
Estructura y función de la proteína de unión comunicante conexina 43 en el corazón

Brenda Romero Flores¹, Lorena González Vadillo², Roberto Lazzarini Lechuga^{2*}

1. Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México, México.
2. Departamento de Biología de la Reproducción, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México, México.

*** Autor de correspondencia:**

Roberto Lazzarini Lechuga
Tel. +52 55 5804 4600 (ext. 3382)
lazzarini@xanum.uam.mx

RESUMEN

El corazón depende de señales eléctricas para su función contráctil, las cuales se propagan entre los cardiomiocitos a través de uniones comunicantes formadas por conexas, especialmente la conexina 43 (Cx43). Esta proteína, predominante en el miocardio ventricular y localizada en los discos intercalares, facilita el paso de iones y pequeñas moléculas, coordinando así la actividad cardíaca. En condiciones patológicas o de estrés, la distribución subcelular de la proteína Cx43 se altera, lo que compromete la comunicación célula a célula. Comprender la estructura y función de Cx43 es esencial para entender su papel en la fisiopatología cardíaca.

Palabras clave: Conexina 43, Corazón, Disco intercalar, Función cardíaca, Unión comunicante.

ABSTRACT

The heart depends on electrical signals for its contractile function, which propagates between cardiomyocytes through gap junctions formed by connexins, especially connexin 43 (Cx43). This protein, predominant in the ventricular myocardium and located at intercalated discs, facilitates the passage of ions and small molecules, thus coordinating cardiac activity. In pathological or stressful conditions, the subcellular distribution of Cx43 protein is altered, compromising cell-to-cell communication. Understanding the structure and function of Cx43 is essential for understanding its role in cardiac pathophysiology.

Keywords: Cardiac function, Connexin 43, Gap junction, Heart, Intercalated disc.

INTRODUCCIÓN

El corazón, órgano central del sistema cardiovascular, es responsable de suministrar sangre a todo el cuerpo mediante actividad contráctil del músculo cardíaco (o miocardio), la función cardíaca depende de señales eléctricas generadas por el sistema de conducción cardíaco, que de manera rítmica y coordinada estimulan la contracción del miocardio; durante la propagación de las señales eléctricas, los cardiomiocitos son estimulados individualmente por corrientes iónicas intercelulares que fluyen a través de las uniones

comunicantes (también llamadas uniones *gap*), las uniones comunicantes son ultraestructuras conformadas exclusivamente por una familia de proteínas transmembrana conocidas como conexinas¹⁰. En los cardiomiocitos, las uniones comunicantes se localizan principalmente en los polos celulares, están dispuestas al eje longitudinal de la célula, dentro de los discos intercalares, que son estructuras complejas donde las membranas plasmáticas de células adyacentes están estrechamente unidas mediante diferentes uniones intercelulares: uniones comunicantes, uniones adherentes y desmosomas^{16,21}. La proteína Cx43 es la isoforma que predomina en el corazón y se expresa en el miocardio atrial y ventricular, es un componente fundamental para la propagación del impulso eléctrico a lo largo del corazón⁵. En condiciones patológicas o de estrés, la proteína Cx43 experimenta remodelaciones por una redistribución fuera del disco intercalar¹. El objetivo de esta revisión fue mostrar aspectos importantes de la estructura y función de la proteína Cx43, así como su importancia en la fisiopatología cardíaca.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS UNIONES COMUNICANTES

Las uniones comunicantes están formadas por una familia de proteínas transmembrana altamente homólogas conocidas como conexinas; se han identificado 21 isoformas de conexinas en humanos, las cuales se denominan según su peso molecular en kiloDaltons (kDa)^{4,16}. Cada tipo de conexina presenta propiedades electrofisiológicas distintas, aunque comparten una estructura similar, que consiste en cuatro dominios α -hélice transmembrana (M1-M4) interconectados por dos bucles extracelulares (E1 y E2) y un bucle citoplasmático (CL), con los extremos amino y carboxilo terminales orientados hacia el citoplasma¹⁹. El ensamblaje de seis moléculas de conexina, asociadas a un poro central, forman un hemicanal cilíndrico, llamado conexón, y al acoplarse dos conexones de células opuestas, se crea un canal intercelular (o unión comunicante) que permite la transferencia de iones y moléculas pequeñas; así, el agrupamiento en una región de la membrana celular de cientos o incluso miles de uniones comunicantes da lugar a la placa comunicante¹⁸ (**Figura 1**). La placa comunicante proporciona un sistema de comunicación intercelular que coordina respuestas celulares por intercambio de iones, pequeñas moléculas como el AMP cíclico y el glutatión, además de macromoléculas como nucleótidos, azúcares y aminoácidos que facilitan actividades de coordinación rápida, como la contracción del músculo cardíaco y la transmisión del impulso nervioso; además, la comunicación celular es fundamental para procesos celulares clave como el crecimiento, el desarrollo y la apoptosis²¹.

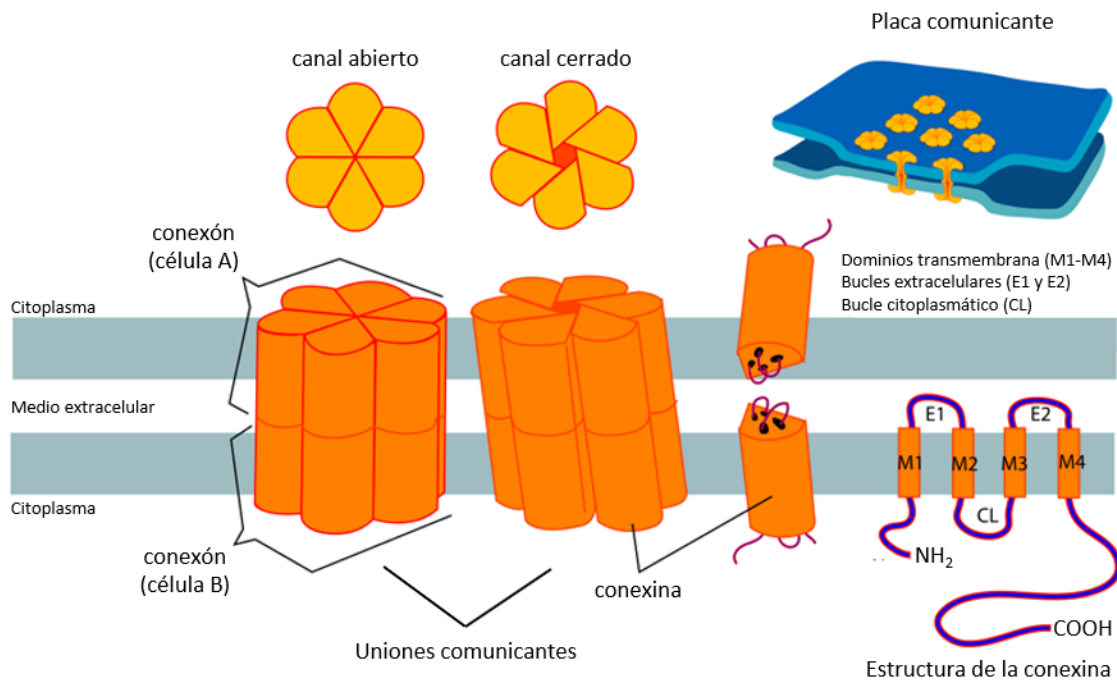


Figura 1. Niveles de organización de la placa comunicante. Ilustración de modificada de Mariana Ruiz (LadyofHats), Dominio público, vía Wikimedia Commons (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Connexon_and_connexin_structure.svg?uselang=en#licensing).

CONEXINAS CARDÍACAS Y EL DISCO INTERCALAR

En el corazón se expresan tres isoformas de conexinas: conexina 40 (Cx40), Cx43 y conexina 45 (Cx45). La Cx40 se encuentra en el miocardio atrial y en el sistema de conducción cardíaca, mientras que Cx45 está restringida al sistema de conducción cardíaca¹¹. Por su parte, Cx43 es la isoforma predominante en el corazón, se expresa ampliamente en el miocardio atrial y ventricular, y en menor medida, en el sistema de conducción ventricular²². En los cardiomiocitos ventriculares, las uniones comunicantes están compuestas exclusivamente por proteínas Cx43 y se encuentran localizadas principalmente dentro de los discos intercalares^{16,22} (**Figura 2A**). El disco intercalar es un complejo de membrana especializado, característico del músculo cardíaco donde las membranas plasmáticas de las células adyacentes están estrechamente asociadas mediante uniones intercelulares: las uniones adherentes fijan a las células y permiten la transmisión de las fuerzas de tensión, los desmosomas funcionan como puntos de soldadura que mantienen unidas las células mecánicamente, y las uniones comunicantes facilitan el paso de iones para la transmisión del impulso cardíaco^{3,16} (**Figura 2B**). La disposición predominante de la placa comunicante en el disco intercalar da lugar a una conducción anisotrópica en el miocardio ventricular, caracterizada por una velocidad de conducción mayor en la dirección longitudinal que en la transversal²⁰.

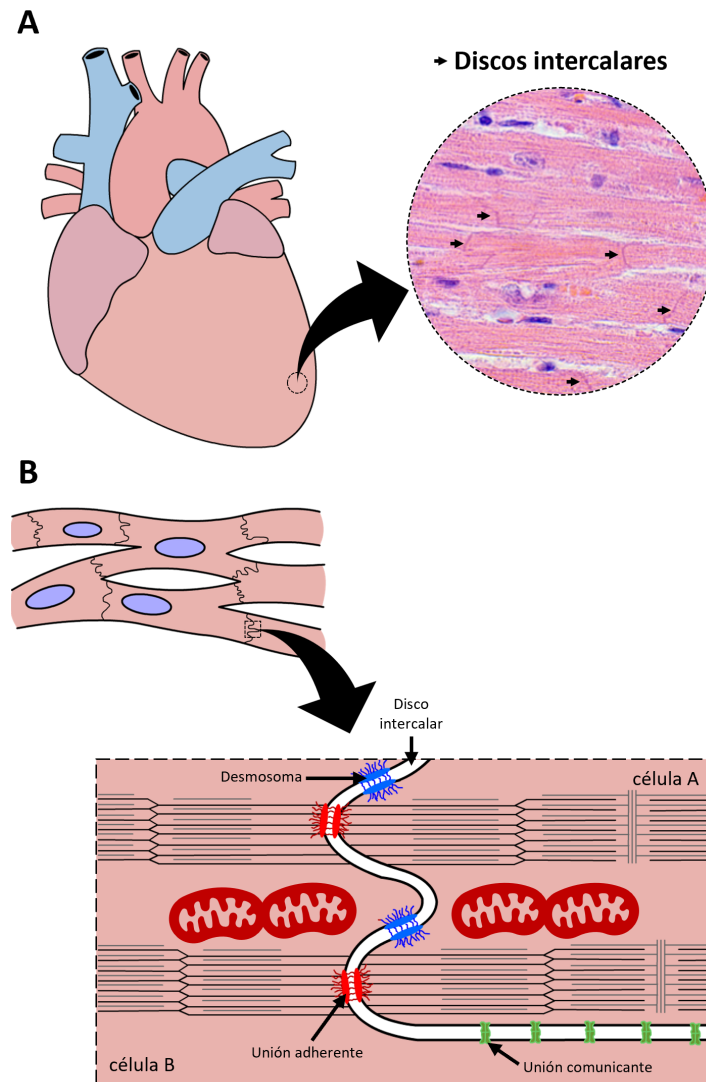


Figura 2. Disco intercalar. A. Localización del disco intercalar en el miocardio ventricular. A la derecha se muestra una microfotografía de miocardio ventricular (técnica de hematoxilina-eosina, aumento 400x), donde los discos intercalares se señalan con flechas negras. B. Esquema de la distribución de las uniones celulares dentro del disco intercalar.

Dinámica de la conexina 43

El gen constitutivo GJA1, codifica para la proteína Cx43, se expresa de manera continua para mantener el recambio de la proteína⁹. El recambio de la proteína Cx43 depende de su vida media, que es menor a 1.5 horas², proceso regulado por modificaciones postraduccionales, donde la fosforilación es una de las más estudiadas y probablemente la más importante¹⁶. Hay 21 sitios de fosforilación identificados en la proteína Cx43, 18 sitios corresponden a residuos de serina y 3 sitios a residuos de tirosina¹⁷. En general, la fosforilación de Cx43 puede provocar cambios en la carga eléctrica neta de la proteína, lo que puede alterar el voltaje o la sensibilidad al pH de los canales comunicantes, influyendo así en su apertura o cierre del canal¹⁵. También, la fosforilación puede regular la síntesis de Cx43, el tráfico intracelular, la estructura

tridimensional del canal, el ensamblaje, la topología subcelular y la degradación de la unión comunicante^{16,17}.

Alteraciones de la conexina 43

La distribución subcelular de la proteína Cx43, normalmente denominada “topología subcelular”, predomina en las uniones comunicantes dentro de los discos intercalares, mientras que su presencia es escasa en la membrana lateral (lateralización) o el citoplasma (internalización) de los cardiomiocitos en el corazón sano¹ (Figura 3A). Diversos estímulos pueden influir en la expresión génica y la topología subcelular de Cx43, que se asocian a remodelaciones cardíacas características del corazón enfermo¹⁰. En condiciones patológicas o estrés, la fosforilación de Cx43 puede afectar a la comunicación intercelular de los cardiomiocitos mediante una reorganización de la topología subcelular, lo que resulta en el aumento de lateralizaciones e internalizaciones, que pueden manifestarse como arritmias²⁴ (Figura 3B). La insuficiencia cardíaca, la isquemia, la miocardiopatía hipertrófica y dilatada, la diabetes, y el envejecimiento, se caracterizan por alteraciones en la expresión génica y reorganizaciones de la topología subcelular de la proteína Cx43^{6,7,10-14,24}. Por lo anterior, la expresión génica y topología subcelular de la proteína Cx43 podrían considerarse dos características distintivas de la disfunción cardíaca, ya que reflejan alteraciones en el acoplamiento eléctrico entre células.

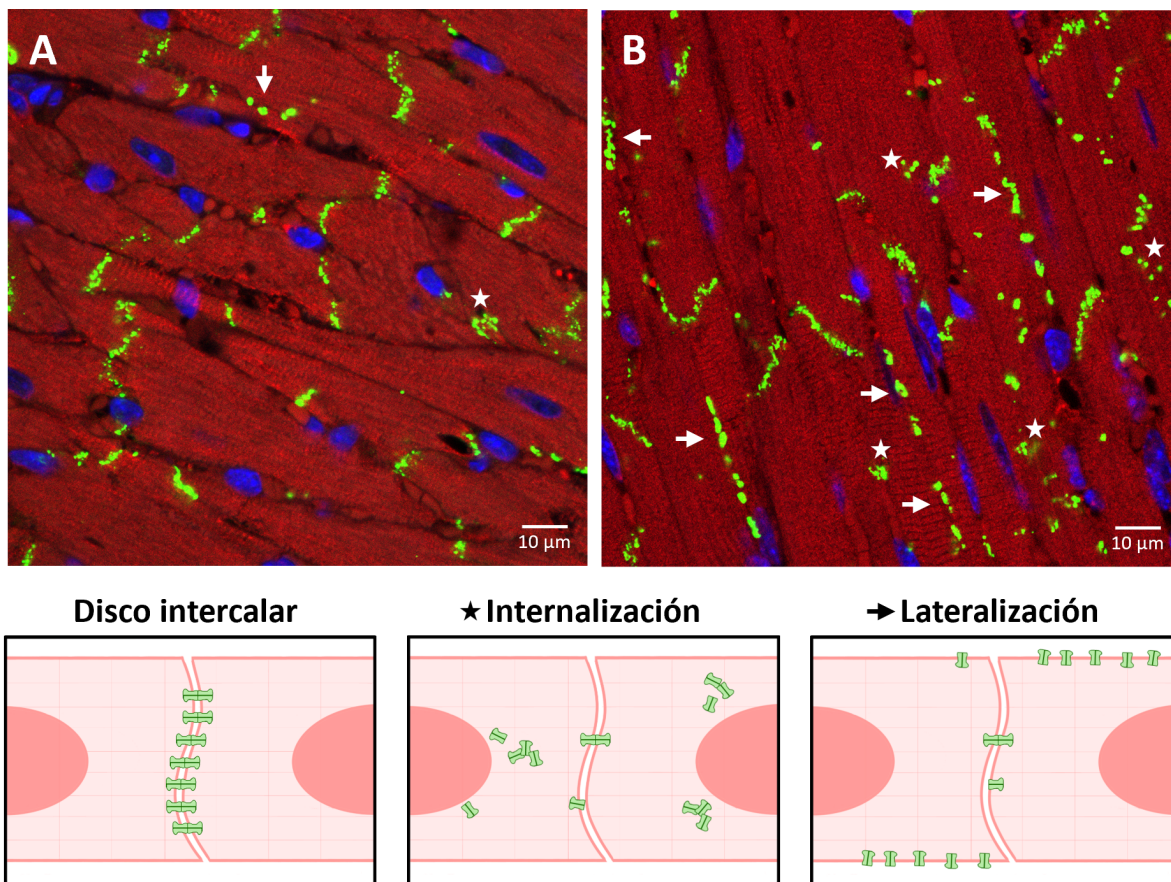


Figura 3. Alteraciones en la topología subcelular de la proteína Cx43. Microfotografías de inmunodetección obtenidas mediante microscopía confocal, donde se observa Cx43 (verde), miocardio (rojo) y núcleos celulares marcados con DAPI (azul). A. Corazón sano. La localización predominante de Cx43 se encuentra en los discos intercalares, estructuras perpendiculares al eje longitudinal de las fibras cardíacas, con un grosor promedio de 10 μm . También se observan, en menor grado, internalizaciones, visibles como agrupaciones de la proteína Cx43 a nivel citoplasmático, y lateralizaciones, caracterizadas por la acumulación de Cx43 en la membrana plasmática, paralela al eje longitudinal de la fibra cardíaca. B. Corazón sometido a estrés. Se observa un aumento tanto en las internalizaciones como en las lateralizaciones de Cx43, donde las lateralizaciones son más largas que en el corazón sano. Debajo de las figuras A y B, se presentan esquemas que ilustran los diferentes estados de la topología subcelular de la proteína Cx43. Las lateralizaciones e internalizaciones de la proteína están indicadas mediante flechas y estrellas, respectivamente.

CONCLUSIÓN

La proteína Cx43 es esencial para la propagación del impulso eléctrico en el corazón, facilita la comunicación intercelular entre los cardiomiocitos. En condiciones patológicas del corazón, algunas enfermedades degenerativas o incluso durante estrés prolongado, la expresión génica de Cx43 y topología subcelular se alteran, lo que afecta negativamente la conducción eléctrica del corazón.

REFERENCIAS

1. Andelova K, Egan Benova T, Szeiffova Bacova B, Sykora M, Prado NJ, Diez ER, Hlivak P, Tribulova N. Cardiac Connexin-43 Hemichannels and Pannexin1 Channels: Provocative Antiarrhythmic Targets. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):260. doi: 10.3390/ijms22010260.
2. Beardslee MA, Laing JG, Beyer EC, Saffitz JE. Rapid turnover of connexin43 in the adult rat heart. *Circ Res.* 1998;83(6):629-35. doi: 10.1161/01.res.83.6.629.
3. Bennett PM. Riding the waves of the intercalated disc of the heart. *Biophys Rev.* 2018;10(4):955-959. doi:10.1007/s12551-018-0438-z
4. Beyer EC, Berthoud VM. Gap junction gene and protein families: Connexins, innexins, and pannexins. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2018;1860(1):5-8. doi: 10.1016/j.bbamem.2017.05.016.
5. Beyer EC, Kistler J, Paul DL, Goodenough DA. Antisera directed against connexin43 peptides react with a 43-kD protein localized to gap junctions in myocardium and other tissues. *J Cell Biol.* 1989;108(2):595-605. doi: 10.1083/jcb.108.2.595.
6. Billur D, Olgar Y, Turan B. Intracellular Redistribution of Left Ventricular Connexin 43 Contributes to the Remodeling of Electrical Properties of the Heart in Insulin-resistant Elderly Rats. *J Histochem Cytochem.* 2022;70(6):447-462. doi:10.1369/00221554221101661
7. Bonda TA, Sznaka B, Sokołowska M, et al. Remodeling of the intercalated disc related to aging in the mouse heart. *J Cardiol.* 2016;68(3):261-268. doi:10.1016/j.jjcc.2015.10.001
8. Coppin SR, Dupont E, Rothery S, Severs NJ. Connexin45 expression is preferentially associated with the ventricular conduction system in mouse and rat heart. *Circ Res.* 1998;82(2):232-43. doi: 10.1161/01.res.82.2.232.
9. Fishman GI, Eddy RL, Shows TB, Rosenthal L, Leinwand LA. The human connexin gene family of gap junction proteins: distinct chromosomal locations but similar structures. *Genomics.* 1991;10(1):250-256. doi:10.1016/0888-7543(91)90507-b
10. Fontes MS, van Veen TA, de Bakker JM, van Rijen HV. Functional consequences of abnormal Cx43 expression in the heart. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1818(8):2020-9. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.07.039.

11. Gros D, Jarry-Guichard T, Ten Velde I, de Maziere A, van Kempen MJ, Davoust J, Briand JP, Moorman AF, Jongsma HJ. Restricted distribution of connexin40, a gap junctional protein, in mammalian heart. *Circ Res.* 1994;74(5):839-51. doi: 10.1161/01.res.74.5.839.
12. Ito Y, Yoshida M, Masuda H, et al. Disorganization of intercalated discs in dilated cardiomyopathy. *Sci Rep.* 2021;11(1):11852. Published 2021 Jun 4. doi:10.1038/s41598-021-90502-1
13. Kostin S, Dammer S, Hein S, Klovekorn WP, Bauer EP, Schaper J. Connexin 43 expression and distribution in compensated and decompensated cardiac hypertrophy in patients with aortic stenosis. *Cardiovasc Res.* 2004;62(2):426-436. doi:10.1016/j.cardiores.2003.12.010
14. Lin H, Ogawa K, Imanaga I, Tribulova N. Alterations of connexin 43 in the diabetic rat heart. *Adv Cardiol.* 2006;42:243-254. doi:10.1159/000092573
15. Moreno AP. Connexin phosphorylation as a regulatory event linked to channel gating. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1711(2):164-71. doi: 10.1016/j.bbamem.2005.02.016.
16. Rodríguez-Sinovas A, Sánchez JA, Valls-Lacalle L, Consegal M, Ferreira-González I. Connexins in the Heart: Regulation, Function and Involvement in Cardiac Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4413. doi: 10.3390/ijms22094413.
17. Solan, J.L.; Lampe, P.D. Spatio-temporal regulation of connexin43 phosphorylation and gap junction dynamics. *Biochim. Biophys. Acta* 2018, 1860, 83–90
18. Sosinsky GE, Nicholson BJ. Structural organization of gap junction channels. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1711(2):99-125. doi: 10.1016/j.bbamem.2005.04.001.
19. Sosinsky GE, Nicholson BJ. Structural organization of gap junction channels. *Biochim Biophys Acta.* 2005;1711(2):99-125. doi:10.1016/j.bbamem.2005.04.001
20. Spach MS, Miller WT 3rd, Geselowitz DB, Barr RC, Kootsey JM, Johnson EA. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res.* 1981;48(1):39-54. doi:10.1161/01.res.48.1.39
21. Suárez JE & Bravo AI. Conexinas y sistema cardiovascular. *Rev Argent Cardiol.* 2006;74:149-156.
22. van Kempen MJ, Fromaget C, Gros D, Moorman AF, Lamers WH. Spatial distribution of connexin43, the major cardiac gap junction protein, in the developing and adult rat heart. *Circ Res.* 1991;68(6):1638-51. doi: 10.1161/01.res.68.6.1638.
23. Wang X, Gerdes AM. Chronic pressure overload cardiac hypertrophy and failure in guinea pigs: III. Intercalated disc remodeling. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(2):333-343. doi:10.1006/jmcc.1998.0886
24. Zhang M, Wang ZZ, Chen NH. Connexin 43 Phosphorylation: Implications in Multiple Diseases. *Molecules.* 2023;28(13):4914. Published 2023 Jun 22. doi:10.3390/molecules28134914