
ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 577.218

НЕРАВНАЯ ЭКСПРЕССИЯ РОДИТЕЛЬСКИХ АЛЛЕЛЕЙ В ПЛАЦЕНТЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. Е. А. Саженова¹, *, С. А. Васильев¹, И. Н. Лебедев¹

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634050 Россия

*e-mail: elena.sazhenova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

После доработки 17.08.2022 г.

Принята к публикации 02.09.2022 г.

Неравная экспрессия родительских аллелей играет основополагающую роль в формировании плаценты как многофункционального органа, необходимого для развития и выживания плода. В первую очередь это выражается в феномене импринтинга, когда в клетках плаценты экспрессируется только материнский или отцовский аллель. Плацента использует более широкий спектр механизмов импринтинга, чем эмбрион, — модификации гистонов, подавляющие или, наоборот, активирующие экспрессию рядом расположенных генов; регуляторные последовательности и гены, полученные от ретровирусов или ретротранспозонов; микроРНК, функционирующие как антисмысловые РНК и принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Кроме того, в плаценте обнаруживается неполное подавление активности одного из родительских аллелей, приводящее к смещенной импринтированной экспрессии некоторых генов. В настоящем обзоре показана роль неравной экспрессии родительских аллелей в развитии плацентарных структур эмбриона, обсуждены механизмы эпигенетического контроля родительских аллелей, преимущественно экспрессирующихся в плаценте.

Ключевые слова: геномный импринтинг, плацента, метилирование ДНК, модификации гистонов, импринтированные микроРНК, ретротранспозоны, смещение экспрессии импринтированных генов.

DOI: 10.31857/S001667582302011X, **EDN:** KYGICR

В геноме млекопитающих большинство генов имеют биаллельную экспрессию, характеризующуюся активностью обоих родительских гомологов. Примерно 10–15% аутосомных генов имеют случайную моноаллельную экспрессию, когда в каждой клетке или ткани равновероятно экспрессируется либо отцовский, либо материнский аллель [1]. Импринтированная моноаллельная экспрессия также приводит к активности только одного аллеля, но в данном случае активен всегда только один родительский аллель. Кроме того, для некоторых генов фиксируется смещенная импринтированная моноаллельная экспрессия, связанная с неполным подавлением транскрипции с одного из родительских аллелей [2]. Последние два механизма преимущественной экспрессии генов с одного из родительских аллелей могут быть инструментом в “битве полов” на поле раннего эмбрионального развития, связанной с реализацией различных эволюционных стратегий материнских и отцовских генов.

Геномный импринтинг играет ключевую роль в обеспечении нормального эмбрионального развития посредством влияния на уровень экспрес-

сии генов, контролирующих рост эмбриона, пролиферацию и дифференцировку клеток, другие процессы внутриутробного развития плода, плаценты, ЦНС и метаболизма у плацентарных животных [3]. Отличительной чертой импринтированных генов является экспрессия только с одного из родительских гомологов, обеспечивающая функциональную гаплоидизацию локусов. Известно около 200 импринтированных генов у мыши и 165 — у человека [3]. Около половины импринтированных генов кодируют факторы, вовлеченные в эмбриональное и неонатальное развитие, 20% — связаны с нейрологическими процессами, остальные остаются с невыясненной очевидной биологической функцией [4]. Таким образом, геномный импринтинг закрепился в двух основных направлениях — в регуляции эмбрионального и неонатального роста и в развитии головного мозга у млекопитающих.

Плацента является многофункциональным органом, необходимым для развития и выживания плода. Будучи связующим звеном между матерью и плодом, плацента играет важную роль в установлении и прогрессировании здоровой беремен-

ности, регулируя как рост плода, так и адаптацию матери к беременности. Метилирование ДНК долгое время считалось основным эпигенетическим механизмом геномного импринтинга у млекопитающих, обеспечивающим моноаллельную экспрессию родительских гомологов. Однако последние исследования раннего эмбрионального развития плацентарных млекопитающих, в том числе и человека, выявили альтернативные механизмы контроля экспрессии генов, в первую очередь характерные для плаценты и получившие название неканонического геномного импринтинга [5]. Было показано, что внезародышевые структуры используют более широкий спектр механизмов неканонического импринтинга, чем эмбрион: модификации гистонов, такие как H3K9me2, H3K9me3, H3K27me3, H2AK119ub, H3K9 и H4K20, подавляющие или, наоборот, активирующие экспрессию рядом расположенных генов; регуляторные последовательности и гены, полученные от ретровирусов или ретротранспозонов; микроРНК, функционирующие как антисмысловые РНК и принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов. Такой механизм неканонического импринтинга играет ключевую роль в развитии внезародышевых тканей, а также в регуляции инактивации импринтированной X-хромосомы мыши, подчеркивая важность унаследованных от родителей эпигенетических модификаций гистонов. Таким образом, канонический и неканонический импринтинг являются двумя различными эпигенетическими механизмами, регулирующими экспрессию генов.

В настоящем обзоре показана роль канонического и неканонического геномного импринтинга в развитии плацентарных структур эмбриона, обсуждены механизмы эпигенетического контроля неравной экспрессии родительских аллелей, преимущественно экспрессирующихся в плаценте.

РОЛЬ ПЛАЦЕНТЫ В РАЗВИТИИ ЭМБРИОНА

В плаценте человека существуют три основных типа клеток трофобласта: цитотрофобласт, вневорсинчатый цитотрофобласт и синцитиотрофобласт. Клетки цитотрофобласта представляют собой недифференцированную и пролиферирующую популяцию, они агрегируют в столбцы клеток на кончиках ворсинок, где дифференцируются в клетки вневорсинчатого цитотрофобласта – интерстициальные (концентрируются в децидуализированном эндометрии) и эндovasкулярные (проникают в спиральные артерии и реконструируют их) [6]. Цитотрофобласт непосредственно контактирует с материнской кровью и опосредует газообмен и питательные вещества. Синцитиотрофобласт состоит из многоядерных клеток, которые производят большое количество плацентарных гормонов для поддержания беременности. Все линии тро-

фобласта происходят из клеток трофэктодермы бластоцисты, и их скоординированная пролиферация и дифференцировка необходимы для успешной беременности. Нарушение развития и функций трофобласта приводит к различным осложнениям беременности, включая остановку или задержку внутриутробного развития, преэклампсию и т.д. [7]. Хотя плацента в основном состоит из зародышевых клеток, материнские иммунные и эндометриальные клетки также способствуют ее развитию и дифференцировке. Сигналы от плаценты модулируют рост и развитие плода, а также физиологию матери. Способность эмбриона влиять на организм матери у плацентарных млекопитающих создала возможность для появления геномного импринтинга, когда родительские аллели в геноме плода конкурируют за управление распределением материнских ресурсов.

Высокие материнские инвестиции в беременность и перинатальный период являются характерной чертой размножения плацентарных млекопитающих, приводя к увеличению выживаемости потомства. Эволюционная плата матери больше по сравнению с отцом, так как если потомок окажется нежизнеспособным, то мать потратит ресурсы и даже рискует погибнуть. Матротрофия через плаценту позволяет матери прерывать эмбрионы низкого качества преимущественно на ранних сроках беременности с целью снижения рисков и ресурсов в нежизнеспособное потомство. Отцу в большей степени выгодно развитие плаценты как способа обеспечения влияния своих генов на развитие эмбриона. В этой логике эмбрион должен получить как можно больше ресурсов, даже ценою больших потерь матери. Так, увеличение плаценты и массы плода может обеспечить преимущественное размножение потомков по линии отца, но при этом истощит ресурсы матери. Поэтому именно в плаценте преобладают гены с отцовской экспрессией, а некоторые способны контролировать экспрессию других генов, создавая импринтированную генную сеть, которая влияет на развитие плаценты и плода. Например, у мыши ген *Zac1(Plagl1)* с экспрессией только с отцовского аллеля является фактором транскрипции с доменом цинковых пальцев, который индуцирует апоптоз и остановку клеточного цикла. *Zac1* способен связываться с *H19/Igf2* и изменять его экспрессию, а также изменять экспрессию *Cdkn1c* и *Dlk1* [8]. Гены *H19* и *Cdkn1c* являются отрицательными регуляторами пролиферации клеток, *Igf2* и *Dlk1* отвечают за рост, развитие плода и дифференцировку клеток. Таким образом, *Zac1* координирует регуляцию сразу нескольких генов, контролирующих важные функции эмбриогенеза [9].

Если отцу выгодно развитие плаценты, то должны быть механизмы, которые обеспечивают селективную работу в ней отцовских генов. Одним

из таких механизмов является геномный импринтинг с экспрессией только одного из аллелей. Действительно, более 50% известных импринтированных генов у человека преимущественно экспрессируются с отцовских аллелей. Целью такого импринтинга может быть подавление экспрессии материнских генов, препятствующих развитию нежизнеспособного эмбриона и экспрессии отцовских генов, способствующих имплантации и обеспечению эмбриона материнскими ресурсами.

Отражением специфической программы развития плаценты является ее более гипометилированный геном по сравнению с эмбрионом. Это достигается низкой импринтированной экспрессией, поддерживающей метилтрансферазы *DNMT1* с отцовского аллеля, позволяющей экспрессироваться генам с других, например вирусных или ретротранспозонных промоторов, которые обычно подавлены метилированием. Таким образом, гипометилирование плаценты, а значит и весь эпигенетический ландшафт для контроля за программой развития, контролируется отцовским геномом [10]. Кроме того, первые этапы дифференцировки клеток трофобласта находятся под влиянием транскрипционного фактора *GATA3* с импринтированной экспрессией только с отцовского аллеля [11]. *GATA3* начинает экспрессироваться уже на третьем делении зиготы и клетки с высокой экспрессией этого фактора формируют трофобласту.

Таким образом, материнский и отцовский геномы конкурируют за право регуляции роста и развития плода. Отцовские импринтируемые экспрессируемые аллели, как правило, стимулируют рост эмбриона, максимизируя конкурентоспособность индивидуального потомка, имеющего конкретный отцовский геном. Материнские импринтированные гены, наоборот, подавляют рост плода, чтобы распределить материнские ресурсы между большим числом потомков, которые могут иметь разные отцовские геномы.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ, ИМПРИНТИРОВАННЫХ В ПЛАЦЕНТЕ

У мыши обнаружены гены и генные кластеры, импринтированная экспрессия которых присутствует только в плацентарных тканях (табл. 1, рис. 1). В основном это белок-кодирующие гены и участки генома, транскрибирующие длинную некодирующую РНК с неканоническим импринтингом, в основе которого лежит H3K27me3 [10]. В первую очередь это гены, которые отвечают за функционирование плаценты. В частности, продукт гена *GAB1* в плаценте участвует в передаче сигналов факторов роста и цитокинов, к которым чувствителен синцитиотрофобласт. Нарушение работы этого гена приводит к дефектному образованию синцитиотрофобласта и ухудшает перенос питательных веществ между матерью и плодом и,

следовательно, связано с ограничением роста плода [12]. Ген *Sfmbt2* необходим для поддержания плюрипотентности стволовых клеток трофобласта [13]. Делеция экспрессирующегося аллеля этого гена приводит к эмбриональной летальности из-за аберрантного развития внезародышевых тканей. Также это гены, функция которых связана с регуляцией активности других генов. Так, гены *Sall1* и *Sfmbt2* являются репрессорами, которые ингибируют экспрессию одного или нескольких генов путем связывания с оператором или сайленсером, а *Kif14* — корепрессором, который не связывается непосредственно с ДНК, а косвенно регулирует экспрессию генов, связываясь с репрессором [14]. Белок JADE1 участвует в ацетилировании H4 и активации транскрипции.

Как правило, импринтированные гены располагаются на хромосомах в виде кластеров. Например, на хромосомах 7 и 17 мыши расположены два кластера импринтированных генов: *Kcnqlot1/Kcnq1*, экспрессирующийся с прямой “+” цепи ДНК, и *Airn/Igf2r* (рис. 1), экспрессирующийся исключительно в плаценте [10].

Механизм инактивации генов внутри кластера часто построен на экспрессии длинных некодирующих РНК. Каждый из импринтированных кластеров содержит герминативный центр импринтинга (ЦИ) на материнском гомологе, который непосредственно подавляет экспрессию длинных некодирующих РНК (lncRNA) (*Kcnqlot1* и *Airn*), экспрессирующихся только с отцовского аллеля. В свою очередь, экспрессия отцовских РНК *Kcnqlot1* и *Airn* действует на то, чтобы выключить перекрывающиеся антисмысловые (*Kcnq1* и *Igf2r* соответственно) и дистальные белок-кодирующие гены в *цис*-положении, подавляя экспрессию на протяжении 7.7 Мб, выключая отцовский аллель (рис. 1) [15]. Подавление экспрессии на одном из аллелей в этих кластерах происходит за счет связывания lncRNA с белками группы поликомб (PRC1 и PRC2), что приводит к метилированию H3K27me3 на отцовском гомологе *цис*-положении и сворачиванию дистальных областей в непосредственной близости от транскрибируемой lncRNA на отцовском аллеле [16]. Все это приводит к плацентарно-специфической импринтированной экспрессии только с материнского гомолога 14 генов *Kcnqlot1/Kcnq1* и 12 генов *Airn/Igf2r* кластеров. Используя мышинные модели нокаута гена *Phlda2*, входящего в кластер *Kcnqlot1/Kcnq1*, показано, что он необходим для правильного формирования спонгиозотрофобласта, который способствует прорастанию материнских сосудов в плаценту, продуцируя ряд специфических молекул, в том числе ангиогенных факторов. Спонгиозотрофобласт образует гликогенные клетки, количество которых увеличивается до эмбриональной стадии E16.5 мыши. Они внедряются в материнскую децидуальную ткань и являются дополнительным

Таблица 1. Неканонически импринтированные гены в плаценте мыши

Ген	Локализация		Функция гена
	мышь	человек	
<i>Zbdf2/Liz</i>	1C2	2q33.3	Белок, содержащий домены цинкового пальца DBF4-типа, альтернативный сплайсинг приводит к множественным вариантам транскрипта
<i>Gm13261</i>	2A1	—	Неизвестна
<i>Sfmbt2</i>	2A1	10p14	Транскрипционный корепрессор, ген группы поликомб необходим для поддержания трофобласта и развития плаценты
<i>Zfp64</i>	2H3	20q13.2	Белок участвует в регуляции продукции цитокинов и регуляции транскрипции РНК-полимеразы II
<i>Jade1 (Phf17)</i>	3B	4q28.2	Белок участвует в ацетилировании гистонов и регуляции сигнального пути, регулирующего эмбриогенез, дифференцировку клеток и развитие злокачественных опухолей
<i>Tfpi2</i>	6A1	7q21.3	Член семейства ингибиторов сериновых протеаз, ген-супрессор опухоли при нескольких типах рака, альтернативный сплайсинг приводит к множественным вариантам транскрипта
<i>Ppp1r9a</i>	6A1	7q21.3	Регуляторная субъединица фосфатазы белка I и контролирует реорганизацию актинового цитоскелета, имеет альтернативно сплайсированные варианты транскрипта, кодирующие различные изоформы
<i>Pon3</i>	6A1	—	Параоксоназа, предотвращает окисление липопротеинов, уменьшает образование липидных пероксидов
<i>Kif14</i>	6A3.3	7q32.2	Белок функционирует как транскрипционный корепрессор и индуцируется трансформирующим фактором роста (TGF-beta) для подавления экспрессии гена рецептора II TGF-beta
<i>Gab1</i>	8C2	4q31.21	Белок необходим для развития плаценты, у <i>Gab1</i> $-/-$ эмбрионов в плаценте нарушено развитие синцитиотрофобласта, что ухудшает перенос питательных веществ между матерью и плодом и связано с ограничением роста плода
<i>Sall1</i>	8C3	16q12.1	Репрессор транскрипции цинкового пальца, часть комплекса гистондеацетилазы NuRD
<i>Platr20</i>	11B1.3	—	Длинная некодирующая РНК
<i>Smoc1</i>	12D1	14q24.2	Секретируемый белок, играет роль в развитии глаз и конечностей, альтернативный сплайсинг приводит к множественным вариантам транскрипта
<i>Slc38a4</i>	15F1	12q13.11	Трансмембранный переносчик аминокислот
<i>Pnlcd1</i>	17A1	6q25.3	Белок участвует в ядерно-транскрибируемом укорочении хвоста мРНК поли(A). Вовлечен в сперматогенную недостаточность
<i>Xist</i>	XD	Xq13.2	Длинная некодирующая РНК, связана с инактивацией одной из X-хромосом у самок, обеспечивая эквивалентность дозы между самцами и самками. Этот ген экспрессируется из центра инактивации неактивной X-хромосомы, транскрипт представляет собой сплайсированную РНК

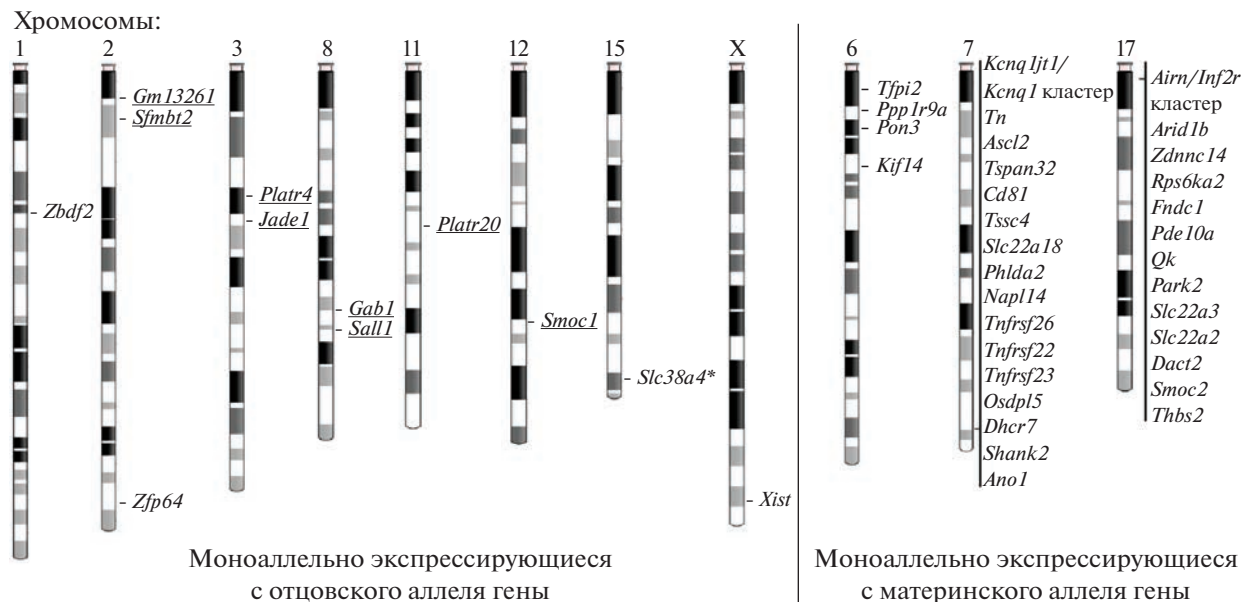


Рис. 1. Внезародышевые специфичные импринтированные гены в геноме мыши. Подчеркнуты гены, которые неканонически импринтированы; звездочкой отмечен ген, который импринтируется каноническим импринтингом в тканях эмбриона и неканоническим — во внезародышевой мезодерме.

источником питания плода. Подавление экспрессии *Phlda2* приводит к задержке роста плода [10].

Таким образом, в плаценте экспрессируются гены с неканоническим геномным импринтингом, в основе экспрессии которых лежит не только метилирование ДНК, но и модификации гистонов, такие как H3K27me3, функции которых связаны с регуляцией транскрипции, эпигенетической регуляцией клеточной дифференцировки, ростом и развитием плаценты.

РОЛЬ ИМПРИНТИРОВАННЫХ микроРНК

Помимо белок-кодирующих генов, в плаценте часто импринтированы гены регуляторных РНК, в том числе микроРНК (миРНК). МикроРНК — малые некодирующие молекулы РНК длиной 19–21 нуклеотидов. Большинство из них функционируют как антисмысловые РНК, часто расположенные в 3'-нетранслируемых областях (3'-UTR) мРНК [17]. МикроРНК млекопитающих играют регуляторную роль во многих аспектах развития и функций плаценты, от инвазии клеток трофобласта до иммунитета через ангиогенез [18].

У млекопитающих экспрессия многих генов, кодирующих миРНК, регулируется геномным импринтингом. Подавляющее большинство импринтированных генов микроРНК локализованы в трех импринтированных доменах: DLK1-DIO3 (14q32, кластер C14MC), содержащий 52 гена, экспрессирующихся только с материнского гомолога; кластер C19MC (19q13.4) — 46 генов с отцовской экспрессией; специфичный для грызунов C2MC, рас-

положенный в интроне 10 гена *Sfmbt2*, с отцовской экспрессией. МикроРНК кластеров C14MC и C19MC специфичны для плацентарных млекопитающих, в том числе и человека. Эти импринтированные гены микроРНК образуют большие домены, состоящие из многих родственных копий генов, которые коэкспрессируются исключительно в плаценте [19].

Специфичные для плацентарных млекопитающих с материнской экспрессией гены микроРНК кластера C14MC, расположенные в импринтированном домене DLK1-DIO3, играют важную роль в пренатальном росте, плацентации, скелетном и мышечном развитии, постнатальном метаболизме и функциях мозга [2]. Этот регион (14q32 у человека, дистальная область хромосомы 12 у мыши) протяженностью ~1 млн пн включает экспрессирующиеся с отцовского гомолога белок-кодирующие гены (*DLK1*, *RTL1*, *MEG8* и *DIO3*) и экспрессирующиеся с материнского гомолога некодирующие транскрипты РНК, включая *MEG3*, антисмысловый транскрипт *RTL1*, малые ядрышковые РНК, принадлежащие к семействам SNORD, а также многочисленные микроРНК. У человека микроРНК кластера C14MC сгруппированы в двух регионах: miR-127/miR-136 и miR-379-miR-410, расположенных вокруг кластера SNORD [20].

Кластер miR-127/miR-136 мыши регулирует капилляры плода в зоне лабиринта. Отцовский экспрессирующийся ген *Rtl1* (*Peg11* или *SIRH2*) представляет собой ретротранспозон типа Ty3/Gypsy и имеет консервативную открытую рамку считывания, лишенную длинных концевых повторов.

Эволюционно этот ген ретротранспозировался в область *Dlk1-Dio3* до разделения плацентарных и сумчатых, но закрепился только у плацентарных [21]. *Rtl1* связан с матерински экспрессируемым антисмысловым транскриптом (anti-*Rtl1*), который также служит первичным транскриптом для кластера *miR-127/miR-136*. У мыши анти-*Rtl1* генерирует шесть миРНК: *miR-431*, *miR-433*, *miR-127*, *miR-434*, *miR-432*, *miR-136*. Благодаря своей организации эти миРНК полностью комплементарны последовательностям мРНК *Rtl1* и таким образом способны расщеплять мРНК *Rtl1* через РНК-интерференцию. Отцовская делеция *Rtl1* приводит к поздней фетальной и неонатальной летальности, сопровождавшейся пре- и постнатальной задержкой роста эмбриона и плаценты за счет расщепления базальной мембраны трофобласта и закупорки капилляров плода. Делеция этого гена на материнском гомологе также сопровождается неонатальной летальностью за счет плацентомегалии [22].

Хромосомный домен *C19MC* был впервые описан Bentwich (2005) [23]. Этот специфичный для приматов кластер состоит из 46 генов миРНК и занимает область длиной ~100 тпн перед кластером *miR-371/miR-373*. Многие, если не все, миРНК *C19MC*, по-видимому, реплицируются из интронов транскрипта *C19MC-HG*, состоящего из множества повторяющихся некодирующих экзонов. *C19MC* сильно обогащен элементами *Alu*, которые, весьма вероятно, способствовали эволюции и росту *C19MC* [19].

Гены *C19MC* преимущественно экспрессируются в плаценте, а также в недифференцированных эмбриональных стволовых и половых клетках. Примечательно, что миРНК *C19MC* являются одними из наиболее распространенных миРНК, экспрессирующихся в клетках трофобласта человека [24]. Кластер *C19MC* активен только на отцовском гомологе и перекрывает дифференциально метилированную область, которая приобретает метилирование ДНК в ооците [25]. Таким образом, этот дифференциально метилированный регион (ДМР) может функционировать как центр импринтинга, который контролирует моноаллельную экспрессию не только в *C19MC*, но и, возможно, во фланкирующем импринтированном гене с экспрессией материнского аллеля *ZNF331* [25] и в отцовски экспрессируемом кластере *miR-371/miR-373* [26].

МикроРНК кластеров *C14MC* и *C19MC* во время развития плаценты человека регулируются пространственно-временным образом. *C19MC* высоко экспрессируется на ранних сроках беременности, потенциально точно настраивая дозозависимым образом уровень экспрессии генов, которые участвуют в глубокой внутриутробной инвазии трофобластов и ремоделировании спиральных артерий матки на границе раздела мать—плод,

обеспечивая уникальный тесный контакт между материнскими и фетальными кровотоками [20]. Однако уровни экспрессии могут варьировать от одной микроРНК к другой. Экспрессия *C19MC* также была зарегистрирована в мезенхимальных стромальных клетках плаценты, что указывает на то, что регуляторные функции *C19MC* могут не ограничиваться трофобластом [26]. В отличие от *C19MC* экспрессия *C14MC* снижается в плаценте с первого по третий триместр беременности [27]. Кроме того, aberrантная экспрессия миРНК в целом и миРНК *C19MC* в частности часто обнаруживается при различных осложнениях беременности, включая преэклампсию, ограничение внутриутробного роста или преждевременные роды [28]. Исследование первичных культур трофобласта подтверждает участие одного или нескольких миРНК кластера *C19MC* в физиологии трофобласта. Так, экспрессия *miR-515* значительно снижается при дифференцировке цитотрофобласта в синцитиотрофобласт и, наоборот, сверхэкспрессия *miR-515-5p* подавляет дифференцировку синцитиотрофобласта. миРНК кластера *C19MC* также модулируют миграцию и инвазию вневорсинчатотрофобласта, в частности через влияние *miR-519d-3p*, *miR-520g*, *miR-517a/b* и *miR-520c-3p* [19]. Также кластер *C19MC* участвует в метаболизме плаценты через адаптацию к гипоксии. Гипоксический стресс связан со снижением уровней *miR-520c-3p*, в то время как уровни экспрессии других миРНК *C19MC* остаются неизменными. Также *miR-517-3p*, *miR-516-5p* и *miR-512-3* участвуют в устойчивости к вирусной инфекции, включая цитомегаловирус человека, вирус везикулярно-стоматита, вирус простого герпеса-1, вирус коревой оспы, полиомиелита и др. Было показано, что эти миРНК упаковываются в экзосомы, доставляются в кровотоки и инкорпорируются клетками-реципиентами материнского или фетального происхождения, где они вызывают противовирусный ответ через аутофагию [29, 30].

Характерный для грызунов домен *C2MC* включает ген с отцовской импринтированной экспрессией *Sfmbt2*. В 10-м интроне этого локуса содержится большой кластер генов микроРНК, образованный tandemной дубликацией базовой единицы, состоящей из повторяющихся ретротранспозонов *B1*. *Sfmbt2* является регулятором трофобласта. Гомозиготные мутантные мыши с делецией всего гена имели слабо развитую зону соединения плаценты, ограничение роста плода и высокие показатели гибели плода [31].

Таким образом, целые кластеры миРНК в плаценте экспрессируются только с одного из родительских аллелей. Учитывая роль различных миРНК как регуляторов транскрипции генов, это еще раз указывает на роль импринтинга как механизма приобретения родительскими аллелями

контроля за генными сетями и разворачиванием программы индивидуального развития в плаценте.

РОЛЬ ГЕНОМНОГО ИМПРИНТИНГА В РАННЕМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ

Эпигенетическое репрограммирование ДНК имеет решающее значение для установления и поддержания импринтинга как во время развития зародышевых клеток, так и в преимплантационный период. Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца. Метилирование в промоторной зоне гена, как правило, приводит к подавлению его экспрессии.

Стирание метилирования генома происходит в первичных половых клетках и восстанавливается во время гаметогенеза путем дифференциального метилирования *de novo* с участием ДНК метилтрансферазы 3A (*DNMT3A*) и каталитически неактивного кофактора *DNMT3L*, который стимулирует *DNMT3A* и необходим для создания метилирования на родительском гомологе. *DNMT* связывается с метилированными CpG, которые транскрипционно активны и обогащены триметилированием H3-лизина-36 (H3K36me3), но лишены метилирования H3-лизина-4 [32]. В оогенезе метилирование ДНК происходит в промоторных участках транскрибируемых генов, тогда как в сперматогенезе большая часть генома метилируется вне регуляторных элементов и CpG-островков [33]. Существует несколько тысяч CpG-островков, которые дифференциально метилированы между ооцитами и сперматозоидами, однако подавляющее большинство из них теряет дифференциальное метилирование во время эпигенетического перепрограммирования в раннем эмбриогенезе [34]. Другая волна репрограммирования происходит сразу после оплодотворения. В это время материнский и отцовский геномы подвергаются деметилированию, за исключением импринтированных генов. Деметилирование отцовского пронуклеуса происходит путем TET3-опосредованного окисления 5-метилцитозина (5mC) в 5-гидроксиметилцитозин, приводит к неметилированному цитозину, которое завершается до первой репликации ДНК, в то время как материнские гомологи деметилируются по пассивному механизму, зависящему от репликации ДНК, до стадии бластоцисты, где присутствует лишь небольшая часть геномного метилирования. В отличие от остального генома импринтированные герминативные дифференциально метилированные регионы (ДМР) защищены от такого стирания путем формирования комплекса ZFP57/TRIM28, с помощью которого обеспечивается доставка ядерного белка DNMT1 в регионы импринтируемых генов, что гарантирует устойчивость метилирова-

ния при репрограммировании. В эмбриональных стволовых клетках ZFP57 распознает метилированный CpG-содержащий мотив и рекрутирует комплекс, содержащий TRIM28, что привлекает H3K9 (гистон 3 по лизину 9) метилтрансферазу SETDB1 — это обеспечивает дополнительный контроль метилирования ДНК [35].

После того как бластоциста имплантируется в матку и иницируется гастрюляция, происходит повторное *de novo* метилирование ДНК с участием *DNMT3A* и *DNMT3B* по всему геному, в результате которого геном в эмбриональных тканях становится гиперметилированным, тогда как внезародышевые ткани поддерживают частично метилированное состояние [36]. Несмотря на эти глобальные различия, импринтированные герминативные ДМР сохраняют свой аллель-специфический рисунок метилирования ДНК в обеих линиях посредством защиты неметилированного аллеля. В тоже время некоторые импринтированные гены приобретают различия в ДМР между эмбриональными и внезародышевыми линиями (рис. 1) [37].

Нарушение экспрессии генов, участвующих в поддержании или установлении импринтированного характера метилирования в ДМР, приводит к частичному или полному гипометилированию в одном или нескольких импринтированных генах.

Таким образом, рисунки метилирования ДНК в процессе волн эпигенетического перепрограммирования импринтированных локусов стираются в примордиальных половых клетках, вновь устанавливаются в течение гаметогенеза, поддерживаются во время второй волны эпигенетического перепрограммирования сразу после оплодотворения и остаются стабильными в течение всей жизни организма.

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ И МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНОВ В ПЛАЦЕНТЕ

Многие гены имеют импринтированный характер экспрессии во всех тканях, хотя их наиболее критичные функции в первую очередь осуществляются в плаценте. Однако некоторые гены импринтированы только в тканях плаценты. Одним из механизмов моноаллельной экспрессии импринтированных генов в плаценте является подавление экспрессии одного из аллелей посредством метилирования гистона H3 по лизину в позиции 27 (H3K27me3). Гистоновый белок H3 входит в состав нуклеосомы, которая является основной единицей хроматина, содержащей ДНК, намотанную вокруг белков октамера. Эти основные гистоны богаты остатками лизина и аргинина. Каждый из этих белков имеет удлинённые хвосты, которые являются мишенями модификации нуклеосом путем

метиляции и других посттрансляционных модификаций. Частые сайты метилирования гистонов, связанные с инактивацией гена, включают модификации H3K9me2, H3K9me3, H3K27me3 и H2AK119ub, которые ассоциированы с репрессией транскрипции посредством образования гетерохроматиновых областей [5]. Напротив, монометилирование H3K27, H3K9 и H4K20 может активировать экспрессию генов [38]. Метилирование гистоновых хвостов служит маркером для привлечения различных белковых комплексов, которые необходимы для регуляции активации или инактивации хроматина, а также для процессов репарации ДНК. Так, H3K9me3 привлекает ферменты репарации к местам двуцепочечных разрывов ДНК [5].

Как правило, для метилирования остатка лизина требуется специфическая гистонметилтрансфераза (HMT), содержащая эволюционно консервативный домен SET, а также поликомб репрессивный комплекс (PRC) — PRC2, который опосредует триметилирование гистона 3 по лизину 27 за счет активности гистонметилтрансферазы. Эта метка может рекрутировать PRC1, который связывается с хвостом H3 и способствует уплотнению хроматина [39]. Белки группы поликомб представляют собой семейство эпигенетических регуляторов, которые, модифицируя гистоны, подавляют активность многих генов. Связываясь с хроматином, белки группы поликомб вызывают локальные и глобальные изменения в хромосомной конформации, регулируя организацию генов-мишеней в трехмерном пространстве ядра. Влияя на 3D-архитектуру генома, они видоизменяют структуру хроматина так, что транскрипционные факторы не могут связываться с промоторными последовательностями ДНК [40].

У млекопитающих различают две основные группы, содержащие комплексы белков группы поликомб, — это ингибиторные комплексы PRC1 и PRC2, экспрессия которых имеет большое значение в развитии зародыша мыши. Нокаут по обоим копиям гена *PRC2* во время гаметогенеза сперматозоидов приводит к остановке мейоза и прогрессирующей потере сперматозоидов, в растущих яйцеклетках вызывает серьезное ограничение роста, приводящее к гибели на стадии зародыша, в то время как нокауты по гену *PRC1* являются гомеозисными мутантами и погибают после рождения [41].

Комплекс PRC1 подавляет экспрессию генов, переводя хроматин в компактную форму — гетерохроматин: с помощью субъединицы CBX он связывает “метку репрессии” и гистон H3K27me3 в составе нуклеосомы, затем субъединица Bmi1 связывает нуклеосомы через комплекс транскрипционных факторов Runx1/CBFβ. Также субъединица RING1 этого белка способна осуществлять моно-

убиквитинирование гистона H2A с образованием H2A K119ub, а субъединица CBX7 — связывать длинные некодирующие РНК с промоторными областями, что приводит к подавлению экспрессии соответствующих генов [38].

H3K27me3 также часто взаимодействует с H3K4me3 в двухвалентных доменах с участием комплекса PRC2, что вызывает репрессию транскрипции путем метилирования гистонов и негистоновых белков. Комплекс PRC2 представляет собой динамический комплекс, состоящий из четырех основных субъединиц: каталитической субъединицы EZH1/2, SUZ12, EED и RbAp46/48. EZH2 катализирует триметилирование гистона H3 лизина 27 до H3K27me3 — транскрипционно-репрессивной эпигенетической метки [42]. Для его посадки на ген-мишень необходима метка активного хроматина H3K4me3 (в образовании которой важную роль играют белки группы Trithorax) и специальная некодирующая РНК, связывающая субъединицу SUZ12. Эти домены обычно находятся в эмбриональных стволовых клетках и являются ключевыми для правильной клеточной дифференцировки. H3K27me3 и H3K4me3 определяют будет ли клетка дифференцироваться.

Сперматозоиды и яйцеклетки образуются из первичных половых клеток в результате различных процессов. Следовательно, их геномы упакованы по-разному с различными эпигенетическими ландшафтами. Так, в растущих ооцитах мыши модификация H3K27me3 происходит в основном в дистальных неканонических областях и лишь в редких случаях в промоторах генов [43]. Генетическое вмешательство в функцию PRC2 в растущих ооцитах не предотвращает их созревание, но связано с фенотипом постнатального избыточного роста в потомстве [44]. В полностью созревших яйцеклетках и яйцеклетках метафазы II уровень H3K27me3 снижается, но тем не менее он все еще присутствует в этих регионах. Домены H3K27me3 в ооцитах мыши на поздней стадии плотно упакованы и связаны с белками комплекса поликомб.

H3K27me3 совпадает с моно-убиквитинированием гистона H2A по лизину 119 (H2AK119ub) с участием PRC1. Во время роста яйцеклеток мыши устанавливаются атипичные широкие домены H2AK119ub, которые демонстрируют сильное перекрытие с H3K27me3. Однако хотя H2AK119ub и H3K27me3 локализируются в яйцеклетках мыши, они демонстрируют различную динамику перепрограммирования после оплодотворения, поскольку аллель-специфичность H2AK119ub выравнивается на двухклеточной стадии. После образования диплоидной зиготы H3K27me3 отсутствует в канонических промоторных регионах, в то время как дистальные участки ДНК все еще имеют модификацию H3K27me3 на материнском гомологе, которая сохраняется до образования мору-

лы [45]. Кроме того, H3K27me3 перекрывается с H3K9me3 и совместно участвует в подавлении экспрессии материнского аллеля, по крайней мере на уровне зиготы [31]. Все это приводит к импринтированной экспрессии генов только с отцовского аллеля. Важно отметить, что у этих генов отсутствуют дифференциально метилированные области зародышевой линии, что подчеркивает роль H3K27me3 в качестве независимого от метилирования ДНК медиатора геномного импринтинга [5].

После стадии морулы эмбриональные стволовые клетки распределяются во внутреннюю клеточную массу (ВКМ), из которой будут развиваться соматические ткани эмбриона, или в трофобласту, которая состоит из предшественников внезародышевых линий, включая внезародышевую эктодерму. Клетки ВКМ демонстрируют снижение экспрессии импринтированных генов на отцовском гомологе, начиная со стадии бластоцисты у мыши (стадия E3.5) и до стадии морулы (E4.5) [31]. Постимплантационный переход ВКМ в плюрипотентные стволовые клетки эпибласта сопровождается глобальным перераспределением H3K27me3: в эпибласте происходит потеря H3K27me3 на материнском аллеле, что приводит к выравниванию экспрессии генов обоих родительских аллелей, точно так же большинство генов теряют свой импринтинг во внезародышевых линиях после имплантации эмбриона мыши, однако некоторые гены экспрессируются исключительно с отцовского гомолога во внезародышевой и висцеральной энтодерме (рис. 1). Это гены, экспрессия которых поддерживается неканоническим импринтингом, осуществляемым посредством H3K27me3.

Важным является вопрос о том, какие (эпигенетические признаки отличают гены с неканоническим импринтингом, которые теряют импринтинг во внезародышевых линиях. Оказалось, что эти гены имеют модификацию H3K4me3. Триметилирование H3K4 регулирует экспрессию генов посредством ремоделирования хроматина комплексом NURF. В этих генах соматические ДМР экспрессируются только с отцовского гомолога во внезародышевой эктодерме, в то время как в эмбриональных тканях они имеют биаллельную репрессию [46]. Установление соматических ДМР, связанных с этими генами, зависит как от материнского H3K27me3, так и от отцовского H3K4me3: ДНК-метилирование материнских аллелей, меченных H3K27me3, устанавливается метилтрансферазами DNMT3a/3b *de novo*, а отцовские аллели маркируются H3K4me3, которые отталкивают ДНК-метилтрансферазы, нарушая взаимодействие между ними и N-концевым хвостом гистона H3, и поэтому остаются защищенными от метилирования ДНК *de novo* [47]. Кроме того, эти гены маркированы эндогенными ретровирусны-

ми вставками с длинными концевыми повторами (LTR), которые действуют как альтернативные промоторы во внезародышевых тканях. Такие альтернативные промоторы обнаружены для генов, кодирующих белки — *Gab1* и *Smoc1* [5]. Еще один неканонически импринтированный ген *Slc38a4* имеет моноаллельную экспрессию как в эмбриональной, так и во внезародышевых линиях на стадии имплантации. Этот ген канонически импринтирован в эмбриональных линиях и экспрессируется моноаллельно с отцовского гомолога *Slc38a4*, в то время как неканонический H3K27me3-зависимый импринтинг лежит в основе моноаллельной экспрессии во внезародышевых тканях [46]. У человека также показано, что некоторые гены, независимо от метилирования ДНК, имеют домены H3K27me3 в промоторных регионах и подвергаются H3K27me3 на материнском аллеле, по крайней мере на стадии морулы. Это гены *DUSP4* (8p12), *EDNRB* (13q22.3), *ERO1LB* (1q43), *FAM101A* (22q12.2) и *MAGEB2* (Xp21.2), которые экспрессируются исключительно с отцовского аллеля [48]. Например, ген *FAM101A* участвует в развитии скелета, *ERO1LB* — в сворачивании белка в эндоплазматическом ретикулуме путем окисления фермента P4HB/PDI, катализирующего образование дисульфида белка.

Таким образом, неканонический импринтинг, характерный для плаценты млекопитающих, устанавливающийся на стадии материнского промотора, поднимает вопрос о возможном влиянии отцовских генов на этот процесс с целью организации преимущественной экспрессии отцовских аллелей. Неканонический импринтинг использует более широкий спектр механизмов эпигенетического контроля, в отличие от классического геномного импринтинга, базирующегося на метилировании цитозинового остатка в составе CpG-динуклеотидов. В эти механизмы входят: модификации гистонов, такие как H3K9me3, H3K27me3, H2AK119ub и H3K9, подавляющие или, наоборот, активирующие экспрессию рядом расположенных генов; регуляторные последовательности и гены, полученные от ретровирусов или ретротранспозонов; микроРНК, функционирующие как антисмысловые РНК, принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.

ГЕНОМНЫЙ ИМПРИНТИНГ В ПЛАЦЕНТЕ, РОЛЬ РЕТРОТРАНСПОЗОНОВ

Роль ретровирусов и ретротранспозонов в эволюции плацтации и функционировании плаценты является предметом активного обсуждения [49–51]. Такой интерес связан с тем, что многие ключевые процессы в развитии плаценты зависят от механизмов с участием регуляторных последовательностей и генов, полученных от ре-

тровирусов или ретротранспозонов. Так, некоторые гены, необходимые для развития плаценты, получены от ретровирусов, которые составляют до 5–8% генома человека. В первую очередь это гены синцитин 1 (*ERVW-1*) и синцитин 2 (*ERVFRD1*), полученные от эндогенных ретровирусов человека HERV. Они обеспечивают слияние клеток трофобласта с образованием синцитиотрофобласта, внешнего слоя дифференцированного трофобласта в ворсинах хориона, а также участвуют в плацентарной защите от отторжения плода материнской иммунной системой [52]. Еще один ген, полученный от HERV, — ген белка супрессина [53]. Этот белок блокирует работу синцитина 1, но не синцитина 2, и ингибирует межклеточное слияние с образованием синцития. Под его действием клетки трофобласта дифференцируются в неворсинчатый трофобласт и мигрируют к спиральным артериям матери, замещают собой эндотелий этих артерий и обеспечивают их ремоделирование [54]. Таким образом, два гена, управляющие ключевыми этапами дифференцировки трофобласта, имеют ретровирусное происхождение.

В эволюции млекопитающих первыми импринтированными генами стали бывшие вирусные гены — *Ins*, *Mest*, *Peg10*, *Igf2*, *Igf2r* и *H19* [55], которые геном млекопитающих смог подчинить себе. Импринтированные гены *PEG10* и *RTL1* (*PEG11*), экспрессирующиеся с отцовского аллеля и необходимые для развития плаценты, были заимствованы путем горизонтального переноса сумчатыми млекопитающими у LTR-ретротранспозона Sushi-ichi, относящегося к семейству Ty3/Gypsy. *Peg10* играет существенную роль в дифференцировке клеток трофобласта в спонгиозотрофобластном и лабиринтном слоях [56]. Делеция этого гена приводит к ранней эмбриональной летальности у мышей в связи с отсутствием в плаценте спонгиозотрофобластных и лабиринтных слоев [57]. Нокаут *Peg11* приводит к фетальной летальности у мышей в связи с тяжелыми дефектами капилляров в лабиринтном слое плаценты.

Многие импринтированные гены, экспрессирующиеся в плаценте, имеют ретровирусную вставку в промоторы, которая в трофобласте плаценты функционирует как энхансер через связывание факторов транскрипции с промоторами генов *CYP19*, *Endothelin B receptor*, *INSL4*, *Leptin*, *MID1* (*Midline1*), *Pleiotrophin* и др. [58]. Так, видоспецифические ERV эпигенетически регулируют специфические для мыши и человека импринтированные гены во внезародышевых тканях мыши [4, 46]. В отличие от ERVK LTR по всему геному, в плаценте они имеют относительно высокое содержание CpG и действуют как импринтированные промоторы или как энхансеры и обогащены мотивами факторов транскрипции ELF5, EOMES и CDX2. Это в основном единичные элементы LTR, которые потеряли связанные с ними ретровирусные

гены. Показано, что неканонически импринтированные промоторы ERVK LTR взаимодействуют с H3K27me3 во внезародышевых тканях [31]. Также обнаружены примеры неканонически импринтированных промоторов ERVK LTR, управляющих во внезародышевых тканях транскрипцией не только некодирующих РНК, но также опосредующих импринтинг белок-кодирующих генов. Одним из таких примеров является неканонически импринтированный ERVK LTR (RLTR15), расположенный в интроне 1 гена *Gab1* с импринтированной отцовской экспрессией на эмбриональной стадии E7.5 мыши. RLTR15 действует как альтернативный промотор для гена *Gab1* на отцовском аллеле в плаценте [46]. В плацентарных тканях постимплантационного эмбриона неканонически импринтированные промоторы ERVK LTR становятся ДМР с метилированием материнского аллеля, тогда как в эмбриональных тканях метилируются оба аллеля, что приводит к подавлению экспрессии с этих промоторов. Таким образом, в дополнение к их роли в стимулировании неканонической экспрессии импринтированных генов вставки ретровирусов могут выступать в качестве альтернативных промоторов для неимпринтированных генов в трофобласте плаценты [5].

Одна из гипотез предполагает возникновение импринтинга в результате защитного механизма против экзогенной ДНК, основанного на метилировании ДНК [59, 60]. Гипотеза была сформулирована на результатах работ, в которых было показано, что трансген TGA, содержащий ретровирусные последовательности, при вставке в геном мыши перед имплантацией становился сильно метилированным к середине беременности, проявляя при этом признаки импринтинга [61, 62]. Высказанная гипотеза предполагала некоторые сходства в последовательности ДНК между импринтированными областями и ретротранспозонами. В частности, в некоторых исследованиях предполагалось, что импринтированные области обогащены ретротранспозонами LINE-1 [63], однако дальнейшая проверка показала, что это не так [64]. Только некоторые импринтированные гены имели явные признаки сходства с ретротранспозонами или того, что они сами были ретротранспозированы ([65–67], обзор в [68]).

С другой стороны, оказалось, что импринтированные гены и мобильные генетические элементы имеют общие механизмы регуляции с участием белков KRAB-ZFP. Белки KRAB-ZFP являются частью защитной системы, основной ролью которой, по-видимому, являются распознавание и инактивация ретротранспозированных элементов [69–72]. Белки KRAB-ZFP, в частности белок ZFP57, отвечают за нацеливание на последовательности, подлежащие репрессии. Затем с KRAB-доменом этих белков связывается транскрипционный корепрессор KAP1, инициирующий подавление

ние транскрипции соседних последовательностей путем привлечения гистоновой метилтрансферазы SETDB1, которая добавляет репрессивную метку H3K9me3, а также ДНК-метилтрансферазы и белка HP1. Белки KRAB-ZFP кодируются быстро эволюционирующим семейством генов [69], что, вероятно, отражает необходимость адаптации к появлению новых эндогенных ретровирусов (ERV) и ретротранспозонов. Таким образом, по мере появления новых мобильных генетических элементов происходит отбор генов новых белков KRAB-ZFP со связывающим доменом, который может распознавать таргетную последовательность в новом элементе [72, 73].

К семейству KRAB-ZFP принадлежат белок ZFP57 и недавно идентифицированный ZFP445 [35], играющие ключевую роль в установлении импринтинга. Как и другие члены семейства KRAB-ZFP, белки ZFP57 и ZFP445 также связываются и с мобильными генетическими элементами [74, 75]. Возможно, что при возникновении нового белка KRAB-ZFP для борьбы с новым мобильным генетическим элементом гены хозяина, имеющие аналогичную таргетную последовательность, попали под контроль системы KRAB-ZF/KAP/DNMT и стали импринтированными в тех случаях, когда это поддерживалось отбором в рамках классического конфликта полов [76].

Таким образом, импринтированная экспрессия генов использует те же механизмы, что и защита генома от ретровирусов и ретротранспозонов. Мотив распознавания белка ZFP57 (TGCCGC) присутствует практически во всех известных импринтированных генах [77]. Вместе белки ZFP57 и ZFP445 связываются со всеми известными импринтированными генами мыши и человека, за исключением *Peg10*, который сам имеет ретровирусное происхождение и, видимо, регулируется еще одним белком из семейства KRAB-ZFP [60]. Скорее всего существуют и другие представители этого семейства, играющие роль в геномном импринтинге, так как гомозиготные мутации в ZFP57 приводят к потере импринтинга только у некоторых генов [78]. В частности, недавно была выявлена роль белка ZFP568 в регуляции специфичного для плаценты промотора гена *Igf2* у мышей [70]. Кроме того, множество генов с высокой экспрессией в плаценте и мозге потенциально экспрессируются со специфичных для плаценты антисмысловых промоторов LINE-1 [79]. Учитывая, что подавление активности LINE-1 происходит также при участии различных представителей семейства белков KRAB-ZFP [80], возможно, что экспрессия генов с части таких промоторов будет иметь импринтированные черты. Это открывает возможности для дальнейшего поиска новых импринтированных регуляторных областей в геноме плаценты и участников эпигенетической регуляции неравной экспрессии генов с родительских аллелей.

СМЕЩЕННАЯ ЭКСПРЕССИЯ РОДИТЕЛЬСКИХ АЛЛЕЛЕЙ В ПЛАЦЕНТЕ ЧЕЛОВЕКА

Отличительной чертой импринтированных генов является экспрессия только с отцовского или материнского гомолога, обеспечивающая функциональную гаплоидизацию локусов. И действительно, в плаценте на всем протяжении беременности импринтированные гены *MEG3*, *PHLDA2*, *IGF2*, *H19PEG10*, *DLK*, *KCNQ1OT1* и *MEST* имеют 100%-ную моноаллельную экспрессию только с одного родительского гомолога, при этом второй аллель полностью выключен. Такой характер экспрессии характерен не только для импринтированных генов, кодирующих белки, но и для генов lncRNA, которые функционируют в основном как эпигенетические регуляторы поддержания точной моноаллельной экспрессии, согласно родительскому происхождению. Подобная моноаллельная экспрессия жестко контролируется, а генетические нарушения несовместимы с нормальным развитием эмбриона [81]. По-видимому, это наиболее важные в эволюции импринтированные гены, поскольку такой характер импринтированной экспрессии сохраняется в плаценте не только у человека, но и у других млекопитающих [2, 81, 82].

Изменение экспрессии таких импринтированных генов приводит к нарушению эмбрионального развития. Так, в плацентах доношенных детей с задержкой внутриутробного роста и развития плода было показано смещение экспрессии (<90%) двух импринтированных генов с отцовской экспрессией *GPR1-AS1* и *ZDBF2*, расположенных в локусе 2q33, а также *IGF2* (11p15.5) [83, 84].

Некоторые импринтированные гены демонстрируют смещенную экспрессию родительских гомологов, когда родительский аллель, который должен быть полностью подавлен в результате импринтинга, все же экспрессируется, хотя и в меньшей степени, чем второй активный аллель. Показано, что в плаценте здоровых доношенных детей до 39% импринтированных генов имеют смещенную экспрессию (<90% от всех молекул РНК транскриптов приходится на активный аллель) [81]. Так, Пилвар с коллегами [2] обнаружили в плаценте человека неравную импринтированную экспрессию родительских аллелей у 14 из 91 (15.4%) проанализированных импринтированных генов. Смещение экспрессии определяли на основании секвенирования РНК, когда только 65–90% всех транскриптов приходилось на активный неметилированный аллель. Из них 10 генов имели отцовскую экспрессию: *MKRN3*, *CPXM2*, *DNMT1*, *DCAF10*, *GRHL1*, *MCCC1*, *NUDT12*, *ZDBF2*, *PLEKHG4B*, *RHOBTB3*, и только 4 гена — материнскую экспрессию: *GRB10*, *NLRP2*, *NAA60* и *KLHDC10*. Примечательно, что ни один из этих генов не был специфичным для плаценты. Эти гены (за исключе-

нием *MKRN3*) транскрибируются либо в широком диапазоне тканей, либо предпочтительно в каком-либо другом органе. Смещение экспрессии (<90%) было продемонстрировано и в другом исследовании для гена *RHOBTB3* с отцовской и гена *TFPI2* с материнской экспрессией [81]. Также показано, что гены *N4BP2L1*, *DCAF10*, *PDE4D*, *FAM196A*, *RGMA*, *AGBL3*, *MCCC1*, *ZC3H12C*, *DNMT1*, *AIM1*, *ZNF396*, *FAM20A*, *GLIS3* и *LIN28B* импринтированы и экспрессируются с отцовского аллеля только в плаценте [85]. Тем не менее эти гены имели смещенный уровень метилирования в трофобластической оболочке (34.1% против 50% в норме для импринтированных генов) [86].

Также известно, что некоторые гены в плаценте характеризуются значительной вариацией уровня экспрессии, приводящей к так называемому полиморфному импринтингу [85, 87]. В результате в одних образцах плаценты эти гены имеют импринтированную, а в других — неимпринтированную экспрессию [87]. Так, полиморфная импринтированная экспрессия была описана в плаценте для генов *IGF2R* и *SLC22A2* [86]. Ген *SLC38A4* показал полиморфный статус в пяти плацентах крупного рогатого скота, причем три демонстрировали отцовскую моноаллельную экспрессию и две — биаллельную экспрессию [88].

Причинами смещенной экспрессии импринтированных генов могут быть: мозаицизм по метилированию, когда часть клеток имеет другой характер метилирования, отличный от импринтированного, что свойственно, например, для тканеспецифичного импринтинга; случайный отбор и размножение клеток, имеющих ошибки установления импринтинга в зародышевой линии или поддержания метилирования после репрограммирования.

Наличие мозаицизма по характеру метилирования в импринтированных генах может свидетельствовать о присутствии в клетках соматических эпимутаций. Такие эпимутации могли возникнуть в онтогенезе во время второй волны репрограммирования, которая происходит сразу после оплодотворения. В это время материнский и отцовский геномы подвергаются деметилированию, за исключением импринтированных генов, которые имеют герминативные ДМР и защищены от такого стирания путем формирования комплекса *ZFP57/TRIM28*, с помощью которого обеспечивается доставка ядерного белка *DNMT1* в регионы импринтируемых генов, что гарантирует устойчивость метилирования при репрограммировании, метилтрансфераза *SETDB1* также обеспечивает дополнительный контроль метилирования. Кроме того, *ZFP57* и *ZFP445* играют ключевую роль в установлении импринтинга [35]. Следовательно, мутации в этих генах могут ослабить контроль установления и поддержания импринтинга. И действительно, мутации в гене *ZFP57* приводят к сниже-

нию уровня метилирования ДМР импринтированных локусов *PLAGL1*, *GRB10* и *PEG3* человека [89]. Мутации в гене субкортикального материнского комплекса *NLRP7*, необходимого для запуска эмбрионального генома, также приводят к зародышевым и постзиготическим мультилокусным нарушениям импринтинга, несовместимым с нормальным развитием эмбриона [90, 91]. Нокаут *DNMT1* мыши обеспечивает деметилирование всех импринтированных локусов [92]. Потеря экспрессии *Trim28* приводит к снижению уровня метилирования генов *Igf2/H19* и *Snrpn* [32]. По-видимому, соматическое гипометилирование импринтированных генов формируется на преимплантационном этапе развития и обусловлено нарушением механизмов поддержания импринтинга в соматических клетках зародыша. Мозаицизм по гипометилированию может возникнуть и после имплантации в результате неспособности точно воспроизводить импринтированный статус генов при клеточных делениях.

Таким образом, для импринтированных генов не всегда характерна моноаллельная экспрессия только с одного родительского гомолога, когда второй аллель полностью выключен, а иногда наблюдается смещенная экспрессия родительских гомологов, а также полиморфный импринтинг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Геномный импринтинг — важный феномен, позволяющий геномам родителей управлять развитием эмбриона и конкурировать за материнские ресурсы. Такой контроль возможен благодаря влиянию импринтированных генов на работу генных сетей и высокоуровневых регуляторов, обеспечивающих эпигенетический и ресурсный ландшафт для разворачивания программы индивидуального развития эмбриона. Обнаружение кластеров импринтированных регуляторных РНК еще больше указывает на роль импринтинга как регуляторного механизма. Геномный импринтинг поднимает вопрос о возможном влиянии отцовских генов на этот процесс с целью организации преимущественной экспрессии отцовских аллелей. Роль ретровирусов и ретротранспозонов в геномном импринтинге, предсказанная еще 30 лет назад, находит все больше подтверждений. Одним из таких подтверждений является выявленная роль эндогенных ретровирусов в установлении неканонического импринтинга с преимущественной экспрессией отцовских аллелей.

Следует отметить, что нарушения неканонического импринтинга обнаруживаются при различных осложнениях беременности, включая преэклампсию, ограничение внутриутробного роста или преждевременные роды [28]. Для человека разработаны и успешно применяются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в то же

время эффективность ВРТ сегодня составляет всего 32.6% [93]. Контролируемая стимуляция и супер-овуляция, которые являются стандартными для протокола экстракорпорального оплодотворения, изменяют микросреду в фолликуле и, возможно, могут привести к образованию ооцитов с измененным статусом метилирования как канонически, так и неканонически импринтированных генов. ИК-СИ, применяемая для преодоления мужского фактора бесплодия, также может оказывать влияние на эпигенетическую регуляцию.

Еще один аспект важности изучения этого механизма заключается в низкой эффективности соматического клонирования высокопородных животных, которое составляет всего 3–5% [94]. Возможно, что это связано с неспособностью обеспечить эпигенетический рисунок неканонического импринтинга. Так, мыши, лишенные H3K27me3, демонстрируют чрезмерный рост плаценты [5].

Открытые новые базовые механизмы импринтинга несомненно в ближайшей перспективе позволят расширить список участников этого процесса и помогут лучше понять роль импринтинга в эмбриональном развитии млекопитающих и их эволюции.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gui B., Slone J., Huang T.* Perspective: Is random monoallelic expression a contributor to phenotypic variability of autosomal dominant disorders? // *Front. Genet.* 2017. V. 29(8). P. e191. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00191>
2. *Pilvar D., Reiman M., Pilvar A., Laan M.* Parent-of-origin-specific allelic expression in the human placenta is limited to established imprinted loci and it is stably maintained across pregnancy // *Clin. Epigenet.* 2019. V. 11. P. e94. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0692-3>
3. *Tucci V., Isles A.R., Kelsey G. et al.* Genomic imprinting and physiological processes in mammals // *Cell.* 2019. V. 176. P. 952–965. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.043>
4. *Bogutz A.B., Brind A.J., Kobayashi H. et al.* Evolution of imprinting via lineage-specific insertion of retroviral promoters // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. P. e5674. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13662-9>
5. *Raas M.W., Zijlmans D.W., Vermeulen M. et al.* There is another: H3K27me3-mediated genomic imprinting // *Trends Genet.* 2022. V. 38(1). P. 82–96. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.06.017>
6. *Cierna Z., Varga I., Danihel L.J. et al.* Intermediate trophoblast-A distinctive, unique and often unrecognized population of trophoblastic cells // *Ann. Anat.* 2016. V. 204. P. 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2015.10.003>
7. *Norwitz E.R.* Defective implantation and placentation: Laying the blueprint for pregnancy complications // *Reprod. Biomed. Online.* 2006. V. 13(4). P. 591–599. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60649-9](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60649-9)
8. *Thamban T., Agarwaal V., Khosla S.* Role of genomic imprinting in mammalian development // *J. Biosci.* 2020. V. 45. P. e20.
9. *Varrault A., Dantec C., Le Digarcher A. et al.* Identification of *Plagl1/Zac1* binding sites and target genes establishes its role in the regulation of extracellular matrix genes and the imprinted gene network // *Nucl. Acids Res.* 2017. V. 45(18). P. 10466–10480. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx672>
10. *Hanna C.W.* Placental imprinting: Emerging mechanisms and functions // *PLoS Genet.* 2020. V. 16(4). P. e1008709. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008709>
11. *Starks R.R., Kaur H., Tuteja G.* Mapping cis-regulatory elements in the midgestation mouse placenta // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. P. e22331. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01664-x>
12. *Woods L., Perez-Garcia V., Hemberger M.* Regulation of placental development and its impact on fetal growth-new insights from mouse models // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018. V. 9. P. e570. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00570>
13. *Miri K., Latham K., Panning B. et al.* The imprinted polycomb group gene *Sfmbt2* is required for trophoblast maintenance and placenta development // *Development.* 2013. V. 140. P. 4480–4489. <https://doi.org/10.1242/dev.096511>
14. *Tang P., Miri K., Varmuza S.* Unique trophoblast chromatin environment mediated by the PcG protein *SFMBT2* // *Biol. Open.* 2019. V. 8(8). P. e043638. <https://doi.org/10.1242/bio.043638>
15. *Andergassen D., Dotter C.P., Wenzel D. et al.* Mapping the mouse Allelome reveals tissue-specific regulation of allelic expression // *Elife.* 2017. V. 6. P. e25125. <https://doi.org/10.7554/eLife.25125>
16. *Schertzer M.D., Bracer K.C., Starmer J. et al.* lncRNA-induced spread of Polycomb controlled by genome architecture, RNA abundance, and CpG island DNA // *Mol. Cell.* 2019. V. 75(3). P. 523–537. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.05.028>
17. *Bartel D.P.* Metazoan MicroRNAs // *Cell.* 2018. V. 173. P. 20–51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006>
18. *Hayder H., O'Brien J., Nadeem U., Peng C.* MicroRNAs: Crucial regulators of placental development // *Reproduction.* 2018. V. 155(6). P. R259–R271. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0603>
19. *Malnou E.C., Umlauf D., Mouysset M., Cavaille J.* Imprinted microRNA gene clusters in the evolution, de-

- velopment, and functions of mammalian placenta // *Front. Genet.* 2019. V. 9. P. e706.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00706>
20. Inno R., Kikas T., Lillepea K., Laan M. Coordinated expressional landscape of the human placental miRNome and transcriptome // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. e697947.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.697947>
 21. Kaneko-Ishino T., Ishino F. Retrotransposon silencing by DNA methylation contributed to the evolution of placental and genomic imprinting in mammals // *Dev. Growth Differ.* 2010. V. 52(6). P. 533–543.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-169X.2010.01194.x>
 22. Ito M., Sferruzzi-Perri A.N., Edwards C.A. et al. A trans-homologue interaction between reciprocally imprinted miR-127 and Rtl1 regulates placenta development // *Development.* 2015. V. 142(14). P. 2425–2430.
<https://doi.org/10.1242/dev.121996>
 23. Bentwich I. Prediction and validation of microRNAs and their targets // *FEBS Lett.* 2005. V. 579(26). P. 5904–5910.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.09.040>
 24. Haig D., Mainieri A. The evolution of imprinted microRNAs and their RNA targets // *Genes (Basel).* 2020. V. 11(9). P. e1038.
<https://doi.org/10.3390/genes11091038>
 25. Noguer-Dance M., Abu-Amero S., Al-Khtib M. et al. The primate-specific microRNA gene cluster (*C19MC*) is imprinted in the placenta // *Hum. Mol. Genet.* 2010. V. 19(18). P. 3566–3582.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq272>
 26. Gottlieb A., Flor I., Nimzyk R. et al. The expression of miRNA encoded by *C19MC* and miR-371-3 strongly varies among individual placentas but does not differ between spontaneous and induced abortions // *Protoplasma.* 2021. V. 258(1). P. 209–218.
<https://doi.org/10.1007/s00709-020-01548>
 27. Gu Y., Sun J., Groome L.J., Wang Y. Differential miRNA expression profiles between the first and third trimester human placentas // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 304(8). P. 836–843.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00660.2012>
 28. Munjas J., Sopic M., Stefanovic A. et al. Non-coding RNAs in preeclampsia-molecular mechanisms and diagnostic potential // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22(19). P. e10652.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910652>
 29. Delorme-Axford E., Donker R.B., Mouillet J.F. et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. P. 12048–12053.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1304718110>
 30. Ishida Y., Zhao D., Ohkuchi A. et al. Maternal peripheral blood natural killer cells incorporate placenta-associated microRNAs during pregnancy // *Int. J. Mol. Med.* 2015. V. 35. P. 1511–1524.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2157>
 31. Inoue K., Hirose M., Inoue H. et al. The rodent-specific microRNA cluster within the *Sfmbt2* gene is imprinted and essential for placental development // *Cell Rep.* 2017. V. 19. P. 949–956.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.018>
 32. Farhadova S., Gomez-Velazquez M., Feil R. Stability and lability of parental methylation imprints in development and disease // *Genes (Basel).* 2019. V. 10(12). P. e999.
<https://doi.org/10.3390/genes10120999>
 33. Zeng Y., Chen T. DNA methylation reprogramming during mammalian development // *Genes (Basel).* 2019. V. 10(4). P. e257.
<https://doi.org/10.3390/genes10040257>
 34. Huang Y., Liu H., Du H. et al. Developmental features of DNA methylation in CpG islands of human gametes and preimplantation embryos // *Exp. Ther. Med.* 2019. V. 17(6). P. 4447–4456.
<https://doi.org/10.3892/etm.2019.7523>
 35. Takahashi N., Coluccio A., Thorball C.W. et al. *ZNF445* is a primary regulator of genomic imprinting // *Genes Dev.* 2019. V. 33. P. 49–54.
<https://doi.org/10.1101/gad.320069.118>
 36. Decato B.E., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. et al. DNA methylation divergence and tissue specialization in the developing mouse placenta // *Mol. Biol. Evol.* 2017. V. 34. P. 1702–1712.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msx112>
 37. Duffie R., Aijan S., Greenberg M.V. et al. The *Gpr1/Zdbf2* locus provides new paradigms for transient and dynamic genomic imprinting in mammals // *Genes Dev.* 2014. V. 28. P. 463–478.
<https://doi.org/10.1101/gad.232058.113>
 38. Chen Z., Djekidel M.N., Zhang Y. Distinct dynamics and functions of H2AK119ub1 and H3K27me3 in mouse preimplantation embryos // *Nat. Genet.* 2021. V. 53(4). P. 551–563.
<https://doi.org/10.1038/s41588-021-00821-2>
 39. Jambhekar A., Dhall A., Shi Y. Roles and regulation of histone methylation in animal development // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. V. 20(10). P. 625–641.
<https://doi.org/10.1038/s41580-019-0151-1>
 40. Healy E., Mucha M., Glancy E. et al. PRC2.1 and PRC2.2 synergize to coordinate H3K27 trimethylation // *Mol. Cell.* 2019. V. 76(3). P. 437–452.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.08.012>
 41. Cheutin T., Cavalli G. The multiscale effects of polycomb mechanisms on 3D chromatin folding // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019. V. 54(5). P. 399–417.
<https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1679082>
 42. Yang P., Wang Y., Macfarlan T.S. The role of KRAB-ZFPs in transposable element repression and mammalian evolution // *Trends Genet.* 2017. V. 33(11). P. 871–881.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.08.006>
 43. Xu Q., Xie W. Epigenome in early mammalian development: inheritance, reprogramming and establishment // *Trends Cell Biol.* 2018. V. 28. P. 237–253.
 44. Prokopuk L., Stringer J.M., White C.R. et al. Loss of maternal EED results in postnatal overgrowth // *Clin.*

- Epigenetics. 2018. V. 10(1) P. e95.
<https://doi.org/10.1186/s13148-018-0526-8>
45. *Hanna C.W., Gavin K.* Features and mechanisms of canonical and noncanonical genomic imprinting // *Genes Dev.* 2021. V. 35(11–12). P. 821–834.
<https://doi.org/10.1101/gad.348422.121>
46. *Hanna C.W.* Endogenous retroviral insertions drive non-canonical imprinting in extra-embryonic tissues // *Genome Biol.* 2019. V. 20. P. e225.
<https://doi.org/10.1186/s13059-019-1833-x>
47. *Chen Z., Yin Q., Inoue A. et al.* Allelic H3K27me3 to allelic DNA methylation switch maintains noncanonical imprinting in extraembryonic cells // *Sci. Adv.* 2019. V. 5(12). P. e7246.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aay7246>
48. *Zhang W., Chen Z., Yin Q. et al.* Maternal-biased H3K27me3 correlates with paternal-specific gene expression in the human morula // *Genes Dev.* 2019. V. 33(7–8). P. 382–387.
<https://doi.org/10.1101/gad.323105.118>
49. *Enriquez-Gasca R., Gould P.A., Rowe H.M.* Host gene regulation by transposable elements: the new, the old and the ugly // *Viruses.* 2020. V. 12(10). P. e1089.
<https://doi.org/10.3390/v12101089>
50. *Senft A.D., Macfarlan T.S.* Transposable elements shape the evolution of mammalian development // *Nat. Rev. Genet.* 2021. V. 22(11). P. 691–711.
<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00385-1>
51. *Zhang X., Muglia L.J.* Baby's best Friend: Endogenous retroviruses and the evolution of eutherian reproduction // *Placenta.* 2021. V. 15(113). P. 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.02.011>
52. *Schust D.J., Bonney E.A., Sugimoto J. et al.* The immunology of syncytialized trophoblast // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 2(4). P. e1767.
<https://doi.org/10.3390/ijms22041767>
53. *Sugimoto J., Sugimoto M., Bernstein H. et al.* A novel human endogenous retroviral protein inhibits cell-cell fusion // *Sci. Rep.* 2013. V. 3. P. e1462.
<https://doi.org/10.1038/srep01462>
54. *Roberts R.M., Ezashi T., Schulz L.C. et al.* Syncytins expressed in human placental trophoblast // *Placenta.* 2021. V. 113. P. 8–14.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.006>
55. Каталог импринтированных генов. <http://igc.otago.ac.nz>.
56. *Roberts R.M., Green J.A., Schulz L.C.* The evolution of the placenta // *Reproduction.* 2016. V. 152. P. 179–189.
<https://doi.org/10.1530/REP-16-0325>
57. *Henke C., Strissel P.L., Schubert M.T.* Selective expression of sense and antisense transcripts of the sushi-ichi-related retrotransposon-derived family during mouse placentogenesis // *Retrovirology.* 2015. V. 12. P. e9.
<https://doi.org/10.1186/s12977-015-0138-8>
58. *Miao J., Zhu Y., Xu L. et al.* MiR-181b-5P inhibits trophoblast cell migration and invasion through targeting S1PR1 in multiple abnormal trophoblast invasion-related events // *Mol. Med. Rep.* 2020. V. 22(5). P. 4442–4451.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11515>
59. *Barlow D.P.* Methylation and imprinting: From host defense to gene regulation? // *Science.* 1993. V. 260. P. 309–310.
<https://doi.org/10.1126/science.8469984>
60. *Ondicova M., Oakey R.J., Walsh C.P.* Is imprinting the result of “friendly fire” by the host defense system? // *PLoS Genet.* 2020. V. 16. P. e1008599.
<https://doi.org/10.1126/science.8469984>
61. *Jahner D., Stuhlmann H., Stewart C.L. et al.* De novo methylation and expression of retroviral genomes during mouse embryogenesis // *Nature.* 1982. V. 298. P. 623–628.
<https://doi.org/10.1038/298623a0>
62. *Chaillet J., Vogt T., Beier D., Leder P.* Parental-specific methylation of an imprinted transgene is established during gametogenesis and progressively changes during embryogenesis // *Cell.* 1991. V. 66. P. 77–83.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90140-t](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90140-t)
63. *Walter J., Hutter B., Khare T., Paulsen M.* Repetitive elements in imprinted genes // *Cytogenet. Genome Res.* 2006. V. 113. P. 109–115.
<https://doi.org/10.1159/000090821>
64. *Cowley M., de Burca A., McCole R.B. et al.* Short Interspersed Element (SINE) depletion and Long Interspersed Element (LINE) abundance are not features universally required for imprinting // *PLoS One.* 2011. V. 6. P. e18953.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018953>
65. *Wood A.J., Bourc'his D., Bestor T.H., Oakey R.J.* Allele-specific demethylation at an imprinted mammalian promoter // *Nucl. Acids Res.* 2007. V. 35. P. 7031–7039.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm742>
66. *Wood A.J., Roberts R.G., Monk D. et al.* A screen for retrotransposed imprinted genes reveals an association between X chromosome homology and maternal germline methylation // *PLoS Genet.* 2007. V. 3. P. e20.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030020>
67. *Youngson N.A., Kocalkowski S., Peel N., Ferguson-Smith A.C.* A small family of sushi-class retrotransposon-derived genes in mammals and their relation to genomic imprinting // *J. Mol. Evol.* 2005. V. 61. P. 481–490.
<https://doi.org/10.1007/s00239-004-0332-0>
68. *Cowley M., Oakey R.J.* Retrotransposition and genomic imprinting // *Brief. Funct. Genomics.* 2010. V. 9. P. 340–346.
<https://doi.org/10.1093/bfpg/elq015>
69. *Thomas J.H., Schneider S.* Coevolution of retroelements and tandem zinc finger genes // *Genome Res.* 2011. V. 21. P. 1800–1812.
<https://doi.org/10.1101/gr.121749.111>
70. *Yang P., Wang Y., Hoang D. et al.* A placental growth factor is silenced in mouse embryos by the zinc finger protein ZFP568 // *Science.* 2017. V. 356. P. 757–759.
<https://doi.org/10.1126/science.aah6895>
71. *Helleboid P., Heusel M., Duc J. et al.* The interactome of KRAB zinc finger proteins reveals the evolutionary his-

- tory of their functional diversification // *EMBO J.* 2019. V. 38. P. e101220.
<https://doi.org/10.15252/embj.2018101220>
72. *Jacobs F.M., Greenberg D., Nguyen N. et al.* An evolutionary arms race between KRAB zinc-finger genes *ZNF91/93* and *SVA/L1* retrotransposons // *Nature*. 2014. V. 516. P. 242–245.
 73. *Rowe H.M., Friedli M., Offner S. et al.* De novo DNA methylation of endogenous retroviruses is shaped by KRAB-ZFPs/KAP1 and ESET // *Development*. 2013. V. 140. P. 519–529.
<https://doi.org/10.1242/dev.087585>
 74. *Imbeault M., Helleboid P.Y., Trono D.* KRAB zinc-finger proteins contribute to the evolution of gene regulatory networks // *Nature*. 2017. V. 543. P. 550–554.
<https://doi.org/10.1038/nature21683>
 75. *Strogantsev R., Krueger F., Yamazawa K. et al.* Allele-specific binding of *ZFP57* in the epigenetic regulation of imprinted and non-imprinted monoallelic expression // *Genome Biol.* 2015. V. 16. P. e112.
<https://doi.org/10.1186/s13059-015-0672-7>
 76. *Moore T., Haig D.* Genomic imprinting in mammalian development: A parental tug-of-war // *TIG*. 1991. V. 7. P. 45–49.
[https://doi.org/10.1016/0168-9525\(91\)90230-N](https://doi.org/10.1016/0168-9525(91)90230-N)
 77. *Quenneville S., Verde G., Corsinotti A. et al.* In embryonic stem cells, *ZFP57/KAP1* recognize a methylated hexanucleotide to affect chromatin and DNA methylation of imprinting control regions // *Mol. Cell*. 2011. V. 44. P. 361–372.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.032>
 78. *Li X., Ito M., Zhou F. et al.* A maternal-zygotic effect gene, *Zfp57*, maintains both maternal and paternal imprints // *Dev. Cell*. 2008. V. 15. P. 547–557.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.08.014>
 79. *Criscione S.W., Theodosakis N., Micevic G. et al.* Genome-wide characterization of human L1 antisense promoter-driven transcripts // *BMC Genomics*. 2016. V. 17. P. e463.
<https://doi.org/10.1186/s12864-016-2800-5>
 80. *Castro-Diaz N., Ecco G., Coluccio A. et al.* Evolutionally dynamic L1 regulation in embryonic stem cells // *Genes Dev.* 2014. V. 28(13). P. 397–409.
<https://doi.org/10.1101/gad.241661.114>
 81. *Vincenz C., Lovett J.L., Wu W. et al.* Loss of imprinting in human placentas is widespread, coordinated, and predicts birth phenotypes // *Mol. Biol. Evol.* 2020. V. 37(2). P. 429–441.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msz226>
 82. *Wang X.X., Miller D.C., Harman R. et al.* Paternal expressed genes predominate in the placenta // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. P. 10705–10710.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1308998110>
 83. *Monteagudo-Sánchez A., Sánchez-Delgado M., Hernández J.R. et al.* Differences in expression rather than methylation at placenta-specific imprinted loci is associated with intrauterine growth restriction // *Clin. Epigenetics*. 2019. V. 11(1). P. e35.
<https://doi.org/10.1186/s13148-019-0630-4>
 84. *Kappil M.A., Green B.B., Armstrong D.A. et al.* Placental expression profile of imprinted genes impacts birth weight // *Epigenetics*. 2015. V. 10(9). P. 842–849.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1073881>
 85. *Court F., Tayama C., Romanelli V. et al.* Genome-wide parent-of-origin DNA methylation analysis reveals the intricacies of human imprinting and suggests a germline methylation-independent mechanism of establishment // *Genome Res.* 2014. V. 24(4). P. 554–569.
<https://doi.org/10.1101/gr.164913.113>
 86. *Hanna C.W., Penaherrera M.S., Saadeh H. et al.* Pervasive polymorphic imprinted methylation in the human // *Genome Res.* 2016. V. 26(6). P. 756–767.
<https://doi.org/10.1101/gr.196139.115>
 87. *Sanchez-Delgado M., Riccio A., Eggermann T. et al.* Causes and consequences of multi-locus imprinting disturbances in humans // *Trends Genet.* 2016. V. 32(7). P. 444–455.
<https://doi.org/10.1016/j.tig.2016.05.001>
 88. *Xu D., Zhang C., Li J. et al.* Polymorphic imprinting of *SLC38A4* gene in bovine placenta // *Biochem. Genet.* 2018. V. 56(6). P. 639–649.
<https://doi.org/10.1007/s10528-018-9866-5>
 89. *Sanli I., Feil R.* Chromatin mechanisms in the developmental control of imprinted gene expression // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2015. V. 67. P. 139–147.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.004>
 90. *Саженова Е.А., Никитина Т.В., Скрябин Н.А. и др.* Эпигенетический статус импринтированных генов в плаценте при привычном невынашивании беременности // *Генетика*. 2017. Т. 53. № 3. С. 364–377.
<https://doi.org/10.7868/s0016675817020096>
 91. *Sazhenova E.A., Nikitina T.V., Vasilyev S.A. et al.* *NLRP7* variants in spontaneous abortions with multilocus imprinting disturbances from women with recurrent pregnancy loss // *J. Assisted Reprod. Genet.* 2021. V. 38(11). P. 2893–2908.
<https://doi.org/10.1007/s10815-021-02312-z>
 92. *Hirasawa R., Chiba H., Kaneda M. et al.* Maternal and zygotic *dnmt1* are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during pre-implantation development // *Genes Dev.* 2008. V. 22. P. 1607–1616.
<https://doi.org/10.1101/gad.1667008>
 93. *Wyns C., De Geyter C., Calhaz-Jorge C. et al.* ART in Europe, 2017: Results generated from European registries by ESHRE. European IVF-Monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // *Hum. Reprod. Open*. 2021. V. 2021(3). P. e026.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoab026>
 94. *Kobayashi H.* Canonical and non-canonical genomic imprinting in rodents // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. V. 9. P. e713878.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.713878>

Biased Expression of Parental Alleles in the Human Placenta

E. A. Sazhenova^a, *, S. A. Vasilev^a, and I. N. Lebedev^a

^a*Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical
Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia*

**e-mail: elena.sazhenova@medgenetics.ru*

The biased expression of parental alleles plays a fundamental role in the formation of the placenta as a multifunctional organ necessary for the development and survival of the fetus. First of all, this is expressed in the phenomenon of imprinting, when only the maternal or paternal allele is expressed in placental cells. The placenta uses an extended range of imprinting mechanisms compared to the embryo — histone modifications that suppress or, conversely, activate the expression of nearby genes, regulatory sequences and genes derived from retroviruses or retrotransposons, microRNAs that function as antisense RNAs and participate in transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression. In addition, incomplete suppression of the activity of one of the parental alleles is detected in the placenta, leading to a biased imprinted expression of some genes. This review shows the role of biased expression of parental alleles in the development of placental structures of an embryo, discusses the mechanisms of epigenetic control of parental alleles, mainly expressed in the placenta.

Keywords: genomic imprinting, placenta, DNA methylation, histone modifications, imprinted microRNAs, retrotransposons, biased expression of imprinted genes.