


Las gap junctions o uniones comunicantes una puerta más para el estudio de diversas patologías

Por: JOSÉ MIGUEL CRISTANCHO*

 Las células del tejido animal están unidas entre si por diferente tipo de uniones, las cuales cumplen funciones de: barrera (Tight Junctions) de anclaje (Anchoring Junctions) y de comunicación o GAP JUNCTIONS.

Estas últimas son uniones entre las paredes celulares contiguas a través de un orificio, túnel o canal. A diferencia de la comunicación sináptica en la cual juega papel importante la información química y eléctrica, ésta es una forma de comunicación mas directa y específica entre los dos ambientes intracelulares.

El estudio molecular de su estructura muestra una configuración hexagonal (1) llamado EXAMERO, cada parte del hexágono son proteínas bien definidas y secuenciadas llamados CONEXONES y constituyen una familia multigenética.

El examero esta embebido en la pared de la célula; el centro de las 6 proteínas forman el hueco o canal; que en realidad es la mitad del canal "HEMICANAL" que comunica las dos células, la otra mitad del canal la aporta la pared de la célula yuxtapuesta.

* M. en C. Esp. Biofísica y Fisiología. Profesor Titular USCO.

La familia de conexones esta compuesta por proteínas cuya estructura solo varía en determinada cantidad y secuencia de aminoácidos. Estos conexones llamados c43, c32, c26,... representan o hacen la variabilidad biológica de cada tejido (2); otros trabajos han determinado otros tipos de conexones.

Físicamente una Gap Junction corresponde a una pared de baja resistencia, por donde pasan iones por lo cual se pueden detectar corrientes eléctricas; cuya función fisiológica es la de transmitir una información específica acorde con el estímulo dado. Las corrientes detectadas varían entre 3 y 150 picosiemmens, existiendo correspondencia inicial entre el tipo de proteína o conexon y corriente detectada; sin embargo se han observado otros valores de corrientes que corresponden a subestados de proteínas fosforiladas. Otros valores de corrientes se explican por la dependencia del potencial transmembrana a la que se encuentra las células (3). Este tipo de uniones hacen comunicación entre células del mismo tipo: HOMO y entre células de diferente tejido HETERONOMAS. Con lo cual hay comunicación entre células del mismo órganos y entre células de sistemas diferentes.

Una de las características importantes de este tipo de comunicación es que puede ser reversiblemente modulada por estimulación extra e intracelular, fundamentalmente por efectos de las acciones hormonales.

Las uniones comunicantes se han detectado en diferente tipo de tejidos:

Cuerpo cavernoso del pene humano, en donde la flacidez y erección depende de la interrelación de la inervación simpática y parasimpática de la arteria que irriga el cuerpo cavernoso; específicamente la flacidez está mantenida por la liberación de norepinefrina del simpático; la contracción del músculo liso por la activación de la población de receptores postsinápticos alfa 1 adrenérgicos; la erección es mantenida por la liberación endógena de vasorelajantes del parasimpático los cuales disminuyen el tono muscular del músculo liso del cuerpo cavernoso a través de la liberación de ádenosin 3'5c AMP y/o óxido nitroso o Guadenilato ciclasa. El tratamiento de las disfunciones erectiles contemplan la aplicación de fármacos que contienen agentes que incrementan la liberación de cAMP intracelular, ésta patología está asociada a la pérdida de las uniones comunicantes entre las células del cuerpo cavernoso (4).

Otros tipos de órganos en los que se han detectado uniones son: testículos de rata, corazón de rata (5), hepatocitos del hígado de rata, nervios, músculo liso del útero; principalmente en las últimas 24 horas de gestación y trabajo de parto (1).

En el útero quizá su función es la misma sincronización eléctrica de las contracciones musculares; una función altamente dependiente del estrógeno.

En el miocardio la sincronización mecánica y eléctrica (6) (el flujo electrotónico, la dispersión de la excitación y subsecuente contracción) de la bomba se hace a través de las uniones comunicantes.

Los trabajos realizados en miocitos infectados con *TRYPANOSOMA CRUZI* detectan dos fases: en la primera la presencia de miocarditis que puede estar acompañada de taquicardia y bloqueo cardíaco. Durante la fase aguda el daño patológico está asociado con la presencia de parásitos y citolisis de la célula huésped. En la etapa crónica la cardiomiopatía aparece después de largos periodos asintomáticos a menudo acompañados por mionecrosis, miocitolisis y bandas de contracción necrosadas; las áreas de hipertrofia pueden mostrar inflamaciones, otras áreas muestran fibrosis en remplazo de tejido miocárdico dañado. La patología asociada a esta enfermedad está directamente relacionada con la pérdida de comunicación entre las Uniones (7).

Se ha asociado el crecimiento anormal de las células en cantidad y tamaño (Una definición de cáncer) (8) con la pérdida de la población de uniones comunicantes.

El estudio de las gap junctions, ha abierto una puerta más para el abordaje de las diferentes patologías orgánicas (1); más aún teniendo en cuenta que la medicina molecular está en los albores de su desarrollo; su análisis, desde un punto de vista interdisciplinario y multidisciplinario (análisis: biofísico, biológico, bioquímico, farmacológico, genético y clínico) permiten una mayor cobertura y aplicación en la medicina general; con ella han nacido nuevas técnicas, procedimientos; y se han inventado nuevos equipos.

El estudio hormonal de la regulación de las gap junctions en células de Leydig (9) pretende determinar el papel que juegan las uniones

comunicantes en la regulación de la secreción intersticial durante la maduración y espermatogénesis (10) en células en cultivo de muestras de testículos de rata; proyecto conjunto entre las universidades, Universidad de Sao Paulo, Universidad Federal de Río de Janeiro y Universidad Surcolombiana.

En este proyecto se combinarán técnicas de: cultivo de células, tinción con colorantes: (3b-hsd) para determinar la existencia de las células y su identificación; con (Lucifer Yellow) para determinar el acople de las células (Dye Coupling); valoración de las corrientes a partir de la técnica de Pacht Clamp detectando la corriente macroscópica o de unión y corrientes unitarias, mediante la técnica de canal único; determinación de la dependencia del Voltaje, técnicas de Western Blot para hallar las diferentes bandas de movilidad electrofóretica: Northern blot para determinar el tipo de conexon presente a partir del RNA; que corresponden a las diversas formas de Conexon.

En cada paso se harán las correspondientes aplicaciones farmacológicas con el fin de determinar la acción de agonistas y antagonistas a cada actividad eléctrica. La información será captada en sistemas de computación y de video con registro fotográfico. El análisis se hará con la ayuda de software específico para estos casos. Se pretende obtener una muestra poblacional que sea representativa, para que los resultados sean altamente confiables.

Referencias

- 1.- Gap Junctions: New Tools, Answers, New Questions: M.V.L Bennett, L.C. Barrio, T.A. Bargiello, D.C. Spray, E Hertzberg, and J.C. Saez: *Neuron* Vol, 6 305-320, March 1991.
- 2.- Gap junctional intercellular communication and the regulation of connexin expresion an function: L.S. Musil, and D.A., Goodenough: *Current Opinion in Cell Biology*, Vol 2, 1990.
- 3.- Voltage dependent gap junctions channels are formed by connexin 32, the mayor gap junction protein of rat liver: A.P Moreno, A, C, Campos de Carvalho, V. Verselis, B. Eghbali, and D. Spray: *Biophys. J.* Vol. 59, April 1992 920 - 925
- 4.- Gap junctions between human corpus cavernosum smooth muscle cells: gating proprieties and unitary conductance: A.P Moreno, A.C. Campos de carvalho, G. Christ, A.M. Melman, and D.C Spray: *The American Physiological Society*: c80-c92, 1993.
- 5.- Intecellular communication between mouse Leydig Clls: W. A. varanda and A.C. Campos de Carvalho: *Am J. Physiol.* 267: c563-c569, 1994.
- 6.- Biophysical proprieties of the human cardiac gap junction cahnnel: D.C Spray, A.P. Moreno and, A.C Campos de Carvalho: *Brazilian J. Med. Biol. Res.* (1993) 26: 541 - 552.
- 7.- Gap junctions is altered between cardiac Myocytes infected with TRIPA-NOSOMA CRUZI.. A. C. Campos de Carvalho, H.B. Tanowitz, M. Wittner, R. Dermiestzel, C. Roy, E.L. Herzberg, and C. Spray. *Circulation*.
- 8.- Retinoids and carotenoids upregulate gap- junctional communication: correlation with enhanced growth control and cáncer prevention: Mohammad Z. Hossain, Li-zhang and Jhon S. Bertram: *progress in cell Research*, Vol 3 c301 - c309; 1993 elsevier Science Pulishers B.V.
- 9.- Cristancho fierro José Miguel: Tesis de Doctorado. Proyecto en desarrollo, Universidad Federal de Río de Janeiro, 1995.
- 10.- Characterization of gap junctions between pairs of Leydig cell from mouse testis. E. M. Perez - Almandariz, M. C. Romano, J. Luna, C. Miranda, M.V. Bennett, and A: P.Moreno: *Am Physiol.* 267: c570'c580: 1994.