

Received: 2008.06.24  
Accepted: 2008.11.05  
Published: 2008.11.20

## Struktura i fizjologiczna funkcja białek koneksynowych

### Structure and physiological function of connexin proteins

**Ryszard Rutkowski, Bożena Koszyła-Hojna, Luiza Kańczuga-Koda,  
Mariola Sulkowska, Stanisław Sulkowski, Krzysztof Rutkowski**

Samodzielna Pracownia Diagnostyki Oddechowej i Bronchoskopii UM w Białymstoku

#### Streszczenie

Koneksyny to integralne białka transbłonowe tworzące w błonie komórkowej specjalne kanały, określane jako koneksyny. Koneksyny w przylegających do siebie komórkach wytwarzają połączenia szczelinowe. Połączenia te są niezbędne do szybkiego przenoszenia sygnału elektrycznego lub wolniejszego przepływu nieorganicznych jonów, wtórnych przekaźników i innych małych molekuł rozpuszczalnych w wodzie (<1,0–2,0 kDa).

Do powstania szczelinowych połączeń międzykomórkowych są niezbędne białka koneksynowe. Dotąd poznano 20 ludzkich i 21 mysich izoform koneksynowych o masie cząsteczkowej 23–62 kDa. Tradycyjne nazewnictwo koneksyn opisane wzorem CxMW uwzględnia masę cząsteczkową białka koneksynowego. Najnowszy podział koneksyn oparto o podobieństwo strukturalne genów, ich homologię i sekwencję oraz długość koneksynowych domen cytoplazmatycznych. Koneksyny, jako białka charakteryzują się określoną sekwencją aminokwasów, masą cząsteczkową i swoistymi właściwościami biochemicznymi. Wszystkie koneksyny mają podobną strukturę przestrzenną złożoną z czterech hydrofobowych domen transbłonowych TM1-TM4, dwóch pętli zewnątrzkomórkowych E1, E2 i jednej pętli wewnątrzkomórkowej CL oraz znajdujących się w cytoplazmie zakończeń karboksylowych COOH i aminowych NH<sub>2</sub>. Z regionem C-terminalnym oraz pętlą cytoplazmatyczną CL koneksyn mogą łączyć się różnorodne białka strukturalne. Współpraca między koneksynami, a wyżej wymienionymi białkami umożliwia powstawanie złożonego kompleksu białkowego, który zapewnia skoordynowaną, dostosowaną do bieżących potrzeb komunikację międzykomórkową.

#### Słowa kluczowe:

**konekson • połączenia szczelinowe • koneksyny • struktura • funkcja**

#### Summary

Connexins are integral transmembrane proteins which form specialized hemichannels (connexons) in the plasma membrane. These structures make up gap junctions in adjacent cells which allow for rapid propagation of action potential and slow diffusion of nonorganic ions, secondary messengers, and other small water-soluble molecules (<1.0–2.0 kDa). Connexin proteins are crucial for the formation of gap junctions. Twenty human and 21 murine connexin isoforms (23–64 kDa) have been described so far. Traditional nomenclature in the CxMW format takes into account only the molecular weight of a given connexin. A more recent classification is based on structural gene similarities, their homology and sequence, as well as the length of connexins' cytoplasmic domains. Connexins, as all proteins, have a unique amino-acid sequences and molecular weights and exhibit specific biochemical properties. However, all of them have a common 3-D structure with four hydrophobic transmembrane domains (TM1-TM4), one cytoplasmic (CL) and two extracellular (E1-2) loops, and C- and N-terminal cytoplasmic regions. The cytoplasmic loop and C-terminal regions bind other structural proteins, creating a protein complex crucial for synchronized intercellular communication.

**Key words:** connexon • gap junction • connexin • structure • function

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=872579>

**Word count:** 1925

**Tables:** 3

**Figures:** 3

**References:** 115

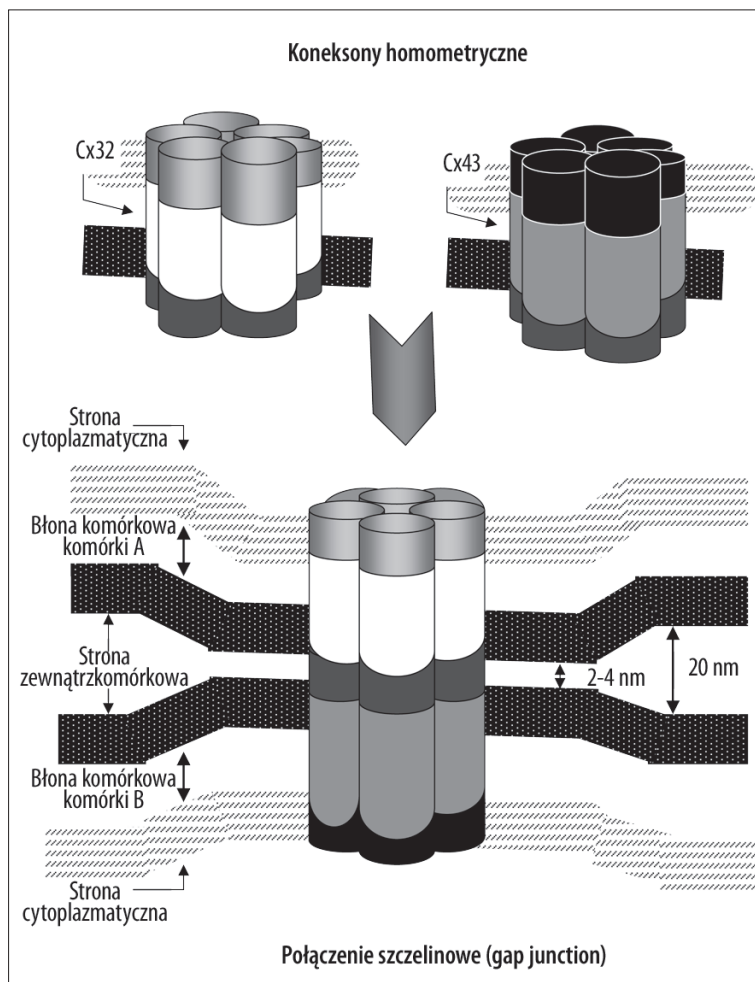
**Adres autora:** dr hab. med. Ryszard Rutkowski, ul. Starobojarska 20 m 6, 15-073 Białystok; e-mail: rutkowski@csk.pl

## WSTĘP

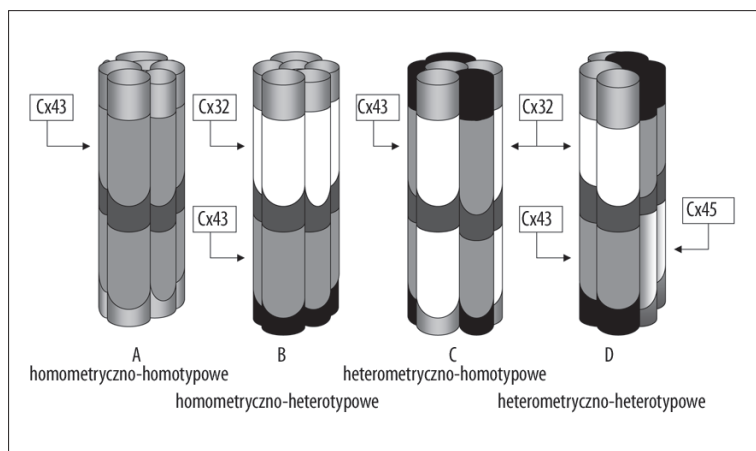
Koneksyny to integralne białka transbłonowe niezbędne do tworzenia w błonie komórkowej specjalnych, heksagonalnych struktur określanych mianem koneksonów (connexons, hemichannels). Półkanały koneksonowe powstają z identycznych lub różnych koneksyn (connexins) [15,46,48,102]. Zależnie od rodzaju tworzących je białek dzielone są na koneksyny homo- lub heterometryczne. W koneksonach homometrycznych występują białka koneksynowe jednego rodzaju (np. Cx36), podczas gdy koneksyny heterometryczne są zbudowane z co najmniej dwóch odrębnych koneksyn (np. Cx36, Cx43) [3,6,13,43,98]. Koneksyny należące do przylegających do siebie komórek wchodzi w skład

kanałów wodnych nazywanych połączeniami szczelinowymi lub połączeniami typu gap (ryc. 1). W błonie komórkowej występują także półkanały koneksonowe, które nie tworzą par i pozostają wolne, co pozwala im pełnić inne niż typowe dla połączeń szczelinowych funkcje biologiczne [5,8,16,82,97].

Rodzaj koneksonów tworzących połączenia szczelinowe oraz ich skład białkowy pozwala na wyróżnienie czterech typów połączeń „gap” (ryc. 2) [21,55,57,70,95]. W przypadku połączeń szczelinowych zbudowanych z dwóch identycznych koneksonów zawierających wyłącznie jeden rodzaj białka koneksynowego (np. Cx43) mówimy o połączeniu homometryczno-homotypowym (homometric-ho-



Ryc. 1. Budowa koneksonu i połączenia szczelinowego [74,76,104 – zmodyfikowano]



Ryc. 2. Typy połączeń szczelinowych [55,57,70 – zmodyfikowano]

motypic) (np. Cx43-Cx43/Cx43-Cx43). Jeżeli jeden półkanał koneksynowy zbudowany jest z jednego rodzaju białka (np. Cx26), a drugi zaś z innego białka (np. Cx32) to mamy do czynienia z połączeniem homometryczno-heterotypowym (homometric-heterotypic) (np. Cx26-Cx26/Cx32-32). Istnieje także możliwość stworzenia połączeń heterometryczno-homotypowych (heterometric-homotypic) (np. Cx43-Cx32/Cx43-Cx32) oraz cechujących się najbardziej zróżnicowanym składem białkowym połączeń heterometryczno-heterotypowych (heterometric-heterotypic) (Cx32-Cx43/Cx32-Cx43-Cx45) [3,6,30,43,69]. Rodzaj koneksyn obecnych w poszczególnych półkanałach koneksynowych decyduje nie tylko o typie połączenia szczelinowego, ale przede wszystkim wpływa na ich właściwości biofizyczne [89,96,105].

Połączenia jonowo-metaboliczne typu „gap” w obrazie mikroskopowym błony komórkowej uwidoczniają się, jako charakterystyczne, liczące wiele tysięcy cząstek klastry (plaques, clusters) [27,52,59,96,104]. Pierwszy obraz mikroskopowo-elektronowy połączeń szczelinowych przedstawiono w 1967 r., kiedy to Revel i Makovsky badając histochemicznie mięsień sercowy i wątrobę myszy znaleźli miejsca, gdzie dwie błony przylegających do siebie komórek były oddzielone jednolitą wąską przestrzenią o średnicy 1,8–2,0 nm [13,83,107]. Połączenia szczelinowe typu „gap” są niezbędne do szybkiego przenoszenia sygnału elektrycznego lub wolniejszego przepływu nieorganicznych jonów, wtórnych przekaźników i innych małych molekuł (<1,0–2,0 kDa) rozpuszczalnych w wodzie [38,48, 91,98,102]. Połączenia szczelinowe są uważane za najbardziej uniwersalne łąca międzykomórkowe, występujące między komórkami wszystkich tkanek z wyjątkiem całkowicie zróżnicowanych komórek mięśni poprzecznie prążkowanych, krwinek czerwonych, płytek krwi oraz spermocytów [11,57,65,87]. Na poziomie komórkowym połączenie te odpowiadają głównie za:

- utrzymanie właściwej homeostazy tkankowej [14,46, 53,85],
- prawidłowy rozwój embrionalny i zmiany morfogenetyczne [63,84,106,108],
- zróżnicowanie, rozwój i migrację komórek [62,63, 85,110],
- przekazywanie sygnałów odpowiedzialnych za aktywację apoptozy lub chroniących komórki przed tym procesem [4,45,53,86,99],
- międzykomórkową współpracę metaboliczną [74,86].

### IZOFORMY KONEKSYNOWE

Do powstania szczelinowych połączeń międzykomórkowych niezbędne są białka koneksynowe. Dotąd stwierdzono istnienie 20 ludzkich, 21 mysich izoform koneksynowych (tab. 1) o masie cząsteczkowej 23–62 kDa, które w organizmie występują pojedynczo lub wspólnie z innymi koneksynami. Wyodrębniono także kilka izoform koneksynowych swoistych dla innych gatunków zwierząt [42,43,69,74,77]. Poszczególne białka koneksynowe wykazują 40% podobieństwo sekwencji genowej w obrębie ich domen transbłonowych i cytoplazmatycznych oraz tworzą liczne gatunkowo swoiste lub wspólne dla różnych gatunków kręgowców postaci ortologiczne [15,17,18,19,106,109]. Stopień podobieństwa postaci ortologicznych jest zróżnicowany i uwarunkowany zmiennością sekwencji aminokwasów i nukleotydów w pętli cytoplazmatycznej oraz części C-terminalnej koneksyn ludzkich i mysich [17,18,19,92]. Istnieją koneksyny ortologiczne, np. ludzka hCx40.1 i mysia mCx3, które mają 56% identycznych aminokwasów oraz takie koneksyny, jak ludzka i mysia Cx32, których sekwencja jest prawie wspólna w przypadku aż 99% aminokwasów [92]. Niektóre z białek koneksynowych występują w ściśle określonych komórkach i narządach organizmu ludzkiego lub zwierzęcego, podczas gdy większość z nich ma zróżnicowane rozmieszczenie narządowe (tab. 2). Najczęściej opisywanymi i badanymi koneksynami ludzkimi są Cx26, Cx32 oraz Cx43, której endogenną ekspresję stwierdzono w około 35 różnych rodzajach komórek i tkanek [28,44,59,77,80].

### NAZEWNICTWO KONEKSYN

Tradycyjne nazewnictwo koneksyn opisane wzorem CxMW opiera się na propozycji Beyera i wsp., którzy w 1987 r. zasugerowali wyróżnianie poszczególnych koneksyn na podstawie ich masy cząsteczkowej (MW – molecular weight) [7,12,38,96,113]. Nazwy koneksyn czasami są poprzedzane literą h (*human*), m (*mouse*), r (*rat*), ch (*chicken*), b (*bovine*), x (*Xenopus*), z (*zebrafish*) itp., wskazującą na ich gatunkowe pochodzenie [9,38,93]. W 2007 r. w Elsinore (Dania) podczas międzynarodowej konferencji poświęconej połączeniom szczelinowym eksperci zaproponowali nowy podział genów koneksynowych [47]. Zalecane obecnie nazwy koneksyn ludzkich można odnaleźć na stronie internetowej HGNC (HUGO Gene Nomenclature

Tabela 1. Podział koneksyn ludzkich i mysich z uwzględnieniem zaleceń HGNC\* [19,25,59,77,85,92,93]

Koneksyna ludzka					Ortolog myszy			
CxMW	HUGO**	Poprzednie nazwy	Grupa	Chromosom	CxMW	HUGO	Poprzednia nazwa	Chromosom
hCx23	GLE1	ENSG00000203733	$\epsilon$ 1	6q24.1	mCx23	MGI: 1923993	–	10
hCx25	GJB7	ba136M9.1	$\beta$ 7	6q15	–	MGI: 95720	–	–
hCx26	GJB2	GJB2, DFNB1, DFNA3, NSRD1	$\beta$ 2	13q11-q12	mCx26	–	Gjb2	14
hCx30.2 (hCx31.3)	GJC3	GJE1	$\gamma$ 3	7q21.1	mCx29	MGI: 2153041	Gje1	
hCx30	GJB6	GJB6, DFNA3, ED2, EDH, HED	$\beta$ 6	13q12	mCx30	MGI: 107588	Gjb6	14
hCx31.9	GJD3	GJA11, GJC1, Cx30.2	$\delta$ 3	17q21.1	mCx30.2	MGI: 2384150	Gja11	11
hCx30.3	GJB4	GJB4	$\beta$ 4	1p35-p34	mCx30.3	MGI: 95722	Gjb4	4
hCx31	GJB3	GJB3, DFNA2, EKV	$\beta$ 3	1p34	mCx31	MGI: 95721	Gjb3	4
hCx31.1	GJB5	GJB5	$\beta$ 5	1p34.3	mCx31.1	MGI: 95723	Gjb5	4
–	GJA6P	–	$\alpha$ 6	Xp22		MGI:		
hCx32	GJB1	GJB1, CMTX, CMTX1	$\beta$ 1	Xp13.1	mCx32	MGI: 95719	Gjb1	X
–	–	–			mCx 33	–	Gja6	X
hCx36	GJD2	GJA9	$\delta$ 2	15q13.1	mCx 36	MGI: 1334209	Gja9	2
hCx37	GJA4	GJA4	$\alpha$ 4	1p35.1	mCx 37	MGI: 95715	Gja4	4
hCx40.1	GJD4	FLJ90023	$\delta$ 4	10p11.22	mCx39	MGI: 2444990	–	18
hCx40	GJA5	GJA5	$\alpha$ 5	1q21.1	mCx40	MGI: 95716	Gja5	3
hCx43	GJA1 GJA1P1	GJA1, GJAL, ODDD	$\alpha$ 1	6q22-q23 5q21.3	mCx43	MGI: 95713	Gja1	10
hCx45	GJC1	GJA7	$\gamma$ 1	17q21.31	mCx45	MGI: 95718	Gja7	11
hCx46	GJA3	GJA3, CZP3	$\alpha$ 3	13q12.11	mCx46	MGI: 95714	Gja3	14
hCx47	GJC2	GJA12, Cx46.6	$\gamma$ 2	1q41-q42	mCx47	MGI: 2153060	Gja12	11
hCx50	GJA8	GJA8, CAE, CAE1, CZP1	$\alpha$ 8	1q21.1	mCx50	MGI: 99953	Gja8	3
hCx59	GJA9	GJA10, Cx58	$\alpha$ 9	1p34	–	–	–	–
hCx62	GJA10	–	$\alpha$ 10	6q15-q16	mCx57	MGI: 1339969	Gja10	4

\* HGNC – HUGO Gene Nomenclature Committee, \*\* [www.genenames.org/genefamily/gj.php](http://www.genenames.org/genefamily/gj.php).

Committe) – <http://www.genenames.org/genefamily/gj.php>, a nazwy genów koneksyn mysich na stronie <http://www.informatics.jax.org/> (po wpisaniu słowa „connexin” – Gerald M. Kidder, Ph.D, Coordinator, Working Group on Connexin Gene Nomenclature) [29,81]. Najnowszy podział koneksyn oparto o podobieństwo strukturalne genów, ich homologie i sekwencję oraz długość koneksynowych domen cytoplazmatycznych (tab. 3). Nazwa własna koneksy-

ny składa się z prefiksu GJ (od gap junction) dużej litery A, B, C, D lub E odpowiadającej określającym sekwencję nukleotydów i białek grupom  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  [9,25,93]. Dodatkowo podawany jest numer informujący o kolejności odkrycia danej koneksyny. W przypadku Cx32 powstaje zapis GJB1, oznaczający, że jest to pierwsze sklonowane białko z grupy koneksyn  $\beta$  [56,78]. W pracy posługujemy się tradycyjnym nazewnictwem koneksyn, ponieważ nie

Tabela 2. Rozmieszczenie koneksyn w organizmach ssaków [9,28,42, 57,59,70,77,84,92,102]

Koneksyna	Narządy i komórki, w których wykazano obecność koneksyn ludzkich i mysich
hCx23	soczewka
hCx25	łożysko
hCx26	wątroba, skóra, łożysko, macica, gruczoły sutkowe, błony śluzowe, trzustka, jelito, płuca, ślimak, ośrodkowy układ nerwowy
hCx30.2 (hCx31.3)	ośrodkowy układ nerwowy
hCx30	skóra, błony śluzowe, ślimak, ośrodkowy układ nerwowy, rogówka
hCx31.9	jądra
hCx30.3	skóra, nerki, łożysko, blastocysta
hCx31	skóra, łożysko, jądra, nerki, oczy, ślimak, obwodowy układ nerwowy
hCx31.1	skóra, blastocysta
hCx32	ośrodkowy układ nerwowy, wątroba, trzustka, gruczoły sutkowe, nerki, tarczycza, macica
mCx 33	jądra
hCx36	siatkówka, układ nerwowy
hCx37	naczynia krwionośne, serce, żołądek, skóra, jądra, oocyty
hCx40.1	rozwijające się mięśnie gładkie
hCx40	serce, naczynia krwionośne, skóra
hCx43	serce, skóra, kości, macica, oocyty, gruczoły płciowe, tarczycza, soczewka, rogówka, siatkówka, ośrodkowy układ nerwowy
hCx45	serce, skóra, nerki, jelita, płuca, blastocysta, ośrodkowy układ nerwowy w okresie płodowym
hCx46	soczewka, serce, nerki, płuca, kości, jądra, obwodowy układ nerwowy
hCx47	ośrodkowy układ nerwowy
hCx50	nabłonek i włókna soczewek, rogówka, siatkówka, ośrodkowy układ nerwowy, serce
hCx59	mięśnie poprzecznie prążkowane, serce
hCx62	siatkówka, mięśnie poprzecznie prążkowane, serce, jajniki

tylko w naszej opinii jest ono powszechniej znane, bardziej przejrzyste i proste [38].

#### TOPOLOGIA KONEKSYN

Koneksyny, jako białka charakteryzują się określoną sekwencją aminokwasów, masą cząsteczkową i swoistymi właściwościami biochemicznymi [38,44,54,99]. Wszystkie

koneksyny mają podobną strukturę przestrzenną złożoną z czterech hydrofobowych domen transbłonowych TM1–TM4 (TM – transmembrane), dwóch pętli zewnątrzkomórkowych E1, E2 (E – extracellular) i jednej pętli wewnątrzkomórkowej CL (CL – cytoplasmatic loop) oraz znajdujących się w cytoplazmie zakończeń karboksylowych COOH (CT – C terminal) i aminowych NH<sub>2</sub> (NT – N terminal) (ryc. 3) [37,54,103,87,115].

#### Koniec aminowy NH<sub>2</sub> (N-terminalny)

Cząsteczka koneksynowa rozpoczyna się krótkim, cytoplazmatycznym, liczącym około 20 aminokwasów końcem aminowym NH<sub>2</sub>, który przechodzi w pierwszą domenę transbłonową TM1 [76]. Zakończenie N-terminalne aktywnie uczestniczy w regulacji prawidłowego przebiegu oligomeryzacji koneksyny Cx32, jej ruchu w kierunku błony komórkowej oraz zdolności do tworzenia heterometrycznych połączeń szczelinowych [67]. Na końcu NH<sub>2</sub>, domeny transbłonowej TM1 oraz pętli pozakomórkowej E1 powstaje sygnał („selectivity signal”) regulujący dobór właściwych białek koneksynowych podczas tworzenia przez nie koneksonów [31,32,89].

Koniec aminowy wpływa także na zależną od przewodności i bramkowania napięciowego przepuszczalność połączeń szczelinowych. Mutacja punktowa aminokwasów 12 i 13 zakończeń aminowych Cx40 (Cx40E12S,E13G) oraz Cx43 (Cx43D12S,K13G) prowadzi do bardzo silnego ograniczenia bramkowania elektrycznego tych kanałów [58]. Jak wykazano w badaniach przeprowadzonych na chimerach Cx45.6-Cx43 zamiana końca NH<sub>2</sub> koneksyny hCx45.6 na koniec aminowy Cx43 upośledza nie tylko bramkowanie napięciem, ale też ogranicza przepuszczalność kanałów Cx45.6-Cx43 dla barwnika Lucifer Yellow oraz zmniejsza ich jednostkową przewodność [22]. Na końcu N-terminalnym koneksyny Cx32 jest obecna 21 aminokwasowa sekwencja, w obrębie której dochodzi do wiązania kalmoduliny, co pozwala regulować przepływ jonów Ca<sup>2+</sup> przez połączenia szczelinowe. Podobne miejsce wiążące kalmodulinę jest obecne w zakończeniu karboksylowym Cx32 [1,66,89,100].

#### Domeny transbłonowe TM1–TM4

Szczegółowe badania Cx26, Cx32 oraz Cx43 wykazały, że ich domeny transbłonowe charakteryzuje struktura drugorzędowa β-heliksy (β-helix) o konserwatywnej sekwencji aminokwasowej [71,87,103,114]. Sugeruje się, że pętłe pozakomórkowe E1, E2 tych koneksyn mogą tworzyć strukturę β-kartki (β-sheet), a w regionach zawierających lipidy hydrofobowe białka koneksynowe przyjmują postać β-wstążki (β-strand) [12,33,95,113]. Liczba aminokwasów tworzących poszczególne domeny jest podobna dla większości koneksyn. Domena transbłonowa TM1 przeciętnie liczy 21 aminokwasów, TM2–22, TM3–23, a TM4 ma 25 aminokwasów. Domeny TM1 oraz TM2 są połączone pętlą zewnątrzkomórkową E1, podczas gdy domeny TM3 oraz TM4 spina pętla pozakomórkowa E2. Między domenami TM2 oraz TM3 znajduje się hydrofilowa pętla cytoplazmatyczna CL [19,70,113].

Domeny transbłonowe TM1–TM3 uczestniczą w tworzeniu ścian kanałów koneksonowych, podczas gdy dome-

Tabela 3. Liczba aminokwasów w poszczególnych koneksynach ludzkich i mysich oraz w ich pętłach cytoplazmatycznych i zakończeniach karboksylowych [28,41,109]

Koneksyna	Liczba aminokwasów		
	W cząsteczce koneksyny	W pętli cytoplazmatycznej CL koneksyny	W zakończeniu karboksylowym CT koneksyny
hCx23/mCx23	brak danych (bd)	bd	bd
hCx25/mCx26	223	bd	bd
hCx26	226	35	18
hCx30.2 (hCx31.3)/ mCx29	279/258	bd/30	bd/50
hCx30/mCx30	261	35	55
hCx31.9/mCx30.2	294/278	bd	bd
hCx30.3/mCx30.3	266	30	65
hCx31/mCx31	270	30	65
hCx31.1 / mCx31.1	273/271	30	70
hCx32/mCx32	283	35	75
mCx 33	286	55	60
hCx36	321	100	50
hCx37/mCx 37	293/333	55	105
hCx40.1/mCx39	370/bd	bd	bd
hCx40/mCx40	358	55	135
hCx43/mCx43	382	55	155
hCx45/mCx45	396	80	150
hCx46/mCx46	435/417	50	190
hCx47/mCx47	431/437	105	155
hCx50/mCx50	433/441	50	210
hCx59	515	bd	bd
hCx62/mCx57	543/505	55	275

ny TM1–TM4 odpowiadają za ich kotwiczenie w błonie komórkowej [7,70,113]. Dodatkowo domeny TM1 i TM3 regulują proces oligomeryzacji koneksyn, a region TM1 wspólnie z pętlą E1 oraz końcem aminowym tworzy bramkę napięciową (voltage gate) regulująca przepuszczalność kanału [54,66,75,95,113].

#### Pętle pozakomórkowe E1, E2

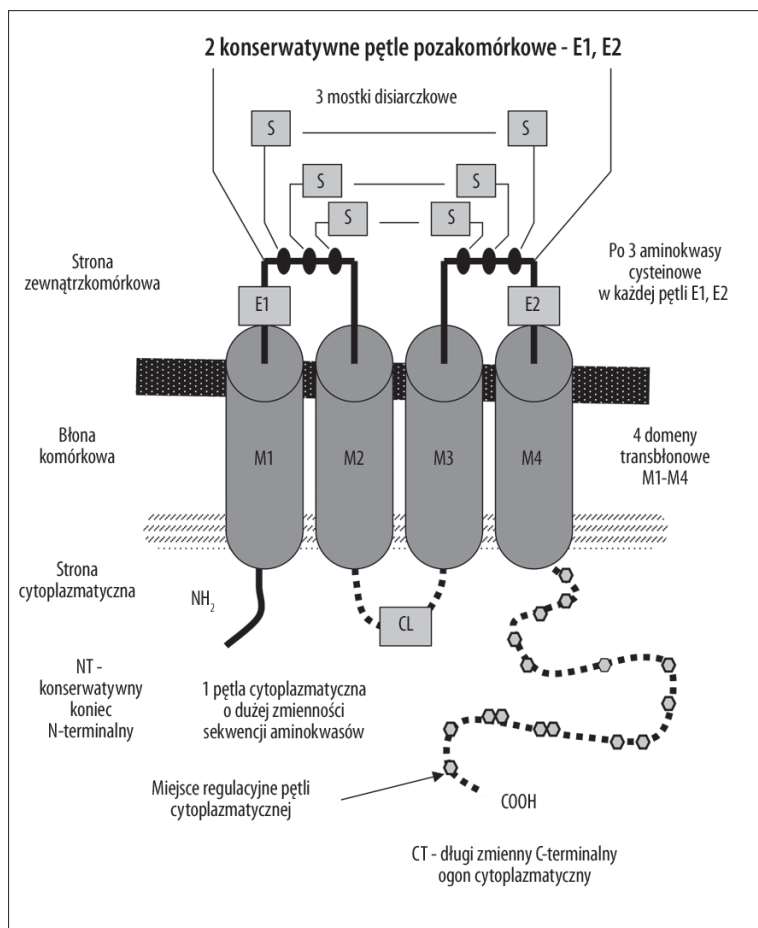
Pętle zewnątrzkomórkowe E1, E2 odgrywają podstawową rolę w „dokowaniu” koneksyn i tworzeniu właściwej struktury koneksonów. W regionach E1, E2 wszystkich koneksyn poza Cx 31 występują 3 reszty cyteinowe o charakterystycznej konserwatywnej sekwencji CX6CX3C (E1) oraz CX4CX5C (E2) połączone wiązaniami disarczkowymi [18,39,93]. Wiązania te umożliwiają kotwiczenie koneksonów w błonie komórkowej i tworzenie trwałej struktury drugorzędowej  $\beta$ -kartki ( $\beta$ -sheet) wymaganej do powstania prawidłowych połączeń „gap” [33,79,93].

#### Pętla cytoplazmatyczna CL

Umiejscowioną między domenami TM2, TM3 hydrofilową pętlę cytoplazmatyczną CL oraz zakończenie karboksylowe CT koneksyn cechuje duża zmienność sekwencji aminokwasowej [28,38,87,95,103,115]. Liczba aminokwasów w karboksylowym zakończeniu terminalnym oraz pętli cytoplazmatycznej CL jest różna dla poszczególnych koneksyn i w sposób istotny decyduje o ich masie cząsteczkowej (tab. 3). W oparciu o stwierdzoną liczbę reszt aminokwasowych wyróżniono pętle cytoplazmatyczne:

- krótkie – 30–35 aminokwasów,
- średnie – 50–55 aminokwasów,
- długie – 80–110 aminokwasów.

Pętla cytoplazmatyczna koneksyny Cx32 zawiera 35, Cx43 liczy 55, zaś Cx57 ma aż 105 aminokwasów [28,41,76,87].



Ryc. 3. Schemat budowy cząstki koneksyny Cx43 [55,66,74,95 – zmodyfikowano]

### Koniec karboksylowy COOH (C-terminalny)

Koniec COOH wykazuje największą zmienność rozmiarów wśród wszystkich koneksyn ludzkich i mysich. Najdłuższy koniec karboksylowy stwierdzono w koneksynie Cx57 (275 aminokwasów), najkrótszy występuje w Cx26 (18 aminokwasów). Koniec karboksylowy Cx57 osiąga długość odpowiadającą długości całej cząsteczki białkowej Cx26, Cx29, czy Cx30 [28,54,70,109].

Usunięcie końca karboksylowego z cząsteczki Cx43 lub jego fosforylacja wpływały hamująco na oligomeryzację koneksyn oraz przewodnictwo chemiczne i elektryczne połączeń szczelinowych [66,68,94]. Koniec C-terminalny odpowiada bowiem zarówno za szybkie bramkowanie napięciowe (fast voltage gating), jak i za zamykanie kanałów koneksynowych pod wpływem bodźców chemicznych [12,72,112]. Regulacja tych procesów odbywa się w oparciu o mechanizm „kuli na łańcuchu” („ball and chain” mechanism) [20,40,64,73]. W przypadku Cx43 rolę „kuli” zamykającej i otwierającej kanał spełnia zakończenie COOH koneksyny, podczas gdy druga połowa jej pętli cytoplazmatycznej CL stanowi receptor kanału [26,40,72,73]. Zachodzący w końcu karboksylowym CT proces fosforylacji koneksyn dotyczy zdecydowanej większości tych białek, ponieważ – z wyjątkiem Cx26 – są one fosfoproteinami [60,61,94].

W zakończeniu karboksylowym Cx32 zidentyfikowano miejsca wiążące kalmodulinę, pozwalające tej koneksy-

nie oraz tworzonym przez nią połączeniom szczelinowym regulować międzykomórkowy przepływ jonów  $Ca^{2+}$  oraz oddziaływać na proces oligomeryzacji białek koneksynowych [1,66,89,100]. Wykazano również, że w obrębie końca C-terminalnego powstaje sygnał inicjujący („assembly” signal) proces wzajemnego rozpoznawania się poszczególnych podjednostek koneksynowych i ich skupianie się w białka polipeptydowe. Podobne miejsce stwierdzono w obrębie trzeciej domeny transbłonowej TM3 koneksyn Cx32, Cx26 oraz Cx43 [30,31,32,89,114].

Z regionem C-terminalnym oraz pętlą cytoplazmatyczną CL koneksyn Cx43, Cx45, Cx31.9, Cx26, Cx32 mogą się łączyć różnorodne białka strukturalne [23,34,35,50,52]. Pośród nich znajdują się:

- białka wchodzące w skład połączeń ścisłych (tight junctions) – zonulina – ZO-1 [35,51,101], ZO-2 [49,90], okcludyna, klaudyna 1 [49,51],
- białka połączeń przylegających (adherens junctions) –  $\beta$ -katenina [2], p120ctn [111],
- białka uczestniczące w procesie potocytozy – kaweolina 1 [88],
- białka cytoszkieletowe –  $\alpha,\beta$ -tubulina [36], drebrina [10],  $\alpha$ -spektryna [101].

Wzajemne oddziaływanie między Cx43, a ZO-1, ZO-2 tworzy rusztowanie dla innych białek umożliwiając im bliiski kontakt z połączeniami szczelinowymi lub molekułami przechodzącymi przez te połączenia oraz zwiększa ich

stabilizację [23,35,90]. ZO-1 umożliwia także łączenie się Cx43 z  $\alpha$ -spektryną, co ułatwia umieszczenie się Cx43 we wstawkach mięśnia sercowego [101]. Kontakt Cx43 z kładyną 1 prowadzi do morfologicznego przekształcania się („morphological switch”) połączeń szczelinowych w połączenia ściśle chroniące astrocyty przed niekorzystnym działaniem IL-1 $\beta$  [23,24]. W powstawaniu połączeń ścisłych wydaje się również mieć ważne znaczenie kontakt Cx32 z okładyną, kładyną 1, ZO-1 oraz ZO-2 [49,51]. Interakcja Cx43 z kateniną 1 pozwala na włączenie sygnalizacji Wnt w proces transkrypcji Cx43, co prowadzi do zwiększenia ekspresji Cx43 oraz wzrostu liczby połączeń szczelinowych zawierających tę koneksynę w komórkach mięśnia sercowego [1,23]. Z kolei wspólne umiejscowienie Cx43 z kateniną p120 w komórkach grzebienia nerwowego (neuronal crest) sugeruje możliwość oddziaływania Cx43 na ruchliwość tych komórek [23,111]. Wykazano także wzajemne oddziaływanie między Cx43 oraz kawe-

oliną 1, która należy do białek strukturalnych „tratw lipidowych” (lipid rafts) [88]. Wreszcie koniec karboksylowy Cx43 może łączyć się z dodatnimi, dystalnymi odcinkami mikrotubuli umożliwiając ich zakotwiczenie się w połączeniach szczelinowych oraz zmianę właściwości tych białek w przylegających do siebie komórkach [36].

Współpraca pomiędzy koneksynami, a wyżej wymienionymi białkami umożliwia powstawanie złożonego kompleksu białkowego, który zapewnia skoordynowaną, dostosowaną do bieżących potrzeb komunikację międzykomórkową [23,34,59]. Dzięki temu kompleksowi białkowemu koneksyny mogą pełnić funkcję nie tylko podjednostek budulcowych, niezbędnych do powstania połączeń szczelinowych, ale także mogą bezpośrednio modulować apoptozę komórkową, czy niektóre procesy sygnalizacyjne zachodzące w komórce lub między przylegającymi do siebie komórkami [55,59,97].

## PIŚMIENICTWO

- [1] Ahmad S., Martin P.E., Evans W.H.: Assembly of gap junction channels: mechanism, effects of calmodulin antagonists and identification of connexin oligomerization determinants. *Eur. J. Biochem.*, 2001; 268: 4544–4552
- [2] Ai Z., Fischer A., Spray D.C., Brown A.M., Fishman G.I.: Wnt-1 regulation of connexin43 in cardiac myocytes. *J. Clin. Invest.*, 2000; 105: 161–171
- [3] Altevogt B.M., Paul D.L.: Four classes of intercellular channels between glial cells in the CNS. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 4313–4323
- [4] Andrade-Rozental A.F., Rozental R., Hopperstad M.G., Wu J.K., Vrionis F.D., Spray D.C.: Gap junctions: the “kiss of death” and the “kiss of life”. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2000; 32: 308–315
- [5] Bavarian S., Klee P., Britan A., Populaire C., Caille D., Cancela J., Charollais A., Meda P.: Islet-cell-to-cell communication as basis for normal insulin secretion. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007; 9(Suppl.2): 118–132
- [6] Berthoud V.M., Montegna E.A., Atal N., Aithal N.H., Brink P.R., Beyer E.C.: Heteromeric connexons formed by the lens connexins, connexin43 and connexin56. *Eur. J. Cell Biol.*, 2001; 80: 11–19
- [7] Beyer E.C., Paul D.L., Goodenough D.A.: Connexin43: a protein from rat heart homologous to a gap junction protein from liver. *J. Cell Biol.*, 1987; 105 (6 Pt 1): 2621–2629
- [8] Bruzzone R., Dermietzel R.: Structure and function of gap junctions in the developing brain. *Cell Tissue Res.*, 2006; 326: 239–248
- [9] Bruzzone R., White T.W., Paul D.L.: Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur. J. Biochem.*, 1996; 238: 1–27
- [10] Butkevich E., Hülsmann S., Wenzel D., Shirao T., Duden R., Majoul I.: Drebrin is a novel connexin-43 binding partner that links gap junctions to the submembrane cytoskeleton. *Curr. Biol.*, 2004; 14: 650–658
- [11] Cancelas J.A., Koevoet W.L., de Koning A.E., Mayen A.E., Rombouts E.J., Ploemacher R.E.: Connexin-43 gap junctions are involved in multicellular-expressing stromal support of hemopoietic progenitors and stem cells. *Blood*, 2000; 96: 498–505
- [12] Cascio M.: Connexins and their environment: effects of lipids composition on ion channels. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1711: 142–153
- [13] Chabowski A., Sulkowska M., Chrzanoska A., Chyczewska E., Famulski W., Kasacka I., Sulkowski S., Chyczewski L.: Połączenia gap i ich udział w procesie apoptozy i kancerogenezy. *Post. Biol. Kom.*, 2001; 28: 277–292
- [14] Chanson M., Derouette J.P., Roth I., Foglia B., Scerri I., Dudez T., Kwak B.R.: Gap junctional communication in tissue inflammation and repair. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1711: 197–207
- [15] Chanson M., Kwak B.R.: Connexin 37: a potential modifier gene of inflammatory disease. *J. Mol. Med.*, 2007; 85: 787–795
- [16] Contreras J.E., Sáez J.C., Bukauskas F.F., Bennett M.V.: Gating and regulation of connexin 43 (Cx43) hemichannels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 11388–11393
- [17] Cruciani V., Mikalsen S.O.: The connexin gene family in mammals. *Biol. Chem.*, 2005; 386: 325–332
- [18] Cruciani V., Mikalsen S.O.: The vertebrate connexin family. *Cell Mol. Life Sci.*, 2006; 63: 1125–1140
- [19] Cruciani V., Mikalsen S.O.: Evolutionary selection pressure and family relationships among connexin genes. *Biol. Chem.*, 2007; 388: 253–264
- [20] Delmar M., Coombs W., Sorgen P., Duffy H.S., Taffet S.M.: Structural bases for the chemical regulation of connexin 43 channels. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 62: 268–275
- [21] Desplantez T., Dupont E., Severs N.J., Weingart R.: Gap junction channels and cardiac impulse propagation. *J. Membr. Biol.*, 2007; 218: 13–28
- [22] Dong L., Liu X., Li H., Vertel B.M., Ebihara L.: Role of the N-terminus in permeability of chicken connexin45.6 gap junctional channels. *J. Physiol.*, 2006; 576: 787–799
- [23] Duffy H.S., Delmar M., Spray D.C.: Formation of the gap junction nexus: binding partners for connexins. *J. Physiol. Paris*, 2002; 96: 243–249
- [24] Duffy H.S., John G.R., Lee S.C., Brosnan C.F., Spray D.C.: Reciprocal regulation of the junctional proteins claudin-1 and connexin43 by interleukin-1beta in primary human fetal astrocytes. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 1–6
- [25] Eiberger J., Degen J., Romualdi A., Deutsch U., Willecke K., Söhl G.: Connexin genes in the mouse and human genome. *Cell Commun. Adhes.*, 2001; 8: 163–165
- [26] Ek-Vitorin J.F., Calero G., Morley G.E., Coombs W., Taffet S.M., Delmar M.: pH regulation of connexin43: molecular analysis of the gating particle. *Biophys. J.*, 1996; 71: 1273–1284
- [27] Evans W.H., De Vuyst E., Leybaert L.: The gap junction cellular internet: connexin hemichannels enter the signalling limelight. *Biochem. J.*, 2006; 397: 1–14
- [28] Evans W.H., Martin P.E.: Gap junctions: structure and function (Review). *Mol. Membr. Biol.*, 2002; 19: 121–136
- [29] Eyre T.A., Ducluzeau F., Sneddon T.P., Povey S., Bruford E.A., Lush M.J.: The HUGO Gene Nomenclature Database, 2006 updates. *Nucleic Acids Res.*, 2006; 34: D319–D321
- [30] Falk M.M.: Connexin-specific distribution within gap junctions revealed in living cells. *J. Cell Sci.*, 2000; 113: 4109–4120
- [31] Falk M.M.: Cell-free synthesis for analyzing the membrane integration, oligomerization, and assembly characteristics of gap junction connexins. *Methods*, 2000; 20: 165–179
- [32] Falk M.M.: Biosynthesis and structural composition of gap junction intercellular membrane channels. *Eur. J. Cell Biol.*, 2000; 79: 564–574
- [33] Foote C.I., Zhou L., Zhu X., Nicholson B.J.: The pattern of disulfide linkages in the extracellular loop regions of connexin 32 suggests a model for the docking interface of gap junctions. *J. Cell Biol.*, 1998; 140: 1187–1197



- [34] Giepmans B.N.: Gap junctions and connexin-interacting proteins. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 62: 233–245
- [35] Giepmans B.N., Moolenaar W.H.: The gap junction protein connexin43 interacts with the second PDZ domain of the zona occludens-1 protein. *Curr. Biol.*, 1998; 8: 931–934
- [36] Giepmans B.N., Verlaan I., Hengeveld T., Janssen H., Calafat J., Falk M.M., Moolenaar W.H.: Gap junction protein connexin-43 interacts directly with microtubules. *Curr. Biol.*, 2001; 11: 1364–1368
- [37] Goodenough D.A., Paul D.L., Jesaitis L.: Topological distribution of two connexin32 antigenic sites in intact and split rodent hepatocyte gap junctions. *J. Cell Biol.*, 1988; 107: 1817–1824
- [38] Harris A.L.: Emerging issues of connexin channels: biophysics fills the gap. *Q. Rev. Biophys.*, 2001; 34: 325–472
- [39] Hennemann H., Schwarz H.J., Willecke K.: Characterization of gap junction genes expressed in F9 embryonic carcinoma cells: molecular cloning of mouse connexin31 and -45 cDNAs. *Eur. J. Cell Biol.*, 1992; 57: 51–58
- [40] Hirst-Jensen B.J., Sahoo P., Kieken F., Delmar M., Sorgen P.L.: Characterization of the pH-dependent interaction between the gap junction protein connexin43 carboxyl terminus and cytoplasmic loop domains. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 5801–5813
- [41] Hua V.B., Chang A.B., Tchieu J.H., Kumar N.M., Nielsen P.A., Saier M.H Jr.: Sequence and phylogenetic analyses of 4 TMS junctional proteins of animals: connexins, innexins, claudins and occludins. *J. Membr. Biol.*, 2003; 194: 59–76
- [42] Iovine M.K., Gumpert A.M., Falk M.M., Mendelson T.C.: Cx23, a connexin with only four extracellular-loop cysteines, forms functional gap junction channels and hemichannels. *FEBS Lett.* 2008; 582: 165–170
- [43] Jiang J.X., Goodenough D.A.: Heteromeric connexons in lens gap junction channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 1287–1291
- [44] Kańczuga-Koda L.: Znaczenie połączeń typu gap w fizjologii i patofizjologii przewodu pokarmowego. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 158–165
- [45] Kańczuga-Koda L., Sulkowska M., Koda M., Rutkowski R., Sulkowski S.: Increased expression of gap junction protein – connexin 32 in lymph node metastases of human ductal breast cancer. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2007; 45(Suppl.1): S175–S180
- [46] Kańczuga-Koda L., Sulkowski S., Koda M., Winczewicz A., Rutkowski R., Momiuszko T., Sulkowska M.: The role of connexins in carcinogenesis: review of current knowledge. *Curr. Signal Transduct. Ther.*, 2007; 2: 49–56
- [47] Kielian T.: Glial connexins and gap junctions in CNS inflammation and disease. *J. Neurochem.*, 2008; 106: 1000–1016
- [48] King T.J., Bertram J.S.: Connexins as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1719: 146–160
- [49] Kojima T., Kokai Y., Chiba H., Yamamoto M., Mochizuki Y., Sawada N.: Cx32 but not Cx26 is associated with tight junctions in primary cultures of rat hepatocytes. *Exp. Cell Res.*, 2001; 263: 193–201
- [50] Kojima T., Murata M., Go M., Spray D.C., Sawada N.: Connexins induce and maintain tight junctions in epithelial cells. *J. Membr. Biol.*, 2007; 217: 13–19
- [51] Kojima T., Spray D.C., Kokai Y., Chiba H., Mochizuki Y., Sawada N.: Cx32 formation and/or Cx32-mediated intercellular communication induces expression and function of tight junctions in hepatocytic cell line. *Exp. Cell Res.*: 2002; 276: 40–51
- [52] Kojima T., Yamamoto T., Murata M., Chiba H., Kokai Y., Sawada N.: Regulation of the blood-biliary barrier: interaction between gap and tight junctions in hepatocytes. *Med. Electron. Microsc.*, 2003; 36: 157–164
- [53] Krutovskikh V.A., Piccoli C., Yamasaki H.: Gap junction intercellular communication propagates cell death in cancerous cells. *Oncogene*, 2002; 21: 1989–1999
- [54] Krutovskikh V., Yamasaki H.: Connexin gene mutations in human genetic diseases. *Mutat. Res.*, 2000; 462: 197–207
- [55] Krysko D.V., Leybaert L., Vandenebeele P., D’Herde K.: Gap junctions and the propagation of cell survival and cell death signals. *Apoptosis*, 2005; 10: 459–469
- [56] Kumar N.M., Gilula N.B.: Cloning and characterization of human and rat liver cDNAs coding for a gap junction protein. *J. Cell Biol.*, 1986; 103: 767–776
- [57] Kumar N.M., Gilula N.B.: The gap junction communication channel. *Cell*, 1996; 84: 381–388
- [58] Lagree V., Brunschwig K., Lopez P., Gilula N.B., Richard G., Falk M.M.: Specific amino-acid residues in the N-terminus and TM3 implicated in channel function and oligomerization compatibility of connexin43. *J. Cell Sci.*, 2003; 116: 3189–3201
- [59] Laird D.W.: Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem. J.*, 2006; 394: 527–543
- [60] Lampe P.D., Lau A.F.: Regulation of gap junctions by phosphorylation of connexins. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2000; 384: 205–215
- [61] Lampe P.D., TenBroek E.M., Burt J.M., Kurata W.E., Johnson R.G., Lau A.F.: Phosphorylation of connexin43 on serine368 by protein kinase C regulates gap junctional communication. *J. Cell Biol.*, 2000; 149: 1503–1512
- [62] Levin M.: Gap junctional communication in morphogenesis. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2007; 94: 186–206
- [63] Levin M., Mercola M.: Gap junctions are involved in the early generation of left-right asymmetry. *Dev. Biol.*, 1998; 203: 90–105
- [64] Liu F., Arce F.T., Ramachandran S., Lal R.: Nanomechanics of hemichannel conformations: connexin flexibility underlying channel opening and closing. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 23207–23217
- [65] Locovei S., Bao L., Dahl G.: Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 7655–7659
- [66] Martin P.E., Evans W.H.: Incorporation of connexins into plasma membranes and gap junctions. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 62: 378–387
- [67] Martin P.E., Mambetisaeva E.T., Archer D.A., George C.H., Evans W.H.: Analysis of gap junction assembly using mutated connexins detected in Charcot-Marie-Tooth X-linked disease. *J. Neurochem.*, 2000; 74: 711–720
- [68] Martin P.E., Steggle J., Wilson C., Ahmad S., Evans W.H.: Targeting motifs and functional parameters governing the assembly of connexins into gap junctions. *Biochem. J.*, 2000; 349: 281–287
- [69] Martinez A.D., Hayrapetyan V., Moreno A.P., Beyer E.C.: Connexin43 and connexin45 form heteromeric gap junction channels in which individual components determine permeability and regulation. *Circ. Res.*, 2002; 90: 1100–1110
- [70] Meşe G., Richard G., White T.W.: Gap junctions: basic structure and function. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127: 2516–2524
- [71] Milks L.C., Kumar N.M., Houghten R., Unwin N., Gilula N.B.: Topology of the 32-kd liver gap junction protein determined by site-directed antibody localizations. *EMBO J.* 1988; 7: 2967–2975
- [72] Moreno A.P., Chanson M., Elenes S., Anumonwo J., Scerri I., Gu H., Taffet S.M., Delmar M.: Role of the carboxyl terminal of connexin43 in transjunctional fast voltage gating. *Circ. Res.*, 2002; 90: 450–457
- [73] Morley G.E., Taffet S.M., Delmar M.: Intramolecular interactions mediate pH regulation of connexin43 channels. *Biophys. J.*, 1996; 70: 1294–1302
- [74] Neijssen J., Pang B., Neeffjes J.: Gap junction-mediated intercellular communication in the immune system. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2007; 94: 207–218
- [75] Nicholson B.J.: Gap junctions – from cell to molecule. *J. Cell Sci.*: 2003; 116: 4479–4481
- [76] Oviedo-Orta E., Evans W.H.: Gap junctions and connexins: potential contributors to the immunological synapse. *J. Leukoc. Biol.*, 2002; 72: 636–642
- [77] Oyamada M., Oyamada Y., Takamatsu T.: Regulation of connexin expression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1719: 6–23
- [78] Paul D.L.: Molecular cloning of cDNA for rat liver gap junction protein. *J. Cell Biol.*, 1986; 103: 123–134
- [79] Perkins G., Goodenough D., Sosinsky G.: Three-dimensional structure of the gap junction connexon. *Biophys. J.*, 1997; 72: 533–544
- [80] Pointis G.: Connexin43: emerging role in erectile function. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2006; 38: 1642–1646
- [81] Povey S., Lovering R., Bruford E., Wright M., Lush M., Wain H.: The HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). *Hum. Genet.*, 2001; 109: 678–680
- [82] Ramachandran S., Xie L.H., John S.A., Subramaniam S., Lal R.: A novel role for connexin hemichannel in oxidative stress and smoking-induced cell injury. *PLoS ONE*. 2007; 2: e712 (<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0000712>)
- [83] Revel J.P., Karnovsky M.J.: Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. *J. Cell Biol.*, 1967; 33: C7–C12
- [84] Richard G.: Connexin gene pathology. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003; 28: 397–409

- [85] Richard G.: Connexin disorders of the skin. *Clin. Dermatol.*, 2005; 23: 23–32
- [86] Saez J.C., Berthoud V.M., Branes M.C., Martínez A.D., Beyer E.C.: Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol. Rev.*, 2003; 83: 1359–1400
- [87] Sáez J.C., Brañes M.C., Corvalán L.A., Eugeniñ E.A., González H., Martínez A.D., Palisson F.: Gap junctions in cells of the immune system: structure, regulation and possible functional roles. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2000; 33: 447–455
- [88] Schubert A.L., Schubert W., Spray D.C., Lisanti M.P.: Connexin family members target to lipid raft domains and interact with caveolin-1. *Biochemistry*, 2002; 41: 5754–5764
- [89] Segretain D., Falk M.M.: Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal. *Biochim. Biophys. Acta*, 2004; 1662: 3–21
- [90] Singh D., Solan J.L., Taffet S.M., Javier R., Lampe P.D.: Connexin 43 interacts with zona occludens-1 and -2 proteins in a cell cycle stage-specific manner. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 30416–30421
- [91] Sohl G., Maxeiner S., Willecke K.: Expression and functions of neuronal gap junctions. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005; 6: 191–200
- [92] Söhl G., Nielsen P.A., Eiberger J., Willecke K.: Expression profiles of the novel human connexin genes hCx30.2, hCx40.1, and hCx62 differ from their putative mouse orthologues. *Cell Commun. Adhes.*, 2003; 10: 27–36
- [93] Söhl G., Willecke K.: Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc. Res.*, 2004; 62: 228–232
- [94] Solan J.L., Lampe P.D.: Key connexin 43 phosphorylation events regulate the gap junction life cycle. *J. Membr. Biol.*, 2007; 217: 35–41
- [95] Sosinsky G.E., Nicholson B.J.: Structural organization of gap junction channels. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1711: 99–125
- [96] Spray D.C., Ye Z.C., Ransom B.R.: Functional connexin “hemichannels”: a critical appraisal. *Glia*, 2006; 54: 758–773
- [97] Stout C., Goodenough D.A., Paul D.L.: Connexins: functions without junctions. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2004; 16: 507–512
- [98] Sulowska M., Kańczuga-Koda L., Sulowski S., Bernaczyk P., Wincewicz A., Koda M., Reszeć J., Baltaziak M., Cylwik J.: Udział koneksyn w fizjologii i patologii ośrodkowego układu nerwowego. *Aktualności Neurologiczne*, 2004; 4: 60–64
- [99] Sulowski S., Sulowska M., Skrzydlewska E.: Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis. *Pol. J. Pathol.*, 1999; 50: 227–233
- [100] Török K., Stauffer K., Evans W.H.: Connexin 32 of gap junctions contains two cytoplasmic calmodulin-binding domains. *Biochem. J.*, 1997; 326: 479–483
- [101] Toyofuku T., Yabuki M., Otsu K., Kuzuya T., Hori M., Tada M.: Direct association of the gap junction protein connexin-43 with ZO-1 in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 12725–12731
- [102] Trosko J.E., Ruch R.J.: Cell-cell communication in carcinogenesis. *Front. Biosci.*, 1998; 3: d208–d236
- [103] Unger V.M., Kumar N.M., Gilula N.B., Yeager M.: Three-dimensional structure of a recombinant gap junction membrane channel. *Science*, 1999; 283: 1176–1180
- [104] Vinken M., Vanhaecke T., Papeleu P., Snykers S., Henkens T., Rogiers V.: Connexins and their channels in cell growth and cell death. *Cell Signal.*, 2006; 18: 592–600
- [105] Wang X.G., Peracchia C.: Chemical gating of heteromeric and heterotypic gap junction channels. *J. Membr. Biol.*, 1998; 162: 169–176
- [106] Wei C.J., Xu X., Lo C.W.: Connexins and cell signaling in development and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2004; 20: 811–838
- [107] Wells W.A., Bonetta L.: Defining gap junctions. *J. Cell Biol.*, 2005; 169: 379
- [108] White T.W., Paul D.L.: Genetic diseases and gene knockouts reveal diverse connexin functions. *Annu. Rev. Physiol.*, 1999; 61: 283–310
- [109] Willecke K., Eiberger J., Degen J., Eckardt D., Romualdi A., Güldenagel M., Deutsch U., Söhl G.: Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol. Chem.*, 2002; 383: 725–737
- [110] Xie H., Laird D.W., Chang T.H., Hu V.W.: A mitosis-specific phosphorylation of the gap junction protein connexin43 in human vascular cells: biochemical characterization and localization. *J. Cell Biol.*, 1997; 137: 203–210
- [111] Xu X., Li W.E., Huang G.Y., Meyer R., Chen T., Luo Y., Thomas M.P., Radice G.L., Lo C.W.: Modulation of mouse neural crest cell motility by N-cadherin and connexin 43 gap junctions. *J. Cell Biol.*, 2001; 154: 217–230
- [112] Yahuaca P., Ek-Vitorin J.F., Rush P., Delmar M., Taffet S.M.: Identification of a protein kinase activity that phosphorylates connexin43 in a pH-dependent manner. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2000; 33: 399–406
- [113] Yeager M., Nicholson B.J.: Structure of gap junction intercellular channels. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1996; 6: 183–192
- [114] Yeager M., Unger V.M., Falk M.M.: Synthesis, assembly and structure of gap junction intercellular channels. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1998; 8: 517–524
- [115] Zimmer D.B., Green C.R., Evans W.H., Gilula N.B.: Topological analysis of the major protein in isolated intact rat liver gap junctions and gap junction-derived single membrane structures. *J. Biol. Chem.*, 1987; 262: 7751–7763