

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-326

**УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЧНОСТИ ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНОВ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА BIOP-C: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ*****IMPROVING THE RELIABILITY OF DETECTING CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN EMBRYOS
USING THE BIOP-C METHOD: A CLINICAL CASE**А. М. Иванов¹, А. А. Попов², Я. К. Степанчук^{1,3,4}, М. М. Гридина^{1,3,4}, В. С. Фишман^{1,3,4}¹Новосибирский государственный университет²Сколковский институт науки и технологий, Москва³Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск⁴Научно-технологический университет «Сириус», СочиA. M. Ivanov¹, A. A. Popov², Ya. K. Stepanchuk^{1,3,4}, M. M. Gridina^{1,3,4}, V. S. Fishman^{1,3,4}¹Novosibirsk State University²Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow³Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk⁴Sirius University of Science and Technology, Sochi

✉biophysinf@gmail.com

Аннотация

Сбалансированные транслокации у родителей приводят к возникновению у эмбрионов сбалансированных и несбалансированных хромосомных перестроек. Используемые в клинике платформы ПГТ-А не предоставляют информации о сбалансированных перестройках у эмбриона, в отличие от разработанного нами метода Биор-С. Кроме того, в рассматриваемых случаях Биор-С позволил определить наличие делеций и дупликаций точнее, чем ПГТ-А.

Abstract

Balanced translocations in parents lead to the formation of both balanced and unbalanced chromosomal rearrangements in embryos. Clinical PGT-A platforms can not detect balanced translocations in the embryo, unlike our developed Biop-C method. Additionally, in the analyzed cases, Biop-C allowed for more accurate detection of deletion and duplication compared to CGH-array-based PGT-A.

Наличие сбалансированной транслокации у родителя является частой причиной бесплодия. По разным оценкам, среди пар с бесплодием частота носительства сбалансированных транслокаций составляет от 2 до 7 % [1]. Детекция транслокаций у эмбриона в ходе преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) даст возможность выбрать эмбрион без сбалансированных хромосомных перестроек. Одобренные для клинической практики и экономически доступные платформы ПГТ-А не позволяют определять сбалансированные транслокации у эмбриона. Нами был разработан метод Биор-С на основе усовершенствованного протокола Hi-C-секвенирования [2] с низким покрытием, позволяющий совмещать автоматическую детекцию как несбалансированных, так и сбалансированных транслокаций на основе математических алгоритмов и определение вариаций копийности участков генома (copy number variation, CNV) с использованием предобученной большой языковой модели GENA-LM [3] и скрытой марковской модели. Кроме практической ценности с точки зрения выбора эмбриона для переноса в ходе ЭКО, результаты работы метода Биор-С позволяют получить информацию о сегрегации хромосом в ходе мейоза у носителей сбалансированных хромосомных перестроек.

Цель исследования — описать кариотипы эмбрионов, полученных от пары с кодовым обозначением Bal, в которой отец имеет сбалансированную транслокацию между 18-й и 21-й хромосомами (46XY,t(18;21)(q22.1;q21.3)). Исследования в рамках проекта по разработке метода Биор-С были одобрены локальной этической комиссией НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск (№ 177, 16.12.2022).

В таблице представлены аномалии копийности, обнаруженные у трех эмбрионов семьи Bal при помощи хромосомного микроматричного анализа (ХМА), а также результаты анализа методом Биор-С и предполагаемый кариотип на основе этих данных с учетом механизма образования несбалансированных транслокаций (рис. 1) и других CNV. Для Bal1 и Bal2 регионы CNV, предсказанные ХМА, не соответствуют ожидаемым для эмбриона от роди-

* Исследование выполнено при финансовой поддержке конкурса Blue Sky Research «Большие языковые модели для химии и биологии», заявка № BSR-2024-42.

© А. М. Иванов, А. А. Попов, Я. К. Степанчук, М. М. Гридина, В. С. Фишман, 2025

теля с кариотипом 46XY,t(18;21)(q22.1;q21.3). Для Bal3 регион CNV на 18-й хромосоме был разбит на несколько с разным уровнем копийности, что также является маловероятным. Границы CNV, предсказанные методом BioP-C, соответствуют точкам разрыва, найденным при анализе транслокации отца, для эмбрионов также были идентифицированы соответствующие транслокации, что позволило точно описать кариотип эмбрионов (см. таблицу).

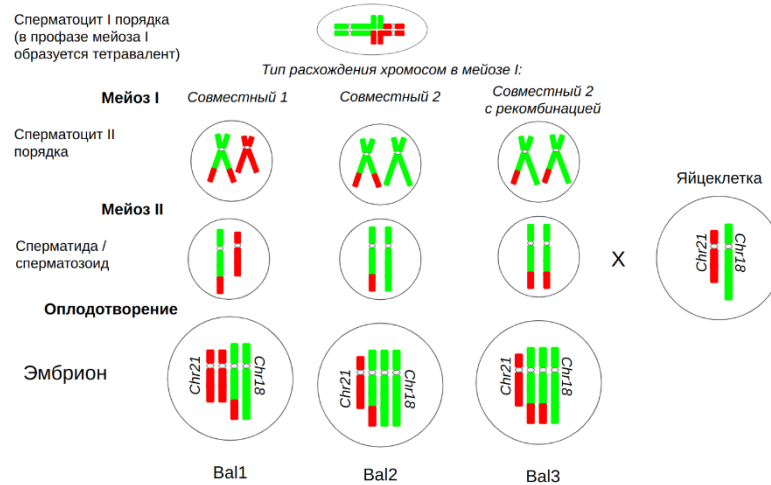


Рис. 1. Механизм возникновения CNV у эмбрионов пары Bal по Benet J. et al. [4],
зеленый: 18-я хромосома и ее производные, красный: 21-я хромосома и ее производные

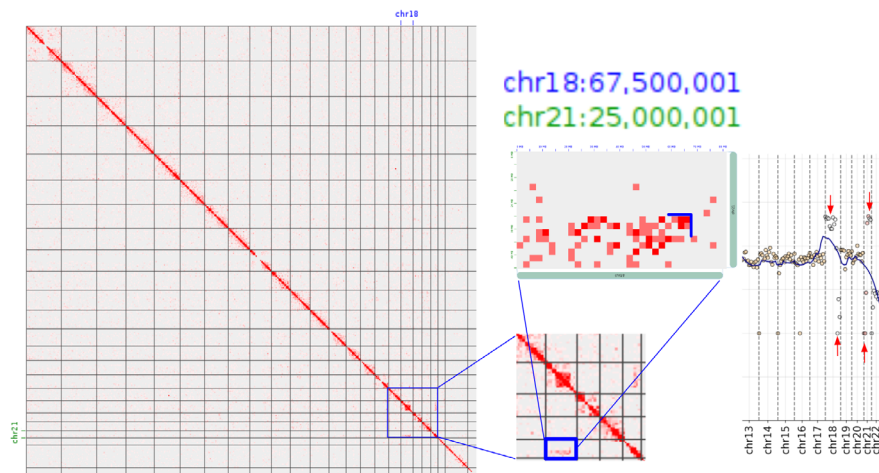


Рис. 2. Матрица контактов и scatter plot покрытия для эмбриона Bal3,
видны признаки несбалансированной транслокации

Сравнение предсказаний XMA и BioP-C с установленным кариотипом

Эмбрион	XMA	BioP-C	Кариотип
Bal1	(16)x3,(21)x2-3	(16)x3, (18q22.1q23)x1,(21q21.3q22.3)x3, t(18;21)	(16)x3, (18q22.1q23)x1, (21q21.3q22.3)x3, t(18;21)(q22.1;q21.3)
Bal2	(18)x3,(21)x1	(18p11.32q22.1)x3, (21p13q21.3)x1, t(18;21)	(18p11.32q22.1)x3, (21p13q21.3)x1, t(18;21)(q22.1;q21.3)
Bal3	(18p11.32p11.21)x3, (18q11.1q22.1)x3, (18q22.1q23)x1, (21q11.2q21.3)x1, (21q21.3q22.3)x3, (22)x3	(18p11.32q22.1)x3, (18q22.1q23)x1, (21p13q21.3)x1, (21q21.3q22.3)x3, (22)x3, t(18;21)	(18p11.32q22.1)x3, (18q22.1q23)x1, (21p13q21.3)x1, (21q21.3q22.3)x3, (22)x3, t(18;21)(q22.1;q21.3)

Можно прийти к заключению, что в рассмотренном случае метод Биор-С за счет разработанных нами инструментов биоинформационного анализа геномного покрытия и возможности получения информации о транслокациях на основе 3С-данных (рис. 2) в качестве дополнительного «контроля» позволяет более точно, чем платформа ПГТ-А на основе ХМА, определять наличие или отсутствие CNV.

Литература

1. Ching C. B., Ko E., Hecht B. et al. Presentation and treatment of subfertile men with balanced translocations: the Cleveland Clinic experience // *Current Urology*. 2012. Vol. 6, No. 1. P. 37–42.
2. Gridina M., Taskina A., Lagunov T. et al. Comparison and critical assessment of single cell Hi C protocols // *Heliyon*. 2022. Vol. 8, No. 10.
3. Fishman V., Kuratov Y., Shmelev A. et al. GENA LM: a family of open source foundational DNA language models for long sequences // *Nucleic Acids Research*. 2025. Vol. 53, No. 2. P. gkae1310.
4. Benet J., Oliver Bonet M., Cifuentes P. et al. Segregation of chromosomes in sperm of reciprocal translocation carriers: a review // *Cytogenetic and Genome Research*. 2005. Vol. 111, No. 3–4. P. 281–290.