

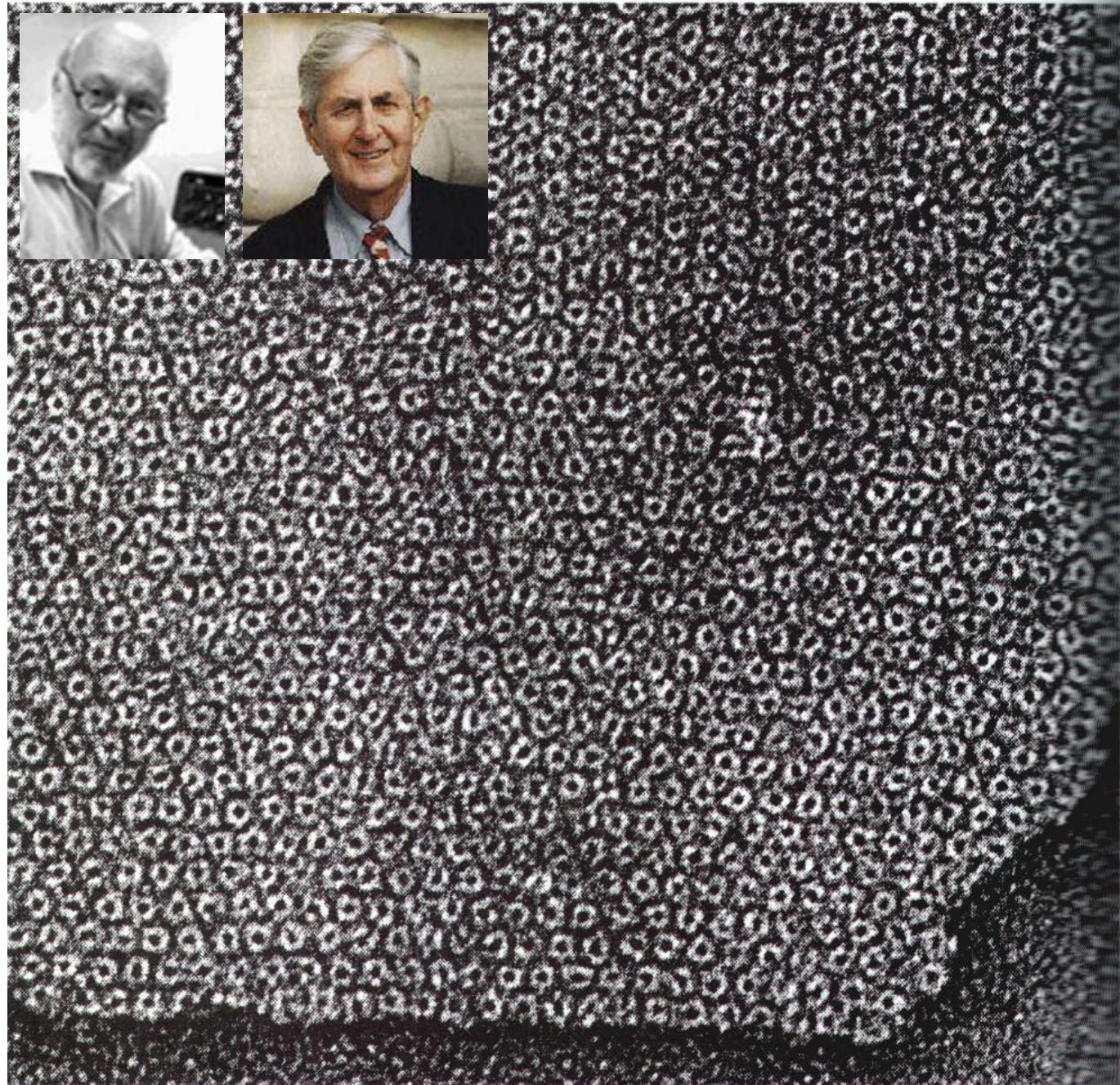
Χασμοσύνδεσμοι Gap Junctions

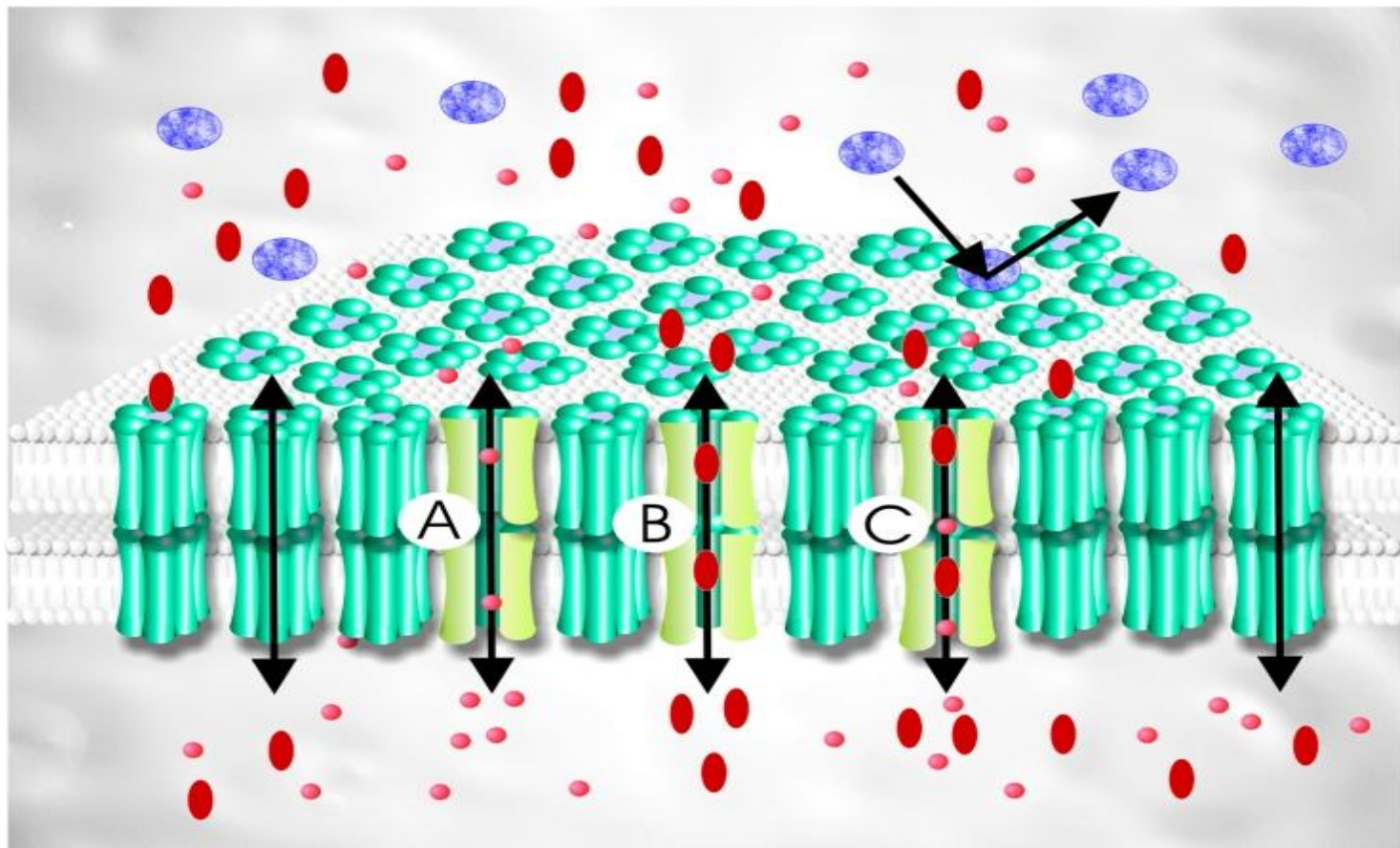
1967. Revel και
Karnovsky πρότειναν
τον όρο gap
junction,
μελετώντας τις
συνδέσεις ανάμεσα
στα καρδιακά
κύτταρα ποντικού.



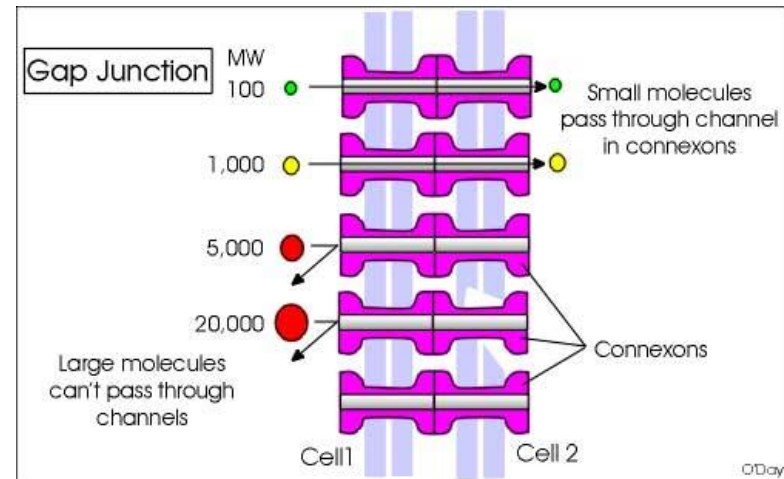
1993. Ανακαλύφθηκε
στον άνθρωπο η
πρώτη γενετική
ασθένεια που
συνδεόταν με
μεταλλάξεις των
χασμοσυνδέσμων.

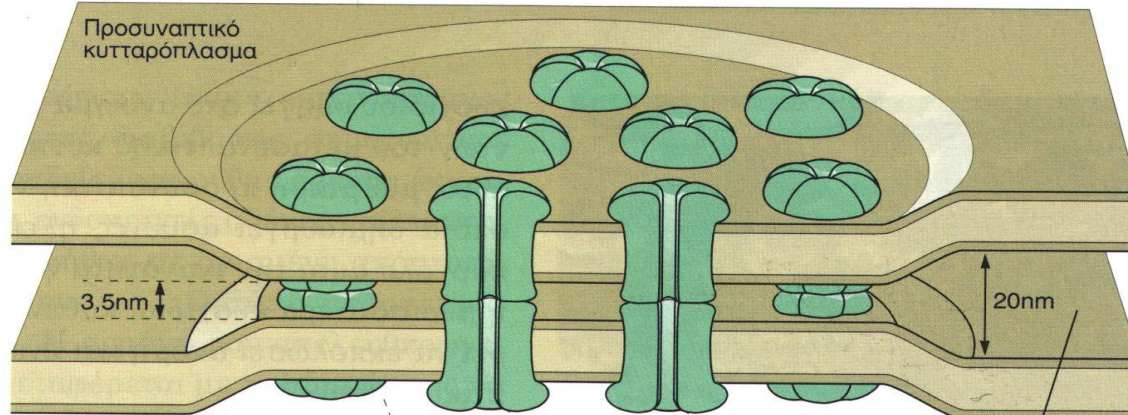
Χασμοσύνδεσμοι
βρέθηκαν σε όλους
τους ιστούς εκτός
από τα
ερυθροκύτταρα, τα
σπερματοζωάρια και
τα σκελετικά μυϊκά
κύτταρα.





Οι χασμοσύνδεσμοι επιτρέπουν τη μεταφορά ιόντων, μεταβολιτών και δεύτερων διαβιβαστών μικρότερων του 1 kDa (Ca^{2+} , IP_3 , cAMP , ATP ..)





Μετασυναπτικό
κυτταρόπλασμα

Δίαυλος που σχηματίζεται
από πόρους της κάθε
μεμβράνης

Φυσιολογικός
εξωκυτταρικός
χώρος

6 υπομονάδες
κοννεξίνης =
1 κοννεξόνιο
(ημιδιαύλος)

κλειστός

ανοιχτός

Εξωκυτταρική
πλευρά

Κυτταροπλασματική
πλευρά

Εξωκυτταρική
πλευρά

Εξωκυτταρικές αγκύλες
ομόφιλων αλληλεπιδράσεων

Καθεμία από τις 6 κοννεξίνες
έχει 4 διαμεμβρανικές περιοχές

Κυτταροπλασματική
πλευρά

Κυτταροπλασματικές αγκύλες
ρύθμισης

Στην **καρδιά**, εξασφαλίζουν
τη συντονισμένη σύσπαση
των καρδιομυοκυττάρων.

Στο **νευρικό σύστημα**, οι
χασμοσύνδεσμοι δημιουργούν
ηλεκτρικές συνάψεις,
μέγιστη ταχύτητα,
συγχρονισμένη πυροδότηση
(firing).

Σε **μη διεγέρσιμα κύτταρα**,
οι χασμοσύνδεσμοι
δημιουργούν συμβιωτικές
αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε
υψηλά διαφοροποιημένα
κύτταρα (πχ τα κύτταρα του
φακού, κερατινοκύτταρα).

Οι χασμοσύνδεσμοι επίσης
δρουν και ως **καταστολείς
όγκων**.

Adjacent plasma membranes

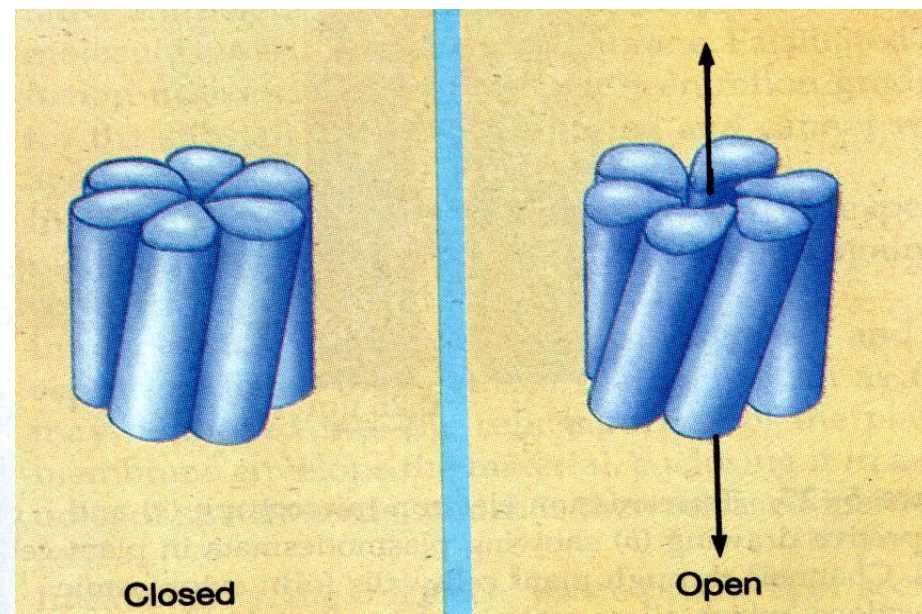
"Gap" of 2-4 nm

Two adjacent connexons forming an open channel between cells

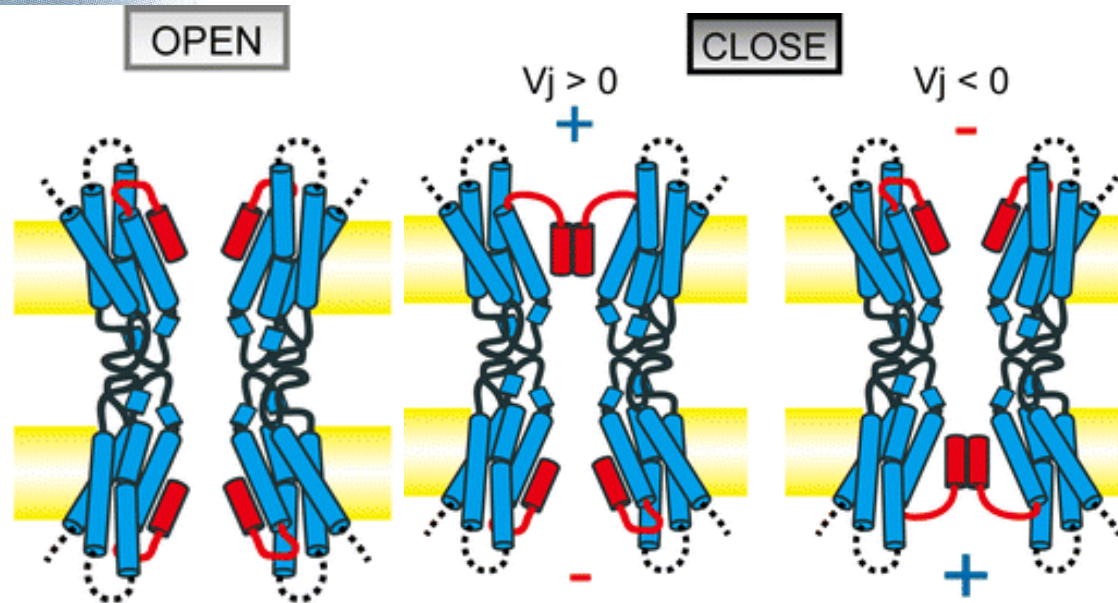
Channel (diameter 1.5 nm)

Connexon

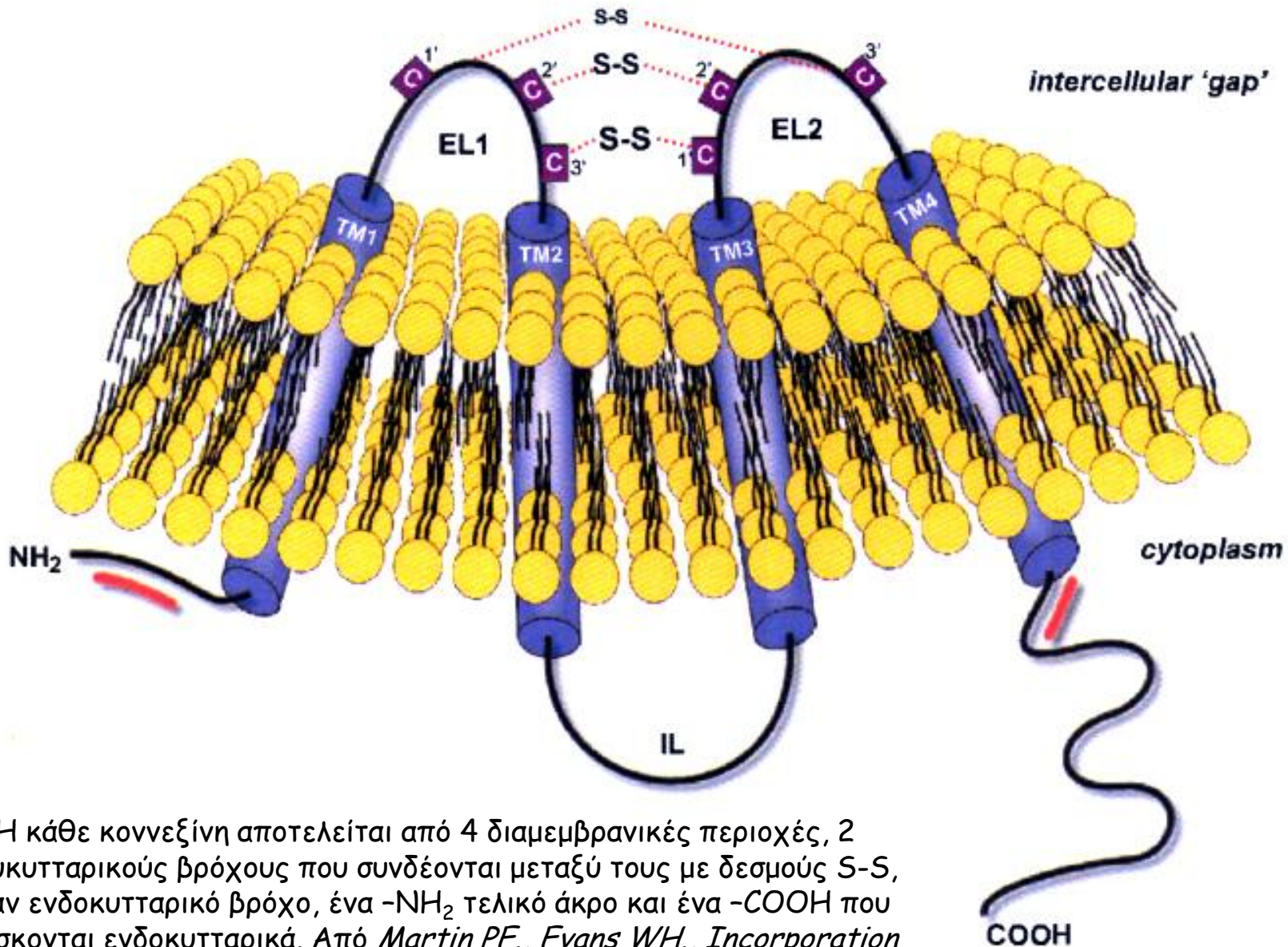
Intercellular space



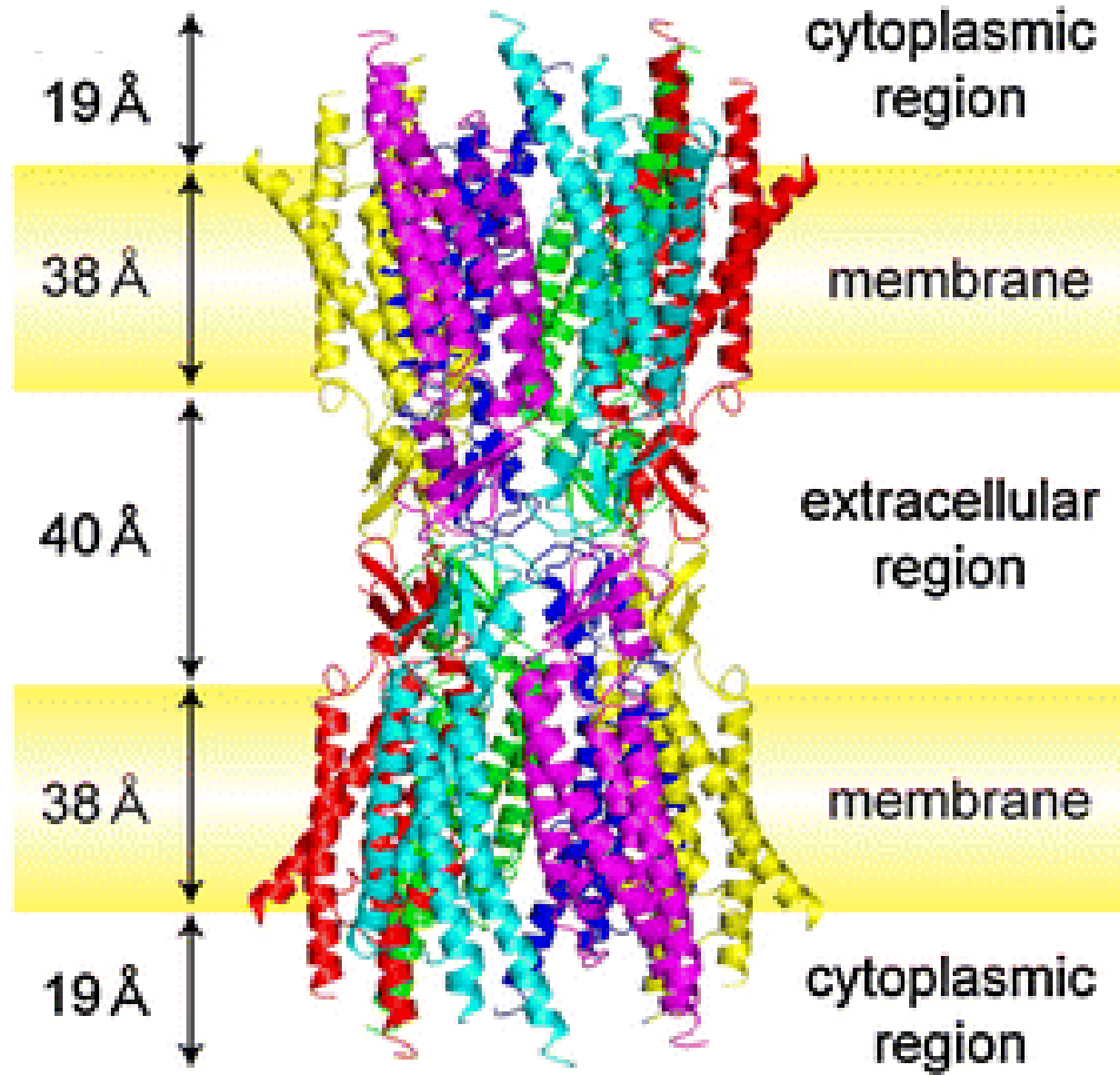
Οι χασμοσύνδεσμοι βρίσκονται σε ανοιχτή και κλειστή διαμόρφωση

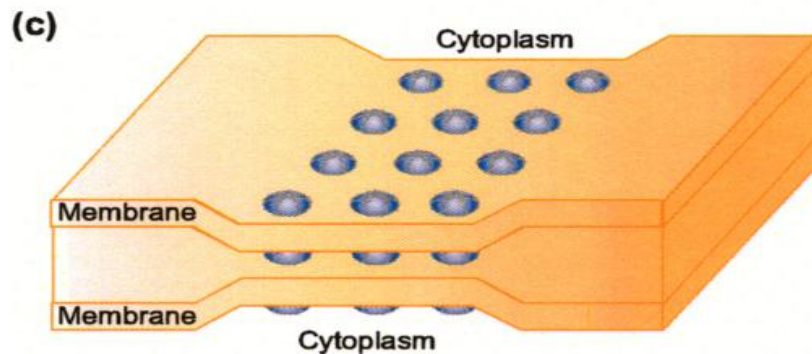
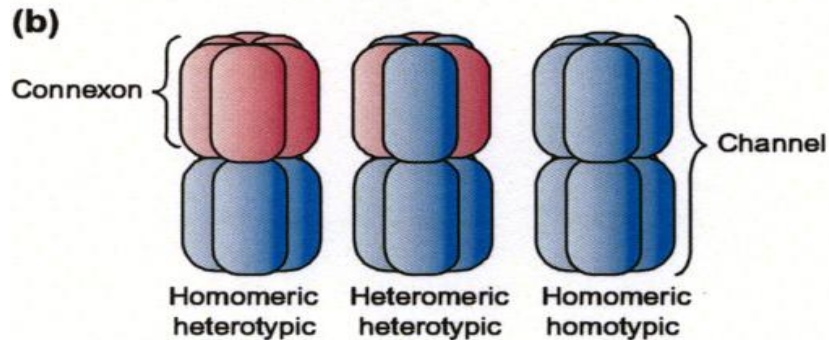
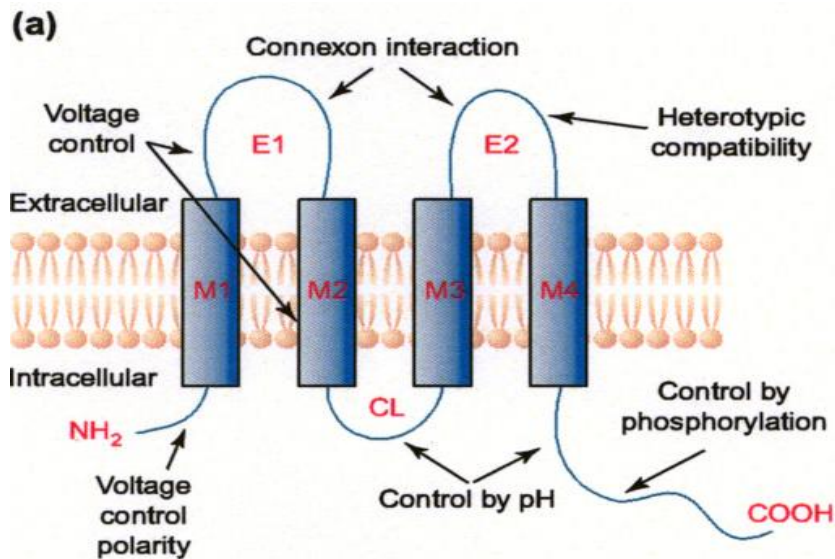


Δομή της κοννεξίνης



Η κάθε κοννεξίνη αποτελείται από 4 διαμεμβρανικές περιοχές, 2 εξωκυτταρικούς βρόχους που συνδέονται μεταξύ τους με δεσμούς S-S, έναν ενδοκυτταρικό βρόχο, ένα -NH₂ τελικό άκρο και ένα -COOH που βρίσκονται ενδοκυτταρικά. Από *Martin PE., Evans WH., Incorporation of connexins into plasma membranes and gap junctions, Cardiovascular Research, 62 (2004) 378-387.*





21 κοννεξίνες στον άνθρωπο

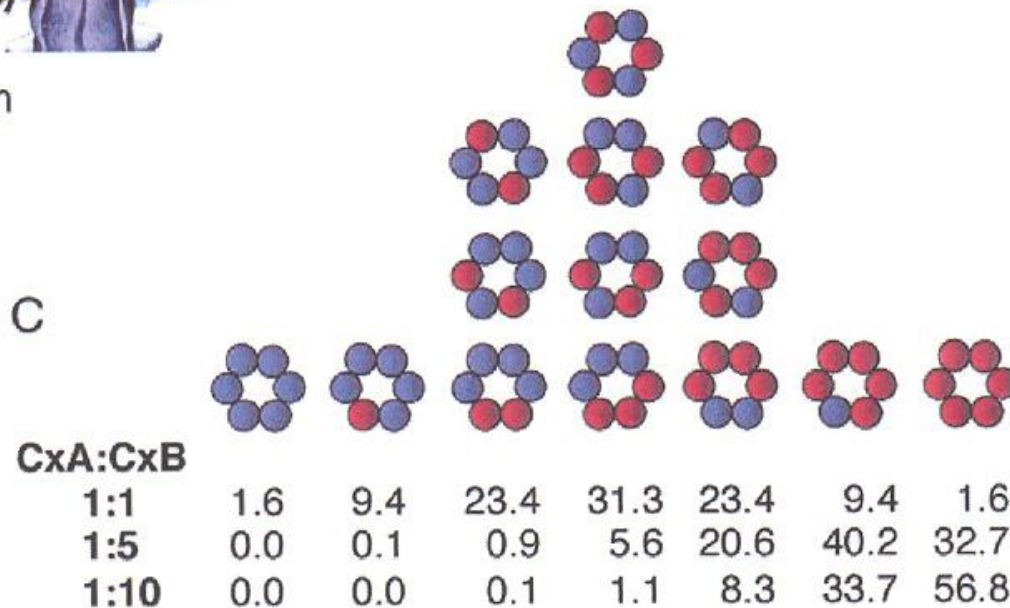
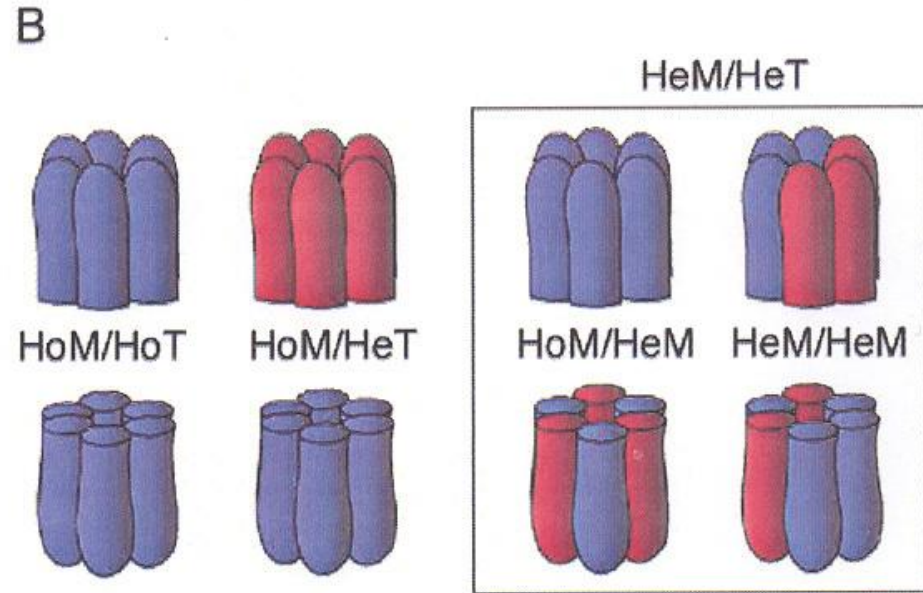
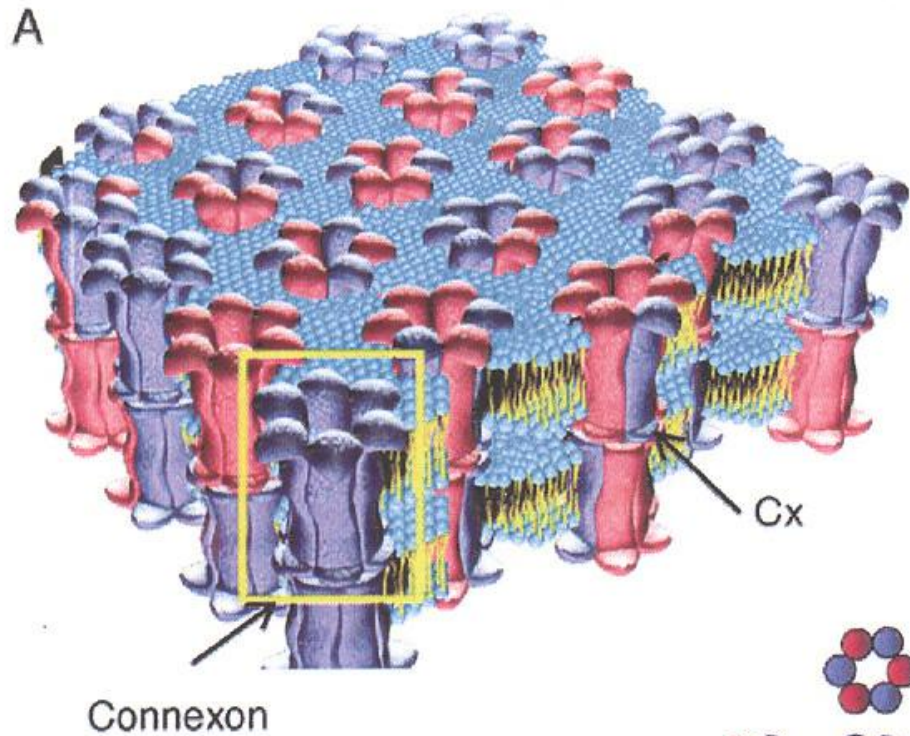
Ομάδα α: Cx37, Cx40, Cx43, Cx46, Cx50, Cx59, Cx62

Ομάδα β: Cx25, Cx26, Cx30, Cx30.3, Cx31, Cx31.1, Cx32

Ομάδα γ: Cx30.2, Cx45, Cx47

Ομάδα δ: Cx31.9, Cx36, Cx40.1

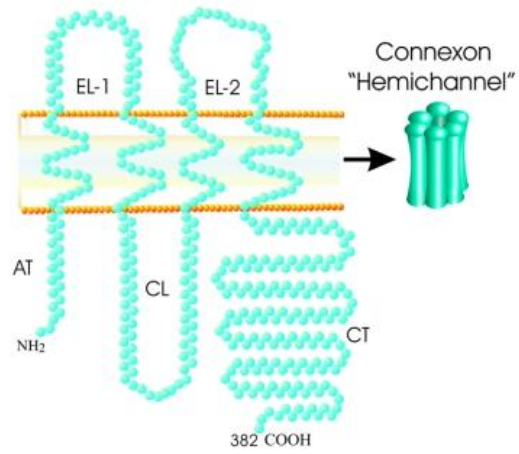
Ομάδα ε: Cx23



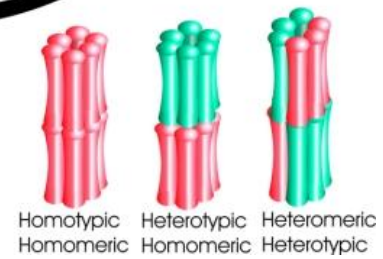
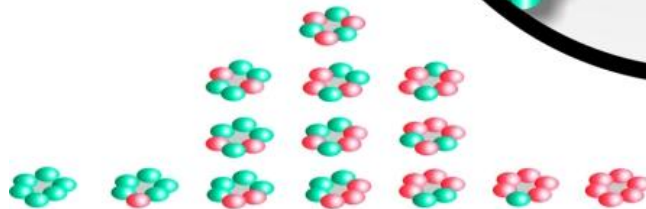
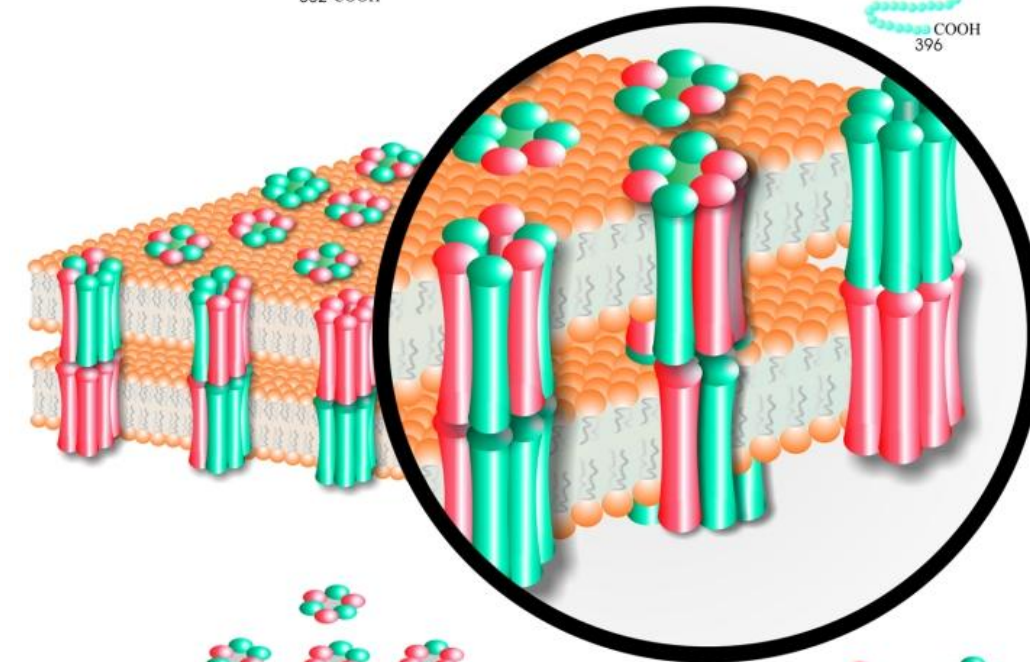
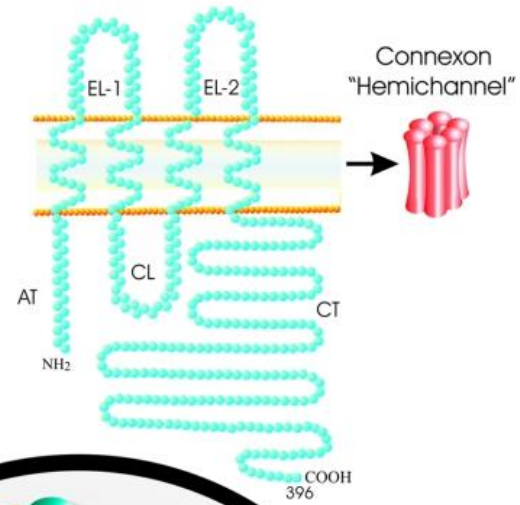
Όταν δυο κύτταρα συνεκφράζουν δύο είδη κοννεξινών, εμφανίζονται 14 πιθανές διαμορφώσεις χασμοσυνδέσμων, με συγκεκριμένες αναλογίες.

Ωστόσο, **ετερομερή κοννεξόνια δημιουργούνται μόνο εάν οι κοννεξίνες είναι συμβατές μεταξύ τους**. Π.χ. δεν σχηματίζονται κοννεξόνια με Cx43 και Cx26.

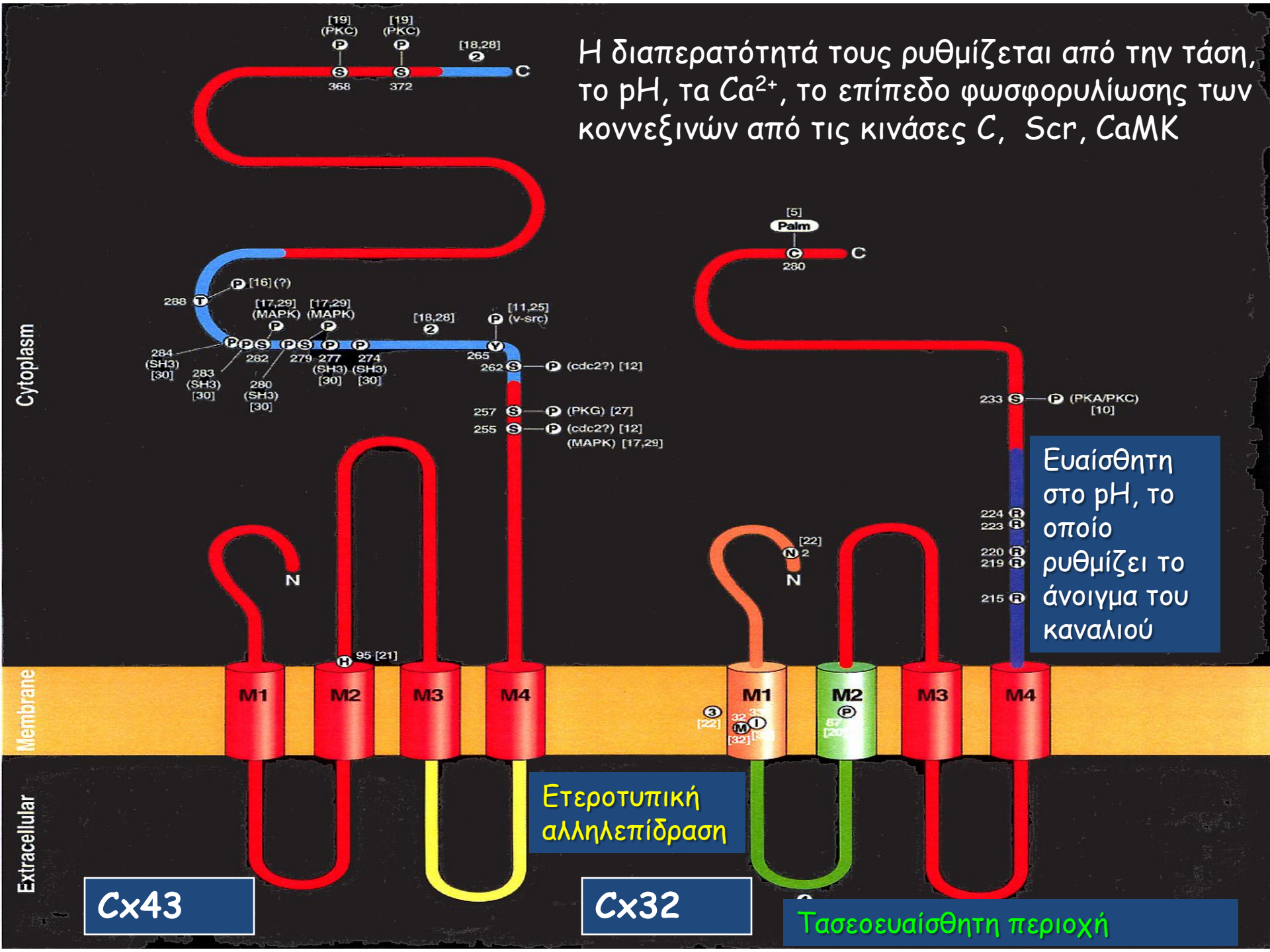
Cx43



Cx45



Η διαπερατότητά τους ρυθμίζεται από την τάση, το pH, τα Ca^{2+} , το επίπεδο φωσφορυλίωσης των κοννεξινών από τις κινάσες C, Scr, CaMK



Cytoplasm

Membrane

Extracellular

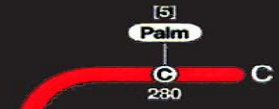
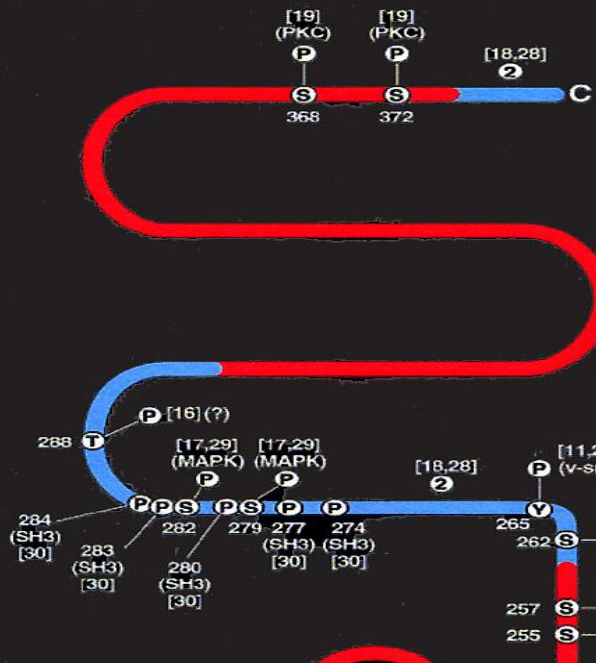
Cx43

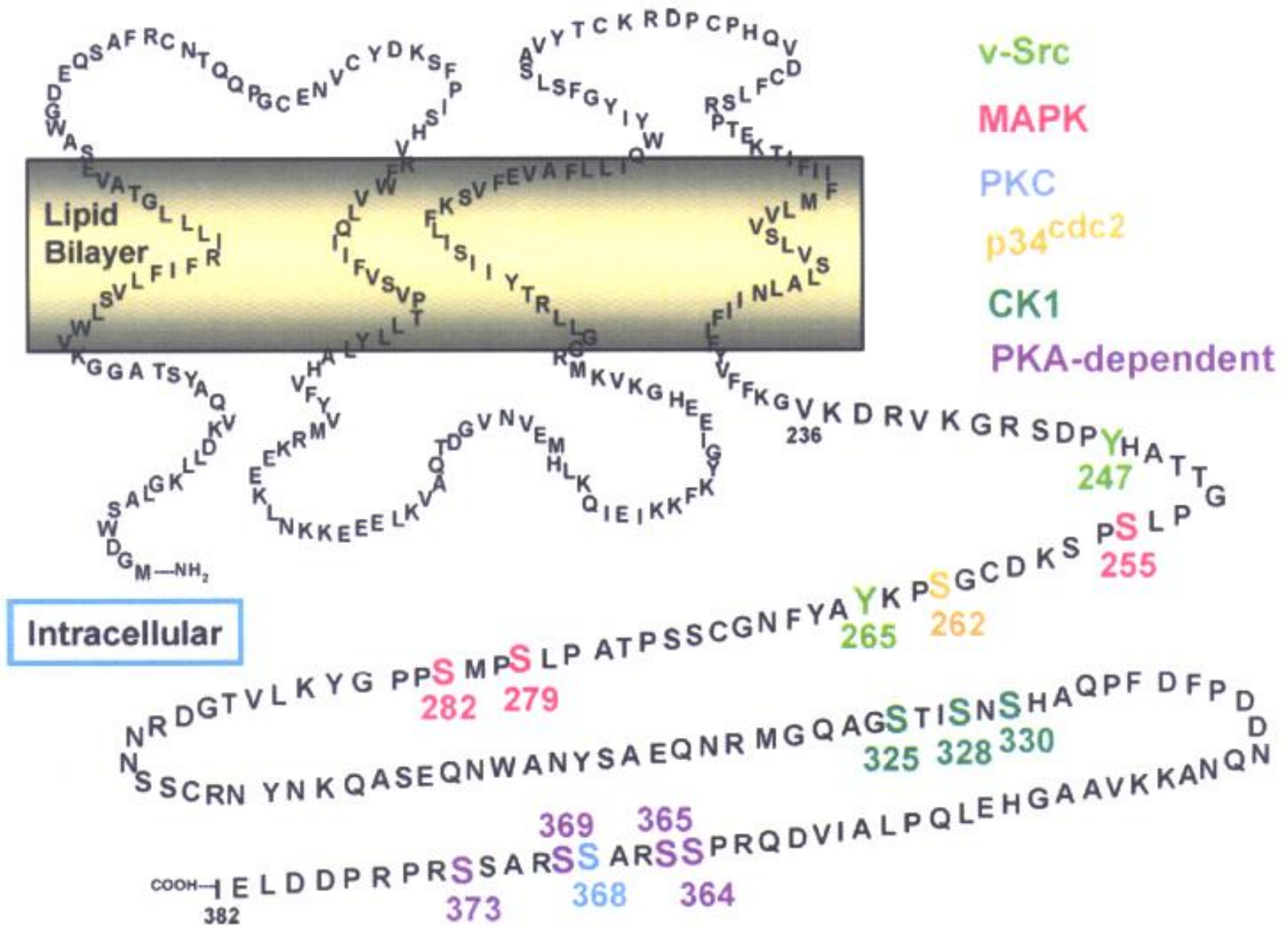
Cx32

Τασεοευαίσθητη περιοχή

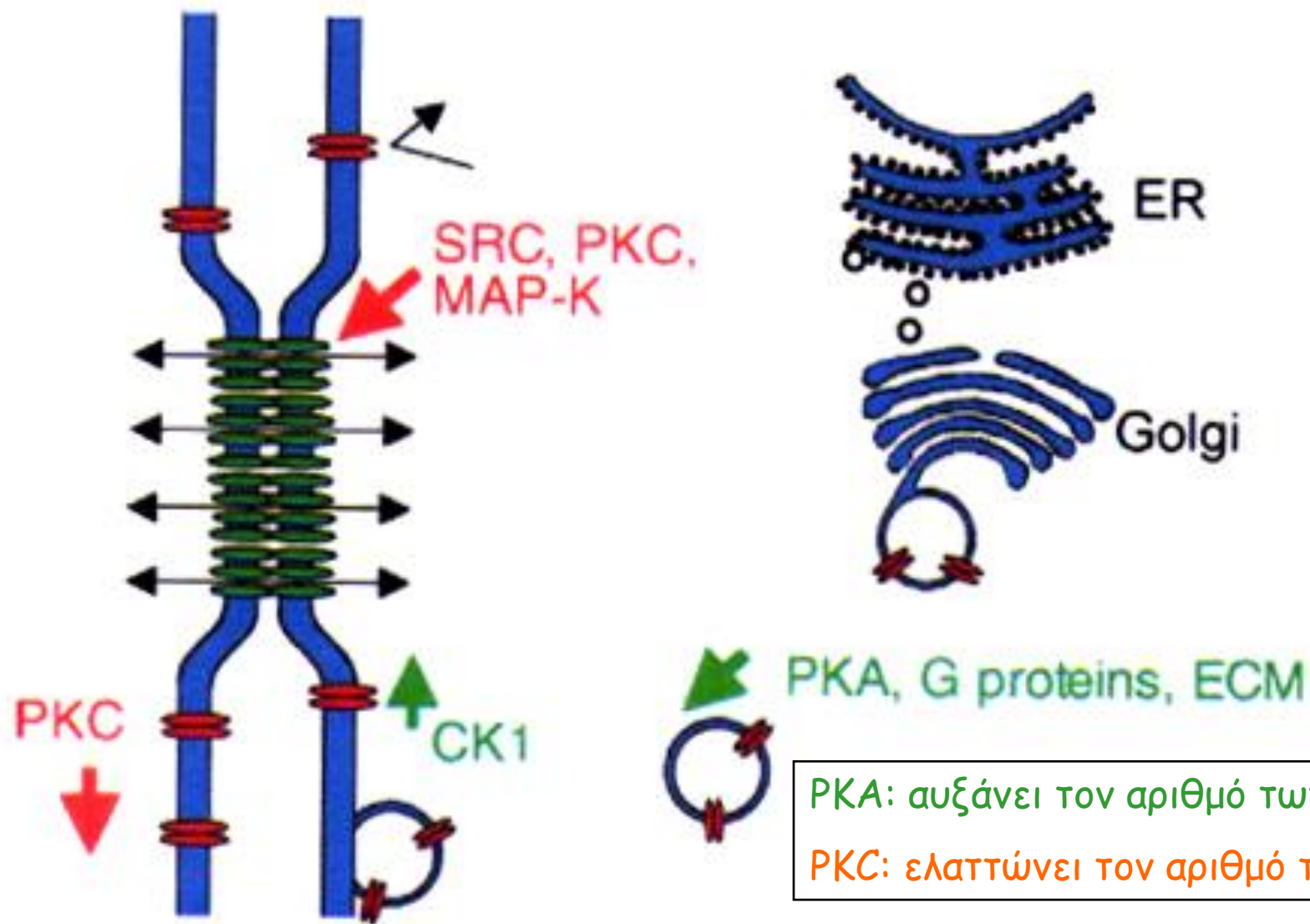
Ευαίσθητη στο pH, το οποίο ρυθμίζει το άνοιγμα του καναλιού

Ετεροτυπική αλληλεπίδραση



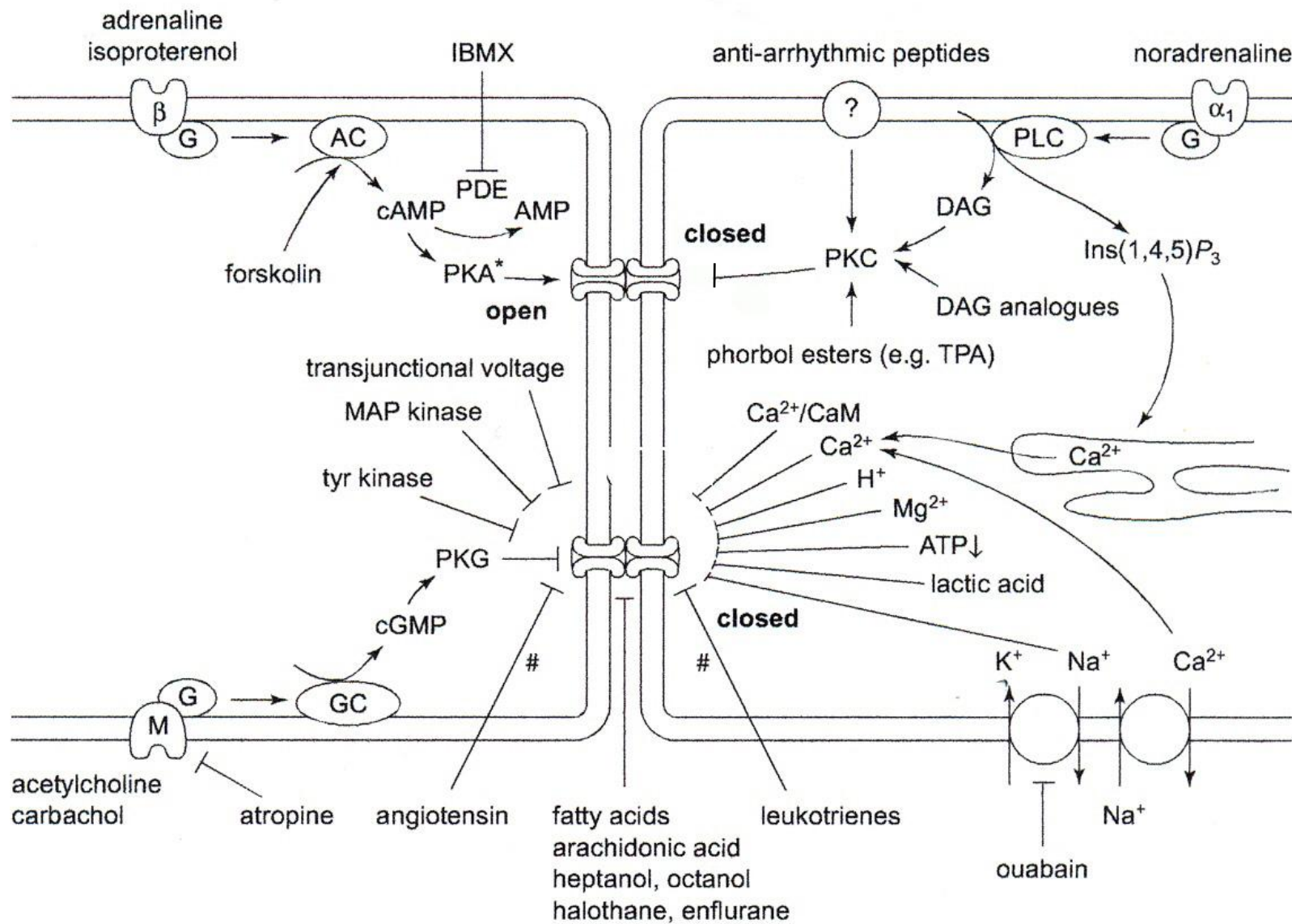


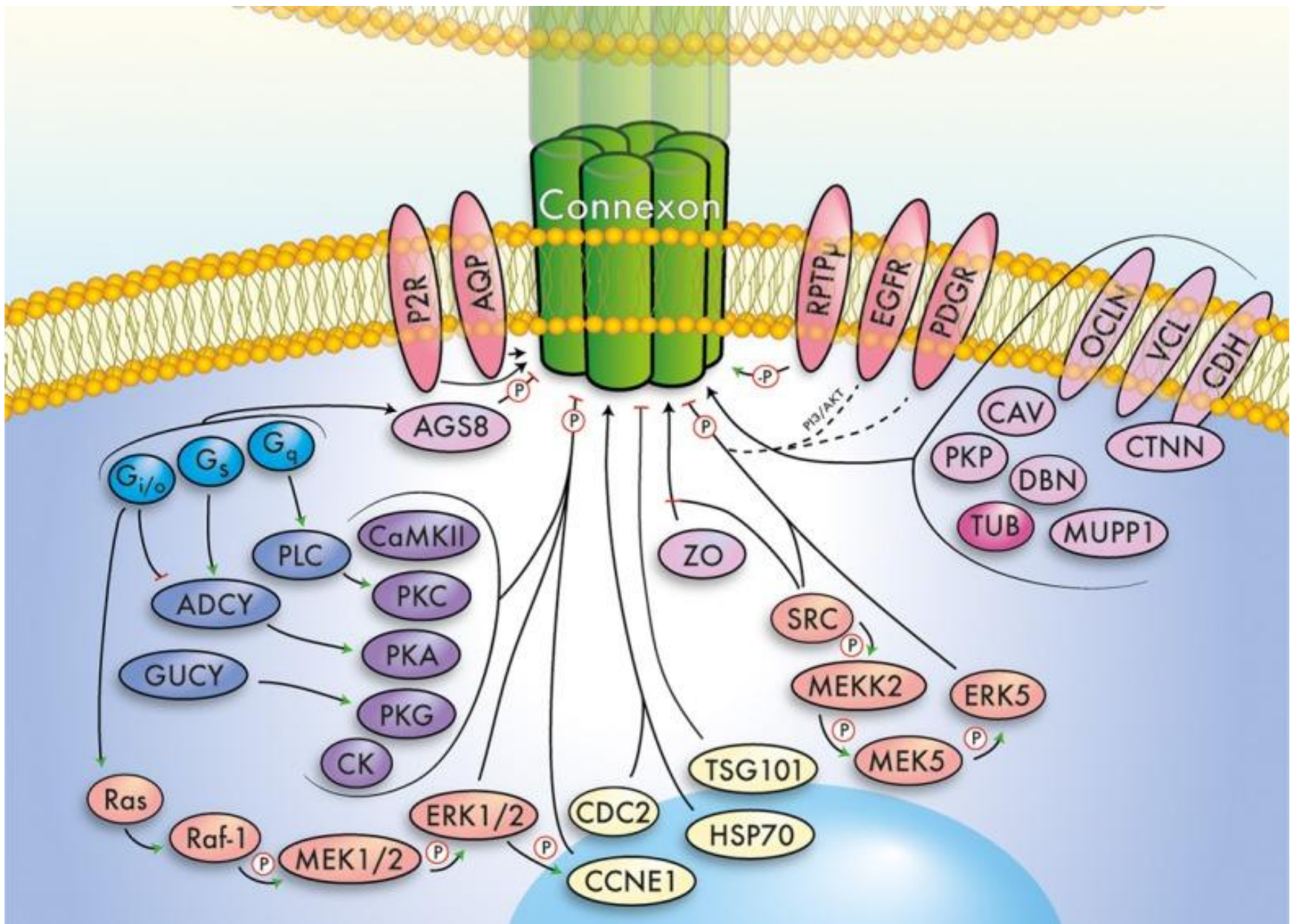
Paul D. Lampe, Alan F. Lau. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 36 (2004) 1171-86.



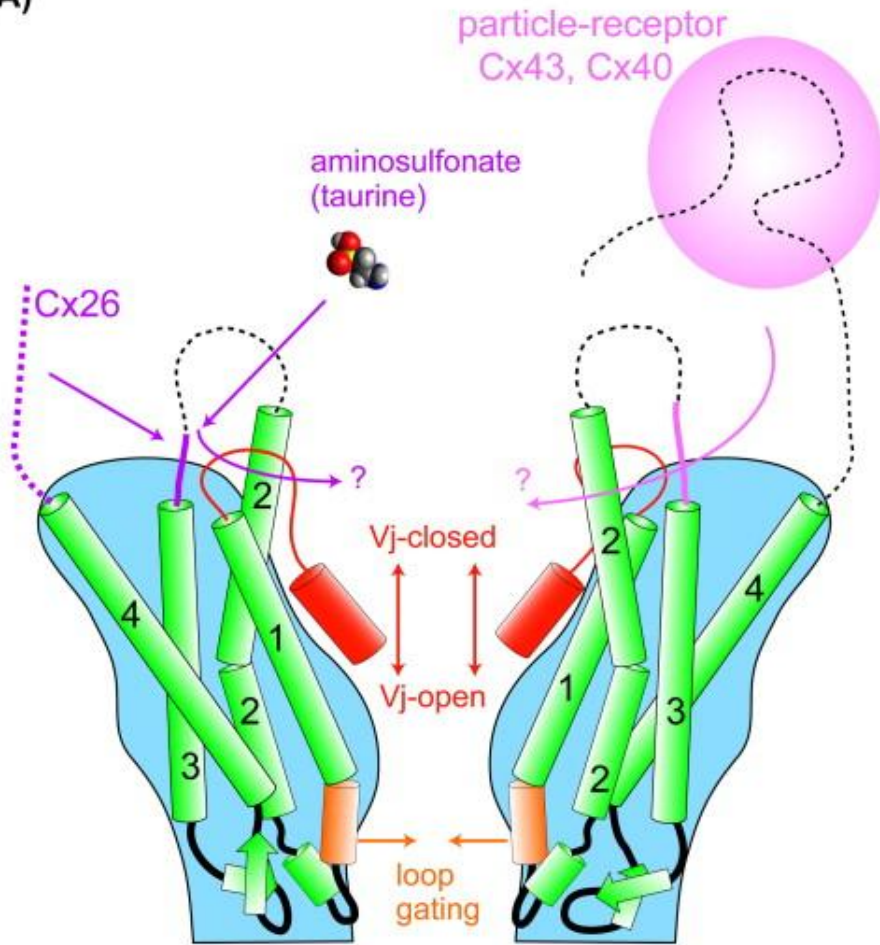
Paul D. Lampe, Alan F. Lau. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 36 (2004) 1171-86.

Ρύθμιση της διαπερατότητας των χασμοσυνδέσμων από φυσιολογικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες. Από *Dhein S., Trends in Pharmacol. Sci. 1998, 19, 229-237*





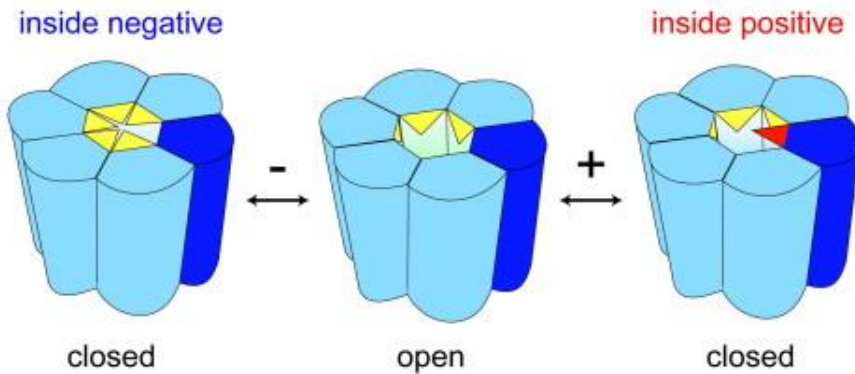
(A)



The Vj-gating (fast-gating) exhibits gating transitions within several milliseconds and is intrinsic to the hemichannel, suggesting that each hemichannel has its own gate that responds to transjunctional voltage.

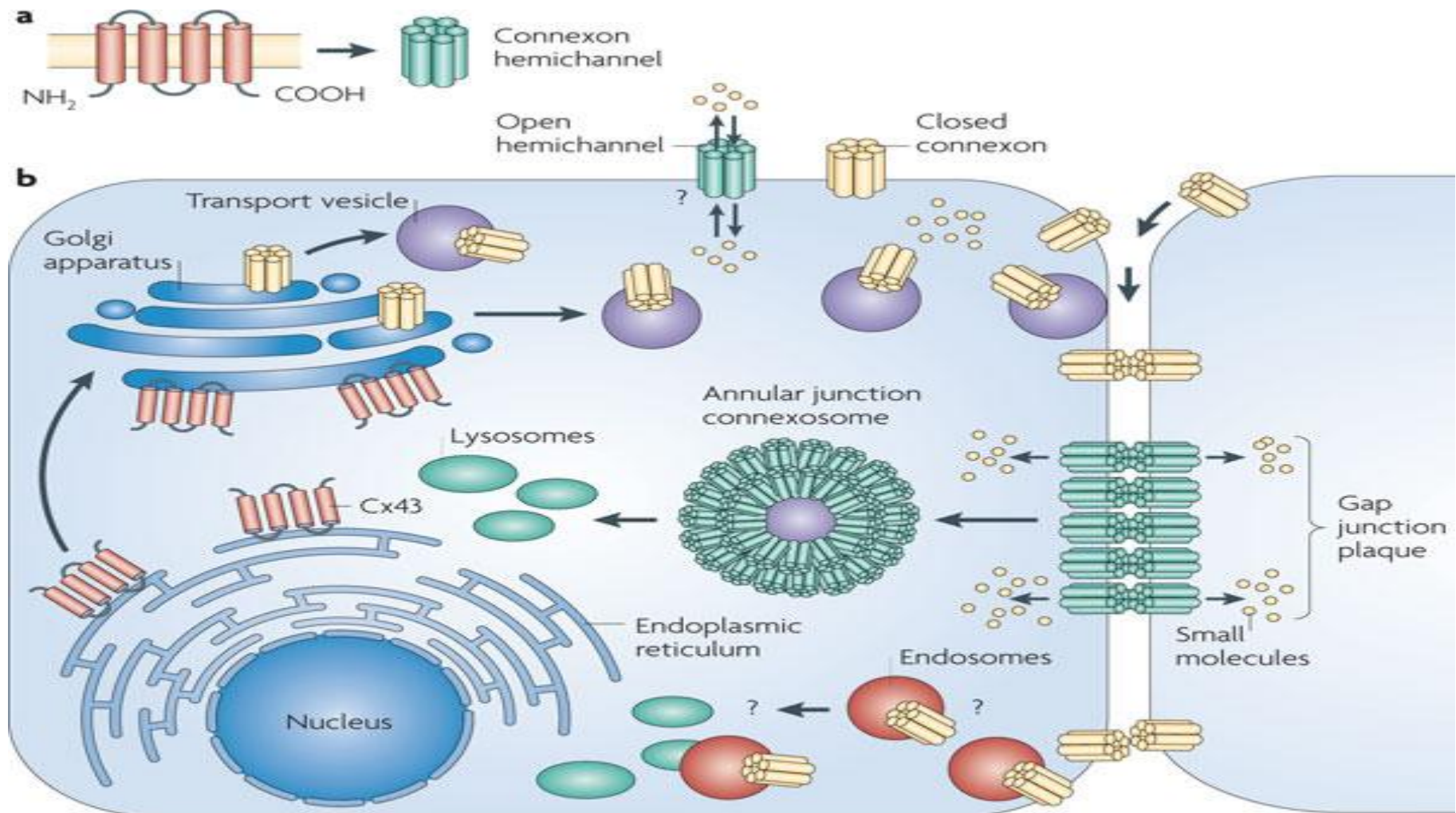
Michael Koval, Brant E. Isakson, Robert G. Gourdie and Wilhelm Just, Structure and closure of connexin gap junction channels, FEBS Letters 2014

(B)

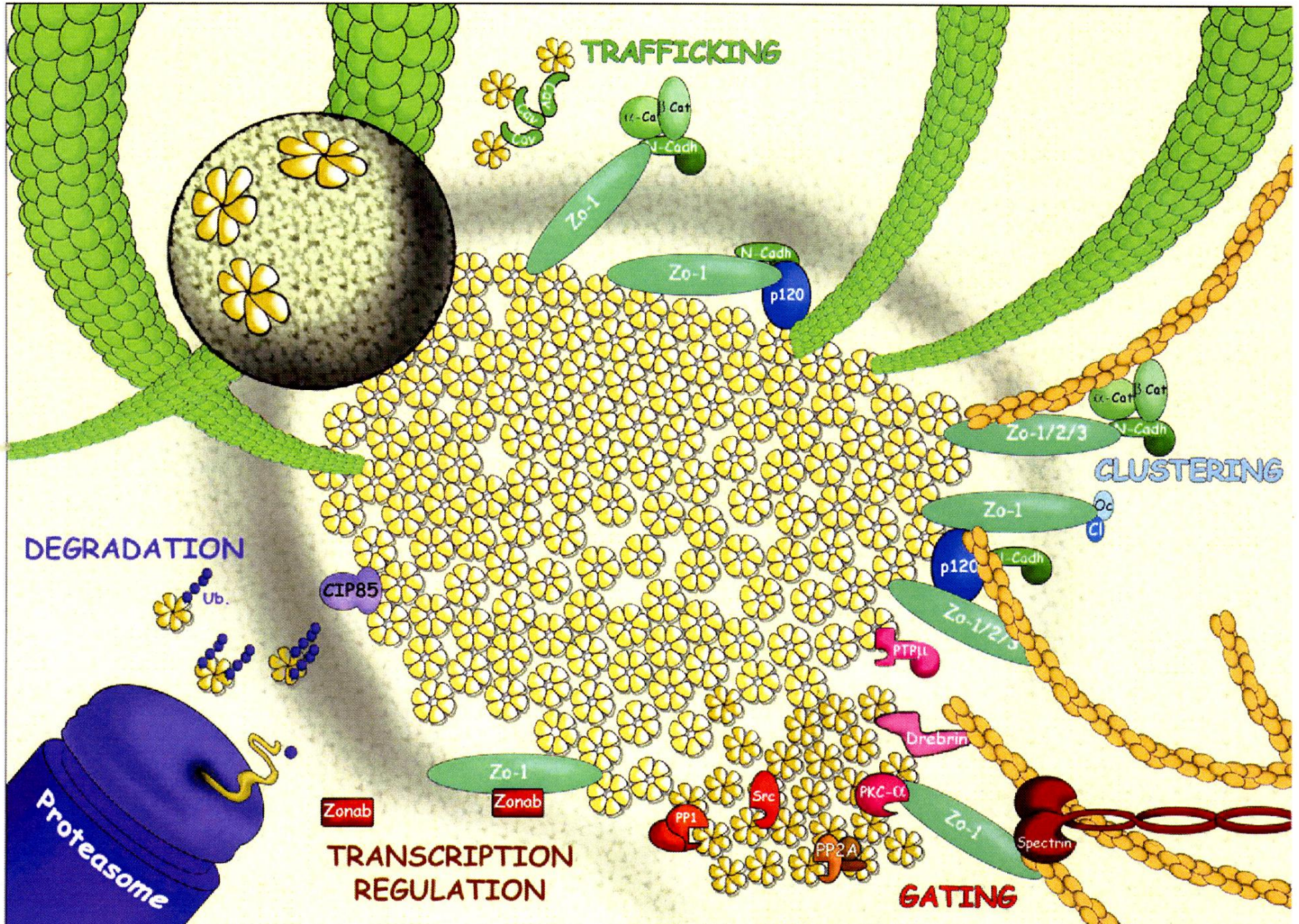


Σύνθεση και ανακύκλωση των χασμοσυνδέσμων.

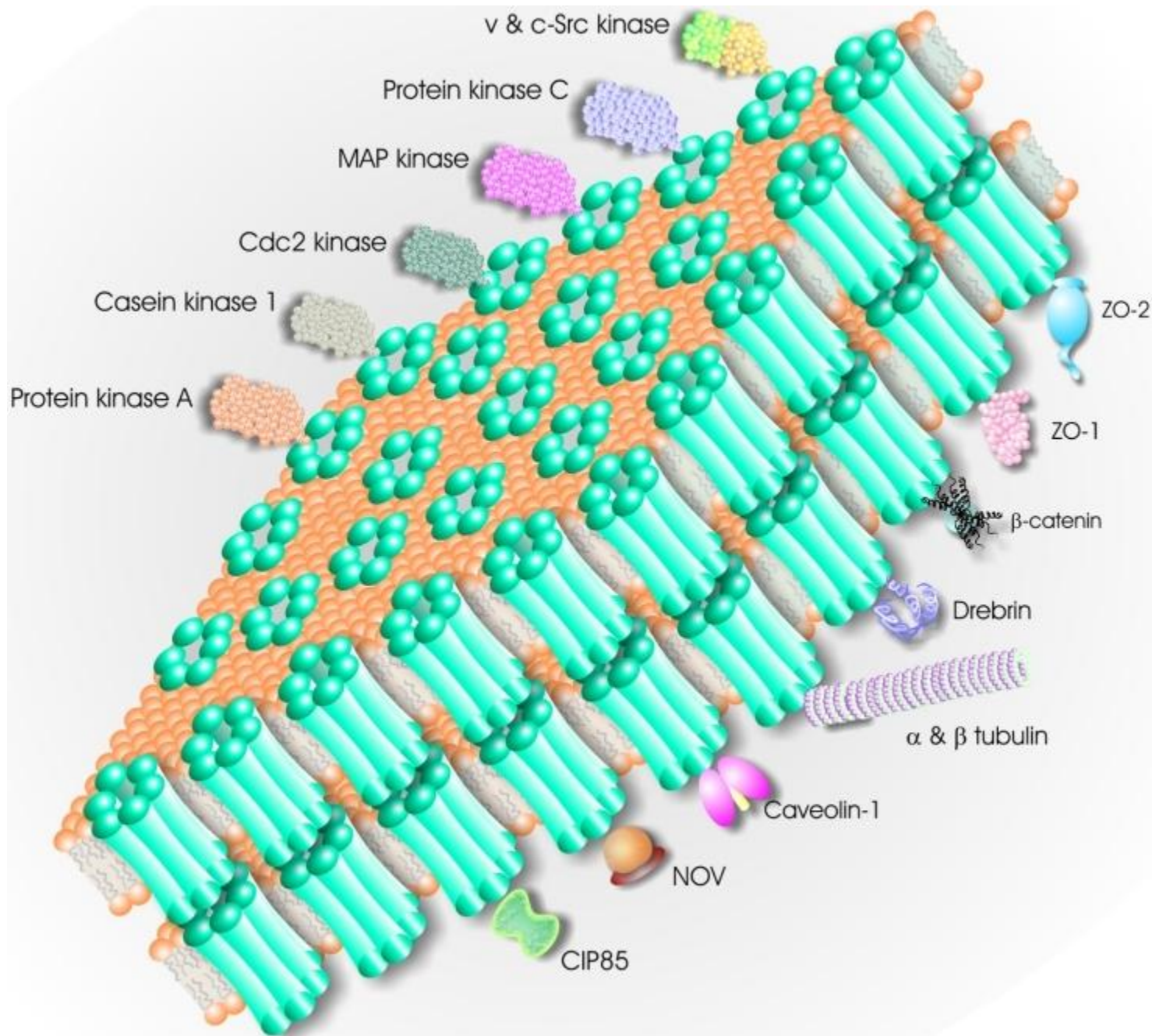
Οι κοννεξίνες παράγονται στο ΕΔ, ολιγομερίζονται και σχηματίζουν τα κοννεξόνια, τα οποία μεταφέρονται στην πλασματική μεμβράνη. Εκεί, ο χρόνος ζωής τους είναι μικρός (1,3h) και σύντομα ουβικουιτινιώνονται και οδηγούνται στα πρωτεοσώματα



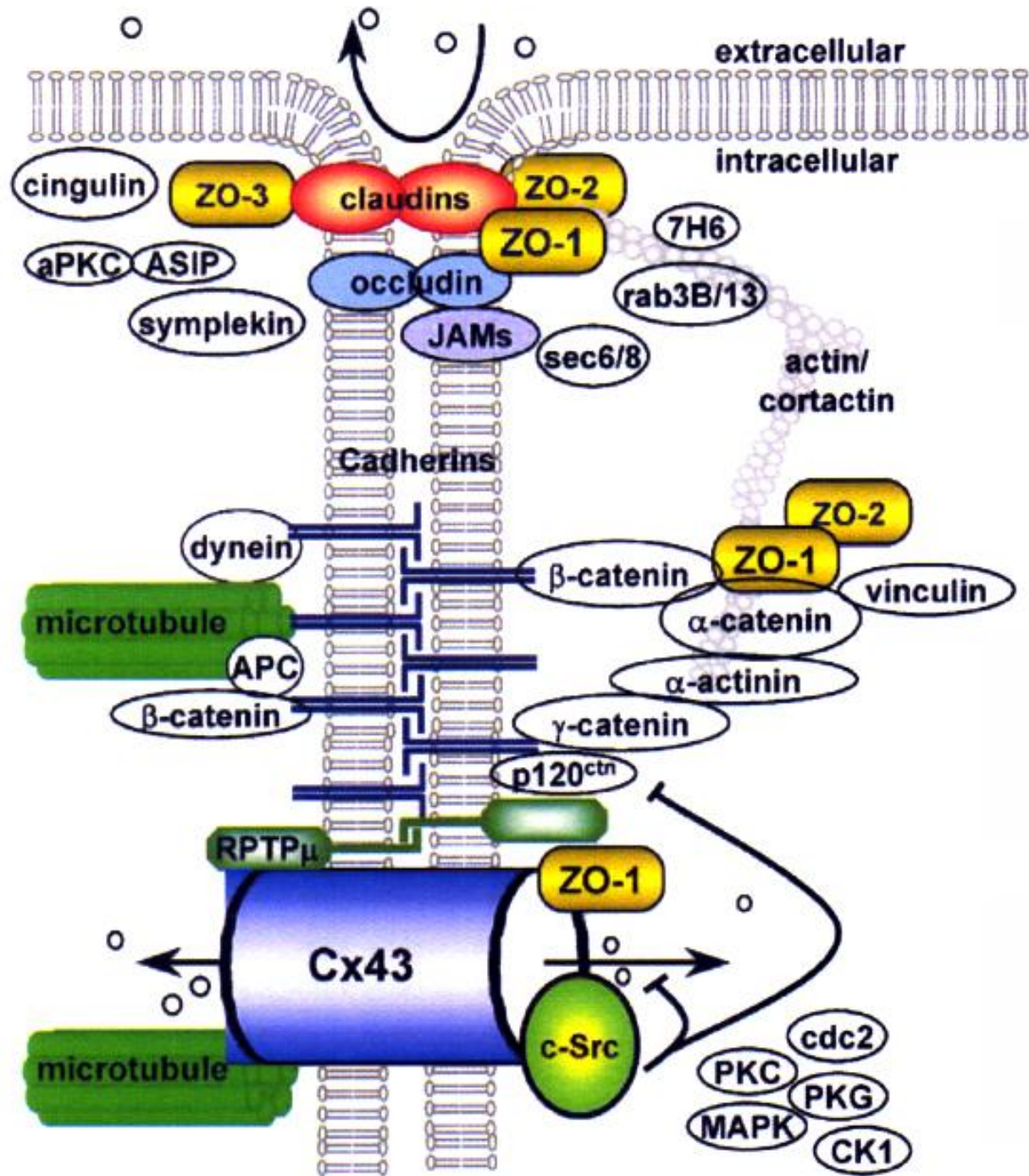
Σχηματική απεικόνιση του πρωτεϊνικού πλέγματος των χασμοσυνδέσμων (nexus)



Το ότι το πλέγμα αλλάζει σε απάντηση ενδοκυτταρικών αλλαγών, αποδεικνύει ότι είναι μια δυναμική δομή που μεταβάλλεται σύμφωνα με τις κυτταρικές ανάγκες.

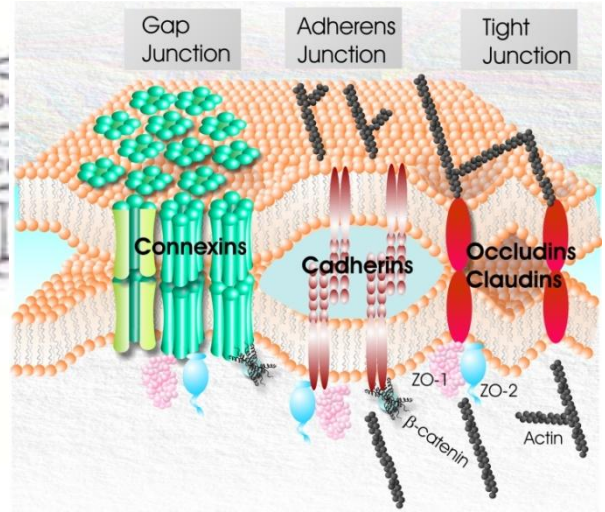
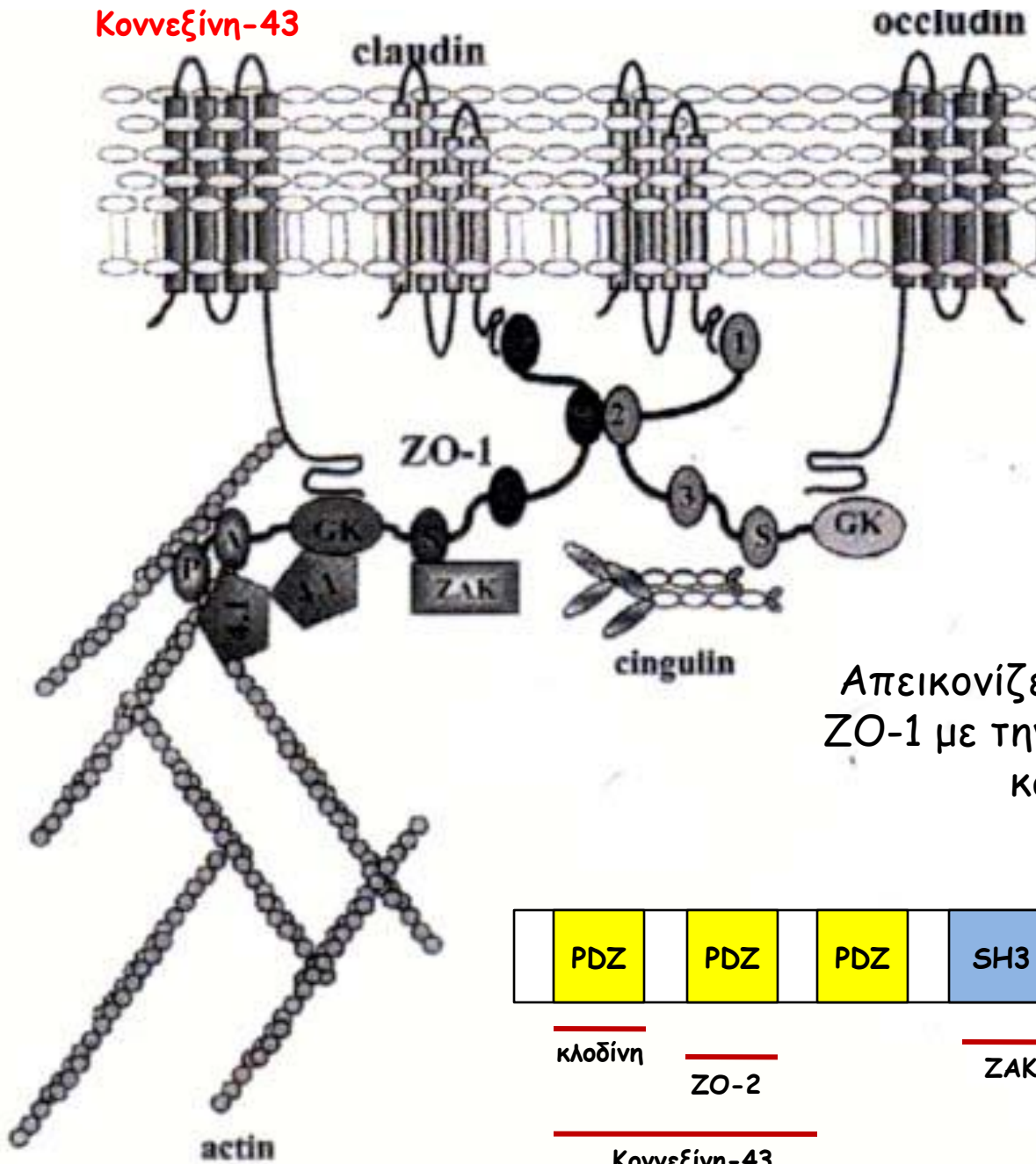


Σχηματική απεικόνιση
του πρωτεϊνικού
πλέγματος των
χασμοσυνδέσμων
(nexus).

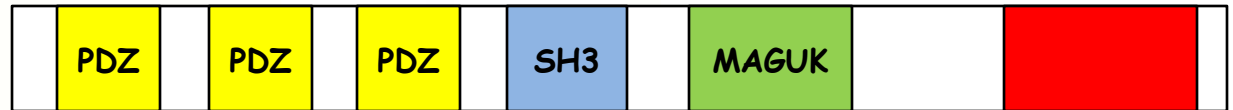


Ben N.G. Giepmans, Gap junctions and connexin-interacting proteins. Cardiovascular Research 62 (2004) 233 - 245

Κοννεξίνη-43



Απεικονίζεται η αλληλεπίδραση της ZO-1 με την οκκλουδίνη, την κλοδίνη και με την ακτίνη



κλοδίνη

ZO-2

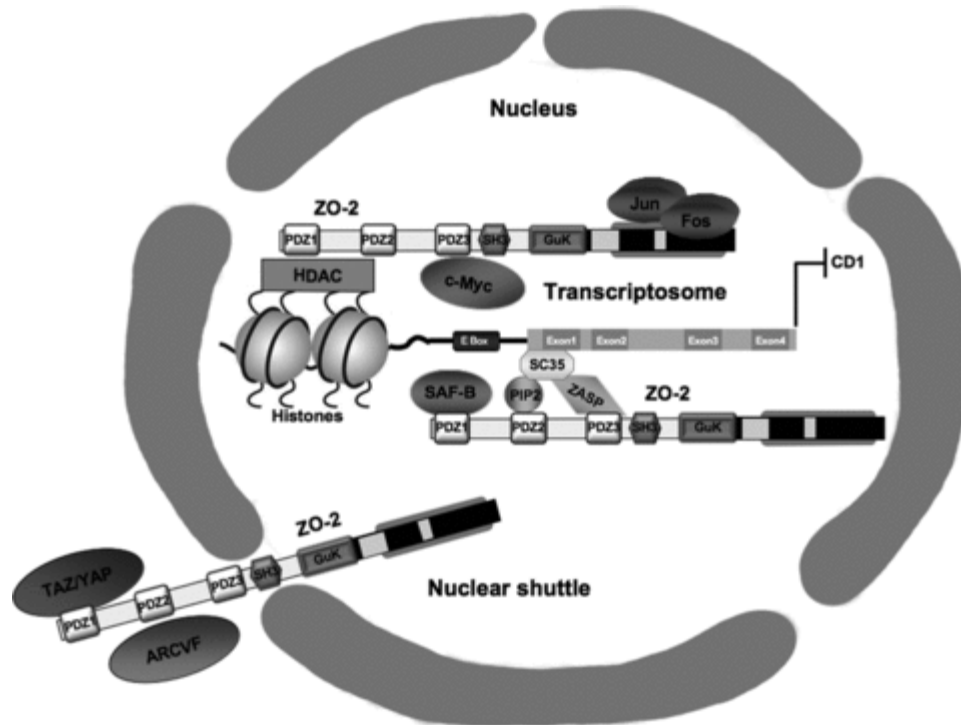
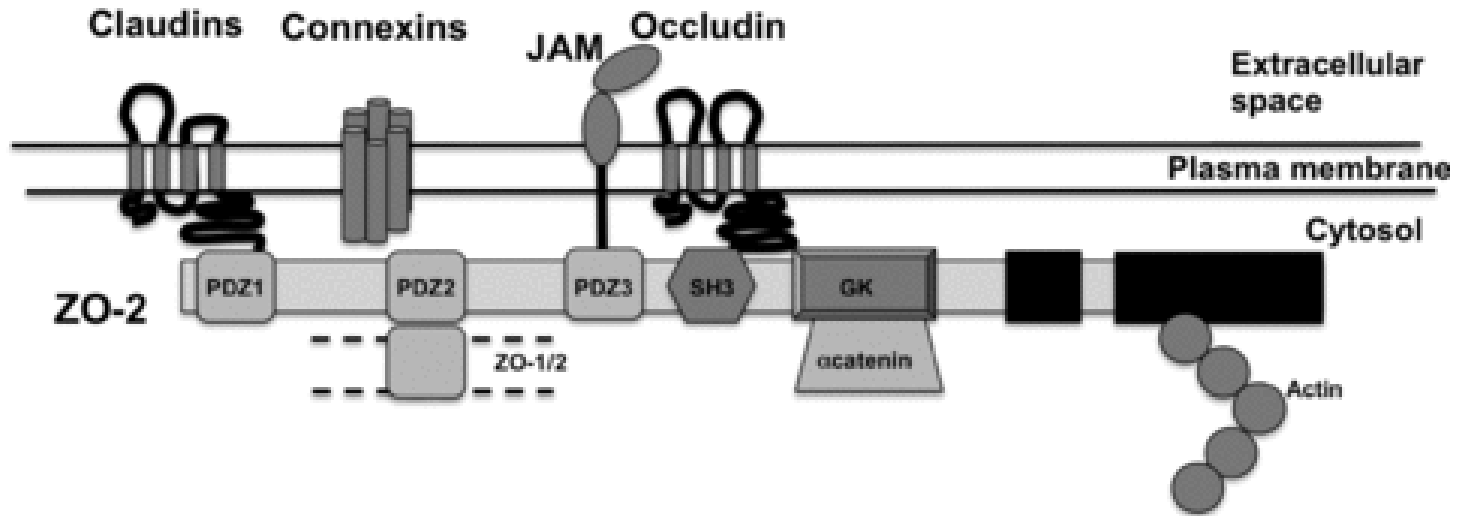
ZAK

οκκλουδίνη

ακτίνη

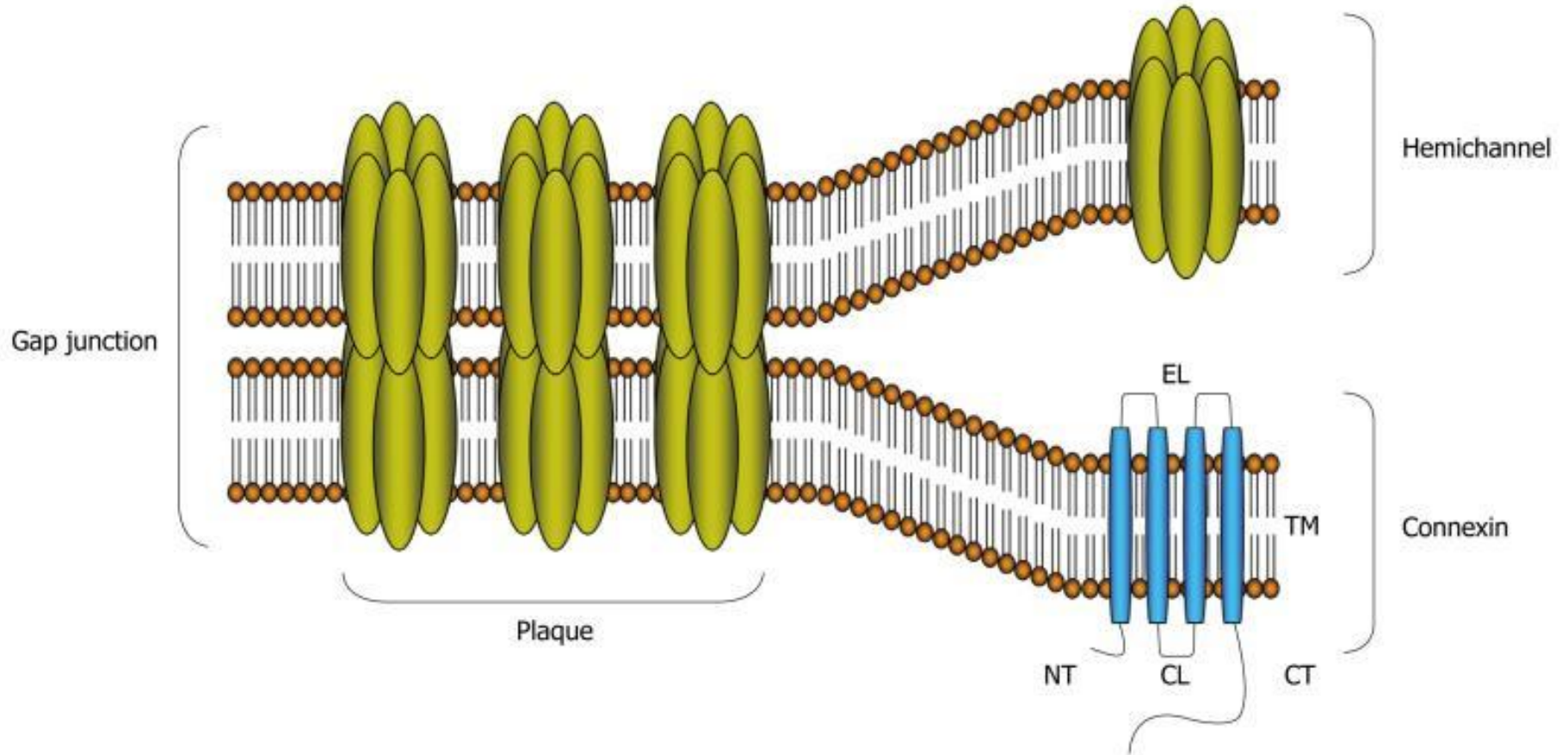
Κοννεξίνη-43

α-κατενίνη



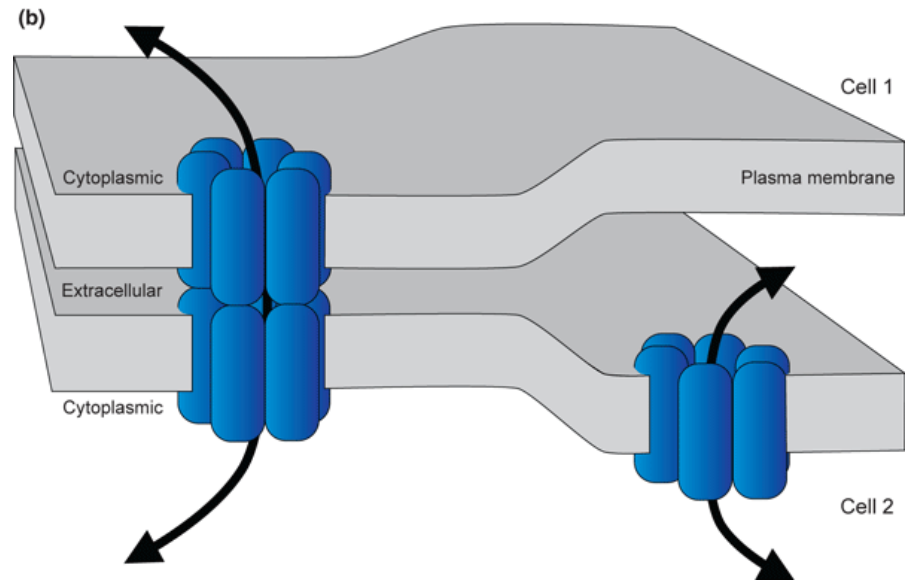
Το γεγονός ότι οι πρωτεΐνες ZO έχουν περιοχές NLS, τους επιτρέπει τη μετακίνηση ανάμεσα στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα, όπου μπορούν να μεταφέρουν σήματα και να μεταβάλουν την έκφραση γονιδίων και την κυτταρική συμπεριφορά.

Οι ημιδιάυλοι μπορεί να είναι λειτουργικοί,
κάτω από ορισμένες συνθήκες



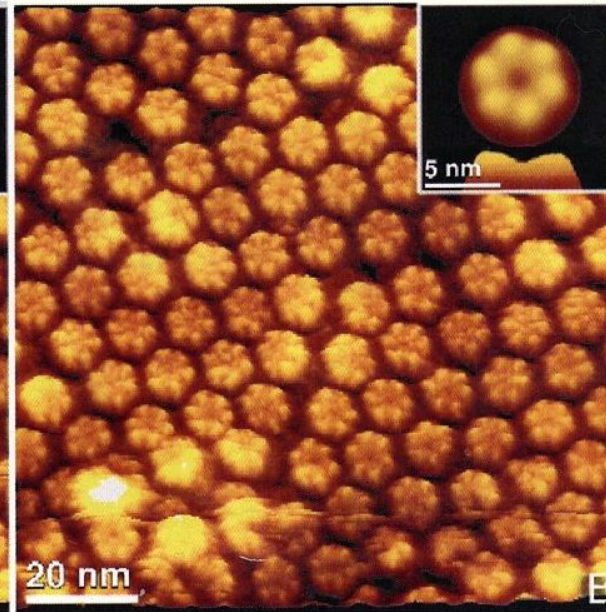
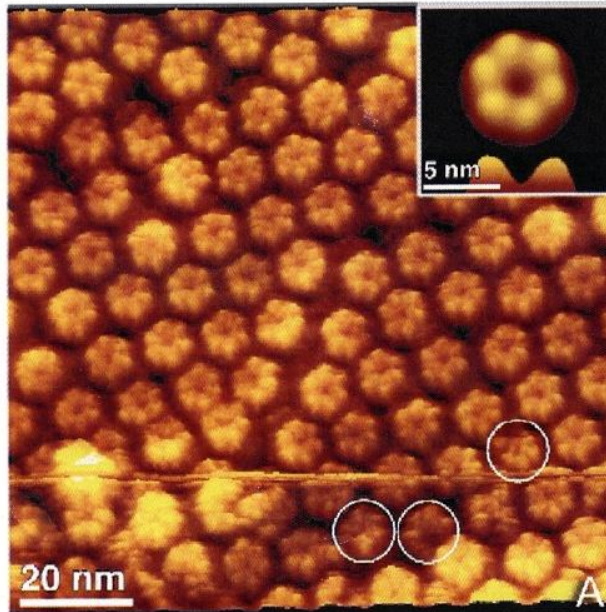
Τι ανοίγει τους ημι-διάυλους;

Ορισμένοι ημιδιάυλοι κωνεξινών σε απάντηση σε φυσιολογικά και παθολογικά ερεθίσματα, όπως **τα χαμηλά εξωκυτταρικά επίπεδα Ca^{2+}** , η **αναστολή του μεταβολισμού** (ισχαιμία, υποξία), η **μηχανική διέγερση** ή **το χαμηλό pH**, εκτελούν παρακρινή ή αυτοκρινή σηματοδότηση, μέσω της ροής ιόντων Ca^{2+} , ATP, γλουταμικού, της προσταγλανδίνης E_2 (PGE_2) και NAD^+ .



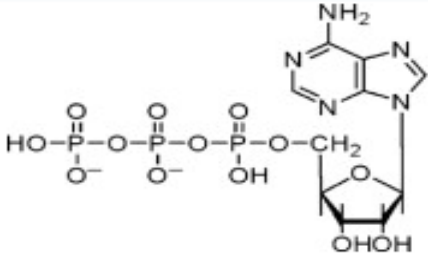
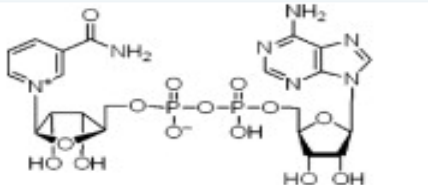
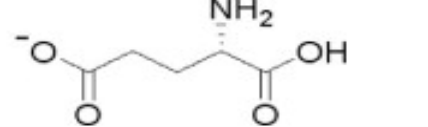
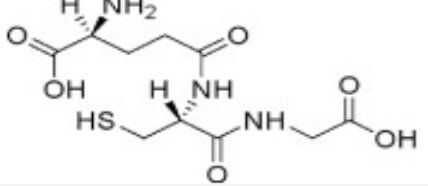
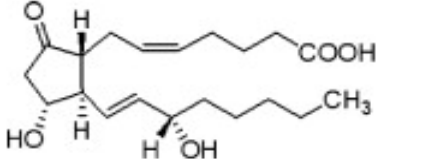
G.E. Sosinsky, B.J. Nicholson / Biochimica et Biophysica Acta 1711 (2005) 99–125

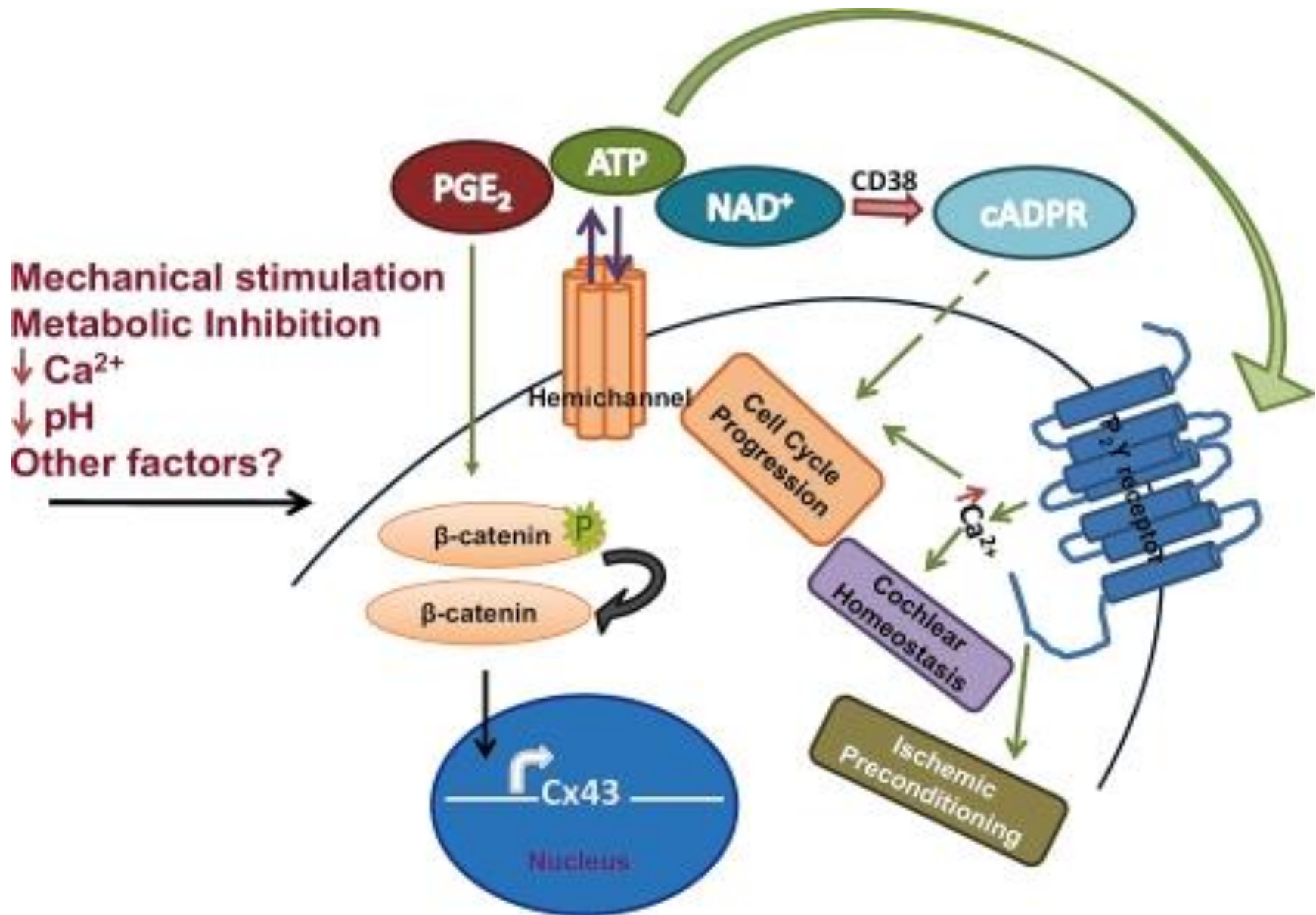
Χωρίς
εξωκυτταρικό
 Ca^{2+}



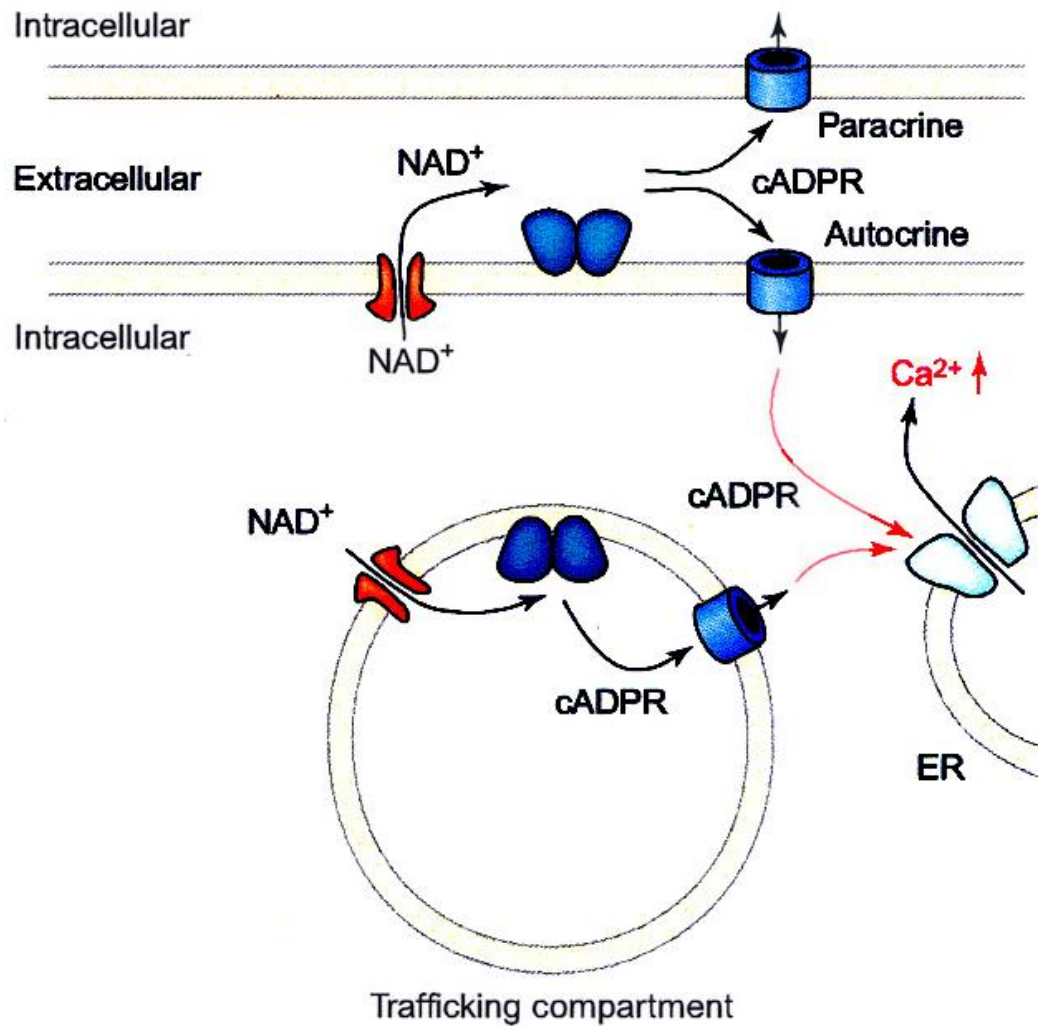
Με
εξωκυτταρικό
 $0,5 M Ca^{2+}$

Table 1. Overview of substances for which there is evidence that they may be released *via* hemichannels.

Paracrine signaling molecules	Molecular structure	Molecular weight	Net charge at physiological pH	Connexin types involved
ATP		505	- 3 or - 4	Cx26 [196] Cx26/Cx30 [38], [117], [171], [174] and [183] Cx30 [180] Cx36 [186] Cx43 [33], [37], [42], [43], [45], [58], [127], [157], [159], [161], [164], [190] and [219] Panx1 [72], [100], [178], [179] and [200]
NAD ⁺		663	+ 1	Cx43 [206], [207] and [208]
Glutamate		146	- 1	Cx32 [217] Cx43 [214], [215] and [216]
Glutathione		307	- 1	Cx43 [224], [225] and [226]
PGE ₂		352	0	Cx43 [44], [49], [138] and [228]



Ημιδιάυλοι κοννεξίνης (HCs) σε απάντηση σε φυσιολογικά και παθολογικά ερεθίσματα απελευθερώνουν Ca^{2+} , ATP, PGE_2 και NAD^+ , τα οποία δρουν με παρακρινή ή αυτοκρινή τρόπο



 Cx43 hemichannel

 cADPR transporter

 CD38 cyclase

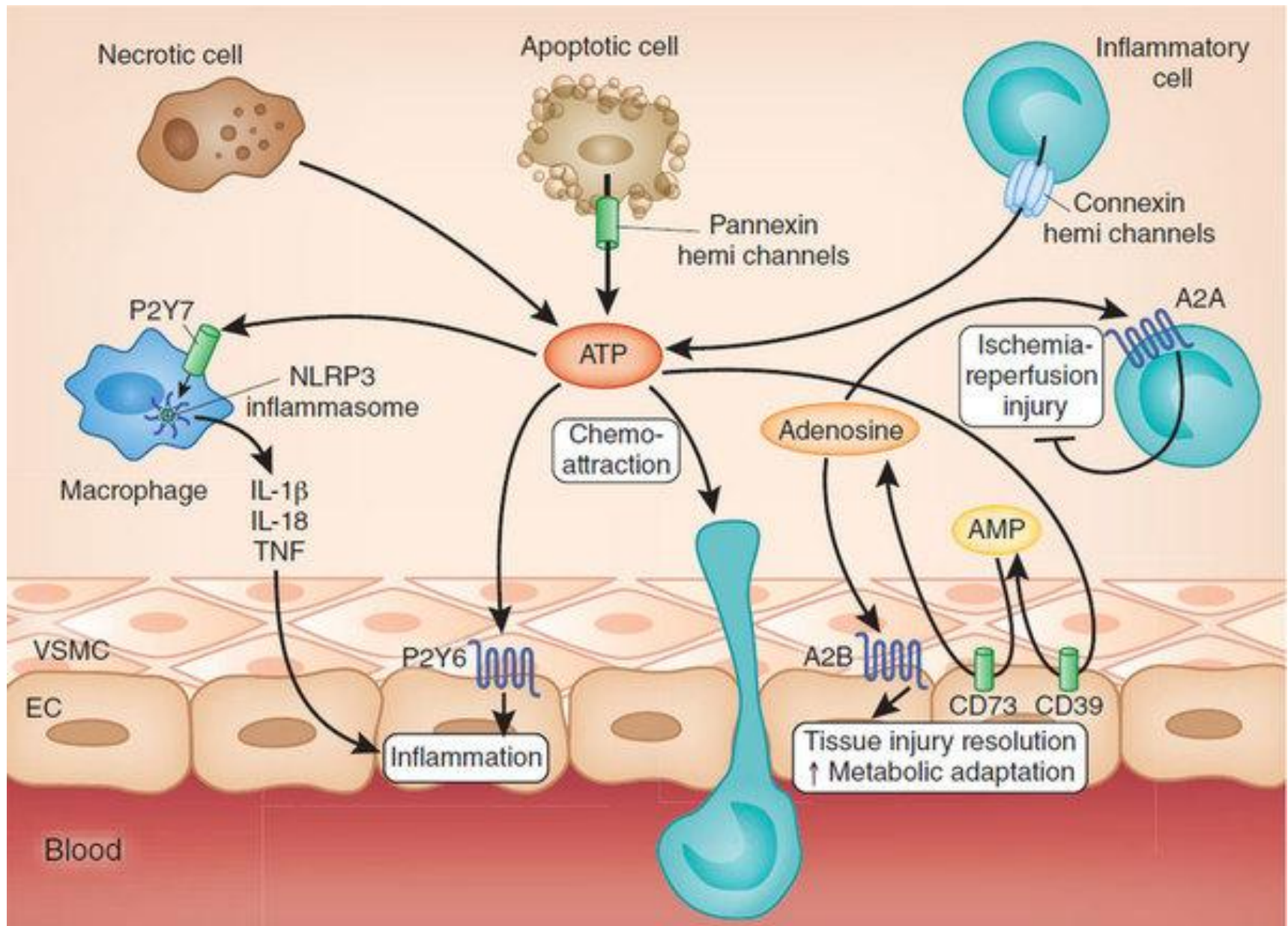
 Ryanodine receptor

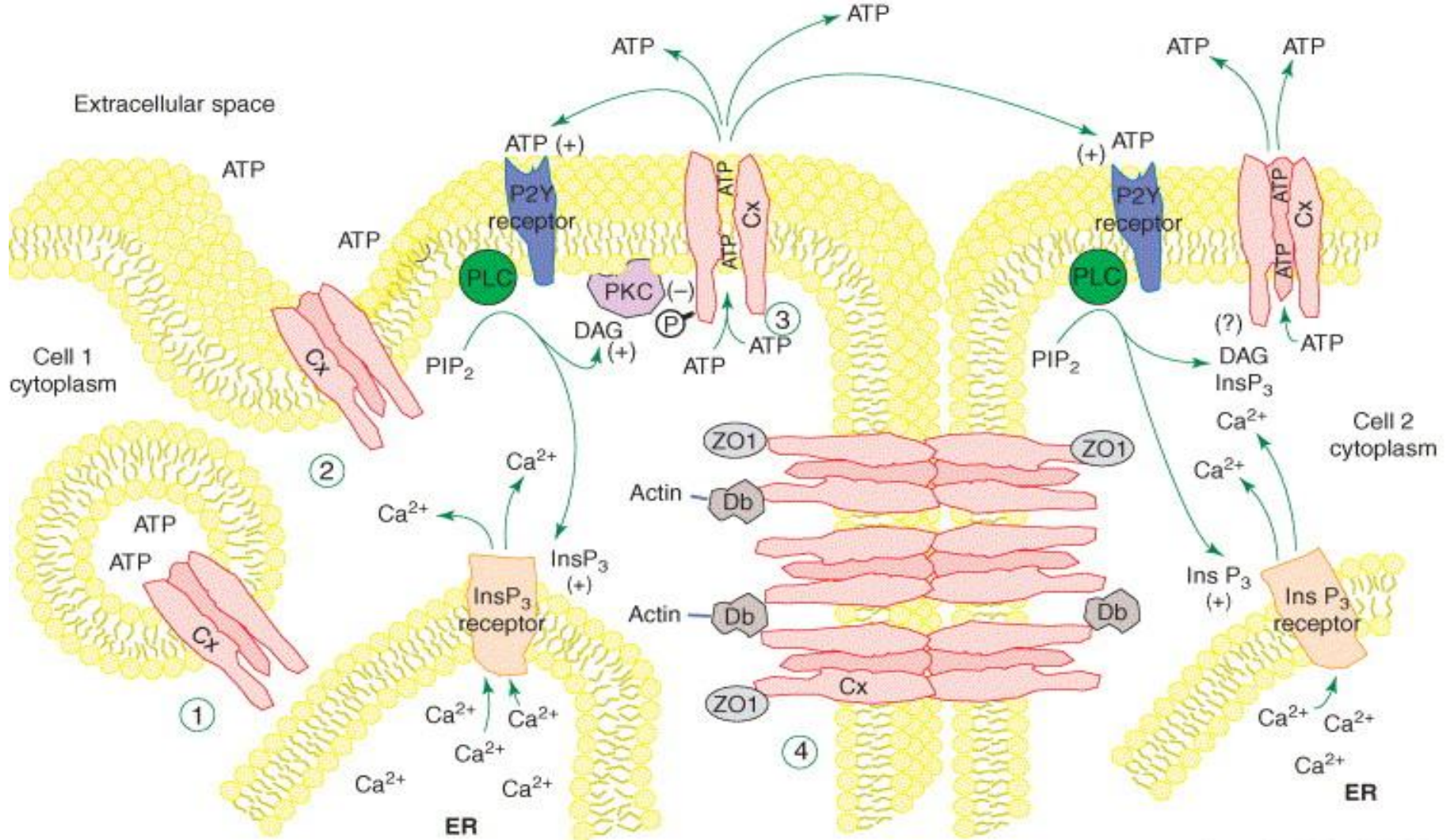
Το NAD⁺ απελευθερώνεται διαμέσου ημι-διαύλων

Ημιδιάυλοι κοννεξίνης 43 (Cx43) μεσολαβούν στη σηματοδότηση της κυκλικής ADP-ριβόζης (cADPR), επιτρέποντας την έξοδο από το κύτταρο του πρόδρομου μορίου της cADPR, του NAD⁺. Το NAD⁺ στον εξωκυτταρικό χώρο κυκλοποιείται από το εξωένζυμο CD38 και μετατρέπεται σε cADPR. Αυτή εισέρχεται παθητικά στο κύτταρο, συνδέεται με τους υποδοχείς ρυανοδύνης του ΕΔ και επάγει την απελευθέρωση Ca²⁺ στο κυτταρόπλασμα. Η αύξηση του Ca²⁺ αυξάνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού του κυττάρου, μικραίνοντας τη διάρκεια της φάσης S.

Από Bennett M., Contreras JE., Bukauskas FF., and Saez JC., *New roles for astrocytes: Gap junction hemichannels have something to communicate*, *Trends in Neurosci.*, 2003, 26, 610-617

Το ATP ως εξωκυττάριο σήμα

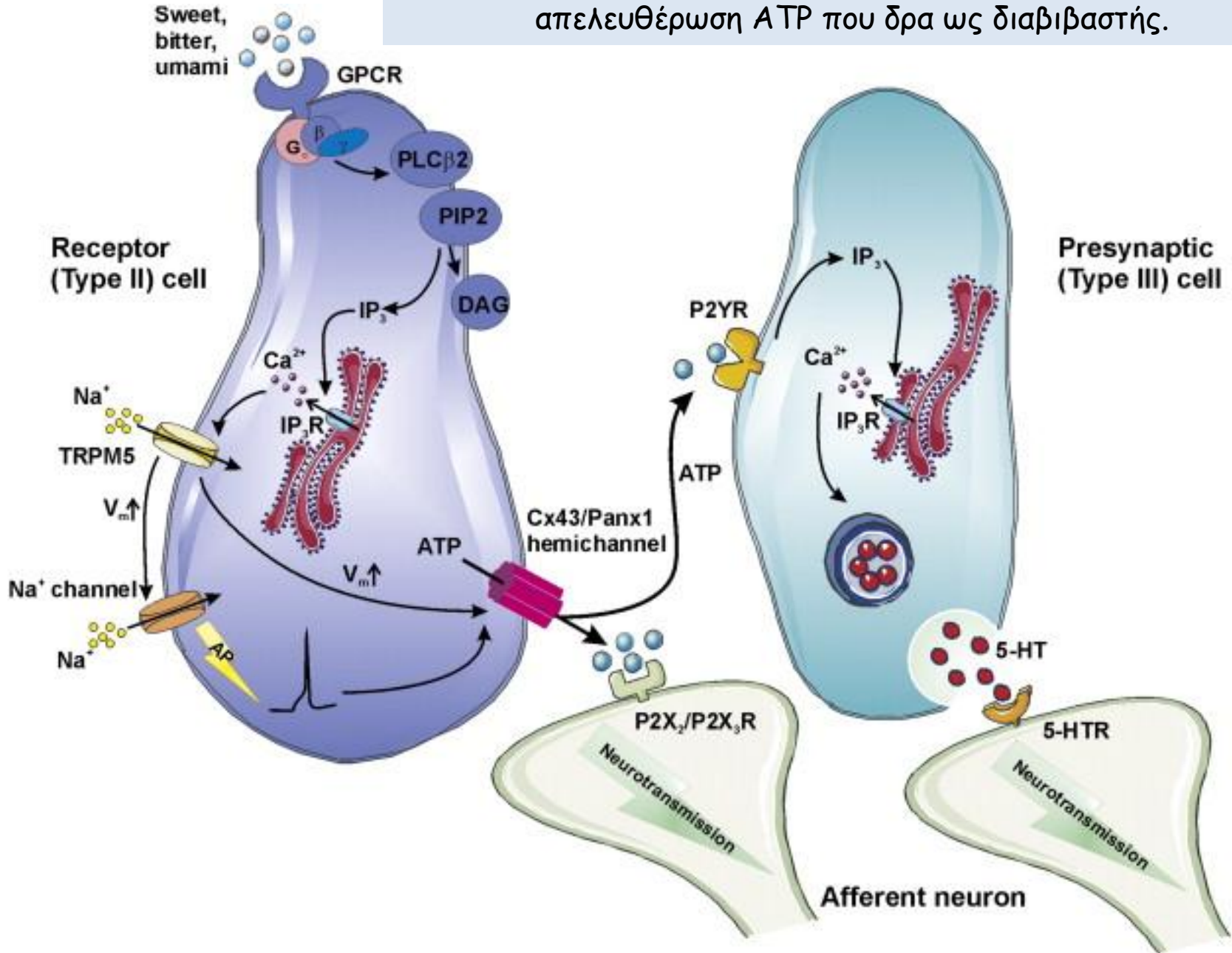




Current Opinion in Cell Biology

Πουρινεργικά κύματα Ca^{2+} . Μηχανική διέγερση ενεργοποιεί την PLC, τη σύνθεση $InsP_3$ και την κινητοποίηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} . Ημιδιάυλοι ανοίγουν και απελευθερώνεται το ATP. Το ATP συνδέεται στους πουρινεργικούς υποδοχείς 2Υ (P2Y) των γειτονικών κυττάρων όπου και μεταφέρεται το κύμα Ca^{2+} . Η ενεργοποίηση των P2YR προκαλεί απελευθέρωση ATP, αναγεννώντας το μηχανισμό. Ένας πιθανός μηχανισμός negative-feedback για το κλείσιμο προτείνεται η φωσφορυλίωση από την PKC της Cx43.

Ο ημιδιάυλος Cx43 στα κύτταρα υποδοχείς γεύσης, ανοίγει σαν απάντηση στην αύξηση δυναμικού (V_m) και οδηγεί στην απελευθέρωση ATP που δρα ως διαβιβαστής.



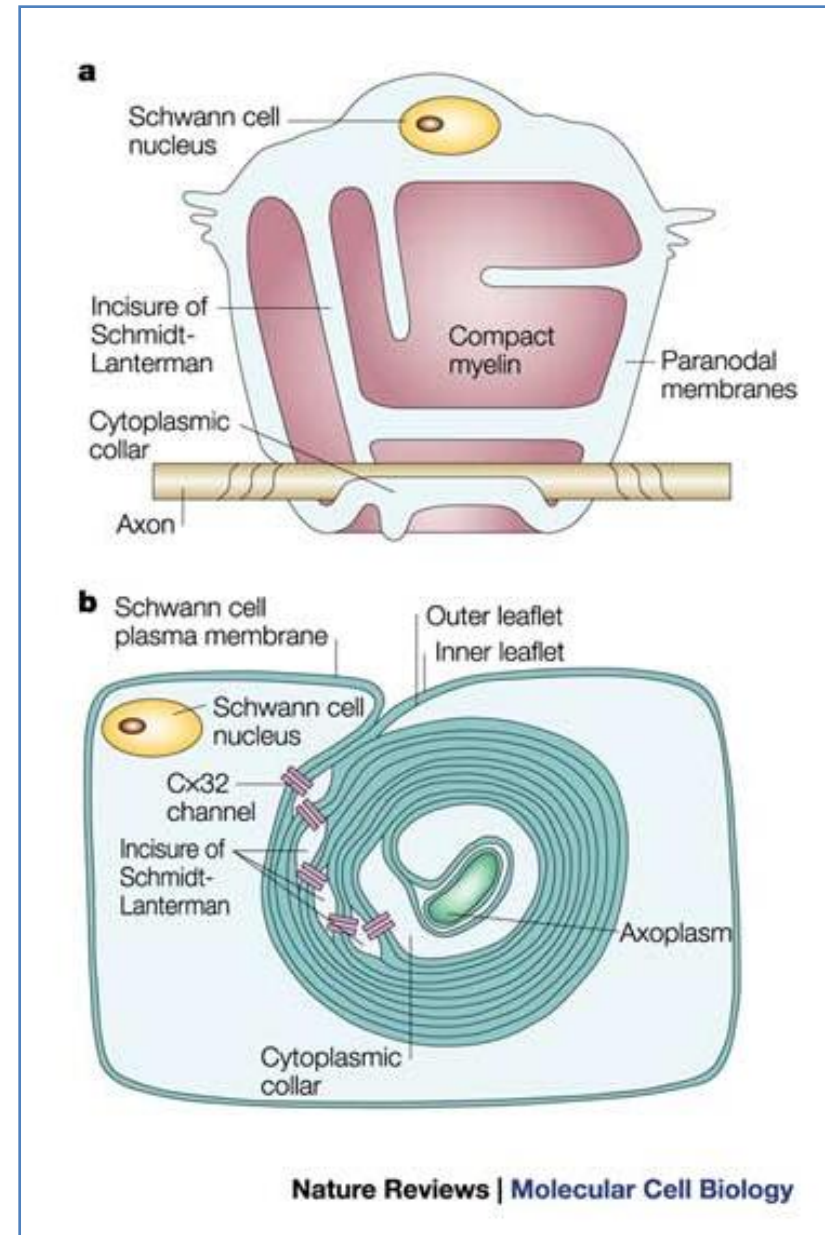
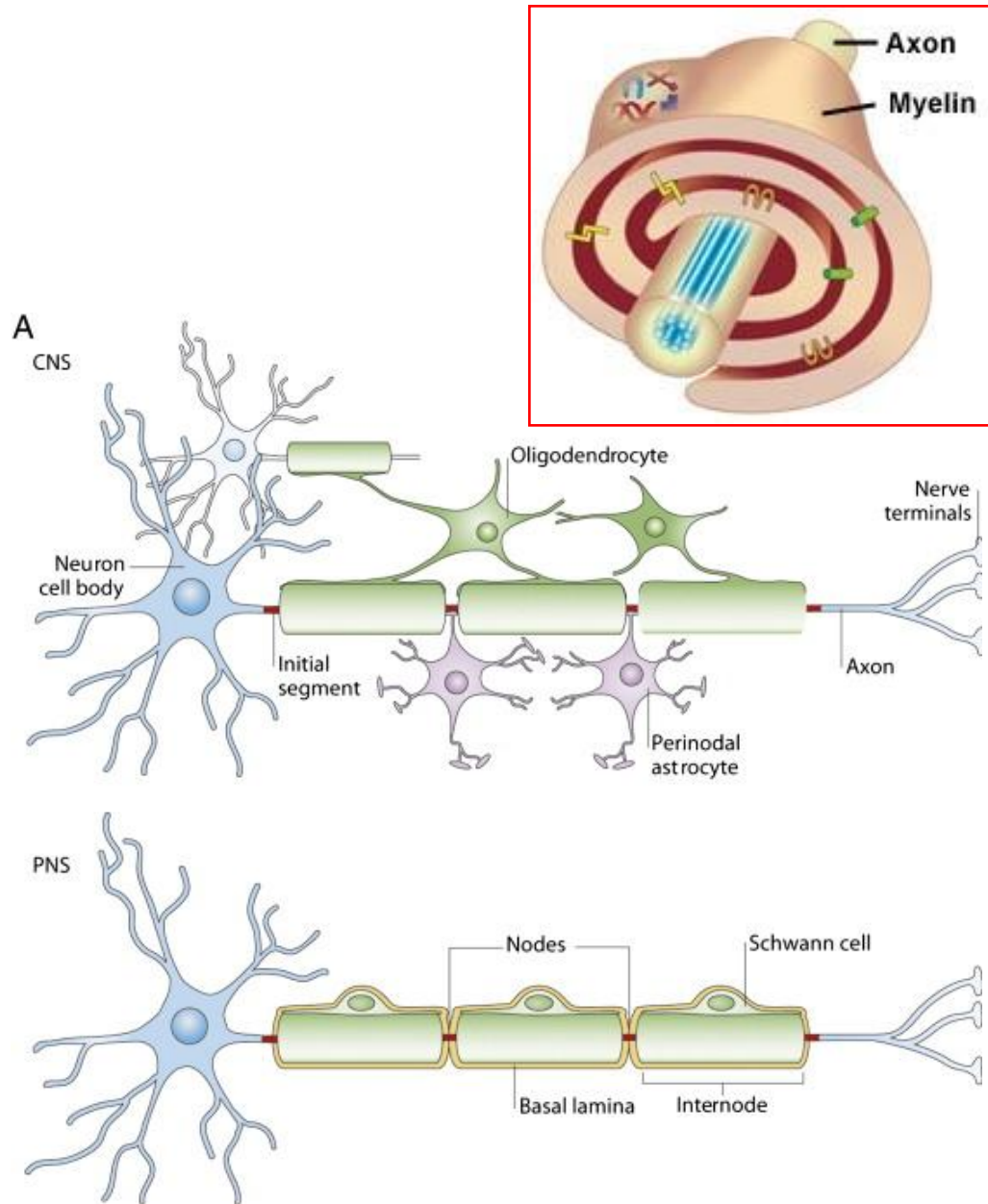
Ο σημαντικός φυσιολογικός ρόλος των κοννεξινών αντικατοπτρίζεται από την ποικιλία ασθενειών που συνδέονται με μεταλλάξεις στα γονίδια Cx.

Μεταλλάξεις διαφορετικών Cxs μπορούν να προκαλέσουν την ίδια ασθένεια, υποδεικνύοντας ότι ορισμένοι τύποι Cxs έχουν παρόμοια λειτουργία σε ένα συγκεκριμένο τύπο ιστού. Για παράδειγμα η Cx26 και η Cx30 εκφράζονται στον κοχλία, και μεταλλάξεις και στα δύο γονίδια μπορεί να προκαλέσουν κώφωση.

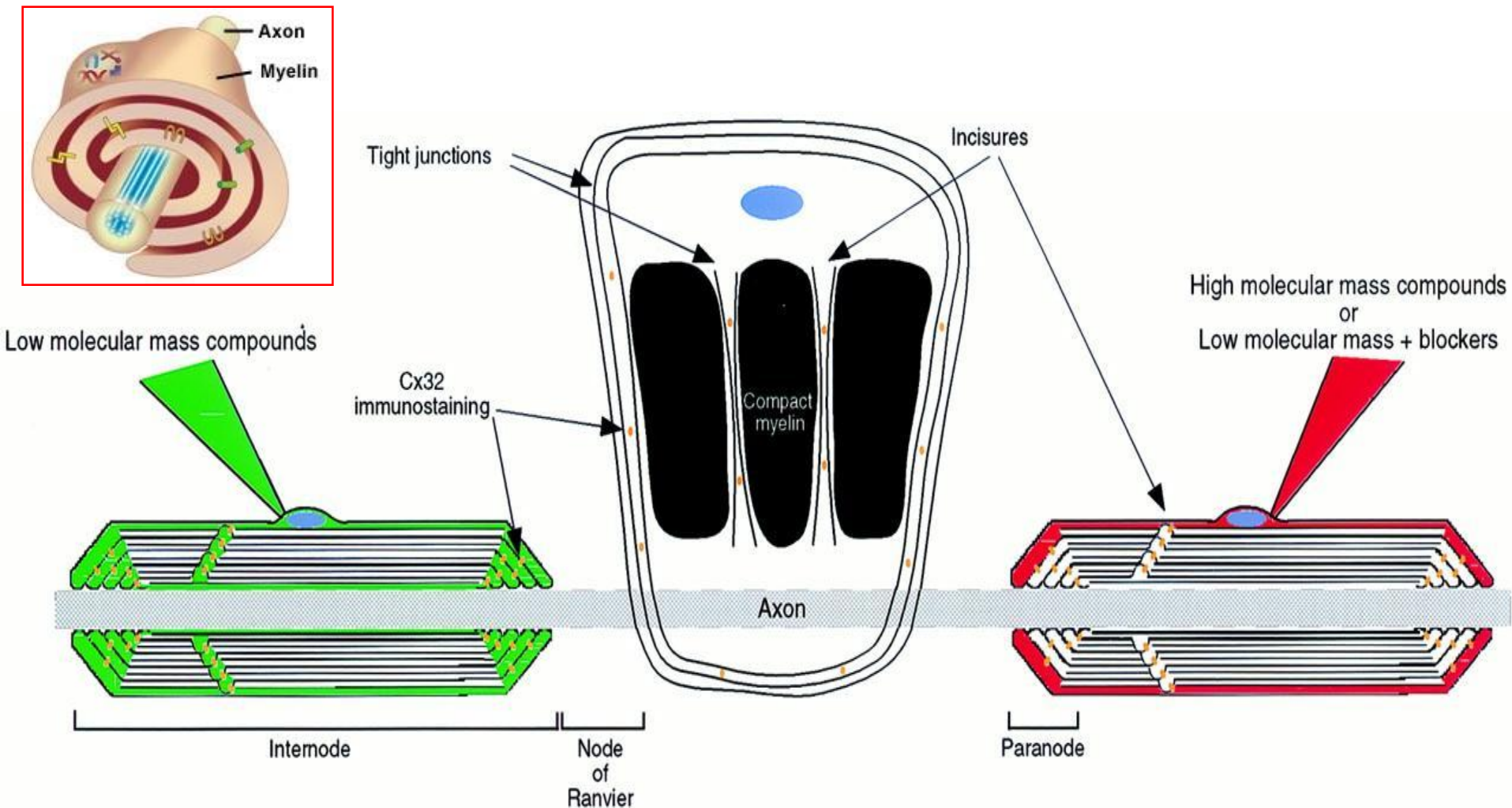
Επίσης, **διαφορετικές μεταλλάξεις στο ίδιο γονίδιο Cx μπορεί να οδηγήσουν σε τελείως διαφορετικές ασθένειες:** για παράδειγμα η μετάλλαξη 66delD στην Cx31 προκαλεί νευροπάθεια και κώφωση, ενώ άλλες μεταλλάξεις της Cx31 προκαλούν ερυθροκερατόδερμα με ή χωρίς κώφωση.

Μεταλλαγμένη κοννεξίνη	Ανθρώπινες διαταραχές
Cx32	Νευροπάθεια Charcot-Marie-Tooth
Cx26, Cx30, Cx31	Κώφωση
Cx30.3, Cx31	Επιδερμική ασθένεια, ερυθροκερατόδερμα (EKV)
Cx43	Καρδιακή αρρυθμία
Cx46, Cx50	Σχηματισμός καταρράκτη

Η Νευροπάθεια Charcot-Marie-Tooth προκαλείται από μετάλλαξη της Cx32

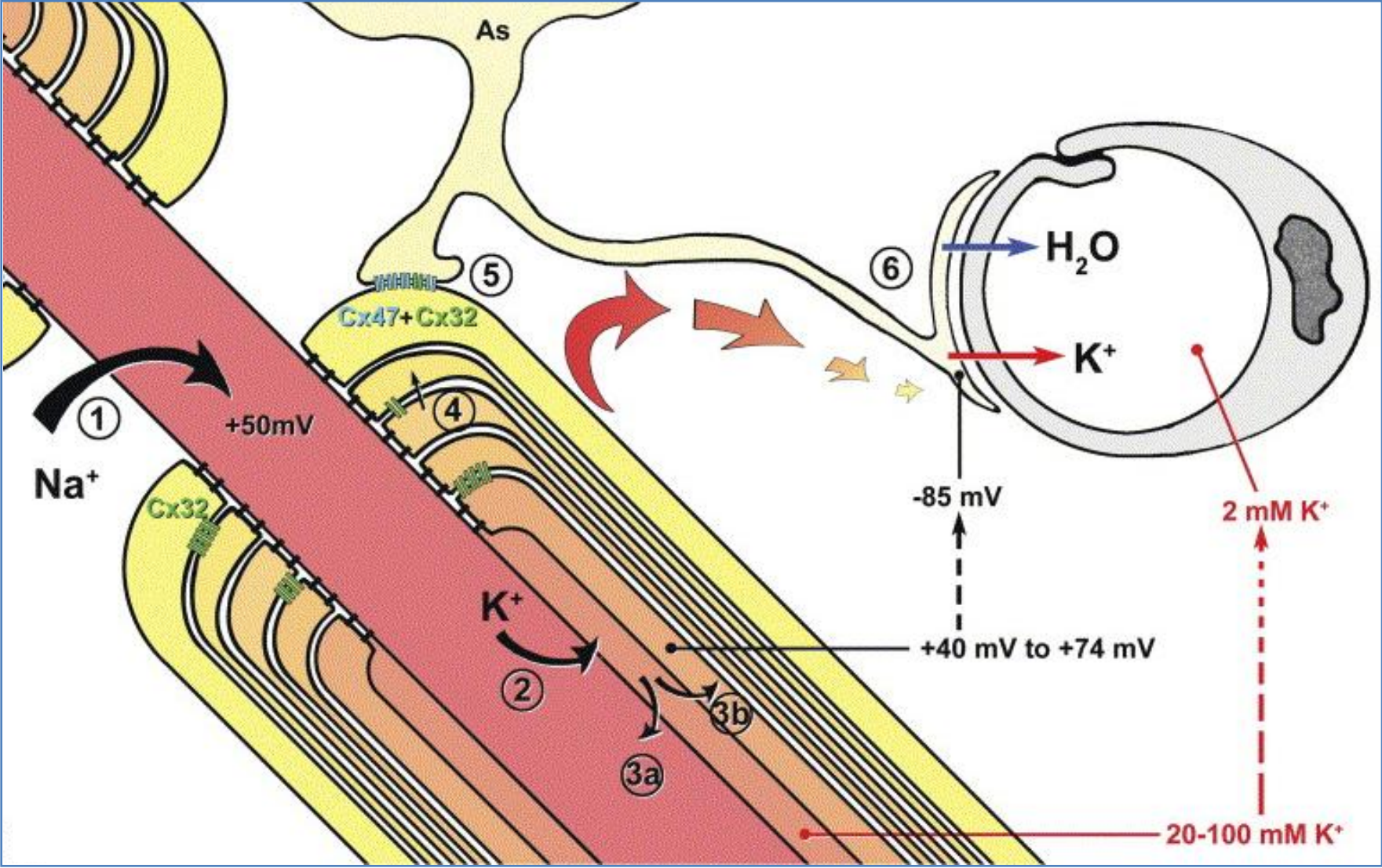


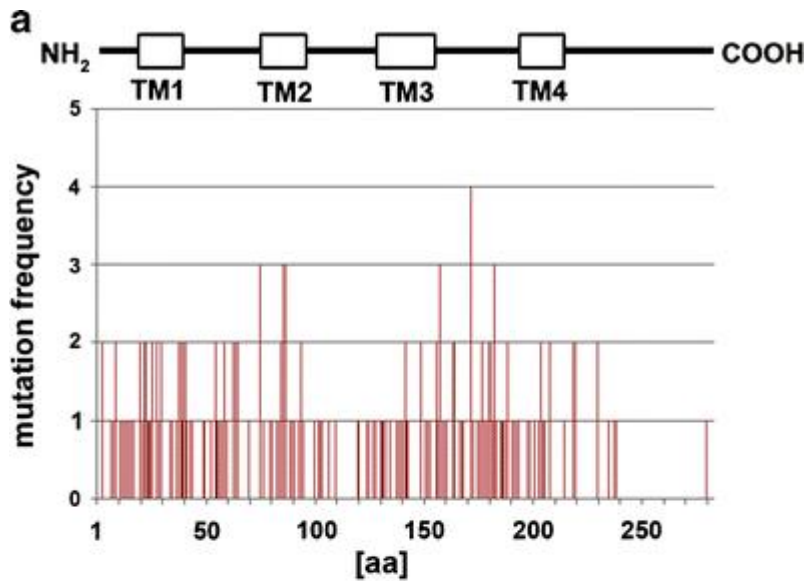
Η Νευροπάθεια Charcot-Marie-Tooth προκαλείται από μετάλλαξη της Cx32



Οι **χαμηλού ΜΒ ουσίες**, οι οποίες περνούν διαμέσου των χασμοσυνδέσμων μεταφέρονται σε όλο το κυτταρόπλασμα διαμέσου των αναδιπλώσεων της μεμβράνης, πράγμα το οποίο δε συμβαίνει στις **μεγάλου ΜΒ ουσίες**

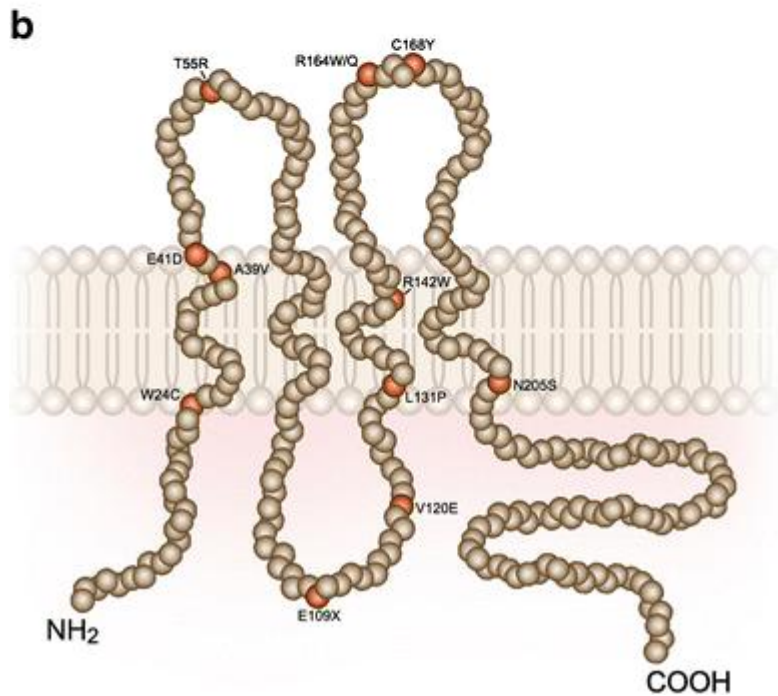
Η Νευροπάθεια Charcot-Marie-Tooth προκαλείται από μετάλλαξη της Cx32





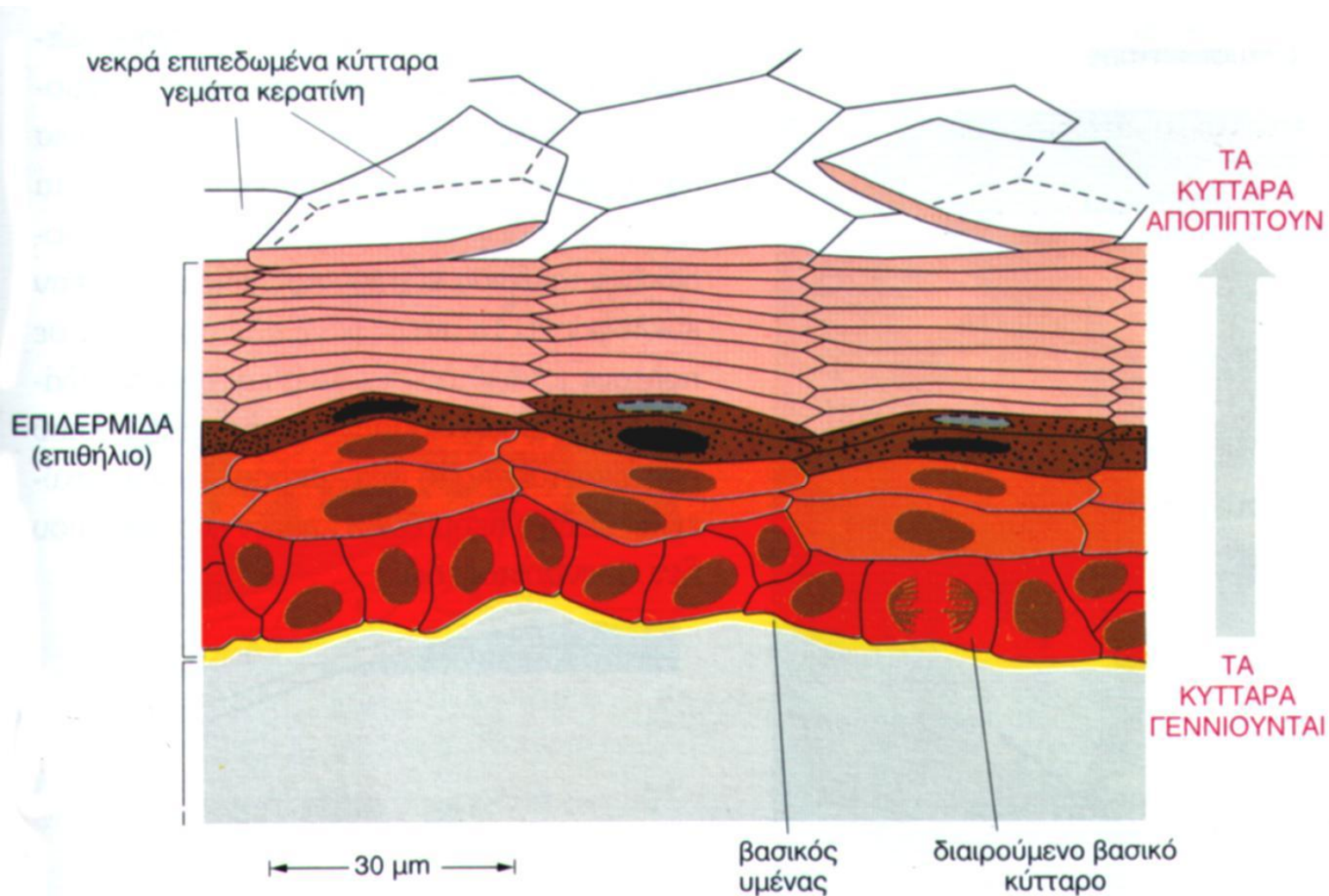
240 Μεταλλάξεις της Cx32 της CMT

- a.** Όλες οι γνωστές missense μεταλλάξεις της Cx32 που οδηγούν σε CMT. Οι μπάρες περιγράφουν των αριθμό αλλαγών σε κάθε αμινοξύ. Σημειώστε την τυχαία κατανομή.
- b.** Επιλεγμένες μεταλλάξεις που οδηγούν σε CMT.

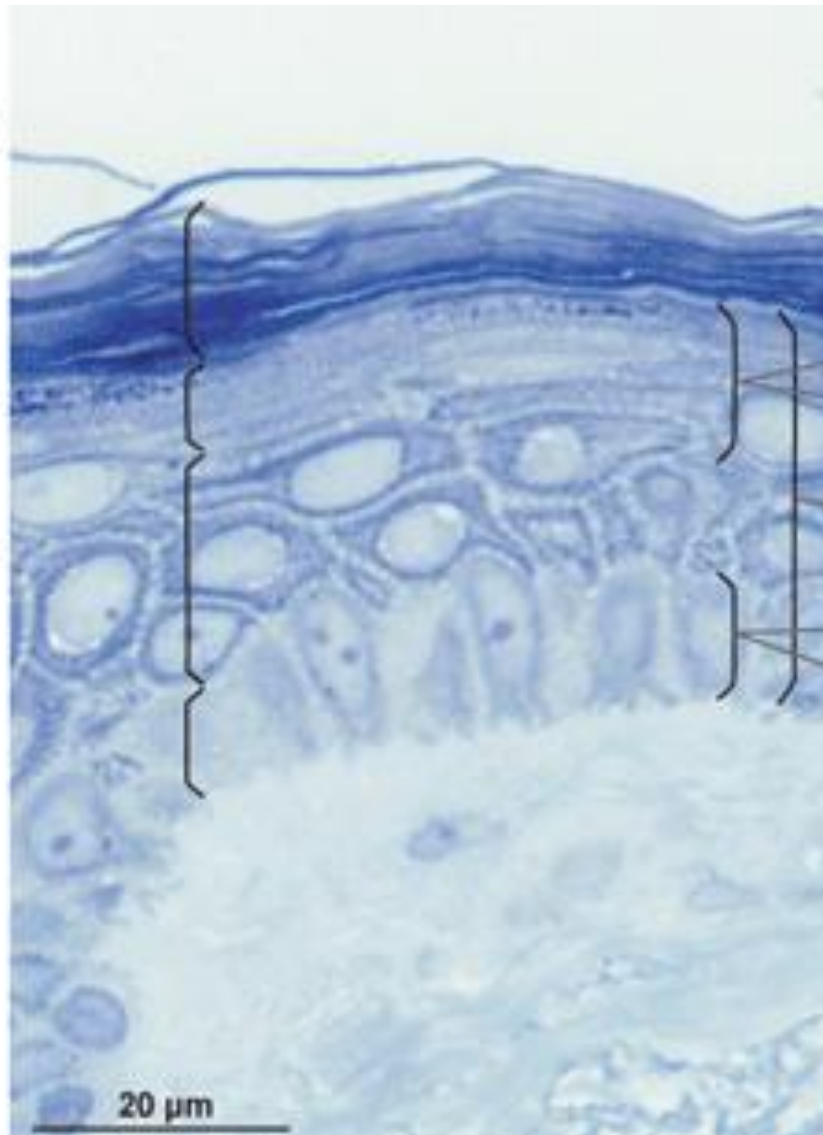


Οι μεταλλάξεις της Cx32 μπορεί επίσης να επηρεάσουν και τη διαπερατότητα των ημιδιαύλων: για παράδειγμα η μετάλλαξη S805C στη 2^η διαμεμβρανική περιοχή της Cx32 αυξάνει τη διαπερατότητα των ημιδιαύλων Cx32, οδηγώντας σε απώλεια ιόντων και μικρών μεταβολιτών καθώς και σε είσοδο ιόντων Ca²⁺, που προκαλεί το γρήγορο θάνατο των κυττάρων Schwann, και συνεπώς στην απο-μυελίνωση των περιφερικών νεύρων.

Το Ερυθροκερατόδερμα (ΕΚV) προκαλείται από μετάλλαξη της Cx31



Epidermis
Corneal layer
Granuluous layer
Spinous layer
Basal layer



Το ΕΚV προκαλείται από μεταλλάξεις της Cx31 και Cx30.3

Cx30.3

Cx31

Cx43

Cx26

Cx30

Στο ανθρώπινο δέρμα, η διακυτταρική επικοινωνία μεσολαβείται κυρίως την **Cx43** που ανήκει στην οικογένεια α, και εκφράζεται σε όλη την επιδερμίδα, και από κοννεξίνες της οικογένειας β (Cx26, Cx30, Cx31), οι οποίες εντοπίζονται πιο στοχευμένα. Για παράδειγμα οι Cx26 και Cx30 βρίσκονται στη στιβάδα που εμφανίζει έντονο πολλαπλασιασμό.

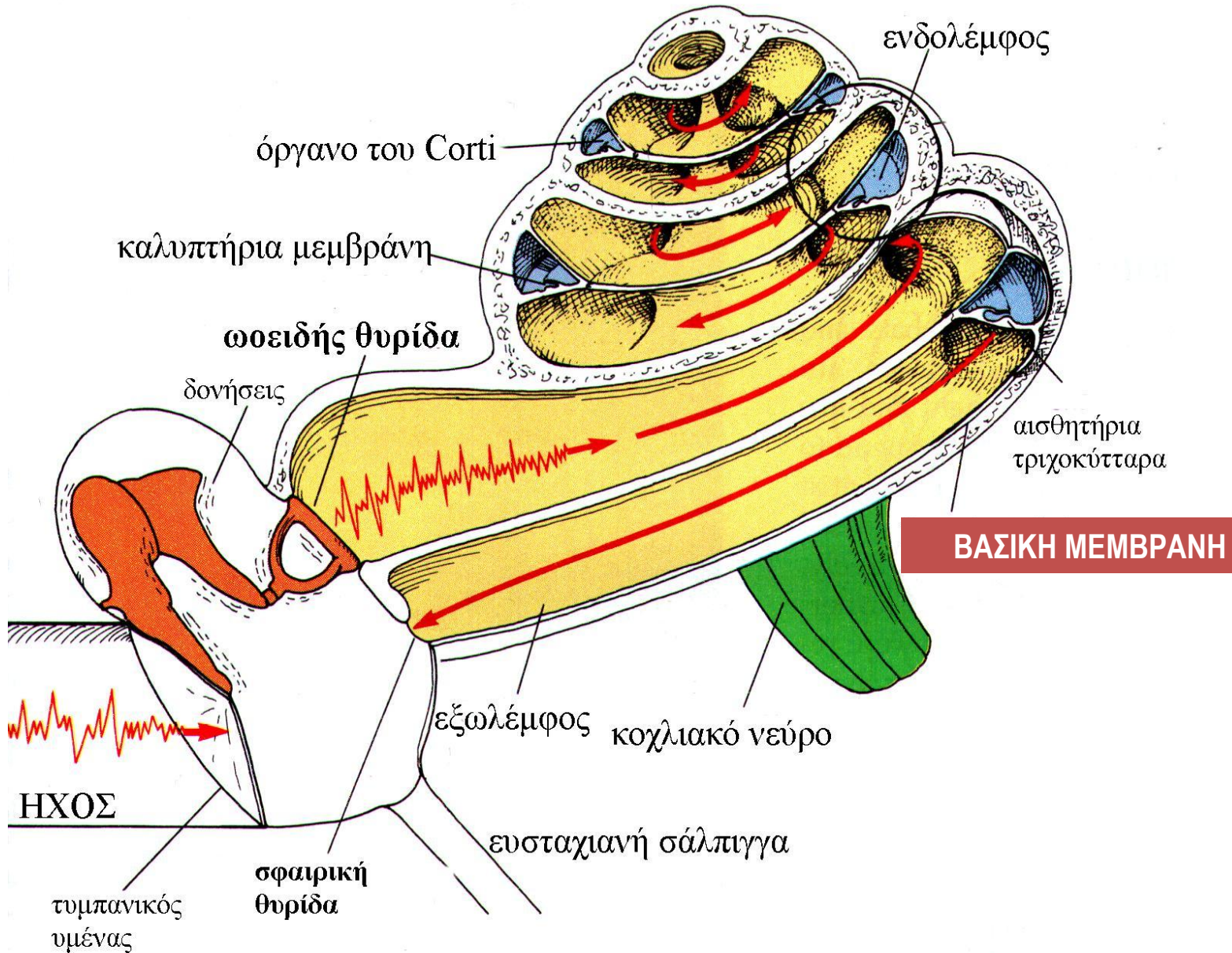
Erythrokeratoderma variabilis



Η Cx31 ήταν το πρώτο γονίδιο κοννεξίνης που αναγνωρίστηκε να προκαλεί μια ασθένεια της επιδερμίδας γνωστή ως ΕΚV (erythrokeratoderma variabilis), που χαρακτηρίζεται από κόκκινα σημάδια σε πολλές πλευρές της επιδερμίδας και υπερκεράτωση (Richard et al, 1998).

Οι μεταλλάξεις της Cx31 φαίνεται να επηρεάζουν τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων παρά τον πολλαπλασιασμό τους. Την ίδια ασθένεια βρέθηκαν να προκαλούν και μεταλλάξεις του γονιδίου Cx30.3 (Macari et al, 2000).

Κώφωση προκαλείται από μεταλλάξεις της Cx26, Cx30, Cx31



Scala vestibuli

Perilymph
 K^+ 3–5mM

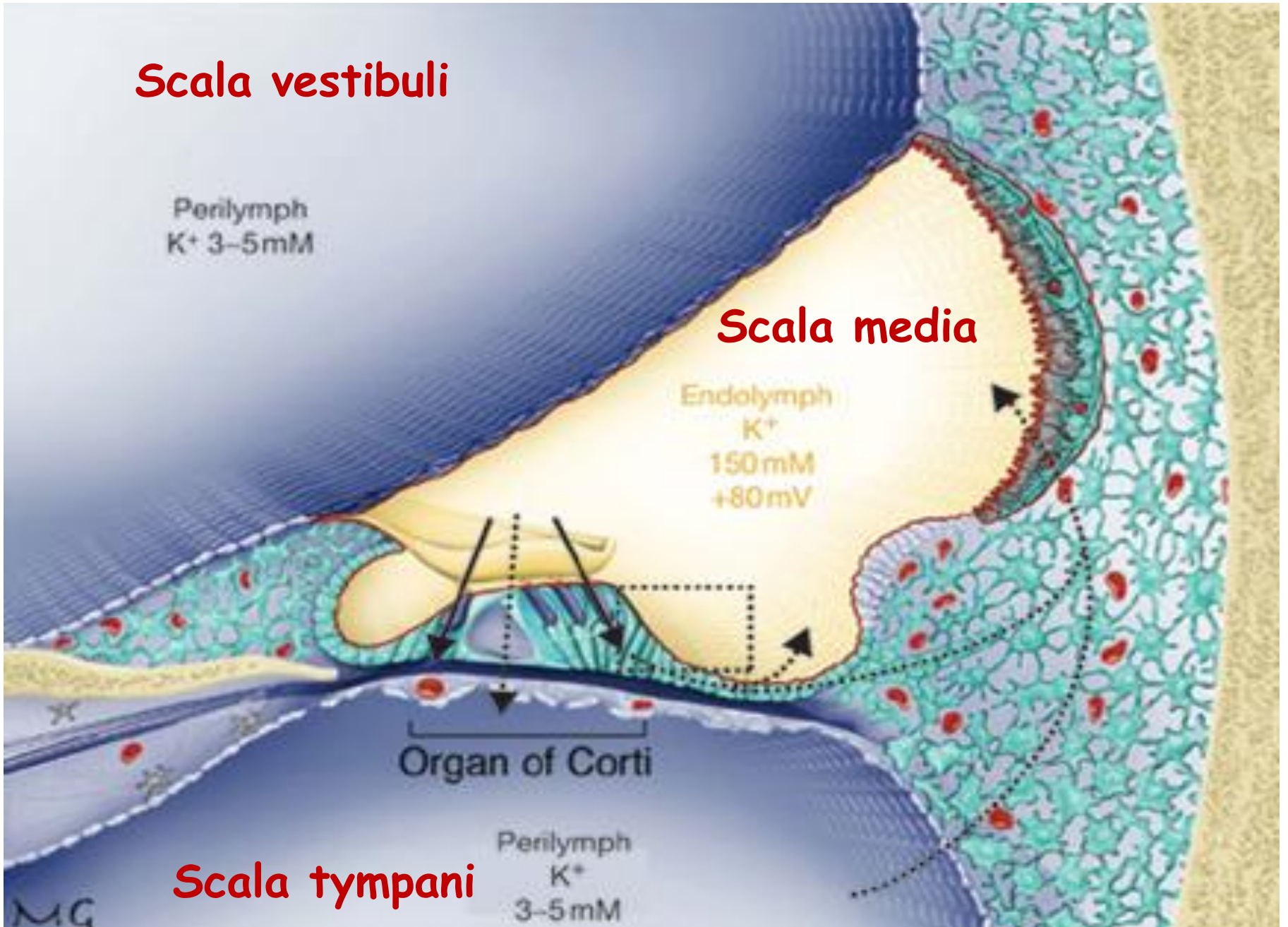
Scala media

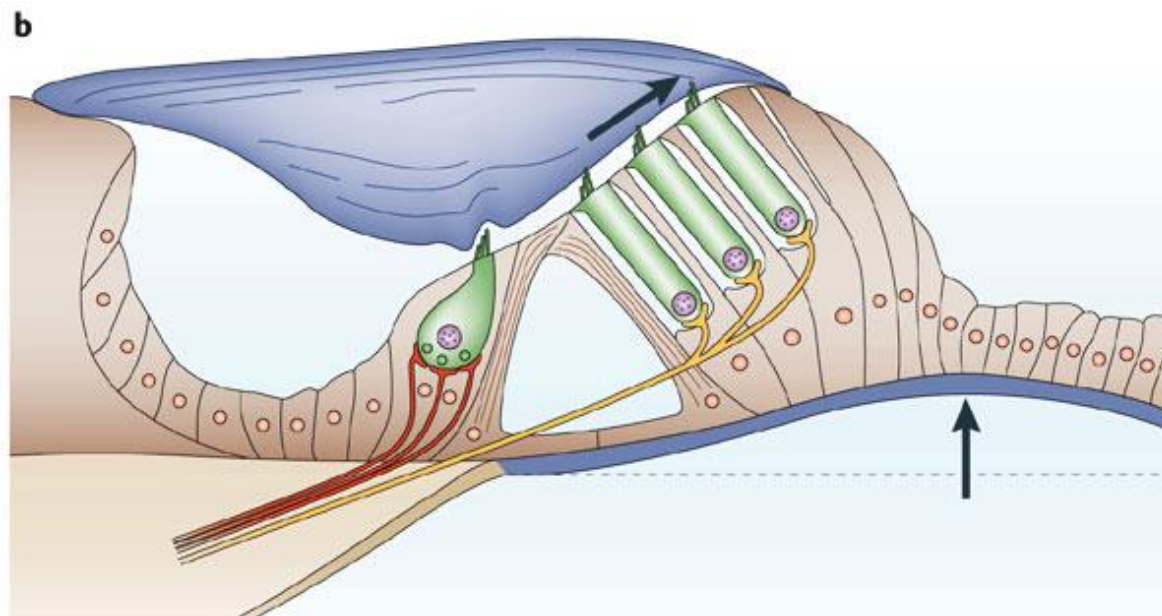
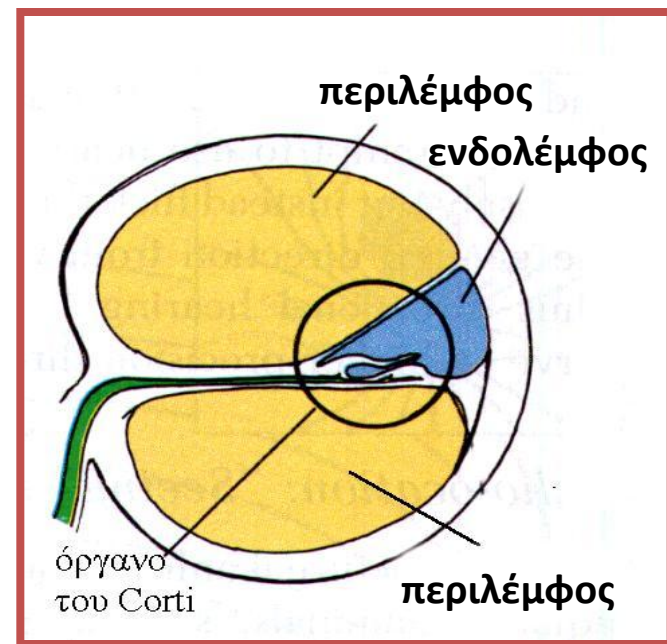
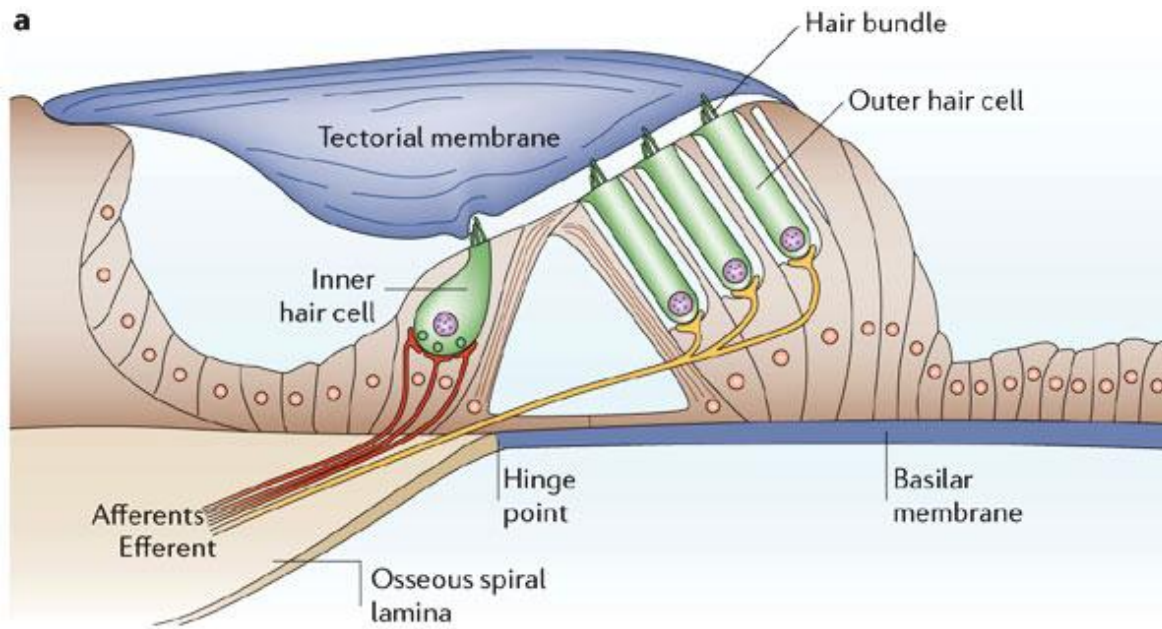
Endolymph
 K^+ 150mM
+80mV

Organ of Corti

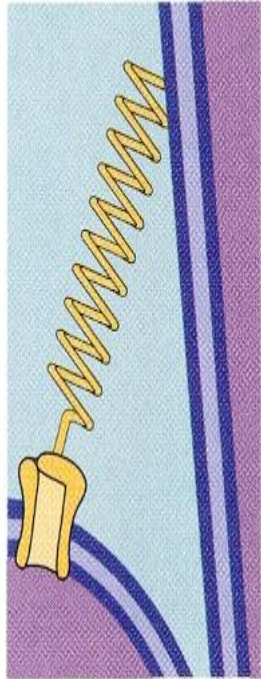
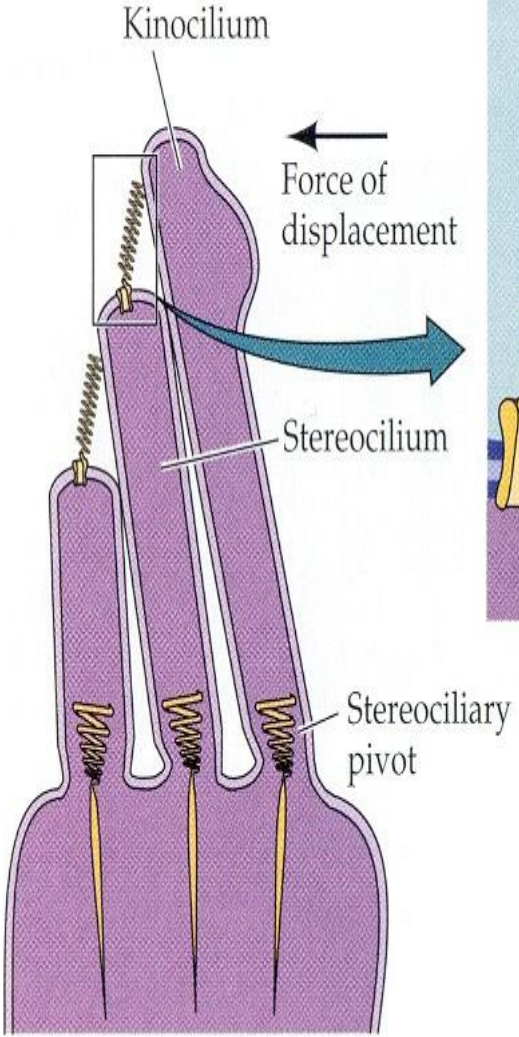
Scala tympani

Perilymph
 K^+ 3–5mM

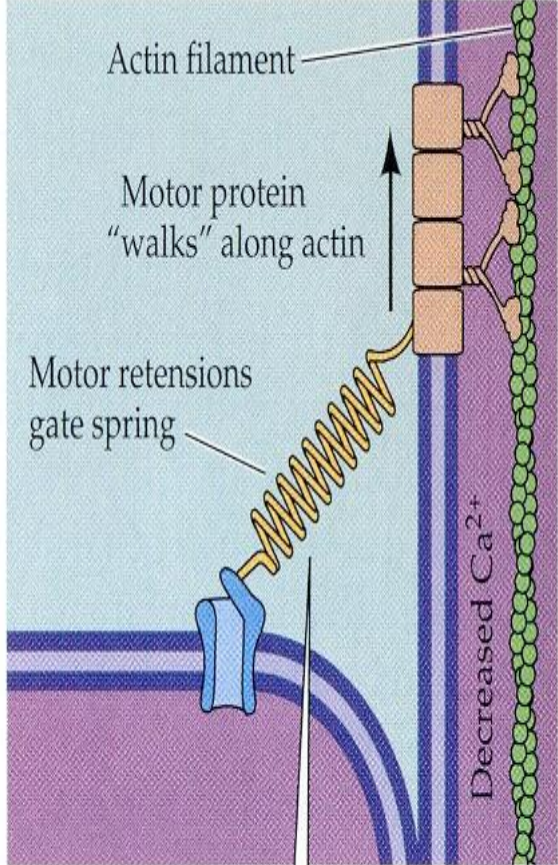
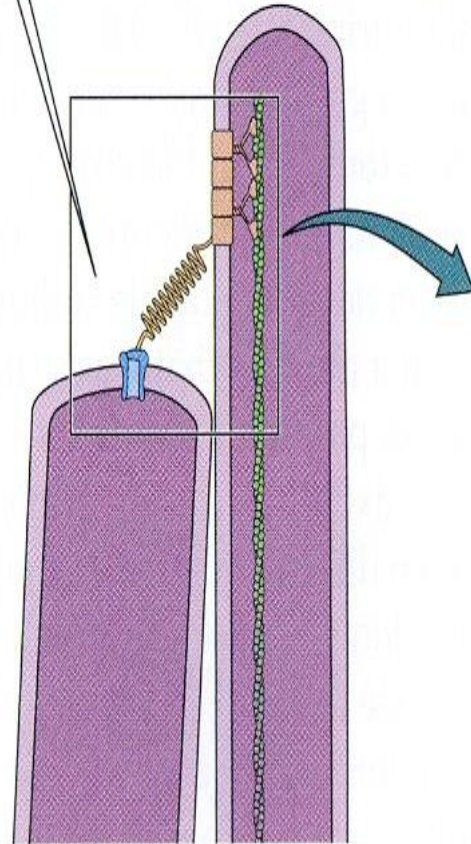




(A)

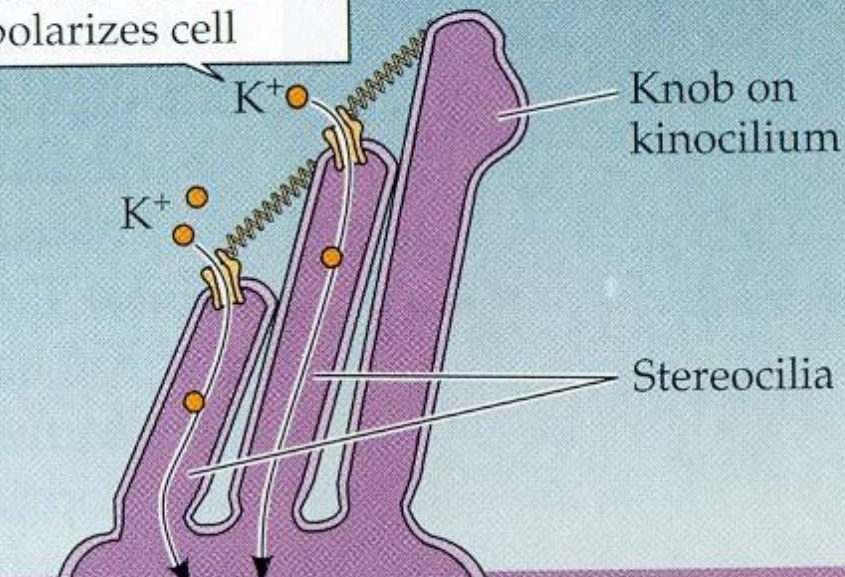


1 Stereocilia deflected (leftward), slackening "springs," which closes channels, resulting in a decrease of $[Ca^{2+}]_i$



2 Motor retensions "spring," causing fraction of channels to reopen

1 K^+ enters stereocilia, depolarizes cell



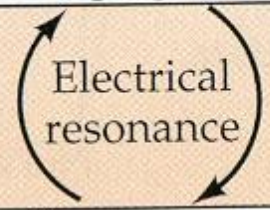
Knob on kinocilium

Stereocilia

Depolarization

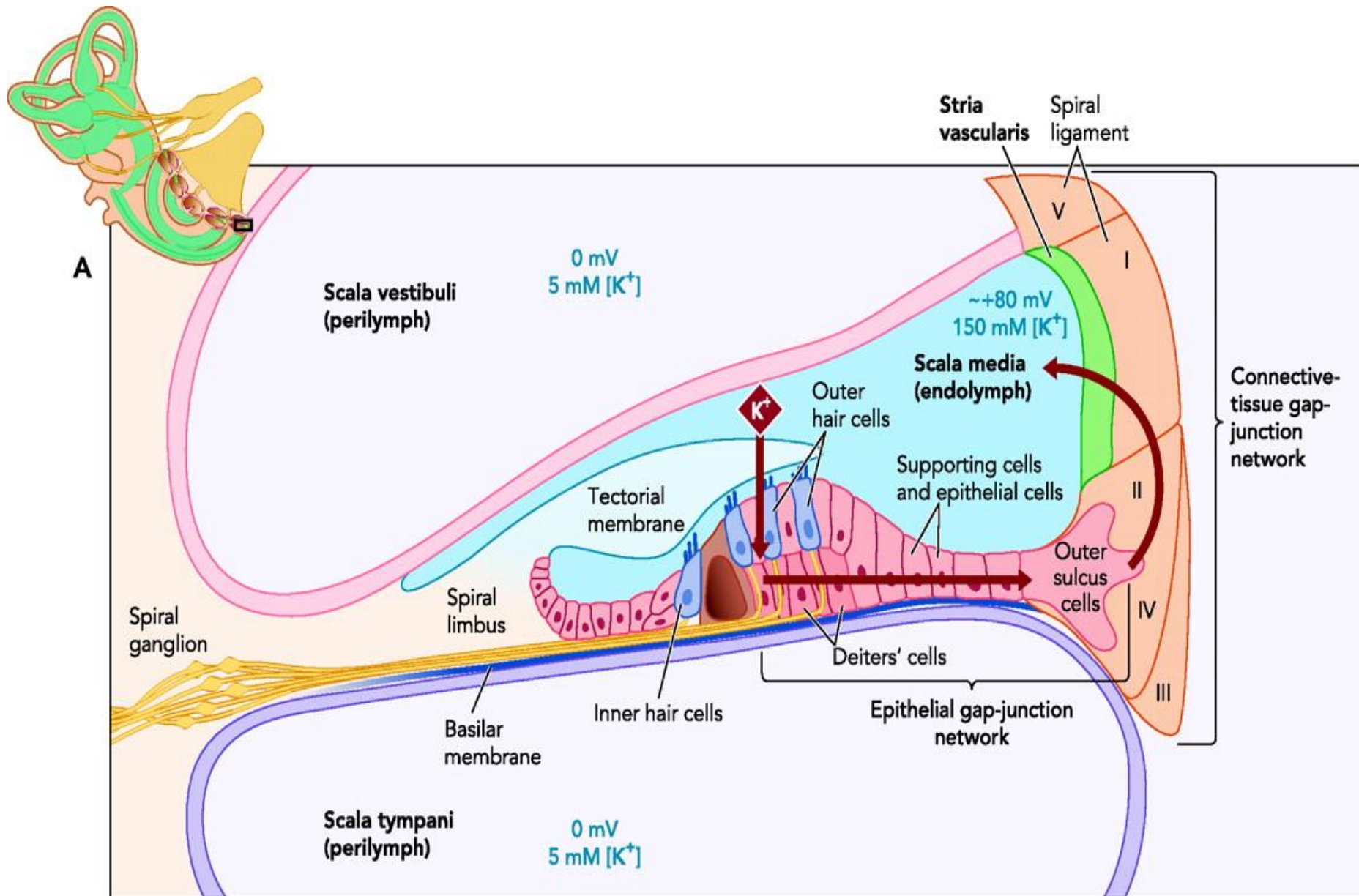
Voltage-gated Ca^{2+} channel

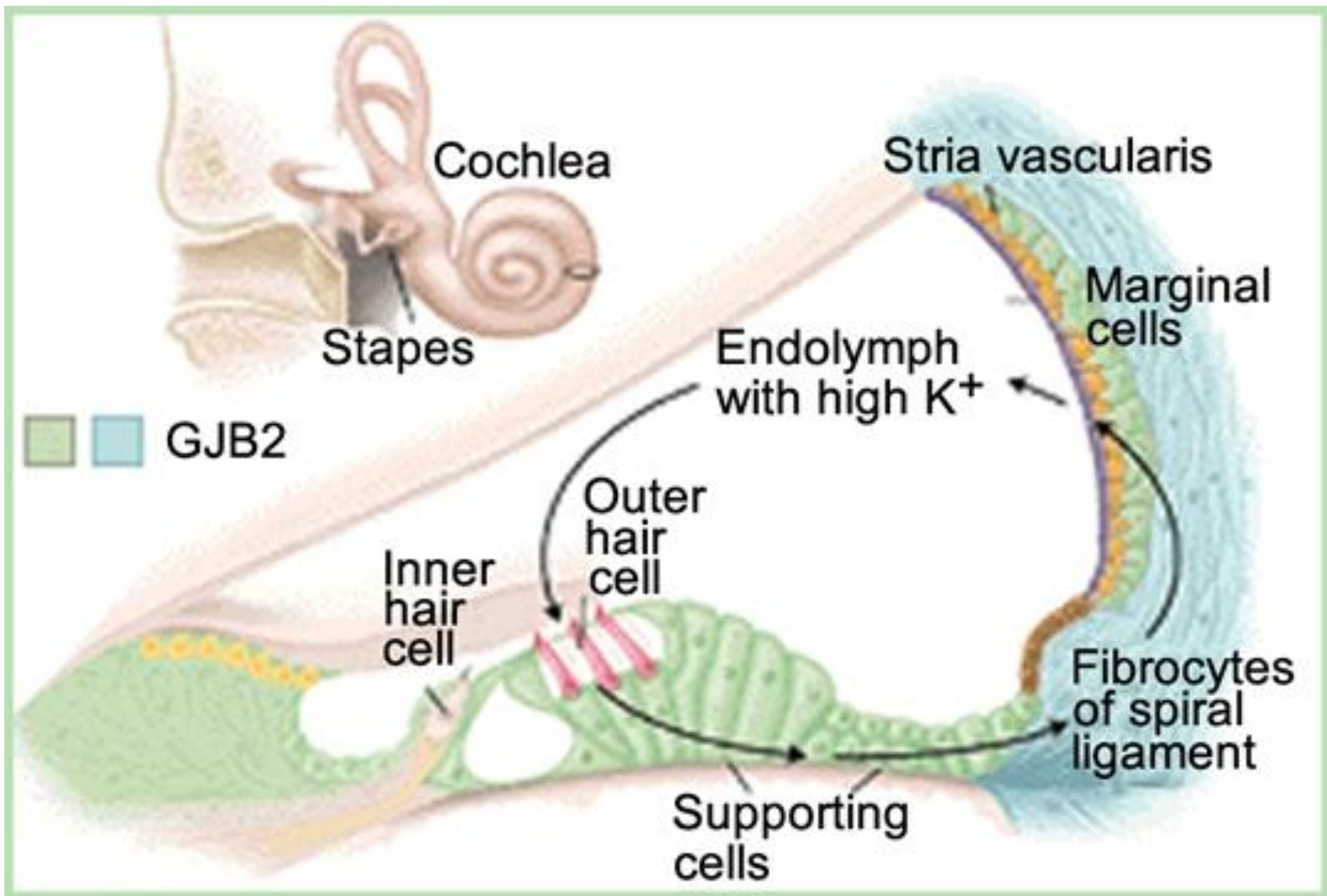
2 Ca^{2+} enters through voltage-gated channel



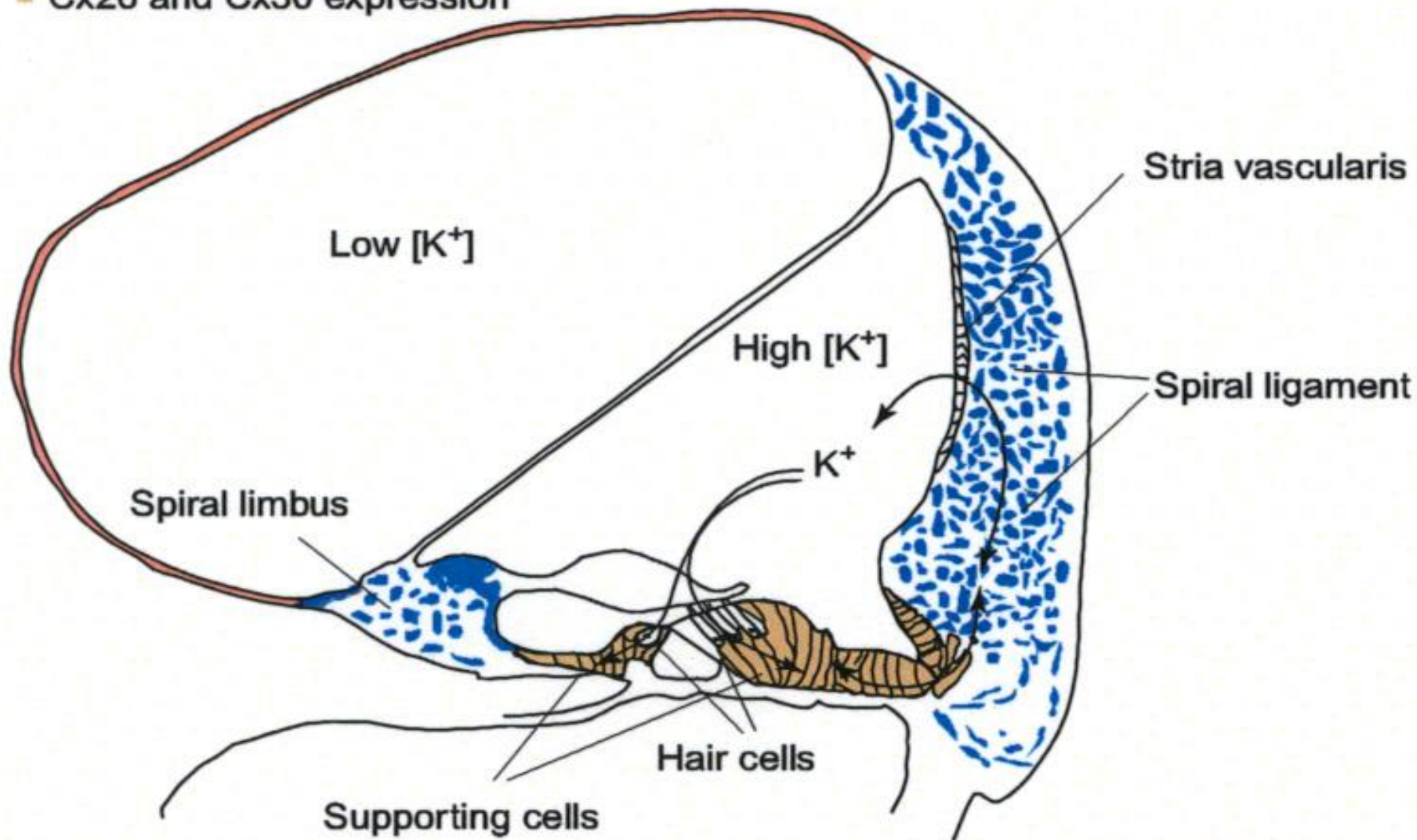
3 Ca^{2+} activates K^+ channel; K^+ exits cells, repolarizing cell

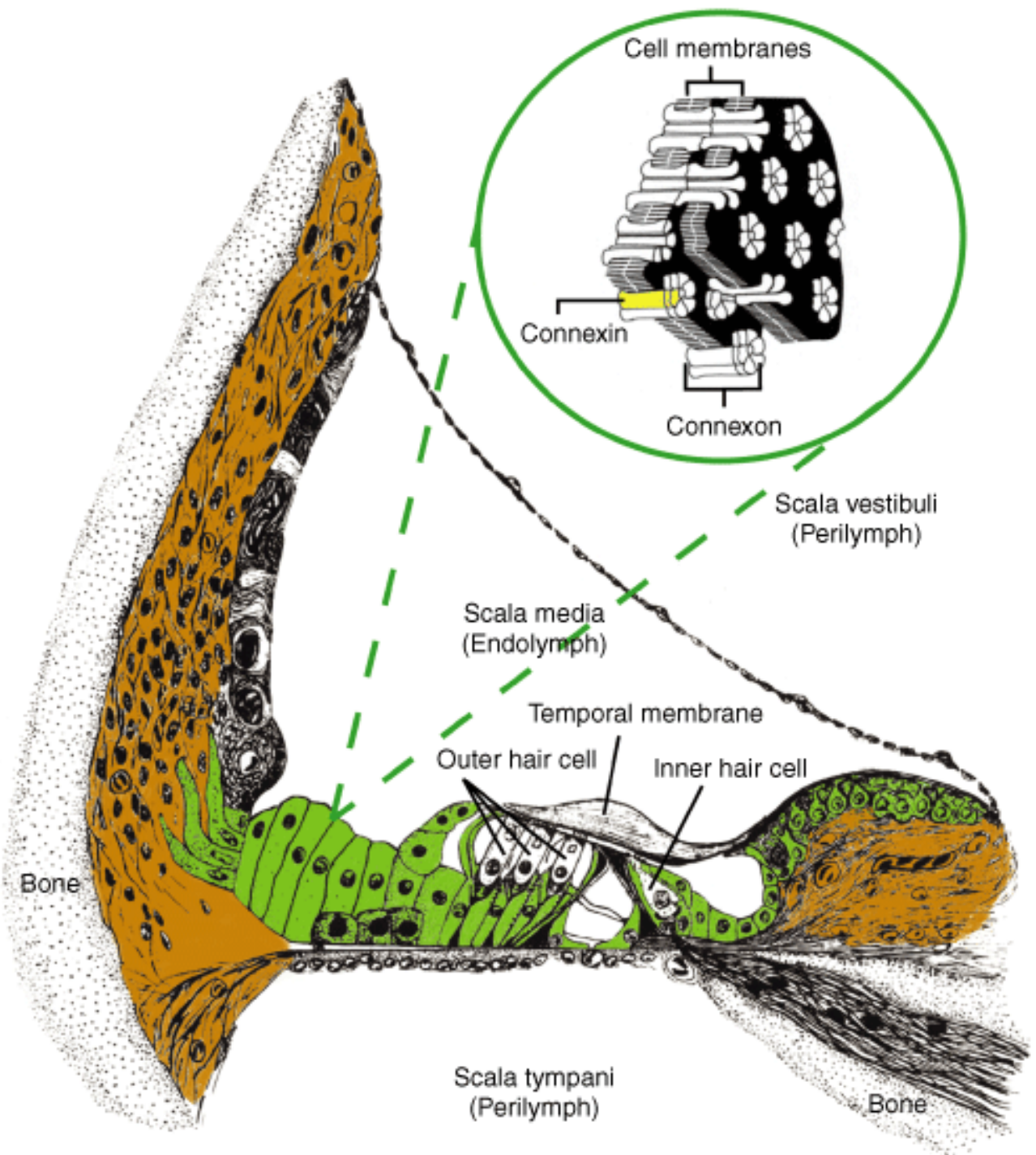
Ca^{2+} -dependent K^+ channel





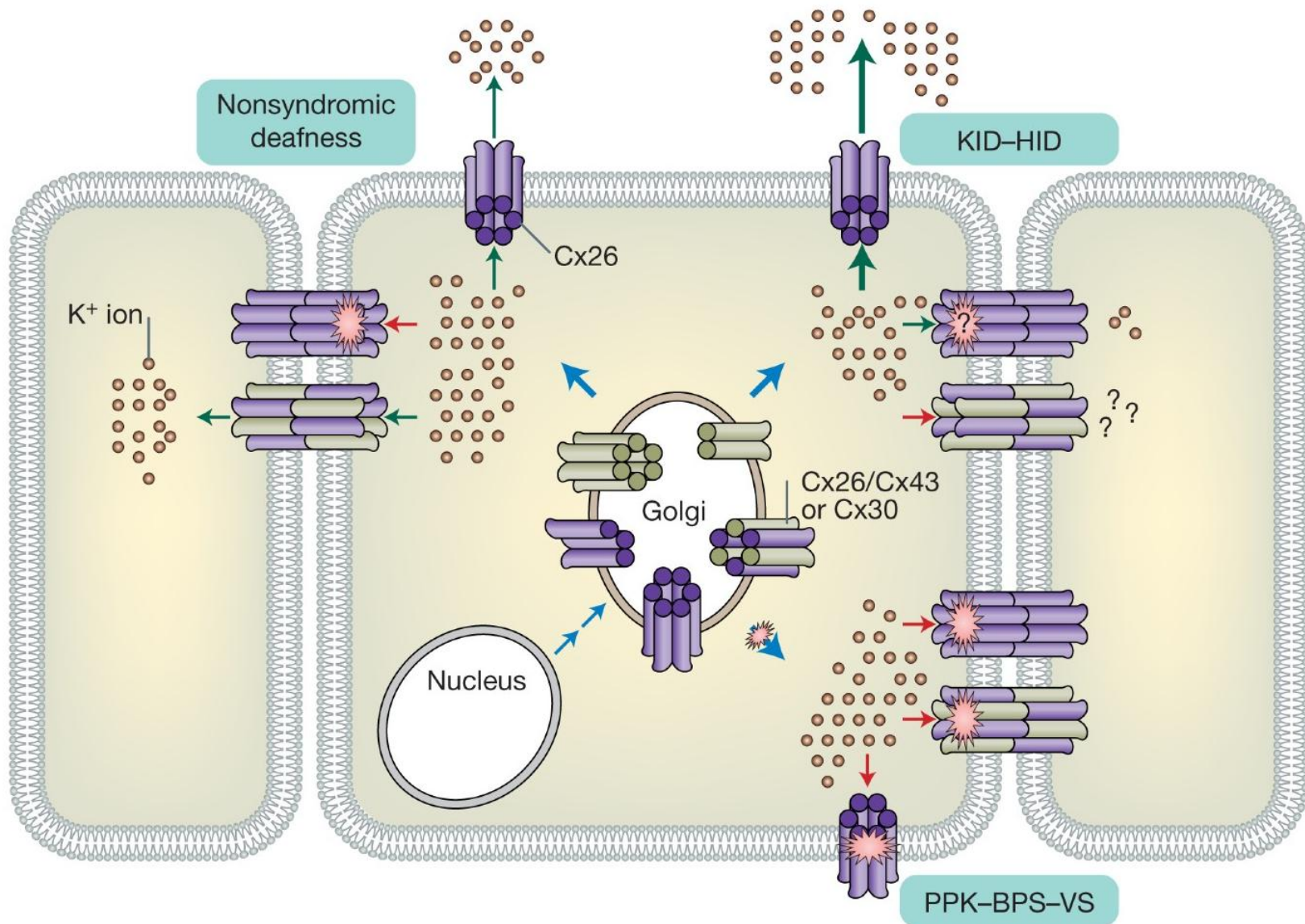
- Cx26, Cx30 and Cx31 expression
- Cx26 and Cx30 expression
- Cx26 and Cx30 expression





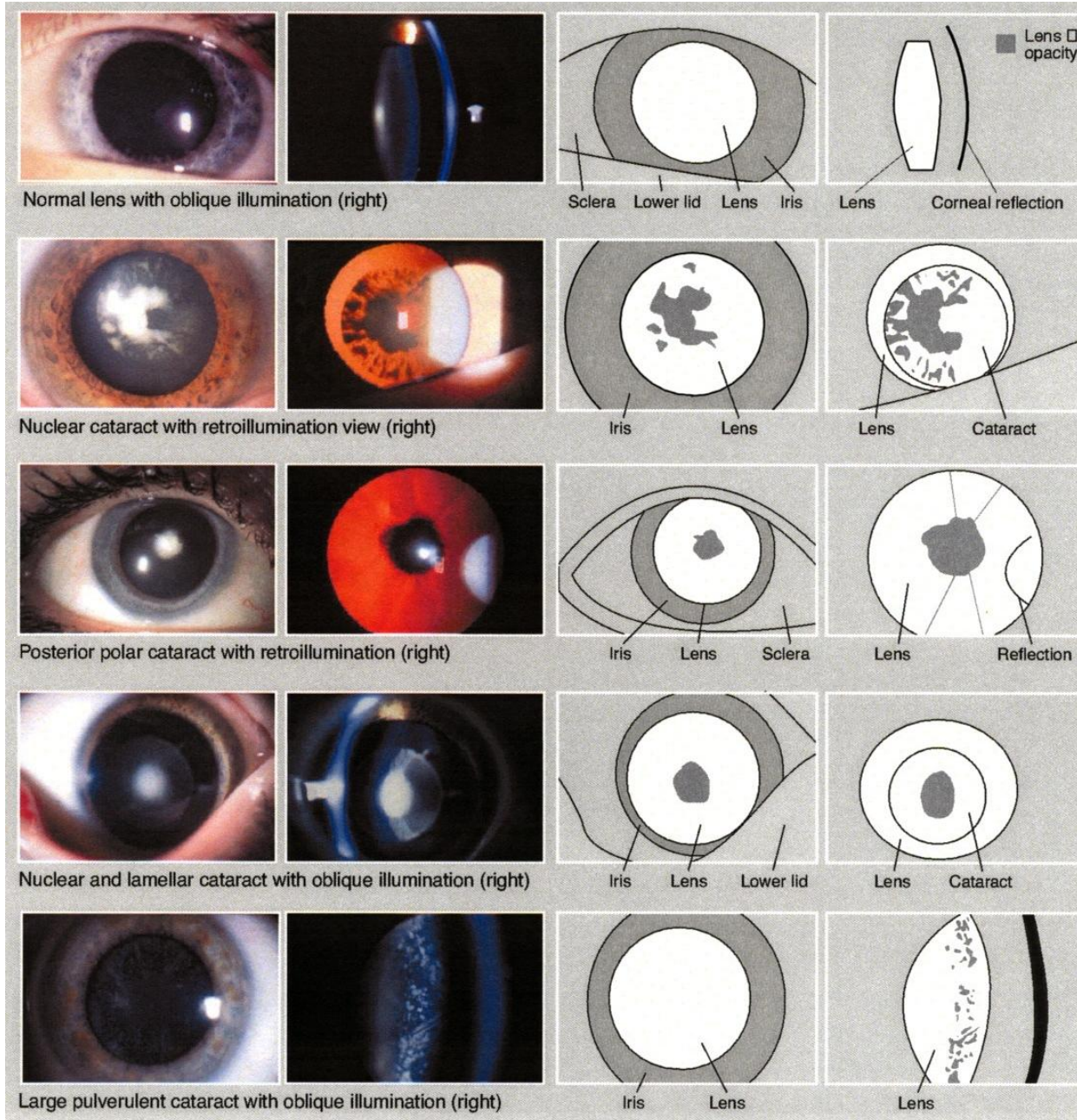
Location of connexin 26 in the potassium recycling pathway of the cochlea

Connexin 26 is expressed in the nonsensory epithelial cells (interdental cells of the spiral limbus, inner and outer sulcus cells, sensory supporting cells, and cells within the root process of the spiral ligament) shown in green, and the connective tissue cell system (fibrocytes of the spiral ligament and spiral limbus, basal and intermediate cells of the stria vascularis) depicted in brown.



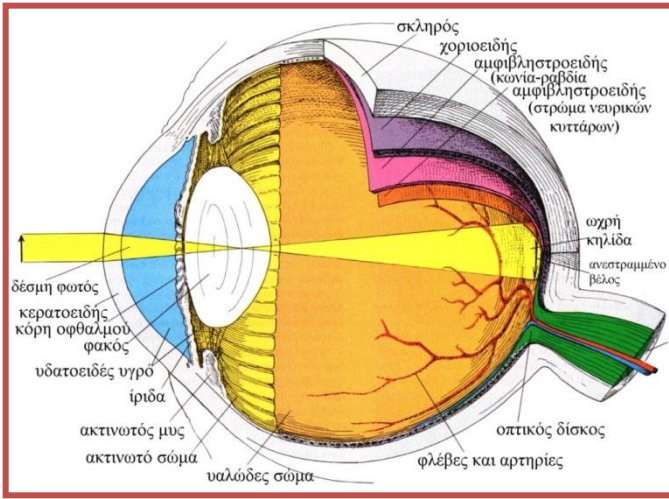
Μεταλλάξεις στα γονίδια της Cx26, Cx30 ή Cx31 προκαλούν χάσιμο ακοής. Ορισμένες από αυτές τις μεταλλάξεις οδηγούν στον πρόωρο τερματισμό της πρωτεΐνης, ενώ οι μεταλλάξεις loss-of-function, έχουν ως αποτέλεσμα τον λανθασμένο εντοπισμό των χασμοσυνδέσμων και τη μη δημιουργία χασμοσυνδεσμικών πλακών στη μεμβράνη, ή την αποτυχία ανοίγματος των χασμοσυνδέσμων.

Απουσία Cx46 δημιουργεί καταρρακτογένεση: πρωτεόλυση των κρυσταλλινών, Θαμπάδα



Ο φακός, που φυσιολογικά είναι διαυγής, μπορεί να θολώσει και να χάσει την διαφάνεια του από διάφορα αίτια, το συχνότερο των οποίων είναι το γήρας. Η θόλωση αυτή ονομάζεται καταρράκτης

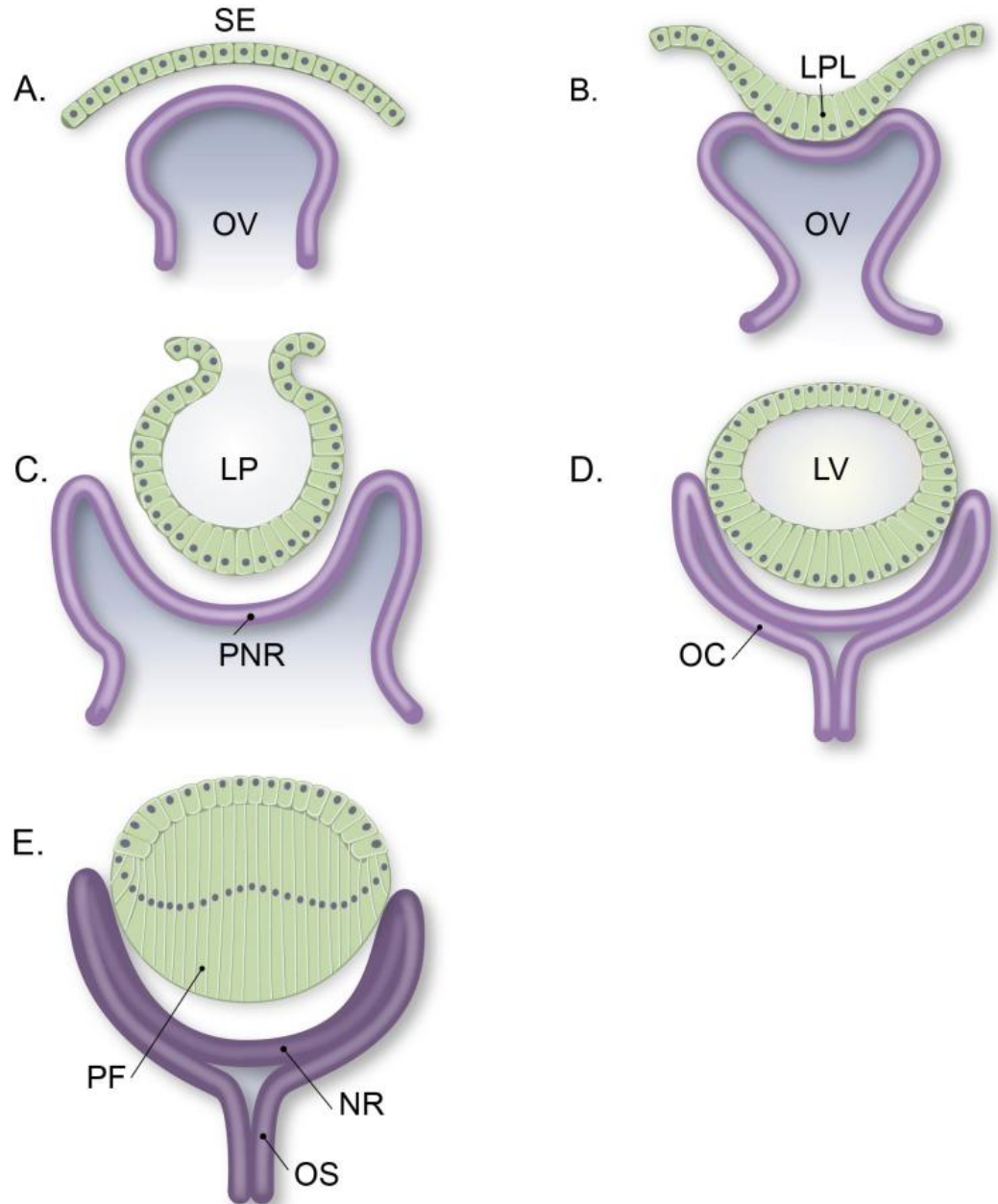
Ο καταρράκτης σαν αποτέλεσμα μεταλλάξεων της Cx46 και Cx50

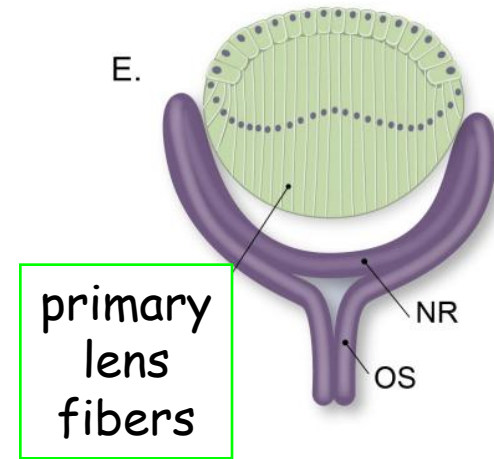
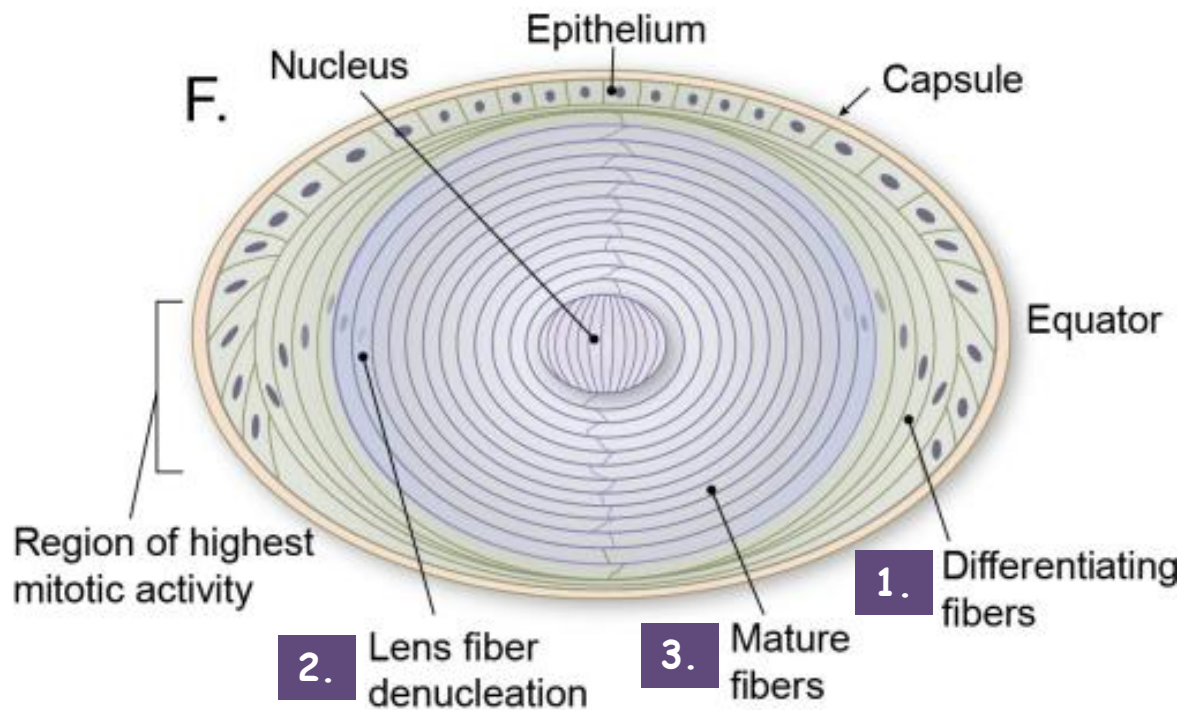


(A) Ο σχηματισμός του φακού ξεκινά με την επιμήκυνση του εξωδέρματος (surface ectoderm) πάνω από το οπτικό κυστίδιο.

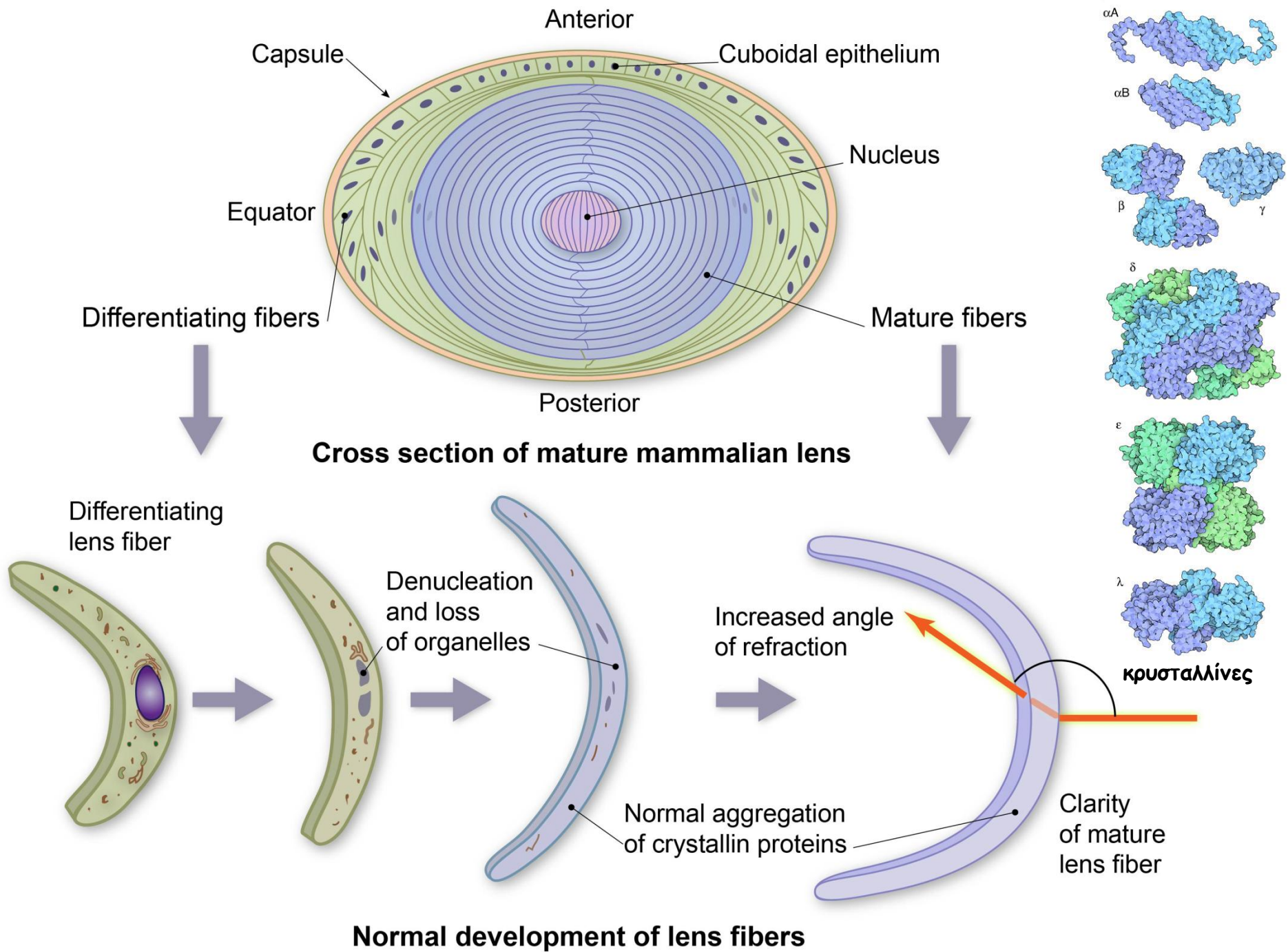
(B-D) Στη συνέχεια, το εξώδερμα σχηματίζει μία εγκόλπωση (lens pit) που τελικά κλείνει.

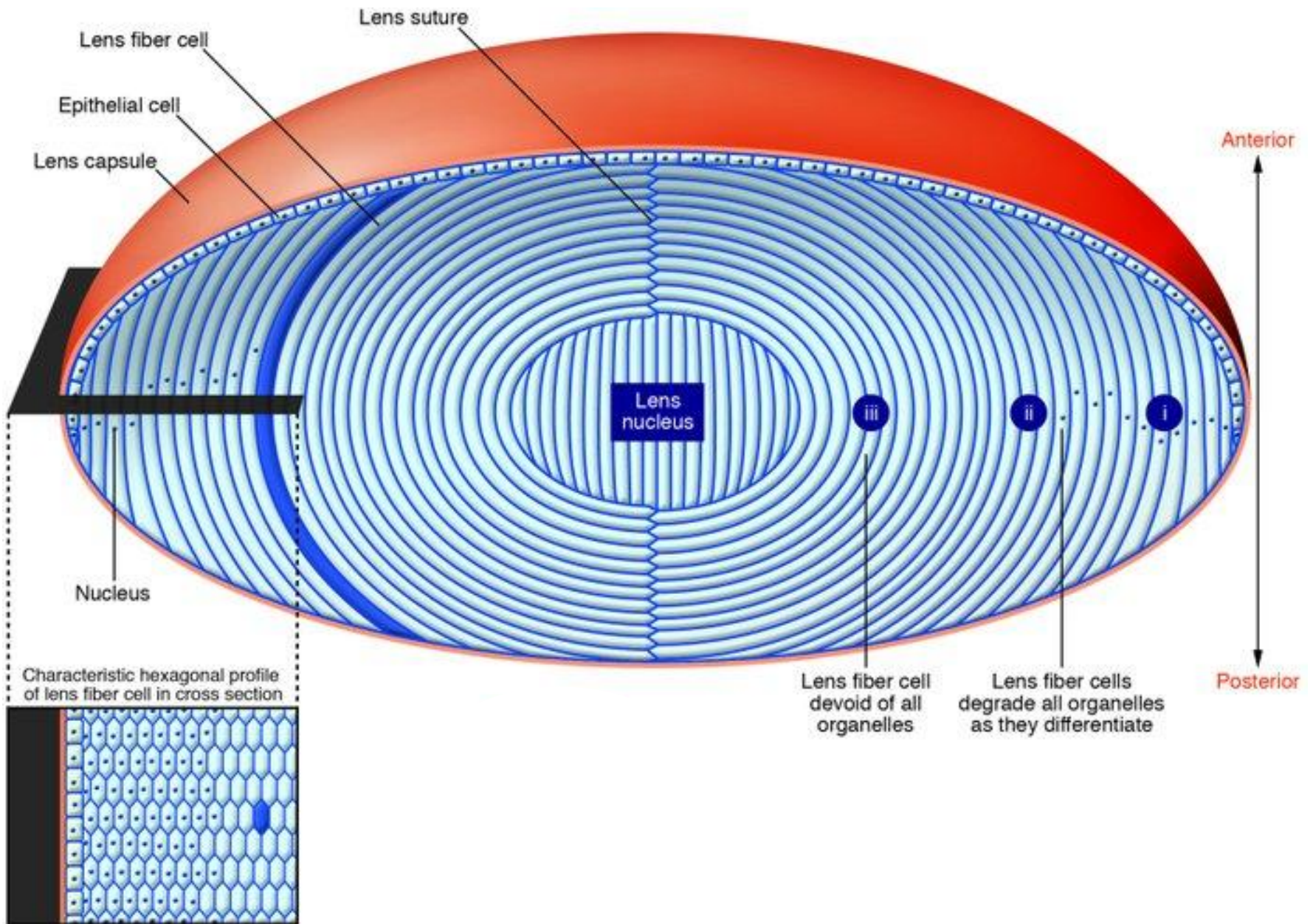
(E) Τέλος τα κύτταρα του εξωδέρματος διαφοροποιούνται και σχηματίζουν τα κύτταρα των ινών (primary lens fibers) στον ισημερινό του φακού (equator).

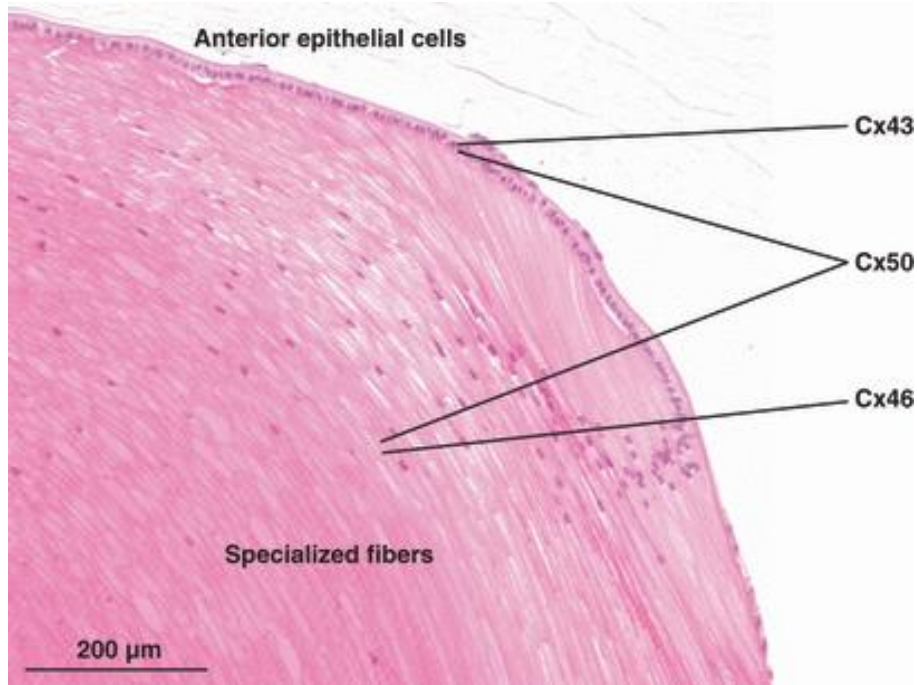
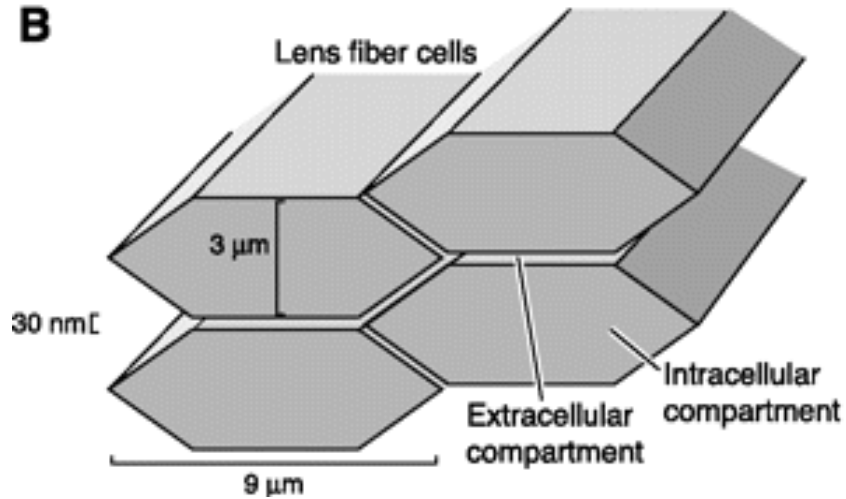




Ο φακός αποτελείται από επιθηλιακά και ινώδη κύτταρα (fiber cells). Οι ίνες είναι υψηλά διαφοροποιημένα κύτταρα, τα οποία χάνουν νωρίς τα εσωτερικά τους μεμβρανώδη οργανίδια, συσσωρεύοντας υψηλές συγκεντρώσεις μιας διαλυτής πρωτεΐνης, της **κρυσταλλίνης**, η οποία προσδίδει την απαραίτητη ελαστικότητα και τον υψηλό δείκτη διάθλασης για την προσαρμογή του φακού και τα κάνει να φαίνονται διαφανή. Κατά την διαφοροποίησή τους, τα ινώδη κύτταρα χάνουν την ικανότητα οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, του ενεργού μεταβολισμού και της αναπαραγωγής, αφού χάνουν και τα ιδιαίτερα οργανίδιά τους. Τα μόνα κύτταρα που διατηρούν ικανότητα διπλασιασμού είναι εκείνα που βρίσκονται στην επιφάνεια του φακού. Καθώς δημιουργούνται νέα κύτταρα, τα παλαιότερα βυθίζονται βαθύτερα μέσα στο φακό, όπου ωριμάζουν.





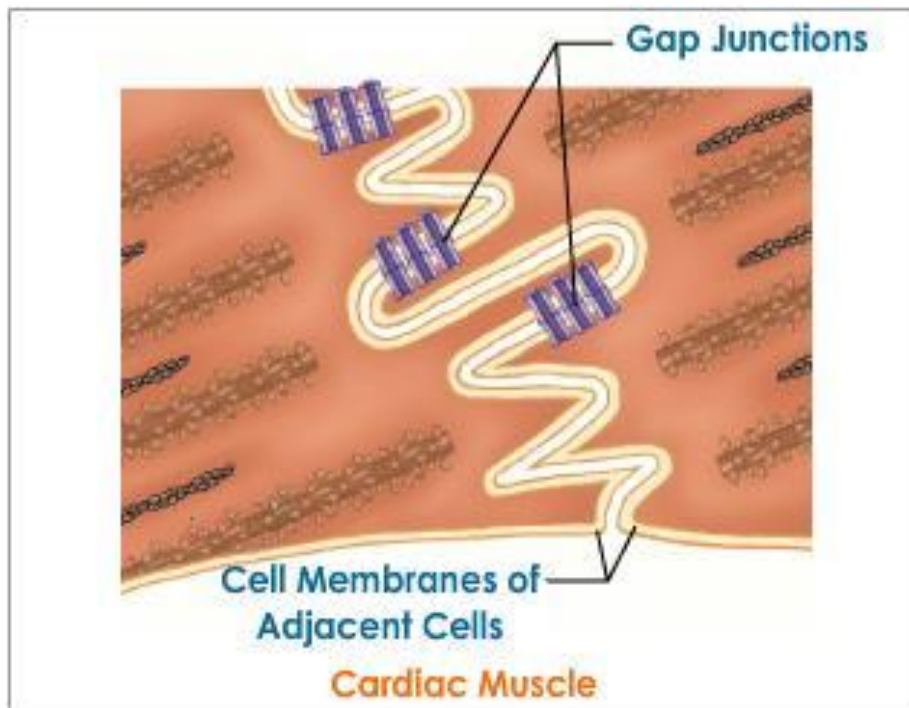
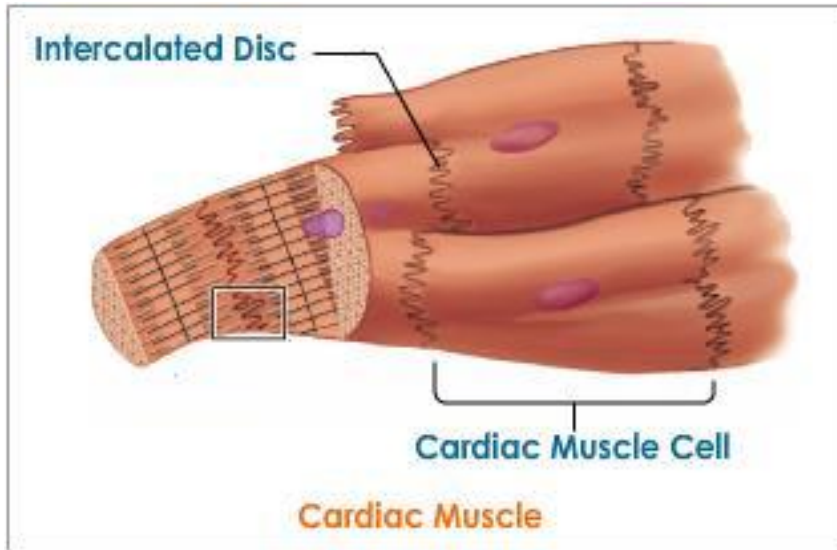
B

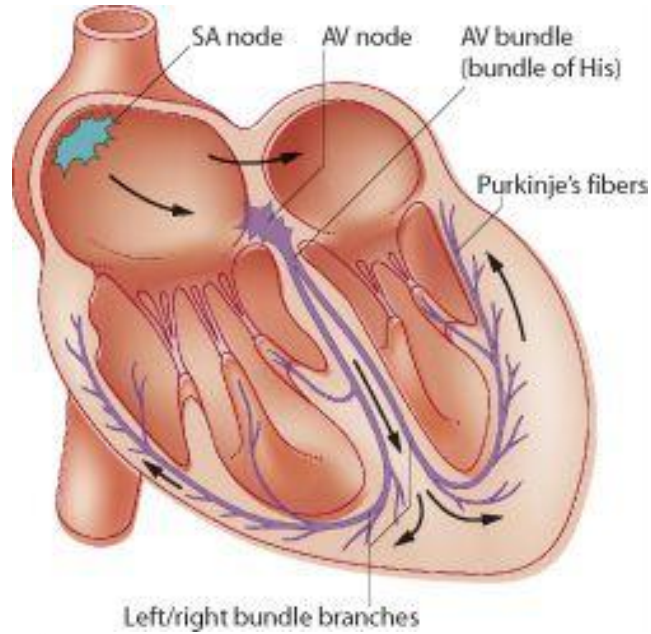
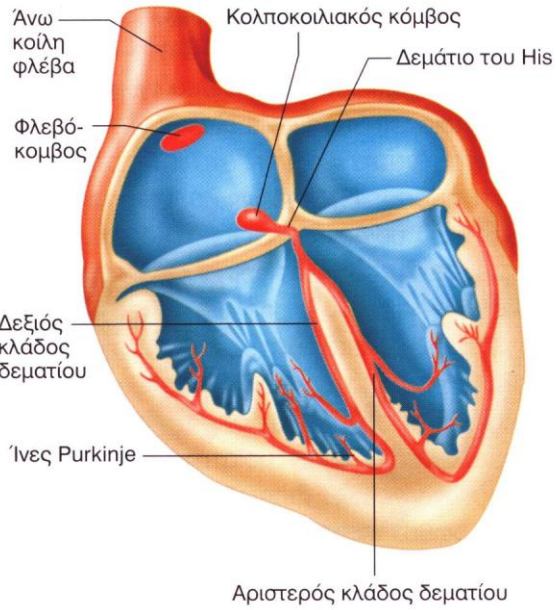
Το 1991 ανακαλύφθηκε ότι τα κύτταρα του φακού και ειδικά οι ίνες κρυσταλλίνης συνδέονται μεταξύ τους με χασμοσυνδέσμους, δημιουργώντας ένα λειτουργικό συγκύτιο.

Οι ίνες συνδέονται μέσω χασμοσυνδέσμων και με τα επιθηλιακά κύτταρα, με αυτόν τον τρόπο εξαρτώνται από το μεταβολικά ενεργό επιθήλιο για να διατηρήσουν την απαραίτητη ιοντική συγκέντρωση για την αποφυγή κατακρήμνισης της κρυσταλλίνης, καθώς ο φακός δεν περιέχει αγγεία.

Οι χασμοσύνδεσμοι στο φακό αποτελούνται από μια ποικιλία κοννεξινών, η οποία συνεισφέρει στην ομοιοστάση του φακού. Στο φακό των σπονδυλωτών εκφράζονται οι Cx43, Cx46 και Cx50. Κατά τη διαφοροποίηση σε ίνες, η έκφραση της Cx43 μειώνεται, ενώ αυξάνεται η Cx46 και η Cx50. Έχει διαπιστωθεί, πως κύτταρα που εκφράζουν την Cx43, μπορούν να δημιουργήσουν ετεροτυπικούς χασμοσύνδεσμους με κύτταρα που εκφράζουν την Cx46, αλλά όχι με Cx50, που σημαίνει πως η επικοινωνία μπορεί να μην είναι ισοδύναμη κατά τα αναπτυξιακά στάδια του φακού. Οι Cx46 και Cx50 είναι υπεύθυνες για την ένωση των ινών του φακού σε ένα λειτουργικό συγκύτιο.

Ανώμαλη καρδιακή αγωγή σαν αποτέλεσμα μετάλλαξης της Cx40, Cx43 και Cx45





Οι χασμοσύνδεσμοι επιταχύνουν και συγχρονίζουν τη μεταβίβαση παλμών, με αποτέλεσμα την ομαλή λειτουργία της καρδιάς

Διέγερση κόλπων

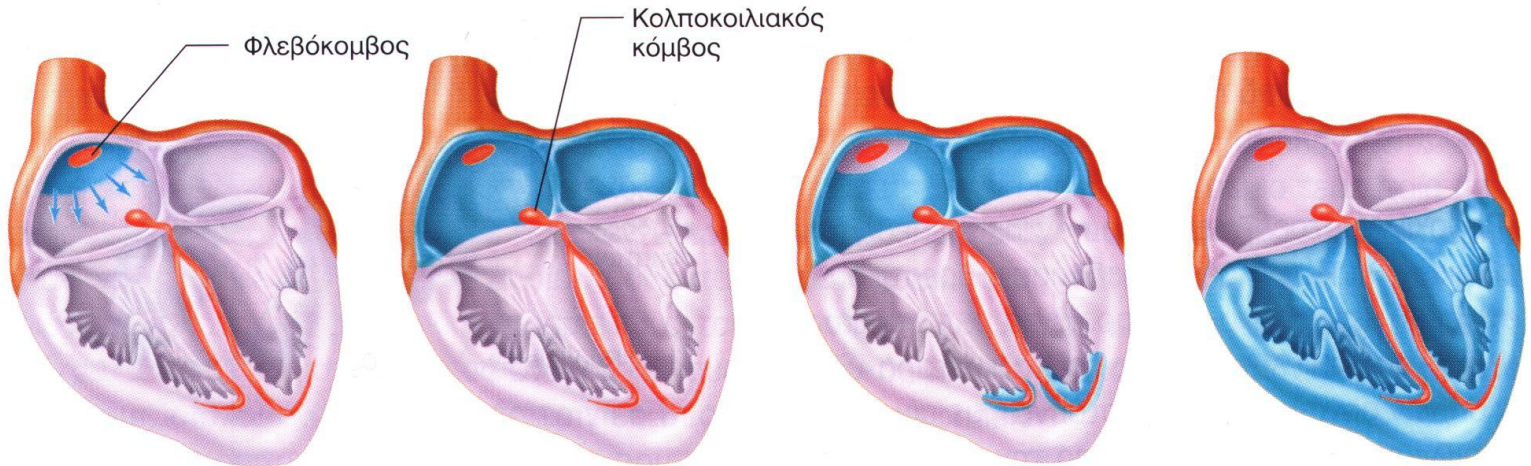
Διέγερση κοιλιών

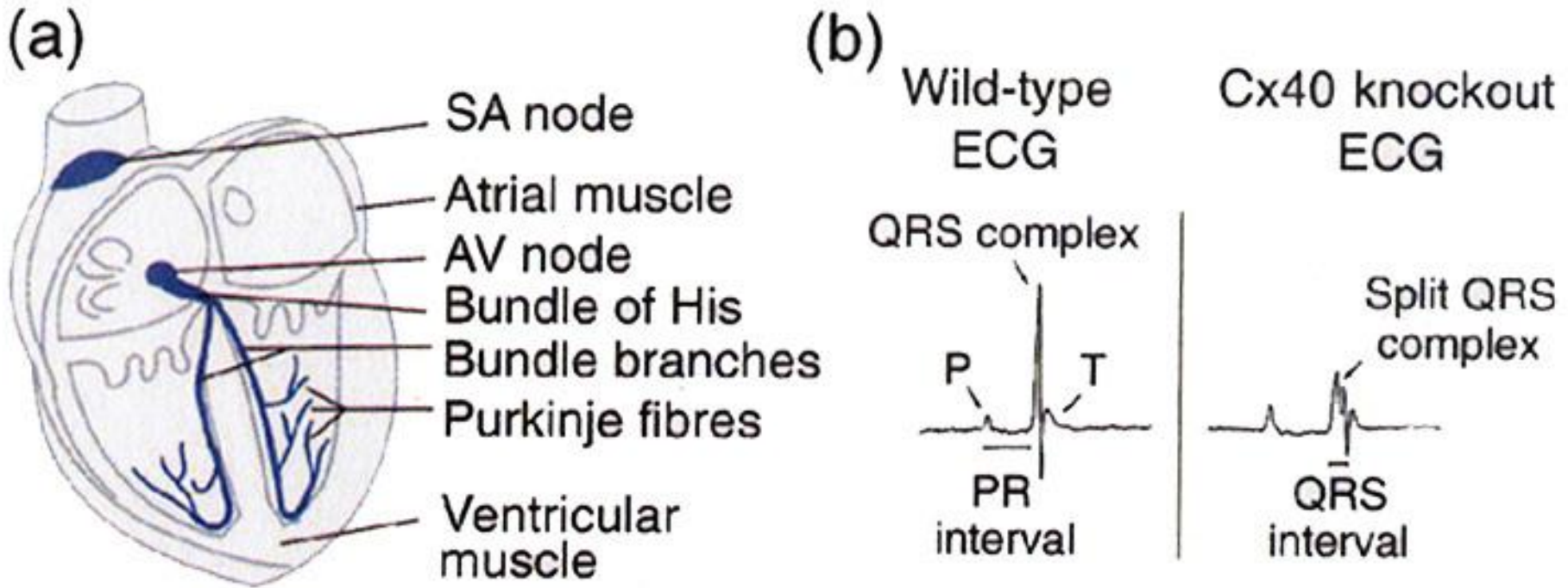
Έναρξη

Λήξη

Έναρξη

Λήξη

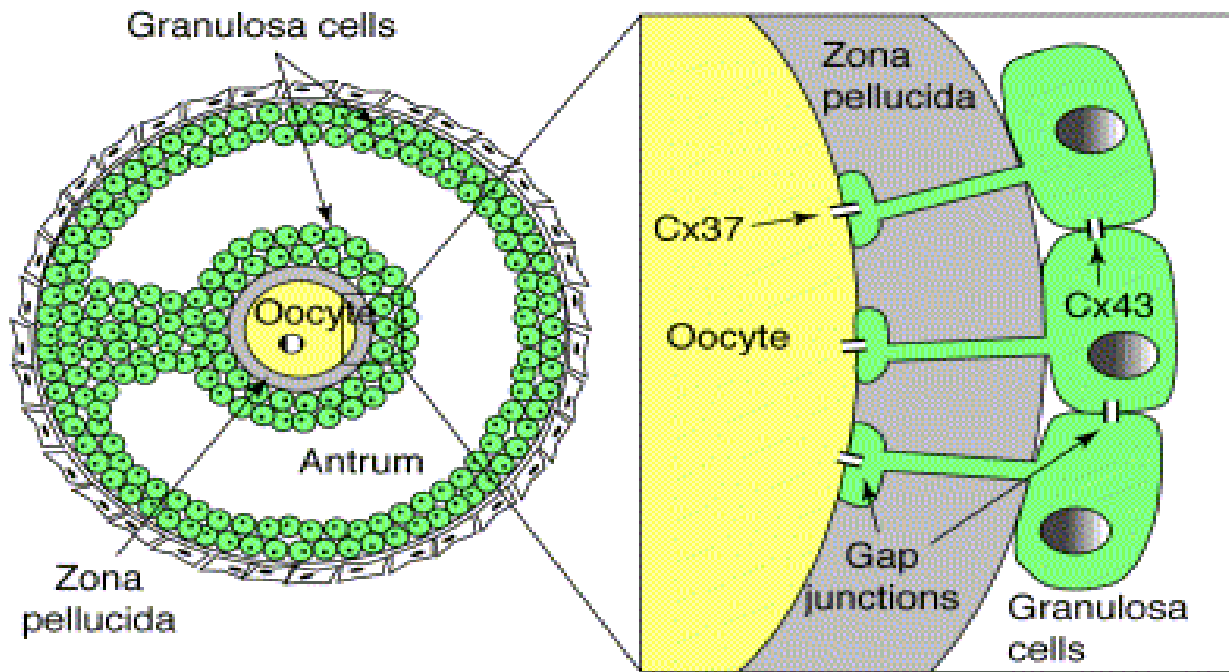




Οι χασμοσύνδεσμοι επιταχύνουν και συγχρονίζουν τη μεταβίβαση παλμών στο σύστημα των μυϊκών ινών His-Purkinje, με αποτέλεσμα την ομαλή λειτουργία της καρδιάς

Η απαλοιφή των γονιδίων που κωδικοποιούν τις Cx40, Cx45 και Cx43 έχει δραστικές συνέπειες στην κολποκοιλιακή μεταβίβαση. Σε ποντίκια knock out Cx40 καθυστερεί πολύ η μετάδοση των παλμών από τις ίνες του Purkinje στις κοιλίες. Πχ το τμήμα QRS που αντιστοιχεί στη μετάδοση παλμών από τις ίνες του Purkinje στις κοιλίες είναι αισθητά ελαττωμένο στα knock out σε σχέση με του άγριου τύπου.

Θηλυκή στειρότητα σε Cx37 knock out ποντίκια

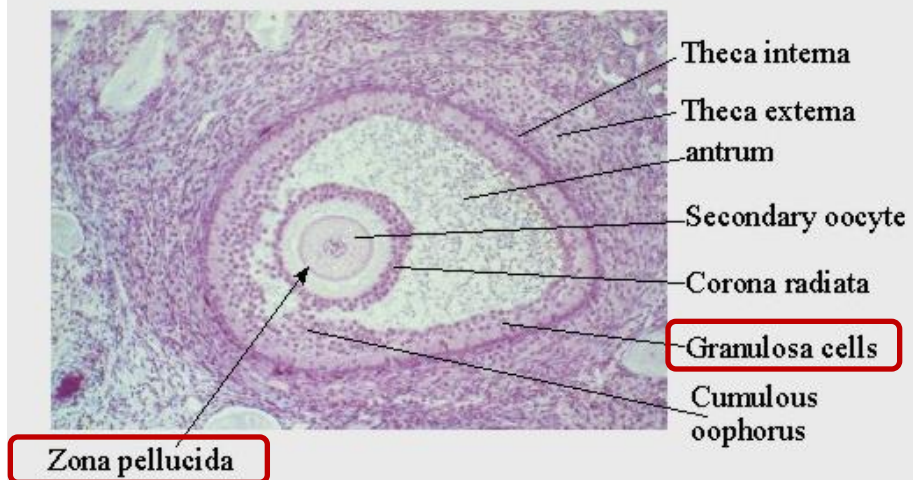


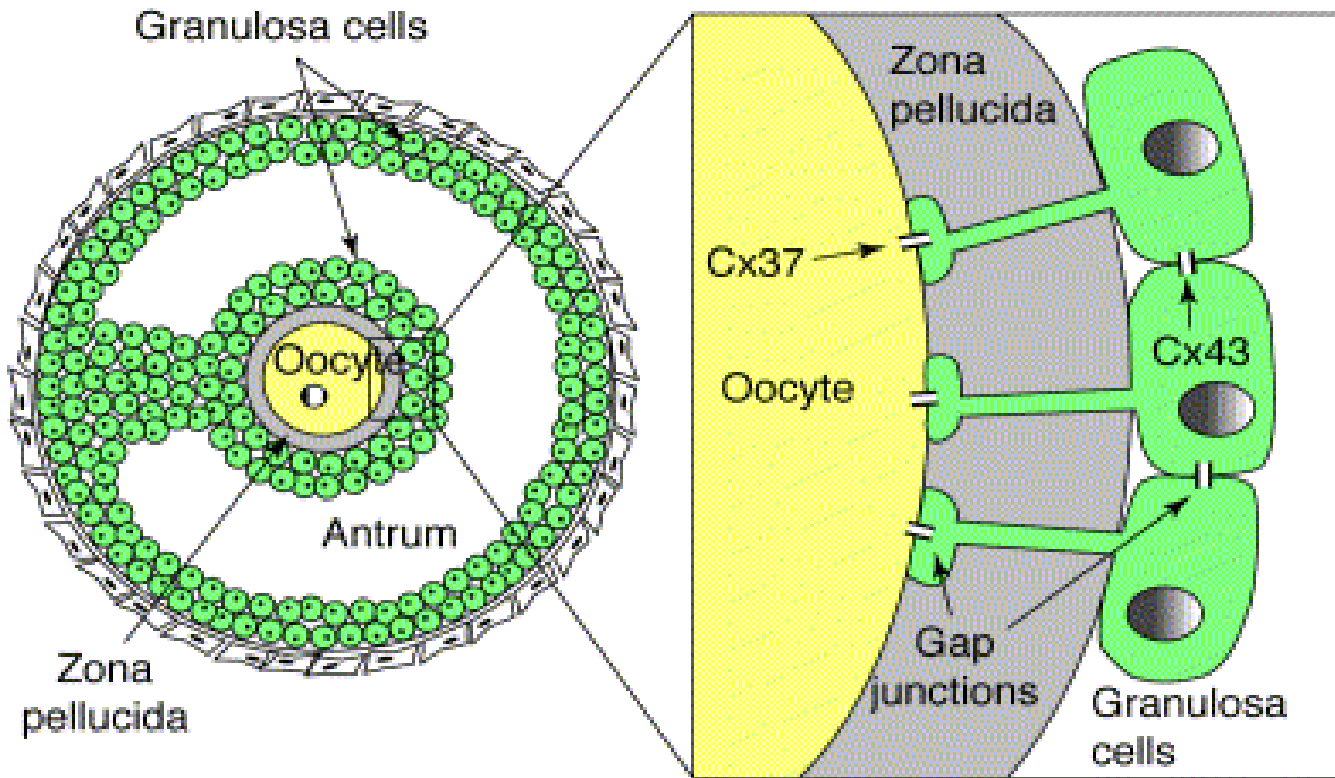
Τα ωάρια μέσα στις ωοθήκες βρίσκονται σε ανατομικές μονάδες γνωστές ως **ωοθυλάκια (follicle)**.

Τα ωοθυλάκια αποτελούνται από ένα πρωτογενές ωάριο και ένα μονό στρώμα **κοκκιωδών κυττάρων (granulosa cells)**.

Η παραπέρα ανάπτυξη των ωοθυλακίων χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους των ωοκυττάρων, πολλαπλασιασμό των κοκκιωδών κυττάρων σε πολλαπλές στοιβάδες και το διαχωρισμό των ωοκυττάρων από τα έσω κοκκιώδη κύτταρα με ένα παχύ στρώμα υλικού, τη **διάφανη ζώνη (zona pellucida)**.

Mature (Vesicular) Follicle





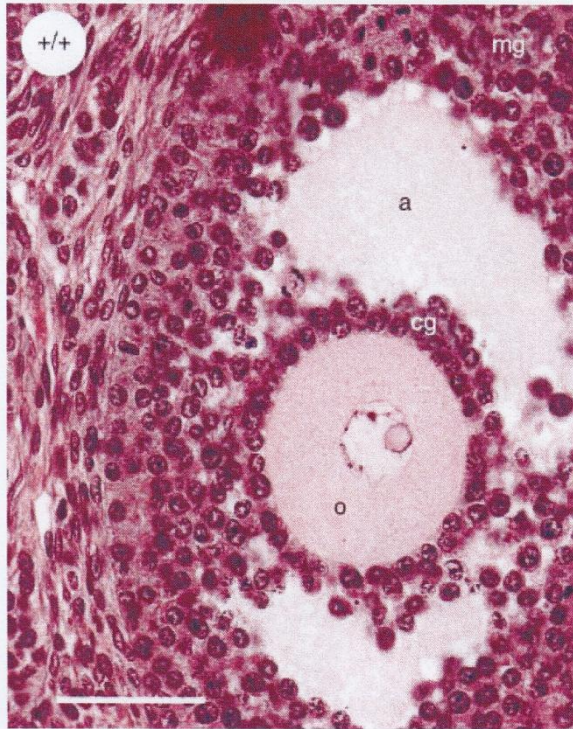
Μέσα από τους χασμοσυνδέσμους διέρχονται προς το ωκύτταρο θρεπτικές ουσίες και χημικά μηνύματα.

Τα κοκκιώδη κύτταρα παράγουν ουσίες που υποχρεώνουν το ωκύτταρο σε μειωτική παύση. Το ωκύτταρο στέλνει έναν ανασταλτικό παράγοντα στα κοκκιώδη κύτταρα, ο οποίος εμποδίζει την παραγωγή ωχρού σωματίου πριν την ωοθυλακιορρηξία.

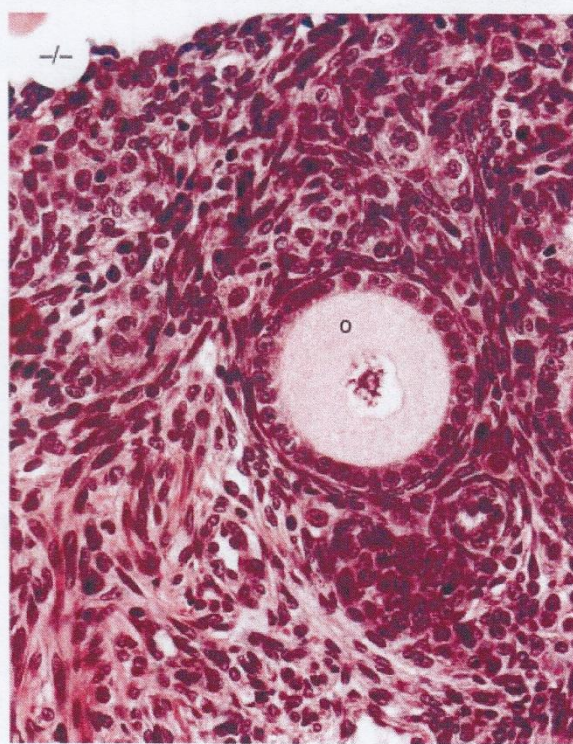
Τα κοκκιώδη φέρουν χασμοσυνδέσμους ανάμεσά τους, έτσι ώστε ολόκληρο το ωοθυλάκιο να λειτουργεί σα μια ολοκληρωμένη μονάδα.

Τα θηλυκά knock out ποντίκια, **χωρίς Cx37**, είναι στείρα, γιατί το ωοθυλάκιο φτάνει μέχρι ένα ορισμένο στάδιο ανάπτυξης, το οποίο δεν μπορεί να ξεπεράσει. Επιπλέον, η **έλλειψη της Cx43** οδηγεί στη δημιουργία ωχρού σωματίου, πριν την ωοθυλακιορρηξία. Συνεπώς, οι χασμοσύνδεσμοι επιτρέπουν μια επικοινωνία διπλής κατεύθυνσης ανάμεσα στα κύτταρα του ωοθυλακίου, η οποία ρυθμίζει την ανάπτυξη του ωοθυλακίου, την ωοθυλακιορρηξία και την παραγωγή ωχρού σωματίου.

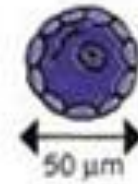
Cx43(+/+)



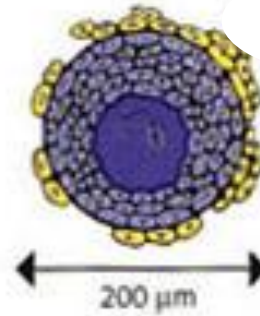
Cx43(-/-)



Χωρίς Cx43 η ανάπτυξη του ωοθυλακίου σταματά σε ένα αρχικό στάδιο πριν το σχηματισμό του άντρου. Τα κοκκιώδη κύτταρα αδυνατούν να αναπτυχθούν σωστά.



Αρχέγονο
ωοθυλάκιο

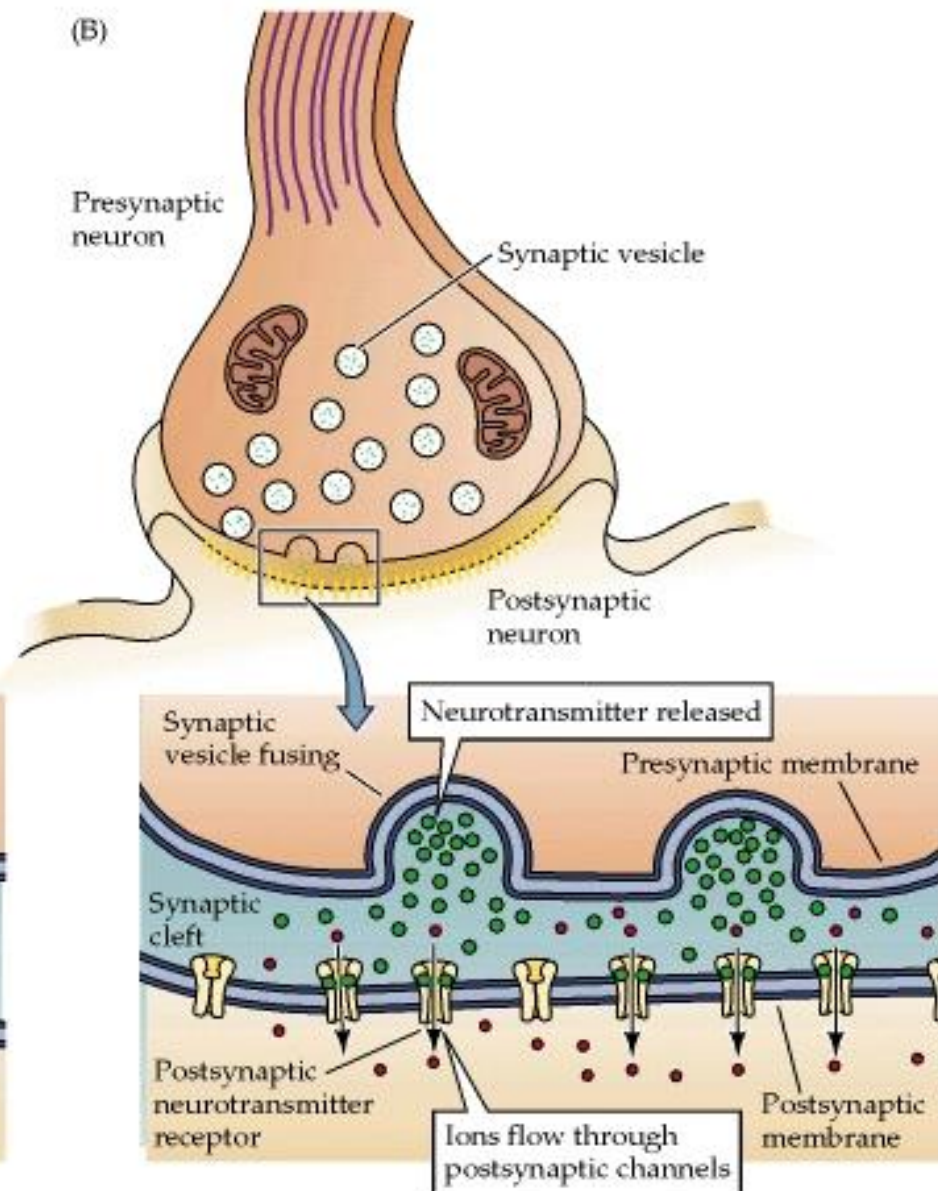
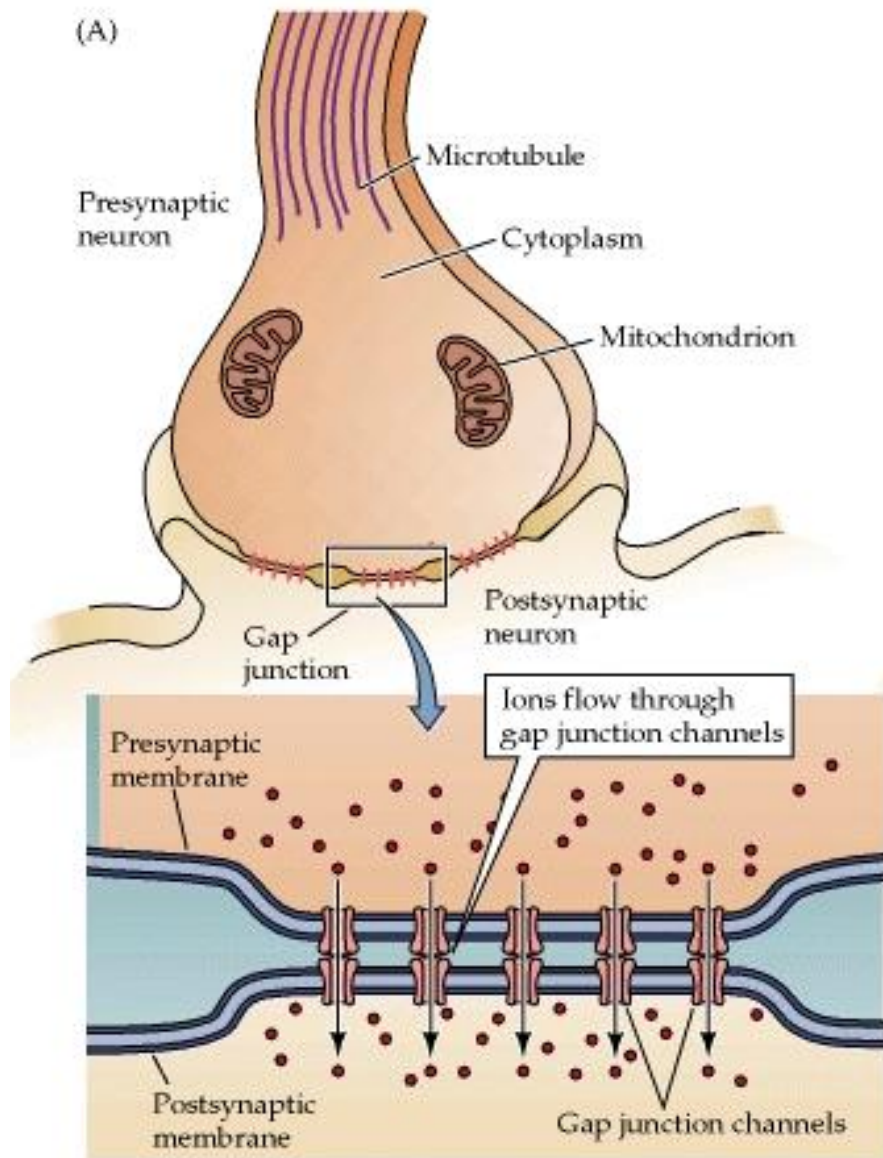


Ωοθυλάκιο
πριν από το
σχηματισμό
του άντρου

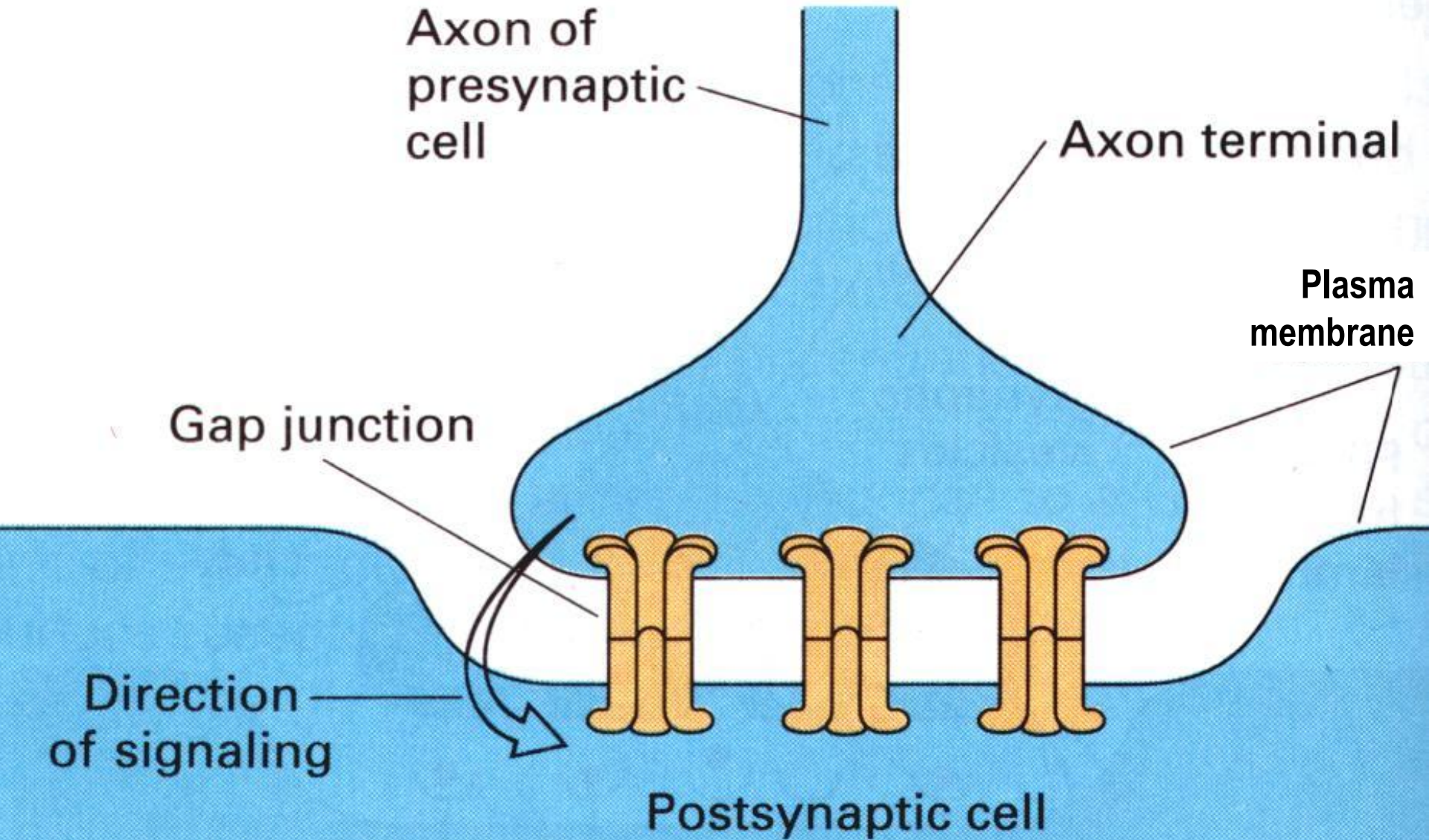


Ωοθυλάκιο
με
σχηματισμένο
το άντρο

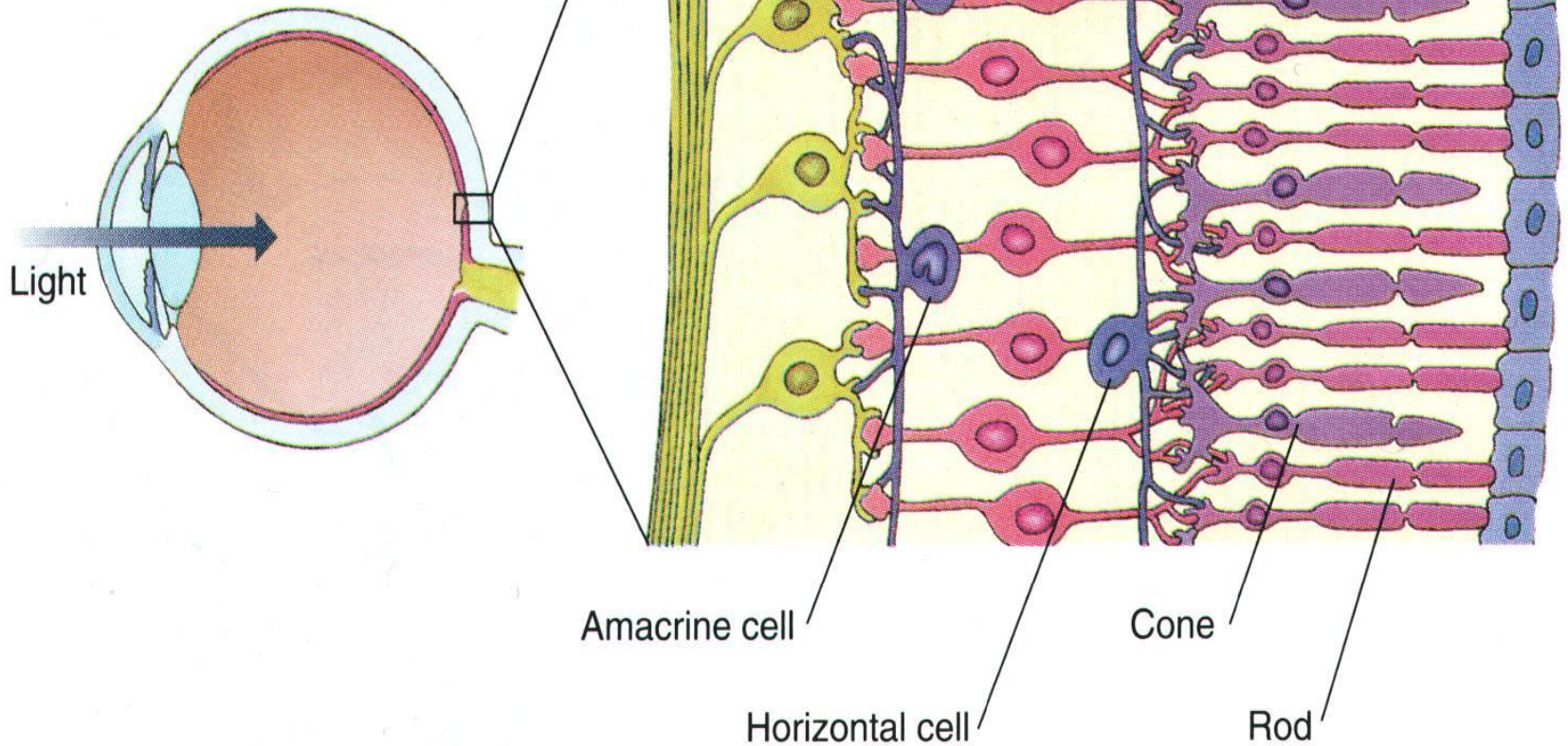
Στο νευρικό σύστημα υπάρχουν ηλεκτρικές και χημικές συνάψεις



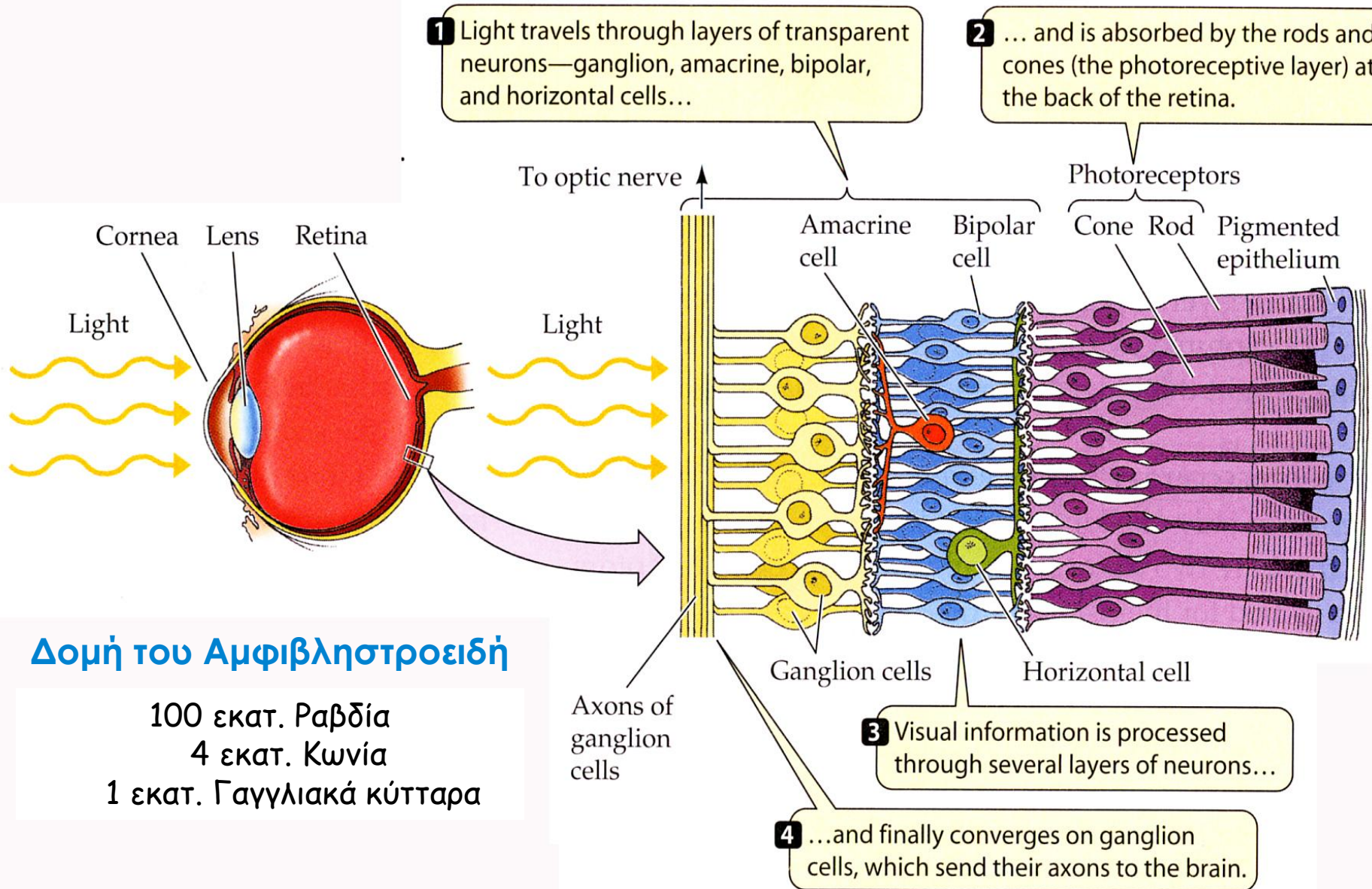
Ηλεκτρική νευρική σύναψη



Ηλεκτρικές συνάψεις στο
νευρικό έχουν μελετηθεί
καλύτερα στα νευρικά
κύτταρα του
αμφιβληστροειδή χιτώνα,
όπου απαιτείται
συγχρονισμός και μέγιστη
ταχύτητα νευρικής ώσης

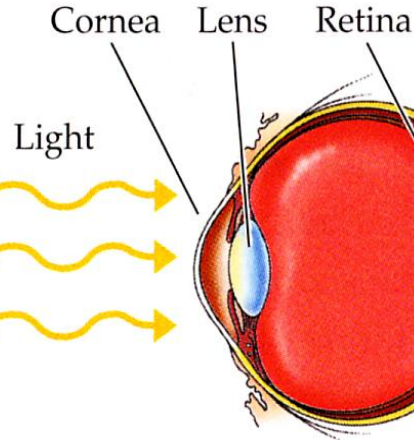


Μελανίνη: απορροφά το φως που έχει διαπεράσει τους δίσκους των ραβδίων αποτρέποντάς το να διασκορπιστεί (σκεδασμός) στη στιβάδα των φωτοϋποδοχέων



1 Light travels through layers of transparent neurons—ganglion, amacrine, bipolar, and horizontal cells...

2 ... and is absorbed by the rods and cones (the photoreceptive layer) at the back of the retina.



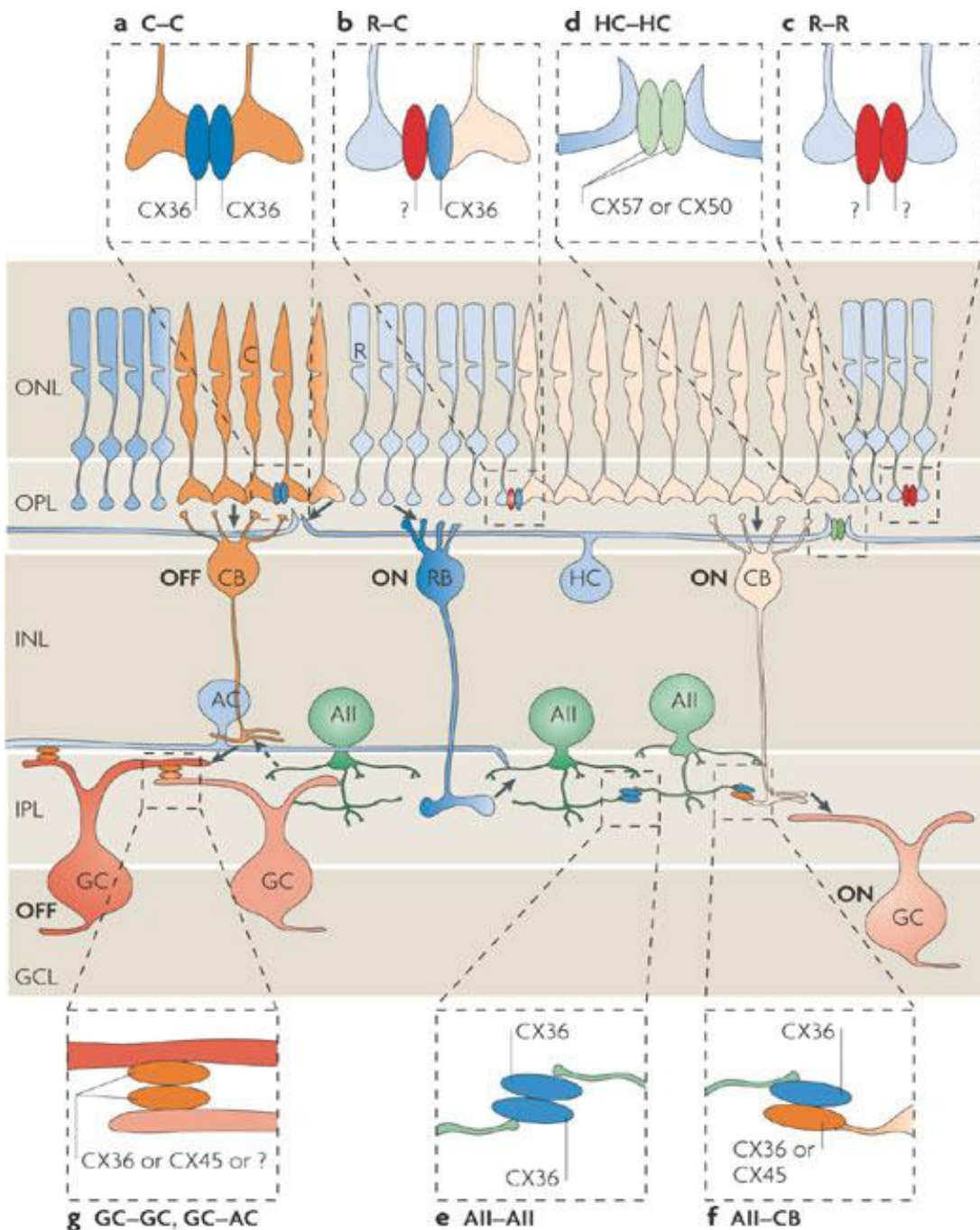
Δομή του Αμφιβληστροειδή

100 εκατ. Ραβδία
4 εκατ. Κωνία
1 εκατ. Γαγγλιακά κύτταρα

3 Visual information is processed through several layers of neurons...

4 ...and finally converges on ganglion cells, which send their axons to the brain.

7 παραδείγματα ηλεκτρικών συνάψεων



a/ Και οι δύο ημιδίαυλοι των γειτονικών κωνίων (C-C) εκφράζουν Cx36.

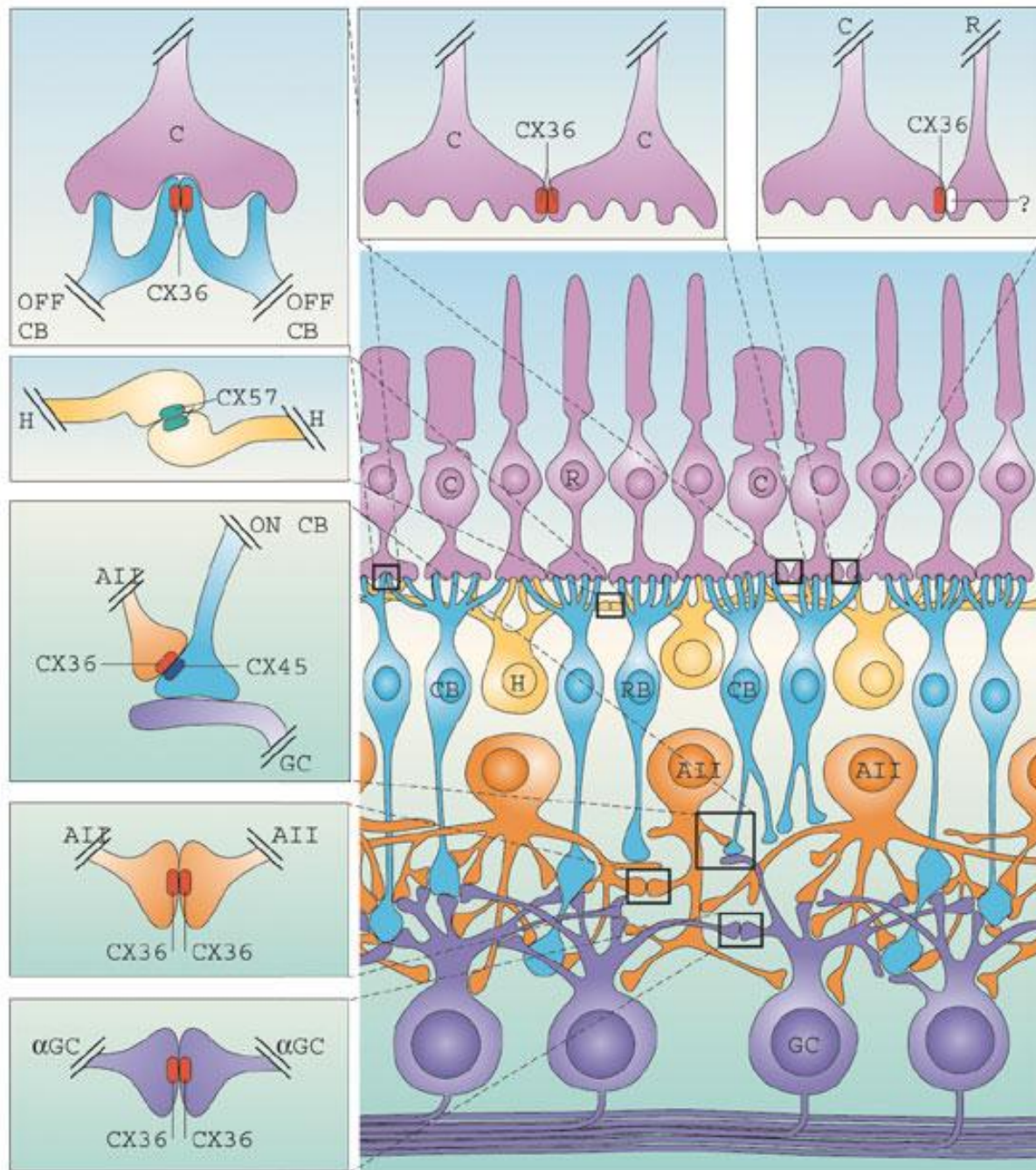
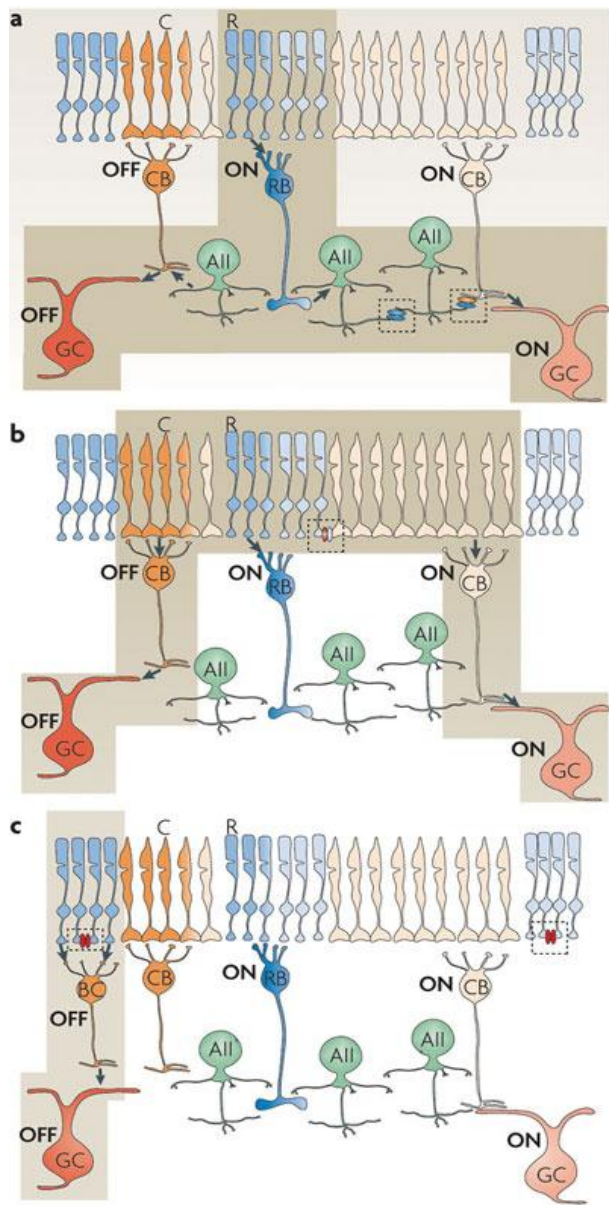
b/ Οι χασμοσύνδεσμοι ραβδίων-κωνίων (R-C) αποτελούνται από Cx36 (στα κωνία) και από άγνωστη κοννεξίνη από την πλευρά των ραβδίων.

c/ Ο τύπος κοννεξινών στα ραβδία-ραβδία παραμένει άγνωστος.

d/ Οι δενδρίτες των οριζόντιων κυττάρων (HC) είναι εκτεταμένα συνδεδεμένοι με χασμοσυνδέσμους Cx50 και/ή Cx57.

g/ Τα γαγγλιακά κύτταρα (GC) συνδέονται μεταξύ τους και με τα αμακρινή (AC) με Cx36 ή Cx45.

e,f/ Όλα τα αμακρινή κύτταρα (AII) σχηματίζουν δύο τύπους χασμοσυνδέσμων: οι χασμοσύνδεσμοι μεταξύ αμακρινών AII είναι ομομερείς και ομοτυπικοί ημιδίαυλοι κοννεξινών Cx36, ενώ αντίθετα, χασμοσύνδεσμοι ανάμεσα σε αμακρινή και ON κωνίων δίπολα κύτταρα (CB) μπορεί να είναι ομοτυπικά ή ετεροτυπικά Cx36 και/ή Cx45.



Starlight



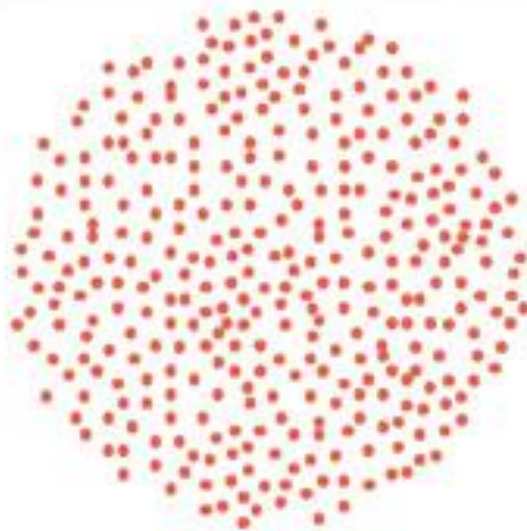
Twilight



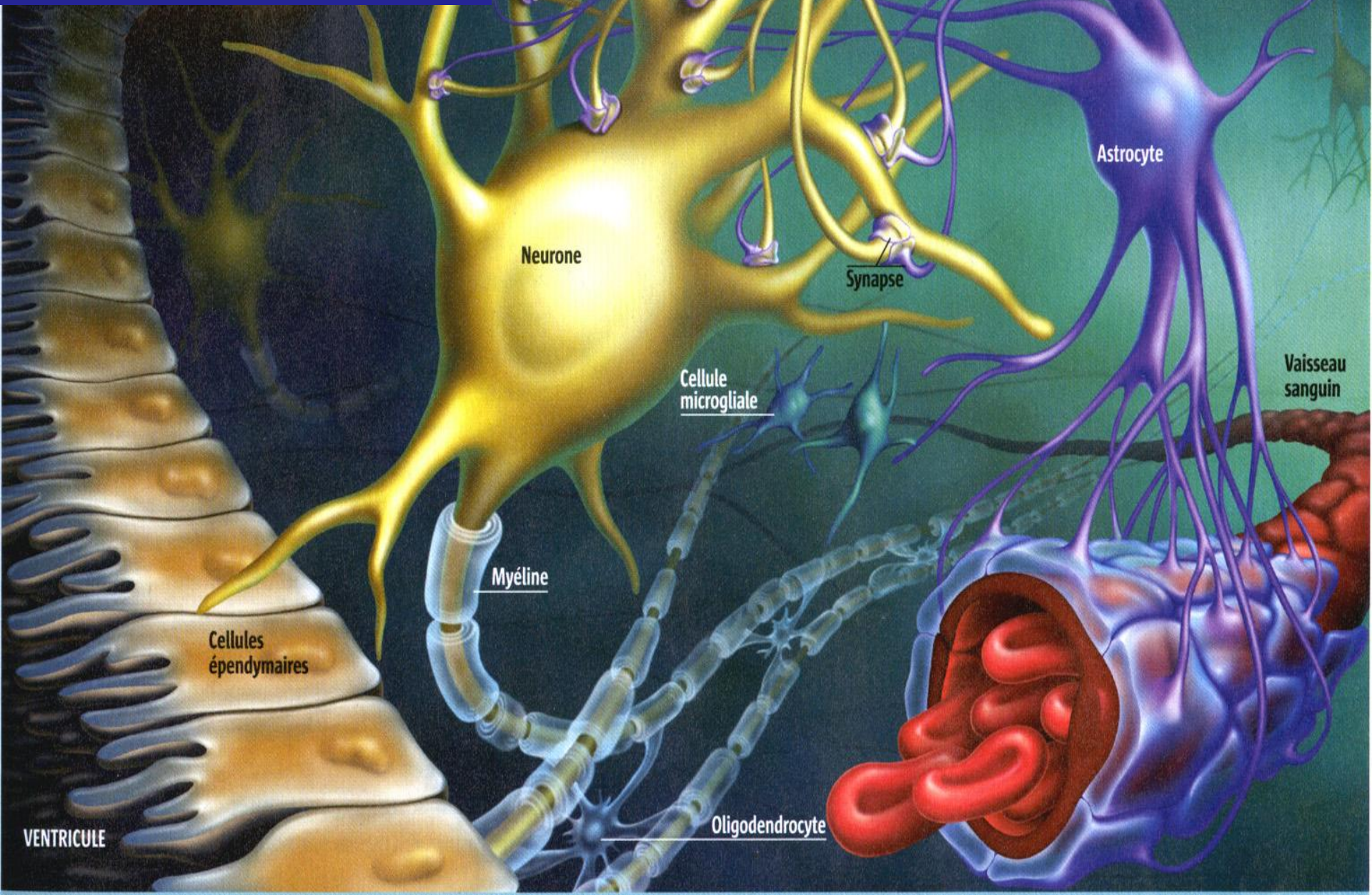
Daylight

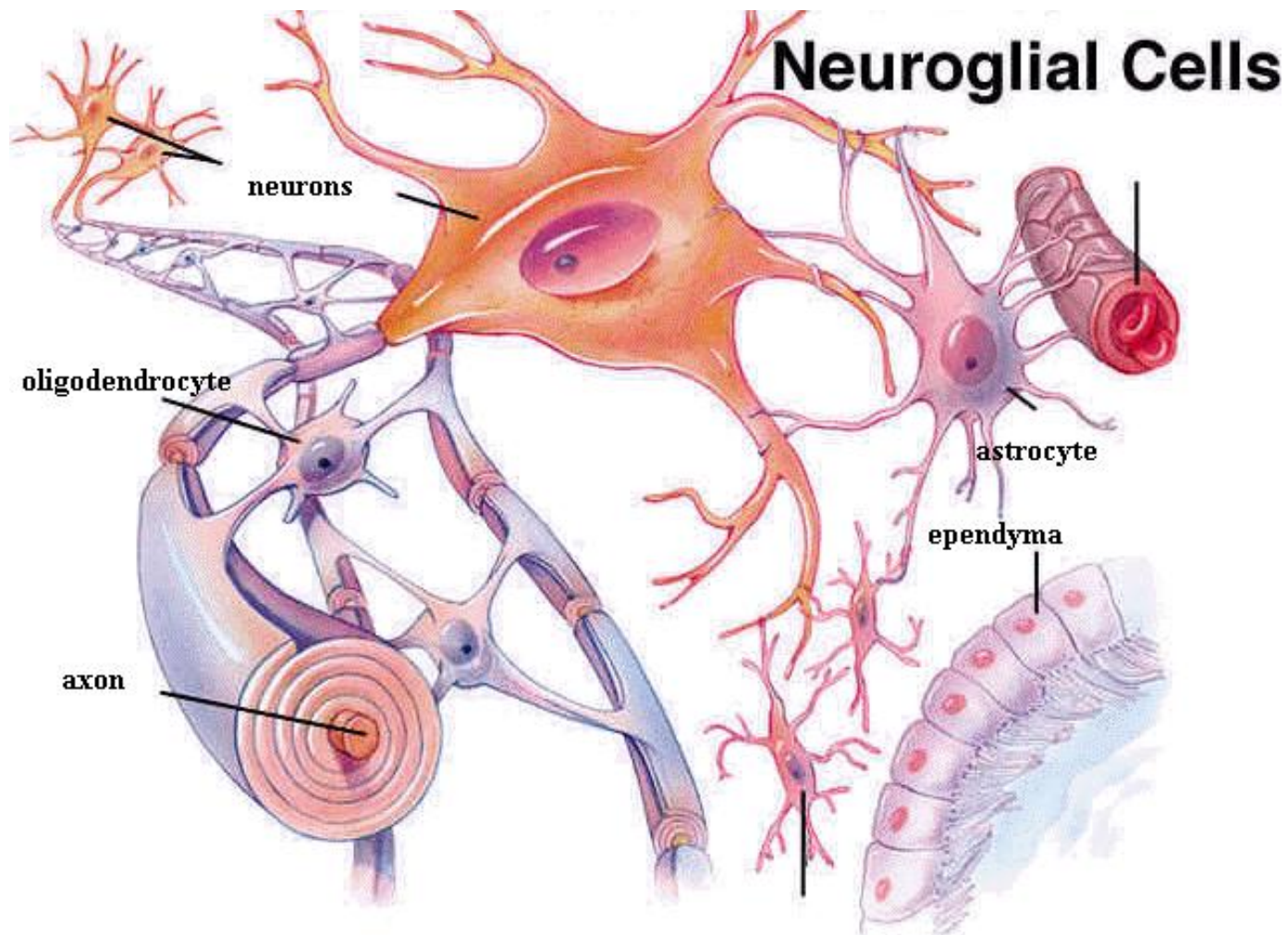


● All amacrine cells

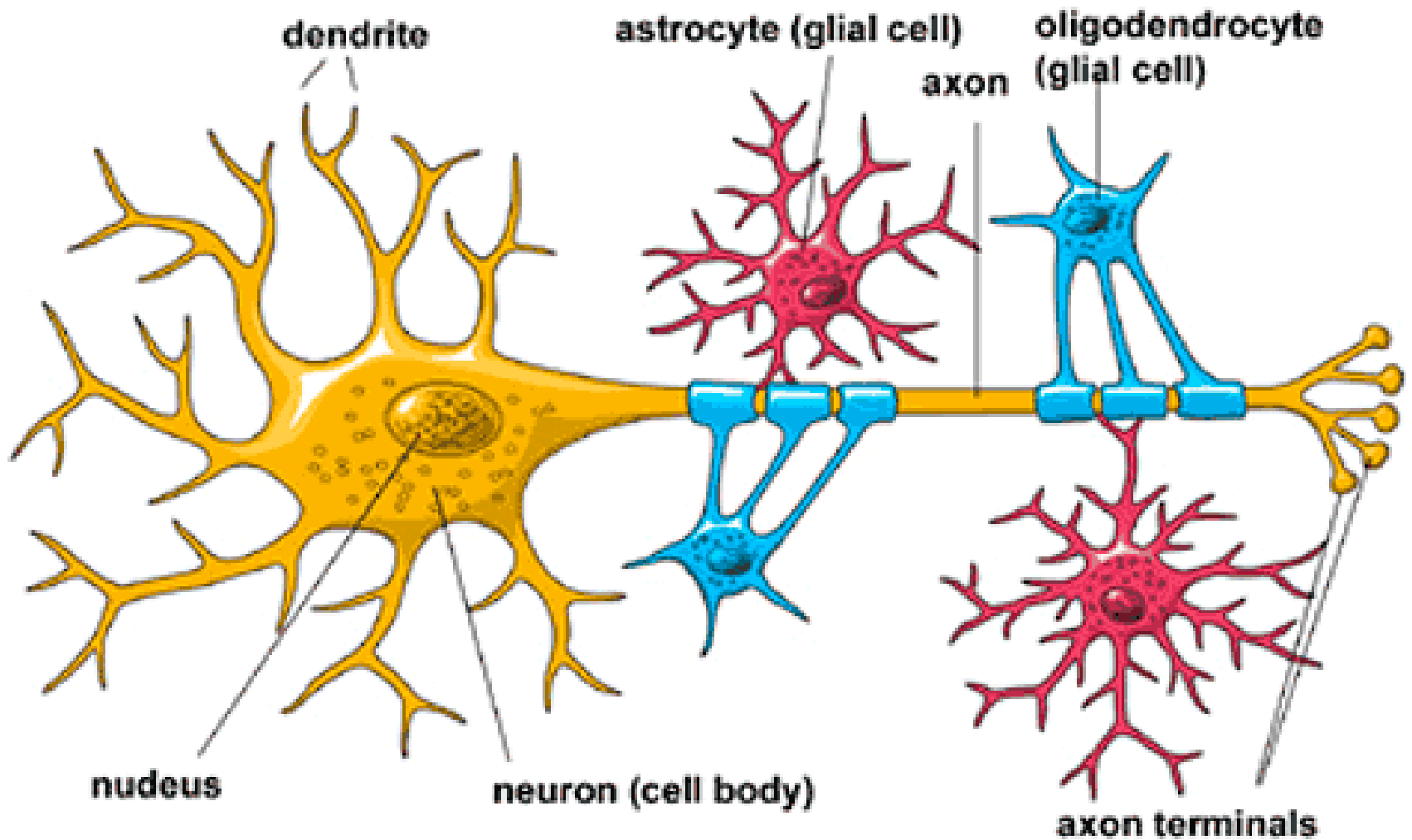


Το νευρικό σύστημα αποτελείται από νευρικά και νευρογλοιακά κύτταρα, ο αριθμός των οποίων ξεπερνά κατά πολύ αυτόν των νευρώνων





Υπάρχουν 3 κύριες ομάδες γλοιακών κυττάρων στο νευρικό σύστημα (1) τα **κύτταρα Schwann** και τα **ολιγοδενδροκύτταρα**, τα οποία παράγουν μυελίνη και καλύπτουν τους άξονες των νευρώνων στο περιφερικό και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αντίστοιχα (2) η **μικρογλοία**, τα ανοσοποιητικά κύτταρα του νευρικού συστήματος, τα οποία συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απάντηση (3) τα **αστροκύτταρα**, τα οποία βρίσκονται παντού στον εγκέφαλο και στο νωτιαίο μυελό, είναι τα κυρίαρχα κύτταρα, ως προς τον αριθμό τους, την έκταση της επιφάνειας που καταλαμβάνουν και το όγκο τους. (4) **Τα επενδυτικά κύτταρα** επιστρώνουν τις κοιλότητες του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, σχηματίζοντας ένα συνεχές επιθήλιο. Εκκρίνουν το εγκεφαλονωτιαίο υγρό.

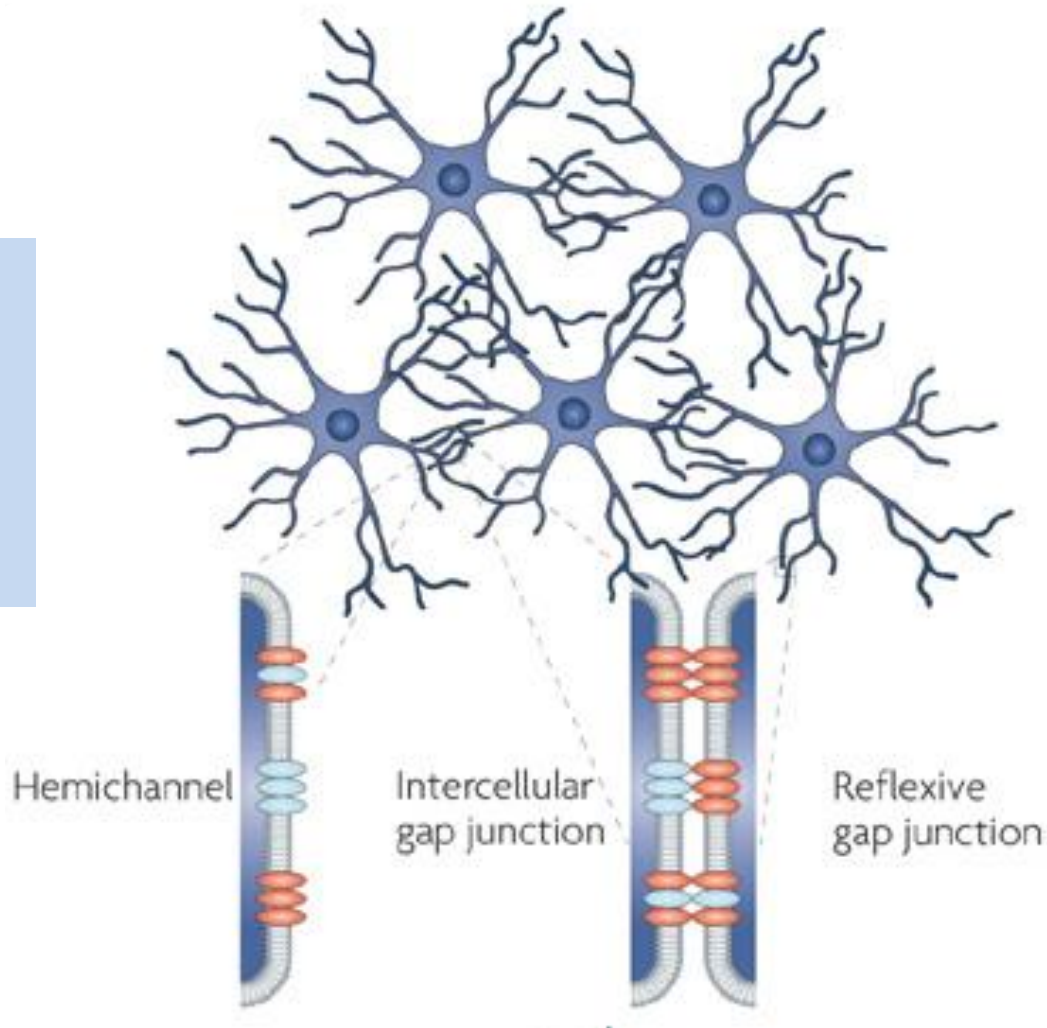


Τα αστροκύτταρα

1. Προμηθεύουν τους νευρώνες με οξυγόνο, θρεπτικά, και απομακρύνουν πεθαμένους νευρώνες.
2. Βοηθούν τους νευρώνες στην επιτυχή επεξεργασία και μεταγωγή σήματος.

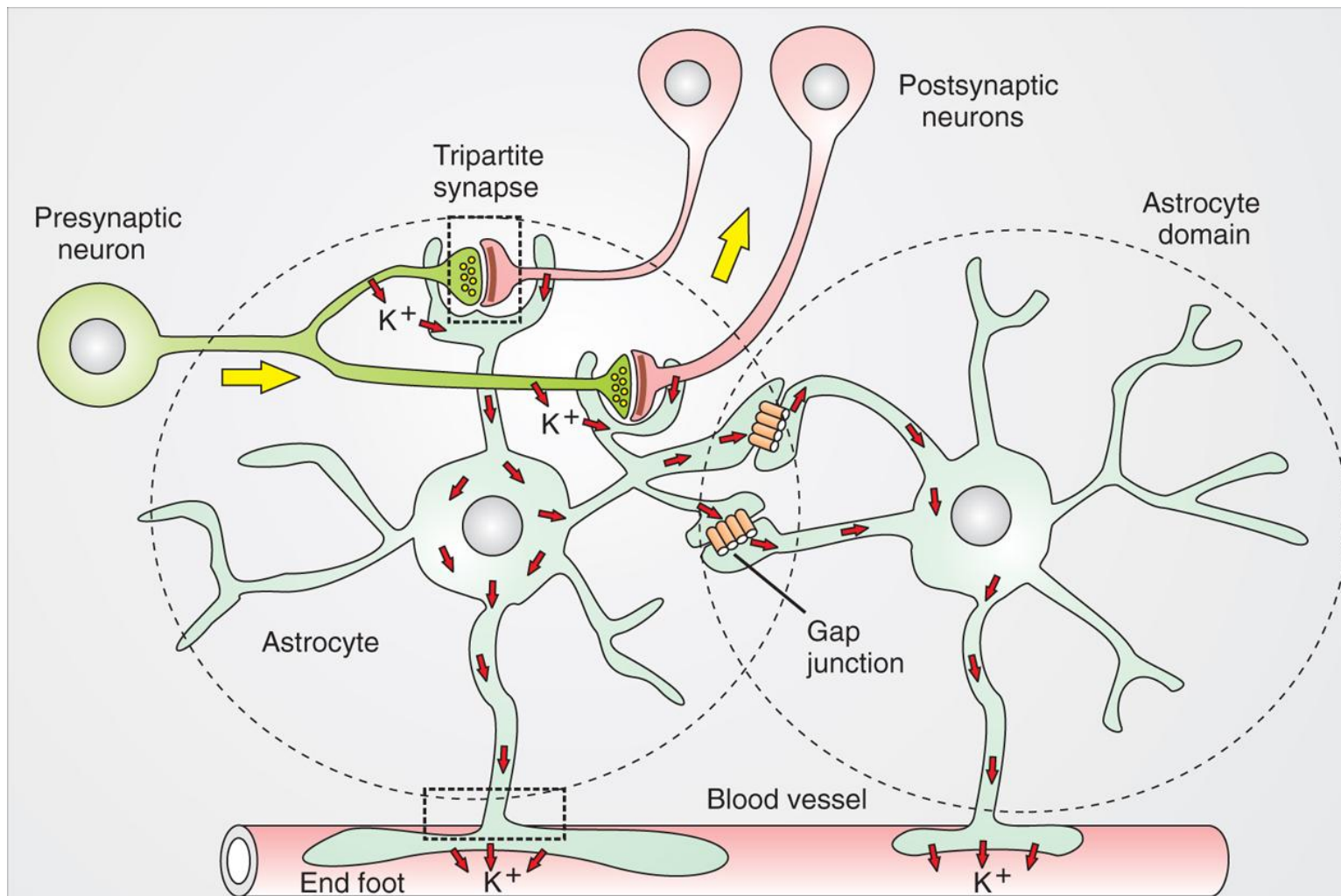
Τα αστροκύτταρα είναι τα κύτταρα του εγκεφάλου που εκφράζουν την μεγαλύτερη ποσότητα Cxs. Το κάθε κύτταρο εκφράζει πάνω από ένα είδος κοννεξίνης, κανένα από τα οποία δεν βρίσκεται αποκλειστικά στη γλοία. Κυρίαρχες κοννεξίνες είναι η Cx43 και Cx30.

Υπάρχουν
διάφοροι
συνδυασμοί
Cx43 (μπλε)
και Cx30
(κόκκινο)



Στα ανώτερα σπονδυλωτά, ο αριθμός των νευρογλοιακών κυττάρων ξεπερνά κατά πολύ αυτό των νευρώνων. Καθώς η λειτουργία του εγκεφάλου είναι η επεξεργασία πληροφοριών, τα κύτταρα της γλοίας συμμετέχουν σε αυτή τη διαδικασία με το να δέχονται και να ενσωματώνουν τα νευρικά σήματα και να τα επιστρέφουν στους νευρώνες.

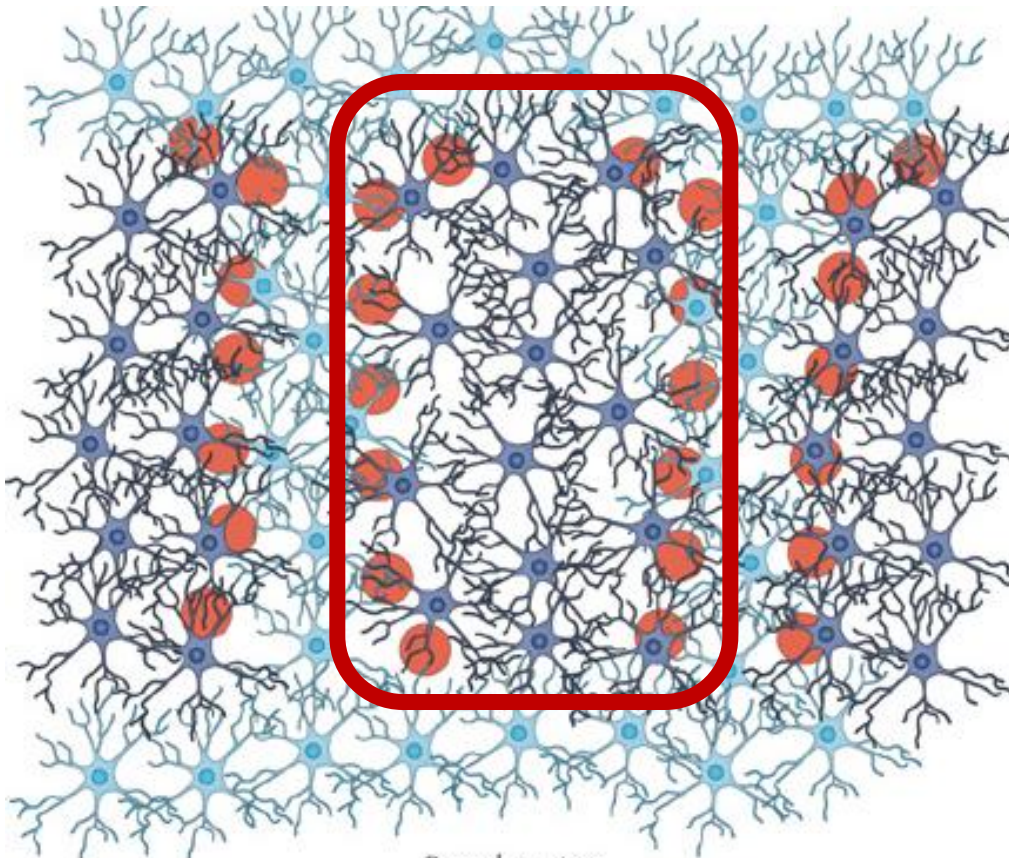
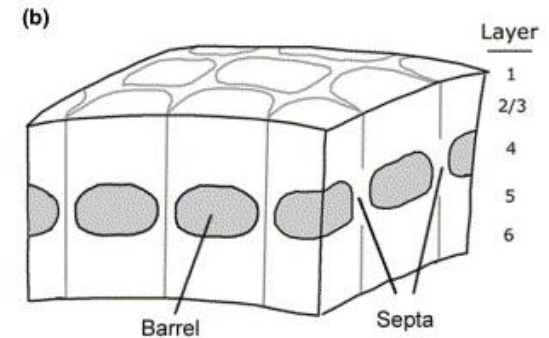
Γι'αυτό το λόγο τα κύτταρα της γλοίας πρέπει να επικοινωνούν μεταξύ τους αποτελεσματικά και εξειδικευμένα



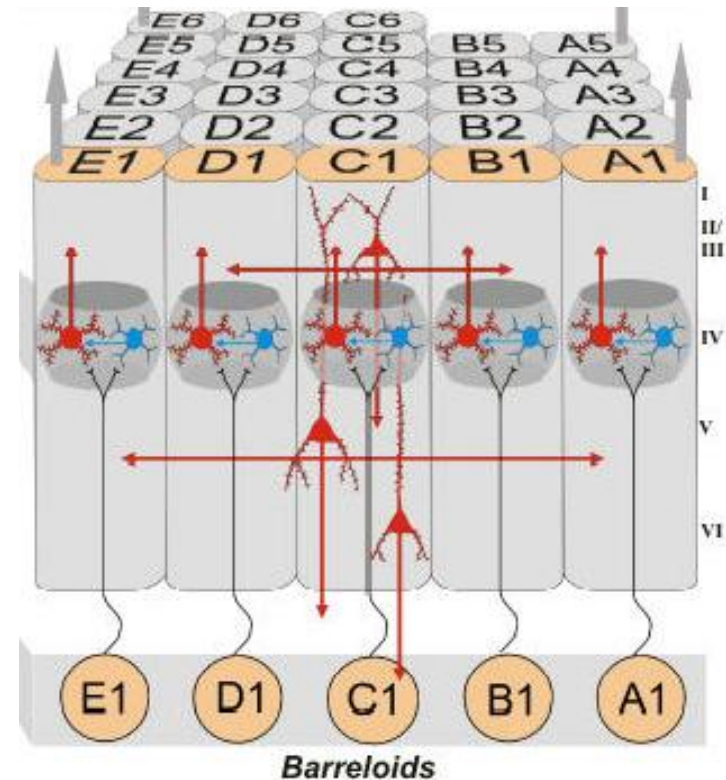
Τα κύτταρα της γλοίας δεν είναι οργανωμένα σαν ένα συγκύτιο, όπως προτάθηκε αρχικά, αλλά ως ένα δίκτυο επικοινωνούντων κυττάρων με καθορισμένη χωρική οργάνωση και πλαστικότητα

Στον σωματοισθητικό φλοιό, η κατανομή των αστροκυττάρων είναι ομοιογενής αλλά οι Cx30 και Cx43 εκφράζονται διαφορετικά:

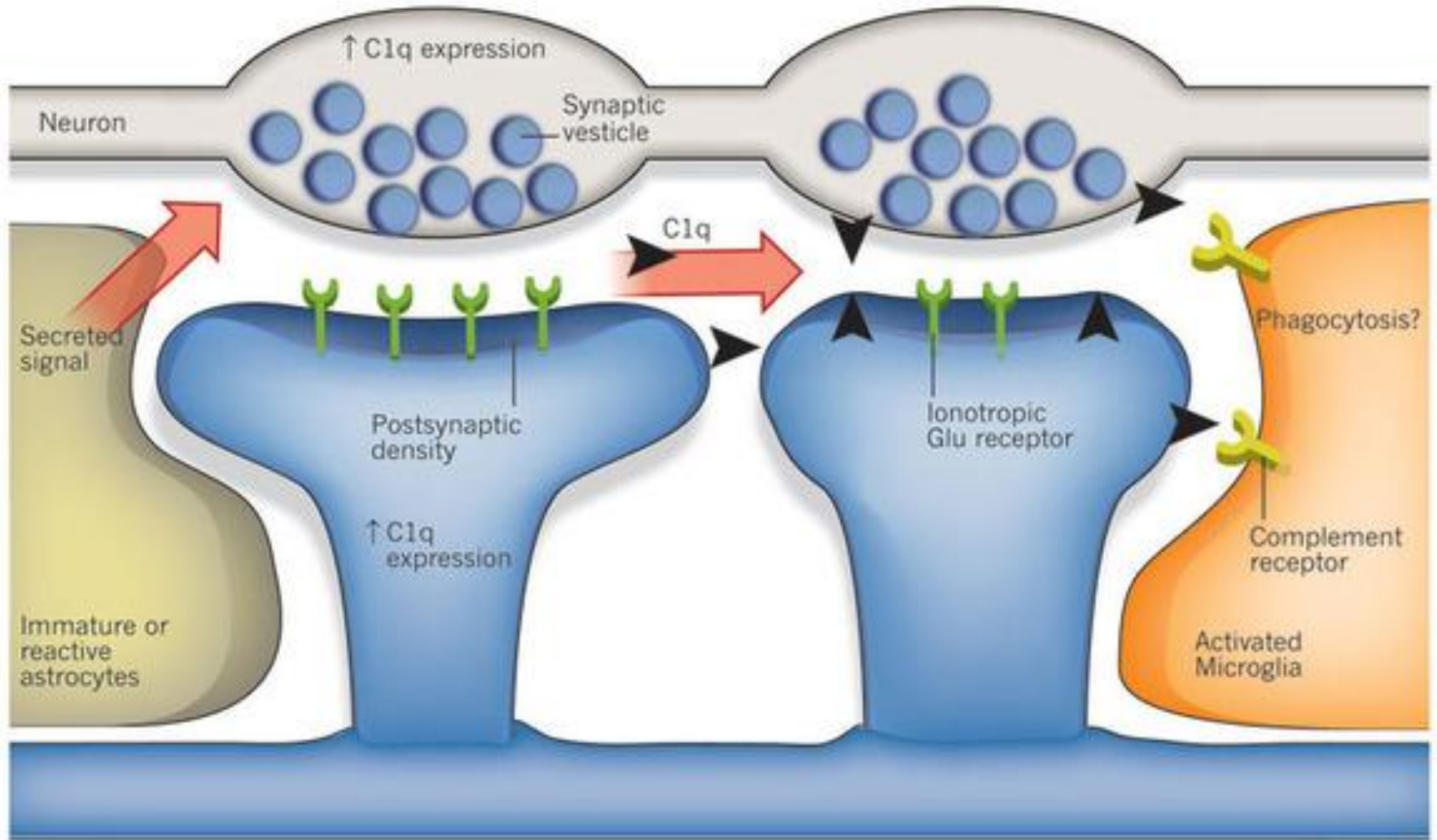
αυξημένη έκφραση στα αστροκύτταρα του κυλινδρικού φλοιού-στιβάδα IV (barrel cortex με σκούρο μπλε) και μειωμένη στα αστροκύτταρα του ενδιάμεσου φλοιού - στιβάδα IV (septal astrocytes, ανοιχτό μπλε).



Barrel cortex

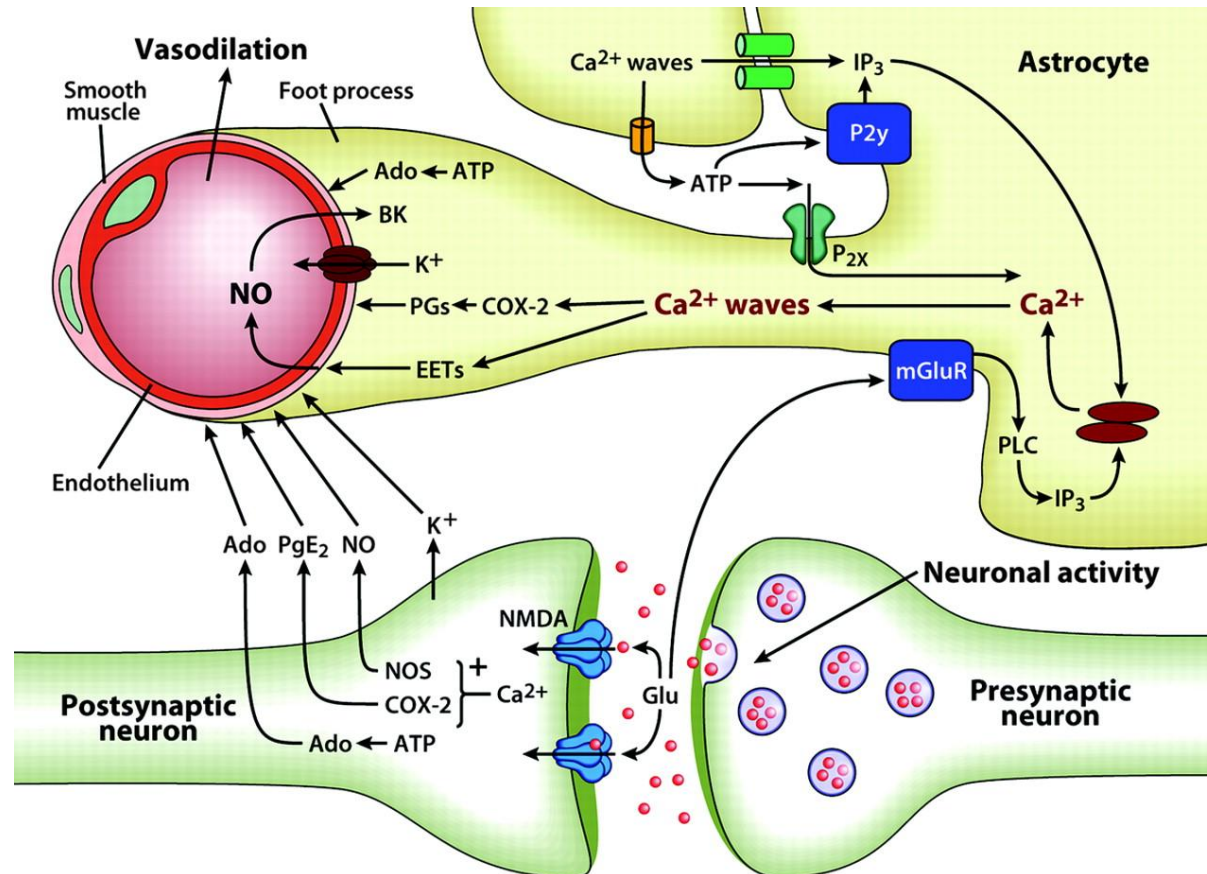


Barreloids



Ο ανθρώπινος εγκέφαλος περιέχει πάνω από 100 τρις (10^{14}) συναπτικές συνδέσεις, μέσω των οποίων δημιουργούνται νευρικά κυκλώματα. Πρόσφατες μελέτες αποκάλυψαν ότι **τα κύτταρα της γλοίας είναι σημαντικοί ρυθμιστές της συναπτικής επικοινωνίας**. Αυτά τα κύτταρα είναι πολύ περισσότερο ενεργά από ότι πιστεύαμε και παίζουν κύριο ρόλο στη ρύθμιση της δημιουργίας συνάψεων, της λειτουργίας τους, της πλαστικότητας και της απομάκρυνσής τους, σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

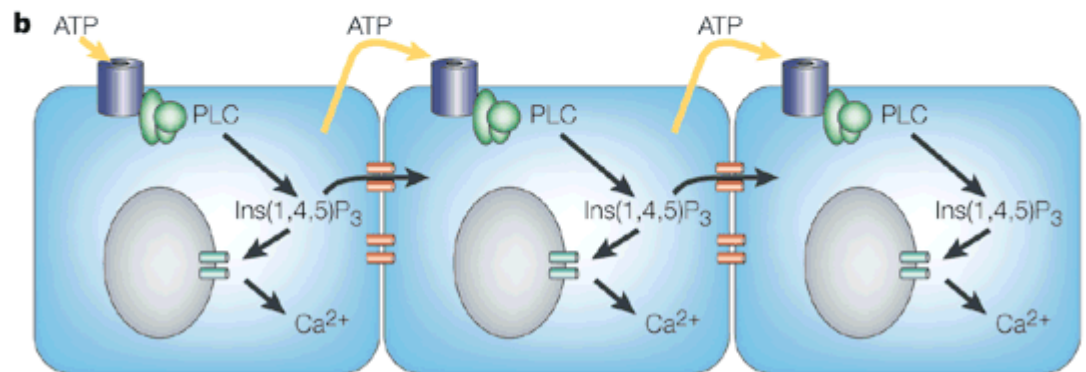
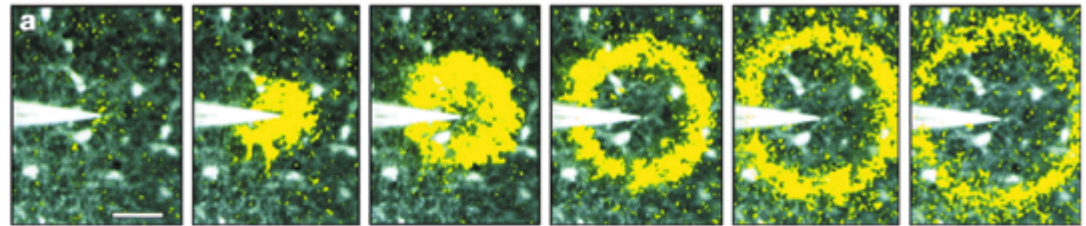
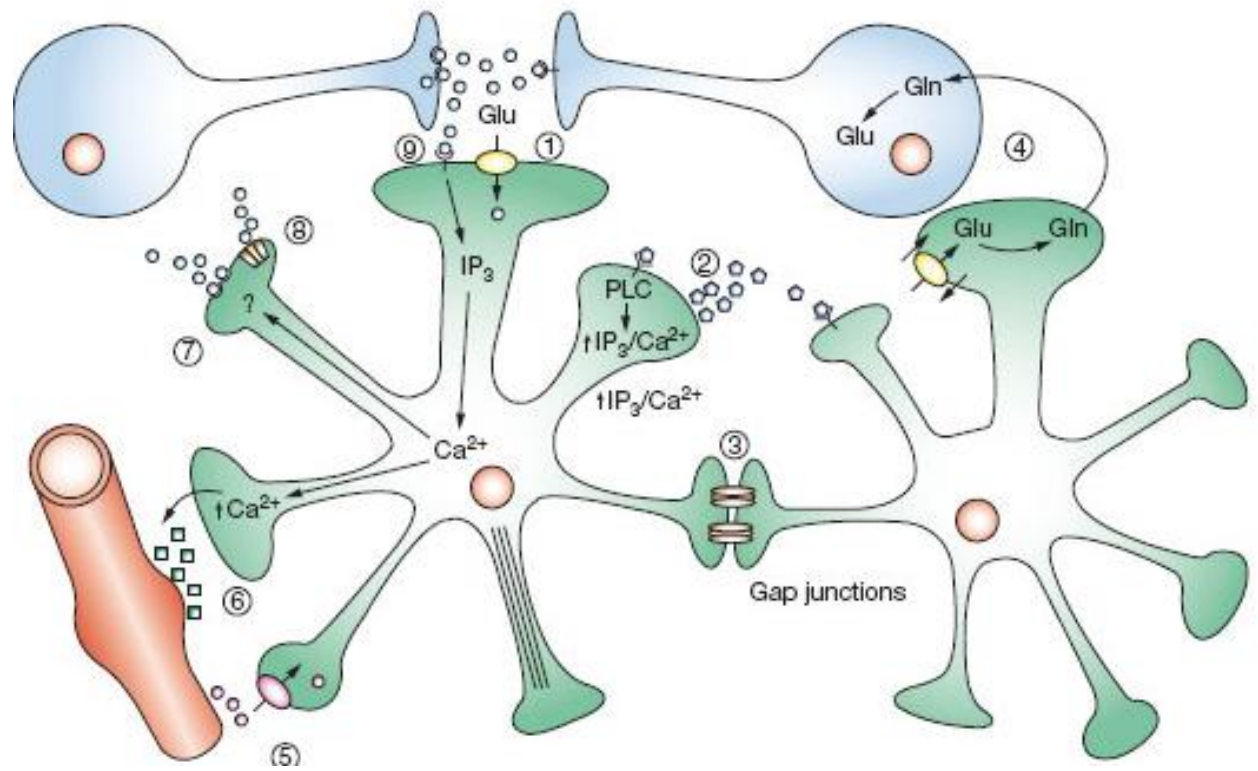
1. Η απελευθέρωση του γλουταμικού από τους νευρώνες και η σύνδεσή του στους μεταβοτροπικούς γλουταμινεργικούς υποδοχείς των αστροκυττάρων οδηγεί στην αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} και στην απελευθέρωση αγγειοδραστικών ουσιών, που αυξάνουν τη ροή του αίματος.
2. Η επικοινωνία μέσω αστροκυττάρων λαμβάνει χώρα μέσω απελευθέρωσης του ATP και τη σύνδεσή του στους πουρινοϋποδοχείς των γειτονικών αστροκυττάρων. Η σύνδεση του ATP έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της phospholipase C, την παραγωγή IP_3 και την αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} .
3. Μέσω των χασμοσυνδέσμων μεταφέρονται τα κύματα ασβεστίου.



Στις αρχές του 1990, αποδείχθηκε η ύπαρξη ενδο- και διακυτταρικών κυμάτων Ca^{2+} τα οποία μεταφέρονται διαμέσου ενός συγκύτιου αστροκυττάρων .

Η πρόταση ήταν ότι τα διακυτταρικά κύματα Ca^{2+} ήταν ένας μηχανισμός μέσω του οποίου τα αστροκύτταρα μεταφέρουν πληροφορίες σε μεγάλες αποστάσεις μέσα στον εγκέφαλο.

Όσο ελκυστική κι αν είναι αυτή η θεωρία, δεν υπάρχει απόδειξη ότι αυτό συμβαίνει in vivo σε φυσιολογικά επίπεδα δραστηριότητας.



Μελετήθηκε η ευαισθησία των νευρώνων σε οξειδωτικό stress παρουσία αστροκυττάρων με ανοιχτούς ή κλειστούς χασμοσυνδέσμους.

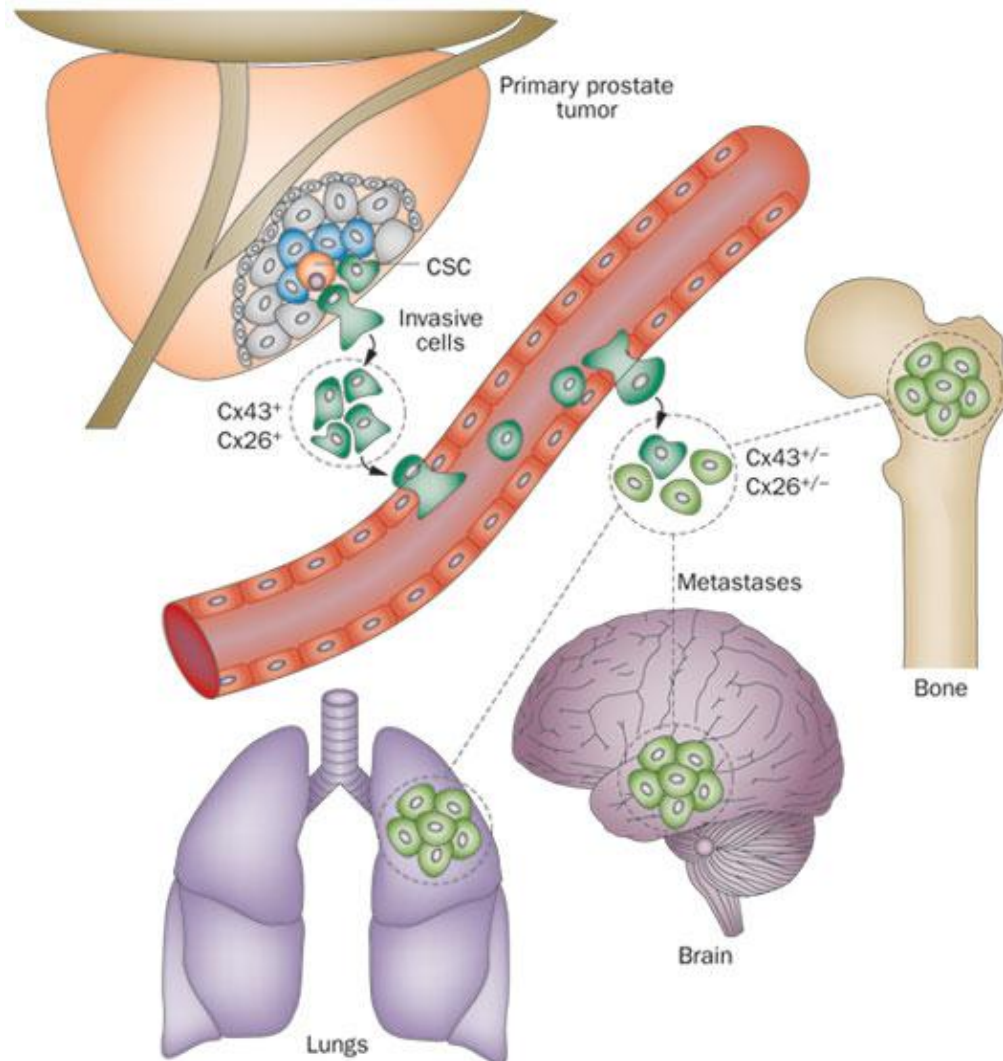
Όταν οι χασμοσύνδεσμοι είναι κλειστοί, το οξειδωτικό stress προκαλεί πολύ μεγαλύτερη αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου στους νευρώνες και αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίων που τελικά οδηγούν στο θάνατο πολύ περισσότερων νευρώνων, από αυτούς που πεθαίνουν όταν οι χασμοσύνδεσμοι είναι ανοιχτοί. Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός.

Ο ρόλος των χασμοσυνδέσμων στην καταστολή όγκων

Οι χασμοσύνδεσμοι παίζουν ένα ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομαλής κυτταρικής αύξησης. Γι' αυτό τα γονίδια των κοννεξινών, τα οποία αποτελούν μια οικογένεια γονιδίων, ονομάζονται **ογκοκατασταλτικά γονίδια** (tumor-suppressor genes).

Σε knock out ποντίκια Cx32, αυξήθηκαν οι χημικά προκαλούμενοι ηπατικοί όγκοι, ενώ δεν επηρεάστηκε ο αριθμός των τυχαία αναπτυσσόμενων όγκων στα ηπατικά κύτταρα. Δεν μπορούμε να πούμε όμως ότι οι κοννεξίνες εμποδίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, γιατί απουσία κοννεξίνης 32 παρεμποδίστηκε η αναγέννηση των κυττάρων του ήπατος, μετά από μερική ηπατεκτομή.

Στα καρκινογόνα κύτταρα έχει βρεθεί μια άναρχη χασμοσυνδεσμική διακυτταρική επικοινωνία (GJIC: gap junctional intercellular communication). Χημικοί προαγωγείς όγκων αναστέλλουν την GJIC, με αντιστρεπτό τρόπο, πολλά ογκογονίδια (*ras, raf, neu, src, mos*) ρυθμίζουν αρνητικά την GJIC ενώ ογκοκατασταλτικά γονίδια την αυξάνουν. Επιμόλυνση καρκινογόνων κυτταρικών σειρών που στερούνται GJIC, με γονίδια κοννεξινών, επαναφέρει τη φυσιολογική GJIC, καταστέλλει την καρκινική τους ανάπτυξη και βοηθά στην ομαλή αύξηση των κυττάρων.

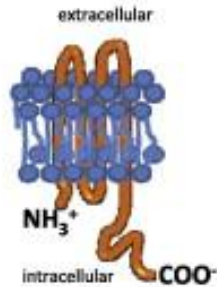


Inhibition of connexin expression and/or gap junction intercellular coupling facilitates the uncontrolled proliferation and aberrant differentiation pattern of cancer cells, and promotes cancer.

Among heterogeneous cancer cell populations, subsets of cells that have either not lost or have resumed Cx43 and Cx26 expression are predestined for invasion and colonization of other organs.

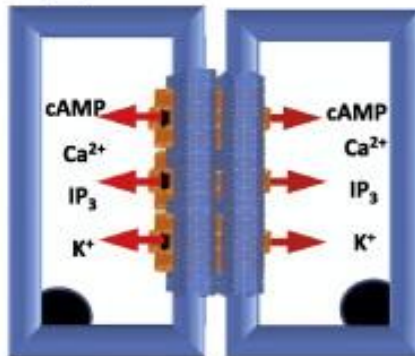
Abbreviations: CSC, cancer stem cell; Cx26, connexin 26; Cx43, connexin 43.

Connexin



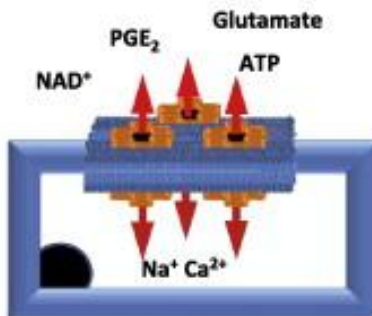
Role	Organ
Cell death	Brain, Inner ear, Kidney, Liver
Differentiation	Bone, Brain, Inner ear, Heart, Ovary, Lung, Liver
Proliferation/survival	Brain, Bone, Heart, Lens, Ovary, Testis, Liver

Gap junction Channels



Role	Organ
Ionic conduction	Brain, Inner ear, Heart, Kidney, Lens, Lung, Liver
Metabolic coupling	Brain, Lens, Liver
2 nd Messenger diffusion	Inner ear, Ovary, Lung, Liver

Hemichannels



Role	Organ
Injury protection	Heart
preconditioning	Brain, Heart
Extracellular cell signaling	Bone, Brain, Kidney, Ovary, Lung, Liver
Mechanical stimulation response	Bone, Ovary