

CONEXINA 43 E JUNÇÕES COMUNICANTES: PAPEL FISIOLÓGICO E IMPLICAÇÕES DAS ALTERAÇÕES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

CONEXIN 43 AND GAP JUNCTIONS: PHYSIOLOGICAL ROLE AND IMPLICATIONS OF CHANGES IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{1,2,3,4}; Olga Maria de Jesus Souza^{1,3}; Ana Carolina Faria das Chagas^{1,3}; Michel Alexandre Villani Gantus⁷; Regina Coeli dos Santos Goldenberg⁵; Fabio da Silva de Azevedo Fortes^{6,7}

1. Aluna do Laboratório de Terapia e Fisiologia Celular e Molecular Prof. Antônio Carlos Campos de Carvalho - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 2. Preceptora do Laboratório de Genética - Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO Afya), Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 3. Aluno Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BioTrans) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 4. Professora da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Biológicas e Saúde, Departamento de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 5. Professora do Grupo do Fígado - Centro de Pesquisa em Medicina de Precisão – CPMP, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 6. Professor do Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional (BioTrans) - UERJ, UNIGRANRIO, InMetro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 7. Professor do Laboratório de Terapia e Fisiologia Celular e Molecular Prof. Antônio Carlos Campos de Carvalho - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail correspondente: fabio.fortes.uerj@gmail.com

Eixo 01 - Saúde

RESUMO

Introdução: As junções comunicantes desempenham um papel essencial na comunicação entre células adjacentes no sistema cardiovascular, permitindo a transferência de pequenas moléculas e a propagação de ondas de cálcio nas cardiomiócitos. A isoforma mais abundante dessas junções é a conexina 43 (Cx43), fundamental para a comunicação intercelular. Alterações na função ou expressão dessa proteína têm sido associadas a diversas patologias cardíacas. **Objetivo:** Este estudo tem como objetivo revisar o papel da conexina 43 no sistema cardiovascular, investigando sua importância na condução elétrica do coração e as patologias associadas à sua alteração. **Método:** Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados do portal de periódicos da CAPES, Scielo, Scopus, Science Direct e PubMed, utilizando palavras-chave relacionadas ao tema. Foram selecionados artigos de acordo com critérios de inclusão e exclusão para compor o trabalho, voltado a estudantes e pesquisadores das áreas de biologia celular, biofísica e fisiologia. **Resultados:** A pesquisa revelou que a lateralização da Cx43 é um evento recorrente em várias doenças cardiovasculares, frequentemente associado a disfunções nos ritmos e na condução elétrica do coração. Além disso, foi analisado o papel da Cx43 nas mitocôndrias, área de crescente interesse científico. As alterações na Cx43 foram identificadas como um possível alvo terapêutico promissor, com implicações importantes para o tratamento de doenças cardíacas. **Conclusão:** As junções comunicantes, desempenham um papel essencial na transmissão do impulso elétrico cardíaco. Modificações nos níveis e na distribuição subcelular da conexina 43 podem agravar condições patológicas e comprometer a função cardíaca. **Palavras-chave:** Junções Comunicantes. Conexina 43. Sistema Cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Gap junctions play an essential role in communication between adjacent cells in the cardiovascular system, allowing the transfer of small molecules and the propagation of calcium waves in cardiomyocytes. The most abundant isoform of these junctions is connexin 43 (Cx43), which is fundamental for intercellular communication. Changes in the function or expression of this protein have been associated with several cardiac pathologies. **Objective:** This study aims to review the role of connexin 43 in the cardiovascular system, investigating its importance in the electrical conduction of the heart and the pathologies associated with its alteration. **Method:** A search was carried out in the databases of the CAPES journal portal, Scielo, Scopus, Science Direct and PubMed, using keywords related to the theme. Articles were selected according to inclusion and exclusion criteria to compose the work, aimed at students and researchers in the areas of cell biology, biophysics

and physiology. **Results:** The research revealed that Cx43 lateralization is a recurrent event in several cardiovascular diseases, often associated with dysfunctions in the rhythms and electrical conduction of the heart. In addition, the role of Cx43 in mitochondria was analyzed, an area of growing scientific interest. Changes in Cx43 have been identified as a promising possible therapeutic target, with important implications for the treatment of heart disease. **Conclusion:** Gap junctions play an essential role in the transmission of cardiac electrical impulses. Modifications in the levels and subcellular distribution of connexin 43 can aggravate pathological conditions and compromise cardiac function.

Keywords: Gap Junctions. Connexin 43. Cardiovascular System.

INTRODUÇÃO

A comunicação intercelular é fundamental para a manutenção da homeostase dos tecidos, e entre suas diversas formas, destacam-se as junções comunicantes ou gap junctions. Essas estruturas são formadas por canais transmembranares compostos por conexinas, que permitem a troca bidirecional de íons, sinais e pequenas moléculas entre células adjacentes¹.

As conexinas participam de funções específicas de acordo com o tipo celular e o tecido onde estão presentes, regulando processos como inflamação, regeneração tecidual, secreção hormonal, hematopoese e sinalização elétrica, especialmente no coração^{2,3}. Entre as conexinas, a conexina 43 (Cx43) se destaca por sua ampla distribuição em diversos tecidos, incluindo os sistemas cardiovascular, imunológico e nervos⁴. No sistema cardiovascular, por exemplo, a Cx43 tem papel essencial na propagação de impulsos elétricos entre cardiomiócitos, sendo indispensável para o sincronismo da contração miocárdica⁵.

Deste modo, este revisional fez um levantamento na literatura acerca das funções da Cx43, com ênfase na sua atuação no sistema cardiovascular e suas possíveis alterações em processos patológicos.

MÉTODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão da literatura do tipo narrativa. Os termos de pesquisa utilizados foram: "Comunicação por junção", "Junção Gap", "conexina 43", "Sistema Cardiovascular", por meio de consultas nas bases de dados de artigos científicos Portal Scopus CAPES, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Scholar. Foram pesquisados artigos datados de 1952 a 2024.

RESULTADOS

Junções Comunicantes

As junções comunicantes são estruturas formadas por conexinas e permitem a troca de íons e pequenos mensageiros entre células, sendo essenciais para homeostase e funcionamento adequado de diversos tecidos⁶⁻⁹. Os hemicanais também atuam em sinalizações autócrinas e parácrinas, mediando a liberação de ATP, glutamato, NAD⁺, glicose e prostaglandinas^{10,11}. Mesmo na ausência de acoplamento intercelular, essas conexinas exercem papéis biológicos relevantes¹².

As junções comunicantes têm funções essenciais no sistema cardiovascular, como na condução elétrica do miocárdio, tendo a expressão e a atividade das conexinas reguladas por múltiplos fatores, como alterações de pH, concentração de cálcio extracelular e potencial de membrana^{13,14}. Além disso, o

Ca^{2+} regula sua própria condução por meio da interação com a calmodulina. Estudos demonstram que essa interação induz o fechamento do canal Cx43, sugerindo a participação do eixo Ca^{2+} /calmodulina na modulação da função canalicular¹⁵.

Conexina 43

A estrutura da Cx43 é composta por com quatro domínios transmembranares, duas alças extracelulares, uma alça citoplasmática, uma porção N-terminal e outra C-terminal^{9,16}. Os hexâmeros (conexons) podem se associar com conexons de células vizinhas, formando canais intercelulares completos^{17,18}. Hemicanais Cx43, normalmente fechados em repouso, são ativados pela presença de DAMPs e PAMPs^{18,19}.

Em alguns tipos de células, a Cx43 é expressa em abundância em condições basais, como nos cardiomiócitos, músculo liso ou neurônios^{20,21}. A Cx43 participa da proteção contra lesões cardíacas, remodelação, diferenciação, condução iônica e regeneração^{22,23}.

Conexina 43 no sistema cardiovascular

O acoplamento elétrico do cardiomiócitos ocorre pelas junções comunicantes²⁴⁻²⁶. A Cx43 também é detectada em mitocôndrias cardíacas, influenciando metabolismo energético e transporte iônico²³. Sua distribuição é modulada em diversas patologias, como isquemia, hipertrofia e insuficiência cardíaca²². A Cx43 predomina nos ventrículos, enquanto Cx40 e Cx45 são mais expressas nos átrios e no sistema de condução²⁷. Junções heteroméricas e heterotípicas formadas por diferentes conexinas modificam as propriedades de condução elétrica^{12,28,29}. A Cx43 também está envolvida na contração sincronizada de vasos sanguíneos e no tônus vascular²²⁻²⁶. A perda de K^+ e acúmulo de Na^+ intracelular, somados à remoção de Ca^{2+} extracelular, contribuem para arritmias e lesões isquêmicas³⁰.

Patologias associadas à conexina 43

Diversos artigos apresentaram estruturas no corpo humano que possuem redes de células acopladas por junções comunicantes, que apresentam um sistema de sinalização para Ca^{2+} , incluindo a relação das modificações dessas redes com patologias no corpo^{31,32}. Em camundongos, deleção de Cx43 resulta em malformações cardíacas em fetos, como atraso do desenvolvimento atrial e anomalias na válvula tricúspide³³. Em humanos, mutações no gene da Cx43 estão associadas à síndrome de heterotaxia viscerotaxial³⁴. Durante a isquemia, há desfosforilação progressiva da Cx43, prejudicando a condução elétrica¹¹.

Alterações na distribuição da Cx43 foram observadas em corações pós-infarto³⁵, e o remodelamento das junções gap está associado a disfunção contrátil e arritmias, inclusive fibrilação atrial³⁶. O acoplamento elétrico entre fibroblastos e miócitos, especialmente em regiões cicatriciais, pode contribuir para alterações eletrofisiológicas e arritmogênese^{37,38}.

DISCUSSÃO

As junções comunicantes são estruturas fundamentais para a comunicação intercelular, permitindo a troca de íons e pequenos mensageiros entre as células^{1,39}. Entre seus papéis destacam-se a coordenação da propagação das ondas de Ca^{2+} mediadas por IP_3 e a resposta tecidual a lesões^{40,41}. A

funcionalidade das junções comunicantes depende da correta expressão, localização e modificação pós-traducional das conexinas^{42,43}. Mutações podem prejudicar sua inserção na membrana, e os processos de fosforilação e desfosforilação regulam sua abertura ou fechamento^{44,45}.

Em doenças como a distrofia muscular de Duchenne, a fosforilação da Cx43 é reduzida⁴². O estresse oxidativo e alterações no citoesqueleto também afetam sua localização⁴⁶.

A Cx43 interage com proteínas como actina, tubulina e ZO-1^{19,47}. Em casos de insuficiência cardíaca, a redução simultânea de Cx43 e ZO-1 indica uma possível relação entre essas proteínas na perda da integridade da comunicação intercelular²⁸.

As conexinas cardíacas (Cx43, Cx40 e Cx45) são expressas em diferentes combinações no miocárdio e apresentam remodelamento em doenças cardíacas estruturais, associado ao aumento do risco de arritmias³⁶. Em pacientes com miocardiopatia arritmogênica, há diminuição da expressão de Cx43, enquanto sua superexpressão se relaciona à melhora da função cardíaca⁴⁸. Além da membrana plasmática, a Cx43 é encontrada nas mitocôndrias, onde influencia a apoptose⁴⁹.

Com base nisso, podemos inferir que tanto doenças de origens genéticas quanto patologias adquiridas podem levar a alterações nos níveis de conexina. À medida que as mudanças na expressão e posicionamento da conexina podem desencadear o agravamento das patologias, as conexinas se tornam uma via relevante para estudos de possíveis tratamentos para várias doenças.

CONCLUSÃO

As anomalias funcionais e estruturais da conexina 43 (Cx43), estão fortemente associadas a distúrbios de ritmo e condução em diversas doenças cardíacas. Além de sua atuação clássica nas junções comunicantes, a presença mitocondrial da Cx43 amplia seu papel na fisiopatologia cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. DHEIN, S. Gap junction channels in the cardiovascular system: pharmacological and physiological modulation. *Trends in pharmacological sciences*, v. 19, n. 6, p. 229-241, 1998.
02. CAO, D. et al. Mechanisms for the coordination of intercellular calcium signaling in insulin-secreting cells. *Journal of Cell Science*, v. 110, n. 4, p. 497-504, 1997.
03. KAR, R. et al. Biological role of connexin intercellular channels and hemichannels. *Archives of biochemistry and biophysics*, v. 524, n. 1, p. 2-15, 2012.
04. LEITHE, E.; MESNIL, M.; AASEN, T. The connexin 43 C-terminus: A tail of many tales. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, v. 1860, n. 1, p. 48-64, 2018.
05. ZU, Lingyun et al. Connexin43 and myocardial ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. v. 18, n. 1, p. 14-16, 2018.
06. WILLECKE, Klaus et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. 2002.
07. NIELSEN, M. S. et al. Gap junctions. *Comprehensive physiology*, v. 2, n. 3, 2012.
08. FLAGG-NEWTON, J.; et al. Permeability of the cell-to-cell membrane channels in mammalian cell junction. *Science*, v. 205, n. 4404, p. 404-407, 1979.
09. HERVÉ, J.C. et al. Diversity in protein-protein interactions of connexins: emerging roles. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, v. 1662, n. 1-2, p. 22-41, 2004.
10. BRUZZONE, S. et al. Connexin 43 hemi channels mediate Ca²⁺-regulated transmembrane NAD⁺ fluxes in intact cells. *The FASEB Journal*, v. 15, n. 1, p. 10-12, 2001.
11. DALE, N. Dynamic ATP signalling and neural development. *The Journal of physiology*, v. 586, n. 10, p. 2429-2436, 2008.

12. MORENO, A. P. Biophysical properties of homomeric and heteromultimeric channels formed by cardiac connexins. *Cardiovascular research*, v. 62, n. 2, p. 276-286, 2004.
13. AASEN, T. et al. Connexins: synthesis, post-translational modifications, and trafficking in health and disease. *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 5, p. 1296, 2018.
14. YASARBAS, S. et al. Connexins in epidermal health and diseases: insights into their mutations, implications, and therapeutic solutions. *Frontiers in Physiology*, v. 15, p. 1346971, 2024.
15. XU, Q. et al. Gating of connexin 43 gap junctions by a cytoplasmic loop calmodulin binding domain. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 302, n. 10, p. C1548, 2012.
16. KUMAR, N. M.; GILULA, N. B.. The gap junction communication channel. *Cell Press* 84, 381-388. 1996
17. MAKOWSKI, L. et al. Gap junction structures: Analysis of the x-ray diffraction data. *The Journal of cell biology*, v. 74, n. 2, p. 629-645, 1977.
18. LILLY, Evelyn et al. Connexin channels in congenital skin disorders. In: *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 2016. p. 4-12.
19. SORGEN, Paul et al. Protein-protein interactions with connexin 43: regulation and function. *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 5, p. 1428, 2018.
20. ROUACH, N. et al. Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biology of the Cell*, v. 94, n. 7-8, p. 457-475, 2002.
21. SEVERS, N. J. et al. Remodelling of gap junctions and connexin expression in heart disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, v. 1662, n. 1-2, p. 138-148, 2004.
22. MICHELA, Pecoraro et al. Role of connexin 43 in cardiovascular diseases. *European journal of pharmacology*, v. 768, p. 71-76, 2015.
23. BOENGLER, Kerstin; SCHULZ, Rainer. Connexin 43 and mitochondria in cardiovascular health and disease. *Mitochondrial Dynamics in Cardiovascular Medicine*, p. 227-246, 2017.
24. WEIDMANN, Silvio. The electrical constants of Purkinje fibres. *The Journal of physiology*, v. 118, n. 3, p. 348, 1952.
25. LUKE, R. A. et al. Quantitative analysis of intercellular connections by immunohistochemistry of the cardiac gap junction protein connexin43. *Circulation research*, v. 65, n. 5, p. 1450-1457, 1989.
26. FROMAGET, Catherine; EL AOUMARI, Abdelhakim; GROS, Daniel. Distribution pattern of connexin 43, a gap junctional protein, during the differentiation of mouse heart myocytes. *Differentiation*, v. 51, n. 1, p. 9-20, 1992.
27. VAN VEEN, T.A.B. et al. Cardiac gap junction channels: modulation of expression and channel properties. *Cardiovascular research*, v. 51, n. 2, p. 217-229, 2001.
28. MEENS, M. J.; et al. Role of connexins and pannexins in cardiovascular physiology. *Cellular and molecular life sciences*, v. 72, p. 2779-2792, 2015.
29. REAUME, Andrew G. et al. Cardiac malformation in neonatal mice lacking connexin43. *Science*, v. 267, n. 5205, p. 1831-1834, 1995.
30. KONDO, Richard P. et al. Metabolic inhibition activates a non-selective current through connexin hemichannels in isolated ventricular myocytes. *Journal of molecular and cellular cardiology*, v. 32, n. 10, p. 1859-1872, 2000.
31. BRUZZONE, Roberto; RESSOT, Catherine. Connexins, gap junctions and cell-cell signalling in the nervous system. *European Journal of Neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 1-6, 1997.
32. Hansson, E.; SKIÖLDEBRAND, E. Coupled cell networks are target cells of inflammation, which can spread between different body organs and develop into systemic chronic inflammation. *Journal of Inflammation*, v. 12, n. 1, p. 44, 2015
33. NIELSEN, M. S. et al. The intercalated disc: a unique organelle for electromechanical synchrony in cardiomyocytes. *Physiological Reviews*, v. 103, n. 3, p. 2271-2319, 2023.
34. SPLITT, M. et al. Connexin43 mutations in sporadic and familial defects of laterality. *The New England journal of medicine*, v. 333, n. 14, p. 941; author reply 941, 1995.
35. GREEN, Colin R.; SEVERS, Nicholas J. Distribution and role of gap junctions in normal myocardium and human ischaemic heart disease. *Histochemistry*, v. 99, n. 2, p. 105-120, 1993.
36. SEVERS, Nicholas J. et al. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium. *Cardiovascular research*, v. 80, n. 1, p. 9-19, 2008.
37. WANG, Yijie et al. Fibroblasts in heart scar tissue directly regulate cardiac excitability and arrhythmogenesis. *Science*, v. 381, n. 6665, p. 1480-1487, 2023.

38. SRIDHAR, S.; CLAYTON, R. H. Fibroblast mediated dynamics in diffusively uncoupled myocytes: a simulation study using 2-cell motifs. *Scientific Reports*, v. 14, n. 1, p. 4493, 2024.
39. ZEITZ, Michael J.; SMYTH, James W. Gap junctions and ageing. In: *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part III Biomedical Science*. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 113-137.
40. GIEPMANS, B.N.G. Gap junctions and connexin-interacting proteins. *Cardiovascular research*, v. 62, n. 2, p. 233-245, 2004.
41. Neijssen, J., Pang, B., & Neefjes, J. (2007). Comunicação intercelular mediada por junções comunicantes no sistema imunológico. *Progress in biophysics and molecular biology*, 94 (1-2), 207-218.
42. HIMELMAN, E. et al. Prevention of connexin-43 remodeling protects against Duchenne muscular dystrophy cardiomyopathy. *The Journal of clinical investigation*, v. 130, n. 4, p. 1713-1727, 2020.
43. ZONG, Yan-Jun et al. Cytomembrane trafficking pathways of Connexin 26, 30, and 43. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10349, 2023.
44. KANG, M. et al. Cx43 phosphorylation on S279/282 and intercellular communication are regulated by IP 3/IP 3 receptor signaling. *Cell Communication and Signaling*, v. 12, p. 1-12, 2014.
45. LAMPE, P.D.; LAU, A.F. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication. *The international journal of biochemistry & cell biology*, v. 36, n. 7, p. 1171, 2004.
46. ZHANG, Shan-Shan et al. A micropatterning approach for imaging dynamic Cx43 trafficking to cell-cell borders. *FEBS letters*, v. 588, n. 8, p. 1439-1445, 2014.
47. KOSTIN, Sawa. Zonula occludens-1 and connexin 43 expression in the failing human heart. *Journal of cellular and molecular medicine*, v. 11, n. 4, p. 892-895, 2007.
48. COSCARELLA, I. L. et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy: exercise pitfalls, role of connexin-43, and moving beyond antiarrhythmics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 15, p. 8753, 2022.
49. SCHULTZ, J. G. et al. Evaluation of cardiac electrophysiological properties in an experimental model of right ventricular hypertrophy and failure. *Cardiology in the young*, v. 26, n. 3, p. 451-458, 2016.