



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“ESTRUCTURA Y LOCALIZACIÓN DE LA COLÁGENA EN LOS TEJIDOS
ANIMALES (REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA)”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTA:
LETICIA RUIZ MARCELO**

ASESOR: MVZ ESP HUGO CÉSAR LOPÉZ FARÍAS

COASESOR: DR. en C. MIGUEL ANGEL CORNEJO CORTÉS

Cuautitlán Izcalli, Edo. De México, febrero de 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

“Estructura y localización de la colágena en los tejidos animales (Revisión bibliográfica)”

Que presenta la pasante: **LETICIA RUIZ MARCELO**

Con número de cuenta: **09203518-2** para obtener el Título de la carrera: **Medicina Veterinaria y Zootecnia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 22 de Enero de 2020.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Misael Rubén Oliver González	
VOCAL	M. en C. Jorge Muñoz Muñoz	
SECRETARIO	M.V.Z. Esp. Hugo César López Farias	
1er. SUPLENTE	Dr. Enrique Salas Téllez	
2do. SUPLENTE	M. en C. Crisóforo Mercado Márquez	

DEDICATORIA

A MIS PADRES: Por todos sus esfuerzos y desvelos para darme una educación moral e institucional para lograr ser una Profesionista, gracias por sus enseñanzas y regaños y apoyo sin ello no hubiera podido lograrlo, los quiero mucho, Dios los bendiga por ser mis padres.

A MIS HERMANOS: Por todo su apoyo, comprensión y amor, los quiero mucho gracias por todas sus enseñanzas, Dios los bendiga por estar siempre cuando los necesito.

A MIS ABUELOS: Por todo su amor consejos, oraciones y enseñanzas, sé que desde el cielo seguirán pidiendo por mí, muchas gracias los quiero y extraño mucho.

A MIS TÍOS JUAN, MARIA, JUANA y MARGARITO: Por su amor, oraciones y enseñanzas, Dios los bendiga siempre, descansen en paz los quiero mucho.

A ALFREDO: Por darme el valor de continuar adelante, por tu apoyo, enseñanzas, amor, muchas gracias por lo bueno y lo malo, te quiero mucho.

A SARA: Por estar cuando más lo necesite y seguir apoyándome, por todo lo que has hecho por mí, por tu amistad tu amor y oraciones, te quiero mucho amiga, Dios te bendiga y a Rodolfo muchas gracias.

A MI TYSON, BASTET Y LA CHAPARRA: Por ser y haber sido mis fieles amigos y permitirme aplicar mis conocimientos en ustedes los extraño mucho, gracias por su lealtad y cariño.

AGRADECIMIENTOS

A César y Luis por todo su apoyo en la realización de este trabajo y en lo personal, por compartir sus conocimientos, por sus consejos, su tiempo y amistad, muchas gracias.

A todos mis sinodales por su apoyo, conocimiento y enseñanza, muchas gracias.

A todos mis profesores por transmitirme su conocimiento, consejos y su apoyo, Dios les bendiga por haber elegido ser maestros de vida y de aula.

A Gloria, José, Violeta, Daniel que siempre han estado para apoyarme, muchas gracias por sus consejos, su tiempo y amistad.

A todos mis compañeros de generación, gracias por su amistad y compañía no menciono nombres para no olvidar a ninguno.

A todas las personas que hicieron posible este trabajo, muchas gracias.

A todos los animalitos que dieron su vida para que yo aprendiera, muchas gracias.

Este trabajo se realizó con el apoyo del proyecto PAPIME PE208717 “Innovación y mejora de la enseñanza en la asignatura de Biología del Desarrollo e Histología Veterinaria, mediante la utilización de las tecnologías de la Información y la Comunicación (TICs)”.

Además es un proyecto acorde al plan del trabajo del Rector de la UNAM, Dr. Luis Enrique Graue Wiechers, en donde se menciona: “Garantizar a través de las tecnologías del aprendizaje y el conocimiento (TAC), la incorporación de éstos recursos a los procesos de enseñanza y aprendizaje, a la investigación de frontera y a la extensión de divulgación y difusión de la cultura en beneficio de la formación integral de los alumnos y de la sociedad en general, es una prioridad de atención inaplazable para la UNAM”.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	5
METODOLOGÍA.....	6
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	7
• ESTRUCTURA DE LA COLÁGENA.....	7
• BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA	13
• PRINCIPALES ESTIRPES CELULARES ENCARGADAS DE SINTETIZAR COLÁGENA.....	17
• DIFERENTES TIPOS DE COLÁGENA.....	20
• FUNCIÓN PRINCIPAL DE LOS DIFERENTES TIPOS DE COLÁGENA.....	29
• PRINCIPALES SITIOS DE LOCALIZACIÓN DE LA COLÁGENA.....	32
• PRINCIPALES TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA COLÁGENA.....	40
CONCLUSIÓN.....	45
TABLAS ANEXAS.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	48

RESUMEN

El tejido conectivo se caracteriza morfológicamente por presentar diversos tipos de células y sustancias extracelulares (matriz extracelular), compuesta por fibras incluidas en una matriz amorfa que contiene líquido tisular. Las fibras del tejido conectivo se dividen en tres tipos: colágenas, reticulares y elásticas. Desempeñan las funciones de sostén, relleno, defensa y nutrición (Banks 1986, Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Gartner y Hiatt, 2017; Murray y col., 2015, ICVHN,2017).

La colágena es una proteína que forma fibras (de colágena) las cuales son el mayor componente de la matriz extracelular del tejido conectivo. Las fibras de colágena reciben este nombre porque cuando se hierven en agua durante un periodo de tiempo suficiente forman gelatina, que sirve como cola (pegamento), son las más frecuentes en el tejido conectivo. En estado fresco son blancas, dando este color a los tejidos en que predominan, por ejemplo, el color blanco de los tendones se debe a su riqueza en colágena (Alberts y col, 2010; Jaroslava, 2014).

La colágena es la proteína más abundante que existe en los tejidos de los animales y generalmente se estructura a manera de fibrillas o fibras, en donde la unidad proteica que se polimeriza es una molécula alargada, llamada tropocolágena, la cual mide 280 nm de longitud por 1.5 nm de espesor (Alberts y col., 2010; Jaroslava, 2014).

Las fibras colágenas pueden reconocerse por su diámetro relativamente ancho y por el hecho de que presentan cierta acidofilia. Mediante el empleo de una tinción tricromática, por ejemplo, la tinción Mallory, Van Gieson o Masson, es posible distinguirlas claramente de otros componentes del tejido porque se tiñen de color azul (Bancroft, 2008; Uria y Mora 1996).

En algunos casos pueden producirse defectos en la síntesis o en la elaboración de la molécula de la colágena, lo que provoca la aparición de estados patológicos debidos a las alteraciones de las propiedades de la colágena producida (Brüel y col., 2015; Ross, 2013).

INTRODUCCIÓN

La matriz extracelular es rica en diversos polímeros fibrosos, principalmente formados de colágena, y es ella (y no las células de los tejidos) la principal responsable de la respuesta a las tensiones mecánicas a las que está sujeto el tejido, así como el proporcionar una estructura estable a toda la forma corporal del animal (Alberts y col, 2010; Ross y col., 2013).

Las proteínas colagénicas son el constituyente principal de las matrices extracelulares, su nombre proviene del griego *cola*, que significa pegamento y *genos* nacimiento. Las colágenas son las proteínas más abundantes en los animales, de las que constituyen una tercera parte de su masa proteica, cuya secuencia se caracteriza por repeticiones de una unidad de tres aminoácidos Gly (glicina), X (prolina) y Y (hidroxiprolina); (Alberts y col., 2010; Lodish y col., 2006; Ross y col., 2013).

La colágena es una proteína resistente, sin embargo, sometida a altas temperaturas como la ebullición se desnaturaliza formando una gelatina. También es un importante constituyente de las membranas basales que se encuentran entre el tejido conectivo laxo y los tejidos adyacentes (Junqueira y Carneiro, 2015).

Las fibras de colágena son normalmente gruesas y no ramificadas, birrefringentes constituidas por moléculas alargadas y paralelas en las extensiones por lo común aparecen onduladas, son acidofilas, con una tinción tricromática como por ejemplo la tinción Mallory, Masson y Van Gieson se tiñen de azul, y es posible distinguirlas claramente de otros componentes del tejido, con los métodos de impregnación argéntica Bielschowsky o con el reactivo ácido periódico Schiff (PAS), se colorean de amarillo o café; con la tinción de hematoxilina eosina toman un color rosado. Las fibras de colágeno sin fijar son de un color blanco, dando este color a los tejidos en que predominan. El color blanco de los tendones se debe a su riqueza en sustancia colágena, (Bancroft, 2008; Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Estrada y col., 2002; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015, Rivas, 2010; Ross y col., 2013; Telser, y col., 2007).

En muchos tejidos las fibras de colágena aparecen agrupadas en distribución paralela, formando haces de fibras colágenas. Las moléculas de colágena proporcionan un marco insoluble que determina mucha de las propiedades mecánicas de la matriz extracelular, muchas de las propiedades de un tejido particular pueden relacionarse con la organización tridimensional de estas moléculas de colágeno, por ejemplo: los tendones (que conectan los músculos con los huesos) deben resistir fuerzas de tracción muy grandes durante la contracción muscular, estos contienen una matriz extracelular en la que las fibras de colágeno se alinean de forma paralela a su eje longitudinal y a la dirección de las fuerzas de tracción. La córnea también es un tejido importante debe servir como una capa durable y protectora en la superficie del globo ocular, pero también debe ser transparente para que la luz pueda pasar a través del cristalino y llegar hasta la retina. La fibrosis es una consecuencia de la excesiva producción de tejido conjuntivo que contiene colágeno, este padecimiento aparece más a menudo en los pulmones (fibrosis pulmonar) y en el hígado (cirrosis) en donde el tejido normal es sustituido poco a poco por cicatrices con abundante colágeno (Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013).

Pueden producirse defectos en la síntesis o en la elaboración de la molécula de la colágena, lo que provoca la aparición de estados patológicos debidos a las alteraciones de las propiedades de la colágena producida (Brüel y col., 2015; Ross y col., 2013).

Las colágenas normales, son moléculas muy estables con semividas de hasta varios años. Sin embargo, el tejido conectivo es dinámico y remodelado constantemente, a menudo en respuesta al crecimiento o la lesión del tejido. La descomposición de las fibrillas de colágeno depende de la acción proteolítica de las colagenasas, de la gran familia de metaloproteinasas de la matriz (Ferrier, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col, 2006, Murray y col., 2015, Ross y col., 2013).

JUSTIFICACIÓN

La matriz extracelular es rica en diversos polímeros fibrosos, principalmente formados de colágena, y es ella (y no las células de los tejidos) la principal responsable de la respuesta a las tensiones mecánicas a las que está sujeto el tejido, así como el proporcionar una estructura estable a toda la forma corporal del animal (Alberts, 2010; Ross, 2012). Pese a lo anterior, la gran mayoría de los libros de histología no hacen referencia a los más de 28 tipos diferentes de colágenas que se encuentran en los diferentes tejidos (Bacha, 2001; Banks, 1996; Dongmei, 2011; Dellman, 1993; Geneser, 2015; Junqueira, 2005).

Considerando lo anterior, surge la necesidad de proporcionar una información completa y actualizada que permita compilar todo lo relacionado con la colágena de los tejidos. Es importante comentar que la información generada servirá como un material didáctico de consulta para los estudiantes de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, así como para los profesionistas de las Ciencias Médicas y Biológicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la estructura y los sitios de localización de la colágena en los tejidos animales a través de una investigación documental que sirva como material didáctico de consulta para los estudiantes de la carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia, así como para los profesionistas de las Ciencias Médicas y Biológicas.

OBJETIVOS PARTICULARES:

1. Describir la estructura de la colágena.
2. Describir las principales estirpes celulares encargadas de sintetizar colágena.
3. Describir los diferentes tipos de colágena.
4. Describir la función principal de los diferentes tipos de colágena.
5. Describir los principales sitios de localización de la colágena.
6. Describir los principales trastornos clínicos de la colágena

METODOLOGÍA

Tomando como base los objetivos y de acuerdo a las normas planteadas por el método científico, el presente estudio se basó en la realización de las líneas propuestas por la investigación documental, fundamentada en la búsqueda de información relevante en el campo de la Medicina Veterinaria y Zootecnia, durante la fase de acopio de información se utilizaron fuentes de información como bases de datos, revistas especializadas, memorias de congresos, libros e Internet.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

ESTRUCTURA DE LA COLÁGENA

La fibra insoluble del tejido conjuntivo es normalmente la colágena, es la proteína más abundante del organismo y constituye un 25 al 33% de las proteínas totales y, por consiguiente, alrededor del 6 % del peso del cuerpo. Estas fibras son flexibles y tienen una resistencia tensora notable, si se examinan con el microscopio óptico, aparecen típicamente como estructuras onduladas de espesor variable y longitud indeterminada. La colágena está conformada de una secuencia de aminoácidos, una estructura helicoidal triple, proteínas de hidroxipolina e hidroxilisina y un proceso de glucosilación (Ferrier, 2014, Ross y col., 2013).

Fibrillas de colágena:

Con la microscopía electrónica de transmisión (MET), las fibras colágenas aparecen como haces de subunidades filamentosas finas; estas subunidades son las fibrillas colágenas. Dentro de una fibra individual, las fibrillas colágenas tienen un diámetro relativamente uniforme, en diferentes sitios y en diferentes etapas del desarrollo las fibrillas no son del mismo tamaño en los tejidos inmaduros o embrionarios el diámetro de las fibrillas puede no ser mayor de 15 a 20 nm, en el tejido conjuntivo denso modelado de los tendones o de otras estructuras sujetas a una tensión considerable miden hasta 300 nm de diámetro (Ross y col., 2013).

Las fibras de colágena están compuestas por muchas fibrillas colágenas estriadas en su mayoría de 50 - 90 nm de espesor (fibras de colágeno tipo I) o de 20 – 40 nm de espesor (fibras de colágenas de tipo III). Las fibrillas de colágeno exhiben un patrón de bandas transversales (**Figura 1**) con una periodicidad de 67 - 68 nm (Estrada y col., 2002; Herrera y col., 2017; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Uria y Mora, 1996; Welsch y col., 2014).

La molécula de colágeno (tropocolágeno) mide aproximadamente 300 nm de longitud y 1.5 nm de diámetro (**Figura 1**) tiene una cabeza y una cola, al formar la fibrilla las moléculas de colágeno se alinean cabeza con cola en hileras que se superponen con brechas entre las moléculas de cada hilera y un desfase de un cuarto de molécula entre las hileras contiguas, la resistencia de las fibrillas son consecuencia de los enlaces covalentes que hay entre las moléculas de colágeno de hileras contiguas y no de las uniones de cabeza con cola entre las moléculas de una hilera (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Eliseiev y col., 1985; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Uria y Mora, 1996).

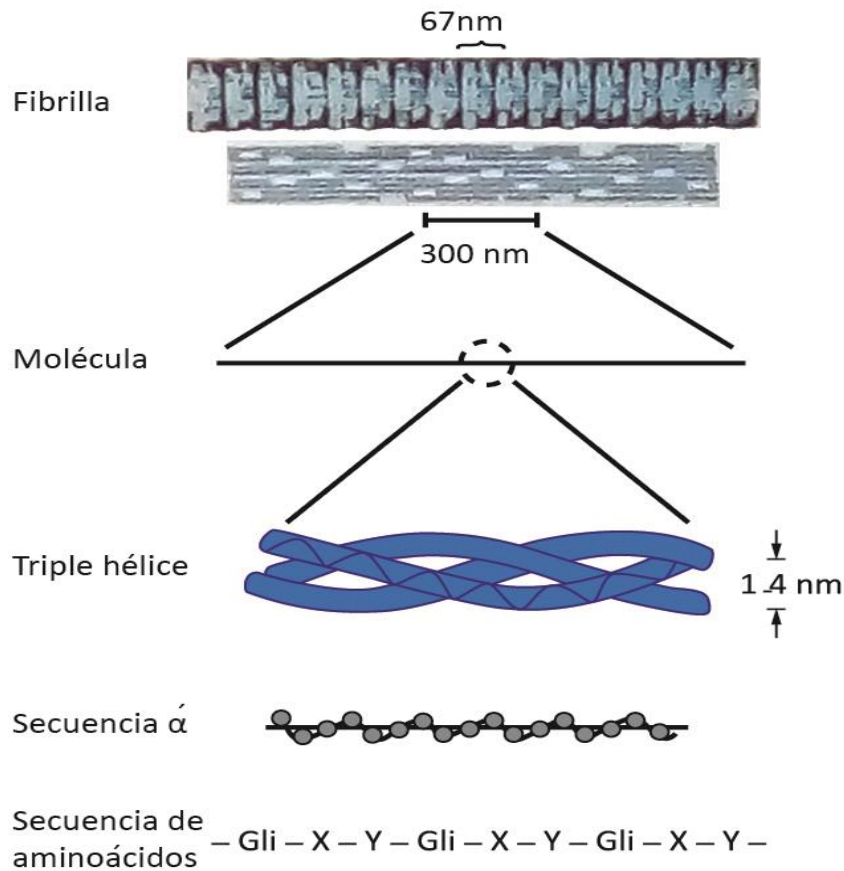


Figura 1. Características moleculares de la estructura del colágeno de la secuencia primaria de la fibrilla. Cada cadena polipeptídica individual se dobla en una hélice izquierda de tres

residuos (Gly-X-Y) y todas estas cadenas se enrollan en una superhélice derecha. (Tomado y modificado de Murray y col. 2015)

Conforme es secretado por la célula, el procolágeno peptidasa asociado con la membrana celular, que escinde los extremos no helicoidales de la molécula, las moléculas de colágeno aglomeradas entonces se alinean para formar fibrillas colágenas definitivas, en un proceso conocido como fibrilogenesis (**Figura 2**). La célula controla la disposición ordenada de las fibrillas neoformadas al dirigir las vesículas de secreción hacia un sitio focalizado de la superficie celular para que ocurra la exocitosis, al mismo tiempo la célula forma en su superficie recesos o bahías para permitir que las moléculas se concentren en donde ocurrirá el armado. En estos recesos de la superficie celular, las moléculas de colágeno se alinean en hileras y se autoensamblan de modo longitudinal cabeza con cola. También se aglomeran lateralmente, escalonadas en un cuarto de molécula, luego las moléculas de colágeno establecen enlaces cruzados entre sí por medio de uniones covalentes que se forman entre los grupos aldehído de la lisina y de la hidroxilisina. La biogénesis del colágeno resulta en la formación de polímeros muy bien organizados que reciben el nombre de fibrillas (Ross y col., 2013).

La colágena es rica en prolina (30%) y glicina (33.5%) los cuales son aminoácidos importantes en la formación de la triple hélice, la prolina facilita la formación de la conformación helicoidal de cada cadena α , los anillos de prolina e hidroxiprolina impiden la rotación de las cadenas, dado que se rechazan y contribuyen a la estabilidad de la macromolécula, la hidroxiprolina cumple con dos funciones la primera es la formación de los eslabones entre las moléculas de colágena que dan a estas fibras su notable fuerza la segunda suministra a las moléculas de colágena puntos de enlace a partir de la glucosilación enzimática para las cortas cadenas de carbohidratos compuestas por glucosa, galactosa o por ambos azúcares; la glicina, el aminoácido más pequeño, se encuentra en cada tercera posición de la cadena polipeptídica, la glicina permite la vinculación estrecha de las tres cadenas alfa; los enlaces de hidrógeno de la hidroxiprolina conservan juntas las tres cadenas alfa y la hidroxilisina permite la formación de fibrillas por la unión de moléculas de colágeno entre sí: encaja en los espacios restringidos donde se juntan las tres cadenas de

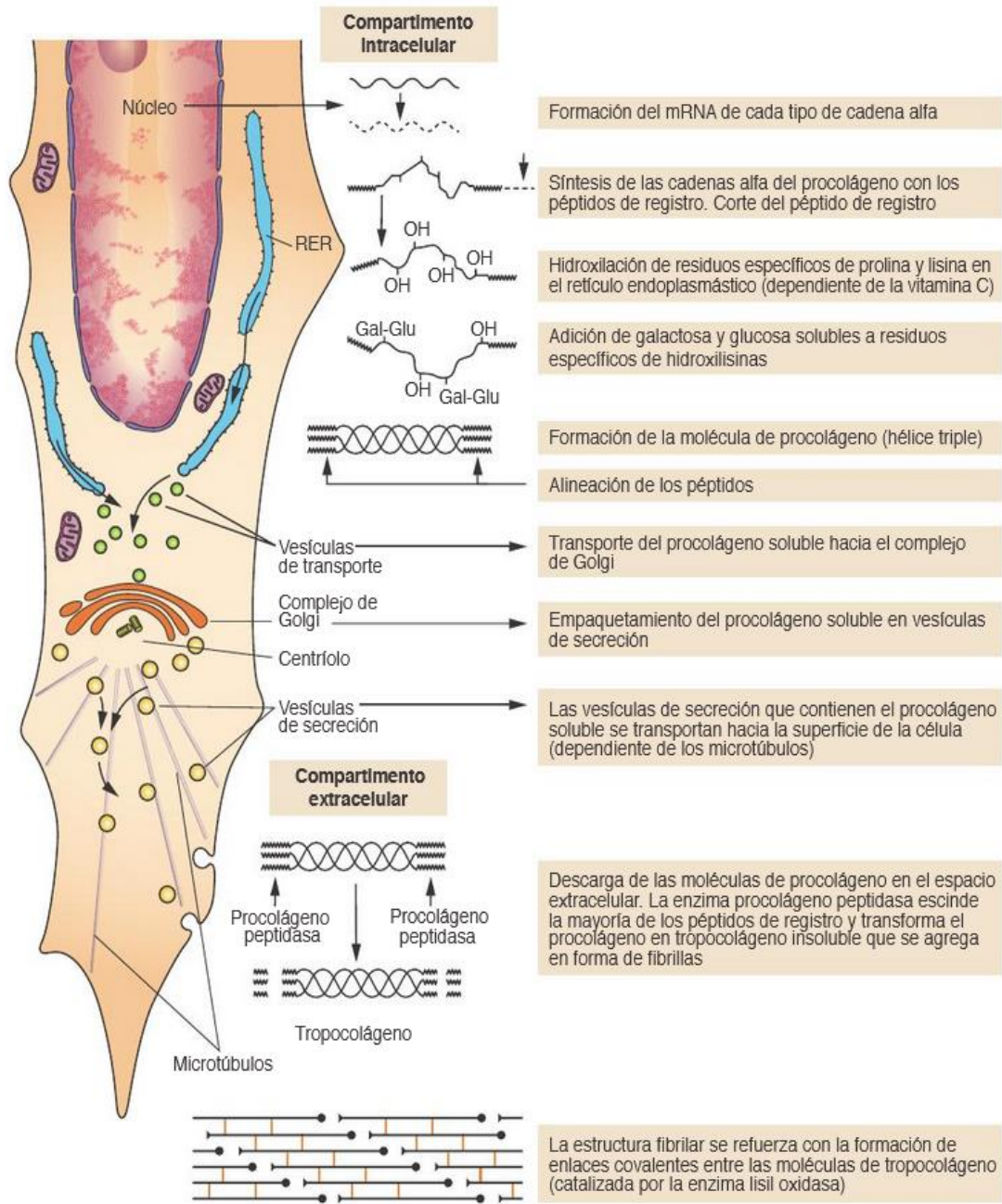


Figura 2. Representación esquemática de las etapas intracelulares de la síntesis de colágeno y la fibrilogenesis colágena que se produce en el espacio extracelular (Tomado y modificado de Junqueira y Carneiro, 2015).

la hélice, los residuos de glicina son parte de una secuencia que se repite –Gly-X-Y- donde X suele ser prolina y es a menudo hidroxipolina (pero puede ser hidroxilisina) por tanto la mayor parte de la cadena α puede considerarse como un polipeptido cuya secuencia puede representarse como –Gly-Pro-Hyp-, la colágena una proteína fibrosa tiene una estructura de triple hélice alargada que se estabiliza mediante puentes de hidrogeno. La colágena es muy pobre en aminoácidos sulfurados y en tirosina, la colágena es la única proteína que contiene cantidad apreciable de hidroxipolina (Brüel y col., 2015; Cooper y Hausman, 2009; Cui, 2011; Dellman, 1993; Ferrier, 2014; Gartner y Hiatt, 2017; Horton y col., 2008; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col., 2006; Murray y col., 2015; Telser y col., 2007).

Cada molécula de tropocolágeno está compuesta por 3 cadenas polipeptídicas, denominadas, cadenas alfa estas cadenas muestran una configuración helicoidal levógira, enrolladas entre sí en una espiral triple dextrógira, lo que confiere a la molécula de tropocolágeno un aspecto similar a un cordón, las cadenas alfa se mantienen unidas en la triple hélice mediante enlaces de hidrógeno. Dicho proceso de enlazamiento covalente involucra la enzima lisiloxidasa, la cual requiere cobre y convierte en aldehídos los grupos amino no α de los residuos hidroxilo, a continuación estos aldehídos son objeto de una condensación aldólica, o se condensan con los grupos no **alfa** de la lisina o de la hidroxilisina para formar bases de Schiff (**Figura 3**), las reducciones subsecuentes forman enlaces cruzados covalentes estables de los cuales confieren gran fuerza tensional (Banks, 1986; Brüel, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Uria y Mora, 1996).

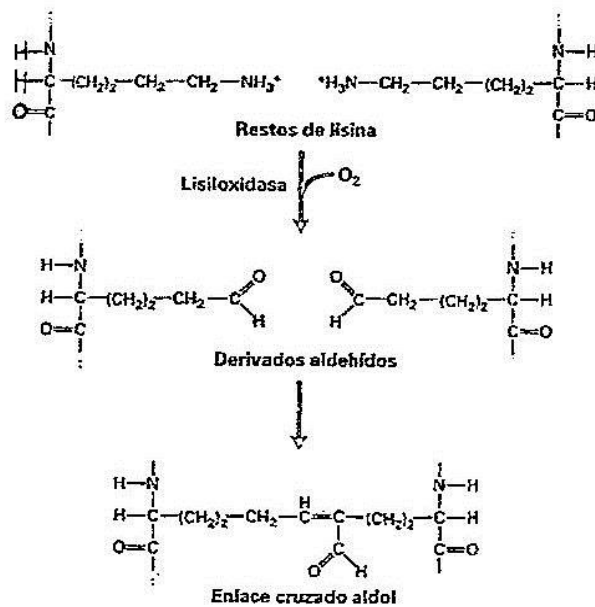


Figura 3. Las interacciones laterales de las hélices de colágeno se estabilizan mediante un enlace cruzado de aldol entre dos cadenas laterales de lisina (o hidroxilisina). La enzima extracelular lisiloxidasa cataliza la formación de los grupos aldehído (Lodish y col., 2006).

En el cartílago hialino la colágena de la matriz cartilaginosa está constituida por moléculas de tropocolágena integradas a su vez por tres cadenas α_1 tipo II (Brüel y col., 2015; Junqueira y Carneiro, 2015).

Las enzimas especializadas en la descomposición del colágeno (colagenasas) son proteasas que se sintetizan y activan en gran cantidad para la curación de heridas o en caso de fracturas de hueso, dividen las fibrillas de colágeno en fragmentos “manejables” que son recogidos por macrófagos y destruidos completamente por éstos. Los enlaces cruzados del colágeno aumentan con la edad, las fibrillas son con ello más frágiles y pierden elasticidad, dando lugar entre otros efectos a que aumente la fragilidad de los huesos, disminuya la elasticidad de los ligamentos y se endurezcan las articulaciones y los vasos (Karp, 2014).

BIOSÍNTESIS DE LA COLÁGENA

Los precursores polipeptídicos del colágeno se sintetizan en los fibroblastos (o en los osteoblastos relacionados del hueso y los condroblastos del cartílago). Estos son modificados enzimáticamente y forman la triple hélice que es secretada a la matriz extracelular (Ferrier, 2014; Megías, consultado en 2019; Silvera y col., 2007).

Formación de procadenas α :

El colágeno es una de muchas proteínas que funciona fuera de la célula, como la mayoría de las proteínas producidas para exportación, los precursores polipeptídicos recién sintetizados de las cadenas α (procadenas α) contienen una secuencia de aminoácidos especial en sus extremos N – terminales. Esta secuencia actúa como una señal que, en ausencia de señales adicionales, marca el polipéptido que se sintetiza para que sea secretado de la célula, la secuencia señal facilita la unión de los ribosomas al retículo endoplásmico rugoso y dirige el paso de la procadena α a la luz del retículo endoplásmico rugoso. La secuencia señal es rápidamente escindida en el retículo endoplásmico rugoso para proporcionar un precursor del colágeno denominado procadena α (Ferrier; 2014).

Hidroxilación:

Las procadenas α son procesadas mediante una serie de etapas enzimáticas dentro de la luz del retículo endoplásmico rugoso mientras los polipeptidos están siendo sintetizados todavía, los residuos de prolina y de lisina encontrados en la posición Y de la secuencia – Gly-X-Y- pueden ser hidroxilados para formar residuos de hidroxiprolina e hidroxilisina, estas reacciones de hidroxilación precisan oxígeno molecular, Fe^{2+} y el agente reductor vitamina C (ácido ascórbico) sin el cual las enzimas hidroxilantes, la prolilhidroxilasa y la lisilhidroxilasa son incapaces de funcionar (**Figura 4**). En caso de carencia de ácido ascórbico (y por consiguiente, falta de prolilo y lisilo hidroxilación) está impedida la formación de enlaces de hidrogeno entre cadenas, al igual que la creación de una triple hélice estable, además, las fibras de colágeno no pueden establecer enlaces transversales lo

que reduce en gran medida la fuerza de tensión de la fibra ensamblada. La enfermedad carencial resultante se conoce como escorbuto, los pacientes con carencia de ácido ascórbico a menudo muestran también hematomas en las extremidades como consecuencia de la extravasación subcutánea (fuga) de sangre debido a la fragilidad capilar (Cooper y Hausman, 2009; Dellman, 1993; Ferrier; 2014; Gartner y Hiatt, 2017; Horton y col., 2008; Karp, 2014; Telser y col., 2007).

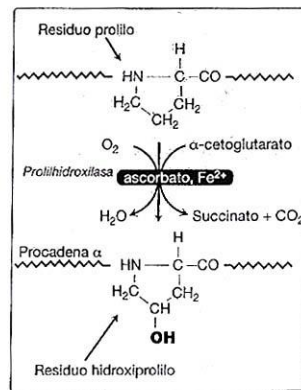


Figura 4. Hidroxilación de los residuos prolina de las cadenas α del colágeno por la prolilhidroxilasa (Tomado y modificado de Ferrier, 2014).

Glucosilación:

Algunos residuos de hidroxilisina se modifican mediante glucosilación con glucosa o glucosil-galactosa (Ferrier; 2014, Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col., 2006; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Ensamblaje y secreción:

Después de la hidroxilación y glucosilación tres procadenas α forman el procolágeno, un precursor del colágeno que tiene una región central de triple hélice flanqueada por las extensiones amino y carboxilo terminales no helicoidales denominadas propéptidos (**Figura 5**). La formación del procolágeno empieza con la formación de puentes disulfuro intercatenarios entre las extensiones C - terminales de las procadenas α ; esto lleva a las tres

cadena α a una alineación favorable para la formación de la hélice, las moléculas de procolágeno avanzan por el aparato de Golgi, donde se empaquetan en vesículas secretoras, estas vesículas se funden con la membrana celular y causan la liberación de las moléculas de procolágeno al espacio extracelular (Banks, 1986; Dellman, 1993; Ferrier, 2014; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col., 2006; Murray y col., 2015, Ross y col., 2013, Telser y col., 2007).

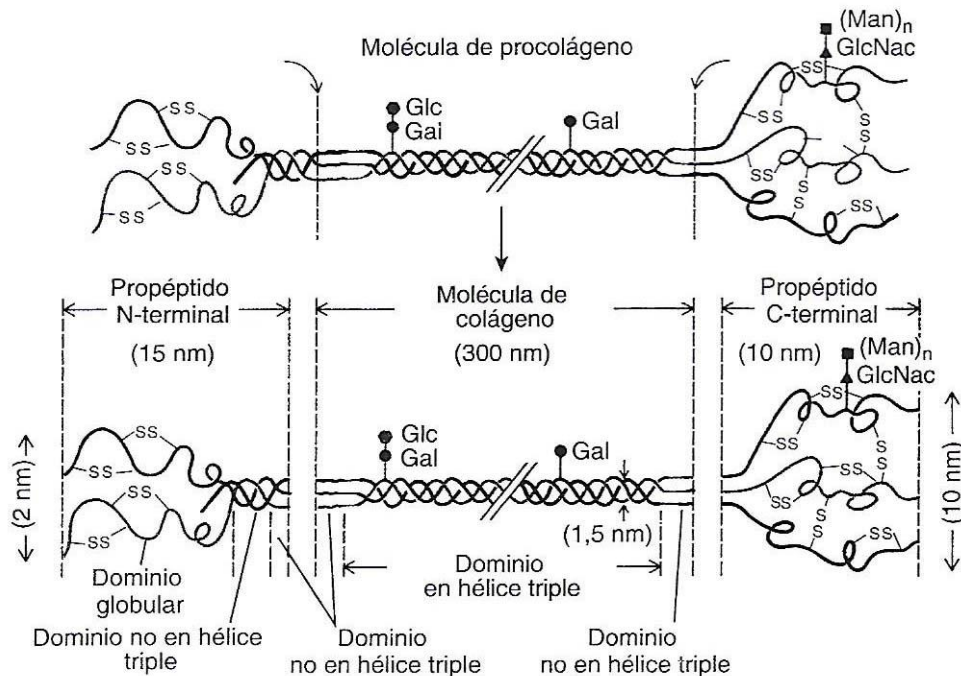


Figura 5. Esquema de una molécula de procolágeno con sus extremos N-terminal y C-terminal. Las flechas curvas pequeñas de la parte superior de la ilustración señalan el sitio donde los extremos terminales son separados de la molécula de procolágeno para formar la molécula de colágeno (tropocolágeno). En el extremo C-terminal de la molécula, la subunidad de sacárido es (GlcNac-Man) N-acetilglucosamina unida a manosa (Tomado y modificado de Ross y col, 2013).

Escisión extracelular de las moléculas de procolágeno:

Después de su liberación, las moléculas de procolágeno escindidas por la N y C-procolágeno peptidasa, retiran los propéptidos terminales y liberan las moléculas de

tropocolágeno helicoidales triples (Ferrier, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col., 2006; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Formación de fibrillas de colágeno:

Las moléculas de tropocolágeno se asocian espontáneamente para formar las fibrillas de colágeno, forman una disposición ordenada, en paralelo, solapante, con moléculas de colágeno adyacentes dispuestas según un patrón espaciado, traslapándose cada una con su vecina en una longitud de aproximadamente de tres cuartas partes de una molécula (Ferrier, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col.; 2006, Murray y col., 2015, Ross y col., 2013).

Formación de enlaces transversales:

La disposición fibrilar de las moléculas de colágeno sirve como sustrato de la lisiloxidasa, esta enzima extracelular que contiene Cu^{2+} desamina oxidativamente algunos de los residuos lisina e hidroxilisina del colágeno. Los aldehídos reactivos que resultan (lisina e hidroxilisina) pueden condensarse con residuos de lisina o hidroxilisina en las moléculas de colágeno vecinas para formar enlaces transversales covalentes y por tanto fibras de colágeno maduro (Ferrier, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col, 2006, Murray y col., 2015, Ross y col., 2013).

Degradación:

Los colágenos normales son moléculas muy estables con semividas de hasta varios años. Sin embargo, el tejido conectivo es dinámico y es remodelado constantemente, a menudo en respuesta al crecimiento o la lesión del tejido. La descomposición de las fibrillas de colágeno depende de la acción proteolítica de las colagenasas, de la gran familia de metaloproteinasas de la matriz (Ferrier, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Lodish y col, 2006, Murray y col., 2015, Ross y col., 2013).

PRINCIPALES ESTIRPES CELULARES ENCARGADAS DE SINTETIZAR COLÁGENA

La colágena es sintetizada por distintos tipos celulares como a) fibroblastos, b) osteoblastos, c) condroblastos y d) miocitos no estriados (lisos) (Alberts y col., 2010; Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013; Uria y Mora, 1996; Welsch y Deller, 2015).

A) Fibroblastos: son las células más comunes del tejido conectivo; durante la etapa en que se produce activamente la matriz extracelular, pueden tener forma de huso y amplias prolongaciones citoplasmáticas; su tamaño es de 20 a 30 μm de largo por 10 μm de ancho. El núcleo es grande, redondo u ovalado, eucromático y con nucléolo prominente. Su citoplasma posee numerosas mitocondrias y el retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi están bien desarrollados, la función de esta célula es sintetizar mucopolisacáridos, colágena densa tipo I y colágena tipo III, por lo tanto, puede desdoblar la colágena, incluyendo la colágena residual que queda cuando la matriz del hueso es resorbida. Por lo anterior, es posible que la colágena esté presente dentro de los fibroblastos, pero siempre confinada a los fagosomas o lisosomas secundarios y no se encuentre dentro de los organelos secretorios, de este modo, los fibroblastos son capaces de producir nueva colágena y desdoblar la colágena existente al mismo tiempo. Rara vez experimentan división celular, pero pueden hacerlo durante la cicatrización de heridas. Cuando estas células disminuyen sus actividades se las denomina fibrocitos. Cuando ocurre un proceso crónico de inflamación se pueden hiperactivar los fibroblastos, lo cual puede causar fibrosis o esclerosis y con ello la pérdida de la función de los tejidos y órganos (Alberts y col., 2010; Dellman, 1993; Eliseiev y col., 1985; Fortoul, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013; Sepulveda, 2012; Welsch y Deller, 2015).

B) Osteoblastos: son las células encargadas de la producción de matriz ósea que se conoce como osteoide tanto en el hueso en crecimiento como en el maduro. Se localizan en el endostio y se observan como células de forma cúbica o cilíndrica, con núcleo ovalado eucromático aparato de Golgi y retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado, además de

abundantes ribosomas libres. El osteoblasto secreta colágena de tipo I y proteínas de la matriz ósea, que forman la matriz ósea orgánica, no mineralizada, llamada osteoide el cual se mineraliza debido al depósito de hidroxapatita cálcica la cual proporciona la rigidez y fuerza del hueso. Las proteínas de la matriz ósea sintetizadas incluyen la osteocalcina y osteonectina, sialoproteínas óseas I yII, osteopontina, trombospondina y fosfatasa alcalina. El osteoblasto se deriva de las células osteoprogenitoras, produce también el receptor para el factor para activación del $\text{NF}\kappa\beta$ (RANKL), tienen receptores para la hormona paratiroidea estimulándolo a producir ligando de osteoprotegerina (OPGL) que conduce a los preosteoclastos a su diferenciación final en osteoclastos, los osteoblastos son un factor estimulante de los osteoclastos (interleucina-1 (IL-1)) y otras citosinas que también estimulan a los osteoclastos (como la IL-6 y la IL-2). La producción de osteoide es estimulada por sus mismos factores de producción IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina-1), PGE-2 (prostaglandina-E2), TGF- β (factor de crecimiento transformante- β) la liberación de la fosfatasa alcalina se lleva a cabo por las vesículas matriciales (Alberts y col., 2010; Dellman, 1993; Eliseiev y col., 1985; Fortoul, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013; Sepulveda, 2012; Welsch y Deller, 2015).

C) Condrioblastos: son las células ovaladas, de núcleo prominente, cuya membrana presenta una gran cantidad de microvellosidades irregulares que se proyectan hacia la matriz. Sintetizan los componentes de la matriz cartilaginosa y por tanto poseen un retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi bien desarrollados, así como una gran cantidad de vesículas de secreción. Se localizan en pequeñas cavidades llamadas lagunas condrocíticas (cartilaginosas) y muestran alrededor una pequeña porción de matriz de 1 a 3 nm de grosor que recibe el nombre de cápsula pericelular, compuesta por una fina red de fibras de colágena que protege a los condrocitos de fuerzas mecánicas. De manera característica los condrocitos que sufren una o dos divisiones mitóticas se organizan en pequeños grupos atrapados en lagunas denominados grupos isógenos, que continúan con la producción de una matriz cartilaginosa de glucosaminoglucanos altamente sulfatados, que reciben el nombre de matriz territorial, encargada del crecimiento intersticial del cartílago (Alberts y col., 2010; Dellman, 1993; Eliseiev y col., 1985; Fortoul, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013; Sepulveda, 2012; Welsch y Deller, 2015).

D) Miocitos no estriados (lisos): también llamados leiomiocitos, son fusiformes, su tamaño varía de acuerdo con la región en donde se localicen, cada fibra muscular posee un único núcleo localizado en la parte central y más ancha de la fibra. Además, presenta varios nucléolos y carecen de estriaciones en su citoplasma. El núcleo es alargado en sentido longitudinal de la fibra, cambia de forma cuando se contraen las células y tiene forma de sacacorchos. El conjunto de células musculares se une por tejido conjuntivo que penetra entre ellas (colágena tipo III, la cual secretan ellas mismas). Estas células se hallan conectadas entre sí a través de uniones de intersticio y, de esta manera, regulan la contracción de una capa completa de musculo liso. El retículo sarcoplásmico se encuentra asociado a caveolas, mientras que los organelos se encuentran en los polos del núcleo, las células musculares lisas carecen de del sistema de túbulos T y sus caveolas, que son plegamientos de la membrana celular sustituyen esta función. Los leiomiocitos presentan cuerpos densos formados por varias proteínas de anclaje incluyendo α -actinina y permiten el anclaje de los filamentos de actina y filamentos intermedios, como la desmina y vimentina, estos cuerpos densos se encuentran distribuidos a lo largo de todo el sarcoplasma. El citoplasma se encuentra lleno de filamentos de actina y miosina, los primeros carecen de troponina y los sitios de unión con la miosina quedan bloqueados por las proteínas calponina y caldesmona, las moléculas de miosina están orientadas en una dirección en un lado del filamento y en dirección contraria del otro lado del filamento. Esta organización maximiza el deslizamiento de los filamentos delgados sobre los gruesos (Alberts y col., 2010; Dellman, 1993; Eliseiev y col., 1985; Fortoul, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013; Sepulveda, 2012; Welsch y Deller, 2015).

DIFERENTES TIPOS DE COLÁGENA

Las fibras de colágena de un mismo organismo están hechas de distintos tipos de moléculas de colágena y algunos tipos genéticos de esta proteína ni siquiera forman fibras. A los diferentes tipos de colágena se les asigna un número romano que generalmente refleja el orden cronológico en el que fueron descubiertos. Sus cadenas polipeptídicas individuales se llaman cadenas alfa están enumeradas con números arábigos para cada tipo genético de colágena. (referencia)

Jaroslava, 2014 y Lesson y col., 1987, mencionan que todas las colágenas poseen la estructura de triple hélice ya descrita, pero difieren uno de otro en la estructura primaria de las cadenas de polipéptidos que las constituyen. Las cadenas se pueden separar en dos clases alfa -1 y alfa-2, que difieren en la secuencia de sus aminoácidos (**ver tabla anexa 1 y tabla anexa 2**).

Las colágenas forman una gran familia de proteínas que tienen por características agruparse formando una estructura supramolecular, de modo general, las moléculas resultan de la asociación de tres cadenas polipeptídicas con una formación característica de triple hélice, la triple hélice es el motivo que caracteriza a estas proteínas, todas las cadenas presentan una secuencia de aminoácidos GLY, X, Y llamado dominio colágenoso, donde la X y la Y puede ser cualquier aminoácido pero con mucha frecuencia son la prolina y la hidroxiprolina. En algunas variedades de esta superfamilia de proteínas existen interrupciones de la triple hélice, así como dominios no colágenosos, además de la triple hélice, los colágenos poseen dominios globulares, que le confieren flexibilidad y especificidad a las moléculas que los poseen. Actualmente se conocen aproximadamente 27 tipos de colágenos con diferentes localizaciones y desempeñan diferentes funciones. Las colágenas han sido clasificadas teniendo en cuenta la forma en que se agregan: colágenos fibrilares I, II, III, V, XI, XXIV y XXVII y colágenas no fibrilares VI, VII, VIII y X; las no fibrilares a su vez se clasifican teniendo en cuenta la constitución y presentación de las fibrillas: a) colágenas que forman membrana son tipo IV, VI y VIII, b) colágenas con la interrupción de la triple hélice grupo de FACITS (Fibrila associated collagen whit

interrupted triple hélice) son tipo IX, XII y XIV, c) colágenas que forman microfibrillas en cuenta de rosario son tipo VI, d) colágenas que forman fibras de anclaje son tipo VII, y las colágenas que forman el grupo de las multiplexinas con múltiples interrupciones del dominio triple helicoidal (Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013, Silvera y col., 2007).

COLÁGENAS FIBRILARES

Constituyen el principal componente de la matriz extracelular y presentan una secuencia Gly - X - Y perfecta; con excepción de las colágenas XXIV y XXVII, todas las demás poseen entre 1 011 - 1 017 residuos de aminoácidos en su dominio triple helicoidal. En su extremo C terminal poseen una secuencia no colagenosa y en el extremo N terminal presentan un N telopéptido corto no colagenoso, seguido por una región mucho más corta con características colagenosas denominada dominio helicoidal menor; finalmente al extremo N terminal de cada cadena pro a se encuentra un dominio de factor C, factor de von Willebrand o un dominio variable flanqueado por un motivo de trombospodina (Herrera y col. 2017).

Las colágenas tipo I, II, III, V y XI constituyen la clase de las denominadas colágenas formadoras de fibra, el bandeo de las fibras de colágena es muy similar de un tejido a otro, aunque hay diferencias en el empacamiento tridimensional de las moléculas, así como en el diámetro de las fibrillas. La similitud estructural entre las colágenas fibrilares se refleja a nivel genético, el ADN se caracteriza por mostrar un alto grado de conservación en sus exones (secuencias de nucleótidos que codifican para aminoácidos) e intrones (secuencia de nucleótidos que no se traducen) en particular destaca la predominancia de exones de 54 pares de bases o de múltiplos de 54. La conservación de esta estructura genética puede ser rastreada desde los mamíferos hasta especies evolutivamente muy distantes como serían las esponjas o los erizos de mar. Otro aspecto que comparten las colágenas fibrilares es el procesamiento proteolítico que ocurre en la molécula antes de ser depositada como fibra en el espacio extracelular (tipo I, II y III) en estos casos las moléculas de procolágena en su salida al espacio extracelular, son sometidas a la acción de enzimas proteolíticas específicas

que cortan los péptidos de extensión, en los extremos amino y carboxi-terminales (Herrera y col., 2017; Leeson y col., 1987; Megías y col., 2019; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo I

Es la más abundante de la colágena y representa alrededor de 90% de la colágena del cuerpo y consta de dos cadenas α -1(tipo I) y una cadena α -2, la colágena tipo I madura compuesta de casi 1000 aminoácidos, cada subunidad de polipéptido o cada cadena α gira sobre su eje formando una hélice orientada hacia la izquierda y en cada giro hay tres residuos de amonoácido, tres de estas cadenas vuelven a rotar hacia la derecha formando una superhélice para finalmente conformar una molécula de 1.4 nm de diámetro y casi 300 nm de largo, sus fibrillas presentan estriación transversal (Herrera y col., 2017; Leeson y col., 1987; Megías y col., 2019; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo II

Consta de tres cadenas α -1 (tipo II), tiene un alto contenido de hidroxilisinas, muchas de las cuales están glicolisadas, este tipo de colágena es el principal componente de los cartílagos y mutaciones genéticas se han detectado en diversos tipos de condrodisplasia (Herrera y col., 2017; Leeson y col., 1987; Megías y col., 2019; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo III

Se encuentra asociada al tipo I en cantidades variables en los diferentes órganos, está formada por tres cadenas α -1 (tipo III) idénticas y se caracteriza por tener un alto grado de hidroxilación de prolina, un mayor contenido de glicina y por la presencia de cisternas en el extremo carboxilo-terminal, lo que induce la formación de enlaces disulfuros (Herrera y col., 2017; Leeson y col., 1987; Megías y col., 2019; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo V

Forma fibrillas muy delgadas y se relaciona con la colágena tipo I homotrímico, un heterotrímico de dos cadenas α -1, y una cadena α -2 y otro heterotrímico formado por tres cadenas diferentes de α -1, α -2 y α -3, la composición de aminoácidos de esta colágena es semejante a la de las colágenas intersticiales, excepto por su alta proporción relativa de residuos de hidroxilisina en comparación con lisina (Herrera y col., 2017; Leeson y col., 1987; Megías y col., 2019; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo XI

Es el prototipo de la subfamilia que forman fibras bandeadas, es un producto del cartílago hialino y establece enlaces cruzados en la superficie de la colágena II. Es el producto de tres genes diferentes y forma un trímero que se denota alfa-1(IX), alfa-2 (IX) y alfa-3(IX) (Herrera y col., 2017).

Colágena Tipo XIV y XVII

Estas colágenas difieren de los demás miembros de la subfamilia de fibras bandeadas o intersticiales debido a que poseen menos residuos de aminoácidos (de 991 - 997) y presentan dos imperfecciones del dominio colagenoso Gly - X - Y en su dominio helicoidal y además carecen de región telopéptido N terminal y del dominio N helicoidal menor que es característico de las colágenas fibrilares clásicas (Herrera y col., 2017).

COLÁGENAS ASOCIADAS A FIBRAS

Las colágenas tipo IX, XII y XIV participan en la formación de fibras junto con las colágenas fibrilares; sin embargo, no son capaces de formar agregados supramoleculares y no forman fibras por sí mismas. A esta clase de moléculas se les ha llamado “colágenas asociadas a fibras con interrupción en la triple hélice” (FACIT, *fibril-associated collagens with interrupted triple helices*) se han agrupado en una subclase especial dentro la

superfamilia de las colágena porque todas comparten regiones de alta homología y tienen características estructurales únicas. La estructura de estas moléculas se puede dividir en tres regiones funcionales una región comprende uno o dos dominios en triple hélice que sirven de interacción de estas moléculas a las fibras. Una segunda región comprende otro dominio en triple hélice que constituye un brazo rígido que se proyecta hacia afuera de la fibra y una tercera región que no se encuentra en triple hélice y a través de la cual se establece la interacción con otros elementos de la matriz o con células. Las regiones en triple hélice están separadas por dominios cortos que no tienen la estructura triple helicoidal. Este tipo de colágenas no presentan un procesamiento proteolítico a partir de precursores mayores, es decir, se secretan como se sintetizan (Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013, Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo IX

Es el prototipo de la subfamilia de colágenas asociadas a fibras. Es un producto del cartílago hialino y establece enlaces cruzados en la superficie de la colágena II. Es el producto de tres genes diferentes y forma un trímero que se denota $\alpha 1$ (IX), $\alpha 2$ (IX) y $\alpha 3$ (IX) (Herrera y col., 2017).

Colágenas Tipo XII y XIV

Se asocian a las colágenas de fibras I y II (Herrera y col., 2017).

COLÁGENAS QUE FORMAN LÁMINAS

Un grupo diferente de colágenas participan en la formación de láminas o membranas proteicas que rodean tejidos u organismos, ejemplifican este tipo de estructuras las membranas basales, membranas de Descemet, cutículas de gusanos y esqueletos orgánicos de esponjas. En esta clase de colágenas las similitudes entre los tipos genéticos que la componen son menos evidentes que en las clases anteriores descritas dentro de estas se

clasificaron a las colágenas tipo IV, VIII y X, otros las dividen en dos clases diferentes, las colágenas de membranas basales (tipo IV) y las de cadena corta (tipos VIII y X), (Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena Tipo IV

Consta de tres cadenas α -1, se caracteriza por formar una trama filamentosa en forma de una malla conocida como “tela de corral de gallina” y se localiza en las membranas basales. Está formado por dos tipos de cadenas α -1 (IV) y α -2 (IV) que se asocian para formar una malla tridimensional. En procesos inflamatorios y en cáncer es destruida por la colagenasa producto de los leucocitos y células neoplásicas (Leeson y col., 1987; Silvera y col., 2007).

Colágena Tipo VIII

Se expresa en muchos tipos de tejidos, entre ellos, la membrana Decement de la córnea, mientras (Herrera y col., 2017).

Colágena Tipo X

Está restringida a la zona de condrocitos hipertróficos del cartílago en crecimiento endocondral. Las cadenas α 1 (VIII) y α 2 (VIII) son ligeramente mayores que la cadena α 1(X), debido a un exón adicional en los genes de la cadena VIII que codifica una secuencia polipeptídica extra para el dominio amino terminal. Las cadenas α 1 (VIII) y α 2 (VIII) ambos tipos de colágenas forman mallas con una estructura hexagonal (Herrera y col., 2017).

Colágena tipo VI formadora de filamentos de rosario

Esta colágena ha sido observada en la mayoría de las matrices extracelulares. La molécula es un ensamblaje heterotrimérico de tres cadenas genéticamente distintas; α 1, α 2, α 3 y forma estructuras consistentes en regiones filamentosas que alternan con regiones en rosario. Contiene secuencias de aminoácidos que parecen desempeñar un papel central en la

interacción de componentes de matriz con receptores celulares del tipo de las integrinas. Es una molécula de cadena corta formada por un segmento helicoidal triple de aproximadamente 100 nm de longitud, en cuyos extremos existen regiones globulares, estas moléculas se ensamblan lateralmente formando tetrámeros que en ciertas circunstancias se polimerizan de forma termino - terminal dando lugar a fibrillas de 5- 10 nm de diámetro (Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Megias y col., 2019; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágena tipo VII formadora de fibras de anclaje

Es un homotrímero de cadena $\alpha 1$ y su distribución tisular se correlaciona con la de fibras de anclaje que son estructuras fibrilares especializadas en la lámina subbasal, esta colágena es sintetizada por queratinocitos y se ensambla en dímeros antiparalelos que se sobreponen cada 60 nm, en los tejidos estos dímeros forman la mayor parte, si no la única, de las fibras de anclaje que son estructuras largas y estriadas, sobre las que descansan algunos epitelios escamosos estratificados, estas estructuras se unen por sus extremos a las membranas epiteliales, la red resultante atrapa físicamente a las fibras de colágena intersticial y contribuye significativamente a la adherencia de las membranas basales del epitelio al estroma (Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Megias y col., 2019; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007).

Colágenas transmembranales

En esta subfamilia de colágenas se agrupan las colágenas XIII, XVII, XXIII y la XXV. Se insertan en la membrana plasmática con una orientación tipo II, es decir, con el extremo NH_2 dirigido al citoplasma, y presentan triple hélice interrumpida. La colágena XVII es mucho más grande, posee muchos más dominios colagenosos y la cola citoplasmática es más larga que en los otros miembros del grupo. Forma los filamentos de anclaje que conjuntamente con la integrina $\alpha 6\text{-}\beta 4$ conforma los hemidesmosomas que se anclan a la lámina basal (Herrera y col., 2017).

Colágena Tipo XII y XVII

Son moléculas de colágeno que poseen secuencias de aminoácidos hidrofóbicos y que se encuentran como moléculas transmembrana, estos colágenos operan como receptores y están relacionados con la adhesión y movilidad (Megías y col., 2019).

La colágena XVII es un homotrímero de 180 kDa, por lo que también se le ha llamado BP180 y también ha sido conocida como antígeno 2 del penfigoide buloso. Interactúa con la subunidad $\beta 4$ de la integrina $\alpha 6\text{-}\beta 4$, la plectina, y la BPAG1 para formar un anclaje estable de los hemidesmosomas a los filamentos intermedios de citoqueratina K5 y K14. El ectodominio de 120 kDa se une a la subunidad $\alpha 6$ de la integrina y a la laminina 332. Es eliminada de la superficie celular por la metaloproteasa ADAM 9 y ADAM 10. Aunque la implicación fisiológica de este hecho aún es incierta se piensa que este desprendimiento de la colágena XVII permite eliminar el anclaje de la célula a la lámina basal favoreciendo su migración y su diferenciación durante la morfogénesis y la cicatrización de las heridas (Herrera y col., 2017).

Subfamilia de las multiplexinas

La subfamilia de las multiplexinas está integrada por dos colágenas la XV y la XVIII; se les llamó multiplexinas por presentar múltiples interrupciones en su dominio triple helicoidal y han sido identificadas como proteoglicanos: condroitín sulfato la XV y heparán sulfato proteoglicano la XVIII (Ross y col., 2013).

El extremo N - terminal de la colágena XV presenta 530 aminoácidos y contiene dos cisteínas en los residuos 179 y 235. Este dominio también contiene ocho sitios de unión para GAG consistentes en disacáridos formados por N - acetilgalactosamina o N - acetilglucosamina y ácido glucurónico. De modo que la colágena XV es un verdadero proteoglicano (Ross y col., 2013).

En comparación con otras colágenas, la XV y la XVIII presentan extremos N - terminales muy similares con un 45 % de homología. Este dominio de secuencia con extensa homología con la trombospodina sugiere su participación en las interacciones célula-célula y célula matriz. El dominio central de la colágena XV presenta nueve dominios colagenosos de 577 aminoácidos que contienen ocho interrupciones no colagenosas. Comparándola con la colágena XVIII este dominio central es muy similar en ambas. Su extremo C terminal consiste en 256 aminoácidos y presenta tres subdominios diferentes (Ross y col., 2013).

Las colágenas de la subfamilia de las multiplexinas, colágenas XV y XVIII, junto con la colágena IV y otros componentes como laminina, nidogen, heparán sulfato proteoglicano, fibulina, distroglicano y otras glicoproteínas, constituyen componentes importantes de la membrana basal en múltiples órganos y tejidos (Ross y col., 2013).

FUNCIÓN PRINCIPAL DE LOS DIFERENTES TIPOS DE COLÁGENA

La función de la colágena es dar fuerza y flexibilidad, así como resistencia a la tensión y la tracción longitudinal en los tejidos además de fortalecer el tejido conjuntivo (Brüel y col., 2015; Fortoul, 2017).

En algunos tejidos el colágeno puede estar disperso como un gel que da soporte a la estructura, como en la matriz extracelular o el humor vítreo del ojo, en otros tejidos puede empaquetarse en fibras paralelas apretadas que proporcionan una gran fuerza, como en los tendones, en la córnea del ojo, el colágeno está apilado para permitir la transmisión de la luz con un mínimo de dispersión, el colágeno del hueso aparece como fibras dispuestas en ángulo unas con respecto a otras para poder resistir el corte mecánico procedente de cualquier dirección (Brüel y col., 2015; Ferrier, 2014; Fortoul, 2017).

La colágena de las membranas basales son estructuras laminares delgadas que proporcionan soporte mecánico a las células adyacentes y funcionan como una barrera de filtración semipermeable para las macromoléculas en órganos como el riñón y el pulmón (Ferrier, 2014).

La colágena representa una fuente primaria de fuerza estructural para las células (esto es, el citoesqueleto) y los tejidos, la flexibilidad y la fuerza de la piel dependen de una red entrelazada de fibras de colágeno y queratina (Murray y col., 2015).

La colágena proporciona un sistema estructural de sostén extracelular en todos los metazoarios. En el hueso al parecer la colágena tipo I es necesaria para el proceso de mineralización, ya que esta se evidencia primero en resquicios entre cada molécula sucesiva de colágena (Murray y col., 2015).

El siguiente cuadro muestra los tipos de colágena y su respectiva función

Tipos de colágena	Función
Colágena tipo I y II	Proveen resistencia a la compresión intermitente, tensiones y estiramiento
Colágena tipo III	Forma las fibras reticulares, organizadas en la forma de una red laxa de fibras finas; provee sostén estructural para las células especializadas de diversos órganos y para los vasos sanguíneos
Colágena tipo IV	Provee sostén y barrera de filtración
Colágena tipo V	Está en la superficie de las fibrillas colágenas tipo I junto con los tipos XII y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
Colágena tipo VI	Fija el condrocito a la matriz; se une de forma covalente a las fibrillas de colágeno tipo I
Colágena tipo VII y XIII	Afianzan la lámina basal a las fibras del tejido conjuntivo
Colágena tipo VIII	Facilita el movimiento de las células endoteliales durante la angiogénesis
Colágena tipo IX	Estabiliza la red de fibras de colágenas tipo II del cartílago por interacción con las moléculas de proteoglucanos en sus intersecciones
Colágena tipo X	Contribuye con el proceso de mineralización ósea al formar las redes hexagonales necesarias para organizar los colágenos tipo II, IX, XI, dentro del cartílago
Colágena tipo XI	Regula el tamaño de las fibrillas colágenas tipo II; es indispensable para las propiedades cohesivas de la matriz cartilaginosa
Colágena tipo XII	Está en la superficie de las fibrillas colágenas tipo I, junto con los tipos V y XIV, para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
Colágena tipo XIII:	Asociado con la lámina basal, junto con el colágeno tipo VII
Colágena tipo XIV	Está en la superficie de las fibrillas de colágena tipo I junto con los colágenos tipo V y XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; tiene la propiedad de mediar una adherencia célula – célula firme
Colágena tipo XV	Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente
Colágena tipo XVI	Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo
Colágena tipo XVII	Interacciona con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma
Colágena tipo XVIII	Representa un proteoglucano de heparan sulfato de la membrana basal que se cree que inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis

Colágena tipo XIX	Su pronunciada interacción con los vasos y el estroma indica una participación en la angiogénesis
Colágena tipo XX	Se une a la superficie de otras fibrillas colágenas.
Colágena tipo XXI	Cumple algún papel en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos
Colágena tipo XXII	Pertenece a la familia FACIT; se expresa en las transiciones entre los tejidos; en la piel ejerce influencia sobre las interacciones epitelio-mesenquimáticas durante la morfogénesis y en el ciclo de los folículos pilosos
Colágena tipo XXIII	Colágeno transmembranal; interacciona con proteínas y otras sustancias de la matriz extracelular (colágenos tipo XV, fibronectina, heparina), su expresión aumenta en pacientes con metástasis de cáncer de próstata
Colágena tipo XXIV	Colágeno tipo fibrilar; considerado una molécula antigua que regula la fibrilogénesis del colágeno tipo I en el hueso y en los ojos durante el desarrollo fetal
Colágena tipo XXV	Se une al péptido β - amiloide en la enfermedad de Alzheimer

Tomado y modificado de Alberts y col, 2010; Gartner y Hiatt, 2002; Jiménez y col., 2003; Junqueira y Carneiro, 2015; Karp, 2014; Lodhis y col., 2006; Ross y col., 2013; Sepulveda, 2012; Welsch y col., 2014.

PRINCIPALES SITIOS DE LOCALIZACIÓN DE LA COLÁGENA

Las fibras de colágena forman la gran parte de los tendones, aponeurosis, cápsulas de órganos y las envolturas del sistema nervioso central (meninges). También constituyen trabéculas y tabiques en el interior de diversos órganos, constituyendo el elemento más resistente del estroma de estos órganos; la túnica externa de las arterias elásticas predominan haces de fibras de colágeno organizados longitudinalmente que están entremezclados con unas pocas fibras elásticas y fibroblastos, la capa subendotelial de las arterias musculares contienen fibras de colágena y fibras elásticas, la túnica externa consta de numerosas fibras elásticas, de colágena y fibroblastos, la túnica subendotelial de las arteriolas presentan fibras de colágeno y fibras elásticas, el musculo esqueleto cardiaco está constituido por tres anillos fibrosos, trigonum fibrosum y el tabique intraventricular, los anillos fibrosos están compuestos por haces de fibras de colágeno entremezcladas y pocas fibras elásticas que rodean las aberturas atrio ventriculares, las de la aorta y la arteria pulmonar, el trígono fibroso es el tejido conectivo que rellena el espacio entre las aberturas atrio ventriculares y la base de la aorta, en el cerdo y en el gato este tejido conjuntivo es predominantemente denso e irregular, en el perro es fibrocartílago cuyas lagunas son con frecuencia pequeñas y no se organizan en un patrón regular este tejido conjuntivo es cartílago hialino en el equino y óseo en los grandes rumiantes, el tabique interventricular está formado por haces de fibra de colágeno, el epicardio y pericardio presentan una capa gruesa de fibras de colágena y fibras elásticas. Las fibras de colágeno en la córnea y en el humor vítreo, se encuentran en una fina lámina de fibrillas que permite el paso de la máxima luz incidente con la mínima dispersión (Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013).

La lámina basal es un importante constituyente universal de las membranas basales, la lámina densa contiene una malla muy fina de colágena del tipo IV, la lámina fibroreticular contiene colágena del tipo III; el tejido conectivo de algunas membranas basales tiene colágena del tipo V, la lámina densa presenta colágena en menor grado, en la lámina lucida poseen filamento central axial compuesto por colágena del tipo IV (Leeson y col., 1987).

Las fibras reticulares son particularmente abundantes y forman una compleja red tridimensional, forman el armazón de los órganos hematopoyéticos (por ejemplo, bazo, nódulos linfáticos, médula ósea roja); además, forman redes alrededor de las células de muchos órganos epiteliales, como el hígado, los riñones y las glándulas endoteliales, glándulas mamarias, estroma del colón, menisco, pared de la trompa uterina, tendón, corazón, las fibras reticulares son argirófilas, no se distinguen en los preparados teñidos con H-E, sólo con tinciones de plata, tiñéndose de color negro y las fibras de colágena se tiñen de amarillo, también las fibras reticulares se tiñen con el método de PAS (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Uria y Mora, 1996; Rivas, 2010; Ross y col., 2013, Welsch y Deller, 2014).

En el tejido conectivo colágeno denso regular, predominan las fibras de colágena, se trata de un tejido menos flexible mucho más resistente a las tracciones, las fibras colágenas se disponen en haces sin orientación fija. Los haces colágenos forman una trama tridimensional, lo que da al tejido cierta resistencia a las tracciones ejercidas en cualquier dirección se encuentra en tendones y ligamentos colágenos (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Uria y Mora, 1996; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

En el tejido conectivo colágeno denso irregular (no modelado), las fibras de colágeno generalmente se hallan organizadas en haces que se entrecruzan unos con otros en ángulos variables en las fascias musculares estos haces se localizan en un solo plano y resisten el estiramiento paralelo a la orientación de las fibras, en las fascias musculares, cápsulas de órganos y dermis los haces se superponen en diversos planos y se entrelazan entre sí en tres planos longitudinal, horizontal y vertical, esta disposición permite la adaptación a los cambios de tamaño de los órganos y el diámetro de los músculos, el tejido conjuntivo denso irregular se encuentra en la porción inicial del aparato digestivo, la cápsula del pulmón (pleura visceral), bazo, válvulas cardíacas, hígado, riñones, testículos, fascias, aponeurosis, cápsulas de las articulaciones, pericardio, dermis, esclera del globo ocular y duramadre (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Uria y Mora, 1996; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

El tejido conectivo colágeno denso modelado, presenta los haces de colágena orientados según una orientación fija como respuesta a tracciones ejercidas a un determinado sentido. Las fibras se orientan de modo que ofrezcan el máximo de resistencia a las fuerzas que normalmente actúan sobre el tejido, los tendones representan el ejemplo más típico. Los tendones están formados por haces paralelos de fibras de colágenas (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Junqueira y Carneiro, 2015; Uria y Mora, 1996; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

El tejido cartilaginoso hialino contiene en su matriz una cantidad moderada de fibras de colágena del tipo II y en pequeñas cantidades del tipo IX, X, XI, **el cartílago elástico** posee abundantes fibras de elastina y pocas de colágena, el cartílago fibroso que presenta la matriz constituida casi completamente por fibras de colágena, se localiza en la nariz, laringe, extremos ventrales de las costillas que se articulan con el esternón, anillos traqueales, bronquios y superficies articulares móviles del cuerpo, (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

La matriz del **cartílago fibroso** (fibrocartílago), con la tinción de Hematoxilina y Eosina se tiñe acidófila, ya que contiene gran cantidad de fibras de colágena tipo I, las fibras colágenas forman haces anchos distribuidos en un plano paralelo a la dirección del esfuerzo, se halla en los discos intervertebrales, meniscos; en el perro el miocardio atrial y el ventricular se hallan unidos por fibrocartílago; en los puntos donde algunos tendones o ligamentos se insertan en los huesos y en la sínfisis púbica (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Uria y Mora, 1996; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

En los discos intervertebrales el anillo fibroso posee una porción periférica del tejido denso, pero en su mayor extensión está constituido por fibrocartílago, cuyos haces de fibras de colágena forman capas concéntricas (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

La parte orgánica de la matriz ósea está formada por fibras de colágena tipo I (95%) y una pequeña cantidad de sustancia fundamental amorfa que contiene proteoglicanos y glucoproteínas. En virtud de su riqueza en fibras de colágena la matriz ósea descalcificada se tiñe por los colorantes específicos de la colágena. La asociación de hidroxapatita con fibras de colágena es responsable de la dureza y resistencia característica del tejido óseo (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

A continuación, se hace una descripción detallada de la localización de cada tipo de colágena:

Colágena tipo I: se encuentra en la dermis de la piel, tendones, huesos y dientes, lámina propia de todas las mucosas y en placenta se localiza a nivel estroma veloso, se encuentra en los procesos de inflamación crónica y fibrosis sustituyendo tejidos parenquimatosos (observado en las vellosidades coriales de la placenta de mujeres con enfermedad hipertensiva del embarazo), ligamentos, esclera, fascias, anillo fibroso del disco intervertebral, cápsula de los órganos, estroma de la mayoría de los órganos, duramadre y córnea (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo II: es uno de los constituyentes principales de la matriz cartilaginosa hialina y fibrosa, tejidos embrionarios y linfáticos, notocorda, en las vellosidades coriales se localiza debajo del trofoblasto y en el estroma de la placenta, cuerpo vítreo y disco pulposo del cuerpo intervertebral (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013, Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo III: se encuentra en las primeras etapas del desarrollo de un buen número de tejidos conectivos diferentes y más tarde es sustituida en gran parte por la colágena tipo I, fibras reticulares, en la dermis del feto, en los adultos se encuentra en los retículos

relacionados con la piel, vasos, sanguíneos, útero, y mucosa intestinal, superficie de los adipocitos y las células musculares, también forma un marco estructural de sostén a modo de malla para las vísceras que se componen principalmente de células hígado bazo, páncreas, tejido linfático, pulmón, músculo liso y endoneuro (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007; Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo IV: se encuentra en las láminas basales, cápsula del cristalino y glomérulos renales (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007; Telser y col.; 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo V: está muy distribuida, aunque aparece en cantidades muy pequeñas se puede observar en la lámina externa de las células musculares lisas y células musculares estriadas, en la lámina basal de los epitelios, también puede acompañar a los colágenos intersticiales en los que su función podría ser la unión de las fibrillas y de las fibras entre sí, dermis, tendón, ligamento, hueso y placenta (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007; Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo VI: se observa en pequeñas cantidades en la mayor parte de las estructuras y tejidos en los que están presentes los colágenos de tipo I y III, en el riñón, útero, músculo e hígado, constituye menos del 0.5% del colágeno total, mientras que en la córnea alcanza el 25% del mismo, forma parte de la matriz cartilaginosa que rodea inmediatamente los condrocitos (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007; Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo VII: está presente en la lámina basal de muchos epitelios, aunque es más abundante en la unión dermis - epidermis de la piel, los agregados de este tipo VII forman las fibrillas de anclaje estriadas que empiezan y terminan en la lámina basal de los epitelios, formando asas alrededor de las fibras subyacentes de colágenos tipo de tipo I y III de la dermis, los ojos, el útero y el esófago (Banks, 1986; Brüel y col., 2015; Cui, 2011; Dellman, 1993; Eliseiv y col.,1985; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007; Telser y col., 2007; Welsch y Deller, 2014).

Colágena tipo VIII: es producto de las células endoteliales (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo IX: se localiza asociado con los tejidos que contienen colágeno tipo II, por ejemplo, el cartílago (Brüel y col., 2015; Gartner y Hiatt, 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007).

Colágena tipo X: es producida por los condrocitos en la zona de hipertrofia del disco epifisiario normal (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XI: es producida por los condrocitos; asociado a tejidos que contienen colágeno tipo II, forma el centro de las fibrillas de colágeno tipo I (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XII: aislada de piel y placenta; abundante en los tejidos que soportan una gran tensión mecánica y ha sido descrito a nivel del tejido cartilaginoso interactuando con el colágeno tipo I y colágeno tipo II (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013; Silvera y col. 2007).

Colágena tipo XIII: es colágena transmembranal, no habitual, detectada en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta, músculo estriado e incluso uniones neuromusculares (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XIV: se encuentra en tejidos que contiene colágeno tipo I, aislada de la placenta, también detectada en la médula ósea (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XV: está asociada con colágenas cerca de membranas basales en muchos tejidos, incluso en el ojo, el músculo, microvasos, presente en los tejidos derivados del mesénquima, expresado en músculo cardíaco y esquelético (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XVI: es de distribución amplia en los tejidos; asociada con fibroblastos y células musculares lisas arteriales; no se asocia con las fibrillas de colágeno tipo I (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XVII: otra colágena transmembranal no habitual hallada en la membrana plasmática de las células epiteliales y en los hemidesmosomas de la piel (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XVIII: se encuentra asociada con colágenas cerca de membranas basales epiteliales y vasculares, homóloga estructural cercana del colágeno tipo XV (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XIX: se encuentra en membranas basales e hígado, descubierta a partir de la secuencia del DNA del rhabdomyosarcoma (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XX: descubierta a partir del tejido embrionario de pollo, presente en particular en el epitelio corneal, en el cartílago esternal y en los tendones (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXI: se encuentra en las encías, músculo cardíaco y esquelético, además en otros tejidos con fibrillas de colágeno tipo I (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXII: se encuentra en uniones de tejidos, uniones musculotendinosas, musculo esquelético y cardíaco, en la región donde lindan el cartílago articular y el líquido sinovial y en el límite del folículo piloso y la dermis (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXIII: se encuentra limitado en los tejidos, principalmente formas transmembranal y desprendidas, descubierto en células de tumores metastásicos; también se expresa en corazón, retina y en células metastásicas del cáncer de próstata (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXIV: se encontró su co-expresión con colágena tipo I, en la córnea y en el hueso en desarrollo (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena XXV: colágena transmembranal específico del encéfalo; descubierto en placas amiloides de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer; se expresa en exceso en las neuronas (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXVI: se encuentra en testículo y ovario (Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXVII: se localiza en diferentes tejidos incluyendo: estómago, piel, pulmón, oído, córnea, gónadas, arteria aorta y dientes, pero en el principal tejido donde se expresa es en cartílago adulto y cartílago embrionario, en particular en la zona de proliferación del cartílago en crecimiento y en las epífisis del hueso largo (Herrera, 2017; Murray y col., 2015; Ross y col., 2013).

Colágena tipo XXVIII: se encuentra en la membrana basal alrededor de los neurilemocitos, también llamadas células de Schwann (Murray y col., 2015).

PRINCIPALES TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA COLÁGENA

La importancia médica de la estabilidad de la estructura secundaria se documenta ampliamente por los trastornos de la biosíntesis y la maduración de la tropocolágena (Jaroslava, 2014).

La colágena puede degradarse en forma masiva o sintetizarse en muy poca cantidad o en demasiada cantidad:

- Degradación masiva: en los períodos de inanición, en la inmovilización y en la artritis reumatoide.
- Inhibición de la síntesis: en la terapia con dosis altas de cortisona por un período prolongado de tiempo.
- Exceso de síntesis: en la curación de las heridas (colágeno tipo I, formación de cicatriz), en la cirrosis hepática, en la fibrosis pulmonar, en la arterioesclerosis y en la nefro-esclerosis (los términos esclerosis y fibrosis en general se refieren al aumento del colágeno tipo I) (Welsch y col., 2014).

Con el envejecimiento el cartílago hialino a menudo sufre alteraciones degenerativas como pérdida de agua, alteraciones en los proteoglicanos, desenmascaramiento de las fibrillas colágenas (“fibras de asbesto”) calcificaciones y destrucción celular, la osteoartritis es la patología más frecuente del cartílago articular (Welsch y col., 2014).

La hidroxiprolina no se encuentra en cantidades destacadas en otras proteínas, lo cual es de importancia clínica, la degradación patológica del colágeno del organismo se puede observar, por ejemplo: cuando elevados niveles de hidroxiprolina en la orina reflejan un grado acelerado de trastorno de colágeno en el cuerpo, que son características de una

excesiva resorción del hueso y tejido con abundante contenido de colágena (Brüel y col., 2015).

La hidroxilación de la prolina es causada por la vitamina C, que mantiene a la enzima prolil-hidroxilasa en estado activo por lo tanto una inadecuada cantidad de vitamina C en la dieta puede provocar la formación de colágena no muy fuerte y esto es un signo de escorbuto, los dientes pueden aflojarse de sus alvéolos debido a la degeneración de la colágena en los ligamentos periodontales que unen a los dientes al hueso alveolar, encías sangrantes, cicatrización deficiente de heridas, fragilidad ósea, debilidad del recubrimiento de los vasos sanguíneos, lo que ocasiona hemorragias internas, esta vasculopatía se presenta en perros pastor alemán, scottish terrier, Jack Russell terrier y finalmente la muerte (Karp y col., 2014; Ferrier, 2014; Murray y col., 2015; Welsch y col., 2014).

De manera similar la enfermedad de Menkes, caracterizada por pelo frizado y retardo del crecimiento refleja una insuficiencia dietética del cobre, requerido por la lisilo - oxidasa (Murray y col., 2015).

La deficiencia de la enzima lisilo hidroxilasa, ocasiona defectos en los genes que codifican a la procolágena α_1 , la procolagena N- peptidasa, un trastorno genético que se conoce como síndrome de Ehlers-Danlos, el cual produce un enlace transversal anormal entre moléculas de tropocolágena, los individuos manifiestan fibras de colágena anormales que dan lugar a articulaciones hipermoviles y piel hiperextensiva, en muchos casos los pacientes se traumatizan con mucha facilidad y el enfermo está sujeto a luxaciones de las articulaciones afectadas(Gartner y Hiatt, 2017).

En una cirugía al suturar cuidadosamente las superficies seccionadas de la piel, al quitar las suturas la tensión de la dermis es de un 10% en comparación de la piel normal a las cuatro semanas la tensión aumenta el 80% , la debilidad inicial se atribuye a la formación de colágena tipo III durante la cicatrización inicial de la herida, la tensión posterior se debe a la maduración de la cicatriz que es remplazada el tipo III por el tipo I, en algunos pacientes

la cicatriz forma un crecimiento elevado que se conoce como queloide (Gartner y Hiatt, 2017).

La dermatoporosis, es una enfermedad del ganado caracterizada por dislocaciones graves (colágena tipo VII), recurrentes de las articulaciones y su equivalente en el hombre, el Síndrome de Ehlers Danlos (White y col., 1983).

Mutaciones en los genes que codifican el colágeno tipo I pueden ocasionar osteogénesis imperfecta, un trastorno que puede ser letal y que se caracteriza por fragilidad ósea extrema, piel delgada y tendones débiles. Mutaciones en los genes que codifican el colágeno de tipo II alteran las propiedades del tejido cartilaginoso y causan enanismo y deformidades esqueléticas. Mutaciones de otros genes de colágeno pueden provocar defectos diferentes, pero relacionados, en la estructura de la matriz de la colágena, llamada síndrome de Ehlers Danlos. Las personas que padecen algunos de estos síndromes tienen articulaciones demasiado flexibles y piel muy extensible se han identificado mutaciones en los genes del colágeno de tipo IV en pacientes con síndrome de Alport una enfermedad renal hereditaria en la que se interrumpe la membrana basal de los glomérulos (Karp y col., 2014; Murray y col., 2015).

En la epidermiolisis bulosa, la piel se rompe y presenta ámpulas incluso con traumas menores, la forma distrófica se debe a mutaciones en el gen COL7A1 y afecta la estructura de la colágena tipo VII. Esta colágena forma delicadas fibrillas que anclan la lámina basal a las fibrillas de colágena con la dermis, estas fibrillas de anclaje han sido detectadas en cantidades reducidas de forma significativa en esta forma de enfermedad, resultando en la formación de ampollas, en perros se manifiesta fistulación metatarsal tanto en cruas, pero sobre todo en el pastor alemán (Murray y col., 2015).

Defectos en la integridad Estructural

Astenia cutánea: (también denominada dermatoparaxis o Síndrome de Ehlers Danlos) se observa en caninos y felinos afecta a todas las razas y los mestizos, en gatos domésticos afecta tanto a los de pelo largo, pelo corto e Himalaya, la piel es frágil y demasiado elástica, conlleva problemas articulares, la fragilidad de la piel se observa desde el nacimiento, pueden aparecer quistes y lesiones, la enfermedad es a veces mortal en animales de edad avanzada aparecen pliegues de la piel que cuelgan y se observan grandes cicatrices, algunos tiene problemas articulares y oculares (Cheville, 2006; Jubb y col., 2007; Morgan y col., 2003, Manual Merck, 2013).

Síndrome de epidermólisis bullosa: son un grupo de defectos congénitos hereditarios que afectan a las uniones de la capa interna y externa de la piel apareciendo ampollas se ha observado en Colli, Pastor de Shetland, Caniche Toy, Pointer Alemán de pelo corto, Golden Retriever, Akita y perros mestizos. Las ampollas pueden estar presentes en el nacimiento o desarrollarse durante las primeras semanas de vida, las lesiones más graves son las de las patas, boca, cara y los genitales, en muchos casos es una enfermedad mortal, se ha observado en gatos en la raza siamés, en el gato doméstico de pelo corto, y en el persa (Cheville, 2006; Jubb y col., 2007; Morgan y col., 2003, Manual Merck, 2013).

Nevos colágenos: son acumulaciones benignas de la colágena, común en el perro y gato e infrecuente en los equinos, generalmente se encuentran en animales de edad mediana o avanzada, en extremidades, la cabeza, cuello y zonas con tendencia a traumatismos. Son bultos entre planos y elevados que se desarrollan en la piel o en la grasa situada debajo de la piel, la eliminación quirúrgica suele ser eficaz, aunque no es frecuente a veces crecen demasiado para ser eliminados mediante cirugía (Cheville, 2006; Jubb y col., 2007; Morgan y col., 2003, Manual Merck, 2013).

Aplasia cutánea: también denominada Epiteliogénesis imperfecta. Es una deformidad cutánea congénita, es más frecuente en el ganado bovino, en el cerdo, el ovino y equinos, en el perro y en el gato es un trastorno muy infrecuente, los animales con epiteliogénesis

imperfecta no desarrollan parte o la totalidad de la piel (los potros nacen con zonas pequeñas o grandes desprovistas de piel) y es habitual observar infecciones secundarias, pueden estar deformados uno o más cascos o bien ausentes y en algunos animales afectados hay otras anomalías congénitas relacionadas. Este trastorno es mortal si afecta áreas muy extensas de la piel, mientras que los defectos pequeños pueden corregirse quirúrgicamente (Cheville, 2006; Jubb y col., 2007; Morgan y col., 2003, Manual Merck, 2013).

CONCLUSIÓN

La matriz extracelular es rica en diversos polímeros fibrosos, principalmente encontramos a la colágena, ya que es la proteína más abundante que existe en los tejidos de los animales y generalmente se estructura a manera de fibrillas o fibras.

Cada molécula de tropocolágeno está compuesta por 3 cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas alfa estas cadenas muestran una configuración helicoidal levógira, enrolladas entre sí en una espiral triple dextrógira, lo que confiere a la molécula de tropocolágeno un aspecto similar a un cordón, las cadenas alfa se mantienen unidas en la triple hélice mediante enlaces de hidrógeno

Los precursores polipeptídicos del colágeno se sintetizan en los fibroblastos, condroblastos, osteoblastos y miocitos no estriados (lisos), estos son modificados enzimáticamente y forman la triple hélice que es secretada a la matriz intracelular.

Las fibras de colágena de un mismo organismo están hechas de distintos tipos de moléculas de colágena y algunos tipos genéticos de esta proteína no forman fibras. Para diferenciar a los diferentes tipos de colágena se les asigna un número romano que generalmente refleja el orden cronológico en el que fueron descubiertos.

La colágena es la principal responsable de la respuesta a las tensiones mecánicas a las que está sujeto el tejido, así como el proporcionar una estructura estable a toda la forma corporal del animal.

De acuerdo al tipo de colágena y a su función, podemos ubicar la localización específica de dicha colágena.

Pueden producirse defectos en la síntesis de la colágena, lo que provoca la aparición de estados patológicos, por ejemplo, Astenia cutánea, síndrome de epidermolísis Bullosa, nevos colágenos y aplasia cutánea.

Tabla anexa 1. Tipos de colágena

Tipo	Forma	Composición	Distribución
I	fibrilar	$\alpha 1(I)_2 \alpha 2(I)$ $\alpha 1(I)_2$	Piel, hueso, tendón, ligamentos, córnea, dentina.
II	fibrilar	$\alpha 1(II)_3$	Cartílago, humor vítreo, notocorda
III	fibrilar	$\alpha 1(III)_3$	Acompaña a tipo I en fibrillas heterotípicas: vasos sanguíneos, piel, órganos internos
IV	fibrilar	$\alpha 1(IV)_2 \alpha 2(IV)$ $\alpha 3(IV) \alpha 4(IV) \alpha 5(IV)$	Membranas basales Membranas basales del glomérulo
V	Fibrilar	$\alpha 1(V)_3 \alpha 1(V)_2 \alpha 2(V)$ $\alpha 1(V) \alpha 2(V) \alpha 3(V)$	Acompaña a tipo I en fibrillas Heterotípicas, fibrillas delgadas
VI	filamentosa	$\alpha 1(VI) \alpha 2(VI) \alpha 3(VI)$	Filamentos en rosario de matrices del estroma que interactúan con fibrillas y células
VII	Cadena larga	$\alpha 1(VII)_3$	Filamentos de anclaje que se unen a membranas basales epiteliales
VIII	Cadena corta	$\alpha 1(VIII) \alpha 2(VIII)$	Membranas de Descemet, matrices subendoteliales, cutícula de gusanos, exoesqueletos de esponjas
IX	Asociada a fibras (FACIT)	$\alpha 1(IX) \alpha 2(IX) \alpha 3(IX)$	Superficie de fibras de colágena tipo II en cartílago hialino, humor vítreo
X	Cadena corta	$\alpha 1(X)_3$	Cartílago hipertrófico
XI	fibrilar	$\alpha 1(XI) \alpha 2(XI) \alpha 3(XI)$	Acompaña a la tipo II en fibras heterotípicas
XII	Asociada a fibras (FACIT)	$\alpha 1(XII)$	Tendón y piel embrionarios acompaña algunas matrices que contienen tipo I
XIII		$\alpha 1(XIII)$	Células endoteliales
XIV	Asociada a fibras (FACIT)	$\alpha 1(XIV)_3$	Piel fetal y tendón
XV		$\alpha 1(XV)$	Colágenas cerca de membranas basales en muchos tejidos, en el ojo, el músculo, microvasos, presente en los tejidos derivados del mesénquima.

(Tomado y modificado de Herrera y col., 2017; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Ross y col., 2013; Silvera y col., 2007)

Tabla anexa 2. Clasificación general de tipos de colágena

Clasificación	Tipos de colágena	Estructura Supramolecular
Fibrillas formando colágeno	I, II, III V, XI XXV, XXVII	Fibrillas estriadas Fibrillas estriadas, conservan la propiedad reguladora de N-terminal. desconocida
Colágenos FACIT (fibrilla asociada al colágeno con triple hélice interrumpida)	IX, XII, XIV	asociado con fibrillas, otras interacciones
Colágenos tipo FACIT (fibrilla asociada al colágeno con triple hélice interrumpida)	XVI, XIX, XXI, XXII	Región interfacial, zonas de basamento de membranas
Red formadora de colágenos		
Basamento de membrana	IV	Red de malla de la jaula de pollo con asociación lateral
Formadora de filamentos de cuentas	VI	Filamento de cuentas, redes
Fibrillas de anclaje	VII	Dímeros anti-paralelos asociados lateralmente
Redes hexagonales	VIII, X	enrejado hexagonal
Colágenos de transmembrana	XIII, XVII, XXIII, XXV Gliomedinas, ectodisplasina	Transmembrana y desprendimiento Propiedad ecto soluble
Colágenos multiplexinas (endostatina-XV y XVIII)	XV, XVIII	Basamento de membranas, el dominio C-terminal cortado influye en la angiogénesis
Otras moléculas con dominio colágeno	XXVI, XXVIII Acetilcolinesterasa, adiponectina, C1q, colectivos, proteína surfactante, otros	Dominio colágeno ante todo en moléculas no colágenas

(Tomado y modificado de Jaroslava, 2014; Junqueira y Carneiro, 2015; Leeson y col., 1987; Ross y col., 2013)

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. and Walter, Biología Molecular de la Célula. 5ª edic. Omega, España, 2010.
2. Bacha W. J., Wood L. M. Atlas Color de Histología Veterinaria. edit. Inter-Médica, 1991.
3. Bancroft J., Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. 6ª edic. edit. Churchill Livingstone Elsevier, China, 2008.
4. Banks W.J. Histología Veterinaria Aplicada. edit. El Manual Moderno, S.A de C.V. México, 1986.
5. Brüel A., Ilso C.E., Tranum J.J., Qvortrup K., **Histología de Geneser**. 4ª edic. edit. Médica Panamericana, 2015.
6. Cooper G. M., Hausman R.E. The cell a Molecular Approach, 5ª edic. ASM PRESS Washington D.C SINAVER ASSOCIATES, INC. Sunderland Massachusetts 2009.
7. Cui. D, Histología con correlaciones funcionales y clínicas. edit. Wolters Kluwer Health Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
8. Cheville N. F. Introducción a la Anatomía Patológica General Veterinaria. edit. Acribia S.A Zaragoza (España) 2006.
9. Dellmann H.D., Histología Veterinaria. 2ª edic. edit. Acribia, Impreso en España, 1993.
10. Eliseiev V.G., Afanasiev Yu. I., Yurina N.A. Histología. Mir Moscú 1983, traducido al español 1985.
11. Estrada F. E., Uribe A. M. C., Atlas de Histología de Vertebrados. Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación de Servicios Editoriales las prensas de Ciencias. 2002.
12. Ferrier D. R., Bioquímica, 6ª edic. edit Wolters Kluwer Health Lippincott's Illustrated Reviews 2014.
13. Fortoul V. G. T. I. Histología y biología celular, 3ª edic. edit. McGraw- Hill Educación, 2017.
14. Gartner L.P., Hiatt J.L. Texto de Histología Atlas a Color. 4ª Elsevier, 2017.

15. Jaroslava H. Progress in Heritable Soft Connective Tissue Disease Advances in Experimental Medicine and Biology 802. Editorial Springer, 2014.
16. Herrera B. A. J., Ruiz C. H. J., Zumeta D. M. T. (2017) La superfamilia de las colágenas. Rev Cubana Invest Bioméd vol.36 no.2, Ciudad de la Habana abr.-jun.2017.Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas versión impresa: ISSN:0864- 03000 versión on-line ISSN:1561-3011, recuperado de: scielo.sld.cu
17. Horton R. H., Principios de Bioquímica, Moran Laurence A., Scrimgeour Gray K., Perry Marc D., Rawn David J., 4ª edic. edit. Pearson Educación, 2008.
18. Jubb, Kennedy and Palmer's. Pathology of domestic animal. Vol. I 5ª edic. editado por M. Grant Maxie edit. ELSEVIER SAUNDERS, 2007.
19. Junqueira L.C., Carneiro J., Histología Básica Texto y Atlas 12ª edic., edit. Médica Panamericana, 2015.
20. Karp G. Biología celular y molecular conceptos y experimentos. 7ª edic. edit. Mc Graw Hill Educación, 2014.
21. Leeson C. R., Leeson T.S., Paparo A.A., Histología. 5ª edic. edit. Nueva Editorial Interamericana, México D.F., 1987.
22. Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C.A., Krieger M., Scott M. P., Zipursky S. L., Darnell J., Biología celular y molecular, 5ª edic. edit. Médica- Panamericana impreso en Argentina, 2006.
23. Manual Merck para la salud de las mascotas, reimpresión de la primera edición, edit. Paidotribo, 2013.
24. Megías M. Molist P, Pombal MA (2019) Atlas de Histología vegetal y animal. La célula. Recuperado de <http://mmegias.webs.uvigo.es/células/inicio.html>
25. Morgan R., Ronald M, Swartout Margarets, edit. Saunders and Imprint of Elsevier Science 2003.
26. Murray R.K., Rodwell V. W., Bender D. A., Botham K. M., Weil P. Anthony, Harper Bioquímica Ilustrada, 30ª edic. edit. McGaw-Hill Education LANGE medical book 2015.
27. Nomina Histológica Veterinaria. Presentada por el International Committee on Veterinary Histological Nomenclature (ICVHN), publicada en el sitio: www.wava-amav.org

28. Rivas M. P. Impregnaciones Metálicas. Atlas fotomicrográfico de estructuras subcelulares, células y tejidos animales. Facultad de Ciencias (las prensas de ciencias). 2010.
29. Ross M. H., Pawlina W., Barnash T.A., Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 6ª edic. edit. Médica Panamericana, segunda reimpresión 2013.
30. Sepulveda S. J. Texto Atlas de Histología Biología Celular y Tisular. edit. Mc Graw Hill, 2012.
31. Silvera A. Luz A., Barrios de Zurbaran C. (2007), la matriz extracelular. El ecosistema de la célula, Revista Científica Salud Uninorte, vol.16, 9-18 (2007), ISSN electrónico:2011-7531 ISSN impreso: 0120-5552, vol.16 diciembre de 2007 recuperado de:redalyc.org/pdf/817/81701602.pdf
32. Telser A.G., Young J.K., Baldwin K.M., Histology. MOSBY ELSEVIER, 2007.
33. Uria G. E. y Mora V. C. Apuntes para el curso teórico practico de histología animal. IPN. México. 1996.
34. Welsch U., Deller T., Sobotta Histología. 3ª edic. edit. Médica Panamericana, 2014.
35. White A., Handler P., Smith E.L., Hill R.L., Lehman I.R. Principios de Bioquímica. 6ª edic., 2ª edic. en español, edit. Mc Graw Hill, 1983.