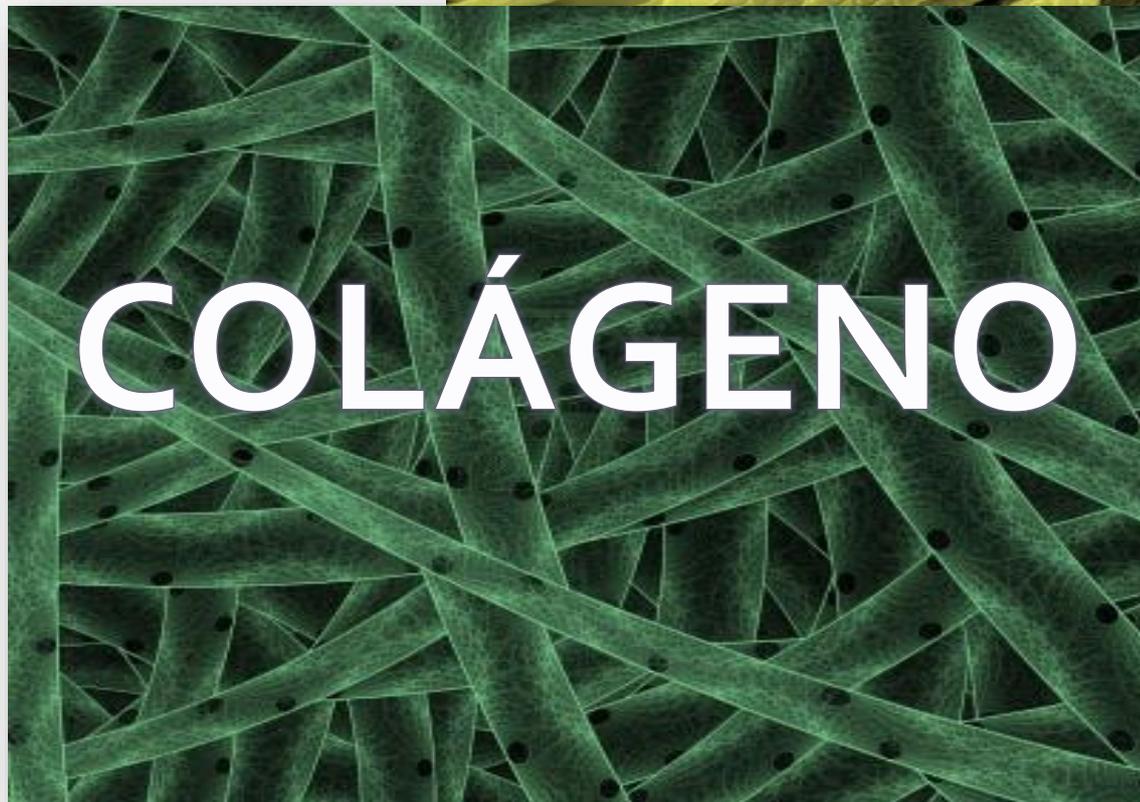
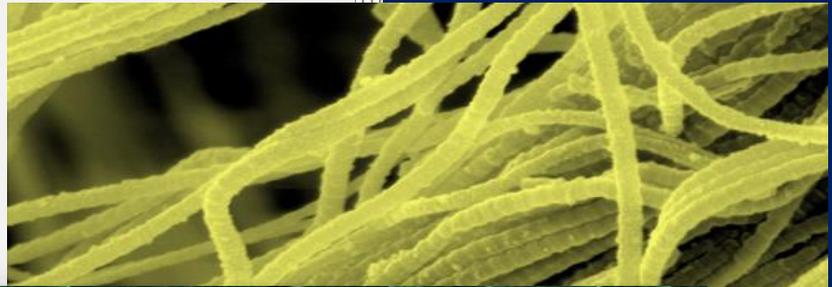


UNIVERSIDAD DE LA INTEGRACIÓN DE LAS AMERICAS
FACULTAD DE SALUD
CARRERA DE MEDICINA



COLÁGENO

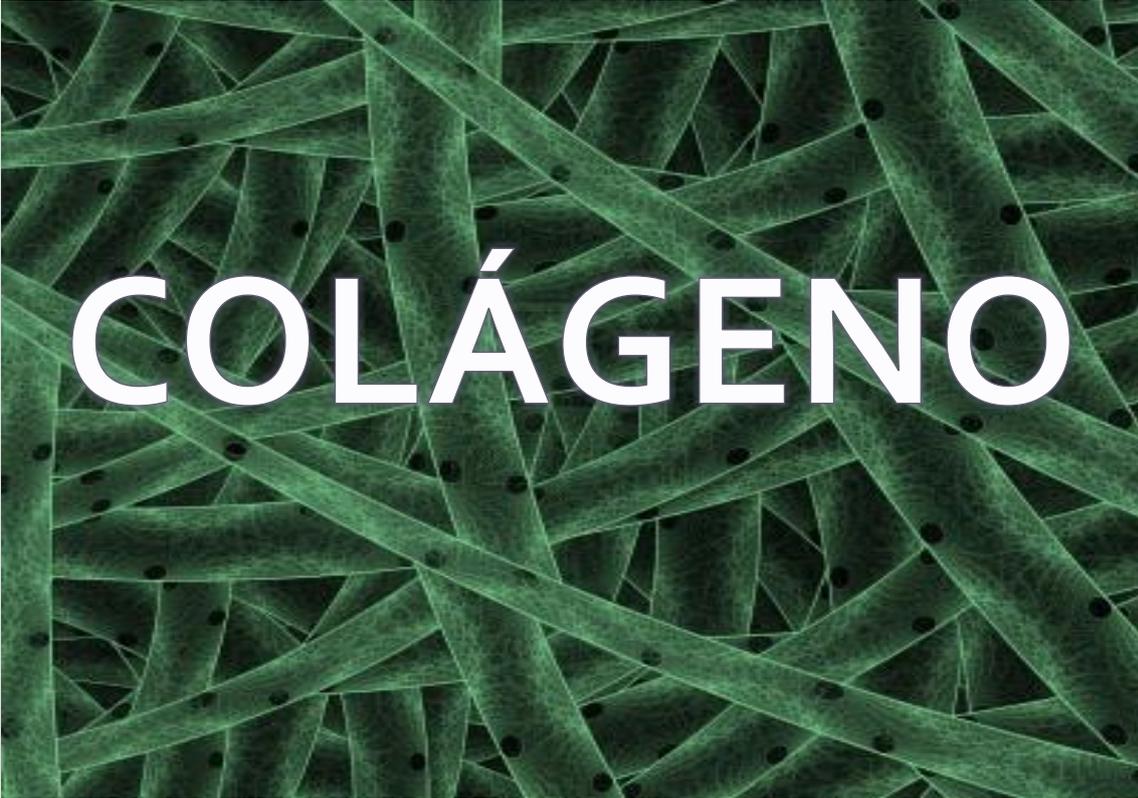
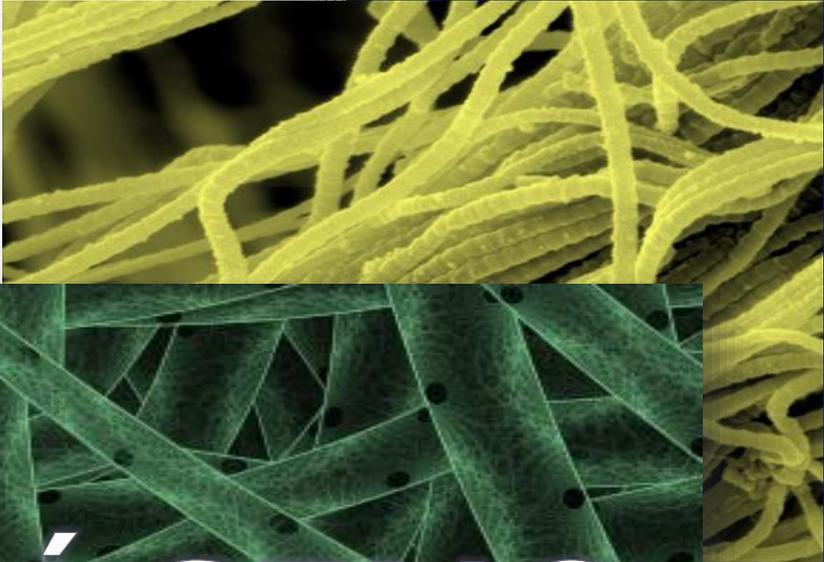
Ciudad del Este

Alto Paraná

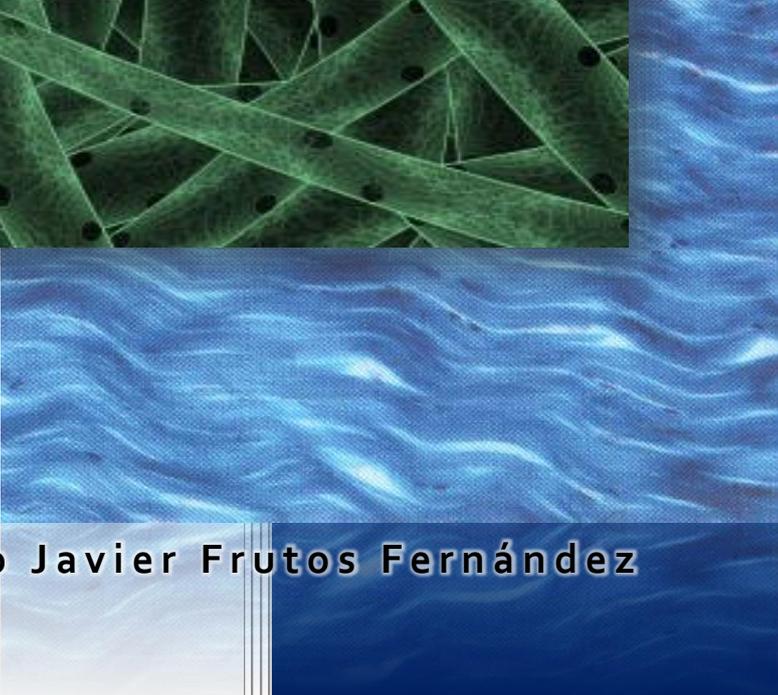
Paraguay

2022

UNIVERSIDAD DE LA INTEGRACIÓN DE LAS AMERICAS
FACULTAD DE SALUD
CARRERA DE MEDICINA



COLÁGENO



Autor: Dr. Pablo Javier Frutos Fernández



Universidad de la Integración de las Américas
Facultad de Salud

Cátedra de Histología Médica

Jefe de cátedra: Dr. Pablo Frutos

COLÁGENO

Pablo Javier Frutos Fernández

Ciudad del Este, Paraguay

2022

Dedico este trabajo a mi familia por el apoyo constante y los consejos que me brindan para que pueda seguir un camino lleno de éxito.

Agradezco a la familia UNIDA por darme la oportunidad de formar parte del plantel docente de tan prestigiosa institución y poder así compartir mis conocimientos con la comunidad educativa.

“Nunca llegarás a tu destino si te detienes a arrojar piedras a cada perro que te ladre”

Winston Spencer Churchill - Político inglés

PRÓLOGO

El presente trabajo es el resultado de una exhaustiva investigación bibliográfica acerca del **colágeno**; una sustancia naturalmente presente en el cuerpo humano, compuesta por una estructura especial de aminoácidos que está presente en todos de los tejidos del cuerpo.

Mi interés por desarrollar este tema radica en la importancia del papel que desempeña el colágeno como componente vital de la matriz extracelular, pues gracias al colágeno están aseguradas la cohesión, la elasticidad y la regeneración de todos los tejidos y órganos del cuerpo.

El colágeno se encuentra concentrado en gran parte de la piel, los huesos, los tendones y en el cartílago donde juega un rol importantísimo en la integridad de los tejidos conjuntivos de las articulaciones.

Este material enfatiza las características histológicas, la síntesis de formación, función y tipos de colágeno que existen en la actualidad.

ÍNDICE

	<i>Página</i>
Introducción	1
1. Matriz Extracelular	2
2. La superfamilia de los colágenos	3
3. Aspectos de las fibras de colágeno	7
4. Estructura y Características	10
5. Biosíntesis	16
<i>5.1 Acontecimientos Intracelulares</i>	16
<i>5.2 Acontecimientos extracelulares</i>	18
<i>5.3 Fibrillas colágenas formadas por más de un tipo de colágeno</i>	20
<i>5.4 Células productoras de moléculas de colágeno</i>	22
6. Degradación del colágeno	23
7. Tipos de colágenos en la actualidad	25
8. Los genes de los colágenos	27
9. Enfermedades relacionadas con el colágeno	28
<i>9.1 El Síndrome de Ehlers-Danlos</i>	28
<i>9.2 El Síndrome de Alport</i>	29
<i>9.3 Epidermólisis ampollar</i>	29
<i>9.4 Escorbuto</i>	30
<i>9.5 Enfermedad de Menkes</i>	30
Conclusión	33
Bibliografía	35

INTRODUCCIÓN

Las colágenas son una familia de glucoproteínas fibrosas que están presentes en las matrices extracelulares de los tejidos conjuntivos y constituyen más del 25% de la masa proteínica en el organismo humano. Las funciones que emplean estas fibras en el organismo son la de poder dar fuerza, flexibilidad y resistencia a los tejidos.

En el microscopio óptico, se pueden observar a las fibras colágenas en color rosa con la tinción de hematoxilina y eosina, de color azul utilizando la técnica tricrómica de Mallory o verde usando la técnica de Mason. En la microscopia electrónica de transmisión se observan las fibras con estriaciones transversales y es factible identificar un patrón de bandas que tienen una periodicidad de 68 nm.

El precursor de la molécula de colágeno se produce sobre todo en los fibroblastos, las células que se encuentran en varios tipos de tejido conectivo, también en las células de los músculos lisos y células epiteliales. En la actualidad se han identificado 27 tipos de colágeno y se los designan con los números romanos del I al XXVII, de acuerdo con la cronología de su descubrimiento. Cada tipo se limita a sitios particulares del cuerpo, pero a menudo hay dos o más tipos distintos juntos en la misma matriz extracelular.

Enfermedades como la artritis reumatoidea, la osteoporosis, la displasia de Kniest, síndrome de Alport y síndrome de Kindler son causadas por la deficiencia o anomalías en la producción de colágenos.

1. Matriz extracelular

Muchos tipos de células animales están rodeados por una matriz extracelular (MEC), una red organizada de materiales extracelulares que se encuentra más allá de la proximidad inmediata de la membrana plasmática. La MEC es más que material inerte de empaque o pegamento inespecífico que mantiene las células unidas; a menudo posee un papel regulador clave para determinar la forma y las actividades de la célula ⁽¹⁾.

Una de las matrices extracelulares mejor definidas es la membrana basal (o lámina basal), una hoja de 50 a 200 nm de grosor ⁽¹⁾.

A diferencia de la mayoría de las proteínas presentes dentro de las células que son moléculas compactas y globulares, las de la matriz extracelular casi siempre son fibrosas y extendidas. En el espacio extracelular, estas proteínas pueden disponerse por sí mismo en una red tridimensional interconectada (fig. 1) ⁽¹⁾.

Entre sus diversas funciones, las proteínas de la MEC sirven como andamios, vigas, cables y pegamento. Una de las moléculas más importantes y ubicuas de la MEC es la glucoproteína colágena ⁽¹⁾.

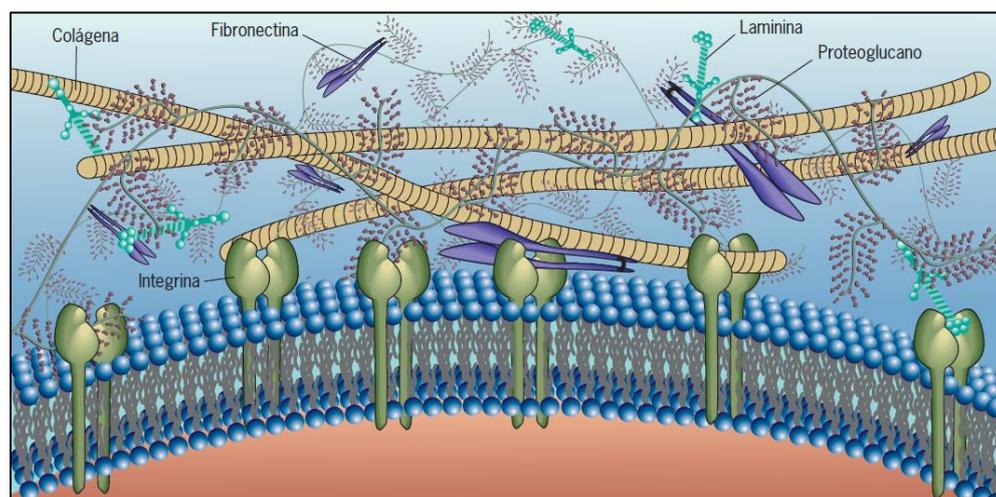


Figura 1. Revisión de la organización macromolecular de la matriz extracelular. Fuente: Karp G. *Biología Celular y Molecular*. 4ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005

2. La superfamilia de los colágenos

Las colágenas son una familia de glucoproteínas fibrosas que están presentes en las matrices extracelulares. Se hallan en todo el reino animal y se distinguen por su gran fuerza tensil, es decir, que resisten el estiramiento. Se estima que una fibra de colágena de 1 mm de diámetro es capaz de mantener suspendido un peso de 10 kg sin romperse ⁽¹⁾.

Además, esta familia de glucoproteínas son las proteínas individuales más abundante en el cuerpo humano (representa más de 25% de todas las proteínas) ⁽¹⁾. Están especialmente distribuidas en piel, huesos, tendones y cartílagos ⁽³⁾. El colágeno es insoluble en agua y difícil de digerir por las enzimas del tracto gastrointestinal. Sometido a agua en ebullición se transforman en gelatina, soluble y digerible ⁽³⁾.

Estas fibras están formadas originalmente por tres cadenas polipeptídicas α que se enroscan para formar una triple hélice (fig. 2 y fig. 3) ⁽⁵⁾. Además, unidos a la hélice hay sacáridos, por la cual al colágeno se la clasifica como una glucoproteína. Existen 42 tipos de cadena α codificadas por genes diferentes que se pueden combinar de distintas maneras dando lugar a los 27 tipos de colágeno conocidos que se identifican con números romanos de acuerdo con la cronología de su descubrimiento (cuadro 1). Sin embargo, los principales tipos de colágeno son los primeros cuatro, ya que juntos forman alrededor del 90% de todo el colágeno del organismo. El colágeno de tipo I se encuentra sobre todo en hueso, tejido conjuntivo propiamente dicho, tendones y ligamentos. El colágeno de tipo II es muy abundante en cartílago, el colágeno III es el constituyente de las fibras reticulares y el colágeno tipo IV se encuentra en las láminas basales que le dan sostén al tejido epitelial (fig. 5) ⁽⁵⁾.

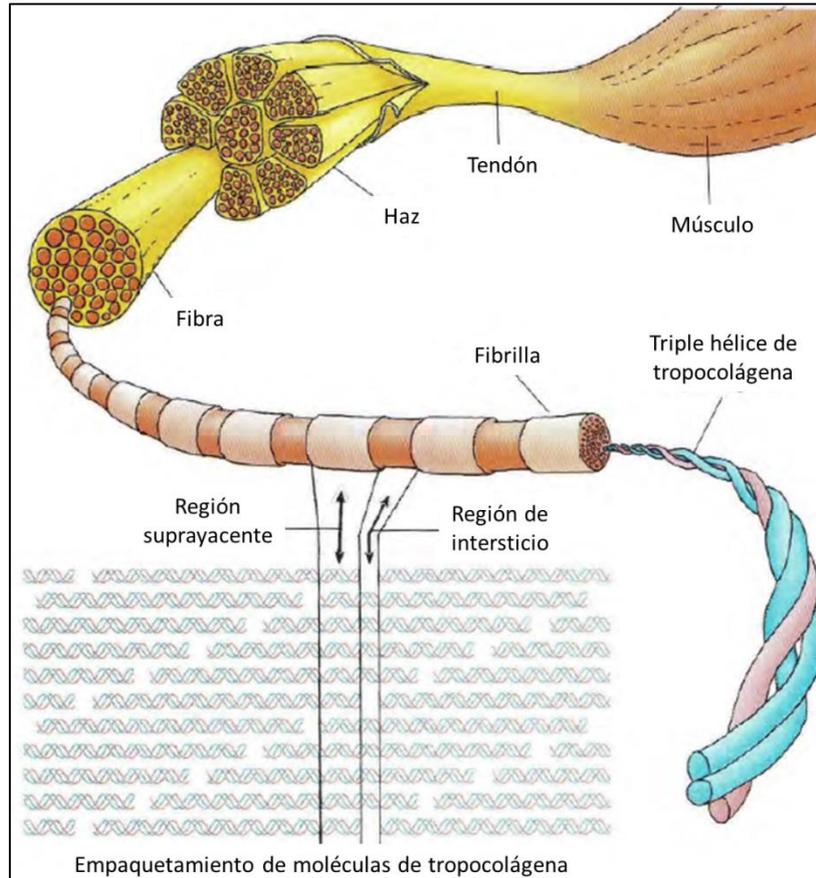


Figura 2. Esquema de los componentes de una fibra de colágeno. La disposición ordenada de las moléculas de tropocolágeno da lugar a las regiones de intersticio y superpuesta que explican las bandas transversales de 67 nm de la colágena tipo I. Fuente: Gartner L, Hiatt J. Texto Atlas de Histología. 2ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2002

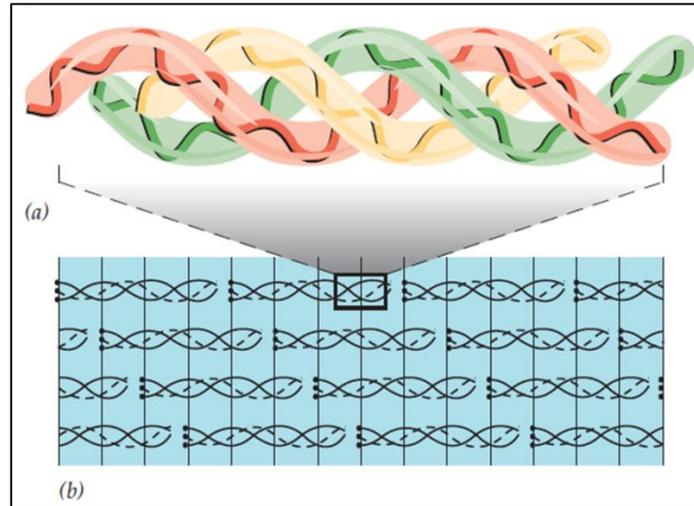


Figura 3. La estructura de la colágena I. Esta figura muestra varios niveles de organización de la colágena. a) La molécula de colágena (o monómero) es una triple hélice compuesta por tres cadenas helicoidales alfa. Algunos tipos de colágena contienen tres cadenas alfa idénticas, por lo que son homotrímeros, en tanto que otras son heterotrímeros que tienen dos o tres cadenas distintas. Cada molécula de colágena I mide 295 nm de largo. b) Las moléculas de colágena se alinean en hileras en las que las moléculas de una fila están escalonadas respecto de la hilera contigua. Un haz de moléculas de colágena, como el que se muestra, forma una fibra de colágena. La disposición escalonada de moléculas produce bandas (líneas negras horizontales en la ilustración) a través de la fibra que se repiten cada 67 nm (iguales a la longitud de la hendidura entre moléculas más la superposición). Fuente: Karp G. *Biología Celular y Molecular*. 4ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005

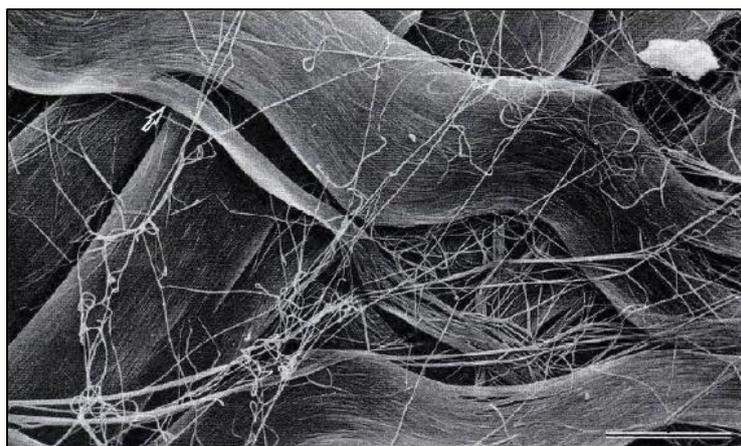


Figura 4. Fotomicrografía electrónica de barrido de haces de fibra de colágena del epineurio del nervio ciático de una ratona. Fuente: Gartner L, Hiatt J. *Texto Atlas de Histología*. 2ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2002

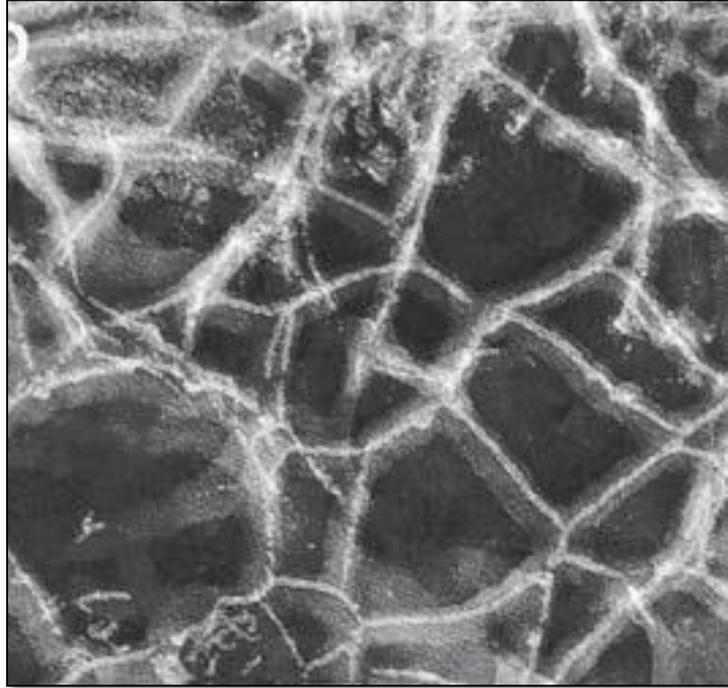


Figura 5. La red de colágena tipo IV de la membrana basal. Micrografía electrónica de una membrana basal de tejido amniótico humano que se extrajo con una serie de soluciones salinas para retirar los materiales distintos de la colágena. El tratamiento deja una red extensa, ramificada y poligonal de hebras que forman una celosía irregular. La evidencia indica que esta celosía consiste en moléculas de colágena tipo IV entrelazadas entre sí en una estructura tridimensional compleja. Fuente: Karp G. *Biología Celular y Molecular*. 4ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005

3. Aspectos de las fibras de colágeno

Las grandes acumulaciones de fibras de colágena aparecen de color blanco brillante en un individuo vivo; en consecuencia, los haces de fibra de colágena también se denominan fibras blancas ⁽⁵⁾. Cuando se tiñen con hematoxilina y eosina, aparecen como haces de fibras de color rosa, largas y onduladas ⁽⁵⁾. También se pueden colorear con el azul de anilina, utilizado en la técnica tricrómica de Mallory para tejido conjuntivo, o con el verde luz, usado en la técnica de Masson (fig. 6) ⁽²⁾. El grosor de las fibras es variable, de 1 a 10 μ m y están compuestas por fibras más delgadas, denominadas fibrillas ⁽⁷⁾. Cuando las fibrillas colágenas teñidas con osmio u otros metales pesados se examinan con el microscopio electrónico de transmisión (MET) exhiben una secuencia de bandas transversales espaciadas que se repiten cada 68 nm en toda su longitud (fig. 7). Este modelo o patrón regular de bandas también puede verse en la superficie de las fibrillas colágenas cuando se las examina en el microscópico de fuerza atómica (fig. 8). El patrón de bandas es un reflejo de las estructuras en subunidades de la fibrilla y, específicamente, el tamaño y la forma de la molécula de colágeno y de la disposición de las moléculas que forman la fibrilla ⁽²⁾. En los tejidos inmaduros o embrionarios el diámetro de las fibrillas puede no ser mayor que 15 a 20 nm. En el tejido conjuntivo denso modelado de los tendones o de otras estructuras sujetas a una tensión considerables las fibrillas colágenas miden hasta 300 nm de diámetro ⁽²⁾.

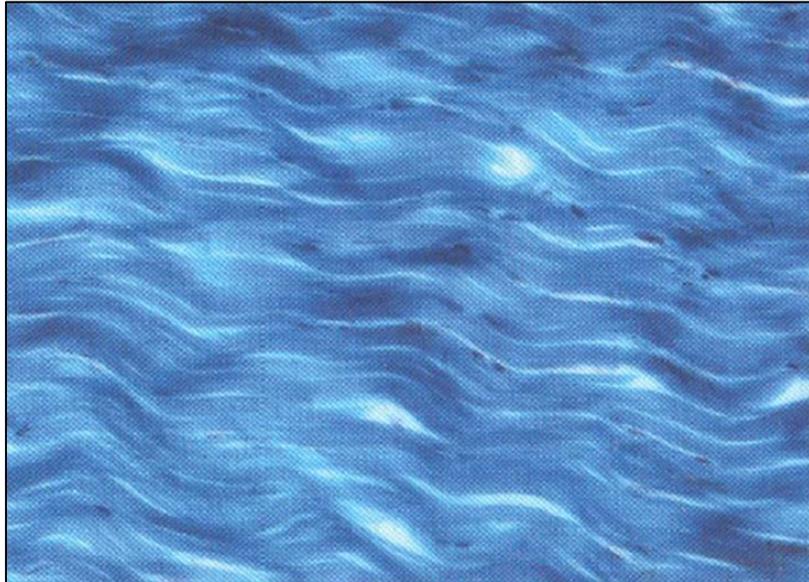


Figura 6. Tendón teñido con Masson, donde se observa tejido conjuntivo denso regular con abundantes fibras de colágeno en disposición paralela. Fuente: Fortoul T, Castell A. *Histología y Biología Celular*. 1ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010

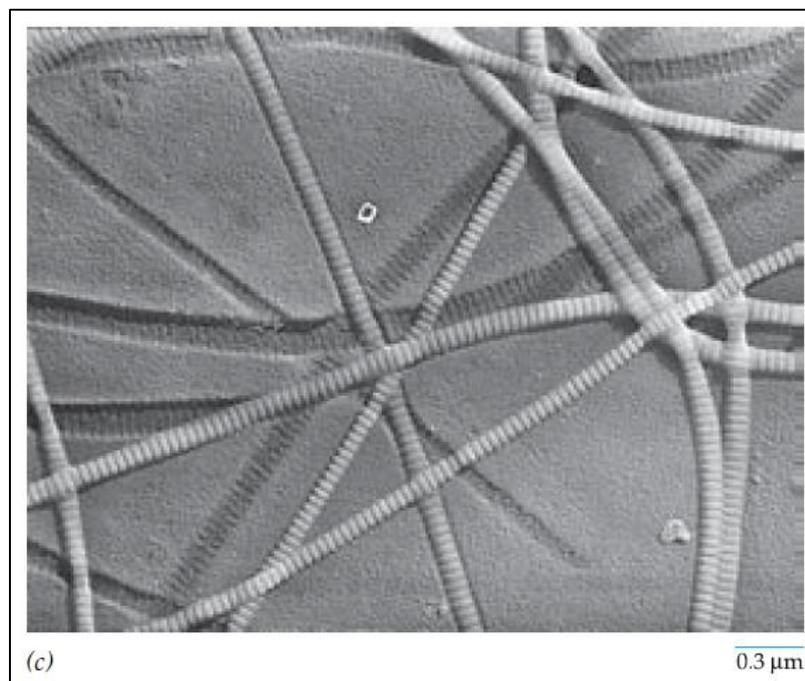


Figura 7. La estructura de la colágena I. Micrografía electrónica de las fibras de colágena humana después de sombreado metálico. El patrón de bandas de las fibras refleja el patrón de bandas de las fibrillas que la forman. Fuente: Karp G. *Biología Celular y Molecular*. 4ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005



Figura 8. Fibrillas colágenas en tejido conjuntivo denso modelado. Esta imagen de fibras de colágeno tipo I en el tejido conjuntivo, obtenida en el microscopio de fuerza atómica, permite ver el modelo de bandas transversales en la superficie de las fibrillas. Obsérvese la orientación desordenada de las fibrillas colágenas que están superpuestas y se entrecruzan en la matriz extracelular del tejido conjuntivo. Fuente: Ross MH, Wojciech P. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

4. Estructura y características

Las fibrillas están formadas por un ensamble altamente regular de subunidades más pequeñas y uniformes, las moléculas de colágeno (que antes se llamaba tropocolágeno), cada una de 280 nm de largo y 1.5 nm de diámetro. Una molécula de colágeno individual está compuesta por tres hélices polipeptídicas levógiras, llamadas cadenas α (alfa), envueltas entre sí en una configuración helicoidal triple (fig. 9) ⁽⁵⁾. Las cadenas α se enrosca entre sí para formar una triple hélice dextrógira. Cada tercer aminoácido de la cadena es una molécula de glicina, excepto en los extremos de la cadena α . Una hidroxiprolina o una hidroxilisina con frecuencia precede a cada glicina de la cadena y cada glicina de la cadena suele ser seguida por una prolina (fig. 10). Junto con la prolina y la hidroxiprolina la glicina es indispensable para la conformación de hélice triple. En asociación con la hélice hay grupos sacáridos que están unidos a residuos hidroxilisílicos ⁽²⁾.

La cadena α que forma la hélice no son todas iguales. Su tamaño varía entre 600 y 3000 aminoácidos. Como ya se ha mencionado en este trabajo hasta ahora se han identificado 42 tipos de la cadena α codificadas por genes diferentes y que se han podido categorizar hasta 27 tipos de colágenos teniendo en cuenta las combinaciones de cadena α que contienen. Según el tipo específico de molécula de colágeno, la fibra colágena puede ser homotrimérica (compuesta por tres cadenas α idénticas) o heterotriméricas (formada por dos o hasta tres cadenas α distintas desde el punto de vista genético) ⁽²⁾. Por ejemplo, el colágeno de tipo I que se encuentra en los tejidos conjuntivos laxos y densos es heterotriméricas. Dos de las cadenas α son idénticas son (las llamadas $\alpha 1$) y la otra es diferente (la denominada $\alpha 2$) por lo tanto, en la nomenclatura de los colágenos se lo designa $[\alpha 1 (I)]_2 \alpha 2(I)$. El colágeno tipo II presente en los cartílagos hialino y elástico, en donde aparece en la forma de fibrilla muy fina, es homotrimérico. Las moléculas de colágeno tipo II están compuestas de tres cadenas α

idénticas. Dado que estas cadenas α difieren de las de otro colágeno, el colágeno tipo II designa $[\alpha 1 (\text{II})]_3$ (cuadro 1).

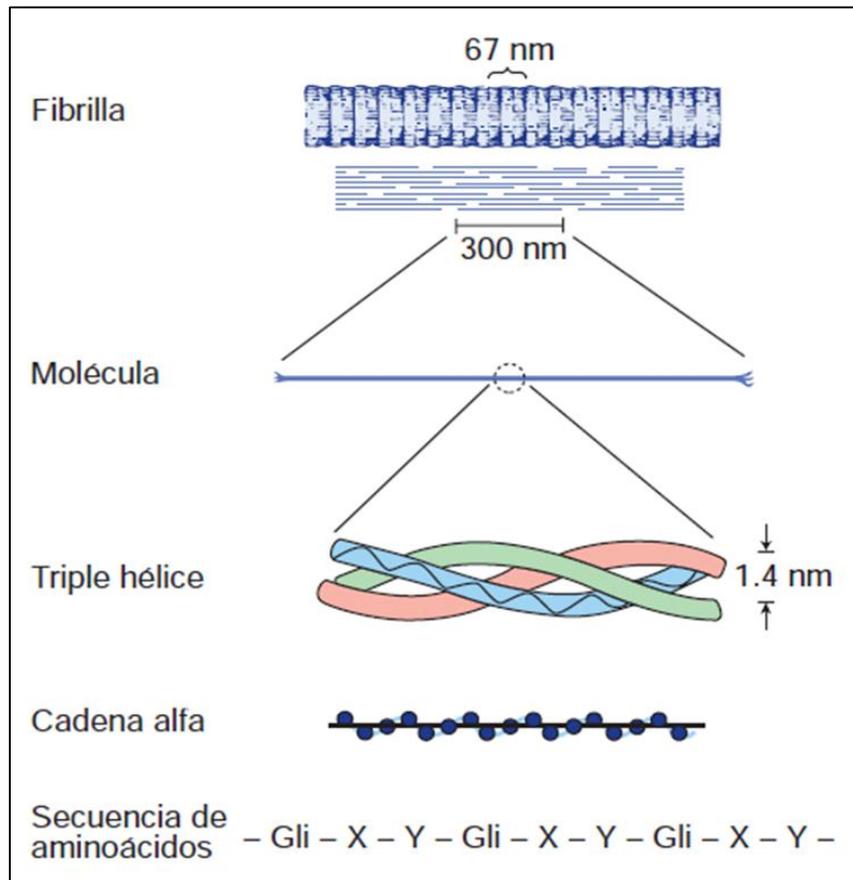


Figura 9. Características moleculares de estructuras de colágeno desde la secuencia primaria hasta la fibrilla. Cada cadena polipeptídica individual forma una hélice siniestra de tres residuos (Gli-X-Y) por cada vuelta, y todas estas cadenas luego forman una superhélice diestra. Fuente: Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil PA. Harper Bioquímica Ilustrada. 28ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010

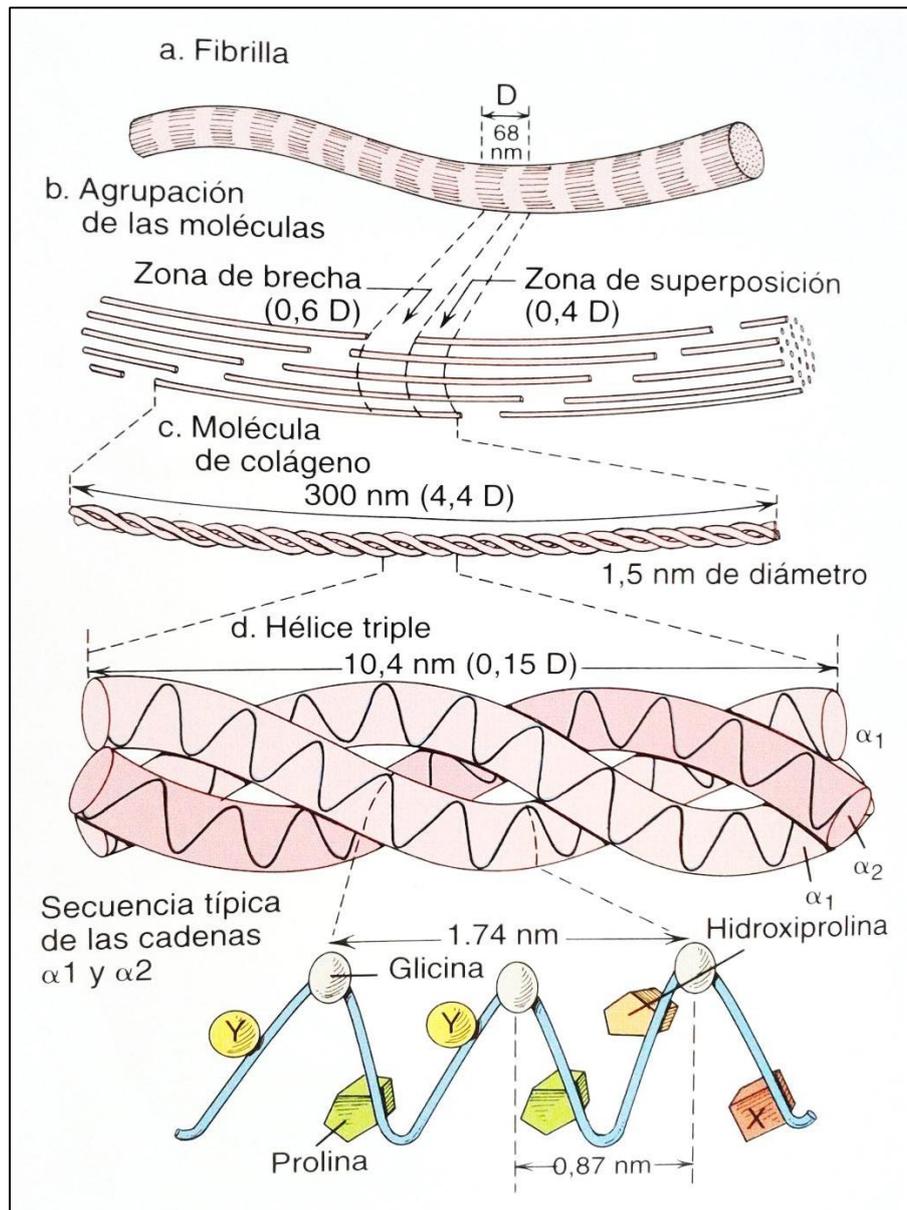


Figura 10. Diagrama que ilustra las características moleculares de una fibrilla colágena de tipo I en un orden de detalle estructural creciente. a. La fibrilla colágena exhibe bandas transversales con una periodicidad (D) de 68 nm (distancia que hay entre las bandas que se repiten). b. Cada fibrilla está compuesta por moléculas de colágeno dispuesta en forma escalonada. c. Cada molécula tiene unos 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro. d. La molécula de colágeno es una hélice triple. e. La hélice triple está compuesta por tres cadenas α . Cada tercer aminoácido de la cadena α es una glicina. La posición X que sigue a la glicina con frecuencia corresponde a una prolina y la posición Y que precede a la glicina a menudo corresponde a una hidroxiprolina. Fuente: Ross MH, Wojciech P. Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

Tipo	Composición	Localización	Funciones
I	$[\alpha 1(\text{II})]_2\alpha 2(\text{I})$	Tejido conjuntivo de la piel, hueso, tendones, ligamentos, dentina, esclerótica, aponeurosis y cápsulas de órganos (totaliza el 90% del colágeno del organismo)	Provee resistencia a fuerzas; tensiones y estiramiento
II	$[\alpha 1(\text{II})]_3$	Cartílago (hialino y elástico), notocordio y discos intervertebrales	Provee resistencia a la compresión intermitente
III	$[\alpha 1(\text{III})]_3$	Prominente en el tejido conjuntivo laxo de las vísceras (útero, hígado, bazo, riñón, pulmón, etc.), músculo liso, endoneuro, vasos sanguíneos y piel fetal	Forma las fibras reticulares, organizadas en la forma de una red laxa de fibras finas; provee sostén estructural para las células especializadas de órgano diversos y para los vasos sanguíneos
IV	$[\alpha 1(\text{IV})]_2\alpha 2(\text{IV})$ o $\alpha 3(\text{IV}) \alpha 4(\text{IV}) \alpha 5(\text{IV})$ o $[\alpha 5(\text{IV})]_2\alpha 6(\text{IV})$	Láminas basales de epitelios, glomérulos renales y cápsula del cristalino	Provee sostén y barrera de filtración
V	$[\alpha 1(\text{V})]_2\alpha 2(\text{V})$ o $\alpha 1(\text{V}) \alpha 2(\text{V}) \alpha 3(\text{V})$	Distribución uniforme en toda estroma de tejido conjuntivo; estaría relacionado con la red reticular	Se halla presente en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos XII y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
VI	$[\alpha 1(\text{VI})]_2\alpha 2(\text{VI})$ o $\alpha 1(\text{VI}) \alpha 2(\text{VI}) \alpha 3(\text{VI})$	Forma parte de la matriz cartilaginosa que rodea inmediatamente los condrocitos	Fija el condorcito a la matriz; se une en forma covalente a las fibrillas de colágeno tipo I
VII	$[\alpha 1(\text{VII})]_3$	Presente en las fibras de anclaje de la piel, los ojos, el útero y el esófago	Afianza la adhesión de la lámina basal a las fibras de tejido conjuntivo
VIII	$[\alpha 1(\text{VIII})]_2\alpha 2(\text{VIII})$	Producto de las células endoteliales	Facilita el movimiento de las células endoteliales durante la angiogénesis
IX	$\alpha 1(\text{IX})\alpha 2(\text{IX})\alpha 3(\text{IX})$	Hallado en el cartílago en asociación con las fibrillas de colágeno tipo II	Estabiliza la red de fibras colágenas de tipo II del cartílago por interacción con moléculas de proteoglicanos en sus intersecciones

Tipo	Composición	Localización	Funciones
X	$[\alpha 1(X)]_3$	Producido por los condrocitos en la zona de hipertrofia del disco epifisario normal	Contribuye al proceso de mineralización ósea al formar las redes hexagonales necesarias para organizar los colágenos de los tipos II, IX, y XI dentro del cartílago
XI	$[\alpha 1(XI)]_2\alpha 2(XI)$ o $\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)$	Producido por los condrocitos; asociado con fibrillas de colágeno de tipo II	Regula el tamaño de la fibrillas colágenas de tipo II; es indispensable para las propiedades cohesivas de la matriz cartilaginosa
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	Aislado de piel y placenta; abundante en los tejidos que deben soportar una gran tensión mecánica	Está localizado en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos V y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
XIII	$[\alpha 1(XIII)]_3$	Colágeno transmembrana no habitual detectado en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta y músculo estriado	Asociado con la lámina basal junto con el colágeno de tipo VII
XIV	$[\alpha 1(XIV)]_3$	Aislado de placenta; también detectado en la médula ósea	Está ubicado en la superficie de las fibrillas colágenas de tipo I junto con el colágeno de los tipos V y XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; tiene la propiedad de mediar una adherencia célula-célula firme
XV	$[\alpha 1(XV)]_3$	Presente en tejidos derivados del mesénquima; expresado en el músculo cardíaco y esquelético	Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente
XVI	$[\alpha 1(XVI)]_3$	Distribución amplia en los tejidos; asociación con fibroblasto y células musculares lisas arteriales; no se asocia con fibrillas de colágeno de tipo I	Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo

Tipo	Composición	Localización	Funciones
XVII	$[\alpha 1(\text{XVII})]_3$	Otro colágeno transmembrana habitual hallado en la membrana plasmática de las células epiteliales	Interacciona con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma
XVIII	$[\alpha 1(\text{XVIII})]_3$	Membrana basales epiteliales y vasculares	Representa un proteoglicano de heparansulfato de la membrana basal que se cree que inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis
XIX	$[\alpha 1(\text{XIX})]_3$	Descubierto a partir de la secuencia del cDNA del rabdomiosarcoma humano; presente en los fibroblastos y en el hígado	La pronunciada interacción vascular y estromal indica una participación en la angiogénesis
XX	$[\alpha 1(\text{XX})]_3$	Descubierto a partir de tejido embrionario de pollo; también presente en el epitelio de la córnea, en el cartílago esternal y en los tendones	Se une a la superficie de otras fibrillas colágenas
XXI	$[\alpha 1(\text{XXI})]_3$	Hallado en encías, músculo cardíaco y esquelético y otros tejidos humanos con fibrillas de colágeno de tipo I	Desempeña algún papel en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos

Colágeno fibrilar;
 FACIT;
 Colágeno formador de membranas basales;
 Colágeno formador de redes hexagonales;
 Colágeno transmembrana;
 Multiplexinas

Cuadro 1. Tipos de colágeno. Composición, localización y función. Cada molécula de colágeno está compuesta por tres cadenas polipeptídicas α entrelazadas en una configuración helicoidal. Los números romanos entre paréntesis en la segunda columna desde la izquierda ("Composición") indican que las cadenas α poseen una estructura distintiva que difiere de la de las cadenas con números diferentes. Así, por ejemplo, el colágeno de tipo I tiene dos cadenas $\alpha 1$ idénticas y una cadena $\alpha 2$, el colágeno de tipo II tiene tres cadenas $\alpha 1$ idénticas.

5. Biosíntesis

La síntesis del colágeno fibrilar (I, II, III, V y XI) comprende una serie de acontecimientos dentro del fibroblasto que conduce a la generación de procolágeno, el precursor de la molécula de colágeno. Estos acontecimientos ocurren en orgánulos delimitados por membrana dentro de la célula. La formación de la fibrilla propiamente dicha se produce fuera de la célula y comprende actividad enzimática en la membrana plasmática para producir la molécula de colágeno, seguida del armado de las moléculas en fibrillas en la matriz extracelular bajo la dirección de la célula (fig. 11)

5.1 Acontecimientos intracelulares.

Los pasos de la biosíntesis de casi todos los colágenos fibrilares son semejantes pero los de la del colágeno del tipo I son los que se han estudiado con más detalle. En general el mecanismo de síntesis de las fibras colágenas es similar a otros mecanismos de secreción constitutiva utilizados por las células. Las características similares de la biosíntesis del colágeno están expresadas en las múltiples etapas del procesamiento postraduccional que son necesarias con el fin de preparar la molécula para su proceso de armado extracelular. En consecuencia:

- Los polirribosomas del retículo endoplasmático rugoso (RER) sintetizan las cadenas α del colágeno en la forma de precursores largos con propéptidos globulares grandes en los extremos aminoterminal y carboxiloterminal, las llamadas cadenas pro- α (moléculas de preprocolágeno). Los polipéptidos neosintetizados pasan simultáneamente a las cisternas del RER, en donde comienza el procesamiento intracelular.
- Dentro de las cisternas del RER ocurren varias modificaciones postraduccionales de las cadenas polipeptídicas. Estas son:

1. La escisión de la secuencia de señal aminoterminal.
2. La hidroxilación de residuos de prolina y lisina mientras los polipéptidos todavía están en la conformación no helicoidal. El ácido ascórbico (vitamina C) es un cofactor necesario para la adición de grupos hidroxilos a los residuos de prolina y lisina en las cadenas pro- α por las enzimas prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa; sin la hidroxilación postraduccional de la prolina y la lisina no pueden formarse los enlaces de hidrógeno indispensables para alcanzar la estructura definitiva de la molécula de colágeno. Esto explica por qué las heridas no curan y la osificación está alterada en el escorbuto (deficiencia de vitamina C).
3. La adición de grupos sacáridos O-ligados a algunos residuos de hidroxilisina (glucosilación) y sacáridos N-ligados a las dos posiciones terminales.
4. La formación de la estructura globular en el extremo carboxiterminal, que está estabilizada por enlaces disulfuro. La formación de esta estructura asegura la alineación correcta de las tres cadenas α durante el armado de la hélice triple.
5. La formación (con inicio en el extremo carboxiterminal) de una hélice triple por tres cadenas α , excepto en los extremos terminales en donde las cadenas polipeptídicas permanecen sin enrollarse.
6. La formación de enlaces de hidrógeno y disulfuro intracatenarios e intercatenarios que ejercen influencia sobre la forma de la molécula y estabilizan las interacciones de los polipéptidos.
7. La estabilización de la molécula helicoidal triple por medio de la unión de la chaperona hsp47. La unión de la proteína hsp47 estabiliza la hélice triple y también

impide la aglomeración prematura de los trímeros dentro de la célula. La molécula resultante es el procolágeno.

- Las moléculas de procolágenos plegadas pasan al aparato de Golgi y comienzan a asociarse en conjuntos pequeños. Esto se logra por las asociaciones laterales entre los extremos no enrollados de las moléculas. Moléculas de procolágeno libres y acumuladas en aglomeraciones pequeñas se envuelven en vesícula de secreción y se transportan hacia la superficie celular.

5.2 Acontecimientos extracelulares.

- Conforme es secretado por la célula el procolágeno es convertido en una molécula de colágeno maduro por la procolágeno peptidasa asociada con la membrana celular, que escinde en los extremos no helicoidales de la molécula (fig. 12).
- Luego las moléculas de colágeno aglomeradas se alinean para formar las fibrillas colágenas definitivas en un proceso conocido como fibrillogénesis. 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 una indentación o receso (“bahía”) para permitir que las moléculas se concentren en el sitio donde ocurrirá el armado. En este receso de la superficie celular las moléculas de colágeno se alinean en hileras y se autoenzamblan longitudinalmente 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 aldehídos de la lisina y la hidroxilisina. La biogénesis de colágeno determina la formación de polímeros muy bien organizados que reciben el nombre de fibrillas.

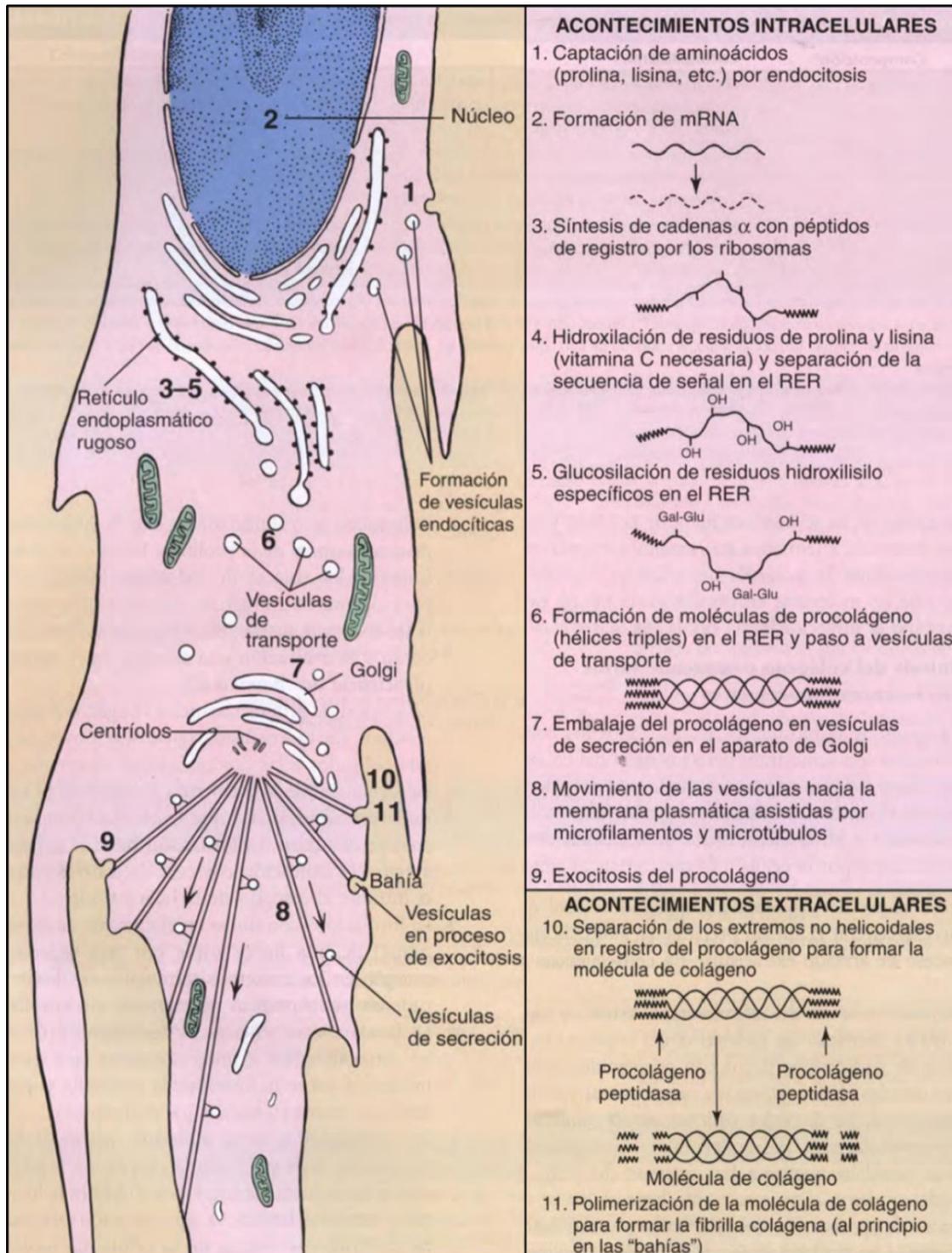


Figura 11. Síntesis del colágeno. Representación esquemática de los fenómenos biosintéticos y de los orgánulos que participan en la síntesis del colágeno. Los números en negrita del diagrama celular corresponden a los acontecimientos de la producción del colágeno que aparecen enumerados en la lista de la derecha de la figura. Fuente: Ross MH, Wojciech P. Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

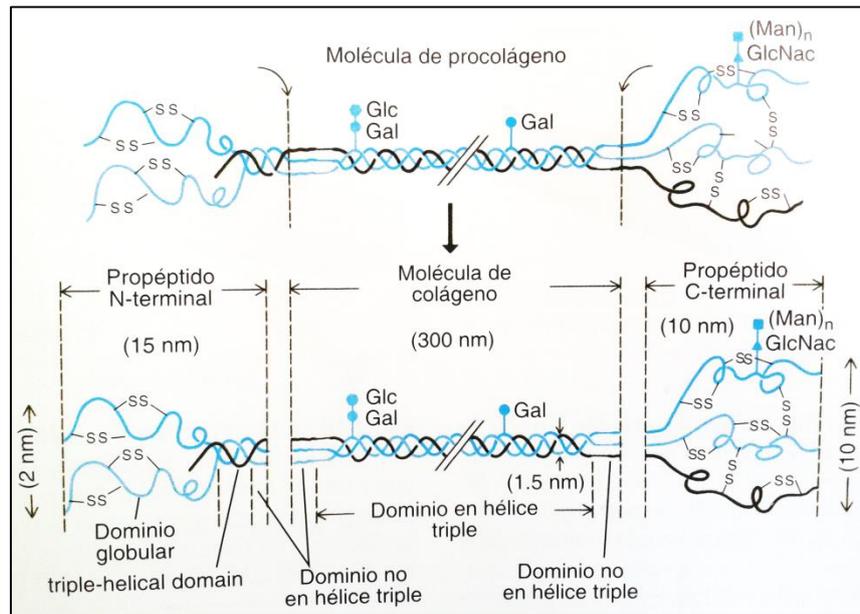


Figura 12. Escisión de la molécula de procolágeno. Esquema de una molécula de procolágeno con sus extremos N-terminal y C-terminal. Las flechas curvas pequeñas de la parte superior de la ilustración señalan el lugar donde los extremos C-terminal de la molécula la subunidad de sacárido es GlcNac (N-acetilglucosamina) unida a manosa $(Man)_n$. Fuente: Ross MH, Wojciech P. Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

5.3 Fibrillas colágenas formadas por más de un tipo de colágeno.

En general se arman tipos diferentes de colágeno fibrilares en fibrillas compuestas por más de un tipo de moléculas de colágeno. Por ejemplo, las fibrillas de colágeno del tipo I con frecuencia contienen cantidades pequeñas de los tipos II, III, V y XI. Varios estudios nuevos indican que el armado de las fibrillas de colágeno del tipo I es precedido por la formación de un centro fibrilar que contiene moléculas de los tipos V y XI. A continuación, sobre la superficie del centro fibrilar se depositan y polimerizan moléculas de colágeno tipo I (fig. 13). Además, a estas fibrillas de colágeno de tipo I se incorporan cantidades pequeñas de moléculas de colágeno de los tipos II y III. Los colágenos de los tipos V y XI son reguladores importantes de la fibrillogénesis. Controlan el espesor de las fibrillas de tipo I mediante la limitación del depósito de moléculas de colágeno después de que la fibrilla ha alcanzado el diámetro deseado.

Las fibras colágenas totalmente maduras suelen asociarse con la familia FACIT de moléculas de colágeno que están en su superficie. Por ejemplo, las fibrillas del tipo I se asocian con los colágenos de tipos XII y XIV. Estos colágenos contribuyen a la organización tridimensional de las fibras dentro de la matriz extracelular. Las fibrillas de colágeno de tipo II, que son abundantes en el cartílago, suelen tener un diámetro menor que el de las fibrillas de tipo I. Sin embargo, estas fibrillas también se asocian con colágeno de tipo IX (otro miembro del subgrupo FACIT) (fig. 14). El colágeno de tipo IX se encuentra en la superficie de la fibrilla del tipo II y la fija a los proteoglicanos y otros componentes de la matriz extracelular del tejido cartilaginoso.

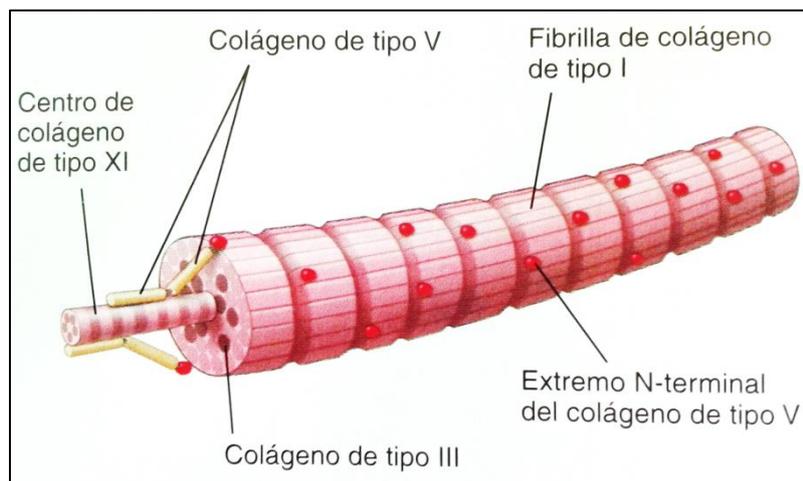


Figura 13: Fibrilla de colágeno de tipo I. La fibrilla colágena de tipo I contiene pequeñas cantidades de otros tipos de colágeno, como los tipos II, III, V, y XI. Obsérvese que el centro de la fibrilla contiene colágeno de los tipos V y XI, que contribuyen a iniciar el armado de la fibrilla de tipo I. Fuente: Ross MH, Wojciech P. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

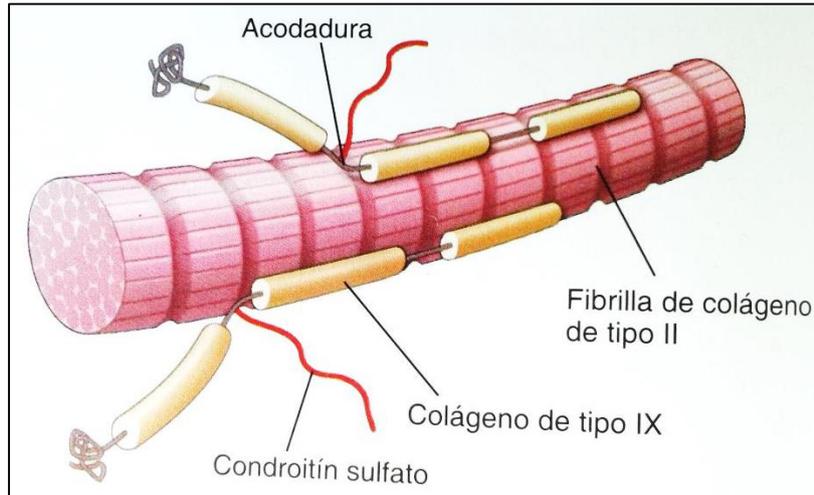


Figura 14. Fibrilla de colágeno de tipo II. El diagrama ilustra la interacción de las fibrillas de colágeno de tipo II con las moléculas de colágeno de tipo IX en la matriz cartilaginosa. El colágeno del tipo IX provee el vínculo entre las fibrillas colágenas y las moléculas de glucosaminoglucanos (GAGS), lo que estabiliza la red de fibras de colágeno.

5.4 Células productoras de moléculas de colágeno.

La mayoría de las moléculas de colágeno son sintetizadas por las células de tejido conjuntivo. Estas células comprenden los equivalentes de los fibroblastos en tejidos diversos, por ejemplo, condrocitos en el cartílago, osteoblastos en el hueso y pericitos en los vasos sanguíneos. Además, las moléculas de colágeno de membrana basal son producidas por las células epiteliales. La síntesis del colágeno es regulada por interacciones complejas entre factores de crecimiento, hormonas y citocinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis de colágeno por los fibroblastos mientras que las hormonas esteroides (glucocorticoides) la inhiben.

6. Degradación del colágeno

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y resintetizan continuamente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelación. La fragmentación inicial de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de radicales libres o escisión proteinásica. La degradación adicional está a cargo de enzimas específicas llamadas proteinasas. Luego ciertas células fagocitan los fragmentos de colágenos resultantes y los degradan por la acción de sus enzimas lisosómicas. En muchas enfermedades se comprueba una degradación excesiva del colágeno (Por ejemplo, en la artritis reumatoidea hay degradación del colágeno del cartílago y en la osteoporosis se degrada el colágeno del hueso). Las moléculas de colágeno secretadas son degradadas principalmente por dos mecanismos diferentes:

- Degradación proteolítica, que ocurre fuera de la célula mediante la actividad de enzimas llamadas metaloproteinasas de la matriz (MMP = matrix metalloproteinases). Varios tipos de células de tejido conjuntivo (fibroblasto, condrocitos, monocitos, neutrófilos y macrófagos), algunas células epiteliales (queratinocitos de la epidermis) y las células del cáncer sintetizan y secretan estas enzimas hacia la matriz extracelular. Las MMP comprenden las colagenasas (que degradan colágenos de los tipos I, II, III y X), las gelatinasas (que degrada casi todos los tipos de colágenos desnaturalizados, lamininas, fibronectina y elastina), las estromalinas (que degradan proteoglucanos, fibronectina y colágenos desnaturalizados), las matrilisinas (que degradan colágeno de tipo IV y proteoglucanos), las MMP de membrana (que provienen de células neoplásicas y poseen una actividad fibrinolítica pericelular muy poderosa) y las metaloelastasas macrofágicas (que degradan elastina, colágeno tipo IV y laminina). Por lo general las formas helicoidales triples no desnaturalizas de las

moléculas de colágeno son resistente a la degradación por las MMP. En cambio, muchas MMP degradan el colágeno dañado o desnaturalizado (gelatina), pero las gelatinasas cumplen un papel preponderante. La actividad de la MMP puede ser inhibida en forma específica por los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (TIMP = Tissue Inibitors of Metalloproteinases). Dado que las células tumorales invasoras (migrantes) secretan MMP, los investigadores estudian agentes terapéuticos sintéticos que inhiban la actividad de estas enzimas para controlar la diseminación de las células cancerosas.

- Degradación fagocítica, que ocurre en el interior de la célula y comprende la actividad de los macrófagos para eliminar los componentes de matriz extracelular. Los fibroblastos también tienen la capacidad de fagocitar y degradar fibrillas de colágeno dentro de sus lisosomas.

7. Tipos de colágenos en la actualidad

De acuerdo con el modelo de polimerización pueden reconocerse varias clases de colágenos.

Las moléculas de colágeno, en su mayoría, se polimerizan para formar aglomeraciones supramoleculares como fibrillas o redes y se dividen en varios subgrupos según sus semejanzas estructurales o de secuencia de aminoácidos (cuadro 2).

- Los colágenos fibrilares incluyen las moléculas de colágeno de los tipos I, II, III, V y XI. Estos tipos se caracterizan por repeticiones ininterrumpidas de glicina-prolina-hidroxiprolina y se aglomeran para formar fibrillas con bandas de una periodicidad de 68 nm.
- Los colágenos que están asociados con fibrillas y que tienen hélices triples interrumpidas (FACIT) exhiben interrupciones en sus hélices triples que proveen flexibilidad a las moléculas. Están localizados en la superficie de fibrillas diferente y consiste en los colágenos de tipo IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX y XXI. Por ejemplo, la molécula de colágeno de tipo IX se une al colágeno de tipo II e interacciona con él en el cartílago a la altura de las intersecciones de las fibrillas. Actúa para estabilizar ese tejido mediante la unión de la fibrilla de colágeno tipo II a los proteoglucanos de matriz extra celular.
- Los colágenos formadores de redes hexagonales son los colágenos de tipo VIII y X.
- Los colágenos transmembrana son los tipos XIII, XVII (que se encuentra en los hemidesmosomas), XXIII y XXV.
- Las multiplexinas (colágenos con dominios en hélices triples e interrupciones múltiples) comprende los colágenos de los tipos XV y XVIII, que se hallan en las regiones de la membrana basal.

- Los colágenos formadores de membranas basales incluyen el colágeno del tipo IV, que produce la supra estructura de colágeno en la membrana basal de las células epiteliales, el colágeno del tipo VI, que genera filamentos perlados, y el colágeno del tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje que fijan la membrana basal a la matriz extra celular.

Clase	Tipo
Formador de fibrillas	I, II, III, V y XI
Parecido a red	IV, VIII, X
FACIT ¹	IX, XII, XIV, XVI, XIX
Filamentos con forma de rosario	VI
Fibrillas de fijación	VII
Dominio transmembrana	XIII, XVII
Otros	XV, XVIII

Cuadro 2. Clasificación de los colágenos, con base principalmente en las estructuras que forman. Fuente: Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil PA. Harper Bioquímica Ilustrada. 28ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010

8. Los genes de los colágenos

Los análisis genéticos han demostrado que los genes que codifican las cadenas de colágeno se encuentran dispersos en el genoma, y la expresión de un determinado tipo de colágeno está sometida a un riguroso control. Los genes de las cadenas pro α del colágeno de tipo I se encuentran en los cromosomas 17 y 7, respectivamente. Los colágenos de tipo IV y tipo VI constituyen una excepción, ya que, para las cadenas pro α (IV) y pro α (IV), los genes se encuentran próximos en el cromosoma 13, y los de las cadenas pro α (VI) y pro α (VI), en el cromosoma 21. Sin embargo, el gen codificador de la cadena pro α (IV) está en el cromosoma X, localización que puede relacionarse con la mutación que produce la enfermedad renal asociada al cromosoma X (síndrome de Alport). Los que codifican las cadenas pro α de los colágenos fibrilares presentan bastantes similitudes; son relativamente complejos, con una estructura básica consistente en 52 exones. De ellos, 42 codifican la región en triple hélice de la cadena pro α de colágenos de tipo II y III, y 41 la cadena pro α del colágeno de tipo I. En la secuencia de los exones se observa la combinación y repetición de unidades básicas de 54 pares de bases, que codifican seis tripletes -Gly-X-Y-, o de 45 pares de bases, que codifican cinco tripletes ⁽⁹⁾.

9. Enfermedades relacionadas con el colágeno

Alrededor de 42 genes codifican las cadenas pro α , y su vía de biosíntesis es compleja; comprende por lo menos ocho pasos postraduccionales catalizados por enzima. Así, no sorprende que varias enfermedades se deban a mutaciones en genes que codifican las cadenas pro α o en genes que codifican algunas de las enzimas involucradas en estas modificaciones postraduccionales. Estas enfermedades afectan bastante al hueso (p. ej., osteogénesis imperfecta) y al cartílago (p. ej., las condrodisplasias) (cuadro 3 y 4) ⁽⁶⁾.

9.1 El síndrome de Ehlers-Danlos

Esta enfermedad incluye un grupo de trastornos hereditarios cuyas principales características clínicas son hiperextensibilidad de la piel, fragilidad hística anormal y movilidad articular incrementada (fig. 15). El cuadro clínico es variable y refleja la extensa heterogeneidad genética subyacente. Se han reconocido al menos 10 tipos, casi todos los cuales reflejan diversas lesiones en la síntesis de colágeno. El tipo IV es el más serio debido a su tendencia a rotura espontánea de arterias o del intestino, lo que refleja anomalías del colágeno tipo III. Los pacientes con el tipo VI, que se debe a una deficiencia de lisil hidroxilasa, muestran notoria hiper movilidad de las articulaciones, y tendencia a rotura ocular. Una deficiencia de la procolágeno N-proteinasa, que causa formación de fibrillas de colágeno delgadas e irregulares, anormales, suscita el tipo VIIC, que se manifiesta por notoria hiper movilidad articular y piel suave ⁽⁶⁾.

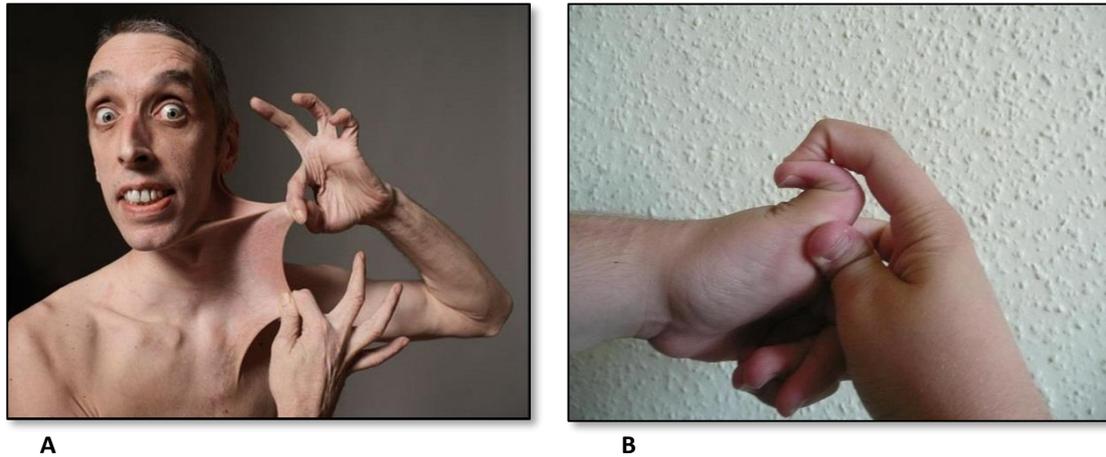


Figura 15. Principales características clínicas del síndrome de Ehlers-Danlos, hiperextensibilidad de la piel (A), y movilidad articular incrementada (B).

Fuente: <http://www.taringa.net/posts/salud-bienestar/16125936/Sindrome-De-Ehlers-Danlos.html>

9.2 El síndrome de Alport

Es la designación que se aplica a diversos trastornos genéticos (tanto ligados a X como autosómicos) que afectan la estructura de fibras de colágeno tipo IV, el principal colágeno que se encuentra en las membranas basales de los glomérulos renales (véase la exposición sobre laminina, más adelante). Se han demostrado mutaciones en varios genes que codifican para fibras de colágeno tipo IV. El signo de presentación es hematuria, y finalmente puede sobrevenir enfermedad renal en etapa terminal. La microscopía electrónica revela anomalías características de la estructura de la membrana basal y la lámina densa.

9.3 Epidermólisis ampollar

En la epidermólisis ampollar la piel se rompe y muestra formación de vesículas como resultado de traumatismo menor (fig. 16). La forma distrófica se debe a mutaciones en COL7A1, que afectan la estructura del colágeno tipo VII. Este colágeno forma fibras delicadas que fijan la lámina basal a fibrillas de colágeno en la dermis. Se ha mostrado que estas fibrillas de fijación están notoriamente disminuidas en esta forma de la enfermedad, lo

que quizá produce la formación de vesículas. La epidermólisis ampollar simple, otra variante, se debe a mutaciones de la queratina 5 ⁽⁶⁾.



Figura 16. Epidermólisis ampollar.

Fuente: http://joseviiapradoaparaelmedico.blogspot.com/2013/02/epidermolisis-ampollosa-adquirida_8.html

9.4 Escorbuto

El escorbuto afecta la estructura del colágeno; sin embargo, se debe a una deficiencia de ácido ascórbico y no es una enfermedad genética. Sus principales signos son encías sangrantes, hemorragias subcutáneas y cicatrización inadecuada de heridas. Estos signos reflejan la síntesis alterada de colágeno debida a deficiencias de prolil y lisil hidroxilasas, ambas de las cuales requieren ácido ascórbico como un cofactor ⁽⁶⁾.

9.5 Enfermedad de Menkes

En la enfermedad de Menkes la deficiencia de cobre ocasiona entrecruzamiento defectuoso de colágeno y elastina por la enzima dependiente de cobre lisil oxidasa ⁽⁶⁾.

Gen o enzima	Enfermedad ¹
<i>COL1A1, COL1A2</i>	Osteogénesis imperfecta, tipo 1 ² (OMIM 166200) Osteoporosis ³ (OMIM 166710) Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII autosómico dominante (OMIM 130060)
<i>COL2A1</i>	Condrodisplasias graves Osteoartritis ³ (OMIM 165720)
<i>COL3A1</i>	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV (OMIM 130050)
<i>COL4A3–COL4A6</i>	Síndrome de Alport (incluso formas tanto autosómica como ligada a X) (OMIM 104200)
<i>COL7A1</i>	Epidermólisis ampollar, distrófica (OMIM 131750)
<i>COL10A1</i>	Condrodisplasia metafisaria de Schmid (OMIM 156500)
Lisil hidroxilasa	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI (OMIM 225400)
Procolágeno N-proteinasa	Síndrome de Ehlers-Danlos tipo VII autosómico recesivo (OMIM 225410)
Lisil hidroxilasa	Enfermedad de Menkes ⁴ (OMIM 309400)

Cuadro 3. Enfermedades causadas por mutaciones en genes que codifican cadena pro α o por deficiencia en las actividades de enzimas postraduccionales involucradas en la biosíntesis de colágeno. Fuente: Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil PA. Harper Bioquímica Ilustrada. 28^a ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010

Tipo de colágeno	Enfermedad	Hallazgos clínicos
I	Osteogénesis imperfecta	Fracturas repetidas luego de traumatismos leves, huesos quebradizos, dientes anormales, piel delgada, tendones débiles, escleróticas azules, sordera progresiva
II	Displasia de Kniest	Estatura baja, movilidad articular restringida, alteraciones oculares que llevan a la ceguera, en las radiografías se ven metáfisis anchas y anomalías articulares
III	Ehlers-Danlos de tipo IV	Hipermovilidad de las articulaciones de los dedos, piel delgada y pálida, equimosis y hematomas graves, morbilidad y mortalidad precoces por la rotura de vasos y órganos internos
IV	Síndrome de Alport	Hematuria por alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular del riñón, sordera progresiva y lesiones oculares
VII	Síndrome de Kindler	Cuadro grave con formación de ampollas y cicatrices en la piel luego de traumatismos leves, producto de la falta de fibrillas de anclaje
IX	Displasia epifisaria múltiple (DEM)	Deformaciones esqueléticas secundarias a trastornos en la osificación endocordral y a enfermedad articular degenerativa prematura
X	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	Deformaciones esqueléticas caracterizadas por modificaciones de los cuerpos vertebrales y de las metáfisis de los huesos largos
XI	Síndrome de Stickler de tipo II	Deformaciones craneofaciales y esqueléticas, miopía grave, desprendimiento de la retina, sordera progresiva
XVII	Epidermólisis ampollar benigna atrófica generalizada (EABAG)	Dermatopatía ampollar con separación dermoepidérmica inducida mecánicamente, producto de hemidesmosomas defectuosos, atrofia cutánea, distrofia ungular y alopecia

Cuadro 4. Correlación clínica: colagenopatías. En este cuadro se mencionan algunas enfermedades no descritas en el texto del trabajo. Fuente: 2. Ross MH, Wojciech P. Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular. 5ª ed.. Editorial Panamericana; 2007.

CONCLUSIÓN

El colágeno, que es la proteína mas abundante en el organismo cumple funciones muy importantes en los tejidos que son las de brindar flexibilidad y gran resistencia a la tensión. Tiene una estructura helicoidal muy compleja que está acorde a sus funciones.

El grosor de las fibras es variable, de 1 a 10 μ m y están compuestas por fibras más delgadas, denominadas fibrillas que se mantienen unidas en paralelo mediante la matriz amorfa y exhiben una secuencia de bandas transversales.

Las fibrillas están formadas por un ensamble altamente regular de subunidades más pequeñas y uniformes, conocidas como moléculas de colágeno. Éstas últimas constituyen la unidad básica de la fibra de colágeno y son moléculas alargadas rígidas de unos 300 nm de largo y 1,5 nm de diámetro. Cada molécula de colágeno está compuesta por 3 cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas alfa, arrolladas entre sí en una espiral triple, lo que confiere a la molécula de colágeno un aspecto similar a la de un cordón. Las cadenas alfa poseen una composición de aminoácidos característicos e inusuales, pues casi la tercera parte de sus aminoácidos son residuos de glicina y una cuarta parte (entre el 15 y el 30%) son prolina y 4-hidroxiprolina. Actualmente se han encontrado 27 tipos de colágenos teniendo en cuenta las combinaciones de cadena α que contienen. Las moléculas de colágeno, en su mayoría, se polimerizan para formar aglomeraciones supramoleculares como fibras o redes y se dividen en varios subgrupos según sus semejanzas estructurales o de secuencia de aminoácidos, y son: colágenos fibrilares (tipos I, II, III, V y XI), FACIT (tipos IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX y XXI), colágenos formadores de redes hexagonales (tipos VIII y X), colágenos transmembrana (tipos XIII, XVII, XXIII y XXV), multiplexinas (tipos XV y XVIII), y colágenos formadores de membranas basales (tipos IV, VI y VII).

Las importantes funciones que desempeñan los colágenos en el organismo quedan demostradas por las colagenopatías (enfermedades de colágeno). Alrededor de 30 genes están encargadas de la síntesis de las fibras colágenas y no sorprende que varias enfermedades se deban a mutaciones de algunos de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Karp G. *Biología Celular y Molecular*. 4ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2005
2. Ross MH, Wojciech P. *Histología Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*. 7ª ed.. Editorial Panamericana; 2015.
3. Blanco A, Blanco G. *Química Biológica*. 9ª ed.. Editorial El Ateneo; 2012
4. Fortoul T, Castell A. *Histología y Biología Celular*. 1ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010
5. Gartner L, Hiatt J. *Texto Atlas de Histología*. 2ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2002
6. Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rodwell V, Weil PA. *Harper Bioquímica Ilustrada*. 28ª ed.. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010
7. Geneser F. *Histología sobre bases Biomoleculares*. 3ª ed.. Editorial Medica Panamericana; 2007
8. De Robertis, Hib, Ponzio. *Biología celular y molecular*. 15ª ed.. Editorial El Ateneo; 2011
9. M. Antonia Lizarbe Iracheta. Real Academia de Ciencias. Artículo: El Colágeno, ¿Un cemento biológico que mantiene la arquitectura y plasticidad tisular?