

# 缝隙连接及其与人类疾病的关系

陆 宏 霍正浩\*

(宁夏医学院医学遗传学与细胞生物学教研室, 银川 750004)

**摘要** 缝隙连接是由多基因家族编码的连接蛋白构成的、细胞间的跨膜水相通道。目前已确定小鼠连接蛋白基因家族含有 20 个成员, 人类连接蛋白基因家族含有 21 个成员, 其中有 19 种在人类和小鼠中均有表达, 具有很高的同源性; 不同的连接蛋白可形成同型和异型两种连接子, 不同类型连接子可形成 4 种不同类型的缝隙连接通道。越来越多的研究表明, 连接蛋白基因突变与人类遗传性疾病密切相关。

**关键词** 连接蛋白; 突变; 人类遗传性疾病

缝隙连接(gap junction, GJ)是由连接蛋白(connexin,  $C_x$ )形成的、连接相邻细胞的亲水性跨膜通道, 介导细胞间通讯。离子、第二信使以及小分子量的代谢分子可经此通道在相邻细胞间迅速扩散。GJ 在细胞生长、细胞增殖与分化、组织稳态(homeostasis)、肿瘤发生、伤口愈合等生理和病理生理过程中具有重要作用<sup>[1]</sup>。人们发现, 越来越多的遗传性疾病与连接蛋白基因突变有关。

## 1 连接蛋白的种类、命名及结构

### 1.1 连接蛋白的种类

1986 年克隆出第一个  $C_x43$  以来, 已确定小鼠含有 20 种连接蛋白, 人类含有 21 种连接蛋白<sup>[2,3]</sup>, 其中 19 种在人类和小鼠中均有表达, 有很高的同源性(表 1), 但是, 对于  $mC_x33$  只在小鼠中出现,  $hC_x25$  和  $hC_x59$  只在人类中出现的原因, 目前还无法给予合理的生物学解释; 同时, Northern 印迹结果显示, 具有同源性的基因不一定在同种组织或同一细胞类型中表达。

连接蛋白基因在小鼠及人类染色体上的定位是不同的, 但在特定染色体上呈线性排列, 如:  $mC_x30.3$ 、 $mC_x31$ 、 $mC_x31.1$ 、 $mC_x37$ 、 $mC_x57$ (表 1)。

### 1.2 连接蛋白的命名

目前, 连接蛋白的描述通常采用两种不同的命名体系<sup>[4]</sup>:

(1) 根据物种的起源及分子量(kDa)的大小命名。如:  $mC_x32$  表示是一种分子量为 32 kDa 的小鼠连接蛋白。

(2) 根据已确定的连接蛋白的序列同源性及胞内

表 1 小鼠和人类连接蛋白基因家族及其在染色体上的分布<sup>[4]</sup>

小鼠		染色体	人类		染色体
$C_x$	Gj		$C_x$	GJ	
$mC_x23$		10	$hC_x23$		6
			$hC_x25$		6
$mC_x26$	Gjb2	14	$hC_x26$	GJB2	13
$mC_x29$	Gjb1	5	$hC_x30.2$	GJB1	7
			( $hC_x31.3$ )		
$mC_x30$	Gjb6	14	$hC_x30$	GJB6	13
$mC_x30.2$	Gja11	11	$hC_x31.9$	GJA11	17
$mC_x30.3$	Gjb4	4	$hC_x30.3$	GJB4	1
$mC_x31$	Gjb3	4	$hC_x31$	GJB3	1
$mC_x31.1$	Gjb5	4	$hC_x31.1$	GJB5	1
$mC_x32$	Gjb1	X	$hC_x32$	GJB1	X
$mC_x33$	Gja6	X			
$mC_x36$	Gja9	2	$hC_x36$	GJA9	15
$mC_x37$	Gja4	4	$hC_x37$	GJA4	1
$mC_x39$		18	$hC_x40.1$		10
$mC_x40$	Gja5	3	$hC_x40$	GJA5	1
$mC_x43$	Gja1	10	$hC_x43$	GJA1	6
$mC_x45$	Gja7	11	$hC_x45$	GJA7	17
$mC_x46$	Gja3	14	$hC_x46$	GJA3	13
$mC_x47$	Gja12	11	$hC_x47$	GJA12	1
$mC_x50$	Gja8	3	$hC_x50$	GJA8	1
			$hC_x59$	GJA10	1
$mC_x57$	Gja10	4	$hC_x62$		6
$\Sigma 20$			$\Sigma 21$		

环的长度来命名。在这种命名体系中, GJ 表示人类连接蛋白, Gj 表示小鼠连接蛋白; 连接蛋白分为 3 个亚族( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ), 并标明其发现次序。如:  $mC_x43$  (Gja1)表示  $mC_x43$  是小鼠连接蛋白  $\alpha$  亚族中

收稿日期: 2005-05-10 接受日期: 2005-08-10

\* 通讯作者。Tel: 0951-4083294, E-mail: huozhh@nxmc.edu.cn

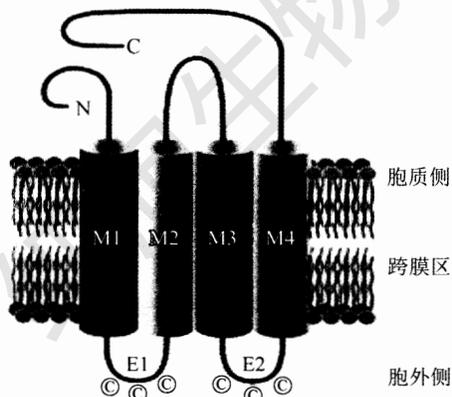


图1 连接蛋白的拓扑结构<sup>[4]</sup>

第一个被发现连接蛋白；hCx26 (GJB2)表示hCx26是人类连接蛋白 $\beta$ 亚族中第二个被发现连接蛋白。

为了避免混淆，有时也采用混合系统命名法。如：Cx43或 $\alpha 1$ 连接蛋白表示为Cx43 $\alpha 1$ 。各种命名体系中存在的一些矛盾还有待进一步解决<sup>[5]</sup>。

### 1.3 连接蛋白的结构

GJ的基本单位为连接子(connexon)<sup>[3]</sup>。每个连接子是由6个连接蛋白构成的六角形亲水通道<sup>[4]</sup>。所有的连接蛋白都具有4个高度保守的 $\alpha$ 螺旋形成的跨膜结构域(M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>)、一个胞内环(CL)和两个胞外环(E<sub>1</sub>-E<sub>2</sub>)，N末端和C末端位于细胞质内。其中，M<sub>3</sub>具有双极性，因此，通道孔的内壁主要由M<sub>3</sub>和少量M<sub>1</sub>组成；M<sub>2</sub>与M<sub>1</sub>相邻，M<sub>4</sub>与M<sub>3</sub>相邻，并与脂质双分子层相连接；两个胞外环为反向平行的 $\beta$ 折叠构成，含有亲水性氨基酸残基，包含3个高度保守的半胱氨酸残基序列(Cx31除外)：E<sub>1</sub>环(C-X<sub>6</sub>-C-X<sub>3</sub>-C)，E<sub>2</sub>环(C-X<sub>5</sub>-C-X<sub>5</sub>-C)(图1)<sup>[4]</sup>。不同连接蛋白胞外环和C末端的氨基酸序列变化较大，这些区域的差异决定了连接蛋白在功能上的差异<sup>[3,6]</sup>。相邻细胞间的连接子相互对接形成GJ通道时，胞外环上的半胱氨酸残基则随之形成二硫键以维持通道的稳定性。

连接蛋白由多基因家族编码，每个连接蛋白基因都有一个共同的结构：即一个位于5'-非翻译区(5'-UTR)的内含子，将上游的一个小的未编码的外显子和一个较大的、含有完整编码序列的外显子分开。连接蛋白基因结构的差别决定着不同连接子的功能。

## 2 GJ通道的类型

每6个连接蛋白环绕围成一个连接子(半通道)，



连接子 同型/同型 异型/异型 同型/同型\* 异型/异型\*  
通道 同型同合体 异型同合体 同型异合体 异型异合体

图2 不同类型的连接子组成的不同类型的连接通道<sup>[3]</sup>

\* 两个不同的同型或异型连接子。

近期研究发现，半通道在某种特定的条件下也具有释放和吸收可扩散分子的功能<sup>[2,7,8]</sup>。根据连接蛋白的不同，可将连接子分为同型连接子(homo-meric, HoM)和异型连接子(heteromeric, HeM)两类。同型连接子由6个同种类型的连接蛋白形成，异型连接子由6个两种以上类型连接蛋白形成。相邻细胞间不同类型的连接子对接则形成4种不同类型的GJ通道(图2)：同型同合体，即2个同种类型的同型连接子对接而成；异型同合体，即2个相同类型的异型连接子对接而成；同型异合体，即2个不同类型的同型连接子对接而成；异型异合体，即2个不同类型的异型连接子对接而成。

通常情况下，异型连接通道只在同一亚族连接蛋白间形成，如：Cx32( $\alpha$ )和Cx43( $\beta$ )在体外分别表达时不能形成异型GJ通道；但当这两种连接蛋白在同一亚族中共同表达时便可形成异型连接通道。异型连接通道主要从以下方面对细胞和组织间通讯进行有效而灵敏的长时效调控：增加(或限制)细胞间的分子交换；通过胞内信号传递提高对细胞间分子交换的选择性调节；控制半通道的装配、运输及GJ通道的形成<sup>[4,9,10]</sup>。

GJ通道的开启和关闭由6个连接蛋白亚单位的滑动来调节，这种调节作用会受到磷酸化作用、电压等因素的影响。生理状态下，它可以允许分子量小于1000 Da的物质及离子通过，如：氨基酸、葡萄糖等，物质的通透性与连接蛋白的类型及小分子物质的电荷特性有关<sup>[11]</sup>。

## 3 连接蛋白基因突变与人类遗传性疾病

随着对连接蛋白基因突变引起的脱髓鞘综合征的确诊，人们发现越来越多的人类遗传性疾病与连接蛋白基因突变有关(表2)。

### 3.1 连接蛋白基因突变与外周神经病

Cx32 $\beta 1$ 是第一个被证实与外周神经病相关的突变连接蛋白。Bergoffern等<sup>[12]</sup>通过连锁分析发现X-

表2 小鼠不同连接蛋白在组织中的表达及缺陷小鼠的表型 / 人类各种连接蛋白及遗传病<sup>[18,34,35]</sup>

小鼠 C <sub>x</sub>	细胞和组织中的表达	缺陷小鼠的表型	人类遗传病	人类 C <sub>x</sub>
mC <sub>x</sub> 23				hC <sub>x</sub> 23
mC <sub>x</sub> 26	乳腺、皮肤、耳蜗、肝、胚胎	胚胎发育 11 天致死	感音性耳聋、掌趾角皮病	hC <sub>x</sub> 25 hC <sub>x</sub> 26
mC <sub>x</sub> 29	有髓鞘细胞			hC <sub>x</sub> 30.2 (hC <sub>x</sub> 31.3)
mC <sub>x</sub> 30	皮肤、脑、耳蜗	听力减弱	学前非综合征性耳聋、无汗型外胚层发育障碍、脱发、指甲缺损、智力缺陷	hC <sub>x</sub> 30
mC <sub>x</sub> 30.2				hC <sub>x</sub> 31.9
mC <sub>x</sub> 30.3	皮肤		红斑角皮病	hC <sub>x</sub> 30.3
mC <sub>x</sub> 31	皮肤、耳蜗、子宫		听力损伤	hC <sub>x</sub> 31
mC <sub>x</sub> 31.1	皮肤			hC <sub>x</sub> 31.1
mC <sub>x</sub> 32	肝脏、雪旺氏细胞、寡突神经胶质细胞	糖原减少	CMTX	hC <sub>x</sub> 32
mC <sub>x</sub> 33	睾丸			
mC <sub>x</sub> 36	视网膜神经细胞	视力减退		hC <sub>x</sub> 36
mC <sub>x</sub> 37	内皮细胞层、卵巢	不孕	动脉硬化	hC <sub>x</sub> 37
mC <sub>x</sub> 39				hC <sub>x</sub> 40.1
mC <sub>x</sub> 40	心脏、内皮细胞层	房性心律失常		hC <sub>x</sub> 40
mC <sub>x</sub> 43	多种细胞类型和组织	心脏畸形、室性心律失常	先天性心脏病、ODDD	hC <sub>x</sub> 43
mC <sub>x</sub> 45	心脏、内皮、神经	胚胎发育 10.5 天致死		hC <sub>x</sub> 45
mC <sub>x</sub> 46	晶体	核性白内障	先天性白内障	hC <sub>x</sub> 46
mC <sub>x</sub> 47	脑、脊索			hC <sub>x</sub> 47
mC <sub>x</sub> 50	晶体	小眼畸形、核性及先天性白内障	核性白内障	hC <sub>x</sub> 50
				hC <sub>x</sub> 59
mC <sub>x</sub> 57	卵巢			hC <sub>x</sub> 62

连锁显性 Charcot Marie-Tooth 疾病(CMTX)是由 C<sub>x</sub>32β1 基因突变所致。迄今为止,已在 CMTX 患者中发现 250 余个突变 C<sub>x</sub>32β1,主要包括:错义突变、无义突变、移码突变和缺失,突变位点遍布 C<sub>x</sub>32β1 的各个区域<sup>[13]</sup>。

免疫细胞化学研究表明, C<sub>x</sub>32β1 主要表达于构成髓鞘的施旺氏细胞,形成位于施密特-兰特曼切迹相邻髓鞘间的细胞内通道,使信使分子和小分子营养物质从核周区到近轴索部之间的运输距离大大缩短,这对维持髓鞘的稳定性是至关重要的<sup>[14]</sup>。C<sub>x</sub>32β1 基因突变对 GJ 通道组装或功能的影响主要表现在:①改变通道孔的结构,使通道的通透性发生变化,导致维持外周髓鞘的信使分子和营养小分子不能正常运输。目前已发现 cAMP 可以诱导髓鞘特异性蛋白基因的表达, C<sub>x</sub>32β1 突变,会影响髓鞘特异性蛋白的合成,使 CMTX 患者出现脱髓鞘等临床症状;②施旺细胞中其他类型连接蛋白基因的表达(如 C<sub>x</sub>29)可能会形成异合体通道,而 C<sub>x</sub>32β1 突变会影响连接子间的对接,形成无功能的 GJ 通道;③导致蛋白质产物聚积在高尔基体或内质网中,不

能正确运输到细胞膜上,进而影响通道的形成;④突变的 C<sub>x</sub>32β1 可能会形成有功能的半通道,使 Ca<sup>2+</sup> 进入施旺细胞,产生细胞毒性效应;⑤影响 C<sub>x</sub>32β1 的胞外区域与细胞骨架蛋白 ZO-1 和钙调节蛋白(calmodulin)间的相互作用,在施旺细胞中形成功能异常的通道,导致脱髓鞘等临床症状<sup>[15-17]</sup>。

### 3.2 连接蛋白基因突变与耳聋

目前,至少有 5 种连接蛋白(C<sub>x</sub>26β2、C<sub>x</sub>30β6、C<sub>x</sub>31β3、C<sub>x</sub>32β1 及 C<sub>x</sub>43α1)与耳聋(综合征性耳聋和非综合征性耳聋)有关<sup>[17,18]</sup>。已确定常染色体隐性耳聋(DFNB1)和常染色体显性耳聋患者(DFNA3)与 C<sub>x</sub>26β2 编码区 50 多个突变点相关,这些突变分布于整个蛋白质的各个区域<sup>[2]</sup>,多数突变为无义突变或移码突变,突变结果可导致编码终止。最常见的突变是隐性基因 30~35 位核苷酸 G 的缺失(35delG),导致移码突变,形成一个仅有 12 个氨基酸组成、无功能的截短蛋白<sup>[18,19]</sup>。

C<sub>x</sub>26β2 在内耳中正常表达,形成上皮细胞 GJ 系统和结缔组织 GJ 系统,两种系统可以维持内淋巴中高 K<sup>+</sup> 浓度,当 Corti's 器毛细胞受到声音刺激

后,  $K^+$  通过 GJ 完成从毛细胞到支持细胞、纤维细胞, 再返回内淋巴的循环, 维持内淋巴电位<sup>[20]</sup>, 保证听觉系统的正常功能。 $C_x26\beta2$  突变会影响 GJ 通道的功能,  $K^+$  循环受阻, 最终导致听力丧失。

有趣的是,  $C_x26\beta2$  突变位点具有明显的种族特异性: 高加索人群中 35delG 是一种最为常见的突变形式, 其他人群中该突变却十分罕见; 德国犹太人群中可见 167delT; 日本、韩国、中国等亚洲人群中有 235delC 突变。有研究认为这可能与不同群体选择性婚配及适合度降低有关<sup>[21,22]</sup>。

### 3.3 连接蛋白基因突变与皮肤病

人类皮肤中可表达多种  $\beta$  类连接蛋白基因:  $C_x32\beta1$ 、 $C_x26\beta2$ 、 $C_x31\beta3$ 、 $C_x30\beta6$ 、 $C_x30.3\beta4$ 、 $C_x31.1\beta5$ 。GJ 对表皮中角质形成细胞的生长和分化起着非常重要的作用<sup>[23]</sup>。

红斑角皮病(erythrokeratoderma variabilis, EKV)是一种与连接蛋白基因突变有关的皮肤病, 具有明显的遗传异质性。已发现  $C_x31\beta3$  或  $C_x30.3\beta4$  基因突变均可导致 EKV 患者产生, 突变的类型主要是错义突变, 突变位点位于  $C_x31\beta3$  或  $C_x30.3\beta4$  C 末端保守的甘氨酸残基和跨膜结构域, 结果是: 影响跨膜结构域的柔韧性、通道的选择性及门控特征, 导致患者出现表皮角化、红斑等临床症状<sup>[23,24]</sup>。

值得注意的是, 不同连接蛋白基因突变, 甚至同一种连接蛋白基因不同位点的突变均会导致不同的遗传性皮肤病, 包括:  $C_x26\beta2$  突变引起的掌趾角化病(palmoplantar keratoderma, PPK)、Vohwinkel 综合征(Vohwinkel's syndrome, VS)、Bart-Pumphrey 综合征(Bart-Pumphrey syndrome, BPS);  $C_x30\beta6$  突变引起的先天性厚甲(pachynychia congenital, PC);  $C_x26\beta2$  和  $C_x30\beta6$  突变引起的角膜-鱼鳞-耳聋综合征(keratitits-ichthyosis deafness syndrome, KIDS)<sup>[25]</sup>。

### 3.4 连接蛋白基因突变与白内障

眼球晶体中有 3 种连接蛋白( $C_x43\alpha1$ 、 $C_x46\alpha3$ 、 $C_x50\alpha8$ )表达,  $C_x43\alpha1$  位于上皮细胞之间,  $C_x46\alpha3$  和  $C_x50\alpha8$  位于晶体纤维细胞之间<sup>[26]</sup>。研究发现: 早期晶体的发育既不需要  $C_x43\alpha1$  也不需要  $C_x50\alpha8$ ,  $C_x50\alpha8$  与晶体细胞生长有关,  $C_x46\alpha3$  则对正常晶体的分化起着至关重要的作用<sup>[27]</sup>。已确定遗传性核性白内障患者  $C_x46\alpha3$  和  $C_x50\alpha8$  存在点突变, 突变主要发生在连接蛋白的胞外环或跨膜结构域<sup>[28]</sup>。 $C_x46\alpha3$  基因突变主要是: 错义突变(天冬酰胺 63 丝氨酸)和 1137 位碱基处一个 C 的插入, 导致野生型

$C_x46\alpha3$  C 端的最后 56 个氨基酸翻译终止, 阻止了某些小分子分布到纤维细胞, 导致蛋白质的异常聚集, 不能形成正常的 GJ 所致;  $C_x50\alpha8$  基因突变主要是改变了细胞通道的活性, 使内部细胞不能从表面细胞吸收房水代谢营养物质, 破坏了细胞间精确的离子环境所致<sup>[29]</sup>。

### 3.5 连接蛋白基因突变与眼牙指发育不全综合征

眼牙指发育不全综合征(oculodentodigital dysplasia, ODDD)是一种以面、眼、牙、指异常发育为特征的先天性常染色体显性遗传病。近期研究发现: ODDD 与  $C_x43\alpha1$  的 27 个基因突变位点有关, 主要包括: 错义突变; 插入、缺失引起的移码突变, 随机分布在除 C 端以外的连接蛋白的其他区域, 突变位点、类型的不同可引起 ODDD 不同的表型<sup>[30,31]</sup>。

ODDD 患者的手部畸形一个表现是并指。 $C_x43\alpha1$  构成的 GJ 通道与骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)密切相关, BMP-2 可诱导指(趾)间隙细胞死亡, 因此,  $C_x43\alpha1$  突变, 会引起位于肢芽间叶细胞间 GJ 通道异常, 导致 BMP-2 介导的指间细胞死亡受阻, 形成并指畸形; 另一个表现是第五指发育不全所造成的短指: 正常成骨细胞的功能依赖于 GJ 通道介导的细胞间信号传递,  $C_x43\alpha1$  突变可导致 GJ 通道异常, 引起成骨细胞的功能异常, 形成短指畸形。实验动物研究表明<sup>[32]</sup>,  $C_x43\alpha1$  缺失会导致膜内骨化和软骨骨化的延迟。

### 4.6 连接蛋白基因突变与先天性心脏病

已发现心脏中表达的连接蛋白有 5 种:  $C_x37\alpha4$ 、 $C_x40\alpha5$ 、 $C_x43\alpha1$ 、 $C_x45\alpha7$ 、 $C_x46\alpha3$ 。 $C_x43\alpha1$  基因是心肌中最重要的连接蛋白基因, 也是第一个被发现与人类疾病相关的基因, 除窦房结、房室结和部分传导系统外, 几乎遍布于心脏。 $C_x43\alpha1$  不同部位的改变可导致心脏不同部位的发育异常:  $C_x43\alpha1$  发生错义突变(丝氨酸 364 辅氨酸)可引起  $C_x43\alpha1$  羧基末端磷酸化位点的改变, 影响 GJ 通道的形成, 导致内脏心房异位综合征;  $C_x43\alpha1$  C 端的沉默突变(精氨酸 362 谷氨酸)和错义突变(精氨酸 376 谷氨酸)可导致左心发育不全症;  $C_x43\alpha1$  C 末端的磷酸化位点集中区发生突变, 会引起胚胎期心脏神经嵴细胞 GJ 通道受限, 导致迁移异常, 通道的通透性发生变化而导致心脏畸形<sup>[33]</sup>。人类的室性心脏病的发生与心肌 GJ 及连接蛋白的改变, 尤其是与 GJ 的分布及  $C_x43\alpha1$  含量的减少有关<sup>[34]</sup>。

随着对 GJ 研究的不断深入, GJ 功能及其调节

机制已逐渐阐明。它们不仅是细胞之间物质交换的通道,而且在细胞代谢调节、生长调控及分化、个体发育、电兴奋活动在组织内的传递等方面都起着重要的作用。在发现越来越多的遗传性疾病与连接蛋白基因突变有关的同时,许多致病机制依然不很清楚,进一步对这一领域的研究,将为许多疾病的诊断、治疗及其预防开辟新的途径。

### 参考文献 (References)

- [1] Jiang JX et al. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1711**: 208
- [2] Wei CJ et al. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, **20**: 811
- [3] Evans WH et al. *Mol Membr Biol*, 2002, **19**: 121
- [4] Sohl G et al. *Cardiovas Res*, 2004, **62**: 228
- [5] Goodenough DA. *Annu Rev Biochem*, 1996, **65**: 475
- [6] Sosinsky GE et al. *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1711**: 99
- [7] Goodenough DA et al. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**: 285
- [8] Ebihara L. *News Physiol Sci*, 2003, **18**: 100
- [9] He DS et al. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1999, **96**: 6495
- [10] Cottrell GT et al. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, **281**: C1559
- [11] Wang X et al. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 333
- [12] Bergoffen J et al. *Science*, 1993, **262**: 2039
- [13] Vondracek P et al. *Muscle Nerve*, 2005, **31**: 252
- [14] Balice-Gordon RJ et al. *J Cell Biol*, 1998, **142**: 1095
- [15] Ressot C et al. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, **32**: 192
- [16] Abrams CK et al. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, **32**: 203
- [17] Wang HL et al. *Neurobiol Dis*, 2004, **15**: 361
- [18] Richard G et al. *J Invest Dermatol*, 2003, **120**: 601
- [19] Gerido DA et al. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1662**: 159
- [20] Rabionet R et al. *Trends Mol Med*, 2002, **8**: 205
- [21] Snoeckx RL et al. *Am J Med Genet A*, 2005, **135**: 126
- [22] Nance WE et al. *Am J Hum Genet*, 2004, **74**: 1081
- [23] Richard G. *Exp Dermatol*, 2000, **9**: 77
- [24] van Steensel MAM. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2004, **131**: 12
- [25] Richard G et al. *Clin Dermatol*, 2005, **23**: 23
- [26] Gong X et al. *Cell*, 1997, **91**: 833
- [27] White TW. *Science*, 2002, **295**: 319
- [28] Berry V et al. *Hum Genet*, 1999, **105**: 168
- [29] Whilt TW et al. *J Cell Biol*, 1998, **143**: 815
- [30] Paznekas WA et al. *Am J Hum Genet*, 2003, **72**: 408
- [31] van Steensel MAM et al. *Am J Med Genet*, 2005, **132A**: 171
- [32] Debeer P et al. *Eur J Med Genet*, 2005, **48**: 377
- [33] Duncan JC et al. *Dev Dyn*, 2002, **223**: 96
- [34] Severs NJ et al. *Cardiovasc Res*, 2004, **62**: 368
- [35] White TW et al. *Annu Rev Physiol*, 1999, **61**: 283

## Relativity about Gap Junctions and Human Genetic Diseases

Hong Lu, Zheng-Hao Huo\*

(Department of Medical Genetic and Cell Biology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China)

**Abstract** Gap junctions were the hydrophilic trans-membrane channels formed by the multiplied connexin family. To the date, approximately 20 connexin genes were identified in mouse while 21 connexin genes in human genome, 19 of which would be expressed in both and showed high homologues. Homomeric and heteromeric were the two type connexons formed from different connexins, there were four types gap junction channels formed from different type connexins. More and more researches showed that connexin genes mutations were closely associated with human genetic diseases.

**Key words** connexins; mutation; human genetic disease

Received: May 10, 2005 Accepted: August 10, 2005

\*Corresponding author. Tel: 86-0951-4083294, E-mail: huozhh@nxmc.edu.cn