

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Diseñadas para comunicar

Arantxa Taberero
Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca e Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL)



Biografía Resumen

Arantxa Taberero (Salamanca, 1966) es licenciada (1989) y Doctora en Farmacia (1993) por la Universidad de Salamanca. Es profesora titular de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca y desarrolla su investigación en el Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL). Ha participado en la descripción del ácido oleico como factor neurotrófico sintetizado por los astrocitos para promover la diferenciación neuronal durante el desarrollo y en el papel de las uniones comunicantes de los astrocitos en la canalización de sustratos metabólicos. En la actualidad su investigación se centra en el estudio de la comunicación intercelular en importantes patologías del sistema nervioso central incluyendo los gliomas, los tumores cerebrales más frecuentes. Arantxa Taberero ha sido Secretaria de la Facultad de Biología, Coordinadora de los Laboratorios Docentes de la Universidad de Salamanca, Vocal de la Junta directiva de la SEBBM y en la actualidad es Subdirectora del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL).

Uno de los sistemas de comunicación entre células son las uniones comunicantes formadas por proteínas denominadas conexinas. Se trata de proteínas que constituyen canales de comunicación entre dos células, interrumpiendo la membrana plasmática y permitiendo el intercambio de material entre ellas. Además, el extremo C-terminal de la conexina establece una interesante comunicación con proteínas intracelulares. No es de extrañar, por tanto, que las conexinas sean tan relevantes para regular el correcto funcionamiento de muchos procesos biológicos.

Summary

Gap junctions are one of the intercellular communication systems. They are intercellular channels formed by proteins called connexins that allow the passage of ions and small molecules between adjacent cells. In addition, the C-terminal domain of connexin interacts with several intracellular proteins. Therefore, it is not surprising that connexins play essential roles in several biological processes.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

La comunicación es uno de los principales motores de la evolución biológica en cualquiera de los niveles de organización que analicemos, desde las células individuales hasta los grupos de individuos. Un ejemplo muy ilustrativo es el que mostraba Pablo Herreros sobre la transmisión cultural entre los miembros de una comunidad de macacos (1). Es obvio que cada descubrimiento de un nuevo sistema de comunicación, bien sea la imprenta, el ferrocarril o internet ha revolucionado nuestra existencia, entre otras cosas por su contribución a la transmisión del conocimiento y, con ello, a mejorar nuestra calidad de vida, erradicar algunas enfermedades o incrementar la esperanza de vida. Del mismo modo, las células disponen de un gran número de sistemas para comunicarse a corta, media y larga distancia. Uno de los sistemas de comunicación a corta distancia son las uniones comunicantes, también llamadas en hendidura, nexo o uniones *gap* (en inglés: *gap junctions*), que están presentes entre las células de prácticamente todos los tejidos animales. Las proteínas que forman estas uniones son las conexinas, un ejemplo fascinante de diseño molecular especializado en comunicación.

La familia de las conexinas está integrada por una veintena de proteínas codificadas por diferentes genes pero con una topología muy similar. Las conexinas se agrupan formando un anillo hexamérico denominado hemicanal o conexón (figura 1A). Cada conexina posee cuatro regiones transmembrana, dos bucles extracelulares, uno intracelular y los extremos amino y carboxilo orientados hacia el lado citoplasmático (figura 1B). Estas hélices transmembrana son mayoritariamente hidrofóbicas para anclarse en la bicapa lipídica a excepción de unos cuantos residuos hidrofílicos que se alinean y orientan hacia la luz del poro permitiendo la formación del canal de comunicación (2). Los bucles extracelulares interactúan con los bucles extracelulares de otras conexinas mediante interacciones que se establecen entre residuos altamente conservados de estas regiones provocando la unión de dos conexiones. Este conjunto de interacciones moleculares permite formar un canal que comunica los citoplasmas de dos células adyacentes. El diámetro del poro que se forma es de aproximadamente 14 Å y permite el intercambio de iones y moléculas de hasta 1 kDa como segundos mensajeros o metabolitos. Este inter-

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

cambio de material permite que un conjunto de células coordine importantes funciones biológicas como son el desarrollo, la sincronización celular, la actividad neuronal, la respuesta inmune, el metabolismo, la proliferación o la diferenciación.

En ocasiones este tipo de comunicación no solamente es importante para las células que están comunicadas entre sí, también puede afectar a otros tipos celulares. Tomemos como ejemplo el sistema nervioso central; en él los capilares cerebrales están totalmente rodeados por los pies terminales de los astrocitos, de manera que la glucosa y otros sustratos cerebrales deben pasar por los astrocitos para llegar a las neuronas (figura 1C). Los astrocitos se encuentran ampliamente comunicados entre sí a través de uniones comunicantes formadas mayoritariamente por conexina-43. Entre otras muchas funciones, estas uniones comunicantes de los astrocitos permiten canalizar los sustratos metabólicos desde la sangre hasta las neuronas para mantener la actividad sináptica (3).

La capacidad de comunicación de estas proteínas no termina aquí; siguiendo con el ejemplo de la conexina-43, el extremo carboxilo terminal de esta proteína interacciona con un gran número de proteínas intracelulares de señalización y andamiaje, como proteínas del citoesqueleto, cederinas, ZO-1, c-Src, PKC o cavelinas (4). Muchas de estas interacciones tienen como objetivo modificar la conformación de la conexina y con ello regular la apertura y cierre del canal. De esta manera, la célula puede actuar de forma aislada o cooperativa gracias a la acción de determinadas proteínas sobre el extremo carboxilo terminal de la conexina. Pero además, el extremo carboxilo terminal de la conexina-43 puede modificar la actividad de algunas de las proteínas con las que interacciona, este es el caso de c-Src, una tirosina quinasa de extrema importancia para la célula por ser un nudo de comunicación de múltiples vías de señalización (figura 1D; 7). De esta forma, la conexina estaría actuando como un receptor que desencadena una respuesta intracelular.

Hace más de 40 años Loewenstein constató que este tipo de comunicación intercelular se pierde en la mayoría de las células tumorales (5). En concreto, en la mayor parte de los gliomas, los tumores cerebrales más frecuentes, apenas hay expresión de conexina-43. Pues bien, cuando

se restaura la expresión de esta proteína, la velocidad de crecimiento de las células de glioma disminuye (6). Este efecto antiproliferativo se debe a la capacidad de la conexina-43, a través de su extremo carboxilo terminal, de reducir la actividad oncogénica de c-Src (7).

Por tanto, estamos ante unas proteínas diseñadas para constituir un poro de comunicación que interrumpe la barrera intercelular que constituye la membrana plasmática, pero que además poseen una cola citoplasmática para comunicarse con proteínas intracelulares. No es de extrañar por tanto que estas proteínas sean tan relevantes para regular el correcto funcionamiento de muchos procesos biológicos. En los periódicos podemos leer cada día los problemas derivados de la alteración en la comunicación entre individuos. Es curioso, en el sistema nervioso central, enfermedades tan importantes como la epilepsia, los gliomas, el Ictus, el Alzheimer o el Parkinson están acompañadas por alteraciones en los niveles de expresión de la conexina-43 en astrocitos (3).

Referencias

- 1) http://www.huffingtonpost.es/pablo-herreros/idi-en-animales_b_1950495.html?ncid=edlinkusaolp00000003
- 2) Maeda S, Nakagawa S, Suga M, Yamashita E, Oshima A, Fujiyoshi Y, Tsukihara T. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. *Nature*. 2009 458:597-602.
- 3) Giaume C, Koulakoff A, Roux L, Holcman D, Rouach N. Astroglial networks: a step further in neuroglial and gliovascular interactions. *Nature Reviews Neuroscience*. 2010 11:87-99.
- 4) Hervé JC, Bourmeyster N, Sarrouilhe D, Duffy HS. Gap junctional complexes: from partners to functions. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007 94:29-65.
- 5) Loewenstein, W.R., Kanno, Y. Intercellular communication and the control of tissue growth: lack of communication between cancer cells. *Nature* 1966 209:1248-1249.
- 6) Zhu D, Caveney S, Kidder GM, Naus CC. Transfection of C6 glioma cells with connexin 43 cDNA: analysis of expression, intercellular coupling, and cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 88:1883-1887.
- 7) Herrero-González S, Gangoso E, Giaume C, Naus CC, Medina JM, Tabernero A. Connexin43 inhibits the oncogenic activity of c-Src in C6 glioma cells. *Oncogene*. 2010 29:5712-5723.

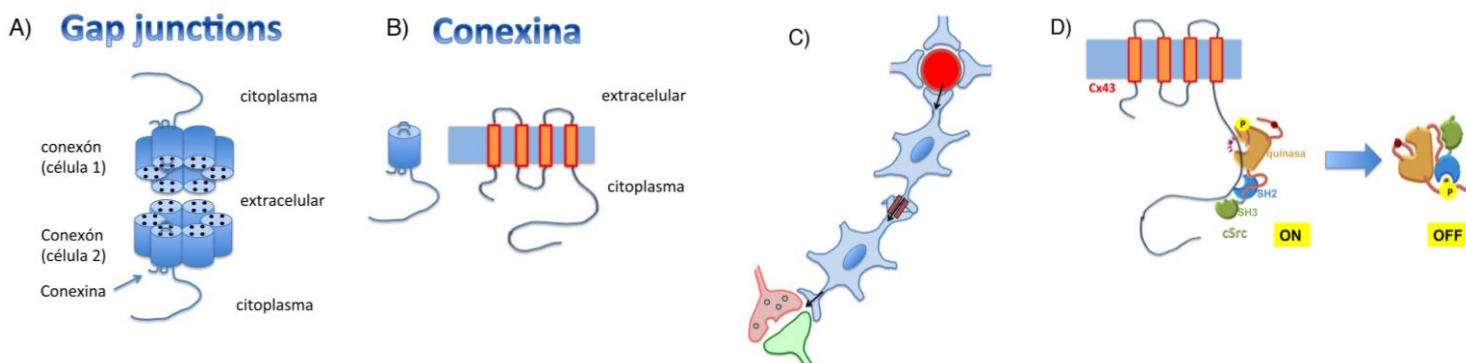


Figura. A) Estructura de las uniones comunicantes o “gap junctions”. B) Topología de la conexina. C) Canalización de sustratos desde la sangre hasta las neuronas por las uniones comunicantes de los astrocitos. D) El extremo carboxilo terminal de la conexina-43 inactiva c-Src.