, а хозяин – источник эволюционных инноваций для регуляции плацентарного развития.

Список литературы / References

- Arnold L.L., Doherty T.M., Flor A.W., Simon J.A., Chou J.Y., Chan W.Y., Mansfield B.C. Pregnancy-specific glycoprotein gene expression in recurrent aborters: a potential correlation to interleukin-10 expression. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41(3):174-182. doi 10.1111/j.1600-0897.1999.tb00530.x
- Ashley J., Cordy B., Lucia D., Fradkin L.G., Budnik V., Thomson T. Retrovirus-like gag protein arc1 binds RNA and traffics across synaptic boutons. *Cell.* 2018;172(1-2):262-274.e11. doi 10.1016/j.cell.2017.12.022
- Barsh G.S., Seeburg P.H., Gelinas R.E. The human growth hormone gene family: structure and evolution of the chromosomal locus. *Nucleic Acids Res.* 1983;11(12):3939-3958. doi 10.1093/nar/11.12.3939
- Belshaw P.J., Walsh C.T., Stachelhaus T. Aminoacyl-CoAs as probes of condensation domain selectivity in nonribosomal peptide synthesis. *Science.* 1999;284(5413):486-489. doi 10.1126/science.284.5413.486
- Benson D.A., Karsch-Mizrachi I., Lipman D.J., Ostell J., Sayers E.W. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(D1):D26-D31. doi 10.1093/nar/gkn723
- Bi S., Gavrilova O., Gong D.W., Mason M.M., Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem.* 1997;272(48):30583-30588. doi 10.1074/jbc.272.48.30583
- Bourque G., Burns K.H., Gehring M., Gorbunova V., Seluanov A., Hammell M., Imbeault M., Izsvák Z., Levin H.L., Macfarlan T.S., Mager D.L., Feschotte C. Ten things you should know about transposable elements. *Genome Biol.* 2018;19(1):199. doi 10.1186/s13059-018-1577-z
- Brosius J.P. Analyses and interventions: anthropological engagements with environmentalism. *Curr Anthropol.* 1999;40(3):277-309. doi 10.1086/200019
- Brosius J., Gould S.J. On “genomenclature”: a comprehensive (and respectful) taxonomy for pseudogenes and other “junk DNA”. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(22):10706-10710. doi 10.1073/pnas.89.22.10706
- Buttler C.A., Chuong E.B. Emerging roles for endogenous retroviruses in immune epigenetic regulation. *Immunol Rev.* 2022;305(1):165-178. doi 10.1111/immr.13042
- Chesnokova E., Beletskiy A., Kolosov P. The role of transposable elements of the human genome in neuronal function and pathology. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5847. doi 10.3390/ijms23105847
- Choudhary M.N.K., Friedman R.Z., Wang J.T., Jang H.S., Zhuo X., Wang T. Co-opted transposons help perpetuate conserved higher-order chromosomal structures. *Genome Biol.* 2020;21(1):16. doi 10.1186/s13059-019-1916-8
- Chuong E.B., Elde N.C., Feschotte C. Regulatory evolution of innate immunity through co-option of endogenous retroviruses. *Science.* 2016;351(6277):1083-1087. doi 10.1126/science.aad5497
- Clark M.B., Jänicke M., Gottesbühren U., Legge M., Poole E.S., Warren P.T. Mammalian gene *PEG10* expresses two reading frames by high efficiency –1 frameshifting in embryonic-associated tissues. *J Biol Chem.* 2007;282(52):37359-37369. doi 10.1074/jbc.M705676200
- Criscione S.W., Theodosakis N., Micevic G., Cornish T.C., Burns K.H., Neretti N., Rodić N. Genome-wide characterization of human L1 antisense promoter-driven transcripts. *BMC Genomics.* 2016;17:463. doi 10.1186/s12864-016-2800-5
- de Koning A.P.J., Gu W., Castoe T.A., Batzer M.A., Pollock D.D. Repetitive elements may comprise over two-thirds of the human genome. *PLoS Genet.* 2011;7(12):e1002384. doi 10.1371/journal.pgen.1002384

- Doolittle W.F., Sapienza C. Selfish genes, the phenotype paradigm and genome evolution. *Nature*. 1980;284(5757):601-603. doi 10.1038/284601a0
- Dunn-Fletcher C.E., Muglia L.M., Pavlicev M., Wolf G., Sun M.A., Hu Y.C., Huffman E., ... Swaggart K.A., Lamm K.Y.B., Jones H., Macfarlan T.S., Muglia L.J. Anthropoid primate-specific retroviral element THE1B controls expression of *CRH* in placenta and alters gestation length. *PLoS Biol*. 2018;16:e2006337. doi 10.1371/journal.pbio.2006337
- Ehrlich M., Gama-Sosa M.A., Huang L.-H., Midgett R.M., Kuo K.C., McCune R.A., Gehrke C. Amount and distribution of 5-methylcytosine in human DNA from different types of tissues or cells. *Nucleic Acids Res*. 1982;10(8):2709-2721. doi 10.1093/nar/10.8.2709
- Frost J.M., Amante S.M., Okae H., Jones E.M., Ashley B., Lewis R.M., Cleal J.K., Caley M.P., Arima T., Maffucci T., Branco M.R. Regulation of human trophoblast gene expression by endogenous retroviruses. *Nat Struct Mol Biol*. 2023;30(4):527-538. doi 10.1038/s41594-023-00960-6
- Gellersen B., Brosens I.A., Brosens J.J. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Semin Reprod Med*. 2007;25(6):445-453. doi 10.1055/s-2007-991042
- Grow E.J., Flynn R.A., Chavez S.L., Bayless N.L., Wossidlo M., Wesche D.J., Martin L., Ware C.B., Blish C.A., Chang H.Y., Pera R.A., Wysocka J. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature*. 2015;522(7555):221-225. doi 10.1038/nature14308
- Haig D. Placental growth hormone-related proteins and prolactin-related proteins. *Placenta*. 2008;29:S36-S41. doi 10.1016/j.placenta.2007.09.010
- Hamilton W.J., Boyd J.D. Development of the human placenta in the first three months of gestation. *J Anat*. 1960;94(3):297-328
- Honda T. Links between human LINE-1 retrotransposons and hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma. *Front Chem*. 2016;4:21. doi 10.3389/fchem.2016.00021
- Hoyt S.J., Storer J.M., Hartley G.A., Grady P.G.S., Gershman A., de Lima L.G., Limouse C., ... Eichler E.E., Phillippy A.M., Timp W., Miga K.H., O'Neill R.J. From telomere to telomere: the transcriptional and epigenetic state of human repeat elements. *Science*. 2022; 376(6588):eabk3112. doi 10.1126/science.abk3112
- Jachowicz J.W., Bing X., Pontabry J., Bošković A., Rando O.J., Torres-Padilla M.-E. LINE-1 activation after fertilization regulates global chromatin accessibility in the early mouse embryo. *Nat Genet*. 2017; 49(10):1502-1510. doi 10.1038/ng.3945
- Johnson W.E. Origins and evolutionary consequences of ancient endogenous retroviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(6):355-370. doi 10.1038/s41579-019-0189-2
- Kentepozidou E., Aitken S.J., Feig C., Stefflova K., Ibarra-Soria X., Odom D.T., Roller M., Flicek P. Clustered CTCF binding is an evolutionary mechanism to maintain topologically associating domains. *Genome Biol*. 2020;21(1):5. doi 10.1186/s13059-019-1894-x
- Kim A., Terzian C., Santamaria P., Pelisson A., Purd'homme N., Bucheton A. Retroviruses in invertebrates: the gypsy retrotransposon is apparently an infectious retrovirus of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(4):1285-1289. doi 10.1073/pnas.91.4.1285
- Kitazawa M., Tamura M., Kaneko-Ishino T., Ishino F. Severe damage to the placental fetal capillary network causes mid-to late fetal lethality and reduction in placental size in *Peg11/Rtl1* KO mice. *Genes Cells*. 2017;22(2):174-188. doi 10.1111/gtc.12465
- Kojima K.K. Human transposable elements in Repbase: genomic footprints from fish to humans. *Mob DNA*. 2018;9:2. doi 10.1186/s13100-017-0107-y
- Kramerov D.A., Vassetzky N.S. SINES. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2011;2(6):772-786. doi 10.1002/wrna.91
- Kruse K., Díaz N., Enriquez-Gasca R., Gaume X., Torres-Padilla M.-E., Vaquerizas J.M. Transposable elements drive reorganisa-
- tion of 3D chromatin during early embryogenesis. *BioRxiv*. 2019. doi 10.1101/523712
- Lanciano S., Philippe C., Sarkar A., Pratella D., Domrane C., Doucet A.J., van Essen D., Saccani S., Ferry L., Defossez P.A., Cristofari G. Locus-level L1 DNA methylation profiling reveals the epigenetic and transcriptional interplay between L1s and their integration sites. *Cell Genom*. 2024;4(2):100498. doi 10.1016/j.xgen.2024.100498
- Lee M., Ahmad S.F., Xu J. Regulation and function of transposable elements in cancer genomes. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1):157. doi 10.1007/s00018-024-05195-2
- Li Y., Moretto-Zita M., Leon-Garcia S., Parast M.M. p63 inhibits extravillous trophoblast migration and maintains cells in a cytotrophoblast stem cell-like state. *Am J Pathol*. 2014;184(12):3332-3343. doi 10.1016/j.ajpath.2014.08.006
- Lou C., Goodier J.L., Qiang R.A. Potential new mechanism for pregnancy loss: considering the role of LINE-1 retrotransposons in early spontaneous miscarriage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):6. doi 10.1186/s12958-020-0564-x
- Lu J.Y., Shao W., Chang L., Yin Y., Li T., Zhang H., Hong Y., ... Liu W., Yan P., Ramalho-Santos M., Sun Y., Shen X. Genomic repeats categorize genes with distinct functions for orchestrated regulation. *Cell Rep*. 2020;30(10):3296-3311. doi 10.1016/j.celrep.2020.02.048
- Lynch V.J., Leclerc R.D., May G., Wagner G.P. Transposon-mediated rewiring of gene regulatory networks contributed to the evolution of pregnancy in mammals. *Nat Genet*. 2011;43(11):1154-1159. doi 10.1038/ng.917
- Lynch V.J., Nnamani M.C., Kapusta A., Brayer K., Plaza S.L., Mazur E.C., Emera D., ... Young S.L., Lieb J.D., DeMayo F.J., Feschotte C., Wagner G.P. Ancient transposable elements transformed the uterine regulatory landscape and transcriptome during the evolution of mammalian pregnancy. *Cell Rep*. 2015;10(4):551-561. doi 10.1016/j.celrep.2014.12.052
- Macaulay E.C., Weeks R.J., Andrews S., Morison I.M. Hypomethylation of functional retrotransposon-derived genes in the human placenta. *Mamm Genome*. 2011;22(11-12):722-735. doi 10.1007/s00335-011-9355-1
- Magariños M.P., Sánchez-Margalet V., Kotler M., Calvo J.C., Varone C.L. Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biol Reprod*. 2007;76(2):203-210. doi 10.1095/biolreprod.106.051391
- Mangency M., Renard M., Schlecht-Louf G., Bouallaga I., Heidmann O., Letzelter C., Richaud A., Ducos B., Heidmann T. Placental syncytins: genetic disjunction between the fusogenic and immunosuppressive activity of retroviral envelope proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(51):20534-20539. doi 10.1073/pnas.0707873105
- Mano Y., Kotani T., Shibata K., Matsumura H., Tsuda H., Sumigama S., Yamamoto E., Iwase A., Senga T., Kikkawa F. The loss of endoglin promotes the invasion of extravillous trophoblasts. *Endocrinology*. 2011;152(11):4386-4394. doi 10.1210/en.2011-1088
- Modzelewski A.J., Chong J.G., Wang T., He L. Mammalian genome innovation through transposon domestication. *Nat Cell Biol*. 2022; 24(9):1332-1340. doi 10.1038/s41556-022-00970-4
- Mustafin R.N. Functional dualism of transposon transcripts in evolution of eukaryotic genomes. *Russ J Dev Biol*. 2018;49:339-355. doi 10.1134/S1062360418070019
- Nelson P.N., Carnegie P.R., Martin J., Davari Ejtahadi H., Hooley P., Roden D., Rowland-Jones S., Warren P., Astley J., Murray P.G. Demystified. Human endogenous retroviruses. *Mol Pathol*. 2003; 56(1):11-18. doi 10.1136/mp.56.1.11
- Novakovic B., Saffery R. Placental pseudo-malignancy from a DNA methylation perspective: unanswered questions and future directions. *Front Genet*. 2013;4:285. doi 10.3389/fgene.2013.00285
- Ohnuki M., Tanabe K., Sutou K., Takahashi K. Dynamic regulation of human endogenous retroviruses mediates factor-induced reprogramming and differentiation potential. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(34):12426-12431. doi 10.1073/pnas.1413299111

- Ono R., Nakamura K., Inoue K., Naruse M., Usami T., Wakisaka-Saito N., Hino T., ... Miki H., Kohda T., Ogura A., Yokoyama M., Kaneko-Ishino T. Deletion of Peg10, an imprinted gene acquired from a retrotransposon, causes early embryonic lethality. *Nat Genet.* 2006;38(1):101-106. doi 10.1038/ng1699
- Oomen M.E., Rodriguez-Terrones D., Kurome M., Zakhartchenko V., Mottes L., Simmet K., Noll C., ... Savatier P., Göke J., Wolf E., Kaessmann H., Torres-Padilla M. An atlas of transcription initiation reveals regulatory principles of gene and transposable element expression in early mammalian development. *Cell.* 2025;188(4):1156-1174.e20. doi 10.1016/j.cell.2024.12.013
- Percharde M., Lin C.-J., Yin Y., Guan J., Peixoto G.A., Bulut-Karslioglu A., Biechele S., Huang B., Shen X., Ramalho-Santos M. A LINE1-nucleolin partnership regulates early development and ESC identity. *Cell.* 2018;174(2):391-405.e19. doi 10.1016/j.cell.2018.05.043
- Pérez-Pérez A., Toro A., Vilarino-García T., Maymó J., Guadix P., Dueñas J., Fernández-Sánchez M., Varone C., Sánchez-Margalet V. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):716-727. doi 10.1111/jcmm.13369
- Pötgens A.J.G., Schmitz U., Bose P., Versmold A., Kaufmann P., Frank H.-G. Mechanisms of syncytial fusion: a review. *Placenta.* 2002;23:S107-S113. doi 10.1053/plac.2002.0772
- Price E.M., Cotton A.M., Peñaherrera M.S., McFadden D.E., Kober M.S., Robinson W. Different measures of “genome-wide” DNA methylation exhibit unique properties in placental and somatic tissues. *Epigenetics.* 2012;7(6):652-663. doi 10.4161/epi.20221
- Rao S.S.P., Huang S.C., Glenn St Hilaire B., Engreitz J.M., Perez E.M., Kieffer-Kwon K.R., Sanborn A.L., ... Schlick T., Bernstein B.E., Casellas R., Lander E.S., Aiden E.L. Cohesin loss eliminates all loop domains. *Cell.* 2017;171(2):305-320.e24. doi 10.1016/j.cell.2017.09.026
- Reiss D., Zhang Y., Mager D.L. Widely variable endogenous retroviral methylation levels in human placenta. *Nucleic Acids Res.* 2007;35(14):4743-4754. doi 10.1093/nar/gkm455
- Riege K., Kretzmer H., Sahn A., McDade S.S., Hoffmann S., Fischer M. Dissecting the DNA binding landscape and gene regulatory network of p63 and p53. *eLife.* 2020;9:e63266. doi 10.7554/eLife.63266
- Robinson W.P., Price E.M. The human placental methylome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(5):a023044. doi 10.1101/cshperspect.a023044
- Rondinone O., Murgia A., Costanza J., Tabano S., Camanni M., Corsaro L., Fontana L., ... Ferrazzi E., Bosari S., Gentilini D., Sirchia S.M., Miozzo M. Extensive placental methylation profiling in normal pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2136. doi 10.3390/ijms22042136
- Rudert F., Zimmermann W., Thompson J.A. Intra- and interspecies analyses of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family reveal independent evolution in primates and rodents. *J Mol Evol.* 1989;29(2):126-134. doi 10.1007/BF02100111
- Santoni F.A., Guerra J., Luban J. HERV-H RNA is abundant in human embryonic stem cells and a precise marker for pluripotency. *Retrovirology.* 2012;9:111. doi 10.1186/1742-4690-9-111
- Schmid D., Bucher P. MER41 repeat sequences contain inducible STAT1 binding sites. *PLoS One.* 2010;5(7):e11425. doi 10.1371/journal.pone.0011425
- Sekita Y., Wagatsuma H., Nakamura K., Ono R., Kagami M., Wakisaka N., Hino T., ... Ogura A., Ogata T., Yokoyama M., Kaneko-Ishino T., Ishino F. Role of retrotransposon-derived imprinted gene, *Rtl1*, in the fetomaternal interface of mouse placenta. *Nat Genet.* 2008;40(2):243-248. doi 10.1038/ng.2007.51
- Shimode S. Acquisition and exaptation of endogenous retroviruses in mammalian placenta. *Biomolecules.* 2023;13(10):1482. doi 10.3390/biom13101482
- Simonti C.N., Pavličev M., Capra J.A. Transposable element exaptation into regulatory regions is rare, influenced by evolutionary age, and subject to pleiotropic constraints. *Mol Biol Evol.* 2017;34(11):2856-2869. doi 10.1093/molbev/msx219
- Slotkin R.K., Martienssen R. Transposable elements and the epigenetic regulation of the genome. *Nat Rev Genet.* 2007;8(4):272-285. doi 10.1038/nrg2072
- Song S.U., Gerasimova T., Kurkulos M., Boeke J.D., Corces V.G. An Env-like protein encoded by a *Drosophila* retroelement: evidence that *gypsy* is an infectious retrovirus. *Genes Dev.* 1994;8(17):2046-2057. doi 10.1101/gad.8.17.2046
- Su D., Wang X., Campbell M.R., Song L., Safi A., Crawford G.E., Bell D.A. Interactions of chromatin context, binding site sequence content, and sequence evolution in stress-induced p53 occupancy and transactivation. *PLoS Genet.* 2015;11(1):e1004885. doi 10.1371/journal.pgen.1004885
- Sugimoto J., Sugimoto M., Bernstein H., Jinno Y., Schust D. A novel human endogenous retroviral protein inhibits cell-cell fusion. *Sci Rep.* 2013;3:1462. doi 10.1038/srep01462
- Sun M., Wolf G., Wang Y., Senft A.D., Ralls S., Jin J., Dunn-Fletcher C.E., Muglia L.J., Macfarlan T.S. Endogenous retroviruses drive lineage-specific regulatory evolution across primate and rodent placentae. *Mol Biol Evol.* 2021;38(11):4992-5004. doi 10.1093/molbev/msab223
- Towler C.M., Horne C.H.W., Jandial V., Campbell D.M., MacGillivray I. Plasma levels of pregnancy-specific β -glycoprotein in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977;84(4):258-263. doi 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12573.x
- van de Lagemaat L.N., Landry J.R., Mager D.L., Medstrand P. Transposable elements in mammals promote regulatory variation and diversification of genes with specialized functions. *Trends Genet.* 2003;19(10):530-536. doi 10.1016/j.tig.2003.08.004
- Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Yu., Markov A.V., Zhigalina D.I., Zatulala L.A., Lee V.A., Serdyukova E.S., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Kashevarova A.A., Lebedev I.N. LINE-1 retrotransposon methylation in chorionic villi of first trimester miscarriages with aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(1):139-149. doi 10.1007/s10815-020-02003-1
- Vietri M., Schink K.O., Campsteijn C., Wegner C.S., Schultz S.W., Christ L., Thoresen S.B., Brech A., Raiborg C., Stenmark H. Spastin and ESCRT-III coordinate mitotic spindle disassembly and nuclear envelope sealing. *Nature.* 2015;522(7555):231-235. doi 10.1038/nature14408
- West R.C., Ezashi T., Schoolcraft W.B., Yuan Y. Beyond fusion: a novel role for ERVW-1 in trophoblast proliferation and type I interferon receptor expression. *Placenta.* 2022;126:150-159. doi 10.1016/j.placenta.2022.06.012
- Wicker T., Sabot F., Hua-Van A., Bennetzen J.L., Capy P., Chalhoub B., Flavell A., Leroy P., Morgante M., Panaud O., Paux E., SanMiguel P., Schulman A.H. A unified classification system for eukaryotic transposable elements. *Nat Rev Genet.* 2007;8(12):973-982. doi 10.1038/nrg2165
- Xia B., Zhang W., Zhao G., Zhang X., Bai J., Brosh R., Wudzinska A., ... Dasen J.S., Maurano M.T., Kim S.Y., Boeke J.D., Yanai I. On the genetic basis of tail-loss evolution in humans and apes. *Nature.* 2024;626(8001):1042-1048. doi 10.1038/s41586-024-07095-8
- Yu Y., He J.-H., Hu L.-L., Jiang L.-L., Fang L., Yao G.-D., Wang S.-J., ... Shang T., Sato Y., Kawamura K., Hsueh A.J.W., Sun Y.-P. Placensin is a glucogenic hormone secreted by human placenta. *EMBO Rep.* 2020;21(6):e49530. doi 10.15252/embr.201949530
- Zimmermann W., Kammerer R. The immune-modulating pregnancy-specific glycoproteins evolve rapidly and their presence correlates with hemochorial placentation in primates. *BMC Genomics.* 2021;22(1):128. doi 10.1186/s12864-021-07413-8

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.02.2025. После доработки 15.07.2025. Принята к публикации 16.07.2025.