

Nuevos enfoques moleculares

en la regulación de la adipogénesis.

El papel de la Connexina 43

New molecular approaches in adipogenesis regulation: The Connexin 43 Role

Diana Marcela Rojas-Gomez, Dr. rer med^{1*}, Lisse Angarita Davila, MgSc, PhD², María Alejandra Cohen-Massabo N.D¹, Marcela Giacometto N.D¹, Joselyn Rojas, MD, MgSc^{4,5}, Sandra Wilches-Duran, MgSc, PhD(c)³, Modesto Graterol-Rivas, MgSc, PhD (c)³, Marco Cerda, MgSc³, Julio Contreras-Velasquez, MgSc, PhD(c)³, Rosemily Graterol-Silva, MgSc³, Maritza Torres, MD, MgSc, PhD(c)^{4,6}, Rina Ortiz, MD, MgSc, PhD(c)^{4,7}, Wilson Sigüencia, MD, MgSc, PhD(c)^{4,8}, Jorge Enrique Gonzalez-Casanova, Dr. rer med⁹ Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany.

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

²Carrera de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad Andres Bello Sede Concepción, Talcahuano, Chile.

³Grupo de Investigación Altos Estudios de Frontera (ALEF). Universidad Simón Bolívar, Cúcuta, Colombia.

⁴Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez" Facultad de Medicina. Universidad del Zulia., Venezuela.

⁵Pulmonary and Critical Care Medicine Department. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston, MA. USA 02115.

⁶Ministerio de Salud Pública, Centro de Salud Baños, Cuenca, Provincia del Azuay, República del Ecuador.

⁷Universidad Católica de Cuenca, Facultad de Psicología Clínica, Cuenca, Provincia del Azuay, República del Ecuador

⁸Ministerio de Salud Pública, Centro de Salud San Pedro, Cuenca, Provincia del Azuay, República del Ecuador

⁹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany.

*Estos autores contribuyeron de igual forma

Título Corto: Adipogénesis y Connexina 43

Jorge Enrique Gonzalez Casanova. Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Germany. Leipzig 04103, Germany Email: jorgoca2@gmail.com

Los autores declaran que no tiene conflictos de interés

Resumen

86

La prevalencia de la obesidad a nivel mundial se ha incrementado rápidamente durante los últimos años debido principalmente a los cambios en el estilo de vida de la población con un aumento significativo en el consumo de energía y disminución de los niveles de actividad física. Es por esto que la comunidad científica está interesada en comprender de forma más profunda los mecanismos que regulan la fisiopatología de la obesidad. Dentro de los diferentes blancos de estudio se encuentra la adipogénesis, cuyo entendimiento es fundamental para comprender el desarrollo de la obesidad y las patologías asociadas a esta. Recientemente ha surgido importantes evidencias que involucran a la proteína de canales de "Gap Junction" connexina 43 (Cx43) en la regulación de los procesos relacionados con adipogénesis, cuyo papel es básicamente anti-adipogénico, sin embargo, nuevas funciones de Cx43 en la regulación de la formación del tejido adiposo siguen descubriéndose.

Palabras clave: adipogénesis, uniones GAP, connexina 43, obesidad, actividad física

Abstract

The global prevalence of obesity has been increased rapidly over the past few years mainly due to changes in the lifestyle of the population with a significant increase in energy consumption and decreased levels of physical activity. As a result, the scientific community is interested in a deeper understanding of the mechanisms that regulate the pathophysiology of obesity. In this context, adipogenesis process is an important target of study to understand the obesity and associated pathologies. Recently has been emerged important evidence that involve gap junction channel protein connexin 43 (Cx43) in the regulation of processes related to adipogenesis, whose role is fundamentally anti-adipogenic. However, new functions of Cx43 in the regulation of adipose tissue function also continued to emerge.

Key words: adipogenesis, Gap junctions, connexin 43, obesity, physical activity

La obesidad es un importante problema de la salud en gran parte del mundo, su aumento en la población ha sido exponencial en los últimos 30 años. Afecta a individuos de todas las edades y clases sociales, es responsable de la disminución de la esperanza de vida y ocasiona a los gobiernos altos costos sociales y económicos^{1,2}.

Dentro de los hechos que ocasionaron este aumento, es importante mencionar la transición alimentara ocurrida desde la segunda mitad del siglo XX, que explica como diferentes cambios experimentados por la población concernientes con el crecimiento económico de los países, se relacionaron más tarde con la disminución de las tasas de mortalidad y fecundidad, la disminución de la incidencia de enfermedades infecciosas, el aumento de la población de adultos mayores, el aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles, modificaciones en la composición de la dieta de la población y la disponibilidad de alimentos³.

Hoy es posible observar que la mortalidad, en los países que han ido saliendo del subdesarrollo, en su mayoría son a causa de enfermedades crónicas degenerativas, ocasionadas principalmente por las modificaciones en los hábitos alimentarios de la población, las personas cambiaron una dieta monótona basada en alimentos naturales con alto contenido de almidón, fibra y pobre en grasa, por otra rica en grasa, azúcar, sodio y alimentos procesados que traen consigo el aumento de la obesidad y sus enfermedades asociadas. Se establece entonces una estrecha relación entre los cambios dietéticos y los patrones de morbimortalidad⁴.

En rangos generales las principales causas de la obesidad se relacionan con el aumento en el consumo de energía y la disminución de los niveles de actividad física en la población, características que van ligadas a una mayor variedad en la oferta de alimentos, al aumento en el tamaño de las porciones y del consumo de alimentos procesados como también a la disminución del número de comidas diarias^{5,6}.

Un estudio realizado por Vandevijvere y cols.⁷ determinó que a nivel mundial la proporción de adultos con sobrepeso, creció de un 28,8% a un 36,9% en hombres y de un 29,8% a un 38% en mujeres, entre los años 1980 y 2013. Los autores concluyen que el exceso en la oferta de kilocalorías fue posiblemente el principal motivo de la ganancia de peso encontrada en la mayor parte de los 56 países estudiados.

En la actualidad los países que presentan mayores índices de obesidad en población adulta en el mundo son México y Estados Unidos de Norteamérica⁸. En el caso de Estados Unidos, estudios basados en datos aportados por NHANES II (1976-1980) y NHANES III (1988-1994), demuestran un importante aumento del sobrepeso y la obesidad en todos los grupos etarios desde el año 1980 en adelante. La última información entregada por NHANES (2011-2014) muestra una prevalencia de obesidad general en la población de un

37,9%, correspondiente a 35,2% para los hombres y a un 40,5% para las mujeres⁹.

Debido a lo anterior, y dado el incremento en la morbilidad y mortalidad asociadas a la obesidad han surgido nuevos grupos de investigación interesados en comprender los factores involucrados en la fisiopatología de la obesidad, incluyendo los mecanismos bioquímicos y moleculares que participan en la formación y desarrollo de los adipocitos.

Adipogénesis

El estudio de la adipogénesis ha tomado relevancia en los últimos años, debido principalmente al papel que juega este proceso celular en eventos relevantes a nivel fisiológico y en importantes patologías como obesidad¹⁰ y el proceso mismo de inflamación que ocurre en este estado de nutricional¹¹, osteoporosis¹², artritis reumatoidea y osteoartritis¹³ y resistencia a la insulina¹⁴.

El tejido adiposo es un tejido metabólica y fisiológicamente complejo, cuyas funciones no sólo se restringen a las de almacenamiento energético, sino que también posee funciones hormonales, inmunológicas, de homeóstasis energética y que además participa en procesos de angiogénesis¹⁵. En el proceso de adipogénesis, una CMM inicia un proceso de diferenciación hacia pre-adipocito después de recibir una señal específica extracelular, lo que permite el paso a una serie de eventos secundarios que finalmente resultan en la formación de un adipocito maduro (Figura 1), por tanto la diferenciación incluye cambios morfológicos, detención del crecimiento celular y expresión de proteínas específicas relacionadas con lipogénesis¹⁶. Los pre-adipocitos poseen el potencial para diferenciarse en adipocitos maduros, característica que le confiere capacidad de plasticidad al tejido adiposo¹⁷.

La diferenciación a adipocito ocurre a través de todo el período de vida del organismo y responde a la necesidad de almacenar más cantidad de masa grasa o a un intercambio celular normal. Como todo proceso de diferenciación celular, los mecanismos moleculares y bioquímicos que regulan la adipogénesis son altamente elaborados. Existen diversos factores transcripcionales involucrados en la regulación de la adipogénesis. En una etapa inicial de la diferenciación se desarrollan procesos celulares que activan proteínas pertenecientes a la familia de los factores de transcripción AP1, lo que conlleva a la posterior inducción de la expresión del receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR γ), considerado el regulador maestro de la adipogénesis¹⁸, pues este factor de transcripción regula la expresión de un amplio número de genes relacionados con la diferenciación celular y con la acumulación de lípidos de la célula^{19,20}. Otros factores adicionales que contribuyen al proceso de formación del adipocito maduro son el transductor de señal y activador de la transcripción (SATs), y proteínas miembros de la familia de unión al "enhancer" CCAAT (C/EBP), los cuales cumplen funciones esenciales durante la adipogénesis. Además de los reguladores positivos de la adipogénesis se

Adipogénesis

Etapas del Proceso de diferenciación de adipocitos

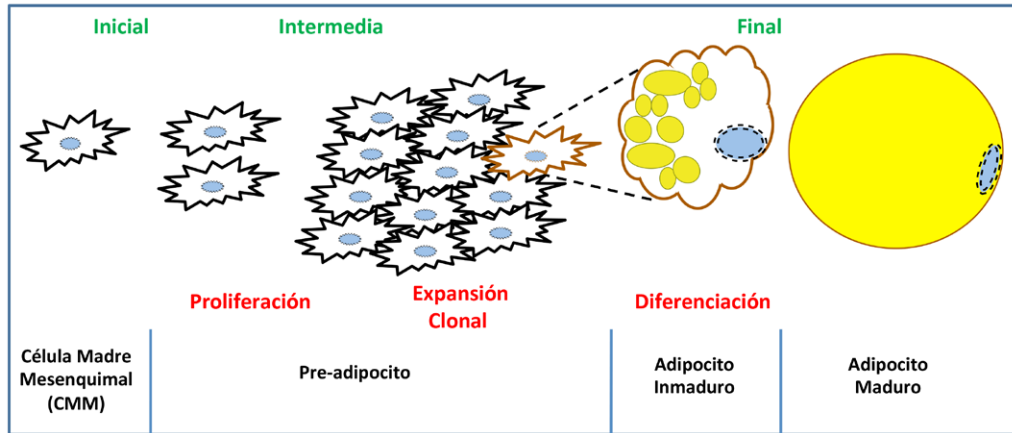


Figura 1. Adipogénesis. Esquema simplificado de las etapas de diferenciación de adipocitos. Un estímulo extracelular que actúa sobre una CMM, inicia el proceso por la activación de genes y factores de transcripción específicos, tales como PPARy y SATs, modificando su fenotipo para originar un preadipocito, que acumula lípidos y dará origen a un adipocito maduro.

han descrito importantes y potentes reguladores negativos, los cuales incluyen proteínas de la familia de Wnt y GATA^{21,22}.

Conexinas y “Canales de Gap Junction”

La capacidad de los animales para adecuarse a las condiciones variables del medio, adoptando y transitando entre diferentes fenotipos, está mediado por una comunicación eficiente y una respuesta sincronizada de sus componentes. Básicamente, en vertebrados la comunicación celular puede ser indirecta o directa. En el primer caso, la comunicación celular comprende mecanismos de señalización neuronal y hormonal entre células distantes, como también involucra la señalización local entre células adyacentes, a través de mecanismos auto y paracrinos que permiten una función coordinada de los tejidos y órganos. Por otro lado, en la comunicación directa, la interrelación entre las células se realiza principalmente por las uniones en hendidura o “Gap Junctions”, que corresponden a un tipo especializado de conexión o canal entre células vecinas, con la capacidad de abrirse o cerrarse, facilitando de esta forma una continuidad directa y selectiva de sus citoplasmas. El concepto de “Gap Junction” fue instaurado en el año 1967 por los investigadores Jean-Paul Revel y Morris Karnovsky²³, quienes fueron los primeros en describir la presencia de estas uniones intercelulares con un ancho de 2- 4 nanómetros.

Posteriormente se ha descrito que las “Gap Junction” se encuentran presentes en casi todos los tejidos, tales como tejido nervioso, tejido muscular, hígado, retina, donde participan en una gran variedad de procesos, como por ejemplo, desarrollo embrionario²⁴ en etapas de crecimiento, curación de heridas y diferenciación celular²⁵. Además, las “Gap Junction” son la base del acoplamiento eléctrico entre células para mediar la propagación de los potenciales de acción^{26,27}. Alteraciones en la regulación de la expresión, así como también, de la distribución celular de “Gap Junction” han sido relacionadas con diferentes enfermedades tales

como, enfermedades tumorales²⁸, epilepsia²⁹, arterioesclerosis³⁰ y enfermedades cardíacas^{31,32}.

A través de las “Gap Junction” se produce el transporte coordinado de pequeñas moléculas, tales como iones, aminoácidos, nucleótidos, segundos mensajeros (Ca^{2+} , cAMP, cGMP, IP3), y diversos metabolitos como ADP, glucosa, lactato y glutamato³³.

Las “Gap Junction” están formadas por subunidades de proteínas denominadas Conexinas “Cx”. Básicamente, la estructura de los canales de “Gap Junction” comprende el acoplamiento en serie de dos hemicanales o conexones, cada uno aportado por cada una de las membranas de dos células adyacentes. Los hemicanales o conexones son formados por la oligomerización de seis unidades de proteína Cx (Figura 2). Al igual que las “Gap Junction”, las Cx han sido ampliamente estudiadas y han sido relacionadas con un gran número de diversas patologías³⁴.

Han sido descritos 21 tipos diferentes de Cx en el genoma humano y de ratón, además de un número creciente de ortólogos en otros vertebrados³⁵. Las conexinas tienen un tamaño medio de 380 aminoácidos y el sistema de clasificación de las conexinas más empleado se basa en su peso molecular³⁶. De ahí, que en la literatura se encuentran identificadas como Cx, por la abreviación de Conexina, seguido de un número correspondiente al peso molecular, por ejemplo Cx 43.

La vida media de las conexinas es muy corta (1 a 4 horas), lo que puede indicar una permanente adaptación de la comunicación celular y una fuerte regulación de la expresión y función de esta proteína.

Respecto de su topología las Cxs presentan cuatro dominios transmembranales con dos “loops” extracelulares, un “loop” citoplasmático y con sus dominios terminales N- y C- citoplasmáticos. Aunque las 21 isoformas comparten una significativa homología en sus secuencias, ellas difieren en su do-

Placa de Gap Junction

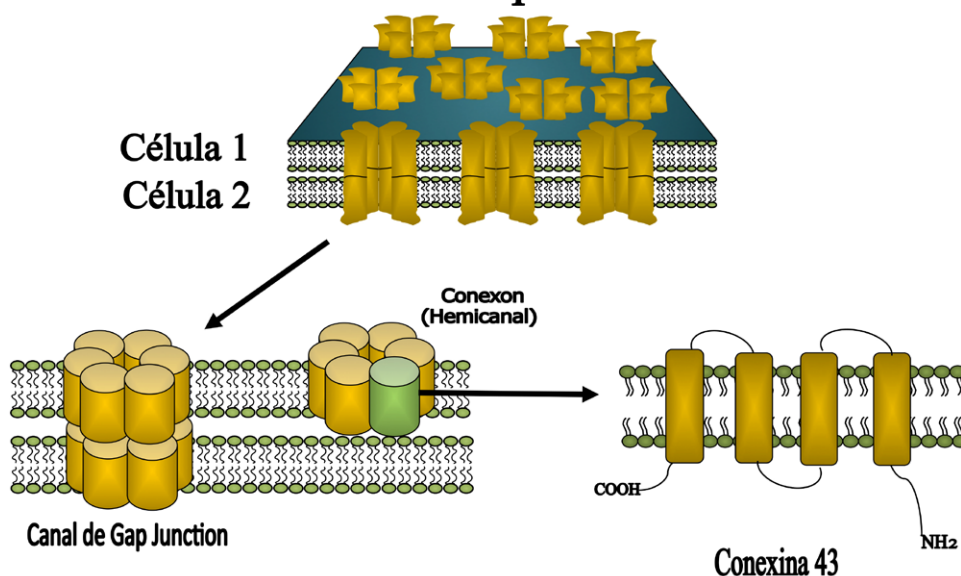


Figura 2. “Gap Junction” (uniones en hendidura). La proteína de membrana Cx 43, se oligomeriza (hexámero) y forma los conexones o hemicanales. Un canal de “Gap Junction” corresponde a la estructura que se establece cuando dos conexones, provenientes de dos células vecinas se yuxtaponen.

minio C-terminal, una región crítica, que participa de muchas interacciones proteicas y que su vez es importante para la regulación de la formación, ensamblaje, estabilidad y apertura del canal^{37,38,39,40,41}.

La síntesis de la proteína conexina y su transporte a la superficie celular sigue la vía de síntesis general de proteínas de membranas, es decir, luego de la transcripción del ARNm, la síntesis de la proteína ocurre en los ribosomas del retículo endoplasmático donde una serie de proteínas chaperonas participan del correcto plegamiento. A continuación, las conexinas son dirigidas al aparato de Golgi donde son modificadas post transduccionalmente por fosforilación, característica que garantiza la correcta oligomerización (hexámero) y función. Conexina es transportada a la membrana plasmática, mediante un complejo mecanismo que involucra los microtúbulos donde finalmente se forman los canales de “Gap Junction” por la alineación de dos conexones, proceso en el que intervienen los bucles extracelulares y moléculas de adhesión celular, tales como E- y N-cadherina^{42,43}.

De las diferentes conexinas identificadas, Cx43 también denominada proteína de “Gap Junction $\alpha 1$ ” se expresa mayormente en todos los tipos celulares y como consecuencia de esto, ha sido objeto de intensas investigaciones con el fin de analizar la gran variedad de procesos y funciones en las que está involucrada.

Conexinas y adipogénesis

Como se explicó anteriormente, la comunicación intercelular vía canales de “Gap Junction” juega un papel crítico en diversos procesos celulares, incluyendo crecimiento, mantenimiento de la homeostasis y diferenciación celular³³, y en

este contexto la proteína “Gap Junction” Cx43 tiene un rol fundamental en el control y regulación de los procesos celulares que ocurren durante la adipogénesis. Estudios preliminares del grupo de Azarnia⁴⁴ observaron una pérdida de la actividad en proteínas de “Gap Junction” en cultivos de fibroblastos de ratón de la línea celular 3T3-L1 inducidos a adipogénesis, indicando por tanto, que Cx43 tendría un efecto anti-adipogénico. Posteriormente Yamanouchi y cols⁴⁵ mostraron que la inhibición de la actividad de Cx43 promovía la adipogénesis. Este grupo estimuló cultivos celulares de músculo esquelético con ácido 18 α -glicirretínico (AGA), un inhibidor específico de proteínas “Gap Junction”, y observó una intensificación de la diferenciación celular hacia adipocitos, lo que significaba que la inhibición de la expresión y función de conexina inducía la diferenciación de músculo a adipocito. Experimentos adicionales del grupo de Schiller en cultivos celulares mostraron que la inhibición de Cx43 por AGA detuvo la maduración de células pre-osteoblásticas y estimuló la trans-diferenciación de osteoblasto a adipocito, paralelo a un incremento en la expresión de lipoproteína lipasa y PPAR γ 2, proteínas típicas expresadas en adipocitos maduros⁴⁶.

El papel de conexina en estadios iniciales de la adipogénesis fue analizado por el grupo de Yanagiya⁴⁷. Los experimentos realizados por este grupo de investigadores demostraron que el incremento típico en la síntesis de DNA y del número de células, característico de la etapa inicial de la diferenciación, fue inhibido por la presencia de AGA, llegando por tanto a la conclusión de que los canales de “Gap Junction” son esenciales para el proceso de expansión clonal mitótica durante la adipogénesis.

En un estudio más detallado de Cx43 durante las diferentes

etapas del proceso de adipogénesis realizado por Yeganeh y cols.⁴⁸, se determinó que en estados tempranos de diferenciación Cx43 es fuertemente fosforilada y adicionalmente translocada desde el retículo endoplasmático hacia la membrana plasmática. En estados intermedios y tardíos de la diferenciación, los niveles de fosforilación de la proteína disminuyen y Cx43 es retirada de la membrana celular para ser finalmente degradada por el proteosoma. Experimentos adicionales también mostraron que la inhibición de la degradación de conexina por el proteosoma resultó en la detención de la diferenciación adipogénica⁴⁸.

Más recientemente Chen y cols.⁴⁹ relacionaron la actividad de Cx43 y la lipólisis mediada por capsaicina. Este grupo demostró que la activación por capsaicina dietaria del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) afectó la acumulación de grasa visceral a través del incremento de calcio intracelular mediado por Cx43.

Además, actualmente existe nueva evidencia científica del papel de Cx43 en las patologías relacionadas con adipogénesis. De esta forma, por ejemplo, se ha reportado que ratones transgénicos portadores de una mutación en Cx43 -mutación G60S- expresaron un fenotipo de osteopenia temprana con un significativo incremento en la adiposidad de la médula ósea, lo que fue paralelamente acompañado por una reducción en la formación y función de canales de "Gap Junction". Este aumento en la diferenciación adipogénica fue debido quizás a la activación de ppar γ ²⁵⁰. Por otro lado, en la enfermedad de Chagas la expresión de Cx43 es sub-regulada en adipocitos pardos, pero en adipocitos blancos Cx43 es sobre-expresada, sugiriendo de esta forma que la infección con *Trypanosoma cruzi* altera el acoplamiento celular en el tejido graso⁵¹.

Estudios más recientes de Zhu y cols.⁵² demostraron un nuevo rol de Cx43 durante el "pardeamiento" de la grasa blanca en el tejido adiposo. Los resultados de esta investigación mostraron que los adipocitos "beige" que residen en el tejido adiposo blanco mostraron una mayor comunicación célula-célula vía canales de "Gap Junction" cuando se comparó respecto de la comunicación intercelular de los adipocitos blancos. Adicionalmente, cuando un adipocito blanco posee el potencial para transformarse en beige requiere de la expresión y actividad de Cx43, puesto que experimentos que involucraban la alteración del gen que codifica para Cx43 o la inhibición farmacológica de la actividad de esta proteína resultaron en la reducción del "pardeamiento" de adipocitos blancos.

Conclusiones

Hallazgos experimentales de los últimos años han fortalecido la hipótesis del importante rol que desempeña Cx43 en la regulación del proceso de adipogénesis. El incremento de la expresión de Cx43 en etapas tempranas y la posterior degradación de dicha proteína, en estados intermedio y tardíos, son imprescindibles para asegurar la continuidad de este proceso de diferenciación hasta la formación de un adipocito maduro. Por lo tanto, Cx43 surge como un potencial blanco terapéutico para el tratamiento o prevención de la obesidad y de enfermedades relacionadas con el tejido adiposo.

Bibliografía

1. Atalah E. Epidemiología de la Obesidad en Chile. Rev Med Clin Condes. 2012; 23(2):22.
2. Ratner R, Hernández P, Martel J, Atalah E. Calidad de la alimentación y estado nutricional en estudiantes universitarios de 11 regiones de Chile. Rev Med Chile. 2012;140(12):1571-9.
3. Nicolau R, Pujol J. Aspectos políticos y científicos del modelo de la transición nutricional: evaluación crítica y nuevos desarrollos. Sociedad Española de Historia Agraria. 2011.
4. Laurentin A, Schnell M, Tovar J, Domínguez Z, Pérez B, López M. Transición alimentaria y nutricional: Entre la desnutrición y la obesidad. An Venez Nutr. 2007;20(1):47-52.
5. Young L, Nestle M. La contribución de la ampliación de tamaño de las porciones a la epidemia de obesidad de Estados Unidos. Am J Public Health. 2002;92(2):246-9.
6. Bolaños P. Evolución de los hábitos alimenticios. De la salud a la enfermedad por medio de la alimentación. Trastor la Conduct Aliment. 2009;9:956-72.
7. Vandevijvere S, Chow C, Hall K, Umali E, Swinburn B. Aumento de la oferta de energía alimentaria como un importante motor de la epidemia de la obesidad: un análisis global. Vol. 93, Bull World Health Organ. 2015.
8. Dávila J, González J, Barrera A. Medicina social Panorama de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53(2):240-9.
9. Flegal K, Kruszon D, Carroll M, Fryar C, Ogden C. Tendencias en la obesidad entre los adultos en los Estados Unidos de 2005 a 2014. JAMA. 2016;315(21):2284.
10. Camp HS, Ren D, Lef T. Adipogenesis and fat-cell function in obesity and diabetes. Trends Mol Med. 2002;8(9):442-7.
11. Ye J, Gimble JM. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2011; 38(12):872-8.
12. Colaianni G, Brunetti G, Faienza MF, Colucci S, Grano M. Osteoporosis and obesity: Role of Wnt pathway in human and murine models. World J Orthop. 2014;5(3):242-6.
13. Dragojevič J, Logar DB, Komadina R, Marc J. Osteoblastogenesis and adipogenesis are higher in osteoarthritic than in osteoporotic bone tissue. Arch Med Res. 2011;42(5):392-7.
14. Gustafson B, Hedjazifaz S, Gogg S, Hammarstedt A, Smith U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(4):193-200.
15. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(12):885-96.
16. Lefterova MI, Lazar MA. New developments in adipogenesis. Trends Endocrinol Metab. 2009;20(3):107-14.
17. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. Nature. 2006;444(7121):847-53.
18. Shao X, Wang M, Wei X, Deng S, Fu N, Peng Q, Jiang Y, Ye L, Xie J, Lin Y. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ : Master Regulator of Adipogenesis and Obesity. Curr Stem Cell Res Ther. 2016;11(3):282-9.
19. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, Koder A, Evans RM. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. Mol Cell. 1999;4(4):585-95.
20. Shao X, Wang M, Wei X, Deng S, Fu N, Peng Q, Jiang Y, Ye L, Xie J, Lin Y. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ : Master Regulator of Adipogenesis

- and Obesity. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2016;11(3):282-9.
21. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi JK, Vidal-Puig A. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(1):16-24.
 22. Tong Q, Dalgin G, Xu H, Ting CN, Leiden JM, Hotamisligil GS. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. *Science*. 2000;290(5489):134-8.
 23. Revel J.P, Karnovsky M.J. Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of the mouse heart and liver. *J Cell Biol*. 1967;33(3):C7-C12.
 24. Davis L.M, Rodefeld M.E, Green K, Beyer E.C, Saffitz J.E. Gap junction protein phenotypes of the human heart and conduction system. *J Cardiovasc Electro-physiol*. 1995;6(10 Pt 1):813-22.
 25. Coutinho P, Qiu C, Frank S, Tamber K, Becker D. Dynamic changes in connexin expression correlate with key events in the wound healing process. *Cellular Biology*. 2003;27: 525-541.
 26. Weingart R, Maurer P. Action potential transfer in cell pairs isolated from adult rat and guinea pig ventricles. *Circ Res*. 1988 Jul;63(1):72-80.
 27. Vogel R., Weingart R. The electrophysiology of gap junctions and gap junction channels and their mathematical modelling. *Biol Cell*. 2002;94(7-8):501-10.
 28. Trosko J.E. The role of stem cells and gap junction intercellular communication in carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol*. 2003;36(1):43-8.
 29. Samoilova M, Li J., Pelletier M.R, Wentlandt K, Adamchik Y, Naus C.C, Carlen P.L. Epileptiform activity in hippocampal slice cultures exposed chronically to bicuculline: increased gap junctional function and expression. *J Neurochem*. 2003;86(3):687-99.
 30. Kwak B.R, Mulhaupt F, Veillard N, Gros D.B, Mach F. Altered pattern of vascular connexin expression in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(2):225-30.
 31. Peters N.S. Myocardial gap junction organization in ischemia and infarction. *Mi-crosc Res Tech*. 1995;31(5):375-86.
 32. Gutstein D.E, Morley G.E, Vaidya D, Lui F, Chen F.L, Stuhlmann H, Fishman G.I. Heterogeneous expression of gap junction channels in the heart leads to conduction defects and ventricular dysfunction. *Circulation*. 2001;104(10):1194-9.
 33. Saez J.C, Berthoud V.M, Branes M.C, Martinez A.D, Beyer E.C. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions. *Physiol Rev*. 2003;83(4):1359-400.
 34. García IE, Prado P, Pupo A, Jara O, Rojas-Gómez D, Mujica P, Flores-Muñoz C, González-Casanova J, Soto-Riveros C, Pinto BI, Retamal MA, González C, Martínez AD. Connexinopathies: a structural and functional glimpse. *BMC Cell Biol*. 2016;17 Suppl 1:17.
 35. Evans WH, Martin PE. Gap junctions: structure and function (Review). *Mol Mem-br Biol*. 2002;19(2):121-36.
 36. Goodenough D.A. Connexins, connexons, and intercellular communication. *Annu Rev Biochem*. 1996;65:475-502.
 37. Behrens J, Kameritsch P, Wallner S, Pohl U, Pogoda K. The carboxyl tail of Cx43 augments p38 mediated cell migration in a gap junction-independent manner. *Eur J Cell Biol*. 2010;89(11):828-38.
 38. Anumonwo J.M, Taffet S.M, Gu H, Chanson M, Moreno A.P, Delmar M. The car-boxyl terminal domain regulates the unitary conductance and voltage dependence of connexin40 gap junction channels. *Circ Res*. 2001;88(7):666-73.
 39. Moreno A.P, Chanson M, Elenes S, Anumonwo J, Scerri I, Gu H, Taffet S.M, Delmar M. Role of the carboxyl terminal of connexin43 in transjunctional fast voltage gating. *Circ Res*. 2002; 90(4):450-7.
 40. Palatinus J.A, Rhett J.M, Gourdie R.G. The Connexin43 Carboxyl Terminus and Cardiac Gap Junction Organization. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1818(8):1831-43.
 41. Gourdie R.G, Ghatnekar G.S, O'Quinn M, Rhett M.J, Barker R.J, Zhu C, Jourdan J, Hunter A.W. The unstoppable connexin43 carboxyl-terminus: new roles in gap junction organization and wound healing. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1080:49- 62.
 42. Meyer R.A, Laird D.W, Revel J.O, Johnson R.G. Inhibition of gap junction and adherens junction assembly by connexin and A- CAM antibodies. *J Cell Biol*. 1992;119(1):179-89.
 43. Segretain D, Falk M.M. Regulation of connexin biosynthesis, assembly, gap junction formation, and removal. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1662(1- 2):3-21.
 44. Azarnia R, Russell TR. Cyclic AMP effects on cell-to-cell junctional membrane permeability during adipocyte differentiation of 3T3-L1 fibroblasts. *J Cell Biol*. 1985;100(1):265-9.
 45. Yamanouchi K, Yada E, Ishiguro N, Nishihara M. 18alpha-glycyrrhetic acid induces phenotypic changes of skeletal muscle cells to enter adipogenesis. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20(6):781-90.
 46. Schiller PC, D'Ippolito G, Brambilla R, Roos BA, Howard GA. Inhibition of gap-junctional communication induces the trans-differentiation of osteoblasts to an adipocytic phenotype in vitro. *J Biol Chem*. 2001; 276(17):14133-8.
 47. Yanagiya T, Tanabe A, Hotta K. Gap-junctional communication is required for mitotic clonal expansion during adipogenesis. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(3):572-82. Yeganeh A, Stelmack GL, Fandrich RR, Halayko AJ, Kardami E, Zahradka P. Connexin 43 phosphorylation and degradation are required for adipogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(10):1731-44.
 48. Chen J, Li L, Li Y, Liang X, Sun Q, Yu H, Zhong J, Ni Y, Chen J, Zhao Z, Gao P, Wang B, Liu D, Zhu Z, Yan Z. Activation of TRPV1 channel by dietary capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca²⁺ influx. *Cardiovasc Diabetol*. 2015 Feb 13;14:22.
 49. Zappitelli T, Chen F, Aubin JE. Up-regulation of BMP2/4 signaling increases both osteoblast-specific marker expression and bone marrow adipogenesis in Gja-1Jrt/+ stromal cell cultures. *Mol Biol Cell*. 2015;26(5):832-42.
 50. Burke S, Nagajothi F, Thi MM, Hanani M, Scherer PE, Tanowitz HB, Spray DC. Adipocytes in both brown and white adipose tissue of adult mice are functionally connected via gap junctions: implications for Chagas disease. *Microbes Infect*. 2014;16(11):893-901.
 51. Zhu Y, Gao Y, Tao C, Shao M, Zhao S, Huang W, Yao T, Johnson JA, Liu T, Cypess AM, Gupta O, Holland WL, Gupta RK, Spray DC, Tanowitz HB, Cao L, Lynes MD, Tseng YH, Elmquist JK, Williams KW, Lin HV, Scherer PE. Connexin 43 Mediates White Adipose Tissue Beiging by Facilitating the Propagation of Sympathetic Neuronal Signals. *Cell Metab*. 2016;13;24(3):420-33.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción

Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS), REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST.



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net