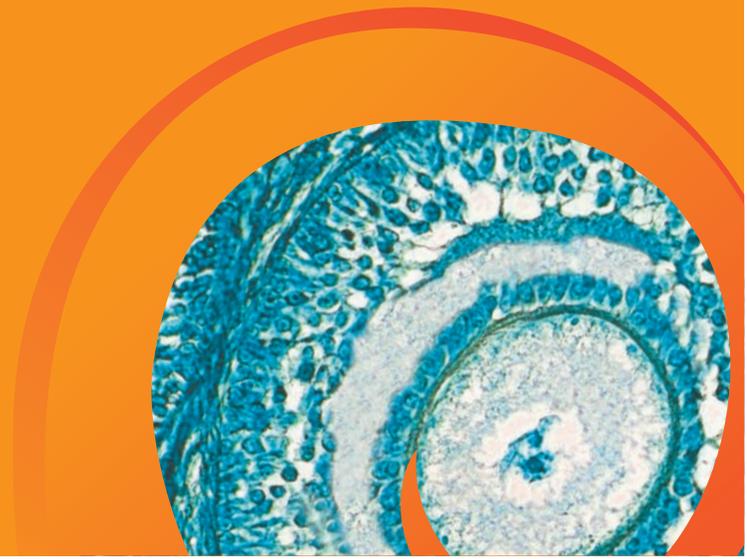


Capítulo 3

Matriz extracelular



Introducción

Los tejidos se integran con células rodeadas por una compleja red de macromoléculas inanimadas que constituyen la **matriz extracelular** (fig. 3-1A). Algunas de estas moléculas se organizan en **fibras** observables al microscopio óptico (fig. 3-1B), otras permanecen solubles y conforman la **sustancia fundamental amorfa** y un tercer grupo de elementos, que se conoce como **glucoproteínas de adhesión**, permite la unión de la sustancia fundamental amorfa con las fibras y las células. Los componentes de la matriz extracelular varían según sean las características físicas y la función de cada tejido.

Las macromoléculas que constituyen la matriz extracelular del tejido conectivo se secretan sobre todo por los fibroblastos y células musculares lisas. En los tejidos conectivos especializados, como el cartilaginoso y el óseo, los condroblastos y osteoblastos secretan y sintetizan, respectivamente, los componentes de la matriz extracelular.

Esta última realiza diversas funciones: las fibras le confieren al tejido la capacidad de soportar las fuerzas de tensión o tracción, funcionan también como elementos de soporte entre las células y dividen el espacio extracelular en áreas más pequeñas que contienen la sustancia fundamental amorfa. Esta sustancia, de consistencia gelatinosa por su elevado grado de hidratación, hace posible resistir las fuerzas de compresión y el rápido intercambio de nutrientes y productos de desecho, que se transportan por el líquido tisular a su paso por la sustancia fundamental.

Asimismo, la matriz extracelular impide la migración de microorganismos o células tumorales; o bien, actúa en un plano muy específico, por ejemplo en el hueso, donde la matriz extracelular mineralizada proporciona apoyo y resistencia a las fuerzas de compresión. Otro ejemplo es la piel, en la cual la matriz extracelular le confiere elasticidad. En los tendones y ligamentos, la organización de las fibras posibilita que se fijen los músculos a los huesos y ello facilita el movimiento.

Algunos tipos de células tumorales secretan enzimas proteolíticas, como metaloproteasas, colagenasas y hialuro-

nidasas, que digieren la matriz extracelular. Esto les permite migrar a través del tejido conectivo.

Sustancia fundamental amorfa

Esta sustancia hidratada de consistencia gelatinosa, en la que están incluidas las fibras de colágena, se compone de **glucosaminoglucanos** (GAG); estos compuestos se unen de forma covalente a proteínas y forman los **proteoglucanos** (PG); en esta sustancia también se encuentran las **glucoproteínas de adhesión** (fig. 3-2A).

Glucosaminoglucanos

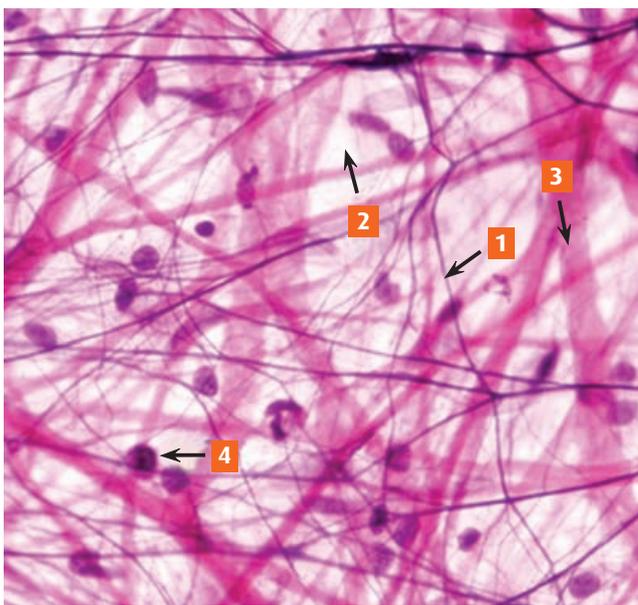
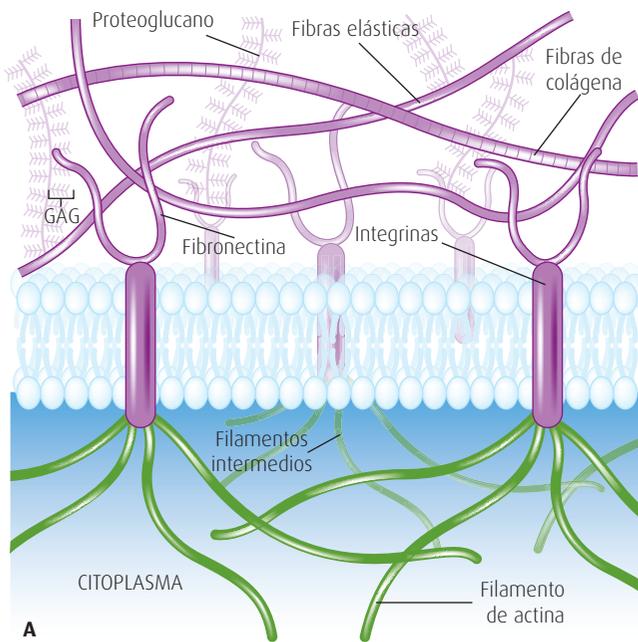
Los glucosaminoglucanos (GAG) son largas cadenas de polisacáridos no ramificadas compuestas por unidades repetidas de disacáridos, en las cuales uno de los dos residuos de azúcar es un azúcar amino (*N*-acetilglucosamina o *N*-acetilgalactosamina) y el otro un ácido urónico (idurónico o glucurónico) (fig. 3-2B).

Los GAG tienen una intensa carga negativa debido a la presencia de grupos sulfato en muchos de los residuos de azúcar, lo cual les permite unirse con iones de carga positiva, sobre todo a Na^+ , que por su capacidad osmótica da lugar a que se retengan grandes cantidades de moléculas de agua. La hidratación hace posible que los tejidos con una elevada proporción de GAG puedan resistir elevadas presiones, además de favorecer la difusión de moléculas de señalización entre las células.

En la actualidad se han identificado siete tipos de GAG que se clasifican de acuerdo con sus residuos, el número y la localización de los grupos sulfato (cuadro 3-1).

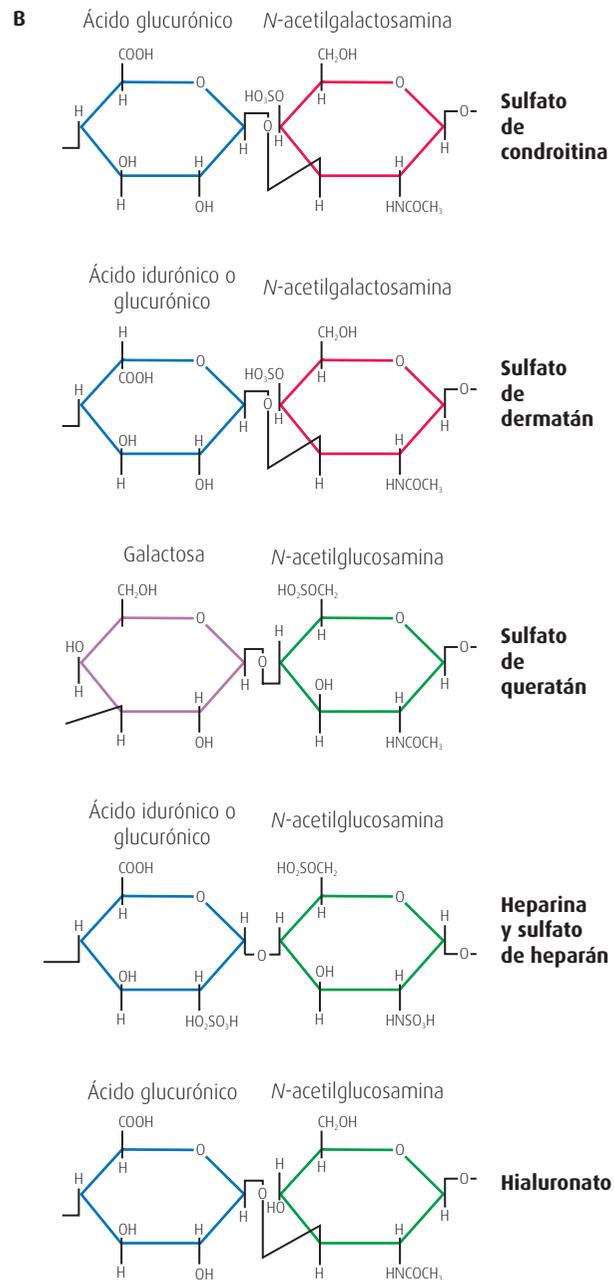
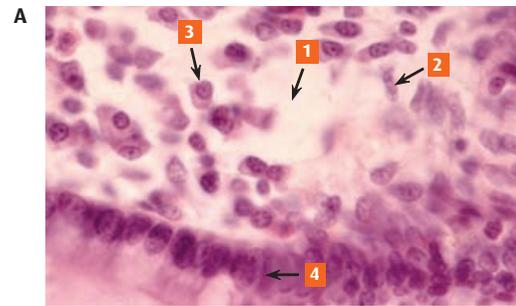
Proteoglucanos

Los proteoglucanos (PG) pueden tener diversos tamaños y estar formados por una o más de 100 cadenas de GAG unidos a una proteína central, por lo que su peso molecular es variable, desde unos 5 000 daltones (Da) como el **decorín** y



† **Figura 3-1.** A. Esquema que muestra algunos componentes de la matriz extracelular. B. Fotomicrografía de tejido conectivo laxo en la que se observan fibras de colágena (1), los espacios donde estuvo la sustancia fundamental (2), vasos sanguíneos (3) y células (4). H y E.

el **betaglucano**, hasta aproximadamente 3 millones de daltones como el **agrecano**, que es el principal proteoglicano de la matriz del cartilago. Existen otros proteoglicanos como los **sindecanos** y **glipicanos** que no se secretan al espacio extracelular, sino que se quedan fijados a la membrana de la célula y funcionan como proteínas de adhesión celular o en la transducción de señales.



† **Figura 3-2.** A. Fotomicrografía de tejido conectivo laxo en la que se identifican los espacios donde estuvo la sustancia fundamental (1), fibroblastos (2), células plasmáticas (3) y células epiteliales (4). H y E. B. Esquema que muestra las estructuras químicas de los glucosaminoglicanos.

Cuadro 3-1. Tipos de glucosaminoglucanos y su localización

GAG	Localización
1. Ácido hialurónico (hialuronato)	Casi todo el tejido conectivo, líquido sinovial, cartílago, dermis
2. Sulfato de queratán	Cartílago, córnea, disco intervertebral
3. Sulfato de heparán	Vasos sanguíneos, pulmón, lámina basal
4. Heparina	Gránulos de la célula cebada, hígado, pulmón, piel
5. Sulfato de condroitina-4	Cartílago, hueso, córnea, vasos sanguíneos
6. Sulfato de condroitina-6	Cartílago, gelatina de Wharton, vasos sanguíneos
7. Sulfato de dermatán	Válvulas cardíacas, piel, vasos sanguíneos

Un caso especial de proteoglucano es el **agrecano**, una molécula que se forma por la unión de cientos de cadenas de sulfato de condroitina a una proteína central de aproximadamente 250 000 Da (fig. 3-3A); con posterioridad, numerosas moléculas de agrecano se unen a un esqueleto de ácido hialurónico (fig. 3-3B). El modo de inserción incluye proteínas de enlace junto con la proteína central del agrecano y con los grupos azúcares del ácido hialurónico. Dado que este último puede tener hasta 20 μm de longitud, el resultado de esta relación es un compuesto con una masa molecular de varios cientos de millones de daltones. Esta molécula actúa como una barrera contra la difusión rápida de los depósitos acuosos, como ocurre cuando se observa la desaparición lenta de una burbuja acuosa después de su inyección subdérmica.

Los centros proteínicos de los PG se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y los grupos GAG se enlazan de manera covalente con la proteína central en el aparato de Golgi para secretarse (fig. 3-3C); estos compuestos pueden contener en peso entre 90 y 95% de cadenas de GAG. Después de su secreción en el espacio extracelular, se ensamblan con el ácido hialurónico para formar moléculas de mayor tamaño (fig. 3-3D).

Algunas funciones de los PG son las siguientes:

- Proporcionar a la matriz la resistencia a fuerzas de compresión por la hidratación de los GAG.
- Permitir la rápida difusión de las moléculas de señalización y citocinas proinflamatorias hidrosolubles, nutrientes, desechos y metabolitos debido a su organización porosa e hidratada.
- Favorecer la migración de células durante el desarrollo, una de las funciones del ácido hialurónico. Éste, en etapa posnatal, interviene en la reparación de heridas, ya que su degradación por medio de la hialuronidasa se vincula

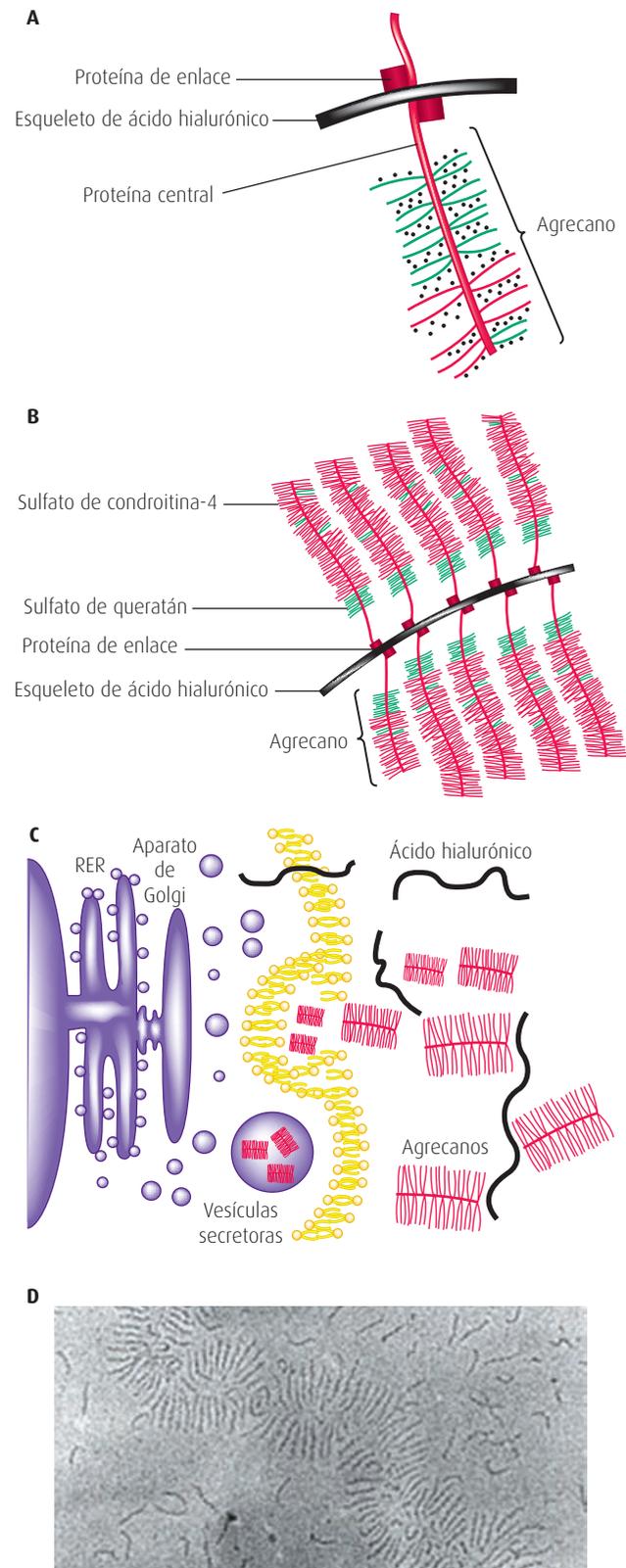
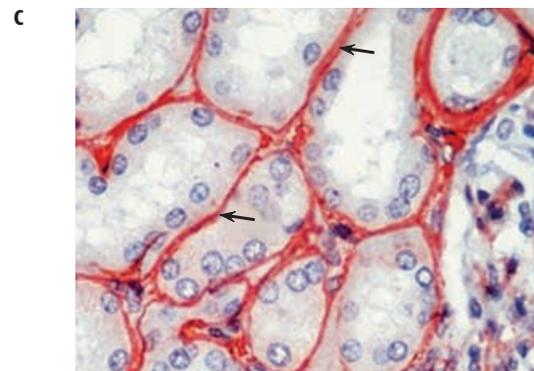
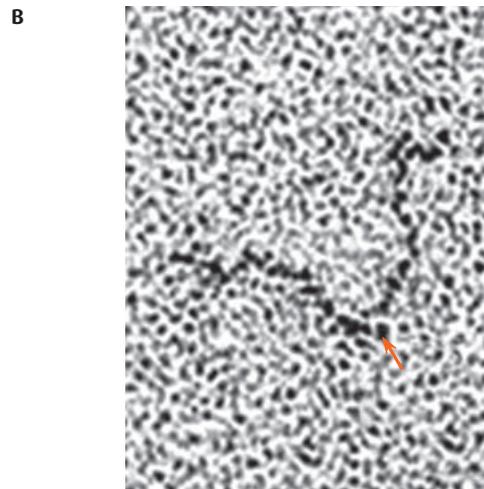
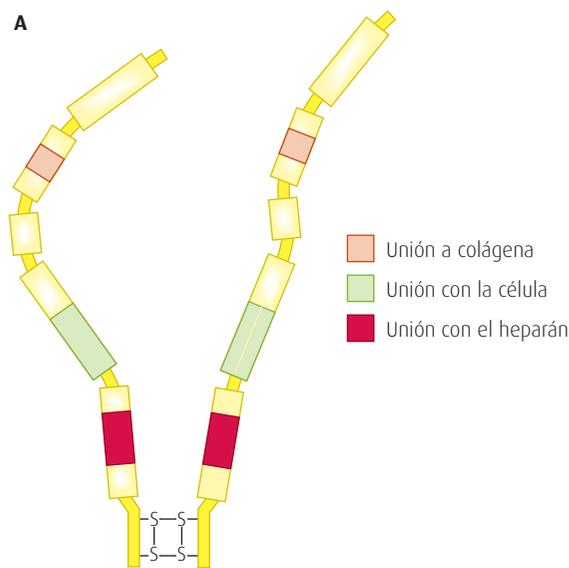


Figura 3-3. A. Esquema de la formación de la molécula de agrecano. B. Esquema de la unión de moléculas de agrecano al esqueleto del ácido hialurónico. C. Esquema de la síntesis y secreción de proteoglucanos. D. Micrografía de una molécula de agrecano en la matriz cartilaginosa. Microscopía electrónica de transmisión.



† **Figura 3-4.** A. Esquema de la fibronectina. B. Micrografía de la fibronectina; la flecha indica el sitio de los enlaces disulfúricos en la unión de las cadenas. Microscopía electrónica de transmisión. C. Fotomicrografía de riñón en la que se observa la positividad para fibronectina en la membrana basal (flechas). Inmunohistoquímica.

con la cesación de la migración celular, sobre todo de fibroblastos.

- Fijar moléculas de señalamiento como el factor β de transformación del crecimiento (TGF- β). Al fijarse a estas moléculas de señalamiento, los PG pueden impedir su función al evitar que lleguen a sus destinos o incrementarlas al concentrarlas en una localización específica.

Microorganismos como *Staphylococcus aureus* sintetizan hialuronidasa, que cambia el estado de gel de la matriz extracelular a un estado de solución. Esto posibilita que la bacteria se pueda diseminar con facilidad entre los espacios del tejido conectivo.

Glucoproteínas de adhesión

La capacidad de las células para adherirse a los componentes de la matriz extracelular se favorece en gran medida por las **glucoproteínas de adhesión**. Estas grandes macromoléculas tienen varios dominios, uno de los cuales se fija a las proteínas de la superficie celular, llamadas **integrinas**, otro a las **fibras de colágena** y uno más a los PG. De esta manera, las glucoproteínas de adhesión unen a los diversos componentes de los tejidos entre sí.

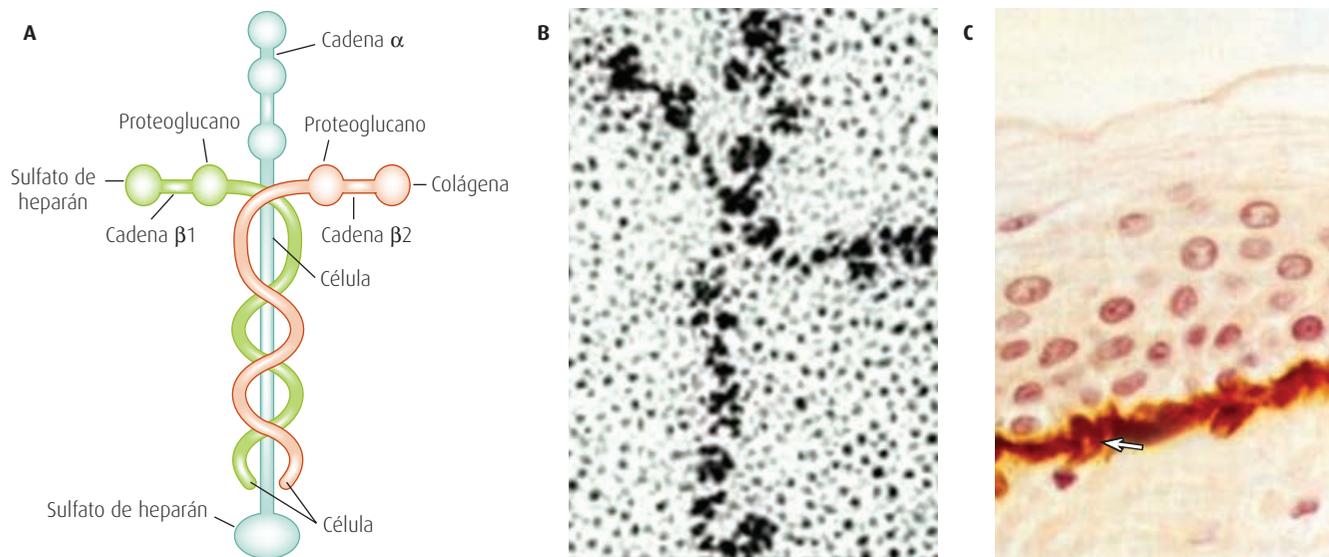
Los tipos principales de glucoproteínas de adhesión son: **fibronectina**, **laminina**, **entactina**, **tenascina**, **condronectina** y **osteonectina**.

Fibronectina

Es la principal proteína de adhesión de los tejidos conectivos y la sintetizan sobre todo los fibroblastos; está formada por dos subunidades polipeptídicas similares, cada una con cerca de 220 000 Da y unidas entre sí por sus extremos carboxilo mediante enlaces disulfúricos (fig. 3-4A y B); esta proteína se dispone entre la red de la membrana basal ya que cuenta con sitios de unión a PG como el perlecano, fibras de colágena tipos IV y VII e integrinas (fig. 3-4C).

Laminina

Es una glucoproteína muy grande de alrededor de 950 000 Da compuesta por tres cadenas polipeptídicas de gran tamaño, denominadas α , β 1 y β 2 (fig. 3-5A y B). Las cadenas β se envuelven alrededor de la cadena α y se mantienen en su posición por puentes disulfúricos. La laminina se localiza casi estrictamente en la lámina basal (fig. 3-5C). Tiene sitios de fijación para sulfato de heparán, colágena tipo IV, entactina e integrinas.



† **Figura 3-5.** A. Esquema de la laminina; obsérvese la organización de las cadenas. B. Micrografía de la laminina. Microscopía electrónica de transmisión. C. Fotomicrografía de la piel en la que se observa la positividad para laminina en la membrana basal (flecha). Inmunohistoquímica.

Entactina

También llamada nidógeno 1, es una proteína que se une con frecuencia a la laminina en el sitio de unión de los tres brazos cortos y tiene sitios de unión para colágena tipo IV; como resultado, la laminina, la entactina, las fibras de colágena tipos IV, VI y XVII y los proteoglicanos perlecano y agrina forman enlaces cruzados en la membrana basal (fig. 3-6A y B).

Tenascina

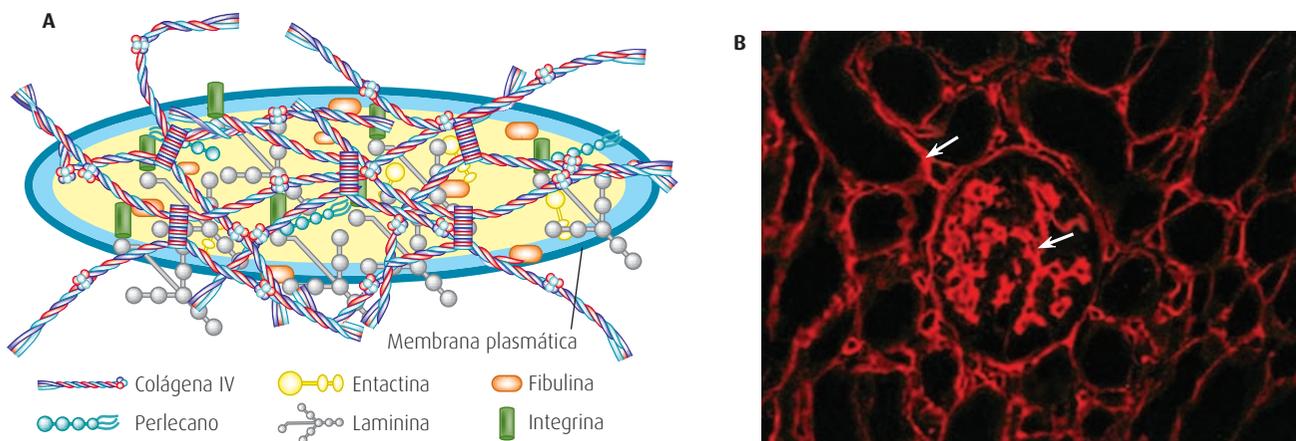
Es una glucoproteína compuesta por seis cadenas polipeptídicas que se conservan unidas entre sí por enlaces disulfúricos (fig. 3-7A y B). Tiene sitios de fijación para los sindecanos, fibronectina y colágena tipo XII; en el caso de la tenascina C, se ha descrito su función en la proliferación, migración, diferenciación y apoptosis. Es muy abundante en el tejido embrionario (fig. 3-7C).

Condronectina y osteonectina

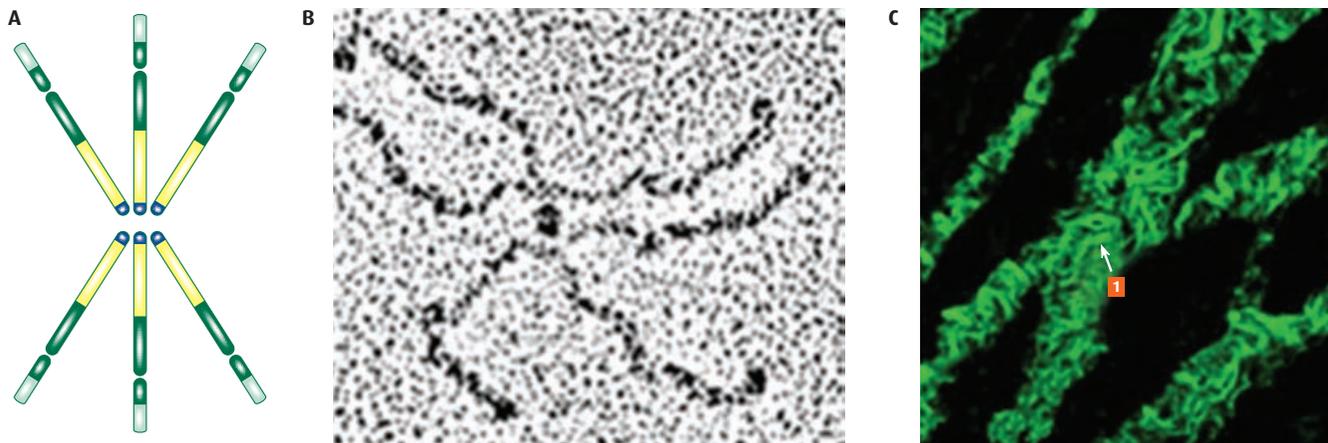
Estas glucoproteínas son semejantes a la fibronectina. La primera tiene sitios de fijación para colágena tipo II, sulfatos de condroitina 4 y 6, ácido hialurónico e integrinas de condroblastos y condrocitos. La segunda posee dominios para la unión de fibras de colágena tipo I, PG e integrinas de osteoblastos y osteocitos. Facilita la fijación de los cristales de hidroxapatita de calcio sobre las fibras de colágena.

Fibras

Las fibras que se encuentran en la matriz extracelular proporcionan resistencia a las fuerzas de tensión y elasticidad a los tejidos. Se han descrito tres tipos de fibras con base en su morfología y su reactividad con los colorantes: fibras de colágena, reticulares (colágena tipo III) y elásticas.



† **Figura 3-6.** A. Esquema de la membrana basal que muestra las proteínas relacionadas con las fibras de colágena y la membrana plasmática. B. Fotomicrografía de riñón en la que se observa la positividad para entactina en la membrana basal (flechas). Inmunofluorescencia.



† **Figura 3-7.** A. Esquema de la tenascina; obsérvese la organización de las cadenas. B. Micrografía de la tenascina; nótese las seis cadenas unidas. Microscopía electrónica de transmisión. C. Fotomicrografía de músculo de un embrión en la que se observa la positividad para tenascina en el perimisio (1). Inmunofluorescencia.

Fibras de colágena

En estado fresco en un tejido con gran cantidad de fibras de colágena se pueden observar de un color blanco brillante, por lo que se denominaban con anterioridad fibras blancas. A menudo, estas fibras se agrupan en haces ondulados, largos, de varios micrómetros de diámetro y visibles al microscopio óptico (fig. 3-8A). Cuando se observan con los microscopios electrónicos de barrido y transmisión, algunos tipos de fibras de colágena muestran un patrón estriado cada 64 nm (fig. 3-8B y C). Este patrón se debe a la organización “escalonada” en la que se disponen las moléculas de tropocolágena que forman a las fibras.

Hasta la fecha se han descrito alrededor de 27 tipos de colágena, según sea la secuencia de aminoácidos de las cadenas polipeptídicas (denominadas **cadena α**) que las componen. La mayor parte de estos tipos de colágena se caracteriza por su organización en forma de haces. Otras fibras de colágena, como los tipos III, VI y XVIII, no forman haces, sino redes finas.

Los distintos tipos de fibras de colágena se localizan en regiones específicas de los tejidos, en las que desempeñan funciones diversas, aunque se destacan seis que tienen particular interés.

Tipo I: es el tipo más frecuente; forma fibras gruesas y se encuentra en el tejido conectivo, hueso, dentina y cemento del diente.

Tipo II: forma fibras más delgadas y se localiza casi de manera exclusiva en las matrices de los cartílagos hialino y elástico.

Tipo III: se conocen también como **fibras reticulares**. Es un tipo de colágena que se glucosila en forma notoria y se organiza en fibras delgadas y redes. Se encuentra en la membrana basal de las células epiteliales y también rodea a los adipocitos, las células musculares lisas y células parenquimatosas de las glándulas, y se localiza por debajo del endotelio de los capilares a los que confiere cierta rigidez. Un aspecto importante es el soporte que proporciona a órganos del siste-

ma linfóide, médula ósea, riñón e hígado. Se identifica fácilmente con sales argénticas (fig. 3-8D).

Tipo IV: no forma haces ni muestra periodicidad de 64 nm; crea una red de moléculas de procolágena agregadas unas contra otras para formar una capa de apoyo de la lámina basal.

Tipo V: forma fibrillas muy delgadas y posee periodicidad de 64 nm; se vincula con la colágena del tipo I.

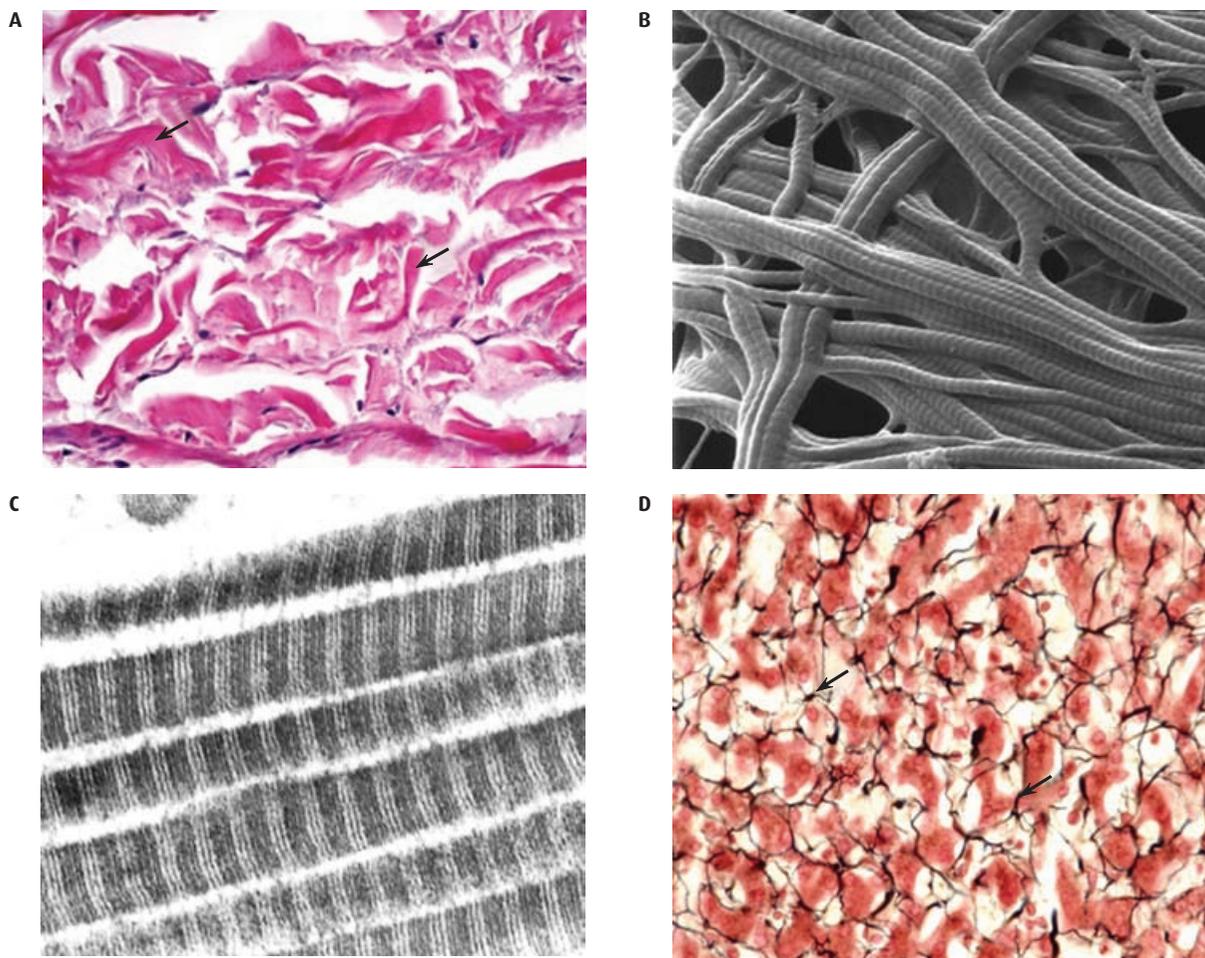
Tipo VII: forma pequeños agregados conocidos como **fibrillas de fijación** que sujetan los haces de fibras de colágena tipos I y III subyacentes a la lámina basal.

Síntesis de las fibras de colágena

Cada cadena α se sintetiza a partir de un ARNm independiente, que traducen ribosomas adheridos al retículo endoplásmico rugoso, ya que la cadena polipeptídica naciente presenta un péptido de señal que la dirige hacia el retículo endoplásmico rugoso. La secuencia de aminoácidos de cada cadena α consiste en repeticiones Gly-X-Y, en las cuales Gly es el aminoácido glicina, la prolina se encuentra en la posición X y la hidroxiprolina en la Y; debido a su estructura anular, estos aminoácidos estabilizan la conformación helicoidal de las cadenas polipeptídicas (fig. 3-9A y B).

La cadena traducida se denomina **preprocolágena** y se encuentra en la luz del retículo endoplásmico rugoso. Estos precursores presentan también otros aminoácidos en sus extremos amino y carboxilo terminales, denominados **péptidos de extensión** o **propéptidos**, que evitan la polimerización de la colágena en el interior de la célula.

Algunos de los residuos de prolina (y lisina) de la preprocolágena se hidroxilan y glucosilan en la luz del retículo endoplásmico y a continuación las cadenas individuales se vinculan y forman una triple hélice a manera de una cuerda de aproximadamente 300 nm de largo y 1.5 nm de diámetro llamada **procolágena**. Los grupos hidroxilo de la hidroxiprolina forman enlaces de hidrógeno entre las cadenas, lo que contribuye a estabilizar la triple hélice; en seguida, las moléculas de



† **Figura 3-8.** **A.** Fotomicrografía de la piel que muestra haces de fibras de colágena con tinción acidófila (flechas). H y E. **B.** Micrografía de haces de fibras de colágena en la que se reconoce un patrón estriado. Microscopia electrónica de barrido. **C.** Micrografía de fibras de colágena que muestra la periodicidad de 64 nm. Microscopia electrónica de transmisión. **D.** Fotomicrografía de hígado; destacan las fibras reticulares de color oscuro (flechas). Método de Bielschowvsky.

procolágena se desplazan al aparato de Golgi desde donde se secretan al espacio extracelular, punto donde se eliminan los péptidos de extensión por la acción de peptidasas y se forman las unidades de **tropocolágena**, que al ensamblarse dan lugar a las **fibrillas de colágena** (fig. 3-9C).

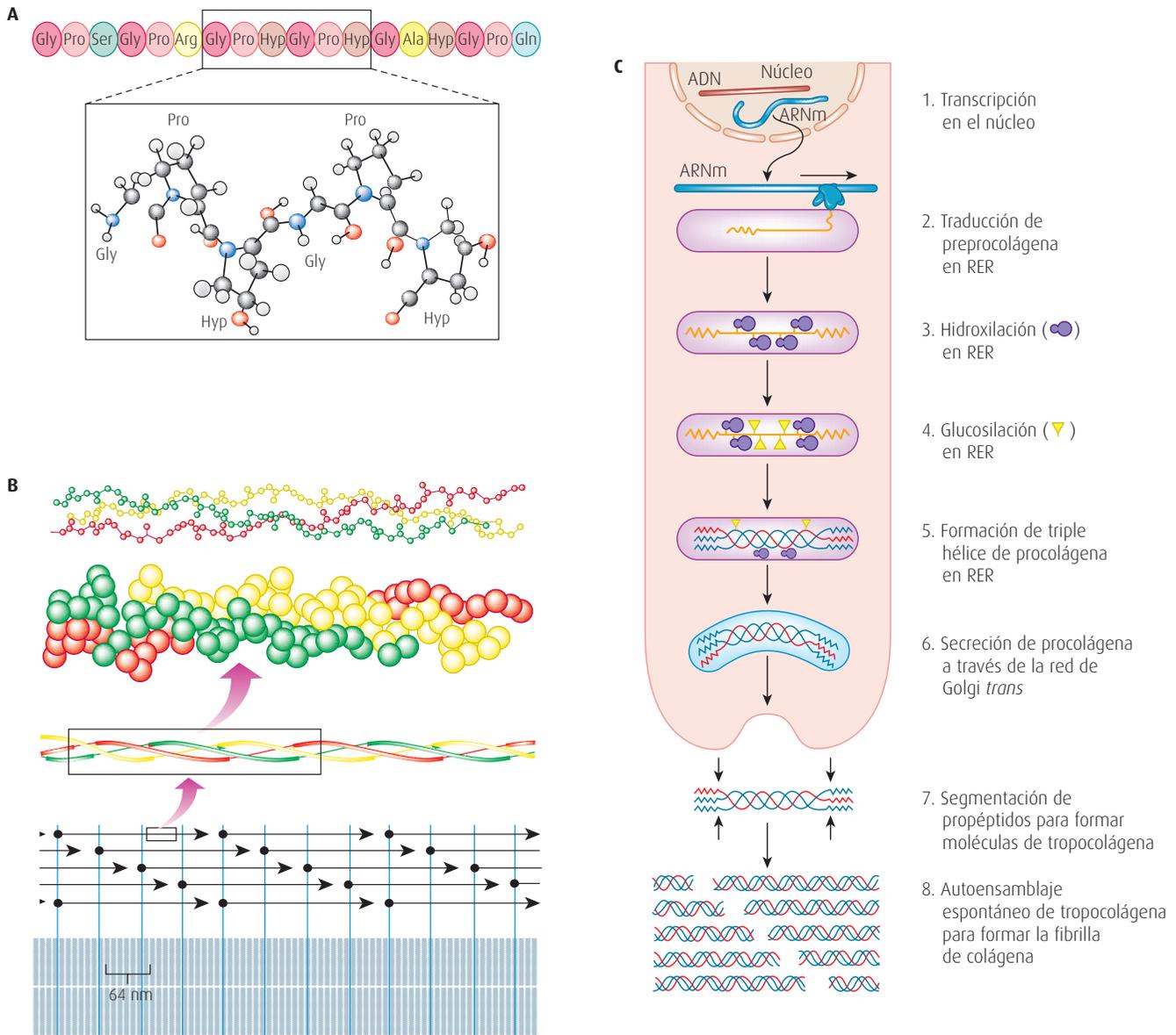
Diversas condiciones, como deficiencias de oxígeno, hierro, ácido ascórbico o vitamina C, inhiben la hidroxilación de la prolina, lo que da lugar a que las preprocolágenas no hidroxiladas se degraden en la célula. En las personas con deficiencia de vitamina C, aparece una enfermedad conocida como **escorbuto**, reconocible porque la piel y los vasos sanguíneos se vuelven extremadamente frágiles. Los pacientes que la presentan tienen además mala cicatrización de las heridas, hemorragias de la mucosa bucal, tumefacción de las encías y aflojamiento de los dientes, entre otros signos característicos.

Fibras elásticas

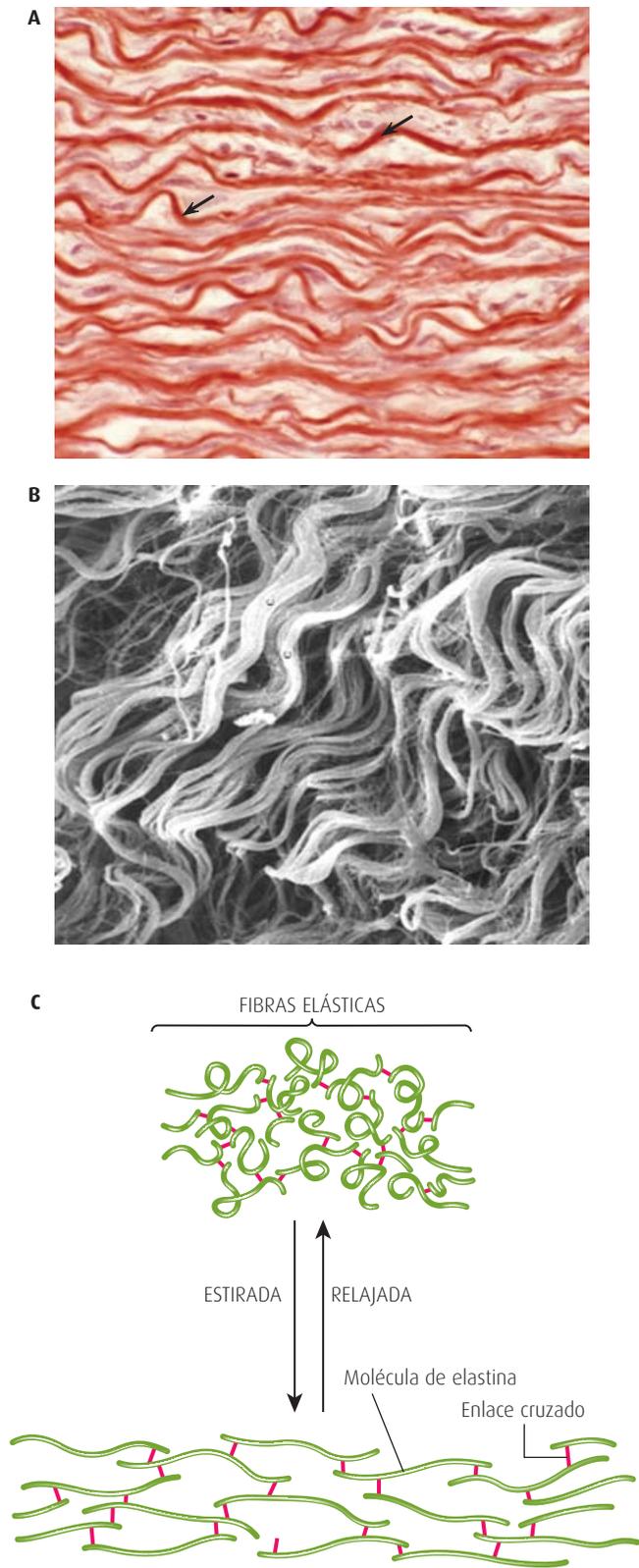
Estas fibras son más delgadas, largas y ramificadas que la colágena en el tejido conectivo laxo, pero pueden formar

haces más densos en los ligamentos y en las láminas fenestradas de las arterias. En preparados en fresco, no coloreados, las fibras elásticas se visualizan como filamentos muy finos (0.2 a 1 μm de diámetro) de gran refringencia y de color amarillento. Sólo son observables si se encuentran en grandes cantidades o cuando son gruesas, por ejemplo en el ligamento amarillo de la columna vertebral. Las fibras elásticas pueden colorearse de forma selectiva en los cortes histológicos, con resorcina-fucsina, con lo que adquieren una coloración violeta oscura; con orceína se tiñen de rojo oscuro (fig. 3-10A); y con el método de Verhoff se observan de color oscuro.

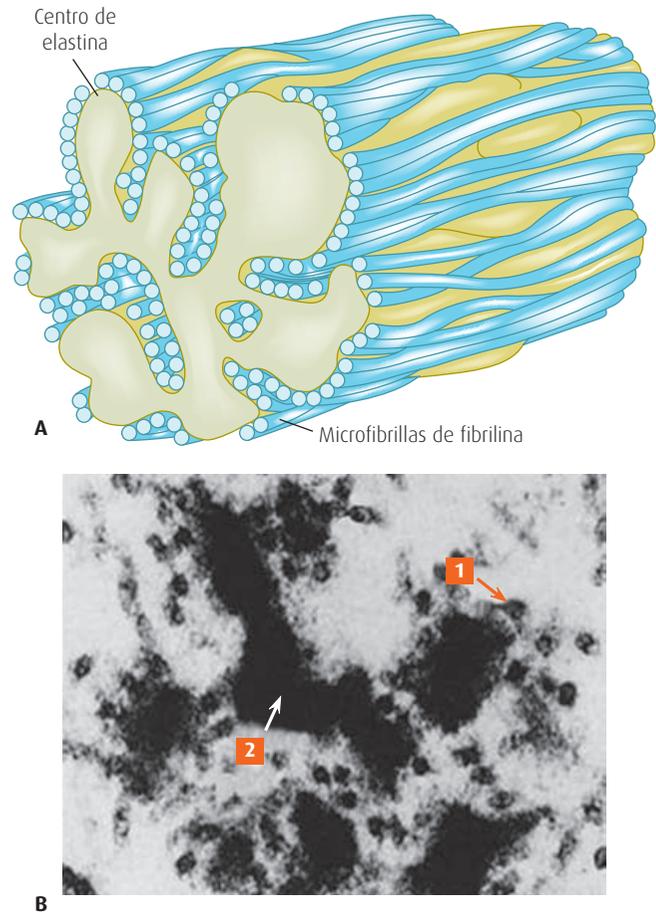
En los ligamentos elásticos las fibras están dispuestas paralelamente y son más gruesas (con un diámetro de 5 a 15 μm) que en el tejido conectivo laxo. También se presentan como haces en las paredes arteriales (fig. 3-10B) donde las sintetizan los fibroblastos y las células musculares lisas. Para poder desempeñar su función, los tejidos como la piel, los vasos sanguíneos y los pulmones requieren gran elasticidad, por lo que una extensa red de fibras elásticas en la matriz



† **Figura 3-9.** A. Esquema de la secuencia de aminoácidos de una cadena α . B. Esquema de la organización de las cadenas α en la triple hélice y el ensamble escalonado de las tropocolágenas; en la parte inferior se muestra un esquema de una fibra que muestra la periodicidad de 64 nm. C. Esquema de la síntesis de las fibras de colágena.



† **Figura 3-10.** A. Fotomicrografía de la pared de la aorta que muestra fibras elásticas; obsérvese el aspecto ondulado (flechas). Orceína. B. Micrografía de haces de fibras elásticas. Microscopía electrónica de barrido. C. Esquema que muestra el mecanismo de estiramiento y relajación de las fibras elásticas.



† **Figura 3-11.** A. Esquema de los componentes de una fibra elástica. B. Micrografía de una fibra elástica que muestra las microfibrillas de fibrilina (1) y el centro electrodenso de elastina (2). Microscopía electrónica de transmisión.

extracelular de estos tejidos les proporciona la capacidad necesaria de recuperarse tras una distensión transitoria.

El principal componente de las fibras elásticas es la **elastina**, una proteína de 70 000 Da que, al igual que la colágena, es rica en prolina y glicina, y también contiene los aminoácidos poco frecuentes **desmosina** e **isodesmosina**. Estos dos aminoácidos forman enlaces cruzados entre las moléculas de elastina y les confieren un grado elevado de elasticidad a las fibras, al punto de que pueden estirarse hasta cerca de 150% de sus longitudes en reposo. Después del estiramiento las fibras elásticas vuelven a su longitud inicial (fig. 3-10C).

El centro de las fibras elásticas se compone por elastina y está rodeada por una vaina de microfibrillas de **fibrilina** (fig. 3-11A y B), cada una de las cuales tiene un diámetro aproximado de 120 nm. Durante la formación de fibras elásticas se elaboran primero las microfibrillas y a continuación se deposita elastina.

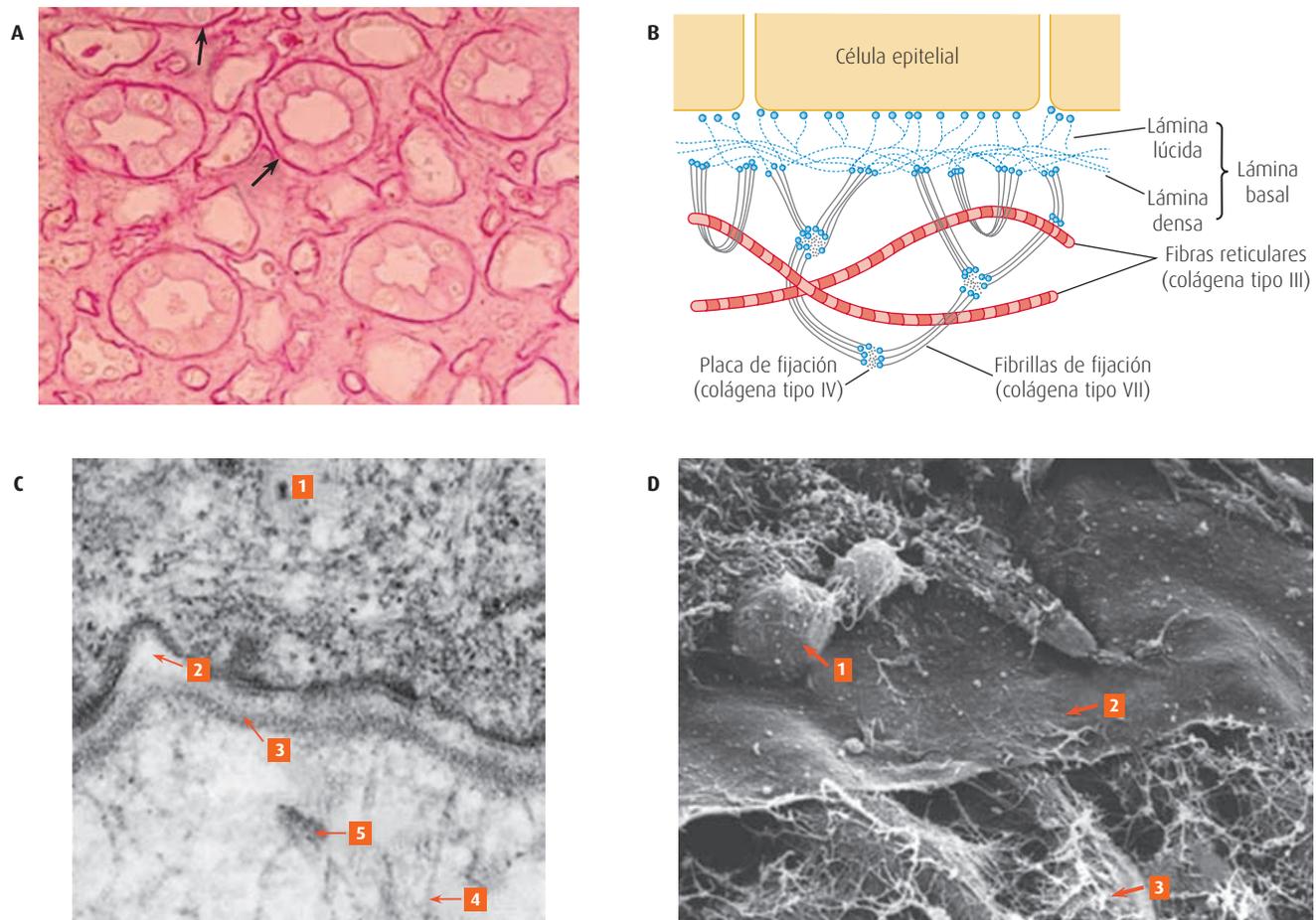
El **síndrome de Marfan** es una enfermedad causada por una mutación en el gen *FBNI* del cromosoma 15, que determina la estructura de la fibrilina, por lo que las fibras elásti-

cas son anormales. Esto puede ocasionar la rotura de paredes arteriales, formación de aneurismas, megalocórnea, aracnodactilia, entre otras alteraciones.

Membrana basal

La interfaz entre el epitelio y el tejido conectivo está ocupada por una región acelular y estrecha llamada **membrana basal**, que se tiñe bien con la reacción de PAS (fig. 3-12A) y con tinciones histológicas que identifican a los GAG. Existe una estructura similar a la membrana basal denominada **lámina externa**, que rodea a las células musculares lisas y esqueléticas, los adipocitos y las células de Schwann. Con el empleo del microscopio electrónico de transmisión se observan con claridad los constituyentes principales de la membrana basal, que se pueden dividir en dos:

- La **lámina basal**, que elabora las células epiteliales.
- La **lámina reticular**, que elabora las células del tejido conectivo.



† **Figura 3-12.** A. Fotomicrografía de riñón que muestra la positividad a los glucosaminoglucanos de la membrana basal (flechas). Ácido peryódico de Schiff (PAS). B. Esquema de los componentes de la membrana basal. C. Micrografía de la membrana basal de una célula epitelial (1), lámina lúcida (2), lámina densa (3), lámina reticular (4), placas de fijación (5). Microscopía electrónica de transmisión. D. Micrografía de la membrana basal de células epiteliales (1), lámina densa de la lámina basal (2) y tejido conectivo (3). Microscopía electrónica de barrido.

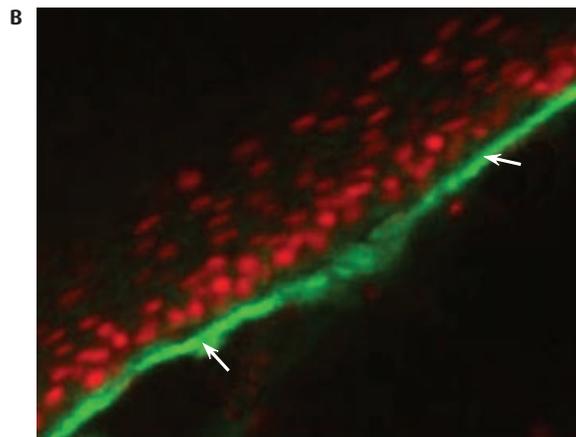
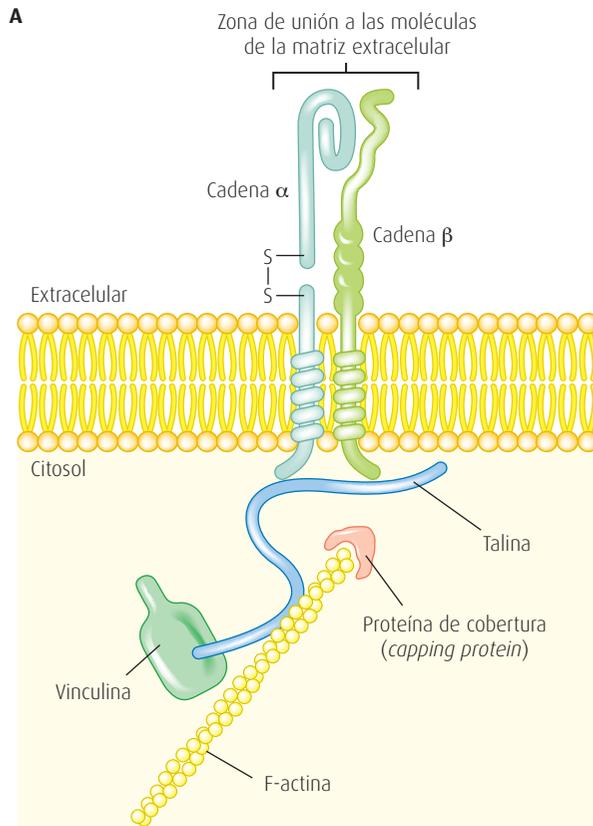


Figura 3-13. A. Esquema que muestra la localización de la integrina, las subunidades que la integran y los sitios de unión intracelular. B. Fotomicrografía de la piel que revela la positividad para la integrina $\alpha 3 \beta 1$ (flechas). Inmunofluorescencia.

Lámina basal

Las imágenes de la lámina basal mediante microscopía electrónica de transmisión ponen de manifiesto sus dos regiones (fig. 3-12B):

1. **Lámina lúcida.** Es una región electrolúcida de alrededor de 50 nm de espesor que se localiza justamente por debajo del epitelio. Consiste sobre todo de glicoproteínas

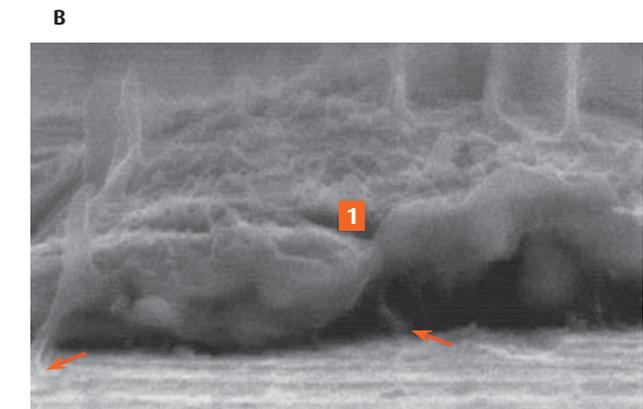
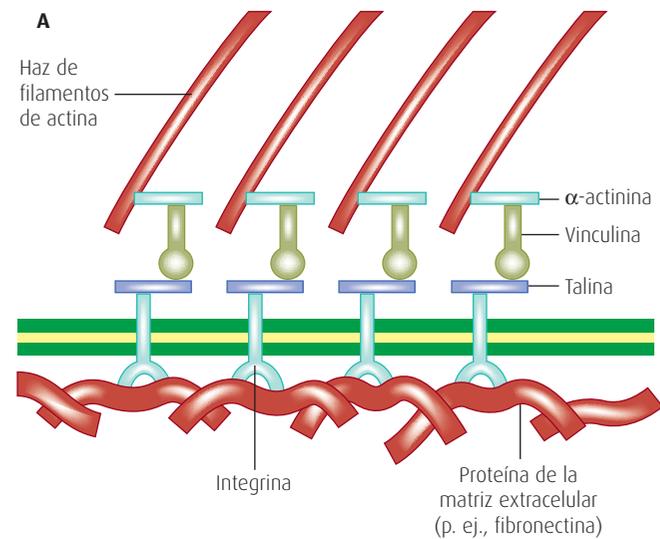
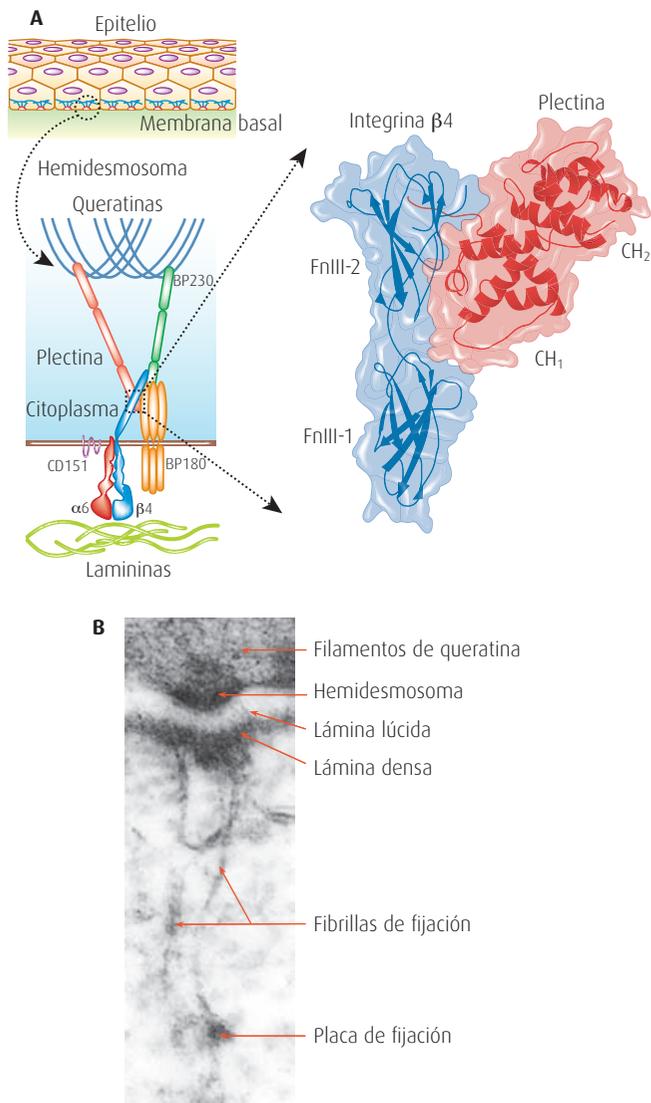


Figura 3-14. A. Esquema de una adhesión focal y las proteínas y filamentos que la forman. B. Micrografía de un fibroblasto (1) en cultivo en la que se observan las prolongaciones citoplasmáticas y las adhesiones focales para su migración (flechas). Microscopía electrónica de barrido.

extracelulares, como laminina y entactina, además del glucosaminoglucano perlecano y una porción de las proteínas transmembranales integrinas, que en su región intracelular se unen al citoesqueleto para fijar las células epiteliales.

2. **Lámina densa.** Es la región electrodensa de alrededor de 50 nm de espesor que se localiza en un plano más profundo respecto de la lámina lúcida. Esta capa consiste en particular en una malla de colágena tipo IV, además de colágena tipo VII. La lámina densa está cubierta en ambos lados por perlecano.

La lámina basal funciona como filtro molecular y como un apoyo firme para el epitelio suprayacente. La función de filtración se debe a la malla entretejida que forma la colágena de tipo IV con poros de tamaño específico; las cargas negativas del sulfato de heparán también restringen el paso de moléculas de carga negativa.

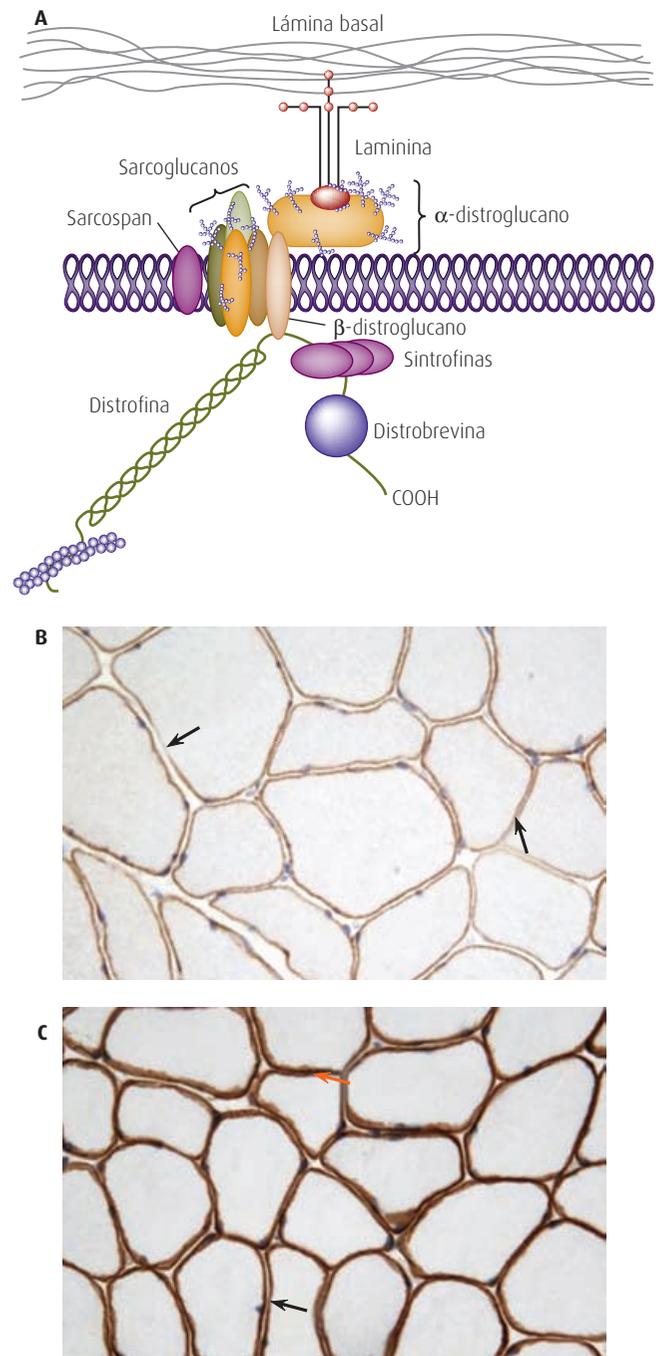


† **Figura 3-15.** A. Esquema que muestra un hemidesmosoma y los elementos que lo integran. B. Micrografía de un hemidesmosoma, su unión con las proteínas y fibras de la membrana basal y el tejido conectivo subyacente. Microscopía electrónica de transmisión.

Algunas funciones adicionales de la lámina basal son: dirigir la migración de las células a lo largo de su superficie durante la etapa embrionaria y la reepitelización durante la reparación de las heridas. En los músculos, la lámina externa favorece el restablecimiento de las uniones neuromusculares durante la regeneración de los nervios motores.

Lámina reticular

Los fibroblastos elaboran esta capa de espesor variable según sea el grado de las fuerzas de fricción que recibe el epitelio suprayacente; está compuesta por colágenas de los tipos I y III. Esta capa se encuentra entre la lámina basal y el tejido conectivo subyacente. Es muy gruesa en la piel y muy delga-



† **Figura 3-16.** A. Esquema que muestra las proteínas intracelulares y extracelulares de una fibra muscular y la lámina externa, respectivamente. B. Fotomicrografía de músculo esquelético que muestra la positividad para α-distroglucano. Inmunohistoquímica. C. Fotomicrografía de músculo esquelético que muestra la positividad para α-sarcoglucano (flechas). Inmunohistoquímica.

da por debajo del epitelio de los tabiques interalveolares del pulmón.

Las fibras de colágena de los tipos I y III interaccionan con las placas de fijación de la colágena tipo IV y con las fibrillas de fijación de la colágena tipo VII y se fijan a ellas

(fig. 3-12C). Asimismo, los grupos básicos de las fibras de colágenas forman enlaces con los grupos ácidos de los GAG que rodean a la lámina densa y con la fibronectina de la lámina lúcida, lo cual hace más estable la fijación de la lámina basal a la lámina reticular y al tejido conectivo subyacente (fig. 3-12D).

Integrinas y distroglucanos

Las **integrinas** son una familia de más de 24 proteínas transmembranales distintas entre sí, pero que realizan funciones semejantes a los receptores de la membrana celular, ya que forman **enlaces con ligando**. Sin embargo, a diferencia de los receptores, son mucho más numerosas y sus regiones citoplasmáticas se encuentran fijadas al citoesqueleto; sus ligandos no son moléculas de señalamiento, sino miembros estructurales de la matriz extracelular, como colágena, laminina y fibronectina.

En términos estructurales, las integrinas son heterodímeros (~25 000 Da) compuestos por cadenas glucoproteínicas α y β (se han descrito alrededor de 18 subunidades α y ocho subunidades β) (fig. 3-13A), cuyos extremos carboxilo están enlazados con la **talina** y **actinina α** del citoesqueleto y, debido a que lo unen con macromoléculas de la matriz extracelular, a las integrinas también se las conoce como **enlazadores transmembranales** (fig. 3-13B).

La cadena α de la molécula de integrina fija Ca^{2+} o Mg^{2+} , cationes divalentes necesarios para la conservación de la fijación apropiada con el ligando.

Las integrinas funcionan de manera importante en la conservación de las **adhesiones focales** (fig. 3-14A); estas estructuras son necesarias para la fijación de células como los fibroblastos con la matriz extracelular (fig. 3-14B); las adhesiones focales también favorecen la migración celular. En las adhesiones focales, los filamentos de actina del citoesqueleto se fijan a la subunidad β de las integrinas con la ayuda de proteínas como α -actinina, vinculina y talina.

Otra función de las integrinas es su participación en la formación de **hemidesmosomas** (fig. 3-15A y B), lo cual ocurre cuando la integrina $\alpha 6 \beta 4$ interacciona con los filamentos intermedios intracelulares a través de proteínas como la plectina y BP230. En el dominio extracelular, la integrina se une con la laminina, de manera que la célula se fija con la matriz extracelular; esta fijación se ve reforzada por la proteína PB180 que une a la colágena tipo XVII.

En la **lámina externa** que rodea a las células musculares se encuentra otro receptor que funciona de manera similar a las integrinas; se trata de una familia de proteínas transmembranales denominadas **distroglucanos** (fig. 3-16A y B); éstas se unen a un complejo de proteínas específicas para músculos cardíaco y esquelético llamadas **sarcoglucanos** (fig. 3-16C); el complejo de distroglucanos también se une a proteínas intracelulares como **sintrofina** y **distrobrevina**. Una unión importante es la que realizan el distroglucano α con la laminina y el distroglucano β con la **distrofina**. Una mutación en la distrofina causa la **distrofia muscular de Duchenne**.

