

CONEXINA 43 E A JUNÇÃO COMUNICANTE: PAPEL FISIOLÓGICO, MECANISMOS REGULATÓRIOS E IMPLICAÇÕES NAS DOENÇAS HUMANAS

CONEXIN 43 AND GAP JUNCTION: PHYSIOLOGICAL ROLE, REGULATORY MECHANISMS, AND IMPLICATIONS IN HUMAN DISEASES

Gabriella Oliveira Alves Moreira de Carvalho^{1,2,3,4}; Olga Maria de Jesus Souza^{1,3}; Ana Carolina Faria das Chagas^{1,3}; Thaynara Souza de Andrade¹; Regina Coeli dos Santos Goldenberg^{5,6}; 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 celulares são estruturas complexas que desempenham um papel fundamental na comunicação celular. Elas são morfolologicamente distintas sendo divididas em junções de oclusão, junções aderentes e junções comunicantes (gap junctions). **Objetivo:** Este trabalho revisional tem como o objetivo fornecer as principais informações sobre as Junções comunicantes demonstrando seus componentes e destacando seu papel na manutenção celular, enfatizando os estudos das junções, formadas pela conexina 43 (Cx43), que é vastamente encontrada em diversos tecidos, destacando sua função nos principais sistemas, o ciclo de formação e as possíveis interações. **Método:** Para isso, foi realizado uma busca nas bases de dados do portal de periódicos da CAPES, Scielo, Scopus, Science Direct e PubMed utilizando palavras-chaves e selecionando os artigos com os critérios de inclusão e exclusão para estruturar um trabalho destinado a estudantes e pesquisadores das áreas de biologia celular, biofísica e fisiologia. **Resultados:** A revisão evidenciou que a Cx43 é fundamental na comunicação intercelular, com regulação influenciada por voltagem, pH e sinais bioquímicos. Suas funções incluem condução elétrica no coração, regulação inflamatória, diferenciação celular e resposta imune. Disfunções envolvendo Cx43 estão associadas a diversas patologias, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e infecções, incluindo a toxoplasmose. O crescimento das publicações sobre Cx43 desde os anos 1990 reflete sua importância biomédica, embora ainda existam lacunas sobre seu papel em diferentes tecidos e contextos patológicos. **Conclusão:** A partir desse revisional, é possível inferir que a Cx43 é uma peça-chave na homeostase celular e representa um alvo relevante para futuras abordagens terapêuticas em doenças inflamatórias e infecciosas, reforçando a necessidade de mais estudos sobre seus mecanismos regulatórios.

Palavras-chave: Junção Comunicante. Conexina 43. Fisiologia.

ABSTRACT

Introduction: Cell junctions are complex structures that play a key role in cellular communication. They are morphologically distinct and are divided into occlusion junctions, adherent junctions, and gap junctions. **Objective:** This revisional work aims to provide the main information about gap junctions, demonstrating their components and highlighting their role in cell maintenance, emphasizing the studies of junctions, formed by connexin 43 (Cx43), which is widely found in several tissues, highlighting their function in the main systems, the formation cycle and possible interactions. **Method:** For this, a search was carried out in the databases of the CAPES journal portal, Scielo, Scopus, Science Direct and PubMed using keywords and selecting the articles with the inclusion and exclusion criteria to structure a work aimed at students and researchers in the areas of cell biology, biophysics and physiology. **Results:** The review showed that Cx43 is fundamental in intercellular communication, with regulation influenced by voltage, pH, and biochemical signals. Its functions include electrical conduction in the heart, inflammatory regulation, cell differentiation, and immune response. Dysfunctions involving Cx43 are associated with several pathologies, such as cardiovascular diseases, neurodegenerative

diseases, and infections, including toxoplasmosis. The growth of publications on Cx43 since the 1990s reflects its biomedical importance, although there are still gaps about its role in different tissues and pathological contexts. **Conclusion:** From this review, it is possible to infer that Cx43 is a key player in cellular homeostasis and represents a relevant target for future therapeutic approaches in inflammatory and infectious diseases, reinforcing the need for further studies on its regulatory mechanisms.

Keywords: Communicating Junction. Connexin 43. Physiology.

INTRODUÇÃO

A comunicação intercelular é fundamental para a manutenção da homeostase nos tecidos, sendo as junções comunicantes estruturas-chave nesse processo. Elas são compostas por conexinas, que formam canais transmembranares permitindo a troca de íons, nutrientes e sinais entre células adjacentes¹. Essas estruturas foram inicialmente identificadas por Furshpan e Potter através de experimentos eletrofisiológicos². Estudos subsequentes permitiram sua caracterização morfológica e funcional, especialmente com o avanço das técnicas de microscopia e análise molecular³.

Dentre essas conexinas, destaca-se a conexina 43 (Cx43), codificada pelo gene GJA1, amplamente expressa em tecidos como cérebro, coração e sistema imunológico⁴. Deste modo, este revisional fez um levantamento na literatura acerca das funções da Cx43.

METODOLOGIA

Foram utilizadas as palavras-chave: “Junction Communication”, “Gap Junction”, “Connexin 43”, “GJA1” por meio de consultas nas bases de dados de artigos científicos Portal Scopus CAPES, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Google Scholar. O estudo teve abordagem qualitativa e descritiva.

RESULTADOS

Junção comunicante

O início da descrição das junções comunicantes ocorreu no final da década de 50, estes pesquisadores apresentaram os primeiros indícios de comunicação intercelular com os dados que evidenciaram o acoplamento elétrico em neurônios de lagostim². As junções comunicantes foram visualizadas em detalhe com microscopia eletrônica na década seguinte³. Elas consistem em canais transmembranares formados por conexinas, permitindo comunicação direta entre células, com passagem de íons e pequenas moléculas como ATP, cAMP, aminoácidos e segundo mensageiros⁵.

Estrutura das Junções Comunicantes

As conexinas são divididas em nove domínios estruturais organizadas em hexâmeros chamados conexons. A conexina possui quatro domínios transmembrana apresentando uma estrutura em α -hélice; uma porção C-terminal; uma porção N-terminal; duas alças extracelulares; uma alça intracelular ou citoplasmática entre as regiões transmembrana 2 e 3, caracterizada por representar a região de menor similaridade e menor conservação entre as conexinas^{6,7}.

Os domínios transmembranares e as alças extracelulares são as regiões que apresentam maior conservação filogenética entre os integrantes da família das conexinas, enquanto que o domínio carboxi-terminal e os demais apresentam pouca conservação filogenética^{8,9}. Por ser a região mais anfipática, o domínio transmembrana 3 constitui a região central do canal juncional, formando as paredes do canal¹⁰.

Dois conexons de células vizinhas se alinham, formando o canal intercelular. Existem variantes homoméricas e heteroméricas dependendo da composição das conexinas. A Cx43 (43 kDa) é uma das mais estudadas, codificada pelo gene GJA1¹¹.

Formação das Junções Comunicantes

A síntese de conexinas ocorre no Retículo Endoplasmático Rugoso. Elas são posteriormente oligomerizadas e transportadas até a membrana plasmática via Complexo de Golgi. A montagem e desmontagem das junções é um processo dinâmico, regulado por fosforilação, interações proteicas e vesículas endocíticas¹².

Propriedades e Função da Cx43

Os canais das junções comunicantes alternam entre estados aberto e fechado. Sua condutância é influenciada por fatores eletrofisiológicos (como voltagem transjunção), bioquímicos (ativação por PKA, PKC) e por íons como Ca^{2+} , Mg^{2+} e H^+ . Variações no pH intracelular também afetam sua funcionalidade, especialmente em canais formados por Cx43¹³.

Suas funções são diversas: participa da propagação de impulsos elétricos no coração, coordena respostas inflamatórias, regula a diferenciação celular e atua na resposta imune¹⁴.

Cx43 em Patologias

A disfunção das junções comunicantes está relacionada a diversas patologias, incluindo doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, alterações genéticas como na displasia oculodentodigital e infecções parasitárias como a toxoplasmose¹⁵. Estudos indicam que a

infecção por *T. gondii* pode modular a expressão e localização da Cx43 em macrófagos, afetando a resposta imune e favorecendo a sobrevivência do parasita¹⁶.

Análise do levantamento bibliográfico

O interesse científico pela Cx43 tem crescido exponencialmente nas últimas décadas, como mostram os dados do PubMed, com pico de publicações entre 2000 e 2023. Isso reflete a importância crescente das junções comunicantes em pesquisas biomédicas.

DISCUSSÃO

A popularização dos estudos sobre Cx43 ocorreu na década de 1990, impulsionada por avanços nas técnicas moleculares e de imagem. Apesar dos avanços, ainda existem lacunas no conhecimento sobre a Cx43 em diferentes tecidos e contextos fisiopatológicos, ressaltando a necessidade de novos estudos.

CONCLUSÃO

A conexina 43 desempenha papel central na comunicação intercelular, influenciando diversos processos fisiológicos e patológicos. A compreensão de seus mecanismos estruturais e regulatórios abre caminho para novas abordagens terapêuticas, especialmente em condições inflamatórias e infecciosas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GIEPMANS, Ben NG. Gap junctions and connexin-interacting proteins. **Cardiovascular research**, v. 62, n. 2, p. 233-245, 2004.
2. FURSHPAN, E. J.; POTTER, DD1356828. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. **The Journal of physiology**, v. 145, n. 2, p. 289, 1959.
3. UEHARA, Yasuo; BURNSTOCK, Geoffrey. Demonstration of " gap junctions" between smooth muscle cells. **The Journal of Cell Biology**, v. 44, n. 1, p. 215, 1970.
4. SÁEZ, Juan C. et al. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. **Physiological reviews**, v. 83, n. 4, p. 1359-1400, 2003.
5. REVEL, J. P.; KARNOVSKY, M_J. Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. **The Journal of cell biology**, v. 33, n. 3, p. C7, 1967.

6. KUMAR, Nalin M.; GILULA, Norton B. The gap junction communication channel. **Cell**, v. 84, n. 3, p. 381-388, 1996.
7. HERVÉ, Jean-Claude; BOURMEYSTER, Nicolas; SARROUILHE, Denis. Diversity in protein–protein interactions of connexins: emerging roles. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1662, n. 1-2, p. 22-41, 2004.
8. BENNETT, Michael VL et al. Gap junctions: new tools, new answers, new questions. **Neuron**, v. 6, n. 3, p. 305-320, 1991.
9. DHEIN, Stefan. Gap junction channels in the cardiovascular system: pharmacological and physiological modulation. **Trends in pharmacological sciences**, v. 19, n. 6, p. 229-241, 1998.
10. UNGER, Vinzenz M. et al. Three-dimensional structure of a recombinant gap junction membrane channel. **Science**, v. 283, n. 5405, p. 1176-1180, 1999.
11. SORGEN, Paul L. et al. Protein–protein interactions with connexin 43: regulation and function. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 5, p. 1428, 2018.
12. LAIRD, Dale W. Life cycle of connexins in health and disease. **Biochemical Journal**, v. 394, n. 3, p. 527-543, 2006.
13. HANSSON, Elisabeth; SKIÖLDEBRAND, Eva. 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.
14. FORTES, Fabio SA et al. Modulation of intercellular communication in macrophages: possible interactions between GAP junctions and P2 receptors. **Journal of Cell Science**, v. 117, n. 20, p. 4717-4726, 2004.
15. SEVERS, Nicholas 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.
16. DE CARVALHO, Gabriella Oliveira Alves Moreira et al. Morphological evaluation of macrophage infected with *Toxoplasma Gondii*. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 1, p. 4035-4050, 2021.