

doi 10.18699/vjgb-25-103

Сигнальный путь Hedgehog у человека: описание в базе знаний HH_Signal_pathway_db

Т.А. Бухарина  , А.М. Бондаренко², Д.П. Фурман^{1, 2} ¹ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия bukharina@bionet.nsc.ru; furman@bionet.nsc.ru

Аннотация. Стремительное развитие омиксных технологий (геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики) и других высокопроизводительных методов экспериментального исследования молекулярно-генетических систем и процессов привело к генерации беспрецедентно огромных объемов разнородных и сложных биологических данных. Эффективное использование этого информационного ресурса требует системных подходов к их анализу. Один из подходов состоит в создании предметно-ориентированных баз знаний/данных – репозиториев, интегрирующих информацию из множества источников, что позволяет не только хранить и структурировать распределенные по различным источникам гетерогенные данные, но и получать новые сведения о биологических системах и процессах. Критически важен системный подход и к решению фундаментальной задачи биологии – выяснению закономерностей морфогенеза. Регуляция морфогенеза осуществляется через эволюционно консервативные сигнальные пути (Hedgehog, Wnt, Notch и др.). Ключевая роль в этом процессе принадлежит пути Hedgehog (HH), поскольку он начинает функционировать ранее других и детерминирует реализацию каждого этапа индивидуального развития организма: от структурирования эмбриональных зачатков, гисто- и органогенеза до поддержания тканевого гомеостаза и процесса регенерации у взрослых особей. Нами создана база знаний HH_Signal_pathway_db, в которую сведена информация о компонентах и функциях HH сигнального пути у человека. Первый релиз базы (доступен по запросу bukharina@bionet.nsc.ru) содержит информацию о входящих в него 56 генах, их белковых продуктах, сети регуляторных взаимодействий, а также об установленных связях с некоторыми патологическими состояниями человека. HH_Signal_pathway_db предоставляет исследователям инструмент для получения новых знаний о роли пути Hedgehog в норме и при патологии и возможностях применения их в области биологии развития и трансляционной медицины.

Ключевые слова: база знаний; сигнальный путь Hedgehog; морфогенез; эволюция; генные сети; регуляторные контуры

Для цитирования: Бухарина Т.А., Бондаренко А.М., Фурман Д.П. Сигнальный путь Hedgehog у человека: описание в базе знаний HH_Signal_pathway_db. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2025;29(7):978-989. doi 10.18699/vjgb-25-103

Финансирование. Работа поддержана бюджетным проектом FWNR-2022-0020.

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность акад. Н.А. Колчанову за интерес к работе и плодотворную дискуссию, Р.А. Иванову и д. б. н. С.А. Лашину за помощь в определении эволюционных характеристик генов Hedgehog сигнального пути; Н.Л. Подколодному за предоставление данных по аффинности белка TBP к промоторам генов, к. б. н. В.А. Иванисенко и его сотрудникам И.В. Яцыку и А.В. Адамовской за помощь с освоением программы построения генных сетей.

Hedgehog signaling in humans: the HH_Signal_pathway_db knowledge base

Т.А. Bukharina  , А.М. Bondarenko², Д.П. Furman^{1, 2} ¹ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia bukharina@bionet.nsc.ru; furman@bionet.nsc.ru

Abstract. The rapid advancement of omics technologies (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) and other high-throughput methods for experimental studies of molecular genetic systems and processes has led to the generation of an unprecedentedly vast amount of heterogeneous and complex biological data. Effective use of this information resource requires systematic approaches to its analysis. One such approach involves the creation of domain-specific knowledge/data repositories that integrate information from multiple sources. This not only enables the storage and structuring of heterogeneous data distributed across various resources but also facilitates the acquisition of new insights into biological systems and processes. A systematic approach is also critical to solving the fundamental

problem of biology – clarifying the regularities of morphogenesis. Morphogenesis is regulated through evolutionarily conserved signaling pathways (Hedgehog, Wnt, Notch, etc.). The Hedgehog (HH) pathway plays a key role in this process, as it begins functioning earlier than others in ontogenesis and determines the progression of every stage of an organism's life cycle: from structuring embryonic primordia, histo- and organogenesis, to maintaining tissue homeostasis and regeneration in adults. Our work presents HH_Signal_pathway_db, a knowledge base that integrates curated data on the molecular components and functional roles of the human Hedgehog (HH) signaling pathway. The first release of the database (available upon request at bukharina@bionet.nsc.ru) contains information on 56 genes, their protein products, the regulatory interaction network, and established associations with pathological conditions in humans. HH_Signal_pathway_db provides researchers with a tool for gaining new knowledge about the role of the Hedgehog pathway in health and disease, and its potential applications in developmental biology and translational medicine.

Key words: knowledge base; Hedgehog signaling pathway; morphogenesis; evolution; gene networks; regulatory circuits

For citation: Bukharina T.A., Bondarenko A.M., Furman D.P. Hedgehog signaling in humans: description in the HH_Signal_pathway_db knowledge base. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*=*Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(7): 978-989. doi 10.18699/vjgb-25-103

Введение

Молекулярно-генетические и медико-биологические исследования с использованием современных методов и технологий генерируют огромные объемы разнородной информации (Regev et al., 2017; Schermelleh et al., 2019; Kenneth, 2022), включающей также данные, полученные при изучении различных аспектов такого фундаментального процесса, как морфогенез, результатом которого является создание сложной архитектоники организма. Понимание механизмов морфогенеза необходимо не только для ответа на один из самых глубоких вопросов биологии – как из единственной клетки возникает сложнейший пространственно организованный многоклеточный организм, но и для объяснения механизмов регенерации тканей, причин возникновения врожденных аномалий, патологических состояний различной этиологии, в том числе и онкологических заболеваний.

В регуляцию морфогенеза вовлечено множество генов, белков, миРНК, сигнальных молекул (ENCODE Project Consortium, 2012; Briscoe, Thérond, 2013; Bartel, 2018; Ghafouri-Fard et al., 2022; McIntyre et al., 2024), часть из которых входит в сигнальные пути.

Сигнальный путь (сигнальная трансдукция) – это способ передачи сигнала, поступающего на внешнюю мембрану клетки, внутрь ядра. Сигнальный путь опосредуется каскадом межмолекулярных взаимодействий с участием лиганда, рецептора, распознающего лиганд, и внутриклеточных передатчиков сигнала как белковой, так и небелковой природы, факторов и корегуляторов транскрипции. Результат действия сигнального пути состоит в изменении экспрессии генов-мишеней и соответствующих белков, что ведет к изменению функционального состояния клетки.

Сигнальные пути у животных и человека эволюционно консервативны, и их роли сходны у представителей разных таксономических групп. Пути образуют сложные сети с перекрестными взаимодействиями; для формирования полноценного организма необходима строгая координация функционирования сигнальных путей. Сигнальные пути критически значимы для нормального онтогенеза; мутации входящих в них генов и изменения в экспрессии соответствующих белков могут приводить к катастрофическим нарушениям развития (Artavanis-Tsakonas et al., 1999; Ingham, McMahon, 2001; Logan, Nusse, 2004; Rubin,

2007; Perrimon et al., 2012; Briscoe, Thérond, 2013; Huttlin et al., 2017).

Существенную роль в контроле морфогенеза играет сигнальный путь Hedgehog (HH), обязанный своим названием открытию в начале 1980-х годов у *Drosophila melanogaster* гена *hedgehog* (*hh*). Личинки мух, мутантных по этому гену, покрыты шипиками, что придает им внешний вид, напоминающий ежа (*hedgehog*) (Nüsslein-Volhard, Wieschaus, 1980).

Hedgehog путь передачи сигнала – не просто один из путей, детерминирующих ход развития организмов, а центральный регулятор морфогенеза, определяющий передне-заднюю и дорсо-вентральную оси тела и сегментацию зародышей у животных на стадии эмбриогенеза, гистогенез, поддержание пула стволовых клеток в тканях взрослого организма и др. С дисфункцией этого сигнального пути связаны многочисленные врожденные аномалии и заболевания человека, в том числе рак различных органов (Ingham, McMahon, 2001; Spinella-Jaegle et al., 2001; Varjosalo, Taipale, 2007; Briscoe, Thérond, 2013; Wu et al., 2017; Skoda et al., 2018; Jamieson et al., 2020; Fitzsimons et al., 2022; Ingham, 2022; Dutta et al., 2023; Jing et al., 2023). Именно этим обстоятельством продиктован неослабевающий интерес к всестороннему изучению молекулярно-генетической организации и механизмов функционирования HH пути. Общая схема сигнального пути Hedgehog представлена на рис. 1.

Для проведения HH сигнала необходимо наличие в клетке-реципиенте определенного набора основных белков – участников процесса, находящихся в определенных функциональных состояниях. К этим белкам относятся трансмембранные рецепторы Patched1 и Patched2 (PTCH1/2), неактивная форма трансмембранных белка Smoothened (SMO), комплексы транскрипционных факторов GLI1/3 с белком-скафолдом Suppressor of fused homolog (SUFU) и активная протеинкиназа А (РКА), от которой зависит появление репрессорной формы транскрипционного фактора GLI3 (GLI3R).

При неработающем сигнальном пути в отсутствие лиганда HH (см. рис. 1, a) рецепторы PTCH1/2 локализованы на первичной ресничке – специализированной внешней органелле клетки, выполняющей роль сенсора внешних сигналов (Ingham, McMahon, 2001; Eggenschwiler, Anderson, 2007; Oro, 2007; Carballo et al., 2018).

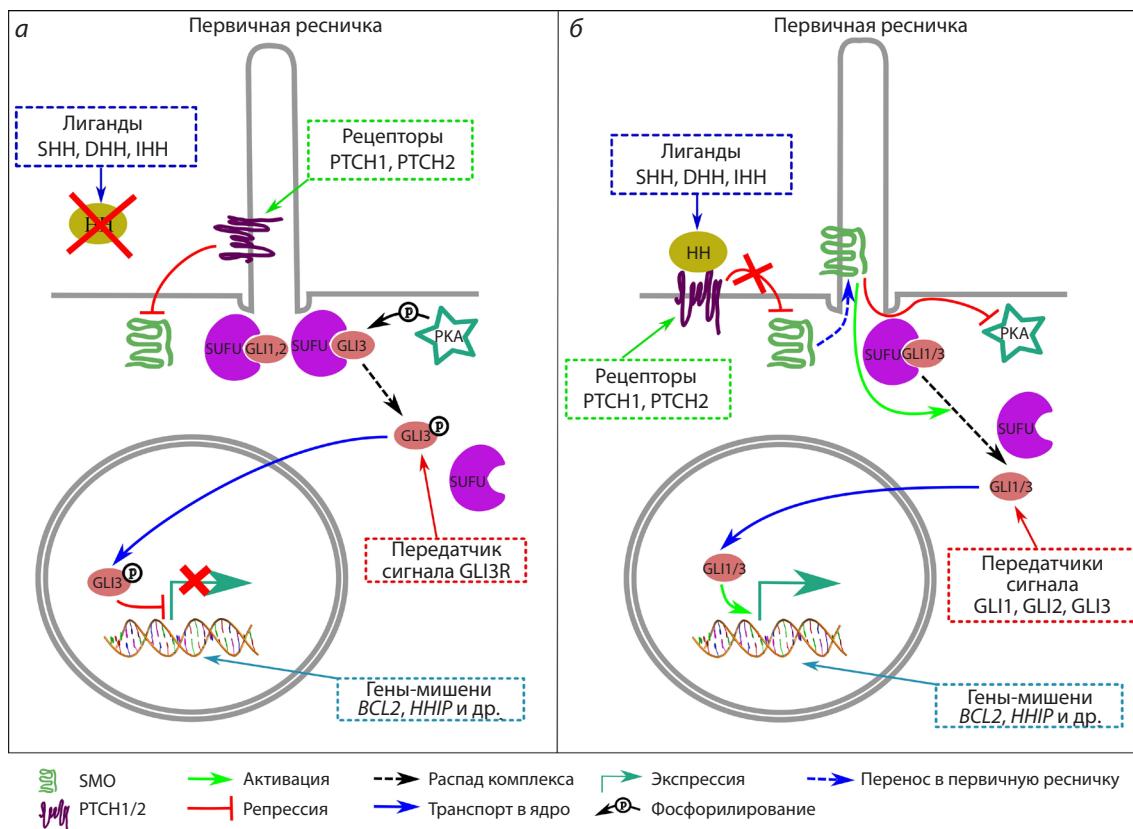


Рис. 1. Общая схема Hedgehog сигнального пути человека.

а – механизм действия сигнального пути в отсутствие лигандов НН; б – механизм действия сигнального пути при связывании рецепторов PTCH1/2 с лигандами НН (пояснения см. в тексте).

Рецепторы PTCH1/2 блокируют миграцию белка SMO, находящегося во внутриклеточном пространстве, на мембрану реснички, и SMO не может провзаимодействовать с протеинкиназой А (PKA), чтобы ингибиовать ее активность. В результате PKA фосфорилирует комплекс GLI3/SUFU, этот комплекс диссоциирует, и GLI3 подвергается протеолитическому расщеплению с образованием репрессора GLI3R, который затем проникает в ядро и подавляет транскрипцию своих целевых генов, в том числе и некоторых генов НН пути (Gorojankina, 2016; Dilower et al., 2023).

Активация передачи сигнала происходит при взаимодействии с PTCH1/2 внеклеточных лигандов – белков Hedgehog (НН) (у человека их три: Sonic Hedgehog (SHH), Indian Hedgehog (IHH) и Desert Hedgehog (DHH)). Затем комплекс лиганд/рецептор удаляется с мембранны реснички и перемещается во внутриклеточное пространство, где подвергается деградации в лизосоме. Позицию PTCH1/2 занимает SMO, который подавляет активность протеинкиназы А, запрещая фосфорилирование комплекса SUFU/GLI3 и образование GLI3R. Далее в ресничке происходят деградация комплексов SUFU/GLI1/3 и образование активных форм GLI1/3, которые проникают в ядро и активируют транскрипцию генов-мишеней, обеспечивая передачу сигнала (Ingham, McMahon, 2001; Varjosalo, Taitale, 2007; Briscoe, Thérond, 2013; Gorojankina, 2016) (см. рис. 1, б).

Существует два варианта НН пути – канонический, представленный на рис. 1, и неканонический, в котором

активация транскрипционных факторов GLI1/3 происходит без участия SMO, что меняет путь передачи сигнала (Brennan et al., 2012; Briscoe, Thérond, 2013; Carballo et al., 2018).

В настоящее время информация, касающаяся реализации НН пути у человека, рассеяна по огромному числу источников (на момент написания статьи только в PubMed по запросу “Hedgehog signaling” обнаруживается 15 247 публикаций <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=hedgehog+signaling>), и ее объемы продолжают нарастать. Несмотря на экстенсивный рост числа исследований в этой области, полного всестороннего представления об эволюции, структуре и механизмах функционирования НН пути все еще не достигнуто (Ingham et al., 2011; Briscoe, Thérond, 2013; Breeze, 2022).

Для интеграции, структурирования и анализа существующих данных нами создается специализированная база знаний (БЗ) HH_Signal_pathways_db. База наполняется разноплановой информацией, касающейся всех аспектов организации и функционирования НН пути, что дает возможность системного подхода к его изучению.

Биоинформатический анализ структурно-функциональной организации НН пути открывает перспективы для детализации молекулярно-генетических основ морфогенеза, механизмов регенерации органов и тканей, процесса старения, возникновения патологий различной этиологии, а также разработки методов для их диагностики и фармакотерапии.

В рамках данной работы получены новые результаты, касающиеся закономерностей реализации сигнала, – реконструирована ассоциативная генная сеть НН сигнального пути, выявлены регуляторные контуры в ее составе и получены сведения об эволюции входящих в сигнальный путь генов.

Материалы и методы

База знаний HH_Signal_pathway_db и ее наполнение.
Блок-схема разработанного формата базы представлена на рис. 2.

Список генов, входящих в Hedgehog сигнальный путь человека, получен из базы данных KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>) по запросу (Environmental Information Processing→Signal transduction→Hedgehog signaling pathway) (табл. 1).

Для наполнения блоков «информация о гене» и «информация о продукте гена» использовались сведения из баз данных NCBI Gene Base (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>), UniProt (<https://www.uniprot.org>), TRRUST database (<https://www.grnpedia.org/trrust/>).

Информация для блока «каффинность ТВР к промотору» (TBP (TATA-связывающий белок) – ключевой регулятор инициации транскрипции генов эукариот), взята из базы данных Human_SNP_TATAdb (Филонов и др., 2023).

Для наполнения блока «эволюционные характеристики» использовали программный комплекс Orthoweb (Ivanov et al., 2024) – специализированный инструмент для расчета двух эволюционных индексов: «филостратиграфического возраста гена» (phylostratigraphic age index, PAI) и «индекса дивергенции» (divergence index, DI) (Mustafin et al., 2021; Ivanov et al., 2024).

Индекс PAI отражает степень удаленности таксона от корня филогенетического дерева и рассчитывается как расстояние от корня до узла, в котором произошло расхождение исследуемого вида с наиболее удаленным родственным таксоном: чем выше PAI, тем «моложе» рассматриваемый ген. Для генов человека значения PAI лежат в диапазоне от 0 (Cellular Organisms-клеточные организмы, корень дерева) до 15 (*Homo sapiens* – человек разумный).

Индекс эволюционной изменчивости гена (DI) оценивает соотношение между несинонимичными заменами, изменяющими кодируемую аминокислоту в последовательностях анализируемого гена и его ортолога (dN), и синонимичными заменами, не изменяющими кодируемую аминокислоту (dS) в нуклеотидных последовательностях генов и их ортологов:

$$DI = \frac{\sum_{i=1}^n dNds_i}{n},$$

где $dNds_i$ – значения dN/dS для гена и i -го ортолога, n – количество ортологичных генов.

Индекс DI позволяет установить тип отбора, под действием которого находится данный ген. Значения $DI < 1$ и $DI > 1$ принято интерпретировать как свидетельства стабилизирующего и движущего отбора соответственно, а $DI = 1$ – как свидетельство нейтральной эволюции (Jeffares et al., 2015; Spielman, Wilke, 2015).

Для построения ассоциативной генной сети и поиска регуляторных контуров (генных сетей меньшей размерно-

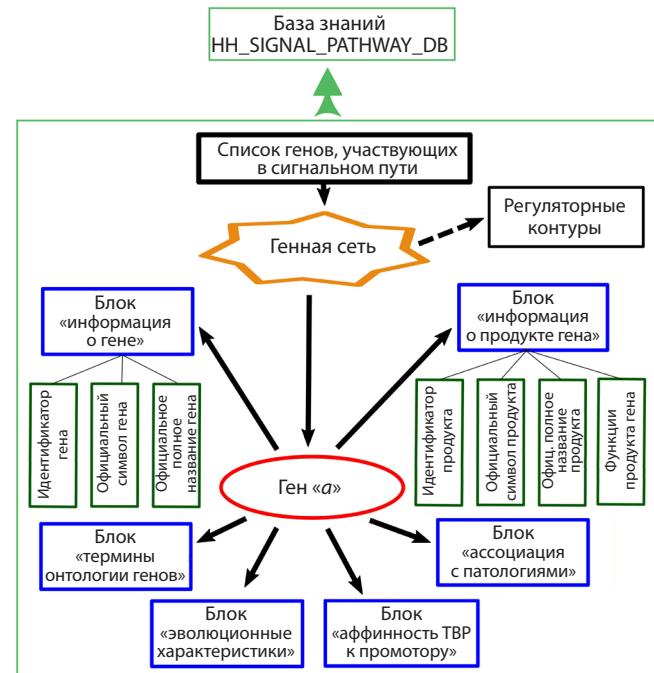


Рис. 2. Блок-схема базы знаний HH_Signal_pathway_db.

сти) использовали программно-информационную когнитивную платформу ANDSystem, которая с применением методов искусственного интеллекта автоматически извлекает знания из текстов научных публикаций и факто-графических баз данных и через модуль ANDVisio осуществляет визуализацию результатов в виде графа генной сети (Demenkov et al., 2011; Ivanisenko et al., 2015, 2019; Иванисенко и др., 2022).

Генная сеть реконструирована для 56 генов сигнального пути Hedgehog. В ней отражены связи с белками, которые кодируются этими генами («экспрессия»), с транскрипционными факторами, регулирующими экспрессию генов («регуляция экспрессии»), с белками, регулирующими транспорт белков («регуляция транспорта»), с миРНК, осуществляющими посттранскрипционную регуляцию экспрессии белков («регуляция с помощью миРНК»).

Функциональную аннотацию генов проводили с использованием веб-ресурса DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) (Sherman et al., 2022), позволяющего определить, какие биологические процессы статистически чаще ассоциированы с анализируемым набором генов. Рассматривались только процессы, имеющие с учетом поправки на множественное сравнение по Бенджами-Хохбергу индекс FDR (false discovery rate), отражающий ожидаемую долю ложноположительных результатов, меньше 0.05.

Результаты и обсуждение

База знаний HH_Signal_pathway_db

В текущей версии базы знаний представлена информация о 56 генах человека, вовлеченных в функционирование этого сигнального пути (см. табл. 1). Первый релиз базы содержит следующие блоки: 1) список генов НН сигнального пути со ссылками на литературные источники из

Таблица 1. Гены Hedgehog сигнального пути (по данным базы данных KEGG)

№ п/п	Символ гена	Идентификатор гена	Полное название гена
1	<i>ARRB1</i>	408	arrestin beta 1
2	<i>ARRB2</i>	409	arrestin beta 2
3	<i>BCL2</i>	596	BCL2 apoptosis regulator
4	<i>BOC</i>	91653	BOC cell adhesion associated, oncogene regulated
5	<i>BTRC</i>	8945	beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase
6	<i>CCND1</i>	595	cyclin D1
7	<i>CCND2</i>	894	cyclin D2
8	<i>CDON</i>	50937	cell adhesion associated, oncogene regulated
9	<i>CSNK1A1</i>	1452	casein kinase 1 alpha 1
10	<i>CSNK1A1L</i>	122011	casein kinase 1 alpha 1 like
11	<i>CSNK1D</i>	1453	casein kinase 1 delta
12	<i>CSNK1E</i>	1454	casein kinase 1 epsilon
13	<i>CSNK1G1</i>	53944	casein kinase 1 gamma 1
14	<i>CSNK1G2</i>	1455	casein kinase 1 gamma 2
15	<i>CSNK1G3</i>	1456	casein kinase 1 gamma 3
16	<i>CUL1</i>	8454	cullin 1
17	<i>CUL3</i>	8452	cullin 3
18	<i>DHH</i>	50846	desert hedgehog signaling molecule
19	<i>DISP1</i>	84976	dispatched RND transporter family member 1
20	<i>EFCAB7</i>	84455	EF-hand calcium binding domain 7
21	<i>EVC</i>	2121	EvC ciliary complex subunit 1
22	<i>EVC2</i>	132884	EvC ciliary complex subunit 2
23	<i>FBXW11</i>	23291	F-box and WD repeat domain containing 11
24	<i>GAS1</i>	2619	growth arrest specific 1
25	<i>GLI1</i>	2735	GLI family zinc finger 1
26	<i>GLI2</i>	2736	GLI family zinc finger 2
27	<i>GLI3</i>	2737	GLI family zinc finger 3
28	<i>GPR161</i>	23432	G protein-coupled receptor 161
29	<i>GRK2</i>	156	G protein-coupled receptor kinase 2
30	<i>GRK3</i>	157	G protein-coupled receptor kinase 3
31	<i>GSK3B</i>	2932	glycogen synthase kinase 3 beta
32	<i>HHAT</i>	55733	hedgehog acyltransferase
33	<i>HHATL</i>	57467	hedgehog acyltransferase like
34	<i>HHIP</i>	64399	hedgehog interacting protein
35	<i>IHH</i>	3549	Indian hedgehog signaling molecule
36	<i>IQCE</i>	23288	IQ motif containing E
37	<i>KIF3A</i>	11127	kinesin family member 3A
38	<i>KIF7</i>	374654	kinesin family member 7
39	<i>LRP2</i>	4036	LDL receptor related protein 2
40	<i>MEGF8</i>	1954	multiple EGF like domains 8
41	<i>MGRN1</i>	23295	mahogunin ring finger 1
42	<i>MOSMO</i>	730094	modulator of smoothened
43	<i>PRKACA</i>	5566	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha
44	<i>PRKACB</i>	5567	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit beta
45	<i>PRKACG</i>	5568	protein kinase cAMP-activated catalytic subunit gamma
46	<i>PTCH1</i>	5727	patched 1
47	<i>PTCH2</i>	8643	patched 2
48	<i>SCUBE2</i>	57758	signal peptide, CLU domain and EGF like domain containing 2
49	<i>SHH</i>	6469	sonic hedgehog signaling molecule
50	<i>SMO</i>	6608	smoothened, frizzled class receptor
51	<i>SMURF1</i>	57154	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 1
52	<i>SMURF2</i>	64750	SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2
53	<i>SPOP</i>	8405	speckle type BTB/POZ protein
54	<i>SPOPL</i>	339745	speckle type BTB/POZ protein like
55	<i>SUFU</i>	51684	SUFU negative regulator of hedgehog signaling
56	<i>PTEP2-CSNK1E</i>	102800317	PTEP2-CSNK1E readthrough

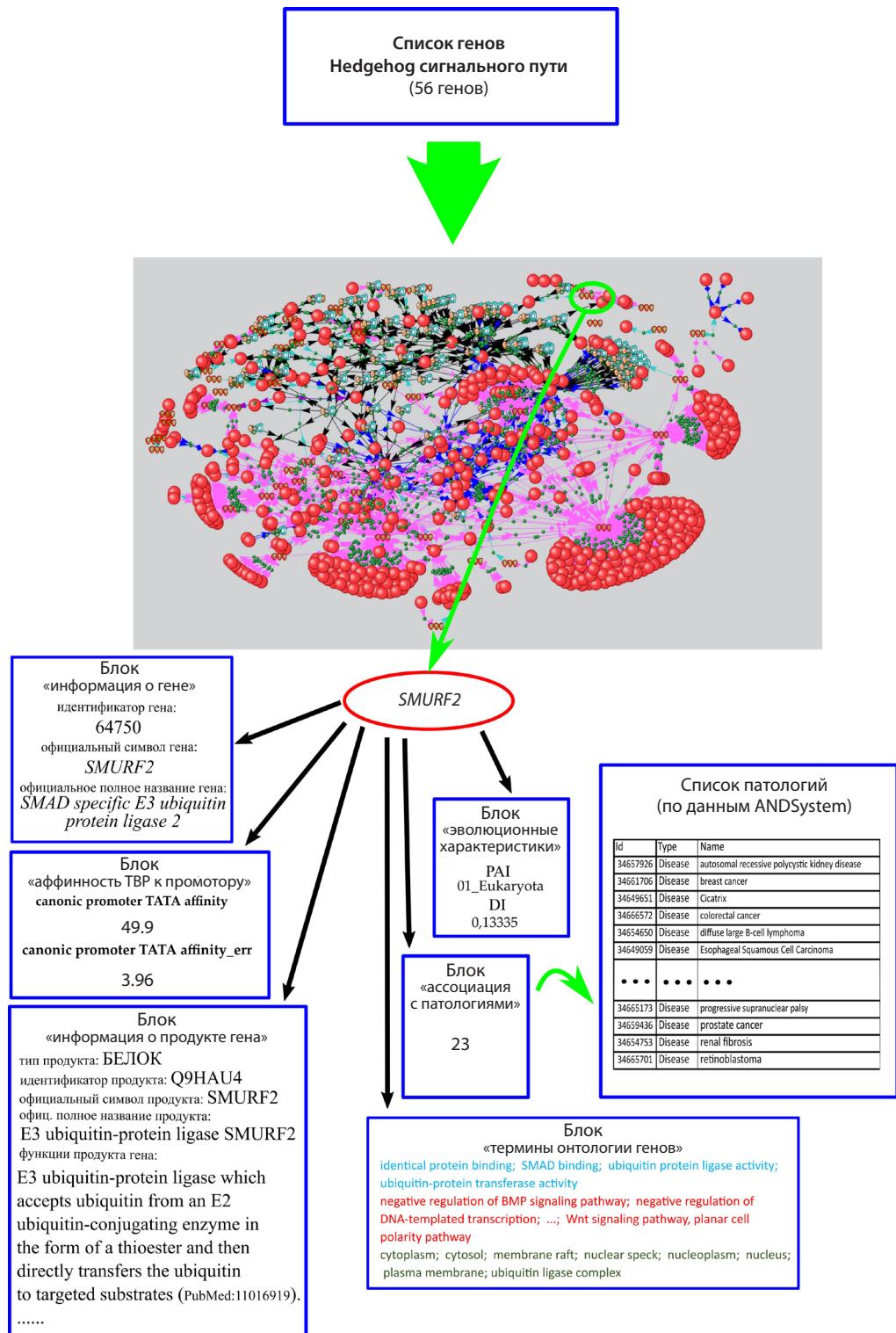


Рис. 3. Пример заполнения блока базы знаний HH_Signal_pathway_db для гена SMURF2.

PubMed Base; 2) списки белков, кодируемых генами НН сигнального пути, и их функции; 3) термины генной онтологии; 4) значения индексов эволюционных возрастов генов (PAI); 5) значения индексов эволюционной изменчивости генов (DI); 6) данные по аффинности белка ТВР к промоторам генов, определяющей интенсивность их транскрипции; 7) списки патологий, ассоциированных с

каждым из генов; 8) реконструированная ассоциативная генная сеть и выявленные в ней регуляторные контуры. Образец заполнения блоков базы знаний для конкретного гена на примере гена SMURF2 приведен на рис. 3.

Ниже приводятся некоторые результаты биоинформационного анализа информации, представленной в HH_Signal_pathway_db.

Функциональная аннотация генов

HH сигнального пути

Анализ терминов биологических процессов в Gene Ontology (GO) для 56 генов, выполненный с привлечением ресурса DAVID, выявил 221 биологический процесс, статистически значимо ассоциированный с сигнальным путем. Список процессов условно можно разделить на три основные группы: морфогенез (94), внутриклеточные процессы (60) и межклеточная коммуникация (67). Для всех процессов индекс значимости (FDR) менее 0.05.

Морфогенез

- GO:0042733~embryonic digit morphogenesis
 - GO:0042475~odontogenesis of dentin-containing tooth
 - GO:0007507~heart development
 - GO:0001658~branching involved in ureteric bud morphogenesis
 - GO:0003151~outflow tract morphogenesis
 - GO:0030324~lung development
 - GO:0003180~aortic valve morphogenesis
 - GO:0045766~positive regulation of angiogenesis
 - GO:0001501~skeletal system development
 - GO:0001942~hair follicle development
 - GO:0021983~pituitary gland development
 - GO:0001822~kidney development
 - GO:0001525~angiogenesis
 - GO:0042060~wound healing
 - GO:0001889~liver development
 - GO:0072091~regulation of stem cell proliferation
- и др.

Внутриклеточные процессы

Регуляция транскрипции

- GO:1902895~positive regulation of miRNA transcription
- GO:1902894~negative regulation of miRNA transcription
- GO:0006357~regulation of transcription by RNA polymerase II
- GO:0006338~chromatin remodeling
- GO:0006355~regulation of DNA-templated transcription
- GO:0010468~regulation of gene expression

Ответ на стрессовые воздействия

- GO:0071456~cellular response to hypoxia
- GO:0034599~cellular response to oxidative stress
- GO:0071466~cellular response to xenobiotic stimulus
- GO:0034644~cellular response to UV
- GO:0006974~DNA damage response

Регуляция циклических процессов

- GO:0048511~rhythmic process
- GO:0051726~regulation of cell cycle

Апоптоз

- GO:0043066~negative regulation of apoptotic process
- GO:0043065~positive regulation of apoptotic process

Межклеточная коммуникация

- GO:0042127~regulation of cell population proliferation
 - GO:0050673~epithelial cell proliferation
 - GO:0010595~positive regulation of endothelial cell migration
 - GO:0001938~positive regulation of endothelial cell proliferation
 - GO:0042127~regulation of cell population proliferation
 - GO:0072089~stem cell proliferation
- и др.

Участие в путях передачи сигналов

- GO:0038084~vascular endothelial growth factor signaling pathway
 - GO:0007173~epidermal growth factor receptor signaling pathway
 - GO:0008543~fibroblast growth factor receptor signaling pathway
 - GO:0007224~smoothened signaling pathway
 - GO:0060070~canonical Wnt signaling pathway
 - GO:0030509~BMP signaling pathway
 - GO:0000165~MAPK cascade
 - GO:0007219~Notch signaling pathway
 - GO:0070371~ERK1 and ERK2 cascade
- и др.

Существенная роль Hedgehog сигнального пути состоит в его участии в морфогенетических процессах эмбрио-, гисто- и органогенеза. Гены HH пути вовлечены в закладку нервной системы, формирование хрящевой и скелетной тканей, ангиогенез, развитие почек, печени, легких, сердца, эндокринной части поджелудочной железы, гениталий (Ingham, McMahon, 2001; Roy, Ingham, 2002; Fitzsimons et al., 2022; Ingham, 2022; Dilower et al., 2023).

Среди фундаментальных внутриклеточных процессов, в регуляции которых задействованы гены HH пути, транскрипция (Gao Y. et al., 2023), ответ на стрессовые воздействия (Chung et al., 2022), поддержание геномной стабильности (Ingham, McMahon, 2001). Кроме того, этот сигнальный путь модулирует клеточный ответ на гипоксию, окислительный стресс и другие благоприятные факторы, что может быть критически важным для выживания клетки (Kim, Lee, 2023; van der Weele et al., 2024). Показано участие элементов Hedgehog сигнального пути в reparации ДНК (Gao Q. et al., 2019), апоптозе (Harris et al., 2011; Rimkus et al., 2016) и регуляции клеточного цикла, что подтверждает его роль в контроле пролиферации и дифференцировки клеток (Roy, Ingham, 2002).

Согласно существующим данным, HH путь является средством межклеточных коммуникаций не только сам по себе, его компоненты, в частности бета-аррестины (ARRB1/2), киназы (CCND1, CSNK1A1, CSNK1E, CSNK1A1L, GSK3B, PRKACA, PRKACB, PRKACG, TPTEP2-CSNK1E), белки убиквитинизации (BTRC, CUL1, FBXW11) и др. вовлечены в состав других сигнальных каскадов, в том числе MAPK/ERK, Wnt, Notch, VEGF. Участие белков HH пути в других цепях передачи сигналов продемонстрировано и в работах (Rubin, 2007; Butí et al., 2014; Edeling et al., 2016; Luo, 2017; Fang et al., 2023).

Ассоциативная генная сеть Hedgehog сигнального пути

Сеть содержит информацию о 56 генах, 504 белках, 126 миРНК и 1412 взаимодействиях разного типа между ее элементами. Общий вид сети представлен на рис. 4.

Анализ генной сети позволил выявить некоторые закономерности, касающиеся внутрисетевых взаимодействий. В частности, показано, что в рамках сети существует по крайней мере семь регуляторных контуров (рис. 5, 6). Условно их можно разделить на две группы.

С участием контуров первой группы происходит автoreгуляция сигнального пути как целого. Вторая группа регламентирует взаимодействие некоторых компонентов

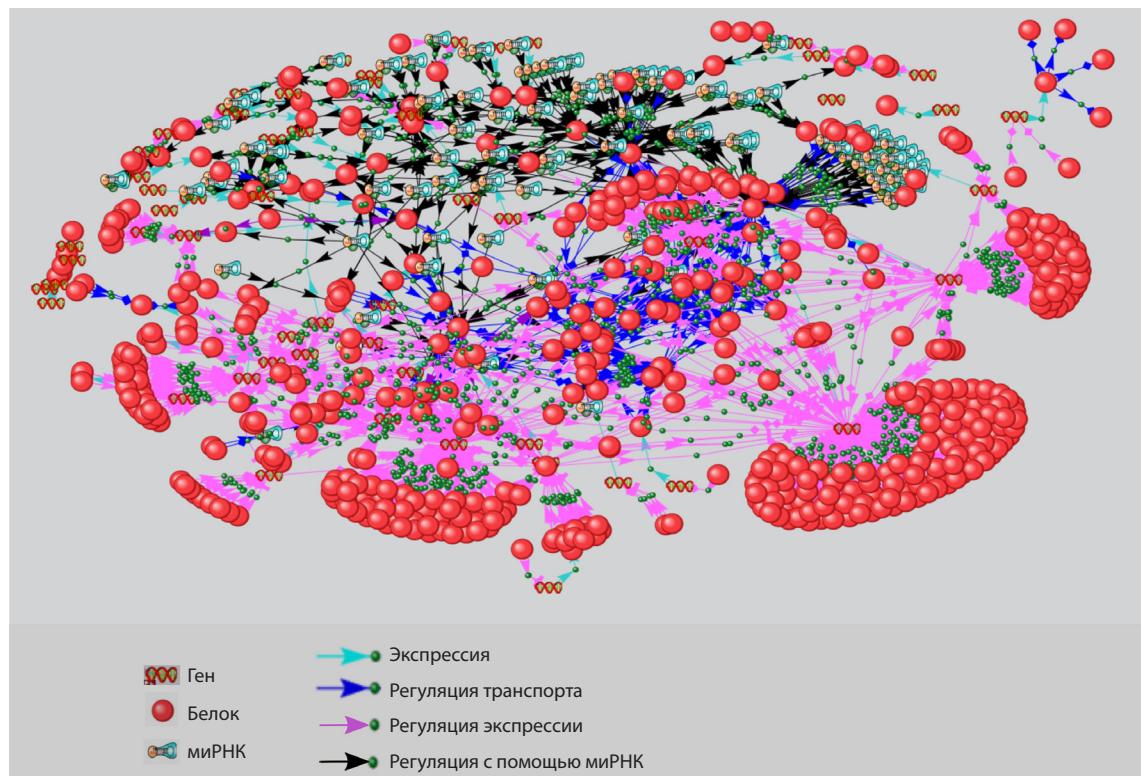


Рис. 4. Общий вид ассоциативной генной сети Hedgehog сигнального пути человека, реконструированной с помощью компьютерного ресурса ANDSystem.

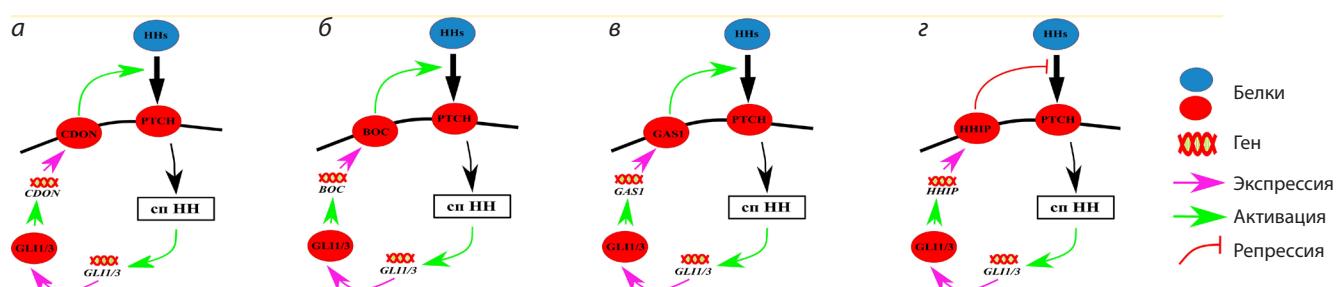


Рис. 5. Авторегуляция НН сигнального пути.
а–в – регуляторные контуры с положительной обратной связью; 2 – регуляторный контур с отрицательной обратной связью; СП – сигнальный путь.

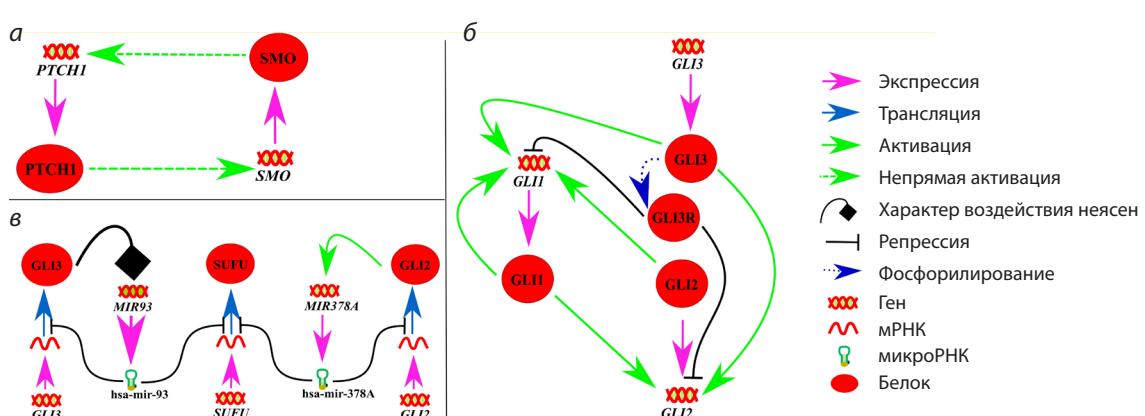


Рис. 6. Схемы взаимной регуляции компонентов трех регуляторных контуров НН сигнального пути.
а – взаимная регуляция PTCH1 и SMO; б – авторегуляция GLI1/3; в – регуляция GLI2/3 и SUFU.

самого сигнального пути. Первая группа включает четыре контура – три с положительными обратными связями, осуществляющими автоактивацию пути (см. рис. 5, *a–c*), и один с отрицательной обратной связью, через который реализуется авторепрессия пути (см. рис. 5, *г*). В состав контуров автоактивации входят мембранные белки GAS1, BOC, CDON, участвующие во взаимодействии рецептора PTCH1/2 с его лигандом НН и тем самым способствующие проведению сигнала. Экспрессия генов, кодирующих названные мембранные белки, контролируется транскрипционными факторами GLI1/3 (Allen et al., 2007; Song et al., 2015; Echevarría-Andino et al., 2023).

Главный компонент четвертого контура – белок *HHIP*, препятствующий связыванию PTCH1/2 с НН, что запрещает прохождение сигнала. Ген *HHIP* является мишенью GLI1/3 (Chuang, McMahon, 1999; Falkenstein, Vokes, 2014).

Вторая группа, определяющая характер некоторых взаимодействий внутри НН пути, сформирована тремя контурами. Первый контролирует взаимодействие между PTCH1 и SMO через положительную обратную связь (см. рис. 6, *а*); второй – контур взаиморегуляции генов, кодирующих транскрипционные факторы GLI1/3 (см. рис. 6, *б*), в зависимости от функционального статуса пути может находиться в двух состояниях. При наличии НН сигнала контур работает в режиме взаимоактивации генов через положительные обратные связи. При отсутствии сигнала репрессорная форма GLI3R подавляет транскрипцию генов *GLI1/2* и выключает автоактивацию. Таким образом осуществляется поддержание баланса между активаторными и репрессорными формами GLI (Wang et al., 2000; Vokes et al., 2007; Briscoe, Thérond, 2013). Третий контур группы функционирует с участием двух миРНК, *hsa-mir-93* и *hsa-mir-378A*, регулируя содержание GLI2/3 и *SUFU* через отрицательные обратные связи (см. рис. 6, *в*). Факт участия миРНК, в том числе *hsa-mir-93* и *hsa-mir-378A*, в регуляции экспрессии белков НН пути установлен в работе (Helwak et al., 2013). Анализ реконструированной генной сети НН сигнального пути показал, что гены, кодирующие эти миРНК, являются мишенями для транскрипционных факторов GLI2/3.

Эволюционные характеристики генов

Hedgehog сигнального пути человека

Распределение генов по значениям филостратиграфического индекса PAI представлено в табл. 2 и на рис. 7.

Подавляющее большинство генов, формирующих путь, характеризуется индексами PAI = 01 (35 генов) и PAI = 02

(18 генов), что говорит об их появлении на уровне первых одноклеточных эукариот и первых многоклеточных животных. Два гена, *BCL2* и *SUFU*, возникли значительно раньше – на этапе клеточного уровня организации живого (их PAI = 00). Оба гена контролируют численность пула клеток – *BCL2* как регулятор апоптоза, а *SUFU* – как ингибитор роста опухолей, т. е. неконтролируемого размножения клеток (Willis et al., 2003; Cheng, Yue, 2008).

Индекс PAI = 03 имеет только один ген, *HHIP*, возникший на стадии формирования хордовых. Одноименный белок ингибирует сигнальный каскад уже на начальном этапе его функционирования, связываясь с рецептором PTCH1/2 и препятствуя взаимодействию лиганд–рецептор.

Ранее независимые данные о времени появления некоторых компонентов НН сигнального пути человека до дивергенции позвоночных были получены для всех лигандов НН (Kumar et al., 1996) и транскрипционных факторов GLI (Shimeld et al., 2007), что не противоречит приведенным результатам.

Сравнение распределения значений PAI между генами НН каскада и всеми белок-кодирующими генами человека (см. рис. 7) показало статистически значимое смещение в сторону более древних значений у генов НН пути ($p < 0.05$, критерий Манна–Уитни). Это согласуется с тем фактом, что в онтогенезе этот путь начинает функционировать ранее других, и можно полагать, что его основные компоненты поэтому должны были сформироваться на ранних этапах эволюции многоклеточных. Действительно, все формы белков НН, GLI, PTCH и SMO, играющие основную роль в передаче сигнала, характеризуются PAI = 01–02, а их функциональные аналоги присутствуют и у беспозвоночных животных (Ingham, McMahon, 2001; Wilson, Chuang, 2010). Примечательно, что все гены регуляторных контуров, за исключением *HHIP*, имеют древнее происхождение, причем *HHIP* – единственный ген, входящий в регуляторный контур с отрицательной обратной связью.

На рис. 8 показано распределение значений индекса DI для генов НН пути. Учитывая, что весь НН путь ориентирован на реализацию фундаментальных клеточных процессов, задействованных в морфогенезе, в том числе деления, дифференцировки, апоптоза, неудивительно, что 89 % его генов (50) имеют индекс DI < 0.5 , причем 12 из них ($\approx 21\%$) – индекс ниже 0.1. Этот факт подтверждает, что сигнальный путь и в его составе гены регуляторных контуров, регламентирующих функционирование пути, подвергаются давлению стабилизирующего отбора, ограничивающему накопление геномных изменений.

Таблица 2. Распределение 56 генов Hedgehog сигнального пути человека по значениям филостратиграфического индекса PAI

Индекс PAI _Таксон	Гены
00_Cellular Organisms	<i>SUFU, BCL2</i>
01_Eucaryota	<i>ARRB1, ARRB2, BTRC, CCND1, CCND2, CSNK1A1, CSNK1A1L, CSNK1D, CSNK1E, CSNK1G1, CSNK1G2, CSNK1G3, CUL1, CUL3, DHH, DISP1, EFCAB7, FBXW11, GRK2, GRK3, GSK3B, IHH, KIF3A, KIF7, MOSMO, PRKACA, PRKACB, PRKACG, PTCH1, PTCH2, SMURF1, SMURF2, SPOP, SPOPL, TPTEP2-CSNK1E</i>
02_Metazoa	<i>BOC, CDON, EVC, EVC2, GAS1, GLI1, GLI2, GLI3, GPR161, HHATL, HHATL, IQCE, LRP2, MEGF8, MGRN1, SCUBE2, SHH, SMO</i>
03_Chordata	<i>HHIP</i>

Примечание. Жирным шрифтом выделены названия генов, входящих в регуляторные контуры с обратными связями.

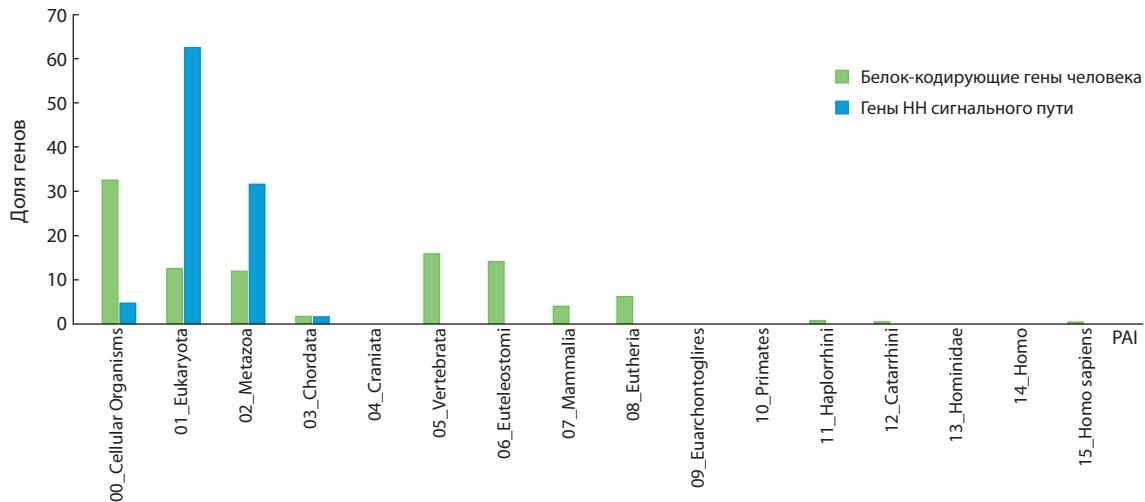


Рис. 7. Распределение значений PAI между генами Hedgehog сигнального пути (56 генов) и всеми белок-кодирующими генами человека (19491 ген).

Различия в значениях достоверны с $p < 0.05$ по критерию Манна–Уитни.

В анализируемой выборке из 56 генов выделяются только два с $DI > 1$ – это гены *CSNK1A1L* (1.213) и *EFCAB7* (1.051), что в рамках примененного метода предполагает возможность действия на них движущего отбора. Киназа *CSNK1A1L* фосфорилирует белки *GLI1/3*. Согласно данным БД KEGG (hsa04340), в НН сигнальном пути человека в этом процессе наряду с *CSNK1A1L* участвует еще несколько киназ (*CSNK1A1*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *CSNK1G1*, *CSNK1G2*, *CSNK1G3*, *TPTEP2-CSNK1E*), кодируемых одноименными генами. Все они попадают в группу с $PAI = 02_Eukaryota$, однако значения DI для них лежат в диапазоне от 0.0361 для *CSNK1A1* до 0.264 для *CSNK1D*, что свидетельствует о действии на них стабилизирующего отбора. Можно предположить, что *CSNK1A1L*, «встроился» в сигнальный путь эволюционно несколько позже остальных генов киназ, и поэтому пока, возможно, испытывает влияние движущего, а не стабилизирующего, отбора.

Белок *EFCAB7* совместно с белками *EVC*, *EVC2* и *IQCE* участвует в закреплении *SMO* на первичной ресничке клеток млекопитающих, что отличает механизм трансдукции сигнала от аналогичного процесса у дрозофилы, в клетках которой первичных ресничек нет (Chen et al., 2009; Gorjankina, 2016). Вероятно, слабое давление движущего отбора на ген *EFCAB7*, отраженное в близком к единице значении DI , связано именно с более поздним появлением механизма, вовлекающего первичные реснички в процесс передачи сигнала, по сравнению с другими компонентами пути, выполняющими ту же функцию, – генами *EVC*, *EVC2* и *IQCE* (Chen et al., 2009; Wilson, Chuang 2010), на которые, очевидно, действует стабилизирующий отбор, о чем свидетельствуют значения DI , составляющие 0.298, 0.421 и 0.679 соответственно.

Таким образом, большинство генов сигнального пути Hedgehog можно охарактеризовать как древние, подверженные действию стабилизирующего отбора, препятствующего накоплению генной изменчивости и способствующего функциональной стабильности генов. Их кон-

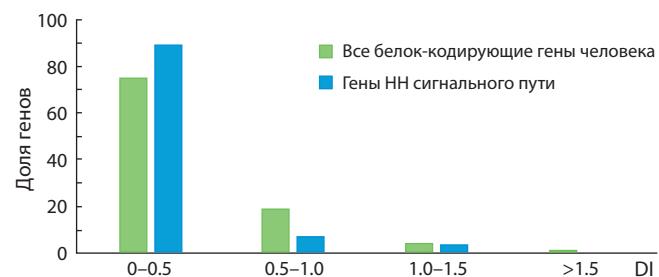


Рис. 8. Распределение значений индекса DI для генов Hedgehog сигнального пути и всех белок-кодирующих генов человека.

сервативность подтверждает критическую роль НН пути в регуляции фундаментальных онтогенетических процессов.

Заключение

Разработан прототип базы знаний HH_Signal_pathway_db, аккумулирующей информацию о структурно-функциональной организации эволюционно консервативного Hedgehog сигнального пути у человека, интегрирующей сведения из KEGG, NCBI Gene, UniProt и других источников. База структурирует разрозненные данные о НН сигнальном пути человека и может служить инструментом для системного анализа его роли в онтогенезе, поддержании гомеостаза и развитии патологий.

Проведенный биоинформационический анализ некоторых данных из базы, в частности, показал, что: 1) согласно функциональной аннотации, гены пути ассоциированы с тремя категориями процессов: внутриклеточными, морфогенезом органов и межклеточной коммуникацией, в том числе взаимодействием с другими сигнальными каскадами; 2) значительное большинство генов пути имеет древнее происхождение и подвержено стабилизирующему отбору; 3) реконструированная ассоциативная генная сеть НН пути содержит 56 генов, 504 белка, 126 миРНК

и устанавливает 1412 взаимодействий между ними; 4) функционирование сети регламентируется семью регуляторными контурами – пятью с положительными и двумя с отрицательными обратными связями, причем в один из контуров с отрицательной обратной связью входит две миРНК.

Список литературы / References

- Иванисенко В.А., Деменков П.С., Иванисенко Т.В., Колчанов Н.А. ANDSystem: когнитивная система для реконструкции и анализа графа знаний (генных сетей) на основе автоматического извлечения знаний из текстов научных публикаций, патентов и фактографических баз данных. *Наука и технология Сибири*. 2022;4(7):122-125. Доступно: https://scitech.sbr-ras.ru/upload/iblock/010/5tp14te9uu1r5g0suu7ka05ui8udynq/nit_2022_7.pdf (in Russian)]
- Филонов С.В., Подколодный Н.Л., Подколодная О.А., Твердохлеб Н.Н., Пономаренко П.М., Рассказов Д.А., Богомолов А.Г., Пономаренко М.П. Human_SNP_TATAdb – база данных о SNP, статистически достоверно изменяющих средство TATA-связывающего белка к промоторам генов человека: полногеномный анализ и варианты использования. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):728-736. doi [10.18699/VJGB-23-85](https://doi.org/10.18699/VJGB-23-85)
- [Filonov S.V., Podkolodnyy N.L., Podkolodnaya O.A., Tverdochleb N.N., Ponomarenko P.M., Rassakov D.A., Bogomolov A.G., Ponomarenko M.P. Human_SNP_TATAdb: a database of SNPs that statistically significantly change the affinity of the TATA-binding protein to human gene promoters: genome-wide analysis and use cases. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2023;27(7):728-736. doi [10.18699/VJGB-23-85](https://doi.org/10.18699/VJGB-23-85)]
- Allen B.L., Tenzen T., McMahon A.P. The Hedgehog-binding proteins Gas1 and Cdo cooperate to positively regulate Shh signaling during mouse development. *Genes Dev.* 2007;21(10):1244-1257. doi [10.1101/gad.1543607](https://doi.org/10.1101/gad.1543607)
- Artavanis-Tsakonas S., Rand M.D., Lake R.J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*. 1999; 284(5415):770-776. doi [10.1126/science.284.5415.770](https://doi.org/10.1126/science.284.5415.770)
- Bartel D.P. Metazoan microRNAs. *Cell*. 2018;173(1):20-51. doi [10.1016/j.cell.2018.03.006](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006)
- Breeze E. Role of Hedgehog signalling pathway in the maintenance and regeneration of adult tissues. *J Cell Signal*. 2022;7:281. doi [10.35248/2576-1471.22.7.281](https://doi.org/10.35248/2576-1471.22.7.281)
- Brennan D., Chen X., Cheng L., Mahoney M., Riobo N.A. Noncanonical Hedgehog signaling. *Vitam Horm*. 2012;88:55-72. doi [10.1016/B978-0-12-394622-5.00003-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394622-5.00003-1)
- Briscoe J., Thérond P.P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2013; 14(7):416-429. doi [10.1038/nrm3598](https://doi.org/10.1038/nrm3598)
- Buti E., Mesquita D., Araújo S.J. Hedgehog is a positive regulator of FGF signalling during embryonic tracheal cell migration. *PLoS One*. 2014;9(3):e92682. doi [10.1371/journal.pone.0092682](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092682)
- Carballo G.B., Honorato J.R., de Lopes G.P.F., Spohr T.C.L.S.E. A highlight on Sonic hedgehog pathway. *Cell Commun Signal*. 2018;16(1):11. doi [10.1186/s12964-018-0220-7](https://doi.org/10.1186/s12964-018-0220-7)
- Chen M.H., Wilson C.W., Li Y.J., Law K.K., Lu C.S., Gacayan R., Zhang X., Hui C.C., Chuang P.T. Cilium-independent regulation of Gli protein function by Sufu in Hedgehog signaling is evolutionarily conserved. *Genes Dev.* 2009;23(16):1910-1928. doi [10.1101/gad.1794109](https://doi.org/10.1101/gad.1794109)
- Cheng S.Y., Yue S. Role and regulation of human tumor suppressor SUFU in Hedgehog signaling. *Adv Cancer Res*. 2008;101:29-43. doi [10.1016/S0065-230X\(08\)00402-8](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)00402-8)
- Chuang P.T., McMahon A.P. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein. *Nature*. 1999; 397(6720):617-621. doi [10.1038/1761](https://doi.org/10.1038/1761)
- Chung K.M., Kim H., Roque C.G., McCurdy E.P., Nguyen T.T.T., Siegelin M.D., Hwang J.Y., Hengst U. A systemic cell stress signal confers neuronal resilience toward oxidative stress in a Hedgehog-dependent manner. *Cell Rep*. 2022;41(3):111488. doi [10.1016/j.celrep.2022.111488](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111488)
- Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Kolchanov N.A., Ivanisenko V.A. ANDVisio: a new tool for graphic visualization and analysis of literature mined associative gene networks in the ANDSystem. *In Silico Biol*. 2011;11(3):149-161. doi [10.3233/ISB-2012-0449](https://doi.org/10.3233/ISB-2012-0449)
- Dilower I., Niloy A.J., Kumar V., Kothari A., Lee E.B., Rumi M.A.K. Hedgehog signaling in gonadal development and function. *Cells*. 2023;12(3):358. doi [10.3390/cells12030358](https://doi.org/10.3390/cells12030358)
- Dutta R.K., Jun J., Du K., Diehl A.M. Hedgehog signaling: implications in liver pathophysiology. *Semin Liver Dis*. 2023;43(4):418-428. doi [10.1055/a-2187-3382](https://doi.org/10.1055/a-2187-3382)
- Echevarría-Andino M.L., Franks N.E., Schrader H.E., Hong M., Krauss R.S., Allen B.L. CDON contributes to Hedgehog-dependent patterning and growth of the developing limb. *Dev Biol*. 2023;493: 1-11. doi [10.1016/j.ydbio.2022.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.09.011)
- Edeling M., Ragi G., Huang S., Pavestadt H., Susztak K. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):426-439. doi [10.1038/nrneph.2016.54](https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.54)
- Eggenschwiler J.T., Anderson K.V. Cilia and developmental signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:345-373. doi [10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123249](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123249)
- ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489(7414):57-74. doi [10.1038/nature11247](https://doi.org/10.1038/nature11247)
- Falkenstein K.N., Vokes S.A. Transcriptional regulation of graded Hedgehog signaling. *Semin Cell Dev Biol*. 2014;33:73-80. doi [10.1016/j.semcd.2014.05.010](https://doi.org/10.1016/j.semcd.2014.05.010)
- Fang Z., Meng Q., Xu J., Wang W., Zhang B., Liu J., Liang C., Hua J., Zhao Y., Yu X., Shi S. Signaling pathways in cancer-associated fibroblasts: recent advances and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)*. 2023;43(1):3-41. doi [10.1002/cac2.12392](https://doi.org/10.1002/cac2.12392)
- Fitzsimons L.A., Brewer V.L., Tucker K.L. Hedgehog morphogens act as growth factors critical to pre- and postnatal cardiac development and maturation: how primary cilia mediate their signal transduction. *Cells*. 2022;11(12):1879. doi [10.3390/cells11121879](https://doi.org/10.3390/cells11121879)
- Gao Q., Zhou G., Lin S.J., Paus R., Yue Z. How chemotherapy and radiotherapy damage the tissue: comparative biology lessons from feather and hair models. *Exp Dermatol*. 2019;28(4):413-418. doi [10.1111/exd.13846](https://doi.org/10.1111/exd.13846)
- Gao Y., Shan Z., Jian C., Wang Y., Yao X., Li S., Ti X., Zhao G., Liu C., Zhang Q. HIB/SPOP inhibits Ci/Gli-mediated tumorigenesis by modulating the RNA polymerase II components stabilities. *iScience*. 2023;26(8):107334. doi [10.1016/j.isci.2023.107334](https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107334)
- Ghafouri-Fard S., Khoshbakht T., Hussen B.M., Taheri M., Samsami M. Emerging role of non-coding RNAs in the regulation of Sonic Hedgehog signaling pathway. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):282. doi [10.1186/s12935-022-02702-y](https://doi.org/10.1186/s12935-022-02702-y)
- Gorjankina T. Hedgehog signaling pathway: a novel model and molecular mechanisms of signal transduction. *Cell Mol Life Sci*. 2016; 73(7):1317-1332. doi [10.1007/s00018-015-2127-4](https://doi.org/10.1007/s00018-015-2127-4)
- Harris L.G., Samant R.S., Shevde L.A. Hedgehog signaling: networking to nurture a promalignant tumor microenvironment. *Mol Cancer Res*. 2011;9(9):1165-1174. doi [10.1158/1541-7786.MCR-11-0175](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0175)
- Helwak A., Kudla G., Dudnukova T., Tollervey D. Mapping the human miRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding. *Cell*. 2013;153(3):654-665. doi [10.1016/j.cell.2013.03.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.03.043)
- Hutlin E.L., Bruckner R.J., Paulo J.A., Cannon J.R., Ting L., Balsier K., Colby G., ... Guruharsha K.G., Li K., Artavanis-Tsakonas S., Gygi S.P., Harper J.W. Architecture of the human interactome defines protein communities and disease networks. *Nature*. 2017; 545(7655):505-509. doi [10.1038/nature22366](https://doi.org/10.1038/nature22366)

- Ingham P.W. Hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol.* 2022;149:1-58. doi 10.1016/bs.ctdb.2022.04.003
- Ingham P.W., McMahon A.P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* 2001;15(23):3059-3087. doi 10.1101/gad.938601
- Ingham P.W., Nakano Y., Seger C. Mechanisms and functions of Hedgehog signalling across the metazoa. *Nature Rev Genet.* 2011; 12(6):393-406. doi 10.1038/nrg2984
- Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tijs E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Systems Biol.* 2015;9:S2. doi 10.1186/1752-0509-9-S2-S2
- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Ivanisenko T.V., Mishchenko E.L., Saik O.V. A new version of the ANDSystem tool for automatic extraction of knowledge from scientific publications with expanded functionality for reconstruction of associative gene networks by considering tissue-specific gene expression. *BMC Bioinformatics.* 2019;20(Suppl. 1):34. doi 10.1186/s12859-018-2567-6
- Ivanov R.A., Mukhin A.M., Kazantsev F.V., Mustafin Z.S., Afonnikov D.A., Matushkin Y.G., Lashin S.A. Orthoweb: a software package for evolutionary analysis of gene networks. *Vavilov J Genet Breed.* 2024;28(8):874-881. doi 10.18699/jgb-24-95
- Jamieson C., Martinelli G., Papayannidis C., Cortes J.E. Hedgehog pathway inhibitors: a new therapeutic class for the treatment of acute myeloid leukemia. *Blood Cancer Discov.* 2020;1(2):134-145. doi 10.1158/2643-3230.BCD-20-0007
- Jeffares D.C., Tomiczek B., Sojo V., dos Reis M. A beginners guide to estimating the non-synonymous to synonymous rate ratio of all protein-coding genes in a genome. *Methods Mol Biol.* 2015;1201: 65-90. doi 10.1007/978-1-4939-1438-8_4
- Jing J., Wu Z., Wang J., Luo G., Lin H., Fan Y., Zhou C. Hedgehog signaling in tissue homeostasis, cancers, and targeted therapies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):315. doi 10.1038/s41392-023-01559-5
- Kenneth J.H. Big Data among Big Data: Genome Data. 2022. Available at: <https://3billion.io/blog/big-data-among-big-data-genome-data/>
- Kim N.H., Lee A.Y. Oxidative stress induces skin pigmentation in melasma by inhibiting Hedgehog signaling. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12(11):1969. doi 10.3390/antiox12111969
- Kumar S., Balcerek K.A., Lai Z.C. Evolution of the *hedgehog* gene family. *Genetics.* 1996;142(3):965-972. doi 10.1093/genetics/142.3.965
- Logan C.Y., Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Ann Rev Cell Dev Biol.* 2004;20:781-810. doi 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.113126
- Luo K. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(1):a022137. doi 10.1101/cshperspect.a022137
- McIntyre G., Jackson Z., Colina J., Sekhar S., DiFeo A. *miR-181a*: regulatory roles, cancer-associated signaling pathway disruptions, and therapeutic potential. *Expert Opin Ther Targets.* 2024;28(12):1061-1091. doi 10.1080/14728222.2024.2433687
- Mustafin Z.S., Lashin S.A., Matushkin Yu.G. Phylostratigraphic analysis of gene networks of human diseases. *Vavilov J Genet Breed.* 2021;25(1):46-56. doi 10.18699/VJ21.006
- Nüsslein-Volhard C., Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila. *Nature.* 1980;287(5785):795-801. doi 10.1038/287795a0
- Oro A.E. The primary cilia, a 'Rab-id' transit system for Hedgehog signaling. *Curr Opin Cell Biol.* 2007;19(6):691-696. doi 10.1016/j.cub.2007.10.008
- Perrimon N., Pitsouli C., Shilo B.Z. Signaling mechanisms controlling cell fate and embryonic patterning. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(8):a005975. doi 10.1101/cshperspect.a005975
- Regev A., Teichmann S.A., Lander E.S., Amit I., Benoist C., Birney E., Bodenmiller B., ... Watt F., Weissman J., Wold B., Xavier R., Yosef N., Human Cell Atlas Meeting Participants. The Human Cell Atlas. *eLife.* 2017;6:e27041. doi 10.7554/eLife.27041
- Rimkus T.K., Carpenter R.L., Qasem S., Chan M., Lo H.W. Targeting the sonic Hedgehog signaling pathway: review of Smoothened and GLI inhibitors. *Cancers (Basel).* 2016;8(2):22. doi 10.3390/cancers8020022
- Roy S., Ingham P.W. Hedgehogs tryst with the cell cycle. *J Cell Sci.* 2002;115(Pt 23):4393-4397. doi 10.1242/jcs.00158
- Rubin D.C. Intestinal morphogenesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007; 23(2):111-114. doi 10.1097/MOG.0b013e3280145082
- Schermelleh L., Ferrand A., Huser T., Eggeling C., Sauer M., Biehimaier O., Drummen G.P. Super-resolution microscopy demystified. *Nat Cell Biol.* 2019;21(1):72-84. doi 10.1038/s41556-018-0251-8
- Sherman B.T., Hao M., Qiu J., Jiao X., Baseler M.W., Lane H.C., Imamichi T., Chang W. DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W216-W221. doi 10.1093/nar/gkac194
- Shimeld S.M., van den Heuvel M., Dawber R., Briscoe J. An amphioxus Gli gene reveals conservation of midline patterning and the evolution of hedgehog signalling diversity in chordates. *PLoS One.* 2007;2(9):e864. doi 10.1371/journal.pone.0000864
- Skoda A.M., Simovic D., Karin V., Kardum V., Vranic S., Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: a comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(1):8-20. doi 10.17305/bjbm.2018.2756
- Song J.Y., Holtz A.M., Pinskey J.M., Allen B.L. Distinct structural requirements for CDON and BOC in the promotion of Hedgehog signaling. *Dev Biol.* 2015;402(2):239-252. doi 10.1016/j.ydbio.2015.03.015
- Spielman S.J., Wilke C.O. The relationship between dN/dS and scaled selection coefficients. *Mol Biol Evol.* 2015;32(4):1097-1108. doi 10.1093/molbev/msv003
- Spinella-Jaegle S., Rawadi G., Kawai S., Gallea S., Faucheu C., Mollat P., Courtois B., Bergaud B., Ramez V., Blanchet A.M., Adelmant G., Baron R., Roman-Roman S. Sonic hedgehog increases the commitment of pluripotent mesenchymal cells into the osteoblastic lineage and abolishes adipocytic differentiation. *J Cell Sci.* 2001; 114(Pt. 11):2085-2094. doi 10.1242/jcs.114.11.2085
- van der Weele C.M., Hospes K.C., Rowe K.E., Jeffery W.R. Hypoxia-sonic hedgehog axis as a driver of primitive hematopoiesis development and evolution in cavefish. *Dev Biol.* 2024;516:138-147. doi 10.1016/j.ydbio.2024.08.008
- Varjosalo M., Taipale J. Hedgehog signaling. *J Cell Sci.* 2007; 120(Pt. 1):3-6. doi 10.1242/jcs.03309
- Vokes S.A., Ji H., McCuine S., Tenzen T., Giles S., Zhong S., Longabaugh W.J., Davidson E.H., Wong W.H., McMahon A.P. Genomic characterization of Gli-activator targets in sonic hedgehog-mediated neural patterning. *Development.* 2007;134(10):1977-1989. doi 10.1242/dev.001966
- Wang B., Fallon J.F., Beachy P.A. Hedgehog-regulated processing of Gli3 produces an anterior/posterior repressor gradient in the developing vertebrate limb. *Cell.* 2000;100(4):423-434. doi 10.1016/s0092-8674(00)80678-9
- Willis S., Day C.L., Hinds M.G., Huang D.C. The Bcl-2-regulated apoptotic pathway. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt. 20):4053-4056. doi 10.1242/jcs.00754
- Wilson C.W., Chuang P.T. Mechanism and evolution of cytosolic Hedgehog signal transduction. *Development.* 2010;137(13):2079-2094. doi 10.1242/dev.045021
- Wu F., Zhang Y., Sun B., McMahon A.P., Wang Y. Hedgehog signaling: from basic biology to cancer therapy. *Cell Chem Biol.* 2017; 24(3):252-280. doi 10.1016/j.chembiol.2017.02.010