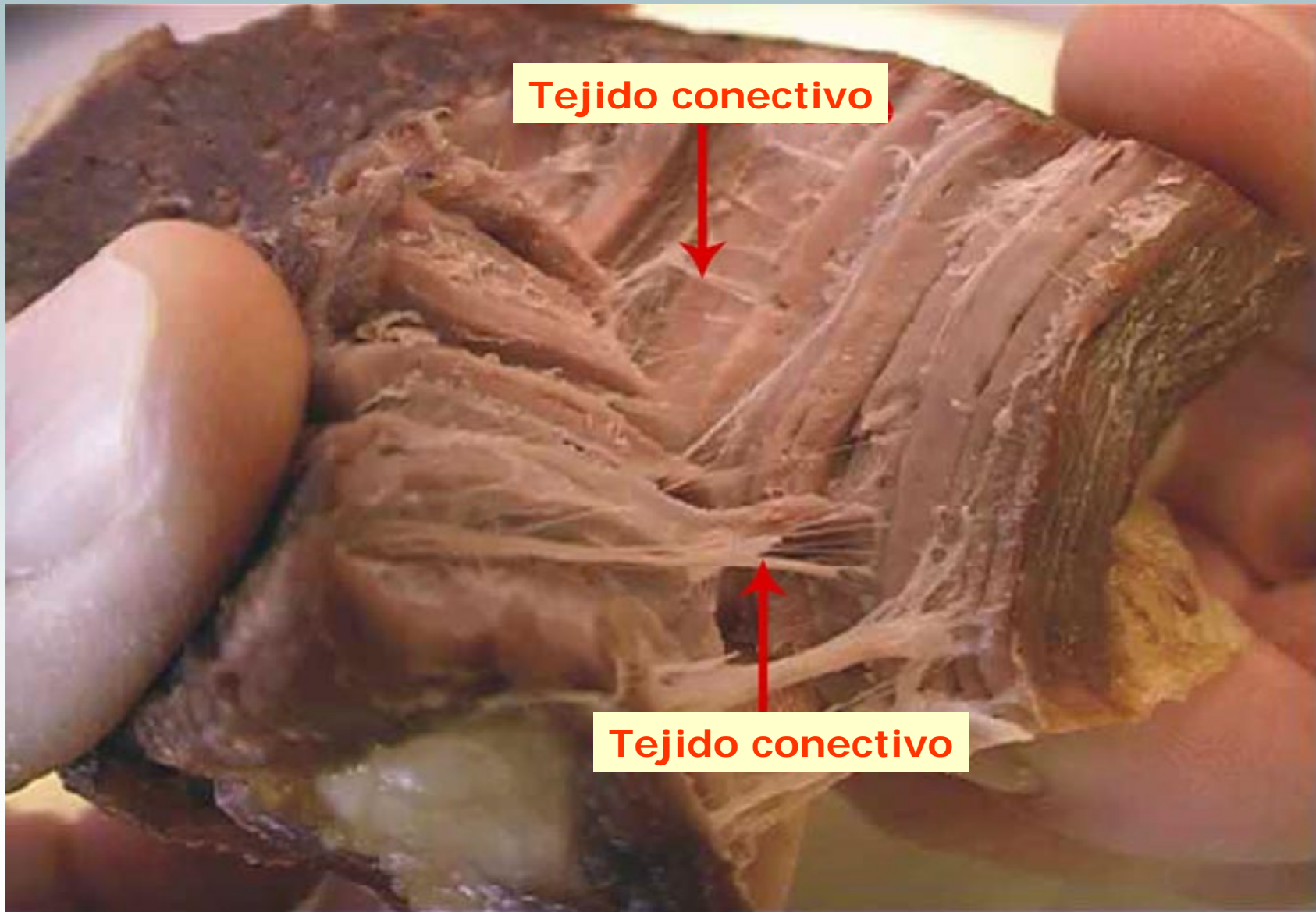


# Un tejido complejo: el Conectivo



# GENERALIDADES

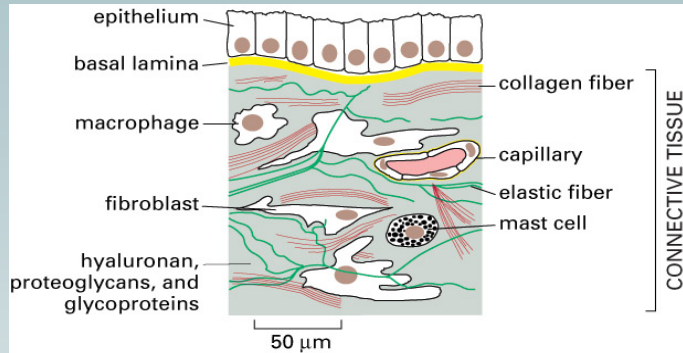
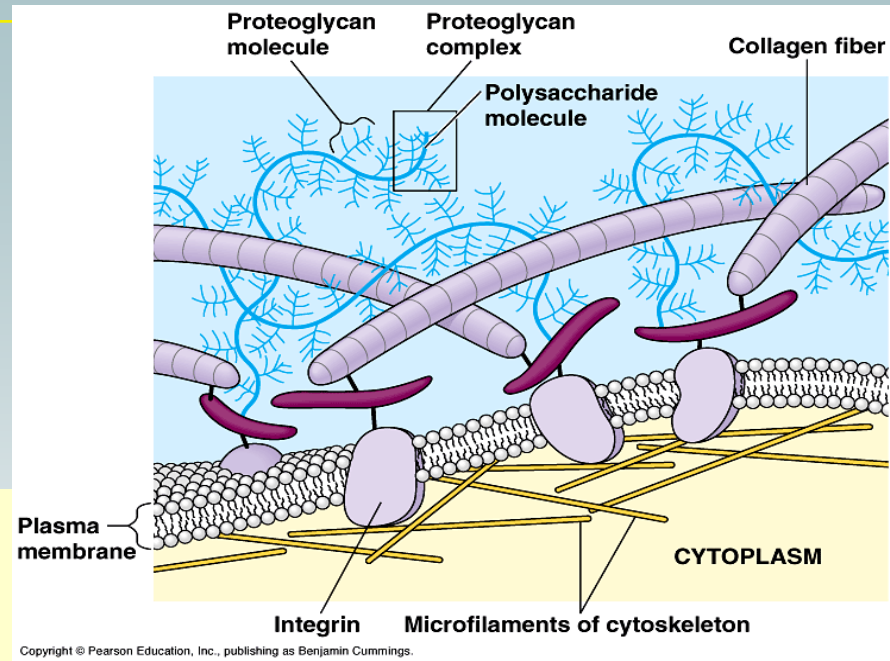


Figure 19-34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

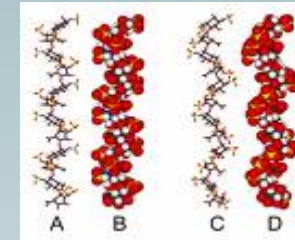


Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- **Elevada versatilidad:**
  - Composición bioquímica
  - Organización molecular
- **Adaptación a las necesidades estructurales y funcionales de órganos:**
  - Soporte inerte
  - Interacción células/elementos de la matriz: regulación de funciones:
    - Migración celular
    - Desarrollo tisular: Diferenciación y morfología
    - Actividad metabólica

# TEJIDO CONECTIVO: moléculas y células

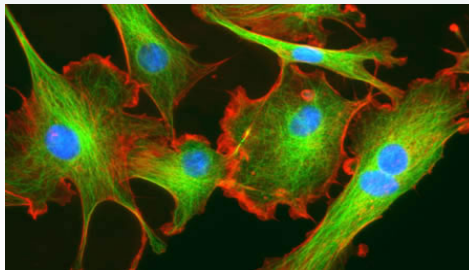
- **Matriz extracelular:**
  - **Macromoléculas:**
    - **Azúcares complejos:**
      - Mucopolisacáridos
      - Proteoglicanos
    - **Proteínas fibrilares:**
      - Colágeno
      - Otras proteínas:  
Elastina, Fibrillina,  
Fibronectinas



heparina

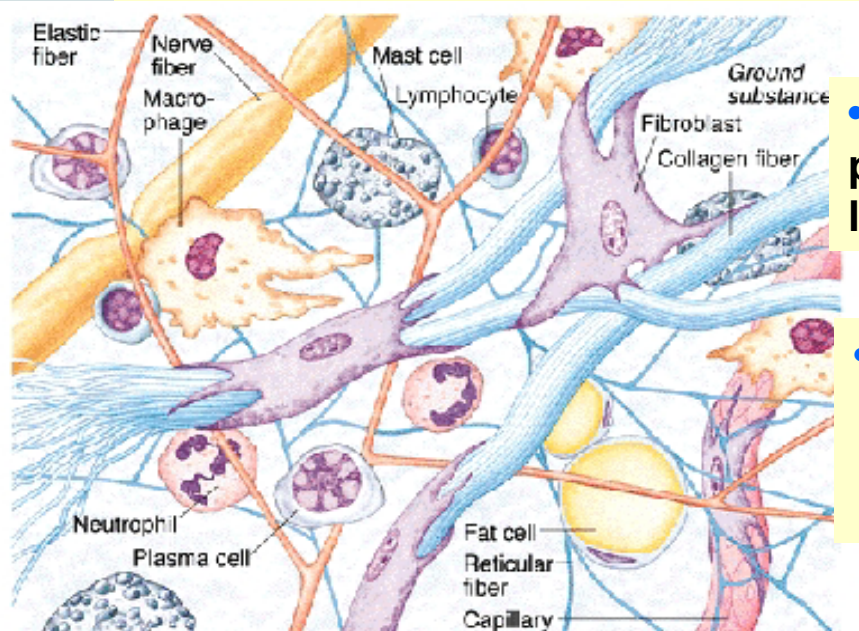
- **Elementos celulares minoritarios:**
  - **Células formadoras de matriz extracelular:**
    - Fibroblastos, condroblastos, osteoblastos
  - **Células inmunitarias**
    - Residentes: **macrófagos y mastocitos**
    - Temporales: **linfocitos y granulocitos**

fibroblastos



# TEJIDO CONECTIVO: moléculas y células

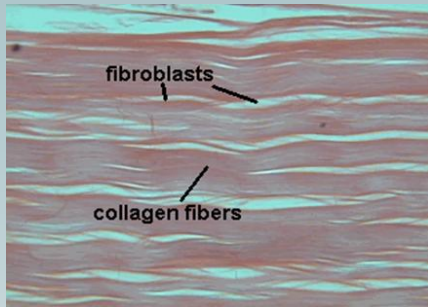
- **Células + componentes espacio extracelular (90%)**
- **Armazón** corporal en vertebrados: tendones, pared vasos sanguíneos, ligamentos, cartílago, córnea, piel, uñas.
- **Funciones:** Protección/suporte
- **Nexo de unión:**
  - Entre células y tejidos: **matriz extracelular**
  - Entre tejidos blandos y estructuras mineralizadas



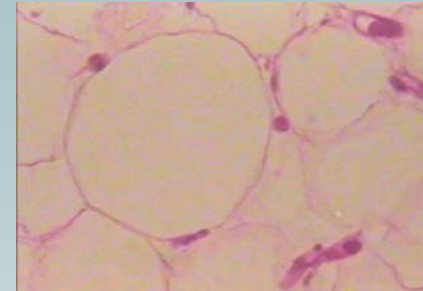
- **Caracterizado por células separadas entre sí por una matriz con materiales producidos por las propias células**

- **Matriz celular con dos regiones:**
  - básica (gel, sólida o líquido)
  - fibras: no elásticas (blancas, colágeno; amarillas)

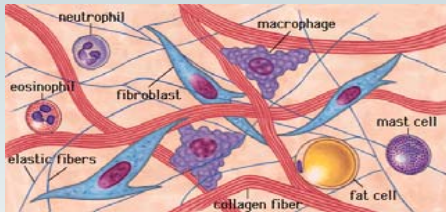
# Tipos de tejido conjuntivo o conectivo



denso



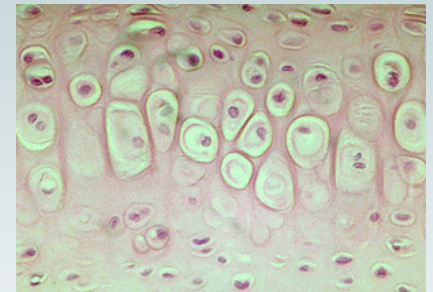
adiposo



laxo

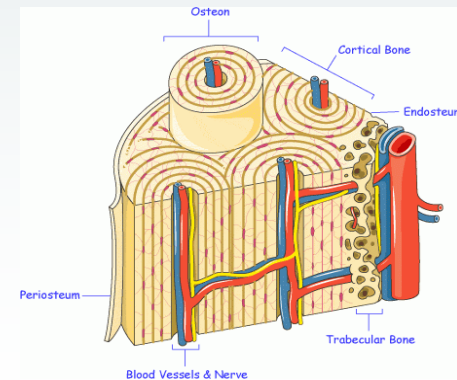
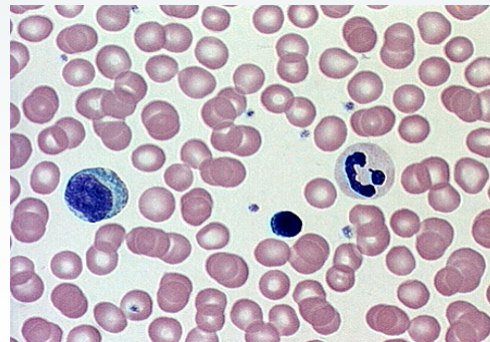
## Tipos

- Laxo
- Denso
- Adiposo
- Cartílago
- Óseo
- Sanguíneo



cartílago

sanguíneo

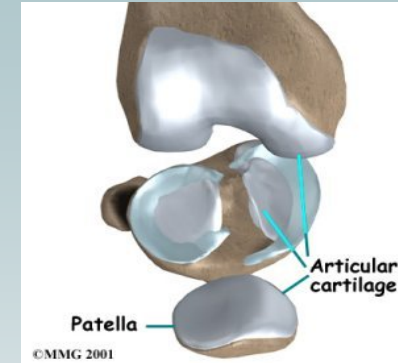
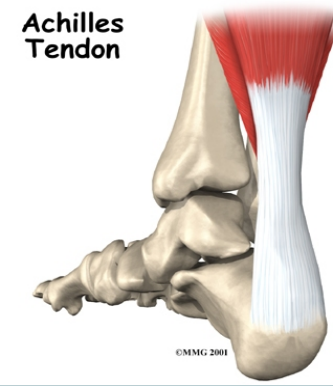


óseo



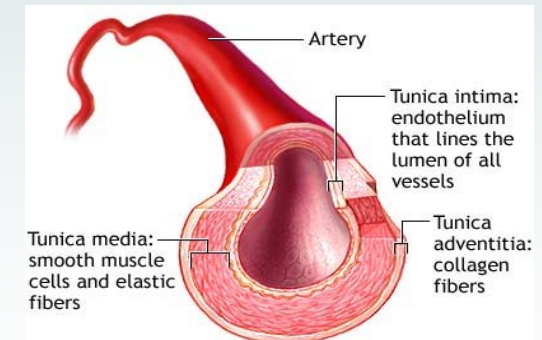
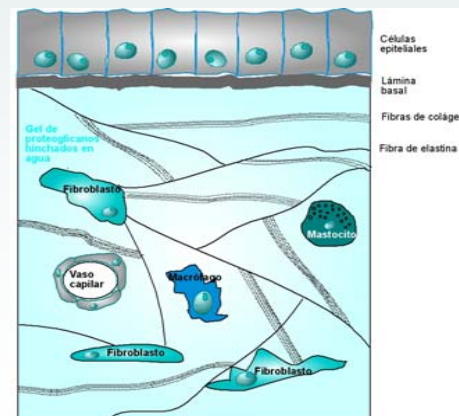
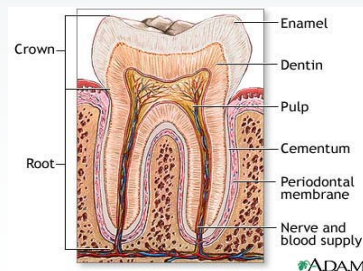
Jalt

# DIVERSIDAD



## Localización: Organización tridimensional: propiedad

- **Tendones y ligamentos:** colágeno I / fibras paralelas: **tensión**
- **Cartílago:** colágeno II+proteoglicanos: **elasticidad-amortiguación**
- **Vasos:** colágeno+elastina: **tensión-elasticidad**
- **Piel:** colágeno I / fibras al azar: **extensión**
- **Huesos y dientes:** colágeno+polifosfatos: **dureza-resistencia**
- **Cristalino:** colágeno: **transparencia**



ADAM

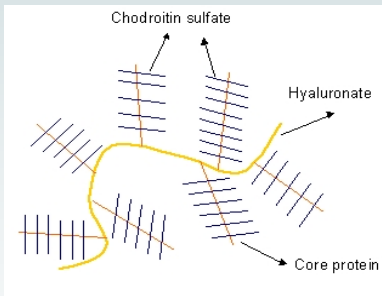


Jalt

# LAS MOLÉCULAS DEL TEJIDO CONECTIVO

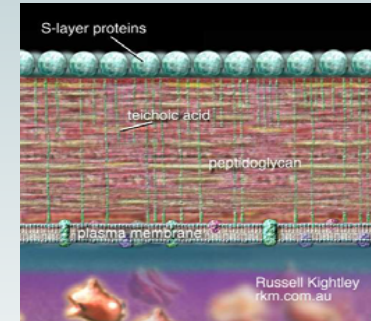


agar

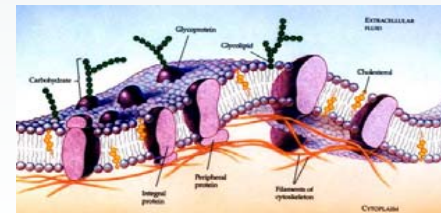


proteoglicano

- Heteropolisacáridos
  - No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - Glicoproteínas
  - Proteoglicanos
- Proteínas



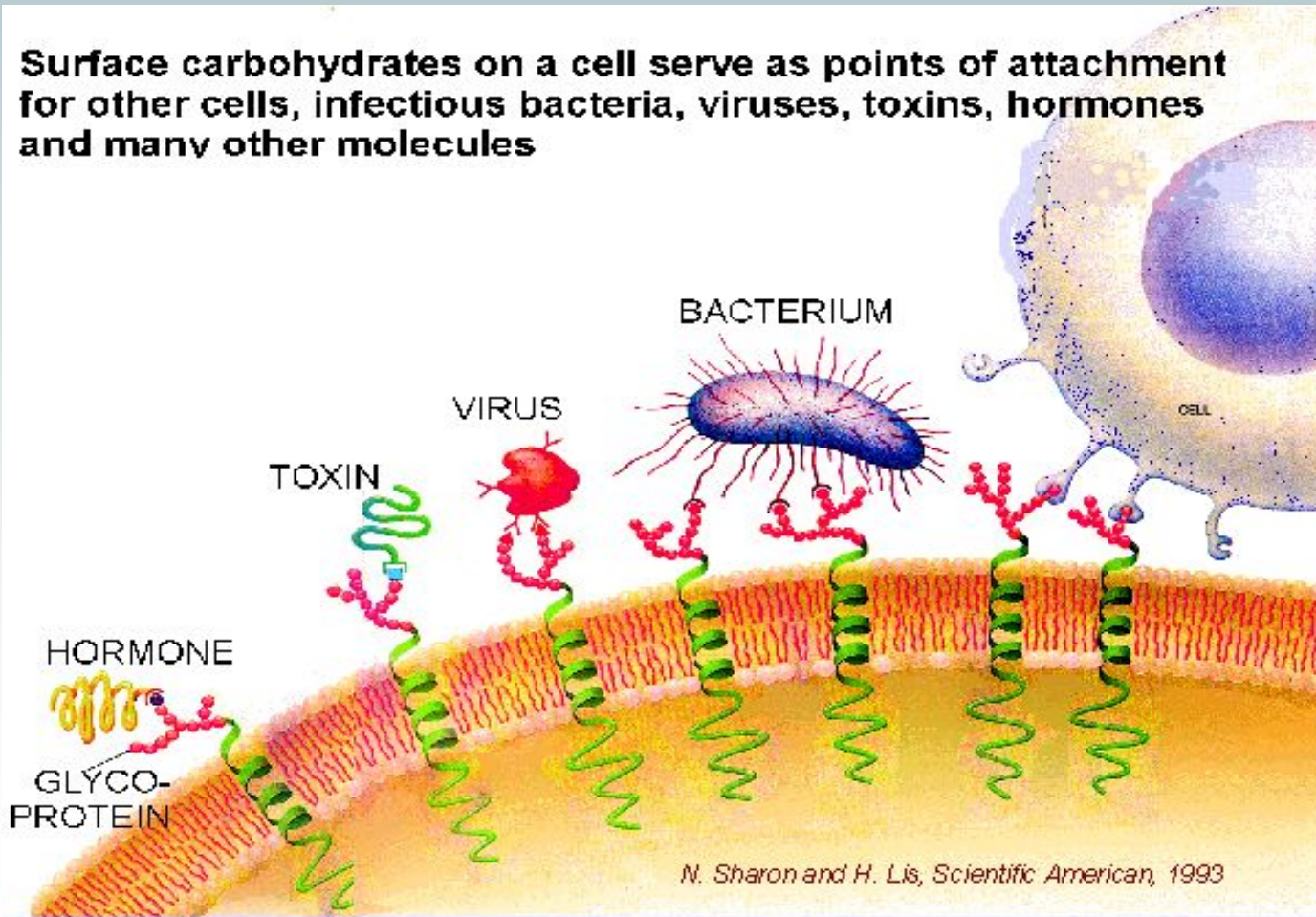
peptidoglicanos



glicoproteínas



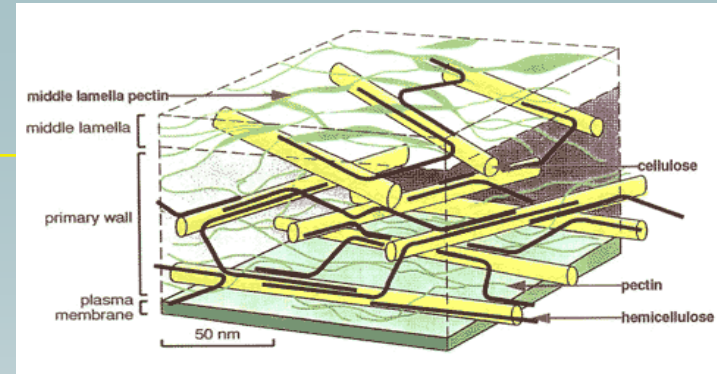
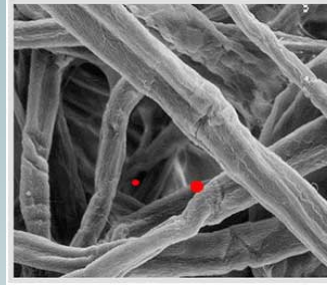
## Carbohidratos NO NITROGENADOS en las superficies celulares





### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- Proteoglicanos

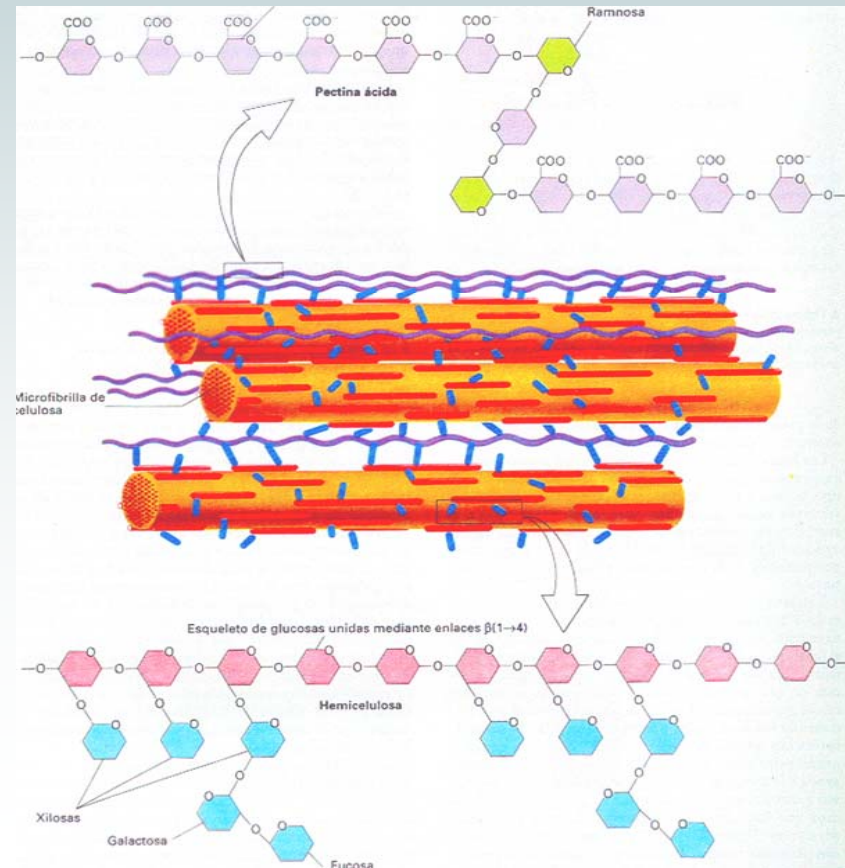


celulosa

## HETEROPOLISACÁRIDOS

## NO NITROGENADOS

- Agar **D-Gal; L-Gal (-OSO<sub>3</sub>H)**
- Goma arábiga **D-Gal; D-Glucuronato; Arabinosa; Ramnosa**
- Hemicelulosas **D-xilosa; Arabinosa lateral**
- Pectinas **Metil-D-galacturonato**



### Heteropolisacáridos

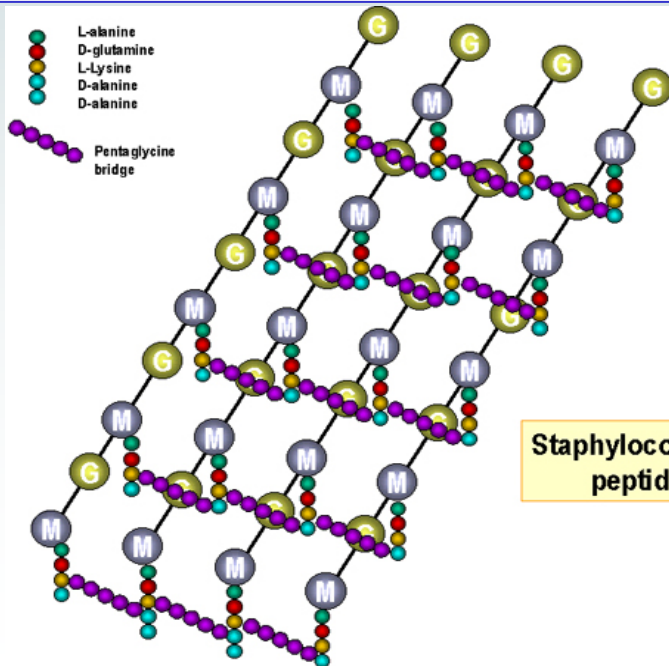
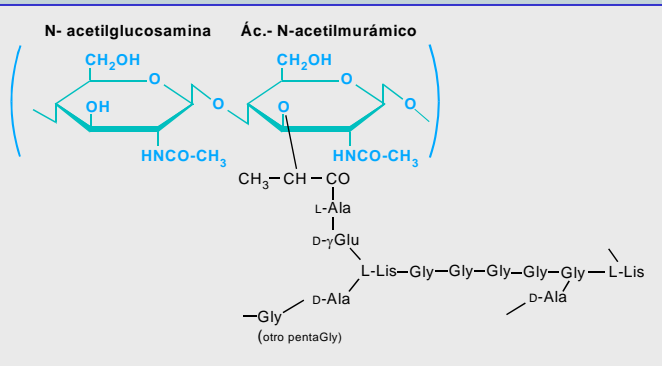
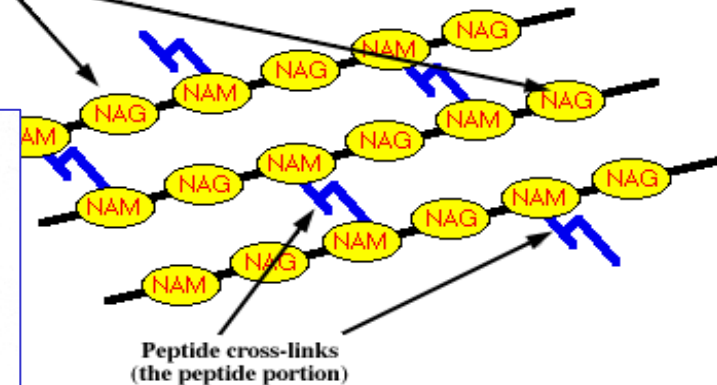
- No nitrogenados
- **Peptidoglicanos**
- Glicoproteínas
- Proteoglicanos

## PEPTIDOGLICANOS

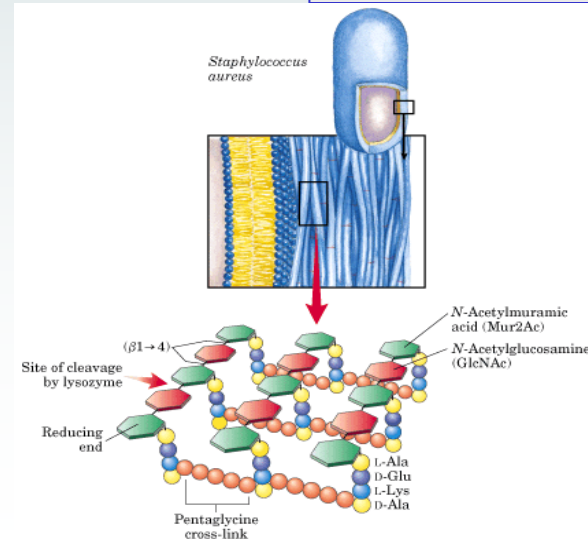
- Cadenas polisacárida paralelas entre sí, unidas transversalmente mediante cadenas laterales peptídicas.
- Cadena polisacárida:  $\beta(1 \rightarrow 4)$  (disacárido)<sub>n</sub>
  - Disacárido: N-acetilglucosamina-ácido N-acetilmurámico
- Tetrapéptido: unido al ácido N-acetilmurámico. Con D-aminoácidos.
- Cadena peptídica específica.
- Peptidoglicanos paredes bacterianas: A, B, C

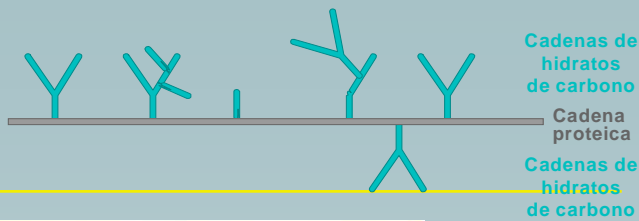
Polysaccharide chains  
(the glycan portion)

Peptidoglycan



**Staphylococcus aureus**  
peptidoglycan





- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - **Glicoproteínas**
  - Proteoglicanos

# GLICOPROTEÍNAS: FUNCIONES Y EJEMPLOS

## FUNCIÓN

- Estructural
- Reserva alimentaria
- Enzimas
- Transporte
- Hormonas
- Plasma y fluidos orgánicos
- Sistema inmune

## EJEMPLOS

- **Colágeno; Peptidoglicanos pared bacteriana**
- **Alergenos polen plantas; caseína**
- **Ribonucleasa B; Protrombina**
- **Ceruloplasmina; Transferrina**
- **Tiroglobina; Eritropoyetina**
- **$\alpha$ -glucoproteína ácida; fibrinógeno**
- **$\gamma$ -globulinas; sustancias grupos**

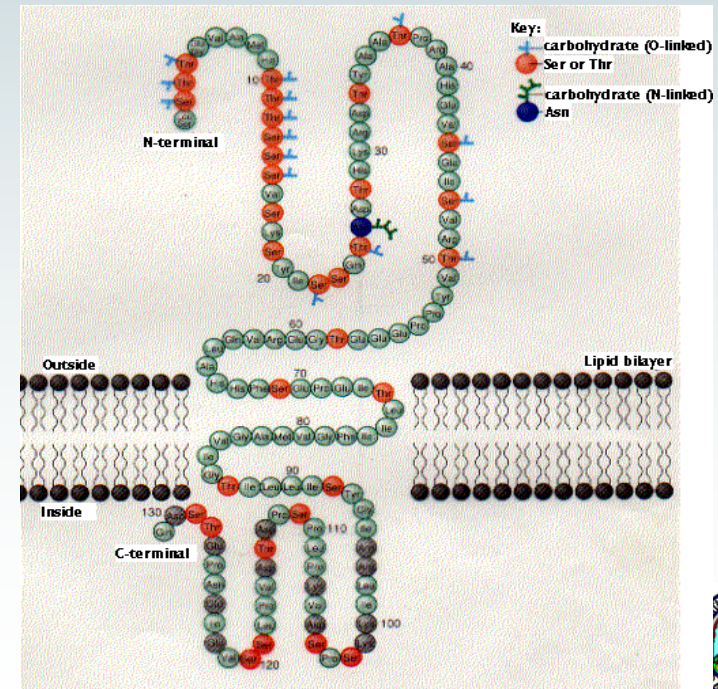


colágeno



ribonucleasa B

glicoferrina



- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## Glycoproteins are found responsible for

- Xenografts rejection
- Cancer progression and metastasis
- Storage diseases
- Immune response towards recombinant therapeutics
  - and many more

*Sugars, having important physiological and pharmaceutical properties, could no longer be ignored.*

*In 1988 the neologism, 'glycobiology' was coined.*

*(Rademacher, Parekh, Dweck).*



- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## ANIMAL AND PLANT GLYCOPROTEINS SHOW VARIOUS SUGAR CONTENTS

GLYCOPROTEIN	Present in	Mr	% sugar content
<b>ENZYMES</b>			
Alkaline phosphatase	Murin liver	130 000	18
Carboxypeptidase Y	Yeast	51 000	17
<b>HORMONES AND CYTOKINES</b>			
Chorionic gonadotropin	Hum. urine	38 000	31
Erythropoietin	Hum. Urine	34 000	29
Interferon g	Hum. WBC	26 000	20
<b>LECTINS</b>			
Soybean lectin		50 000	50
Potato lectin		120 000	6



# GLICOPROTEINAS

## Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- Proteoglicanos

## EXAMPLES OF GLYCOPROTEINS IN ANIMALS AND PLANTS

<b>GLYCOPROTEIN</b>	<i>Present in:</i>	<i>Size (<math>M_r</math>)</i>	<i>Percentage sugar content</i>
<b>Cell-surface and viral coat glycoproteins</b>			
Glycophorin A	Human erythrocytes	31,000	60
Haemagglutinin	Influenza virus	210,000	25
Rhodopsin	Bovine retina	40,000	7
<b>Serum glycoproteins</b>			
Immunoglobulin G	Human serum	150,000	10
Thyroglobulin	Calf thyroid	670,000	8
Prothrombin	Human serum	72,000	8
<b>Structural glycoproteins</b>			
Collagen	Rat skin	300,000	0.4

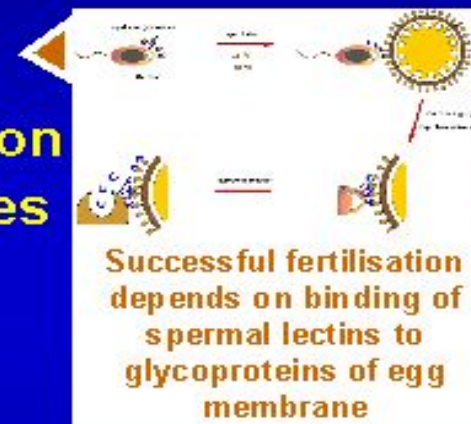


- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## Interacciones lectinas-glicoproteínas y funciones celulares

### Specific glycoprotein - lectin recognition defines many physiological processes

- Fertilisation
- Development and differentiation
- Activity regulation of hormones
- Immune response and inflammation
- Memory consolidation
  - and many more



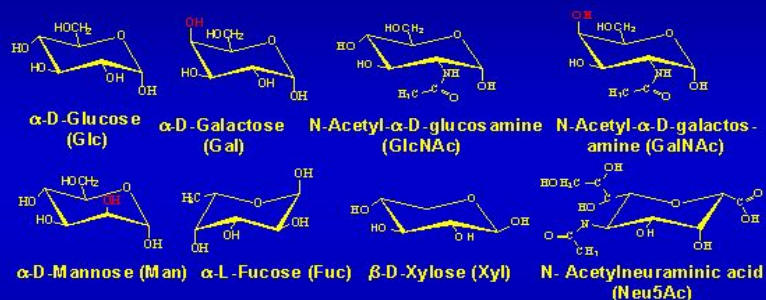
Cell-cell recognition relies on the specific glycoprotein-lectin interaction capable to decode information carried in the presented oligosaccharide motive.



### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## Repertoire of monosaccharides found in glycoconjugates is limited



D-Glucuronic acid, L-Iduronic acid, D-Arabinose, D-&L-Rhamnose, D-Galacturonic acid, L-Arabinofuranose, D-Galactofuranose, N-Acetylmannosamine, 3-N-Acetyl-D-quinovosamine, Neu5Gc, Neu5Ac<sub>2</sub> and a few more including their derivatives

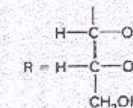
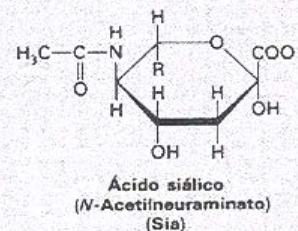
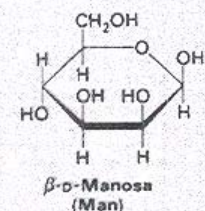
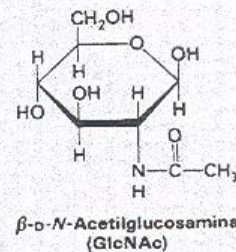
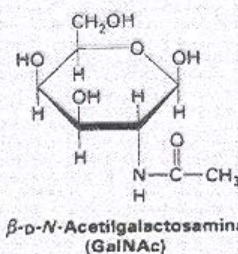
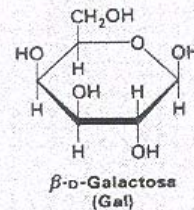
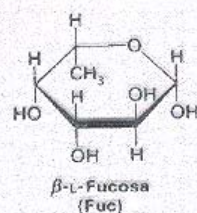
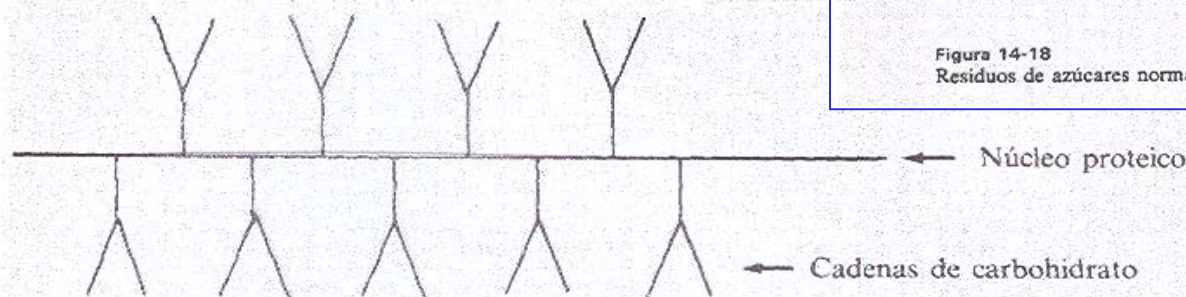


Figura 14-18 Residuos de azúcares normalmente encontrados en las glicoproteínas.



<u>Osas</u>	<u>Desoxiosas</u>	<u>Hexosaminas</u>	<u>Ácidos siálicos</u>
Xilosa	L-ramnosa (6-desoxi-L-manosa)	D-glucosamina	Acido N-acetil neuraminico
D-galactosa	L-fucosa (6-desoxi-L-galactosa)	D-galactosamina (frecuentemente N-acetiladas)	Acido N-glicolil neuraminico
D-manosa			Acido N-O-diacetil neuraminico
D-glucosa (raramente)			Acido N-acetil-O-diacetil neuraminico

Figura 14.25. Estructura general de las glicoproteínas.

## GLICOPROTEÍNAS



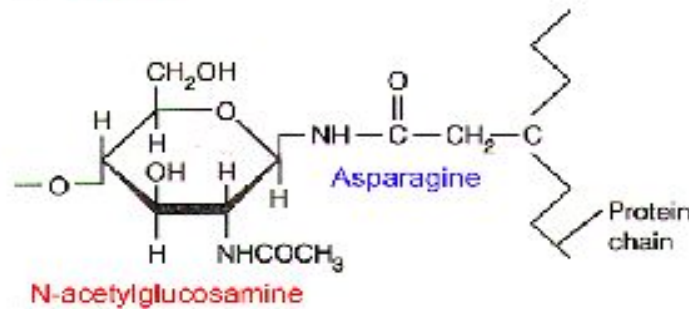
# Enlaces oligosacáridos-proteínas en glicoproteínas

## Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

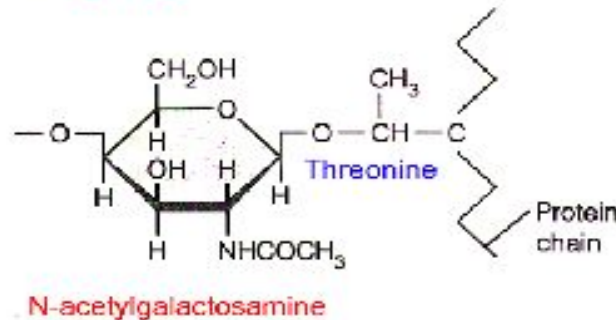
## Oligosaccharides are linked to proteins by O- or N-glycosidic bonds

### (a) N-linked



In N-linked oligosaccharides N-acetylglucosamine at the C1 position of reducing end of sugar binds to Asn within Asn-X-Ser/Thr sequence.

### (b) O-linked



O-glycosidic bonds are formed between C1 position of reducing terminus of monosaccharide or oligosaccharide and hydroxy amino acid, Ser or Thr. (N-acetylgalactosamine is often at the non-reducing end.)



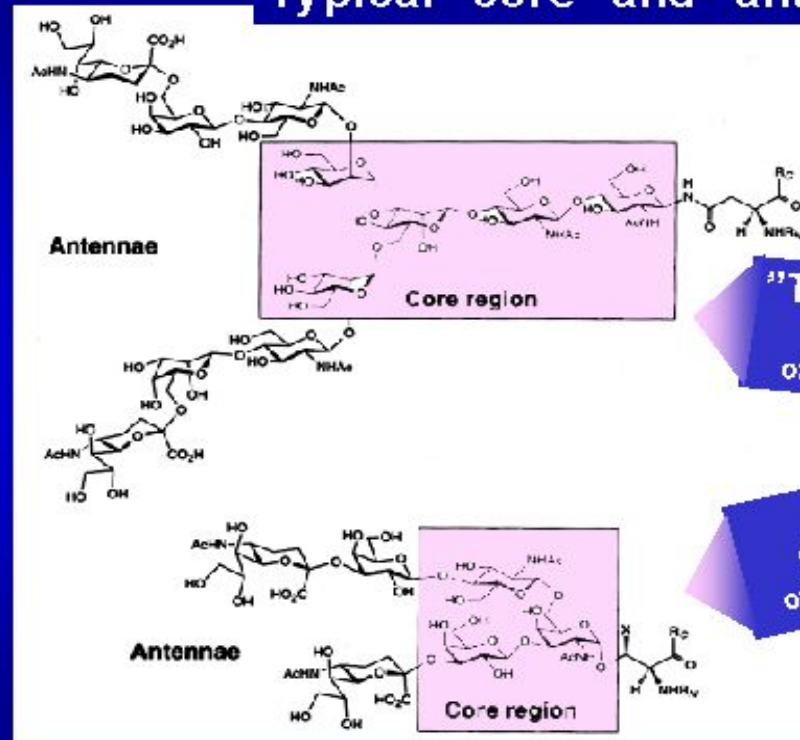
# Enlaces oligosacáridos- proteínas en glicoproteínas

## Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## "Tronco" y "ramas" de unión

### Typical "core" and "antennae" regions

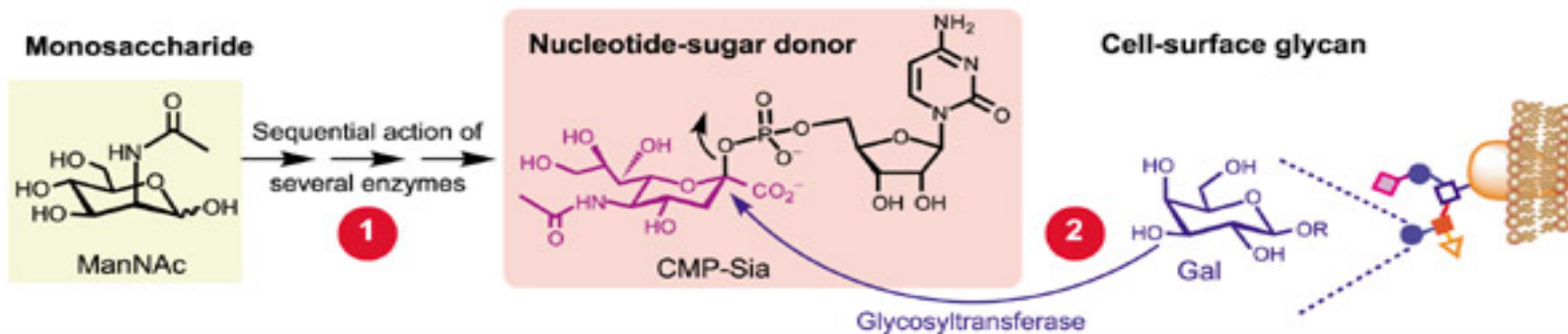


"Trimannosyl core",  
Man<sub>3</sub>GlcNAc<sub>2</sub>  
of N-linked oligosaccharides

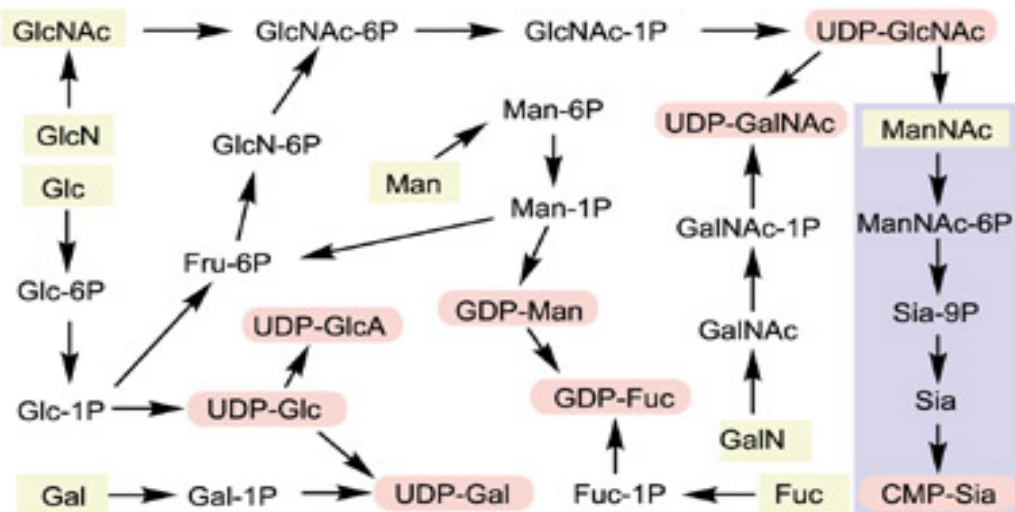
"Core 2",  
GalNAcGalGlcNAc  
of O-linked oligosaccharides



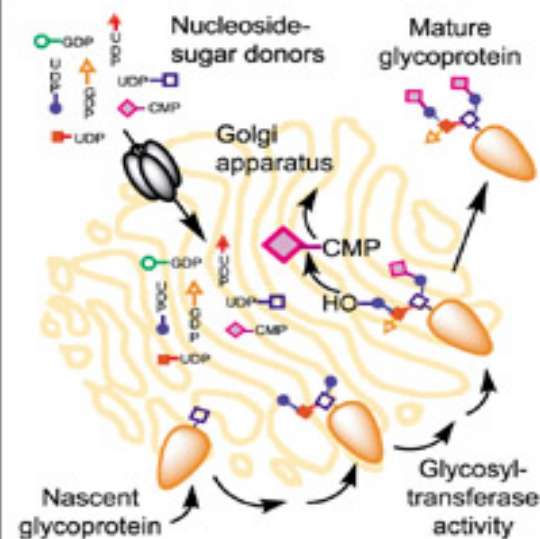
## (a) Early and late stages in glycan biosynthesis



## (b) Conversion of dietary sugars to nucleotide-sugar donors

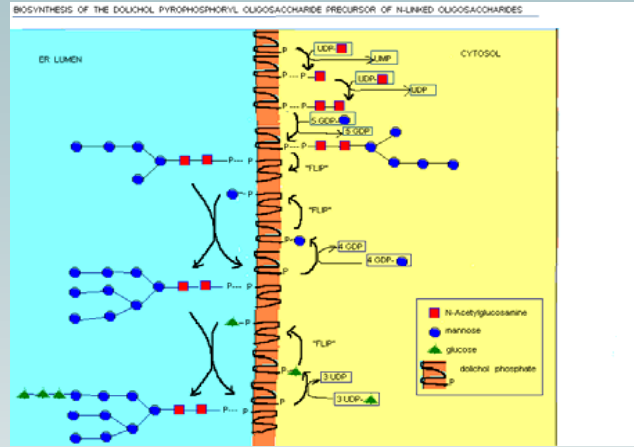
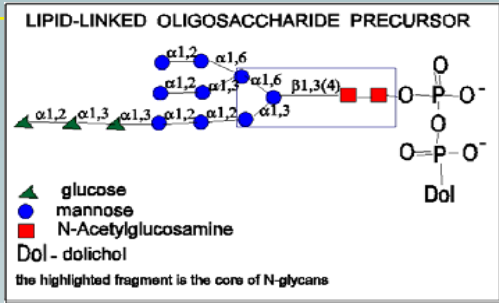


## (c) Assembly of O-linked glycans

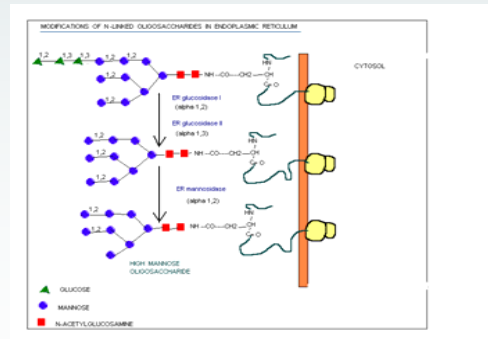
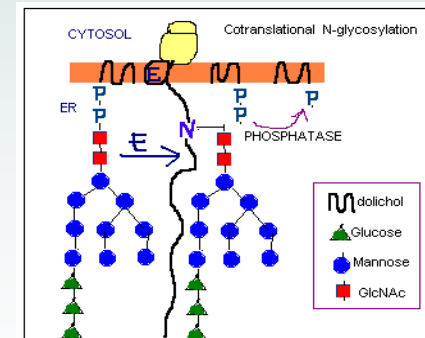


Molecular details of glycan biosynthesis. (a) The glycosylation process can be divided into early (1) and late (2) stages. First, nucleotide-sugar donors are enzymatically prepared from monosaccharides, as illustrated by the conversion of ManNAc into CMP-Sia (1). Nucleotide-sugar donors are assembled by glycosyltransferases into the oligosaccharides that decorate glycoproteins (shown, 2) or glycolipids (not shown). (b) Specific steps in the conversion of dietary sugars (indicated with yellow shading) to nucleotide-sugar donors (pink shading). Arrows represent known enzymatic activities drawn in the direction of the synthesis of nucleotide-sugar donors. It should be noted that the reverse reactions are typically also possible, catalyzed either by the same or other enzymes (adapted from [19]). (c) Nucleotide-sugar donors enter the endoplasmic reticulum (ER) or Golgi lumen through the action of specific antiport transporters. Oligosaccharides are synthesized by sequential action of the appropriate glycosyltransferases as they traverse the secretory apparatus. The process shown is typical of O-linked (serine- or threonine-attached) glycoprotein biosynthesis. For N-linked glycoproteins (not shown), a core oligosaccharide is assembled in the cytosol, then transported into the ER where it is processed by glycosidases, and then further elaborated by glycosyltransferases; details of this complex process are described elsewhere [10].

- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - **Glicoproteínas**
  - Proteoglicanos



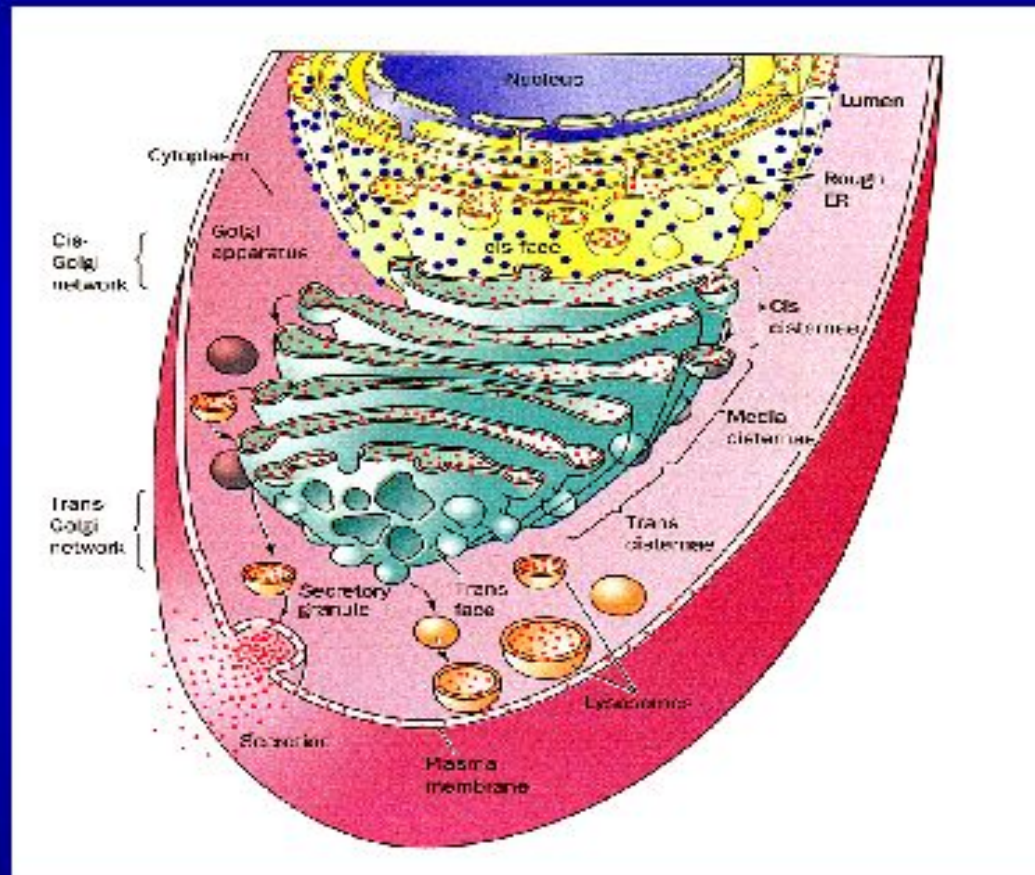
**Etapas principales en la biosíntesis de glicoproteínas**



#### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

## BIOSYNTHESIS OF GLYCOPROTEINS STARTS IN ER



In ER oligosaccharide is preassembled on a lipid carrier and transferred “en block” to the nascent protein.

Glycan processing and tagging occurs in Golgi.

Glycosylated product is packed and exported to final destination.



Jalt

### Heteropolisacáridos

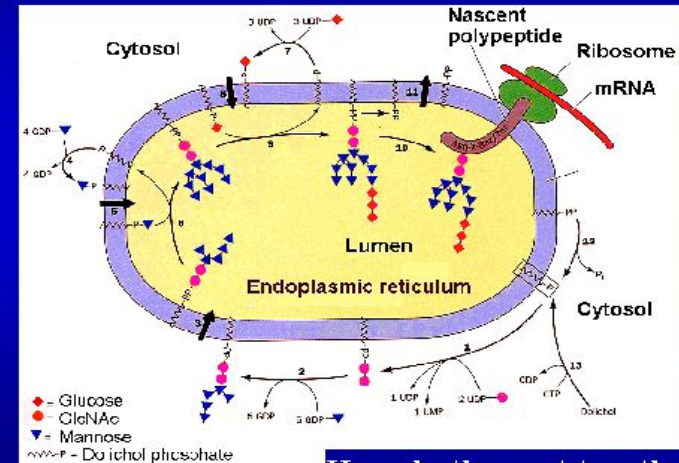
- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- **Glicoproteínas**
- Proteoglicanos

### N-LINKED OLIGOSACCHARIDES OF GLYCOPROTEINS

CORE  
ELONGATIONS  
ELABORATIONS

### Common precursor of all N-linked oligosaccharides is $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ .

It grows on the lipid carrier dolichol-PP, first at cytoplasmic and then at luminal face of ER.

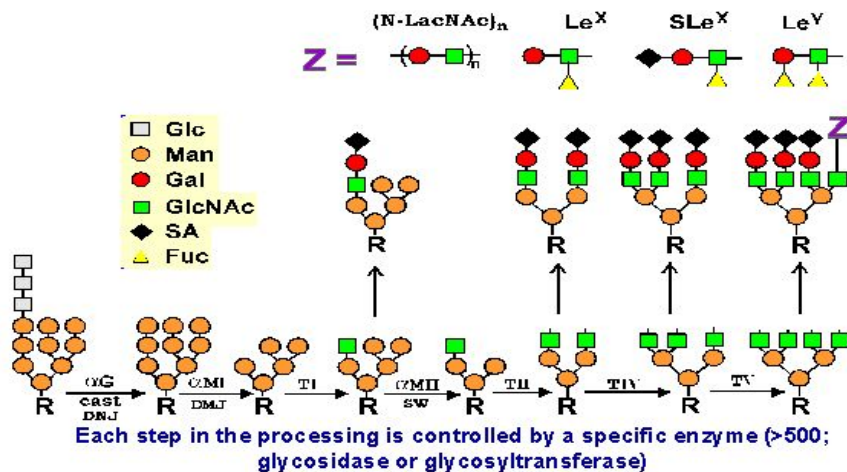


How do they get together

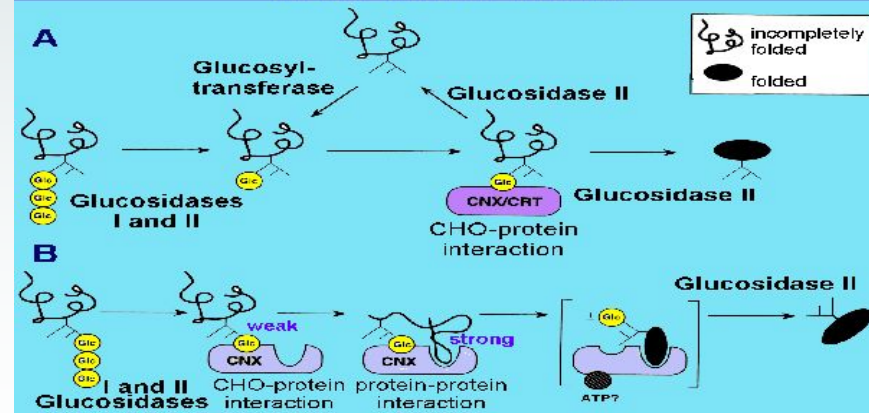
### Trimming of glucose in ER.

Deglucosylation signals the export to Golgi  
Specific processing starts with demannosylation.  
Elongations and elaborations proceed stepwise.

### N-GLYCOSIDE PROCESSING



### Lectin-like chaperons mediate and control proper protein folding



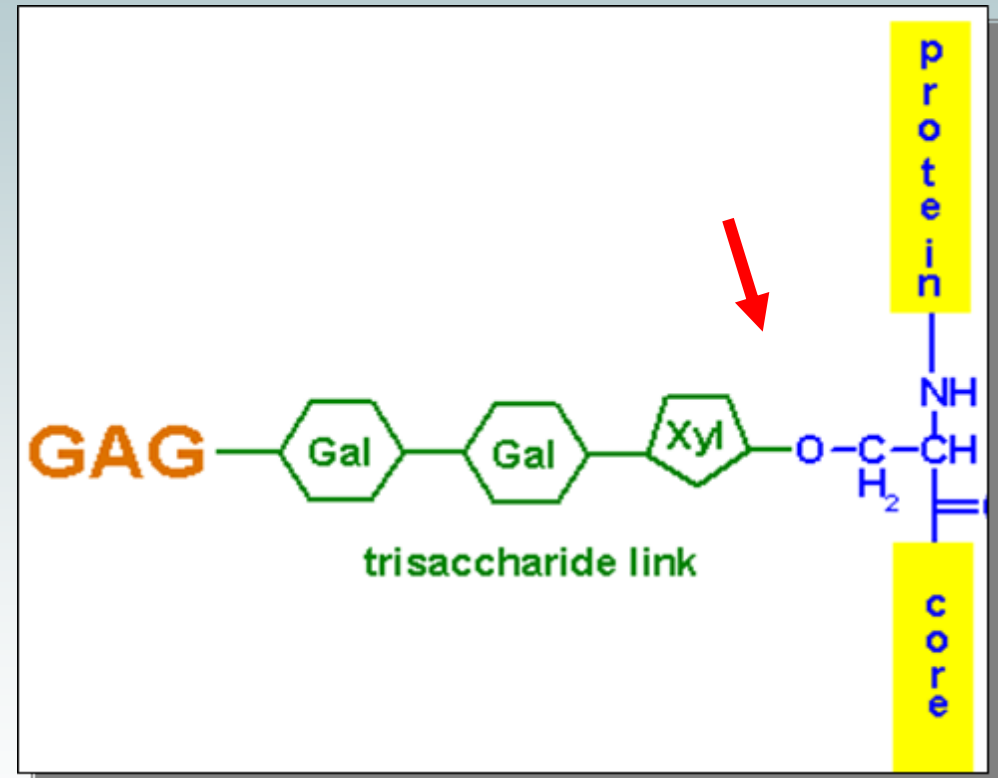
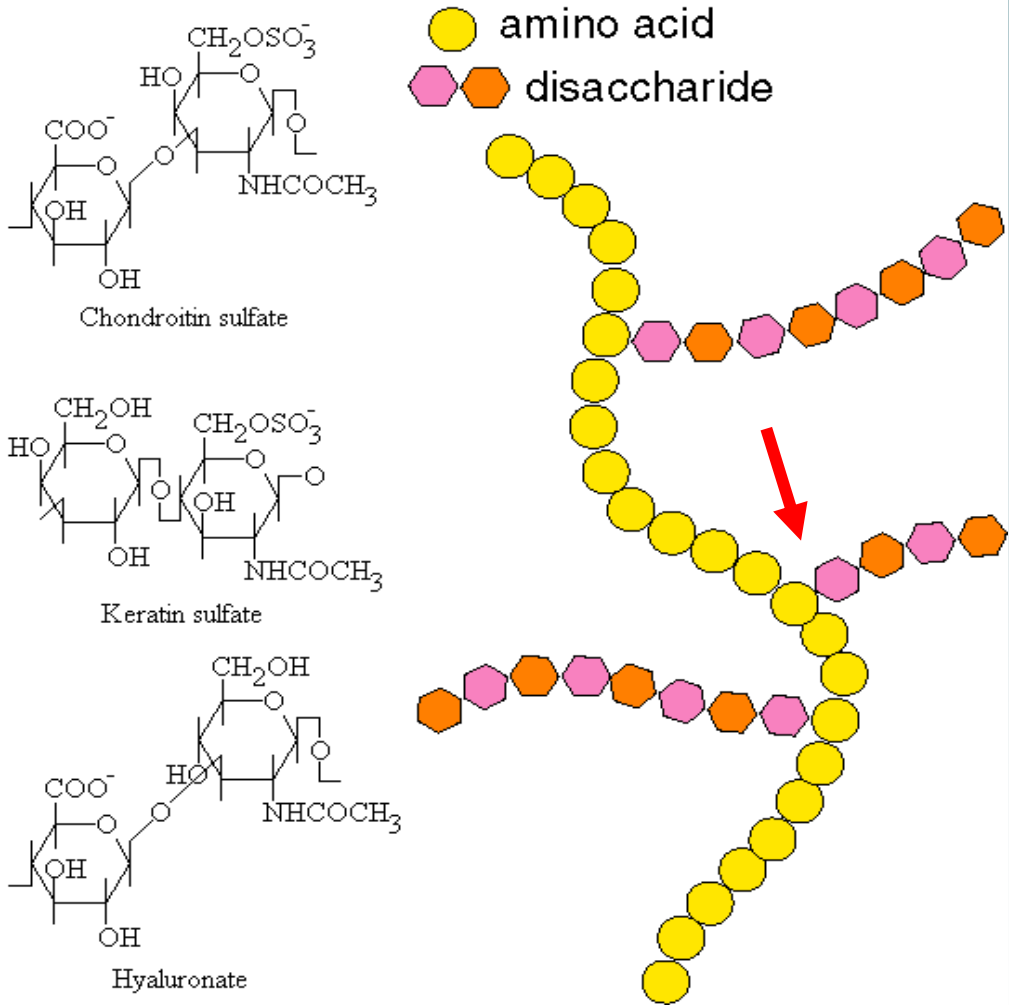
Calnexin and calreticulin bind misfolded or unfolded monoglucosylated glycoproteins to prevent final deglucosylation by  $\alpha$ -glucosidase II, which signals the export to ER, in case of impaired protein folding.



Jalt

# PROTEOGLICANOS

- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - Glicoproteínas
  - **Proteoglicanos**



# PROTEOGLICANOS

## Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**

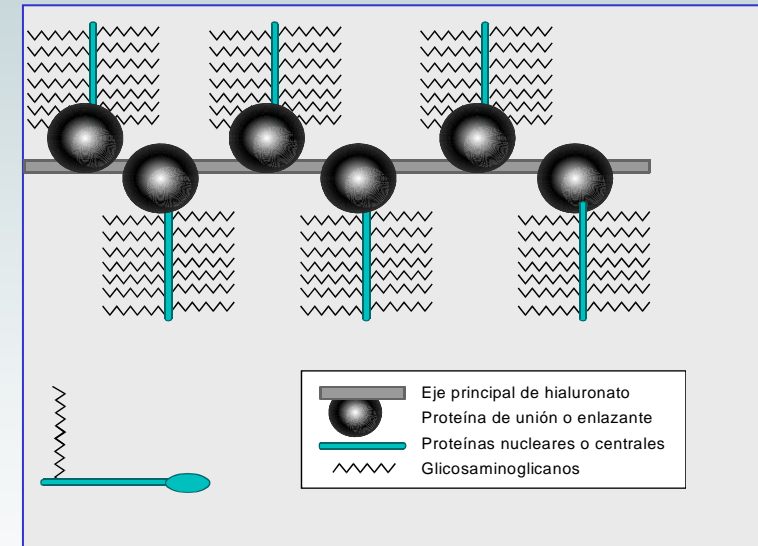
## FUNCIONES DE LOS PROTEOGLICANOS

### 1.ESTRUCTURALES

- Absorción de presión en cartílago
- Criba molecular
- Lubricante (ác. hialurónico)
- Cemento intercelular
- Desarrollo extracelular de fibras
- Fijación de agua y cationes
  - Regulación parcial volumen líquido intersticial
  - Cambiadores de iones (osificación)
  - Elaboración cristal óseo

### 2. SECRETORAS

- Anticoagulante (heparina)
- Liberación lipoproteína lipasa del endotelio vascular (heparina)
- Protección de epitelios (mucoitín sulfatos)

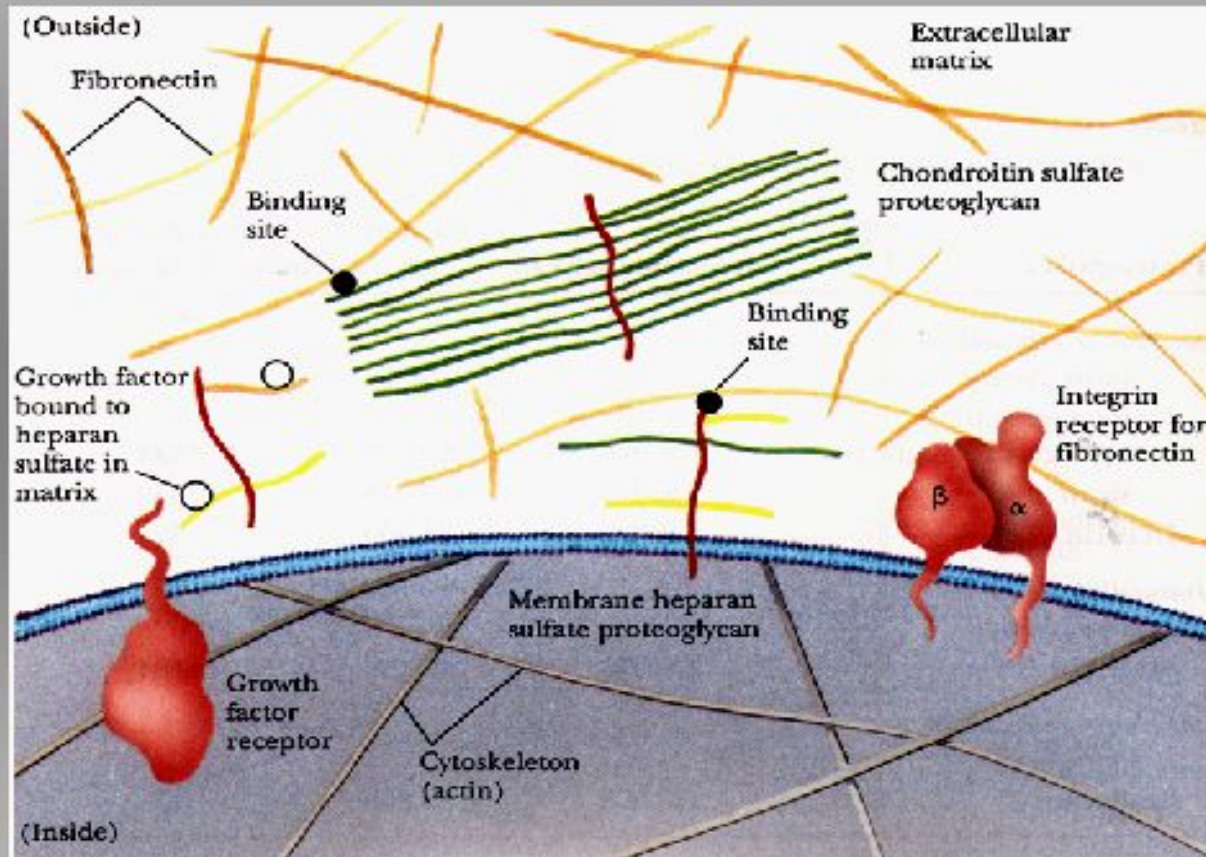




### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**

## STICKY JOBS OF PROTEOGLYCANS



# PROTEOGLICANOS

## Distribución y función de la sustancia intercelular en diferentes órganos(I).

<u>Tejido</u>	<u>Tipo de fibra</u>	<u>Proteoglucanos polianiónicos</u>	<u>Propiedades tejido conjuntivo</u>
Cordón umbilical	Embrional	Ácido hialurónico	Capacidad de hinchamiento, turgencia, protección de los vasos contra la rotura por flexión.
Cristalino	Colágeno (N)	Ácido hialurónico	Capacidad de hinchamiento, constancia de la forma del globo ocular, transparencia.
Córnea	Colágeno (N)	Queratansulfato +++ Condroitin-4-sulfato ++ Dermatansulfato +	Transparencia, constancia de la forma, resistencia.
Núcleo pulposo	Colágeno (N)	Queratansulfato ++	Capacidad de hinchamiento, turgor, tensión del anillo fibroso.
Piel	Colágeno (FB) Elastina	Dermatansulfato +++ Ácido hialurónico ++ Sulfato de heparano ++	Turgor, elasticidad, movilidad, resistencia.
Vasos	Colágeno (FB) Elastina	Condroitin-6-sulfato +++ Dermatansulfato Queratansulfato Ácido hialurónico ++	Elasticidad, constancia de la forma, difusibilidad de la membrana basal.
Pulmones	Colágeno (N) Elastina	Querantansulfato ++ Heparina + Heparansulfato + Dermatansulfato +	Dilatabilidad.
Hígado, bazo	Colágeno (N)	Heparansulfato Dermatansulfato	Constancia de la forma.

## Distribución y función de la sustancia intercelular en diferentes órganos(II).

<u>Tejido</u>	<u>Tipo de fibra</u>	<u>Proteoglucanos polianiónicos</u>	<u>Propiedades tejido conjuntivo</u>
Tendones, fascias	Colágeno (FB)	Dermatansulfato ++ Condroitin-6-sulfato ++ Ácido hialurónico +	Resistencia a la rotura, transmisión de la fuerza.
Esclerótica	Colágeno (FB)	Dermatansulfato ++ Condroitin-4-sulfato Condroitin-6-sulfato ++	Constancia de la forma, resistencia a la rotura, ninguna dilatabilidad.
Menisco articular	Colágeno (FB)	Condroitin-4-sulfato ++ Queratansulfato ++	Resistencia, estabilidad al cizallamiento y a la torsión.
Válvulas del corazón	Colágeno (N)	Condroitin-6-sulfato ++ Dermatansulfato ++ Ácido hialurónico+++	Buena movilidad con elevada resistencia y constancia de la forma.
Cartilago	Colágeno (FB) Elastina	Queratansulfato + Condroitin-4-sulfato+++ Condroitin-6-sulfato en la vejez. Queratansulfato en la vejez	Elasticidad, turgor, resistencia, difusibilidad,
Huesos	Colágeno (FB)	Queratansulfato Condroitin-4-sulfato Condroitin-6-sulfato	Resistencia, elasticidad.

**FB:** Las fibrillas de colágeno están organizadas en forma de haces fibrosos compactos.  
**N:** Las fibrillas de colágeno están dispuestas a modo de red.  
 Los signos + indican datos cuantitativos relativos.

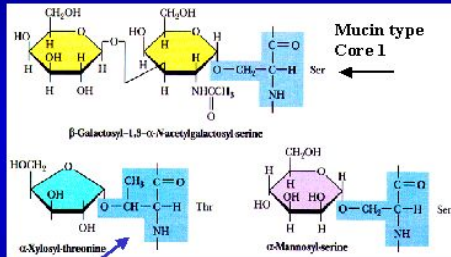
### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**



## O-LINKED SUGARS

"Varietas delectat"



Mucin-type glycans appear in higher eukaryotes singly or in clusters and provide a platform for the addition of histo-blood group antigens or poly-lactosaminoglycans.

Classification recognizes 8 mucin type cores

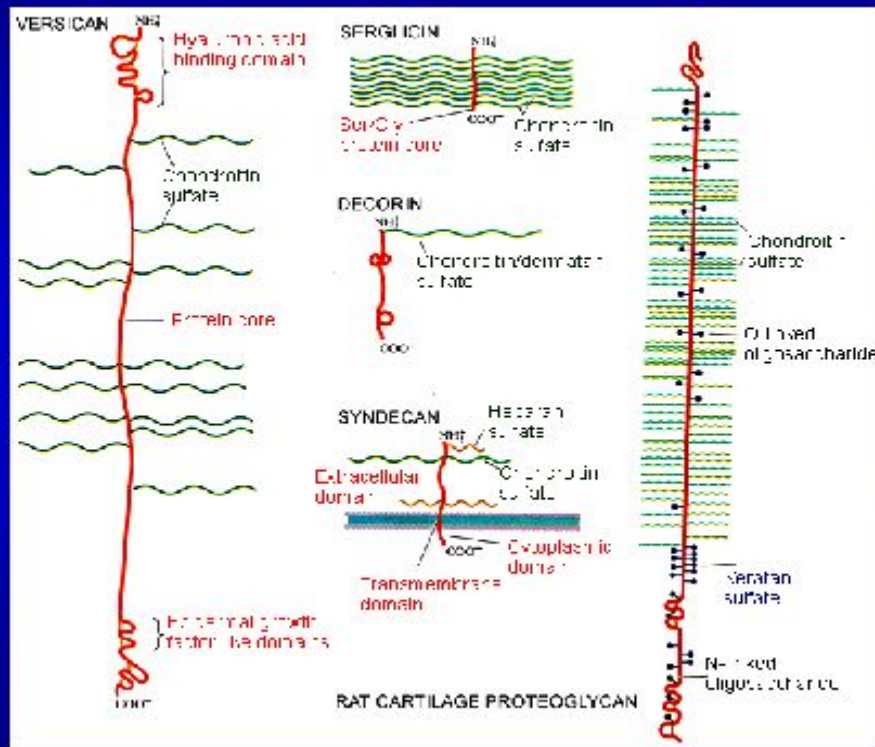
Initiates formation of many proteoglycans

G. Hart: O-GlcNAc glycosylation competing with phos of HO-groups of amino residues may regulate the tran (RNA polymerase II, cMyc, HT29 colon cancer cells).

- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - Glicoproteínas
  - Proteoglicanos

## PROTEOGLYCAN STRUCTURES

are predominantly glycosaminoglycans O-linked to Ser



**Secreted or extracellular**  
 Cartilage proteoglycan

- \*Mr 220 952 Versican
- \*Mr 264 048 Decorin
- \*Mr 38 000

**Intracellular granule**  
 Serglycin

- \*Mr 10 190
- Membrane intercalated**  
 Syndecan
- \*Mr 38 868

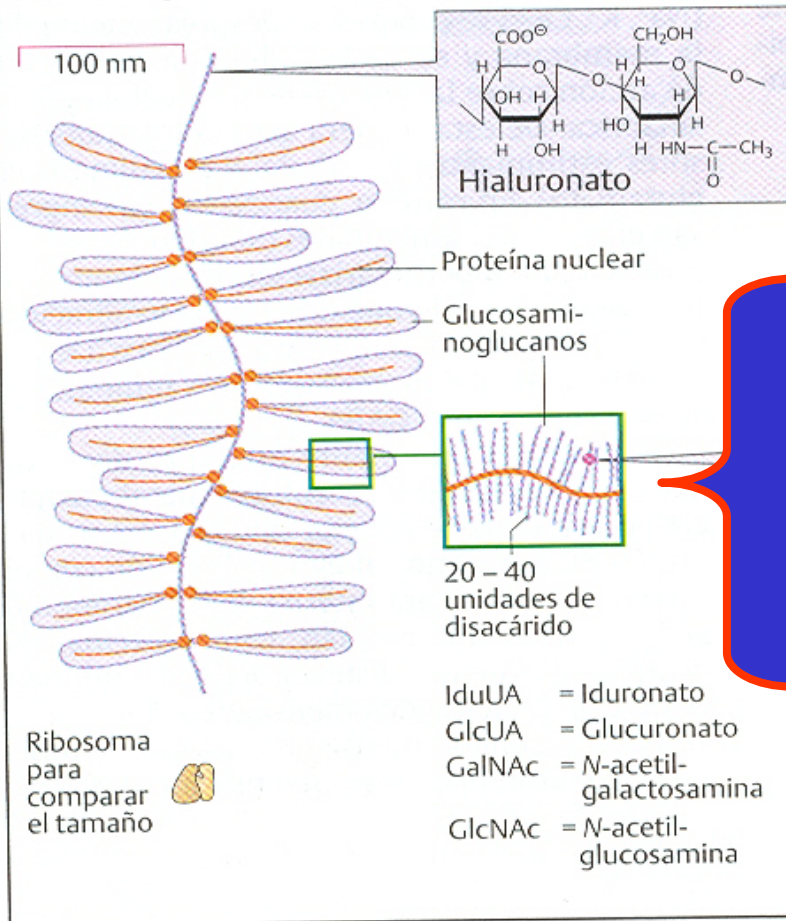
\*Protein Mr



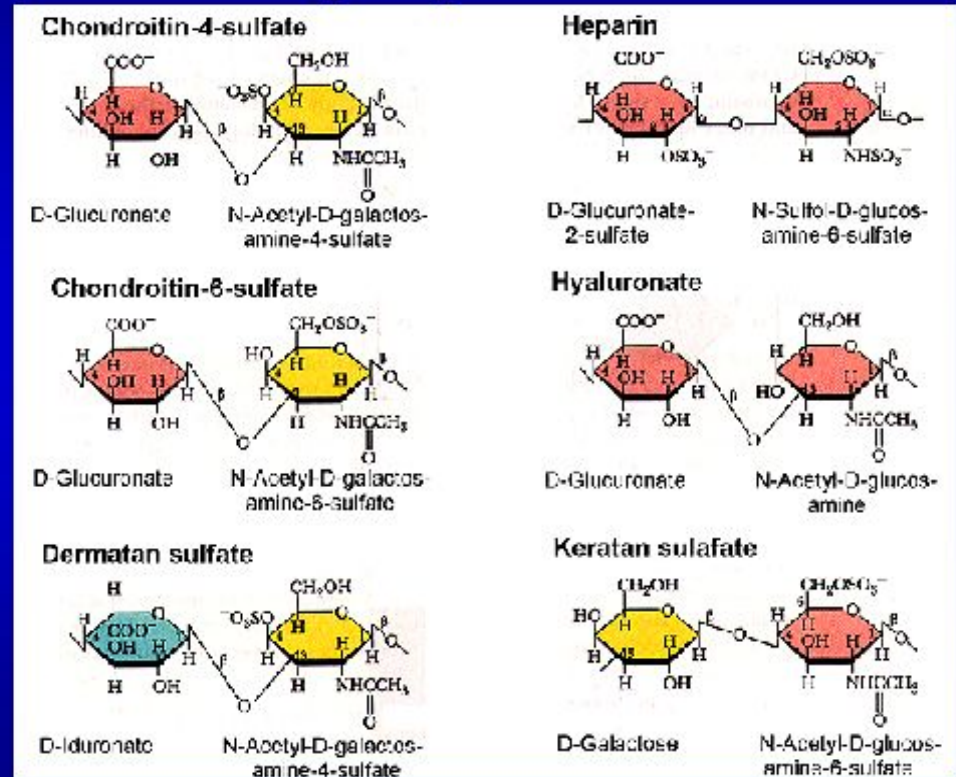
# Estructura general de proteoglicanos

- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - Glicoproteínas
  - **Proteoglicanos**

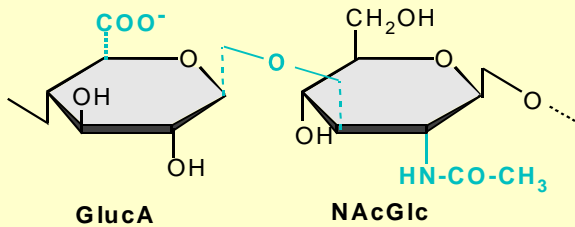
## C. Proteoglicanos



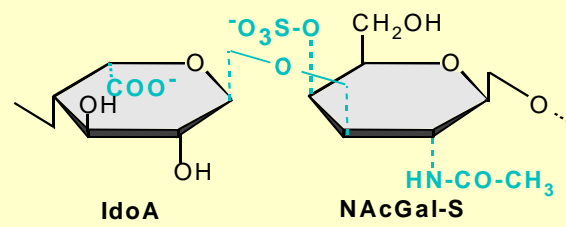
## Glycosaminoglycans attached to proteoglycans are formed from repeating disaccharide units



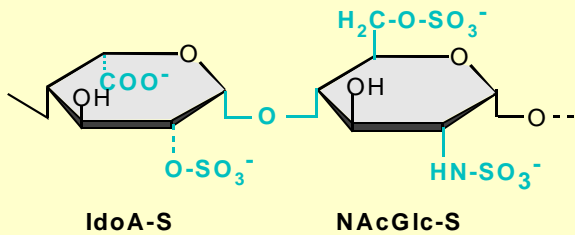
# Unidades diglucídicas en los principales tipos de proteoglicanos



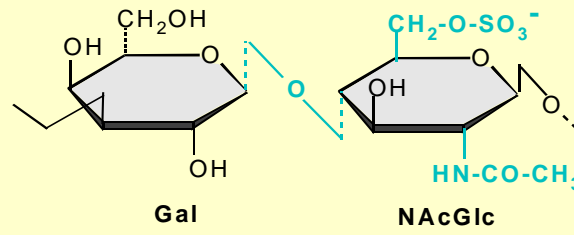
Ácido hialurónico



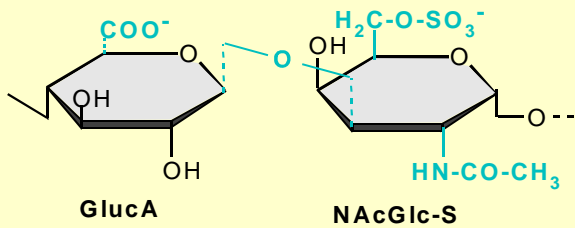
Dermatán sulfato



Heparina



Queratán sulfato



Condroitin-6-sulfato

## UNIDADES DISACÁRIDAS

--- ác. urónico — aminoazúcar ---

GlucA. Glucuronato

IdoA. Iduronato

S. Grupo sulfato ( $\text{SO}_3^-$ )

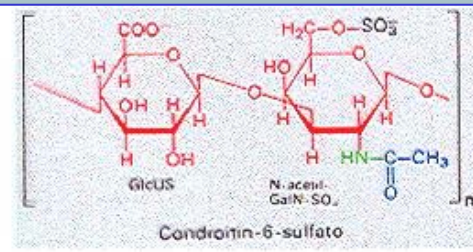
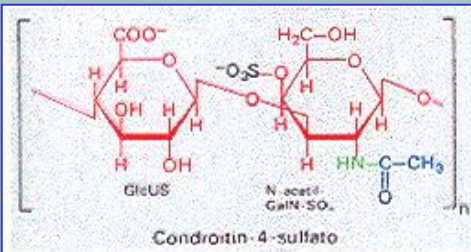
NAcGlc. N-acetilglucosamina

NAcGal. N-acetilgalactosamina

## Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- Proteoglicanos





### UNIÓN A PROTEÍNA



## SULFATOS DE CONDROITINA

### PRESENCIA:

- CARTÍLAGO
- HUESO
- AORTA Y VASOS
- VÁLVULAS CARDÍACAS
- CÓRNEA, PIEL

### FUNCIONES

- ACCIÓN ELÁSTICA
- PROTECCIÓN CONTRA CALCIFICACIÓN TEJIDOS
- HIDRATACIÓN Y CRIBA MOLECULAR EN CARTÍLAGO
- REGULACIÓN EXTRAVASCULAR FLUJO AGUA Y ELECTROLITOS

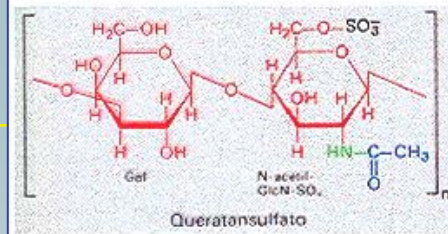
### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- Proteoglicanos



### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**



### UNIÓN A PROTEÍNA



## QUERATAN SULFATO

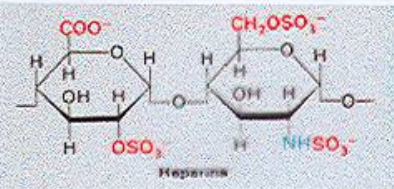
### PRESENCIA

- **CÓRNEA**
- **CARTÍLAGO**
- **DISCOS INTERVERTEBRALES**
- **NÚCLEO PULPOSO**

### FUNCIONES

- **ESTABILIZACIÓN DEL COLÁGENO**
- **ACCIONES ELÁSTICAS**

D-GlcUA(2-OSO<sub>3</sub>H) D-2GlcN(2,6-SO<sub>3</sub>H)



### UNIÓN A PROTEÍNA



## HEPARINA (SULFATO)

### PRESENCIA

- **HÍGADO**
- **PULMÓN**
- **PIEL**
- **CORDÓN UMBILICAL**
- **CÉLULAS CEBADAS**
- **SUPERFICIES CELULARES**

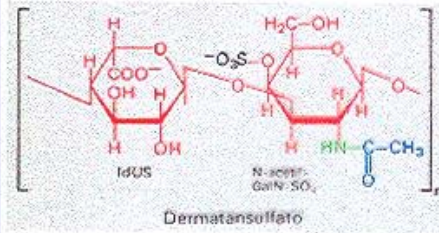
### FUNCIONES

- **ANTICOAGULANTE**
- **ANTILIPÉMICA**



### Heteropolisacáridos

- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**



### UNIÓN A PROTEÍNA

-Gal-Gal-Xil-Ser-



## DERMATÁN SULFATO

### PRESENCIA

- PIEL, VÁLVULAS CARDÍACAS
- PULMÓN, TENDONES
- AORTA, VASOS, CORAZÓN

### FUNCIONES

- ANTIMITÓTICA
- ANLIPÉMICA
- CRECIMIENTO DEL PELO

## ÁCIDO HIALURÓNICO

### PRESENCIA:

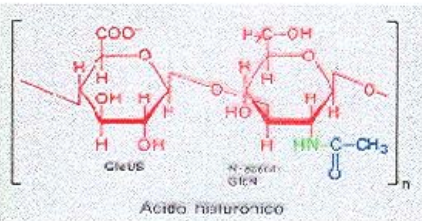
- HUMOR VÍTREO
- LÍQUIDO SINOVIAL
- CORDÓN UMBILICAL
- PIEL
- CARTÍLAGO

### FUNCIONES

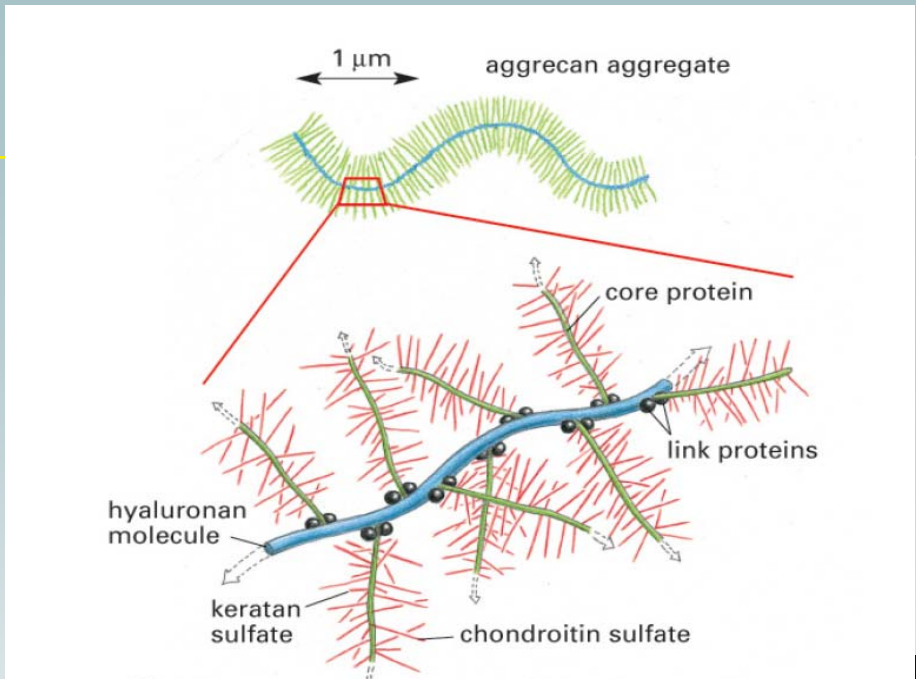
- MORFOGÉNESIS
- PROPIEDADES OSMÓTICAS LÍQUIDOSEXTRAVASCULARES
- PERMEABILIDAD TISULAR

### UNIÓN A PROTEÍNA

-Gal-Gal-Xil-Ser-







- Heteropolisacáridos**
- No nitrogenados
  - Peptidoglicanos
  - Glicoproteínas
  - Proteoglicanos
- Mucopolisacáridos**

## PROTEOGLYCAN STRUCTURE OF BOVINE CARTILAGE

(a) Electron micrograph showing proteoglycan aggregates.

(b) Schematic diagram of proteoglycan structure.

Proteoglycan structure diagram.

Hyaluronate (up to 4 μm), coated with proteoglycans, forms the backbone of a complex polyanionic structure ( $M_r > 2 \times 10^6$ ) which is highly hydrated and enmeshed in a network of collagen fibers.

Link protein assists the noncovalent attachment of proteoglycan core proteins.

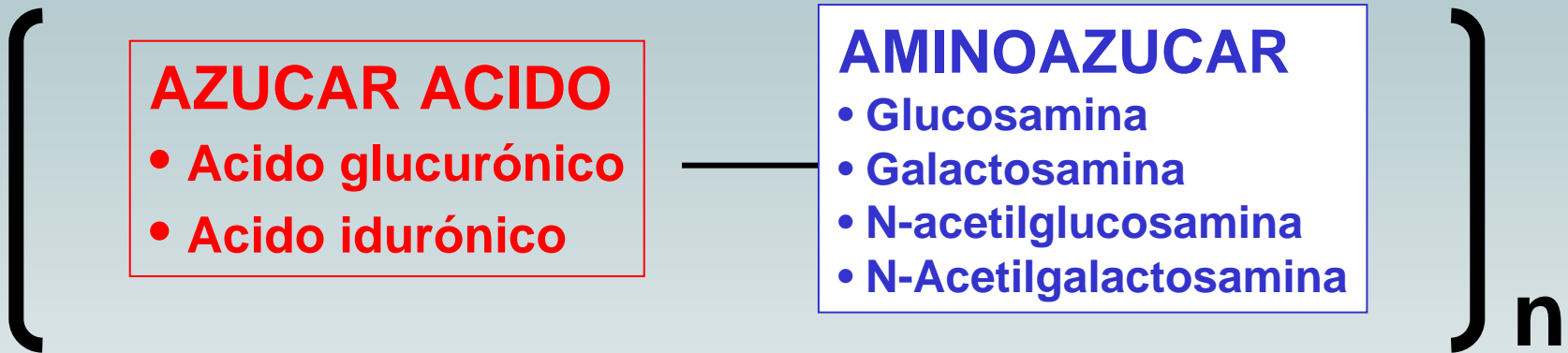


# MUCOPOLISACARIDOS

## Heteropolisacáridos

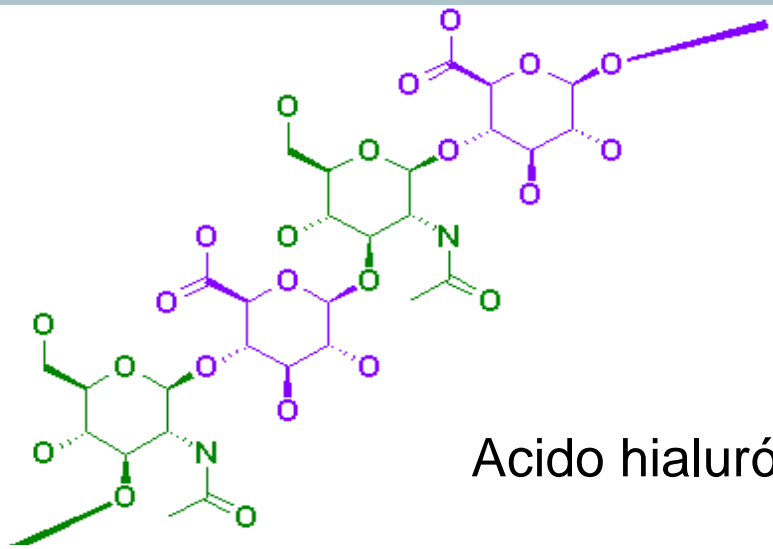
- No nitrogenados
- Peptidoglicanos
- Glicoproteínas
- **Proteoglicanos**

- Largos polímeros formados por glucosaminoglicanos

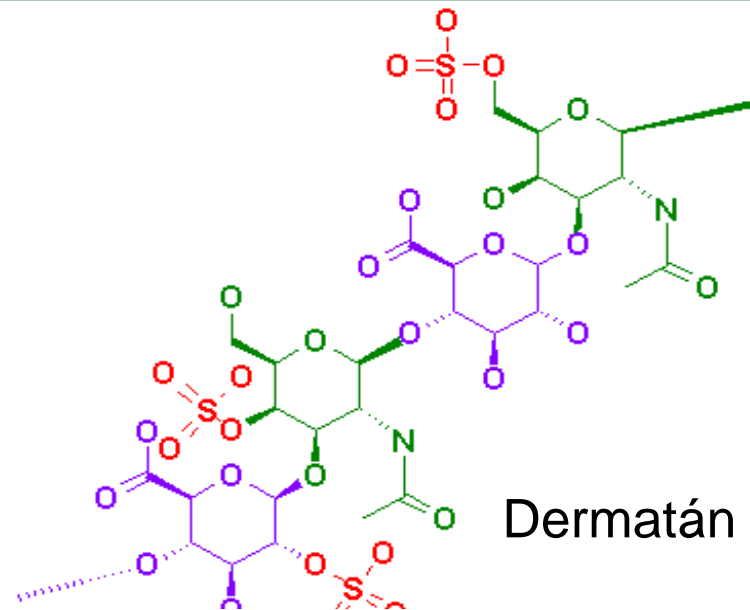


- Acido hialurónico: acido glucurónico+N-acetilglucosamina
- Keratán sulfato, Condroitin sulfato, etc.
- Forman un gel poroso en el que se insertan proteínas fibrosas y células
- Retienen gran cantidad de agua: turgencia y capacidad de filtro
- Se asocian con proteínas estructurales: **proteoglicanos**

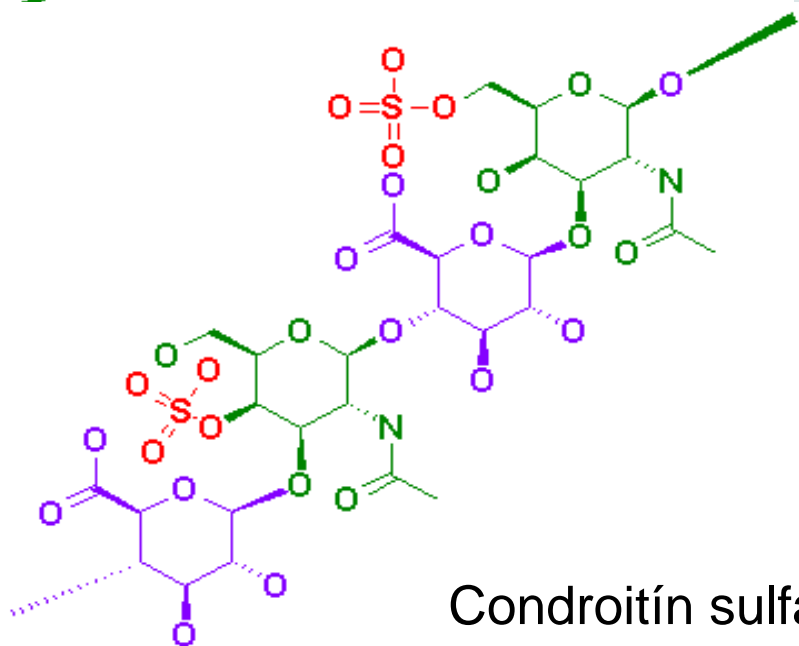
# MUCOPOLISACARIDOS



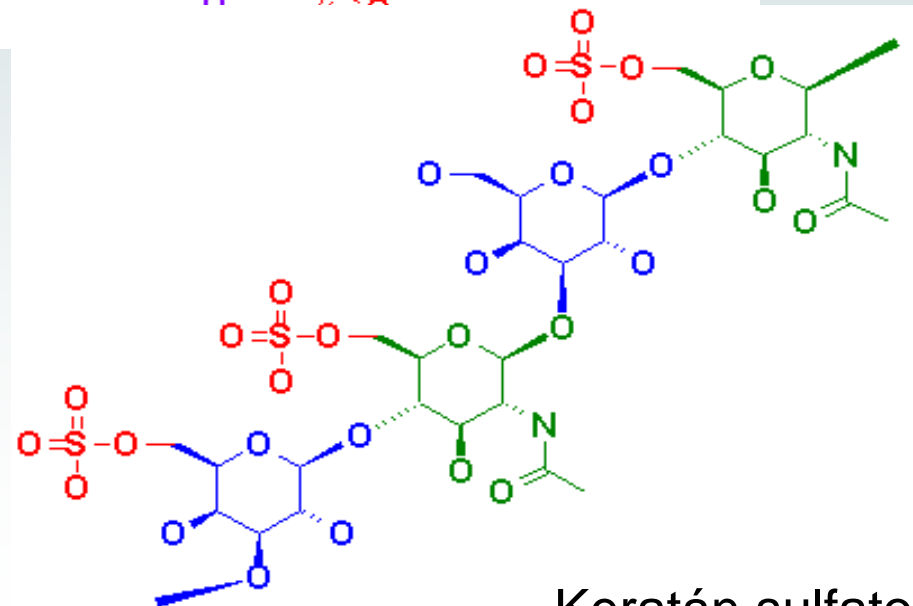
Acido hialurónico



Dermatán sulfato



Condroitín sulfato



Keratán sulfato

## • Mucopolisacaridos-Mucopolisacaridosis

- Los mucopolisacáridos (MPS) se usan para construir el tejido conectivo
- Para su catabolismo se necesitan enzimas degradativos lisosomales
- Alteraciones genéticas pueden causar malfuncionamiento de esas enzimas
- La acumulación anormal de MPS tiene lugar donde más abundan: hígado, bazo, corazón, vías aéreas, huesos, cartílago, etc.
- Los niños suelen nacer normalmente y su deterioro es posterior
- Autosómica recesiva o ligadas al sexo (síndrome de Hunter)
- Manifestaciones clínicas variadas: rigidez articular
- Alteraciones cerebrales: anomalías de cerebrósidos



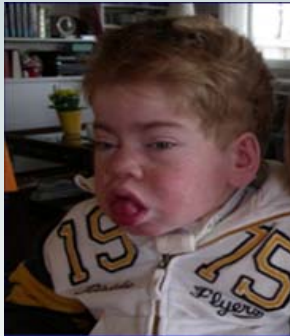
Hurler



Maroteaux-Lamy



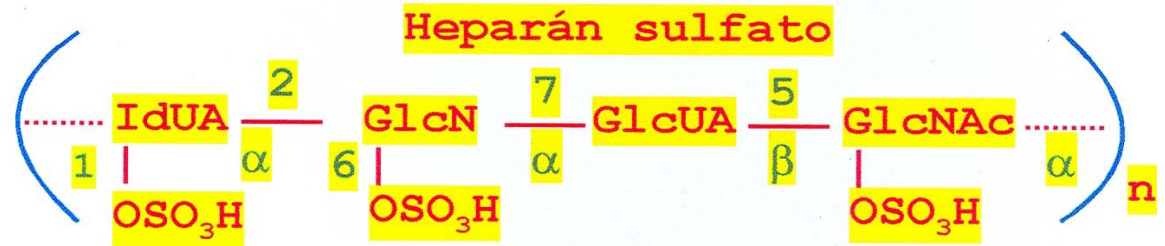
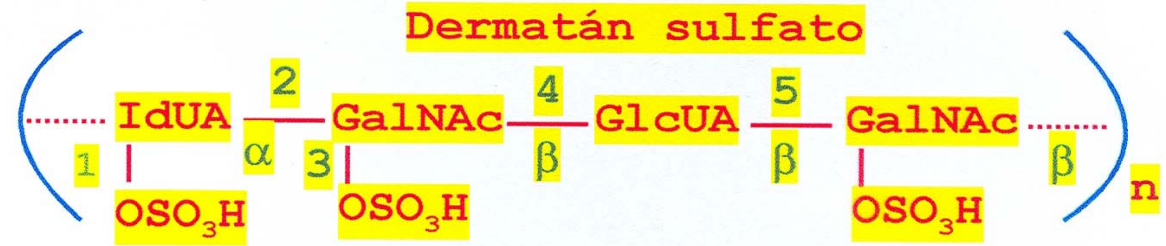
Morquio



Hunter



San Filippo



**MUCOPOLISACARIDOSIS**

<u>Tipo</u>	<u>Epónimo</u>	<u>Déficit enzima</u>	<u>Acúmulo</u>
MPS-IH	Hurler	2:α-L-Iduronidasa	DS+HS
MPS-IS	Scheie	2:α-L-Iduronidasa	DS+HS
MPS-IH/S	Hurler/Scheie	2:α-L-Iduronidasa	DS+HS
MPS-II	Hunter	1:Sulfoiduronato sulfatasa	DS+HS
MPS-IIIA	San Filippo A	6:HS-Sulfamidasa	HS
MPS-IIIB	San Filippo B	9:N-Ac-Glucosaminidasa	HS
MPS-IVA	Morquio	N-Ac-GalN-6-sulfatasa	QS+C6S

# PROTEINAS FIBRILARES

- **Elastina:**

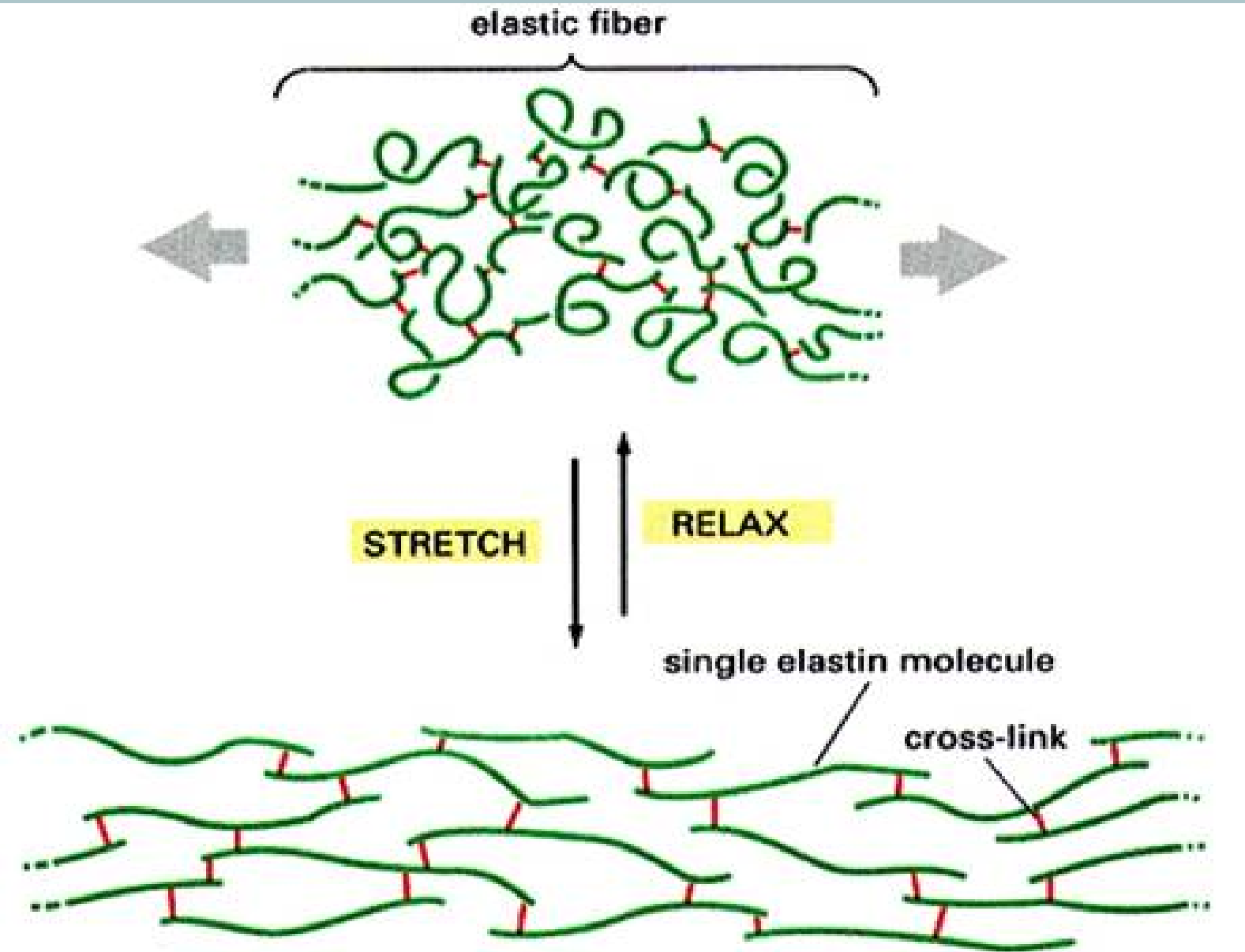
- Tejidos elásticos (vasos)
- 1-2% del contenido en colágeno
- Proteína pequeña: forma fibrillas muy insolubles
- Enlaces covalentes cruzados: desmosina (4 lisinas/lisina oxidasa)
- Cambios conformacionales: elasticidad

- **Fibrillina:**

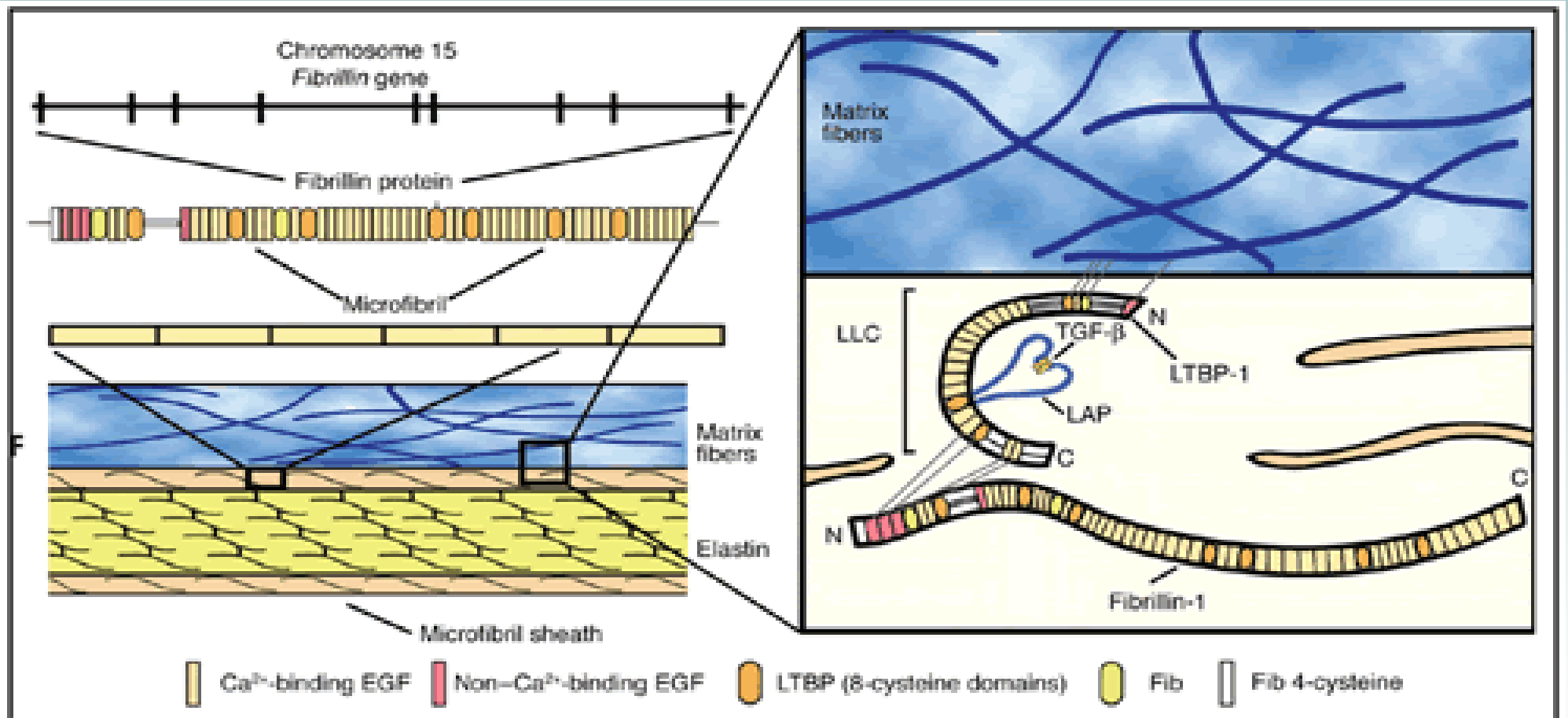
- Proteína que forma parte de las microfibrillas
- Distribución amplia en muchos tejidos conectivos
- Forma de bastón con cabeza globular: alineación en microfibrillas



# ELASTINA



# FIBRILLINA





# PROTEINAS ADHESIVAS

- **Fibronectinas:**

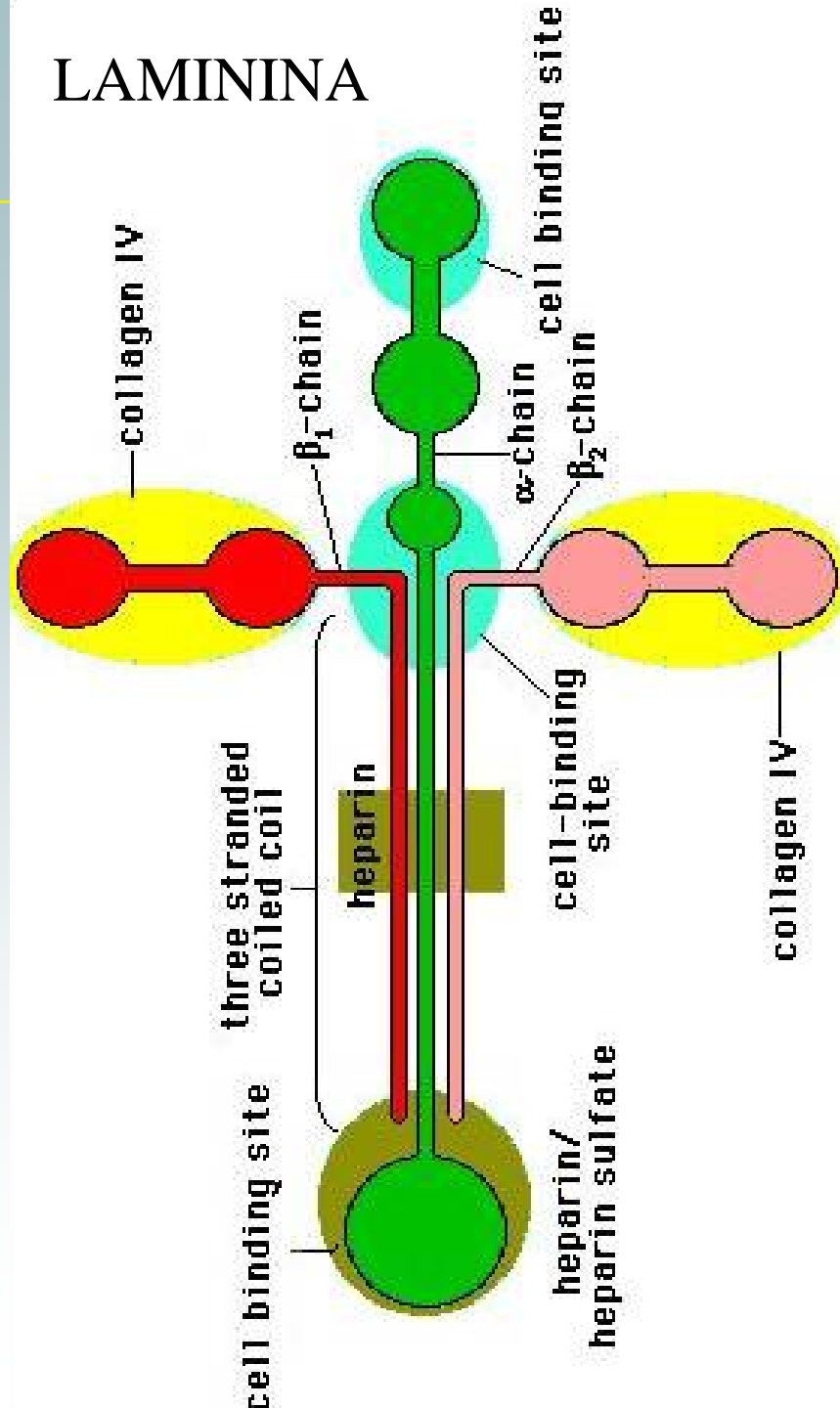
- Pertenecen a la familia de las Integrinas (moléculas de adhesión)
- Poseen diferentes dominios de unión a:
  - receptores de membrana en células del tejido conjuntivo
  - otras fibronectinas para formar dímeros
  - colágeno
  - proteoglicanos
- Aseguran la estructura de la matriz extracelular

- **Laminina:**

- Proteína que participa en los fenómenos de adhesividad y migración



# LAMININA



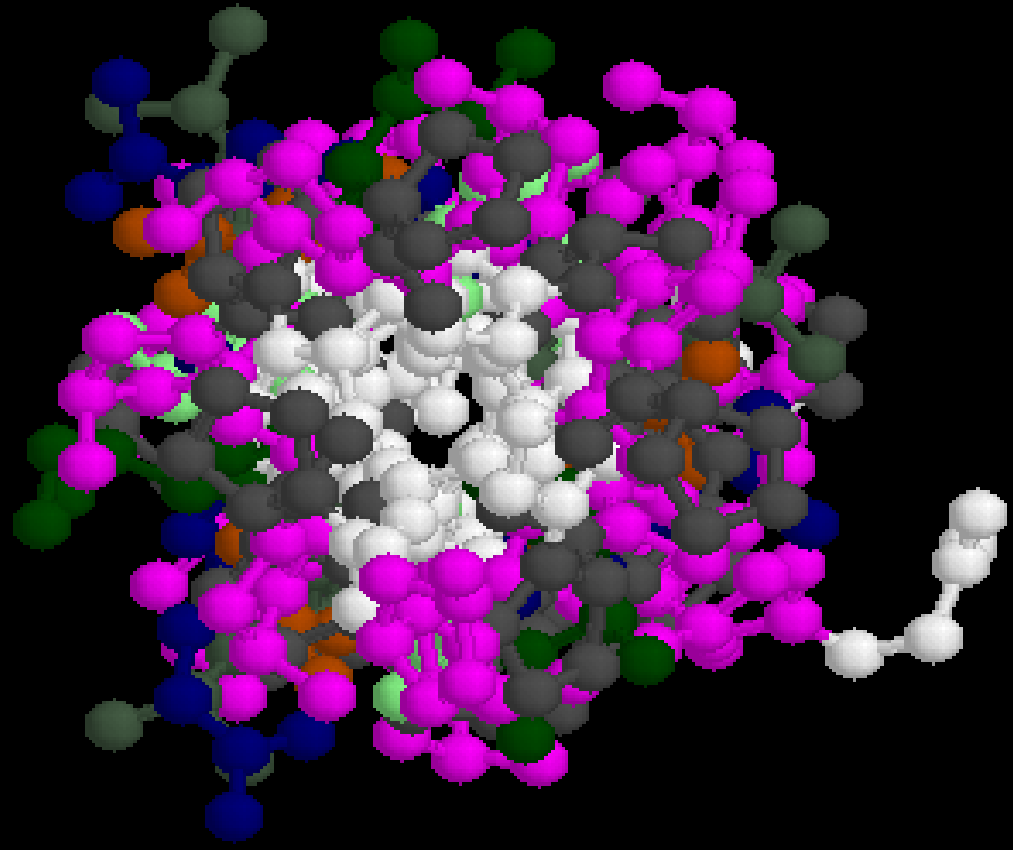
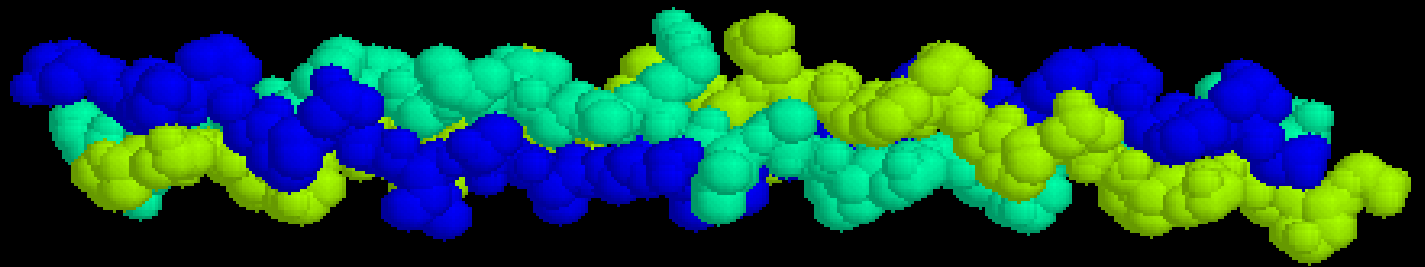
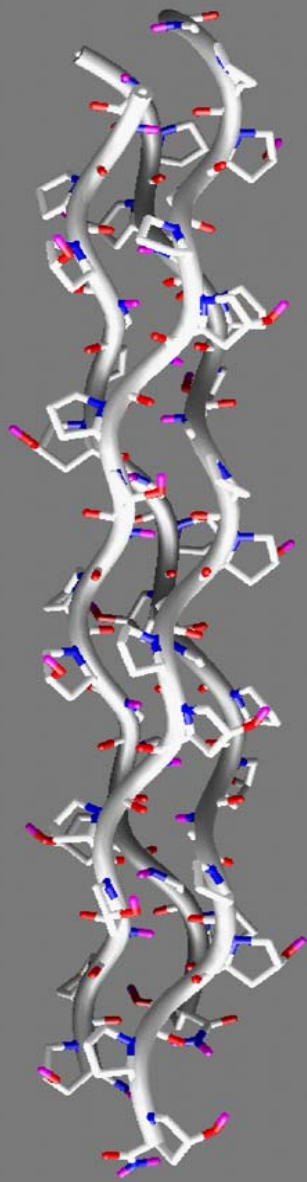
# COLAGENO

- Proteína fibrosa altamente insoluble
- Proteína más abundante del organismo (30% del total proteínas)
- Soporte ideal para el organismo:
  - Resistente a la tensión y a la tracción
  - Flexible
  - Alta versatilidad estructural
  - Termoinestable (gelatiniza por encima de 45°C)
- Estructura característica basada en la unidad de **tropocolágeno**:
  - Triple hélice dextrógira
- Biosíntesis compleja:
  - Numerosos tipos (al menos 14)
  - Al menos 25 genes para las cadenas  $\alpha$
  - Modificaciones post-traduccionales importantes

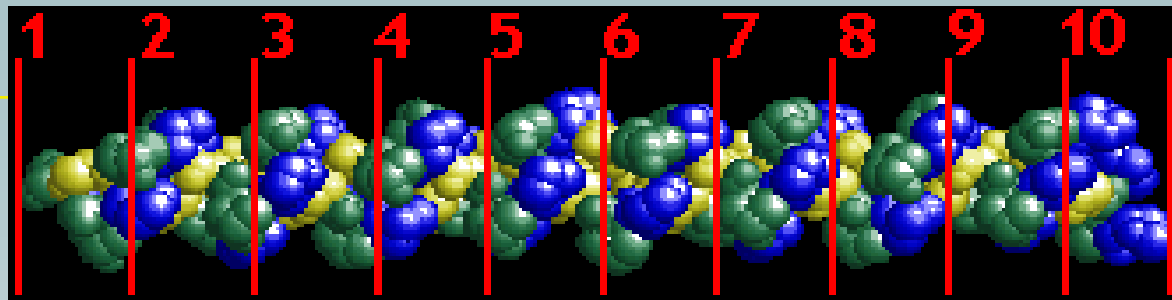


# ESTRUCTURA DE LA MOLECULA DE TROPOCOLAGENO

- **Estructura secundaria de las cadenas  $\alpha$  individuales:**
  - Hélice levógira estirada
  - Tres aminoácidos por vuelta
- **Composición en aminoácidos:**
  - Rica en glicina, prolina, hidroxiprolina, hidroxilisina
  - Secuencia repetitiva **GLY-X-Y-GLY**
    - X: mayoritariamente Prolina
    - Y: mayoritariamente Hidroxiprolina
      - Hidroxiprolina: estabiliza la hélice de colágeno
      - Hidroxilisina: centro de glicosilación
- **Hidroxilación:**
  - Hidroxilasas específicas: Cofactores ( $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{O}_2$ , ascorbato)
- **Glicosilación:**
  - Glicosil transferasas



UNIDAD DE TROPOCOLÁGENO

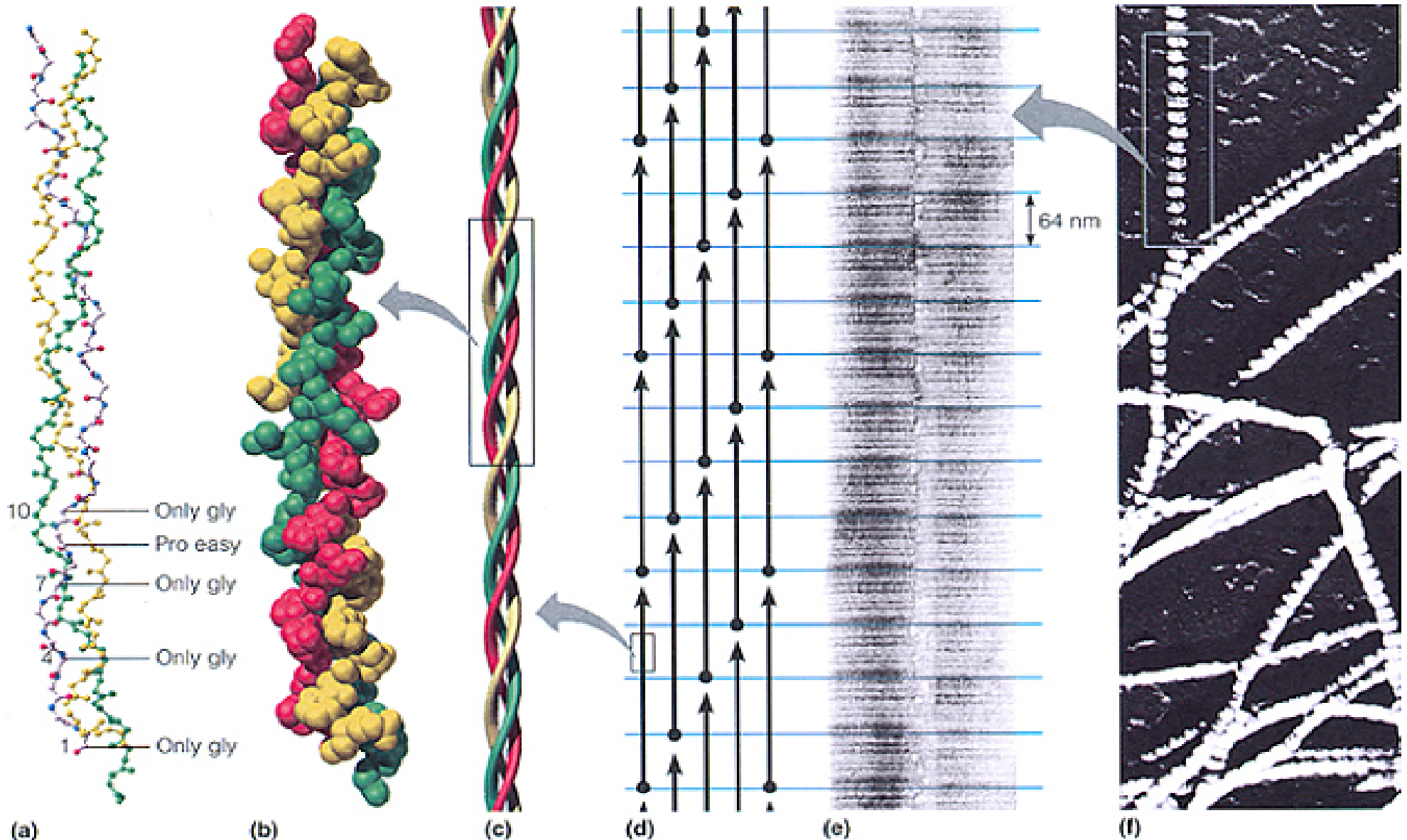


# Colágeno

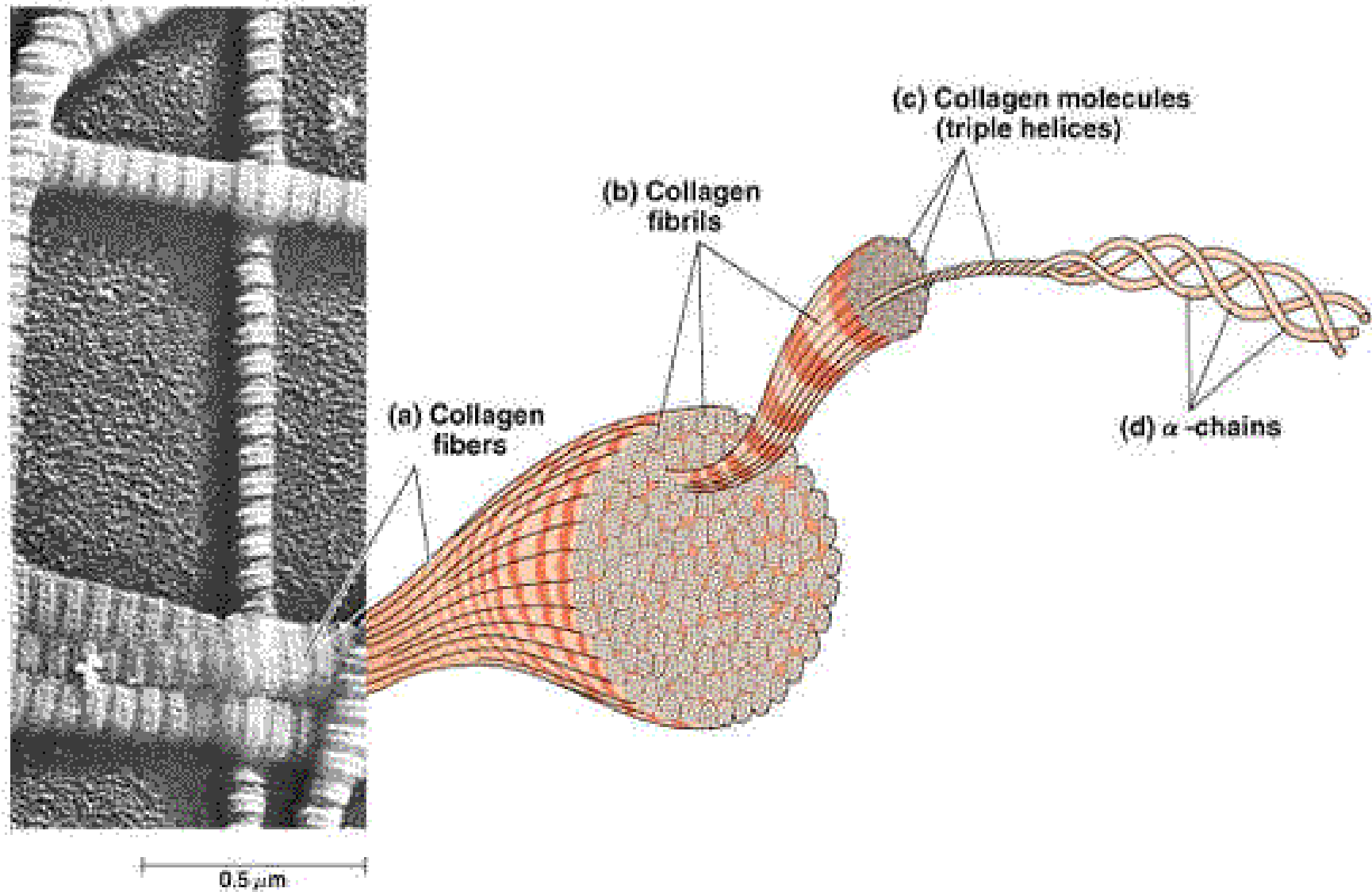
cortes sucesivos  
a lo largo de la  
molécula



# ESTRUCTURA DEL COLAGENO



# ESTRUCTURA DEL COLAGENO





# AMINOACIDOS Y ESTRUCTURA DE COLAGENO

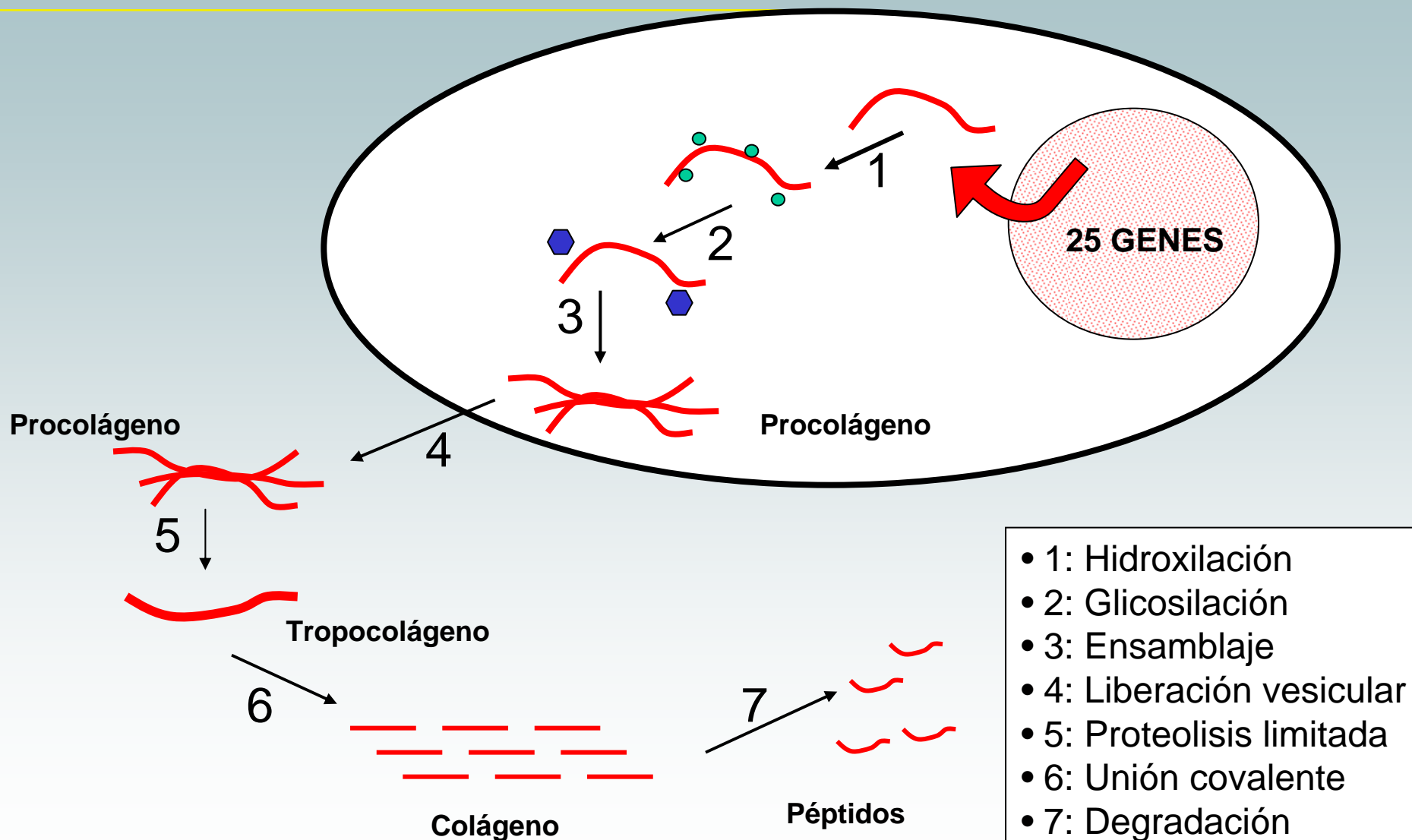
- **Prolina e Hidroxiprolina:**
  - Repulsiones estéricas
  - Pocas posibilidades conformacionales
  - Estiramiento de la hélice
- **Glicina-X-Y-Glicina:**
  - Pequeño tamaño
  - Acercamiento y ensamblaje de las tres cadenas a
- **Estabilización de la triple hélice de tropocolágeno:**
  - Puentes de hidrógeno intercatenarios
  - Enlaces covalentes cruzados:
    - Entre residuos de Lys oxidados: Lisil oxidasa
- **Estabilización de las fibras de colágeno:**
  - Enlaces covalentes entre moléculas adyacentes
  - Lisil oxidasa
  - El número de enlaces determina la resistencia a la tensión

# TIPOS DE COLAGENO

Tipo	Localización	Estructura
I	Piel, huesos, tendones, ligamentos, cornea	Fibrillas estriadas
II	Cartilago, discos intervertebrales, humor vítreo del ojo	Fibrillas estriadas
III	Piel, tendones, vasos sanguíneos, pared del utero	Fibrillas estriadas
IV	Lámina Basal	Fibrillas finas lisas
V	Cornea, tejidos intersticiales	Fibrillas estriadas
VI	Nervios y vasos sanguíneos	Fibrillas finas lisas
VII-XV	Según el tipo. La mayoría son componentes minoritarios de cartílago y tendones	Fibrillas finas lisas



# SINTESIS Y DEGRADACION DE COLAGENO



# SINTESIS Y DEGRADACION DE COLAGENO

- **1: Hidroxilación:**
  - Modificación post-traducciona
  - **Prolina hidroxilasa** (3-OH Pro y 4-OH Pro)
  - **Lisina hidroxilasa** (5-OH Lys)
  - Cofactores:  $Fe^{2+}$ ,  $\alpha$ -cetoglutarato,  $O_2$ , ácido ascórbico (vitC)
- **2: Glicosilación:**
  - **Glicosil transferasa**
  - Añade Glucosa, Galactosa o Glucosa-Galactosa a residuos de Ser, Thr o OH-Lys
  - Varía según tejido (6 -120 unidades/molécula)
- **3: Ensamblaje:**
  - Unión de las tres hélices  $\alpha$  para dar lugar al **procolágeno** (tropocolágeno con dominios globulares)
- **4: Liberación vesicular:**
  - Secreción al espacio intercelular

# SINTESIS Y DEGRADACION DE COLAGENO

## •5: Proteolisis limitada:

- **Endopeptidasas** extracelulares específicas
- Hidrólisis de los extremos globulares
- Conduce a la formación de **tropocolágeno**

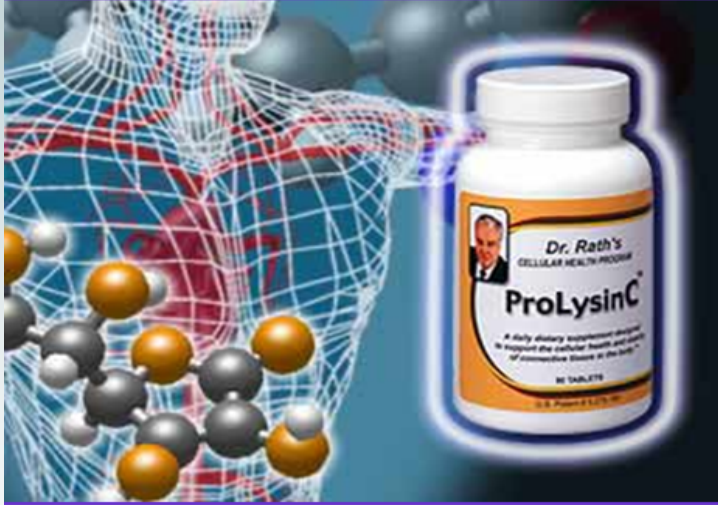
## • 6: Unión covalente de unidades de tropocolágeno:

- **Lisina oxidasa** (extracelular)
- Requiere  $\text{Cu}^{2+}$
- Transforma el grupo amino de lisinas en grupo aldehído
- Formación de bases de Schiff entre moléculas distintas

## • 7: Renovación del colágeno:

- **Colagenasas** extracelulares: Formación de péptidos
- Fagocitosis por macrófagos

All profits from the sales of our natural health programs go to the Dr. Rath Foundation. This Foundation is a non-profit organization dedicated to research and education in natural health worldwide. WWW.DR-RATH-VITAMINS.COM



back

Productos

Fórmulas de Salud Celular del Dr. Rath™

ProLysin C™

Nutrición para el tejido conectivo

¿Sabía que el colágeno suma aproximadamente un tercio de todas las proteínas que componen el cuerpo humano? El colágeno es el principal elemento del tejido conectivo que compone nuestra sangre, huesos, cartílago y piel. La producción óptima de colágeno dentro del cuerpo no puede ocurrir si faltan elementos nutritivos esenciales tales como la vitamina C, lisina y prolina\*. El organismo humano no puede sintetizar la vitamina C y la lisina; por ende, estos nutrientes tienen que provenir de la alimentación.

- La vitamina C es esencial para que las células del cuerpo produzcan cantidades suficientes y adecuadamente estructuradas de fibras de colágeno.
• Lisina and prolina: Entre todos los aminoácidos que componen las fibras de colágeno, la L-lisina y la L-prolina son muy importantes. Estos aminoácidos abundan en el colágeno y son esenciales para una función biológica óptima. Durante la formación del colágeno la lisina y la prolina pasan a través de un proceso de

All product information is available online or can be downloaded as Adobe Acrobat file.



In order to play audio / video files, please download the FREE Real Player:



## • **CONECTIVOPATIAS CONGENITAS:**

- Se conocen más de 140 patologías
- Clínica: Anomalías de articulaciones, huesos y ligamentos

### Síndrome de Osteogénesis Imperfecta (OI):

- Autosómico dominante: Fracturas y deformaciones óseas
- Mutación en alguno de los genes del colágeno
- Tipo I: Forma ligera de aparición tardía
- Tipo II: Letal con fracturas intrauterinas y perinatales (genes colágeno I)
- Tipo III: No letal, deformante (mutaciones Gly $\rightarrow$ Cys)
- Tipo IV: Benigna (genes de la cadena  $\alpha 2$  del colágeno I)

- **Síndrome de Ehler-Danlos:**

- Gran heterogeneidad en sus manifestaciones y gravedad
- Extrema lasitud de los ligamentos: hipermovilidad de articulaciones
- Alteraciones en genes del proceso de maduración:
  - Déficit de lisina hidroxilasa
  - Déficit de lisina oxidasa
  - Déficit de endopeptidasas
  - Déficit de fibronectina



# SINDROME DE EHLERS-DANLOS



- **Síndrome del Cutis Laxo:**

- Déficit de elastina: piel sin elasticidad y con arrugas tempranas

- **Síndrome de Marfan:**

- Herencia autosómica recesiva
- Alteraciones musculoesqueléticas, cardiovasculares y oculares
- Déficit de fibrillina

# SINDROME DE MARFAN

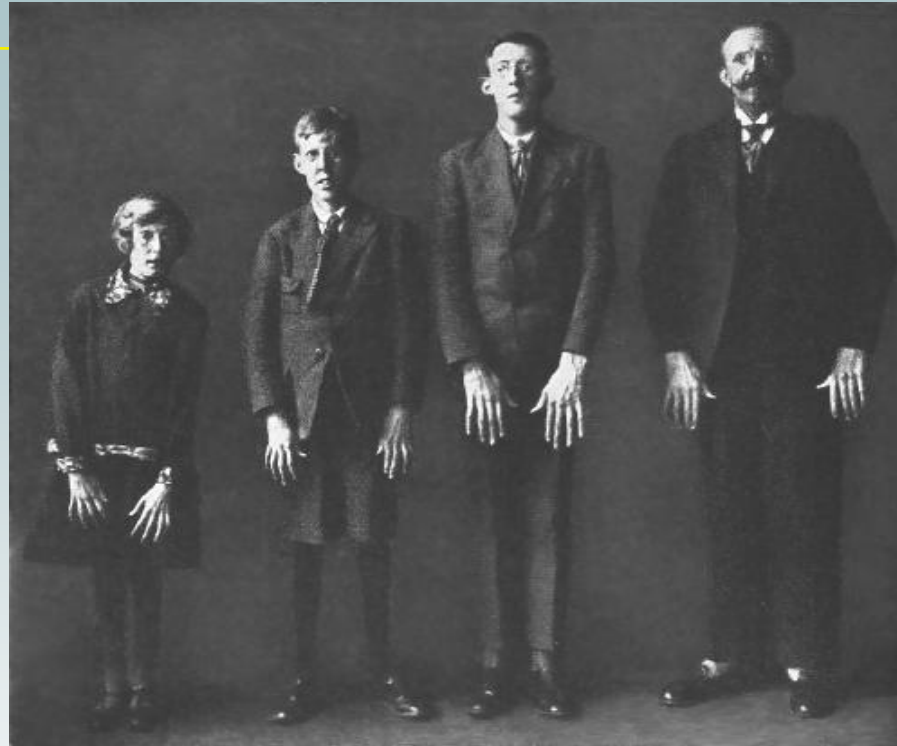
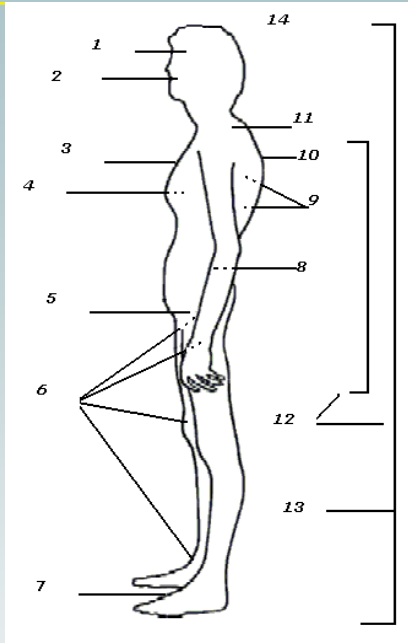
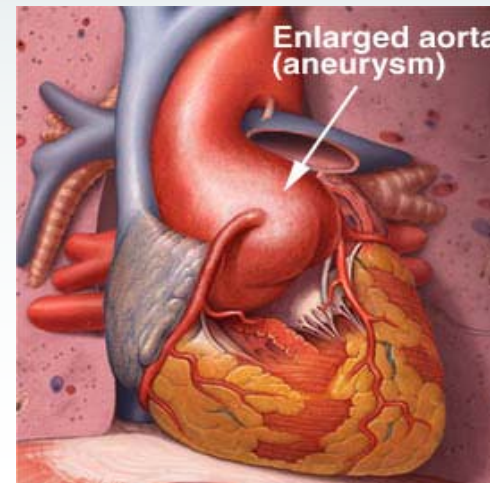
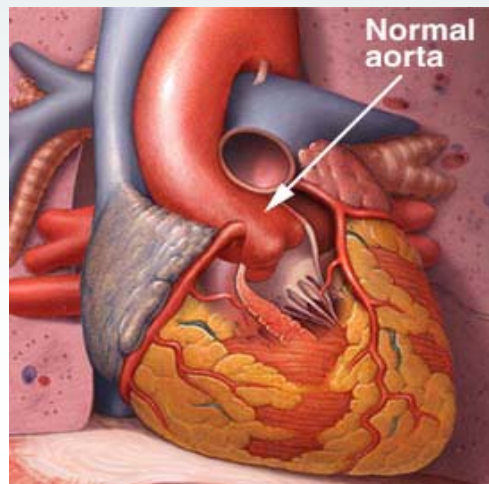
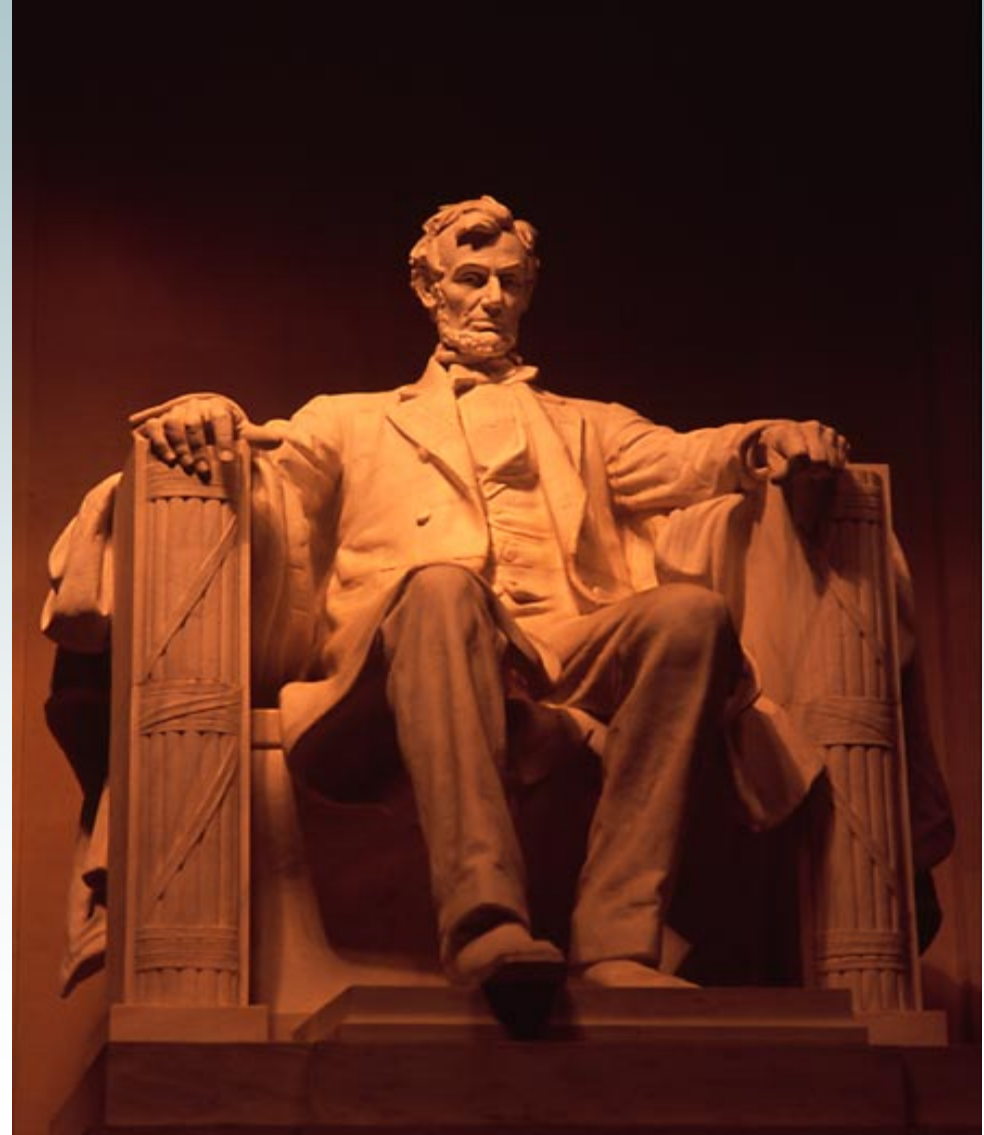


Fig. 2



# SINDROME DE MARFAN



- CONECTIVOPATIAS ADQUIRIDAS:
  - Síndrome de Goodpasture:
    - Autoanticuerpos contra colágeno IV
  - Escorbuto:
    - Deficiencia de vitamina C (cofactor de hidroxilasa)
    - Hemorragias, deficiente cicatrización
  - Latirismo:
    - Intoxicaciones por semillas comestibles
    - Inhibición de lisina oxidasa por  $\beta$ -aminopropionitrilo
  - Deficiencia grave de cobre:
    - Inhibición de lisina oxidasa
  - Envejecimiento:
    - Fragilidad y enlaces entrecruzados