

Atlas de Histología Vegetal y Animal

LA CÉLULA

MATRIZ EXTRACELULAR

Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Octubre 2021)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Introducción	1
2	Proteínas estructurales	3
3	Gúcidos. Proteoglicanos.	8
4	Glicoproteínas	14
5	Tipos	17

1 Introducción

En el viaje por la célula que propuso C. de Duve (A guide tour of the living cell. Scientific American books, vol. 2, 1984) un citonauta de tamaño molecular, al dirigirse a una célula de un tejido animal, antes de toparse con la membrana plasmática, tendría la sensación de estar avanzando por una jungla de troncos, ramas y lianas. A esta maraña es a lo que denominamos matriz extracelular: un entramado de moléculas, sobre todo proteínas y carbohidratos, que se disponen en el espacio intercelular y que son sintetizadas y secretadas por las propias células.

La matriz extracelular es un invento de los organismos pluricelulares. Es esencial para estos organismos puesto que permite la adhesión de las células para formar tejidos. Pero con el tiempo ha adquirido muchas más funciones: mantiene la integridad y aporta las propiedades mecánicas a los tejidos (tanto en animales como en vegetales), mantiene e influye en la forma celular, permite la comunicación intercelular, forma sendas por las que se mueven las células, modula la diferenciación y la fisiología celular, secuestra factores de crecimiento, etcétera. Las propiedades que tienen algunos tejidos como resistencia, dureza, elasticidad, hidratación o propiedades ópticas, dependen de su matriz extracelular.

La importancia de la matriz celular para el correcto funcionamiento de los tejidos y órganos se pone de manifiesto en numerosas patologías donde las alteraciones de algún componente de la matriz extracelular llevan a severos desórdenes como las osteoartritis, fibrosis y cáncer.

La cantidad de matriz extracelular depende del tipo de tejido considerado. En los animales, hay algunos como el epitelial y el nervioso que tienen muy poca matriz extracelular, mientras que en otros, como el tejido conectivo propiamente dicho, el cartílago o el hueso, constituye la mayor parte del tejido (Figura 1). La composición molecular de la matriz extracelular es típica de cada tejido y sus componentes son renovados continuamente por las células que la producen. Esto supone que la matriz extracelular está en constante renovación.

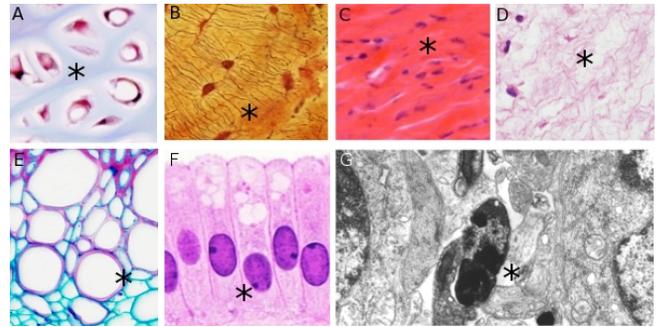


Figura 1: En esta imagen se presentan ejemplos de distintos tipos de matrices extracelulares teñidas con diferentes colorantes. Los asteriscos señalan la matriz extracelular. A) Cartílago hialino. B) Matriz ósea compacta. C) Conectivo denso regular (tendón). D) Conectivo gelatinoso del cordón umbilical. E) Paredes celulares del sistema vascular de un tallo de una planta. F) Células epiteliales. Obsérvese que prácticamente no hay sustancia intercelular. G) Imagen de microscopía electrónica del tejido nervioso donde prácticamente no existe matriz extracelular.

Las principales macromoléculas que componen la matriz extracelular de los animales son: proteínas estructurales, fundamentalmente fibrosas, como el colágeno y la elastina, y componentes no fibrilares como los glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas (Figura 2 y 3). Todos ellos interaccionan entre sí para formar el entramado funcional que es la matriz extracelular. En las plantas destacan la celulosa, hemicelulosa y lignina que forman la pared celular. Todas ellas se encuentran en un medio acuoso junto con otras moléculas de menor tamaño, además

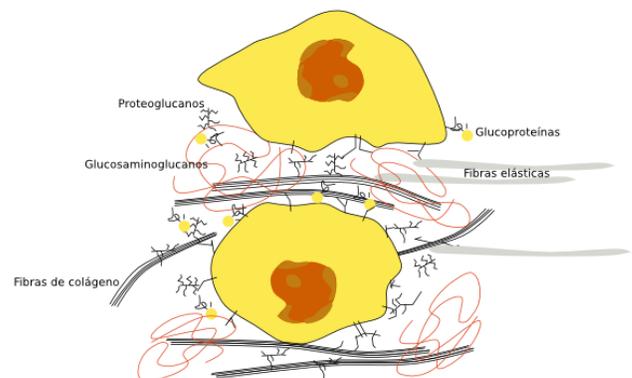


Figura 2: Esquema de las principales moléculas que aparecen en la matriz extracelular de un tejido conectivo de los animales.

de iones. Es la cantidad, la proporción y el tipo de cada una de estas macromoléculas lo que distingue a unas matrices extracelulares de otras.

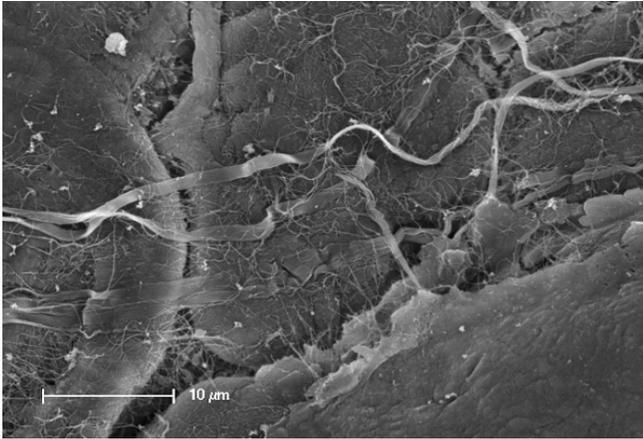


Figura 3: Imagen de microscopía electrónica de barrido de la matriz extracelular de la submucosa del digestivo de una rata. Las cintas largas son fibras de colágeno.

En los tejidos vegetales la pared celular se puede considerar, aunque no siempre hay acuerdo, como una matriz extracelular especializada con unas características muy diferentes a la de los tejidos animales. Su papel es crucial para dar rigidez a las células, y por extensión a la planta, es una barrera a la permeabilidad y protege frente a las agresiones mecánicas o frente a patógenos, entre otras funciones.

Las células interactúan con la matriz celular mediante proteínas transmembrana, principalmente las integrinas, las cuales se adhieren o reconocen a moléculas de la matriz extracelular, y otros receptores de membrana, así como a través de moléculas liberadas desde la propia matriz extracelular. La matriz extracelular aporta a las células señales moleculares para la diferenciación, supervivencia, migración y proliferación, y para mantener la homeostasis del tejido donde se encuentran.

2 Proteínas estructurales

La matriz extracelular de los animales está formada principalmente por proteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas, organizados en entramados diversos que constituyen las diferentes matrices extracelulares de los distintos tejidos. Las proteínas estructurales más abundantes son el colágeno y la elastina.

1. Colágeno

Se denomina colágeno a una familia de proteínas muy abundante en los animales, pudiendo representar del 25 al 30 % de todas las proteínas corporales. Tradicionalmente se ha usado el colágeno para fabricar pegamentos y colas, de ahí su nombre (del griego kola: pegamento). En los vertebrados hay unos 46 genes que sintetizan unas cadenas de aminoácidos denominadas cadenas alfa, las cuales se asocian de tres en tres para formar hasta 28 tipos de moléculas de colágeno diferentes (Figura 4). La combinación de cadenas alfa puede ser homotípica (todas las cadenas iguales) o heterotípica (cadenas diferentes). La principal misión del colágeno es crear un armazón que hace de sostén a los tejidos y que resiste las fuerzas de tensión mecánica. Actúa como las barras de acero que refuerzan el hormigón en los edificios. La organización de las moléculas de colágeno en estructuras macromoleculares tridimensionales es variada, pudiendo formar haces, matrices, etcétera. Las células se "agarran" a las moléculas de colágeno mediante diversas proteínas de adhesión como las integrinas, inmunoglobulinas, anexinas, etcétera. Otras moléculas de la matriz extracelular interactúan también con las moléculas de colágeno como proteoglicanos y glicoproteínas, trabando más todo la estructura.

2. Organización

Las moléculas de colágeno se caracterizan por:

a) Una composición poco frecuente de aminoácidos. En las moléculas de colágeno abunda el aminoácido glicina, y hay otros menos comunes como la hidroxilisina y la hidroxiprolina. La glicina se repite cada 3 aminoácidos (...-Gly - x - y - Gly - x - y -...), donde x e y suelen ser hidroxilisina e hidroxiprolina, respectivamente. Esta secuencia repetida con la glicina, y

debido al pequeño tamaño de este aminoácido, es la que permite la disposición en hélice levógira de las cadenas polipeptídicas formando así las cadenas alfa.

b) Pueden organizarse formando fibras, mallas o especializarse en formar uniones entre moléculas. Todo ello depende de la composición química de sus subunidades alfa y de los tipos de subunidades que lo formen (ver tabla).

Forman fibras. Son las más abundantes de todas las formas de colágeno y están formadas por repeticiones alineadas de moléculas de colágeno repetidas (Figuras 4, 5 y 6). De los colágenos que forman fibras el más frecuente es el tipo I, que abunda en huesos, cartílago y piel, y que representa el 90 % de todo el colágeno del organismo. Otros tipos abundantes son el II, presente en el cartílago hialino, y el III, que abunda en la piel y en los vasos sanguíneos. Igual que hay moléculas heterotípicas (cadenas alfa diferentes), también hay fibras heterotípicas formadas por más de un tipo de colágeno. Por ejemplo, hay fibras de colágeno I que contiene también colágeno tipo III y V.

Forman mallas. Estos tipos de colágeno suelen organizarse en entramados moleculares que forman láminas. Se encuentran rodeando los órganos, rodeando células como las musculares, o formando la base de los epitelios. Entre éstos se encuentra el colágeno tipo IV que abunda en la lámina basal, localizada entre el epitelio y el tejido conectivo.

Se organizan en forma de pequeños filamentos arrosariados que se distribuyen en un entramado que ayuda a la cohesión de la matriz extracelular. Destaca el colágeno tipo VI.

Están asociados a otras fibras de colágeno y modulan la disposición, organización e interacción de dichas fibras con otros elementos del citoesqueleto. Por ejemplo, el colágeno tipo IX forma uniones entre los glicosaminoglicanos y las fibras de colágeno tipo II.

También existen moléculas de colágeno que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos y que se encuentran como moléculas transmembrana. Es el caso del colágeno tipo XIII y el tipo XVII. Estos colágenos operan como receptores y están relacionados con la adhesión y movilidad. El colágeno tipo XVII forma parte de la estructura de los hemidesmosomas.

Tipo	Cadenas	Disposición	Asociaciones	Distribución
Forman fibras				
I	$\alpha 1, \alpha 1, \alpha 2(I)$	Fibras	I, III, V, XII, XIV	Hueso, tendones, ligamentos, piel, dentina, córnea
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Fibras	II, IX, XI	Cartílago hialino, humor vítreo, notocorda
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibras	III, I	Piel, vasos sanguíneos, órganos internos
V	$\alpha 1, \alpha 1, \alpha 2(V)$ $\alpha 1, \alpha 1, \alpha 3(V)$	Fibras	V, I	Membranas fetales, piel, hueso, placenta, membranas sinoviales
XI	$\alpha 1(XI), \alpha 2(XI), \alpha 1(II)$	Fibras	XI, II	Cartílago hialino
Forman mallas				
IV	$\alpha 1, \alpha 1, \alpha 2(IV)$ $\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5(IV)$ $\alpha 5, \alpha 5, \alpha 6(IV)$	Redes	IV, perlecano, laminina, integrinas	Láminas basales
VIII	$[\alpha 1(VII)]?$ $[\alpha 2(VII)]?$	Redes hexagonales	VIII	Córnea
X	$[\alpha 1(X)]_3$	Redes hexagonales		Hueso en formación
Forman filamentos arrosariados				
VI	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3(VI)$	Fibrillas arrosariadas	I, II, XIV, IV	Vasos sanguíneos, piel y discos intervertebrales. Amplio distribución.
VII	$\alpha 1(VII)_3$	Fibrillas de anclaje	VII, IV	Lámina basal de epitelios
Asociados a fibras de colágeno.				
IX	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3(IX)$	Asociados a fibras	Glucosaminoglucanos, II	Cartílago hialino, cuerpo vítreo
XII	$\alpha 1(XII)_3$	Asociados a fibras	Glucosaminoglucanos, I	Piel, tendones embrionarios
XIV	$\alpha 1(XIV)_3$	Asociados a fibras	I	Piel, tendón, córnea, y cartílago articular.
XVI	$\alpha 1(XVI)_3$	Asociado a fibras	II, XI	Conectivo.
XIX	$\alpha 1(XIX)_3$	Asociado a fibras		Membranas basales
Con dominios transmembrana				
XIII	$\alpha 1(XIII)_3$	Transmembrana		
XVII	$\alpha 1(XVII)_3$	Transmembrana	Hemidesmosomas, lámina basal	Unión entre dermis y epidermis

Figura 4: Distintas moléculas de colágeno (tipo) según la composición de las tres cadenas de polipéptidos (cadenas), su organización (disposición), las moléculas con las que interaccionan (asociaciones), y su localización en el organismo (distribución). (Modificado de Pollard et al., 2008)

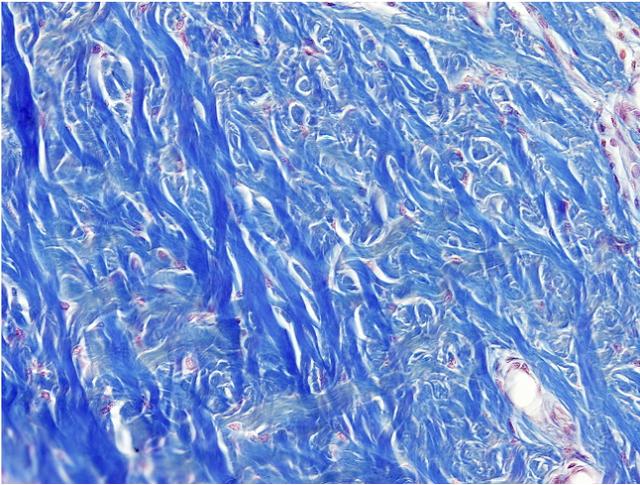


Figura 5: Fibras de colágeno de la dermis. Tinción: tricrómico de Masson.

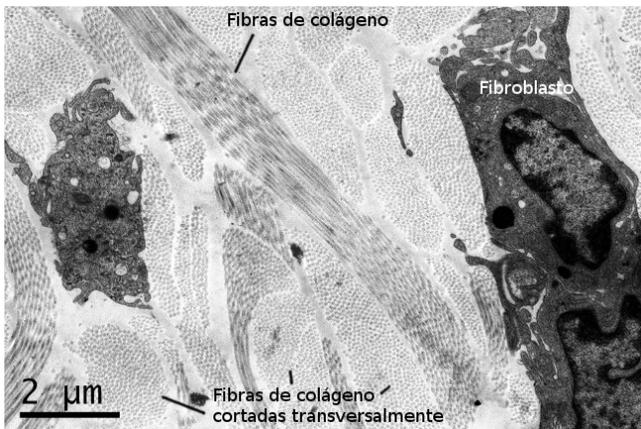


Figura 6: Fibras de colágeno en la matriz extracelular del tubo digestivo. Microscopía electrónica de transmisión.

Síntesis

Independientemente del tipo, la síntesis de las moléculas de colágeno ocurre en forma de precursor (Figura 7). El colágeno se sintetiza en el interior celular en forma de procolágeno. En primer lugar se sintetizan las cadenas alfa inmaduras en el retículo endoplasmático, donde son modificadas. Las prolinas y lisinas son hidroxiladas para dar hidroxiprolinas e hidroxilisinas, pudiendo representar ambas hasta el 20 % de la molécula de colágeno. También se lleva a cabo glicosidación (del tipo O-glicosidación). En este momento se asocian las cadenas alfa de 3 en 3 gracias a puentes de hidrógeno y a puentes disulfuro, para formar las moléculas de procolágeno. Éstas son recono-

cidas por receptores transmembrana y empaquetado en vesículas recubiertas por COPII. Estas vesículas, de unos 500 nm de diámetro, han de ser diferentes puesto que las moléculas de procolágeno son como varillas rígidas de unos 300 nm (las vesículas típicas COPII miden entre 60 y 90 nm). El procolágeno pasa por el aparato de Golgi, no se sabe muy bien cómo, desde donde es exocitado al exterior celular. Es destacable que algunas células pueden seleccionar el dominio celular donde se liberará un determinado tipo de colágeno. Independientemente de esto, durante, o tras la liberación, sufre una acción enzimática que elimina una secuencias terminales de cada cadena alfa por metaloproteinasas específicas, transformando el procolágeno en colágeno. Estas secuencias terminales impedían que el procolágeno se ensamblara espontáneamente en el interior celular. Antes se pensaba que todo el procesamiento del procolágeno y el ensamblado de las fibrillas era extracelular, pero parece que empieza antes de su completa exocitosis en compartimentos entre el aparato de Golgi y la membrana plasmática.

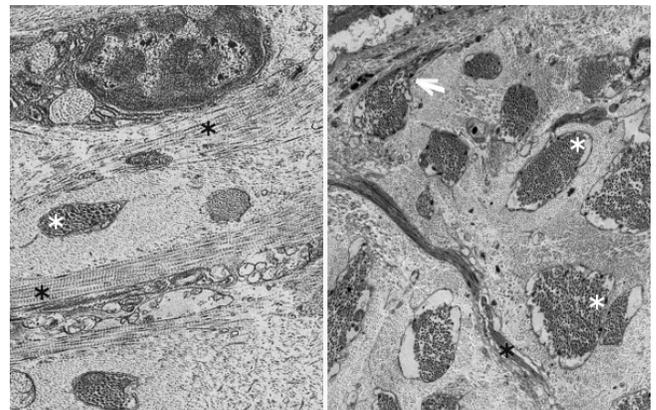


Figura 7: Imagen obtenida con un microscopio electrónico de transmisión a partir de tejido conectivo de un invertebrado marino, la oreja de mar. Con los asteriscos negros se indica el colágeno ya ensamblado en el exterior celular, mientras que con los asteriscos blancos las grandes vesículas intracelulares llenas de moléculas de procolágeno. La flecha blanca indica un posible punto de liberación de las moléculas de procolágeno al espacio extracelular.

Las moléculas de colágeno, sin cadenas terminales, se ensamblan automáticamente para formar las fibrillas de colágeno, que a su vez se unen para formar las fibras de colágeno (Figuras 7 y 8). La formación de las

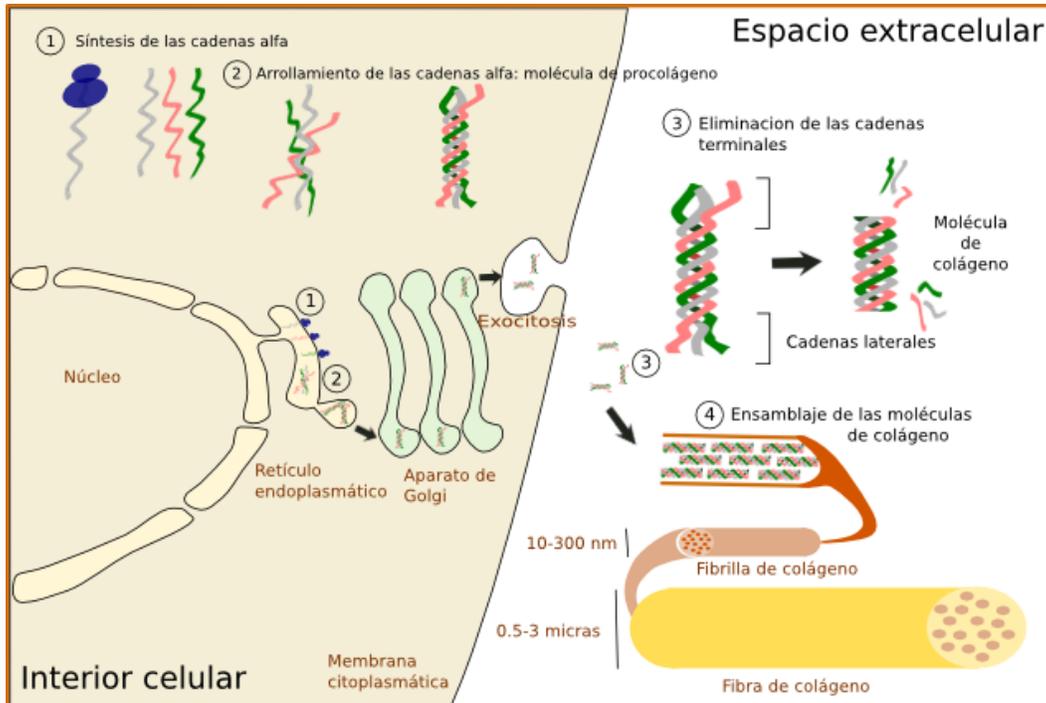


Figura 8: Esquema de la síntesis de las fibras de colágeno.

fibras de colágeno, sin embargo, parece estar controlada por la participación de los colágenos tipo V y XI. En concreto el colágeno tipo V parece imprescindible para la formación final de las fibras de colágeno ya que si se elimina no se observan tales fibras. La forma y el crecimiento de las fibras de colágeno se ven afectados por otras moléculas como algunos proteoglicanos como la decorina, fibromodulina y limicano. En la fase final de ensamblaje, y para dar estabilidad a la fibra, se forman enlaces covalentes por enzimas como la lisil oxidasa.

El colágeno se sintetiza principalmente por fibroblastos, miofibroblastos, osteoblastos y condrocitos. Aunque, en general, todas las células de un tejido pueden contribuir a la síntesis de matriz extracelular. Por ejemplo, algunas moléculas de colágeno son también sintetizadas por otros tipos celulares tales como las células epiteliales.

3 Fibras elásticas

La elastina es un polímero proteico insoluble abundante en muchas matrices extracelulares y aparece como un componente de las denominadas fibras

elásticas (Figuras 9 y 10). El principal componente de las fibras elásticas es la tropoelastina. Esta proteína se libera a la matriz extracelular y forma agregados amorfos entre los que se establecen enlaces covalentes. La tropoelastina posee una larga cadena de aminoácidos en la que hay numerosas secuencias con aminoácidos hidrófobos, separadas por otras secuencias que contienen parejas de glicinas y otros aminoácidos pequeños como la lisina. Esta composición de aminoácidos es la que confiere las propiedades elásticas, puesto que los aminoácidos hidrófobos permiten la disposición en estructuras arrolladas y la lisina la formación de α -hélices. De manera que en ambientes acuosos la tropoelastina adopta un disposición globular, pero que se puede estirar cuando se somete a fuerzas mecánicas. Cuando estas fuerzas desaparecen la proteína se vuelve de nuevo globular. Los aminoácidos no hidrófobos son los puntos donde se enlazan dos moléculas de tropoelastina próximas para formar el polímero de elastina. El alto contenido en aminoácidos hidrófobos hace a la tropoelastina una de las proteínas más resistentes y durables de la matriz extracelular. La tropoelastina parece ser una invención de los vertebrados, puesto que no se ha

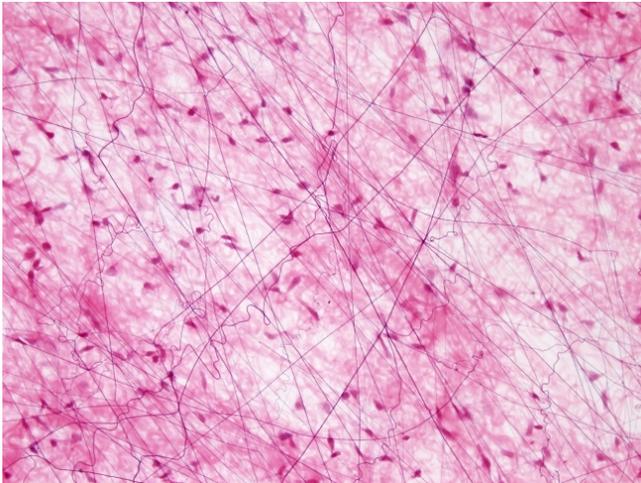


Figura 9: Fibras elásticas del tejido conectivo.

encontrado en invertebrados.

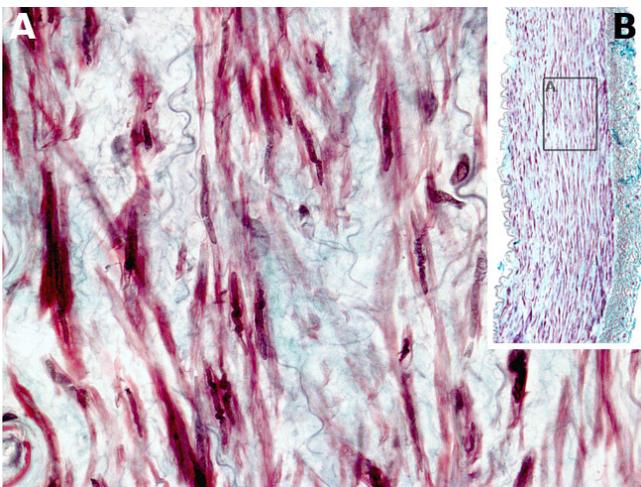


Figura 10: Fibras elásticas de la pared de una arteria elástica.

Al contrario que las fibras de colágeno, las fibras elásticas tienen la capacidad de estirarse en respuesta a las tensiones mecánicas y de contraerse para recu-

perar su longitud inicial en reposo gracias a las propiedades de la tropoelastina. Una fibra elástica está formada por el material amorfo de tropoelastina, que representa el 90 %, y por una cubierta formada por las denominadas microfibrillas de fibrilina y por otras glicoproteínas y proteoglicanos en menor proporción (Figura 11). La elasticidad de nuestros tejidos depende de las fibras elásticas. Estas fibras se encuentran sobre todo en la dermis, en las paredes de las arterias, en el cartílago elástico y en el tejido conectivo de los pulmones. La concentración de fibras elásticas varía entre tejidos. Por ejemplo, llega hasta el 70 % de la matriz extracelular en los ligamentos. Con el tiempo, la cantidad de fibras elásticas disminuye en los tejidos y los órganos y estructuras se vuelven más rígidas, como por ejemplo los vasos sanguíneos. Además de la elasticidad, otras funciones de las fibras elásticas son aportar sostén a los tejidos o regular la actividad de los factores de crecimiento TGF- β mediado por la fibrilina.

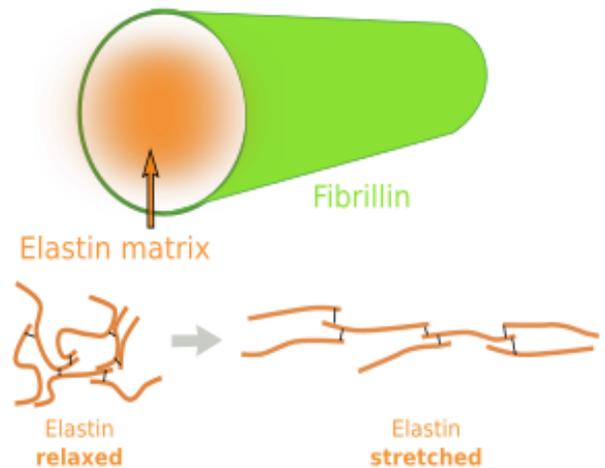


Figura 11: Esquema de una porción de una fibra de elastina. Las moléculas de elastina están unidas entre sí mediante enlaces entre las regiones ricas en el aminoácido lisina (Modificado de Kielty 2007).

3 Gúcidos. Proteoglicanos.

La matriz extracelular está formada por proteínas y glúcidos en un medio acuoso. En los tejidos animales las proteínas colágeno, las fibras elásticas y otras moléculas presentes en la matriz extracelular se encuentran embebidas en un medio compuesto fundamentalmente por polímeros no ramificados de glúcidos y agua. Los glúcidos corresponden sobre todo al tipo de los denominados glicosaminoglicanos o mucopolisacáridos. En las paredes celulares de las células vegetales no existen glicosaminoglicanos sino sobre todo celulosa, que es un polímero de glucosa.

1. Glicosaminoglicanos

Son polímeros no ramificados de azúcares que pueden formar cadenas muy largas. Están formados por repeticiones de parejas de monosacáridos donde uno de los azúcares tiene un grupo amino (N-acetilgalactosamina o N-acetilglucosamina) y el otro es normalmente la galactosa o el ácido glucurónico. Estos azúcares poseen grupos carboxilo (COO-) y pueden tener grupos sulfatos (SO₃-), cuyas cargas negativas permiten una fuerte y abundante asociación con moléculas de agua, aportando una gran hidratación a la matriz extracelular (Figura 12). Los glicosaminoglicanos son moléculas poco flexibles por lo que ocupan un gran volumen y gracias a su fuerte hidratación hacen que la matriz extracelular se comporte como un gel. Esto permite que los tejidos que poseen una alta proporción de glicosaminoglicanos puedan resistir fuertes presiones mecánicas y además favorece una alta tasa de difusión de sustancias entre las células. Los tipos más comunes de glicosaminoglicanos son el ácido hialurónico y los glicosaminoglicanos que forman proteoglicanos: condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y heparán sulfato.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico o hialuronato es un caso especial de glicosaminoglicano puesto que no forma enlaces covalentes con otras moléculas de la matriz extracelular, se sintetiza por enzimas localizados en la membrana plasmática y no posee grupos sulfatos. Está compuesto por parejas de azúcares formadas por la N-acetil-D-glucosamina y el ácido D-glucurónico,

que pueden llegar hasta las 20.000 repeticiones. Se suele asociar con las moléculas de colágeno o a proteoglicanos, confiriendo a la matriz extracelular elasticidad, resistencia y lubricación. Su función es muy importante durante el desarrollo o en lugares del organismo donde se produce una fuerte proliferación celular puesto que facilita el desplazamiento celular y difusión molecular. Al ser una molécula grande y poco flexible ocupa un volumen grande dejando muchos espacios. También aparece en aquellos lugares donde se produce una fuerte fricción como en el cartílago de las articulaciones.

Otros

Los demás tipos de glicosaminoglicanos están sulfatados y unidos covalentemente a cadenas de aminoácidos formando los denominados proteoglicanos (ver más abajo). El condroitín sulfato es un glicosaminoglicano sulfatado compuesto por repeticiones de parejas de N-acetil-galactosamina y ácido glucurónico. Es abundante en el cartílago y tejido nervioso. El dermatán sulfato está formado por ácido glucurónico o ácido idurónico más N-acetil-galactosamina. El queratán sulfato es un polímero de parejas de N-acetil-glucosamina más galactosa, con los azúcares mostrando distinto tipo de sulfatación. El heparán sulfato lo producen la mayoría de las células. Es un componente esencial de la lámina basal, donde constituye la mayor parte de ésta. Todos estos glicosaminoglicanos tienen muchas cargas negativas, lo que hace que se asocien fácilmente con otras moléculas como factores de crecimiento o quimiocinas, lamininas y fibronectinas. El derivado del heparán sulfato, la heparina, sólo la producen los mastocitos. La heparina es un antitrombótico muy usado en medicina como anticoagulante. Está formado por dímeros de N-acetil-glucosamina más ácido glucurónico o ácido idurónico, igual que el hialuronato, pero con distintos tipos de enlaces entre azúcares, los cuales son sulfatados. Todos estos glicosaminoglicanos están unidos covalentemente a cadenas de aminoácidos formando los denominados proteoglicanos.

2. Proteoglicanos

Un proteoglicano es una molécula compuesta por la unión covalente entre una cadena de aminoácidos

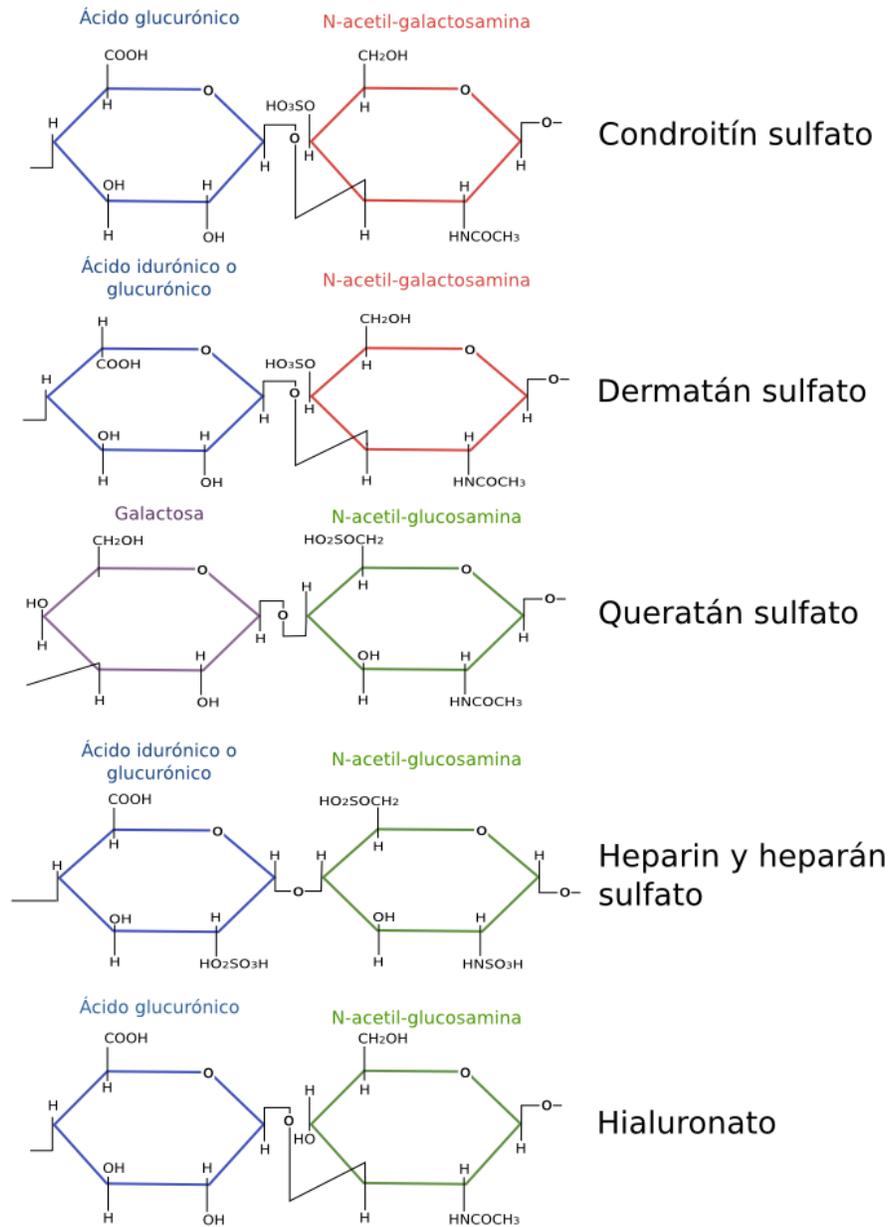


Figura 12: Composición de los principales grupos de glicosaminoglicanos (Modificado de Lamoureux, 2007).

y uno o varios glicosaminoglicanos sulfatados (Figura 13). Los glicosaminoglicanos se unen a los péptidos a través de residuos del aminoácido serina. Es una familia de moléculas ubicua en los tejidos animales y son elementos esenciales del espacio pericelular. Virtualmente todas las células son capaces de sintetizar proteoglicanos y secretarlos, dejarlos en sus membranas o almacenarlos en gránulos. Una célula es capaz de sintetizar varios tipos de proteoglicanos. Los proteoglicanos son sintetizados en el interior celular. La parte proteica se sintetiza en el retículo endoplasmático, donde también se inicia la adición de glúcidos. Sin embargo, la elongación de las cadenas de repeticiones de glicosaminoglicanos y la sulfatación se produce en el lado trans del aparato de Golgi. La mayoría de los proteoglicanos son exocitados al espacio intercelular, pero algunos formarán parte de la membrana plasmática gracias a que su parte proteica contiene secuencias de aminoácidos hidrófobos que se insertan entre las cadenas de ácidos grasos de la membrana.

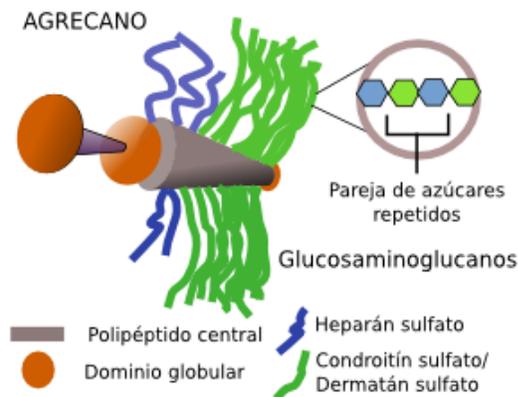


Figura 13: Esquema de un proteoglicano, el agrecano (Modificado de Lamoureux, 2007).

Los proteoglicanos se diferencian sobre todo en la secuencia y en la longitud de la cadena de aminoácidos (desde 100 a 4000 aminoácidos). Relativamente pocas proteínas (o cadenas de polipéptidos) pueden tener unidos glicosaminoglicanos covalentemente (unas 17 para el heparán sulfato, 20 para condroitín/dermatán y 8 para el queratán). Ello no impide que se puedan producir una gran diversidad de proteoglicanos. Por ejemplo, se diferencian en el número y en el tipo de moléculas de glicosaminoglicanos que tiene unidos. Así, la decorina tiene una sola molécula mientras que

el agrecano contiene más de 200. También el grado de sulfatación y en la distribución de los grupos sulfatos en la moléculas de glicosaminoglicano. Por ejemplo, el grado de sulfatación varía con la edad, tejido y patología.

Los proteoglicanos se pueden agrupar en varias familias. Los lecticanos poseen una parte proteica con un extremo amino globular que interactúa con el hialuronato, un dominio central de condroitín sulfato y otro dominio terminal que actúa como una lectina tipo C. Posee sobre todo condroitín sulfato y, a veces, queratán sulfato. Son miembros de este grupo el agrecano, versicano, neurocano y brevicano. El agrecano abunda en el cartílago, el brevicano y neurocano se expresan en tejido nervioso, y el versicano en tejido conjuntivo. El grupo denominado SLRP se caracteriza por tener muchas repeticiones del aminoácido leucina y está unido a condroitín o dermatán sulfato y a queratán sulfato. Miembros de este grupo son la decorina, biblicano, fibromodulina o el queratocano. Una función de los proteoglicanos SLRP es estabilizar la fibras de colágeno. Un grupo importante es el formado por los proteoglicanos que contienen heparán sulfato. Pueden encontrarse de tres maneras: unido a la superficie celular a través del receptor CD44v3 (como los sindecanos), unido covalentemente a los glucosil-fosfatidilinositoles de la membrana (como los glipicanos) o libres en la matriz (tales como la agrina, el colágeno tipo XVIII y el perlecán). Hay un grupo heterogéneo de proteínas entre las que se encuentran el receptor CD44, proteína precursora amiloide y algunos colágenos (IX, XII, XIV y XVIII) que pueden tener unidas o no moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados. Es decir, serían proteoglicanos a "tiempo parcial".

La actividad biológica de los proteoglicanos depende en gran medida del peso molecular, monosacáridos que poseen y las uniones entre los disacáridos de los glicosaminoglicanos. Todos los glicosaminoglicanos tienen cargas negativas, pero la cantidad de cargas es una característica fundamental para su función. Esta carga negativa se asocia a la cantidad de grupos sulfato que posean, excepto en el ácido hialurónico, donde las cargas se deben al ácido glucurónico. La variación en la posición de los grupos sulfatos hace que una misma cadena de azúcares

pueda convertirse en cientos de moléculas diferentes. Estas funciones son: hidratación, resistencia a presiones mecánicas, lubricantes, afectan a la diferenciación, la movilidad y la fisiología celular, etcétera. Su acción mecánica es esencial en los cartílagos y en las articulaciones. Pero además son puntos de anclaje de las células a la matriz extracelular que les rodea, bien por su acción directa al ser moléculas integrales de la membrana plasmática, porque forman uniones con fosfolípidos de la membrana o porque son reconocidos por proteínas de adhesión como las integrinas, presentes en las membranas plasmáticas. Es interesante resaltar que los proteoglicanos sulfatados son escasos en los nichos de las células madres.

Los proteoglicanos pueden crear una barrera pericelular física y química. Las redes perineuronales son porciones de matriz extracelular que rodean el soma y dendritas proximales de neuronas del sistema nervioso central, donde podrían participar en la plasticidad, formación de nuevas sinapsis, etcétera. Su déficit está relacionado con ciertas patologías. Estas redes son inhibidores físicos que limitan la plasticidad neuronal.

Los glicosaminoglicanos sulfatados son también lugares de secuestro de proteínas cargadas, para su posterior uso. En algunas ocasiones la interacción de los glicosaminoglicanos con las proteínas provocan un cambio de conformación de éstas últimas, llevando a su activación o inactivación. Un ejemplo, es la heparina, la cual activa a la molécula antitrombina para que una a la trombina y factor X, con lo que se evita la coagulación sanguínea. Otro ejemplo es la fibronectina, la cual tras interactuar con glicosaminoglicanos cambia su conformación y expone más dominios con los que interactuar con otras moléculas de la matriz extracelular. Otra función de los glicosaminoglicanos es actuar como correceptores, de manera que la unión al receptor aumenta la afinidad por el ligando.

3. Pared celular

La celulosa es el principal componente de las paredes vegetales, la matriz extracelular de las plantas. Aunque algunos autores consideran que la pared celular de las plantas no se puede incluir en la categoría de matriz extracelular por sus características

propias, nosotros la consideraremos como un tipo muy especializado de matriz extracelular. La celulosa es una estructura paracrística compuesta de un polisacárido formado por monómeros de glucosa (más de 500 por molécula) unidos mediante enlaces tipo $\beta(1-4)$ (Figura 14). Las moléculas de glucosa se asocian entre sí mediante enlaces de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals para formar estructuras denominadas microfibrillas de celulosa, formadas por unas 50 moléculas de celulosa orientadas con la misma polaridad. Las microfibrillas se asocian entre sí mediante enlaces formados entre ellas y por otros glúcidos, principalmente la hemicelulosa y las pectinas, que resultan en las fibrillas y fibras de celulosa, visibles al microscopio óptico.

Al igual que ocurre con el hialuronato (ácido hialurónico), la celulosa se sintetiza en la membrana celular gracias a la acción de la celulosa sintasa, una proteína transmembrana con una secuencia de aminoácidos que cruza 8 veces la membrana celular (Figura 15). Hay unos 30 genes que codifican para distintas isoformas de celulosa sintasa. Esta enzima recoge las unidades de glucosa activada (UDP-glucosa) en el citosol, les hace cruzar la membrana y las enlaza en el exterior celular. Hasta 36 enzimas celulosa sintasa se unen en un punto de la membrana plasmática para formar el denominado complejo de celulosa sintasa, que tiene forma de roseta y es tan grande que se puede observar con el microscopio electrónico. Cada roseta puede sintetizar hasta 36 moléculas de glucosa simultáneamente. Las moléculas de celulosa que polimerizan próximas se unen lateralmente mediante puentes de hidrógeno. Estas moléculas nuevas de celulosa también se van asociando con las microfibrillas que ya había antes formándose pilas de estas microfibrillas, fibrillas y fibras de celulosa.

Un aspecto interesante de la síntesis de celulosa es la orientación de las moléculas que se van sintetizando, ya que determina la orientación de las microfibrillas y posteriormente de las fibras de celulosa. El crecimiento de las plantas es sobre todo por crecimiento del tamaño celular, el cual se produce por presiones hidrostáticas. Una célula crece hacia donde menos resistencia encuentre, lo cual depende de la resistencia que oponga la pared celular. La orientación

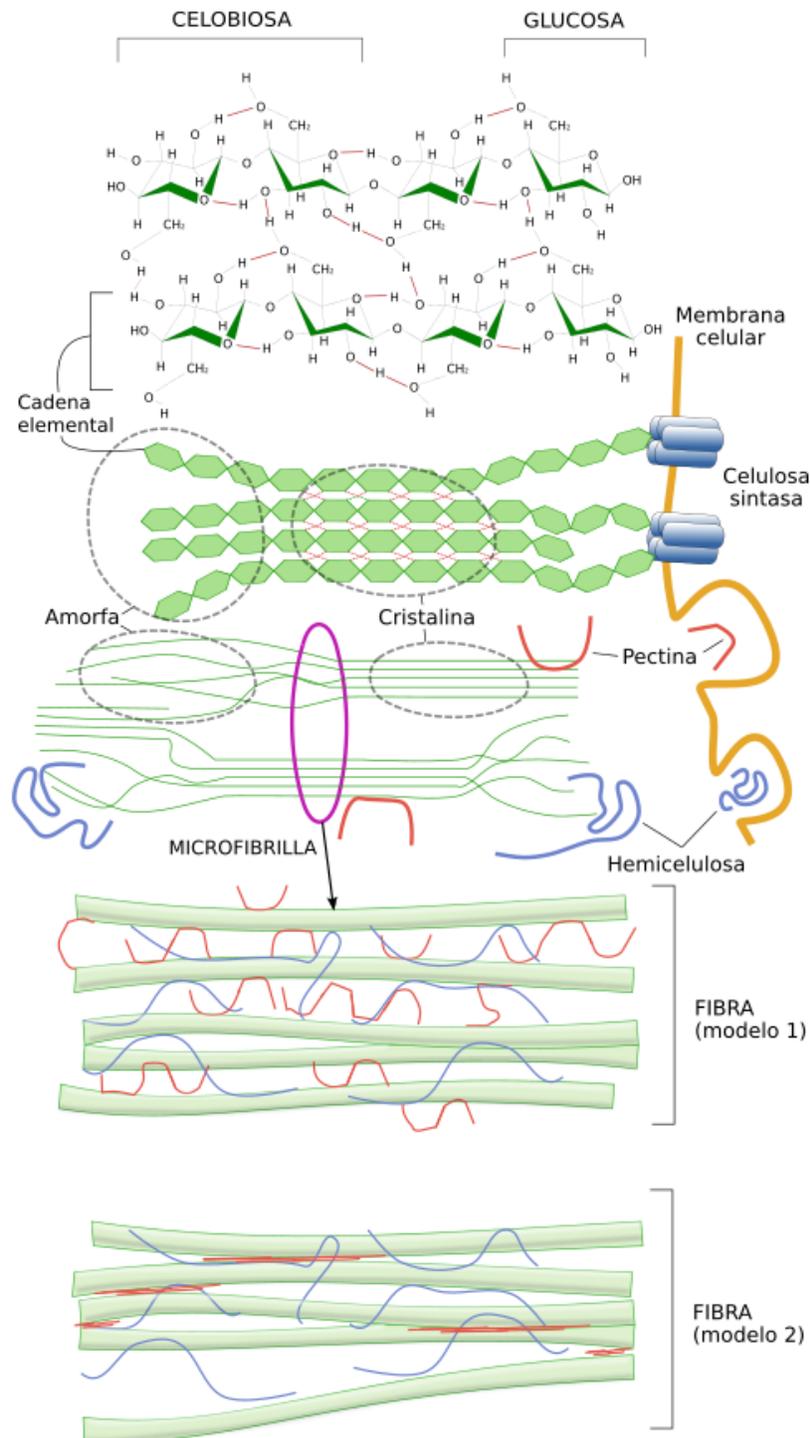


Figura 14: Organización de las moléculas de celulosa. Las glicoproteínas no se han representado. La organización detallada de las microfibrillas de celulosa no se ha resuelto todavía y se proponen dos modelos. En uno de ellos (modelo 2) las pectinas juegan un papel preponderante.

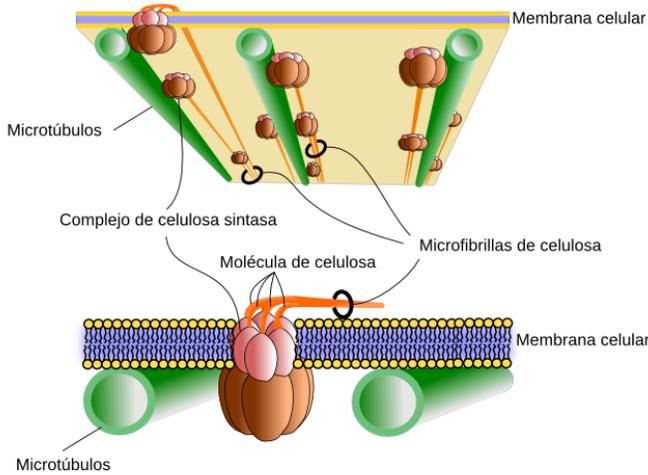


Figura 15: Síntesis y orientación de las fibrillas de celulosa guiada por los microtúbulos. Los complejos sintetizadores de celulosa se desplazan a medida que van sintetizando la celulosa siguiendo los trayectos marcados por los microtúbulos (Modificado de McFarlane et al., 2014).

de la deposición de las moléculas de celulosa condiciona esa resistencia, de manera que hay menor resistencia en la dirección perpendicular a las fibras de

celulosa. La orientación de las fibras de celulosa está condicionada por los espacios por los que se puede mover la celulosa sintasa, que a su vez depende de la orientación de los microtúbulos corticales que se localizan justo debajo de la membrana plasmática, en el citosol (Figura 15). Estos microtúbulos son barreras que no pueden ser cruzadas por las enzimas sintasas de la celulosa. Estas enzimas se desplazan por la membrana a medida que van sintetizando fibrillas de celulosa pero sólo hacia donde les permiten los microtúbulos. Otros factores extracelulares e intracelulares pueden condicionar también la dirección del movimiento de estos complejos enzimáticos. De esta manera la célula puede controlar la orientación de las fibras de celulosa y por tanto su dirección de crecimiento, por ejemplo para que una estructura vegetal, tallos u hojas, crezcan hacia una fuente de luz. Además, de la orientación de las fibras de celulosa, la pared celular se hace más blanda en determinados lugares mediante la modificación química de la pectina (otro componente de la matriz extracelular) y por acidificación, y es en estos lugares donde también se encuentra menos resistencia y por tanto por donde crece la célula.

4 Glicoproteínas

Las células están adheridas a la matriz extracelular, la cual, a su vez, forma un entramado cohesionado gracias a la interacción entre las moléculas que la forman. La mayoría de estas uniones en la matriz extracelular son entre proteínas, pero también entre proteínas y azúcares. Hay tres tipos de uniones que dan cohesión a los tejidos: uniones entre moléculas de la matriz extracelular, uniones entre las células y la matriz extracelular y uniones entre células contiguas. Los dos últimos tipos se verán en el apartado de membranas puesto que participan moléculas transmembrana.

Las moléculas que favorecen que la matriz extracelular sea un entramado cohesionado son principalmente glicoproteínas, aunque no es esa sola su función. Las glicoproteínas establecen puentes entre las moléculas estructurales de la matriz extracelular, y entre ellas y las células. Tienen múltiples dominios de unión que reconocen y unen una gran variedad de moléculas, lo que les permite formar dichos entramados. Entre estas glicoproteínas destacan las fibronectinas, las lamininas y las tenascinas.

1. Fibronectinas

Las fibronectinas son glicoproteínas formadas por dos cadenas de polipéptidos unidos por uniones disulfuro (Figura 16). Poseen dominios en su estructura que permiten unirse al colágeno, a ciertos proteoglicanos, a glicosaminoglicanos, a la fibrina, a la heparina y a proteínas de la membrana plasmática celular como las integrinas. Por tanto establecen uniones entre moléculas de la matriz extracelular y entre moléculas de las células con la matriz extracelular. Es una de las principales responsables de trabar la matriz extracelular. Una vez liberadas a la matriz extracelular pueden interactuar entre sí para formar largas fibras en torno a la célula. Las moléculas de fibronectina se encuentran en prácticamente todos los tejidos y pueden aparecer formando fibras insolubles en los tejidos conectivos o solubles en el plasma de los fluidos corporales, como la sangre. Tienen un papel muy importante durante el desarrollo embrionario creando sendas por las que pueden migrar las células de un lugar a otro del embrión, y también es abundante en tejidos en procesos de remodelación.

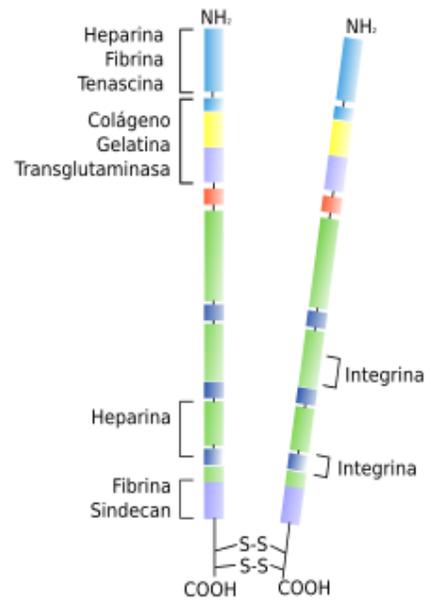


Figura 16: Síntesis y orientación de las fibrillas de celulosa guiada por los microtúbulos. Los complejos sintetizadores de celulosa se desplazan a medida que van sintetizando la celulosa siguiendo los trayectos marcados por los microtúbulos (Modificado de McFarlane et al., 2014).

2. Lamininas

Las lamininas son uno de los principales componentes de la lámina basal. Su estructura proteica está formada por tres cadenas de aminoácidos altamente glicosidadas unidas por puentes disulfuro (Figura 17). Estas cadenas son alfa, beta y gamma. Existen 5 tipos de cadenas alfa, 3 betas y 3 gamma, las cuales se combinan entre sí para formar diferentes tipos de lamininas, aunque no todas las combinaciones son posibles ya que se han aislado sólo 16 formas de laminina en humanos. La laminina es sintetizada por células epiteliales, musculares, neuronas y células de la médula ósea. Epitelio y células musculares depositan la laminina principalmente en las láminas basales que las separan del tejido conectivo. Aparte de su función estructural las lamininas afectan a la diferenciación y comportamiento celular gracias a que son reconocidas por las integrinas. Por ello, defectos en las lamininas suelen conllevar procesos patológicos. Son de las primeras glicoproteínas de la matriz extracelular que aparecen en el embrión.

3. Glicoproteínas matricelulares

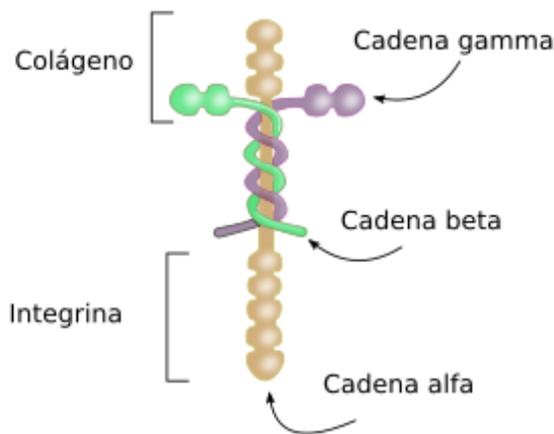


Figura 17: Esquema de una molécula de laminina. Está formada por tres cadenas de aminoácidos unidas. Se indican los dominios de la proteína que interactúan con otras moléculas produciendo adhesión. (Modificado de Mouw et al., 2014)

En torno a los años 90 del siglo pasado se comprobó que algunas proteínas de la matriz extracelular producían pérdida de adhesión de las células más que aumentarla y además cuando se bloqueaba el gen para estas proteínas los animales no parecían notarlo. Son proteínas que, aunque tienen lugares de reconocimiento para el colágeno, fibronectina y receptores celulares de superficie, su función no es eminentemente estructural. Estas glicoproteínas se caracterizan por ser secretadas de forma específica temporal y espacialmente por una gran diversidad de células, se asocian pero no forman parte necesariamente de la parte estructural de la matriz extracelular, pueden disminuir la adhesión de las células en ciertas circunstancias, están siempre presentes cuando los tejidos se están remodelando, y son abundantes durante el periodo embrionario. Es decir, son proteínas temporales más que constitutivas en la matriz extracelular.

La función principal de las proteínas matricelulares es modificar la actividad celular y favorecer la remodelación de la matriz extracelular. Esto ocurre durante el periodo embrionario y en la remodelación de los tejidos por causas naturales o patológicas. Son capaces de unirse a factores de crecimiento y modifican los efectos de estos factores en las células. Algunas de estas moléculas incluso tienen efectos en las células durante su fase intracelular, antes de ser liberadas a

la matriz extracelular. Proteínas matricelulares son, por ejemplo, la tenascina, fibulina, trombospondinam, osteopontina y la proteína SPARC.

Tenascinas

Las tenascinas forman una familia de glicoproteínas de gran tamaño presentes en la matriz extracelular con una estructura molecular hexamérica modular (Figura 18). Se producen diferentes tipos de tenascina por maduración alternativa de su ARN mensajero. Hay varios tipos. La tenascina-C fue el primer tipo descubierto y se libera a la matriz extracelular de tendones, huesos y cartílago durante el desarrollo embrionario, pero también en otros tejidos del embrión. La tenascina-C no se expresa mucho en tejidos adultos pero sí cuando ocurren daños tisulares como en los infartos cardíaco. La tenascina-R es abundante en el sistema nervioso, tanto durante el desarrollo como en el adulto. La tenascina-X es abundante en el tejido conectivo y se expresa mucho en músculos que tienen que hacer esfuerzos, como en los deportistas. También se han descrito las tenascinas Y y W. La tenascina-Y es el equivalente aviar de la tenascina-X. Como otras glicoproteínas, la tenascina cambia la cohesión de la matriz extracelular puesto que puede establecer enlaces con integrinas, fibronectinas, colágeno y proteoglicanos. En condiciones normales, cada tipo de tenascina se expresa en lugares concretos del organismo, que pueden cambiar según el estado de desarrollo, pero también pueden inducirse cuando hay reparación de tejidos, durante procesos tumorales o patológicos.

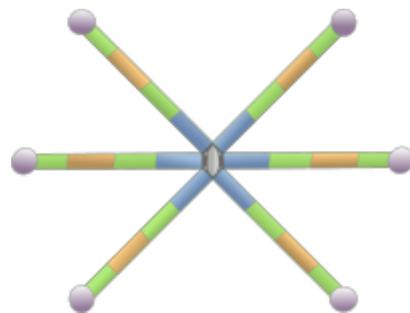


Figura 18: Esquema de la molécula de tenascina. Es una estructura modular donde se repite un polipéptido 6 veces, todos conectados entre sí. Cada color representa un dominio molecular.

Osteopontina

La osteopontina está presente en el hueso, relacionada con la mineralización y remodelación ósea, y en el riñón. En menos concentración aparece en el cartílago donde reconoce a proteoglicanos.

Fibulina

Las fibulina son un grupo de 7 glicoproteínas secretadas en muchos tejidos asociadas a la lámina basal, fibras elásticas y otros componentes de la matriz extracelular. Cada una de ellas se expresa de manera diferencial en diferentes del tejido y en diferentes etapas durante el desarrollo. La fibulina 5 es importante para la formación de las fibras elástica gracias a que puede unirse a la tropoelastina. Las fibulinas, además de su función en el entramado de la matriz extracelular afectan a la fisiología de las células. Así, estas proteínas se comportan como matricelulares y estructurales.

4. Metaloproteinasas. Remodelación de la matriz extracelular.

La matriz extracelular de los animales está en constante remodelación mediante la degradación de componentes y la producción de otros nuevos por parte de las células. La degradación de la matriz extracelular la llevan a cabo enzimas como las metaloproteinasas. Son enzimas que se asocian a la cara externa de la membrana plasmática (son secretadas) o forman parte integral de ella, siempre con su centro activo localizado extracelularmente. Inicialmente se producen en forma inactiva o prometaloproteinasas y para su activación es necesaria una proteólisis en su estructura, llevada a cabo por otras enzimas asociadas a la membrana plasmática. Existen unas 29 metaloproteinasas diferentes en mamíferos, cada una de las cuales tiene apetencia por distintos componentes de la matriz extracelular. Así, aunque no son totalmente específicas, se clasifican en colagenasas, gelatinasas, estromalisininas, matrilisininas, metaloproteinasas transmembrana y unidas a proteínas de membrana (Figura 19), y un grupo adicional heterogéneo. Cada grupo tiene un grupo de sustratos sobre el que tienen más apetencia. Las metaloproteinasas son capaces de degradar también receptores de membrana, proteínas de adhesión, citocinas, etcétera. Curiosamente se han en-

contrado metaloproteinasas en el núcleo.

Grupo	Tipos	Sustratos
Colagenasas	1, 8, 13, 18	Colágenos I, II, III Otras
Gelatinasas	2, 9	Colágenos IV
Estromalisininas	3 y 10	Fibronectina Laminina Gelatinas I, III, IV, V Fibras colágeno Proteoglicanos
Matrilisininas	7, 26	Fibronectina Gelatinas Plasminógeno
Asociadas a membrana		
Transmembrana	14, 15, 16, 24	
Unidas a membrana	17, 25	Colágeno I, II, III Otros

Figura 19: Principales grupos de metaloproteinasas, sus miembros (tipos), y los sustratos sobre los que actúan. El grupo heterogéneo no se ha incluido. (Adaptado de Berg et al., 2019)

Las metaloproteinasas no sólo intervienen en el mantenimiento de la matriz extracelular sino que son cruciales en procesos como el desarrollo, remodelación de la matriz extracelular inducida por estímulos, por ejemplo, hormonas, o en procesos patológicos tales como la inflamación, reparación de tejidos o metástasis tumoral. Otro papel importante de la metaloproteinasas es liberar moléculas que se encuentran ancladas en la matriz extracelular, las cuales actúan como señal sobre las células, y que se vuelven solubles tras la degradación de la matriz extracelular. Estas enzimas no sólo son producidas por los fibroblastos sino que también las sintetizan las células epiteliales, condrocitos, osteoclastos y leucocitos, además de células malignas como las tumorales.

5 Tipos

Como se ha mencionado, algunos tejidos pueden llevar a cabo las funciones que tienen encomendadas en el organismo gracias a las propiedades de sus matrices extracelulares, que varían en el tipo y en la cantidad de las moléculas que las componen. Esto es cierto para los tejidos animales y para los tejidos vegetales. A la matriz extracelular de las plantas se le denomina pared celular. Nosotros vamos a considerar a la pared celular como una matriz extracelular muy especializada, aunque no todos los autores la consideran como tal puesto que es radicalmente diferente a la que nos encontramos en los tejidos animales.

1. Pared celular

Las células vegetales no se entienden sin la pared celular y es una característica distintiva respecto a las células animales. Es la estructura de protección y el sostén de la célula vegetal y determina la forma y el tamaño celular, así como las características de los tejidos. Aporta a los tejidos vegetales resistencia a tensiones mecánicas, tanto de estiramiento como de compresión, y es la que permite el soporte de las partes aéreas de la planta. Una característica importante es que la pared celular sigue realizando su función incluso cuando las células que la sintetizaron han muerto, como ocurre en la madera de los árboles. La molécula más importante de la pared celular es la celulosa, la molécula orgánica más abundante de la Tierra. No todas las paredes celulares son iguales y sus características varían según los tejidos en los que se encuentran.

Capas

La pared celular varía en grosor según el tipo y la edad de la célula que la produce. Nos podemos encontrar hasta 3 capas en las paredes celulares: la lámina media, la pared primaria y la pared secundaria (Figura 20). Las células sintetizan estas capas en el orden descrito y siempre la capa más reciente es la que está más próxima a la célula. Todas las células tienen lámina media, que comparten con la célula contigua, y pared celular primaria, más o menos gruesa, pero sólo algunas desarrollan pared secundaria. La pared primaria permite a la célula crecer en tamaño

puesto que es extensible gracias a presiones hídricas, lo que se denomina turgencia celular. La pared celular secundaria se deposita en las células que tienen que resistir fuertes presiones o que forman los vasos conductores, y puede subdividirse en subcapas. La síntesis de pared secundaria implica que la célula ya no crecerá más puesto que no es extensible como la primaria. Posee normalmente aberturas por donde puede circular el agua entre células vecinas ya que es impermeable al agua.

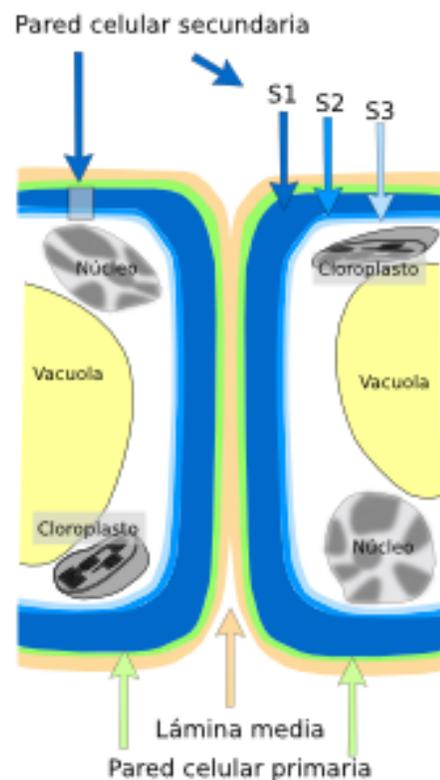


Figura 20: Organización de las diferentes capas de la pared celular de las células con crecimiento secundario

Componentes

La pared celular está formada fundamentalmente por 3 tipos de polisacáridos: celulosa, hemicelulosa y pectinas, además de proteínas y otras sustancias químicas. El principal componente de la pared celular es la celulosa, un polisacárido de glucosas conectadas con enlaces del tipo β 1-4. Las largas cadenas de glucosa se asocian paralelamente entre sí para formar microfibrillas, las cuales pueden tener un diámetro variable, que a su vez se asocian para formar las fibras

de celulosa. Estas fibras son visibles al microscopio y tienen una resistencia enorme a la tensión, parecida a la del acero. Las fibras de celulosa están formadas, además de por las microfibrillas, por hemicelulosa, pectinas, que también son glúcidos, y por glicoproteínas. La hemicelulosa está formada por cadenas de glúcidos que contienen xilosa, glucosa y manosa, los cuales establecen puentes entre las microfibrillas de celulosa y afectan a su grado de cristalización y a la fortaleza su entramado. Las pectinas son el tipo de polisacárido más variado de las paredes celulares primarias, mientras que están ausentes de las secundarias. Son polisacáridos heterogéneos, poseen ácido galacturónico y favorecen la interconexión de microfibrillas de celulosa. Son moléculas altamente hidrofílicas.

En la pared celular también hay otras moléculas. Algunas paredes especializadas contienen otros glúcidos como la calosa, que es un polisacárido que se sitúa entre la membrana de la célula y la porción celulosítica. La lignina es un polímero complejo de polifenoles que se deposita en las paredes celulares tras la síntesis de la pared celular secundaria secundaria y restringe la difusión de agua y aporta una gran resistencia mecánica. En las paredes celulares de los tejidos de protección como la epidermis se depositan sustancias como la cutina y la suberina, que son depósitos lipídicos que impiden la pérdida de agua de los tejidos y la entrada de patógenos. Las enzimas de la pared celular actúan en su remodelación. Otras proteínas presentes en la pared celular son las glicoproteínas, con un papel estructural.

2. Lámina basal

La lámina basal es una delgada capa de matriz extracelular que se encuentra en la base de todos los epitelios, también envolviendo a las células musculares, las células de la grasa y a las células nerviosas que se encuentran fuera del sistema nervioso central. Sus principales funciones son dar soporte físico y actuar como barrera con una permeabilidad selectiva. Aparece pronto en el desarrollo embrionario y sirve para separar y dar soporte a los tejidos. En los glomérulos del riñón es importante en la filtración de la sangre. A veces se confunde el término membrana basal y lámina basal en algunos tejidos como

el muscular. La membrana basal es en realidad la lámina basal más una capa más externa reticular fibrilar. La lámina basal está formada por varios tipos de moléculas que forman un entramado en forma de malla. Están presentes el colágeno tipo IV y VII, la laminina, el proteoglicano perlecano y la proteína nidogen. La lámina basal se une a las membranas celulares por la adhesión entre las integrinas, situadas en las membrana plasmática, y las lamininas.

3. Tejido conectivo propiamente dicho

El tejido conectivo propiamente dicho de tipo laxo está formado por una matriz extracelular poco densa formada sobre todo por hialuronato y proteoglicanos, con poca proporción de moléculas de colágeno y de fibras elásticas. Su principal misión es rellenar e hidratar espacios intercelulares y ser el medio por el que viajan una gran diversidad de células que se pueden encontrar en este tejido, además de los fibroblastos. Sin embargo, en el tejido conectivo propiamente dicho de tipo denso abundan las fibras de colágeno que se disponen paralelas a la tensión mecánica que soportan estos tejidos, como ocurre en los tendones, o de forma más desorganizada como ocurre en la dermis o en el sistema digestivo. En este tipo de matriz extracelular pueden ser abundantes las fibras elásticas, como ocurre en la pared de las arterias.

4. Tendón

El tendón es una de las estructuras de los animales donde más claramente se entiende que sus propiedades de resistencia y elasticidad dependen de las características de su matriz extracelular. En los tendones las fibras de colágeno se disponen paralelas a la dirección de la tensión mecánica, que sólo se produce en dicha dirección. Es una matriz muy rica en fibras de colágeno fibrilar hechas de colágeno I, II y III, entre las que se encuentran los fibroblastos (llamados tenoblastos). El colágeno representa del 65 al 80 % del peso seco de la matriz extracelular, mientras que la elastina es el 1 al 2 %. Ambos están embebidos en un medio muy hidratado rico en proteoglicanos.

El colágeno del tendón se organiza en tres niveles. En el primero se forman las microfibrillas (4 nm en diámetro) de colágeno alrededor de la célula. Estas

microfibrillas se mantienen semiflexibles de manera que pueden reorientarse según la dirección de la fuerza mecánica. A continuación se forman las fibrillas mediante la asociación de las microfibrillas. El tercer paso es la formación de fibras por crecimiento y asociación de las fibrillas. Las fibras pueden tener de 1 a 20 μm de diámetro y se agrupan en subfascículos rodeados de tejido conectivo que contiene nervios y vasos sanguíneos y linfáticos. Los subfascículos pueden tener de 15 a 400 μm de diámetro, y se asocian en fascículos de 150 a 1000 μm , y éstos en fascículos terciarios de 1000 a 3000 μm . A lo largo del tejido, glicoproteínas, glicosaminoglicanos y otras moléculas se asocian con las fibrillas y fibras y estabilizan toda la estructura.

5. Cartílago

La resistencia y elasticidad del cartílago es debida a la matriz extracelular producida por los condrocitos. Esta matriz extracelular está formada principalmente por fibras de colágeno tipo II que forman aproximadamente el 25 % de la masa seca, aunque también están presentes el colágeno tipo IX y XI en menor proporción. La segunda molécula más abundante son los glicosaminoglicanos, como el hialuronato, y proteoglicanos, los cuales se asocian para formar grandes agregados. Entre los proteoglicanos destaca el condroitín sulfato, siendo abundante el agregano. El colágeno resiste fuertes tensiones de estiramiento y los glicosaminoglicanos resisten grandes presiones mecánicas. En el cartílago de tipo elástico abundan las fibras elásticas y aporta elasticidad a estructuras tales como la faringe, la epiglotis o al pabellón auditivo. Condroitín sulfatos son los principales componentes del cartílago. El agregano es el más abundante en el cartílago articular.

6. Hueso

En el hueso existen fibras de colágeno tipo I inmersas en una matriz de cristales de fosfato cálcico (suponen dos tercios del peso seco del hueso). Ambos elementos aportan al hueso sus propiedades: el colágeno permite la elasticidad para que no sea frágil y los cristales de fosfato cálcico su dureza. La matriz extracelular del hueso contiene diversos tipos de proteoglicanos y de glicoproteínas en menores proporciones, aunque son muy importantes para la organi-

zación del colágeno, la mineralización y la reabsorción del hueso. El condroitín sulfato representan del 67 al 97 % de los glicosaminoglicanos del hueso.

7. Tejido nervioso

En el sistema nervioso hay muy poca matriz extracelular. Abundan el ácido hialurónico y los proteoglicanos, y hay poco porcentaje de moléculas como colágeno, elastina y glicoproteínas. Es decir, son matrices relativamente desorganizadas ricas en proteoglicanos, al igual que ocurre en el cartílago. En este caso, durante el desarrollo, la matrix se secreta por las neuronas y por la glía. El ácido hialurónico funciona como molécula estructural principal sobre la que se ensamblan las demás. Estas redes están formadas sobre todo por hialurónico, tenascina, y proteoglicanos como el condroitín sulfato (se han encontrado hasta 16 tipos diferentes.). Estas redes varían en composición dependiendo del estado de desarrollo. Por ejemplo, durante las primeras semanas de vida en mamíferos contienen neurocanos, versicanos y tenascina C, mientras que en adultos tienen más brevicanos y agreganos. Además, se ha visto que el condroitín sulfato tipo C es abundante en el sistema nervioso en embriones, decrece gradualmente tras el nacimiento y desaparece en adultos, para ser reemplazado por el condroitín sulfato tipo-A. Durante el desarrollo los proteoglicanos que forman estas redes son de mayor tamaño y forman redes menos compactas, con lo que la plasticidad neuronal prodría verse favorecida, mientras que son sustituidos en adultos por proteoglicanos más pequeños que forman redes más compactas, desfavoreciendo dicha plasticidad neuronal.

En torno a los cuerpos celulares, dendritas y segmentos iniciales del axón se forma una capa limítrofe de matriz denominada red perineuronales, la cual se organiza de forma más regular. Están formadas por ácido hialurónico, proteoglicanos con condroitín sulfato y tenascina R, formando estructuras triméricas entrelazadas. La formación de las redes perineuronales coincide con el final de la plasticidad del sistema nervioso tras el desarrollo. La plasticidad neuronal se activa cuando estas redes perineuronales se deterioran o desaparecen. Parecen tener la función adicional de inhibir la movilidad y remodelación celular.

8. Plasma sanguíneo

Algunos autores consideran que el plasma sanguíneo es una matriz extraordinariamente especializada donde más del 90 % del peso corresponde al agua. Otros no lo encuadran dentro del término matriz extracelular. Sin embargo, es el elemento que rodea a las células sanguíneas. La proteína más abundante del plasma es la albúmina, cuya principal misión es mantener una presión osmótica correcta entre el interior de los vasos sanguíneos y los tejidos que los rodean, por ejemplo evitando la formación de edemas. Otras proteínas abundantes son las γ -inmunoglobulinas, anticuerpos del sistema inmune, y otras sin actividad defensiva como son las α - y β -globulinas. éstas últimas sirven para transportar determinados productos como el hierro o el cobre. En el plasma también aparecen moléculas como la fibronectina que se pueden intercambiar con el tejido conectivo que rodea a los vasos sanguíneos. El fibrinógeno presente en el plasma es una molécula esencial para la coagulación de la sangre. Las demás moléculas de bajo peso molecular que están en el plasma también se pueden encontrar en los tejidos circundantes puesto que atraviesan libremente los capilares sanguíneos.

Bibliografía

- Berg G, Barchuk M, Miksztowicz V. 2019. Behavior of metalloproteinases in adipose tissue, liver and arterial wall: an update of extracellular matrix remodeling. *Cells* 8: 158. doi:10.3390/cells8020158.
- Bosman FT, Stamenkovic I. 2003. Functional structure and composition of the extracellular matrix. 2003. *Journal of pathology*. 200:423-428.
- Canty EG, Kadler KE. 2005. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. *Journal of cell sciences*. 118:1341-1353.
- Halper J, Kjaer M. 2014. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. In: Halper J. (eds) *Progress in heritable soft connective tissue diseases. Advances in experimental medicine and biology*, vol 802. Springer, Dordrecht.
- Heino J. 2007. The collagen family members as cell adhesion proteins. *Bioessays*. 29:1001-1010.
- Hynes RO. 1999. Cell adhesion: old and new questions. *Trends in cell biology* . 9:M33-M37.
- Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. 2007. Collagens at a glance. *Journal of cell science*. 120:1955-1958.
- Kielty CM. 2006. Elastic fibres in health and disease. *Expert reviews in molecular medicine*. 8:1-23.
- Lamoureux F. 2007. Proteoglycans: key partners in bone cell biology. *BioEssays*. 29: 758-771.
- Luo BH, et al. 2007. Structural basis of integrin regulation and signaling. *Annual review of immunology*. 25:619-647.
- McFarlane HE, Döring A, Persson S. 2014. The cell biology of the cellulose synthesis. *Annual review of plant biology*. 65: 69-94.
- Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. 2016. Tenascin-C at a glance. 129: 4321-4327.
- Mouw JK, Ou G, Weaver VM. 2014. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 15:771-785.
- Murphy-Ullrich JE, Sage EH. 2014. Revisiting the matricellular concept. *Matrix biology*. 37:1-14.
- Pankov R, Yamada KM. 2002. Fibronectin at a glance. *Journal of cell science*. 115:3861-3863.
- Soares da Costa D, Reis RL, Pashkuleva I. 2017. Sulfation of Glycosaminoglycans and Its Implications in Human Health and Disorders. *Annual review of biomedical engineering*. 19: 1-26.
- Theocharis AD, Manou D, Karamanos NK. 2019. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS journal*. doi: 10.1111/febs.14818.