

Gen Sonic Hedgehog

Gen Sonic Hedgehog je asi nejznámějším členem **rodiny hedgehog (hh)**, tj. rodiny genů, jejichž produkty jsou signální molekuly velmi účinné zejména v embryonálním vývoji. Samotné pojmenování hedgehog je odvozeno od podoby larev octomilky s mutací v genu hh – tyto larvy mají ostnatá břicha a připomínají ježka. Sonic hedgehog byl pojmenován po hrdinovi počítačové hry Sonic the Hedgehog ([https://en.wikipedia.org/wiki/Sonic_the_Hedgehog_\(character\)\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Sonic_the_Hedgehog_(character)))).

Gen Sonic Hedgehog má nezastupitelnou funkci při:

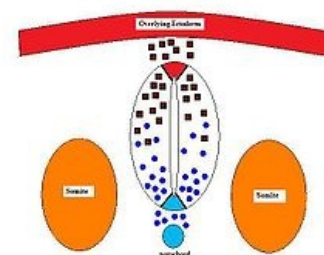
- vývoji dorzoventrálního uspořádání nervové trubice;
- vývoji anteroposteriorního uspořádání končetin;
- vývoji středových struktur CNS.

Protein Sonic Hedgehog (Shh)

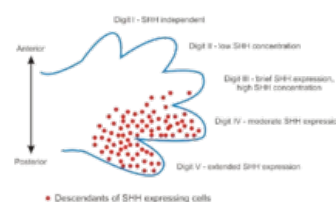
Protein Sonic Hedgehog (Shh) je signální protein s **vysoce konzervovanou N-koncovou oblastí a variabilnější C-koncovou oblastí**. K aktivaci Shh musí být nejprve z propeptidu odštěpen signální protein, zbylý proteinový řetězec je následně glykosylován.

Kroky signalizace Shh

1. V cytosolu štěpen autoproteázovou aktivitou C-koncové oblasti na aktivní N-koncovou a neaktivní C-koncovou (ta se signalizace neúčastní).
2. **N-koncová část se během štěpení kovalentně váže na cholesterol**, následně N-koncový peptid (19 kDa) opouští buňku, ale zůstává vázán na jejím povrchu.
3. Za katalýzy produktu jiného genu (u *Drosophily* gen *disp*) uvolněn N-koncový peptid z mateřské buňky (tj. z buňky, kde byl vytvořen).
4. Vazba na receptor *Patched* (Ptc) na povrchu cílové buňky (cholesterol vázaný na N-koncový peptid tuto vazbu usnadňuje).
 - a) **Ptc inhibuje transmembránový protein *smoothed* (smo)**, tj. za normálního stavu je signální aktivita proteinu smo inaktivována prostřednictvím Ptc.
 - b) Ptc asociován s G-proteiny a **vazbou na Shh se inaktivuje**.
5. Vazba Shh na Ptc inhibuje jeho účinek na smo, který je tímto aktivován k intracelulární signalizaci.
6. Smo spouští signální kaskádu, na jejímž konci stojí transkripční faktor *Gli* s motivem zinkových prstů.
7. Gli vstupuje do jádra, váže se na specifické sekvence DNA a ovlivňuje transkripční aktivitu určitého genu cílové buňky.



Gradient Shh při vývoji nervové trubice.



Role gradientu Shh při vývoji anteroposteriorního uspořádání končetin.

Mutace v genu Shh

Gen Shh je exprimován v notochordu, prechordální ploténce a také spodině nervové trubice a ovlivňuje vývoj především předního mozku.

- SHH indukuje expresi NKX2.1 pro telencefalón.
- SHH indukuje expresi PAX2 inhibujícího vliv PAX6 ve střední čáře a iniciující tak rozdělení primordia očí a přilehlé oblasti na párovou.

Mutace v jeho sekvenci proto mohou vést mimo jiné k holoprozencefalii, tj. k vývojové vadě zahrnující chybění středních kraniofaciálních struktur. Projevy onemocnění vykazují výraznou variabilitu od defektů zahrnujících pouze vytvoření jediného horního řezáku nebo jedné dutiny nosní po kyklopismus nebo splynutí mozkových hemisfér.

Odkazy

Použitá literatura

- SADLER, Thomas, W. *Langmanova lékařská embryologie*. 1. české vydání. Praha : Grada, 2011. 414 s. ISBN 978-80-247-2640-3.
- NOVOTNÁ, Božena a Jaroslav MAREŠ. *Vývojová biologie pro mediky*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2005. 99 s. ISBN 80-246-1023-X.