IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱٤۰٤، دوره ۹، پیاپی ۱۹، صفحه ۹۶-۸٤

مقاله مروری

کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ در دستگاه عصبی مرکزی: از نوروفیزیولوژی تا نوروپاتولوژی

ساحل متقی

گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

دریافت: ۴ شهریور ۱۴۰۴ پذیرش: ۱۰ آبان ۱۴۰۴

چکیده

کانکسین‌ها پروتئین‌های غشایی حیاتی هستند که از طریق تشکیل اتصالات شکاف‌دار، تبادل مستقیم یون‌ها و مولکول‌های کوچک را میان سلول‌ها در دستگاه عصبی مرکزی (CNS) امکان‌پذیر می‌سازند. در میان آن‌ها، کانکسین ۳۶ (CX36) و کانکسین ۴۳ (CX43) به‌ترتیب در نورون‌ها و آستروسیت‌ها بیشترین اهمیت را دارند و در تنظیم هم زمانی فعالیت‌های عصبی، حفظ هومئوستاز یونی، و پاسخ‌های متابولیک و التهابی نقش کلیدی ایفا می‌کنند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که تغییر در بیان یا عملکرد این کانکسین‌ها با طیف وسیعی از اختلالات عصبی و روان‌پزشکی از جمله صرع، آلزایمر، پارکینسون، افسردگی، اضطراب، آسیب ایسکمیک، و بیماری هانتینگتون مرتبط است. این تغییرات می‌توانند هم پیامدهای پاتولوژیک را تشدید کنند و هم به عنوان اهداف درمانی نویدبخش مطرح شوند. این مقاله با مرور جامع مطالعات اخیر در بازه زمانی ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۵ در پایگاههای علمی از قبیلpubmed ، google scholar و scopus به همراه استفاده از کلید واژه های Connexin 43، Connexin 36، Epilepsy، CNS Neurodegenerative diseas، Depression، Anxiety Ischemia، Parkinson، Huntington’s disease به تبیین نقش فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک کانکسین های۳۶ و ۴۳ می پردازد و چشم‌اندازهای آینده در بهره برداری درمانی از این پروتئین‌ها را بررسی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: سیستم عصبی مرکزی، کانکسین ۳۶، کانکسین ۴۳، نوروپاتولوژی، نوروفیزیولوژی

مقدمه

در دستگاه عصبی مرکزی، ارتباطات بین سلولی نه تنها از طریق سیناپس‌های شیمیایی بلکه از راه اتصالات مستقیم الکتریکی با نام اتصالات شکاف دار[1] برقرار می‌شود. داده‌های متعددی که در طول ۳۰ سال گذشته به دست آمده، نشان می‌دهند که تمام نواحی سیستم عصبی مرکزی[2] (CNS) و محیطی، از مغز، شبکیه و پیاز بویایی گرفته تا نخاع، و گانگلیون‌ها حاوی سلول‌هایی هستند که توسط اتصالات شکاف‌دار به هم متصل شده‌اند [۱]. این اتصالات از روی هم قرار گرفتن دو نیم کانال تحت عنوان کانکسون ایجاد شده اند. کانکسون‌ها یک منفذ شش‌ضلعی با قطر۱/۵ نانومتر تشکیل می‌دهند. کانکسونها از زیر واحد هایی پروتئینی تحت عنوان کانکسین[3] ساخته شده‌اند و امکان تبادل مستقیم یون‌ها و مولکول‌های کوچک را میان سلول‌ها فراهم می‌کنند [۳، ۲]. خانواده کانکسین شامل حدود ۲۰ پروتئین مجزا است که از نظر جرم مولکولی و بیان در بافت‌های مختلف با یکدیگر متفاوت هستند. در مغز پستانداران کانکسین‌های ۲۶، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۶، ۴۳، ۴۷ و۶۲ مشاهده شده است [۱]. در این میان، کانکسین ۳۶ و کانکسین ۴۳ دو ایزوفرم کلیدی در مغز مهره‌داران هستند که به‌ترتیب در نورون‌ها و آستروسیت‌ها نقش‌های تخصصی و متمایزی ایفا می‌کنند [۴]. کانکسین ۳۶ به طور عمده در نورون‌ها بیان می‌شود و از طریق تشکیل اتصال‌های الکتریکی، در هم‌زمان‌سازی فعالیت نورونی، شکل‌گیری نوسانات شبکه‌ای و هماهنگی مدارهای مغزی به‌ویژه در تالاموس، هیپوکامپ و قشر مغز نقش دارد [۵]. در مقابل، کانکسین ۴۳ فراوان‌ترین

[1] Gap junctions (GJ)
[2] Central nervous system (CNS)
[3] Connexin (CX)

* نویسندگان مسئول مکاتبات: sahelmotaghi@uk.ac.ir, (ORCID: 0000-0002-2159-6195)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

کانکسین در سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها است که با تنظیم تبادل یونی، دفع پتاسیم، توزیع متابولیت‌ها و تنظیم پاسخ‌های التهابی، هومئوستاز CNS را فراهم می‌کنند [۲].

در سال‌های اخیر، شواهد روزافزونی از نقش اختلال در بیان یا عملکرد کانکسین ۳۶ و کانکسین ۴۳ در آسیب‌شناسی‌های عصبی گزارش شده است. تغییرات این پروتئین‌ها با طیفی از اختلالات نورولوژیک و روان‌پزشکی از جمله صرع، افسردگی، اضطراب، آسیب ایسکمیک، بیماری آلزایمر و التهاب عصبی مرتبط شناخته شده است[۸-۴]. چنین یافته‌هایی این دو کانکسین را نه‌تنها به نشانگرهای زیستی بالقوه بلکه به اهداف درمانی نوین در بیماری‌های CNS تبدیل کرده‌اند.

با توجه به اهمیت بالای این پروتئین‌ها در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی سیستم عصبی مرکزی، این مقاله مروری با هدف بررسی فیزیولوژیک نقش کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ در بیماری‌های عصبی و قابلیت‌های درمانی تدوین شده است. امید است که این مطالعه با ترسیم چشم‌انداز فعلی و خلأهای دانشی موجود، مسیر تحقیقات آینده و طراحی مداخلات درمانی هدفمندتر را هموار سازد.

مواد و روش کار

این مقاله با مرور جامع مطالعات اخیر در بازه زمانی ۱۹۹۹ تا ۲۰۲۵ در پایگاههای علمی از قبیل Google Scholar، Pubmed و Scopus به همراه استفاده از کلید واژه‌های connexin 43، connexin 36، CNS، neurodegenerative disease، epilepsy، depression، ischemia، anxiety، Parkinson’s disease و Huntington’s disease انجام شده است.

نوروفیزیولوژی

کانکسین های ۳۶

عملکرد کانکسین ۳۶ عمدتاً با روش‌های الکتروفیزیولوژیکی در حیوانات ناک‌اوت[4] و تراریخته مورد مطالعه قرار می‌گیرد. اتصالات شکاف دار متشکل از کانکسین های ۳۶ فقط توسط کانکسون‌های هوممریک[5] تشکیل شده‌اند و منفذی که تشکیل می‌شود با رسانایی بسیار کم در حدود ۱۵-۱۰ pS عمل می‌کند [۹، ۱]. عملکرد اساسی اتصال های فاصله دار حاوی کانکسین ۳۶، توسط محققان به عنوان اتصال الکتریکی و هماهنگ‌سازی فعالیت پالس بین سلولی نورون‌ها تعریف شده است. در طول تکامل اولیه پس از تولد، انواع مختلف نورون‌های از قبل تمایز یافته از طریق اتصالات شکاف‌دار با هم مرتبط می‌شوند. این اتصال نه تنها شبکه‌ای از نورون ها با متابولیسم هماهنگ ایجاد می‌کند، بلکه انتقال تکانه‌های عصبی را در شرایطی فراهم می‌کند که سیناپس‌های شیمیایی هنوز عملکرد ندارند. اتصالات الکتریکی موقت تشکیل شده بین نورون‌ها، عمدتاً توسط کانکسین ۳۶ ایجاد می‌شوند [۱۰]. تعداد اتصالات شکاف‌دار بین نورون‌ها به طور چشمگیری تا روز ۱۸ پس از تولد کاهش می‌یابد، در حالی که تعداد سیناپس‌های شیمیایی به مقادیر بزرگسالی نزدیک می‌شود. در مغز پستانداران بالغ، کانکسین ۳۶ یک کانکسین عصبی مختص اتصلات شکاف دار بین نورون‌های گاباارژیک مهارکننده است و با فراوانی کمتری بین نورون‌های تحریک‌کننده یافت می‌شود [۱۱]. در عین حال اکثر این اتصلات شکاف دار دندریت‌های نورون‌های گاباارژیک دارای پاروالبومین را به هم متصل می‌کند. شواهد مورفولوژیکی وجود چنین اتصالاتی را در هیپوکامپ و در لایه چهار نئوکورتکس (کورتکس بشکه‌ای[6]) نشان داده‌اند [۱۲، ۱]. بطوریکه طبقه‌بندی نورون‌های سریعا تحریک‌شونده حاوی پاروالبومین با توجه به موقعیت‌های دندریتی دیستال و پروگزیمال اتصلات شکاف دار روی آن‌ها انجام می‌شود. به علاوه، این نوع نورون‌های حاوی پاروالبومین، ناقلین وزیکولی گلوتامات تالاموسی نوع دو را در سیتوپلاسم جسم سلولی و دندریت‌های پروگزیمال خود داشتند، که نشان‌دهنده دخالت آن‌ها در اتصالات مستقیم تالاموکورتیکال است. وجود چنین شبکه‌هایی می‌تواند به این واقعیت استناد کند که اتصلات شکاف دار حاوی کانکسین ۳۶ ، (۱) در کنترل پیامهای تحریکی نقش دارند، (۲) تنظیم تعامل تالاموکورتیکال را فراهم می‌کنند، (۳) همگام‌سازی فعالیت تکانه‌های محلی و فعالیت ریتمیک مجموعه‌های نورونی بزرگ و کوچک در هیپوکامپ و نئوکورتکس را در نوسانات آلفا، تتا، گاما و فرکانس بالا به عهده دارند [۱۳، ۱]. برخی از این نوسانات ریتمیک در فرآیندهای ادراک، تمرکز، توجه و حافظه در سطوح سلولی و سیستمیک

[4] Knock out
[5] Homomeric
[6] Barrel cortex

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

نقش دارند. با این حال، چنین شبکه‌های عصبی که با اتصالات شکاف دار به هم متصل شده‌اند، نه تنها در بیشتر مناطق مغزی به طور محدود مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، بلکه حتی برای تمام لایه‌های ستون قشری نئوکورتکس نیز توصیف نشده‌اند، که بدون شک باید هدف مطالعات نوروفیزیولوژیکی و نورومورفولوژیکی آینده باشند.

کانکسین‌های ٤٣

پروتئین کانکسین ۴۳ نقش کلیدی در مغز در حال رشد و مغز بالغ ایفا می‌کند. در مرحله جنینی، سلول‌های پیش‌ساز عصبی از طریق اتصالات شکاف دار که حاوی کانکسین ۴۳ هستند به یکدیگر متصل هستند و این ارتباط سلولی برای رشد مناسب ضروری است [۱۴]. در سلول‌های گلیال شعاعی، کانکسین ۴۳ به طور خاص بیان می‌شود و به مهاجرت نورون‌ها از ناحیه بطنی به قشر جدید مغز کمک می‌کند. جالب آن‌که در این مسیر، کانکسین ۴۳ ممکن است کانال تشکیل ندهد و به‌جای آن به عنوان یک مولکول چسبنده عمل کرده و نورون‌ها را هدایت کند [۱۵، ۱].

در مغز بالغ، کانکسین ۴۳ به پروتئین غالب در آستروسیت‌ها تبدیل می‌شود. این سلول‌های گلیال با استفاده از کانکسین ۴۳ شبکه‌های گسترده‌ای را از طریق اتصالات شکاف دار ایجاد می‌کنند که نواحی مختلف مغز را از جمله قشر، هیپوکامپ، و ساختارهای زیرقشری در بر می‌گیرد. برخلاف اتصالات نورونی که صرفاً هماهنگی الکتریکی محدودی دارند، اتصالات آستروسیتی ساختار سه‌بعدی خاصی به نام سین‌سیتیوم[7] ایجاد می‌کنند که در تنظیم یون‌های خارج سلولی و انتقال‌دهنده‌های عصبی و همچنین تحقق فرایندهای متابولیک نقش دارد [۴]. عملکرد مناسب این سین سیتیوم وابسته به باز بودن این اتصالات شکاف دار بواسطه پلی آمین هااست [۱۲]. در مغز بالغ، تجمع پلی‌آمین‌ها از جمله اسپرمین، اسپرمیدین، پوتریسین و آگماتین مشخصه سلول‌های آستروسیت است و در نورون‌ها دیده نمی‌شود [۱۶].

مطالعات نشان می‌دهند که کانکسین ۴۳ نسبت به پلی‌آمین‌هایی که کانال‌های اتصالات شکاف دار را باز می‌کنند حساس است و این ترکیبات می‌توانند انسداد ناشی از یون‌های هیدروژن و کلسیم را نیز رفع کنند. این ویژگی برای فیزیولوژی سلولی اهمیت حیاتی دارد زیرا اسیدی‌شدن سیتوپلاسم و آزادسازی کلسیم، که به‌صورت موج‌های کلسیمی در آستروسیت‌ها بروز می‌کند، ویژگی مشخص سین‌سیتیوم آستروسیتی است نه مجموعه‌های نورونی [۱۷] .

تجمع پلی‌آمین‌ها در سلول‌های گلیال نه‌تنها برای حفظ حالت باز کانال‌های اتصالی بین‌سلولی ضروری است، بلکه نقش مهمی در تنظیم جریان یون‌های پتاسیم از طریق کانال‌های پتاسیمی گلیا دارد. توانایی آستروسیت‌ها در اتصال به یکدیگر از طریق اتصالات شکاف دار و تشکیل یک سین‌سیتیوم مشترک، زمینه‌ساز خاصیت "هم‌پتانسیل بودن آستروسیت‌ها" است [۱]. در این وضعیت، پتانسیل غشایی هر سلول با تماس با سلول‌های مجاور تثبیت می‌شود و باعث حفظ پتانسیل الکتریکی جمعی سین‌سیتیوم در حدود ۹۰- میلی‌ولت می‌گردد؛ یعنی ۲۰ تا ۳۰ میلی‌ولت کمتر از نورون‌ها. این تفاوت پتانسیل شرایطی را فراهم می‌کند که یون‌های پتاسیم بتوانند برخلاف شیب غلظت وارد سلول شوند. اهمیت جذب پتاسیم از محیط خارج‌سلولی به علت تجمع بیش از حد آن در فضای بین‌سلولی هنگام فعالیت الکتریکی نورون‌ها است. انتقال پتاسیم به داخل آستروسیت‌ها از طریق کانال‌های پتاسیمی صورت می‌گیرد که در غشای سلول‌های گلیال مستقر هستند و بیشترین نقش را ایفا می‌کنند. اختلال در عملکرد این کانال‌ها با بیماری‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی و محیطی مرتبط است [۱۸].

در شرایطی نظیر صرع، آسیب عصبی یا ایسکمی که غلظت پتاسیم افزایش یافته و باعث دپلاریزاسیون سین‌سیتیوم گلیال می‌شود، آستروسیت‌ها توانایی خود را در حذف پتاسیم اضافی از فضای بین‌سلولی از دست می‌دهند که این امر موجب غیرفعال شدن فعالیت نورونی و در نهایت بروز کما می شود. علاوه بر نقش آن در استروسیت‌ها، کانکسین ۴۳ در میکروگلیا و برخی جمعیت‌های نورونی نیز بیان می‌شود. در میکروگلیا، نیم‌کانال‌های کانکسین ۴۳ می‌توانند آدنوزین تری فسفات و سایر مولکول‌های سیگنال‌دهی را آزاد کنند که پاسخ‌های ایمنی در سیستم عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱۹].

نوروپاتولوژی

بیماری آلزایمر [8]

بیماری آلزایمر با کاهش تدریجی و مزمن یادگیری،

[7] Syncytium

[8] Alzheimer's disease (AD)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

حافظه، و تغییرات خلق‌وخو و رفتار شناخته می‌شود. از نظر ژنتیکی، آلزایمر به دو نوع تقسیم می‌شود: (۱) نوع خانوادگی که ناشی از جهش در ژن‌های خاصی از جمله ژن پیش‌ساز آمیلوئید، از جمله پرِسِنیلین ۱($PSEN_1$) [۹]، و پرِسِنیلین ۲ ($PSEN_2$) است. (۲) نوع پراکنده (اسپورادیک): که نتیجه‌ی ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی است. داشتن نوع خاصی از ژن آپولیپوپروتئین E به نام APOE4 به عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به این بیماری شناخته می‌شود. نشانه‌های اصلی آلزایمر شامل موارد پلاک‌های نوریتی، درهم‌تنیدگی‌های عصبی[۱۰] از دست رفتن سلول‌های عصبی است. اما مهم‌ترین ویژگی پاتولوژیک بیماری، تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی یا رسوباتی از پپتیدهای کوچکی به نام-β آمیلوئید (Aβ) است [۲۰].

کانکسین ۳۶ و کانکسین ۴۳ در مغز نقش‌های متفاوت اما مهمی در آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر به‌ویژه در رابطه با مرگ نورونی و اختلال عملکرد سلول‌های گلیال دارند. همان گونه که در مورد کانکسین۳۶ ذکر شد عمدتاً یک پروتئین ارتباط‌دهنده بین نورون‌هاست که هدایت الکتریکی بین نورون‌ها را تسهیل می‌کند. در بیماریهای تحلیل برنده عصبی با کاهش بیان کانکسین های ۳۶ ، افزایش مرگ سلولی اتفاق می افتد [۲۱]. از طرفی مسدود کردن یا کاهش بیان کانکسین ۳۶ می‌تواند اثری محافظت‌کننده بر نورون‌ها داشته باشد و از مرگ آن‌ها در برابر محرک‌های سمی جلوگیری کند. با اینکه شواهد مستقیم در مورد نقش Cx36 در آلزایمر هنوز در دسترس نیست، احتمال دارد مکانیسم‌های مشابهی در این بیماری نیز دخیل باشند، جایی که تنظیم نادرست اتصالات بین نورون‌ها ممکن است به پیشرفت بیماری کمک کند [۲۲، ۲۱].

در بیماری آلزایمر، بیان کانکسین ۴۳ به‌ویژه در آستروسیت‌های واکنش دهنده که اطراف پلاک‌های بتا–آمیلوئید (Aβ) قرار دارند افزایش می‌یابد، که از نشانه‌های اصلی آسیب‌شناسی این بیماری است. افزایش سطح کانکسین ۴۳ با شدت بیماری و ویژگی‌های پاتولوژیک مانند آستروگلیوز (افزایش تعداد و فعالیت آستروسیت‌ها) و آپوپتوز نورونی (مرگ برنامه‌ریزی‌شده نورون‌ها) همبستگی دارد [۲۴، ۲۳].

کانکسین ۴۳ نقش مهمی در تشکیل غشاهای مرتبط با میتوکندری[۱۱] دارد که بر تولید بتا آمیلوئید (Aβ) تأثیر می‌گذارد. بطوریکه این کانکسین با افزایش تنظیم غشاهای مرتبط با میتوکندری (MAM) و مهار اتوفاژی، نقش مهمی در پاتوژنز بیماری آلزایمر (AD) ایفا می‌کند. بعبارت دیگرکاهش بیان کانکسین ۴۳ می‌تواند با افزایش پاکسازی Aβ از طریق اتوفاژی، تغییرات پاتولوژیک آلزایمر را کاهش دهد. [۲۵]. کانال‌های نیمه‌باز کانکسین ۴۳ در میکروگلیاها، واکنش‌پذیری این سلول‌ها را تنظیم کرده و به بروز التهاب عصبی در آلزایمر کمک می‌کند. هدف‌گیری خاص کانکسین ۴۳ در میکروگلیاها به عنوان یک رویکرد درمانی بالقوه مطرح شده است. در مجموع، افزایش بیان کانکسین ۴۳ در سلول‌های گلیال، فرایندهای آسیب‌شناختی آلزایمر از جمله التهاب را تشدید کرده و مکانیسم‌های پاکسازی سلولی را مختل می‌کند [۲۶].

صرع[۱۲]

صرع یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیک است که با تشنجات راجعه و فعالیت غیر طبیعی نورون‌ها بروز میکند و حداقل ۷۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا هستند [۲۷]. در این اختلال نیز کانکسین های ۳۶ و ۴۳ در آن نقش دارند [۸]. مطالعه‌ی وو[۱۳] و همکاران (۲۰۱۸) نشان داد که کانکسین ۳۶ در هیپوکامپ موش‌ها در زمان‌های ۱ ساعت، ۴ ساعت، یک هفته، و دو ماه پس از ایجاد صرع با پیلوکارپین به‌طور قابل توجهی بیان می‌شود [۲۸]. متقی و همکاران (۲۰۱۷) تغییری در بیان کانکسین ۳۶ در مدل صرع پیلوکارپین مشاهده نکردند [۸].

در مطالعه‌ای دیگر برونال[۱۴] و همکاران (۲۰۲۱) از مدل صرع ناشی از پنتیلن‌تترازول در ماهی زبرا استفاده کردند و مشاهده کردند که ماهی‌هایی که ژن کانکسین ۳۶ در آن‌ها حذف شده بود، نسبت به ماهی‌های نوع وحشی مقاومت بیشتری به پنتیلن‌تترازول نشان دادند [۲۹]. علت این نتایج متناقض می‌تواند مربوط به تفاوت در مدل‌های حیوانی، روش‌های القاء صرع، سن و شرایط آزمایشگاهی باشد. فعال‌سازی گیرنده‌های گلوتامات متابوتروپ می‌تواند بیان کانکسین ۳۶ را در نورون‌ها در مدل موش با صرع القاءشده

[9] PSEN
[10] Neurofibrillary tangles
[11] Mitochondria-associated membranes (MAM)
[12] Epilepsy
[13] Wu
[14] Brunal

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

توسط ۴-آمینوبریدین افزایش دهد، در حالی که غیرفعال‌سازی این گیرنده‌ها می‌تواند سطح بیان کانکسین ۳۶ را به‌طور مؤثری کاهش دهد؛ این موضوع نشان‌دهنده‌ی ارتباط احتمالی بین کانکسین ۳۶ و انتقال‌دهنده‌ی عصبی گلوتامات در طول حملات صرعی است [۳۰، ۲۲].

در صرع، بیان کانکسین۴۳ اغلب در صرع لوب گیجگاهی و انواع دیگر صرع‌های ساختاری تغییر می‌کند. در مدل صرع با پیلوکارپین، سطح پروتئین کانکسین ۴۳ در هیپوکامپ موش پس از بروز تشنج‌های کانونی، تا ۴۰ درصد افزایش یافت. مطالعات انسانی نیز افزایش بیان ژن و پروتئین کانکسین۴۳ را درصرع لوب گیجگاهی میانی، و کانون‌های تشنجی مقاوم گزارش کرده‌اند [۳۱]. کانکسین ۴۳ در آستروسیت‌ها نقش مهم‌تری در شکل‌گیری تشنج نسبت به کانکسین‌های نورونی دارد. مسدودکردن کانال‌های کانکسین ۴۳ می‌تواند فعالیت‌های شبه‌تشنجی را کاهش دهد، که نشان‌دهنده‌ی نقش مهم این کانکسین‌ها در بیماری صرع است [۳۲]. مسدودکننده‌های اتصالات شکاف دار بین‌سلولی مانند کربنوکسولون، که پروتئین کانکسین ۴۳ را نیز هدف قرار می‌دهند، در مدل‌های حیوانی صرع باعث کاهش دفعات و شدت تشنج شده‌اند. این یافته‌ها، پروتئین کانکسین ۴۳ را به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه معرفی می‌کند [۳۳]. اختلال در ارتباط آستروسیت‌ها از طریق اتصال‌های بین‌سلولی کانکسین ۴۳ و کمک به پاتوژنز صرع، ازطریق بر هم زدن تعادل هومئوستاز نورونی و تحریک‌پذیری بیش از حد سلول‌های عصبی است [۳۴].

از نظر عملکردی، کانکسین‌های ۴۳ به هم‌زمان‌سازی آستروسیتی کمک می‌کنند، که می‌تواند آثار دوگانه‌ای داشته باشد. این اتصالات ممکن است با توزیع مجدد یون‌های پتاسیم (K^+) و گلوتامات، و حفظ هم‌ایستایی برون‌سلولی، موجب کاهش تشنج شوند. در مقابل، کانکسین ۴۳ می‌توانند امواج کلسیم (Ca^{2+}) را منتقل کرده و هم‌زمان‌سازی گلیالی را افزایش دهند که احتمال گسترش تشنج را تقویت می‌کند. همی‌کانال‌های کانکسین ۴۳ با آزادسازی گلیوترنسمیترهایی مانند آدنوزین تری فسفات، گلوتامات و سرین، تحریک‌پذیری نورونی را افزایش داده و التهاب عصبی را پایدار می‌سازند [۳۲، ۳۱]. در مدل‌های صرع لوب گیجگاهی، انسداد همی‌کانال‌های کانکسین ۴۳ با بازدارنده‌های انتخابی موجب کاهش مدت زمان تشنج، التهاب عصبی و فعال‌سازی آستروسیت‌ها شده و نرخ بقا را بهبود می‌بخشد [۳۵، ۳۱]. در مقابل، در مدل‌های صرع ابسنس غیرتشنجی مانند موش‌های (WAG/Rij)، باز کردن اتصالات شکاف دار با تری‌متیل‌آمین تشنج‌ها را تسکین می‌دهد، در حالی که مسدود کردن آن‌ها با کربنوکسولون تشنج‌ها را تشدید می‌کند، که نشان‌دهنده نقش متفاوت این کانکسین ها در انواع صرع است [۳۲]. شکل یک نقش کانکسین های ۴۳ را در صرع نشان می دهد.

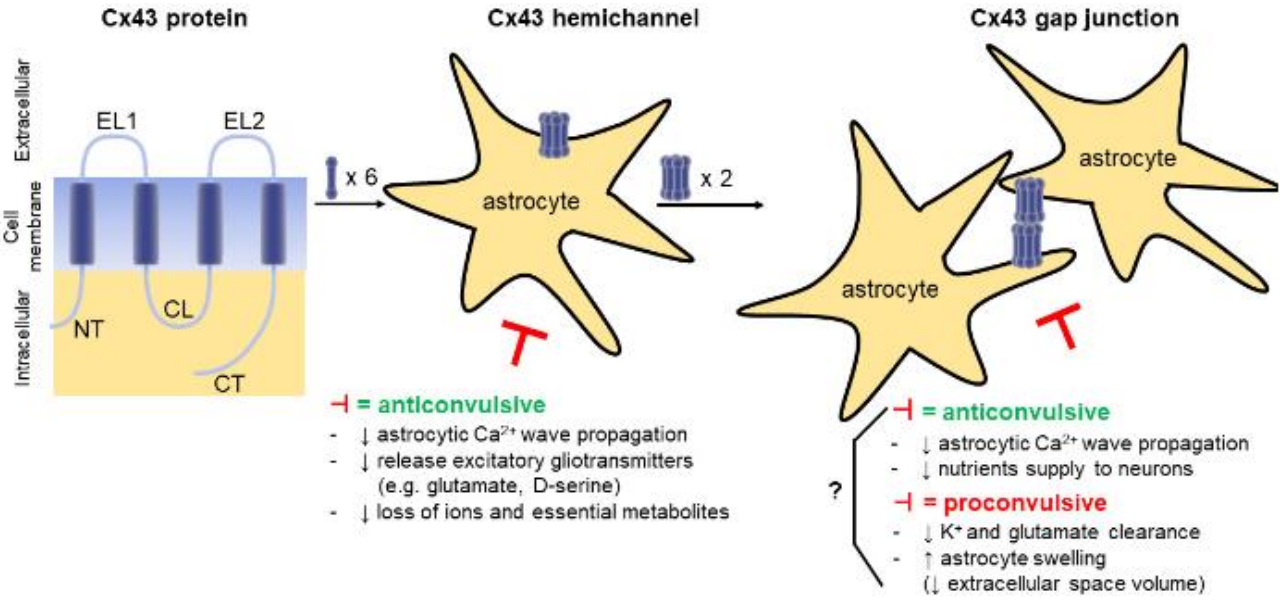
افسردگی[14]

اختلال افسردگی اساسی[15] یک بیماری روانی شایع و ناتوان‌کننده است که شیوع آن در طول عمر از ۱۰ درصد تا بیش از ۳۰ درصد متغیر است و زنان را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳۶]. در مورد فیزیولوژی بیماری افسردگی، دو فرضیه اصلی مطرح شده‌اند: (۱) فرضیه مونوآمین که معتقد است افسردگی ناشی از بر هم خوردن تعادل در انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند سروتونین، نوراپی‌نفرین و دوپامین است. این مواد شیمیایی نقش مهمی در تنظیم خلق و خو، انگیزه و احساس رضایت دارند، (۲) فرضیه سایتوکین بر نقش التهاب عصبی تمرکز دارد و بیان می‌کند که افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین‌ها و تومور نکروز فاکتور آلفا می‌توانند به بروز علائم افسردگی منجر شود. طبق این دیدگاه، سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی ممکن است در تنظیم عملکرد مغز تأثیرگذار باشند [۳۷].

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کانکسین ۳۶ ممکن است در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش داشته باشد، هرچند مکانیسم‌های دقیق آن همچنان در حال بررسی است. مدل‌های حیوانی افسردگی مانند مدل استرس غیرقابل پیش‌بینی ملایم مزمن، نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. بیان کانکسین های ۳۶ در هیپوکمپ، آمیگدال و قشر پرفرونتال در حیوانات افسرده این مدل نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد و درمان با فلوکستین باعث افزایش بیان این کانکسین گردید [۷]. در مطالعه‌ای دیگر مهار کانکسین ۳۶ در هیپوکامپ با کاهش رفتارهای شبه‌افسردگی، مانند کاهش بی‌حرکتی در آزمون شنا یا آزمون تعلیق دم، همراه بود. این اثرات با کاهش مسیر سیگنالینگ سیتوکین پیش التهابی HMGB1 و التهاب

[14] Depression
[15] Major depressive disorder

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



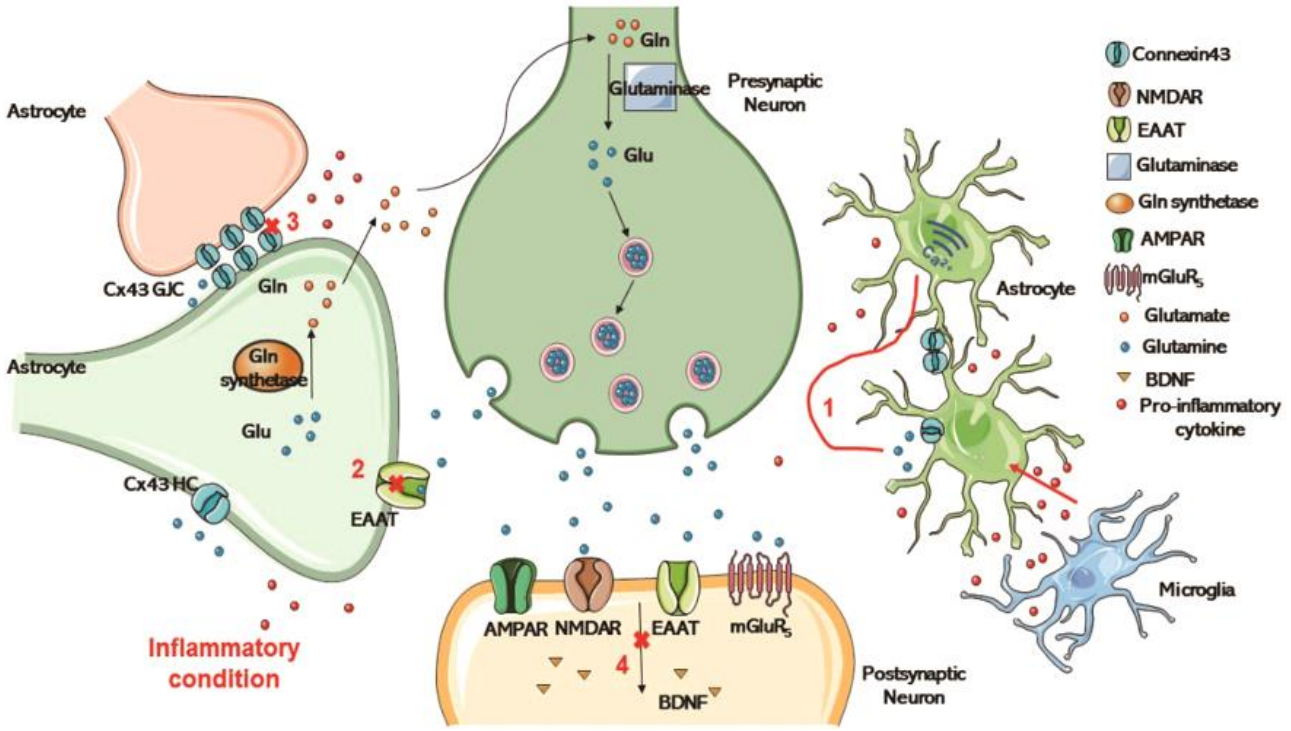
شکل ۱– نقش کانکسین های ۴۳ در صرع [۳۱].

مرتبط بود [۳۸]. درواقع این مطالعه نشان داد که این سیتوکین پیش‌التهابی ازطریق مسیر کاینورنین[16] سبب بروز رفتارهای شبه‌افسردگی می‌شود و کانکسین ۳۶ از طریق تنظیم و تعامل با این سیتوکین عمل می‌کند. نقش کانکسین ۳۶ در افسردگی نسبت به کانکسین ۴۳، که عمدتاً در آستروسیت‌ها بیان می‌شود، کمتر مطالعه شده است. تمایز بین نقش کانکسین ۳۶ نورون‌ها و کانکسین‌های آستروسیتی نیاز به بررسی بیشتری دارد. همچنین، استفاده از مهارکننده‌های اختصاصی تفسیر اثرات خاص کانکسین ۳۶ را دشوار می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از مفلوکین و مسدودسازی کانکسین‌های ۳۶ ممکن است با افزایش خطر خودکشی مرتبط باشد که می‌تواند به دلیل اثرات نامطلوب بر تنظیم خلق و اختلال در عملکرد طبیعی ارتباطات عصبی مغز باشد [۳۹]. اکثر شواهد از مدل‌های حیوانی بدست‌آمده و مطالعات انسانی محدود است. مکانیسم‌های دقیق تعامل کانکسین۳۶ با مسیرهای التهابی و سایر کانکسین‌ها همچنان نامشخص است. به نظر می رسد که کانکسین ۳۶ از طریق تعامل و تنظیم سیتوکین‌های پیش‌التهابی بر بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی نقش داشته باشد [۳۸]. برخلاف کانکسین ۳۶، نقش کانکسین ۴۳ در افسردگی بطور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است. در مطالعات پس از مرگ بیماران مبتلا به افسردگی شدید، کاهش در بیان و سطح کانکسین ۴۳ در نواحی مختلفی از مغز از جمله قشر پیش‌پیشانی [۴۰]، هیپوکامپ [۴۱] و ساختارهای دیگر مانند هیپوتالاموس و لوکوس سرولئوس مشاهده شده است [۴۲]. مدل‌های حیوانی افسردگی، مانند موش‌های افسرده تحت تأثیر استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی و استرس مزمن ناشی از شکست اجتماعی، نیز کاهش در بیان و عملکرد کانکسین ۴۳ را در قشر پیش‌پیشانی و هیپوکامپ نشان داده‌اند [۴۳، ۸]. نقش کانکسین۴۳ در افسردگی پیچیده است، اما می‌توان آن را به‌طور خلاصه بر اساس مدارهای عصبی مرتبط با استرس، نقش آستروسیت‌ها در سیناپس‌های عصبی، و تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی مانند آدنوزین تری فسفات، گلوتامات و گابا توضیح داد.

گابا و گلوتامات نقش مهمی در مدارهای استرس و افسردگی دارند [۴۴]. آستروسیت‌ها در تنظیم گلوتامات و گابا نقش حیاتی دارند، بطوریکه ۹۰ درصد گلوتامات آزادشده توسط نورون‌ها ازطریق ناقل GLT-1 به آستروسیت‌ها بازمی‌گردد و به گلوتامین تبدیل می‌شود. اتصال‌های بین سلولی کانکسین ۴۳ به حفظ تعادل گلوتامات کمک می‌کنند. استرس می‌تواند کانال‌های نیمه‌باز کانکسین ۴۳ را فعال کرده و منجر به آزادسازی بیشتر گلوتامات شود. فعال شدن بیش از حد

[16] Kynurenine

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۲- نقش کانکسینهای ۴۳ در افسردگی با کمک فرضیه سیتوکینی و آزاد سازی گلوتامات [۴۸].

گیرنده‌های NMDA گلوتامات باعث مرگ نورون‌های پس‌سیناپسی می‌شود. افزایش غلظت گلوتامات در فضای سیناپسی، از طریق مرگ سلولی، و کاهش آزادسازی فاکتور نورون‌زایی BDNF با افسردگی مرتبط است [۴۵]. ازطرفی همانگونه که ذکر شد فرضیه سیتوکین‌ها، افسردگی را نتیجه تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌داند [۳۷]. زمانی که مسیرهای التهابی در مغز فعال می‌شوند، عوامل التهابی در باز و بسته شدن اتصال‌های بین‌سلولی دارای کانکسین ۴۳ و کانال‌های نیمه باز آن اختلال ایجاد می‌کنند و عملکرد طبیعی کانکسین ۴۳ را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۴۶]. به عنوان مثال، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث فعال شدن کانال‌های نیمه باز کانکسین ۴۳ می‌شوند. یکی از پیامدهای این مسیر نیز افزایش گلوتامات در سیناپس‌ها است که منجر به مرگ سلولی می‌شود (شکل ۲) [۴۷] .

اضطراب[17]

اضطراب یک اختلال روانی شایع است که کیفیت زندگی و عملکرد افراد را کاهش می‌دهد. در شرایط اضطراب‌زا، امواجی در محدوده تتا به‌طور هم‌زمان از ناحیه هیپوکامپ شکمی و ناحیه پرفرونتال میانی منتشر می‌شوند [۴۹]. تولید نوسانات هم زمان در مغز به ارتباطات میان نورون‌ها و آستروسیت‌ها از طریق سیناپس‌های شیمیایی و الکتریکی بستگی دارد. شونفلد[18] و همکاران مشاهده کردند که تجویز دو طرفه بلوک کننده اختصاصی کانکسین ۳۶ (مفلوکوین)، و همچنین یک بلوک‌کننده غیراختصاصی کانکسین‌ها (کاربنکسولون) در هیپوکمپ شکمی و همچنین در قشر پرفرونتال میانی باعث کاهش رفتارهای اضطرابی و ریتم تتا در موش‌های سوری می‌شود [۴۹]. در یک مدل حیوانی اضطراب وضعیتی که در آن حیوانات به مدت دو ساعت قبل از قرار گرفتن در ماز استرس تنهایی را تحمل کرده بودند بیان کانکسین ۳۶ در ساختارهای قشر پرفرونتال و آمیگدال قاعده‌ای جانبی، و کانکسین ۴۳ در ساختارهای هیپوکمپ شکمی و آمیگدال قاعده‌ای جانبی بطور معنی‌دار کمتر از گروه‌های کنترل و استرس ذاتی بود، درحالی‌که بیان این کانکسین‌ها در مدل اضطراب ذاتی یا همان تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع تغییری نشان نداد [۶] در مدل موش‌های ترنسژنیک فاقد پروتیین کانکسین ۳۶ نیز هم

[17] Anxiety

[18] Schoenfeld

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

تغییری در رفتارهای اضطرابی در تست ماز مرتفع مشاهده نگردید [۵۰] که البته می‌توان آن را به ایجاد مکانیسم‌های جبرانی در طول تکامل حیوان مرتبط دانست. در مورد موش‌های ترنسژنیک فاقد کانکسین ۴۳ هم مجددا تغییری در رفتارهای اضطرابی مشاهده نگردید [۵۱]. در مطالعه‌ای، پورتال[19] و همکاران مشاهده کردند که غیرفعاسازی ژنتیکی کانکسین ۴۳ آمیگدال، و یا بلوک‌کردن آن با کمک کاربنکسولون سبب کاهش اثرات ضداضطرابی دیازپام در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع می‌گردد [۵۲]. این مطالعات درگیری کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ را در اضطراب نشان می‌دهد و باتوجه‌به مطالعات محدود در این زمینه انجام تحقیقات گسترده تر در این اختلال را روشن می‌سازد.

پارکینسون[20]

بیماری پارکینسون (PD) دومین اختلال تحلیل‌برنده عصبی است که با ازدست‌رفتن پیشرونده نورون‌های دوپامینرژیک در سیستم نیگروستریاتال مشخص می‌شود. .این بیماری معمولاً افراد مسن بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد و حدود ۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان با این بیماری زندگی می‌کنند. با توجه به افزایش چشمگیر شیوع این بیماری در میان اختلالات نورودژنراتیو که با پیر شدن جمعیت مرتبط است، پیش‌بینی می‌شود که تعداد تشخیص‌های بیماری پارکینسون در بریتانیا تا سال ۲۰۲۵ به میزان یک و نیم برابر افزایش یابد [۵۳]. کانکسین۳۶ در پوتامن، بخش خارجی گلوبوس پالیدوس (GPe) و بخش داخلی گلوبوس پالیدوس[21] (GPi) انسان شناسایی شد، اما در هسته ساب‌تالامیک[22] (STN) مشاهده نشد.

تعداد کانون‌های کانکسین ۳۶ در بافت‌های بیماران مبتلا به پارکینسون نسبت به نمونه‌های کنترل، در پوتامن ۵۰ درصد، در GPe حدود ۴۳ درصد و در GPi حدود ۱۰۹ درصد افزایش یافت. اتصال‌های شکاف دار در GPe و GPi تأثیر قابل‌توجهی بر هم‌زمانی فعالیت‌ها در گانگلیون‌های پایه داشتند، به‌ویژه زمانی که تعداد آن‌ها زیاد و رسانایی‌شان بالا بود [۵۴]. کاهش شدید کانکسین ۴۳ در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون به‌ویژه در نواحی قشری مغز مشاهده می شود و این کاهش با علائم غیرحرکتی مانند افسردگی و اختلالات خواب در ارتباط است. ساده‌ترشدن ساختار درختی سلول‌های آستروسیت در قشر پیش‌فرونتال مغز در این بیماران با کاهش بیان این کانکسین هم راستا است [۵۳].

در کل، اختلال در اتصال‌های میان کانکسین‌ها—افزایش بیان کانکسین‌های ۳۶ نورونی و کاهش بیان کانکسین ۴۳ آستروسیتی—به نظر می‌رسد نقش‌های مکملی در آسیب‌شناسی بیماری پارکینسون داشته و ممکن است هدف‌های بالقوه‌ای برای تعدیل درمانی در آینده باشند.

آسیبهای ایسکمک مغز[23]

کانکسین ۳۶ و کانکسین ۴۳ نقش‌های مهمی در آسیب‌های ایسکمیک مغزی ایفا می‌کنند [۲۰]. ایسکمی فراگیر باعث افزایش پروتئین‌های کانکسین ۳۶ در نورون‌های هیپوکامپ می‌شود [۵۵]. کانکسین ۳۶ که پروتئین اصلی اتصال فاصله‌دار نورونی است، باعث گسترش دپلاریزاسیون قشری و تشدید آسیب ایسکمیک می‌شود، زیرا حذف آن منجر به کاهش تعداد و مدت رویدادهای دپلاریزاسیون قشری، بهبود عملکرد و کاهش اندازه انفارکتوس می‌گردد [۵۶]. کانکسین ۴۳ که عمدتاً در آستروسیت‌ها یافت می‌شود، و تشکیل کانال، یا نیم کانال را می‌دهند، می‌توانند بر پیشرفت سکته مغزی ایسکمیک تأثیر گذارند. در طول ایسکمی، فسفریلاسیون کانکسین ۴۳ می‌تواند باعث تخریب اتصالات شکاف‌دار و بازشدن نیم کانال‌ها شود که به آزادسازی واسطه‌های التهابی کمک می‌کند [۵۷]. نیم کانال‌های کانکسین ۴۳ در آزادسازی آدنوزین تری‌فسفات در طول ایسکمی و مرگ سلول‌ها نقش دارند [۵۸]. به‌طورخلاصه، کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ نقش‌های حیاتی در آسیب‌های ایسکمیک مغزی ایفا می‌کنند. درحالی‌که کانکسین ۳۶ با تشدید آسیب ایسکمیک مرتبط است، کانکسین ۴۳، عمدتاً در آستروسیت‌ها، می‌تواند با واسطه انتشار واسطه‌های التهابی و آدنوزین تری فسفات، بر پیشرفت سکته مغزی تأثیر بگذارد. بنابراین، هدف‌قراردادن این کانکسین‌ها ممکن است استراتژی‌های درمانی جدیدی را برای ایسکمی مغزی ارائه دهد.

[19] Portal
[20] Parkinson’s disease (PD)
[21] Globus pallidus
[22] Sub-thalamic
[23] Ischemic injuries

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- خلاصه نقش کانکسین های ۳۶ و۴۳ در برخی از اختلالات مغزی

منابع	کانکسین ٤٣	کانکسین ٣٦	نام بیماری
۲۱-۲۴	افزایش بیان در محل پلاکهای بتا آمیلوئید	نامشخص	آلزایمر
۸ ،۲۸-۳۴	متغیر بسته به ناحیه و مدل حیوانی	متغیر بسته به ناحیه و مدل حیوانی	صرع
۷ ،۳۸-۴۳	کاهش، هیپوکمپ، قشر پرفرونتال و آمیگدال	کاهش، هیپوکمپ، قشر پرفرونتال و آمیگدال	افسردگی
۶ ،۴۹-۵۲	متغیر بسته به ناحیه	متغیر بسته به ناحیه	اضطراب
۵۳ ،۵۴	کاهش در قشر مغز	افزایش در پوتامن و گلوپوس پالیدوس	پارکینسون
۵۵-۵۷	افزایش فسفوریلاسیون و باز شدن نیم کانالها	افزایش، هیپوکمپ	ایسکمی مغزی
۵۹-۶۱	افزایش، هسته دمی	کاهش، جسم مخطط	هانتیگتون

بیماری هانتیگتون[24]

در بیماری هانتینگتون، ارتباط غیرطبیعی از طریق اتصال‌های فاصله دار کانکسین ها از جمله کانکسین ۳۶ که میان نورون‌ها برقرار می‌شود، ممکن است با افزایش انتشار جریان‌های دپولاریزه‌کننده و متابولیت‌های سمی در شبکه‌های نورونی متصل، به تحریک‌پذیری بیش‌ازحد و آسیب‌پذیری نورونی کمک کند [۵۹]. نقش کانکسین ۳۶، کانکسین اصلی در شبکیه، در بیمارانی که نابهنجاری‌های سیستم بینایی آن‌ها بر ادراک بینایی–حرکتی تأثیر می‌گذارد، مورد بررسی قرار گرفته است و مشاهده شده است که میزان کانکسین ۳۶ در لایه شبکه‌ای خارجی مدل بیماری هانتینگتون در خوکچه های هندی نسبت به گروه کنترل کمتر بود که براساس این یافته‌ها، پیشنهاد شده که کانکسین ۳۶ با تحلیل پایانه‌های سلول‌های فتورسپتور در ارتباط است [۶۰]. در دو مدل حیوانی ترنسژنیک موش از بیماری هانتینگتون مشاهده شد که ورودی‌های تحریکی و مهاری به نورون‌های میانی با برجستگی‌های دندریتی جسم مخطط تحت تأثیر اتصالات میان نورونی کانکسین ۳۶ قرار دارند، زیرا حذف این کانکسین‌ها منجر به کاهش فرکانس جریان‌های پس‌سیناپسی تحریکی و مهاری شد. بنابراین به نظر می رسد که کاهش تعداد کانکسین‌های ۳۶ منجر به اختلال در هماهنگی نورون‌های جسم مخطط در مدل‌های حیوانی هانتینگتون شود [۶۱]. در مجموع، اگرچه نقش دقیق مکانیکی کانکسین‌های ۳۶ در پاتوفیزیولوژی بیماری هانتینگتون هنوز به طور کامل روشن نشده است، شواهد موجود از دخالت آن در اتصال الکتریکی غیرطبیعی و گسترش آسیب نورونی حمایت می‌کنند، و این پروتئین را به یک هدف بالقوه درمانی تبدیل می کند [۲۰].

کانکسین ۴۳ که توسط آستروسیت‌ها بیان می‌شود، فراوان‌ترین کانکسین در مغز است و در هسته دمی بیماران هانتینگتون افزایش چگالی نشان می‌دهد که نشان‌دهنده آستروسیتوز واکنشی[25] است. این اتصال تقویت‌شده بین آستروسیت‌ها ممکن است نشان‌دهنده ظرفیت بافری افزایش یافته‌ای برای حفظ محیط مناسب نورونی باشد و به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی برای محافظت از نورون‌ها باشد [۶۲]. جدول ۱ خلاصه نقش کانکسین‌های ۳۶ و۴۳ را دربیماری‌های ذکر شده آورده است.

محدودیتها و چالشها

موارد زیر از جمله چالش‌ها و محدودیت‌هایی است که در این مطالعات وجود داشت:

– توسعه داروهای اختصاصی مهارکننده کانکسین‌ها با چالش‌هایی مانند عبور از سد خونی–مغزی و عوارض جانبی مواجه است.

– مدل‌های حیوانی محدودیت‌هایی در تعمیم‌پذیری نتایج به انسان دارند.

– بسیاری از مطالعات در سطح پیش‌بالینی انجام شده و داده‌های بالینی انسانی محدود است.

– اختلاف در روش‌شناسی مطالعات (نوع مدل، مدت زمان، بافت هدف) موجب تناقض در نتایج شده است.

[24] Huntington’s disease

[25] Reactive astrocytosis

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

نتیجه‌گیری

کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ به عنوان اجزای اصلی اتصلات شکاف‌دار در نورون‌ها و آستروسیت‌ها، نقش بنیادینی در یکپارچگی عملکردی و پویایی شبکه‌های عصبی ایفا می‌کنند. شواهد موجود نشان می‌دهد که تغییرات در بیان یا عملکرد این پروتئین‌ها، هم می‌تواند به‌عنوان مکانیزم‌های تطابقی برای حفظ هومئوستاز عصبی عمل کند و هم در شرایط آسیب‌زا، به پیشرفت فرآیندهای پاتولوژیک و تخریب بافتی منجر شود. در بیماری‌هایی چون صرع، آلزایمر، پارکینسون، افسردگی، اضطراب، ایسکمی مغزی و هانتینگتون، تنظیم نابجای کانکسین‌های ۳۶ و ۴۳ با تغییر در هم‌زمانی نورونی، اختلال در عملکرد آستروسیت‌ها، و تشدید التهاب عصبی همراه است. باتوجه‌به نقش دوگانه این پروتئین‌ها در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی سیستم عصبی مرکزی، هدف‌گیری اختصاصی کانال‌ها و نیم‌کانال‌های آن‌ها می‌تواند راهبردی نوید بخش در طراحی درمان‌های جدید باشد. با این حال، پیچیدگی شبکه‌های ارتباطی و اثرات متناقض مهار یا تحریک این کانکسین‌ها در مدل‌های مختلف بیماری، ضرورت انجام مطالعات بنیادی و بالینی بیشتر را برجسته می‌سازد. شناسایی دقیق شرایط و زمانبندی بهینه مداخلات، همراه با توسعه مهارکننده‌ها یا فعال‌کننده‌های اختصاصی، می‌تواند افق‌های تازه‌ای در پیشگیری یا درمان اختلالات عصبی مبتنی بر تنظیم ارتباطات سلولی باز کند.

ملاحظات مالی

این پژوهش شامل حمایت مالی نمی‌باشد.

تعارض در منافع

تعارض در منافع شامل این تحقیق نیست.

نقش نویسندگان

س. م.: جمع آوری یافته ها و نگارش مقاله.

اظهارنامه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسنده از ابزار هوش مصنوعی Chat-gpt 5 برای تهیه نسخه اولیه دست‌نوشته بهره گرفت. تمامی جملات تولیدشده توسط این ابزار توسط نویسنده بازبینی شدند و موارد استفاده مستقیم به‌طور روشن نقل گردید. پس از به‌کارگیری این ابزار، نویسنده محتوای متن را بازبینی و ویرایش کرده و مسئولیت کامل محتوای منتشر شده را بر عهده دارد.

فهرست منابع

[1] Kirichenko EYu, Skatchkov SN, Ermakov AM, Structure and functions of gap junctions and their constituent connexins in the mammalian CNS. ***Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol*** 15 (2021) 107–19.

[2] Nagy JI, Rash JE, Connexins and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS. ***Brain Res Rev*** 32 (2000) 29–44.

[3] Sohl G, Gap junctions and the connexin protein family. ***Cardiovasc Res*** 62 (2004) 228–32.

[4] Yamasaki R, Connexins in health and disease. ***Clin Exp Neuroimmunol*** 9 (2018) 30–6.

[5] Bennett MVL, Zukin RS, Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. ***Neuron*** 41 (2004) 495–511.

[6] Alizadeh M, Motaghi S, Sirchi MM, Abbasnejad M, Esmaili-Mahani S, The expression of connexin 36 and 43 in animal models of trait and state anxiety. ***Neurosci Lett*** 13 (2025) 859-861.

[7] Hosseinirezaabad S, Motaghi S, Dogani M, Teimouri M, Antidepressant effects of fluoxetine: upregulation of connexin 36 and 43 in the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala. ***Mol Biol Rep*** 52 **(**2025) 581.

[8] Motaghi S, Sayyah M, Babapour V, Mahdian R, Hippocampal expression of Connexin36 and Connexin43 during epileptogenesis in pilocarpine model of epilepsy. ***Iran Biomed J*** 21 (2017)167–73.

[9] Srinivas M, Rozental R, Kojima T, Dermietzel R, Mehler M, Condorelli DF, Kessler JA, Spray DC, Functional properties of channels formed by the neuronal gap junction protein Connexin36. ***J Neurosci*** 19 (1999) 9848–55.

[10] Venance L, Rozov A, Blatow M, Burnashev N, Feldmeyer D, Monyer H, Connexin expression in electrically coupled postnatal rat brain neurons. ***Proc Natl Acad Sci*** 97 (2000) 10260–5.

[11] Peinado A, Immature Neocortical neurons exist as extensive syncitial networks linked by dendrodendritic electrical connections. ***J Neurophysiol*** 85 (2001) 620–9.

[12] Shigematsu N, Nishi A, Fukuda T, Gap junctions interconnect different subtypes of parvalbumin-positive interneurons in barrels and septa with connectivity unique to each subtype. ***Cereb Cortex*** 29 (2019) 1414–29.

[13] Deans MR, Gibson JR, Sellitto C, Connors BW, Paul

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

DL, Synchronous activity of inhibitory networks in neocortex requires electrical synapses containing connexin36. ***Neuron*** 31 (2001) 477–85.
[14] Bruzzone R, Dermietzel R, Structure and function of gap junctions in the developing brain. ***Cell Tissue Res*** 326 (2006) 239–48.
[15] Cina C, Bechberger JF, Ozog MA, Naus CCG, Expression of connexins in embryonic mouse neocortical development. ***J Comp Neurol*** 504 (2007) 298–313.
[16] Benedikt J, Inyushin M, Kucheryavykh YV, Rivera Y, Kucheryavykh LY, Nichols CG, Eaton MJ, Skatchkov SN, Intracellular polyamines enhance astrocytic coupling. ***NeuroReport*** 23 (2012) 1021–5.
[17] Skatchkov SN, Antonov SM, Eaton MJ, Glia and glial polyamines. Role in brain function in health and disease. ***Biochem Mosc Suppl Ser Membr Cell Biol*** 10 (2016) 73–98.
[18] Butt AM, Kalsi A, Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4. 1 in glial functions. ***J Cell Mol Med*** 10 (2006) 33-44.
[19] Li J, Lou L, Chen W, Qiang X, Zhu C, Wang H, Connexin 43 and Pannexin 1 hemichannels as endogenous regulators of innate immunity in sepsis. ***Front Immunol*** 15 **(**2024) 1523306.
[20] Sánchez OF, Rodríguez AV, Velasco-España JM, Murillo LC, Sutachan JJ, Albarracin SL, Role of connexins 30, 36, and 43 in brain tumors, neurodegenerative diseases, and neuroprotection. ***Cells*** 9 (2020) 846.
[21] Belousov AB, Nishimune H, Denisova JV, Fontes JD, A potential role for neuronal connexin 36 in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. ***Neurosci Lett*** 666 (2018) 1–4.
[22] Wang Y, Denisova JV, Kang KS, Fontes JD, Zhu BT, Belousov AB, Neuronal gap junctions are required for NMDA receptor–mediated excitotoxicity: implications in ischemic stroke. ***J Neurophysiol*** 104 (2010) 3551–6.
[23] Koulakoff A, Mei X, Orellana JA, Sáez JC, Giaume C, Glial connexin expression and function in the context of Alzheimer's disease. ***Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*** 1818 **(**2012) 2048–57.
[24] He JT, Li XY, Yang L, Zhao X, Astroglial connexins and cognition: memory formation or deterioration? ***Biosci Rep*** 40 (2020) BSR20193510.
[25] Yu W, Li Y, Li Y, Hu J, Wu J, Chen X, Huang Y, Shi X, Connexin43 contributes to Alzheimer's disease by promoting the mitochondria-associated membrane-related autophagy inhibition. ***Mol Neurobiol*** 62 (2025) 4319–37.
[26] Su Y, Li H, Zhang W, Tao S, Wang Q, Zhou M, Tang Y, Chen H, Verkhratsky A, Zha Z, Niu J, Turning microglia neuroprotective: Towards connexin43-specific therapy of Alzheimer's disease. ***Neuroscience*** 2024.
[27] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW, Epilepsy in adults. ***Lancet*** 393 (2019) 689–701.
[28] Wu XL, Ma DM, Zhang W, Huo YW, Lu M, Tang FR, Cx36 in the mouse hippocampus during and after pilocarpine-induced status epilepticus. ***Epilepsy Res*** 141 (2018) 64–72.
[29] Brunal AA, Clark KC, Ma M, Woods IG, Pan YA, Effects of constitutive and acute connexin 36 deficiency on brain-wide susceptibility to ptz-induced neuronal hyperactivity. ***Front Mol Neurosci*** 13 (2021) 587978.
[30] Wang J, Kuang S, Wei Z, Liang S, Research progress of connexins in epileptogensis. ***Acta Epileptol*** 7 (2025) 14.
[31] Walrave L, Vinken M, Leybaert L, Smolders I, Astrocytic connexin43 channels as candidate targets in epilepsy treatment. ***Biomolecules*** 10 (2020) 1578.
[32] Vincze R, Péter M, Szabó Z, Kardos J, Héja L, Kovács Z, Connexin 43 differentially regulates epileptiform activity in models of convulsive and non-convulsive epilepsies. ***Front Cell Neurosci*** 13 (2019) 173.
[33] Shu Y, Zhu C, Zeng M, Zhan Q, Hu Z, Wu X, The protective effect of carbenoxolone on gap junction damage in the hippocampal CA1 area of a temporal lobe epilepsy rat model. ***Ann Transl Med*** 22 (2019) 624–624.
[34] Laura MC, Xóchitl FP, Anne S, Alberto MV, Analysis of connexin expression during seizures induced by 4-aminopyridine in the rat hippocampus. ***J Biomed Sci*** 22 (2015) 69.
[35] Guo A, Zhang H, Li H, Chiu A, García-Rodríguez C, Lagos CF, Sáez JC, Lau CG, Inhibition of connexin hemichannels alleviates neuroinflammation and hyperexcitability in temporal lobe epilepsy. ***Proc Natl Acad Sci*** 119 (2022) e2213162119.
[36] Marx W, Penninx BW, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, Berk M, Major depressive disorder. ***Nat Rev Dis Primer*** 9 (2023) 44.
[37] Haase J, Brown E, Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypotheses of depression — A central role for the serotonin transporter? ***Pharmacol Ther*** 147 (2015) 1–11.
[38] Jiang Q, Li CR, Zeng WF, Xu HJ, Li JM, Zhang T, Deng GH, Wang YX, Inhibition of Connexin 36 attenuates HMGB1-mediated depressive-like behaviors induced by chronic unpredictable mild stress. ***Brain Behav*** 12 (2022) e2470.
[39] Nevin RL, Mefloquine blockade of connexin 36 and connexin 43 gap junctions and risk of suicide. ***Biol Psychiatry*** 71 (2012) e1–2.
[40] Miguel-Hidalgo JJ, Wilson BA, Hussain S, Meshram A, Rajkowska G, Stockmeier CA, Reduced connexin 43 immunolabeling in the orbitofrontal cortex in alcohol dependence and depression. ***J Psychiatr Res*** 55 (2014) 101–9.
[41] Medina A, Watson SJ, Bunney Jr W, Myers RM, Schatzberg A, Barchas J, Akil H, Thompson RC, Evidence for alterations of the glial syncytial function in major depressive disorder. ***J Psychiatr Res*** 72 (2016) 15–21.
[42] Torres-Platas SG, Nagy C, Wakid M, Turecki G, Mechawar N, Glial fibrillary acidic protein is differentially expressed across cortical and subcortical regions in healthy brains and downregulated in the thalamus and caudate nucleus of depressed suicides. ***Mol Psychiatry*** 21 (2016) 509–15.
[43] Huang D, Li C, Zhang W, Qin J, Jiang W, Hu C, Dysfunction of astrocytic connexins 30 and 43 in the medial prefrontal cortex and hippocampus mediates depressive-like behaviours. ***Behav Brain Res*** 372 (2019) 111950.
[44] Gauthier I, Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. Neuropsychiatr Dis Treat 11 (2015) 165-175.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[45] Zhang N ning, Zhang Y, Wang Z zhen, Chen N hong, Connexin 43: insights into candidate pathological mechanisms of depression and its implications in antidepressant therapy. ***Acta Pharmacol Sin*** 43 (2022) 2448–61.
[46] Sarrouilhe D, Dejean C, Mesnil M, Connexin43- and pannexin-based channels in neuroinflammation and cerebral neuropathies. ***Front Mol Neurosci*** 10 (2017) 320.
[47] Stehberg J, Moraga-Amaro R, Salazar C, Becerra A, Echeverria C, Orellana JA, Bultynck G, Ponsaerts R, Leybaert L, Simon F, Release of gliotransmitters through astroglial connexin 43 hemichannels is necessary for fear memory consolidation in the basolateral amygdala. ***FASEB J*** 26 (2012) 3649–57.
[48] Jiang H, Zhang Y, Wang ZZ, Chen NH, Connexin 43: An interface connecting neuroinflammation to depression. ***Molecules*** 28 (2023) 1820.
[49] Schoenfeld TJ, Kloth AD, Hsueh B, Runkle MB, Kane GA, Wang SS, Gould E, Gap junctions in the ventral hippocampal-medial prefrontal pathway are involved in anxiety regulation. ***J Neurosci*** 34 (2014) 15679–88.
[50] Frisch C, De Souza-Silva MA, Söhl G, Güldenagel M, Willecke K, Huston JP, Dere E, Stimulus complexity dependent memory impairment and changes in motor performance after deletion of the neuronal gap junction protein connexin36 in mice. Behav ***Brain Res*** 157 (2005) 177–85.
[51] Quesseveur G, Portal B, Basile JA, Ezan P, Mathou A, Halley H, Leloup C, Fioramonti X, Déglon N, Giaume C, Rampon C, Attenuated levels of hippocampal connexin 43 and its phosphorylation correlate with antidepressant- and anxiolytic-like activities in mice. ***Front Cell Neurosci*** 9 (2025).
[52] Portal B, Delcourte S, Rovera R, Lejards C, Bullich S, Malnou CE, Haddjeri N, Déglon N, Guiard BP, Genetic and pharmacological inactivation of astroglial connexin 43 differentially influences the acute response of antidepressant and anxiolytic drugs. ***Acta Physiol*** 229 (2020) e13440.
[53] Hastings N, Rahman S, Stempor PA, Wayland MT, Kuan WL, Kotter MRN, Connexin 43 is downregulated in advanced Parkinson's disease in multiple brain regions which correlates with symptoms. ***Sci Rep*** 15 (2025) 1–20.
[54] Schwab BC, Heida T, Zhao Y, Van Gils SA, Van Wezel RJA, Pallidal gap junctions-triggers of synchrony in Parkinson's disease? **Mov Disord** 29 (2014) 1486–94.
[55] Oguro K, Jover T, Tanaka H, Lin Y, Kojima T, Oguro N, Grooms SY, Bennett MV, Zukin RS, Global ischemia-induced increases in the gap junctional proteins connexin 32 [Cx32] and Cx36 in hippocampus and enhanced vulnerability of Cx32 knock-out mice. ***J Neurosci*** 21 (2001) 7534–42.
[56] Bargiotas P, Muhammad S, Rahman M, Jakob N, Trabold R, Fuchs E, Schilling L, Plesnila N, Monyer H, Schwaninger M, Connexin 36 promotes cortical spreading depolarization and ischemic brain damage. ***Brain Res*** 1479 (2012) 80–5.
[57] Liang Z, Wang X, Hao Y, Qiu L, Lou Y, Zhang Y, Ma D, Feng J, The multifaceted role of astrocyte connexin 43 in ischemic stroke through forming hemichannels and gap junctions. ***Front Neurol*** 11 (2020) 703.
[58] Kim Y, Davidson JO, Green CR, Nicholson LFB, O'Carroll SJ, Zhang J, Connexins and pannexins in cerebral ischemia. ***Biochim Biophys Acta BBA - Biomembr*** 1860 (2018) 224–36.
[59] Xing J, Xu C, Role of connexins in neurodegenerative diseases [Review]. ***Mol Med Rep*** 23 (2021) 395.
[60] Lee EJ, Han JW, Kim HJ, Kim IB, Lee MY, Oh SJ, Chung JW, Chun MH, The immunocytochemical localization of connexin 36 at rod and cone gap junctions in the guinea pig retina. ***Eur J Neurosci*** 18 (2003) 2925–34.
[61] Cummings DM, Yamazaki I, Cepeda C, Paul DL, Levine MS, Neuronal coupling via connexin36 contributes to spontaneous synaptic currents of striatal medium-sized spiny neurons. ***J Neurosci Res*** 86 (2008) 2147–58.
[62] Vis JC, Nicholson LFB, Faull RLM, Evans WH, Severs NJ, Green CR, Connexin expression in Huntington's diseased human brain. ***Cell Biol Int*** 22 (1998) 837–47.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Review paper

Connexins 36 and 43 in the Central Nervous System: From Neurophysiology to Neuropathology

Sahel Motaghi

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 26 August 2025 Accepted: 1 November 2025

Abstract

Connexins are vital membrane proteins that enable direct exchange of ions and small molecules between cells in the central nervous system (CNS) through the formation of gap junctions. Among them, Connexin 36 (CX36) and Connexin 43 (CX43) are most prominent in neurons and astrocytes, respectively, and play a key role in regulating the synchronicity of neural activities, maintaining ionic homeostasis, and metabolic and inflammatory responses. Mounting evidence suggests that alterations in the expression or function of these connexins are associated with a wide range of neurological and psychiatric disorders, including epilepsy, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression, anxiety, ischemic injury, and Huntington's disease. These changes can both exacerbate pathological consequences and offer promising therapeutic targets. This article, by comprehensively reviewing recent studies in the time frame of 1999 to 2025 in scientific databases such as Google Scholar, PubMed, and Scopus, along with the use of keywords Connexin 36, Connexin 43, CNS Neurodegenerative diseases, Epilepsy, Depression, Anxiety, Ischemia, Parkinson, and Huntington's disease, elucidates the physiological and pathophysiological roles of Connexins 36 and 43 and explores future perspectives in the therapeutic exploitation of these proteins.

Keywords: Central nervous system, Connexin 36, Connexin 43, Neuropathology, Neurophysiology

Please cite this article as follows:

Motaghi S, Connexins 36 and 43 in the Central Nervous System: From Neurophysiology to Neuropathology. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 9 (2025) 84-96.

*Corresponding authors: sahelmotaghi@uk.ac.ir (ORCID: 0000-0002-2159-6195)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]