

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

УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЧНОСТИ ДЕТЕКЦИИ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ЭМБРИОНОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА БИОР-С: 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}

¹*Новосибирский государственный университет*

²*Сколковский институт науки и технологий, Москва*

³*Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск*

⁴*Научно-технологический университет «Сириус», Сочи*

А. М. Ivanov¹, A. A. Popov², Ya. K. Stepanchuk^{1,3,4}, M. M. Gridina^{1,3,4}, V. S. Fishman^{1,3,4}

¹*Novosibirsk State University*

²*Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow*

³*Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk*

⁴*Sirius 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 Biop-C. Кроме того, в рассматриваемых случаях Biop-C 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) дает 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 Biop-C 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 Biop-C 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 Biop-C 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 Biop-C 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.

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).

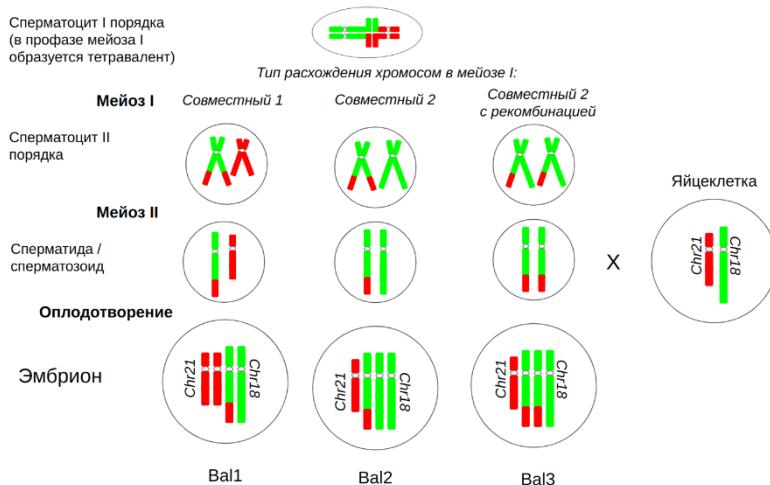


Рис. 1. Механизм возникновения CNV у эмбрионов пары Bal по Benet J. et al. [4], зеленый: 18-я хромосома и ее производные, красный: 21-я хромосома и ее производные

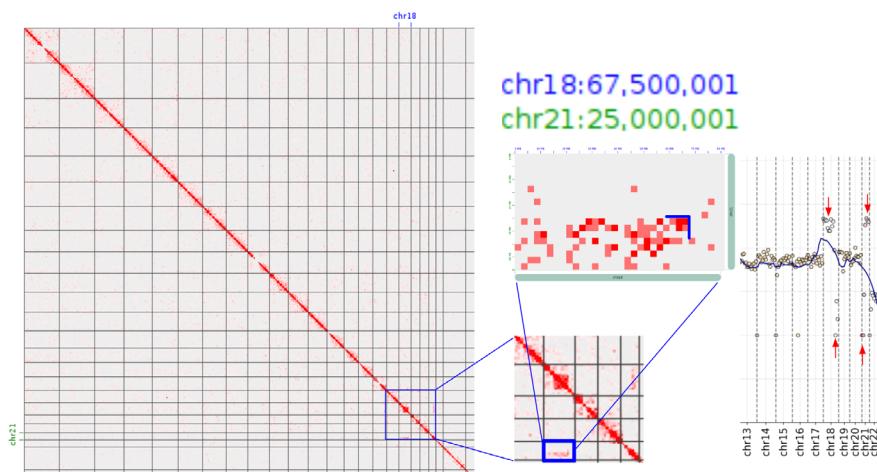


Рис. 2. Матрица контактов и scatter plot покрытия для эмбриона Bal3, видны признаки несбалансированной транслокации

Сравнение предсказаний ХМА 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)(q22.1;q21.3)	(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 3C-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.