

DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

CC BY 4.0

Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби

О.Р. Исмагилова¹, Т.С. Бескоровайная¹, Т.А. Адян^{1,2}, А.В. Поляков¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» Минобрнауки России; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Раисовна Исмагилова ismolga.mg@mail.ru

Синдром Рубинштейна–Тейби – мультисистемная патология, характеризующаяся умственной отсталостью и задержкой физического развития в сочетании с набором фенотипических признаков, составляющих узнаваемую картину заболевания. В данном обзоре литературы освещены молекулярно-генетические основы и предполагаемый патогенез синдрома Рубинштейна–Тейби, рассмотрены вопросы гено-фенотипических корреляций и дифференциальной диагностики в группе хроматинопатий.

Ключевые слова: синдром Рубинштейна–Тейби, CREBBP, EP300

Для цитирования: Исмагилова О.Р., Бескоровайная Т.С., Адян Т.А., Поляков А.В. Молекулярно-генетические основы синдрома Рубинштейна–Тейби. Нервно-мышечные болезни 2023;13(2):31–41. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

Molecular-genetic basis of Rubinstein–Taybi syndrome

O.R. Ismagilova¹, T.S. Beskorovaynaya¹, T.A. Adyan^{1,2}, A.V. Polyakov¹

¹N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Olga Raisovna Ismagilova ismolga.mg@mail.ru

Rubinstein–Taybi syndrome is a multisystem pathology characterized by mental retardation and delayed physical development in combination with a set of phenotypic features, which make up a recognizable pattern of the disease. This review of the literature highlights the molecular-genetic basis and the presumed pathogenesis of the Rubinstein–Taybi syndrome, considers questions of geno-phenotypic correlations and differential diagnosis in the group of pathologies called chromatinopathies.

Keywords: Rubinstein–Taybi syndrome, CREBBP, EP300

For citation: Ismagilova O.R., Beskorovaynaya T.S., Adyan T.A., Polyakov A.V. Molecular-genetic basis of Rubinstein–Taybi syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2023;13(2):31–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-2-31-41

Введение

В 1963 г. J.H. Rubinstein и H. Taybi впервые описали нескольких пациентов со схожим фенотипом, что позволило предположить общность происхождения изменений, которые в последующем были объединены в синдром Рубинштейна–Тейби (СРТ) [1]. Основные проявления СРТ включают умственную отсталость, постнатальную задержку роста, микроцефалию, специфические лицевые дизморфизмы и широкие

дистальные фаланги первых пальцев на руках и ногах. Изначально постановка диагноза СРТ основывается на ярких фенотипических признаках, но установление ответственных за его развитие генов, а также обнаружение сходных по клиническим проявлениям случаев в группе патогенетически близких нозологических форм сегодня создают обширную область для исследования молекулярно-генетических предпосылок подобной гетерогенности.

В настоящее время описаны 2 генетических варианта СРТ: тип 1 (СРТ-1; OMIM: 180849) и тип 2 (СРТ-2; OMIM: 613684), связанные с генами *CREBBP* и *EP300*, патогенные варианты в которых выявляются примерно в 50–55 и 5–8 % всех клинически определяемых случаев соответственно [2–4]. В подавляющем большинстве случаев мутации возникают *de novo*, однако описано несколько случаев аутосомно-доминантного наследования от родителей – пораженных или носителей мутации в мозаичной форме [5]. Частота встречаемости патологии в мире составляет 1:100 000–1:125 000 новорожденных [2].

Выявление транслокации при СРТ в 1991 г. позволило установить и подтвердить расположение поврежденного локуса в 16p13.3. В 1995 г. этот участок был клонирован и секвенирован, и его последовательность оказалась на 95 % гомологична выявленному ранее у мышей гену, кодирующему коактиватор белка, связывающего сAMP-зависимые элементы (*CREBBP*) и участвующего в регуляции транскрипции [6]. Продукт экспрессии гена *EP300* на длинном плече хромосомы 22 (22q13.2) и его ассоциация с онкогенным аденовирусом E1A были обнаружены еще в 1985 г. В 1994 г. ген был клонирован, и его последовательность оказалась высокогомологична таковой гена *CREBBP* [7].

Функции белков CBP и p300

Гены *CREBBP* (16p13.3) и *EP300* (22q13.2) – повсеместно экспрессирующиеся паралогичные гены, каждый из которых содержит по 31 экзону общей протяженностью около 150 и 88 т.п.о. соответственно. Белковые продукты генов – CBP и p300 – характеризуются высокой (>70 %) гомологией по доменам взаимодействия с транскрипционными факторами,

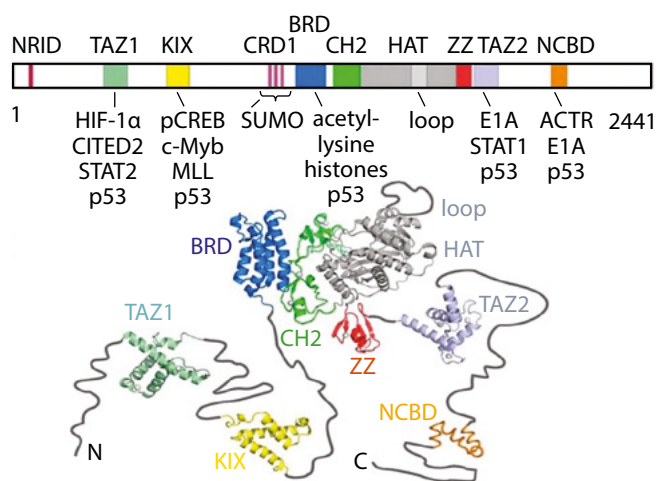


Рис. 1. Схема доменной структуры белков на примере p300 с указанием основных сайтов связывания и взаимодействующих с ними факторов и трехмерная модель белка. По данным H.J. Dyson et al. (2016) [9]

Fig. 1. A schematic diagram of the domain structure of proteins on the example of p300 showing main binding sites and factors interacting with them, and 3D model of protein. According to H.J. Dyson et al. (2016) [9]

имеют молекулярную массу примерно 26530 Da и состоят из 2442 и 2414 аминокислот соответственно. В составе каждого из белков выделяют 8 основных консервативных доменов, образующих сайты связывания для различных транскрипционных факторов и других регуляторных белков: домен взаимодействия с ядерным рецептором (NRID), CREB-связывающий домен (KIX), 3 гистидин-цистеин-богатых региона (CH1, CH2, CH3), отвечающих за взаимодействия белков, бромодомен (BRD), гистонацетилтрансферазный домен (HAT), а также домен, связывающий коактиватор ядерного рецептора (NCBD) (рис. 1) [8, 9]. Экзоны 4–5 соответствуют региону CH1, экзоны 8–10 образуют домен KIX, экзоны 17–18 – бромодомен; экзоны 21–23 и 30–31 кодируют домены PHD и CH3, вплотную примыкающие к домену HAT с 2 сторон. Наиболее протяженным является домен HAT, формируемый экзонами с 23-го по 30-й, вокруг которого образуется своеобразное функциональное «ядро» белка.

CBP и p300 взаимодействуют более чем с 400 разными белками, являются коактиваторами транскрипции и были обнаружены в промоторах более чем 16 000 генов, в основном включенных в каскады регуляции метаболизма и онтогенеза, где они напрямую или через кофакторы участвуют в ремоделировании хроматина и регулируют транскрипционную активность этих генов, а также выступают в роли каркаса или связующего моста при объединении и стабилизации других молекул в комплексах инициации транскрипции [10, 11]. Множественные функции белков, вовлекаемых в транскрипционные сети, и накладываемые ими ацетильные метки, одной из самых частых среди которых является ацетилированный лизин в положении 27 гистона H3 (H3K27ac), позволяют идентифицировать области активной транскрипции по всему геному, однако механизмы участия белков в клеточных процессах остаются не до конца изученными и предполагают зависимость от контекста [12]. Несмотря на сходство последовательностей нуклеотидного и аминокислотного состава и доменной структуры, белки не являются полностью взаимозаменяемыми, демонстрируя некоторую функциональную избыточность относительно друг друга, что было показано в исследованиях мышечных моделей с разными комбинациями делетированных аллелей этих генов в гетеро- и гомозиготном состоянии, а также профилей экспрессии как у модельных животных, так и на клеточных культурах пациентов с СРТ с установленным генетическим дефектом в сравнении с тканями здоровых людей [13, 14].

Большинство белок-белковых взаимодействий CBP и p300 осуществляется 4 цинк-связывающими доменами. Области CH1 и CH3 представляют собой цинк-связывающие транскрипционные адаптеры (TAZ1 и TAZ2 соответственно). Оба домена имеют по 3 одинаковых мотива, но различаются по ориентации

4-й альфа-спирали, что, по-видимому, обуславливает специфичность связывания с разными белками [15, 16]. CH3 также включает еще 1 независимый мотив цинкового пальца (ZZ), участвующий в селективном ацетилировании гистонов, реализуя таким образом активаторную функцию белка [17]. Область CH2 содержит домен Really Interesting New Gene (RING), схожий с мотивом цинкового пальца растительного гомеодомена PHD, и бромодомен BRD. RING-домен выполняет функцию аутоингибитора, взаимодействуя с активным центром НАТ-домена и блокируя его связывание с субстратом. Вариант PHD, представленный в белках CBP/p300, содержит в своей структуре 3 атома цинка и образует стабильную третичную структуру вместе с BRD, нацеленным на гистоны и играющим важную роль в образовании комплексов хроматина с регуляторными белками [18, 19]. BRD состоит из 4 спиралей, включающих атомы цинка, и 2 связывающих их попарно между собой петель, образующих сайты распознавания и связывания ацетилированных гистонов H2A, H2B, H3 и H4. Вместе они обеспечивают узнавание и связывание, а также структурную интеграцию всех вовлеченных в процесс ацетилирования участков белка, в том числе аутоацетилирование регуляторной петли в домене НАТ, освобождающее активный центр для взаимодействия с субстратом [20, 21]. Внутренне неупорядоченные регионы (intrinsically disordered regions, IDR), расположенные между стабильно свернутыми доменами в преимущественно свободном состоянии, характеризуются меньшей консервативностью аминокислотной последовательности. Потенциальная подверженность IDR широкому спектру конформационных изменений в зависимости от контекста позволяет предположить их важную роль в формировании функциональных различий между CBP и p300 [22]. Важно отметить функциональную целостность белкового продукта, при потере активности одного из доменов которого может снижаться или изменяться активность других доменов, обуславливая развитие патологии [23, 24].

Исторически первым описанным механизмом действия CBP было специфическое связывание его с фосфорилированной формой транскрипционного фактора CREBP (CRE-binding protein), который, в свою очередь, взаимодействует с регуляторными cAMP-зависимыми элементами (CREs). Домен KIX состоит из 2 коротких спирализованных мотивов G1 и G2 и 3 альфа-спиралей, 2 из которых — $\alpha 1$ и $\alpha 3$ — практически параллельны друг другу, а $\alpha 2$ расположена под углом около 55° относительно $\alpha 1$ и практически не контактирует с соседними областями белка [25]. Киназо-индуцируемый домен (KID) белка CREBP неупорядочен в свободном состоянии, но добавление фосфатного остатка к серину в 133-м положении способствует стабилизации и связыванию домена с $\alpha 3$ -спиралью KIX, что переводит белок в активную

форму [26]. В результате каскадной активации, запускаемой различными внеклеточными сигналами, CBP/p300 приобретают способность активировать транскрипцию более 100 генов-мишеней, осуществляя таким образом cAMP-регулируемую экспрессию генов [27]. Фактор CREB, взаимодействующий с CBP в области домена KIX, наиболее хорошо изучен и является коактиватором транскрипции, играющим важную роль в развитии нервной ткани. Нарушение взаимодействия данных белков тормозит дифференцировку и развитие нейронов, их миграцию на ранних стадиях формирования нервной системы, а также дифференцировку и интеграцию новых нейронов в уже сформировавшиеся нервные ткани, прерывая нейрогенез во взрослом возрасте, что может быть связано с наблюдающейся и у модельных организмов, и у пациентов с CPT микроцефалией, гипоплазией мозолистого тела и мозжечка [28–30]. Влияние на морфологию нейронов подтверждается несколькими сообщениями с описаниями нейронов пациентов с CPT, полученных после аутопсии и представленных более мелкими и менее дифференцированными клетками [31]. Исследования клеточных линий нейронов, полученных из плюрипотентных стволовых клеток пациентов с CPT, показали изменение морфологии ветвей и снижение возбудимости нейронов, в то время как на уровне транскриптома на разных стадиях развития клеток происходило неравномерное изменение экспрессии модулируемых в норме генов, приводящее к нарушению регуляции нормальных процессов роста и дифференцировки [30, 32]. Дальнейшие исследования также выявили важную роль CBP/p300-опосредованной регуляции в каскадах посттранскрипционных изменений матричных РНК на протяжении всего жизненного цикла нейронов, в частности организации альтернативного сплайсинга и «контроля качества» имеющегося в клетке общего пула РНК [33, 34]. Альтернативный сплайсинг участвует в формировании специфического функционала отдельных клеток нервной системы по четко выверенной программе, нарушение которой приводит к дефектам передачи сигнала между нейронами и адекватного реагирования на динамические изменения вне- и внутриклеточной среды, что предполагается одним из механизмов формирования психических расстройств и расстройств аутистического спектра, в том числе у пациентов с CPT [35].

НАТ-домен имеет сложную структуру и состоит из центральной β -пластинки, включающей 7 β -цепей, окруженных 9 α -спиралями и несколькими петлями [36]. В активном центре расположены 2 неглубоких кармана P1 и P2, образованные преимущественно отрицательно заряженными аминокислотами, первый из которых содержит часть ингибитора лизин-ацетил-КоА, тогда как второй распознает субстрат фермента. НАТ катализирует ковалентный перенос ацетильной группы от кофактора ацетил-кофермента А

на аминокетильную группу боковой цепи лизина, в результате чего увеличение атомной массы боковой цепи и потеря положительного заряда изменяют конформацию белкового продукта. Важную роль в домене НАТ играет высокоосновная регуляторная петля, закрывающая активный центр от взаимодействия с субстратом в неактивном состоянии и требующая аутоацетилирования для его освобождения. Для СВР/p300, в отличие от других описанных ферментов с гистонацетилтрансферазной активностью, предполагается взаимодействие с субстратом по механизму Theorell-Chance («бей и беги»), при котором нет необходимости в специфическом сайте связывания, так как не образуется устойчивого трехкомпонентного комплекса между ферментом, субстратом и кофактором, а боковая цепь лизина покидает активный центр сразу после переноса на нее ацетильной группы. В области регуляторной петли также обнаружена неупорядоченная РНК-связывающая зона, которая может контролировать направленность ацетилирующей функции белка посредством связывания ее со специфичными транскриптами энхансерной eРНК, продуцируемой с определенных участков ДНК в зонах энхансеров как один из этапов их активации [37]. Кроме локус-специфичного связывания, показано стимулирующее воздействие eРНК на гистонацетилтрансферазную активность белка как в области энхансера, так и в области промотора, на который ориентирован данный энхансер. Возможность связывания СВР с различными РНК обеспечивает широкий профиль взаимодействия с целевыми локусами по всему геному.

Домен ацетилтрансферазы, в особенности — его способность ацетилировать коровые гистоны, повышая доступность ДНК для взаимодействий, считается ключевым компонентом этих белков, влияющим на транскрипционную активность [23, 38, 39]. СВР и p300 выполняют роль коактиваторов для многих транскрипционных факторов, связывающихся непосредственно с ДНК, а также принимающих участие в работе различных сигнальных путей, ацетилируя другие регуляторные белки [40]. Таким образом осуществляется контроль роста и дифференцировки клеток, репарации ДНК, запуск апоптоза и подавление опухолевого роста [41]. Так, наибольшая концентрация сайтов связывания для транскрипционных факторов в геноме приходится на энхансерные области, одной из отличительных особенностей которых при активации является повышенный уровень ацетилирования 27-го лизина на гистоне H3, осуществляемый СВР и p300, позволяющий детектировать их в геноме [37]. Недостаточность ацетилтрансферазной активности в настоящее время считается наиболее важным звеном в развитии СРТ [1]. Выявление у пациентов с СРТ снижения ацетилирования гистонов предполагает важную роль процессов в развитии, дифференцировке и правильном формировании нейронов и, соответственно, функциональной

полноценности и пластичности нервной системы [42–44]. Показана важная роль НАТ-активности СВР [45, 46] и p300 [47, 48] в регуляции экспрессии генов в процессе консолидации долговременной гиппокампозависимой пространственной памяти и распознавании объектов, в частности влияние CREB-опосредованной активации транскрипции [49]. Функциональная связь доменов внутри белка иллюстрируется нарушением долговременной памяти при прицельной инактивации KIX-домена и одновременным изменением экспрессии некоторых нижележащих относительно CREB в каскаде регуляторных генов, участвующих в процессах обучения, например генов семейства Nr4A [50–52].

Рассматривая изменения на молекулярном и клеточном уровне, можно отметить важную роль ацетилирования гистонов в процессах нейрогенеза [53]. Практически все проведенные эксперименты с применением ингибиторов гистондеацетилаз (HDACi) показали снижение пролиферативной активности обрабатываемых клеток с одновременным усилением дифференцировки нейронов [54, 55]. Анализ ацетилирования 4 нуклеосомных гистонов у пациентов с СРТ показывает снижение уровня общего ацетилирования по сравнению со здоровыми контрольными образцами, наиболее выраженное в ситуации гаплонедостаточности при полной делеции гена либо синтезе усеченного нефункционального продукта, что сопровождается умственной отсталостью, а также дегенерацией полушарий мозжечка [56–58]. В гемизиготных по p300 моделях выраженного снижения ацетилирования не было выявлено, что сочеталось с умеренным снижением когнитивного статуса и отсутствием характерных анатомических аномалий, что демонстрирует различное влияние мутаций в генах *CREBBP* и *EP300* на формирование фенотипа СРТ [13, 47].

В регуляции транскрипции также важна способность СВР и p300 взаимодействовать с негистоновыми белками, включенными во множество регуляторных каскадов на различных уровнях [59]. Несмотря на продолжающиеся исследования, многие нюансы участия многочисленных взаимодействий СВР и p300 в патогенезе СРТ остаются малоизученными, в том числе из-за сложности охвата сигнальных путей в исследованиях и многозадачности белков. Ацетилирование стабилизирует опухолевый супрессор p53 и обуславливает изменение конформации, открывая для взаимодействий его ДНК-связывающий домен и потенцируя таким образом его роль активатора транскрипции [10, 60]. Исследование образцов различных злокачественных опухолей обнаружило усиление экспрессии и активности СВР, тогда как снижение их связывают с остановкой клеточного роста и индукцией апоптоза, что делает СВР многообещающей мишенью для разработки таргетных противоопухолевых препаратов [61]. В исследовании J.H. Shim и соавт. была показана роль

СВР в каскаде PDK1-АКТ-CREB/СВР как активатора в сигнальном пути BMP2, направляющем дифференцировку остеобластов и окостенение хряща. Модельные животные с нокаутированными генами *PDK1* и *CREBBP* демонстрировали схожие особенности фенотипа: задержку оксификации костей скелета и лицевого отдела черепа, крупные роднички, высокое арковидное небо и микрогнатию, что может свидетельствовать о связи между формированием скелетных аномалий у пациентов с СРТ и дезорганизацией BMP2-опосредованного пути без активирующего влияния СВР [62, 63]. В результате проведенного внутриутробно лечения мышей обеих модельных линий факторами дифференцировки BMP было отмечено уменьшение костных проявлений и лучший, чем у нокаутных по *CREBBP* мышей, профиль минерализации костей черепа и длинных трубчатых костей. Возможно, при дальнейших исследованиях этот путь будет рассмотрен как одна из потенциальных терапевтических мишеней при СРТ.

Определено, что *CREBBP* и *EP300* вовлечены в активируемые гипоксией и окислительным стрессом сигнальные пути, где участвуют в роли коактиваторов [64]. Для p300 установлена роль в регуляции экспрессии гена рецептора гуанилилциклазы-А/натрийуретического пептида (Npr1), играющего важную роль в поддержании давления в сосудах плаценты [65, 66]. Установлено, что гены имеют различные паттерны экспрессии в плаценте: СВР обнаруживается, начиная с I триместра, тогда как p300 в I триместре выявляется в значительно меньших количествах [67]. Снижение уровней СВР и p300 может ухудшать способность плаценты реагировать на состояние гипоксии, однако частичная неперекрываемость их функций, отражающаяся в разнице уровней экспрессии на разных сроках беременности, может быть ключом к пониманию патогенетических основ преэклампсии, которая встречается чаще при СРТ-2 по сравнению с СРТ-1 или средними для популяции показателями [68].

Значительный вклад в понимание патогенетических основ развития СРТ внесли исследования модельных объектов с различными вариантами повреждений гена и его белкового продукта. В результате были выделены 2 механизма дисфункции: гаплонедостаточность и доминантно-негативное влияние усеченного белка [69, 70]. Е. Kozus и соавт. исследовали мышей, экспрессирующих белок, не имеющий гистонацетилазной активности, клетки которых *in vitro* продемонстрировали доминантно-негативный эффект [46]. Аналогично проявили себя мутации, вызывающие синтез усеченного белка, при этом фенотип мышей с экспрессией и «дикого», и поврежденного аллелей СВР оказался тяжелее, чем у мышей с полной делецией одного аллеля, за счет конкурентного связывания с субстратом и блокирования его от взаимодействия с функционально активным белком [10, 69].

Генетические дефекты

В настоящее время определены 2 гена: *CREBBP* и *EP300*, мутации в которых выявляются примерно в 50–55 и 5–8 % всех клинически определяемых случаев СРТ (рис. 2) соответственно [2–4].

При СРТ зарегистрирован широкий спектр мутаций — от малых, которые приводят к образованию преждевременного стоп-кодона, нарушению процессов сплайсинга или способности целого белка выполнять свои функции, до крупных делеций с потерей целого гена и прилежащих участков. На конец 2022 г. в базе The Human Gene Mutation Database (HGMD) описаны больше 500 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *CREBBP* (см. рис. 2) и 182 варианта в гене *EP300* (рис. 3), большинство из которых ассоциированы с фенотипом СРТ [71, 72]. Несколько вариантов связаны с выделенными в последние годы как отдельные синдромы аллельными вариантами: синдромом Менке—Хеннекама и микродупликационным синдромом 16p13.3, каждый из которых демонстрирует отличные от классического СРТ дизморфические черты в сочетании с задержкой развития. Часть вариантов в генах *CREBBP* и *EP300* была выявлена в крупных исследованиях полноэкзомного секвенирования у пациентов с такими общими направительными диагнозами, как «умственная отсталость с множественными врожденными аномалиями развития», «аномалии развития нервной системы», «умственная отсталость и задержка развития», приведенными либо без уточняющих характеристик, либо как предварительные диагнозы для установленного в результате исследования СРТ. Описаны несколько вариантов неясного клинического значения, обнаруженных при исследовании когорт пациентов с аномалиями развития почек, расстройствами аутистического спектра. В 2 случаях мутации в гене *EP300* с предсказанным усечением белка в области домена NCBD были выявлены при аутосомно-доминантной спинocerebellарной атаксии. Мутации в *EP300* также выявлялись у пациентов с предварительными клиническими диагнозами синдромов CHARGE и Корнелии де Ланге, фенотипы которых, вероятно, могут частично перекрываться. Предполагается, что относительно небольшое число обнаруженных мутаций в гене *EP300* по сравнению с *CREBBP* может быть связано либо с реально низкой частотой мутаций в этом гене, либо с недостаточной диагностируемостью СРТ-2 из-за отсутствия ярко выраженных фенотипических проявлений, либо с ошибками диагностики в случае сходства фенотипических особенностей пациентов с другими синдромами с врожденными пороками развития [73–75].

Около 35 % всех патогенных вариантов в гене *CREBBP* представлены делециями различного размера, от 1 до нескольких миллионов пар нуклеотидов с вовлечением рядом расположенных генов; крайне редко встречаются инверсии и транслокации с разрушением

гена. Чаще всего (до 40 %) обнаруживаются однонуклеотидные замены (см. рис. 2). В гене *EP300* также преобладают малые изменения (более 50 %), которые до 40 % представлены делециями, треть которых — крупные, включающие несколько экзонов гена; также описаны 2 случая полной делеции гена с фланкирующими областями и рядом расположенными генами общей протяженностью около 376 т.п.о. (см. рис. 3). Крупные перестройки с вовлечением гена *EP300* в настоящее время пока не обнаружены.

В литературе имеется несколько сообщений о выявлении мозаичных случаев СРТ, в том числе с развитием всех клинических признаков болезни у детей от родителей, имеющих патогенный вариант в мозаичном состоянии [5, 76, 77]. Соматический мозаицизм характеризуется более мягким течением, тогда как у потомков, унаследовавших поврежденный аллель, развивается классическая картина заболевания.

Аутосомно-доминантный тип наследования СРТ может отражать важность дозы СВР и р300 как «писателей» эпигенетического аппарата и критическую роль баланса между антагонистически уравнивающими друг друга регуляторами транскрипции, а следовательно, влияние гаплонедостаточности на экспрессию множества генов-мишеней, находящихся под их контролем [78]. Так как мутации в генах *CREBBP* и *EP300* обнаруживаются только у части пациентов, демонстрирующих фенотип СРТ, вероятно влияние других механизмов, нарушающих контроль транскрипции генов в различных ее аспектах, молекулярная основа и патофизиология которых требует дальнейшего изучения [10, 79].

Гено-фенотипические корреляции

В настоящее время не установлено какой-либо четкой зависимости между особенностями фенотипа и типом мутации. Предположение о том, что более тяжелые проявления могли бы соответствовать более крупным делециям, не нашло своего подтверждения,

так как и точковые мутации, и небольшие делеции были описаны в сочетании с тяжелой умственной отсталостью и выраженными дизморфизмами [80]. Предполагается, что делеции с вовлечением большого числа генов, расположенных рядом с *CREBBP*, могут приводить к формированию несколько более сложного фенотипа с разнообразными пороками развития систем органов. При исследовании распределения мутаций по генам не обнаруживается каких-либо «горячих точек», однако критическая роль гистонацетилазной активности в патогенезе СРТ может быть более-менее подтверждена тем фактом, что мутации в доменах HAT, PHD и BRD несколько чаще приводят к более выраженной клинике и многочисленным аномалиям развития, тогда как не затрагивающие их мутации в некоторых случаях можно охарактеризовать более «мягким» фенотипом. Считается, что миссенс-мутации, расположенные близко к 3'-концу гена дистальнее доменов PHD и HAT, не повреждающие функцию ацетилирования белков, могут приводить к более «мягким» фенотипам с относительно сохранным интеллектом, однако в настоящее время описаны и противоречащие этому предположению случаи тяжелых клинических состояний при мутациях в дистальной области белков [73, 81, 82].

Интерес вызывают все чаще выявляемые отличия фенотипа СРТ-1 от фенотипа СРТ-2. Первые описанные пациенты с мутациями в *EP300* демонстрировали не отличающийся от СРТ-1 фенотип с ярко выраженными чертами, но продолжающееся выявление новых вариантов часто демонстрирует легкие и умеренные неврологические и фенотипические проявления у их носителей [3, 83]. Описание наследуемых мутаций *EP300*, которые из-за более «мягкого» фенотипа у родителей не привлекли внимания клиницистов ранее и были обнаружены только после обращения с унаследовавшими патогенный вариант детьми, позволяет предположить плохую выявляемость СРТ-2 как одну

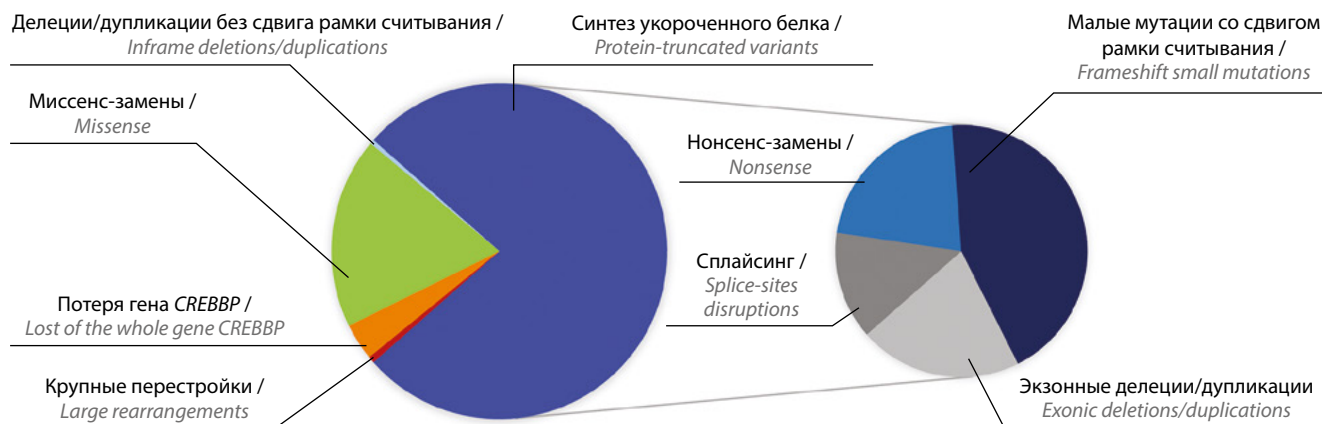


Рис. 2. Спектр мутаций в гене *CREBBP* по данным базы HGMD

Fig. 2. Spectrum of mutations in a gene *CREBBP*. According to HGMD

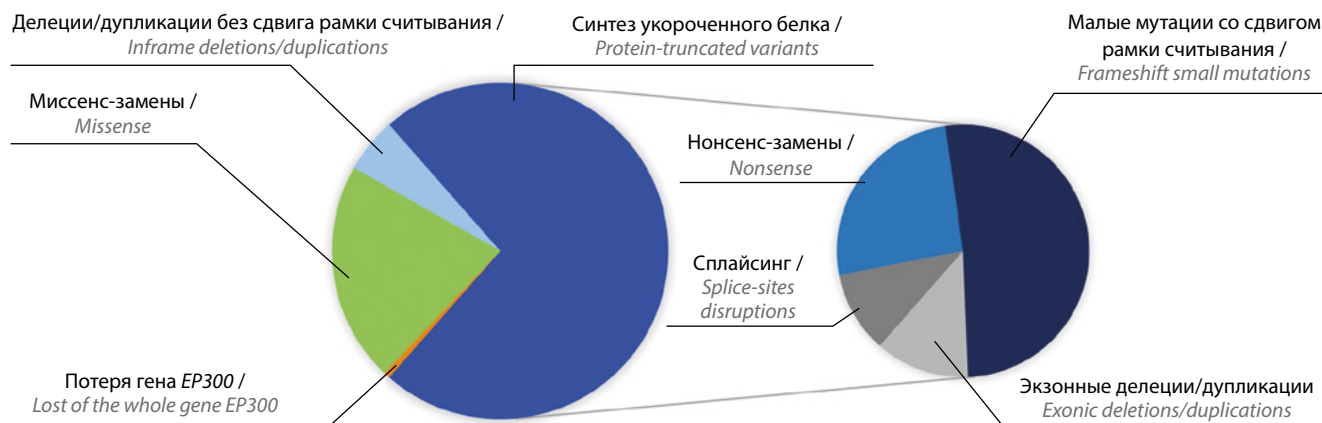


Рис. 3. Спектр мутаций в гене *EP300* по данным базы HGMD

Fig. 3. Spectrum of mutations in a gene *EP300*. According to HGMD

из причин более низкой частоты обнаруживаемых при СРТ мутаций *EP300* по сравнению с мутациями *CREBBP* [82, 84, 85]. Не исключено, что мутации в *EP300* могут приводить к фенотипам, только частично пересекающимся с классической картиной СРТ, вызванного мутациями в *CREBBP*, таким образом ускользая от диагностики [82].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика СРТ осложняется тем, что выраженность проявлений и разные их сочетания могут варьировать в широких пределах и пересекаться с другими нозологическими формами. Целесообразным в клинической практике считается сравнение с синдромами Корнелии де Ланге, Флоатинг–Харбор, генитопателларным синдромом, которые так же, как и СРТ, характеризуются задержкой физического развития, микроцефалией, умственной отсталостью, задержкой или отсутствием речи и некоторыми лицевыми дизморфизмами [86].

Синдром Флоатинг–Харбор (ОМIM: 136140) проявляется пропорциональным снижением роста, задержкой окостенения скелета, выраженной задержкой речевого развития, легкой или умеренной умственной отсталостью и такими лицевыми проявлениями, как треугольное лицо, глубоко посаженные глаза, длинный нос с широким основанием и кончиком, свисающая колумелла, макростомия и низко расположенные уши, также нередко аномалии роста зубов и расширенные или короткие дистальные фаланги пальцев, клинодактилия [87]. При синдроме Флоатинг–Харбор обнаруживают мутации в дистальной области гена *SRCAP*, кодирующего SNF2-зависимый белок-активатор СВР, который является одним из компонентов запуска CREB-опосредуемой транскрипции. Синтезирующийся в результате усеченный белок с потерей связывающих ДНК мотивов характеризуется резким снижением эффективности

CREB-опосредованной транскрипции и дисрегуляцией многих подконтрольных генов [88].

Синдром Корнелии де Ланге (ОМIM: 122470) – мультисистемное поражение, включающее комплекс лицевых дизморфизмов (микроцефалия, низкая линия роста волос на лбу, арковидные брови и синофриз, короткий нос с развернутыми вперед ноздрями, длинный фильтр, тонкие губы и так называемый рыбий рот с опущенными углами губ), гирсутизм, пре- и постнатальную задержку физического развития, интеллектуальную недостаточность и различные аномалии развития верхних конечностей [89]. При синдроме Корнелии де Ланге примерно 80 % случаев связаны с мутациями в генах *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3* или *RAD21*, которые кодируют регуляторные и структурные компоненты когезинового комплекса, участвующего в расхождении хромосом при митозе, и ассоциированы с разными спектрами нарушения экспрессии других генов в составе путей контроля клеточного роста и пролиферации, и гене *HDAC8*, кодирующем фермент гистондеацетилазу [90]. Классический фенотип синдрома Корнелии де Ланге обычно не вызывает сомнений, однако недавно были описаны пациенты с фенотипом, подобным фенотипу синдрома Корнелии де Ланге, у которых были выявлены мутации в гене *EP300* [75, 91].

Генитопателларный синдром (ОМIM: 606170) характеризуется задержкой психомоторного и физического развития, микроцефалией, антимонголоидным разрезом глаз, широким носом с выступающей переносицей, микрогнатией, укорочением фаланг пальцев, сгибательными контрактурами нижних конечностей, отсутствием или гипоплазией надколенника и урогенитальными аномалиями, которые являются основными критериями, позволяющими заподозрить генитопателларный синдром [92]. Кодированная геном *KAT6B* ацетилтрансфераза функционирует в связке с другими белками, регулируя транскрипционную активность многих генов.

Примечательно, что вышеуказанные нозологии ассоциированы с повреждением генов эпигенетической регуляции, а также генов, кодирующих напрямую взаимодействующие с каскадами СВР/р300 белки, участвующие в модификации гистоновых и негистоновых белков и, таким образом, в процессах формирования и развития нервной системы с самых ранних сроков. Не так давно была выделена гетерогенная группа нозологий, получивших название хроматинопатий, или менделевских нарушений эпигенетического аппарата. В ней объединены более 60 синдромов, в основе которых лежит повреждение генов, белковые продукты которых отвечают за химическую модификацию ДНК или гистоновых белков и по функции подразделяются на пишущие, стирающие, считывающие или ремоделирующие соответственно [78, 93]. Развитие технологий массового параллельного секвенирования позволило расширить спектр исследуемых генов, в результате чего в последние годы у нескольких пациентов с фенотипом СРТ были обнаружены мутации в генах *ASXL1*, *KMT2A*, *KMT2D*, ассоциированных с уже известными нозологиями группы хроматинопатий, и некоторых других генах, роль которых пока неизвестна или связана с отличающимися от СРТ клиническими проявлениями [94, 95]. Фенотипическая схожесть таких из них, как синдромы Видемана—Штайнера, Кабуки, Боринга—Опитца, может быть следствием общего патогенетического эффекта со сдвигом равновесия в сторону более закрытого состояния хроматина и блокирования в норме экспрессирующихся генов. Так, продукт гена *KMT2A* является метилтрансферазой, специфически нацеленной на 4 лизин НЗ субъединицы нуклеосомы (НЗК4) и выполняющей роль активатора транскрипции генов; мутации в нем впервые были обнаружены у пациентов с диагностированным синдромом Видемана—Штайнера (ОМIM: 605130) [96]. *KMT2D* активирует транскрипцию путем триметилирования той же аминокислоты НЗК4, и нарушение его функции ассоциировано с синдромом Кабуки 1-го типа (ОМIM: 147920) [97]. *ASXL1* кодирует белок-энхансер группы Polycomb,

предполагается его роль в дифференцированном усилении транскрипции одних и ослаблении — других генов, участвующих в эмбриональном развитии; мутации в нем выявлены при синдроме Боринга—Опитца (ОМIM: 605039) [98]. Все вышеперечисленные нозологии и СРТ клинически характеризуются такими общими признаками, как отставание физического развития, умственная отсталость, аномалии конечностей и частично схожие дизморфические черты лица, вариабельность которых может, вероятно, в большей или меньшей степени имитировать фенотипы, близкие по патогенетическому механизму, обусловленному дефектами разных генов одной регуляторной системы. Однако клиническая переоценка обследованных пациентов после проведенного молекулярно-генетического исследования позволяет выявить также особенности, характерные для каждого из синдромов в отдельности, но не для СРТ: контрактуры и буфтальм при мутациях в *ASXL1*, выворот латеральной трети нижнего века при мутациях в *KMT2D*, несмотря на преобладание признаков, позволивших в первую очередь предполагать СРТ [94].

Перекрытие фенотипов в группе хроматинопатий иллюстрируется также выявлением мутаций гена *KMT2A* у пациентов с первоначальными диагнозами синдромов Коффина—Сириис, Корнелии де Ланге и Кабуки или обнаружением мутаций в генах, ассоциированных с синдромом Корнелии де Ланге, при предполагаемом синдроме Видемана—Штайнера [99, 100].

Заключение

Молекулярная основа многих хроматинопатий была открыта только в последнем десятилетии, и продолжающиеся исследования, в том числе демонстрирующие как функциональную перекрываемость сетей, в которых они задействованы, так и фенотипические пересечения, будут призваны лучше понять природу и характер их взаимодействий, а также последствия локальных и глобальных нарушений баланса эу- и гетерохроматина, которые в настоящее время считаются ключевым звеном патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Roelfsema J.H., Peters D.J.M. Rubinstein—Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 2007;9(23):1–16. DOI: 10.1017/S1462399407000415
2. Hennekam R.C.M., Stevens C.A., Van de Kamp J.J.P. Etiology and recurrence risk in Rubinstein—Taybi syndrome. *Am J Med Gen* 1990;37(S6):56–64. DOI: 10.1002/ajmg.1320370610
3. Negri G., Milani D., Colapietro P. et al. Clinical and molecular characterization of Rubinstein—Taybi syndrome patients carrying distinct novel mutations of the *EP300* gene. *Clin Gen* 2015;87(2):148–54. DOI: 10.1111/cge.12348
4. Spena S., Milani D., Rusconi D. et al. Insights into genotype—phenotype correlations from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein—Taybi syndrome patients. *Clin Genet* 2015;88(5):431–40. DOI: 10.1111/cge.12537
5. Bartsch O., Kress W., Kempf O. et al. Inheritance and variable expression in Rubinstein—Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 2010;152A(9):2254–61. DOI: 10.1002/ajmg.a.33598.
6. Petrij F., Giles R.H., Dauwerse H.G. et al. Rubinstein—Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995;376(6538):348–51. DOI: 10.1038/376348a0
7. Arany Z.N., Sellers W.R., Livingston D. M., Eckner R. E1A-associated p300 and CREB-associated CBP belong to a conserved family of coactivators. *Cell* 1994;77(6):799–800. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90127-9

8. Korzus E. Rubinstein–Taybi syndrome and epigenetic alterations. *Adv Exp Med Biol* 2017;978:39–62. DOI: 10.1007/978-3-319-53889-1_3.
9. Dyson H.J., Wright P.E. Role of intrinsic protein disorder in the function and interactions of the transcriptional coactivators CREB-binding protein (CBP) and p300. *J Biol Chem* 2016;291(13):6714–22. DOI: 10.1074/jbc.R115.692020
10. Park E., Kim Y., Ryu H. et al. Epigenetic mechanisms of Rubinstein–Taybi syndrome. *Neuromolecular Med* 2014;16(1): 16–24. DOI: 10.1007/s12017-013-8285-3
11. Ramos Y.F., Hestand M.S., Verlaan M. et al. Genome-wide assessment of differential roles for p300 and CBP in transcription regulation. *Nucleic Acids Res* 2010;38(16):5396–408. DOI: 10.1093/nar/gkq184
12. Kasper L.H., Qu C., Obenaus J.C., McGoldrick D.J., Brindle P.K. Genome-wide and single-cell analyses reveal a context dependent relationship between CBP recruitment and gene expression. *Nucleic Acids Res* 2014;42(18):11363–82. DOI: 10.1093/nar/gku827
13. Viosca J., Lopez-Atalaya J.P., Olivares R. et al. Syndromic features and mild cognitive impairment in mice with genetic reduction on p300 activity: differential contribution of p300 and CBP to Rubinstein–Taybi syndrome etiology. *Neurobiol Dis* 2010;37(1):186–94. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.10.001
14. McManus K.J., Hendzel M.J. Quantitative analysis of CBP- and P300-induced histone acetylations in vivo using native chromatin. *Mol Cell Biol* 2003;23(21):7611–27. DOI: 10.1128/MCB.23.21.7611-7627.2003
15. De Guzman R.N., Wojciak J.M., Martinez-Yamout M.A. et al. CBP/p300 TAZ1 domain forms a structured scaffold for ligand binding. *Biochemistry* 2005;44(2):490–97. DOI: 10.1021/bi048161t
16. De Guzman R.N., Liu H.Y., Martinez-Yamout M. et al. Solution structure of the TAZ2 (CH3) domain of the transcriptional adaptor protein CBP. *J Mol Biol* 2000;303(2):243–53. DOI: 10.1006/jmbi.2000.4141
17. Zhang Y., Xue Y., Shi J. et al. The ZZ domain of p300 mediates specificity of the adjacent HAT domain for histone H3. *Nat Struct Mol Biol* 2018;25(9):841–49. DOI: 10.1038/s41594-018-0114-9
18. Manning E.T., Ikehara T., Ito T. et al. p300 forms a stable, template-committed complex with chromatin: role for the bromodomain. *Mol Cell Biol* 2001;21(12):3876–87. DOI: 10.1128/MCB.21.12.3876-3887.2001
19. Park S., Martinez-Yamout M.A., Dyson H.J., Wright P.E. The CH2 domain of CBP/p300 is a novel zinc finger. *FEBS Lett* 2013;587(16):2506–11. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.06.051
20. Park S., Stanfield R.L., Martinez-Yamout M.A. et al. Role of the CBP catalytic core in intramolecular SUMOylation and control of histone H3 acetylation. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114(27):E5335–E5342. DOI: 10.1073/pnas.1703105114
21. Rack J.G., Lutter T., Bjerga G.E.K. et al. The PHD finger of p300 influences its ability to acetylate histone and non-histone targets. *J Mol Biol* 2014;426(24):3960–72. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.08.011
22. Ma L., Gao Z., Wu J. et al. Co-condensation between transcription factor and coactivator p300 modulates transcriptional bursting kinetics. *Mol Cell* 2021;81(8):1682–97.e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.01.031.
23. Kalkhoven E., Roelfsema J.H., Teunissen H. et al. Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutations in Rubinstein–Taybi syndrome. *Hum Mol Gen* 2003;12(4):441–50. DOI: 10.1093/hmg/ddg039
24. Yuan L. W., Gambee J. E. Histone acetylation by p300 is involved in CREB-mediated transcription on chromatin. *Bioch Biophys Acta* 2001;1541(3):161–69. DOI: 10.1016/S0167-4889(01)00141-0
25. Radhakrishnan I., Perez-Alvarado G.C., Parker D. et al. Solution structure of the KIX domain of CBP bound to the transactivation domain of CREB: a model for activator: coactivator interactions. *Cell* 1997;91(6):741–52. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80463-8
26. Parker D., Jhala U.S., Radhakrishnan I. et al. Analysis of an activator: coactivator complex reveals an essential role for secondary structure in transcriptional activation. *Mol Cell* 1998;2(3):353–9. DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80279-8
27. Bedford D.C., Kasper L.H., Fukuyama T. et al. Target gene context influences the transcriptional requirement for the KAT3 family of CBP and p300 histone acetyltransferases. *Epigenetics* 2010;5(1):9–15. DOI: 10.4161/epi.5.1.10449
28. Merz K., Herold S., Lie D. C. CREB in adult neurogenesis—master and partner in the development of adult-born neurons? *Eur J Neuro Sci* 2011;33(6):1078–86. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07606.x
29. Ateca-Cabarga J.C., Cosa A., Pallar s V. et al. Brain size regulations by CBP haploinsufficiency evaluated by in-vivo MRI based volumetry. *Sci Rep* 2015;5:16256. DOI: 10.1038/srep16256
30. Alari V., Russo S., Terragni B. et al. iPSC-derived neurons of CREBBP- and EP300-mutated Rubinstein–Taybi syndrome patients show morphological alterations and hypoexcitability. *Stem Cell Res* 2018;30:130–40. DOI: 10.1016/j.scr.2018.05.019
31. Pogacar S., Nora N.F., Kemper T.L. Neuropathological findings in the Rubinstein–Taybi syndrome. *R I Med J* 1973;56(3):114–21.
32. Calzari L., Barcella M., Alari V. et al. Transcriptome analysis of iPSC-derived neurons from Rubinstein–Taybi patients reveals deficits in neuronal differentiation. *Mol Neurobiol* 2020;57(9):3685–701. DOI: 10.1007/s12035-020-01983-6
33. Lipscombe D., Soto E.J.L. Alternative splicing of neuronal genes: new mechanisms and new therapies. *Cur Opin Neurobiol* 2019;57:26–31. DOI: 10.1016/j.consb.2018.12.013
34. Larizza L., Calzari L., Alari V., Russo S. Genes for RNA-binding proteins involved in neural-specific functions and diseases are downregulated in Rubinstein–Taybi neurons. *Neur Regener Res* 2022;17(1):5–14. DOI: 10.4103/1673-5374.314286
35. Ajmone P.F., Avignone S., Gervasini C. et al. Rubinstein–Taybi syndrome: New neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177(4):406–15. DOI: 10.1002/ajmg.b.32628
36. Wang L., Tang Y., Cole P.A., Marmorstein R. Structure and chemistry of the p300/CBP and Rtt109 histone acetyltransferases: implications for histone acetyltransferase evolution and function. *Curr Opin Struct Biol* 2008;18(6):741–47. DOI: 10.1016/j.sbi.2008.09.004
37. Bose D.A., Donahue G., Reinberg D. et al. RNA binding to CBP stimulates histone acetylation and transcription. *Cell* 2017; 168(1-2):135–49.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.020
38. Das C., Lucia M.S., Hansen K.C., Tyler J.K. CBP/p300-mediated acetylation of histone H3 on lysine 56. *Nature* 2009;459(7243):113–7. DOI: 10.1038/nature07861
39. Weinert B.T., Narita T., Satpathy S. et al. Time-resolved analysis reveals rapid dynamics and broad scope of the CBP/p300 acetylome. *Cell* 2018;174(1):231–244.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2018.04.033
40. Bannister A.J., Kouzarides T. The CBP co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature* 1996;384(6610):641–3. DOI: 10.1038/384641a0
41. Kalkhoven E. CBP and p300: HATs for different occasions. *Biochem Pharmacol* 2004;68(6):1145–55. DOI: 10.1016/j.bcp.2004.03.045
42. Zocchi L., Sassone-Corsi P. Joining the dots: from chromatin remodeling to neuronal plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20(4):432–40. DOI: 10.1016/j.conb.2010.04.005
43. Borrelli E., Nestler E.J., Allis C.D., Sassone-Corsi P. Decoding the epigenetic language of neuronal plasticity. *Neuron* 2008;60(6):961–74. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.012
44. Wang J., Weaver I.C., Gauthier-Fisher A. et al. CBP histone acetyltransferase activity regulates embryonic neural differentiation in the normal and Rubinstein–Taybi syndrome brain. *Dev Cell* 2010;18(1):114–25. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.10.023
45. Wood M.A., Kaplan M.P., Park A. et al. Transgenic mice expressing a truncated form of CREB-binding protein (CBP) exhibit deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory storage. *Learn Mem* 2005;12(2):111–9. DOI: 10.1101/lm.86605

46. Korzus E., Rosenfeld M.G., Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron* 2004;42(6):961–72. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.06.002
47. Oliveira A.M.M., Wood M.A., McDonough C.B., Abel T. Transgenic mice expressing an inhibitory truncated form of p300 exhibit long-term memory deficits. *Learn Mem* 2007;14(9):564–72. DOI: 10.1101/lm.656907
48. Oliveira A.M.M., Estévez M.A., Hawk J.D. et al. Subregion-specific p300 conditional knock-out mice exhibit long-term memory impairments. *Learn Mem* 2011;18(3):161–9. DOI: 10.1101/lm.1939811
49. Vieira P.A., Korzus E. CBP-dependent memory consolidation in the prefrontal cortex supports object-location learning. *Hippocampus* 2015;25(12):1532–40. DOI: 10.1002/hipo.22473
50. Haettig J., Stefanko D.P., Multani M.L. et al. HDAC inhibition modulates hippocampus-dependent long-term memory for object location in a CBP-dependent manner. *Learn Mem* 2011;18(2):71–9. DOI: 10.1101/lm.1986911
51. Chatterjee S., Angelakos C.C., Bahl E. et al. The CBP KIX domain regulates long-term memory and circadian activity. *BMC Biology* 2020;18(1):1–23. DOI: 10.1186/s12915-020-00886-1
52. McNulty S.E., Barrett R.M., Vogel-Ciernia A. et al. Differential roles for Nr4a1 and Nr4a2 in object location vs. object recognition long-term memory. *Learn Mem* 2012;19(12):588–92. DOI: 10.1101/lm.026385.112
53. Lee S., Lee S. K. Crucial roles of histone-modifying enzymes in mediating neural cell-type specification. *Curr Opin Neurobiol* 2010;20(1):29–36. DOI: 10.1016/j.conb.2010.01.003
54. Hsieh J., Nakashima K., Kuwabara T. et al. Histone deacetylase inhibition-mediated neuronal differentiation of multipotent adult neural progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(47):16659–64. DOI: 10.1073/pnas.0407643101
55. Yu I.T., Park J.Y., Kim S.H. et al. Valproic acid promotes neuronal differentiation by induction of proneural factors in association with H4 acetylation. *Neuropharmacology* 2009;56(2):473–80. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.09.019
56. Barco A. The Rubinstein–Taybi syndrome: modeling mental impairment in the mouse. *Genes Brain Behav* 2007;6(Suppl 1):32–9. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00320.x
57. Lopez-Atalaya J.P., Ciccirelli A., Viosca J. et al. CBP is required for environmental enrichment-induced neurogenesis and cognitive enhancement. *EMBO J* 2011;30(20):4287–98. DOI: 10.1038/emboj.2011.299
58. López-Atalaya J.P., Gervasini C., Mottadelli F. et al. Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from patients with Rubinstein–Taybi syndrome. *J Med Genet* 2012;49(1):66–74. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100354
59. Dutto I., Scalera C., Prosperi E. CREBBP and p300 lysine acetyltransferases in the DNA damage response. *Cell Mol Life Sci* 2018;75(8):1325–38. DOI: 10.1007/s00018-017-2717-4
60. Reed S. M., Quelle D.E. p53 acetylation: regulation and consequences. *Cancers (Basel)* 2015;7(1):30–69. DOI: 10.3390/cancers7010030
61. Akinsiku O.E., Soremekun O.S., Soliman M.E.S. Update and Potential Opportunities in CBP [Cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP) Response Element-Binding Protein (CREB)-Binding Protein] Research Using Computational Techniques. *Protein J* 2021;40(1):19–27. DOI: 10.1007/s10930-020-09951-8
62. Zhang R., Edwards J.R., Ko S.Y. et al. Transcriptional regulation of BMP2 expression by the PTH-CREB signaling pathway in osteoblasts. *PLoS One* 2011;6(6):e20780. DOI: 10.1371/j.pone.0020780
63. Shim J.H., Greenblatt M.B., Singh A. et al. Administration of BMP2/7 in utero partially reverses Rubinstein–Taybi syndrome-like skeletal defects induced by Pdk1 or Cbp mutations in mice. *J Clin Invest* 2012;122(1):91–106. DOI: 10.1172/JCI59466
64. Moslehi R., Mills J.L., Signore C. et al. Integrative transcriptome analysis reveals dysregulation of canonical cancer molecular pathways in placenta leading to preeclampsia. *Sci Rep* 2013;3:2407. DOI: 10.1038/srep02407
65. Kumar P., Pandey K. N. Cooperative activation of *Npr1* gene transcription and expression by interaction of Ets-1 and p300. *Hypertension* 2009;54(1):172–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133033
66. Milani D., Pezzani L., Negri G. et al. Potential impact of fetal genotype on maternal blood pressure during pregnancy: the example of EP300. *J Hypertens* 2015;33(3):664–5. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000507
67. Van Uitert M., Moerland P.D., Enquobahrie D.A. et al. Meta-analysis of placental transcriptome data identifies a novel molecular pathway related to preeclampsia. *PLoS One* 2015;10(7):e0132468. DOI: 10.1371/j.pone.0132468
68. Fergelot P., Van Belzen M., Van Gils J. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet* 2016;170(12):3069–82. DOI: 10.1002/ajmg.a.37940
69. Oike Y., Hata A., Mamiya T. et al. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein–Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Gen* 1999;8(3):387–96. DOI: 10.1093/hmg/8.3.387
70. Couprie L., Roudaut C., Stef M. et al. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein–Taybi syndrome. *J Med Gen* 2002;39(6):415–21. DOI: 10.1136/jmg.39.6.415
71. QIAGEN Digital Insights. CREBBP. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=CREBBP>.
72. QIAGEN Digital Insights. EP300. Available at: <https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=EP300>.
73. Bartholdi D., Roelfsema J.H., Papadia F. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein–Taybi syndrome: delineation of the phenotype of the first patients carrying mutations in EP300. *J Med Gen* 2007;44(5):327–33. DOI: 10.1136/jmg.2006.046698
74. Negri G., Magini P., Milani D. et al. From whole gene deletion to point mutations of EP300-positive Rubinstein–Taybi patients: new insights into the mutational spectrum and peculiar clinical hallmarks. *Hum Mut* 2016;37(2):175–83. DOI: 10.1002/humu.22922
75. Woods S.A., Robinson H.B., Kohler L.J. et al. Exome sequencing identifies a novel EP300 frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet* 2014;164A(1):251–258. PMID: 24352918. DOI: 10.1002/ajmg.a.36237
76. Chiang P.W., Lee N.C., Chien N. et al. Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(7):1463–7. DOI: 10.1002/ajmg.a.32948
77. De Vries T.I., R Monroe G., van Belzen M.J. et al. Mosaic CREBBP mutation causes overlapping clinical features of Rubinstein–Taybi and Filippi syndromes. *Eur J Hum Gen* 2016;24(9):1363–6. DOI: 10.1038/ejhg.2016.14
78. Björnsson H.T. The Mendelian disorders of the epigenetic machinery. *Gen Res* 2015;25(10):1473–81. DOI: 10.1101/gr.190629.115
79. Pérez-Grijalva V., García-Oguiza A., López M. et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype–phenotype correlations of Rubinstein–Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(11):e972. DOI: 10.1002/mgg3.972
80. Bartsch O., Rasi S., Delicado A. et al. Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13. 3 deletion syndrome alias severe Rubinstein–Taybi syndrome. *Hum Genet* 2006;120(2):179–86. DOI: 10.1007/s00439-006-0215-0
81. Cohen J.L., Schrier Vergano S.A., Mazzola S. et al. EP300-related Rubinstein–Taybi syndrome: Highlighted rare phenotypic findings and a genotype–phenotype meta-analysis of 74 patients. *Am J Med Genet A* 2020;182(12):2926–38. DOI: 10.1002/ajmg.a.61883
82. Bartsch O., Labonté J., Albrecht B. et al. Two patients with EP300 mutations and facial dysmorphism different from the classic

- Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A(1):181–4. DOI: 10.1002/ajmg.a.33153
83. Solomon B.D., Bodian D.L., Khromykh A. et al. Expanding the phenotypic spectrum in EP300-related Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A(5):1111–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.36883
 84. López M., Seidel V., Santibáñez P. et al. First case report of inherited Rubinstein–Taybi syndrome associated with a novel EP300 variant. *BMC Med Gen* 2016;17(1):1–5. DOI: 10.1186/s12881-016-0361-8
 85. Hamilton M.J., Newbury-Ecob R., Holder-Espinasse M. et al. Rubinstein–Taybi syndrome type 2: report of nine new cases that extend the phenotypic and genotypic spectrum. *Clin Dysmorphol* 2016;25(4):135–45. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000143
 86. Spina S., Gervasini C., Milani D. Ultra-rare syndromes: the example of Rubinstein–Taybi syndrome. *J Pediatr Genet* 2015;4(3):177–86. DOI: 10.1055/s-0035-1564571
 87. Nowaczyk M.J.M., Nikkel S.M., White S.M. Floating–Harbor syndrome. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, 2019.
 88. Hood R.L., Schenkel L.C., Nikkel S.M. et al. The defining DNA methylation signature of Floating–Harbor syndrome. *Sci Rep* 2016;6:38803. DOI: 10.1038/srep38803
 89. Deardorff M.A., Noon S.E., Krantz I. D. Cornelia de Lange syndrome. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, 2016.
 90. Schierding W., Horsfield J., O'Sullivan J.M. Low tolerance for transcriptional variation at cohesin genes is accompanied by functional links to disease-relevant pathways. *J Med Genet* 2021;58(8):534–42. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-107095
 91. Cucco F., Sarogni P., Rossato S. et al. Pathogenic variants in *EP300* and *ANKRD11* in patients with phenotypes overlapping Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A* 2020;182(7):1690–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.61611
 92. Lemire G., Campeau P.M., Lee B.H. KAT6B disorders. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, 1993.
 93. Allis C. D., Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016;17(8):487–500. DOI: 10.1038/nrg.2016.59
 94. Negri G., Magini P., Milani D. et al. Exploring by whole exome sequencing patients with initial diagnosis of Rubinstein–Taybi syndrome: the interconnections of epigenetic machinery disorders. *Hum Genet* 2019;138(3):257–69. DOI: 10.1007/s00439-019-01985-y
 95. Di Fede E., Massa V., Augello B. et al. Expanding the phenotype associated to *KMT2A* variants: overlapping clinical signs between Wiedemann–Steiner and Rubinstein–Taybi syndromes. *Eur J Hum Genet* 2021;29(1):88–98. DOI: 10.1038/s41431-020-0679-8
 96. Jones W.D., Dafou D., McEntagart M. et al. *De novo* mutations in *MLL* cause Wiedemann–Steiner syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;91(2):358–64. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.06.008
 97. Ng S.B., Bigham A.W., Buckingham K.J. et al. Exome sequencing identifies *MLL2* mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010;42(9):790–93. DOI: 10.1038/ng.646
 98. Hoischen A., van Bon B.W., Rodriguez-Santiago B. et al. *De novo* nonsense mutations in *ASXL1* cause Bohring–Opitz syndrome. *Nat Genet* 2011;43(8):729–31. DOI: 10.1038/ng.868
 99. Bramswig N.C., Lüdecke H.J., Alanay Y. et al. Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin–Siris and Nicolaides–Baraitser syndromes. *Hum Genet* 2015;134(6):553–68. DOI: 10.1007/s00439-015-1535-8
 100. Yuan B., Pehlivan D., Karaca E. et al. Global transcriptional disturbances underlie Cornelia de Lange syndrome and related phenotypes. *J Clin Invest* 2015;125(2):636–51. DOI: 10.1172/JCI77435

Вклад авторов

О.Р. Исмаилова: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование статьи;
Т.А. Адян: руководство, редактирование статьи;
Т.С. Бескоровайная: редактирование статьи;
А.В. Поляков: редактирование статьи, окончательное утверждение версии статьи.

Authors' contributions

O.R. Ismagilova: review of publications on the topic of the article, writing and editing the article;
T.A. Adyan: guidance, editing the article;
T.S. Beskorovainaya: editing the article;
A.V. Polyakov: editing the article and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Р. Исмаилова / O.R. Ismagilova: <https://orcid.org/0000-0003-0640-9758>
Т.А. Адян / T.A. Adyan: <https://orcid.org/0000-0002-7714-9538>
Т.С. Бескоровайная / T.S. Beskorovainaya: <https://orcid.org/0000-0001-5656-2561>
А.В. Поляков / A.V. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0002-0105-1833>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.04.2023. Принята к публикации: 15.05.2023.

Article submitted: 14.04.2023. Accepted for publication: 15.05.2023.