


doi 10.18699/vjgb-26-69

## Мобильные генетические элементы в патогенезе репродуктивных нарушений человека

А.А. Бабовская , Е.А. Трифонова , В.А. Степанов 

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

**Аннотация.** Мобильные генетические элементы (МГЭ), или транспозоны, представляют собой автономные последовательности ДНК, способные к перемещению и распространению в пределах генома. Долгое время рассматривавшиеся как «эгоистичная» или «мусорная» ДНК в настоящее время МГЭ считаются одними из компонентов, принимающих участие в эволюции генома, регуляции экспрессии генов и патогенезе ряда заболеваний. У человека МГЭ подразделяются на два основных класса: ретротранспозоны (I класс), реплицирующиеся через промежуточную стадию РНК по механизму «копирования–вставки» (copy-and-paste), и ДНК-транспозоны (II класс), перемещающиеся по механизму «вырезания–вставки» (cut-and-paste) без РНК-интермедиата. Ретротранспозоны, по данным проекта «Геном человека», составляют примерно 42 % от доли МГЭ в человеческом геноме. Наиболее многочисленны ретротранспозоны без длинных концевых повторов (non-LTR), среди которых доминируют автономные элементы LINE-1. Несмотря на то что в геноме присутствует около 500 000 копий LINE-1, большинство из них дефектно и лишь малая часть (<100) сохраняет возможность к транспозиции у современного человека. Второй по распространенности группой (около 10.6 %) семейства ретротранспозонов являются короткие диспергированные повторы Alu (SINE-элементы), которые, будучи неавтономными, используют для перемещения и встраивания молекулярный аппарат LINE-1. Активность МГЭ – строго регулируемый процесс в соматических тканях. Эпигенетические механизмы, в частности метилирование ДНК, в норме эффективно подавляют экспрессию и мобильность мобильных генетических элементов. Нарушение этого контроля ассоциировано с широким спектром патологий. Так, гипометилирование и реактивация ретротранспозонов, в особенности LINE-1, продемонстрированы при различных типах рака, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваниях. Цель настоящего обзора – систематический анализ современных представлений о роли мобильных генетических элементов, в частности ретротранспозонов LINE-1, Alu и HERV, в развитии заболеваний репродуктивной системы человека, также включая заболевания, связанные с патологией плаценты, область которых остается недостаточно изученной, несмотря на растущий объем данных.

**Ключевые слова:** мобильные элементы генома; транспозоны; репродукция; плацента; заболевания человека

**Для цитирования:** Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Степанов В.А. Мобильные генетические элементы в патогенезе репродуктивных нарушений человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(4):685-695. doi 10.18699/vjgb-26-69

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет средств государственного задания по теме ФНИ № 122020200083-8.

## Mobile genetic elements in the pathogenesis of human reproductive disorders

А.А. Babovskaya , Е.А. Trifonova , V.A. Stepanov 

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

 anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

**Abstract.** Mobile genetic elements (MGEs), or transposons, are autonomous DNA sequences capable of moving and proliferating within the genome. Long considered “selfish” or “junk” DNA, MGEs are now recognized as key components involved in genome evolution, the regulation of gene expression, and the pathogenesis of various diseases. In humans, MGEs are divided into two main classes: retrotransposons (Class I), which replicate via an RNA intermediate through a “copy-and-paste” mechanism, and DNA transposons (Class II), which move via a “cut-and-paste” mechanism without an RNA intermediate. According to the Human Genome Project, retrotransposons constitute the majority (approximately 42 %) of the MGE fraction within the human genome. The most abundant are the non-long terminal repeat (non-LTR) retrotransposons, dominated by autonomous LINE-1 elements. Although approximately 500 000 LINE-1 copies are present in the genome, the vast majority are defective, and only a small fraction (<100) retain the capacity for transposition in modern humans. The second most prevalent group (about 10.6 %) within the retrotransposon family is the short interspersed nuclear elements (SINEs), specifically Alu elements, which are non-autonomous and hijack the LINE-1 molecular machinery for their mobilization and integration. MGE activity is a tightly regulated process in somatic tissues. Epigenetic mechanisms, particularly DNA

methylation, normally effectively suppress MGE expression and mobility. Disruption of this control is associated with a wide range of pathologies. For instance, hypomethylation and reactivation of retrotransposons, notably LINE-1, have been demonstrated in various cancers, as well as in neurodegenerative and autoimmune diseases. The aim of this review is to provide a systematic analysis of the current understanding of the role of mobile genetic elements, particularly LINE-1, Alu, and HERV retrotransposons, in the development of human reproductive system disorders. This also includes diseases associated with placental pathology, an area that remains insufficiently studied to date, despite a growing body of data.

**Key words:** mobile genetic elements; transposons; reproduction; placenta; human diseases

**For citation:** Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Stepanov V.A. Mobile genetic elements in the pathogenesis of human reproductive disorders. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(4):685-695. doi 10.18699/vjgb-26-69

## Введение

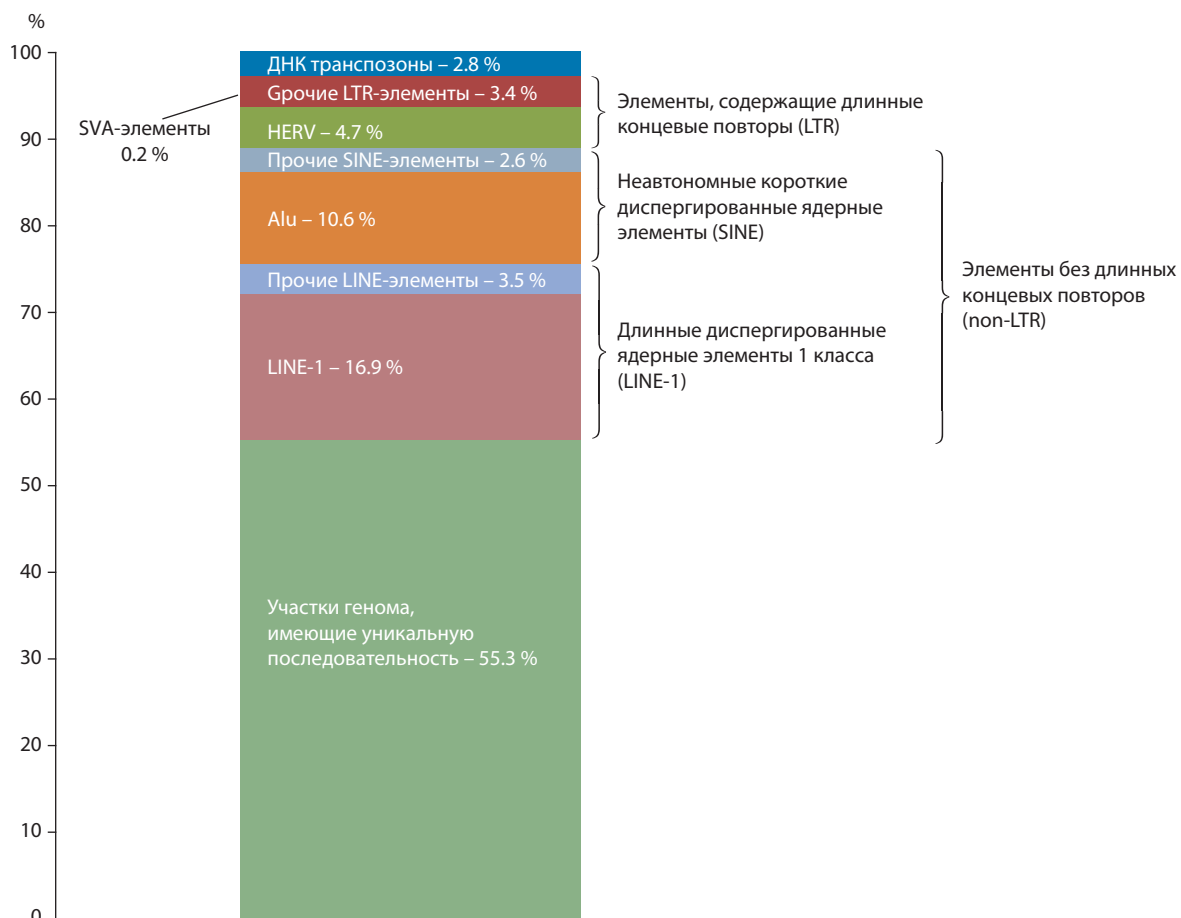
Современные исследования мобильных генетических элементов (МГЭ) и их роли в развитии заболеваний представляют собой динамично развивающуюся область молекулярной биологии и генетики. Мобильные генетические элементы у человека классифицируются на два основных класса: ретротранспозоны, которые реплицируются через промежуточное звено мРНК по механизму «копирования и вставки», и ДНК-транспозоны, использующие в качестве промежуточного звена сегмент ДНК. Наиболее многочисленную группу в геноме человека составляют ретротранспозоны, которые подразделяются на элементы, содержащие длинные концевые повторы (LTR), и элементы, лишенные LTR (non-LTR). Последние доминируют: на их долю приходится 75.2 % всех мобильных элементов и приблизительно 33.6 % всего генома (Lander et al., 2001; Chénais et al., 2012). Среди non-LTR ретротранспозонов длинные диспергированные ядерные элементы-1 (LINE-1; рис. 1) претерпели значительную экспансию, достигнув численности около 500 000 копий, большая часть которых представлена дефектными или фрагментированными последовательностями. На семейство LINE-1 приходится около 38 % всех МГЭ и 16.9 % генома (см. рис. 1). При этом лишь небольшая часть копий LINE-1 сохранила транспозиционную активность, то есть способность к автономной ретротранспозиции путем обратной транскрипции своей мРНК и интеграции полученной кДНК в новые сайты генома.

Ко второй по распространенности категории МГЭ относятся неавтономные короткие диспергированные ядерные элементы (SINE), в частности повторы Alu, которые составляют 24 % всех МГЭ и 10.6 % генома. В референсном геноме человека идентифицирован 1 млн копий элементов Alu, происходящих от нескольких эволюционно молодых подсемейств, например AluY. Их массовая амплификация связана с всплеском ретротранспозиционной активности у предковых приматов 35–40 млн лет назад. Для своей ретротранспозиции элементы Alu используют ферментативный аппарат, эндонуклеазу и обратную транскриптазу, элементов LINE-1. К другим представителям SINE у человека относятся MIR-повторы (Mammalian-wide Interspersed Repeats). К неавтономным, мобилизуемым LINE-1 элементам также относятся составные последовательности SVA, состоящие из гомологичных SINE участков, tandemных повторов переменного числа (VNTR) и Alu-подобных последовательностей. Транспозиционно активными в геноме

современного человека считаются лишь некоторые подсемейства, такие как Alu Ya5, Alu Yb8, Alu Yb9, SVA-E и SVA-F. Активность LINE-1 в зародышевой линии обуславливает появление новых интеграций LINE-1, Alu и SVA, которые служат популяционными генетическими маркерами (Хитринская и др., 2003, 2014).

LTR-ретротранспозоны представлены в геноме человека в меньшем количестве и в основном включают эндогенные ретровирусы человека (HERV). По своей структуре и механизму ретротранспозиции HERV сходны с ретровирусами, но утратили функциональные гены оболочки (env). Активность LTR-ретротранспозонов у человека существенно снизилась в последние несколько миллионов лет, однако их последовательности по-прежнему составляют около 8 % генома (см. рис. 1). Классификация HERV основана на типе тРНК, используемой для инициации обратной транскрипции; наиболее эволюционно молодым и активным подсемейством считается HERV-K (использует лизин). Среди других элементов представлены HERV-I (изолейциновая тРНК) и HERV-L (лейциновая тРНК). Элементы II класса (ДНК-транспозоны) в геноме человека встречаются значительно реже, составляя около 6 % от всех МГЭ и 2.8 % генома (см. рис. 1). Наиболее представлены три суперсемейства: TC1/mariner, включая mariner, MER2-Tigger и Tc2; hAT, включая MER1-Charlie и Zaphod, и PiggyBac (Lander et al., 2001; Brouha et al., 2003).

В последние годы внедрение методов полногеномного и транскриптомного анализа, а также технологий секвенирования единичных клеток значительно расширило понимание роли МГЭ в регуляции экспрессии генов. Известно, что эти элементы участвуют в широком спектре биологических процессов как в норме, так и при патологии. Изучение молекулярных механизмов, посредством которых МГЭ модулируют активность генов и участвуют в патогенезе различных заболеваний, можно выделить как новое направление в научных исследованиях. В частности, выясняется роль МГЭ в развитии онкологических патологий (Chénais, 2015; Kong et al., 2019; McKerrow et al., 2022), атеросклероза (Hueso et al., 2018), инфекционных (Chen et al., 2023) и нейродегенеративных заболеваний (Ravel-Godreuil et al., 2021; Roy et al., 2024; Zhang W. et al., 2025). Ретротранспозоны могут влиять на экспрессию генов как напрямую, встраиваясь в гены и нарушая рамку считывания, что приводит к преждевременной остановке синтеза белка, так и опосредованно, предоставляя новые промоторы, сайты сплайсинга и сайты связывания для



**Рис. 1.** Доли мобильных элементов в геноме человека и их распределение в различных семействах и подсемействах согласно (Lander et al., 2001).

транскрипционных факторов. Кроме того, МГЭ могут быть источниками энхансерных и промоторных последовательностей, влиять на трехмерную архитектуру хроматина и способствовать возникновению новых регуляторных генов, включая некодирующие РНК и факторы транскрипции (Vouqque et al., 2018).

Накопленные данные позволяют предположить, что МГЭ выступали в роли ключевых драйверов эволюционных изменений, лежащих в основе становления плацентарной беременности у млекопитающих (Lynch et al., 2015), в связи с чем представляется интересным расширить анализ литературы за пределы соматических структур репродуктивной системы, включив плаценту – уникальный транзитный орган, формирующийся в период беременности. Исследования плацентарного метилома показали, что некоторые повторяющиеся элементы, такие как LINE-1 и эндогенный ретровирус человека (HERV), являются ключевыми регуляторами экспрессии генов в ткани плаценты. Предполагают, что их метилирование в плацентарной ткани регулирует специфичные для плаценты функции. Например, некоторые ретротранспозоны функционируют как альтернативные промоторы специфичных для плаценты транскриптов, таких как *KCNH5* и *IL2RB*. Экспрессия альтернативной формы *KCNH5* может способствовать процессу инвазии трофобласта.

Имеется целый ряд работ, посвященных изучению активности ретротранспозона LINE-1 в первом триместре беременности (Vasilyev et al., 2021; Деменова и др., 2023). Однако, несмотря на достигнутые результаты в изучении роли МГЭ при различных патологиях, их вклад в развитие заболеваний репродуктивной системы до настоящего времени остается недостаточно изученным.

### Обзор методов изучения влияния мобильных генетических элементов на репродуктивную систему

Репродуктивная система представляет собой уникальную мишень для активности МГЭ в силу интенсивных процессов клеточного деления, рекомбинации и эпигенетического репрограммирования. Изучение их влияния требует комплексного методологического подхода, сочетающего классические генетические методы с новейшими технологиями высокопроизводительного секвенирования и биоинформатического анализа. Современные исследования влияния МГЭ на репродуктивную функцию можно условно разделить на три ключевых направления, каждое из которых обладает своими преимуществами и ограничениями.

**Геномные и транскриптомные подходы** позволяют с высокой точностью идентифицировать вставки МГЭ

и оценивать их активность. Так, полногеномный анализ выявил 88 опухоль-специфических вставок LINE-1 в высокозлокачественных серозных карциномах яичников, что коррелировало с худшей выживаемостью пациентов (Nguyen et al., 2018). Транскриптомный анализ (RNA-Seq) в сочетании со специализированными биоинформатическими алгоритмами, такими как TETranscripts REdiscoverTE, SalmonTE, ExplorATE, SQuIRE и другими, позволяет количественно оценить экспрессию МГЭ и найти ее связь с развитием патологий (Grow et al., 2015; Bourque et al., 2018).

**Эпигенетические подходы** фокусируются на механизмах контроля активности МГЭ, прежде всего на ДНК-метилировании и гистоновых модификациях. С помощью бисульфитного секвенирования продемонстрировано, что в процессе сперматогенеза у мышей происходит масштабное деметилирование и последующее реметилирование промоторов LINE-1, создающее «окно» уязвимости для ретротранспозиции (Molago et al., 2011). У людей возрастное снижение метилирования LINE-1 в сперме коррелирует с ухудшением ее качества (Jenkins et al., 2014). Метод ChIP-seq на моделях мышей подтвердил критическую роль PIWI-пути, показав, что белки, ассоциированные с piRNA, например MIWI2, направляют установление репрессивной метки H3K9me3 на сайты МГЭ в зародышевых клетках; нокаут соответствующих генов приводит к массовой реактивации транспозонов, нарушению мейоза и стерильности (Di Giacomo et al., 2013).

**Функциональные исследования *in vitro* и *in vivo*** направлены на установление причинно-следственных связей между генетическими изменениями, обусловленными вставкой мобильных генетических элементов, и последующим развитием фенотипических признаков. Клеточные модели, такие как эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) человека, с репортерными системами позволяют в реальном времени наблюдать ретротранспозицию LINE-1 и оценивать влияние на нее различных факторов (Macia et al., 2017). Примером функциональной валидации *in vivo* служат модели мышей с нокаутом генов PIWI-пути, например *Mov10LINE-1*, у которых наблюдается дерепрессия МГЭ, блокада сперматогенеза и полная стерильность (Zheng, Wang, 2012).

Однако, несмотря на значительный прогресс, исследование МГЭ сопряжено с рядом методологических сложностей. Сохраняется проблема точного анализа повторяющихся последовательностей при помощи коротких прочтений, хотя создаются новые улучшенные алгоритмы, которые предлагают решения для исключения ложных результатов (Gardner et al., 2017).

### Молекулярные механизмы патогенного воздействия мобильных генетических элементов на геном человека

Мобильные генетические элементы оказывают многогранное влияние на структуру и функционирование генома. Патогенный потенциал МГЭ реализуется через разнообразные молекулярные механизмы, нарушающие ге-

номную стабильность, нормальную экспрессию генов и эпигенетический контроль. Эти механизмы можно систематизировать в три основные категории: инсерционный мутагенез, индукция геномной нестабильности и нарушение эпигенетического ландшафта (Chénaïs, 2015; Goodier, 2016).

**Инсерционный мутагенез** – самый распространенный механизм патогенеза, интеграция новой копии МГЭ в функционально значимую область генома. Описано свыше 120 случаев наследственных заболеваний, обусловленных *de novo* или унаследованными патогенными инсерциями МГЭ (Callinan, Batzer, 2006; Hancks, Kazazian, 2016). Инактивация гена-мишени происходит преимущественно двумя путями: прямым прерыванием кодирующей последовательности или нарушением процессинга РНК. В первом случае вставка МГЭ в экзон нарушает открытую рамку считывания, что часто приводит к возникновению преждевременного терминирующего кодона и последующей деградации транскрипта посредством нонсенс-опосредованного распада мРНК (NMD) (Miki et al., 1992). Во втором случае инсерция в интронные или экзонные области может создавать критические сайты сплайсинга, что приводит к aberrантному сплайсингу пре-мРНК, включению псевдоэкзонов или пропуску экзонов и, как следствие, к синтезу дефектных изоформ белка. Яркий пример такого механизма представляет инсерция SVA-элемента в 3'-нетранслируемую область (3'-UTR) гена *FKTN*, ассоциированную с мышечной дистрофией Фукуямы. Данная инсерция не вызывает полную нокаутную инактивацию гена, а приводит к альтернативному сплайсингу, результатом которого становится синтез С-усеченного белка. Этот усеченный белок накапливается в аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, нарушая процессы посттрансляционной модификации и тем самым приводя к развитию патологии (Taniguchi-Ikeda et al., 2011). Кроме того, процесс ретротранспозиции может быть сопряжен с делецией сайта интеграции. Внедрение кДНК ретротранспозона (LINE-1, Alu, SVA) сопровождается разрывом двуцепочечной ДНК, что может привести к потере от нескольких пар оснований до нескольких мегабаз. Подобные делеции *de novo*, ассоциированные с инсерциями МГЭ, были идентифицированы в человеческих геномах и могут непосредственно элиминировать функционально важные генетические элементы (Gilbert et al., 2002; van den Hurk et al., 2007).

**Индукция геномной нестабильности и хромосомных перестроек** выступает вторым механизмом патогенности МГЭ. Высокая степень гомологии между многочисленными копиями МГЭ, например повторами Alu, создает субстрат для неаллельной гомологичной рекомбинации. Некорректное спаривание гомологичных последовательностей, расположенных в разных локусах генома во время мейоза, может приводить к делециям, дупликациям, инверсиям или транслокациям (Sen et al., 2006). Этот механизм лежит в основе ряда микроделеционных синдромов, таких как наследственная нейропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННСПС), вызванная

реципной рекомбинацией между повторяющимися последовательностями, в области хромосомы 17 p11.2-12, кодирующей синтез белка периферического миелина 22 (peripheral myelin protein 22, PMP22) (Полыникова и др., 2021).

**Нарушение эпигенетической регуляции** – третий механизм патогенного воздействия МГЭ. Он обусловлен способностью МГЭ нарушать нормальный статус метилирования участка ДНК. Поскольку транскрипционная активность МГЭ представляет угрозу для клетки, эукариоты выработали механизмы их репрессии, в первую очередь, путем метилирования CpG-динуклеотидов в их промоторах (Figueiredo et al., 2009). Сообщается, что вставка МГЭ может оказывать влияние также и на соседние участки ДНК. Высокометилированные промоторы интегрировавшихся МГЭ, например LINE-1 или SVA, могут выступать мишенями для привлечения ДНК-метилтрансфераз и гистон-модифицирующих комплексов, что приводит к конденсации гетерохроматина на прилегающие регуляторные области генов, вызывая их транскрипционную инактивацию (Slotkin, Martienssen, 2007).

### Почему репродуктивная система особенно уязвима?

Репродуктивная система человека обладает повышенной восприимчивостью к нарушениям регуляции мобильных генетических элементов, что обусловлено уникальными особенностями ее биологии, связанными с эпигенетическим репрограммированием, эволюционной кооптацией (внедрением) МГЭ и высокими требованиями к геномной стабильности (Smith et al., 2012).

Ключевым фактором, обуславливающим уязвимость, является масштабное эпигенетическое репрограммирование, оно происходит в ходе гаметогенеза и на ранних стадиях эмбриогенеза. Этот процесс включает глобальное деметилирование ДНК, необходимое для стирания родительских эпигенетических меток и приобретения тотипотентности (Smith et al., 2012). Однако временное снятие репрессивных метилмаркеров, в частности, с промоторных регионов МГЭ, таких как LINE-1 и Alu, создает транзитное «окно уязвимости». В этот период происходит реактивация транскрипционного потенциала МГЭ, что значительно повышает риск инсерционного мутагенеза *de novo* в генах, критически важных для развития гамет и эмбриона (van den Hurk et al., 2007; Grow et al., 2015). Таким образом, сама биологическая программа, обеспечивающая плюрипотентность и развитие, повышает геномную нестабильность.

Ряд исследований указывает на то, что определенный уровень активности МГЭ физиологически необходим для нормального функционирования репродуктивной системы. В процессе эволюции произошла кооптация последовательностей МГЭ в регуляторные сети, контролируемые эмбриогенез и плацентацию (Lynch et al., 2015). Например, экспрессия определенных семейств ретротранспозонов (MERVL у мышей, HERVN у человека) необходима для активации генетической программы тотипотентности на

стадии двухклеточного эмбриона, выступающих в качестве альтернативных энхансеров и промоторов (Macfarlan et al., 2012; Grow et al., 2015). Есть свидетельства, что в ходе плацентации одни из белков, опосредующие слияние цитотрофобласта и образование синцитиотрофобласта плаценты, имеют ретровирусное происхождение. Например, гены синцитинов изначально были генами оболочки (env) эндогенных ретровирусов (HERV-W, HERV-FRD), их экспрессия жизненно важна для формирования плаценты (Mi et al., 2000; Blaise et al., 2003; Lavielle et al., 2013).

В то же время нарушение механизмов эпигенетического контроля за МГЭ способно привести к неконтролируемой транскрипции и ретротранспозиции, что вызывает повреждение генов, значимых для репродукции (Vasilyev et al., 2021). Предполагается, что подобная дисрегуляция ассоциирована с широким спектром патологий, включая идиопатическое бесплодие, нарушения имплантации, невынашивание беременности, а также осложнения, связанные с дисфункцией плаценты, – преэклампсию и задержку роста плода. Особую уязвимость демонстрирует плацента, где, в отличие от соматических тканей, поддерживается глобальное гипометилирование генома, в том числе промоторов элементов LINE-1 (He, Ecker, 2014). В норме это создает условия для реализации уникальных функций трофобласта, однако aberrантная гиперактивация ретротранспозонов нарушает инвазивную способность трофобласта и ремоделирование спиральных артерий, непосредственно участвуя в патогенезе преэклампсии и задержки роста плода (Васильев и др., 2015).

### Мобильные генетические элементы в патогенезе нарушений гаметогенеза и бесплодия

Дисрегуляция мобильных генетических элементов, в частности ретротранспозонов LINE-1, представляет собой один из ключевых молекулярных механизмов, ассоциированных с нарушениями фертильности и патологией гаметогенеза. Патогенное воздействие реализуется через нарушение эпигенетического контроля, индукцию геномной нестабильности и aberrантную регуляцию генов, важных для репродукции.

**Эпигенетическая дисрегуляция МГЭ в половых клетках.** В отличие от соматических клеток, где промоторы LINE-1 находятся в состоянии конститутивного гиперметилирования, в половых клетках характер их эпигенетического контроля отличается выраженной динамичностью и тканевой специфичностью. Одним из основных факторов риска нарушения созревания половых клеток является возраст-зависимое изменение статуса метилирования LINE-1. В сперматозоидах наблюдается повышение уровня метилирования промотора LINE-1 с возрастом мужчины (Jenkins et al., 2014), в то время как в ооцитах человека на стадии диплотены и в овулировавших ооцитах второго порядка регистрируется относительное гипометилирование этих элементов (Smith et al., 2012). Подобный эпигенетический дисбаланс создает предпосылки для реактивации транспозиционной активности МГЭ, что

может приводить к инсерционному мутагенезу в ключевых генах, контролирующих мейоз, дифференцировку гамет и эмбриональное развитие. Показано, что в сперматозоидах мышей с идиопатическим бесплодием наблюдается значительное гипометилирование ДНК в промоторах элементов LINE-1 по сравнению с фертильными особями (Jachowicz et al., 2017). Это эпигенетическое нарушение приводит к их повышенной транскрипционной и ретротранспозиционной активности. Важно отметить, что избыточная экспрессия LINE-1 коррелирует с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, что указывает на прямую связь между дерепрессией ретротранспозонов и повреждением генома мужских гамет. Гипометилирование LINE-1 служит независимым прогностическим маркером нарушения сперматогенеза и качества эякулята (Jenkins et al., 2014).

**Инсерционный мутагенез в гены, важные для спермогенеза.** Патогенное воздействие МГЭ на мужскую репродуктивную функцию реализуется, в первую очередь, через механизм инсерционного мутагенеза. Установлено, что *de novo* инсерции ретротранспозона LINE-1 способны нарушать целостность ключевых генов, критически важных для нормального протекания сперматогенеза. Наибольшую значимость представляют повреждения в AZF-локусе (Azoospermia Factor) Y-хромосомы, который содержит кластер генов, непосредственно отвечающих за продуцирование сперматозоидов. Показано, что инсерции МГЭ в гены семейства DAZ (Deleted in Azoospermia), расположенные в AZF-регионе, становятся одной из прямых причин их инактивации, что ведет к нарушению сперматогенеза и развитию азооспермии (Hancks, Kazanian, 2016).

Помимо воздействия на гены Y-хромосомы, ретротранспозиционная активность может затрагивать и критические аутомсомные локусы. Описаны случаи инсерций LINE-1 в гене *FKBP6*, кодирующий белок, участвующий в мейотическом делении. Мутации в этом гене ассоциированы с нарушением конъюгации хромосом и синаптонемального комплекса в профазе мейоза I, что приводит к мужскому бесплодию (Wyrwoll et al., 2022).

**Нарушение раннего эмбриогенеза и имплантации.** Вторая волна масштабного эпигенетического репрограммирования, инициирующаяся после оплодотворения и длящаяся до стадии бластоцисты, сопровождается пассивным деметилированием генома и резким повышением транскрипционного потенциала LINE-1. В норме этот процесс находится под строгим контролем механизмов РНК-интерференции и необходим для перестраивания хроматина и активации эмбрионального генома (Jachowicz et al., 2017). Однако нарушение тонкого баланса между активацией и репрессией МГЭ приводит к патологическим последствиям. Сообщается, что искусственное подавление транскрипции LINE-1 в зиготах мыши нарушает процессы дробления и останавливает развитие на ранних стадиях (Percharde et al., 2018). Это связано с тем, что последовательности LINE-1 выступают в качестве альтернативных промоторов для генов, важных для клеточного деления,

например *TP53*, и участвуют в регуляции пространственной организации хроматина (Chow et al., 2010).

### Невынашивание беременности, обусловленное хромосомными аномалиями

Важным аспектом является взаимовлияние активности МГЭ и хромосомной нестабильности. Анеуплоидия, в свою очередь, может индуцировать глобальные изменения в метиломе. Показано, что в плацентарных тканях с мозаичной формой анеуплоидии уровень метилирования LINE-1 достоверно повышен (Васильев и др., 2015). Это может быть следствием компенсаторного механизма – гиперметилирования промоторов для снижения транскрипционной нагрузки на геном в условиях нарушенного баланса генной дозы.

Кроме того, активация МГЭ при невынашивании может носить вторичный характер, будучи маркером общего клеточного стресса. Окислительный стресс, характерный для плацент с хромосомными аномалиями, вызывает глобальное деметилирование ДНК, что снимает репрессию с промоторов LINE-1 и Alu-элементов (Lou et al., 2020). Последующая ретротранспозиция и накопление разрывов двуцепочечной ДНК еще более дестабилизируют геном трофобласта, закрепляя патологическое состояние и делая его несовместимым с дальнейшим развитием беременности (García-Perez et al., 2016). Таким образом, дисрегуляция МГЭ выступает не только как триггер, но и как универсальный усилитель патологических процессов, ведущих к репродуктивным сбоям на самых ранних этапах гестации.

### Вклад мобильных генетических элементов в патогенез преэклампсии

Ранее было показано, что сотни генов приобретали и теряли свою экспрессионную активность в эндометрии, что совпадало с возникновением беременности и децидуализации у млекопитающих (Lynch et al., 2015; Mika et al., 2021). Известно, что для подготовки матки к имплантации эмбриона эндометрий подвергается процессу децидуализации, в ходе которого стромальные клетки трансформируются в децидуальные стромальные клетки (ДСК). Децидуальная оболочка, формирующаяся в результате этого процесса, обеспечивает имплантацию эмбриона и защиту плода от материнской иммунной системы. Децидуализация регулируется прогестероном через его рецептор (PGR), вторичный мессенджер цАМФ, протеинкиназу А (PKA) и фактор транскрипции FOXO1 (Kajihara et al., 2013). Этот процесс, возникший в эволюционной линии эутерийных млекопитающих, сопровождается масштабными изменениями в регуляции активности генов, клеточной организации и физиологии эндометрия, необходимыми для успешной имплантации и беременности (Mess, Carter, 2006; Kin et al., 2014).

Особый вклад в развитие и функционирование ДСК в процессе адаптации, предположительно, внесли МГЭ. Две крупные волны активности и внедрения транспозонов в геном привели к ремоделированию транскриптома и регуляторного ландшафта децидуальных стромальных

клеток. Современные исследования говорят о том, что гены, расположенные вблизи регуляторных элементов, происходящих из транспозонов, демонстрируют высокую чувствительность к прогестерону и, по-видимому, играют ключевую роль в сигнальном ответе на этот гормон, представляя сайты связывания для рецепторов прогестерона (Mika, Lynch, 2022). Дефекты децидуализации на ранних сроках беременности могут приводить к задержке роста плода, прерыванию беременности или акушерским осложнениям, таким как преэклампсия (ПЭ).

Преэклампсия – одно из наиболее тяжелых осложнений беременности, для нее свойственны нарушение плацентации, эндотелиальная дисфункция и системный воспалительный ответ. Центральной гипотезой патогенеза ПЭ является неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии матки, что вызывает плацентарную гипоксию. Роль МГЭ, таких как транспозоны (LINE-1, Alu и SVA-элементы), в регуляции экспрессии генов и эпигенетических механизмов в децидуальных клетках до сих пор недостаточно изучена.

Преэклампсия характеризуется системным воспалением, в котором децидуальные клетки играют ключевую роль благодаря секреции провоспалительных цитокинов. Исследования показали, что PSG1, PSG6 и PSG11 увеличивают секрецию противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-6, в то время как все гены PSG активируют рецептор TGF $\beta$  в иммунных клетках (Warren et al., 2018). Активация МГЭ, особенно LINE-1, может индуцировать воспалительные пути через продукцию двухцепочечной РНК (дцРНК), которая распознается врожденными иммунными рецепторами, такими как TLR3. Подобные механизмы наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях, где транспозоны активируют интерфероновый ответ (Crow, 2014). Однако прямые доказательства участия этого механизма в патогенезе ПЭ в децидуальных клетках остаются ограниченными и требуют дальнейших исследований. Интеграция транспозонов в геном человека также привела к регуляции экспрессии важнейших плацентарных гормонов, таких как лептин (LEP), инсулиноподобный белок 4 (INSL4) и кортиколиберин (CRH), что дополнительно подчеркивает значительную роль МГЭ в регуляции процессов, связанных с развитием беременности.

Кроме того, некоторые работы указывают на прямое влияние гиперактивации МГЭ на нарушение дифференцировки и функции клеток трофобласта. Для успешной плацентации цитотрофобласт должен дифференцироваться по двум основным путям: в синцитиотрофобласт и инвазивный вневорсинчатый трофобласт. Нарушение этого тонко регулируемого процесса дифференцировки и вследствие этого неполноценная инвазия вневорсинчатого трофобласта и его неспособность ремоделировать спиральные артерии напрямую ассоциированы с развитием преэклампсии. Показано, что ретротранспозоны, такие как LINE-1, способны вмешиваться в ключевые сигнальные пути, управляющие этим процессом дифференцировки трофобласта, что, по-видимому, может быть причиной нарушений плацентации, лежащих в основе преэклампсии (Деменева и др., 2024).

## Мобильные генетические элементы и их роль в патогенезе задержки роста плода

Задержка роста плода (ЗРП), или синдром внутриутробной гипотрофии, определяется как рождение плода с массой тела и/или длиной тела, соответствующими  $\leq 10$ -му перцентилю или  $\geq 2$  стандартных отклонения ниже среднего для данного гестационного возраста (Li et al., 2019). Задержка роста плода ассоциирована с повышенным риском перинатальной смертности, неврологических нарушений, задержки психомоторного развития, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте (Entringer et al., 2012). Патогенез ЗРП многогранен и включает материнские, плацентарные и фетальные факторы, среди которых в том числе дисрегуляция мобильных генетических элементов.

LINE-1 – наиболее распространенные автономные ретротранспозоны в геноме человека, в норме LINE-1 находятся в глубоко метилированном и транскрипционно подавленном состоянии в соматических тканях взрослого организма (Figueiredo et al., 2009). Однако в условиях эпигенетической нестабильности, например при дефиците метильных доноров, происходит гипометилирование промоторных областей LINE-1, что может приводить к их активации, транскрипции и ретротранспозиции (Howard et al., 2008). Фолиевая кислота, как ключевой донор метильных групп, играет центральную роль в поддержании глобального метилирования ДНК. Эксперименты *in vitro* показали, что культивирование эмбриональных стволовых клеток мыши (mESC) в условиях дефицита фолата приводит к внутриклеточному дефициту 5-метилтетрагидрофолата, снижению уровня S-аденозилметионина (SAM) и последующему гипометилированию LINE-1 (Chang et al., 2013). Аналогичные наблюдения были сделаны *in vivo*: у беременных женщин с плодами, имеющими дефекты нервной трубки, отмечено значимое снижение метилирования LINE-1, что коррелировало с низким уровнем фолатов в материнской сыворотке (Li et al., 2019).

Исследования на мышинной модели показали, что гипометилирование и активация LINE-1 в плаценте коррелируют с уменьшением массы плода и нарушением структуры плаценты, включая истончение слоя синцитиотрофобласта и снижение васкуляризации. У человека в когортных исследованиях установлено, что уровень метилирования LINE-1 в пуповинной крови и плацентарной ткани у детей с ЗРП статистически значимо ниже, чем у детей с нормальным весом при рождении. Более того, у матерей с низким уровнем фолатов в первом триместре беременности отмечается повышенный риск рождения детей с ЗРП и одновременно сниженное метилирование LINE-1 в плаценте (Joubert et al., 2016; Li et al., 2019).

## Онкогенная роль мобильных генетических элементов

Проведенный обзор экспериментальных работ позволяет сделать вывод о значимой роли мобильных генетических элементов, в частности ретротранспозонов LINE-1, в патогенезе злокачественных новообразований репродуктивной системы. При эпителиальном раке яичников

белок LINE-1 ORF1p не только экспрессируется, но и секретируется опухолевыми клетками, обнаруживаясь в плазме и асцитической жидкости пациентов, что указывает на его потенциал в качестве биомаркера (Sato et al., 2023). Ранее полногеномный анализ, проведенный научной группой T.H.M. Nguyen, выявил 88 опухоль-специфических ретротранспозиционных событий LINE-1 в высокозлокачественных серозных карциномах яичников, что коррелировало с худшей выживаемостью пациентов (Nguyen et al., 2018). Эксперименты *in vitro*, где ингибировали экспрессию LINE-1, продемонстрировали снижение инвазии, миграции и повышение апоптоза опухолевых клеток (Fu et al., 2023). При раке эндометрия отмечено статистически значимое гипометилирование промоторов LINE-1 в опухолях по сравнению с нормальной тканью, степень гипометилирования была выше в папиллярных серозных карциномах. Анализ подтвердил, что гипометилирование приводит к повышению транскриптов LINE-1, причем наиболее выраженная активация наблюдалась в p53-мутированных опухолях с высоким уровнем CNV, что говорит о синергизме между мутацией p53 и эпигенетической дерепрессией МГЭ (Zhang B. et al., 2014). Исследование McKerrow подтвердило способность сверхэкспрессии LINE-1 запускать фосфорилирование RAD50 – ключевого этапа в пути ответа на двухцепочечные разрывы ДНК, при этом статистический анализ показал сильную корреляцию активности LINE-1 с уровнем хромосомных aberrаций (CNV) и активацией путей репликативного стресса (McKerrow et al., 2022). При раке шейки матки в эксперименте с использованием RNA-seq образцов инвазивной карциномы обнаружено, что наибольшее число дифференциально экспрессирующихся ретроэлементов ассоциировано со случаями коинфекции разными типами ВПЧ, что свидетельствует о потенциальном синергизме в прогрессии заболевания (Curty et al., 2021). При раке предстательной железы системный анализ результатов полногеномного секвенирования показал, что соматическая ретротранспозиция значительно выше в метастазах по сравнению с первичными опухолями, при этом 68 % вставок локализовались в экзонах, интронах или регуляторных областях генов, включая гены-супрессоры опухолевого роста, что прямо указывает на механизм инактивации защитных путей и усиления геномной нестабильности (Tubio et al., 2014).

Следует отметить, что представленные исследования освещают лишь часть активно развивающейся области. Требуются дальнейшие исследования для детального понимания системы процессов, контролирующей активность МГЭ в разных тканях и клетках, а также оценка вклада других семейств ретротранспозонов в канцерогенезе.

## Заключение

Проведенный обзор имеющихся исследований свидетельствует о фундаментальной роли мобильных генетических элементов в регуляции физиологических процессов репродуктивной системы, а нарушения активности МГЭ ассоциированы с развитием широкого спектра патологических состояний. Среди разнообразных семейств МГЭ



**Рис. 2.** Ключевые пути дисрегуляции МГЭ и их вклад в патофизиологию репродуктивных нарушений. ДК – децидуальные клетки, ПЭ – преэклампсия, НБ – невынашивание беременности, ЗРП – задержка роста плода.

в настоящее время наиболее изучены ретротранспозоны LINE-1. Пусковым фактором патогенного воздействия МГЭ выступает эпигенетическая дисрегуляция, проявляющаяся в гипометилировании промоторных регионов МГЭ при физиологическом репрограммировании или под влиянием клеточного стресса, что инициирует их транскрипционную и транспозиционную активность. Этот процесс запускает каскад событий, включающий инсерционный мутагенез, индукцию геномной нестабильности, а также нарушение нормальных механизмов регуляции генов ввиду возникновения альтернативных промоторов (рис. 2).

В совокупности всех молекулярных нарушений развиваются тяжелые акушерские осложнения: преэклампсия и задержка роста плода формируются вследствие нарушения дифференцировки трофобласта и инвазии в спиральные артерии, непосредственно связанных с гиперактивацией LINE-1, тогда как невынашивание беременности возникает как результат комбинированного воздействия инсерционного мутагенеза, хромосомной нестабильности и дефектов плацентарного развития. Перспективы дальнейшего прогресса в этой интенсивно развивающейся области в том числе связаны с совершенствованием используемых методов. Внедрение технологий секвенирования длинных прочтений открывает возможности для прямой детекции полных последовательностей вставок МГЭ в сложных участках генома (de la Morena-Barrío et al., 2022; Yano et al., 2024). Мультиомные интегративные платформы, комбинирующие ATAC-seq и RNA-seq, позволят анализировать влияние МГЭ на трехмерную организацию хроматина, в то время как методы геномного редактирования (CRISPR-Cas) предоставят уникальные возможности для направленного моделирования влияния вставок или делеций конкретных МГЭ в функциональных исследованиях. Таким образом, изучение МГЭ – перспективное направление

молекулярной биологии и генетики, способное углубить понимание механизмов, участвующих в поддержании физиологического гомеостаза репродуктивной системы, что послужит основой для дальнейших исследований при создании стратегий диагностики и терапии репродуктивных заболеваний.

## Список литературы / References

- Васильев С.А., Толмачева Е.Н., Кашеярова А.А., Саженова Е.А., Лебедев И.Н. Статус метилирования ретротранспозона LINE-1 при хромосомном мозаицизме на ранних стадиях эмбрионального развития человека *Молекулярная биология*. 2015;49(1): 165-174. doi 10.7868/S0026898414060196 [Vasiliev S.A., Tolmacheva E.N., Kashevarova A.A., Sazhenova E.A., Lebedev I.N. Methylation status of line-1 retrotransposon in chromosomal mosaicism during the early stages of human embryonic development. *Mol Biol*. 2015;49(1):144-152. doi 10.1134/S0026893314060193]
- Деменева В.В., Толмачева Е.Н., Никитина Т.В., Саженова Е.А., Юрьев С.Ю., Махмутходжаев А.Ш., Зуев А.С., Филатова С.А., Дмитриев А.Е., Даркова Я.А., Назаренко Л.П., Лебедев И.Н., Васильев С.А. Экспрессия генов NUP153 и YWHAB с их канонических промоторов и альтернативных промоторов ретротранспозона LINE-1 в плаценте первого триместра беременности. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):63-71. doi 10.18699/VJGB-23-09 [Demeneva V.V., Tolmacheva E.N., Nikitina T.V., Sazhenova E.A., Yuriev S.Y., Makhmutkhodzhaev A.S., Zuev A.S., Filatova S.A., Dmitriev A.E., Darkova Y.A., Nazarenko L.P., Lebedev I.N., Vasiliev S.A. Expression of the NUP153 and YWHAB genes from their canonical promoters and alternative promoters of the LINE-1 retrotransposon in the placenta of the first trimester of pregnancy. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed*. 2023;27(1):63-71. doi 10.18699/VJGB-23-09]
- Деменева В.В., Толмачева Е.Н., Филатова С.А., Зуев А.С., Ушакова А.С., Васильева О.Ю., Саженова Е.А., Никитина Т.В., Васильев С.А. Уровень метилирования ретротранспозона LINE-1 в ворсинках хориона в эмбрионах из семей со спорадическим и привычным невынашиванием беременности. *Медицинская генетика*. 2024;23(10):50-54. doi 10.25557/2073-7998.2024.10.50-54 [Demeneva V.V., Tolmacheva E.N., Filatova S.A., Zuev A.S., Ushakova A.S., Vasilyeva O.Yu., Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Vasiliev S.A. The level of methylation of LINE-1 retrotransposon in chorionic villi in embryos from families with sporadic and recurrent miscarriage. *Med Genet*. 2024;23(10):50-54. doi 10.25557/2073-7998.2024.10.50-54 (in Russian)]
- Польникова А.К., Зиновьева О.Е., Солоха О.А., Мисюреева Е.В. Клиническое наблюдение случая наследственной невропатии со склонностью к параличам от сдавления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):116-122. doi 10.14412/2074-2711-2021-4-116-122 [Polynnikova A.K., Zinovyeva O.E., Solokha O.A., Misyuryeva E.V. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a case report. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(4):116-122. doi 10.14412/2074-2711-2021-4-116-122 (in Russian)]
- Хитринская И.Ю., Степанов В.А., Пузырев В.П. *Alu*-повторы в геноме человека. *Молекулярная биология*. 2003;37(3):382-391 [Khitrinskaya I.Y., Stepanov V.A., Puzyrev V.P. *Alu* repeats in the human genome. *Mol Biol*. 2003;37(3):325-333. doi 10.1023/A:1024218806634]
- Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Воевода М.И., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным инсерциям *Alu*-элемента. *Молекулярная биология*. 2014;48(1):69-80. doi 10.7868/s0026898414010054 [Khitrinskaya I.Y., Kharkov V.N., Voevoda M.I., Stepanov V.A. Genetic diversity and relationships of populations of northern Eurasia by polymorphic *Alu* insertions. *Mol Biol*. 2014;48(1):58-68. doi 10.1134/S0026893314010051]
- Blaise S., de Parseval N., Béné L., Heidmann T. Genomewide screening for fusogenic human endogenous retrovirus envelopes identifies syncytin 2, a gene conserved on primate evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(22):13013-13018. doi 10.1073/pnas.2132646100
- 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
- Brouha B., Schustak J., Badge R.M., Lutz-Prigge S., Farley A.H., Moran J.V., Kazazian H.H. Jr. Hot L1s account for the bulk of retrotransposition in the human population. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(9):5280-5285. doi 10.1073/pnas.0831042100
- Callinan P.A., Batzer M.A. Retrotransposable elements and human disease. *Genome Dyn*. 2006;1:104-115. doi 10.1159/000092503
- Chang S., Wang L., Guan Y., Shangguan S., Du Q., Wang Y., Zhang T., Zhang Y. Long interspersed nucleotide element-1 hypomethylation in folate-deficient mouse embryonic stem cells. *J Cell Biochem*. 2013;114(7):1549-1558. doi 10.1002/jcb.24496
- Chen X., Pacis A., Aracena K.A., Gona S., Kwan T., Groza C., Lin Y.L., Sindeaux R., Yotova V., Pramatarova A., Simon M.-M., Pastinen T., Barreiro L.B., Bourque G. Transposable elements are associated with the variable response to influenza infection. *Cell Genomics*. 2023; 3(5):100292. doi 10.1016/j.xgen.2023.100292
- Chénais B. Transposable elements in cancer and other human diseases. *Curr Cancer Drug Targets*. 2015;15(3):227-242. doi 10.2174/1568009615666150317122506
- Chénais B., Caruso A., Hiard S., Casse N. The impact of transposable elements on eukaryotic genomes: from genome size increase to genetic adaptation to stressful environments. *Gene*. 2012;509(1):7-15. doi 10.1016/j.gene.2012.07.042
- Chow J.C., Ciaudo C., Fazzari M.J., Mise N., Servant N., Glass J.L., Attreed M., Avner P., Wutz A., Barillot E., Greally J.M., Voinnet O., Heard E. LINE-1 activity in facultative heterochromatin formation during X chromosome inactivation. *Cell*. 2010;141(6):956-969. doi 10.1016/j.cell.2010.04.042
- Crow M.K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192(12):5459-5468. doi 10.4049/jimmunol.1002795
- Curry G., Menezes A.N., Brant A.C., de Mulder Rougvié M., Moreira M.Á.M., Soares M.A. Expression of retroelements in cervical cancer and their interplay with HPV infection and host gene expression. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3513. doi 10.3390/cancers13143513
- de la Morena-Barrio B., Stephens J., de la Morena-Barrio M.E., Stefanucci L., Padilla J., Miñano A., Gleadall N., ... Vicente V., Ouwehand W.H., Corral J., Sanchis-Juan A.; NIHR BioResource. Long-read sequencing identifies the first retrotransposon insertion and resolves structural variants causing antithrombin deficiency. *Thromb Haemost*. 2022;122(8):1369-1378. doi 10.1055/s-0042-1749345
- Di Giacomo M., Comazzetto S., Saini H., De Fazio S., Carrieri C., Morgan M., Vasiliauskaitė L., Benes V., Enright A.J., O'Carroll D. Multiple epigenetic mechanisms and the piRNA pathway enforce LINE1 silencing during adult spermatogenesis. *Mol Cell*. 2013;50(4):601-608. doi 10.1016/j.molcel.2013.04.026
- Entringer S., Buss C., Swanson J.M., Cooper D.M., Wing D.A., Wafar F., Wadhwa P.D. Fetal programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. *J Nutr Metab*. 2012;2012:632548. doi 10.1155/2012/632548
- Figueiredo J.C., Grau M.V., Wallace K., Levine A.J., Shen L., Hamdan R., Chen X., Bresalier R.S., McKeown-Eyssen G., Haile R.W., Baron J.A., Issa J.P. Global DNA hypomethylation (LINE-1) in the normal colon and lifestyle characteristics and dietary and genetic factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1041-1049. doi 10.1158/1055-9965.EPI-08-0926
- Fu J., Qin T., Li C., Zhu J., Ding Y., Zhou M., Yang Q., Liu X., Zhou J., Chen F. Research progress of LINE-1 in the diagnosis, prognosis, and

- treatment of gynecologic tumors. *Front Oncol.* 2023;13:1201568. doi 10.3389/fonc.2023.1201568
- Garcia-Perez J.L., Widmann T.J., Adams I.R. The impact of transposable elements on mammalian development. *Development.* 2016; 143(22):4101-4114. doi 10.1242/dev.132639
- Gardner E.J., Lam V.K., Harris D.N., Chuang N.T., Scott E.C., Pittard W.S., Mills R.E.; 1000 Genomes Project Consortium; Devine S.E. The Mobile Element Locator Tool (MELT): population-scale mobile element discovery and biology. *Genome Res.* 2017;27(11):1916-1929. doi 10.1101/gr.218032.116
- Gilbert N., Lutz-Prigge S., Moran J.V. Genomic deletions created upon LINE-1 retrotransposition. *Cell.* 2002;110(3):315-325. doi 10.1016/S0092-8674(02)00828-0
- Goodier J.L. Restricting retrotransposons: a review. *Mob DNA.* 2016; 7:16. doi 10.1186/s13100-016-0070-z
- 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
- Hancks D.C., Kazazian H.H. Jr. Roles for retrotransposon insertions in human disease. *Mob DNA.* 2016;7:9. doi 10.1186/s13100-016-0065-9
- He X.J., Ecker J.R. Non-CG methylation in the human genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;16:55-77. doi 10.1146/annurev-genom-090413-025437
- Howard G., Eiges R., Gaudet F., Jaenisch R., Eden A. Activation and transposition of endogenous retroviral elements in hypomethylation induced tumors in mice. *Oncogene.* 2008;27(3):404-408. doi 10.1038/sj.onc.1210631
- Hueso M., Cruzado J.M., Torras J., Navarro E. ALUminating the path of atherosclerosis progression: chaos theory suggests a role for alu repeats in the development of atherosclerotic vascular disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1734. doi 10.3390/ijms19061734
- 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
- Jenkins T.G., Aston K.I., Pflueger C., Cairns B.R., Carrell D.T. Age-associated sperm DNA methylation alterations: possible implications in offspring disease susceptibility. *PLoS Genet.* 2014;10(7):e1004458. doi 10.1371/journal.pgen.1004458
- Joubert B.R., den Dekker H.T., Felix J.F., Bohlin J., Ligthart S., Beckert E., Tiemeier H., ... Peddada S.D., Jaddoe V.W., Nystad W., Duijts L., London S.J. Maternal plasma folate impacts differential DNA methylation in an epigenome-wide meta-analysis of newborns. *Nat Commun.* 2016;7:10577. doi 10.1038/ncomms10577
- Kajihara T., Brosens J.J., Ishihara O. The role of FOXO1 in the decidual transformation of the endometrium and early pregnancy. *Med Mol Morphol.* 2013;46(2):61-68. doi 10.1007/s00795-013-0018-z
- Kin K., Maziarz J., Wagner G.P. Immunohistological study of the endometrial stromal fibroblasts in the opossum, *Monodelphis domestica*: evidence for homology with eutherian stromal fibroblasts. *Biol Reprod.* 2014;90(5):111. doi 10.1095/biolreprod.113.115139
- Kong Y., Rose C.M., Cass A.A., Williams A.G., Darwish M., Lianoglou S., Haverty P.M., ... Mellman I., Bourgon R., Grealley J., Jhunjhunwala S., Chen-Harris H. Transposable element expression in tumors is associated with immune infiltration and increased antigenicity. *Nat Commun.* 2019;10(1):5228. doi 10.1038/s41467-019-13035-2
- Lander E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J., Devon K., ... Shizuya H., Choi S., Chen Y.J., Szustakowski J.; International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409(6822):860-921. doi 10.1038/35057062
- Lavialle C., Cornelis G., Dupressoir A., Esnault C., Heidmann O., Veronchet C., Heidmann T. Paleovirology of 'syncytins', retroviral env genes exapted for a role in placentation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1626):20120507. doi 10.1098/rstb.2012.0507
- Li B., Chang S., Liu C., Zhang M., Zhang L., Liang L., Li R., Wang X., Qin C., Zhang T., Niu B., Wang L. Low maternal dietary folate alters retrotransposon by methylation regulation in Intrauterine Growth Retardation (IUGR) fetuses in a mouse model. *Med Sci Monit.* 2019;25:3354-3365. doi 10.12659/MSM.914292
- 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
- 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
- Macfarlan T.S., Gifford W.D., Driscoll S., Lettieri K., Rowe H.M., Bonanomi D., Firth A., Singer O., Trono D., Pfaff S.L. Embryonic stem cell potency fluctuates with endogenous retrovirus activity. *Nature.* 2012;487(7405):57-63. doi 10.1038/nature11244
- Macia A., Widmann T.J., Heras S.R., Ayllon V., Sanchez L., Benkadour-Boumzaouad M., Muñoz-Lopez M., ... Menendez P., Ng P., Muotri A.R., Goodier J.L., Garcia-Perez J.L. Engineered LINE-1 retrotransposition in nondividing human neurons. *Genome Res.* 2017;27(3):335-348. doi 10.1101/gr.206805.116
- McKerrow W., Wang X., Mendez-Dorantes C., Mita P., Cao S., Grivainis M., Ding L., LaCava J., Burns K.H., Boeke J.D., Fenyö D. LINE-1 expression in cancer correlates with p53 mutation, copy number alteration, and S phase checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022;119(8):e2115999119. doi 10.1073/pnas.2115999119
- Mess A., Carter A.M. Evolutionary transformations of fetal membrane characters in Eutheria with special reference to Afrotheria. *J Exp Zool B Mol Dev Evol.* 2006;306(6):480-494. doi 10.1002/jez.b.21079
- Mi S., Lee X., Li X., Veldman G.M., Finnerty H., Racie L., LaVallie E., Tang X.Y., Edouard P., Howes S., Keith J.C., McCoy J.M. Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature.* 2000;403(6771):785-789. doi 10.1038/35001608
- Mika K., Lynch V.J. Transposable elements continuously remodel the regulatory landscape, transcriptome, and function of decidual stromal cells. *Genome Biol Evol.* 2022;14(12):evac164. doi 10.1093/gbe/evac164
- Mika K., Marinić M., Chigurupati S., Lynch V.J. Evolutionary transcriptomics implicates new genes and pathways in human pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Elife.* 2021;10:e69584. doi 10.7554/eLife.69584
- Miki Y., Nishisho I., Horii A., Miyoshi Y., Utsunomiya J., Kinzler K.W., Vogelstein B., Nakamura Y. Disruption of the APC gene by a retrotransposon insertion of L1 sequence in a colon cancer. *Cancer Res.* 1992;52(3):643-645
- Molaro A., Hodges E., Fang F., Song Q., McCombie W.R., Hannon G.J., Smith A.D. Sperm methylation profiles reveal features of epigenetic inheritance and evolution in primates. *Cell.* 2011;146(6):1029-1041. doi 10.1016/j.cell.2011.08.016
- Nguyen T.H.M., Carreira P.E., Sanchez-Luque F.J., Schauer S.N., Fagg A.C., Richardson S.R., Davies C.M., ... Perrin L.C., Hooper J.D., Ewing A.D., Upton K.R., Faulkner G.J. L1 retrotransposon heterogeneity in ovarian tumor cell evolution. *Cell Rep.* 2018;23(13): 3730-3740. doi 10.1016/j.celrep.2018.05.090
- 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
- Ravel-Godreuil C., Znaidi R., Bonnifet T., Joshi R.L., Fuchs J. Transposable elements as new players in neurodegenerative diseases. *FEBS Lett.* 2021;595(22):2733-2755. doi 10.1002/1873-3468.14205

- Roy N., Haq I., Ngo J.C., Bennett D.A., Teich A.F., De Jager P.L., Olah M., Sher F. Elevated expression of the retrotransposon LINE-1 drives Alzheimer's disease-associated microglial dysfunction. *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):75. doi 10.1007/s00401-024-02835-6
- Sato S., Gillette M., de Santiago P.R., Kuhn E., Burgess M., Doucette K., Feng Y., ... Birrer M.J., Skates S.J., Burns K.H., Carr S.A., Drapkin R. LINE-1 ORF1p as a candidate biomarker in high grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep.* 2023;13(1):1537. doi 10.1038/s41598-023-28840-5
- Sen S.K., Han K., Wang J., Lee J., Wang H., Callinan P.A., Dyer M., Cordaux R., Liang P., Batzer M.A. Human genomic deletions mediated by recombination between *Alu* elements. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):41-53. doi 10.1086/504600
- 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
- Smith Z.D., Chan M.M., Mikkelsen T.S., Gu H., Gnirke A., Regev A., Meissner A. A unique regulatory phase of DNA methylation in the early mammalian embryo. *Nature.* 2012;484(7394):339-344. doi 10.1038/nature10960
- Taniguchi-Ikeda M., Kobayashi K., Kanagawa M., Yu C.C., Mori K., Oda T., Kuga A., Kurahashi H., Akman H.O., DiMauro S., Kaji R., Yokota T., Takeda S., Toda T. Pathogenic exon-trapping by SVA retrotransposon and rescue in Fukuyama muscular dystrophy. *Nature.* 2011;478(7367):127-131. doi 10.1038/nature10456
- Tubio J.M.C., Li Y., Ju Y.S., Martincorena I., Cooke S.L., Tojo M., Gundem G., ... McDermott U., Campbell P.J.; ICGC Breast Cancer Group; ICGC Bone Cancer Group; ICGC Prostate Cancer Group. Mobile DNA in cancer: Extensive transduction of nonrepetitive DNA mediated by L1 retrotransposition in cancer genomes. *Science.* 2014;345(6196):1251343. doi 10.1126/science.1251343
- van den Hurk J.A.J.M., Meij I.C., Seleme M.C., Kano H., Nikopoulos K., Hoefsloot L.H., Sistermans E.A., de Wijs I.J., Mukhopadhyay A., Plomp A.S., de Jong P.T., Kazazian H.H., Cremers F.P. L1 retrotransposition can occur early in human embryonic development. *Hum Mol Genet.* 2007;16(13):1587-1592. doi 10.1093/hmg/ddm108
- Vasilyev S.A., Tolmacheva E.N., Vasilyeva O.Y., Markov A.V., Zhigalina D.I., Zatula 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
- Warren J., Im M., Ballesteros A., Ha C., Moore T., Lambert F., Lucas S., Hinz B., Dveksler G. Activation of latent transforming growth factor- $\beta$ 1, a conserved function for pregnancy-specific beta 1-glycoproteins. *Mol Hum Reprod.* 2018;24:602-612. doi 10.1093/molehr/gay044
- Wyrwoll M.J., Gaasbeek C.M., Golubickaite I., Stakaitis R., Oud M.S., Nagirnaja L., Dion C., ... Conrad D.F., Almstrup K., Veltman J.A., Tüttelmann F., van der Heijden G.W. The piRNA-pathway factor FKBP6 is essential for spermatogenesis but dispensable for control of meiotic LINE-1 expression in humans. *Am J Hum Genet.* 2022; 109(10):1850-1866. doi 10.1016/j.ajhg.2022.09.002
- Yano N., Chong P.F., Kojima K.K., Miyoshi T., Luqman-Fatah A., Kimura Y., Kora K., ... Hagiwara M., Kondo T., Kira R., Takita J., Yoshida T. Long-read sequencing identifies an SVA\_D retrotransposon insertion deep within the intron of *ATP7A* as a novel cause of occipital horn syndrome. *J Med Genet.* 2024;61(10):950-958. doi 10.1136/jmg-2024-110056
- Zhang B., Xing X., Li J., Lowdon R.F., Zhou Y., Lin N., Zhang B., Sundaram V., Chiappinelli K.B., Hagemann I.S., Mutch D.G., Goodfellow P.J., Wang T. Comparative DNA methylome analysis of endometrial carcinoma reveals complex and distinct deregulation of cancer promoters and enhancers. *BMC Genomics.* 2014;15(1):868. doi 10.1186/1471-2164-15-868
- Zhang W., Huang C., Yao H., Yang S., Jiapaer Z., Song J., Wang X. Retrotransposon: an insight into neurological disorders from perspectives of neurodevelopment and aging. *Transl Neurodegener.* 2025;14(1):14. doi 10.1186/s40035-025-00471-y
- Zheng K., Wang P.J. Blockade of pachytene piRNA biogenesis reveals a novel requirement for maintaining post-meiotic germline genome integrity. *PLoS Genet.* 2012;8(11):e1003038. doi 10.1371/journal.pgen.1003038

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 25.11.2025. После доработки 22.01.2026. Принята к публикации 19.02.2026.